



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940537 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098105845

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/14 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/26

美國

61/031,621

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

瑞典

(72)發明人：碧斯特 桑塔 BIST, SHANTA (NP)；丹傑 布萊恩 DANGEL, BRIAN (US)；雪兒 布萊恩 SHERER, BRIAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 501 頁

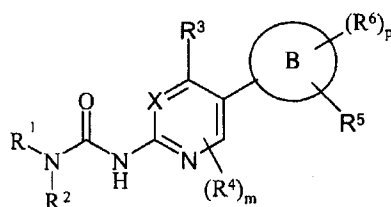
(54)名稱

雜環脲衍生物及其使用方法

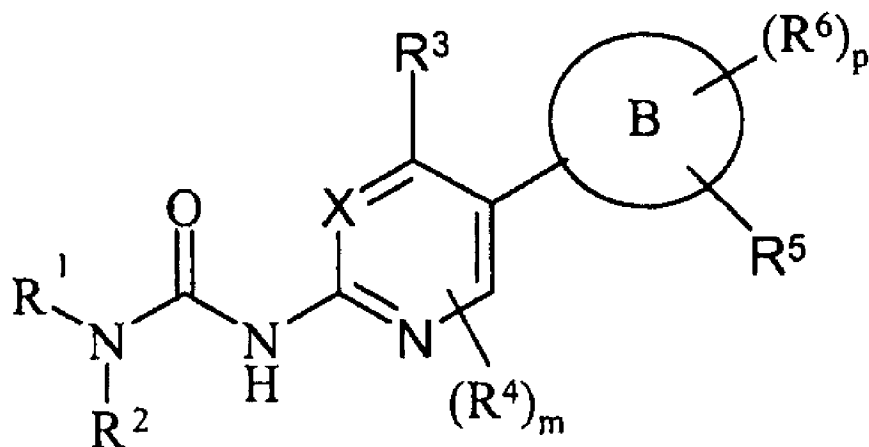
HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明係描述式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽。亦描述其製法，含有彼等之醫藥組合物，其作為藥劑之用途，及其在細菌感染治療上之用途。



(I)



(II)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940537 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：098105845

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D417/14 (2006.01)

C07D417/04 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/26

美國

61/031,621

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

瑞典

(72)發明人：碧斯特 桑塔 BIST, SHANTA (NP)；丹傑 布萊恩 DANGEL, BRIAN (US)；雪兒 布萊恩 SHERER, BRIAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 501 頁

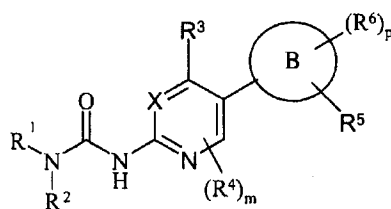
(54)名稱

雜環脲衍生物及其使用方法

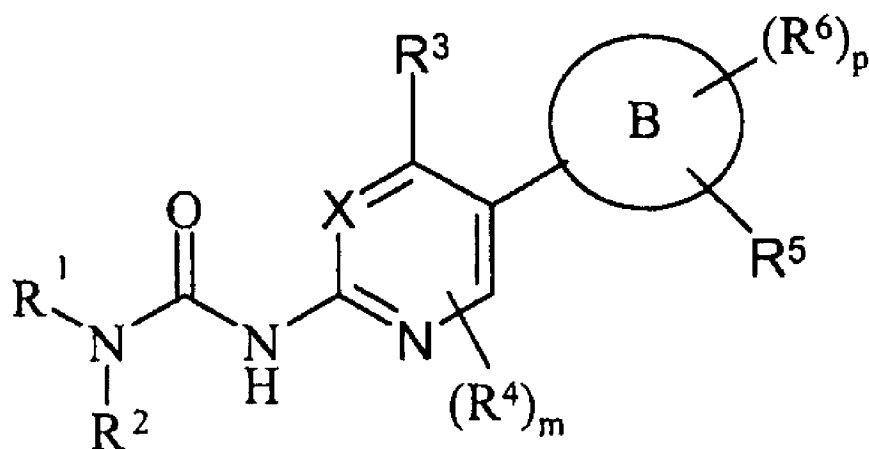
HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明係描述式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽。亦描述其製法，含有彼等之醫藥組合物，其作為藥劑之用途，及其在細菌感染治療上之用途。



(I)



(II)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於展現抗細菌活性之化合物，其製法，含有彼等作為活性成份之醫藥組合物，其作為藥劑之用途，及其在藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染。特定言之，本發明係關於可在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染之化合物，更特定言之，係關於此等化合物在藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染。

【先前技術】

國際微生物學團體持續表達嚴重關切，抗生素抗藥性之發展可造成目前可取得抗細菌劑將無法用以抵抗之菌種。一般而言，細菌病原可被分類為無論是革蘭陽性或革蘭陰性病原。具有抵抗革蘭陽性與革蘭陰性病原兩者之有效活性之抗生素化合物，一般被認為具有廣效活性。

革蘭陽性病原，例如葡萄球菌屬、腸球菌屬、鏈球菌屬及分枝桿菌屬，是特別重要的，因為抗藥性菌種之發展一旦經建立，即難以治療且亦難以自醫院環境根除。此種菌種之實例為二甲氧基苯青黴素抗藥性金黃色葡萄球菌(MRSA)、二甲氧基苯青黴素抗藥性凝聚酶陰性葡萄球菌屬(MRCNS)、青黴素抗藥性肺炎鏈球菌及多重抗藥性屎腸球菌。

治療此種抗藥性革蘭陽性病原之最後手段之較佳臨床上有效抗生素，係為萬古黴素。萬古黴素為糖肽，且係與各

種毒性有關聯，包括毒腎性。再者，且最重要的是，亦正顯現對於萬古黴素及其他糖肽之抗細菌劑抗藥性。此抗藥性正以穩定速率增加，使得此等藥劑在治療革蘭陽性病原上越來越不有效。目前亦有針對一些藥劑之漸增抗藥性顯現，譬如用於治療上呼吸道感染之 β -內醯胺類、喹啉酮類及大環內酯類，亦因某些革蘭陰性菌種造成，包括流感嗜血菌與黏膜莫拉氏菌。

因此，為克服廣範圍多抗藥性生物體之威脅，有現行需要以發展新穎抗生素，特別是具有無論是新穎作用機制及/或含有新穎藥效基團者。

脫氧核糖核酸 (DNA) 回旋酶為拓樸異構酶類型 II 族群之一個成員，其係控制 DNA 在細胞中之拓樸位相學狀態 (Champoux, J. J.; 2001. *Ann. Rev. Biochem.* 70: 369-413)。類型 II 拓樸異構酶係利用來自腺苷三磷酸 (ATP) 水解作用之自由能，以改變 DNA 之拓樸學，其方式是在 DNA 中引進短暫雙股斷裂，催化股鏈變遷經過此斷裂，及再封合 DNA。DNA 回旋酶為在細菌中之一種必須且保守酵素，及在拓樸異構酶中，於其引進負超螺旋至 DNA 中之能力上，係為獨特的。此酵素包含兩個亞單位，被 *gyrA* 與 *gyrB* 編碼，形成 A_2B_2 四聚體複合物。回旋酶之 A 亞單位 (GyrA) 係涉及 DNA 斷裂與再封合，且含有保守酪胺酸殘基，其係在股鏈變遷期間對 DNA 形成短暫共價鏈。B 亞單位 (GyrB) 係催化 ATP 之水解作用，並 A 亞單位交互作用，以使來自水解作用之自由能轉化至酵素中之構形變化，其使得能夠進行股鏈變遷與 DNA 再封合。

在細菌中之另一種保守且必須之類型II拓樸異構酶，稱為拓樸異構酶IV，主要係負責分離在複製中產生之經連結密閉環狀細菌染色體。此酵素係密切相關於DNA回旋酶，且具有由類似GyrA與類似GyrB亞單位所形成之類似四聚體結構。於不同細菌物種中，在回旋酶與拓樸異構酶IV間之整體順序同一性很高。因此，以細菌類型II拓樸異構酶為標的之化合物，具有抑制細胞中兩種標的(DNA回旋酶與拓樸異構酶IV)之潛力；其係為現有喹啉酮抗細菌藥物之情況(Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109)。

DNA回旋酶係為抗細菌藥物之經良好地確認有效之標的，該藥物包括喹啉酮類與香豆素類。喹啉酮類(例如西普弗薩辛(ciprofloxacin))係為廣效抗細菌藥物，其會抑制酵素之DNA斷裂與再結合活性，及捕獲以共價方式與DNA複合之GyrA亞單位(Drlica, K. 與 X. Zhao, 1997, *Microbiol. Molec. Biol. Rev.* 61: 377-392)。此種抗細菌藥物之成員亦會抑制拓樸異構酶IV，因此，此等化合物之主要標的會在物種之間改變。雖然喹啉酮類為成功之抗細菌藥物，但主要由標的(DNA回旋酶與拓樸異構酶IV)中之突變型所產生之抗藥性，在數種生物體，包括金黃色葡萄球菌與肺炎鏈球菌中，正變成漸增之問題(Hooper, D. C., 2002, *Lancet 傳染性疾病* 2: 530-538)。此外，喹啉酮類，作為一種化學種類，係遭遇到毒性副作用，包括關節病，其係妨礙其使用於兒童中(Lipsky, B. A. 與 Baker, C. A., 1999, *Clin. Infect. Dis.* 28: 352-364)。再者，關於心臟毒性之可能性，如藉由延長QT_c間隔所預測者，已被引証為關於喹

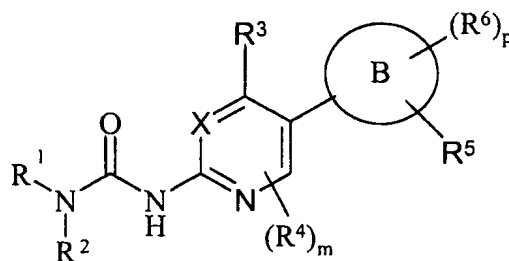
啉酮類之毒性顧慮。

有數種已知 DNA 回旋酶天然產物抑制劑，其會與 ATP 競爭結合 GyrB 亞單位 (Maxwell, A. 與 Lawson, D. M. 2003, *Curr. Topics in Med. Chem.* 3: 283-303)。香豆素為單離自鏈黴菌屬之天然產物，其實例為新生黴素、氯新生黴素及香豆黴素 A1。雖然此等化合物為 DNA 回旋酶之有效抑制劑，但其治療利用性係受到限制，此係由於在真核細胞中之毒性，及在革蘭陰性細菌中之不良穿透性所致 (Maxwell, A. 1997, *Trends Microbiol.* 5: 102-109)。另一種為以 GyrB 亞單位為標的之天然產物化合物種類為環噻利啉 (cyclothialidine)，其係單離自菲律賓鏈黴菌 (Watanabe, J. 等人, 1994, *J. Antibiot.* 47: 32-36)。儘管抵抗 DNA 回旋酶之有效活性，環噻利啉為不良抗細菌劑，僅針對一些真細菌物種顯示活性 (Nakada, N, 1993, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2656-2661)。

以 DNA 回旋酶之 B 亞單位與拓撲異構酶 IV 為標的之合成抑制劑，係為此項技藝中已知。例如，含香豆素化合物係被描述於專利申請案號 WO 99/35155 中，5,6-雙環狀雜芳族化合物係被描述於專利申請案 WO 02/060879 中，及吡啶化合物係被描述於專利申請案 WO 01/52845 (US6,608,087) 中。AstraZeneca 亦已公告描述抗細菌化合物之某些申請案：WO2005/026149、WO2006/087544、WO2006/087548、WO2006/087543、WO2006/092599、WO2006/092608、WO2007/071965、WO2008/020227、WO2008/020222、WO2008/020229、WO2008/068470 及 WO2008/152418。

【發明內容】

吾人已發現新穎化合物種類，其可用於抑制DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV。本發明化合物係被認為會有效抵抗革蘭陽性與某些革蘭陰性病原兩者。於一項具體實施例中，根據本發明，係提供式(I)化合物：



(I)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 、 CH 或 CR^4 ；

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 環烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個 R^7 取代；

R^2 係選自氫或 C_{1-6} 烷基；其中該 C_{1-6} 烷基可視情況被一或多個獨立選自鹵基、氰基、羥基、硝基及胺基之基團取代；

或 R^1 與 R^2 和彼等所連接之氮一起形成雜環基；其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^8 取代；且其中若該雜環基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮可視情況被選自 R^9 之基團取代；

R^3 為 C_{3-14} 碳環基或雜環基；其中碳環基或雜環基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{10} 取代；且其中若該雜環基含有 $=N-$ 或 $-S-$ 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基

取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{11} 之基團取代；

R^4 ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基及 C_{1-6} 烷硫基；其中 R^4 ，對各存在處，係獨立視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{12} 取代；

R^5 為氮或雜環基；其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上被=O、=S或一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^6 ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、胺磺醯基、=O、=S、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷基S(O)_a-，其中a為0, 1或2，N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、N'-羥基碳胺基亞胺基、碳胺基亞胺基、 C_{3-14} 碳環基-L-及雜環基-L-；其中 R^6 ，對各存在處，係獨立視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該

雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{13} 之基團取代；

m 為 0 或 1；

p 為 0, 1, 2 或 3；

環 **B** 為 C_{3-14} 碳環基或雜環基；其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；而其中若該雜環基含有 =N- 或 -S- 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；

$R^7, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ 及 R^{16} 為在碳上之取代基，其對各存在處係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲鹽基、巰基、胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷鹽氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、 C_{1-6} 烷鹽胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺甲鹽基、 C_{1-6} 烷基 S(O)_a，其中 a 為 0, 1 或 2， C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基、 C_{3-6} 碳環基-L- 或雜環基-L-；其中 $R^7, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ 及 R^{16} 互相獨立地可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{20} 之基團取代；而其中若該雜環基含有 =N- 或 -S- 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；

$R^9, R^{11}, R^{13}, R^{15}$ 及 R^{20} ，對各存在處，係獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基、 C_{1-6} 烷氧

羰基、胺甲鹽基、N-(C₁₋₆烷基)胺甲鹽基、N,N-(C₁₋₆烷基)胺甲鹽基、苄基、苄氧羰基、咪唑基羰基、胺基、苯甲鹽基及苯基磺鹽基；其中R⁹, R¹¹, R¹³, R¹⁵及R²⁰互相獨立地可視情況在碳上被一或多個R²³取代；

R¹⁹與R²³，對各存在處，係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲鹽基、巯基、胺磺鹽基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙氧基、嗎福啉基、六氫吡啶基、乙鹽基、乙鹽氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、N-甲基-N-乙胺基、N-(2-嗎福啉基乙基)-胺基、環己胺基、環戊基胺基、環己基、乙鹽胺基、2-甲氧基乙胺基、四氫吡喃-4-基胺基、N-甲基胺甲鹽基、N-乙基胺甲鹽基、N,N-二甲基胺甲鹽基、N,N-二乙基胺甲鹽基、N-甲基-N-乙基胺甲鹽基、苄氧基、9H-芴-9-基甲氧羰基胺基、第三-丁氧羰基胺基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺鹽基、乙基亞磺鹽基、甲磺鹽基、乙基磺鹽基、甲氧羰基、乙氧羰基、N-甲基胺磺鹽基、N-乙基胺磺鹽基、N,N-二甲基胺磺鹽基、N,N-二乙基胺磺鹽基或N-甲基-N-乙基胺磺鹽基；且

L為直接鍵結、-O-、-C(O)-、-C(O)NR²⁵-、-NR²⁵C(O)-或-CH₂-；及

R²⁵為H或C₁₋₆烷基。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有如上文所敘述之結構式(I)之化合物，或其藥學上可接受之鹽，其中：

R⁶，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：鹵基、

硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、胺磺鹽基、=O、=S、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基， C_{1-6} 烷基S(O)_a-，其中a為0, 1或2，N-(C_{1-6} 烷基)胺磺鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基、 C_{3-14} 碳環基及雜環基；其中 R^6 ，對各存在處，係獨立視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{13} 之基團取代；

$R^7, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ 及 R^{16} 為在碳上之取代基，其對各存在處係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲鹽基、巰基、胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷鹽氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷鹽胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺甲鹽基， C_{1-6} 烷基S(O)_a-，其中a為0, 1或2， C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基、 C_{3-6} 碳環基或雜環基；其中 $R^7, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ 及 R^{16} 互相獨立地可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{20} 之基團取代；而其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；

R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} 及 R^{20} , 對各存在處, 係獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲醯基、 N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、苄基、苄氧羰基、苯甲醯基及苯基磺醯基; 其中 R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} 及 R^{20} 互相獨立地可視情況在碳上被一或多個 R^{23} 取代; 且

R^{19} 與 R^{23} , 對各存在處, 係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巰基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、 N -甲基- N -乙胺基、乙醯胺基、 N -甲基胺甲醯基、 N -乙基胺甲醯基、 N,N -二甲基胺甲醯基、 N,N -二乙基胺甲醯基、 N -甲基- N -乙基胺甲醯基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、 N -甲基胺磺醯基、 N -乙基胺磺醯基、 N,N -二甲基胺磺醯基、 N,N -二乙基胺磺醯基或 N -甲基- N -乙基胺磺醯基。

於另一項具體實施例中, 本發明係提供醫藥組合物, 其包含以式 (I) 表示之化合物, 或其藥學上可接受之鹽, 及藥學上可接受之賦形劑或載劑。

於另一項具體實施例中, 本發明係提供一種在需要治療之溫血動物中抑制細菌 DNA 回旋酶及/或細菌拓撲異構酶 IV 之方法, 其包括對該動物投予有效量之以式 (I) 表示之化合物, 或其藥學上可接受之鹽。在一項特定具體實施例中, 溫血動物為人類。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在需要治療之溫血動物中產生抗細菌作用之方法，其包括對該動物投予有效量之以式(I)表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽。在一項特定具體實施例中，溫血動物為人類。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種在有需要之溫血動物中治療細菌感染之方法，其包括對該動物投予有效量之以式(I)表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽。在一項特定具體實施例中，溫血動物為人類。於一項具體實施例中，細菌感染係選自下列組成之組群：集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。在一項特定具體實施例中，溫血動物為人類。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於產生抗細菌作用。在一項特定具體實施例中，溫血動物為人類。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於抑制細菌DNA回旋酶及/或拓撲異構

酶 IV。在一項特定具體實施例中，溫血動物為人類。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於治療細菌感染。於一項具體實施例中，細菌感染係選自下列組成之組群：集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。在一項特定具體實施例中，溫血動物為人類。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物中用於產生抗細菌作用。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物中用於抑制細菌 DNA 回旋酶及 / 或拓撲異構酶 IV。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物中用於治療細菌感染。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，或其藥學上可接受之鹽，用於治療集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之

急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌或對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

發明詳述

在本專利說明書中，烷基一詞包括直鏈與分枝狀飽和烴基團兩者。例如，" C_{1-6} 烷基"係指具有1至6個碳原子之烷基，且包括例如甲基、乙基、丙基、異丙基及第三-丁基。但是，對個別烷基譬如丙基之指稱，係僅專指直鏈變型，除非另有指出(例如異丙基)。類似慣用法係適用於其他總稱術語。

於本文中使用的" C_{1-6} 鹵烷基"一詞，係指具有1至6個碳原子之烷基，其中一或多個碳原子係被鹵基取代。代表性鹵烷基包括 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CH_2Br$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_2Br)CH_3$ 、 $-CHICH_3$ 等。

於本文中使用的"鹵基"一詞，係指氟基、氯基、溴基及碘基。

"雜環基"為飽和、部份飽和或不飽和，單或雙環狀環，含有4-14個原子，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳或氮連接，其中 $-CH_2-$ 基團可視情況被 $-C(O)-$ 置換，且環硫原子可視情況被氧化而形成S-氧化物。於本發明之一項具體實施例中，"雜環基"為飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，含有5或6個原子，其中至少

一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳或氮連結， $-\text{CH}_2-$ 基團可視情況被 $-\text{C}(\text{O})-$ 置換，且環硫原子可視情況被氧化而形成S-氧化物。於本發明之進一步方面，"雜環基"為不飽和碳連結之單環狀環，含有5或6個原子，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧。"雜環基"一詞之實例與適當意義為嗎福啉基、六氫吡啶基、吡啶基、哌喃基、吡咯基、吡唑基、異噻唑基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、1,3-苯并二氧伍園烯基、苯并噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、六氫吡嗪基、噻唑啉基、四氫吡咯基、硫代嗎福啉基、二氫吡咯基、高六氫吡嗪基、3,5-二氧六氫吡啶基、四氫哌喃基、咪唑基、4,5-二氫-噁唑基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、異噁唑基、噻唑基、1H-四唑基、1H-三唑基、N-甲基吡咯基、4-吡啶酮喹啉-4(1H)-酮、吡啶-2(1H)-酮、咪唑并[1,2-a]吡啶基、1-異喹啉酮、2-四氫吡咯酮、4-噻唑啉酮、喹啉基、5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嗒嗪基、吡啶-N-氧化物及喹啉-N-氧化物。"氮連結雜環基"之適當實例為嗎福啉基、六氫吡嗪-1-基、六氫吡啶-1-基及咪唑-1-基。"雜環基"術語係涵蓋"雜芳基"術語。"雜芳基"為芳族單-、雙或三環狀雜環。

"碳環基"為飽和、部份飽和或不飽和，單-、雙或三環狀碳環，其含有3-14個原子；其中 $-\text{CH}_2-$ 基團可視情況被 $-\text{C}(\text{O})-$ 置換。於一項具體實施例中，"碳環基"為含有5或6個原子之單環狀環，或含有9或10個原子之雙環狀環。碳環基之實例包括環丙基、環丁基、1-酮基環戊基、環戊基、環戊烯

基、環己基、環己烯基、苯基、萘基、四氫萘基、氫茛基或1-酮基氫茛基。碳環基術語係涵蓋環烷基與芳基兩者。環烷基術語係指碳環基，其係為完全飽和，例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。"芳基"術語係指碳環基，其係為完全不飽和，且係為芳族。 C_{6-14} 芳基為芳族單-、雙或三環狀碳環，其含有6-14個原子，例如苯基或環烷基。

" C_{1-6} 烷醯氧基"之實例為乙醯氧基。" C_{1-6} 烷氧羰基"之實例為甲氧羰基、乙氧羰基、正-與第三-丁氧羰基。" C_{1-6} 烷氧羰基胺基"之實例為甲氧羰基胺基、乙氧羰基胺基、正-與第三-丁氧羰基胺基。" C_{1-6} 烷氧基"之實例為甲氧基、乙氧基及丙氧基。" C_{1-6} 烷醯胺基"之實例為甲醯胺基、乙醯胺基及丙醯基胺基。" C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ，其中a為0, 1或2"之實例為甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基及乙基磺醯基。" C_{1-6} 烷醯基"之實例為丙醯基與乙醯基。" $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺基"之實例為甲胺基與乙胺基。" $N,N-(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺基"之實例為二-N-甲胺基、二-(N-乙基)胺基及N-乙基-N-甲胺基。" C_{2-4} 烯基"之實例為乙烯基、烯丙基及1-丙烯基。" C_{2-4} 炔基"之實例為乙炔基、1-丙炔基及2-丙炔基。" $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺磺醯基"之實例為N-(甲基)胺磺醯基與N-(乙基)胺磺醯基。" $N,N-(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺磺醯基"之實例為N,N-(二甲基)胺磺醯基與N-(甲基)-N-(乙基)胺磺醯基。" $N-(C_{1-6}$ 烷基)胺甲醯基"之實例為甲胺基羰基與乙胺基羰基。" $N,N-(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 胺甲醯基"之實例為二甲胺基羰基與甲基乙胺基羰基。" $N-(C_{1-6}$ 烷氧基)胺甲醯基"之實例為甲氧基胺基羰基與

異丙氧基胺基羰基。"N-(C₁₋₆烷基)-N-(C₁₋₆烷氧基)胺甲醯基"之實例為N-甲基-N-甲氧基胺基羰基與N-甲基-N-乙氧基胺基羰基。"C₃₋₆環烷基"之實例為環丙基、環丁基、環丙基及環己基。"C₁₋₆烷基磺醯基胺基"之實例為甲基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基及第三-丁基磺醯基胺基。"C₁₋₆烷基磺醯基胺基羰基"之實例為甲基磺醯基胺基羰基、異丙基磺醯基胺基羰基及第三-丁基磺醯基胺基羰基。"C₁₋₆烷基磺醯基"之實例為甲基磺醯基、異丙基磺醯基及第三-丁基磺醯基。

式(I)化合物可形成安定酸或鹼性鹽，而在此種情況中，化合物以鹽投藥可為適當的，且藥學上可接受之鹽可藉習用方法製成，譬如下文所述。

適當藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽，譬如甲烷磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、 α -甘油基磷酸鹽、反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽及(非較佳)氫溴酸鹽。亦合適者為以磷酸與硫酸所形成之鹽。於另一方面，適當鹽為鹼鹽，譬如鹼金屬鹽，例如鈉，鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂，有機胺鹽，例如三乙胺、嗎福啉、N-甲基六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、普魯卡因、二苄胺、N,N-二苄基乙胺、參-(2-羥乙基)胺、N-甲基D-葡萄糖胺，及胺基酸，譬如離胺酸。可以有一個以上之陽離子或陰離子，依帶電荷官能基之數目，及該陽離子或陰離子之價鍵而定。較佳藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

但是，為幫助此鹽於製備期間之單離，故較不可溶於所選擇溶劑中之鹽可為較佳的，無論是否為藥學上可接受。

在本發明內，應明瞭的是，式(I)化合物或其鹽可顯示互變異構現象，及在本專利說明書內之化學式附圖可僅代表其中一種可能之互變異構形式。應明瞭的是，本發明係涵蓋會抑制DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV之任何互變異構形式，而並非僅受限於被利用在化學式附圖內之任一種互變異構形式。在本專利說明書內之化學式附圖可僅表示可能互變異構形式之一，且應明瞭的是，本專利說明書係涵蓋所畫出化合物之所有可能互變異構形式，而非僅只是已能夠以圖形方式顯示於本文中之形式。相同情況適用於化合物名稱。

熟諳此藝者應明瞭的是，某些式(I)化合物含有經不對稱取代之碳及/或硫原子，且因此可以光學活性與外消旋形式存在且以其單離。一些化合物可顯示多晶型現象。應明瞭的是，本發明係涵蓋任何外消旋、光學活性、多晶型或立體異構形式，或其混合物，該形式係具有可用於抑制DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV之性質，此項技藝中習知如何製備光學活性形式(例如經由外消旋形式藉再結晶技術之解析，經由從光學活性起始物質合成，藉由對掌性合成，藉酵素解析，藉生物轉化，或使用對掌固定相藉層析分離)，及如何藉由後文所述之標準試驗測定關於抑制DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV之功效。

以下述作為澄清，本發明化合物包含存在於本文中所揭示之式(I)及任何實例或具體實施例中之原子之所有同位素。例如，H(或氫)表示氫之任何同位素形式，包括 ^1H 、

^2H (D) 及 ^3H (T); C 表示碳之任何同位素形式, 包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ; O 表示氧之任何同位素形式, 包括 ^{16}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ; N 表示氮之任何同位素形式, 包括 ^{13}N 、 ^{14}N 及 ^{15}N ; P 表示磷之任何同位素形式, 包括 ^{31}P 與 ^{32}P ; S 表示硫之任何同位素形式, 包括 ^{32}S 與 ^{35}S ; F 表示氟之任何同位素形式, 包括 ^{19}F 與 ^{18}F ; Cl 表示氯之任何同位素形式, 包括 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 及 ^{36}Cl 等。於一項較佳具體實施例中, 以式 (I) 表示之化合物包含其中原子呈其天然生成豐度之異構物。但是, 在某些情況中, 一般期望富含通常以較低豐度存在之特定同位素中之一或多個原子。例如, ^1H 係通常以大於 99.98% 豐度存在; 但是, 本發明之化合物可在其中 H 存在之一或多個位置處富含 ^2H 或 ^3H 。在式 (I) 化合物之特定具體實施例中, 當例如氫係富含氘同位素時, 符號 "D" 可用以表示富含氘。於一項具體實施例中, 當本發明之化合物係富含放射性同位素時, 例如 ^3H 與 ^{14}C , 其可用於藥物及/或受質組織分佈檢測。應明瞭的是, 本發明係涵蓋所有此種會抑制 DNA 回旋酶及/或拓撲異構酶 IV 之同位素形式。

亦應明瞭的是, 某些式 (I) 化合物及其鹽可以已溶劑化合物以及未溶劑化合物形式(例如水合形式)存在。應明瞭的是, 本發明係涵蓋所有此種會抑制 DNA 回旋酶及/或拓撲異構酶 IV 之溶劑化合物形式。

下文為在本專利說明書中所引用之某些取代基與基團之特定與適當意義。此等意義可於適當情況下, 與前文或後文所揭示之任何定義與具體實施例一起使用。為避免疑

惑，每一個所敘述之物種係代表本發明之一個特定且獨立方面。

於一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中X為CH。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中X為N。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中X為CR⁴，且R⁴為氟基、氯基、溴基、碘基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中環B為5-或6-員雜芳基，且其中若該雜芳基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自R¹⁵之基團取代；而其中若該雜芳基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中環B為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻唑基；且其中吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻唑基之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代；及其中噻唑基之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中環B為吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基或噻唑基；且其中吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻唑基之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代；及其中噻唑基之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中環B為雙環狀雜環基；而其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；而其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中環B為喹啉基或5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮；且其中5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之各-NH-部份基團可獨立視情況被選自 R^{15} 之基團取代；及其中喹啉基或5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代；且其中5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中環B為喹啉基、5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮或2,3-二氫呋喃并[1,4-d]嘧啶-2,5-二酮；且其中5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮或2,3-二氫呋喃并[1,4-d]嘧啶-2,5-二酮之各-NH-部份基團可獨立視情況被選自 R^{15} 之基團取代；及其中喹啉基或5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代；且其中5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基，其係視情況被鹵基取代。例如， R^1 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁

基及第三-丁基、2,2,2-三氟乙基或2,2-二氟乙基。在一項特定具體實施例中， R^1 為乙基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。例如， R^1 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基及第三-丁基。在一項特定具體實施例中， R^1 為乙基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基，其係被鹵基取代。例如， R^1 為2,2,2-三氟乙基或2,2-二氟乙基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^1 為 C_{3-6} 環烷基。例如， R^1 為環丙基或環己基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^2 為氫。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷基。例如， R^2 為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基及第三-丁基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為5-員雜芳基；且其中雜芳基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{10} 取代；且其中若該雜芳基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜芳基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。於此項具體實施例之一方面， R^{10} ，對各存在處，係選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。於

此項具體實施例之另一方面， R^{11} 為甲基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為噻唑基；且其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中噻唑基之=N-可視情況被一個酮基取代；而其中噻唑基之-S-可視情況被一或兩個酮基取代。於此項具體實施例之一方面， R^{10} ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。於此項具體實施例之一方面， R^{10} ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基、吡啶基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、N-(2-嗎福啉基乙基)胺基甲基、N-環己胺基甲基、環戊基胺基甲基、N-(2-甲氧基乙基)胺基甲基、N-(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基甲基、N-(2-甲氧基乙基)胺甲鹽基、N-(2-嗎福啉基乙基)-胺甲鹽基、N-[2-(N-甲基-六氫吡嗪基)-乙基]-胺甲鹽基、N-環丙基-胺甲鹽基、N-環戊基-胺甲鹽基、N-環己基-胺甲鹽基、甲氧基、6-甲氧基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-3-基、2-氟基吡啶-3-基、2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、吡啶-4-基甲基、環丙基、2,2-二甲基-2H-四氫哌喃-4-基、N-(1H-咪唑-1-基羰基)-六氫吡啶-4-基、環戊基及環己基。於另一方面， R^{10} 為三氟甲基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為1,3,4-噁二唑基；且其中1,3,4-噁二唑基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；而其中1,3,4-噁二唑基之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代。於此項具體實施例之一方面， R^{10} ，對各存在處，係獨立選自下列組成之

組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。於此項具體實施例之另一方面， R^{10} ，對各存在處，係選自吡啶基、苯基及4-氟苯基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為1H-吡啶基；且其中1H-吡啶基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中1H-吡啶基之=N-可視情況被一個酮基取代；而其中1H-吡啶基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。於此項具體實施例之一方面， R^{10} ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。於此項具體實施例之另一方面， R^{11} 為甲基。於此項具體實施例之另一方面， R^{11} 為甲基、2-嗎福啉基乙基或異丙基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為1H-1,2,3-三唑基；且其中1H-1,2,3-三唑基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中1H-1,2,3-三唑基之=N-可視情況被一個酮基取代；而其中1H-1,2,3-三唑基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。於此項具體實施例之一方面， R^{10} ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。於此項具體實施例之另一方面， R^{11} 為苄基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為1,3-苯并噁唑基；且其中1,3-苯并噁唑基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中1,3-苯并噁唑基之=N-可視情況被一個酮基取代；而其中1,3-苯并噁

唑基之-S-可視情況被一或兩個酮基取代。於此項具體實施例之一方面， R^{10} 係選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-(吡啶-2-基)-噻唑-2-基、4-苯基-噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-2-基、2-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基或4-(吡啶-4-基)-噻唑-2-基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為芳基，其可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{10} 取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為嗎福啉基，其中嗎福啉基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{10} 取代，且其中嗎福啉基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^3 為六氫吡啶基，其中六氫吡啶基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{10} 取代，且其中六氫吡啶基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。

於一項具體實施例中， R^5 為氫。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^5 為五員芳族雜環基；其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，

及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代。於此項具體實施例之一方面， R^{14} ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群： C_{1-4} 烷基與羥基。於此項具體實施例之另一方面， R^{15} 為 C_{1-4} 烷基。

於一項具體實施例中， R^5 為5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基，其中5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；且其中5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基之=N-部份基團可視情況被一個酮基取代，而其中5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{15} 之基團取代。在一項特定具體實施例中， R^5 為5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基。

於一項具體實施例中， R^5 為1,3,4-噁二唑基，其中1,3,4-噁二唑基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；且其中1,3,4-噁二唑基之=N-部份基團可獨立視情況被一個酮基取代。在一項特定具體實施例中， R^5 與 R^{14} 一起為5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。在另一項特定具體實施例中， R^5 與 R^{14} 一起係選自5-異丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(1-胺基-異丁基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-[3-(N,N-二甲胺基)-丙胺基]-1,3,4-噁二唑-2-基、5-嗎福啉基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(嗎福啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(3-羥基六氫吡啶)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(4-羥基六氫吡啶)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(3-羥基一氮四環)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(1-羥乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(1-羥基異丙基)-1,3,4-噁二唑

-2-基、5-(1-乙醯氧基異丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2-酮基-丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-苄氧基甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(N,N-二乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(N,N-二甲胺基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙氧基-1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、5-(1-羥基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(N,N-二甲基胺甲醯基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(2-甲氧基乙氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(1-胺基-1-環己基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基及5-(胺基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^5 係選自下列組成之組群：1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-噁二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基、4,5-二氫-噁唑基及1H-1,2,4-三唑基，其中1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-噁二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基、4,5-二氫-噁唑基及1H-1,2,4-三唑基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；且其中1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-噁二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基、4,5-二氫-噁唑基及1H-1,2,4-三唑基之=N-部份基團可視情況被一個酮基取代，及1,3,4-噻二唑基或3H-1,2,3,5-噁噻二唑基之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代；而其中1H-四唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基或1H-1,2,4-三唑基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{15} 之基團取代。於此項具體實施例之一方面， R^{14} 係選自下列組成之

組群：C₁₋₄烷基或羥基。於此項具體實施例之另一方面，R¹⁵為C₁₋₄烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中R⁵係選自下列組成之組群：1,3,4-嘮二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-嘮二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-嘮噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基、4,5-二氫-嘮唑基、嘮唑基、噻唑基及1H-1,2,4-三唑基，其中1,3,4-嘮二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-嘮二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-嘮噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基、4,5-二氫-嘮唑基及1H-1,2,4-三唑基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個R¹⁴取代；且其中1,3,4-嘮二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-嘮二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-嘮噻二唑基、1H-咪唑基、4,5-二氫-嘮唑基及1H-1,2,4-三唑基之=N-部份基團可視情況被一個酮基取代，及1,3,4-噻二唑基或3H-1,2,3,5-嘮噻二唑基之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代；而其中1H-四唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-嘮噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基或1H-1,2,4-三唑基之-NH-部份基團可視情況被選自R¹⁵之基團取代。於此項具體實施例之一方面，R¹⁴係選自下列組成之組群：C₁₋₄烷基或羥基。於此項具體實施例之另一方面，R¹⁵為C₁₋₄烷基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中R¹⁴係選自甲基、異丙基、胺基、三氟甲基、二氟甲基、1-胺基-異丁基、3-(N,N-二甲胺基)-丙胺基、嗎福啉基、嗎福啉-3-基、環丙基、3-羥基六氫吡啶、4-羥基六氫吡

啖、3-羥基一氮四園、1-羥乙基、1-羥基異丙基、1-乙醯氧基異丙基、2-酮基-丙基、苜氧基甲基、N,N-二乙胺基、N,N-二甲胺基甲基、甲氧基甲基、乙氧基、1-羥基環丙基、N,N-二甲基胺甲醯基、2-甲氧基乙氧基甲基、1-胺基-1-環己基甲基及胺基甲基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 R^{15} 係選自甲基、嗎福啉基羰基及六氫吡啶基羰基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 m 為0。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 m 為0，且 X 為CH。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 m 為0，且 X 為N。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 p 為0。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 p 為0，且 R^5 為氫。於此項具體實施例之一方面，環B為吡啶或喹啉基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 p 為1。於此項具體實施例之一方面， R^6 為氰基、溴基、甲磺醯基、胺磺醯基或丁氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式(I)表示之化合物，其中 p 為1，且 R^5 為氫。於此項具體實施例之一方面，

R^6 為 氟基、溴基、甲磺醯基、胺磺醯基或丁氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，其中 p 為 2。於此項具體實施例之一方面， R^6 ，對各存在處，係獨立選自 氟基、溴基、甲磺醯基、胺磺醯基及丁氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，其中 p 為 3。於此項具體實施例之一方面， R^6 ，對各存在處，係獨立選自 氟基、溴基、甲磺醯基、胺磺醯基及丁氧基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供以式 (I) 表示之化合物，其中 R^6 ，對各存在處，係獨立選自 氟基、氟基、溴基、乙基、甲磺醯基、胺磺醯基、甲磺醯基、 N' 羥基碳胺基亞胺基、碳胺基亞胺基、四氫吡咯基乙氧基、丁氧基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、嗎福啉基、環丙基甲氧基、 N -甲基六氫吡啶-4-基氧基、 N -甲基-1 H -1,2,4-三唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、嘧啶-2-基、 N -甲基-六氫吡啶-1-基乙氧基、 N -甲基-六氫吡啶-1-基甲氧基、2-(N,N -二甲胺基)-乙氧基、2-嗎福啉基乙氧基、六氫吡啶-4-基氧基、2-羧基乙氧基、2 H -四氫吡喃-4-基甲氧基、1-甲基-2-(N,N -二甲胺基)-乙氧基、2-(N,N -二乙胺基)-乙氧基、2-(N,N -二異丙基胺基)-乙氧基、1,2,2,6,6-五甲基-六氫吡啶-4-基氧基、2 H -四氫吡喃-4-基氧基、環己基氧基、環丙基甲氧基、環戊氧基、 N -異丙基六氫吡啶-4-基氧基、3-環戊基丙氧基、2-酮基-丙氧基、2-羥基-丙氧基及 (1 R ,3 R ,5 S)-8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基氧基。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有結構式(I)之化合物，或其藥學上可接受之鹽，如上文所敘述，其中：

X 為 CH；

環 B 為吡啶基；

R¹ 為 C₁₋₄ 烷基；

R² 為氫；

R³ 為噻唑基；其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R¹⁰ 取代；

R⁵ 係選自下列組成之組群：1,3,4-噁二唑基、1H-四唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、4,5-二氫-噁唑基、1H-吡唑基、2-酮基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基及嗎福啉基；其中 1,3,4-噁二唑基、1H-四唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、4,5-二氫-噁唑基、1H-吡唑基、2-酮基-3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基及嗎福啉基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R¹⁴ 取代；且其中 1H-四唑基、1H-吡唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基或 1H-1,2,4-三唑基之 -NH- 部份基團可視情況被甲基取代；

R¹⁰ 為三氟甲基、吡啶基、苯基、1-甲基-1H-吡唑基；

m 為 0；且

p 為 0。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有結構式(I)之化合物，或其藥學上可接受之鹽，如上文所敘述，其中：

X 為 CH；

環 B 為吡啶基；

R^1 為 C_{1-4} 烷基；

R^2 為 氫；

R^3 為 噻唑基；其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；

R^5 係選自下列組成之組群：5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基，其中5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基；

R^{10} 為三氟甲基、吡啶基、苯基、1-甲基-1H-吡唑基；

m 為 0；且

p 為 0。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有結構式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，如上文所敘述，其中：

X 為 CH；

環 B 為吡啶基；

R^1 為 C_{1-4} 烷基；

R^2 為 氫；

R^3 為 噻唑基；其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；

R^5 係選自下列組成之組群：1,3,4-噁二唑基，其中1,3,4-噁二唑基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；

R^{10} 為三氟甲基、吡啶基、苯基、1-甲基-1H-吡唑基；

m 為 0；且

p 為 0。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有結構式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，如上文所敘述，其中：

X 為 CH；

環 B 為吡啶基；

p 為 1；

R¹ 為 C₁₋₄ 烷基；

R² 為 氫；

R³ 為噻唑基；其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R¹⁰ 取代；

R⁵ 為 氫；

R⁶ 為胺磺醯基、甲烷磺醯基、氟基或鹵基；

R¹⁰ 為三氟甲基、吡啶基、苯基、1-甲基-1H-吡唑基；且 m 為 0。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有結構式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，如上文所敘述，其中：

X 為 CH；

環 B 為吡啶基、喹啉基或 5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]噻吩-4,7-二酮；

R¹ 為 C₁₋₄ 烷基；

R² 為 氫；

R³ 為噻唑基；其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R¹⁰ 取代；

R⁵ 為 氫；

R¹⁰ 為三氟甲基、吡啶基、苯基、1-甲基-1H-吡唑基；

m 為 0；且

p 為 0。

在一項特定具體實施例中，本發明係提供具有結構式 (I) 之化合物，或其藥學上可接受之鹽，如上文所敘述，其中：

X 為 CH；

環 B 為吡啶-3-基；

p 為 1；

R¹ 為 C₁₋₄ 烷基；

R² 為氫；

R³ 與 R¹⁰ 一起為 4-三氟甲基-噻唑-2-基；

R⁵ 為 5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑基-2-基；

R⁶ 為胺磺醯基、甲烷磺醯基、氟基或鹵基；且

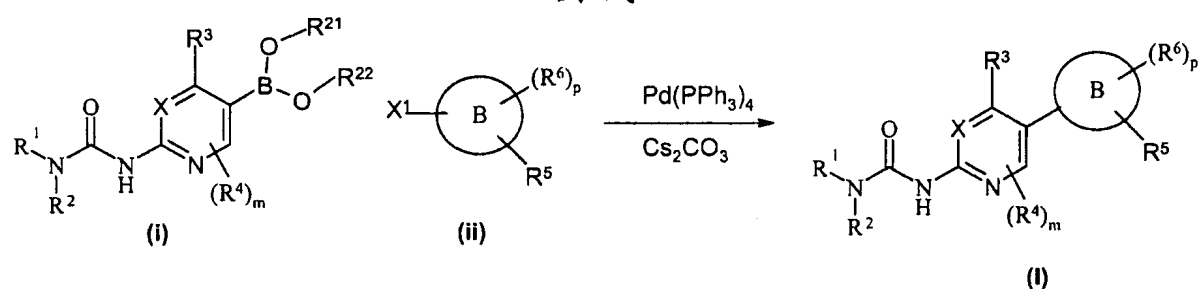
m 為 0。

本發明之特定化合物為實例之化合物，及其藥學上可接受之鹽，其每一個係提供本發明之進一步獨立方面。於進一步方面，本發明亦包含實例之任兩種或多種化合物。

於另一項具體實施例中，本發明係提供醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑或載劑，及以式 (I) 表示之化合物或其藥學上可接受之鹽。

於進一步方面，本發明係提供一種製備式 (I) 化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其中在下文圖式中之可變基團均如式 (I) 中之定義，除非另有指明。一般而言，本發明化合物可藉由二羥基硼烷酯衍生物 (i) 或 (iv) 與鹵基衍生物 (ii) 或 (iii) 之鈀催化 Suzuki 偶合反應而製成，如圖式 I 與 II 中所示。典型上，係將偶合反應加熱，且係於鹼譬如 Cs₂CO₃ 存在下進行。

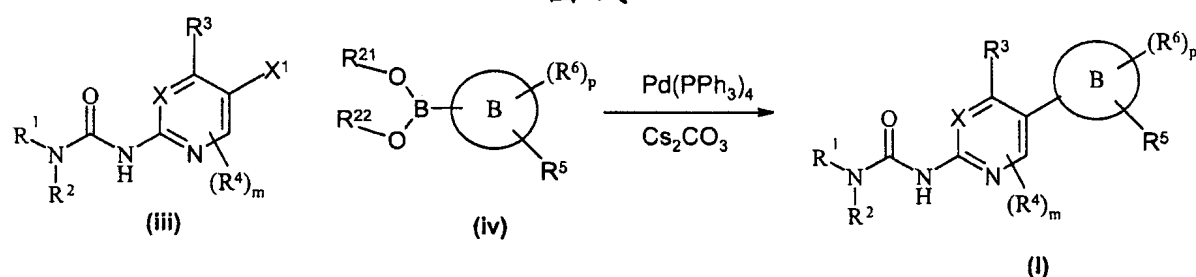
圖式 I



X^1 為鹵基。

R^{21} 與 R^{22} 係各獨立為烷基，或 R^{21} 與 R^{22} 和 $-O-B-O-$ 一起可形成環狀二羥基硼烷酯，譬如 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基。

圖式 II



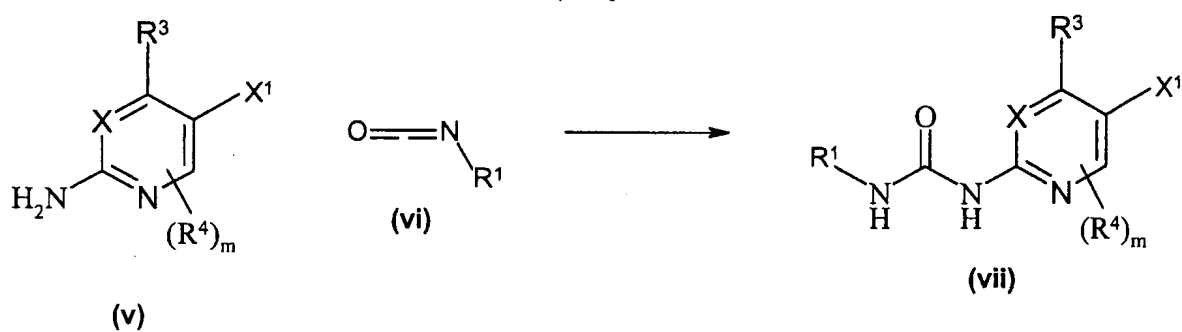
X^1 為鹵基。

R^{21} 與 R^{22} 係各獨立為烷基，或 R^{21} 與 R^{22} 和 $-O-B-O-$ 一起可形成環狀二羥基硼烷酯，譬如 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基。

二羥基硼烷酯衍生物可藉由將鹵基衍生物，與二硼化合物，譬如 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈)，於 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈣存在下，在有機溶劑中一起加熱而製成。

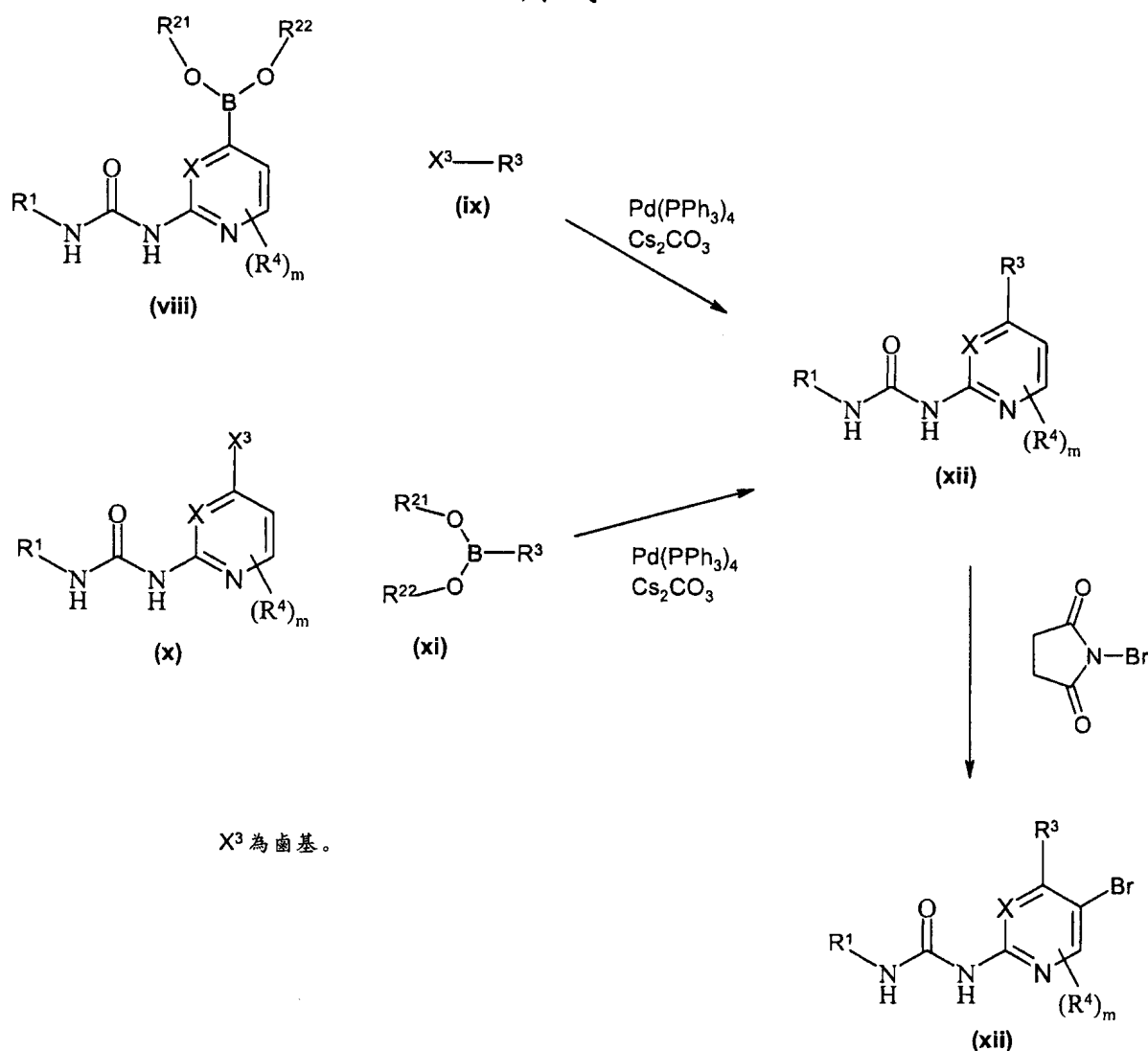
本發明化合物之脲部份可製自異氰酸酯衍生物與胺衍生物，無論是在 Suzuki 偶合反應(如圖式 I 與 II 中所示)之前或之後。若 Suzuki 偶合反應係在脲形成之前進行，則胺係以胺保護基保護。當形成脲衍生物時，異氰酸酯衍生物(vi)典型上係與胺衍生物(v)，於有機溶劑中合併，並加熱，如圖式 III 中所示。溶劑可為水性、有機或水性可溶混有機溶劑與水之混合物。

圖式 III



當 R^3 為芳基或雜芳基時，Suzuki 偶合反應可用以將其連接至吡啶基或嘧啶基核心環，如圖式 IV 中所示。雖然圖式 IV 係顯示 R^3 之偶合反應係發生在連接環 B 之偶合反應之前，但反應可以替代順序進行。當 R^3 基團係在連接環 B (核心環) 之偶合反應前被連接時，此環可藉由將其與 1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮一起加熱而被溴化，以形成關於圖式 II 中所示 Suzuki 偶合反應之受質。

圖式 IV

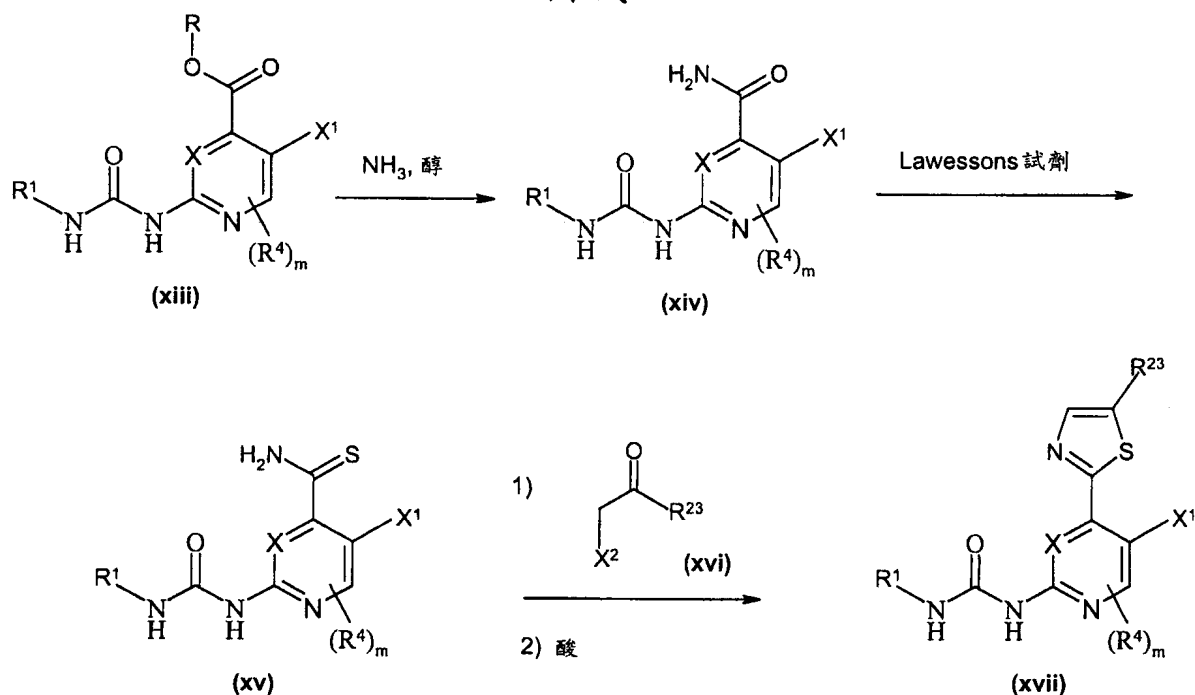


一般而言，當 R^5 為雜芳基時，其可藉由類似關於 R^3 所示之 Suzuki 偶合反應而被加入。同樣地， R^5 可被偶合至環 B，在環 B 被偶合至吡啶基或嘓啶基核心環之前或之後。

或者，當 R^3 或 R^5 為雜環基時，其可製自酯衍生物，在環 B 偶合至吡啶基或嘓啶基核心環之前或之後。例如，當 R^3 為噻唑基時，酯衍生物 (xiii) 可藉由將其以氫在醇中之溶液處理，而被轉化成醯胺 (xiv)。然後，醯胺衍生物 (xiv) 可藉由以 Lawesson 氏試劑處理該醯胺，而被轉化成硫醯胺 (xv)。接著，將硫醯胺 (xv) 與 α -鹵基酮或 α -鹵基醛 (xvi) 一起加熱，接

著以酸譬如三氟醋酸處理，以形成噻唑 (xvii) (參閱圖式 V)。於圖式 V 中，雖然噻唑環係在連接環 B 之 Suzuki 偶合反應之前製成，但其亦可在偶合反應之後製自酯衍生物。當 R^5 為噻唑基時，其可以類似方式，於環 B 之偶合前或後製成。

圖式 V



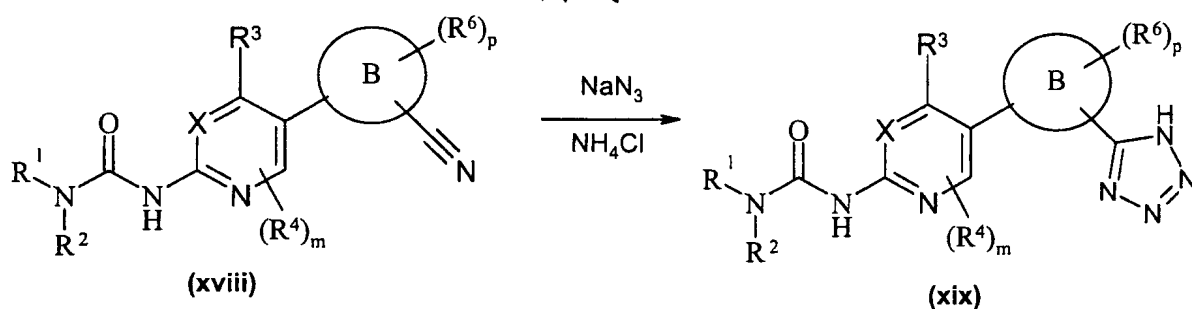
X^2 為鹵基。

R 為烷基。

R^{23} 為氫或視情況經取代之烷基。

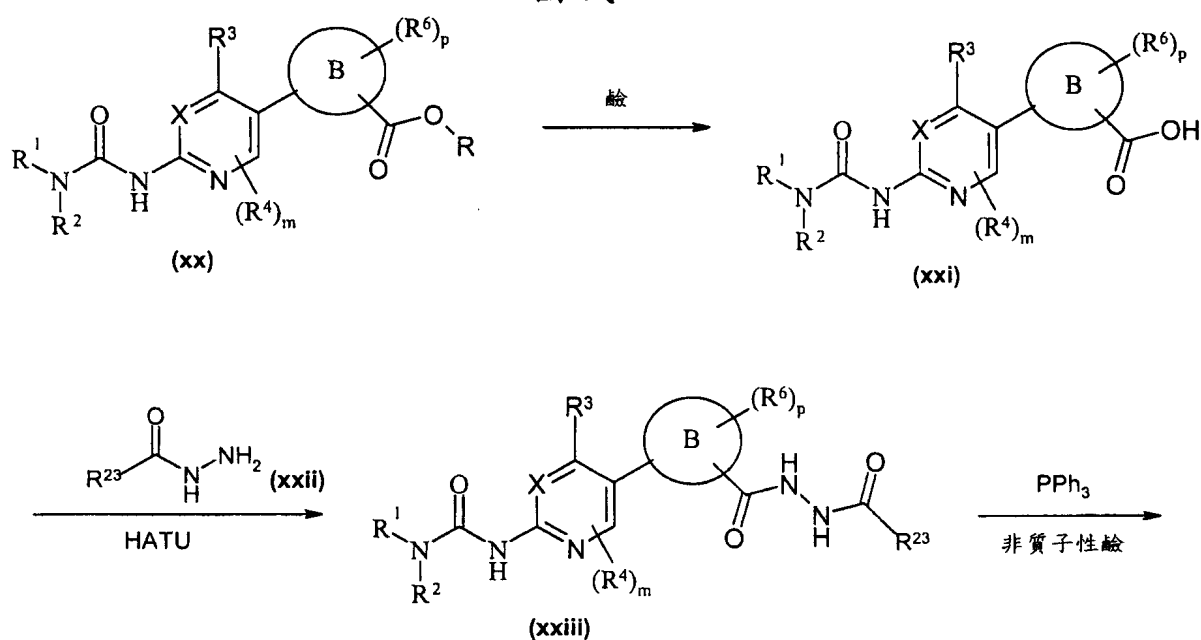
當 R^3 或 R^5 為四唑基時，其可藉由將氰基衍生物與疊氮化鈉及氯化銨，在溶劑中一起加熱而製成，如圖式 VI 中關於 R^5 四唑基所示。當 R^3 為四唑基時，其可以類似圖式 VI 中所示之方式製成。此外， R^3 或 R^5 四唑基可經由圖式 VI 中所示之反應，於環 B 偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

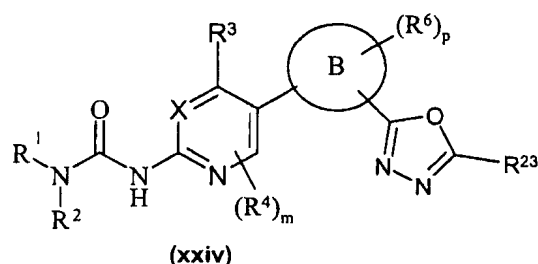
圖式 VI



當 R³ 或 R⁵ 為 1,3,4-噁二唑基時，其可製自酯衍生物 (xx)，其方式是將該酯以鹼處理，以形成羧酸 (xxi)。然後，使羧酸 (xxi) 於醯胺偶合試劑 HATU 存在下偶合至醯肼衍生物 (xxii)，以形成二醯肼衍生物 (xxiii)。接著，將二醯肼 (xxiii) 以三苯膦，在非質子性有機溶劑中，於過量非質子性鹼存在下處理，以形成本發明之化合物，其中 R⁵ 基團為 1,3,4-噁二唑基 (xxiv)，如圖式 VII 中所示。當 R³ 為 1,3,4-噁二唑基時，其可以類似圖式 VII 中所示之方式製成。此外，R³ 或 R⁵ 1,3,4-噁二唑基可經由圖式 VII 中所示之反應，於環 B 偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

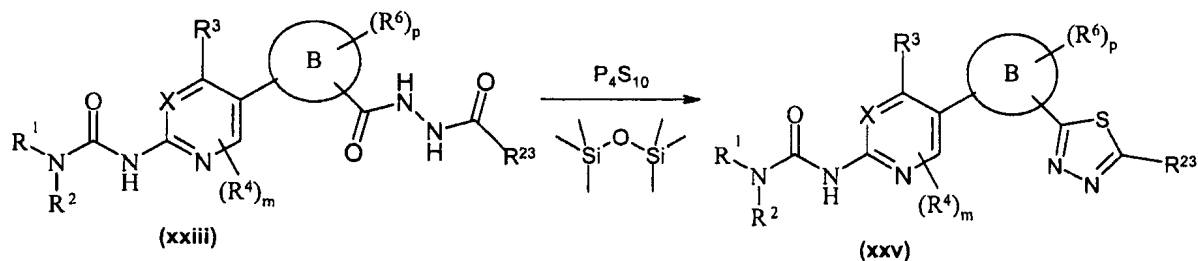
圖式 VII





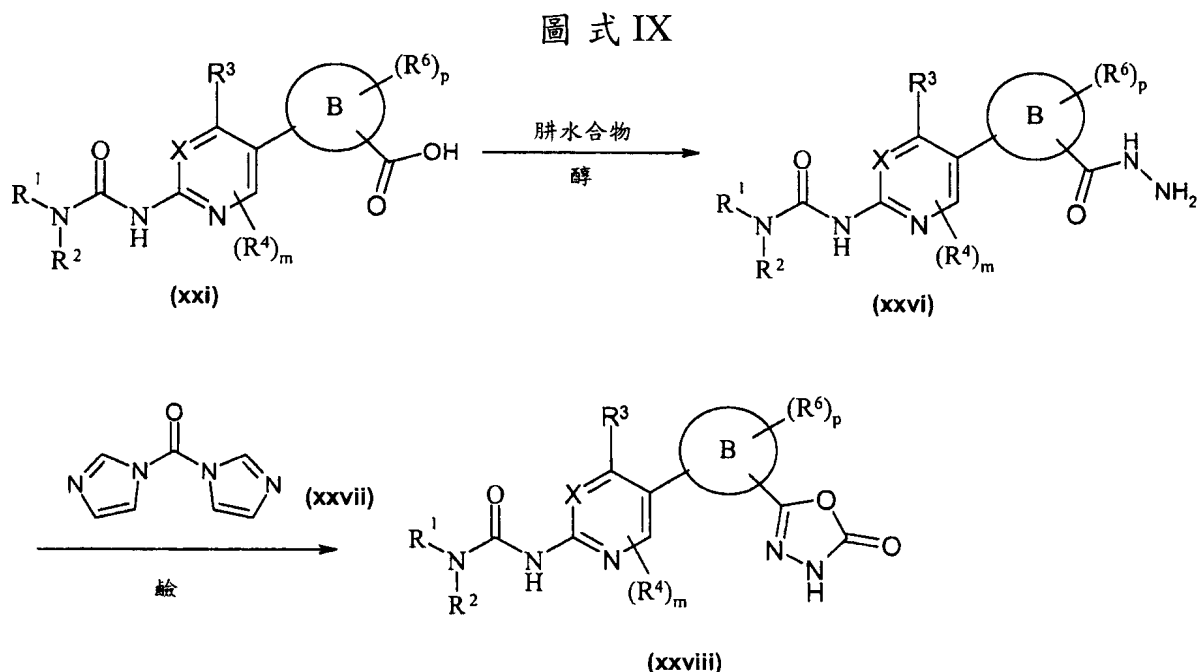
當 R^3 或 R^5 為 1,3,4-噻二唑基時，其可製自二醯肼衍生物 (xxiii) (參閱圖式 VII 關於二醯肼衍生物之製備)。將二醯肼衍生物 (xxiii) 與五硫化二磷及六甲基二矽氧烷，在有機溶劑中一起加熱，以形成本發明之化合物，具有 R^5 1,3,4-噻二唑基 (xxv)，如圖式 VIII 中所示。當 R^3 為 1,3,4-噻二唑基時，其可以類似圖式 VIII 中所示之方式製成。此外， R^3 或 R^5 1,3,4-噻二唑基可經由圖式 VIII 中所示之反應，於環 B 偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

圖式 VIII



當 R^3 或 R^5 為 5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基時，其可製自羧酸 (xxi) 或酯 (x) (參閱圖式 VII 關於羧酸衍生物之製備)。將羧酸 (xxi) 或酯 (x) 衍生物與胍水合物，在醇中一起加熱，以形成醯肼衍生物 (xxvi)。然後，使醯肼衍生物 (xxvi) 與羰基二咪唑 (xxvii)，於非質子性鹼存在下，在非質子性溶劑中反應，以形成本發明之化合物，其具有 R^5 為 5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基 (xxviii)，如圖式 IX 中所示。當 R^3 為 5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基時，其可以類似圖式 IX 中所示之方式

製成。此外， R^3 或 R^5 5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基可經由圖式 IX 中所示之反應，於環 B 偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

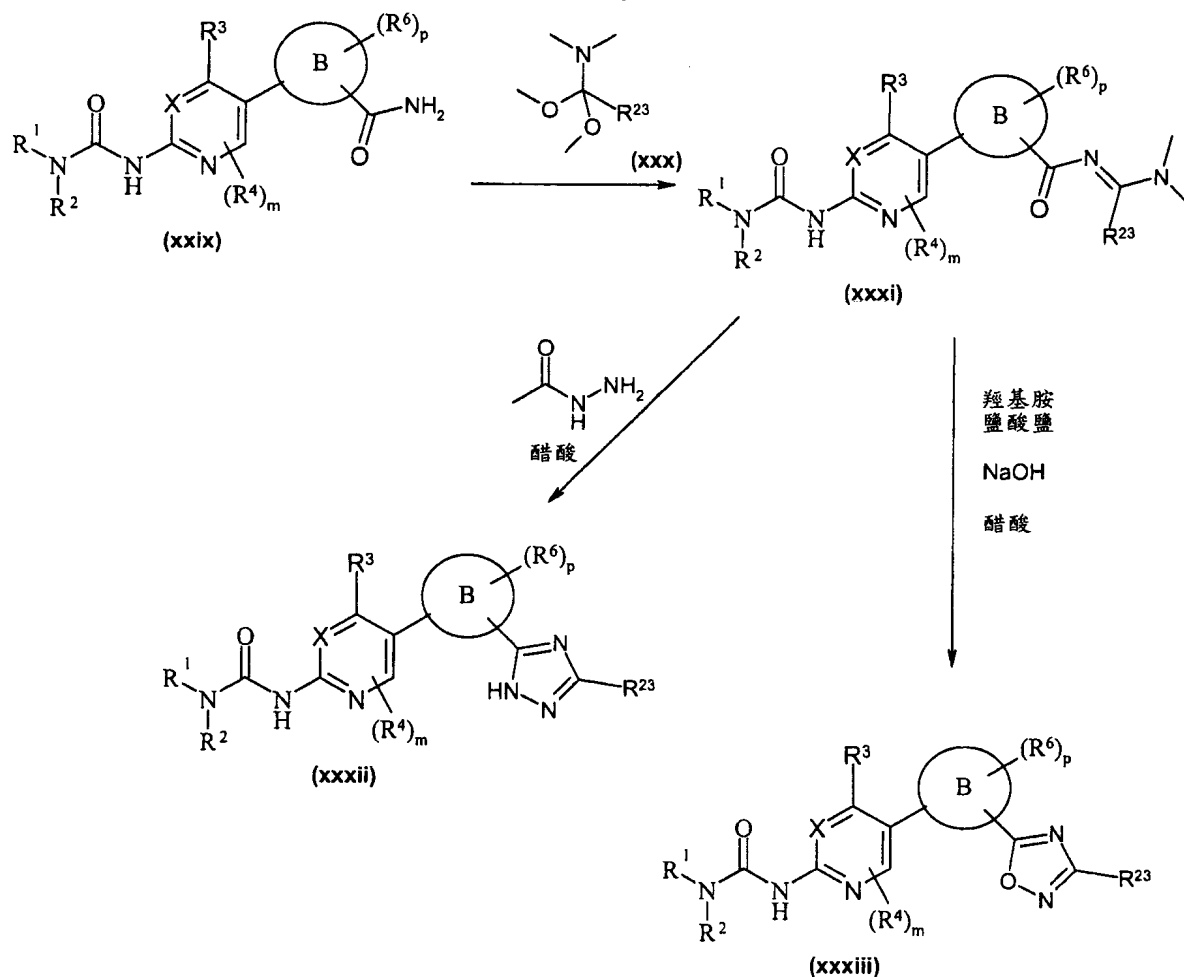


當 R^3 或 R^5 為 1,2,4-三唑基時，其可製自醯胺衍生物 (xxix)，其方式是將其於 1-(N,N-二甲胺基)-1,1-二甲氧基-乙烷 (xxx) 中加熱，以形成 (xxxi)。然後，將 (xxxi) 與乙醯醯胼，在醋酸中一起加熱，以形成本發明之化合物，其具有 R^5 1,2,4-三唑基 (xxxii)，如圖式 X 中所示。當 R^3 為 1,2,4-三唑基時，其可以類似圖式 X 中所示之方式製成。此外， R^3 或 R^5 1,2,4-三唑基可經由圖式 X 中所示之反應，於環 B 偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

當 R^3 或 R^5 為 1,2,4-噁二唑基時，其可製自 (xxxi)，其方式是將 (xxxi) 與羥胺鹽酸鹽，在氫氧化鈉於 70% 醋酸中之溶液內，在二氧陸園中一起加熱，以形成本發明之化合物，其中 R^5 為 1,2,4-噁二唑基 (xxxiii)，如圖式 X 中所示。當 R^3 為 1,2,4-

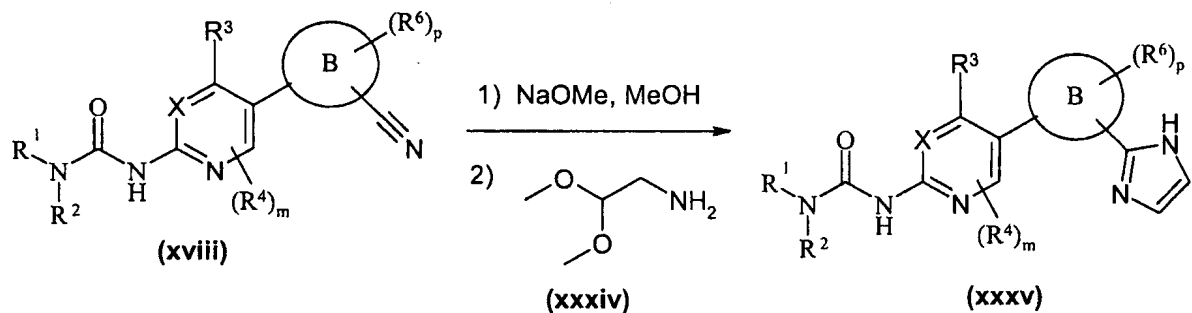
嘮二唑基時，其可以類似圖式X中所示之方式製成。此外， R^3 或 R^5 1,2,4-嘮二唑基可經由圖式X中所示之反應，於環B偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

圖式 X



當 R^3 或 R^5 為咪唑基時，其可製自氰基衍生物 (xvii)，其方式是將氰基衍生物 (xvii)，在室溫下，於甲醇鈉在甲醇中之溶液內攪拌數小時。然後，將 1,1-二甲氧基-2-胺基乙烷 (xxxiv) 添加至溶液中，並將其加熱，以獲得本發明之化合物，其中 R^5 為咪唑基 (xxxv)，如圖式 XI 中所示。當 R^3 為咪唑基時，其可以類似圖式 XI 中所示之方式製成。此外， R^3 或 R^5 咪唑基可經由圖式 XI 中所示之反應，於環 B 偶合至吡啶基或嘧啶基核心環之前或之後製成。

圖式 XI



藥學上可接受鹽之形成係在一般有機化學師之技術內，使用標準技術。

應明瞭的是，在本發明化合物中之某些不同環取代基，可藉由標準芳香族取代反應引進，或藉習用官能基改質所產生，無論是在上文所提及方法之前或緊接於其後，且因此係被包含在本發明之方法方面中。用以引進此種環取代基之試劑，係為無論是市購可得，或藉此項技藝中已知之方法製成。

取代基之引進環中可使一種式 (I) 化合物轉化成另一種式 (I) 化合物。此種反應與改質包括例如取代基利用芳香族取代反應之引進、取代基之還原、取代基之烷基化作用、取代基之氧化作用、取代基之酯化作用、取代基之鹽胺化作用、雜芳基環之形成。關於此種程序之試劑與反應條件，係為化學技藝上所習知。芳香族取代反應之特定實例包括烷氧化物之引進，重氮化反應，接著為硫醇基、醇基、鹵素基團之引進。改質之實例包括烷硫基之氧化成烷基亞磺基或烷基磺基。

熟練有機化學師將能夠利用與修改上述參考資料內所包含與論及之資訊，且伴隨著其中之實例，以及本文之實例，

以獲得必須之起始物質與產物。若不能市購取得，則供此等程序用之必須起始物質，譬如上述，可藉由一些程序製成，其係選自標準有機化學技術，類似合成已知而於結構上類似化合物之技術，或類似上述程序之技術，或實例中所述之程序。應注意的是，關於如上文所述合成方法之許多起始物質係為市購可得及/或廣泛地報告於科學文獻中，或可使用科學文獻中所報告方法之修改，製自市購可得化合物。讀者可進一步參考高等有機化學第4版，由 Jerry March 著，由 John Wiley & Sons 出版 1992，關於反應條件與試劑之一般指引。

亦應明瞭的是，在一些本文中所提及之反應中，可能必須/想要保護化合物中之任何敏感性基團。其中保護係為必須或想要之情況，係為熟諳此藝者所已知，其係為此種保護之適當方法。習用保護基可根據標準實務使用(關於說明，可參閱 T.W. Greene, 有機合成之保護基, John Wiley & Sons, 1991)。

關於羥基之適當保護基之實例係為例如醯基，例如烷醯基，譬如乙醯基，芳醯基，例如苯甲醯基，矽烷基，譬如三甲基矽烷基，或芳基甲基，例如苄基。關於上文保護基之去除保護條件，將必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如醯基，譬如烷醯基或芳醯基，可例如以適當鹼，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉，藉由水解作用而被移除。或者，矽烷基，譬如三甲基矽烷基，可例如藉由氟化物或藉由含水酸而被移除；或芳基甲基，譬如苄基，可

