

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 97117607

※申請日期： 97. 5. 13

※IPC 分類：

A61K	31/501	2006. 01
A61K	31/506	2006. 01
A61K	31/496	2006. 01
A61K	31/5377	2006. 01
C07D	403/10	2006. 01
C07D	403/14	2006. 01
C07D	401/10	2006. 01
C07D	401/14	2006. 01
C07D	413/14	2006. 01
A61P	35/00	2006. 01

一、發明名稱：(中文/英文)

嗒吡酮衍生物

PYRIDAZINONE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商馬克專利公司

MERCK PATENT GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 霍斯曼

DR. HORSTMANN

2. 史奇尼

DR. SCHOEN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國達斯達特市法蘭克福路 250 號

FRANKFURTER STR. 250, 64293 DARMSTADT, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 狄亞特 朵齊

DORSCH, DIETER

2. 法蘭克 史泰伯

STIEBER, FRANK

3. 奧利佛 史其德

SCHADT, OLIVER

4. 安卓伊 布萊卡特

BLAUKAT, ANDREE

國 籍：(中文/英文)

1-4.均 德國 GERMANY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2007 年 07 月 12 日；102007032507.1

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明具有發現具有價值性質之新穎化合物之目的，特別是可用於製備藥劑者。

本發明係關於化合物，及化合物之用途，其中被激酶特別是酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶之訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色，進一步關於包含此等化合物之醫藥組合物，及該化合物治療激酶所引致疾病之用途。

特定言之，本發明係關於化合物及該化合物之用途，其中被Met激酶之訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色。

【先前技術】

藉以達成細胞調節之主要機制之一係為經過胞外訊息之轉導，橫越細胞膜，其係依次調制細胞內之生物化學途徑。蛋白質磷醯化作用表示一種過程，胞內訊息係藉其傳播，從一個分子至一個分子，最後造成細胞回應。此等訊息轉導階式反應係高度地被調節，且經常重疊，這從許多蛋白質激酶以及磷酸酶之存在得以証實。蛋白質之磷醯化作用主要係發生在絲胺酸、蘇胺酸或酪胺酸殘基上，且因此蛋白質激酶已藉由其磷醯化作用位置之專一性而被分類，意即絲胺酸/蘇胺酸激酶與酪胺酸激酶。由於磷醯化作用為此種遍佈於細胞內之過程，且由於細胞表現型主要係被此等途徑之活性所影響，故目前咸認多種疾病狀態及/或疾病可

歸因於激酶階式反應之分子成份中之無論是進行活化作用或功能性突變。因此，相當可觀之注意已被投注至此等蛋白質之特徵鑒定及能夠調制其活性之化合物(關於回顧，可參閱：Weinstein-Oppenheimer 等人 *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279)。

受體酪胺酸激酶 Met 在人類腫瘤生成中之角色，及 HGF (肝細胞生長因子) 依賴性 Met 活化作用抑制之可能性，係由 S. Berthou 等人描述於致癌基因，第 23 卷，第 31 期，第 5387-5393 頁 (2004) 中。其中所述之抑制劑 SU11274，一種吡咯-二氮吡啶化合物，係潛在地適用於對抗癌症。關於癌症療法之另一種 Met 激酶抑制劑係由 J.G. Christensen 等人描述於 *Cancer Res.* 2003, 63 (21), 7345-55 中。關於對抗癌症之另一種酪胺酸激酶抑制劑係由 H. Hov 等人報告於臨床癌症研究 (*Cancer Research*) 第 10 卷，6686-6694 (2004) 中。化合物 PHA-665752，一種吡啶衍生物，係針對抵抗 HGF 受體 c-Met。其中進一步報告 HGF 與 Met 係對各種癌症形式例如多發性骨髓瘤之惡性過程有相當大之助長作用。

因此，會專一性地抑制、調節及/或調制被酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶(特別是 Met 激酶)之訊息轉導之小化合物之合成，係為所期望的，且為本發明之目的。

已發現根據本發明之化合物及其鹽具有極有價值之藥理學性質，同時良好地被容許。

本發明係特別地關於式 I 化合物，其會抑制、調節及/或調制被 Met 激酶之訊息轉導，包含此等化合物之組合物，及

其用於治療Met激酶所引致疾病與病苦之方法，譬如血管生成、癌症、腫瘤形成、生長與傳播、動脈硬化，眼部疾病，譬如老化所引致之斑點變性、脈絡膜新血管生成作用與糖尿病患者之視網膜病、炎症疾病、關節炎、血栓形成、纖維變性、絲球體性腎炎、神經變性、牛皮癬、再狹窄、傷口癒合、移植排斥、代謝疾病及免疫系統之疾病，亦為自身免疫疾病、肝硬化、糖尿病及血管疾病，亦為哺乳動物中之不安定性與滲透性等。

固態腫瘤，特別是快速生長之腫瘤，可以Met激酶抑制劑治療。此等固態腫瘤包括單核血球白血病，腦部、泌尿生殖器、淋巴系統、胃、喉及肺癌，包括肺臟腺癌與小細胞肺癌。

本發明係針對關於調節、調制或抑制Met激酶以預防及/或治療與未經調節或經擾亂之Met激酶活性有關疾病之方法。特定言之，亦可採用式I化合物以治療某些癌症形式。式I化合物可進一步用以在某些現行癌症化學療法中提供加成或增效作用，及/或可用以恢復某些現行癌症化學療法與放射療法之功效。

式I化合物可進一步用於單離與研究Met激酶之活性或表現。此外，其係特別適用於有關未經調節或經擾亂之Met激酶活性疾病之診斷方法。

可証實根據本發明之化合物在異種移植腫瘤模式中具有活體內抗增生作用。根據本發明之化合物係被投予患有過高增生疾病之病患，例如以抑制腫瘤生長，降低伴隨著淋

巴增生疾病之發炎，抑制移植排斥或歸因於組織修復之神經病傷害等。本發明化合物係適用於預防或治療目的。於本文中使用的"治療"一詞係用以指疾病之預防與先前存在症狀之治療兩者。增生之預防係在明顯疾病發展之前，藉由根據本發明化合物之投藥而達成，例如用以防止腫瘤生長，防止轉移性生長，減少與心血管手術有關聯之再狹窄等。或者，化合物係藉由安定或改善病患之臨床徵候，用於治療進行中之疾病。

宿主或病患可歸屬於任何哺乳動物物種，例如靈長類動物物種，特別是人類；齧齒動物，包括老鼠、大白鼠及大頰鼠；兔子；馬、乳牛、狗、貓等。動物模式係令人感興趣地供實驗研究，提供關於人類疾病治療之模式。

特定細胞對於以根據本發明化合物治療之感受性，可藉由活體外試驗測定。典型上，係將細胞之培養物與根據本發明之化合物在不同濃度下合併，歷經一段足以允許活性劑引致細胞死亡或抑制潛移之時期，通常在約一小時與一週之間。活體外測試可使用得自切片檢查試樣之經培養細胞進行。然後計數治療後所留下之存活細胞。

劑量係依所使用之特定化合物、特定疾病、病患狀況等而改變。治療劑量典型上係相當地足夠降低標的組織中不想要之細胞群集，同時保持病患之存活力。治療通常係持續著，直到已發生相當可觀之降低為止，例如在細胞負載上至少約50%降低，且可持續直到基本上不再有不想要之細胞於身體中被檢出為止。

關於訊息轉導途徑之確認及各種訊息轉導途徑間之交互作用之偵測，不同科學家已發展出適當模式或模式系統，例如細胞培養物模式（例如 Khwaja 等人，EMBO, 1997, 16, 2783-93）與轉基因動物模式（例如 White 等人，致癌基因，2001, 20, 7064-7072）。關於訊息轉導階式反應中之某些階段之測定，可利用交互作用之化合物以調制訊息（例如 Stephens 等人，Biochemical J., 2000, 351, 95-105）。根據本發明之化合物亦可作為試劑使用，以在動物及/或細胞培養物模式中，或在本申請案中所提及之臨床疾病中，測試激酶依賴性訊息轉導途徑。

激酶活性之度量為熟諳此藝者所習知之技術。使用受質，例如組織蛋白（例如 Alessi 等人，FEBS Lett. 1996, 399, 3, 第 333-338 頁）或基本髓磷脂蛋白質，以測定激酶活性之一般性試驗系統係被描述於文獻（例如 Campos-Gonzalez, R. 與 Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, 第 14535 頁）中。

關於激酶抑制劑之確認，各種檢測系統均可採用。在閃爍親近檢測（Sorg 等人，生質分子篩檢期刊，2002, 7, 11-19）與閃光板檢測中，係度量作為受質之蛋白質或肽以 γ ATP 之放射性磷醯化作用。於抑制化合物存在下，可偵測經降低之放射性信號或毫無信號。再者，均勻時間解析螢光共振能轉移（HTR-FRET）與螢光偏極化（FP）技術係適合作為檢測方法（Sills 等人，生質分子篩檢期刊，2002, 191-214）。

其他非放射性 ELISA 檢測方法係使用專一磷醯基-抗體（磷醯基-AB）。磷醯基-AB 僅結合磷醯基化受質。此結合可

藉由化學發光，使用第二種過氧化酶-共軛抗-綿羊抗體偵測 (Ross 等人, 2002, Biochem. J.)。

有許多疾病與細胞增生及細胞死亡(細胞凋零)之失調有關聯。吾人感興趣之症狀包括但不限於下述。根據本發明之化合物係適用於治療各種症狀，其中有平滑肌細胞及/或炎性細胞之增生及/或潛移至血管之血管內膜層中，造成限制血流經過該血管，例如在新血管內膜堵塞損傷之情況中。吾人感興趣之堵塞移植血管疾病包括動脈粥瘤硬化、移植後之冠狀血管疾病、靜脈移植狹窄、周圍吻合彌補再狹窄、血管造形術後之再狹窄或支架安置等。

先前技藝

其他嗒吡衍生物係被描述於 WO 2007/065518 中，作為 MET 激酶抑制劑。

噻二吡酮類係被描述於 DE19604388、WO2003/037349、WO2007/057093 或 WO2007/057092 中。

用於對抗癌症之二氫嗒吡酮類係被描述於 WO 03/037349 A1 中。

用於治療免疫系統疾病、絕血性與炎症性疾病之其他嗒吡類，係得知自 EP 1 043 317 A1 與 EP 1 061 077 A1。

EP 0 738 716 A2 與 EP 0 711 759 B1 係描述其他二氫嗒吡酮類與嗒吡酮類，作為殺真菌劑與殺昆蟲劑。

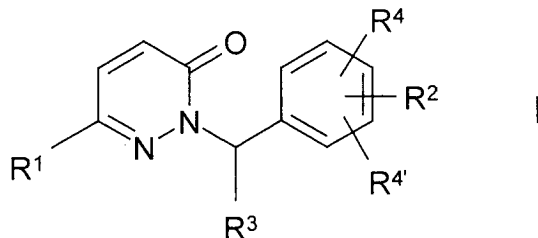
其他嗒吡酮類係被描述於 US 4,397,854 中，作為強心劑。JP 57-95964 係揭示其他嗒吡酮類。

其他 MET 激酶抑制劑關於對抗癌症之用途，係描述於 WO

2007/075567 中。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物



其中

R¹ 表示 Ar 或 Het，

R² 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之不飽和、飽和或芳族 6-員雜環，其可為未經取代，或被 Hal、A、[C(R³)₂]_nOR³、N=CR³N(R³)₂、SR³、NO₂、CN、COOR³、CON(R³)₂、NR³COA、NR³SO₂A、SO₂N(R³)₂、S(O)_mA、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet、O[C(R³)₂]_pOR³、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nC≡C[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet、S[C(R³)₂]_nN(R³)₂、S[C(R³)₂]_nHet、NR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂、NR³[C(R³)₂]_nHet、NHCON(R³)₂、NHCONH[C(R³)₂]_nN(R³)₂、NHCONH-[C(R³)₂]_nHet、NHCO[C(R³)₂]_nN(R³)₂、NHCO[C(R³)₂]_nHet、CON(R³)₂、CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂、CONR³[C(R³)₂]_n-NR³COOA、CONR³[C(R³)₂]_nOR³、CONR³[C(R³)₂]_nHet、COHet、COA、CH=CH-COOR³、CH=CH-N(R³)₂ 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代，

R³ 表示 H 或 A，R⁴, R^{4'} 各互相獨立表示 H、Hal、A、OR³、CN、COOR³、

$\text{CON(R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ 或 $\text{S(O)}_m\text{A}$ ，

Ar 表示苯基、萘基或聯苯基，其每一個為未經取代，或被 Hal、A、 $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 COOR^3 、 $\text{CON(R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{S(O)}_m\text{A}$ 、CO-Het、Het、 $\text{O}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}$ 、 NHCOOA 、 $\text{NHCON(R}^3)_2$ 、 $\text{NHCOO}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ 、 $\text{NHCOO}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}$ 、 $\text{OCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{OCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}$ 、 $\text{CONR}^3[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{CONR}^3[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}$ 及 / 或 COA 單 -、二 - 或三取代，

Het 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之單 -、雙 - 或三環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其可為未經取代，或被 Hal、A、 $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 COOR^3 、 $\text{CON(R}^3)_2$ 、 NR^3COA 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{S(O)}_m\text{A}$ 、CO-Het¹、 $[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 NHCOOA 、 $\text{NHCON(R}^3)_2$ 、 $\text{NHCOO}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{NHCOO}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{N(R}^3)_2$ 、 $\text{NHCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{OCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{-N(R}^3)_2$ 、 $\text{OCONH}[\text{C(R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、CO-Het¹、CHO、COA、=S、=NH、=NA 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 -、三 -、四 - 或五取代，且其中環氮可被氧化，

Het¹ 表示具有 1 至 2 個 N 及 / 或 O 原子之單環狀飽和雜環，其可被 A、OA、OH、Hal 及 / 或 =O (羰基氧) 單 - 或二 - 取代，

A 表示具有 1-10 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，其中 1-7 個 H 原子可被 F 置換，及 / 或其中一或兩個非相鄰 CH₂ 基團可被 O、NH、S、SO、SO₂ 及 / 或被 CH=CH 基團置換，

或

具有 3-7 個 C 原子之環狀烷基，

Hal 表示 F、Cl、Br 或 I，

m 表示 0, 1 或 2，

n 表示 0, 1, 2, 3 或 4，

p 表示 1, 2, 3 或 4，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

本發明亦關於此等化合物之光學活性形式(立體異構物)、對掌異構物、外消旋物、非對映異構物及水合物與溶劑合物。化合物之溶劑合物一詞係被採用以意謂惰性溶劑分子於化合物上之加成物，此係由於其相互吸引力所形成。溶劑合物係為例如單 - 或二水合物或烷氧化物。

藥學上可使用之衍生物一詞係被採用以意謂例如根據本發明化合物之鹽，以及所謂前體藥物化合物。

前體藥物衍生物一詞係被採用以意謂已利用例如烷基或醯基、糖類或寡肽改質之式 I 化合物，且其係迅速地生物

體中分裂，以形成根據本發明之有效化合物。

此等亦包括根據本發明化合物之生物可降解聚合體衍生物，例如在 Int. J. Pharm. **115**, 61-67 (1995) 中所述者。

"有效量"之措辭係表示藥劑或醫藥活性成份之量，其會在組織、系統、動物或人類中造成生物學或醫學回應，其係為例如研究人員或醫師所尋求或想要的。

此外，"治療上有效量"之措辭係表示一種量，在與尚未接受此量之相應病患比較下，其具有下列結果：

疾病、徵候簇、症狀、病苦、病症或副作用之經改良治療、痊癒、預防或消除，或亦為在疾病、病苦或病症進展上之降低。

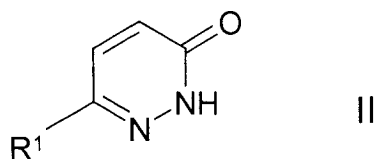
"治療上有效量"之措辭亦涵蓋有效增加正常生理學功能之量。

本發明亦關於利用式 I 化合物之混合物，例如兩種非對映異構物之混合物，例如以 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100 或 1:1000 之比例。

其特佳為立體異構化合物之混合物。

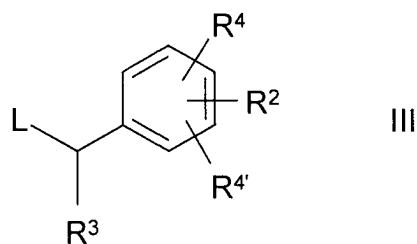
本發明係關於式 I 化合物及其鹽，以及製備根據請求項 1-10 之式 I 化合物及其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物之方法，其特徵在於

a) 使式 II 化合物



其中 R¹ 具有請求項 1 中所指示之意義，

與式 III 化合物反應



其中 R^2 , R^3 , R^4 及 $R^{4'}$ 均具有請求項 1 中所指示之意義，且 L 表示 Cl 、 Br 、 I ，或自由態或經反應性官能基改質之 OH 基團，

或

b) 使基團 R^2 轉化成另一個基團 R^2 ，其方式是

i) 使呋二唑基轉化成嘧啶基，

ii) 使胺基醯化或烷基化，

iii) 使羥基醚化，

或

c) 經由以溶劑分解或氫解劑之處理，使其自其官能性衍生物之一釋出，

及 / 或

使式 I 之鹼或酸轉化成其鹽之一。

於上文與下文中，基團 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ 均具有關於式 I 所指示之意義，除非另有明確地陳述。

A 表示烷基，其係為未分枝(線性)或分枝狀，且具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 個 C 原子。A 較佳係表示甲基，進一步為乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基或第三-丁基，進一步亦為戊基、1-, 2- 或 3-甲基丁基、1,1-, 1,2- 或 2,2-二甲基丙基、1-乙基-丙基、己基、1-, 2-, 3- 或 4-甲基戊基、

1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 或 3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基，進一步較佳為例如三氟甲基。

A極特佳係表示烷基，具有1, 2, 3, 4, 5或6個C原子，較佳為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

環狀烷基(環烷基)較佳係表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

Ar表示例如鄰-, 間-或對-甲基苯基、鄰-, 間-或對-乙基苯基、鄰-, 間-或對-丙基苯基、鄰-, 間-或對-異丙基苯基、鄰-, 間-或對-第三-丁基苯基、鄰-, 間-或對-羥基苯基、鄰-, 間-或對-硝基苯基、鄰-, 間-或對-胺基苯基、鄰-, 間-或對-(N-甲胺基)苯基、鄰-, 間-或對-(N-甲胺基羰基)苯基、鄰-, 間-或對-乙醯胺基苯基、鄰-, 間-或對-甲氧基苯基、鄰-, 間-或對-乙氧基苯基、鄰-, 間-或對-乙氧羰基苯基、鄰-, 間-或對-(N,N-二甲胺基)苯基、鄰-, 間-或對-(N,N-二甲胺基羰基)苯基、鄰-, 間-或對-(N-乙胺基)苯基、鄰-, 間-或對-(N,N-二乙胺基)苯基、鄰-, 間-或對-氟苯基、鄰-, 間-或對-溴苯基、鄰-, 間-或對-氯苯基、鄰-, 間-或對-(甲基磺醯胺基)苯基、鄰-, 間-或對-(甲磺醯基)苯基、鄰-, 間-或對-甲硫基苯基、鄰-, 間-或對-氰基苯基、鄰-, 間-或對-羧基苯基、鄰-, 間-或對-甲氧羰基苯基、鄰-, 間-或對-甲醯基苯基、鄰-, 間-或對-乙醯基苯基、鄰-, 間-或對-胺基磺醯基苯基、鄰-, 間-或對-(嗎

福啉-4-基羰基)苯基、鄰-, 間-或對-(嗎福啉-4-基羰基)苯基、鄰-, 間-或對-(3-酮基嗎福啉-4-基)苯基、鄰-, 間-或對-(六氫吡啶基羰基)苯基、鄰-, 間-或對-[2-(嗎福啉-4-基)乙氧基]苯基、鄰-, 間-或對-[3-(N,N-二乙胺基)丙氧基]苯基、鄰-, 間-或對-[3-(3-二乙胺基丙基)脲基]苯基、鄰-, 間-或對-(3-二乙胺基丙氧羰基胺基)苯基, 進一步較佳為2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或3,5-二氟苯基、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或3,5-二氯苯基、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-或3,5-二溴苯基、2,4-或2,5-二硝基苯基、2,5-或3,4-二甲氧基苯基、3-硝基-4-氯苯基, 3-胺基-4-氯-、2-胺基-3-氯-、2-胺基-4-氯-、2-胺基-5-氯-或2-胺基-6-氯苯基, 2-硝基-4-N,N-二甲胺基-或3-硝基-4-N,N-二甲胺基苯基, 2,3-二胺基苯基, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6-或3,4,5-三氯苯基, 2,4,6-三甲氧基苯基、2-羥基-3,5-二氯苯基、對-碘苯基、3,6-二氯-4-胺基苯基、4-氟基-3-氯苯基、2-氟基-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、3-溴基-6-甲氧基苯基、3-氯基-6-甲氧基苯基、3-氯基-4-乙醯胺基苯基、3-氟基-4-甲氧基苯基、3-胺基-6-甲基苯基、3-氯基-4-乙醯胺基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

Ar 進一步較佳表示苯基、萘基或聯苯基, 其每一個為未經取代, 或被 A、Hal、CN、S(O)_mA、NR³COA、CON(R³)₂、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nOR³、CONR³[C(R³)₂]_nN(R³)₂ 及 / 或 CONR³[C(R³)₂]_nHet 單-、二-或三取代。

無關於進一步取代, Het 表示例如 2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-, 2-或3-吡咯基、1-, 2, 4-或5-咪唑基、1-, 3-, 4-或5-吡唑基、2-, 4-或5-噁唑基、3-, 4-或5-異噁唑基、2-, 4-或5-噻

唑基、3-, 4- 或 5-異噻唑基、2-, 3- 或 4-吡啶基、2-, 4-, 5- 或 6-噻啶基，進一步較佳為 1,2,3-三唑-1-, -4- 或 -5-基、1,2,4-三唑-1-, -3- 或 -5-基、1- 或 5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4- 或 -5-基、1,2,4-噁二唑-3- 或 -5-基、1,3,4-噻二唑-2- 或 -5-基、1,2,4-噻二唑-3- 或 -5-基、1,2,3-噻二唑-4- 或 -5-基、3- 或 4-噻吩基、吡吩基、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-吡啶基、4- 或 5-異吡啶基、吡啶基、1-, 2-, 4- 或 5-苯并咪唑基、1-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7-苯并吡唑基、2-, 4-, 5-, 6- 或 7-苯并噁唑基、3-, 4-, 5-, 6- 或 7-苯并異噁唑基、2-, 4-, 5-, 6- 或 7-苯并噻唑基、2-, 4-, 5-, 6- 或 7-苯并異噻唑基、4-, 5-, 6- 或 7-苯并-2,1,3-氧-二唑基、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8-喹啉基、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8-異喹啉基、3-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8-嘧啶基、2-, 4-, 5-, 6-, 7- 或 8-噻啶基、5- 或 6-噻啶基、2-, 3-, 5-, 6-, 7- 或 8-2H-苯并-1,4-噁吩基，進一步較佳為 1,3-苯并二氧伍圓烯-5-基、1,4-苯并二氧陸圓-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-, -5-基或 2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮雙環并-[3.2.1]辛基或二苯并呋喃基。

雜環族基團亦可經部份或完全氫化。

無關於進一步取代，Het 因此亦可表示例如 2,3-二氫-2-, -3-, -4- 或 -5-呋喃基、2,5-二氫-2-, -3-, -4- 或 5-呋喃基、四氫-2-或-3-呋喃基、1,3-二氧伍圓-4-基、四氫-2- 或 -3-噻吩基、2,3-二氫-1-, -2-, -3-, -4- 或 -5-吡咯基、2,5-二氫-1-, -2-, -3-, -4- 或 -5-吡咯基、1-, 2- 或 3-四氫吡咯基、四氫-1-, -2- 或 -4-咪唑基、2,3-二氫-1-, -2-, -3-, -4- 或 -5-吡唑基、四氫-1-, -3- 或 -4-吡唑基、1,4-二氫-1-, -2-, -3- 或 -4-吡啶基、1,2,3,4-四氫-1-, -2-, -3-, -4-, -5- 或 -6-吡啶基、1-, 2-, 3- 或 4-六氫吡啶基、2-, 3- 或 4-嗎福啉基、四氫-2-, -3- 或 -4-哌

喃基、1,4-二氧陸園基、1,3-二氧陸園-2-, -4-或-5-基、六氫-1-, -3-或-4-嗒咭基、六氫-1-, -2-, -4-或-5-嘓啖基、1-, 2-或3-六氫吡咭基、1,2,3,4-四氫-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氫-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-異喹啉基、2-, 3-, 5-, 6-, 7-或8-3,4-二氫-2H-苯并-1,4-噤咭基，進一步較佳為2,3-亞甲二氧基苯基、3,4-亞甲二氧基苯基、2,3-次乙二氧基-苯基、3,4-次乙二氧基苯基、3,4-(二氫亞甲二氧基)苯基、2,3-二氫苯并呋喃-5-或6-基、2,3-(2-酮基亞甲二氧基)苯基，或亦為3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧氮七園烯-6-或-7-基，進一步較佳為2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-2-酮基呋喃基、3,4-二氫-2-酮基-1H-喹啉基、2,3-二氫苯并噤啖基、2-酮基-2,3-二氫苯并噤啖基、2,3-二氫苯并咪啖基、1,3-二氫吡啶、2-酮基-1,3-二氫吡啶或2-酮基-2,3-二氫苯并咪啖基。

Het較佳係表示六氫吡啖基、六氫吡咭基、四氫吡咯基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪啖基、吡啖基、噤啖基、異噤啖基、噻啖基、異噻啖基、吡啖基、嘓啖基、三啖基、四啖基、噤二啖基、噻二啖基、嗒咭基、吡咭基、苯并咪啖基、苯并三啖基、吡啖基、苯并-1,3-二氧伍園烯基、吡啖基、氮雙環并[3.2.1]辛基、氮雙環并[2.2.2]辛基、四氫咪啖基、一氮七園烷基或苯并-2,1,3-噻二啖基，其每一個為未經取代，或被A、CHO、COOR³、CON(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet¹、[C(R³)₂]_nOR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹及/或=O(羰基氧)單-、二-、三-、四-或五取代，

且其中環氮可被氧化。

Het¹較佳係表示四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡啶或嗎福啉，其每一個為未經取代，或被A及/或=O（羰基氧）單-或二-取代。

R¹較佳係表示Ar或苯并-2,1,3-噁二唑基。

在關於R²之意義中具有1至4個N及/或O原子之不飽和、飽和或芳族6-員雜環具有例如下列意義：嘧啶、嗒吡、吡啶、1,3-噁吡啶、嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡啶、1,4-二氫吡啶、1,2,3,4-四氫-6-吡啶、四氫吡喃、1,4-二氧陸園、1,3-二氧陸園、六氫嗒吡或六氫嘧啶。

R²較佳係表示嘧啶基、嗒吡基、吡啶基、1,3-噁吡啶基、嗎福啉基、六氫吡啶基或六氫吡啶基，其每一個為未經取代，或被Hal、A、 $[C(R^3)_2]_nOR^3$ 、 $N=CR^3N(R^3)_2$ 、CN、 $COOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nHet$ 、 $O[C(R^3)_2]_pOR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nC \equiv C[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN^+O^-(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nHet$ 、 $NR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $NR^3[C(R^3)_2]_nHet$ 、 $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_nHet$ 、 $CONR^3[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $CONR^3[C(R^3)_2]_nNR^3COOA$ 、 $CONR^3[C(R^3)_2]_nOR^3$ 、 $CONR^3[C(R^3)_2]_nHet$ 、 $COHet$ 、 $CH=CH-COOR^3$ 、 $CH=CH-N(R^3)_2$ 及/或=O（羰基氧）單-、二-或三取代。

R³較佳係表示H、甲基、乙基或丙基。

R⁴, R^{4'}較佳係表示H。

Hal較佳係表示F、Cl或Br，但亦為I，特佳為F或Cl。

在整個本發明中，出現超過一次之所有基團可為相同或

不同，意即係互相獨立。

式I化合物可具有一或多個對掌中心，且因此可以各種立體異構形式出現。式I係涵蓋所有此等形式。

因此，本發明係特別關於式I化合物，其中至少一個該基團具有上文所指示較佳意義之一。一些較佳化合物組群可藉由下列亞式Ia至II表示，其係順應式I，且其中未較詳細地指稱之基團，具有關於式I所指示之意義，但其中

在 Ia 中 R^2 表示具有 1 至 4 個 N 及 / 或 O 原子之不飽和、飽和或芳族 6-員雜環，其可為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $N=CR^3 N(R^3)_2$ 、CN、 $COOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^3)_2]_p OR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n C \equiv C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^-(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n NR^3 C-OOA$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $COHet$ 、 $CH=CH-COOR^3$ 、 $CH=CH-N(R^3)_2$ 及 / 或 $=O$ (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代；

在 Ib 中 Ar 表示苯基、萘基或聯苯基，其每一個為未經取代，或被 A、Hal、CN、 $S(O)_m A$ 、 $NR^3 COA$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 及 / 或

$\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ 單 - 、 二 - 或 三 取 代 ；

在 Ic 中 $\text{R}^4, \text{R}^{4'}$ 表 示 H ；

在 Id 中 Het 表 示 具 有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原 子 之 單 - 、 雙 - 或 三 環 狀 飽 和 、 不 飽 和 或 芳 族 雜 環 ， 其 可 為 未 經 取 代 ， 或 被 A、CHO、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 及 / 或 =O (羰 基 氧) 單 - 、 二 - 、 三 - 、 四 - 或 五 取 代 ， 且 其 中 環 氮 可 被 氧 化 ；

在 Ie 中 Het^1 表 示 具 有 1 至 2 個 N 及 / 或 O 原 子 之 單 環 狀 飽 和 雜 環 ， 其 可 被 A 及 / 或 =O (羰 基 氧) 單 - 或 二 取 代 ；

在 If 中 A 表 示 具 有 1-8 個 C 原 子 之 未 分 枝 或 分 枝 狀 烷 基 ， 其 中 1-7 個 H 原 子 可 被 F 及 / 或 Cl 置 換 ；

在 Ig 中 R^1 表 示 Ar 或 苯 并 -2,1,3-噻 二 唑 基 ；

在 Ih 中 R^3 表 示 H、甲 基、乙 基 或 丙 基 ；

在 Ii 中 R^2 表 示 噻 啉 基、噻 吡 基、吡 啉 基、1,3-噁 吡 烷 基、嗎 福 啉 基、六 氫 吡 啉 基 或 六 氫 吡 吡 基 ， 其 每 一 個 為 未 經 取 代 ， 或 被 Hal、A、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $\text{N}=\text{CR}^3\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、CN、 COOR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_p\text{OR}^3$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{C}\equiv\text{C}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}^+\text{O}^-(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ 、

$\text{NR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}$ 、
 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}$ 、 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{NR}^3 \text{COOA}$ 、 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{OR}^3$ 、 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}$ 、 COHet 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^3$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 - 、二 - 或三取代 ;

在 Ij 中 Het

表示六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒咭基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-二氧伍園烯基、吲唑基、氮雙環并[3.2.1]辛基、氮-雙環并[2.2.2]辛基、四氫咪唑基、一氮七園烷基或苯并-2,1,3-噻二唑基，其每一個為未經取代，或被 A、 CHO 、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}^1$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{OR}^3$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}^1$ 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 - 、二 - 、三 - 、四 - 或五取代，且其中環氮可被氧化；

在 Ik 中 Het¹

表示四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡嗪或嗎福啉，其每一個為未經取代，或被 A 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 - 或二 - 取代；

- 在 II 中 R^1 表示 Ar 或 Het ,
- R^2 表示嘧啶基、嗒咭基、吡啶基、1,3-嘔咭基、嗎福啉基、六氫吡啶基或六氫吡咭基，其每一個為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $N=CR^3 N(R^3)_2$ 、CN、 $COOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^3)_2]_p OR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n - C \equiv C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^-(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n - N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n NR^3 - COOA$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $COHet$ 、 $CH=CH-COOR^3$ 、 $CH=CH-N(R^3)_2$ 及 / 或 $=O$ (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代，
- R^3 表示 H、甲基、乙基或丙基，
- $R^4, R^{4'}$ 表示 H，
- Ar 表示苯基、萘基或聯苯基，其每一個為未經取代，或被 A、Hal、CN、 $S(O)_m A$ 、 $NR^3 COA$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 及 / 或 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 單 -、二 - 或三取代，
- Het 表示六氫吡啶基、六氫吡咭基、四氫吡咯基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、

咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒吡基、吡吡基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-二氧伍園烯基、吲唑基、氮雙環并[3.2.1]辛基、氮-雙環并[2.2.2]辛基、四氫咪唑基、一氮七園烷基或苯并-2,1,3-噻二唑基，其每一個為未經取代，或被 A、CHO、COOR³、CON(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet¹、[C(R³)₂]_nOR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹ 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 -、三 -、四 - 或五取代，且其中環氮可被氧化，

Het¹

表示四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡吡或嗎福啉，其每一個為未經取代，或被 A 及 / 或 =O (羰基氧) 單 - 或二 - 取代，

A

表示具有 1-8 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，其中 1-7 個 H 原子可被 F 及 / 或 Cl 置換，

Hal

表示 F、Cl、Br 或 I，

m

表示 0, 1 或 2，

n

表示 0, 1, 2, 3 或 4，

P

表示 1, 2, 3 或 4；

以及其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

式I化合物以及供其製備之起始物質，係另外藉本質上已知之方法製備，如文獻中所述(例如在標準著作中，譬如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化學方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)，以明確地在已知且適合該反應之反應條件下進行。此處亦可利用未於本文中較詳細地指出之本質上已知之變異方法。

式II與III之起始化合物係為一般已知。但是，若其為新穎，則其可藉本質上已知之方法製成。所使用之式II嗒吡酮，若不能市購取得，則通常係藉由W. J. Coates, A. McKillop, 合成, 1993, 334-342之方法製備。

式I化合物可較佳地經由使式II化合物與式III化合物反應而獲得。在式III化合物中，L較佳係表示Cl、Br、I，或自由態或經反應性上改質之OH基團，例如經活化酯、咪唑化物或具有1-6個C原子之烷基磺醯氧基(較佳為甲磺醯基氧基或三氟甲基磺醯氧基)或具有6-10個C原子之芳基磺醯氧基(較佳為苯基-或對-甲苯基磺醯氧基)。

反應一般係於酸結合劑存在下進行，較佳為有機鹼，譬如DIPEA、三乙胺、二甲苯胺、吡啶或喹啉。

添加鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或重碳酸鹽，或鹼金屬或鹼土金屬之弱酸之另一種鹽，較佳為鉀、鈉、鈣或銻，亦可為有利的。

依所使用之條件而定，反應時間係在數分鐘與14天之間，反應溫度係在約-30°與140°之間，通常係在-10°與90°之間，特別是在約0°與約70°之間。

適當惰性溶劑之實例為烴類，譬如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴類，譬如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇類，譬如甲醇、乙醇、異丙醇、正-丙醇、正-丁醇或第三-丁醇；醚類，譬如乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃(THF)或二氧陸圓；二醇醚，譬如乙二醇單甲基或單乙基醚、乙二醇二甲基醚(二乙二醇二甲醚)；酮類，譬如丙酮或丁酮；醯胺類，譬如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺(DMF)；腈類，譬如乙腈；亞砜類，譬如二甲亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸類，譬如甲酸或醋酸；硝基化合物，譬如硝基甲烷或硝基苯；酯類，譬如醋酸乙酯，或該溶劑之混合物。

特佳者為乙腈、二氯甲烷及/或DMF。

式II化合物與式III化合物之反應，其中L表示OH，較佳係在Mitsunobu反應中，藉由添加例如三苯膦與偶氮基-二羧酸二烷酯進行。THF係較佳作為溶劑。

進一步能夠使式I化合物轉化成另一種式I化合物，例如使硝基還原成胺基(例如，於阮尼鎳或Pd/碳上，在惰性溶劑譬如甲醇或乙醇中，藉由氫化作用)。

自由態胺基可進一步以習用方式，使用氯化醯或酐進行醯基化，或使用未經取代或經取代之烷基鹵化物進行烷基化，有利地於惰性溶劑譬如二氯甲烷或THF中，及/或於鹼譬如三乙胺或吡啶存在下，在-60與+30°間之溫度下。

式I化合物可進一步經由使其藉溶劑分解，特別是水解，或藉由氫解，自其官能性衍生物釋出而獲得。

供溶劑分解或氫解之較佳起始物質係為含有相應經保護胺基及/或羥基，代替一或多個自由態胺基及/或羥基者，較佳為帶有胺基保護基代替經結合至N原子之H原子者，例如順應式I，但含有NHR'基團(其中R'為胺基保護基，例如BOC或CBZ)代替NH₂基團者。

進一步較佳者為帶有羥基保護基代替羥基之H原子之起始物質，例如順應式I，但含有R''O-苯基(其中R''為羥基保護基)代替羥苯基者。

亦可能有多個相同或不同之經保護胺基及/或羥基存在於起始物質之分子中。若存在之保護基為彼此不同，則其可在許多情況中被選擇性地分裂出來。

"胺基保護基"一詞係為一般術語中已知，且係關於適合保護(阻斷)胺基以抵抗化學反應之基團，但係容易地於所要之化學反應已於分子中別處進行後被移除。典型之此種基團係為特別是未經取代或經取代之醯基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。由於胺基保護基係於所要之反應(或反應順序)後被移除，故其類型與大小係進一步為不重要的；但是，較佳係為具有1-20，特別是1-8個碳原子者。應明瞭"醯基"一詞，在關於本發明方法中，係呈最寬廣意義。其包括衍生自脂族、芳脂族、芳族或雜環族羧酸類或磺酸類之醯基，且特別是烷氧羰基、芳氧基羰基，及尤其是芳烷氧基羰基。此種醯基之實例為烷醯基，譬如乙醯基、丙醯基及丁醯基；芳烷醯基，譬如苯乙醯基；芳醯基，譬如苯甲醯基與甲苯基；芳氧基烷醯基，譬如POA；烷氧羰基，譬

如甲氧羰基、乙氧羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC及2-碘基乙氧羰基；芳烷氧基羰基，譬如CBZ("苄氧羰基")、4-甲氧基苄氧羰基及FMOC；及芳基磺醯基，譬如Mtr、Pbf及Pmc。較佳胺基保護基為BOC與Mtr，進一步為CBZ、Fmoc、苄基及乙醯基。

"羥基保護基"一詞同樣地為一般術語中已知，且係關於適合保護羥基以抵抗化學反應之基團，但係容易地於所要之化學反應已於分子中別處進行後被移除。典型之此種基團係為上文所提及之未經取代或經取代之芳基、芳烷基或醯基，進一步亦為烷基。羥基保護基之性質與大小並不重要，因其係在所要之化學反應或反應順序後，再一次被移除；較佳為具有1-20，特別是1-10個碳原子之基團。羥基保護基之實例為尤其是第三-丁氧羰基、苄基、對-硝基苯甲醯基、對-甲苯磺醯基、第三-丁基及乙醯基，其中苄基與第三-丁基為特佳。天門冬胺酸與麩胺酸中之COOH基團較佳係以其第三-丁酯類之形式(例如Asp(OBut))經保護。

式I化合物係自其官能性衍生物釋出，依所使用之保護基而定，例如使用強酸類，有利地使用TFA或過氯酸，以及使用其他強無機酸類，譬如鹽酸或硫酸，強有機羧酸類，譬如三氯醋酸，或磺酸類，譬如苯-或對-甲苯磺酸。另一種惰性溶劑之存在是可能的，但並非總是必要。適當惰性溶劑較佳為有機物，例如羧酸類，譬如醋酸，醚類，譬如四氫呋喃或二氧陸圓，醯胺類，譬如DMF，鹵化烴類，譬如二氯甲烷，進一步亦為醇類，譬如甲醇、乙醇或異丙醇，

及水。上文所提及溶劑之混合物係為進一步適當的。TFA較佳係以過量使用，而無需添加其他溶劑，且過氯酸較佳係以9：1比例之醋酸與70%過氯酸之混合物形式使用。關於分裂之反應溫度係有利地在約0與約50°之間，較佳係在15與30°(室溫)之間。

BOC、OBut、Pbf、Pmc及Mtr基團較佳可例如使用二氯甲烷中之TFA，或使用二氧陸園中之大約3至5N HCl，在15-30°下被分裂出，而FMOC基團可使用二甲胺、二乙胺或六氫吡啶在DMF中之大約5至50%溶液，在15-30°下被分裂出。

採用三苯甲基以保護胺基酸類，組胺酸、天冬素、麩醯胺及半胱胺酸。其係依所要之最終產物而定，使用TFA/10%硫酚被分裂出，其中三苯甲基係自所有該胺基酸類被分裂出；於使用TFA/甲苯醚或TFA/硫代甲苯醚時，僅His、Asn及Gln之三苯甲基被分裂出，然而其係仍然留在Cys側鏈上。

採用Pbf(五甲基苯并呋喃基)以保護Arg。其係使用例如二氯甲烷中之TFA而被分裂出。

可以氫解方式移除之保護基(例如CBZ或苄基)可被分裂出，例如於觸媒(例如貴金屬觸媒，譬如鈀，有利地於擔體上，譬如碳)存在下，經由以氫處理。此處之適當溶劑係為上文所指示者，特別是例如醇類，譬如甲醇或乙醇，或醯胺類，譬如DMF。氫解作用一般係在約0與100°間之溫度，及約1與200巴間之壓力下，較佳係在20-30°與1-10巴下進行。CBZ基團之氫解作用極成功，例如在甲醇中之5至10% Pd/C上，或使用甲酸銨(代替氫)，在甲醇/DMF中之Pd/C上，於

20-30° 下。

醫藥鹽及其他形式

該根據本發明之化合物可以其最後非鹽形式使用。於另一方面，本發明亦涵蓋此等化合物呈其藥學上可接受鹽形式之用途，其可藉由此項技藝中已知之程序，衍生自各種有機與無機酸類與鹼類。式I化合物之藥學上可接受鹽形式，大部份係藉習用方法製成。若式I化合物含有羧基，則其適當鹽之一可經由使該化合物與適當鹼反應而形成，以獲得其相應之鹼加成鹽。此種鹼係為例如鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，譬如氫氧化鋇與氫氧化鈣；鹼金屬烷氧化物，例如乙醇鉀與丙醇鈉；及各種有機鹼，譬如六氫吡啶、二乙醇胺及N-甲基-哌嗪胺。同樣地包括式I化合物之鋁鹽。在某些式I化合物之情況中，酸加成鹽可經由以藥學上可接受之有機與無機酸類處理此等化合物而形成，例如鹵化氫，譬如氯化氫、溴化氫或碘化氫，其他礦酸及其相應鹽，譬如硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽等，及烷基-與單芳基磺酸鹽，譬如乙烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽，以及其他有機酸類及其相應鹽，譬如醋酸鹽、三氟醋酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、柳酸鹽、抗壞血酸鹽等。因此，式I化合物之藥學上可接受之酸加成鹽係包括下列：醋酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(苯磺酸)、酸性硫酸鹽、酸性亞硫酸鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、

辛酸鹽、氯化物、氯基苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、半乳糖二酸鹽(得自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳酸生物酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、苯基醋酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽、鄰苯二甲酸鹽，但其並不表示限制。

再者，根據本發明化合物之鹼鹽係包括鋁、銨、鈣、銅、鐵(III)、鐵(II)、鋰、鎂、錳(III)、錳(II)、鉀、鈉及鋅鹽，但其並非意欲表示限制。在上文所提及之鹽中，較佳為銨；鹼金屬鹽，鈉與鉀，及鹼土金屬鹽，鈣與鎂。衍生自藥學上可接受有機無毒鹼類之式I化合物鹽，包括以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代之胺類，亦包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換劑樹脂，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、氯普魯卡因、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺(苄星(benzathine))、二環己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎福啉、N-乙基六氫吡啶、葡萄糖胺、胺基葡萄糖、組

胺酸、海巴胺、異丙胺、利多卡因、離胺酸、甲基葡胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、嗎福啉、六氫吡咩、六氫吡啶、聚胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及參-(羥甲基)甲胺(丁三醇胺)，但其並非意欲表示限制。

含有鹼性含氮基團之本發明化合物可使用作用劑四級化，譬如(C₁-C₄)烷基鹵化物，例如甲基、乙基、異丙基及第三-丁基鹵化物、溴化物及碘化物；二(C₁-C₄)烷基硫酸鹽，例如二甲基、二乙基及二戊基硫酸鹽；(C₁₀-C₁₈)烷基鹵化物，例如癸基、十二基、月桂基、肉豆蔻基及十八鹼鹵化物、溴化物及碘化物；及芳基-(C₁-C₄)烷基鹵化物，例如氯化苄與溴化苄乙烷。根據本發明之水-與油溶性化合物兩者，可使用此種鹽製成。

較佳之上文所提及醫藥鹽係包括醋酸鹽、三氟醋酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、半琥珀酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲基葡胺、硝酸鹽、油酸鹽、膦酸鹽、三甲基醋酸鹽、磷酸鈉、硬脂酸鹽、硫酸鹽、磺酸基柳酸鹽、酒石酸鹽、硫基蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽及丁三醇胺，但其並非意欲表示限制。

特佳者為鹽酸鹽、二鹽酸鹽、氫溴酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽及琥珀酸鹽。

鹼性式I化合物之酸加成鹽係經由使自由態鹼形式與足量之所要酸接觸，以習用方式造成鹽形成而製成。自由態

鹼可經由使該鹽形式與鹼接觸，且以習用方式單離該自由態鹼而再生。自由態鹼形式係在關於某些物理性質之特定方面異於其相應之鹽形式，譬如在極性溶劑中之溶解度；但是，對本發明之目的而言，該鹽在其他方面係相應於其個別自由態鹼形式。

如所述，式I化合物之藥學上可接受之鹼加成鹽，係使用金屬或胺類，譬如鹼金屬與鹼土金屬或有機胺類而形成。較佳金屬為鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺類為N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺及普魯卡因。

根據本發明之酸性化合物之鹼加成鹽係經由使自由態酸形式與足量之所要鹼接觸，以習用方式造成鹽之形成而製成。自由態酸可經由使該鹽形式與酸接觸，且以習用方式單離自由態酸而再生。自由態酸形式係在關於某些物理性質之特定方面異於其相應之鹽形式，譬如在極性溶劑中之溶解度；但是，對本發明之目的而言，該鹽在其他方面係相應於其個別自由態酸形式。

若根據本發明之化合物含有超過一個能夠形成此類型藥學上可接受鹽之基團，則本發明亦涵蓋多重鹽。典型多重鹽形式包括例如酸性酒石酸鹽、二醋酸鹽、二反丁烯二酸鹽、二甲基葡胺、二磷酸二鈉及三鹽酸鹽，但其並非意欲表示限制。

關於上述，可明瞭的是，在本發明關聯性中，"藥學上可接受之鹽"措辭係被採用以意謂活性成份，其包括式I化合

物，呈其鹽之一之形式，特別是若此鹽形式與該活性成份之自由態形式或較早期使用之活性成份之任何其他鹽形式比較時，係對該活性成份賦予經改良之藥物動力學性質。該活性成份之藥學上可接受鹽形式，亦可第一次提供此活性成份具有較早期所沒有之所要藥物動力學性質，且甚至可對此活性成份關於其在身體中治療功效之藥效學具有正面影響。

本發明進一步關於藥劑，其包含至少一種式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及視情況選用之賦形劑及/或佐劑。

醫藥配方可以劑量單位形式投藥，其每劑量單位包含預定量之活性成份。此種單位可包含例如0.5毫克至1克，較佳為1毫克至700毫克，特佳為5毫克至100毫克根據本發明之化合物，依所治療之症狀，投藥方法，以及病患之年齡、體重及症狀而定，或醫藥配方可以劑量單位形式投藥，其每劑量單位包含預定量之活性成份。較佳劑量單位配方係為包含如上述之日服劑量或部份劑量或其相應部份之活性成份者。再者，此類型之醫藥配方可使用醫藥技藝上一般已知之方法製成。

醫藥配方可適合經由任何所要之適當方法投藥，例如藉由口服(包括面頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括面頰、舌下或經皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內或皮內)方法。此種配方可使用醫藥技藝上已知之方法製成，例

如經由使活性成份與賦形劑或佐劑合併。

適合口服投藥之醫藥配方可以個別單位投予，例如膠囊或片劑；粉末或顆粒；在水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫物或泡沫食物；或油在水中型液體乳化液或水在油中型液體乳化液。

因此，例如在以片劑或膠囊形式口服投藥之情況中，可將活性成份組份與口服無毒性且藥學上可接受之惰性賦形劑合併，例如乙醇、甘油、水等。粉末係經由將化合物粉碎成適當微細大小，且將其與已經以類似方式粉碎之醫藥賦形劑混合而製成，例如可食用碳水化合物，例如澱粉或甘露醇。矯味劑、防腐劑、分散劑及染料可同樣地存在。

膠囊係經由製備如上文所述之粉末混合物，且以其填充已成形之白明膠殼層而產生。可將助流劑與潤滑劑，例如高度分散矽酸、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或呈固體形式之聚乙二醇，於充填操作之前添加至粉末混合物中。可同樣地添加崩解劑或增溶劑，例如瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉，以改善膠囊已被服用後之藥劑有效性。

此外，若需要或必要，可同樣地將適當黏合劑、潤滑劑與崩解劑以及染料摻入混合物中。適當黏合劑包括澱粉，白明膠，天然糖類，例如葡萄糖或 β -乳糖，製自玉米之增甜劑，天然與合成橡膠，例如阿拉伯膠、西黃蓍樹膠或海藻酸鈉，羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟類等。在此等劑型中所使用之潤滑劑，包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等。崩解劑包括而不限於澱粉、

甲基纖維素、瓊脂、膨土、三仙膠(xanthan gum)等。片劑係以下述方式調配而成，例如製備粉末混合物，粒化或乾燥壓製混合物，添加潤滑劑與崩解劑，及壓製整體混合物，而得片劑。粉末混合物係以下述方式製成，將已經以適當方式粉碎之化合物與如上文所述之稀釋劑或基料混合，且視情況使用黏合劑，例如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、白明膠或聚乙烷基四氫吡咯酮，溶解阻滯劑，例如石蠟，吸收加速劑，例如四級鹽，及/或吸收劑，例如膨土、高嶺土或磷酸二鈣。此粉末混合物可被粒化，其方式是將其以黏合劑潤濕，例如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠黏液或纖維素或聚合體物質之溶液，並將其經過篩網壓製。作為造粒之一種替代方式，可使粉末混物流經壓片機，獲得非均勻形狀之團塊，使其破碎以形成顆粒。此顆粒可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦油而被潤滑，以防止黏附至片劑鑄造模具上。然後，壓製經潤滑之混合物，而得片劑。亦可將根據本發明之化合物與自由流動性情性賦形劑合併，然後直接壓製，而得片劑，無需進行造粒或乾壓製步驟。透明或不透明保護層，包括蟲膠密封層、糖或聚合體物質之層及蠟之光澤層，可以存在。可將染料添加至此等塗層中，以致能夠在不同劑量單位之間作區分。

口服液體，例如溶液、糖漿及酏劑，可以劑量單位形式製成，以致特定量係包含預先指定量之化合物。糖漿可經由使化合物溶解於水溶液中，使用適當矯味劑製成，而酏劑係使用無毒醇性媒劑製成。懸浮液可經由化合物之分散

於無毒性媒劑中調配而成。可同樣地添加增溶劑與乳化劑，例如乙氧基化異硬脂基醇類與聚氧化乙烯花楸醇醚類，防腐劑，味道添加劑，例如薄荷油或天然增甜劑或糖精或其他人造增甜劑等。

供口服投藥用之劑量單位配方，若需要，可被包覆在微膠囊中。此配方亦可以延長或減緩釋出之方式製成，例如藉由微粒子物質之塗覆或包埋於聚合體、蠟等之中。

式I化合物及其鹽、溶劑合物以及生理學上功能性衍生物，亦可以微脂粒傳輸系統之形式投藥，例如小單層狀泡囊、大單層狀泡囊及多層狀泡囊。微脂粒可製自各種磷脂類，例如膽固醇、硬脂基胺或磷脂醯膽鹼。

式I化合物及其鹽、溶劑合物以及生理學上功能性衍生物，亦可使用單株抗體作為化合物分子所偶合之個別載體而被傳輸。化合物亦可偶合至作為標的藥劑載體之可溶性聚合體。此種聚合體可涵蓋聚乙烷基四氫吡咯酮、哌喃共聚物、多羥基丙基甲基丙烯醯基醯胺基酚、多羥基乙基天門冬胺醯胺酚，或聚氧化乙烯聚離胺酸，被棕櫚醯基取代。化合物可進一步偶合至一種適用於達成藥劑受控釋出之生物可降解聚合體，例如聚乳酸、聚 ϵ -己內酯、聚羥丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚羥基哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之經交聯或兩性嵌段共聚物。適合經皮投藥之醫藥配方可以獨立石膏投予，以供與接受者之表皮層長期密切接觸。因此，例如活性成份可自石膏藉由離子電滲法傳輸，如以一般術語於醫藥研究, 3(6), 318 (1986)中所述者。

適合局部投藥之醫藥化合物可被調配成軟膏、乳膏、懸浮液、洗劑、粉末、溶液、糊劑、凝膠、噴霧劑、氣溶膠或油類。

關於治療眼睛或其他外部組織，例如嘴巴與皮膚，配方較佳係以局部軟膏或乳膏應用。在調配以獲得軟膏之情況中，活性成份可與無論是石蠟或水可溶混乳膏基料一起採用。或者，活性成份可經調配而得具有油在水中型乳膏基料或水在油中型基料之乳膏。

適合局部應用至眼睛之醫藥配方包括眼藥水，其中係使活性成份溶解或懸浮於適當載劑中，特別是水性溶劑。

適合局部應用於嘴巴中之醫藥配方，係涵蓋錠劑、軟錠劑及漱口水。

適合直腸投藥之醫藥配方可以栓劑或灌腸劑形式投藥。

適合鼻投藥之醫藥配方，其中載劑物質為固體，係包含具有例如在20-500微米範圍內之粒子大小之粗粉末，其係以其中服用鼻粉之方式投藥，意即經由鼻通路，自被保持接近鼻子之含有粉末容器快速吸入。

具有液體作為載劑物質，作為鼻噴霧劑或鼻滴劑，供投藥之適當配方，係涵蓋水或油中之活性成份溶液。

適合藉吸入投藥之醫藥配方係涵蓋微細粒子粉劑或霧氣，其可藉由各種類型之具有氣溶膠之加壓分配器、霧化罐或吹入器產生。適合陰道投藥之醫藥配方可以陰道栓劑、棉塞、乳膏、凝膠、糊劑、泡沫物或噴霧配方投藥。

適合非經腸投藥之醫藥配方包括水性與非水性無菌注射

溶液，其包含氧化劑、緩衝劑、制菌物及溶質，利用此等物質使得該配方與欲被治療接受者之血液等滲；及水性與非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮媒質與增稠劑。此等配方可以單一劑量或多劑量容器投藥，例如密封安瓿瓶與小玻瓶，且被儲存於冷凍乾燥(凍乾)狀態中，以致在即將使用之前只需要添加無菌載液，例如供注射目的用之水。根據配方所製成之注射溶液與懸浮液可製自無菌粉末、顆粒及片劑。

無庸贅述，除了上文特別指出之成份以外，配方亦可包含常用於此項技藝中關於特定配方型式之其他作用劑；因此，例如適用於口服投藥之配方可包含矯味劑。

式I化合物之治療上有效量係依多種因素而定，包括例如動物之年齡與體重，需要治療之明確症狀與其嚴重性，配方之性質及投藥方法，而最後由治療之醫生或獸醫決定。但是，根據本發明之化合物用於治療贅瘤生長例如結腸或乳房癌之有效量，一般而言係在每天0.1至100毫克/公斤接受者(哺乳動物)體重之範圍內，且特別是典型上在每天1至10毫克/公斤體重之範圍內。因此，對於體重70公斤之成年哺乳動物之每天實際量，通常在70與700毫克之間，其中此量可每天以單一劑量或通常每天以一系列部份劑量(例如二、三、四、五或六份)投予，以致總日服劑量為相同。鹽或溶劑合物或其生理學上功能性衍生物之有效量，可被決定為根據本發明化合物本身之有效量之分率。可假定類似劑量係適用於治療上文所指出之其他症狀。

本發明進一步關於藥劑，其包含至少一種式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及至少一種其他藥劑活性成份。

本發明亦關於套組(套件)，其包含以下之個別包裝

- (a) 有效量之式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，與
- (b) 有效量之其他藥劑活性成份。

套組包含適當容器，譬如箱子、個別瓶子、袋子或安瓿瓶。套組可例如包含個別安瓿瓶，各含有有效量之式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及有效量之呈溶解或凍乾形式之其他藥劑活性成份。

用途

本發明化合物係適合作為哺乳動物尤其是人類之醫藥活性成份，以治療酪胺酸激酶所引致之疾病。此等疾病包括腫瘤細胞之增生、會促進固態腫瘤生長之病理學新血管生成作用(或血管生成)、眼部新血管生成作用(糖尿病患者之視網膜病、老化所引致之斑點變性等)及發炎(牛皮癬、風濕性關節炎等)。本發明係涵蓋式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防癌症。供治療之較佳癌症係來自腦癌、泌尿生殖道癌、淋巴系統癌、胃癌、喉癌及肺癌之組群。較佳

癌症形式之其他組群為單核血球白血病、肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤及乳癌。

亦被涵蓋者為根據本發明之如請求項1之化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防其中牽連血管生成之疾病。

此種其中牽連血管生成之疾病係為眼部疾病，譬如視網膜血管形成、糖尿病患者之視網膜病、老化所引致之斑點變性等。

式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防炎性疾病，亦落在本發明之範圍內。此種炎性疾病之實例包括風濕性關節炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、遲發過敏性反應等。

亦被涵蓋者為式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療或預防酪胺酸激酶所引致之疾病或酪胺酸激酶所引致之症狀，其中，對此方法，係將治療上有效量之根據本發明化合物投予需要此種治療之生病哺乳動物。治療量係根據特定疾病而改變，且可由熟諳此藝者決定，無需過度費力。

本發明亦涵蓋式I化合物及/或其生理學上可接受之鹽與溶劑合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防視網膜血管形成。

治療或預防眼部疾病譬如糖尿病患者之視網膜病與老化所引致之斑點變性之方法，係同樣地為本發明之一部份。治療或預防炎性疾病，譬如風濕性關節炎、牛皮癬、接觸

性皮膚炎及遲發過敏性反應，以及治療或預防來自骨肉瘤、骨關節炎及佝僂病組群之骨質病理學疾病之用途，係同樣地落在本發明之範圍內。

"酪胺酸激酶所引致之疾病或症狀"之措辭係指依一或多種酪胺酸激酶之活性而定之病理學症狀。酪胺酸激酶係無論是直接或間接參與多種細胞活性之訊息轉導途徑，包括增生、黏連與潛移及分化。與酪胺酸激酶活性有關聯之疾病包括腫瘤細胞之增生、會促進固態腫瘤生長之病理學新血管生成作用、眼部新血管生成作用(糖尿病患者之視網膜病、老化所引致之斑點變性等)及發炎(牛皮癬、風濕性關節炎等)。

可對病患投予式I化合物，以治療癌症，特別是快速生長之腫瘤。

因此，本發明係關於式I化合物以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療其中激酶訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色之疾病。此處較佳為Met激酶。

較佳為式I化合物以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項1之化合物抑制酪胺酸激酶所影響之疾病。

特佳為藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項1之化合物抑制met-激酶所影響之疾病。

尤佳為疾病治療上之用途，其中疾病為固態腫瘤。

固態腫瘤較佳係選自肺臟、鱗狀上皮、膀胱、胃、腎臟、頭部與頸部、食道、子宮頸、甲狀腺、腸、肝臟、腦部、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系統、胃及/或喉之腫瘤組群。固態腫瘤進一步較佳係選自肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌及乳癌之組群。

進一步較佳為治療血液與免疫系統腫瘤之用途，較佳為治療選自急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病、急性淋巴白血病及/或慢性淋巴白血病組群之腫瘤。

所揭示之式I化合物可與其他已知治療劑合併投藥，包括抗癌劑。於本文中使用的"抗癌劑"一詞係關於被投予患有癌症之病患，以達治療該癌症目的之任何藥劑。

本文中所定義之抗癌治療可以單獨療法應用，或除了本發明化合物以外，可涉及習用手術或放射療法或化學療法。此種化學療法可包括一或多種下列種類之抗腫瘤劑：

(i) 抗增生/抗贅瘤/DNA-傷害劑及其組合，如於醫療腫瘤學中所使用者，譬如烷基化劑(例如順氯氨鉑、碳氯氨鉑、環磷醯胺、氮芥、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白血福恩(busulphan)及亞硝基脲類)；抗新陳代謝劑(例如抗葉酸鹽，譬如氟基嘧啶類，例如5-氟尿嘧啶與提佳弗(tegafur)、瑞提崔斯得(raltitrexed)、胺甲喋呤、阿拉伯糖胞苷、羥基脲及真西塔賓(gemcitabine))；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素，例如亞德里亞霉素、博來霉素、多克索紅菌素、道諾霉素、表紅菌素、依達紅菌素、絲裂霉素-C、達克汀霉素

及光神霉素)；抗有絲分裂劑(例如長春花植物鹼，例如長春新鹼、長春花鹼、長春花素及威諾賓(vinorelbine)，及類紅豆杉物質，例如紅豆杉醇與紅豆杉帖里(taxotere))；拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼白脂素，例如衣托糖苷(etoposide)與天尼苷(teniposide)、阿媽薩素(amsacrine)、拓波提肯(topotecan)、伊利諾提肯(irinotecan)及喜樹鹼)，及細胞分化劑(例如全反式-視黃酸、13-順式-視黃酸及吩瑞亭奈德(fenretinide))；

(ii) 細胞抑制劑，譬如抗雌激素(例如他摩西吩(tamoxifen)、托里米吩(toremifene)、瑞洛西吩(raloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)及碘氧吩(iodoxyfene))、雌激素受體向下調節劑(例如弗爾威斯傳(fulvestrant))、抗雄激素物質(例如二卡如醯胺(bicalutamide)、弗如醯胺(flutamide)、尼如醯胺(nilutamide)及環丙氯地孕酮醋酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH催動劑(例如郭捨瑞林(goserelin)、留普瑞林(leuprorelin)及布捨瑞林(buserelin))、黃體酮(例如甲地孕酮醋酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如安那史唑(anastrozole)、列特羅唑(letrozole)、玻拉唑(vorazole)及約克美斯烷(exemestane))，及 5α -還原酶之抑制劑，譬如菲那史替來(finasteride)；

(iii) 抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如馬利制菌素(marimastat)，與尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv) 生長因子功能之抑制劑，例如一些抑制劑，包括生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗-erbB2抗體搓史圖諾馬伯(trastuzumab) [HERCEPTINTM]與抗-erbB1抗體些圖西馬伯

(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，例如表皮生長因子族群之抑制劑(例如 EGFR 族群酪胺酸激酶抑制劑，譬如 N-(3-氯基-4-氯苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非汀尼伯(gefitinib)，AZD1839)、N-(3-乙炔基-苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(婀羅提尼伯(erlotinib)，OSI-774)及 6-丙烯醯胺基-N-(3-氯基-4-氯苯基)-7-(3-嗎福啉基-丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板所衍生之生長因子族群之抑制劑，與例如肝細胞生長因子族群之抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，譬如會抑制血管內皮生長因子之作用者(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝發西馬伯(bevacizumab) [AvastinTM]，譬如在已公告之國際專利申請案 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 及 WO 98/13354 中所揭示之化合物)，及藉由其他機制發生作用之化合物(例如里諾醯胺(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及制血管生成素)；

(vi) 血管傷害劑，譬如風車子制菌素 A4，及在國際專利申請案 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) 反有意義療法，例如針對上文所列表之標的者，譬如 ISIS 2503，抗 Ras 反有意義劑；

(viii) 基因療法途徑，包括例如置換迷行基因譬如迷行 p53 或迷行 BRCA1 或 BRCA2 之途徑，GDEPT (基因導引之酵素前體藥物療法)途徑，譬如使用胞嘧啶脫胺基酶、胸腺核苷激

酶或細菌硝基還原酶者，及增加病患對化學療法或放射療法之容許度之途徑，譬如多抗藥性基因療法；及

(ix) 免疫療法途徑，包括例如增加病患腫瘤細胞之致免疫性之活體外與活體內途徑，譬如以細胞活素譬如間白血球活素2、間白血球活素4或粒性細胞-巨噬細胞菌落刺激因子之轉移感染，降低T-細胞能之途徑，使用經轉染之免疫細胞譬如細胞活素轉染之樹突細胞之途徑，使用細胞活素轉染之腫瘤細胞系之途徑，及使用抗遺傳性型抗體之途徑。

來自下表1之藥劑係較佳地，但並非排外地，與式I化合物併用。

表 1.		
烷基化劑	環磷醯胺 白血福恩 (Busulfan) 依發斯醯胺 (Ifosfamide) 苯丙胺酸氮芥 六甲三聚氰胺 噻替哌 (Thiotepa) 苯丁酸氮芥 氮烯咪胺 亞硝基脲氮芥	環己亞硝脲 甲基苄胂 阿催塔胺 (Altretamine) 雌氮芥 (Estramustine) 磷酸鹽 甲氯乙胺 鏈霉亞硝基素 天莫洛醯胺 (Temozolomide) 賽氮芥 (Semustine)
鉑藥劑	順氯胺鉑 草酸鉑 螺胺鉑 (Spiroplatin) 羧基鄰苯二甲酸鉑 四氯胺鉑 (Tetraplatin) 歐米胺鉑 (Ormiplatin) 衣普氯胺鉑 (Iproplatin)	碳氯胺鉑 ZD-0473 (AnorMED) 羅巴鉑胺 (Lobaplatin) (Aetema) 沙催鉑胺 (Satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La

		Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	氮胞苷 真西塔賓 (Gemcitabine) 卡配西塔賓 (Capecitabine) 5-氟尿嘧啶 5-氟脫氧尿苷 2-氯基脫氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫基鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟基脫氧胞嘧啶核苷 胺甲喋呤 愛達喋呤 (Idatrexate)	托目地斯 (Tomudex) 胺三甲喋呤 (Trimetrexate) 脫氧共間型霉素 弗達拉賓 (Fludarabine) 戊托制菌素 (Pentostatin) 瑞提崔斯得 (Raltitrexed) 羥基脲 得西塔賓 (Decitabine) (SuperGen) 可洛法拉賓 (Clofarabine) (Bioenvision) 衣洛弗凡 (Irofulven) (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞嘧啶核苷 (Taiho)
拓撲異構酶 抑制劑	阿姆薩素 (Amsacrine) 表紅菌素 衣托糖苷 (Etoposide) 天尼苷 (Teniposide) 或 絲裂黃酮 (mitoxantrone) 伊利諾提肯 (Irinotecan) (CPT-11) 7-乙基-10-羥基喜樹鹼 拓波提肯 (Topotecan)	魯比提肯 (Rubitecan) (SuperGen) 也沙提肯 (Exatecan) 甲烷磺酸鹽 (Daiichi) 奎阿美得 (Quinamed)(ChemGenex) 吉馬提肯 (Gimatecan) (Sigma- Tau) 二氟莫提肯

	得拉唑山 (Dexrazoxanet) (TopoTarget) 皮克山從 (Pixantrone)(Novuspharna) 瑞北克霉素 (Rebeccamycin) 類似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharna)	(Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 約薩米如辛 (Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck 公司) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗腫瘤 抗生素	達克汀霉素 (放線菌 素 D) 多克索紅菌素 (亞德 里亞霉素) 脫氧紅菌素 瓦爾紅菌素 道諾紅菌素 (道諾霉 素) 表紅菌素 色拉紅菌素 (Therarubicin) 依達紅菌素 如比達宗 (Rubidazon) 普利卡霉素 甲基絲裂霉素 氰基嗎福啉基多克索 紅菌素 米托山從 (Mitoxantron)(Novantron)	阿蒙那懷 (Amonafide) 阿左那懷 (Azonafide) 蔥吡唑 歐山垂唑 (Oxantrazole) 洛索山酮 (Losoxantrone) 博來霉素硫酸鹽 (Blenoxan) 博來霉素酸 博來霉素 A 博來霉素 B 絲裂霉素 C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem 醫藥)
抗有絲	培克里他索 (Paclitaxel)	SB 408075

分裂劑	多謝他索 (Docetaxel) 秋水仙素 長春花鹼 長春新鹼 威諾賓 (Vinorelbine) 長春花素 多拉制菌素 10 (NCI) 利坐素 (Rhizoxin) (Fujisawa) 米沃蛋白 (Mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多汀 (Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 艾波希酮 B (Novartis) T 900607 (圖拉利克 (Tularik)) T 138067 (圖拉利克 (Tularik)) 隱藻素 52 (Eli Lilly) 溫弗路寧 (Vinflunine) (Fabre) 歐利制菌素 (Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 紅豆杉普辛 (Taxoprexin)(Protarga)	(GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell 治療劑) IDN 5109 (Bayer) 105972 (Abbott) 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 風車子制菌素 A4 (BMS) 異高哈利軟骨素 -B (PharmaMar) ZD6126 (AstraZeneca) PEG-培克里他索 (Paclitaxel) (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 氮約波席隆 (Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-前體藥物 (OXiGENE) 多拉制菌素 -10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶	胺基導眠能	愛克西美坦 (Exemestan)

抑制劑	(Aminoglutethimide) 列特羅唑 (Letrozole) 安那史唑 (Anastrozole) 弗美斯烷 (Formestan)	阿塔美斯坦 (Atamestan)(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷化物 合成酶 抑制劑	佩美催西得 (Pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉催西得 (Nolatrexed) (Eximias) CoFactor TM (BioKeys)
DNA 拮抗劑	左貝克提定 (Trabectedin)(PharmaMar) 葡磷醯胺 (Glufosfamide) (Baxter 國際) 白蛋白 + 32P (Isotope Solutions) 席美克塔辛 (Thymectacin)(NewBiotics) 約垛催提 (Edotreotid)(Novartis)	馬弗斯醯胺 (Mafosfamide) (Baxter 國際) Apaziquone (Spectrum 醫 藥) O6-苄基鳥嘌呤 (Paligent)
法呢基轉移 酶抑制劑	阿葛拉賓 (Arglabin)(NuOncology Labs) 埃那法尼伯 (IonaFarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替皮法尼伯 (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇 (DOR BioPharma)
泵送抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 塔利奎達 (Tariquidar)(Xenova) MS-209 (Schering AG)	左蘇奎達 (Zosuquidar) 三鹽酸鹽 (Eli Lilly) 必利可達 (Biricodar) 二 檸檬酸鹽 (Vertex)

組織蛋白 乙醯轉移酶 抑制劑	塔西地那林 (Tacedinaline)(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	三甲基乙醯基氧基丁 酸甲酯 (Titan) 縮肽 (Fujisawa)
金屬蛋白酶 抑制劑核糖 核苷還原酶 抑制劑	新維制菌素 (Neovastat)(Aeterna Laboratories) 馬利制菌素 (Marimastat) (British Biotech) 麥芽酸鎂 (Titan) 三阿品 (Triapin)(Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 帖札西塔賓 (Tezacitabine) (Aventis) 迪多克斯 (Didox) (健 康用分子)
TNF- α 催動 劑 / 拮抗劑	維路利井 (Virulizin)(Lorus 治療劑) CDC-394 (Celgene)	瑞維米得 (Revimid)(Celgene)
內皮肽-A 受 體拮抗劑	阿卓仙坦 (Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體 催動劑	吩瑞亭奈德 (Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利崔替諾因 (Alitretinoin) (Ligand)
免疫調制劑	干擾素腫瘤噬菌體 (Oncophage)(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌菌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech)	得克索山 (Dexosome) 療 法 (Anosys) 片催克斯 (Pentrix)(澳 洲癌症技術) JSF-154 (Trogen) 癌症疫苗 (Intercell) 諾瑞林 (Norelin)(Biostar)

	同步維克 (Synchrovax) 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno) p21-RAS 疫苗 (GemVax)	BLP-25 (Biomira) MGv (Progenics) 13-阿列辛 (Alethin)(Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素與 抗激素劑	雌激素 共軛雌激素 乙炔基雌二醇 三對甲氧苯氧乙烯 埃定孕酮 (Idenestrol) 羧孕甾酮 己酸鹽 甲孕酮 孕酮 孕酮丙酸鹽 氟羧甲孕酮 甲基孕酮 二乙基己烯雌酚 甲地孕酮 他摩西吩 (Tamoxifen) 妥瑞莫吩 (Toremofin) 地塞米松	潑尼松 甲基氫化潑尼松 氫化潑尼松 胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 留普內酯 (Leuprolide) 郭捨瑞林 (Goserelin) 留普瑞林 (Leuporelin) 二卡如醯胺 (Bicalutamide) 弗如醯胺 (Flutamide) 八瑞歐肽 (Octreotide) 尼如醯胺 (Nilutamide) 米托坦 (Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed) 阿左西吩 (Arzoxifen) (Eli Lilly)
光動態劑	塔拉波吩 (Talaporfin) (Light Science) 捨拉路克斯 (Theralux) (Theratechnologies) 莫提沙吩 (Motexafin)-鈦 (Pharmacyclics)	Pd-細菌脫鎂葉綠二酸 化物 (Yeda) 鎢-提沙啡啉 (Texaphyrin) (Pharmacyclics) 金絲桃蔥酮

酪胺酸激酶抑制劑	愛馬汀尼伯 (Imatinib) (Novartis) 列弗諾醯胺 (Leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) 炯羅提尼伯 (Erlotinib) (Oncogene Science) 卡內吉尼伯 (Canertjnib)(Pfizer) 角鯊胺 (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 維塔拉尼伯 (Vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	卡鹵化物 (Kahalide) F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 吩諾二醇 (Phenoxodiol) O 搓史圖諾馬伯 (Trastuzumab) (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (Imclone)
各種藥劑	SR-27897 (CCK-A 抑制劑, Sanofi-Synthelabo) 托可拉迪辛 (Tocladesine)(環AMP催動劑, Ribapharm) 阿波西地伯 (Alvocidib) (CDK 抑制劑, Aventis) CV-247 (COX-2 抑制劑, Ivy Medical)	BCX-1777 (PNP 抑制劑, BioCryst) 蘭吡酶 (Ranpirnase) (核糖核酸酶刺激劑, Alfacell) 加拉紅菌素 (Galarubicin) (RNA 合成抑制劑, Dong-A) 提拉巴胺 (Tirapazamine)

P54 (COX-2 抑制劑, Phytopharm) CapCellTM (CYP450 刺激劑, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 拮抗劑, GlycoGenesys) G17DT 免疫原 (胃泌素抑制劑, Apton) 也發普西拉 (Efaproxiral) (加氧劑, Allos 治療劑) PI-88 (乙醯肝素酶抑制劑, Progen) 貼斯米利吩 (Tesmifen) (組織胺拮抗劑, YMBioscience) 組織胺 (組織胺 H₂ 受體催動劑, Maxim) 提偶氮呋林 (Tiazofurin) (IMPDH 抑制劑, Ribapharm) 西連吉太 (Cilengitide) (整合素拮抗劑, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1 拮抗劑, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR 激酶抑制劑, Wyeth) 艾克西蘇林 (Exisulind) (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways)	(還原劑, SRI 國際) N-乙醯半胱胺酸 (還原劑, Zambon) R-氟雙丙吩 (NF-κB 抑制劑, Encore) 3CPA (NF-κB 抑制劑, Active Biotech) 謝歐鈣醇 (Seocalcitol) (維生素 D 受體催動劑, Leo) 131-I-TM-601 (DNA 拮抗劑, TransMolecular) 也弗尼辛 (Eflornithin) (ODC 抑制劑, ILEX Oncology) 明諾宗 (Minodronic) 酸 (破骨細胞抑制劑, Yamanouchi) 因地蘇蘭 (Indisulam) (p53 刺激劑, Eisai) 阿普利定 (Aplidin) (PPT 抑制劑, PharmaMar) 利圖西馬伯 (Rituximab) (CD20 抗體, Genentech) 堅圖佳馬伯 (Gemtuzumab) (CD33 抗體, Wyeth Ayerst) PG2 (造血促進劑, Pharmagenesis) ImmunolTM (三氯散 (triclosan) 漱口水, Endo) 三乙醯基腺嘧啶核苷
--	---

	AG-2037 (GART 抑制劑, Pfizer) WX-UK1 (血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑, Wilex) PBI-1402 (PMN 刺激劑, ProMetic LifeSciences) 博替左米 (Bortezomib) (蛋白質降解體抑制劑, Millennium) SRL-172 (T-細胞刺激劑, SR Pharma) TLK-286 (谷胱甘肽-S 轉移酶抑制劑, Telik) PT-100 (生長因子催動劑, Point 治療劑) 米多星孢素 (PKC 抑制劑, Novartis) 布里歐制菌素-1 (PKC 刺激劑, GPC Biotech) CDA-II (細胞凋零促進劑, Everlife) SDX-101 (細胞凋零促進劑, Salmedix) 西弗拉通寧 (Ceflatonin) (細胞凋零促進劑, ChemGenex)	(脈嘧啶核苷前體藥物, Wellstat) Sn-4071 (肉瘤劑, Signature Bioscience) TransMID-107 TM (免疫毒素, KS Biomedix) PCK-3145 (細胞凋零促進劑, Procyon) 多拉尼達唑 (Doranidazole) (細胞凋零促進劑, Pola) CHS-828 (細胞毒劑, Leo) 反式-視黃酸 (示差劑, NIH) MX6 (細胞凋零促進劑 MAXIA) 阿波明 (Apomine) (細胞凋零促進劑, ILEX Oncology) 利尿定 (Urocidin) (細胞凋零促進劑, Bioniche) Ro-31-7453 (細胞凋零促進劑, La Roche) 布洛史塔利辛 (Brostallicin) (細胞凋零促進劑, Pharmacia)
烷基化劑	環磷醯胺 白血福恩 (Busulfan) 依發斯醯胺 (Ifosfamide) 苯丙胺酸氮芥	環己亞硝脲 甲基苄胂 阿催塔胺 (Altretamine) 雌氮芥 (Estramustine) 磷

	六甲三聚氰胺 噻替哌 (Thiotepa) 苯丁酸氮芥 氮烯咪胺 亞硝基脲氮芥	酸鹽 甲氯乙胺 鏈霉亞硝基素 天莫洛醯胺 (Temozolomide) 賽氮芥 (Semustine)
鉑藥劑	順氯胺鉑 草酸鉑 螺胺鉑 (Spiroplatin) 羧基鄰苯二甲酸鉑 四氯胺鉑 (Tetraplatin) 歐米胺鉑 (Ormiplatin) 衣普氯胺鉑 (Iproplatin)	碳氯胺鉑 ZD-0473 (AnorMED) 羅巴鉑胺 (Lobaplatin) (Aetema) 沙催鉑胺 (Satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代謝物	氮胞苷 真西塔賓 (Gemcitabine) 卡配西塔賓 (Capecitabine) 5-氟尿嘧啶 5-氟脫氧尿苷 2-氯基脫氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫基鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟基脫氧胞嘧啶核苷 胺甲喋呤 愛達喋呤 (Idatrexate)	托目地斯 (Tomudex) 胺三甲喋呤 (Trimetrexate) 脫氧共間型霉素 弗達拉賓 (Fludarabine) 戊托制菌素 (Pentostatin) 瑞提崔斯得 (Raltitrexed) 羥基脲 得西塔賓 (Decitabine) (SuperGen) 可洛法拉賓 (Clofarabine) (Bioenvision) 衣洛弗凡 (Irofulven) (MGI Pharma)

		DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞嘧啶核苷 (Taiho)
拓撲異構酶抑制劑	阿 姆 薩 素 (Amsacrine) 表 紅 菌 素 衣 托 糖 苷 (Etoposide) 天 尼 苷 (Teniposide) 或 絲 裂 黃 酮 (米 托 山 從 (Mitoxantrone)) 伊 利 諾 提 肯 (Irinotecan) (CPT-11) 7-乙 基 -10-羥 基 喜 樹 鹼 拓 波 提 肯 (Topotecan) 得 拉 唑 山 (Dexrazoxanet) (TopoTarget) 皮 克 山 從 (Pixantrone) (Novuspharrna) 瑞 北 克 霉 素 (Rebeccamycin) 類 似 物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	魯 比 提 肯 (Rubitecan) (SuperGen) 也 沙 提 肯 (Exatecan) 甲 烷 磺 酸 鹽 (Daiichi) 奎 阿 美 得 (Quinamed)(ChemGenex) 吉 馬 提 肯 (Gimatecan) (Sigma-Tau) 二 氟 莫 提 肯 (Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 約 薩 米 如 辛 (Elsamitrucin) (Spectrum) J-107088 (Merck 公 司) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗 腫 瘤 抗 生 素	達 克 汀 霉 素 (放 線 菌 素 D) 多 克 索 紅 菌 素 (亞 德 里 亞 霉 素) 脫 氧 紅 菌 素 瓦 爾 紅 菌 素 道 諾 紅 菌 素 (道 諾 霉	阿 蒙 那 懷 (Amonafide) 阿 左 那 懷 (Azonafide) 蔥 吡 唑 歐 山 垂 唑 (Oxantrazole) 洛 索 山 酮 (Losoxantrone) 博 來 霉 素 硫 酸 鹽 (Blenoxan)

	素) 表紅菌素 色拉紅菌素 (Therarubicin) 依達紅菌素 如比達宗 (Rubidazon) 普利卡霉素 甲基絲裂霉素 氘基嗎福啉基多克索 紅菌素 米托山從 (Mitoxantron) (Novantron)	博來霉素酸 博來霉素A 博來霉素B 絲裂霉素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem 醫藥)
抗有絲 分裂劑	培克里他索 (Paclitaxel) 多謝他索 (Docetaxel) 秋水仙素 長春花鹼 長春新鹼 威諾賓 (Vinorelbine) 長春花素 多拉制菌素 10 (NCI) 利坐素 (Rhizoxin) (Fujisawa) 米沃蛋白 (Mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多汀 (Cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 艾波希酮 B (Novartis) T 900607 (圖拉利克 (Tularik))	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell 治療劑) IDN5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 風車子制菌素 A4 (BMS) 異高哈利軟骨素-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-培克里他索 (Paclitaxel) (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena)

	T 138067 (圖拉利克 (Tularik)) 隱藻素 52 (Eli Lilly) 溫弗路寧 (Vinflunine) (Fabre) 歐利制菌素 (Auristatin) PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 紅豆杉普辛 (Taxoprexin)(Protarga)	AVLB (Prescient NeuroPharma) 氮約波席隆 (Azaepothilon) B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-前體藥物 (OXiGENE) 多拉制菌素-10 (NrH) CA-4 (OXiGEME)
芳香酶 抑制劑	胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 列特羅唑 (Letrozole) 安那史唑 (Anastrozole) 弗美斯烷 (Formestan)	愛克西美坦 (Exemestan) 阿塔美斯坦 (Atamestan)(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷化物 合成酶 抑制劑	佩美催西得 (Pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉催西得 (Nolatrexed) (Eximias) CoFactor TM (BioKeys)
DNA 拮抗劑	左貝克提定 (Trabectedin) (PharmaMar) 葡磷醯胺 (Glufosfamide) (Baxter 國際) 白蛋白 +32P (Isotope Solutions) 席美克塔辛 (Thymectacin)(NewBiotics) 約垛催提 (Edotreotid)	馬弗斯醯胺 (Mafosfamide) (Baxter 國 際) 阿帕吉昆 (Apaziquone) (Spectrum 醫藥) O6-苄基鳥嘌呤 (Paligent)

	(Novartis)	
法呢基轉移 酶抑制劑	阿葛拉賓 (Arglabin) (NuOncologyLabs) 埃那法尼伯 (Ionafernib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替皮法尼伯 (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇 (DOR BioPharma)
泵送抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 塔利奎達 (Tariquidar)(Xenova) MS-209 (Schering AG)	左蘇奎達 (Zosuquidar) 三鹽酸鹽 (Eli Lilly) 必利可達 (Biricodar) 二 檸檬酸鹽 (Vertex)
組織蛋白 乙醯轉移酶 抑制劑	塔西地那林 (Tacedinaline)(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	三甲基乙醯基氧基丁 酸甲酯 (Titan) 縮肽 (Fujisawa)
金屬蛋白酶 抑制劑核糖 核苷還原酶 抑制劑	新維制菌素 (Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬利制菌素 (Marimastat) (British Biotech) 麥芽酸鎂 (Titan) 三阿品 (Triapin)(Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 帖札西塔賓 (Tezacitabine) (Aventis) 迪多克斯 (Didox) (健 康用分子)
TNF- α 催動 劑 / 拮抗劑	維路利井 (Virulizin) (Lorus 治療劑) CDC-394 (Celgene)	瑞維米得 (Revimid) (Celgene)
內皮膚-A 受 體拮抗劑	阿卓仙坦 (Atrasentan) (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)

視黃酸受體 催動劑	吩瑞亭奈德 (Fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利崔替諾因 (Alitretinoin) (Ligand)
免疫調制劑	干擾素 腫瘤噬菌體 (Oncophage)(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌菌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) 同步維克 (Synchrovax) 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno) p21-RAS 菌疫苗 (GemVax)	得克索山 (Dexosome) 療法 (Anosys) 片催克斯 (Pentrix)(澳洲癌症技術) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗 (Intercell) 諾瑞林 (Norelin)(Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-阿列辛 (Alethin) (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素與 抗激素劑	雌激素 共軛雌激素 乙炔基雌二醇三對甲 氧苯氣乙烯 埃定畢酮 (Idenestrol) 己酸羥孕酮 甲孕酮 畢酮 畢酮丙酸鹽 氟羥甲畢酮 甲基畢酮 二乙基己烯雌酚	潑尼松 甲基氫化潑尼松 氫化潑尼松 胺基導眠能 (Aminoglutethimide) 留普內酯 (Leuprolide) 郭捨瑞林 (Goserelin) 留普瑞林 (Leuporelin) 二卡如醯胺 (Bicalutamide) 弗如醯胺 (Flutamide) 八瑞歐肽 (Octreotide)

	甲地孕酮 他摩西吩 (Tamoxifen) 妥瑞莫吩 (Toremofin) 地塞米松	尼如醯胺 (Nilutamide) 米托坦 (Mitotan) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed) 阿左西吩 (Arzoxifen) (Eli Lilly)
光動態劑	塔拉波吩 (Talaporfin) (Light Science) 捨拉路克斯 (Theralux) (Theratechnologies) 莫提沙吩 (Motexafin)-釷 (Pharmacyclics)	Pd-細菌脫鎂葉綠二酸 化物 (Yeda) 鐳-提沙啡啉 (Texaphyrin) (Pharmacyclics) 金絲桃蔥酮
酪胺酸激酶 抑制劑	愛馬汀尼伯 (Imatinib) (Novartis) 列弗諾醯胺 (Leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 姍羅提尼伯 (Erlotinib) (Oncogene Science) 卡內吉尼伯 (Canertjnib)(Pfizer) 角鯊胺 (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 維塔拉尼伯 (Vatalanib) (Novartis)	卡鹵化物 (Kahalide) F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 吩諾二醇 (Phenoxodiol) O 搓史圖諸馬伯 (Trastuzumab) (Genentech) C225 (衣姆克隆 (Imclone)) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (亞伯堅尼斯 (Abgenix))

	PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	IMC-1C11 (衣姆克隆 (Imclone))
各種藥劑	SR-27897 (CCK-A 抑制劑, Sanofi-Synthelabo) 托可拉迪辛 (Tocladesine)(環 AMP 催動劑, Ribapharm) 阿波西地伯 (Alvocidib) (CDK 抑制劑, Aventis) CV-247 (COX-2 抑制劑, Ivy Medical) P54 (COX-2 抑制劑, Phytopharm) CapCell TM (CYP450 刺激劑, Bavarian Nordic) GCS-IOO (gal3 拮抗劑, GlycoGenesys) G17DT 免疫原 (胃泌素抑制劑, Aphton) 也發普西拉 (Efaproxiral) (加氧劑, Allos 治療劑) PI-88 (乙醯肝素酶抑制劑, Progen) 貼斯米利吩 (Tesmifen) (組織胺拮抗劑, YM Bioscience) 組織胺 (組織胺 H ₂ 受體催動劑, Maxim) 提偶氮呋林 (Tiazofurin)	BCX-1777 (PNP 抑制劑, BioCryst) 蘭吡酶 (Ranpirnase) (核糖核酸酶刺激劑, Alfacell) 加拉紅菌素 (Galarubicin) (RNA 合成抑制劑, Dong-A) 提拉巴胺 (Tirapazamine) (還原劑, SRI 國際) N-乙醯半胱胺酸 (還原劑, Zambon) R-氟雙丙吩 (NF- κ B 抑制劑, Encore) 3CPA (NF- κ B 抑制劑, Active Biotech) 謝歐鈣醇 (Seocalcitol) (維生素 D 受體催動劑, Leo) 131-I-TM-601 (DNA 拮抗劑, TransMolecular) 也弗尼辛 (Eflornithin) (ODC 抑制劑, ILEX Oncology) 明諾宗 (Minodronic) 酸 (破骨細胞抑制劑, Yamanouchi)

(IMPDH 抑制劑, Ribapharm) 西連吉太 (Cilengitide) (整合素拮抗劑, Merck KGaA) SR-31747 (IL-1拮抗劑, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR 激酶抑 制劑, Wyeth) 艾克西蘇林 (Exisulind) (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) CP-461 (PDE-V 抑制劑, Cell Pathways) AG-2037 (GART 抑制劑, Pfizer) WX-UK1 (血纖維蛋白 溶酶原活化劑抑制劑, Willex) PBI-1402 (PMN 刺激劑, ProMetic LifeSciences) 博替左米 (Bortezomib) (蛋白質降解體抑制 劑, Millennium) SRL-172 (T-細胞刺激劑, SR Pharma) TLK-286 (谷胱甘肽-S 轉移酶抑制劑, Telik) PT-100 (生長因子催動 劑, Point 治療劑) 米多星孢素 (PKC 抑制 劑, Novartis)	因地蘇蘭 (Indisulam)(p53 刺激劑, Eisai) 阿普利定 (Aplidin)(PPT 抑制劑, PharmaMar) 利圖西馬伯 (Rituximab) (CD20 抗體, Genentech) 堅圖住馬伯 (Gemtuzumab) (CD33 抗 體, Wyeth Ayerst) PG2 (造血促進劑, Pharmagenesis) Immunol TM (三氯散 (triclosan) 漱口水, Endo) 三乙醯基脲嘧啶核苷 (脲嘧啶核苷前體藥 物, Wellstat) SN-4071 (肉瘤劑, Signature Bioscience) TransMID-107 TM (免疫 毒素, KS, Biomedix) PCK-3145 (細胞凋零促 進劑, Procyon) 多拉尼達唑 (Doranidazole)(細胞凋 零促進劑, Pola) CHS-828 (細胞毒劑, Leo) 反式-視黃酸 (示差劑, NIH) MX6 (細胞凋零促進 劑, MAXIA)
--	--

	布里歐制菌素-1 (PKC 刺激劑, GPC Biotech) CDA-II (細胞凋零促進 劑, Everlife) SDX-101 (細胞凋零促 進劑, Salmedix) 西弗拉通寧 (Ceflatonin) (細胞凋零促進劑, ChemGeneX)	阿波明 (Apomine)(細胞 凋零促進劑, ILEX Oncology) 利尿定 (Urocidin)(細胞 凋零促進劑 Bioniche) Ro-31-7453 (細胞凋零 促進劑, La Roche) 布洛史塔利辛 (Brostallicin)(細胞凋零 促進劑, Pharmacia)
--	--	--

此類型之合併治療可藉助於治療之個別成份之同時、連續或個別配藥而達成。此類型之組合產物係採用根據本發明之化合物。

檢測

於實例中所述之式I化合物係藉由下文所述之檢測進行測試，且發現其具有激酶抑制活性。其他檢測係得知自文獻，且可容易地由熟諳此藝者進行(參閱，例如 Dhanabal 等人, *Cancer Res.* 59: 189-197; Xin 等人, *J. Biol. Chem.* 274: 9116-9121; Sheu 等人, *Anticancer Res.* 18: 4435-4441; Ausprunk 等人, *Dev. Biol.* 38: 237-248; Gimbrone 等人, *J. Natl. Cancer Inst.* 52: 413-427; Nicosia 等人, *活體外* 18: 538-549)。

Met 激酶活性之度量

根據製造者之數據 (Met, 活性, Upstate 目錄編號 14-526)，使 Met 激酶在昆蟲細胞 (Sf21; *S. frugiperda*) 中表現，以達成蛋白質生產之目的，及在桿狀病毒表現載體中，以 "N-末端 6His-標記" 之重組人類蛋白質之後續親和力層析純化。

激酶活性可使用各種可採用之度量系統度量。在閃爍親近方法(Sorg 等人, 生質分子篩檢期刊, 2002, 7, 11-19)、閃光板方法或濾器結合試驗中, 作為受質之蛋白質或肽之放射性磷醯化作用, 係使用以放射性方式標識之 ATP (^3P -ATP, ^{33}P -ATP) 度量。在抑制化合物存在之情況中, 可偵測出減少或毫無放射性信號。再者, 均勻時間解析螢光共振能轉移(HTR-FRET)與螢光偏極化(FP)技術可作為檢測方法使用(Sills 等人, 生質分子篩檢期刊, 2002, 191-214)。其他非放射性 ELISA 檢測方法係使用專一磷醯基-抗體(磷醯基-AB)。磷醯基抗體僅結合經磷醯基化之受質。此結合可藉由化學發光, 使用第二種過氧化酶共軛抗體檢出(Ross 等人, 2002, Biochem. J.)。

閃光板方法(Met 激酶)

所使用之試驗板係為得自 Perkin Elmer (目錄編號 SMP200) 之 96-井 FlashPlate[®] 微滴定板。將下文所述激酶反應之成份以吸量管吸取至檢測板中。將 Met 激酶與受質聚 Ala-Glu-Lys-Tyr (pAGLt, 6: 2: 5: 1) 於試驗物質存在與不存在下, 在總體積 100 微升中, 使用以放射性方式標識之 ^{33}P -ATP, 於室溫下培養 3 小時。使用 150 微升 60 mM EDTA 溶液, 使反應終止。於室溫下再培養 30 分鐘後, 將上層清液以抽氣濾出, 並將井以每次 200 微升 0.9% NaCl 溶液洗滌三次。經結合放射活性之度量, 係利用閃爍度量儀器(Topcount NXT, Perkin-Elmer)進行。

所使用之全滿值係為不含抑制劑之激酶反應。其應大約

在 6000-9000 cpm 之範圍內。所使用之藥理學零值為在最後濃度為 0.1 mM 中之星形孢素。抑制值 (IC50) 係使用 RS1_MTS 程式測定。

每井之激酶反應條件：

30 微升檢測緩衝液

10 微升欲被測試之物質在具有 10% DMSO 之檢測緩衝液中

10 微升 ATP (最後濃度 1 μ M 冷, 0.35 μ Ci 之 33 P-ATP)

50 微升 Met 激酶 / 受質混合物在檢測緩衝液中；

(10 毫微克酵素 / 井, 50 毫微克 pAGLT / 井)

所使用之溶液：

- 檢測緩衝液：

50 mM HEPES

3 mM 氯化鎂

3 μ M 正鈳酸鈉

3 mM 氯化錳 (II)

1 mM 二硫基蘇糖醇 (DTT)

pH = 7.5 (使用氫氧化鈉設定)

- 終止溶液：

60 mM Titriplex III (EDTA)

- 33 P-ATP：Perkin-Elmer；

- Met 激酶：Upstate 目錄編號 14-526，儲備液 1 微克 / 10 微升；專一活性 954 U / 毫克；

- 聚 Ala-Glu-Lys-Tyr , 6 : 2 : 5 : 1 : Sigma 目錄編號 P1152

活體內試驗

實驗程序：雌性 Balb/C 老鼠 (飼養者：Charles River Wiga) 在到達時為 5 週大。使其適應吾人之保存條件歷經 7 天。接著，將每隻老鼠以 100 微升 PBS (未具有 Ca^{++} 與 Mg^{++}) 中之 4 百萬個 TPR-Met/NIH3T3 細胞，以皮下方式在骨盆區域中注射。5 天後，將動物隨機分成 3 組，以致 9 隻老鼠之各組群具有平均腫瘤體積為 110 微升 (範圍：55-165)。將 100 微升媒劑 (0.25% 甲基纖維素 / 100 mM 醋酸鹽緩衝劑，pH 5.5) 每日投予對照組，並將已溶於媒劑中之 200 毫克 / 公斤 "A56" 或 "A91" (體積同樣地為 100 微升 / 動物) 每日投予治療組，於各情況中藉由胃管。於 9 天後，對照組具有平均體積為 1530 微升，並終止實驗。

腫瘤體積之度量：長度 (L) 與寬度 (B) 係使用游標尺測徑器度量，且腫瘤體積係計算自式 $L \times B \times B/2$ 。

保存條件：每籠子 4 或 5 隻動物，以市購老鼠食物 (Sniff) 餵食。化合物 "A18" 與 "A22" 具有顯著抗腫瘤作用。於上文與下文中，所有溫度均以 $^{\circ}\text{C}$ 顯示。於下述實例中，"習用處理" 係意謂：若必要則添加水，若必要則調整 pH 值至 2 與 10 間之數值，依最終產物之構造而定，將混合物以醋酸乙酯或二氯甲烷萃取，分離液相，使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，並蒸發，且使殘留物於矽膠上藉層析及 / 或藉結晶化作用純化。於矽膠上之 Rf 值；溶離劑：醋酸乙酯 / 甲醇 9 : 1。

質量光譜法 (MS)： EI (電子碰撞電離作用) M^{+}

FAB (快速原子撞擊) $(M+H)^+$

ESI (電噴霧電離作用) $(M+H)^+$

APCI-MS (大氣壓力化學電離作用 - 質量光譜法) $(M+H)^+$ 。

HPLC/MS 分析

係在 3 μ 矽膠棒管柱中進行，具有 210 秒梯度液，從 20 至 100% 水 / 乙腈 / 0.01% 三氟醋酸，於 2.2 毫升 / 分鐘之流率下，及在 220 毫微米下偵測。

HPLC 分析 (方法 A)

管柱：Chromolith RP18e 100*3 毫米

流率：2 毫升 / 分鐘

溶劑 A：H₂O + 0.1% 三氟醋酸

溶劑 B：乙腈 + 0.1% 三氟醋酸

梯度液 5 分鐘

0-4 分鐘：99:1 -> 1:99

4-5 分鐘：1:99 - 1:99

HPLC 分析 (方法 B)

管柱：Chromolith RP18e 100*3 毫米

流率：4 毫升 / 分鐘

溶劑 A：H₂O + 0.05% HCOOH

溶劑 B：乙腈 + 10% 溶劑 A

梯度液 8 分鐘

0-1 分鐘：99:1 -> 99:1

1-7 分鐘：99:1 - 1:99

7-8 分鐘：1:99 -> 1:99

HPLC 分析 (方法 C)

流率：2 毫升/分鐘

99:01-0:100 水 + 0.1% (體積) TFA：乙腈 + 0.1% (體積) TFA

0.0 至 0.2 分鐘：99:01

0.2 至 3.8 分鐘：99:01 --> 0:100

3.8 至 4.2 分鐘：0:100

管柱：Chromolith Performance RP18e；100 毫米長，內徑 3 毫米，

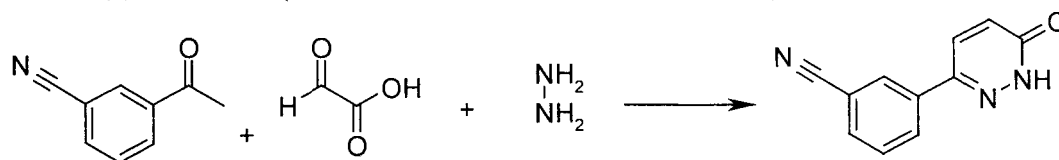
波長：220 毫微米

滯留時間 Rt 以分鐘 [min] 表示。

【實施方式】**製備嗒吡酮起始化合物之實例**

嗒吡酮係一般性地藉由得自 W. H. Coates, A. McKillop, Synthesis 1993, 第 334 頁之方法製成。

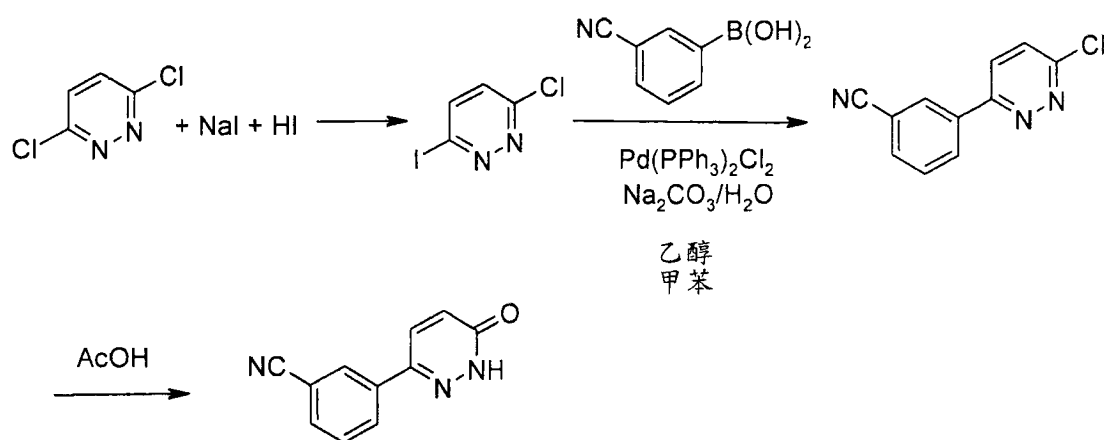
其實例為 3-(6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈之合成：



將 927 克 (10.6 莫耳) 乙醛酸單水合物分次引進至 1278 克 (8.80 莫耳) 3-乙醯基苯甲腈在 1.5 升醋酸中之溶液內。將所形成之溶液在 95°C 下加熱 18 小時。使混合物冷卻至 30°C，並連續添加 7 升水與 899 毫升 (18.5 莫耳) 胍鹽氫氧化物。將反應混合物在 95°C 下攪拌 4 小時。使混合物冷卻至 60°C，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，且以 5 升水與 2 升丙酮洗滌。將殘留物在 5 升丙酮中加熱至沸騰，及趁熱以抽氣濾出。將 5 升醋酸添加至殘留物中，並將混合物在 90°C 下加熱 2 小時，且攪

拌。使混合物冷卻至室溫，並以抽氣濾出殘留物，且以丙酮洗滌。將殘留物與5升醋酸再一次加熱至90℃，冷卻至室溫，以抽氣濾出，及以丙酮洗滌。使殘留物在真空中乾燥：3-(6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈，為米黃色結晶；ESI 198.

一部份嗒吡酮可根據 A. J. Goodman 等人, Tetrahedron 55 (1999), 15067-15070 製成。其實例為 3-(6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈之替代合成：



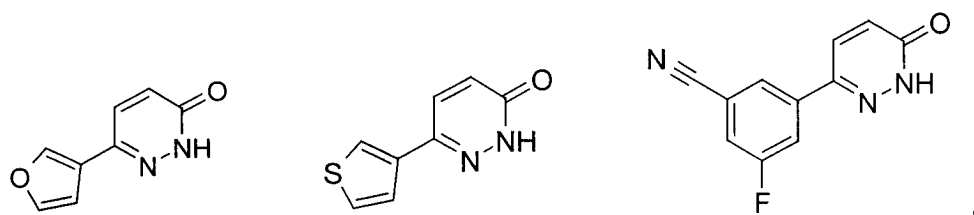
將 2.70 公斤 (18.0 莫耳) 碘化鈉，於室溫下，分次添加至 5.0 升水與 11.3 升 57% 氫碘酸水溶液 (75.2 莫耳) 之混合物中。隨後，將 2.00 公斤 (13.4 莫耳) 3,6-二氯嗒吡分次添加至已保持在 20℃ 下之溶液中。將反應混合物於 20℃ 下攪拌 18 小時。將 10 升第三-丁基甲基醚與 4 升水添加至反應混合物中。分離出有機相，並以水與亞硫酸鈉水溶液洗滌。使有機相濃縮，添加庚烷，並以抽氣濾出所形成之固體，且以庚烷洗滌。使殘留物在真空中乾燥：3-氯基-6-碘基嗒吡，為無色葉片形結晶；ESI 241.

將 212 毫克 (2.0 毫莫耳) 碳酸鈉在 1 毫升水中之溶液添加至 240 毫克 (1.00 毫莫耳) 3-氯基-6-碘基嗒吡在 1 毫升甲苯中，已

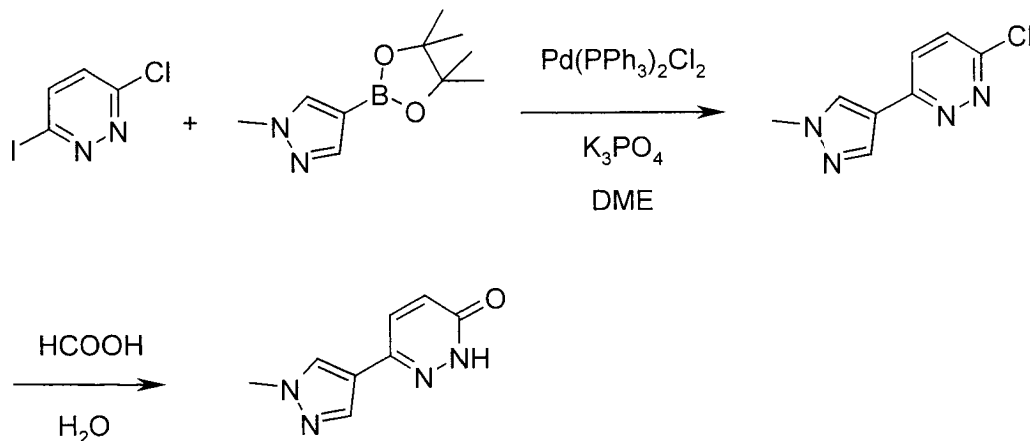
保持於氮氣下之溶液內，並將混合物加熱至 80°C。添加 7.0 毫克 (0.010 毫莫耳) 氯化雙(三苯膦)鉀(II)，隨後，逐滴添加 147 毫克 (1.00 毫莫耳) 3-氯基苯-二羥基硼烷之溶液。將反應混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加水，並將固體以抽氣濾出，且以水洗滌。使殘留物在真空中乾燥：3-(6-氯基嗒吡-3-基)苯甲腈為無色結晶；ESI 216.

將 85 毫克 (0.396 毫莫耳) 3-(6-氯基嗒吡-3-基)苯甲腈在 0.5 毫升醋酸中之懸浮液加熱至 80°C，並於此溫度下攪拌 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加水，並將固體以抽氣濾出。以水洗滌殘留物，及在真空中乾燥：3-(6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈，為無色結晶。

下列嗒吡酮較佳係藉此方法製成：



一部份嗒吡酮係藉下述方法製成。其實例為 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮之合成：

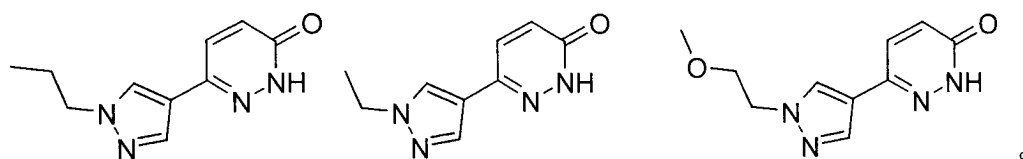


將 705 克 (3.39 毫莫耳) 1-甲基-1H-吡唑-4-二羥基硼烷品可酯

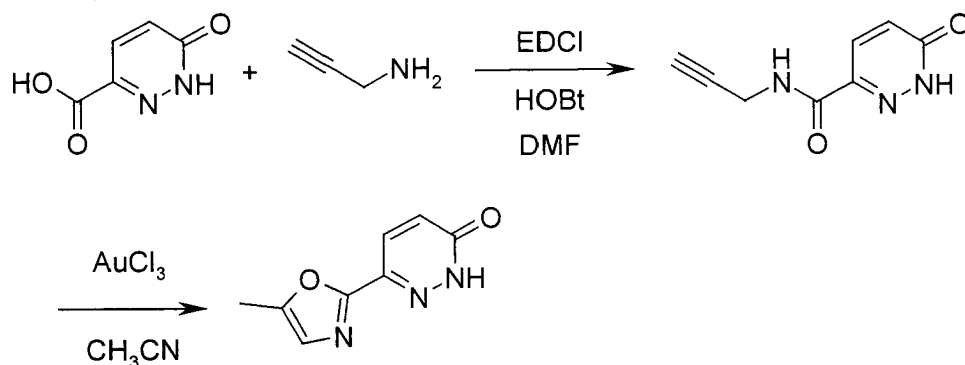
與 1.44 公斤磷酸三鉀三水合物添加至 815 克 (3.39 莫耳) 3-氯基-6-碘基嗒吡在 3.8 升 1,2-二甲氧基-乙烷中之溶液內。將所形成之懸浮液於氮氣下加熱至 80°C，並攪拌，且添加 59.5 克 (85 毫莫耳) 氯化雙(三苯膦)鉀(II)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 3 小時。使混合物冷卻至室溫，並添加 9 升水。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：3-氯基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嗒吡，為褐色結晶；ESI 195.

將 615 克 (2.90 莫耳) 3-氯基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-嗒吡在 1.86 升甲酸與 2.61 升水之混合物中之懸浮液，加熱至 80°C，並攪拌，且於此溫度下攪拌 28 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加少量活性碳，並以抽氣濾出固體。使用 40% 氫氧化鈉水溶液，將濾液調整至 pH 值為 7，伴隨著冰冷卻，及在 6°C 下留置 16 小時。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮，為無色結晶；ESI 177.

下列嗒吡酮較佳係藉此方法製成：



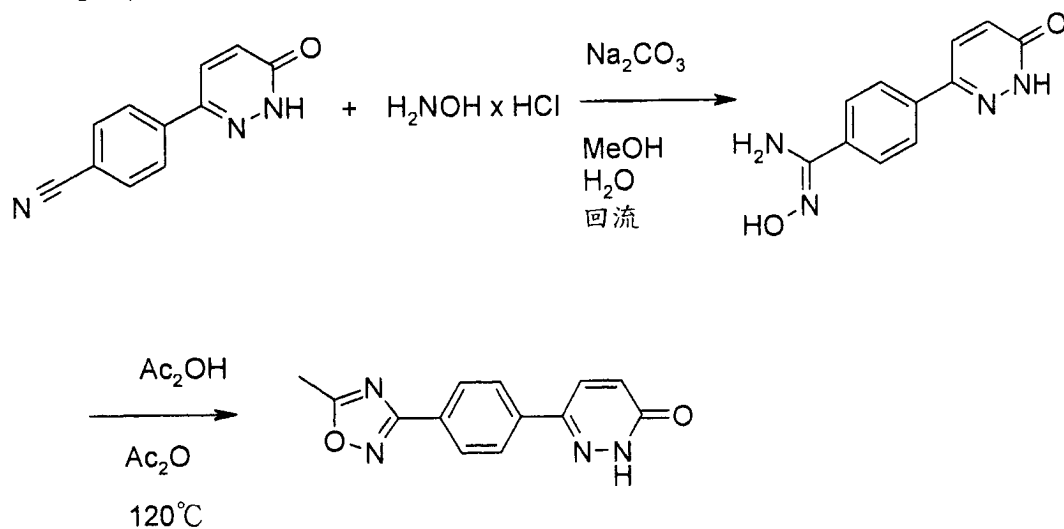
6-(5-甲基呋唑-2-基)-2H-嗒吡-3-酮之製備：



將 10.6 克 (69.2 毫莫耳) 1-羥基苯并三唑水合物與 17.3 克 N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽添加至 10.0 克 (69.2 毫莫耳) 6-酮基-1,6-二氫嗪-3-羧酸單水合物與 3.85 克 (69.2 毫莫耳) 炔丙基胺在 200 毫升 DMF 中之溶液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物於水與二氯甲烷之間作分液處理。以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發：N-丙-2-炔基-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-羧醯胺，為無色結晶；ESI 178.

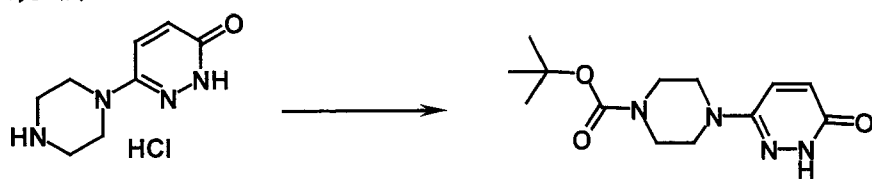
將 622 毫克 (2.05 毫莫耳) 氯化金(III) 添加至 3.69 克 (20.5 毫莫耳) N-丙-2-炔基-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-羧醯胺在 41 毫升乙腈中之溶液內，並將混合物在室溫下攪拌 3 天。添加另外 622 毫克 (2.05 毫莫耳) 氯化金(III)，並將混合物在室溫下攪拌 7 天。蒸發反應混合物，及在矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：6-(5-甲基呋唑-2-基)-2H-嗪-3-酮，為帶黃色結晶；ESI 178.

6-[4-(5-甲基-1,2,4-呋唑-3-基)苯基]-2H-嗪-3-酮之製備：



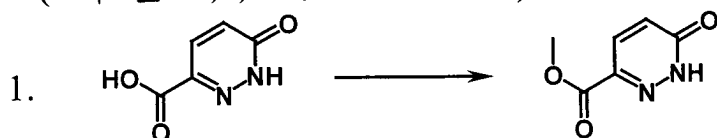
4-(6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之

製備：

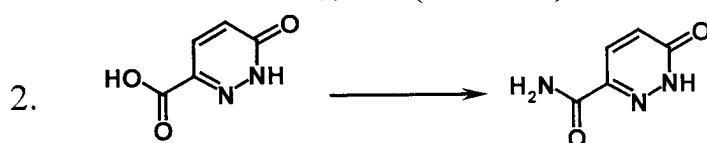


使 1 克 (4.62 毫莫耳) 6-六氫吡啶-1-基-2H-嗒吡-3-酮鹽酸鹽 (*Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 545-549) 懸浮於 10 毫升 THF 中，並添加 1.34 毫升 (9.69 毫莫耳) 三乙胺與 1.09 毫升 (5.08 毫莫耳) 二碳酸二-第三-丁酯。將混合物在室溫下攪拌 15 小時，並移除溶劑。醋酸乙酯與水添加至殘留物中。白色固體仍然未溶解。以抽氣濾出殘留物，並以水與醋酸乙酯洗滌，及在真空中乾燥；產量 0.9 克；HPLC: $R_t = 2.27$ 分鐘 (方法 B)；HPLC-MS: 281 (M+H).

6-(5-甲基-1,2,4-嘮二唑-3-基)-2H-嗒吡-3-酮之製備

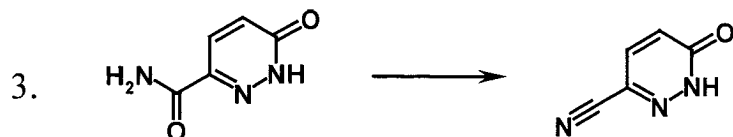


使 20 克 (125 毫莫耳) 6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-羧酸水合物懸浮於 400 毫升甲醇中，並慢慢添加 10.7 毫升 (147 毫莫耳) 二氯化亞硫醯，伴隨著冰冷卻。將此懸浮液在 70°C 下攪拌 15 小時，於此段期間內，全部物質溶解。使反應混合物濃縮至約 100 毫升，於此段期間內，白色沉澱物形成。以抽氣濾出此沉澱物，並以甲醇洗滌，及在真空中乾燥。產量 19.2 克；HPLC: $R_t = 1.27$ 分鐘 (方法 B)；HPLC-MS: 155 (M+H).



使 19.27 克 (125 毫莫耳) 6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-羧酸甲酯溶

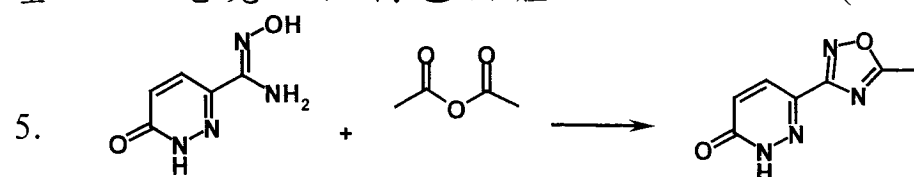
於 300 毫升含氮甲醇中，並將混合物在室溫下攪拌 16 小時。移除溶劑，及使殘留物進一步反應，無需進一步處理；產量 16.5 克



使 15 克 (108 毫莫耳) 6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-羧醯胺懸浮於 200 毫升二氯甲烷中。使此懸浮液冷卻至 0°C，隨後逐滴添加 45 毫升吡啶與 18 毫升 (129 毫莫耳) 三氟醋酸酐。將混合物在室溫下攪拌 5 天。將 400 毫升水添加至此懸浮液中，接著，將其以 3 x 300 毫升 DCM 萃取。將合併之有機相使用硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。沉澱物在濾液中形成。以抽氣濾出此沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥。使水相以氯化鈉飽和，並以 3 x 300 毫升醋酸乙酯萃取。使有機相脫水乾燥，及蒸發。合併全部 3 份離份，及進一步反應，無需進一步純化；產量：14.3 克；GC-MS：121 (M⁺)。



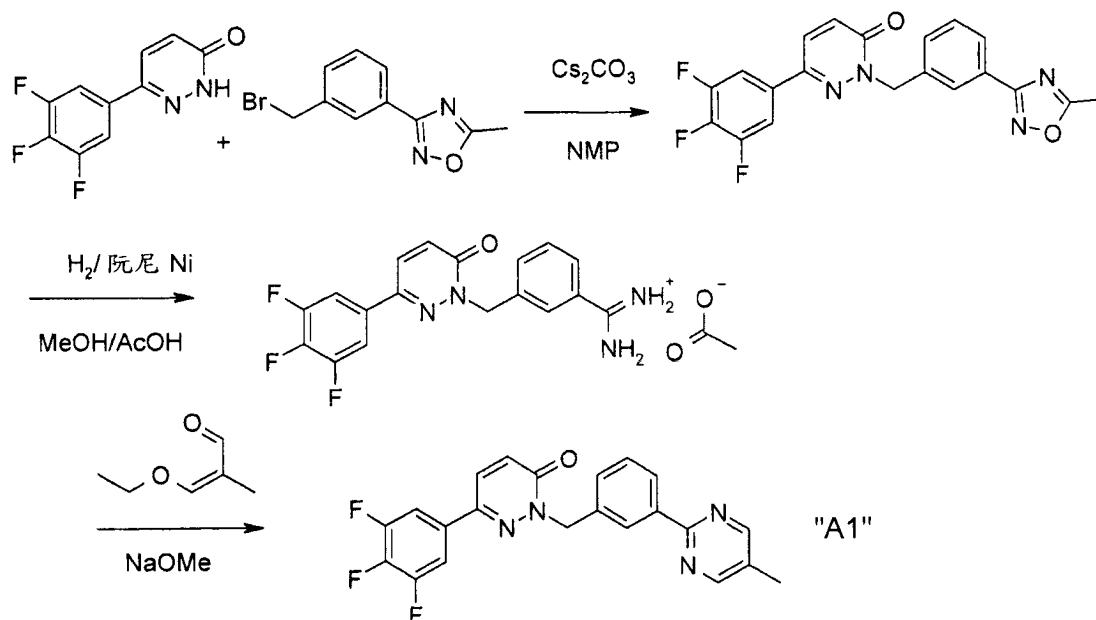
使 1 克 (8.26 毫莫耳) 6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-甲腈與 2.87 克 (41.3 毫莫耳) 氯化羥基銨懸浮於 200 毫升乙醇中，並添加 5.7 毫升 (41.3 毫莫耳) 三乙胺。將反應混合物於室溫下攪拌 5 天。移除溶劑，並將殘留物與水一起攪拌，過濾，及乾燥；產量：754 毫克，紅褐色固體；LC-MS：155 (M+H)。



將 2.8 毫升冰醋酸、2.3 毫升醋酸酐及 200 微升吡啶添加至 375 毫克 (2.43 毫莫耳) N-羥基-6-酮基-1,6-二氫-嗒咩-3-羧甲脒中，並將混合物在 90°C 下攪拌 15 小時。在反應混合物冷卻期間，沉澱物形成，將其以抽氣濾出，以水洗滌，及在真空中乾燥；產量：253 毫克，黃色固體；HPLC：Rt = 1.51 分鐘；LC-MS：179 (M+H)。

實例 1

2-[3-(5-甲基嘓咩-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-嗒咩-3-酮 ("A1") 之製備係類似下列圖式進行：



1.1 將 6.52 克 (20 毫莫耳) 碳酸鉯添加至 4.52 克 (20 毫莫耳) 6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嗒咩-3-酮與 5.06 克 (20 毫莫耳) 3-(3-溴基甲基苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑 (藉由 W. W. K. R. Mederski 等人, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770 之方法製成) 在 40 毫升 1-甲基四氫吡咯酮 (NMP) 中之溶液內，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌 18 小時。將水添加至反應混合物中，並濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及乾燥。使粗產物自 2-丙醇再結晶：

6-(3,4,5-三氟苯基)-2-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2H-噻吩-3-酮，為淡黃色結晶；ESI 399.

1.2 將2毫升醋酸2毫升水與6克阮尼鎳添加至6.00克(14.9毫莫耳) 6-(3,4,5-三氟苯基)-2-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2H-噻吩-3-酮在60毫升甲醇中之溶液內，並使混合物在室溫及大氣壓力下氫化44小時。過濾反應混合物，及蒸發濾液。使結晶性殘留物在第三-丁基甲基醚中煮沸。使混合物冷卻，並以抽氣濾出固體，且以第三-丁基甲基醚洗滌。使殘留物在真空中乾燥，及使其冷卻：3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吩-1-基-甲基]苯甲鎂醋酸鹽，為無色結晶；ESI 359.

3-[6-酮基-3-(3,5-二氟苯基)-6H-噻吩-1-基-甲基]苯甲鎂醋酸鹽，無色結晶，係以類似方式製成；ESI 341.

1.3 將1.31毫升(11.0毫莫耳) 3-乙氧基異丁烯醛與2.04毫升(11.0毫莫耳) 甲醇中之30% 甲醇鈉溶液添加至4.18克(10.0毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吩-1-基-甲基]苯甲鎂醋酸鹽在40毫升甲醇中之懸浮液內，並將混合物在50°C下加熱18小時。使混合物冷卻，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，以甲醇洗滌，及在真空中乾燥：2-[3-(5-甲基噻啉-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-噻吩-3-酮("A1")，為無色結晶；ESI 409；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.32 (s, 3H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.30 (dt, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 2H).

苯甲銻醋酸鹽與具有碳酸鉀/乙腈之4-三甲基矽烷基-3-丁炔-1-酮，在120°C下，於微波中之類似反應，係獲得下列化合物：

6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-甲基嘓啉-2-基)苄基]-2H-嘓咩-3-酮 ("A2"), ESI 391；

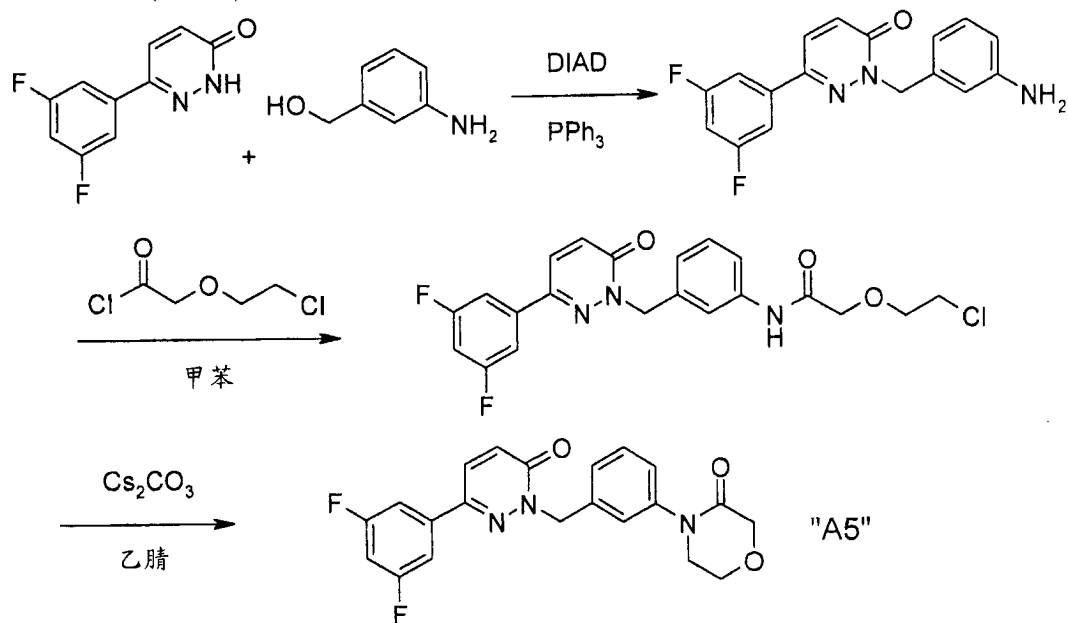
2-[3-(4-甲基嘓啉-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘓咩-3-酮 ("A3"), ESI 409.

苯甲銻醋酸鹽於175°C下，以類似方式，與丙二醛雙二甲基縮醛一起加熱，獲得化合物

2-(3-嘓啉-2-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘓咩-3-酮 ("A4"), ESI 395.

實例 2

4-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嘓咩-1-基-甲基]苄基}嗎福啉-3-酮 ("A5") 之製備係類似下列圖式進行：



2.1 將 2.83 克 (22.5 毫莫耳) 3-胺基苄醇與 5.96 克 (22.5 毫莫耳) 三苯膦添加至 3.12 克 (15.0 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2H-嘓

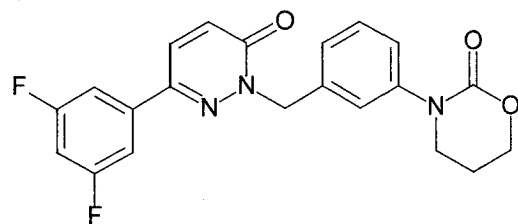
吡啶-3-酮在 80 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之懸浮液內，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。使此懸浮液冷卻至 0°C，並逐滴添加 4.65 毫升 (22.5 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯 (DIAD)。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。蒸發反應混合物，並將殘留物在 50 毫升異丙醇中加熱，且使其冷卻。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以異丙醇與第三-丁基甲基醚洗滌，及在真空中乾燥：2-(3-胺基苄基)-6-(3,5-二氟苄基)-2H-吡啶-3-酮，為無色結晶；ESI 314。

2.2 將 235 毫克 (1.5 毫莫耳) (2-氯乙氧基)氯化乙醯添加至 313 毫克 (1.00 毫莫耳) 2-(3-胺基苄基)-6-(3,5-二氟-苄基)-2H-吡啶-3-酮在 2 毫升甲苯中之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱 18 小時。使混合物冷卻，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，以第三-丁基甲基醚洗滌，及在真空中乾燥：2-(2-氯乙氧基)-N-{3-[3-(3,5-二氟苄基)-6-酮基-6H-吡啶-1-基甲基]苄基}乙醯胺，為無色結晶；ESI 434。

2.3 將 509 毫克 (1.56 毫莫耳) 碳酸鉀添加至 339 毫克 (0.78 毫莫耳) 2-(2-氯乙氧基)-N-{3-[3-(3,5-二氟苄基)-6-酮基-6H-吡啶-1-基甲基]苄基}乙醯胺在 2 毫升乙腈中之溶液內，並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。過濾反應混合物，及蒸發濾液。使殘留物溶於第三-丁基甲基醚中，以抽氣濾出，且以第三-丁基甲基醚洗滌：4-{3-[3-(3,5-二氟苄基)-6-酮基-6H-吡啶-1-基甲基]-苄基}嗎福啉-3-酮("A5")，為無色結晶；ESI 398。

苯胺衍生物與氯甲酸 3-氯基丙酯之類似反應獲得下列化合物：

3-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基甲基]苯基}-1,3-噁
吡烷-2-酮

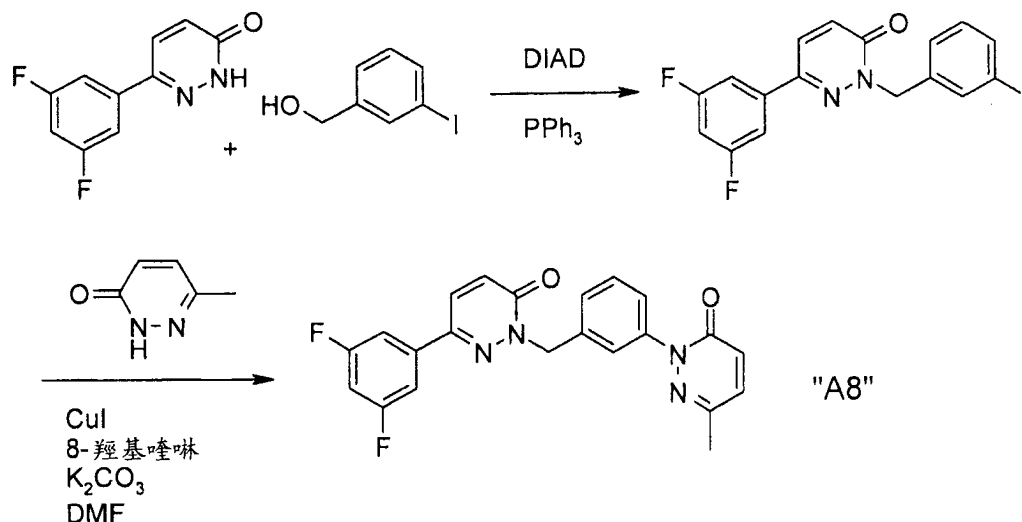


("A6"), ESI 398;

3-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒吡-1-基甲基]苯基}-1,3-噁
吡烷-2-酮 ("A7"), ESI 416.

實例 3

1-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基-甲基]苯基}-3-甲
基-6H-嗒吡-6-酮 ("A8") 之製備係類似下列圖式進行：



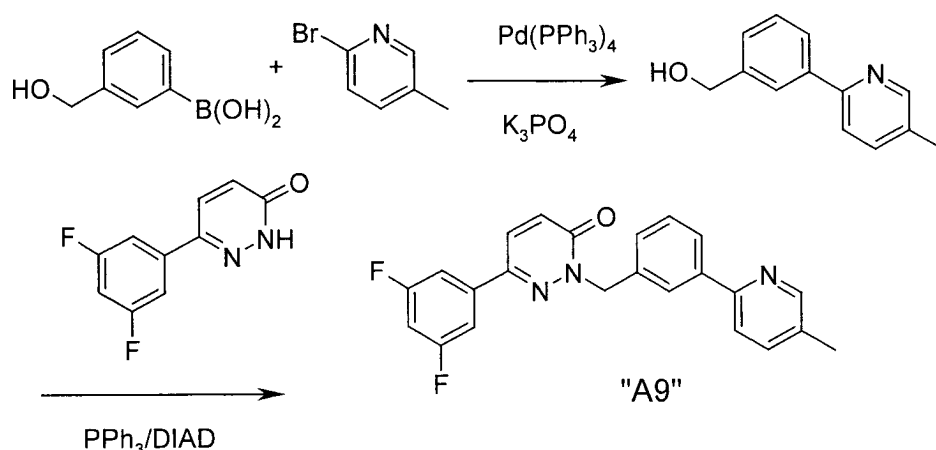
3.1 將 5.03 克 (21.1 毫莫耳) 3-碘基苄醇與 5.55 克 (20.9 毫莫耳) 三苯膦添加至 2.92 克 (14.0 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2H-嗒吡-3-酮在 100 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之懸浮液內，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。使此懸浮液冷卻至 0°C，並逐滴添加 4.33 毫升 (20.9 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯。將反應混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。蒸發反應混合物，並將殘留物在 50 毫升異丙醇中加熱，且使其冷卻。以抽氣濾出所

形成之沉澱物，以異丙醇與石油醚洗滌，及在真空中乾燥：
6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-碘-苄基)-2H-噻吩-3-酮，為無色結晶；ESI
425.

3.2 將 14.3 毫克 (0.08 毫莫耳) 碘化銅 (I)、76 毫克 (0.55 毫莫耳) 碳酸鉀及 11 毫克 (0.08 毫莫耳) 8-羥基喹啉添加至 212 毫克 (0.50 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-碘-苄基)-2H-噻吩-3-酮與 55.1 毫克 (0.5 毫莫耳) 6-甲基噻吩-3(2H)-酮在 2 毫升 DMF 中之溶液內，並將混合物在 120°C 下加熱 24 小時。使反應混合物冷卻，並添加 10% 氨水溶液與醋酸乙酯。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及乾燥。使殘留物在醋酸乙酯中起泡，以抽氣濾出，並以醋酸乙酯洗滌。使殘留物在真空中乾燥：1-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吩-1-基-甲基]苯基}-3-甲基-6H-噻吩-6-酮 ("A8")，為褐色結晶；ESI 407.

