

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權
 瑞典 1997年2月25日 9700661-3 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

技術範圍

本發明係有關抑制外源或內源刺激之胃酸分泌之新穎化合物，及其治療上可接受之鹽，且其因此可用於預防及治療胃腸發炎性疾病。於另外方面，本發明係有關本發明化合物之用於治療；製備此等新穎化合物之方法；含至少一個本發明化合物或其治療上可接受之鹽作為活性成分之醫藥組合物；及活性化合物之用於製造供上面指示之醫藥用途之藥劑。

背景技藝

用於治療胃潰瘍疾病之經取代咪唑並[1,2-a]吡啶，已知於技藝，例如得自EP-B-0033094及US 4,450,164 (Schering公司)；得自EP-B-0204285及US 4,725,601(Fujisawa藥品公司)；及得自J.J. Kaminski等於Journal of Medical Chemistry (vol. 28, 876-892, 1985；vol. 30, 2031-2046, 1987；vol. 30, 2047-2051, 1987；vol. 32, 1686-1700, 1989；及vol. 34, 533-541, 1991)中之刊物。

於8-位上以2,4,6-(CH₃)₃-C₆H₂CH₂O取代之咪唑並吡啶衍生物揭示於EP-B-0033094及於Kaminski等，J. Med. Chem. vol. 28, 876-892, 1985中為"化合物編號49"。然而，根據後者之刊物，該化合物當作為胃酸分泌抑制劑測試時，並無顯示有利之特性。

對於胃酸泵(H⁺, K⁺-ATP酶)之藥理之綜論，參見Sachs等(1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35：277-305。

發明之內容

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

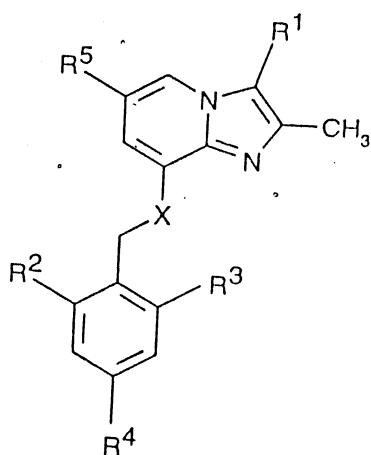
訂

線

五、發明說明(2)

已令人驚異地發現式I化合物，其為經取代之咪唑並吡啶衍生物，其中苯基部分以低碳烷基取代於2-及6-位，特別有效地作為胃腸之 H^+ ， K^+ -ATP酶之抑制劑，且因此作為胃酸分泌之抑制劑。

於一方面，本發明係有關通式I之化合物：



I

或其醫藥上可接受之鹽，式中

R^1 為 CH_3 或 CH_2OH ；

R^2 為低碳烷基；

R^3 為低碳烷基；

R^4 為 H 或鹵素；

R^5 為 H，鹵素或低碳烷基；

X 為 NH 或 O。

當本文使用，用詞"低碳烷基"指具1至6，較好1至4個C原子之直鏈或分支烷基。"低碳烷基"之實例包括甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基，第三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)

丁基及直鏈與支鏈戊基及己基。較佳地"低碳烷基"意即甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基。

用詞"鹵素"包括F、Cl、Br及I基。

純的對掌異構物、外消旋混合物及兩對掌異構物之不等混合物，皆於本發明範圍內。應了解的是所有可能之非對掌異構形式(純對掌異構物、外消旋混合物及兩對掌異構物之不等混合物)，皆於本發明範圍內。亦包括於本發明內者為具式I化合物之生物學功能之式I化合物之衍生物。

依製程條件而定，式I之目的產物可以中性或鹽形式製得。此等目的產物之自由態鹼及鹽皆於本發明範圍內。

新穎化合物之酸加成鹽可以本身已知之方式，使用鹼性劑如鹼或離子交換轉化成自由態鹼。所得自由態鹼亦與有機或無機酸形成鹽。

於酸加成鹽之製備中，較好使用形成適宜之治療上可接受之鹽之此等酸。此等酸之實例為鹵酸如鹽酸、硫酸、磷酸、硝酸、脂族、脂環族、芳族或雜環羧基或磺酸如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、丙酮酸、對羥基苯甲酸、煙波酸(embonic acid)、甲磺酸、乙磺酸、羥乙磺酸、鹵苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸。

根據本發明之較佳化合物為式I中 R^2 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ； R^3 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ； R^4 為H，Br，Cl或F；及 R^5 為H， CH_3 ，Br，Cl或F，更佳為H， CH_3 或F。

五、發明說明(4)

根據本發明特佳化合物為：

- 8-(2,6-二甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 8-(2,6-二甲苄胺基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 2,6-二甲基-8-(2,6-二甲-4-氟苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 2,6-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 8-(2,6-二乙苄胺基)-2,6-二甲基-3-羥甲基-咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 8-(2-乙基-6-甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 8-(2,6-二甲基-4-氟苄氧基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶：
- 2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄氧基)-3-羥甲基-咪唑並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (5)

[1,2-a]吡啶：

- 2,6-二甲基-8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)-3-羥甲基-咪唑並[1,2-a]吡啶；
- 8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶。

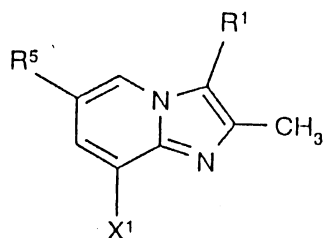
製備

本發明亦提供下列方法A, B, C, D及E供製造通式I化合物。

方法A

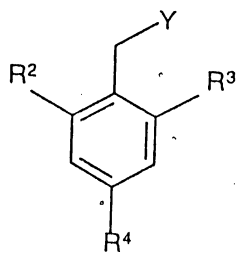
方法A供製造通式I化合物，其包括下列步驟：

將通式II化合物



II

式中X¹為NH₂或OH，及R¹與R⁵如對式I所定義，與通式III化合物反應



III

五、發明說明 (6)

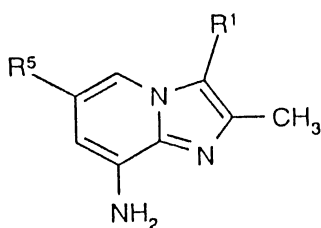
式中 R^2 , R^3 及 R^4 如對式 I 所定義, 及 Y 為游離基, 如鹵化物, 甲苯磺醯氧基或甲磺醯氧基, 得式 I 化合物。

合宜地於惰性溶媒例如丙酮、乙腈、二甲氧基乙烷、甲醇乙醇或二甲基甲醯胺中, 有或無鹼下進行此反應。鹼為例如鹼金屬氫氧化物, 如 $NaOH$ 及 KOH ; 鹼金屬碳酸鹽, 如 K_2CO_3 及 Na_2CO_3 ; 或有機胺如三乙胺。

方法 B

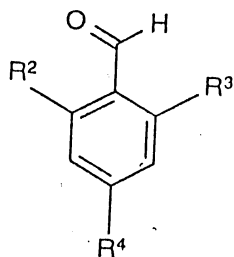
供製造通式 I 中 X 為 NH 之化合物之方法 B, 包括下列步驟:

可將通式 IV 化合物



IV

式中 R^1 及 R^5 如對式 I 所定義, 與通式 V 化合物



V

式中 R^2 , R^3 及 R^4 如對式 I 所定義, 於路易斯酸如氯化鋅存

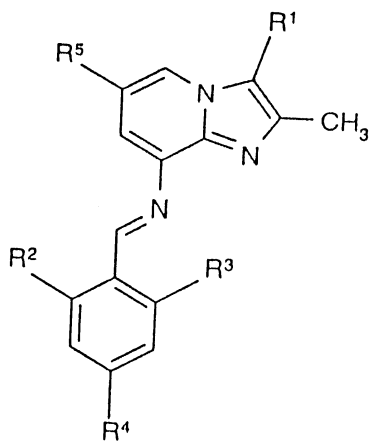
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

在下反應至式VI化合物。



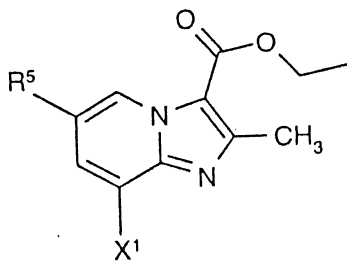
VI

式中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 如對式I所定義；通式VI化合物藉使用硼氫化鈉或氫硼氫化鈉還原後，得通式I中X為NH之化合物。反應可於標準條件下，於惰性溶媒如甲醇或乙醇中進行。

方法C

製造具通式I中 R^1 為 CH_2OH 之化合物之方法C，包括下列步驟：

可將通式VII化合物



VII

式中 X^1 為 NH_2 或 OH 及 R^5 如對式I所定義，與通式III化合

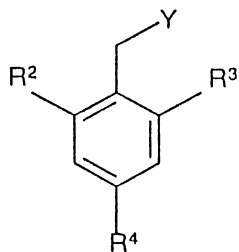
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

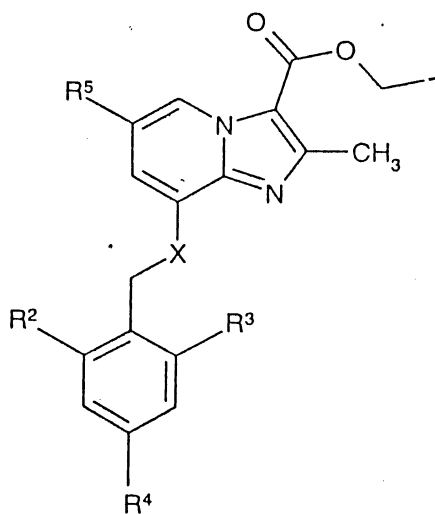
五、發明說明(8)

物



III

式中 R^2 , R^3 及 R^4 如對式I所定義, 及Y為游離基如鹵化物, 甲苯磺醯氧基或甲磺醯氧基, 反應至式VIII化合物



VIII

式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及X如對式I所定義。

此反應之進行合宜地於惰性溶媒如丙酮、乙腈、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇或二甲基甲醯胺中有或無鹼之下。鹼為例如鹼金屬氫氧化物如NaOH及KOH；鹼金屬碳酸鹽如 K_2CO_3 及 Na_2CO_3 ；或有機胺如三乙胺。

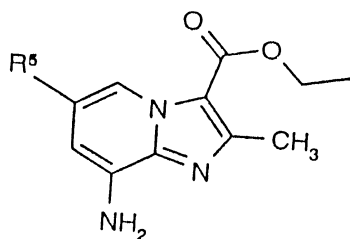
五、發明說明(9)

通式 VIII 化合物之還原，例如藉使用氫化鋁鋰於四氫呋喃或醚中，得通式 I 中 R^1 為 CH_2OH 之化合物。

方法 D

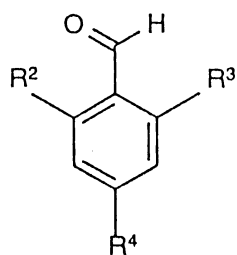
製造具通式 I 中 R^1 為 CH_2OH 及 X 為 NH 之化合物之方法 D 包括下列步驟：