例如於觸媒存在下，譬如鈀/碳，藉由氫化作用移除。

關於胺基之適當保護基係為例如鹽基，例如烷鹽基，譬如乙鹽基，烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基，芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基，或芳鹽基，例如苯甲鹽基。關於上文保護基之去除保護條件必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如鹽基，譬如烷鹽基或烷氧羰基或芳鹽基，可例如以適當鹼，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉，藉由水解作用移除。或者，鹽基，譬如第三-丁氧羰基，可例如經由以適當酸譬如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟醋酸處理而被移除，及芳基甲氧羰基，譬如苄氧羰基，可例如於觸媒譬如鈀/碳上，藉由氫化作用，或經由以路易斯酸例如參(三氟醋酸)硼處理而被移除。關於一級胺基之適當替代保護基係為例如酞鹽基，其可經由以烷基胺，例如二甲胺基丙胺或2-羥乙胺，或以肼處理而被移除。

關於羧基之適當保護基係為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如以鹼譬如氫氧化鈉，藉由水解作用移除，或例如第三-丁基，其可例如以酸，例如有機酸，譬如三氟醋酸處理而被移除，或例如苄基，其可例如於觸媒譬如鈀/碳上，藉由氫化作用而被移除，或例如烯丙基，其可例如使用鈀觸媒譬如醋酸鈀而被移除。

保護基可在合成中之任何合宜階段下，使用化學技藝上習知之習用技術移除，或其可在稍後反應步驟或處理期間被移除。

當需要本發明化合物之光學活性形式時，其可藉由進行

上述程序之一，使用光學活性起始物質(例如藉由適當反應步驟之不對稱誘發而形成)，或使用標準程序，藉由化合物或中間物之外消旋形式之解析，或藉非對映異構物(當被製成時)之層析分離而獲得。酵素技術亦可用於製備光學活性化合物及/或中間物。

同樣地，當需要本發明化合物之純區域異構物時，其可藉由進行上述程序之一，使用純區域異構物作為起始物質，或使用標準程序，藉由區域異構物或中間物之混合物之解析而獲得。

酵素功效測試方法

使用鉬酸銨/孔雀綠為基礎之磷酸鹽偵測檢測，測試化合物抑制 GyrB ATPase 活性 (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach 及 O. A. Candia, 1979, 100: 95-97)。檢測係在多井板中，於 100 微升反應物中進行，其含有：50 mM 三羥甲基胺基甲烷 (Tris) 緩衝液 pH 7.5, 75 mM 醋酸銨, 5.5 mM 氯化鎂, 0.5 mM 乙二胺四醋酸, 5% 甘油, 1 mM 1,4-二硫基-DL-蘇糖醇, 200 nM 牛血清白蛋白, 16 微克/毫升經剪切鮭魚精蟲 DNA, 4 nM 大腸桿菌 GyrA, 4 nM 大腸桿菌 GyrB, 250 μ M ATP 及化合物在二甲亞砜中。以含有 1.2 mM 孔雀綠鹽酸鹽、8.5 mM 鉬酸銨四水合物及 1 M 鹽酸之 150 微升鉬酸銨/孔雀綠偵測試劑，使反應淬滅。將板在吸收板讀取器中，於 625 毫微米下讀取，並計算抑制百分比數值，使用含二甲亞砜 (2%) 之反應作為 0% 抑制，及含新生黴素 (2 μ M) 之反應作為 100% 抑制對照組。化合物功效係以 IC₅₀ 度量值為基礎，其係測定自 10 種不同化

合物濃度存在下所進行之反應。

如上文關於 GyrB 所述，測試化合物對於拓撲異構酶 IV ATPase 活性之抑制，惟 100 微升反應物含有下列物質：20 mM 三羥甲基胺基甲烷 (Tris) 緩衝液 pH 8, 50 mM 醋酸銨，8 mM 氯化鎂，5% 甘油，5 mM 1,4-二硫基-DL-蘇糖醇，0.005% Brij-35, 5 微克/毫升經剪切鮭魚精蟲 DNA, 10 nM 大腸桿菌 ParC, 10 nM 大腸桿菌 ParE, 160 μ M ATP 及化合物在二甲亞砜中。化合物功效係以 IC₅₀ 度量值為基礎，其係測定自 10 種不同化合物濃度存在下所進行之反應。

本發明化合物一般性地在上述一或兩個檢測中具有 IC₅₀ 值 <200 微克/毫升。

使用鉬酸銨/孔雀綠為基礎之磷酸鹽偵測檢測，測試化合物抑制 GyrB ATPase 活性 (Lanzetta, P. A., L. J. Alvarez, P. S. Reinach 及 O. A. Candia, 1979, 100: 95-97)。檢測係在多井板中，於 100 微升反應物中進行，其含有：50 mM 三羥甲基胺基甲烷 (Tris) 緩衝液 pH 7.5, 75 mM 醋酸銨，8.0 mM 氯化鎂，1.0 mM 乙二胺四醋酸，5% 甘油，2 mM 1,4-二硫基-DL-蘇糖醇，400 nM 牛血清白蛋白，5 微克/毫升經剪切鮭魚精蟲 DNA, 1.25 nM 大腸桿菌 GyrA, 1.25 nM 金黃色葡萄球菌 GyrB, 500 μ M ATP 及化合物在二甲亞砜中。以含有 1.2 mM 孔雀綠鹽酸鹽、8.5 mM 鉬酸銨四水合物及 1 M 鹽酸之 150 微升鉬酸銨/孔雀綠偵測試劑，使反應淬滅。將板在吸收板讀取器中，於 650 毫微米下讀取，並計算抑制百分比數值，使用含二甲亞砜 (2%) 之反應作為 0% 抑制，及含新生黴素 (2 μ M) 之反應作為 100% 抑制對照組。

化合物功效係以 IC_{50} 度量值為基礎，其係測定自 10 種不同化合物濃度存在下所進行之反應。

表 1 係顯示關於本發明代表性化合物之金黃色葡萄球菌 (SAU) GyrB ATPase IC_{50} 值。

表 1

實例編號	IC_{50} (μM)
14	0.010
17	0.010
25	0.003
32	0.062

表 2 係顯示關於在化合物濃度為 $1.0 \mu M$ (除非另有指明) 下之本發明化合物之金黃色葡萄球菌 (SAU) GyrB ATPase 抑制百分比。在該檢測係針對本發明特定化合物進行超過一次之情況下，表 2 中所示之抑制百分比為平均值。

表 2

實例編號	% 抑制 (μM)	實例編號	% 抑制 (μM)
1	99	145	100
2	88	146	97
3	88	147	95
4	99	148	97
5	112	149	94
6	106	150	96
7	90	151	97
8	95	152	95
9	106	153	100
10	95	154	105
11	107	155	96
12	108	156	95

13	103	157	96
14	86	158	97
15	93	159	97
16	115	160	98
17	102.2	161	97
18	113.0	162	98
19	109.9	163	96
20	110.6	164	96
21	無數據	165	98
22	114	166	72
23	110	167	96
24	109	168	69
25	100	169	96
26	105	170	無數據
27	109	171	106
28	70	172	無數據
29	114	173	95
30	105	174	無數據
31	113	175	93
32	106	176	98
33	117	177	86
34	93	178	97
35	103	179	101
36	107	180	96
37	112	181	97
38	108	182	99
39	102	183	96
40	117	184	無數據
41	109	185	99
42	106	186	110
43	無數據	187	100
44	96	188	97
45	103	189	103
46	-1	190	100
47	72	191	99

48	95	192	101
49	99	193	89
50	105	194	101
51	98	195	98
52	108	196	118
53	109	197	106
54	97	198	104
55	96	199	94
56	96	200	93
57	96	201	107
58	97	202	43
59	98	203	104
60	92	204	101
61	95	205	100
62	86	206	99
63	96	207	101
64	98	208	100
65	94	209	95
66	93	210	65
67	93	211	109
68	96	212	97
69	91	213	95
70	96	214	109
71	93	215	96
72	95	216	96
73	97	217	95
74	94	218	99
75	99	219	97
76	100	220	91
77	97	221	99
78	99	222	97
79	95	223	95
80	96	224	94
81	94	225	117

82	86	226	109
83	94	227	100
84	無數據	228	93
85	93	229	99
86	97	230	91
87	99	231	96
88	94	232	99
89	87	233	100
90	116	234	105
91	無數據	235	101
92	104	236	109
93	無數據	237	110
94	98	238	96
95	99	239	94
96	100	240	95
97	99	241	97
98	100	242	118
99	97	243	122
100	98	244	96
101	97	245	無數據
102	92	246	無數據
103	86	247	100
104	98	248	104
105	101	249	97
106	102	250	101
107	97	251	99
108	103	252	99
109	98	253	無數據
110	95	254	97
111	106	255	98
112	95	256	103
113	45	257	102

114	97	258	96
115	96	259	95
116	90	260	96
117	105	261	96
118	118	262	97
119	96	263	100
120	118	264	98
121	無數據	265	101
122	102	266	98
123	78	267	98
124	無數據	268	98
125	103	269	無數據
126	102	270	97
127	100	271	100
128	92	272	90
129	102	273	98
130	103	274	99
131	93	275	98
132	92	276	98
133	104	277	無數據
134	120	278	68
135	101	279	無數據
136	102	280	95
137	101	281	94
138	104	282	96
139	103	283	94
140	97	284	無數據
141	97	285	無數據
142	96	286	無數據
143	98	287	80
144	90	288	91

細菌易感性測試方法

藉由易感性測試，在液體媒質中，測試化合物關於抗

微生物活性。使化合物溶於二甲亞碲中，並以10種加倍稀釋液，在易感染性檢測中測試。於檢測中使用之生物體係在適當瓊脂培養基中生長過夜，然後懸浮於適合生物體生長之液體媒質中。此懸浮液為0.5 McFarland，及進一步在相同液體媒質中製成1比10稀釋液，以製備最後生物體懸浮液於100微升中。在讀取之前，將板在適當條件下，於37°C下培養24小時。最低抑制濃度係以能夠降低生長達80%或更多之最低藥物濃度測定。

實例14具有抵抗肺炎鏈球菌之MIC為0.39 μM 。

根據本發明之進一步特徵，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，供使用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種在動物譬如人類中治療細菌感染之方法，其包括對該動物或人類投予有效量之任一種式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

吾人已發現本發明之化合物會抑制細菌DNA回旋酶與拓撲異構酶IV，且因此對其抗細菌作用有興趣。於本發明之一方面，本發明化合物會抑制細菌DNA回旋酶，且因此對其抗細菌作用有興趣。於本發明之一方面，本發明化合物會抑制拓撲異構酶IV，且因此對其抗細菌作用有興趣。於本發明之一方面，本發明化合物會抑制DNA回旋酶與拓撲異構酶IV兩者，且因此對其抗細菌作用有興趣。因此，本發明化合物可用於治療或預防細菌感染。

於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因玻曼尼

不動桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因溶血不動桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因瓊氏不動桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因約翰遜不動桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因魯氏不動桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因 *bivius* 擬桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因脆弱擬桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因桑樹內生伯克氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因空腸彎曲桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因肺炎衣原體所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因沙眼披衣菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因肺炎衣原體所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因艱難梭菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因產氣腸桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因陰溝腸桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因糞腸球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因屎腸球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因大腸桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因陰道加得

內拉菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因副流感嗜血菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因流感嗜血菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因幽門螺旋桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因肺炎克雷伯氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因肺炎列吉內拉菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對二甲氧基苯青黴素容易感受金黃色葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因黏膜莫拉氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因摩氏摩根氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因肺炎枝原體所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因淋病奈瑟氏球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因易感受青黴素之肺炎鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因大消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因微小消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因厭氧消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之

一方面，"感染"或"細菌感染"係指因不解糖消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因普氏消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因 *tetradius* 消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因陰道消化鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因奇異變形菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因綠膿桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對喹啉酮具抗藥性之金黃色葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對喹啉酮具抗藥性之表皮葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因傷寒沙門氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因副傷寒沙門氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因腸炎沙門氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因鼠傷寒沙門氏桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因黏質沙雷氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因金黃色葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因表皮葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因腐生葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因無乳鏈球菌所造成之感染。於本發明

之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因肺炎鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因膿腫鏈球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因嗜麥芽窄食單胞菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因脲分解支原體所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對萬古黴素具抗藥性之屎腸球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對萬古黴素具抗藥性之糞腸球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對萬古黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因對萬古黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因結核分枝桿菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因產氣英膜梭菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因產酸克雷伯氏菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因腦膜炎奈瑟氏球菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因梭桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因消化球菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因普通變形菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因凝聚酶陰性葡萄球菌屬(包括 lugdunensis 葡萄球菌、髮型葡萄球菌、人型葡萄球菌及腐生

葡萄球菌)所造成之感染。

於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因不動桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因擬桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因伯克氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因彎曲桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因衣原體屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因衣原體屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因梭菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因腸桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因腸球菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因埃希氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因加得內拉菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因嗜血桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因螺旋桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因克雷伯氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因列吉內拉菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因莫拉氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因摩根氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"

係指因枝原體屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因奈瑟氏球菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因消化鏈球菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因變形菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因假單胞菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因沙門桿菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因沙雷氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因葡萄球菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因鏈球菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因窄食單胞菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因支原體屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因需氧微生物所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因專性厭氧菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因兼性厭氧微生物所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因革蘭陽性細菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因革蘭陰性細菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因革蘭變異細菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因非典型呼吸道病原所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"

係指因腸菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因志賀氏菌屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因檸檬酸細桿屬所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指婦科感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指呼吸道感染(RTI)。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指性傳染疾病。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指尿道感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指慢性枝氣管炎之急性惡化(ACEB)。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指急性中耳炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指急性竇炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指因抗藥性細菌所造成之感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指導尿管相關敗血病。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指軟下疳。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指衣原體屬。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指集體獲得之肺炎(CAP)。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指併發性皮膚與皮膚結構感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指非併發性皮膚與皮膚結構感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指心內膜炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指發熱嗜中性白血球減少症。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指淋菌子宮頸炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指淋菌尿道炎。於本發明之一方面，"感染"或"

細菌感染"係指醫院獲得之肺炎(HAP)。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指骨髓炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指敗血病。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指梅毒。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指通風器有關聯之肺炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指腹腔感染。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指淋病。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指腦膜炎。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指破傷風。於本發明之一方面，"感染"或"細菌感染"係指結核病。

於一項具體實施例中，預期本發明化合物將可用於治療細菌感染，包括但不限於集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

根據本發明之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中產生抗細菌作用之方法，其包括對該動物投予有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽。

根據本發明之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中抑制細菌DNA回旋酶及/或拓撲異構酶

之方法，其包括對該動物投予有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

根據本發明之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中治療細菌感染之方法，其包括對該動物投予有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

根據本發明之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中治療細菌感染之方法，該細菌感染選自集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬，該方法包括對該動物投予有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明之進一步特徵為式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽，作為藥劑使用。此藥劑適當地為抗細菌劑。

根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於產生抗細菌作用。

根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物

譬如人類中用於抑制細菌DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV。

因此，根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染。

因此，根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染，選自集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物譬如人類中用於產生抗細菌作用。

根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物譬如人類中用於抑制細菌DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV。

因此，根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染。

因此，根據本發明之進一步方面，係提供式(I)化合物或

其藥學上可接受之鹽，在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染，選自集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

為使用式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽(於後文，在關於醫藥組合物之此段落中為"本發明之化合物")以治療(包括預防)處理哺乳動物(包括人類)，特別是治療感染，其通常係根據標準醫藥實務被調配成醫藥組合物。

因此，於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之賦形劑或載劑，在溫血動物譬如人類中用於產生抗細菌作用。

根據本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之賦形劑或載劑，在溫血動物譬如人類中用於抑制細菌DNA回旋酶及/或拓撲異構酶IV。

根據本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之賦形劑或載劑，在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染。

根據本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著藥學上可接受之賦形劑或載劑，在溫血動物譬如人類中用於治療細菌感染，選自集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

本發明之組合物可呈適合口服使用(例如作成片劑、錠劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳化液、可分散粉末或顆粒、糖漿或酏劑)、局部使用(例如作成乳膏、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、藉吸入投藥(例如作成細分粉末或液體氣溶膠)、藉吹入投藥(例如作成細分粉末)或藉非經腸投藥(例如作成無菌水性或油性溶液供靜脈內、皮下、肌內或肌內服藥，或作成栓劑供直腸服藥)形式。

本發明之組合物可藉由習用程序，使用此項技藝中所習知之習用醫藥賦形劑獲得。因此，欲供口服使用之組合物

可含有例如一或多種著色、增甜、矯味及/或防腐劑。

供片劑配方用之適當藥學上可接受之賦形劑，包括例如惰性稀釋劑，譬如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣，粒化與崩解劑，譬如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，譬如澱粉；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石；防腐劑，譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯，及抗氧化劑，譬如抗壞血酸。片劑配方可未經塗覆或經塗覆，無論是為改變其崩解作用，及活性成份在胃腸道中之隨後吸收，或為改良其安定性及/或外觀，在任一情況中，係使用此項技藝中所習知之習用塗覆劑與程序。

供口服使用之組合物可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成份係與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土，或作成軟明膠膠囊，其中活性成份係與水或油譬如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

含水懸浮液通常含有呈微細粉末形式之活性成份，伴隨著一或多種懸浮劑，譬如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基四氫吡咯酮、西黃蓍樹膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑，譬如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物(例如聚氧化乙烯硬脂酸酯)，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七氧化乙烯鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合

產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚乙烯單油酸花楸聚糖酯。此含水懸浮液亦可含有一或多種防腐劑（譬如對-羥基苯甲酸乙酯或丙酯）、抗氧化劑（譬如抗壞血酸）、著色劑、矯味劑及/或增甜劑（譬如蔗糖、糖精或天冬醯苯丙胺酸甲酯）。

油性懸浮液可經由使活性成份懸浮在植物油（譬如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油）或在礦油（譬如液態石蠟）中進行調配。油性懸浮液亦可含有增稠劑，譬如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加增甜劑，譬如上文所陳述者，與矯味劑，以提供美味口服製劑。此等組合物可藉由添加抗氧化劑譬如抗壞血酸保存著。

適用於藉由添加水以製備含水懸浮液之可分散粉末與顆粒，通常含有活性成份，伴隨著分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。適當分散或潤濕劑及懸浮劑之實例為已於上文提及者。其他賦形劑，譬如增甜、矯味及著色劑，亦可存在。

本發明之醫藥組合物亦可呈油在水中型乳化液之形式。油相可為植物油，譬如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石蠟，或任何此等之混合物。適當乳化劑可為例如天然生成之膠質，譬如阿拉伯膠或西黃蓍樹膠，天然生成之磷脂，譬如大豆、卵磷脂、衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之酯類或部份酯類（例如單油酸花楸聚糖酯）及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖

酯。乳化液亦可含有增甜、矯味及防腐劑。

糖漿與醑劑可以增甜劑調配，譬如甘油、丙二醇、花楸醇、天冬醑苯丙胺酸甲酯或蔗糖，且亦可含有和潤劑、防腐劑、矯味及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序，使用一或多種已於上文提及之適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丁二醇中之溶液。

供吸入投藥用之組合物可呈習用加壓氣溶膠形式，經安排以分配活性成份，無論是作成含有細分固體或液滴之氣溶膠。可使用習用氣溶膠推進劑，譬如揮發性氟化烴類或烴類，且氣溶膠裝置可合宜地經安排，以分配經計量之活性成份量。

關於配方之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第5卷第25.2章(Corwin Hansch; 編委會主席), Pergamon出版社1990。

與一或多種賦形劑合併以產生單一劑型之活性成份量，將必須依待治療之宿主及特定投藥途徑而改變。例如，欲供口服投予人類之配方，通常將含有例如0.5毫克至2克活性劑，與適當且合宜量之賦形劑摻配，該賦形劑可從全部組合物重量之約5%改變至約98%。劑量單位形式通常含有約1毫克至約500毫克活性成份。關於投藥途徑與劑量服用法之進一步資訊，讀者可參閱綜合醫藥化學第5卷第25.3章(Corwin Hansch; 編委會主席), Pergamon出版社1990。

本文中所述之本發明化合物可以單獨療法應用，或除了本發明之化合物以外可涉及一或多種其他物質及/或治療藥品。此種共同治療可藉由同時、相繼或個別投予治療之個別成份而達成。在投藥為相繼或個別之情況下，於投予第二種成份上之延遲不應致使失去該組合之有利作用。適當種類與物質可選自下列之一或多種：

i) 其他抗細菌劑，例如大環內酯類，例如紅黴素、阿濟黴素 (azithromycin) 或克拉利黴素 (clarithromycin)；喹啉酮類，例如西普弗薩辛 (ciprofloxacin) 或左旋弗薩辛 (levofloxacin)； β -內醯胺類，例如青黴素，例如阿莫克黴素 (amoxicillin) 或哌伯拉黴素 (piperacillin)；頭孢菌素類，例如頭孢三唑 (ceftriaxone) 或西塔吉定 (ceftazidime)；羧苄青黴素類 (carbapenems)，例如美若苄青黴素 (meropenem) 或衣米苄青黴素 (imipenem) 等；胺基糖苷類，例如健大黴素 (gentamicin) 或托伯拉黴素 (tobramycin)；或呋唑啉酮類；及/或

ii) 抗傳染劑，例如抗真菌劑三唑，或兩性黴素；及/或

iii) 生物蛋白質治療劑，例如抗體、細胞活素、殺細菌/增加滲透性蛋白質 (BPI) 產物；及/或

iv) 射流泵送抑制劑。

因此，於本發明之進一步方面，係提供式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽，及化學治療劑，選自：

i) 一或多種其他抗細菌劑；及/或

ii) 一或多種抗傳染劑；及/或

iii) 生物蛋白質治療劑，例如抗體、細胞活素、殺細菌/

增加滲透性蛋白質(BPI)產物；及/或

iv) 一或多種射流泵送抑制劑。

於另一項具體實施例中，本發明係關於一種在動物譬如人類中治療細菌感染之方法，其包括對該動物投予有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，及化學治療劑，選自：

i) 一或多種其他抗細菌劑；及/或

ii) 一或多種抗傳染劑；及/或

iii) 生物蛋白質治療劑，例如抗體、細胞活素、殺細菌/增加滲透性蛋白質(BPI)產物；及/或

iv) 一或多種射流泵送抑制劑。

如上述，治療或預防治療特定疾病狀態所需要之劑量大小，係必須依待治療之宿主、投藥途徑、被治療疾病之嚴重性而改變，且無論另一種化學治療劑是否與本發明化合物一起合併投藥。較佳係採用1-50毫克/公斤範圍內之日服劑量。但是，日服劑量將必須依待治療之宿主、特定投藥途徑、被治療疾病之嚴重性而改變，且無論另一種化學治療劑是否與本發明化合物一起合併投藥。因此，最適宜劑量可由正在治療任何特定病患之執業醫師決定。

如上述，本發明之一項具體實施例係針對治療或預防因細菌感染所造成之疾病，其中細菌包括GyrB ATPase或拓模異構酶IV ATPase酵素。"治療具有因細菌感染所造成疾病之病患"包括部份或實質上達成下列之一或多個：降低或改善感染之進展、嚴重性及/或延續時間，遏制感染之擴散，改

正或改善與感染有關聯之臨床病徵或指標(譬如組織或血清成份)，及預防感染之再發生。

於本文中使用的"預防細菌感染"一詞係指降低獲得該感染之危險，或降低或抑制感染之復發。於一項較佳具體實施例中，在對病患進行手術程序以預防感染之前，本發明之化合物係以一種預防措施投予該病患，較佳為人類。

於本文中使用的"有效量"一詞係指本發明化合物用於治療或預防細菌感染之量，係為足以預防感染之展開，降低或改善感染之嚴重性、延續時間或進展，預防感染之進展，造成感染之退化，預防與感染有關聯病徵之復發、發展、展開或進展，或增強或改正另一種療法之預防或治療作用之量。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽，除了其在治療醫藥上之用途以外，亦可在活體外與活體內試驗系統之發展與標準化中作為藥理學工具使用，以評估DNA回旋酶抑制劑及/或拓撲異構酶IV在實驗室動物中之作用，譬如貓、狗、兔子、猴子、大白鼠及老鼠，作為搜尋新穎治療劑之一部份。

在上述之其他醫藥組合物、製程、方法、用途及藥劑製造特徵中，本文中所述之本發明化合物之替代與特定具體實施例亦適用。

【實施方式】

實例

現在藉由下述實例說明本發明，但不受其所限，其中除

非另有述及，否則：-

- (i) 蒸發係藉迴轉式蒸發在真空中進行，而處理程序係在藉過濾移除殘留固體後進行；
- (ii) 操作通常係於環境溫度下進行，其典型上係在 18-26°C 之範圍內，而未排除空氣，除非另有述及，或除非熟練人員以其他方式在惰性大氣下工作；
- (iii) 使用管柱層析(藉急驟式程序)以純化化合物，且係於 Merck Kieselgel 矽膠(品號 9385)上進行，除非另有述及；
- (iv) 給予產率僅為說明，未必是可達到之最大值；本發明最終產物之結構，係一般性地藉由 NMR 與質譜技術確認；質子磁共振光譜係被引用，且一般係在 DMSO-d₆ 中測定，除非另有述及，使用 Bruker DRX-300 光譜儀，在場強度為 300 MHz 下操作。化學位移係以距作為內標準之四甲基矽烷低磁場之每百萬份之份數作報告(δ 尺度)，而吸收峰多重性係被顯示為：s，單峰；d，二重峰；AB 或 dd，二重峰之二重峰；dt，三重峰之二重峰；dm，多重峰之二重峰；t，三重峰，m，多重峰；br，寬廣；快速原子撞擊(FAB)質譜數據一般係使用平台光譜儀(由 Micromass 提供)獲得，以電噴霧操作，並於適當情況下，收集無論是正離子數據或陰離子數據，或使用 Agilent 1100 系列 LC/MSD，裝有 Sedex 75ELSD，在大氣壓化學電離作用模式下操作，並於適當情況下，收集無論是正離子數據或陰離子數據；質譜係以 70 電子伏特之電子能，在化學電離(CI)模式中，使用直接曝露探針操作；其中所指示之離子化作用係藉由電子碰撞(EI)、快速原子撞

擊 (FAB) 或電噴霧 (ESP) 達成；給予 m/z 之數值；通常僅報告顯示母體質量之離子；

(vi) 各中間物係被純化至後續階段所需要之標準，並以足夠細節表現其特徵，以確認所指定之結構係為正確的；純度係藉高壓液相層析法、薄層層析法或 NMR 評估，而其身分係藉紅外線光譜學 (IR)、質量光譜學或 NMR 光譜學按適當方式測定；

(vii) 可使用下列縮寫：

ACN 為乙腈；

CDCl_3 為氘化氯仿；

CDI 為 1,1'-羰基二咪唑；

DBU 為 1,8-二氮雙環并 [5.4.0]十一-7-烯；

DCM 為二氯甲烷；

DIEA 為二異丙基乙胺；

DMAP 為 N,N-二甲胺基吡啶；

DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺；

DMSO 為二甲亞砜；

EDC 為 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺；

EtOAc 為醋酸乙酯；

EtOH 為乙醇；

HATU 為六氟磷酸 N-[(二胺基)-1H,2,3-三唑并 [4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨 N-氧化物；

HOBT 為 1-羥基苯并三唑；

MeOH 為甲醇；

MS 為質量光譜學；

MTBE 為甲基第三-丁基醚；

RT 或 rt 為室溫；

SM 為起始物質；

TBFA 為氟化四-正-丁基銨；

TFA 為三氟醋酸；

TFAA 為三氟醋酸酐；

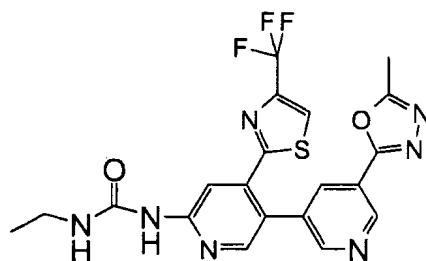
THF 為四氫呋喃；

XPhos 為二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦；及

(viii) 溫度係以℃引用。

實例 1

1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將三乙胺(0.054毫升，0.39毫莫耳)與乙醯脲脲肼(14.40毫克，0.19毫莫耳)添加至6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物1，85毫克，0.19毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之溶液內。將混合物攪拌5分鐘，然後添加HATU(89毫克，0.23毫莫耳)。將所形成之淡黃色溶液於室溫下攪拌一小時。接著，以水稀釋反應物，並使水層凍乾，以移除水。將所得之殘留物以THF萃取，及濃縮，而得濃稠油。使此油溶於DCM(5毫升)中，且添加三苯膦(6當量，306毫

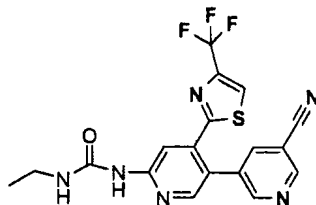
克，1.16 毫莫耳)、四氯化碳(3 當量，180 毫克，113 微升，0.58 毫莫耳)及三乙胺(6 當量，319 毫克，0.431 微升，1.16 毫莫耳)，並將其於室溫下攪拌過夜。使反應物濃縮，且於水與二氯甲烷之間作分液處理。將有機層以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥。使粗製殘留物藉正相層析純化，獲得白色固體，為產物(48 毫克)。

MS (ES) MH^+ : 476 對 $C_{20}H_{16}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 2.58 (s, 3H); 3.16-3.24 (m, 2H); 7.54 (brs, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.15 (d, 1H); 9.51 (s, 1H).

實例 2

1-(5'-氟基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於微波小玻璃瓶中，採用 1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(中間物 3，300 毫克，0.76 毫莫耳)、碳酸鉍(495 毫克，1.52 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈰(0)(88 毫克，0.08 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼腈(349 毫克，1.52 毫莫耳)，並以氮脫氣。然後，將二氧陸園：水(4:1，6 毫升)添加至小玻璃瓶中，且將混合物在 100°C 下微波半小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，及分離液層。以醋酸乙酯逆萃取(2-3 次)水層。將合併之有機層以飽和碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾

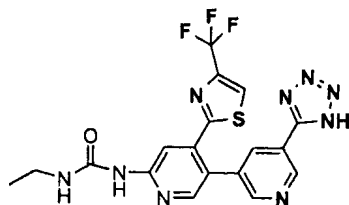
燥。移除溶劑，及以乙腈洗滌殘留物，而得標題化合物，為白色固體(270毫克)。

MS (ESP): 419 (M+1) 對 $C_{18}H_{13}FN_6OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.16-3.22 (m, 2H); 7.49 (t, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.52 (s, 1H).

實例 3

1-(5'-(2H-四唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



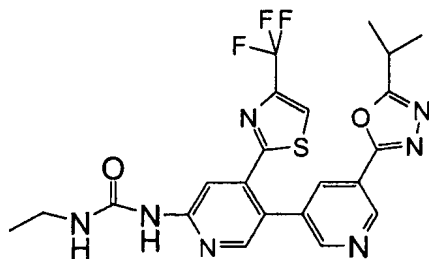
將疊氮化鈉(18.65毫克，0.29毫莫耳)與氯化銨(14.57毫克，0.27毫莫耳)添加至1-(5'-氟基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(實例2，60毫克，0.14毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之溶液內，並將混合物在100°C下加熱5-6小時。然後，使反應物濃縮，且溶於水與甲醇(3毫升，1:1)中，及藉逆相純化。收集溶離份，並凍乾，而得產物，為白色固體(23毫克)。

MS (ESP): 462 (M+1) 對 $C_{18}H_{14}FN_9OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.17-3.22 (m, 2H); 7.53 (t, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.77 (d, 1H); 9.22 (s, 1H); 9.53 (s, 1H).

實例 4

1-乙基-3-(5'-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



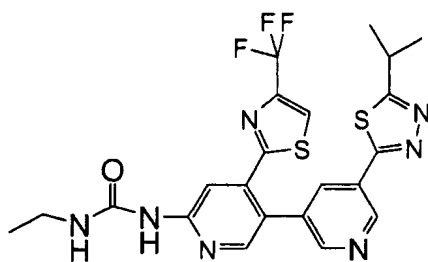
將三苯膦(211毫克，0.81毫莫耳)、四氯化碳(0.039毫升，0.40毫莫耳)及三乙胺(0.112毫升，0.81毫莫耳)添加至1-乙基-3-(5'-(2-異丁醯基胍羧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物8，70毫克，0.13毫莫耳)在DCM(4毫升)中之混合物內。將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜，然後於水與二氯甲烷之間作分液處理。分離液層，並以二氯甲烷逆萃取水溶液。將合併之萃液以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使所得之殘留物藉正相純化(1% MeOH至5% MeOH在二氯甲烷中)，獲得產物，為白色固體(23毫克)。

MS (ESP): 504 (M+1) 對 $C_{22}H_{20}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 1.35 (d, 6H); 3.10-3.25 (m, 2H); 3.23-3.30 (m, 1H); 7.55 (brs, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 9.18 (s, 1H); 9.51 (s, 1H).

實例 5

1-乙基-3-(5'-(5-異丙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



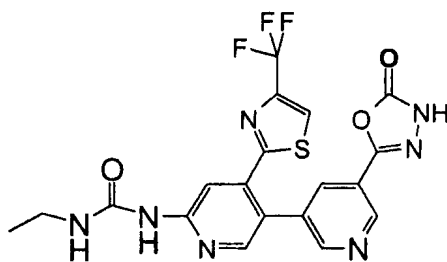
將五硫化磷(79 毫克，0.35 毫莫耳)與六甲基二矽氧烷(0.030 毫升，0.14 毫莫耳)添加至 1-乙基-3-(5'-(2-異丁醯基胼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 8，70 毫克，0.14 毫莫耳)在甲苯中之混合物內，並使混合物回流過夜。使反應物冷卻至室溫，且以丙酮(5 毫升)稀釋，及慢慢添加碳酸鉀(31.4 毫克，0.23 毫莫耳)。在添加完成後，使反應物濃縮，並使殘留物於水與二氯甲烷之間作分液處理。分離液層，且以二氯甲烷逆萃取水溶液。將合併之有機層以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使粗製殘留物藉正相層析純化(二氯甲烷中之 1% MeOH 至 5% MeOH)，而得所要之產物(20 毫克)。

MS (ESP): 520 (M+1) 對 $C_{22}H_{20}F_3N_7OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 1.40 (d, 6H); 3.10-3.26 (m, 2H); 3.43-3.63 (m, 1H); 7.55 (brs, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.64 (d, 1H); 9.16 (d, 1H); 9.50 (s, 1H).

實例 6

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



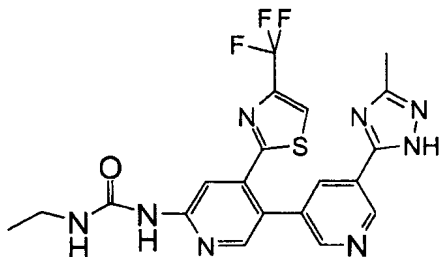
將二異丙基乙胺 (0.061 毫升，0.35 毫莫耳) 與羰基二咪唑 (56.6 毫克，0.35 毫莫耳) 添加至 1-乙基-3-(5'-(脒羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脒 (中間物 9，105 毫克，0.23 毫莫耳) 在 DMF (1.5 毫升) 中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。以水稀釋反應物，且以二氯甲烷中之 5% 甲醇萃取。將合併之萃液以水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使所獲得之粗製殘留物藉正相層析純化 (二氯甲烷中之 2% MeOH 至 8% MeOH)，而得所要之化合物，為白色固體 (65 毫克)。

MS (ESP): 478 (M+1) 對 $C_{19}H_{14}F_3N_7O_3S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 3.16-3.28 (m, 2H); 7.55 (brs, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 9.50 (s, 1H); 12.80 (s, 1H).

實例 7

1-乙基-3-(5'-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脒



將 N-(1-(二甲胺基)亞乙基)-6'-(3-乙基脒基)-4'-(4-(三氟甲基)

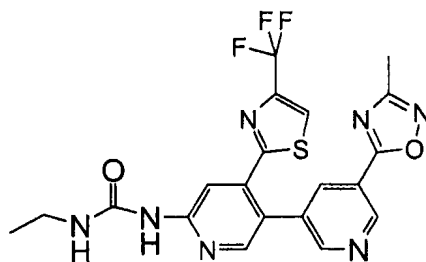
噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯胺(中間物 10, 80 毫克, 0.16 毫莫耳)添加至乙醯醯肼(12.90 毫克, 0.17 毫莫耳)在醋酸(2 毫升)中之溶液內, 並將所形成之溶液在 90°C 下加熱一小時。然後, 使反應物濃縮, 以水稀釋, 且以二氯甲烷萃取。在處理過程期間, 產物開始沉澱。將混合物以 1M 碳酸鉀溶液洗滌兩次, 並藉過濾收集沉澱物, 及乾燥, 而得產物, 為白色固體(35 毫克)。

MS (ESP): 475 (M+1) 對 $C_{20}H_{17}F_3N_8OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 2.31 (s, 3H); 3.12-3.26 (m, 2H); 7.74 (brs, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 9.14 (d, 1H); 9.61 (s, 1H).

實例 8

1-乙基-3-(5'-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將 N-(1-(二甲胺基)亞乙基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯胺(中間物 10, 80 毫克, 0.16 毫莫耳)添加至脛胺鹽酸鹽(13.20 毫克, 0.19 毫莫耳)在氫氧化鈉(0.038 毫升, 0.19 毫莫耳)與 70% 醋酸水溶液(2 毫升)及 3 毫升二氧陸圓之混合物中之溶液內, 使所形成之混合物慢慢溫熱至溫度 80°C。使大部份固體在 35°C 下溶解, 並於 50°C 下, 固體係自溶液沉澱析出。將混合物攪拌 30 分鐘, 然後

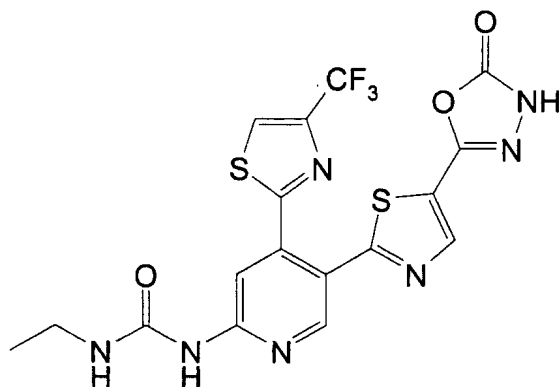
濃縮。使殘留物於水與二氯甲烷之間作分液處理，分離液層，且將水層逆提取2-3次。在此處理期間，產物開始沉澱。將混合物以飽和碳酸氫鈉溶液與水洗滌。接著濾出沉澱產物，及乾燥，而得標題化合物，為白色固體(55毫克)。

MS (ESP): 476 (M+1) 對 $C_{20}H_{16}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 2.31 (s, 3H); 3.05-3.28 (m, 2H); 7.74 (brs, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.40 (s, 2H); 8.56 (s, 1H); 8.77 (d, 1H); 9.25 (d, 1H); 9.60 (s, 1H).

實例 9

1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



使2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-5-羧酸甲酯(中間物13; 128毫克, 0.28毫莫耳)懸浮於胼水合物(0.2毫升, 6.43毫莫耳)與乙醇(5毫升)中。將漿液加熱, 直到其變成均質為止。反應係藉LC/MS監測, 且一旦其係測定為完成, 立即使反應混合物濃縮至乾涸。使固體懸浮於THF(5毫升)中, 並添加二異丙基乙胺(0.073毫升, 0.42毫莫耳)與二(1H-咪唑-1-基)甲酮(45.4毫克, 0.28毫莫耳)。將混合物加熱至回流, 及產物係自溶液沉澱析出。過濾固體,

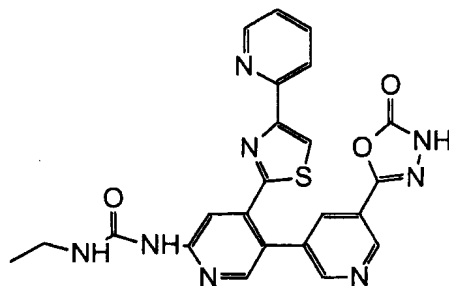
並以甲醇洗滌，接著在真空中乾燥。單離獲得24毫克標題化合物。

MS (ESP): 484 (M+1) 對 $C_{17}H_{12}F_3N_7O_3S_2$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.03 (t, 3H), 3.14 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 12.73 (s, 1H).

實例 10

N-乙基-N'-[5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基]脲



將 1,1'-羰基雙-1H-咪唑 (0.050 克，0.31 毫莫耳) 與 DIEA (0.053 毫升，0.31 毫莫耳) 添加至 N-乙基-N'-[5'-(脛基羰基)-4-(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基]脲 (中間物 22，94 毫克，0.31 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之懸浮液內，並將混合物於室溫下攪拌 4 小時。使反應混合物在減壓下濃縮，接著藉 Gilson HPLC 純化 (5-95% ACN/0.1% TFA，在 14 分鐘內)。單離獲得 19 毫克標題化合物。

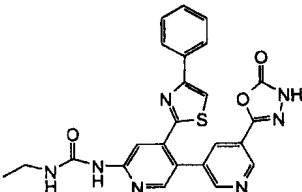
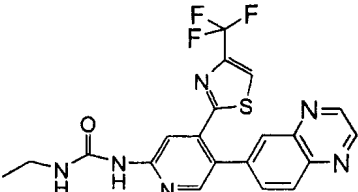
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 487 對 $C_{23}H_{18}N_8O_3S$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.39 (s, 1H),

12.79 (s, 1H).

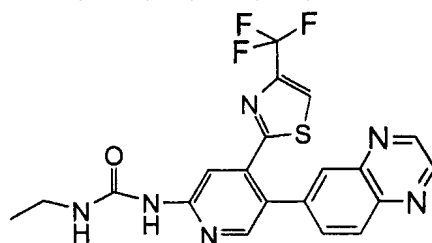
實例 11-12

下列化合物已按關於實例 10 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
11	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 486 對 C ₂₄ H ₁₉ N ₇ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.10 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.63 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).	中間物 23 與 CDI
12	1-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 460 對 C ₂₂ H ₁₇ N ₇ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.10 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.97 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).	中間物 24 與 CDI

實例 13

1-乙基-3-(5-(噻喹啉-6-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



製成 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物 12, 100 毫克, 0.23 毫莫耳)、6-溴基噻喹啉(43.0 毫克, 0.21 毫莫耳)、Tetrakis(23.75 毫克, 0.02 毫莫耳)及碳酸鉍(73.7 毫克, 0.23 毫莫耳)在二氧

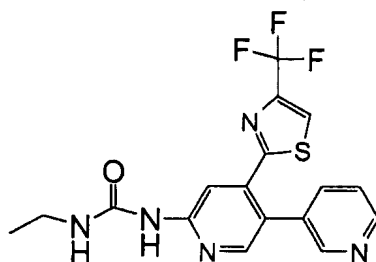
陸園與水中之反應混合物。使反應混合物以氮脫氣15分鐘，然後加熱至100°C，歷經1小時。使反應混合物於二氯甲烷與水之間作分液處理。將有機層以飽和氯化鈉洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。藉急驟式管柱層析純化(矽膠，15:1二氯甲烷/甲醇)，獲得44毫克所要之產物。

MS (ESP): 445 (M+1) 對 $C_{20}H_{15}F_3N_6OS$.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1.12 (t, $J=7$ Hz, 3H), 3.24 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 9.02 (brs, 2H), 9.36 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

實例 14

1-乙基-3-(4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



於微波小玻璃瓶中，採用1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物3，70毫克，0.18毫莫耳)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶、碳酸銨(115毫克，0.35毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0)(20.47毫克，0.02毫莫耳)，並以氮脫氣。然後添加二氧陸園：水(4:1，5毫升)，且將所形成之混合物在微波中於100°C下加熱30分鐘。鈀濾出觸媒，及使濾液於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，並以醋酸乙酯逆萃取水層三次。將合併之有機萃液以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。將粗製殘留物

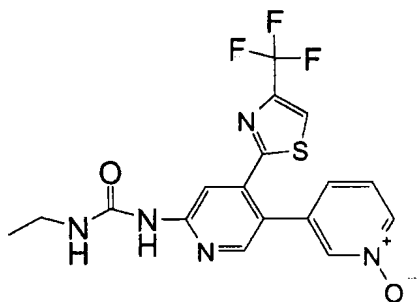
以乙腈洗滌數次，獲得灰白色固體(42毫克)。

MS (ESP) : 394 (M+1) 對 $C_{17}H_{14}F_3N_5OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.17-3.22 (m, 2H); 7.44-7.50 (m, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.76 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.64 (d, 1H); 9.45 (s, 1H).

實例 15

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶1-氧化物



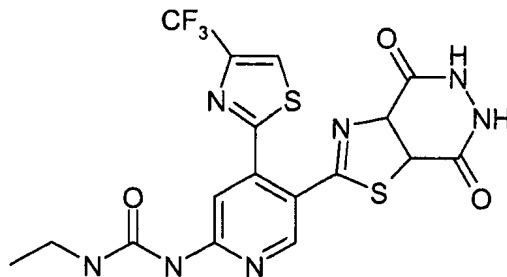
於微波小玻璃瓶中，採用 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物 12, 150 毫克, 0.34 毫莫耳)、3-溴基吡啶1-氧化物、肆(三苯膦)鈾(0) (39.2 毫克, 0.03 毫莫耳)、碳酸銨(221 毫克, 0.68 毫莫耳)，並以氮脫氣。然後添加二氧陸園：水(4:1, 5 毫升)，且將所形成之混合物在微波中，於 100°C 下加熱 30 分鐘。產物係自反應物沉澱，為白色固體，並藉過濾收集，且以水與二氯甲烷中之 1% 甲醇洗滌，提供所要之產物(27 毫克)。

MS (ESP) : 410 (M+1) 對 $C_{17}H_{14}F_3N_5O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.12-3.22 (m, 2H); 7.23 (d, 1H); 7.40-7.45 (m, 1H); 7.45 (brs, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.48 (s, 1H).

實例 16

1-{5-(4,7-二酮基-4,5,6,7-四氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-基}-3-乙脲



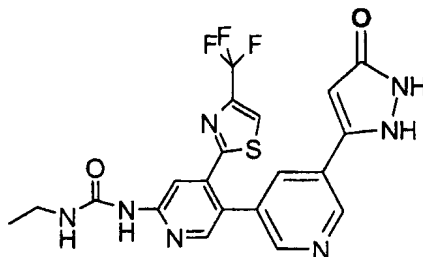
使 2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-4,5-二羧酸二乙酯(中間物 25, 150 毫克, 0.28 毫莫耳)與胼水合物(0.4 毫升, 1.0N, 在 MeOH 中)在甲醇(10 毫升)中之溶液回流 5 小時。使混合物冷卻, 並添加另外 0.4 毫升胼水合物-MeOH 溶液。將混合物再攪拌 5 小時。使反應混合物冷卻, 且添加 1.0N HCl (1 毫升)。將混合物在 45°C 下攪拌 1 小時, 冷卻至室溫, 以粉末狀 NaHCO₃ 中和, 接著經由逆相 C18 管柱純化(10%-75% MeOH-水), 而得 70 毫克(53%)所要之產物, 為灰白色粉末。

MS (ESP): 484.0 (M+H⁺) 對 C₁₇H₁₂F₃N₇O₃S₂

¹H NMR (DMSO-d₆): δ ppm 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.78 (s, 1H)

實例 17

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



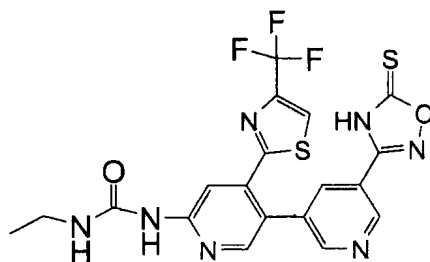
於微波小玻璃瓶中，採用 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物 12, 140 毫克, 0.32 毫莫耳)、5-(5-溴基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3(2H)-酮(中間物 26, 76 毫克, 0.32 毫莫耳)、碳酸鉍(103 毫克, 0.32 毫莫耳)、肆(三苯膦)鉀(0)(36.6 毫克, 0.03 毫莫耳)及水(1.500 毫升)，並以氮脫氣。然後添加二氧陸園：水(8 毫升, 4:1)，且將反應混合物在微波中於 100°C 下加熱 2 小時。以水稀釋反應混合物，並以二氯甲烷中之 5% MeOH 萃取。使合併之萃液以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使粗產物藉逆相 HPLC 純化(25% 至 70% ACN 在水中, 0.01% TFA)。合併含有產物之溶離份，在減壓下濃縮，並凍乾，獲得白色固體(42 毫克)，將其以乙腈研製，及在高真空下乾燥。

MS (ESP): 476 (M+1) 對 $C_{20}H_{16}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.16-3.24 (m, 2H); 6.05 (s, 1H); 7.58 (brs, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 9.01 (s, 1H); 9.51 (s, 1H).

實例 18

1-乙基-3-(5'-(5-硫酮基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將 DBU (0.080 毫升, 0.53 毫莫耳)，接著為二(1H-咪唑-2-基)

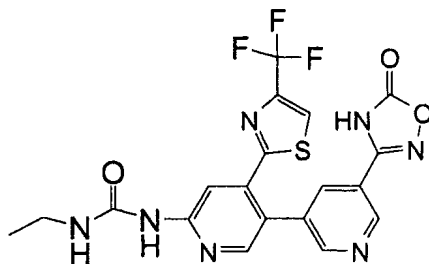
甲烷硫酮(35.5 毫克，0.20 毫莫耳)添加至 6'-(3-乙基脲基)-N'-羥基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯亞胺醯胺(中間物 27, 60 毫克, 0.13 毫莫耳)在乙腈(3 毫升)中之混合物內，並將混合物於室溫下攪拌過夜。使反應物濃縮，且使殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，並將有機層以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使殘留物藉逆相層析純化，且合併含有產物之溶離份，及凍乾，而得白色固體(22 毫克，低產率)。

MS (ESP): 494 (M+1) 對 $C_{19}H_{14}F_3N_7O_2S_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 3.16-3.24 (m, 2H); 7.56 (brs, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 9.06 (s, 1H); 9.52 (s, 1H).

實例 19

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將 DBU (0.023 毫升，0.16 毫莫耳)，接著為羰基二咪唑(25.1 毫克，0.16 毫莫耳)添加至 6'-(3-乙基脲基)-N'-羥基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯亞胺醯胺(中間物 27, 70 毫克, 0.16 毫莫耳)在二氧陸園(3 毫升)中之懸浮液內。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。移除溶劑，並使粗製殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，且以醋酸

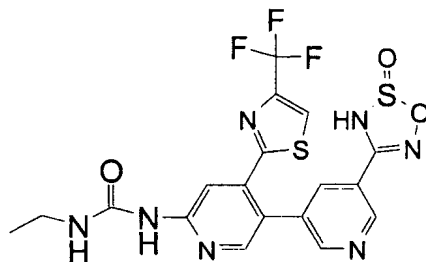
乙酯逆萃取水溶液三次。使水層在減壓下濃縮，及藉逆相 HPLC 純化(水中之 5% ACN 至 70% ACN)，而得標題化合物，為白色固體(33 毫克)。

MS (ESP) : 478 (M+1) 對 $C_{19}H_{14}F_3N_7O_3S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.15-3.24 (m, 2H); 7.51 (br s, 1H); 8.15 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.99 (d, 1H); 9.52 (s, 1H); 13.14 (brs, 1H).

實例 20

N-乙基-N'-{5'-(2-氧化-3H-1,2,3,5-噁嗪二唑-4-基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲



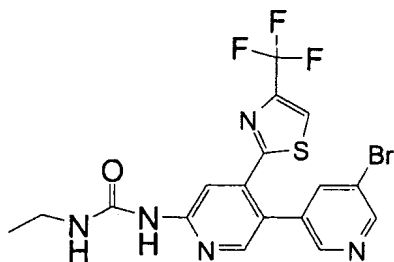
於 6'-(3-乙基脲基)-N-羥基-4'-(4-(三氟甲基)噁唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯亞胺醯胺(中間物 27, 70 毫克, 0.16 毫莫耳)在 THF (1.5 毫升)中之懸浮液內，在 0°C 下添加吡啶(0.025 毫升, 0.31 毫莫耳)，接著逐滴添加二氯化硫(0.023 毫升, 0.31 毫莫耳)在二氯甲烷(1.5 毫升)中之溶液。使所形成之混合物慢慢溫熱至室溫，並將其攪拌一小時。然後藉由添加水(1 毫升)使反應淬滅。分離液層，並將水層以 DCM 中之 1% MeOH 逆萃取兩次，且以水與鹽水洗滌合併之有機層，接著以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使所形成之殘留物藉正相層析純化，而得標題化合物，為白色固體(25 毫克)。

MS (ESP) : 498 (M+1) 對 $C_{18}H_{14}F_3N_7O_3S_2$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 3.18-3.22 (m, 2H); 7.58 (br s, 1H); 8.17 (t, 1H); 8.25 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.54 (d, 1H); 8.57 (d, 1H); 9.04 (d, 1H); 9.50 (br s, 1H).

實例 21

1-(5'-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲

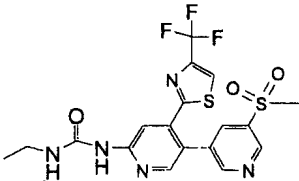
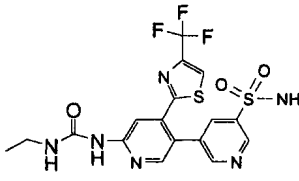
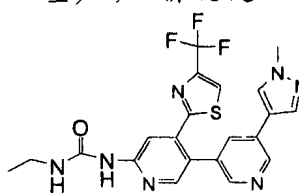


於圓底燒瓶中，採用 3-溴基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶 (596 毫克，2.10 毫莫耳)、1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 3，830 毫克，2.10 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹 (0) (192 毫克，0.21 毫莫耳)、2-二環己基磷基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯 (300 毫克，0.63 毫莫耳) 及碳酸鈉 (223 毫克，2.10 毫莫耳)，並以氮沖洗燒瓶。添加溶劑 (5:1；乙腈，水，10 毫升)，且以氮脫氣，及將混合物在 100°C 下加熱 3 小時。過濾反應混合物，並使濾液在減壓下濃縮。使所形成之粗製殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，且以醋酸乙酯逆萃取水溶液三次。將合併之有機層以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使所得之殘留物藉正相層析純化 (MeOH 在 DCM 中之梯度液)，獲得白色固體 (483 毫克)。

MS (ESP): 473 (M+1) 對 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{N}_5\text{OS}$

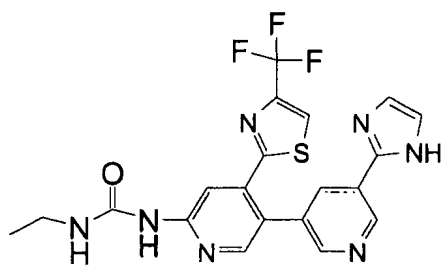
實例 22-24

下列實例係根據關於中間物2所述之程序，自所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
22	1-乙基-3-(5'-(甲磺醯基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 472 (M+1) 對 $C_{18}H_{16}F_3N_5O_3S_2$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.16-3.28 (m, 2H) ; 3.31 (s, 3H) ; 7.53 (br s, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.25 (t, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 8.60 (d, 1H) ; 8.84 (d, 1H) ; 9.08 (d, 1H) ; 9.54 (br s, 1H).	中間物3與5-(甲磺醯基)吡啶-3-基二羥基硼烷
23	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-磺醯胺 	MS (ESP) : 473 (M+1) 對 $C_{17}H_{15}F_3N_6O_3S_2$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.17-3.28 (m, 2H) ; 7.43 (br s, 1H) ; 7.63 (s, 2H) ; 8.10 (d, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.72 (d, 1H) ; 8.98 (d, 1H) ; 9.53 (s, 1H).	中間物12與5-溴基吡啶-3-磺醯胺
24	1-乙基-3-(5'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 474 (M+1) 對 $C_{21}H_{18}F_3N_7OS$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.14-3.25 (m, 2H) ; 3.87 (s, 3H) ; 7.59 (br s, 1H) ; 7.98 (s, 1H) ; 8.02 (s, 1H) ; 8.28 (d, 3H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.54 (s, 1H) ; 8.90 (d, 1H) ; 9.47 (s, 1H).	實例21與1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡唑

實例 25

1-(5'-(1H-咪唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



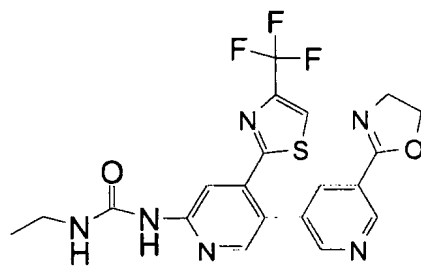
將甲醇鈉(10.291 微升，0.06 毫莫耳)添加至 1-(5'-氟基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(實例 2，120 毫克，0.29 毫莫耳)在甲醇(3 毫升)中之懸浮液內，並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。添加 2,2-二甲氧基乙胺(30.9 微升，0.29 毫莫耳)，接著為醋酸(32.8 微升，0.57 毫莫耳)，且將混合物加熱至 50°C，歷經 1.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，及添加異丙醇(3 毫升)，接著為 HCl (500 微升，6N)，並使混合物回流過夜。移除溶劑，且使殘留物溶於水中，及藉由添加 2N NaOH 中和。以醋酸乙酯萃取水層，並將醋酸乙酯層以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。將所獲得之灰白色固體以乙腈研製，並乾燥，而得白色固體(43 毫克)。

MS (ESP): 460 (M+1) 對 $C_{20}H_{16}F_3N_7OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.14-3.25 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.58 (br s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 9.19 (s, 1H); 9.49 (s, 1H); 12.73 (s, 1H).

實例 26

1-(5'-(4,5-二氫呋唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



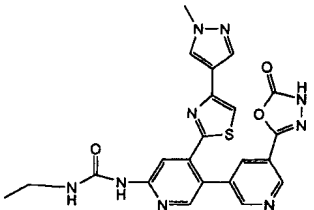
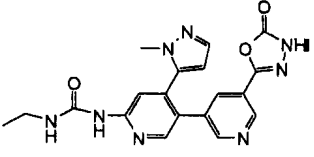
將三氟甲烷磺酸鉍(III)(10.98 毫克, 0.02 毫莫耳)添加至 1-(5'-
 氰基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(實例
 2, 100 毫克, 0.24 毫莫耳)與 2-氨基乙醇(115 微升, 1.91 毫莫
 耳)之懸浮液中, 並將所形成之反應混合物在 70°C 下攪拌過
 夜。使反應混合物於水與醋酸乙酯中之 3% MeOH 之間作分
 液處理。分離液層, 且將水層以醋酸乙酯中之 3% 甲醇逆萃
 取兩次。使合併之有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 及在減壓下
 濃縮, 而得白色固體。將固體以乙腈研製, 並在高真空下
 乾燥, 而得產物, 為白色固體(26 毫克)。

MS (ESP): 463 (M+1) 對 $C_{20}H_{17}F_3N_6O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.14-3.28 (m, 2H); 3.99 (t, 2H);
 4.43 (t, 2H); 7.57 (t, 1H); 8.12 (t, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.36 (s, 1H);
 8.56 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.04 (s, 1H); 9.50 (s, 1H).

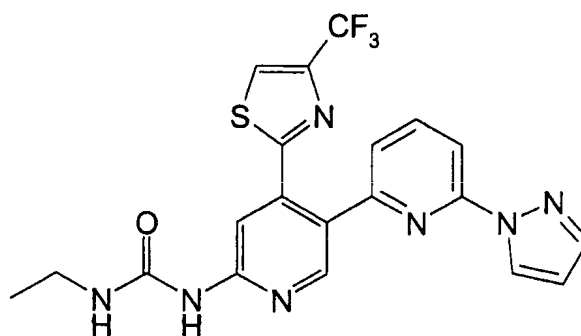
實例 27-28

下列實例係根據關於實例 10 所述之程序, 自所指示之起
 始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
27	1-乙基-3-(4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 490 對 C ₂₂ H ₁₉ N ₉ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.42 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).	中間物36與1,1'-羰基雙-1H-咪唑, 二異丙基乙胺
28	1-乙基-3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 407 對 C ₁₉ H ₁₈ N ₈ O ₃ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.06 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.76 (s, 1H).	中間物35與1,1'-羰基雙-1H-咪唑, 二異丙基乙胺

實例 29

1-(6-(1H-吡唑-1-基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-2,3'-聯吡啶-6'-基)-3-乙脲 :



於微波反應容器中，將1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物3，200毫克，0.51毫莫耳)、2-(1H-吡唑-1-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶(137毫克，0.51毫莫耳)及碳酸鉍(64.4毫克，0.61毫莫耳)合併，且懸浮於二氧陸圈與水之4:1混合物中。以一份添加Pd(PPh₃)₄

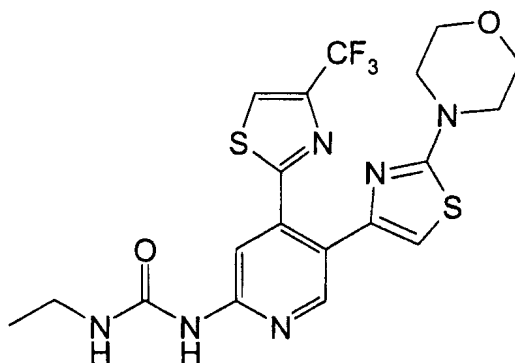
(29.2 毫克，0.03 毫莫耳)。將容器密封，脫氣，以氮滌氣，並在微波中加熱至 100°C，歷經 120 分鐘。使粗製反應混合物濃縮至乾涸。使所形成之殘留物溶於 DMSO 中，過濾，然後藉由 Gilson HPLC 純化 (5-95% ACN/0.1% TFA 水，在 14 分鐘內)。單離獲得 56 毫克標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：460 對 C₂₀H₁₆F₃N₇OS.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)：1.11 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.55 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

實例 30

1-乙基-3-(5-(2-嗎福啉基噻唑-4-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



於微波反應容器中，將 1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 3，100 毫克，0.25 毫莫耳)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)噻唑-2-基)嗎福啉 (82 毫克，0.28 毫莫耳)、碳酸鈉 (40 毫克，0.38 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (23.17 毫克，0.03 毫莫耳) 及 X-Phos (2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異-丙基-1,1'-聯苯) (38.1 毫克，0.08 毫莫耳) 合併，且懸浮於乙腈 (3 毫升) 與水 (0.75 毫升) 之 4:1 混合物中。將容器密封，並

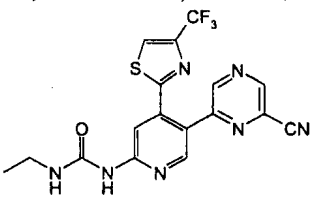
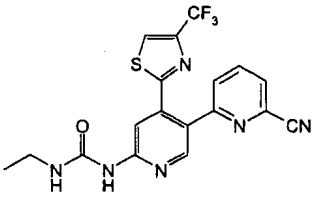
於油浴中加熱至 90°C，歷經 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，及濃縮至乾涸。使粗製殘留物溶於最少 DMSO 中，過濾，然後藉由 Gilson HPLC 純化 (5-95% ACN/0.1% TFA 水，在 14 分鐘內)。單離獲得 58 毫克化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 485 對 C₁₉H₁₉F₃N₆O₂S₂.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.03 (t, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

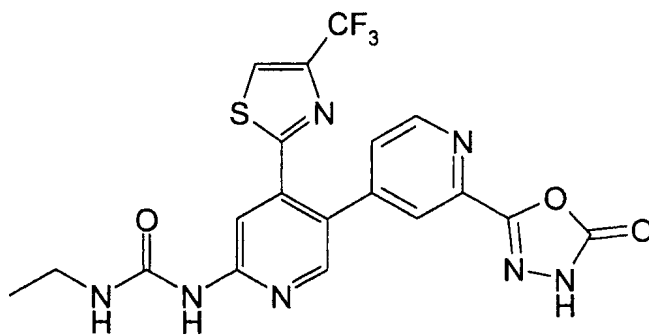
實例 31-32

下列實例係根據關於實例 30 之程序，自下文所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
31	1-(5-(6-氟基吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 420 對 C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₇ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).	中間物3與6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)吡啶-2-甲腈
32	1-(6-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-2,3'-聯吡啶-6'基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 418 對 C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₆ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.04 (t, 3H), 3.12 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).	中間物3與6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)甲基吡啶腈

實例 33

1-乙基-3-(2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲：



使 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸(中間物 50, 72.1 毫克, 0.16 毫莫耳)溶於含有二異丙基乙胺(0.057 毫升, 0.33 毫莫耳)與 HATU (75 毫克, 0.20 毫莫耳)之 DMF 溶液中。將溶液攪拌 30 分鐘, 然後以一份添加胍單水合物(0.052 毫升, 1.65 毫莫耳)。將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 接著以水洗滌。使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。

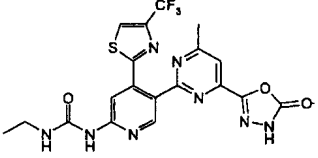
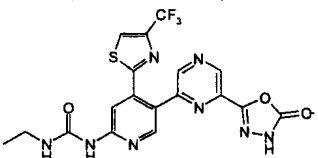
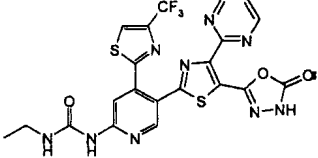
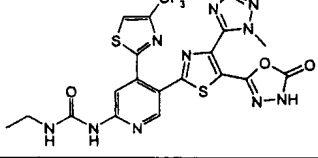
使粗製反應混合物溶於 THF (2 毫升) 中, 並以一份添加羧基二咪唑(66 毫克, 0.41 毫莫耳)。將反應混合物在密封微波小玻璃瓶中加熱至回流。使粗製反應混合物在減壓下濃縮。將所形成之殘留物以水處理, 且藉過濾收集所形成之固體, 以水洗滌, 及在真空中乾燥。單離獲得 61 毫克粗產物。使粗產物溶於最少 DMSO 中, 並藉 Gilson HPLC 純化(5-95% ACN/0.1% TFA 水, 在 14 分鐘內)。單離獲得 21 毫克標題化合物。LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 478 對 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ 。

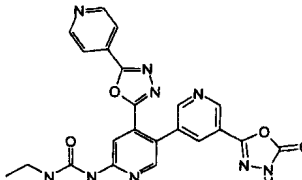
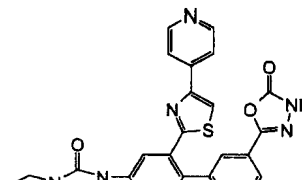
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.04 (t, 3H), 3.12 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)。

實例 34-39

下列實例係根據關於實例 9 所述之程序, 製自所指示之

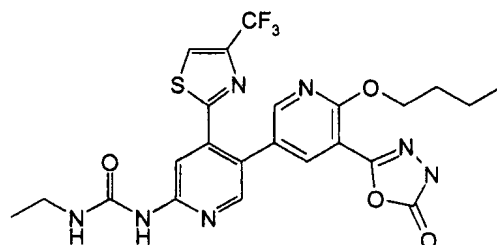
起始物質。

實例	化合物	數據	SM
34	1-乙基-3-(5-(4-甲基-6-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-嘧啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 493 對 C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.04 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).	中間物41 與CDI
35	1-乙基-3-(5-(6-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 479 對 C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.10 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 12.97 (s, 1H).	中間物42 與CDI
36	1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 562 對 C ₂₁ H ₁₄ F ₃ N ₉ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.09 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.91 (d, 2H), 9.72 (s, 1H), 12.08 (s, 1H).	中間物39 與CDI
37	1-乙基-3-(5-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 565 對 C ₂₀ H ₁₅ F ₃ N ₁₀ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.09 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 7.46 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).	中間物40 與CDI

實例	化合物	數據	SM
38	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲： 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 472 對 C ₂₂ H ₁₇ N ₉ O ₄ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 9.03 (d, 1H), 9.59 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).	中間物54 與CDI
39	N-乙基-N'-[5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-吡啶-4-基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基]脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 487 對 C ₂₃ H ₁₈ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.79 (s, 1H).	中間物34 與CDI

實例 40

1-(6'-丁氧基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將 6-丁氧基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 (中間物 57, <100 毫克) 在無水 MeOH 中, 於催化量之 SOCl₂ 存在下, 在室溫下攪拌過夜。濃縮混合物, 並使殘留物溶於 EtOH 中, 且在 70-80°C 下, 以 >10 當量之胍水合物處理 48 小時。濃縮混合物, 及使殘留物經由逆相管柱純化 (10-60% EtOH-水)。使醯胍產物溶於 THF 中, 在室溫下, 以 1.5 當量之羧基二咪唑與 Et₃N 處理 1 小時。使反應混合物濃

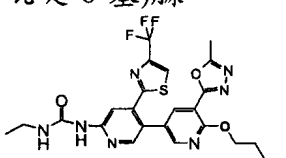
縮，並經由矽膠管柱層析純化，使用庚烷-EtOAc (1:1)+2% EtOH，獲得15%產率之1-(6'-丁氧基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲。

MS (ESP): 550.2 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₂F₃N₇O₄S.

¹H NMR (CD₃OD): δ ppm 0.99 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 3.31 (q, 2H), 4.49 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)

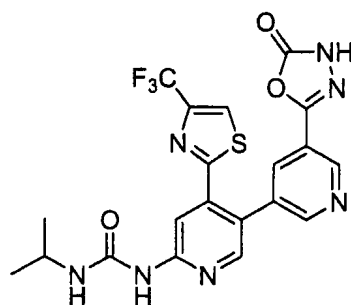
實例 41

下列實例係根據關於實例1之程序，製自所指示之起始物質。

實例	化合物	數據	SM
41	6-丁氧基-1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ ppm 0.99 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.49 (t, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.32 (d, 1H)	中間物57 與乙醯醯肼

實例 42

1-異丙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(3-異丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 79，80 毫克，0.172 毫莫耳)與乙醇(20 毫升)，然後添加胼單水合物(3 毫升)。將混合物於回流下加熱 1.5 小時。使混合物在減壓下濃縮，而得白色固體。於粗製物質中，添加無水四氫呋喃(20 毫升)與 1,1'-羰基二咪唑(1.43 克)。將混合物在室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮至乾涸，添加水，並使混合物靜置 1-2 小時。白色固體係自水沉澱，且收集，接著在真空中於 50°C 下乾燥過夜，獲得白色固體(56 毫克，66.4%)。

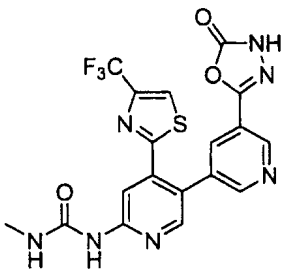
MS (ESP) : 492.0 (MH⁺) 對 C₂₀H₁₆F₃N₇O₃S

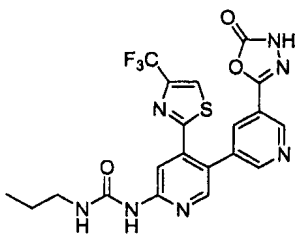
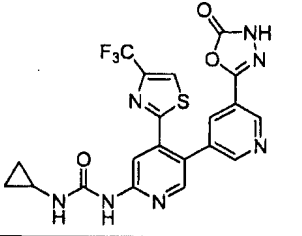
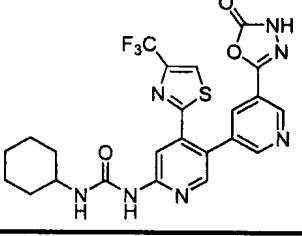
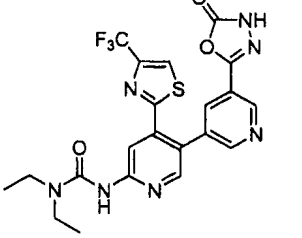
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (d, 6H), 3.99 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.00 (d, 1H)

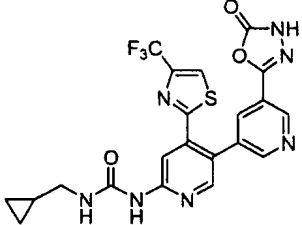
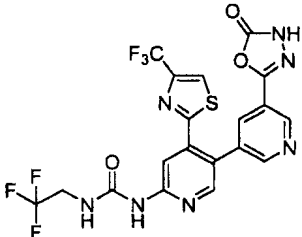
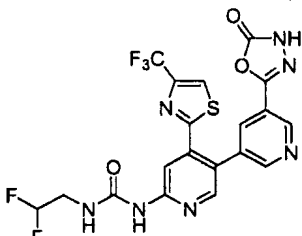
¹⁹F NMR (CD₃OD) -66.00

實例 43-50

下列實例係按關於實例 42 所述，製自表中所指示之起始物質。

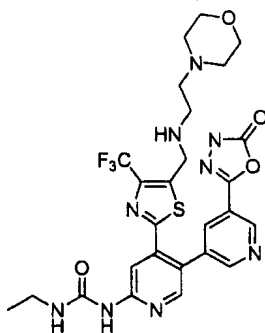
實例	化合物	數據	SM
43	1-甲基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 464.1 (MH ⁺) 對 C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 2.90 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.00 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -65.99	中間物 70

實例	化合物	數據	SM
44	1-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲 	MS (ESP) : 492.0 (MH ⁺) 對 C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.99 (t, 3H), 1.59-1.66 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.00 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.00	中間物80
45	1-環丙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 490.2 (MH ⁺) 對 C ₂₀ H ₁₄ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.56-0.61 (m, 2H), 0.76-0.82 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 1H), 7.96 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.99 (s, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -65.97	中間物71
46	1-環己基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 532.2 (MH ⁺) 對 C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 1.28-1.46 (m, 5H), 1.60-1.99 (m, 5H), 3.70 (br, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.00 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.00	中間物72
47	1,1-二乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 506.1 (MH ⁺) 對 C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 1.26 (t, 6H), 3.53 (q, 4H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.10 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -65.99	中間物73

實例	化合物	數據	SM
48	1-(環丙基甲基)-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 504.0 (MH ⁺) 對 C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.28-0.32 (m, 2H), 0.52-0.56 (m, 2H), 1.09-1.20 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.16 (s, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.01	中間物74
49	1-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲 	MS (ESP) : 531.9 (MH ⁺) 對 C ₁₉ H ₁₁ F ₆ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 4.06 (q, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.00 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -65.99 (s, 3F), -74.94 (t, 3F)	中間物75
50	1-(2,2-二氟乙基)-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 514.2 (MH ⁺) 對 C ₁₉ H ₁₂ F ₅ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 3.71 (td, 2H), 5.99 (tt, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.00 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -65.99 (s, 3F), -125.32 (t, 1F), 125.52 (t, 1F)	中間物76

實例 51

1-乙基-3-(5'-(5-羥基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(5-((2-嗎福啉基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲三鹽酸鹽



使 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((2-嗎福啉基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 98, 0.35 毫莫耳)溶於四氫呋喃(5 毫升)中, 並添加飽和碳酸氫鈉溶液(3 毫升), 接著為二碳酸二-第三-丁酯(0.7 毫莫耳), 且將反應物在室溫及 35°C 下攪拌 96 小時。添加醋酸乙酯(10 毫升), 分離液層, 及在真空中移除溶劑。使殘留物溶於乙醇(20 毫升)中, 添加胼單水合物(1 毫升), 並將溶液於室溫下攪拌 3 小時。於真空中移除溶劑, 且使殘留物兩次懸浮於 2:1 甲苯: 四氫呋喃(10 毫升)中, 及在真空中移除溶劑。然後, 使此殘留物溶於無水四氫呋喃(10 毫升)中, 並添加 1,1'-羰基二咪唑(500 毫克)。將反應物在室溫下攪拌 5 小時, 且移除溶劑。使殘留物於 8 克 Analogix 矽膠管柱上層析, 以二氯甲烷中之 0-10% 甲醇溶離。合併含有產物之溶離份, 及使其接受進一步 HPLC 純化, 使用水與乙腈。合併產物溶離份, 並添加鹽酸(1 毫升)。當將溶劑於旋轉蒸發器上, 在 45°C 下自產物移除時, 使 Boc 基團分裂, 獲得最後產物(18% 產率)。

MS (ESP): 620.1 (M+H⁺) 對 C₂₆H₃₁Cl₃F₃N₉O₄S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, 3H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 4H), 3.80-3.99 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 7.52 (bt, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.63 (s, 1H), 12.88 (s, 1H).