實例 4

6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]-2H-噻吩-3-酮 ("A9") 之製備係類似下列圖式進行：



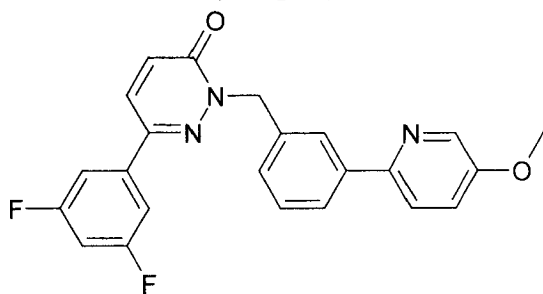
4.1 將 92 毫克 (0.08 毫莫耳) 肆(三苯膦)鉀添加至 849 毫克 (4.0 毫莫耳) 磷酸三鉀、344 毫克 (2.0 毫莫耳) 2-溴基-5-甲基吡

吡啶及 304 毫克 (2.0 毫莫耳) 3-羥甲基苯二羥基硼烷在 12 毫升二氧陸園與 1 毫升水中，已保持於氮氣下之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱，且攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]甲醇，為帶黃色油；ESI 200.

4.2 將 134 毫克 (0.66 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯添加至 88 毫克 (0.44 毫莫耳) [3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]甲醇、138 毫克 (0.66 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苄基)-2H-噻吡-3-酮及 174 毫克 (0.66 毫莫耳) 三苯膦在 3.5 毫升 THF 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。蒸發混合物，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：6-(3,5-二氟苄基)-2-[3-(5-甲基-吡啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮 ("A9")，為無色結晶；ESI 390.

下列化合物係以類似方式獲得：

6-(3,5-二氟苄基)-2-[3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮

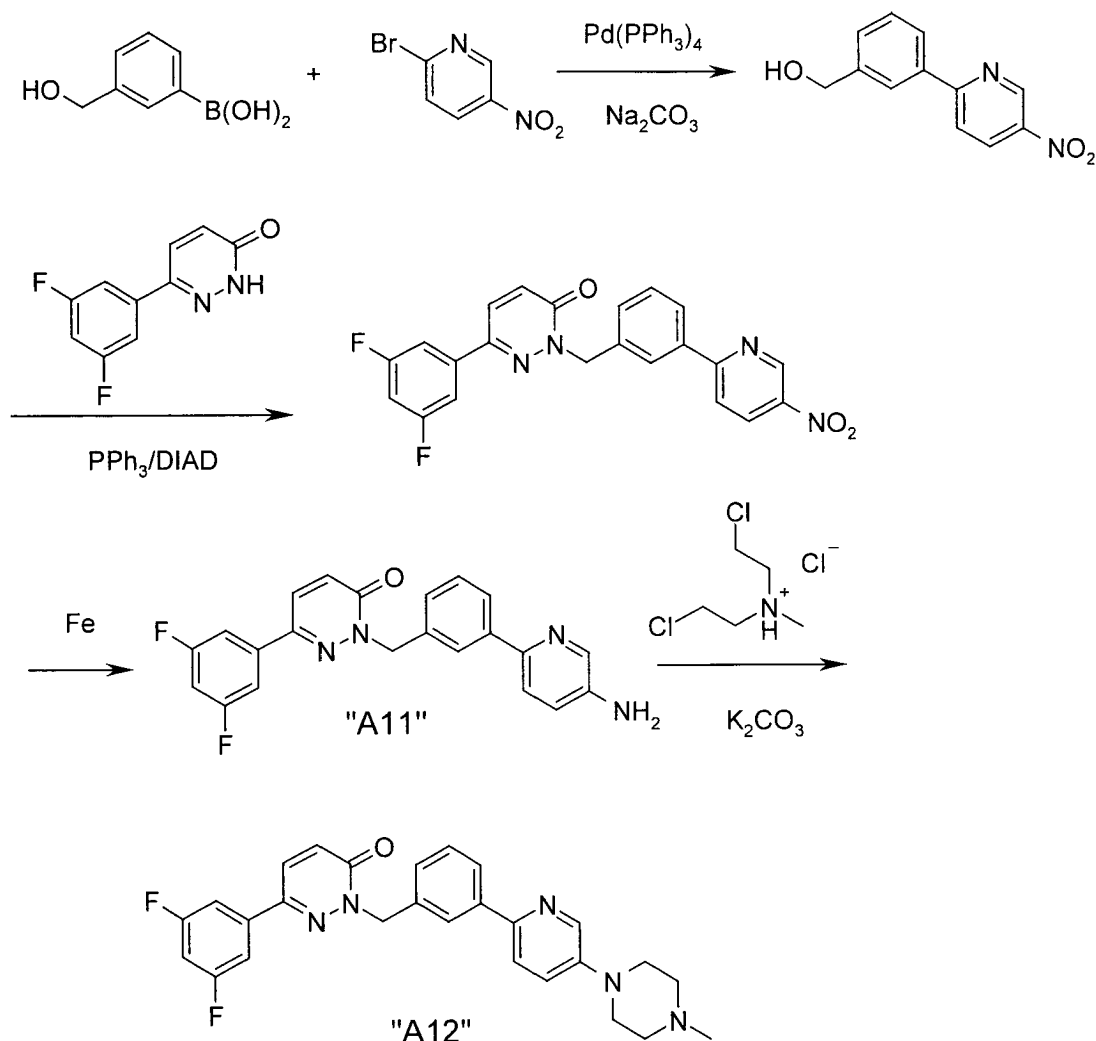


("A10"), ESI 406。

實例 5

2-[3-(5-胺基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苄基)-2H-噻吡-3-酮 ("A11") 與 6-(3,5-二氟苄基)-2-{3-[5-(4-甲基-六氫吡吡-1-基)吡啶

-2-基]苄基}-2H-嘧啶-3-酮 ("A12") 之製備係類似下列圖式進行：



5.1 將 3.69 克 (18.2 毫莫耳) 2-溴基-5-硝基吡啶、840 毫克 (0.73 毫莫耳) 肆(三苯膦)鈀及 3.55 克 (33.4 毫莫耳) 碳酸鈉在 133 毫升甲苯中，已保持於氮氣下之懸浮液加熱至沸騰。然後逐滴添加 5.07 克 (32.7 毫莫耳) 3-(羥甲基)-苯二羥基硼烷在 133 毫升甲苯中溶液，並將反應混合物在煮沸下加熱 18 小時。將水添加至反應混合物中。分離出有機相，且將水相以甲苯萃取多次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上以二氯甲烷/甲醇層析：[3-(5-硝基吡

啉-2-基)苯基]甲醇，為黃色結晶。；ESI 231.

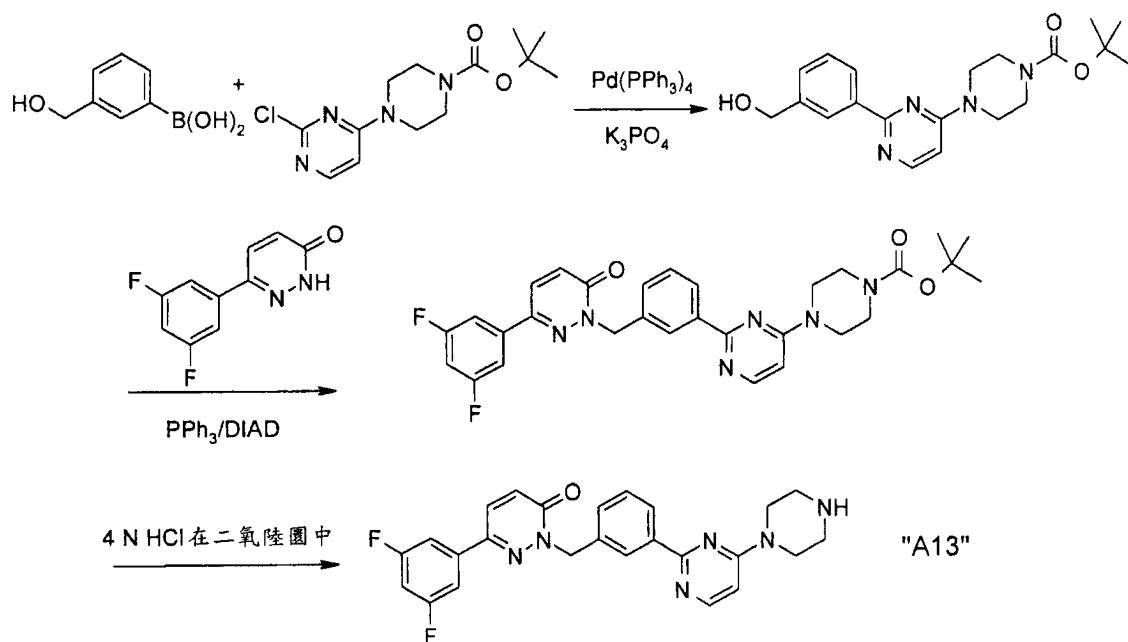
5.2 將 4.46 克 (22.0 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯逐滴添加至 3.37 克 (14.7 毫莫耳) [3-(5-硝基吡啉-2-基)苯基]-甲醇、4.58 克 (22.0 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮及 5.77 克 (22.0 毫莫耳) 三苯膦在 120 毫升 THF 中之溶液內，並將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以 THF 洗滌，及在真空中乾燥：6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-硝基吡啉-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮，為帶黃色結晶；ESI 421.

5.3 將 220 微升 2N 鹽酸添加至 420 毫克 (1.00 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-硝基吡啉-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮在 4 毫升乙醇中之懸浮液內，並將混合物加熱至 95°C，且冷卻至室溫。添加 402 毫克 (7.2 毫莫耳) 鐵粉，並將反應混合物在 85°C 下攪拌 1 小時，且在 60°C 下 17 小時。過濾反應混合物，及使濾液於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機相以碳酸氫鈉溶液、碳酸鈉溶液及氯化鈉溶液連續洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發：2-[3-(5-氨基吡啉-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮 ("A11")，為褐色泡沫物；ESI 391.

5.4 最後步驟係以類似實例 9.3 之方式進行，獲得 6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氫吡吡-1-基)吡啉-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 ("A12")。

實例 6

6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(4-六氫吡吡-1-基嘧啉-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮 ("A13") 之製備係類似下列圖式進行：



6.1 將經由 56 毫克 (0.08 毫莫耳) 氯化雙 (三苯膦) 鉀 (II) 與 3.0 毫克 (0.08 毫莫耳) 硼氫化鈉在 0.4 毫升 THF 中，於 55°C 下反應而製成之觸媒溶液添加至 849 毫克 (4.0 毫莫耳) 磷酸三鉀、598 毫克 (2.0 毫莫耳) 4-(2-氯基嘓啶-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (根據 WO 03/104225 製成) 及 304 毫克 (2.0 毫莫耳) 3-羥甲基苯二羥基硼烷在 12 毫升二氧陸園與 1 毫升水中，已保持於氮氣下之懸浮液內。將反應混合物在 97°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻，並於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：4-[2-(3-羥甲基苯基)嘓啶-4-基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為帶黃色固體；ESI 371.

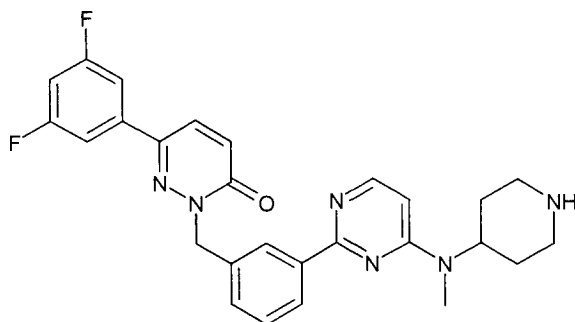
6.2 將 118 毫克 (0.582 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯添加至 144 毫克 (0.388 毫莫耳) 4-[2-(3-羥甲基-苯基)嘓啶-4-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯、122 毫克 (0.582 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2H-嗒啶-3-酮及 153 毫克 (0.582 毫莫耳) 三苯膦在 3 毫升

THF 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。蒸發混合物，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：4-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基-甲基]苯基}嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為帶黃色油；ESI 561.

6.3 將 1.3 毫升在二氧陸園中之 4N HCl 添加至 81 毫克 (0.14 毫莫耳) 4-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基-甲基]苯基}嘧啶-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在 1 毫升二氧陸園中之溶液內，並將混合物在室溫下留置 18 小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使用 1N NaOH 將水相調整至 pH 值為 14，且以醋酸乙酯萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發：6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(4-六氫吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-嗒吡-3-酮 ("A13") 鹽酸鹽，為無色非晶質固體；ESI 461.

下列化合物係以類似方式獲得：

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[4-(甲基六氫吡啶-4-基胺基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮

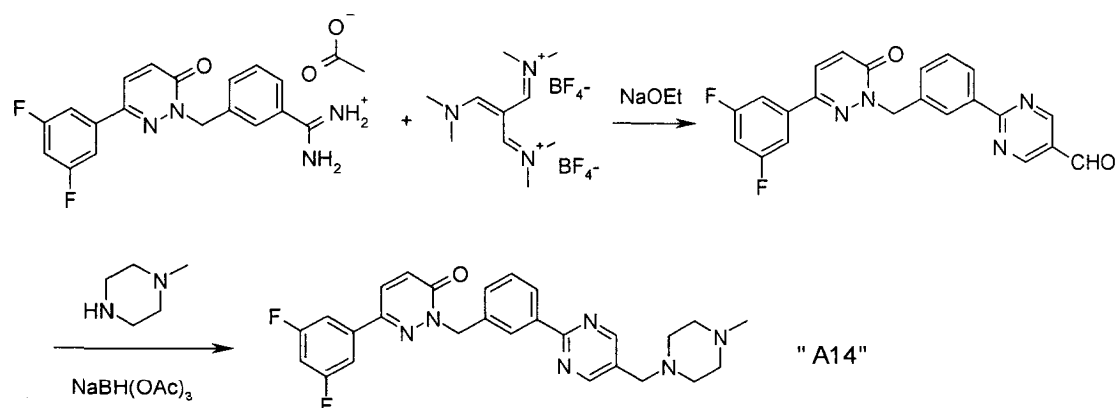


"A59".

實例 7

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基-甲基)嘧啶-2-

基]苄基}-2H-噻吩-3-酮("A14")之製備係類似下列圖式進行：



7.1 將 12.0 毫升 (31.5 毫莫耳) 乙醇鈉在乙醇中之 20% 溶液添加至 4.00 克 (10.0 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,5-二氟苯基)-6H-噻吩-1-基甲基]苯甲銻醋酸鹽與 4.64 克 (13.0 毫莫耳) 2-二甲胺基亞甲基-1,3-雙-(二-甲基亞胺)丙烷雙四氟硼酸鹽 (藉由 P. J. Coleman 等人, J. Med. Chem. 2004, 47, 4829-4837 之方法製成) 在 280 毫升乙醇中, 已保持於氮氣下之懸浮液內, 並將混合物在煮沸下加熱 2 小時。使反應混合物冷卻, 在真空中蒸發, 及以水蒸煮。以抽氣濾出所形成之沉澱物, 並以水洗滌。使殘留物於矽膠管柱上以二氯甲烷/甲醇層析: 2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吩-1-基甲基]-苄基}嘧啶-5-羧甲醛, 為無色結晶; ESI 405.

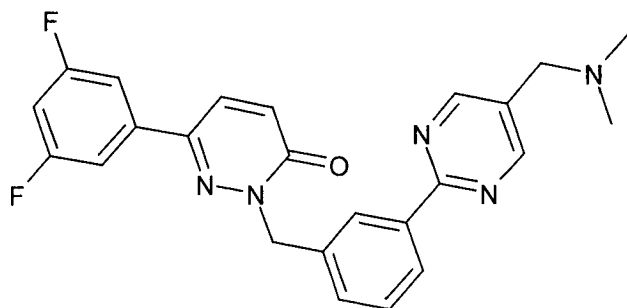
7.2 將 166 微升 1-甲基六氫吡啶、495 毫克 (2.34 毫莫耳) 三乙醯氧基硼氫化鈉及 67 微升醋酸連續添加至 472 毫克 (1.17 毫莫耳) 2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吩-1-基甲基]苄基}嘧啶-5-羧甲醛在 5 毫升二-氯甲烷中之懸浮液內, 並將反應混合物於室溫下攪拌 42 小時。使反應混合物於二氯甲烷與 1N NaOH 之間作分液處理。分離出有機相, 以硫酸鈉脫水乾

燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基甲基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮("A14")，為無色結晶；ESI 489；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ [ppm] = 2.29 (s, 3H), 2.48 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.86 (tt, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.38 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8.64 (t, $J = 1$ Hz, 1H), 8.74 (s, 2H).

下列化合物係以類似方式獲得：

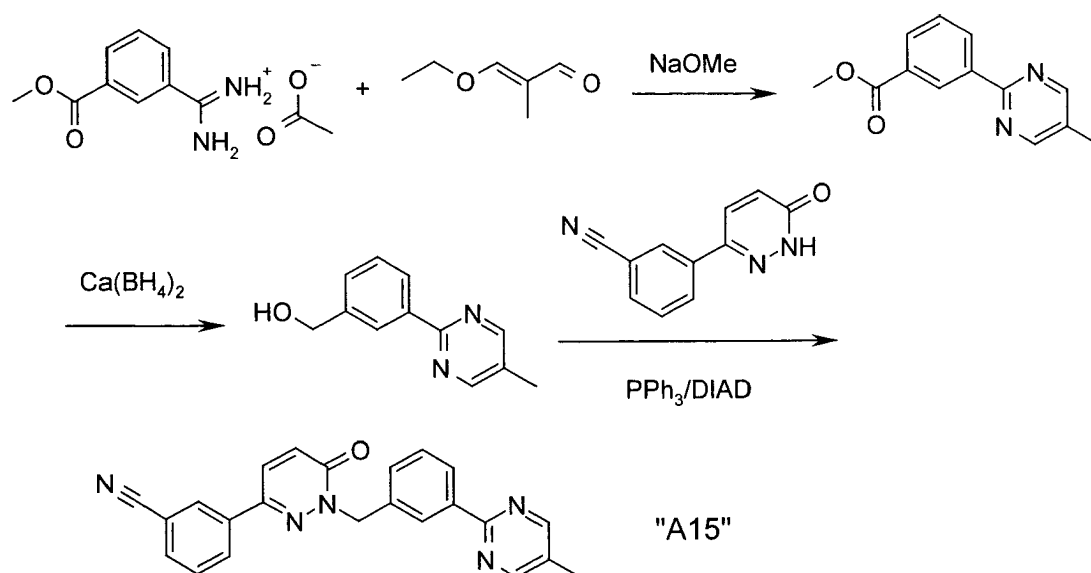
6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-二甲胺基甲基嘧啶-2-基)-苄基]-2H-嗒吡-3-酮



"A58"。

實例 8

3-{1-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二-氫嗒吡-3-基} 苯甲腈("A15")之製備係類似下列圖式進行：



8.1 將 1.31 毫升 (11.0 毫莫耳) 3-乙氧基異丁烯醛與 2.04 毫升 (11.0 毫莫耳) 乙醇鈉在甲醇中之 30% 溶液添加至 2.41 克 (10.0 毫莫耳) 3-碳胺基亞胺基苯甲酸甲酯醋酸鹽 (製備可參閱實例 37) 在 40 毫升甲醇中之懸浮液內，並將所形成之溶液在 50°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物在真空中蒸發，並添加水。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯，為無色結晶；ESI 229.

8.2 將 600 毫克 (5.41 毫莫耳) 粉末狀氯化鈣添加至 400 毫克 (10.6 毫莫耳) 硼氫化鈉在 20 毫升 THF 中之懸浮液內，並將混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。將 751 毫克 (3.29 毫莫耳) 3-(5-甲基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯在 10 毫升 THF 中之溶液逐滴添加至此懸浮液中，並攪拌，且將混合物在室溫下攪拌 18 小時。將 10 毫升 1N NaOH、水及二氯甲烷添加至反應混合物中，然後將其過濾。分離出濾液之有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇

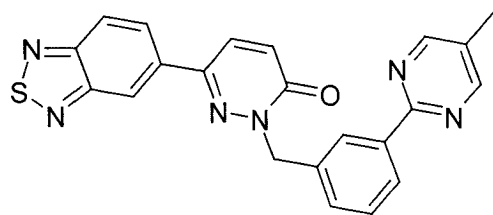
作為溶離劑：[3-(5-甲基嘧啶-2-基)-苄基]甲醇，為無色固體；ESI 201.

8.3 將 147 微升 (0.75 毫莫耳) 重氮基二羧酸二異丙酯逐滴添加至 98.6 毫克 (0.50 毫莫耳) 3-(6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-3-基) 苯甲腈、100 毫克 (0.50 毫莫耳) [3-(5-甲基嘧啶-2-基) 苄基] 甲醇及 197 毫克 (0.75 毫莫耳) 三苯膦在 3 毫升 THF 中之懸浮液內，並將所形成之溶液於室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物在真空中蒸發，並將 2-丙醇添加至殘留物中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，及在矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：3-{1-[3-(5-甲基嘧啶-2-基) 苄基]-6-酮基-1,6-二-氫嗒吡-3-基} 苯甲腈 ("A15")，為帶黃色固體；ESI 380；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (dt, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 8.25 (dt, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 8.30 (dt, $J_1 = 6.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.75 (s, 2H).

下列化合物係以類似方式獲得：

6-苯并-1,2,5-噻二唑-5-基-2-[3-(5-甲基嘧啶-2-基) 苄基]-2H-嗒吡-3-酮, ESI 413,

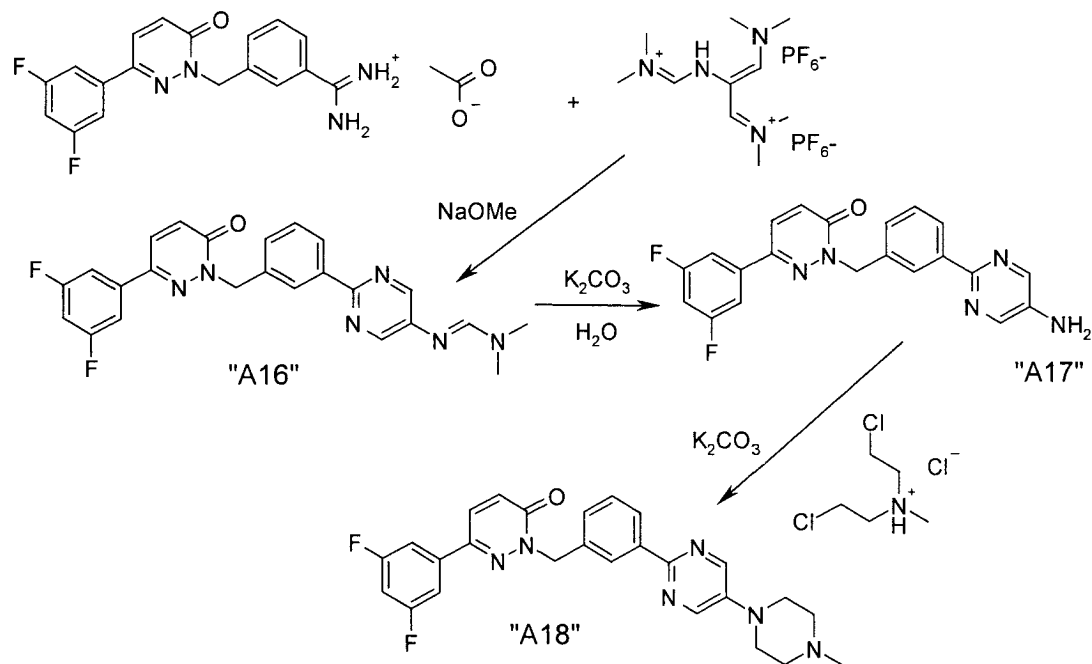


"A79".

實例 9

N'-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基甲基]苄基}-噻

啉-5-基)-N,N-二甲基甲脒("A16")、2-[3-(5-胺基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-嘧啶-3-酮("A17")及6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嘧啶-3-酮("A18")之製備係類似下列圖式進行：



9.1 將藉由 3.45 克 (150 毫莫耳) 鈉之溶解於 35 毫升甲醇中所製成之甲醇鈉溶液逐滴添加至 20.0 克 (50.0 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,5-二-氟苯基)-6H-嘧啶-1-基甲基]苯甲銻醋酸鹽與 24.4 克 (50.0 毫莫耳) ({2-二甲胺基-1-[二甲基亞銻甲基]乙烯基胺基}-亞甲基)二甲基銻二(六氟磷酸鹽)在 20 毫升甲醇中，已保持於氮氣下之懸浮液內。使反應混合物慢慢溫熱至 60°C，並於此溫度下攪拌 20 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，並於水與二氯甲烷之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物溶於甲醇中，以抽氣濾出，以醚洗滌，及在真空中乾燥：N'-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嘧啶-1-基甲基]-苄基}嘧啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒("A16")，為

無色結晶；ESI 447.

9.2 將 190 毫升二氧陸圈與 17.4 克 (39.0 毫莫耳) N'-(2-{3-[3-(3,5-二氟-苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基-甲基]苯基}噻啉-5-基)-N,N-二甲基-甲脒添加至 19.1 克 (137 毫莫耳) 碳酸鉀在 380 毫升水中之溶液內。將反應混合物在煮沸下加熱 3 天，隨後冷卻至室溫。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：2-[3-(5-胺基噻啉-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮 ("A17")，為無色結晶；ESI 392.

9.3 將 501 毫克 (2.55 毫莫耳) 雙(2-氯乙基)甲基氯化銨添加至 587 毫克 (1.5 毫莫耳) 2-[3-(5-胺基噻啉-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮在 2 毫升 1-甲基四氫吡咯酮中，已保持於氮氣下之溶液內，並將反應混合物在 130°C 下加熱 32 小時。使反應混合物冷卻，添加二氯甲烷，並過濾此混合物。在真空中蒸發濾液，及使殘留物於矽膠管柱上，以二氯甲烷/甲醇層析。合併含產物之溶離份，且蒸發，及使殘留物自甲醇再結晶。使此物質懸浮於甲醇中，並使用乙醚中之氯化氫，轉化成其鹽酸鹽，且使用乙醚使其鹽酸鹽沉澱：6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氫吡吡-1-基)噻啉-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 ("A18") 鹽酸鹽，為無色結晶；ESI 475；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.81 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 11.0 (bs, 1H).

下列化合物係以類似方式獲得：

6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-六氫吡咩-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-
噻咩-3-酮 ("A19") 鹽酸鹽, ESI 461,

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 3.25 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.37 (tt, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 9.38 (bs, 2H);

2-{3-[5-(4-甲基六氫吡咩-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三-氟
苯基)-2H-噻咩-3-酮 ("A20") 鹽酸鹽, ESI 493;

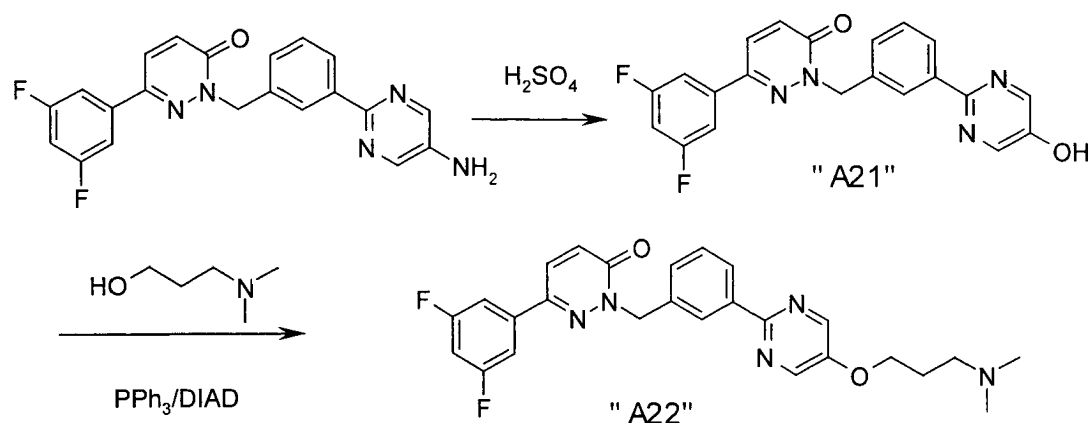
2-{3-[5-(六氫吡咩-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯
基)-2H-噻咩-3-酮 ("A65");

N' -(2-{3-[3-(3,4,5-三氟苯基)-6-酮基-6H-噻咩-1-基甲基]-苯基}
嘧啶-5-基)- N,N -二甲基甲脒 ("A76"), ESI 465;

2-[3-(5-胺基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻咩-3-酮
("A82"), ESI 410.

實例 10

6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻咩-3-酮
("A21") 與 6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)-嘧啶-2-
基]苄基}-2H-噻咩-3-酮 ("A22") 之製備係類似下列圖式進行：



10.1 將 4.76 克 (12.2 毫莫耳) 2-[3-(5-胺基嘓啶-2-基)苺基]-6-(3,5-二氟苺基)-2H-嗒吡-3-酮在 5.40 毫升濃硫酸與 44 毫升水之混合物中之懸浮液於煮沸下加熱 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以冰冷水稀釋，並使用濃氨水使呈鹼性。以抽氣濾出沉澱物，以水洗滌，及乾燥。使粗產物自甲醇再結晶：6-(3,5-二氟苺基)-2-[3-(5-羥基嘓啶-2-基)苺基]-2H-嗒吡-3-酮 ("A21")，為無色結晶；ESI 393.

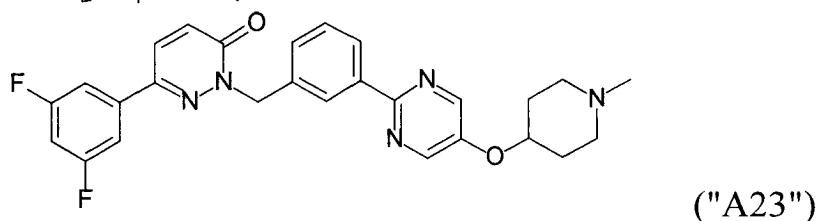
10.2 將 98.3 微升 (0.82 毫莫耳) 3-(二甲胺基)-1-丙醇、218 毫克 (0.82 毫莫耳) 三苯磷添加至 215 毫克 (0.55 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苺基)-2-[3-(5-羥基-嘓啶-2-基)苺基]-2H-嗒吡-3-酮在 5 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之懸浮液內，並使混合物在冰浴中冷卻。逐滴添加 170 微升 (0.82 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯，並將反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。在真空中蒸發反應混合物，並使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑。合併含產物之溶離份，及蒸發。使此物質溶於丙酮中，並使用乙醚中之氯化氫轉化成其鹽酸鹽，且使用乙醚使其鹽酸鹽沉澱：6-(3,5-二氟苺基)-2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]苺基}-2H-嗒吡-3-酮 ("A22") 鹽酸鹽，為

無色結晶；ESI 478；

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ [ppm] = 2.21 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 5$ Hz, 6H), 3.22 (m, 2H), 4.31 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.35 (tt, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H), 10.7 (bs, 1H).

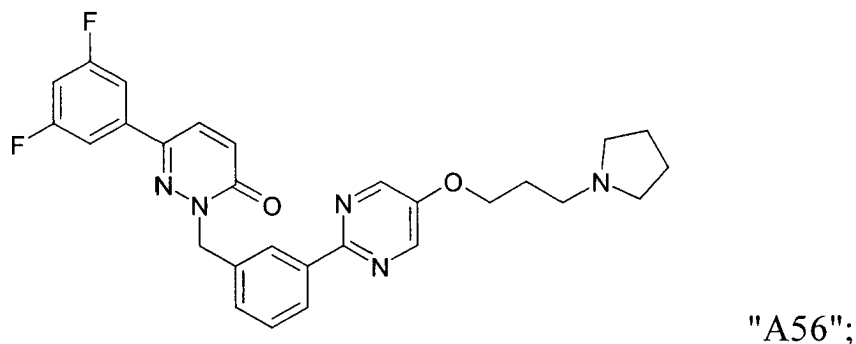
下列化合物係以類似方式獲得：

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘓啶-2-基]苺基}-2H-嗒咩-3-酮

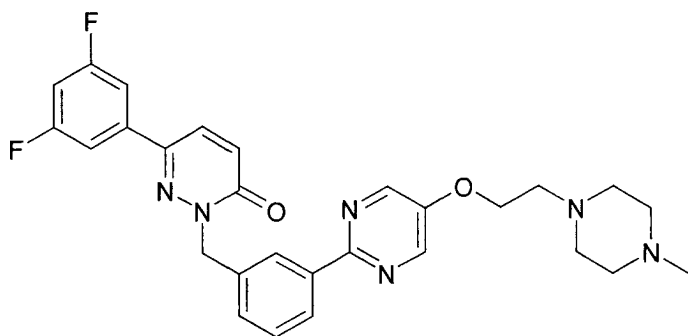


鹽酸鹽，ESI 490；

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-四氫吡咯-1-基丙氧基)嘓啶-2-基]苺基}-2H-嗒咩-3-酮

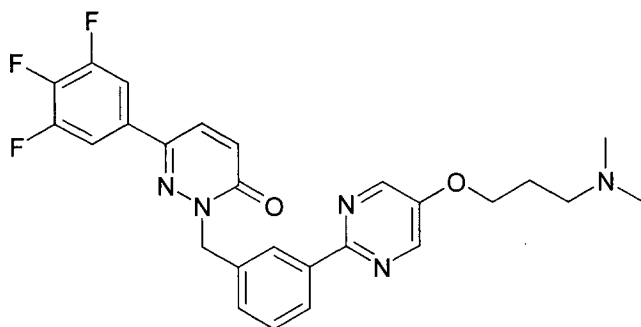


6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)乙氧基]-嘓啶-2-基}苺基)-2H-嗒咩-3-酮鹽酸鹽



"A57", ESI 519;

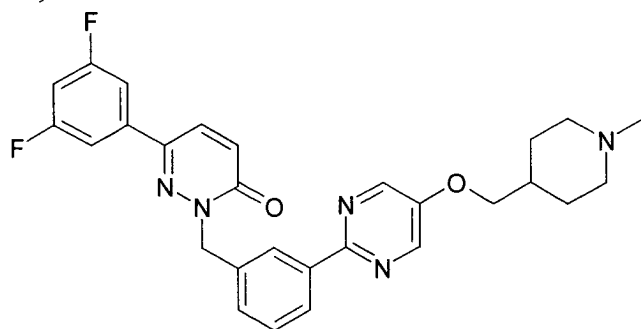
2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻唑-3-酮



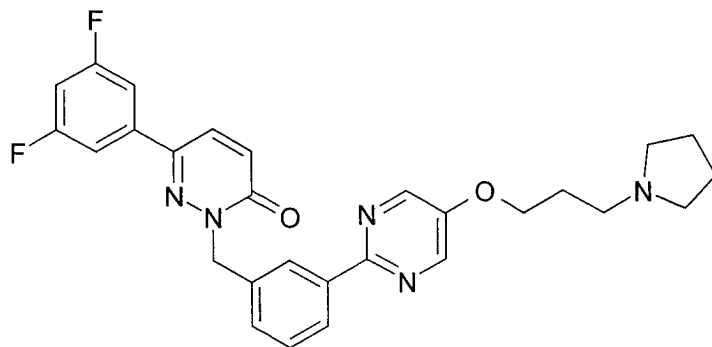
"A60";

2-{3-[5-(2-二甲氨基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,5-二氟-苯基)-2H-噻唑-3-酮 ("A64") 鹽酸鹽, ESI 464 ;

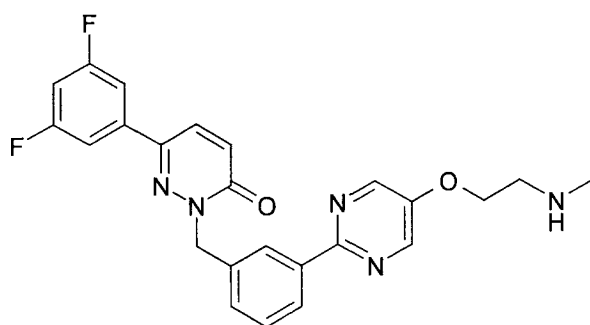
6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻唑-3-酮, ESI 504,



"A66";



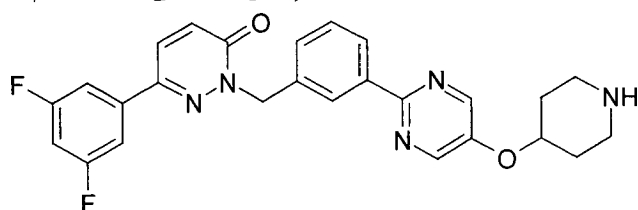
"A110";



"A111";

鹽酸鹽, ESI 450 (先質 BOC-保護之化合物);

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽, ESI 476



"A102"

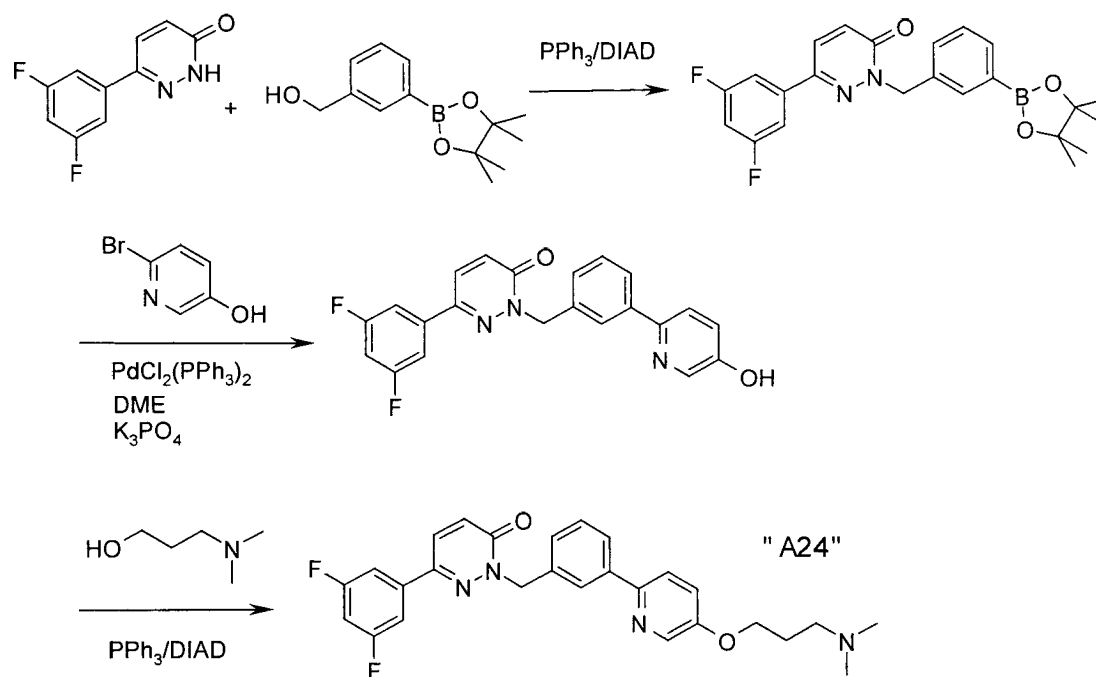
(先質 BOC-保護之化合物),

"A102" 鹽酸鹽之 $^1\text{H-NMR}$ 光譜:

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ [ppm] = 1.94 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.36 (tt, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 8.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.11 (bs, 1H), 9.19 (bs, 1H).

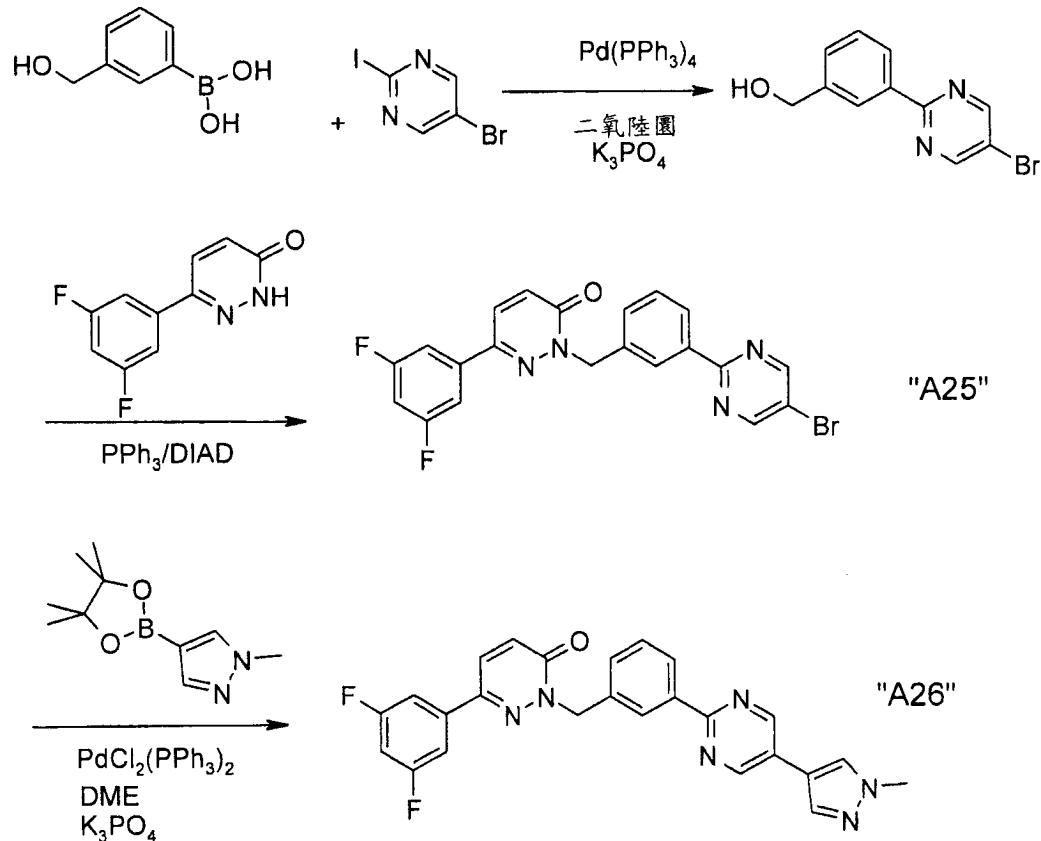
實例 11

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲胺基-丙氧基)吡啶-2-基]苄基}-2H-噻吩-3-酮 ("A24"), ESI 477 之製備係類似下列圖式進行:



實例 12

2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟-苯基)-2H-噻吡-3-酮 ("A25") 與 6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基]-2H-噻吡-3-酮 ("A26") 之製備係類似下列圖式進行：



12.1 將 750 毫克 (0.65 毫莫耳) 肆 (三苯膦) 鉍添加至 6.11 克 (21.5 毫莫耳) 5-溴基-2-噻基嘧啶、3.91 克 (25.7 毫莫耳) 3-(羥甲基)苯-二羥基硼烷及 9.11 克 (42.9 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物在 120 毫升二氧陸圈與 14 毫升水中，已保持於氮氣下之溶液內，並將混合物在 90°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加第三-丁基甲基醚與水，並使此混合物經過矽藻土過濾。分離出濾液之有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：[3-(5-溴-嘧啶-2-基)苯基]甲醇，為淡黃色結晶；ESI 265, 267.

12.2 將 2.60 毫升 (13.2 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯逐滴添加至 2.76 克 (13.2 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮、2.49 克 (8.83 毫莫耳) [3-(5-溴基嘧啶-2-基)-苯基]甲醇及 3.47 克 (13.2 毫莫耳) 三苯膦在 30 毫升 THF 中之懸浮液內，並將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。使反應混合物在真空中蒸發，溶於 2-丙醇中，加熱至沸騰，並使其冷卻。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以 2-丙醇洗滌，及自 2-丙醇再結晶：2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮 ("A25")，為無色結晶；ESI 455, 457；

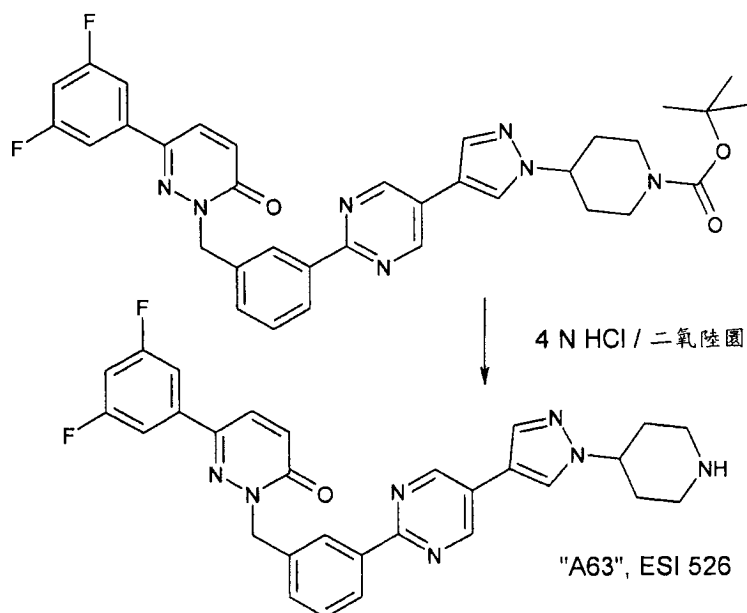
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ [ppm] = 5.45 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.35 (tt, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.38 (bs, 1H), 9.06 (s, 2H).

12.3 將 425 毫克 (2.0 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物與 56.2 毫

克 (0.08 毫莫耳) 雙(三苯膦)氯化鈾添加至 455 毫克 (1.00 毫莫耳) 2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吩-3-酮與 229 毫克 (1.10 毫莫耳) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑在 10 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中，已保持於氮氣下之溶液內，並將混合物在 80°C 下攪拌 18 小時，於此段期間內，灰色沉澱物形成。將反應混合物以水稀釋，及過濾。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吩-3-酮 ("A26")，為無色結晶；ESI 457；

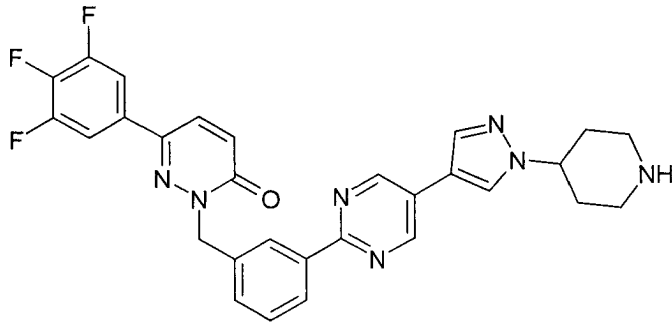
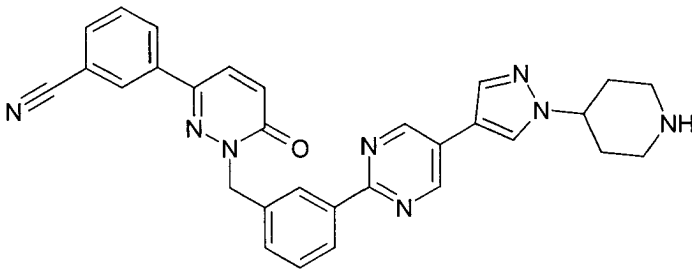
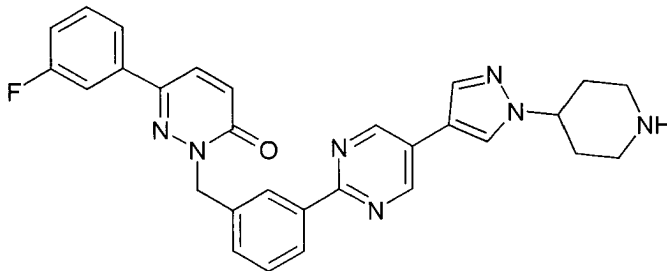
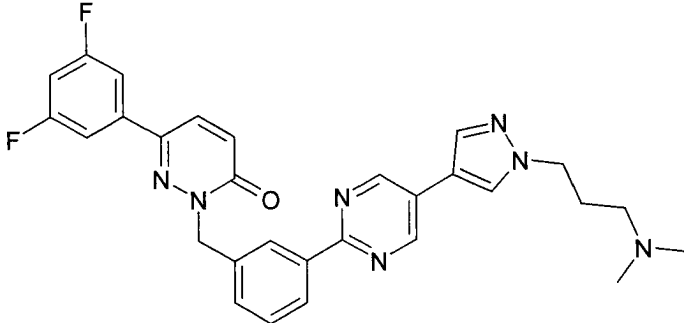
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.80 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 7.13 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.29 (tt, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.11 (s, 2H).

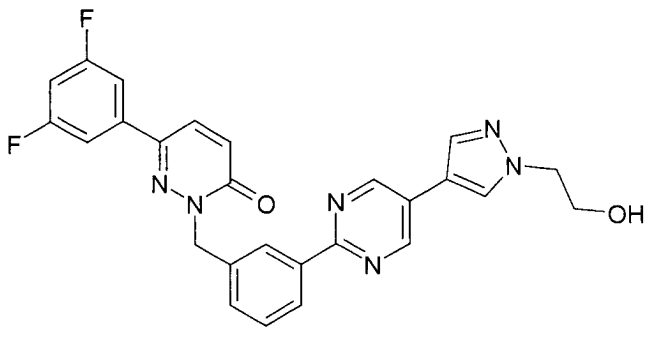
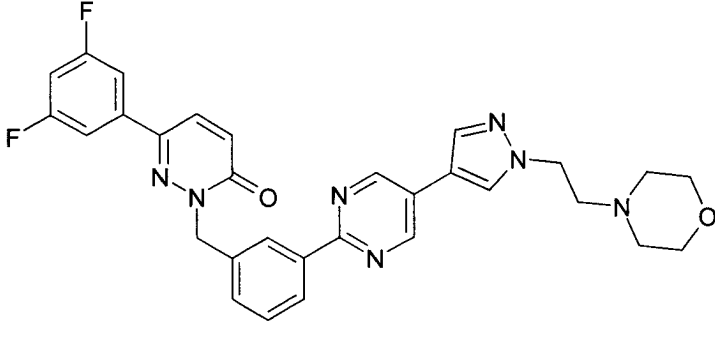
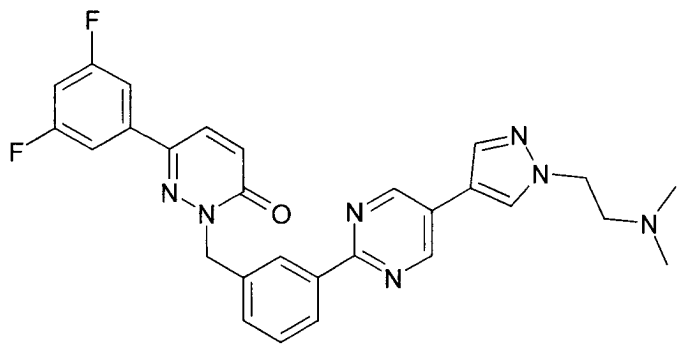
下列化合物係以類似方式獲得：



"A63": $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.81 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.15 (bs, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.16 (d, J

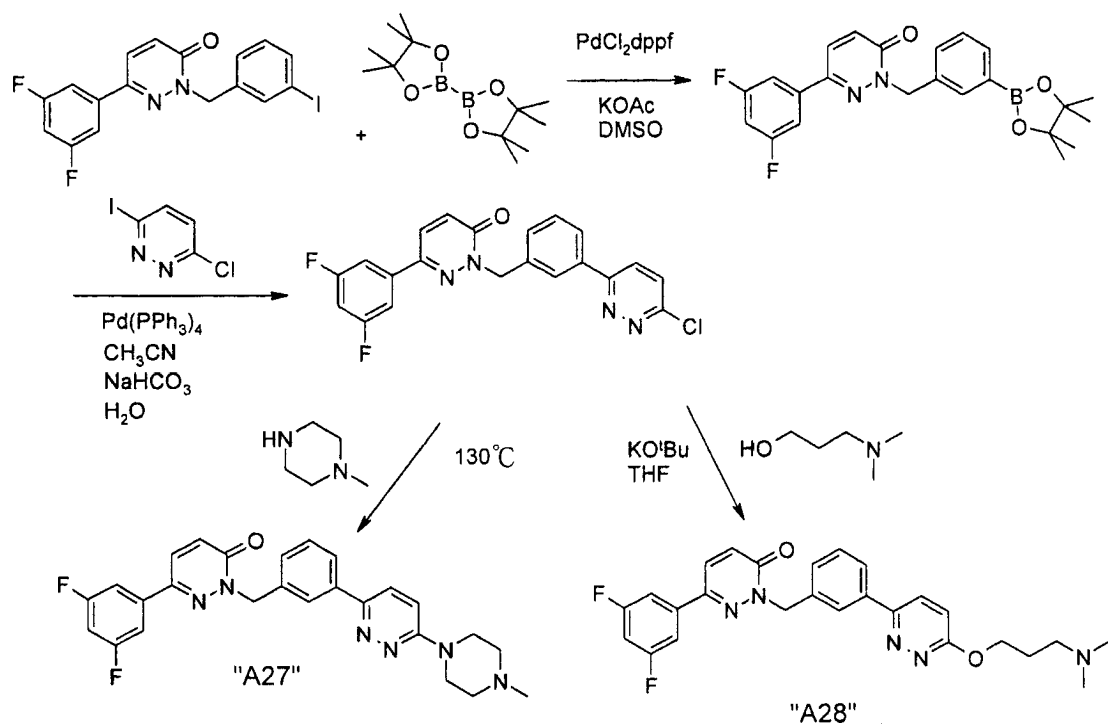
= 9.5 Hz, 1H), 7.36 (tt, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.14 (s, 2H) ;

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt , 以 分鐘表示) 方法
"A103"			
"A104"			
"A105"			
"A106"			

"A107"			
"A108"			
"A109"			

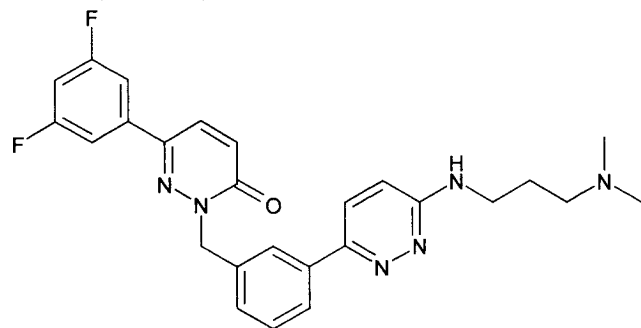
實例 13

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-嗒咩-3-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮 ("A27") 與 6-(3,5-二氟-苯基)-2-{3-[6-(3-二甲胺基丙氧基)嗒咩-3-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮 ("A28") 之製備係類似下列圖式進行：



下列化合物係以類似方式獲得：

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(3-二甲氨基丙胺基)嗒吡-3-基]苄基}嗒吡-3-酮 ("A67") 鹽酸鹽, ESI 477,

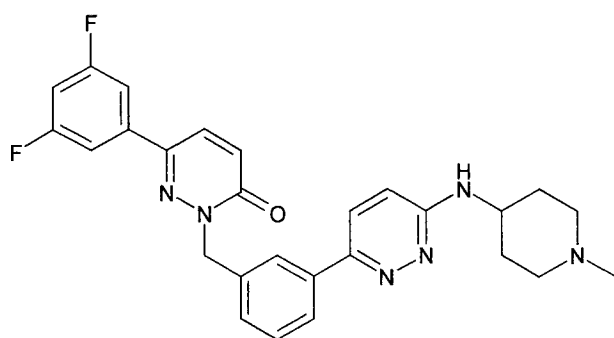


"A67";

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(2-二甲氨基乙胺基)嗒吡-3-基]苄基}嗒吡-3-酮 ("A68") 鹽酸鹽, ESI 463 ;

6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(4-二甲氨基丁基胺基)嗒吡-3-基]苄基}嗒吡-3-酮 ("A69") ;

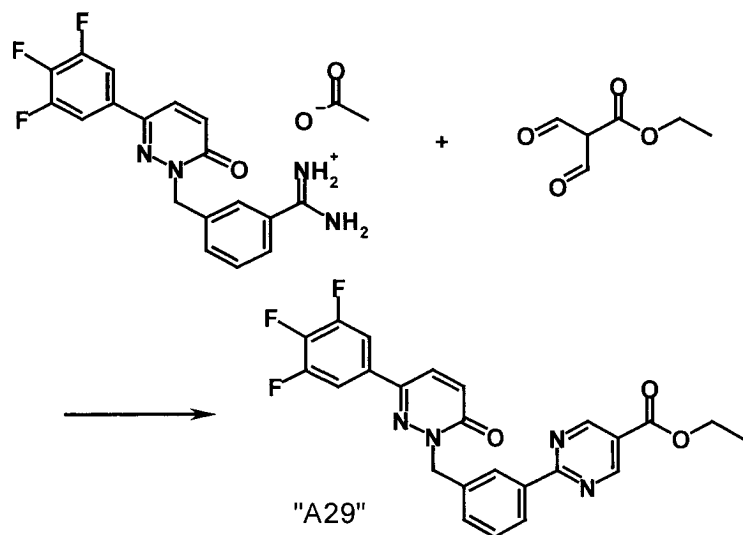
6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(1-甲基六氫吡啶-4-基胺基)嗒吡-3-基]苄基}嗒吡-3-酮



"A70"。

實例 14

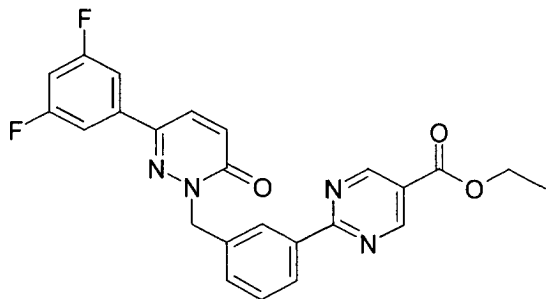
2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}-5-羧酸乙酯 ("A29") 之製備係類似下列圖式進行：



使 4.7 克 (11.23 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯甲銻醋酸鹽懸浮於 40 毫升吡啶中，並添加 2.4 克 (16.85 毫莫耳) 2-甲醯基-3-酮基丙酸乙酯 (根據 S.H. Berz 等人, 有機化學期刊 1982, 47, 2216 製成)，且將混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。隨後添加另外 500 毫克 (3.47 毫莫耳) 2-甲醯基-3-酮基丙酸乙酯，並將混合物在 80°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物於 400 毫升水中攪拌，並以抽氣濾出沉澱物，以水洗滌多次，及在乾燥箱中乾燥。產量：4.43 克 "A29" (76%), Rt = 3.58 分鐘 (方法 B), ESI 467.

下列化合物係以類似方式獲得：

2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基-甲基]-苯基}嘧啶-5-羧酸乙酯



("A30"); Rt = 3.51 分鐘；ESI 449.

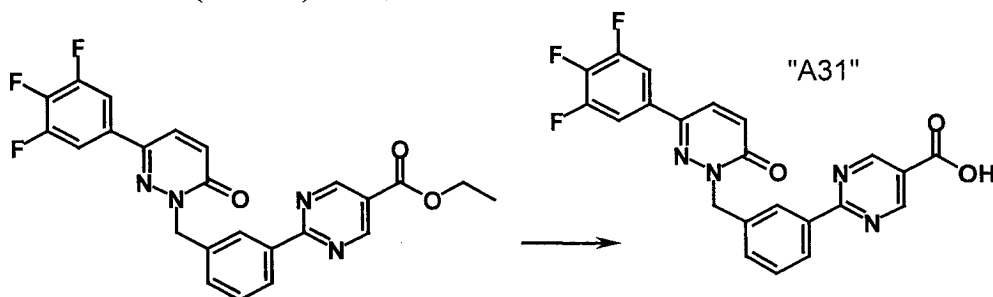
6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-羥甲基嘧啶-2-基)-苄基]-2H-嗒吡-3-酮 ("A101") 之製備

使 1 克 (2.43 毫莫耳) 2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基-甲基]苯基}嘧啶-5-羧甲酯 [製備實例 7] 懸浮於 15 毫耳乙醇與 15 毫升 THF 中。使反應混合物冷卻至 5°C，添加 374 毫克 (9.89 毫莫耳) 硼氫化鈉，並使混合物來到室溫，歷經 30 分鐘期間。將反應混合物倒入冰/水/1N HCl 之混合物 (1:1:1) 中，以抽氣濾出已沉澱之產物，及在乾燥箱中乾燥。

產量：960 毫克，白色固體 "A101", ESI 407.

實例 15

2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒吡-1-基-甲基]苯基}嘧啶-5-羧酸 ("A31") 之製備係類似下列圖式進行：



使 3.4 克 (7.29 毫莫耳) 2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒吡-1-基-甲基]苯基}嘧啶-5-羧酸乙酯

-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧酸乙酯溶於300毫升THF中，並添加30毫升水與713毫克(29.2毫莫耳)氫氧化鋰。使反應混合物回流4小時，並冷卻至室溫，且於迴轉式蒸發器中，藉由蒸餾而移除有機溶劑。將300毫升水與30毫升THF添加至殘留物中，並將濃HCl慢慢逐滴添加至此溶液中，且攪拌，直到混合物為強酸性止。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以大量水洗滌，及在真空乾燥箱中乾燥。

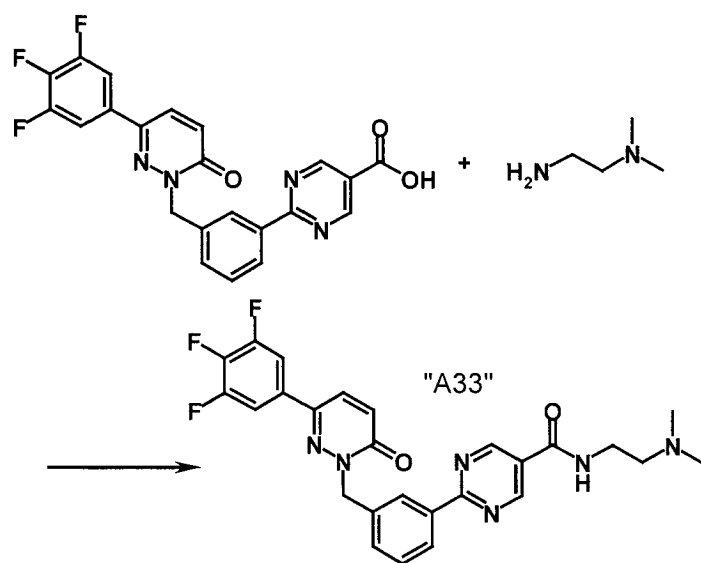
產量：2.87克 "A31", $R_t = 3.06$ 分鐘 (方法 B), ESI 439.

下列化合物係以類似方式獲得：

2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嘧啶-1-基甲基]苯基}-嘧啶-5-羧酸 ("A32"), ESI 421.