可將式 IX 化合物



IX

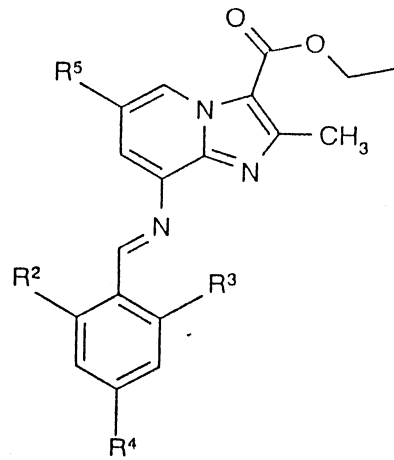
式中 R^5 如對式 I 所定義，與通式 V 化合物



V

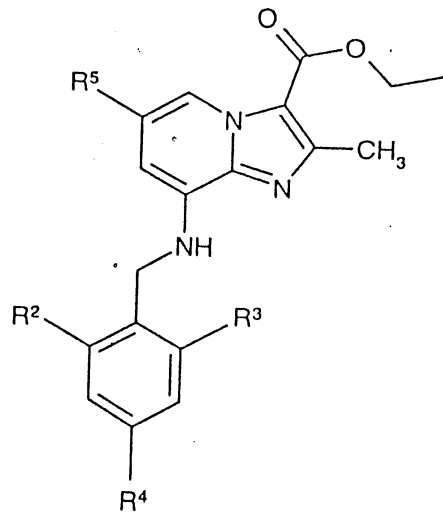
式中 R^2 ， R^3 及 R^4 如對式 I 所定義，於路易士酸如 $ZnCl_2$ 反應，至式 VI 化合物

五、發明說明 (10)



X

式中 R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 如對式 I 所定義，通式 X 化合物例如藉使用 NaBH_4 或 NaBH_3CN 還原後，至通式 XI 化合物



XI

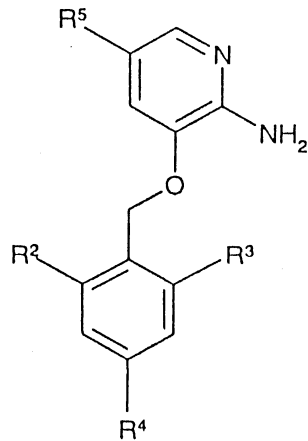
式中 R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 如對式 I 所定義，反應可於標準條件下，於惰性溶媒如甲醇或乙醇中進行。

通式 XI 化合物例如藉使用 LiAlH_4 於四氫呋喃或醚中還原得通式 I 中 R^1 為 CH_2OH 及 X 為 NH 之化合物。

方法 E

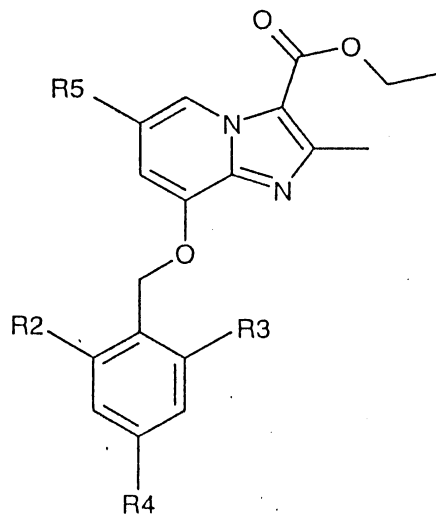
五、發明說明 (11)

通式 XIII 化合物



XII

式中 R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 如對式 I 所定義，與 α -鹵羰基中間物，通式 $CH_3COCH(Z)-COOCH_2CH_3$ (其中 Z 為 Br 或 Cl) 於惰性溶媒如乙腈或乙醇中之縮合反應，形成通式 XIII 中 R^2 , R^3 , R^4 及 R^5 如對式 I 所定義之化合物。



XIII

通式 XIII 化合物，例如藉用 $LiAlH_4$ 於四氫呋喃或醚中之

五、發明說明 (12)

還原，得通式I中R¹為CH₂OH及X為O之化合物。

醫學用途

於另外方面，本發明係有關於治療尤其供用於對抗胃腸發炎性疾病之式I化合物。本發明亦提供式I化合物之使用於製造供抑制胃酸分泌或供治療胃腸發炎性疾病之藥劑。

根據本發明化合物，因此可用於預防及治療哺乳類包括人之胃腸發炎性疾病及與胃酸有關之疾病，如胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、回流性食管炎及周林格-衛力森症候群。另外，此等化合物可用於治療其他胃腸疾患，其中須要有抗胃分泌作用，例如於具胃水瘤之患者及具急性上胃腸出血患者。彼等亦用於加強看護之情況之患者及手術前及後防止酸抽吸及壓力性潰瘍。

活性物質之典型之每日劑量於廣範圍內變化，且依各種因素如各患者之個別須求、投藥途徑及疾病而定。一般，口服及腸外劑量於每天5至1000毫克範圍之活性物質。

醫藥調配物

於另外方面，本發明係有關含至少一種本發明化合物，或其醫藥上可接受之鹽為活性成分之醫藥組合物。

本發明化合物亦可用於調配物與其他活性成分例如抗生素如阿莫西林(amoxicillin)一起。

供臨床用，將本發明化合物調配於供口、直腸、腸外或其他投藥方式之醫藥調配物內。醫藥調配物含本發明化合物與一種以上之醫藥上可接受之成分混合。載劑可以固體、半固體或液體稀釋劑或膠囊之形式。此等醫藥製劑為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (13)

本發明之另外目的。通常地，活性化合物用量為製劑之0.1-95%，於供腸外使用時，較佳為製劑之0.1-20%重量比之間，於供口服時，較佳地為製劑之0.1與50%重量比之間。

於含本發明化合物，以供口服之劑量單位形式之醫藥調配物之製劑中，選擇之化合物可與固體、粉末之成分如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物、明膠或另外之適宜成分及崩散劑及潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂基富馬酸鈉及聚乙二醇蠟混合。此混合物再加工成顆粒或加壓成錠劑。

軟明膠膠囊可以含本發明之活性化合物、植物油、脂肪或其他適宜軟明膠膠囊用之媒劑之混合物之膠囊製備。硬明膠膠囊可含活性化合物之顆粒。硬明膠膠囊亦可含活性化合物與固體粉末成分如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠混合。

供直腸給藥用之劑量單位可製備為(i)栓劑形式，其含活性物質與中性脂肪基劑混合；(ii)明膠直腸膠囊形式，其含活性物質與植物油、石蠟油或其他適宜明膠直腸膠囊用之媒劑混合；(iii)已做好的微灌腸劑形式；或(iv)臨投藥前於適宜溶媒中重新組成之乾的微灌腸劑調配物形式。

供口服之液體製劑可以糖漿或懸浮液形式製備，例如含0.1%至20%重量比之活性成分，及其餘包括糖或糖醇及乙醇、水、甘油、丙二醇與聚乙二醇之混合物之溶液或懸浮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

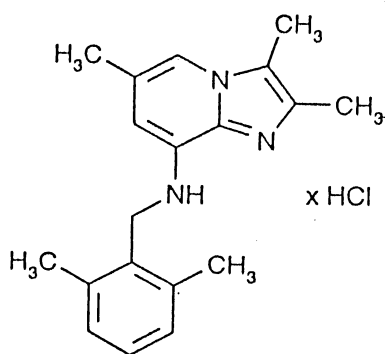
訂

線

五、發明說明 (15)

1. 本發明化合物之製備

實例 1.1

8-(2,6-二甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶鹽
酸鹽之合成

8-胺基-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.9克, 5.1毫莫耳)、 $ZnCl_2$ (0.84克, 6.2毫莫耳)及2,6-二甲基苯醛(0.83克, 6.2毫莫耳)於甲醇(50毫升)中之經攪拌混合物, 以 $NaBH_3CN$ (0.39克, 6.2毫莫耳)處理, 迴流3小時。於減壓下蒸發甲醇, 殘留物溶於 CH_2Cl_2 及2M $NaOH$ (40毫升)。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 減壓下蒸發。

殘留物以管柱層析法於矽膠上純化兩次, 使用a) 乙酸乙酯 : CH_2Cl_2 (1 : 2) 及 b) 甲醇 : CH_2Cl_2 (1 : 20) 為溶離劑。將油性產物溶於乙醚, 以乙醚/ HCl 處理, 濾除沉澱之鹽得0.6克(36%)標題化合物。

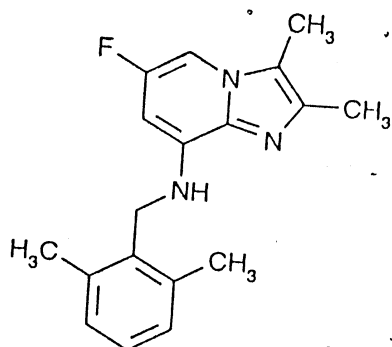
^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.33 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 6.40 (bs, 1H),

五、發明說明 (16)

7.95-7.15 (m, 4H)。

實例 1.2

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)-6-氟咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



8-胺基-2,3-二甲基-6-氟咪唑並[1,2-a]吡啶(0.16克, 0.89毫莫耳)、 $ZnCl_2$ (0.14克, 1.04毫莫耳)及2,6-二甲基苯醛(0.14克, 1.04毫莫耳)於甲醇(50毫升)中之經攪拌混合物,以 $NaBH_3CN$ (0.065克, 1.04毫莫耳)處理,迴流7小時。冷卻之反應混合物加至0.5M NaOH(20毫升),濾除沉澱之固體,以管柱層析法於矽膠上純化,使用甲醇: CH_2Cl_2 (1:10)為溶離劑。自石油醚中結晶得到0.1克(38%)標題化合物。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 4.35 (d, 2H), 4.95 (bs, 1H), 6.15 (dd, 1H), 7.0-7.20 (m, 4H)。

實例 1.3

2,3-二甲基-8-(2,6-二乙苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合

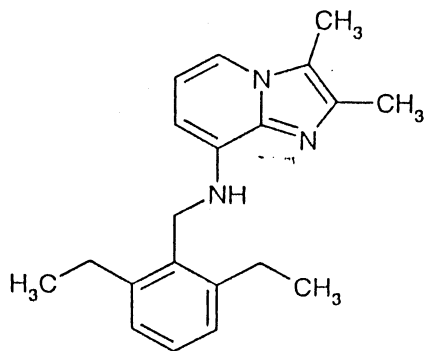
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

成



8-胺基-2,3-二甲基-咪唑並[1,2-a]吡啶(0.33克, 2.0毫莫耳)與2,6-二乙基苯醛(0.36克, 2.2毫莫耳)溶於甲醇(7毫升)。分成小部分地加 $ZnCl_2$ (0.30克, 2.2毫莫耳)及後續地加 $NaBH_3CN$ (0.14克, 2.2毫莫耳), 混合物於Ar下迴流3小時, 冷卻再倒於1M NaOH水溶液(10毫升)上。所得黃色懸浮液以DCM(3×25 毫升)抽, 合併之有機溶液以鹽水洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥再除去。油性殘留物(0.4克)以快速層析法純化(DCM-EtOAc 0% - 20% EtOAc)得0.34克。此油性產物以己烷(2毫升)處理得0.14克(23%)非純白晶體。 ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.2-7.3 (2H, m), 7.1 (2H, d), 6.7 (1H, t), 6.2 (1H, d), 4.8 (1H, b), 4.4 (2H, d), 2.7 (4H, q), 2.3 (6H, 兩單峰), 1.2 (6H, t)。

