



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I461423 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：098122261

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D417/10 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/02 美國

61/077,639

2009/06/02 美國

61/183,278

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：岱金 萊斯利 DAKIN, LESLIE (US)；道寧 詹姆士 艾德華 DOWLING, JAMES, EDWARD (US)；蘭姆 蜜雪兒 LAMB, MICHELLE (US)；利德 強 READ, JON (GB)；蘇啟彬 SU, QIBIN (CN)；鄭曉蘭 ZHENG, XIAOLAN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 407156

TW 593293

EP 0565135A1

WO 01/02377A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 199 頁

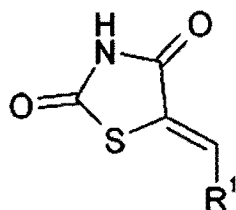
(54)名稱

用於治療 Pim 激酶相關病狀及疾病之噻唑啉二酮化合物

THIAZOLIDINEDIONE COMPOUNDS USEFUL IN THE TREATMENT OF PIM KINASE RELATED CONDITIONS AND DISEASES

(57)摘要

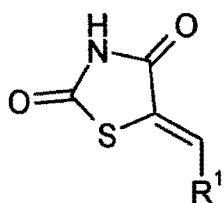
本發明係關於式 I 化合物：



式 I

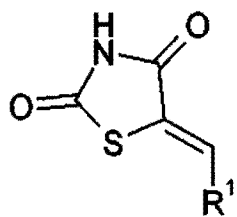
及其鹽。在一些實施例中，本發明係關於 Pim-1 及/或 Pim-2 及/或 Pim-3 蛋白激酶活性或酶功能之抑制劑或調節劑。在其他實施例中，本發明係關於包含本文所揭示化合物的醫藥組合物，及其預防及治療 Pim 激酶相關病狀及疾病、較佳為癌症之用途。

The invention relates to chemical compounds of formula I,



formula I

and salts thereof. In some embodiments, the invention relates to inhibitors or modulators of Pim-1 and/or Pim-2, and/or Pim-3 protein kinase activity or enzyme function. In still further embodiments, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising compounds disclosed herein, and their use in the prevention and treatment of Pim kinase related conditions and diseases, preferably cancer.



式 I

發明專利說明書

中文說明書替換頁(103年6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：098122261

※ 申請日：98.07.01

※ IPC 分類：C07D

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

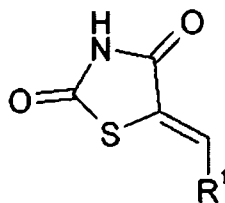
一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療Pim激酶相關病狀及疾病之噻唑啉二酮化合物

THIAZOLIDINEDIONE COMPOUNDS USEFUL IN THE TREATMENT
OF PIM KINASE RELATED CONDITIONS AND DISEASES

二、中文發明摘要：

本發明係關於式I化合物：

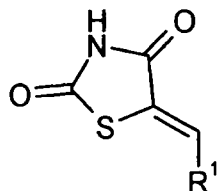


式 I

及其鹽。在一些實施例中，本發明係關於Pim-1及/或Pim-2及/或Pim-3蛋白激酶活性或酶功能之抑制劑或調節劑。在其他實施例中，本發明係關於包含本文所揭示化合物的醫藥組合物，及其預防及治療Pim激酶相關病狀及疾病、較佳為癌症之用途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to chemical compounds of formula I,



formula I

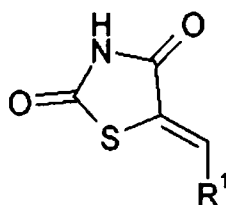
and salts thereof. In some embodiments, the invention relates to inhibitors or modulators of Pim-1 and/or Pim-2, and/or Pim-3 protein kinase activity or enzyme function. In still further embodiments, the invention relates to pharmaceutical compositions comprising compounds disclosed herein, and their use in the prevention and treatment of Pim kinase related conditions and diseases, preferably cancer.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

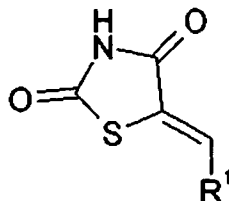


式 I

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式I化合物：



式I

及其鹽。在一些實施例中，本發明係關於Pim-1及/或Pim-2及/或Pim-3蛋白激酶活性或酶功能之抑制劑或調節劑。在其他實施例中，本發明係關於包含本文所揭示之化合物的醫藥組合物，及其預防及治療Pim激酶相關病狀及疾病、較佳為癌症之用途。

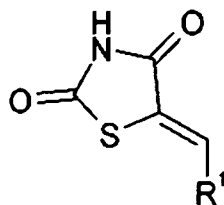
【先前技術】

Pim-1基因最初經鑑別為Moloney鼠科動物白血病毒誘發之T細胞淋巴瘤中的前病毒(proviral)插入位點。Pim-1基因轉譯Ser/Thr蛋白激酶。已知Pim激酶家族亦包括Pim-2及Pim-3。小鼠研究表明Pim激酶在生理學上牽涉於生長因子及細胞因子信號轉導中。Pim激酶表現失調出現於大量造血腫瘤中，諸如骨髓及淋巴母細胞白血病及淋巴瘤。Pim激酶亦表現於實體腫瘤(諸如前列腺癌及胰腺癌)中，且表現Pim-1之轉殖基因小鼠產生T細胞淋巴瘤。Dhanasekaran等人，(2001). Nature 412: 822-826及Li等人，(2006) Cancer Res 66: 6741-6747。因此，咸信Pim激酶抑制劑將適用於治療及/或預防癌症。因此，需要鑑別Pim激酶之抑

制劑。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物：



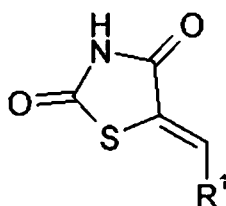
式I

及其鹽。在一些實施例中，本發明係關於Pim-1及/或Pim-2及/或Pim-3蛋白激酶活性或酶功能之抑制劑或調節劑。在其他實施例中，本發明係關於包含本文所揭示之化合物的醫藥組合物，及其預防及治療Pim激酶相關病狀及疾病、較佳為癌症之用途。

【實施方式】

本發明係關於一種治療或預防癌症之方法，其包含：

a)提供用於抑制Pim激酶之醫藥組合物，其包含式I化合物：



式I，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係選自碳環基、芳基及雜環基，其中 R^1 視情況經一或多個相同或不同之 R^2 取代；

R^2 係選自 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巯基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^2 視情況經一或多個相同或不同之 R^3 取代；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巯基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^3 視情況經一或多個相同或不同之 R^4 取代；

R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巯基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^4 視情況經一或多個相同或不同之 R^5 取代；

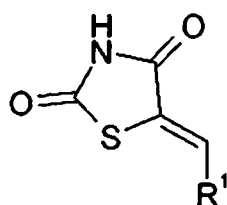
R^5 係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲基-*N*-乙基胺基、乙醯基胺基、*N*-甲基胺甲醯基、*N*-乙基胺甲醯基、*N,N*-二甲基胺甲醯基、*N,N*-二乙基胺甲醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺醯基、*N*-乙基胺磺醯基、*N,N*-二甲

基胺磺醯基、*N,N*-二乙基胺磺醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基；及

b)向經診斷展現癌症症狀或處於癌症風險中之個體投與該醫藥組合物，其限制條件為該式I化合物不為5-[[2-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)胺基]苯基]亞甲基]-2,4-噻唑啉二酮。

在一些實施例中，本發明係關於一種治療或預防癌症之方法，其包含：

a)提供用於抑制Pim激酶之醫藥組合物，其包含式I化合物：



式I，

或其鹽，其中：

R^1 係選自碳環基、芳基及雜環基，其中 R^1 視情況經一或多個相同或不同之 R^2 取代；

R^2 係選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵化 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基及雜環基，其中 R^2 視情況經一或多個相同或不同之 R^3 取代；

R^3 係選自 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巯基、甲磺基、羧基、胺甲磺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^3 視情況經一或多個相同或不同之 R^4 取代；

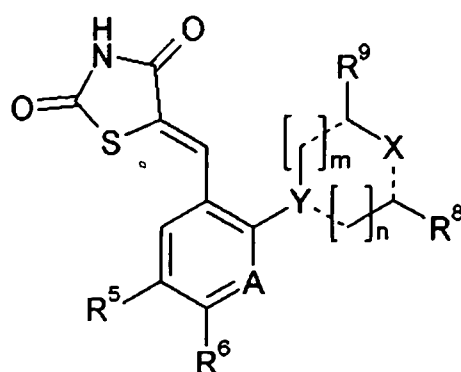
R^4 係選自 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^4 視情況經一或多個相同或不同之 R^5 取代；

R^5 係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲基-*N*-乙基胺基、乙醯基胺基、*N*-甲基胺甲醯基、*N*-乙基胺甲醯基、*N,N*-二甲基胺甲醯基、*N,N*-二乙基胺甲醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺醯基、*N*-乙基胺磺醯基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、*N,N*-二乙基胺磺醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基；及

b) 在減輕或預防癌症之狀況下向經診斷展現癌症症狀或風險之個體投與該醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明係關於一種治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與一種包含本文所揭示之式的化合物之醫藥組合物，其中該癌症係選自白血病、淋巴瘤、前列腺癌、胰腺癌或其他實體腫瘤。

在其他實施例中，本發明係關於一種式IA化合物：



式 IA，

或其鹽，其中：

---在每次出現時係個別地選自單鍵及雙鍵；

n係選自0、1或2；

m係選自0、1或2；

A係選自N及CR⁷；

X係選自O、S、CHR¹⁰及NR¹¹；

Y係選自N、CH及C；

R⁵、R⁶及R⁷係各自個別地且獨立地來自氫、C₁₋₆烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、碳環基、芳基及雜環基，其中R⁵、R⁶及R⁷各自視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R⁸及R⁹係各自個別地且獨立地選自氫、胺基、羥基、巰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、碳環基、芳基及雜環基，其中R⁸及R⁹係各自視情況經一或多個相同或不同之R¹⁵取代；

R¹⁰係選自氫、C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷

硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^{10} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

R^{11} 係選自氫、甲醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^{11} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

R^{12} 係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲基-*N*-乙基胺基、乙醯基胺基、*N*-甲基胺甲醯基、*N*-乙基胺甲醯基、*N,N*-二甲基胺甲醯基、*N,N*-二乙基胺甲醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺醯基、*N*-乙基胺磺醯基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、*N,N*-二乙基胺磺醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^{12} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{16} 取代；

R^{15} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基及 C_{1-6} 烷氧羰基，其中 R^{15} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

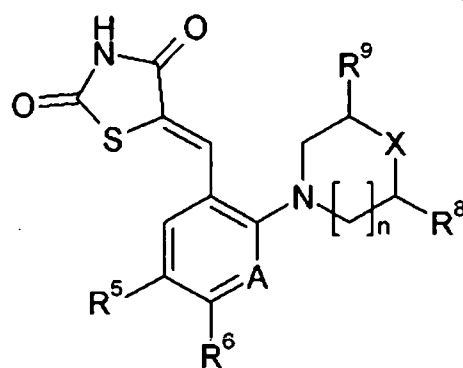
R^{16} 係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯

基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、
 甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲
 基-*N*-乙基胺基、乙醯基胺基、胺基甲基、胺基乙基、胺
 基丙基、胺基丁基、*N*-甲基胺甲醯基、*N*-乙基胺甲醯基、
N,N-二甲基胺甲醯基、*N,N*-二乙基胺甲醯基、*N*-甲基-*N*-乙
 基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺
 醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-
 甲基胺磺醯基、*N*-乙基胺磺醯基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、
N,N-二乙基胺磺醯基及*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基；且

其限制條件為 R^5 、 R^6 及 R^7 並非皆為氫，且

其限制條件為化合物不為5-((5-硝基-2-(1-哌啶基)苯基)
 亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮或5-((2-(4-嗎啉基)-5-硝基苯基)亞
 甲基)-2,4-噻唑啉二酮。

在一些實施例中，本發明係關於一種式ID化合物：



式ID，

或其鹽，其中：

n 係選自0、1或2；

A 係選自N及 CR^7 ；

X係選自 O、S、CHR¹⁰及NR¹¹；

R⁵、R⁶及R⁷係各自個別地且獨立地來自氫、C₁₋₆烷基、鹵素、氰基、硝基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、碳環基、芳基及雜環基，其中R⁵、R⁶及R⁷各自視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R⁸及R⁹係各自個別地且獨立地選自氫、胺基、羥基、巰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺基、碳環基、芳基及雜環基，其中R⁸及R⁹係各自視情況經一或多個相同或不同之R¹⁵取代；

R¹⁰係選自氫、C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中R¹⁰視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R¹¹係選自氫、甲醯基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、芳基磺醯基、C₁₋₆烷氧羰基、碳環基、芳基及雜環基，其中R¹¹視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R¹²係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-乙基胺基、乙醯基胺基、N-甲基胺甲醯基、N-乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、

N-甲基-*N*-乙基胺甲鹽基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺鹽基、乙基亞磺鹽基、甲磺鹽基、乙基磺鹽基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺鹽基、*N*-乙基胺磺鹽基、*N,N*-二甲基胺磺鹽基、*N,N*-二乙基胺磺鹽基、*N*-甲基-*N*-乙基胺磺鹽基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^{12} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{16} 取代；

R^{15} 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷基亞磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基、芳基磺鹽基及 C_{1-6} 烷氧羰基，其中 R^{15} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

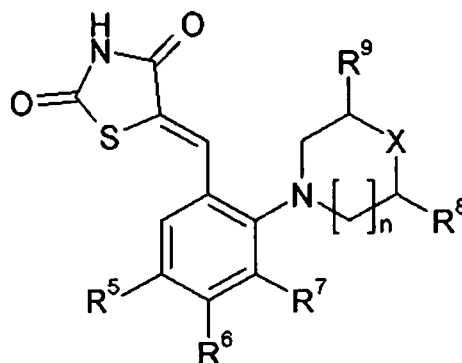
R^{16} 係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲鹽基、羧基、胺甲鹽基、巯基、胺磺鹽基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙鹽基、乙鹽氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲基-*N*-乙基胺基、乙鹽基胺基、胺基甲基、胺基乙基、胺基丙基、胺基丁基、*N*-甲基胺甲鹽基、*N*-乙基胺甲鹽基、*N,N*-二甲基胺甲鹽基、*N,N*-二乙基胺甲鹽基、*N*-甲基-*N*-乙基胺甲鹽基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺鹽基、乙基亞磺鹽基、甲磺鹽基、乙基磺鹽基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺鹽基、*N*-乙基胺磺鹽基、*N,N*-二甲基胺磺鹽基、*N,N*-二乙基胺磺鹽基及 *N*-甲基-*N*-乙基胺磺鹽基。

在關於任何本文提供之式之化合物的一些實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 並非皆為氫。

在關於任何本文提供之式之化合物的一些實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 不為 5-((5-硝基-2-(1-哌啶基)苯基)亞甲基)-2,4-

噻唑啉二酮或5-((2-(4-嗎啉基)-5-硝基苯基)亞甲基)-2,4-噻
 唑啉二酮。

在一些實施例中，本發明係關於一種式IB化合物：



式 IB，

或其鹽，其中：

n 係選自 0、1 或 2；

X 係選自 O、 CHR^{10} 及 NR^{11} ；

R^5 、 R^6 及 R^7 係各自個別地且獨立地來自氫、鹵素、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、 N -甲基- N -乙基胺基、乙醯基胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基及 N -甲基- N -乙基胺磺醯基；

R^8 及 R^9 係各自個別地且獨立地選自氫、胺基、 C_{1-6} 烷

基、C₁₋₆烷基胺基；其中R⁸及R⁹係各自視情況經一或多個相同或不同之R¹⁵取代；

R¹⁰係選自氫、C₁₋₆烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基胺基、(C₁₋₆烷基)₂胺基、C₁₋₆烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中R¹⁰視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R¹¹係選自氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、C₁₋₆烷基磺醯基、芳基磺醯基、C₁₋₆烷氧羰基、碳環基、芳基及雜環基，其中R¹¹視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R¹²係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、N-甲基-N-乙基胺基、乙醯基胺基、N-甲基胺甲醯基、N-乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲基-N-乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、N-甲基胺磺醯基、N-乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基、N-甲基-N-乙基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中R¹²視情況經一或多個相同或不同之R¹⁶取代；

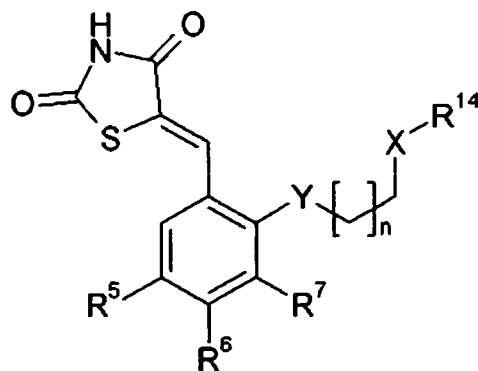
R¹⁵係選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷醯基、C₁₋₆烷基亞磺醯基、

C₁₋₆烷基磺醯基、芳基磺醯基及C₁₋₆烷氧羰基，其中R¹⁵視情況經一或多個相同或不同之R¹²取代；

R¹⁶係選自鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲基-*N*-乙基胺基、乙醯基胺基、*N*-甲基胺甲醯基、*N*-乙基胺甲醯基、*N,N*-二甲基胺甲醯基、*N,N*-二乙基胺甲醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺醯基、*N*-乙基胺磺醯基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、*N,N*-二乙基胺磺醯基及*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基。

在關於任何本文提供之式之化合物的一些實施例中，該化合物不為5-[[2-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]亞甲基]-2,4-噻唑啉二酮或5-[[2-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)胺基]苯基]亞甲基]-2,4-噻唑啉二酮。

在其他實施例中，本發明係關於一種式IC化合物：



式 IC，

或其鹽，其中：

n 係選自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

X 係選自 O、S、 CHR^{10} 及 NR^{11} ；

Y 係選自 O、S 及 NR^{13} ；

R^5 、 R^6 及 R^7 係各自個別地且獨立地來自 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 C_{1-6} 二烷基胺基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 各自視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

R^{10} 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、鹵素、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、芳基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基，其中 R^{10} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

R^{11} 、 R^{13} 及 R^{14} 係各自個別地且獨立地選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、芳基磺醯基及 C_{1-6} 烷氧羰基，其中 R^{11} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代；

或 R^{11} 及 R^{14} 與其所連接之原子一起形成視情況經一或多個相同或不同之 R^{12} 取代之 5 員、6 員或 7 員雜環；

R^{12} 係選自 鹵素、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、甲醯基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、*N*-甲

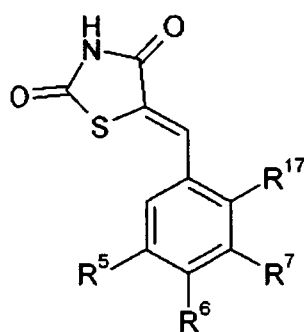
基-*N*-乙基胺基、乙醯基胺基、*N*-甲基胺甲醯基、*N*-乙基胺甲醯基、*N,N*-二甲基胺甲醯基、*N,N*-二乙基胺甲醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、*N*-甲基胺磺醯基、*N*-乙基胺磺醯基、*N,N*-二甲基胺磺醯基、*N,N*-二乙基胺磺醯基、*N*-甲基-*N*-乙基胺磺醯基、碳環基、芳基及雜環基。

在關於任何本文提供之式之化合物的一些實施例中，*Y* 為 NR^{13} ，其中 R^{13} 為 C_{1-6} 烷基。

在關於任何本文提供之式之化合物的一些實施例中， R^5 為鹵化 C_{1-6} 烷基。

在關於任何本文提供之式之化合物的一些實施例中， R^7 為鹵素。

在一些實施例中，本發明係關於一種式 IX 化合物：



式 IX，

或其鹽，其中：

R^5 係選自氫、 C_{1-6} 烷氧基、胺甲醯基及鹵化 C_{1-6} 烷基；

R^6 係選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基及 2-(1-哌啶基)乙氧基；

R^7 係選自氫、鹵素及 C_{1-6} 烷氧基；

R^{17} 為雜碳環基，其中 R^{17} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{18} 取代；

R^{18} 係選自鹵素、甲醯基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 胺基、碳環基、芳基、雜環基，其中 R^{18} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{19} 取代；

R^{19} 係選自胺基、 C_{1-6} 烷基、羥基、碳環基及雜環基，其中 R^{19} 視情況經一或多個相同或不同之 R^{20} 取代；且

R^{20} 係選自胺基、 C_{1-6} 烷基及鹵素。

在其他實施例中， R^{17} 係選自(3R)-3-胺基吡咯啉-1-基、(3R)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基、(3S)-3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基、(3S)-3-(5-胺基戊醯基胺基)吡咯啉-1-基、(3S)-3-胺基-1-哌啉基、(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基、(3S)-3-二甲基胺基吡咯啉-1-基、(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基、1,4-二氮雜環庚烷-1-基、2-(1-哌啉基)乙氧基、2-二乙基胺基乙氧基、2-二甲基胺基乙基-甲基-胺基、2-羥基乙氧基、2-N-嗎啉基乙氧基、3-(2-胺基乙基胺基)吡咯啉-1-基、3-(2-羥基乙基胺基)吡咯啉-1-基、3-(2-甲基胺基乙基胺基)吡咯啉-1-基、3-(3-胺基丙醯基胺基)吡咯啉-1-基、3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基、3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-哌啉基、3-(胺基甲基)-1-哌啉基、3-(胺基甲基)吡咯啉-1-基、3-乙醯胺基吡咯啉-1-基、3-胺基吡咯啉-1-基、3-二甲基胺基丙氧基、3-二甲基胺基丙基-甲基-胺基、3-二甲基胺基吡咯啉-1-基、3-羥基吡咯啉-1-基、3-吡啉基、4-(1-甲基-4-哌啉基)哌嗪-1-基、4-(1-哌啉基)-1-哌啉基、

4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-羥基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(2-羥基乙基)-1-哌啶基、4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-甲基氨基乙基)哌嗪-1-基、4-(2-N-嗎啉基乙基)哌嗪-1-基、4-(3-氨基丙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-羥基丙基)哌嗪-1-基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-哌啶基、4-(4-氨基丁基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(4-氨基丁基)哌嗪-1-基、4-(4-氯-2-氟-苯基)哌嗪-1-基、4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基、4-(4-吡啶基甲基)哌嗪-1-基、4-(5-氨基戊基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(5-氨基戊基)哌嗪-1-基、4-(吡啶-3-羥基)哌嗪-1-基、4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基、4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基、4-(羥基甲基)-1-哌啶基、4-(哌啶-3-羥基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-(哌啶-3-羥基)哌嗪-1-基、4-(哌啶-4-羥基)哌嗪-1-基、4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基、4-[3-(氨基甲基)苯基]哌嗪-1-基、4-[4-(哌嗪-1-基甲基)苯基]哌嗪-1-基、4-乙基哌嗪-1-基、4-氨基-1-哌啶基、4-丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基、4-環戊基哌嗪-1-基、4-二甲基氨基-1-哌啶基、4-羥基-1-哌啶基、4-異丁基哌嗪-1-基、4-異丙基哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-N-嗎啉基-1-哌啶基、4-吡啶基、4-吡咯啶-1-基-1-哌啶基、4-第三丁氧羰基哌嗪-1-基、4-第三丁基哌嗪-1-基、N-嗎啉基、哌嗪-1-基及吡咯啶-1-基。

在其他實施例中，本發明係關於選自以下各物之化合

物：

5-({2-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-3-氯-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-氯-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[2-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[3-(氨基甲基)哌啶-1-基]-3-氯-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-(4-環戊基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[4-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基]-3-氯-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-(4-吡咯啉-1-基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(2-甲基丙基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(2-嗎啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(3-羥基丙基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-{[3-(二甲基胺基)丙基](甲基)胺基}-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(2-羥基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[2-(4-丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-氯-2-[4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-嗎啉-4-基-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[2-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-3-氯-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({3-溴-2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；及

5-({2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-3-氯-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

2-{3-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯氧基}乙醯胺；

(5Z)-5-{[3-(3-哌啶-1-基丙氧基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({3-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-2'-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]-N-甲基聯苯-4-磺醯胺；

5-({2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-甲氧基苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-(三氟甲基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({5-氯-2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-4-甲基苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-氟苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-甲基苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({5-溴-2-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-3-氟苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-({2-氯-6-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-(氨基甲基)吡咯啉-1-基]-3-氟苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-(氨基甲基)吡咯啉-1-基]-3-氟苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啉-1-基]-3-氟苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啉-1-基]-3-甲氧基苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啉-1-基]-3-溴苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基吡咯啉-1-基]-3-氟苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-基]-3-溴苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啉-1-基]-3-乙氧基苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啉-1-基]-3-(2-甲基丙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啉-1-基]-3-(環己基甲氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-(環己氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R,4R)-3-氨基-4-羥基哌啶-1-基]-3-氯苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{[3-氯-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-(1-甲基乙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-基]-3-(1-甲基乙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-氨基吡咯啉-1-基]-3-乙氧基苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-{[4-(氨基甲基)苄基]氨基}哌啶-1-基]-3-氯苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({3-氯-2-[(3R)-3-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}哌啶-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S,4S)-3-氨基-4-羥基吡咯啉-1-基]-3-氯苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({3-氯-2-[4-甲基-3-(甲基氨基)哌啶-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{[2-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]-3-(環戊氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]-3-(環丁氧基)苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

4-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(3S)-3-胺基哌啉-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯甲醯胺；

4-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯甲酸；

4-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯甲酸；

(5Z)-5-({2-[(3R)-3-胺基哌啉-1-基]聯苯-3-基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-{[2-(3-氨基丙氧基)-5-甲氧基苯基]次甲基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

N-{4-[3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}乙醯胺；

(5Z)-5-[(3-氯-2-[(3R)-3-[(2-羥基乙基)氨基]哌啶-1-基]苯基)次甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-[(3-氯-2-[(3R)-3-[(3-羥基丙基)氨基]哌啶-1-基]苯基)次甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-2-甲氧基乙醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺；

N~2~-胺甲醯基-N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]甘胺醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-2-吡啶-3-基乙醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-2-吡啶-4-基乙醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-2-(1-氧離子基硫代嗎啉-4-基)

乙醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-4-胺磺醯基丁醯胺；

N'-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-N,N-二甲基丁二醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-N~2~,N~2~-二甲基甘胺醯胺；

N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]-2-氰基乙醯胺；

N²-乙醯基-N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苯基}吡咯啉-3-基]甘胺醯胺；

(5Z)-5-({3-氯-2-[(3R)-3-(二丙基胺基)哌啶-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-[(3-氯-2-{(3R)-3-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]哌啶-1-基}苯基)次甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-[(5-甲氧基-2-{3-[(1-甲基乙基)胺基]丙氧基}苯基)次甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-({5-胺基-2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]苯基}次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；及

5-[(2-胺基-4,5-二甲氧基苯基)次甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮，

或其鹽。

在一些實施例中，本發明係關於一種用於抑制Pim激酶

之醫藥組合物，其包含經取代之5-(3-鹵基-2-[哌啶-1-基]苯基次甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮。

在其他實施例中，本發明係關於一種包含式I、IA、IB、IC、ID或IX之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明係關於一種抑制Pim激酶之方法，其包含提供如本文所定義之式I、IA、IB、IC、ID或IX之化合物，且使Pim激酶與該化合物在使Pim激酶磷酸化受抑制之條件下混合。

在其他實施例中，該方法為活體外方法。

在其他實施例中，該方法為活體內方法。

在其他實施例中，本發明係關於一種抑制個體中之Pim激酶之方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所揭示之式中任一者的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

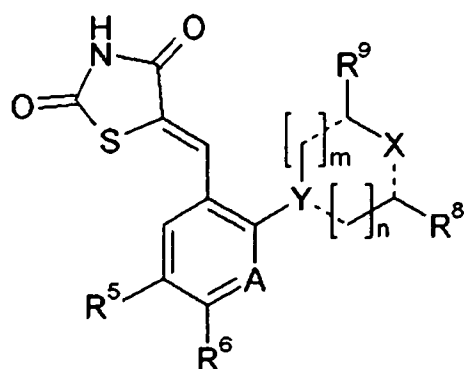
在其他實施例中，該Pim激酶係選自Pim-1、Pim-2及Pim-3。

在其他實施例中，本發明係關於如本文所定義之式I、IA、IB、IC、ID或IX之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以在個體中產生Pim激酶抑制作用之藥物。

在其他實施例中，本發明係關於如本文所揭示之式I、IA、IB、IC、ID或IX之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以在個體中產生抗癌作用之藥物。

在一些實施例中，本發明係關於一種製備如本文中所定

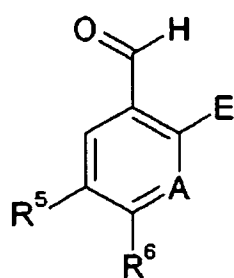
義之式IA化合物或其鹽之方法，



式IA，

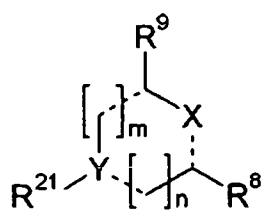
其包含：

a)使式XI化合物：



式XI

或其鹽，其中E為鹵素，且R⁵、R⁶及A係如本文中所定義，與式XII化合物：



式XII，

或其鹽，其中：

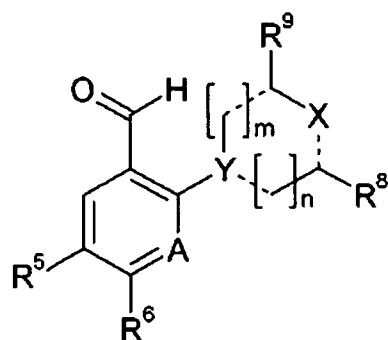
---、R⁸、R⁹、n、m、Y及X係如本文中所定義，

若Y為N，則R²¹為氫，

若 Y 為 C，則 R^{21} 係選自 酮酸 及 酮酸酯，且

若 Y 為 CH，則 R^{21} 係選自 金屬 鹵化物，

在使得形成包含式 XIII 化合物：



式 XIII，

或其鹽之組合物的條件下混合；及

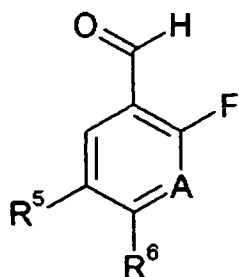
b) 在使得形成式 IA 化合物之條件下使式 XIII 化合物與噻啉-2,4-二酮混合。

在其他實施例中，該金屬鹵化物係選自氯化鋰及溴化鎂。

在其他實施例中，該酮酸酯為酮酸二烷酯(諸如酮酸二乙酯)或環狀酮酸酯(諸如，1,2-烷二醇之酮酸酯，諸如 1,3,2-二氧硼啉)或可視情況經取代之環烷二醇。

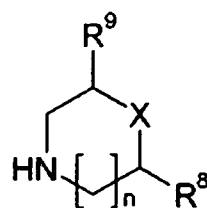
在其他實施例中，本發明係關於一種製備式 ID 化合物或其鹽之方法，其包含：

a) 使式 II 化合物：



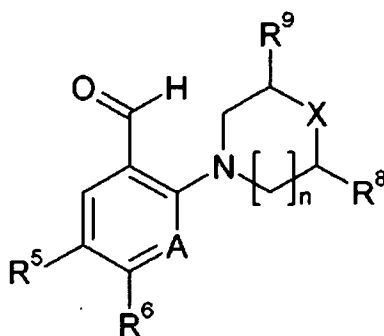
式 II，

或其鹽，其中 R^5 、 R^6 及 A 係如本文中所定義，
與式 III 化合物：



式 III，

或其鹽，其中 R^8 、 R^9 、n 及 X 係如本文中所定義，在使得形成包含式 IV 化合物：

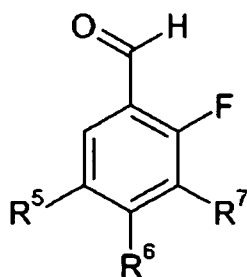


式 IV

或其鹽之組合物的條件下混合；及

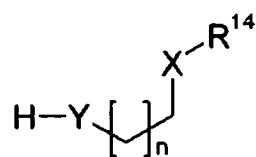
b) 在使得形成式 ID 化合物之條件下使式 IV 化合物與噻唑啉-2,4-二酮混合。

在其他實施例中，本發明係關於一種製備式 IC 化合物或其鹽之方法，其包含：a) 使式 V 化合物：



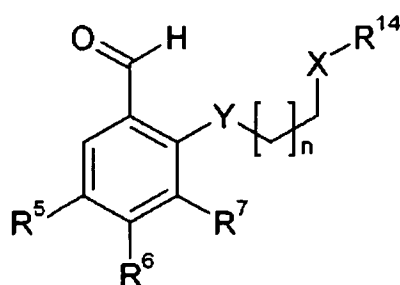
式 V，

或其鹽，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 係如本文中所定義，
與式VI化合物：



式VII，

或其鹽，其中 R^{14} 、 n 、 X 及 Y 係如本文中所定義，在使得
形成包含式VIII化合物：



式VIII

或其鹽之組合物的條件下混合；及

b)在使得形成式IC化合物之條件下使式VIII化合物與噻唑
啉-2,4-二酮混合。

在一些實施例中，本發明係關於式I、IA、IB、IC、ID
或IX之化合物，其限制條件為其並非選自：

5-((2-二丙基胺基-5-硝基苯基)亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮；

5-((5-硝基-2-(1-哌啶基)苯基)亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮；

5-((2-(4-嗎啉基)-5-硝基苯基)亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮；

5-[[2-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]亞甲基]-2,4-噻唑啉二酮；

5-[[2-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)胺基]苯基]亞甲基]-2,4-噻
唑啉二酮；

[2S-[2 α (Z),4 α]]-1-([1,1'-聯苯]-4-基磺醯基)-N-[2-[(2,4-二側氧基-5-亞噻唑啉基)甲基]苯基]-4-(甲硫基)-2-吡咯啉甲胺；

[[2S-[2 α (Z),4 α]]-3-[[[1-([1,1'-聯苯]-4-基磺醯基)-4-(甲硫基)-2-吡咯啉基]甲基]胺基]-4-[(2,4-二側氧基-5-亞噻唑啉基)甲基]苯基]-胺基甲酸1,1-二甲基乙基酯；及

[2S-[2 α (Z),4 α]]-N-[5-胺基-2-[(2,4-二側氧基-5-亞噻唑啉基)甲基]苯基]-1-([1,1'-聯苯]-4-基磺醯基)-4-(甲硫基)-2-吡咯啉甲胺。

申請者瞭解WO 2001002377揭示5-((2-二丙基胺基-5-硝基苯基)亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮、5-((5-硝基-2-(1-哌啶基)苯基)亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮及5-((2-(4-嗎啉基)-5-硝基苯基)亞甲基)-2,4-噻唑啉二酮。

申請者瞭解WO 9814433揭示5-[[2-(4-甲基-1-哌嗪基)苯基]亞甲基]-2,4-噻唑啉二酮。

申請者瞭解美國專利第6,211,209號揭示5-[[2-[(2,6-二氯-3-甲基苯基)胺基]苯基]亞甲基]-2,4-噻唑啉二酮。

申請者瞭解WO 9705135揭示[2S-[2 α (Z),4 α]]-1-([1,1'-聯苯]-4-基磺醯基)-N-[2-[(2,4-二側氧基-5-亞噻唑啉基)甲基]苯基]-4-(甲硫基)-2-吡咯啉甲胺、[[2S-[2 α (Z),4 α]]-3-[[[1-([1,1'-聯苯]-4-基磺醯基)-4-(甲硫基)-2-吡咯啉基]甲基]胺基]-4-[(2,4-二側氧基-5-亞噻唑啉基)甲基]苯基]-胺基甲酸1,1-二甲基乙基酯及[2S-[2 α (Z),4 α]]-N-[5-胺基-2-[(2,4-二側氧基-5-亞噻唑啉基)甲基]苯基]-1-([1,1'-聯苯]-4-基磺醯

基)-4-(甲硫基)-2-吡咯啉甲胺。

前述瞭解不欲為許可。

在一些實施例中，本文揭示之化合物可自身以單劑形式或與其他臨床相關藥劑組合用於臨床使用。此化合物亦可預防可能由一組基因突變引起之潛在癌症抗藥機制。

本文所定義之抗癌治療可作為單一療法應用，或者除包括本發明化合物之外亦可包括習知外科手術或放射線療法或化學療法。該化學療法可包括以下抗腫瘤劑類別中之一或多種：

(i)如醫學腫瘤學中所用之抗增生/抗贅生藥物及其組合，諸如烷基化劑(例如順鉑(cis-platin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥(nitrogen mustar)、美法倫(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)及亞硝基脲)；抗代謝物(例如抗葉酸物，諸如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶)及喃氟啶(tegafur)、雷替曲噻(raltitrexed)、甲胺喋呤(methotrexate)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)及羥基脲)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(anthracycline)，如阿德力黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、黃膽素(idarubicin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)、放線菌素(dactinomycin)及光神黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及

長春瑞賓 (vinorelbine)) 及紫杉烷類 (taxoid)(如紫杉酚 (taxol) 及紫杉德 (taxotere)))；及拓撲異構酶抑制劑(例如鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin)(如依託泊苷 (etoposide) 及替尼泊甙 (teniposide))、安吖啶 (amsacrine)、拓朴替康 (topotecan) 及喜樹鹼 (camptothecin))；及蛋白體抑制劑(例如，硼替佐米 (bortezomib)[萬科 (Velcade)[®]])；及藥劑阿尼格立德 (anegrilide)[安閣靈 (Agrylin)[®]]；及藥劑 α 干擾素；

(ii)細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素(例如他莫西芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)、雷諾昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene) 及艾多昔芬 (idoxifyfene))、雌激素受體下調劑(例如氟維司群 (fulvestrant))、抗雄激素(例如比卡魯胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide) 及乙酸環妊酮 (cyproterone acetate))、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprorelin) 及布舍瑞林 (buserelin))、助孕素 (progestogen)(例如乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如安美達錠 (anastrozole)、來曲唑 (letrozole)、維拉唑 (vorazole) 及依西美坦 (exemestane))及5 α -還原酶抑制劑(諸如非那雄安 (finasteride))；

(iii)抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他 (marimastat)，及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化因子受體功能抑制劑)；

(iv)生長因子功能抑制劑，例如該等抑制劑包括生長因

子抗體、生長因子受體抗體(例如，抗erbb2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)[賀癌平(Herceptin)TM]及抗erbb1抗體西妥昔單抗(cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族抑制劑(例如，EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如：

N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-N-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，AZD1839)、

N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)及

6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-N-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，

例如血小板衍生生長因子家族抑制劑及例如肝細胞生長因子家族抑制劑，例如磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)抑制劑及例如有絲分裂原活化蛋白激酶(MEK1/2)抑制劑及例如蛋白激酶B(PKB/Akt)抑制劑，例如Src酪胺酸激酶家族及/或Abelson(Abl)酪胺酸激酶家族抑制劑，諸如AZD0530及達沙替尼(dasatinib)(BMS-354825)及甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)(基立克(Gleevec)TM)；及調節STAT信號轉導之任何藥劑；

(v)抗血管生成劑，諸如彼等抑制血管內皮生長因子之效應者，(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab)[癌思停(Avastin)TM]，諸如在國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/

13354中揭示之彼等化合物)及藉由其它機制起作用之化合物(例如雷諾麥德(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及血管抑制素(angiostatin))；

(vi)血管損傷劑，諸如康普立停A4(Combretastatin A4)及國際專利申請案 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中所揭示之化合物；

(vii)反義療法，例如針對上文所列之目標者，諸如ISIS 2503，其為一種抗ras反義藥物；

(viii)基因療法方法，例如包括置換諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2之異常基因之方法、GDEPT(基因定向酶前藥療法)方法(諸如彼等使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶之方法)及增強患者對化學療法或放射線療法之耐受性之方法(諸如多藥物抗性基因療法)；及

(ix)免疫療法方法，例如包括增加患者腫瘤細胞免疫原性之離體及活體內方法，諸如以細胞因子(諸如介白素2、介白素4或顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子)轉染、減少T細胞失能之方法、使用諸如經細胞因子轉染之樹突狀細胞之經轉染免疫細胞的方法、使用經細胞因子轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗獨特型抗體之方法，及使用免疫調節藥物沙立度胺(thalidomide)及來那度胺(lenalidomide)[雷利米得(Revlimid)[®]]之方法。

可藉助於同時、依序或單獨投與個別治療組份來達成該結合治療。該等組合產品採用上文所述之劑量範圍內的本

發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及已獲准劑量範圍內的其他醫藥活性劑。

本發明係關於Pim激酶之磷酸化抑制劑。在其他實施例中，本發明係關於包含本文所揭示之化合物的醫藥組合物，及其預防及治療癌症之用途。

應瞭解本文揭示之組合物可以固體及溶液形式互變異構體存在。舉例而言，咪唑及含咪唑之雜環可以氮之一者或另一者含有氫原子之式繪出。然而，如本文中所提供，認為該式之實施例涵蓋替代互變異構形式。

如本文中所用，「烷基」意謂單環直鏈或分支鏈的不飽和或飽和烴，諸如含有1至10個碳原子之彼等，而術語「低碳烷基」或「C₁₋₆烷基」具有與烷基相同之含義但含有1至6個碳原子。術語「高碳烷基」具有與烷基相同之含義但含有7至10個碳原子。代表性飽和直鏈烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基及其類似基團；而飽和分支鏈烷基包括異丙基、第二丁基、異丁基、第三丁基、異戊基及其類似基團。不飽和烷基在相鄰碳原子之間含有至少一個雙鍵或參鍵(分別稱為「烯基」或「炔基」)。代表性直鏈及分支鏈烯基包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基及其類似基團；而代表性直鏈及分支鏈炔基包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基及其類似基

團。

「鹵化烷基」係指一或多個或所有氫經鹵素取代之烷基。代表性鹵化烷基包括三氟甲基(亦即， $-\text{CF}_3$)。

非芳族單環或多環烷基在本文中稱為「碳環」或「碳環基」。代表性飽和碳環包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團；而不飽和碳環包括環戊烯基及環己烯基、芳基及其類似基團。