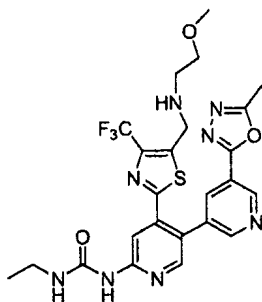
實例 52-53

下列化合物係根據關於實例 51 所述之程序, 製自如表中所指示之起始物質。

實例	化合物	數據	SM
52	1-(4-(5-((環己胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲鹽酸鹽	MS (ESP) : 464.1 (MH ⁺) 對 C ₁₈ H ₁₂ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 2.90 (s, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.00 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -65.99	中間物101
53	1-(4-(5-((環戊基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲鹽酸鹽	MS (ESP) : 575.1 (M+H ⁺) 對 C ₂₅ H ₂₆ ClF ₃ N ₈ O ₃ S ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 1.52-1.76 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.61 (m, 2H), 12.88 (bs, 1H).	中間物102

實例 54

1-乙基-3-(4-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



使 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 97, 200 毫克)

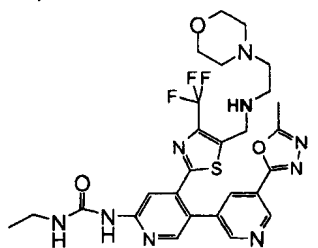
溶於四氫呋喃(3毫升)與甲醇(3毫升)中。添加1N氫氧化鈉(3毫升)，並將反應混合物在室溫下攪拌3小時。移除有機物質，且以1N鹽酸使殘留水相酸化至pH~2。然後，於真空中移除水。使殘留物溶於氯化磷醯(3毫升)中，添加醋酸醯肼(200毫克)，並將溶液在60°C下加熱3小時。於真空中移除大部份氯化磷醯，接著，添加飽和碳酸氫鈉至pH~7。以2:1醋酸乙酯：四氫呋喃(3x，各3毫升)萃取溶液。合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。使粗產物於4克 Analogix 矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷中之0-10% 甲醇。

MS (ESP) : 563.1 (M+H⁺) 對 C₂₄H₂₅F₃N₈O₃S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.22 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 4H), 4.07 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.34-8.36 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 9.17 (d, 1H).

實例 55-58

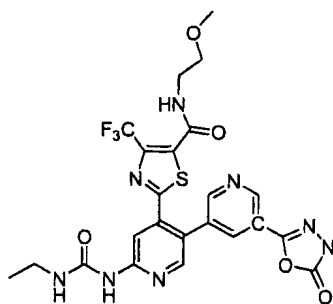
下列實例係根據關於實例 54 所述之程序，製自表中所指示之起始物質。

實例	化合物	數據	SM
55	1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(5-((2-嗎福啉基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 618.3 (M+H ⁺) 對 C ₂₇ H ₃₀ F ₃ N ₉ O ₃ S ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 1.27 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.66-2.72 (bs, 4H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 4H), 4.10 (d, 2H), 5.05 (bs, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.98 (bs, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.64 (s, 1H)	中間物98

實例	化合物	數據	SM
56	1-(4-(5-((環己氨基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲	MS (ESP) : 587.1 (M+H ⁺) 對 C ₂₇ H ₂₉ F ₃ N ₈ O ₂ S ; ¹H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.97-1.18 (m, 2H), 1.19-1.25 (m, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.59-1.79 (m, 5H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.35-8.38 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 9.19 (d, 1H).	中間物101
57	1-(4-(5-((環戊基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲	MS (ESP) : 573.3 (M+H ⁺) 對 C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₂ S ; ¹H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 1.22 (t, 3H), 1.23-1.31 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 8.34-8.37 (m, 2H), 8.64 (d, 1H), 9.17 (d, 1H).	中間物102
58	1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(5-((四氫-2H-呋喃-4-基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲	MS (ESP) : 589.2 (M+H ⁺) 對 C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₃ S ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.29 (t, 3H), 1.24-1.38 (m, 2H), 1.69-1.78 (m, 2H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.07 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 9.26 (d, 1H).	中間物103

實例 59

2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



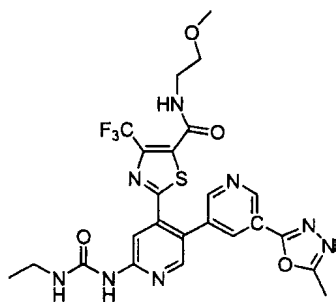
於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 104，80 毫克)、乙醇(10 毫升)及胼(0.3 毫升)，並將溶液加熱至回流，歷經 3 小時。於真空中移除溶劑，且使殘留物自甲苯(3x，60 毫升)蒸發，以移除過量胼。然後，使帶黃色膠質在真空烘箱中於 50℃ 下乾燥過夜。使粗製固體再溶於四氫呋喃(10 毫升)中，接著添加三乙胺(1 毫升)與 1,1'-羰基二咪唑(0.5 克)。然後，將溶液於室溫下攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑，添加 DIUF 水(10 毫升)，並將混合物攪拌 30 分鐘。白色固體係沉澱析出，將其過濾，及乾燥，而得 40 毫克產物，為灰白色固體。

MS (ESP): 579.0 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₁F₃N₈O₅S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 7.01 與 7.64 (bs, 互變異構物, 1H), 7.49 (t, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.01 (m, 2H), 9.52 (bs, 1H).

實例 60

2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



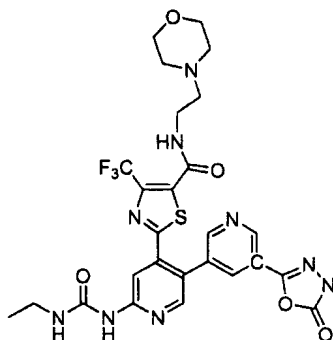
於 50 毫升圓底燒瓶中，添加粗製 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-甲氧基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 105，90 毫克)、氯化磷鹽(3 毫升)及乙鹽基胍(0.2 克)。然後，將溶液加熱至 65°C，歷經 3 小時，於此段時間後，藉 LC/MS (LC 純度為 ~40%) 無起始物質殘留。於減壓下移除溶劑，並添加甲苯(3x，60 毫升)，以移除過量氯化磷鹽。接著添加飽和碳酸氫鈉，直到 pH~7 為止。將溶液以醋酸乙酯(3x，100 毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於甲醇中，並藉預備之 HPLC 純化，獲得 20 毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 577.2 (M+H⁺) 對 C₂₄H₂₃F₃N₈O₄S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (t, 3H), 2.35 與 2.64 (s, 3H), 3.30 (m, 6H), 3.47 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 9.21 (s, 1H).

實例 61

2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-N-(2-嗎福啉基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧鹽胺



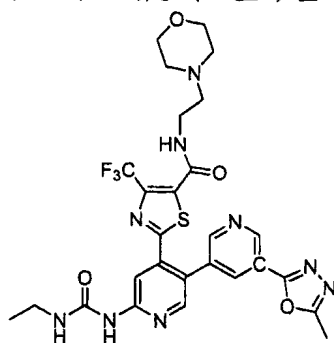
於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-嗎福啉基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 106, 200 毫克)、乙醇(10 毫升)及胼(0.5 毫升)，並將溶液加熱至回流，歷經 3 小時。於真空中移除溶劑，且使殘留物自甲苯(3x, 60 毫升)蒸發，以移除過量胼。然後，使粗製中間物在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜。使固體再溶於四氫呋喃(10 毫升)中，接著添加三乙胺(1 毫升)與 1,1'-羰基二咪唑(0.5 克)。然後，將溶液在室溫下攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑，及添加水(10 毫升)。將混合物於室溫下攪拌過夜，但是，無產物沉澱。接著，使粗製溶液於 30 克 Analogix C18 管柱上純化(水/甲醇：40% MeOH/H₂O)，獲得 60 毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 634.2 (M+H⁺) 對 C₂₆H₂₆F₃N₉O₅S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, 3H), 2.36 (m, 8H), 3.21 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 7.02 與 7.63 (bs, 互變異構物, 1H), 7.51 (t, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

實例 62

2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-N-(2-嗎福啉基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸鹽胺



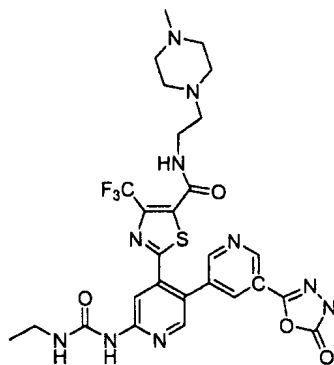
於 50 毫升圓底燒瓶中，添加粗製 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-嗎福啉基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 107，200 毫克)、氯化磷鹽(3 毫升)與乙鹽基胍(0.2 克)，並將溶液加熱至 65°C，歷經 3 小時。於減壓下移除溶劑，且添加甲苯(3x，60 毫升)，以移除過量氯化磷鹽。添加飽和碳酸氫鈉，直到 pH~7 為止，並將溶液以醋酸乙酯(3x，100 毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。然後，使殘留物溶於甲醇中，且藉預備之 HPLC 純化，獲得 60 毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 632.1 (M+H⁺) 對 C₂₇H₂₈F₃N₉O₄S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (t, 3H), 2.50 (m, 6H), 2.62 與 2.64 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.64 (t, 4H), 7.92 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.21 (s, 1H).

實例 63

2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-N-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯

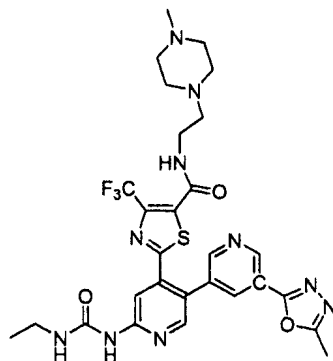
吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 108, 300 毫克)、乙醇(10 毫升)及胍(0.5 毫升), 並將溶液加熱至回流, 歷經 3 小時。於真空中移除溶劑, 且使殘留物自甲苯(3x, 60 毫升)蒸發, 以移除過量胍。然後, 使粗製帶黃色膠質在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜。使粗製固體再溶於四氫呋喃(10 毫升)中, 添加 1,1'-羰基二咪唑(0.5 克), 並將溶液於室溫下攪拌 2 小時。接著, 於真空中移除溶劑。添加水(10 毫升), 然後, 將混合物留置攪拌過夜, 但是, 無產物沉澱。使產物藉預備之 HPLC 純化(水/乙腈), 獲得 150 毫克灰白色固體。

MS (ESP): 647.1 (M+H⁺) 對 C₂₇H₂₉F₃N₁₀O₄S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (m, 10H), 3.21 (m, 4H), 7.50 (t, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.81 (t, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).

實例 64

2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-N-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



於 50 毫升圓底燒瓶中, 添加粗製 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基)胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 109, 200 毫克)、氯化磷醯(3

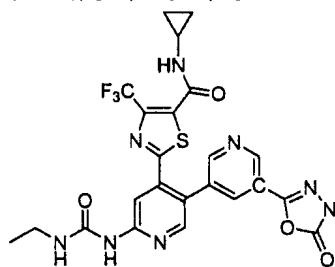
毫升)及乙醯基胥(0.2克)。然後，將溶液在65°C下加熱3小時。於真空中移除溶劑，且使殘留物自甲苯(3x，60毫升)蒸發，以移除過量氯化磷醯。添加飽和碳酸氫鈉至pH~7，並將溶液以醋酸乙酯/四氫呋喃(1/1)(5x，100毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。接著，使殘留物溶於甲醇中，且藉預備之HPLC純化，獲得30毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 645.3 (M+H⁺) 對 C₂₈H₃₁F₃N₁₀O₃S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.58 (m, 10H), 2.60 (s, 3H), 3.21 (m, 4H), 7.47 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H).

實例 65

N-環丙基-2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



於50毫升圓底燒瓶中，添加4'-(5-(環丙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物110，300毫克)、乙醇(10毫升)及胥(0.5毫升)，並將溶液加熱至回流，歷經3小時。於真空中移除溶劑，且使殘留物自甲苯(3x，60毫升)蒸發，以移除過量胥。然後，使粗製暗帶黃色膠質在真空烘箱中於50°C下乾燥過夜。使粗製固體再溶於四氫呋喃(10毫升)中，添加1,1'-羧基二咪唑(0.5

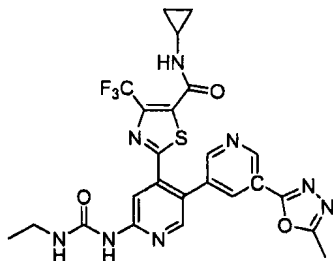
克)，及將溶液於室溫下攪拌2小時。於減壓下移除溶劑，添加水(10毫升)，並將混合物在室溫下留置攪拌過夜。過濾黃色固體，且以水洗滌，獲得80毫克產物，~80%純度。使此物質藉預備之HPLC進一步純化(水/乙腈)，獲得30毫克白色固體。

MS (ESP): 561.3 ($M+H^+$) 對 $C_{23}H_{19}F_3N_8O_4S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.48 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 2.76 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 7.78 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 9.52 (bs, 1H).

實例 66

N-環丙基-2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



於50毫升圓底燒瓶中，添加粗製4'-(5-(環丙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物111，200毫克)、氯化磷醯(3毫升)及乙醯基胼(0.2克)。然後，將溶液在65°C下加熱3小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物自甲苯(3x，60毫升)蒸發，以移除過量氯化磷醯。添加飽和碳酸氫鈉至pH~7，且將溶液以醋酸乙酯(3x，100毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。接著，使殘留物溶於甲醇中，並藉預備之

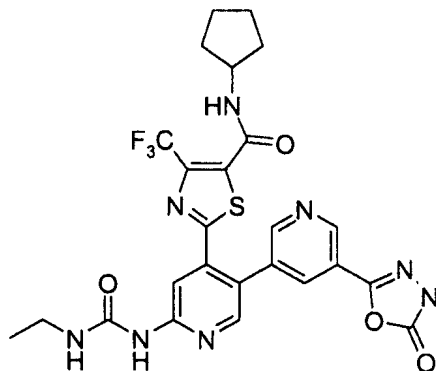
HPLC 純化，獲得 40 毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 559.2 ($M+H^+$) 對 $C_{24}H_{21}F_3N_8O_3S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.47 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.53 (bs, 1H).

實例 67

N-環戊基-2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 4'-(5-(環戊基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 112, 200 毫克)、乙醇(10 毫升)及胼(1.0 毫升)。將溶液加熱至回流，歷經 3 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物自甲苯(3x, 60 毫升)蒸發，以移除過量胼。接著，使粗製暗帶黃色膠質在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜。使粗製固體再溶於四氫呋喃(10 毫升)中，且添加 1,1'-羰基二咪唑(0.5 克)。然後，將溶液在室溫下攪拌 18 小時。於減壓下移除溶劑，添加水(10 毫升)，接著，將混合物於室溫下攪拌 3 小時。黃色固體係沉澱析出，並過濾，及以乙腈研製，獲得 84 毫克

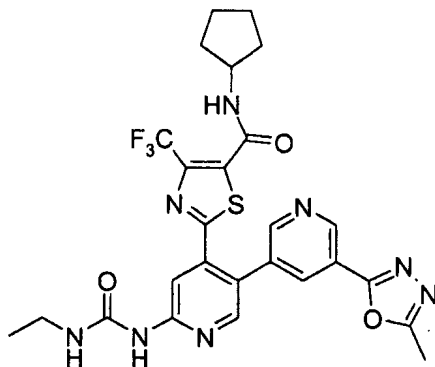
淡黃色固體。

MS (ESP): 589.2 (M+H⁺) 對 C₂₅H₂₃F₃N₈O₄S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, 3H), 1.35-1.64 (m, 6H), 1.80-1.99 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 4.06-4.12 (m, 1H), 7.48 (bt, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.53 (bs, 1H)

實例 68

N-環戊基-2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



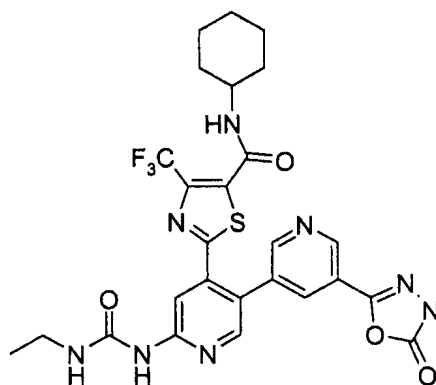
於 20 毫升小玻璃瓶中，添加粗製 4'-(5-(環戊基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 113, 150 毫克)、氯化磷醯(3 毫升)及乙醯基胼(0.2 克)。接著，將溶液在 60°C 下加熱 3 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物自甲苯(3x, 60 毫升)蒸發，以移除過量氯化磷醯。添加飽和碳酸氫鈉至 pH~7，且將溶液以醋酸乙酯(3x, 10 毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。然後，使殘留物於 4 克 Analogix 矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷中之 0-10% 甲醇，獲得 42 毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 587.1 (M+H⁺) 對 C₂₆H₂₅F₃N₈O₃S

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.11 (t, 3H), 1.39-1.61 (m, 6H), 1.79-1.83 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 4.02-4.16 (m, 1H), 7.48 (bt, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.55 (bs, 1H).

實例 69

N-環己基-2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



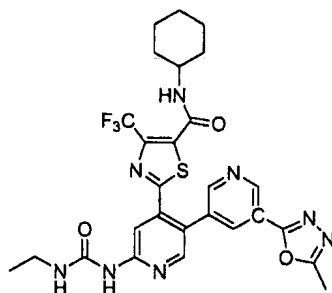
於 50 毫升圓底燒瓶中，添加 4'-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 114, 200 毫克)、乙醇(10 毫升)及胼(0.5 毫升)。然後，將溶液加熱至回流，歷經 3 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物自甲苯(3x, 60 毫升)蒸發，以移除過量胼。接著，使粗製帶黃色膠質在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜。使粗製固體再溶於四氫呋喃(10 毫升)中，添加 1,1'-羰基二咪唑(0.5 克)，且將溶液在室溫下攪拌 2 小時。於減壓下移除溶劑，添加水(10 毫升)，並將混合物於室溫下攪拌 2 小時。藉過濾移除固體，以乙腈研製，及在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 18 小時，獲得 73 毫克淡黃色固體。

MS (ESP): 603.3 ($M+H^+$) 對 $C_{26}H_{25}F_3N_8O_4S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.11 (t, 3H), 1.12-1.36 (m, 4H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 5H), 3.16-3.25 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 7.48 (bt, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

實例 70

N-環己基-2-(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺



於 50 毫升圓底燒瓶中，添加粗製 4'-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 (中間物 115, 200 毫克)、氯化磷醯 (3 毫升) 及乙醯基胍 (0.2 克)。接著，將溶液在 60°C 下加熱 3 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物自甲苯 (3x, 60 毫升) 蒸發，以移除過量氯化磷醯。添加飽和碳酸氫鈉至 pH~7，且將溶液以醋酸乙酯 (3x, 20 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。然後，使殘留物於 4 克 Analogix 矽膠管柱上層析，使用二氯甲烷中之 0-10% 甲醇，獲得 53 毫克淡黃色固體。

MS (ESP) : 601.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 對 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.11 (t, 3H), 1.12-1.29 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.60-1.78 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.60-3.65

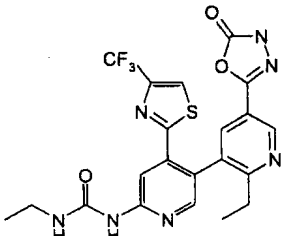
(m, 1H), 7.49 (bt, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.55 (bs, 1H).

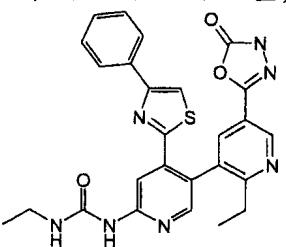
實例 71-72

下列實例係根據下文所述之一般程序，製自表中所指示之起始物質。

一般程序

使甲酯(0.2毫莫耳)懸浮於乙醇(10毫升)中，並添加無水肼(0.1毫升)。將所形成之懸浮液於回流下加熱3小時。於真空中移除溶劑。將甲苯(5毫升)添加至殘留物中，且於真空中移除兩次，以移除微量肼。添加無水四氫呋喃(10毫升)與1,1'-羰基二咪唑(100毫克)，並將反應物在室溫下攪拌16小時。於真空中移除溶劑，及使殘留物接受逆相層析，使用水中之10-99%乙腈，以單離產物。

實例	化合物	數據	SM
71	1-乙基-3-(2'-乙基-5'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP): 506.1 (MH ⁺) 對 C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): 1.05 (t, 3H), 1.22 (t, 1H), 2.51-2.57 (m, 2H), 3.280-3.39 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.00 (d, 1H)	中間物120

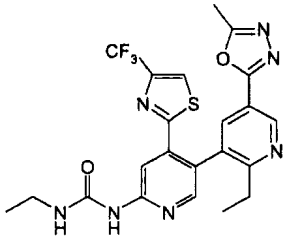
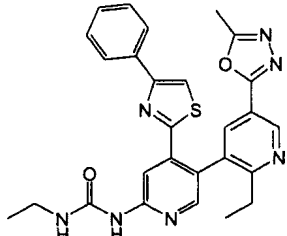
實例	化合物	數據	SM
72	1-乙基-3-(2'-乙基-5'-(5- 羥基-1,3,4-噁二唑-2- 基)-4-(4-苯基噻唑-2- 基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 514.2 (MH ⁺) 對 C ₂₆ H ₂₃ N ₇ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 1.06 (t, 3H), 1.24 (t, 1H), 2.58-2.62 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.00 (d, 1H)	中間物121

實例 73-74

下列實例係根據下文所述之一般程序，製自表中所指示之起始物質。

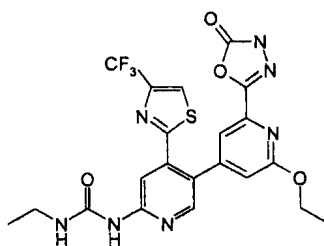
一般程序

使適當羧酸(0.1毫莫耳)與醋酸鹽胥(0.15毫莫耳)懸浮於氯化磷鹽(3毫升)中。將反應物在65°C下加熱3小時。於真空中移除氯化磷鹽，並添加甲苯(5毫升)，且亦於真空中移除。添加飽和碳酸氫鈉溶液(10毫升)，及將此懸浮液以2:1醋酸乙酯：四氫呋喃(3x，5毫升)萃取。合併有機相，且於真空中移除溶劑。使殘留物溶於甲基第三-丁基醚(各5毫升)中兩次，及在真空中移除溶劑，以移除微量溶劑。將殘留物以甲基第三-丁基醚(5毫升)做最後研製，並過濾，獲得適當甲基噁二唑。

實例	化合物	數據	SM
73	1-乙基-3-(2'-乙基-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 504.0 (MH ⁺) C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₂ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 1.01 (t, 3H), 1.12 (t, 1H), 2.42-2.53 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 7.61 (bt, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.48 (bs, 1H)	中間物122
74	1-乙基-3-(2'-乙基-5'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 512.1 (MH ⁺) 對 C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₂ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 1.02 (t, 3H), 1.12 (t, 1H), 2.41-2.56 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 3H), 8.17 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.48 (bs, 1H)	中間物123

實例 75

1-(2'-乙氧基-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-乙氧基-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 145，160 毫克，0.323 毫莫耳)與乙醇(20 毫升)。添加胼單水合物(4 毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經 1 小時。於減壓下濃縮後，使粗產物在真空中烘箱，於 50°C 下進一步乾燥過夜。

於粗產物中，添加四氫呋喃(30 毫升)與 1,1'-羰基二咪唑

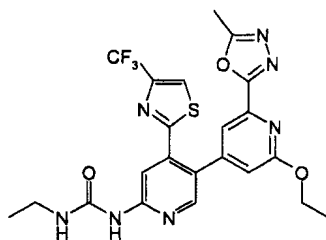
(160 毫克, 0.97 毫莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。起始物質殘留, 故添加另一份之 1,1'-羰基二咪唑 (110 毫克), 且將混合物再攪拌 1 小時。於減壓下濃縮後, 將粗產物以水研製。藉過濾收集沉澱物, 及在烘箱中於 60°C 下乾燥, 獲得米黃色固體 (140 毫克, 83.3%, 歷經兩個步驟)。

MS (ESP): 522.0 (MH⁺) 對 C₂₁H₁₈F₃N₇O₄S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.22 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.45 (q, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): -66.04

實例 76

1-(2'-乙氧基-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於小玻璃瓶中, 添加 6'-乙氧基-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯 (中間物 145, 200 毫克, 0.404 毫莫耳) 與四氫呋喃 (2 毫升) 及水 (2 毫升)。添加氫氧化鋰 (100 毫克), 並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以水稀釋反應混合物, 且添加甲基第三-丁基醚。在液層之間發現固體, 並收集, 及在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜。

將羧鹽 (140 毫克) 以醋酸醯肼 (28 毫克, 0.342 毫莫耳) 與氯化磷醯 (3 毫升) 處理, 然後在 65°C 下加熱 2 小時。於真空中移除過量氯化磷醯, 並藉由飽和碳酸氫鈉 (30 毫升) 使殘留

物淬滅。將產物以醋酸乙酯與四氫呋喃(各3x)萃取。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，將粗製混合物以乙醇(5毫升)研製，及以甲基第三-丁基醚(3毫升)洗滌，獲得白色固體(45毫克，30.4%)。

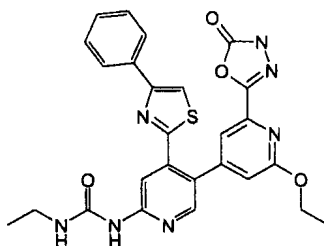
MS (ESP): 520.2 (MH^+) 對 $C_{22}H_{20}F_3N_7O_3S$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.22 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.45 (q, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD): -66.04

實例 77

1-(2'-乙氧基-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



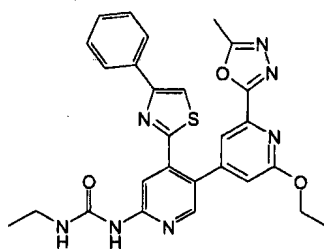
於100毫升圓底燒瓶中，添加不純6'-乙氧基-6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物146，400毫克)與乙醇(40毫升)。添加胼單水合物(6毫升)，並將反應混合物加熱至回流，歷經2小時。於濃縮至乾涸後，將粗產物以乙醇研製，以移除得自前一步驟之Pd殘留物。使濾液在減壓下濃縮，且溶於四氫呋喃(30毫升)與1,1'-羰基二咪唑(230毫克，1.42毫莫耳)中，並將混合物於室溫下攪拌過夜。於減壓下濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得灰白色固體(60毫克)。

MS (ESP) : 530.1 (MH^+) 對 $C_{26}H_{23}N_7O_4S$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.23 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.35 (q, 2H), 4.46 (q, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.31 (d, 1H)

實例 78

1-(2'-乙氧基-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於小玻璃瓶中，添加 6'-乙氧基-6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 146，250 毫克)、四氫呋喃(30 毫升)及水(30 毫升)。添加氫氧化鋰(500 毫克)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以水稀釋反應混合物，且造成混濁混合物。施用過濾，以移除固體。將甲基第三-丁基醚添加至濾液中，及白色固體係沉澱，將其收集，為純淨羧酸鹽(220 毫克)。將羧酸鹽(130 毫克)以醋酸醯肼(35 毫克，0.405 毫莫耳)與氯化磷醯(5 毫升)處理，接著在 $60^\circ C$ 下加熱 3 小時。於冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉(30 毫升)中，並以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下濃縮後，使粗製物質藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得灰白色固體(60 毫克，43.3%)。

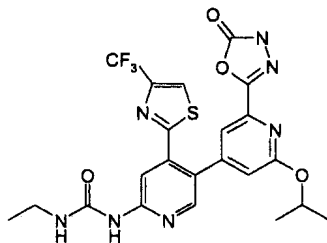
MS (ESP) : 528.0 (MH^+) 對 $C_{27}H_{25}N_7O_3S$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 1.23 (t, 3H), 1.40 (d, 6H), 2.57 (s, 3H),

3.35 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.33 (d, 1H)

實例 79

1-乙基-3-(2'-異丙氧基-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6-(3-乙基脲基)-6'-異丙氧基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 147, 450 毫克)與乙醇(20 毫升)。添加胼單水合物(6 毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經 1 小時。於減壓下濃縮後，使粗產物在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 2 小時。使殘留物溶於四氫呋喃(30 毫升)中，添加 1,1'-羰基二咪唑(0.53 克)，且將混合物於室溫下攪拌 3 小時。由於起始物質殘留，故添加另一份之 1,1'-羰基二咪唑(1 克)，及將混合物再攪拌 10 分鐘。於濃縮後，使粗產物藉預備之 HPLC 純化，獲得灰白色固體(130 毫克)。

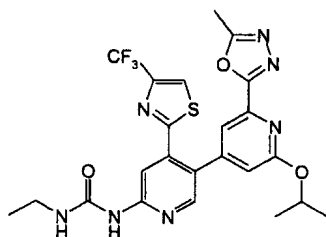
MS (ESP): 536.1 (MH⁺) 對 C₂₂H₂₀F₃N₇O₄S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.22 (t, 3H), 1.36 (d, 6H), 3.35 (q, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): -65.92

實例 80

1-乙基-3-(2'-異丙氧基-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於小玻璃瓶中，添加 6-(3-乙基脲基)-6'-異丙氧基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 147, 450 毫克)、四氫呋喃(30 毫升)及水(30 毫升)。添加氫氧化鋰(0.8 克)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌 1 小時。過濾反應混合物，將固體以甲基第三-丁基醚洗滌，且經測定為副產物。將水層以水稀釋，並以甲基第三-丁基醚萃取兩次。以 6N HCl 使水溶液酸化至 pH 2-3，且以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之醋酸乙酯層以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空烘箱中於 50°C 下乾燥過夜，獲得黃色固體(190 毫克)，為純淨羧酸。

將羧酸(180 毫克, 0.364 毫莫耳)以醋酸鹽胥(48 毫克, 0.581 毫莫耳)與氯化磷鹽(3 毫升)處理，然後在 65°C 下加熱 2 小時。於真空中移除過量氯化磷鹽，並藉由飽和碳酸氫鈉(30 毫升)使殘留物淬滅。將所形成之混合物以醋酸乙酯萃取(3x)。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得黃色固體(52 毫克, 26.8%)。

MS (ESP): 534.3 (MH⁺) 對 C₂₃H₂₂F₃N₇O₃S

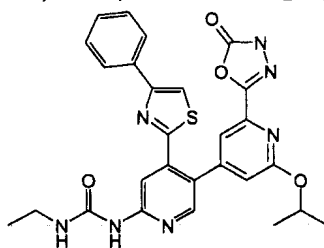
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.22 (t, 3H), 1.36 (d, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.35 (q, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.26 (d,

1H), 8.37 (d, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD): -65.94

實例 81

1-乙基-3-(2'-異丙氧基-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



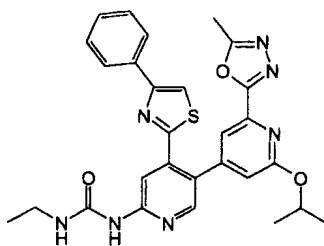
於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6-(3-乙基脲基)-6'-異丙氧基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 148，500 毫克)與無水乙醇(20 毫升)。添加胼單水合物(6 毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經 2 小時。於濃縮後，使粗產物在真空烘箱中於 60°C 下乾燥過夜。使粗製醃胼溶於四氫呋喃(30 毫升)中，添加 1,1'-羰基二咪唑(660 毫克)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。於減壓下濃縮後，使粗產物藉預備之 HPLC 純化，獲得黃色固體(100 毫克)。

MS (ESP): 544.2 (MH^+) 對 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 3.35 (q, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)

實例 82

1-乙基-3-(2'-異丙氧基-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



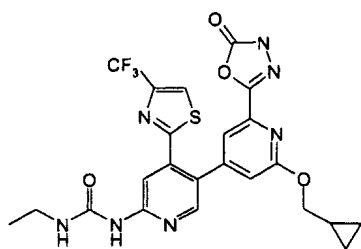
於小玻璃瓶中，添加 6-(3-乙基脲基)-6'-異丙氧基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 148，0.66 克)、四氫呋喃(30 毫升)及水(30 毫升)。添加氫氧化鋰(1 克)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以水稀釋反應混合物，且造成混濁混合物。施用過濾，以移除固體，及將濾液以甲基第三-丁基醚萃取(3x)。藉由 6N HCl 使水層酸化至 pH 2-3，且以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之醋酸乙酯層以硫酸鈉脫水乾燥，而得固體羧酸(100 毫克)。將羧酸(100 毫克，0.199 毫莫耳)以醋酸酐(25 毫克，0.298 毫莫耳)與氯化磷酐(5 毫升)處理，接著在 60°C 下加熱 3 小時。於冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉(30 毫升)中，並以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得白色固體(50 毫克，46.5%)。

MS (ESP): 542.1 (MH^+) 對 $C_{28}H_{27}N_7O_3S$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.23 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.35 (q, 2H), 5.48 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.33 (d, 1H).

實例 83

1-(2'-(環丙基甲氧基)-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(環丙基甲氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 149，100 毫克)與乙醇(20 毫升)。添加胼單水合物(1.2 毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經 1 小時。於濃縮後，使粗產物在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 2 小時。

使粗產物溶於無水 1,4-二氧陸園(30 毫升)中，添加 1,1'-羰基二咪唑(0.53 克)，並將混合物於室溫下攪拌 3 小時，起始物質殘留。添加另一份之 1,1'-羰基二咪唑(0.4 克)，且將混合物再攪拌 10 分鐘。於濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得灰白色固體(35 毫克)。

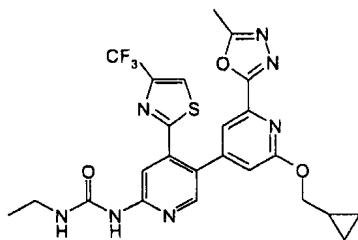
MS (ESP): 548.1 (MH⁺) 對 C₂₃H₂₀F₃N₇O₄S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 0.37-0.41 (m, 2H), 0.58-0.61 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 4.24 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): -66.01

實例 84

1-(2'-(環丙基甲氧基)-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於小玻璃瓶中，添加 6'-(環丙基甲氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 149)、四氫呋喃(30 毫升)及水(30 毫升)。添加氫氧化鋰(0.5 克)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌 2 小時。將混合物以醋酸乙酯萃取一次，然後，藉由 6N HCl 使水層酸化至 pH 2-3。將所形成之酸性溶液以醋酸乙酯萃取(3x)，使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。將粗製羧酸(450 毫克)以醋酸鹽肼(70 毫克，0.945 毫莫耳)與氯化磷鹽(4 毫升)處理。將混合物在 65°C 下加熱 3 小時，獲得極不純產物。於冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉(30 毫升)中，並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得淡黃色固體(24 毫克)

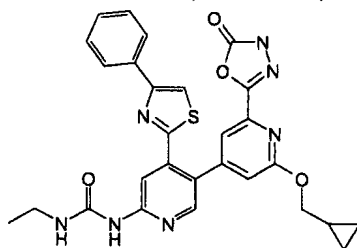
MS (ESP): 546.0 (MH⁺) 對 C₂₄H₂₂F₃N₇O₃S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 0.37-0.41 (m, 2H), 0.58-0.61 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.20-1.30 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 4.24 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): -67.56

實例 85

1-(2'-(環丙基甲氧基)-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(環丙基甲氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 150, 600 毫克)與無水乙醇(20 毫升)。添加胼單水合物(2.5 毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經 2 小時。於減壓下濃縮後，使粗產物在真空烘箱中於 60°C 下乾燥過夜。

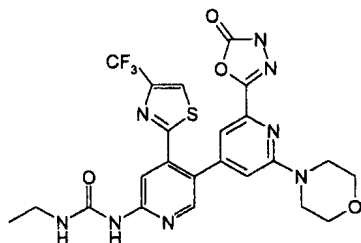
使殘留物溶於無水 1,4-二氧陸園(30 毫升)中，並添加 1,1'-羰基二咪唑(600 毫克)，並將混合物於室溫下攪拌 1 小時。添加另一份之 1,1'-羰基二咪唑(0.7 克)，且反應進行至完成。於減壓下濃縮後，使粗產物藉預備之 HPLC 純化，獲得白色固體(15 毫克)。

MS (ESP): 556.2 (MH⁺) 對 C₂₈H₂₅N₇O₄S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.3-0.4 (m, 2H), 0.5-0.6 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H), 3.35 (q, 2H), 4.17 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

實例 86

1-乙基-3-(2'-嗎福啉基)-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6-(3-乙基脲基)-6'-嗎福啉基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 151, 150 毫克, 0.28 毫莫耳)與乙醇(20 毫升)。添加胼單水合

物(3毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經0.5小時。趁熱使反應混合物經過矽藻土墊過濾，以移除得自前一步驟之殘留Pd觸媒。使濾液濃縮，及在真空烘箱中於50°C下乾燥2小時。

使粗製物溶於四氫呋喃(30毫升)中，添加1,1'-羰基二咪唑(0.2克)，並將混合物於室溫下攪拌2小時。由於起始物質殘留，故添加另一份之1,1'-羰基二咪唑(0.3克)，且將混合物再攪拌1小時。於減壓下濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化，但產物仍然含有咪唑。將此物質藉由水研製，獲得灰白色固體(60毫克，38.2%)。

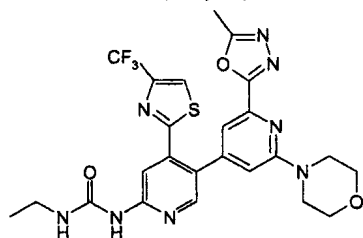
MS (ESP): 563.1 (MH^+) 對 $C_{23}H_{21}F_3N_8O_4S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, 3H), 3.35 (q, 2H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 7.56 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.7 (m, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6): -65.76

實例 87

1-乙基-3-(2'-嗎福啉基-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於小玻璃瓶中，添加6-(3-乙基脲基)-6'-嗎福啉基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物151，200毫克，0.373毫莫耳)、四氫呋喃(30毫升)及水(10毫升)。添加氫氧

化鋰(0.5 克)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌1小時。以水稀釋混合物，且以醋酸乙酯萃取一次。藉由6N HCl使水層酸化至pH 2-3，及以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，且於濃縮後，在真空烘箱中於50°C下乾燥過夜，獲得黃色固體(120 毫克，61.5%)。

將羧酸(110 毫克，0.21 毫莫耳)以醋酸鹽胍(26 毫克，0.32 毫莫耳)與氯化磷鹽(3 毫升)處理，接著在60°C下加熱2小時。於冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉中。以醋酸乙酯萃取(3x)所形成之混合物。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得黃色固體(41 毫克，34.9%)。

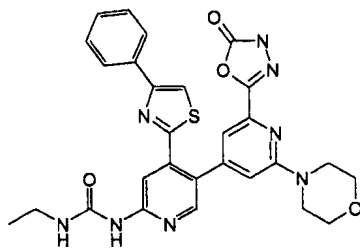
MS (ESP): 561.3 (MH⁺) 對 C₂₄H₂₃F₃N₈O₃S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.22 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.34 (q, 2H), 3.60 (t, 4H), 3.77 (t, 4H), 6.92 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): -65.79

實例 88

1-乙基-3-(2'-異丙氧基-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於100 毫升圓底燒瓶中，添加6-(3-乙基脲基)-6'-嗎福啉基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物152，350

毫克)與無水乙醇(50毫升)。添加胍單水合物(2毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經1小時。於減壓下濃縮後，使粗產物在真空烘箱中於60℃下乾燥過夜。

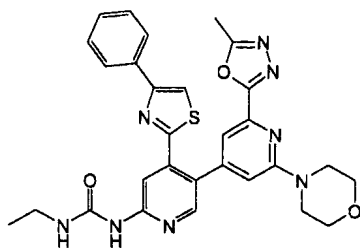
使粗製殘留物溶於四氫呋喃(30毫升)中，添加1,1'-羰基二咪唑(600毫克)，並將混合物於室溫下攪拌1小時。於減壓下濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得白色固體(62毫克)。

MS (ESP): 571.2 (MH^+) 對 $C_{28}H_{26}N_8O_4S$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.11 (t, 3H), 3.22 (q, 2H), 3.50 (t, 4H), 3.65 (t, 4H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.67 (br, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.48 (s, 1H)

實例 89

1-乙基-3-(2'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6'-嗎福啉基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於小玻璃瓶中，添加 6-(3-乙基脲基)-6'-嗎福啉基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 152, 0.34 克)、四氫呋喃(30 毫升)及水(30 毫升)。添加氫氧化鋰(300 毫克)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。以水稀釋混合物，且以醋酸乙酯萃取一次。然後，使水層酸化至 pH 2-3，並以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在

濃縮後，使用所形成之固體(酸)，無需進一步純化(100毫克)。

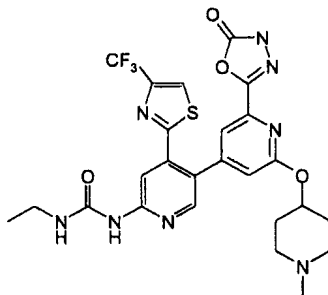
將羧酸(80毫克，0.151毫莫耳)以醋酸鹽胥(25毫克，0.305毫莫耳)與氯化磷鹽(3毫升)處理，接著在60°C下加熱4小時。於冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉(30毫升)中，並以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得灰白色固體(25毫克)。

MS (ESP): 569.1 (MH⁺) 對 C₂₉H₂₈N₈O₃S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 1.23 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.35 (q, 2H), 3.57 (t, 4H), 3.71 (t, 4H), 6.94 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d, 1H)

實例 90

1-乙基-3-(2'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於100毫升圓底燒瓶中，添加6-(3-乙基脲基)-6'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物153，100毫克，0.213毫莫耳)與乙醇(20毫升)。添加胥單水合物(0.2毫升)，並將混合物加熱至回流過夜。使反應物濃縮，及在真空烘箱中於40°C下乾燥2小時。

使粗產物溶於無水四氫呋喃(10毫升)中，添加1,1'-羰基二咪唑(80毫克)，並將混合物於室溫下攪拌1小時。於濃縮後，將粗產物以水研製，獲得灰白色固體(56毫克，53.8%，以兩個步驟)。

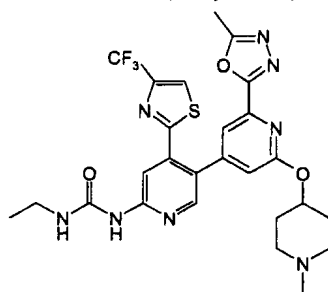
MS (ESP): 563.1 (MH^+) 對 $C_{25}H_{25}F_3N_8O_4S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1.10 (t, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 4.03 (br, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.51 (s, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6): -62.91

實例 91

1-乙基-3-(2'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於小玻璃瓶中，添加6-(3-乙基脲基)-6'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物153，150毫克，0.266毫莫耳)、四氫呋喃(30毫升)、氫氧化鈉(24重量%，在水中，0.5毫升)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜。使混合物濃縮至乾涸，且粗製鹽係用於環化作用。

將羧酸鹽以醋酸酐肼(37毫克，0.449毫莫耳)與氯化磷酐

(4 毫升)處理，然後在 65°C 下加熱 1 小時。以 LC 為基準，反應進行至完成，並於冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉中，且以乙醇/四氫呋喃(1:1)萃取三次。合併有機層，及以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得淡黃色固體(35 毫克，22.4%)。

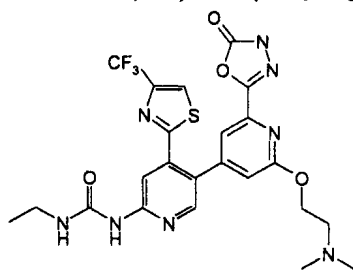
MS (ESP): 589.2 (MH^+) 對 $C_{26}H_{27}F_3N_8O_3S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 1.18 (t, 3H), 1.9-2.1 (br, 2H), 2.2-2.3 (br, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.6-2.8 (br, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.6-3.8 (br, 2H), 5.2-5.3 (br, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.56 (br, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.57 (s, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6): -62.97

實例 92

1-(2'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於 100 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 154，100 毫克，0.185 毫莫耳)與乙醇(20 毫升)。添加胼單水合物(0.4 毫升)，並將混合物加熱至回流過夜。趁熱使反應物經過矽藻土墊過濾，以移除殘留 Pd 觸媒，且使濾液濃縮至乾涸。

使粗產物溶於無水四氫呋喃(10 毫升)中，添加 1,1'-羰基二

咪唑(110毫克)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。於濃縮後，將褐色油性固體以水研製，獲得淡褐色固體(50毫克，47.6%，以兩個步驟)。

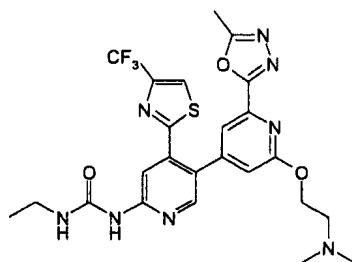
MS (ESP) : 565.2 (MH⁺) 對 C₂₃H₂₃F₃N₈O₄S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 1.10 (t, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.65 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.42 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.54 (t, br, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.53 (s, 1H)

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) : -62.90

實例 93

1-(2'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



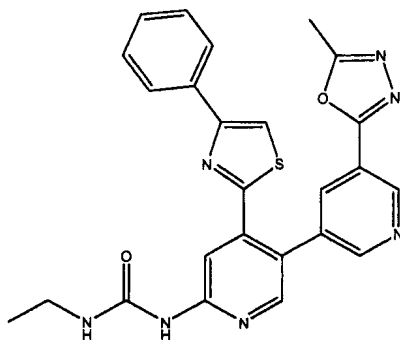
將 6'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 154, 500 毫克)以醋酸醯肼(100 毫克, 1.21 毫莫耳)與氯化磷醯(5 毫升)處理，然後在 65°C 下加熱 1 小時。於冷卻後，在冰浴中，將溶液倒入冷飽和碳酸氫鈉中。將所形成之混合物以乙醇/四氫呋喃(1:1)萃取三次。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉預備之 HPLC 純化。

MS (ESP) : 563.1 (MH⁺) 對 C₂₄H₂₅F₃N₈O₃S

實例 94

1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-

聯吡啶-6-基)脲



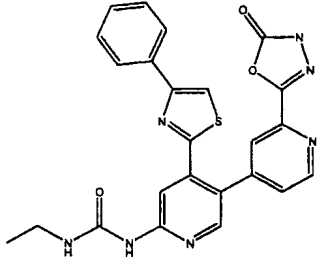
將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (0.100 克, 0.27 毫莫耳, 中間物 16)、2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑 (0.111 克, 0.46 毫莫耳, 中間物 418)、碳酸鉀 (0.150 克, 0.46 毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦 (XPhos) (0.039 克, 0.08 毫莫耳) 及 參(二苯亞甲基丙酮)二鉀 (0) (0.025 克, 0.03 毫莫耳) 在二氧陸園 (2.00 毫升)/水 (0.50 毫升) 中合併, 且加熱至 100°C。使溶液冷卻至室溫, 並將反應混合物以醋酸乙酯稀釋, 且以水洗滌兩次, 以飽和碳酸氫鈉與鹽水一次。使合併之有機萃液以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及蒸發成黃色固體。Isco 管柱 (0%-100% 醋酸乙酯/二氯甲烷) 獲得所要之化合物, 為白色固體 0.106 克, 81% 產率。

MS (ESP): 484 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₂F₃N₇O₄S.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.12 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 7.33 (q, 3H), 7.63 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.50 (s, 1H)

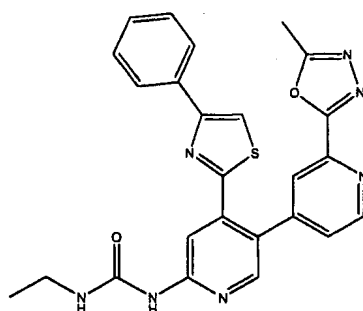
實例 95

下列化合物已按關於實例 10 所述, 自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
95	1-乙基-3-(2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 486 對 C ₂₄ H ₁₉ N ₇ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.1 (t, 3H), 3.2 (q, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).	中間物155

實例 96

1-乙基-3-(2'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



於 1-乙基-3-(2'-(脛羰基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 (0.036 克, 0.08 毫莫耳, 中間物 155) 在 THF (2.5 毫升) 與 1,1,1-三甲氧基乙烷 (5 毫升, 0.08 毫莫耳) 中之溶液內, 添加 HCl (2.380 微升, 0.08 毫莫耳), 並將反應物於 120°C 下攪拌。添加 DBU (0.118 毫升, 0.78 毫莫耳), 且持續加熱。使反應混合物冷卻至室溫, 及濃縮成紅色油。Isco 管柱 (0%-10% 甲醇 / 二氯甲烷) 產生純產物, 為白色固體 0.031 克, 82% 產率。

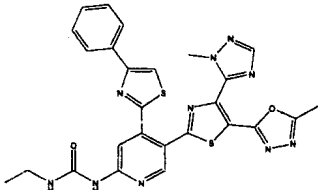
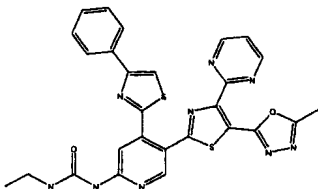
MS (ESP) : 484 (M+H⁺) 對 C₂₅H₂₁N₇O₂S.

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.11 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 7.33 (q, 3H), 7.63 (dd, 4H), 8.11 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.75 (d, 1H),

9.53 (s, 1H).

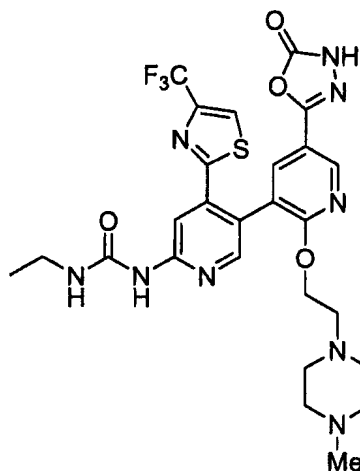
實例 97-98

下列化合物已按關於實例 96 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
97	1-乙基-3-(5-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 571 對 C ₂₆ H ₂₂ N ₁₀ O ₂ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.1 (t, 3H), 3.2 (q, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)	中間物156
98	1-乙基-3-(5-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 568 對 C ₂₇ H ₂₁ N ₉ O ₂ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.1 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.2 (q, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.57 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.69 (s, 1H)	中間物157

實例 99

1-乙基-3-(2'-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



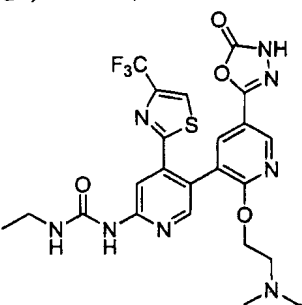
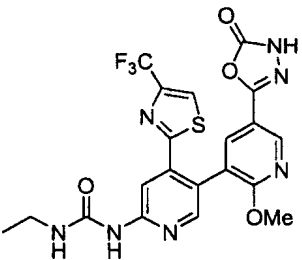
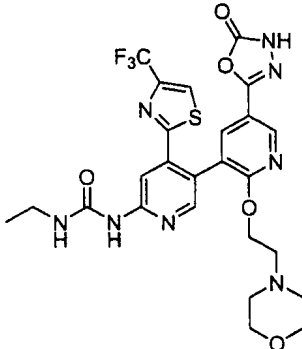
使 1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(2-(4-甲基六氫吡嘰-1-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 165, 142 毫克, 0.24 毫莫耳)溶於 THF (2.4 毫升)中, 並冷卻至 0°C。逐滴添加二異丙基乙胺(46.0 微升, 0.26 毫莫耳), 接著添加 1,1'-羰基二咪唑(42.8 毫克, 0.26 毫莫耳)。然後移除冰浴, 並將混合物在室溫下攪拌 3 小時。使混合物在真空中濃縮, 及藉矽膠層析純化(5-10% MeOH/CH₂Cl₂ + 1% NH₄OH), 獲得 16.6 毫克(11%)標題化合物。

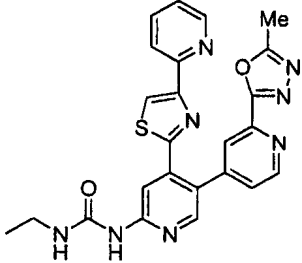
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 620 對 C₂₆H₂₈F₃N₉O₄S

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.54 (m, 1H); 8.25 (d, 2H); 8.14 (m, 1H); 7.61 (m, 1H); 4.15 (t, 2H); 3.21 (m, 2H); 2.18 (m, 10H); 2.07 (s, 3H); 1.10 (t, 3H).

實例 100-103

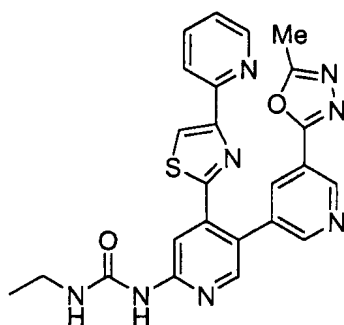
下列化合物已按關於實例 99 所述, 自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
100	1-(2'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 565 對 C₂₃H₂₃F₃N₈O₄S ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.47 (s, 1H) ; 8.65 (m, 1H) ; 8.54 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.15 (m, 1H) ; 7.58 (m, 1H) ; 4.10 (t, 2H) ; 3.21 (m, 2H) ; 2.13 (t, 2H) ; 1.95 (s, 6H) ; 1.10 (t, 3H).	中間物168
101	1-乙基-3-(2'-(2-甲氧基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 508 對 C₂₀H₁₆F₃N₇O₄S ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.65 (br s, 1H) ; 9.47 (s, 1H) ; 8.66 (m, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 8.29 (s, 1H) ; 8.20 (s, 1H) ; 8.13 (m, 1H) ; 7.58 (m, 1H) ; 3.59 (s, 3H) ; 3.21 (m, 2H) ; 1.10 (t, 3H).	中間物170
102	1-乙基-3-(2'-(2-嗎福啉基乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 607 對 C₂₅H₂₅F₃N₈O₅S ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 12.67 (br s, 1H) ; 9.47 (s, 1H) ; 8.66 (m, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.15 (m, 1H) ; 7.59 (m, 1H) ; 4.18 (m, 2H) ; 3.41 (m, 4H) ; 3.20 (m, 2H) ; 2.24 (m, 6H) ; 1.10 (t, 3H).	中間物173

實例	化合物	數據	SM
103	1-乙基-3-(2'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 485 對 C ₂₄ H ₂₀ N ₈ O ₂ S ¹ H NMR (DMSO-d ₆) : δ 9.54 (s, 1H) ; 8.76 (d, 1H) ; 8.59 (m, 1H) ; 8.38 (s, 2H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.13 (s, 1H) ; 7.77 (m, 1H) ; 7.60 (m, 3H) ; 7.34 (m, 1H) ; 3.22 (m, 2H) ; 2.58 (s, 3H) ; 1.12 (t, 3H).	中間物174 與中間物176

實例 104

1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



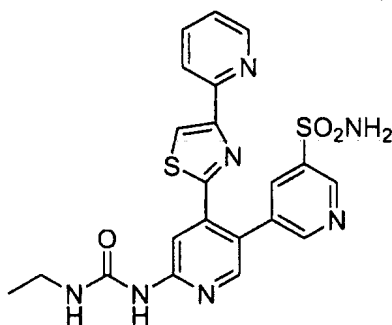
將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 174, 0.076 克, 0.21 毫莫耳)、2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(中間物 418, 0.059 克, 0.25 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈹(0)(0.024 克, 0.02 毫莫耳)及碳酸鈹(0.101 克, 0.31 毫莫耳)置於微波容器中。使容器脫氣, 並以 N₂ 滌氣數次。添加乙腈(2.5 毫升)與水(0.625 毫升), 且使容器脫氣, 及再一次以 N₂ 滌氣。將容器在微波中於 100°C 下加熱 2 小時。接著, 使混合物在真空中濃縮。添加乙腈, 並收集所形成之沉澱物, 且以乙腈與水洗滌。藉矽膠層析純化(0-10% MeOH/CH₂Cl₂), 獲得 0.017 克(17%)標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 485 對 C₂₄H₂₀N₈O₂S

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.51 (s, 1H) ; 9.18 (d, 1H) ; 8.76 (d, 1H) ; 8.59 (m, 1H) ; 8.38 (m, 3H) ; 8.30 (s, 1H) ; 7.81 (m, 1H) ; 7.65 (m, 2H) ; 7.35 (m, 1H) ; 3.23 (m, 2H) ; 2.57 (s, 3H) ; 1.12 (t, 3H).

實例 105

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-磺醯胺



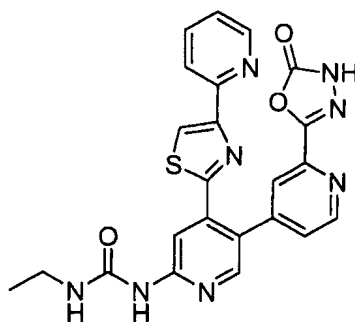
按照關於實例 104 之程序，使 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 174, 0.076 克, 0.21 毫莫耳)與 5-溴基吡啶-3-磺醯胺(0.073 克, 0.31 毫莫耳)在微波中，於 100°C 下反應 1 小時。接著，使混合物在真空中濃縮。添加乙腈，並收集所形成之沉澱物，且以乙腈與水洗滌，獲得 0.016 克 (16%) 標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 482 對 C₂₁H₁₉N₇O₃S₂

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 9.51 (s, 1H) ; 8.99 (m, 1H) ; 8.74 (m, 1H) ; 8.60 (m, 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.31 (m, 2H) ; 8.20 (m, 1H) ; 7.84 (m, 1H) ; 7.63 (m, 4H) ; 7.36 (m, 1H) ; 3.22 (m, 2H) ; 1.12 (t, 3H).

實例 106

1-乙基-3-(2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



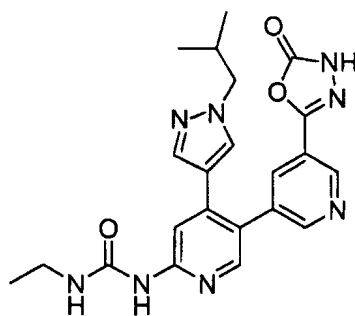
將 1-乙基-3-(2'-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 178, 56.4 毫克, 0.12 毫莫耳)在 DMF (1 毫升)中之溶液, 以二異丙基乙胺(0.03 毫升, 0.18 毫莫耳)與 1,1'-羰基二咪唑(29.8 毫克, 0.18 毫莫耳)處理。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加甲醇, 並使混合物在真空中濃縮。藉矽膠層析純化(0-10% MeOH/CH₂Cl₂), 獲得 15 毫克(25%)標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 487 對 C₂₃H₁₈N₈O₃S

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 12.77 (br s, 1H); 9.52 (s, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.61 (m, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.59 (m, 3H); 7.36 (m, 1H); 3.23 (m, 2H); 1.13 (t, 3H).

實例 107

1-乙基-3-(4-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



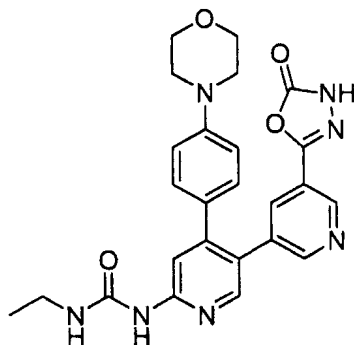
將 1-(4-氯基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡

啖-6-基)-3-乙脲(中間物 183, 0.065 克, 0.18 毫莫耳)與碳酸鉀(0.117 克, 0.36 毫莫耳)置於微波容器中。使容器脫氣, 並以 N_2 滌氣。添加肆(三苯膦)鉀(0) (0.021 克, 0.02 毫莫耳), 且使容器脫氣, 及以 N_2 滌氣。添加 1-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡啶 (0.10 毫升, 0.40 毫莫耳), 接著為二氧陸園 (1.6 毫升) 與水 (0.4 毫升)。使容器脫氣, 並以 N_2 滌氣兩次。將容器在微波中於 100°C 下放置 2 小時。藉矽膠層析純化 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2), 獲得 0.017 克 (21%) 標題化合物。
 LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 449 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.79 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.94 (m, 1H); 8.61 (m, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.90 (m, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.27 (s, 1H); 3.82 (d, 2H); 3.20 (m, 2H); 1.96 (m, 1H); 1.10 (t, 3H); 0.71 (s, 3H); 0.69 (s, 3H).

實例 108

1-乙基-3-(4-(4-嗎福啉基苯基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將二異丙基乙胺 (0.058 毫升, 0.33 毫莫耳) 添加至 1-乙基-3-(5'-(肼羰基)-4-(4-嗎福啉基苯基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 (中間物 185, 0.102 克, 0.22 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液內。以

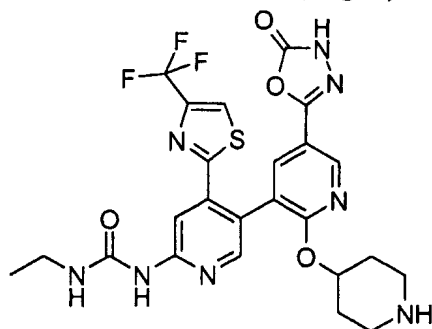
一份添加 1,1'-羰基二咪唑 (0.054 克, 0.33 毫莫耳), 並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。藉矽膠層析純化 (0-10% MeOH/CH₂Cl₂), 獲得 0.066 克 (62%) 標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 488 對 C₂₅H₂₅N₇O₄

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.77 (s, 1H); 9.36 (s, 1H); 8.82 (m, 1H); 8.39 (m, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.95 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.01 (m, 2H); 6.89 (m, 2H); 3.70 (m, 4H); 3.21 (m, 2H); 3.11 (m, 4H); 1.10 (t, 3H).

實例 109

1-乙基-3-{5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(六氫吡啶-4-基氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲



於 4-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (中間物 191, 170 毫克, 0.25 毫莫耳) 在二氯甲烷 (10 毫升) 中之溶液內, 添加三氟醋酸 (0.1 毫升, 1.25 毫莫耳), 並在室溫下攪拌 3 小時。使二氯甲烷自反應混合物蒸發, 以飽和碳酸氫鈉溶液調整 pH 值至 8, 獲得固體化合物, 將其過濾, 及乾燥, 而得 45 毫克 (31%) 1-乙基-3-{5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(六氫吡啶-4-基氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲。

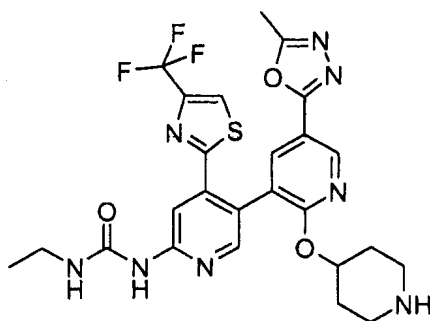
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.11 (m, 5H), 1.56 (br, 2H), 2.50 (m,

4H), 4.99 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 2H), 8.51-8.56 (m., 2H), 9.44 (s, 1H).

LC-MS : m/z 575.3 (M+H).

實例 110

1-乙基-3-{5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(六氫吡啶-4-基氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲



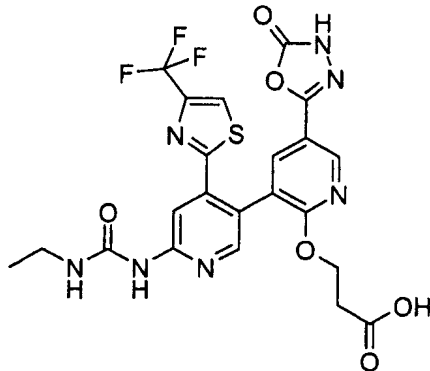
使 4-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(中間物 192, 150 毫克, 0.22 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中, 添加三氟醋酸(0.3 毫升, 1.1 mM), 並在室溫下攪拌 3 小時。使二氯甲烷自反應混合物蒸發, 以飽和碳酸氫鈉溶液調整 pH 值至 8, 而產生固體化合物, 將其過濾, 及乾燥, 而得 60 毫克(47%) 1-乙基-3-{5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(六氫吡啶-4-基氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.34 (m, 5H), 1.76 (m, 3H), 2.62 (t, 3H), 2.72 (m, 5H), 4.28 (q, 2H), 5.21 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.85 (d, 1H)

LC-MS : m/z 576.2 (M+H)

實例 111

3-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸



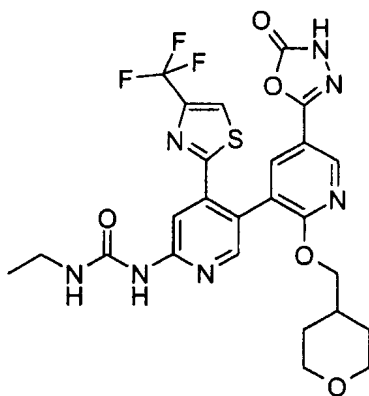
於 3-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(胼基羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸 (中間物 196, 240 毫克, 0.44 毫莫耳) 在四氫呋喃 (15 毫升) 中經冷卻至 0°C 之經攪拌溶液內, 添加光氣 (66 毫克, 0.66 毫莫耳) (在 0°C 下慢慢添加至反應混合物中)。使反應混合物在室溫下保持 3 小時。使溶劑在減壓下完全蒸餾, 獲得粗產物, 將其以乙醚與戊烷洗滌, 並藉逆相預備 HPLC 純化, 而得 45 毫克 (18%) 3-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.2.0-1.24 (t, 3H), 2.69 (br, 4H), 3.36 (m, 3H), 4.17 (br s, 2H), 7.789 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.39 (s, 2H).

LC-MS: m/z 566.3 (M+H).

實例 112

1-乙基-3-{5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-嘧喃-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲



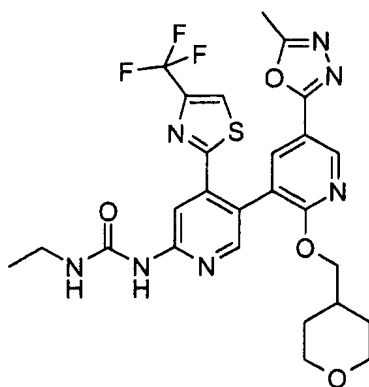
於 1-乙基-3-{5'-(胍基羰基)-2'-(四氫-2H-嘧喃-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲(中間物 199, 0.4 克, 0.70 毫莫耳)在四氫呋喃(10 毫升)中經冷卻至 0°C 之經攪拌溶液內, 添加光氣(0.1 克, 1.06 毫莫耳)在 0°C 下慢慢添加至反應混合物中)。使反應混合物在室溫下保持 3 小時。使溶劑在減壓下完全蒸餾出, 獲得粗製化合物, 將其以乙醚與戊烷洗滌, 而得 200 毫克(48%) 1-乙基-3-{5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-嘧喃-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.91-1.23 (m, 4H), 1.55 (br, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.90-1.92 (d, 1H), 2.08 (s, 1H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.67-3.69 (dd, 2H), 3.91-3.93 (d, 2H), 7.61 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26-8.32 (m, 2H), 8.66-8.67 (d, 1H), 9.47-9.48 (d, 1H)

LC-MS: m/z 592.3 ($M+2$).

實例 113

1-乙基-3-{5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-嘧喃-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲



使 1-乙基-3-{5'-(胍基羰基)-2'-(四氫-2H-嘧啶-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲(中間物 199, 400 毫克, 1.7 毫莫耳)溶於原醋酸三乙酯(5 毫升)中, 並將反應混合物加熱至 120°C, 歷經 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 使溶劑在減壓下完全蒸餾, 獲得粗產物, 將其以乙醚與戊烷洗滌, 而得 150 毫克 36.5% 1-乙基-3-{5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-嘧啶-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲, 為固體。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.09-1.13 (m, 2H), 1.31 (br, 2H), 1.37-1.56 (t, 3H), 1.69 (br, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.23-3.29 (t, 2H), 3.84-3.87 (dd, 2H), 3.98-4.00 (d, 2H), 4.29-4.34 (q, 2H), 7.71 (s, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.85 (d, 1H)

LC-MS: m/z 591 ($M+2$).

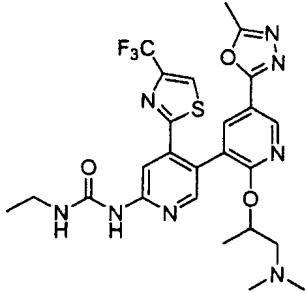
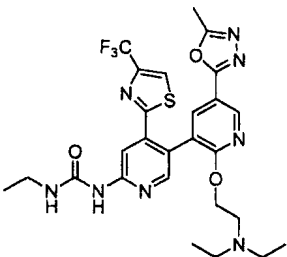
實例 114-117

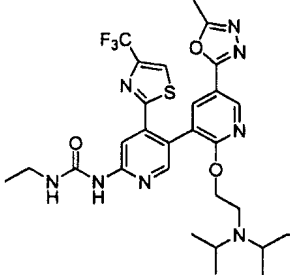
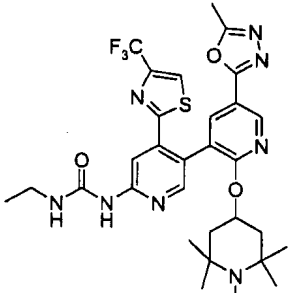
下列實例係根據下文所述之一般程序, 製自表中所指示之起始物質。

一般程序

將相應之羧酸(0.3 毫莫耳)、胍醋酸鹽(0.9 毫莫耳)在氯化磷鹽(2.5 毫升)中之懸浮液, 於 70°C 下加熱 2 小時。然後, 使

溶液冷卻，並濃縮至乾涸。將飽和碳酸鉀溶液添加至粗製物中，且以醋酸乙酯萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。在真空下移除溶劑，並使粗產物藉 Analogix 純化，使用二氯甲烷-甲醇。

實例	化合物	數據	SM
114	1-(2'-(1-(二甲胺基)丙-2-基氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 577.2 (MH⁺) 對 C₂₅H₂₇F₃N₈O₃S ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.88-0.91 (m, 3H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.57-1.59 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.72-2.87 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 4.84-4.87 (m, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (m, 1H) 8.32 (m, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H), 8.90-8.91 (m, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -65.81	中間物201
115	1-(2'-(2-(二乙胺基)乙氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 591.2 (MH⁺) 對 C₂₆H₂₉F₃N₈O₃S ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.91-0.94 (m, 6H), 1.21-1.22 (m, 3H), 2.47-2.50 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 2H) 2.62 (s, 3H), 3.34-3.36 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.30-8.31 (m, 2H), 8.86-8.86 (m, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) -65.83	中間物202

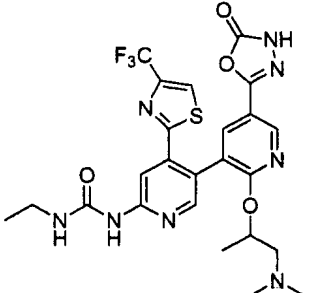
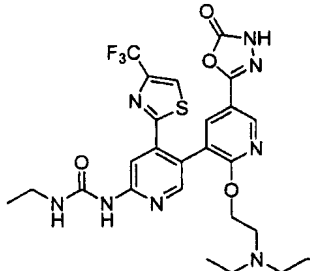
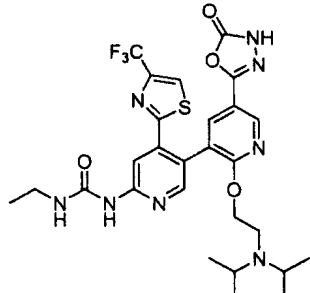
實例	化合物	數據	SM
116	1-(2'-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 619.2 (MH ⁺) 對 C ₂₈ H ₃₃ F ₃ N ₈ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 1.15-1.19 (m, 3H), 1.33-1.39 (m, 12H), 2.62, (s, 3H), 3.24-3.28 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.32-8-34 (m, 2H), 8.89-8.90 (m, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ -65.798	中間物200
117	1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 645.3 (MH ⁺) 對 C ₃₀ H ₃₅ F ₃ N ₈ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0.85-0.87 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.93 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.69 (m, 3H), 3.41-3.43 (m, 2H), 3.45-3.79 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.14-8.15 (m, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.80-8.81 (m, 1H), 11.10 (m, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CDCl ₃) : δ -64.30	中間物203

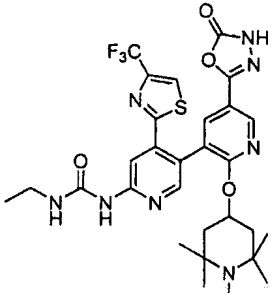
實例 118-121

下列實例係按一般程序中所述，製自表中所指示之起始物質。

一般程序

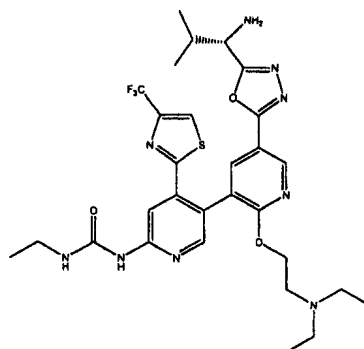
將相應之醯肼(0.3毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中之懸浮液，以三乙胺(0.6毫莫耳)與1,1'-羰基二咪唑(0.12毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌12小時，濃縮至乾涸，並藉 Analogix 直接純化，使用二氯甲烷-甲醇，獲得(~50%)產物，為灰白色固體。

實例	化合物	數據	SM
118	1-(2'-(1-(二甲胺基)丙-2-基氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 579.3 (MH⁺) 對 C₂₄H₂₅F₃N₈O₄S ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.81-0.87 (m, 3H), 1.08-1.13 (m, 3H), 1.97 (s, 6H), 3.18-3.25 (m, 4H), 5.10- 5.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ -63.007	中間物207
119	1-(2'-(2-(二乙胺基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 593.1 (MH⁺) 對 C₂₅H₂₇F₃N₈O₄S ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.74-0.79 (m, 6H), 1.10-1.13 (m, 3H), 2.27-2.34 (m, 6H), 3.19-3.24 (m, 2H), 4.04-4.08 (m, 2H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.23-8.26 (m, 2H), 8.54 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.44 (m, 1H) ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ -102.2	中間物208
120	1-(2'-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 621.3 (MH⁺) 對 C₂₇H₃₁F₃N₈O₄S ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 0.80-0.85 (m, 12H), 0.93-0.95 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.22-8.30 (m, 2H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.62-8.64 (m, 1H), 9.45 (m, 1H). ¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ -63.07	中間物206

實例	化合物	數據	SM
121	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 647.1 (MH ⁺) 對 C ₂₉ H ₃₃ F ₃ N ₈ O ₄ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.87-0.89 (m, 3H), 1.19-1.22 (m, 6H), 1.24-1.28 (m, 12H), 1.30-1.41 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 7.91 (m, 1H), 8.18-8.19 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 2H), 8.69-8.70 (m, 1H). ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ -65.53	中間物209

實例 122

1-(5'-(5-(1-胺基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(2-(二乙胺基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲鹽酸鹽



於室溫下，將(S)-1-(5-(2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基胺基甲酸第三-丁酯(中間物212，0.2毫莫耳)在甲醇(1毫升)中之懸浮液，以1,4-二氧陸園中之HCl(4N，2毫升)處理6小時。然後，使溶液濃縮至乾涸，獲得灰白色固體(80%)。

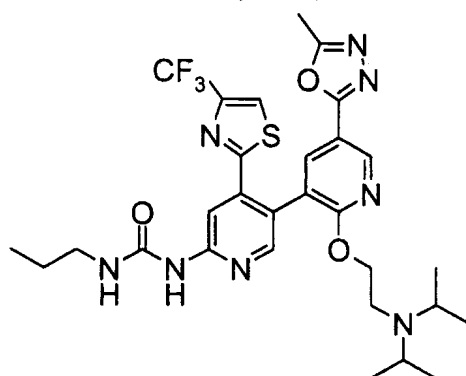
MS (ESP) : 648 (MH⁺) 對 C₂₉H₃₇ClF₃N₉O₃S

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.06-1.28 (m, 15H), 2.48 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.10-3.11 (m, 4H), 3.31-3.32 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 9.01 (m, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD): δ -65.81

實例 123

1-(2'-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲



將 2-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 220, 0.3 毫莫耳)與胼醋酸鹽(0.9 毫莫耳)在氯化磷鹽(2.5 毫升)中之懸浮液, 於 70°C 下加熱 2 小時。然後, 使溶液冷卻, 並濃縮至乾涸。將飽和碳酸鉀溶液添加至粗製物中, 且以醋酸乙酯萃取(3x)產物。將合併之有機層以鹽水洗滌, 及以硫酸鈉脫水乾燥。在真空下移除所有溶劑, 並使粗製物藉 Analogix 純化, 使用二氯甲烷-甲醇。

MS (ESP): 633.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) 對 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$

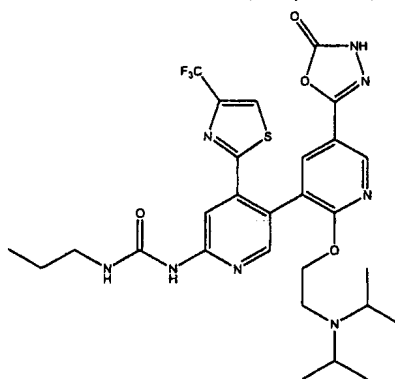
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.95 (m, 12H), 0.99 (m, 3H), 1.64-1.66 (m, 2H), 2.35-2.40 (m, 2H) 2.629 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.02-4.06 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.29-8.30 (m, 2H), 8.83-8.84

(m, 1H).