實例 1.4

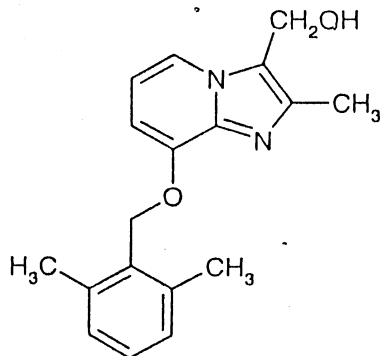
8-(2,6-二甲苄氧基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)



8-羥基-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.89克, 5.0毫莫耳)、 Na_2CO_3 (1.5克)、 NaI (0.4克)、2,6-二甲苄基氯(0.7克, 4.5毫莫耳)及丙酮(60毫升)之混合物攪拌過夜。再加 Na_2CO_3 (1.0克)反應混合物迴流2小時。反應混合物過濾, 真空除去溶媒。殘留物懸浮於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:5)及過濾, 真空蒸發溶媒得殘留物, 其以快速層析法純化, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (100:4)溶離, 收集溶離部分, 自 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 中重結晶得0.37克標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.0 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.73 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。

實例 1.5

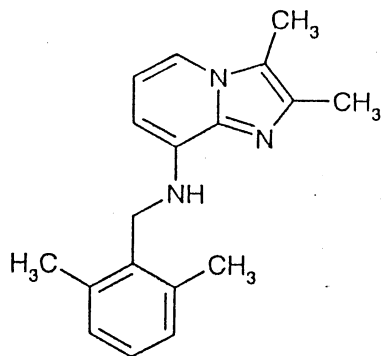
2,3-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)



8-胺基-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.7克, 4.34毫莫耳)、 Na_2CO_3 (2.0克)、 NaI (0.3克)、2,6-二甲苄基氯(0.671克, 4.34毫莫耳)及丙酮(30毫升)之混合物攪拌過夜。過濾反應混合物, 真空除去溶媒。殘留物溶於 CH_2Cl_2 及以 NaHCO_3 水溶液洗。有機層分離, 蒸發溶媒, 粗產物以快速層析法純化, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶離, 得0.7克標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.03 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.73 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.79 (br "t", 1H), 4.34 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.34 (s, 6H)。

實例 1.6

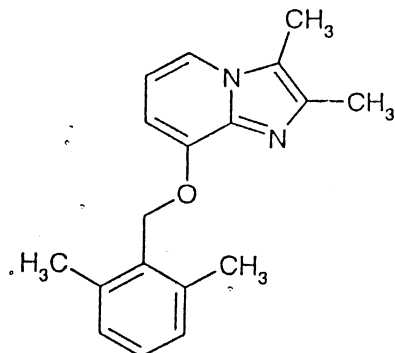
2,3-二甲基-8-(2,6-二甲苄氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (20)



8-羥基-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.2克, 7.41毫莫耳)、2,6-二甲苄基氯(1.145克, 7.41毫莫耳)、NaI(0.3克)、 Na_2CO_3 (2.0克)及丙酮(50毫升)之混合物迴流3小時。加 CH_2Cl_2 後, 過濾反應混合物。真空除去溶媒。殘留物溶於 CH_2Cl_2 , 以 NaHCO_3 水溶液洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥、蒸發。殘留物於二氧化矽上層析, 以 CH_2Cl_2 -MeOH(100:5)溶離得0.70克所須產物(自EtOAc-醚中)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.1 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.94-6.85 (m, 3H), 6.73 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)。

實例 1.7

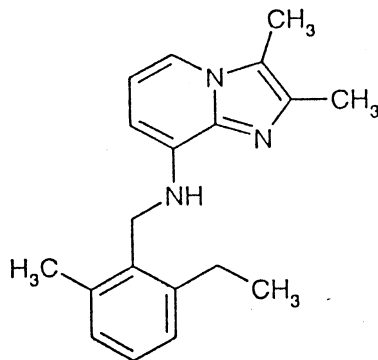
2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (21)



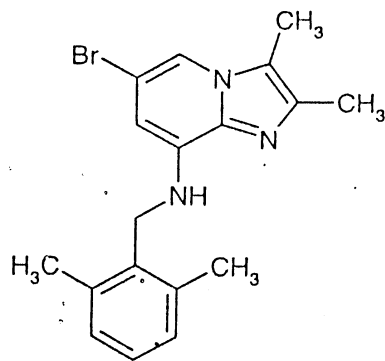
8-氨基-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.3克, 1.86毫莫耳)及2-乙基-6-甲基苯基氯(0.31克, 1.84毫莫耳)溶於5毫升二甲氧基乙烷。加KI(0.2克, 1.2毫莫耳)及 Na_2CO_3 (0.3克, 2.8毫莫耳), 混合物迴流4小時。蒸發溶媒, 殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 以 CH_2Cl_2 及EtOAc(60:40)之混合物為溶離劑。得230毫克(42%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.81 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.73 (t, 1H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.24 (d, 1H)。

實例 1.8

6-溴-2,3-二甲基-8-(2,6-二甲苯胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

五、發明說明 (22)



8-氨基-6-溴-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.2克, 5.0毫莫耳), 2,6-二甲苄基氯(0.772克, 5.0毫莫耳)、 Na_2CO_3 (0.8克)、 NaI (0.2克)及丙酮(45毫升)之混合物攪拌過夜。再加2,3-二甲苄基氯(0.285克), 反應混合物迴流5小時。加丙酮後, 反應混合物過濾。真空除去溶媒, 殘留物溶於 CH_2Cl_2 , 以 NaHCO_3 洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥、蒸發。粗產物溶於 EtOAc 加石油醚。過濾及蒸發溶媒得殘留物, 其自 EtOAc 中重結晶得1.45克標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.04 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.88 ("t", 1H), 4.33 (d, $J=4.13$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.3 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例 1.9

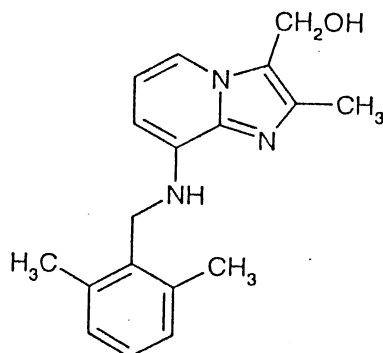
8-(2,6-二甲苄氨基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (23)



將維翠(vitride)(40毫升，136毫莫耳)於甲苯(25毫升)中之溶液滴加至以 N_2 清除之3-乙酯基-8-(二甲苄胺基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(8.0克，23.71毫莫耳)於甲苯(100毫升)中之溶液。除去冰浴，反應混合物於室溫攪拌105分。反應混合物冷卻至 $0^\circ C$ ，以加水(36毫升)中止反應。過濾混合物，有機層以 $NaHCO_3$ 水溶液洗，於 Na_2SO_4 上乾燥並濃縮。加乙腈(20毫升)，以過濾收集產物。結晶性產物以乙腈洗2次並真空乾燥得5.6克。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.58 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.15-7.1 (m, 1H), 7.05 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.74 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.84 (br t, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.8 (s, 2H), 4.35 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.2 (s, 3H)。

實例 1.10

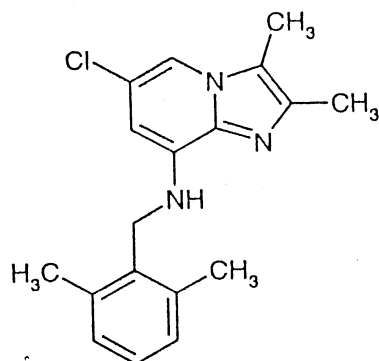
6-氯-2,3-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

後

五、發明說明 (24)



8-胺基-6-氯-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.894克, 4.57毫莫耳), 2,6-二甲基苯醛(0.77克, 5.7毫莫耳)、 $ZnCl_2$ (1.08克, 7.92毫莫耳), $NaB(CN)H_3$ (0.36克, 5.7毫莫耳)及MeOH(35毫升)之混合物, 迴流3.5小時。再加2,6-二甲基苯醛(0.25克, 於4毫升MeOH中), $ZnCl_2$ (0.55克)及 $NaB(CN)H_3$ (0.35克)。反應混合物再迴流4小時, 隨後處理, 加1M NaOH(150毫升)及水(50毫升), 接著以 CH_2Cl_2 抽混合物, 蒸發溶媒得固體殘留物。粗產物溶於EtOAc, 並加醚。過濾及蒸發溶媒得殘留物, 其自EtOAc重結晶得0.52克產物。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.15-7.1 (m, 1H), 7.04 (d, $J=12$ Hz, 2H), 6.2 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.89 (br "t", 1H), 4.33 (d, $J=4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

實例 1.11

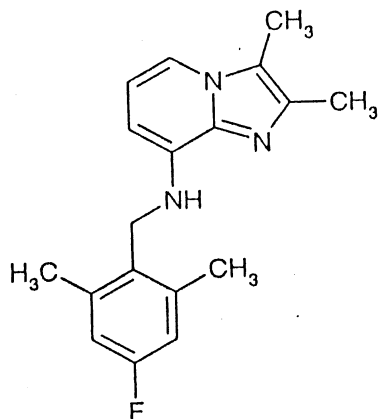
2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氯苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (25)

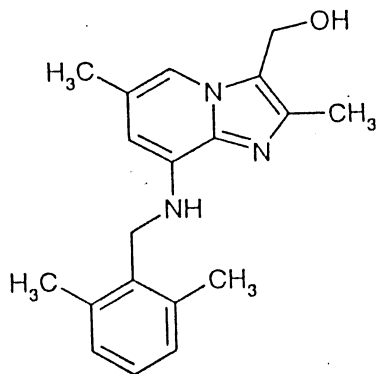


8-胺基-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.5克, 3.1毫莫耳)溶於乙腈(6毫升)。於溶液中加2,6-二甲基-4-氟-苄基溴(0.67克, 3.1毫莫耳)及 K_2CO_3 (0.47克, 3.4毫莫耳)。混合物迴流16小時。加 CH_2Cl_2 (12毫升)及NaCl溶液(20毫升)。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 減壓蒸發。粗產物以層析法(EtOAc : 石油醚 : 1 : 1)純化, 得400毫克標題化合物為固體。

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.3 (s, 6H), 2.3 (s, 6H), 4.2 (d, 2H), 4.65 (b, 1H), 6.15 (d, 1H), 6.65-6.75 (m, 3H), 7.2 (d, 1H)

實例 1.12

2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



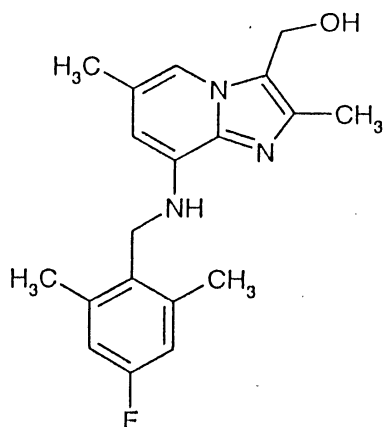
五、發明說明 (26)