「雜碳環」或「雜碳環基」為含有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的碳環，該碳環可為飽和或不飽和(但非芳族)單環或多環，且其中氮及硫雜原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級化。雜碳環包括嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、氧呋基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基及其類似基團。

「芳基」意謂芳族碳環單環或多環，諸如苯基或萘基。

如本文中所用，「雜芳基」係指具有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子且含有至少一個碳原子之芳族雜碳環，包括單環系統與多環系統。多環系統可(但並非必需)含有一或多個非芳族環，只要一個環為芳族即可。代表性雜芳基為呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、異吲哚基、氮雜吲哚基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、噁唑基、異噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、

苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、酞嗪基及喹啉基。術語「雜芳基」之使用意欲包括N-烷基化衍生物，諸如1-甲基咪唑-5-基取代基。

如本文中所用，「雜環」或「雜環基」係指具有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子且含有至少一個碳原子之單環及多環系統。單環及多環系統可為芳族環、非芳族環、或芳族環與非芳族環之混合物。雜環包括雜碳環、雜芳基及其類似物。

「烷基硫基」係指具有指定數目碳原子的如上文所定義之烷基經一個硫橋連接。烷基硫基之實例為甲硫基(亦即-S-CH₃)。

「烷基氧基」係指具有指定數目碳原子的如上文所定義之烷基經一個氧橋連接。烷基氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基及第二戊氧基。較佳烷基氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基。

「烷基胺基」係指具有指定數目之經胺基橋連接之碳原子的如上文所定義之烷基。烷基胺基之實例為甲基胺基(亦即，-NH-CH₃)。

「烷基醯基」係指具有指定數目之經羰基橋連接之碳原子的如上文所定義之烷基(亦即，-(C=O)烷基)。

「烷基磺醯基」係指具有指定數目之經磺醯基橋連接之

碳原子的如上文所定義之烷基(亦即， $-\text{S}(=\text{O})_2$ 烷基)，諸如甲磺醯基及其類似基團，且「芳基磺醯基」係指經磺醯基橋連接之芳基(亦即， $-\text{S}(=\text{O})_2$ 芳基)。

「烷基胺磺醯基」係指具有指定數目之經胺磺醯基橋連接之碳原子的如上文所定義之烷基(亦即， $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ 烷基)，且「芳基胺磺醯基」係指經胺磺醯基橋連接之芳基(亦即， $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ 芳基)。

「烷基亞磺醯基」係指具有指定數目之經亞磺醯基橋連接之碳原子的如上文所定義之烷基(亦即， $-\text{S}(=\text{O})$ 烷基)。

術語「經取代」係指至少一個氫原子經取代基置換之分子。當經取代時，一或多個基團為「取代基」。分子可經多次取代。在側氧基取代基(「 $=\text{O}$ 」)之狀況下，置換兩個氫原子。此情形中之取代基實例可包括鹵素、羥基、烷基、烷氧基、硝基、氰基、側氧基、碳環基、碳環烷基、雜碳環基、雜碳環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{NR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{SR}_a$ 、 $-\text{SOR}_a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_a$ 及 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}_a$ 。此情形中之 R_a 及 R_b 可相同且不同且獨立地為氫、鹵素、羥基、烷基、烷氧基、烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、碳環基、碳環烷基、雜碳環基、雜碳環烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基、雜芳基烷基。

如本文中所用，術語「視情況經取代」意謂取代為可選

的且因此指定之原子可能未經取代。

如本文中所用，術語「預防」包括預防復發、擴散或發作。本發明不欲限於完全預防。在一些實施例中，發作經延遲，或疾病嚴重程度減輕。

如本文中所用，術語「治療」不限於個體(例如，患者)經治癒且疾病得以根除之狀況。而本發明實施例亦涵蓋僅減輕症狀及/或延緩疾病進程之治療。

如本文中所用，「鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物經改質成為其酸鹽或鹼鹽。鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽，該等鹼性殘基諸如胺、烷基胺或二烷基胺；酸性殘基之鹼金屬鹽或有機鹽，該等酸性殘基諸如羧酸；及其類似鹽。在較佳實施例中，鹽為習知無毒醫藥學上可接受之鹽，包括所形成之母體化合物與無毒無機酸或有機酸的四級銨鹽。較佳鹽包括自無機酸衍生之彼等鹽，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸；及由有機酸製備之鹽，該等有機酸諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羧萆酸、順丁烯二酸、羧基順丁烯二酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羧乙基磺酸及其類似酸。

可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成本發明之醫藥學上可接受之鹽。一般而言，可藉由

使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸在水或有機溶劑或兩者之混合物中反應製備該等鹽；一般而言，非水性介質較佳，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。合適鹽之清單見於 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985，第 1418 頁中，其揭示內容係以引用的方式併入本文中。

「個體」意謂任何動物，較佳為人類患者、家畜或家庭寵物。

「癌症」係指以細胞增殖為特徵之惡性贅瘤之各種細胞疾病中的任一者。不期望患病細胞必定實際上侵襲周圍組織及轉移至新的身體部位。癌症可涉及任何身體組織且在各身體區域中具有許多不同形式。在某些實施例之情形中，可藉由熟習此項技術者已知之多種診斷方式鑑別「癌症是否減輕」，該等方式包括(但不限於)觀測腫瘤體尺寸減小或數目減少，或是否觀測到癌細胞之細胞凋亡增加，例如，相較於無化合物之對照而言，樣本化合物是否觀測到癌細胞之細胞凋亡增加 5% 以上。其亦可由相關生物標記或基因表現概況(諸如前列腺癌之 PSA，乳癌之 her2 或其他)之變化鑑別。

本發明醫藥組合物可採用以下形式：溶液、懸浮液、乳液、錠劑、藥丸、丸劑、膠囊、含液體之膠囊、散劑、持續釋放調配物、栓劑、乳液、氣霧劑、噴霧、懸浮液或適於使用之任何其他形式。

投與可為局部投與(亦即，物質經直接施用至需要其起作用之部位)、經腸或經口投與(亦即，物質係經消化道給與)、非經腸投與(亦即，物質係藉由除消化道之外的其他途徑給與，諸如藉由注射)。

在一較佳實施例中，根據常規程序將活性化合物及視情況另一治療劑或預防劑調配成適於向人類靜脈內投與之醫藥組合物。通常，用於靜脈內投與之活性化合物為無菌等張水性緩衝液中之溶液。若需要，則組合物亦可包括增溶劑。用於靜脈內投與之組合物可視情況包括局部麻醉劑，諸如減輕注射部位疼痛之利多卡因(lignocaine)。一般而言，成份單獨或混合在一起以單位劑型形式供應，例如以諸如安瓿之密封容器中的無水凍乾粉末或無水濃縮物形式。若活性化合物待藉由輸注投與，則其可(例如)以含有無菌醫藥級水或生理食鹽水之輸液瓶分配。若活性化合物係藉由注射投與，則可提供具有無菌注射用水或生理食鹽水之安瓿以便可在投與之前使成份混合。

用於經口傳遞之組合物可為例如錠劑、口含劑、水性或油性懸浮液、顆粒、散劑、乳液、膠囊、糖漿或酏劑形式。經口投與之組合物可含有一或多種可選試劑(例如甜味劑，諸如果糖、阿斯巴甜糖(aspartame)或糖精；調味劑，諸如胡椒薄荷、冬青油或櫻桃；著色劑；及防腐劑)以提供醫藥學上可口之製劑。亦可使用諸如單硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯之延時材料。口服組合物可包括標準媒劑，諸如甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖

維素、碳酸鎂及其類似物。該等媒劑較佳為醫藥級媒劑。

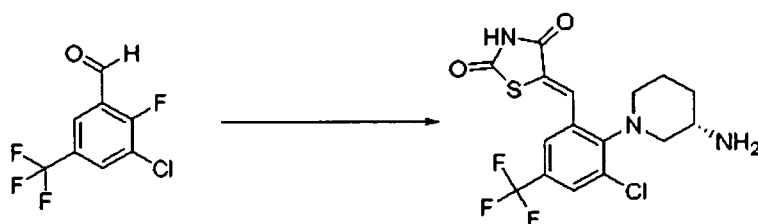
可以習知方式使用一或多種生理學上可接受之載劑或賦形劑調配根據本發明使用之組合物。因此，化合物及視情況選用之另一治療劑或預防劑及其生理學上可接受之鹽及溶劑合物可調配成用於藉由吸入或吹入(經口或經鼻)或經口、非經腸或經黏膜(諸如，經頰、經陰道、經直腸、舌下)投藥來投與之醫藥組合物。在一實施例中，使用局部或全身性非經腸投與。

對於經口投與而言，組合物可採用(例如)藉由習知方式與醫藥學上可接受之賦形劑(諸如，黏合劑(例如，預膠凝化玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如，乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)；崩解劑(例如，馬鈴薯澱粉或乙醇酸澱粉鈉)；或濕潤劑(例如，月桂基硫酸鈉))一起製備的錠劑或膠囊形式。可藉由此項技術中熟知之方法塗覆錠劑。用於經口投與之液體製劑可採用例如溶液、糖漿或懸浮液形式，或其可呈現為在使用前以水或其他合適媒劑配製之無水產物形式。該等液體製劑可藉由習知方式用醫藥學上可接受之添加劑來製備，該等添加劑諸如懸浮劑(例如山梨糖醇糖漿、纖維素衍生物或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒劑(例如杏仁油、油性酯、乙醇或經分餾之植物油)；及防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。製劑亦可含有(若適當)緩衝鹽、調味劑、著色劑及甜味劑。

實驗

下文欲提供關於製備及使用本發明實施例之方法的實例。不欲對範疇進行限制。

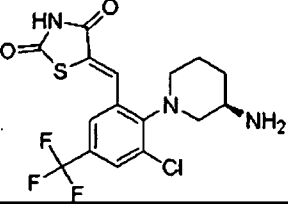
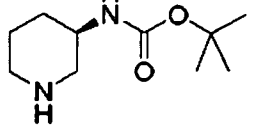
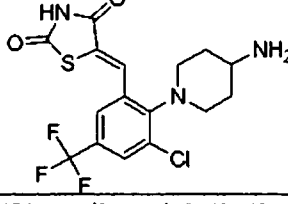
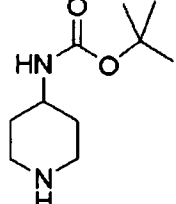
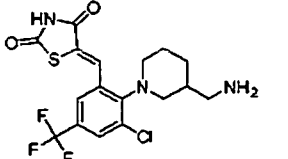
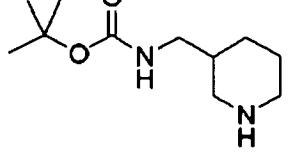
實例 1：

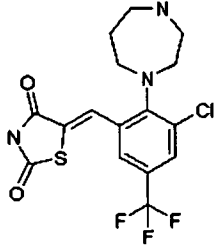
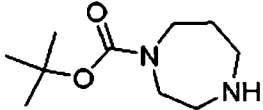
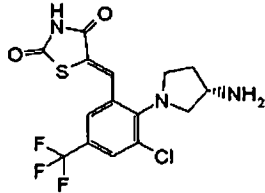
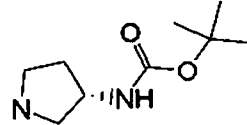


(*S,Z*)-三氟乙酸5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苺基)噻唑啶-2,4-二酮：

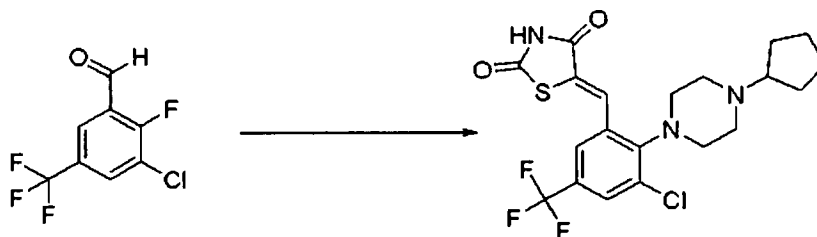
向 40 mL 小瓶中裝入磁力攪拌棒、3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(0.134 mL, 1.10 mmol)、乙腈(2.76 mL)、(*S*)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.221 g, 1.10 mmol)及 K_2CO_3 (0.229 g, 1.66 mmol)。在攪拌下將小瓶加熱至 70°C 歷時 2 小時。將容器冷卻至室溫且以 DCM 稀釋混合物且過濾。真空濃縮濾液，得到經取代之醛，將其溶解於 EtOH (2.76 mL) 中。接著添加噻唑啶-2,4-二酮(0.155 g, 1.32 mmol)及哌啶(9.40 mg, 0.11 mmol)。將混合物加熱至回流歷時 4 小時，隨後使其冷卻至室溫且真空濃縮混合物。以 DCM(2 mL)及 TFA(1 mL)溶解產物且在室溫下攪拌 1 小時，隨後真空濃縮。將殘餘物溶解於 DMSO(約 2 mL)中且經逆相 HPLC 純化，得到(*S,Z*)-三氟乙酸5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苺基)噻唑啶-2,4-二酮(0.214 g, 37.3%)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 12.78 (s,

1H) 7.95 (m, 3H) 7.79 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.40-3.20 (s, 5H) 2.12-2.06 (m, 1H) 1.79-1.70 (m, 1H) 1.65-1.60 (m, 1H) 1.52-1.41 (m, 1H) ; *m/z* 406。藉由實例1之程序使用適當起始物質製備以下實例。可使用實例6之程序或類似程序將層析後獲得之以下母體化合物轉化成其相應鹽酸鹽。

實例	化合物	¹ H NMR(300 MHz)	<i>m/z</i>	SM
2	(<i>R,Z</i>)-三氟乙酸5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮 	12.79 (s, 1H) 7.98 (s, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.31-3.20 (m, 5H) 2.12-2.09 (m, 1H) 1.85-1.77 (m, 1H) 1.66-1.63 (m, 1H) 1.45-1.40 (m, 1H)	406	(<i>R</i>)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
3	(<i>Z</i>)-三氟乙酸5-(2-(4-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮 	12.76 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.91 (s, 2H) 7.78 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 3.33-3.18 (m, 5H) 1.94 (d, 2H) 1.71-1.60 (m, 2H)	406	哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 
4	(<i>Z</i>)-三氟乙酸5-(2-(3-(胺基甲基)哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮 	12.78 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 3.31-3.05 (m, 6H) 2.79-2.71 (m, 1H) 1.95-1.89 (m, 2H) 1.72-1.55 (m, 2H) 1.29-1.10 (m, 1H)	421	哌啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯 

5A	(Z)-5-(3-氯-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽	12.83 (brs, 1H) 9.20 (brs, 2H) 8.05 (d, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 3.51 (brs, 2H) 3.35 (d, 2H) 3.26-3.03 (m, 4H) 2.27-1.99 (m, 2H)	405	1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯
				
5B	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮	12.73 (brs, 1H) 8.29 (brs, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.66 (s, 1H) 3.88 (brs, 1H) 3.66 (dd, 1H), 3.52-3.27 (m, 3H) 2.42-2.19 (m, 1H) 2.12-1.88 (m, 1H)	392	(3S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯
				

實例 6：

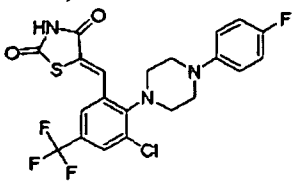
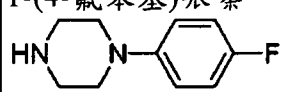


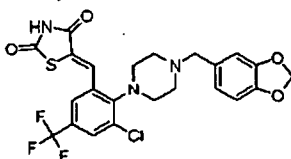
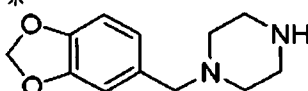
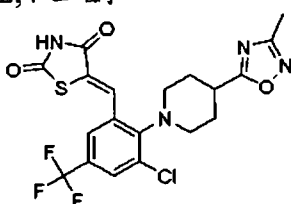
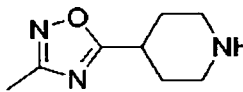
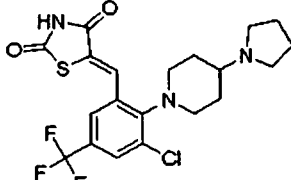
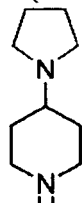
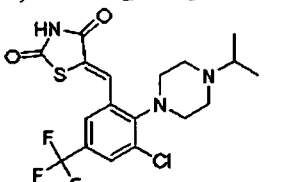
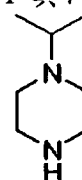
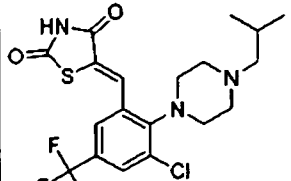
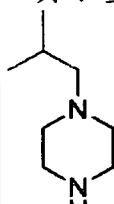
(Z)-5-(3-氯-2-(4-環戊基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽：

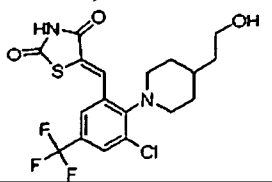
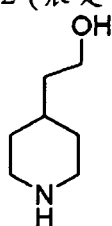
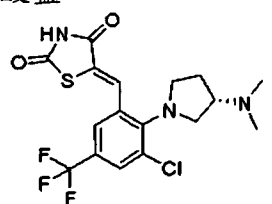
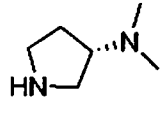
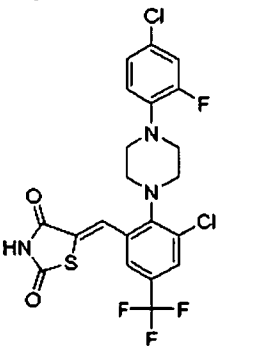
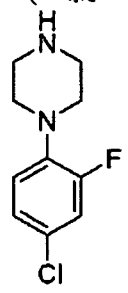
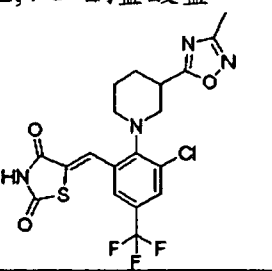
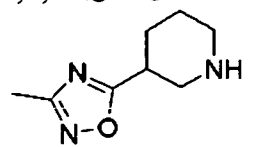
向 40 mL 小瓶中裝入磁力攪拌棒、3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(0.134 mL, 1.10 mmol)、乙腈(2.76 mL)、1-環戊基哌嗪(0.213 g, 1.38 mmol)及 K_2CO_3 (0.229 g, 1.66 mmol)。在攪拌下將小瓶加熱至 70°C 歷時 2 小時。接著將容器冷卻至室溫且以 DCM 稀釋混合物且過濾。真空濃縮濾液，得到經取代之醛，將其溶解於 EtOH(2.76 mL)中。接著添加噻唑啉-2,4-二酮(0.155 g, 1.32 mmol)及哌啶(9.40

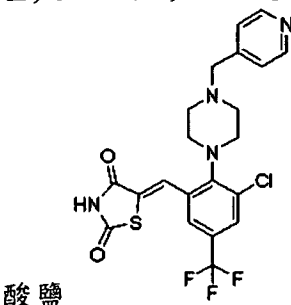
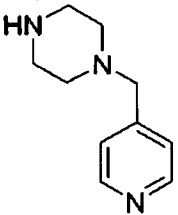
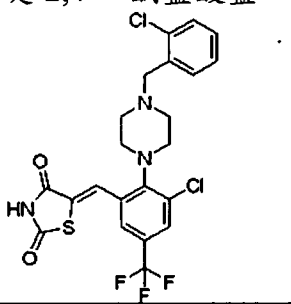
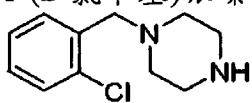
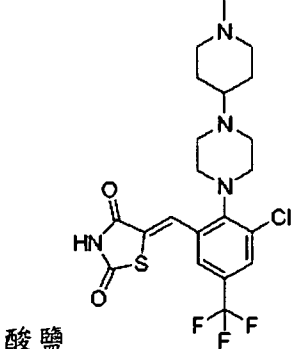
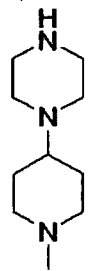
mg, 0.11 mmol)且將混合物加熱至回流歷時4小時，隨後使其冷卻至室溫。接著真空濃縮混合物，得到產物，將產物溶解於DMSO(約2 mL)中且經逆相HPLC純化，得到溶離份，將溶離份真空濃縮，懸浮於甲醇(約5 mL)及於乙醚(約2 mL)中之1 N HCl中。真空濃縮此混合物，得到(Z)-5-(3-氯-2-(4-環戊基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽(0.215 g, 39.3%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.78 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.77-3.50 (m, 5H) 3.30-3.22 (m, 2H) 3.08-2.99 (m, 2H) 2.03-1.99 (m, 2H) 1.84-1.61 (m, 4H) 1.60-1.50 (m, 2H); m/z 461。

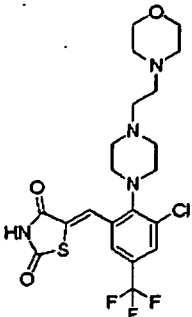
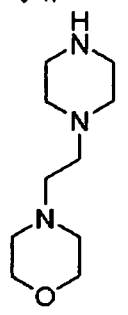
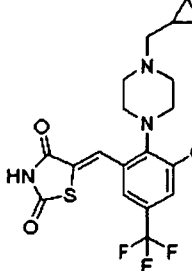
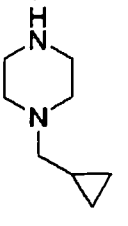
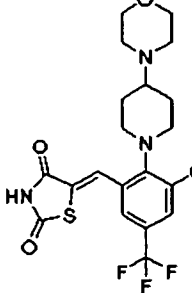
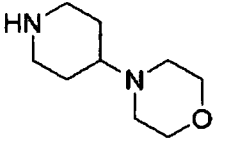
藉由實例6之程序使用適當起始物質製備以下實例。以類似於實例6中所述之方式將層析後獲得之以下母體化合物轉化成其相應鹽酸鹽。

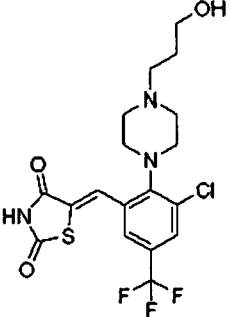
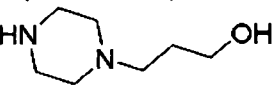
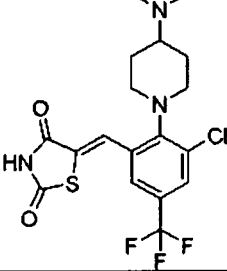
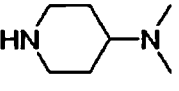
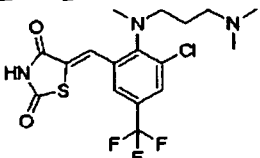
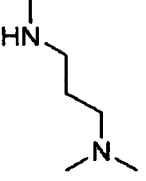
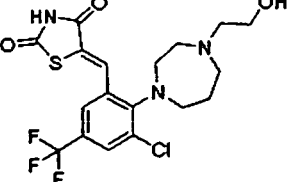
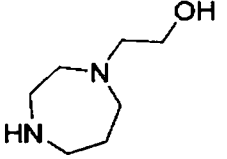
實例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
7	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.74 (s, 1H) 7.89-8.01 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 6.99-7.13 (m, 4H) 3.34-3.23 (m, 8H)	486	1-(4-氟苯基)哌嗪 

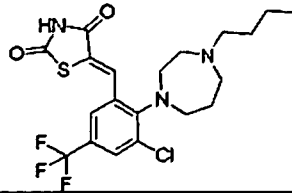
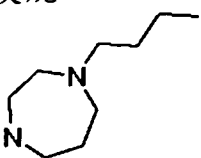
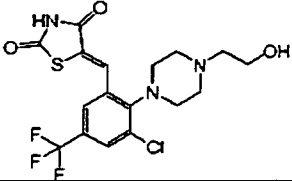
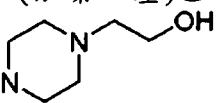
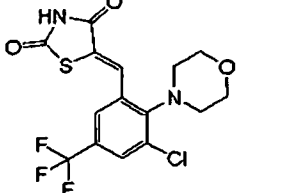
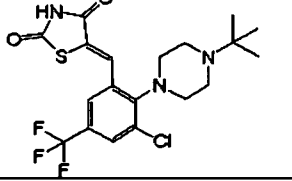
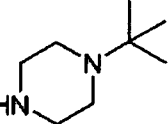
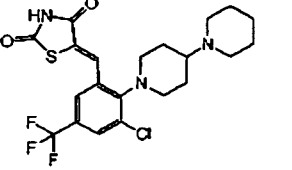
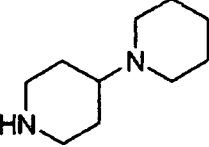
8	(Z)-三氟乙酸5-(2-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.77 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.02 (s, 2H) 6.08 (s, 2H) 4.34 (s, 2H) 3.58-3.11 (m, 8H)	526	1-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪 
9	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.72 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 3.33-3.18 (m, 4H) 2.79-2.71 (m, 1H) 2.33 (s, 3H) 2.06 (d, 2H) 1.98-1.80 (m, 2H)	473	3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑 
10	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 3.33-3.20 (m, 5H) 3.12-3.03 (m, 4H) 2.09 (d, 2H) 1.97-1.78 (m, 6H)	461	4-(吡咯啉-1-基)哌啶 
11	(Z)-5-(3-氯-2-(4-異丙基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.80 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.85 (t, 2H) 3.55-3.52 (m, 1H) 3.41 (d, 2H) 3.26 (d, 2H) 3.10-3.06 (m, 2H) 1.32 (d, 6H)	434	1-異丙基哌嗪 
12	(Z)-5-(3-氯-2-(4-異丁基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.80 (s, 1H) 7.96 (d, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.87 (brs, 2H) 3.52 (d, 2H) 3.27 (brs, 2H) 3.11-3.00 (m, 4H) 2.10 (qq, 1H) 1.00(d, 6H)	450	1-異丁基哌嗪 

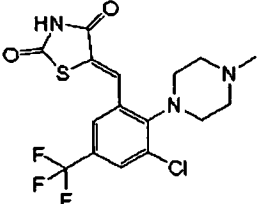
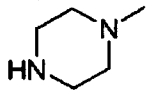
13	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羟 基乙基)哌啶-1-基)-5- (三氟甲基)苄基)噻 唑啉-2,4-二酮 	12.73 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 3.46 (t, 2H) 3.23 (t, 2H) 3.07 (brs, 2H) 1.70 (d, 2H) 1.61-1.52 (m, 1H) 1.42 (q, 2H) 1.33-1.20 (m, 2H)	437	2-(哌啶-4-基)乙醇 
14	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二 甲基胺基)吡咯啉-1- 基)-5-(三氟甲基)苄 基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 酸鹽 	12.65 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 3.59-3.50 (m, 1H) 3.38- 3.30 (m, 4H) 2.56 (s, 6H) 2.31-2.28 (m, 1H) 2.09- 2.01 (m, 1H)	421	(S)-N,N-二甲基吡咯 啉-3-胺 
15	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(4- 氯-2-氟苯基)哌嗪-1- 基)-5-(三氟甲基)苄 基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 酸鹽 	12.75 (brs, 1H) 8.06-7.90 (m, 2H) 7.64 (d, 1H) 7.38 (dd, 1H) 7.23 (dd, 1H) 7.11 (t, 1H) 3.42 (m, 4H) 3.15 (d, 4H)	520	1-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪 
16	(Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-甲 基-1,2,4-噁二唑-5-基) 哌啶-1-基)-5-(三氟甲 基)苄基)噻唑啉- 2,4-二酮鹽酸鹽 		471	3-甲基-5-(哌啶-3-基)- 1,2,4-噁二唑 

17	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽  酸鹽	12.75 (brs, 1H) 8.78 (d, 2H) 7.98 (s, 1H) 7.74 (brs, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 4.44 (brs, 2H) 3.44 (brs, 4H) 3.17 (s, 4H)	483	1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪 
18	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)-5-三氟甲基)亚苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽  酸鹽	7.98 (d, 1H) 7.73 (dd, 1H) 7.68-7.59 (m, 2H) 7.58-7.42 (m, 3H) 4.53 (brs, 2H) 3.75-3.30 (m, 8H)	517	1-(2-氯苄基)哌嗪 
19	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽  酸鹽	10.68 (brs, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.78 (brs, 1H) 7.58 (s, 1H) 3.73-3.63 (m, 1H) 3.61-3.41 (m, 6H) 3.10 (brs, 3H) 2.93 (brs, 3H) 2.67 (s, 3H) 2.39-2.18 (m, 2H) 2.07 (brs, 2H)	489	1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪 

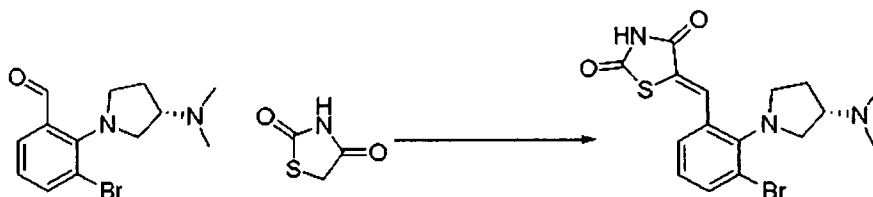
20	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-N-嗎啉基乙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	11.12 (brs, 1H) 7.91 (d, 1H) 7.79 (brs, 1H) 7.59 (s, 1H) 3.80-2.81 (m, 20H)	505	4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)嗎啉 
21	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.59 (brs, 1H) 7.76 (d, 1H) 7.61 (brs, 1H) 7.43 (s, 1H) 3.62 (brs, 2H) 3.44-3.24 (m, 2H) 3.10 (brs, 2H) 2.87 (d, 4H) 0.94 (brs, 1H) 0.54-0.31 (m, 2H) 0.32-0.08 (m, 2H)	447	1-(環丙基甲基)哌嗪 
22	(Z)-5-(3-氯-2-(4-N-嗎啉基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.92 (brs, 1H) 8.08 (d, 1H) 7.95 (brs, 1H) 7.76 (s, 1H) 4.14 (brs, 3H) 3.98 (brs, 2H) 3.58 (brs, 3H) 3.53-3.34(m, 3H) 3.28 (brs, 2H) 2.32 (brs, 2H) 1.92 (d, 2H)	476	4-(哌啶-4-基)嗎啉 

23	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(3-羥基丙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.90 (brs, 1H) 10.52 (brs, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.84 (brs, 1H) 7.65 (s, 1H) 3.90-3.65 (m, 2H) 3.57-3.41 (m, 5H) 3.30-3.06 (m, 5H) 1.96-1.73 (m, 2H)	450	3-(哌嗪-1-基)丙-1-醇 
24	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.79 (brs, 1H) 7.94 (d, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 3.84 (brs, 1H) 3.46-3.18 (m, 4H) 2.75 (d, 6H) 2.10 (d, 2H) 1.74 (dd, 2H)	434	N,N-二甲基哌啶-4-胺 
25	(Z)-5-(3-氯-2-((3-(二甲基胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.81 (brs, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.65 (d, 1H) 3.15 (t, 2H) 3.02 (brs, 2H) 2.89 (s, 3H) 2.72 (d, 6H) 1.99-1.74 (m, 2H)	422	N1,N1,N3-三甲基丙烷-1,3-二胺 
26	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羥基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	8.04 (brs, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.83 (t, 3H) 3.71 (m, 2H) 3.56 (m, 3H) 3.33 (m, 6H) 2.21 (m, 2H)	451	2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)乙醇 

27	(Z)-5-(2-(4-丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	10.76 (brs, 1H) 8.06 (d, 1H) 7.91 (brs, 1H) 7.66 (d, 1H) 3.69 (m, 3H) 3.57 (brs, 1H) 3.46 (m, 3H) 3.14 (m, 3H) 2.34 (brs, 1H) 2.16 (brs, 1H) 1.73 (d, 2H) 1.32 (m, 2H) 0.93 (t, 3H)	463	1-丁基-1,4-二氮雜環庚烷 
28	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	7.98 (d, 1H) 7.82 (brs, 1H) 7.64 (d, 1H) 5.40 (brs, 1H) 3.74 (m, 4H) 3.56 (m, 3H) 3.27 (m, 3H) 3.18 (brs, 1H) 3.11 (brs, 1H)	436	2-(哌嗪-1-基)乙醇 
29	(Z)-5-(3-氯-2-N-嗎啉基-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.76 (brs, 1H) 7.94 (m, 2H) 7.63 (d, 1H) 3.71 (t, 4H) 3.20 (brs, 4H)	394	嗎啉 
30	(Z)-5-(2-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.80 (brs, 1H) 8.00 (d, 1H) 7.85 (brs, 1H) 7.65 (d, 1H) 3.82 (m, 2H) 3.56 (d, 2H) 3.29 (dd, 2H) 3.04 (m, 2H) 1.39 (s, 9H)	449	1-第三丁基哌嗪 
31	(Z)-5-(2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	9.75 (brs, 1H) 7.94 (d, 1H) 7.81 (brs, 1H) 7.62 (s, 1H) 3.29 (m, 7H) 2.96 (m, 2H) 2.14 (d, 2H) 1.78 (m, 7H) 1.44 (brs, 1H)	474	1,4'-聯哌啶 

32	(Z)-5-(3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	7.94 (brs, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 3.56-3.38 (m, 3H) 3.31-3.21 (m, 5H) 2.92 (s, 3H)	406	1-甲基哌嗪 
----	--	--	-----	---

實例 33

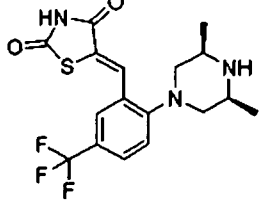
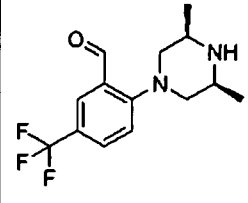
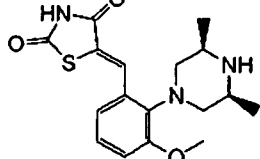
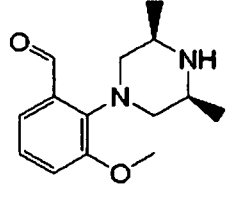
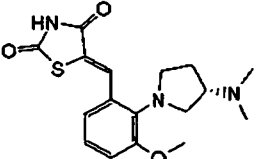
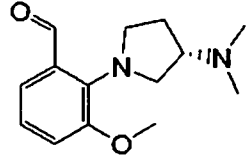
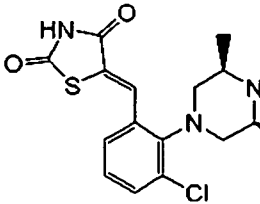
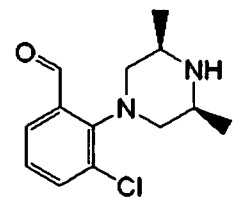


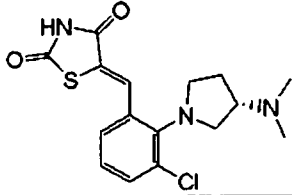
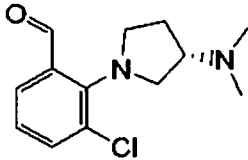
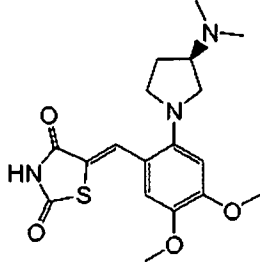
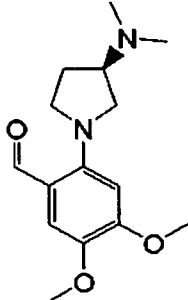
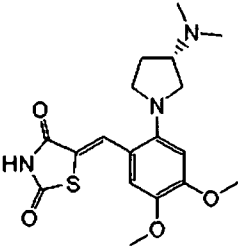
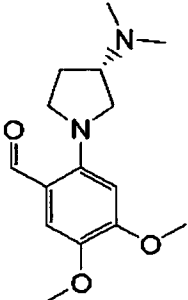
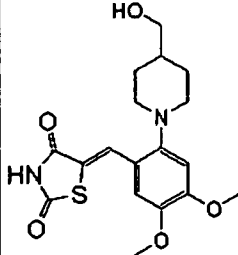
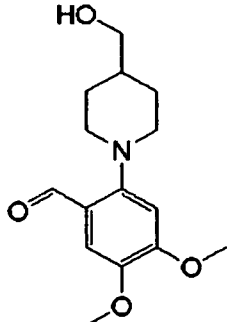
(S,Z)-5-(3-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽：

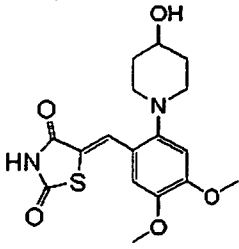
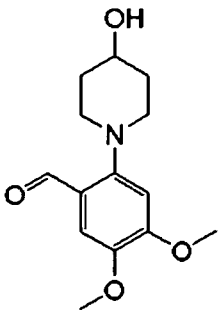
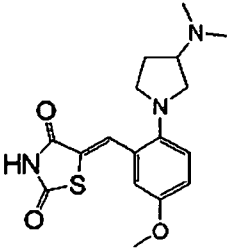
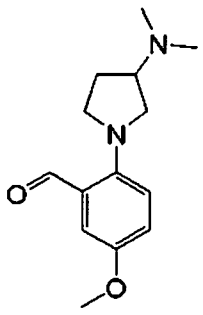
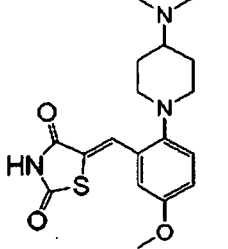
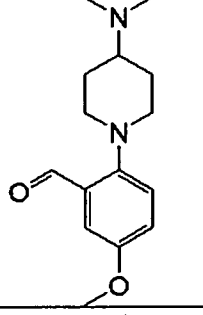
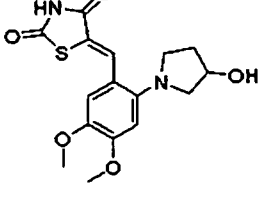
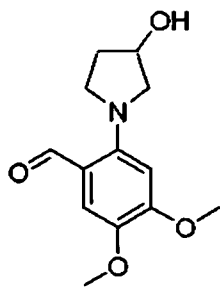
向 100 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、(S)-3-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛(方法1)(0.370 g, 1.24 mmol)、噻唑啉-2,4-二酮(0.146 g, 1.24 mmol)及乙醇(4.15 ml)。接著添加哌啶(0.012 ml, 0.12 mmol)且將反應物加熱至回流歷時2小時。根據LCMS判斷反應完成後，使其冷卻至室溫且真空濃縮得到產物，使用乙酸乙酯/甲醇(3:1)作為溶離劑在 40 g 矽膠上純化產物，得到游離鹼，將該鹼懸浮於甲醇(約 5 mL)及於乙醚(2 mL)中之 1 N HCl 中且真空濃縮，得到 (S,Z)-5-(3-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽(0.141 g, 26.2%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.68 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.33 (t, 1H) 4.10-4.02 (m, 1H) 3.62 (t, 2H) 3.50-3.45 (m, 2H) 2.81 (s, 6H) 2.42-2.38 (m, 1H) 2.31-

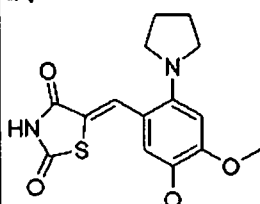
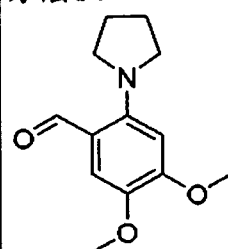
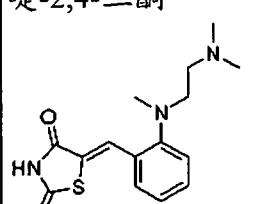
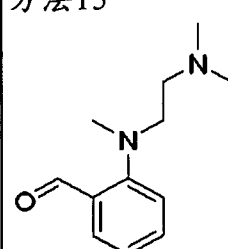
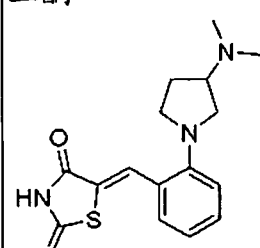
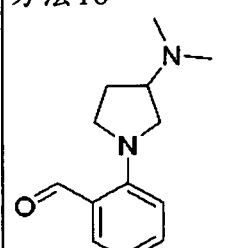
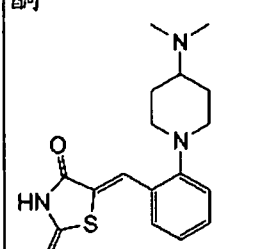
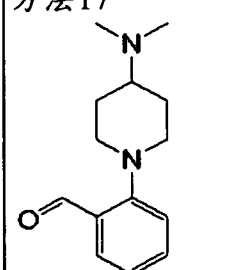
2.21 (m, 1H); m/z 398。

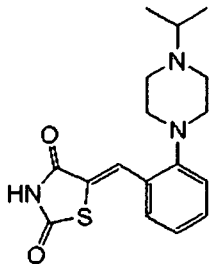
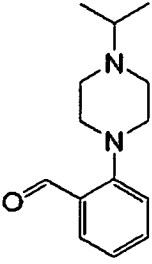
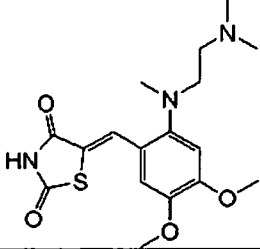
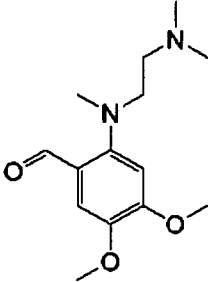
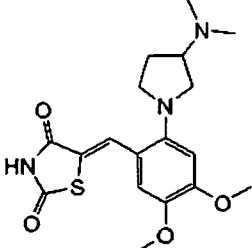
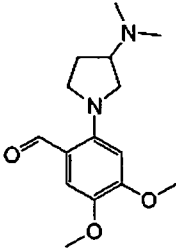
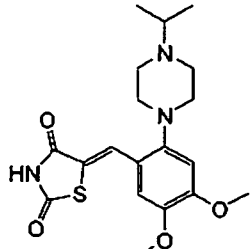
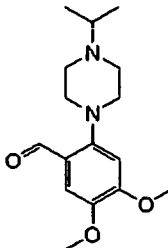
藉由實例33之程序使用適當起始物質製備以下實例。可如實例33中所述或使用類似程序將層析(正相或逆相)後獲得之以下母體化合物轉化成其相應鹽酸鹽。