實例 16

N-(2-二甲胺基乙基)-2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟-苯基)-6H-嘧啶-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧醯胺 ("A33") 之製備係類似下列圖式進行：



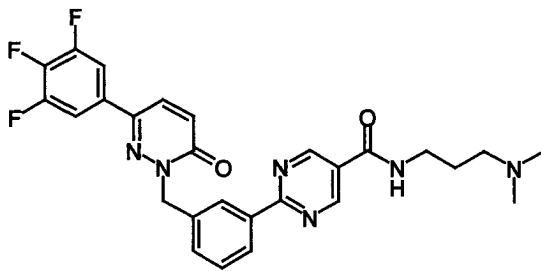
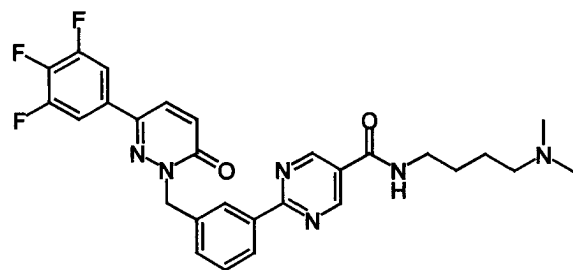
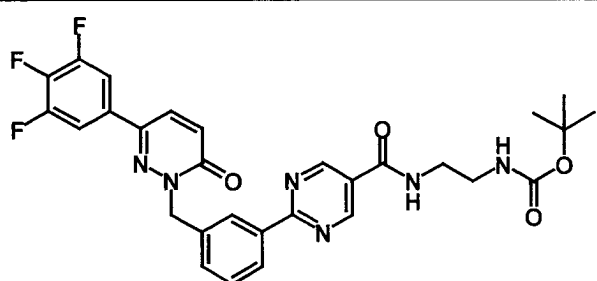
使150毫克(0.334毫莫耳) 2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嘧啶-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧酸溶於2毫升DMF中，並添加

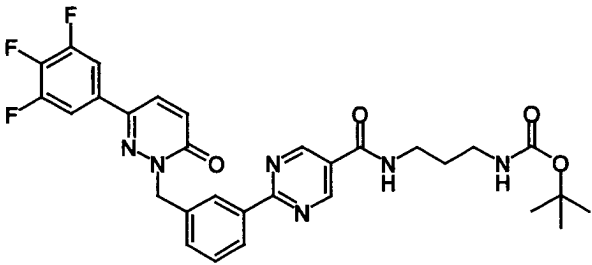
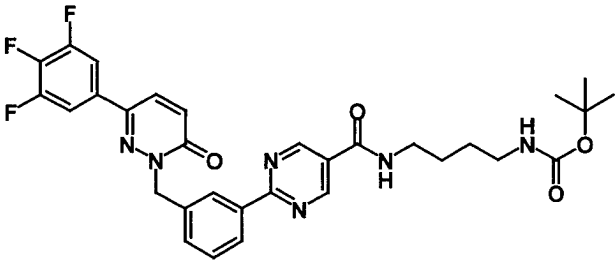
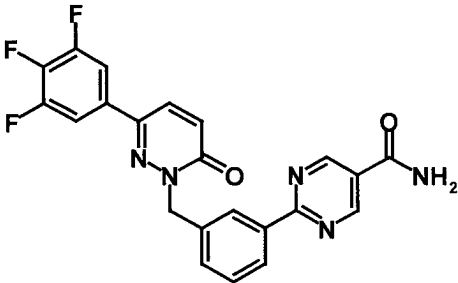
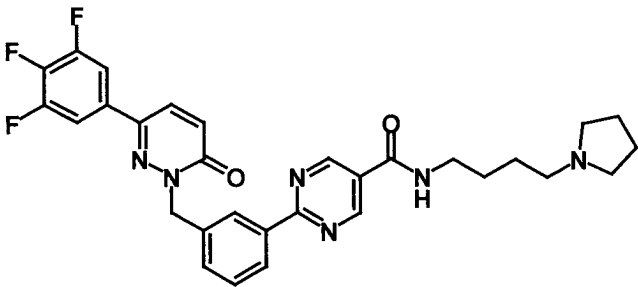
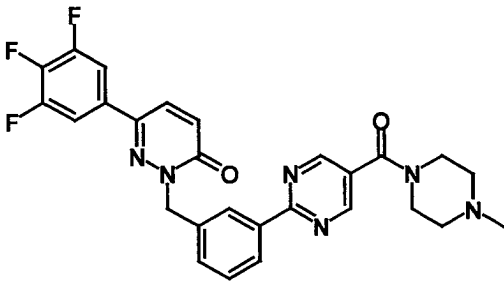
75 微升 (0.67 毫莫耳) 4-甲基嗎福啉、97 毫克 (0.50 毫莫耳) EDCI 及 60 毫克 (0.43 毫莫耳) HOBt。添加 47 微升 (0.43 毫莫耳) N,N-二甲胺基乙二胺，並將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時。

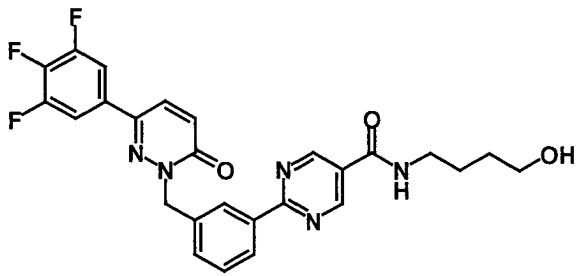
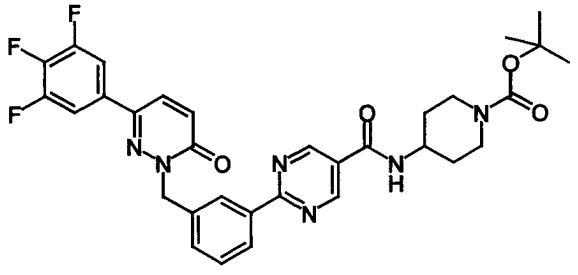
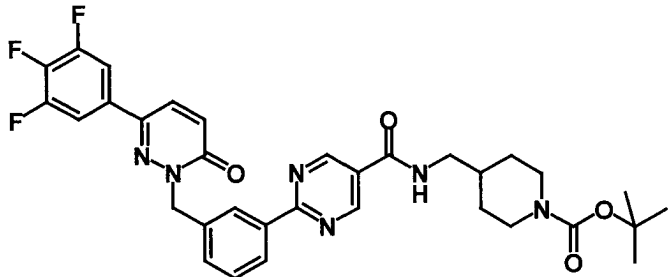
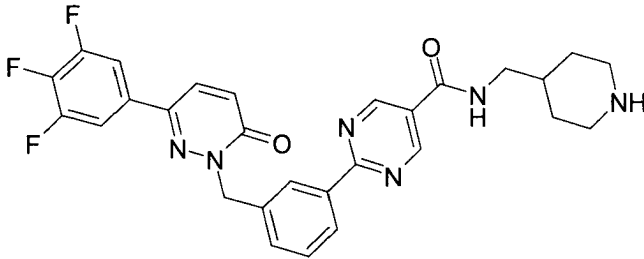
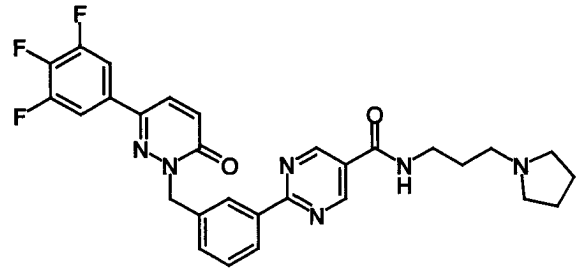
將反應溶液利用預備之 HPLC 直接分離。

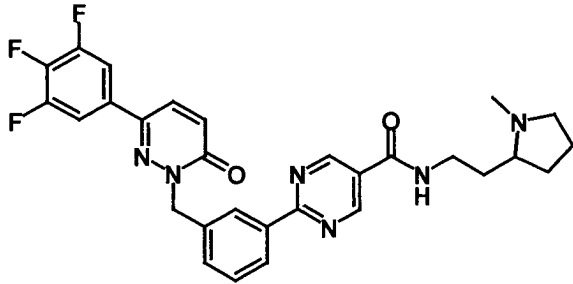
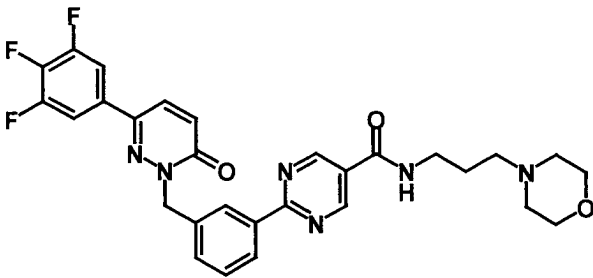
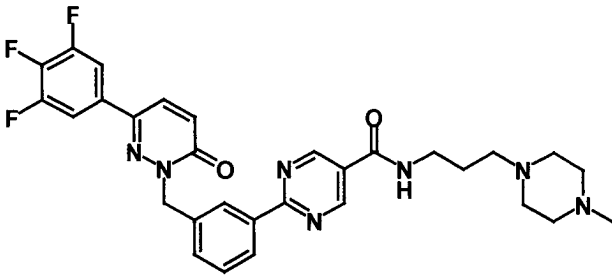
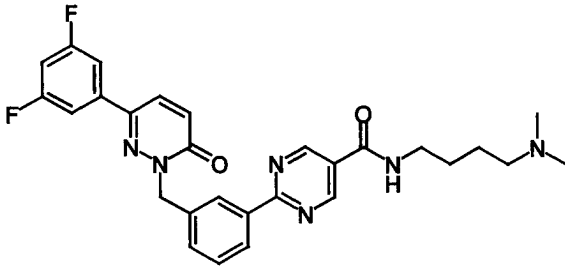
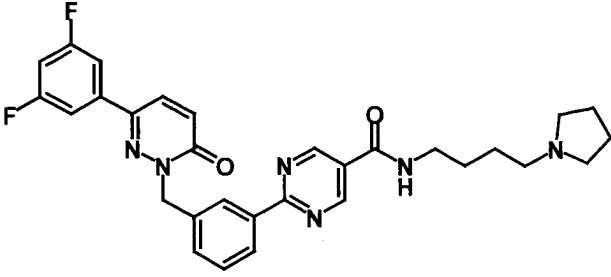
產量：124 毫克 "A33" 三氟醋酸鹽；Rt = 2.63 (方法 B)；ESI 509.

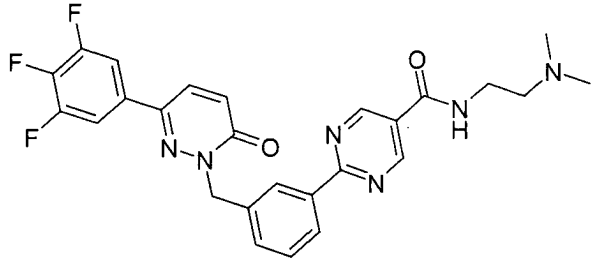
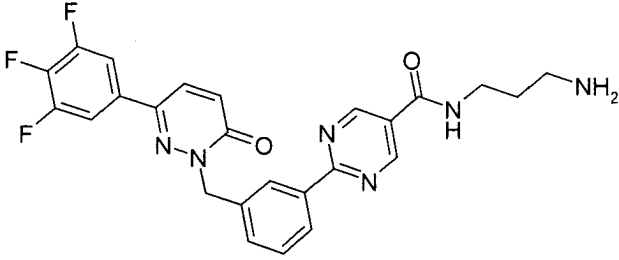
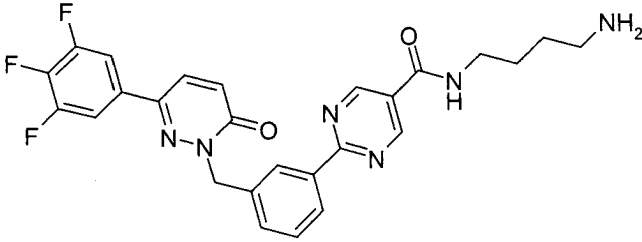
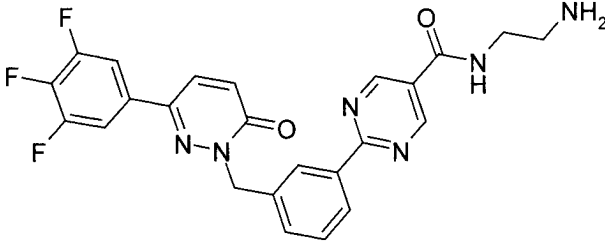
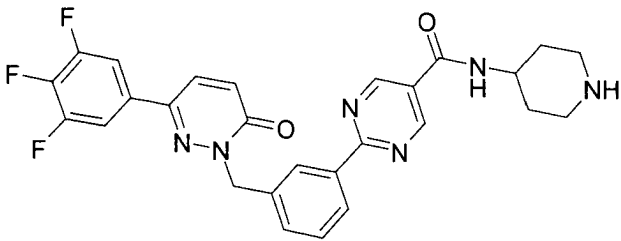
下列化合物係以類似方式獲得：

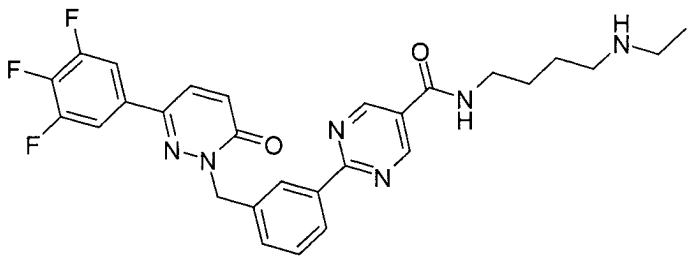
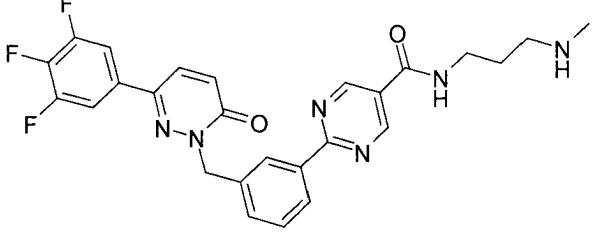
化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt, 以 分鐘表示) 方法
"A34"	 三氟醋酸鹽	523	2.64B
"A35"	 三氟醋酸鹽	537	2.66B
"A36"		581	3.28B

"A37"		595	3.34B
"A38"		609	3.36B
"A39"		438	2.90B
"A40"	 三 氟 醋 酸 鹽	562	2.72B
"A41"	 三 氟 醋 酸 鹽	521	2.63B

"A42"		510	2.91B
"A43"		621	3.48B
"A44"		657 (M+Na)	3.51B
"A44a"	得自 "A44"，使用 TFA/二氧陸園：  三 氟 醋 酸 鹽	535	
"A45"	 三 氟 醋 酸 鹽	549	2.68B

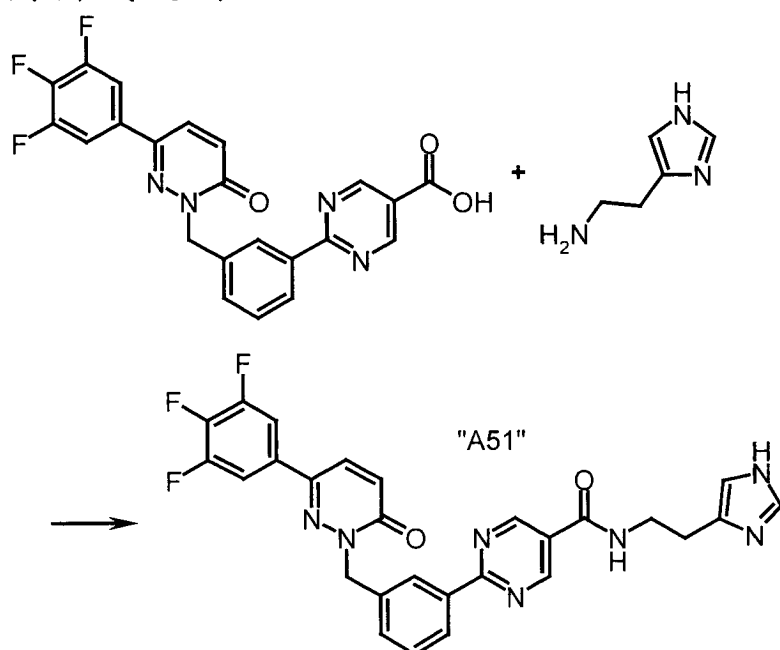
"A46"	 三 氟 醋 酸 鹽	549	2.68B
"A47"	 三 氟 醋 酸 鹽	565	2.65B
"A48"	 三 氟 醋 酸 鹽	578	2.50B
"A49"	 三 氟 醋 酸 鹽	519	2.60B
"A50"	 三 氟 醋 酸 鹽	544	2.64B

"A71"	 三 氟 醋 酸 鹽	509	
"A72"	 三 氟 醋 酸 鹽 (可 得 自 Boc-保 護 之 先 質)	495	
"A73"	 三 氟 醋 酸 鹽 (可 得 自 Boc-保 護 之 先 質)	509	
"A74"	 三 氟 醋 酸 鹽 (可 得 自 Boc-保 護 之 先 質)	481	
"A84"	 三 氟 醋 酸 鹽 (可 得 自 Boc-保 護 之 先 質)	521	

"A90"	 三氟醋酸鹽 (可得自 Boc-保護之先質)	537	
"A92"	 三氟醋酸鹽 (可得自 Boc-保護之先質)	509	

實例 17

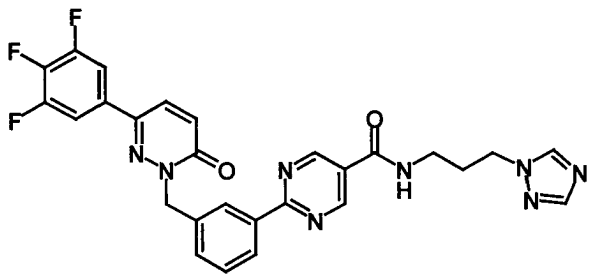
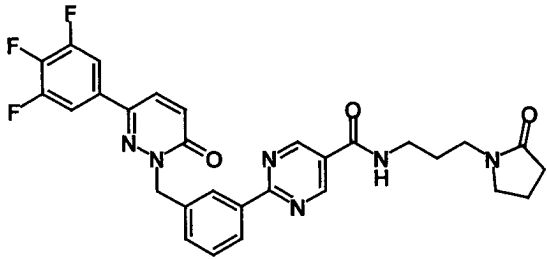
N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡啶-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧醯胺("A51")之製備係類似下列圖式進行：



使 150 毫克 (0.334 毫莫耳) 2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-

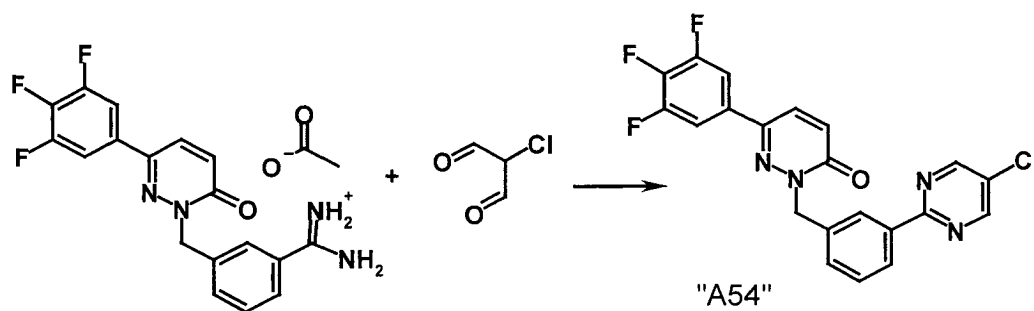
嗒咩-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧酸溶於2毫升DMF中，並添加75微升(0.67毫莫耳)4-甲基嗎福啉、97毫克(0.50毫莫耳)EDCI及60毫克(0.43毫莫耳)HOBt。添加51毫克(0.44毫莫耳)組織胺，並將反應混合物於室溫下攪拌18小時。將水添加至反應混合物中，且以抽氣濾出所形成之沉澱物。將乙腈添加至殘留物中，將其再一次以抽氣濾出，及在真空中乾燥。產量：127毫克"A51", $R_t = 2.63$ 分鐘(方法B), ESI 532.

下列化合物係以類似方式獲得：

化合物 編號	名稱及/或結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (R_t ，以 分鐘表示) 方法
"A52"		547	2.85B
"A53"		563	2.99B

實例 18

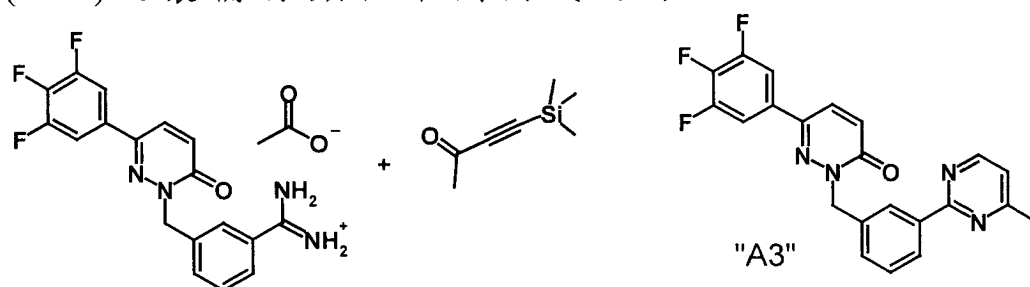
2-[3-(5-氯基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-嗒咩-3-酮
("A54")之製備係類似下列圖式進行：



使 250 毫克 (0.60 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咭-1-基甲基]苯甲銻醋酸鹽懸浮於 3 毫升吡啶中，添加 74 毫克 (0.66 毫莫耳) 2-氯基丙二醛，並將混合物在 90°C 下攪拌 15 小時。蒸發反應混合物，及使殘留物利用預備之 HPLC 純化，獲得 "A54"。

實例 19

2-[3-(4-甲基嘓咭-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-嗒咭-3-酮 ("A3") 之製備係類似下列圖式進行：

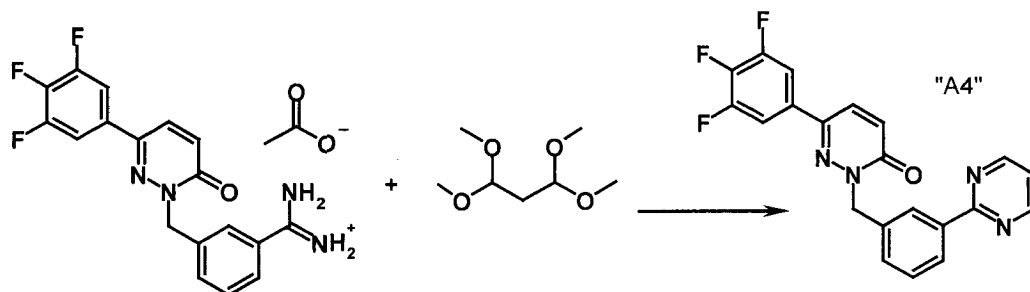


使 150 毫克 (0.36 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咭-1-基甲基]苯甲銻醋酸鹽與 99.5 毫克 (0.72 毫莫耳) 碳酸鉀懸浮於 5 毫升乙腈中，添加 42 毫克 (0.3 毫莫耳) 4-(三甲基矽烷基)-3-丁炔-2-酮，並將混合物在微波反應器中，於 120°C 下加熱 45 分鐘 (Emrys optimiser)。過濾反應混合物，並蒸發，及使殘留物利用預備之 HPLC 純化。

產量：16 毫克 "A3"，白色固體， $R_t = 3.38$ 分鐘 (方法 B)，ESI-MS：408。

實例 20

2-(3-嘧啶-2-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮("A4")之製備係類似下列圖式進行：

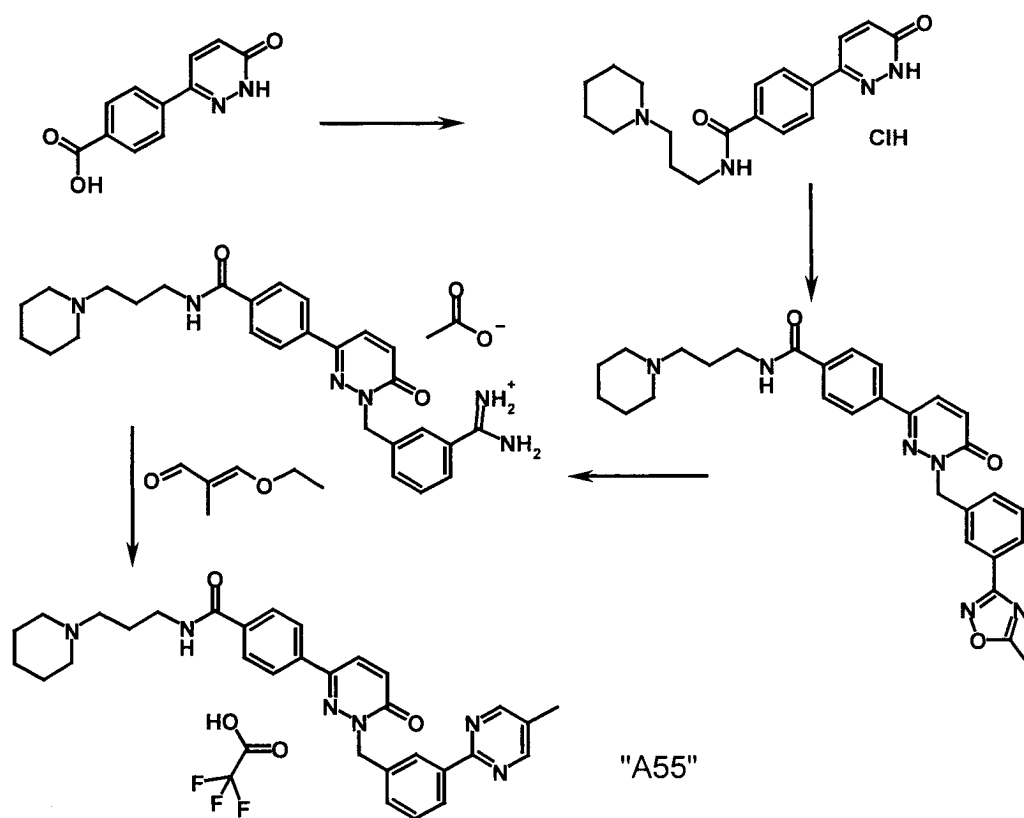


將 150 毫克 (0.36 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯甲銹醋酸鹽與 1.1 毫升 (6.6 毫莫耳) 1,1,3,3-四-甲氧基丙烷在 175°C 下攪拌 1 小時。使反應混合物利用預備之 HPLC 直接純化。

產量：23 毫克 "A4"，白色固體； $R_t = 3.28$ 分鐘 (方法 B)；ESI-MS：395.

實例 21

4-{1-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二-氫噻吡-3-基}-N-(3-六氫吡啶-1-基丙基)苯甲醯胺("A55")之製備係類似下列圖式進行：

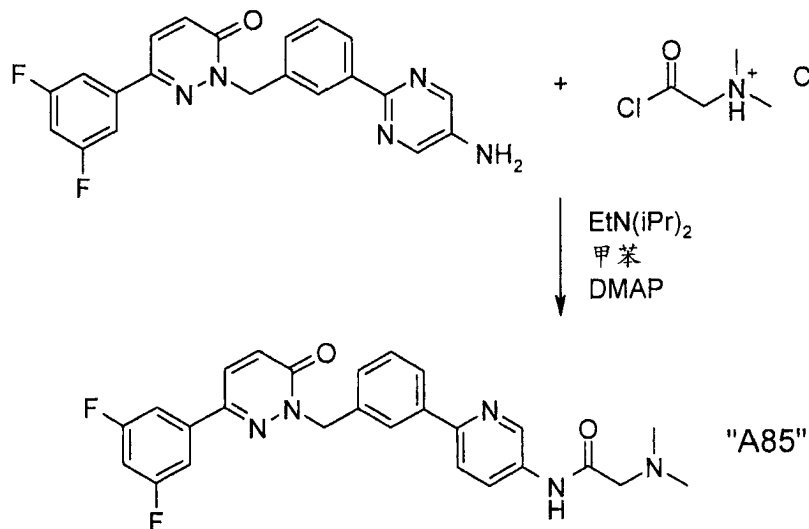


使 1.5 克 (6.94 毫莫耳) 4-(6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲酸 (根據 DE 10010422 製備) 溶於 20 毫升 DMF 中，添加 1.18 克 (8.33 毫莫耳) 3-六氫吡啶基丙胺、1.56 毫升 (13.9 毫莫耳) 4-甲基嗎福啉、2.7 克 (13.9 毫莫耳) EDCI 及 967 毫克 (6.94 毫莫耳) HOBt，並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。藉由蒸餾而移除 DMF，並將 2M NaOH 添加至殘留物中。蒸發混合物，並添加 100 毫升 THF，將混合物攪拌 1 小時，及過濾，添加 50 毫升醚，並添加 10 毫升在二氧陸園中之 4N HCl。以此方法形成油狀物，傾析出上層清液，再一次添加醚，及再一次傾析出上層清液。將 30 毫升異丙醇添加至油狀殘留物中。3 天後，結晶形成，將其以抽氣濾出，以異丙醇洗滌，及乾燥。

產量：500 毫克 "A55", Rt = 1.70 分鐘, ESI 341.

實例 22

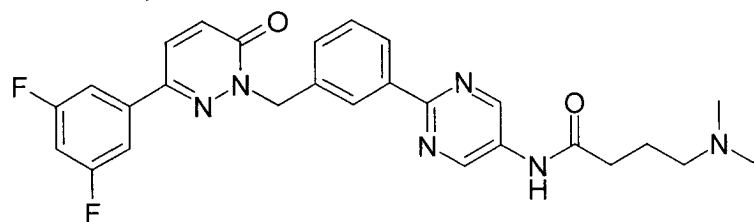
N-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基)-2-二甲胺基乙醯胺("A85")之製備係類似下列圖式進行：



三氟醋酸鹽, ESI 477.

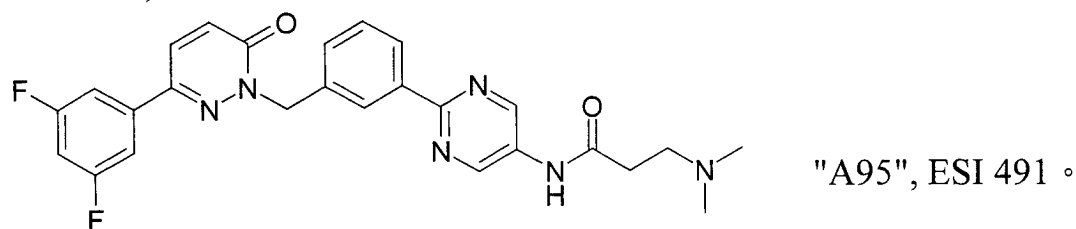
下列化合物係以類似方式獲得：

N-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]-苯基}嘧啶-5-基)-4-二甲胺基丁醯胺鹽酸鹽

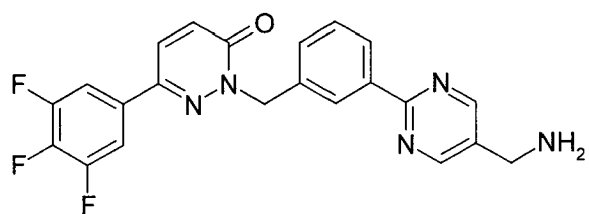


"A87", ESI 505;

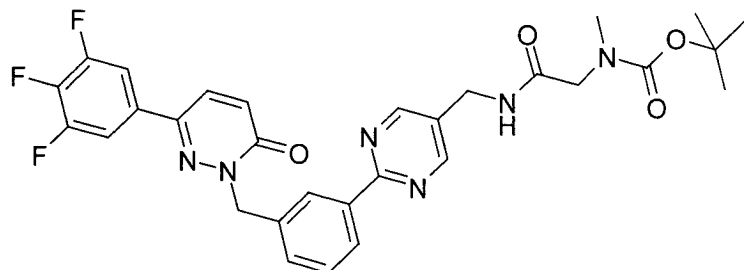
N-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]-苯基}嘧啶-5-基)-3-二甲胺基丙醯胺



實例 23

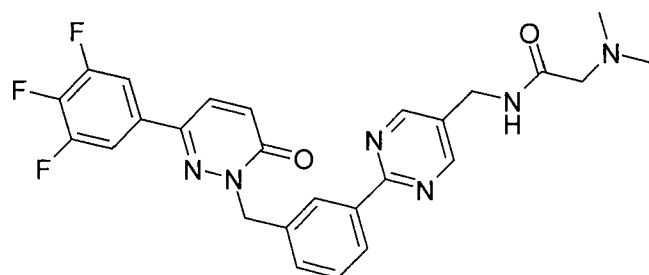


與 $\text{Cl-CO-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)COO-}$ 第三-丁基在標準條件下之反應，
且習用處理，獲得



"A88", ESI 595。

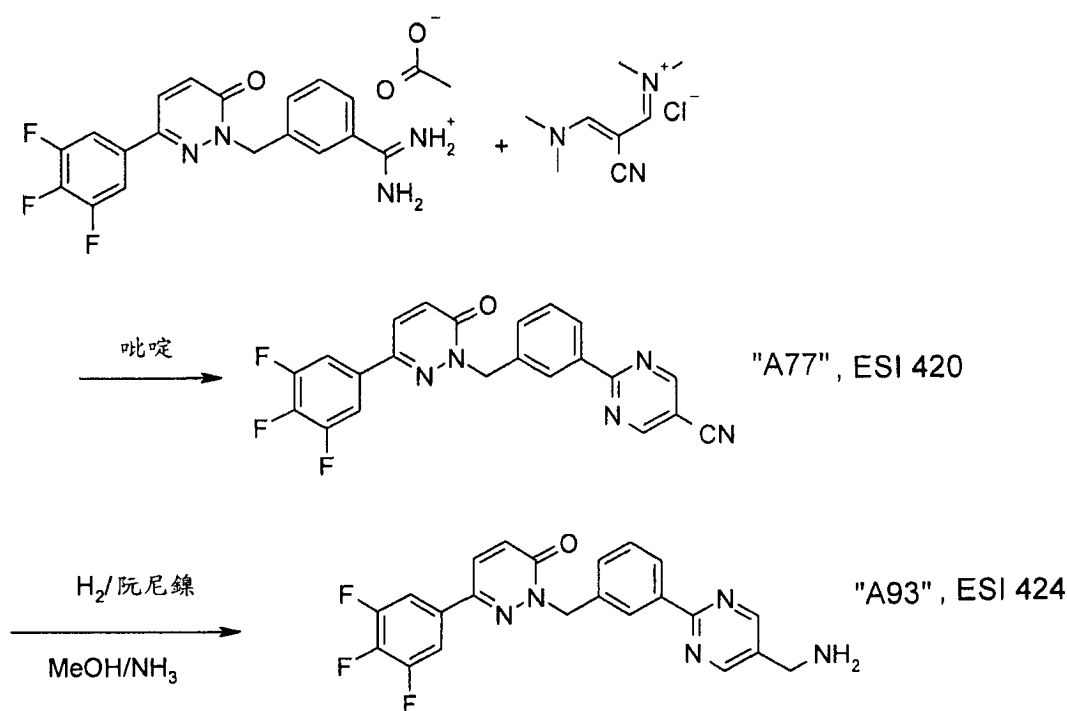
下列化合物係以類似方式獲得：



"A89", ESI 509。

實例 24

2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-甲腈("A77")與2-[3-(5-胺基-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮("A93")之製備係類似下列圖式進行：



24.1 使 3.5 克 (18.6 毫莫耳) 3-二甲胺基-2-氰基-2-(亞丙烯-1-基)二甲基氯化銨 (類似 US 3853946 製成) 懸浮於 60 毫升吡啶中，並添加 7.8 克 (18.6 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡啶-1-基甲基]苯甲銻醋酸鹽。將此懸浮液在 100°C 下攪拌 4 小時。於冷卻至室溫後，將混合物在 300 毫升水中攪拌，並以抽氣濾出結晶，且以水洗滌。使固體於真空乾燥箱中乾燥。

產量：6.14 克 "A77"，米黃色結晶；

HPLC：R_t = 3.34 分鐘 (方法 C)；LC-MS：420 (M+H).

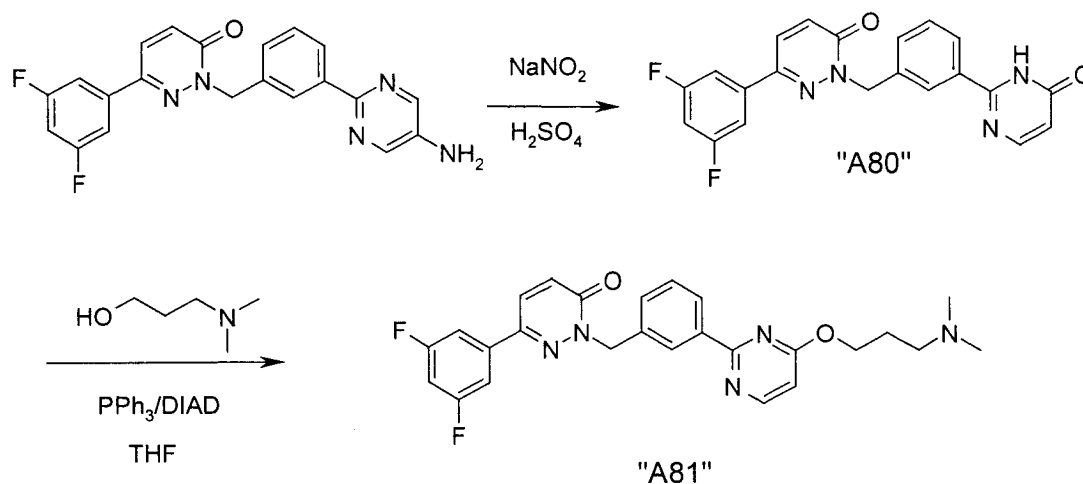
24.2 使 2.9 克 (6.9 毫莫耳) 2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡啶-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-甲腈 ("A77") 溶於 60 毫升 THF 中，並添加 60 毫升甲醇與 2 克阮尼鎳。隨後，使混合物在大氣壓力下，於氫大氣下氫化 6 小時。以抽氣濾出觸媒，且以 THF 洗滌，及蒸發濾液。

產量：2.9 克 "A93"，淡黃色固體；HPLC：2.53 分鐘 (方法 C)；

LC-MS : 424 (M+H).

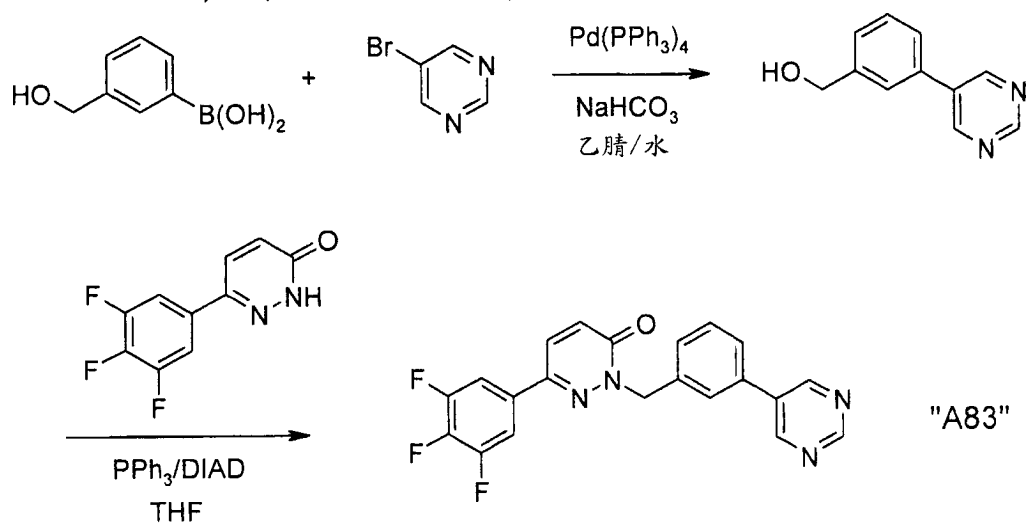
實例 25

6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(6-酮基-1,6-二氫-嘓啶-2-基)苄基]-2H-嘓啶-3-酮 ("A80"), ESI 393 與 6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[4-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]-苄基}-2H-嘓啶-3-酮 ("A81") 鹽酸鹽, ESI 478 之製備係類似下列圖式進行:



實例 26

2-(3-嘓啶-5-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘓啶-3-酮 ("A83"), ESI 395 之製備係類似下列圖式進行:



下列化合物係以類似方式獲得:

2-[3-(6-甲基嘓啶-3-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘓啶-3-酮

("A86"), ESI 408 ;

2-(3-吡啶-4-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吩-3-酮 ("A94"),
ESI 394.

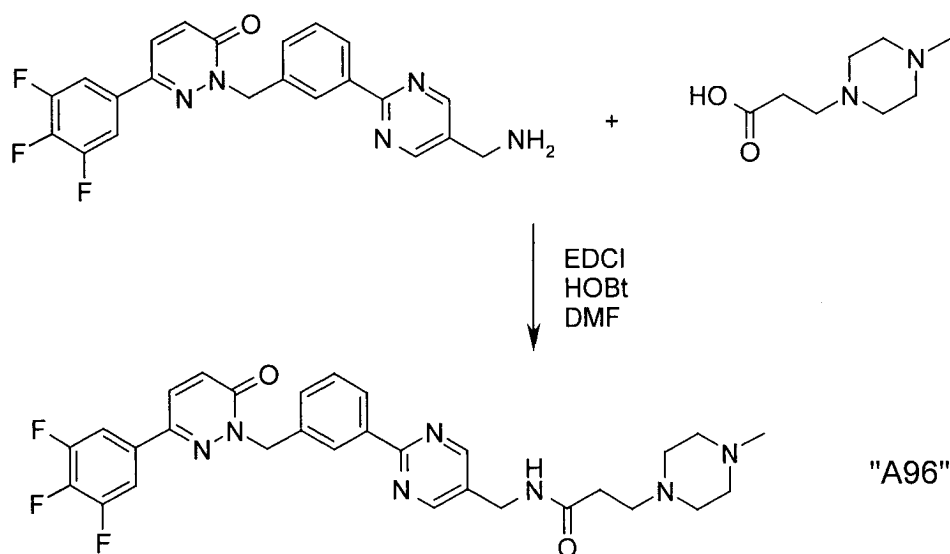
"A83"、"A86" 及 "A94" 之合成亦可以類似實例 4 之方式進行。

實例 26a

2-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(2H-吡啶-3-基)-2H-噻吩-3-酮
("A100"), ESI 345 之製備係以類似實例 8 之方式進行。

實例 27

3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吩-1-基甲基]苄基}嘧啶-5-基甲基)-丙醯胺 ("A96"), ESI
578 之製備係類似下列圖式進行：



使 169 毫克 (0.4 毫莫耳) 2-[3-(5-胺基甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吩-3-酮與 83 毫克 (0.48 毫莫耳) 3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)丙酸懸浮於 2 毫升 DMF 中，並添加 90 微升 (0.8 毫莫耳) N-甲基嗎福啉、116 毫克 (0.60 毫莫耳) EDCI 及 72 毫克 (0.52 毫莫耳) HOBt，且將混合物在室溫下攪拌 15 小時。將 10

毫升水添加至反應混合物中，然後，將其以醋酸乙酯萃取。

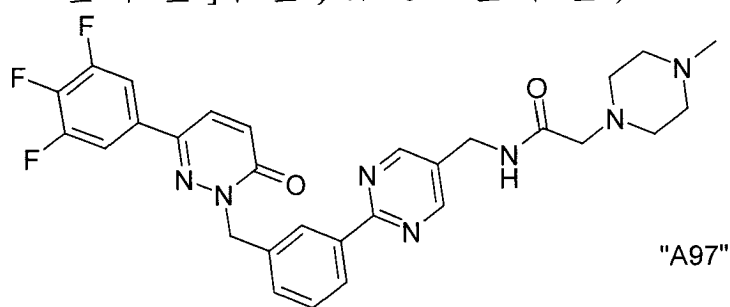
使用醚使粗產物結晶。

產量：104 毫克 "A96"，米黃色固體；HPLC：Rt = 2.49 分鐘

LC-MS：578 (M+H).

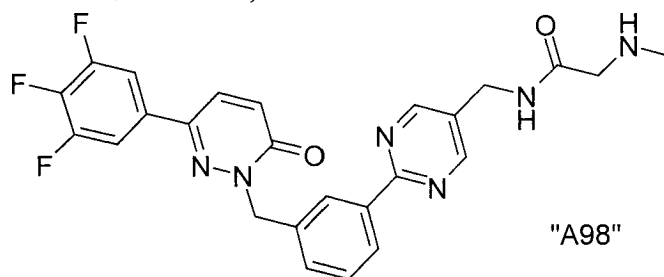
下列化合物係以類似方式獲得：

2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基甲基)乙醯胺, ESI 564,



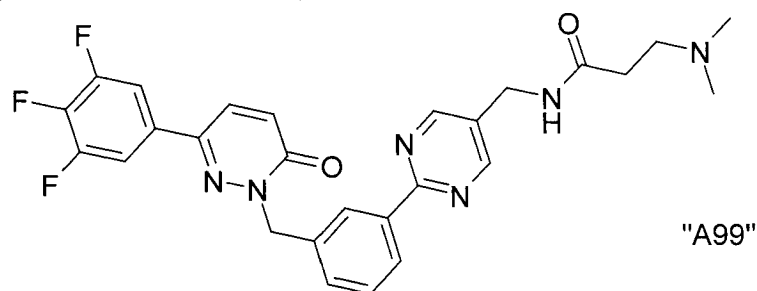
;

2-甲胺基-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基甲基)乙醯胺三氟醋酸鹽, ESI 495,



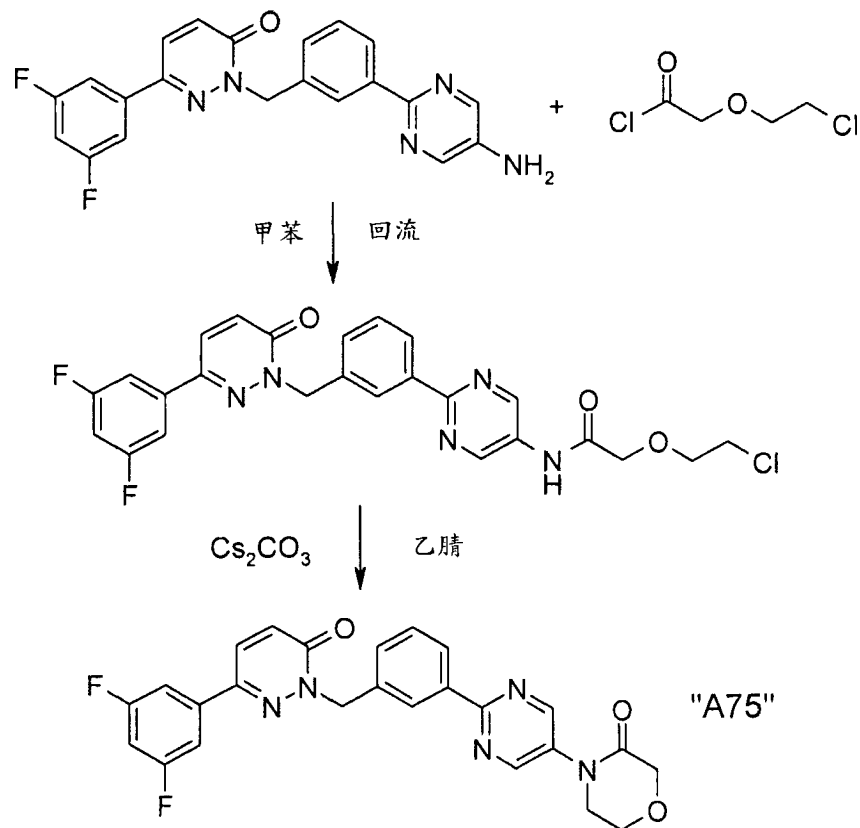
;

3-二甲胺基-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基甲基)丙醯胺("A99")三氟醋酸鹽, ESI 523,



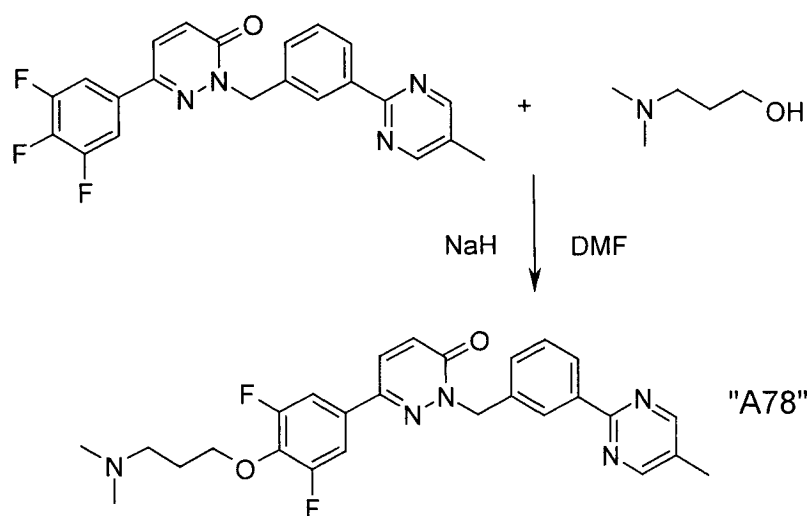
實例 28

4-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}-嘓咩-5-基)嗎福咩-3-酮("A75")之製備係類似下列圖式進行：



實例 29

6-[4-(3-二甲胺基丙氧基)-3,5-二氟苯基]-2-[3-(5-甲基嘓咩-2-基)苄基]-2H-嗒咩-3-酮("A78")三氟醋酸鹽, ESI 492 之製備係類似下列圖式進行：



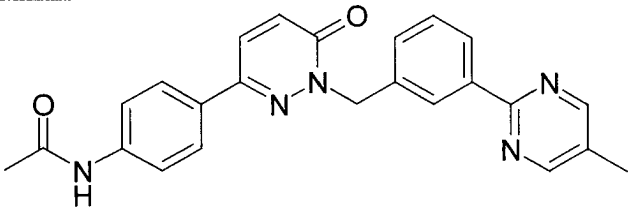
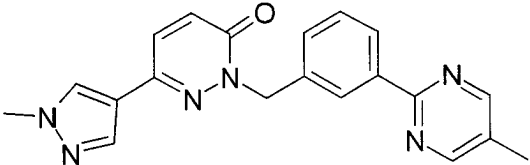
使 63 微升 (0.54 毫莫耳) 3-二甲胺基丙-1-醇溶於 10 毫升 DMF

中，並添加22毫克(0.54毫莫耳)石蠟油中之氫化鈉(60%)，且將混合物攪拌15分鐘。隨後添加200毫克(0.49毫莫耳)2-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘓啉-3-酮。在室溫下2小時後，藉由添加2毫升1N HCl終止反應。溶液蒸發，及利用預備之HPLC純化。

產量：9毫克"A78", $R_t = 2.51$ 分鐘(方法C), LC-MS：492 (M+H).

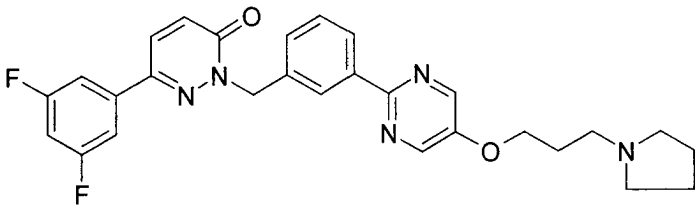
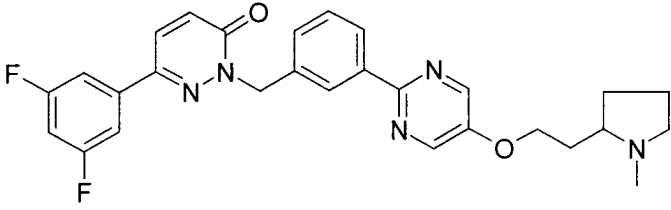
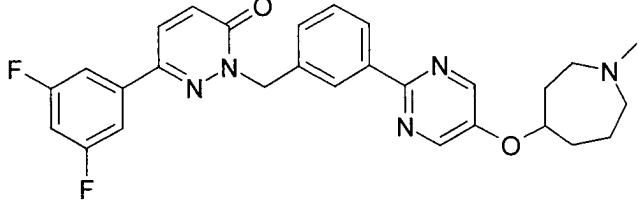
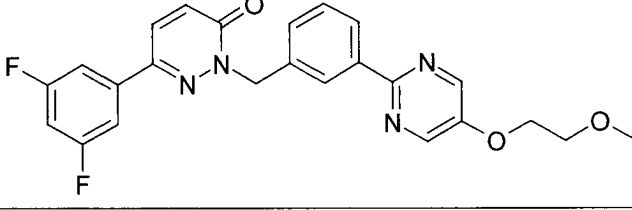
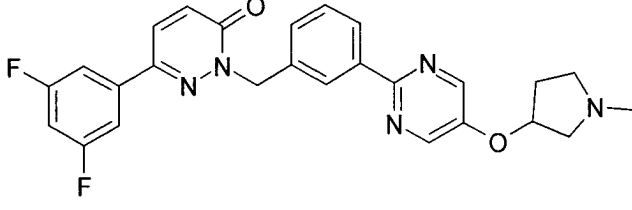
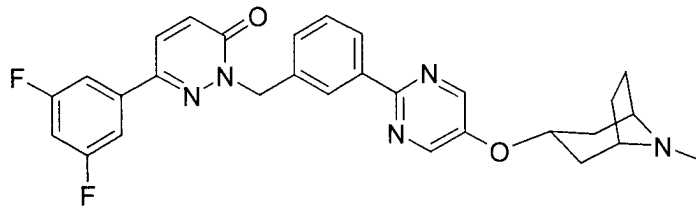
實例 30

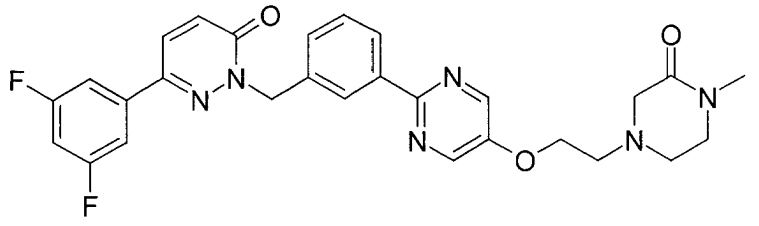
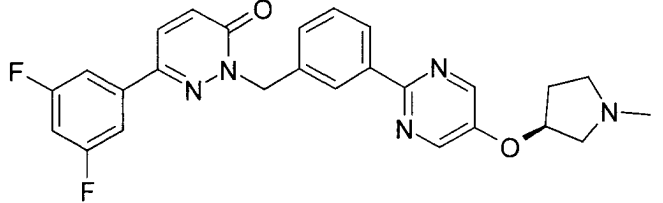
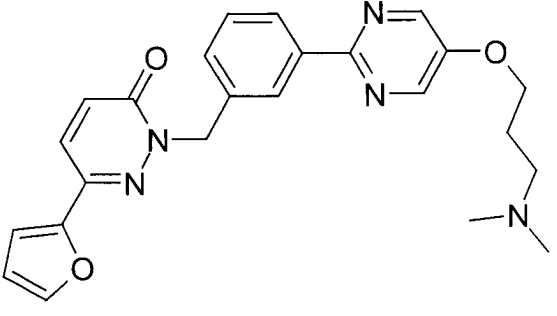
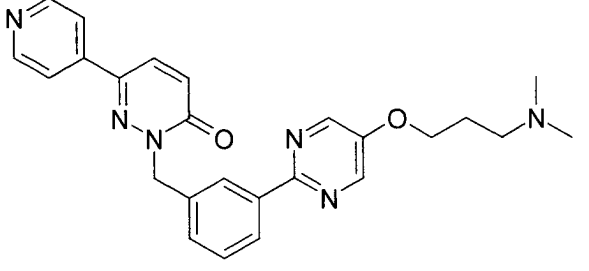
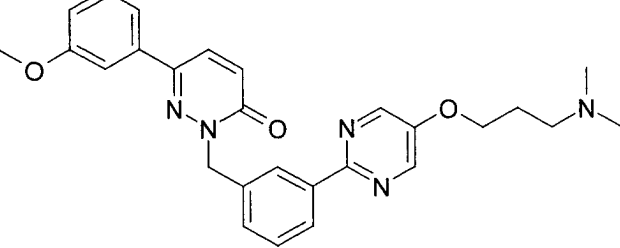
下列化合物係以類似實例8之方式獲得：

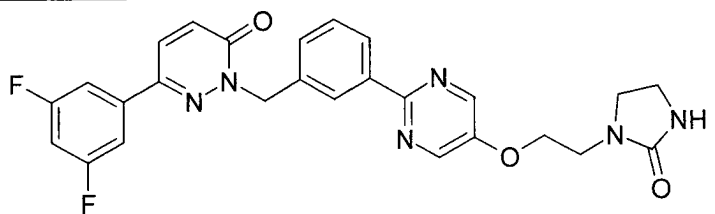
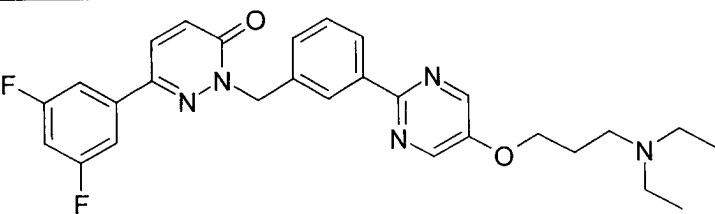
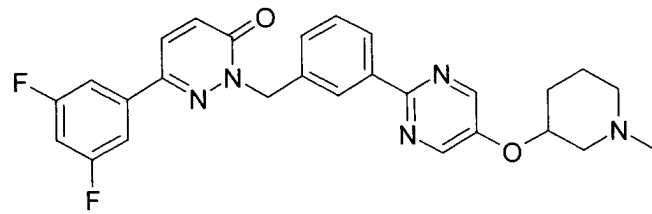
化合物 編號	名稱及/或結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (R_t ，以 分鐘表示) 方法
"A112"			
"A113"		359	

實例 31

下列化合物係以類似實例10之方式獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt, 以 分鐘 表示) 方法
"A114"		504	
"A115"		504	
"A116"		504	
"A117"		451	
"A118"	 三氟醋酸鹽	476	
"A119"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮三氟醋酸鹽 	516	

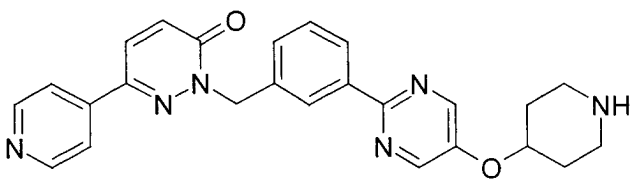
"A120"		533	
"A121"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((S)-1-甲基四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嘧啶-3-酮三氟醋酸鹽 	476	
"A122"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((R)-1-甲基四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嘧啶-3-酮三氟醋酸鹽	476	
"A123"		432	
"A124"		443	
"A125"	 三氟醋酸鹽	472	

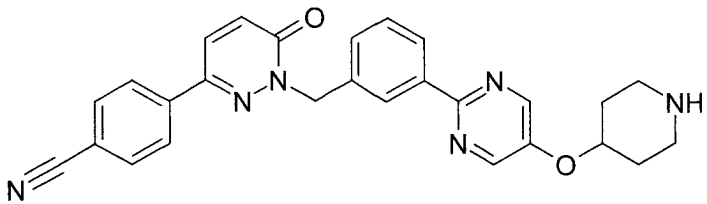
"A126"		505	
"A127"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(2-四氫吡咯-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮鹽酸鹽	490	
"A128"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮三氟醋酸鹽	520	
"A129"		506	
"A130"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮鹽酸鹽	506	
"A131"		490	

實例 32

下列化合物係以類似實例 10 之方式，伴隨著 Boc 之後續移除而獲得：

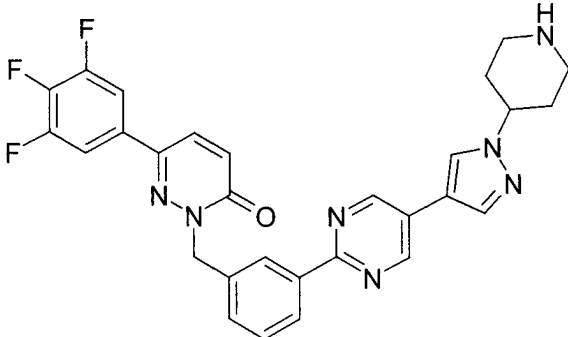
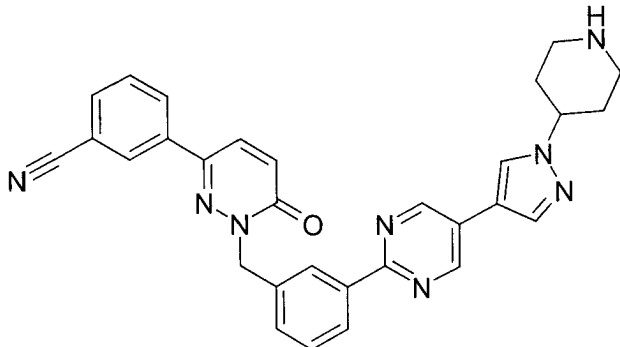
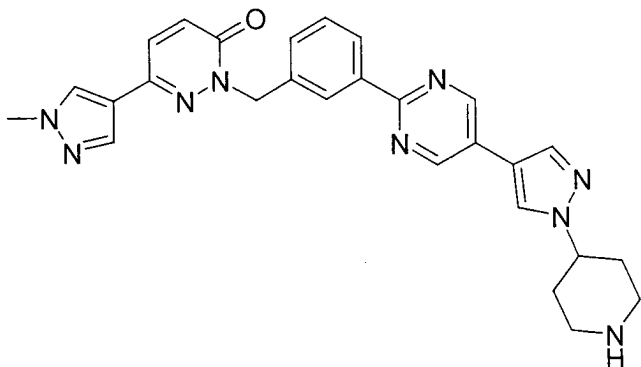
化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt，以 分鐘表示) 方法
"A132"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲胺基-丁氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮鹽酸鹽	478	

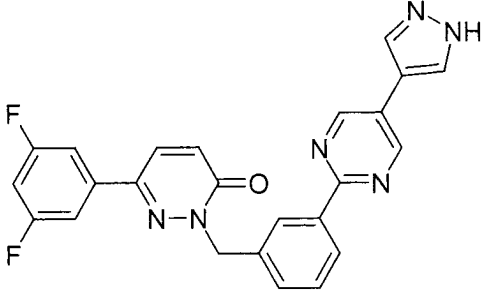
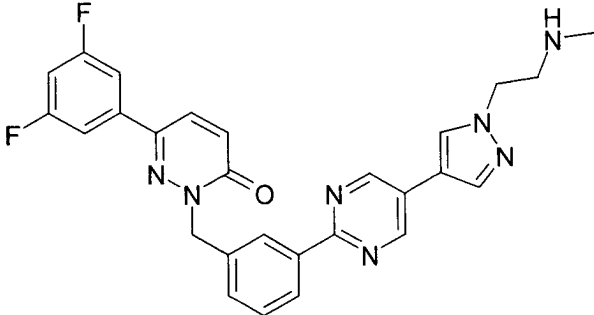
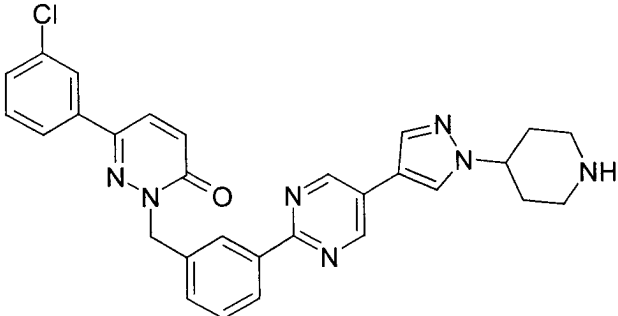
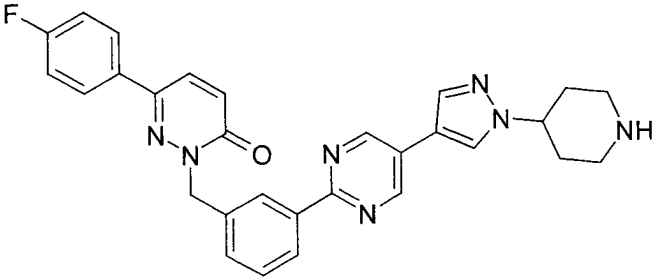
"A133"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	464	
"A134"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(四氫吡咯-3-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	476	
"A135"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-乙氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	478	
"A136"	2-{3-[5-(2-氨基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	436	
"A137"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	476	
"A138"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	490	
"A139"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(四氫吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	462	
"A140"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((S)-四氫吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	462	
"A141"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((R)-四氫吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	462	
"A142"	2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮 	441	

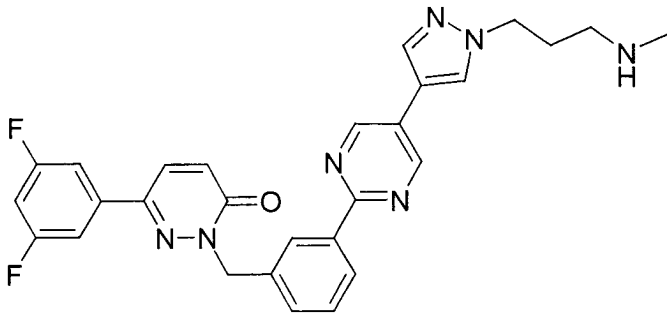
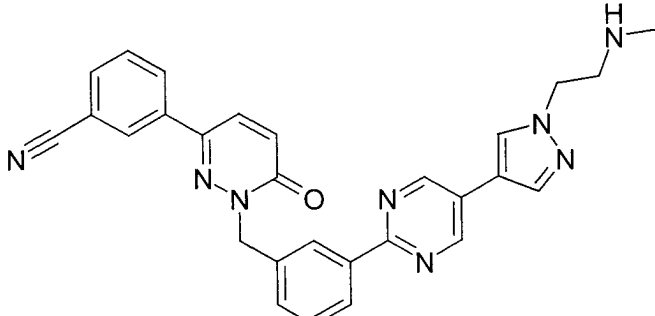
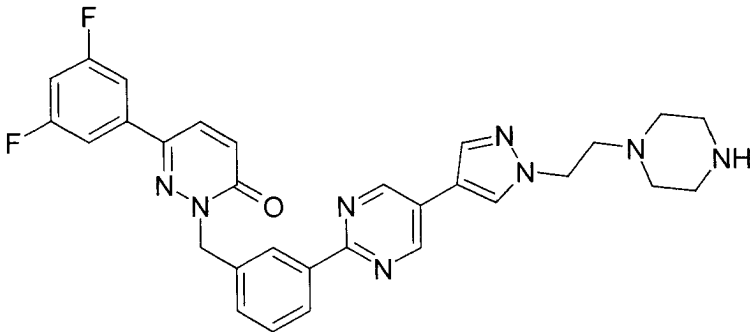
"A143"	4-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氫-嗒吡-3-基)苯甲腈 	465	
"A144"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氫-嗒吡-3-基)苯甲腈	465	
"A145"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮三氟醋酸鹽	505	
"A146"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮		
"A147"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氫-嗒吡-3-基)苯甲腈	494	
"A148"	6-(3-氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮	472	

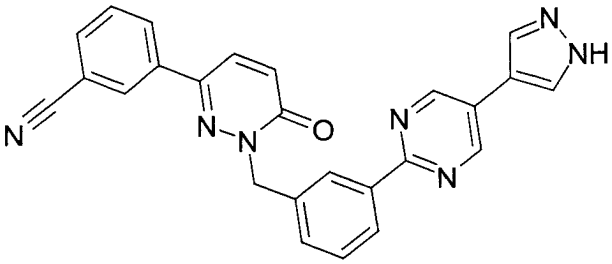
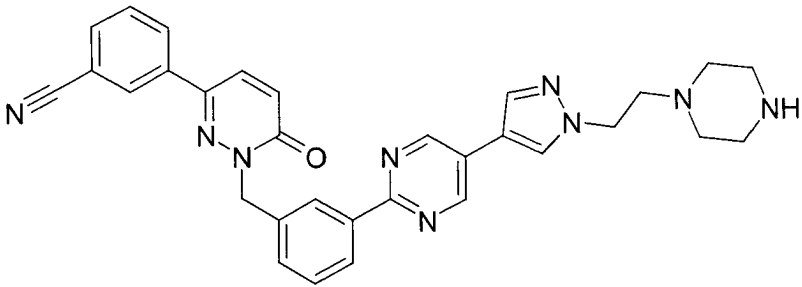
實例 33

下列化合物係以類似實例 12 之方式，伴隨著 Boc 之後續移除而獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺
"A149"	2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮 	544
"A150"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氫噻吡-3-基)苯甲腈 	515
"A151"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽 	494
"A152"	6-(3-甲氧苯基)-2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	520

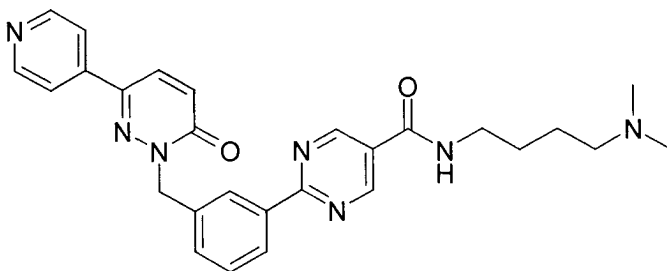
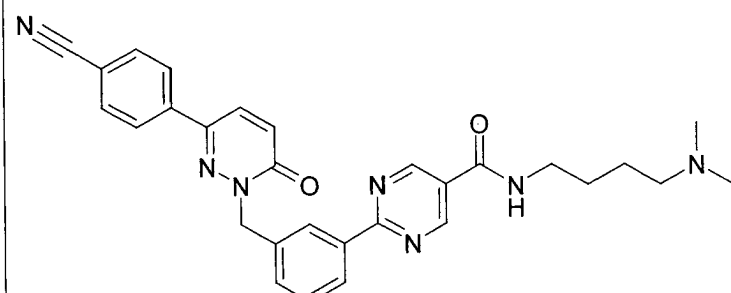
"A153"	6-(3-氟苯基)-2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮	508
"A154"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 	443
"A155"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-甲胺基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽 	500
"A156"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽 	524
"A157"	 鹽酸鹽	508

"A158"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(3-甲氨基丙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	514
		
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-甲氨基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基]苯甲腈	489
		
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 2.1 (bs, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.58 (m, 2 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.32 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.20 (s, 2H)		
"A160"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-六氫吡啶-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮	555
		

"A161"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氫-嗒吡-3-基)苯甲腈 	432
	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) : δ [ppm] = 5.48 (s, 2H), 7.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (bs, 1H), 8.19 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.27 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.2 Hz, 1H), 8.33 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (bs, 1H), 8.48 (bs, 1H), 9.18 (s, 2H), 13.2 (bs, 1H)	
"A162"	3-[6-酮基-1-(3-{5-[1-(2-六氫吡吡-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}-苄基)-1,6-二氫嗒吡-3-基]苯甲腈 	544

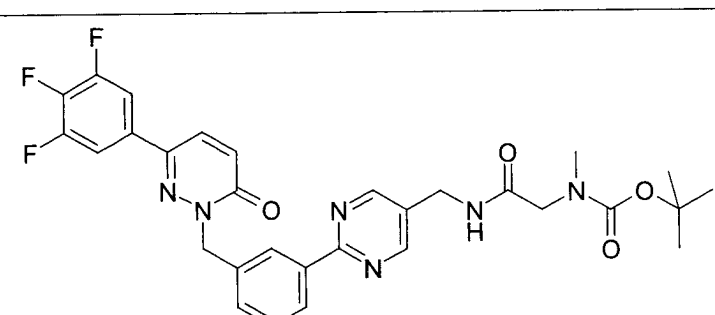
實例 34

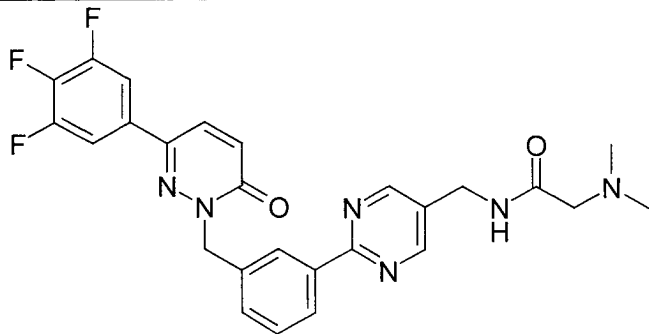
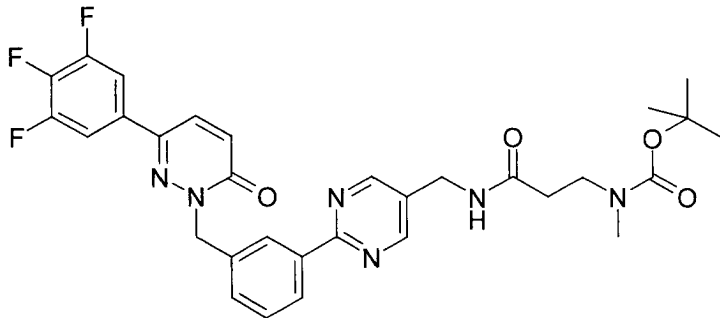
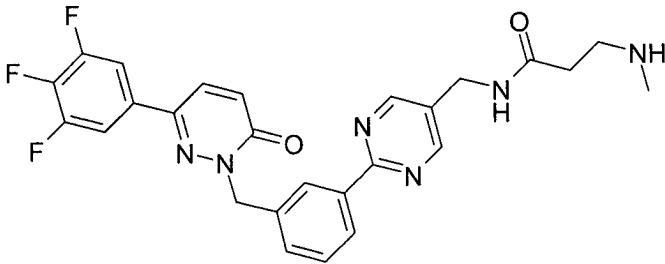
下列化合物係以類似實例 16 之方式獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt, 以 分鐘 表示) 方法
"A163"	N-(4-二甲胺基丁基)-2-[3-(6-酮基-3-吡啶-4-基-6H-嗒咩-1-基甲基)苯基]嘧啶-5-羧醯胺三氟醋酸鹽 	484	
"A164"	N-(4-二甲胺基丁基)-2-{3-[3-(4-氰基苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧醯胺三氟醋酸鹽 	508	

實例 35

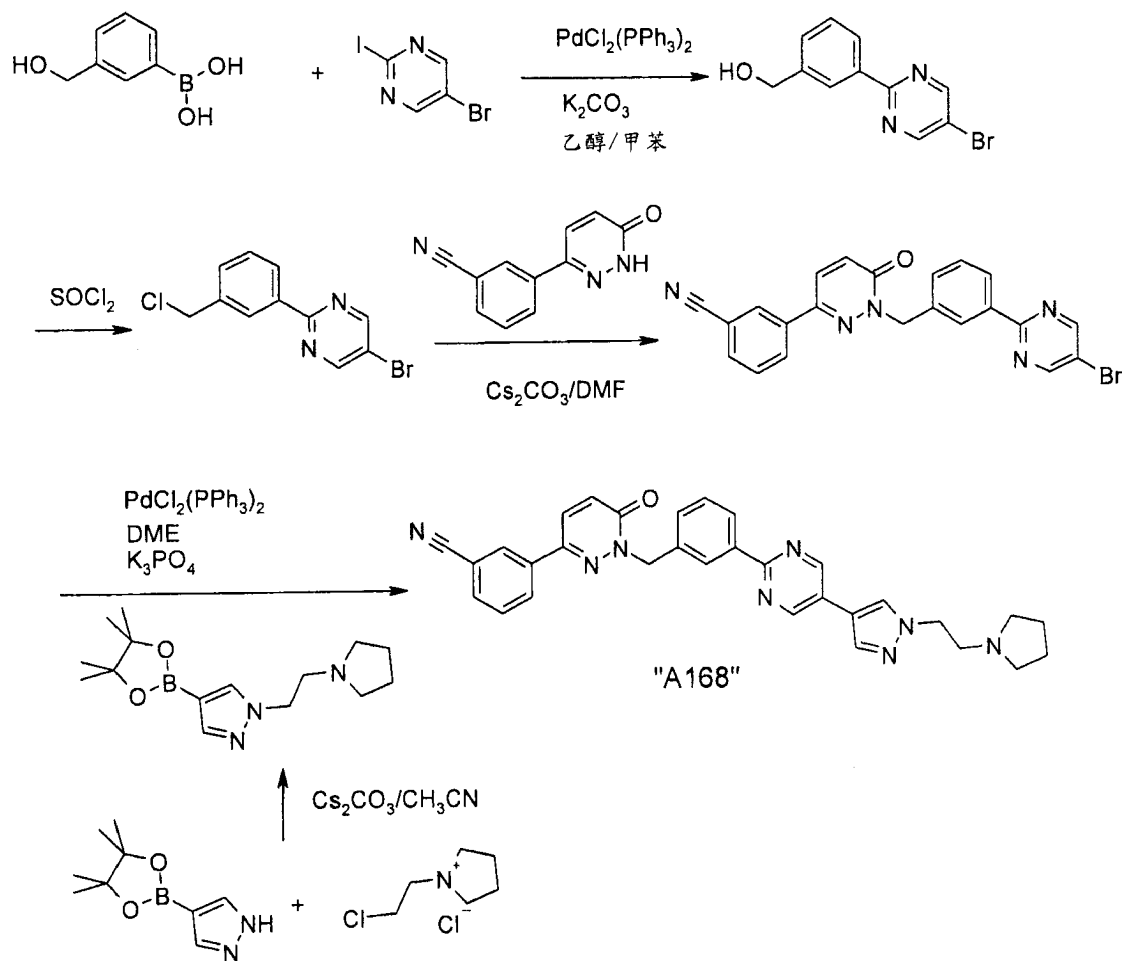
下列化合物係以類似實例 27 之方式獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	HPLC (Rt, 以分 鐘表示) 方法 B
"A165"		595	3.18

化合物 "A98" 係藉由 Boc 之移除自其獲得。			
"A166"		509	2.59
"A167"		631 (M+Na)	3.22
化合物 "A168", 三氟醋酸鹽, ESI 509 係藉由 Boc 之移除自其獲得。			
			

實例 36

化合物 3-[6-酮基-1-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-1,6-二氫嗪啉-3-基]-苯甲腈("A168")之製備係類似下列圖式進行：



36.1 將 70.0 克 (660 毫莫耳) 碳酸鈉在 325 毫升水中之溶液添加至 95.0 克 (332 毫莫耳) 5-溴基-2-碘基嘧啶在 325 毫升甲苯中，已保持於氮氣下之溶液內，並將混合物加熱至 80°C。添加 2.3 克 (3.3 毫莫耳) 氯化雙(三苯膦)鉀(II)，隨後逐滴添加 50.0 克 (329 毫莫耳) 3-(羥甲基)-苯二羥基硼烷在 650 毫升乙醇中之溶液。將反應混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及過濾。將 1 升醋酸乙酯與 1 升水添加至濾液中。分離出有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物自 2-丙醇再結晶：[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苯基]甲醇，為淡黃色結晶；ESI 265, 267。

36.2 將 116 克 (438 毫莫耳) [3-(5-溴基嘧啶-2-基)苯基]甲醇分次添加至 159 毫升 (2.19 莫耳) 二氯化亞硫醯中，並攪拌，

保持於 30°C 下。將反應溶液於室溫下攪拌 18 小時。蒸發反應混合物。使殘留物溶於甲苯中，及再蒸發。重複此程序三次。使殘留物自甲苯再結晶：5-溴基-2-(3-氯基甲基苯基)-嘧啶，為無色結晶；熔點 148°C；ESI 283, 285, 286.