^{19}F NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 65.92

實例 124

1-(2'-(2-(二異丙基氨基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲



將 1-(2'-(2-(二異丙基氨基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲(中間物 221, 0.3 毫莫耳)在無水四氫呋喃(2 毫升)中之懸浮液, 以三乙胺(0.6 毫莫耳)與 1,1'-羰基二咪唑(0.12 毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌 12 小時, 濃縮至乾涸, 並藉 Analogix 層析純化, 使用二氯甲烷-甲醇, 獲得(50%)灰白色固體。

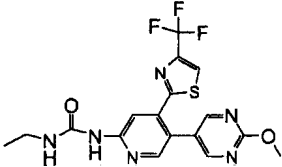
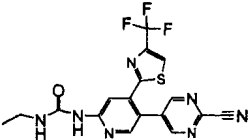
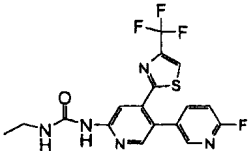
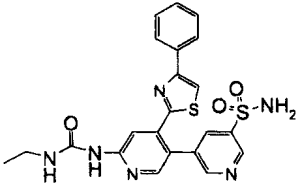
MS (ESP): 635.1 (MH^+) 對 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$

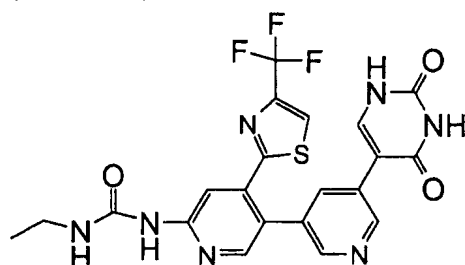
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.81-0.88 (m, 12H), 0.90-0.93 (m, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.16-2.18 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.02-8.02 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 8.48-8.51 (m, 2H), 9.43 (m, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ -62.97

實例 125-130

下列化合物已按關於實例21所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
125	1-乙基-3-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	MS (ESP) : 425 (M+1) 對 $C_{17}H_{15}F_3N_6O_2S$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.10 (t, 3H) ; 3.16-3.22 (m, 2H) ; 3.96 (s, 3H) ; 7.57 (br s, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.32 (s, 1H) ; 8.58 (s, 3H) ; 9.47 (s, 1H).	2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)嘧啶與中間物3
126	1-(5-(2-氟基嘧啶-5-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 420 (M+1) 對 $C_{17}H_{12}F_3N_7OS$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.10 (t, 3H) ; 3.16-3.25 (m, 2H) ; 7.46 (br s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.44 (s, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.00 (s, 2H) ; 9.60 (s, 1H).	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)嘧啶-2-甲脒與中間物3
127	1-乙基-3-(6'-氟基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 412 (M+1) 對 $C_{17}H_{13}F_4N_5OS$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.10 (t, 3H) ; 3.08-3.28 (m, 2H) ; 7.27 (dd, 1H) ; 7.57 (br s, 1H) ; 7.95 (td, 1H) ; 8.22 (s, 2H) ; 8.31 (s, 1H) ; 8.56 (s, 1H) ; 9.47 (s, 1H).	6-氟基吡啶-3-基二羥基硼烷與中間物3
128	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-磺醯胺 	MS (ESP) : 481 (M+1) 對 $C_{22}H_{20}N_6O_3S_2$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.14-3.29 (m, 2H) ; 7.27-7.50 (m, 3H) ; 7.57 (br s, 1H) ; 7.66 (s, 2H) ; 7.73 (d, 2H) ; 8.18 (d, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.31 (d, 2H) ; 8.73 (d, 1H) ; 9.00 (d, 1H) ; 9.50 (s, 1H).	中間物161與5-溴基吡啶-3-磺醯胺



138341

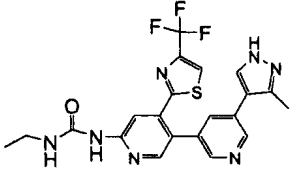
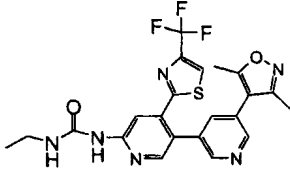
40 分鐘，然後過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，及使所形成之殘留物於水與二氯甲烷中之 3% MeOH 之間作分液處理。分離液層，並以溶劑逆萃取水溶液三次。合併萃液，以水與鹽水洗滌，且以硫酸鎂脫水乾燥，接著於減壓下濃縮，及藉逆相 HPLC 純化，獲得白色固體 (62 毫克)。

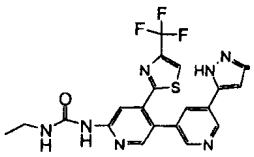
MS (ESP) : 504 (M+1) 對 $C_{21}H_{16}F_3N_7O_3S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H) ; 3.01-3.48 (m, 2H) ; 7.57 (br s, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 8.12 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.45 (d, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.92 (d, 1H) ; 9.49 (s, 1H) ; 11.42 (br s, 2H).

實例 132-134

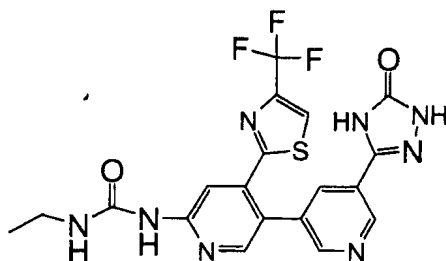
下列化合物已按關於實例 131 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
132	1-乙基-3-(5'-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 474 (M+1) 對 $C_{21}H_{18}F_3N_7OS$ ^1N MR (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 2.28 (s, 3H) ; 3.05-3.26 (m, 2H) ; 7.62 (br s, 1H) ; 7.79 (br s, 2H) ; 8.21 (s, 1H) ; 8.37 (d, 2H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.76 (d, 1H) ; 9.47 (s, 1H) ; 12.82 (br s, 1H).	實例 21 與 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡唑
133	1-(5'-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 489 (M+1) 對 $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2S$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.10 (t, 3H) ; 2.15 (s, 3H) ; 2.36 (s, 3H) ; 3.08-3.29 (m, 2H) ; 7.58 (br s, 1H) ; 7.80 (s, 1H) ; 8.21 (s, 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.55 (d, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.67 (d, 1H) ; 9.48 (s, 1H).	實例 21 與 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)異噁唑

實例	化合物	數據	SM
134	1-(5'-(1H-吡唑-5-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 460 (M+1) 對 $C_{20}H_{16}F_3N_7OS$ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.15-3.25 (m, 2H) ; 6.89 (d, 1H) ; 7.58 (br s, 1H) ; 7.83 (d, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 8.30 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.50 (s, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.14 (s, 1H) ; 9.51 (s, 1H).	中間物12與中間物222

實例 135

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1H-1,2,4-三唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



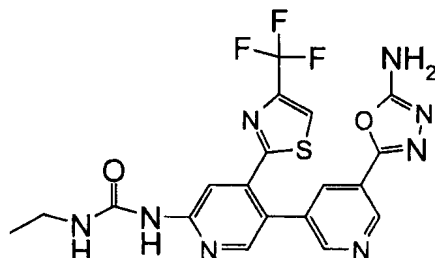
於 1-(5'-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 (實例 136, 70 毫克, 0.15 毫莫耳) 在甲醇 (4 毫升) 中之混合物內, 添加氫氧化鉀 (16.49 毫克, 0.29 毫莫耳), 並於 70°C 下加熱 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 在減壓下濃縮, 且使所形成之殘留物溶於濃鹽酸 (3 毫升) 中, 並於 80°C 下再加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且以 10N 氫氧化鈉溶液中中和。藉過濾收集已沉澱之固體, 乾燥, 及藉逆相 HPLC 純化。

MS (ESP) : 477 (M+1) 對 $C_{19}H_{15}F_3N_8O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H) ; 3.14-3.28 (m, 2H) ; 7.55 (br s, 1H) ; 8.10 (t, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.36 (s, 1H) ; 8.56 (s, 2H) ; 9.00 (s, 1H) ; 9.51 (s, 1H) ; 11.89 (s, 1H) ; 12.17 (s, 1H)

實例 136

1-(5'-(5-胺基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



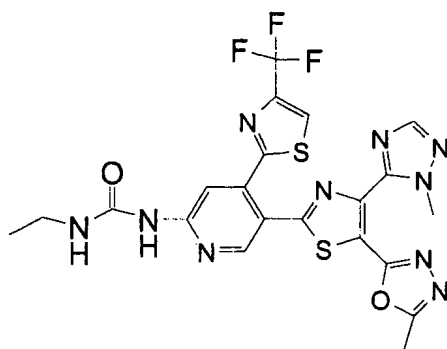
於 1-乙基-3-(5'-(脛羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 9, 138 毫克, 0.31 毫莫耳)在 1,4-二氧陸園(3 毫升)中之混合物內, 添加水(1 毫升)中之碳酸氫鈉(25.7 毫克, 0.31 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘。將溴化氰(0.122 毫升, 0.37 毫莫耳)(在 DCM 中之 3M 溶液)添加至反應混合物中, 並於室溫下攪拌 1 小時。使產物與水一起沉澱, 藉過濾收集, 及乾燥, 而得淡黃色固體(101 毫克)。

MS (ESP): 477 (M+1) 對 $C_{19}H_{15}F_3N_8O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.14-3.28 (m, 2H); 7.43 (br s, 2H); 7.56 (br s, 1H); 8.08 (t, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.61 (d, 1H); 9.00 (d, 1H); 9.51 (s, 1H).

實例 137

1-乙基-3-(5-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



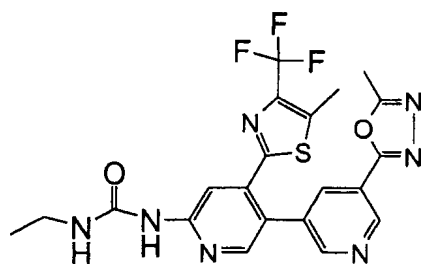
使 1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物 234, 70 毫克, 0.13 毫莫耳)溶於 1,1,1-三甲氧基乙烷(2 毫升, 0.13 毫莫耳)中, 並將一滴 HCl 添加至其中。使混合物於 120°C 下回流 25 分鐘, 然後添加 DMF (2 毫升) 與 DBU (4-8 滴), 並使混合物在 100°C 下回流 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且添加水, 以使產物沉澱。經由過濾收集產物, 及以 1:1 水與乙腈洗滌。以醋酸乙酯萃取濾液三次。將合併之萃液以水與鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮。將粗製物與已沉澱之產物合併, 且藉正相層析純化(DCM 中之 2% MeOH 至 DCM 中之 6% MeOH)。合併含有產物之溶離份, 及濃縮, 而得灰白色固體(20 毫克)。

MS (ESP): 563 (M+1) 對 $C_{21}H_{17}F_3N_{10}O_2S_2$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 2.50 (s, 3H); 3.13-3.27 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 7.48 (br s, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 9.76 (s, 1H).

實例 138

1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



標題化合物係藉由類似實例 137 合成之方法，以 1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲中間物 237 與 1,1,1-三甲氧基乙烷開始而合成。

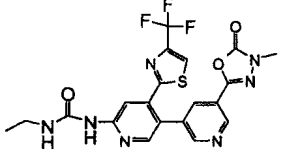
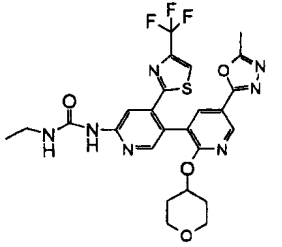
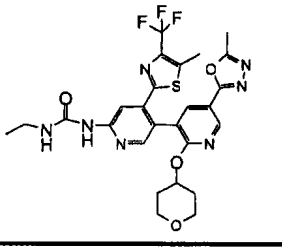
MS (ESP) : 490 (M+1) 對 $C_{21}H_{18}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 2.52 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 3.09-3.29 (m, 2H); 7.58 (br s, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 9.17 (d, 1H); 9.51 (s, 1H).

實例 139-142

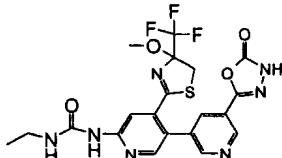
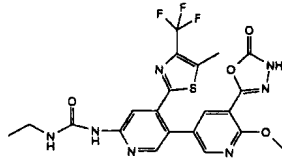
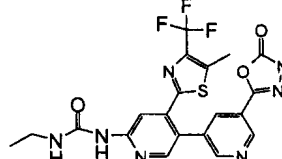
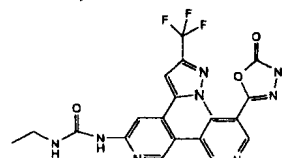
下列化合物已按關於實例 21 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

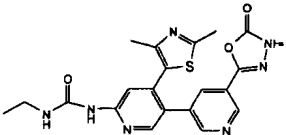
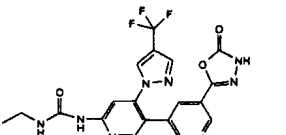
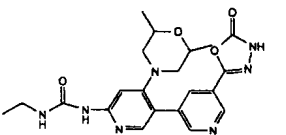
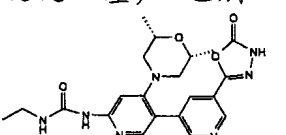
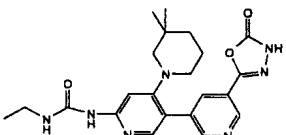
實例	化合物	數據	SM
139	6'-(3-乙基脲基)-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶1-氧化物 	MS (ESP) : 494 (M+1) 對 $C_{19}H_{14}F_3N_7O_4S$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 3.15-3.24 (m, 2H); 7.53 (br s, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 9.54 (s, 1H); 12.95 (s, 1H)	3-溴基-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶1-氧化物(中間物465)與中間物12

實例	化合物	數據	SM
140	1-乙基-3-(5'-(4-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 492 (M+1) 對 $C_{20}H_{16}F_3N_7O_3S$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.12-3.29 (m, 2H) ; 3.42 (s, 3H) ; 7.56 (br s, 1H) ; 8.13 (d, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.59 (s, 1H) ; 8.66 (d, 1H) ; 8.99 (d, 1H) ; 9.52 (s, 1H)	中間物12 與中間物246
141	1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 576 (M+1) 對 $C_{25}H_{24}F_3N_7O_4S$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.05-1.15 (m, 2H) ; 1.11 (t, 3H) ; 1.64 (br s, 2H) ; 2.59 (s, 3H) ; 3.09-3.27 (m, 2H) ; 3.30-3.36 (m, 2H) ; 3.38-3.71 (m, 2H) ; 4.81-5.28 (m, 1H) ; 7.59 (br s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) ; 8.31 (s, 1H) ; 8.33 (d, 1H) ; 8.54 (s, 1H) ; 8.82 (d, 1H) ; 9.50 (s, 1H).	中間物12 與中間物484
142	1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 590 (M+1) 對 $C_{26}H_{26}F_3N_7O_4S$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.05-1.16 (m, 2H) ; 1.11 (t, 3H) ; 1.65 (br s, 2H) ; 2.52 (s, 3H) ; 2.59 (s, 3H) ; 3.09-3.27 (m, 2H) ; 3.32-3.36 (m, 2H) ; 3.38-3.67 (m, 2H) ; 4.82-5.38 (m, 1H) ; 7.61 (br s, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 8.29 (d, 1H) ; 8.81 (d, 1H) ; 9.48 (s, 1H).	中間物245 與中間物484

實例 143-151

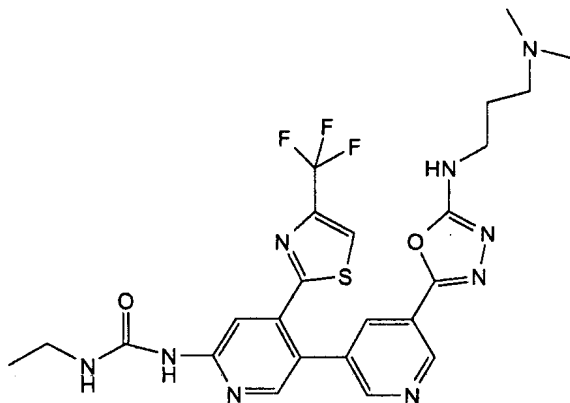
下列化合物已按關於實例6所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
143	1-乙基-3-(4-(4-甲氧基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 510 (M+1) 對C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₄ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.11 (s, 3H) ; 3.10-3.29 (m, 2H) ; 3.76 (s, 2H) ; 7.42 (br s, 1H) ; 8.05 (s, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 8.41 (s, 1H) ; 8.71 (s, 1H) ; 8.96 (s, 1H) ; 9.53 (s, 1H) ; 12.82 (s, 1H).	中間物235
144	1-乙基-3-(6'-甲氧基-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 522 (M+1) 對C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₄ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (t, 3H) ; 2.53 (s, 3H) ; 3.15-3.24 (m, 2H) ; 4.03 (s, 3H) ; 7.62 (br s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.29 (s, 1H) ; 8.32 (d, 1H) ; 9.45 (s, 1H) ; 12.68 (s, 1H)	中間物236
145	1-乙基-3-(4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 492 (M+1) 對C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₃ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 2.51 (s, 3H) ; 3.15-3.24 (m, 2H) ; 7.58 (br s, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.34 (s, 1H) ; 8.65 (s, 1H) ; 9.00 (s, 1H) ; 9.49 (s, 1H) ; 12.78 (s, 1H)	中間物237
146	1-乙基-3-(4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 475 (M+1) 對C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₈ O ₃ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.11-3.28 (m, 2H) ; 3.44 (s, 3H) ; 6.88 (s, 1H) ; 7.63 (br s, 1H) ; 7.70 (s, 1H) ; 7.93 (t, 1H) ; 8.52 (s, 1H) ; 8.53 (s, 1H) ; 8.89 (d, 1H) ; 9.55 (s, 1H) ; 12.80 (s, 1H)	中間物238

實例	化合物	數據	SM
147	1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 438 (M+1) 對C ₂₀ H ₁₉ N ₇ O ₃ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.10 (t, 3H) ; 1.89 (s, 3H) ; 2.57 (s, 3H) ; 3.11-3.28 (m, 2H) ; 7.62 (s, 1H) ; 7.73 (br s, 1H) ; 7.97 (t, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.51 (s, 1H) ; 8.88 (d, 1H) ; 9.45 (s, 1H) ; 12.79 (s, 1H)	中間物239
148	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 461 (M+1) 對C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₈ O ₃ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.11-3.28 (m, 2H) ; 6.94 (d, 1H) ; 7.41 (t, 1H) ; 7.76 (t, 1H) ; 7.95 (s, 1H) ; 8.09 (s, 1H) ; 8.43 (d, 1H) ; 8.53 (s, 1H) ; 8.90 (d, 1H) ; 9.58 (s, 1H) ; 12.78 (s, 1H)	中間物240
149	1-(4-(2,6-二甲基嗎福啉基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 440 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O ₄ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (d, 6H) ; 1.09 (t, 3H) ; 2.28 (t, 2H) ; 2.95 (d, 2H) ; 3.11-3.26 (m, 2H) ; 3.51 (br s, 2H) ; 7.13 (s, 1H) ; 8.01 (s, 2H) ; 8.38 (t, 1H) ; 8.91 (t, 2H) ; 9.11 (s, 1H) ; 12.72 (s, 1H)	中間物241
150	1-(4-((2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 440 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O ₄ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.96 (d, 6H) ; 1.09 (t, 3H) ; 2.27 (t, 2H) ; 2.95 (d, 2H) ; 3.11-3.26 (m, 2H) ; 3.51 (brs, 2H) ; 7.13 (s, 1H) ; 8.01 (s, 2H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.91 (s, 2H) ; 9.13 (s, 1H) ; 12.80 (s, 1H)	中間物242
151	1-(4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 438 (M+1) 對C ₂₂ H ₂₇ N ₇ O ₃ ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.89 (s, 6H) ; 1.09 (t, 3H) ; 1.15-1.51 (m, 4H) ; 2.54-2.79 (m, 4H) ; 3.09-3.26 (m, 2H) ; 7.13 (s, 1H) ; 7.95 (s, 1H) ; 8.09 (br s, 1H) ; 8.33 (s, 1H) ; 8.86 (d, 1H) ; 8.92 (d, 1H) ; 9.11 (s, 1H) ; 12.80 (s, 1H)	中間物243

實例 152

1-(5'-(5-(3-(二甲胺基)丙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



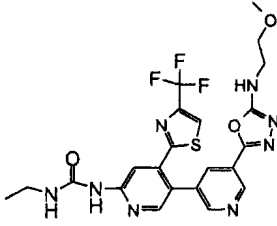
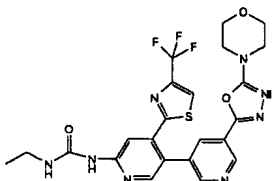
於 1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 (實例 6, 130 毫克, 0.27 毫莫耳) 在乙醇 (5 毫升) 中之溶液內, 添加 N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺 (41.7 毫克, 0.41 毫莫耳), 並在 100°C 下微波 2 小時。使反應物濃縮, 且使所造成之粗製物溶於乙腈 (5 毫升) 中, 及將 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并 [1,2-a] 一氮七園烯 (0.081 毫升, 0.54 毫莫耳) (DBU) 添加至其中。然後, 將三苯膦 (143 毫克, 0.54 毫莫耳), 接著為四氯甲烷 (0.053 毫升, 0.54 毫莫耳) (四氯化碳) 添加至所形成之溶液中, 並在室溫下攪拌度過週末。移除溶劑, 且使粗製物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層。使水層以氯化鈉飽和, 及以醋酸乙酯萃取。將合併之液層以鹽水洗滌, 並以硫酸鎂脫水乾燥, 濃縮, 且藉正相純化 (DCM 中之 2% MeOH 至 DCM 中之 15% MeOH, 具有 1% 氫氧化銨)。合併含有產物之溶離份, 及濃縮, 而得白色固體 (34 毫克)。

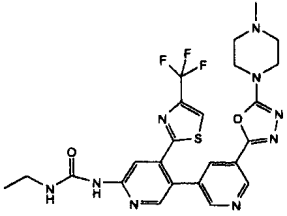
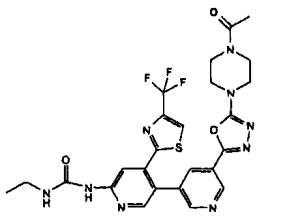
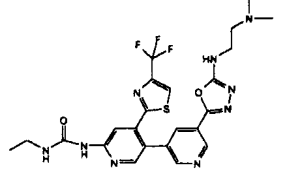
MS (ESP): 562 (M+1) 對 $C_{24}H_{26}F_3N_9O_2S$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 1.52-1.78 (m, 2H); 2.15 (s, 6H); 2.25-2.35 (m, 2H); 3.10-3.32 (m, 4H); 7.56 (br s, 1H); 7.93 (t, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.61 (d, 1H); 9.01 (d, 1H); 9.51 (s, 1H)

實例 153-157

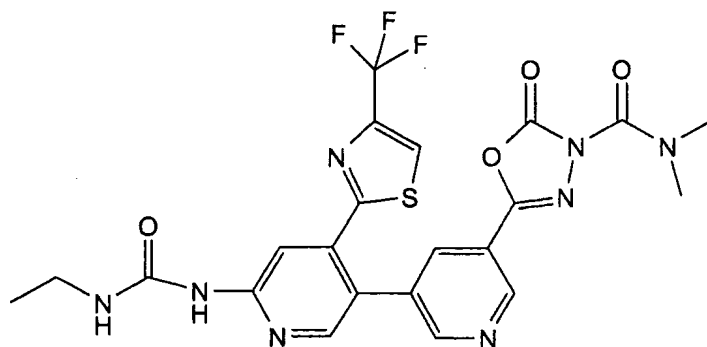
下列化合物已按關於實例 152 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
153	1-乙基-3-(5'-(5-(2-甲氧基乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 535 (M+1) 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.12-3.24 (m, 2H); 3.27 (s, 3H); 3.36-3.45 (m, 2H); 3.46-3.52 (m, 2H); 7.57 (br s, 1H); 7.95 (t, 1H); 8.10 (t, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.02 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)	實例6與甲氧基乙胺
154	1-乙基-3-(5'-(5-嗎福啶基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 547 (M+1) 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.10-3.26 (m, 2H); 3.45-3.61 (m, 4H); 3.58-3.84 (m, 4H); 7.56 (br s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 9.12 (s, 1H); 9.51 (s, 1H)	實例6與嗎福啶

實例	化合物	數據	SM
155	1-乙基-3-(5'-(5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 560 (M+1) 對 $C_{24}H_{24}F_3N_9O_2S$ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 2.32 (s, 3H) ; 2.30-2.45 (m, 4H) ; 3.09- 3.29 (m, 2H) ; 3.39-3.73 (m, 4H) ; 7.57 (br s, 1H) ; 8.22 (t, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.62 (d, 1H) ; 9.11 (d, 1H) ; 9.52 (s, 1H)	實例6與1-甲基 六氫吡啶
156	1-(5'-(5-(4-乙醯基六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 588 (M+1) 對 $C_{25}H_{24}F_3N_9O_3S$ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 2.05 (s, 3H) ; 3.08-3.27 (m, 2H) ; 3.50 (br s, 2H) ; 3.57 (brs, 6H) ; 7.56 (br s, 1H) ; 8.24 (s, 2H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.58 (s, 1H) ; 8.62 (d, 1H) ; 9.12 (d, 1H) ; 9.51 (s, 1H)	實例6與1-乙醯 基六氫吡啶
157	1-(5'-(5-(2-(二甲胺基)乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 548 (M+1) 對 $C_{23}H_{24}F_3N_9O_2S$ ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H) ; 2.17 (s, 6H) ; 2.35-2.48 (m, 2H) ; 3.10- 3.40 (m, 4H) ; 7.55 (br s, 1H) ; 7.82 (t, 1H) ; 8.09 (d, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.61 (d, 1H) ; 9.02 (d, 1H) ; 9.48 (s, 1H)	實例6與N1,N1- 二甲基乙烷 -1,2-二胺

實例 158

5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-N,N-二甲基-2-酮基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-羧醯胺



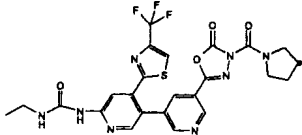
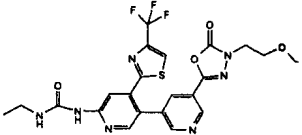
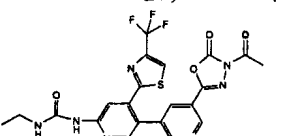
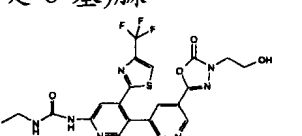
在室溫下，於 1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(實例 6) (150 毫克，0.31 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之溶液內，添加第三-丁醇鉀 (0.377 毫升，0.38 毫莫耳)。其會造成混合物，將其攪拌 15 分鐘，接著添加二甲基氨基甲酸氯 (0.058 毫升，0.63 毫莫耳)。然後，將所形成之混合物在室溫下攪拌一小時，並在 60°C 下過夜。移除溶劑，且以水稀釋粗製物，及以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌數次，接著以鹽水，並以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，然後濃縮，及藉正相層析純化，以單離所要之產物，為白色固體 (53 毫克)。

MS (ESP): 549 (M+1) 對 $C_{22}H_{19}F_3N_8O_4S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.05 (brs, 6H); 3.15-3.28 (m, 2H); 7.55 (br s, 1H); 8.22 (d, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.71 (d, 1H); 9.04 (d, 1H); 9.52 (s, 1H)

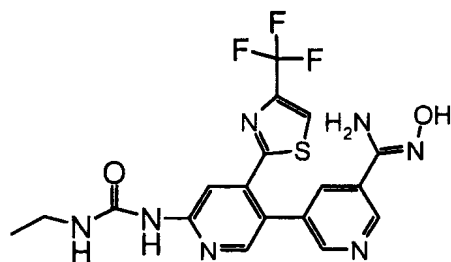
實例 159-162

下列化合物已按關於實例 158 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
159	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4-(四氫吡咯-1-羰基)-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 575 (M+1) 對 C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₈ O ₄ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 1.87 (br s, 4H) ; 3.15-3.28 (m, 2H) ; 3.46 (br s, 2H) ; 3.66 (br s, 2H) ; 7.56 (br s, 1H) ; 8.23 (s, 2H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.71 (s, 1H) ; 9.04 (s, 1H) ; 9.52 (s, 1H)	實例6 與四氫吡咯-1-氯化碳醯
160	1-乙基-3-(5'-(4-(2-甲氧基乙基)-5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 536 (M+1) 對 C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₄ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.15-3.30 (m, 2H) ; 3.26 (s, 3H) ; 3.65 (t, 2H) ; 3.92 (t, 2H) ; 7.56 (br s, 1H) ; 8.14 (s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.58 (s, 1H) ; 8.71 (s, 1H) ; 9.00 (d, 1H) ; 9.52 (s, 1H)	實例6與1-溴基-2-甲氧基乙烷
161	1-(5'-(4-乙醯基-5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 520 (M+1) 對 C ₂₁ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₄ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.15-3.30 (m, 2H) ; 7.56 (br s, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.71 (s, 1H) ; 9.08 (d, 1H) ; 9.53 (s, 1H) ¹H-NMR (MeOD₃) δ : 1.11 (t, 3H) ; 2.59 (s, 3H) ; 3.32-3.43 (m, 2H) ; 7.87 (s, 1H) ; 8.29 (d, 2H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.66 (d, 1H) ; 9.10 (d, 1H)	實例6 與氯化乙醯
162	1-乙基-3-(5'-(4-(2-羥乙基)-5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 522 (M+1) 對 C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₄ S ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 3.11-3.28 (m, 2H) ; 3.78 (t, 2H) ; 4.45 (t, 2H) ; 7.54 (br s, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.25 (s, 1H) ; 8.37 (s, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.68 (d, 1H) ; 9.05 (d, 1H) ; 9.51 (s, 1H) ; 11.06 (s, 1H)	實例6 與(2-溴基乙氧基)(第三-丁基)二甲基矽烷，接著為以TBAF在THF中之去除保護。

實例 163

6'-(3-乙基脲基)-N'-羥基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯亞胺醯胺



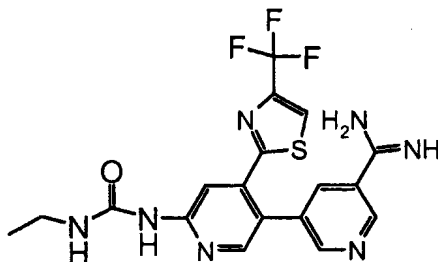
於 1-(5'-氟基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(實例 2, 70 毫克, 0.17 毫莫耳)在乙醇(3 毫升)中之懸浮液內, 添加羥胺(0.015 毫升, 0.25 毫莫耳)(50 重量%, 水溶液), 並在 80°C 下微波 1 小時。使反應物濃縮, 而得白色固體。將其在乙腈中配成漿液, 過濾, 及乾燥, 而得白色固體(52 毫克)。

MS (ESP): 452 (M+1) 對 $C_{18}H_{16}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.10-3.27 (m, 2H); 6.02 (s, 2H); 7.57 (br s, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.46 (d, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.93 (d, 1H); 9.48 (s, 1H); 9.91 (s, 1H)

實例 164

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯亞胺醯胺



於甲醇鈉(50 微升, 0.22 毫莫耳)(在 MeOH 中之 25% 重量溶液)在 MeOH (3 毫升)中之溶液內, 添加 1-(5'-氟基-4-(4-(三氟甲

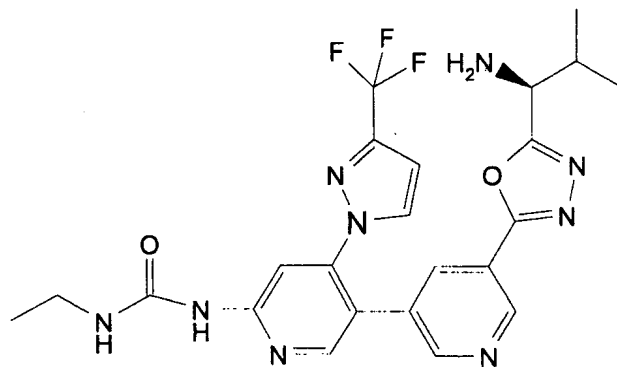
基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(實例2, 85毫克, 0.20毫莫耳), 並將所形成之混合物於室溫下攪拌4小時。然後添加氯化銨(13.04毫克, 0.24毫莫耳), 且將混合物於室溫下攪拌過夜。當無反應反應時, 將混合物轉移至微波小玻璃瓶, 及在80°C下微波20分鐘。反應已完成。濾出所形成之固體, 以乙腈與二氯甲烷洗滌。接著使固體溶於水中, 並將碳酸氫鈉添加至其中。將混合物以醋酸乙酯萃取。以水洗滌萃取液, 且以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮, 而得白色固體, 將其在乙腈中配成漿液, 過濾, 及乾燥, 而得白色固體, 為產物(35毫克)。

MS (ESP): 436 (M+1) 對 $C_{18}H_{16}F_3N_7OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.10-3.27 (m, 2H); 6.44 (br s, 2H); 6.55 (br s, 1H); 7.59 (br s, 1H); 8.17 (br s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 9.06 (br s, 1H); 9.48 (s, 1H)

實例 165

S)-1-(5'-(5-(1-胺基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於(S)-1-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基胺基甲酸第三-丁

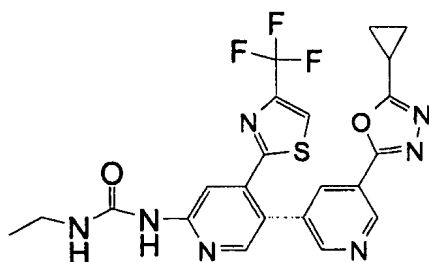
酯(中間物 257, 65 毫克, 0.11 毫莫耳)在二氧陸園(3 毫升)中之溶液內, 添加二氧陸園中之 4M HCl (3 毫升, 86.39 毫莫耳), 並將混合物攪拌過夜。濃縮反應物, 且使所獲得之固體溶於水中, 以 1N NaOH 鹼化, 以使產物沉澱。

MS (ESP): 516 (M+1) 對 $C_{23}H_{24}F_3N_9O_2$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87 (d, 3H); 0.96 (d, 3H); 1.11 (t, 3H); 1.88-2.08 (m, 1H); 3.10-3.27 (m, 2H); 3.88 (d, 1H); 6.94 (d, 2H); 7.42 (br s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.50 (d, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.12 (d, 1H); 9.62 (s, 1H).

實例 166

1-(5'-(5-環丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於 1-(5'-(2-(環丙烷羰基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(中間物 258, 80 毫克, 0.15 毫莫耳)之懸浮液中, 添加三乙胺(0.021 毫升, 0.15 毫莫耳)與三苯膦(81 毫克, 0.31 毫莫耳), 接著為四氯化碳(0.015 毫升, 0.15 毫莫耳)。將所形成之混合物在 40°C 下攪拌 1 小時, 然後濃縮, 並使粗製物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層, 且將有機層以水與鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮。使粗製物藉正相層析純化(DCM 中之 1% MeOH 至 5%)。合併

含有產物之溶離份，濃縮，及凍乾，而得白色固體(42毫克)。

MS (ESP): 502 (M+1) 對 $C_{22}H_{18}F_3N_7O_2S$

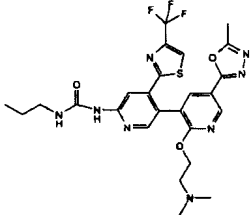
^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.72-1.55 (m, 4H); 1.10 (t, 3H); 2.19-2.46 (m, 1H); 3.08-3.29 (m, 2H); 7.56 (br s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.28 (t, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 9.15 (s, 1H); 9.52 (s, 1H).

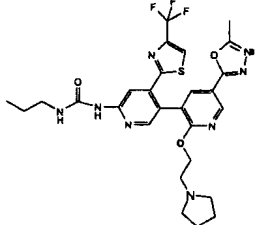
實例 167-168

下列實例係自下文所述之一般程序，自表中之起始物質合成。

一般程序

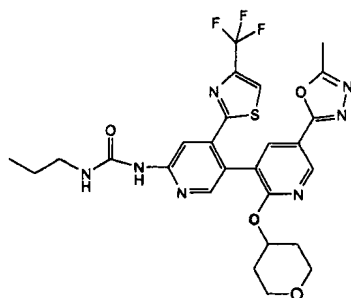
將相應之羧酸(0.3毫莫耳)、胍醋酸鹽(0.9毫莫耳)在氯化磷鹽(2.5毫升)中之懸浮液，於70°C下加熱2小時。然後，使溶液冷卻，並濃縮至乾涸。將飽和碳酸鉀溶液添加至粗製物中，且以醋酸乙酯萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。在真空下移除溶劑，並使粗製物藉 Analogix 純化，使用二氯甲烷-甲醇。

實例	化合物	數據	SM
167	1-(2'-(2-(二甲氨基)乙氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲 	MS (ESP): 577.2 (MH ⁺) 對 $C_{25}H_{27}F_3N_8O_3S$ ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.97-1.02 (m, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 2.62, (s, 3H), 2.67 (s, 6H), 3.23-3.28 (m, 4H), 4.50 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.32-8.34 (m, 2H), 8.89-8.90 (m, 1H) ^{19}F NMR (300 MHz, CD₃OD): δ -65.94	中間物259

實例	化合物	數據	SM
168	1-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲 	MS (ESP): 606.3 (MH ⁺) 對 C ₂₇ H ₂₉ F ₃ N ₈ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0.92-0.95 (m, 3H), 1.09-1.10 (m, 2H), 1.21-1.28 (m, 4H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.11 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.33-8.35 (m, 2H), 8.91 (m, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ -65.94	中間物260

實例 169

1-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-嘓喃-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲



將 6'-(3-丙基脲基)-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 262, ~0.3 毫莫耳)與胼醋酸鹽(0.9 毫莫耳)在氯化磷鹽(2.5 毫升)中之懸浮液, 於 70°C 下加熱 2 小時。然後, 使溶液冷卻, 並濃縮至乾涸。將飽和碳酸鉀溶液添加至粗製物中, 且以醋酸乙酯萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌, 及以硫酸鈉脫水乾燥。在真空下移除溶劑, 並使粗製物藉 Analogix 純化, 使用二氯甲烷-甲醇。

MS (ESP): 590.1 (MH⁺) 對 C₂₆H₂₆F₃N₇O₄S

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.002-1.05 (m, 3H), 1.25-1.28 (m, 2H),

1.65-1.75 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.64-3.68 (m, 2H), 5.10-5.18 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 9.12 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H)

^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -64.51

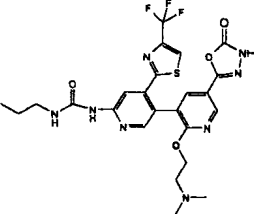
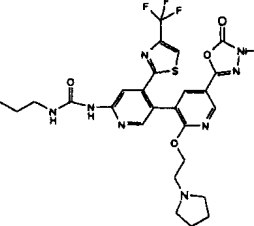
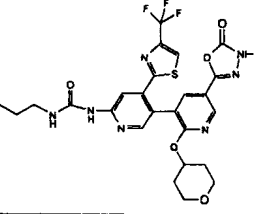
實例 170-172

下列實例係藉由下文所述之一般程序，製自表中所指示之起始物質。

一般程序

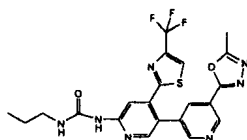
將相應之羧酸(0.3毫莫耳)在二氯化亞硫醯(2毫升)中之懸浮液，於50°C下加熱1小時。然後，使溶液冷卻，並濃縮至乾涸。將已懸浮於四氫呋喃(2毫升)中之粗製物慢慢添加至胼/四氫呋喃(1/2份體積，3毫升)之溶液中，且於室溫下攪拌12小時。於此段時間後，使粗製物濃縮至乾涸，及在Analogix C18-管柱上藉逆相純化(水-甲醇)，獲得(~60%)醯胼，為灰白色固體。

將相應之醯胼(0.3毫莫耳)在無水四氫呋喃(2毫升)中之懸浮液，以三乙胺(0.6毫莫耳)與1,1'-羰基二咪唑(0.12毫莫耳)處理。將反應物在室溫下攪拌12小時，濃縮至乾涸，並藉Analogix直接純化，使用二氯甲烷-甲醇，獲得(~50%)產物，為灰白色固體。

實例	化合物	數據	SM
170	1-(2'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲 	MS (ESP) : 579.3 (MH ⁺) 對C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₈ O ₄ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 0.88-0.93 (m, 3H), 1.51-1.53 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.50-2.54 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 4H), 4.23 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.25-8.29 (m, 2H), 8.55 (m, 1H), 8.66-8.679 (m, 1H), 9.47 (s, 1H). ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ -62.86	中間物259
171	1-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2'-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲 	MS (ESP) : 605.1 (MH ⁺) 對C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₄ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 0.88-0.93 (m, 3H), 1.46-1.48 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.51 (m, 2H), 3.11-3.18 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.26-8.29 (m, 2H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.66-8.67 (m, 1H), 9.47 (s, 1H). ¹⁹ F NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ -62.85	中間物260
172	1-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-嘧喃-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲 	MS (ESP) : 592.2 (MH ⁺) 對C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₇ O ₅ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.97-1.02 (m, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 5.14-5.16 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.56-8.65 (m, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ -64.82	中間物261

實例 173

1-(5'-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲



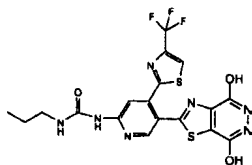
使 6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 263, 140 毫克)溶於四氫呋喃(3 毫升)與甲醇(3 毫升)中。添加 1N 氫氧化鈉(3 毫升), 並將反應物在室溫下攪拌 3 小時。移除有機物質, 且以 1N 鹽酸使殘留水相酸化至 pH~2。過濾混合物, 及使固體在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 18 小時。接著, 使固體溶於氯化磷醯(3 毫升)中, 添加醋酸醯肼(25 毫克), 並將溶液在 60°C 下加熱 3 小時。於真空中移除大部份氯化磷醯, 然後, 將飽和碳酸氫鈉添加至混合物中, 以獲得 pH~7。以 2:1 醋酸乙酯: 四氫呋喃(3x, 各 3 毫升)萃取溶液。合併有機相, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中移除溶劑。

MS (ESP): 490.2 ($M+H^+$) 對 $C_{21}H_{18}F_3N_7O_2S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.91 (t, 3H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 2H), 7.64 (bt, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.54 (bs, 1H)

實例 174

1-(5-(4,7-二羥基噻唑并[5,4-d]嘧啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲



使 2-(6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-4,5-二羧酸二乙酯(中間物 264, 73 毫克, 0.13 毫莫耳)溶於

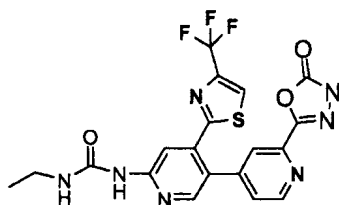
甲醇(10 毫升)中，並添加胼(0.4 毫升)。將反應物於回流下加熱 3 小時。然後添加 12M 鹽酸(1 毫升)，且將反應物再加熱 2 小時。在真空中移除溶劑。使殘留物於預備 HPLC 上層析，獲得 18 毫克(26% 產率) 1-(5-(4,7-二羥基噻唑并[5,4-d]噻吡-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲，為黃褐色固體。

MS (ESP): 498.0 (M+H⁺) 對 C₁₈H₁₄F₃N₇O₃S₂

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (t, 3H), 1.46-1.53 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.11-3.15 (m, 2H), 7.52 (bt, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.76 (bs, 1H).

實例 175

1-(2'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲



使 6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 265, 65 毫克, 0.14 毫莫耳)溶於乙醇(10 毫升)中，並添加胼單水合物(1 毫升)。將反應物於回流下加熱 6 小時。於真空中移除溶劑，且將殘留物在真空烘箱中於 60°C 下放置 1 小時。然後，使殘留物溶於無水四氫呋喃(10 毫升)中。添加 1,1'-羰基二咪唑(100 毫克)，及將反應物於 25 °C 下攪拌 18 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物接受預備 HPLC。這獲得 19 毫克(27% 產率) 1-(2'-(5-羥基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲。

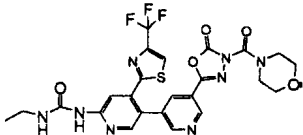
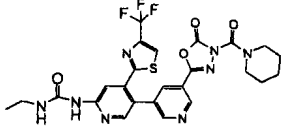
基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲，為白色粉末。

MS (ESP) : 492.0 ($M+H^+$) 對 $C_{20}H_{17}F_3N_6O_3S$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.99 (t, 3H), 1.61-1.63 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.39 (d, 1H) 8.62 (dd, 1H)

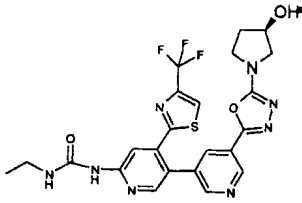
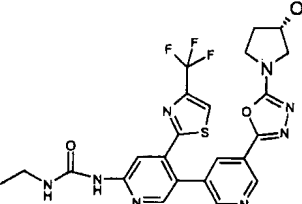
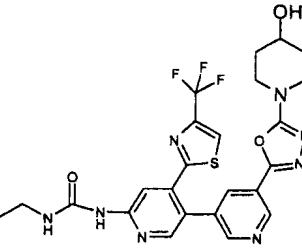
實例 176-177

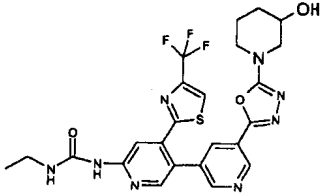
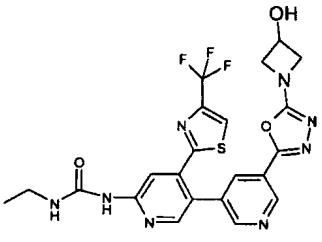
下列實例係根據關於實例 158 之程序，自表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
176	1-乙基-3-(5'-(4-(嗎福啉-4-羰基)-5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 590.99 (M^+) 對 $C_{24}H_{21}F_3N_8O_5S$ ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.11 (t, $J=7.20$ Hz, 3H) ; 3.14-3.28 (m, 2H) ; 3.51-3.63 (m, 4H) ; 3.62-3.72 (m, 4H) ; 7.54 (寬廣 s., 1H) ; 8.21 (t, $J=2.15$ Hz, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.71 (d, $J=2.27$ Hz, 1H) ; 9.04 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) ; 9.50 (s, 1H).	實例6與嗎福啉-4-氯化碳醯
177	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4-(六氫吡啶-1-羰基)-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 588.98 (M^+) 對 $C_{25}H_{23}F_3N_8O_4S$ ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 1.10 (t, $J=7.07$ Hz, 3H) ; 1.50-1.70 (m, 6H) ; 3.14-3.27 (m, 2H) ; 3.48-3.59 (m, 4H) ; 7.46-7.63 (m, 1H) ; 8.12-8.28 (m, 2H) ; 8.38 (s, 1H) ; 8.60 (s, 1H) ; 8.70 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) ; 9.02 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) ; 9.51 (s, 1H)	實例6與六氫吡啶-1-氯化碳醯

實例 178-182

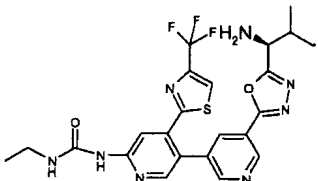
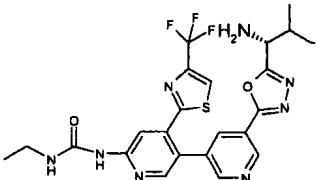
下列實例係根據關於實例 166 之程序，自表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
178	(R)-1-乙基-3-(5'-(5-(3-羥基四氫吡咯-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 547.11 (M+1) 對 $C_{23}H_{21}F_3N_8O_3S$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, J=7.07 Hz, 3H) ; 1.77-2.14 (m, 2H) ; 3.11-3.28 (m, 2H) ; 3.35-3.43 (m, 1H) ; 3.51-3.66 (m, 3H) ; 4.41 (寬廣s., 1H) ; 5.10 (d, J=3.79 Hz, 1H) ; 7.47-7.63 (m, 1H) ; 8.15 (寬廣s., 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.61 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.07 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.50 (s, 1H).	中間物267
179	(S)-1-乙基-3-(5'-(5-(3-羥基四氫吡咯-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 546.99 (M+) 對 $C_{23}H_{21}F_3N_8O_3S$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H) ; 1.82-2.12 (m, 2H) ; 3.13-3.27 (m, 2H) ; 3.39 (d, J=10.86 Hz, 1H) ; 3.58 (dd, J=9.85, 4.55 Hz, 3H) ; 4.41 (寬廣s., 1H) ; 5.11 (d, J=3.54 Hz, 1H) ; 7.57 (寬廣s., 1H) ; 8.09-8.18 (m, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.61 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.07 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.50 (s, 1H)	中間物268
180	1-乙基-3-(5'-(5-(4-羥基六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 561.16 (M+1) 對 $C_{24}H_{23}F_3N_8O_3S$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H) ; 1.34-1.57 (m, 2H) ; 1.70-1.93 (m, 2H) ; 3.07-3.40 (m, 4H) ; 3.59-3.97 (m, 3H) ; 4.82 (d, J=4.04 Hz, 1H) ; 7.56 (寬廣s., 1H) ; 8.18-8.22 (m, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.40 (s, 1H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.61 (d, 1H) ; 9.10 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.49 (s, 1H)	中間物269

實例	化合物	數據	SM
181	1-乙基-3-(5'-(5-(3-羥基六氫吡啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 561.16 (M+1) 對 $C_{24}H_{23}F_3N_8O_3S$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H) ; 1.35-1.62 (m, 2H) ; 1.69-1.94 (m, 2H) ; 3.00-3.30 (m, 4H) ; 3.52-3.72 (m, 2H) ; 3.70-3.86 (m, 1H) ; 4.95 (d, J=4.04 Hz, 1H) ; 7.56 (寬廣 s., 1H) ; 8.21 (t, J=2.02 Hz, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.56 (s, 1H) ; 8.60 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.09 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.49 (s, 1H)	中間物270
182	1-乙基-3-(5'-(5-(3-羥基一氫四環-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 533.01 (M+1) 對 $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3S$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, J=7.07 Hz, 3H) ; 3.13-3.27 (m, J=7.07, 6.76, 6.60, 6.60 Hz, 2H) ; 3.94 (dd, J=8.59, 4.80 Hz, 2H) ; 4.35 (t, J=7.58 Hz, 2H) ; 4.54-4.73 (m, 1H) ; 5.87 (d, J=6.57 Hz, 1H) ; 7.45-7.64 (m, 1H) ; 8.13 (t, J=2.15 Hz, 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.62 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.05 (d, J=2.02 Hz, 1H) ; 9.49 (s, 1H)	中間物266

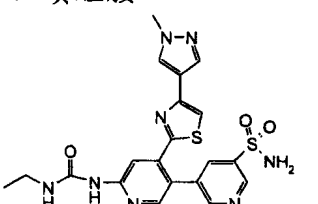
實例 183-184

下列實例係根據關於實例 165 之程序，自表中所指示之起始物質合成。

實例	化合物	數據	SM
183	(S)-1-(5'-(5-(1-胺基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 533.02 (M+1) 對 $C_{23}H_{23}F_3N_8O_2S$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (d, J=6.82 Hz, 3H) ; 0.95 (d, J=6.82 Hz, 3H) ; 1.11 (t, J=7.20 Hz, 3H) ; 1.90-2.19 (m, 3H) ; 3.14-3.27 (m, 2H) ; 3.89 (寬廣 s., 1H) ; 7.55 (寬廣 s., 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.30 (d, J=1.01 Hz, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.72 (d, J=1.26 Hz, 1H) ; 9.20 (d, J=1.26 Hz, 1H) ; 9.51 (s, 1H)	中間物271, 接著為HCl
184	(R)-1-(5'-(5-(1-胺基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 533.01 (M+1) 對 $C_{23}H_{23}F_3N_8O_2S$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (d, J=6.57 Hz, 2H) ; 0.95 (d, J=6.82 Hz, 2H) ; 1.11 (t, J=7.07 Hz, 3H) ; 1.95-2.08 (m, 1H) ; 2.06-2.21 (m, 1H) ; 3.21 (dq, J=6.95, 6.69 Hz, 1H) ; 3.88 (d, J=6.32 Hz, 1H) ; 7.55 (寬廣 s., 1H) ; 8.23 (s, 1H) ; 8.30 (t, J=1.77 Hz, 1H) ; 8.42 (s, 1H) ; 8.57 (s, 1H) ; 8.72 (d, J=1.77 Hz, 1H) ; 9.20 (d, J=1.26 Hz, 1H) ; 9.51 (s, 1H)	中間物272, 接著為HCl

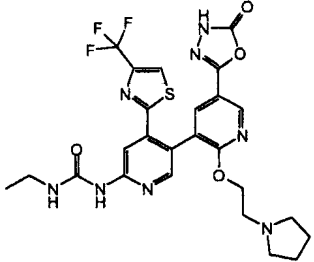
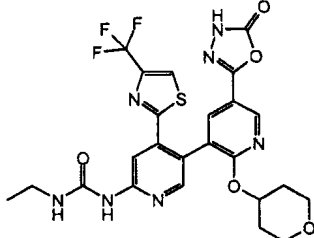
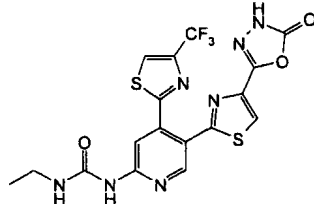
實例 185

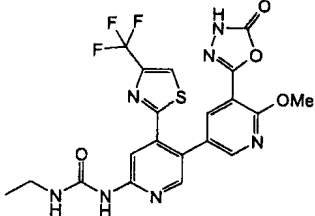
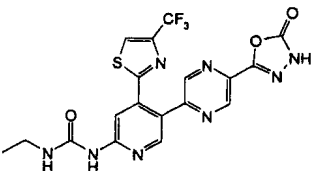
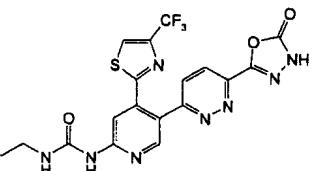
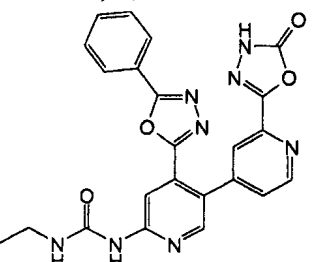
下列實例係根據關於中間物2所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

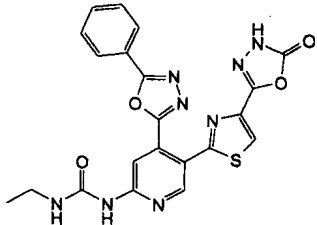
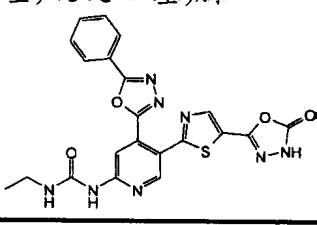
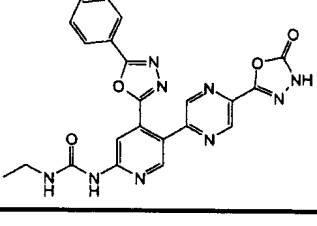
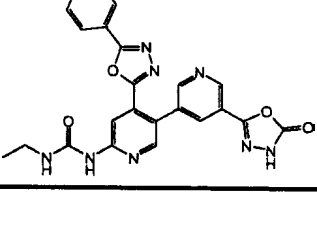
實例	化合物	數據	SM
185	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-磺醯胺 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 485 對 $C_{20}H_{20}N_8O_3S_2$. ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.96 (s, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.49 (s, 1H).	中間物302 與5-溴基吡啶-3-磺醯胺

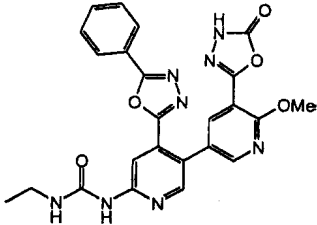
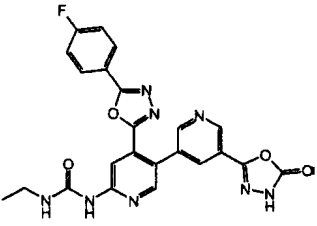
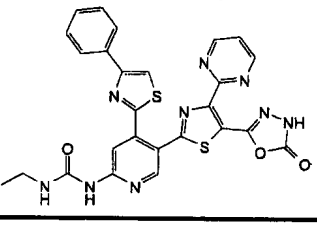
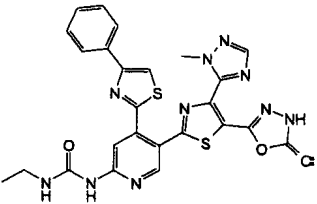
實例 186-227

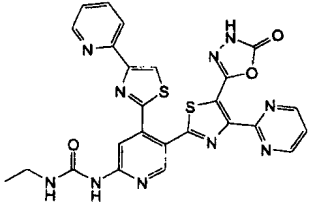
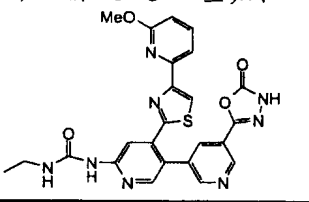
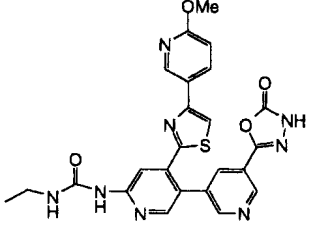
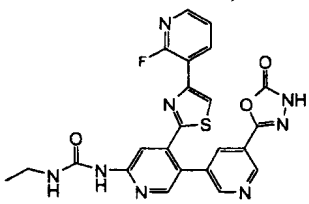
下列實例係根據關於實例 33 所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

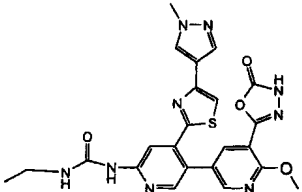
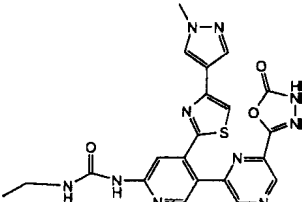
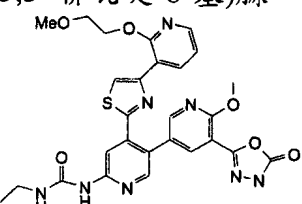
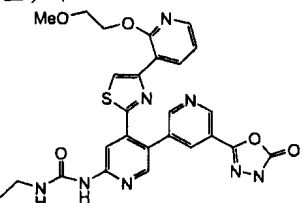
實例	化合物	數據	SM
186	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2'-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 591 對 C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.04 (t, 3H), 1.48 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 2.30 (t, 1H), 3.14 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 12.30 (s, 1H).	中間物387
187	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2'-(2-(四氫-2H-嘧喃-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 578 對 C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₅ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.09 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.67 (s, 1H).	中間物287
188	1-乙基-3-(5-(4-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 484 對 C ₁₇ H ₁₂ F ₃ N ₇ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 12.67 (s, 1H).	中間物351

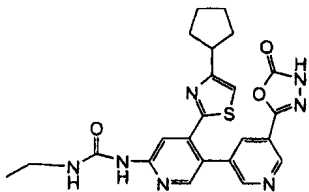
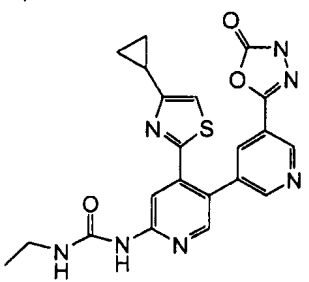
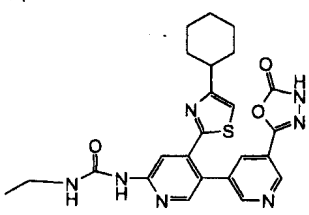
實例	化合物	數據	SM
189	1-乙基-3-(6'-甲氧基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 508 對 C₂₀H₁₆F₃N₇O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 12.67 (s, 1H).	中間物352
190	1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 479 對 C₁₈H₁₃F₃N₈O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.04 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).	中間物353
191	1-乙基-3-(5-(6-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)嗒吡-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 479 對 C₁₈H₁₃F₃N₈O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.12 (t, 3H), 3.23 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.63 (s, 1H).	中間物388
192	1-乙基-3-(2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 471 對 C₂₃H₁₈N₈O₄. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.05 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).	中間物354

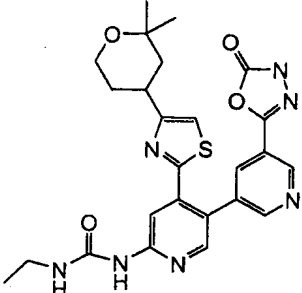
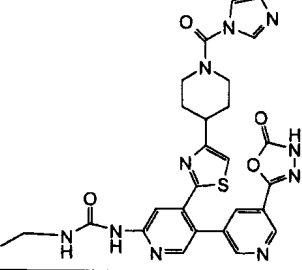
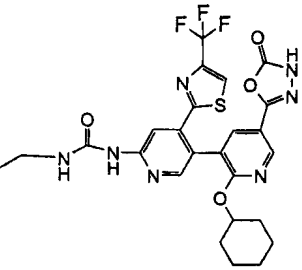
實例	化合物	數據	SM
193	1-乙基-3-(5-(4-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 476 對 C ₂₁ H ₁₆ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.05 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 12.50 (s, 1H).	中間物355
194	1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 477 對 C ₂₁ H ₁₆ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.04 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).	中間物356
195	1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 472 對 C ₂₂ H ₁₇ N ₉ O ₄ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.12 (t, 3H), 3.23 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 9.73 (s, 1H), 12.82 (s, 1H).	中間物357
196	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 471 對 C ₂₃ H ₁₈ N ₈ O ₄ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.12 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.74 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 9.57 (s, 1H).	中間物358

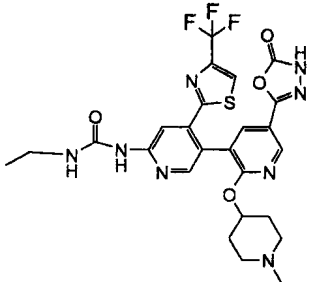
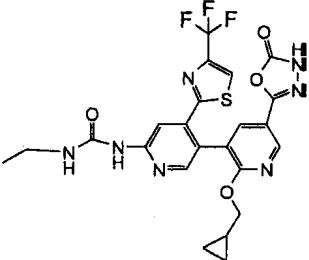
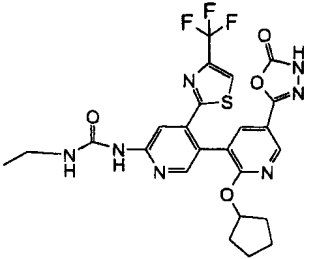
實例	化合物	數據	SM
197	1-乙基-3-(6'-甲氧基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 501 對 C₂₄H₂₀N₈O₅. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.12 (t, 3H), 3.25 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.67 (s, 1H).	中間物359
198	1-乙基-3-(4-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 489 對 C₂₃H₁₇FN₈O₄. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.12 (t, 3H), 3.23 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 12.82 (s, 1H).	中間物360
199	1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(噻啶-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 570 對 C₂₆H₁₉N₉O₃S₂. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.05 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.86 (d, 2H), 9.62 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).	中間物361
200	1-乙基-3-(5-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 573 對 C₂₅H₂₀N₁₀O₃S₂. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.04 (t, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.32 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).	中間物362

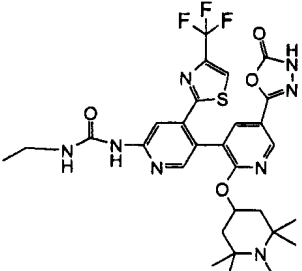
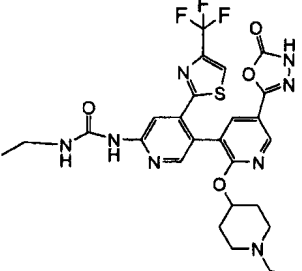
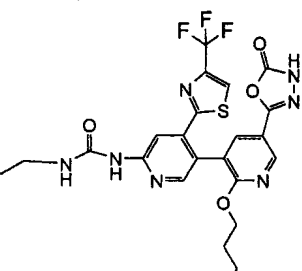
實例	化合物	數據	SM
201	1-乙基-3-(5-(5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(噻唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 571 對 C₂₅H₁₈N₁₀O₃S₂. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.12 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.93 (m, 2H), 9.70 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).	中間物363
202	1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 517 對 C₂₄H₂₀N₈O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).	中間物364
203	1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 517 對 C₂₄H₂₀N₈O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.84 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).	中間物369
204	1-乙基-3-(4-(4-(2-氟基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 505 對 C₂₃H₁₇FN₈O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.50 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).	中間物389

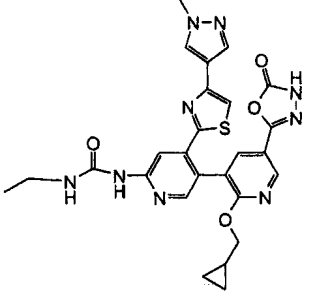
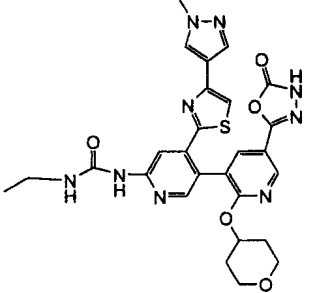
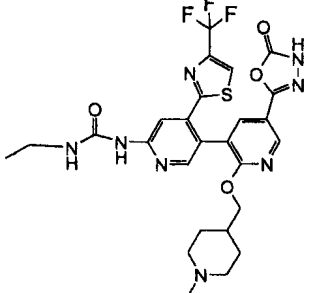
實例	化合物	數據	SM
205	1-乙基-3-(6'-甲氧基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 520 對 C ₂₃ H ₂₁ N ₉ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.42 (s, 1H), 12.52 (s, 1H).	中間物368
206	1-乙基-3-(4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-5-(6-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 491 對 C ₂₁ H ₁₈ N ₁₀ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.57 (s, 1H), 12.98 (s, 1H).	中間物365
207	1-乙基-3-(6'-甲氧基-4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 591 對 C ₂₇ H ₂₆ N ₈ O ₆ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.53 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.66 (s, 1H).	中間物370
208	1-乙基-3-(4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 561 對 C ₂₆ H ₂₄ N ₈ O ₅ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).	中間物371

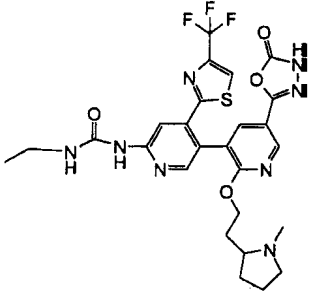
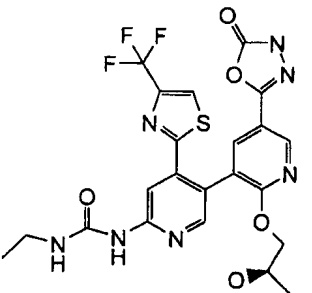
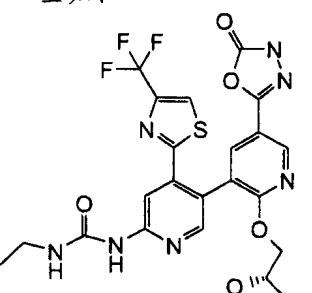
實例	化合物	數據	SM
209	1-(4-(4-環戊基噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 478 對 C₂₃H₂₃N₇O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).	中間物375
210	1-(4-(4-環丙基噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 450 對 C₂₁H₁₉N₇O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.45 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).	中間物376
211	1-(4-(4-環己基噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 492 對 C₂₄H₂₅N₇O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.74 (s, 1H).	中間物374

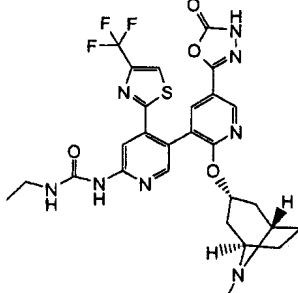
實例	化合物	數據	SM
212	1-(4-(4-(2,2-二甲基四氫-2H-呋喃-4-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 522 對 C₂₅H₂₇N₇O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.05 (s, 3H), 1.11 (t, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.78 (s, 1H).	中間物373
213	1-(4-(4-(1-(1H-咪唑-1-羰基)六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 587 對 C₂₇H₂₆N₁₀O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).	中間物377
214	1-(2'-(環己基氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 576 對 C₂₅H₂₄F₃N₇O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.07 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.35 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.47 (s, 1H), 12.65 (s, 1H).	中間物378

實例	化合物	數據	SM
215	1-乙基-3-(2'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 591 對 C₂₅H₂₅F₃N₈O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).	中間物380
216	1-(2'-(環丙基甲氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 548 對 C₂₃H₂₀F₃N₇O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.04 (m, 2H), 0.26 (m, 2H), 0.81 (m, 1H), 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.47 (s, 1H), 12.68 (s, 1H).	中間物383
217	1-(2'-(環戊氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 562 對 C₂₄H₂₂F₃N₇O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.47 (s, 1H), 12.66 (s, 1H).	中間物379

實例	化合物	數據	SM
218	1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-2'-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 647 對 C₂₉H₃₃F₃N₈O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.23 (s, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.30 (s, 12H), 1.42 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 5.27 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 12.7 (s, 1H).	中間物382
219	1-乙基-3-(2'-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 619 對 C₂₇H₂₉F₃N₈O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.85 (d, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.47 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).	中間物381
220	1-(2'-(3-環戊基丙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 604 對 C₂₇H₂₈F₃N₇O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.86 (m, 2H), 1.00 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.54 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).	中間物384

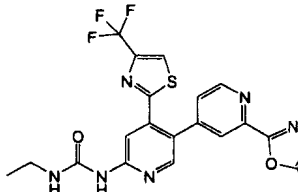
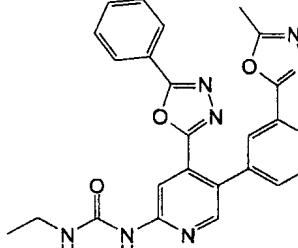
實例	化合物	數據	SM
221	1-(2'-(環丙基甲氧基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 560 對 C₂₆H₂₅N₉O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.08 (m, 2H), 0.23 (m, 2H), .79 (m, 1H), 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).	中間物367
222	1-乙基-3-(4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 590 對 C₂₇H₂₇N₉O₅S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.9 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.14 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).	中間物366
223	1-乙基-3-(2'-((1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 605 對 C₂₆H₂₇F₃N₈O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 0.94 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.23 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.41 (s, 1H).	中間物386

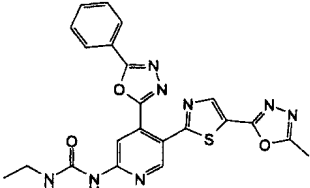
實例	化合物	數據	SM
224	1-乙基-3-(2'-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 605 對 C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.54 (s, 1H).	中間物385
225	1-乙基-3-(2'-((R)-2-羥基丙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 552 對 C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₅ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.75 (d, 3H), 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).	中間物390
226	1-乙基-3-(2'-((S)-2-羥基丙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 552 對 C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₅ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.76 (d, 3H), 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).	中間物391

實例	化合物	數據	SM
227	1-乙基-3-(2'- ((1R,3r,5S)-8-甲基-8-氮 雙環并[3.2.1]辛-3-基氧 基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫 -1,3,4-噁二唑-2-基)-4- (4-(三氟甲基)噻唑-2- 基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 617 對 C ₂₇ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).	中間物414

實例 228-230

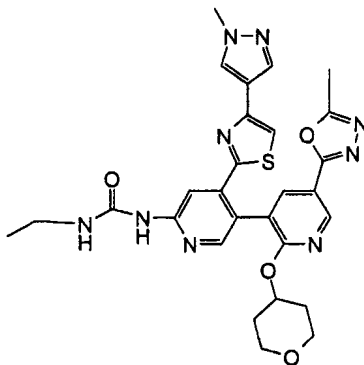
下列實例係按關於實例1所述，使用如表中所指示之起始物質製成。

實例	化合物	數據	SM
228	1-乙基-3-(2'-(5-甲基 -1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4- (三氟甲基)噻唑-2-基)- 3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 476 對 C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 9.57 (s, 1H).	中間物399
229	1-乙基-3-(2'-(5-甲基 -1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(5- 苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)- 3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 469 對 C ₂₄ H ₂₀ N ₈ O ₃ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.05 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.73 (d, 1H), 9.56 (s, 1H).	中間物400

230	1-乙基-3-(5-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 475 對 C ₂₂ H ₁₈ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.05 (t, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.75 (s, 1H).	中間物401

實例 231

1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲

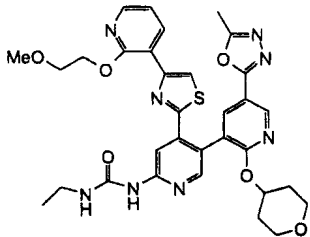
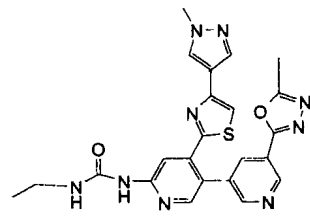


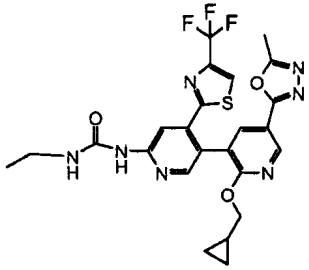
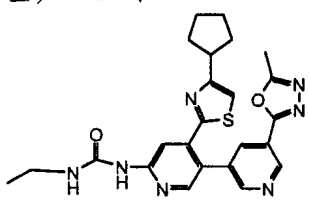
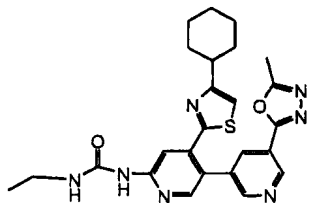
於 25 毫升梨子狀燒瓶中，使 1-乙基-3-(5'-(肼羰基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 366，68.1 毫克，0.12 毫莫耳)與 1,1,1-三甲氧基乙烷(461 微升，3.62 毫莫耳)懸浮於溶劑中。將反應漿液加熱至回流，歷經 30 分鐘。以一份添加 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]一氮七園烯(18.07 微升，0.12 毫莫耳)。將反應物再加熱 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，並以水，接著以鹽水洗滌。使有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮。使粗製物藉矽膠急驟式管柱層析純化(95:5 CH₂Cl₂/MeOH)。單離獲得 40 毫克所要之產物。LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 588 對 C₂₈H₂₉N₉O₄S.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.12 (t, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 9.45 (s, 1H).