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶(0.4克, 1.1毫莫耳)於10毫升甲苯中之溶液以冰水冷卻, 30分鐘加Red-AL 65%(於甲苯中, 2.1克, 6.6毫莫耳)。溶液於室溫攪拌2小時。滴加Rochelle-鹽溶液(四水合酒石酸鉀鈉, 35克/250毫升水), 加10毫升甲苯, 分離有機層, 以水洗, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 溶離劑 CH_2Cl_2 : 甲醇9:1, 得0.21克(62%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.65 (s, 1H), 2.30 (d, 6H), 2.38 (s, 6H), 4.37 (d, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.0-7.15 (m, 3H), 7.40 (s, 1H)。

實例 1.13

2,6-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



0.4克(1.1毫莫耳)3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-咪唑並[1,2-a]吡啶於10毫升甲苯中之溶

五、發明說明 (27)

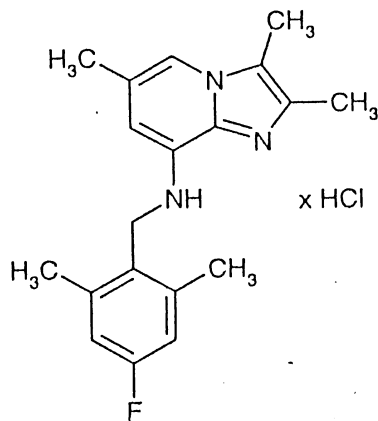
液，以冰水冷卻(2.1克，6.6毫莫耳)。30分鐘後加Red-Al 65%(於甲苯中)。溶液於室溫攪拌2小時。滴加10毫升Rochelle-鹽溶液(35克四水合酒石酸鉀鈉 / 250毫升水)，加10毫升甲苯，分離有機層，以水洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，減壓蒸發。

殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，溶離劑 CH_2Cl_2 ：甲醇95：5，得0.3克(83%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 4.28 (d, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.42 (s, 1H)。

實例 1.14

8-(2,6-二甲基-4-氟苄基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶鹽酸鹽之合成



8-氨基-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.5克，2.85毫莫耳)，2,6-二甲基-4-氟苄基溴(0.7克，3.4毫莫耳)、 K_2CO_3 (0.6克，4.6毫莫耳)、 NaI (0.1克)，15毫升乙腈之

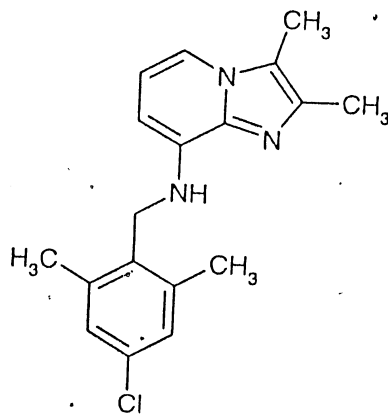
五、發明說明 (28)

經攪拌混合物，迴流過夜。減壓蒸發溶媒。殘留物溶於 CH_2Cl_2 及以水洗。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，溶離劑己烷：EtOAc 2：1。油產物溶於乙醚，以乙醚/HCl處理，濾下沉澱之鹽得0.55克(56%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.22 (s, 3H), 2.30 (d, 12H), 4.23 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.00 (s, 1H)。

實例 1.15

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氯苄基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



4-氯-2,6-二甲苄基溴及2-氯-4,6-二甲苄基溴(1.1克, 4.68毫莫耳)及8-胺基-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(4.65毫莫耳)之混合物溶於15毫升二甲氧基乙烷。加KI(0.5克, 3.0毫莫耳)及 Na_2CO_3 (1克, 9.4毫莫耳)。混合物迴流4小時。蒸發溶媒，殘留物以管柱層析法於矽膠

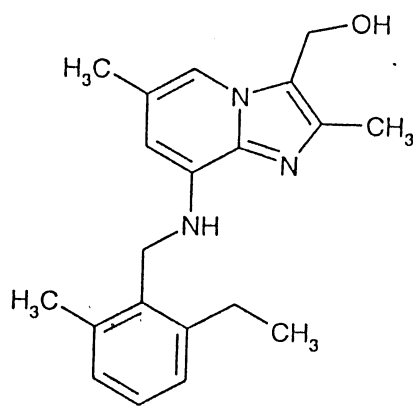
五、發明說明 (29)

上純化。產物以 CH_2Cl_2 與 EtOAc (70 : 30) 之混合物溶離。得70毫克標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.35(s, 6H), 4.29 (d, 2H), 4.74 (t, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.25 (d, 1H)。

實例 1.16

2,6-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並 [1,2-a]吡啶之合成



3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄胺基)咪唑並 [1,2-a]吡啶 (1.0克, 2.8毫莫耳) 加至四氫呋喃 (25毫升), 於 $+5^\circ\text{C}$ 下攪拌, 氫化鋁鋰 (0.5克, 13毫莫耳) 於 1.5 小時當中分成部分地加入, 以使溫度保持低於 $+10^\circ\text{C}$ 。於室溫攪拌混合物另 1 小時, 滴加 0.5 毫升水接著加 0.5 毫升 15% NaOH 再加 1.5 毫升水。以過濾除去固體, 以四氫呋喃及 CH_2Cl_2 徹底洗。濾液及洗液合併並乾燥, 減去除去溶媒。殘留物溶於 CH_2Cl_2 並以水洗。分離有機層, 於

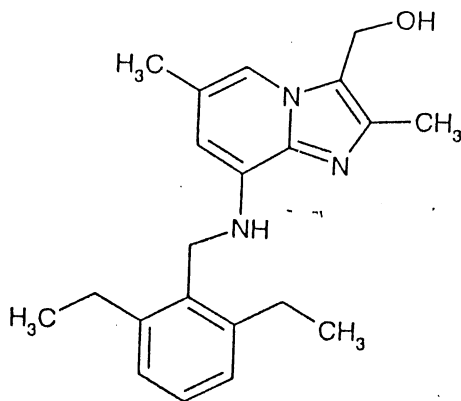
五、發明說明 (30)

Na₂SO₄上乾燥，減壓蒸發，殘留物以管柱層析法於矽膠上，使用EtOAc : CH₂Cl₂(1 : 1)為溶離劑純化。自石油醚 : 乙醚(1 : 1)中結晶得0.37克(41%)標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.25 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.75 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.40 (s, 1H)

實例 1.17

8-(2,6-二乙苄胺基)-2,6-二甲基-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二乙苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶(1.75克, 4.6毫莫耳)加30毫升四氫呋喃中之溶液，以LiAlH₄(0.7克, 18.5毫莫耳)於室溫下3.5小時中處理。4小時後反應完全，並小心滴加水(0.7毫升)、NaOH水溶液(0.7毫升, 15%)再水(2毫升)中止反應。混合物以CHCl₃抽，濃縮有機層。殘留物於乙醇中重結晶，過濾結晶性產

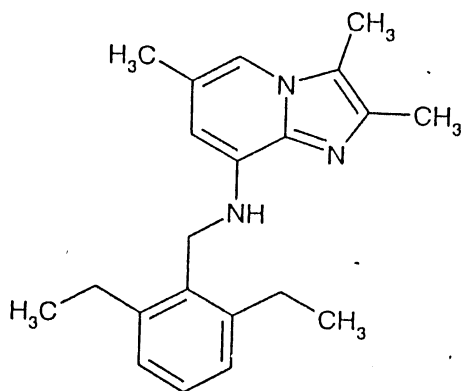
五、發明說明 (31)

物，以乙醚洗並真空乾燥，其得1.5克(96%)產量。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, 6H), 1.99(s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.73 (q, 4H), 4.34 (d, 2H), 4.80 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.40 (s, 1H)。

實例 1.18

8-(2,6-二乙苄胺基)2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



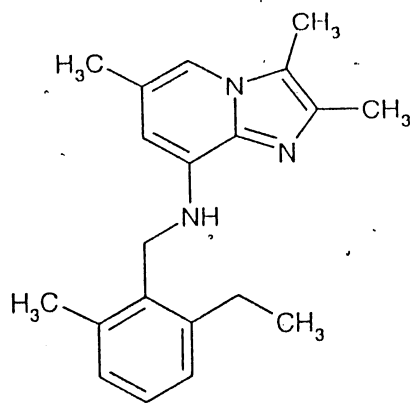
8-胺基-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.5克, 2.8毫莫耳), 2,6-二乙基苯胺(0.7克, 4.3毫莫耳)及 ZnCl_2 (0.44克, 3毫莫耳)於50毫升甲醇中之經攪拌混合物, 以 NaBH_3CN (0.19克, 3毫莫耳)處理, 再迴流20小時。減壓蒸發甲醇, 殘留物溶於 CH_2Cl_2 及水。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 減壓蒸發。殘留物於矽膠上層析, 先以 CH_2Cl_2 再以 CH_2Cl_2 : EtOAc (1:1), 得0.42克標題化合物。

五、發明說明 (32)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.25 (t, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.71 (q, 4H), 4.36 (d, 2H), 4.84 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.04-7.23 (m, 4H)。

實例 1.19

8-(2-乙基-6-甲基苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



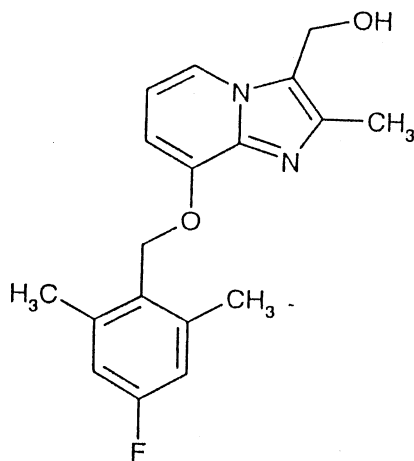
8-胺基-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.5克, 2.8毫莫耳), 2-乙基-6-甲基苄醛(0.45克, 3毫莫耳)及 ZnCl_2 (0.4克, 3毫莫耳)於50毫升甲醇中之經攪拌混合物, 以 NaBH_3CN (0.19克, 3毫莫耳)處理, 迴流20小時。減壓蒸發甲醇, 殘留物溶於 CH_2Cl_2 及水。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 減壓蒸發。殘留物於矽膠上層析以 CH_2Cl_2 : MeOH (10 : 1), 得0.28克(33%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.22 (t, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.77 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.03-7.19 (m, 4H)。

實例 1.20

五、發明說明 (33)

8-(2,6-二甲基-4-氟苄氧基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成



將LiAlH₄(0.31克，8.4毫莫耳)於30分中滴加至四氫吡喃(30毫升)及3-乙酯基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄氧基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.5克，4.2毫莫耳，溶於四氫吡喃(30毫升))。滴加0.31毫升水，接著加0.31毫升15% NaOH，再加0.93毫升水。以過濾除去固體，以甲醇：CH₂Cl₂(1：1)徹底洗。濾液及洗液合併，減壓除去溶媒。殘留物以管柱層析法以矽膠上純化，以CH₂Cl₂：MeOH(9：1)為溶離劑。殘留物以乙腈處理，得0.9克(69%)標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 2.25 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 4.85 (d, 2H), 5.1 (t, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.8-7.05 (m, 4H), 7.95 (d, 1H)

