

發明專利說明書

中文說明書替換本(99年3月)

(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：093113762

※ 申請日期：93.05.14.

※IPC 分類：(07)D 40/2, 25/54
417/12, 405/12, 235/04

一、發明名稱：(中文/英文)

作為磷酸二酯酶抑制劑之喹啉衍生物

QUINOLINE DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

307/82,
A61K 31/4709, A61P 29/60
37/08

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

GIDDINGS, PETER JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY AVENUE, GREENFORD

MIDDLESEX UB6 0NN, ENGLAND

國籍：(中文/英文)

英國 U.K.

三、發明人：(共 16 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伊安 羅柏 鮑德溫
BALDWIN, IAN ROBERT
2. 麥可 大衛 巴克
BARKER, MICHAEL DAVID
3. 安東尼 威廉 狄恩
DEAN, ANTHONY WILLIAM
4. 柯林 大衛 艾卓
ELDRED, COLIN DAVID
5. 布來恩 艾凡
EVANS, BRIAN
6. 夏倫 麗莎 古絲
GOUGH, SHARON LISA
7. 史帝芬 巴利 剛崔普
GUNTRIP, STEPHEN BARRY
8. 茱莉 妮可 漢布琳
HAMBLIN, JULIE NICOLE
9. 史都華 何曼
HOLMAN, STUART
10. 保羅 瓊斯
JONES, PAUL
11. 米卡 克莉絲汀 琳佛
LINDVALL, MIKA KRISTIAN
12. 克里斯多佛 詹姆斯 倫尼斯
LUNNISS, CHRISTOPHER JAMES
13. 崔西 珍 瑞芬
REDFERN, TRACY JANE

14. 艾莉森 茱蒂絲 瑞葛芙

·REDGRAVE, ALISON JUDITH

15. 約翰 艾德華 羅賓森

ROBINSON, JOHN EDWARD

16. 麥可 伍卓

WOODROW, MICHAEL

地 址：(中文/英文)

1-16. 均 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市岡奈爾斯林路

GUNNELS WOOD ROAD, STEVENAGE, HERTFORDSHIRE,

SG1 2NY, GB

國 籍：(中文/英文)

1-10, 12-16. 均 英國 U.K.

11. 芬蘭 FINLAND

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. 英國；2003 年 05 月 21 日；0311688.6

2. 英國；2003 年 11 月 10 日；0326187.2

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】

本發明係關於喹啉化合物，其製法，可使用於此等方法中之中間物，及含有該化合物之醫藥組合物。本發明亦關於喹啉化合物在治療上之用途，例如作為磷酸二酯酶之抑制劑，及 / 或治療及 / 或預防炎性及 / 或過敏性疾病，譬如慢性阻塞肺病(COPD)、氣喘、風濕性關節炎或過敏性鼻炎。

【先前技術】

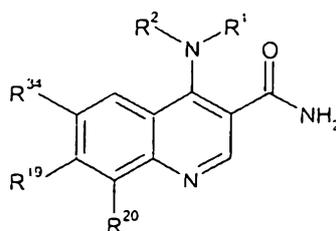
WO 02/20489 A2 (Bristol-Myers-Squibb 公司) 揭示 4-胺基喹啉衍生物，其中 4-胺基 NR^4R^5 可表示非環狀胺基，其中 R^4 與 R^5 可各獨立表示氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基等； NR^4R^5 可替代地表示脂族雜環族基團。此等化合物係被揭示為 cGMP 磷酸二酯酶，尤其是類型 5 (PDE5) 之抑制劑。

EP 0 480 052 (Otsuka 醫藥公司) 揭示 4-胺基喹啉-3-羧醯胺，其中 4-胺基 NHR^4 可表示胺基，其中 R^4 表示苯基、四氫萘基或萘基，視情況被烷基、鹵素、烷氧基等取代；且 3-羧醯胺基 CONR^2R^3 表示一級、二級或三級羧醯胺基。此等化合物係被揭示為胃酸分泌之抑制劑，及作為細胞保護劑；亦揭示胃壁細胞處被 H^+ 與 K^+ 活化之 ATPase 之抑制。

一般期望發現會結合至且較佳係抑制磷酸二酯酶類型 IV (PDE4) 之新穎化合物。

【發明內容】

根據本發明係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

R^1 為

C_{1-6} 烷基；

C_{3-7} 環烷基或 C_{3-7} 環烷基 (C_{1-4} 烷基)-，其中 C_{3-7} 環烷基係視情況被一或多個選自 =O 與 OH 之取代基取代；

經稠合至芳基環之 C_{4-7} 環烷基；

芳基或芳基 (C_{1-6} 烷基)-，其中芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $CONR^6$ -、 C_{1-6} 烷基 CO-、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_m OH$ 、 $-OCF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-4} 烷基)-、 C_{1-6} 烷氧基 C_{2-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-CN$ 、 $R^4 R^5 NCO$ 、 $R^7 R^8 N$ -、 $R^9 R^{10} NCONR^{11}$ -、 $HO(CH_2)_{2-6} O$ -、 $R^{12} R^{13} NSO_2(CH_2)_m$ -、(4-嗎福啉基) C_{2-6} 烷氧基、 $-NR^{14} SO_2 C_{1-6}$ 烷基、芳氧基、雜芳基 (視情況被 C_{1-6} 烷基取代)、 $CO_2 H$ 、 $R^{21} R^{22} N(C_{1-4}$ 烷基)-、 C_{1-6} 烷氧基 $CONR^{23} (CH_2)_m$ -、芳基 (視情況被 C_{1-6} 烷基取代)；

經稠合至 C_{4-7} 環烷基環之芳基，其中環烷基環係視情況被一或多個 =O 取代；

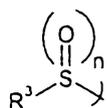
經稠合至雜環基環之芳基，其中雜環基環係視情況被一或多個選自 =O、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基之取代基取代；

雜芳基或雜芳基(C₁₋₆烷基)-，其中雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自：C₁₋₆烷基、芳基(C₁₋₄烷基)、C₁₋₆烷氧基、鹵素、C₁₋₆烷氧基CO；或

視情況經稠合至芳基或雜芳基環之雜環基；

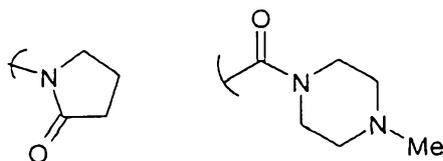
R²為氫或C₁₋₆烷基；

R^{3,4}為氫或下式基團：



其中R³為

C₁₋₆烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自-OH、-NR¹⁶COR¹⁵、-NR¹⁷R¹⁸、-CO₂R²⁴、C₁₋₆烷氧基CONR²⁵-、-CONR²⁶R²⁷、C₁₋₆烷氧基-、C₁₋₆烷基SO₂NR³³-或具有下式之一之基團；



C₃₋₇環烷基；

芳基或芳基(C₁₋₆烷基)-，其中芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自C₁₋₆烷基-、鹵素-、C₁₋₆烷氧基-、-CO₂R²⁸、-CH₂CO₂H、-OH、芳基(視情況被C₁₋₆烷氧基取代)、雜芳基、-CONR²⁹R³⁰、C₃₋₇環烷氧基、C₃₋₇環烷基(C₁₋₆烷氧基)-、-CF₃；

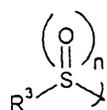
雜芳基或雜芳基(C₁₋₆烷基)-，其中雜芳基係視情況被一或多個C₁₋₆烷基或-CONR²⁹R³⁰基團取代；或

雜環基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基 CO-、C₃₋₇ 環烷基 CO-、雜芳基 CO- (視情況被一或多個 C₁₋₄ 烷基-取代)、C₁₋₆ 烷氧基 CO-、芳基 CO-、R³¹R³²NCO-、C₁₋₆ 烷基 SO₂-、芳基 SO₂-、-雜芳基 SO₂ (視情況被一或多個 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷基 CONH-取代)。該雜環基係經過碳原子連接至 S(=O)_n 部份基團。

m 為 0-6，

n 為 0、1 或 2；

R¹⁹ 為氫、-C₁₋₆ 烷基或下式基團：



R²⁰ 為氫、C₁₋₆ 烷基、鹵素或 C₁₋₆ 烷氧基；

R⁴⁻¹⁸、R²¹⁻²⁵、R²⁸ 及 R³¹⁻³³ 均獨立表示 H、C₁₋₆ 烷基；

R²⁶ 與 R²⁷ 係獨立表示 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 環烷基或雜環基；

R²⁹ 與 R³⁰ 係獨立表示 H、C₁₋₆ 烷基，視情況被 OH 取代；

R⁷ 與 R⁸ 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環；

R⁹ 與 R¹⁰ 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環；

R¹⁷ 與 R¹⁸ 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環，譬如嗎福啉；

R²¹ 與 R²² 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環；

R²⁶ 與 R²⁷ 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環；

R²⁹ 與 R³⁰ 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環，譬如嗎福啉；

R³¹ 與 R³² 和彼等所連接之氮原子可一起形成雜環基環；

其附帶條件是， R^{34} 與 R^{19} 不能皆表示 $R^3S(=O)_n-$ 。

於本文中使用的"烷基"一詞，係指含有所指定碳原子數之直鏈或分枝狀烴鏈。例如， C_{1-6} 烷基係意謂含有至少1個且至多6個碳原子之直鏈或分枝狀烷基鏈。當於本文中使用时，"烷基"之實例包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基及正-己基。 C_{1-4} 烷基係為較佳，例如甲基、乙基或異丙基。該烷基可視情況被一或多個氟原子取代，例如三氟甲基。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，係指直鏈或分枝鏈烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙-1-氧基、丙-2-氧基、丁-1-氧基、丁-2-氧基、2-甲基丙-1-氧基、2-甲基丙-2-氧基、戊氧基或己氧基。 C_{1-4} 烷氧基係為較佳，例如甲氧基或乙氧基。該烷氧基可視情況被一或多個氟原子取代，例如三氟甲氧基。

於本文中使用的"環烷基"一詞，係指含有所指定碳原子數之非芳族烴環。例如， C_{3-7} 環烷基係意謂含有至少三個且至多七個環碳原子之非芳族環。當於本文中使用时，"環烷基"之實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。 C_{3-6} 環烷基係為較佳，例如環戊基或環己基。

當使用於本文中時，"芳基"一詞，除非另有定義，否則係指在環系統中含有至高10個碳原子之單-或雙環狀碳環狀芳族環系統，例如苯基或萘基，視情況經稠合至 C_{4-7} 環烷基或雜環基環。

於本文中使用的術語"雜芳基環"與"雜芳基"，除非另有定義，否則係指含有一或多個選自氧、氮及硫之雜原子之

單環狀五-至七-員雜環芳族環。於特定方面，此種環含有1-3個雜原子。雜芳基環較佳係具有五或六個環原子。雜芳基環之實例，包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、呋唑基、噻唑基、異呋唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基及三吡基。"雜芳基環"與"雜芳基"術語，亦指經稠合之雙環雜環族芳族環系統，含有至少一個選自氧、氮及硫之雜原子，較佳為1-4個雜原子，更佳為1至3個雜原子。稠合環較佳係各獨立具有五或六個環原子。稠合芳族環之實例，包括但不限於喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、嘓啉基、嘓啶基、吡啶基、吡啶并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋唑基、苯并異呋唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并呋二唑及苯并噻二唑基。雜芳基可經過具有自由價鍵之任何原子，連接至分子之其餘部份。

於本文中使用的"雜環基"一詞，係指含有至少一個選自氧、氮及硫之雜原子之單環狀三-至七-員飽和或非芳族不飽和環。於特定方面，此種環含有1或2個雜原子。雜環基環較佳係具有五或六個環原子。雜環基之實例，包括但不限於氮丙啶基、一氮四園基、四氮吡咯基、六氮吡啶基、四氮咪唑基、四氮吡唑基、六氮吡吡基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、二氮七園烯基、一氮七園烯基、四氮呋喃基、四氮呋喃基及1,4-二氧陸園基。

於本文中使用的術語"鹵素"或"鹵基"，係指氟、氯、溴

及碘。較佳鹵素為氟、氯及溴。特佳鹵素為氟與氯。

於本文中使用的"視情況"一詞，係意謂隨後所述之事件可以或可以不發生，且包括發生之事件與不會發生之事件兩者。

於本文中使用的"經取代"一詞，係指以所指稱之一或多個取代基取代，允許多重取代程度，除非另有述及。在指稱一或多個取代基之情況下，此係指例如1至4個取代基，且較佳為1或2個取代基。

於一項具體實施例中， R^1 係選自：

C_{3-7} 環烷基，特別是環己基；

芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基(C_{1-4} 烷基)-、-CN、 $-(CH_2)_m OH$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} 烷氧基 C_{2-6} 烷氧基-、 $R^4 R^5 NCO$ 、 C_{1-6} 烷基 $CONR^6-$ 、 $R^7 R^8 N-$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $HO(CH_2)_{2-6} O-$ 、 C_{1-6} 烷基 $CO-$ 、雜芳基(視情況被 C_{1-6} 烷基取代)，特別是呋唑基、吡唑基或1,2,4-呋二唑基；

芳基(C_{1-2} 烷基)，其中芳基係視情況被-OH取代；

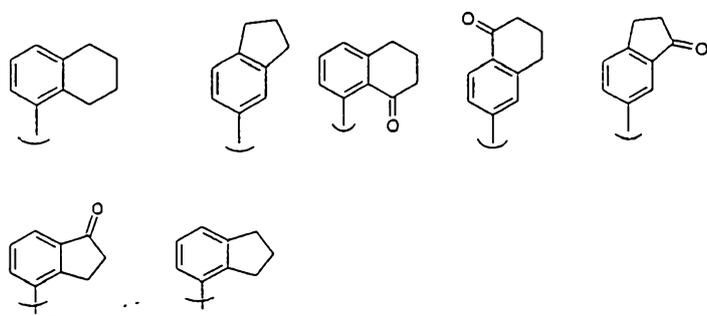
經稠合至 C_{5-6} 環烷基環之芳基，其中環烷基係視情況被(=O)取代；

經稠合至雜環基環之芳基，其中雜環基環係視情況被一或多個選自=O、 C_{1-4} 烷基之取代基取代；

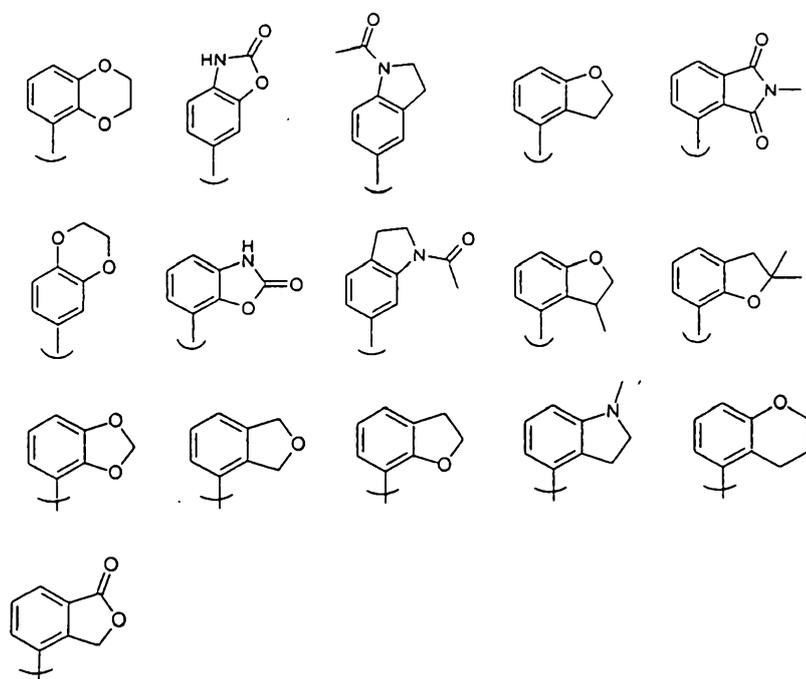
雜芳基，視情況被一或多個 C_{1-6} 烷基、鹵素(特別是氯或氟)或 C_{1-6} 烷氧基取代，特別是其中雜芳基表示苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、吡啶基及吡唑基；

雜芳基 (C₁₋₂ 烷基)，其中雜芳基係視情況被一或多個 C₁₋₆ 烷基取代，特別是其中雜芳基表示吡啶基、吡唑基；或雜環基，特別是四氫吡喃基。

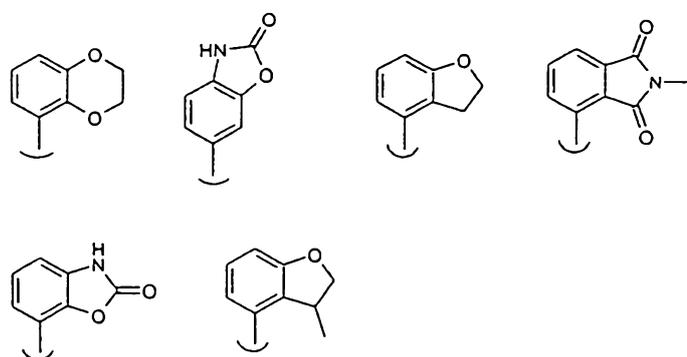
經稠合至 C₅₋₆ 環烷基環之適當芳基之實例，包括：

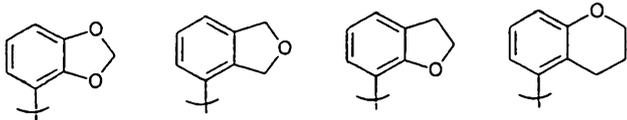


經稠合至雜環基環之適當芳基之實例，包括：



下列經稠合至雜環基環之芳基係為進一步具體實施例：

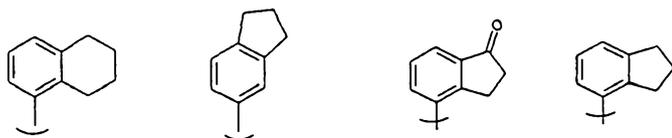




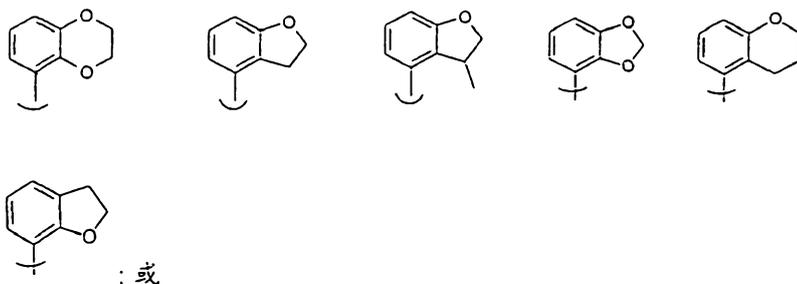
於進一步具體實施例中， R^1 係選自：

芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自：甲基、乙基、氟、氯、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OH$ 、 $-NMe_2$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-COMe$ 、被甲基取代之1,2,4-噁二唑基；特別是經取代之芳基，包括；3-(甲氧基)苯基、3-甲基苯基、3-氟基苯基、3-氯基苯基、4-氟基-3-(甲氧基)苯基、3-乙醯基苯基、4-羥基-3-(甲氧基)苯基、2-氟基-3-氯基苯基、2,3-二氟基苯基、3,5-二氟基苯基；

經稠合至環己烷或環戊烷環之芳基，其中環戊烷環係視情況被(=O)取代；特別是下列稠合系統：



經稠合至雜環基環之芳基，視情況被甲基取代；特別是下列雜環基環稠合之芳基系統：



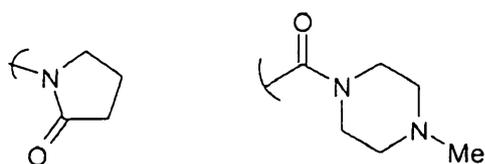
雜芳基，視情況被一或多個甲基、乙基、氟、氯或甲氧基取代；特別是吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基或呋唑基，視

情況被一或多個甲基、乙基、氟、氯或甲氧基取代；較佳為1-甲基-1H-苯并咪唑基-6-基、1-甲基-1H-吡唑-6-基、5-(甲氧基)-3-吡啶基、3-吡啶基、1-乙基-1H-吡唑-5-基、5-甲基-3-吡啶基、1,3-苯并噁唑-6-基、5-氟基-3-吡啶基或5-氯基-3-吡啶基。

於一項具體實施例中， R^2 為氫。

於一項具體實施例中， R^3 係選自：

C_{1-6} 烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 $-NR^{16}COR^{15}$ ； $OH-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $CONR^{25}-$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-CO_2R^{24}$ 、 C_{1-6} 烷氧基-；或具有下式之一之基團：



C_{3-7} 環烷基；

芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_{1-6} 烷基-、鹵素-、 C_{1-6} 烷氧基-、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-OH$ 、 $-CONR^{29}R^{30}$ 、 C_{3-7} 環烷氧基、 C_{3-7} 環烷基(C_{1-6} 烷氧基)；

芳基(C_1 烷基)，其中芳基係視情況被一或多個 C_{1-6} 烷氧基取代；

雜芳基或雜芳基(C_{1-6} 烷基)，其係視情況被一或多個 C_{1-6} 烷基或 $-CONR^{29}R^{30}$ 基團取代；或

雜環基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $CO-$ 、 C_{3-7} 環烷基 $CO-$ 、雜芳基 $CO-$ (視情況被一或多個 C_{1-4} 烷基-取代)、 C_{1-6} 烷氧基 $CO-$ 、芳基 $CO-$ 、 C_{1-6} 烷基 SO_2- 。

於一項替代具體實施例中， R^3 係選自：

甲基、乙基、正-丙基、第三-丁基、異丙基、 $\text{MeCONH}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $\text{Me}_2\text{NCO}(\text{CH}_2)_2-$ ；

環戊基；

芳基，視情況被一或多個甲氧基、甲基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CONMe}_2$ 基團取代；特別是：4-(甲氧基)苯基、苯基、3-[(二甲胺基)羰基]苯基、4-甲基苯基、3-[(甲氧基)羰基]苯基、3,4-雙(甲氧基)苯基、3,4,5-參(甲氧基)苯基、3-(乙氧基)苯基；

雜環基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自 $\text{MeCO}-$ 、環丙基 CO 、2-呋喃基 $\text{CO}-$ 或 MeSO_2- ；特別是其中雜環基為四氫吡喃-4-基；四氫呋喃-3-基；或六氫吡啶基，被一或多個取代基取代，取代基選自 $\text{MeCO}-$ 、環丙基 CO 、2-呋喃基 $\text{CO}-$ 或 MeSO_2- ，尤其是1-乙醯基-4-六氫吡啶基、1-(2-呋喃基羰基)-4-六氫吡啶基、1-(環丙基羰基)-4-六氫吡啶基；

雜芳基，其中雜芳基表示視情況被 CONMe_2 取代之3-吡啶基，尤其是5-[(二甲胺基)羰基]-3-吡啶基。

於一項具體實施例中， R^9 與 R^{10} 和彼等所連接之氮，一起表示4-嗎福啉基。

於一項具體實施例中， $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{11-16}$ 與 R^{21-25} 及 R^{28-33} 係獨立選自氫與甲基。

於一項具體實施例中， R^{26} 與 R^{27} 係獨立選自氫、甲基、環丙基或4-四氫吡喃基；或 R^{26} 與 R^{27} 和彼等所連接之氮一起形成雜環基環，特別是四氫吡咯基或嗎福啉基。

於一項具體實施例中， R^{19} 為氫、 C_{1-6} 烷基或 MeSO_2- 。於進

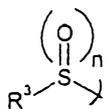
一步具體實施例中， R^{19} 為氫或甲基，尤其是氫。

於一項具體實施例中， R^{20} 為氫、鹵素或 C_{1-6} 烷基。或者， R^{20} 為氫、氯、氟、甲基或乙基。於進一步具體實施例中， R^{20} 為甲基、乙基或氯。

於一項具體實施例中， m 為0或1。

於一項具體實施例中， n 為1或2，尤其是2。

於一項具體實施例中， R^{34} 表示下式基團：



應明瞭的是，本發明係涵蓋上文所指稱取代基之所有組合。

應明瞭的是，本發明係涵蓋上文所述特定與較佳基團之所有組合。

根據本發明之特定化合物，包括實例中所提及者，以及其藥學上可接受之鹽。可提及之特殊實例，包括：

實例 7：4-[(3-甲基苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 8：4-[(3-氟基苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 20：4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 27：4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 32：4-[[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 35：4-[(3-氯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 43：4-(1,3-苯并噻唑-6-基胺基)-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 45：4-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)胺基]-6-(苯磺醯基)-3-喹

喹啉羧醯胺，

實例 52：4-[(3-氟基苯基)胺基]-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 66：4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 74：4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 89：6-(環戊基磺醯基)-4-[(3-氟基苯基)胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 128：4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-{[4-(甲氧基)苯基]磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 129：6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 130：6-{[2-(乙醯胺基)乙基]磺醯基}-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 133：6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 135：6-{[2-(乙醯胺基)乙基]硫基}-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 163：4-[(1-甲基-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 167：4-{[4-羥基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 174：4-[(3-乙醯基苯基)胺基]-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 184：8-甲基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 185：4-{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-8-甲基-6-(苯磺醯基)

)-3-喹啉羧醯胺，

實例 186：7-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 265：8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 266：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 267：4-{{3-乙醯基苯基}胺基}-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 268：8-甲基-4-{{1-甲基-1H-吡啶-6-基}胺基}-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 269：4-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸園烯-5-基胺基)-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 270：4-{{3-氯苯基}胺基}-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 271：4-{{3-氟基苯基}胺基}-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 272：4-(1,3-苯并噁唑-6-基胺基)-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 273：4-{{3-氟基苯基}胺基}-8-甲基-6-{{4-(甲氧基)苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 285：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-{{4-甲基苯基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 287：8-甲基-4-{{1-甲基-1H-吡啶-6-基}胺基}-6-{{4-甲基苯基}}

磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 292：8-甲基-4-{{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-[(4-甲基苯基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 294：4-{{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 303：8-甲基-4-[(1-甲基-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 307：4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 308：8-甲基-6-(甲磺醯基)-4-(3-吡啶基胺基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 309：8-甲基-4-[(1-甲基-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 311：4-[(3-氟苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 312：4-[(3-氟基苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 315：4-[(1-乙基-1H-吡啶-5-基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 316：8-甲基-4-{{[5-(甲氧基)-3-吡啶基]胺基}-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 317：8-甲基-4-[(5-甲基-3-吡啶基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 369：8-氟基-4-[(3-甲基苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 370：8-氟基-4-{{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-(甲磺醯基)

)-3-喹啉羧醯胺，

實例 371：8-氯基-4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 372：8-氯基-4-[(3-氯基苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 373：8-氯基-4-[(3-氯基苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 374：8-氯基-4-[(1-甲基-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 379：3-[(3-(胺基羰基)-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-喹啉基)磺醯基]苯甲酸甲酯，

實例 380：6-[[3,4-雙(甲氧基)苯基]磺醯基]-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 381：8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-[[3,4,5-參(甲氧基)苯基]磺醯基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽，

實例 382：6-[[3,4-雙(甲氧基)苯基]磺醯基]-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 383：6-[[3-(乙氧基)苯基]磺醯基]-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 392：6-[[2-(乙醯胺基)乙基]磺醯基]-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 399：6-([3-[(二甲胺基)羰基]苯基]磺醯基)-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 400：6-([3-[(二甲胺基)羰基]苯基]磺醯基)-4-[[3-(甲氧基)苯

基]胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 408：4-[(3-氰基苯基)胺基]-6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 409：6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 414：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 426：6-[(1-乙醯基-4-六氫吡啶基)磺醯基]-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 442：6-{{1-(2-呋喃基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 443：4-[(3-氰基苯基)胺基]-6-{{1-(2-呋喃基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 445：6-{{1-(環丙基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺，

實例 446：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-6-{{1-(2-呋喃基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 447：6-{{1-(環丙基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 451：6-[(1-乙醯基-4-六氫吡啶基)磺醯基]-4-{{4-氟基-3-(甲氧基)苯基}胺基}-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 457：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-({2-[(甲磺醯基)胺基]乙基}磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 459：6-{{1-(2-呋喃基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-8-甲基-4-

[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 475：6-{{[3-(二甲胺基)-3-酮基丙基]磺醯基}-4-{{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}}-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 500：4-[(2,3-二氟苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 501：4-[(3-氟基-2-氟苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 502：4-[(3,5-二氟苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 539：4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 540：4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 546：6-({5-[(二甲胺基)羰基]-3-吡啶基}磺醯基)-8-甲基-4-{{[3-(甲氧基)苯基]胺基}}-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽，

實例 579：8-甲基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-4-(3-吡啶基胺基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 580：6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-8-甲基-4-(3-吡啶基胺基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 584：4-[(1-乙基-1H-吡唑-5-基)胺基]-8-甲基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 585：6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-[(1-乙基-1H-吡唑-5-基)胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 588：4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-8-甲基-6-(甲基亞磺

醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 590：4-[(5-氯基-3-吡啶基)胺基]-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 591：8-乙基-4-[[4-氯基-3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 592：8-乙基-4-[(3-氯苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 593：4-[(3-氯基苯基)胺基]-8-乙基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 598：8-乙基-4-[(1-甲基-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 599：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-乙基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 600：8-乙基-6-(甲磺醯基)-4-(3-吡啶基胺基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 624：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-氯基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 666：8-氯基-4-[(5-氯基-3-吡啶基)胺基]-6-(乙基磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 667：8-氯基-4-[(5-氯基-3-吡啶基)胺基]-6-(丙基磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 668：8-氯基-4-[(5-氯基-3-吡啶基)胺基]-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 669：8-氯基-4-[(5-氯基-3-吡啶基)胺基]-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 670：4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 671：6-(乙基磺醯基)-4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 674：6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 676：8-氟基-4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 677：8-氟基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-3-喹啉羧醯胺，

實例 678：4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-6-(乙基磺醯基)-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

實例 679：4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-6-(丙基磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

實例 680：4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，

及其藥學上可接受之鹽。

較佳化合物包括：

8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-[[4-(甲氧基)苯基]磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，

4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

8-甲基-4-[(1-甲基-1H-吡啶-6-基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，

4-[(3-氟基苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，
 8-甲基-4-[(5-甲基-3-吡啶基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，
 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽，
 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺，
 4-[(3-氟基苯基)胺基]-6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，
 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-6-{{1-(2-呋喃基羰基)-4-六氫吡啶基}磺醯基}-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，
 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-({2-[(甲磺醯基)胺基]乙基}磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，
 4-[(3,5-二氟苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺，
 6-({5-[(二甲胺基)羰基]-3-吡啶基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽，
 4-[(1-乙基-1H-吡唑-5-基)胺基]-8-甲基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺，
 6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺，
 8-氟基-6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-[(5-氟基-3-吡啶基)胺基]-3-喹啉羧醯胺，
 及其藥學上可接受之鹽。

本發明化合物之鹽亦被涵蓋在本發明之範圍內。由於其在醫藥上之潛在用途，故式(I)化合物之鹽較佳係為藥學上可

接受之鹽。適當藥學上可接受之鹽可包括酸或鹼加成鹽。藥學上可接受之酸加成鹽可經由使式(I)化合物與適當無機或有機酸(譬如氫溴酸、鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、順丁烯二酸、醋酸、反丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、苯甲酸、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸或萘磺酸)，視情況在適當溶劑譬如有機溶劑中反應以獲得鹽而形成，其通常係藉由例如結晶化作用與過濾而單離。式(I)化合物之藥學上可接受之酸加成鹽，可為例如氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽或萘磺酸鹽。藥學上可接受之鹼加成鹽可經由式(I)化合物與適當無機或有機鹼，視情況在適當溶劑譬如有機溶劑中反應以獲得鹼加成鹽而形成，其通常係藉由例如結晶化作用與過濾單離。其他非藥學上可接受之鹽，例如草酸鹽或三氟醋酸鹽，可用於例如本發明化合物之單離上，且被包含在本發明之範圍內。本發明在其範圍內係包括式(I)化合物鹽之所有可能化學計量與非化學計量形式。

亦被包含在本發明範圍內者，係為本發明化合物與鹽之所有溶劑合物、水合物及複合物。

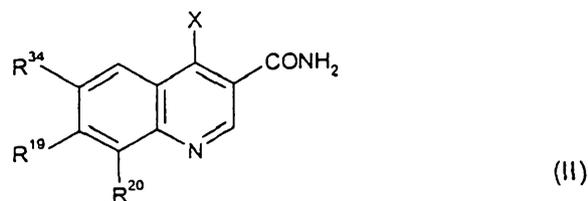
某些式(I)化合物可以立體異構物形式存在(例如其可含有一或多個不對稱碳原子，或可展示順式-反式異構現象)。個別立體異構物(對掌異構物與非對映異構物)及此等混合物係被包含在本發明之範圍內。本發明亦涵蓋由式(I)所表

示化合物之個別異構物，作成與其中一或多個對掌中心係被反轉之異構物之混合物。同樣地，應明瞭的是，式(I)化合物可以化學式中所示者以外之互變異構形式存在，且此等亦被包含在本發明之範圍內。

本發明化合物可藉由多種方法製造，包括標準化學。任何先前定義之變數將繼續具有先前定義之意義，除非另有指出。說明性一般合成方法係詳述於下文，接著，本發明之特定化合物係在實施例中製成。

方法 a

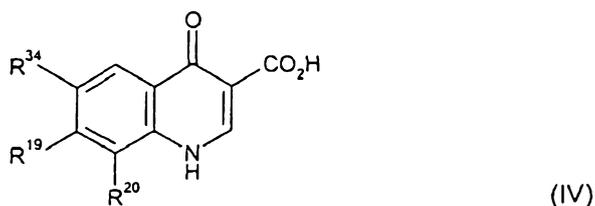
式(I)化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^1 及 R^2 均如上文定義，可製自式II化合物；



其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，且X表示鹵原子，其方式是以式 R^1R^2NH 胺處理，其中 R^1 與 R^2 均如上文定義。

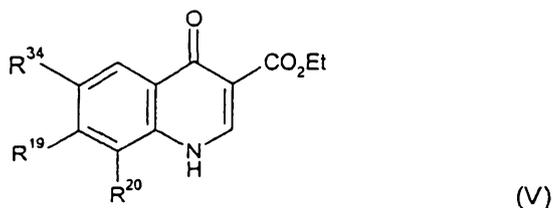
對於方法a)之適當條件，包括在適當溶劑中攪拌，譬如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺或乙醇，在適當溫度下，譬如於室溫與溶劑回流溫度之間，例如在 80°C 下，視情況於適當鹼存在下，譬如N,N-二異丙基乙胺，或於酸性觸媒存在下，譬如胺鹼之鹽，譬如吡啶鹽酸鹽。或者，方法a)可於微波照射下，在適當功率下，譬如100-300W，例如於150W下，在適當溶劑中，譬如N-甲基-2-四氫吡咯酮或N,N-二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如 $60-200^\circ\text{C}$ ，例如在 150°C 下進行。

式(II)化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 、 R^{20} 及X均如上文定義，可製自式(IV)化合物；



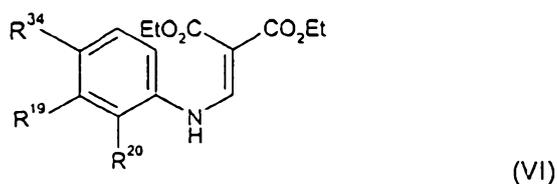
其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，其方式是以適當氯化劑處理，譬如二氯化亞硫醯，於適當觸媒存在下，譬如N,N-二甲基甲醯胺，接著以氯，於適當條件下，譬如880氯，在室溫下處理。

式(IV)化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，可製自式(V)化合物；



其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，其方式是以適當鹼之水解作用，譬如氫氧化鈉水溶液，在適當溶劑中，譬如乙醇，於適當溫度下，譬如室溫。

式(V)化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，可製自式(VI)化合物；

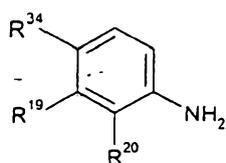


其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，其方式是在適當溶劑中，譬如二苯基醚，於適當溫度下，譬如200-300°C，例如在250

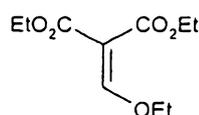
°C 下加熱。

式 (IV)、(V) 及 (VI) 化合物之製備，其中 R^{34} 表示 MeSO_2- ， R^{19} 表示 H，且 R^{20} 表示 H，已在先前被描述於專利申請案 WO 02/068394 A1 (Glaxo 集團有限公司) 中。

式 (VI) 化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，可製自式 (VII) 化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，與式 (VIII) 化合物；



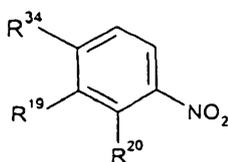
(VII)



(VIII)

適當條件包括將式 (VII) 與 (VIII) 化合物，在適當溶劑中，譬如乙醇，或於溶劑不存在下，在適當溫度下，譬如 60-100°C，例如於 80°C 下一起加熱。

式 (VII) 化合物，其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，可藉由式 (XIV) 化合物之還原而製成，其中 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義；

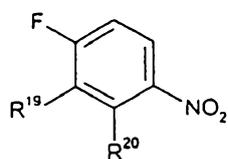


(XIV)

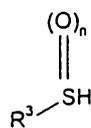
其中 $n=1$ 或 2 之適當條件包括催化氫化作用，使用氫與適當觸媒，譬如鈀 / 碳，在適當溶劑中，譬如醋酸。其中 $n=0$ 之適當條件包括還原作用，使用還原劑，譬如鐵，在稀醋酸中，於適當溫度下，譬如 85-90°C。

式 (XIV) 化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3\text{S}(=\text{O})_n-$ ， R^{19} 表示氫或 C_{1-6}

烷基， n 為0或2，且 R^{20} 係如上文定義，可製自式(XV)化合物，其中 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^{20} 係如上文定義，與式(XVI)化合物，其中 R^3 係如上文定義，且 $n=0$ 或2；



(XV)



(XVI)

其中 $n=0$ 之適當條件，包括以式(XVI)硫醇($n=0$)處理式(XV)化合物，於適當鹼存在下，譬如碳酸鉀，在適當溶劑中，譬如乙腈，於適當溫度下，譬如室溫。其中 $n=2$ 之適當條件，包括以式(XVI)($n=2$)亞磺酸之鈉鹽處理式(XV)化合物，在適當溶劑中，譬如二甲基乙醯胺，於適當溫度下，譬如 $30-100^{\circ}\text{C}$ ，例如在 50°C 下。

或者，式(XIV)化合物，其中 n 表示2，可製自式(XIV)化合物，其中 n 表示0，其方式是氧化作用，使用適當氧化劑，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如甲醇與水之混合物，於適當溫度下，譬如室溫。式(XIV)化合物，其中 n 表示1，可製自式(XIV)化合物，其中 n 表示0，其方式是氧化作用，使用適當氧化劑，譬如硝酸高銻銨，於適當固態擔體存在下，譬如水合矽膠，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，於適當溫度下，譬如 $20-40^{\circ}\text{C}$ ，例如在室溫下。

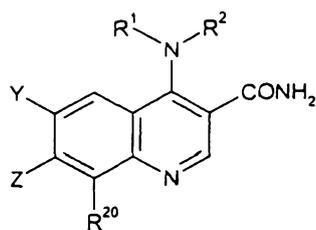
式 $R^1R^2\text{NH}$ 化合物可含有經適當保護之胺或酸基團。適當保護基之實例及其移除方式，係為此項技藝中所習知，參閱例如 T. W. Greene 與 P. G. M. Wuts "有機合成之保護基" (第3版, J. Wiley & Sons, 1999)。此種保護基之添加或移除，可在式(I)

化合物合成中之任何適當階段下達成。

式(II)化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3S(=O)_n-$ ， n 表示0， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基， X 表示氯，且 R^{20} 係如上文定義，可替代地製自式(IX)化合物，其中 X 表示氯， Y 表示碘， Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^{20} 係如上文定義，其方式是以式 R^3SSnW_3 三烷基錫烷處理，其中 W 表示 C_{1-6} 烷基，譬如正-丁基。適當條件包括於適當觸媒存在下，譬如鈰觸媒，例如肆三苯膦鈰(0)，在適當溶劑中，譬如甲苯，於適當溫度下，譬如在 80°C 與 150°C 之間，例如於 110°C 下加熱。

方法 b

式(I)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{34} 、 R^{19} 及 R^{20} 均如上文定義，且 $n=0$ ，可替代地製自式(III)化合物；



(III)

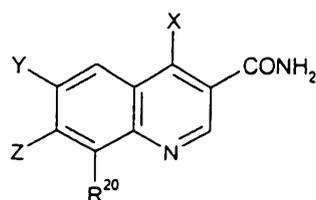
其中 R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義，且 Z 表示氫、 C_{1-6} 烷基或鹵素，例如氯，且 Y 表示氫、氯、溴或碘，其方式是以式 R^3SH 硫醇或其鈉鹽 R^3SNa 處理，其中 R^3 係如上文定義，其附帶條件是， Y 與 Z 中至少一個表示鹵素。

對於方法 b)之適當條件，包括加熱，在適當溶劑中，譬如甲苯或 N,N -二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如 $60-150^\circ\text{C}$ ，例如在 110°C 下，於適當觸媒存在下，譬如鈰觸媒，例如參(二苯亞甲基丙酮)鈰(II)，與適當配位體，譬如膦配位體，例

如(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯磷)，並於適當鹼存在下，譬如第三-丁醇鉀。

或者，對於方法b)之條件包括加熱，在適當溶劑中，譬如1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮或二甲氧基乙烷，於適當溫度下，譬如60-150°C，例如在85°C下，視情況於適當觸媒存在下，譬如銅觸媒，例如碘化銅(I)，並於適當鹼存在下，譬如磷酸鉀或碳酸鉀，且視情況於適當配位體存在下，例如N,N-二乙基柳醯胺。

式(III)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 、Y及Z均如上文定義，可製自式(IX)化合物，其中 R^{20} 、X、Y及Z均如上文定義，其方式是以式 R^1R^2NH 胺處理，其中 R^1 與 R^2 均如上文定義；