實例 232-236

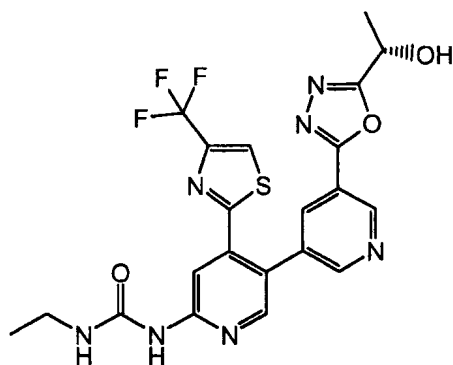
下列實例係根據如藉由實例 231 所述之程序，使用如所指示之起始物質製成。

實例	化合物	數據	SM
232	1-乙基-3-(4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 658 對 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 0.87 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 5.06 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.81 (m, 1H), 9.47 (s, 1H).	中間物372
233	1-乙基-3-(5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 488 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.11 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 9.15 (m, 1H), 9.48 (s, 1H).	中間物36

實例	化合物	數據	SM
234	1-(2'-(環丙基甲氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 546 對 C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.04 (m, 2H), 0.28 (m, 2H), 0.82 (m, 1H), 1.11 (t, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.88 (d, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.48 (s, 1H).	中間物383
235	1-(4-(4-環戊基噻唑-2-基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 476 對 C ₂₄ H ₂₅ N ₇ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.46 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.49 (s, 1H).	中間物375
236	1-(4-(4-環己基噻唑-2-基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 490 對 C ₂₅ H ₂₇ N ₇ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.16 (m, 5H), 1.58 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.47 (s, 1H).	中間物374

實例 237

(S)-1-乙基-3-(5'-(5-(1-羥乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



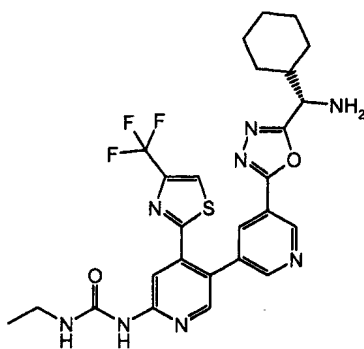
於小玻璃瓶中，使(S)-1-乙基-3-(5'-(2-(2-(三乙基矽烷基氧基)丙醯基)胼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物403，200毫克，0.31毫莫耳)懸浮於含有四氯化碳(0.091毫升，0.94毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.168毫升，0.94毫莫耳)之乙腈溶液中。以一份添加三苯膦(247毫克，0.94毫莫耳)。使反應混合物溫和地溫熱，以形成均勻溶液，然後，將其在室溫下攪拌過夜。一旦環化，即以6N HCl使反應混合物酸化至pH=1。將反應混合物以EtOAc稀釋，以NaHCO₃(飽和)，接著以鹽水洗滌。使有機相以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。藉矽膠急驟式管柱層析純化(95:5 CH₂Cl₂/MeOH)。單離72毫克標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 506 對 C₂₁H₁₈F₃N₇O₃S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.12 (t, 3H), 1.53 (d, 3H), 3.22 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.03 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.50 (s, 1H).

實例 238

(S)-1-(5'-(5-(胺基(環己基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



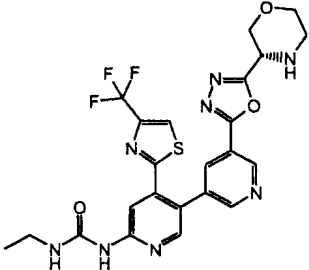
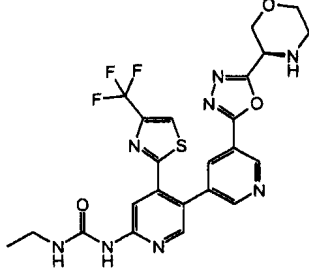
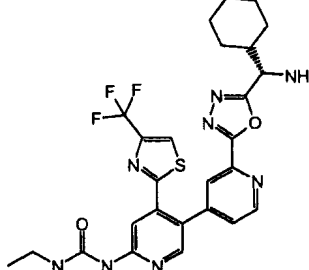
使 (S)-環己基 (5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 甲基胺基甲酸第三-丁酯 (中間物 404, 100 毫克, 0.15 毫莫耳) 溶於 1,4 二氧陸園中。以一份添加二氧陸園中之 4N HCl (4 毫升, 16.00 毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌 12 小時。使反應混合物藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。使粗製物溶於 EtOAc 中, 以 10% NaHCO₃ 洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及藉矽膠急驟式管柱層析純化 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)。單離獲得 63 毫克標題化合物。

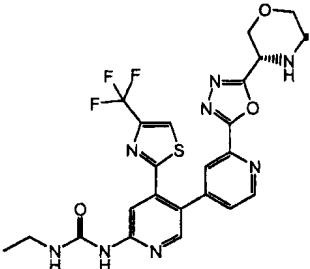
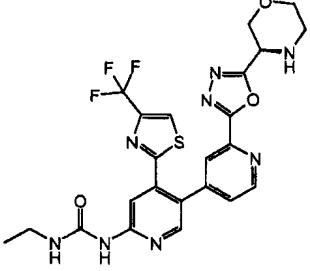
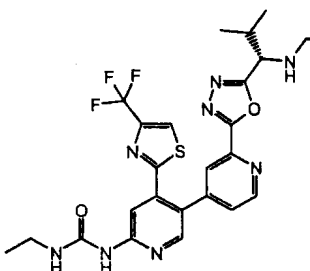
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 573 對 C₂₆H₂₇F₃N₈O₂S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.01-1.21 (m, 5H), 1.12 (t, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.88 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.51 (s, 1H).

實例 239-244

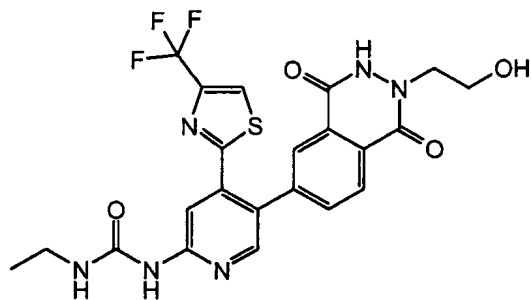
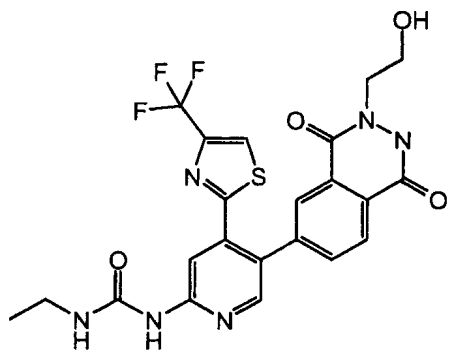
下列實例係根據關於實例 238 所述之程序, 使用表中所指示之起始物質製成。

實例	化合物	數據	SM
239	(S)-1-乙基-3-(5'-(5-(嗎福啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 547 對 C₂₃H₂₁F₃N₈O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.44 (s, 1H).	中間物405
240	(R)-1-乙基-3-(5'-(5-(嗎福啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 547 對 C₂₃H₂₁F₃N₈O₃S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.11 (t, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.44 (s, 1H).	中間物406
241	(S)-1-(2'-(5-(胺基(環己基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 573 對 C₂₆H₂₇F₃N₈O₂S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.02-1.21 (m, 5H), 1.11 (t, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.90 (d, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).	中間物407

實例	化合物	數據	SM
242	(S)-1-乙基-3-(2'-(5-(嗎福啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 547 對 C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).	中間物408
243	(R)-1-乙基-3-(2'-(5-(嗎福啉-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 547 對 C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.56 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).	中間物409
244	(S)-1-乙基-3-(2'-(5-(2-甲基-1-(甲胺基)丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 547 對 C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₈ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.83 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.11 (t, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.63 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).	中間物410

實例 245 與 實例 246

1-乙基-3-(5-(3-(2-羥乙基)-1,4-二酮基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲與1-乙基-3-(5-(2-(2-羥乙基)-1,4-二酮基-1,2,3,4-四氫吡啶-6-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



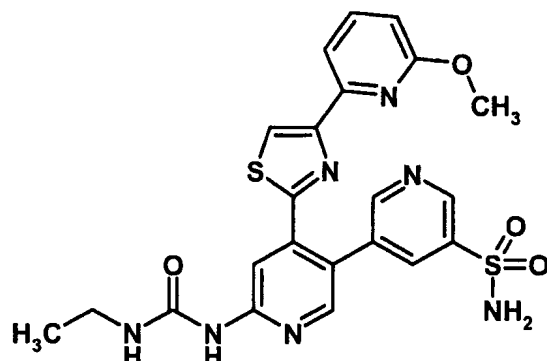
於微波容器中，將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 12, 400 毫克, 1.11 毫莫耳)、6-溴基-2-(2-羥乙基)-2,3-二氫呋喃-1,4-二酮與 7-溴基-2-(2-羥乙基)-2,3-二氫呋喃-1,4-二酮之 1:1 混合物(中間物 411 與 412, 348 毫克, 1.22 毫莫耳)、Pd(PPh₃)₄ (64.2 毫克, 0.06 毫莫耳)及碳酸鉍(543 毫克, 1.67 毫莫耳)合併，且懸浮於二氧陸圀與水之 4:1 混合物中。使反應漿液脫氣，並以氮滌氣。將反應混合物在微波中於 100°C 下加熱 2 小時。使反應混合物藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。使殘留物溶於最少 DMSO 與水中，以幫助溶解無機鹽。將兩種區域異構物藉逆相分離(C30 管柱) Gilson HPLC (10-50% MeOH/0.1% 甲酸)。

實例 245：經單離之 38 毫克。LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：521 對 C₂₂H₁₉F₃N₆O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)：1.04 (t, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

實例 246：經單離之 37 毫克。LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：521 對 C₂₂H₁₉F₃N₆O₄S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)：1.04 (t, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

實例 247

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-磺醯胺



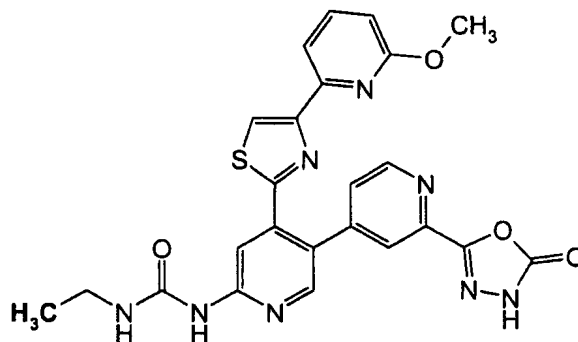
於 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 415, 270 毫克, 0.68 毫莫耳)、5-溴基吡啶-3-磺醯胺(192 毫克, 0.81 毫莫耳)、 Pd_2dba_3 (31.0 毫克, 0.03 毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(97 毫克, 0.20 毫莫耳)及碳酸鉍(264 毫克, 0.81 毫莫耳)之混合物中, 在真空下添加 1,4-二氧陸園(20 毫升)、水(5 毫升), 然後, 將反應物於油浴中加熱至 80°C , 以氮滌氣, 接著, 在該溫度及氮氣壓力下攪拌 45 分鐘。然後, 將反應物以醋酸乙酯(100 毫升)與水(100 毫升)稀釋, 接著分離液層。以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取水相, 然後合併有機物質, 以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 在減壓下濃縮。使殘留物與 5% 甲醇懸浮於二氯甲烷中, 裝填至矽膠管柱上, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得所要之產物, 為黃褐色膠質, 使其懸浮於二氯甲烷中, 並過濾, 而得標題化合物, 為淡黃褐色固體(30 毫克, 8.6%)。

MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 512 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$ $(\text{M}-\text{H})^-$ 510 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}_2$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.51 (s, 1H), 8.98 (d, $J=2.07$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, $J=4.71$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.29$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.22 (dq, $J=6.88, 6.56$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3H)

實例 248

1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-2'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



將 1-乙基-3-(2'-(脒羰基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 (中間物 416, 91 毫克, 0.19 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 中之溶液, 以二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (60 毫克, 0.37 毫莫耳) 處理, 於油浴中溫熱至 50°C , 歷經 20 分鐘, 並冷卻至室溫。使反應物在室溫下保持 1 小時, 以醋酸乙酯 (50 毫升) 稀釋, 以水 (2 x 50 毫升) 與鹽水 (30 毫升) 洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮, 而得黃褐色物質。使此物質懸浮於乙腈 (20 毫升) 中, 溫熱至回流, 並冷卻, 以獲得標題化合物, 為黃褐色粉末 (70 毫克, 73.1%)。

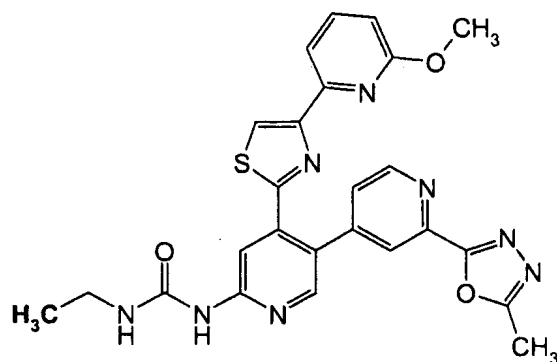
MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 517 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$ $(\text{M}-\text{H})^-$ 515 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.77 (寬廣 s., 1H), 9.52 (s, 1H), 8.70 (d,

J=4.90 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (t, J=7.82 Hz, 1H), 7.58 (寬廣 s., 1H), 7.54 (d, J=5.09 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.35 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.29 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.22 (五重峰, J=6.69 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ;

實例 249

1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-2'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



將 1-乙基-3-(2'-(脒羰基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 416, 80 毫克, 0.16 毫莫耳)在 1,1,1-三甲氧基乙烷(5 毫升, 41.62 毫莫耳)中之懸浮液, 以濃 HCl 水溶液(液滴)處理, 並將所形成之溶液加熱至回流, 歷經 5 分鐘, 將所形成之粉紅色溶液以 DBU (0.1 毫升, 0.66 毫莫耳)處理, 且再回流 30 分鐘, 此時移除溶劑, 及使殘留物藉急驟式層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得所要之產物, 為黃褐色固體(9 毫克, 10.72%)。

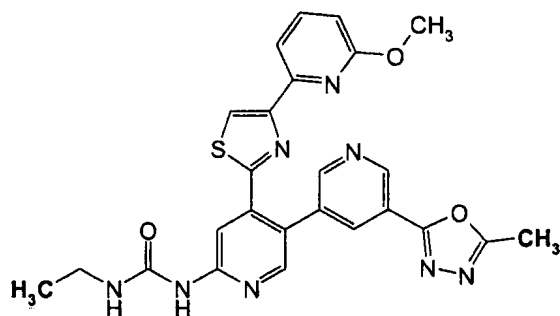
MS (EI) (M+H)⁺ 515 對 C₂₅H₂₃N₈O₃S) (M-H)⁻ 513 對 C₂₅H₂₁N₈O₃S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.48-9.64 (m, 1H), 8.75 (d, J=5.09 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (t, J=7.82 Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.18 (d, J=7.35 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.29 Hz, 1H), 3.90

(s, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ;

實例 250

1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



於 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 415, 510 毫克, 0.15 毫莫耳)、2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(中間物 418, 36.8 毫克, 0.15 毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(21.92 毫克, 0.05 毫莫耳)、Pd₂dba₃(7.02 毫克, 7.66 微莫耳)及 Cs₂CO₃(59.9 毫克, 0.18 毫莫耳)之混合物中, 在真空下添加 1,4-二氧陸園(20 毫升)、水(5 毫升), 並將所形成之懸浮液在 80°C 下之油浴中加熱, 置於氮氣下, 且在該溫度下保持 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以醋酸乙酯(100 毫升)稀釋, 並以水洗滌。以醋酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取水相, 且將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。使殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為乳黃色固體(20 毫克, 25.4%)。

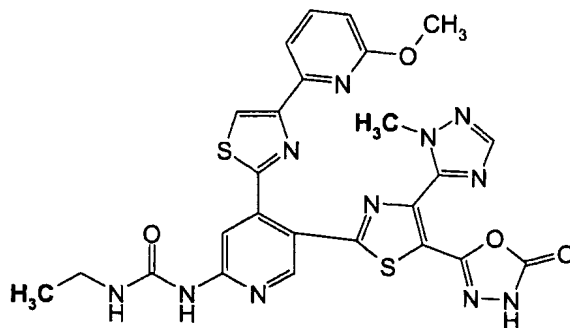
MS (EI) (M+H)⁺ 515 對 C₂₅H₂₃N₈O₃S (M-H)⁻ 513 對 C₂₅H₂₁N₈O₃S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.50 (s, 1H), 9.16 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.75 (d,

$J=1.88$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (t, $J=2.07$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=5.75$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.12 (t, $J=7.16$ Hz, 3H) ;

實例 251

1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5-(4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



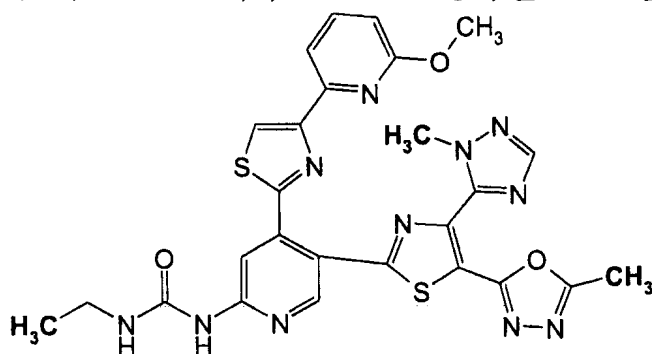
使 1-乙基-3-(5-(5-(脛羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物 419, 115 毫克, 0.20 毫莫耳)與 1,1'-羰基二咪唑(120 毫克, 0.74 毫莫耳)之混合物懸浮於 DMF (3 毫升)中, 並加熱至 110°C , 歷經 20 分鐘。趁熱過濾灰色懸浮液, 然後, 將濾液以水 (9 毫升)處理, 且使其慢慢冷卻, 藉過濾收集所形成之黃色沉澱物, 以甲醇洗滌, 而得標題化合物, 為淡黃色固體 (30 毫克, 24.96%)。

MS (EI) $(M+H)^+$ 604 對 $C_{25}H_{22}N_{11}O_4S_2$ $(M-H)^-$ 602 對 $C_{25}H_{20}N_{11}O_4S_2$
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.58-12.96 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=5.84$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 3.95 (s,

3H), 3.79 (s, 3H), 3.13-3.28 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ;

實例 252

1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



將 1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 (中間物 419, 50 毫克, 0.08 毫莫耳) 在 DMF (2 毫升) 與 1,1,1-三甲氧基乙烷 (5 毫升, 41.62 毫莫耳) 中之懸浮液, 以 HCl 水溶液 (1 滴) 處理, 加熱至 100°C, 歷經 15 分鐘, 然後以 DBU (1 毫升) 處理, 並回流 5 分鐘。接著, 使反應混合物冷卻, 以水 (25 毫升) 與醋酸乙酯 (100 毫升) 稀釋, 及分離液層。將有機相相繼以飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌, 然後以硫酸鎂脫水乾燥。於減壓下移除溶劑, 並使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。匯集適當溶離份, 且使粗產物以己烷自醋酸乙酯沉澱, 獲得產物, 為淡黃色固體 (15 毫克, 15%)。

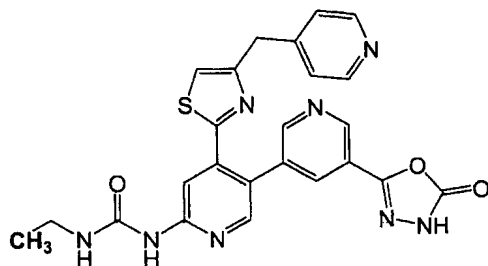
MS (EI) (M+H)⁺ 602 對 C₂₆H₂₄N₁₁O₃S₂ (M-H)⁻ 600 對 C₂₆H₂₂N₁₁O₃S₂

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.72 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (t, J=7.82 Hz, 1H), 7.51 (t, J=4.99 Hz, 1H), 7.41 (d,

$J=7.35$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=8.29$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.10-3.28 (m, 2H), 2.50 (寬廣 s., 3H), 1.11 (t, $J=7.06$ Hz, 3H) ;

實例 253

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



於 1-乙基-3-(5'-(脒羰基)-4-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 421, 55 毫克, 0.12 毫莫耳)在 THF (10 毫升)中之混合物內, 添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(75 毫克, 0.46 毫莫耳), 並使所形成之懸浮液稍微溫熱, 而得溶液, 將其在室溫下攪拌一小時, 此時, 在減壓下移除溶劑, 且使所形成之固體溶於醋酸乙酯(50 毫升)、甲醇(5 毫升)及水(50 毫升)中。分離液層, 並將有機相相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液與鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及在矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得 40 毫克(61%)標題化合物, 為灰白色粉末。

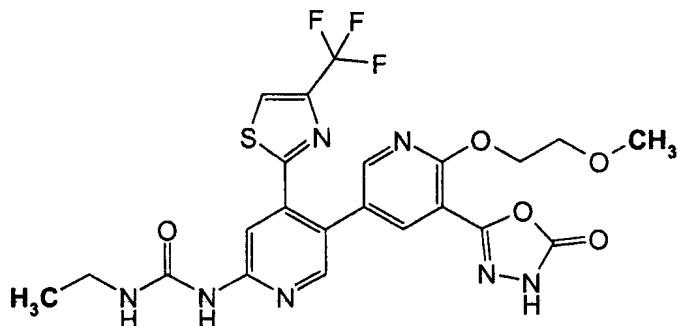
MS (EI) $(M+H)^+$ 501 對 $C_{24}H_{21}N_8O_3S$ $(M-H)^-$ 499 對 $C_{24}H_{19}N_8O_3S$;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.59 (寬廣 s., 1H), 9.47 (s, 1H), 8.89 (d, $J=1.70$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=1.70$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=5.65$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (寬廣 s., 1H), 7.58 (s, 1H), 7.03 (d, $J=5.27$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.20 (dq, $J=6.97, 6.59$ Hz, 2H), 1.10 (t,

$J=7.06$ Hz, 3H) ;

實例 254

1-乙基-3-(6'-(2-甲氧基乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噻二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



於 6'-(3-乙基脲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 (中間物 425, 90 毫克, 0.05 毫莫耳) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液內, 添加胼 (200 微升, 6.24 毫莫耳)。將溶液加熱至回流, 歷經 1 小時, 移除溶劑, 並使所形成之膠質溶於 THF (10 毫升) 中, 且以 1,1'-羰基二-咪唑 (2 x 50 毫克) 處理。將所形成之溶液在室溫下攪拌 8 小時。移除溶劑, 及使殘留物藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得粗產物, 使其藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為灰白色固體。

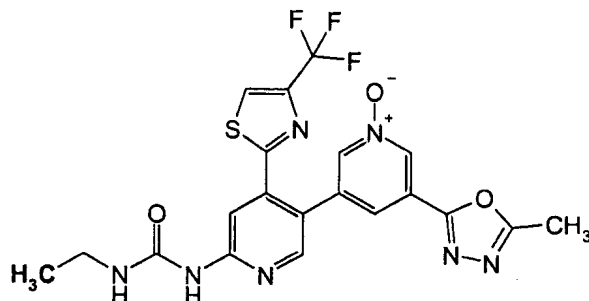
MS (EI) $(M+H)^+$ 551 對 $C_{22}H_{21}F_3N_7O_5S$ $(M-H)^-$ 549 對 $C_{22}H_{19}F_3N_7O_5S$;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12.65 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (d, $J=1.70$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J=4.71$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.49 (dd, $J=5.37, 3.11$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J=4.33$ Hz, 2H), 3.31 (寬廣 s., 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.25$ Hz, 3H) ;

^{19}F -NMR (DMSO- d_6) δ -62.51 (寬廣 s., 3F) ;

實例 255

6'-(3-乙基脲基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-1-氧化物



於真空下，將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 12，300 毫克，0.83 毫莫耳)、碳酸鉀(142 毫克，1.03 毫莫耳)、二苯基膦基二環戊二烯鐵二氯化鈹(50.0 毫克，0.07 毫莫耳)及 3-溴基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-1-氧化物(中間物 428，175 毫克，0.68 毫莫耳)之混合物，以乙腈(10 毫升)處理。添加水(10.00 毫升)，並在脫氣 1 分鐘後，將此懸浮液加熱至 80°C，歷經 30 分鐘。然後，使反應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯(100 毫升)與甲醇(10 毫升)稀釋。將有機層以水、飽和重碳酸鹽及鹽水洗滌，且以醋酸乙酯(2 x 100 毫升)逆萃取水相。以鹽水洗滌合併之有機物質，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。使主要吸收峰濃縮成淡琥珀色固體，使其懸浮於二氯甲烷中，並過濾，獲得 170 毫克標題化合物，為白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 492 對 C₂₀H₁₇F₃N₇O₃S (M-H)⁻ 490 對 C₂₀H₁₅F₃N₇O₃S;

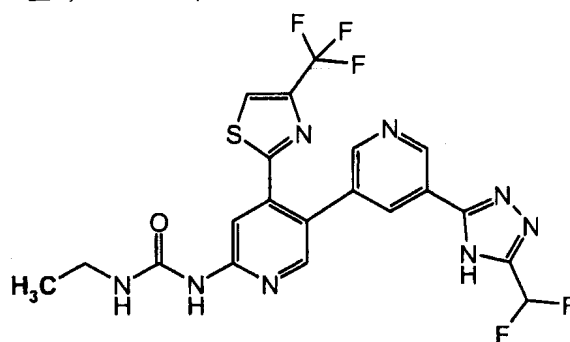
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (s,

1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (t, J=4.99 Hz, 1H), 3.14-3.28 (m, J=7.16, 7.16, 6.22, 6.22 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.16 Hz, 3H);

^{19}F -NMR (DMSO- d_6) δ : -62.57 (s, 3F);

實例 256

1-(5'-(5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



使 3-溴基-5-(5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(中間物 429, 76 毫克, 0.28 毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 12, 100 毫克, 0.28 毫莫耳)、碳酸鈾(181 毫克, 0.56 毫莫耳)、二環己基三異丙基聯苯基膦(39.7 毫克, 0.08 毫莫耳), 及參二苯亞甲基丙酮二鈾(0)(12.71 毫克, 0.01 毫莫耳)在 1,4-二氧陸園(12 毫升)中之混合物脫氣, 以水(3 毫升)處理, 並加熱至 80°C, 歷經 30 分鐘。將反應物以醋酸乙酯(100 毫升)與水(100 毫升)稀釋, 且分離液層。以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取水相, 及將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 並過濾。於減壓下移除溶劑, 且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 首先, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 以提供粗產物, 使其在矽膠上藉正相層析進一步純化, 以甲醇在二氯甲烷

中之梯度液溶離，而得黃褐色固體，將其以己烷自二氯甲烷研製，而得50毫克標題化合物，為米黃色固體。

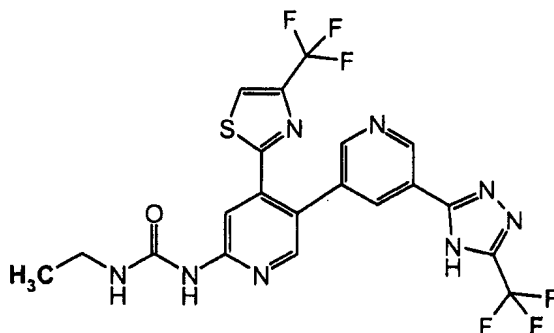
MS (EI) (M+H)⁺ 511 對 C₂₀H₁₆F₅N₈OS (M-H)⁻ 509 對 C₂₀H₁₄F₅N₈OS;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 15.19 (寬廣 s., 1H), 9.52 (s, 1H), 9.22 (d, J=0.94 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (寬廣 s., 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 (t, J=5.09 Hz, 1H), 7.19 (t, J=53.50 Hz, 1H), 3.21 (五重峰, J=6.73 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.06 Hz, 3H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.49 (s, 3F), -116.16 (寬廣 s., 2F);

實例 257

1-乙基-3-(5'-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



實例 257 係按關於實例 256 所述，自中間物 431 與中間物 12 合成，為黃褐色固體。

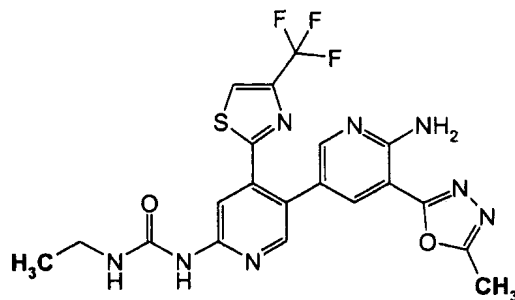
MS (EI) (M+H)⁺ 529 對 C₂₀H₁₅F₆N₈OS (M-H)⁻ 527 對 C₂₀H₁₃F₆N₈OS

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 15.56 (寬廣 s., 1H), 9.52 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52-8.61 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.54 (t, J=5.09 Hz, 1H), 3.21 (dq, J=6.97, 6.66 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.52 (s, 3F), -63.75 (寬廣 s., 3F);

實例 258

1-(6'-胺基-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



實例 258 係根據關於實例 255 之程序，自中間物 12 與中間物 434 合成，為灰白色固體。

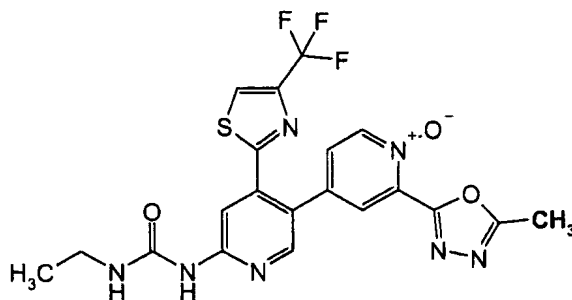
MS (EI) (M+H)⁺ 491 對 C₂₀H₁₈F₃N₈O₂S (M-H)⁻ 489 對 C₂₀H₁₆F₃N₈O₂S;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.63 (t, J=4.52 Hz, 1H), 7.53 (寬廣 s., 2H), 3.20 (五重峰, J=6.59 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.10 (t, J=7.16 Hz, 3H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.33 (s, 3F);

實例 259

6-(3-乙基脲基)-2'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-1'-氧化物



實例 259 係根據關於實例 255 之程序，自中間物 12 與中間物 436 合成，為白色固體。

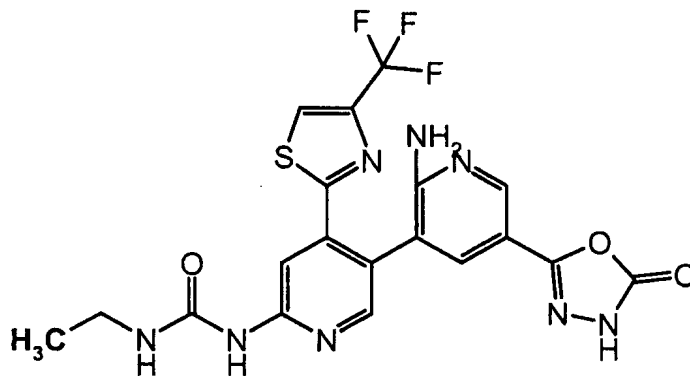
MS (EI) (M+H)⁺ 492 對 C₂₀H₁₇F₃N₇O₃S (M-H)⁻ 490 對 C₂₀H₁₅F₃N₇O₃S;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, $J=6.97$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J=2.45$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=6.78$, 2.26 Hz, 1H), 7.49 (t, $J=4.71$ Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.10 (t, $J=7.16$ Hz, 3H) ;

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : -62.47 (s, 3F) ;

實例 260

1-(2'-胺基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



實例 260 係根據關於實例 255 之程序，自中間物 12 與中間物 437 合成，為淡黃色固體。

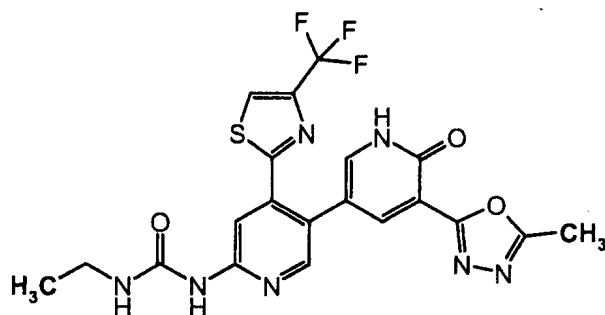
MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 493 對 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}-\text{H})^-$ 491 對 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.40 (寬廣 s., 1H), 9.43 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (t, $J=5.56$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 6.51 (寬廣 s., 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.16$ Hz, 3H)

$^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : -62.29 (s, 3F)

實例 261

1-乙基-3-(5-(5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



將四氯甲烷(19.32 毫克，0.13 毫莫耳)添加至粗製 1-(5-(5-(2-乙醯基胍羰基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 441，16 毫克，0.03 毫莫耳)、三苯膦(16.47 毫克，0.06 毫莫耳)及 DBU (9.47 微升，0.06 毫莫耳)在乙腈(5 毫升)中之溶液內，並將混合物在室溫下攪拌 80 小時。使反應物於矽膠上藉正相層析純化，以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得 10 毫克標題化合物，為灰白色固體。

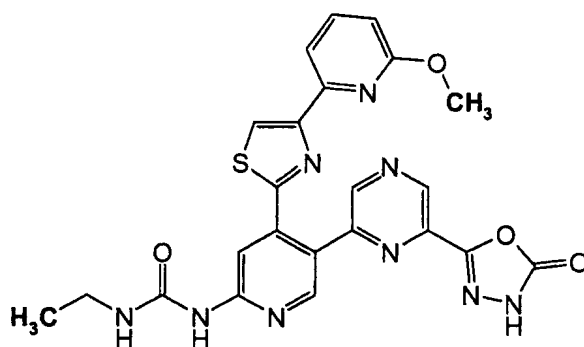
MS (EI) (M+H)⁺ 492 對 C₂₀H₁₇F₃N₇O₃S (M-H)⁻ 490 對 C₂₀H₁₅F₃N₇O₃S;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.64 (寬廣 s., 1H), 9.42 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.64 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (t, J=5.09 Hz, 1H), 3.20 (dq, J=6.97, 6.59 Hz, 2H), 2.52 (寬廣 s., 3H), 1.10 (t, J=7.16 Hz, 3H)

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.39 (s, 3F)

實例 262

1-乙基-3-(4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5-(6-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)脲



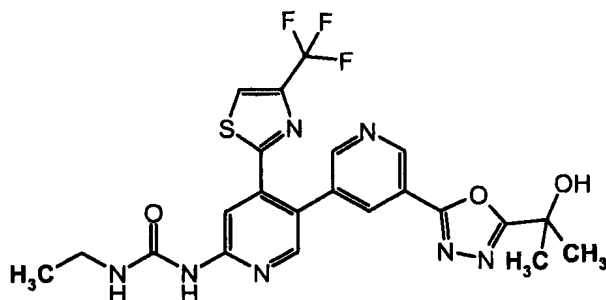
將 1,1'-羰基二-咪唑 (CDI, 50 毫克, 0.31 毫莫耳) 添加至粗製 1-乙基-3-(5-(6-(肼羰基)吡啶-2-基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 (中間物 446, 30 毫克, 0.06 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 與 DIEA (100 微升, 0.57 毫莫耳) 中之溶液內。將琥珀色溶液以 CDI (3 x 20 毫克) 處理, 於減壓下移除溶劑, 於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 使粗產物溶於醋酸乙酯 (50 毫升) 中, 以水 (50 毫升) 洗滌。將水層以醋酸乙酯 (2 x 50 毫升) 逆萃取, 以鹽水洗滌合併之有機物質, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得 23 毫克標題化合物, 為淡灰白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 518 對 C₂₃H₂₀N₉O₄S (M-H)⁻ 516 對 C₂₃H₁₈N₉O₄S;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.64 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 6.86-7.10 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.29 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.22 (五重峰, J=6.69 Hz, 2H), 1.12 (t, J=7.25 Hz, 3H)

實例 263

1-乙基-3-(5'-(5-(2-羥丙-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



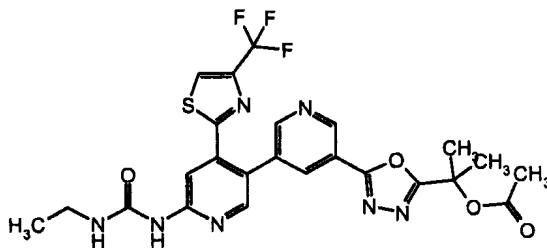
將碳酸鉀(1 毫升，1N，在水中)添加至醋酸 2-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基酯(實例 264，50 毫克，0.09 毫莫耳)在甲醇(5 毫升)中之溶液內，並於室溫下攪拌 1 小時，此時移除溶劑，且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以甲醇在二氯甲烷

中之梯度液溶離，而得 15 毫克標題化合物，為白色固體。
MS (EI) (M+H)⁺ 520 對 C₂₂H₂₁F₃N₇O₃S (M-H)⁻ 518 對 C₂₂H₁₉F₃N₇O₃S ;
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.21 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.72 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (t, J=1.98 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (t, J=5.18 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.21 (qd, J=7.16, 6.03 Hz, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ;

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.57 (s, 3F) ;

實例 264

醋酸 2-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)丙-2-基酯



將三苯膦(55 毫克，0.2 毫莫耳)與 DIEA (0.15 毫升)在乙腈(2 毫升)中之溶液，添加至醋酸 1-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟

甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)胍基)-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯(中間物448, 50毫克, 0.1毫莫耳)中。將所形成之溶液以四氯化碳(0.1毫升)處理, 並將其在室溫下攪拌2小時。在減壓下移除揮發性物質, 且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得30毫克標題化合物, 為灰白色固體。

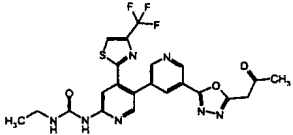
MS (EI) (M+H)⁺ 562 對 C₂₄H₂₃F₃N₇O₄S (M-H)⁻ 560 對 C₂₄H₂₁F₃N₇O₄S;

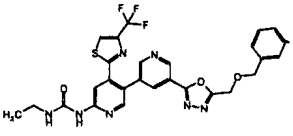
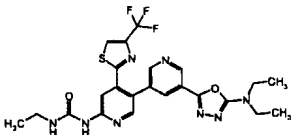
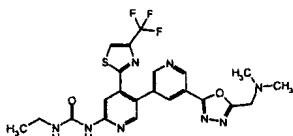
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.20 (寬廣 s., 1H), 8.73 (寬廣 s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (寬廣 s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.45-7.70 (m, 1H), 3.14-3.28 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.06 Hz, 3H);

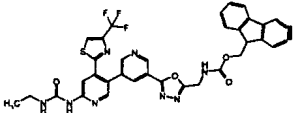
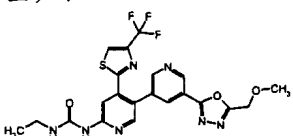
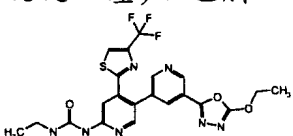
¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.61 (s, 3F);

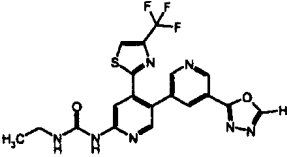
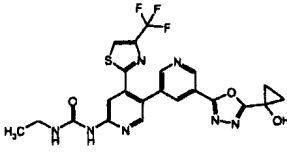
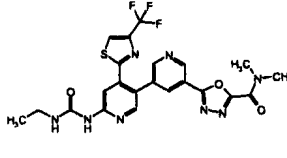
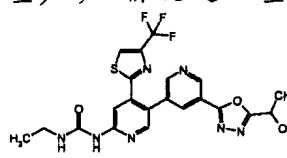
實例 265-279

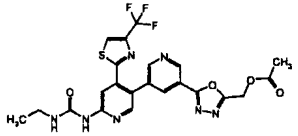
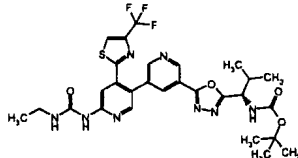
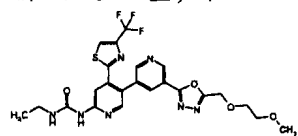
下列實例係根據關於實例264之程序, 使用表中所指示之起始物質製成。

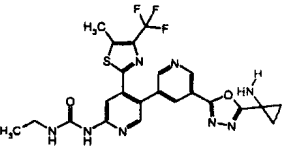
實例	化合物	數據	SM
265	1-乙基-3-(5'-(5-(2-酮基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 518 對 C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₅ S (M-H) ⁻ 516 對 C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₅ S; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.17 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (t, J=2.07 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.48-7.65 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H); ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.56 (s, 3F)	中間物449

實例	化合物	數據	SM
266	1-(5'-(5-(苄氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 582 對C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₇ O ₃ S (M-H) ⁻ 580 對C ₂₇ H ₂₁ F ₃ N ₇ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.53 (寬廣s., 1H), 9.19 (寬廣s., 1H), 8.72 (寬廣s., 1H), 8.56 (寬廣s., 1H), 8.40 (寬廣s., 1H), 8.33 (寬廣s., 1H), 8.24 (寬廣s., 1H), 7.59 (寬廣s., 3H), 7.22-7.43 (m, 3H), 4.85 (寬廣s., 2H), 4.65 (寬廣s., 2H), 3.21 (寬廣s., 2H), 1.11 (寬廣s., 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.59 (s, 3F)	中間物450
267	1-(5'-(5-(二乙胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 533 對C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₈ O ₂ S (M-H) ⁻ 531 對C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₈ O ₂ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.51 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (t, J=1.98 Hz, 1H), 7.58 (t, J=5.75 Hz, 1H), 3.48 (q, J=7.28 Hz, 4H), 3.13-3.27 (m, J=7.54, 6.97, 6.97, 5.84 Hz, 2H), 1.17 (t, J=7.06 Hz, 6H), 1.11 (t, J=7.25 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.52 (s, 3F) ;	中間物451
268	1-(5'-(5-((二甲胺基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 519 對C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₈ O ₂ S (M-H) ⁻ 517 對C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₈ O ₂ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.19 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.73 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (t, J=1.98 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46-7.70 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.21 (五重峰, J=6.31 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.59 (s, 3F) ;	中間物452

實例	化合物	數據	SM
269	(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 713 對C ₃₅ H ₂₈ F ₃ N ₈ O ₄ S (M-H) ⁻ 711 對C ₃₅ H ₂₆ F ₃ N ₈ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.15 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.71 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.91 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.16 Hz, 2H), 7.56 (寬廣 s., 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 4.54 (d, J=5.46 Hz, 2H), 4.37 (d, J=6.97 Hz, 2H), 4.15-4.29 (m, 1H), 3.13-3.27 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.56 (s, 3F) ;	中間物453
270	1-乙基-3-(5'-(5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 506 對C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₃ S (M-H) ⁻ 504 對C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.20 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.73 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (t, J=1.88 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56 (寬廣 s., 1H), 4.74 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.59 (s, 3F) ;	中間物454
271	1-(5'-(5-乙氧基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 506 對C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₃ S (M-H) ⁻ 504 對C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.68 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21 (t, J=2.07 Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 4.58 (q, J=6.97 Hz, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 1.42 (t, J=7.06 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.53 (s, 3F)	中間物455

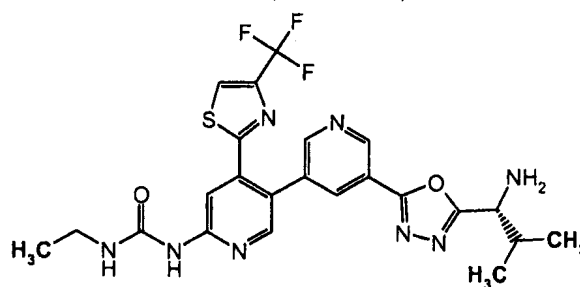
實例	化合物	數據	SM
272	1-(5'-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 462 對C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₇ O ₂ S (M-H) ⁻ 460 對C ₁₉ H ₁₃ F ₃ N ₇ O ₂ S ; ¹ H NMR (MEO-D) δ : 9.25 (d, J=2.07 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.67 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.43 (t, J=2.07 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.25 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (MEOD) δ : -65.63 (s, 3F) ;	中間物456
273	1-乙基-3-(5'-(5-(1-羥基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 518 對C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₃ S (M-H) ⁻ 516 對C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₃ S ; ¹ H NMR (氯仿-d) δ : 9.16 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.75 (寬廣s., 1H), 8.53 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.25 (t, J=1.98 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.15-3.44 (m, 2H), 1.37 (d, J=2.45 Hz, 4H), 1.20 (t, J=7.25 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (氯仿-d) δ : -64.30 (s, 3F) ;	中間物457
274	5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-N,N-二甲基-1,3,4-噁二唑-2-羧醯胺 	MS (EI) (M+H) ⁺ 533 對C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₈ O ₃ S (M-H) ⁻ 531 對C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₈ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.24 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.40 (t, J=2.07 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.48-7.62 (m, 0H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (dd, J=7.72, 6.03 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.54 (s, 3F) ;	中間物458
275	1-乙基-3-(5'-(5-(1-羥乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 506 對C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₃ S (M-H) ⁻ 504 對C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.20 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.72 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (t, J=2.07 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 (t, J=5.09 Hz, 1H), 6.07 (d, J=5.65 Hz, 1H), 5.02 (dq, J=6.59, 6.28 Hz, 1H), 3.18-3.27 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.59 Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.56 (s, 3F) ;	中間物459

實例	化合物	數據	SM
276	(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)醋酸甲酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 534 對C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₄ S (M-H) ⁻ 532 對C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.52 (寬廣s., 1H), 9.19 (寬廣s., 1H), 8.73 (寬廣s., 1H), 8.57 (寬廣s., 1H), 8.41 (寬廣s., 1H), 8.33 (寬廣s., 1H), 8.23 (寬廣s., 1H), 7.57 (寬廣s., 1H), 5.40 (寬廣s., 2H), 3.21 (寬廣s., 2H), 2.13 (寬廣s., 3H), 1.11 (寬廣s., 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.60 (s, 3F)	中間物460
277	(S)-1-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基胺基甲酸第三-丁酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 633 對C ₂₈ H ₃₂ F ₃ N ₈ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.53 (s, 1H), 9.18 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.73 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42-7.77 (m, 2H), 4.68 (t, J=7.82 Hz, 1H), 3.12-3.27 (m, J=7.16, 7.16, 7.16, 6.03 Hz, 2H), 2.08-2.24 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H), 0.92-1.01 (m, 3H), 0.85 (dd, J=7.06, 2.92 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.62 (s, 3F) ;	中間物461
278	1-乙基-3-(5'-(5-((2-甲氧基乙氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 550 對C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₇ O ₄ S (M-H) ⁻ 548 對C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₇ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.52 (s, 1H), 9.21 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.73 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (t, J=2.07 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.56 (寬廣s., 1H), 4.82 (s, 2H), 3.69 (dd, J=5.46, 3.58 Hz, 2H), 3.48 (dd, J=5.37, 3.67 Hz, 2H), 3.15-3.27 (m, 5H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.57 (s, 3F)	中間物462

實例	化合物	數據	SM
279	1-(5'-(5-(1-胺基環丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 531 對C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₈ O ₂ S (M-H) ⁻ 529 對C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₈ O ₂ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 9.49 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (t, J=2.17 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (t, J=5.27 Hz, 1H), 3.10-3.27 (m, 2H), 2.66-2.84 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.06-1.16 (m, 5H) ; ¹⁹ F-NMR (DMSO-d ₆) δ : -59.69 (s, 3F)	中間物463

實例 280

(R)-1-(5'-(5-(1-胺基-2-甲基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將鹽酸(3毫升, 1M, 在1,4-二氧陸園中)添加至(R)-1-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基胺基甲酸第三-丁酯(中間物468, 75毫克, 0.12毫莫耳)在1,4-二氧陸園(10毫升)與甲醇(5毫升)中之溶液內, 溫熱至50°C, 歷經1小時, 移除溶劑, 並使殘留物以醋酸乙酯自甲醇沉澱, 而得50毫克標題化合物之HCl鹽, 為白色固體。

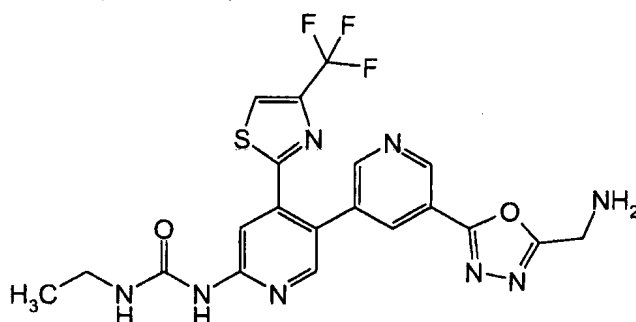
MS (EI) (M+H)⁺ 533 對C₂₃H₂₆F₃N₈O₃S (M-H)⁻ 531 對C₂₃H₂₄F₃N₈O₃S ;
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.57 (s, 1H), 9.23 (d, J=2.07 Hz, 1H), 9.00 (d, J=1.51 Hz, 3H), 8.77 (d, J=2.07 Hz, 0H), 8.60 (s, 0H), 8.42 (s, 0H), 8.34 (t, J=1.88 Hz, 0H), 8.26 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 0H), 4.74 (d, J=4.52 Hz, 1H),

3.17-3.27 (m, 2H), 2.33-2.43 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.25 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.78 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.78 Hz, 3H) ;

^{19}F -NMR (DMSO- d_6) δ : -62.60 (s, 3F) ;

實例 281

1-(5'-(5-(胺基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯(實例269, 40毫克, 0.06毫莫耳)在1,4-二氧陸園(10毫升)中之溶液, 以六氫吡啶(2毫升, 0.06毫莫耳)處理, 並在室溫下攪拌1小時, 於減壓下移除溶劑。使殘留物溶於甲醇(5毫升)中, 且以HCl (4 M, 在二氧陸園中, 0.4毫升)處理, 以醋酸乙酯稀釋溶液, 及將所形成之固體藉過濾單離, 而得標題化合物之HCl鹽, 為白色固體。

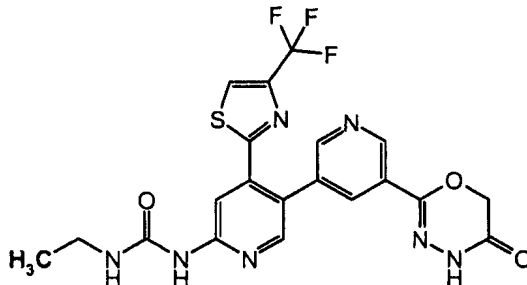
MS (EI) (M+H)⁺ 491 對C₂₀H₁₈F₃N₈O₂S (M-H)⁻ 489 對C₂₀H₁₆F₃N₈O₂S ;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.66 (寬廣 s., 1H), 9.22 (s, 1H), 8.97 (寬廣 s., 3H), 8.75 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (寬廣 s., 1H), 4.51 (d, J=5.09 Hz, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 1.17 (t, J=6.97 Hz, 3H) ;

^{19}F -NMR (DMSO- d_6) δ : -62.56 (s, 3F)

實例 282

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-5,6-二氫-4H-1,3,4-噻二吡-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將碳酸鉀(200毫克, 1.45毫莫耳)添加至1-(5'-(2-(2-氯基乙醯基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(中間物464, 130毫克, 0.25毫莫耳)在DMF(3毫升)中之溶液內, 並將所形成之溶液加熱至60°C, 歷經210分鐘。然後, 以醋酸乙酯(50毫升)、水(20毫升)及飽和氯化銨(40毫升)稀釋反應物。分離液層, 且以醋酸乙酯(2 x 50毫升)萃取水相。將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 獲得26毫克標題化合物, 為白色粉末。

MS (EI) (M+H)⁺ 492 對 C₂₀H₁₇F₃N₇O₃S

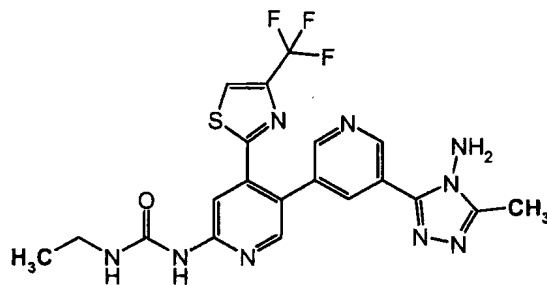
(M-H)⁻ 490 對 C₂₀H₁₅F₃N₇O₃S;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.19 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.95 (寬廣 s., 1H), 8.56 (寬廣 s., 2H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (寬廣 s., 1H), 7.57 (寬廣 s., 1H), 4.80 (s, 2H), 3.12-3.27 (m, 2H), 1.10 (t, J=6.97 Hz, 3H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.45 (s, 3F)

實例 283

1-(5'-(4-氨基-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將 1-乙基-3-(5'-(脛羧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 9, 250 毫克, 0.55 毫莫耳)、1,1-二甲氧基-N,N-二甲基乙胺(0.5 毫升, 0.55 毫莫耳)在甲醇(5 毫升)中之溶液, 於室溫下攪拌 17 小時, 添加脛(0.2 毫升, 0.55 毫莫耳), 並將此懸浮液在室溫下攪拌 10 小時, 藉過濾移除少量不溶性物質。在減壓下濃縮濾液, 及使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 獲得 60 毫克標題化合物, 為黃褐色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 490 對 C₂₀H₁₉F₃N₉OS

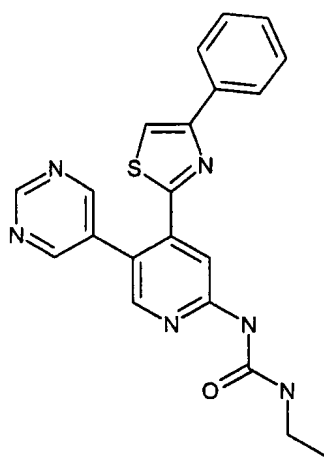
(M-H)⁻ 488 對 C₂₀H₁₇F₃N₉OS;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.51 (s, 1H), 9.23 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34-8.41 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.60 (t, J=5.18 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H);

¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ : -62.35 (s, 3F)

實例 284

1-乙基-3-(4-(4-苯基噻唑-2-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲



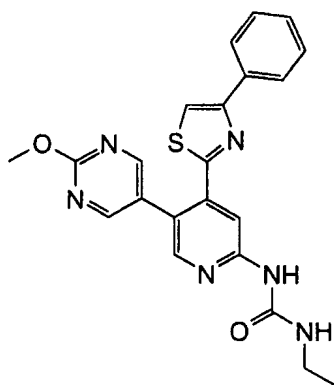
於 1-(5-溴基-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 16, 125 毫克, 0.31 毫莫耳) 在 DME (3 毫升) 中之經氮滌氣混合物內, 添加嘧啶-5-基二羥基硼烷 (46.1 毫克, 0.37 毫莫耳)、碳酸氫鈉 (52.1 毫克, 0.62 毫莫耳) 及水 (1 毫升), 接著為肆(三苯膦)鈀 (0) (71.6 毫克, 0.06 毫莫耳)。將混合物於 110°C 下微波 60 分鐘。使溶劑自反應混合物蒸發。將粗製物質以醋酸乙酯洗滌, 並於逆相預備 HPLC 上純化, 而產生純 1-乙基-3-(4-(4-苯基噻唑-2-基)-5-(嘧啶-5-基)吡啶-2-基)脲 (28.0 毫克, 22.45%), 為白色固體粉末。

MS (ES⁺): 402.9 對 C₂₁H₁₈N₆OS

¹H NMR δ (DMSO D6): 1.1 (t, 3H), 3.2 (qn, 2H), 7.29-7.43 (m, 3H), 7.58 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.23 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 9.48 (s, 1H)

實例 285

1-乙基-3-(5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



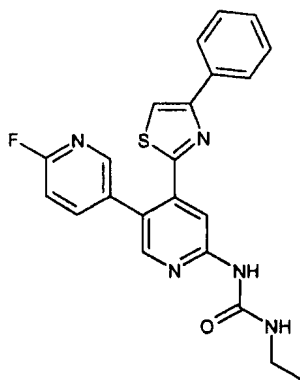
於 1-(5-溴基 -4-(4-苯基噻唑 -2-基)吡啶 -2-基)-3-乙脲 (中間物 16, 125 毫克, 0.31 毫莫耳) 在 DME (3 毫升) 中之經氮滌氣混合物內, 添加 2-甲氧基嘧啶 -5-基二羥基硼烷 (57.3 毫克, 0.37 毫莫耳)、碳酸氫鈉 (52.1 毫克, 0.62 毫莫耳) 及水 (1 毫升), 接著為 肆(三苯膦)鈾 (0) (71.6 毫克, 0.06 毫莫耳)。將所形成之混合物於 110°C 下微波 60 分鐘。使溶劑自反應混合物蒸發, 並將粗製物質以醋酸乙酯洗滌, 且於逆相預備 HPLC 上純化, 而產生純 1-乙基 -3-(5-(2-甲氧基嘧啶 -5-基)-4-(4-苯基噻唑 -2-基)吡啶 -2-基)脲 (40.0 毫克, 29.8%), 為白色固體粉末。

MS (ES⁺): 432.8 對 C₂₂H₂₀N₆O₂S

¹H NMR δ (DMSO D6): 1.1 (t, 3H), 3.2 (qn, 2H), 4.0 (s, 3H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.61 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 9.40 (s, 1H)

實例 286

1-乙基 -3-(6'-氟基 -4-(4-苯基噻唑 -2-基)-3,3'-聯吡啶 -6-基)脲



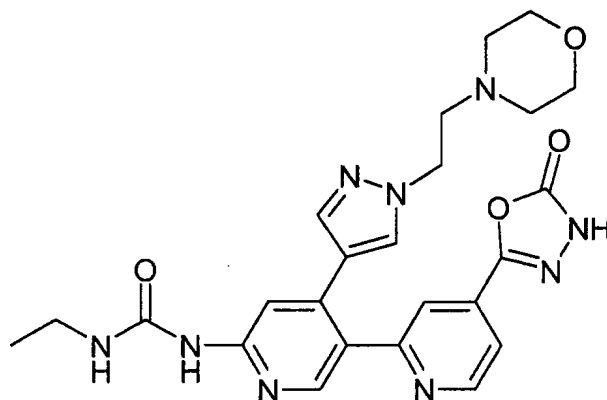
於 1-(5-溴基-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 16, 125 毫克, 0.31 毫莫耳)在 DME (3 毫升)中之經氮滌氣混合物內, 添加 6-氟基吡啶-3-基二羥基硼烷(65.5 毫克, 0.46 毫莫耳)、碳酸氫鈉(52.1 毫克, 0.62 毫莫耳)及水(1 毫升), 接著為 肆(三苯膦)鈾(0) (71.6 毫克, 0.06 毫莫耳)。將所形成之混合物於 110°C 下微波 60 分鐘。當 LCMS 顯示所需要之產物已形成, 且起始物質之不存在時, 使溶劑自反應混合物蒸發。將粗製物質以醋酸乙酯洗滌, 並於逆相預備 HPLC 上純化, 而產生純 1-乙基-3-(6'-氟基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(45.0 毫克, 34.6%)。

MS (ES⁺): 419.8 對 C₂₂H₁₈FN₅OS

¹H NMR δ (DMSO D6): 1.1 (t, 3H), 3.2 (qn, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.93-8.0 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H), 8.27 (d, 2H), 9.42 (b, 1H)

實例 287

1-乙基-3-(4-(1-(2-嗎福啉基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



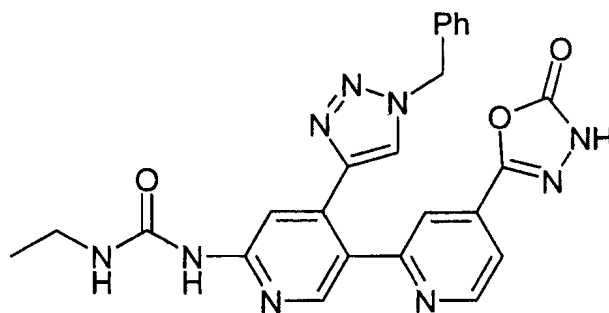
於微波反應容器中，使(1-(4-溴基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(中間物470，54毫克，0.13毫莫耳)、4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)嗎福啉(43.0毫克，0.14毫莫耳)、 K_2CO_3 (27.6毫克，0.20毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(15.40毫克，0.01毫莫耳)之混合物懸浮於DMF(3.5毫升)/水(0.1毫升)中，以 N_2 滌氣，並於微波下，在 $95^\circ C$ 下加熱2小時。使粗製試樣經過矽藻土過濾，且濃縮濾液，及在矽膠上藉管柱層析純化，以二氯甲烷中之10%甲醇溶離，而得所要之產物(25毫克)。

MS (ESP) 428.2 (MH^+) 對 $C_{24}H_{27}N_9O_4$ 。

^1H -NMR ($DMSO-d_6$) : 1.10 (t, 3H) ; 2.32 (m, 2H) ; 2.38 (m, 2H) ; 2.59 (m, 1H) ; 2.68 (t, 1H) ; 3.21 (t, 1H) ; 3.45~3.55 (m, 4H) ; 4.13~4.24 (m, 3H) ; 7.03 (s, 1H) ; 7.18 (s, 1H) ; 7.63 (t, 1H) ; 7.72 (t, 1H) ; 7.97 (s, 1H) ; 8.17 (s, 1H) ; 8.58 (d, 1H) ; 8.95 (s, 1H) ; 9.31 (s, 1H) ; 12.80 (br, 1H).

實例 288

1-乙基-3-(4-(1-(2-嗎福啉基乙基)-1H-吡唑-4-基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



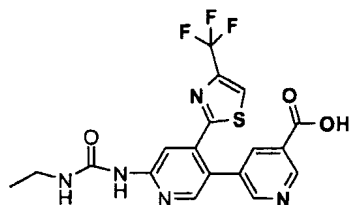
將 1-乙基-3-(4-乙炔基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 475, 45 毫克, 0.13 毫莫耳)、2,6-二甲基吡啶(0.022 毫升, 0.19 毫莫耳)、碘化銅(I) (2.446 毫克, 0.01 毫莫耳)及(疊氮基甲基)苯(18.19 毫克, 0.13 毫莫耳)在乙腈(10 毫升)與 NMP (1 毫升)中混合, 並於 65°C 下攪拌過夜。將反應混合物以 DCM 稀釋, 且經過薄膜過濾。使濾液濃縮, 及藉 ISCO 管柱(矽膠)純化, 以 MeOH/DCM (10:1) 溶離, 接著以 Gilson 再一次純化(C-18 管柱, 10%~85% MeCN 在 H₂O 中, 0.1% TFA), 而得所要之產物, 為白色固體(10 毫克)。

MS (ESP)484 (MH⁺) 對 C₂₄H₂₁N₉O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 5.51 (s, 2H); 7.15 (m, 2H); 7.27 (m, 3H); 7.72 (m, 1H); 7.87 (m, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 8.94 (d, 1H); 9.42 (s, 1H); 12.82 (br, 1H).

中間物 1

6'-{[(乙胺基)羧基]胺基}-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



將 2N LiOH (1 毫升) 添加至 6'-{[(乙胺基)羧基]胺基}-4'-[4-(三

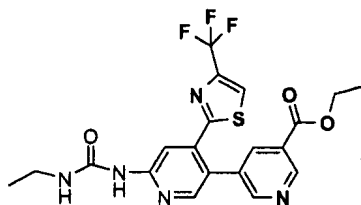
氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯(中間物2, 0.385克, 0.83毫莫耳)在MeOH(3毫升)與THF(3毫升)中之混合物內。將所形成之溶液於室溫下攪拌兩小時。移除溶劑, 並以水稀釋殘留物, 且以1N HCl酸化。藉過濾收集已沉澱之產物, 並以水洗滌, 及乾燥(0.297克)。

MS (ES) MH^+ : 437 對 $C_{18}H_{14}F_3N_5O_3S$;

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 3.18-3.24 (m, 2H); 7.57 (br s, 1H); 8.15-8.18 (m, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 9.08 (s, 1H); 9.51 (s, 1H); 13.53 (s, 1H)

中間物2

6'-{[(乙胺基)羰基]胺基}-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



於微波小玻璃瓶中, 採用1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物3, 500毫克, 1.27毫莫耳)、碳酸鉍(618毫克, 1.90毫莫耳)、肆(三苯膦)鉀(0)(146毫克, 0.13毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯(526毫克, 1.52毫莫耳), 並以氫脫氣。然後, 將二氧陸園: 水(4:1, 8毫升)添加至其中, 並在100°C下微波半小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理, 且分離液層。將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液、水、鹽水洗滌, 及以硫酸鎂脫水乾燥。移除溶劑, 並使殘留物藉急驟式層析純化,

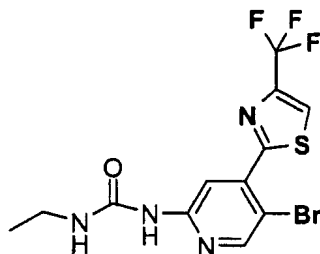
以二氯甲烷中之2% MeOH至二氯甲烷中之3% MeOH溶離，獲得330毫克標題化合物。

MS (ES) MH^+ : 466 對 $C_{20}H_{18}F_3N_5O_3S$;

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.11 (t, 3H); 1.31 (t, 3H); 3.18-3.24 (m, 2H); 4.34 (q, 2H); 7.57 (br s, 1H); 8.16-8.18 (m, 1H); 8.21 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.75 (d, 1H); 9.10 (s, 1H); 9.52 (s, 1H).

中間物 3

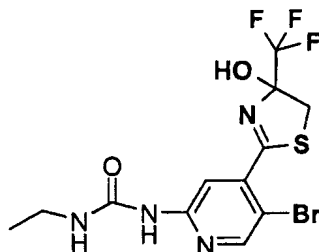
N-{5-溴基-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-基}-N'-乙脲



將 TFAC (1.128 毫升，7.99 毫莫耳)，接著為 TEA (1.113 毫升，7.99 毫莫耳) 添加至 1-(5-溴基-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 4，2.2 克，5.32 毫莫耳) 在 DCM (30 毫升) 中之混合物內。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加另外 150 微升 TEA 與 TFAC，並將反應混合物再攪拌 3 小時。然後，在減壓下濃縮反應物，且使殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，並將有機層以碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮。使所獲得之淡黃色固體藉正相層析純化 (二氯甲烷中之1% MeOH至二氯甲烷中之3% MeOH)，而得所要之產物 (617 毫克)。MS (ESP): 396 ($M+1$) 對 $C_{12}H_{10}BrN_3O$; NMR: 1.07 (t, 3H); 3.11-3.17 (m, 2H); 7.24 (t, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 9.34 (s, 1H).

中間物 4

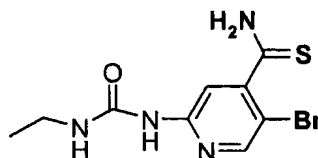
1-(5-溴基-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



於 5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺 (中間物 5, 1.1 克, 3.63 毫莫耳) 在乙腈 (25 毫升) 中之混合物內, 添加 3-溴基-1,1,1-三氟丙-2-酮 (2.260 毫升, 21.77 毫莫耳), 並將反應混合物於 80°C 下加熱 4 小時。在一小時內, 透明溶液造成。接著, 於減壓下濃縮溶液, 且使所形成之殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機層以水與鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及在減壓下濃縮, 而得淡黃色固體, 使其藉正相管柱層析純化 (矽膠, 二氯甲烷中之 2% MeOH 至二氯甲烷中之 5% MeOH), 獲得白色固體 (470 毫克)。MS (ESP): 414 (M+1) 對 $C_{12}H_{12}BrF_3N_4O_2S$; NMR: 1.06 (t, 3H); 3.12-3.18 (m, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.90 (dd, 1H); 7.13 (br s, 1H); 7.98 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 9.41 (s, 1H).

中間物 5

5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺

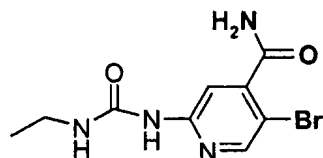


於 5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼醯胺 (中間物 6, 1.25 克, 4.35 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之混合物內, 添加 Lawessons 試劑

(1.761 克，4.35 毫莫耳)。然後，將反應混合物加熱至 70°C 過夜。藉過濾收集所形成之固體，並以 THF 洗滌，提供 1 克所要之產物。MS (ESP): 304 (M+1) 對 $C_{19}H_{11}BrN_4OS$

中間物 6

5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼醯胺

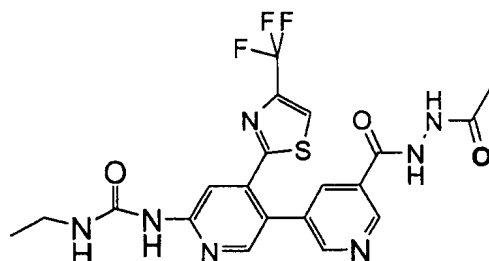


在微波小玻璃瓶中，於 2-胺基-5-溴基異菸鹼酸甲酯 (3 克，12.98 毫莫耳) 與氯仿 (12 毫升) 之混合物中，添加異氰酸基乙烷 (1.122 毫升，14.28 毫莫耳)，並將反應混合物在 110°C 下加熱 3 小時。使反應混合物在減壓下濃縮，且添加 50 毫升在 MeOH 中之 7N 氨。將所形成之混合物於室溫下攪拌過夜，在減壓下濃縮，及將所獲得之形成固體以乙腈洗滌，獲得白色固體 (3.5 克)。

MS (ESP): 287 (M+1) 對 $C_{19}H_{11}BrN_4O_2$

中間物 7

1-(5'-(2-乙醯基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基))-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



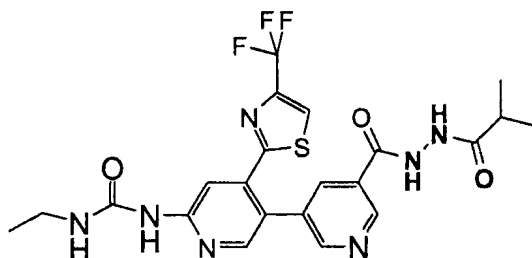
將三乙胺 (0.054 毫升，0.39 毫莫耳) 與乙醯基脲基 (14.40 毫克，0.19 毫莫耳) 添加至 6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基))-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 (中間物 1，85 毫克，0.19 毫莫耳) 在 DMF

(1.5 毫升) 中之溶液內。將混合物攪拌 5 分鐘，然後添加 HATU (89 毫克，0.23 毫莫耳)。將所形成之淡黃色溶液於室溫下攪拌一小時，接著，將其以水稀釋。使水層凍乾，並以 THF 萃取所獲得之固體，及濃縮，而得 184 毫克粗產物。

MS (ESP): 494 (M+1) 對 $C_{20}H_{18}F_3N_7O_3S$

中間物 8

1-乙基-3-(5'-(2-異丁醯基胍基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



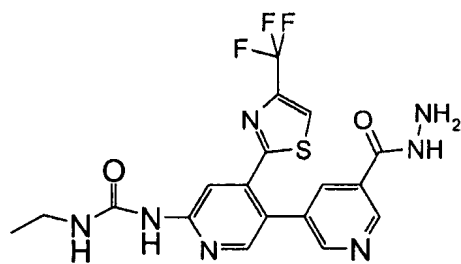
中間物 9 係根據關於中間物 7 所述之程序，使用 6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸與異丁基醯肼作為起始物質合成。

MS (ESP): 522 (M+1) 對 $C_{22}H_{22}F_3N_7O_3S$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.06 (d, 6H); 1.10 (t, 3H); 3.12-3.27 (m, 3H); 7.54 (br s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.64 (d, 1H); 9.04 (d, 1H); 9.49 (s, 1H); 9.94 (s, 1H); 10.54 (s, 1H).

中間物 9

1-乙基-3-(5'-(胍基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



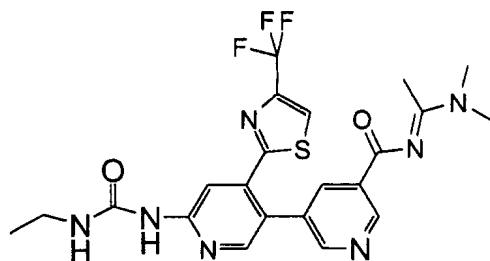
使 6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯(中間物 2, 150 毫克, 0.32 毫莫耳)與胼水合物(31 毫克, 0.97 毫莫耳)溶於乙醇(6 毫升)中, 並在 80°C 下加熱 5 小時。使反應物冷卻下來, 及濃縮, 而得黃褐色固體, 將其以二氯甲烷中之 10% MeOH 洗滌, 並乾燥, 而得標題化合物(101 毫克)。

MS (ESP): 452 (M+1) 對 $C_{18}H_{16}F_3N_7O_3S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.09 (t, 3H); 3.10-3.25 (m, 2H); 4.57 (br s, 2H); 7.55 (br s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.48 (s, 1H); 9.97 (s, 1H).

中間物 10

N-(1-(二甲胺基)亞乙基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯胺



將 6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯胺(中間物 11, 270 毫克, 0.62 毫莫耳)在 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基乙胺(10 毫升, 68.40 毫莫耳)中之混合物加熱至 120 °C, 歷經一小時, 並冷卻下來。濾出固體, 且以乙腈洗滌,

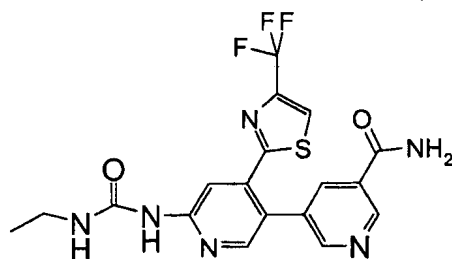
及乾燥，而得產物，為灰白色固體(178毫克)。

MS (ESP) : 506 (M+1) 對 $C_{22}H_{22}F_3N_7O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.10 (t, 3H); 2.29 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.15-3.28 (m, 2H); 7.60 (br s, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.63 (d, 1H); 9.16 (d, 1H); 9.48 (s, 1H).

中間物 11

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯胺



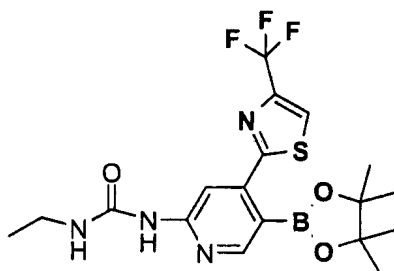
將三乙胺(0.040毫升，0.29毫莫耳)與2-苯基丙-2-胺(19.47毫克，0.14毫莫耳)添加至6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物1，63毫克，0.14毫莫耳)在DMF(1.5毫升)中之溶液內。將反應溶液攪拌5分鐘，然後添加2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-六氟磷酸(V) 1,1,3,3-四甲基異鎂(54.8毫克，0.14毫莫耳)。將所形成之淡黃色溶液於室溫下攪拌30分鐘。使所要之產物與水一起沉澱，並經由過濾收集，及乾燥，而得灰白色固體(62毫克)。使沉澱物溶於TFA(2毫升)中，並在室溫下攪拌過夜，且於40°C下再3小時。使反應物在減壓下濃縮，及使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌。接著，使其以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得白色固體，將其以乙腈研製，並乾燥，而得產物(33毫克)。

MS (ESP) : 437 (M+1) 對 $C_{18}H_{15}F_3N_6O_2S$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ : 1.09 (t, 3H) ; 3.18-3.24 (m, 2H) ; 7.45 (br s, 1H) ; 7.65 (s, 1H) ; 8.16 (s, 1H) ; 8.18 (s, 1H) ; 8.24 (s, 1H) ; 8.35 (s, 1H) ; 8.55 (d, 1H) ; 8.60 (d, 1H) ; 9.05 (s, 1H) ; 9.49 (s, 1H).

中間物 12

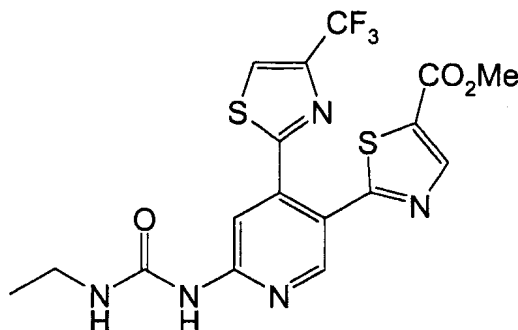
1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



於微波小玻璃瓶中，採用 1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 3, 200 毫克, 0.51 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍園) (386 毫克, 1.52 毫莫耳)、醋酸鉀 (149 毫克, 1.52 毫莫耳) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵-二氯化鈹 (20.72 毫克, 0.03 毫莫耳)，並以氬脫氣。將 DMSO (4 毫升) 添加至小玻璃瓶中，且將溶液在 90 °C 下加熱 5 小時。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，及將有機層以醋酸乙酯逆萃取三次。合併有機層，並以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，及在減壓下濃縮，而得淡褐色固體，其為標題化合物 (35%)、{6-[[[(乙胺基)羰基]胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基]二羥基硼烷 (25%) 及 N-乙基-N'-{4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-基}脲 (25%) 之混合物。將粗製混合物取至下一步驟，無需進一步純化。

中間物 13

2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-5-羧酸甲酯

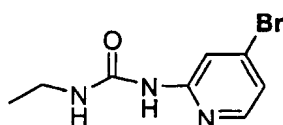


於微波反應容器中，將 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物 12, 415 毫克, 0.94 毫莫耳)、2-溴基噻唑-5-羧酸甲酯(208 毫克, 0.94 毫莫耳)及碳酸鉍(119 毫克, 1.13 毫莫耳)合併，且懸浮於二氧陸園/水中。以一份添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54.2 毫克, 0.05 毫莫耳)。將容器密封，並在微波中加熱至 100°C ，歷經 60 分鐘，然後以水與 EtOAc 稀釋。分離水層與有機層，且使有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。在濃縮時，固體係自溶液沉澱，並收集，且以最少 CH_2Cl_2 洗滌。分析顯示固體為所要之反應產物。使母液進一步濃縮，及使粗產物藉急驟式管柱層析純化(0-100% EtOAc/己烷)。單離獲得 128 毫克標題化合物。

MS (ESP): 458 (M+1) 對 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$.