36.3 將 87.9 克 (310 毫莫耳) 5-溴基-2-(3-氯基甲基苯基)-嘧啶與 111 克 (341 毫莫耳) 碳酸鉍添加至 61.1 克 (310 毫莫耳) 3-(6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基) 苯甲腈在 600 毫升 DMF 中之懸浮液內，並將混合物在 40°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物添加至 600 毫升水中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：3-{1-[3-(5-溴-嘧啶-2-基) 苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基} 苯甲腈，為米黃色結晶，ESI 444, 446.

36.4 使 10.0 克 (50.5 毫莫耳) 吡啶-4-二羥基硼烷品可酯之溶液溶於 100 毫升乙腈中，並添加 17.5 克 (101 毫莫耳) N-(2-氯乙基) 四氫吡咯鹽酸鹽與 49.4 克 (152 毫莫耳) 碳酸鉍。將所形成之懸浮液於室溫下攪拌 18 小時。以抽氣過濾反應混合物，並以乙腈洗滌。蒸發濾液，且於醋酸乙酯與飽和氯化鈉溶液之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發：1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶，為淡橘色油，其係逐漸結晶；

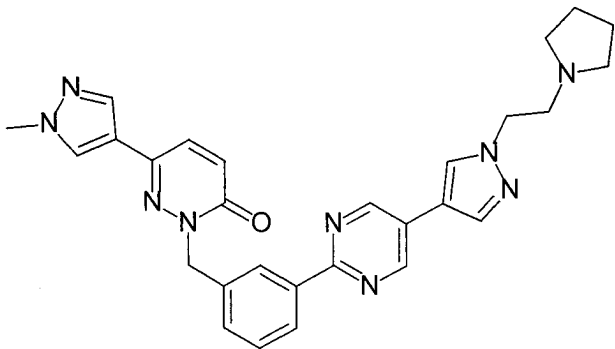
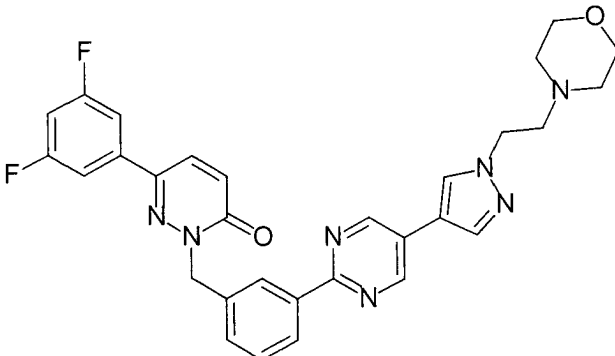
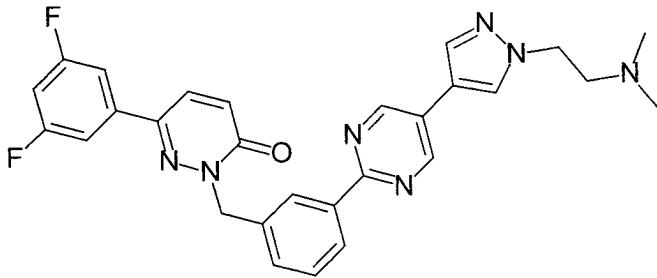
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 1.65 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

36.5 將 2.09 克 (4.71 毫莫耳) 3-{1-[3-(5-溴基嘧啶-2-基) 苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基} 苯甲腈、1.73 克 (5.18 毫莫耳)

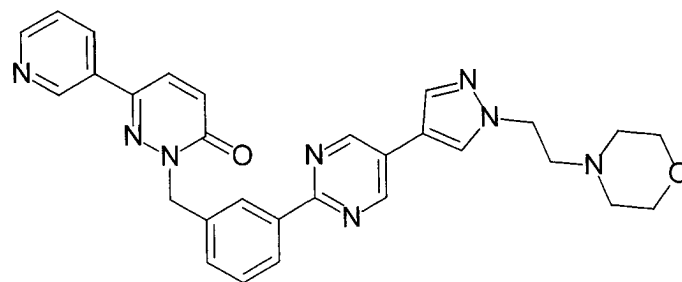
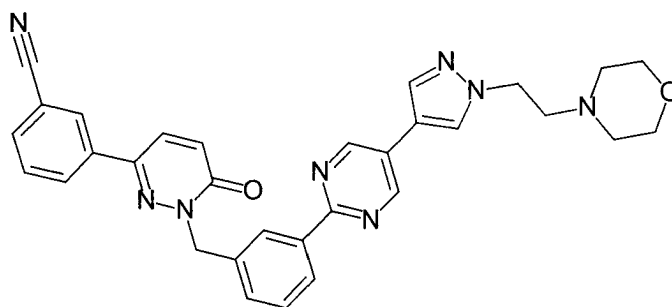
1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡唑 (含量 87%) 及 2.00 克 (9.42 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物在 20 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中之懸浮液，於氮氣下加熱至 85°C。然後添加 264 毫克 (0.377 毫莫耳) 雙(三苯膦)-氯化鈮(II) 與 79 微升 (0.57 毫莫耳) 三乙胺，並將混合物在 85°C 下攪拌 18 小時。將 30 毫升二氯甲烷添加至反應混合物中，接著，使其經過矽藻土以抽氣過濾。將 100 毫升水、20 毫升 2N NaOH 及 50 毫升二氯甲烷添加至濾液中。分離出有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上，以二氯甲烷/甲醇層析：3-[6-酮基-1-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-1,6-二氫嗒咩-3-基]苯甲腈，為米黃色結晶；ESI 529；

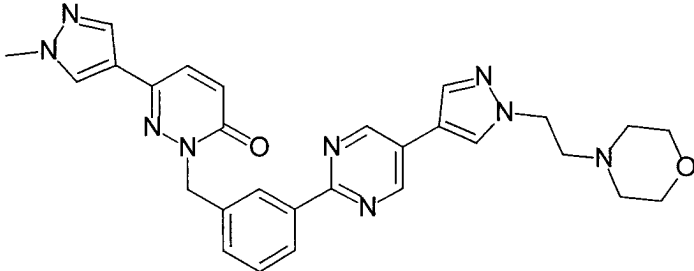
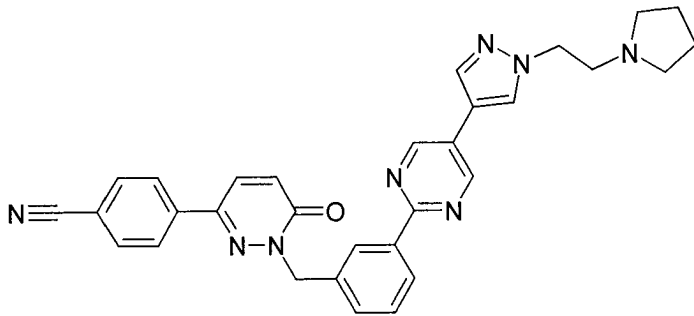
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO)： δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.33 (dt, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (bs, 1H), 9.14 (s, 2H).

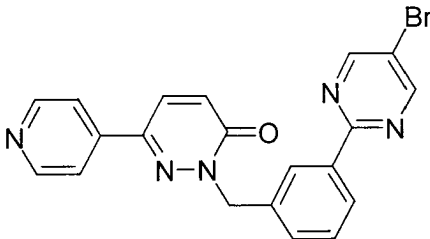
下列化合物係以類似方式獲得：

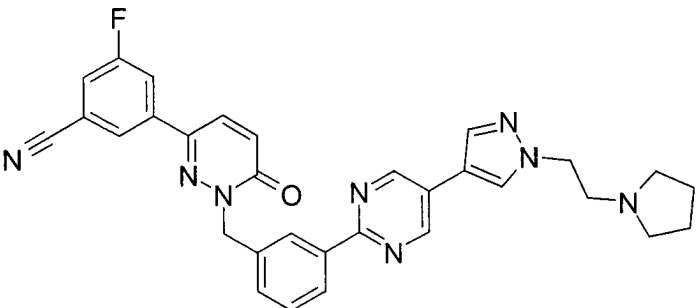
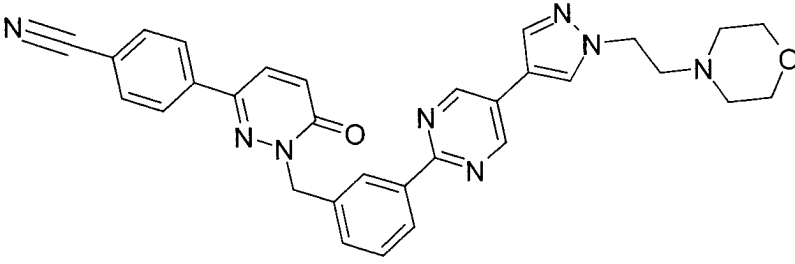
化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺	
"A169"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 	508	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.14 (s, 2H).			
"A170"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 	556	
"A171"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-二甲氨基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 	514	

"A172"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(3-二甲氨基丙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡啶-3-酮	528	
"A173"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡啶-3-酮	540	
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}-苄基)-6-酮基-1,6-二氫噻吡啶-3-基]苯甲腈	545	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) : δ [ppm] = 2.43 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 4.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J ₁ = 7.7, J ₂ = 1.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.18 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.32 (dt, J ₁ = 7 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.13 (s, 2H)			
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-吡啶-3-基-2H-噻吡啶-3-酮三氟醋酸鹽	521	



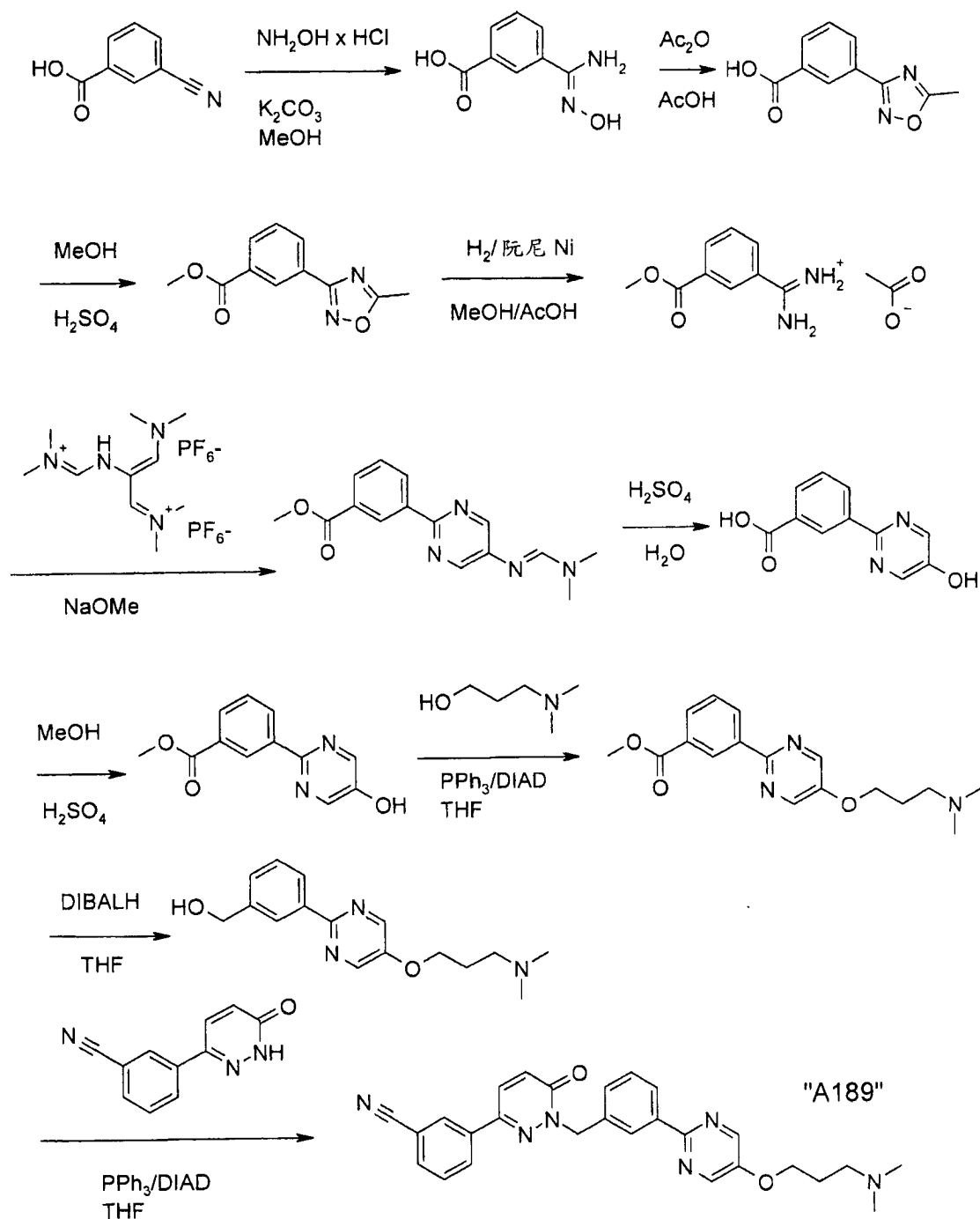
"A176"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽 	524	
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	521	
"A178"	6-(4-甲磺醯基苄基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	598	
"A179"	6-吡啶-4-基-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮	505	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.75 (b, 4H), 2.68 (b, 4H), 3.1 (b, 2H), 4.36 (b, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.91 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.14 (bs, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.33 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.72 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 9.15 (s, 2H)			
"A180"	4-[6-酮基-1-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}-苄基)-1,6-二氫噻吡-3-基]苯甲腈 	529	
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.38 (dt, J ₁ = 6.5 Hz, J ₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.13 (s, 2H)			

"A181"	2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮	521	
"A182"		421	
"A183"	6-(4-甲磺酰基苄基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮	598	
"A184"	6-(5-甲基呋唑-2-基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮	509	
"A185"	6-(3-氟苄基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮	522	
"A186"	6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮	536	

"A187"	2-(3-{5-[1-(2-噻吩-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-噻吩-3-基-2H-嘧啶-3-酮	510	
"A188"			
"A188a"			

實例 37

化合物 3-(1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嘧啶-3-基)苯甲腈("A189")之製備係類似下列圖式進行：



37.1 將 1382 克 (10.0 莫耳) 碳酸鉀分次添加至 500 克 (3.40 莫耳) 3-氰基-苯甲酸在 8 升甲醇中，已保持於 30°C 下之懸浮液內，並攪拌。隨後在內部溫度為 $40\text{--}45^\circ\text{C}$ 下，以少量分次添加 695 克 (10.0 莫耳) 氯化羥基銨。接著，將反應混合物於煮沸下加熱 15 小時。在真空中蒸發反應混合物，並使殘留物溶於水中，且使用 37% 鹽酸水溶液酸化。以抽氣濾出所形

成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：3-(N-羥基碳胺基亞胺基)苯甲酸，為無色結晶；ESI 181.

37.2 將 614 克 (3.41 莫耳) 3-(N-羥基碳胺基亞胺基)苯甲酸、756 毫升 (8.0 莫耳) 醋酸酐及 2 升醋酸之混合物在 118°C 之溫度下加熱 14 小時。使反應混合物冷卻至 6°C，並以抽氣過濾。使殘留物溶於 2 升水中，以抽氣濾出，且以水充分洗滌。使殘留物自乙醇/水再結晶：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸，為無色結晶；熔點 225°C；ESI 205.

37.3 將 7.83 毫升 (147 毫莫耳) 濃硫酸添加至 30.0 克 (147 毫莫耳) 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸在 150 毫升甲醇中之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱 18 小時。使反應混合物在冰浴中冷卻，添加水，並將固體以抽氣濾出，且以水充分洗滌：3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯，為無色結晶；ESI 219.

37.4 將 150 毫升醋酸、150 毫升水及 50 克水潤濕阮尼鎳添加至 327 克 (1.47 莫耳) 3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酸甲酯在 3 升甲醇中之溶液內，並使混合物在室溫及大氣壓力下氫化 18 小時。濾出觸媒，及蒸發濾液。使殘留物溶於第三-丁基甲基醚中，加熱至沸騰，並以抽氣濾出。使殘留物在真空中乾燥：3-甲氧羰基苯甲銻醋酸鹽，為無色結晶；ESI 179.

37.5 將 2.2 升剛製成之 1.5M 甲醇鈉溶液逐滴添加至 259 克 (1.09 莫耳) 3-甲氧羰基苯甲銻醋酸鹽與 528 克 (1.08 莫耳) ({2-二甲胺基-1-[二甲基亞銨甲基]乙烯基胺基}亞甲基)二甲基-銨二(六氟磷酸鹽)(根據 C. B. Dousson 等人, Synthesis 2005,

1817 製成) 在 1 升甲醇中之懸浮液內，並攪拌。然後，使反應混合物溫熱至 60°C，歷經 40 分鐘期間，且在此溫度下保持 30 分鐘。接著，使反應混合物冷卻至室溫，以 10 升二氯甲烷稀釋，並以每次 5 升水洗滌三次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物自醋酸乙酯再結晶：3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯，為米黃色結晶；熔點 140°C；ESI 285.

37.6 將 160 毫升 (2.88 莫耳) 濃硫酸添加至 103.5 克 (364 毫莫耳) 3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯在 1.3 升水中之懸浮液內，並將混合物在煮沸下加熱 4 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，並以抽氣過濾。以水洗滌殘留物，及在真空中乾燥：3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸，為褐色結晶；ESI 217.

37.7 將 32.7 毫升 (445 毫莫耳) 二氯化亞硫醯添加至 88.0 克 (366 毫莫耳) 3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸在 1.4 升甲醇中之懸浮液內，並將混合物在 80°C 下加熱 2 小時。然後添加 20 毫升 (276 毫莫耳) 二氯化亞硫醯，並在 2 小時後，接著添加另外 10 毫升 (138 毫莫耳) 二氯化亞硫醯。於各添加後，將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物在真空中濃縮至體積為約 300 毫升。濾出所形成之沉澱物，及在真空中乾燥：3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯，為褐色結晶；ESI 231.

37.8 使 6.1 克 (26.5 毫莫耳) 3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯、10.5 克 (39.8 毫莫耳) 三苯基-膦及 4.76 毫升 (39.8 毫莫耳) 3-(二甲胺基)-1-丙醇在 200 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之溶

液在冰浴中冷卻，並慢慢逐滴添加 8.21 毫升 (39.8 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯，且攪拌。在反應混合物於室溫下已攪拌 2 小時後，使其在真空中蒸發。使殘留物於二氯甲烷與飽和硫酸氫鉀水溶液之間作分液處理。分離出水相，使用飽和氫氧化鈉水溶液調整至 pH 值為 12，並以二氯甲烷萃取兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯，為無色結晶；ESI 316.

37.9 將 200 毫升氫化二異丁基鋁在 THF 中之 1M 溶液逐滴添加至 12.6 克 (40.0 毫莫耳) 3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯在 200 毫升 THF 中，已保持於氮氣下之溶液內，並攪拌。在混合物於室溫下已攪拌 1 小時後，逐滴添加 10 毫升飽和硫酸鈉水溶液。以抽氣濾出所形成之沉澱物，並以二氯甲烷洗滌。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物溶於乙醚與石油醚之混合物中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以石油醚洗滌，及在真空中乾燥：{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)-嘧啶-2-基]苯基}甲醇，為無色結晶；熔點 95-97 °C；ESI 288.

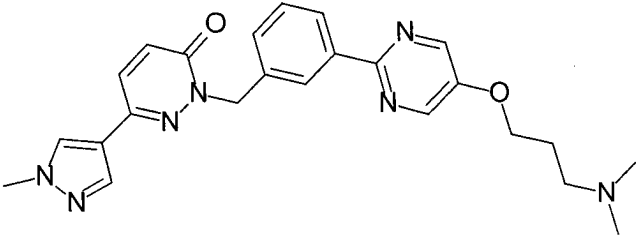
37.10 將 3.16 克 (18.0 毫莫耳) 3-(6-酮基-1,6-二氫嗒咩-3-基) 苯甲腈與 6.36 克 (24.0 毫莫耳) 三苯膦添加至 5.06 克 (17.6 毫莫耳) {3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}甲醇在 100 毫升 THF 中之溶液內。使所形成之懸浮液在冰浴中冷卻，並慢慢逐滴添加 4.96 毫升 (24.0 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯。在混合物於室溫下已攪拌 1 小時後，添加第三-丁基甲基醚與

1N 鹽酸水溶液。分離出水相，並以第三-丁基甲基醚洗滌三次。使用 2N 氫氧化鈉溶液，將水相調整至 pH 值為 14，並以二氯甲烷萃取兩次。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠管柱上，以二氯甲烷/甲醇層析：3-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈，為無色結晶；熔點 128°C；ESI 467；

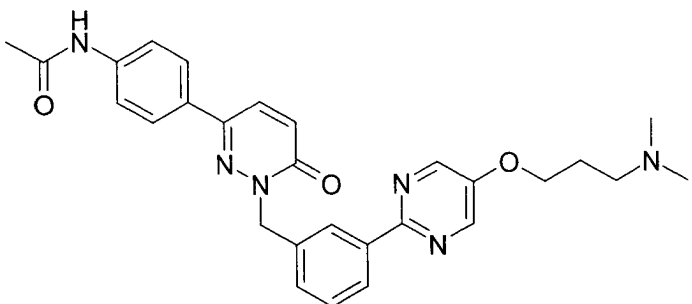
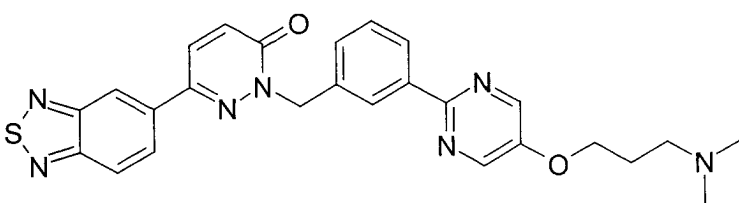
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.89 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.37 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (dt, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.37 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.63 (s, 2H).

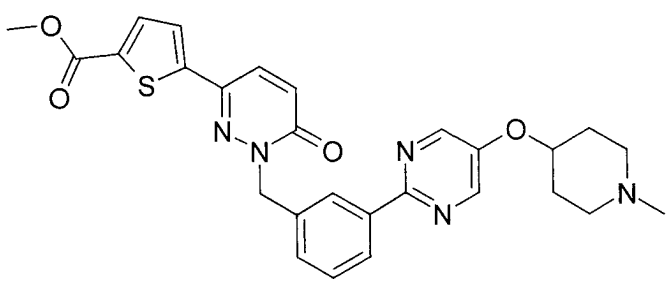
下列化合物係以類似方式獲得：

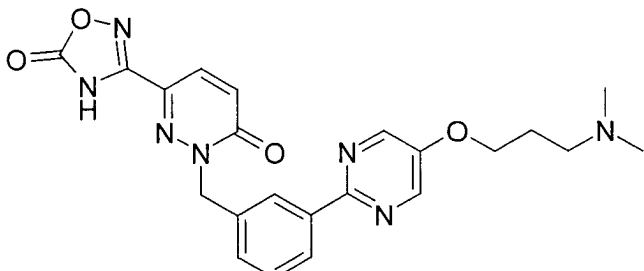
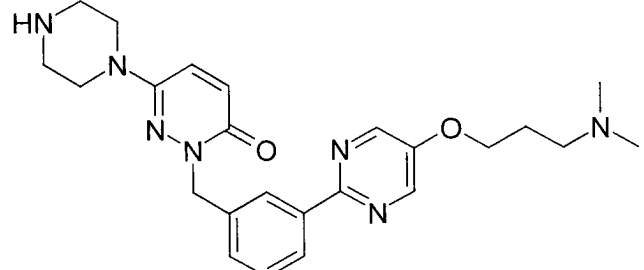
"A114", "A24",

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺
"A190"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3- 酮三氟醋酸鹽 	446
"A191"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基] 苄基}-6-(3-氟苯基)-2H-嗒吡-3-酮鹽酸鹽	460
"A192"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6- 噻唑-2-基-2H-嗒吡-3-酮鹽酸鹽	449

"A193"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6- 苯基-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽	442
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-酮基-1,6-二氫噻吩-3-基)苯甲腈鹽酸鹽	467
"A195"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6- 對-甲苯基-2H-噻吩-3-酮	456
"A196"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(2H-吡唑-3-基)-2H-噻吩-3-酮三氟醋酸鹽	432
"A197"	6-(3,4-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基) 嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽	478
"A198"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(4-甲烷磺醯基苯基)-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽	520
"A199"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2H-噻吩-3- 酮鹽酸鹽	524
"A200"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6- 吡啶-4-基-2H-噻吩-3-酮三氟醋酸鹽	443
"A201"	6-(3-溴苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶 -2-基]苄基}-2H-噻吩-3-酮三氟醋酸鹽	521
"A202"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-噻吩-3-酮	496
"A203"	6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧 基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吩-3-酮三氟醋酸鹽	502
"A204"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(3-氟基-4-甲氧基)-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽	490
"A205"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(4-甲氧基)-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽	472
"A206"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(3-三氟甲基-苯基)-2H-噻吩-3-酮鹽酸鹽	510
"A207"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶 -2-基]苄基}-2H-噻吩-3-酮	476
"A208"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6- 吡啶-3-基-2H-噻吩-3-酮	443

"A209"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	446
"A210"	6-(3-氯基-5-氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮	494
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.89 (五重峰, J = 6.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.38 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.14 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.54 (dt, J ₁ = 8.5 Hz, J ₂ = 2 Hz, 1H), 7.77 (dt, J ₁ = 10Hz, J ₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.62 (s, 2H)		
"A211"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(4-氟基-3-甲氧苯基)-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽	490
"A212"	6-(4-氯苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	476
"A213"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(4-氟苯基)-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	460
"A214"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-噻吩-2-基-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	448
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)苯基]乙醯胺三氟醋酸鹽 	499
"A216"	6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	502
"A217"	6-苯并-2,1,3-噻二唑-5-基-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 	500

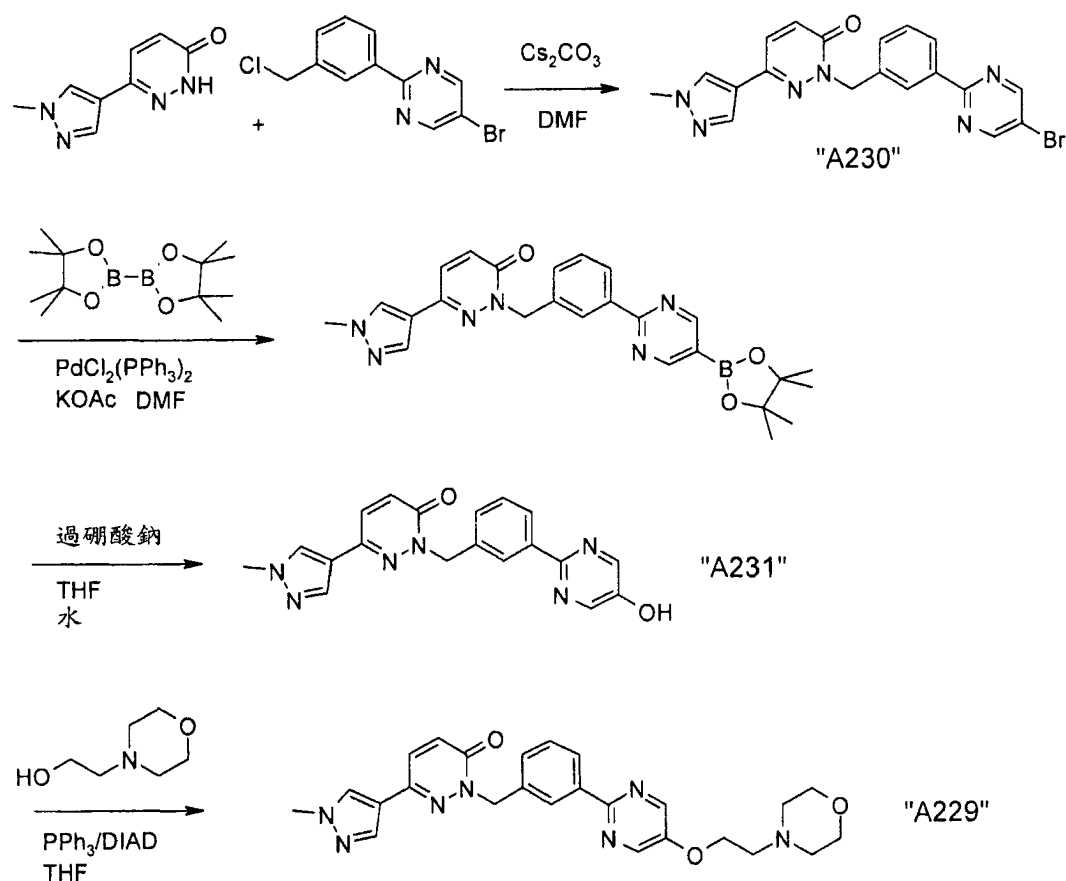
"A218"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6- 呋喃-3-基-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	432
"A219"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2H-噻吡-3- 酮鹽酸鹽	448
"A220"	4-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2- 基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)苯甲脒	479
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2- 基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)苯甲脒鹽 酸鹽	479
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基] 苄基}-6-酮基-1,6-二氫-噻吡-3-基)苯甲脒	495
"A223"	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基] 苄基}-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮	455
"A224"	6-(4-甲烷磺醯基苄基)-2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶 -4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3- 酮三氟醋酸鹽	532
"A225"	5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2- 基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)噻吩-2- 羧酸甲酯三氟醋酸鹽 	518
"A226"	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基] 苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	458
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.44 (dt, J ₁ = 7.3 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.65 (s, 2H)		

"A227"	2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-2H-嗒吡-3-酮三氟醋酸鹽 	450
"A228"	2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-六氫吡吡-1-基-2H-嗒吡-3-酮三氟醋酸鹽  [製備係經由 Boc-保護之化合物及 Boc 基團之後續移除而進行]	450

實例 38

化合物

6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮 ("A229")、2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮 ("A230") 及 2-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮 ("A231") 之製備係類似下列圖式進行：



38.1 將 12.4 克 (43.6 毫莫耳) 5-溴基-2-(3-氯基甲基苯基)嘧啶與 14.2 克 (43.6 毫莫耳) 碳酸鉯添加至 7.68 克 (43.6 毫莫耳) 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮在 90 毫升 DMF 中之懸浮液內，並將混合物在室溫下攪拌 24 小時。將反應混合物添加至 400 毫升水中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮，為黃褐色結晶；熔點 184°C ；ESI 423, 425.

38.2 將 10.9 克 (42.9 毫莫耳) 雙(品叻可基)二硼與 9.72 克 (99.0 毫莫耳) 醋酸鉀添加至 14.0 克 (33.0 毫莫耳) 2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮在 65 毫升 DMF 中之懸浮液內，並將混合物於氮氣下加熱至 70°C 。在混合物於此溫度下已攪拌 15 分鐘後，添加 695 毫克 (0.99 毫莫耳)

耳) 氯化雙(三苯膦)鈀(II)，並將反應混合物在 70°C 及氮氣下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加水與二氯甲烷，使此混合物經過矽藻土過濾，並分離出有機相。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，且蒸發，及使殘留物自 2-丙醇再結晶：6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-{3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吩-3-酮，為灰色結晶；熔點 204°C；

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.34 (s, 12H), 3.87 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.01 (s, 2H).

38.3 將 8.50 克 (85.1 毫莫耳) 過硼酸鈉分次添加至 13.4 克 (28.4 毫莫耳) 6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-{3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吩-3-酮在 55 毫升 THF 與 55 毫升水中之懸浮液內，伴隨著冰冷卻，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。使反應混合物經過矽藻土以抽氣過濾。使濾液在真空中濃縮至約一半原先體積，並使用 2N 鹽酸調整至 pH 值為 1。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：2-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)-苄基]-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2H-噻吩-3-酮，為淡米黃色結晶；熔點 239°C；ESI 361.

38.4 將 394 毫克 (1.50 毫莫耳) 三苯膦與 242 微升 (2.00 毫莫耳) 4-(2-羥乙基)嗎福啉連續添加至 360 毫克 (1.00 毫莫耳) 2-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)-苄基]-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2H-噻吩-3-酮在 2 毫升 THF 中之懸浮液內。然後慢慢逐滴添加 294 微

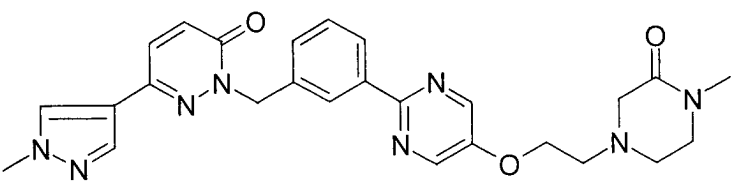
升(1.50 毫莫耳)偶氮二羧酸二異丙酯，伴隨著冰冷卻。將所形成之溶液於室溫下攪拌18小時。在真空中蒸發反應混合物，並使油狀殘留物溶於2-丙醇中。將一段時間後形成之固體以抽氣濾出，以2-丙醇與第三-丁基甲基醚洗滌，及在真空中乾燥：6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苺基}-2H-噻吡-3-酮("A229")，為無色結晶；熔點 134°C；ESI 474；

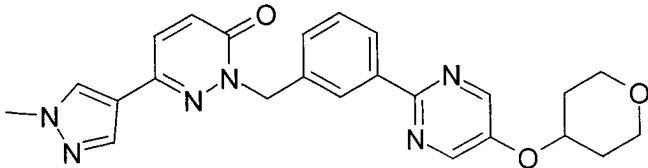
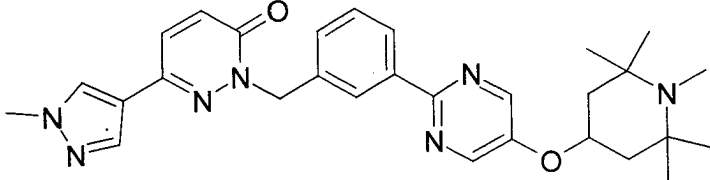
$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO)： δ [ppm] = 2.48 (m, 4H), 2.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.30 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J_1 = 7.3$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.22 (dt, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H).

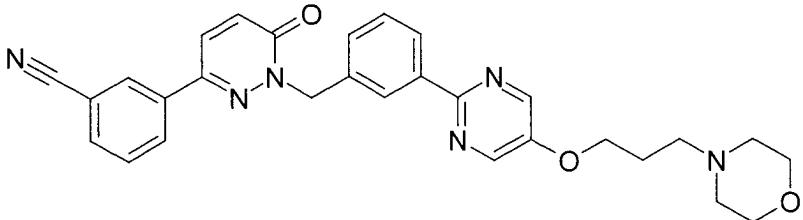
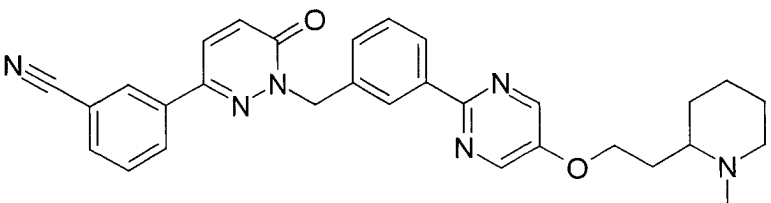
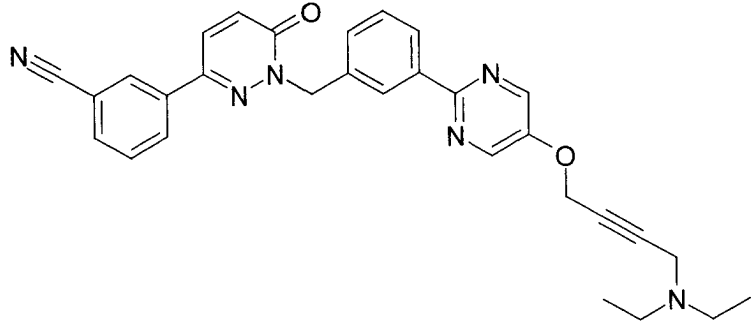
對-甲苯磺酸鹽與磷酸鹽係藉由鹽形成，得自 "A229"。

下列化合物係以類似方式獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或結構	ESI [M+H] ⁺
("A232")	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苺基}-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽(得自 "A229")	474
("A233")	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苺基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮鹽酸鹽(得自 "A237")	472
("A234")	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苺基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽(得自 "A237")	472
"A235"	6-(3-氟苺基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苺基}-2H-噻吡-3-酮	488

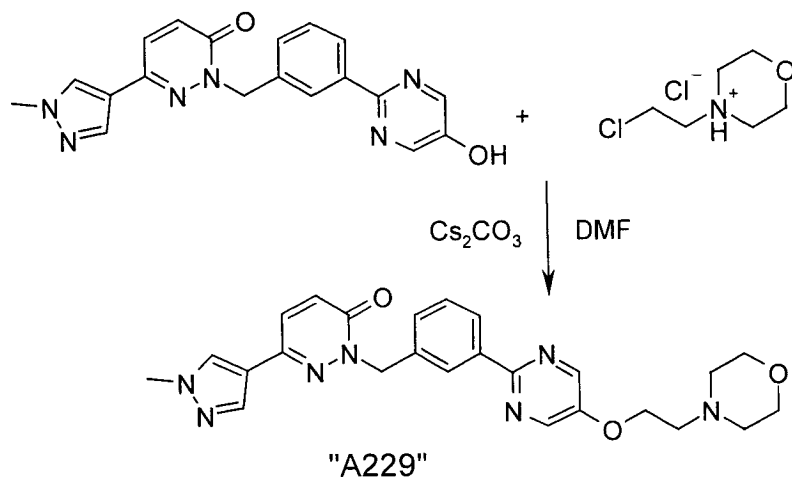
"A236"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮二鹽酸鹽(得自"A229")	474
"A237"	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	472
"A238"	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮甲酸酯	458
"A239"	2-[3-(5-甲氧基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	375
"A240"	2-{3-[5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	433
"A241"	2-{3-[5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	419
"A242"	2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	502
"A243"	2-(3-{5-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}苄基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	487
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}苄基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮 	501
"A245"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	488

"A246"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	488
"A247"	2-{3-[5-(1-甲基-2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮三氟醋酸鹽	488
"A248"	2-{3-[5-(2-二甲胺基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	432
"A305"		445
"A306"	2-{3-[5-(1-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	470
"A307"	 三氟醋酸鹽	514

"A310"	 三氟醋酸鹽	509
"A312"	 三氟醋酸鹽	507
"A314"	 三氟醋酸鹽	505

實例 39

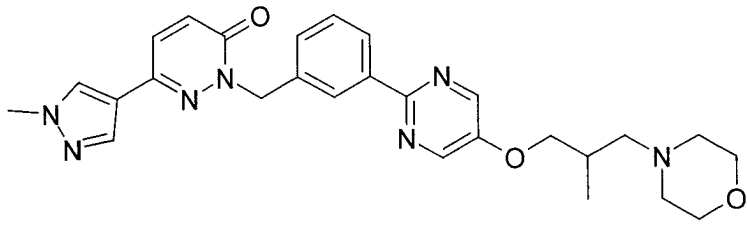
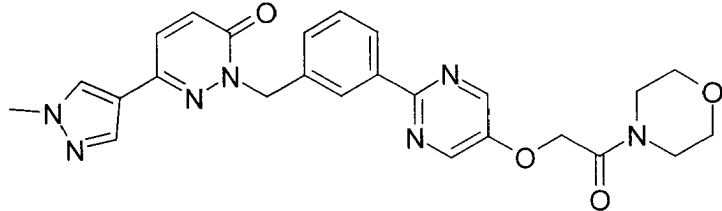
"A229" 之替代製備

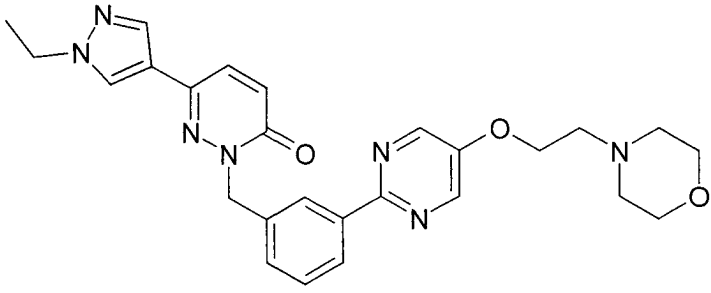
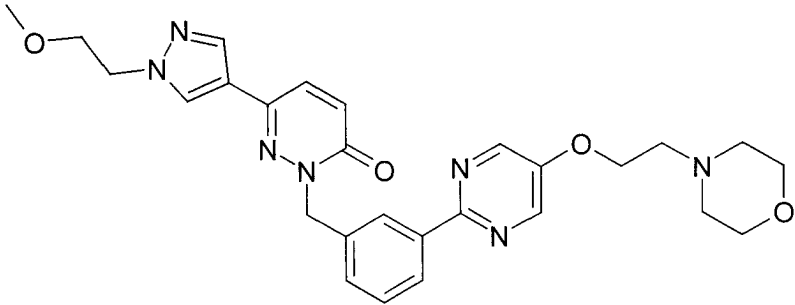
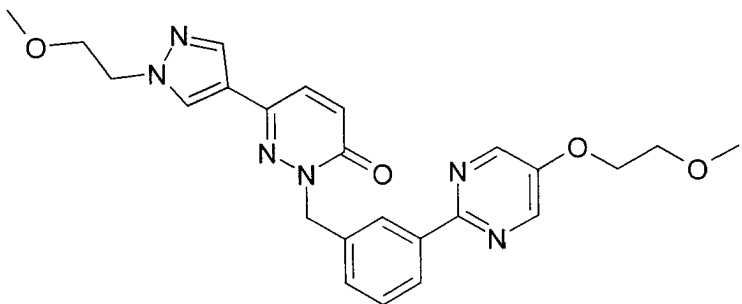
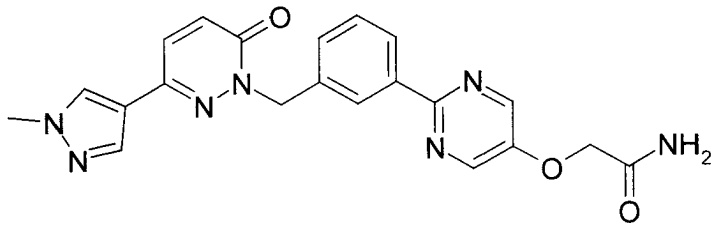


將 360 毫克 (1.00 毫莫耳) 2-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)-苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒咩-3-酮、195 毫克 (1.05 毫莫耳) 氯化 N-(2-氯乙基)嗎福林及 521 毫克 (1.60 毫莫耳) 碳酸鉯在 2 毫升

DMF 中之懸浮液加熱至 80°C，並攪拌，且於此溫度下攪拌 6 小時。使反應混合物冷卻，並添加 50 毫升水。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘓啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮，為無色結晶。

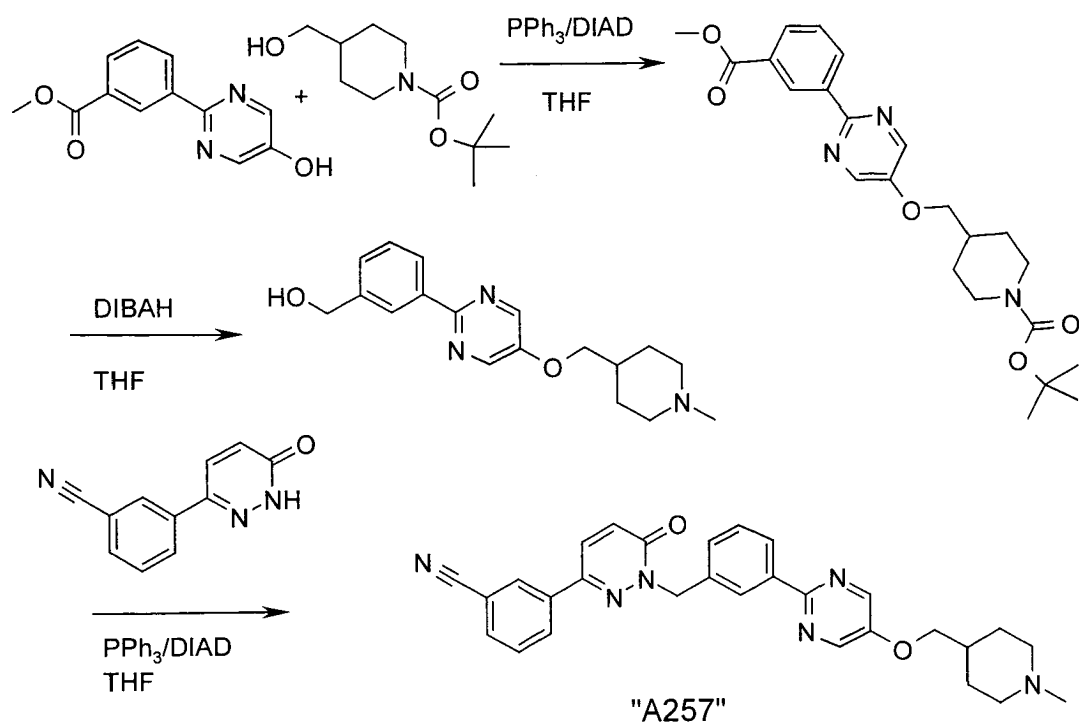
下列化合物係以類似方式獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺
"A249"	2-{3-[5-(2-甲基-3-嗎福啉-4-基丙氧基)嘓啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮 	502
"A250"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-四氫吡咯-1-基乙氧基)嘓啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮	458
"A251"	2-[3-(5-乙氧基嘓啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮	389
"A252"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基-2-酮乙氧基)嘓啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮 	488
"A253"	6-(3-氯苄基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘓啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮	504

"A254"		
"A255"		
"A256"		
"A304"		418

實例 40

化合物 3-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基-甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗪啉-3-基)苯甲腈("A257")之製備係類似下列圖式進行：



40.1 將 17.7 克 (67.8 毫莫耳) 三苯膦添加至 13.0 克 (56.5 毫莫耳) 3-(5-羥基嘓啶-2-基)苯甲酸甲酯與 13.4 克 (62.1 毫莫耳) N-Boc-六氫吡啶基甲醇在 115 毫升 THF 中之懸浮液內，並使混合物冷卻至 5°C。將 13.3 毫升 (67.8 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯逐滴添加至已保持在此溫度下之此懸浮液中，歷經 45 分鐘期間，並攪拌，將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。隨後添加另外 22.2 克 (84.7 毫莫耳) 三苯膦與 16.6 毫升 (84.7 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯。將反應混合物於室溫下攪拌 18 小時，及在真空中蒸發。將所形成之固體以抽氣濾出，以乙醚洗滌，及在矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑：4-[2-(3-甲氧羰基苯基)嘓啶-5-基氧基甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為檸檬黃色結晶；熔點 166°C；ESI 428。

40.2 將 25 毫升 (25 毫莫耳) 氫化二異丁基鋁在 THF 中之 1M 溶液，於氮氣下，逐滴添加至 1.71 克 (3.99 毫莫耳) 4-[2-(3-甲氧羰基苯基)嘓啶-5-基氧基-甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁

酯在20毫升THF中之懸浮液內。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，並添加1毫升飽和硫酸鈉溶液。以抽氣濾出所形成之沉澱物，且以THF與熱2-丙醇洗滌。蒸發濾液，及自第三-丁基甲基醚再結晶：{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}甲醇，為米黃色結晶；熔點175°C；ESI 314.

40.3 將264毫克(1.30毫莫耳)3-(6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)-苄甲腈與397毫克(1.5毫莫耳)三苯膦連續添加至313毫克(1.00毫莫耳){3-[5-(1-甲基-六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}甲醇在2毫升THF中之溶液內。使反應混合物在冰浴中冷卻，並逐滴添加294微升(1.5毫莫耳)偶氮二羧酸二異丙酯，且攪拌。將反應混合物於室溫下攪拌18小時，並蒸發。使殘留物於矽膠管柱上，以二氯甲烷/甲醇層析。合併含產物之溶離份，及蒸發，並將殘留物以第三-丁基甲基醚蒸餾，以抽氣濾出，及在真空中乾燥：3-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苄甲腈，為無色結晶；熔點177°C；ESI 493；

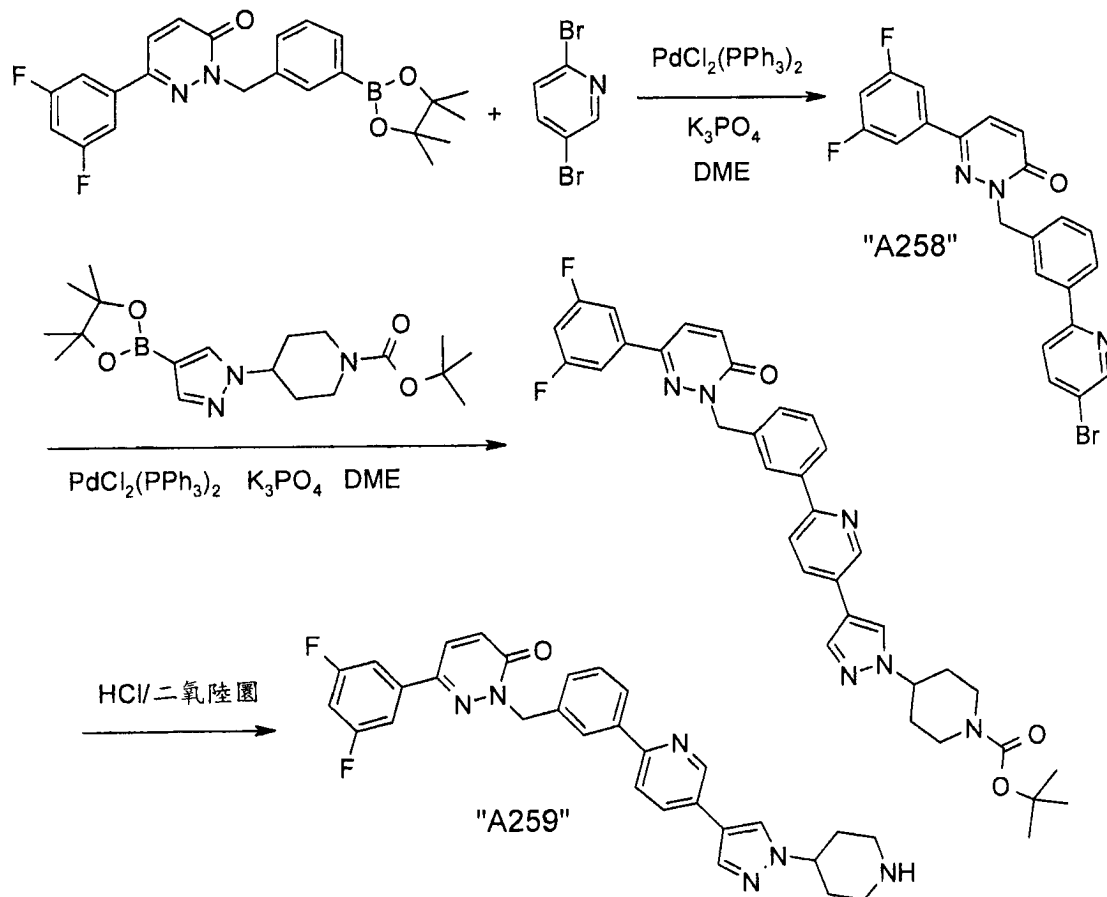
¹H-NMR (d₆-DMSO)：δ [ppm] = 1.33 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 4.05 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.16 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.38 (m, 2H), 8.64 (s, 2H).

半硫酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、硫酸鹽、琥珀酸鹽及鹽酸鹽係藉由鹽形成，得自"A257"。

實例 41

化合物 2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苄基)-2H-嗒

吡啶-3-酮 ("A258") 與 6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基]苄基]-2H-噻吡啶-3-酮 ("A259") 之製備係類似下列圖式進行：



41.1 將 695 毫克 (1.64 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)苄基]-2H-噻吡啶-3-酮 (製備參閱實例 11)、427 毫克 (1.80 毫莫耳) 2,5-二溴基吡啶及 695 毫克 (3.28 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物在 10 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中之懸浮液，於氮氣下加熱至 80°C 。然後添加 92 毫克 (0.13 毫莫耳) 氯化雙(三苯膦)鉀(II)，並將反應混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。使反應混合物冷卻，並添加水。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及乾燥：2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)-苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡啶-3-酮，為帶黃色結晶；ESI 453, 455.

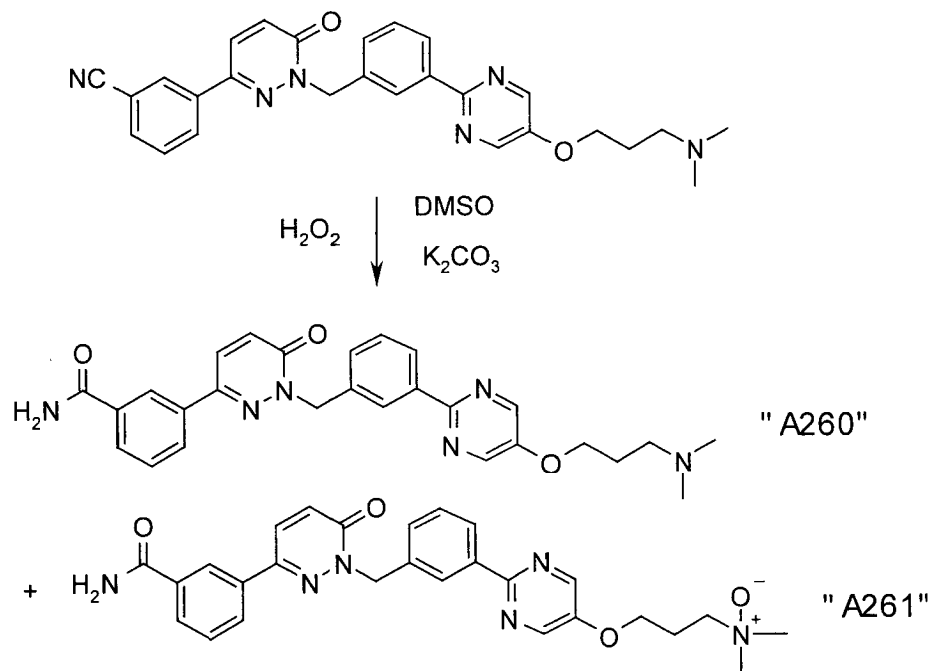
41.2 將 333 毫克 (0.732 毫莫耳) 2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮、304 毫克 (0.805 毫莫耳) 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶-1-基]-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯及 311 毫克 (1.46 毫莫耳) 磷酸三鉀三水合物在 2 毫升 1,2-二甲氧基乙烷中之懸浮液，於氮氣下加熱至 80°C。然後添加 43 毫克 (0.06 毫莫耳) 氯化雙(三苯膦)鉍(II)，並將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻，並添加水。以抽氣濾出所形成之沉澱物，且以水洗滌。使殘留物自 2-丙醇再結晶：4-[4-(6-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}吡啶-3-基)吡啶-1-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為灰色結晶；ESI 625。

41.3 將 5 毫升在二氧陸圈中之 4N HCl 添加至 347 毫克 (0.556 毫莫耳) 4-[4-(6-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基-甲基]苯基}吡啶-3-基)吡啶-1-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯中。濾出所形成之沉澱物，並溶於 2N 氫氧化鈉溶液與二氯甲烷之混合物中。分離出有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物自 2-丙醇再結晶：6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮，為淡黃色結晶；ESI 525；

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 1.82 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.07 (bs, 1H), 2.61 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.19 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.93 (bs, 1H).