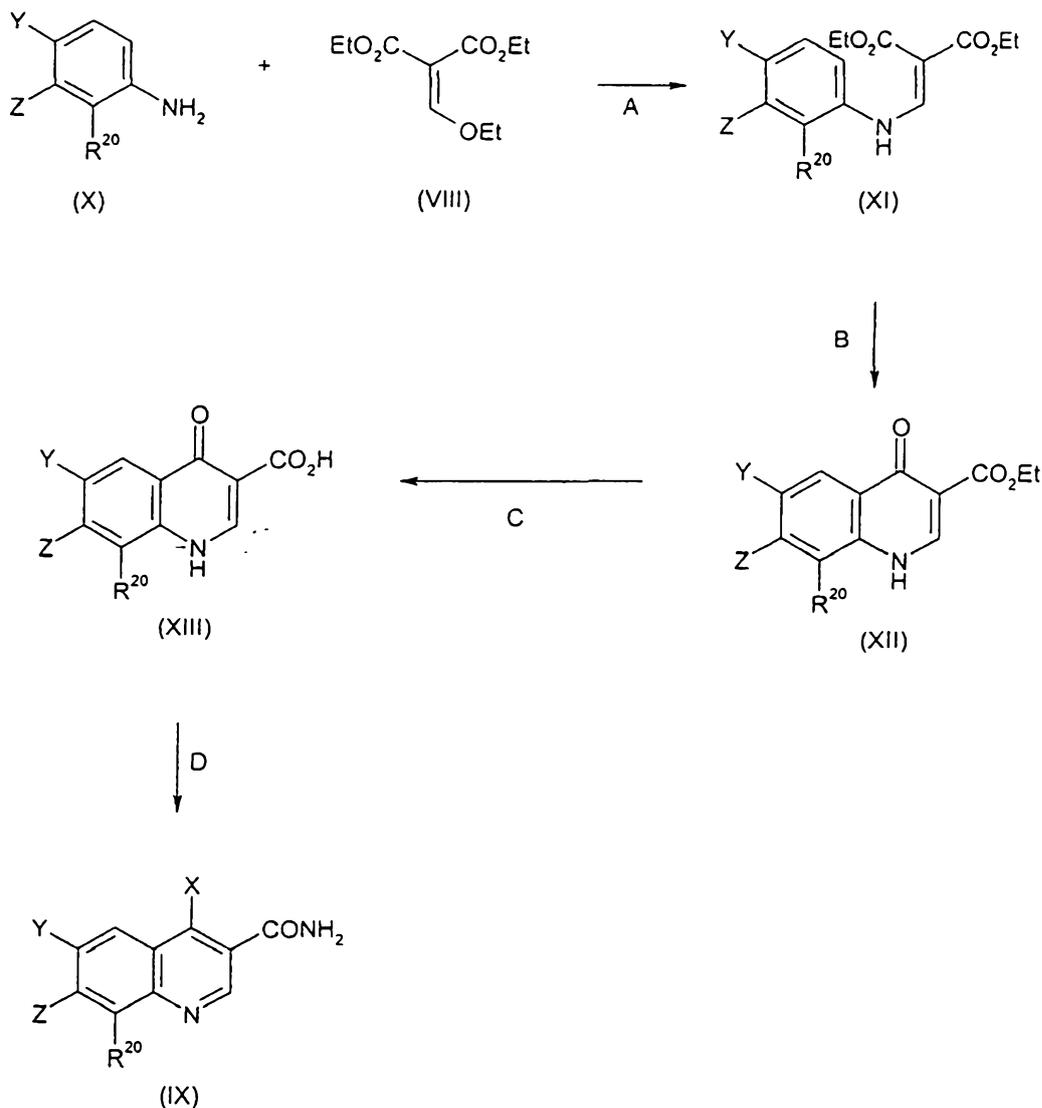


(IX)

適當條件包括攪拌，在適當溶劑中，譬如乙腈，於適當溫度下，譬如在室溫與溶劑回流溫度之間，例如於80°C下，視情況於鹼存在下，譬如N,N-二異丙基乙胺，或於酸性觸媒存在下，譬如吡啶鹽酸鹽。或者，式(III)化合物自式(IX)化合物之製備，可於微波照射下，在適當功率下，譬如100-300W，例如於150W下，在適當溶劑中，譬如N-甲基-2-四氫吡咯酮，於適當溫度下，譬如60-200°C，例如在150°C下進行。

式(IX)化合物可根據下述合成圖式1製成，其中 R^{19} 、 R^{20} 、Y及Z均如上文定義：

圖式 1



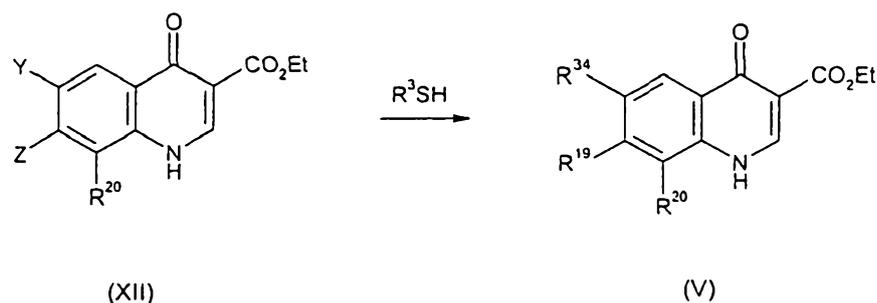
關於圖式 1 反應之適當條件為：(A) 將式 (X) 與 (VIII) 化合物，於溶劑不存在下，在適當溫度下，譬如 60-100°C，例如於 80°C 下一起加熱；(B) 將式 (XI) 化合物在適當溶劑中，譬如二苯基醚，於適當溫度下，譬如 200-300°C，例如在 250°C 下加熱；(C) 式 (XII) 化合物之水解作用，使用適當鹼，譬如氫氧化鈉水溶液，在適當溶劑中，譬如乙醇，於適當溫度下，譬如室溫；(D) 處理式 (XIII) 化合物，使用適當鹵化劑，譬如氯化劑，例如二氯化亞硫醯，於適當觸媒存在下，譬如 N,N-二甲

基甲醯胺，接著以氫，於適當條件下，譬如 880 氫，在室溫下處理。

式 (XI) 與 (XII) 化合物之製備，其中 Y 表示碘，且 Z 與 R^{20} 兩者均表示氫，已在先前被描述於：印度化學期刊，段落 B：包括醫藥化學之有機化學，2002, 41B(3), 650-652 中。式 (XIII) 化合物之製備，其中 Y 表示碘，且 Z 與 R^{20} 兩者均表示氫，已在先前被描述於：PCT Int. Appl. (1999), WO9932450 A1 中。

式 (X) 化合物係為無論是已知化合物 (例如可得自市售供應商，譬如 Aldrich) 或可藉習用方式製備。

式 (V) 化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3S(=O)_n-$ ， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基， R^{20} 係如上文定義，且 $n=0$ ，可經由將式 (XII) 化合物，其中 Y 與 R^{20} 均如上文定義，且 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，以式 R^3SH 硫醇，其中 R^3 係如上文定義，根據下列圖式處理而製成：



關於式 (V) 化合物自式 (XII) 化合物與式 R^3SH 硫醇製備之適當條件，包括加熱，在適當溶劑中，譬如甲苯，於適當溫度下，譬如 60-120°C，例如在 110°C 下，於適當觸媒存在下，譬如鈀觸媒，例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(II)，與適當配位體，譬如膦配位體，例如(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)，並於適當鹼存在下，譬如第三-丁醇鉀。

式 R^1R^2NH 與 R^3SH 化合物係為無論是已知化合物 (例如可得

自市售供應商，譬如 Aldrich) 或可藉習用方式製備。

某些式 R^3SH 化合物可製自式 R^3SSR^3 化合物。適當條件包括以適當還原劑處理，譬如膦，例如三苯膦，於酸存在下，譬如濃鹽酸，在適當溶劑中，譬如水與 1,4-二氧陸園之混合物，於適當溫度下，譬如在 20°C 與 100°C 之間，例如於 40°C 下。或者，某些式 R^3SH 化合物可製自式 R^3SO_2Cl 化合物。適當條件包括以適當還原劑處理，譬如膦，例如三苯膦，在適當溶劑中，譬如 1,4-二氧陸園，於適當溫度下，譬如在 0°C 與 50°C 之間，例如於 20°C 下。

式 R^1R^2NH 化合物可以自由態鹼形式或以適當鹽形式使用，譬如鹽酸鹽。在自由態鹼形式為市購可得之情況下，適當鹽形式可藉習用方式製備。同樣地，在鹽形式為市購可得之情況下，自由態鹼形式可藉習用方式製備。

式 R^3SH 化合物可含有經適當保護之胺或酸基團。適當保護基之實例及其移除方式，係為此項技藝中所習知，參閱例如 T. W. Greene 與 P. G. M. Wuts "有機合成之保護基" (第 3 版, J. Wiley & Sons, 1999)。此種保護基之添加或移除，可在式 (I) 化合物合成中之任何適當階段下達成。

方法 c

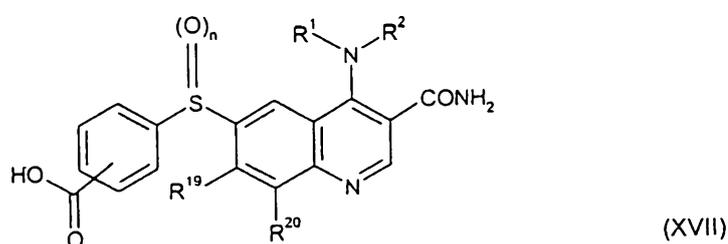
式 (I) 化合物亦可藉由式 (I) 化合物間之相互轉化方法製備。例如，式 (I) 化合物，其中 $n=2$ ，可製自式 (I) 化合物，其中 $n=0$ 或 1，其方式是以適當氧化劑處理，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如 N,N-二甲基甲醯胺，或 N,N-二甲基甲醯胺與甲苯醚之混合物，於適當溫度下，譬如室溫。式 (I) 化合物，其

中 $n=1$ ，可製自式(I)化合物，其中 $n=0$ ，其方式是氧化作用，使用適當氧化劑，譬如生氧劑或硝酸高銻銨，於適當固態擔體存在下，譬如水合矽膠，在適當溶劑中，譬如二氯甲烷，於適當溫度下，譬如 $20-40^{\circ}\text{C}$ ，例如在室溫下。

式(I)化合物間之相互轉化之替代方法，可包括例如氧化作用、還原作用、水解作用、烷基化作用、脫烷基化作用、醯胺鍵結形成、保護、去除保護、磺醯胺形成或取代，使用熟諳此藝者所習知關於官能基相互轉化之方法。

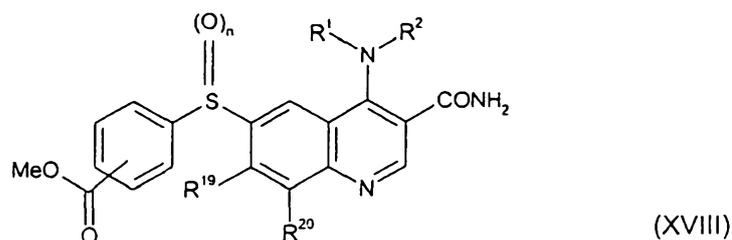
方法 d

作為相互轉化方法之一項特定實例，式(I)化合物，其中 $\text{R}^{3,4}$ 表示 $\text{R}^3\text{S}(=\text{O})_n-$ ， R^3 表示被 $-\text{CONR}^{2,9}\text{R}^{3,0}$ 取代之芳基， $\text{R}^{1,9}$ 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且其中 R^1 、 R^2 、 $\text{R}^{2,0}$ 、 $\text{R}^{2,9}$ 、 $\text{R}^{3,0}$ 及 n 均如上文定義，可替代地製自相應式(I)化合物，其中 R^3 表示被 $-\text{COOH}$ 取代之芳基，意即式(XVII)化合物；



其中 $\text{R}^{1,9}$ 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^1 、 R^2 、 $\text{R}^{2,0}$ 及 n 均如上文定義，其方式是與一級或二級胺偶合，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於適當醯胺偶合試劑存在下，譬如六氟磷酸 O -(7-氮苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基鏷，視情況於適當鹼存在下，譬如 N,N -二異丙基乙胺，在適當溫度下，譬如室溫。(步驟(I))

式 (XVII) 化合物，其中 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，可製自式 XVIII 化合物；



其中 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，其方式是水解作用，使用以適當鹼，譬如氫氧化鈉水溶液，在適當溶劑中，譬如乙醇，於適當溫度下，譬如 75°C 。(步驟 (II))

式 (XVIII) 化合物，其中 $n=2$ ，可製自式 (XVIII) 化合物，其中 $n=0$ ，其方式是以適當氧化劑處理，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如室溫。(步驟 (III))

式 (XVIII) 化合物，其中 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基， R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義，且 $n=0$ ，可製自式 (III) 化合物，其中 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是以適當硫醇處理，譬如 3-巰基苯甲酸甲酯或 4-巰基苯甲酸甲酯(兩者均可市購得自 Toronto)。對此之適當條件，包括加熱，在適當溶劑中，譬如 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮，於適當溫度下，譬如 $60-150^\circ\text{C}$ ，例如在 85°C 下，於適當觸媒存在下，譬如銅觸媒，例如碘化銅 (I)，並於適當鹼存在下，譬如磷酸鉀或碳酸鉀，視情況於適當配位體存在下，例如 N,N -二乙基柳醯胺。(步驟 (IV))

包含此方法之步驟順序，可以多種不同方式安排。例如，

可使步驟 (II) 與 (III) 之順序逆轉，以致式 (I) 化合物可藉由步驟 (IV)，接著為步驟 (II)，接著為步驟 (III)，接著為步驟 (I) 製成。

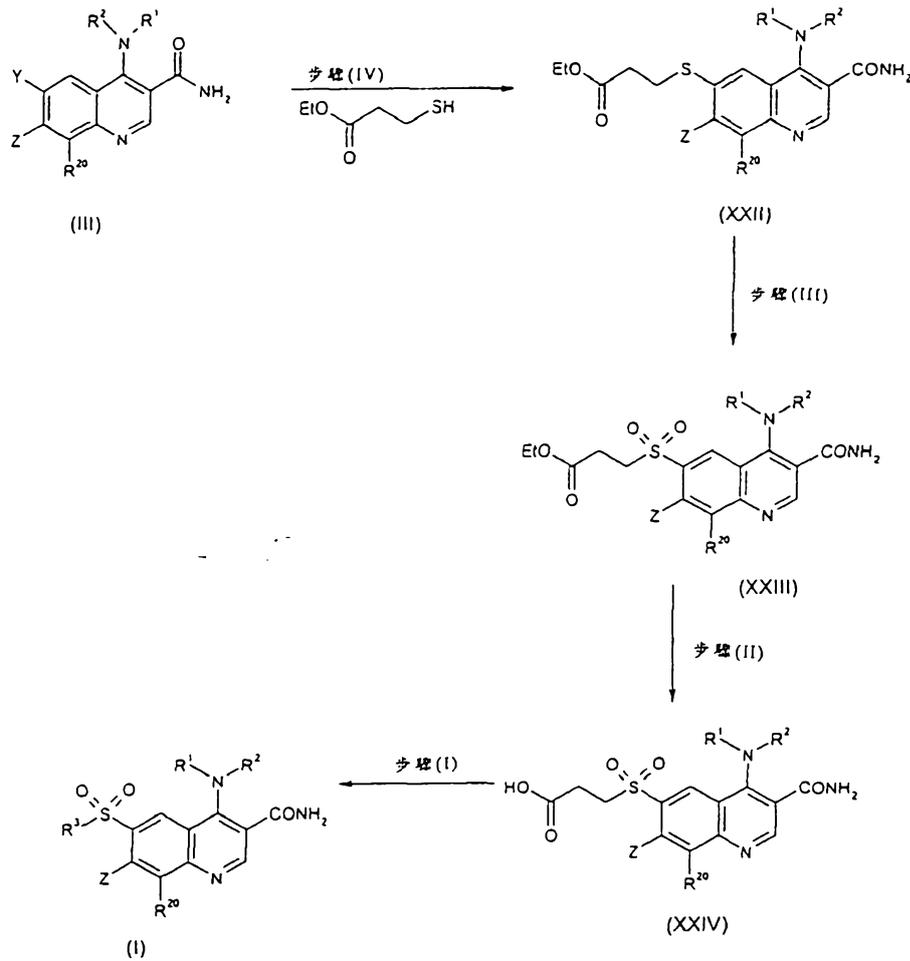
藉由類似方法，式 (I) 化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3S(=O)_n-$ ，且 R^3 表示被 $-CONR^{26}R^{27}$ 取代之 C_{1-6} 烷基，及其中 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^1 、 R^2 、 R^{20} 、 R^{26} 、 R^{27} 及 n 均如上文定義，可替代地製自式 (III) 化合物，其中 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，與適當硫醇，譬如 3-巰基丙酸乙酯 (可市購得自 Aldrich)，如以下圖式中所示：

圖式 2 之步驟 (I) 至 (IV)，係使用如在上文方法 d 中所述之條件。

包含此方法之步驟順序，可以多種不同方式安排。例如，可改變步驟之順序，以致式 (I) 化合物可藉由步驟 (IV)，接著為步驟 (II)，接著為步驟 (III)，接著為步驟 (I)，製自式 (III) 化合物。

或者，可改變步驟之順序，以致式 (I) 化合物可藉由步驟 (IV)，接著為步驟 (II)，接著為步驟 (I)，接著為步驟 (III) 製成。

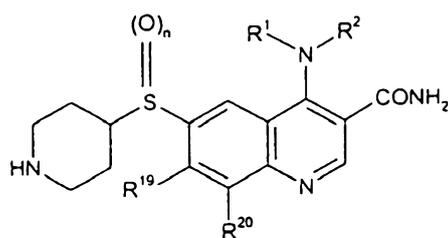
圖式 2



其中 R^3 為 $\text{R}^{26}\text{R}^{27}\text{NCO}(\text{CH}_2)_2-$ 。

方法 e

作為相互轉化方法之一項特定實例，式 (I) 化合物，其中 R^{34} 表示 $\text{R}^3\text{S}(=\text{O})_n-$ ，且 R^3 表示六氫吡啶基，其係被取代基取代，取代基選自 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $\text{CO}-$ 、 C_{3-7} 環烷基 $\text{CO}-$ 、雜芳基 $\text{CO}-$ (視情況被一或多個 C_{1-4} 烷基-取代)、 C_{1-6} 烷氧基 $\text{CO}-$ 、芳基 $\text{CO}-$ 、 $\text{R}^{31}\text{R}^{32}\text{NCO}-$ 、 C_{1-6} 烷基 SO_2- 、芳基 SO_2- 或雜芳基 SO_2- (視情況被一或多個 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基 $\text{CONH}-$ 基團取代)，且其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 、 R^{31} 、 R^{32} 及 n 均如上文定義，及 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，可替代地製自式 (XIX) 化合物；

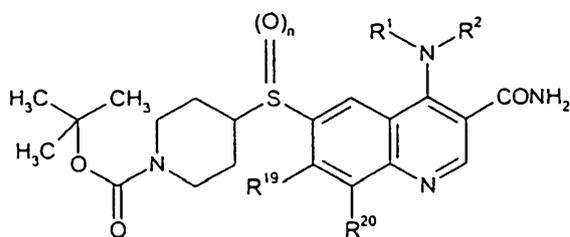


(XIX)

其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，且 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是以親電子劑處理，譬如鹼化劑，譬如氯化鹼，在適當溶劑中，譬如 1,4-二氧陸園，於適當鹼存在下，譬如胺鹼，例如三乙胺，在適當溫度下，譬如室溫。可用於此方法之替代親電子劑，包括氯化磺鹼、氯基甲酸烷酯、烷基鹵化物及酸酐類。

或者，式 (I) 化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3S(=O)_n-$ ，且 R^3 表示六氫吡啶基，其係被取代基取代，取代基選自 C_{1-6} 烷基 $CO-$ 、 C_{3-7} 環烷基 $CO-$ 、雜芳基 $CO-$ (視情況被一或多個 C_{1-4} 烷基-取代) 或芳基 $CO-$ ，且其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，及 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，可替代地製自式 (XIX) 化合物，其方式是與羧酸偶合，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於適當醯胺偶合試劑存在下，譬如六氟磷酸 O -(7-氮苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基錄，視情況於適當鹼存在下，譬如 N,N -二異丙基乙胺，在適當溫度下，譬如室溫 (步驟 (I))。

式 (XIX) 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，且 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，可製自式 (XX) 化合物；



(XX)

其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，且 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是以適當試劑處理，譬如強酸，例如三氟醋酸，於適當溫度下，譬如室溫(步驟(II))。

式(XI)化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 $n=2$ ，可製自式(XI)化合物，其中 $n=0$ ，其方式是以適當氧化劑處理，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如室溫(步驟(III))。

式(XI)化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 $n=0$ ，可製自式(III)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 Y 及 R^{20} 均如上文定義，且 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是以 4-巰基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯處理(按 US5317025A 中所述製成)(步驟(IV))。

關於此方法之適當條件，包括加熱，在適當溶劑中，譬如二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如 $60-150^\circ\text{C}$ ，例如在 110°C 下，於適當觸媒存在下，譬如鈀觸媒，例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(II)，與適當配位體，譬如膦配位體，例如(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)，且於適當鹼存在下，譬如第三-丁醇鉀。

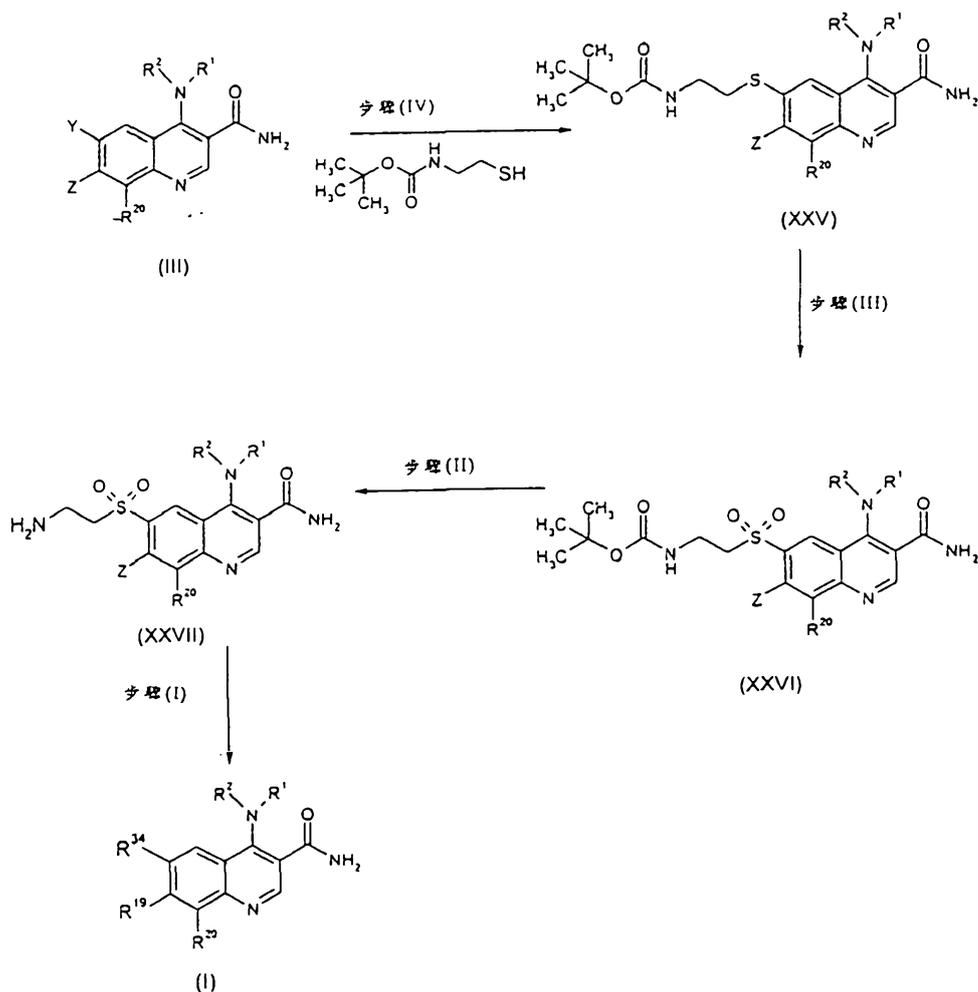
包含此方法之步驟順序可以多種不同方式安排。例如，可改變步驟之順序，以致式(I)化合物可藉由步驟(IV)，接著為步驟(II)，接著為步驟(I)，接著為步驟(III)製成。

同樣地，式(I)化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3\text{S}(=\text{O})_n-$ ，且 R^3 表示 C_{1-6} 烷基，其係被 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{COR}^{15}$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $\text{CONR}^{25}-$ 或 C_{1-6} 烷基 $\text{SO}_2\text{NR}^{33}-$ 取代，且其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 n 均如上文定義， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 R^{16} 、 R^{25} 及 R^{33}

表示氫，可替代地製自式(III)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 Y 及 R^{20} 均如上文定義，且 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，與硫醇，譬如N-(2-巰基乙基)胺基甲酸第三-丁酯(Aldrich)，如以下圖式(圖式3)所示：

圖式3之步驟(I)至(IV)係使用如在上文方法e中所述之條件。

圖式3

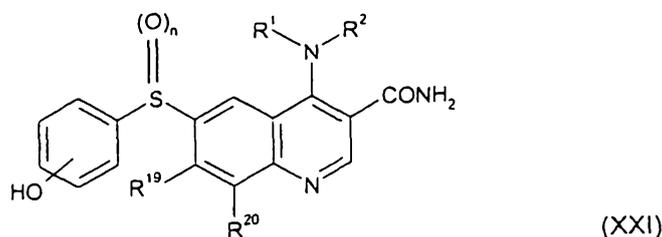


其中 R^{34} 表示 C_{1-6} 烷基 SO_2- ，其中 C_{1-6} 烷基係被 $R^{15}CONR^{16}-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $CONR^{25}-$ 、 C_{1-6} 烷基 $SO_2NR^{33}-$ 或 $R^{17}R^{18}N-$ 取代。

方法 f

作為相互轉化方法之一項特定實例，式(I)化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3S(=O)_n-$ ，且 R^3 表示芳基，被 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{3-7} 環烷氧

基 -ORC₃₋₇ 環烷基 (C₁₋₆ 烷氧基)- 取代，R¹、R²、R²⁰ 及 n 均如上文定義，及 R¹⁹ 表示氫或 C₁₋₆ 烷基，可替代地製自式 (XXI) 化合物；



其中 R¹、R²、R²⁰ 及 n 均如上文定義，且 R¹⁹ 表示氫或 C₁₋₆ 烷基，其方式是與適當烷基化劑偶合，在適當溶劑中，譬如乙腈，於適當鹼存在下，譬如碳酸鉀，在適當溫度下，譬如 0 至 100°C，例如溶劑之回流溫度。

或者，式 (I) 化合物，其中 R³⁴ 表示 R³S(=O)_n-，且 R³ 表示芳基，被 C₁₋₆ 烷氧基-、C₃₋₇ 環烷氧基- 或 C₃₋₇ 環烷基 (C₁₋₆ 烷氧基)- 取代，R¹、R²、R²⁰ 及 n 均如上文定義，且 R¹⁹ 表示氫或 C₁₋₆ 烷基，可製自式 (XXI) 化合物，其方式是與適當醇偶合，在適當溶劑中，譬如四氫呋喃，於適當溫度下，譬如室溫，於適當偶合劑存在下，譬如偶氮二羧酸二-第三丁酯。

式 (XXI) 化合物，其中 n=2，可製自式 (XXI) 化合物，其中 n=0，其方式是以適當氧化劑處理，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如 N,N-二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如室溫。

式 (XXI) 化合物，其中 R¹、R² 及 R²⁰ 均如上文定義，R¹⁹ 表示氫或 C₁₋₆ 烷基，且 n=0，可製自式 (III) 化合物，其中 R¹、R²、R²⁰ 及 Y 均如上文定義，且其中 Z 表示氫或 C₁₋₆ 烷基，其方式是以 4-[[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基} 苯硫醇 (根據

EP 465802 A1 製成)處理。關於此方法之適當條件，包括加熱，在適當溶劑中，譬如二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如60-150°C，例如在110°C下，於適當觸媒存在下，譬如鈀觸媒，例如參(二苯亞甲基丙酮)鈀(II)，與適當配位體，譬如膦配位體，例如(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)，並於適當鹼存在下，譬如第三-丁醇鉀，接著以適當氟化物來源去除保護，譬如氟化四丁基銨，在適當溶劑中，譬如四氫呋喃，於適當溫度下，譬如室溫。

包含此方法之步驟順序可以多種不同方式安排。

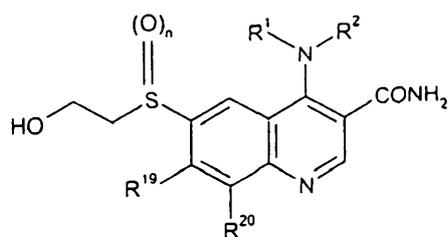
方法 g

式(I)化合物亦可藉由式(I)化合物經保護衍生物之去除保護方法製備。適當保護基之實例及其移除方式，係為此項技藝中所習知，參閱例如T. W. Greene與P. G. M. Wuts "有機合成之保護基"(第3版, J. Wiley & Sons, 1999)。

作為其實例，含有一級或二級胺之式(I)化合物可製自式(I)化合物，其中該胺基係經保護，譬如胺基甲酸酯基，例如作成胺基甲酸第三-丁酯，其方式是去除保護，在適當條件下，譬如以強酸處理，例如三氟醋酸。

方法 h

作為相互轉化方法之一項特定實例，式(I)化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3S(=O)_n-$ ，且 R^3 表示 C_{1-6} 烷氧基乙基-， R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，及 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，可製自式(XXVIII)化合物；



(XXVIII)

其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，且 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是烷基化作用，使用適當烷基化劑，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於適當鹼存在下，譬如氫化鈉，在適當溫度下，譬如 0 至 30°C ，例如於室溫下。

或者，式 (I) 化合物，其中 R^{34} 表示 $R^3\text{S}(=\text{O})_n-$ ，且 R^3 表示 C_{1-6} 烷氧基乙基-， R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，及 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，可製自式 (XXVIII) 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，且 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是與適當醇偶合，在適當溶劑中，譬如四氫呋喃，於適當溫度下，譬如室溫，於適當偶合劑存在下，譬如偶氮二羧酸二-第三丁酯。

式 (XXVIII) 化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 $n=2$ ，可製自式 (XXVIII) 化合物，其中 $n=0$ ，其方式是以適當氧化劑處理，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於適當溫度下，譬如室溫。

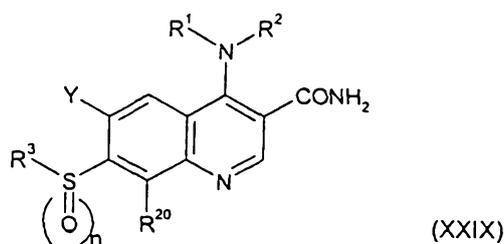
式 (XXVIII) 化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義， R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，且 n 為 0 ，可製自式 (III) 化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 Y 均如上文定義，且 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是以 2-巰基乙醇(可得自 Aldrich)處理。關於此方法之適當條件，包括加熱，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，於

適當溫度下，譬如 60-150°C，例如在 110°C 下，於適當觸媒存在下，譬如鈰觸媒，例如參(二苯亞甲基丙酮)鈰(II)，與適當配位體，譬如膦配位體，例如(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)，並於適當鹼存在，下譬如第三-丁醇鉀。

包含此方法之步驟順序可以多種不同方式安排。

方法 i

式(I)化合物，其中 $R^{3,4}$ 表示氫， $R^{1,9}$ 表示 $R^3S(=O)_n-$ ，且 R^1 、 R^2 、 $R^{2,0}$ 及 n 均如上文定義，可製自式 (XXIX) 化合物，其中 Y 表示氯、溴或碘，特別是碘， $n=1$ 或 2，且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 $R^{2,0}$ 均如上文定義，其方式是氫化作用，使用適當氫化方法，譬如鈰 / 碳，在適當溶劑中，譬如乙醇。



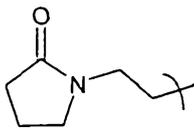
式 (XXIX) 化合物，其中 Y 表示氯、溴或碘，特別是碘， $n=1$ 或 2，且 R^1 、 R^2 、 R^3 及 $R^{2,0}$ 均如上文定義，可製自式 (XXIX) 化合物，其中 $n=0$ ，其方式是以適當氧化劑處理，譬如生氧劑，在適當溶劑中，譬如 N,N -二甲基甲醯胺，或 N,N -二甲基甲醯胺與甲苯醚之混合物，於適當溫度下，譬如室溫。

式 (XXIX) 化合物，其中 Y 表示氯、溴或碘，特別是碘， R^1 、 R^2 、 R^3 及 $R^{2,0}$ 均如上文定義，且 $n=0$ ，可製自式 (III) 化合物，其中 R^1 、 R^2 及 $R^{2,0}$ 均如上文定義， Y 表示氯、溴或碘，尤其是碘，且 Z 表示氯、溴或碘，尤其是氯，與式 R^3SH 硫醇，

其方式是加熱，在適當溶劑中，譬如 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮，於適當溫度下，譬如 60-150°C，例如在 100°C 下，於適當鹼存在下，譬如碳酸鉀。

方法 j

作為相互轉化方法之一項特定實例，式 (I) 化合物，其中 $R^{3,4}$ 表示 $R^3S(=O)_n-$ ，且其中 R^3 表示：



且其中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 及 n 均如上文定義，及 R^{19} 表示氫或 C_{1-6} 烷基，可製自圖式 3 中之式 (XXVII) 化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^{20} 均如上文定義，且 Z 表示氫或 C_{1-6} 烷基，其方式是以適當烷基化劑處理，譬如 4-溴基丁酸乙酯，在適當溶劑中，譬如 1,4-二氧陸園，於適當溫度下，譬如 120°C。

本發明亦提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，用以作為哺乳動物譬如人類中之活性治療物質。此化合物或鹽可用於治療及 / 或預防本文中所述之任何症狀，及 / 或作為磷酸二酯酶抑制劑使用，例如作為磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制劑使用。"療法"可包括治療及 / 或預防。

亦提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑(例如醫藥組合物)製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物譬如人類中治療及 / 或預防炎性及 / 或過敏性疾病。

亦提供在有需要之哺乳動物(例如人類)中治療及 / 或預防炎性及 / 或過敏性疾病之方法，其包括對哺乳動物(例如人

類)投予治療上有效量之如本文中定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

咸認磷酸二酯酶4抑制劑可在哺乳動物譬如人類中用於治療及/或預防多種疾病，尤其是炎性及/或過敏性疾病，例如：氣喘、慢性枝氣管炎、氣腫、異位性皮炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎(季節性或常年性)、血管運動神經性鼻炎、鼻息肉、過敏性結合膜炎、春季結合膜炎、職業性結合膜炎、傳染性結合膜炎、嗜伊紅微候簇、嗜伊紅肉芽瘤、牛皮癬、風濕性關節炎、慢性阻塞肺病(COPD)，包括慢性枝氣管炎與氣腫，敗血性休克、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、心肌與腦部之再灌注傷害、慢性絲球體性腎炎、內毒素休克、成人呼吸困難微候簇、多發性硬化或記憶力減弱(包括阿耳滋海默氏疾病)。

在治療及/或預防上，哺乳動物(例如人類)中之炎性及/或過敏性疾病較佳為慢性阻塞肺病(COPD)，包括慢性枝氣管炎與氣腫，氣喘、風濕性關節炎、牛皮癬或過敏性鼻炎。更佳係在哺乳動物(例如人類)中治療及/或預防COPD，包括慢性枝氣管炎與氣腫，或氣喘。PDE4抑制劑被認為係有效治療氣喘(例如參閱M.A. Giembycz, *Drugs*, 2000年2月, 59(2), 193-212; Z. Huang等人, *化學生物學上之現行見解*, 2001, 5, 432-438; 及其中所引用之參考資料)，與COPD(例如參閱S.L. Wolda, *浮現之藥物*, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang等人, *化學生物學上之現行見解*, 2001, 5, 432-438; 及其中所引用之參考資料)。

COPD之特徵經常為由於慢性枝氣管炎及/或氣腫所致之

氣流阻塞之存在 (S.L. Wolda, 浮現之藥物, 2000, 5(3), 309-319)。

對於在醫藥上之用途而言，本發明化合物通常係以醫藥組合物投藥。

因此，於進一步方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，及一或多種藥學上可接受之載劑及 / 或賦形劑。

醫藥組合物可用於治療及 / 或預防本文中所述之任何症狀。

式(I)化合物及 / 或醫藥組合物可例如藉由口服、非經腸(例如靜脈內、皮下或肌內)、吸入、鼻、經皮或直腸投藥，或以局部治療藥品(例如軟膏或凝膠)投藥。因此，醫藥組合物較佳係適用於口服、非經腸(例如靜脈內、皮下或肌內)、吸入或鼻投藥。醫藥組合物更佳係適用於吸入或口服投予例如哺乳動物，譬如人類。吸入投藥係涉及對肺臟之局部投藥，例如藉由氣溶膠或乾粉組合物。

適合口服投藥之醫藥組合物可為液體或固體；例如，其可為溶液、糖漿、懸浮液或乳化液、片劑、膠囊或錠劑。

液體配方一般包括化合物或藥學上可接受之鹽在適當藥學上可接受之一或多種液體載劑中之懸浮液或溶液，該載劑例如水性溶劑，譬如水、乙醇或甘油，或油，或非水溶劑，譬如界面活性劑，譬如聚乙二醇。此配方亦可含有懸浮劑、防腐劑、矯味及 / 或著色劑。

適合口服投藥之醫藥組合物為片劑，其可包含一或多種藥學上可接受之載劑及 / 或適用於製備片劑配方之賦形劑。此種載劑之實例包括乳糖與纖維素。片劑亦可以或替代地

含有一或多種藥學上可接受之賦形劑，例如黏合劑、潤滑劑，譬如硬脂酸鎂，及 / 或片劑崩解劑。

適合口服投藥之醫藥組合物為膠囊，其可使用包膠程序製備。例如，含有活性成份之顆粒可使用適當藥學上可接受之載劑製備，然後填入硬明膠膠囊中。或者，分散液、懸浮液或溶液可使用任何適當藥學上可接受之載劑製備，例如水溶液、含水膠質或油，然後將分散液、懸浮液或溶液填入硬或軟明膠膠囊中。

式(I)化合物及 / 或醫藥組合物可按 WO 00/50011 中所述，藉由受控或持續釋出配方投藥。

非經腸組合物可包含化合物或藥學上可接受之鹽在無菌水性載劑或非經腸上可接受油中之溶液或懸浮液。或者，可使溶液凍乾；經凍乾之非經腸醫藥組合物可在即將投藥之前，以適當溶劑重配。

供鼻或吸入投藥用之組合物可合宜地被調配成氣溶膠、溶液、懸浮液、液滴、凝膠或乾粉。

對於適合及 / 或配合調整供吸入投藥用之組合物而言，式(I)化合物或鹽較佳係呈粒子大小降低形式，且更佳為該大小降低形式係藉由微粉化獲得或可以其獲得。經大小降低(例如微粉化)化合物或鹽之較佳粒子大小，係被定義為約0.5至約10微米之D50值(例如當使用雷射繞射度量時)。

氣溶膠配方，例如供吸入投藥，可包含活性物質在藥學上可接受之水性或非水性溶劑中之溶液或微細懸浮液。氣溶膠配方可在密封容器中，以單一或多劑量數量，以無菌形

式呈現，其可採取藥筒或再充填形式，以與霧化裝置或吸入器一起使用。或者，密封容器可為單一分配裝置，譬如單一劑量鼻吸入器或裝有計量閥之氣溶膠分配器（經計量之劑量吸入器），其係意欲在一旦容器之內含物已被耗盡時即被棄置。

在劑型包含氣溶膠之情況下，分配器較佳係含有在壓力下之適當推進劑，譬如壓縮空氣、二氧化碳，或有機推進劑，譬如氯氟化碳(CFC)或氫氟化碳(HFC)。適當CFC推進劑包括二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷及二氯四氟乙烷。適當HFC推進劑包括1,1,1,2,3,3,3-七氟基丙烷與1,1,1,2-四氟基乙烷。氣溶膠劑型亦可採取泵-霧化器形式。

視情況而定，特別是對於乾粉可吸入組合物，供吸入投藥之醫藥組合物可被併入多個密封劑量容器（例如含有乾粉組合物）中，其係以縱向方式裝載於適當吸入裝置內部之片條或帶狀物中。容器為可斷裂或可剝離打開，依要求而定，且例如乾粉組合物之劑量可經由裝置藉吸入投藥，譬如由GlaxoSmithKline銷售之DISKUS™裝置。DISKUS™吸入裝置係描述於例如GB 2242134 A中，且在此種裝置中，對於呈粉末形式之醫藥組合物之至少一個容器（一或多個容器較佳為以縱向方式裝載在片條或帶狀物中之多個密封劑量容器），係被限定在兩個可剝離地固定至彼此之構件之間；該裝置包含：用以限定該一或多個容器之打開位置之設置；用以在打開位置將構件剝開之設置，以打開容器；及與已打開之容器相通之出口，使用者可經過其間，自打開之容器吸入呈

粉末形式之醫藥組合物。

在醫藥組合物中，供口服或非經腸投藥之各劑量單位，較佳係含有 0.01 至 3000 毫克，更佳為 0.5 至 1000 毫克之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，以自由態鹼計算而得。供鼻或吸入投藥之各劑量單位較佳係含有 0.001 至 50 毫克，更佳為 0.01 至 5 毫克之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，以自由態鹼計算而得。