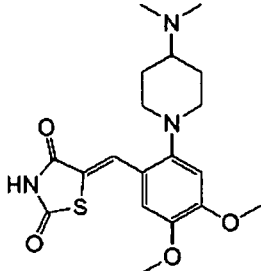
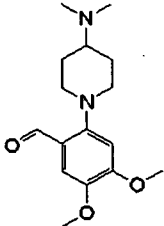
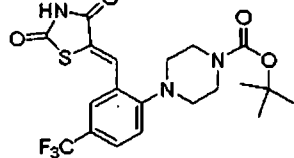
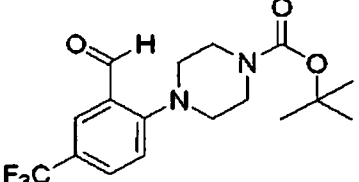
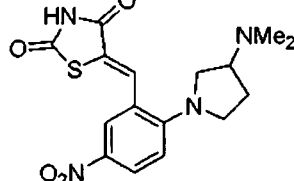
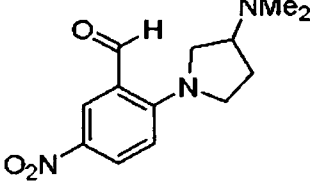
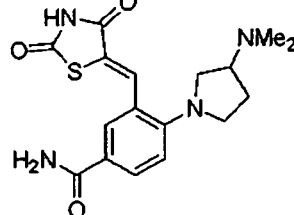
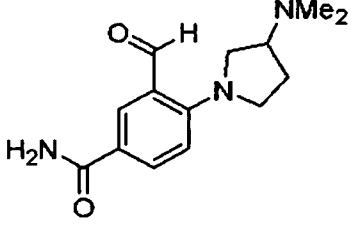
實例	化合物	^1H NMR	m/z	SM
34	(Z)-5-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.63 (s, 1H) 8.99-8.94 (m, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.72 (s, 2H) 7.40 (d, 1H) 3.49-3.43 (m, 2H) 3.32 (d, 2H) 2.92 (t, 2H) 1.25 (d, 6H)	387	2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 方法2 
35	(Z)-5-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.87 (brs, 1H) 7.24 (t, 1H) 7.20-7.10 (m, 1H) 7.02 (d, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.48-3.23 (m, 2H) 3.17 (t, 2H) 2.89 (d, 2H) 1.30-1.09 (m, 6H)	348	2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 方法3 
36	(<i>S</i> , <i>Z</i>)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.89 (s, 1H) 7.26 (m, 1H) 7.10 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.41-3.29 (m, 7H) 3.24-3.13 (m, 4H) 2.18 (m, 1H) 1.99 (m, 1H)	348	(<i>S</i>)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 方法4 
37	(Z)-5-(3-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.80 (s, 1H) 7.50 (brs, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.30 (brs, 1H) 3.34-3.02 (m, 6H) 1.26-1.09 (m, 6H)	352	3-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲醛 方法5 

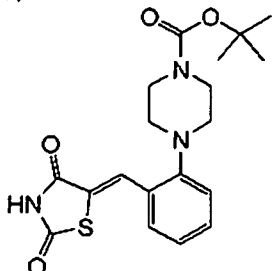
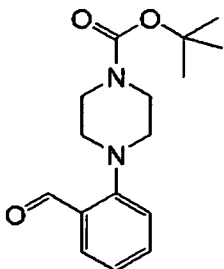
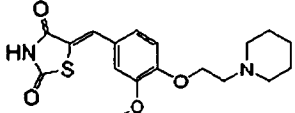
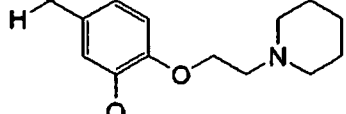
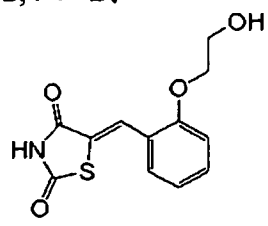
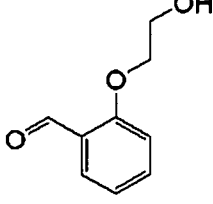
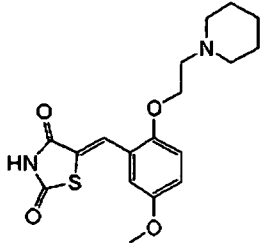
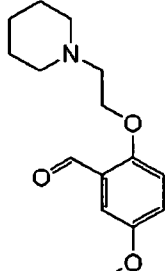
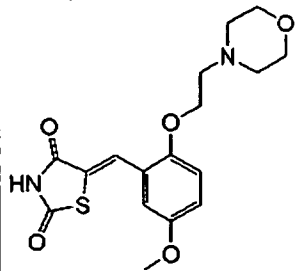
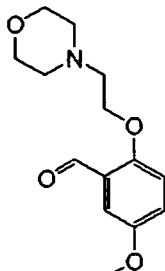
38	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.73 (s, 1H) 7.52-7.47 (m, 2H) 7.47 (s, 1H) 7.33-7.31 (m, 1H) 3.58-3.52 (m, 1H) 3.48 (m, 1H) 3.37-3.27 (m, 3H) 2.56 (s, 6H) 2.26-2.35 (m, 1H) 2.08 (m, 1H)	352	(S)-3-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法6 
39	(R,Z)-5-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.75 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.24-3.06 (m, 4H) 2.50 (m, 1H) 2.32 (s, 6H) 2.12 (m, 1H) 1.84 (m, 1H)	378	(R)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法7 
40	(S,Z)-5-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.76 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.26-3.01 (m, 5H) 2.32 (s, 6H) 2.15-2.09 (m, 1H) 1.90-1.81 (m, 1H)	378	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法8 
41	(5Z)-5-{2-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-4,5-二甲氧基亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.44 (brs, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.05-6.87 (m, 1H) 6.80 (s, 1H) 4.54 (t, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.17 (d, 1H) 3.03 (d, 2H) 2.71 (t, 2H) 1.75 (brs, 2H) 1.56-1.26 (m, 3H)	379	2-(4-(羥基甲基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法9 

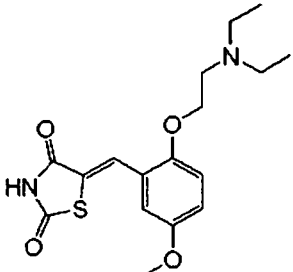
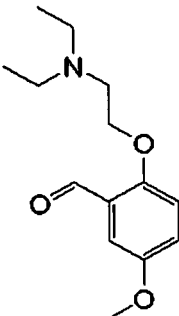
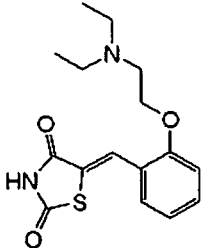
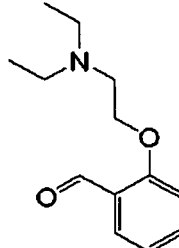
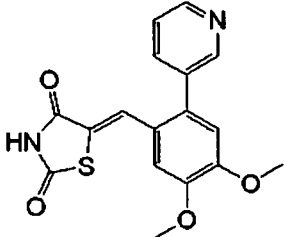
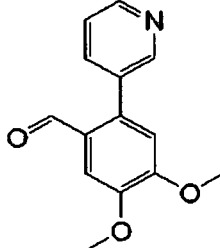
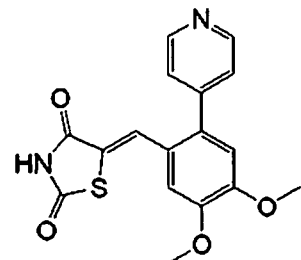
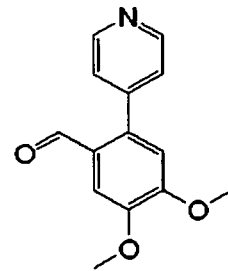
42	(5Z)-5-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.50 (brs, 1H) 8.02 (s, 1H) 6.99 (s, 1H) 6.92-6.82 (m, 1H) 4.79 (d, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.74-3.58 (m, 1H) 3.13-2.96 (m, 2H) 2.88-2.71 (m, 2H) 2.01-1.81 (m, 2H) 1.78-1.58 (m, 2H)	365 2-(4-羥基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法10 
43	(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-甲氧基苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.51 (s, 1H) 7.03 (d, 1H) 6.99 (d, 1H) 6.84 (dd, 1H) 3.72 (s, 3H) 3.09-3.21 (m, 1H) 2.82-3.09 (m, 4H) 2.23 (s, 6H) 2.06 (d, 1H) 1.73-1.85 (m, 1H)	348 2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 方法11 
44	(5Z)-5-{2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-5-甲氧基苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.59 (s, 1H) 7.11-6.99 (m, 2H) 6.85 (dd, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.03 (m, 2H) 2.64-2.54 (m, 2H) 2.44-2.33 (m, 7H) 1.91 (s, 2H) 1.62 (dd, 2H)	362 2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 方法12 
45	(5Z)-5-[2-(3-羥基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.32 (brs, 1H) 7.88 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 6.66 (s, 1H) 4.34 (brs, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.55-3.29 (m, 3H) 3.22 (brs, 1H) 2.90 (d, 1H) 2.16-1.94 (m, 1H) 1.84 (d, 1H)	351 2-(3-羥基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法13 

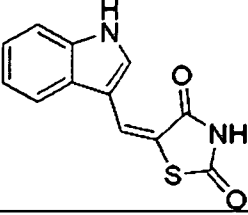
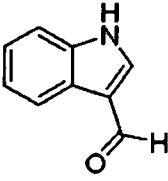
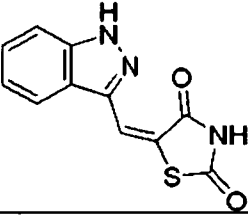
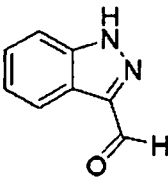
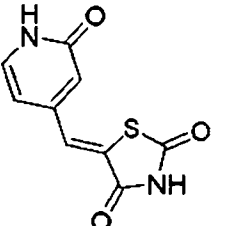
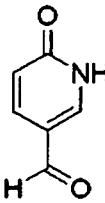
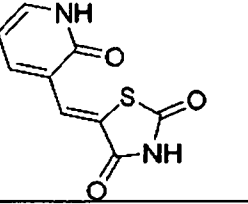
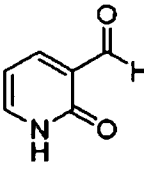
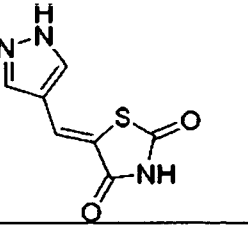
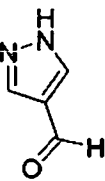
46	(5Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-吡咯啉-1-基)苄基-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.21 (brs, 1H) 7.86 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.12 (brs, 4H) 1.90 (brs, 4H)	335	4,5-二甲氧基-2-(吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法14 
47	(5Z)-5-{2-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)胺基]苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.62 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.10 (t, 1H) 3.06 (t, 2H) 2.86-2.62 (m, 5H) 2.36 (s, 6H)	306	2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)苯甲醛 方法15 
48	(5Z)-5-{2-[3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基]苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.52 (s, 1H) 7.27-7.21 (m, 1H) 7.14-7.05 (m, 1H) 6.84 (d, 1H) 6.77 (t, 1H) 3.17 (s, 1H) 3.16-3.09 (m, 1H) 3.06-2.94 (m, 2H) 2.86-2.77 (m, 1H) 2.16-2.11 (m, 6H) 2.03-1.92 (m, 1H) 1.66 (dd, 1H)	318	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法16 
49	(5Z)-5-{2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.64 (s, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.35-7.27 (m, 1H) 7.12 (t, 2H) 3.22 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.68 (t, 2H) 2.63 (s, 6H) 2.04 (s, 2H) 1.73 (td, 2H)	332	2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯甲醛 方法17 

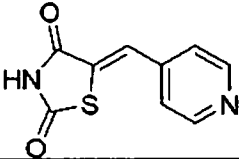
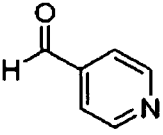
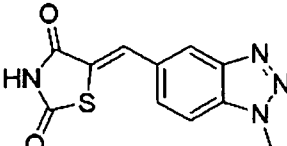
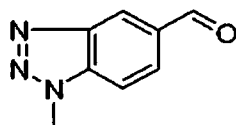
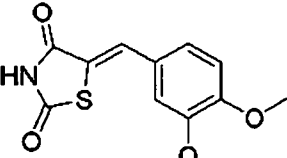
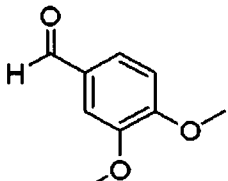
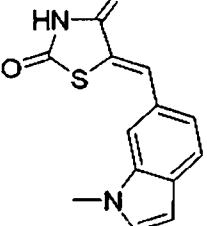
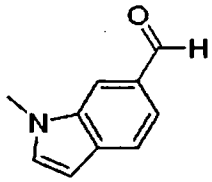
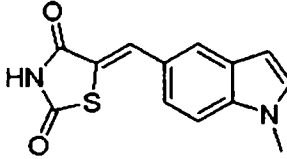
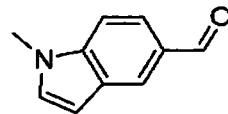
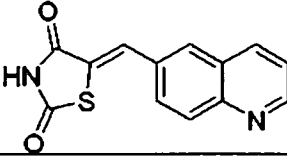
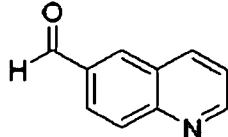
50	(5Z)-5-[2-(4-異丙基哌嗪-1-基)亞苺基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.80 (s, 1H) 7.49-7.43 (m, 1H) 7.43-7.39 (m, 1H) 7.22-7.13 (m, 2H) 2.99-2.88 (m, 5H) 2.80 (s, 4H) 1.13-1.04 (m, 6H)	332	2-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯甲醛 方法18 
51	(5Z)-5-{2-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-4,5-二甲氧基亞苺基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.78 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 3.11-2.98 (m, 2H) 2.76-2.65 (m, 5H) 2.37 (s, 6H)	364	2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法19 
52	(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-4,5-二甲氧基亞苺基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.76 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.15-2.09 (m, 1H) 1.90-1.81 (m, 1H)	378	2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法20 
53	(5Z)-5-{2-(4-異丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基亞苺基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.86 (s, 1H) 6.95 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 3.81 (s, 3H) 3.76-3.67 (m, 3H) 2.91-2.79 (m, 5H) 2.71 (s, 4H) 1.08-1.00 (m, 6H)	392	2-(4-異丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法21 

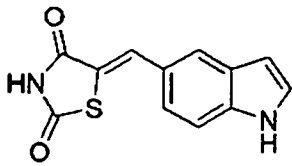
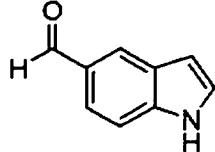
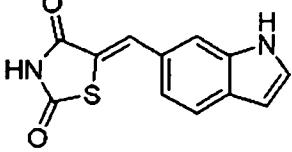
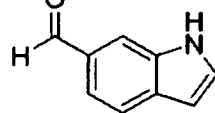
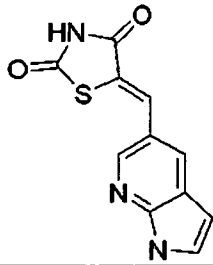
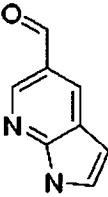
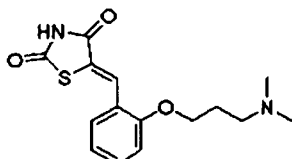
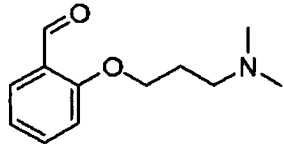
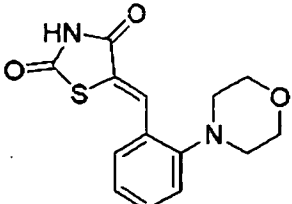
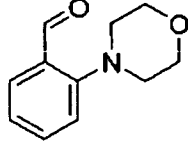
54	(5Z)-5-{2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苄基}-噻唑啉-2,4-二酮 	7.48 (s, 1H) 6.82 (s, 1H) 6.51 (s, 1H) 3.58(s, 3H) 3.51 (s, 3H) 2.87 (d, 2H) 2.47 (m, 3H) 2.35 (s, 6H) 1.79 (d, 2H) 1.49 (d, 2H)	392	2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法22 
55	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 	12.65 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.53 (s, 1H) 3.59-3.50 (m, 1H) 3.38-3.30 (m, 4H) 2.56 (s, 6H) 2.31-2.28 (m, 1H) 2.09-2.01 (m, 1H)	458	4-(2-甲醯基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法23 
56	(Z)-5-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-硝基苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.64 (s, 1H) 8.22 (d, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.04 (d, 1H) 3.95-3.90 (m, 1H) 3.70-3.65 (m, 2H) 3.56-3.51 (m, 2H) 2.79 (s, 6H) 2.41-2.35 (m, 1H) 2.34-2.22 (m, 1H)	363	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-硝基苯甲醛 方法24 
57	(Z)-4-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲醯胺鹽酸鹽 	12.47 (s, 1H) 7.92-7.84 (m, 4H) 7.23 (s, 1H) 7.03 (d, 1H) 3.98-3.91 (m, 1H) 3.53-3.49 (m, 2H) 3.46-3.39 (m, 2H) 2.79 (s, 6H) 2.34-2.19 (m, 2H)	361	4-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-3-甲醯基苯甲醯胺 方法25 

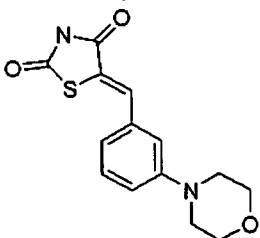
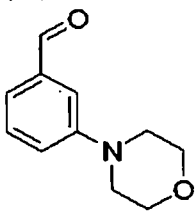
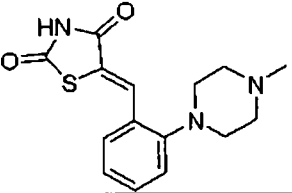
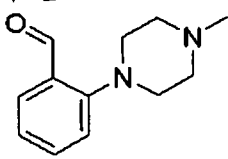
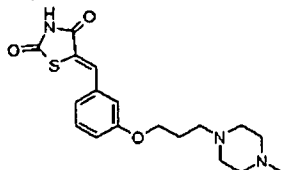
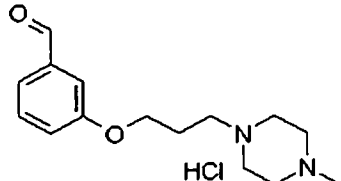
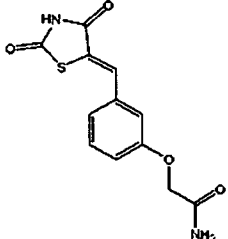
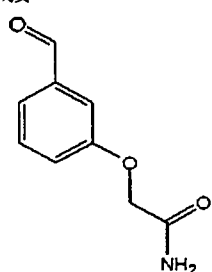
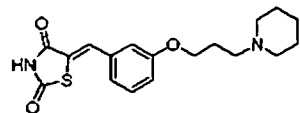
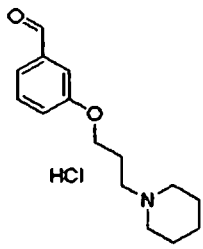
58	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 	12.55 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.46-7.44 (m, 2H) 7.21-7.18 (m, 2H) 3.48 (brs, 4H) 2.86 (brs, 4H) 1.43 (s, 9H)	389	4-(2-甲醯基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法26 
59	(Z)-5-(3-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.78 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.21 (s, 2H) 4.47 (t, 2H) 3.84 (s, 3H) 3.49 (t, 4H) 3.04 (brs, 2H) 1.80 (d, 4H) 1.64 (brs, 1H) 1.43 (brs, 1H)	363	3-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛 市售 
60	(Z)-5-(2-(2-羥基乙氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.58 (brs, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.57-7.32 (m, 2H) 7.26-7.03 (m, 2H) 4.95 (brs, 1H) 4.13 (t, 2H) 3.77 (brs, 2H)	266	2-(2-羥基乙氧基)苯甲醛 市售 
61	(Z)-5-(5-甲氧基-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.80 (s, 1H) 7.10 (d, 1H) 7.04-6.95 (m, 2H) 4.22 (t, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.07 (t, 2H) 2.84 (s, 4H) 1.62 (dq, 4H) 1.46 (d, 2H)	363	5-甲氧基-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛 方法27 
62	(Z)-5-(5-甲氧基-2-(2-N-嗎啶基乙氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.99 (s, 1H) 7.22-7.10 (m, 1H) 7.09-6.97 (m, 1H) 6.91 (d, 1H) 4.17 (t, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.64-3.51 (m, 4H) 2.75 (t, 2H) 2.51-2.62 (m, 4H)	365	5-甲氧基-2-(2-N-嗎啶基乙氧基)苯甲醛 方法28 

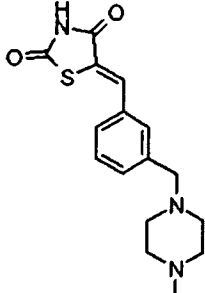
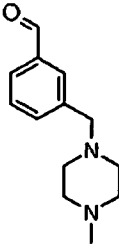
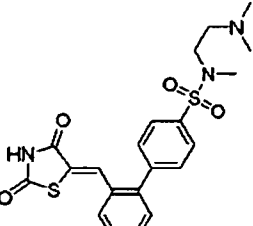
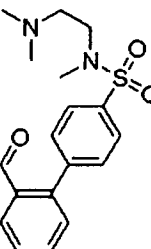
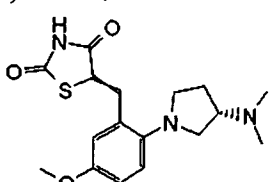
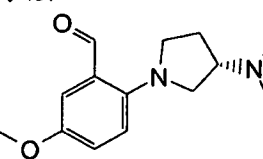
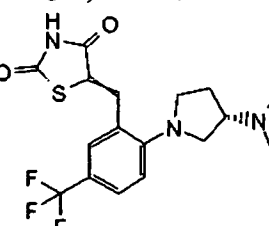
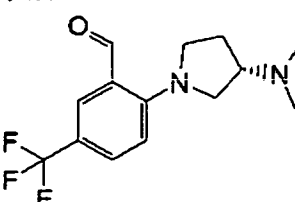
63	(Z)-5-(2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)-5-甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	7.77 (s, 1H) 7.08-7.05 (m, 1H) 7.03-6.95 (m, 2H) 4.19 (t, 2H) 3.75 (s, 3H) 3.25-3.14 (m, 2H) 2.95 (q, 4H) 1.17-1.08 (m, 6H)	352	2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)-5-甲氧基苳甲醛 方法29
				
64	(Z)-5-(2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	7.84 (s, 1H) 7.47 (d, 1H) 7.43-7.35 (m, 1H) 7.14-7.04 (m, 2H) 4.24 (t, 2H) 3.20 (m, 2H) 2.90 (q, 4H) 1.13 (t, 6H)	321	2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苳甲醛 方法30
				
65	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	12.55 (brs, 1H) 8.73-8.61 (m, 1H) 8.58 (brs, 1H) 7.81 (dd, 1H) 7.53 (dd, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.13 (d, 2H) 3.89 (d, 6H)	343	4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-基)苳甲醛 方法31
				
66	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(吡啶-4-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	12.58 (brs, 1H) 8.67 (d, 2H) 7.48 (d, 1H) 7.41 (d, 2H) 7.12 (d, 2H) 3.89 (s, 6H)	343	4,5-二甲氧基-2-(吡啶-4-基)苳甲醛 方法32
				

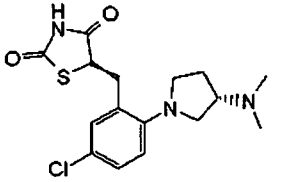
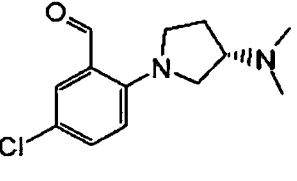
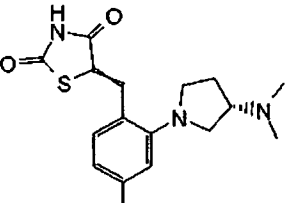
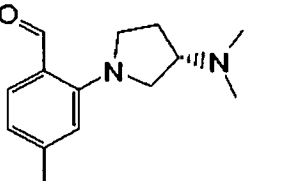
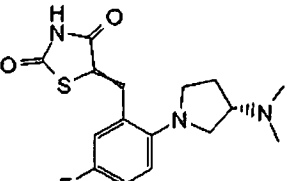
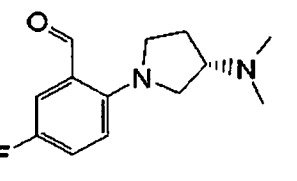
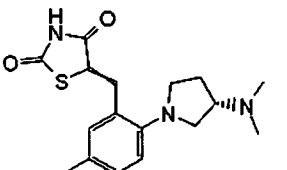
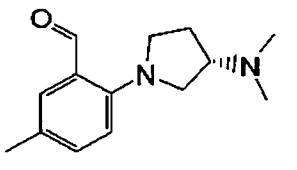
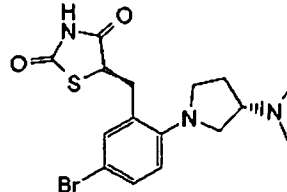
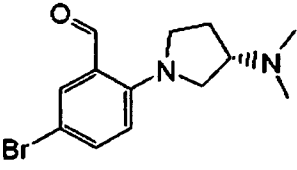
67	(Z)-5-((1H-吲哚-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.21 (dddd, 2H) 7.50 (d, 1H) 7.71 (d, 1H) 7.87 (d, 1H) 7.99 (s, 1H) 12.07 (brs, 2H)	245	1H-吲哚-3-甲醛 市售 
68	(Z)-5-((1H-吡唑-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.28 (t, 1H) 7.52-7.39 (m, 1H) 7.64 (d, 1H) 8.22-8.03 (m, 2H) 12.41 (d, 1H) 13.96 (s, 1H)	246	1H-吡唑-3-甲醛 市售 
69	(Z)-5-((6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	11.99 (brs, 1H) 7.74 (brs, 1H) 7.69-7.58 (m, 1H) 7.27 (s, 1H) 6.43 (d, 1H)	223	6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-甲醛 市售 
70	(Z)-5-((2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.43 (brs, 1H) 12.16 (brs, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.69 (dd, 1H) 7.57 (d, 1H) 6.38 (t, 1H)	223	2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-甲醛 市售 
71	(Z)-5-((1H-吡唑-4-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	13.51 (brs, 1H) 12.37 (brs, 1H) 8.20 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.74 (s, 1H)	196	1H-吡唑-4-甲醛 市售 

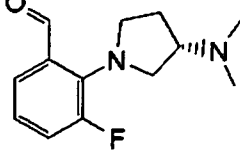
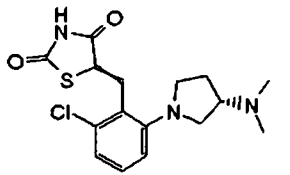
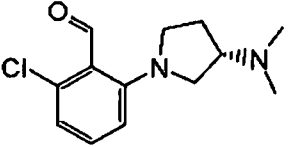
72	(Z)-5-(吡啶-4-基亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.61 (brs, 1H) 8.71 (d, 2H) 7.74 (s, 1H) 7.53 (d, 2H)	207	4-吡啶甲醛 市售 
73	(5Z)-5-[(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)亞甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.65 (brs, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.00-7.98 (m, 2H) 7.76 (d, 1H) 4.33 (s, 3H)	259	1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 市售 
74	(5Z)-5-(3,4-二甲氧基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.51 (brs, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.19-7.09 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)	266	3,4-二甲氧基苳甲醛 市售 
75	(5Z)-5-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)亞甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.49 (brs, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 6.50 (s, 1H) 3.84 (s, 3H)		1-甲基-1H-吲哚-6-甲醛 市售 
76	(5Z)-5-[(1-甲基-1H-吲哚-5-基)亞甲基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.45 (brs, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.84 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 7.38 (d, 1H) 6.57 (d, 1H) 3.82 (s, 3H)	259	1-甲基-1H-吲哚-5-甲醛 市售 
77	(5Z)-三氟乙酸5-(喹啉-6-基亞甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.70 (brs, 1H) 8.97 (d, 1H) 8.51 (d, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.96-7.93 (m, 2H) 7.64-7.61 (m, 1H)	257	喹啉-6-甲醛 市售 

78	(5Z)-5-(1H-吲哚-5-基亞甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.43 (brs, 1H) 11.44 (brs, 1H) 7.85 (d, 1H) 7.53-7.51 (m, 2H) 7.45-7.44 (m, 1H) 7.33 (d, 1H) 6.56 (s, 1H)	245	1H-吲哚-5-甲醛 市售 
79	(5Z)-三氟乙酸5-(1H-吲哚-6-基亞甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.47 (brs, 1H) 11.48 (brs, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.69-7.66 (m, 2H) 7.55-7.52 (m, 1H) 7.23 (d, 1H) 6.51 (s, 1H)	245	1H-吲哚-6-甲醛 市售 
80	(5Z)-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基亞甲基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.02 (brs, 1H) 8.49 (d, 1H) 8.15 (d, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.58 (t, 1H) 6.59 (brs, 1H)	246	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 市售 
81	(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)丙氧基]亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	8.16 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.08 (d, 1H) 4.11 (t, 2H) 2.86 (t, 2H) 2.53 (s, 6H) 2.10-1.98 (m, 2H)	307	2-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苄甲醛 市售 
82	(5Z)-5-(2-嗎啉-4-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.89 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.45-7.41 (m, 1H) 7.22-7.14 (m, 2H) 3.80-3.69 (m, 4H) 2.93-2.82 (m, 4H)	291	2-嗎啉-4-基苄甲醛 市售 

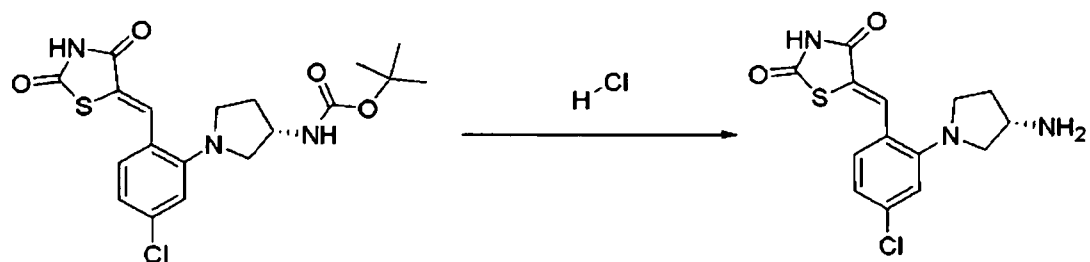
83	(5Z)-三氟乙酸5-(3-嗎啉-4-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	12.58 (brs, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.37 (t, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.07 (dd, 1H) 7.00 (d, 1H) 3.79-3.69 (m, 4H) 3.20-3.09 (m, 4H)	290	3-嗎啉-4-基苯甲醛 市售 
84A	(5Z)-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 	7.78 (s, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.42-7.35 (m, 1H) 7.19-7.11 (m, 2H) 2.94 (t, 4H) 2.70 (brs, 4H) 2.40 (s, 3H)	304	2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醛 市售 
84B	(Z)-5-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	11.37 (brs, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.38 (t, 1H) 7.12 (m, 2H), 6.96 (m, 1H) 4.58 (s, 3H) 4.05 (t, 2H) 3.00-2.55 (m, 10H) 1.93 (m, 2H)	362	3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯甲醛鹽酸鹽 
84C	(Z)-2-(3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯氧基)乙醯胺 	12.62 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.44 (t, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.14 (m, 1H) 7.05 (dd, 1H) 4.48 (s, 2H)	279	2-(3-甲醯基苯氧基)乙醯胺 
84D	(Z)-5-(3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.30 (t, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.08 (m, 2H) 6.85 (dd, 1H) 4.01 (t, 2H) 2.45 (t, 2H) 2.40 (m, 4H) 1.88 (m, 2H) 1.50 (m, 4H) 1.38 (m, 2H)	347	3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯甲醛鹽酸鹽 

84E	(Z)-5-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	7.59 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.46 (m, 2H) 7.34 (m, 1H) 3.59 (s, 2H) 2.96 (m, 4H) 2.59 (m, 4H) 2.58 (s, 3H)	318	3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛 
84F	(Z)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2'-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-N-甲基聯苯-4-磺醯胺 	7.90 (d, 2H) 7.69 (d, 1H) 7.65-7.49 (m, 4H) 7.49-7.40 (m, 1H) 7.31 (s, 1H) 3.24 (t, 2H) 2.83 (t, 2H) 2.78 (s, 3H) 2.48 (s, 6H)	445	N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2'-甲醯基-N-甲基聯苯-4-磺醯胺 方法32B 
84G	(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 		348	(S)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 方法104 
84H	(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.55 (s, 1H) 11.25 (brs, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.60 (m, 1H), 7.15 (m, 1H) 4.00 (m, 1H) 3.65 (m, 2H) 3.40 (m, 1H) 3.32 (m, 1H) 2.80 (s, 6H) 2.35 (m, 1H) 2.20 (m, 1H)	386	(S)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 方法105 

84I	(S)-5-(5-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.55 (s, 1H) 7.81 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)	352	(S)-5-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法106 
84J	(S)-5-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4-甲基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 		332	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4-甲基苯甲醛 方法107 
84K	(S)-5-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-氟亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.55 (s, 1H) 11.40 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.30-7.15 (m, 3H) 3.92 (m, 1H) 3.45 (m, 1H) 3.35 (m, 1H) 3.18 (m, 1H) 3.15 (m, 1H) 3.80 (d, 6H) 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)	336	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯甲醛 方法108 
84L	(S)-5-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-甲基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 		332	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-甲基苯甲醛 方法109 
84M	(S)-5-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 		397	(S)-5-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法110 

84N	(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-氟亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.55 (s, 1H) 10.34 (s, 1H) 7.87 (d, 1H) 7.33-7.21 (m, 3H) 3.93 (m, 1H) 3.40 (m, 2H) 3.25 (m, 1H) 3.18 (m, 1H) 2.79 (s, 6H) 2.26 (m, 1H) 2.12 (m, 1H)	336	(S)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-氟苯甲醛 方法111 
84O	(S)-5-(2-氯-6-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 		352	(S)-2-氯-6-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法112 

實例 85：

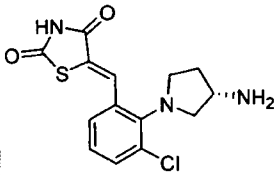
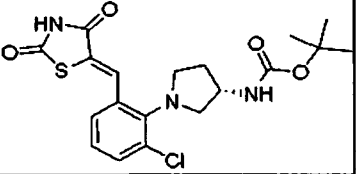
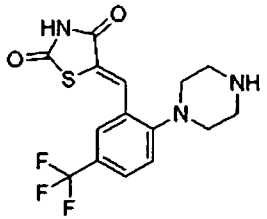
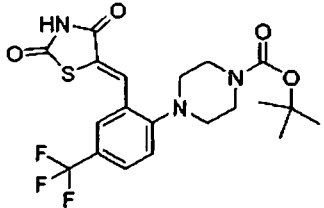


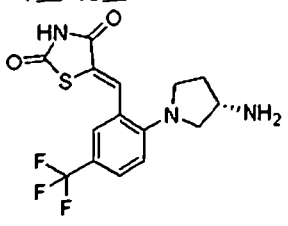
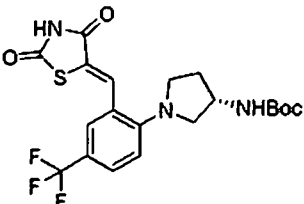
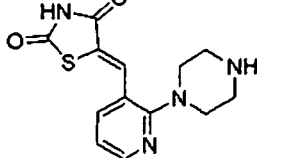
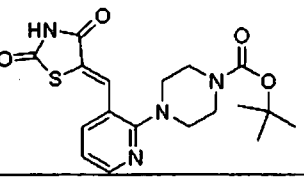
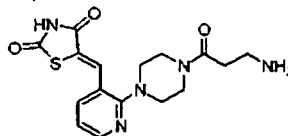
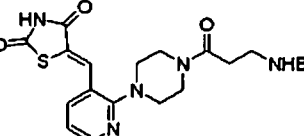
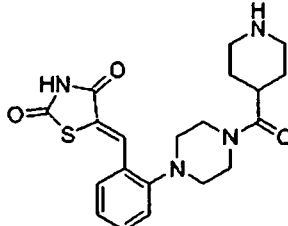
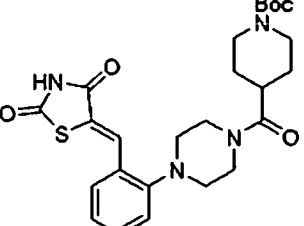
(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽：

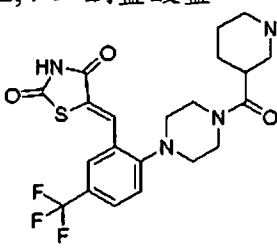
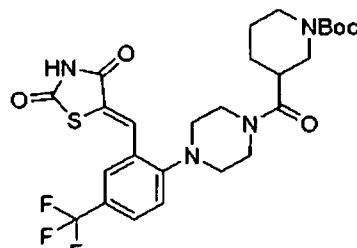
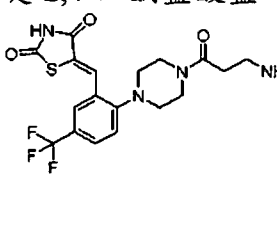
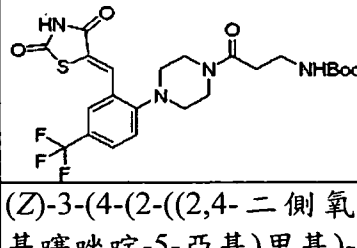
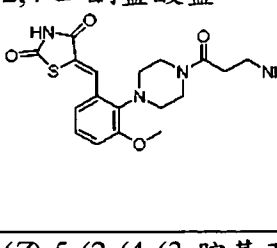
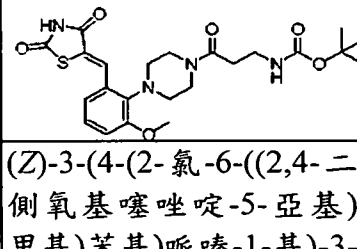
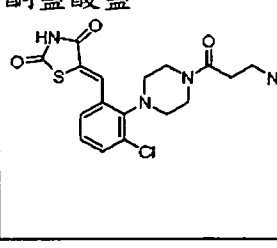
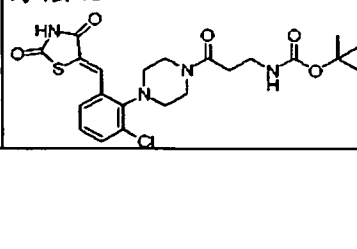
向 100 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、(S,Z)-1-(5-氯-2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(方法33)(1.300 g, 3.07 mmol)、MeOH(10.22 ml)及於乙醚(2.294 ml, 46.00 mmol)中之 1 N HCl 溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後真空濃縮，得到呈鹽酸鹽形式之產物。將此物質溶解於 DMSO 中且經逆相 HPLC 純化產生溶離份，真空濃縮溶離份，懸浮於甲醇(約 5 mL)及於乙醚(約 2 mL)中之 1 N HCl 中。真空濃縮此混合物，

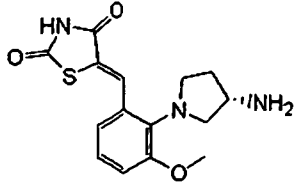
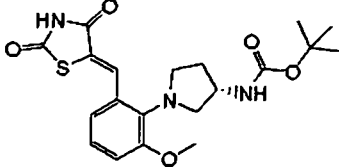
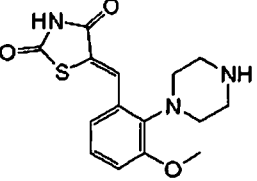
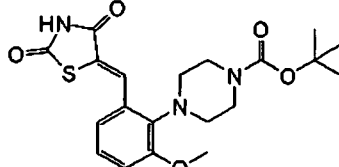
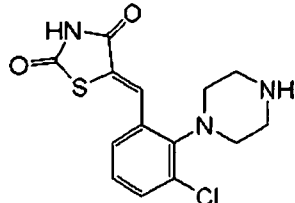
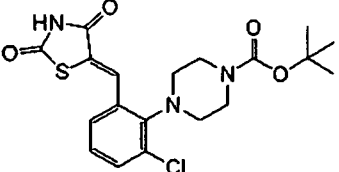
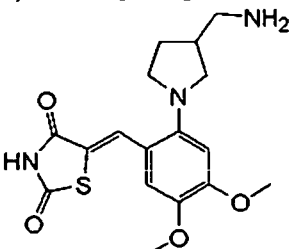
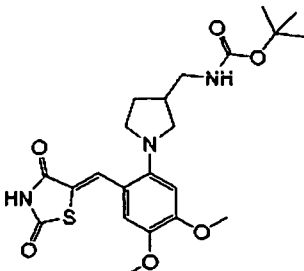
得到 (S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 (0.710 g, 64.3%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.51 (s, 1H) 8.36 (s, 2H) 7.85 (s, 1H) 7.35 (d, 1H) 6.96 (dd, 2H) 3.90-3.75 (m, 1H) 3.55-3.47 (m, 1H) 3.40 (dd, 1H) 3.31-3.21 (m, 1H) 3.18-3.10 (m, 1H) 2.29-2.18 (m, 1H) 2.10-1.96 (m, 1H); m/z 325。