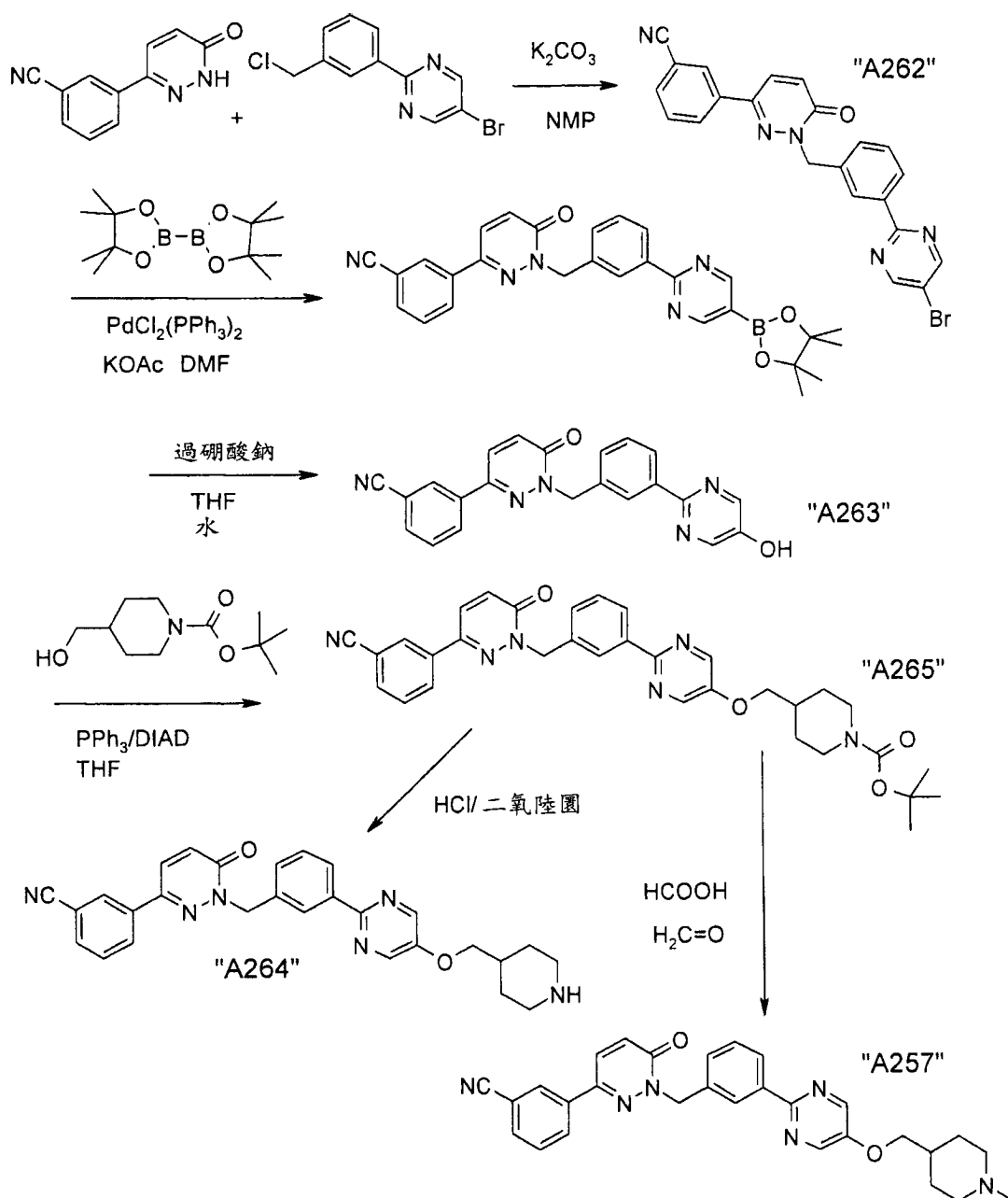
實例 42

化合物 3-(1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲醯胺 ("A260") 與 "A261" 之製備係類似下列圖式進行：



實例 43

化合物 3-{1-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基}-苯甲腈 ("A262")、3-{1-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基}-苯甲腈 ("A263")、3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈 ("A264")、4-(2-{3-[3-(3-氰基苄基)-6-酮基-6H-嘧啶-1-基甲基]-苄基}嘧啶-5-基氧基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 ("A265") 及 "A257" 之替代合成法之製備係類似下列圖式進行：



43.1 將 6.00 克 (21 毫莫耳) 5-溴基-2-(3-氯基甲基苯基)嘧啶與 2.76 克 (341 毫莫耳) 碳酸鉀添加至 4.15 克 (20 毫莫耳) 3-(6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈在 40 毫升 1-甲基-2-四氫吡咯酮中之懸浮液內，並將混合物在 80°C 下攪拌 18 小時。將反應混合物添加至 200 毫升水中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥：3-{1-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基}-苯甲腈("A262")，為米黃色結晶；ESI

444, 446.

43.2 將 11.8 克 (47 毫莫耳) 雙 (品啞可基) 二硼與 11.9 克 (122 毫莫耳) 醋酸鉀添加至 18.0 克 (41.0 毫莫耳) 3-{1-[3-(5-溴基嘓啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒咩-3-基}苯甲腈在 85 毫升 DMF 中之溶液內，並將混合物於氮氣下加熱至 80°C。在混合物於此溫度下已攪拌 15 分鐘後，添加 273 毫克 (1.22 毫莫耳) 醋酸鈹 (II)，並將反應混合物在 80°C 及氮氣下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加水與二氯甲烷，使此混合物經過矽藻土過濾，且分離出有機相。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發：3-(6-酮基-1-{3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)嘓啶-2-基]苄基}-1,6-二氫嗒咩-3-基)苯甲腈，為灰色固體，將其採用於後續反應，無需進一步純化。

43.3 將 4.93 克 (49.4 毫莫耳) 過硼酸鈉分次添加至 5.33 克 (10.9 毫莫耳) 3-(6-酮基-1-{3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓-2-基)嘓啶-2-基]苄基}-1,6-二氫嗒咩-3-基)苯甲腈在 35 毫升 THF 與 35 毫升水中之懸浮液內，伴隨著冰冷卻，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將 300 毫升二氯甲烷與 100 毫升飽和氯化銨溶液添加至反應混合物中。分離出有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物自甲醇再結晶：3-{1-[3-(5-羥基嘓啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒咩-3-基}苯甲腈 ("A263")，為褐色固體；熔點 248°C；ESI 382.

43.4 將 15.6 克 (68.8 毫莫耳) N-Boc-4-六氫吡啶基甲醇與 19.1 克 (72.1 毫莫耳) 三苯磷連續添加至 25 克 (65.6 毫莫耳) 3-{1-[3-(5-羥基嘓啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒咩-3-基}苯甲

睛在 250 毫升 THF 中之懸浮液內。然後慢慢逐滴添加 14.9 毫升 (72.1 毫莫耳) 偶氮二羧酸二異丙酯，伴隨著冰冷卻。將所形成之溶液於室溫下再攪拌 2 小時。將 750 毫升 2-丙醇與 13.1 毫升氫氧化鉀在乙醇中之 0.5M 溶液添加至反應混合物中。以抽氣濾出所形成之沉澱物，以乙醚洗滌，及在真空中乾燥：4-(2-{3-[3-(3-氰基苯基)-6-酮基-6H-噻吡啶-1-基-甲基]苯基}噻吡啶-5-基氧基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 ("A265")，為無色結晶；熔點 178°C；ESI 579.

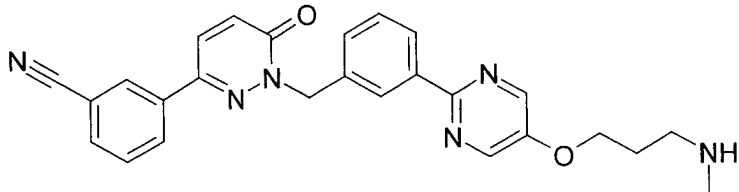
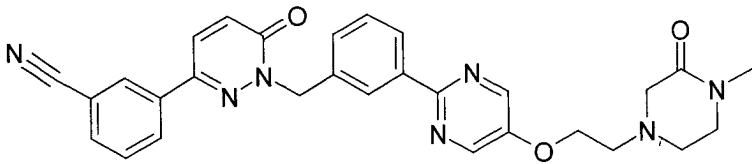
43.5 將 1.22 克 (2.10 毫莫耳) 4-(2-{3-[3-(3-氰基-苯基)-6-酮基-6H-噻吡啶-1-基-甲基]苯基}噻吡啶-5-基氧基甲基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在 12 毫升氯化氫在二氧陸園中之 4N 溶液內之溶液於室溫下攪拌 16 小時，於此段期間內，不溶性沉澱物形成。傾析出上層清液溶液。將二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘留物中。分離出有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於矽膠管柱上，以二氯甲烷/甲醇層析：3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基-甲氧基)噻吡啶-2-基]苯基}-1,6-二氫噻吡啶-3-基)苯甲腈 ("A264")，為無色結晶；ESI 479.

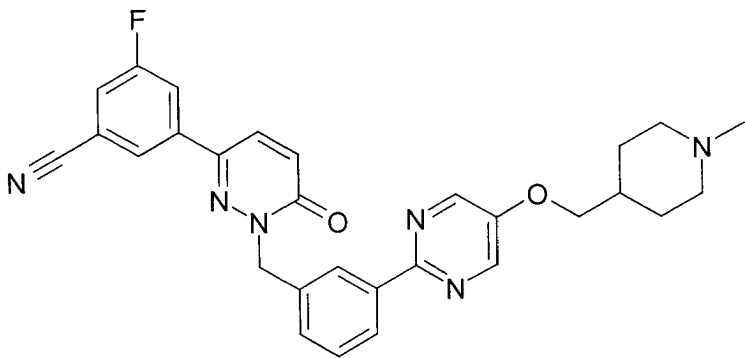
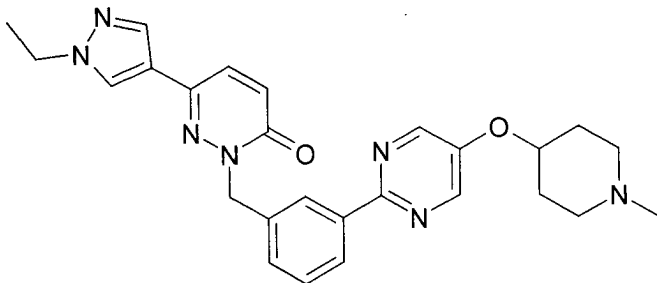
43.6 將 6.60 毫升 35% 甲醛水溶液添加至 16.0 克 (28.0 毫莫耳) 4-(2-{3-[3-(3-氰基苯基)-6-酮基-6H-噻吡啶-1-基-甲基]苯基}噻吡啶-5-基氧基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在 80 毫升甲酸中之溶液內，並將混合物在 110°C 之溫度下攪拌 2 小時。將 300 毫升水添加至反應混合物中，然後，使其在真空中濃縮至體積為 150 毫升。以 200 毫升二氯甲烷萃取混合物。將有

機相以碳酸氫鈉溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。

使殘留物自2-丙醇再結晶：3-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈 ("A257")，為無色結晶；熔點 177°C；ESI 493.

下列化合物係以類似方式獲得：

化合物 編號	名稱及/或結構	ESI [M+H] ⁺
"A266"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮	444
"A267"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮	458
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈鹽酸鹽 	453
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-甲基-3-酮基六氫吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}-苄基)-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基]苯甲腈 	522
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}-苄基)-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基]苯甲腈	508
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈	440
"A272"	3-(1-{3-[5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈	454

"A273"	6-(3-氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮	486
"A274"	2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	486
¹ H-NMR (d ₆ -DMSO): δ [ppm] = 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (六重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.43 (dt, J ₁ = 7.3 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.21 (dt, J ₁ = 7.5 Hz, J ₂ = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.64 (s, 2H)		
"A275"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮	503
"A276"		
"A276a"		

實例 44

44.1 5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)噁吩-2-羧酸("A277")之製備

使 2 克 (3.85 毫莫耳) 5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)噁吩-2-羧酸甲酯("A225")溶於 50 毫升 THF 與 5 毫升水中，並添加 283 毫克 (11.6 毫莫耳) 氫氧化鋰。將溶液於室溫下攪拌 15 小時。蒸發反應

混合物，並使殘留物溶於200毫升水中，且藉由振盪以200毫升醋酸乙酯萃取。以2 x 200毫升醋酸乙酯洗滌水相。拋棄有機相，並使用1N HCl將水相調整至pH 7-8，且以2 x 300毫升醋酸乙酯萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸；產量：1.2克 "A277"；HPLC：Rt = 2.27 分鐘；LC-MS：504 (M+H).

44.2 5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-嘧啶-2-基]-苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)噻吩-2-羧醯胺("A278")之製備

使150毫克(0.30毫莫耳) 5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-嘧啶-2-基]-苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)噻吩-2-羧酸("A277")懸浮於2毫升DMF中，並添加1毫升(5.9毫莫耳) THF中之10%氨溶液、67微升(0.60毫莫耳) N-甲基嗎福啉、115毫克(0.60毫莫耳) EDCI及41毫克(0.30毫莫耳) HOBt，且將混合物在室溫下攪拌15小時。蒸發反應混合物，及利用預備之HPLC純化；產量：10毫克 "A278" 三氟醋酸鹽，白色固體；HPLC：Rt = 2.15 分鐘；LC-MS：503 (M+H).

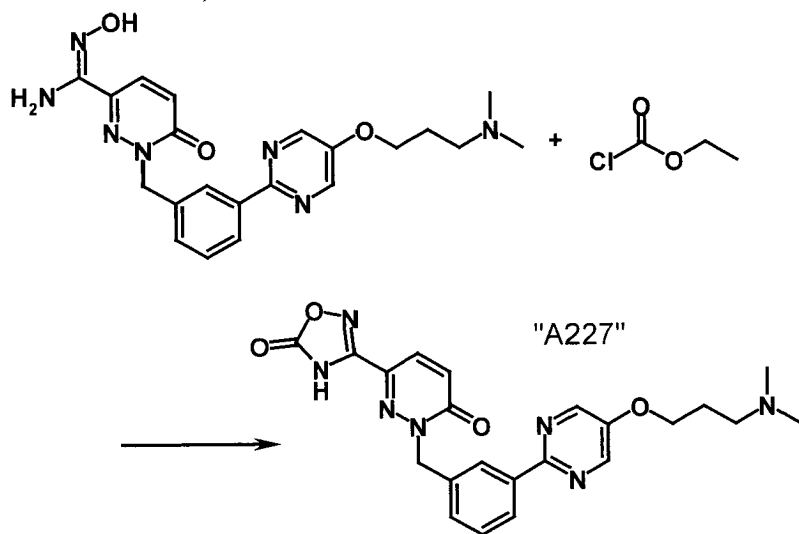
44.3 N-甲基-5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-嘧啶-2-基]-苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)噻吩-2-羧醯胺("A279")之製備

使150毫克(0.30毫莫耳) 5-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-嘧啶-2-基]-苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)噻吩-2-羧酸("A277")懸浮於2毫升DMF中，並添加205毫克(2.98毫莫耳) 甲胺鹽酸鹽、67微升(0.60毫莫耳) N-甲基嗎福啉、115毫克(0.60毫莫耳) EDCI、41毫克(0.30毫莫耳) HOBt及1.01毫升(5.96

毫莫耳) N-乙基二異丙基胺，且將混合物在室溫下攪拌 15 小時。添加另外 205 毫克 (2.98 毫莫耳) 甲胺鹽酸鹽、67 微升 (0.60 毫莫耳) N-甲基嗎福啉、115 毫克 (0.60 毫莫耳) EDCI、41 毫克 (0.30 毫莫耳) HOBt 及 1.01 毫升 (5.96 毫莫耳) N-乙基二異丙基胺，並將混合物在室溫下攪拌 15 小時。蒸發反應混合物，及使殘留物利用預備之 HPLC 純化；產量：99 毫克 "A279" 三氟醋酸鹽，白色固體；HPLC：Rt = 2.22 分鐘；LC-MS：517 (M+H).

實例 45

2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]苺基}-6-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-2H-嗒咩-3-酮 ("A227") 之製備

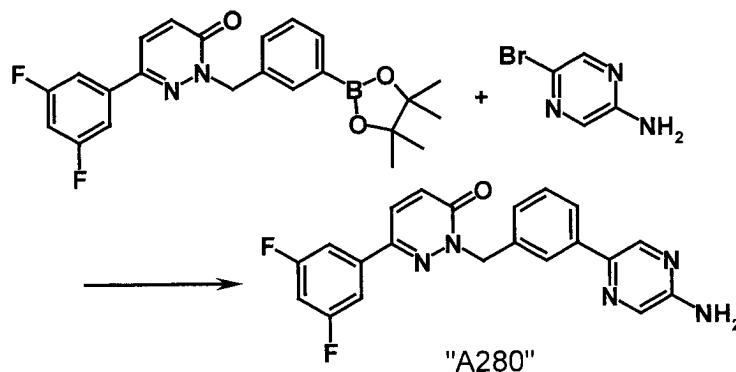


使 500 毫克 (1.18 毫莫耳) 1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]-苺基}-N-羥基-6-酮基-1,6-二氫嗒咩-3-羧甲脒溶於 15 毫升 DMF 中，並添加 286 微升 (3.54 毫莫耳) 吡啶。隨後添加 124 微升 (1.30 毫莫耳) 氯甲酸乙酯，並攪拌，且將溶液在 80°C 下攪拌 15 小時，接著在 100°C 下 72 小時。蒸發反應混合物，及使殘留物利用預備之 HPLC 純化；產量：21.2 毫克 "A227" 三氟醋

酸鹽；HPLC：Rt = 2.07 分鐘；LC-MS：450 (M+H).

實例 46

2-[3-(5-胺基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
("A280")之製備



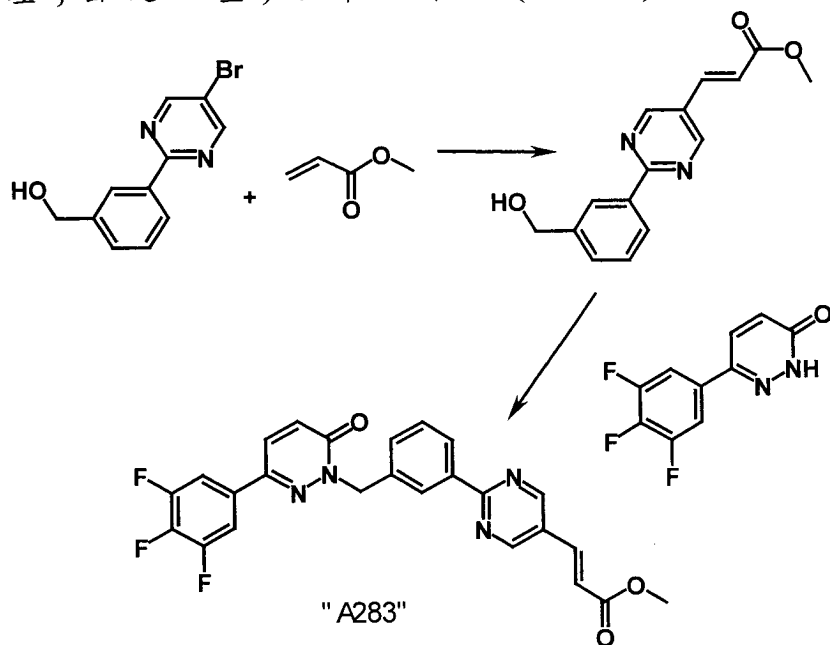
將 5 毫升水與 5 毫升乙腈添加至 150 毫克 (0.35 毫莫耳) 6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-苄基]-2H-噻吡-3-酮、63 毫克 (0.35 毫莫耳) 5-溴基吡啶-2-基-胺及 167 毫克 (1.99 毫莫耳) 碳酸氫鈉中，並使混合物脫氣多次。在氬大氣下，添加 20 毫克 (0.017 毫莫耳) 肆(三苯膦)鈀(0)，隨後，將混合物在 80°C 下加熱 15 小時，並攪拌。接著添加另外 20 毫克 (0.017 毫莫耳) 肆(三苯膦)鈀(0)，並將混合物於 80°C 下再攪拌 24 小時。過濾熱懸浮液。使濾液濃縮至一半。於冷卻至室溫後，以抽氣濾出所形成之沉澱物，及以少量水洗滌。使殘留物利用預備之 HPLC 純化；產量：21 毫克 "A280"；HPLC：Rt = 2.68 分鐘 (方法 C)；LC-MS：392 (M+H).

下列化合物係以類似方式獲得：

化合物 編號	名稱及 / 或 結構	ESI [M+H] ⁺
"A281"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(6-甲基嗒吡-3-基)苄基]-2H-嗒吡-3-酮	391
"A282"	2-[3-(6-胺基嗒吡-3-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-嗒吡-3-酮	392

實例 47

(E)-3-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒吡-1-基甲基]苄基}嘓啖-5-基)丙烯酸甲酯("A283")之製備



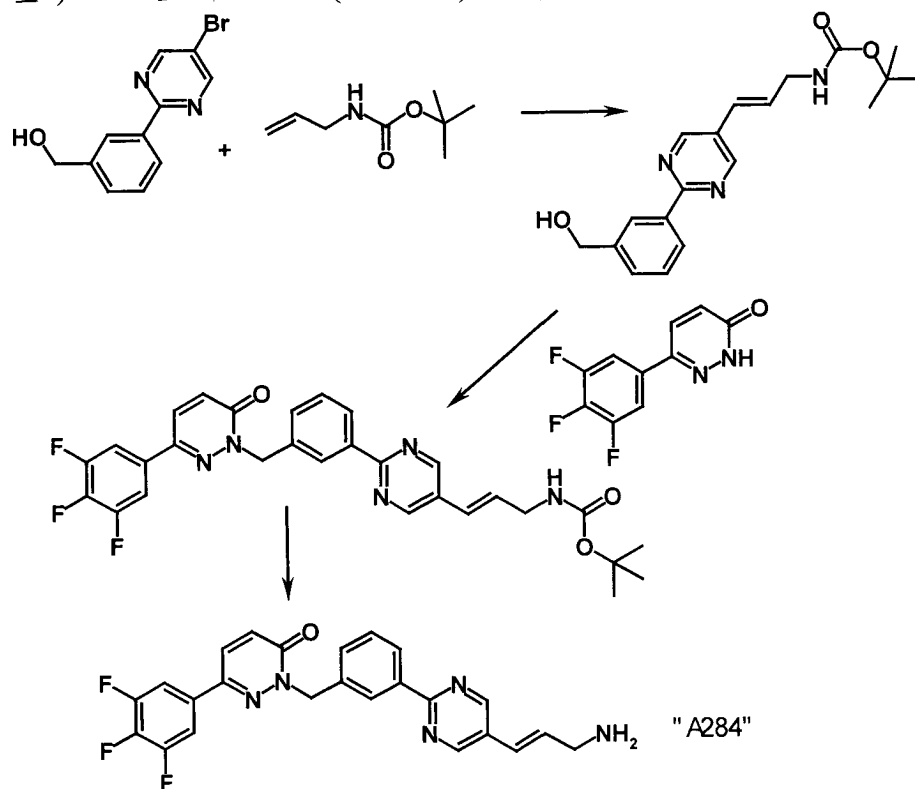
47.1 使 100 毫克 (0.38 毫莫耳) [3-(5-溴基嘓啖-2-基)苄基]甲醇與 51 微升 (0.56 毫莫耳) 丙烯酸甲酯懸浮於 2 毫升 DMF 中，並添加 20 毫克 (0.075 毫莫耳) 三苯膦、222 毫克 (2.26 毫莫耳) 醋酸鉀及 157 毫克 (0.57 毫莫耳) 四-正-丁基氯化銨。使反應混合物脫氣，並以氫沖洗，且在氫大氣下，添加 17 毫克 (0.075 毫莫耳) 醋酸鈹(II)。將混合物在 80°C 下加熱 2 小時。於冷卻後，添加水，於此段期間內，淡灰色沉澱物形成。將其以

抽氣濾出，以水洗滌，及在真空中乾燥。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：111毫克；HPLC：Rt = 2.42分鐘（方法C）；LC-MS：271 (M+H).

47.2 使90毫克(0.4毫莫耳) 6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮和111毫克(0.41毫莫耳) (E)-3-[2-(3-羥甲基苯基)-嘓啶-5-基]丙烯酸甲酯與200毫克(0.6毫莫耳)聚合體結合之三苯膦(每克約3毫莫耳三苯膦)一起懸浮於3毫升THF中，並使混合物在室溫下振盪30分鐘。使混合物冷卻至0°C，並添加95微升(0.6毫莫耳)偶氮二羧酸二乙酯。使反應混合物在室溫下振盪24小時。使反應混合物利用預備之HPLC純化；產量：7毫克"A283"；HPLC：Rt = 3.41分鐘（方法C）；LC-MS：479 (M+H).

實例 48

2-{3-[5-((E)-3-胺基丙烯基)嘓啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮("A284")之製備



48.1 使 812 毫克 (3.06 毫莫耳) [3-(5-溴基嘧啶-2-基)苯基]甲醇與 722 毫克 (4.59 毫莫耳) N-烯丙基胺基甲酸第三-丁酯懸浮於 16 毫升 DMF 中，並添加 160 毫克 (0.61 毫莫耳) 三苯膦、1.8 克 (4.6 毫莫耳) 醋酸鉀及 1.28 克 (4.59 毫莫耳) 四-正-丁基-氯化銨。使反應混合物脫氣，並以氫沖洗，且在氫大氣下，添加 137 毫克 (0.061 毫莫耳) 醋酸鈹(II)。將混合物在 80°C 下加熱 2 小時。於冷卻後，使混合物經過矽藻土以抽氣過濾，並將濾液添加至水中，且以 2 x 100 毫升醋酸乙酯萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：380 毫克；HPLC：Rt = 2.66 分鐘 (方法 C)；LC-MS：342 (M+H).

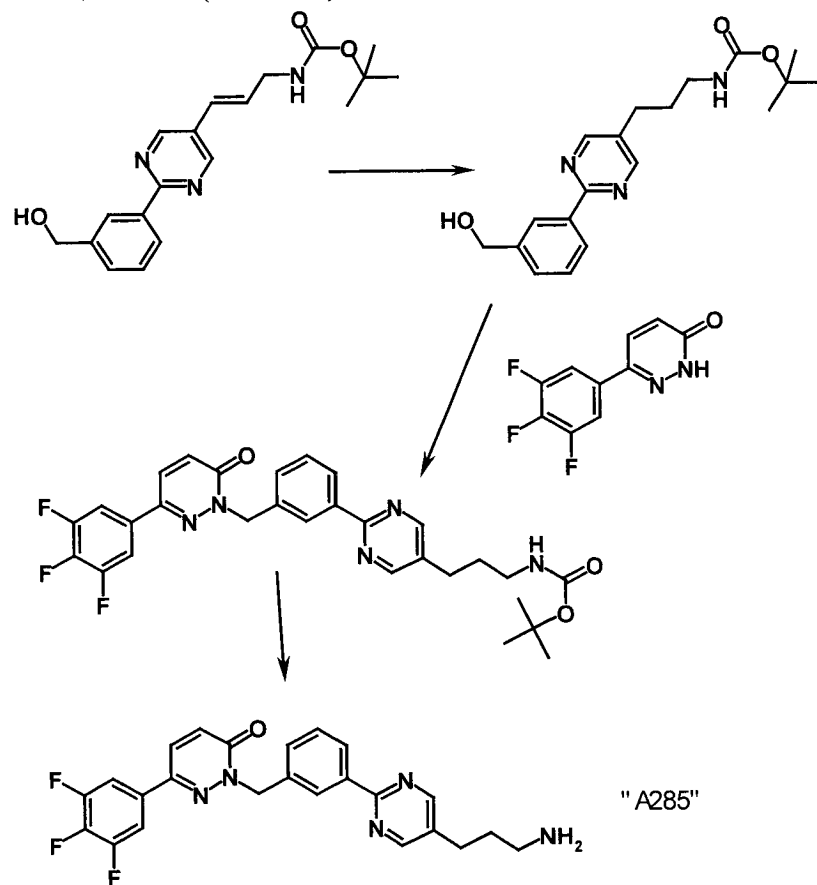
48.2 使 66 毫克 (0.29 毫莫耳) 6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮和 142 毫克 (0.29 毫莫耳) {(E)-3-[2-(3-羥甲基苯基)-嘧啶-5-基]烯丙基}胺基甲酸第三-丁酯與 145 毫克 (0.44 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 一起懸浮於 3 毫升 THF 中，並使混合物在室溫下振盪 30 分鐘。使混合物冷卻至 0°C，並添加 69 微升 (0.44 毫莫耳) 偶氮二羧酸二乙酯。使反應混合物在室溫下振盪 24 小時。使反應混合物利用預備之 HPLC 純化；產量：28 毫克；HPLC：Rt = 3.50 分鐘 (方法 C)；LC-MS：550 (M+H).

48.3 使 28 毫克 (0.051 毫莫耳) [(Z)-3-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基)烯丙基]胺基甲酸第三-丁酯溶於 4 毫升二氯甲烷中，並添加 79 微升 (1.02 毫莫耳) 三氟醋酸。將反應混合物於室溫下攪拌 15 小時，及蒸

發。使殘留物利用預備之HPLC純化；產量：11毫克"A284"
三氟醋酸鹽；HPLC：Rt = 2.64分鐘(方法C)；LC-MS：450 (M+H).

實例 49

2-{3-[5-(3-胺基丙基)嘓啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-
嗒咩-3-酮("A285")之製備



49.1 使 280 毫克 (0.82 毫莫耳) {(E)-3-[2-(3-羥甲基-苯基)嘓啶-5-基]烯丙基}胺基甲酸第三-丁酯溶於 10 毫升 THF 中，並與 300 毫克鉑/活性碳(5%，含有 56% 水)於氫大氣及室溫下一起振盪 17 小時。以抽氣濾出觸媒，及使濾液蒸發至乾涸；產量：289 毫克；HPLC：Rt = 2.60 分鐘(方法C)；LC-MS：344 (M+H).

49.2 使 195 毫克 (0.86 毫莫耳) 6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嗒咩-3-酮和 369 毫克 (0.86 毫莫耳) {3-[2-(3-羥甲基苯基)嘓啶-5-基]丙基}胺基甲酸第三-丁酯與 430 毫克 (1.29 毫莫耳) 聚合體結合

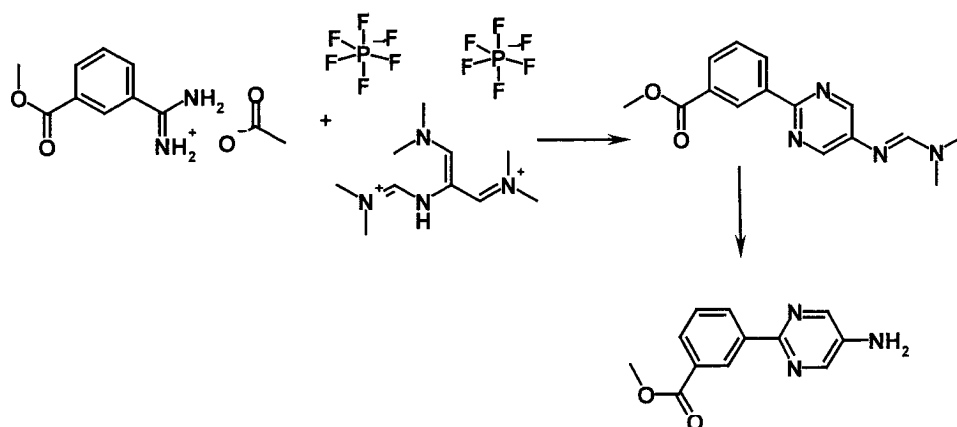
之三苯膦(每克約3毫莫耳三苯膦)一起懸浮於10毫升THF中，並在室溫下振盪30分鐘。使混合物冷卻至0°C，並添加297毫克(1.29毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪24小時。添加另外430毫克(1.29毫莫耳)聚合體結合之三苯膦(每克約3毫莫耳三苯膦)與297毫克(1.29毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯，並使反應混合物在室溫下振盪24小時。過濾反應混合物，且蒸發至乾涸，及使殘留物利用預備之HPLC純化；產量：333毫克；HPLC：Rt = 3.45分鐘；LC-MS：552 (M+H).

49.3 使70毫克(0.127毫莫耳) [3-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟-苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}噻啶-5-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯溶於3毫升二氯甲烷中，並添加195微升(2.54毫莫耳)三氟醋酸。將反應混合物於室溫下攪拌15小時，且蒸發。將殘留物以乙醚蒸餾，及在真空中乾燥；產量：74毫克"A285"；HPLC：Rt = 2.63分鐘(方法C)；LC-MS：452 (M+H).

實例 50

2-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)噻啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2H-噻吡-3-酮("A286")之製備

50.1 3-(5-胺基噻啶-2-基)苯甲酸甲酯之製備

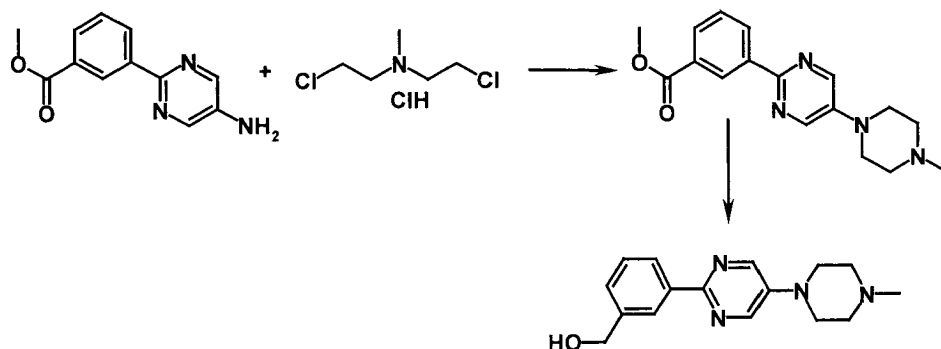


使 65.4 克 (274 毫莫耳) 3-碳胺基亞胺基苯甲酸甲酯懸浮於 800 毫升甲醇中，並添加 134 克 (274 毫莫耳) ({2-二甲胺基-1-[二甲基亞胺甲基]乙烯基胺基}亞甲基)二甲基銨二(六氟磷酸鹽)。將 102 毫升 (548 毫莫耳) 甲醇中之 30% 甲醇鈉溶液逐滴添加至此懸浮液中。溶液形成。將其在內部溫度為 60°C 下攪拌 1 小時。於冷卻至室溫後，逐滴添加另外 20 毫升甲醇中之 30% 甲醇鈉溶液，並將混合物在 60°C 下攪拌 1 小時。於冷卻至室溫後，以抽氣濾出所形成之沉澱物，並使殘留物懸浮於 1 升水中，且於室溫下攪拌 30 分鐘。以抽氣濾出沉澱物，及在 80°C 下，於真空乾燥箱中乾燥；產量：68.5 克；HPLC：Rt = 2.03 分鐘 (方法 C)；LC-MS：285 (M+H).

使 10.2 克 (35.9 毫莫耳) 3-[5-(二甲胺基亞甲基胺基)嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯懸浮於 1 升甲醇中。逐滴添加 5.3 毫升 (107.3 毫莫耳) 發煙硫酸，伴隨著溫和冷卻 (約 5-10°C) (注意高度地放熱反應)。當添加已完成時，首先，將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，接著在 88° 之油浴溫度下。反應係藉 HPLC 監測。20 小時後，使透明暗黃色溶液蒸發至乾涸。使殘留物溶於 600 毫升醋酸乙酯中，並以 2 x 150 毫升 1N NaOH 與 2 x 1N HCl 洗

滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發；產量：3克；HPLC：Rt = 2.17分鐘(方法C)；LC-MS：300 (M+H).

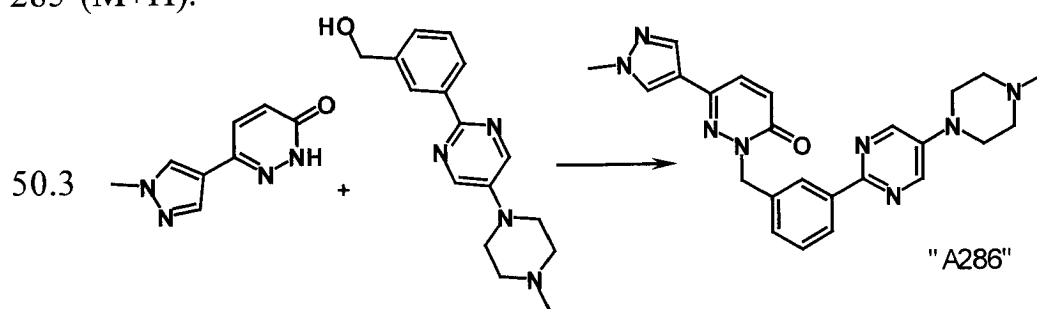
50.2 {3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘓啶-2-基]-苯基}甲醇之製備



使2.5克(10.9毫莫耳)3-(5-胺基嘓啶-2-基)苯甲酸甲酯溶於10毫升NMP中，並添加2.59克(18.5毫莫耳)碳酸鉀與3.6克(18.5毫莫耳)雙(2-氯乙基)乙胺鹽酸鹽。將此懸浮液在120℃及氬大氣下攪拌15小時。隨後，將混合物於140℃下再攪拌12小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物於150毫升水中攪拌。經過矽藻土以抽氣濾出所形成之沉澱物，並拋棄。使用32% NaOH將濾液調整至pH=14。將稍微混濁溶液以2 x 200毫升醋酸乙酯萃取。以飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，且蒸發至乾涸，及在真空中乾燥。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：860毫克；HPLC：Rt = 2.11分鐘(方法C)；LC-MS：313 (M+H).

使860毫克(2.75毫莫耳)3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘓啶-2-基]-苯甲酸甲酯溶於16毫升THF中，並在室溫下逐滴添加13.8毫升(13.8毫莫耳)在THF中之1M氫化二異丁基鋁，並將反應混合物於室溫下攪拌1小時。逐滴添加另外13.8毫升

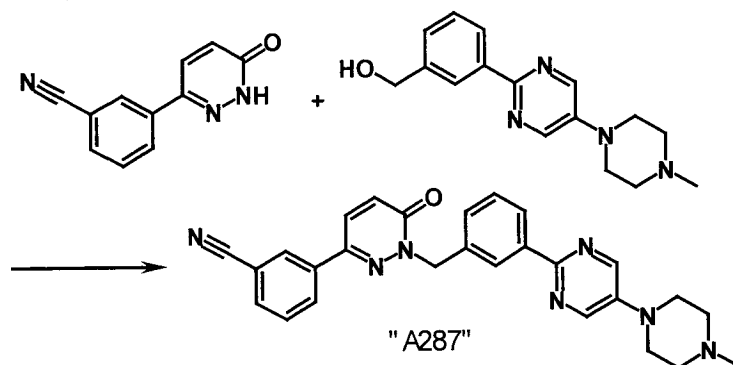
(13.8 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 氫化二異丁基鋁，並將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。將 3 毫升飽和硫酸鈉溶液添加至反應混合物中，伴隨著冰冷卻。將二氯甲烷添加至膠狀混合物中，接著，將其攪拌 30 分鐘，及過濾。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。產量：300 毫克黃色固體。使產物進一步反應，無需進一步純化；HPLC：1.68 分鐘 (方法 C)；LC-MS：285 (M+H).



使 71 毫克 (0.40 毫莫耳) 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吩-3-酮和 163 毫克 (0.40 毫莫耳) {3-[5-(4-甲基六氫吡嘧啶-1-基)嘧啶-2-基]苯基}-甲醇與 200 毫克 (0.60 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 一起懸浮於 3 毫升 THF 與 1 毫升 DMF 中，並在室溫下振盪 30 分鐘。添加 139 毫克 (0.60 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 1 小時。添加另外 200 毫克 (0.6 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 與 139 毫克 (0.60 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯，並使反應混合物在室溫下振盪 2 小時。過濾反應混合物，蒸發濾液，及使殘留物利用預備之 HPLC 純化；產量：18 毫克 "A286"；HPLC：Rt = 2.08 分鐘 (方法 C)；LC-MS：443 (M+H).

實例 51

3-(1-{3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈("A287")之製備

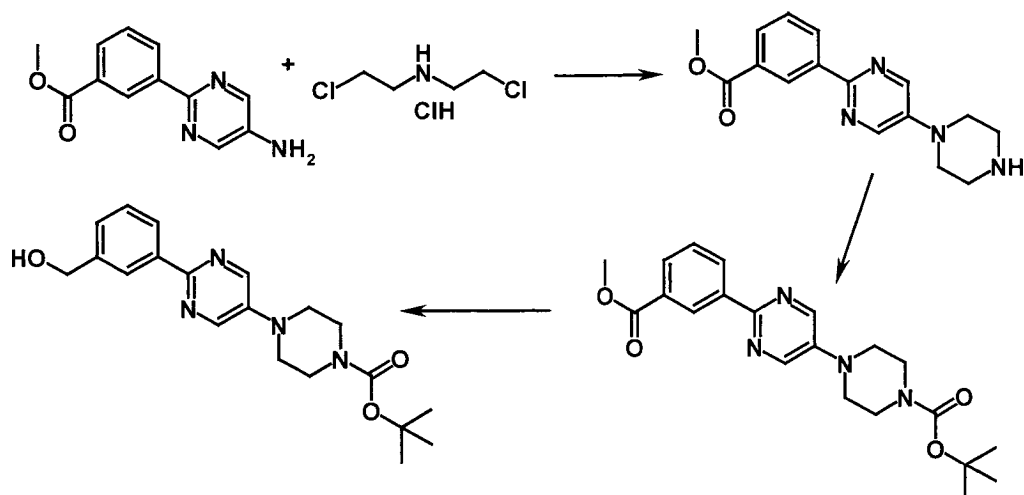


使 149 毫克 (0.76 毫莫耳) 3-(6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈和 256 毫克 (0.76 毫莫耳) {3-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-甲醇與 378 毫克 (1.13 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 一起懸浮於 5 毫升 DMF 中，並在室溫下振盪 30 分鐘。添加 266 毫克 (1.134 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 2 小時。添加另外 378 毫克 (1.13 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 與 266 毫克 (1.134 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯，並使反應混合物在室溫下振盪 2 小時。過濾反應混合物，蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上利用管柱層析純化；產量：59 毫克 "A287"；HPLC: $R_t = 2.38$ 分鐘 (方法 C)；LC-MS: 464 (M+H).

實例 52

3-{6-酮基-1-[3-(5-六氫吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-1,6-二氫嗪-3-基}苯甲腈("A288")之製備

52.1 4-[2-(3-羥甲基苄基)嘧啶-5-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備



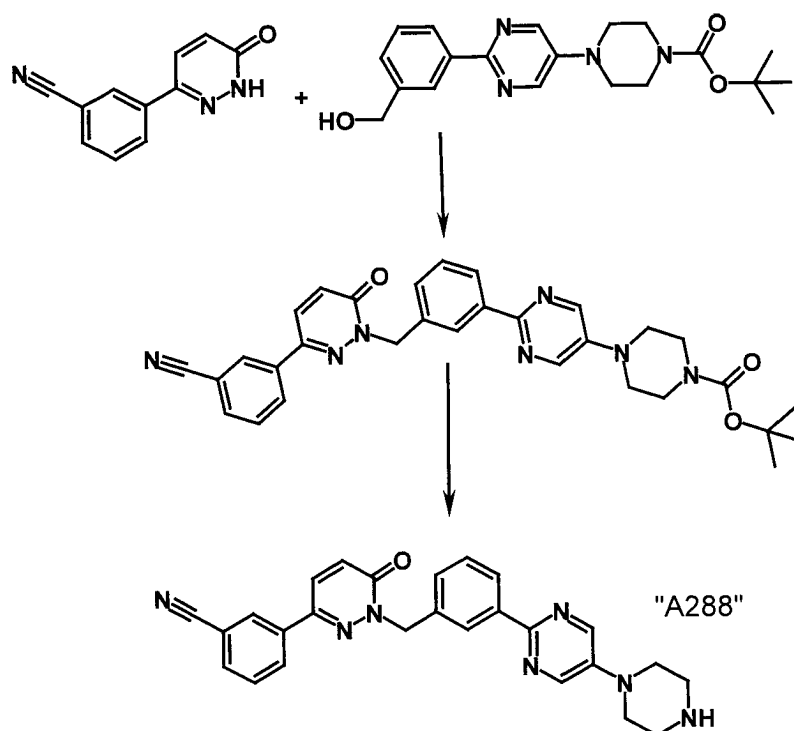
使 3.2 克 (13.95 毫莫耳) 3-(5-氨基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯溶於 80 毫升 NMP 中，並添加 4.73 克 (25.96 毫莫耳) 雙(2-氯乙基)氯化銨與 3.13 克 (23.73 毫莫耳) 碳酸鉀。將此懸浮液在 130°C 及氬大氣下攪拌 7 天。過濾反應混合物，並將濾液於 1 升乙醚中攪拌。油狀殘留物係在此過程中沉積，分離出有機相，及拋棄。將 500 毫升醋酸乙酯與 200 毫升飽和碳酸氫鈉溶液添加至殘留物中，分離出有機相，並再一次以 500 毫升醋酸乙酯萃取水相。合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物進一步反應，無需進一步處理；產量：2.4 克；HPLC：Rt = 2.07 分鐘 (方法 C)；LC-MS：299 (M+H).

使 2.4 克 (5.4 毫莫耳) 3-(5-六氫吡啶-1-基嘧啶-2-基)苯甲酸甲酯溶於 15 毫升 DMF 中，添加 2.98 克 (21.6 毫莫耳) 碳酸鉀與 1.5 毫升 (7.0 毫莫耳) 二碳酸二-第三-丁酯，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。過濾反應混合物，及蒸發濾液。使殘留物溶於 200 毫升醋酸乙酯與 50 毫升飽和碳酸氫鈉溶液中。分離出有機相，並以 50 毫升 1N HCl 洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：1.1 克；

HPLC: 3.18 分鐘 (方法 C); LC-MS: 399 (M+H).

使 862 毫克 (2.16 毫莫耳) 4-[2-(3-甲氧羰基苯基)嘧啶-5-基]六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯溶於 15 毫升 THF 中，並於室溫下，添加 10.8 毫升 (10.8 毫莫耳) 在 THF 中之 1M 氫化二異丁基鋁。將反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。將 3 毫升飽和硫酸鈉溶液添加至反應混合物中，伴隨著冰冷卻。將 30 毫升二氯甲烷與 5 毫升甲醇添加至膠狀混合物中，接著，將其攪拌 10 分鐘，並經過矽藻土以抽氣過濾。使濾液以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物溶於二氯甲烷中，且過濾，及蒸發濾液。使產物進一步反應，無需進一步純化；產量：677 毫克；HPLC: 2.66 分鐘 (方法 C); LC-MS: 371 (M+H).

52.2

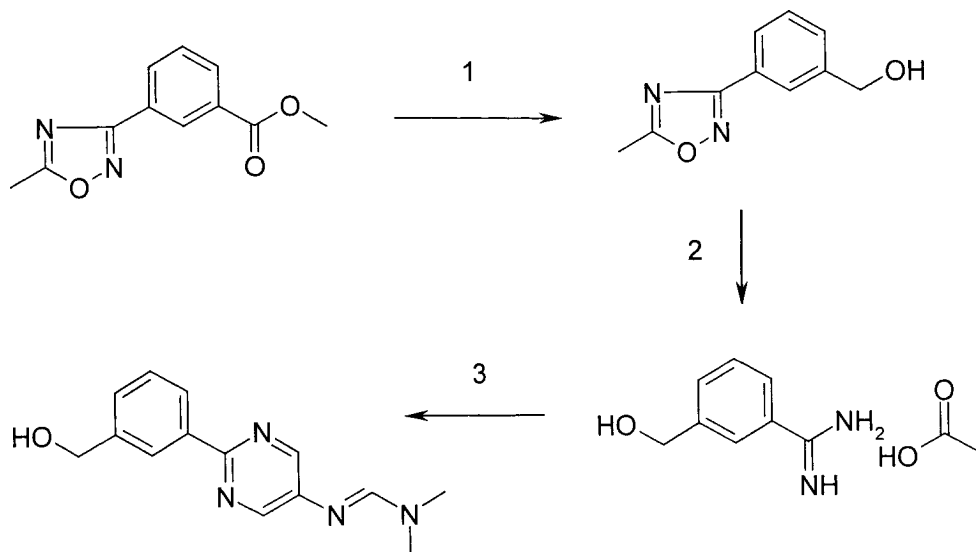


使 94 毫克 (0.48 毫莫耳) 3-(6-酮基-1,6-二氫嘧啶-3-基)苯甲腈和 177 毫克 (0.48 毫莫耳) 4-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-基]六氫吡啶

吡啶-1-羧酸第三-丁酯與240毫克(0.72毫莫耳)聚合體結合之三苯磷(每克約3毫莫耳三苯磷)一起懸浮於4毫升THF與1毫升DMF中，並在室溫下振盪30分鐘。添加168毫克(0.72毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯。過濾反應混合物，蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上利用管柱層析純化；產量：143毫克；HPLC：Rt = 3.24分鐘(方法C)；LC-MS：550 (M+H).

使143毫克(0.26毫莫耳)4-(2-{3-[3-(3-氟基苯基)-6-酮基-6H-噻吡啶-1-基甲基]苯基}噻啉-5-基)六氫吡啶-1-胺基甲酸第三-丁酯溶於6毫升乙腈中，並添加6毫升在二氧陸園中之4M HCl。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，及蒸發。使殘留物溶於水與醋酸乙酯中，並使用NaOH將水相調整至pH 12，且以醋酸乙酯與二氯甲烷萃取。合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及利用管柱層析純化。產量：117毫克"A288"；HPLC：Rt = 2.36分鐘(方法C)；LC-MS：450 (M+H).

用於製備"A289"與"A290"之先質之製備



1. [3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醇之製備

於250毫升三頸燒瓶中，使3.46克3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-

基)苯甲酸甲酯(15.86毫莫耳)溶於50毫升無水THF中，隨後分次引進0.691克 LiBH_4 (31.71毫莫耳)，並在 0°C 及氮大氣下攪拌，且將混合物再攪拌20小時，無需冷卻。關於處理，藉由緩慢逐滴添加1N HCl，將反應混合物調整至pH 7，並攪拌，以100毫升水稀釋，且以50毫升二氯甲烷萃取3x。將合併之有機相以100毫升水洗滌1x，以硫酸鈉脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器中蒸發至乾涸。純化係經由層析進行(50克矽膠/DCM + 0-1% MeOH)。使產物自乙醚/石油醚結晶；熔點 $57-58^\circ\text{C}$ 。

2. 3-羥甲基苯甲銻醋酸鹽之製備

將40克阮尼鎳(經水潤濕)添加至1300毫升甲醇、100毫升冰醋酸及100毫升水之混合物中之124.84克[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲醇(569.39毫莫耳)內，並使混合物在室溫及大氣壓力下氫化，直到14.7升氫已溶解為止(45小時)。關於處理，濾出觸媒，並使殘留溶液蒸發至乾涸，且將殘留物在甲基第三-丁基醚中煮解，及濾出。使結晶在真空中乾燥過夜。

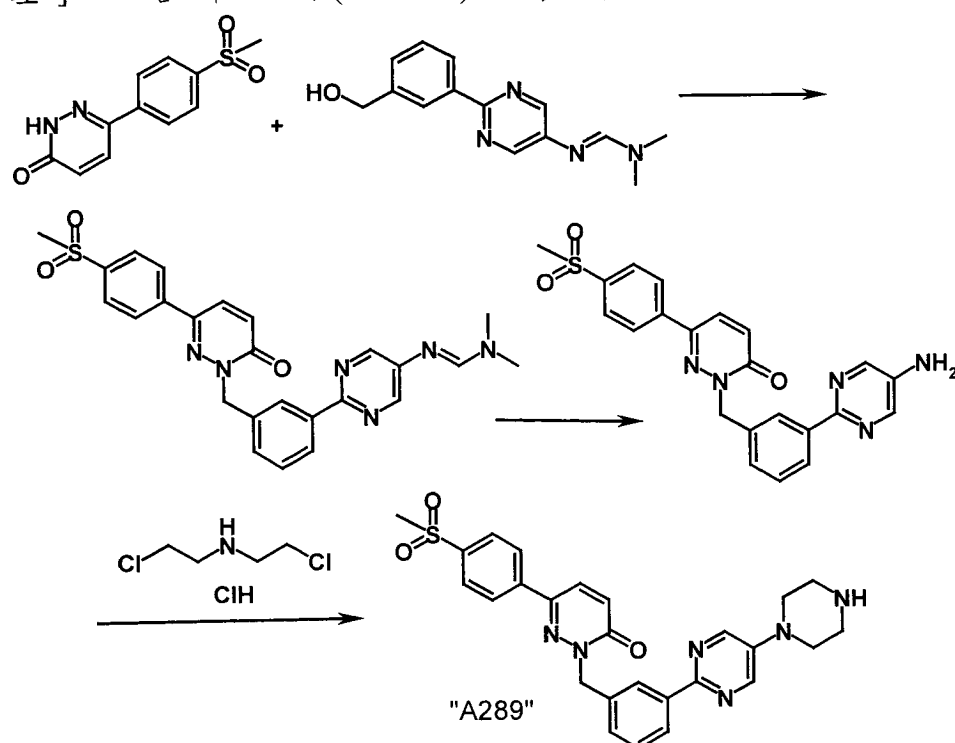
3. N'-[2-(3-羥甲基苯基)噁啶-5-基]-N,N-二甲基甲脒之製備

於具有 CaCl_2 保護之經 N_2 -沖洗之100毫升三頸燒瓶中，使716毫克3-羥甲基苯甲銻醋酸鹽(3.41毫莫耳)與1.66克({2-二甲胺基-1-[二甲基亞銻甲基]乙烯基胺基}亞甲基)-二甲基銻二(六氟磷酸鹽)(胺基-還原作用先質)(3.41毫莫耳)懸浮於15毫升無水甲醇中，並逐滴添加0.235克Na在5毫升無水甲醇中之剛製成溶液，且攪拌。將反應混合物在 60°C 下攪拌

30 分鐘，於此段期間內，透明溶液形成。關於處理，將反應批料以 50 毫升二氯甲烷稀釋，以 20 毫升水洗滌 2x，蒸發至乾涸，及藉層析純化(矽膠 DCM + 0-5% MeOH)；熔點 105-6 °C。

實例 53

6-(4-甲磺醯基苯基)-2-[3-(5-六氫吡啶-1-基-嘓啉-2-基)苄基]-2H-嘓啉-3-酮("A289")之製備



53.1 使 1.95 克 (7.8 毫莫耳) 6-(4-甲磺醯基苯基)-2H-嘓啉-3-酮和 2 克 (7.8 毫莫耳) N'-[2-(3-羥甲基苯基)嘓啉-5-基]-N,N-二甲基甲脒與 3.9 克 (11.7 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦(每克約 3 毫莫耳三苯膦)一起懸浮於 50 毫升 THF 與 15 毫升 DMF 中，並在室溫下振盪 30 分鐘。添加 2.75 克 (11.7 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 15 小時。添加另外 2.6 克 (7.8 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦(每克約 3 毫莫耳)

耳三苯膦)與1.80克(7.8毫莫耳)偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪15小時。過濾反應混合物，及蒸發濾液。將1N HCl(100毫升)添加至油狀殘留物中，然後，將其以醋酸乙酯(100毫升)萃取。再一次以醋酸乙酯洗滌酸性水相，接著，使用固體碳酸氫鈉調整至pH 7。將混合物以醋酸乙酯萃取2x。蒸發有機相，及使殘留物在真空中乾燥；產量：1克；HPLC: $R_t = 2.19$ 分鐘(方法C)；LC-MS: 489 (M+H).

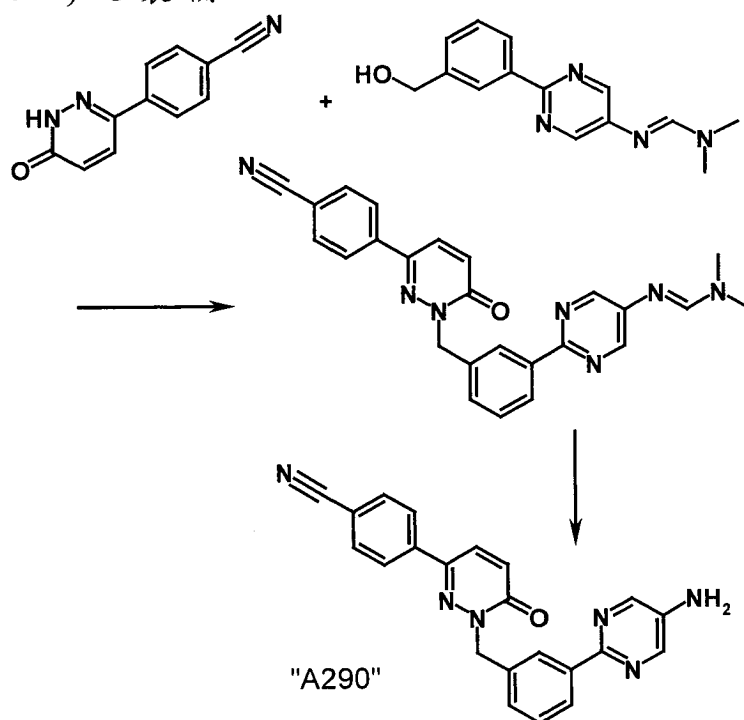
53.2 使1.7克(3.48毫莫耳) N'-(2-{3-[3-(4-甲烷磺醯基苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}噻啉-5-基)-N,N-二甲基甲脒溶於30毫升二氧陸圓與30毫升水中，並添加1.68克(12.2毫莫耳)碳酸鉀。使反應混合物回流15小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮至約30毫升，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥。產量：1.5克；HPLC: 2.30 分鐘(方法C)；LC-MS: 434 (M+H).

53.3 使1.4克(3.23毫莫耳) 2-[3-(5-胺基噻啉-2-基)苄基]-6-(4-甲烷磺醯基苯基)-2H-噻吡-3-酮溶於30毫升NMP中，並添加1.59克(8.72毫莫耳)雙(2-氯乙基)乙胺鹽酸鹽與1.22克(8.72毫莫耳)碳酸鉀。將此懸浮液在130°C及氬大氣下攪拌5天。過濾反應混合物，並將濾液於200毫升乙醚中攪拌。油狀殘留物係在此過程中沉積，使殘留物於矽膠上利用管柱層析純化。使所形成產物藉預備之HPLC純化；產量：41毫克"A289"三氟醋酸鹽；HPLC: $R_t = 2.19$ 分鐘(方法C)；LC-MS: 503 (M+H).

實例 54

4-{1-[3-(5-胺基噻啉-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫-噻吡-3-基}

苯甲腈("A290")之製備



54.1 使 1.5 克 (7.8 毫莫耳) 6-(4-氰基苯基)-2H-嗒咩-3-酮和 2 克 (7.8 毫莫耳) N'-[2-(3-羥甲基苯基)嘧啶-5-基]-N,N-二甲基-甲脒與 3.9 克 (11.7 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 一起懸浮於 50 毫升 THF 與 15 毫升 DMF 中，並在室溫下振盪 30 分鐘。添加 2.75 克 (11.7 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 15 小時。添加另外 2.6 克 (7.8 毫莫耳) 聚合體結合之三苯膦 (每克約 3 毫莫耳三苯膦) 與 1.80 克 (7.8 毫莫耳) 偶氮二羧酸二-第三-丁酯。使反應混合物在室溫下振盪 15 小時。過濾反應混合物，及蒸發濾液。將 1N HCl (100 毫升) 添加至油狀殘留物中，然後，將其以醋酸乙酯 (100 毫升) 萃取。再一次以醋酸乙酯洗滌酸性水相，接著，使用固體碳酸氫鈉調整至 pH 7。將混合物以醋酸乙酯萃取 2x。蒸發有機相，及使殘留物在真空中乾燥；產量：1.2 克；HPLC：Rt = 1.59 分鐘 (方法 C)；LC-MS：436 (M+H).

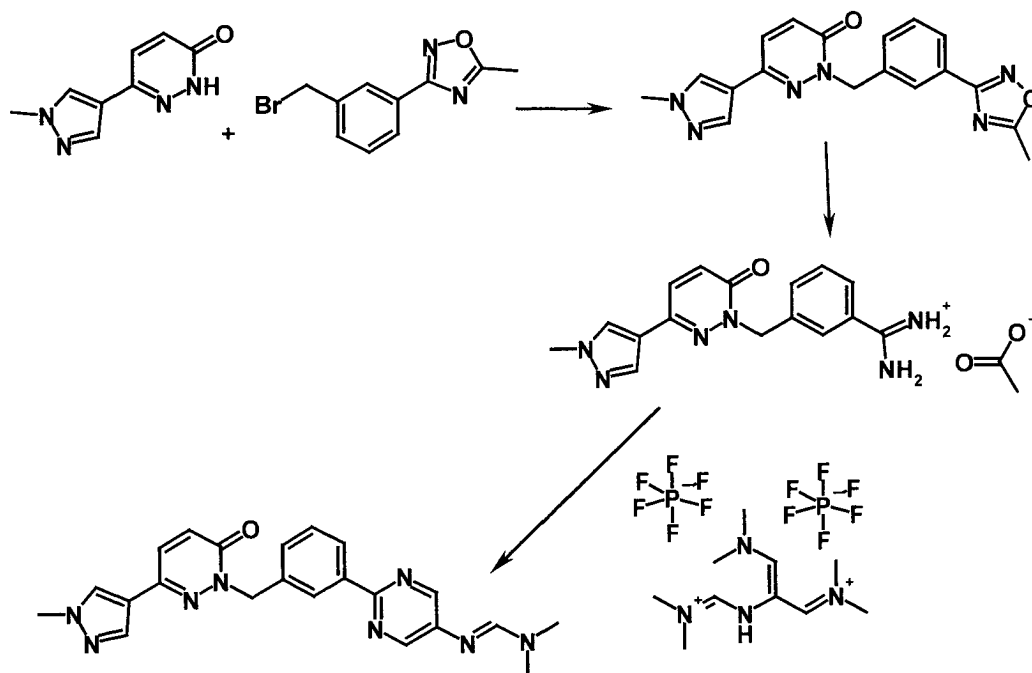
54.2 使 1.2 克 (3.48 毫莫耳) N'-(2-{3-[3-(4-氟基苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒溶於 50 毫升二氧陸園與 50 毫升水中，並添加 1.2 克 (8.7 毫莫耳) 碳酸鉀。使反應混合物回流 15 小時。於冷卻至室溫後，使反應混合物濃縮至約 30 毫升，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥。使殘留物於矽膠上利用管柱層析純化；產量：145 毫克 "A290"；HPLC：2.49 分鐘 (方法 C)；LC-MS：381 (M+H)。

化合物 3-{1-[3-(5-胺基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫-噻吡-3-基}苯甲脒 ("A291"), ESI 381 係以類似方式獲得。

實例 55

6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(5-六氫吡吡-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮 ("A292") 與 2-[3-(5-胺基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮 ("A293") 之製備

55.1 N,N-二甲基-N'-(2-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基)甲脒之製備



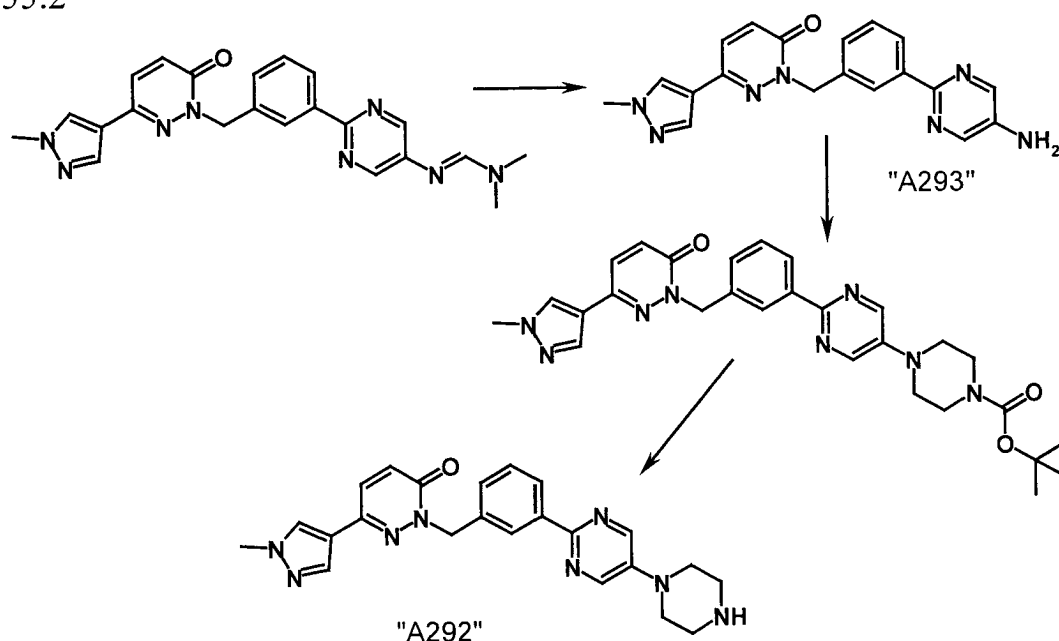
將 3.33 克 (24.1 毫莫耳) 碳酸鉀添加至 1.7 克 (4.8 毫莫耳) 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吩-3-酮與 1.22 克 (4.8 毫莫耳) 3-(3-溴基甲基苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑 (藉由 W. W. K. R. Mederski 等人, Tetrahedron 55, 1999, 12757-12770 之方法製成) 在 50 毫升 DMF 中之溶液內，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌 5 天。將水添加至反應混合物中，然後，將其以醋酸乙酯萃取。以水洗滌有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。將異丙醇添加至殘留物中，並將混合物攪拌 15 分鐘，且過濾，及以異丙醇與乙醚沖洗殘留物，並在真空中乾燥。產量：740 毫克；HPLC：Rt = 2.42 分鐘 (方法 C)；LC-MS：349 (M+H).

將 2 毫升醋酸、2 毫升水及 6 克阮尼鎳添加至 6.77 克 (19.4 毫莫耳) 6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苄基]-2H-噻吩-3-酮在 300 毫升甲醇中之溶液內，並使混合物在室溫及氬大氣下氫化 2 天。過濾反應混合物，且蒸發濾液，及在真空中乾燥。使產物進一步反應，無需進一步純化；

產量：6 克；HPLC：1.74 分鐘 (方法 C)；LC-MS：309 (M+H).

使 7.5 克 (20.4 毫莫耳) 3-[6-酮基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯甲銹醋酸鹽與 9.94 克 (20.4 毫莫耳) ({2-二甲基胺基-1-[二甲基亞銨甲基]乙烯基胺基}亞甲基)二甲基銨二(六氟磷酸鹽)之懸浮液溶於 70 毫升甲醇中，並逐滴添加 7.6 毫升 (40.7 毫莫耳) 甲醇中之 30% 甲醇鈉溶液。使反應混合物慢慢溫熱至 60°C，並於此溫度下攪拌 60 分鐘。在混合物已冷卻至室溫之後，逐滴添加另外 5.6 毫升 (30.0 毫莫耳) 甲醇中之 30% 甲醇鈉溶液，並將混合物在 60°C 下攪拌 2 小時。於冷卻後，藉由蒸餾而移除溶劑，及將水添加至殘留物中。傾析出水相，將醋酸乙酯添加至殘留物中，並將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。以抽氣濾出沉澱物，以醋酸乙酯洗滌，及在真空中乾燥；產量：6.8 克米黃色固體；HPLC：2.05 分鐘 (方法 C)；LC-MS：415 (M+H).