中間物 14

N-(4-溴基吡啶-2-基)-N'-乙脲



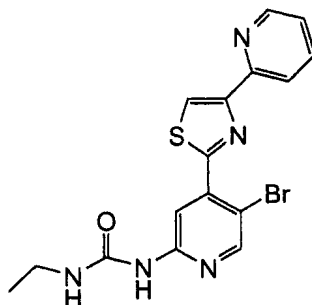
將異氰酸基乙烷(0.913 毫升，11.56 毫莫耳)添加至 4-溴基吡啶-2-胺(2 克，11.56 毫莫耳)在氯仿(10 毫升)中之混合物內，並將混合物在 110°C 下加熱 2 小時。使反應混合物在減壓下濃縮，及以乙腈研製，獲得白色固體(2.15 克)。

MS (ESP): 243 (M+1) 對 $C_8H_{10}BrN_3O$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.08 (t, 3H); 3.12-3.18 (m, 2H); 7.16 (dd, 1H); 7.65 (br s, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 9.29 (s, 1H)

中間物 15

N-[5-溴基-4-(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-基]-N'-乙脲



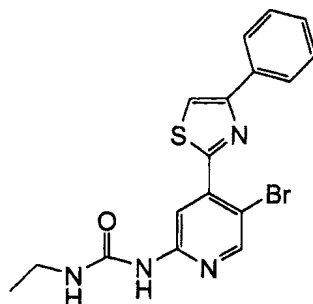
將 2-溴基-1-吡啶-2-基乙酮(0.463 克，1.65 毫莫耳)添加至 5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺(中間物 5，0.5 克，1.65 毫莫耳)在乙腈(3 毫升)中之混合物內，並將反應混合物加熱至 80°，歷經六小時。使反應混合物冷卻至室溫，及在減壓下濃縮。使粗製反應混合物藉管柱層析純化(矽膠，10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)。單離獲得 670 毫克標題化合物，為灰白色固體。

LC/MS (ES^+)[(M+H) $^+$]: 404, 406 對 $C_{16}H_{14}BrN_5OS$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.08 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

中間物 16

N-[5-溴基-4-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-基]-N'-乙脲



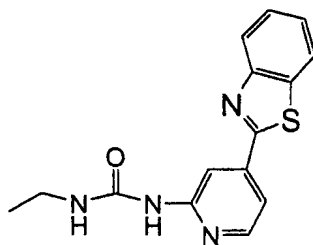
將 2-溴基-1-苯基乙酮 (0.105 克, 0.53 毫莫耳) 添加至 5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺 (中間物 5, 0.146 克, 0.48 毫莫耳) 在乙腈 (3 毫升) 中之混合物內, 並將反應混合物加熱至 80°, 歷經 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 及在減壓下濃縮。過濾所形成之固體, 且以乙腈洗滌。單離獲得 164 毫克標題化合物, 為灰白色固體。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 403, 405 對 C₁₇H₁₅BrN₄OS.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.08 (t, 3H); 3.04-3.28 (m, 2H); 7.36 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.50 (t, 2H); 8.02-8.10 (m, 2H); 8.47 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 9.39 (s, 1H).

中間物 17

1-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



於微波小玻璃瓶中, 將 1-(4-溴基吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 14, 0.50 克, 2.05 毫莫耳)、碘化銅(I) (0.039 克, 0.20 毫莫耳) 及 Pd(PPh₃)₄ (0.118 克, 0.10 毫莫耳) 合併, 且以氮脫氣。將 DMF

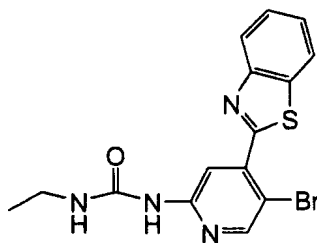
(4 毫升) 添加至小玻璃瓶中，接著緩慢添加 2-(三丁基錫烷基) 苯并[d]噻唑(1.130 克，2.66 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至 100°C，歷經 60 分鐘。使反應混合物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，且分離液層。將有機層以飽和 NaHCO₃、水、鹽水洗滌，並以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。過濾所形成之固體，然後以乙腈，接著以氯仿洗滌，而產生 140 毫克標題化合物，為灰白色固體。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：299 對 C₁₅H₁₄N₄OS.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)：1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.76 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

中間物 18

1-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-5-溴基吡啶-2-基)-3-乙脲



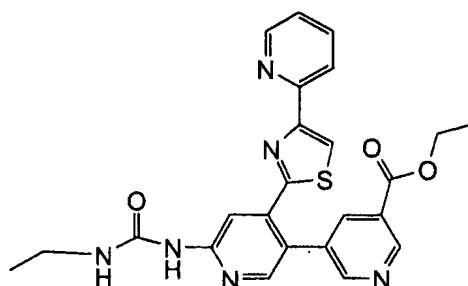
於 25 毫升梨子形燒瓶中，使 1-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 17，144 毫克，0.48 毫莫耳)與 1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮(96 毫克，0.54 毫莫耳)懸浮於 DMF (2 毫升)中。將反應混合物加熱至 80°C，歷經 4 小時。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，並將有機層以 5% 硫代硫酸鈉溶液，接著以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。將固體以乙腈研製，過濾，洗滌，並在真空中乾燥。單離獲得 160 毫克標題化合物，為灰白色固體。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 377, 379 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{OS}$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 1.09 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

中間物 19

6'-{[(乙胺基)羰基]胺基}-4'-(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



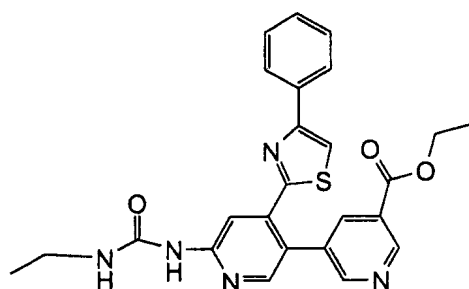
於微波容器中，將 N-[5-溴基-4-(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-基]-N'-乙脲(中間物 15, 0.1 克, 0.25 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯(0.103 克, 0.37 毫莫耳)及碳酸鉍(0.121 克, 0.37 毫莫耳)合併，且懸浮於二氧陸圈與水之混合物(4:1; 2.5 毫升/0.5 毫升)中。使此懸浮液脫氣，並以氮滌氣。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.014 克, 0.01 毫莫耳)，及使混合物脫氣，並滌氣第二次。將反應混合物在微波中於 100°C 下加熱 60 分鐘。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，且將有機相以飽和 NaHCO_3 、水及鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。過濾所形成之固體，然後以乙腈，接著以氯仿洗滌。單離獲得 80 毫克標題化合物為灰白色固體。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 475 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$.

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3): 1.11 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.49 (s, 1H).

中間物 20

6'-[[[(乙胺基)羰基]胺基]-4'-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



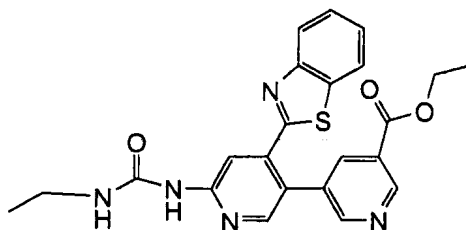
於微波容器中，將 N-[5-溴基-4-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)吡啶-2-基]-N'-乙脲(中間物 16，0.17 克，0.42 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯(0.14 克，0.51 毫莫耳)及碳酸鉍(0.165 克，0.51 毫莫耳)合併，且懸浮於二氧陸圈與水之混合物(4:1；2.5 毫升/0.5 毫升)中。使此懸浮液脫氣，並以氮滌氣。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.024 克，0.02 毫莫耳)，且使混合物脫氣，及滌氣第二次。將反應混合物在微波中於 100°C 下加熱 60 分鐘。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理，分離液層，並將有機相以飽和 NaHCO_3 、水及鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。過濾所形成之固體，以乙腈，接著以氯仿洗滌。單離獲得 200 毫克標題化合物，為灰白色固體。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 474 對 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$;

^1H NMR (300 MHz, CHCl_3): 1.10 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.77 (d, 1H); 9.10 (d, 1H), 9.48 (s, 1H).

中間物 21

4'-(苯并[d]噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脬基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



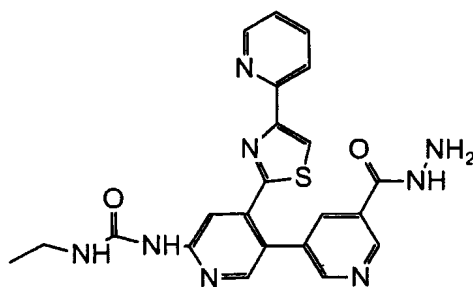
中間物 21 係按關於中間物 20 所述，自中間物 18 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯合成。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 448 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.11 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.54 (s, 1H).

中間物 22

N-乙基-N'-[5'-(脬基羰基)-4-(4-吡啶-2-基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基]脬



於 25 毫升圓底燒瓶中，將 6'-{[(乙胺基)羰基]胺基}-4'-(4-吡

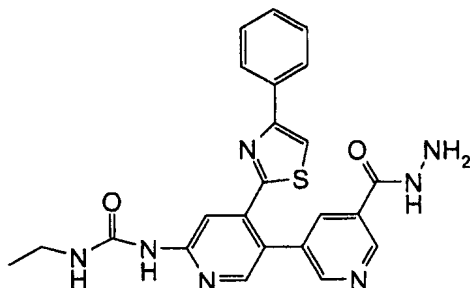
啉-2-基-1,3-噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啉-5-羧酸乙酯(中間物 19, 0.26 克, 0.55 毫莫耳)與胍水合物(0.165 克, 3.29 毫莫耳)在乙醇(6 毫升)中混合, 並在 80°C 下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫, 及在減壓下濃縮。將所形成之殘留物以 DCM 中之 10% MeOH 研製。過濾所形成之固體, 洗滌, 並在真空中乾燥。單離獲得 250 毫克標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 461 對 C₂₂H₂₀N₈O₂S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.0 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

中間物 23

1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啉-6-基)脲



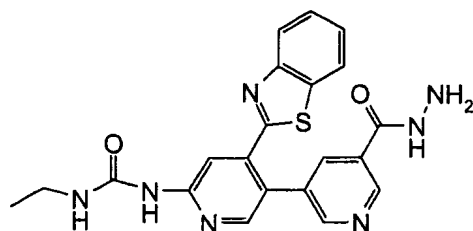
中間物 23 係根據關於中間物 22 所述之程序, 自中間物 20 與胍合成。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 460 對 C₂₃H₂₁N₇O₂S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.12 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

中間物 24

1-(4-(苯并[d]噻唑-2-基)-5'-(脛羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脛



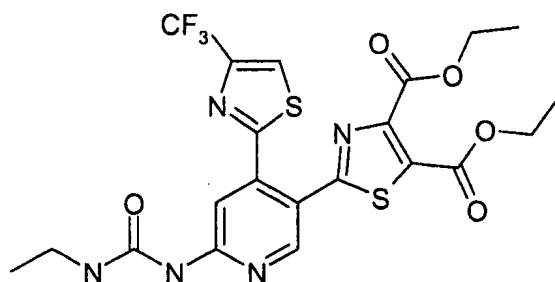
中間物 24 係根據關於中間物 22 所述之程序，自中間物 21 與脛合成。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 434 對 C₂₁H₁₉N₇O₂S.

¹H NMR (300 MHz, CHCl₃): 1.10 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

中間物 25

2-{6-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-3-基}-1,3-噻唑-4,5-二羧酸二乙酯



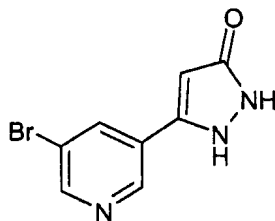
將粗製 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脛(中間物 12, 110 毫克, 0.25 毫莫耳)、2-氯基噻唑-4,5-二羧酸二乙酯(WO2006087543, 66 毫克, 0.25 毫莫耳)及 K₂CO₃(86 毫克, 0.625 毫莫耳)在 1,4-二氧陸圈-水(8+3 毫升)中之漿液, 於室溫下以氮滌氣 30 分

鐘。添加雙(三苯膦)二氯化鈾(18毫克, 0.025毫莫耳), 並將所形成之混合物在80-90°C下攪拌1.2小時。使反應混合物冷卻, 以水(10毫升)稀釋, 且以EtOAc (2 x 80毫升)萃取。使合併之萃液以硫酸鈉脫水乾燥, 及在減壓下濃縮成殘留物。使殘留物經由急驟式層析純化(50% EtOAc-庚烷+10% EtOH), 而得90毫克(67%)所要之產物, 為淡褐色膠質。

MS (ESP): 544 (M+H⁺) 對 C₂₁H₂₀F₃N₅O₅S₂

中間物 26

5-(5-溴基吡啶-3-基)-1H-吡唑-3(2H)-酮



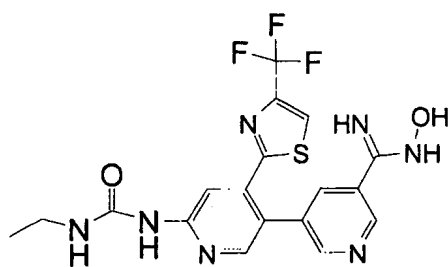
將胼水合物(0.110毫升, 3.49毫莫耳)添加至3-(5-溴基吡啶-3-基)-3-酮基丙酸甲酯(300毫克, 1.16毫莫耳)在甲醇(5毫升)中之混合物內。將所形成之混合物於回流下加熱2小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並藉過濾收集所形成之固體。將固體以甲醇洗滌, 及在真空下乾燥, 而得標題化合物, 為灰白色固體。

MS (ESP): 239 (M-1) 對 C₈H₆BrN₃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.12 (br s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.88 (br s, 1H); 12.33 (br s, 1H).

中間物 27

6'-(3-乙基脲基)-N'-羥基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧醯亞胺醯胺

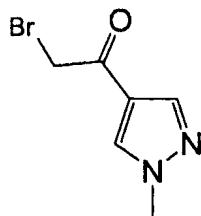


將羥胺(0.040 毫升, 0.65 毫莫耳)(50%, 在水中)添加至 1-(5'-氟基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲(實例 2, 180 毫克, 0.43 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)中之懸浮液內, 並將混合物加熱至 80°C, 歷經 1.5 小時。使反應混合物在減壓下濃縮, 且將所形成之殘留物以乙腈研製, 而得標題化合物, 為黃褐色固體(180 毫克)。

MS (ESP): 452 (M+1) 對 $C_{19}H_{14}F_3N_7O_3S$

中間物 28

2-溴基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮



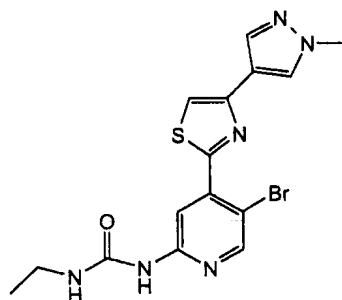
於 25 毫升燒瓶中, 使 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮(0.602 克, 4.85 毫莫耳)溶於氯仿(20 毫升)中。藉由添加數滴醋酸中之 HBr (3.92 毫克, 0.05 毫莫耳)使無色溶液呈酸性。經由添液漏斗逐滴添加含有 Br_2 之氯仿溶液(0.262 毫升, 5.09 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後在減壓下濃縮。將粗製固體在醋酸乙酯中研製, 過濾, 並在真空中乾燥。自由態鹼係藉由將產物在 5% $NaHCO_3$ 中研製 2 小時而獲得。藉過濾收集固體, 以水、異丙醇洗滌, 接著在真空中乾燥。單離獲得 874 毫克標題化合物。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 204 對 $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 3.88 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

中間物 29

1-(5-溴基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



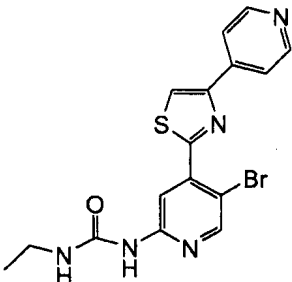
於 25 毫升燒瓶中，使 5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺 (中間物 5，478 毫克，1.58 毫莫耳) 與 2-溴基-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酮 (中間物 28，352 毫克，1.73 毫莫耳) 懸浮於 EtOH (10 毫升) 中。將反應混合物在 80°C 下加熱 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下濃縮。藉過濾收集所形成之固體，且以乙腈洗滌。單離獲得 640 毫克標題化合物，為灰白色固體。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 407, 409 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{OS}$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : 1.08 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.37 (s, 1H).

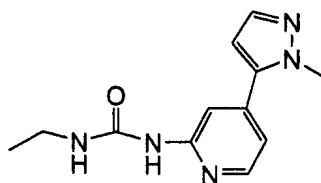
中間物 30

下列中間物係根據關於中間物 29 所述之程序，使用所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	結構	數據	SM
30	1-(5-溴基-4-(4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 404, 406 對 C ₁₆ H ₁₄ BrN ₅ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.09 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).	中間物5與2-溴基-1-吡啶-4-基乙酮

中間物 31

1-乙基-3-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)脲



於梨子形燒瓶中，將 1-(4-溴基吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 14, 0.3 克, 1.23 毫莫耳)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-1H-吡唑 (0.281 克, 1.35 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (0.113 克, 0.12 毫莫耳)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯 (0.176 克, 0.37 毫莫耳)、Na₂CO₃ (0.156 克, 1.47 毫莫耳) 合併，且懸浮於乙腈與水之混合物 (5:1; 7 毫升/1.4 毫升) 中。使此懸浮液脫氣，並以氮滌氣。將反應混合物在 90°C 下加熱 60 分鐘，然後於減壓下濃縮，且於水與醋酸乙酯之間作分液處理。將有機相以水與鹽水洗滌，接著以硫酸鎂脫水乾燥。使母液在減壓下濃縮。過濾所形成之固體，及以乙腈洗滌。單離獲得 146 毫克標題化合物，為灰白色固體。

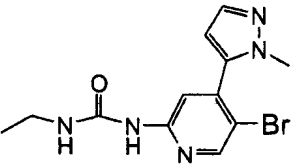
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 246 對 C₁₂H₁₅N₅O.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.08 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.9 (s, 3H),

6.53 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).

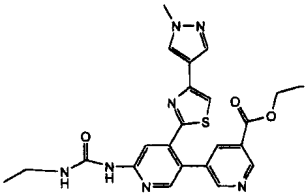
中間物 32

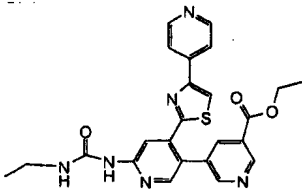
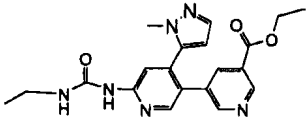
下列中間物係根據關於中間物 18 所述之程序，使用表中所示之起始物質製成。

中間物	化合物	結構	數據	SM
33	1-(5-溴基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-3-乙脲		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺]: 324, 326 對C ₁₂ H ₁₄ BrN ₅ O. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.08 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.07 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.34 (s, 1H).	中間物31與1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮

中間物 33-35

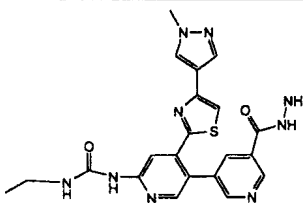
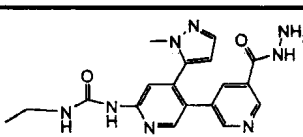
下列中間物係根據關於中間物 20 所述之程序，使用表中所示之起始物質製成。

中間物	化合物	結構	數據	SM
33	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺]: 478 對C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.10 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 9.09 (m, 1H), 9.47 (s, 1H).	中間物29與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯、碳酸鉀、Pd(PPh ₃) ₄

中間物	化合物	結構	數據	SM
34	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 475 對C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 8.27 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.79 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.50 (s, 1H).	中間物30與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯、碳酸鈰、Pd(PPh ₃) ₄
35	6'-(3-乙基脲基)-4'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 395 對C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₃ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.07 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 9.31 (s, 1H).	中間物32與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯、碳酸鈰、Pd(PPh ₃) ₄

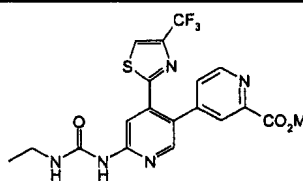
中間物 36-37

下列中間物係根據關於中間物 22 所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	結構	數據	SM
36	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲		LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 464 對C ₂₁ H ₂₁ N ₉ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).	中間物34與胍水合物
37	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲		LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 381 對C ₁₈ H ₂₀ N ₈ O ₂ .	中間物35與胍水合物

中間物 38-42

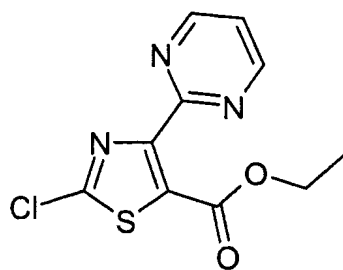
下列中間物係根據關於中間物 20 所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	結構	數據	SM
38	6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 452 對C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 1.22 (t, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.94 (寬廣s, 1H), 9.81 (寬廣s, 1H).	中間物12與4-溴基吡啶羧酸甲酯

中間物	化合物	結構	數據	SM
39	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 550 對C ₂₂ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.01 (q, 6H), 3.14 (m, 2H), 4.08 (q, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.84 (d, 2H), 9.66 (s, 1H).	中間物12與 中間物45
40	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-羧酸甲酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 539 對C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₈ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.03 (t, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 7.52 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).	中間物12與 中間物44
41	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 453 對C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₃ S	中間物12與 2-氯基-6-甲 基嘧啶-4-羧 酸甲酯
42	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧酸		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 439 對C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₆ O ₃ S.	中間物12與 6-氯基吡啶 -2-羧酸

中間物 43

2-氯基-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯



使 2-氨基-4-嘧啶-2-基-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯 (中間物 47; 0.55 克, 2.2 毫莫耳) 懸浮於冰醋酸 (20 毫升) 與濃 HCl (30 毫升) 中。使溶液冷卻至 0°C, 並逐滴添加亞硝酸鈉在水中之溶液 (15 毫升)。在 0°C 下攪拌 10 分鐘後, 使反應物慢慢溫熱至室溫, 及攪拌 1 小時。反應係藉 LCMS 監測, 且一旦完成, 即逐滴添加尿素 (0.25 克) 在水 (10 毫升) 中之溶液。在室溫下攪拌 30 分鐘後, 於減壓下移除溶劑。將殘留物以飽和 NaHCO₃ (水溶液) 與 EtOAc 分配。分離液層, 並以 EtOAc 逆萃取 (x3) 水層。使合併之有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥, 及濃縮, 產生橘色油, 使用之而無需純化 (0.20 克)。

MS (ES) (M+H)⁺: 270 對 C₁₀H₈ClN₃O₂S.

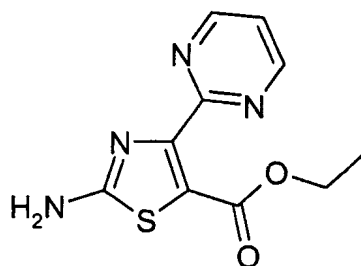
中間物 44

下列中間物係根據關於中間物 43 所述之程序, 製自所指示之起始物質。

中間物	化合物	數據	SM
44	2-氯基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 	MS (ES) (M+H) ⁺ : 259 對 C ₈ H ₇ ClN ₄ O ₂ S NMR: 3.92 (s, 6H), 8.04 (s, 1H).	中間物 46

中間物 45

2-氨基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-羧酸乙酯



將 2-碘基-3-酮基-3-噻唑-2-基丙酸乙酯 (中間物 47; 1.73 克, 5.4 毫莫耳) 與 硫脲 (0.62 克, 8.1 毫莫耳) 在 EtOH 中之懸浮液, 於回流下加熱 1 小時。在冷卻至室溫後, 使反應物濃縮。使殘留物懸浮於水中, 並以飽和 Na_2CO_3 水溶液鹼化。濾出所形成之沉澱物, 且以 EtOAc 萃取 (x3) 濾液。合併有機萃液, 及以 MgSO_4 脫水乾燥, 然後濃縮成橘色油 (0.55 克, 41%)。

MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: 251 對 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

NMR: 0.97 (t, 3H), 3.95 (q, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.05 (d, 1H).

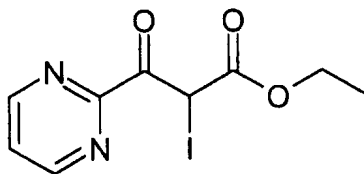
中間物 46

下列中間物係根據關於中間物 45 所述之程序, 自所指示之起始物質合成。

中間物	化合物	數據	SM
46	2-氨基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯 	MS (ES) $(\text{M}+\text{H})^+$: 240 對 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ NMR: 3.61 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 2H).	中間物 48

中間物 47

2-碘基-3-酮基-3-嘓啖-2-基丙酸乙酯

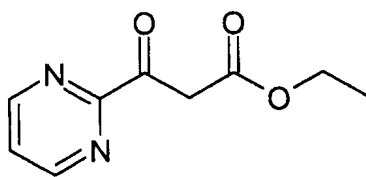


於 3-酮基-3-嘓啖-2-基丙酸乙酯(中間物 48; 1.19 克, 6.1 毫莫耳)在 EtOAc 中之懸浮液內, 添加 N-碘基琥珀醯胺(1.38 克, 6.1 毫莫耳)與 Amberlyst-15 樹脂(1.19 克)。在室溫下攪拌 30 分鐘後, LCMS 顯示所要之產物與雙-碘化產物之混合物。過濾反應混合物, 以移除 Amberlyst-15 樹脂, 並使濾液濃縮成橘色油, 然後, 使其懸浮於乙醚中。過濾所形成之沉澱物, 且以醚洗滌。使濾液濃縮成橘色油, 提供所要之產物(1.73 克, 89%)。

MS (ES) (M+H)⁺: 321 對 C₉H₉IN₂O₃

中間物 48

3-酮基-3-嘓啖-2-基丙酸乙酯



於嘓啖-2-羧酸(0.99 克, 7.98 毫莫耳)在無水 THF (20 毫升)中之溶液內, 添加羧基二咪唑(1.55 克, 9.57 毫莫耳), 並將此懸浮液於回流下加熱 2 小時。然後, 使混合物冷卻至室溫, 且使用, 無需處理或純化。在另一個燒瓶中, 使單-丙二酸二乙酯(0.94 毫升, 7.98 毫莫耳)懸浮於無水 THF (20 毫升)中, 及冷卻至 0°C。逐滴添加溴化甲基鎂(5.32 毫升, 15.96 毫莫耳,

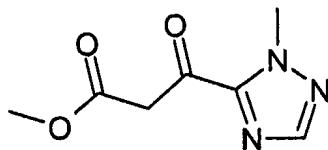
3.0 M，在乙醚中)。在0°C下攪拌20分鐘後，慢慢添加前文製成之粗製咪唑化物溶液。接著，將反應物於回流下加熱過夜。於冷卻至室溫後，以水稀釋反應混合物，並使用濃HCl酸化至pH 5。以EtOAc萃取(x3)溶液，以MgSO₄脫水乾燥，及濃縮成黃色油(1.19克，77%)。NMR顯示酮基：烯醇之2:1混合物形成。

MS (ES) (M+H)⁺：195 對 C₉H₁₀N₂O₃

NMR：1.13-1.29 (t, 3H), 4.05-4.28 (q, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.62-7.76 (t, 1H), 8.95-9.06 (d, 2H), 11.79 (s, 4H).

中間物 49

3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-酮基丙酸甲酯

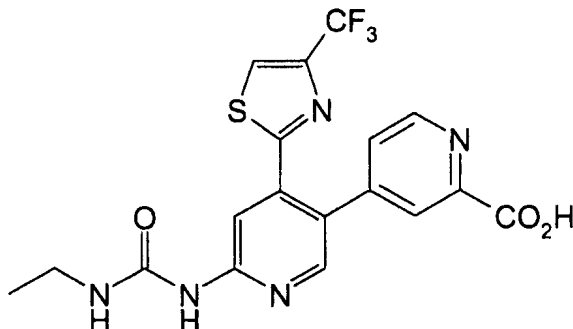


將NaH(7.84克，196毫莫耳，在油中之60%分散液)分次添加至6.18克(34.5毫莫耳) 1-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙酮(Ohta, S.; Kawasaki, I.; Fukuno, A.; Yamashita, M.; Tada, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* (1993), 41(7), 122631)在100毫升碳酸二甲酯中之溶液。將混合物加熱至90°C，歷經2小時，形成濃稠漿液。於冷卻至室溫後，將混合物於冰上慢慢轉移至1N HCl。以NaHCO₃使混合物之pH值來到約7，然後以NaCl飽和，並以EtOAc萃取4次。使EtOAc脫水乾燥(MgSO₄)，及濃縮，而得油狀物，使其在矽膠上層析(100% DCM，接著梯度溶離至DCM中之50% EtOAc)。獲得產物(5.3克)，為油狀物。

NMR：3.78 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 7.94 (s, 1H).

中間物 50

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸：



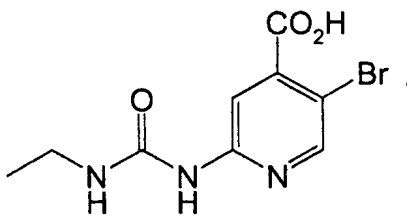
使 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 38, 90 毫克, 0.20 毫莫耳)溶於 THF (2 毫升)與甲醇(2 毫升)中。以一份添加 1N LiOH (0.219 毫升, 0.22 毫莫耳), 並將反應混合物加熱至回流, 歷經 15 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 且以 2N HCl 酸化。藉過濾收集已沉澱之固體, 以水洗滌, 接著在真空中乾燥。單離獲得 60 毫克標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 438 對 C₁₈H₁₄F₃N₅O₃S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.09 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

中間物 51

5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸：



使 5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯(中間物 6, 1 克, 3.31 毫莫耳)懸浮於 THF (5 毫升)與甲醇(5 毫升)中。以一份添加

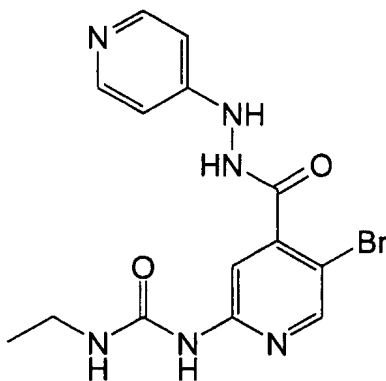
1N LiOH (5 毫升, 5.00 毫莫耳), 並將反應物加熱至回流。使反應混合物冷卻至室溫, 且以 2N HCl 酸化。藉由添加水, 產物係自溶液沉澱。藉過濾收集固體, 並以水洗滌, 及在真空中乾燥, 而得 843 毫克標題化合物。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 288, 290 對 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.07 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 14.02 (寬廣 s, 1H).

中間物 52

1-(5-溴基-4-(2-異菸鹼醯基胍基)吡啶-2-基)-3-乙脲:



使 5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸 (中間物 51, 500 毫克, 1.74 毫莫耳) 與 HATU (792 毫克, 2.08 毫莫耳) 溶於 DMF (5 毫升) 與 DIEA (0.905 毫升, 5.21 毫莫耳) 中。將溶液攪拌 5 分鐘。以一份添加異菸鹼醯基胍 (238 毫克, 1.74 毫莫耳)。以水稀釋反應混合物, 且以 2N HCl 酸化至 pH 2。藉過濾收集所形成之固體, 以水洗滌, 及在真空中乾燥。單離獲得 538 毫克標題化合物。

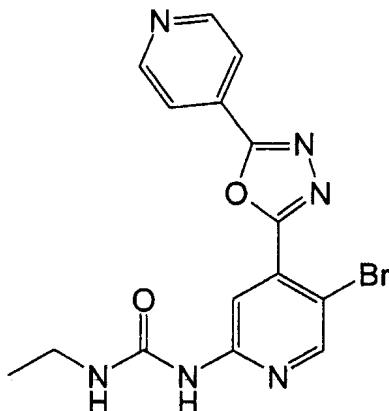
LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 407, 409 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{O}_3$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.09 (t, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.32 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.79 (m, 2H), 9.43

(s, 1H), 10.75-11.01 (d, 1H).

中間物 53

1-(5-溴基-4-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲：

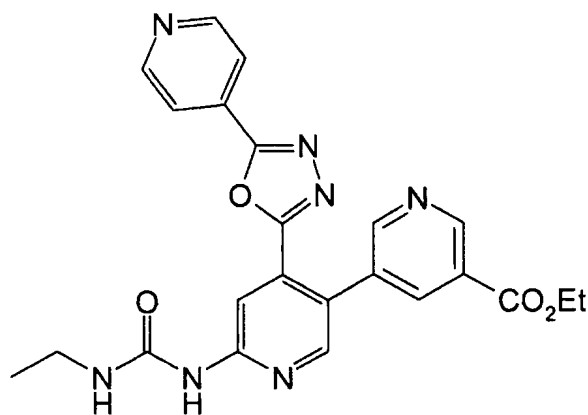


使 1-(5-溴基-4-(2-異菸鹼鹼基脲基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 52, 538 毫克, 1.32 毫莫耳) 與三苯膦 (693 毫克, 2.64 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (6 毫升) 中。相繼添加三乙胺 (0.369 毫升, 2.64 毫莫耳) 與四溴化碳 (876 毫克, 2.64 毫莫耳)。將溶液於室溫下攪拌 12 小時, 然後以水稀釋, 並激烈攪拌 30 分鐘。分離有機層與水層, 且使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下濃縮。使濃縮物溶於最少 DMSO 中, 並藉 Gilson HPLC 純化。單離獲得 105 毫克標題化合物。

LC/MS (ES^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 389, 390 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}_2$.

中間物 54

6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯：



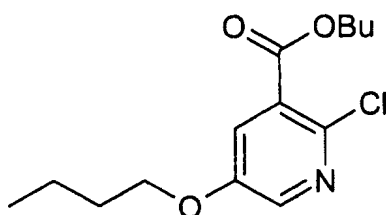
於微波反應容器中，將 1-(5-溴基-4-(5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 53, 105 毫克, 0.27 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯(82 毫克, 0.30 毫莫耳)及碳酸鉍(34.3 毫克, 0.32 毫莫耳)合併，且懸浮於二氧陸圈與水之 4:1 混合物中。以一份添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (15.59 毫克, 0.01 毫莫耳)。將容器密封，脫氣，以氮滌氣，並在微波中加熱至 100°C ，歷經 60 分鐘。使粗製反應混合物濃縮至乾涸。使所形成之殘留物溶於 DMSO 中，過濾，然後藉由 Gilson HPLC 純化(15-55% ACN/0.1% TFA 水，在 14 分鐘內)。單離獲得 58 毫克標題化合物。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 460 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4$.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.05 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 3.16 (m, 2H), 4.29 (q, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.63 (d, 2H), 8.30 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.83 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.53 (s, 1H).

中間物 55

2-丁氧基-5-碘基菸鹼酸丁酯

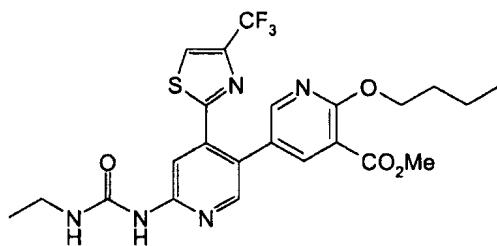


於 2-氯基-5-碘基菸鹼酸甲酯 (1.0 克, 3.37 毫莫耳) 與 丁醇 (0.74 克, 10 毫莫耳) 在 THF (80 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下逐滴添加鉀六甲基二矽氮烷 (20 毫升, 0.5N, 在甲苯中)。發現稍微放熱。將混合物於 -2-0°C 下攪拌 1 小時, 然後, 以醋酸 (0.5 毫升) 與 6N HCl (0.3 毫升) 使反應淬滅。將混合物以水 (80 毫升) 稀釋, 並以 EtOAc (2 x 150 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥, 及濃縮。使殘留物經由急驟式層析純化 (10% EtOAc-庚烷), 而得 1.2 克 (~90%) 油狀物, 為甲基與丁基酯類之混合物 (~1:2)。

MS (ESP): 244.1 ($M+H^+$) 對 $C_{11}H_{14}ClNO_3$, 甲酯, 286.0 ($M+H^+$) 對 $C_{14}H_{20}ClNO_3$

中間物 56

丁氧基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸酯



使 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 (中間物 12, 1.4 克, 3.18 毫莫耳)、2-丁氧基-5-碘基菸鹼酸酯混合物 (中間物 57, 1.2 克, 3.18 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (1.32 克, 9.6 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園- H_2O (25+9 毫升) 中之漿液, 於室溫下以 N_2 起泡 30 分鐘。添加雙(三苯膦)二氯化鈾 (0.23 克, 0.32 毫莫耳), 並將所形成之混合物在 70-80°C 下攪拌 1 小時。使混合物冷卻至室溫, 以水 (50 毫

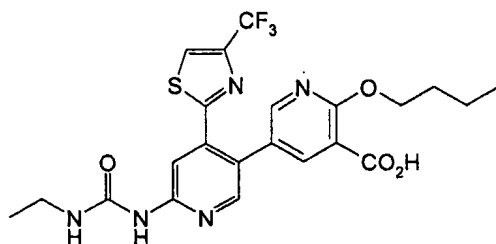
升)稀釋，且分離液層。以 EtOAc (2 x 150 毫升) 萃取有機層。使合併之有機層脫水乾燥，及濃縮。使殘留物經由急驟式層析純化 (10-70% EtOAc-庚烷 +1% EtOH)，而得 1.6 克 (~70%) 6-丁氧基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸酯之混合酯，為淡褐色膠質。

MS (ESP): 524.1 (MH^+) 對 $C_{23}H_{24}F_3N_5O_4S$

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 0.91 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.39-1.48 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 2H), 3.18 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.36 (t, 2H), 7.57 (bt, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.29 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 9.44 (s, 1H).

中間物 57

6-丁氧基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



將 6-丁氧基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸酯之混合酯 (中間物 56, ~100 毫克) 在 1N NaOH (~0.5 毫升) 中，於 THF (~3 毫升) 中，於 50°C 下攪拌，直到藉 LCMS，無起始物質餘留為止蒸發溶劑，並使產物之鈉鹽經由逆相管柱，以 5-70% MeOH-水純化。使產物溶離份濃縮，且以 HCl (1.0N) 中和，獲得 6-丁氧基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸。

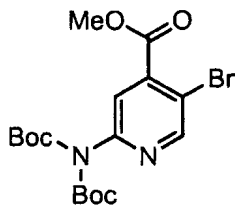
MS (ESP): 510.0 ($M+H^+$) 對 $C_{22}H_{22}F_3N_5O_4S$

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 0.93 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.39-1.48 (m, 2H),

1.65-1.76 (m, 2H), 3.19 (q, 2H), 4.27 (t, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

中間物 58

2-(雙(第三-丁氧羰基)胺基)-5-溴基異菸鹼酸甲酯



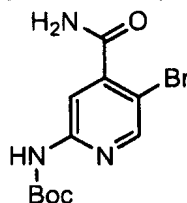
於 1 升圓底燒瓶中，添加 2-胺基-5-溴基異菸鹼酸甲酯 (43.7 克，189 毫莫耳) 與第三-丁醇 (360 毫升)。使混合物保持在 30 °C 下，然後添加 DMAP (1.40 克，11.48 毫莫耳，6%) 與二碳酸二-第三-丁酯 (105 克，481 毫莫耳，2.54 當量)。將所形成之混合物加熱至 80°C，歷經 30 分鐘，接著，使反應混合物冷卻至室溫，並添加乙醇。藉過濾收集所形成之沉澱物，且以乙醇洗滌。於真空及 25°C 下乾燥過夜 (~16 小時) 後，獲得第一份收取產物，為 67.8 克淡褐色固體 (90.2%)。

MS (ESP): 277.1 (MH^+ -Boc-tBu) 對 $C_{17}H_{23}BrN_2O_6$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.5 (s, 18H), 4.0 (s, 32H), 7.7 (s, 1H), 8.7 (s, 1H).

中間物 59

5-溴基-4-胺甲醯基吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯



將 2-(雙(第三-丁氧羰基)胺基)-5-溴基異菸鹼酸甲酯 (中間物 58，67.8 克，157.3 毫莫耳) 在甲醇中之 7N 氨 (600 毫升) 內之

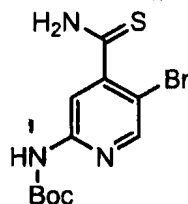
溶液，於密封燒瓶中，在 40-50°C 下攪拌過夜。使所形成之混合物蒸發至乾涸，並將粗產物直接使用於下一步驟，無需進一步純化。

MS (ESP): 339.9 ($M+Na^+$) 對 $C_{11}H_{14}BrN_3O_3$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.47 (s, 9H), 7.82 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.2 (s, 1H).

中間物 60

5-溴基-4-胺甲基硫代噻基吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯



將粗製 5-溴基-4-胺基噻基吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯 (中間物 59, 157.3 莫耳) 以 Lawesson 氏試劑 (65 克, 157.5 毫莫耳) 與四氫呋喃 (500 毫升) 處理。將所形成之混合物於回流下加熱 1 小時，然後，將其在室溫下攪拌度過週末。使混合物在真空中濃縮至乾涸，並添加甲苯 (~200 毫升)。於引發後，鮮明黃色固體係沉澱，將其收集，且以甲苯洗滌，接著在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 4 小時，產生 49 克鮮明黃色固體 (94%)。

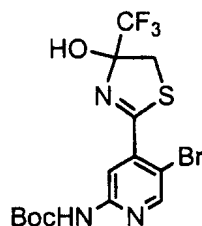
MS (ESP): 354.2 ($M+Na^+$) 對 $C_{11}H_{14}BrN_3O_2S$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.53 (s, 9H), 7.03 (br, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

中間物 61

5-溴基-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基胺

基甲酸第三-丁酯



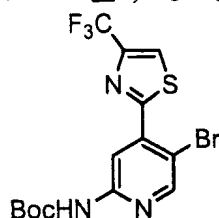
於2升圓底燒瓶中，添加四氫呋喃(800毫升)中之5-溴基-4-胺甲基硫代噻基吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯(中間物60，48克，145毫莫耳)，然後添加固態碳酸氫鈉(24.4克，290毫莫耳)，接著為1,1,1-三氟-3-溴丙酮(31毫升，290毫莫耳)。將所形成之混合物(黃色懸浮液)在室溫下攪拌過夜。過濾白色懸浮液，並以水(2.2~2.5升)洗滌固體。使白色固體在真空下乾燥成第1份收取產物(54.4克，85%產率)。使母液濃縮，以移除四氫呋喃，過濾，及洗滌，於乾燥後，獲得3.5克白色固體。

MS (ESP): 386.0 (M-Boc) 對 $C_{14}H_{15}BrF_3N_3O_3S$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.6 (s, 9H), 3.3 (br, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.9 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

中間物 62

5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯



於2升圓底燒瓶中，添加5-溴基-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯(中間物61，54.4克，123毫莫耳)與二甲氧基乙烷(800毫升)。使混合物在冰

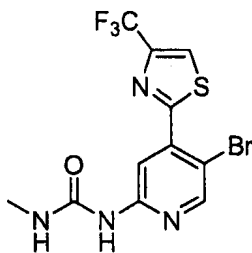
水浴中冷卻，然後同時添加三氟醋酸酐(68毫升，502毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(128毫升，1.10莫耳)，歷經30分鐘。控制放熱反應之溫度低於6°C。將所造成之橘色/黃色溶液在冰水浴中攪拌半小時，接著溫熱至室溫，歷經2小時。使溶液濃縮至乾涸，並將殘留物以甲醇研製。收集已沉澱之固體，且以更多甲醇洗滌，及在真空下乾燥過夜，產生48.3克白色固體，為第1份收取產物。使母液濃縮，並再一次以甲醇研製，獲得第2份收取產物，為淡黃色固體(1.5克)。獲得合計49.8克產物，95.4%產率。

MS (ESP): 368.0 (M-Boc) 對 $C_{14}H_{13}BrF_3N_3O_2S$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.6 (s, 9H), 8.0 (s, 1H), 8.2 (br, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

中間物 63

1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-甲脒

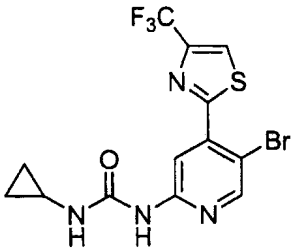
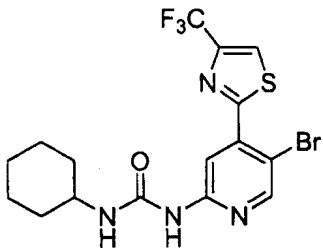
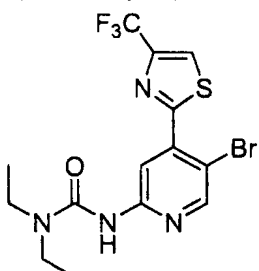


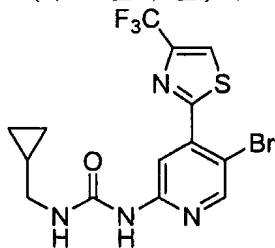
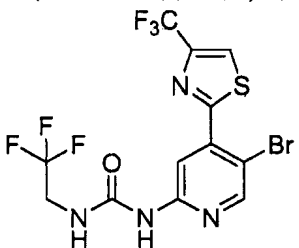
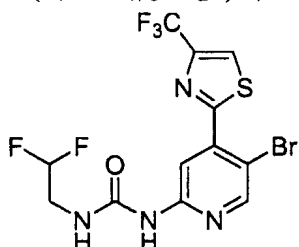
於密封管中，添加5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯(中間物62，1.2克)與甲胺(15毫升，2M，在甲醇中)。將反應混合物於微波中在145°C下加熱2小時。使混合物濃縮至乾涸，獲得所要之產物，為白色固體(定量產率)。將此粗產物直接使用於Suzuki偶合，無需進一步純化。

MS (ESP): 381.0 (MH^+) 對 $C_{11}H_8BrF_3N_4OS$.

中間物 64-69

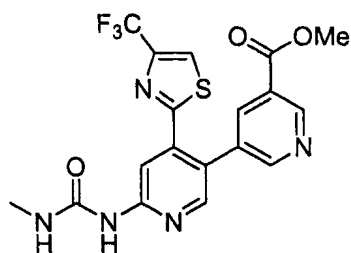
下列中間物係根據關於中間物 63 所述之程序，自表中所列示之起始物質合成。

中間物	化合物	數據	SM
64	1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-環丙基脲 	MS (ESP) : 408.9 (MH ⁺) $C_{13}H_{10}BrF_3N_4OS$ ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.56-0.65 (m, 2H), 0.80-0.85 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)	中間物62與環丙基胺
65	1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-環己基脲 	MS (ESP) : 450.9 (MH ⁺) 對 $C_{16}H_{16}BrF_3N_4OS$	中間物62與環己胺
66	3-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-1,1-二乙基脲 	MS (ESP) : 424.9 (MH ⁺) 對 $C_{14}H_{14}BrF_3N_4OS$	中間物62與二乙胺

中間物	化合物	數據	SM
67	1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-(環丙基甲基)脲 	MS (ESP) : 423.0 (MH ⁺) 對C ₁₄ H ₁₂ BrF ₃ N ₄ OS ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.25-0.30 (m, 2H), 0.55-0.65 (m, 2H), 1.01-1.10 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)	中間物62與環 哌喃甲胺
68	1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲 	MS (ESP) : 450.9 (MH ⁺) 對C ₁₂ H ₇ BrF ₆ N ₄ OS	中間物62與 1,1,1,-三氟乙 胺
69	1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-(2,2-二氟乙基)脲 	MS (ESP) : 432.9 (MH ⁺) 對C ₁₂ H ₈ BrF ₅ N ₄ OS ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : δ 3.80 (td, 2H), 5.99 (tt, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (s, br, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.30 (br, 1H)	中間物62與 1,1-二氟乙胺

中間物 70

6'-(3-甲基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸
甲酯



於密封管中，添加水(10毫升)中之1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-甲脲(中間物63，0.41克，1.07毫莫

耳)、反式二氯雙(三苯膦)鈀(II) (75 毫克, 10 毫莫耳%)、1,4-二氧陸園(10 毫升)、碳酸氫鈉(180 毫克, 2.14 毫莫耳), 然後添加 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯(0.42 克, 1.61 毫莫耳)。將所形成之混合物藉由氮滌氣 5 分鐘, 接著於 50°C 下加熱 2 小時(在微波中)。以 LC 為基準, 反應不完全, 並將混合物於 60°C 下再加熱 1 小時(在微波中)。以水稀釋所形成之混合物, 以醋酸乙酯萃取(3x), 且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後, 使粗產物藉 Analogix 純化, 而得所要之產物, 為白色固體(200 毫克, 42.7%)。

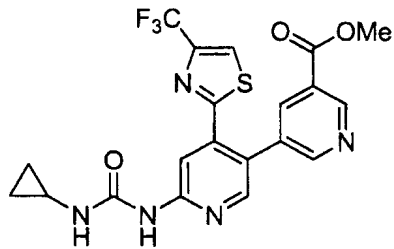
MS (ESP): 438.0 (MH⁺) 對 C₁₈H₁₄F₃N₅O₃S

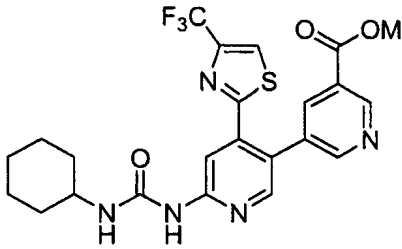
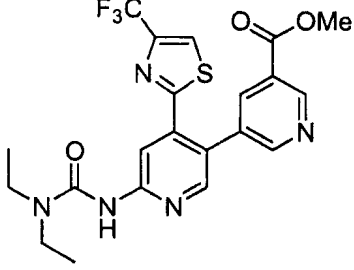
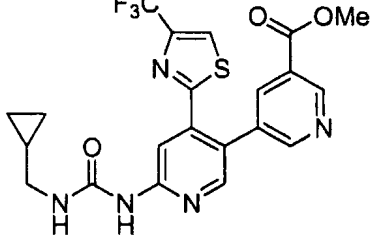
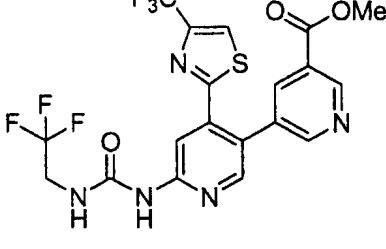
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.12 (d, 1H)

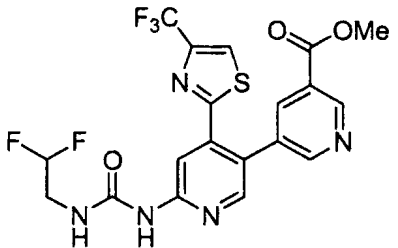
¹⁹F NMR 光譜 (300 MHz, CD₃OD) -66.05

中間物 71-76

下列中間物係根據關於中間物 70 所述之程序, 製自表中所指示之起始物質。

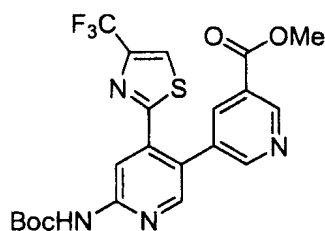
中間物	化合物	數據	SM
71	6'-(3-環丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP): 464.1 (MH ⁺) 對 C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 0.57-0.60 (m, 2H), 0.77-0.80 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.97 (br, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.12 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.05	中間物 64 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
72	6'-(3-環己基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 506.1 (MH ⁺) 對C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 1.19-1.46 (m, 5H), 1.2-2.1 (m, 5H), 3.7 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.11 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.04	中間物65與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯
73	6'-(3,3-二乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 480.0 (MH ⁺) 對C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 1.25 (t, 6H), 3.49 (q, 4H), 3.94 (s, 3H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 9.11 (d, 1H) ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.04	中間物66與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯
74	6'-(3-(環丙基甲基)脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 478.2 (MH ⁺) 對C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S ; ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 0.27-0.31 (m, 2H), 0.51-0.58 (m, 2H), 1.07-1.20 (m, 1H), 3.20 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.12 (d, 1H) ; ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.16	中間物67與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯
75	6'-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 506.1 (MH ⁺) 對C ₁₉ H ₁₃ F ₆ N ₅ O ₃ S ; ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 3.95 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.13 (d, 1H) ; ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.04 (s, 3F), -74.95 (t, 3F)	中間物68與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
76	6'-(3-(2,2-二氟乙基)脲基)- 4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)- 3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 488.1 (MH ⁺) 對C ₁₉ H ₁₄ F ₅ N ₅ O ₃ S ; ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) : δ 3.71 (td, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.99 (tt, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.12 (d, 1H) ; ¹⁹ F NMR (300 MHz, CD ₃ OD) -66.04 (s, 3F), -125.33 (t, 1F), -125.53 (t, 1F)	中間物69與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯

中間物 77

6'-(第三-丁氧羰基胺基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



製成碳酸鉀(4克，28.9毫莫耳)在水(250毫升)中之溶液，並藉由N₂滌氣數分鐘。於1升圓底燒瓶中，添加5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯(中間物62，6克，14.2毫莫耳)、反式二氯雙(三苯膦)鉀(II)(997毫克，10毫耳%)及1,4-二氧陸園(300毫升)。添加已製成之碳酸鉀溶液，接著為5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯(5.58克，21.2毫莫耳)，並將混合物以1,4-二氧陸園(200毫升)進一步稀釋。將所形成之褐色溶液藉由N₂進一步滌氣~10-15分鐘，然後加熱至55°C(回流)，歷經~10-15分鐘。褐色溶液變成黑色。1小時後，以LCMS為基準，反應進行至完成。使混合物冷卻，且藉由醋酸乙酯(200毫升)稀釋，

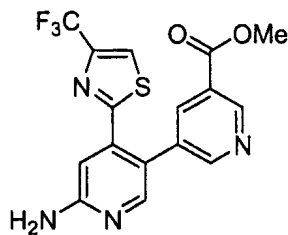
接著以鹽水洗滌兩次。將合併之水層以醋酸乙酯(400 毫升)逆洗，及使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，獲得灰色固體。使粗製固體藉矽膠填充柱純化，以醋酸乙酯/庚烷(3:4 或 3:5)溶離。於濃縮後，將所形成之固體以乙醇進一步研製，獲得 5.6 克白色絨毛狀固體。使母液濃縮，並以乙醇研製，獲得第 2 份收取產物，為白色固體(0.33 克)。獲得合計 5.93 克產物(87.2%)。

MS (ESP): 481.2 (MH^+) 對 $C_{21}H_{19}F_3N_4O_4S$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.60 (s, 9H), 3.9 (s, 3H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.2 (d, 1H).

中間物 78

6'-氨基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

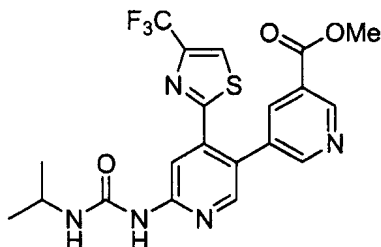


於 250 毫升圓底燒瓶中，添加 6'-(第三-丁氧羰基氨基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 77，1.6 克，3.33 毫莫耳)與 1,4-二氧陸園中之 4M HCl (110 毫升)，並將所形成之透明溶液於室溫下攪拌度過週末(兩天)。將飽和碳酸氫鈉添加至懸浮液中，以使酸中和。以醋酸乙酯萃取(3x)所形成之透明溶液，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮及乾燥後，獲得黃色絨毛狀固體，定量產率，使用之而無需純化。

MS (ESP): 381.0 (MH^+ 平均) 對 $C_{11}H_8BrF_3N_4OS$

中間物 79

6'-(3-異丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



於密封管中，添加 6'-胺基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 78，330 毫克，0.87 毫莫耳)與氯仿(5 毫升)，然後添加異氰酸異丙酯(0.5 毫升)。將所形成之混合物在 50°C (油浴)下加熱 24 小時。反應不完全。添加更多異氰酸異丙酯(1 毫升)，並將混合物於 50°C (油浴)下再加熱 3 天。使所形成之懸浮液濃縮至乾涸，且藉由乙醇研製。在過濾及乾燥後，獲得白色固體(300 毫克，74.3%)。

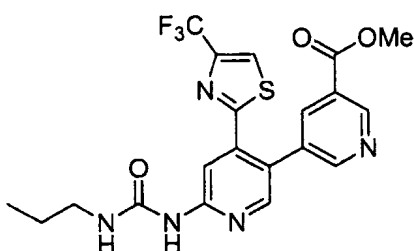
MS (ESP): 466.2 (MH⁺) 對 C₂₀H₁₈F₃N₅O₃S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.24 (d, 6H), 3.93-4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.88 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.11 (d, 1H)

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) -66.00

中間物 80

6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



於密封管中，添加 6'-胺基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 78，350 毫克，0.921 毫莫耳)與氯仿(5 毫升)，然後添加異氰酸丙酯(1.75 毫升)。將所形成之混合物在 50°C (油浴)下加熱 4 天。使所形成之懸浮液濃縮至乾涸，並藉由甲醇研製。在過濾及乾燥後，獲得白色固體(257 毫克，60%)。

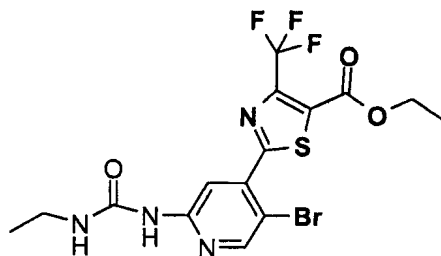
MS (ESP): 466.2 (MH⁺) 對 C₂₀H₁₈F₃N₅O₃S

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.99 (t, 3H), 1.58-1.66 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.11 (d, 1H)

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) -66.00

中間物 81

2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯



將 5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺(中間物 5，5.0 克，16.5 毫莫耳)、2-氯基-3-酮基-4,4,4-三氟丁酸乙酯(25 克，114 毫莫耳)在乙腈(250 毫升)中之懸浮液，於 60°C 下加熱 6 天。使溶液冷卻，添加三乙胺(12 毫升，87 毫莫耳)，接著逐滴添加氯化甲烷磺醯(3.0 毫升，39 毫莫耳)。然後，將此混合物在室溫下攪拌過夜。過濾固體，以水(500 毫升)洗滌，並在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 12 小時，獲得 3.2 克(41%) 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙

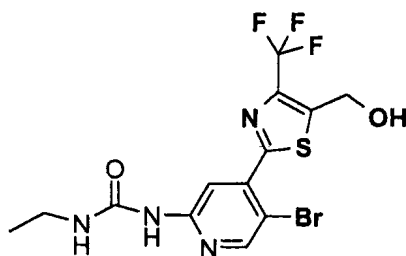
酯，為淡黃色固體。

MS (ESP) : 467.1 與 468.9 ($M+H^+$) 對 $C_{15}H_{14}BrF_3N_4O_3S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.08 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (t, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H)

中間物 82

1-(5-溴基-4-(5-(羥甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



於 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯 (中間物 81, 4.7 克, 10 毫莫耳) 在四氫呋喃 (85 毫升) 中之懸浮液內，添加硼氫化鋰粉末 (653 毫克, 30 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 3 小時，於此段時間內，溶液轉變成黃色，且均勻。然後，將水 (50 毫升) 小心地添加至反應物中，並於真空中移除有機物質。將殘留水相以醋酸乙酯 (3x, 50 毫升) 萃取。合併有機萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。這獲得 4.2 克 (92%) 1-(5-溴基-4-(5-(羥甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲，為淡黃色固體。

MS (ESP) : 424.8 與 426.9 ($M+H^+$) 對 $C_{13}H_{12}BrF_3N_4O_2S$

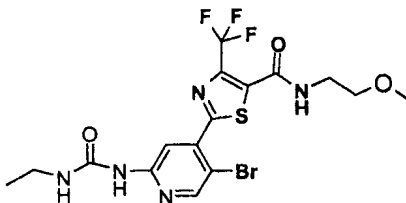
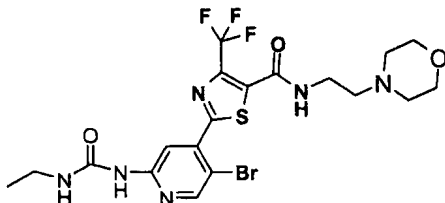
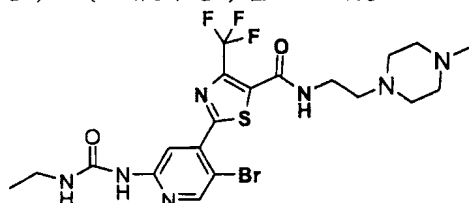
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.08 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 6.37 (bt, 1H), 7.26 (bt, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H).

中間物 83-85

下列中間物係藉由下文所述之一般程序，自表中所指示之起始物質合成。

一般程序

將 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯(中間物 81, 0.5 克)與過量胺(不含溶劑, 或 4-6 當量, 在乙醇溶液中)在微波中加熱至 80-90°C, 歷經 3 小時。藉過濾收集所形成之固體, 並藉由甲基第三-丁基醚洗滌, 而得所要之產物, 為淡黃色或灰白色固體。

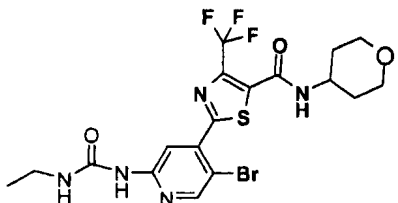
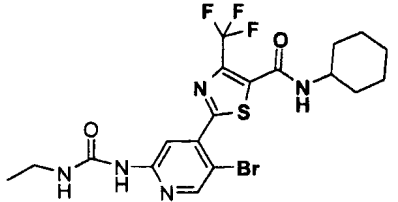
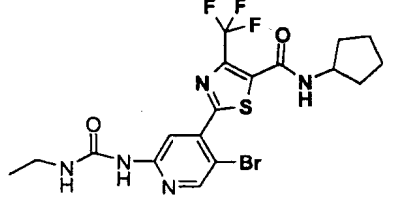
中間物	化合物	數據	SM
83	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP): 495.9與498.0 (M+H ⁺) 對C ₁₆ H ₁₇ BrF ₃ N ₅ O ₃ S; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.08 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.18 (t, 1H), .43 (bs, 1H)	中間物81與甲氧基乙胺
84	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(2-嗎福啉基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP): 551.0與552.9 (M+H ⁺) 對C ₁₉ H ₂₂ BrF ₃ N ₆ O ₃ S; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.08 (t, 3H), 2.41 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 7.21 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.02 (t, 1H), .42 (bs, 1H)	中間物81與2-嗎福啉基乙胺
85	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP): 564.0與566.1 (M+H ⁺) 對C ₂₀ H ₂₅ BrF ₃ N ₇ O ₂ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.08 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.44 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.98 (t, 1H), .43 (bs, 1H)	中間物81與2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙胺

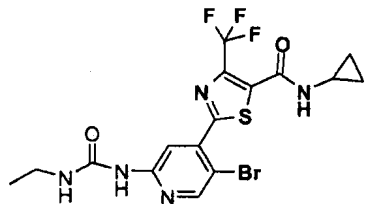
中間物 86-89

下列中間物係藉由下文所述之一般程序，自表中所指示之起始物質合成。

一般程序

將 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸乙酯(中間物 81, 0.5 克)、氯化鎂(1 當量)及過量胺(4-6 當量，在乙醇溶液中)在微波中加熱至 90°C，歷經 3 小時。過濾固體，藉由水與甲基第三-丁基醚洗滌，然後，在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 12 小時，獲得所要之產物，為淡黃色或灰白色固體。

中間物	化合物	數據	SM
86	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(四氫-2H-呋喃-4-基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP) : 522.0與524.1 (M+H ⁺) 對C ₁₈ H ₁₉ BrF ₃ N ₅ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.08 (t, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), .42 (bs, 1H)	中間物81與四氫-2H-呋喃-4-胺
87	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-環己基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP) : 520.2與522.0 (M+H ⁺) 對C ₁₉ H ₂₁ BrF ₃ N ₅ O ₂ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.08 (t, 3H), 1.26 (m, 5H), 1.69 (m, 5H), 3.17 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 7.21 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), .41 (bs, 1H)	中間物81與環己胺
88	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-環戊基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP) : 506.1與507.9 (M+H ⁺) 對C ₁₈ H ₁₉ BrF ₃ N ₅ O ₂ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.08 (t, 3H), 1.66 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), .42 (bs, 1H)	中間物81與環戊胺

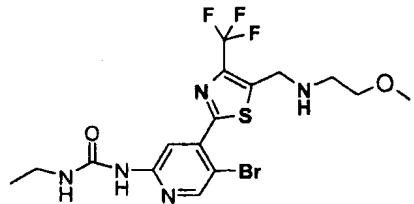
中間物	化合物	數據	SM
89	2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-環丙基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 	MS (ESP) : 477.9與480.0 (M+H ⁺) 對C ₁₆ H ₁₅ BrF ₃ N ₅ O ₂ S ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 0.55 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), .44 (bs, 1H)	中間物81與環丙胺

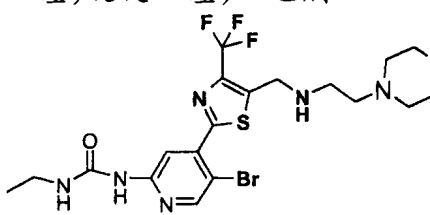
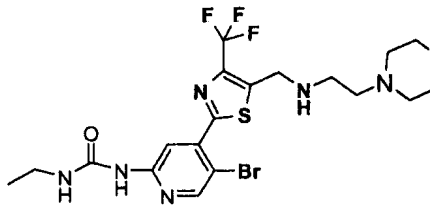
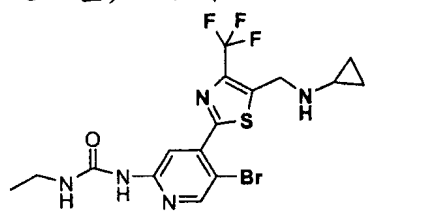
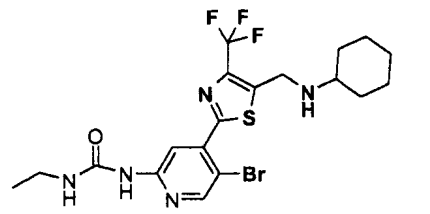
中間物 90-96

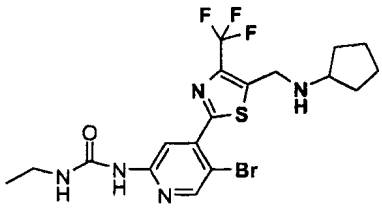
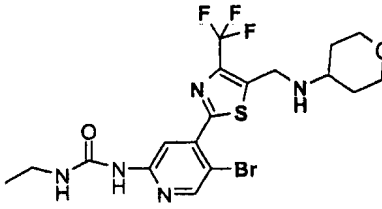
下列中間物係藉由下文所述之一般程序，自表中所指示之起始物質合成。

一般程序

使 1-(5-溴基-4-(5-(羥甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 82，0.5 克，1.17 毫莫耳)溶於四氫呋喃(15 毫升)中。相繼添加三乙胺(448 微升，3.5 毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(137 微升，1.77 毫莫耳)，並將反應物攪拌 2 小時。添加適當胺(5.9 毫莫耳)，且將反應物於室溫下再攪拌 18 小時。然後，於真空中移除溶劑，及添加飽和碳酸氫鈉(3 毫升)。將此懸浮液以醋酸乙酯(3x，3 毫升)萃取，且合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。使用產物而無需進一步純化。

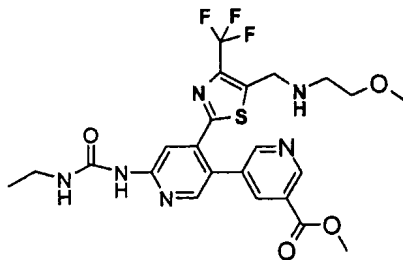
中間物	化合物	數據	SM
90	1-(5-溴基-4-(5-((2-甲氧基乙基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 482.1, 484.1 (M+H ⁺) 對C ₁₆ H ₁₉ BrF ₃ N ₅ O ₂ S ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 2.78 (t, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.26 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H).	中間物82與甲氧基乙胺

中間物	化合物	數據	SM
91	1-(5-溴基-4-(5-((2-嗎福啉基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 537.0, 539.1 (M+H ⁺) 對C ₁₉ H ₂₄ BrF ₃ N ₆ O ₂ S ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 2.28-2.44 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.36 (bs, 1H).	中間物82與2-嗎福啉基乙胺
92	1-(5-溴基-4-(5-((2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 550.2, 552.2 (M+H ⁺) 對C ₂₀ H ₂₇ BrF ₃ N ₇ OS ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.21-2.44 (m, 10H), 2.76 (t, 2H), 3.18 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 7.22 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.39 (bs, 1H).	中間物82與2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙胺
93	1-(5-溴基-4-(5-((環丙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 464.1, 465.9 (M+H ⁺) 對C ₁₆ H ₁₇ BrF ₃ N ₅ OS ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 0.24 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 2.21 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 7.22 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.37 (bs, 1H).	中間物82與環丙胺
94	1-(5-溴基-4-(5-((環己胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 506.1, 507.9 (M+H ⁺) 對C ₁₉ H ₂₃ BrF ₃ N ₅ OS ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.03-1.38 (m, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 7.23 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H).	中間物82與環己胺

中間物	化合物	數據	SM
95	1-(5-溴基-4-(5-((環戊基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 553.2 (M+H ⁺) 對 C ₁₈ H ₂₁ BrF ₃ N ₅ OS ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H).	中間物82與環戊胺
96	1-(5-溴基-4-(5-((四氫-2H-呋喃-4-基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 507.9, 510.0 (M+H ⁺) 對 C ₁₈ H ₂₁ BrF ₃ N ₅ O ₂ S ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 1.29 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.22 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H).	中間物82與四氫-2H-呋喃-4-胺

中間物 97

6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



使 1-(5-溴基-4-(5-((2-甲氧基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 90, ~500 毫克, 1 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸甲酯 (0.40 克, 1.5 毫莫耳) 及反式二氯雙(三苯膦)鉀(II) (70 毫克, 0.1 毫莫耳) 溶於 1,4-二氧陸圈 (10 毫升) 中。使碳酸氫鈉 (252 毫克, 3 毫莫耳) 溶於水 (3 毫升) 中, 並添加至上述混合物中。將反應物在微波中於 110°C 下加熱 30 分鐘。然後, 將醋酸乙酯 (10 毫升)

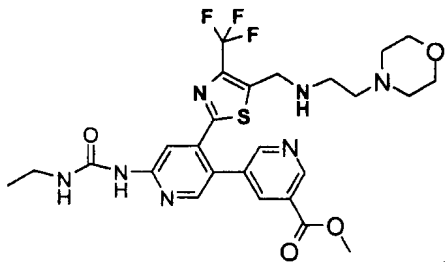
添加至反應物中，且分離液層。於真空中移除溶劑，及使殘留物於12克 Analogix 管柱上層析，使用二氯甲烷中之0-10% 甲醇。合併含有產物之溶離份，獲得產物酯(65%產率)。

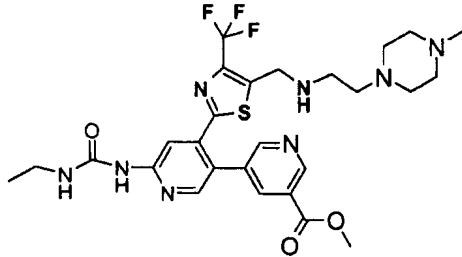
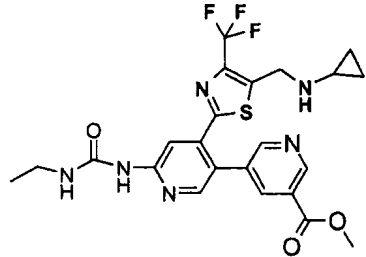
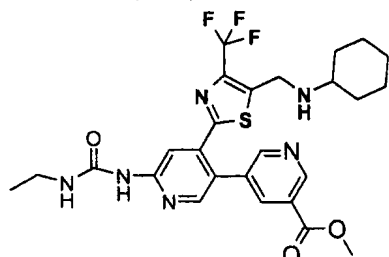
MS (ESP) : 539.1 ($M+H^+$) 對 $C_{23}H_{25}F_3N_6O_4S$

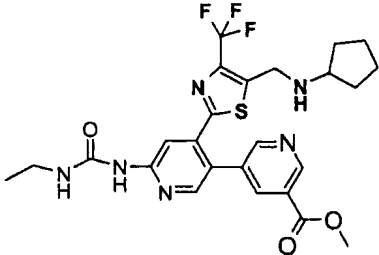
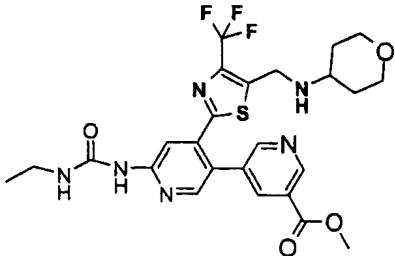
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).