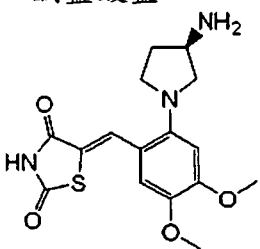
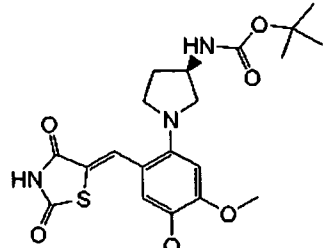
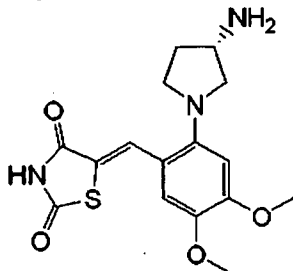
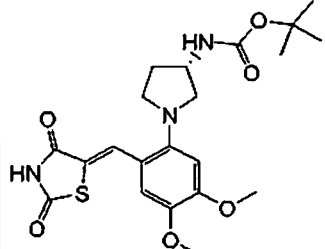
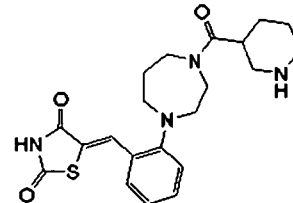
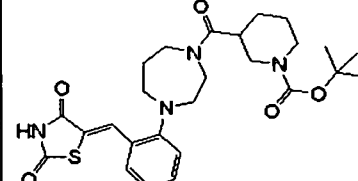
藉由實例85之程序使用適當起始物質製備以下實例。可以與實例85所述類似之方式或使用類似程序將層析後獲得之以下母體化合物轉化成其相應鹽酸鹽。

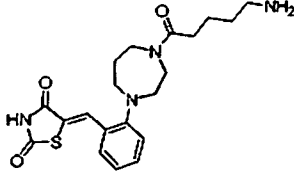
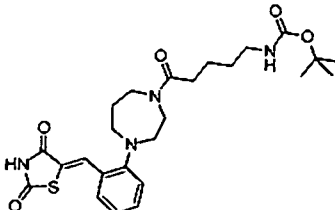
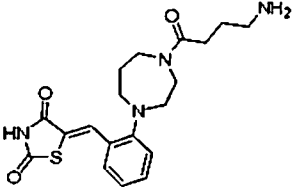
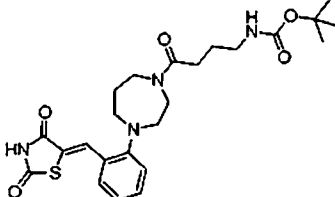
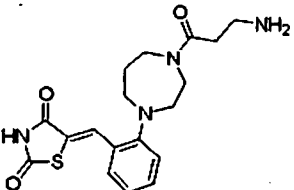
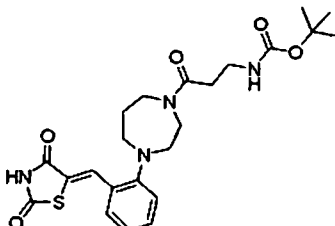
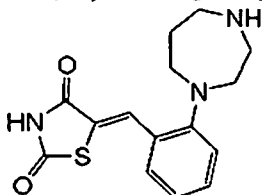
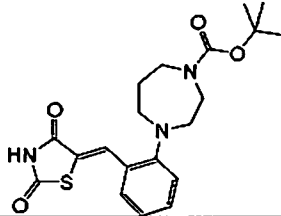
實例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
86	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.69 (s, 1H) 8.35 (brs, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.41-7.35 (m, 2H) 3.95-3.88 (m, 1H) 3.53-3.26 (m, 4H) 2.37-2.31 (m, 1H) 2.08-2.01 (m, 1H)	324	(S,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法34 
87	(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.69 (s, 1H) 9.32 (brs, 2H) 7.79 (d, 1H) 7.71 (d, 2H) 7.37 (d, 1H) 3.23 (s, 8H)	358	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法35 

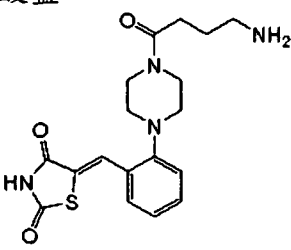
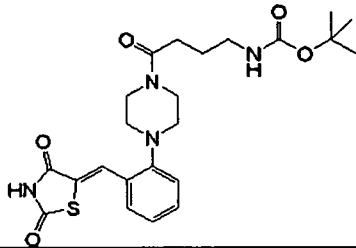
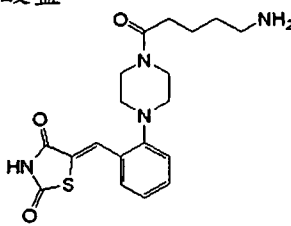
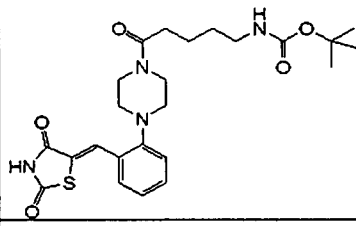
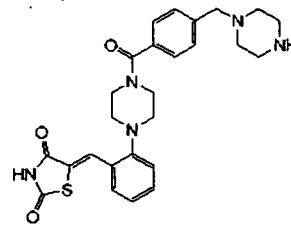
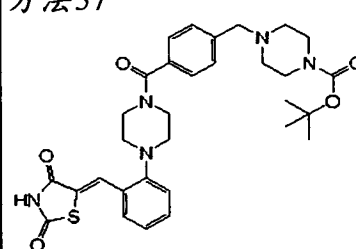
88	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.53 (s, 1H) 8.17 (brs, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 3.90-3.81 (m, 1H) 3.56 (q, 1H) 3.47-3.35 (m, 2H) 3.18 (dd, 1H) 2.33-2.18 (m, 1H) 2.09-1.99 (m, 1H)	358	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苳基)吡咯啉-3-基氨基甲酸第三丁酯 方法36 
89	(Z)-5-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.65 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.33 (d, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.15 (dd, 1H) 3.41 (brs, 4H) 3.17 (brs, 4H)	291	(Z)-4-(3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法37 
90	(Z)-三氟乙酸5-((2-(4-(3-氨基丙醯基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.60 (s, 1H) 8.32 (d, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.63 (brs, 2H) 7.12 (dd, 1H) 3.57 (d, 4H) 3.17 (d, 4H) 3.00 (q, 2H) 2.70 (t, 2H)	362	(Z)-3-(4-(3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基氨基甲酸第三丁酯 方法38 
91	(Z)-5-(2-(4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	9.00 (brs, 1H) 8.67 (brs, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.57-7.52 (m, 1H) 7.30-7.16 (m, 1H) 3.71 (s, 1H) 3.63 (s, 1H) 3.34 (s, 3H) 3.31-3.22 (m, 2H) 3.13 (s, 3H) 3.01-2.87 (m, 5H) 1.85-1.77 (m, 4H)	401	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苳基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 方法39 

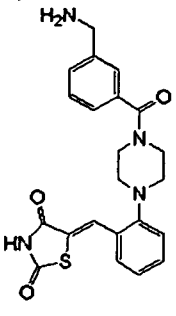
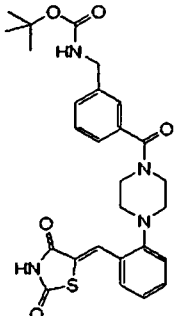
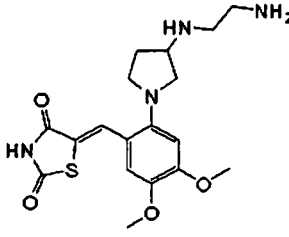
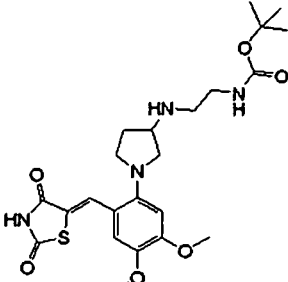
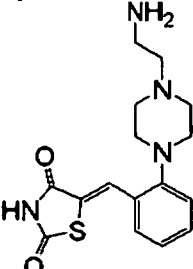
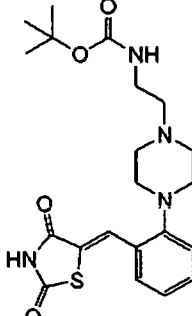
92	(Z)-5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.68 (s, 1H) 8.87 (s, 1H) 7.78-7.69 (m, 3H) 7.32 (d, 1H) 3.68-3.64 (m, 8H) 3.38 (tt, 1H) 3.13-2.98 (m, 4H) 1.75-1.56 (m, 4H)	469	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 方法40 
93	(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.67 (s, 1H) 7.93 (brs, 2H) 7.78-7.68 (m, 3H) 7.32 (d, 1H) 3.69-3.59 (m, 8H) 3.00-2.74 (m, 4H)	429	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯 方法41 
94	(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.53 (brs, 1H) 8.21 (s, 1H), 7.58 (brs, 3H), 7.24 (t, 1H) 7.11 (d, 1H) 7.00 (d, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.35 (brs, 4H) 3.09-2.85 (m, 4H) 2.65 (brs, 2H)	391	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯 方法42 
95	(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.69 (brs, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.67 (brs, 2H) 7.55 (dd, 1H) 7.49-7.40 (m, 1H) 7.35 (t, 1H) 4.17 (brs, 1H) 3.75 (brs, 1H) 3.35 (brs, 3H) 3.13-2.84 (m, 5H) 2.74 (brs, 2H)	395	(Z)-3-(4-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯 方法43 

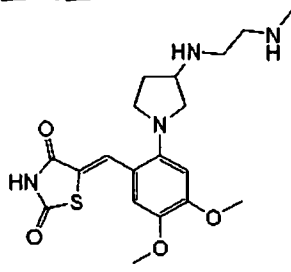
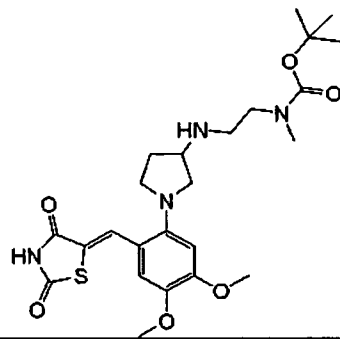
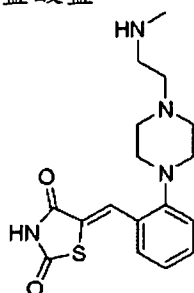
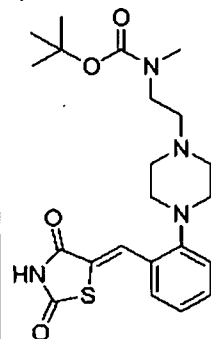
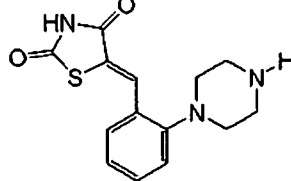
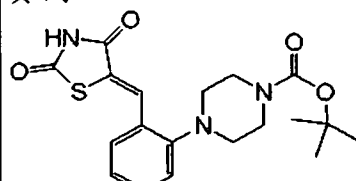
96	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.43 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.86 (brs, 1H) 7.16 (t, 1H) 7.05 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.30 (dd, 1H) 3.17-3.08 (m, 1H) 3.08-2.91 (m, 2H) 2.23-2.06 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 1H)	320	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苳基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法44 
97	(Z)-5-(3-甲氧基-2-(哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.45 (brs, 1H) 8.59 (brs, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.15 (t, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.89 (d, 1H) 3.67 (s, 3H) 3.17-2.99 (m, 8H)	320	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苳基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法45 
98	(Z)-5-(3-氯-2-(哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.72 (brs, 1H) 9.19 (brs, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.57 (dd, 1H) 7.50-7.40 (m, 1H) 7.36 (t, 1H) 3.60 (brs, 2H), 3.51-3.29 (m, 1H) 3.29-3.12 (m, 2H) 3.06 (brs, 3H)	324	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苳基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法46 
99	(Z)-5-(2-(3-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.40 (s, 1H) 9.25 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 6.97 (s, 1H) 6.73 (s, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.81 (m, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.40-3.31 (m, 2H) 3.25-3.13 (m, 2H) 2.59 (t, 3H) 2.31 (dd, 1H) 2.08 (d, 1H)	364	(Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苳基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法47 

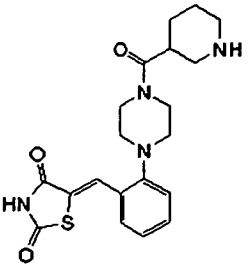
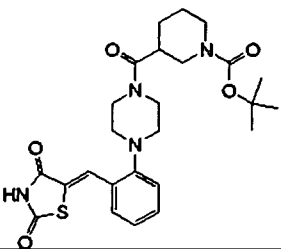
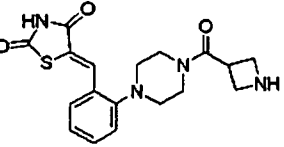
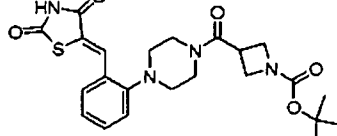
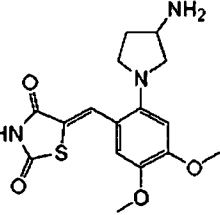
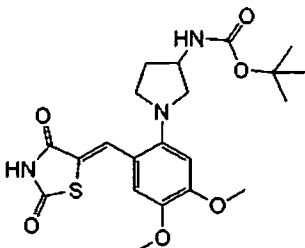
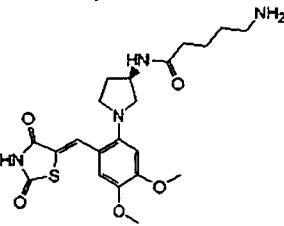
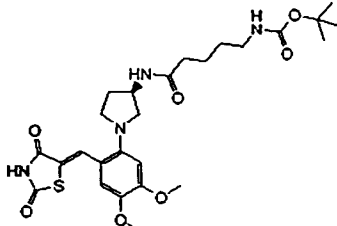
100	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.39 (s, 1H) 8.06 (s, 2H) 7.89 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 3.84 (s, 4H) 3.73 (s, 3H) 3.35 (d, 2H) 3.20 (s, 1H) 3.07 (d, 1H) 2.28 (s, 1H) 1.97 (s, 1H)
350	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苳基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法48 	
101	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.39 (s, 1H) 8.08 (s, 2H) 7.89 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 3.84 (s, 4H) 3.73 (s, 3H) 3.45-3.30 (m, 2H) 3.24-3.14 (m, 1H) 3.12-3.00 (m, 1H) 2.28 (s, 1H) 1.98 (s, 1H)
350	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苳基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法49 	
102	(Z)-5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.49 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.39-7.30 (m, 2H) 7.16 (dd, 1H) 7.06 (td, 1H) 3.63-3.54 (m, 4H) 3.29-3.06 (m, 9H) 1.88-1.48 (m, 6H)
415	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苳基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 方法50 	

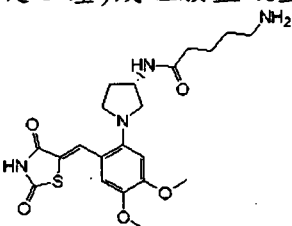
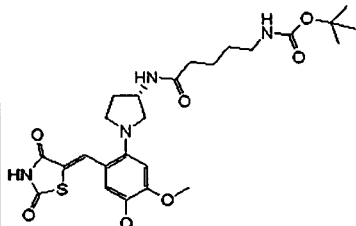
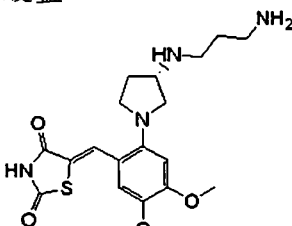
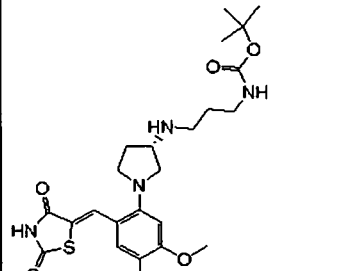
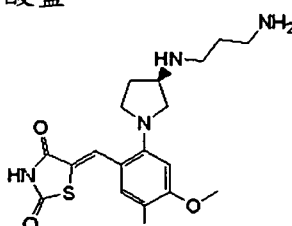
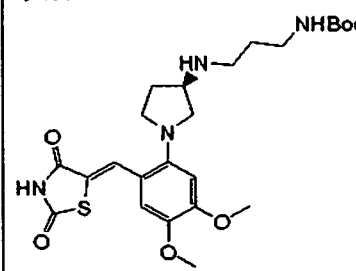
103	(Z)-5-(2-(4-(5-氨基戊 基)-1,4-二氮雜環庚 烷-1-基)亞苄基)噻唑 啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.57 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 7.76 (s, 2H) 7.47-7.36 (m, 2H) 7.22 (t, 1H) 7.12 (d, 1H) 3.63 (d, 4H) 3.22 (s, 1H) 3.17 (s, 1H) 3.05 (s, 2H) 2.80 (s, 2H) 2.41 (s, 1H) 2.34 (s, 1H) 1.91 (s, 1H) 1.85 (s, 1H) 1.57 (d, 4H)	403	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二側氧 基噻唑啉-5-亞基)甲基) 苯基)-1,4-二氮雜環庚 烷-1-基)-5-側氧基戊基 胺基甲酸第三丁酯 方法51 
104	(Z)-5-(2-(4-(4-氨基丁 基)-1,4-二氮雜環庚 烷-1-基)亞苄基)噻唑 啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.49 (s, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.65 (s, 2H) 7.39-7.30 (m, 2H) 7.20-7.12 (m, 1H) 7.09-7.01 (m, 1H) 3.61-3.50 (m, 4H) 3.18-3.07 (m, 2H) 2.98 (d, 2H) 2.77 (ddd, 2H) 2.37 (t, 2H) 1.85-1.66 (m, 4H)。	389	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二側氧 基噻唑啉-5-亞基)甲基) 苯基)-1,4-二氮雜環庚 烷-1-基)-4-側氧基丁基 胺基甲酸第三丁酯 方法52 
105	(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙 基)-1,4-二氮雜環庚 烷-1-基)亞苄基)噻唑 啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.50 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.63 (s, 2H) 7.39-7.31 (m, 2H) 7.16 (dd, 1H) 7.10-7.01 (m, 1H) 3.64-3.52 (m, 4H) 3.20-3.09 (m, 2H) 2.97 (dt, 4H) 2.65 (dt, 2H) 1.87-1.81 (m, 2H)	375	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧 基噻唑啉-5-亞基)甲基) 苯基)-1,4-二氮雜環庚 烷-1-基)-3-側氧基丙基 胺基甲酸第三丁酯 方法53 
106	(Z)-5-(2-(1,4-二氮雜環 庚烷-1-基)亞苄基)噻 唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.57 (s, 1H) 9.31 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.46-7.40 (m, 2H) 7.26 (d, 1H) 7.18-7.09 (m, 1H) 3.36 (d, 2H) 3.27 (d, 4H) 3.19 (dd, 2H) 2.10-2.01 (m, 2H)	304	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基 噻唑啉-5-亞基)甲基)苯 基)-1,4-二氮雜環庚烷- 1-甲酸第三丁酯 方法54 

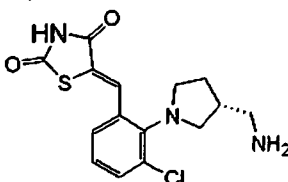
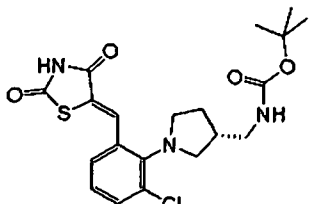
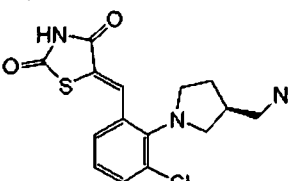
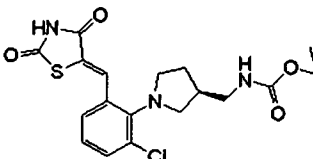
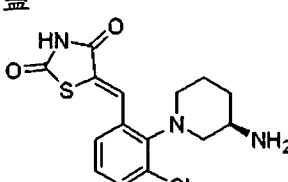
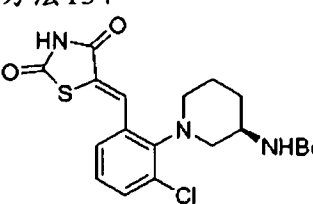
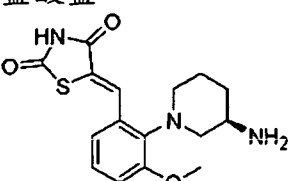
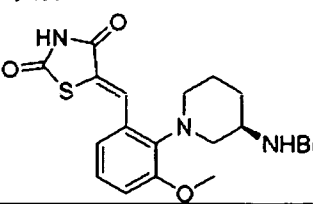
107	(Z)-5-(2-(4-(4-氨基丁酰基)哌嗪-1-基)苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.60 (s, 1H) 7.95 (s, 4H) 7.53-7.44 (m, 2H) 7.26-7.17 (m, 2H) 3.66-3.57 (m, 5H) 2.89 (m, 4H) 2.85-2.76 (m, 3H) 1.85-1.76 (m, 2H)	375	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基氨基甲酸第三丁酯 方法55 
108	(Z)-5-(2-(4-(5-氨基戊酰基)哌嗪-1-基)苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.66 (s, 1H) 8.10 (s, 2H) 7.99 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.51-7.47 (m, 1H) 7.25 (t, 2H) 3.67 (s, 4H) 2.92-2.81 (m, 6H) 2.44 (t, 2H) 1.62 (s, 4H)	389	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-5-側氧基戊基氨基甲酸第三丁酯 方法56 
109	(Z)-5-(2-(4-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.57 (brs, 1H) 9.70 (brs, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.52 (m, 2H) 7.49-7.41 (m, 2H) 7.21 (t, 2H) 4.45 (brs, 2H) 3.81 (brs, 2H) 3.54-3.35 (m, 8H) 3.27 (brs, 2H) 2.89 (brs, 4H)	492	(Z)-4-(4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)羧基)苄基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法57 

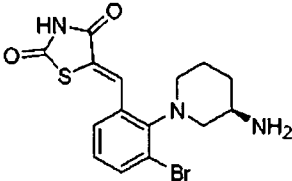
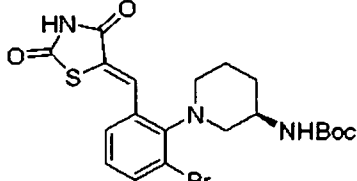
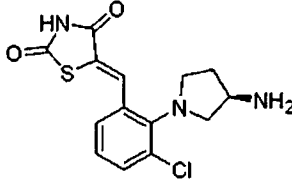
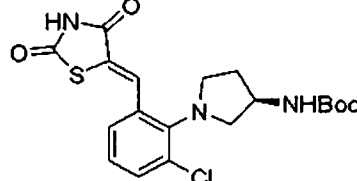
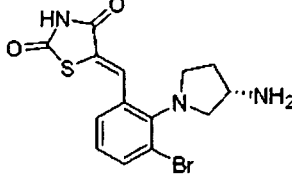
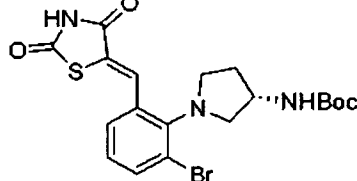
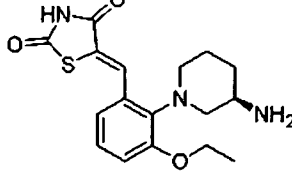
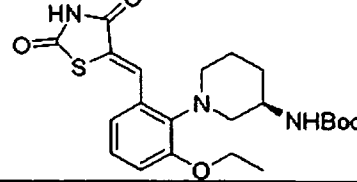
110	(Z)-5-(2-(4-(3-(氨基甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.56 (s, 1H) 8.18 (brs, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.64-7.38 (m, 6H) 7.36-7.11 (m, 2H) 4.19-4.02 (m, 2H) 3.82 (brs, 2H) 3.52 (brs, 2H) 2.92 (brs, 4H)	423	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苄基胺基甲酸第三丁酯 方法58 
111	(Z)-5-(2-(3-(2-氨基乙基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.38 (s, 1H) 9.99 (s, 1H) 8.44 (s, 2H) 7.86 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 3.93 (s, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.45-3.33 (m, 2H) 3.28-3.16 (m, 6H) 2.32 (s, 1H) 2.15 (s, 1H)	393	(Z)-2-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯 方法59 
112	(Z)-5-(2-(4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.70 (s, 1H) 11.43 (s, 1H) 8.38 (s, 3H) 7.86 (s, 1H) 7.49 (m, 2H) 7.25 (m, 2H) 3.67 (m, 2H) 3.42-3.30 (m, 8H)	333	(Z)-2-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯 方法60 

113	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(3-(2-(甲基氨基)乙基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.39 (s, 1H) 9.93 (brs, 1H) 9.42 (brs, 1H) 7.87 (s, 1H) 6.98 (s, 1H) 6.77 (s, 1H) 4.00-3.91 (m, 1H) 3.85 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.44-3.16 (m, 8H) 2.62 (s, 3H) 2.40-2.31 (m, 1H) 2.20-2.14 (m, 1H)	407	(Z)-2-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基)氨基甲酸第三丁酯 方法61 
114	(Z)-5-(2-(4-(2-(甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.62 (s, 1H) 11.28 (s, 1H) 9.28 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.50 (t, 1H) 7.26 (t, 1H) 3.71 (m, 4H) 3.57 (m, 2H) 3.45 (m, 2H) 3.26 (m, 4H) 2.62 (s, 3H)	347	(Z)-2-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)乙基(甲基)氨基甲酸第三丁酯 方法62 
115	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.61 (s, 1H) 9.21 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.49 (t, 2H) 7.24 (t, 2H), 3.25 (s, 4H) 3.12 (s, 4H)	290	4-{2-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]苄基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯 實例58 

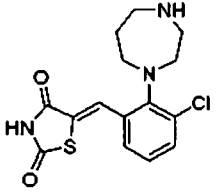
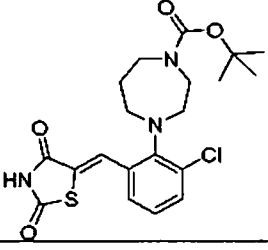
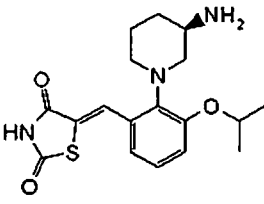
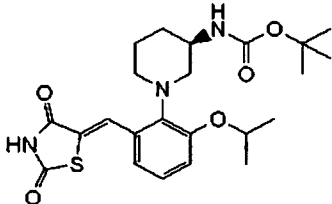
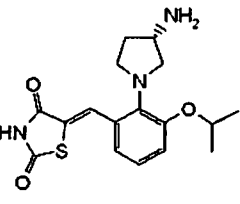
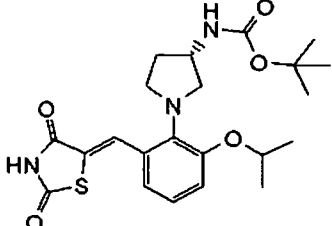
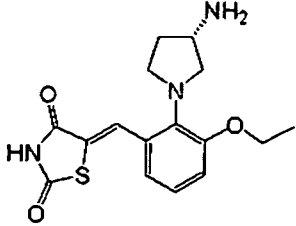
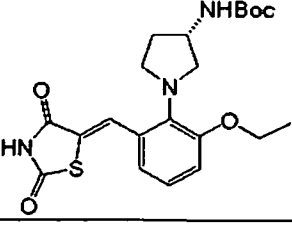
116	5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.60 (s, 1H) 9.10 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.51-7.43 (m, 1H) 7.21 (t, 2H) 5.14 (m, 4H) 3.67 (m, 3H) 3.17 (m, 2H) 2.91-2.88 (m, 4H) 1.86 (s, 1H) 1.81-1.71 (m, 2H) 1.57 (d, 1H)	401	3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 方法63 
117	(5Z)-5-{2-[4-(吡啶-3-基羰基)哌嗪-1-基]亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.59 (s, 1H) 9.15 (s, 1H) 8.86 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.47 (ddd, 2H) 7.25-7.16 (m, 1H) 4.15-4.05 (m, 4H) 4.01-3.91 (m, 1H) 3.71 (m, 2H) 3.42 (s, 2H) 2.89 (d, 4H)	373	3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)吡啶-1-甲酸第三丁酯 方法64 
118	(5Z)-5-[2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.38 (s, 1H) 8.34 (s, 2H) 7.90 (s, 1H) 6.96 (s, 1H) 6.68 (s, 1H) 3.89-3.80 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 3.46-3.34 (m, 2H) 3.23-3.13 (m, 1H) 3.10 (dd, 1H) 2.28 (dd, 1H) 2.01 (d, 1H)	351	1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法65 
119	(R,Z)-5-胺基-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基)戊醯胺鹽酸鹽 	12.24 (s, 1H) 8.07 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 (brs, 2H) 6.88 (s, 1H) 6.55 (s, 1H) 4.22 (d, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.30-3.15 (m, 2H) 3.15-2.98 (m, 1H) 2.86 (dd, 1H) 2.70 (d, 2H) 2.17-1.92 (m, 3H) 1.76 (brs, 1H) 1.52-1.25 (m, 4H)	449	(R,Z)-5-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)-5-側氧基戊基胺基甲酸第三丁酯 方法66 

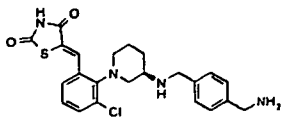
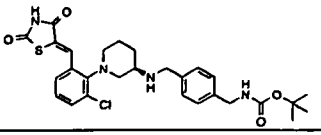
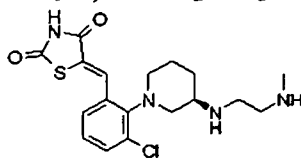
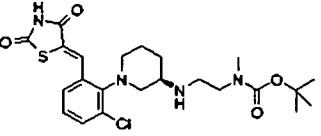
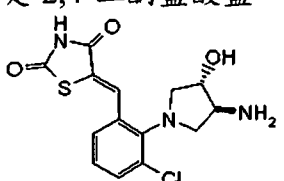
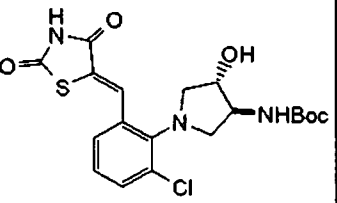
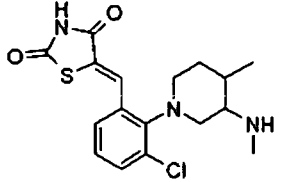
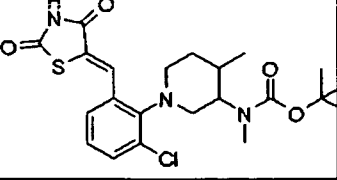
120	(S,Z)-5-胺基-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基)戊醯胺鹽酸鹽 	12.24 (s, 1H) 8.07 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.60 (brs, 2H) 6.88 (s, 1H) 6.55 (s, 1H) 4.22 (d, 1H) 3.76 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 3.30-3.15 (m, 2H) 3.15-2.98 (m, 1H) 2.86 (dd, 1H) 2.70 (d, 2H) 2.17-1.92 (m, 3H) 1.76 (brs, 1H) 1.52-1.25 (m, 4H)
449	(S,Z)-5-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)甲酸第三丁酯 方法67 	
121	(S,Z)-5-(2-(3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.50 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.21-4.11 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83(s, 3H) 3.42-3.25 (m, 8H) 2.45 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.32 (m, 2H)
407	(S,Z)-3-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯 方法68 	
122A	(R,Z)-5-(2-(3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.44 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.21-4.11 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.42-3.25 (m, 8H) 2.45 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.32 (m, 2H)
407	(R,Z)-3-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯 方法69 	

122B	(R,Z)-5-(2-(3-(氨基甲基)吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	(400 MHz, MeOD) ppm 8.08 (s, 1H) 7.49 (dd, 2H) 7.31 (t, 1H) 3.56 (t, 1H) 3.42-3.51 (m, 1H) 3.38 (td, 1H) 3.09-3.15 (m, 2H) 2.71-2.78 (m, 1H) 2.26-2.36 (m, 1H) 1.86-1.96 (m, 1H) 1.31 (dd, 1H)	338	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 方法132 
122C	(S,Z)-5-(2-(3-(氨基甲基)吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	(400 MHz, MeOD) ppm 8.07 (s, 1H) 7.49 (dd, 2H) 7.31 (t, 1H) 3.56 (t, 1H) 3.42-3.51 (m, 2H) 3.38 (td, 1H) 3.07-3.16 (m, 2H) 2.67-2.79 (m, 1H) 2.24-2.36 (m, 1H) 1.90 (dd, 1H)	338	(S,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 方法133 
122D	(R,Z)-5-(2-(3-(氨基哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.70 (s, 1H) 8.17 (brs, 3H) 8.01 (s, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.41-7.31 (m, 2H) 3.40-3.10 (m, 4H) 2.84-2.81 (m, 1H) 2.12-2.10 (m, 1H) 1.80-1.58 (m, 3H)	338	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌啶-3-基)氨基甲酸第三丁酯 方法134 
122E	(R,Z)-5-(2-(3-(氨基哌啶-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.60 (s, 1H) 8.12 (brs, 4H) 7.28-7.02 (m, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.18-2.87 (m, 5H) 2.10-2.07 (m, 1H) 1.75-1.38 (m, 3H)	334	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苄基)哌啶-3-基)氨基甲酸第三丁酯 方法135 

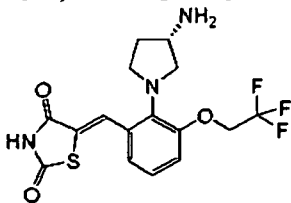
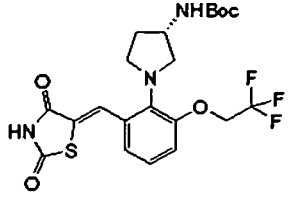
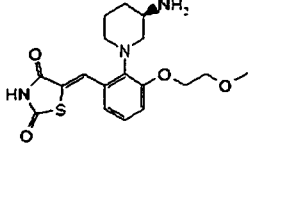
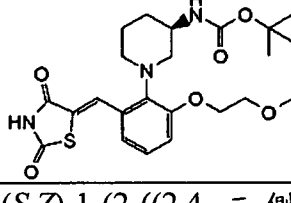
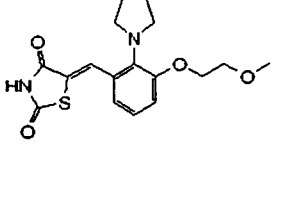
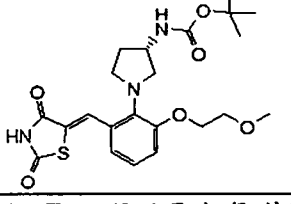
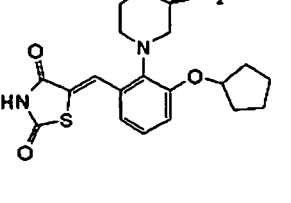
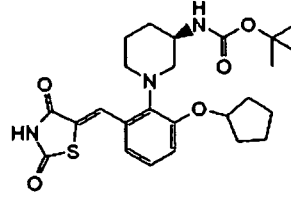
122F	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-溴苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.70 (s, 1H) 8.15 (brs, 3H) 8.01 (s, 1H) 7.74-7.69 (m, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.26 (t, 1H) 3.27-2.99 (m, 4H) 2.82-2.80 (m, 1H) 2.12-2.10 (m, 1H) 1.76-1.40 (m, 3H)	383	(R,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法136 
122G	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.67 (brs, 1H) 8.30 (brs, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.41-7.31 (m, 2H) 3.87 (brs, 1H) 3.50-3.27 (m, 4H) 2.40-2.28 (m, 1H) 2.08-1.95 (m, 1H)	324	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法137 
122H	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-溴苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.68 (brs, 1H) 8.31 (brs, 3H) 7.90 (s, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.29 (t, 1H) 3.75 (brs, 1H) 3.55 (t, 1H) 3.38-3.25 (m, 3H) 2.40-2.32 (m, 1H) 2.12-2.02 (m, 1H)	370	(S,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法138 
122I	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-乙氧基苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.58 (s, 1H) 8.13-8.09 (m, 4H) 7.26-7.24 (m, 1H) 7.16-7.14 (m, 1H) 7.03-7.01 (m, 1H) 4.07 (q, 2H) 3.78-3.67 (m, 2H) 3.22-3.07 (m, 3H) 2.10-2.07 (m, 1H) 1.76-1.55 (m, 3H) 1.38 (t, 3H)	348	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-乙氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法139 

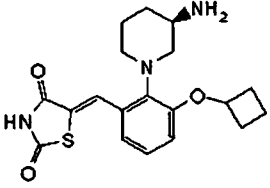
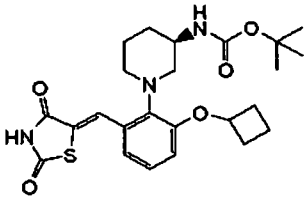
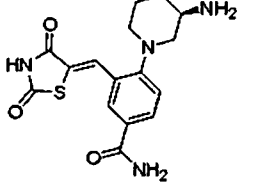
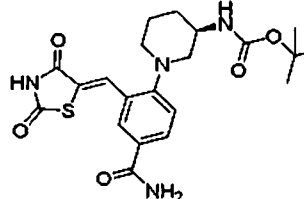
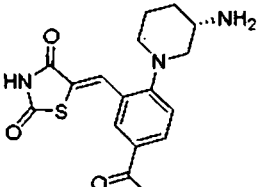
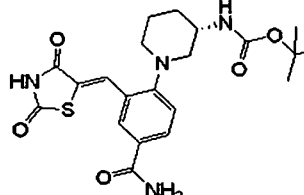
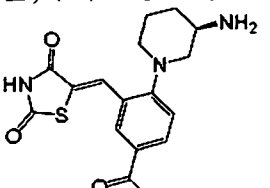
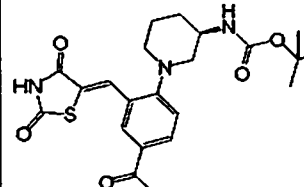
122J	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-異丁氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯鹽酸鹽 	12.60 (s, 1H) 8.18 (brs, 3H) 8.15 (s, 1H) 7.26 (t, 1H) 7.15 (d, 1H) 7.02 (d, 1H) 3.84-3.74 (m, 2H) 3.20-3.02 (m, 4H) 2.74 (d, 1H) 2.14-2.07 (m, 2H) 1.73-1.21 (m, 3H) 1.03 (d, 6H)	376	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-異丁氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法140
122K	(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(環己基甲氧基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.60 (s, 1H) 8.14 (brs, 4H) 7.25 (t, 1H) 7.14 (d, 1H) 7.00 (d, 1H) 3.82 (brs, 2H) 3.29-3.00 (m, 4H) 2.75-2.72 (m, 1H) 2.12-2.10 (m, 1H) 1.86-1.50 (m, 8H) 1.35-1.03 (m, 6H)	416	(R,Z)-1-(2-(環己基甲氧基)-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法141
122L	(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(環己氧基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 		402	(R,Z)-1-(2-(環己氧基)-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法142
122M	(±)-(Z)-5-(2-3-胺基-4-羥基哌啶-1-基)-3-氯亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.68 (s, 1H) 8.01 (brs, 4H) 7.53 (d, 1H) 7.44-7.42 (m, 1H) 7.35 (t, 1H) 5.72-5.70 (m, 1H) 3.32-3.22 (m, 2H) 3.20-3.11 (m, 3H) 1.96-1.94 (m, 1H) 1.40-1.37 (m, 1H)	354	(±)-1-(2-氯-6-((Z)-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-4-羥基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法143

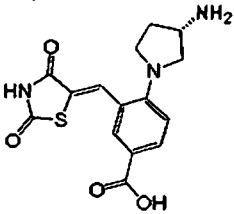
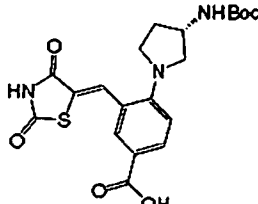
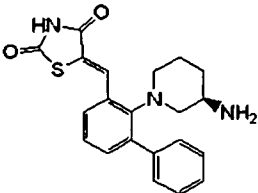
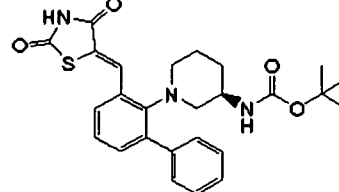
122N	(Z)-5-(3-氯-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.73 (brs, 1H), 9.18 (brs, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (dt, 2H), 3.65 (brs, 1H), 3.34-3.30 (m, 5H), 3.04 (brs, 2H), 2.14 (brs, 2H)	338	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苳基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯 方法144 
122O	(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-異丙氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.61 (brs, 1H) 8.33 (brs, 3H) 8.15 (brs, 1H) 7.34-7.09 (m, 2H) 6.99 (d, 1H) 4.67 (ddd 1H) 3.28 (brs, 1H) 3.07 (brs, 3H) 2.70 (brs, 1H) 2.12 (brs, 1H) 1.73 (brs, 1H) 1.57 (brs, 1H) 1.51-1.21 (m, 7H)	362	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-異丙氧基苳基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法145 
122P	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-異丙氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.58 (brs, 1H) 8.52 (brs, 3H) 8.08 (s, 1H) 7.39-7.10 (m, 2H) 6.99 (d, 1H) 4.70 (d, 1H) 3.78 (brs, 1H) 3.52-3.33 (m, 1H) 3.33-3.03 (m, 3H) 2.28 (brs, 1H) 2.00 (d, 1H) 1.32 (d, 6H)	348	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-異丙氧基苳基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法146 
122Q	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-乙氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮鹽 	12.58 (brs, 1H) 8.48 (brs, 3H) 8.09 (s, 1H) 7.26 (t, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.02 (d, 1H) 4.09 (q, 2H) 3.80 (d, 1H) 3.47 (dd, 1H) 3.28 (m, 1H) 3.21 (dd, 1H) 2.29 (d, 1H) 2.01 (dd, 1H) 1.40(t, 3H)	334	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-乙氧基苳基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法147 