55.2



將 130 毫升二氧陸圓與 5 克 (11.4 毫莫耳) N,N-二甲基

-N'-(2-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-酮基-6H-噻吩-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基)甲脒添加至5.5克(40毫莫耳)碳酸鉀在130毫升水中之溶液內。將反應混合物在煮沸下加熱15小時，隨後冷卻至室溫。藉由蒸餾而移除二氧陸園，並以抽氣濾出所形成之沉澱物，以水洗滌，及在真空中乾燥；產量：3.6克 "A293"；HPLC：2.11分鐘(方法C)；LC-MS：360 (M+H)。

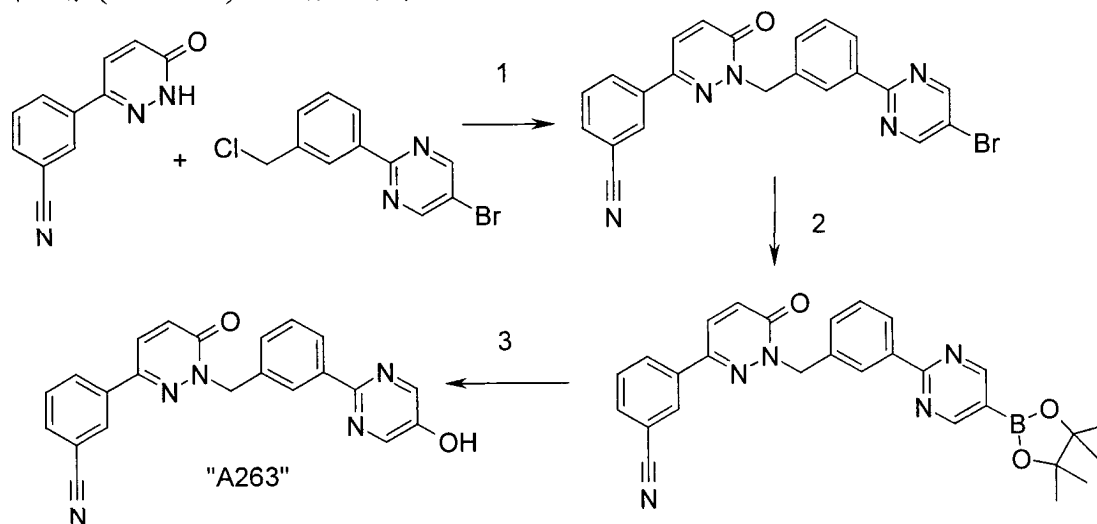
將1.4克(7.5毫莫耳)雙(2-氯乙基)甲基氯化銨添加至1克(2.78毫莫耳)2-[3-(5-胺基-嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吩-3-酮("A293")在25毫升1-甲基四氫吡咯酮中，已保持於氮氣下之溶液內，並將反應混合物在130°C下加熱5天。使反應混合物冷卻，並過濾，且將濾液添加至200毫升乙醚中。油狀殘留物係沉積，於其中添加100毫升飽和碳酸氫鈉溶液，並將混合物以3 x 150毫升二氯甲烷萃取。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使300毫克此殘留物溶於5毫升DMF中，並添加387毫克碳酸鉀與195微升(0.91毫莫耳)二碳酸二-第三-丁酯，且將混合物在室溫下攪拌1小時。過濾反應混合物，及蒸發濾液。使殘留物懸浮於二氯甲烷中，並以飽和碳酸氫鈉洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，接著蒸發。使殘留物於矽膠上利用管柱層析純化；產量：36毫克；HPLC：2.89分鐘(方法C)；LC-MS：529 (M+H)。

使90毫克(0.17毫莫耳)4-(2-{3-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-酮基-6H-噻吩-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯溶於10毫升二氧陸園中，並添加1毫升在二氧陸園中之4N HCl。將反應混合物於室溫下攪拌15小時，接著蒸發至

乾涸；產量：80 毫克 "A292" 鹽酸鹽；HPLC：2.05 分鐘(方法 C)；LC-MS：429 (M+H).

實例 56

3-{1-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗪啉-3-基}苯甲腈("A263")之替代製備



1. 3-{1-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗪啉-3-基}苯甲腈之製備

於惰性氣體大氣下，在 1000 毫升單頸燒瓶中，使 61.13 克 3-氰基苯基嘧啶酮(0.31 莫耳)與 87.9 克 5-溴基-2-(3-氰基甲基苯基)嘧啶(0.31 莫耳)溶於 610 毫升 DMF 中，隨後添加 111.11 克碳酸鉍(0.34 莫耳)。將反應混合物在 40°C 下攪拌 72 小時。關於處理，以 600 毫升水稀釋混合物，並攪拌，且將所形成之沉澱物以大量水與少量甲醇洗滌，及於 1 公斤矽膠上層析。合併產物溶離份，且於迴轉式蒸發器中蒸發至乾涸，及將產物以少量甲醇配成漿液，以抽氣濾出，並於 70°C 下，在真空中乾燥；熔點 178-9°C。

2. 3-(6-酮基-1-{3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧-硼伍園-2-基)噻

啖-2-基]苄基}-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈之製備

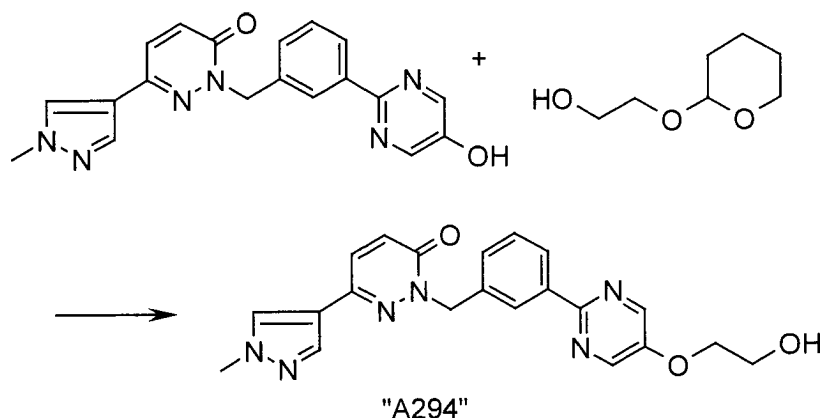
於 N_2 大氣下，在 500 毫升三頸燒瓶中，使 35.57 克 3-{1-[3-(5-溴基嘧啖-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基}苯甲腈 (0.08 莫耳)、26.43 克雙(品吶可基)二硼 (0.104 莫耳) 及 23.75 克醋酸鉀 (0.240 莫耳) 懸浮於 165 毫升無水 DMF 中，並在 70°C 下加熱，且攪拌，隨後添加 1.686 克 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (2.4 毫莫耳)，並將反應批料在 70°C 下攪拌 6 小時，於此段期間內，深褐色溶液形成。關於處理，將反應混合物以 600 毫升水稀釋，並在室溫下攪拌，且以抽氣濾出所形成之沉澱物。使所形成之沉澱物溶於 500 毫升二氯甲烷中，與 200 毫升水一起振盪 2x，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。將殘留物在 200 毫升丙酮配成漿液，以抽氣濾出，及以少量丙酮洗滌；熔點 $203-5^\circ\text{C}$ 。

3. 3-{1-[3-(5-羥基嘧啖-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基}苯甲腈 ("A263") 之製備

於 1000 毫升一頸燒瓶中，將 50.46 克 3-(6-酮基-1-{3-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-嘧啖-2-基]苄基}-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈 (102.7 毫莫耳) 與 33.81 克過硼酸鈉四水合物 (339 毫莫耳) 在 220 毫升 THF 與 220 毫升水之混合物中混合，並於室溫下攪拌 2 小時，於此段期間內，淡色沉澱物係沉積。將反應混合物以 800 毫升二氯甲烷稀釋，與 500 毫升飽和氯化銨水溶液一起振盪，以硫酸鈉脫水乾燥，及在迴轉式蒸發器中蒸發至乾涸。使殘留物在甲醇中配成漿液，以抽氣濾出，並以乙醚洗滌；熔點 $245-8^\circ\text{C}$ 。

實例 57

2-{3-[5-(2-羥乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吩-3-酮 ("A294") 之製備



於保護性氣體大氣下，在 25 毫升三頸燒瓶中，使 252 毫克 2-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吩-3-酮 (0.7 毫莫耳) 懸浮於無水 THF 中，添加 0.19 毫升 2-(四氫吡喃-2-基氧基)乙醇 (1.4 毫莫耳) 與 367 毫克三苯膦 (1.4 毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著逐滴添加 275 微升偶氮二羧酸二異丙酯 (1.4 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下再攪拌 2 小時。關於處理，將反應混合物以 20 毫升二氯甲烷稀釋，以 10 毫升水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發至乾涸，及藉層析純化 (矽膠：MTB 醚 → DCM → DCM : 30% MeOH)。將 THP-保護之產物於室溫下，在 5 毫升在二氧陸園中之 4N HCl 內攪拌 20 小時。使反應溶液蒸發至乾涸，及自甲醇/乙醚結晶，獲得 "A294"；ESI 405；熔點 182-3°C。

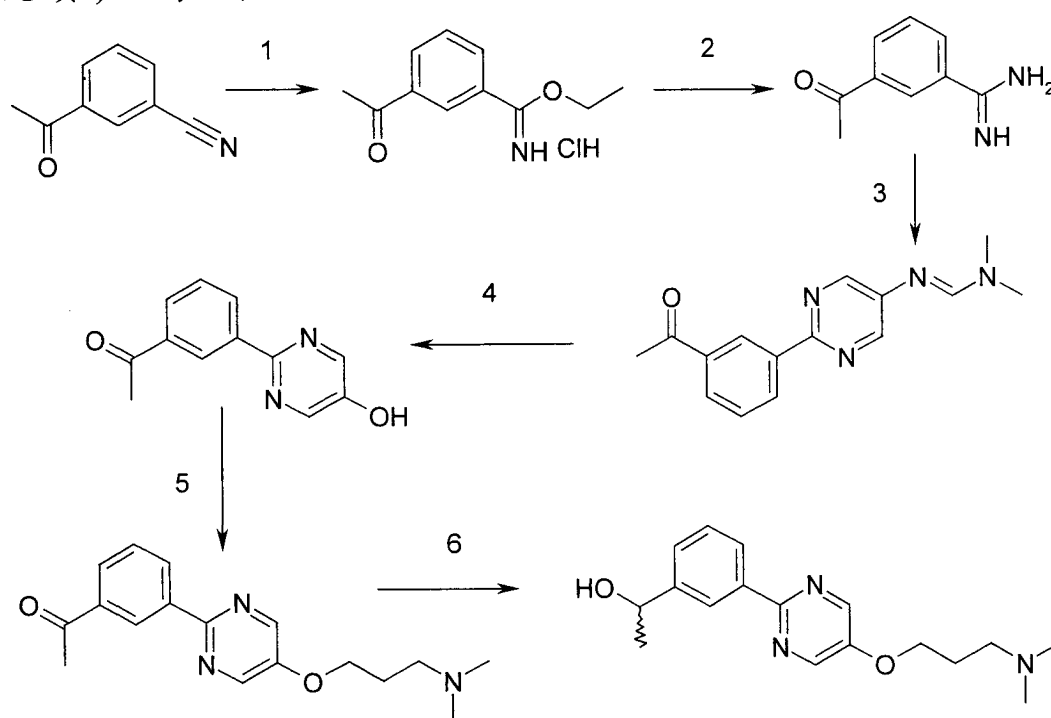
下列化合物係以類似方式獲得：

化合物 編號	名稱及/或結構	ESI [M+H] ⁺
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-羥基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫-噻吩-3-基)苯甲腈	440

"A296"	3-(1-{3-[5-(2-羥乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫-嗒吡-3-基)苯甲脒	426
"A297"	2-{3-[5-(3-羥基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮	419

實例 58

1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-乙醇("A298"之先質)之製備



1. 3-乙醯基苯并亞脘酸乙酯之製備

於 500 毫升單頸燒瓶中，使 30 克 3-氰基苯乙酮 (207 毫莫耳) 懸浮於 170 毫升 HCl 在乙醚中之 10% 溶液內，並冷卻至 0°C，且添加 18.68 毫升無水乙醇。將反應混合物在室溫下攪拌 14 天。關於處理，將反應混合物以 500 毫升乙醚稀釋，以抽氣濾出沉澱物，並以大量乙醚沖洗，及使殘留物在 50°C 下，於真空乾燥箱中乾燥；熔點 122-4°C。

2. 3-乙醯基苯甲脒之製備

於 1000 毫升單頸燒瓶中，使 17.453 克 3-乙醯基苯并亞脘酸

乙酯懸浮於190毫升無水乙醇中，隨後添加190毫升氦在乙醇中之10%溶液，並使反應批料回流3小時。使反應批料於迴轉式蒸發器中蒸發至乾涸，且以粗製形式採用於下一步驟中；LC-MS：0.886分鐘/ $M+H^+$ ：163.2克/莫耳。

3. N'-[2-(3-乙醯基苯基)嘧啶-5-基]-N,N-二甲基-甲脒之製備

於具有 $CaCl_2$ 保護之經 N_2 -沖洗之1000毫升三頸燒瓶中，使16.18克3-乙醯基苯甲脒(含量77%)(76.62毫莫耳)與37.41克({2-二甲胺基-1-[二甲基亞銨甲基]乙烯基胺基}亞甲基)二甲基銨二(六氟磷酸鹽)(胺基-還原作用先質)(76.62毫莫耳)懸浮於200毫升無水甲醇中，並逐滴添加甲醇中之剛製成1.5M甲醇鈉溶液，且攪拌。將反應混合物在60°C下攪拌30分鐘，於此段期間內，透明溶液形成。關於處理，於迴轉式蒸發器中移除約90%甲醇，並將其餘殘留物以300毫升二氯甲烷稀釋，以100毫升水洗滌2x，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。純化係經由層析進行(矽膠DCM + 1-5% MeOH)。合併產物溶離份，蒸發至乾涸，及與i-PrOH一起攪拌；熔點146-8°C。

4. 1-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯基]乙酮之製備

於具有磁攪拌器與冷凝器之250毫升單頸燒瓶中，使5.10克N'-[2-(3-乙醯基苯基)嘧啶-5-基]-N,N-二甲基甲脒(19毫莫耳)懸浮於65毫升水中，添加8.44毫升95-97%硫酸(152毫莫耳)，並將混合物在130°C之浴溫下攪拌2小時。以冰水稀釋混合物，於此段期間內，深褐色樹脂係沉積。傾析出水溶液，並以二氯甲烷萃取。使合併之二氯甲烷相脫水乾燥，過濾，

及蒸發至乾涸，並將殘留物以醚研製，以抽氣濾出，及乾燥(=K1)。藉由與四氫呋喃一起攪拌，萃取已沉積之深褐色樹脂，以抽氣濾出結晶，並拋棄，且使母液蒸發至乾涸(=R1)。使得自二氯甲烷萃取之水相蒸發至乾涸，藉由與四氫呋喃一起攪拌2x，萃取殘留物，及將合併且傾析出之溶液以二氯甲烷稀釋，乾燥，過濾，及蒸發至乾涸(=R2)。合併R1與R2，吸附於矽膠上，及藉層析純化(矽膠/二氯甲烷+0-5% 甲醇)。將層析殘留物以醚研製，以抽氣濾出，以醚洗滌，及乾燥(=K2)。

合併K1與K2；熔點199-200°C。

5. 1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]-苯基}乙酮之製備
於具有CaCl₂保護之經N₂-沖洗之裝置中，使2.4克1-[3-(5-羥基嘧啶-2-基)苯基]乙酮(11.2毫莫耳)懸浮於40毫升無水THF中，添加1.576毫升3-(二甲氨基)-1-丙醇(13.44毫莫耳)與5.602克聚合體結合之三苯膦(16.81毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加3.87克偶氮二羧酸二-第三-丁酯(16.81毫莫耳)，伴隨著冰/H₂O冷卻及攪拌，並將混合物於室溫下再攪拌2小時。關於處理，藉過濾移除聚合體，且以大量二氯甲烷沖洗，及將濾液以水1x，且以1N HCl水溶液萃取2x。使用NaOH，賦與合併之HCl萃液鹼性，並以50毫升二氯甲烷萃取3x。合併二氯甲烷萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，蒸發至乾涸，及自石油醚40-60結晶；熔點61-2°C。

6. 1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]-苯基}乙醇之製備
於100毫升單頸燒瓶中，使3.114克1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)

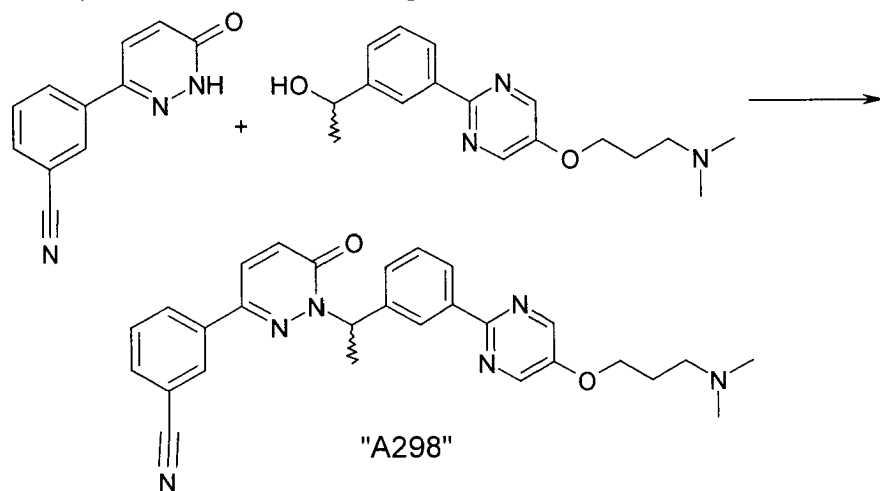
基)嘧啶-2-基]苯基}乙醇(10.4毫莫耳)溶於30毫升無水乙醇中，隨後分次添加0.394克硼氫化鈉(10.4毫莫耳)，伴隨著冰/水冷卻及攪拌，並將反應批料於室溫下再攪拌20小時。關於處理，將反應混合物以50毫升二氯甲烷稀釋，並與水一起振盪2x，且使二氯甲烷相蒸發至乾涸，及藉層析純化(矽膠/DCM/MeOH 9:1)；

HPLC：RT：2.40分鐘；

LC-MS：1.330分鐘/ $M+H^+$ ：302.2克/莫耳。

實例 59

3-[1-(1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]-苯基}乙基)-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基]苯甲腈("A298")之製備



於具有 CaCl_2 保護之經 N_2 -沖洗之裝置中，使197毫克3-氰基苯基嘧啶酮(1.00毫莫耳)懸浮於5毫升無水THF與1毫升無水DMF之混合物中，添加301毫克1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}乙醇(1.00毫莫耳)與500毫克聚合體結合之三苯膦(1.5毫莫耳)，將混合物在室溫下攪拌30分鐘，隨後添加345毫克偶氮二羧酸二-第三-丁酯(1.5毫莫耳)，伴隨著冰/ H_2O 冷卻及攪拌，並將混合物於室溫下再攪拌2小時。

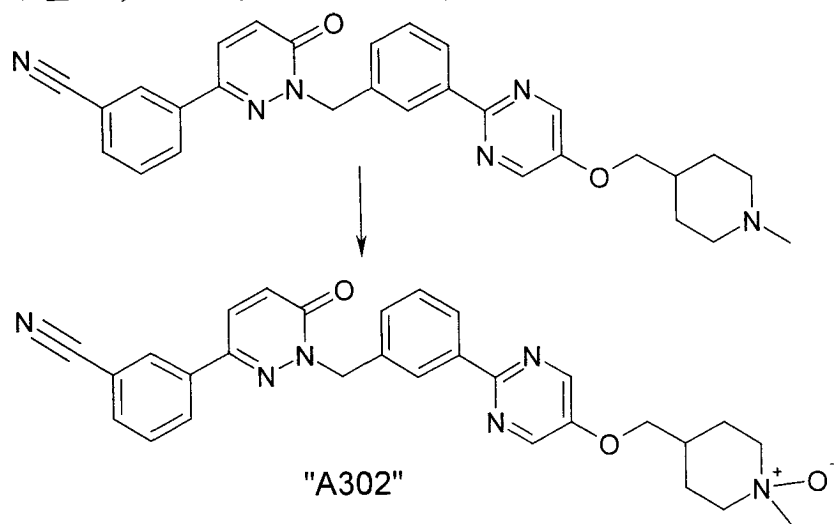
關於處理，將反應混合物以10毫升甲醇稀釋，及藉過濾移除聚合體。以二氯甲烷洗滌殘留物，且使合併之濾液於迴轉式蒸發器中蒸發至乾涸，及藉層析純化(矽膠：DCM + 0-30% MeOH)，獲得"A298"；熔點105-7°C。

下列化合物係以類似方式獲得：

化合物編號	名稱及/或結構	ESI [M+H] ⁺
"A299"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]-苯基}乙基)-2H-嗒吡-3-酮	492
"A300"	6-(3,5-二氟苯基)-2-((R)-1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]苯基}乙基)-2H-嗒吡-3-酮鹽酸鹽	492
"A301"	6-(3,5-二氟苯基)-2-((S)-1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘓啶-2-基]苯基}乙基)-2H-嗒吡-3-酮鹽酸鹽	492

實例 60

3-(1-{3-[5-(1-甲基-1-氧基六氫吡啶-4-基甲氧基)-嘓啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈("A302")之製備

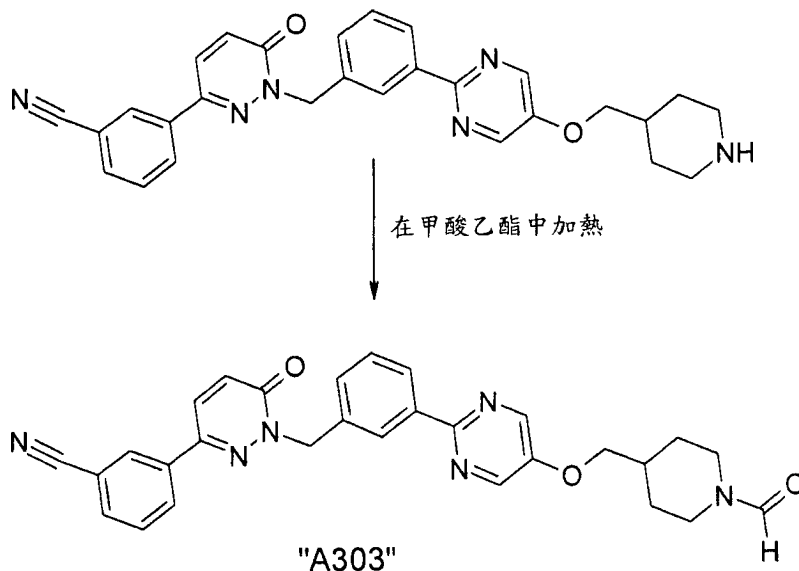


於具有磁攪拌器之反應小玻璃瓶中，使100毫克3-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘓啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈(0.203毫莫耳)懸浮於5毫升水與5毫升乙

睛中，添加100微升過氧化氫(0.979毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌24小時。然後，將混合物倒入水中，並以二氯甲烷萃取，且使合併之二氯甲烷相脫水乾燥，過濾，及蒸發至乾涸。使殘留物吸附於矽膠上，及層析(二氯甲烷+0-50% 甲醇)。使層析殘留物凍乾；ESI 509；熔點 85°C (分解)。

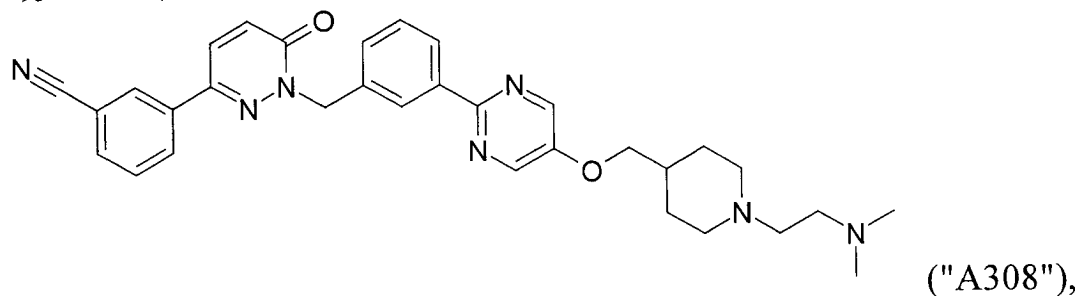
實例 61

3-(1-{3-[5-(1-甲醯基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈，ESI 409之製備：



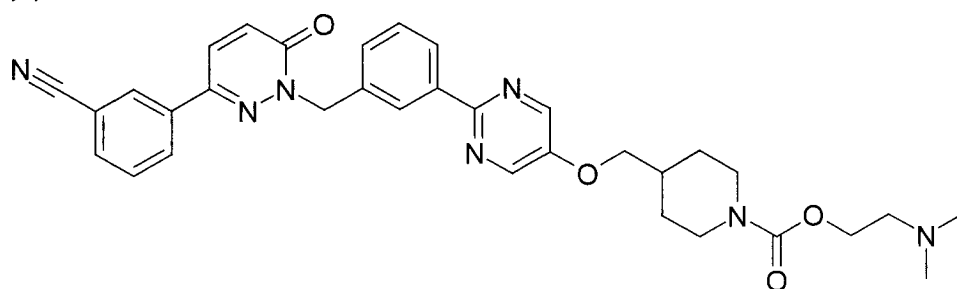
實例 62

3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈與二甲胺基氯乙烷鹽酸鹽及碳酸銨在DMF中之反應，接著層析分離而獲得



ESI 550;

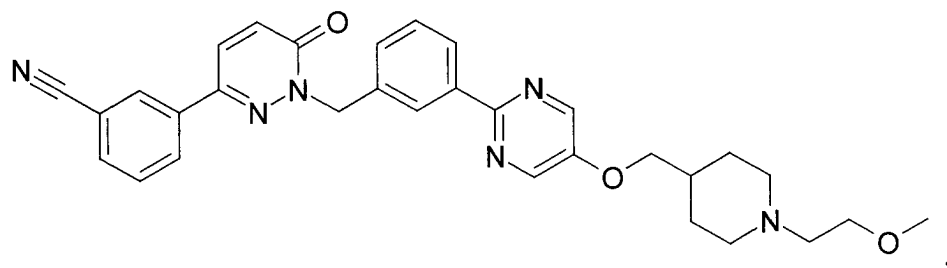
與



三氟醋酸鹽 ("A309"), ESI 594。

實例 63

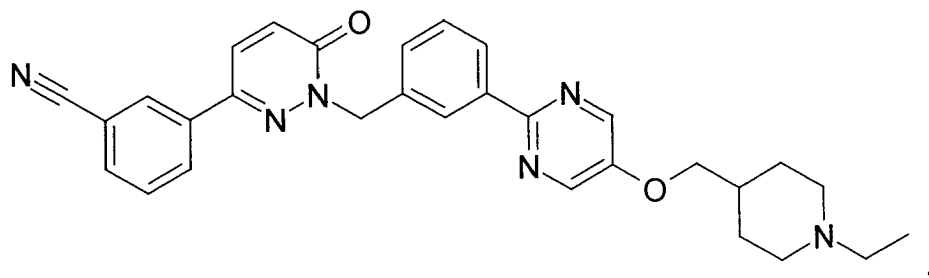
3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈與β-溴乙基甲基醚及碳酸鉀在DMF中之反應，獲得化合物



三氟醋酸鹽 ("A311"), ESI 537。

實例 64

3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-1,6-二氫嗪-3-基)苯甲腈與溴乙烷及碳酸鉀在DMF中之反應，獲得化合物



三氟醋酸鹽 ("A313"), ESI 507。

藥理學數據

表 1 一些代表性式 I 化合物之 Met 激酶抑制

化合物 編號	IC ₅₀ (細胞檢測)	IC ₅₀ (酵素檢測)
"A1"	A	A
"A2"	A	A
"A6"		A
"A8"		A
"A9"	A	
"A13"	B	
"A14"	A	
"A15"	A	
"A16"	A	
"A17"	A	
"A18"	A	
"A19"	A	
"A20"	A	
"A22"	A	
"A23"	A	
"A25"	A	
"A26"	A	
"A35"	A	
"A57"	A	
"A63"	A	
"A64"	A	
"A66"	A	
"A79"	A	
"A102"	A	
"A168"	A	
"A169"	A	
"A189"	A	
"A209"	A	

"A226"	A	
"A229"	A	
"A237"	A	
"A257"	A	
"A287"	A	
"A288"	A	

IC_{50} : 1 nM - 1 μ M = A 1 μ M - 10 μ M = B > 10 μ M = C

表 1 中所示之化合物為根據本發明之特佳化合物。

下述實例係關於藥劑：

實例 A：注射小玻璃瓶

使用 2N 鹽酸，將 100 克式 I 活性成份與 5 克磷酸氫二鈉在 3 升二次蒸餾水中之溶液調整至 pH 6.5，殺菌過濾，轉移至注射小玻璃瓶中，於無菌條件下凍乾，並在無菌條件下密封。各注射小玻璃瓶含有 5 毫克活性成份。

實例 B：栓劑

使 20 克式 I 活性成份與 100 克大豆卵磷脂及 1400 克可可豆脂之混合物溶解，倒入模具中，並使其冷卻。各栓劑含有 20 毫克活性成份。

實例 C：溶液

溶液係製自 1 克式 I 活性成份、9.38 克 $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 、28.48 克 $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 及 0.1 克氯化苄烷氧銨在 940 毫升二次蒸餾水中。將 pH 值調整至 6.8，並將溶液補足至 1 升，且藉由照射殺菌。此溶液可以眼藥水之形式使用。

實例 D：軟膏

將 500 毫克式 I 活性成份與 99.5 克凡士林在無菌條件下混

合。

實例 E：片劑

將 1 公斤式 I 活性成份、4 公斤乳糖、1.2 公斤馬鈴薯澱粉、0.2 公斤滑石及 0.1 公斤硬脂酸鎂之混合物以習用方式壓製，而得片劑，其方式係致使各片劑含有 10 毫克活性成份。

實例 F：糖衣錠

片劑係類似實例 E 壓製，且接著以習用方式，使用蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、西黃蓍樹膠及染料之塗層塗覆。

實例 G：膠囊

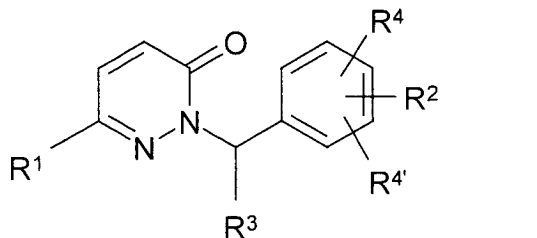
將 2 公斤式 I 活性成份以習用方式引進硬明膠膠囊中，其方式係致使各膠囊含有 20 毫克活性成份。

實例 H：安瓿瓶

將 1 公斤式 I 活性成份在 60 升二次蒸餾水中之溶液殺菌過濾，轉移至安瓿瓶中，於無菌條件下凍乾，並於無菌條件下密封。各安瓿瓶含有 10 毫克活性成份。

五、中文發明摘要：

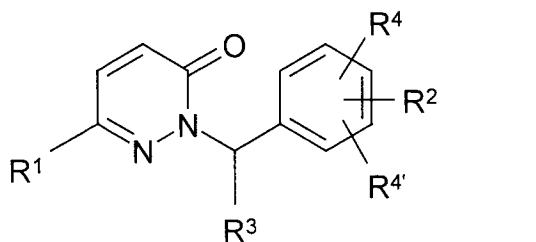
式 I 化合物



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ 具有請求項 1 中所指示之意義，其係為酪胺酸激酶之抑制劑，特別是 Met 激酶，且可被採用於尤其是腫瘤之治療。

六、英文發明摘要：

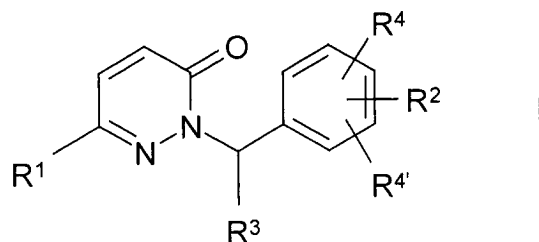
Compounds of the formula I



in which R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$ have the meanings indicated in Claim 1, are inhibitors of tyrosine kinases, in particular Met kinase, and can be employed, inter alia, for the treatment of tumours.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



其中

R^1 表示 Ar 或 Het，

R^2 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之不飽和、飽和或芳族 6-員雜環，其可為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $N=CR^3 N(R^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 $COOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $NR^3 COA$ 、 $NR^3 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^3)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^3)_2]_p OR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n C \equiv C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^-(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $S[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $S[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NHCON(R^3)_2$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_n -N(R^3)_2$ 、 $NHCO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n NR^3 COOA$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $COHet$ 、 COA 、 $CH=CH-COOR^3$ 、 $CH=CH-N(R^3)_2$ 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代，

R^3 表示 H 或 A，

$R^4, R^{4'}$ 各互相獨立表示 H、Hal、A、 OR^3 、CN、 $COOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $NR^3 COA$ 、 $NR^3 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^3)_2$ 或 $S(O)_m A$ ，

Ar 表示苯基、萘基或聯苯基，其每一個為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 $COOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $NR^3 COA$ 、 $NR^3 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^3)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、CO-Het、Het、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NHCOOA$ 、 $NHCON(R^3)_2$ 、 $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n -N(R^3)_2$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $OCNH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $OCNH[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 及 / 或 COA 單 -、二 - 或三取代，

Het 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之單 -、雙 - 或三環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其可為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 SR^3 、 NO_2 、CN、 $COOR^3$ 、 $CON(R^3)_2$ 、 $NR^3 COA$ 、 $NR^3 SO_2 A$ 、 $SO_2 N(R^3)_2$ 、 $S(O)_m A$ 、CO-Het¹、 $[C(R^3)_2]_n Het^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het^1$ 、 $NHCOOA$ 、 $NHCON(R^3)_2$ 、 $NHCOO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NHCOO[C(R^3)_2]_n Het^1$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NHCONH[C(R^3)_2]_n Het^1$ 、 $OCNH[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $OCNH[C(R^3)_2]_n Het^1$ 、CO-Het¹、CHO、COA、=S、=NH、=NA 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 -、三 -、四 - 或五取代，且其中環氮可被氧化，

Het¹ 表示具有 1 至 2 個 N 及 / 或 O 原子之單環狀飽和雜環，其可被 A、OA、OH、Hal 及 / 或 =O (羰基氧) 單

- 或二取代，

A 表示具有 1-10 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，其中 1-7 個 H 原子可被 F 置換，及 / 或其中一或兩個非相鄰 CH₂ 基團可被 O、NH、S、SO、SO₂ 及 / 或被 CH=CH 基團置換，

或

具有 3-7 個 C 原子之環狀烷基，

Hal 表示 F、Cl、Br 或 I，

m 表示 0, 1 或 2，

n 表示 0, 1, 2, 3 或 4，

p 表示 1, 2, 3 或 4，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

2. 如請求項 1 之化合物，其中

R² 表示具有 1 至 4 個 N 及 / 或 O 原子之不飽和、飽和或芳族 6-員雜環，其可為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $N=CR^3 N(R^3)_2$ 、CN、 $COOR^3$ 、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^3)_2]_p OR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n C \equiv C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^- (R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n - N(R^3)_2$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n NR^3 COOA$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、COHet、 $CH=CH-COOR^3$ 、

$\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中

Ar 表示苯基、萘基或聯苯基，其每一個為未經取代，或被 A、Hal、CN、 $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ 、 NR^3COA 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 及 / 或 $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ 單 -、二 - 或三取代，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

4. 如請求項 1-3 中一或多項之化合物，其中

$\text{R}^4, \text{R}^{4'}$ 表示 H，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

5. 如請求項 1-4 中一或多項之化合物，其中

Het 表示具有 1 至 4 個 N、O 及 / 或 S 原子之單 -、雙 - 或三環狀飽和、不飽和或芳族雜環，其可為未經取代，或被 A、CHO、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 -、二 -、三 -、四 - 或五取代，且其中環氮可被氧化，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

6. 如請求項 1-5 中一或多項之化合物，其中

Het¹ 表示具有 1 至 2 個 N 及 / 或 O 原子之單環狀飽和雜環，其可被 A 及 / 或 =O (羰基氧) 單-或二取代，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

7. 如請求項 1-6 中一或多項之化合物，其中

A 表示具有 1-8 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，其中 1-7 個 H 原子可被 F 及 / 或 Cl 置換，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

8. 如請求項 1-7 中一或多項之化合物，其中

R¹ 表示 Ar 或苯并-2,1,3-噻二唑基，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

9. 如請求項 1-8 中一或多項之化合物，其中

R³ 表示 H、甲基、乙基或丙基，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

10. 如請求項 1-9 中一或多項之化合物，其中

R² 表示嘧啶基、嗒咩基、吡啶基、1,3-噁咩烷基、嗎福咩基、六氫吡啶基或六氫吡咩基，其每一個為未經取代，或被 Hal、A、[C(R³)₂]_nOR³、N=CR³N(R³)₂、CN、COOR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet、O[C(R³)₂]_pOR³、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nC ≡ C[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nN⁺O⁻(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet

、 $\text{NR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{NR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{NHCO}-$
 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{NHCO} [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}$ 、
 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{NR}^3 \text{COOA}$ 、
 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{OR}^3$ 、 $\text{CONR}^3 [\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}$ 、 COHet 、
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^3$ 、 $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 -
 、二 - 或三取代，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

11. 如請求項 1-10 中一或多項之化合物，其中

Het 表示六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒嗪基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-二氧伍園烯基、吲唑基、氮雙環并[3.2.1]辛基、氮雙環并[2.2.2]辛基、四氫咪唑基、一氮七園烷基或苯并-2,1,3-噻二唑基，其每一個為未經取代，或被 A、CHO、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}^1$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{OR}^3$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n \text{Het}^1$ 及 / 或 $=\text{O}$ (羰基氧) 單 - 、二 - 、三 - 、四 - 或五取代，且其中環氮可被氧化，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

12. 如請求項 1-11 中一或多項之化合物，其中

Het¹ 表示四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基或嗎福啉基，其每一個為未經取代，或被 A 及 / 或 =O (羰基氧) 單 - 或二取代，

以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

13. 如請求項 1-12 中一或多項之化合物，其中

R¹ 表示 Ar 或 Het，

R² 表示嘧啶基、嗒咭基、吡啶基、1,3-噁咭烷基、嗎福啉基、六氫吡啶基或六氫吡嗪基，其每一個為未經取代，或被 Hal、A、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $N=CR^3 N(R^3)_2$ 、CN、COOR³、 $[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $O[C(R^3)_2]_p OR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n C \equiv C[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n N^+ O^-(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $NR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO-[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n Het$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n NR^3 COOA$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n Het$ 、COHet、 $CH=CH-COOR^3$ 、 $CH=CH-N(R^3)_2$ 及 / 或 =O (羰基氧) 單 -、二 - 或三取代，

R³ 表示 H、甲基、乙基或丙基，

R⁴, R^{4'} 表示 H，

Ar 表示苯基、萘基或聯苯基，其每一個為未經取代，或被 A、Hal、CN、S(O)_mA、NR³COA、CON(R³)₂、 $O[C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_n OR^3$ 、 $CONR^3 [C(R^3)_2]_n N(R^3)_2$

及 / 或 $\text{CONR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}$ 單 - 、 二 - 或 三 取 代 ,

Het 表示六氫吡啶基、六氫吡嗪基、四氫吡咯基、嗎福啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒嗪基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-二氧五環烯基、吲唑基、氮雙環并[3.2.1]辛基、氮-雙環并[2.2.2]辛基、四氫咪唑基、一氮七元烷基或苯并-2,1,3-噻二唑基，其每一個為未經取代，或被 A、CHO、 COOR^3 、 $\text{CON}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OR}^3$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 及 / 或 =O (羰基氧) 單 - 、 二 - 、 三 - 、 四 - 或 五 取 代 , 且 其 中 環 氮 可 被 氧 化 ,

Het¹ 表示四氫吡咯、六氫吡啶、六氫吡嗪或嗎福啉，其每一個為未經取代，或被 A 及 / 或 =O (羰基氧) 單 - 或 二 - 取 代 ,

A 表示具有 1-8 個 C 原子之未分枝或分枝狀烷基，其中 1-7 個 H 原子可被 F 及 / 或 Cl 置換，

Hal 表示 F、Cl、Br 或 I，

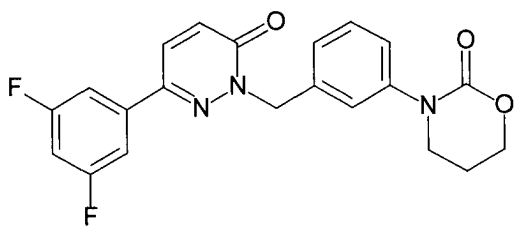
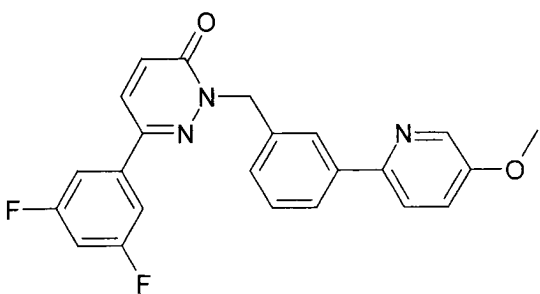
m 表示 0, 1 或 2，

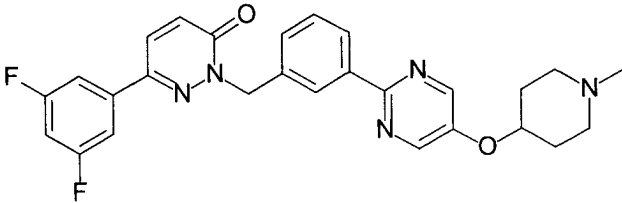
n 表示 0, 1, 2, 3 或 4，

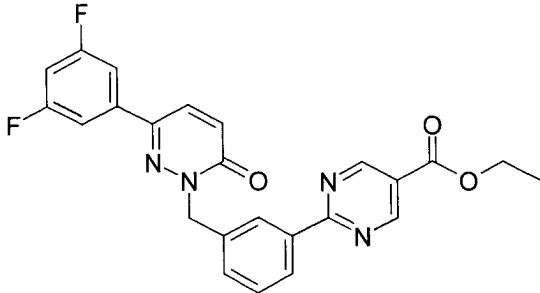
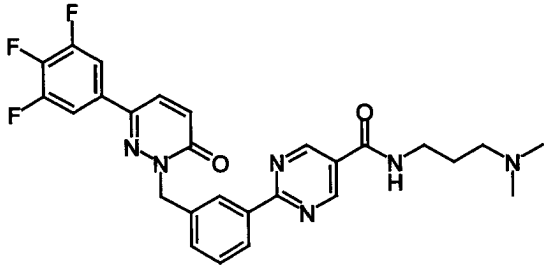
p 表示 1, 2, 3 或 4，

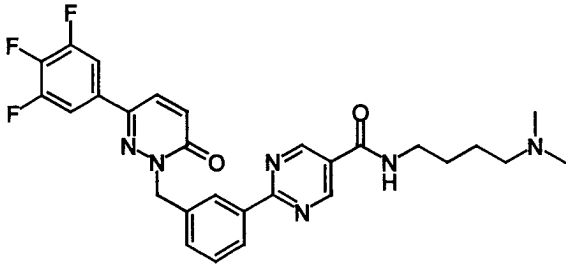
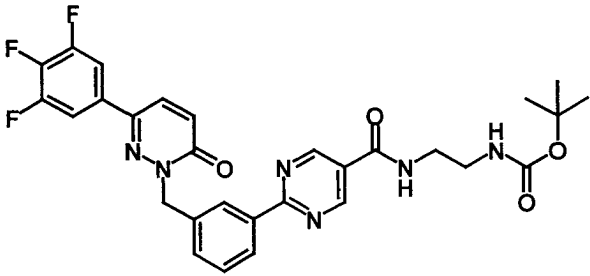
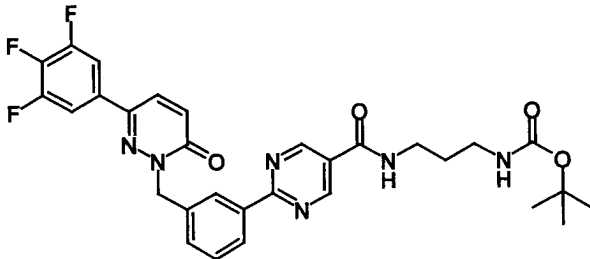
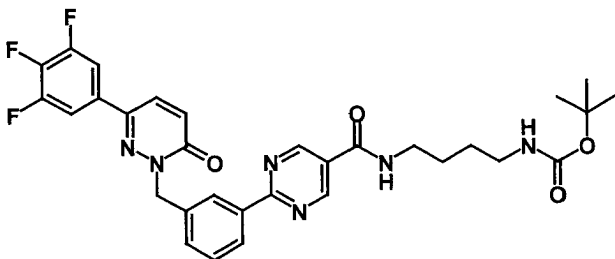
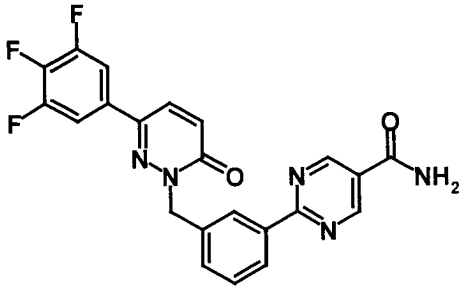
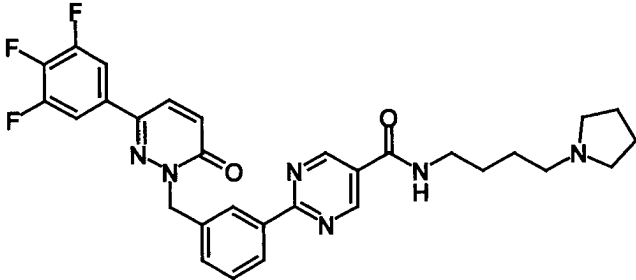
以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

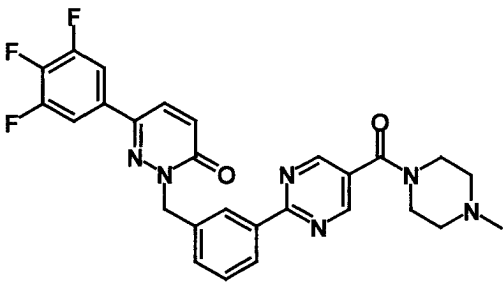
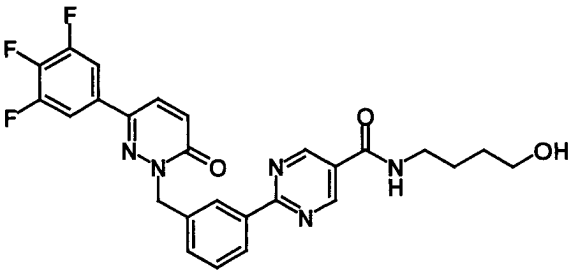
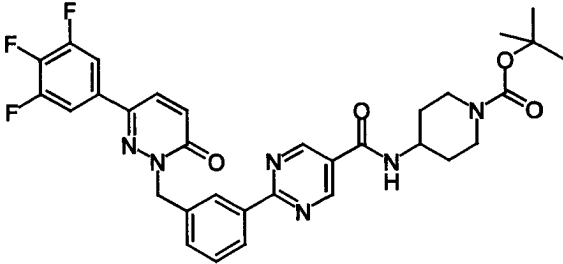
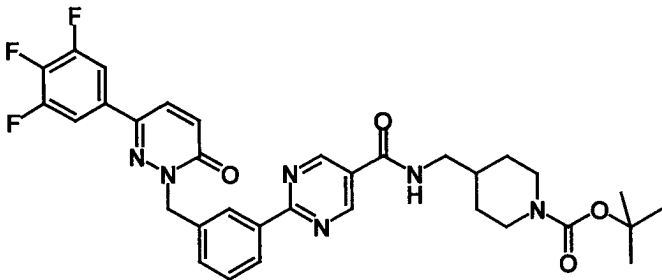
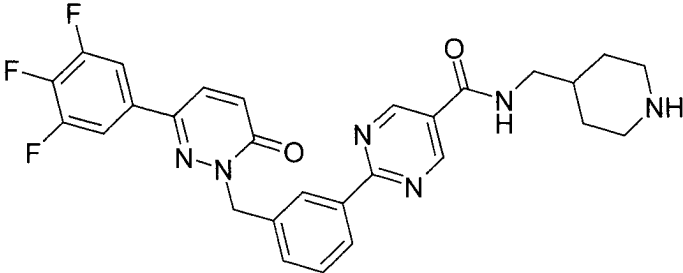
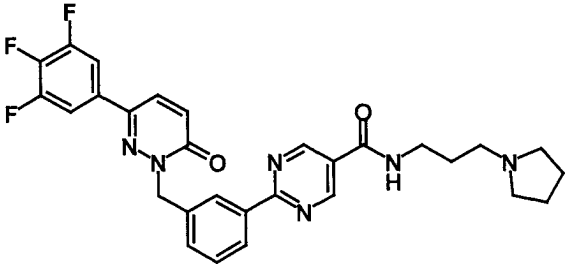
14. 如請求項1之化合物，其係選自以下組群

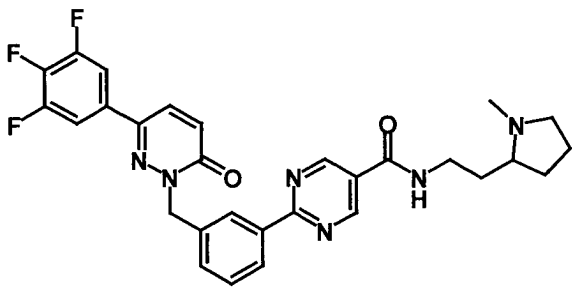
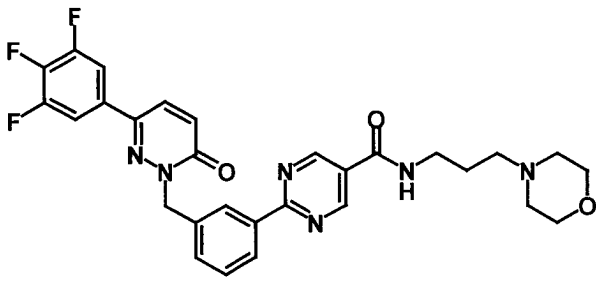
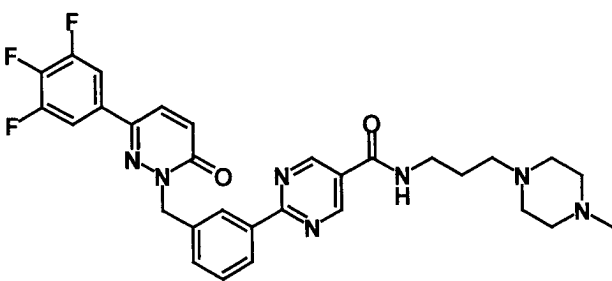
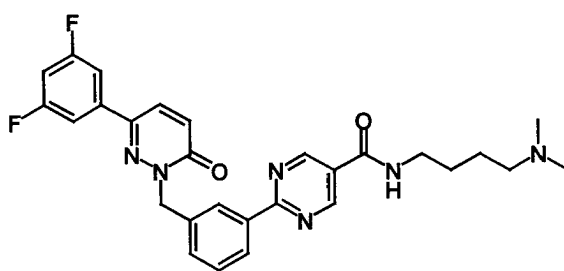
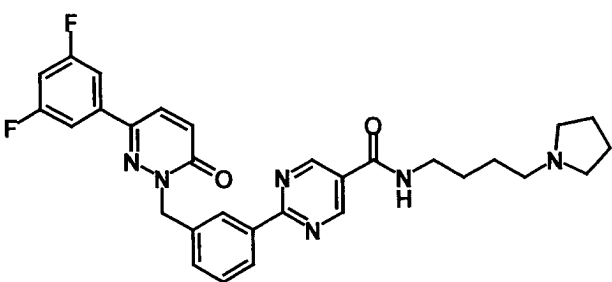
編號	名稱及/或結構
"A1"	2-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A2"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A3"	2-[3-(4-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A4"	2-(3-嘧啶-2-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A5"	4-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嗎福啉-3-酮
"A6"	3-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}-1,3-𪗇吡啶-2-酮
	
"A7"	3-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}-1,3-𪗇吡啶-2-酮
"A8"	1-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苯基}-3-甲基-6H-噻吡-6-酮
"A9"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-甲基吡啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A10"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
	

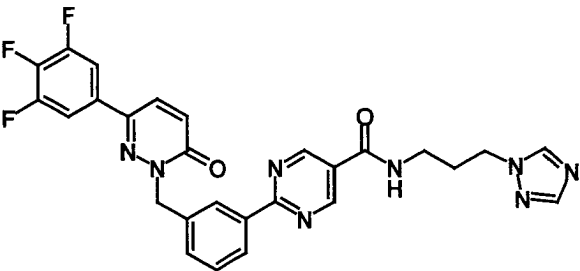
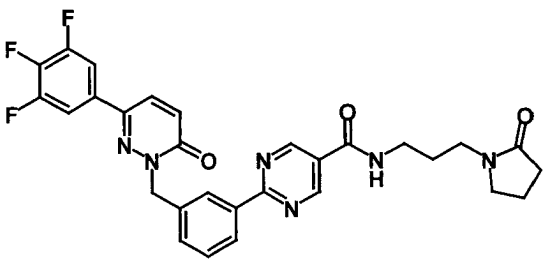
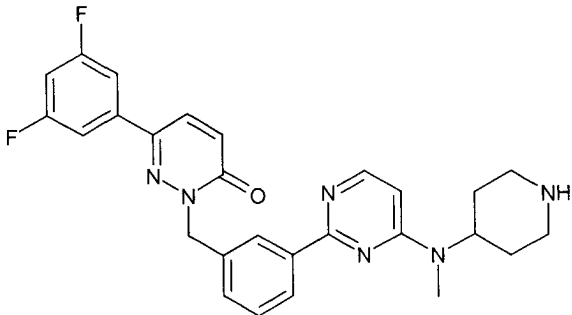
"A11"	2-[3-(5-氨基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A12"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)吡啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A13"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(4-六氢吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A14"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基甲基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A15"	3-{1-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基}-苯甲脒
"A16"	N'-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苄基}-嘧啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒
"A17"	2-[3-(5-氨基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A18"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A19"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-六氢吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A20"	2-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A21"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-羧基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A22"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A23"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 
"A24"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)吡啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮

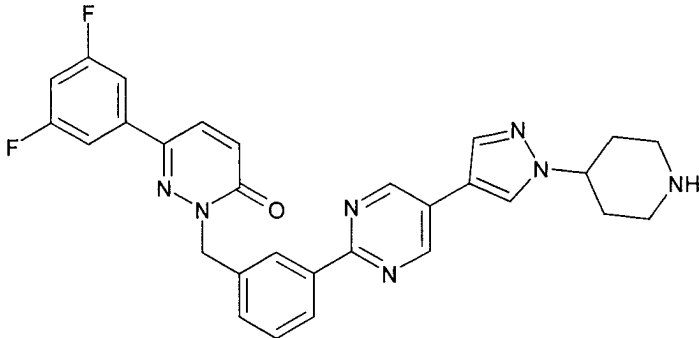
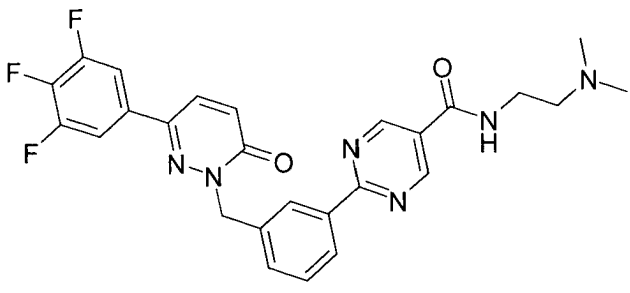
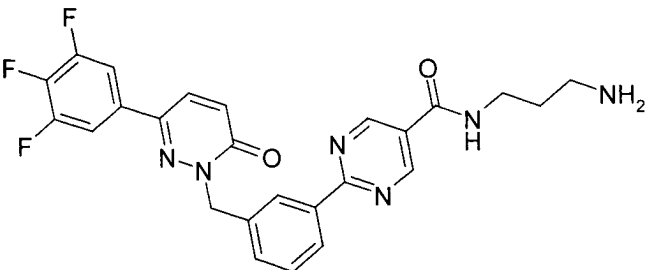
"A25"	2-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H- 噻吡-3-酮
"A26"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2- 基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A27"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(4-甲基六氫吡吡-1-基)噻吡 -3-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A28"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(3-二甲胺基丙氧基)噻吡-3- 基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A29"	2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基] 苯基}-嘧啶-5-羧酸乙酯
"A30"	2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基] 苯基}-嘧啶-5-羧酸乙酯 
"A31"	2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基甲基] 苯基}-嘧啶-5-羧酸
"A32"	2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基] 苯基}-嘧啶-5-羧酸
"A33"	N-(2-二甲胺基乙基)-2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)- 6H-噻吡-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧酸鹽胺
"A34"	

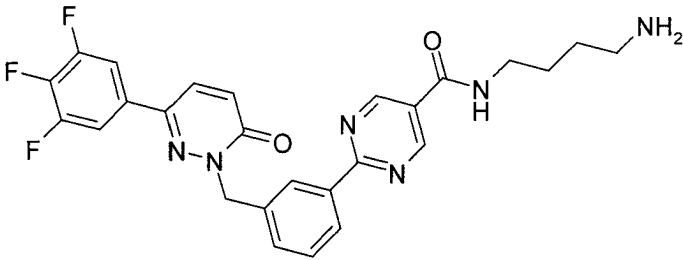
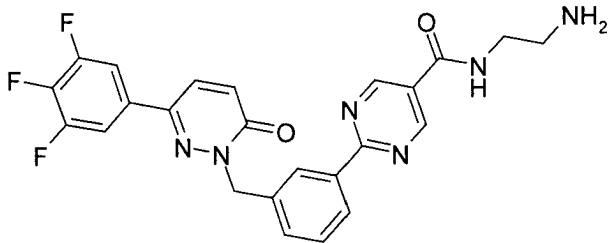
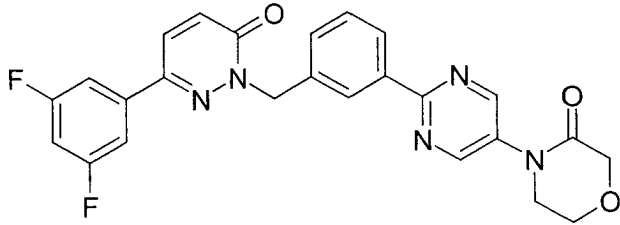
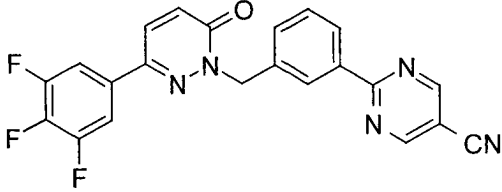
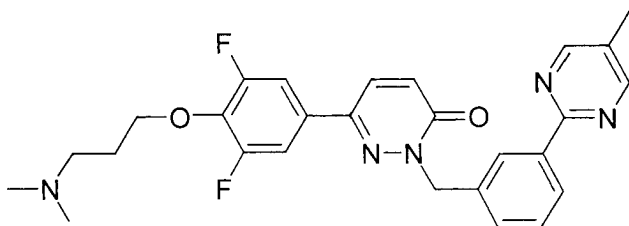
"A35"	
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	

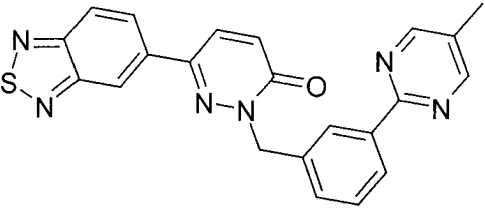
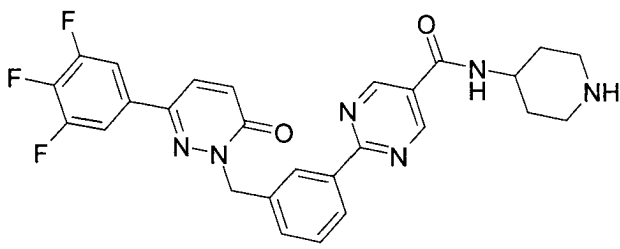
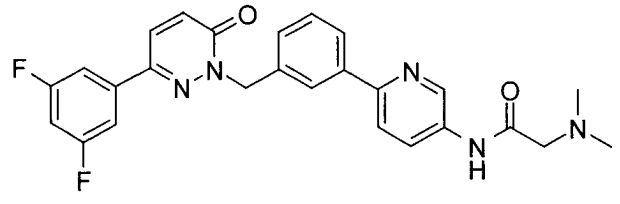
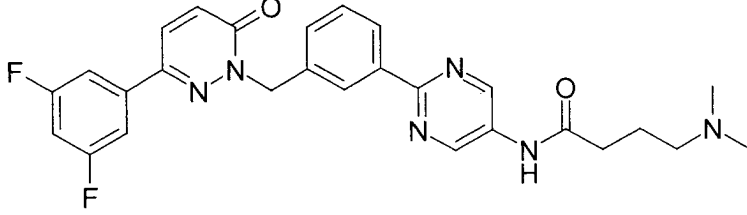
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A44"	
"A44a"	
"A45"	

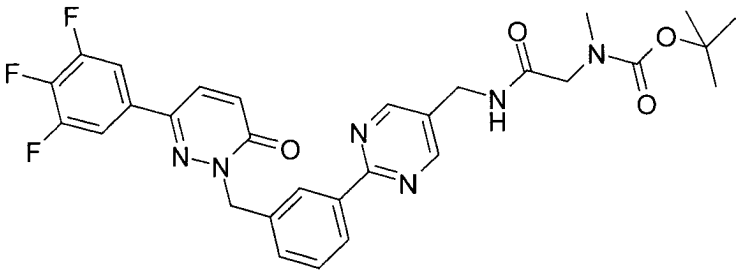
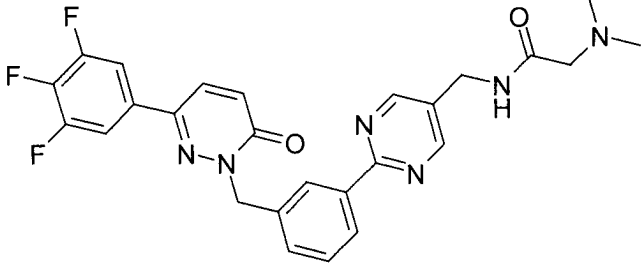
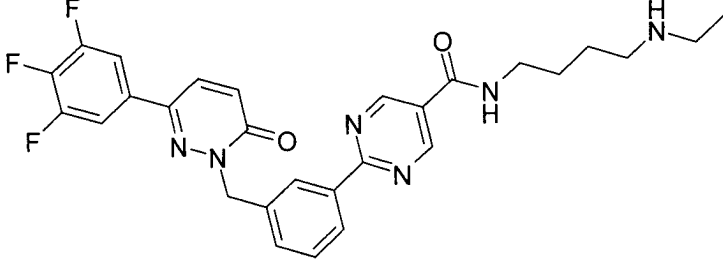
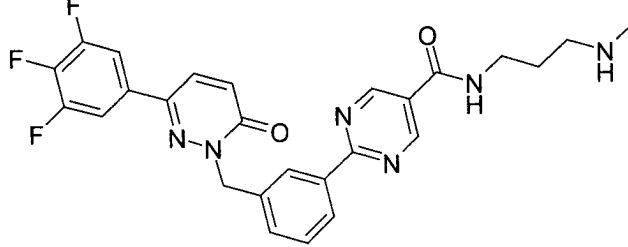
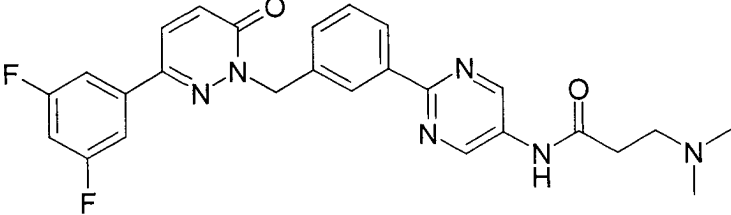
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	N-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-哒吡啶-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧酰胺

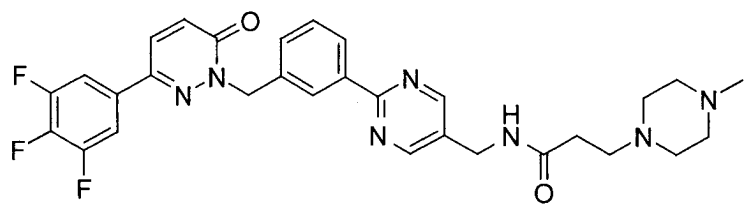
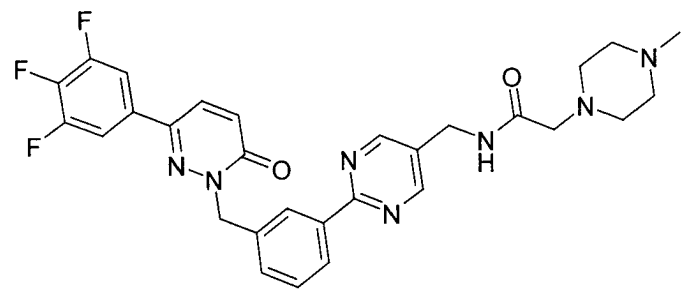
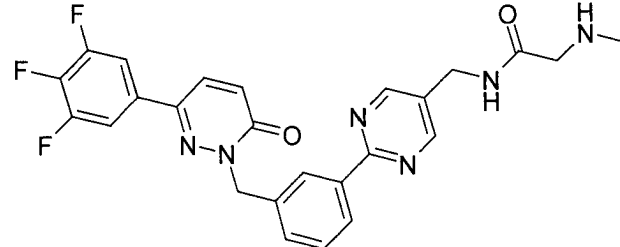
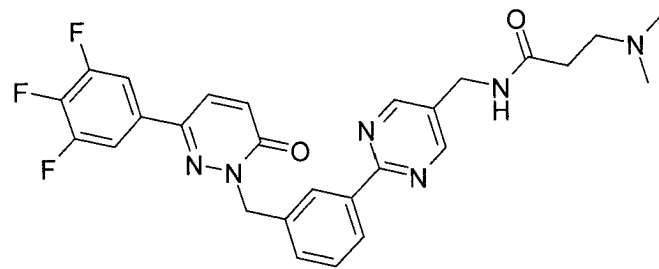
"A52"	
"A53"	
"A54"	2-[3-(5-氟基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A55"	4-{1-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基}-N-(3-六氢吡啶-1-基丙基)苯甲酰胺
"A56"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-四氢吡咯-1-基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A57"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[2-(4-甲基六氢吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮
"A58"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-二甲胺基甲基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A59"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[4-(甲基六氢吡啶-4-基胺基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 
"A60"	2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-噻吡-3-酮