本發明之藥學上可接受之化合物或鹽可以日服劑量(對成年病患而言)投藥，例如，口服或非經腸劑量為每天 0.01 毫克至 3000 毫克，或每天 0.5 至 1000 毫克，或鼻或吸入劑量為每天 0.001 至 50 毫克，或每天 0.01 至 5 毫克之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，以自由態鹼計算而得。

根據本發明之化合物、鹽及 / 或醫藥組合物亦可與一或多種其他治療活性劑併用，例如 β_2 腎上腺素受體催動劑、抗組織胺、抗過敏劑、消炎劑(包括類固醇)、抗膽鹼能劑或防止傳染劑(例如抗生素或抗病毒劑)。

因此，於進一步方面，本發明係提供一種組合，其包含式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著一或多種其他治療活性劑，例如 β_2 -腎上腺素受體催動劑、抗組織胺、抗過敏劑、消炎劑(包括類固醇)、抗膽鹼能劑或防止傳染劑(例如抗生素或抗病毒劑)。

β_2 -腎上腺素受體催動劑之實例，包括沙美特醇(salmeterol)(例如為外消旋物或單一對掌異構物，譬如 R-對掌異構物)、羥甲第三丁腎上腺素(salbutamol)、弗莫特醇(formoterol)、沙

美發莫 (salmefamol)、芬忒醇或間羥第三丁腎上腺素 (terbutaline) 及其鹽，例如沙美特醇 (salmeterol) 之愛克辛那弗酸鹽，羥甲第三丁腎上腺素 (salbutamol) 之硫酸鹽或自由態鹼，或弗莫特醇 (formoterol) 之反丁烯二酸鹽。長效 β_2 -腎上腺素受體催動劑係為較佳，尤其是具有治療作用歷經 24 小時期間者，譬如沙美特醇 (salmeterol) 或弗莫特醇 (formoterol)。

抗組織胺之實例，包括麥沙非林 (methapyrilene) 或羅拉他汀 (loratadin)。

消炎類固醇之實例，包括丙酸福路替卡松 (fluticasone propionate) 與布蝶松化物。可與式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽併用之抗膽鹼能化合物實例，係描述於 WO 03/011274 A2 與 WO 02/069945 A2 / US 2002/0193393 A1 與 US 2002/052312 A1 中。例如，抗膽鹼能劑包括蠅蕈鹼 M3 拮抗劑，譬如溴化依普拉搥品 (ipratropium)、溴化奧克西搥品 (oxitropium) 或溴化提歐多平 (tiotropium)。

其他適當組合，包括例如一些組合，其包含式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著其他消炎劑，譬如消炎皮質類固醇；或非類固醇消炎藥物 (NSAID)，譬如白三烯素拮抗劑 (例如蒙帖路卡斯特 (montelukast))，iNOS 抑制劑、類胰朮酶抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、 β -2 整合素拮抗劑、腺苷 a_{2a} 催動劑，化學細胞活素拮抗劑，譬如 CCR3 拮抗劑，或 5-脂肪氧化酶抑制劑；或防止傳染劑 (例如抗生素或抗病毒劑)。iNOS 抑制劑對口服投藥而言係為較佳。適當 iNOS 抑制劑 (可引致氧化氮合成酶抑制劑) 包括在 WO 93/13055、WO 98/30537

、WO 02/50021、WO 95/34534 及 WO 99/62875 中所揭示者。適當 CCR3 抑制劑包括在 WO 02/26722 中所揭示者。

上文所指之組合可合宜地以醫藥組合物形式呈現，以供使用，且因此一種醫藥組合物，其包含如上文定義之組合，伴隨著一或多種藥學上可接受之載劑及 / 或賦形劑，係代表本發明之另一方面。

此種組合之個別化合物可無論是相繼或同時在個別或合併之醫藥組合物中投藥。

在本專利說明書中所引用之所有公報，包括但不限於專利與專利申請案，均併於本文供參考，猶如各個別公報係詳細地且個別地顯示，有如完整地提出而被併入本文中供參考一般。

現在，本發明之各方面將參考下述生物學試驗方法與實例加以描述。此等實例係為僅只是說明例而已，而非欲被解釋為限制本發明之範圍。

生物學試驗方法

PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5 及 PDE6 初步檢測方法

化合物之活性可按下述度量。本發明之較佳化合物係為選擇性 PDE4 抑制劑，意即其係更強力地抑制 PDE4 (例如 PDE4B 及 / 或 PDE4D)，勝過其抑制其他 PDE，譬如 PDE3 及 / 或 PDE5。

1. PDE 酵素來源與文獻參考資料

人類重組 PDE4B，特別是其 2B 接合變種 (HSPDE4B2B) 係揭示於 WO 94/20079 以及 M.M. McLaughlin 等人，"得自人類腦部之低 Km 羅利普蘭 (rolipram) 敏感性、cAMP 專一之磷酸二酯酶：cDNA

之無性繁殖與表現，重組蛋白質之生物化學特徵鑒定及 mRNA 之組織分佈", *J. Biol. Chem.*, 1993, **268**, 6470-6476 中。例如，在 WO 94/20079 之實例 1 中，人類重組 PDE4B 係被描述為表現於 PDE- 缺乏酵母釀酒酵母菌種 GL62 中，例如在藉由添加 150 μM CuSO_4 引致之後，且酵母細胞溶胞產物之 100,000 x 克上層清液離份係被描述用於 PDE4B 酵素之採集。

人類重組 PDE4D (HSPDE4D3A) 係揭示於 P.A. Baecker 等人，"使人類羅利普蘭 (rolipram)- 敏感性環 AMP 磷酸二酯酶 (PDEIV_D) 編碼之 cDNA 之單離"，*Gene*, 1994, **138**, 253-256 中。

人類重組 PDE5 係揭示於 K. Loughney 等人，"使 PDE5A 人類 cGMP-結合 cGMP-專一 3',5'-環核苷酸磷酸二酯酶編碼之 cDNA 單離與特徵鑒定"，*Gene*, 1998, **216**, 139-147 中。

PDE3 係純化自牛主動脈。其在組織中之存在，係由 H. Coste 與 P. Grondin 在 "類型 V 磷酸二酯酶之新穎有效且專一抑制劑之特徵鑒定"，*Biochem. Pharmacol.*, 1995, **50**, 1577-1585 中報告。

PDE6 係純化自牛視網膜。其在此組織中之存在係由下者報告：P. Catty 與 P. Deterre，"對視網膜 cGMP 專一之磷酸二酯酶藉由限制蛋白水解之活化與增溶作用"，

Eur. J. Biochem., 1991, **199**, 263-269；A. Tar 等人，"牛視網膜 cGMP 磷酸二酯酶之純化"，*酶學方法*, 1994, **238**, 3-12；及 / 或 D. Srivastava 等人，"鎂對於環狀 GMP 藉由牛視網膜桿環狀 GMP 磷酸二酯酶之水解之作用"，*Biochem. J.*, 1995, **308**, 653-658 中。

2. PDE3、PDE4B、PDE4D、PDE5 或 PDE6 活性之抑制：放射性閃爍親近檢測 (SPA)

化合物在 PDE4B 或 4D (人類重組體)、PDE3 (得自牛主動脈)、PDE5 (人類重組體) 或 PDE6 (得自牛視網膜) 處抑制催化活性之能力，係在 96-井格式中，藉由閃爍親近檢測 (SPA) 測定。待測化合物 (較佳為在 DMSO 中之溶液，例如 2 微升體積) 係於環境溫度下，在 Wallac 同型板 (代碼 1450-514) 中，以 50mM Tris-HCl 緩衝劑 pH 7.5, 8.3mM MgCl₂, 1.7mM EGTA, 0.05% (w/v) 牛血清白蛋白中之 PDE 酵素，預培養 10-30 分鐘。酵素濃度係經調整，以致在培養期間，於未具有化合物之對照井中，發生不超過 20% 之受質水解作用。對於 PDE3、PDE4B 及 PDE4D 檢測，係添加 [5',8-³H]腺苷 3',5'-環狀磷酸鹽 (Amersham Pharmacia Biotech, 代碼 TRK.559, 或 Amersham Biosciences UK 公司, Pollards Wood, Chalfont St Giles, Buckinghamshire HP8 4SP, UK), 以獲得每井 0.05 μ Ci 與 ~10nM 最後濃度。對於 PDE5 與 PDE6 檢測，係添加 [8-³H]鳥嘌呤核糖苷 3',5'-環狀磷酸鹽 (Amersham Pharmacia Biotech, 代碼 TRK.392), 以獲得每井 0.05 μ Ci 與 ~36 nM 最後濃度。將例如含有約 100 微升體積檢測混合物之板，在軌道振盪器上混合 5 分鐘，並於環境溫度下培養 1 小時。添加已懸浮於緩衝劑中之磷酸二酯酶 SPA 珠粒 (Amersham Pharmacia Biotech, 代碼 RPNQ 0150) (每井 ~1 毫克)，以終止檢測。將板密封，並振盪，且使其在環境溫度下靜置 35 分鐘至 1 小時，以允許珠粒沉澱。經結合之放射性產物係使用 WALLAC TRILUX 1450 Microbeta 閃爍計數器度量。關於抑制曲線，係檢測各化合物之 10 種濃度 (例如 1.5nM - 30 μ M)；更有效化合物係經檢測超過較低濃度範圍 (檢測濃度一般係介於 30 μ M 與 50 fM 之間)。曲線係使

用 ActivityBase 與 XLfit (ID 商業溶液有限公司, 2 Ocean Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7QB, 英國) 分析。其結果係以 pIC_{50} 值表示。

或者，化合物之活性可在下述螢光偏極化 (FP) 檢測中度量：

3. PDE4B 或 PDE4D 活性之抑制：螢光偏極化 (FP) 檢測

化合物對 PDE4B (人類重組體) 與 PDE4D (人類重組體) 抑制催化活性之能力，係在 384-井格式中，藉由 IMAP 螢光偏極化 (FP) 檢測 (分子裝置，代碼：R8062) 測定。待測化合物 (小體積，例如 DMSO 中之 0.5 微升溶液) 係於環境溫度下，在黑色 384-井微滴定板 (供應商：NUNC，代碼 262260) 中，以 10mM Tris-HCl 緩衝劑 pH 7.2, 10mM $MgCl_2$, 0.1% (w/v) 牛血清白蛋白, 0.05% NaN_3 中之 PDE 酵素預培養 10-30 分鐘。酵素含量係經設定，以致使反應在整個培養期係為線性。

添加螢光素腺苷 3',5'-環狀磷酸鹽 (分子裝置，代碼：R7091)，以獲得 ~40nM 最後濃度。將板在軌道振盪器上混合 10 秒，並於環境溫度下培養 40 分鐘。添加 IMAP 結合試劑 (分子裝置，代碼：R7207) (60 微升，1 比 400 稀釋液，在套件儲備液懸浮液之結合緩衝劑中)，以終止檢測。使板在環境溫度下靜置 1 小時。平行於垂直光之 FP 比例，係使用 Analyst™ 板讀取器 (得自分子裝置公司) 度量。關於抑制曲線，係檢測各化合物之 11 種濃度 (0.5nM - 30 μ M)；更有效化合物係經檢測超過較低濃度範圍 (檢測濃度一般係介於 30 μ M 與 50 fM 之間)。曲線係使用 ActivityBase 與 XLfit (ID 商業溶液有限公司) 分析。其結果係以 pIC_{50} 值表示。

對於特定PDE4抑制劑，使用SPA與FP檢測所度量之PDE4B (或PDE4D)抑制值，可能稍微有差異。但是，在100種待測化合物之回歸分析中，已一般性地發現使用SPA與FP檢測所度量之 pIC_{50} 抑制值，係一般性地一致在對PDE4B與PDE4D之0.5個對數單位內(對PDE4B之線性回歸係數為0.966，而對PDE4D為0.971；David R.Mobbs等人，"對於磷酸二酯酶活性之IMAP螢光偏極化檢測與閃爍親近檢測之比較"，2003分子裝置英國&歐洲使用者會議所提出之海報，2003年2月10日，Down Hall, Harlow, Essex, United Kindom)。

上述本發明化合物之實例會對PDE4B(人類重組體)酵素抑制催化活性，具有 pIC_{50} 值在6.0-11.7之範圍內。關於一些實例所獲得之生物學數據(PDE4B與PDE5抑制活性)係如下述：

實例編號	PDE4B 平均 pIC_{50}	PDE5 平均 pIC_{50}
27	8.4	4.8
70	7.3	5.0
92	7.7	<4.5
125	6.6	5.5
265	11.3	5.2
307	10.5	<4.6
309	10.1	<4.9
312	9.4	<4.5
369	9.5	5.1
380	11.4	<7.0
399	>11.6	5.6
400	11.0	<5.0
408	11.4	4.9
446	11.3	<4.5

457	11.0	<5.5
502	8.9	<5
546	10.7	4.7

4. 嘔吐：

許多已知 PDE4 抑制劑會造成嘔吐及 / 或惡心，達較大或較小程度(例如參閱 Z. Huang 等人, 化學生物學上之現行見解, 2001, 5, 432-438, 尤其是參閱第 433-434 頁及其中引述之參考資料)。

因此，較佳但並非必須的是，本發明之 PDE4 抑制化合物僅會造成有限或容易處理之致吐副作用。致吐副作用可例如藉由當投予白鼬時，化合物之產生嘔吐可能性進行度量；例如，吾人可於化合物之口服或非經腸投藥後，在白鼬中度量嘔吐及 / 或痛苦之展開時間、程度、頻率及 / 或延續時間。參閱，例如 A. Robichaud 等人, "在白鼬中藉由 PDEIV 抑制劑所引致之嘔吐" *Neuropharmacology*, 1999, 38, 289-297, 勘誤表 *Neuropharmacology*, 2001, 40, 465-465。

【實施方式】

實例

在本段落中，"中間物"表示欲供使用於"實例"合成中之中間化合物之合成。

於本文中使用的縮寫：

HPLC 高性能液相層析法

NMR 核磁共振

LC/MS 液相層析法 / 質量光譜

TLC 薄層層析法

SPE 固相萃取管柱。除非另有指明，否則固相係為矽膠

。C18 SPE 係指逆相 SPE 管柱 (例如 Varian Bond Elut C18 管柱)。胺基丙基 SPE 係指具有胺基丙基殘基被固定於固相上之矽膠 SPE 管柱 (例如 IST IsoluteTM 管柱)。一般認為藉由 SPE 單離之化合物係為自由態鹼。

SCX 具有苯磺酸殘基被固定於固相上之固相萃取 (SPE) 管柱 (例如 IST IsoluteTM 管柱)。當以氨 / 甲醇溶離時，一般認為藉由 SCX 單離之化合物係為自由態鹼。

一般實驗細節

LC/MS (液相層析法 / 質量光譜)

Waters ZQ 質譜儀，以正離子電噴霧模式操作，質量範圍 100-1000 amu

UV 波長：215-330 毫微米

管柱：3.3 公分 x 4.6 毫米內徑，3 微米 ABZ+PLUS

流率：3 毫升 / 分鐘

注射體積：5 微升

溶劑 A：95% 乙腈 + 0.05% 甲酸

溶劑 B：0.1% 甲酸 + 10mM 醋酸銨

梯度液：溶劑 A 與溶劑 B 之混合物係根據下列梯度液分佈形態使用 (以在混合物中之 % 溶劑 A 表示)：0% A/0.7 分鐘、0-100% A/3.5 分鐘、100% A/1.1 分鐘、100-0% A/0.2 分鐘

質量導引之自動化預備 HPLC 管柱，條件與溶離劑

方法 A

所使用之預備管柱為 Supelcosil ABZplus (10 公分 x 2.12 公分內徑；粒子大小 5 微米)

UV 偵測波長：200-320 毫微米

流率：20 毫升 / 分鐘

注射體積：0.5 毫升

溶劑 A：0.1% 甲酸

溶劑 B：95% 乙腈 + 0.05% 甲酸

梯度液系統：溶劑 A 與溶劑 B 之混合物係根據 5 種一般性梯度液分佈形態(以在混合物中之 % 溶劑 B 表示)之選擇作使用，範圍從 0 至 50% 溶劑 B 開始，其中全部均在 100% 溶劑 B 下結束，以確保完全溶離。

一般認為藉此方法單離之化合物係為自由態鹼，除非 R¹ 或 R³ 基團含有鹼性部份基團，於此種情況中可形成甲酸鹽。

質量導引之自動化預備 HPLC 管柱，條件與溶離劑

方法 B

所使用之預備管柱為 Supelcosil ABZplus (10 公分 x 2.12 公分內徑；粒子大小 5 微米)

UV 偵測波長：200-320 毫微米

流率：20 毫升 / 分鐘

注射體積：0.5 毫升

溶劑 A：水 + 0.1% 三氟醋酸

溶劑 B：乙腈 + 0.1% 三氟醋酸

梯度液系統：溶劑 A 與溶劑 B 之混合物係根據 5 種一般性梯度液分佈形態(以在混合物中之 % 溶劑 B 表示)之選擇作使用，範圍從 0 至 50% 溶劑 B 開始，其中全部均在 100% 溶劑 B 下結束，以確保完全溶離。

一般認為藉此方法單離之化合物係為三氟醋酸鹽。

質量導引之自動化預備 HPLC 管柱，條件與溶離劑

方法 C

此係與方法 A 相同。於純化後，但在移除溶劑之前，將過量(介於數滴與 0.5 毫升之間)稀鹽酸，添加至含有產物之溶離份中。

一般認為藉此方法單離之化合物係為鹽酸鹽。

藉由直接從反應混合物過濾單離產物

一般認為藉此方法從涉及以式 R^1R^2NH 胺置換 4-氯喹啉中間物之反應所單離之化合物，係為鹽酸鹽。

"疏水性玻料"

此係指 Whatman PTFE 過濾介質(玻料)，孔隙大小 5.0 微米，被嵌入聚丙烯管中。

Oasis 藥筒

此係指 Waters OasisTM HLB 液相萃取藥筒。

於純化後產物溶離份之蒸發

對於管柱層析、SPE 及預備 HPLC 純化之指稱，係包括含有產物之溶離份藉由適當方法之蒸發至乾涸。

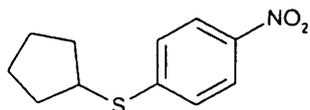
氨水溶液

"880 氨"或"0.880 氨"係指濃氨水(比重 0.880)。

中間物與實例

所有未詳述於下文之試劑，係可市購得自己設立之供應商，譬如 Sigma-Aldrich。

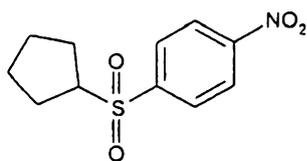
中間物 1.1-(環戊基硫基)-4-硝基苯



使環戊硫醇(1.0克)(可得自Aldrich)溶於乙腈(10毫升)中，並添加碳酸鉀(1.35克)。於5分鐘後，添加1-氟基-4-硝基苯(1.38克)(可得自Aldrich)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。將混合物以水稀釋，並以醚萃取。將有機層以1M氫氧化鈉水溶液(20毫升)、水(20毫升)及1M鹽酸水溶液(20毫升)洗滌。分離有機層，並使溶劑於真空中蒸發，而得標題化合物，為黃色液體(0.7克)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.12 (2H, m), 7.33 (2H, m), 3.75 (1H, m), 2.19 (2H, m), 1.87-1.62 (6H, m).

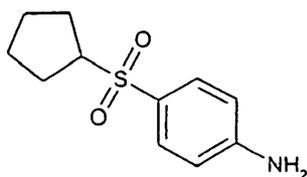
中間物 2.1-(環戊基磺醯基)-4-硝基苯



使中間物 1 (0.7克) 溶於甲醇(20毫升)中，並使溶液冷卻至 0°C 。添加生氧劑(1.93克)在水(20毫升)中之溶液，並將混合物於氮氣與室溫下攪拌2小時。將混合物以二氯甲烷萃取，分離液層(疏水性玻料)，並使有機層蒸發，而得標題化合物，為黃色油，其係於靜置時結晶(0.79克)。

LC/MS R_t 3.05 分鐘, m/z 273 [MNH_4^+]

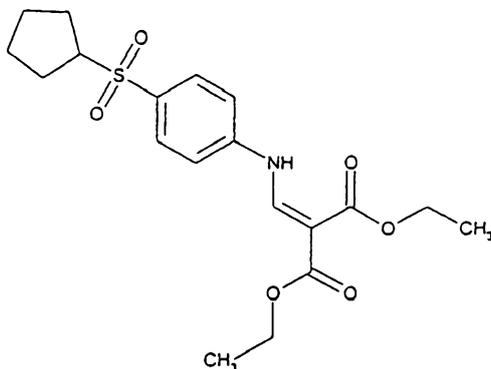
中間物 3.4-(環戊基磺醯基)苯胺



使中間物 2 (13.1 克) 溶於醋酸 (150 毫升) 中，並於鈹 / 活性碳 (1.6 克) 上氫化，且攪拌過夜。使混合物經過矽藻土助濾劑過濾，並蒸發濾液，而得黃色 / 綠色油。使油溶於甲醇中，並濾出不溶性沉澱物；使濾液在真空中蒸發，而得黃色固體。以醚研製，並過濾，獲得標題化合物，為淡黃色固體 (8.1 克)。

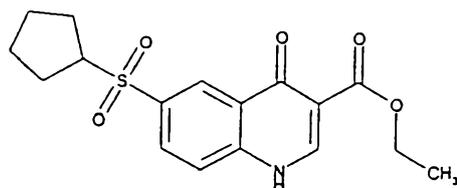
LC/MS R_t 2.5 分鐘, m/z 243 [MNH_4^+]

中間物 4. ({[4-環戊基磺醯基]苯基]胺基}亞甲基)丙烷二酸二乙酯



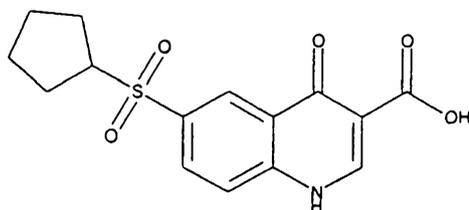
將中間物 3 (10.8 克) (*Helvetica Chimica Acta* 1983, 66(4), 1046-52) 與 (乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯 (11.4 克) (可得自 Aldrich) 在 130°C 下加熱 2 小時。於冷卻後，將此褐色油環繞燒瓶邊緣刮搔，這會造成此油固化。以甲醇研製，獲得米黃色固體，將其濾出，而得標題化合物 (12.3 克)。使濾液在真空中蒸發，而得褐色油。於矽膠上，藉層析純化，以 5% 醋酸乙酯 / 環己烷，然後以 10% 醋酸乙酯 / 環己烷溶離，獲得橘色固體；以甲醇研製，並過濾，獲得標題化合物，為黃色固體 (2.5 克；總產量 14.8 克)。

LC/MS R_t 3.27 分鐘 m/z 396 [MH^+]

中間物 5. 6-(環戊基磺醯基)-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸乙酯

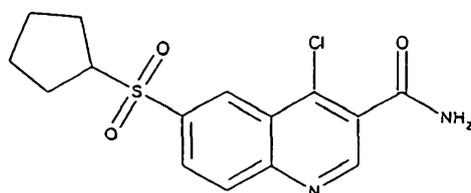
使中間物 4 (14.7 克) 溶於二苯基醚 (150 毫升) 中，並將溶液於 250°C 下加熱 30 分鐘。於冷卻後，將混合物以環己烷稀釋，並濾出所形成之沉澱物，且以另外之環己烷洗滌，而得標題化合物，為米黃色固體 (10.9 克)。

LC/MS R_t 2.46 分鐘 m/z 350 [MH⁺]

中間物 6. 6-(環戊基磺醯基)-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸

使中間物 5 (10.9 克) 溶於乙醇 (100 毫升) 與 2M 氫氧化鈉 (100 毫升) 中，並將混合物於回流下加熱 3 小時。於冷卻後，使溶劑在真空中蒸發，並使殘留物溶於水中，且以醋酸乙酯洗滌。以 2M 鹽酸使水層酸化至 pH 5 與 pH 6 之間，這會造成沉澱物形成。濾出沉澱物，以水洗滌，並在真空中乾燥過夜，而得標題化合物，為米黃色固體 (9.47 克)。

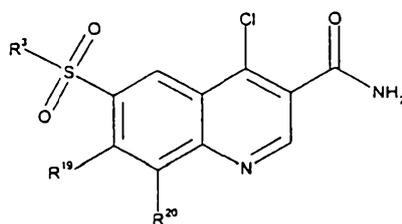
LC/MS R_t 2.65 分鐘 m/z 322 [MH⁺]

中間物 7. 4-氯基-6-(環戊基磺醯基)-3-喹啉羧醯胺

使中間物 6 (1.43 克) 懸浮於二氯化亞硫醯 (20 毫升) 中，並添加 N,N-二甲基甲醯胺 (5 滴)。將混合物於回流下加熱 2 小時。於冷卻後，使二氯化亞硫醯在真空中蒸發，並使所形成之殘留物與甲苯共沸。將 0.880 克 (25 毫升) 逐滴添加至黃色固體內 (注意：放熱)，並將此懸浮液於室溫下攪拌 16 小時。濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物 (0.71 克)。

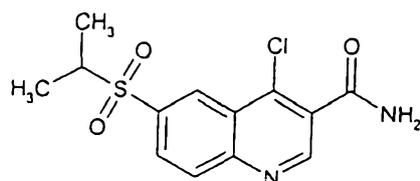
LC/MS R_t 2.47 分鐘 m/z 339 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



中間物 編號	R^3 -	R^{19} -	R^{20} -	起始物質 / 來源	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
中間物 8	Ph-	H-	H-	4-(苯磺醯基)苯胺 / Maybridge	347	2.58
中間物 9	Me-	H-	H-	4-(甲基磺醯基)苯 胺 / Salor	285	2.00
中間物 16	Ph-	H-	Me-	中間物 15	361	2.78
中間物 17	Me-	Me-	H-	1-氟基-2-甲基-4-硝 基苯 / Aldrich	299	2.19
中間物 95	^t Bu-	H-	H-	4-[(1,1-二甲基乙基) 磺醯基]苯胺 / Helvetica Chimica Acta (1983), 66(4), 1046-52	327	2.40

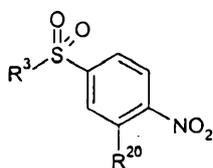
中間物 30. 4-氯基-6-[(1-甲基乙基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺



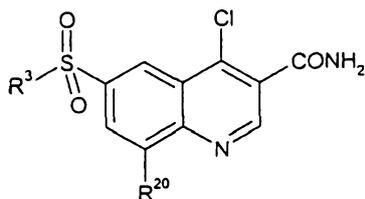
此係以相同於中間物 7 之方式製備，自 4-[(1-甲基乙基)磺醯基]苯胺 (*Helvetica Chimica Acta* (1983), **66**(4), 1046-52) 開始。

LCM SR_t 2.27 分鐘 m/z 313 [MH⁺]

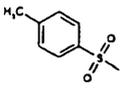
下述亦以相同於中間物 7 之方式製備，其附帶條件是下式
中間物



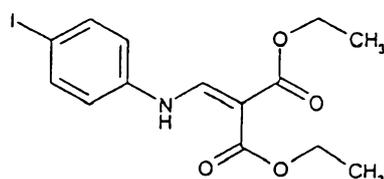
係以類似中間物 15 之方式，製自適當 4-氯硝基苯：



中間物 編號	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	起始硝基芳 基化合物 / 供應商	起始 亞磺酸 / 供應商	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
中間物 31		H-	4-氯硝基 苯 / Aldrich	4-(甲氧基)苯 亞磺酸鈉 / WO 9830566 Al	379	2.72
中間物 32		Me-	5-氯基-2-硝 基甲苯 / Aldrich	4-(甲氧基)苯 亞磺酸鈉 / WO 9830566 Al	391	2.91

中間物 34		Me-	5-氟基-2-硝基甲苯 / Aldrich	4-甲苯亞磺酸鈉 / Aldrich	375	2.93
中間物 33	MeSO ₂ -	Me-	5-氟基-2-硝基甲苯 / Aldrich	甲烷亞磺酸鈉鹽 / Lancaster	299	2.12
中間物 50	MeSO ₂ -	MeO-	4-氟基-2-(甲氧基)-1-硝基苯 / Maybridge	甲烷亞磺酸鈉鹽 / Lancaster	315	1.99

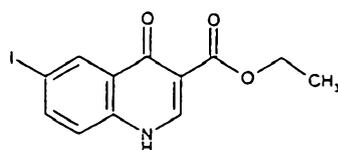
中間物 10. {[4-碘苯基]胺基}亞甲基}丙烷二酸二乙酯



將 4-碘基苯胺 (208 克) (可得自 Aldrich) 與 (乙氧基亞甲基) 丙二酸二乙酯 (210 毫升) (可得自 Aldrich) 之混合物，加熱至約 60°C，於是混合物凝固。持續加熱至 100°C，然後將混合物移離加熱，且使其破碎。持續於 100°C 下加熱 1 小時，並收集固體，以環己烷 (1 升) 與乙醇 (2x500 毫升) 洗滌，並於 40°C 下，在真空中乾燥過夜，而得標題化合物，為白色固體 (356 克)。

LC/MS R_t 3.57 分鐘 m/z 390 [MH⁺]

中間物 11. 6-碘基-4-酮基-1,4-二氫-3-喹啉羧酸乙酯

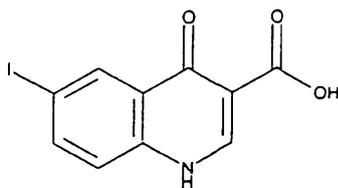


將二苯基醚 (175 毫升) 加熱至回流溫度，並將中間物 10 順著空氣冷凝器而下，慢慢添加。一旦已經添加所有試劑，

立即將混合物於回流下加熱另外30分鐘。然後使混合物冷卻，並添加2-甲基戊烷(200毫升)。藉過濾收集所形成之固體，而得標題化合物(24.6克)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.58 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 4.21 (2H, q), 1.28 (3H, t)

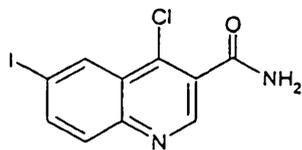
中間物 12. 6-碘基 -4-酮基 -1,4-二氫 -3-喹啉羧酸



使氫氧化鈉(9.8克)溶於水(61毫升)中，並添加乙醇(30毫升)。將所形成之溶液添加至中間物11內，並將混合物於回流下加熱60分鐘，且於氮氣下攪拌。添加濃鹽酸，獲得白色沉澱物。於攪拌16小時後，濾出沉澱物，以水洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為白色固體(8.15克)。

LC/MS R_t 3.01 分鐘 m/z 316 $[\text{MH}^+]$

中間物 13. 4-氯基 -6-碘基 -3-喹啉羧醯胺

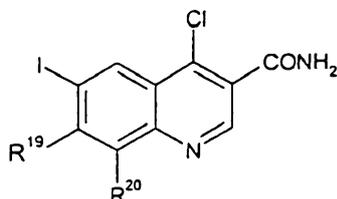


將中間物12(8.1克)分次添加至經攪拌之二氯化亞硫醯(60毫升)中。添加N,N-二甲基甲醯胺(3滴)，並將混合物於回流下加熱，且於氮氣下攪拌1.75小時。使過量二氯化亞硫醯在真空中蒸發，並使殘留物與甲苯(2x50毫升)共沸。將所形成之淡黃色固體分次添加至經攪拌之0.880氮(250毫升)中，並將混合物於室溫下攪拌1.5小時。濾出固體，以水洗滌，並

於 60°C 下，在真空中乾燥 16 小時，而得標題化合物，為白色固體 (7.94 克)。

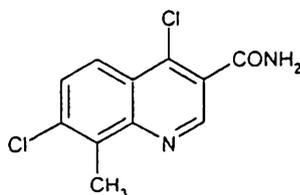
LC/MS R_t 2.72 分鐘 m/z 332 [MH^+]

下述為以相同於中間物 13 之方式製備：



中間物 編號	R^{19} -	R^{20} -	起始物質	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
中間物 48	H-	Me-	4-碘基-2-甲基苯胺 / Aldrich	347	3.06
中間物 49	H-	Cl-	2-氯基-4-碘基苯胺 / Avocado	367	2.99
中間物 72	H-	Et-	中間物 73	361	3.22
中間物 87	H-	F-	2-氟基-4-碘基苯胺 / Aldrich	352	2.65
中間物 67	Cl-	H-	3-氯基-4-碘基苯胺 / Aldrich	367	3.07

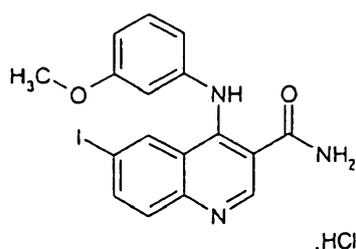
中間物 68. 4,7-二氯-8-甲基-3-喹啉羧醯胺



中間物 68 係以類似中間物 13 之方式，製自 2-甲基-3-氯苯胺 (Aldrich)。

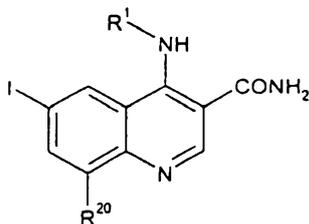
LC/MS R_t 3.00 分鐘 m/z 255 [MH^+]

中間物 14. 6-碘基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽

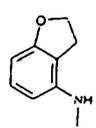
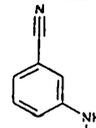
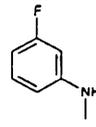
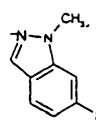
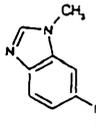
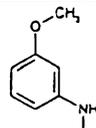
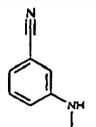
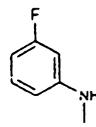
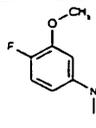


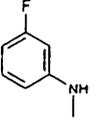
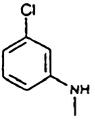
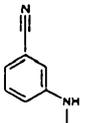
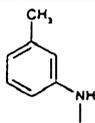
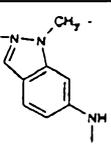
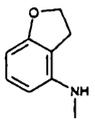
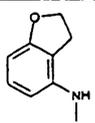
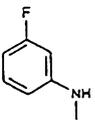
使中間物 13 (5.0 克) 溶於乙醇 (60 毫升) 中，添加 3-甲氧基苯胺 (3.37 毫升) (可得自 Aldrich)，並將混合物於回流下加熱 2.5 小時。濾出所形成之沉澱物，並以醚洗滌，而得標題化合物。
LC/MS R_t 2.59 分鐘 m/z 420 $[MH^+]$

下述係以相同於中間物 14 之方式製備，使用乙腈作為溶劑：



中間物 編號 (a)	R^1 NH-	R^{20} -	起始 物質	胺 / 來源	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
中間物 38 HCl		Cl-	中間物 49	3-甲基苯胺 / Aldrich	438	3.56
中間物 35 HCl		Me-	中間物 48	4-氟基-3-甲氧 基苯胺 / Apollo-Chem	452	2.78
中間物 36 HCl		Me-	中間物 48	2,3-二氫-1-苯 并呋喃-4-胺氫 溴酸鹽 / 雜 環化學期刊 (1980), 17(6), 1333-5.	446	2.81
中間物 39 HCl		Cl-	中間物 49	4-氟基-3-甲氧 基苯胺 / Apollo-Chem	472	3.29

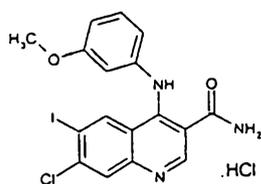
中間物 40 HCl		Cl-	中間物 49	2,3-二氫-1-苯 并咪唑-4-胺氫 溴酸鹽 / 雜 環化學期刊 (1980), 17(6), 133 3-5.	466	3.35
中間物 41 HCl		Cl-	中間物 49	3-胺基苯甲腈 / Aldrich	449	3.19
中間物 42 HCl		Cl-	中間物 49	3-氟苯胺 / Aldrich	442	3.40
中間物 43 HCl		Cl-	中間物 49	1-甲基-1H-吡 唑-6-胺鹽酸鹽 / <i>Synthetic Communications</i> (1996), 26(13), 24 43-2447.	477	3.05
中間物 44 HCl		Me-	中間物 48	1-甲基-1H-苯 并咪唑-6-胺 / <i>Heterocycles</i> (1991), 32(5), 100 3-12.	458	2.03
中間物 45 HCl		Me-	中間物 48	3-甲氧基苯胺 / Aldrich	434	2.75
中間物 46 HCl		Me-	中間物 48	3-胺基苯甲腈 / Aldrich	429	2.93
中間物 61 HCl		Me-	中間物 48	3-氟苯胺 / Aldrich	422	3.02
中間物 74 HCl		Et-	中間物 72	4-氟基-3-甲氧 基苯胺 / Apollo-Chem	466	2.92

中間物 75 HCl		Et-	中間物 72	3-氟苯胺 / Aldrich	436	3.24
中間物 76 HCl		Et-	中間物 72	3-氯苯胺 / Aldrich	452	3.44
中間物 77 HCl		Et-	中間物 72	3-胺基苯甲腈 / Aldrich	443	3.12
中間物 78 HCl		Et-	中間物 72	3-甲基苯胺 / Aldrich	432	3.15
中間物 79 HCl		Et-	中間物 72	1-甲基-1H-吡 唑-6-胺鹽酸鹽 / <i>Synthetic Communications</i> (1996), 26(13), 24 43-2447	472	2.8
中間物 80 HCl		Et-	中間物 72	2,3-二氫-1-苯 并吡喃-4-胺氫 溴酸鹽 / 雜 環化學期刊 (1980), 17(6), 133 3-5.	460	2.97
中間物 88 HCl		F-	中間物 87	2,3-二氫-1-苯 并吡喃-4-胺氫 溴酸鹽 / 雜 環化學期刊 (1980), 17(6), 133 3-5.	450	3.06
中間物 89 HCl		F-	中間物 87	3-氟苯胺 / Aldrich	426	3.11

中間物 90 HCl		F-	中間物 87	3-氯苯胺 / Aldrich	442	3.19
中間物 91 HCl		F-	中間物 87	3-甲基苯胺 / Aldrich	422	3.15
中間物 92 HCl		F-	中間物 87	3-胺基苯甲腈 / Aldrich	433	2.88
中間物 93 HCl		F-	中間物 87	1-甲基-1H-吡 唑-6-胺鹽酸鹽 / <i>Synthetic Communications (1996), 26(13), 24 43-2447</i>	462	2.87
中間物 94 HCl		F-	中間物 87	4-氟基-3-甲氧 基苯胺 / Apollo-Chem	456	3.11

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

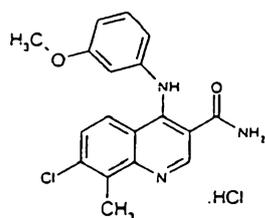
中間物 63. 7-氯基-6-碘基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯
胺鹽酸鹽



中間物 63 係以類似中間物 14 之方式，製自中間物 67，使用乙腈作為溶劑。

LC/MS R_t 3.15 分鐘 m/z 452 $[MH^+]$

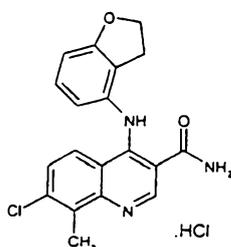
中間物 66. 7-氯基-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯
胺鹽酸鹽



中間物 66 係以類似中間物 14 之方式，製自中間物 68，使用 3-甲氧基苯胺。

LC/MS R_t 2.80 分鐘 m/z 342 [MH⁺]

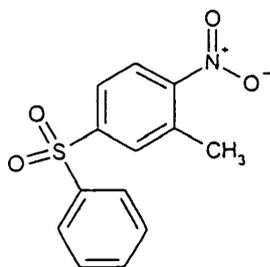
中間物 104. 7-氯基 -4-(2,3-二氫 -1-苯并咪喃 -4-基胺基) -8-甲基 -3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



中間物 104 係以類似中間物 14 之方式，製自中間物 68，使用 2,3-二氫 -1-苯并咪喃 -4-胺，使用乙腈作為溶劑。

LC/MS R_t 2.80 分鐘 m/z 354 [MH⁺]

中間物 15. 3-甲基 -4-硝基苯基苯基磺

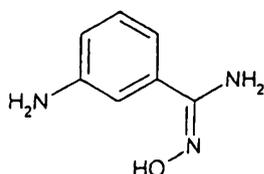


將 4-氯基 -2-甲基 -1-硝基苯 (2.6 克) (可得自 Aldrich) 與苯亞磺酸鈉 (3.0 克) (可得自 Aldrich) 於 N,N-二甲基乙醯胺 (40 毫升) 中，在 50°C 下，加熱 16 小時。於冷卻後，使混合物過濾，收集濾液，並在真空中移除溶劑。將殘留物以環己烷研製，並藉過

濾收集所形成之沉澱物，而得標題化合物，為白色固體(3.5克)。

LC/MS R_t 3.22 分鐘 m/z 295 [MNH_4^+]

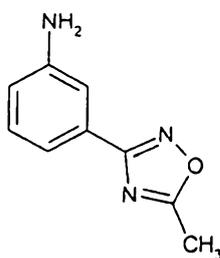
中間物 18. 3-氨基-N-羥基苯羧醯亞胺醯胺



於3-氨基苯甲腈(4.0克)(可得自Aldrich)在乙醇(100毫升)中之經攪拌溶液內，添加羥胺鹽酸鹽(4.7克)與碳酸鉀(14.0克)，並將混合物於回流下加熱22小時。於冷卻至室溫後，使混合物經過"hyflo"助濾劑過濾，將殘留物以乙醇洗滌，並使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物，為黏稠油(5.3克)。