實例 1.21

6-溴-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑

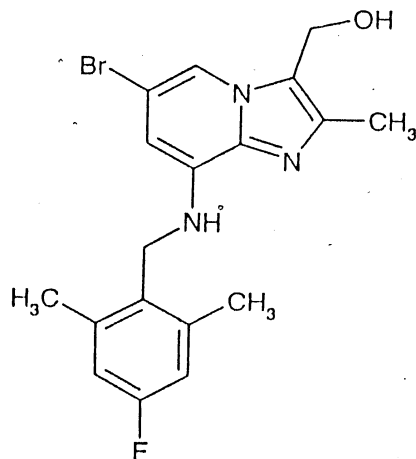
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

檢

五、發明說明 (34)

並[1,2-a]吡啶之合成



將LiBH₄(70毫克)分成部分地於4小時中加至6-溴-3-乙酯基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(100毫克, 0.23毫莫耳)於THF中之迴流溶液中。反應混合物加稀HCl中止反應, 再加CH₂Cl₂。分離有機層, 乾燥, 真空蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上以CH₂Cl₂: EtOAc(100:10)為溶離劑純化, 得40毫克(44%)標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (s, 1h), 6.75 (d, 2h), 6.35 (s, 9h), 4.9 (t, 1h), 4.8 (s, 2h), 4.3 (d, 2h), 2.35 (s, 6h), 2.25 (s, 3h)。

實例 1.22

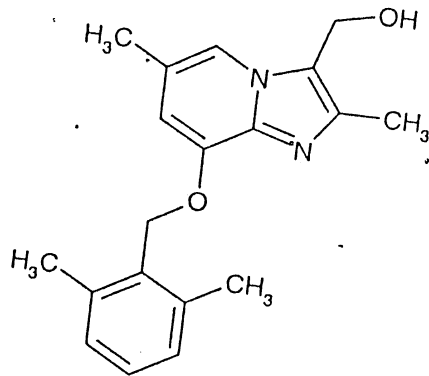
2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄氧基)-3-羥甲基-咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (35)



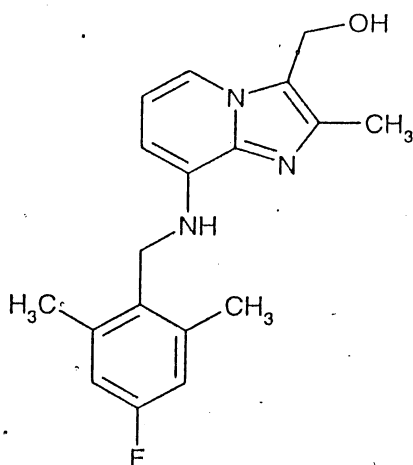
將維翠(3毫升, 10.2毫莫耳)於甲苯(3毫升)中之混合物, 滴加至3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶(0.68克, 1.93毫莫耳)於甲苯(15毫升)中之以 N_2 清除之溶液。除去冰浴, 於室溫下攪拌反應混合物歷2小時又15分。反應混合物冷卻至 $0^\circ C$, 加水(6毫升)中止反應。加 $CH_2Cl_2/MeOH$, 過濾反應混合物。真空除去溶媒, 殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 以 $CH_2Cl_2:MeOH(100:5)$ 為溶離劑, 得0.35克(58%)標題化合物。

$^1H-NMR(300\text{ MHz}, CDCl_3): \delta$ 7.65 (s, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.8 (s, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)。

實例 1.23

8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

五、發明說明 (36)



0.6 克 (1.7 毫莫耳) 3-乙酯基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶於 30 毫升甲苯中之溶液，以冰水冷卻。30 分中加 Red-Al 65% 2.1 克 (6.6 毫莫耳) 於甲苯中)。溶液於 rt 下攪拌 1 小時，滴加 25 毫升 Rochelle-鹽溶液 (35 克四水合酒石酸鉀鈉 / 250 毫升水)。分離有機層。水層以 CH_2Cl_2 洗，將其分離。合併之有機溶媒於 Na_2SO_4 上乾燥、減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，以 CH_2Cl_2 : MeOH 95 : 5 溶離，得 0.42 克 (79%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.15 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 4.30 (d, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.85 (t, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.70-6.80 (m, 3H), 7.55 (d, 1H)

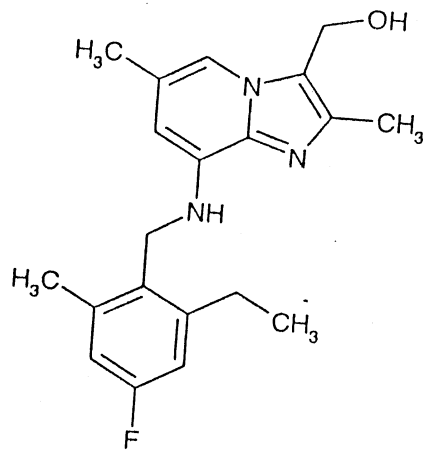
實例 1.24

2,6-二甲基-8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)



於 LiAlH_4 (0.08 克, 2.1 毫莫耳) 於四氫呋喃 (15 毫升) 中之混合物, 加 3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)咪唑並 [1,2-a]吡啶 (0.4 克, 1.0 毫莫耳) (於 15 毫升四氫呋喃中)。於 rt. 下攪拌混合物 4 小時後, 滴加 0.1 毫升水, 接著加 0.1 毫升 15% NaOH 再加 0.3 毫升水。過濾除去固體, 以四氫呋喃徹底洗。濾液及洗液合併, 乾燥, 減壓除去溶媒。殘留物以管柱層析法以矽膠上純化, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$ (9 : 1) 為溶離劑。自乙腈中結晶得 0.32 克 (89%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.2 (t, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 4.3 (d, 2H), 4.75 (bs, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 7.45 (s, 1H)

實例 1.25

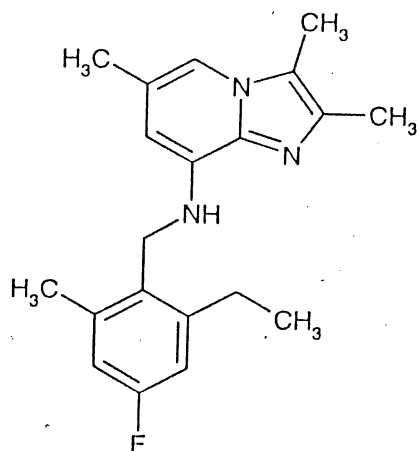
8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並 [1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (38)



將 8-氨基-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.38 克，2.16 毫莫耳)及 2-乙基-4-氟-6-甲苳基溴(0.50 克，2.16 毫莫耳)溶於 10 毫升二甲氧基乙烷。加 KI(0.2 克，1.2 毫莫耳)及 Na_2CO_3 (0.4 克，3.8 毫莫耳)，混合物迴流 6 小時。蒸發溶媒，殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，以 CH_2Cl_2 及 EtOAc(60 : 40)之混合物。得 203 毫克(29%)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : d 1.21 (t, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.71 (q, 2H), 4.28 (d, 2H), 4.68 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.05 (s, 1H)。

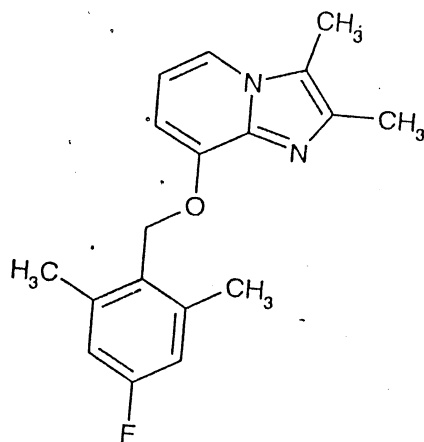
實例 1.26

2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苳氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)



將 2,3-二甲基-8-羥基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.7克, 10 毫莫耳)、2,6-二甲基-4-氟苄基溴(2.3克, 10 毫莫耳)、NaI(0.5克, 0.3 毫莫耳)及 Na₂CO₃(2.6克, 28 毫莫耳)加至丙酮(75 毫升), 混合物迴流 6 小時。加 CH₂Cl₂, 過濾混合物, 減壓下蒸發溶媒。以管柱層析法於矽膠上純化, 以 CH₂Cl₂: EtOAc(1:2) 為溶離劑得標題化合物為白粉末(0.85 克, 28%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 9H), 5.15 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.68-6.75 (m, 3H), 7.46 (d, 1H)。

實例 1.27

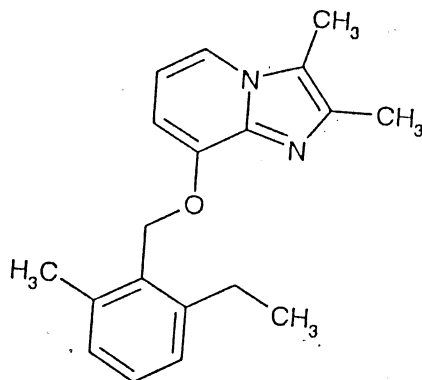
2,3-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (40)



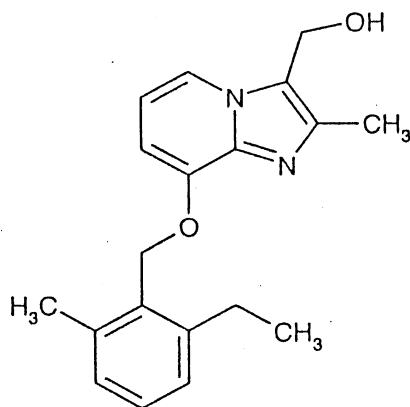
將2,3-二甲基-8-羥基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.8克, 5毫莫耳)、2-乙基-6-甲苳基氧、NaI(0.25克, 1.7毫莫耳)及Na₂CO₃(1.2克, 11毫莫耳)加至丙酮(40毫升), 混合物迴流5小時。蒸發丙酮, 殘留物溶於CH₂Cl₂, 以水洗。乾燥有機溶媒, 減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化2次, 以(a)CH₂Cl₂: EtOAc(1:2): (b)CH₂Cl₂: EtOAc(2:1)為溶離劑, 得標題化合物(0.02克, 1.4%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2 (t, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.7 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.45 (d, 1H)。

實例1.28

8-(2-乙基-6-甲苳氧基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

五、發明說明 (41)



於 LiAlH_4 (0.08 克, 2.1 毫莫耳) 於四氫呋喃 (25 毫升) 中之混合物, 加 3-乙酯基-8-(2-乙基-6-甲苄氧基)-2-甲基咪唑並 [1,2-a] 吡啶 (1.0 克, 2.8 毫莫耳) (於四氫呋喃 25 毫升中)。於 rt. 下攪拌混合物 2 小時後, 滴加 0.2 毫升水, 接著加 0.2 毫升 15% NaOH 再加 0.6 毫升水。過濾除去固體, 減壓下除去溶媒。殘留物以管柱層析法以矽膠上純化, 以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH}$ (9 : 1) 為溶離劑。自乙醚中結晶得 0.52 克 (60%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.2 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.65-6.75 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.85 (d, 1H)。

表 1

根據實例 1.1 至 1.28 之化合物概要

實例	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	X
1.1	CH_3	CH_3	CH_3	H	CH_3	NH
1.2	CH_3	CH_3	CH_3	H	F	NH

五、發明說明 (42)