中間物 98-103

下列中間物係按關於中間物 97 所述，製自表中所指示之起始物質。

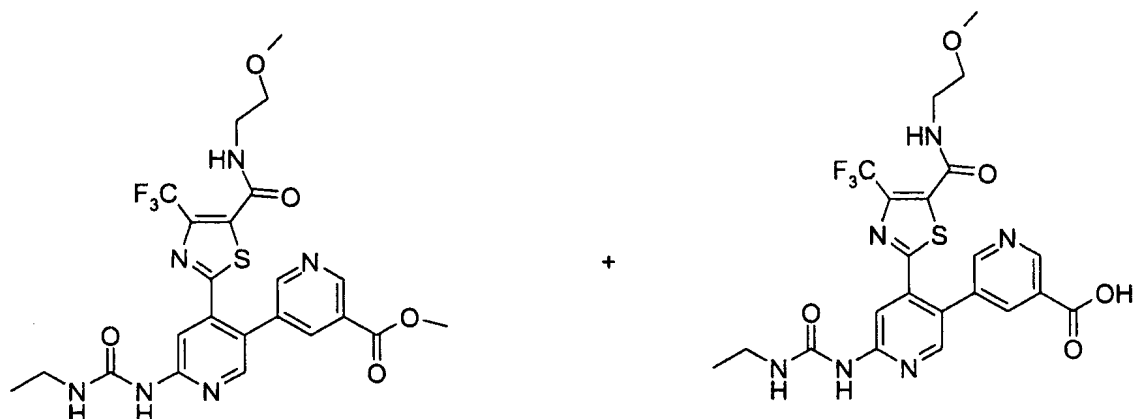
中間物	化合物	數據	SM
98	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((2-嗎福啉基乙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 594.0 ($M+H^+$) 對 $C_{26}H_{30}F_3N_7O_4S$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).	中間物91與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
99	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氨基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 521.2 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₃F₃N₆O₃S ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).	中間物92與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯
100	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((環丙胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 521.2 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₃F₃N₆O₃S ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).	中間物93與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯
101	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((環己胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 563.1 (M+H⁺) 對 C₂₆H₂₉F₃N₆O₃S ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).	中間物94與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
102	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((環戊基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 549.0 (M+H ⁺) 對 C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₆ O ₃ S ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).	中間物95與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯
103	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-((四氫-2H-吡喃-4-基胺基)甲基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 565.2 (M+H ⁺) 對 C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₆ O ₄ S ; ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).	中間物96與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸甲酯

中間物 104 與 中間物 105

6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-甲氧基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-甲氧基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



於 35 毫升微波小玻瓶中，連續添加 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 (中間物 83, 0.5 克, 1.0 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯 (0.40 克, 1.5 毫莫耳)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (3 毫升)、1,4-二氧陸園 (10 毫升) 及二氯-雙(三苯基膦基)鈦 (II) (70 毫克, 0.10 毫莫耳)。然後，將混合物在微波中於 110°C 下加熱 30 分鐘。添加醋酸乙酯 (40 毫升) 與水 (40 毫升)。接著，將水層以醋酸乙酯 (2x, 50 毫升) 進一步萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物裝填在 24 克 Analogix 矽膠管柱 [庚烷：(9/1) 醋酸乙酯 / 甲醇] 上，獲得酯 (中間物 105)，為灰白色粉末。以稀 HCl 調整水層至 pH~4，並以醋酸乙酯 / 四氫呋喃 (1/1) (3x, 100 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酸中間物 106，為黃色固體，使用之而無需進一步純化。

中間物 104： 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

MS (ESP)： 553.2 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₃F₃N₆O₅S

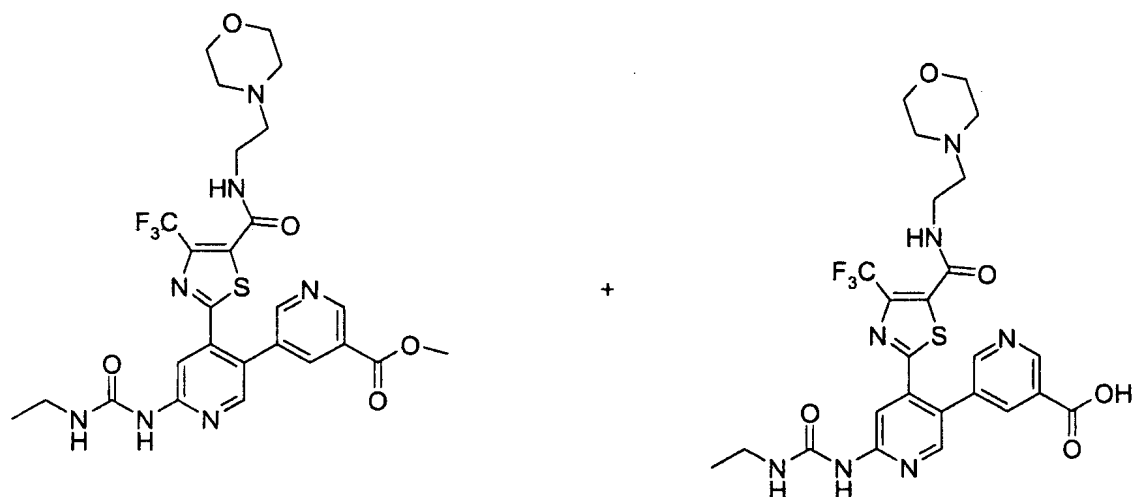
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)： δ 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 7.49 (t, 1H), 8.24 (1H), 8.28 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.52 (bs, 1H).

中間物 105： 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-甲氧基乙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

MS (ESP)： 539.1 (M+H⁺) 對 C₂₂H₂₁F₃N₆O₅S

中間物 106 與 中間物 107

6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-嗎福啉基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-嗎福啉基乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



於 35 毫升微波小玻璃瓶中，連續添加 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(2-嗎福啉基乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酰胺 (中間物 84，0.5 克，0.9 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯 (0.36 克，1.4 毫莫耳)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (3 毫升)、1,4-二氧陸園 (10 毫升) 及二氯-雙(三苯基膦基)鈀 (II) (65 毫克，0.09 毫莫耳)。然後，將混合物在微波中加熱至 110°C，歷經 30 分鐘。添加醋酸乙酯 (40 毫升) 與水 (40 毫升)。接著，將水層以醋酸乙酯 (2x，50 毫升) 進一步萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酯 (中間物 106)，使用之而無需進一步純化。以稀 HCl 調整水層至 pH~4，並以醋酸乙酯 / 四氫呋喃 (1/1) (3x，100 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酸中間物 107，為黃色固體，

亦使用之而無需進一步純化。

中間物 106：6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-嗎福啉基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

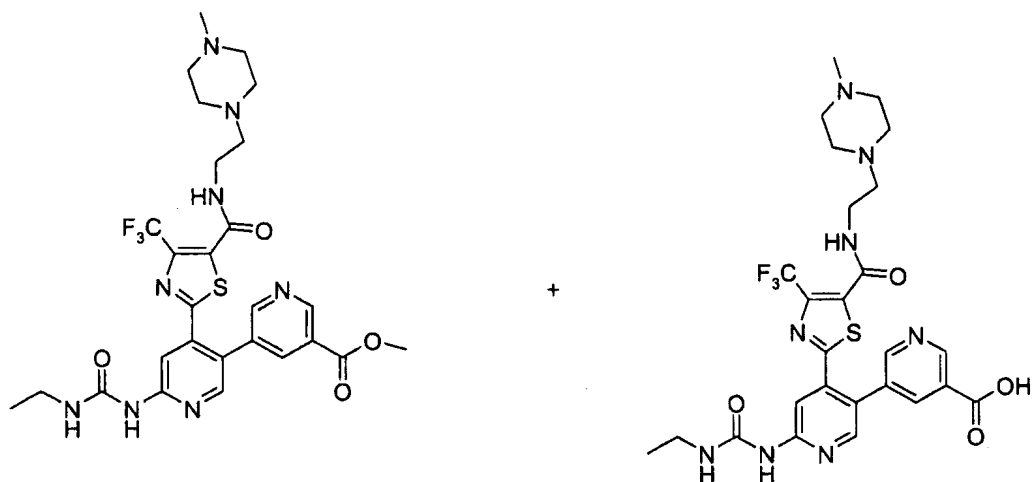
MS (ESP)：608.1 (M+H⁺) 對 C₂₆H₂₈F₃N₇O₅S

中間物 107：6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-嗎福啉基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

MS (ESP)：594.0 (M+H⁺) 對 C₂₅H₂₆F₃N₇O₅S

中間物 108 與中間物 109

6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



於 35 毫升微波小玻璃瓶中，連續添加 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基)-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸甲酯(中間物 85，0.5 克，0.9 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯(0.36 克，1.4 毫莫耳)、飽和碳酸氫鈉水溶液(3 毫升)、1,4-二氧陸園(10 毫升)及二氯-雙(三苯基膦基)鉀(II)(65 毫克，0.09 毫莫耳)。然後，

將混合物在微波中加熱至 110°C，歷經 30 分鐘。添加醋酸乙酯 (40 毫升) 與水 (40 毫升)。接著，將水層以醋酸乙酯 (2x，50 毫升) 進一步萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酯 (中間物 108)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。然後，以稀 HCl 調整水層至 pH~6、4 及 2，並以醋酸乙酯/四氫呋喃 (1/1) 萃取，但是，產物仍然存在於水層下。接著，使水層通過 30 克 Analogix C18 管柱 (乙腈/水)，以移除大部份鹽，及獲得酸中間物 109，為黃色固體，使用之而無需進一步純化。

中間物 108： 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

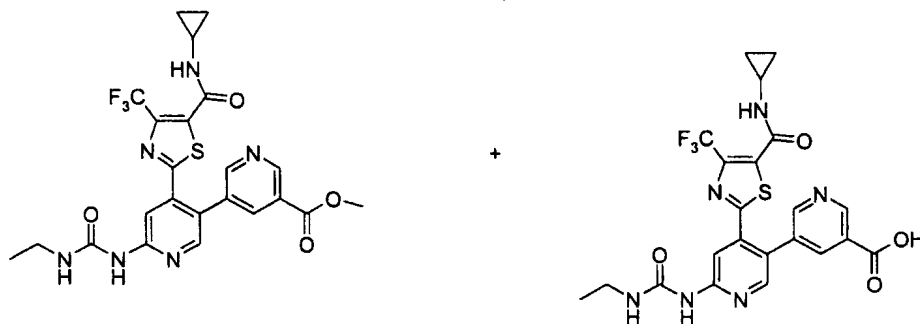
MS (ESP)： 621.3 ($M+H^+$) 對 $C_{27}H_{31}F_3N_8O_4S$

中間物 109： 6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

MS (ESP)： 607.2 ($M+H^+$) 對 $C_{26}H_{29}F_3N_8O_4S$

中間物 110 與中間物 111

4'-(5-(環丙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 4'-(5-(環丙基胺甲鹽基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



於 35 毫升微波小玻瓶中，連續添加 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-環丙基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺(中間物 89，0.5 克，1.0 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯(0.4 克，1.5 毫莫耳)、飽和碳酸氫鈉水溶液(3 毫升)、1,4-二氧陸園(10 毫升)及二氯雙(三苯基膦基)鉀(II)(70 毫克，0.1 毫莫耳)。然後，將混合物在微波中加熱至 110°C，歷經 30 分鐘。添加醋酸乙酯(40 毫升)與水(40 毫升)。接著，將水層以醋酸乙酯(2x，50 毫升)進一步萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酯(中間物 110)，使用之而無需進一步純化。以稀 HCl 調整水層至 pH~4，並以醋酸乙酯/四氫呋喃(1/1)(3x，100 毫升)萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得酸中間物 111，為黃色固體，亦使用之而無需進一步純化。

中間物 110： 4'-(5-(環丙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

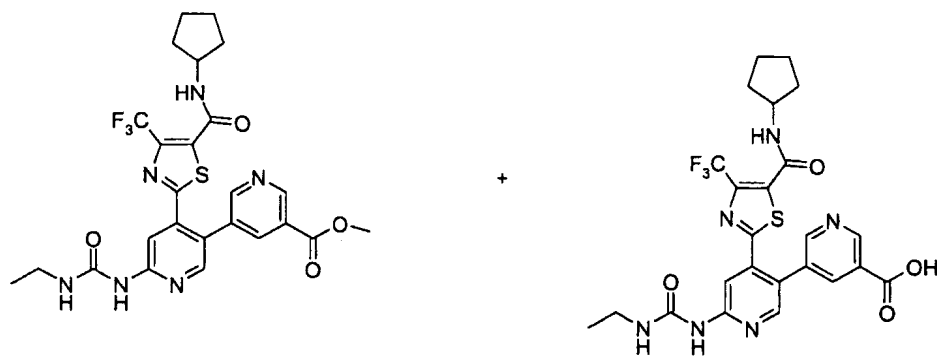
MS (ESP)： 535.2 (M+H⁺) 對 C₂₃H₂₁F₃N₆O₄S

中間物 111： 4'-(5-(環丙基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

MS (ESP)： 521.1 (M+H⁺) 對 C₂₂H₁₉F₃N₆O₄S

中間物 112 與中間物 113

4'-(5-(環戊基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 4'-(5-(環戊基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



於 35 毫升微波小玻瓶中，連續添加 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-環戊基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 (中間物 88，0.5 克，1.0 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯 (0.4 克，1.5 毫莫耳)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (3 毫升)、1,4-二氧陸園 (10 毫升) 及二氯雙(三苯基膦基)鈀 (II) (70 毫克，0.1 毫莫耳)。然後，將混合物在微波中加熱至 110°C，歷經 30 分鐘。添加醋酸乙酯 (40 毫升) 與水 (40 毫升)。接著，將水層以醋酸乙酯 (2x，50 毫升) 進一步萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酯 (中間物 112)，使用之而無需進一步純化。以稀 HCl 調整水層至 pH~4，並以醋酸乙酯/四氫呋喃 (1/1) (3x，100 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酸中間物 113，為黃色固體，亦使用之而無需進一步純化。

中間物 112： 4'-(5-(環戊基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

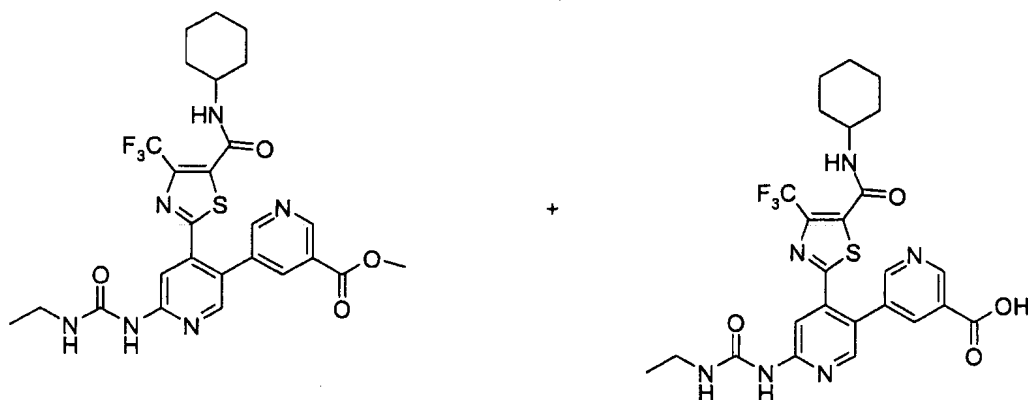
MS (ESP)： 563.1 (M+H⁺) 對 C₂₅H₂₅F₃N₆O₄S

中間物 113： 4'-(5-(環戊基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

MS (ESP): 549.0 (M+H⁺) 對 C₂₄H₂₃F₃N₆O₄S

中間物 114 與 中間物 115

4'-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 4'-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



於 35 毫升微波小玻璃瓶中，連續添加 2-(5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-基)-N-環己基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧醯胺 (中間物 87, 0.5 克, 1.0 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯 (0.4 克, 1.5 毫莫耳)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (3 毫升)、1,4-二氧陸園 (10 毫升) 及二氯雙(三苯基膦基)鉀 (II) (70 毫克, 0.1 毫莫耳)。然後，將混合物在微波中加熱至 110°C，歷經 30 分鐘。添加醋酸乙酯 (40 毫升) 與水 (40 毫升)。接著，將水層以醋酸乙酯 (2x, 50 毫升) 進一步萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酯 (中間物 114)，使用之而無需任何進一步純化。以稀 HCl 調整水層至 pH~4，並以醋酸乙酯/四氫呋喃 (1/1) (3x, 100 毫升) 萃取。使合併之有機物質以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製酸中間物 115，為黃色固體，亦使用之而無需進一步純化。

中間物 114：4'-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

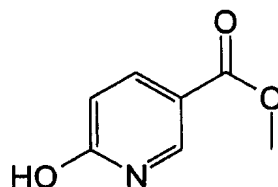
MS (ESP)：577.1 (M+H⁺) 對 C₂₆H₂₇F₃N₆O₄S

中間物 115：4'-(5-(環己基胺甲醯基)-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

MS (ESP)：563.1 (M+H⁺) 對 C₂₅H₂₅F₃N₆O₄S

中間物 116

6-羥基菸鹼酸甲酯



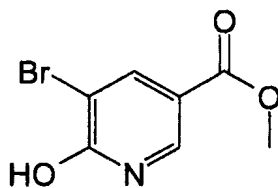
使 6-羥基-菸鹼酸 (100 克，719 毫莫耳) 懸浮於甲醇 (1 升) 中。添加 18M 硫酸 (50 毫升)，並將反應物於回流下加熱 16 小時。然後，使反應混合物冷卻，且慢慢添加碳酸氫鈉粉末 (45 克)，以使一部份酸中和。接著於真空中移除大部份甲醇。添加水 (1 升)，並以小心添加重碳酸鹽溶液調整 pH 至 7。將此懸浮液以二氯甲烷 (4x，200 毫升) 萃取，且合併有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。使固體在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 1.5 小時，獲得 83 克 (75%) 6-羥基菸鹼酸甲酯，為白色固體。

MS (ESP)：154.2 (MH⁺) 對 C₇H₇NO₃

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)：3.88 (s, 3H), 6.59 (dd, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.21 (m, 1H), 13.19 (bs, 1H).

中間物 117

5-溴基-6-羥基菸鹼酸甲酯



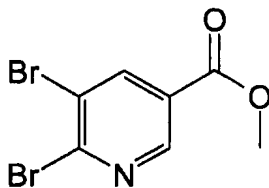
使 6-羥基菸鹼酸甲酯(中間物 116, 50 克, 327 毫莫耳)懸浮於醋酸(250 毫升)中, 並將溴(26.2 毫升, 490.5 毫莫耳)逐滴添加至反應物中。接著, 將反應物在 60°C 下加熱 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且添加飽和硫代硫酸鈉溶液, 以移除殘留溴。慢慢添加飽和碳酸氫鈉溶液(500 毫升), 然後小心地添加 1N 氫氧化鈉, 直到 pH 值為 ~7 止。藉過濾收集已沉澱之固體, 及在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 18 小時。這獲得 76 克(100%) 5-溴基-6-羥基菸鹼酸甲酯, 為灰白色固體。

MS (ESP): 231.9 (MH⁺) 對 C₇H₆BrNO₃

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 3.80 (s, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 12.77 (bs, 1H).

中間物 118

5,6-二溴基菸鹼酸甲酯



使 5-溴基-6-羥基菸鹼酸甲酯(中間物 117, 10 克, 43 毫莫耳)懸浮於甲苯(100 毫升)中, 並添加五氧化二磷(12 克, 43 毫莫耳)。添加四丁基溴化銨(20 克, 62.1 毫莫耳), 且將反應物於回流下攪拌 5 小時。使反應混合物冷卻至 ~50°C, 及將甲苯自溶液傾析。將甲苯(50 毫升)添加至黏稠油中, 並加熱

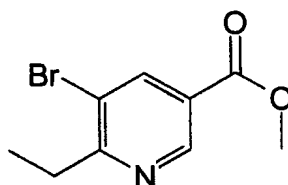
至回流，歷經30分鐘。使反應混合物冷卻至 $\sim 50^{\circ}\text{C}$ ，且將甲苯自溶液傾析。再重複此程序兩次，及合併甲苯萃液。將甲苯以飽和重碳酸鹽(2x，30毫升)洗滌，並於真空中移除溶劑。使殘留物於矽膠上層析，使用庚烷中之10-50%醋酸乙酯，獲得6.3克(50%) 5,6-二溴基菸鹼酸甲酯，為灰白色固體。

MS (ESP): 295.8 (MH^+) 對 $\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{NO}_2$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 3.91 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.86 (s, 1H).

中間物 119

甲基 5-溴基 -6-菸鹼酸 乙酯



使 5,6-二溴基菸鹼酸甲酯(中間物 118，1克，3.3毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(15毫升)中，並使反應物冷卻至 0°C 。添加[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]二氯鎳(II) (368毫克，0.67毫莫耳)，且將溶液攪拌5分鐘。然後逐滴添加溴化乙基鎂(2.0M，在四氫呋喃中，2.7毫升，5.4毫莫耳)，歷經30分鐘，使反應物保持於 0°C 下。在添加完成時，將反應物於 0°C 下攪拌1小時，接著添加水(15毫升)與醋酸乙酯(15毫升)。分離液層，及以醋酸乙酯(3x，5毫升)萃取水相。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，並於真空中移除溶劑。使殘留物於24克 Analogix 管柱上層析，使用庚烷中之0-15%醋酸乙酯。這獲得408毫克(49%) 甲基 5-溴基 -6-菸鹼酸 乙酯，為白色半固

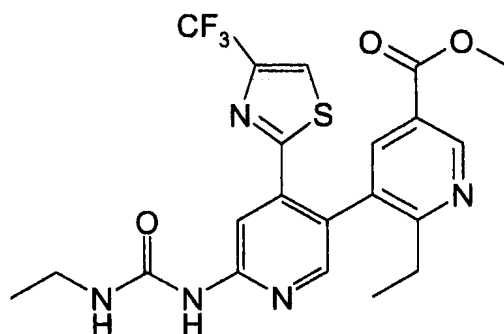
體。

MS (ESP): 243.9 (MH⁺) 對 C₇H₅Br₂NO₂

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.33 (t, 1H), 3.08 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 8.35 (d, 1H), 9.01 (d, 1H).

中間物 120

2-乙基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



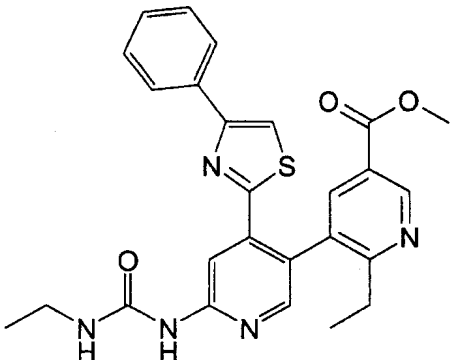
於 6-(3-乙基脲基)-4-(4-三氟甲基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 12, 410 毫克, 1.1 毫莫耳)、甲基 5-溴基-6-菸鹼酸乙酯(中間物 119, 140 毫克, 0.57 毫莫耳)及反式二氯雙(三苯膦)鈹(II) (40 毫克, 0.06 毫莫耳)在 1,2-二甲氧基乙烷(12 毫升)中之漿液內, 添加碳酸氫鈉(143 毫克, 1.7 毫莫耳)在水(3 毫升)中之溶液。將反應物於微波中在 125°C 下攪拌 45 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 並添加醋酸乙酯(20 毫升)與水(10 毫升), 以幫助分離液層。移除水, 且將有機相以水(3 毫升)洗滌。然後, 使反應物濃縮, 及使其在 12 克 Analogix 管柱上接受矽膠層析, 使用庚烷中之 0-100% 醋酸乙酯。這獲得 60 毫克(21%) 2-乙基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯, 為白色固體。

MS (ESP): 480.0 (MH⁺) 對 C₂₁H₂₀F₃N₅O₃S

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 0.98 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 2.39-2.51 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.61 (bt, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.42 (bs, 1H).

中間物 121

下列化合物係根據關於中間物 120 之程序，製自表中所指示之起始物質。

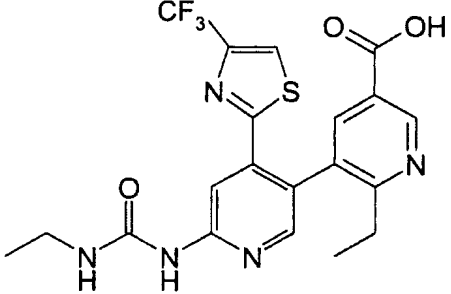
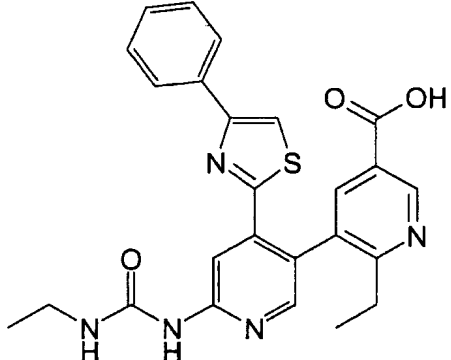
中間物	化合物	數據	SM
121	2-乙基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 488.1 (MH^+) 對 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	中間物 161 與 中間物 119

中間物 122-123

下列中間物係藉由如下文所述之一般程序，製自表中所指示之起始物質。

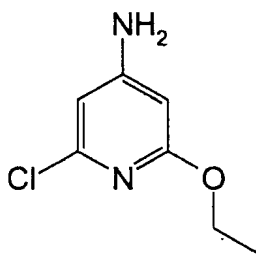
一般程序

使乙酯 (0.1 毫莫耳) 懸浮於 1:1 甲醇：四氫呋喃 (6 毫升) 中，並添加 1N 氫氧化鈉 (3 毫升)。將反應物在室溫下攪拌 16 小時，然後於減壓下濃縮，以移除有機溶劑，以獲得稀漿液。以 1N 鹽酸使此漿液酸化至 pH~3。過濾此懸浮液，並以水 (3 毫升) 與二氯甲烷 (3 毫升) 洗滌。使固體 (或糊劑) 在真空烘箱中乾燥，而得產物酸。

中間物	化合物	數據	SM
122	2-乙基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP) : 465.9 (MH ⁺) 對 C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ S ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 0.97 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 2.39-2.54 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 7.43 (bt, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.44 (bs, 1H)	中間物120
123	2-乙基-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-苯基噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP) : 474.0 (MH ⁺) 對 C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	中間物121

中間物 124

2-氯基-6-乙氧基吡啶-4-胺



於密封管中，添加 2,6-二氯-4-胺基吡啶(5 克，30.7 毫莫耳)和乙醇鈉(21 重量%，9.92 克)與無水乙醇(3 毫升)。將混合物於微波中在 145°C 下加熱 2 小時。添加水，以醋酸乙酯萃取(3x)粗產物，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。在濃縮期間，結晶性固體係自粗製物沉澱，獲得純淨產物(2.4 克，45.4%)。使濾液純化(層析庚烷/醋酸乙

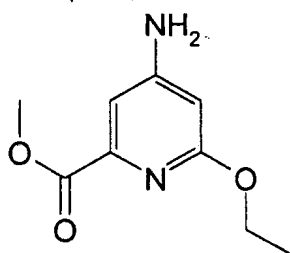
酯)，及獲得更多產物(1.5克，25.6%)。

MS (ESP)： 173.1 (MH^+) 對 $C_7H_9ClN_2O$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)： δ 1.3 (t, 3H), 4.6 (q, 2H), 5.8 (d, 1H), 6.2 (d, 1H).

中間物 125

4-氨基-6-乙氧基吡啶羧酸甲酯



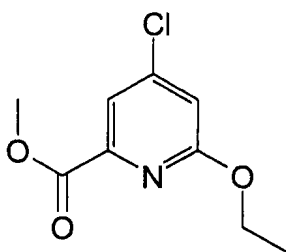
於2升帕爾彈形容器中，添加2-氯基-6-乙氧基吡啶-4-胺(中間物124，3.7克，21.4毫莫耳)與甲醇(300毫升)。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)複合物(870毫克，5毫耳%)，接著為三乙胺(6毫升)，並將所形成之混合物在100°C及100 psi CO大氣下加熱2天。使反應混合物冷卻至室溫，且使混合物濃縮至乾涸，及藉Analogix，在己烷/醋酸乙酯中直接純化，獲得淡褐色固體(3.7克，88.7%)。

MS (ESP)： 197.1 (MH^+) 對 $C_9H_{12}N_2O_3$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)： δ 1.36 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.05 (d, 1H), 7.0 (d, 1H).

中間物 126

4-氯基-6-乙氧基吡啶羧酸甲酯



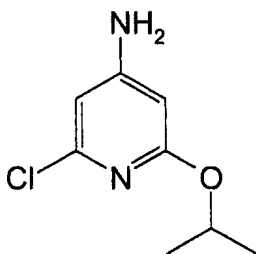
於1升圓底燒瓶中，添加亞硝酸第三-丁酯(1.55毫升，11.48毫莫耳)與乙腈(200毫升)，然後添加氯化銅(II) (640毫克，4.58毫莫耳)，並使混合物於70°C下加熱，獲得深綠色溶液。添加4-氨基-6-乙氧基吡啶羧酸甲酯(中間物125，1.51克，7.64毫莫耳)，且發現氣體釋出。將混合物於70°C下加熱1小時。於冷卻至室溫後，添加水，及以醋酸乙酯萃取(3x)混合物。將合併之有機層以鹽水、氯化銨溶液洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(庚烷/醋酸乙酯 0-30%)，獲得白色固體(1.45克，88.4%)。

MS (ESP): 216.0 (MH⁺) 對 C₉H₁₀ClNO₃

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (t, 3H), 4.0 (s, 3H), 4.42 (q, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

中間物 127

2-氯基-6-異丙氧基吡啶-4-胺



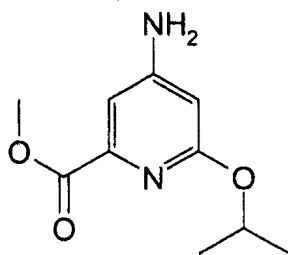
於500毫升密封管中，添加2,6-二氯-4-氨基吡啶(10.9克，66.9毫莫耳)與異丙醇(300毫升)及氫化鈉(95%，9克，335毫莫耳)。將混合物在150°C下加熱2天。添加水，以醋酸乙酯萃

取 (3x) 粗產物，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後，將粗製混合物直接使用於羰基化作用，無需進一步純化。

MS (ESP): 186.9 (MH^+) 對 $C_8H_{11}ClN_2O$.

中間物 128

4-氨基-6-異丙氧基吡啶羧酸甲酯



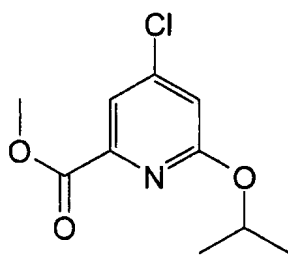
於 2 升帕爾彈形容器中，添加 2-氯基-6-異丙氧基吡啶-4-胺 (中間物 127，12.5 克，66.9 毫莫耳) 與甲醇 (300 毫升)。添加與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 二氯鈹 (II) 複合物 (2.80 克，5 毫耳%)，接著為三乙胺 (18.8 毫升)。將所形成之混合物在 100°C 及 100 psi CO 大氣下加熱過夜。使混合物濃縮至乾涸，並藉 Analogix，在己烷/醋酸乙酯中直接純化，獲得淡黃色固體 (10.3 克，74%)。

MS (ESP): 211.2 (MH^+) 對 $C_{10}H_{14}N_2O_3$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.27 (d, 6H), 3.94 (s, 3H), 5.12-5.20 (m, 1H), 6.03 (d, 1H), 7.00 (d, 1H).

中間物 129

4-氯基-6-異丙氧基吡啶羧酸甲酯



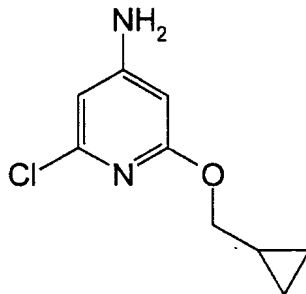
於1升圓底燒瓶中，添加亞硝酸第三-丁酯(6毫升，44毫莫耳)與乙腈(200毫升)，然後添加氯化銅(II) (2.44克，17.2毫莫耳)，並使混合物於70°C下加熱30分鐘，獲得深綠色溶液。添加4-氨基-6-異丙氧基吡啶羧酸甲酯(中間物128，6克，28.6毫莫耳)，且發現氣體釋出。將混合物於70°C下加熱1小時。於冷卻至室溫後，添加水，及以醋酸乙酯萃取(3x)混合物。將合併之有機層以鹽水、氯化銨溶液洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(庚烷/醋酸乙酯 0-50%)，獲得淡黃色液體(4.33克，66%)。

MS (ESP): 230.1 (MH⁺) 對 C₁₀H₁₂ClNO₃

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (d, 6H), 3.9 (s, 3H), 5.4 (七重峰, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.60 (d, 1H).

中間物 130

2-氯基-6-(環丙基甲氧基)吡啶-4-胺



於500毫升密封管中，添加2,6-二氯-4-氨基吡啶(10克，61.3毫莫耳)與環丙基甲醇(200毫升)及氫化鈉(95%，3.2克，122.9毫莫耳)。將反應混合物在150°C下加熱過夜。於冷卻至室

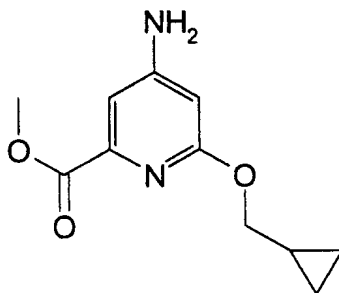
溫後，添加水，以醋酸乙酯萃取(3x)粗產物，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化(庚烷/醋酸乙酯 0-40%)，獲得白色固體(12克，98.4%)。

MS (ESP) : 199.2 (MH^+) 對 $C_9H_{11}ClN_2O$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ ppm 0.30-0.34 (m, 2H), 0.54-0.60 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 5.83 (d, 1H), 6.22 (d, 1H).

中間物 131

4-氨基-6-(環丙基甲氧基)吡啶羧酸甲酯



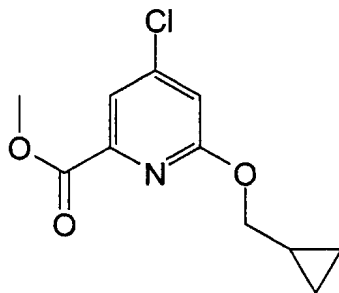
於2升帕爾彈形容器中，添加2-氯基-6-(環丙基甲氧基)吡啶-4-胺(中間物 130，9克，45.3毫莫耳)與甲醇(300毫升)。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)複合物(1.5克，6毫耳%)，接著為三乙胺(13毫升)。將所形成之混合物在100°C及100 psi CO大氣下加熱2天。使混合物濃縮至乾涸，並藉 Analogix，在己烷/醋酸乙酯系統中直接純化，獲得淡黃色固體(8.7克，61.4%)。

MS (ESP) : 223.2 (MH^+) 對 $C_{11}H_{14}N_2O_3$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 0.30-0.33 (m, 2H), 0.54-0.57 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.06 (d, 2H), 7.02 (d, 2H).

中間物 132

4-氯基-6-(環丙基甲氧基)吡啶羧酸甲酯



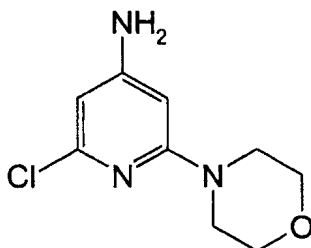
於1升圓底燒瓶洗液中，添加亞硝酸第三-丁酯(5.5毫升，40.5毫莫耳)與乙腈(200毫升)，然後添加氯化銅(II)(2.26克，16.2毫莫耳)。將混合物於70°C下加熱30分鐘，獲得暗綠色溶液。添加4-氨基-6-(環丙基甲氧基)吡啶羧酸甲酯(中間物131，6克，27毫莫耳)，並發現氣體釋出。將混合物於70°C下加熱1.5小時。於冷卻至室溫後，添加水，且以醋酸乙酯萃取(3x)混合物。將合併之有機層以鹽水、氯化銨溶液洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(庚烷/醋酸乙酯 0-30%)，獲得淡黃色液體(4.46克，68.5%)。

MS (ESP): 242.1 (MH⁺) 對 C₁₁H₁₂ClNO₃

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 0.34-0.39 (m, 2H), 0.54-0.62 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 1H), 4.21 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.65 (d, 1H).

中間物 133

2-氯基-6-嗎福啉基吡啶-4-胺



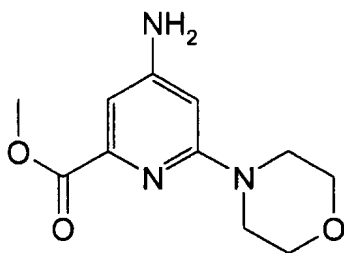
於 500 毫升密封管中，添加 2,6-二氯-4-氨基吡啶 (10 克，61.3 毫莫耳) 與嗎福啉 (11 毫升) 及 1,4-二氧陸園 (50 毫升)。於 150 °C 下加熱過夜後，反應不完全，添加更多嗎福啉 (11 毫升)，並將反應物再一次於 150 °C 下加熱過夜。在冷卻至室溫後，添加水，且以醋酸乙酯萃取 (3x) 粗產物。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化 (庚烷 / 醋酸乙酯 0-40%)，獲得白色固體 (11.5 克，87.8%)。

MS (ESP): 214.2 (MH^+) 對 $C_9H_{12}ClN_3O$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.30 (t, 4H), 3.68 (t, 4H), 5.8 (d, 1H), 6.0 (d, 1H).

中間物 134

4-氨基-6-嗎福啉基吡啶羧酸甲酯



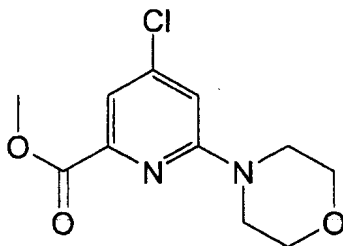
於 2 升帕爾彈形容器中，添加 2-氯基-6-嗎福啉基吡啶-4-胺 (中間物 133，11 克，51.4 毫莫耳) 與甲醇 (300 毫升)。添加與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 二氯鈹 (II) 複合物 (2.11 克，5 莫耳%)，接著為三乙胺 (15 毫升)。將所形成之混合物在 100 °C 及 100 psi CO 大氣下加熱 2 天。使混合物經過矽藻土墊過濾，並將濾液以水洗滌，且以醋酸乙酯萃取 (3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化 (四氫呋喃 / 醋酸乙酯 0-40%)，獲得灰白色固體 (8.4 克，68.7%)。

MS (ESP) : 238.2 (MH⁺) 對 C₁₁H₁₅N₃O₃

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 3.42 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.09 (d, 1H), 6.84 (d, 1H).

中間物 135

4-氯基-6-嗎福啉基吡啶羧酸甲酯



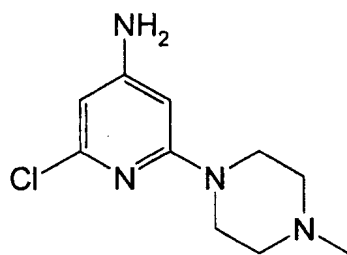
於1升圓底燒瓶洗液中，添加亞硝酸第三-丁酯(3.6毫升，27毫莫耳)與乙腈(200毫升)，然後添加氯化銅(II) (1.4克，10.08毫莫耳)，並將反應混合物於70°C下加熱30分鐘，獲得暗綠色溶液。添加4-氨基-6-嗎福啉基吡啶羧酸甲酯(中間物134，4克，16.8毫莫耳)，且發現氣體釋出。將混合物於70°C下加熱0.5小時。於冷卻至室溫後，添加水，及以醋酸乙酯萃取(3x)混合物。將合併之有機層以鹽水、氯化銨溶液洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物藉 Analogix 純化(庚烷/醋酸乙酯 0-30%)，獲得黃色液體(2.6克，60.2%)。

MS (ESP) : 257.1 (MH⁺) 對 C₁₁H₁₃ClN₂O₃

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 3.6 (t, 4H), 3.8 (t, 4H), 3.9 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.4 (d, 1H).

中間物 136

2-氯基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-4-胺

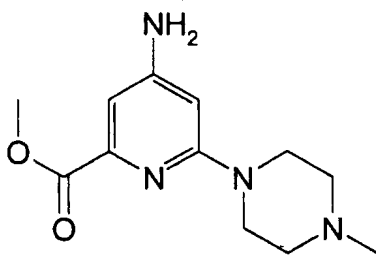


於 500 毫升密封管中，添加 2,6-二氯-4-胺基吡啶 (10 克，61.3 毫莫耳) 與 1-甲基六氫吡啶 (8.4 毫升) 及 1,4-二氧陸園 (50 毫升)。於 170°C 下加熱過夜後，反應不完全，添加更多 1-甲基六氫吡啶 (12.6 毫升)，並將反應物在 170°C 下加熱 2 天。於冷卻至室溫後，添加水，且以醋酸乙酯萃取 (3x) 粗產物。大部份雙-(1-甲基六氫吡啶) 副產物保持在水層中。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及在濃縮後，將粗製物使用於羰基化作用。

MS (ESP): 227.1 (MH⁺) 對 C₁₀H₁₅ClN.

中間物 137

4-胺基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶羧酸甲酯



於 2 升帕爾彈形容器中，添加 2-氯基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-4-胺 (中間物 136，61.3 毫莫耳) 與甲醇 (300 毫升)。添加與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 二氯鈹 (II) 複合物 (2.5 克，5 莫耳%)，接著為三乙胺 (17 毫升)。將混合物在 100°C 及 100 psi CO 大氣下加熱過夜。將反應混合物藉由二氯甲烷研製，獲得產物，為灰色固體，90% 純度 (6.5 克，

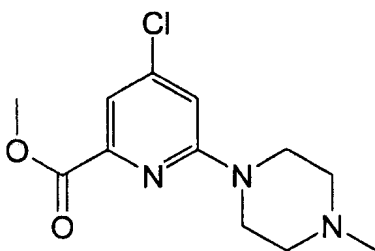
42.5% ，以兩個步驟)。

MS (ESP) : 251.1 (MH^+) 對 $C_{12}H_{18}N_4O_2$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 2.9 (s, 3H), 3.3 (t, 4H), 3.9 (s, 3H), 4.9 (t, 4H), 6.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H).

中間物 138

4-氯基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶羧酸甲酯



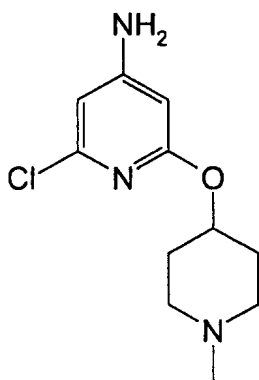
於1升圓底燒瓶中，添加亞硝酸第三-丁酯(2毫升，15.3毫莫耳)與乙腈(200毫升)，然後添加氯化銅(II)(850毫克，6.12毫莫耳)，並將混合物於70°C下加熱30分鐘，獲得暗綠色溶液。添加4-氨基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-基)吡啶羧酸甲酯(中間物137，2.55克，10.2毫莫耳)，且發現氣體釋出。將混合物於70°C下再加熱2小時。於冷卻至室溫後，使混合物經過矽藻土墊過濾，及濃縮濾液。使粗產物藉 Analogix 純化(庚烷/醋酸乙酯 0-30%)，而得白色固體。

MS (ESP) : 270.0 (MH^+) 對 $C_{12}H_{16}ClN_3O_2$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 2.95 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.6-4.7 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.45 (d, 1H).

中間物 139

2-氯基-6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶-4-胺

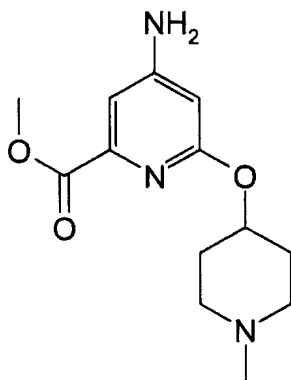


於 500 毫升密封管中，添加 2,6-二氯-4-胺基吡啶 (10 克，61.3 毫莫耳)、氫化鈉 (60%，在礦油中，6.1 克，153.37 毫莫耳) 與 1-甲基-4-羥基六氫吡啶 (25 克，217 毫莫耳)。添加甲苯 (50 毫升，無水)，以幫助轉移 1-甲基-4-羥基六氫吡啶。於添加六氫吡啶時，發現在反應混合物中起泡。當氣體釋出停止時，將反應混合物在 120°C 下加熱 2 小時。添加更多氫化鈉 (1.4 克，35 毫莫耳)，並於 120°C 下再持續加熱 1.5 小時。於冷卻至室溫後，添加水，且將粗產物以二氯甲烷/異丙醇 (2:1) 萃取三次。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，將粗製物使用於羰基化作用。

MS (ESP): 227.1 (MH⁺) 對 C₁₁H₁₆ClN₃O.

中間物 140

4-胺基-6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶羧酸甲酯



於 2 升帕爾彈形容器中，添加 2-氯基-6-(4-甲基六氫吡啶-1-

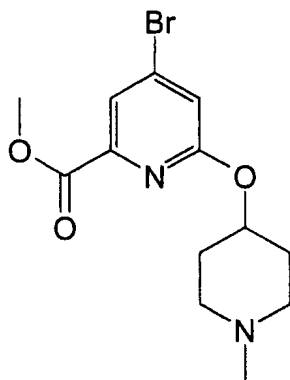
基)吡啶-4-胺(中間物 139, 61.3 毫莫耳)與甲醇(300 毫升)。添加與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)複合物(2.5 克, 5 毫莫耳%), 接著為三乙胺(17 毫升)。將混合物在 100°C 及 100 psi CO 大氣下加熱過夜。經過矽藻土過濾粗製反應物, 並使濾液濃縮至乾涸。使粗產物藉層析直接純化(~2% (2M 氨在甲醇中)在二氯甲烷中), 獲得褐色固體(4.75 克, 29.2%)。

MS (ESP): 266.1 (MH^+) 對 $C_{13}H_{19}N_3O_3$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.7-1.9 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 5.0-5.1 (m, 1H), 6.1 (s, 1H), 7.0 (s, 1H).

中間物 141

4-溴基-6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶羧酸甲酯



於 1 升圓底燒瓶中, 添加 4-胺基-6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶羧酸甲酯(中間物 140, 2.75 克, 10.4 毫莫耳)與乙腈(200 毫升)。然後於 45°C 下, 添加亞硝酸第三-丁酯(2.1 毫升, 15.6 毫莫耳), 接著為溴化銅(II)(1.16 克, 5.19 毫莫耳), 並將暗綠色混合物在 45°C 下加熱 2 小時。於冷卻至室溫後, 使混合物經過矽藻土墊過濾, 及在減壓下濃縮濾液。使粗產物藉由 Analogix 直接純化(二氯甲烷/甲醇), 獲得淡黃色固體(1

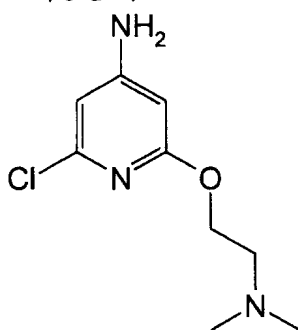
克，29.4%)。

MS (ESP) : 329.1 (MH^+) 對 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.05-2.15 (br, 4H), 2.9 (s, 3H), 3.25-3.45 (br, 4H), 3.96 (s, 3H), 5.4-5.5 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.9 (s, 1H).

中間物 142

2-氯基-6-(2-(二甲氨基)乙氧基)吡啶-4-胺

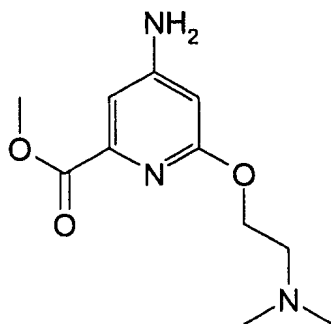


於 500 毫升密封管中，添加 2,6-二氯-4-胺基吡啶(10.1 克，62 毫莫耳)、氫化鈉(95%，3.2 克，126.8 毫莫耳)及 N,N-二甲基乙醇胺(50 毫升)。於 170°C 下加熱過夜後，反應不完全，添加更多氫化鈉(0.5 克，19.8 毫莫耳)，並於 170°C 下再持續加熱 1.5 小時。在冷卻至室溫後，添加水，且將粗產物以二氯甲烷/異丙醇(2:1)萃取三次。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，在減壓下濃縮，及將粗製物直接使用於羰基化作用。

MS (ESP) : 216.0 (MH^+) 對 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$.

中間物 143

4-胺基-6-(2-(二甲氨基)乙氧基)吡啶羧酸甲酯



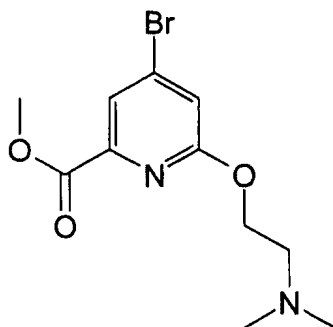
於 2 升帕爾彈形容器中，添加 2-氯基-6-(2-(二甲胺基)乙氧基)吡啶-4-胺(中間物 142，62 毫莫耳)與甲醇(300 毫升)。添加與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)複合物(2.53 克，5 毫耳%)，接著為三乙胺(17.3 毫升)。將所形成之混合物在 100°C 及 100 psi CO 大氣下加熱過夜。使混合物濃縮至乾涸，並以水與鹽水洗滌，將混合物以二氯甲烷/異丙醇(2:1)與乙醇/四氫呋喃(1:1)萃取。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，使粗產物藉層析純化(~2% (2M 氨在甲醇中)在二氯甲烷中)，獲得褐色黏性固體(8.5 克，57%)。

MS (ESP): 240.3 (MH^+) 對 $C_{11}H_{17}N_3O_3$

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.4 (s, 6H), 2.8 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 6.1 (s, 1H), 7.1 (s, 1H).

中間物 144

4-溴基-6-(2-(二甲胺基)乙氧基)吡啶羧酸甲酯



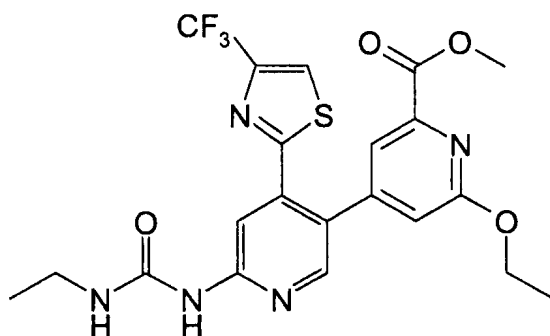
於 1 升圓底燒瓶中，添加 4-胺基-6-(2-(二甲胺基)乙氧基)吡

吡啶羧酸甲酯(中間物 143, 1.35 克, 5.6 毫莫耳)與乙腈(100 毫升), 然後添加亞硝酸第三-丁酯(1.2 毫升, 8.5 毫莫耳)。將混合物於 50°C 下加熱~10 分鐘, 接著添加溴化銅(II) (1.16 克, 5.19 毫莫耳), 並將混合物於 50°C 下再加熱 2 小時。在冷卻至室溫後, 使混合物經過矽藻土墊過濾, 及濃縮濾液。使粗產物藉 Analogix 純化(二氯甲烷/甲醇), 獲得淡黃色固體(350 毫克, 20.6%)。

MS (ESP): 305.1 (MH⁺) 對 C₁₁H₁₅BrN₂O₃

中間物 145

6'-乙氧基-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯



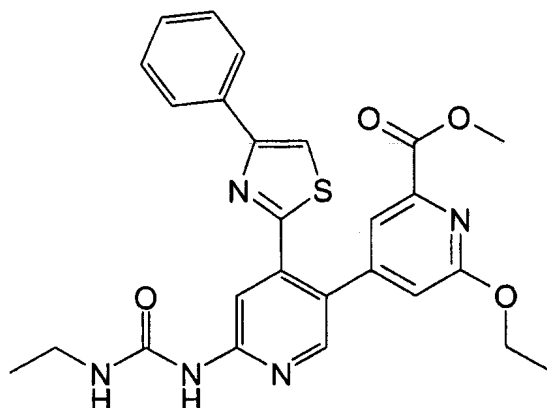
於微波密封管中, 添加 4-氯基-6-乙氧基吡啶羧酸甲酯(中間物 126, 500 毫克, 2.33 毫莫耳)及與二氯甲烷之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)複合物(96 毫克, 0.116 毫莫耳), 伴隨著二氧陸園(10 毫升)。添加碳酸氫鈉(390 毫克, 4.65 毫莫耳)、水(2 毫升), 然後添加 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 12, 920 毫克, 5.12 毫莫耳), 並將混合物以 N₂ 滌氣~5 分鐘。將所形成之混合物加熱至 80°C, 歷經 0.5 小時。使混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 以醋酸乙酯萃取(3x), 且使合併之有機層以硫酸鈉

脫水乾燥。於濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化 (庚烷 / 醋酸乙酯 0-50%)，獲得白色固體 (300 毫克，26%)。

MS (ESP) : 496.2 (MH^+) 對 $C_{21}H_{20}F_3N_5O_4S$.

中間物 146

6'-乙氧基-6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

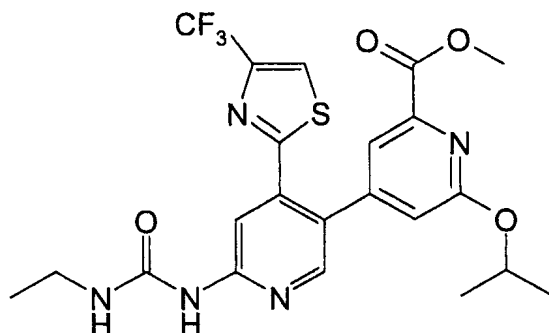


於微波密封管中，添加 4-氯基-6-乙氧基吡啶羧酸甲酯 (中間物 126，470 毫克，2.19 毫莫耳)、與二氯甲烷之 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈹(II)複合物 (53 毫克，0.0649 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸園 (8 毫升)。接著添加碳酸氫鈉 (374 毫克，4.45 毫莫耳)、水 (2 毫升) 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (中間物 161，820 克，2.23 毫莫耳)，並將反應混合物以 N_2 滌氣 10 分鐘。將所形成之混合物加熱至 $80^\circ C$ ，歷經 0.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，以醋酸乙酯萃取 (3x)，且使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後，使粗製混合物藉 Analogix 純化 (庚烷 / 醋酸乙酯 0-60%)，獲得灰白色固體 (650 毫克)。

MS (ESP) : 504.0 (MH^+) 對 $C_{26}H_{25}N_5O_4S$

中間物 147

6-(3-乙基脲基)-6'-異丙氧基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

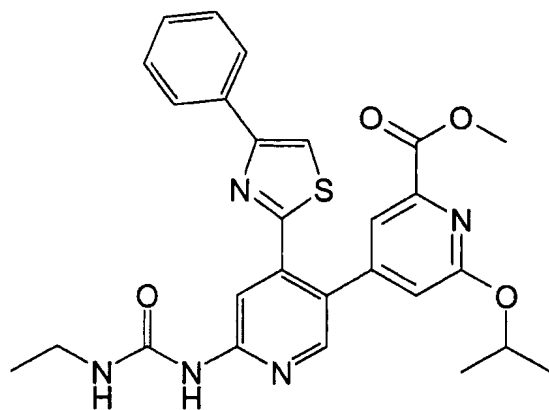


於微波密封管中，添加 4-氯基-6-異丙氧基吡啶羧酸甲酯 (中間物 129，510 毫克，2.23 毫莫耳) 和 肆(三苯膦)鈀(0) (129 毫克，0.111 毫莫耳) 與 1,4-二氧陸園 (12 毫升)。接著添加碳酸氫鈉 (390 毫克，4.65 毫莫耳)、水 (3 毫升) 及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (中間物 12，821 毫克，2.28 毫莫耳)，並將混合物以 N_2 滌氣 5 分鐘。將所形成之混合物加熱至 $80^\circ C$ ，歷經 0.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取 (3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，然後藉 Analogix 純化 (庚烷/醋酸乙酯 0-100%)，獲得淡褐色固體 (900 毫克)。

MS (ESP): 510.0 (MH^+) 對 $C_{22}H_{22}F_3N_5O_4S$

中間物 148

6-(3-乙基脲基)-6'-異丙氧基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

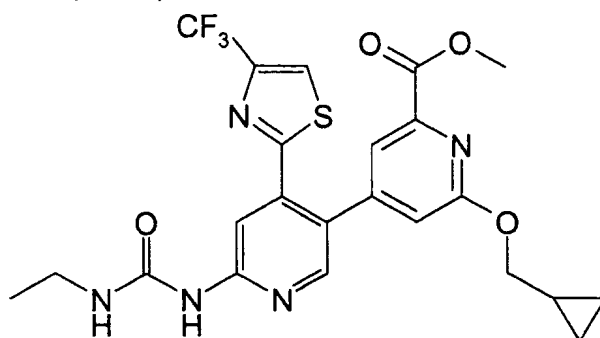


於微波密封管中，添加4-氯基-6-異丙氧基吡啶羧酸甲酯(中間物 129，1 克，4.36 毫莫耳)和肆(三苯膦)鉀(0) (252 毫克，0.21 毫莫耳)與 1,4-二氧陸園(24 毫升)。添加碳酸氫鈉(540 毫克，8.8 毫莫耳)、水(6 毫升)及 6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 161，1.62 克，4.38 毫莫耳)。將混合物以 N_2 滌氣~5 分鐘，然後加熱至 $80^\circ C$ ，歷經 0.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，將粗製混合物以乙醇研製，獲得鮮明黃色固體，其為所要之甲酯與脫硼化合物之混合物(1.1 克)。

MS (ESP): 518.1 (MH^+) 對 $C_{27}H_{27}N_5O_4S$

中間物 149

6'-(環丙基甲氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

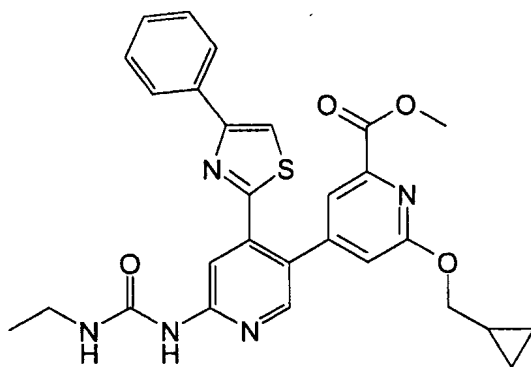


於微波密封管中，添加4-氯基-6-(環丙基甲氧基)吡啶羧酸甲酯(中間物132，435毫克，1.81毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物12，650毫克，1.81毫莫耳)及1,4-二氧陸園(12毫升)。接著添加碳酸氫鈉(305毫克，2.64毫莫耳)與水(3毫升)，並將混合物藉由N₂滌氣5分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0)(104毫克，0.095毫莫耳)，且將所形成之混合物加熱至80℃，歷經1小時。使反應混合物冷卻至室溫，以水稀釋，及以醋酸乙酯萃取(3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後，將粗製混合物藉由乙醇研製，獲得淡褐色固體(100毫克)。

MS (ESP): 522.1 (MH⁺) 對 C₂₃H₂₂F₃N₅O₄S

中間物 150

6'-(環丙基甲氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯



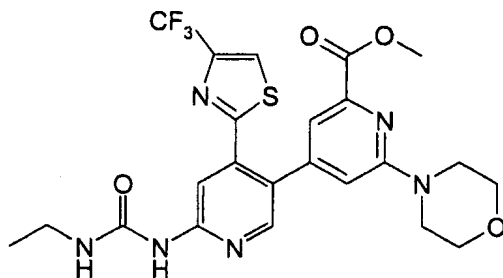
於微波密封管中，添加4-氯基-6-(環丙基甲氧基)吡啶羧酸甲酯(中間物132，328毫克，1.36毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物161，510毫克，1.38毫莫耳)及1,4-二氧陸園(12毫升)。添加碳酸氫鈉(305毫克，2.64毫莫耳)與水(3毫升)，並將混合物藉由N₂滌氣~5

分鐘。添加肆(三苯膦)鉀(0) (82 毫克, 0.071 毫莫耳), 且將所形成之混合物加熱至 80°C, 歷經 1 小時。使混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 及以醋酸乙酯萃取 (3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後, 使用粗製混合物而無需純化。

MS (ESP): 530.1 (MH^+) 對 $C_{28}H_{27}N_5O_4S$

中間物 151

6-(3-乙基脲基)-6'-嗎福啉基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

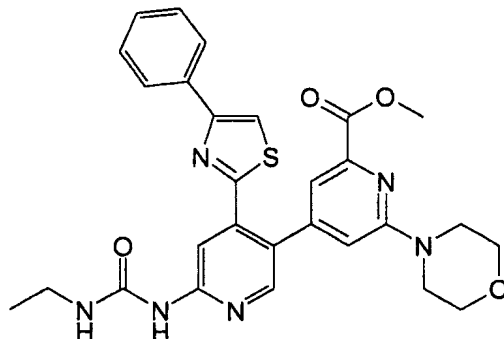


於微波密封管中, 添加 4-氯基-6-嗎福啉基吡啶羧酸甲酯 (中間物 135, 357 毫克, 1.39 毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (中間物 12, 500 毫克, 1.39 毫莫耳) 及 1,4-二氧陸園 (15 毫升)。添加碳酸氫鈉 (240 毫克, 2.86 毫莫耳) 與水 (3 毫升), 將混合物藉由 N_2 滌氣 10 分鐘, 然後添加肆(三苯膦)鉀(0) (90 毫克, 0.078 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 80°C, 歷經 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 且以醋酸乙酯萃取 (3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於減壓下濃縮後, 獲得褐色固體, 及以乙醇 (冷) 研製, 獲得灰白色固體 (350 毫克, 54%)。

MS (ESP): 537.0 (MH^+) 對 $C_{23}H_{23}F_3N_6O_4S$

中間物 152

6-(3-乙基脲基)-6'-嗎福啉基-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸酯



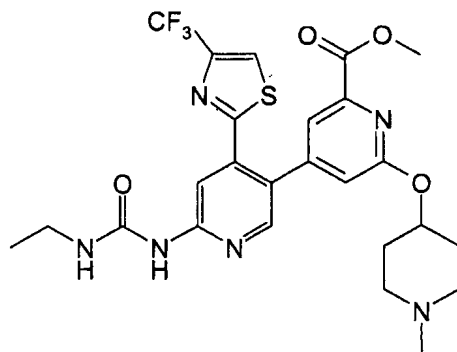
於微波密封管中，添加 4-氯基-6-嗎福啉基吡啶羧酸甲酯 (中間物 135，492 克，1.91 毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (中間物 161，700 毫克，1.91 毫莫耳) 與 1,4-二氧陸園 (12 毫升)。添加碳酸氫鈉 (320 毫克，3.81 毫莫耳) 與水 (3 毫升)，將混合物藉由 N_2 滌氣 10 分鐘，然後添加 肆(三苯膦)鈀(0) (80 毫克，0.069 毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至 85°C ，歷經 1 小時。反應不完全，故添加更多 6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 (230 毫克) 與更多 肆(三苯膦)鈀(0) (84 毫克，0.073 毫莫耳)，並將所形成之混合物於 85°C 下再加熱兩小時。使混合物冷卻至室溫，以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取 (3x)。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。於濃縮後，獲得黃色固體 (700 毫克)，其為所要之甲酯、脫硼化合物及均偶合產物之混合物。

MS (ESP): 545.1 (MH^+) 對 $C_{28}H_{28}N_6O_4S$

中間物 153

6-(3-乙基脲基)-6'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基))

噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

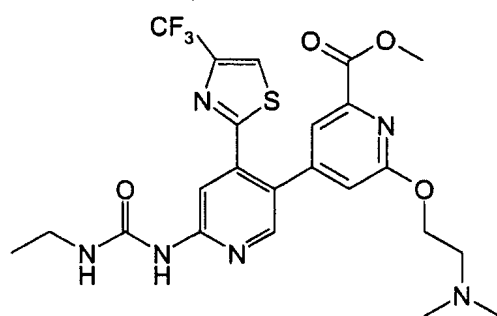


於微波密封管中，添加4-溴基-6-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)吡啶羧酸甲酯(中間物141，400毫克，1.22毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物12，800毫克，2.22毫莫耳)及1,4-二氧陸園(12毫升)。然後添加 K_3PO_4 溶液(2N，在水中，1.4毫升)與肆(三苯膦)鈀(0)(140毫克，0.121毫莫耳)，並將混合物藉由 N_2 滌氣~10分鐘。將所形成之混合物加熱至 $90^\circ C$ ，歷經1小時。LC顯示起始溴化物仍然存在，故添加更多6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(200毫克)，且將混合物於 $90^\circ C$ 下再加熱1小時。使混合物濃縮至乾涸，及以甲基第三-丁基醚研製。使濾液濃縮，並藉由甲基第三-丁基醚再一次研製。使第二份濾液濃縮，且藉Analogix純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得淡黃色固體(250毫克，36.3%)。

MS (ESP): 565.2 (MH^+) 對 $C_{25}H_{27}F_3N_6O_4S$

中間物 154

6'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

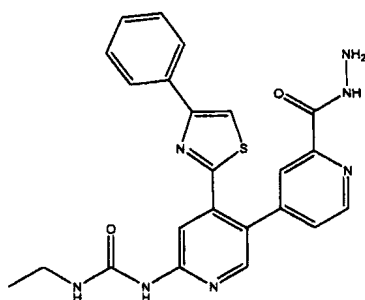


於微波密封管中，添加4-溴基-6-(2-(二甲氨基)乙氧基)吡啶羧酸甲酯(中間物144，300毫克，0.987毫莫耳)、6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物12，426毫克，1.18毫莫耳)與1,4-二氧陸園(12毫升)。接著添加 K_3PO_4 溶液(2N，在水中，1.2毫升)與肆(三苯膦)鈀(0)(115毫克，0.099毫莫耳)，並將混合物藉由 N_2 滌氣10分鐘。將所形成之混合物加熱至 $90^\circ C$ ，歷經1小時。使反應混合物冷卻至室溫，且一部份固體係沉澱，及過濾，以獲得脫-硼化副產物。將濾液以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併有機層，且以硫酸鈉脫水乾燥，於濃縮後，將粗產物藉由二氯甲烷研製兩次，以移除大部份較不可溶脫-硼化產物。使所形成之濾液濃縮，及藉Analogix純化(二氯甲烷/甲醇)，獲得淡黃色黏性固體(120毫克)。

MS (ESP): 539.1 (MH^+) 對 $C_{23}H_{25}F_3N_6O_4S$

中間物 155

1-乙基-3-(2'-(脛羰基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲



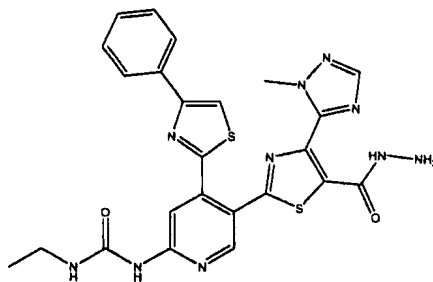
中間物 155 係根據關於中間物 22 所述之程序，自中間物 158 與胼合成。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：460 對 C₂₃H₂₁N₇O₂S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)：1.12 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.34-7.43 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.74 (d, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.2 (d, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 9.5 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

中間物 156

1-乙基-3-(5-(5-(胼羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



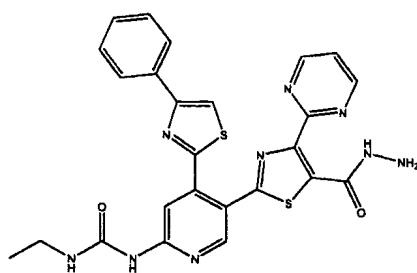
中間物 156 係根據關於中間物 22 所述之程序，自中間物 159 與胼合成。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：547 對 C₂₄H₂₂N₁₀O₂S₂.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO)：1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.75 (d, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 11.84 (s, 1H).

中間物 157

1-乙基-3-(5-(5-(胼羰基)-4-(噻唑-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



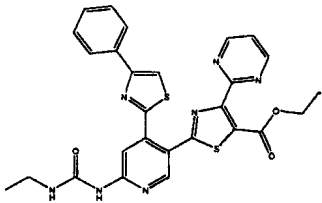
中間物 157 係根據關於中間物 22 所述之程序，自中間物 160 與胼合成。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 544 對 C₂₅H₂₁N₉O₂S₂.

中間物 158-160

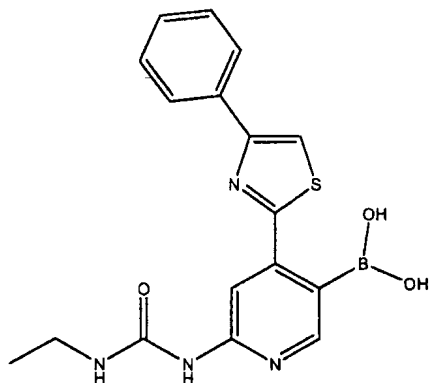
下列中間物係根據關於中間物 20 所述之程序，使用表中所示指示之起始物質製成。

中間物	化合物	結構	數據	SM
158	6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 460 對 C ₂₄ H ₂₁ N ₅ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.63 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.5 (s, 1H)	中間物161 與4-溴基吡 啶羧酸甲酯
159	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-羧酸甲酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺] : 547 對 C ₂₅ H ₂₂ N ₈ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (q, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.4 (m, 5H), 7.84 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.70 (s, 1H)	中間物161 與中間物44

中間物	化合物	結構	數據	SM
160	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(噻唑-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯		LC/MS (ES ⁺) [(M+H) ⁺]: 558 對 C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O ₃ S ₂ .	中間物161 與中間物43

中間物 161

6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷



使 1-(5-溴基-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (2.97 克，7.36 毫莫耳，中間物 16) 在 THF (25 毫升) 中之溶液冷卻至 -78℃。慢慢添加 THF 中之異丙基氯化鎂，2.0M (8.84 毫升，17.67 毫莫耳)，並使反應物慢慢溫熱至 -15℃，然後冷卻回復降至 -78℃。接著添加己烷中之正-丁基鋰，2.5M (14.73 毫升，36.82 毫莫耳)，且將反應物於 -78℃ 下攪拌 1 小時。全部立即添加硼酸三甲酯 (8.21 毫升，73.64 毫莫耳)，並發現放熱。在放熱之後，使反應混合物溫熱至室溫，及攪拌 3 小時。然後，使反應混合物冷卻至 0℃，並慢慢添加 20 毫升水，接著為 10 毫升 6N HCl。使反應混合物溫熱至室溫，及攪拌 30 分鐘。使反應混合物在減壓下濃縮，以移除 THF。將含水部份以 1N NaOH 與乙醚稀釋。使水層以 HCl 酸化，且所形成之沉澱物

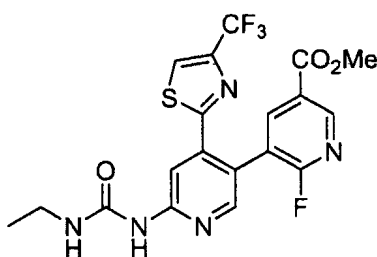
為標題化合物。

MS (ESP) : 369 (M+H⁺) 對 C₁₇H₁₇BN₄O₃S.

¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 1.1 (t, 3H), 3.2 (q, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 9.3 (s, 1H).

中間物 162

6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



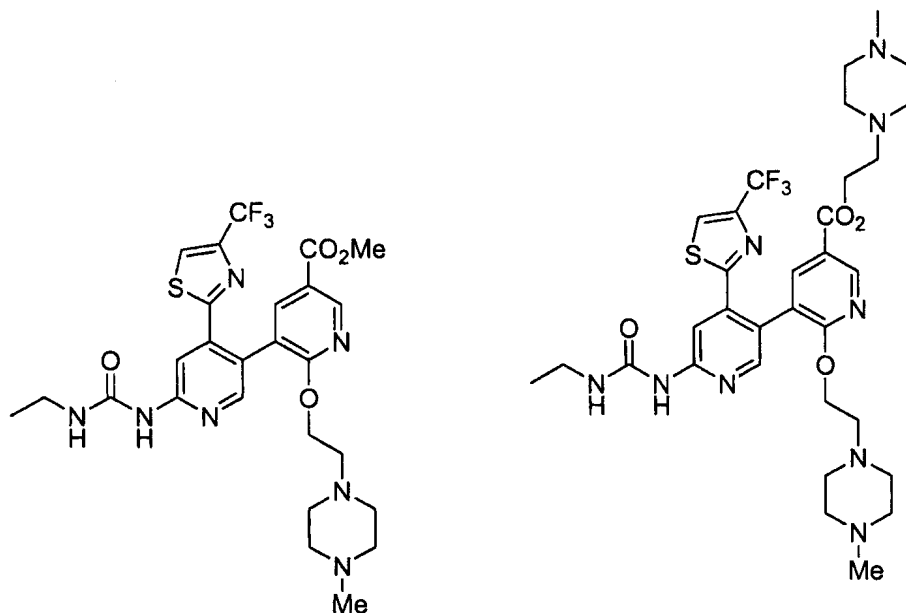
將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羧基硼烷(中間物 12, 1.20 克, 3.33 毫莫耳)、5-溴基-6-氟基菸鹼酸甲酯(WO200224681, 0.819 克, 3.50 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0) (0.305 克, 0.33 毫莫耳)及 2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.477 克, 1.00 毫莫耳)合併, 然後脫氣, 並以 N₂ 滌氣兩次。添加碳酸鈉(0.353 克, 3.33 毫莫耳)在水(4.5 毫升)中之溶液, 接著添加乙腈(18 毫升)。使燒瓶脫氣, 且再一次以 N₂ 滌氣。將混合物在 80°C 下加熱 1.5 小時, 然後於室溫下攪拌過夜。使混合物在真空中濃縮, 以 EtOAc 與水稀釋, 及經過裝有濾紙之燒結漏斗過濾。分離濾液層。將有機層以飽和 NH₄Cl 洗滌三次, 以鹽水一次, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 並在真空中濃縮。經由矽膠層析純化(50% 丙酮/己烷; 接著為 5-10% MeOH/CH₂Cl₂), 獲得 0.351 克(22%)標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 470 對 C₁₉H₁₅F₄N₅O₃S

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 9.56 (s, 1H); 8.82 (m, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.49 (m, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.50 (m, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 1.11 (t, 3H).

中間物 163 與 中間物 164

6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酯



使 THF (0.5 毫升) 中之 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙醇 (0.154 克, 1.07 毫莫耳) 冷卻至 0°C 。逐滴添加鋰雙(三甲基矽烷基)胺在 THF 中之 1.0M 溶液 (1.066 毫升, 1.07 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘, 然後於室溫下攪拌 15 分鐘。接著, 將此混合物逐滴添加至 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 162, 0.115 克, 0.24 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之 0°C 溶液內。添加另外之 THF (0.5 毫升)。將所形成之混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘, 然後於室

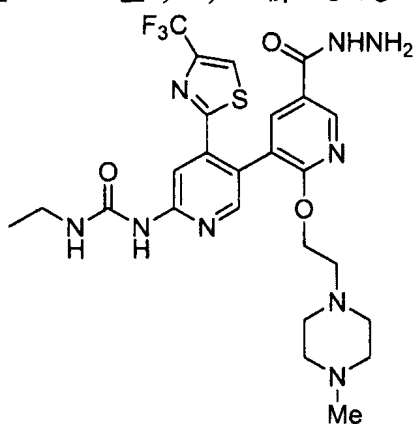
溫下攪拌 30 分鐘。使混合物冷卻至 0°C，以飽和 NH_4Cl 使反應淬滅，並在真空中濃縮。以 EtOAc 與水稀釋殘留物，且分離液層。將有機層以飽和 NH_4Cl 、水、鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮。LC/MS 顯示 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 163)與 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酯(中間物 164)之混合物，使用之而無需進一步純化。

中間物 163：LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]：594 對 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$

中間物 164：LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]：706 對 $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_4\text{S}$

中間物 165

1-乙基-3-(5'-(脛羧基)-2'-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脛



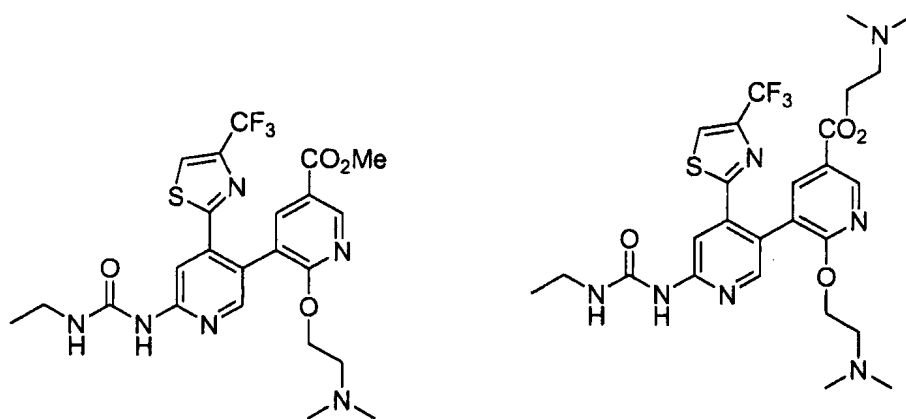
將脛水合物(0.117 毫升，2.40 毫莫耳)添加至 142 毫克 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 163)與 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酯(中間物

164) 之混合物中。將反應混合物在 82°C 下加熱過夜。在真空中濃縮後，以 EtOAc 與水稀釋殘留物，並分離液層。將有機層以飽和 NH_4Cl 洗滌三次，以鹽水一次，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 594 對 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$.

中間物 166 與中間物 167

2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-(二甲胺基)乙酯



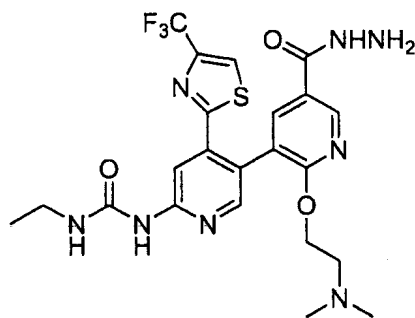
按照關於中間物 163 與中間物 164 之程序，使 2-(二甲胺基)乙醇 (0.1 毫升，1.04 毫莫耳) 與 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 162，0.112 克，0.24 毫莫耳) 反應，獲得 2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 166) 與 2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-(二甲胺基)乙酯 (中間物 167) 之混合物，使用之而無需進一步純化。

中間物 166：LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：539 對 C₂₃H₂₅F₃N₆O₄S

中間物 167：LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：596 對 C₂₆H₃₂F₃N₇O₄S

中間物 168

1-(2'-(2-(二甲胺基)乙氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲

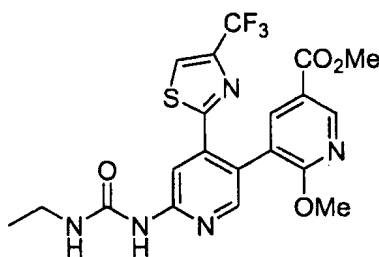


按照關於中間物 165 之程序，使 0.129 克 2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 166) 與 2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-(二甲胺基)乙酯 (中間物 167) 之混合物反應，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：539 對 C₂₂H₂₅F₃N₈O₃S.