TLC SiO_2 (醋酸乙酯) $R_f = 0.34$

中間物 19. 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯胺

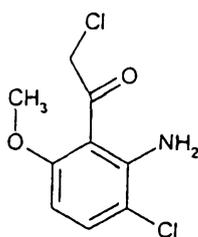


於中間物 18(5.3克)在無水四氫呋喃(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加4Å分子篩，接著是氫化鈉(於礦油中之60%分散液；1.5克)，並將混合物在65°C下加熱30分鐘。於冷卻至室溫後，添加醋酸甲酯(2.8毫升)，並將混合物於回流下加熱16小時。於冷卻至20°C後，將混合物添加至水(100毫升)中，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸

鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上，藉層析純化，以二氯甲烷溶離，而得標題化合物，為白色固體(4.0克)。

TLC SiO₂(30% 醋酸乙酯於環己烷中) R_f=0.22

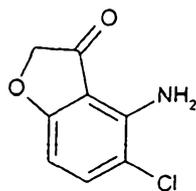
中間物 20.1-[2-胺基-3-氯基-6-(甲氧基)苯基]-2-氯基乙酮



於0°C下，將三氯化硼(25克)添加至無水二氯甲烷(250毫升)中，並將所形成之溶液攪拌10分鐘。逐滴添加2-氯基-5-(甲氧基)苯胺(30.6克)(可得自 Pfaltz Bauer)在二氯甲烷(100毫升)中之溶液，歷經15分鐘，而得深紅色/黑色混合物，將其在0°C下攪拌20分鐘。添加氯乙腈(29.5毫升)，然後分次添加氯化鋁(28.4克)。將混合物於室溫下攪拌1小時，接著於回流下加熱3小時。使混合物在冰/水浴中冷卻，並添加2M鹽酸，然後是5M鹽酸(200毫升)。將所形成之兩相混合物於室溫下攪拌15小時，接著在80°C下加熱30分鐘。於冷卻至室溫後，收集有機層，並以二氯甲烷萃取水層。將合併之有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為暗卡其色固體(57.8克)。

TLC SiO₂(30% 醋酸乙酯在環己烷中) R_f=0.52

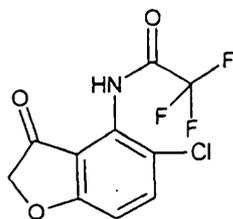
中間物 21.4-胺基-5-氯基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮



於氯化鋁 (77.6 克) 在無水二氯甲烷 (300 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，逐滴添加中間物 20 (45 克) 在二氯甲烷 (250 毫升) 中之溶液。將混合物於回流下加熱 6 小時，然後冷卻至室溫。藉由逐滴添加 2M 鹽酸，使混合物分解，接著添加甲醇與二氯甲烷，並收集有機層。將水層以二氯甲烷萃取，並使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物溶於煮沸甲醇中，並添加過量三乙胺。於真空中移除溶劑，並使殘留物吸附至矽膠上。於矽膠上，藉層析純化，以 20% 至 50% 醋酸乙酯在環己烷中之梯度液溶離，獲得標題化合物，為橘色 / 褐色固體 (46.9 克)。

TLC SiO₂ (30% 醋酸乙酯在環己烷中) R_f = 0.66

中間物 22. N-(5-氯基-3-酮基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基)-2,2,2-三氟乙醯胺

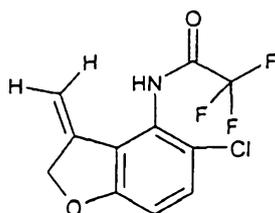


於中間物 21 (2 克) 在二氯甲烷 (35 毫升) 中之經攪拌溶液內，在 0°C 下，添加三乙胺 (2.1 毫升) 與三氟醋酸酐 (2.1 毫升)，並將混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後在室溫下 30 分鐘。藉由逐滴添加水使混合物淬滅，將有機層以水洗滌，並將合併之水層以二氯甲烷再萃取。使合併之有機層以硫酸鈉乾燥

，及在真空中濃縮。於矽膠上，藉層析純化，以環己烷中之10%醋酸乙酯溶離，獲得標題化合物，為鮮明黃色/橘色固體(1.0克)。

TLC SiO₂(30% 醋酸乙酯在環己烷中) R_f=0.69

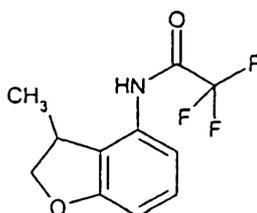
中間物 23. N-(5-氯基-3-亞甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



於第三-丁醇鉀(2.0)與碘化甲基三苯基磷(7.1克)之混合物內，添加無水甲苯(70毫升)，並將混合物於室溫下攪拌30分鐘，然後於回流下加熱30分鐘。使混合物冷卻至室溫，逐滴添加中間物 22(1.0克)在甲苯(30毫升)中之溶液，並將混合物於回流下加熱30分鐘。使混合物冷卻，並以逐滴添加飽和氯化銨溶液使反應淬滅。將混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，並將有機相以水洗滌。將合併之水層以醋酸乙酯再萃取，並使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得深褐色油。於矽膠上，藉管柱層析純化，以環己烷中之10%醋酸乙酯溶離，獲得標題化合物，為薔薇色固體(0.5克)。

TLC SiO₂(30% 醋酸乙酯在環己烷中) R_f=0.50

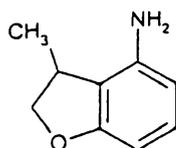
中間物 24. 2,2,2-三氟-N-(3-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基)乙醯胺



於中間物 23 (0.10 克) 在乙醇 (20 毫升) 中之溶液內，添加 10% 鈦 / 碳 (0.20 克)，並將混合物於氫大氣下攪拌 20 小時。使混合物經過 "hyflo" 助濾劑過濾，以乙醇洗滌，並在真空中移除溶劑，而得標題化合物，為白色固體 (0.092 克)。

TLC SiO₂ (30% 醋酸乙酯在環己烷中) R_f = 0.53

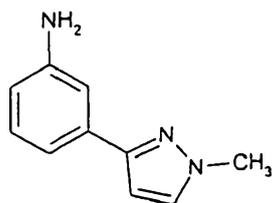
中間物 25. 3-甲基 -2,3-二氫 -1-苯并呋喃 -4-胺



於中間物 24 (0.087 克) 在 2 : 2 : 1 四氫呋喃 : 甲醇 : 水 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加氫氧化鋰 (0.149 克)，並將混合物於室溫下攪拌 47 小時，然後在 60°C 下 2.5 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。將水層以二氯甲烷再萃取，並將合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為無色油 (0.049 克)。

TLC SiO₂ (30% 醋酸乙酯在環己烷中) R_f = 0.69

中間物 26. 3-(1-甲基 -1H-吡唑 -3-基) 苯胺

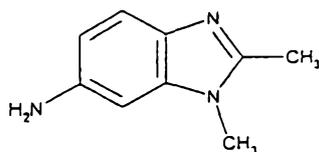


於 3-(4-溴基 -1-甲基 -1H-吡唑 -3-基) 苯胺 (1.0 克) (可得自 Maybridge) 在乙醇 (20 毫升) 中之溶液內，添加 5% 鈦 / 炭 (0.5 克) 在乙醇 (40 毫升) 中之預氫化懸浮液。將所形成之懸浮液於氫大氣下攪拌 3 小時。將混合物藉由 "hyflo" 助濾劑過濾，並將過濾墊以

乙醇(50毫升)洗滌。使合併之濾液在真空中蒸發，而得褐色膠質。將此膠質以2M碳酸鈉溶液(100毫升)處理，並以醋酸乙酯(2x100毫升)萃取；使有機層以硫酸鎂乾燥，並在真空中移除溶劑。於矽膠上，藉層析純化，以乙醚溶離，獲得標題化合物，為白色結晶性固體(0.5克)。

TLC SiO₂(乙醚) R_f=0.28

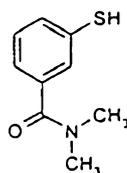
中間物 27. 1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-6-胺



於氯化錫(II)二水合物(4.7克)在濃鹽酸(15毫升)中之經攪拌溶液內，添加1,2-二甲基-6-硝基-1H-苯并咪唑(1克)(*J. Chem. Soc.*, 1931, 1143-1153)，並將混合物於室溫下攪拌6小時。將混合物傾倒至冰與氯仿上，並藉由添加10M氫氧化鈉溶液鹼化至pH 10。將混合物以氯仿萃取數次，並使合併之有機萃液脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得褐色固體。使其自乙醇結晶，而得標題化合物。

TLC SiO₂(二氯甲烷：甲醇：880 氮 90：10：1) R_f0.75。

中間物 28. 3-巰基-N,N-二甲基苯甲醯胺

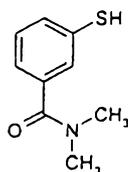


於0°C下，將碘(1克)添加至氯化3-[(二甲胺基)羰基苯磺醯(2克)(Borthwick等人, *J. Med. Chem* 2002, 45(1), 1-18)與三苯膦(8.4克)。

在 1,4-二氧陸園中之經攪拌溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌 0.5 小時。將混合物倒入亞硫酸鈉溶液 (50 毫升) 中，於醋酸乙酯 (2x30 毫升) 中萃取，並以 2N 氫氧化鈉溶液 (2x40 毫升) 洗滌。使鹼性萃液酸化，並再於二氯甲烷 (3x50 毫升) 中萃取。將萃液以水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並蒸發，而得標題化合物，為無色固體 (1.1 克)。

LC/MS R_t 2.32 分鐘 m/z 182 [MH^+]

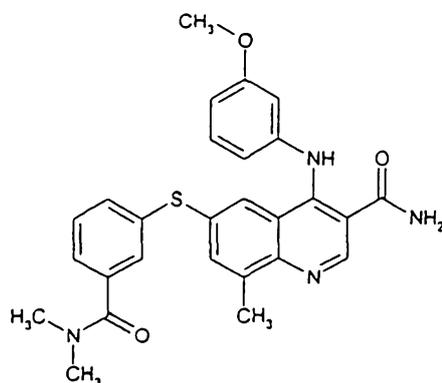
中間物 28.3-巰基-N,N-二甲基苯甲醯胺 (替代合成法)



使 3,3'-二巰基雙 (N,N-二甲基苯甲醯胺) (Ger. Offen. (1978), DE 2821410) (54.2 克) 在 1,4-二氧陸園 (400 毫升) 與水 (100 毫升) 中之溶液，溫熱至 35°C ，並添加濃鹽酸 (3 毫升)。分次添加三苯磷 (55 克)，歷經 25 分鐘，使溫度保持低於 42°C ，然後將混合物於 40°C 下攪拌 2.5 小時。於冷卻至環境溫度後，使混合物濃縮至約 200 毫升，並於 2N 氫氧化鈉水溶液 (250 毫升) 與醋酸乙酯 (500 毫升) 之間作分液處理。分離水相，並以醋酸乙酯 (2 x 300 毫升) 洗滌。使水相以 5N 鹽酸酸化，並以醋酸乙酯 (3x400 毫升) 萃取。將酸性水相之有機萃液合併，以硫酸鈉脫水乾燥，並使溶劑蒸發而留下固體。使固體溶於熱醋酸乙酯 (100 毫升) 中，並將 40-60 輕油 (160 毫升) 添加至熱溶液中。使溶液留置至冷卻，並濾出所形成之固體，洗滌並乾燥，而得標題化合物 (28.4 克)。

LC/MS R_t 2.24 分鐘 m/z 182 $[MH^+]$.

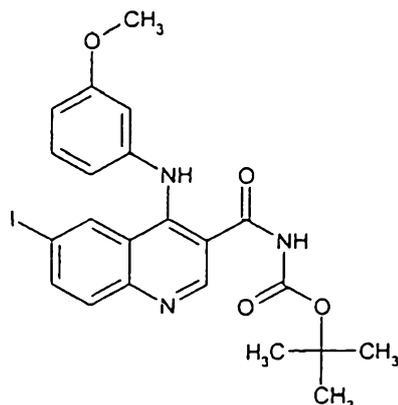
中間物 29. 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}硫基)-4-[(3-甲氧苯基)胺基]-8-甲基喹啉-3-羧醯胺



將中間物 45 (0.5 克)、中間物 28 (0.392 克)、碘化亞銅 (0.03 克) 及碳酸鉀 (0.38 克) 在 1,3-二甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮 (7 毫升) 中之經攪拌混合物，在 100°C 下加熱 16 小時。使混合物冷卻，倒入水 (100 毫升) 中，並於醋酸乙酯 (3x40 毫升) 中萃取。將萃液以水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並蒸發。將殘留油以醋酸乙酯 (10 毫升) 研製，而得標題化合物，為駝毛色固體 (0.263 克)。

LC/MS R_t 2.67 分鐘, m/z 487 $[MH^+]$

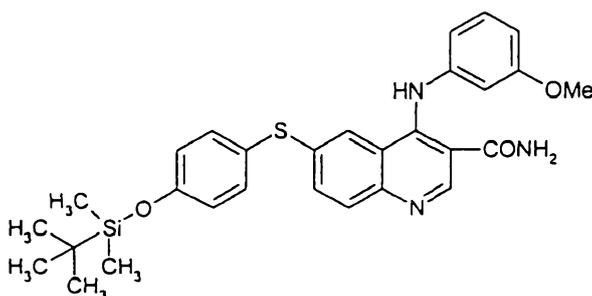
中間物 37. [(6-碘基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉基)羰基]胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯



於中間物 14 (6.93 克) 在二氯甲烷 (170 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，添加 N,N-二甲基-4-胺基吡啶 (2.42 克)，然後是二碳酸二-第三-丁酯 (18 克) (Aldrich)。將溶液於室溫下攪拌 25 分鐘，接著藉由添加檸檬酸水溶液 (200 毫升) 使反應淬滅，並激烈攪拌 30 分鐘。分離有機層，並將水層以二氯甲烷 (50 毫升) 洗滌。將合併之有機萃液以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物以乙醚研製，而得黃色固體，藉過濾收集，以乙醚 (3 x 15 毫升) 洗滌，並在真空中乾燥，而得 標題化合物，為黃色固體 (6.6 克)。

LC/MS R_t 3.59 分鐘 m/z 520 $[MH^+]$

中間物 47.6-[4-{{第三-丁基(二甲基)矽烷基}氧基}苯基]硫基]-4-[(3-甲氧苯基)胺基]喹啉-3-羧醯胺

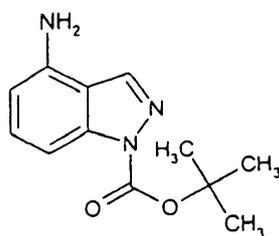


將中間物 37 (0.8 克) 與 4-{{第三-丁基(二甲基)矽烷基}氧基}苯硫醇 (0.74 克，EP465802A1)，與(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦) (0.05 克)、第三-丁醇鉀 (0.26 克) 及參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0) (0.08 克) 在甲苯 (30 毫升) 中之經攪拌混合物，於 106°C 下加熱 18 小時。使混合物冷卻，以醋酸乙酯 (25 毫升) 稀釋，並以碳酸鈉溶液 (30 毫升) 洗滌。將有機萃液以水 (30 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上，藉層

析純化，使用醋酸乙酯 / 乙醚 (7:3) 作為溶離劑。使適當溶離份在真空中濃縮，而得標題化合物，為黃色泡沫物 (0.38 克)。

LC/MS R_t 3.9 分鐘 m/z 532 $[MH^+]$

中間物 51. 4-氨基-1H-吡唑-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯



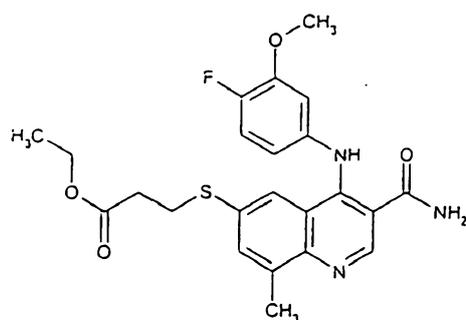
於 4-硝基-1H-吡唑 (1.57 克，雜環化學期刊 1979, 16(8), 1599-603) 與二碳酸二-第三-丁酯 (2.33 克) 在乙腈 (30 毫升) 中之溶液內，添加 N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (0.059 克)。將反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘，然後在真空中濃縮，而留下褐色固體，使其藉由矽膠 SPE 純化，相繼地以二氯甲烷與乙醚溶離，而得 4-硝基-1H-吡唑-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯，為黃色固體 (1.9 克)。

LC/MS R_t 3.26 分鐘 m/z 263 $[MH^+]$

使 4-硝基-1H-吡唑-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (1.2 克) 溶於乙醇 (150 毫升) 中，並於氫大氣 (1 大氣壓) 下，與 10% 鈦 / 碳 (0.24 克) 一起攪拌 18 小時。使溶液經過矽藻土墊過濾，並使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物，為黃橘色固體 (1.03 克)。

LC/MS R_t 2.36 分鐘 m/z 234 $[MH^+]$

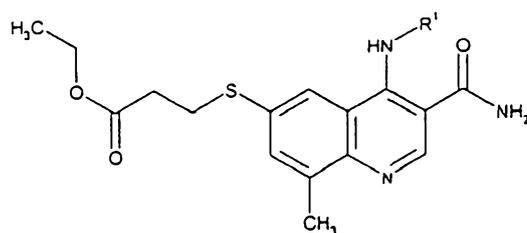
中間物 52: 3-[(3-(氨基羰基)-4-{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]氨基}-8-甲基-6-喹啉基)硫基丙酸乙酯



使含有中間物 35 (1.4 克)、3-巰基丙酸乙酯 (0.74 克，可得自 Aldrich)、第三-丁醇鉀 (0.64 克)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(0.26 克)及(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯磷)(0.15 克)之混合物，溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中，並於氮大氣與 100°C 下，攪拌 18 小時。使溶劑在真空中濃縮，並使殘留物溶於甲醇中。使其在 SPE 管柱上，藉層析純化，以甲醇及氨在甲醇中之溶液溶離，而得標題化合物，為褐色泡沫物 (1.06 克)。

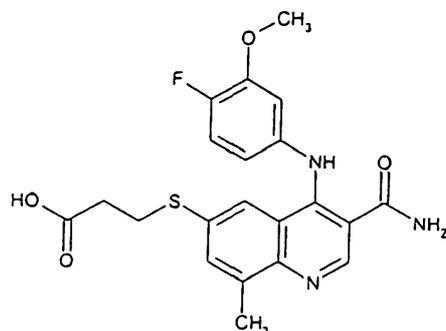
LC/MS R_t 2.69 分鐘 m/z 458 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



中間物編號	R ¹ NH-	起始物質	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
中間物 57		中間物 36	452	2.67
中間物 58		中間物 62	411	2.36
中間物 103		中間物 71	428	2.86

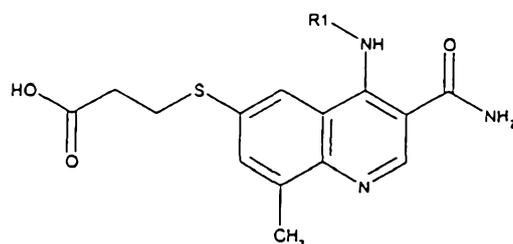
中間物 53：3-[(3-(胺基羧基)-4-{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-8-甲基-6-喹啉基)硫基]丙酸



將中間物 52 (0.95 克) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液以 2M 氫氧化鈉 (10 毫升) 處理，並使所形成之溶液在室溫下留置過夜。使溶劑於真空中蒸發。使殘留物溶於水中，並以 2M 鹽酸酸化至 pH 4。濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為橘色固體 (0.8 克)。

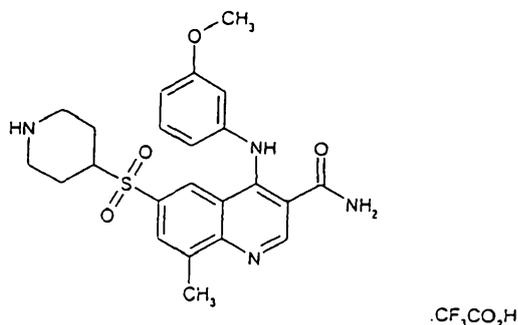
LC/MS R_t 2.3 分鐘 m/z 430 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



中間物編號	R^1 NH-	起始物質	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
中間物 59		中間物 103	400	2.39
中間物 60		中間物 58	383	2.10

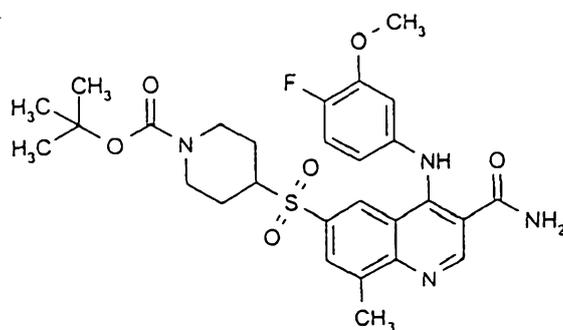
中間物 54.4-[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-(4-六氫吡啶基磺醯基)-3-喹啉羧醯胺三氟醋酸鹽



於含有實例 377 (0.64 克) 在甲苯醚 (9 毫升) 中之混合物內，添加 95% 三氟醋酸在水中之溶液 (16 毫升)。將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物與甲苯 (2 x 20 毫升) 共蒸發，以醋酸乙酯研製，及過濾，而得黃色固體。再一次將此殘留物以醋酸乙酯研製，並過濾，而得標題化合物，為黃色固體 (0.570 克)。

LC/MS R_t 1.94 分鐘 m/z 455 [MH⁺]

中間物 55.4-[3-(胺基羰基)-4-{4-氟基-3-(甲氧基)苯基}胺基]-8-甲基-6-喹啉基)磺醯基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

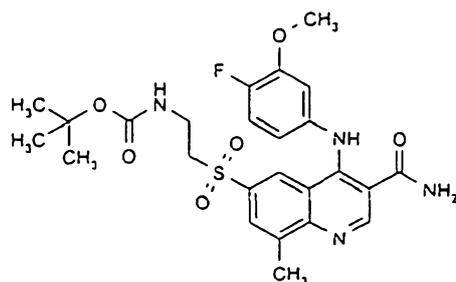


於中間物 35 (1.0 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (30 毫升) 中之溶液內，於氮大氣下，添加 4-巰基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (0.89 克，US5317025A)、第三-丁醇鉀 (0.46 克)、參(二苯亞甲基

丙酮)二鈹(0)(0.19克)及(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯磷)(0.11克)。
 將混合物加熱至100°C，歷經3小時，冷卻，及在減壓下移除溶劑。使殘留物於醋酸乙酯(100毫升)與水(100毫升)之間作分液處理，然後以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉由SPE(以0至5%甲醇在氯仿中之梯度液溶離)純化，而得中間物4-[(3-(胺基羰基)-4-{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-8-甲基-6-喹啉基)磺基]-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯，為黃色固體(1.1克)。使此硫化物溶於N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)中，並分次添加生氧劑(5.15克)。將混合物於室溫下攪拌3小時，接著藉由添加1M亞硫酸鈉溶液(500毫升)使反應淬滅。將混合物以氯仿(2 x 200毫升)萃取，並將有機層以10%氯化鋰溶液洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，以醚研製後，獲得標題化合物，為淡黃色固體(0.71克)。
 LC/MS R_t 3.04 分鐘 m/z 573 [MH⁺]

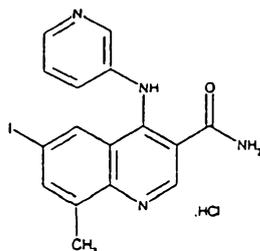
以類似方式，製自中間物35與(2-巰基乙基)胺基甲酸1,1-二甲基乙酯(可得自Aldrich)者為：

中間物 56. {2-[(3-(胺基羰基)-4-{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-8-甲基-6-喹啉基)磺醯基]乙基}胺基甲酸1,1-二甲基乙酯



LC/MS R_t 2.79 分鐘 m/z 533 [MH⁺]

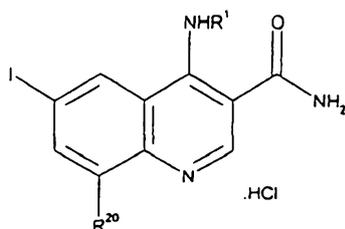
中間物 62. 6-碘基-8-甲基-4-(3-吡啶基胺基)-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



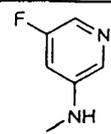
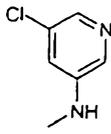
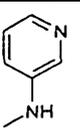
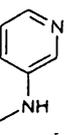
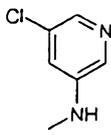
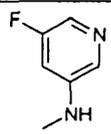
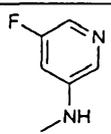
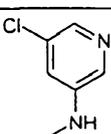
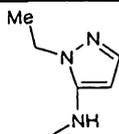
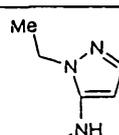
於中間物 48 (1.1 克) 在 N,N -二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中之溶液內，添加 3-胺基吡啶 (0.8 克，可得自 Aldrich) 與吡啶鹽酸鹽 (0.7 克，可得自 Aldrich)。將混合物在 80°C 及氮氣下加熱 2 天。使溶劑在真空中蒸發。將殘留物以甲醇研製，並濾出沉澱物，而得標題化合物，為褐色固體 (0.9 克)。

LC/MS R_t 2.32 分鐘 m/z 405 [MH^+].

下列係以類似方式製備：



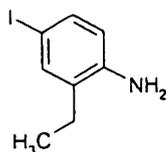
中間物 編號 (a)(b)	$\text{R}^1\text{NH}-$	R^{20}	起始 物質	胺 / 供應商	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
中間物 81 HCl		Et-	中間物 72	3-吡啶胺 / Aldrich	419	2.52
中間物 82 HCl		Et-	中間物 72	5-氯基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	453	3.19
中間物 83 HCl		Et-	中間物 72	5-氯基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	437	2.93

中間物 84 HCl		F-	中間物 87	5-氟基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	427	2.6
中間物 85 HCl		F-	中間物 87	5-氯基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	443	2.88
中間物 86 HCl		F-	中間物 87	3-吡啶胺 / Aldrich	409	2.27
96 HCl		Cl-	中間物 49	3-吡啶胺 / Aldrich	425	2.52
97 HCl		Me-	中間物 48	5-氯基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	439	2.95
98 HCl		Me-	中間物 48	5-氟基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	423	2.65
99 HCl		Cl-	中間物 49	5-氟基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	443	2.91
100 HCl		Cl-	中間物 49	5-氯基-3-吡啶 胺 / Synchem OHG	459	2.94
101 HCl		Me-	中間物 48	1-乙基-1H-吡 唑-5-胺 / Aldrich	422	2.58
102 HCl		Cl-	中間物 49	1-乙基-1H-吡 唑-5-胺 / Aldrich	442	2.86

(a) 鹽形式 HCl = 鹽酸鹽

(b) 所有產物均經由以乙腈研製，與過濾而被單離。

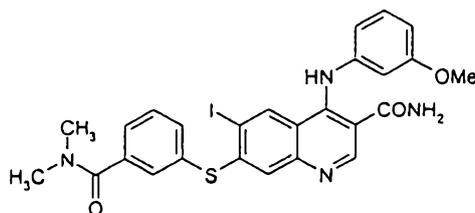
中間物 73.2-乙基-4-碘基苯胺



於2-乙胺基苯(1.88克，可得自Aldrich)與醋酸鈉(1.27克)在醋酸(20毫升)中之經攪拌溶液內，添加單氯化碘(1毫升，可得自Aldrich)。將混合物於20°C下攪拌90分鐘，然後於真空中移除溶劑。使殘留物於醋酸乙酯(25毫升)與飽和碳酸鈉溶液(25毫升)之間作分液處理。使用疏水性玻料，使有機層脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。藉由C18 SPE純化，以在水中之20%乙腈溶離，獲得標題化合物，為紫色固體(0.402克)。

LC/MS R_t 3.23 分鐘 m/z 248 [MH⁺]

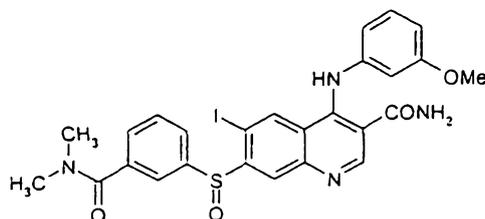
中間物 64.7-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}硫基)-6-碘基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-3-喹啉羧醯胺



將中間物 63(0.4克)、中間物 28(0.16克)及碳酸鉀(0.38克)在1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(10毫升)中之經攪拌混合物，於100°C與氮氣下加熱3小時。添加另外之中間物 28(0.07克)，並將混合物於60°C下攪拌23小時。將已冷卻之混合物以水(100毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取。將合併之有機萃液以水(2 x 70毫升)與鹽水(70毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上，藉層析純化，以甲醇溶離，接著為質量導引之預備HPLC(方法A)，而得標題化合物，為黃色泡沫物(0.12克)。

LC/MS R_t 2.94 分鐘 m/z 599 [MH⁺]

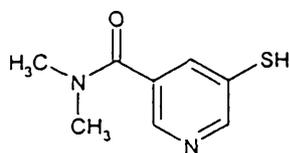
中間物 65.7-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}亞磺醯基)-6-碘基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺



將生氧劑(0.5克)分次添加至中間物 64(0.12克)在 N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之經攪拌溶液內。將溶液於室溫及氮氣下攪拌 21 小時。添加更多生氧劑(0.5克)，並將混合物再攪拌 3 小時，以亞硫酸鈉(1.5克)在水(15毫升)中之溶液使反應淬滅，以水(50毫升)稀釋，並以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(0.15克)。

LC/MS R_t 2.70 分鐘 m/z 615 [MH⁺]

中間物 69.5-巰基-N,N-二甲基-3-吡啶羧醯胺

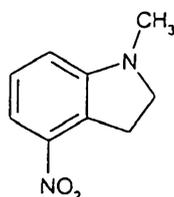


將硫代甲醇鈉(3克)添加至 5-溴-N,N-二甲基-3-吡啶羧醯胺(2.5克，WO2000055168)在 N,N-二甲基甲醯胺(40毫升)中之經攪拌溶液內，並將此懸浮液於 100°C 下攪拌 4 小時。使溶劑在真空中濃縮，使殘留物溶於 2M 氫氧化鈉(35毫升)與水(50毫升)中，並將溶液以氯仿(4 x 75毫升)洗滌。使水層以 2M 鹽酸酸化至 pH 4，並以氯仿(5 x 80毫升)萃取，且將合併之有機層以

鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為橘色油(1.8克)。

LC/MS R_f 0.96 分鐘 m/z 183 $[MH^+]$

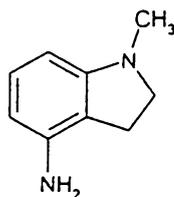
中間物 70. 1-甲基-4-硝基-2,3-二氫-1H-吲哚



於1-甲基-4-硝基-1H-吲哚(3.8克，有機製程研究與發展20015(6)604)與硼烷-四氫吡喃複合物(1M，在四氫吡喃中，86.3毫升)之經攪拌溶液內，在0°C及氮大氣下，逐滴添加三氟醋酸(88毫升)。使所形成之混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌90分鐘。將混合物小心添加至2M碳酸鈉溶液(750毫升)內，歷經20分鐘，然後攪拌30分鐘。將混合物以醋酸乙酯(2x300毫升)萃取，使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。於矽膠上，藉管柱層析純化，以己烷：醋酸乙酯(9：1)溶離，獲得標題化合物，為紅色固體(1.97克)。

TLC SiO_2 (己烷：醋酸乙酯(4：1)) R_f = 0.61

中間物 71. 1-甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-4-胺



於中間物 70(0.50克)在乙醇(30毫升)中之溶液內，添加10%鈣/碳(0.050克)，並將混合物於氮大氣下攪拌20分鐘。使混合物經過"hyflo"助濾劑過濾，並在真空中移除溶劑，而得標

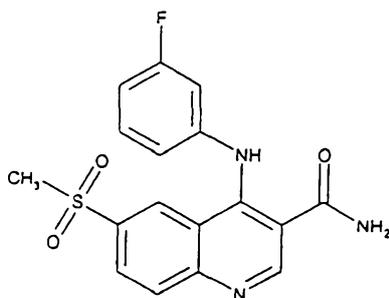
題化合物，為褐色油(0.405克)。

TLC SiO₂(己烷：醋酸乙酯(4：1)) R_f=0.25

實例

代表性實例製備之實驗細節，係完整地示於下文。藉由類似方法製成之其他實例之摘述細節，係示於所伴隨之表中。

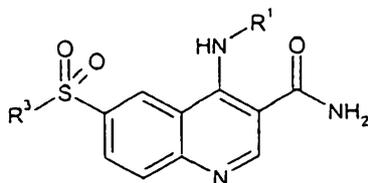
實例 10.4-[3-氟苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺



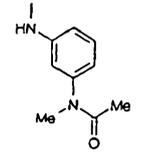
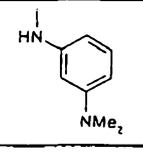
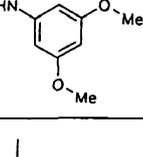
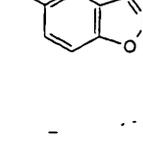
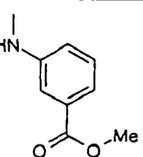
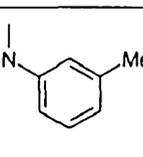
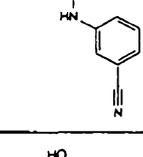
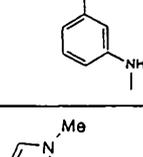
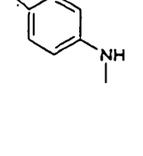
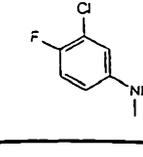
使中間物 9(0.014克)懸浮於乙腈(3毫升)中，添加 3-氟苯胺(0.0056克，可得自 Aldrich)，並將混合物於回流下加熱 16 小時。於冷卻至室溫後，使混合物在冷藏室中冷卻 2 小時，過濾，並使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC(方法 A)純化，而得標題化合物(0.011克)。

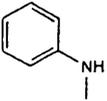
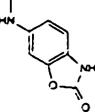
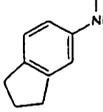
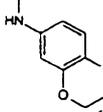
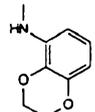
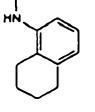
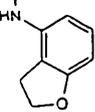
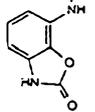
LC/MS R_t 1.95 分鐘 m/z 359 [MH⁺]

下列係以類似方式製備：

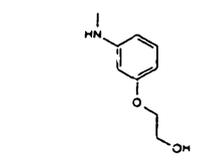
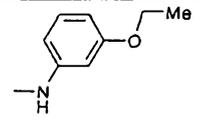
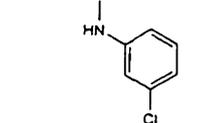
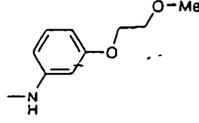
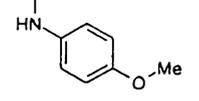
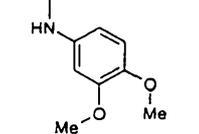
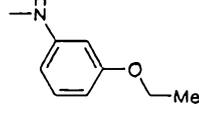
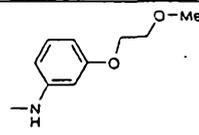
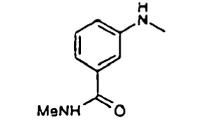
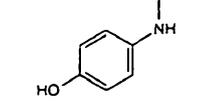
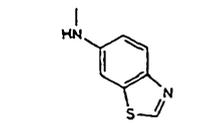


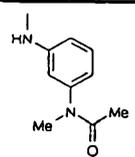
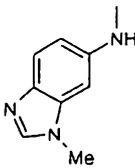
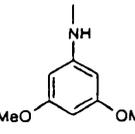
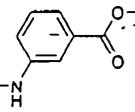
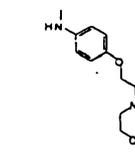
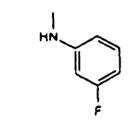
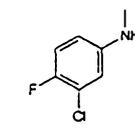
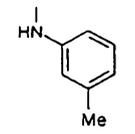
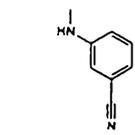
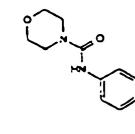
實例 編號 (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	起始 物質	胺試劑 / 來源	單離 方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
1 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	6-胺基苯并 噻唑 / Lancaster	(I)	399	1.9

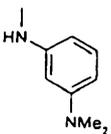
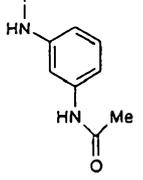
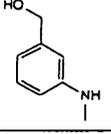
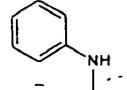
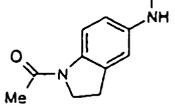
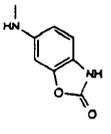
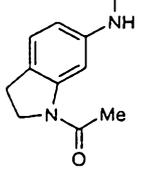
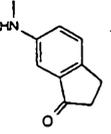
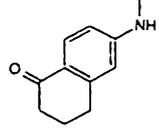
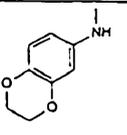
2 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-胺基-N-甲 基乙醯苯胺 / Merlin 合成	(I)	413	1.89
3 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	N,N-二甲苯- 1,3-二胺鹽酸 鹽 / Aldrich	(I)	385	1.83
4 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3,5-二甲氧基 苯胺 / Aldrich	(I)	402	2.05
5 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	1,2-苯并異 噁唑-5-胺 / 關鍵有機物 質公司 (8W-0024)	(I)	383	1.84
6 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-胺基苯甲 酸甲酯鹽酸 鹽 / Fluka	(I)	400	1.99
7 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-甲基苯胺 鹽酸鹽 / TCI-JP	(I)	356	2
8 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-胺基苯甲 腈 / Aldrich	(I)	367	2.26
9		MeSO ₂ -	中間物 9	3-胺基苄醇 / Aldrich	(II)	372	1.82
11		MeSO ₂ -	中間物 9	1-甲基-1H-苯 并咪唑-6-胺/ <i>Heterocycles</i> , 1991, 32(5), 1003-12.	(II)	396	1.65
12		MeSO ₂ -	中間物 9	3-氯基-4-氟 苯胺 / ABCR	(II)	394	2.37

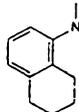
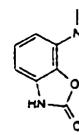
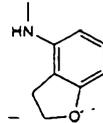
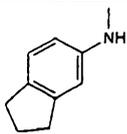
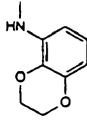
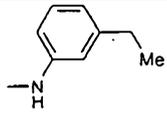
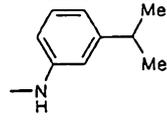
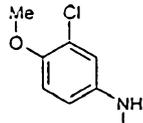
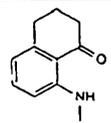
13 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	苯胺 / Aldrich	(I)	342	2.07
15 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	6-胺基苯并 噁唑啉酮 / WO 9845268 A1	(I)	399	1.99
16 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	2,3-二氫-1H- 茛-5-基胺鹽 酸鹽 / Aldrich	(I)	382	2.48
17 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	2,3-二氫-1,4- 苯并二氧陸 園烯-6-胺鹽 酸鹽 / Aldrich	(I)	400	2.18
18 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	2,3-二氫-1,4- 苯并二氧陸 園烯-5-胺鹽 酸鹽 / WO 9703067 A1	(I)	400	2.2
19 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	1-胺基- 5,6,7,8-四氫 萘 / Aldrich	(I)	396	2.57
20 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	2,3-二氫-1- 苯并咪喃-4- 胺氫溴酸鹽 / 雜環化學 期刊, 1980, 17(6), 13 33-5.	(I)	384	2.23
21		MeSO ₂ -	中間物 9	7-胺基-1,3- 苯并噁唑- 2(3H)-酮 / <i>Annales Universitatis Mariae Curie- Skłodowska</i>	(II)	399	1.93

				Sectio D : Medicina, 1980, Volume Date 1979, 35 121-8.			
22 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-乙胺基苯 / Aldrich	(I)	370	2.33
23 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-異丙基苯 胺 / APIN	(I)	384	2.5
24 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-氯基-4-甲 氧基苯胺 / Aldrich	(I)	406/408	2.2
25		MeSO ₂ -	中間物 9	3-(甲氧基甲 基)苯胺 / WO 0018721 A1	(II)	386	2.01
26 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	2,5-二甲氧基 苯胺 / Aldrich	(I)	402	2.37
27 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-甲氧基苯 胺 / Aldrich	(I)	372	2.33
28 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-羥基-4-甲 氧基苯胺 / Aldrich	(I)	388	2.0
29 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-苯氧基苯 胺 / Aldrich	(I)	434	2.97
30 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-胺基-2-甲 基酚 / Aldrich	(I)	372	2.2
31 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-胺基酚鹽 酸鹽 / TCI-US	(I)	358	2.04
32 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	4-氟基-3-甲 氧基苯胺 / Apollo-Chem	(I)	390	1.92

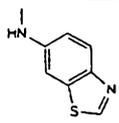
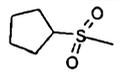
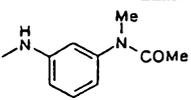
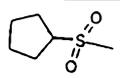
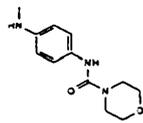
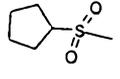
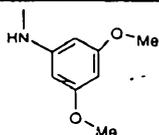
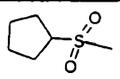
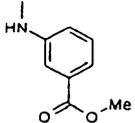
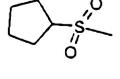
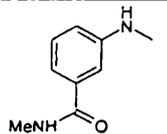
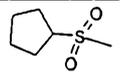
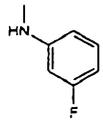
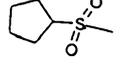
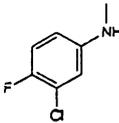
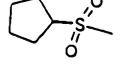
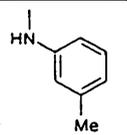
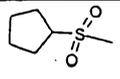
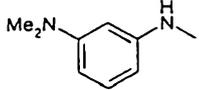
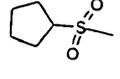
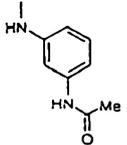
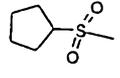
33 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	2-(3-胺基苯 氧基)乙醇 鹽酸鹽 / <i>J. Amer. Chem. Soc.</i> ; 1937, 59 ; 1716	(I)	402	1.8
34 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-乙氧基苯 胺 / Aldrich	(I)	386	2.04
35 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-氯苯胺 / Aldrich	(I)	376	2.09
36 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	[3-(2-甲氧基 乙氧基)苯基]胺鹽酸鹽 / EP 388165 A2	(I)	416	1.94
37 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	4-甲氧基苯 胺 / Aldrich	(I)	372	1.88
38 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3,4-二甲氧基 苯胺 / Aldrich	(I)	402	1.84
39		PhSO ₂ -	中間物 8	3-乙氧基苯 胺 / Aldrich	(II)	448	2.55
40		PhSO ₂ -	中間物 8	[3-(2-甲氧基 乙氧基)苯基]胺鹽酸鹽 / EP 388165 A2	(II)	478	1.42
41		PhSO ₂ -	中間物 8	3-胺基-N-甲 基苯甲醯胺 / TCI-US	(II)	461	2.37
42		PhSO ₂ -	中間物 8	4-胺基酚鹽 酸鹽 / Aldrich	(II)	420	2.46
43 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	6-胺基苯并 噁唑 / Lancaster	(I)	461	2.67