122R	(R,Z)-5-(2-(3-(4-(胺基甲基)苄基胺基)哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽 	9.62 (brs, 1H) 8.46 (brs, 3H) 7.66-7.49 (m, 5H) 7.47-7.34 (m, 2H) 4.26-4.12 (m, 2H) 4.09-3.94 (m, 2H) 3.42-3.25 (m, 4H) 2.83 (brs, 1H) 2.36 (s, 1H) 1.85 (m, 1H) 1.62 (d, 2H)	457	(R,Z)-4-((1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苄基)哌啶-3-基胺基)甲基)苄基胺基甲酸第三丁酯 實例167 
122S	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(2-(甲基胺基)乙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.68 (brs, 1H) 9.68 (brs, 2H) 9.21 (brs, 2H) 8.05 (s, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.50-7.42 (m, 1H) 7.37 (t, 1H) 3.75-3.65 (m, 5H) 3.63-3.57 (m, 2H) 3.16 (d, 1H) 2.82 (brs, 1H) 2.60 (brs, 3H) 2.37-2.28 (m, 1H) 1.80 (d, 1H) 1.65 (m, 1H) 1.54 (brs, 1H)	395	(R,Z)-2-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苄基)哌啶-3-基胺基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 實例168 
122T	(Z)-5-(2-((3S,4S)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.68 (brs, 1H) 8.50 (brs, 3H) 8.10-7.81 (m, 1H) 7.58 (dd, 1H) 7.51-7.27 (m, 2H) 4.56-4.28 (m, 1H) 3.84 (brs, 1H) 3.66-3.40 (m, 4H) 3.39-3.23 (m, 1H)	339	(3S,4S)-1-(2-氯-6-((Z)-2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苄基)-4-羥基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法151 
122U	(Z)-5-(3-氯-2-(4-甲基-3-(甲基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.69 (brs, 1H) 8.63 (brs, 2H) 8.02 (s, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.47-7.31 (m, 2H) 3.58 (m, 1H) 3.07 (m, 1H) 2.67 (brs, 1H) 2.58 (brs, 3H) 2.40 (m, 1H) 1.87 (m, 1H) 1.68 (m, 1H) 1.29 (m, 1H) 1.07 (d, 3H) 0.87 (d, 1H)	365	(Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苄基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 方法152 

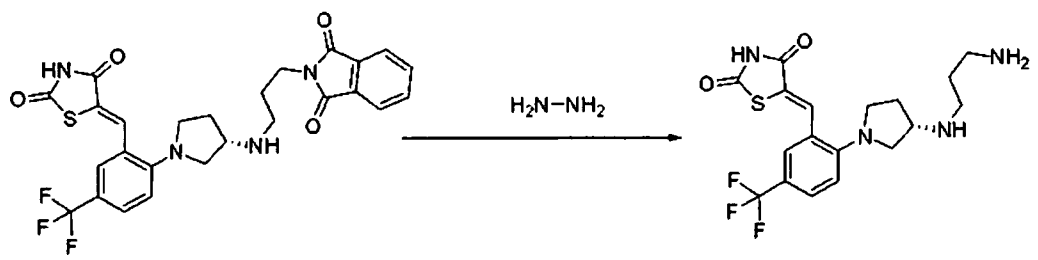
122V	(Z)-5-(2-(3-胺基-4-甲 基哌啶-1-基)-3-氯亞 苄基)噻唑啶-2,4-二酮 鹽酸鹽		351	(Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側 氧基噻唑啶-5-亞基)甲 基)苯基)-4-甲基哌啶-3- 基胺基甲酸第三丁酯 方法153		
122W	(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌 啶-1-基)亞苄基)噻唑 啶-2,4-二酮鹽酸鹽		12.58 (s, 1H), 8.44 (brs, 3H) 7.89 (s, 1H) 7.54- 7.34 (m, 2H) 7.27-7.05 (m, 2H) 3.26 (d, 2H) 2.94 (d, 1H), 2.87-2.61 (m, 2H) 2.05 (brs, 1H) 1.85 (brs, 1H) 1.75-1.47 (m, 2H)	304	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側 氧基噻唑啶-5-亞基)甲 基)哌啶-3-基胺基甲 酸第三丁酯 方法154	
122X	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯 啶-1-基)亞苄基)噻唑 啶-2,4-二酮鹽酸鹽		12.49 (s, 1H) 8.50 (brs, 3H) 7.91 (s, 1H) 7.44- 7.22 (m, 2H) 7.07-6.79 (m, 2H) 3.83 (d, 1H) 3.51-3.29 (m, 2H) 3.28- 3.17 (m, 2H) 2.27 (dd, 1H), 2.11-1.94 (m, 1H)	290	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側 氧基噻唑啶-5-亞基)甲 基)吡咯啶-3-基胺基 甲酸第三丁酯 方法155	
122Y	(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌 啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟 乙氧基)亞苄基)噻唑 啶-2,4-二酮鹽酸鹽		12.57 (brs, 1H) 8.03 (brs, 1H) 7.90 (brs, 3H) 7.36- 7.13 (m, 2H) 7.07 (d, 1H) 4.85-4.55 (m, 2H) 2.98 (brs, 4H) 2.74 (brs, 1H) 2.02 (d, 1H) 1.69 (d, 1H) 1.54 (d, 1H) 1.30 (brs, 1H)	402	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側 氧基噻唑啶-5-亞基)甲 基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯 基)哌啶-3-基胺基甲 酸第三丁酯 方法156	

122Z	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.52 (brs, 1H) 8.21-7.91 (m, 4H) 7.34-7.14 (m, 2H) 7.07 (d, 1H) 4.88-4.72 (m, 2H) 3.74 (d, 1H) 3.40 (dd, 1H) 3.22 (td, 1H) 3.18-3.10 (m, 1H) 3.06 (dd, 1H) 2.30-2.10 (m, 1H) 1.90 (dd, 1H)	388	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法157 
122AA	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶啉-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.67 (brs, 1H) 8.30 (brs, 3H) 8.20 (brs, 1H) 7.33 (brs, 1H) 7.25 (brs, 1H) 7.10 (d, 1H) 4.68 (brs, 3H) 4.22 (t, 2H) 3.91-3.65 (m, 2H) 3.42 (s, 3H) 3.29 (brs, 1H) 2.80 (brs, 1H) 2.18 (brs, 1H) 1.81 (brs, 1H) 1.68 (brs, 1H) 1.48 (brs, 1H)	378	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苄基)哌啶啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法158 
122AB	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.58 (brs, 1H) 8.42 (brs, 3H) 8.10 (s, 1H) 7.28 (t, 1H) 7.23-7.11 (m, 1H) 7.04 (d, 1H) 4.27-3.97 (m, 2H) 3.85 (d, 1H) 3.78-3.63 (m, 2H) 3.49 (dd, 1H) 3.34(s, 3H) 3.27 (td, 1H) 3.22-3.06 (m, 2H) 2.30 (dd, 1H) 2.02 (dd, 1H)	364	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苄基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法159 
122AC	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶啉-1-基)-3-(環戊氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.37 (brs, 1H) 8.00 (brs, 3H) 7.93 (s, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.91 (d, 1H) 6.77 (d, 1H) 3.02-2.91 (m, 1H) 2.82 (d, 3H) 2.48 (brs, 1H) 1.89-1.40 (m, 12H) 1.16 (brs, 1H)	388	(R,Z)-1-(2-(環戊氧基)-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌啶啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法160 

122AD	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-環丁氧基亞苈基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.60 (brs, 1H) 8.14 (brs, 4H) 7.23 (d, 1H) 7.00 (dd, 2H), 4.86-4.67 (m, 1H) 3.25 (m, 1H) 3.05 (m, 2H) 2.74 (brs, 1H) 2.49-2.35 (m, 2H) 2.21-1.95 (m, 3H) 1.93-1.76 (m, 2H) 1.67 (td, 3H) 1.42 (brs, 1H)	374 (R,Z)-1-(2-環丁氧基-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯方法161 
122AE	(R,Z)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄甲醯胺鹽酸鹽 		347 (R,Z)-1-(4-胺甲醯基-2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯方法162 
122AF	(S,Z)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄甲醯胺鹽酸鹽 		347 (S,Z)-1-(4-胺甲醯基-2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯方法163 
122AG	(R,Z)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄甲酸鹽酸鹽 		348 (R,Z)-4-(3-(第三丁氧羰基胺基)哌啶-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄甲酸方法164 

122AH	(S,Z)-4-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲酸 		333	(S,Z)-4-(3-(第三丁氧羰基胺基)吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲酸 方法165 
122AI	(R,Z)-5-((2-(3-胺基哌啶-1-基)聯苯-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.64 (brs, 1H) 8.09 (brs, 3H) 7.92 (s, 1H) 7.56-7.36 (m, 4H) 7.36-7.16 (m, 4H) 3.06 (brs, 1H) 3.00 (brs, 1H) 2.72 (d, 1H) 2.35 (brs, 2H) 2.05 (brs, 1H) 1.58 (brs, 2H) 1.32-1.15 (m, 1H)	380	(R,Z)-1-(3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)聯苯-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法166 

實例 123：

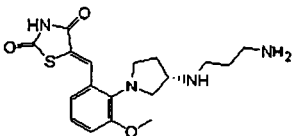
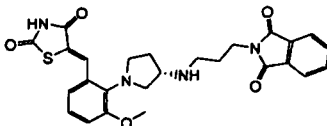
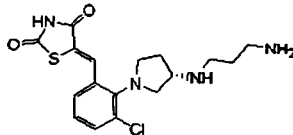
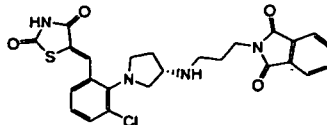


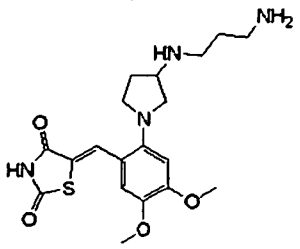
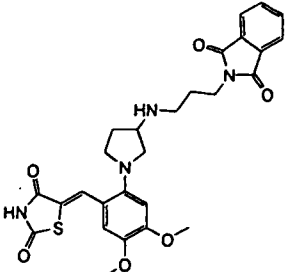
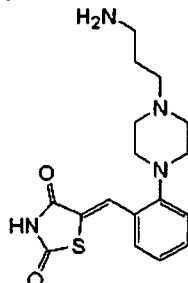
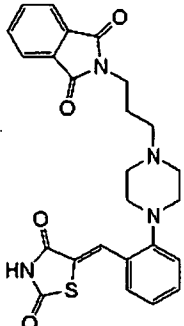
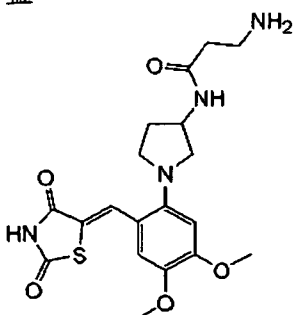
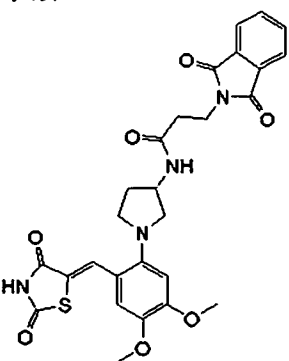
(S,Z)-5-(2-(3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽：

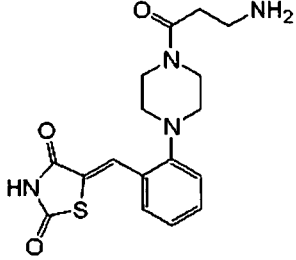
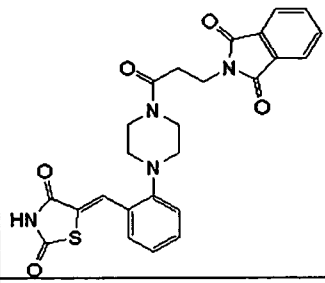
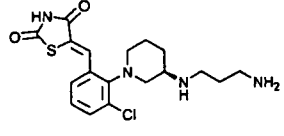
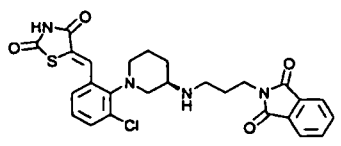
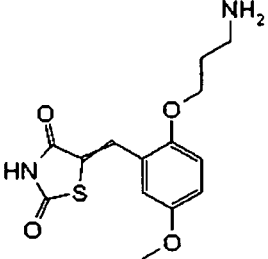
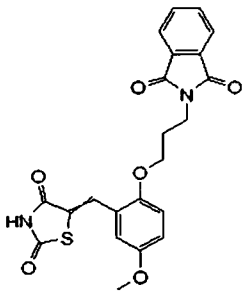
向 25 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮(方法 70)(0.271 g，0.50 mmol)、EtOH(2.488 ml)及胼(0.023 ml，0.75 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘，且接著經矽藻土床過濾。真空濃縮濾液且經逆相 HPLC(MeCN/水)純化得到溶離份，真空濃縮溶離份，懸浮於甲醇(約 5 mL)及於乙醚(約 2 mL)中之 1

N HCl中，且真空濃縮，得到(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽(0.071 g，29.3%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.52 (s, 1H) 9.49 (s, 1H) 8.08 (brs, 2H) 7.93 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.08 (d, 1H) 3.88-3.81 (m, 1H) 3.53-3.33 (m, 4H) 3.08-3.05 (m, 2H) 2.92-2.89 (m, 2H) 2.33-2.19 (m, 2H) 2.04-1.96 (m, 2H)； m/z 415。

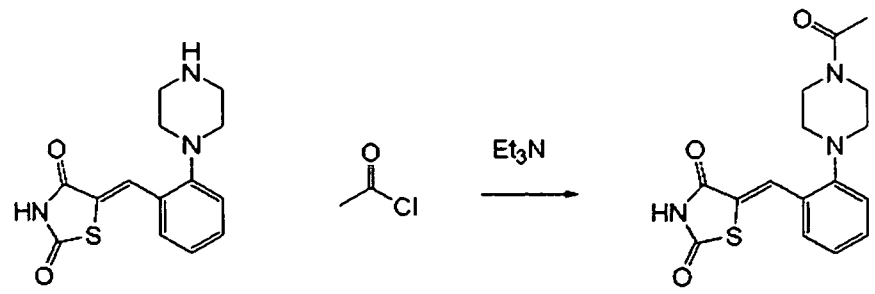
藉由實例123之程序使用適當起始物質製備以下實例。可使用與實例123中所述類似之方式將層析後獲得之以下母體化合物轉化成其相應鹽酸鹽。

實例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
124	(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.59 (brs, 1H) 9.30 (brs, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.07 (brs, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.21 (d, 1H) 7.08 (d, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.46-3.44 (m, 1H) 3.39-3.25 (m, 2H) 3.17-2.99 (m, 4H) 2.96-2.91 (m 2H) 2.19-2.10 (m, 2H) 2.08-1.99 (m, 2H)	377	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法71 
125	(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.72 (brs, 1H) 9.50 (brs, 1H) 8.10 (brs, 2H) 7.96 (s, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.46-7.39 (m 2H) 3.95-3.91 (m, 1H) 3.51-3.20 (m, 4H) 2.99-2.92 (m, 2H) 2.44-2.38 (m, 2H) 2.21-2.11 (m, 2H) 2.08-1.99 (m, 2H)	382	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法72 

126	(Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.40 (s, 1H) 9.78 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 4.21-4.11 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 3.42-3.25 (m, 8H) 2.45 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.32 (m, 2H)	407	(Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法73 
127	(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.64 (s, 1H) 11.50 (s, 1H) 8.27 (s, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.49 (t, 2H) 7.24 (t, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.32-3.16 (m, 8H) 2.93 (d, 2H) 2.18-2.07 (m, 2H)	347	(Z)-5-(2-(4-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法74 
128	(Z)-3-氨基-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基)丙醯胺鹽酸鹽 	12.34 (s, 1H) 8.46 (d, 1H) 7.86 (s, 3H) 6.95 (s, 1H) 6.63 (s, 1H) 4.36-4.26 (m, 1H) 3.84 (s, 3H) 3.72 (s, 3H), 3.32-3.21 (m, 3H) 3.02-2.93 (m, 3H) 2.18 (dd, 2H) 1.86 (dd, 1H)	421	(Z)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基)丙醯胺 方法75 

129A	(5Z)-5-{2-[4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基]苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 	12.59 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.82 (s, 2H) 7.51-7.44 (m, 2H) 7.26-7.17 (m, 2H) 3.66 (m, 2H) 3.59 (m, 2H) 3.08-2.97 (m, 2H) 2.96-2.86 (m, 4H) 2.74 (m, 2H)	361	(5Z)-(2-(4-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)哌嗪-1-基)苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法76 
129B	(R,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基)哌啶-1-基)-3-氯苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.69 (brs, 1H) 9.31 (brs, 1H) 8.05 (s, 3H) 7.56 (d, 1H) 7.49-7.41 (m, 1H) 7.37 (t, 1H) 3.76-3.65 (m, 3H) 3.16 (brs, 1H) 3.04 (brs, 2H) 2.94-2.75 (m, 3H) 2.33 (brs, 1H) 2.04-1.92 (m, 2H) 1.78 (d, 1H) 1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 1H)	395	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)哌啶-1-基)苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法171 
129C	5-(2-(3-氨基丙氧基)-5-甲氧基苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.64 (brs, 1H) 7.94 (brs, 4H) 7.11 (m, 2H) 6.93 (s, 1H) 4.13 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 2.97 (m, 2H) 2.06 (m, 2H)	309	5-(2-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-5-甲氧基苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法148 

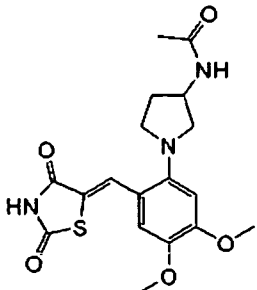
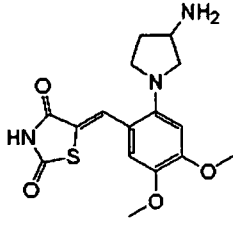
實例 130 :

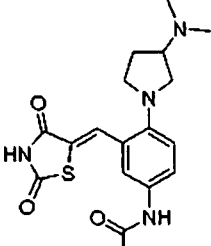
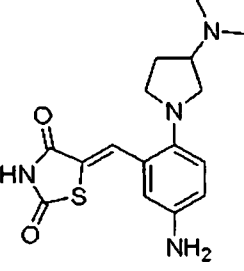


(5Z)-5-[2-(4-乙基噻吩-1-基)苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮：在室溫下向(5Z)-5-(2-噻吩-1-基苄基)-1,3-噻唑啉-

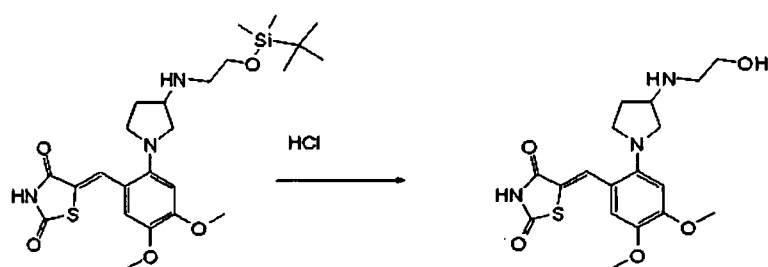
2,4-二酮(實例115)及乙醯氯(36.1 mg, 0.46 mmol)之混合物中添加三乙胺(93 mg, 0.92 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜且接著以NaHCO₃飽和水溶液(約25 mL)處理。將此混合物在室溫下攪拌10分鐘, 且接著以DCM(3×25 mL)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機萃取物, 經矽藻土床過濾, 且真空濃縮濾液, 得到產物, 經逆相HPLC(乙腈:水:0.1% TFA=5%至70%)純化產物, 得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(40.0 mg, 35.4%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 12.58 (brs, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.47 (d, 2H) 7.30-7.07 (m, 2H) 3.60 (brs, 4H) 2.90 (brs, 2H) 2.85 (brs, 2H) 2.04 (s, 3H); *m/z* 331。

藉由實例130之程序使用適當起始物質製備以下實例。

實例	化合物	¹ H NMR	<i>m/z</i>	SM
131A	<i>N</i> -(1-{2-[(<i>Z</i>)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]-4,5-二甲氧基苯基}吡咯啉-3-基)乙醯胺 	12.29 (brs, 1H) 8.13 (d, 1H) 7.85 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.61 (s, 1H) 4.27 (d, 1H) 3.83 (s, 3H) 3.72 (s, 3H) 3.43-3.14 (m, 4H) 2.94 (dd, 1H) 2.30-2.05 (m, 1H) 1.82 (s, 3H)	392	(5 <i>Z</i>)-5-[2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 實例118 

131B	(Z)-N-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)乙醯胺 	9.86 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.49-7.47 (d, 1H) 6.96-6.94 (d, 1H) 3.23 (m, 1H) 3.00 (m, 4H) 2.51 (s, 6H) 2.15 (m, 1H) 2.01 (s, 3H) 1.55 (m, 1H)	375 (Z)-5-(5-胺基-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例151 
--------------------	---	---	--

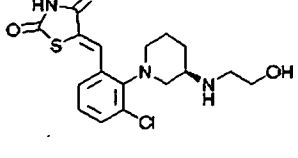
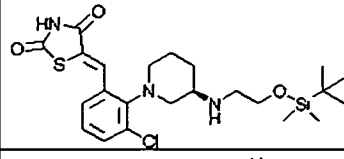
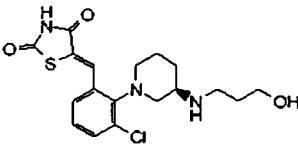
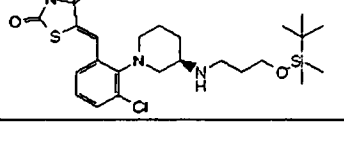
實例 132：



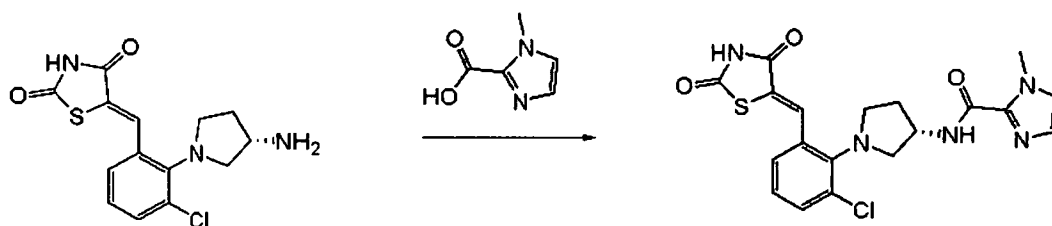
(Z)-5-(2-(3-(2-羥基乙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮：

在室溫下將(Z)-5-(2-(3-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮(方法77)(120 mg, 0.24 mmol)於5 mL之於甲醇中之1.25 M HCl中的混合物攪拌30分鐘。接著真空濃縮混合物，得到產物，經逆相 HPLC(乙腈:水:0.1% NH₄OAc=5%至55%)純化產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(45.0 mg, 48.4%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.40 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.70 (s, 3H) 3.45 (m, 2H) 3.27-3.15 (m, 4H) 2.92 (m, 1H) 2.59 (m, 2H) 2.08 (m, 1H) 1.66 (m, 1H)； m/z 394。

藉由實例132之程序使用適當起始物質製備以下實例。

133	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(2-羥基乙基氨基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	8.81 (brs, 2H) 7.96 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.40-7.32 (m, 1H) 7.31-7.25 (m, 1H) 3.63-3.55 (m, 2H) 3.46-3.38 (m, 2H) 3.08 (brs, 2H) 2.96 (d, 2H) 2.75 (brs, 1H) 2.20 (m, 1H) 1.72 (brs, 1H) 1.56 (brs, 1H) 1.44 (brs, 1H)	382	(R,Z)-5-(2-(3-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法169 
134	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-羥基丙基氨基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.69 (brs, 1H) 8.84 (brs, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.49-7.39 (m, 1H) 7.36 (t, 1H) 3.69 (dd, 2H) 3.17 (brs, 2H) 3.00 (brs, 2H) 2.83 (brs, 1H) 2.26 (brs, 1H) 1.93-1.72 (m, 4H) 1.66 (brs, 1H) 1.50 (brs, 1H)		(R,Z)-5-(2-(3-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法170 

實例 135

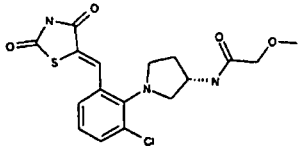
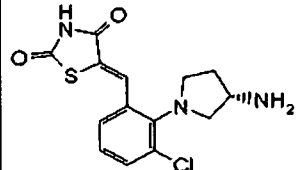
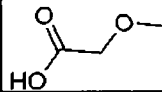
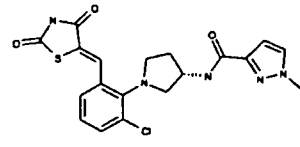
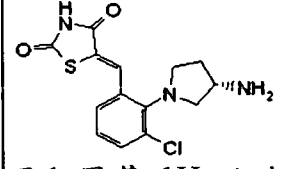
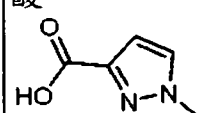


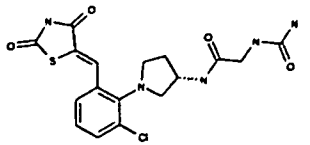
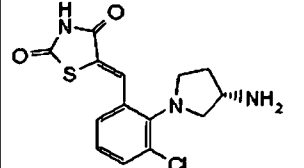
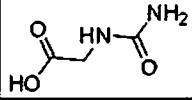
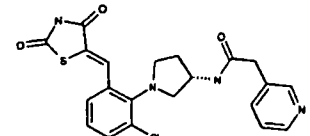
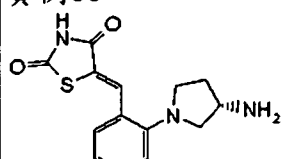
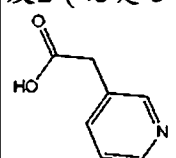
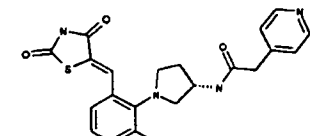
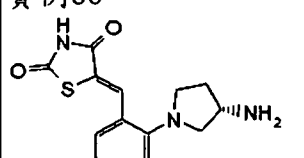
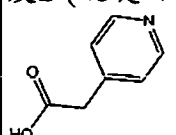
(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺：

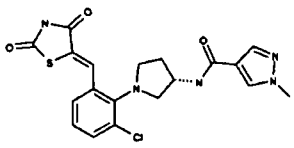
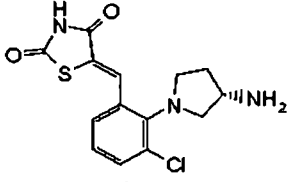
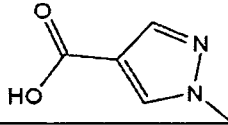
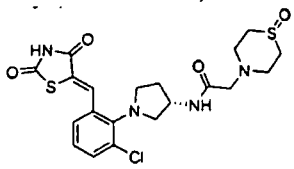
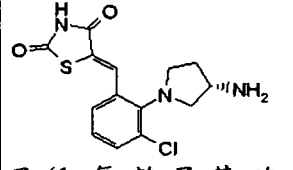
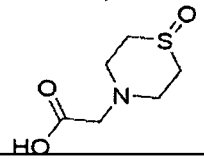
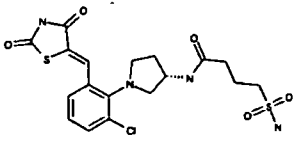
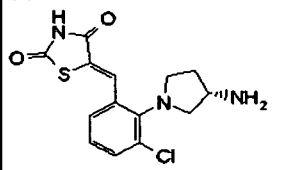
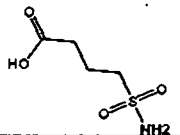
向裝有磁力攪拌棒之 50 mL 小瓶中添加 (S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 (75 mg, 0.23 mmol) (實例 86)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸 (87 mg, 0.69 mmol)、HATU (220 mg, 0.58 mmol) 及二氯甲烷 (5 mL)。接著添加胡氏鹼 (Hunig's base) (0.202 mL, 1.16 mmol) 且將混合物在室溫下攪拌 4 小時。接著以二氯甲烷稀釋反應物且以水洗滌。以相分離管分離混合物且將有機相蒸發至乾燥。藉由逆相層析純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題

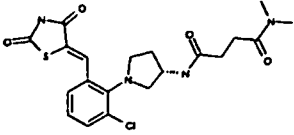
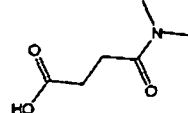
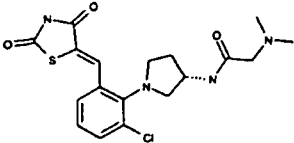
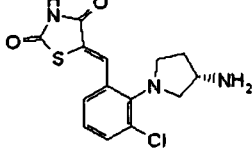
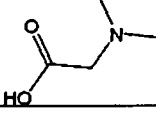
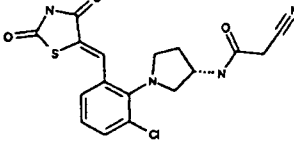
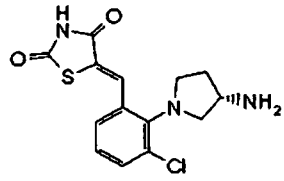
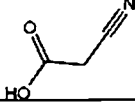
化合物 (21 mg, 21%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.89 (s, 1H) 7.51 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H) 7.18-7.27 (m, 2H) 7.01 (s, 1H) 4.67-4.77 (m, 1H) 4.00 (s, 3H) 3.63-3.75 (m, 2H) 3.47-3.54 (m, 1H) 3.36-3.47 (m, 1H) 2.39-2.51 (m, 1H) 2.14 (dd, 1H); *m/z* 432。

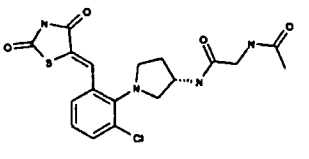
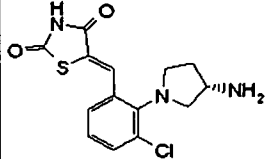
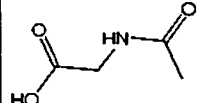
藉由 135 之程序使用適當起始物質製備以下實例。

136	(<i>S,Z</i>)- <i>N</i> -(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-甲氧基乙醯胺 	7.89 (s, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H) 7.25 (t, 1H) 4.58-4.67 (m, 1H) 3.93 (s, 2H) 3.65 (dd, 1H) 3.36-3.46 (m, 5H) 3.13 (dd, 1H) 2.38 (dd, 1H) 2.01-2.13 (m, 1H)	396	(<i>S,Z</i>)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-甲氧基乙酸 
137	(<i>S,Z</i>)- <i>N</i> -(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺 	7.93 (s, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.42 (dd, 1H) 7.25 (t, 1H) 6.73 (d, 1H) 4.73-4.83 (m, 1H) 3.92-3.99 (m, 3H) 3.71 (dd, 1H) 3.38-3.50 (m, 2H) 3.23 (dd, 1H) 2.38-2.50 (m, 1H) 2.09-2.21 (m, 1H)	432	(<i>S,Z</i>)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 

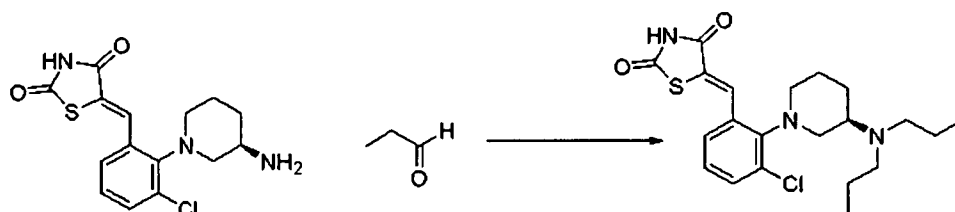
138	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-脲基乙醯胺 	7.93 (s, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.41 (dd, 1H) 7.25 (t, 1H) 4.53 (ddd, 1H) 3.83-3.92 (m, 2H) 3.65-3.70 (m, 1H) 3.42-3.49 (m, 1H) 3.35-3.42 (m, 1H) 3.07 (dd, 1H) 2.37 (dt, 1H) 1.98-2.10 (m, 1H)	424	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-脲基乙酸 
139	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺 	8.44 (br. S., 2H) 8.02 (s, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.50 (dd, 1H) 7.34-7.46 (m, 3H) 7.25 (t, 1H) 4.51 (t, 1H) 3.60-3.69 (m, 3H) 3.37-3.48 (m, 2H) 3.08 (dd, 1H) 2.31-2.43 (m, 1H) 2.03 (dd, 1H)	443	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-(吡啶-3-基)乙酸 
140	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺 	8.47 (br. S., 1H) 7.98 (s, 1H) 7.53 (dd, 1H) 7.41 (dd, 3H) 7.25 (t, 1H) 4.53 (t, 1H) 3.64-3.71 (m, 3H) 3.39-3.48 (m, 2H) 3.07 (dd, 1H) 2.32-2.44 (m, 1H) 2.03 (dd, 1H)	443	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-(吡啶-4-基)乙酸 

141	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 	8.17 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.47 (ddd, 2H) 7.27 (t, 1H) 4.67-4.78 (m, 1H) 3.89-3.97 (m, 3H) 3.73 (dd, 1H) 3.44 (t, 2H) 3.19 (dd, 1H) 2.42 (dd, 1H) 2.14 (dd, 1H)	432	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 
142	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-(氧離子基硫代嗎啉-4-基)乙醯胺 	7.91 (s, 1H) 7.56 (dd, 1H) 7.43 (dd, 1H) 7.27 (t, 1H) 4.62 (t, 1H) 3.67-3.78 (m, 2H) 3.41-3.48 (m, 2H) 3.19-3.22 (m, 2H) 3.10-3.17 (m, 5H) 2.92-2.98 (m, 2H) 2.81-2.86 (m, 1H) 2.37-2.48 (m, 1H) 2.02-2.13 (m, 1H)	483	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及(1-氧離子基硫代嗎啉-4-基)乙酸 
143	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-4-胺磺醯基丁醯胺 	7.18 (s, 1H) 6.70 (dd, 1H) 6.62 (dd, 1H) 6.45 (t, 1H) 3.71 (s, 1H) 2.84 (dd, 1H) 2.56-2.66 (m, 2H) 2.29-2.36 (m, 2H) 2.26 (dd, 1H) 1.64 (t, 2H) 1.57 (d, 1H) 1.25-1.37 (m, 2H) 1.20 (d, 1H)	473	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及4-胺磺醯基丁酸 

144	(S,Z)-N1-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-N4,N4-二甲基丁二醯胺 	8.01 (s, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.44 (d, 1H) 7.26 (t, 1H) 4.47-4.58 (m, 1H) 3.62 (t, 1H) 3.42 (t, 2H) 3.02-3.15 (m, 4H) 2.92 (s, 3H) 2.67 (d, 2H) 2.56 (t, 2H) 2.36 (dd, 1H) 2.02 (dd, 1H)	451	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及4-(二甲基胺基)-4-側氧基丁酸 
145	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺 	7.07 (s, 1H) 6.69-6.74 (m, 1H) 6.59 (dd, 1H) 6.43 (t, 1H) 3.76 (br. S., 1H) 2.85-2.94 (m, 2H) 2.84 (d, 1H) 2.36 (br. S., 1H) 2.29 (dd, 2H) 1.52-1.64 (m, 7H) 1.18-1.28 (m, 1H)	409	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-(二甲基胺基)乙酸 
146	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-氯基乙醯胺 	7.95 (s, 1H) 7.52 (dd, 1H) 7.42 (dd, 1H) 7.26 (t, 1H) 4.50 (ddd, 1H) 3.68-3.78 (m, 1H) 3.64 (dd, 1H) 3.44-3.50 (m, 1H) 3.40 (t, 1H) 3.22 (q, 1H) 3.09 (dd, 1H) 2.39 (dt, 1H) 2.03 (d, 1H)	391	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-氯基乙酸 

147	(S,Z)-2-乙醯胺基-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)乙醯胺 	7.89 (s, 1H) 7.54 (dd, 1H) 7.39 (dd, 1H) 7.24 (t, 1H) 4.49-4.60 (m, 1H) 3.86-3.98 (m, 1H) 3.65 (dd, 1H) 3.36-3.48 (m, 2H) 3.17-3.25 (m, 1H) 3.07-3.16 (m, 1H) 2.31-2.43 (m, 1H) 1.96-2.09 (m, 4H)	423 (S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例86  及2-乙醯胺基乙酸 
-----	--	---	---

實例 148：

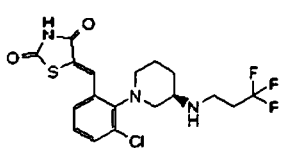
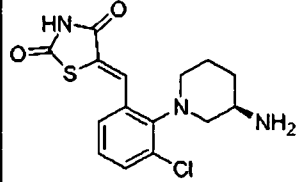
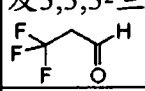
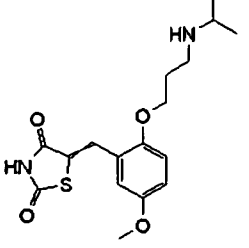
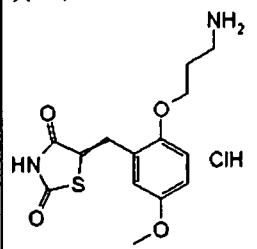
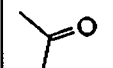


(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二丙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮：

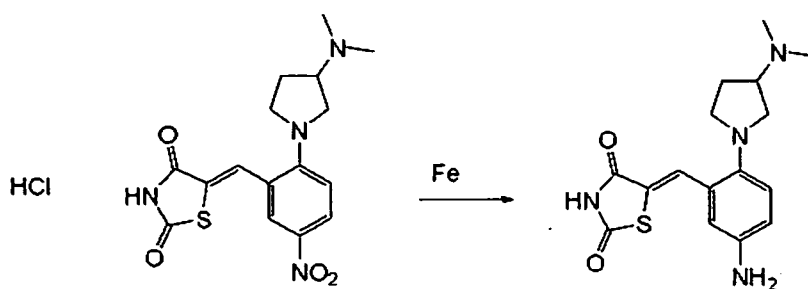
將(R,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮(122D)(100 mg, 0.27 mmol)及丙醛(20.17 mg, 0.35 mmol)於CH₂Cl₂(15 mL)中之混合物在50℃下攪拌20分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(170 mg, 0.80 mmol)。接著將混合物在50℃下攪拌4小時，隨後向混合物中添加K₂CO₃飽和水溶液(約50 mL)。將此溶液傾入分液漏斗中且以CHCl₃/異丙醇(5/1)(2×50 mL)萃取。經無水Na₂SO₄乾燥經合併之有機萃取物，過濾且真空濃縮，得到產物。以Gilson(於水中之0.1% TFA:於CAN中之0.1% TFA=30%至80%；UV吸收在322處)純化產物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(94 mg, 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm 7.96 (s, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.41-7.34 (m, 1H) 7.29 (t, 1H) 3.67-3.58 (m, 2H) 3.44-3.37 (m, 2H) 3.03-2.78 (m, 5H) 2.21 (brs, 1H), 1.79 (d, 1H) 1.61 (d, 6H) 0.84-0.79 (m, 6H) 。 m/z 422 。

藉由 148 之程序使用適當起始物質製備以下實例。

149	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3,3,3-三氟丙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.65 (brs, 1H) 9.35 (brs, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.44 (brs, 1H) 7.37 (t, 1H) 3.75-3.63 (m, 2H) 3.53-3.45 (m, 2H) 3.23 (m, 1H) 2.85-2.65 (m, 4H) 2.30 (brs, 1H) 1.85-1.76 (m, 1H) 1.67 (brs, 1H) 1.49 (brs, 1H)	433	(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 實例122D  及3,3,3-三氟丙醛 
150	5-(2-(3-(異丙基胺基)丙氧基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.65 (s, 1H), 8.91 (s, br, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.22 (m, 6H)	351	5-(2-(3-胺基丙氧基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 實例129C  及丙酮 

實例 151：

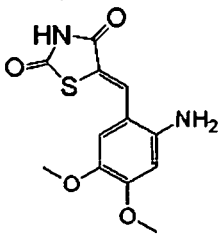
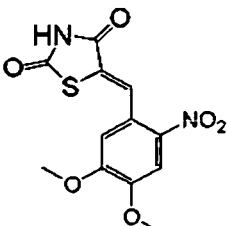


(Z)-5-(5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑

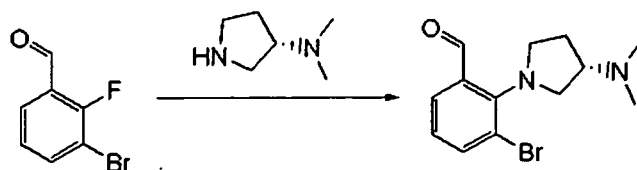
啉-2,4-二酮

向(Z)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-硝基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮(100 mg, 0.28 mmol)(方法149)及鐵(154 mg, 2.76 mmol)片於MeOH(10 mL)中之混合物中添加5滴濃鹽酸及5滴水。將混合物在80°C下攪拌1小時。將混合物裝載至矽膠中，以ISCO(100%乙酸乙酯至甲醇/乙酸乙酯=50%)純化，得到紅色固體，將其以Gilson(乙腈：水：0.1% TFA=0%至50%，歷時7分鐘)再純化，得到黃色固體(Z)-5-(5-胺基-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮(51.0 mg, 38.6%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.55 (brs, 1H), 11.32 (brs, 1H), 10.30 (brs, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.30-2.10 (m, 2H); m/z 333。

藉由實例151之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

實例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
152	(Z)-5-(2-胺基-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.45 (brs, 1H) 7.87 (s, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.79 (s, 1H) 3.78 (s, 3H) 3.73 (s, 3H)	280	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 方法150 