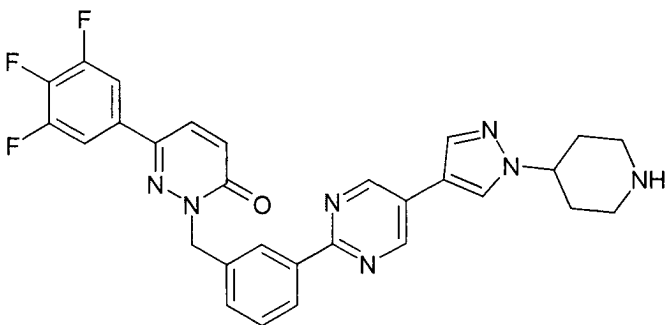
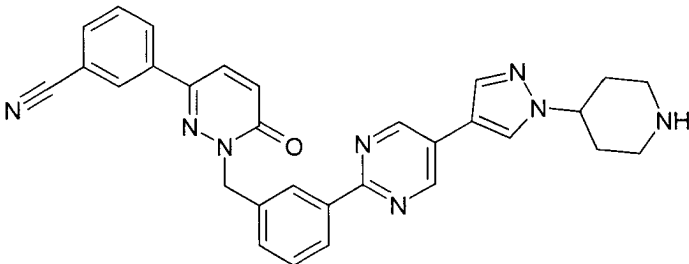
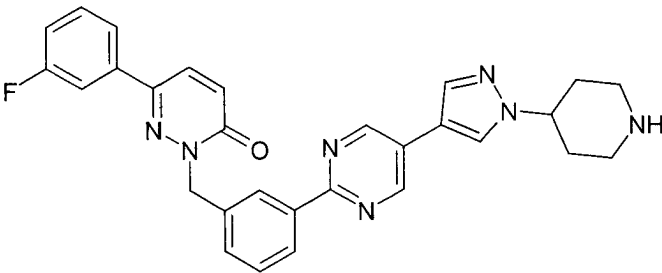
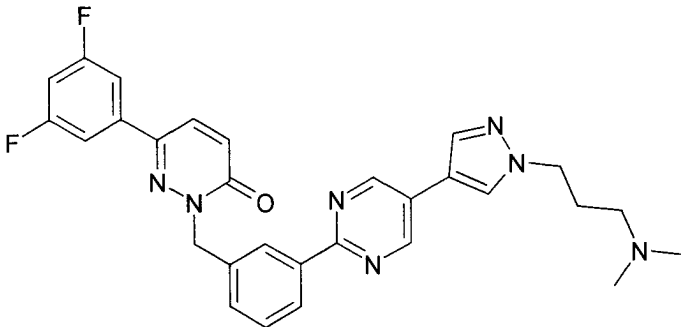
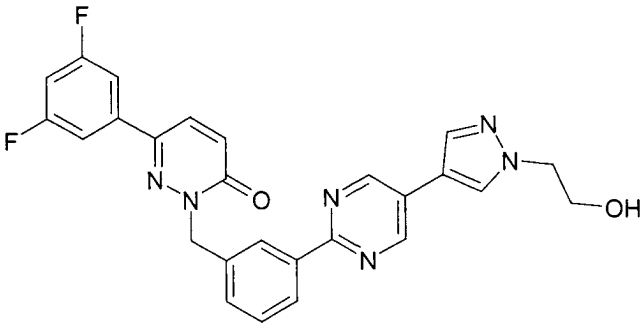
"A63"	
"A64"	2-{3-[5-(2-二甲氨基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,5-二氟-苯基)-2H-嗒咩-3-酮
"A65"	2-{3-[5-(六氢吡咩-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嗒咩-3-酮
"A66"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氢吡咩-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A67"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(3-二甲氨基丙胺基)嗒咩-3-基]苄基}嗒咩-3-酮
"A68"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(2-二甲氨基乙胺基)嗒咩-3-基]苄基}嗒咩-3-酮
"A69"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(4-二甲氨基丁基胺基)嗒咩-3-基]苄基}嗒咩-3-酮
"A70"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[6-(1-甲基六氢吡咩-4-基胺基)嗒咩-3-基]苄基}嗒咩-3-酮
"A71"	
"A72"	

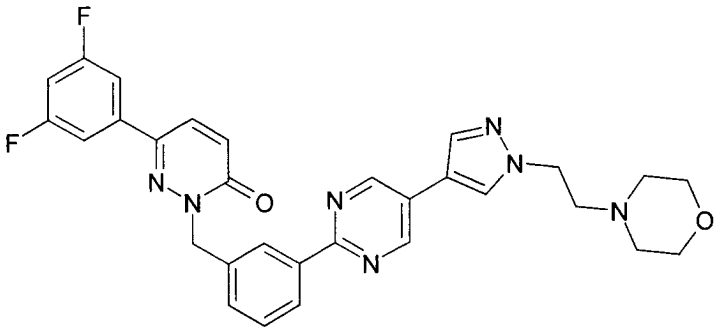
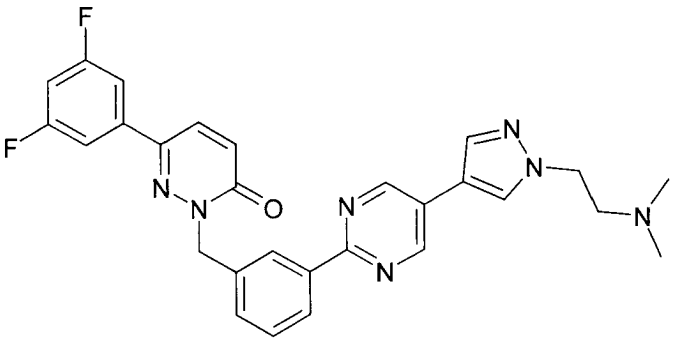
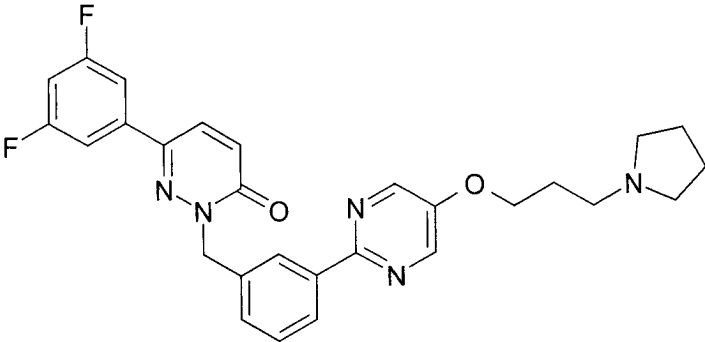
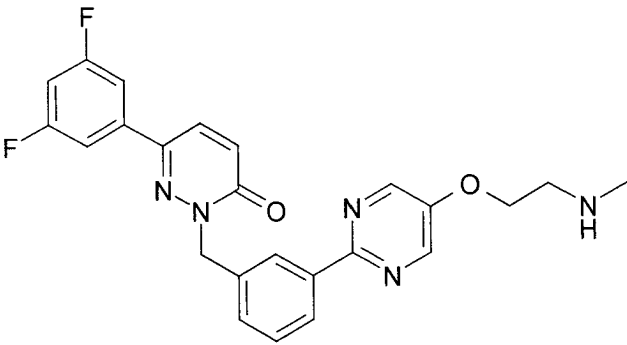
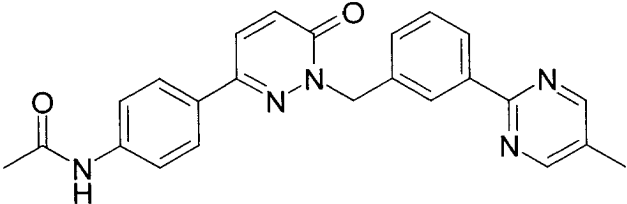
"A73"	
"A74"	
"A75"	4-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}-嘧啶-5-基)嗎福啉-3-酮 
"A76"	N'-(2-{3-[3-(3,4,5-三氟苯基)-6-酮基-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}-嘧啶-5-基)-N,N-二甲基甲脒
"A77"	2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}-嘧啶-5-甲腈 
"A78"	6-[4-(3-二甲胺基丙氧基)-3,5-二氟苯基]-2-[3-(5-甲基-嘧啶-2-基)苄基]-2H-嗒咩-3-酮 

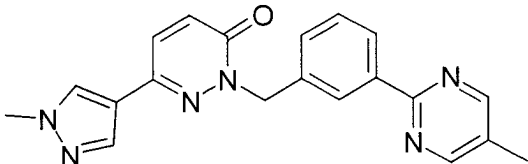
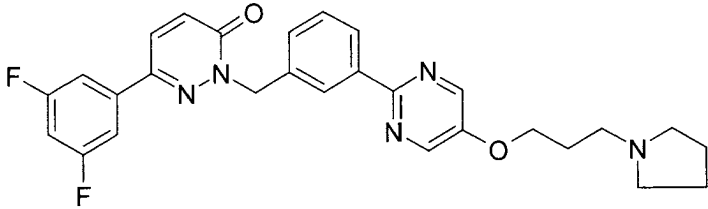
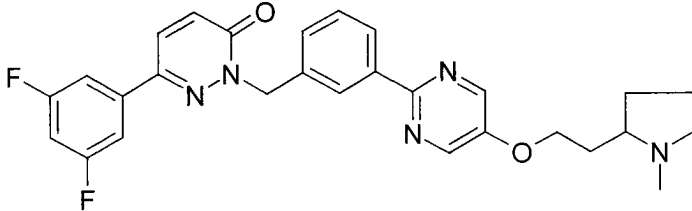
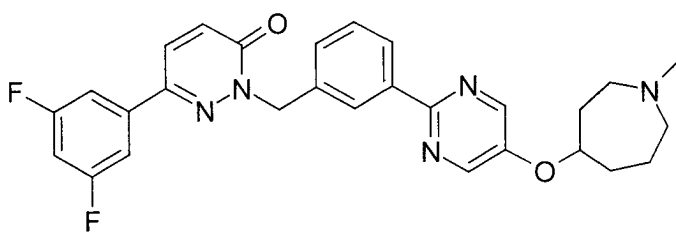
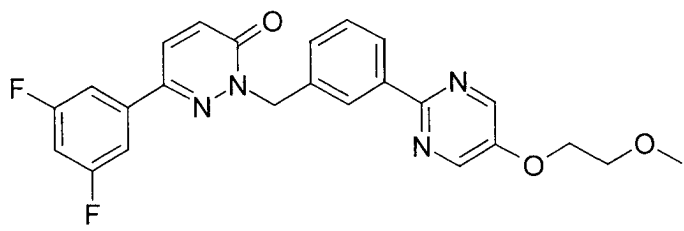
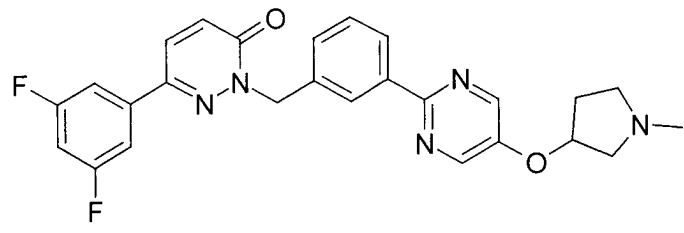
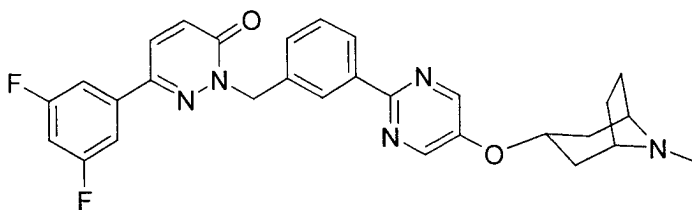
"A79"	6-苯并-1,2,5-噻二唑-5-基-2-[3-(5-甲基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮 
"A80"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(6-酮基-1,6-二氢嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A81"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[4-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A82"	2-[3-(5-氨基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A83"	2-(3-嘧啶-5-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A84"	
"A85"	N-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苄基}-嘧啶-5-基)-2-二甲氨基乙酰胺 
"A86"	2-[3-(6-甲基吡啶-3-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A87"	N-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-噻吡-1-基甲基]苄基}-嘧啶-5-基)-4-二甲氨基丁酰胺 

"A88"	
"A89"	
"A90"	
"A92"	
"A93"	2-[3-(5-氨基甲基嘧啶-2-基)苄基]-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘧啶-3-酮
"A94"	2-(3-吡啶-4-基苄基)-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-嘧啶-3-酮
"A95"	N-(2-{3-[3-(3,5-二氟苯基)-6-酮基-6H-嘧啶-1-基甲基]苄基}-嘧啶-5-基)-3-二甲氨基丙酰胺
	

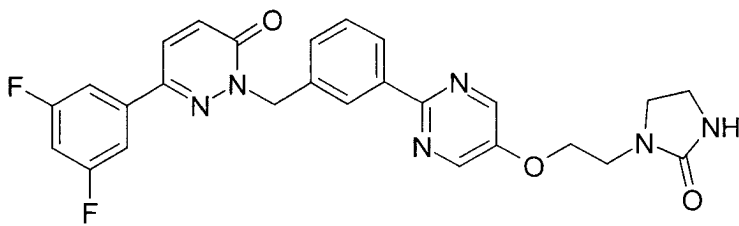
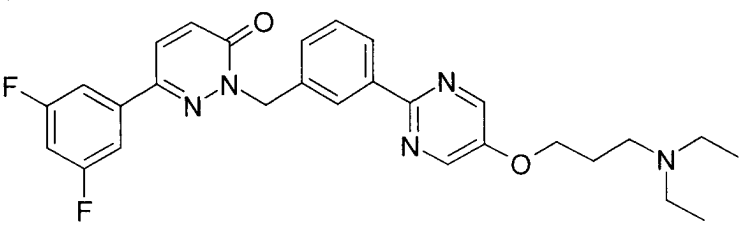
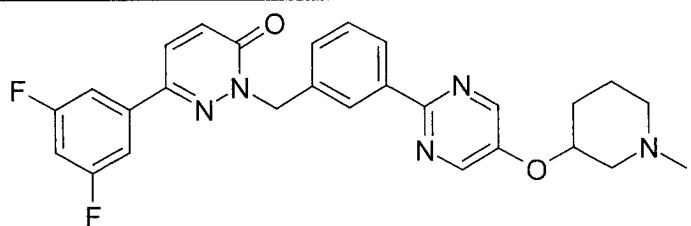
"A96"	3-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}嘓咩-5-基甲基)丙醯胺 
"A97"	2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}嘓咩-5-基甲基)乙醯胺 
"A98"	2-甲胺基-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}嘓咩-5-基甲基)乙醯胺 
"A99"	3-二甲胺基-N-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-嗒咩-1-基甲基]苯基}嘓咩-5-基甲基)丙醯胺 
"A100"	2-[3-(5-甲基嘓咩-2-基)苺基]-6-(2H-吡咩-3-基)-2H-嗒咩-3-酮
"A101"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(5-羥甲基嘓咩-2-基)苺基]-2H-嗒咩-3-酮

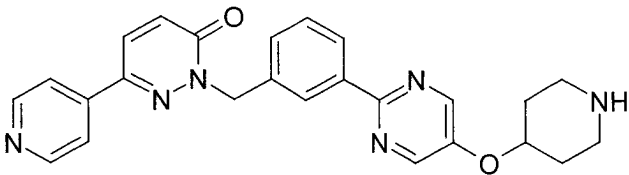
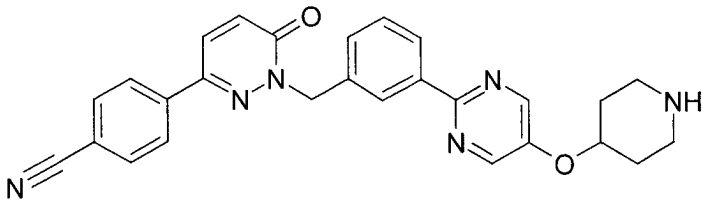
"A102"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氢吡啶-4-基氧基)咪唑-2-基]苄基}-2H-嘧啶-3-酮
"A103"	
"A104"	
"A105"	
"A106"	
"A107"	

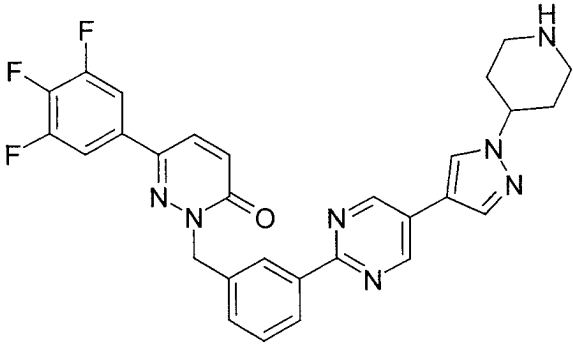
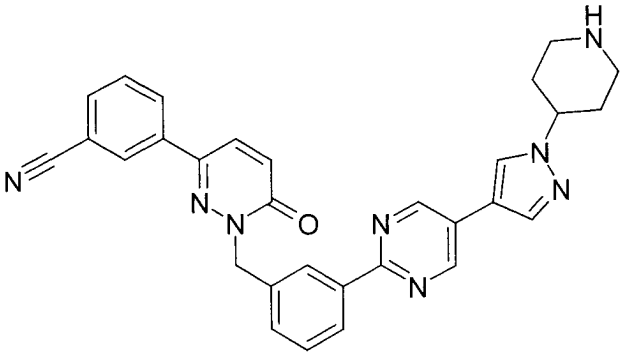
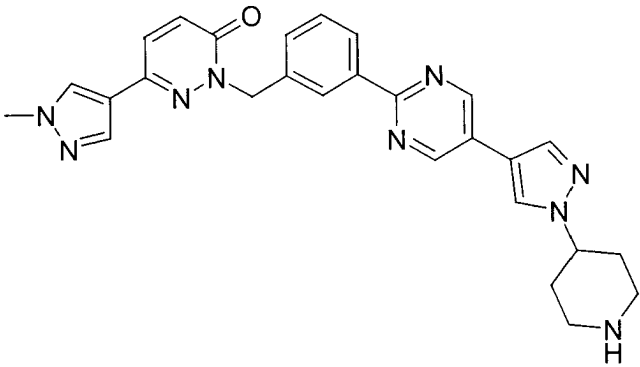
"A108"	 <chem>Fc1cc(F)cc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CN=CN=C6C7=CN=CN=C7CN8CCN(CCO)CC8</chem>
"A109"	 <chem>Fc1cc(F)cc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CN=CN=C6C7=CN=CN=C7CN(C)C</chem>
"A110"	 <chem>Fc1cc(F)cc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CN=CN=C6C7=CC=CC=C7COCCN8CCCC8</chem>
"A111"	 <chem>Fc1cc(F)cc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CN=CN=C6C7=CC=CC=C7COCCNC</chem>
"A112"	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1)c2nc3ccc(cc3n2)C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CN=CN=C6C7=CC=CC=C7C8=CN=CN=C8C(=O)N9C=CC(=C9)C</chem>

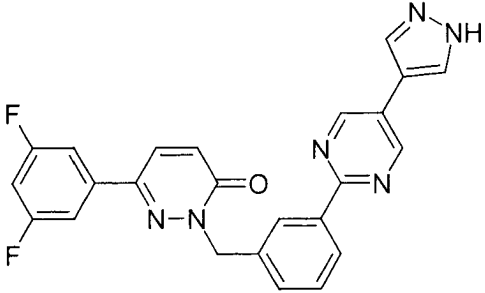
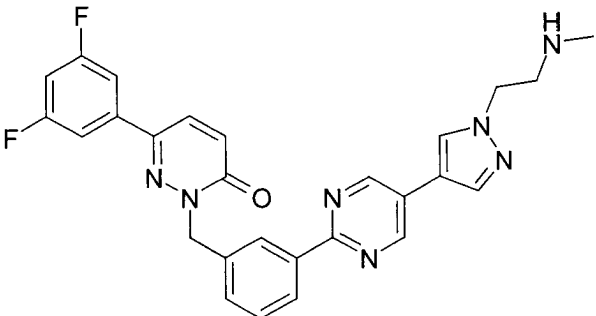
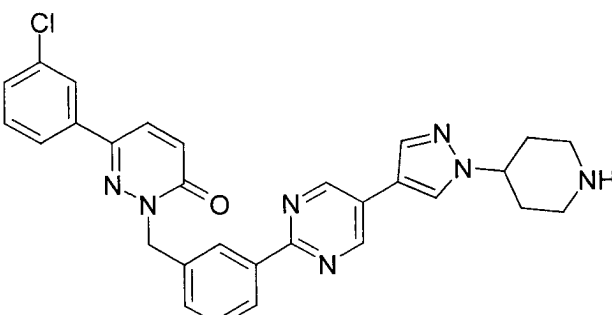
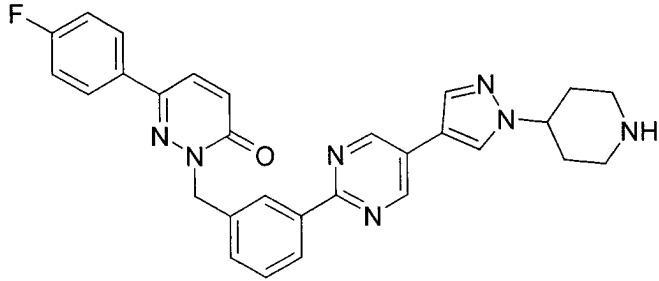
"A113"	
"A114"	
"A115"	
"A116"	
"A117"	
"A118"	
"A119"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基氧基)-嘓啶-2-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮 

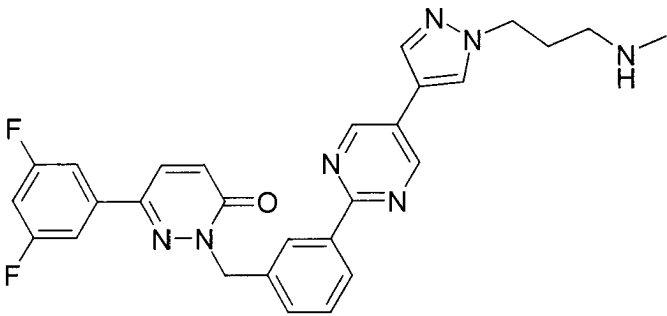
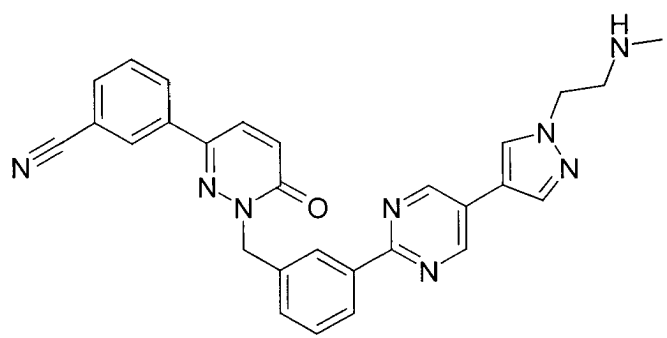
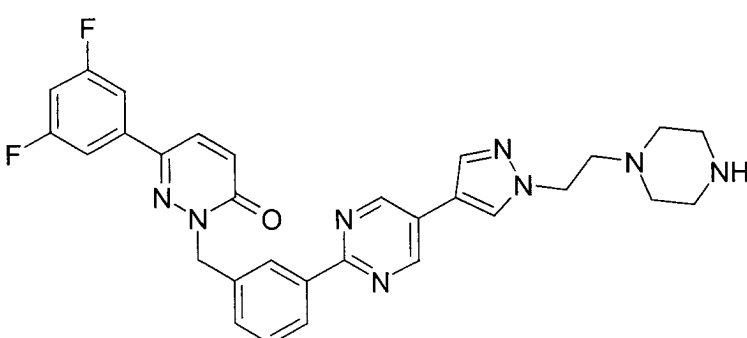
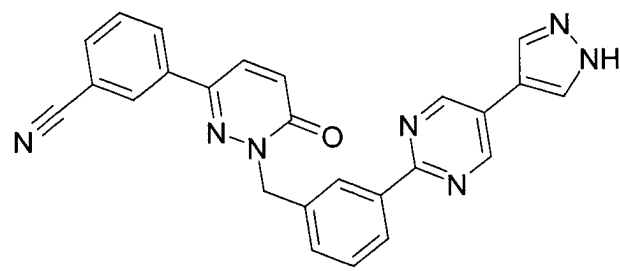
"A120"	
"A121"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((S)-1-甲基四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A122"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((R)-1-甲基四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A123"	
"A124"	
"A125"	

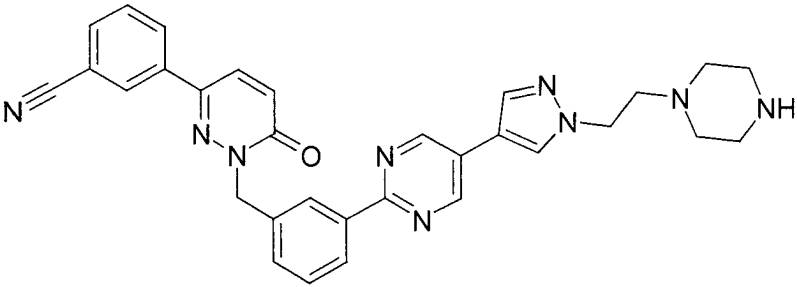
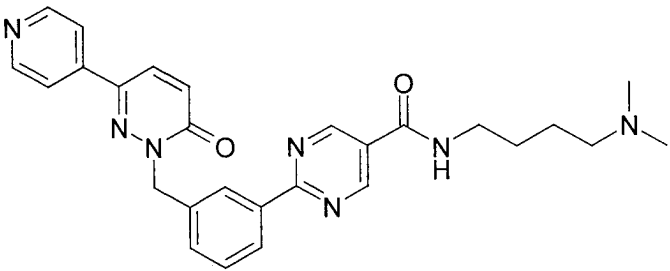
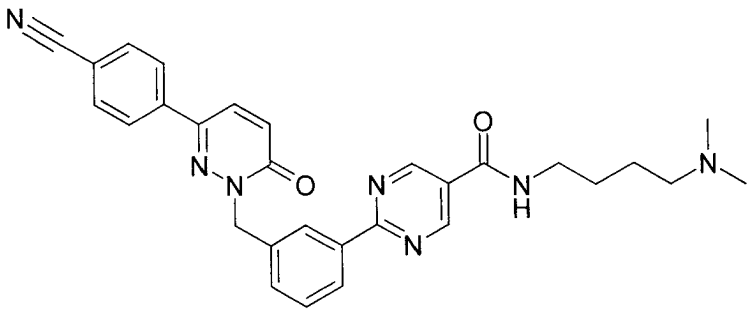
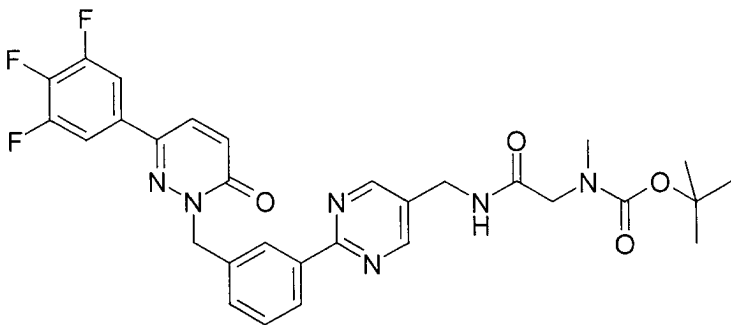
"A126"	
"A127"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(2-四氫吡咯-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A128"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A129"	
"A130"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮，鹽酸鹽
"A131"	
"A132"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(4-甲胺基丁氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A133"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A134"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(四氫吡咯-3-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A135"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-乙胺基丙氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A136"	2-{3-[5-(2-胺基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,5-二氟苯基)-2H-嗒咩-3-酮
"A137"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒咩-3-酮
"A138"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒咩-3-酮

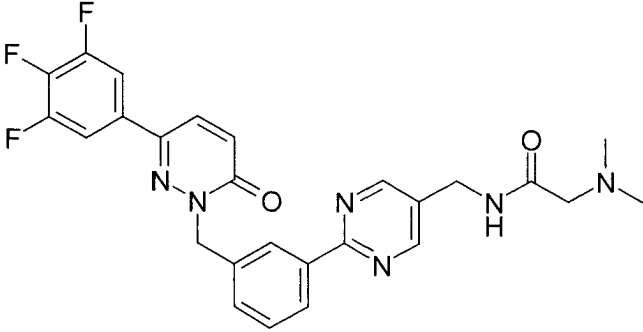
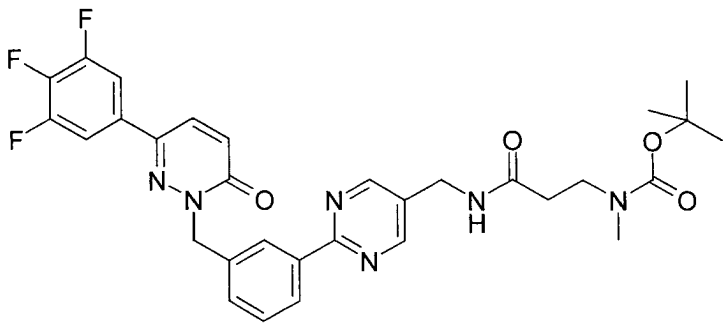
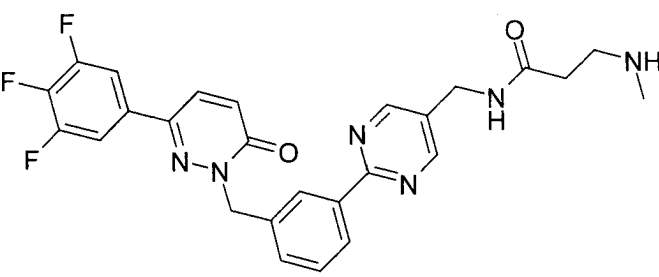
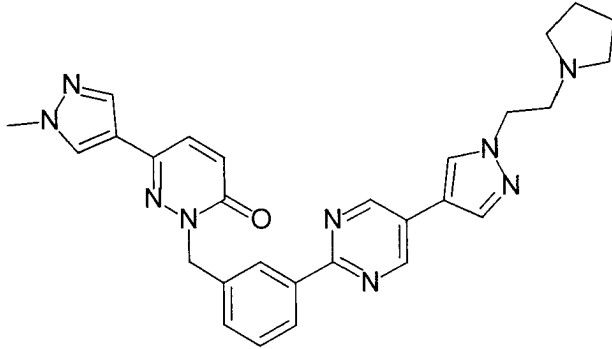
"A139"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A140"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((S)-四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A141"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-((R)-四氢吡咯-3-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A142"	2-{3-[5-(六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮 
"A143"	4-(6-酮基-1-{3-[5-(六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氢-噻吡-3-基)苯甲腈 
"A144"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氢-噻吡-3-基)苯甲腈
"A145"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(2-六氢吡啶-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A146"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A147"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(2-六氢吡啶-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氢噻吡-3-基)苯甲腈
"A148"	6-(3-氟苯基)-2-{3-[5-(六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮

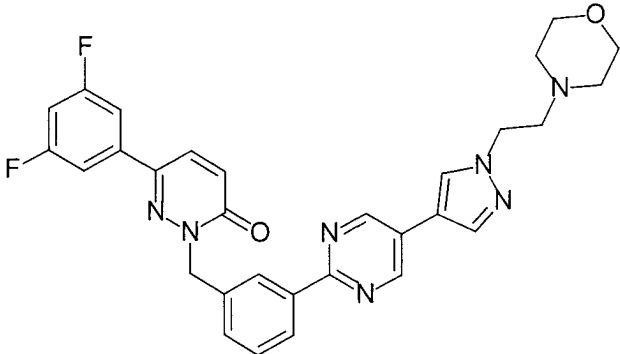
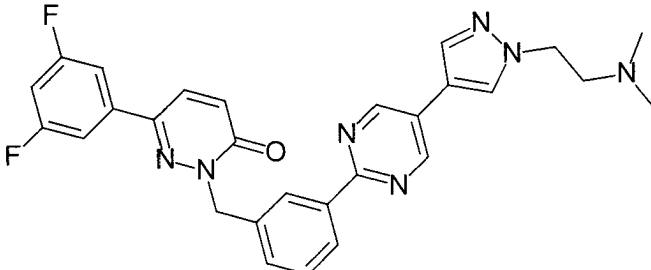
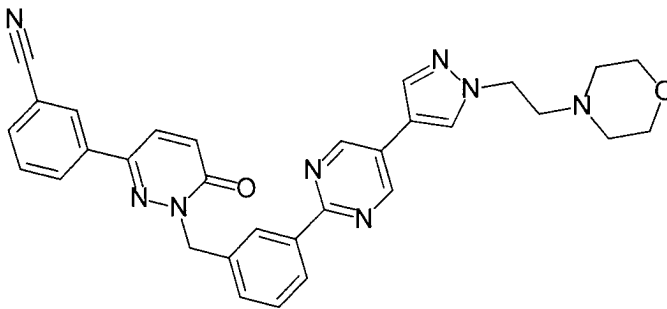
"A149"	2-{3-[5-(1-六氢吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A150"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(1-六氢吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氢噻吡-3-基)苯甲腈 
"A151"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(1-六氢吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 
"A152"	6-(3-甲氧苄基)-2-{3-[5-(1-六氢吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A153"	6-(3-氟苄基)-2-{3-[5-(1-六氢吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮

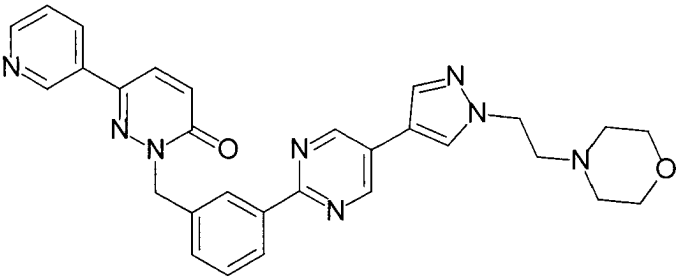
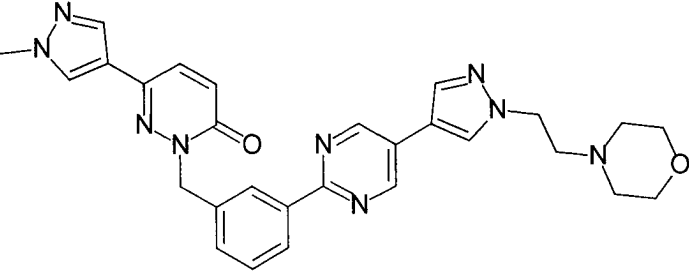
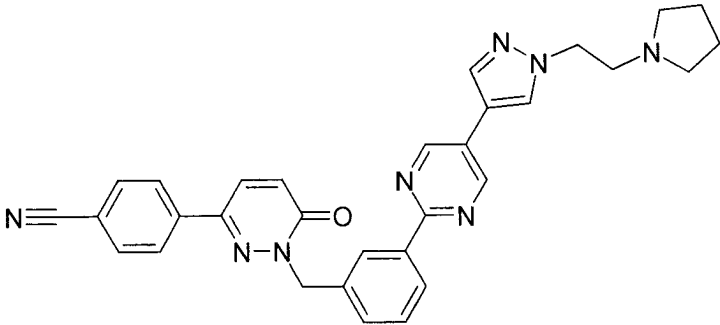
"A154"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 
"A155"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-甲胺基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A156"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(1,6-二氢吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 
"A157"	

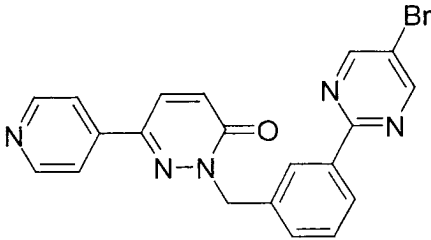
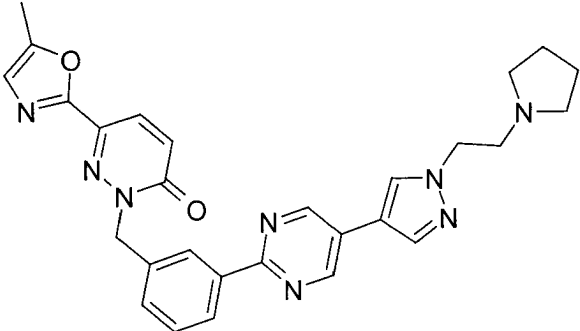
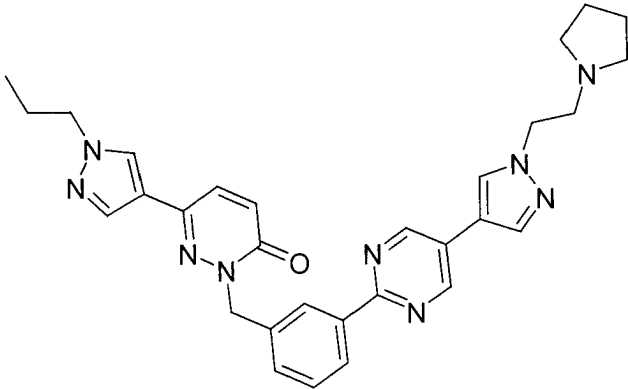
"A158"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(3-甲胺基丙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A159"	3-[1-(3-{5-[1-(2-甲胺基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基]苯甲腈 
"A160"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-六氢吡啶-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A161"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氢-噻吡-3-基)苯甲腈 

"A162"	3-[6-酮基-1-(3-{5-[1-(2-六氢吡啶-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}-苄基)-1,6-二氢嗪啉-3-基]苯甲腈 
"A163"	N-(4-二甲氨基丁基)-2-[3-(6-酮基-3-吡啶-4-基-6H-嗪啉-1-基甲基)苯基]嘧啶-5-羧酰胺 
"A164"	N-(4-二甲氨基丁基)-2-{3-[3-(4-氰基苯基)-6-酮基-6H-嗪啉-1-基甲基]苯基}嘧啶-5-羧酰胺 
"A165"	

"A166"	
"A167"	
"A168"	
"A169"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(3-{5-[1-(2-四氢吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 

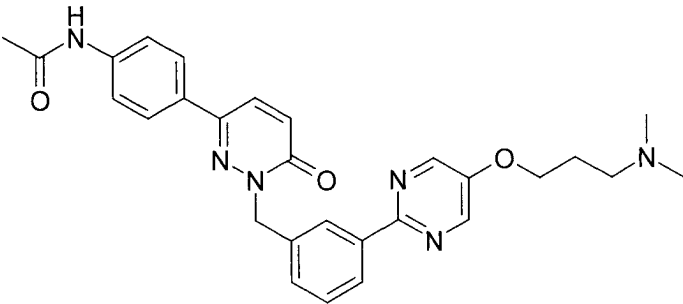
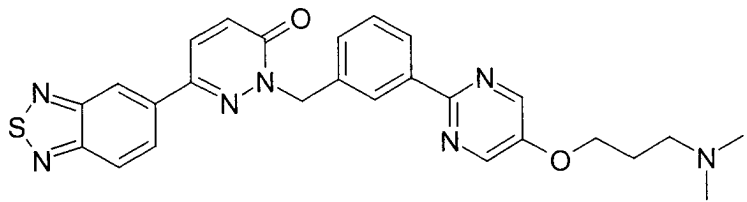
"A170"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A171"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-二甲氨基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A172"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(3-二甲氨基丙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮
"A173"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮
"A174"	3-[1-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]-嘧啶-2-基}-苄基)-6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基]苯甲腈 

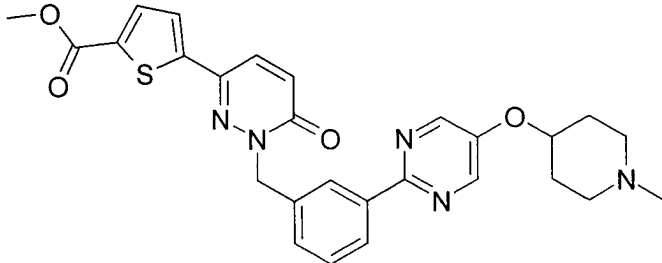
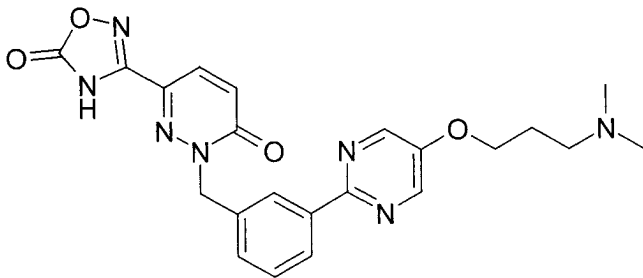
"A175"	2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-吡啶-3-基-2H-噻吡-3-酮 
"A176"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮 
"A177"	2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮
"A178"	6-(4-甲磺酰基苄基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮
"A179"	6-吡啶-4-基-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吡-3-酮
"A180"	4-[6-酮基-1-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}-苄基)-1,6-二氫噻吡-3-基]苯甲腈 
"A181"	2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮

"A182"	
"A183"	6-(4-甲磺基苯基)-2-(3-{5-[1-(2-嗎福啉-4-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮
"A184"	6-(5-甲基呋唑-2-基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮 
"A185"	6-(3-氟苯基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮
"A186"	6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2-(3-{5-[1-(2-四氫吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-2H-噻吩-3-酮 

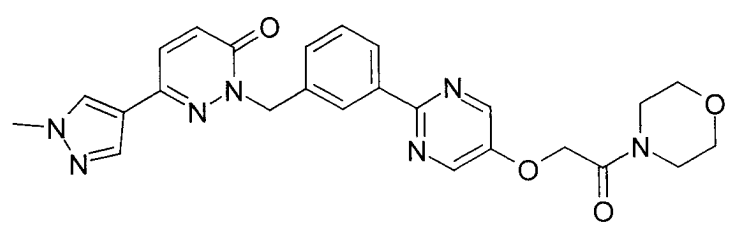
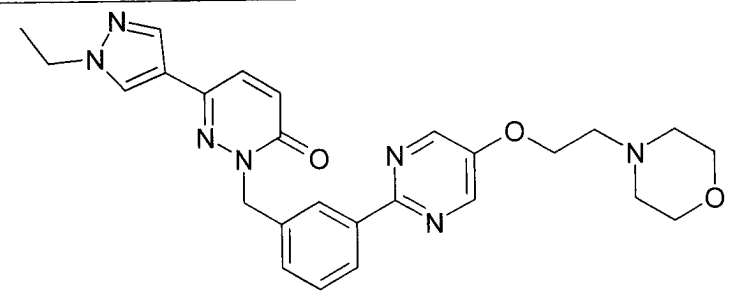
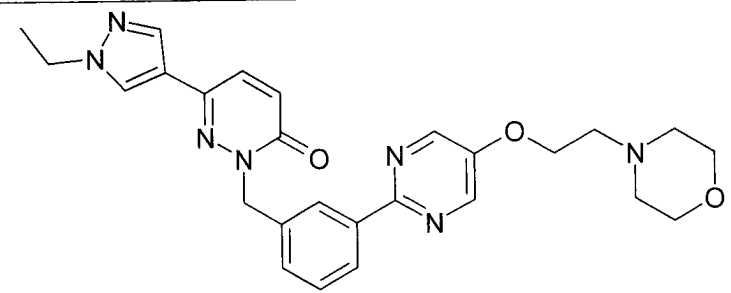
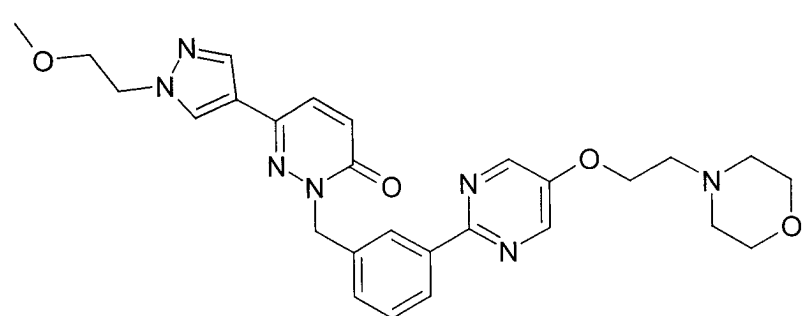
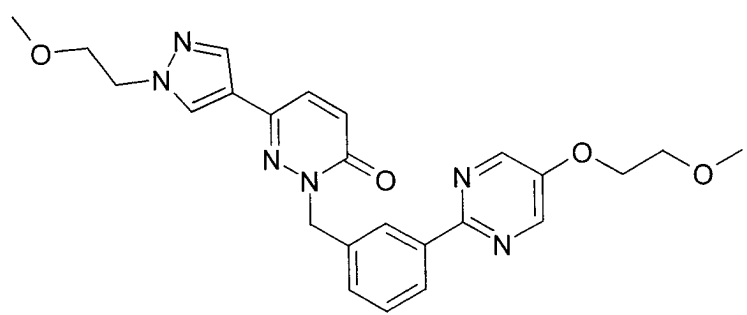
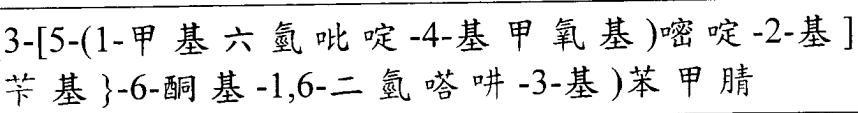
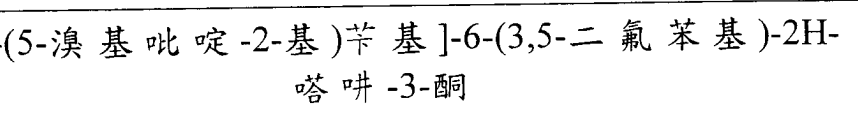
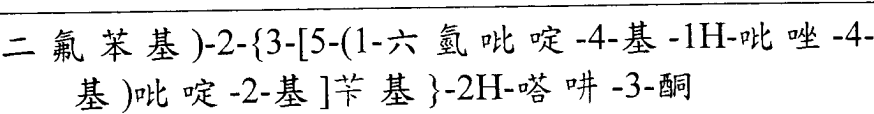
"A187"	2-(3-{5-[1-(2-四氢吡咯-1-基乙基)-1H-吡唑-4-基]嘧啶-2-基}苄基)-6-噻吩-3-基-2H-哒嗪-3-酮	
"A188"		
"A188a"		
"A189"	3-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢哒嗪-3-基)苯甲腈	
"A190"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-哒嗪-3-酮	
"A191"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3-氟苯基)-2H-哒嗪-3-酮	
"A192"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-噻唑-2-基-2H-哒嗪-3-酮	

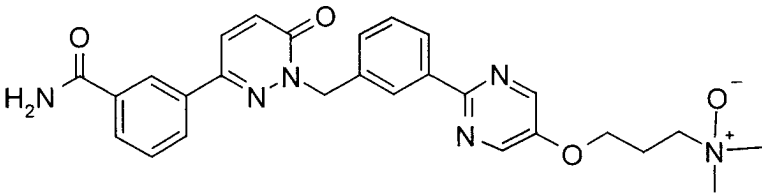
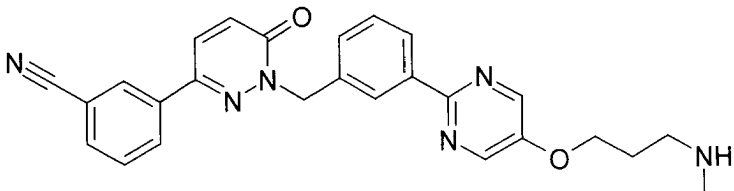
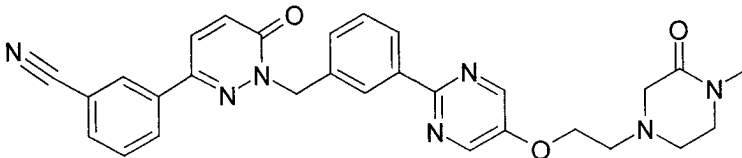
"A193"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-苯基-2H-噻吡-3-酮
"A194"	4-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-酮基-1,6-二氫噻吡-3-基)苯甲脒
"A195"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-對-甲苯基-2H-噻吡-3-酮
"A196"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(2H-吡唑-3-基)-2H-噻吡-3-酮
"A197"	6-(3,4-二氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2- 基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A198"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(4-甲烷磺醯基苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A199"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2H-噻吡-3-酮
"A200"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-吡啶-4-基-2H-噻吡-3-酮
"A201"	6-(3-溴苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]- 苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A202"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A203"	6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基) 嘧啶-2-基]-苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A204"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(3-氟基-4-甲氧基苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A205"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(4-甲氧基-苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A206"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-(3-三氟甲基苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A207"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]- 苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A208"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}- 6-吡啶-3-基-2H-噻吡-3-酮

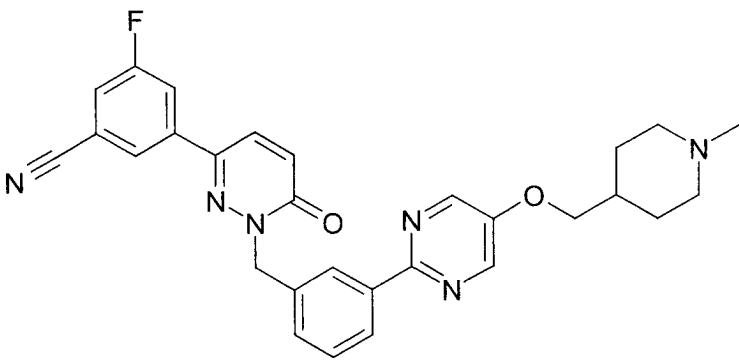
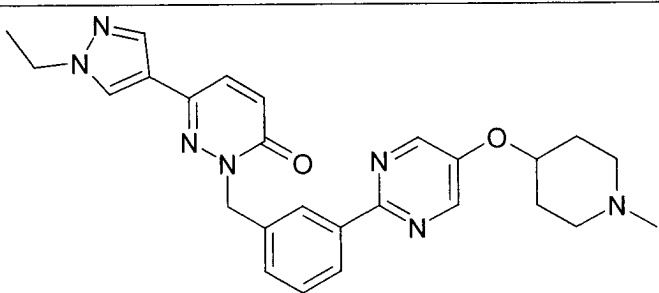
"A209"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮
"A210"	6-(3-氯基-5-氟苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A211"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(4-氯基-3-甲氧苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A212"	6-(4-氯苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A213"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(4-氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A214"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-噻吩-2-基-2H-噻吡-3-酮
"A215"	N-[4-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基)苯基]乙醯胺 
"A216"	6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮
"A217"	6-苯并-1,2,5-噻二唑-5-基-2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮 
"A218"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-呋喃-3-基-2H-噻吡-3-酮
"A219"	2-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2H-噻吡-3-酮

"A220"	4-(1-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基)苯甲脒
"A221"	3-(1-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基)苯甲脒
"A222"	3-(1-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基)苯甲脒
"A223"	2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-吡啶-4-基-2H-嗒吡-3-酮
"A224"	6-(4-甲烷磺醯基苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮
"A225"	5-(1-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基)噻吩-2-羧酸甲酯 
"A226"	2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-嗒吡-3-酮
"A227"	2-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(5-酮基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-2H-嗒吡-3-酮 

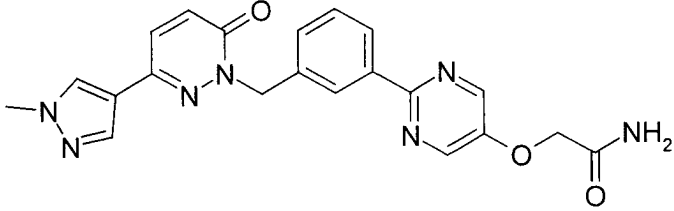
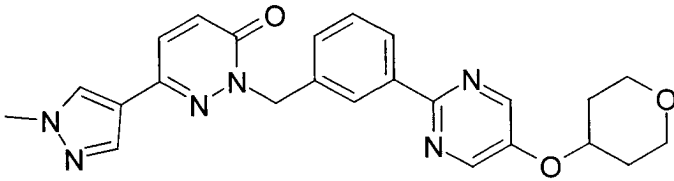
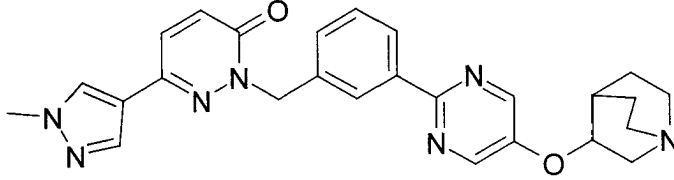
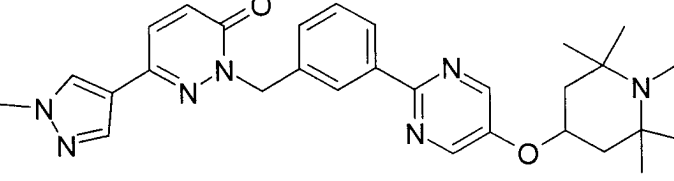
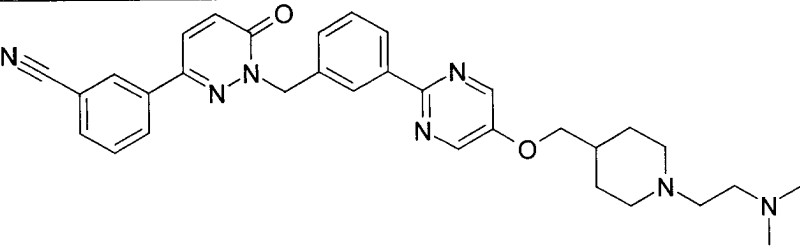
"A244"	2-(3-{5-[2-(4-甲基-3-酮基六氢吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}苄基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	
"A245"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(3-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮	
"A246"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮	
"A247"	2-{3-[5-(1-甲基-2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	
"A248"	2-{3-[5-(2-二甲胺基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	
"A249"	2-{3-[5-(2-甲基-3-嗎福啉-4-基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	
"A250"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-四氫吡咯-1-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-噻吡-3-酮	
"A251"	2-[3-(5-乙氧基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮	

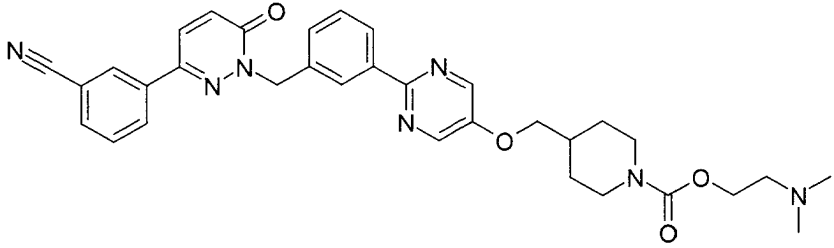
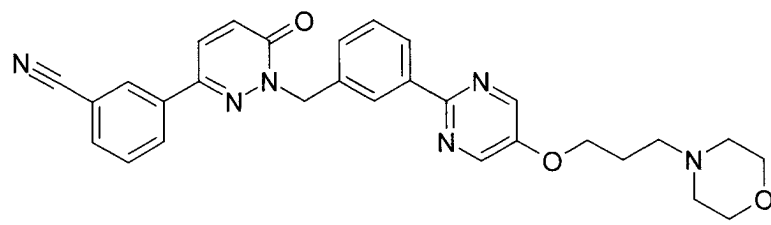
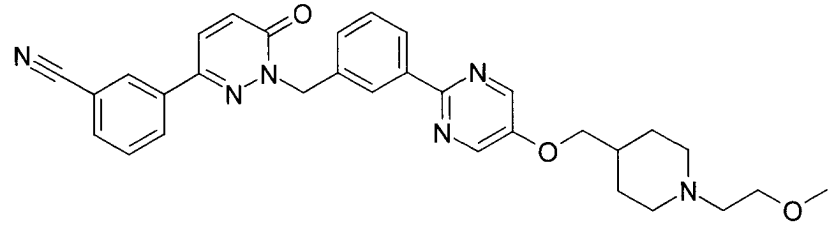
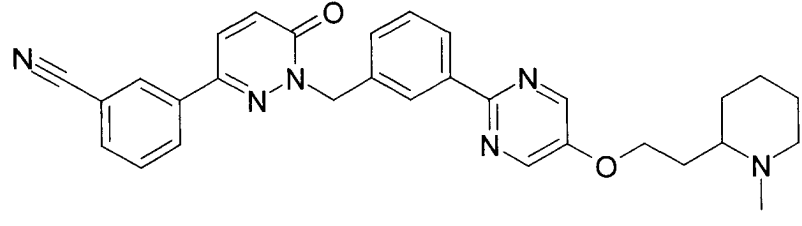
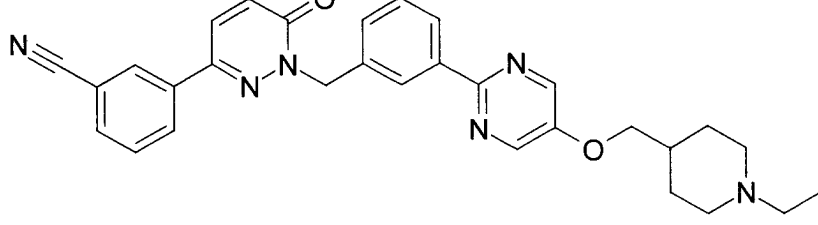
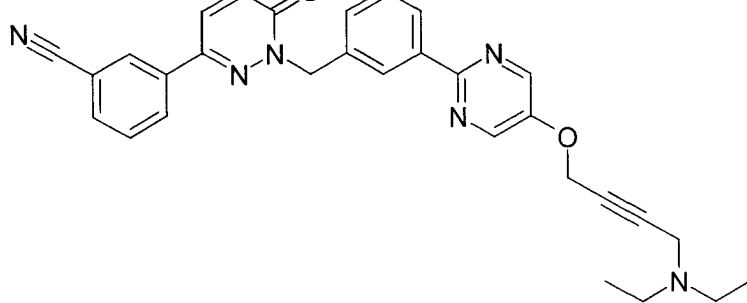
"A252"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基-2-酮乙氧基)-嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮 
"A253"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(2-嗎福啉-4-基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮 
"A254"	
"A255"	
"A256"	
"A257"	3-(1-{3-[5-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氫嗒吡-3-基)苯甲腈 
"A258"	2-[3-(5-溴基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-嗒吡-3-酮 
"A259"	6-(3,5-二氟苯基)-2-{3-[5-(1-六氫吡啶-4-基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]苄基}-2H-嗒吡-3-酮 

"A260"	3-(1-{3-[5-(3-二甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基)苯甲脒胺
"A261"	
"A262"	3-{1-[3-(5-溴基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基}-苯甲脒
"A263"	3-{1-[3-(5-羧基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基}-苯甲脒
"A264"	3-(6-酮基-1-{3-[5-(六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-1,6-二氢-嗒吡-3-基)苯甲脒
"A265"	4-(2-{3-[3-(3-氰基苯基)-6-酮基-6H-嗒吡-1-基甲基]-苯基}嘧啶-5-基氧基甲基)六氢吡啶-1-羧酸第三-丁酯
"A266"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒吡-3-酮
"A267"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-{3-[5-(六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-嗒吡-3-酮
"A268"	3-(1-{3-[5-(3-甲胺基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基)苯甲脒 
"A269"	3-[1-(3-{5-[2-(4-甲基-3-酮基六氢吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}苄基)-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基]苯甲脒 
"A270"	3-[1-(3-{5-[2-(4-甲基六氢吡啶-1-基)乙氧基]嘧啶-2-基}苄基)-6-酮基-1,6-二氢嗒吡-3-基]苯甲脒
"A271"	3-(1-{3-[5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢-嗒吡-3-基)苯甲脒

"A272"	3-(1-{3-[5-(3-甲氧基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢-哒嗪-3-基)苯甲腈
"A273"	6-(3-氟苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-哒嗪-3-酮
"A274"	2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-2H-哒嗪-3-酮
"A275"	6-(3-氯苯基)-2-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]-苄基}-2H-哒嗪-3-酮
"A276"	
"A276a"	
"A277"	5-(1-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢哒嗪-3-基)噻吩-2-羧酸
"A278"	5-(1-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢哒嗪-3-基)噻吩-2-羧酰胺
"A279"	N-甲基-5-(1-{3-[5-(1-甲基六氢吡啶-4-基氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢哒嗪-3-基)噻吩-2-羧酰胺
"A280"	2-[3-(5-氨基吡啶-2-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-哒嗪-3-酮
"A281"	6-(3,5-二氟苯基)-2-[3-(6-甲基哒嗪-3-基)苄基]-2H-哒嗪-3-酮
"A282"	2-[3-(6-氨基哒嗪-3-基)苄基]-6-(3,5-二氟苯基)-2H-哒嗪-3-酮

"A283"	(E)-3-(2-{3-[6-酮基-3-(3,4,5-三氟苯基)-6H-噻吡-1-基-甲基]苯基}嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯
"A284"	2-{3-[5-((E)-3-氨基丙基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟-苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A285"	2-{3-[5-(3-氨基丙基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(3,4,5-三氟苯基)-2H-噻吡-3-酮
"A286"	2-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮
"A287"	3-(1-{3-[5-(4-甲基六氢吡啶-1-基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基)苯甲腈
"A288"	3-{6-酮基-1-[3-(5-六氢吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-1,6-二氢噻吡-3-基}苯甲腈
"A289"	6-(4-甲烷磺酰基苯基)-2-[3-(5-六氢吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A290"	4-{1-[3-(5-氨基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基}-苯甲腈
"A291"	3-{1-[3-(5-氨基嘧啶-2-基)苄基]-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基}-苯甲腈
"A292"	6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[3-(5-六氢吡啶-1-基嘧啶-2-基)苄基]-2H-噻吡-3-酮
"A293"	2-[3-(5-氨基嘧啶-2-基)苄基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮
"A294"	2-{3-[5-(2-羟乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮
"A295"	3-(1-{3-[5-(3-羟基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢-噻吡-3-基)苯甲腈
"A296"	3-(1-{3-[5-(2-羟乙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢-噻吡-3-基)苯甲腈
"A297"	2-{3-[5-(3-羟基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2H-噻吡-3-酮
"A298"	3-[1-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苄基}乙基)-6-酮基-1,6-二氢噻吡-3-基]苯甲腈

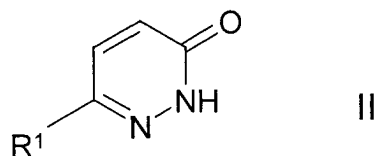
"A299"	6-(3,5-二氟苯基)-2-(1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]-苯基}乙基)-2H-噻吩-3-酮
"A300"	6-(3,5-二氟苯基)-2-((R)-1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}乙基)-2H-噻吩-3-酮
"A301"	6-(3,5-二氟苯基)-2-((S)-1-{3-[5-(3-二甲氨基丙氧基)嘧啶-2-基]苯基}乙基)-2H-噻吩-3-酮
"A302"	3-(1-{3-[5-(1-甲基-1-氧基六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢噻吩-3-基)苯甲腈
"A303"	3-(1-{3-[5-(1-甲氧基六氢吡啶-4-基甲氧基)嘧啶-2-基]苄基}-6-酮基-1,6-二氢噻吩-3-基)苯甲腈
"A304"	
"A305"	
"A306"	
"A307"	
"A308"	

"A309"	
"A310"	
"A311"	
"A312"	
"A313"	
"A314"	

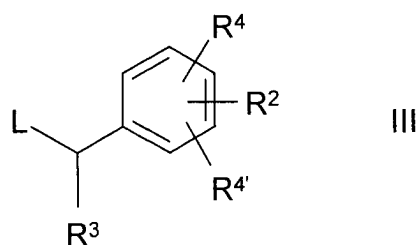
以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物。

15. 一種製備如請求項 1-14 之式 I 化合物以及其藥學上可使用衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物之方法，其特徵在於

a) 使式 II 化合物



其中 R¹ 具有請求項 1 中所指示之意義，
與式 III 化合物反應



其中 R², R³, R⁴ 及 R^{4'} 均具有請求項 1 中所指示之意義
且

L 表示 Cl、Br、I 或自由態或經反應性官能基改質之 OH 基團，

或

b) 使基團 R² 轉化成另一種基團 R^{2'}，其方式是

i) 使嘮二唑基轉化成嘧啶基，

ii) 使胺基醯化或烷基化，

iii) 使羥基醚化，

或

c) 經由以溶劑分解或氫解劑之處理，使其自其官能性衍生物之一釋出，

及 / 或

使式I之鹼或酸轉化成其鹽之一。

16. 一種藥劑，其包含至少一種如請求項1-14之式I化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及視情況選用之賦形劑及/或佐劑。
17. 一種如請求項1-14之化合物以及其藥學上可使用之衍生物、鹽、溶劑合物、互變異構物及立體異構物且包括其呈所有比例之混合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療其中激酶訊息轉導之抑制、調節及/或調制係扮演一項角色之疾病。
18. 如請求項17之根據請求項1-14之化合物以及其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物且包括其呈所有比例之混合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項1-14之化合物抑制酪胺酸激酶所影響之疾病。
19. 如請求項17之藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療會藉由如請求項1-10之化合物抑制Met激酶所影響之疾病。
20. 如請求項18或19之用途，其中欲被治療之疾病為固態腫瘤。
21. 如請求項20之用途，其中固態腫瘤係來自鱗狀上皮、膀胱、胃、腎臟、頭部與頸部、食道、子宮頸、甲狀腺、腸、肝臟、腦部、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系統、胃、喉及/或肺臟之腫瘤組群。
22. 如請求項20之用途，其中固態腫瘤係來自單核血球白血病、肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤及

乳癌之組群。

23. 如請求項 21 之用途，其中固態腫瘤係來自肺臟腺癌、小細胞肺癌、胰癌、神經膠質母細胞瘤、結腸癌及乳癌之組群。

24. 如請求項 18 或 19 之用途，其中欲被治療之疾病為血液與免疫系統之腫瘤。

25. 如請求項 24 之用途，其中腫瘤係來自急性髓樣白血病、慢性髓樣白血病、急性淋巴白血病及/或慢性淋巴白血病之組群。

26. 一種藥劑，其包含至少一種如請求項 1 至 14 中一或多項之式 I 化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，以及至少一種其他藥劑活性成份。

27. 一種套組(套件)，其包含以下之個別包裝

(a) 有效量之如請求項 1 至 14 中一或多項之式 I 化合物及/或其藥學上可使用之衍生物、溶劑合物、鹽及立體異構物，包括其呈所有比例之混合物，

與

(b) 有效量之其他藥劑活性成份。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