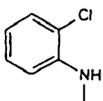
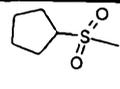
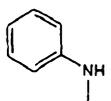
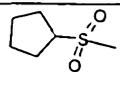
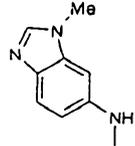
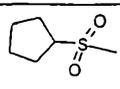
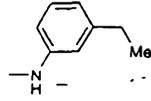
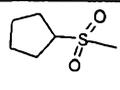
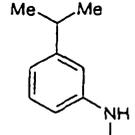
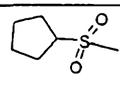
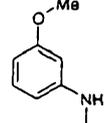
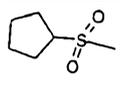
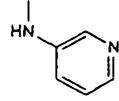
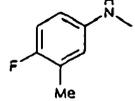
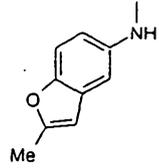
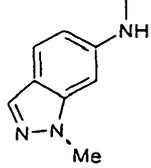
44 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	N-(3-氨基苯基)-N-甲基乙醯胺 / Merlin 合成	(I)	475	2.58
45 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	1-甲基-1H-苯并咪唑-6-胺 / Gwyn Ellis <i>Heterocycles</i> 1991, 32(5), 1003-12.	(I)	458	2.24
46 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3,5-二甲氧基苯胺 / Aldrich	(I)	464	2.89
47 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氨基苯甲酸甲酯鹽酸鹽 / Fluka	(I)	462	2.86
48 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	4-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)苯胺 EP 410358 A1	(I)	533	2.1
49 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氟苯胺 / Aldrich	(I)	422	2.96
50 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氯基-4-氟苯胺 / Aldrich	(I)	456	3.12
51 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-甲基苯胺鹽酸鹽 / TCI-US	(I)	418	2.87
52 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氨基苯甲腈 / Aldrich	(I)	429	2.91
53		PhSO ₂ -	中間物 8	N-(4-氨基苯基)嗎福啉-4-羧醯胺 / Peakdale 分子公司	(II)	532	2.34

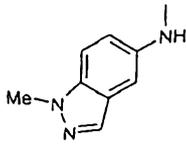
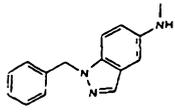
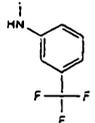
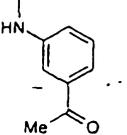
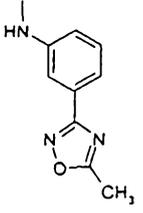
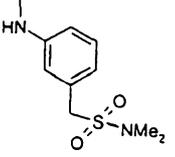
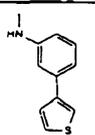
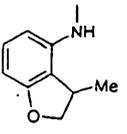
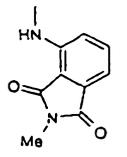
54		PhSO ₂ -	中間物 8	N,N-二甲苯-1,3-二胺鹽酸鹽 / Aldrich	(II)	447	2.75
55		PhSO ₂ -	中間物 8	N-(3-氨基苯基)乙醯胺鹽酸鹽 / Acros Chimica	(II)	461	2.4
56		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氨基苄醇 / Aldrich	(II)	434	2.34
57 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	苯胺 / Aldrich	(I)	404	2.73
58 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	1-乙醯基二氫吲哚-5-胺 / Maybridge	(I)	487	2.52
59 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	6-氨基-1,3-苯并嘓唑-2(3H)-酮 / WO 9845268 A1	(I)	461	2.48
60 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	1-乙醯基-6-氨基二氫吲哚 / SIGMA	(I)	487	2.55
61 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	6-氨基-2,3-二氫-1H-茛-1-酮 / <i>J. Med. Chem.</i> 2003, 46(3), 399-408.	(I)	458	2.67
62 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	6-氨基-1,2,3,4-四氫喹-1-酮 / Maybridge	(I)	472	2.93
63 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	2,3-二氫-1,4-苯并二氧陸圓烯-6-胺鹽	(I)	462	2.69

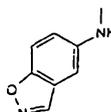
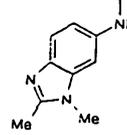
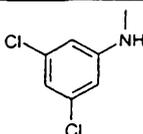
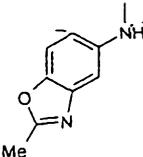
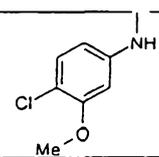
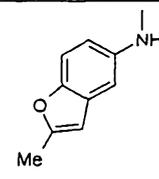
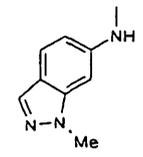
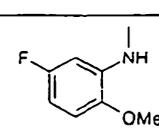
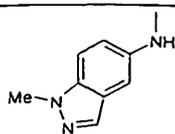
				酸鹽 / Aldrich			
64 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	1-胺基 - 5,6,7,8-四氫 喹 / Aldrich	(I)	458	3.07
65 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	7-胺基 -1,3- 苯并呋唑 - 2(3H)-酮 / <i>Medicina</i> 1980, Volume Date 19 79, 35, 121-8.	(I)	461	2.64
66 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	2,3-二氫 -1- 苯并呋喃 -4- 胺氫溴酸鹽 / 雜環化學 期刊 1980, 17(6), 13 33-5.	(I)	446	2.84
67		PhSO ₂ -	中間物 8	2,3-二氫 -1H- 苄 -5-胺鹽酸 鹽 / Aldrich	(II)	444	2.95
68		PhSO ₂ -	中間物 8	2,3-二氫 -1,4- 苯并二氧陸 園烯 -5-胺鹽 酸鹽 / WO 9703067 A1	(II)	462	2.69
69 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-乙胺基苯 / Aldrich	(I)	432	2.92
70 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-異丙基苯 胺 / APIN	(I)	446	3.04
71 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氯基 -4-甲 氧基苯胺 / Aldrich	(I)	468	2.76
72 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	8-胺基 -3,4- 二氫 -1(2H)- 喹酮 / .	(I)	472	2.86

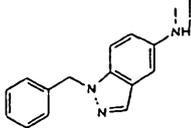
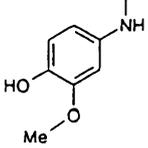
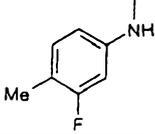
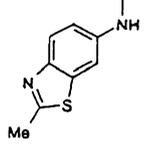
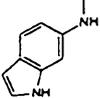
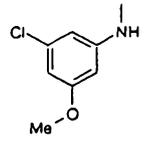
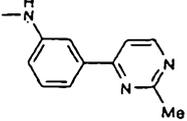
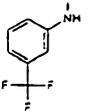
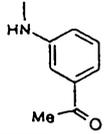
				WO 0160826 A 2			
73		PhSO ₂ -	中間物 8	3-[(甲氧基) 甲基]苯胺 / WO 0018721 A1	(II)	448	2.60
74 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(甲氧基) 苯胺 / Aldrich	(I)	434	2.77
75 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	2-[(3-胺基苯 基)氧基]乙 醇鹽酸鹽 / <i>J. Amer. Chem. Soc.</i> ; 1937, 59, 1716	(I)	464	2.21
76 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	4-胺基-N-甲 基苯甲醯胺 / Buttpark	(I)	461	2.2
77		PhSO ₂ -	中間物 8	3-胺基-2-甲 基酚 / Aldrich	(II)	434	2.57
78 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	4-甲氧基苯 胺鹽酸鹽 / Acros	(I)	434	2.32
79 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-[(三氟甲 基)氧基]苯 胺 / Aldrich	(I)	487	2.8
80		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(4-嗎福啉 基)苯胺 / <i>有機化學期 刊</i> 2002, 67(9), 3029-3036.	(II)	489	2.72
81		PhSO ₂ -	中間物 8	3-胺基酚鹽 酸鹽 / TCI- US	(II)	420	2.6
82		PhSO ₂ -	中間物 8	[3,4-雙(甲氧 基)苯基]胺 鹽酸鹽 / Aldrich	(II)	463	2.58

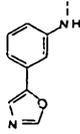
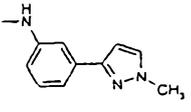
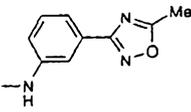
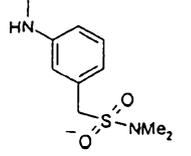
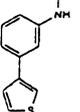
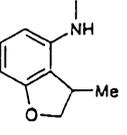
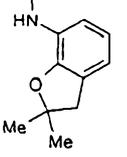
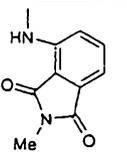
83 HCl			中間物 7	6-氨基苯并 噻唑 / Lancaster	(I)	453	2.3
84 HCl			中間物 7	N-(3-氨基苯 基)-N-甲基 乙醯胺 / Merlin 合成	(I)	467	2.29
85 HCl			中間物 7	N-(4-氨基苯 基)-4-嗎福 啉羧醯胺 / Peakdale 分子 公司	(I)	524	2.21
86 HCl			中間物 7	3,5-二甲氧 基苯胺 / Aldrich	(I)	456	2.51
87 HCl			中間物 7	3-氨基苯甲 酸甲酯鹽酸 鹽 / Fluka	(I)	454	2.48
88 HCl			中間物 7	3-氨基-N-甲 基苯甲醯胺 / TCI-US	(I)	453	2.17
89 HCl			中間物 7	3-氟苯胺 / Aldrich	(I)	414	2.53
90 HCl			中間物 7	3-氯基-4-氟 苯胺 / Aldrich	(I)	448	2.72
91 HCl			中間物 7	(3-甲基苯基)胺鹽酸鹽 / TCI-US	(I)	410	2.49
92			中間物 7	N,N-二甲基- 1,3-苯二胺 鹽酸鹽 / Aldrich	(II)	439	2.62
93			中間物 7	N-(3-氨基苯 基)乙醯胺 鹽酸鹽 / Acros	(II)	453	2.25

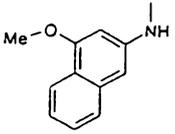
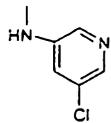
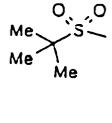
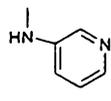
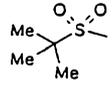
94			中間物 7	2-氯苯胺 / Aldrich	(II)	430	2.69
95 HCl			中間物 7	苯胺 / Aldrich	(I)	396	2.58
96 HCl			中間物 7	1-甲基-1H-苯 并咪唑-6-胺 / <i>Heterocycles</i> 1991, 32(5), 1003-12.	(I)	450	2.04
97 HCl			中間物 7	3-乙胺基苯 / Aldrich	(I)	424	2.81
98 HCl			中間物 7	3-異丙基苯 胺 / TCI-US	(I)	438	3.0
99 HCl			中間物 7	3-甲氧基苯 胺 / Aldrich	(I)	426	2.58
100		PhSO ₂ -	中間物 8	3-胺基吡啶 / Aldrich	(II)	405	2.41
145 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	4-氟基-3-甲 基苯胺 / Aldrich	(I)	396	1.77
146 TFA		MeSO ₂ -	中間物 9	5-胺基-2-甲 基苯并咪唑 鹽酸鹽 / Aldrich	(III)	396	2.43
147 TFA		MeSO ₂ -	中間物 9	1-甲基-1H-咪 唑-6-胺鹽酸 鹽 / <i>Synthetic</i> <i>Communications</i> 1996, 26(13), 2443-2447.	(III)	396	2.15

148 TFA		MeSO ₂ -	中間物 9	1-甲基-1H-咪 唑-5-胺 / Bionet Research 公司	(III)	396	2.06
149 TFA		MeSO ₂ -	中間物 9	1-(苯基甲基)- 1H-咪唑-5-胺 / WO 0283654 A1	(III)	472	2.56
150 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-(三氟甲基) 苯胺 / Aldrich	(I)	410	2.05
151 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	1-(3-胺基苯 基)乙酮 / Aldrich	(I)	384	1.71
152 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-(5-甲基- 1,2,4-噁二唑- 3-基)苯胺 / 中間物 19	(I)	424	1.88
153 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	1-(3-胺基苯 基)-N,N-二甲 基甲烷磺醯 胺 / Peakdale 分子公司	(I)	463	1.78
154 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-(3-噻吩基) 苯胺 / US 6211220 B1	(I)	424	2.15
155 HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	3-甲基-2,3- 二氫-1-苯并 咪喃-4-胺 / 中間物 25	(I)	398	1.91
156		MeSO ₂ -	中間物 9	4-胺基-2-甲 基-1H-異咪 啉-1,3(2H)-二 酮 / Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany)	(II)	425	2.35

				1989, 322(7), 419-26.			
157 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	1,2-苯并異 噁唑-5-胺 / 關鍵有機物 質公司	(III)	445	2.61
158 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	1,2-二甲基- 1H-苯并咪 唑-6-胺 / 中間物 27	(III)	472	2.15
159 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	3,5-二氯苯 胺 / Aldrich	(III)	472	3.35
160 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	2-甲基-1,3- 苯并噁唑-5- 胺 / <i>Czechoslovak</i> 化學通信集 錦 1996, 61(3), 371-380.	(III)	459	2.33
161 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	4-氯基-3-甲 氧基苯胺 / Wychem	(III)	468	3.08
162 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	5-氨基-2-甲 基苯并咪 唑鹽酸鹽 / Sigma Aldrich	(III)	458	2.92
163 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	1-甲基-1H-咪 唑-6-胺鹽酸 鹽 / <i>Heterocycles</i> 1995, 41(3), 487-96.	(III)	458	2.67
164 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	5-氟基-2-甲 氧基苯胺 / Wychem	(III)	452	2.92
165 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	1-甲基-1H-咪 唑-5-胺 / Bionet Research	(III)	458	2.51

				公司			
166 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	1-(苯基甲基)-1H-咪唑-5-胺 / WO 0283654 A1	(III)	534	2.97
167 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	4-氨基-2-(甲氧基)酚鹽 酸鹽 / <i>Journal of Chemical Research Synopses</i> 1988, (9), 284-5.	(III)	450	2.42
168 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氟基-4-甲 基苯胺 / Aldrich	(III)	436	3.04
169 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	2-甲基-1,3- 苯并噁唑-6- 胺 / AslnEx 化合物集錦	(III)	475	2.73
170 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	1H-吲哚-6-胺 / Lancaster 合成	(III)	443	2.7
171 TFA		PhSO ₂ -	中間物 8	3-氯基-5-(甲 氧基)苯胺 / <i>J. Chem. Soc. Perkin 2</i> , 1977, 14.	(III)	468	3.17
172 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(2-甲基-4- 嘧啶基)苯 胺 / Fluoro Chem	(I)	496	2.23
173 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(三氟甲基) 苯胺 / Aldrich	(I)	472	2.62
174 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	1-(3-氨基苯 基)乙酮 / Aldrich	(I)	446	2.2

175 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺 / Fluoro Chem	(I)	471	2.24
176 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺 / 中間物 26	(I)	484	2.27
177 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯胺 / 中間物 19	(I)	486	2.34
178 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	1-(3-胺基苯基)-N,N-二甲基甲烷磺醯胺 / Peakdale 分子公司	(I)	525	2.23
179 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-(3-噻吩基)苯胺 / US 6211220 B1	(I)	486	2.55
180 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	3-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-胺 / 中間物 25	(I)	460	2.36
181 HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-胺 / DE 3526510 A 1	(I)	474	2.34
182		PhSO ₂ -	中間物 8	4-胺基-2-甲基-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮 / <i>Archiv der Pharmazie</i> (Weinheim, Germany) 1989, 322(7), 419-26.	(II)	487	2.85

183		PhSO ₂ -	中間物 8	[4-(甲氧基)- 2-萘基]胺 4- 苯磺酸甲酯 / Sigma	(I)	484	3.19
590 HCl			中間物 95	5-氯基-3-吡 啶胺 / Synchem OHG	(I)	419	2.44
589 HCl			中間物 95	3-吡啶胺 / Aldrich	(I)	385	1.96

(a) 鹽形式： HCl = 鹽酸鹽

TFA = 三氟醋酸鹽

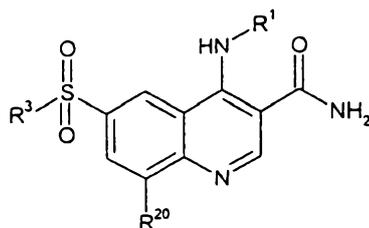
(b) 單離方法：

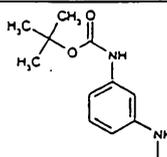
(I) 直接從反應混合物濾出。

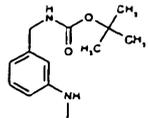
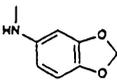
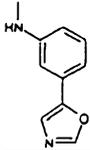
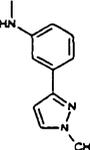
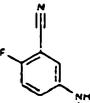
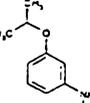
(II) 質量導引之預備 HPLC 方法 A。

(III) 質量導引之預備 HPLC 方法 B。

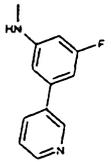
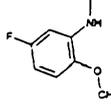
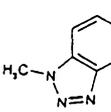
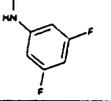
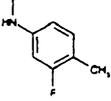
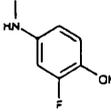
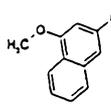
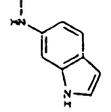
下列化合物係藉由類似實例 10 之方法製備：

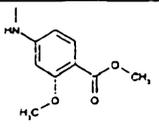
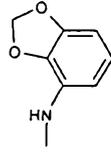
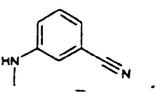
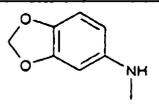
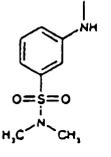
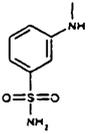
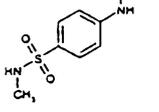
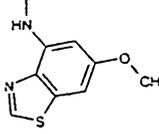


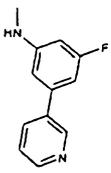
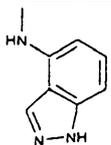
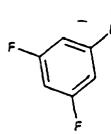
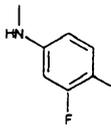
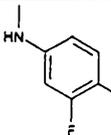
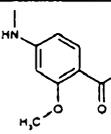
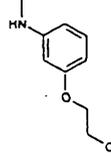
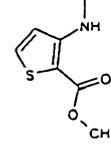
實例 編號	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	起始 物質	胺試劑 / 來源	單離 方法	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
(a)						(b)		
187 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	(3-胺基苯 基)胺基甲 酸 1,1-二甲 基乙酯 / J. Med. Chem. 2003, 46(9)1661- 1669	(I)	457	2.47

188 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	[(3-胺基苯基)甲基]胺基甲酸1,1-二甲基乙酯 / <i>J. Med. Chem.</i> 2003, 46(9)1661-1669	(I)	471	2.39
189		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	1,3-苯并二氧伍圈烯-5-胺 / Aldrich	(II)	386	1.98
190 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺 / Maybridge	(I)	409	1.82
191 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-(3-胺基苯基)-1-甲基-1H-吡唑 / Buttpark	(I)	422	1.88
192 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-氯基-2-氟苯胺 / Aldrich	(I)	394	2.46
193 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	2,3-二氟苯胺 / Aldrich	(I)	378	2.3
194 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-胺基苯甲腈 / Aldrich	(I)	367	2.07
195 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	5-胺基-2-氟基苯甲腈 / Maybridge	(I)	385	2.15
196 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-異丙氧基苯胺 / Maybridge	(I)	400	2.35

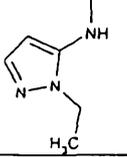
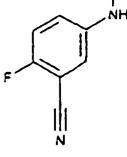
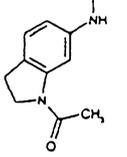
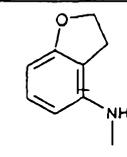
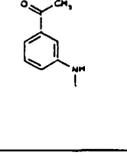
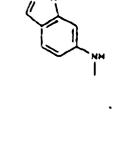
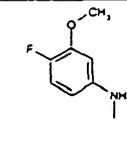
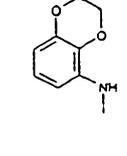
197 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	2-氨基-5- 氟基甲苯 / Aldrich	(I)	374	2.2
198 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3,4-二氟苯 胺 / Aldrich	(I)	378	2.26
199 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	4-氟基-3-(三氟甲基) 苯胺 / Avocado	(I)	428	2.61
200 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	2-氟苯胺 / Aldrich	(I)	360	2.04
201 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	2,4-二氟苯 胺 / Aldrich	(I)	378	2.22
202 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	2-氯基-4- 氟苯胺 / Aldrich	(I)	394	2.43
203 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-氨基吡 啶 / Aldrich	(IV)	343	1.69
204 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	4-氨基苯 甲酸 / Aldrich	(I)	386	2
205 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	4-氯基-3- 甲氧基苯 胺 / Wychem	(III)	406	2.49
206 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	1-甲基-1H- 苯并咪唑- 6-胺 / <i>Heterocycles</i> . 1991, 32(5), 1003-12.	(III)	396	1.77
207 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	6-(甲氧基)- 1,3-苯并噁 唑-4-胺 <i>J. Am. Chem.</i>	(III)	429	2.35

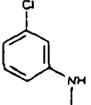
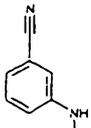
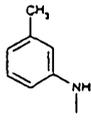
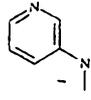
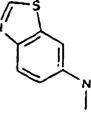
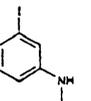
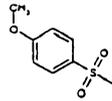
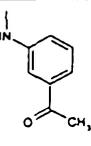
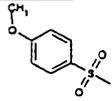
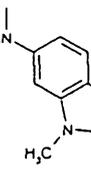
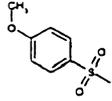
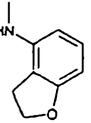
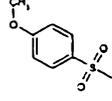
					Soc, 1939, 61 (8), 2013- 2017.			
208 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-氟基-5-(3-吡啶基)苯胺 <i>J. Med. Chem.</i> 2000, 43(6), 1123- 1134.	(III)	437	2.34
209 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	5-氟基-2-甲氧基苯胺 / Wychem	(III)	390	2.3
210 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-胺 / US 20030604 53 A1	(III)	397	1.98
211 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3,5-二氟苯胺 / Aldrich	(III)	378	2.51
212 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	3-氟基-4-甲基苯胺 / Aldrich	(III)	374	2.43
213 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	4-氨基-2-氟基酚 / Apollo	(III)	376	2.01
214 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	4-(甲氧基)-2-萘胺 / Sigma	(III)	422	2.73
215 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	6-氨基吲哚 / Lancaster	(III)	381	2.25

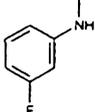
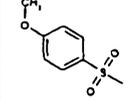
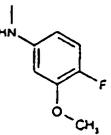
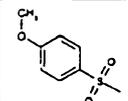
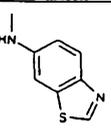
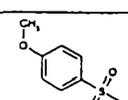
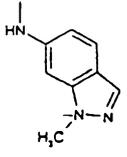
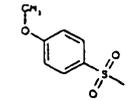
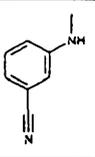
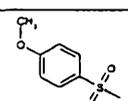
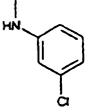
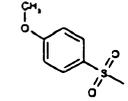
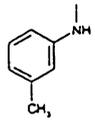
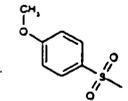
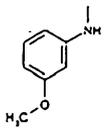
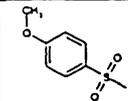
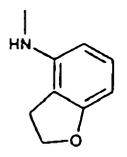
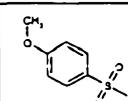
216 TFA		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯 / Avocado	(III)	430	2.36
217 HCl		MeSO ₂ -	H-	中間物 9	1,3-苯并二氧伍園烯-4-胺 <i>J. Med. Chem.</i> 1979, 22(11), 1354-7.	(I)	386	2.06
218 HCl		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3-氨基苯甲腈 / Aldrich	(I)	429	2.80
219		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	1,3-苯并二氧伍園烯-5-胺 / Aldrich	(II)	448	2.63
220		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3-氨基-N,N-二甲苯磺醯胺 / WO 9737646 A1	(II)	511	2.94
221		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3-氨基苯磺醯胺 / Fluka	(II)	483	2.6
222		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	4-氨基-N-甲苯磺醯胺 / Zelinsky BB	(II)	497	2.51
223 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	6-(甲氧基)-1,3-苯并噻唑-4-胺 <i>J. Am. Chem.</i>	(III)	491	2.92

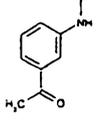
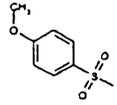
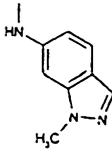
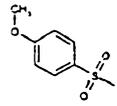
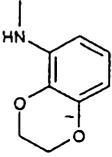
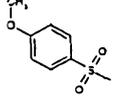
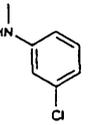
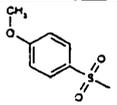
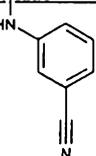
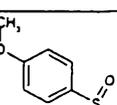
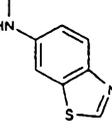
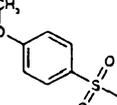
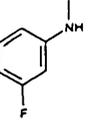
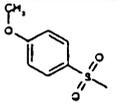
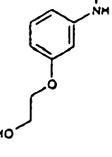
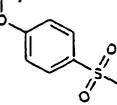
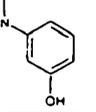
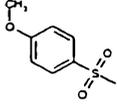
					Soc., 1939, 61(8), 2013- 2017.			
224 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3-氟基 -5-(3-吡啶基)苯胺 / <i>J. Med. Chem.</i> , 2000, 43(6), 1123- 1134.	(III)	499	2.89
225 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	中間物 51	(III)	444	3.21
226 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3,5-二氟苯胺 / Aldrich	(III)	440	3.12
227 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	4-氨基 -2-氟基酚 / Apollo	(III)	438	2.56
228 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3,4-二氟苯胺 / Aldrich	(III)	440	3.03
229 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	4-氨基 -2-甲氧基苯甲酸甲酯 / Avocado	(III)	492	2.89
230 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	2-(3-氨基苯氧基)乙醇 / 關鍵有機物質公司	(I)	478	2.22
231 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氨基噻吩-2-羧酸甲酯 / Avocado	(I)	482	2.79

232 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	5-氨基-2- 甲氧基酚 / Aldrich	(I)	464	2.1
233 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	5-氨基四 氫萘 / Aldrich	(I)	472	2.64
234 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氨基苯 甲酸乙酯 / Aldrich	(I)	490	2.66
235 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	5-氨基-2- 甲基酚 / TCI America	(I)	448	2.31
236 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	[(3-氨基苯 基)甲基]胺 基甲酸1,1- 二甲基乙 酯 / <i>J. Med.</i> <i>Chem.</i> , 2003, 46(9), 1661- 1669.	(I)	547	2.64
237 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	4-氨基-N- 甲基苯甲 醯胺 / Buttpark	(I)	475	2.27
238 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氨基苄 醇 / Aldrich	(I)	448	2.13
239 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氨基苯 甲醯基甲 基醯胺 / Buttpark	(III)	475	2.55
240 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氨基酚 / Aldrich	(III)	434	2.64

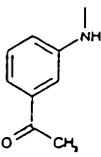
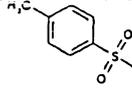
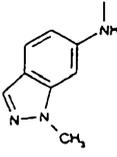
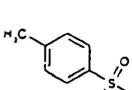
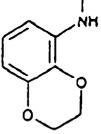
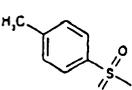
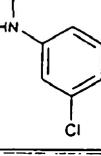
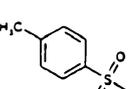
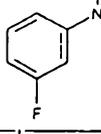
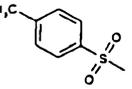
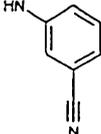
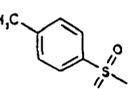
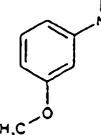
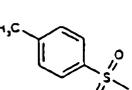
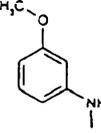
241 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	5-胺基-1-乙基吡唑 / Aldrich	(III)	436	2.75
242 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氟基-4-氰苯胺鹽 酸鹽 / Combiblocks	(III)	461	3.04
243 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	1-乙醯基-6-胺基二 氫吲哚 / Sigma	(III)	501	2.59
244 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	2,3-二氫-1-苯并吡喃- 4-胺氫溴 酸鹽 / <i>J.</i> <i>Heterocyclic</i> <i>Chem.</i> , 1980, 17(6), 1333-5.	(I)	412	2.36
245 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	3-胺基-苯 乙酮 / Aldrich	(I)	412	2.33
246 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	1-甲基-1H-吡唑-6-胺 鹽酸鹽 / <i>Synth. Comm.</i> , 1996, 26(13) , 2443-2447.	(I)	424	2.22
247 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	4-氟基-3-甲氧基苯 胺 / Apollo- Chem	(I)	418	2.38
248 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	2,3-二氫-1,4-苯并二 氧陸園烯- 5-胺鹽酸鹽	(I)	428	2.30

					/ WO 970306 7 A1			
249 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	3-氯苯胺 / Aldrich	(I)	404	2.64
250 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	3-氨基苯 甲腈 / Aldrich	(I)	395	2.40
251 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	3-甲基苯 胺鹽酸鹽 / TCI-US	(I)	384	2.41
252 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	3-氨基吡 啶 / Aldrich	(I)	371	1.92
253 HCl		IPrSO ₂ -	H-	中間物 30	6-氨基苯 并噻唑 / Lancaster	(I)	427	2.20
254 HCl			H-	中間物 31	3-碘基苯 胺 / Aldrich	(I)	560	3.06
255 HCl			H-	中間物 31	3-氨基-苯 乙酮 / Aldrich	(I)	476	2.68
256 HCl			H-	中間物 31	1-甲基-1H- 苯并咪唑- 6-胺 / <i>Heterocycles</i> , 1991, 32(5), 1003-12.	(I)	488	2.17
257 HCl			H-	中間物 31	2,3-二氫-1- 苯并咪喃- 4-胺氫溴 酸鹽 / <i>J.</i> <i>Heterocyclic</i> <i>Chem.</i> , 1980, 17(6), 1333-5.	(I)	476	2.76

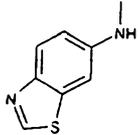
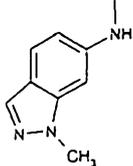
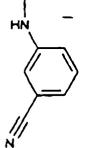
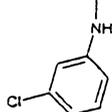
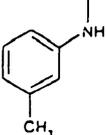
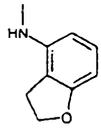
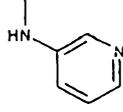
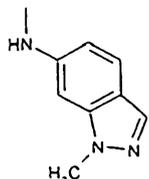
258 HCl			H-	中間物 31	3-氟苯胺 / Aldrich	(I)	452	2.89
259 HCl			H-	中間物 31	4-氟基-3- 甲氧基苯 胺 / Apollo- Chem	(I)	482	2.78
260 HCl			H-	中間物 31	6-氨基苯 并噻唑 / Lancaster	(I)	491	2.61
261 HCl			H-	中間物 31	1-甲基-1H- 吡啶-6-胺 鹽酸鹽 / Synth. Comm., 1996, 26(13), 2443-2447.	(I)	488	2.62
262 HCl			H-	中間物 31	3-氨基苯 甲腈 / Aldrich	(I)	459	2.86
263 HCl			H-	中間物 31	3-氯苯胺 / Aldrich	(I)	468	3.02
264 HCl			H-	中間物 31	3-甲基苯 胺鹽酸鹽 / TCI-US	(I)	448	2.78
265			Me-	中間物 32	3-甲氧基 苯胺 / Aldrich	(II)	478	3.04
266 TFA			Me-	中間物 32	2,3-二氫-1- 苯并咪喃- 4-胺氫溴 酸鹽 / J. Heterocyclic Chem., 1980, 17(6). 1333-5.	(III)	490	2.45

267 TFA			Me-	中間物 32	3-氨基-苯 乙酮 / Aldrich	(III)	490	2.41
268 TFA			Me-	中間物 32	1-甲基-1H- 吡唑-6-胺 鹽酸鹽 / Synth. Comm., 1996, 26(13), 2443-2447.	(III)	502	2.36
269 TFA			H-	中間物 32	2,3-二氫-1,4- 苯并二氧陸 園烯-5-胺鹽 酸鹽 / WO 9703067 A1	(III)	506	2.36
270 TFA			H-	中間物 32	3-氯苯胺 / Aldrich	(III)	482	2.72
271 TFA			H-	中間物 32	3-氨基苯 甲腈 / Aldrich	(III)	473	2.62
272 TFA			H-	中間物 32	6-氨基苯 并噻唑 / Lancaster	(III)	505	2.36
273 TFA			H-	中間物 32	3-氟苯胺 / Aldrich	(III)	466	2.6
274 HCl			H-	中間物 31	2-(3-氨基苯 氧基)乙醇 鹽酸鹽 / J. Am. Chem. Soc., 1937, 59; 1716	(I)	494	2.15
275 HCl			H-	中間物 31	3-氨基酚 / Aldrich	(I)	450	2.15

276 HCl			H-	中間物 31	乙基 3-胺 基苯甲酸 鹽 / Aldrich	(I)	506	2.51
277 HCl			H-	中間物 31	5-胺基 -2- 甲基酚 / TCl America	(I)	464	2.27
278 HCl			H-	中間物 31	4-胺基 -N- 甲基苯甲 醯胺 / Buttpark	(I)	491	2.16
279 HCl			H-	中間物 31	3-胺基苄 基 -醇 / Aldrich	(I)	464	2.07
280 TFA			H-	中間物 31	甲基 3-胺 基噻吩 -2- 羧酸酯 / Avocado	(III)	498	2.95
281 TFA			H-	中間物 31	5-胺基 -2- 甲氧基酚 / Aldrich	(III)	480	2.37
282 TFA			H-	中間物 31	3-胺基 -N- 甲基苯甲 醯胺 / Buttpark	(III)	491	2.43
283 TFA			H-	中間物 31	1-胺基 - 5,6,7,8-四氫 喹 / Aldrich	(III)	488	2.96
284 TFA			H-	中間物 31	4-胺基 -2-甲 氧基酚 / WO 2003049 702 A2	(III)	480	2.34
285 TFA			Me-	中間物 34	2,3-二氫 -1- 苯并呋喃 - 4-胺氫溴 酸鹽 / J.	(III)	474	2.53

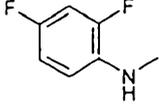
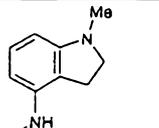
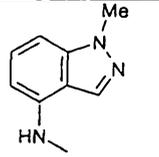
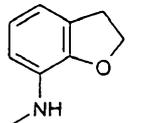
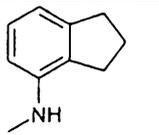
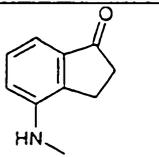
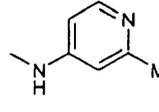
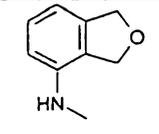
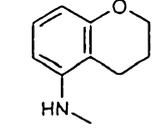
					<i>Heterocyclic Chem.</i> , 1980, 17(6), 1333-5.		
286 TFA			Me-	中間物 34	3-氨基-苯 乙酮 / Aldrich	(III)	474 2.49
287 TFA			Me-	中間物 34	1-甲基-1H- 咪唑-6-胺 鹽酸鹽 / <i>Synth.</i> <i>Comm.</i> , 1996, 26(13), 2443-2447.	(III)	486 2.41
288 TFA			Me-	中間物 34	2,3-二氫- 1,4-苯并二 氧陸園烯- 5-胺鹽酸 鹽 / WO 9703067 A1	(III)	490 2.43
289 TFA			Me-	中間物 34	中間物 3- 氯苯胺 / Aldrich	(III)	466 2.82
290 TFA			Me-	中間物 34	3-氟苯胺 / Aldrich	(III)	450 2.70
291 TFA			Me-	中間物 34	3-氨基苯 甲腈 / Aldrich	(III)	457 2.71
292 TFA			Me-	中間物 34	3-甲氧基 苯胺 / Aldrich	(III)	462 2.51
293 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-甲氧基 苯胺 / Aldrich	(I)	386 2.20

294 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	4-氟基-3- 甲氧基苯 胺 / Apollo- Chem	(I)	404	2.23
295 HCl		MeSO ₂ -	MeO-	中間物 50	3-甲氧基 苯胺 / Aldrich	(I)	402	2.09
296 HCl		MeSO ₂ -	MeO-	中間物 50	4-氟基-3- 甲氧基苯 胺 / Apollo- Chem	(I)	420	2.12
297 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-胺基-苯 乙酮 / Aldrich	(I)	460	2.82
298 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	1-甲基-1H- 苯并咪唑- 6-胺 / <i>Heterocycles</i> , 1991, 32(5), 1003-12.	(I)	472	2.24
299 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	2,3-二氫-1- 苯并咪喃- 4-胺氫溴 酸鹽 / <i>J.</i> <i>Heterocyclic</i> <i>Chem.</i> , 1980, 17(6), 1333-5.	(I)	460	2.90
300 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氟苯胺 / Aldrich	(I)	436	3.07
301 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	2,3-二氫- 1,4-苯并二 氧陸園烯- 5-胺鹽酸	(III)	476	2.77

					鹽 / WO 9703067 A1			
302 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	6-氨基苯 并噻唑 / Lancaster	(I)	475	2.75
303 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	1-甲基-1H- 吲唑-6-胺 鹽酸鹽 / <i>Synth.</i> <i>Comm.</i> , 1996, 26(13), 2443-2447.	(I)	472	2.74
304 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氨基苯 甲脞 / Aldrich	(I)	443	3.01
305 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-氯苯胺 / Aldrich	(I)	452	3.21
306 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	3-甲基苯 胺 / Aldrich	(I)	432	2.93
307 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2,3-二氫-1- 苯并咪喃- 4-胺氫溴 酸鹽 / <i>J.</i> <i>Heterocyclic</i> <i>Chem.</i> , 1980, 17(6), 1333-5.	(I)	398	2.38
308 TFA		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-氨基吡 啶 / Aldrich	(III)	357	1.95
309 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1-甲基-1H- 吲唑-6-胺 鹽酸鹽 / <i>Synth.</i>	(I)	410	2.28

					<i>Comm.</i> , 1996, 26(13), 2443-2447.			
310 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-氯苯胺 / Aldrich	(I)	390	2.68
311 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-氟苯胺 / Aldrich	(I)	374	2.49
312 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-氨基苯 甲腈 / Aldrich	(I)	381	2.44
313 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1-甲基-1H- 苯并咪唑- 6-胺 / <i>Heterocycles</i> , 1991, 32(5), 1003-12.	(I)	410	1.87
314 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-甲基苯 胺 / Aldrich	(I)	370	2.40
315 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1-乙基-1H- 吡唑-5-胺 / Aldrich	(I)	374	2.22
316 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	5-(甲氧基)- 3-吡啶胺 / <i>Australian J.</i> <i>Chem.</i> , 1981, 34(4). 927-32	(I)	387	2.08
317 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	5-甲基-3- 吡啶胺 / Synchem	(I)	371	1.90
318 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	5-氨基-2- 氟基苯甲 腈 / Matrix Scientific	(I)	399	2.38

329 HCl		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	2-甲氧基 苄胺 / Aldrich	(I)	462	2.26
479 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1-甲基-1H- 吡唑-5-胺 / Apollo Chem	(IV)	360	2.09
496 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1,3-苯并二 氧伍園烯- 4-胺 / J. Med. Chem., 2002, 45(19), 4128-4139	(I)	400	2.22
497 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	4-氟基-3-甲 基苄胺 / Fluoro Chem	(I)	388	2.35
498 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-氯基-4- 氟苄胺 / Aldrich	(IV)	408	2.59
499 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	5,6,7,8-四氫 -1-茛胺 / Fluka	(I)	410	2.57
500 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2,3-二氟苄 胺 / Aldrich	(IV)	392	2.52
501 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3-氯基-2- 氟苄胺 / Aldrich	(I)	408	2.67
502 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3,5-二氟苄 胺 / Aldrich	(I)	392	2.60
503 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1,3-苯并噁 唑-6-胺 / Maybridge	(I)	413	2.13
504 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3,4-二氟苄 胺 / Aldrich	(I)	392	2.43