方法部分：

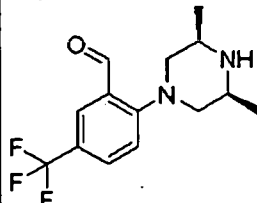
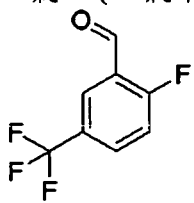
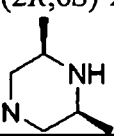


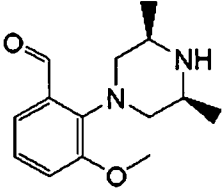
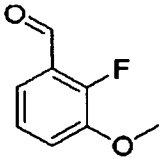
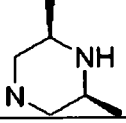
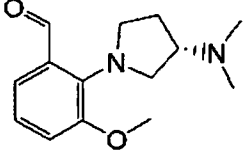
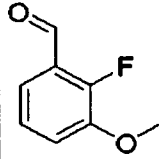
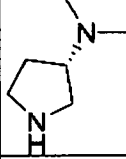
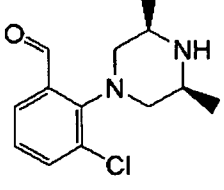
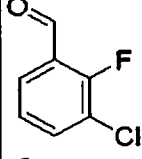
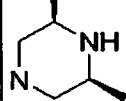
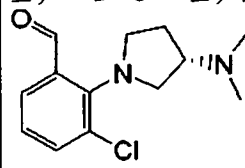
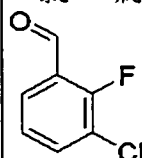
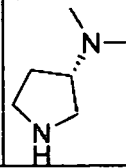
方法 1：

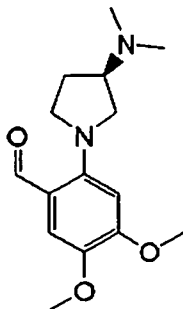
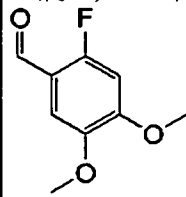
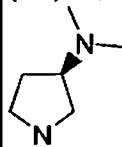
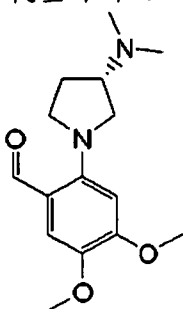
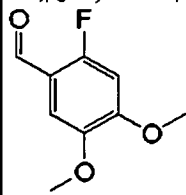
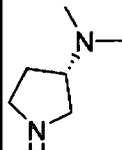
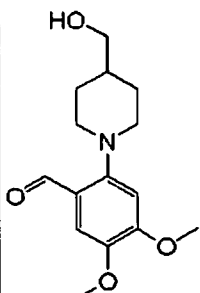
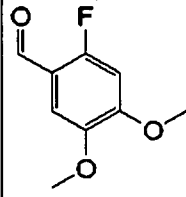
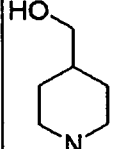
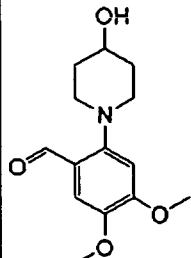
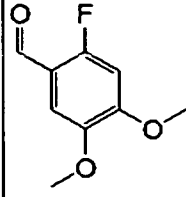
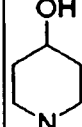
(*S*)-3-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛：

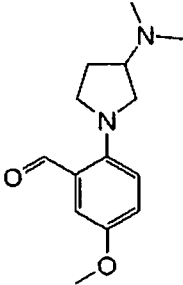
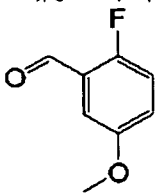
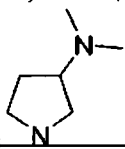
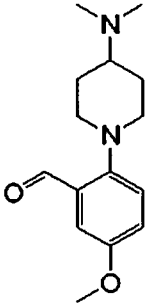
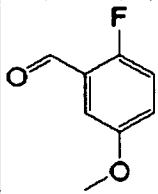
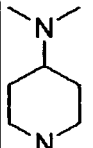
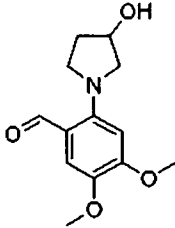
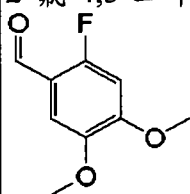
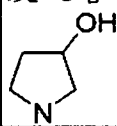
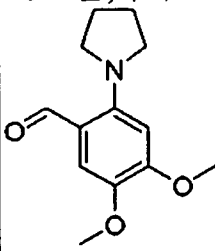
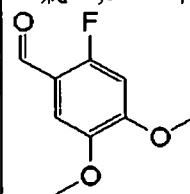
向 50 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、3-溴-2-氟苯甲醛 (0.555 g, 2.73 mmol)、(*S*)-*N,N*-二甲基吡咯啉-3-胺 (0.312 g, 2.73 mmol)、DMSO (5.47 mL) 及碳酸鉀 (0.378 g, 2.73 mmol)。在攪拌下將混合物加熱至 85°C 隔夜。使反應物冷卻至環境溫度，以水稀釋且萃取至二氯甲烷中。將經合併之有機萃取物以 MgSO_4 乾燥，過濾且真空濃縮得到產物，經矽膠層析 (40 g) (使用乙酸乙酯/MeOH (10:1) 作為溶離劑) 純化產物，得到 (*S*)-3-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 (0.369 g, 45.4%)。

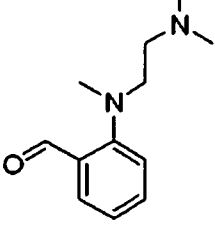
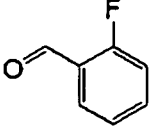
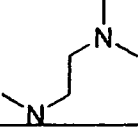
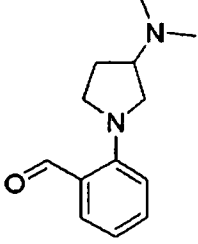
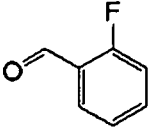
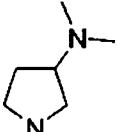
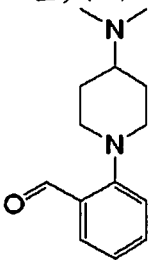
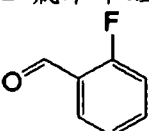
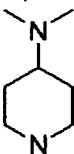
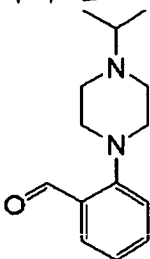
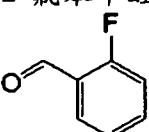
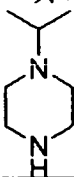
藉由方法 1 之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

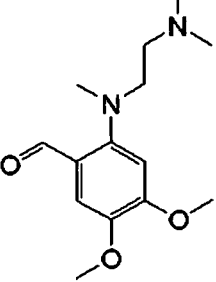
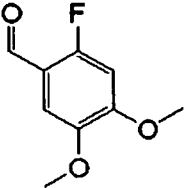
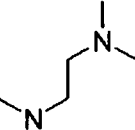
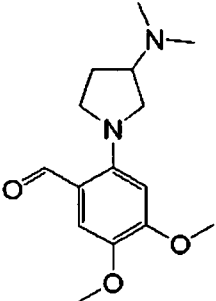
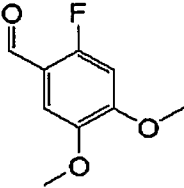
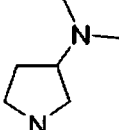
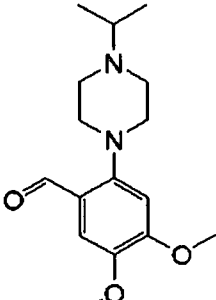
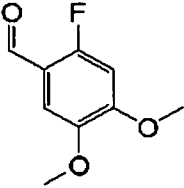
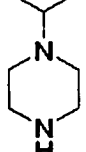
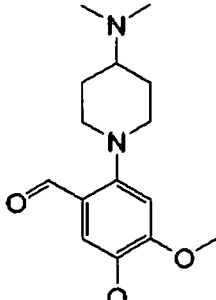
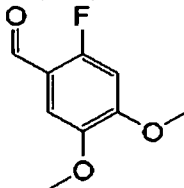
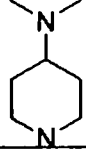
方法	化合物	^1H NMR	m/z	SM
2	2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 		287	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  及 (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-二甲基哌嗪 

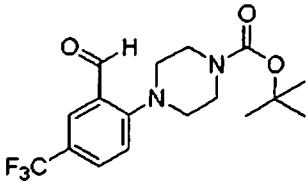
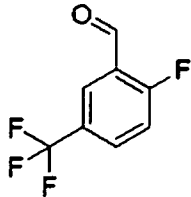
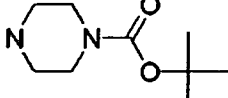
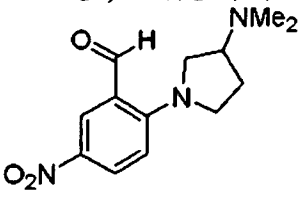
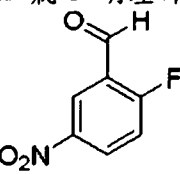
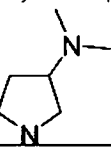
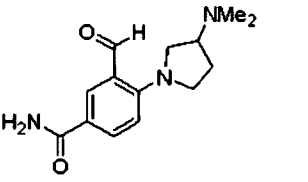
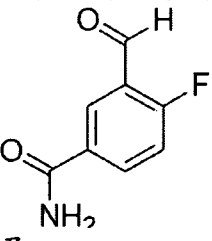
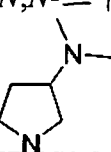
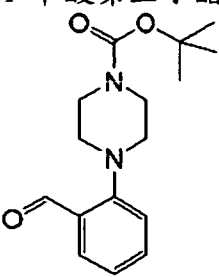
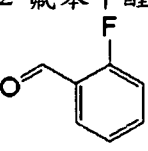
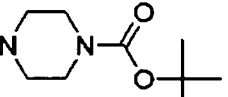
3	2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  及 (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-二甲基哌嗪 
4	(<i>S</i>)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  及 (3 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -二甲基吡咯啉-3-胺 
5	3-氯-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲醛 		254	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-二甲基哌嗪 
6	(<i>S</i>)-3-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 		253	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (3 <i>S</i>)- <i>N,N</i> -二甲基吡咯啉-3-胺 

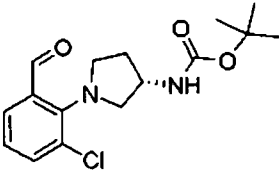
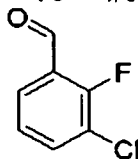
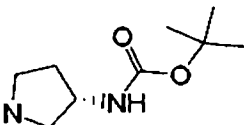
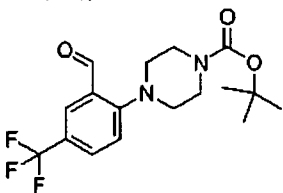
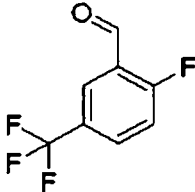
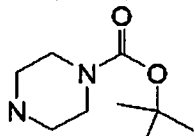
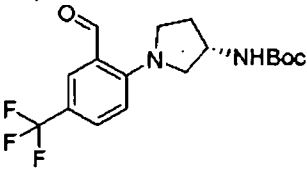
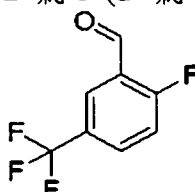
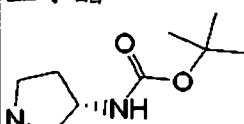
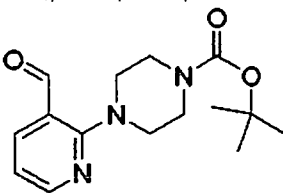
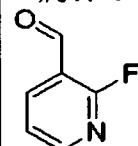
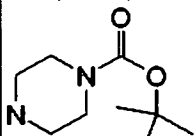
7	(R)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		279	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 (3R)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
8	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		279	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 (3S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
9	2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		280	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 哌啶-4-基甲醇 
10	2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		266	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 哌啶-4-醇 

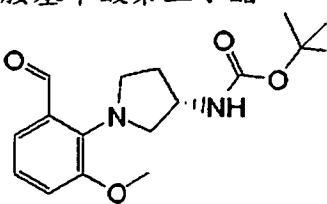
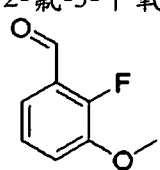
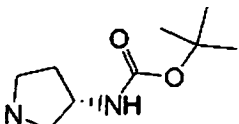
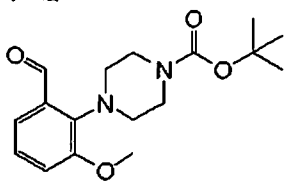
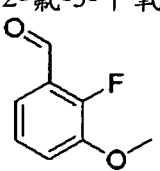
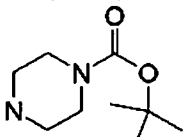
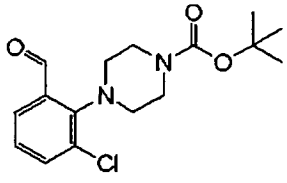
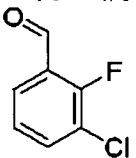
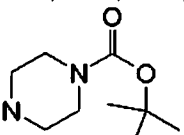
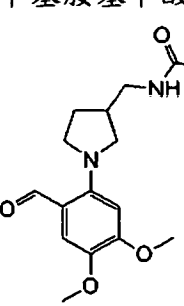
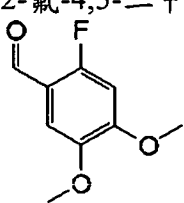
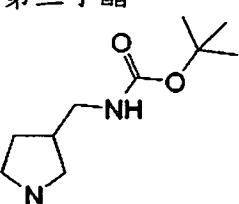
11	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-5-甲氧基苯甲醛  及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
12	2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 		263	2-氟-5-甲氧基苯甲醛  及 N,N-二甲基哌啶-4-胺 
13	2-(3-羟基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		253	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及吡咯啉-3-醇 
14	4,5-二甲氧基-2-(吡咯啉-1-基)苯甲醛 		236	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及吡咯啉 

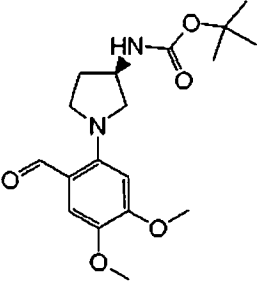
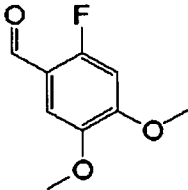
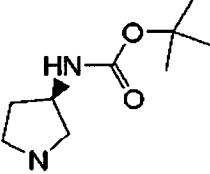
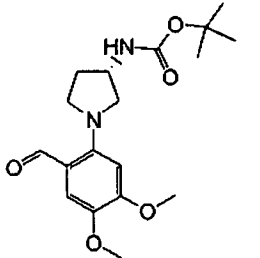
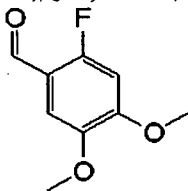
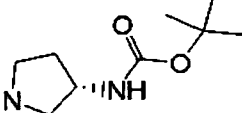
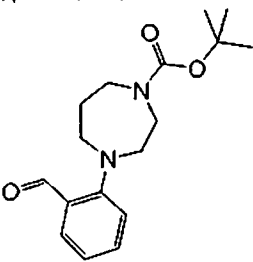
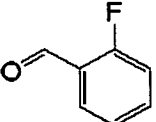
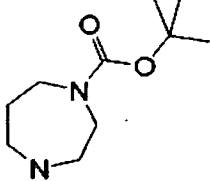
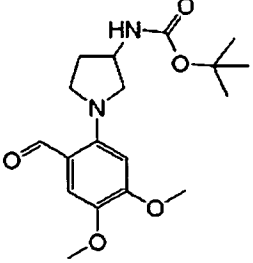
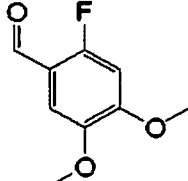
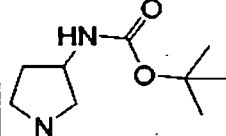
15	2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲醛 		207	2-氟苯甲醛  及 N,N,N'-三甲基乙烷-1,2-二胺 
16	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 		219	2-氟苯甲醛  及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
17	2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯甲醛 		233	2-氟苯甲醛  及 N,N-二甲基哌啶-4-胺 
18	2-(4-異丙基哌嗪-1-基)苯甲醛 		233	2-氟苯甲醛  及 1-異丙基哌嗪 

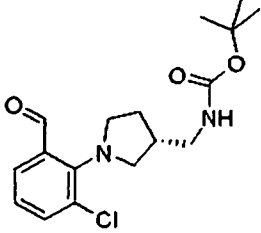
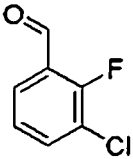
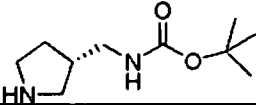
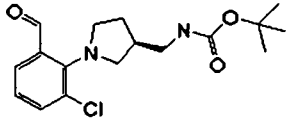
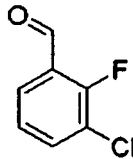
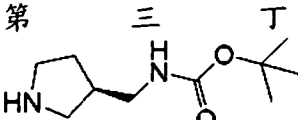
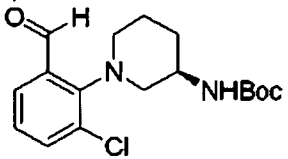
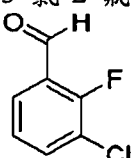
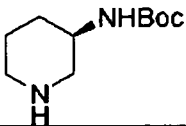
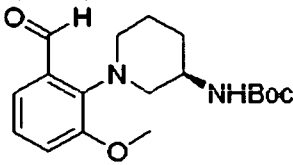
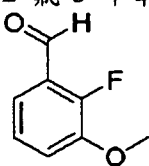
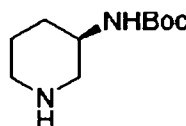
19	2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		267	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 N,N,N'-三甲基乙烷-1,2-二胺 
20	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		279	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
21	2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		293	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 1-异丙基哌嗪 
22	2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		293	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 N,N-二甲基哌啶-4-胺 

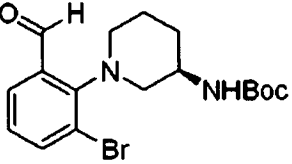
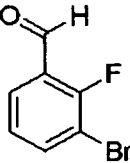
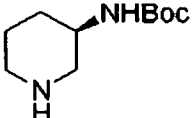
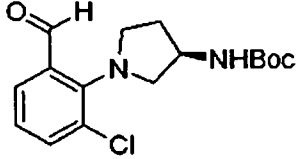
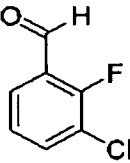
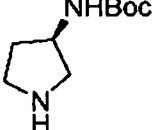
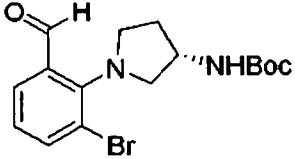
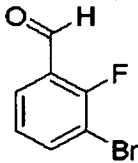
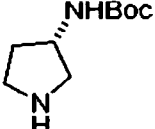
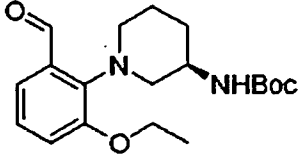
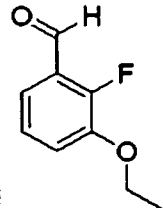
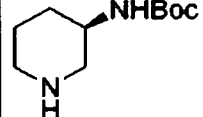
23	4-(2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		359	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  及 哌嗪-1-甲酸第三丁酯 
24	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-硝基苯甲醛 		264	2-氟-5-硝基苯甲醛  及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
25	4-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-3-甲酰基苯甲酰胺 		262	4-氟-3-甲酰基苯甲酰胺  及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
26	4-(2-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		291	2-氟苯甲醛  及 哌嗪-1-甲酸第三丁酯 

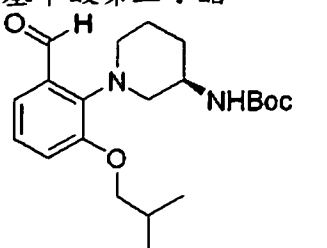
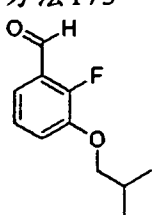
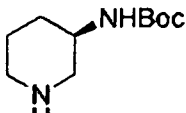
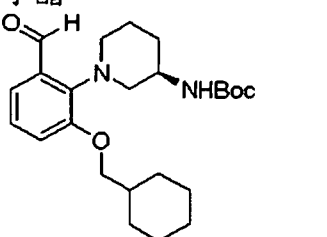
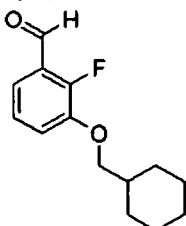
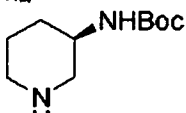
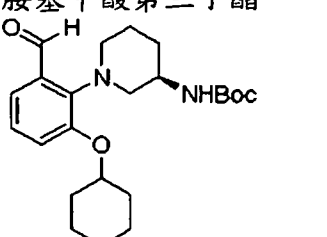
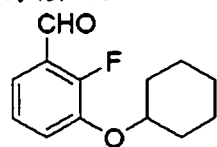
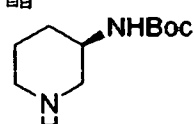
79	[(3 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯啉-3-基]胺基甲酸第三丁酯 		326	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (3 <i>S</i>)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
80	4-[2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		359	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  及 哌嗪-1-甲酸第三丁酯 
81	{(3 <i>S</i>)-1-[2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基]吡咯啉-3-基}胺基甲酸第三丁酯 		359	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  及 (3 <i>S</i>)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
82	4-(3-甲酰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		292	2-氟菸醛  及 哌嗪-1-甲酸第三丁酯 

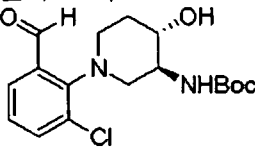
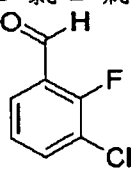
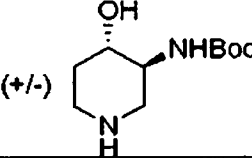
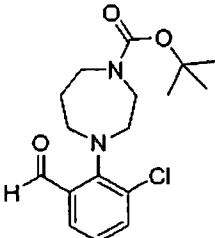
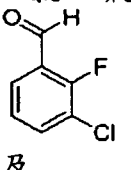
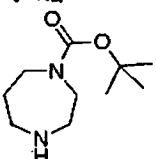
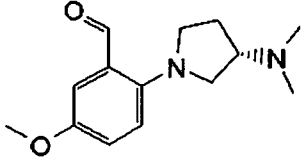
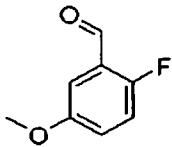
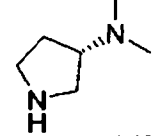
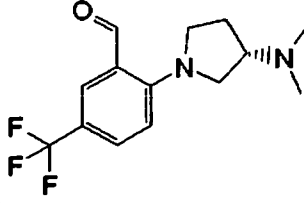
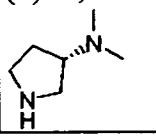
83	[(3 <i>S</i>)-1-(2-甲氧基-6-甲氧基苯基)吡咯啉-3-基]氨基甲酸第三丁酯 		322	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  及 (3 <i>S</i>)-吡咯啉-3-基氨基甲酸第三丁酯 
84	4-(2-甲氧基-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		321	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  及 哌嗪-1-甲酸第三丁酯 
85	4-(2-氯-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		326	3-氯-2-氟苯甲醛  及 哌嗪-1-甲酸第三丁酯 
86	(1-(2-甲氧基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 		365	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 (吡咯啉-3-基甲基)氨基甲酸第三丁酯 

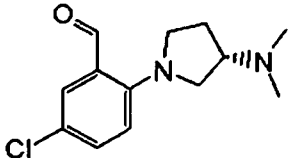
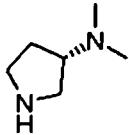
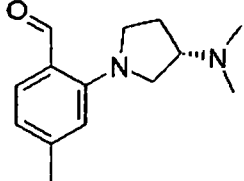
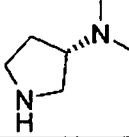
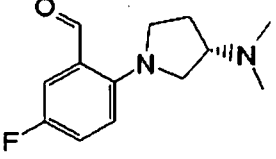
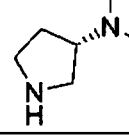
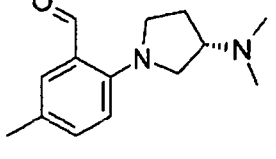
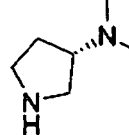
87	(R)-1-(2-甲氧基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		351	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及(3R)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
88	(S)-1-(2-甲氧基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		351	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及(3S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
89	4-(2-甲氧基苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯 		305	2-氟苯甲醛  及 1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯 
90	1-(2-甲氧基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		351	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  及 吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 

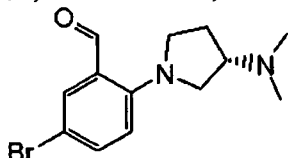
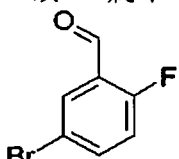
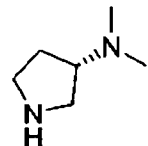
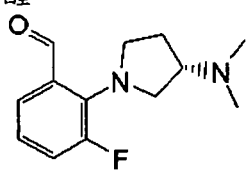
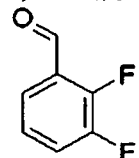
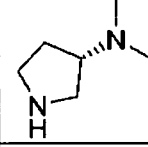
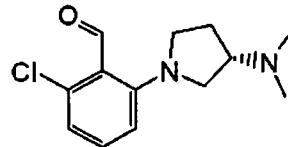
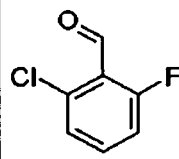
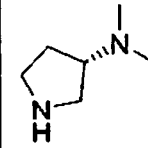
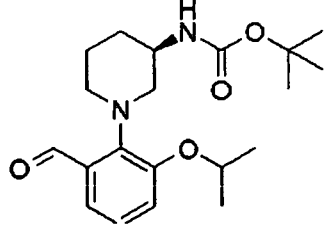
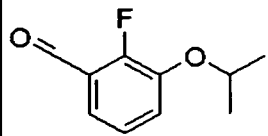
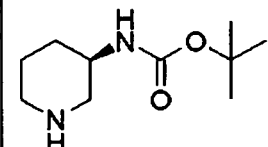
91	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 		339	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (S)-吡咯啉-3-基甲基氨基甲酸第三丁酯 
92	(S)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 		339	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (R)-吡咯啉-3-基甲基氨基甲酸第三丁酯 
93	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 		339	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 
94	(R)-1-(2-甲氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 		335	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  及 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 

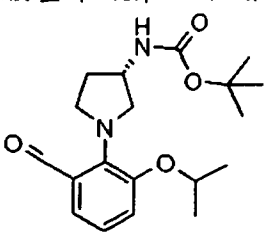
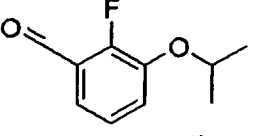
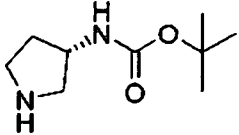
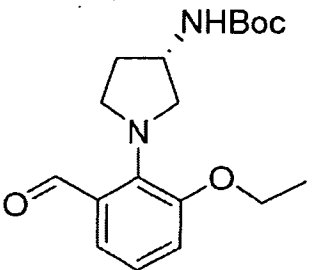
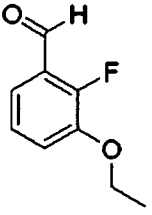
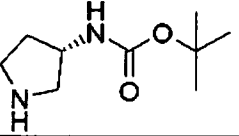
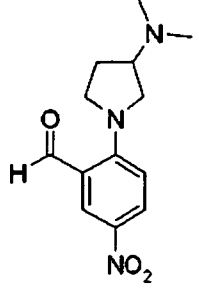
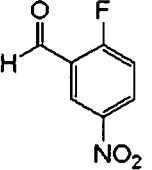
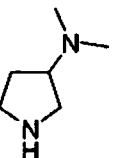
95	(R)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		385	3-溴-2-氟苯甲醛  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
96	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		325	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
97	(S)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		371	3-溴-2-氟苯甲醛  及 (S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
98	(R)-1-(2-乙氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		349	3-乙氧基-2-氟苯甲醛 方法172  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

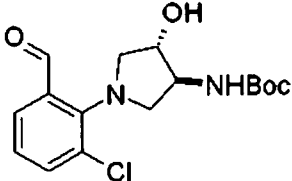
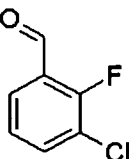
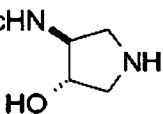
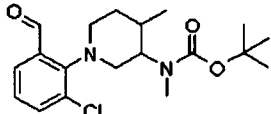
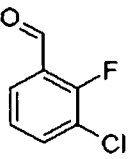
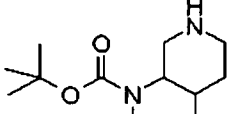
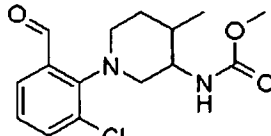
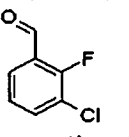
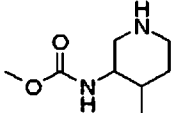
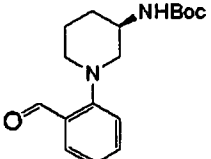
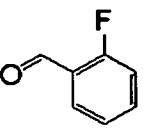
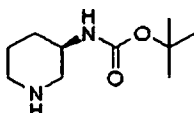
99	(R)-1-(2-甲氧基-6-異丁氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		377 2-氟-3-異丁氧基苯甲醛 方法173  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
100	(R)-1-(2-(環己基甲氧基)-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		417 3-(環己基甲氧基)-2-氟苯甲醛 方法174  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
101	(R)-1-(2-(環己氧基)-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		403 3-(環己氧基)-2-氟苯甲醛 方法175  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

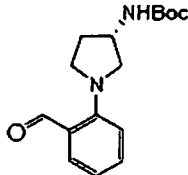
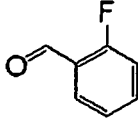
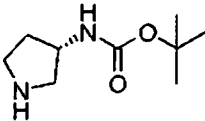
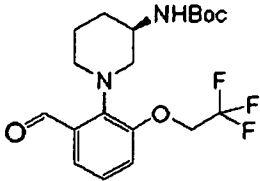
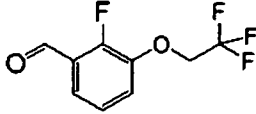
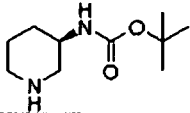
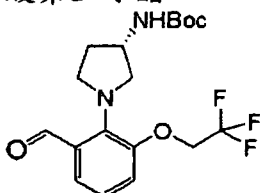
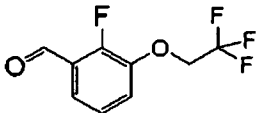
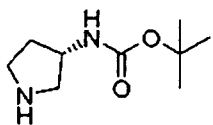
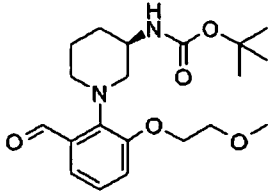
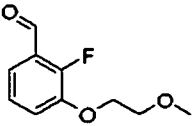
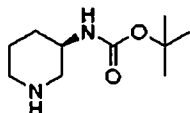
102	(±)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		354	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (±)-4-羟基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法189 
103	4-(2-氯-6-甲酰基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸第三丁酯 	10.49 (s, 1H), 7.75 (1H), 7.63 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 3.37 (brs, 4H), 1.88 (brs, 2H), 1.53 (s, 9H)	339	3-氯-2-氟苯甲醛  及 1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸第三丁酯 
104	(S)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-5-甲氧基苯甲醛  及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
105	(S)-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 		287	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 

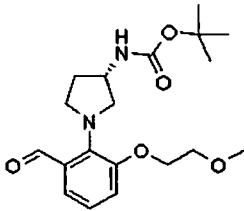
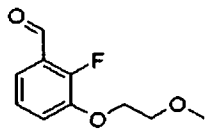
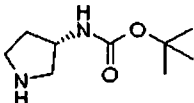
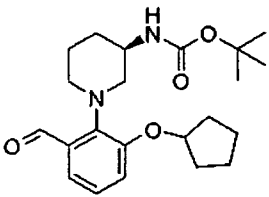
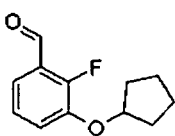
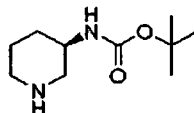
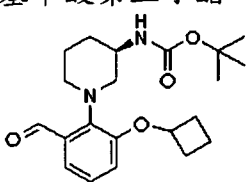
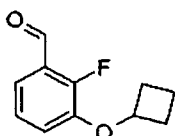
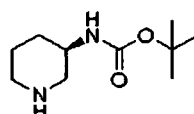
106	(S)-5-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 方法 		253	5-氯-2-氟苯甲醛 及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
107	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-4-甲基苯甲醛 		233	2-氟-4-甲基苯甲醛 及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
108	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-氟苯甲醛 		237	2,5-二氟苯甲醛 及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
109	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-甲基苯甲醛 		233	2-氟-5-甲基苯甲醛 及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 

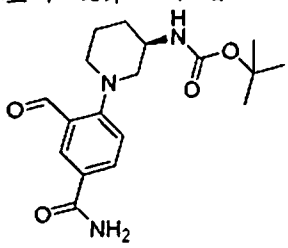
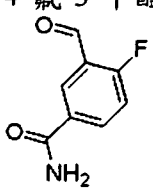
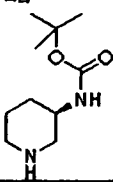
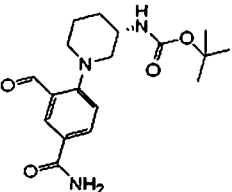
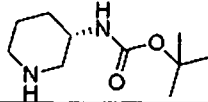
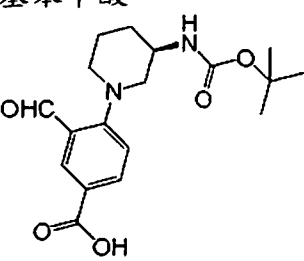
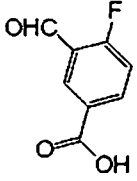
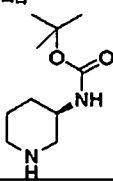
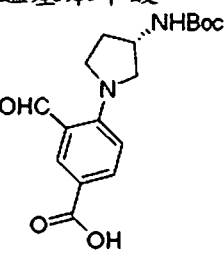
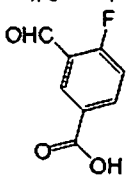
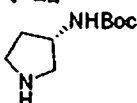
110	(S)-5-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 		298	5-溴-2-氟苯甲醛  及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
111	(S)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-3-氟苯甲醛 		237	2,3-二氟苯甲醛  及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
112	(S)-2-氯-6-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)苯甲醛 		253	2-氯-6-氟苯甲醛  及 (S)-N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 
113	(R)-1-(2-甲氧基-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		363	2-氟-3-异丙氧基苯甲醛 方法176  (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

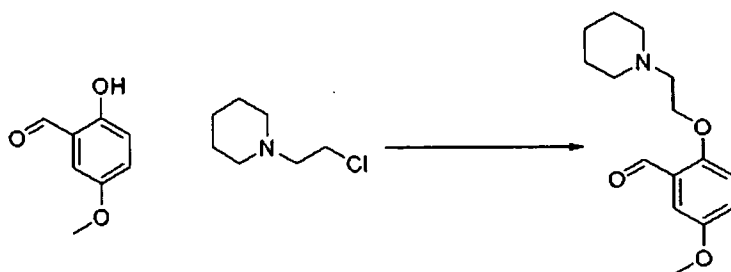
114	(S)-1-(2-甲氧基-6-异丙氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		349 2-氟-3-异丙氧基苯甲醛 方法176  (S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
115	(S)-1-(2-乙氧基-6-甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		334 3-乙氧基-2-氟苯甲醛 方法172  及 (S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
116	2-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-5-硝基苯甲醛 		263 2-氟-5-硝基苯甲醛  及 N,N-二甲基吡咯啉-3-胺 

117	(±)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 	10.30 (s, 1H) 7.76 (dd, 1H) 7.65 (dd, 1H) 7.29-7.24(m, 1H) 5.05 (brs, 1H) 4.41 (brs, 1H) 4.20 (brs, 1H) 3.87 (dd, 1H) 3.78 (dd, 1H) 3.64-3.47 (m, 1H) 3.36 (brs, 1H) 3.21 (dd, 1H) 1.50 (s, 9H)	341	3-氯-2-氟苯甲醛  及 (±)-4-羟基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法188 
118	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 		367	3-氯-2-氟苯甲醛  甲基(4-甲基哌啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯 
119	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸甲酯 		310	3-氯-2-氟苯甲醛  4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸甲酯 
120	(R)-1-(2-甲酰基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		305	2-氟苯甲醛  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

121	(S)-1-(2-甲酰基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		291	2-氟苯甲醛  及 (S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
122	(R)-1-(2-甲酰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		403	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛 方法177  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
123	(S)-1-(2-甲酰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		389	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛 方法177  及 (S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
124	(R)-1-(2-甲酰基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		379	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 方法178  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

125	(S)-1-(2-甲氧基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		365 2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 方法178  及 (S)-吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 
126	(R)-1-(2-(环戊氧基)-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		389 3-(环戊氧基)-2-氟苯甲醛 方法179  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
127	(R)-1-(2-环丁氧基-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		375 3-环丁氧基-2-氟苯甲醛 方法180  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

128	(R)-1-(4-胺甲酯基-2-甲酯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		348	4-氟-3-甲酯基苯甲酯胺  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
129	(S)-1-(4-胺甲酯基-2-甲酯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		348	4-氟-3-甲酯基苯甲酯胺  及 (S)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
130	(R)-4-(3-(第三丁氧羰基胺基)哌啶-1-基)-3-甲酯基苯甲酸 		348	4-氟-3-甲酯基苯甲酸  及 (R)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 
131	(S)-4-(3-(第三丁氧羰基胺基)吡咯啶-1-基)-3-甲酯基苯甲酸 		334	4-氟-3-甲酯基苯甲酸  及 (S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 

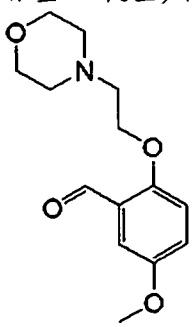
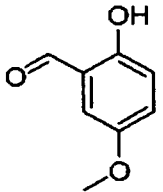
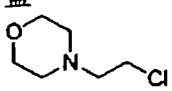


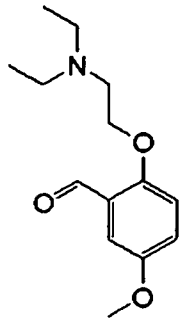
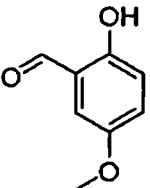
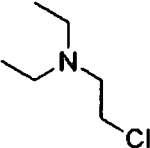
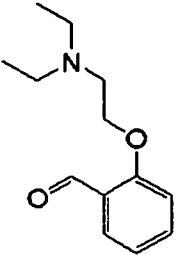
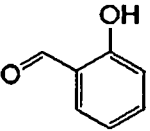
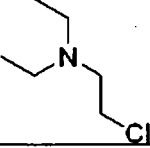
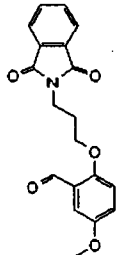
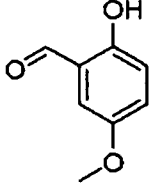
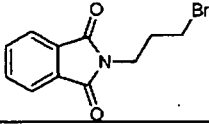
方法 27：

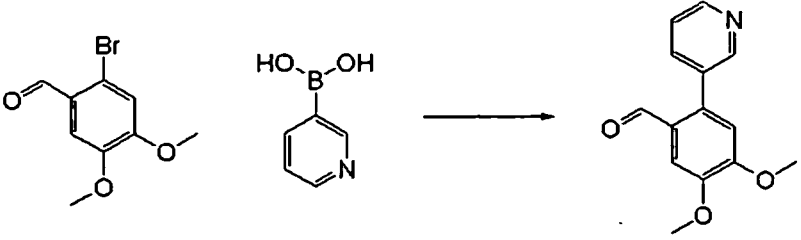
5-甲氧基-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛：

在 100℃ 下將 2-羥基-5-甲氧基苯甲醛 (0.761 g, 5 mmol)、1-(2-氯乙基)哌啶鹽酸鹽 (0.921 g, 5.00 mmol)、 K_2CO_3 (2.07 g, 14.99 mmol) 及碘化鈉 (0.075 g, 0.50 mmol) 於乙腈 (40 mL) 中之混合物攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至環境溫度且向反應混合物中添加 K_2CO_3 飽和水溶液。將混合物傾入分液漏斗中且以 EtOAc 萃取。經無水 $MgSO_4$ 乾燥有機相，經矽藻土床過濾且真空濃縮，得到產物，經矽膠層析 (80 g) (使用 EtOAc/己烷 (4:1) 作為溶離劑) 純化產物，得到呈棕色油狀之標題化合物 (0.551 g, 42%)； m/z 264。

藉由方法 27 之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

方法	化合物	1H NMR	m/z	SM
28	5-甲氧基-2-(2-N-嗎啉基乙氧基)苯甲醛 		266	2-羥基-5-甲氧基苯甲 醛  及 4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸 鹽 

29	2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 		252	2-羟基-5-甲氧基苯甲醛  及 2-氯-N,N-二乙基乙胺 
30A	2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯甲醛 		222	水杨醛  及 2-氯-N,N-二乙基乙胺 
30B	2-(3-(1,3-二侧氧基异吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 	10.18 (s, 1H) 7.69 (m, 4H) 7.11 (m, 2H) 6.97 (d, 1H) 4.05 (m, 2H) 3.83 (m, 2H) 3.67 (s, 3H) 2.12 (m, 2H)	340	2-羟基-5-甲氧基苯甲醛  及 2-(3-溴丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 