1.3	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	NH
1.4	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	H	O
1.5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	NH
1.6	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	O
1.7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	NH
1.8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Br	NH
1.9	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	H	NH
1.10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Cl	NH
1.11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	NH
1.12	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	NH
1.13	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	NH
1.14	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	NH
1.15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	H	NH
1.16	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.17	CH ₂ OH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.18	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.19	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	NH
1.20	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	H	O
1.21	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	Br	NH
1.22	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	O
1.23	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	F	H	NH
1.24	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	NH
1.25	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	F	CH ₃	NH
1.26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	O
1.27	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	O
1.28	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	O

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (43)

中間物之製備

實例 2.1

2,6-二甲基-4-氟苄基溴之合成

3,5-二甲基-氟苯(5克, 0.04 莫耳)、多聚甲醛(15克)、HBr(70 毫升)(30%, 於乙酸中)及乙酸(25 毫升)之混合物, 於周溫攪拌4.5 小時。於混合物中加水及石油醚, 分離有機層, 於無水Na₂SO₄上乾燥, 減壓下小心蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 以石油醚為溶離劑, 得所須產物(3.7 克, 43%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.5 (s, 6H), 4.55 (s, 2H), 6.75 (d, 2H)

實例 2.2

2-乙基-6-甲苄基氯之合成

將2-乙基-6-甲苄基醇(1.0 克, 6.67 毫莫耳)溶於10 毫升CH₂Cl₂、加亞硫醯氯(1.0 克, 8.5 毫莫耳)。混合物於周溫攪拌過夜。蒸發反應混合物。殘留物溶於CH₂Cl₂, 經由5 克矽膠過濾。蒸發濾液, 得1.0 克(89%)之標題化合物(油)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.76 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H)。

實例 2.3

8-胺基-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

於2,3-二胺基-5-甲基吡啶(2.0 克, 16 毫莫耳)於乙醇(100 毫升)中之溶液, 加3-溴-2-丁酮(2.4 克, 16 毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(44)

耳)。反應混合物迴流16小時。加另外量之3-溴-2-丁酮(1.0克, 6.7毫莫耳)及三乙胺(1.0克, 9.9毫莫耳), 混合物迴流2小時。減壓蒸發乙醇, 殘留物以 CH_2Cl_2 及碳酸氫鹽溶液處理。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥、減壓蒸發。油性殘留物以管柱層析法於矽膠上純化以甲醇: CH_2Cl_2 (1:20)為溶離劑, 得所須產物(1.05克, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 5.45 (bs, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H)。

實例2.4

2-胺基-5-氟-3-硝基吡啶之合成

於2-胺基-5-氟吡啶(8.6克, 77毫莫耳)於濃 H_2SO_4 (40毫升)中之溶液, 於 $\text{rt.}+3^\circ\text{C}$ 下滴加(30分)發煙硝酸(3.25毫升, 77毫莫耳)。反應混合物於 rt. 下攪拌1小時及於 $+55^\circ\text{C}$ 下1小時。混合物倒於冰上並以10M NaOH 中和, 且以 CH_2Cl_2 抽。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥、減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化2次, 以(i)甲醇: CH_2Cl_2 (1:20)及(ii)乙醚:石油醚(1:1)為溶離劑得標題化合物(0.44克, 3.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.65 (bs, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H)

實例2.5

2,3-二胺基-5-氟吡啶之合成

於2-胺基-5-氟-3-硝基吡啶(0.42克, 2.3毫莫耳)及鐵粉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (45)

(1.6克，28毫莫耳)於乙醇(10毫升)中之溶液，加水(0.5毫升，28毫莫耳)及HCl(27微升，0.32毫莫耳)。混合物迴流1小時，再加鐵粉(0.2克，3.6毫莫耳)，混合物迴流30分。經由寅式鹽過濾反應混合物並減壓蒸發溶媒，得0.3克(100%)所須產物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.55 (bs, 2H), 4.1 (bs, 2H), 6.7 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H)。

實例 2.6

8-胺基-2,3-二甲基-6-氟咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

2,3-二胺基-5-氟吡啶(0.3克，2.4毫莫耳)及3-溴-2-丁酮(0.36克，2.4毫莫耳)於乙醇(20毫升)中之混合物迴流10小時。減壓蒸發溶媒。殘留物溶於 CH_2Cl_2 ，以碳酸氫鹽溶液處理。分離有機層，於 Na_2SO_4 上乾燥，減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，以 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 20)為溶離劑得0.16克(37%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.3 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.6 (bs, 2H), 6.2 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H)。

實例 2.7

8-胺基-6-溴-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

2,3-二胺基-5-溴吡啶(4.0克，21.29毫莫耳)及3-溴-2-丁酮(3.7克，24.48毫莫耳)於乙醇(40毫升)中之溶液迴流過夜。冷卻至rt.後，過濾結晶性產物，以乙醇及醚洗。結晶溶於 CH_2Cl_2 ，以 NaHCO_3 水溶液中和。分離有機層，於 Na_2SO_4 上乾燥，真空蒸發。得2.3克。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.39 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.5 (br s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)。

實例 2.8

3-乙酯基-8-(二甲苄胺基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

8-胺基-3-乙酯基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(6.08克, 27.74毫莫耳)、2,6-二甲苄基氯(4.5克, 29.13毫莫耳)、 Na_2CO_3 (4.32克, 43.7毫莫耳)、 NaI (0.7克)及丙酮(120毫升)之混合物攪拌30小時, 濾下結晶性產物。產物溶於 CH_2Cl_2 、過濾、減壓蒸發溶媒, 得標題產物(7.0克)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.66 (d, $J=11$ Hz, 1H), 7.16-7.1 (m, 1H), 7.05 (d, $J=11$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J=11$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=11$ Hz, 1H), 4.86 ("t", 1H), 4.4 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 1.4 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

實例 2.9

8-胺基-6-氯-2,3-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

2,3-二胺基-5-氯吡啶(5.26克, 36.64毫莫耳)及3-溴-2-丁酮(6.2克, 41.06毫莫耳)於乙醇(60毫升)中之混合物迴流過夜。冷卻至rt.後, 過濾結晶性產物, 以乙醇及醚洗。結晶溶於 CH_2Cl_2 , 以 NaHCO_3 水溶液中和。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 真空蒸發。產量3.0克。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.29 (d, $J=1.5$ Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (47)

6.26 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.55 (br s, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)。

實例 2.10

8-胺基-3-乙酯基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

2,3-二胺基-5-甲基-吡啶(4.0克, 32.5毫莫耳)及氯乙醯基乙酸乙酯(5.9克, 36.0毫莫耳)於75毫升無水乙醇中之攪拌混合物, 迴流過夜。減壓蒸發乙醇。殘留物溶於2M HCl, 以乙醚洗3次, 調pH至9, 以CH₂Cl₂抽3次。有機層於無水Na₂SO₄上乾燥、蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 以CH₂Cl₂: MeOH 95:5為溶離劑, 得產物2.0克(28%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)。

實例 2.11

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

8-胺基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.2克, 5.1毫莫耳)、ZnCl₂(0.84克, 6.2毫莫耳)及2,6-二甲基苯醛(0.84克, 6.2毫莫耳)於50毫升甲醇中之經攪拌混合物, 以NaBH₃CN(0.39克, 6.2毫莫耳)處理, 迴流5小時。減壓蒸發甲醇, 殘留物溶於CH₂Cl₂及40毫升2M NaOH。分離有機層, 於Na₂SO₄上乾燥、減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 溶離劑石油醚(40-60): 異丙醚8:2, 產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

量 0.8 克 (44%) 之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (t, 3H), 2.35 (d, 9H), 2.60 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.6 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 8.50 (s, 1H)。

實例 2.12

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

8-胺基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.2克, 5.1毫莫耳), ZnCl_2 (0.84克, 6.2毫莫耳)及2,6-二甲基苯醛(0.84克, 6.2毫莫耳)於50毫升甲醇中之經攪拌混合物, 以 NaBH_3CN (0.39克, 6.2毫莫耳)處理, 迴流5小時。減壓蒸發甲醇, 殘留物溶於 CH_2Cl_2 及40毫升2M NaOH 。分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥、減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 溶離劑石油醚(40-60): 異丙醚8:2, 產量0.8克(44%)之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (t, 3H), 2.35 (d, 9H), 2.60 (s, 3H), 4.33 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.6 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 8.50 (s, 1H)。

實例 2.13

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(1.1克, 4.7毫莫耳)8-胺基-3-乙酯基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.2克, 5.7毫莫耳)2,6-二乙基-4-氟苄基溴, (1.0克, 7.5毫莫耳) K_2CO_3 及(0.1克) NaI 於15毫升乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (49)

睛中之經攪拌混合物，迴流過夜。減壓蒸發溶媒後，殘留物溶於 CH_2Cl_2 ，以水洗，分離有機層，於 Na_2SO_4 上乾燥，減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，溶離劑石油醚(40-60)：異丙醚7：3，得0.8克(47%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.42 (t, 3H), 2.36 (s, 9H), 2.62 (2, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 8.55 (s, 1H)。

實例 2.14

4-氯-2,6-二甲苄基溴之合成

將4-氯-3,5-二甲基苯(1.42克，0.01莫耳)及多聚甲醛(0.31克，0.01莫耳)加至2毫升 HBr (33%於乙酸中)。混合物於 $+70^\circ\text{C}$ 攪拌過夜。反應混合物倒於25毫升水上，產物以乙醚抽。有機層以水洗，有機層乾燥(Na_2SO_4)及蒸發，得1.1克產物(油)。 $^1\text{H-NMR}$ 光譜顯示此物質為標題化合物與2-氯-4,6-二甲苄基溴之混合物。產物如此使用而無再純化，用於下一合成步驟(實例1.15)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 2.28 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 7.04 (s, 2H)

實例 2.15

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄胺基)-咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

8-胺基-3-乙酯基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.4克，6毫莫耳)、2-乙基-6-甲基苯醛(0.9克，6.5毫莫耳)、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(50)

ZnCl₂(1.0克, 7.4毫莫耳)、NaB(CN)H₃(0.41克, 6.5毫莫耳)及MeOH(30毫升)之混合物迴流5小時。再加ZnCl₂(0.2克)及NaB(CN)H₃(0.1克)。反應混合物再迴流2小時。加三乙胺(2毫升)。混合物於r.t.攪拌10分。減壓蒸發溶媒, 殘留物於管柱層析法矽膠上純化, 以CH₂Cl₂為溶離劑。得1.1克(50%)標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.6 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.45 (q, 2H), 4.85 (bs, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.0-7.25 (m, 3H), 8.5 (s, 1H)。

實例2.16

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二乙苄胺基)-咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

8-胺基-3-乙酯基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(2.02克, 8.6毫莫耳)、ZnCl₂(1.48克, 10.8毫莫耳)及2,6-二乙基苯醛(2.17克, 13.4毫莫耳)於50毫升甲醇中之經攪拌混合物, 以NaBH₃CN(0.65克, 10.3毫莫耳)處理, 迴流過夜。令混合物冷卻, 再倒於80毫升1M NaOH上。過濾形成之沉澱, 以水洗再以管柱層析法於矽膠上純化, 以CH₂Cl₂:MeOH(95:5)為溶離劑。產量為2.1克(64%)之標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (t, 6H), 1.42 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.72 (q, 4H), 4.34 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.83 (t, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.24 (t,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (51)

1H)。

實例 2.17

3-乙酯基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄氧基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