505 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2,4-二氟苯 胺 / Aldrich	(I)	392	2.33
508 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1-甲基-2,3- 二氫-1H- 吲哚-4-胺 / 中間物 71	(IV)	411	2.2
509 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1-甲基-1H- 吲唑-4-胺 / <i>J. Med. Chem.</i> , 2002, 45(3), 740- 743	(I)	410	2.21
510 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2,3-二氫-1- 苯并呋喃- 7-胺 / WO 9517401 A1	(I)	398	2.15
511 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2,3-二氫- 1H-吲哚-4-胺 / Aldrich	(I)	396	2.46
512 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	4-氨基-2,3- 二氫-1H- 吲哚-1-酮 / Davos	(IV)	410	2.13
520 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2-甲基-4- 吡啶胺 / <i>Asym Chem</i>	(I)	371	1.7
542 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	1,3-二氫-2- 苯并呋喃- 4-胺 / US 4521241	(I)	398	2.16
587 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	3,4-二氫- 2H-喹啉-5- 基胺 / <i>J. Heterocyclic Chem.</i> , 1973, 10(4), 623-9	(I)	412	2.26

(a) 鹽形式： HCl = 鹽酸鹽

TFA = 三氟醋酸鹽

(b) 單離方法：

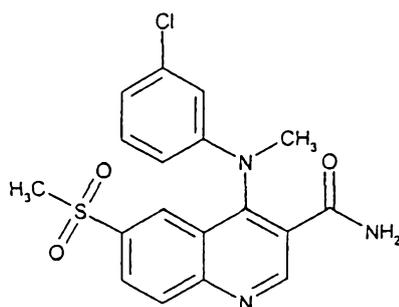
(I) 直接從反應混合物濾出。

(II) 質量導引之預備 HPLC 方法 A。

(III) 質量導引之預備 HPLC 方法 B。

(IV) 質量導引之預備 HPLC 方法 C。

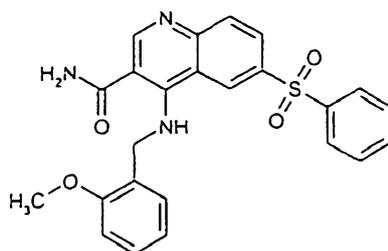
實例 14.4-[3-氯苯基)(甲基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺



使中間物 9 (0.023 克) 溶於 1-甲基-2-四氫吡咯酮 (1 毫升) 中，並添加 3-氯-N-甲基苯胺 (可得自 Avocado) (0.012 毫升)。將混合物於微波照射 (功率 150W) 下攪拌，在 180°C 下 10 分鐘，並在 150°C 下歷經另外 10 分鐘 (功率 150W)。藉由質量導引之 HPLC (方法 A) 純化，獲得標題化合物 (0.015 克)。

LC/MS R_t 2.58 分鐘 m/z 390 [MH⁺]

實例 112.4-([2-(甲氧基)苯基]甲基)胺基)-6-(苯磺醯基)-3-喹啉羧醯胺



使中間物 8 (0.017 克) 溶於乙腈 (1.5 毫升) 中，而得漿液。添加 2-甲氧基苄胺 (可得自 Aldrich) (0.021 克) 與 N,N-二異丙基乙胺 (0.050 毫升)，並將所形成之混合物於回流下加熱 16 小時。使混合物冷卻，在真空中蒸發溶劑，並使殘留物藉由質量導引之 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物 (0.014 克)。

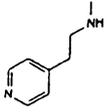
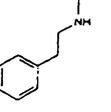
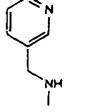
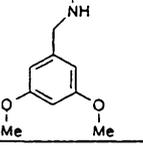
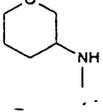
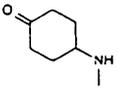
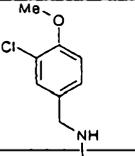
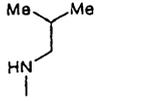
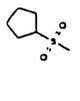
LC/MS R_t 2.73 分鐘 m/z 448 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



實例 編號 (a)	R^1 NH	R^3 SO ₂	起始 物質	胺試劑 / 來源	單離 方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R_t (分鐘)
101 (C) HCl		MeSO ₂ -	中間物 9	1-苄基甲胺 / Aldrich	(I)	356	2.07
102		MeSO ₂ -	中間物 9	四氫-2H-哌喃-3- 胺鹽酸鹽 / <i>Anales de Quimica,</i> <i>Serie C: Quimica</i> <i>Organica y</i> <i>Bioquimica</i> , 1988, 84(2), 148-55.	(II)	350	1.78
103		PhSO ₂ -	中間物 8	2-(氨基甲基)酚 / Buttpark	(I)	434	2.56
104		PhSO ₂ -	中間物 8	2,3-二氫-1H-吲哚-2- 胺鹽酸鹽 / Aldrich	(I)	444	2.85
105		PhSO ₂ -	中間物 8	環丙基胺 / Aldrich	(I)	368	2.37

106		PhSO ₂ -	中間物 8	[4-(胺基甲基)苯基]二甲胺鹽酸鹽 / Aldrich	(I)	461	2.69
107		PhSO ₂ -	中間物 8	N-[3-(胺基甲基)苯基]甲烷磺醯胺三氟醋酸鹽 / <i>J. Med. Chem.</i> , 1999, 42(14), 2504-2526.	(I)	511	2.52
108		PhSO ₂ -	中間物 8	2-胺基環己醇 / TCI-US	(I)	426	2.49
109		PhSO ₂ -	中間物 8	[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]胺 / Zelinsky-BB ; CA 00877-05-6	(I)	422	2.28
110		PhSO ₂ -	中間物 8	(2-吡啶基甲基)胺鹽酸鹽 / Aldrich	(I)	419	2.35
111		PhSO ₂ -	中間物 8	1,2,3,4-四氫-1-喹啉胺鹽酸鹽 / Aldrich	(I)	458	2.92
113		PhSO ₂ -	中間物 8	(環己基甲基)胺 / Aldrich	(I)	424	2.87
114		PhSO ₂ -	中間物 8	{[4-(甲氧基)苯基]甲基}胺鹽酸鹽 / Aldrich	(I)	448	2.69
115		PhSO ₂ -	中間物 8	(苯基甲基)胺鹽酸鹽 / Aldrich	(I)	418	2.67
116		PhSO ₂ -	中間物 8	環己胺鹽酸鹽 / Acros	(II)	410	2.59
117		PhSO ₂ -	中間物 8	2-甲基-1-丙胺三氟醋酸鹽 / Aldrich	(II)	384	2.43
118		PhSO ₂ -	中間物 8	[2-(3-吡啶基)乙基]胺 / Lancaster	(II)	433	2.08

119		PhSO ₂ -	中間物 8	[2-(4-吡啶基)乙基]胺 / Maybridge	(II)	433	2.01
120		PhSO ₂ -	中間物 8	2-苯基乙胺 / Aldrich	(II)	432	2.68
121		PhSO ₂ -	中間物 8	(3-吡啶基甲基)胺 / Aldrich	(II)	419	2.12
122		PhSO ₂ -	中間物 8	{[3,5-雙(甲氧基)苯基]甲基}胺鹽酸鹽 / Aldrich	(II)	478	2.68
123		PhSO ₂ -	中間物 8	四氫-2H-哌喃-3-胺鹽酸鹽 / <i>Anales de Quimica, Serie C: Quimica Organica y Bioquimica</i> , 1988, 84(2) , 148-55.	(II)	412	2.20
124		PhSO ₂ -	中間物 8	4-胺基環己酮 / <i>Nouveau Journal de Chimie</i> , 1984, 8(7) , 459-67.	(II)	424	2.15
125 (C) HCl		PhSO ₂ -	中間物 8	{[3-氯基-4-(甲氧基)苯基]甲基}胺 / Apin Chemicals	(I)	482	2.56
126			中間物 7	環己胺 / Aldrich	(II)	402	2.49
127			中間物 7	2-甲基-1-丙胺 / Aldrich	(II)	376	2.34

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

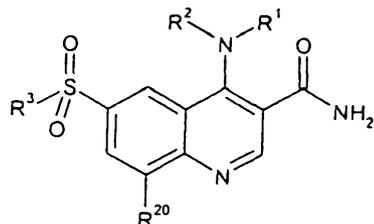
(b) 單離方法：

(I) 直接從反應混合物濾出；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼，除了實例 101 與 125 之外，其係被認為是鹽酸鹽。

(II) 質量導引之預備 HPLC 方法 A。

(c) 未使用 N-二異丙基乙胺於實例 101 與 125 之製備中。

下列係以類似實例 112 之方式製備：



實例編號 (a)	R ¹ R ² N-	R ³ SO ₂ -	R ²⁰ -	起始物質	胺試劑 / 來源	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
319		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	N3-二甲苯胺 / Acros	(II)	432	2.97
320		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3-氯-N-甲基苯胺 / Maybridge	(II)	452	3.00
321 TFA		PhSO ₂ -	H-	中間物 8	3-胺基奎寧環二鹽酸鹽 / Aldrich	(III)	437	1.98
330 TFA		PhSO ₂ -	Me-	中間物 16	(3-吡啶基甲基)胺 / Aldrich	(III)	433	2.08
331 HCl			H-	中間物 31	2-(胺基甲基)酚 / Buttpark	(I*)	464	2.14
332 TFA			H-	中間物 31	(3-吡啶基甲基)胺 / Aldrich	(III)	449	2.06
333 TFA			H-	中間物 31	[2-(4-吡啶基)乙基]胺 / Maybridge	(III)	463	1.93
334 HCl		MeSO ₂ -	Me-	中間物 33	2-甲基-2-丙胺 / Aldrich	(IV)	336	2.04

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

TFA = 三氟醋酸鹽

(b) 單離方法：

(I) 直接從反應混合物濾出；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

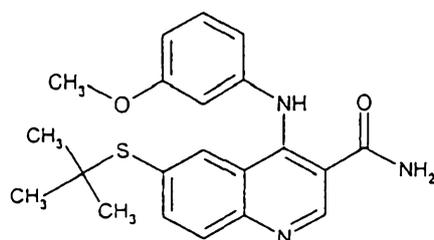
(I*) 未使用鹼基於反應程序中。直接從反應混合物濾出；一般認為藉此方法單離之化合物，係為鹽酸鹽。

(II) 質量導引之 HPLC 方法 A；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼，除非 R¹ 或 R³ 基團含有鹼性部份基團，於此種情況中，可形成甲酸鹽。

(III) 質量導引之 HPLC 方法 B；一般認為藉此方法單離之化合物，係為三氟醋酸鹽。

(IV) 質量導引之 HPLC 方法 C；一般認為藉此方法單離之化合物，係為鹽酸鹽。

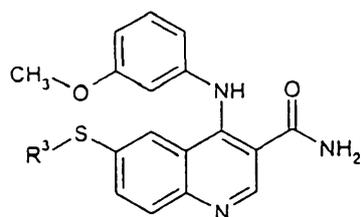
實例 133.6-[(1,1-二甲基乙基)硫基]-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺



將中間物 14 (0.050 克)、第三-丁醇鉀 (0.015 克) 及第三-丁基硫醇 (0.0135 毫升)，添加至參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0) (0.007 克) 與(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦) (0.005 克) 在甲苯 (2 毫升) 中之經攪拌溶液內，並將混合物在 100°C 下加熱 3.5 小時，且留置至冷卻。使溶劑在真空中蒸發，而留下褐色固體 (0.072 克)，使其藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物 (0.008 克)。

LC/MS R_t 2.83 分鐘 m/z 382 [MH⁺].

下列係以類似方式製自中間物 14：



實例 編號	R ³ S-	硫醇試劑 / 來源	單離 方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
132		環己烷硫醇 / Aldrich	(II)	408	2.99
135		N-(2-巰基乙基)乙醯胺 / Aldrich	(II)	411	2.11
136		2,6-二氯苯硫醇 / Aldrich	(II)	471	2.77-
137		2-甲基-1-丙烷硫醇 / Aldrich	(II)	382	2.66
138		1,3-噁唑-2(3H)-硫酮 / <i>Can. J. Chem.</i> , 1972, 50(18) , 3082-3.	(II)	393	2.29
139		5-甲基-1,3,4-噁二唑- 2(3H)-硫酮 / US 5670526 A (II)	408	2.22	
140		苯基甲烷硫醇 / Aldrich	(II)	416	2.66
141		4-氟基苯硫醇 / Aldrich	(IV)	420	2.87
142		4-(甲氧基)苯硫醇 / Aldrich	(II)	432	2.90
143		環戊硫醇 / Aldrich	(I)	394	2.98
144		苯硫醇 / Aldrich	(I)	402	2.96

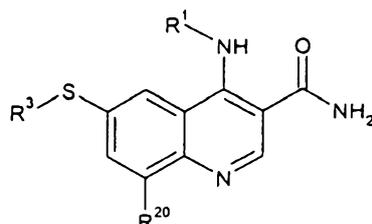
(b) 單離方法：

(I) 直接從反應混合物濾出；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

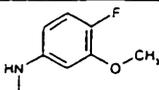
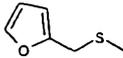
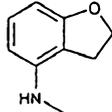
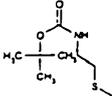
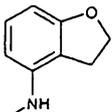
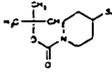
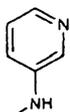
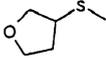
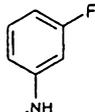
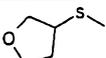
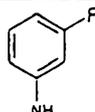
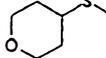
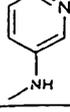
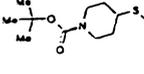
(II) 質量導引之預備 HPLC 方法 A。

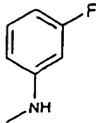
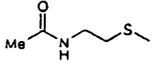
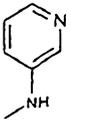
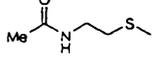
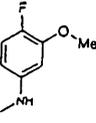
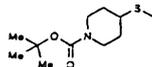
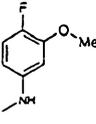
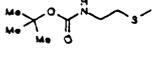
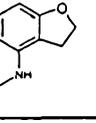
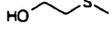
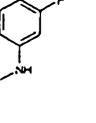
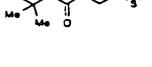
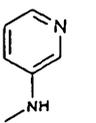
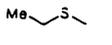
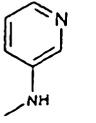
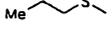
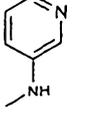
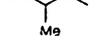
(IV) 於矽膠上，藉層析純化，以二氯甲烷，然後以醋酸乙酯溶離。一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

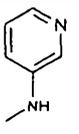
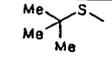
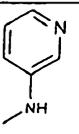
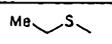
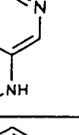
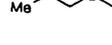
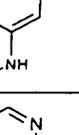
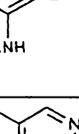
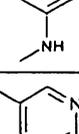
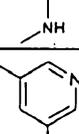
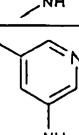
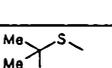
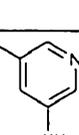
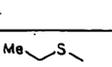
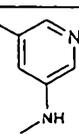
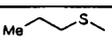
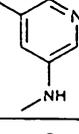
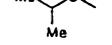
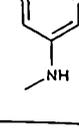
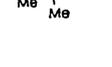
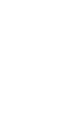
下列係以類似實例 133 之方式製備，使用 N,N-二甲基甲醯胺作為反應溶劑：

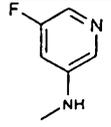
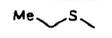
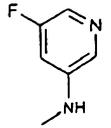
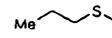
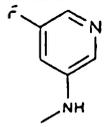
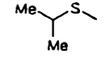
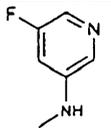
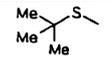
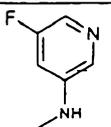
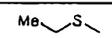
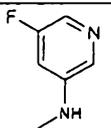
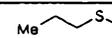
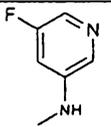
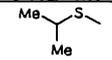
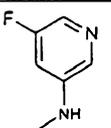
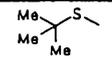
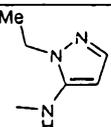
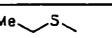
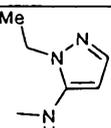
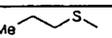
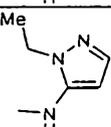
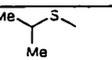
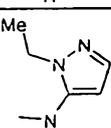
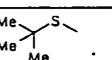
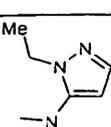
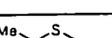


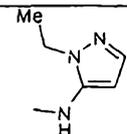
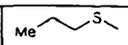
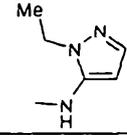
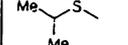
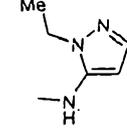
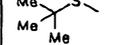
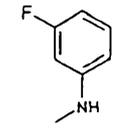
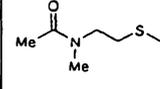
實例編號	R ¹ NH-	R ³ S-	R ²⁰	起始物質	硫醇試劑 / 來源	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
337			Me-	中間物 35	2-巰基乙醇 / Sigma	(I)	402	2.19
338			Me-	中間物 35	1,2,4-三唑-3-硫醇 / Aldrich	(I)	425	2.12
339			Me-	中間物 35	1-甲基-2-巰基咪唑 / Aldrich	(I)	438	2.15
340			Me-	中間物 35	2-巰基咪唑 / Aldrich	(I)	424	1.96
341			Me-	中間物 35	2-苯并咪唑硫醇 / Aldrich	(I)	474	2.54
342			Me-	中間物 35	4-甲基-1,3-噁唑-2(3H)-硫酮 <i>J. Org. Chem.</i> , 1967,	(I)	439	2.67

					32(7), 2079-81.			
343			Me-	中間物 35	2-吡喃基甲硫醇 / Aldrich	(I)	438	2.79
344			Me-	中間物 36	(2-巯基乙基)胺基甲酸 1,1-二甲基乙酯 / Aldrich	(V)	495	2.73
345			Me-	中間物 36	4-巯基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 / US 5317025 A	(V)	535	3.22
563			Me-	中間物 62	四氫-3-吡喃硫醇 / <i>Advan. Carbohydrate Chem.</i> (1963), 18123-99	(I)	381	2.17
564			Me-	中間物 61	四氫-3-吡喃硫醇 / <i>Advan. Carbohydrate Chem.</i> (1963), 18123-99	(I)	398	2.65
565			Me-	中間物 61	四氫-2H-吡喃-4-硫醇 / WO98/05635	(I)	412	2.70
566			Me-	中間物 62	四氫-2H-吡喃-4-硫醇 / WO98/05635	(I)	395	2.20
569			Me-	中間物 62	4-巯基-1-六氫吡啶羧酸	(I)	494	2.80

					酸 1,1-二甲 基乙酯 / US 5317025 A			
570			Me-	中間 物 61	N-(2-巯基 乙基)乙醯 胺 / Aldrich	(I)	413	2.20
572			Me-	中間 物 62	N-(2-巯基 乙基)乙醯 胺 / Aldrich	(V)	396	1.90
516			Me-	中間 物 35	4-巯基-1-六 氫吡啶羧 酸 1,1-二甲 基乙酯 / US5317025A	(V)	541	3.10
517			Me-	中間 物 35	(2-巯基乙 基)胺基甲 酸 1,1-二甲 基乙酯 / Aldrich	(V)	501	3.68
528			Me-	中間 物 36	2-巯基乙醇 / Aldrich	(I)	396	2.20
603			Me-	中間 物 61	(2-巯基乙 基)胺基甲 酸 1,1-二甲 基乙酯	(I)	471	2.80
634			Me-	中間 物 62	乙硫醇 / Aldrich	(I)	339	2.32
635			Me-	中間 物 62	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	353	2.71
636			Me-	中間 物 62	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	353	2.47

637			Me-	中間 物 62	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	367	2.58
638			Cl-	中間 物 96	乙硫醇 / Aldrich	(I)	359	2.59
639			Cl-	中間 物 96	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	373	2.76
640			Cl-	中間 物 96	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	373	2.71
641			Cl-	中間 物 96	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	387	2.93
642			Me-	中間 物 62	乙硫醇 / Aldrich	(I)	373	2.81
643			Me-	中間 物 97	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	387	3.06
644			Me-	中間 物 97	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	387	2.95
645			Me-	中間 物 97	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	401	3.16
646			Cl-	中間 物 100	乙硫醇 / Aldrich	(I)	393	3.1
647			Cl-	中間 物 100	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	407	3.3
648			Cl-	中間 物 100	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	407	3.25
649			Cl-	中間 物 100	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	421	3.33

650			Me-	中間 物 98	乙硫醇 / Aldrich	(I)	357	2.59
651			Me-	中間 物 98	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	371	2.84
652			Me-	中間 物 98	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	371	2.84
653			Me-	中間 物 98	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	385	2.94
654			Cl-	中間 物 99	乙硫醇 / Aldrich	(I)	377	2.88
655			Cl-	中間 物 99	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	391	3.07
656			Cl-	中間 物 99	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	391	3.03
657			Cl-	中間 物 99	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	405	3.14
658			Cl-	中間 物 102	乙硫醇 / Aldrich	(I)	376	2.94
659			Cl-	中間 物 102	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	390	3.08
660			Cl-	中間 物 102	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	390	3.02
661			Cl-	中間 物 102	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	404	3.21
662			Me-	中間 物 101	乙硫醇 / Aldrich	(I)	356	2.5

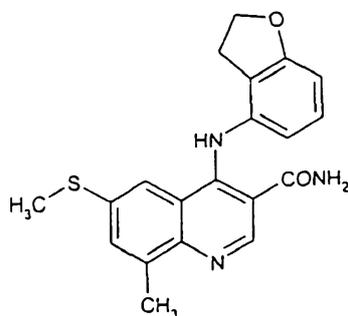
663			Me-	中間 物 101	1-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	370	2.65
664			Me-	中間 物 101	2-丙烷硫醇 / Aldrich	(I)	270	2.61
665			Me-	中間 物 101	2-甲基-2-丙 烷硫醇 / Aldrich	(I)	384	2.89
681			Me-	中間 物 61	N-(2-巯基 乙基)-N-甲 基乙醯胺 / <i>Tetrahedron</i> 1986, 42(5), 1449	(I)	427	2.30

(b) 單離方法：

(I) 此等係藉由 SCX 管柱純化，以氨 / 甲醇溶離。

(V) 此等係於矽膠上藉層析(以醋酸乙酯 / 環己烷溶離)純化，接著以環己烷研製，而得純產物；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

實例 577：4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-8-甲基-6-(甲硫基)-3-喹啉羧醯胺

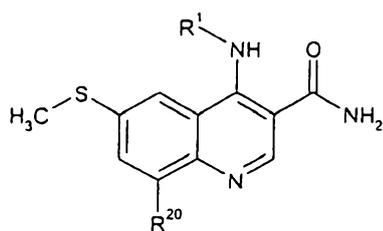


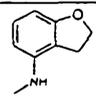
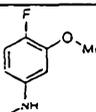
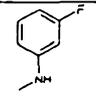
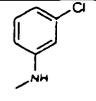
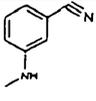
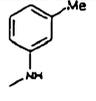
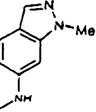
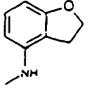
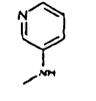
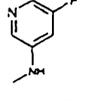
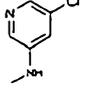
將中間物 36 (0.2 克)、硫代甲醇鈉 (0.058 克)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0)(0.076 克)、(氧基二-2,1-次苯基)-雙(二苯膦)(0.045 克)及第三-丁醇鉀 (0.047 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之經攪拌混合物，在 100°C 與氮氣下加熱 18 小時。將已冷卻之反應混合物，直接施加至 SCX 藥筒 (10 克)，並以甲醇 (150 毫

升)，然後以在甲醇中之2M氨(100毫升)溶離。使甲醇 / 氨溶離份蒸發，獲得標題化合物，為黃色固體(0.13克)。

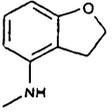
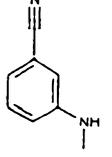
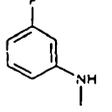
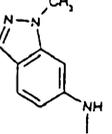
LC/MS R_t 2.48 分鐘 m/z 366 $[MH^+]$

下列係以類似實例 577 之方式製備，但未將第三-丁醇鉀添加至反應混合物中：

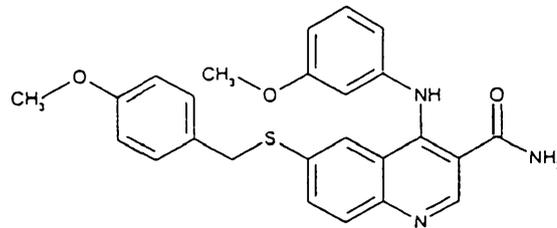


實例編號	R ¹ NH-	R ²⁰ -	起始物質	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
577		Me-	中間物 36	382	2.00
604		Et-	中間物 74	386	2.57
605		Et-	中間物 75	356	2.76
606		Et-	中間物 76	372	2.95
607		Et-	中間物 77	363	2.71
608		Et-	中間物 78	352	2.65
609		Et-	中間物 79	392	2.44
610		Et-	中間物 80	380	2.62
611		Et-	中間物 81	339	2.2
612		Et-	中間物 82	357	2.55
613		Et-	中間物 83	373	2.73

614		F-	中間物 85	363	2.69
615		F-	中間物 86	329	2.16
616		F-	中間物 84	347	2.53
617		F-	中間物 89	346	2.87
618		F-	中間物 90	363	3.06
619		F-	中間物 91	342	2.91
620		F-	中間物 92	353	2.77
621		F-	中間物 93	382	2.56
622		F-	中間物 94	376	2.88
623		F-	中間物 88	370	2.81
682		Cl-	中間物 38	358	3.27
683		Cl-	中間物 39	392	3.06

684		Cl-	中間物 40	386	3.10
685		Cl-	中間物 41	369	3.01
686		Cl-	中間物 42	362	3.20
687		Cl-	中間物 43	398	2.82

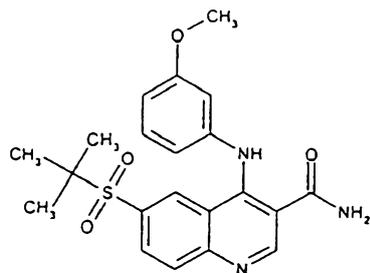
實例 134.4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-([4-(甲氧基)苯基]甲基)硫-基)-3-喹啉羧醯胺



將中間物 14 (0.020 克)、第三-丁醇鉀 (0.0061 克) 及 [4-(甲氧基)苯基]甲硫醇 (可得自 Aldrich) (0.007 毫升)，添加至參(二苯亞甲基丙酮)二鉀 (0) (0.002 克) 與(氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦) (0.002 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 中之經攪拌溶液內，並將混合物在微波照射下，於 60°C 下加熱 8 分鐘。使溶劑在真空中蒸發，並使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物 (0.0048 克)。

LC/MS R_t 2.93 分鐘 m/z 446 [MH⁺]

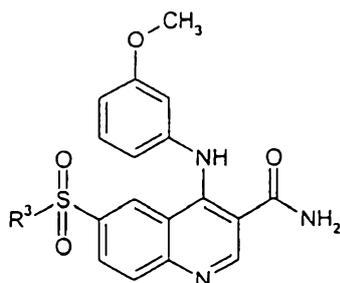
實例 129.6-[(1,1-二甲基乙基)磺醯基]-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺



使實例 133 (0.010 克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，並添加甲苯醚 (0.013 毫升)。添加生氧劑 (0.075 克)，並將混合物於室溫下攪拌 16 小時。以 1M 亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅後，將混合物以二氯甲烷萃取；使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得黃色固體。藉由質量導引之 HPLC (方法 A) 純化，獲得標題化合物 (0.005 克)。

LC/MS R_t 2.48 分鐘 m/z 414 $[MH^+]$.

下列係以類似方式製備：

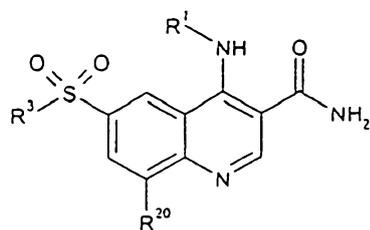


實例編號	$R^3 SO_2-$	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
128		實例 142	(II)	464.09	2.83
130 (a)		實例 135	(II)	443.1	2.11

(a) 在此實例中，未使用甲苯醚於反應混合物中。

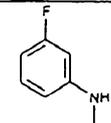
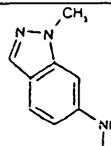
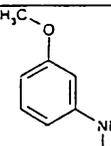
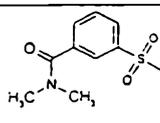
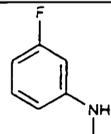
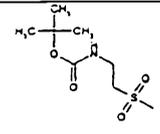
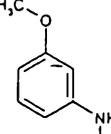
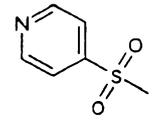
(b) 單離方法：(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)。

下列係以類似實例 129 之方式製備，但未將甲苯醚添加至反應混合物中：



實例編號 (a)	R¹NH-	R³SO₂-	R²⁰	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH⁺	LCMS R _t (分鐘)
346 HCl			Me-	實例 337	(IV)	434	2.10
347 HCl			Me-	實例 338	(IV)	457	2.30
348 HCl			Me-	實例 339	(IV)	470	2.46

349 HCl			Me-	實例 340	(IV)	456	2.27
350 HCl			Me-	實例 341	(IV)	506	2.79
351 HCl			Me-	實例 343	(IV)	470	2.66
352			Me-	實例 345	(V)	567	3.08
353			Me-	實例 344	(VI)	527.5	2.76
369 HCl		MeSO ₂ ⁻	Cl-	實例 682	(IV)	390	2.77
370 HCl		MeSO ₂ ⁻	Cl-	實例 683	(IV)	424	2.63
371 HCl		MeSO ₂ ⁻	Cl-	實例 684	(IV)	418	2.77
372 HCl		MeSO ₂ ⁻	Cl-	實例 685	(IV)	401	2.57

373 HCl		MeSO ₂ ⁻	Cl ⁻	實例 686	(IV)	394	2.70
374 HCl		MeSO ₂ ⁻	Cl ⁻	實例 687	(IV)	430	2.51
478			Me ⁻	中間物 29	(VI)	519	2.55
602			Me ⁻	實例 503	(VII)	503	2.90
515			Me ⁻	實例 562	(VI)	449	2.60

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽。

(b) 單離方法：

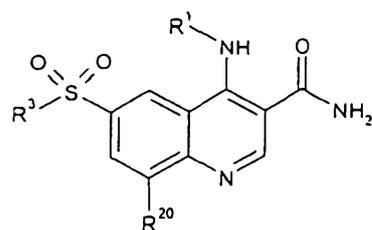
(IV) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

(V) 於矽膠上進行管柱層析。

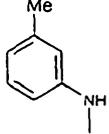
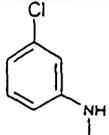
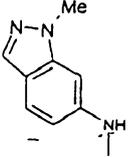
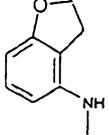
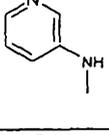
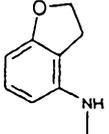
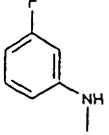
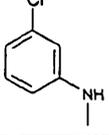
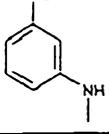
(VI) 水溶液處理。

(VII) 以乙腈研製。

下列係以類似實例 129 之方式製備，未將甲苯醚添加至反應混合物中：



實例編號 (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO ₂ -	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
522		Me-		實例 521	(II)	448	2.33
591 HCl		Et-	MeSO ₂ -	實例 604	(IV)	418	2.39
592 HCl		Et-	MeSO ₂ -	實例 605	(IV)	388	2.51
593 HCl		Et-	MeSO ₂ -	實例 607	(IV)	395	2.46
594 HCl		Et-	MeSO ₂ -	實例 612	(IV)	389	2.32
595 HCl		Et-	MeSO ₂ -	實例 613	(IV)	405	2.47

596 HCl		Et-	MeSO ₂ -	实例 608	(IV)	384	2.41
597 HCl		Et-	MeSO ₂ -	实例 606	(IV)	404	2.70
598 HCl		Et-	MeSO ₂ -	实例 609	(IV)	424	2.34
599 HCl		Et-	MeSO ₂ -	实例 610	(IV)	412	2.44
600 HCl		Et-	MeSO ₂ -	实例 611	(IV)	370	1.99
624		F-	MeSO ₂ -	实例 623	(II)	402	2.52
625		F-	MeSO ₂ -	实例 617	(II)	378	2.54
626		F-	MeSO ₂ -	实例 618	(II)	395	2.70
627		F-	MeSO ₂ -	实例 619	(II)	374	2.61

628		F-	MeSO ₂ -	實例 620	(II)	385	2.42
629		F-	MeSO ₂ -	實例 621	(II)	414	2.27
630		F-	MeSO ₂ -	實例 622	(II)	408	2.45
631		F-	MeSO ₂ -	實例 615	(II)	361	1.91
632		F-	MeSO ₂ -	實例 614	(II)	395	2.32
633		F-	MeSO ₂ -	實例 616	(II)	379	2.09

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽。

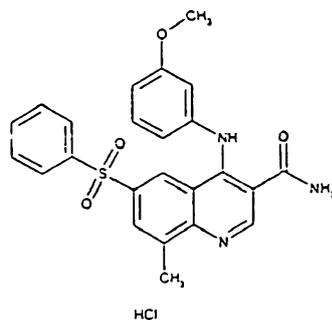
(b) 單離方法：

(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)。

(IV) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

實例 184. 8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-(苯磺醯基)-3-喹啉

羧醯胺鹽酸鹽

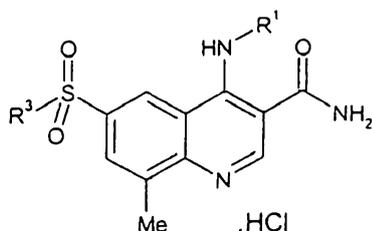


使中間物 16 (0.036 克) 懸浮於乙腈 (2 毫升) 中，添加 3-甲氧基

苯胺(可得自 Aldrich)(0.012 克)，並將混合物於回流下加熱 16 小時。於冷卻至室溫後，將混合物過濾，並使殘留物乾燥，而得標題化合物，為米黃色固體(0.020 克)。

LC/MS R_t 2.86 分鐘 m/z 448 $[MH^+]$

以類似方式製備：

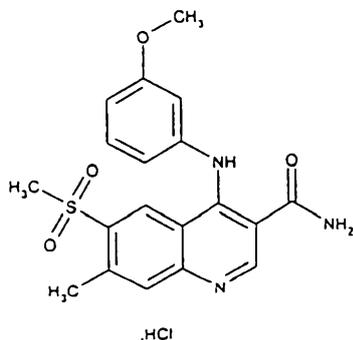


實例編號 (a)	$R^1 NH$	$R^3 SO_2$	起始物質	胺試劑 / 來源	單離方法 (b)	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
185 HCl		PhSO ₂ -	中間物 16	4-氟基-3-甲氧基苯胺 / Apollo-Chem	(I)	466	2.89

(b) 單離方法：(I) 從反應混合物濾出。

實例 186. 7-甲基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-(甲磺醯基)-3-喹啉

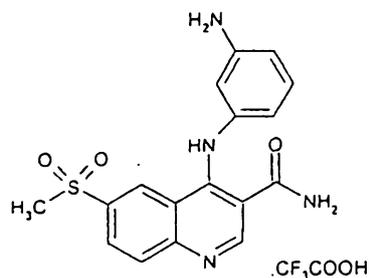
羧醯胺鹽酸鹽



使中間物 17(0.0588)懸浮於乙腈(2 毫升)中，添加 3-甲氧基苯胺(0.024 克)(可得自 Aldrich)，並將混合物於回流下加熱 4 小時。於冷卻至室溫後，使混合物過濾，並將殘留物乾燥，而得標題化合物，為米黃色固體(0.042 克)。

LC/MS R_t 2.21 分鐘 m/z 386 $[MH^+]$

實例 335. 4-[(3-胺基苯基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺三氟醋酸鹽

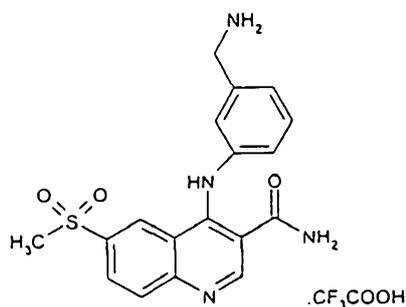


於實例 187 (0.130 克) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之經攪拌混合物內，添加三氟醋酸 (1 毫升)。將混合物於 20°C 下攪拌 1 小時，然後在真空中移除溶劑，而得標題化合物，為黃色膠質 (0.100 克)。

LC/MS R_t 1.87 分鐘 m/z 357 [MH^+]

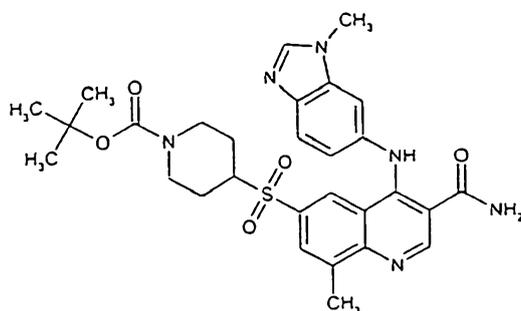
以類似方式，製自實例 188 者為：

實例 336. 4-[[3-(胺基甲基)苯基]胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺三氟醋酸鹽



LC/MS R_t 1.65 分鐘 m/z 371 [MH^+]

實例 376: 4-({3-(胺基羰基)-8-甲基-4-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)胺基]-6-喹啉基}磺醯基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯



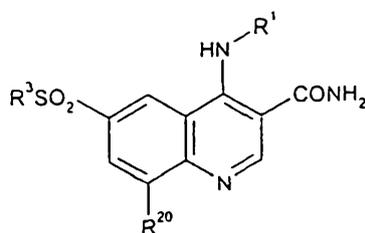
使含有中間物 44 (0.500 克)、4-巰基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (0.442 克，根據 US5317025A 合成)、第三-丁醇鉀 (0.248 克)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0.093 克) 及 (氧基二-2,1-次苯基)雙(二苯膦)(0.091 克)之混合物，溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (20 毫升) 中，並於氮大氣與 100°C 下攪拌 2 小時。使溶劑於真空中濃縮，並使殘留物於醋酸乙酯 (100 毫升) 與水 (100 毫升) 之間作分液處理。將有機萃液以碳酸氫鈉溶液，然後以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮成橘色固體。使其在矽膠上，藉急驟式層析純化，以乙醇 (0% 至 10%) 在醋酸乙酯中之梯度液溶離，而得中間硫化物 4-({3-(胺基羰基)-8-甲基-4-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)胺基]-6-噻啉基}巰基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯，為黃色固體 (0.375 克)。

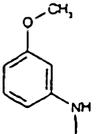
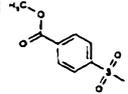
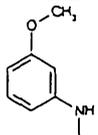
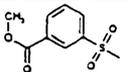
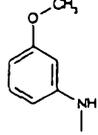
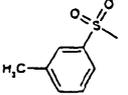
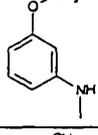
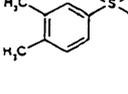
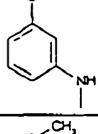
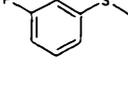
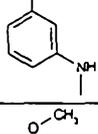
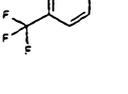
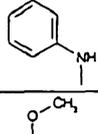
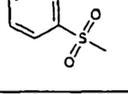
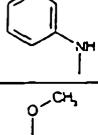
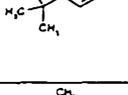
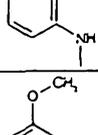
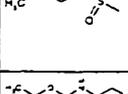
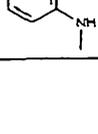
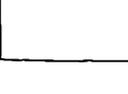
LC/MS R_t 2.63 分鐘 m/z 547 $[MH^+]$

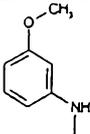
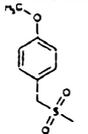
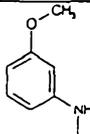
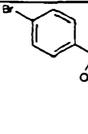
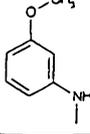
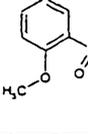
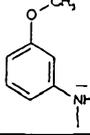
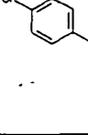
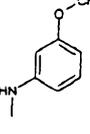
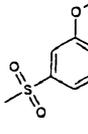
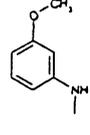
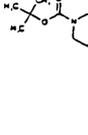
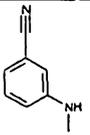
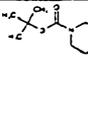
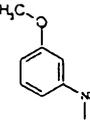
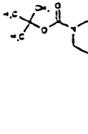
將生氧劑 (1.6 克) 添加至硫化物 (0.370 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，並以亞硫酸鈉 (4 克) 在水 (150 毫升) 中之溶液，使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯 (2 x 100 毫升) 萃取，並將合併之有機懸浮液以水 (2 x 100 毫升) 洗滌，且在真空中萃取成淡黃色固體。使其自煮沸甲醇藉由再結晶作用純化，而得標題化合物，為淡黃色粉末 (0.265 克)。

LC/MS R_t 2.47 分鐘 m/z 579 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



實例 編號 (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	R ² O-	起始 物質	硫醇試劑 / 來源	單離 方法 (b)	溶劑	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
354			H-	中間 物 37	甲基 4-巰 基苯甲酸 酯 / Toronto Research Chemicals	(II)	甲苯	492	2.76
355			H-	中間 物 37	甲基 3-巰 基苯甲酸 酯 / Toronto Research Chemicals	(II)	甲苯	492	2.76
356			H-	中間 物 37	3-甲苯硫 醇 / Aldrich	(VII)	甲苯	448	2.90
357 HCl			H-	中間 物 14	3,4-二甲 基 硫酚 / Aldrich	(IV)	甲苯	462	3.02
358			H-	中間 物 14	3-氟基苯 硫醇 / Avocado	(V)	甲苯	452	2.83
359 HCl			H-	中間 物 14	4-(三氟甲 基)硫酚 / Fluoro Chem	(IV)	甲苯	502	3.16
361			H-	中間 物 37	3-氯基硫 酚 / Adrich	(II)	甲苯	468	2.96
362			H-	中間 物 37	4-第三-丁 基硫酚 / Lancaster	(II)	甲苯	490	3.26
363			H-	中間 物 37	3,5-二甲 基 硫醇 / Aldrich	(II)	甲苯	462	3.05
364			H-	中間 物 37	1,1-二甲 基 乙基(2-巰 基乙基)胺	(V)	甲苯	469	2.59