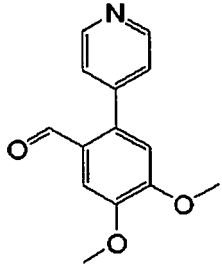
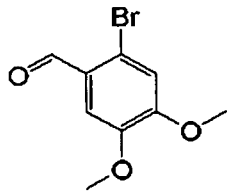
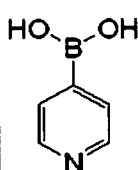


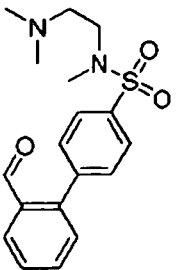
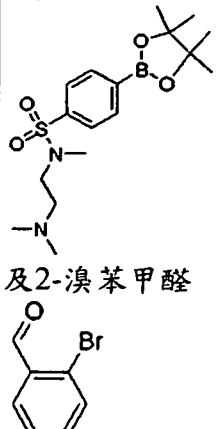
方法 31：

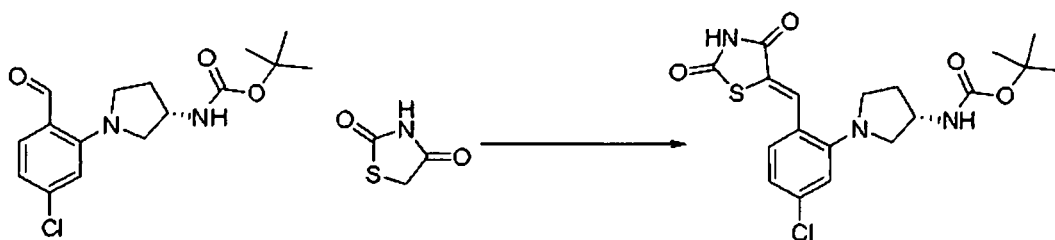
4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-基)苯甲醛：

將2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛(0.368 g, 1.5 mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.246 g, 2.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.173 g, 0.150 mmol)及碳酸鈉(0.977 g, 3 mmol)之混合物懸浮於二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中。將混合物在微波中加熱至140°C歷時1小時。使反應容器冷卻至環境溫度，以乙酸乙酯(約25 mL)稀釋，經矽藻土床過濾且真空濃縮，得到醛，將其經SiO₂層析(40 g)(使用乙酸乙酯/己烷(5:1)作為溶離劑)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(0.340 g, 93%)；*m/z* 244。

藉由方法31之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

方法	化合物	¹ H NMR	<i>m/z</i>	SM
32A	4,5-二甲氧基-2-(吡啶-4-基)苯甲醛 		244	2-溴-4,5-二甲氧基苯甲 醛  及 吡啶-4-基硼酸 

32B	<i>N</i>-(2-(二甲基氨基)乙基)-2'-甲醯基-<i>N</i>-甲基聯苯-4-磺醯胺 	9.95 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.57-7.72 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 3.24 (t, 2H), 2.79-2.91 (m, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.37 (s, 6H)	346 <i>N</i>-(2-(二甲基氨基)乙基)-<i>N</i>-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯磺醯胺及2-溴苯甲醛 
-----	--	--	--



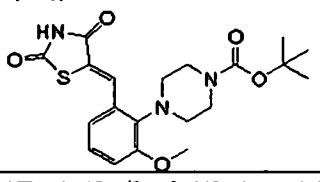
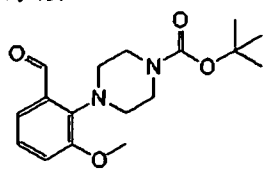
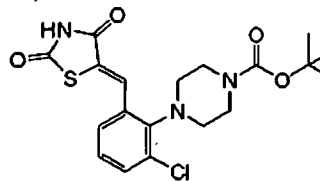
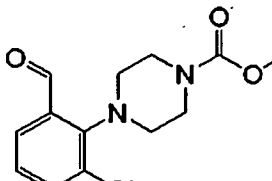
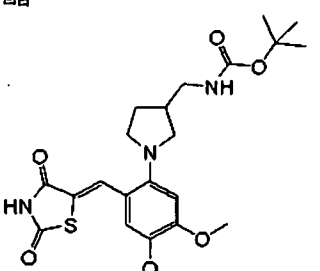
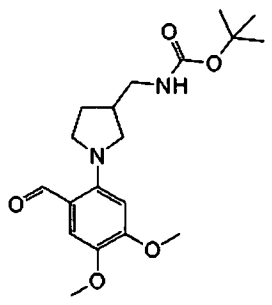
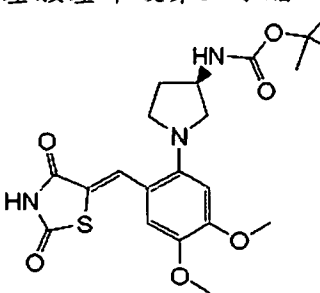
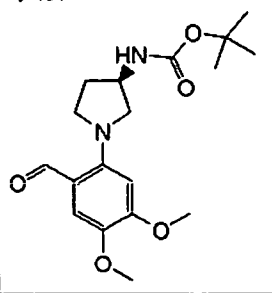
方法 33：

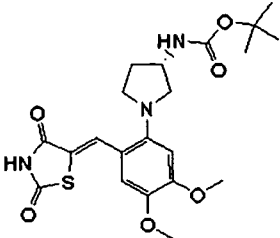
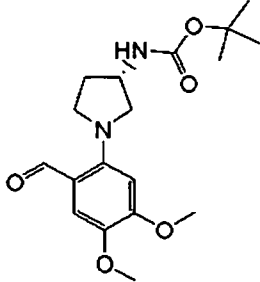
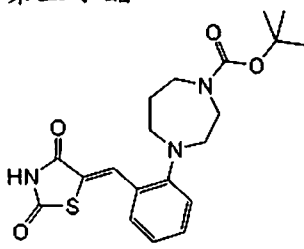
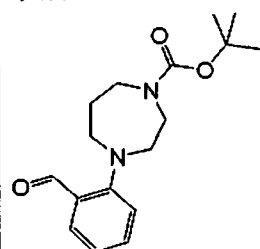
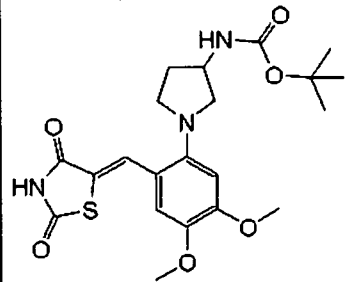
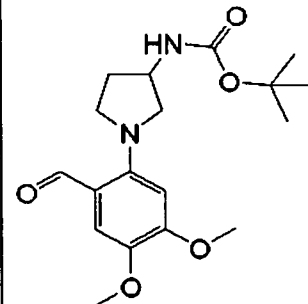
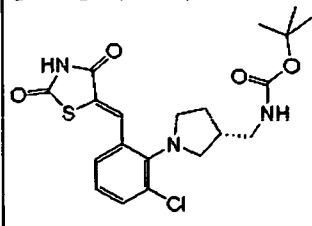
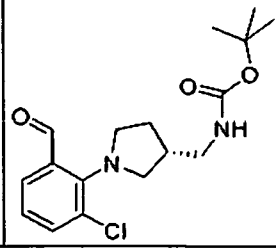
(*S,Z*)-1-(5-氯-2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯：

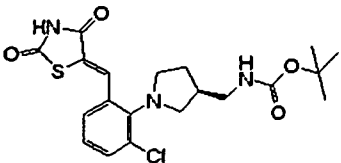
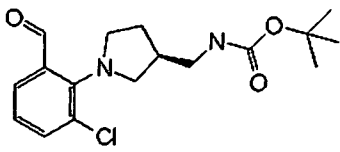
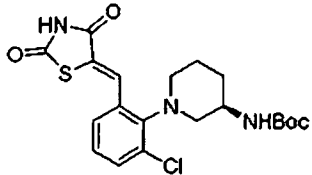
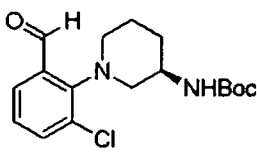
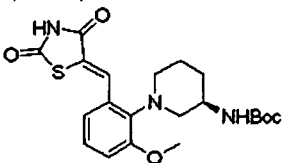
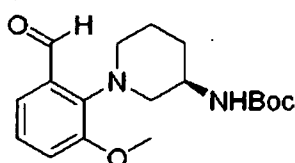
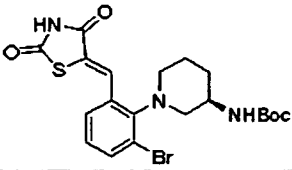
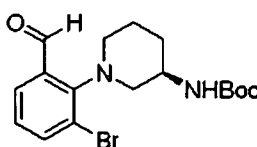
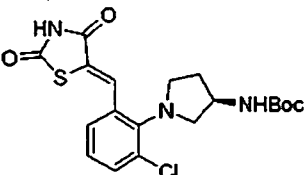
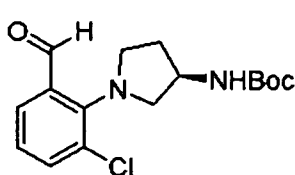
向 100 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、(*S*)-1-(5-氯-2-甲醯基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯(方法 78)(1.100 g, 3.39 mmol)、噻唑啉-2,4-二酮(0.397 g、3.39 mmol)及乙醇(11.29 mL)。添加哌啶(0.034 mL, 0.34 mmol)且將反應物加熱至回流歷時 2 小時。根據 LCMS 判斷反應完成後，使其冷卻至環境溫度且真空濃縮，得到標題化合物(1.310 g, 91%)，其未經進一步純化即用於隨後步驟中；*m/z* 425。

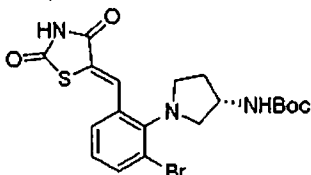
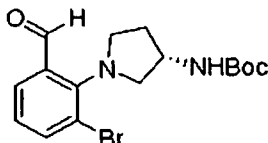
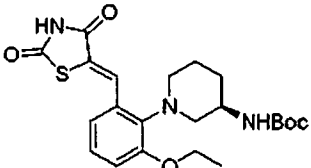
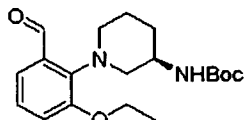
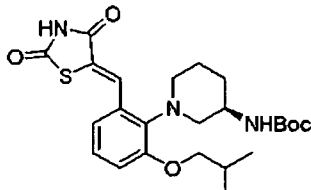
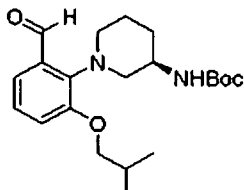
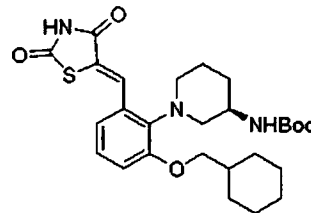
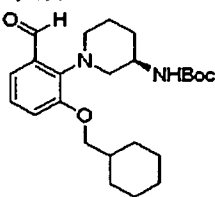
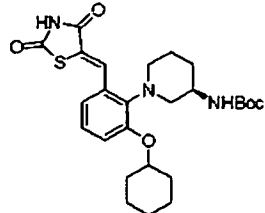
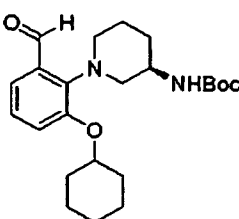
藉由方法 33 之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

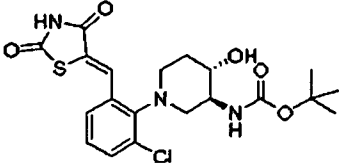
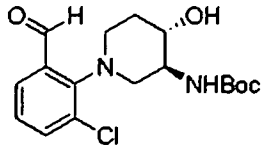
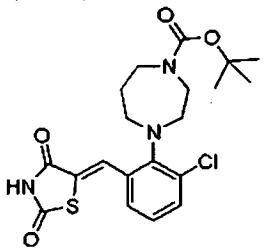
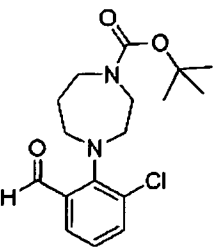
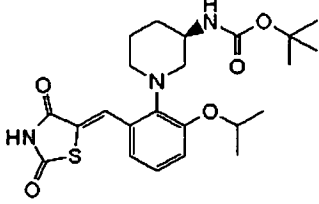
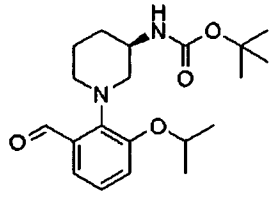
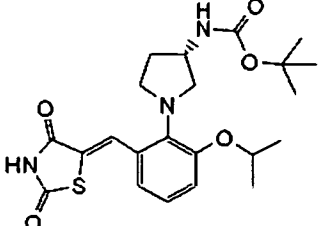
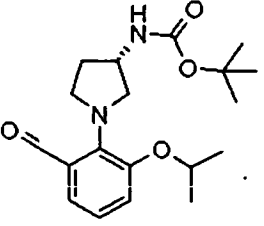
方法	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
34	(S,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		425	[(3S)-1-(2-氯-6-甲噻基苯基)吡咯啉-3-基]胺基甲酸第三丁酯 方法79
35	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		459	4-[2-甲噻基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法80
36	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		459	{(3S)-1-[2-甲噻基-4-(三氟甲基)苯基]吡咯啉-3-基}胺基甲酸第三丁酯 方法81
37	(Z)-4-(3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		391	4-(3-甲噻基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法82
44	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		421	[(3S)-1-(2-甲噻基-6-甲氧基苯基)吡咯啉-3-基]胺基甲酸第三丁酯 方法83

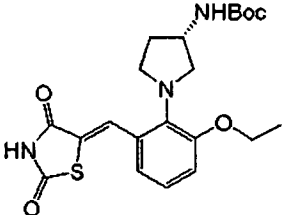
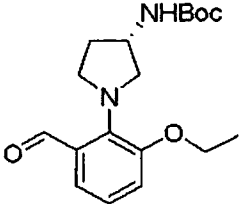
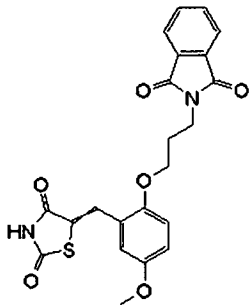
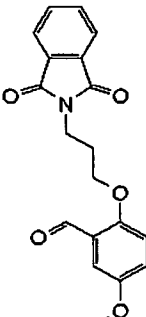
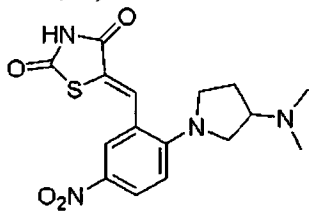
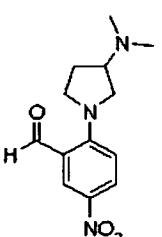
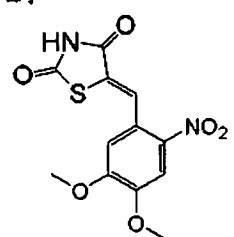
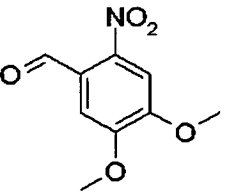
45	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		421	4-(2-甲醯基-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法84 
46	(Z)-4-(2-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		425	4-(2-氯-6-甲醯基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 方法85 
47	(Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯 		465	(1-(2-甲醯基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯 方法86 
48	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		451	(R)-1-(2-甲醯基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法87 

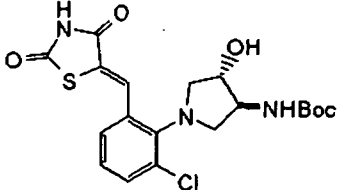
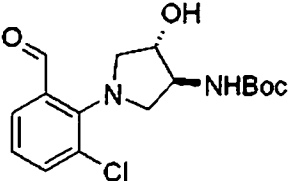
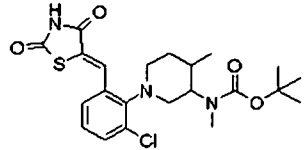
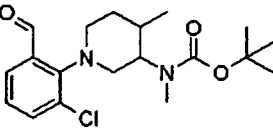
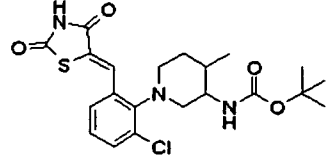
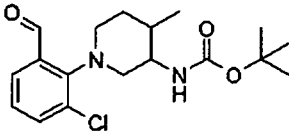
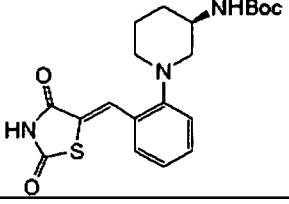
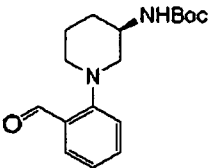
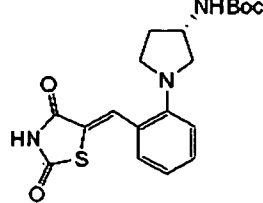
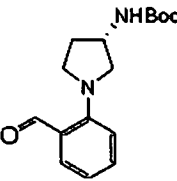
49	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯		451	(S)-1-(2-甲醯基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法88
				
54	(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯		404	4-(2-甲醯基苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲酸第三丁酯 方法89
				
65	1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯		451	1-(2-甲醯基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法90
				
132	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯		439	(R)-1-(2-氯-6-甲醯基苯基)吡咯啉-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯 方法91
				

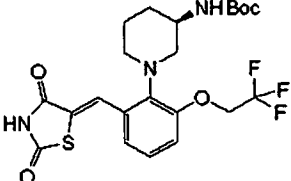
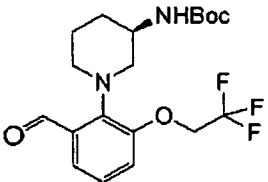
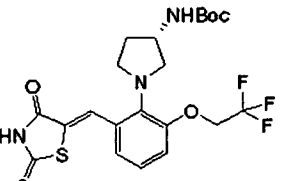
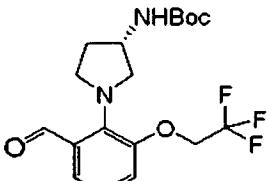
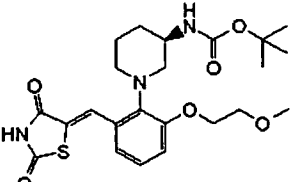
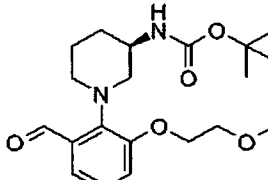
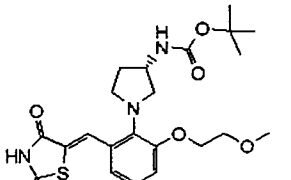
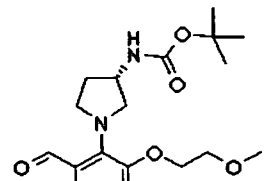
133	(S,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 		439	(S)-1-(2-氯-6-甲醯基苯基)吡咯啉-3-基)甲基氨基甲酸第三丁酯 方法92 
134	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 		438	(R)-1-(2-氯-6-甲醯基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 方法93 
135	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 		434	(R)-1-(2-甲醯基-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 方法94 
136	(R,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 		484	(R)-1-(2-溴-6-甲醯基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸第三丁酯 方法95 
137	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基氨基甲酸第三丁酯 		424	(R)-1-(2-氯-6-甲醯基苯基)吡咯啉-3-基氨基甲酸第三丁酯 方法96 

138	(S,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 	470	(S)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法97 
139	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-乙氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 	448	(R)-1-(2-乙氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法98 
140	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-異丁氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 	476	(R)-1-(2-甲酰基-6-異丁氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法99 
141	(R,Z)-1-(2-(環己基甲氧基)-6-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 	516	(R)-1-(2-(環己基甲氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法100 
142	(R,Z)-1-(2-(環己氧基)-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 	501	(R)-1-(2-(環己氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法101 

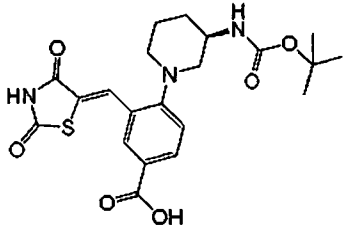
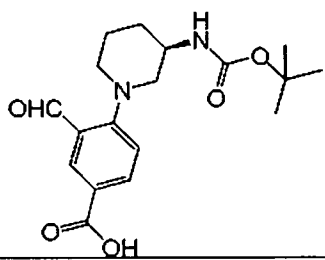
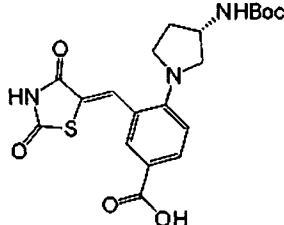
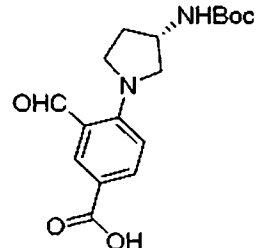
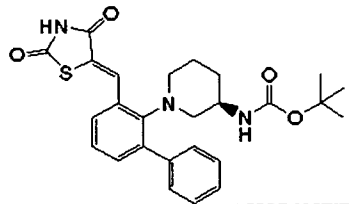
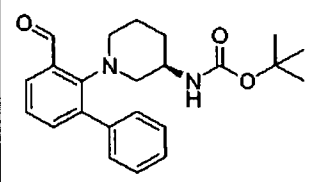
143	(±)-1-(2-氯-6-((Z)-(2,4-二侧氧基噻唑啉-5-亚基)甲基)苯基)-4-羟基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		454	(±)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法102
				
144	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二侧氧基噻唑啉-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸第三丁酯	8.66 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.61 (brs, 3H), 3.52 (brs, 2H), 3.27 (brs, 3H), 1.91 (brs, 2H), 1.52 (s, 9H)	438	4-(2-氯-6-甲酰基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸第三丁酯 方法103
				
145	(R,Z)-1-(2-((2,4-二侧氧基噻唑啉-5-亚基)甲基)-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		462	(R)-1-(2-甲酰基-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法113
				
146	(S,Z)-1-(2-((2,4-二侧氧基噻唑啉-5-亚基)甲基)-6-异丙氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯		448	(S)-1-(2-甲酰基-6-异丙氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法114
				

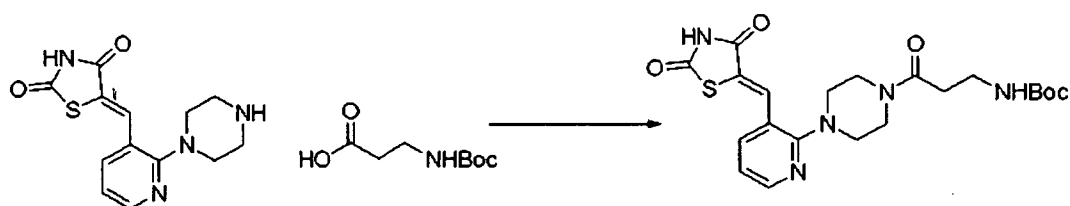
147	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-乙氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		334	(S)-1-(2-乙氧基-6-甲酰基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法115 
148	5-(2-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	12.54 (s, 1H) 7.83-7.79 (m, 5H) 7.04 (s, 2H) 6.86 (s, 1H) 4.08 (m, 2H) 3.80-3.75 (m, 5H) 2.11 (m, 2H)	438	2-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 方法30B 
149	5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-硝基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	8.20 (s, 1H) 8.07 (d, 1H) 7.82 (s, 1H) 6.96 (d, 1H) 3.58-3.51 (m, 3H) 3.36 (m, 1H) 3.04 (m, 1H) 2.51 (s, 6H), 2.40 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)	363	2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-硝基苯甲醛 方法116 
150	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 	8.32 (s, 1H) 8.25 (brs, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 4.03 (s, 6H)	309	4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲醛 

151	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-((<i>Z</i>)-(2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-4-羥基吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 	8.30 (s, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.28-7.20 (m, 1H) 5.01 (d, 1H) 4.39 (brs, 1H) 4.27 (brs, 1H) 4.05 (s, 1H) 3.83 (dd, 1H) 3.69 (dd, 1H) 3.27 (brs, 1H) 3.19 (dd, 1H), 1.50 (s, 9H)	439	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-(2-氯-6-甲醯基苯基)-4-羥基吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法117 
152	(<i>Z</i>)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 		465	1-(2-氯-6-甲醯基苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 方法118 
153	(<i>Z</i>)-1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		451	1-(2-氯-6-甲醯基苯基)-4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法119 
154	(<i>R,Z</i>)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		404	(<i>R</i>)-1-(2-甲醯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法120 
155	(<i>S,Z</i>)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 		390	(<i>S</i>)-1-(2-甲醯基苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法121 

156	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		502	(R)-1-(2-甲醯基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法122
				
157	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯		488	(S)-1-(2-甲醯基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法123
				
158	(R,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		478	(R)-1-(2-甲醯基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法124
				
159	(S,Z)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯		464	(S)-1-(2-甲醯基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法125
				

160	(R,Z)-1-(2-(環戊氧基)-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		488	(R)-1-(2-(環戊氧基)-6-甲醯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法126
161	(R,Z)-1-(2-環丁氧基-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		474	(R)-1-(2-環丁氧基-6-甲醯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法127
162	(R,Z)-1-(4-胺基醯基-2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		447	(R)-1-(4-胺基醯基-2-甲醯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法128
163	(S,Z)-1-(4-胺基醯基-2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		447	(S)-1-(4-胺基醯基-2-甲醯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法129

164	(R,Z)-4-(3-(第三丁氧羰基)哌啶-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯甲酸		447	(R)-4-(3-(第三丁氧羰基)哌啶-1-基)-3-甲酰基苯甲酸 方法130
				
165	(S,Z)-4-(3-(第三丁氧羰基)吡咯啶-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯甲酸		433	(S)-4-(3-(第三丁氧羰基)吡咯啶-1-基)-3-甲酰基苯甲酸 方法131
				
166	(R,Z)-1-(3-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)聯苯-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯		480	(R)-1-(3-甲酰基聯苯-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 方法201
				



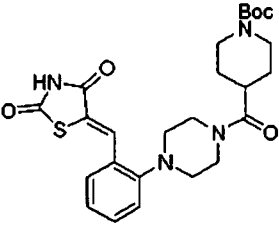
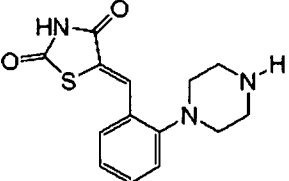
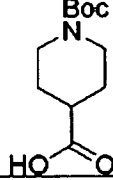
方法 38：

(Z)-3-(4-(3-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)吡啶-2-基)哌啶-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯：

向 50 mL 小瓶中裝入磁力旋轉棒、(Z)-5-((2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)亞甲基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽(實例 89)(0.125

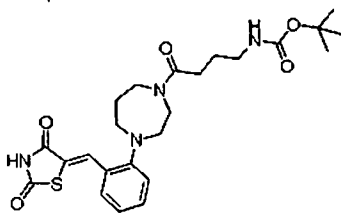
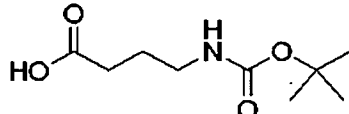
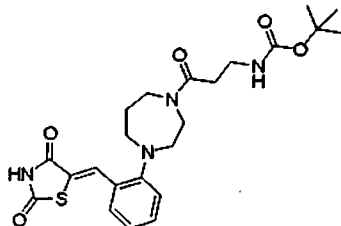
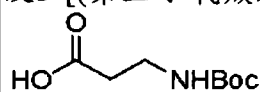
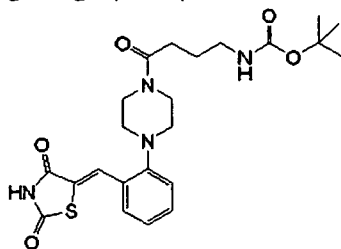
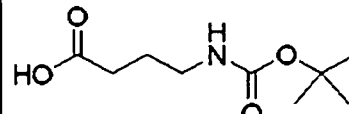
g, 0.38 mmol)、3-(第三丁氧羰基胺基)丙酸(0.109 g, 0.57 mmol)、DMF(1.912 ml)及二異丙基乙基胺(0.334 ml, 1.91 mmol)。在攪拌下添加 HATU(0.291 g, 0.76 mmol)且將反應物溫至 50°C 歷時 3 小時。接著將反應物以水稀釋且以乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。以 MgSO₄ 乾燥經合併之有機萃取物，經矽藻土床過濾且真空濃縮得到產物，經矽膠層析 (80 g)(使用乙酸乙酯/己烷(1:1)作為溶離劑)純化產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (0.080 g, 45.3%)；*m/z* 462。

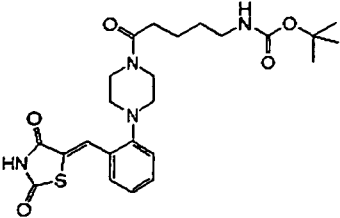
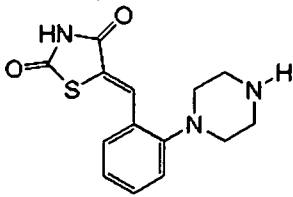
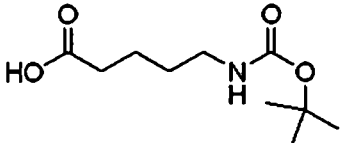
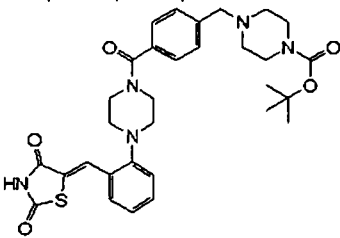
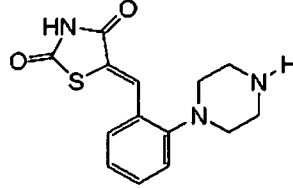
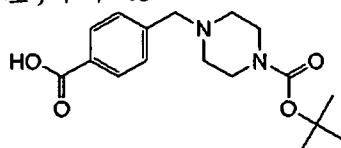
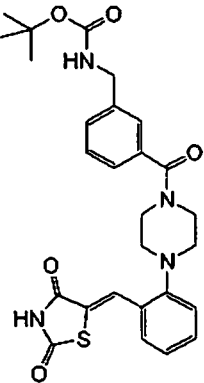
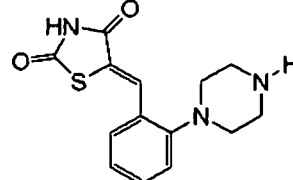
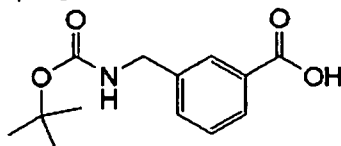
藉由方法 38 之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

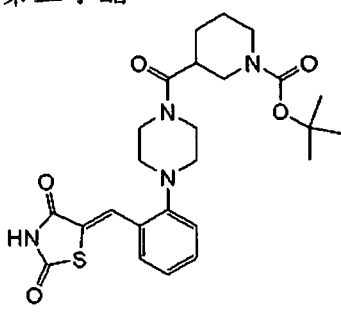
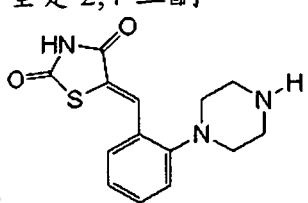
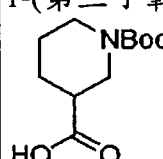
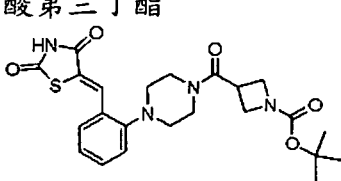
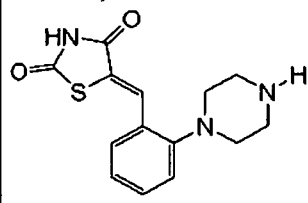
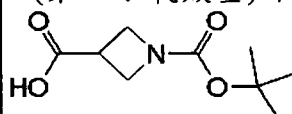
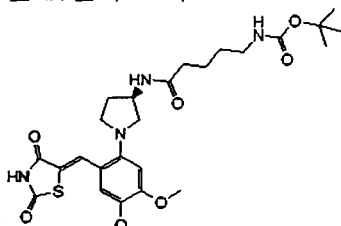
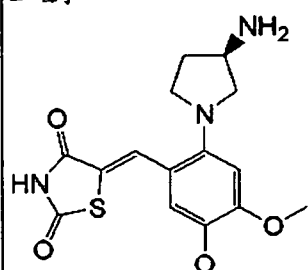
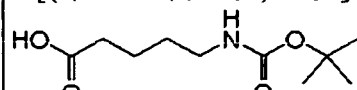
方法	化合物	¹ H NMR	<i>m/z</i>	SM
39	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 		502	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例 115 及 1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-甲酸 

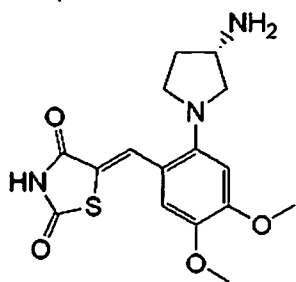
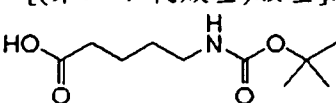
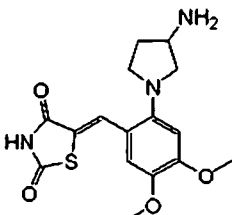
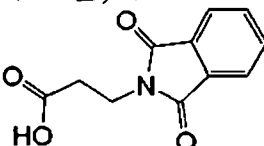
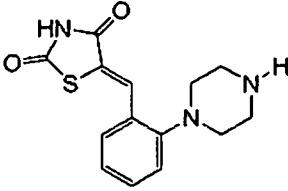
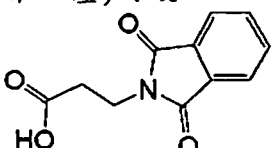
40	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯	
560	(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	
	實例87 及 1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸	
41	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯	
530	(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	
	實例87 及 3-[(第三丁氧羰基)胺基]丙酸	
42	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯	
492	(Z)-5-(3-甲氧基-2-(哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	
	實例97 及 3-[(第三丁氧羰基)胺基]丙酸	

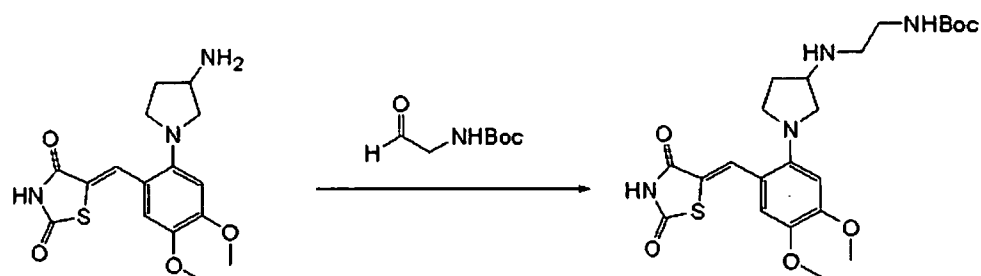
43	(Z)-3-(4-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯		496	(Z)-5-(3-氯-2-(哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮	
				實例98 及 3-[(第三丁氧羰基)胺基]丙酸	
50	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯		516	(Z)-5-(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮	
				實例106 及1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸	
51	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基戊基胺基甲酸第三丁酯		504	(Z)-5-(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮	
				實例106 及 5-[(第三丁氧羰基)胺基]戊酸	

52	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁酯		490	(Z)-5-(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例106 及 4-[(第三丁氧羰基)胺基]丁酸	
53	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-側氧基丙基胺基甲酸第三丁酯		475	(Z)-5-(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 實例106 及3-[(第三丁氧羰基)胺基]丙酸	
55	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-4-側氧基丁基胺基甲酸第三丁酯		476	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮 實例115 及 4-[(第三丁氧羰基)胺基]丁酸	

56	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-5-側氧基戊基胺基甲酸第三丁酯 		490	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 5-[(第三丁氧羰基)胺基]戊酸 
57	(Z)-4-(4-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苳基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯 		593	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]苳基}苯甲酸 
58	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苳基胺基甲酸第三丁酯 		524	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 3-[[[(第三丁氧羰基)胺基]苳基]苳基]苯甲酸 

63	3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 		501	(5Z)-5-(2-(哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-甲酸 
64	3-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)吡丁啉-1-甲酸第三丁酯 		473	(5Z)-5-(2-(哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 1-(第三丁氧羰基)吡丁啉-3-甲酸 
66	(R,Z)-5-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苳基)吡咯啉-3-基氨基)-5-側氧基戊基氨基甲酸第三丁酯 		550	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮  實例100 及 5-[(第三丁氧羰基)氨基]戊酸 

67	(S,Z)-5-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基胺基)-5-側氧基戊基胺基甲酸第三丁酯		550 (S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮  實例101 及 5-[(第三丁氧羰基)胺基]戊酸 
75	(Z)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基)丙醯胺		552 (5Z)-5-[2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例118 及 3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚啉-2-基)丙酸 
76	(5Z)-(2-(4-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙醯基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮		(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 3-(1,3-二側氧基-1,3-二氫-2H-異吲哚啉-2-基)丙酸 

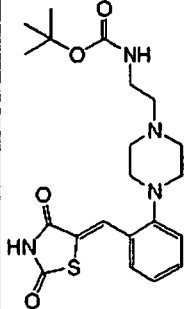
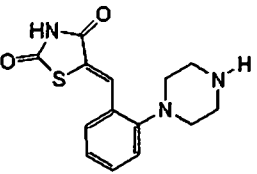
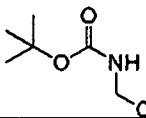
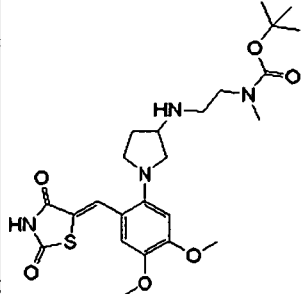
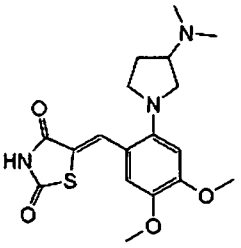
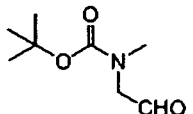
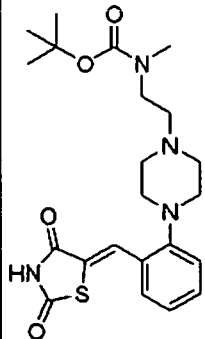
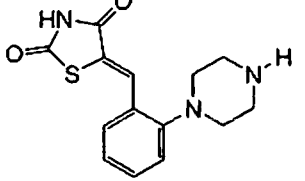
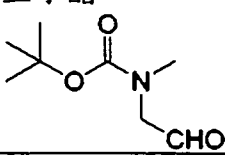


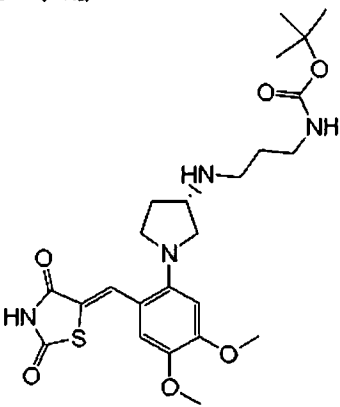
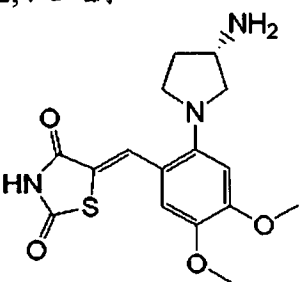
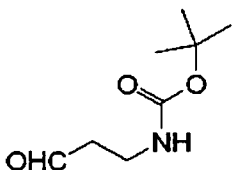
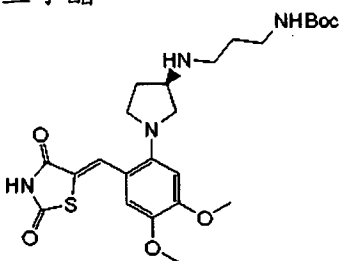
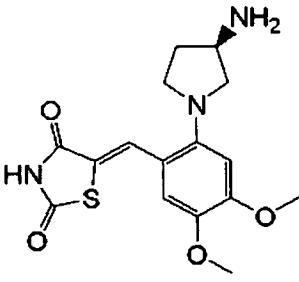
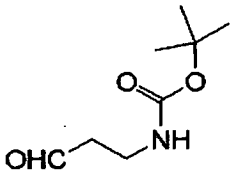
方法 59：

(Z)-2-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯：

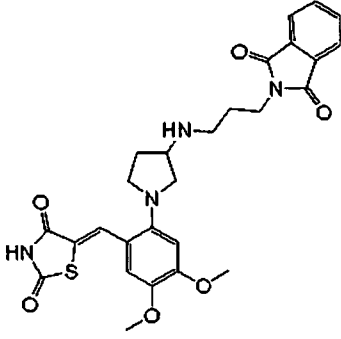
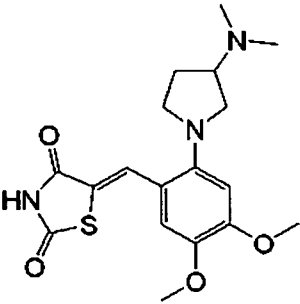
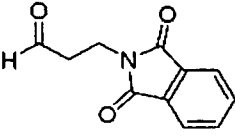
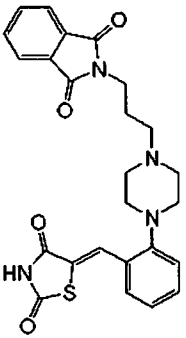
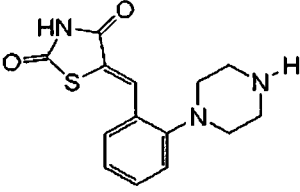
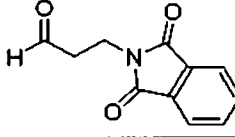
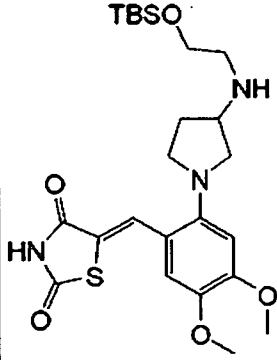
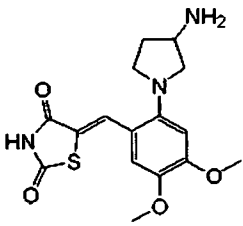
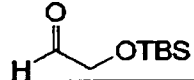
將(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-4,5-二甲氧基亞苳基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮(實例 52)(120 mg, 0.31 mmol)及 2-側氧基乙基胺基甲酸第三丁酯(198 mg, 1.24 mmol)於 CH_2Cl_2 (20 mL) 中之混合物加熱至回流歷時 15 分鐘，隨後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(65.9 mg, 0.31 mmol)。將反應混合物回流隔夜，隨後使其冷卻至環境溫度。添加水(約 0.5 mL)且將混合物攪拌 15 分鐘，隨後裝載於矽膠管柱(以異乙酸乙酯/己烷(10:1)溶離)上，得到呈橙色固體狀之標題化合物(60.0 mg, 39.2%)； m/z 493。