3-乙酯基-8-羥基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(1.5克, 6.8毫莫耳), 2,6-二甲基-4-氟苄基溴(1.6克, 7.5毫莫耳)、NaI(0.1克)、K₂CO₃(1.9克, 13.6毫莫耳)及乙腈(50毫升)之混合物, 迴流過夜。真空除去溶媒。殘留物溶於CH₂Cl₂以水洗, 於Na₂SO₄上乾燥。殘留物於二氧化矽上層析, 以庚烷:異丙醚(1:2)溶離, 得2.0克(83%)所須產物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (t, 3H), 2.4 (s, 6H), 2.7 (s, 3H), 4.45 (q, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.7-6.9 (m, 4H), 9.0 (d, 2H)

實例 2.18

8-胺基-6-溴-3-乙酯基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

2,3-二胺基-5-溴吡啶(2.5克, 13.31毫莫耳)及2-氯乙醯乙酸乙酯(2.41克, 14.64毫莫耳)於35毫升無水乙醇之混合物迴流14小時。減壓蒸發乙醇。殘留物溶於CH₂Cl₂, 以NaHCO₃水溶液中和。分離有機層, 乾燥、真空蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 以CH₂Cl₂:MeOH(100:3.5)為溶離劑, 得1.55克(39%)標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.9 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.6 (bs, 2H), 4.4 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

實例 2.19

6-溴-3-乙酯基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

8-胺基-6-溴-3-乙酯基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(2.06克, 6.91毫莫耳), 2,6-二甲基-4-氟苄基溴(1.05克, 4.48毫莫耳)、NaI(0.45克), Na₂CO₃(2.2克)及丙酮(40毫升)之混合物迴流22小時。過濾反應混合物。過濾之物質以CH₂Cl₂洗。CH₂Cl₂溶液以水洗, 乾燥, 真空蒸發。殘留物懸浮於乙醇/醚, 過濾得1.15克(56%)標題化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.9 (t, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.3 (d, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.4 (s, 6H), 1.45 (t, 3H)

實例 2.20

3-(2,6-二甲苄氧基)-5-甲基-2-硝基吡啶之合成

於0.52克(8.02毫莫耳)87% KOH及0.15克q-碘化物於6毫升95%乙醇中, 加3-羥基-5-甲基-2-硝基吡啶(1.2克, 7.79毫莫耳)於25毫升乙醇中之溶液。於所得之鉀鹽懸浮液中, 滴加2,6-二甲基苄基氯(1.24克, 8.02毫莫耳)於13毫升乙醇中之溶液。反應混合物迴流1小時。再加87% KOH(0.16克)及2,6-二甲基苄基氯(0.38克)。反應混合物迴流另70分。過濾混合物, 無機鹽以乙醇及CH₂Cl₂洗。真空蒸發有機層。殘留物溶於CH₂Cl₂, 以NaHCO₃水溶液洗, 乾燥, 真空蒸發。殘留物懸浮於醚/異丙醇, 過濾得1.72克(81%)標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.94 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.4 (s, 6H)。

實例 2.21

2-胺基-3-(2,6-二甲苄氧基)-5-甲基吡啶之合成

3-(2,6-二甲苄氧基)-5-甲基-2-硝基吡啶(1.9克, 6.99毫莫耳)、鐵粉(6.4克)、濃HCl(0.15毫升)、水(1.5毫升)及95%乙醇(35毫升)之混合物迴流1.0小時。於寅式鹽上過濾反應混合物, 減壓除去溶媒。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 以 CH_2Cl_2 : MeOH(100 : 4)為溶離劑, 得1.56克(92%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 7.57 (s, 1H), 7.2 (t, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.45 (bs, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.25 (s, 3H)。

實例 2.22

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄氧基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

2-胺基-3-(2,6-二甲苄氧基)-5-甲基吡啶(1.0克, 4.13毫莫耳)及2-氯乙醯乙酸乙酯(0.79克, 4.55毫莫耳)於20毫升無水乙醇中之混合物迴流19小時。再加2-氯乙醯乙酸乙酯(0.25克)。反應混合物迴流另23小時。真空蒸發溶媒。殘留物溶於 CH_2Cl_2 以 NaHCO_3 水溶液洗。乾燥有機層, 減壓蒸發。粗產物以管柱層析法於矽膠上純化, 以 CH_2Cl_2 : EtOAc(100 : 10)為溶離劑得0.68克(47%)標題

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(54)

化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.8 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

實例 2.23

3-乙酯基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-2-甲基咪唑並 [1,2-a]吡啶之合成

(1.0克, 4.7毫莫耳)8-胺基-3-乙酯基-2-甲基咪唑並 [1,2-a]吡啶(1.2克, 5.7毫莫耳)2,6-二甲基-4-氟苄基溴(1.0克, 7.5毫莫耳) K_2CO_3 及(0.1克)NaI於15毫升乙腈中之經攪拌混合物迴流過夜。減壓蒸發溶媒後,殘留物溶於 CH_2Cl_2 ,以水洗,分離有機層,於 Na_2SO_4 上乾燥,減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化,溶離劑石油醚(40-60):異丙醚7:3,得1.2克(75%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 4.85 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.85 (t, 1H), 8.70 (d, 1H)。

實例 2.24

2-乙基-4-氟-6-甲苄基溴之合成

3-乙基-1-氟-5-甲基苯(1.1克, 0.008莫耳)、多聚甲醛(1.5克, 0.05莫耳)、 HBr (4.1毫升, 0.017莫耳)(4.1M, 於乙酸中)及乙酸(2.5毫升)之混合物,於周溫攪拌40小時。於混合物加水及石油醚(40-60),分離有機層,以水洗,於無水 Na_2SO_4 上乾燥,減壓下小心蒸發。得所須產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (55)

為黃色油(1.3克, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.7-6.85 (m, 2H)。

實例 2.25

3-乙酯基-2,6-二甲基-8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

(0.7克, 3.0毫莫耳)8-胺基-3-乙酯基-2,6-二甲基咪唑並[1,2-a]吡啶(0.8克, 3.5毫莫耳)2-乙胺基-4-氟-6-甲苄基溴(0.7克, 4.8毫莫耳) K_2CO_3 及(0.1克) NaI 於15毫升乙腈中之經攪拌混合物, 迴流過夜。減壓蒸發溶媒後, 殘留物溶於 CH_2Cl_2 , 以水洗, 分離有機層, 於 Na_2SO_4 上乾燥, 減壓蒸發。殘留物以管柱層析法於矽膠上純化, 溶離劑石油醚(40-60): 異丙醚7:3, 得0.4克(35%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.4 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 4.3 (d, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.75 (bs, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.75-6.85 (m, 2H), 8.5 (s, 1H)。

實例 2.26

3-乙酯基-8-(2-乙基-6-甲苄氧基)-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶之合成

3-乙酯基-8-羥基-2-甲基-咪唑並[1,2-a]吡啶(0.92克, 4.2毫莫耳), (0.7克, 4.2毫莫耳)2-乙基-6-甲苄基氯(0.7克, 4.2毫莫耳)、 Na_2CO_3 (1.0克, 9.4毫莫耳)及催化量之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (56)

KI於乙腈(40毫升)中之經攪拌混合物迴流4小時。過濾及減壓蒸發溶媒後，殘留物以管柱層析法於矽膠上純化，以 CH_2Cl_2 : EtOAc為溶離劑，得1.0克(68%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.2 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (q, 2H), 4.4 (q, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.85-6.9 (m, 2H), 7.05-7.25 (m, 3H), 8.95 (dd, 1H)。

實例 2.27

3-乙基-1-氟-5-甲基苯之合成

於 0°C 下滴加甲基鋰(40毫升，64毫莫耳)至CuI(6.42克，33.6毫莫耳)於乙醚(20毫升)中之漿。於 0°C 攪拌30分後，將澄清無色均勻銅酸鹽溶液冷卻至 -78°C ，其中加3-溴甲基-1-氟-5-甲基苯(5.15克，25.4毫莫耳)(於10毫升乙醚中)令溫度慢慢上升。反應於 -50°C 下以 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ 緩衝液(50毫升)中止。以乙醚(3×50毫升)、鹽水(1×100毫升)抽。有機層於 MgSO_4 上乾燥、過濾，除去溶媒得3.3克(94%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.22 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (q, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.78 (s, 1H)。

生物學試驗

1. 活體外實驗

於分離之兔胃腺中之酸分泌抑制作用

對於活體外分離之兔胃腺中之酸分泌之抑制作用如 Berglindh 等 (1976) Acta Physiol. Scand. 97, 401-414 所述測定。

五、發明說明 (57)

H⁺, K⁺-ATP酶活性測定

胃膜囊之製備：自豬胃製備含H⁺, K⁺-ATP酶之胃膜囊如以前由Saccomani等(1977)於Biochim. Biophys. Acta 465, 311-330中所述。

通透性囊：將膜部分以1 mM PIPES / Tris, pH 7.4稀釋，得1%蔗糖濃度，均一化及以100,000 xg離心2小時。所得球粒懸浮於水並冷凍乾燥2次。

H⁺, K⁺-ATP酶活性之測定：將通透性膜囊(2.5-5微克)於37°C下，於18 mM PIPES / Tris緩衝液(pH 7.4，含2 mM MgCl₂，10 mM KCl及2 mM ATP)中培養15分。評估ATP酶活性為自ATP釋放無機磷酸鹽，如LeBel等(1978)於Anal. Biochem. 85, 86-89中所述。

2. 活體內實驗

於雌大鼠中對酸分泌之抑制作用

使用Sprague-Dawley系之雌大鼠。彼等裝以套管之瘻管於胃(腔)及十二指腸之上部，供分別收集胃分泌物及投予試驗物質，在測試開始前令手術後14天之恢復期。

於分泌試驗前，動物禁食但水除外歷20小時。重複地經由胃套管以自來水(+37°C)洗胃，皮下給予6毫升林格-葡萄糖。於2.5-4小時(1.2毫升/小時，皮下)當中，以輸注五肽胃泌素及胺甲醯膽鹼(分別為20及110毫微莫耳/公斤·小時)，刺激酸分泌，於其時以30分之分隔收集胃分泌物。於開始刺激(靜脈及十二指腸內給藥，1毫升/公斤)後60分，或開始刺激(經口給藥，5毫升/公斤，胃套管閉合)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (58)

前2小時，給予試驗化合物或媒劑。於給藥及刺激之間之時間間隔可增加，以研究作用之期間。胃液樣品以0.1M NaOH滴定至pH 7.0，酸產量以滴定劑體積與濃度之乘積計算。

另外之計算係基於4-6隻大鼠之一組平均反應。於刺激當中給藥之情形：於投予試驗物質或媒劑後之期間之酸產量表示為分率之反應，將投藥前之30分期間之酸產量設定於1.0。自藉由試驗化合物及媒劑引出之分率之反應計算抑制百分比。於刺激前投藥之情形：直接自試驗化合物與媒劑後記錄之酸產量計算抑制百分比。

於大鼠之生可用率

使用Sprague-Dawly系之成年大鼠。實驗前1至3天，藉由麻醉下左頸動脈之插以套管準備好所有大鼠。用於靜脈內實驗之大鼠亦於股靜脈插以套管(Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728)。使導管外露於頸背。