					基甲酸酯 / Aldrich				
365 HCl			H-	中間 物 37	[4-(甲氧基)苯基]甲 硫醇 / Aldrich	(IV)	甲苯	478	2.63
366			H-	中間 物 37	4-溴基硫 酚 / Aldrich	(VI)	甲苯	513	3.02
367 HCl			H-	中間 物 37	2-巰基甲 苯醚 / Lancaster	(IV)	甲苯	464	2.52
368 HCl			H-	中間 物 37	(4-氯苯基) 甲硫醇 / Aldrich	(IV)	甲苯	482	2.91
375 HCl			H-	中間 物 37	3-甲氧基 苯硫醇 / Aldrich	(VIII)	N,N-二 甲基- 甲醯 胺	464	2.76
377			Me-	中間 物 45	4-巰基-1- 六氫吡啶 羧酸 1,1-二 甲基乙酯 / US 5317025 A	(V)	N,N-二 甲基- 甲醯 胺	555	2.97
378			Me-	中間 物 46	4-巰基-1- 六氫吡啶 羧酸 1,1-二 甲基乙酯 / US 5317025 A	(V)	N,N-二 甲基- 甲醯 胺	550	3.01
472			H-	中間 物 14	4-巰基-1- 六氫吡啶 羧酸 1,1-二 甲基乙酯 / US 5317025 A	(V)	N,N-二 甲基- 甲醯 胺	541	2.89

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：

(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)。

(IV) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

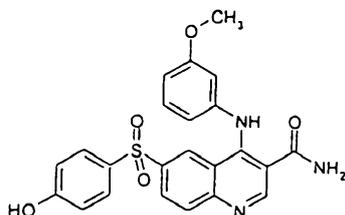
(V) 於矽膠上管柱層析。藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

(VI) 僅進行水溶液處理，未進一步層析。藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

(VII) 自甲醇再結晶。

(VIII) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)，然後以在乙醇中之 2M HCl 處理。

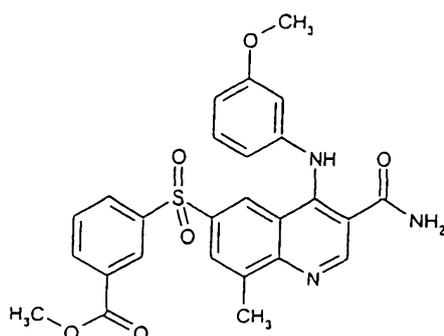
實例 360. 6-[(4-羥苯基)磺醯基]-4-[(3-甲氧苯基)胺基]喹啉-3-羧醯胺



於室溫下，將生氧劑 (3.9 克) 添加至中間物 47 (1.1 克) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (30 毫升) 中之經攪拌溶液內，歷經 18 小時。將混合物倒入亞硫酸鈉水溶液 (200 毫升) 中，並以醋酸乙酯 (3x100 毫升) 萃取。將有機萃液以水 (2x100 毫升) 洗滌，脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。將殘留油在四氫呋喃中之溶液 (20 毫升) 與氟化四丁基銨在四氫呋喃中之 1M 溶液 (4 毫升) 一起攪拌，歷經 1 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯 (2x25 毫升) 與水 (2x50 毫升) 之間作分液處理。使有機萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮，而得標題化合物，為黃色固體 (0.67 克)。

LC/MS R_t 2.58 分鐘 m/z 450 [MH⁺]

實例 379. 3-[(3-(胺基羧基)-8-甲基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-喹

啉基)磺醯基]苯甲酸甲酯

於二甲氧基乙烷(10毫升)中之中間物45(0.47克)內，添加3-巰基苯甲酸甲酯(0.34毫升)、磷酸鉀(0.42克)、碘化銅(I)(0.028克)及N,N-二乙基柳醯胺(0.39克)。將混合物於85°C下加熱4小時，然後添加另外之3-巰基苯甲酸甲酯(0.34毫升)與碘化銅(I)(0.028克)。於再16小時後，使反應混合物在真空中濃縮，並於醋酸乙酯(150毫升)與水(150毫升)之間作分液處理。將有機層以鹽水(100毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而產生粗產物，將其以乙醚(20毫升)研製。藉過濾收集所獲得之固體，以乙醚(2 x 10毫升)洗滌，而得3-[(3-(胺基羰基)-8-甲基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-喹啉基)磺基]苯甲酸甲酯，為米黃色固體(0.37克)。

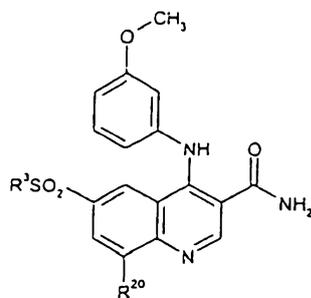
LC/MS R_t 3.09 分鐘 m/z 474 $[MH^+]$

於3-[(3-(胺基羰基)-8-甲基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-6-喹啉基)磺基]苯甲酸甲酯(0.367克)在N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中之溶液內，添加生氧劑(1.91克)。將混合物於室溫下攪拌18小時，接著以亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅，並以(3 x 200毫升)氯仿萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，並於矽膠上，藉層析純化，以2:1

醋酸乙酯：環己烷溶離，而得標題化合物，為黃色固體(0.100克)。

LC/MS R_t 3.03 分鐘 m/z 506 $[MH^+]$

下列係以相同於實例 379 之方式合成，但使用碳酸鉀代替磷酸鉀作為鹼，而未添加 N'N-二乙基柳醯胺。



實例編號 (a)	$R^3 SO_2 -$	$R^{20} -$	起始物質	硫醇試劑 / 來源	純化方法 (b)	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
380		Me-	中間物 45	3,4-二甲氧基硫醇 Aldrich	(V)	508	2.81
381 HCl		Me-	中間物 45	3,4,5-參(甲氧基)苯硫醇 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2002, 124(17), 4642-4646	(IV)	538	2.92
382 HCl		H-	中間物 14	3,4-二甲氧基硫醇 / Avocado	(IV)	494	2.59
383 HCl		Me-	中間物 45	3-乙氧基硫醇 / Aldrich	(IV)	492	3.08

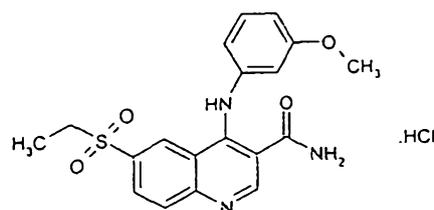
(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：

(IV) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

(V) 於矽膠上管柱層析；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

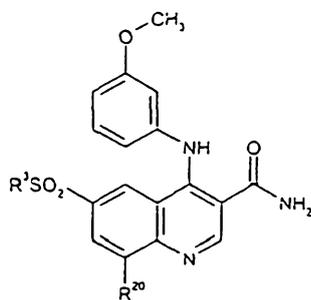
實例 386. 6-(乙基磺醯基)-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯

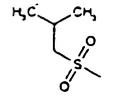
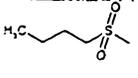
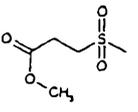
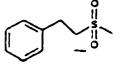
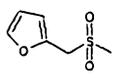
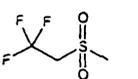
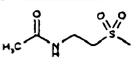
胺鹽酸鹽

將中間物 37 (0.100 克) 與 (氧基二-2,1-次苯基) 雙 (二苯膦) (0.011 克)、第三-丁醇鉀 (0.025 克) 及參 (二苯亞甲基丙酮) 二鈣 (0) (0.008 克)，於 1,4-二氧陸園 (1 毫升) 中合併。添加乙硫醇 (可得自 Aldrich, 0.023 毫升)，並將混合物於微波照射 (功率 40W) 與 90 °C 下，攪拌 8 分鐘。藉由添加二氧陸園中之 4M HCl 使反應淬滅，然後於醋酸乙酯與碳酸氫鈉溶液之間作分液處理。使有機層在真空中濃縮，而得 0.090 克粗製 6-(乙硫基)-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺。使粗製硫化物溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 中，並以過量生氧劑 (0.375 克) 處理，且於室溫下攪拌 4 小時。藉由添加 1M 亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅，接著於二氯甲烷與碳酸氫鈉溶液之間作分液處理。於真空中移除溶劑，並使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 純化。使溶劑蒸發後，獲得 標題化合物，為黃色固體。

LC/MS R_t 2.30 分鐘 m/z 386 [MH⁺]

下列係以相同於實例 386 之方式製備：

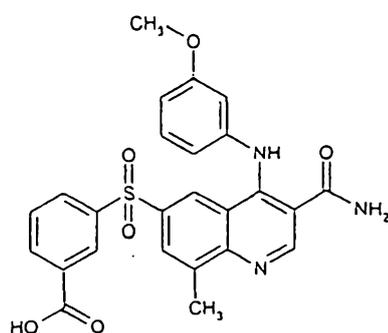


實例 編號 (a)	R^3SO_2-	$R^{20}-$	起始 物質	硫醇試劑 / 來源	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
384 (b)		H-	中間物 14	異丁硫醇 / Aldrich	414	2.56
387 HCl		H-	中間物 37	1-丁烷硫醇 / Aldrich	414	2.67
388 HCl		H-	中間物 37	甲基-3-巰基丙酸 酯 / Fluka	444	2.39
389 HCl		H-	中間物 37	苯乙基硫醇 / Aldrich	462	2.88
390 HCl		H-	中間物 37	2-呋喃基甲硫醇 / Aldrich	438	2.46
391 HCl		H-	中間物 37	2,2,2-三氟乙硫醇 / Aldrich	440	2.6
392 HCl		Me-	中間物 45	N-(2-巰基乙基)乙 醯胺 / Aldrich	457	2.25

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：質量導引之預備 HPLC (方法 A)。

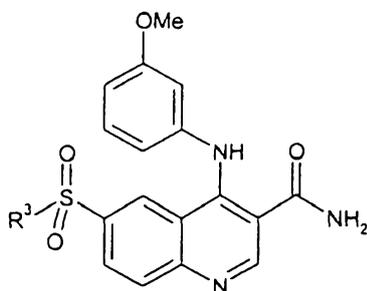
實例 393. 3-[(3-(胺基羰基)-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-噻
啉基)磺醯基]苯甲酸



使實例 379 (0.1 克) 溶於甲醇 (5 毫升) 與 2M 氫氧化鈉水溶液 (1 毫升) 中。將混合物加熱至 75°C，歷經 4 小時，然後冷卻，並於環境溫度下靜置 18 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯 (100 毫升) 與水 (100 毫升) 之間作分液處理。分離液層，並將水層以乙醚 (50 毫升) 洗滌，酸化至 pH4 (2M 鹽酸)，且以醋酸乙酯 (2 x 150 毫升) 萃取。將合併之醋酸乙酯層以鹽水 (100 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，產生標題化合物，為米黃色固體 (0.082 克)。

LC/MS R_t 2.82 分鐘 m/z 492 $[MH^+]$.

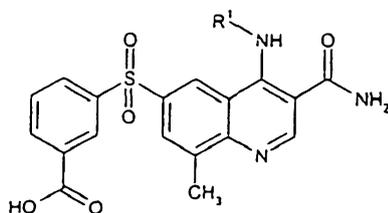
下列係以類似方式製備：

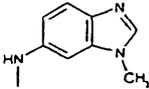
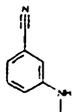
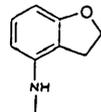


實例編號	$R^3 SO_2-$	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
394		實例 354	(II)	478	2.67
395		實例 355	(II)	478	2.65

(b) 單離方法：(II) 質量導引之 HPLC 方法 A

下列係經由實例 379，從中間物 45，以類似製備實例 393 之方式，製自表中所示之中間物。



實例編號 (a)	R ¹ NH-	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
396 HCl		中間物 44	(IV)	516	2.25
397 HCl		中間物 46	(IV)	487	2.9
398		中間物 36	(I)	504	2.83

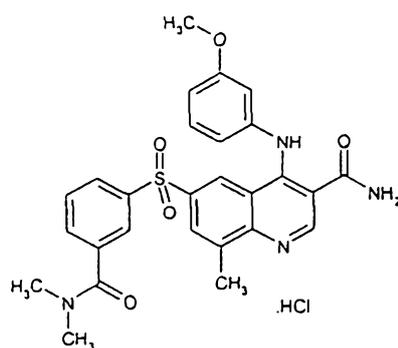
(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：

(I) 濾出，並使用粗製物。

(IV) 質量導引之 HPLC 方法 C；一般認為藉此方法單離之化合物，係為鹽酸鹽。

實例 399. 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽

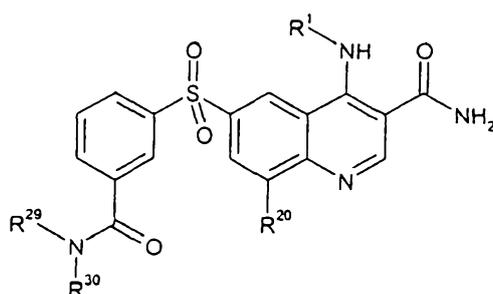


於實例 393 (0.082 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之溶液內，添加 N,N-二異丙基乙胺 (0.12 毫升) 與六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏷 (0.071 克)。將混合物攪拌 20 分鐘，然後添加二甲胺在四氫呋喃中之溶液 (2M，0.8 毫升，Aldrich)。另外 1 小時後，添加更多四氫呋喃中之二甲胺 (2M，0.8 毫升)。1 小時後，使反應混合物在真空中濃縮，並於醋酸乙

酯(200 毫升)與碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)之間作分液處理。將有機層以鹽水(100 毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。藉由質量導引之 HPLC (方法 C) 純化，獲得標題化合物，為黃色固體(0.022 克)。

LC/MS R_t 2.61 分鐘 m/z 519 $[MH^+]$.

下列係以類似方式製備：



實例 編號 (a)	R^1 NH-	R^{20} -	$R^{29} R^{30}$ N-	起始 物質	胺試劑 / 來源	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
400 HCl		H-	Me_2 N-	實例 395	四氫吡喃中之二 甲胺 2M 溶液 / Aldrich	505	2.52
401 HCl		H-	H_2 N-	實例 395	氨溶液 880 / Merck	477	2.42
402 HCl		H-	Me_2 N-	實例 395	四氫吡喃中之甲 胺 2M 溶液 / Aldrich	491	2.47
403 HCl		H-		實例 395	四氫吡咯 / Lancaster	531	2.64
404 HCl		H-		實例 395	丙胺 / Aldrich	519	2.74
405 (b)		H-		實例 395	異丁基胺 / Aldrich	533	2.76

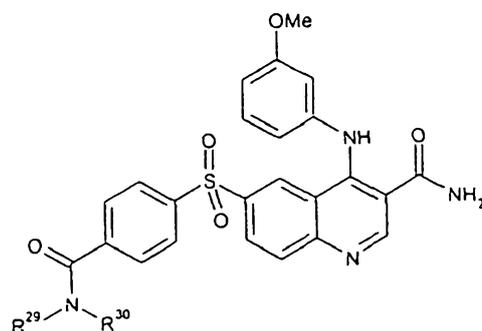
406 HCl		H-		實例 395	嗎福啉 / Lancaster	547	2.51
407 HCl		H-		實例 395	乙醇胺 / Aldrich	521	2.38
408 HCl		Me-	Me ₂ N-	實例 397	四氫吡喃中之二 甲胺 2M 溶液 / Aldrich	514	2.71
409 HCl		Me-	Me ₂ N-	實例 396	四氫吡喃中之二 甲胺 2M 溶液 / Aldrich	543	2.19
410 HCl		Me-	H ₂ N-	實例 396	氨溶液 880 / Merck	515	2.13
411 HCl		Me-	Me ₂ N-	實例 396	四氫吡喃中之甲 胺 2M 溶液 / Aldrich	529	2.17
412 HCl		Me-	H ₂ N-	實例 397	四氫吡喃中之二 甲胺 2M 溶液 / Aldrich	486	2.61
413 HCl		Me-	MeNH-	實例 397	四氫吡喃中之甲 胺 2M 溶液 / Aldrich	500	2.69
414 (C)		Me-	Me ₂ N-	實例 398	四氫吡喃中之二 甲胺 2M 溶液 / Aldrich	531	2.65

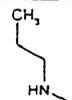
(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 實例 405 係藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 單離。

(c) 實例 414 係藉由水溶液處理而被單離。

下列係以類似方式製自實例 394：



實例 編號 (a)	R ²⁹ R ³⁰ N-	胺試劑 / 來源	單離 方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
415 HCl	H ₂ N-	氨溶液 880 / Merck	(I)	477	2.45
416 HCl	MeHN-	四氫吡喃中之甲胺 2M 溶液 / Aldrich	(I)	491	2.51
417 HCl		四氫吡咯 / Lancaster	(I)	531	2.66
418 HCl		丙胺 / Aldrich	(I)	519	2.75
419 HCl	Me ₂ N-	四氫吡喃中之二甲胺 2M 溶液 / Aldrich	(I)	505	2.53
420		異丁基胺 / Aldrich	(II)	533	2.8

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

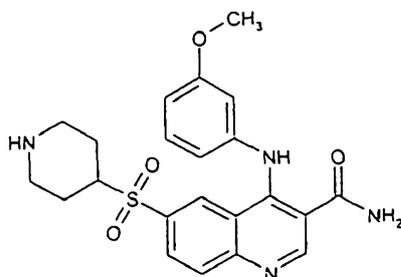
(b) 單離方法：

(I) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)。

實例 421.4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-6-(4-六氫吡啶基磺醯基)-3-噻

啉羧醯胺

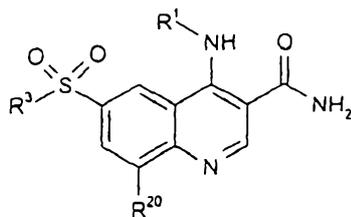


於含有實例 472 (1.3 克) 在甲苯醚 (9 毫升) 中之混合物內，添加 95% 三氟醋酸在水中之溶液 (45 毫升)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後在真空中濃縮。使殘留物和甲苯 (2 x 20 毫升) 共蒸發，並以乙醚研製，而得黃色固體。將固體於碳酸

鉀水溶液(300 毫升)與氯仿(300 毫升)之間作分液處理，並將水相以氯仿(3 x 200 毫升)萃取。將合併之有機萃液以水(100 毫升)洗滌，脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為黃色固體(1.1 克)。

LC/MS R_t 1.94 分鐘 m/z 441 [MH^+]

下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R^1NH-	R^{20}	R^3SO_2-	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
422 TFA		Me-		實例 353	(I)	1.98	4.27
423		Me-		實例 352	(II)	4.67	1.97
470 TFA		Me-		實例 378	(III)	4.50	2.03
474 TFA		Me-		實例 376	(I)	4.79	1.77
476		Me-		中間物 55	(II)	4.73	2.10
477		Me-		中間物 56	(II)	4.33	2.03
561		Me-		實例 602	(IV)	4.03	1.93
567 HCl		Me-		實例 568	(V)	4.26	1.80

(a) 鹽形式：TFA = 三氟醋酸鹽

(b) 單離方法：

(I) 直接從反應混合物濾除；一般認為藉此方法單離之化合物，係為三氟醋酸鹽。

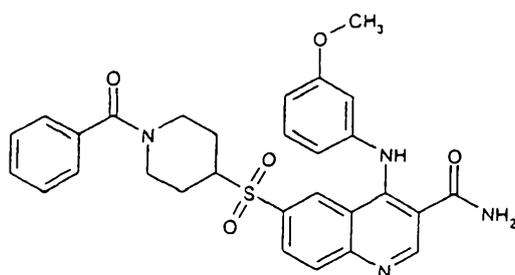
(II) 粗製反應混合物之水溶液處理，無需進一步純化；一般認為藉此方法單離之化合物，係為自由態鹼。

(III) 將粗產物研製，而得所要之產物，且無需進行進一步純化；一般認為藉此方法單離之化合物，係為三氟醋酸鹽。

(IV) 藉由 SCX 離子交換單離之產物，而得自由態鹼

(V) 使反應混合物蒸發至乾涸；一般假定此方法獲得其鹽。

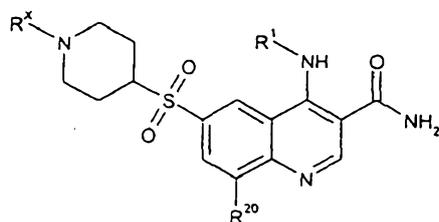
實例 424. 4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-6-[[1-(苯基羰基)-4-六氫吡啶基]磺醯基]-3-喹啉羧醯胺



於含有實例 421 (0.050 克) 與三乙胺 (0.025 毫升) 在二氧陸園 (2 毫升) 中之混合物內，添加氯化苯甲醯 (0.020 毫升)。將混合物於氮氣與室溫下攪拌 18 小時，然後以甲醇 (5 毫升) 稀釋。將此溶液施加至胺基丙基藥筒，並以甲醇溶離。使溶離劑蒸發，並使殘留膠質藉層析，於 SPE 上純化，以甲醇 (0% 至 10%) 在氯仿中之梯度液溶離，而得標題化合物，為黃色固體 (0.043 克)。

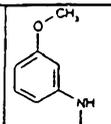
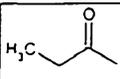
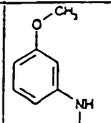
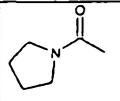
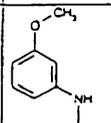
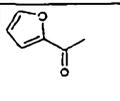
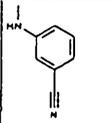
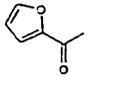
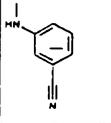
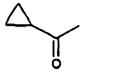
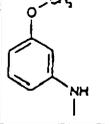
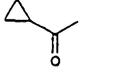
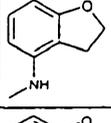
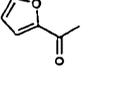
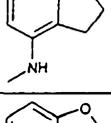
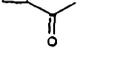
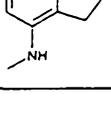
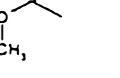
LC/MS R_t 2.63 分鐘 m/z 545 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



實例 編號 (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ .	R ^x .	起始 物質	親電子劑 / 來源	單離 方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
425		H-		實例 421	氯化甲酸甲酯 / Aldrich	(II)	499	2.48
426		H-		實例 421	氯化乙醚 / Aldrich	(II)	483	2.27
427		H-		實例 421	氯化甲烷磺酸 / Aldrich	(V)	519	2.43
428		H-		實例 421	氯化3-甲基丁酮 / Aldrich	(III)	525	2.61
429		H-		實例 421	氯化環丙烷碳 酮 / Aldrich	(III)	509	2.42

430		H-		實例 421	氯化2-呋喃甲醯 / Aldrich	(III)	535	2.5
431		H-		實例 421	氯化5-甲基-3- 異噁唑碳醯 / Maybridge	(III)	550	2.55
432		H-		實例 421	氯化苯磺醯 / Aldrich	(IV)	581	2.9
433		H-		實例 421	氯化3,5-二甲基- 4-異噁唑磺醯 / Avocado	(IV)	600	2.88
434		H-		實例 421	氯化2-(乙醯胺 基)-4-甲基-1,3- 噻唑-5-磺醯 / Aldrich	(IV)	659	2.69
435		H-		實例 421	氯化1-丁烷磺醯 / Aldrich	(IV)	561	2.75
436		H-		實例 421	氯化1-甲基咪唑 4-磺醯 / Maybridge	(IV)	585	2.35
437		H-		實例 421	氯化異噁唑-5- 碳醯 / Lancaster	(III)	536	2.37
438		H-		實例 421	氯化2-呋喃甲醯 / Maybridge	(III)	535	2.42
439		H-		實例 421	氯化異丁醯 / Aldrich	(III)	511	2.42

440		H-		實例 421	氯化丙醯 / Aldrich	(III)	497	2.31
441		H-		實例 421	氯化1-四氫吡咯 醯 / Lancaster	(III)	538	2.44
442		Me-		中間物 54	氯化2-呋喃甲醯 / Aldrich	(I)	549	2.65
443		Me-		實例 470	氯化2-呋喃甲醯 / Aldrich	(I)	544	2.69
444		Me-		實例 470	氯化環丙烷醯 / Aldrich	(I)	518	2.63
445		Me-		中間物 54	氯化環丙烷醯 / Aldrich	(I)	523	2.57
446		Me-		實例 423	氯化2-呋喃甲醯 / Aldrich	(I)	561	2.66
447		Me-		實例 423	氯化環丙烷醯 / Aldrich	(I)	535	2.58
448 HCl		Me-		實例 423	氯甲酸甲酯 / Aldrich	(VI)	525	2.57

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：

(I) 於 SPE 管柱上，藉層析純化。

(II) 粗製反應混合物之水溶液處理，無需進一步純化。

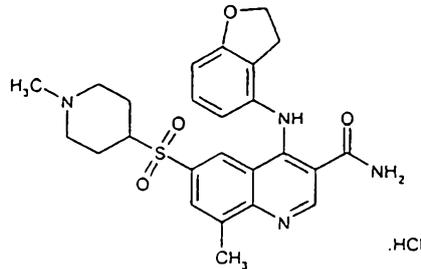
(III) 純化，使用 SPE 藥筒(胺基丙基固相)，然後是層析，使用矽膠 SPE 管柱。

(IV) 純化，使用 SPE 藥筒(胺基丙基固相)，接著研製。

(V) 粗製反應物之水溶液處理，然後將粗產物研製。

(VI) 粗製反應之水溶液處理，接著添加二氧陸園中之稀 HCl，並蒸發；一般認為藉此方法單離之化合物，係為鹽酸鹽。

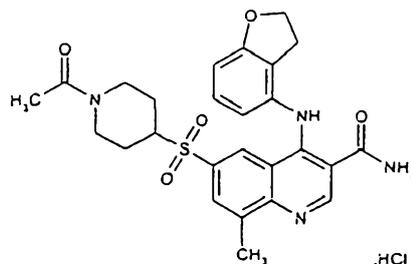
實例 449. 4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-8-甲基-6-[(1-甲基-4-六氫吡啶基)磺醯基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



於含有實例 423 (0.0508) 與三乙胺 (0.025 毫升) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之混合物內，添加碘化甲烷 (0.0075 毫升)。將混合物於氮氣與室溫下攪拌 18 小時，並於氮氣下，藉由向下吹送進行濃縮。於矽膠上，藉層析純化，以二氯甲烷 / 甲醇 (95 : 5) 溶離，獲得白色固體，使其溶於二氧陸園 (10 毫升) 中，並以 1,4 二氧陸園中之 4M 氯化氫 (0.100 毫升) 處理。於氮氣下，藉由向下吹送而蒸發後，獲得標題化合物，為黃色固體 (0.028 克)。

LC/MS R_t 1.99 分鐘 m/z 481 $[MH^+]$

實例 450. 6-[(1-乙醯基-4-六氫吡啶基)磺醯基]-4-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-4-基胺基)-8-甲基-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽

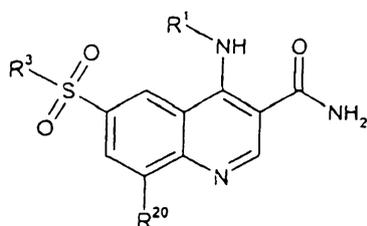


於含有實例 423 (0.050 克) 在吡啶 (2 毫升) 中之混合物內，添加醋酸酐 (0.011 毫升)。將混合物於氮氣與室溫下攪拌 18 小時，於氯仿 (100 毫升) 與 10% 碳酸鈉溶液 (100 毫升) 之間作分液

處理，藉由疏水性玻料分離液層，並將有機層以1,4-二氧陸園中之4M氯化氫(0.100毫升)處理。於氮氣下藉由向下吹送而蒸發後，獲得標題化合物，為淡黃色固體(0.021克)。

LC/MS R_t 2.32 分鐘 m/z 509 [MH⁺]

下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R ¹ NH-	R ²⁰ -	R ³ SO ₂ -	起始物質	親電子劑 / 來源	分離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
451		Me-		實例 476	醋酸酐 / Aldrich	(II)	515	2.31
452 HCl		Me-		實例 422	氯化乙醚 / Aldrich	(V)	469	2.14
453 HCl		Me-		實例 477	醋酸酐 / Aldrich	(I)	475	2.15
454 HCl		Me-		實例 477	甲烷-氯化磺醯 / Aldrich	(IV)	511	2.23
455 HCl		Me-		實例 477	氯甲酸甲酯 / Aldrich	(IV)	491	2.29
456		Me-		實例 422	氯甲酸甲酯 / Aldrich	(VI)	485	2.36
457		Me-		實例 422	甲烷-氯化磺醯 / Aldrich	(VI)	505	2.31
531		Me-		實例 567	醋酸酐 / Aldrich	(III)	468	2.00

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽。

(c) 單離方法：

(I) 如關於實例 450

(II) 質量導引之 HPLC (方法 A)

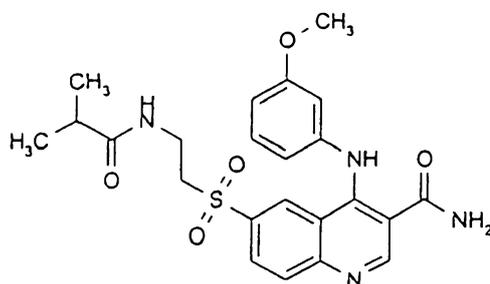
(III) 藉由矽膠 SPE 純化，以醋酸乙酯 / 甲醇溶離

(IV) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)

(V) 水溶液處理，接著將 1,4-二氧陸園中之 4M HCl，添加至自由態鹼之氯仿溶液中，而得其鹽酸鹽。

(VI) 胺基丙基 SPE 管柱。

實例 473：4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-6-{{2-[(2-甲基丙醯基)胺基]乙基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺

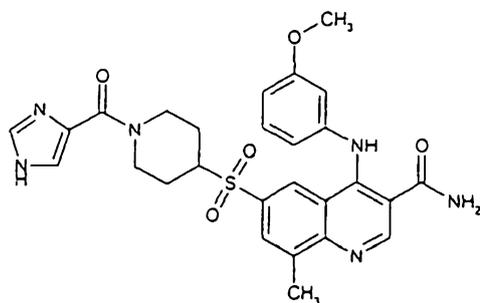


將實例 364 (0.052 克) 在甲苯醚 (1 毫升) 中之溶液，以 95% 三氟醋酸在水中之溶液 (5 毫升) 處理。將混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後在真空中濃縮。將殘留物研製，使用醋酸乙酯，並藉過濾收集所形成之固體，以醋酸乙酯與醚洗滌，並乾燥，而得黃色固體 (0.031 克)。將固體以二氧陸園 (2 毫升) 處理，並將此懸浮液以 N,N-二異丙基乙胺 (0.04 毫升)，接著以氯化異丁醯 (0.015 毫升，Aldrich) 處理，及將所形成之溶液，於室溫與氮氣下攪拌 2 小時。將溶液以甲醇 (5 毫升) 稀釋，並施加至胺基丙基 SPE 藥筒。於溶劑蒸發後，以甲醇溶離，獲得膠質。使膠質於矽膠上，藉層析純化，以 0% 至 6% 甲醇在氯仿中之梯度液溶離，而得標題化合物，為黃色固體

(0.017 克)。

LC/MS R_t 2.22 分鐘 m/z 471 $[MH^+]$

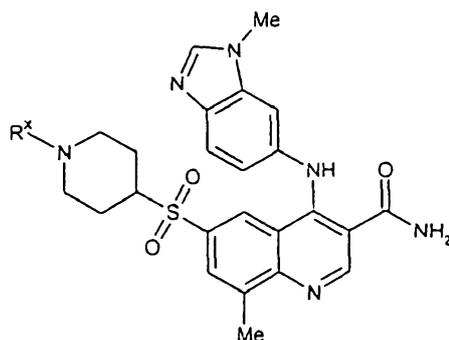
實例 458.6-[[1-(1H-咪唑-4-基羧基)-4-六氫吡啶基]磺醯基]-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺



於含有中間物 54 (0.041 克) 在 N,N -二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之溶液內，添加咪唑-4-羧酸 (0.012 克，Aldrich)、六氟磷酸 (1H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)(三-1-四氫吡咯基)磷 (PyBop) (0.053 克) 及 N,N -二異丙基乙胺 (0.03 毫升)。將溶液於氮氣及室溫下攪拌 18 小時，然後在真空中濃縮。使殘留膠質純化，其方式是使用胺基丙基 SPE 藥筒，以甲醇溶離，接著於矽膠上層析 (SPE 藥筒)，以 0% 至 8% 甲醇在氯仿中之梯度液溶離，而得標題化合物，為黃色固體 (0.031 克)。

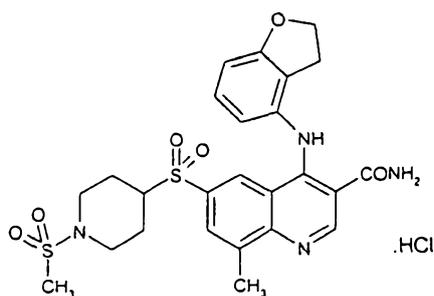
LC/MS R_t 2.32 分鐘 m/z 549 $[MH^+]$

下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R ^x -	起始物質	胺試劑 / 來源	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
459		實例 474	2-呋喃甲酸 / Aldrich	573	2.15
460		實例 474	環丙基甲酸 / Aldrich	547	2.12

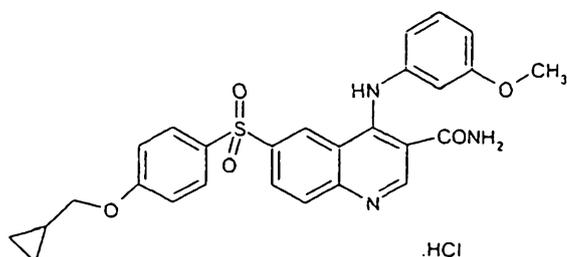
實例 461. 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-[[1-(甲磺醯基)-4-六氫吡啶基]磺醯基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



於含有實例 423 (0.050 克) 在 1,4-二氧陸園 (2 毫升) 中之混合物內，添加氯化甲烷磺醯 (0.009 毫升)。將混合物於氮氣與室溫下攪拌 18 小時，於醋酸乙酯 (100 毫升) 與 10% 碳酸氫鈉溶液 (100 毫升) 之間作分液處理，分離，並乾燥。使所獲得之固體溶於 1,4-二氧陸園中，並以 1,4-二氧陸園中之 4M 氯化氫 (0.100 毫升) 處理。於蒸發後，獲得標題化合物，為淡黃色固體 (0.021 克)。

LC/MS R_t 2.5 分鐘 m/z 545 [MH⁺]

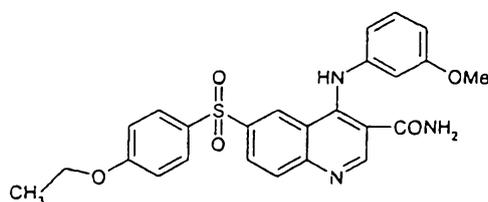
實例 462: 6-[[4-(環丙基甲氧基)苯基]磺醯基]-4-[(3-甲氧基)胺基]喹啉-3-羧醯胺鹽酸鹽



在 20°C 與氮氣下，將三丁基膦 (0.05 毫升) 添加至實例 360 (0.052 克)、環丙基甲醇 (0.028 克) 及偶氮二羧酸二-第三-丁酯 (0.06 克) 在四氫呋喃 (1.5 毫升) 中之經攪拌混合物內，並於 20°C 下持續攪拌 3 小時。使溶劑濃縮，並藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 使殘留物純化，而得標題化合物，為黃色固體 (0.09 克)。

LC/MS R_t 3.4 分鐘 m/z 504 [MH⁺]

實例 463: 6-[(4-乙氧苄基)磺醯基]-4-[(3-甲氧苄基)胺基]喹啉-3-羧醯胺鹽酸鹽

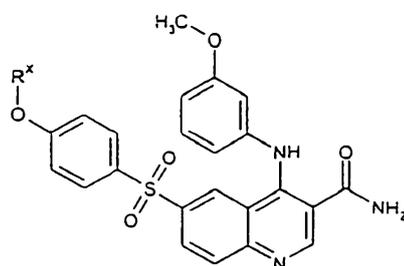


.HCl

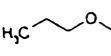
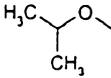
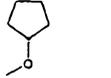
將實例 360 (0.05 克)、碘化乙烷 (0.35 毫升) 及碳酸鉀 (0.02 克) 在乙腈 (1.5 毫升) 中之經攪拌混合物，於回流溫度下加熱 1 小時。使溶劑蒸發至乾涸。將所形成之固體於二氯甲烷 (2x15 毫升) 與水 (30 毫升) 之間作分液處理。使萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，及濃縮。使殘留固體藉由質量導引之 HPLC (方法 C) 純化，而得標題化合物，為淡黃色固體 (0.033 克)。

LC/MS R_t 2.87 分鐘 m/z 478 [MH⁺]

下述實例係以類似方式製備：

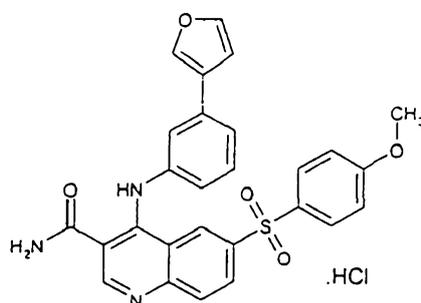


.HCl

實例 編號 (a)	R ^x O-	起始 物質	烷基化劑 / 來源	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
464 HCl		實例 360	1-碘化丙烷 / Aldrich	492	3.07
465 HCl		實例 360	2-碘化丙烷 / Aldrich	492	3.00
466 HCl		實例 360	碘環戊烷 / Aldrich	518	3.24

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽。

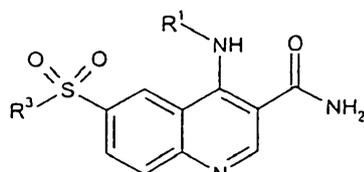
實例 467：4-[[3-(3-呋喃基)苯基]胺基]-6-[(4-甲氧基)磺醯基]喹啉-3-羧醯胺鹽酸鹽

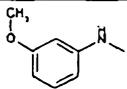
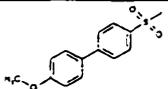
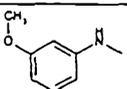
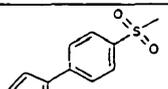


將實例 254 (0.051 克)、3-呋喃二羥基硼烷 (0.017 克, Aldrich)、
 肆(三苯膦)鈾(0)(0.05 克)及 2M 碳酸鈉溶液 (1 毫升) 在二甲氧基
 乙烷 (2 毫升) 中之經攪拌混合物, 在 100°C 下加熱 1 小時。使
 混合物冷卻, 並倒入 2M 碳酸鈉溶液, 及於二氯甲烷 (2x15 毫
 升) 中萃取。使萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄), 並濃縮。藉由質量
 導引之 HPLC (方法 C) 使殘留物純化, 而得 標題化合物, 為黃
 色固體 (0.026 克)。

LC/MS R_t 2.93 分鐘 m/z 500 [MH⁺]

下列係以類似方式製備：

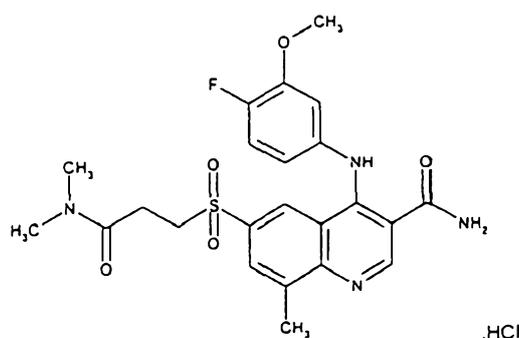


實例 編號	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	起始 物質	二羥基硼 烷 / 來源	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
468 (a)			實例 366	[4-(甲氧基) 苯基]二羥 基硼烷 / Aldrich	540	3.18
469 (b)			實例 366	3-呋喃二羥 基硼烷 / Aldrich	500	3.02

(a)經由以醚研製，使實例468單離成自由態鹼。

(b)於矽膠上藉由層析，以醋酸乙酯溶離，使實例469單離成自由態鹼。

實例 475. 6-[[3-(二甲胺基)-3-酮基丙基]磺醯基]-4-[[4-氟基-3-(甲
氧基)苯基]胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽

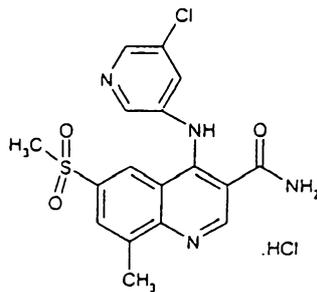


將中間物 53 (0.04 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之溶液，以生氧劑 (0.22 克) 處理，並將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。藉由添加 1M 亞硫酸鈉溶液 (1 毫升) 使反應淬滅，並於二氯甲烷中萃取。將合併之有機層使用疏水性玻料脫水乾燥，並在真空中蒸發，且使產物溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中，及以六氟磷酸 O-(7-氟苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏷 (0.016 克) 處理。5 分鐘後，添加 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之二甲胺鹽酸鹽 (0.065 克) 與 N,N-二異丙基乙胺 (0.015 毫升)

。使所形成之溶液在室溫下留置過夜。藉由 SCX (IST Isolute™, 10 克) 進行層析純化，以甲醇與 2M 氨 / 甲醇溶離，獲得黃色油。藉由質量導引之 HPLC (方法 C) 進一步純化，獲得標題化合物，為黃色固體 (0.009 克)。

LC/MS R_t 2.34 分鐘 m/z 489 [MH⁺]

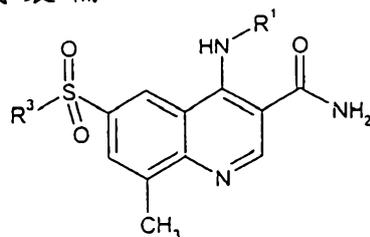
實例 540. 4-[(5-氯基-3-吡啶基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



於中間物 33 (0.050 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺中之溶液內，添加 5-氯基-3-吡啶胺 (0.032 克; Specs) 與吡啶鹽酸鹽 (0.029 克)，並將混合物在 90°C 下加熱 16 小時。於氮氣流與 45°C 下吹出溶劑。將殘留物以乙腈研製，並將所形成之沉澱物藉過濾收集，而得標題化合物，為褐色固體。

LC/MS R_t 2.25 分鐘 m/z 391 [MH⁺]

下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R ¹ NH-	R ³ SO ₂ -	起始物質	胺試劑 / 來源	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
539		MeSO ₂ -	中間物 33	5-氯基-3-吡啶胺 / Synchem OHG	(I)	375	2.2

541 HCl		MeSO ₂ -	中間物 33	6-甲基-3-吡啶胺 (IV) / AsymChem	371	1.79
543 HCl		MeSO ₂ -	中間物 33	4-胺基-2-苯并呋喃-1(3H)-酮 / EP0529636A1	412	2.25
601		MeSO ₂ -	中間物 33	2,6-二甲基-3-吡啶基胺 / Lancaster	385	1.76

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：

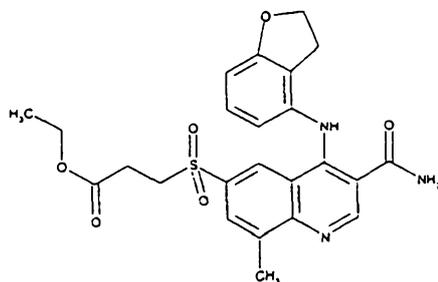
(I) 以乙腈研製，然後經過具有甲醇之胺基丙基 SPE 藥筒溶離。

(II) 於 80°C 下，在乙腈中進行反應，並藉由過濾反應混合物單離產物。

(III) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)，接著於矽膠上層析，以二氯甲烷中之 3% 甲醇溶離。

(IV) 以乙腈研製，接著藉過濾單離產物。

實例 480.3 - {3-(胺基羰基)-4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-喹啉基} 磺醯基 } 丙酸乙酯

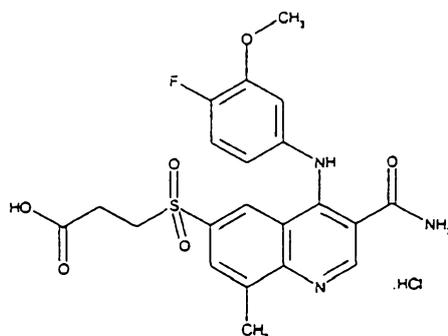


於中間物 57 (0.82 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (25 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (4.5 克)。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後以亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅，並以二氯甲烷 (2 x 25 毫升) 萃取。將有機層合併，以水洗滌，使用疏水性玻料脫水乾燥，在真空中濃縮，並於矽膠上，藉層析純化，以醋酸乙

酯：環己烷梯度液溶離，而得標題化合物，為黃色固體(0.12克)。

LC/MS R_t 2.61 分鐘 m/z 484 [MH⁺].