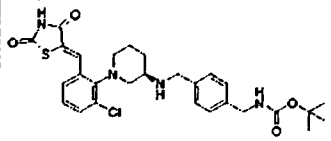
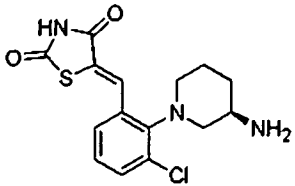
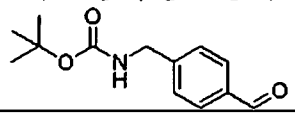
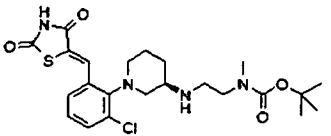
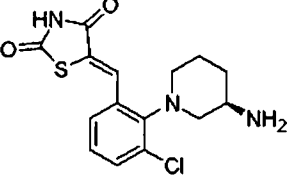
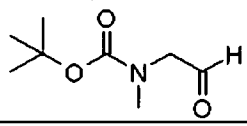
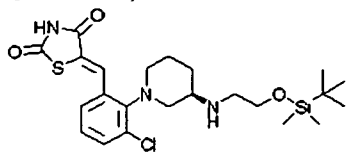
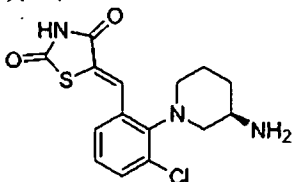
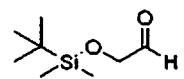
藉由方法 59 之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

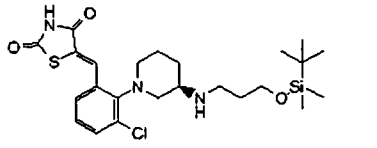
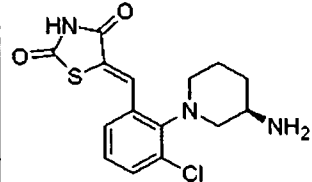
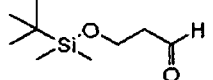
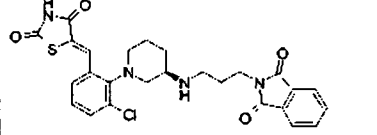
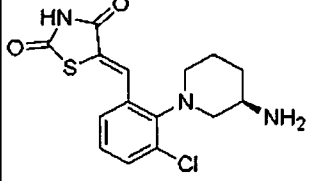
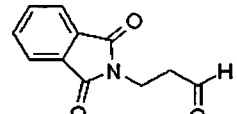
方法	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
60	(Z)-2-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基胺基甲酸第三丁酯 		433	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 (2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯 
61	(Z)-2-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯啉-3-基胺基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 		507	(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-4,5-二甲氧基亞苳基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例52 及 甲基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯 
62	(Z)-2-(4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 方法62 		448	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 甲基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯 

68	(S,Z)-3-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基氨基)丙基氨基甲酸第三丁酯		507	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮	 實例101 及 (3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯 
69	(R,Z)-3-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基氨基)丙基氨基甲酸第三丁酯		507	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮	 實例100 及 (3-側氧基丙基)胺基甲酸第三丁酯 

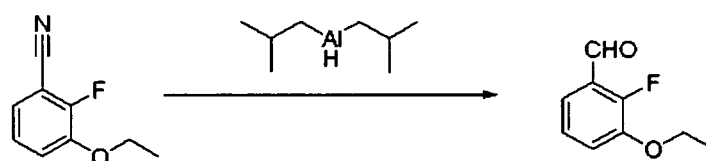
70	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮		545	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	
71	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮		508	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	
72	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮		512	(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮	

73	(Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 		507	(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-4,5-二甲氧基亞苳基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例52 及 3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙醛 
74	(Z)-5-(2-(4-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 		477	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例115 及 3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙醛 
77	(Z)-5-(2-(3-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮 		509	(5Z)-5-[2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮  實例118 及 2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙醛 

167	(R,Z)-4-((1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啉-3-基氨基)甲基)苄基胺基甲酸第三丁酯 		557	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 實例122D  及 4-甲醯基苄基胺基甲酸第三丁酯 
168	(R,Z)-2-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌啉-3-基氨基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯 		496	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 實例122D  及 甲基(2-側氧基乙基)胺基甲酸第三丁酯 
169	(R,Z)-5-(2-(3-(2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙基)氨基)哌啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮 		496	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮鹽酸鹽 實例122D  及 2-(第三丁基二甲基矽烷氧基)乙醛 

170	(R,Z)-5-(2-(3-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基胺基)哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮 		510 (R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽 實例122D  及 3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙醛 
171	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮 		525 (R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮鹽酸鹽 實例122D  3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙醛 

方法 172

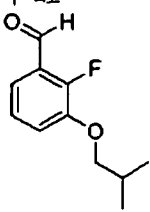
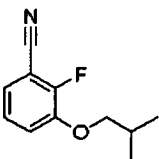
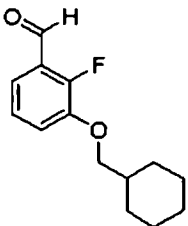
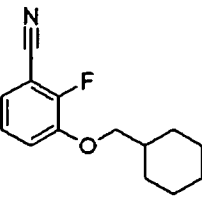
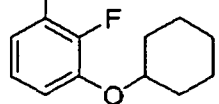
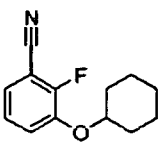
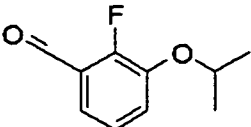
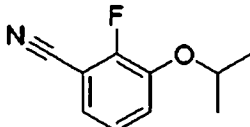


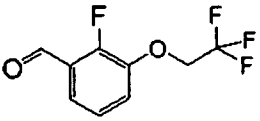
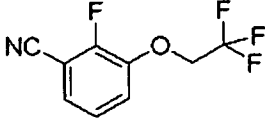
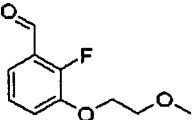
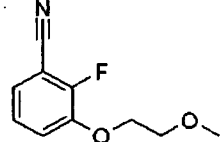
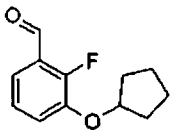
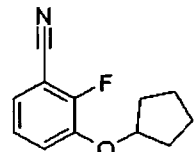
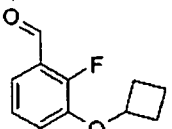
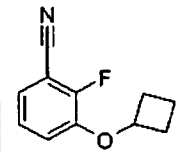
3-乙氧基-2-氟苯甲醛：

向 200 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、3-乙氧基-2-氟苯甲腈 (1.000 g, 6.05 mmol) 及無水甲苯 (12.92 ml)。將溶液置於氫氣下且以冰浴冷卻至 0°C。接著經注射器逐滴添加 DIBAL-H (7.27 ml, 7.27 mmol) (1 M, 於 PhMe 中) 且將反應混合物攪拌至室溫隔夜。向此混合物中添加 10% HCl 直至

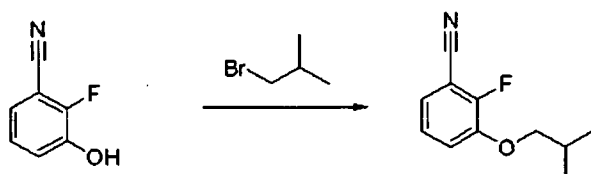
溶液達到約2之pH值。接著將所得混合物攪拌0.5小時，且接著傾入分液漏斗中且以乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。以MgSO₄乾燥將經合併之有機萃取物，過濾且真空濃縮，得到粗產物，經矽膠層析(80 g)(使用乙酸乙酯/己烷(1:4)作為溶離劑)純化粗產物，得到純3-乙氧基-2-氟苯甲醛(0.810 g，80%)。 *m/z* 196。

藉由方法172之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

173	2-氟-3-異丁氧基苯 甲醛 		197	2-氟-3-異丁氧基苯甲腈 方法181 
174	3-(環己基甲氧基)- 2-氟苯甲醛 		237	3-(環己基甲氧基)-2-氟苯甲腈 方法182 
175	3-(環己氧基)-2-氟 苯甲醛 CHO 		223	3-(環己氧基)-2-氟苯甲腈 方法183 
176	2-氟-3-異丙氧基苯 甲醛 		183	2-氟-3-異丙氧基苯甲腈 方法184 

177	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛 		223	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈 方法200 
178	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 	10.32 (s, 1H) 7.56-7.35 (m, 2H) 7.13-6.96 (m, 1H) 4.33-4.22 (m, 2H) 3.84-3.77 (m, 2H) 3.42 (s, 3H)	199	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲腈 方法185 
179	3-(環戊氧基)-2-氟苯甲醛 		195	3-(環戊氧基)-2-氟苯甲腈 方法187 
180	3-環丁氧基-2-氟苯甲醛 	10.31 (s, 1H) 7.41-7.36 (m, 2H) 7.05-7.03 (m, 1H) 4.94-4.85 (m, 1H) 2.01-1.83 (m, 8H)	209	3-環丁氧基-2-氟苯甲腈 方法186 

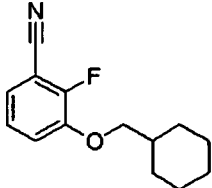
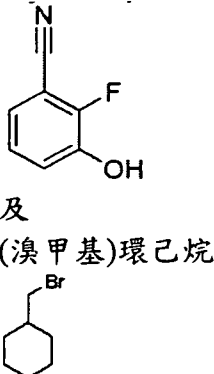
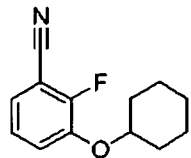
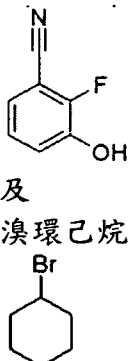
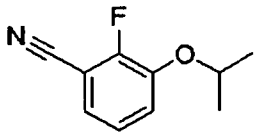
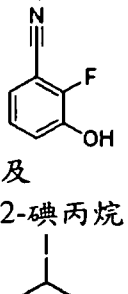
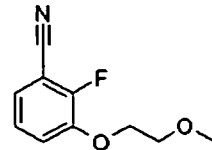
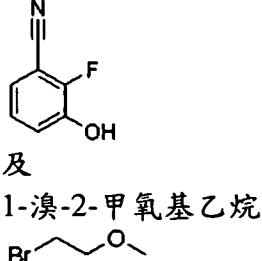
方法 181

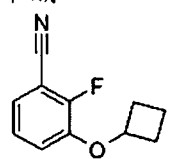
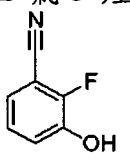
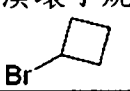
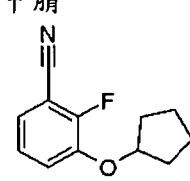
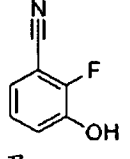
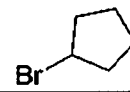


向 100 mL 圓底燒瓶中裝入磁力攪拌棒、2-氟-3-羥基苯甲腈 (0.500 g, 3.65 mmol)、MeCN (13.89 ml)、1-溴-2-甲基丙烷 (0.699 ml, 7.29 mmol) 及 K_2CO_3 (1.008 g, 7.29 mmol)。接著將混合物置於油浴中且在攪拌下加熱至 60°C 隔夜。接著使此混合物冷卻至室溫，經矽藻土床過濾且真空濃縮。經矽膠層析 (40 g) (使用乙酸乙酯/己烷 (1:4) 作為溶離劑) 純化粗物質，得到呈無色油狀之純 2-氟-3-異丁氧基苯甲腈。

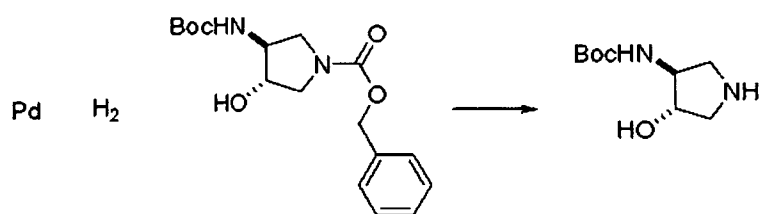
(0.610 g, 87%)。 M/z 194。

藉由方法181之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

182	3-(環己基甲氧基)-2- 氟苯甲腈 		234	2-氟-3-羥基苯甲腈 及 (溴甲基)環己烷 
183	3-(環己氧基)-2-氟苯 甲腈 		220	2-氟-3-羥基苯甲腈 及 溴環己烷 
184	2-氟-3-異丙氧基苯 甲腈 		179	2-氟-3-羥基苯甲腈 及 2-碘丙烷 
185	2-氟-3-(2-甲氧基乙 氧基)苯甲腈 		196	2-氟-3-羥基苯甲腈 及 1-溴-2-甲氧基乙烷 

186	3-環丁氧基-2-氟苯甲腈 		192	2-氟-3-羥基苯甲腈  及 溴環丁烷 
187	3-(環戊氧基)-2-氟苯甲腈 			2-氟-3-羥基苯甲腈  及 溴環戊烷 

方法 188

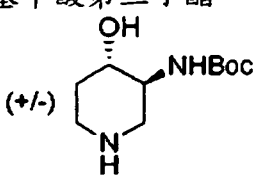
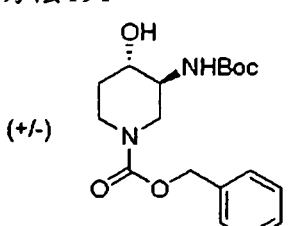


(±)-4-羥基吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯

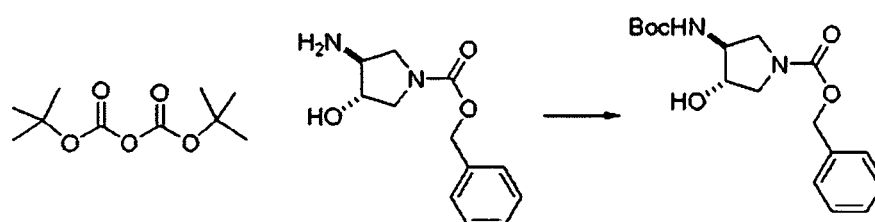
將反 3-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基吡咯啉-1-甲酸苄酯 (3.36 g, 9.99 mmol)(方法 190)於 MeOH(40 mL)中之外消旋混合物脫氣，接著添加 10 重量 % Pd/C(3.19 g, 3.00 mmol)。將混合物脫氣，裝入 H₂，且攪拌隔夜。經矽藻土床過濾混合物，以甲醇洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥濾液，過濾且真空濃縮，得到白色固體外消旋 4-羥基吡咯啉-3-基胺基甲酸第三丁酯 (2.020 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.13 (dt, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.35 (brs, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.93-2.73 (m, 2H), 1.46 (s, 10H); *m/z*

203。

藉由方法188之程序使用適當起始物質製備以下中間物。

方法	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
189	(±)-4-羥基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		216	(±)-3-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯 方法191 

方法 190

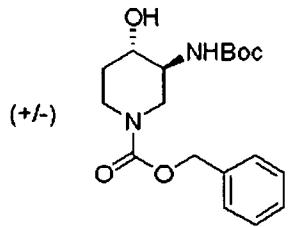
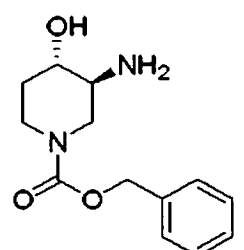
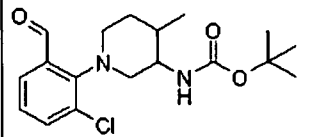
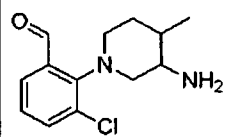


(±)-3-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸苄酯

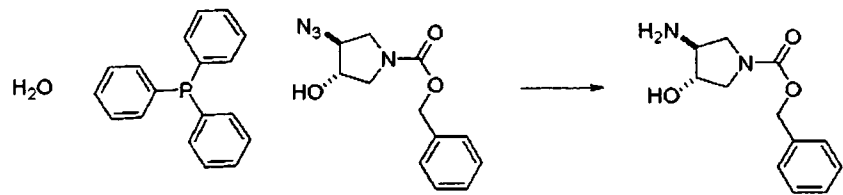
在 0°C 下向外消旋反 3-胺基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸苄酯 (2.67 g, 11.30 mmol)(方法 193)及二碳酸二第三丁酯 (3.70 g, 16.95 mmol) 於 CH₂Cl₂(50 mL) 中之混合物中添加 Et₃N(4.73 mL, 33.90 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌 48 小時。接著真空濃縮反應混合物產生殘餘物，經矽膠層析 (40%至 90% 乙酸乙酯/己烷) 純化殘餘物，得到白色固體 (±)-3-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基吡咯啶-1-甲酸苄酯 (3.36 g, 88%)。 ¹H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d₂) δ ppm 7.48-7.32 (m, 5H), 5.21-5.00 (m, 2H), 4.78 (brs, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.41-3.12 (m, 2H),

1.49-1.33 (m, 9H) ; m/z 337 。

藉由方法190之程序使用適當起始物質製備以下起始物質。

方法	化合物	^1H NMR	m/z	SM
191	(±)-3-(第三丁氧羰基胺基)-4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯 		350	(±)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯 方法194 
192	1-(2-氯-6-甲醯基苯基)-4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 		352	2-(3-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯苯甲醛 方法199 

方法 193

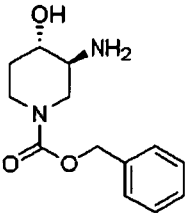
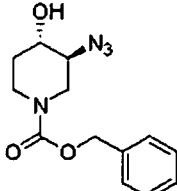


(±)-3-胺基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸苄酯：

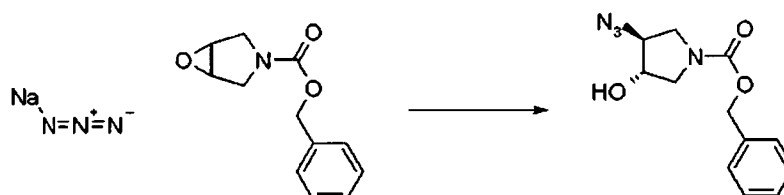
在室溫下將外消旋反3-疊氮基-4-羥基吡咯啶-1-甲酸苄酯(2.96 g, 11.29 mmol)(方法195)及三苯膦(3.11 g, 11.85 mmol)於THF(25 mL)中之混合物攪拌7小時。接著添加水(2 mL, 111 mmol)，且接著將混合物在50℃下攪拌隔夜。接著在減壓下濃縮混合物，且經矽膠層析(100% DCM至37:3:60/甲醇:Et₃N:DCM)純化殘餘物，得到呈油狀之標題

化合物 (2.96 g, 11.29 mmol)。¹H NMR (400 MHz, 二氯甲烷-d₂) δ ppm 7.38-7.19 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.89 (brs, 1H), 3.62 (dd, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H); m/z 236。

藉由方法 193 之程序使用適當起始物質製備以下起始物質。

方法	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
194	(±)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯 		250	(±)-3-疊氮基-4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯 方法 196 

方法 195

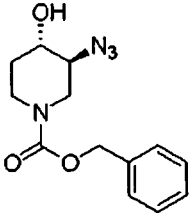
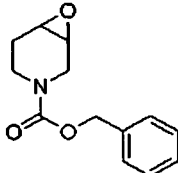


(±)-3-疊氮基-4-羥基吡咯啉-1-甲酸苄酯

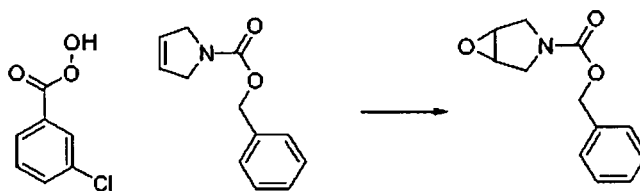
向 6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯 (5.2 g, 23.72 mmol) (方法 197) 於 DMF (30 mL) 中之經攪拌混合物中添加於丙酮 (20.00 mL) 與水 (10.00 mL) 之混合物中的疊氮化鈉 (2.313 g, 35.58 mmol)。將所得混合物在 80°C 下攪拌 24 小時。接著以水及乙醚稀釋混合物，分離，且以鹽水洗滌有機層，乾燥且真空濃縮。經矽膠層析 (以 15% 至 35% 乙酸乙酯/己烷溶離) 純化所得物質，得到呈黃色固體狀之標

題化合物(4.10 g, 65.9%)。 ^1H NMR (400 MHz, 二氯甲烷- d_2) δ ppm 7.50-7.25 (m, 5H), 5.43-5.25 (m, 2H), 4.31 (brs, 1H), 4.00 (brs, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.17 (brs, 1H); m/z 263。

藉由方法195之程序使用適當起始物質製備以下起始物質。

方法	化合物	^1H NMR	m/z	SM
196	(±)-3-疊氮基-4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯 		276	7-氧雜-3-氮雜雙環[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯 方法198 

方法 197

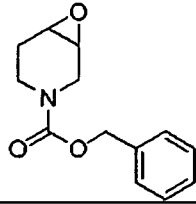
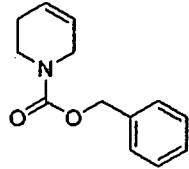


6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯

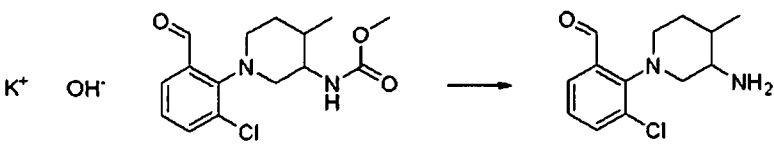
在 0°C 下向 2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸苄酯 (5 g, 24.60 mmol) 於 DCM (80 mL) 中之經攪拌混合物中添加 3-氯過氧苯甲酸 (3-chlorobenzoperoxoic acid) (6.89 g, 30.75 mmol)。接著將混合物在室溫下攪拌隔夜。接著將反應混合物經矽藻土床過濾且以 Na_2CO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌濾液。接著分離有機物且經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且真空濃縮，得到標題化合物，其未經進一步純化即用於隨後步驟中。

藉由方法197之程序使用適當起始物質製備以下起始物質

質。

方法	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
198	7-氧雜-3-氮雜雙環 [4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯 		217	5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲 酸苄酯 

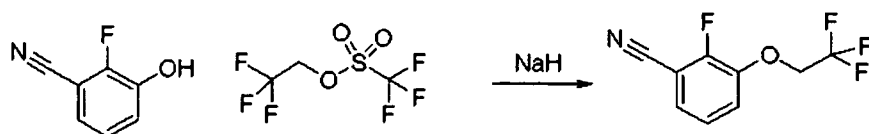
方法 199：



2-(3-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯苯甲醛

向 1-(2-氯-6-甲醯基苯基)-4-甲基哌啶-3-基胺基甲酸甲酯 (220 mg, 0.71 mmol)(方法 119)於 MeOH(3 ml)中之經攪拌溶液中逐滴添加 40% KOH 水溶液(10 ml)，且將所得混合物在回流下加熱 16 小時。使混合物冷卻至室溫，以水稀釋且以 DCM 萃取。經無水 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機萃取物，過濾且真空濃縮。經矽膠層析(100% 乙酸乙酯至乙酸乙酯中之 10% 甲醇)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色膠狀之標題化合物(0.057 g, 31.9%)。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.07 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.58 (ddd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.11 (td, 1H), 2.81 (d, 1H), 2.20-1.91 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.63-0.37 (m, 1H)。

方法 200



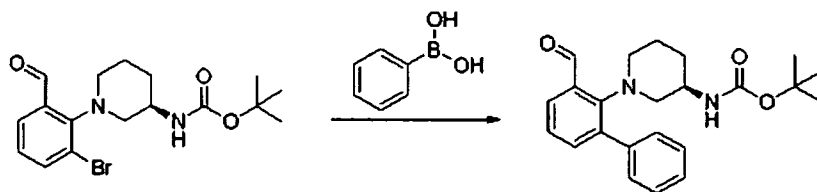
2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲腈：

在 0°C 下以 NaH (280 mg, 7.00 mmol) (60% 油分散液) 逐份處理 2-氟-3-羥基苯甲腈 (800 mg, 5.83 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之經攪拌溶液。接著將反應混合物攪拌 0.5 小時且添加三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (1490 mg, 6.42 mmol)。將反應物在攪拌下溫至室溫隔夜。接著以水 (40 mL) 及鹽水 (5 mL) 處理反應混合物且以乙酸乙酯 (約 50 mL) 萃取。以水洗滌有機萃取物，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物，經矽膠層析 (10% 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (1040 mg, 81%)。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.56 (td, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 1H), 4.73 (q, 2H); *m/z* 220。

方法 201：

(*R*)-1-(3-甲醯基聯苯-2-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯



將 (*R*)-1-(2-溴-6-甲醯基苯基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯 (方法 95) (300 mg, 0.78 mmol)、苯基硼酸 (143 mg, 1.17 mmol)、1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵二氯鈣(II)錯合物 (40.8 mg, 0.06 mmol) 及 Na₂CO₃ (124 mg, 1.17 mmol) 之混合物懸浮於二噁烷 (5 mL) 及水 (1.50 mL) 中且在 110°C 下在

氮氣氛圍下攪拌隔夜。將反應物冷卻至室溫且向混合物中添加水(約 50 mL)及乙酸乙酯(約 50 mL)。分離有機相，經無水MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到殘餘物，經矽膠層析(40 g)(使用5%至30%乙酸乙酯/己烷之梯度)純化殘餘物，得到呈低熔點固體狀之標題化合物(168 mg，56.4%)；*m/z* 381。

可藉由逆相HPLC在含有不同濃度之三氟乙酸或鹽酸的溶劑中純化上文提供之實例。因此，上文之實例可以游離鹼、鹽酸鹽或三氟乙酸鹽形式分離。

PIM 1及2酶檢定說明：

Pim1活體外遷移率變化檢定

可使用遷移率變化檢定用Caliper LC3000讀取器(Caliper, MA)活體外測定經純化人類His-Pim1 [2-313]酶之活性，其量測磷酸化FL-Ahx-Bad及未經磷酸化之FL-Ahx-Bad(FITC-(AHX)RSRHSSYPAGT-COOH, Primm 200606-00289, Primm Biotech, MA)之螢光且計算比值以測定轉換百分比。可以>85%純度之典型產率在桿狀病毒系統中表現Pim1(University of Dundee, Scotland)。

在存在及不存在所關注化合物之狀況下測定FL-Ahx-Bad之磷酸化。在25°C下以2 µl化合物將5 µl酶/受質/三磷酸腺苷(ATP)混合物(由1.2倍緩衝液中之2.4 nM Pim1、3.6 µM FL-Ahx-Bad及240 µM ATP組成)預培育20分鐘。以由1.2倍緩衝液中之24 mM MgCl₂組成之5 µl金屬混合物起始反應且在25°C下培育90分鐘，且藉由添加5 µl終止混合物(由

100 mM HEPES、121 mM 乙二胺四乙酸、0.8% Coatin 試劑 3(Caliper, MA)及 0.01% Tween 組成)來終止反應。藉由 Caliper LC3000 讀取器(Caliper, MA)在由 100 mM HEPES、16 mM 乙二胺四乙酸、0.1% Coatin 試劑 3(Caliper, MA)、0.015% Brij-35、5% DMSO 及 5.6 mM MgCl_2 組成之分離緩衝液存在下偵測磷酸化受質及未經磷酸化之受質。可使用針對 Caliper LC3000 之以下分離條件：-1.0 PSI、-2000 V 上游電壓、-400 V 下游電壓、0.2 秒樣本呷吸(sip)、45 秒後呷吸、10%雷射強度。

Pim2 活體外遷移率變化檢定

可使用遷移率變化檢定用 Caliper LC3000 讀取器(Caliper, MA)活體外測定經純化人類 His-Pim2 [23-299] 酶之活性，其量測磷酸化 FL-Ahx-Bad 及未經磷酸化之 FL-Ahx-Bad(FITC-(AHX)RSRHSSYPAGT-COOH, Primm 200606-00289, Primm Biotech, MA)之螢光且計算比值以測定轉換百分比。可以 >90% 純度之典型產率在大腸桿菌(*E. coli*)細胞中表現 Pim2(在 AstraZeneca, R&D Boston 製造)。

在存在及不存在所關注化合物之狀況下測定 FL-Ahx-Bad 之磷酸化。在 25°C 下以 2 μl 化合物將 5 μl 酶/受質/三磷酸腺苷(ATP)混合物(由 1.2 倍緩衝液中之 2.4 nM Pim1、3.6 μM FL-Ahx-Bad 及 12 μM ATP 組成)預培育 20 分鐘。以由 1.2 倍緩衝液中之 24 mM MgCl_2 組成之 5 μl 金屬混合物起始反應且在 25°C 下培育 90 分鐘。藉由添加 5 μl 終止混合物(由 100 mM HEPES、121 mM 乙二胺四乙酸、0.8% Coatin 試劑

3(Caliper, MA)及0.01% Tween組成)來終止反應。藉由Caliper LC3000讀取器(Caliper, MA)在由100 mM HEPES、16 mM乙二胺四乙酸、0.1% Coatin試劑3(Caliper, MA)、0.015% Brij-35、5% DMSO及5.6 mM MgCl₂組成之分離緩衝液存在下偵測磷酸化受質及未經磷酸化之受質。可使用針對Caliper LC3000之以下分離條件：-1.0 PSI、-2000 V上游電壓、-400 V下游電壓、0.2秒樣本呷吸、45秒後呷吸、10%雷射強度。

使用上文所述之檢定或其適當改良形式，本文所揭示之較佳化合物對於PIM1而言一般具有小於5 μ M且甚至更佳小於1 μ M之IC₅₀值。下文表1提供本文所提供之實例在0.3 μ M下之PIM1抑制百分比。若干實例測試一次以上。實驗結果之變化、負值或超過100%抑制之值可能歸因於檢定中固有之實驗誤差。

表 1.

實例編號	在0.3 μ M下之PIM1 %I	在0.3 μ M下之PIM2 %I
1	>95	77.7
2	>95	>95
3	>95	58.0
4	>95	79.6
5A	>95	79.9
5B	>95	>95
6	79.4	9.5
7	5.4	<5
8	16.3	<5
9	6.9	<5
10	>95	50.1

11	89.4	17.9
12	80.2	<5
13	<5	<5
14	>95	69.9
15	12.9	<5
16	13.9	<5
17	29.8	<5
18	<5	<5
19	>95	38.3
20	86.5	19.1
21	82.9	15.8
22	81.9	8.5
23	87.6	19.7
24	>95	44.3
25	>95	68.4
26	>95	49.6
27	90.8	25.1
28	90.0	27.4
29	92.8	
30	90.8	15.6
31	92.8	23.3
32	94.0	31.9
33	>95	>95
34	>95	39.3
35	<5	<5
36	>95	>95
37	89.7	69.4
38	>95	92.9
39	89.4	57.3
40	>95	89.8
41	74.0	25.1
42	58.8	23.3
43	55.4	14.7
44	83.8	46.7
45	40.1	14.3

46	13.4	15.7
47	50.0	26.3
48	84.4	41.3
49	>95	86.3
50	93.7	45.4
51	85.5	80.6
52	>95	93.5
53	92.3	82.1
54	88.1	73.1
55	11.0	<5
56	90.7	33.5
57	53.3	42.6
58	16.0	7.1
59	<5	6.6
60	35.4	11.3
61	81.8	28.1
62	62.1	17.5
63	79.2	21.5
64	86.5	25.7
65	45.3	18.9
66	50.3	20.9
67		<5
68	41.9	9.0
69	<5	16.3
70	<5	<5
71	<5	<5
72	<5	<5
73	<5	<5
74		
75	>95	69.5
76	59.6	27.6
77	51.2	22.7
78	71.4	30.0
79	90.0	60.7
80	<5	

81	<5	
82	87.4	58.2
83	34.0	
84A	92.9	54.3
84B		
84C	47.8	29.6
84D	27.8	<5
84E	11.7	6.1
84F	87.4	52.4
84G	92.0	63.0
84H	>95	67.0
84I	>95	82.7
84J	93.3	40.4
84K	>95	90.8
84L	>95	55.2
84M	>95	80.9
84N	92.8	81.4
84O	<5	<5
85	>95	82.4
86	>95	>95
87	>95	84.2
88	>95	88.4
89	48.4	21.5
90	78.2	86.3
91	6.6	16.4
92	>95	81.5
93	>95	66.3
94	>95	>95
95	>95	>95
96	>95	>95
97	>95	86.4
98	>95	81.4
99	>95	>95
100	93.0	93.9
101	>95	>95

102	93.3	91.9
103	>95	88.7
104	>95	92.4
105	>95	92.4
106	>95	92.8
107	>95	>95
108	>95	>95
109	64.2	65.8
110	90.9	90.7
111	>95	>95
112	>95	>95
113	>95	>95
114	>95	>95
115	93.3	76.1
116	>95	>95
117	>95	>95
118	>95	>95
119	56.2	20.1
120	58.9	22.2
121	>95	87.4
122A	88.2	55.0
122B	>95	92.3
122C	>95	>95
122D	>95	>95
122E	>95	>95
122F	>95	>95
122G	>95	92.1
122H	>95	>95
122I	>95	>95
122J	>95	>95
122K	>95	>95
122L	>95	>95
122M	>95	>95
122N	>95	>95
122O	>95	>95

122P	>95	>95
122Q	>95	>95
122R	>95	89.6
122S	>95	>95
122T	>95	>95
122U	>95	>95
122V	>95	>95
122W	>95	>95
122X	>95	67.1
122Y	>95	>95
122Z	>95	>95
122AA	>95	>95
122AB	>95	>95
122AC	>95	>95
122AD	>95	>95
122AE	>95	>95
122AF	83.9	87.9
122AG	68.9	86.7
122AH	19.0	14.0
122AI	>95	>95
123	>95	>95
124	>95	>95
125	>95	>95
126	>95	>95
127	>95	>95
128	81.2	49.0
129A	>95	>95
129B	>95	>95
129C	85.0	52.1
130	66.2	45.5
131A	27.1	<5
131B	<5	<5
132	93.0	88.1
133	>95	93.4
134	>95	85.2

135	42.5	10.8
136	82.8	44.6
137	55.1	18.6
138	87.9	63.2
139	58.1	15.1
140	73.3	52.0
141	34.9	<5
142	86.1	75.2
143	85.9	49.8
144	63.2	21.2
145	>95	80.1
146	88.9	48.5
147	74.3	36.4
148	91.5	60.8
149	>95	75.4
150	79.8	31.7
151	31.5	13.5
152	10.8	16.7

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其係選自由下列所組成之群：

(S,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-胺基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(3-(胺基甲基)哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-環戊基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-異丙基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-異丁基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-N-嗎啉基乙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(環丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-N-嗎啉基哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(3-羥基丙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-((3-(二甲基胺基)丙基)(甲基)胺基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羥基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-丁基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-N-嗎啉基-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-第三丁基哌嗪-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(3-溴-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-((3*S*,5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*S*,*Z*)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*Z*)-5-(3-氯-2-((3*S*,5*R*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*S*,*Z*)-5-(3-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R*,*Z*)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*S*,*Z*)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(5*Z*)-5-{2-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-4,5-二甲氧基亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5*Z*)-5-[2-(4-羥基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5*Z*)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-5-甲氧基亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5*Z*)-5-{2-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-5-甲氧基亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5*Z*)-5-[2-(3-羥基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5*Z*)-5-(4,5-二甲氧基-2-吡咯啉-1-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]亞苺基}-
1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]亞苺基}-1,3-噻
唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-[4-(二甲基胺基)哌啉-1-基]亞苺基}-1,3-噻唑
啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-[2-(4-異丙基哌嗪-1-基)亞苺基]-1,3-噻唑啉-2,4-
二酮；

(5Z)-5-{2-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-4,5-二甲
氧基亞苺基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基]-4,5-二甲氧基
亞苺基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-(4-異丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基亞苺基}-
噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-(4-(二甲基胺基)哌啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞
苺基}-噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4-(三氟
甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(Z)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-硝基亞苺基)
噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-4-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基
噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲醯胺；

(Z)-4-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)哌嗪
-1-甲酸第三丁酯；

(Z)-5-(3-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(2-羥基乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(5-甲氧基-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(5-甲氧基-2-(2-N-嗎啉基乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(吡啶-4-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-(3,4-二甲氧基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-[3-(二甲基胺基)丙氧基]亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-(2-嗎啉-4-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-(3-嗎啉-4-基亞苄基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-2-(3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯氧基)乙醯胺；

(Z)-5-(3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-2'-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-N-甲基聯苯-4-磺醯胺；

(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(5-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-4-甲基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-氟亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-5-甲基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(5-溴-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)-3-氟亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S)-5-(2-氯-6-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙醯基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙醯基)哌嗪-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙醯基)哌嗪-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-甲氧基-2-(哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(3-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(5-胺基戊醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(4-胺基丁醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(3-胺基丙醯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(4-胺基丁醯基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(5-胺基戊醯基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(3-(胺基甲基)苯甲醯基)哌嗪-1-基)亞苄基)

噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(3-(2-氨基乙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(3-(2-(甲基氨基)乙基氨基)吡咯啉-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(2-(甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亞苳基)-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)哌嗪-1-基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-{2-[4-(吡啶-3-基羰基)哌嗪-1-基]亞苳基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-[2-(3-氨基吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-氨基-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苳基)吡咯啉-3-基)戊醯胺；

(S,Z)-5-氨基-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苳基)吡咯啉-3-基)戊醯胺；

(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*S,Z*)-5-(2-(3-(胺基甲基)吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-甲氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-溴亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*S,Z*)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-溴亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-乙氧基亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-6-異丁氧基苳基)哌啉-3-基胺基甲酸第三丁酯；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-(環己基甲氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-(環己氧基)亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(±)-(*Z*)-5-(2-(3-胺基-4-羥基哌啉-1-基)-3-氯亞苳基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-異丙氧基亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-異丙氧基亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-乙氧基亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-(4-(胺基甲基)苺基胺基)哌啶-1-基)-3-氯亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(2-(甲基胺基)乙基胺基)哌啶-1-基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-((3S,4S)-3-胺基-4-羥基吡咯啉-1-基)-3-氯亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(3-氯-2-(4-甲基-3-(甲基胺基)哌啶-1-基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(3-胺基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)亞苺基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-(環戊氧基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-胺基哌啉-1-基)-3-環丁氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-4-(3-胺基哌啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲醯胺；

(S,Z)-4-(3-胺基哌啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲醯胺；

(R,Z)-4-(3-胺基哌啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲酸；

(S,Z)-4-(3-胺基吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯甲酸；

(R,Z)-5-((2-(3-胺基哌啉-1-基)聯苯-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-(3-胺基丙基胺基)吡咯啉-1-基)-3-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯啉-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(Z)-3-氨基-N-(1-(2-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)-4,5-二甲氧基苄基)吡咯啉-3-基)丙醯胺；

(5Z)-5-{2-[4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基]亞苄基}-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

5-(2-(3-氨基丙基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(5Z)-5-[2-(4-乙基哌嗪-1-基)亞苄基]-1,3-噻唑啉-2,4-二酮；

N-(1-{2-[(Z)-(2,4-二側氧基-1,3-噻唑啉-5-亞基)甲基]-4,5-二甲氧基苄基}吡咯啉-3-基)乙醯胺；

(Z)-N-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯啉-1-基)-3-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苄基)乙醯胺；

(Z)-5-(2-(3-(2-羥基乙基氨基)吡咯啉-1-基)-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(2-羥基乙基氨基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(3-氯-2-(3-(3-羥基丙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啶-2,4-二酮；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-咪唑-2-甲醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-2-甲氧基乙醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-2-脲基乙醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-2-(吡啶-3-基)乙醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-2-(吡啶-4-基)乙醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-2-(氧離子基硫代嗎啉-4-基)乙醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-4-胺磺醯基丁醯胺；

(*S,Z*)-*N*1-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-*N*4,*N*4-二甲基丁二醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啶-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啶-3-基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺；

(*S,Z*)-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)-2-氰基乙醯胺；

(*S,Z*)-2-乙醯胺基-*N*-(1-(2-氯-6-((2,4-二側氧基噻唑啉-5-亞基)甲基)苯基)吡咯啉-3-基)乙醯胺；

(*R,Z*)-5-(3-氯-2-(3-(二丙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*R,Z*)-5-(3-氯-2-(3-(3,3,3-三氟丙基胺基)哌啶-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

5-(2-(3-(異丙基胺基)丙氧基)-5-甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；

(*Z*)-5-(5-胺基-2-(3-(二甲基胺基)吡咯啉-1-基)亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮；及

(*Z*)-5-(2-胺基-4,5-二甲氧基亞苄基)噻唑啉-2,4-二酮，或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中該化合物為(*R,Z*)-5-((2-(3-胺基哌啶-1-基)聯苯-3-基)亞甲基)噻唑啉-2,4-二酮或其醫藥學上可接受之鹽。
3. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。
4. 一種如請求項1或2之化合物的用途，其係用於製造治療癌症之藥物。
5. 一種如請求項1或2之化合物的用途，其係用於製造抑制Pim激酶之藥物。