投藥後高至5.5小時之間隔，反覆自頸動脈抽出血樣品(0.1-0.4克)。將樣品冷凍至分析試驗化合物時為止。

生可用率之評估，藉由於(i)十二指腸內(i.d.)或經口(p.o.)投予及(ii)靜脈(iv)投予後計算分別自大鼠或狗之血液/血漿濃度(AUC)曲線下之面積(AUC)之間之商。

血液濃度對時間曲線下之面積，AUC之決定藉由對數/線性梯形之規格及外推至無限量，藉由將末期中之最後測定之血液濃度除以消除速率常數。十二指腸或口投藥後之系統性生可用率(F%)計算為 $F(\%) = (AUC(p.o. \text{ 或 } i.d.) /$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (59)

$AUC(i.v.) \times 100$ 。

於有知覺之狗中之胃酸分泌抑制作用及生可用率

使用任一性別之 Labrador 獵犬或 Harrier 犬。彼等裝以十二指腸瘻管供投予試驗化合物或媒劑及套管之胃瘻管或 Heidenham-袋供收集胃分泌物。

於分泌試驗前，將動物斷食約 18 小時但允許自由飲水。以能產生個體之最大分泌反應之約 80% 之劑量，輸注組織胺二鹽酸鹽 (12 毫升 / 小時) 歷高達 6.5 小時，刺激胃酸分泌，連續以 30 分間隔收集胃液。於開始組織胺輸注 1 或 1.5 小時後，以 0.5 毫升 / 公斤體重之體積經口、十二指腸內或靜脈內投予試驗物質或媒劑。於口投藥之情形，應指出試驗化合物投予 Heidenham-袋狗之分泌酸之主胃。

胃液樣品之酸度之測定藉滴定至 pH 7.0 而計算酸之產量。於投予試驗化合物或媒劑後之收集期間之酸產量表示可為分率之反應，將投予前之部分之酸，產量設定於 1.0。自試驗化合物及媒劑所引出之分率反應計算抑制百分比。

於投予後以高達 4 小時之間隔採血樣品供分析試驗化合物於血漿中之濃度。收集後 30 分內，將血漿分離並冷凍，供後來分析。於口服或十二指腸投藥後之系統性生可用率如上面大鼠模式中所述計算。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

公告

90.5.31 修正

年 月 日

申請日期	87.2.17 補充
案號	87102208
類別	comp 23560-ALIK 3/41

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

中文說明書修正頁(90年5月) 568907

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	用於抑制胃酸分泌之咪唑並吡啶衍生物
	英文	MIDAZO PYRIDINE DERIVATIVES FOR INHIBITION OF GASTRIC ACID SECRETION
二、發明人	姓名	1.科斯拉德 亞名 2.麥克爾 達斯狀 3.彼德 諾伯格 4.英格曼 史達克
	國籍	1.3.4.瑞典 2.芬蘭
三、申請人	住、居所	1.瑞典摩戴爾市納爾哈格斯坦路10B號 2.瑞典摩戴爾市瑪利蘭斯高坦路5號 3.瑞典沙維戴恩市比傑克伯斯維根路9號 4.瑞典高特伯格市夫拉格斯稿坦路8C號
	姓名(名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
代表人名	國籍	瑞典
	住、居所(事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
代表人名	姓名	克萊斯·威赫姆森

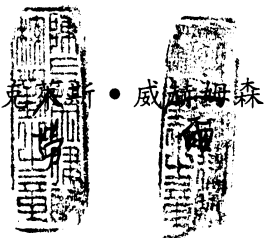
裝

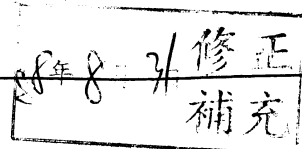
訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

克萊斯·威赫姆森





五、發明說明(14)

液。若須要，此液體製劑可含著色劑、矯味劑、糖精及羧甲基纖維素或其他增稠劑。供口服之液體製劑亦可以製備為待臨用前以適宜溶媒重新組成之乾粉形式。

供腸外投藥之溶液可製備為本發明化合物於醫藥上可接受之溶媒中之溶液，較好以0.1%至10%重量比之濃度。此等溶液亦可含穩定成分及／或緩衝成分，且調劑成單位劑量，以安瓶或小瓶形式。供腸外給藥之溶液亦可製備為臨用前臨時地以適宜溶媒重新組成之乾製劑形式。

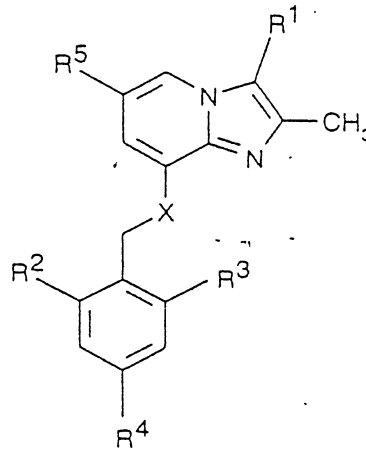
根據本發明化合物亦可以與其他活性成分之調配物用於例如治療或預防涉及人類胃黏膜之幽門螺桿菌(*Helicobacter pylori*)感染之情況。此等其他活性成分可為抗微生物劑，尤其是：

- β -內醯胺抗生素如阿莫西林、安匹西林(ampicillin)、頭孢菌素I、氣頭孢菌素或肱頭孢菌素(cefixime)；
- 大環內酯類如紅黴素或克拉黴素(clarithromycin)；
- 四環素類如四環素或強力黴素(doxycycline)；
- 胺基糖苷類如健他黴素(gentamycin)、康黴素(kanamycin)或阿米黴素(amikacin)；
- 喹諾酮如諾弗沙辛(norfloxacin)、西普洛弗沙辛(ciprofloxacin)或恩諾沙辛(enoxacin)；
- 其他如美唑尼唑(metronidazole)、硝呋喃它因(nitrofurantoin)或氯黴素；或
- 含鈹鹽之製劑如檸檬酸氧鈹、水楊酸氧鈹、碳酸氧鈹、硝酸氧鈹或沒食子酸氧鈹。

實例，

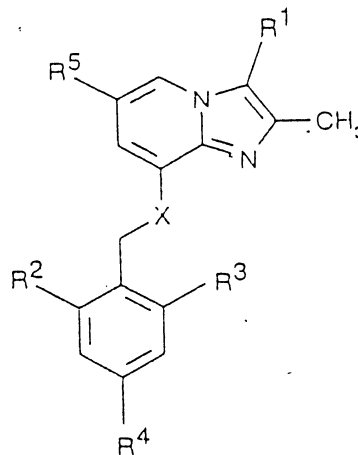
四、中文發明摘要 (發明之名稱: 用於抑制胃酸分泌之咪唑並吡啶衍生物)

本發明係有關式 (I) 之咪唑並吡啶衍生物，其中苯基部分，於 2- 及 6- 位由低碳烷基取代，其抑制外源或內源刺激之胃酸分泌，且因此可用於預防及治療胃腸發炎性疾病。



英文發明摘要 (發明之名稱: MIDAZO PYRIDINE DERIVATIVES FOR INHIBITION OF GASTRIC ACID SECRETION)

The present invention relates to imidazo pyridine derivatives of the formula (I), in which the phenyl moiety is substituted with lower alkyl in 2- and 6-position, which inhibit exogenously or endogenously stimulated gastric acid secretion and thus can be used in the prevention and treatment of gastrointestinal inflammatory diseases.

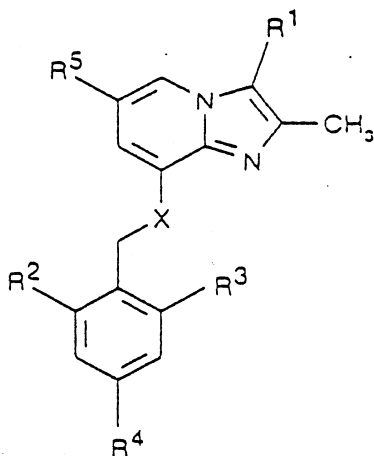


六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 本92年11月2日

1. 一種式I之化合物，



I

或其醫藥上可接受之鹽，

式中

R¹為CH₃或CH₂OH；R²為C₁-C₆烷基；R³為C₁-C₆烷基；R⁴為H或鹵素；R⁵為H，鹵素或C₁-C₆烷基；及

X為NH或O。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中
- R²為C₁-C₄烷基；
- R³為C₁-C₄烷基；
- R⁵為H，鹵素，或C₁-C₄烷基；及
- R¹，R⁴與X如申請專利範圍第1項所定義。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中
- R²為CH₃或CH₂CH₃；

六、申請專利範圍

R^3 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

R^4 為H，Br，Cl或F；

R^5 為H， CH_3 ，Br，Cl或F；及

R^1 與X如申請專利範圍第1項所定義。

4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中

R^5 為H， CH_3 或F；及

R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 與X如申請專利範圍第3項所定義。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2,6-二甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啶，或其醫藥上可接受之鹽。

6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2,6-二甲苄胺基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啶，或其醫藥上可接受之鹽。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)咪唑並[1,2-a]吡啶，或其醫藥上可接受之鹽。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶，或其醫藥上可接受之鹽。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,6-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啶，或其醫藥上可接受之鹽。

10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡

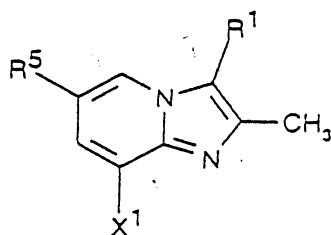
六、申請專利範圍

- 啞，或其醫藥上可接受之鹽。
11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,3-二甲基-8-(2,6-二甲基-4-氟苄胺基)-咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,6-二甲基-8-(2-乙基-6-甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2,6-二乙苄胺基)-2,6-二甲基-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2,6-乙基-6-甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2,6-二甲基-4-氟苄氧基)-3-羥甲基-2-甲基咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 16. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,6-二甲基-8-(2,6-二甲苄氧基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物2,6-二甲基-8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)-3-羥甲基咪唑並[1,2-a]吡啞，或其醫藥上可接受之鹽。
 18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為化合物8-(2-乙基-4-氟-6-甲苄胺基)-2,3,6-三甲基咪唑並[1,2-a]吡

六、申請專利範圍

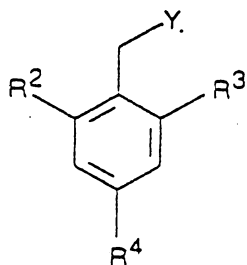
啖，或其醫藥上可接受之鹽。

19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為鹽酸鹽形式。
20. 一種製備根據申請專利範圍第1至18項中任一項化合物之方法，其包括將通式II化合物



II

式中 X^1 為 NH_2 或 OH 及 R^1 與 R^5 如對式 I 所定義，與通式 III 化合物



III

式中 R^2 ， R^3 與 R^4 如對式 I 所定義，及 Y 為游離基，於惰性溶媒中，有或無鹼存在下反應成式 I 化合物。

21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係用於製造供抑制胃酸分泌之藥劑。
22. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係用於製造供治療胃腸發炎性疾病之藥劑。

六、申請專利範圍

23. 一種用於抑制胃酸分泌之醫藥組合物，其中該活性成分為根據申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物。
24. 一種用於治療胃腸發炎性疾病之醫藥組合物，其中該活性成分為根據申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物。