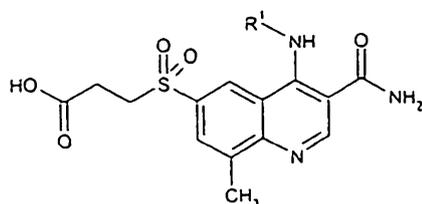
實例 481. 3-[3-(胺基羰基)-4-[[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基]-8-甲基-6-喹啉基)磺醯基]丙酸鹽酸鹽

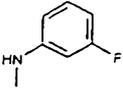
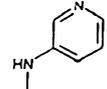


於中間物 53 (0.8 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (4.6 克)。將混合物於室溫下攪拌 48 小時，然後以亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅，並以二氯甲烷 (3 x 25 毫升) 萃取。將水層合併，並施加至 Oasis 藥筒，以水與甲醇溶離。將甲醇溶離份合併，且在真空中濃縮。將殘留物施加至 SPE 藥筒 (Isolute，胺基丙基固相)，以甲醇與 2M 氨 / 甲醇溶離；使甲醇 / 氨溶離份蒸發，獲得橘色油。藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 進一步純化，獲得標題化合物，為黃色油 (0.003 克)。

LC/MS R_t 2.23 分鐘 m/z 462 [MH⁺].

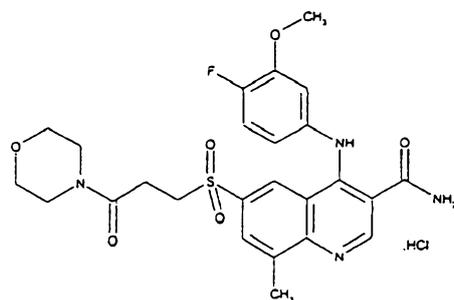
下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R'NH-	起始物質	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
549 HCl		中間物 59	432	2.38
550 HCl		中間物 60	415	1.92

(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

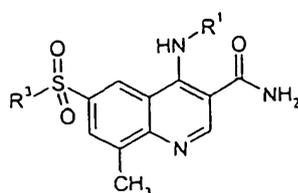
實例 482. 4-[[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基]-8-甲基-6-[[3-(4-嗎福啉基)-3-酮基丙基]磺醯基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



於實例 481 (0.035 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液內，添加六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋇 (0.029 克)。5 分鐘後，添加嗎福啉 (0.007 毫升，可得自 Aldrich) 與 N,N-二異丙基乙胺 (0.026 毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜，並直接施加至 SCX 藥筒 (IST Isolute™，5 克)。以甲醇與 2M 氨 / 甲醇溶離，獲得橘色殘留物，使其藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 進一步純化，而得標題化合物，為黃色固體 (0.006 克)。

LC/MS R_t 2.37 分鐘 m/z 531 [MH⁺].

下列係以類似方式製備：

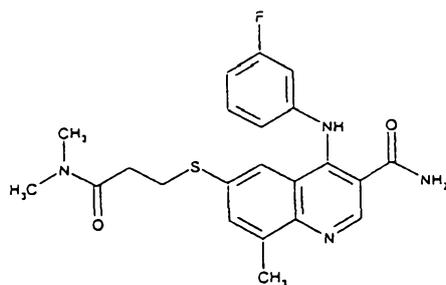


實例 編號 (a)	R ³ SO ₂ -	R ¹ NH-	起始 物質	胺試劑 / 來源	單離 方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
483 HCl			實例 481	四氫-2H-哌喃-4- 胺 / Aldrich	(II)	545	2.22
484 HCl			實例 481	1-甲基六氫吡啶 / Aldrich	(II)	544	1.84
506 HCl			實例 550	1-甲基六氫吡啶 / Aldrich	(II)	497	1.75
507 HCl			實例 549	1-甲基六氫吡啶 / Aldrich	(II)	514	1.98

(a) 鹽形式 HCl = 鹽酸鹽

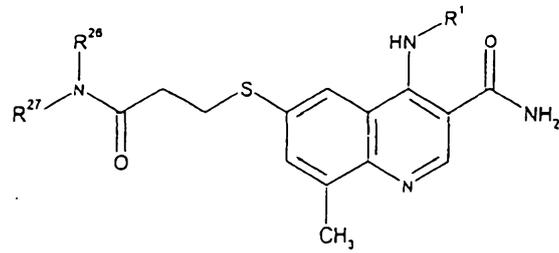
(b) 單離方法：(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

實例 551. 6-[[3-(二甲胺基)-3-酮基丙基]硫基]-4-[(3-氟苯基)胺基]-
8-甲基-3-喹啉羧醯胺

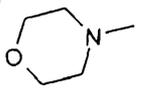
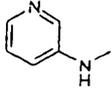
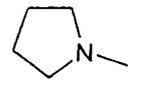
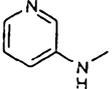


於中間物 59 (0.04 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中之溶液內，添加六氟磷酸 O-(7-氟苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎳 (0.038 克)。5 分鐘後，添加二甲胺鹽酸鹽 (0.026 克) 與 N,N-二異丙基乙胺 (0.07 毫升)。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜，並直接施加至 SCX 藥筒 (IST IsoluteTM, 5 克)，以甲醇，然後以在甲醇中之 2M 氨溶離，而得標題化合物，為橘色油 (0.038 克)。LC/MS R_t 2.39 分鐘 m/z 427 [MH⁺].

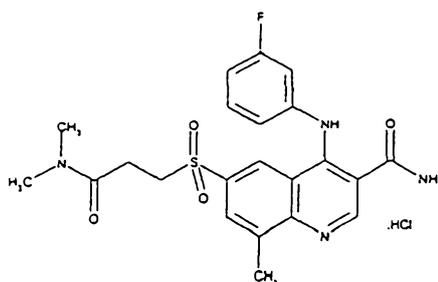
下列係以類似方式製備：



實例編號	R ²⁶ R ²⁷ N-	R ¹ NH-	起始物質	胺試劑 / 來源	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
552			中間物 59	四氫-2H-嘓喃-4-胺 / Aldrich	483	2.34
553			中間物 59	環丙基(甲基)胺 / Karl 工業	453	2.56
554			中間物 59	嗎福啉 / Aldrich	469	2.36
555			中間物 59	四氫吡咯 / Aldrich	453	2.49
556			中間物 60	二甲胺 / Aldrich	410	2.03
557			中間物 60	四氫-2H-嘓喃-4-胺 / Aldrich	466	2.01
558			中間物 60	環丙基(甲基)胺 / Karl 工業	436	2.20

559			中間物 60	嗎福啉 / Aldrich	452	2.03
560			中間物 60	四氫吡咯 / Aldrich	436	2.13

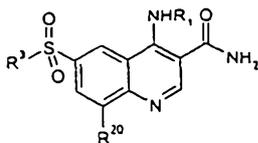
實例 485.6-[3-(二甲胺基)-3-酮基丙基]磺醯基}-4-[(3-氟苯基)胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



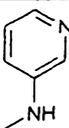
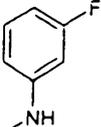
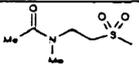
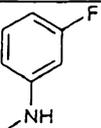
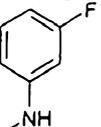
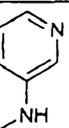
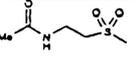
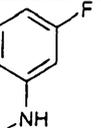
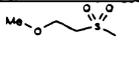
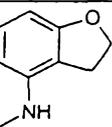
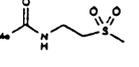
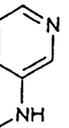
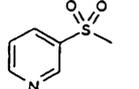
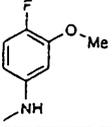
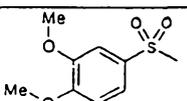
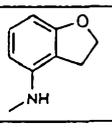
於實例 551 (0.038 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (0.22 克)。將混合物於室溫下攪拌 2 小時，然後以亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅，並以二氯甲烷萃取。將有機層合併，經過疏水性玻料藉由過濾脫水乾燥，並在真空中濃縮。藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 純化，獲得標題化合物，為黃色固體 (0.015 克)。

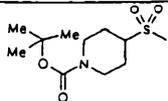
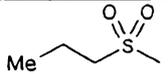
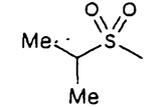
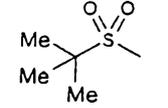
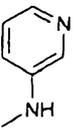
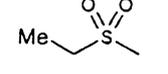
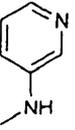
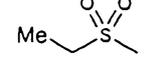
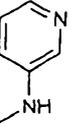
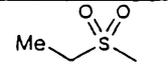
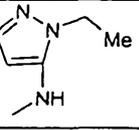
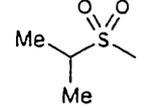
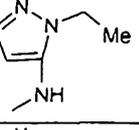
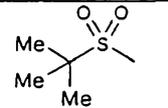
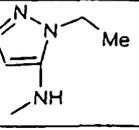
LC/MS R_t 2.31 分鐘 m/z 459 $[MH^+]$.

下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R ³ SO ₂ -	起始物質	R ²⁰ -	R ¹ NH-	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
486 HCl		實例 552	Me-		(II)	515	2.39
487 HCl		實例 553	Me-		(II)	485	2.62
488 HCl		實例 554	Me-		(II)	501	2.38
489 HCl		實例 555	Me-		(II)	485	2.49
490 HCl		實例 556	Me-		(II)	442	1.98
491 HCl		實例 557	Me-		(II)	498	1.95
492 HCl		實例 558	Me-		(II)	468	2.1
493 HCl		實例 559	Me-		(II)	484	1.96
494 HCl		實例 560	Me-		(II)	468	2.04

525 HCOOH		實例 563	Me-		(I)	413	2.00
526		實例 564	Me-		(I)	430	2.50
527		實例 681	Me-		(III)	459	2.30
529		實例 565	Me-		(IV)	444	2.5
530 HCl		實例 566	Me-		(II)	427	2.00
532		實例 570	Me-		(V)	445	2.20
533 HCl		實例 571	Me-		(II)	442	2.3
534 HCOOH		實例 572	Me-		(I)	428	1.8
535 HCOOH		實例 573	Me-		(I)	467	2.6
538 HCl		實例 574	Me-		(II)	520	2.83

568		實例 569	Me-		(VI)	526	2.60
578 HCl		實例 635	Me-		(II)	385	2.13
579 HCl		實例 636	Me-		(II)	385	2.08
580 HCl		實例 637	Me-		(II)	399	2.22
581 HCl		實例 634	Me-		(II)	371	1.95
582 HCl		實例 638	Cl-		(II)	391	2.07
583 HCl		實例 662	Me-		(II)	388	2.33
584 HCl		實例 664	Me-		(II)	402	2.4
585 HCl		實例 665	Me-		(II)	416	2.54

666 HCl		實例 646	Cl-		(II)	425	2.52
667 HCl		實例 647	Cl-		(II)	439	2.73
668 HCl		實例 648	Cl-		(II)	439	2.56
669 HCl		實例 649	Cl-		(II)	453	2.66
670 HCl		實例 644	Me-		(II)	419	2.47
671 HCl		實例 650	Me-		(II)	389	2.28
672 HCl		實例 651	Me-		(II)	403	2.49
673 HCl		實例 652	Me-		(II)	403	2.35
674 HCl		實例 653	Me-		(II)	417	2.47

675 HCl		實例 655	Cl-		(II)	423	2.49
676 HCl		實例 656	Cl-		(II)	423	2.43
677 HCl		實例 657	Cl-		(II)	437	2.54
678 HCl		實例 642	Me-		(II)	405	2.38
679 HCl		實例 643	Me-		(II)	419	2.53
680 HCl		實例 645	Me-		(II)	433	2.67

(a) 鹽形式 HCl = 鹽酸鹽

HCOOH = 甲酸

(b) 單離方法：

(I) 質量導引之預備 HPLC (方法 A)

(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)

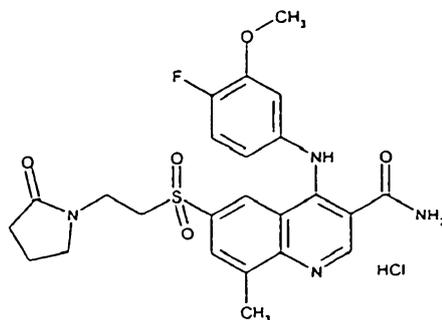
(III) 水溶液處理

(IV) SCX 離子交換，以在甲醇中之 2M 氨溶離

(V) 以甲醇研製，並藉過濾收集產物

(VI) 於矽膠上層析，以甲醇 / 醋酸乙酯混合物溶離

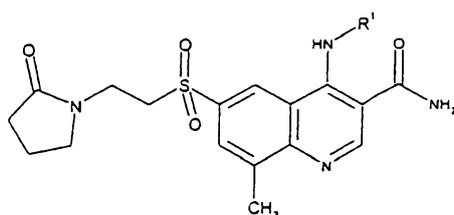
實例 495.4 - {4-氟基-3-(甲氧基)苯基}胺基}-8-甲基-6-{2-(2-酮基-1-四氫吡咯基)乙基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



於實例 477 (0.03 克) 在 1,4-二氧陸園 (5 毫升) 中之溶液內，添加 4-溴基丁酸乙酯 (0.01 毫升，可得自 Aldrich)。將混合物在 120 °C 下加熱 48 小時。使溶劑在真空中蒸發。藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 純化，獲得標題化合物，為黃色固體 (0.007 克)。

LC/MS R_t 2.3 分鐘 m/z 501 [MH^+].

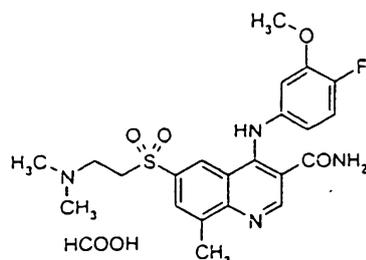
下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R^1 NH-	起始物質	LCMS MH^+	LCMS R_t (分鐘)
514 HCl		實例 561	471	2.29

(a) 鹽形式 HCl = 鹽酸鹽

實例 518. 6-[[2-(二甲胺基)乙基]磺醯基]-4-[[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺甲酸鹽



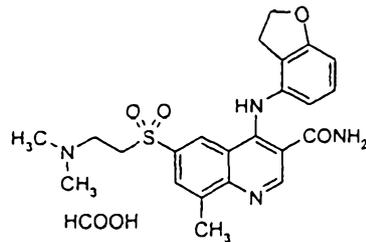
於實例 477 (0.05 克) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中之經攪拌混合物內，添加碘化甲烷 (0.033 克) 與三乙胺 (0.032 毫升)，將混合物於氮氣下攪拌 18 小時。將混合物直接施加至 SPE 藥筒 (1 克)，並以氯仿中之 4% 甲醇溶離；使溶離劑在真空中

蒸發，並使用質量導引之預備 HPLC (方法 A) 使殘留物純化，而得標題化合物，為黃色固體 (0.003 克)。

LC/MS R_t 2.01 分鐘 m/z 461 $[MH^+]$

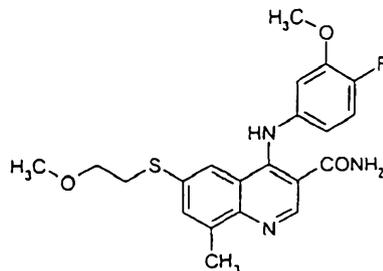
實例 519.4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-6-{[2-(二甲胺基)乙基]磺醯基}-8-甲基-3-喹啉羧醯胺甲酸鹽

實例 519 係藉由類似實例 518 之方法，製自實例 422，而得標題化合物，為黃色固體 (0.005 克)



LC/MS R_t 1.94 分鐘 m/z 455 $[MH^+]$

實例 521.4-{[4-氟基-3-(甲氧基)苯基]胺基}-8-甲基-6-{[2-(甲氧基)乙基]硫基}-3-喹啉羧醯胺



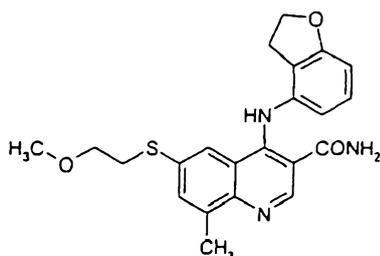
於實例 337 (0.05 克) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液內，在氮氣下，添加氫化鈉 (在礦油中之 60% 分散液，0.015 克)。將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，並添加碘化甲烷 (0.0078 毫升)；將混合物於室溫下攪拌 18 小時，並使溶劑在真空中蒸發。使殘留物於氯仿與水之間作分液處理，藉由疏水性玻料分離液層，並使有機層蒸發。使用質量導引之預備 HPLC (

方法 A) 使粗產物純化，而得 標題化合物，為黃色固體 (0.025 克)。

LC/MS R_t 2.46 分鐘 m/z 416 $[MH^+]$

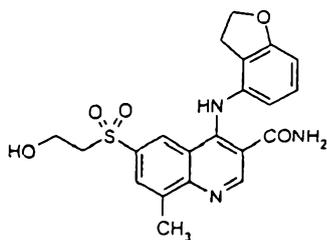
下述係以類似方式，製自實例 528：

實例 571. 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-[[2-(甲氧基)乙基]硫基]-3-喹啉羧醯胺



LC/MS R_t 2.40 分鐘 m/z 410 $[MH^+]$

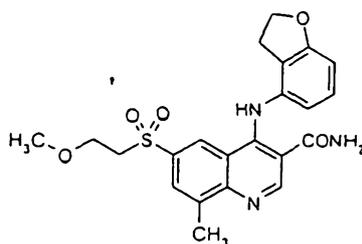
實例 523. 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-6-[(2-羥乙基)磺醯基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺



於實例 528 (0.05 克) 在 N,N -二甲基甲醯胺 (2 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (0.311 克)。將混合物於室溫下攪拌 3 小時，然後以亞硫酸鈉水溶液使反應淬滅，並以醋酸乙酯 (50 毫升) 萃取。使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並在真空中濃縮，且藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 使混合物純化，而得 標題化合物，為白色固體 (0.035 克)。

LC/MS R_t 2.1 分鐘 m/z 428 $[MH^+]$.

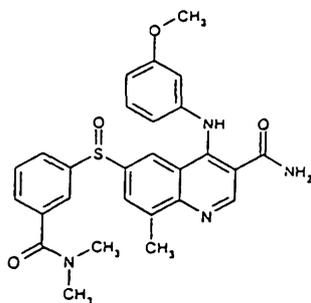
實例 524. 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-{{2-(甲氧基)乙基}磺醯基}-3-喹啉羧醯胺



於實例 523 (0.018 克) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中之溶液內，於氮氣下，添加氫化鈉 (在礦油中之 60% 分散液，0.0017 克)。將混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，並添加碘化甲烷 (0.0026 毫升)，在室溫下持續攪拌 18 小時，並在真空中蒸發溶劑。使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理，並使有機層脫水乾燥 (MgSO₄)，並蒸發。使用質量導引之預備 HPLC (方法 A) 使粗產物純化，而得標題化合物，為黃色固體 (0.0024 克)。

LC/MS R_t 2.3 分鐘 m/z 442 [MH⁺]

實例 536. 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}亞磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺

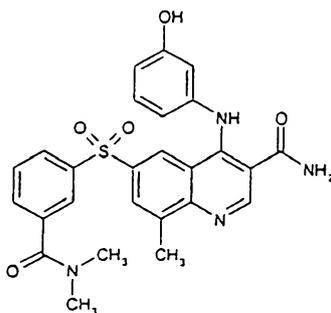


於含有實例 544 (0.10 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之混合物內，添加生氧劑 (0.253 克)。將混合物於氮氣與室溫下攪拌 3 小時，然後以亞硫酸鈉在水 (10 毫升) 中之溶液 (0.25 克) 使反應淬滅，以水 (30 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (2 x 30 毫升) 萃

取。使合併之有機萃液蒸發至乾涸，並使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物，為黃色固體(0.028 克)。

LC/MS R_t 2.24 分鐘 m/z 503 $[MH^+]$

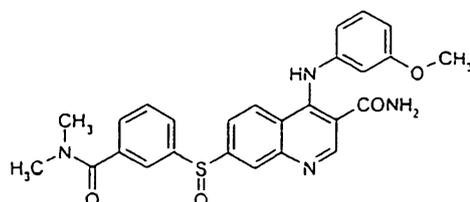
實例 537.6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-4-[(3-羥苯基)胺基]-8-甲基-3-喹啉羧醯胺



將三溴化硼在二氯甲烷(1.0M, 2.2 毫升)中之溶液，於氮氣下，逐滴添加至含有實例 478 (0.35 克)在二氯甲烷(25 毫升)中之冰冷混合物內。將混合物於室溫下攪拌 20 小時，然後以另一部份二氯甲烷中之三溴化硼(1.0M, 2.2 毫升)處理，並再攪拌 5 小時。以甲醇(10 毫升)使混合物淬滅，並在真空中蒸發至乾涸。使殘留物於醋酸乙酯(30 毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)之間作分液處理，將有機萃液在真空中蒸發至乾涸，並使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物，為黃色固體(0.075 克)。

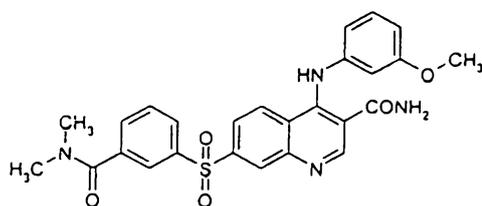
LC/MS R_t 2.46 分鐘 m/z 505 $[MH^+]$

實例 575: 7-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}亞磺醯基)-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺



使含有中間物 65 (0.15 克)、10% 鈦 / 活性碳 (0.04 克) 及三乙胺 (5 毫升) 在乙醇 (25 毫升) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 中之混合物，在室溫下氫化 4 小時。使此懸浮液經過矽藻土過濾，將殘留物以乙醇 / N,N-二甲基甲醯胺 (3 : 1, 50 毫升) 洗滌，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物，為黃色固體 (0.035 克)。
LC/MS R_t 2.32 分鐘 m/z 489 [MH⁺]

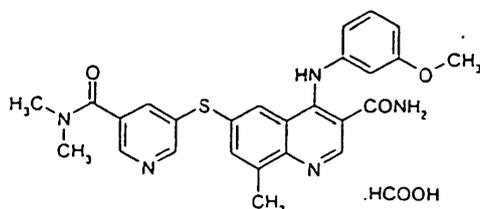
實例 545: 7-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺



將生氧劑 (0.22 克) 分次添加至實例 575 (0.035 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (4 毫升) 中之經攪拌溶液內。將混合物於室溫與氮氣下攪拌 24 小時，添加另一部份生氧劑 (0.17 克)，並將混合物再攪拌 5 小時。使反應以亞硫酸鈉在水 (15 毫升) 中之溶液 (1.2 克) 淬滅，以水 (10 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (3 x 30 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為淺黃色固體 (0.035 克)。

LC/MS R_t 2.66 分鐘 m/z 505 [MH⁺]

實例 576.6-({5-[(二甲胺基)羰基]-3-吡啶基}硫基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺甲酸酯鹽

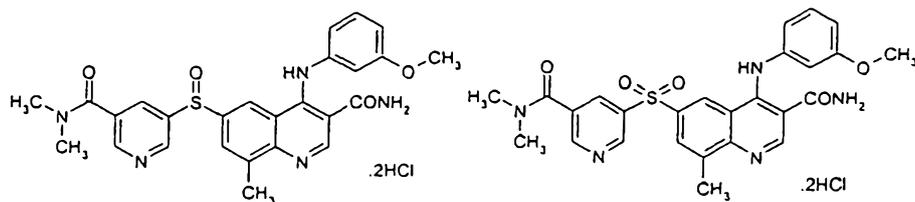


將中間物 45 (0.47 克)、中間物 69 (0.37 克)、碘化銅 (0.06 克) 及碳酸鉀 (0.47 克) 在 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮 (10 毫升) 中之經攪拌混合物，在 100°C 與氮氣下加熱 4 小時。將混合物以水 (150 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (3 x 200 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以水 (2 x 200 毫升) 與鹽水 (200 毫升) 洗滌，並使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉由質量導引之預備 HPLC (方法 A) 純化，而得標題化合物，為黃色固體 (0.1 克)。

LC/MS R_t 2.35 分鐘 m/z 488 $[MH^+]$

實例 547. 6-({5-[(二甲胺基)羰基]-3-吡啶基}亞磺醯基)-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽與

實例 546. 6-({5-[(二甲胺基)羰基]-3-吡啶基}磺醯基)-8-甲基-4-[[3-(甲氧基)苯基]胺基]-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



實例 547

實例 546

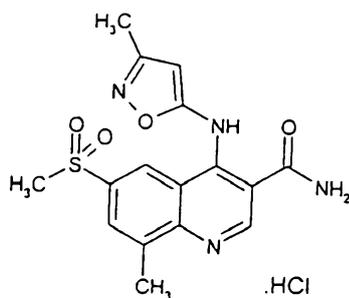
將生氧劑 (1.2 克) 分次添加至實例 576 (0.1 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (6 毫升) 中之經攪拌溶液內。將溶液於室溫與氮氣下攪拌 2 小時，然後以亞硫酸鈉 (3 克) 在水 (30 毫升) 中之溶液使反應淬滅。將混合物以水 (25 毫升) 稀釋，並以醋酸乙酯 (4 x 50 毫升) 萃取，並將合併之有機層以水 (2 x 50 毫升) 與鹽水 (50 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物純化，使用質量導引之預備 HPLC (方法 C)，而得實例 546，

為黃色固體(0.010克)，與實例 547，為黃色固體(0.041克)。

實例 546：LC/MS R_t 2.57 分鐘 m/z 520 $[MH^+]$

實例 547：LC/MS R_t 2.12 分鐘 m/z 504 $[MH^+]$

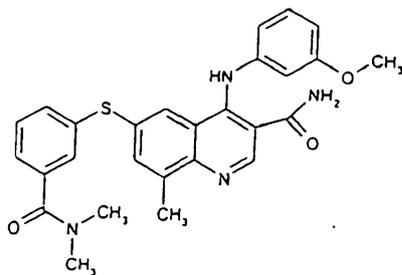
實例 586. 8-甲基 -4-[(3-甲基 -5-異呋唑基)胺基]-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽



於氫化鈉(0.008克；在礦油中之60%分散液)在無水N,N-二甲基甲醯胺(1毫升)中之經攪拌懸浮液內，添加[(3-甲基-5-異呋唑基)甲基]胺(可得自Aldrich)(0.020克)，並將混合物在80°C下加熱30分鐘。添加中間物33(0.020克)在無水N,N-二甲基甲醯胺(0.5毫升)中之懸浮液，並將混合物在80°C下加熱3小時。藉由逐滴添加乙醇(0.1毫升)使混合物淬滅。將混合物裝填至2克SCX藥筒上，以甲醇洗滌，並將產物以在甲醇中之10% "880" 氨溶離。於真空中移除溶劑，並使殘留物藉由質量導引之預備HPLC(方法C)純化，而得標題化合物，為淡黃色固體(0.009克)

LC/MS R_t 2.23 分鐘 m/z 361 $[MH^+]$

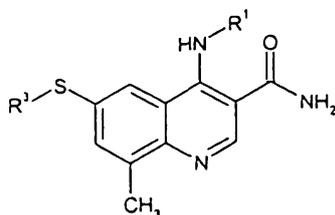
實例 544. 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}硫基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺



使中間物 45 (50 克)、中間物 28 (40 克) 及碳酸鉀 (40 克) 在 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮 (500 毫升) 中之經攪拌混合物滌除空氣 (藉由容器抽氣, 並以氮再充填三次), 並留置於氮氣下。添加碘化銅 (I) (5 克), 並使混合物於 90°C 下溫熱 23 小時。使混合物冷卻至 20°C, 並倒入水 (2.5 升) 中。濾出已沉澱之固體, 以水洗滌, 並抽吸至部份乾燥。使潮濕固體溶於氯仿 (4 升) 中, 並以 1N 氫氧化鈉溶液 (1 升), 然後以水 (2 x 1 升) 與鹽水 (1 升) 洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 並使溶劑蒸發而留下黏性固體。使固體自熱乙醇 (650 毫升) 結晶, 而得標題化合物, 為固體 (45.1 克)。

LC/MS R_t 2.60 分鐘 m/z 487 [MH⁺]。

下列係以類似方式製備：



實例編號 (a)	R ¹ NH-	R ³ S-	起始物質	單離方法 (b)	LCMS MH ⁺	LCMS R _t (分鐘)
562			中間物 45	(I)	417	2.27

573 HCl			中間物 35	(II)	435	2.56
574			中間物 36	(III)	487	2.86

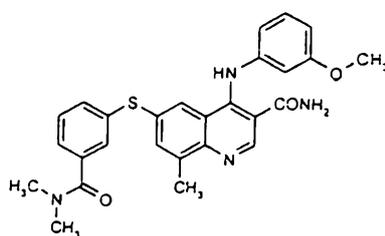
(a) 鹽形式：HCl = 鹽酸鹽

(b) 單離方法：(I) 水溶液處理，接著以醚研製，並過濾。

(II) 質量導引之預備 HPLC (方法 C)。

(III) 以醚研製，並過濾。

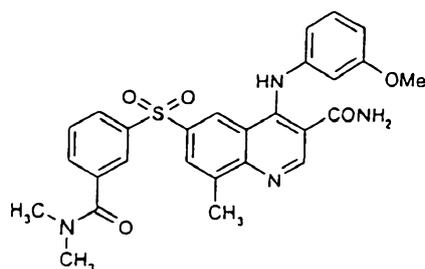
實例 544. 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}薄,稀)-8-甲基-4-{[3-(甲氧基)苯基]胺基}-3-噁啉羧醯胺(替代合成法)



將中間物 45 (5.0 克)、中間物 28 (2.89 克)、碘化銅 (0.506 克) 及碳酸鉀 (2.94 克) 添加至 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮 (DMPU, 25 毫升) 中，並將所形成之經攪拌漿液於氮氣下加熱至 100°C。將混合物於 100°C 下攪拌 7 小時，使其冷卻至室溫，並攪拌過夜。添加 DMPU (20 毫升) 與含有吡啶 (0.43 毫升) 之水 (80 毫升)，並將此漿液加熱至 100°C。使所形成之溶液以實例 544 之晶體接種，並於 100°C 下攪拌 1 小時。使此懸浮液慢慢冷卻 6 小時，使產物結晶。藉過濾分離產物，以水 (2x 50 毫升) 洗滌，並於 40°C 下，在真空中乾燥，而得標題化合物，為淡黃色固體 (3.9 克)。

LC/MS R_t 2.58 分鐘 m/z 487 $[MH^+]$.

實例 478.6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺(替代合成法)



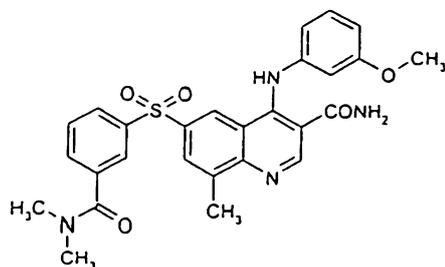
於實例 544 (29 克) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (290 毫升) 中，經水浴冷卻之溶液內，分次添加生氧劑 (87 克)，歷經 10 分鐘。將混合物攪拌 2 小時，然後倒入偏亞硫酸氫鈉 (45 克) 在水 (2 升) 中之冷 (5°C) 溶液。在攪拌 35 分鐘後，將混合物以氯仿 (2 升 + 3 x 800 毫升) 萃取。將合併之氯仿萃液以水 (3 x 600 毫升) 洗滌，並將含水洗液以氯仿 (600 毫升) 萃取。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並使溶劑蒸發而留下固體，使其在真空中於 40°C 下乾燥 3 天，提供標題化合物 (27.8 克)。

LC/MS R_t 2.62 分鐘 m/z 519 [MH⁺].

使固體自含有 20% 水之熱乙醇 (5 升) 結晶，而得標題化合物 (20.2 克)。

LC/MS R_t 2.62 分鐘 m/z 519 [MH⁺].

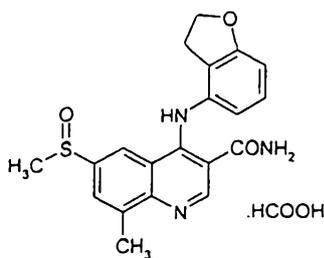
實例 478.6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺(替代程序)



於實例 544 (3.5 克) 在冰醋酸 (18 毫升) 與水 (3.5 毫升) 中之溶液內，分次添加生氧劑 (5.76 克) 歷經 15 分鐘。將混合物於 20°C 下攪拌 1.5 小時，並以亞硫酸鈉 (0.545 克) 在水 (3.5 毫升) 中之溶液，使過量生氧劑淬滅。將混合物以冰醋酸 (11 毫升) 與水 (21 毫升) 稀釋，加熱至 90°C，以 2M 氫氧化鈉水溶液 (20 毫升) 逐滴處理 30 分鐘，並冷卻至 25°C，歷經 30 分鐘。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水 (25 毫升 x3) 洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為淡黃色固體 (3.0 克)。

LC/MS R_t 2.54 分鐘 m/z 519 $[MH^+]$.

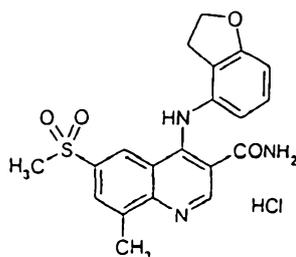
實例 588：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺甲酸鹽



於實例 577 (0.04 克) 在甲醇 (10 毫升) 中之懸浮液內，添加水 (0.2 毫升) 中之過碘酸鈉 (0.023 克)。將混合物於室溫下攪拌 4 天，並使溶劑在真空中蒸發。使殘留物純化，使用質量導引之預備 HPLC (方法 A)，而得標題化合物，為黃色固體 (0.017 克)。

LC/MS R_t 2.0 分鐘 m/z 382 $[MH^+]$

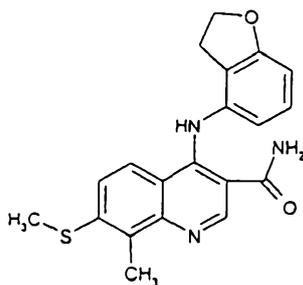
實例 307：4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽 (替代合成法)。



於實例 577 (0.048) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 中之溶液內，添加生氧劑 (0.337 克)。將混合物於室溫下攪拌 18 小時，並藉由添加 10% 亞硫酸鈉溶液 (15 毫升) 使反應淬滅。將混合物以醋酸乙酯 (50 毫升) 萃取，並使有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及在真空中蒸發。使殘留物純化，使用質量導引之預備 HPLC - (方法 C)，而得標題化合物，為黃色固體 (0.018 克)。

LC/MS R_t 2.2 分鐘 m/z 398 [MH^+]

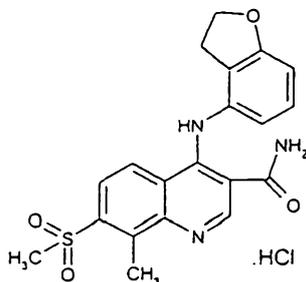
實例 688. 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-7-(甲硫基)-3-喹啉羧醯胺。



將中間物 104 (0.50 克)、甲烷硫醇化鈉 (0.35 克)、碳酸鉀 (0.43 克) 及碘化銅 (I) (0.025 克) 在無水 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 中之攪拌混合物，在 100°C 與氮氣下，加熱 18 小時。使混合物冷卻，倒入水 (50 毫升) 中，並攪拌 15 分鐘。濾出固體物質，在真空中，於 80°C 下乾燥 2 小時，並在乙醇：水 15：1 (50 毫升) 中煮沸 30 分鐘。濾出不溶性物質，並使濾液蒸發至乾涸，而得標題化合物，為淡黃色固體 (0.163 克)。

LC/MS R_t 2.40 分鐘 m/z 366 $[MH^+]$

實例 548. 4-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-4-基胺基)-8-甲基-7-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺鹽酸鹽。

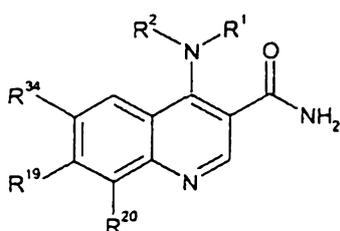


實例 548 係製自實例 688，藉由類似實例 129 之方法，但未添加甲苯醚至反應混合物中，使用 10:1 N,N-二甲基甲醯胺：水作為溶劑，並藉由質量導引之預備 HPLC (方法 C) 純化。

LC/MS R_t 2.50 分鐘 m/z 398 $[MH^+]$

五、中文發明摘要：

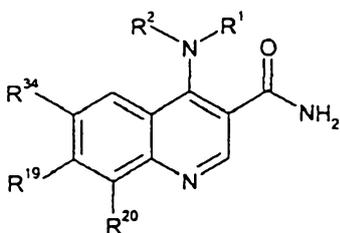
根據本發明係提供新穎式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其中R1、R2、R19、R20及R34均如本專利說明書中所述，其製法，含有彼等之配方，及其在治療炎症性疾病之療法中之用途。



(I)

六、英文發明摘要：

There are provided according to the invention novel compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R₁, R₂, R₁₉, R₂₀ and R₃₄ are as described in the specification, processes for preparing them, formulations containing them and their use in therapy for the treatment of inflammatory diseases.



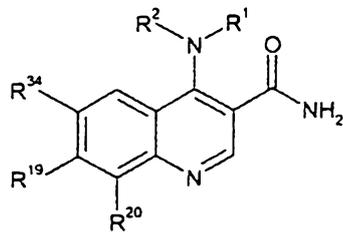
(I)

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

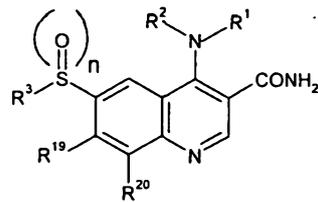
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

R^1 為 3-(甲氧基)苯基， R^2 為氫， R^{19} 為氫， R^{20} 為甲基， R^3 為 3-[(二甲胺基)羰基]苯基及 n 為 2；

或

R^1 為 3-氟基苯基， R^2 為氫， R^{19} 為氫， R^{20} 為甲基， R^3 為甲基及 n 為 2。

2. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，其為 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
3. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，其為 4-[(3-氟基苯基)胺基]-8-甲基-6-(甲磺醯基)-3-喹啉羧醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
4. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，其為 6-({3-[(二甲胺基)羰基]苯基}磺醯基)-8-甲基-4-{{3-(甲氧基)苯基}胺基}-3-喹啉羧醯胺。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或鹽類，其係用於醫學

治療。

6. 如請求項1至4中任一項之化合物或鹽類，其係用於治療發炎性及/或過敏性疾病。
7. 一種如請求項1至4中任一項之化合物或鹽類之用途，其係用於製備可供預防或治療發炎性及/或過敏性疾病之藥物。
8. 如請求項7之用途，其中該藥物係用於預防或治療氣喘、過敏性鼻炎、血管運動神經性鼻炎及慢性阻塞肺病。
9. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項之式(I)化合物或鹽類及一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。