中間物 169

6'-(3-乙基脲基)-2-甲氧基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



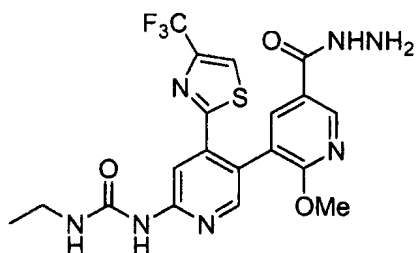
使 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 162，0.121 克，0.26 毫莫耳) 懸浮於

THF (4 毫升) 中，並冷卻至 0°C。逐滴添加甲醇鈉在 MeOH 中之 0.5M 溶液 (2.243 毫升，1.12 毫莫耳)。將混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘，然後溫熱至室溫。在以飽和 NH₄Cl 使反應淬滅後，使混合物在真空中濃縮。以 EtOAc 與水稀釋殘留物，並分離液層。將有機層以水、鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 482 對 C₂₀H₁₈F₃N₅O₄S.

中間物 170

1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲

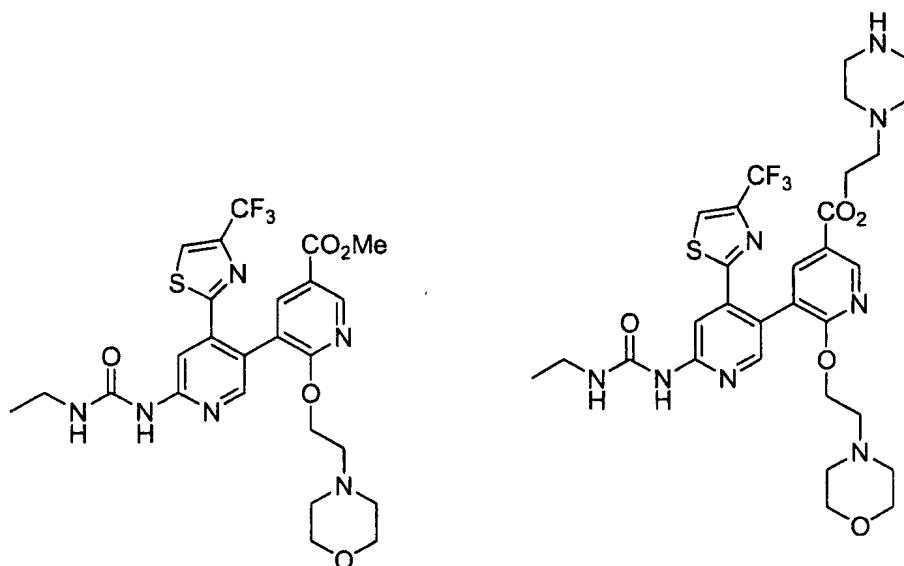


按照關於中間物 165 之程序，使 6'-(3-乙基脲基)-2-甲氧基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 169，0.197 克，0.41 毫莫耳) 反應，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 482 對 C₁₉H₁₈F₃N₇O₃S.

中間物 171 與中間物 172

6'-(3-乙基脲基)-2-(2-嗎福啉基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯與 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-嗎福啉基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-嗎福啉基乙酯



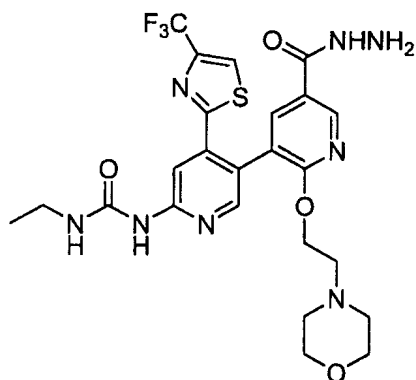
按照關於中間物 163 與中間物 164 之程序，使 2-嗎福啉基乙醇 (0.08 毫升，0.66 毫莫耳) 與 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 162，0.071 克，0.15 毫莫耳) 反應，獲得 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-嗎福啉基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 171) 與 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-嗎福啉基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-嗎福啉基乙酯 (中間物 172) 之混合物，使用之而無需進一步純化。

中間物 171：LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：581 對 C₂₅H₂₇F₃N₆O₅S

中間物 172：LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：680 對 C₃₀H₃₆F₃N₇O₆S

中間物 173

1-乙基-3-(5'-(脛羰基)-2'-(2-嗎福啉基乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脛

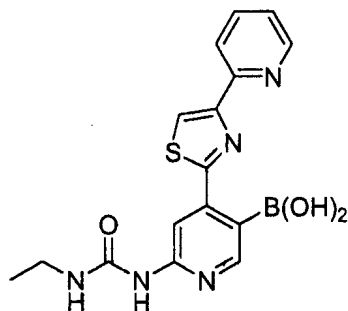


按照關於中間物 165 之程序，使 0.087 克 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-嗎福啉基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 171)與 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-嗎福啉基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 2-嗎福啉基乙酯(中間物 172)之混合物反應，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 581 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$.

中間物 174

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷



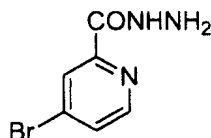
使 N-[5-溴基-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基]-N'-乙脲(中間物 15, 0.965 克, 2.39 毫莫耳)懸浮於 THF (20 毫升)中，然後冷卻至 -78°C 。逐滴添加苯基鋰在二-正-丁基醚中之 1.8M 溶液(3.18 毫升, 5.73 毫莫耳)。在添加完成後，將反應混合物於 -78°C 下攪拌 2 小時。接著逐滴添加 n-BuLi 在己烷中之 2.5M 溶液(4.77 毫升, 11.93 毫莫耳)。在添加完成後，將反應

混合物於 -78°C 下攪拌 1 小時。然後同時添加硼酸三甲酯 (2.67 毫升, 23.87 毫莫耳)。移除冷浴, 並將濃稠混合物在室溫下攪拌 2 小時。使混合物再冷卻至 0°C , 且小心地添加水 (6 毫升), 接著為 6N HCl (6 毫升, 36.00 毫莫耳)。然後移除冰浴, 及將混合物在室溫下攪拌 1 小時, 接著在冷藏室中放置過夜。分離水層與 THF 層, 並拋棄 THF 層。使水層冷卻至 0°C , 且添加 NaOH 水溶液, 直到 pH 值為約 5-6 止。以數份 EtOAc 萃取水層。使 EtOAc 萃液在真空中濃縮, 獲得固體。然後, 將固體以 NaOH 水溶液處理, 直到 pH 值為 >9 止。在以 MTBE 稀釋後, 分離水層與 MTBE 層。將水層以數份 MTBE 洗滌。拋棄 MTBE 層。接著, 使水層冷卻至 0°C , 及以 HCl 水溶液處理, 直到 pH 值為約 5-6 止。以數份 EtOAc 萃取水層。合併 EtOAc 萃液, 並在真空中濃縮, 獲得 0.331 克 (38%) 標題化合物, 使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 370 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BN}_5\text{O}_3\text{S}$.

中間物 175

4-溴基甲基吡啶基醯肼

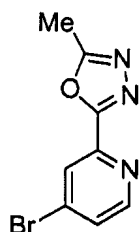


使 4-溴基吡啶羧酸甲酯 (1.080 克, 5.00 毫莫耳) 溶於 EtOH (25.00 毫升) 中。添加胼水合物 (2.432 毫升, 50.00 毫莫耳), 並將混合物在 85°C 下加熱 1 小時。於冷卻至室溫後, 使混合物在真空中濃縮, 而得標題化合物, 使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 217 對 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$

^1H NMR (DMSO-d_6) : δ 10.03 (s, 1H) ; 8.50 (d, 1H) ; 8.12 (d, 1H) ; 7.87 (dd, 1H) ; 4.61 (br s, 2H).

中間物 176



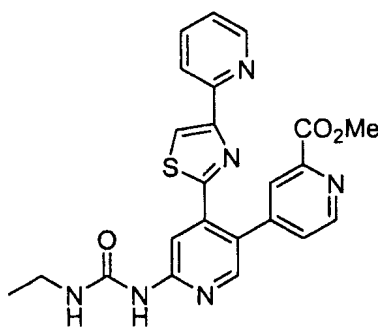
使 4-溴基甲基吡啶基鹽肼 (中間物 175, 1.080 克, 5 毫莫耳) 懸浮於原醋酸三甲酯 (10 毫升, 79.57 毫莫耳) 中。使用吸量管, 添加 2 滴濃 HCl 。將混合物加熱至 115°C , 歷經 1 小時, 然後冷卻至室溫。在真空中濃縮後, 將所形成之固體以另外之原醋酸三甲酯 (10 毫升, 79.57 毫莫耳) 與 1,8-二氮雙環并 [5.4.0]十一-7-烯 (1.6 毫升) 處理, 並在 110°C 下加熱 48 小時。於冷卻至室溫及在真空中濃縮後, 將殘留物以 EtOAc 稀釋, 且以數份飽和 NH_4Cl 洗滌, 直到洗液為無色止。接著, 將有機層以水、鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 及在真空中濃縮。藉矽膠層析純化 (0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 獲得 0.524 克 (39%) 標題化合物。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$] : 241 對 $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$

^1H NMR (DMSO-d_6) : δ 8.65 (d, 1H) ; 8.33 (d, 1H) ; 7.93 (dd, 1H) ; 2.62 (s, 3H).

中間物 177

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯



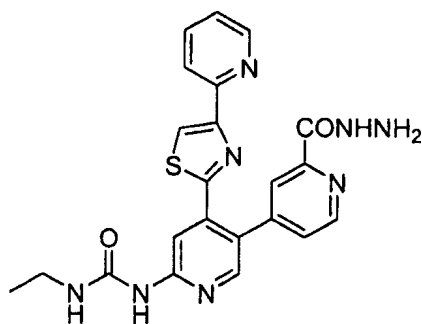
將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 174, 0.166 克, 0.45 毫莫耳)、4-溴基吡啶羧酸甲酯(0.117 克, 0.54 毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (0.052 克, 0.05 毫莫耳)及碳酸鉀(0.187 克, 1.35 毫莫耳)置於微波容器中。使容器脫氣, 並以 N_2 滌氣數次。添加 DMF (3 毫升), 且使容器脫氣, 及再一次以 N_2 滌氣。將容器在微波中於 $95^\circ C$ 下加熱 2 小時。使混合物經過裝有濾紙之燒結漏斗過濾, 並以數份 CH_2Cl_2 沖洗, 且以 EtOAc 一次。接著, 使濾液在真空中濃縮。藉矽膠層析純化 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2), 獲得 0.037 克 (18%) 標題化合物。

LC/MS (ES^+)[(M+H) $^+$]: 461 對 $C_{23}H_{20}N_6O_3S$

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.52 (s, 1H); 8.73 (d, 1H); 8.60 (m, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.60 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 3.84 (s, 3H); 3.22 (m, 2H); 1.11 (t, 3H).

中間物 178

1-乙基-3-(2'-(脛羰基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脛

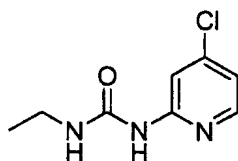


將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯(中間物 177, 56.4 毫克, 0.12 毫莫耳)、EtOH (1.75 毫升)及胼水合物(0.060 毫升, 1.22 毫莫耳)合併, 且於 85°C 下加熱 1 小時。於冷卻至室溫後, 使混合物在真空中濃縮, 而得標題化合物, 使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 461 對 C₂₂H₂₀N₈O₂S

中間物 179

1-(4-氯基吡啶-2-基)-3-乙脲



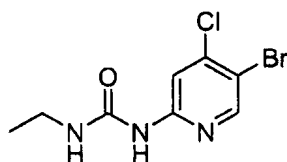
將 4-氯基吡啶-2-胺(2.186 克, 17 毫莫耳)、異氰酸乙酯(2.69 毫升, 34.00 毫莫耳)及氯仿(8 毫升)之懸浮液在微波中, 於 100°C 下加熱 1 小時。然後, 使所形成之溶液在真空中濃縮, 而得標題化合物, 定量產率。未進行進一步純化。

LC/MS (ES⁺): 200, 202 對 C₈H₁₀ClN₃O

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.31 (s, 1H); 8.16 (d, 1H); 7.63 (m, 1H); 7.59 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 3.16 (m, 2H); 1.07 (t, 3H).

中間物 180

1-(5-溴基-4-氯基吡啶-2-基)-3-乙脲



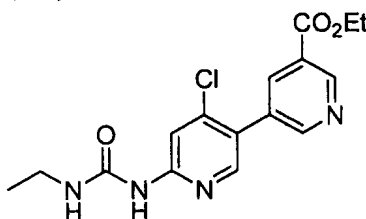
將 1-(4-氯基吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 179, 3.39 克, 16.98 毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(3.02 克, 16.98 毫莫耳)、乙腈(32 毫升)及 DMF (10 毫升)之溶液合併, 且在 80°C 下加熱 2 小時。在冷卻至室溫時, 沉澱物形成。添加水, 並收集固體, 且以水洗滌, 獲得 2.78 克 (59%) 標題化合物, 使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES⁺): 278, 280 對 C₈H₉BrClN₃O

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.37 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.17 (m, 1H); 3.15 (m, 2H); 1.06 (t, 3H).

中間物 181

4'-氯基-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



將 1-(5-溴基-4-氯基吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 180, 0.404 克, 1.45 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯(0.482 克, 1.74 毫莫耳)及碳酸鉀(0.945 克, 2.90 毫莫耳)添加至微波容器中。使容器脫氣, 並以 N₂ 滌氣。添加肆(三苯膦)鈹(0) (0.168 克, 0.15 毫莫耳), 且使容器脫氣, 及以 N₂ 滌氣。添加二氧陸園(10 毫升)與水(2.5 毫升), 並使容器脫氣, 且以 N₂ 再滌氣三次。將容器置於微波中, 及在 100°C 下加熱 2 小時。分離有機層, 並在真空中濃縮。於藉矽膠層析

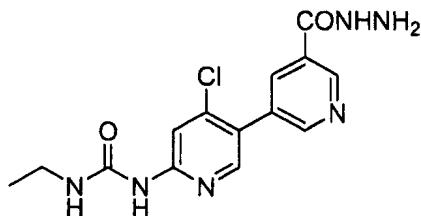
純化 (0-10% MeOH/CH₂Cl₂) 後，將所形成之固體以熱乙腈研製，獲得 0.339 克 (67%) 標題化合物。

LC/MS (ES⁺): 349, 351 對 C₁₆H₁₇ClN₄O₃

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H); 9.12 (m, 1H); 8.92 (m, 1H); 8.37 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.46 (m, 1H); 4.38 (q, 2H); 3.18 (m, 2H); 1.35 (t, 3H); 1.09 (t, 3H).

中間物 182

1-(4-氯基-5'-(肼羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



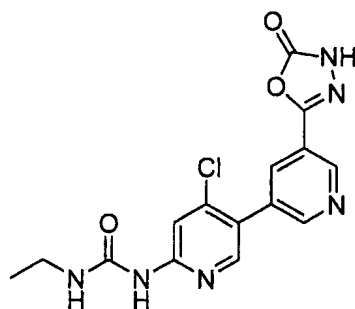
將 4'-氯基-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 (中間物 181, 0.234 克, 0.67 毫莫耳)、無水肼 (0.211 毫升, 6.71 毫莫耳) 及 EtOH (10 毫升) 在 80°C 下加熱過夜。然後添加肼水合物 (0.326 毫升, 6.71 毫莫耳)，並將混合物於 80°C 下再加熱 3 小時。於冷卻至室溫後，將混合物以 MeOH 稀釋，及在真空中濃縮，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 335 對 C₁₄H₁₅ClN₆O₂

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.03 (s, 1H); 9.46 (s, 1H); 9.00 (m, 1H); 8.80 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.45 (m, 1H); 4.60 (br s, 2H); 3.18 (m, 2H); 1.09 (t, 3H).

中間物 183

1-(4-氯基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



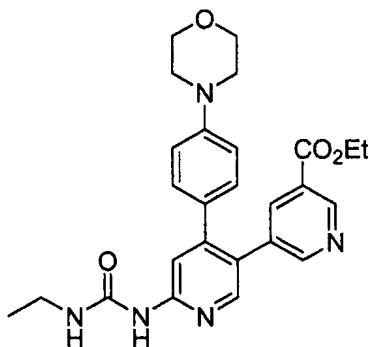
將二異丙基乙胺 (0.176 毫升，1.01 毫莫耳) 添加至 1-(4-氯基-5'-(肼羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 (中間物 182，0.225 克，0.67 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之溶液內。以一份添加 1,1'-羰基二咪唑 (0.163 克，1.01 毫莫耳)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌過夜。添加水，且使混合物在真空中濃縮。藉矽膠層析純化 (0-10% MeOH/CH₂Cl₂)，獲得標題化合物。

LC/MS (ES⁺)：361, 363 對 C₁₅H₁₃ClN₆O₃

¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 12.83 (br s, 1H)；9.48 (s, 1H)；9.01 (m, 1H)；8.85 (m, 1H)；8.34 (s, 1H)；8.25 (m, 1H)；7.86 (s, 1H)；7.46 (m, 1H)；3.21 (m, 2H)；1.09 (t, 3H).

中間物 184

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-嗎福啉基苯基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



按照關於實例 107 之程序，將 4'-氯基-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 (中間物 181，0.315 克，0.90 毫莫耳) 與 4-嗎福啉基苯基二羥基硼烷 (0.251 克，1.21 毫莫耳) 在微波中於 100 °C 下加熱 1 小時。在真空中濃縮後，添加 CH₂Cl₂ 與水，並分

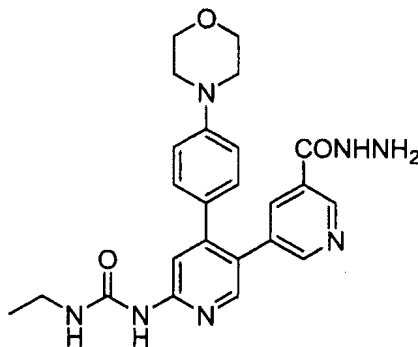
離液層。使有機層在真空中濃縮，然後藉矽膠層析純化(0-100% EtOAc/ 己烷)，獲得0.268克(62%)標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：476 對 C₂₆H₂₉N₅O₄

¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 9.36 (s, 1H)；8.94 (m, 1H)；8.50 (m, 1H)；8.26 (s, 1H)；8.00 (m, 2H)；7.48 (s, 1H)；6.98 (m, 2H)；6.88 (m, 2H)；4.31 (q, 2H)；3.71 (m, 4H)；3.21 (m, 2H)；3.11 (m, 4H)；1.29 (t, 3H)；1.10 (t, 3H)。

中間物 185

1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-嗎福啉基苯基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將胍水合物(0.215毫升，4.42毫莫耳)添加至6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-嗎福啉基苯基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯(中間物184，0.105克，0.22毫莫耳)在EtOH(3毫升)中之懸浮液內。將混合物在80°C下加熱過夜。於冷卻至室溫後，將混合物以MeOH稀釋，及在真空中濃縮，而得標題化合物，使用之而無需進一步純化。

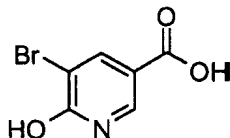
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：462 對 C₂₄H₂₇N₇O₃

¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 9.93 (br s, 1H)；9.34 (s, 1H)；8.81 (m, 1H)；8.29 (m, 1H)；8.23 (s, 1H)；8.03 (m, 1H)；7.96 (m, 1H)；7.48 (s, 1H)；6.98 (m, 2H)；6.88 (m, 2H)；4.55 (br s, 2H)；3.70 (m, 4H)；3.20 (m, 2H)；

3.11 (m, 4H) ; 1.10 (t, 3H).

中間物 186

5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸



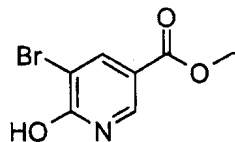
於6-羥基吡啶-3-羧酸(13.0克，215毫莫耳)在水(150毫升)中之經攪拌懸浮液內，在0°C下，慢慢逐滴添加溴(16毫升，310毫莫耳)，歷經30分鐘期間。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘，並使溫度慢慢上升至室溫。將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物以飽和偏亞硫酸氫鈉溶液處理，且於室溫下再攪拌30分鐘。藉過濾收集已沉澱之產物，及以過量水洗滌，並乾燥，而得35克(70%) 5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸，為灰白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.03 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 12.58 (br s, 1H).

質量 : m/z 218, 220 (M, M+2)

中間物 187

5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸甲酯



於5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸(中間物 186，10克，45.87毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之經攪拌溶液內，添加硫酸(1毫升)，並將反應混合物加熱至回流過夜。使溶劑在減壓下濃縮，獲得粗製化合物，將其倒入飽和碳酸氫鈉溶液中。藉過濾

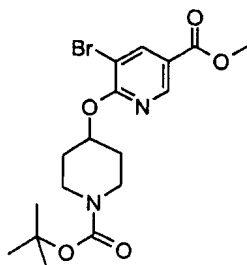
收集所形成之固體，及乾燥，而得 8.5 克 (80%) 5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.78 (s, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

質量 (ES): m/z 234 (M+H).

中間物 188

5-溴基-6-[[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]氧基]吡啶-3-羧酸甲酯



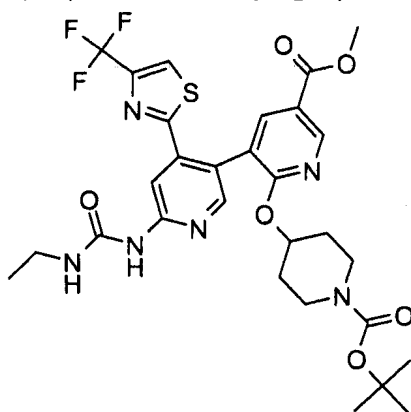
在 0°C 下，於 5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸甲酯 (中間物 187, 4.0 克, 17.24 毫莫耳) 在無水四氫呋喃 (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加 4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (3.46 克, 17.24 毫莫耳) 與三苯膦 (13.42 克, 51.22 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 10 分鐘，接著添加偶氮二羧酸二乙酯 (4.0 克, 22.9 毫莫耳)。使反應混合物保持在室溫下，並攪拌 3 小時。使溶劑在減壓下濃縮，然後添加水，且將產物於醋酸乙酯 (2 x 50 毫升, 1 x 25 毫升) 中萃取。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，接著在減壓下濃縮，獲得粗製化合物，使其藉急驟式管柱層析純化 (25-30% 醋酸乙酯 / 石油醚)，而得 5.0 克 (70%) 5-溴基-6-[[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]氧基]吡啶-3-羧酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 1.45 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.39 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H).

質量 (APCI) : m/z 417 (M+2).

中間物 189

2-[[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]氧基]-6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



於圓底燒瓶中，使 5-溴基-6-[[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]氧基]吡啶-3-羧酸甲酯 (中間物 188, 300 毫克, 0.72 毫莫耳)、1-乙基-3-{5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-基}脲 (中間物 12, 351 毫克, 8.31 毫莫耳) 及碳酸鉍 (470 毫克, 1.44 毫莫耳) 懸浮於 1,4 二氧陸圈：水 (8:2) (25 毫升) 中。將此反應混合物以氫氣滌氣 30 分鐘。於氫大氣下添加肆(三苯膦)鉀 (167 毫克, 0.14 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至 80-90°C，歷經 3 小時。使反應混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，使濾液在減壓下濃縮，獲得殘留物，使其藉急驟式管柱層析純化 (20-25% 醋酸乙酯 / 石油醚)，而得 0.25 克 (56.8%) 2-[[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]氧基]-6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑

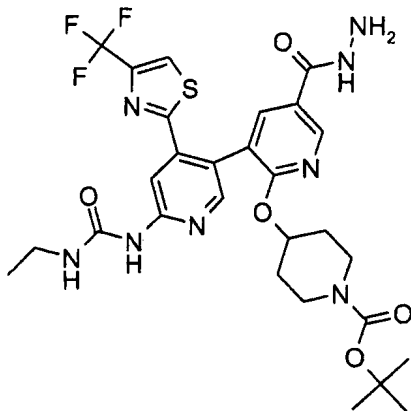
-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1.08 (t, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.55 (d, 2H), 3.05 (m, 3H), 3.20 (m, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.09 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.46 (br s, 1H).

質量 (APCI) : m/z 651.1 (M+H).

中間物 190

4-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(胼基羧基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

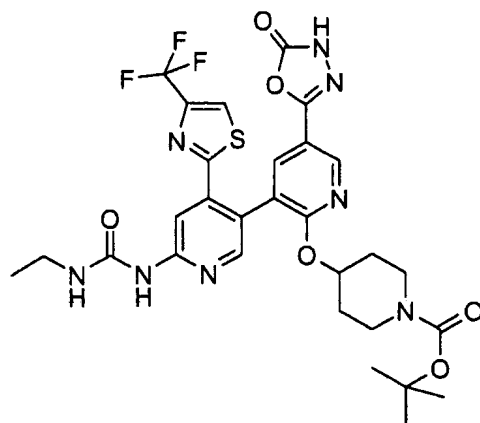


於 2-[[1-(第三-丁氧羰基)六氫吡啶-4-基]氧基]-6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 189, 0.5 克, 0.76 毫莫耳) 在乙醇 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加胼水合物 (2.0 毫升, 40 毫莫耳), 並將所形成之混合物加熱至回流溫度, 歷經 4 小時。使反應混合物冷卻, 在減壓下濃縮溶劑。添加乙醚 (10 毫升), 且將混合物攪拌 10 分鐘。藉過濾收集所形成之固體, 及乾燥, 而得 0.4 克 (80%) 4-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(胼基羧基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯, 為固體。

質量 (APCI) : m/z 651.1 (M+H).

中間物 191

4-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



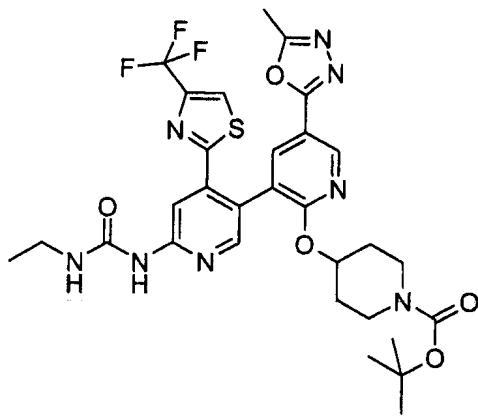
於 4-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(肼基羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(中間物 190, 300 毫克, 0.46 毫莫耳)在四氫呋喃(15 毫升)中之經攪拌溶液內, 在 0°C 下慢慢添加光氣(0.34 毫升, 在甲苯中, 0.67 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。在減壓下濃縮溶劑, 並使所形成之殘留物藉急驟式管柱層析純化(5-10% 醋酸乙酯/石油醚), 而得 0.2 克(64.9%) 4-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (m, 6H), 1.40 (s, 9H), 3.11 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.13 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.81 (br s, 1H), 9.04 (m, 1H).

LC-MS: m/z 677.0 ($M+2$).

中間物 192

4-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



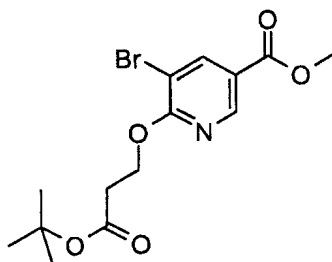
使 4-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (中間物 190, 200 毫克, 0.30 毫莫耳) 溶於原醋酸三乙酯 (5 毫升) 中, 並將反應混合物加熱至 120°C, 歷經 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 以醋酸乙酯稀釋, 且將有機物質於醋酸乙酯中萃取。以水與鹽水洗滌合併之有機層, 以無水硫酸鈉脫水乾燥, 及在減壓下蒸發, 獲得粗製化合物, 使其藉急驟式管柱層析純化 (25-35% 醋酸乙酯 / 石油醚), 而得 100 毫克 48.3% 4-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯, 為固體。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 5.18 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 7H), 8.18-8.24 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H)

質量 (APCI): m/z 674.2 (M-H).

中間物 193

5-溴基-6-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙氧基)吡啶-3-羧酸甲酯



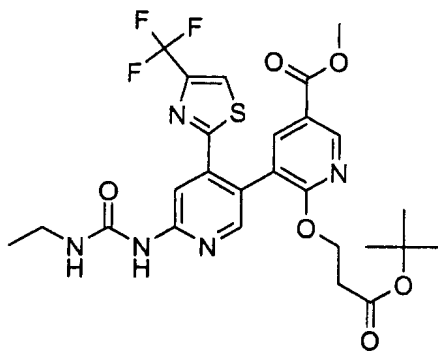
於5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸甲酯(中間物 187, 1.0 克, 4.31 毫莫耳)在無水四氫呋喃(50 毫升)中之經攪拌溶液內, 添加 3-羥基丙酸第三-丁酯(1.26 克, 8.62 毫莫耳)與三苯膦(2.25 克, 8.62 毫莫耳), 並攪拌 10 分鐘。然後, 使反應混合物冷卻至 0 °C, 慢慢添加偶氮二羧酸二乙酯(1.5 克, 8.62 毫莫耳)。使反應混合物在室溫下保持 4 小時。於反應完成後, 使溶劑在減壓下濃縮; 添加水, 並將產物於醋酸乙酯(2 x 50 毫升, 1 x 25 毫升)中萃取。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥, 及在減壓下蒸發, 而產生粗產物, 使其藉急驟式管柱層析純化(5-10% 醋酸乙酯/石油醚), 而得 700 毫克(46%) 5-溴基-6-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙氧基)吡啶-3-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (s, 9H), 2.78 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

LC-MS: m/z 360.1 (M+H).

中間物 194

2-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙氧基)-6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯

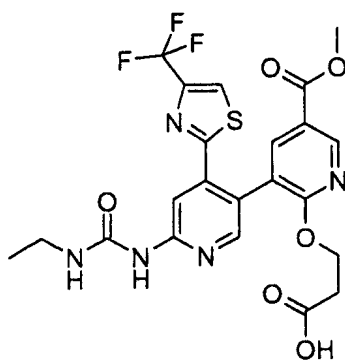


於圓底燒瓶中，使5-溴基-6-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙氧基)吡啶-3-羧酸甲酯(中間物193，10.7克，1.94毫莫耳)、1-乙基-3-{5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-基}脲(中間物12，0.94克，2.13毫莫耳)及碳酸鉍(1.26克，3.88毫莫耳)懸浮於1,4-二氧陸園：水(10毫升)(1:4)中，將上述混合物以氫氣滌氣30分鐘。於氫大氣下添加肆(三苯膦)鉀(0.44克，0.38 mM)，並將反應混合物加熱至100°C，歷經4小時。在反應完成後，使反應混合物冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，使有機溶劑在減壓下濃縮，以獲得殘留物，使其藉急驟式管柱層析純化(梯度液至高達石油醚中之40%醋酸乙酯)，而得350毫克(30%)2-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙氧基)-6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯。

LC-MS: m/z 595 (M+H).

中間物195

3-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(甲氧羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸



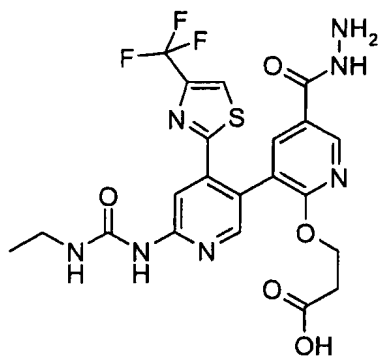
於 2-(3-第三-丁氧基-3-酮基丙氧基)-6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 194, 350 毫克, 0.58 毫莫耳)在二氯甲烷(20 毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(335 毫克, 2.94 毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌 6 小時。在減壓下蒸發揮發性物質, 而得粗產物, 使其藉急驟式管柱層析純化(梯度液至高達氯仿中之 5% 甲醇), 而得 300 毫克(96%) 3-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(甲氧羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.21 (t, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

LC-MS: m/z 540.3 ($\text{M}+\text{H}$).

中間物 196

3-({6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-5-(胼基羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸

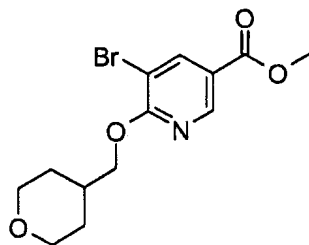


於 3-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(甲氧羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸 (中間物 195, 300 毫克, 0.55 毫莫耳) 在乙醇 (20 毫升) 中之經攪拌溶液內, 在室溫下添加胼水合物 (1.28 克, 25.6 毫莫耳), 並將所形成之反應混合物加熱至回流, 歷經 3 小時。使反應混合物冷卻, 且在減壓下濃縮溶劑。添加乙醚 (10 毫升), 並將混合物攪拌 10 分鐘。過濾所獲得之固體, 及乾燥, 而得 240 毫克 (80%) 3-({6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-5-(胼基羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-2-基}氧基)丙酸。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (t, 3H), 2.35 (br s, 2H), 3.22 (t, 2H), 4.01 (m, 2H), 7.65 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.50 (d, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.50 (br s, 1H).

中間物 197

5-溴基-6-(四氫-2H-呋喃-4-基甲氧基)吡啶-3-羧酸甲酯



於 5-溴基-6-羥基吡啶-3-羧酸甲酯 (中間物 187, 2.0 克, 8.62 毫莫耳) 在四氫呋喃 (50 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加四氫

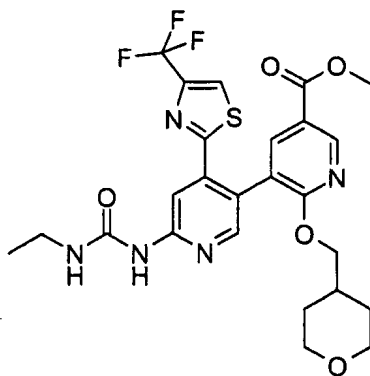
-2H-哌喃-4-基甲醇(2.0克, 17.24毫莫耳)、三苯膦(4.51克, 17.24毫莫耳), 攪拌10分鐘。然後, 使反應混合物冷卻至0°C。慢慢添加偶氮二羧酸二乙酯(3.0克, 17.24毫莫耳), 並使反應混合物在室溫下保持3小時。在減壓下濃縮溶劑。添加水, 且將產物於醋酸乙酯(2 x 50毫升, 1 x 25毫升)中萃取。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥, 及在減壓下蒸發, 而產生粗產物, 使其藉急驟式管柱層析純化(產物係以5-10%醋酸乙酯/石油醚溶離), 而得2.0克(71%) 5-溴基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (m, 2H), 1.78 (d, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

質量: m/z 329.8 ($\text{M}+\text{H}$).

中間物 198

6'-[(乙基胺甲鹽基)胺基]-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



於圓底燒瓶中, 將已溶於最少量之水(10毫升)中之5-溴基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-羧酸甲酯(中間物 197, 1.5克, 4.54毫莫耳)、1-乙基-3-{5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-基}脲(中間

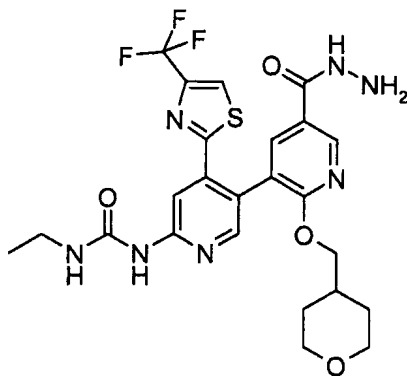
物 12，2.22 克，5.02 毫莫耳)及碳酸氫鈉(0.76 克，9.04 毫莫耳)合併，且懸浮於甲苯：水(1:4)中。將反應混合物以氫氣滌氣 30 分鐘。於氫大氣下添加肆(三苯膦)鈰(3.31 克，0.268 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至 80-90°C，歷經 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，經過矽藻土床過濾；使有機溶劑在減壓下濃縮，而產生殘留物。於此殘留物中，添加乙腈，獲得固體，將其過濾，及乾燥，而得 1.2 克(46%) 6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-2-(四氫-2H-呋喃-4-基甲氧基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (m, 3H), 1.29 (t, 5H), 1.65 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.95 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.95 (d, 1H)

LC-MS: m/z 566.5 (M+H).

中間物 199

1-乙基-3-{5'-(胍基羰基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲



於 6'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-2-(四氫-2H-呋喃-4-基甲氧基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 198，1.2 克，2.12 毫莫耳)在乙醇(20 毫升)中之經攪拌溶

液內，在室溫下添加胍水合物(4.88克，97.69毫莫耳)，並使所形成之反應混合物在回流溫度下保持4小時。使反應混合物冷卻，且在減壓下濃縮溶劑，而產生殘留物。於此殘留物中，添加乙醚(10毫升)，及將混合物攪拌10分鐘，以獲得固體，將其過濾，及乾燥，而得0.8克(66%) 1-乙基-3-{5'-(胍基羰基)-2'-(四氫-2H-嘧啶-4-基甲氧基)-4-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3'-聯吡啶-6-基}脲。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.91 (m, 2H), 1.15 (t, 4H), 1.55 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.75 (d, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.50 (br s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H)

質量 (APCI): m/z 564.7 (M-H).

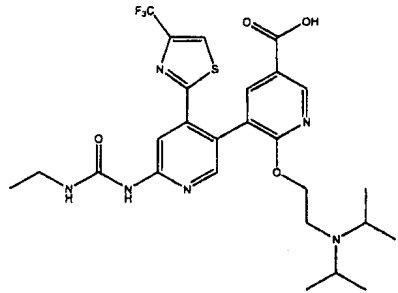
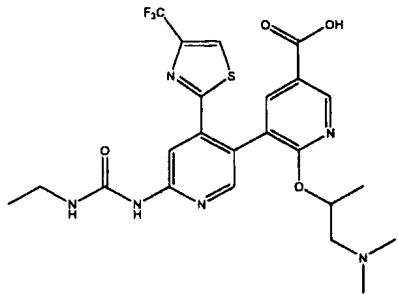
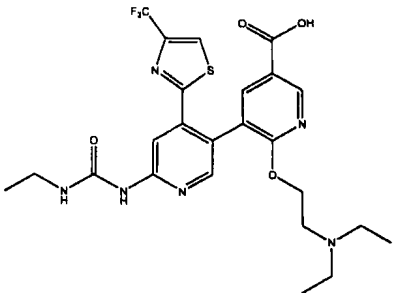
中間物 200-202

下列中間物係根據下文所述之一般程序，製自表中所指示之起始物質。

一般程序

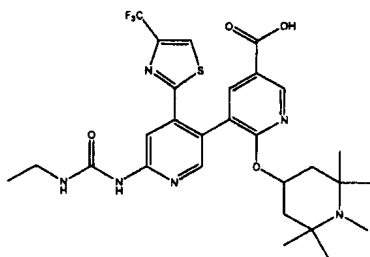
於小玻璃瓶中，將6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物162，0.3克，6毫莫耳，1當量)在適當醇(2-3毫升，~50當量)中之懸浮液，於室溫下攪拌2分鐘。添加氫化鈉(0.150克，60毫莫耳)，歷經5分鐘，並將反應混合物於室溫下再攪拌5小時。使反應混合物以冰浴冷卻，且慢慢地以HCl (0.1N)溶液使反應淬滅，直到~pH 7為止。以醚萃取水層兩次，以移除過量醇。使水層在真空中濃縮至幾乎乾涸，然後裝填在Analogix C18-管柱上，供逆

相純化(水-甲醇)，以移除過量鹽。

中間物	化合物	數據	SM
200	2-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP) : 581.21 (MH ⁺) 對C ₂₆ H ₃₁ F ₃ N ₆ O ₄ S	2-(2-(二異丙基胺基)乙醇
201	2-(1-(二甲胺基)丙-2-基氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP) : 539.16 (MH ⁺) 對C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₄ S	2-(1-(二甲胺基)丙-2-基對異丙烯基酚
202	2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP) : 553.18 (MH ⁺) 對C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₆ O ₄ S	2-(2-(二乙胺基)乙醇

中間物 203

6'-(3-乙基脲基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

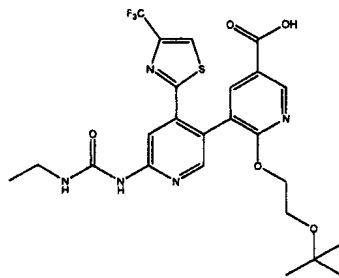


於小玻璃瓶中，將 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 162，0.3 克，6 毫莫耳)在二甲基甲醯胺(3 毫升)中之懸浮液，以 1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-醇(5 當量)與六甲基二矽烷基疊氮化鉀(5 當量)處理。將反應物在室溫下攪拌 48 小時。在真空下移除二甲基甲醯胺，並使殘留物以冰浴冷卻，且慢慢地以 HCl (0.1N) 溶液使反應淬滅，直到 pH 7 為止。使水層在真空中濃縮至幾乎乾涸，然後裝填在 Analogix C18-管柱上，供逆相純化(水-甲醇)，以移除殘留起始物質，及獲得灰白色固體。

MS (ESP): 606.22 (MH^+) 對 $C_{28}H_{33}F_3N_6O_4S$

中間物 204

2-(2-第三-丁氧基乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



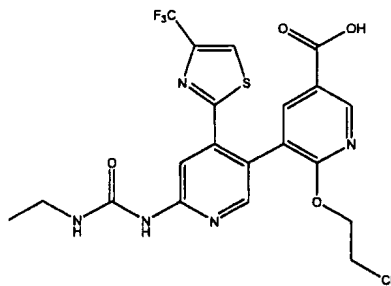
於小玻璃瓶中，將 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 162，0.3 克，6 毫莫耳，1 當量)在 2-第三-丁氧基乙醇(2-3 毫升)中之懸浮液，於室溫下攪拌 2 分鐘。添加氫化鈉(0.150 克，60 毫莫耳)，歷經 5 分

鐘，並將反應混合物於室溫下再攪拌5小時。使反應物以冰浴冷卻，且慢慢地以HCl (0.1N) 溶液使反應淬滅至pH 7。以醚萃取水層兩次，以移除過量醇。使水層在真空中濃縮至幾乎乾涸，然後裝填在Analogix C18-管柱上，供逆相純化(水-甲醇)，以移除過量鹽，及獲得灰白色固體。

MS (ESP): 553.16 (MH⁺) 對 C₂₄H₂₆F₃N₅O₅S.

中間物 205

1-(2'-(2-氯乙氧基)-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將2-(2-第三-丁氧基乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物204, 0.3毫莫耳)與脒醋酸鹽(0.9毫莫耳)在氯化磷鹽(2.5毫升)中之懸浮液，於70℃下加熱2小時。然後，使溶液冷卻，並濃縮至乾涸。將飽和碳酸鉀溶液添加至粗製物中，且以醋酸乙酯萃取(3x)產物。將合併之有機層以鹽水洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除所有溶劑，並使粗製物藉Analogix純化，使用二氯甲烷-甲醇。

MS (ESP): 553.09 (MH⁺) 對 C₂₂H₁₉ClF₃N₇O₃S.

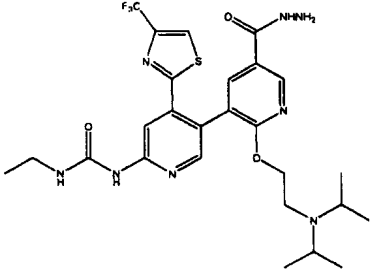
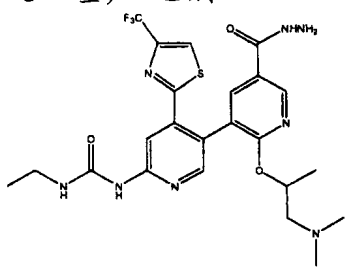
中間物 206-209

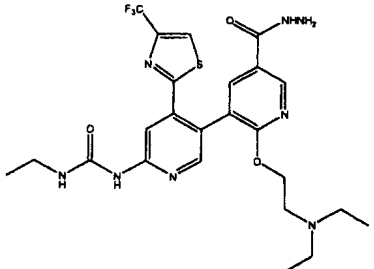
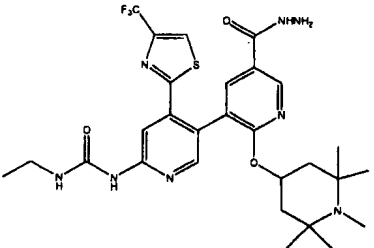
下列中間物係根據下文所述之一般程序，自表中所指示

之起始物質合成。

一般程序

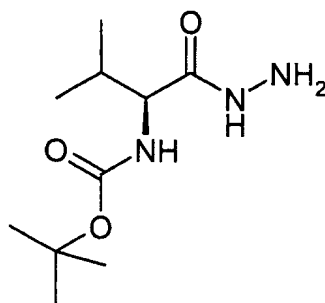
將相應之羧酸(0.3毫莫耳)在二氯化亞硫醯(2毫升)中之懸浮液，於50°C下加熱1小時。然後，使溶液冷卻，並在減壓下濃縮至乾涸。將已懸浮於四氫呋喃(2毫升)中之粗製物慢慢添加至胼/四氫呋喃(1/2份體積，3毫升)之溶液中，且於室溫下攪拌12小時。使粗製反應混合物濃縮至乾涸，及在Analogix C18-管柱上藉逆相純化(水-甲醇)，獲得(~60%)醯胼，為灰白色固體。

中間物	化合物	數據	SM
206	1-(2'-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 594.23 (MH⁺) 對C ₂₆ H ₃₃ F ₃ N ₈ O ₃ S	中間物162與2-(2-(二異丙基胺基)乙醇
207	1-(2'-(1-(二甲胺基)丙-2-基氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 552.19 (MH⁺) 對C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₃ S	中間物162與1-(2'-(1-(二甲胺基)丙-2-醇

中間物	化合物	數據	SM
208	1-(2'-(2-(二乙氨基)乙氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 566.20 (MH⁺) 對C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₈ O ₃ S	中間物162與1-(2'-(2-(二乙氨基)乙氧基)乙醇
209	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 620.25 (MH⁺) 對C ₂₈ H ₃₅ F ₃ N ₈ O ₃ S	中間物162與1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-醇

中間物 210

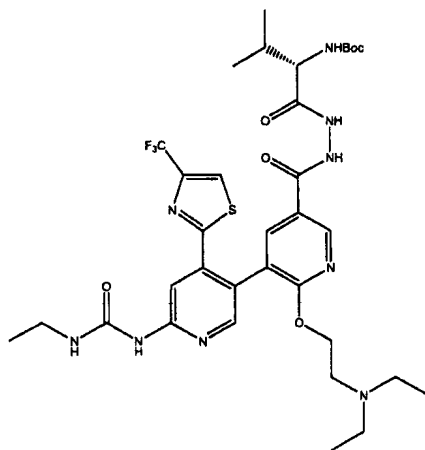
(S)-1-胍基-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯



於乙醇(50毫升)中之(S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸甲酯(5克, 0.0215莫耳)內, 添加胍水合物(16毫升, 0.323莫耳), 並將溶液在70°C下加熱過夜。蒸發溶劑, 且使殘留物溶於醋酸乙酯中, 以水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及蒸發溶劑, 獲得~3克產物。

中間物 211

(S)-1-(2-(2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧基)胍基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯



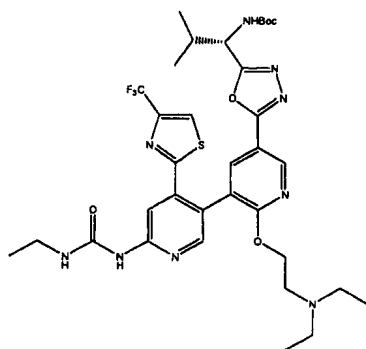
將 2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 202, 0.3 毫莫耳)在四氫呋喃(2 毫升)中之懸浮液, 以 (S)-1-胍基-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯(中間物 210, 0.6 毫莫耳)、六氟磷酸 O-(7-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(HATU, 0.4 毫莫耳)及三乙胺(0.6 毫莫耳), 於室溫下處理 12 小時。然後, 使溶液濃縮至乾涸, 並藉 Analogix 矽膠層析純化(二氯甲烷-甲醇), 獲得 (60%) (S)-1-(2-(2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧基)胍基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯, 為灰白色固體。

MS (ESP): 766 (MH⁺) 對 C₃₄H₄₆F₃N₉O₆S.

中間物 212

(S)-1-(5-(2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基

胺基甲酸第三-丁酯

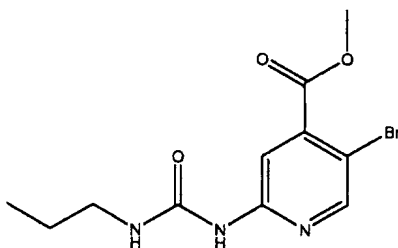


將(S)-1-(2-(2-(2-(二乙胺基)乙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)胍基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯(中間物211, 0.3毫莫耳)在四氫呋喃(2毫升)中之懸浮液, 以三苯膦(0.6毫莫耳)與四氯化碳(0.6毫莫耳)於室溫下處理12小時。然後, 使溶液濃縮至乾涸, 並藉 Analogix 矽膠層析純化(二氯甲烷-甲醇), 獲得灰白色固體(80%)。

MS (ESP): 748.3 (MH⁺) 對 C₃₄H₄₄F₃N₉O₅S.

中間物 213

5-溴基-2-(3-丙基脲基)異菸鹼酸甲酯



使2-胺基-5-溴基異菸鹼酸甲酯(100克, 433毫莫耳)溶於氯仿(600毫升)中, 並置於1升密封管中。然後添加異氰酸丙酯(122.5毫升, 1.29莫耳)。將反應物於55°C下加熱72小時, 此時, 反應係測定為完成。接著, 使混合物冷卻至室溫, 在減壓下濃縮, 且使固體溶於2:1醋酸乙酯:四氫呋喃(3升)

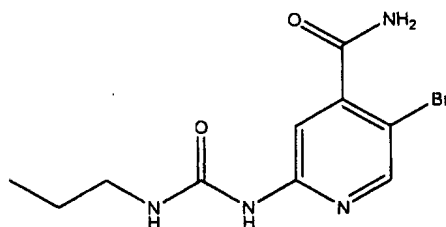
中。將此溶液以水(2x, 200 毫升)洗滌, 及以醋酸乙酯(300 毫升)逆萃取水。然後, 使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 產生 129 克(95%) 5-溴基-2-(3-丙基脲基)異菸鹼酸甲酯, 為暗黃色固體。

MS (ESP): 316.1 (MH^+) 對 $C_{11}H_{14}BrN_3O_3$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (bt, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.40 (s, 1H)

中間物 214

5-溴基-2-(3-丙基脲基)異菸鹼醯胺



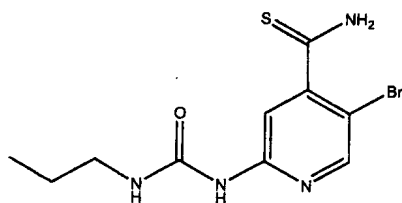
將 5-溴基-2-(3-丙基脲基)異菸鹼酸甲酯(中間物 213, 128 克, 405 毫莫耳)與甲醇中之 7N 氨(1 升)之溶液, 於室溫下攪拌 3 天, 然後, 使固體沉降。將沉澱物真空過濾, 以甲醇(2x, 500 毫升)沖洗, 並於高真空泵上乾燥過夜, 產生 123 克(定量) 5-溴基-2-(3-丙基脲基)異菸鹼醯胺, 為白色固體。

MS (ESP): 301.1 (MH^+) 對 $C_{10}H_{13}BrN_4OS$

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.88 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 3.18 (q, 2H), 7.41 (bs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 8.08 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

中間物 215

5-溴基-2-(3-丙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺



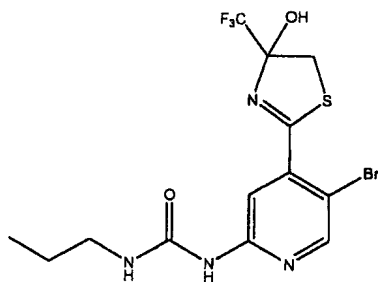
將 5-溴基-2-(3-丙基脲基)異菸鹼醯胺(中間物 214, 123 克, 407 毫莫耳)、Lawesson 氏試劑(131.6 克, 326 毫莫耳)及四氫呋喃(1.55 升)之經懸浮混合物, 在 70°C 下攪拌 18 小時。停止攪拌, 並使鮮明黃色沉澱物沉降。將沉澱物真空過濾, 且以甲基第三-丁基醚(2x, 500 升)洗滌。接著, 使此固體在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 12 小時, 獲得 50 克產物固體。濃縮母液, 並使殘留物懸浮於甲苯(300 毫升)中。過濾如此獲得之固體, 及與前述固體合併。合併之總計 110 克(85%) 5-溴基-2-(3-丙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺, 為灰白色固體

MS (ESP): 317.2 (MH⁺) 對 C₁₀H₁₃BrN₄OS

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H), 1.42 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 10.28 (s, 1H)

中間物 216

1-(5-溴基-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲



將 5-溴基-2-(3-丙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺(中間物 215, 100 克, 315 毫莫耳)、3-溴基-1,1,1-三氟丙酮(64 毫升, 630 毫莫耳)

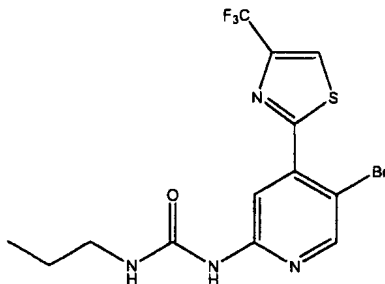
在乙腈(1.5 升)中之懸浮液，於 80°C 下加熱 20 小時。然後，使溶液冷卻下來，並在減壓下濃縮，獲得橘色油，使其繼續進行，無需進一步純化。

MS (ESP) : 426.9 (MH⁺) 對 C₁₃H₁₄BrF₃N₄O₂S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 0.88 (t, 3H), 1.48 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.62 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 7.30 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

中間物 217

1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲



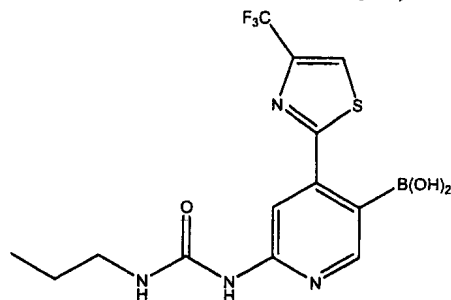
製成 1-(5-溴基-4-(4-羥基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲(中間物 216, 315 毫莫耳)與三乙胺(217 毫升, 1.57 莫耳)在四氫呋喃(1.3 升)中之溶液，並於室溫下攪拌。逐滴添加氯化甲烷磺鹽(61 毫升, 787 毫莫耳)，歷經 1 小時期間。將此混合物於 26°C 下攪拌 4 小時。然後停止攪拌，且過濾固體，以四氫呋喃(3x, 200 毫升)洗滌，及拋棄。使合併之四氫呋喃層濃縮成黏性黃色半固體，接著，將其以甲醇(1 升)研製。過濾固體，並以甲醇(2x, 300 毫升)洗滌，然後，在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 12 小時，獲得 99.4 克(76%) 1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲，為灰白色固體。

MS (ESP): 409.1 (MH^+) 對 $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.89 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

中間物 218

6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷



製成 1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲 (中間物 217, 50 克, 123 毫莫耳) 在四氫呋喃 (1.25 升) 中之懸浮液, 並於 $-50^\circ C$ 下攪拌。逐滴添加 2.0M 在四氫呋喃中之異丙基氯化鎂 (183 毫升, 368 毫莫耳), 歷經 45 分鐘, 以致使溫度絕不上升高於 $-35^\circ C$ 。將反應混合物於 $-40^\circ C$ 下再攪拌一小時, 然後冷卻至 $-78^\circ C$ 。接著, 將 2.5M 正-丁基鋰在己烷中之溶液 (295 毫升, 735 毫莫耳) 逐滴添加至反應溶液中, 歷經 1 小時期間, 以致使溫度絕不上升高於 $-65^\circ C$ 。然後, 使此混合物於 $-78^\circ C$ 下反應 1.5 小時。以 1 份添加甲氧基化硼 (164 毫升, 1.47 莫耳), 且移除冷浴。使反應物溫熱至室溫, 及攪拌 1 小時。接著慢慢添加 3N 鹽酸 (500 毫升), 以降至最低發泡, 並將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘, 以致使所有固體溶解。使反應物濃縮, 以移除四氫呋喃, 且添加水 (1 升)。以 24% 氫氧化鈉使溶液鹼化至 pH 10, 及使總體積以水增加至 2 升。將水溶液以甲基第三丁基醚 (3x, 650 毫升) 萃取。

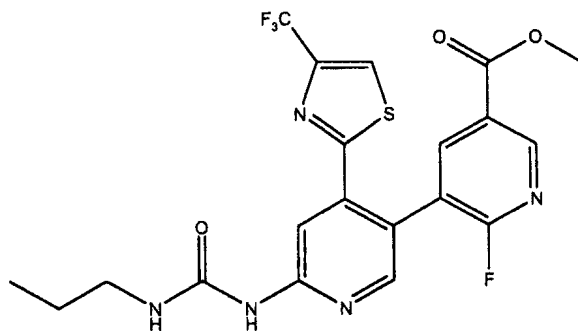
合併有機層，並以5%氫氧化鈉(100毫升)萃取。合併水相，且以6N鹽酸酸化至pH 5.5，造成懸浮液形成。將此懸浮液以2:1醋酸乙酯：THF (5x，400毫升)萃取，確保所有固體溶於有機相中。合併有機相，及以水(1升)逆洗滌。使有機物質濃縮，並以甲基第三-丁基醚(1升)研製。使所獲得之固體在真空烘箱中於50°C下乾燥18小時。這獲得25克(55%) 6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷，為灰白色固體。

MS (ESP): 375.0 (MH^+) 對 $C_{13}H_{14}BF_3N_4O_3S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (t, 3H), 1.45-1.52 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 7.81 (bt, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.20 (br, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.65 (m, 1H), 9.32 (s, 1H)

中間物 219

2-氟基-6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



於6-(3-丙基脲基)-4-(4-三氟甲基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 218，4.2克，11.1毫莫耳)、5-溴基-6-氟基菸鹼酸甲酯(2.0克，8.5毫莫耳)及反式二氯雙(三苯膦)鈀(II) (597毫克，0.85毫莫耳)在1,4-二氧陸園(72毫升)中之漿液內，添加碳酸鉀(2.4克，17.0毫莫耳)在水(27毫升)中之溶液，並將

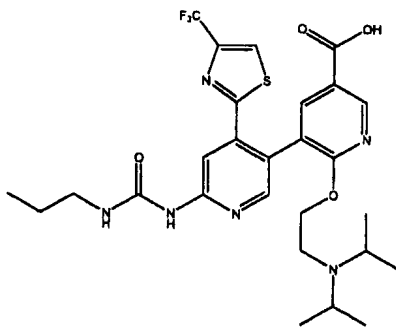
混合物在 70°C 下攪拌 1 小時。使反應物冷卻至室溫，且添加醋酸乙酯 (100 毫升) 與水 (10 毫升)，以幫助分離液層。移除水，及以水 (10 毫升) 洗滌有機相。然後，使有機層濃縮，並將所形成之殘留物以乙醇 (20 毫升) 與甲基第三-丁基醚 (50 毫升) 之混合物研製。使固體在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 3 小時，獲得 1.7 克 (42% 產率) 2-氟基-6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯，為灰白色固體。

MS (ESP): 484.2 (MH^+) 對 $C_{20}H_{17}F_4N_5O_3S$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.91 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.58 (bt, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.56 (bs, 1H).

中間物 220

2-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸



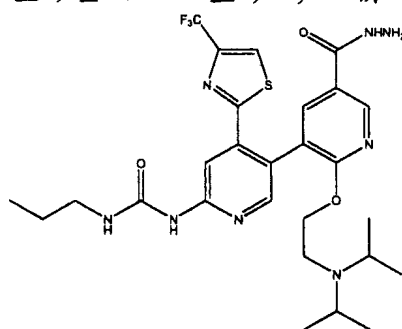
於小玻璃瓶中，將 6'-(3-丙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 (中間物 219, 0.3 克, 6 毫莫耳) 在二異丙基胺基乙醇 (2-3 毫升, ~50 當量) 中之懸浮液，於室溫下攪拌 2 分鐘。添加氫化鈉 (0.150 克, 60 毫莫耳)，歷經 5 分鐘，並將反應物於室溫下再攪拌 5 小時。使反應混合物以冰浴冷卻，且慢慢地以 HCl (0.1N) 溶液使反應淬滅，直到

pH 7 為止。以醚萃取水層兩次，以移除過量醇。使水層在真空中濃縮至幾乎乾涸，接著，裝填在 Analogix C18-管柱上，供逆相純化(水-甲醇)，以移除過量鹽。

MS (ESP): 594.22 ($M+H^+$) 對 $C_{27}H_{33}F_3N_6O_4S$.

中間物 221

1-(2'-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-丙基脲

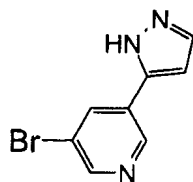


將 2-(2-(二異丙基胺基)乙氧基)-6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 220, 0.3 毫莫耳)在二氯化亞硫醴(2 毫升)中之懸浮液，於 50°C 下加熱 1 小時。然後，使溶液冷卻，並濃縮至乾涸。將已懸浮於四氫呋喃(2 毫升)中之粗製物慢慢添加至胼/四氫呋喃(1/2 份體積，3 毫升)之溶液中，並於室溫下攪拌 12 小時。使粗製反應混合物在減壓下濃縮至乾涸，及在 Analogix C18-管柱上藉逆相純化(水-甲醇)，獲得醯胼，為灰白色固體。

MS (ESP): 609.2 (MH^+) 對 $C_{27}H_{35}F_3N_8O_3S$

中間物 222

3-溴基-5-(1H-吡唑-5-基)吡啶



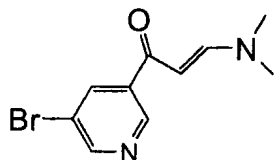
將 1-(5-溴基吡啶-3-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮(中間物 223, 300 毫克, 1.18 毫莫耳)與肼(0.111 毫升, 3.53 毫莫耳)在乙醇(3 毫升)中之混合物加熱至回流, 歷經 1.5 小時。移除溶劑, 及獲得粗製淡黃色固體(245 毫克), 使用之而無需進一步純化。

MS (ESP): 226 (M+2) 對 $C_8H_6BrN_3$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 6.94 (d, 1H); 7.85 (br s, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.62 (d, 1H); 9.04 (d, 1H); 13.20 (br s, 1H)

中間物 223

1-(5-溴基吡啶-3-基)-3-(二甲胺基)丙-2-烯-1-酮

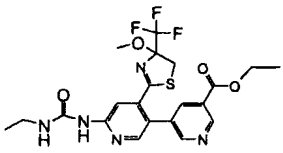
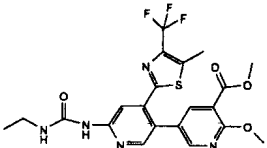
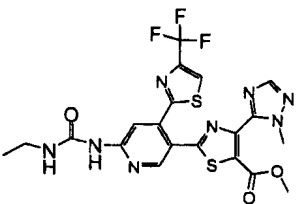
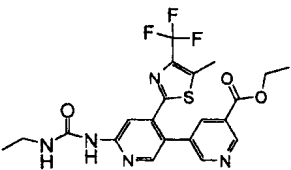
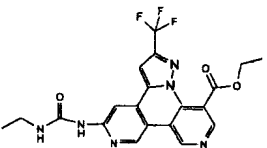


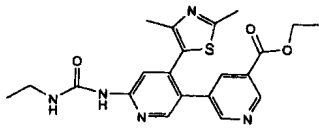
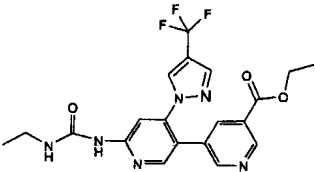
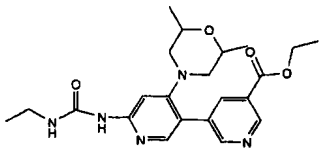
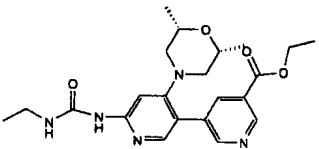
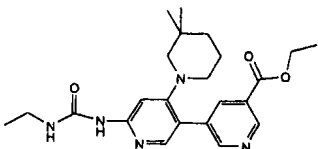
於圓底燒瓶中, 採用 1-(5-溴基吡啶-3-基)乙酮(1.3 克, 6.50 毫莫耳)與 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(5 毫升, 6.50 毫莫耳), 並在 120°C 下加熱 1 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 然後於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層, 且將有機層以水洗滌兩次, 接著以硫酸鎂脫水乾燥, 及在減壓下濃縮, 而得鮮明橘色固體(1.4 克), 為產物。

MS (ESP): 257 (M+2) 對 $C_{10}H_{11}BrN_2O$

中間物 224-233

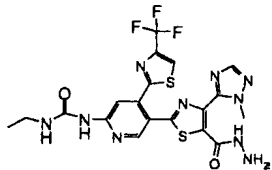
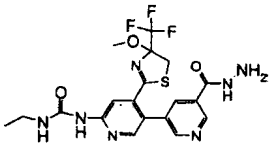
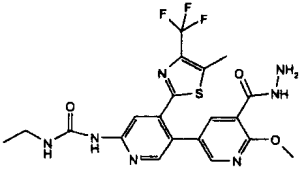
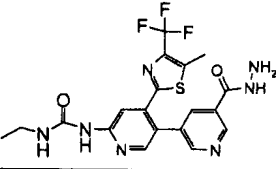
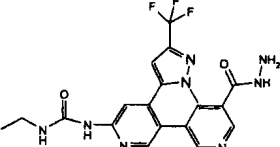
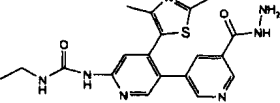
下列化合物已按關於實例 21 所述, 自下表中所指示之起始物質合成。

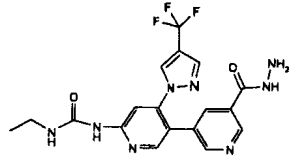
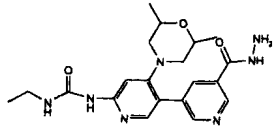
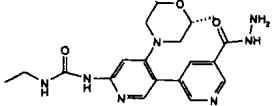
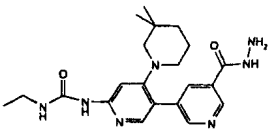
中間物	化合物	數據	SM
224	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-甲氧基-4-(三氟甲基)-4,5-二噁噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 498 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₄ S	中間物244與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯
225	6'-(3-乙基脲基)-6-甲氧基-4'-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 496 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ S	中間物245與5-溴基-2-甲氧基菸鹼酸甲酯。
226	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-羧酸甲酯 	MS (ESP) : 539 (M+1) 對C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₈ O ₃ S ₂	中間物12與中間物44
227	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 480 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ S ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.11 (t, 3H) ; 1.32 (t, 3H) ; 2.53 (s, 3H) ; 3.12-3.24 (m, 2H) ; 4.35 (q, 2H) ; 7.58 (br s, 1H) ; 8.15 (s, 1H) ; 8.25 (d, 1H) ; 8.34 (s, 1H) ; 8.74 (d, 1H) ; 9.10 (d, 1H) ; 9.50 (s, 1H)	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯與中間物247
228	6'-(3-乙基脲基)-4'-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 463 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₆ O ₃	中間物472與1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基二羥基硼烷

中間物	化合物	數據	SM
229	4'-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 426 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	中間物472與2,4-二甲基噻唑-5-基二羥基硼烷
230	6'-(3-乙基脲基)-4'-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 449 (M+1) 對C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₆ O ₃	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯與中間物250
231	4'-(2,6-二甲基嗎福啉基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 428 (M+1) 對C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯與中間物251
232	4'-((2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 428 (M+1) 對C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₄	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯中間物252
233	4'-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	MS (ESP) : 426 (M+1) 對C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₃	5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯與中間物249

中間物 234-243

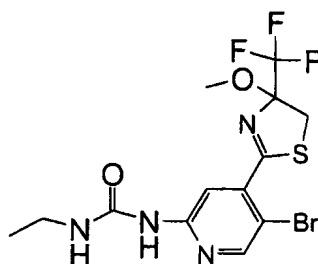
下列化合物已按關於中間物9所述，自下表中所指示之起始物質合成。

中間物	化合物	數據	SM
234	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	MS (ESP) : 539 (M+1) 對C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₁₀ O ₂ S ₂	中間物226
235	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-甲氧基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 484 (M+1) 對C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₃ S	中間物224
236	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-6'-甲氧基-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 496 (M+1) 對C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物225
237	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 466 (M+1) 對C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₂ S	中間物227
238	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 449 (M+1) 對C ₁₉ H ₁₉ F ₃ N ₈ O ₃	中間物228
239	1-(4-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 412 (M+1) 對C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₂ S	中間物229

中間物	化合物	數據	SM
240	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (ESP) : 435 (M+1) 對C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₈ O ₂	中間物230
241	1-(4-(2,6-二甲基嗎福啉基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 414 (M+1) 對C ₂₀ H ₂₇ N ₇ O ₃	中間物231
242	1-(4-((2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 414 (M+1) 對C ₂₀ H ₂₇ N ₇ O ₃	中間物232
243	1-(4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 412 (M+1) 對C ₂₁ H ₂₉ N ₇ O ₂	中間物233

中間物 244

1-(5-溴基-4-(4-甲氧基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



於5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺(中間物5, 25克, 82.46毫莫耳)在乙腈(150毫升)中之懸浮液內, 添加3-溴基-1,1,1-三氟丙-2-酮(12.84毫升, 123.69毫莫耳), 並將混合物加熱至回流, 歷經5小時。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾,

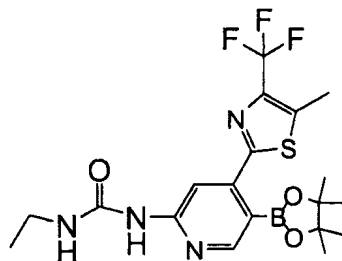
且使濾液在減壓下濃縮。將所形成之殘留物在醋酸乙酯中配成漿液，過濾，及以甲醇洗滌。將所獲得之固體取至下一步驟。

MS (ESP) : 429 (M+2) 對 $C_{13}H_{14}BrF_3N_4O_2S$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.07 (t, 3H); 3.08-3.24 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 3.93 (s, 1H); 3.96 (s, 1H); 7.13 (t, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 9.43 (s, 1H).

中間物 245

1-乙基-3-(4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶-2-基)脲

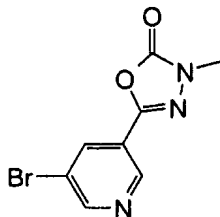


標題化合物係藉由類似中間物 12 合成之方法，以 1-(5-溴基-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 244) 與 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈)開始而合成。

MS (ESP) : 457 (M+1) 對 $C_{19}H_{24}BF_3N_4O_3S$

中間物 246

5-(5-溴基吡啶-3-基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



於第三-丁醇鉀(413 微升，0.41 毫莫耳)在 THF 中之 1M 溶液

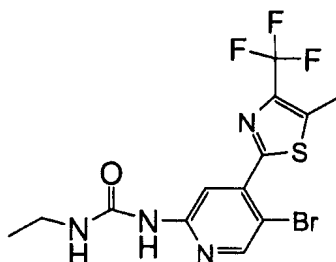
內，添加 5-(5-溴基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(中間物 485, 100 毫克, 0.41 毫莫耳)。於此混合物中，添加 2 毫升 THF，並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。然後添加碘化甲烷(51.7 微升, 0.83 毫莫耳)，且以共溶劑添加 DMF (2 毫升)，以使起始物質溶解，及將所形成之懸浮液再攪拌 30 分鐘。接著添加水，並藉過濾單離已沉澱之產物。將沉澱物以乙腈配成漿液，過濾，及乾燥，而得良好白色固體(75 毫克)。

MS (ESP) : 258 (M+2) 對 $C_8H_6BrN_3O_2$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.44 (s, 3H); 8.37 (t, 1H); 8.91 (d, 1H); 8.95 (d, 1H).

中間物 247

1-(5-溴基-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



標題化合物係藉由類似中間物 3 合成之方法，以 1-(5-溴基-4-(4-羥基-5-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 248)開始而合成。

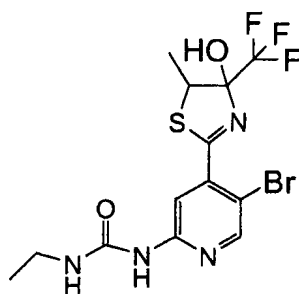
MS (ESP) : 411 (M+2) 對 $C_{13}H_{12}BrF_3N_4OS$

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.08 (t, 3H); 2.69 (s, 3H); 3.10-3.24 (m, 2H); 7.26 (t, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.54 (s, 1H); 9.39 (s, 1H).

中間物 248

1-(5-溴基-4-(4-羥基-5-甲基-4-(三氟甲基)-4,5-二氫噻唑-2-基)吡

啉-2-基)-3-乙脲

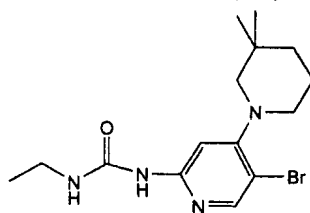


標題化合物係藉由類似中間物4合成之方法，以5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啉-4-碳硫醯胺(中間物5)與3-溴基-1,1,1-三氟丁-2-酮開始而合成。

MS (ESP): 429 (M+2) 對 $C_{13}H_{14}BrF_3N_4O_2S$.

中間物 249

1-(5-溴基-4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啉-2-基)-3-乙脲

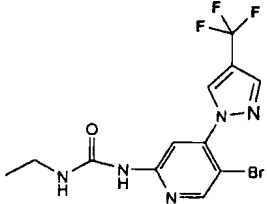
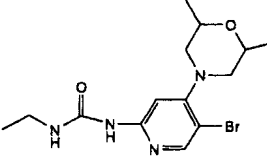
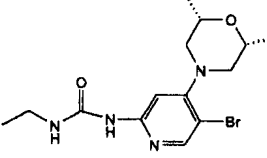


於1-(4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啉-2-基)-3-乙脲(中間物253, 200毫克, 0.72毫莫耳)在DMF(3毫升)中之溶液內, 添加N-溴-琥珀醯胺(NBS, 129毫克, 0.72毫莫耳)。將所形成之溶液在80°C下加熱1小時。然後, 使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層, 並將有機層以水與鹽水洗滌, 接著以硫酸鎂脫水乾燥, 濃縮, 及使粗製物藉正相(醋酸乙酯/己烷)層析純化。合併含有產物之溶離份, 及濃縮, 而得灰白色固體(160毫克)。

MS (ESP): 357 (M+2) 對 $C_{15}H_{23}BrN_4O$.

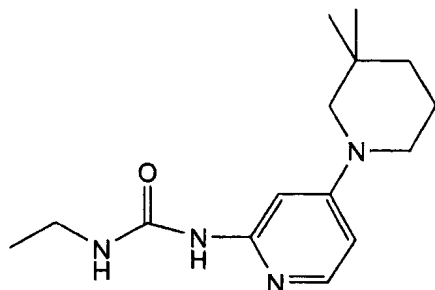
中間物 250-252

下列化合物已按關於中間物 249 所述，自下表中所指示之起始物質合成。

中間物	化合物	數據	SM
250	1-(5-溴基-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 380 (M+2) 對 $C_{12}H_{11}BrF_3N_5O$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.07 (t, 3H) ; 3.07-3.28 (m, 2H) ; 7.11 (d, 1H) ; 7.16 (br s, 1H) ; 7.96 (s, 1H) ; 8.53 (s, 1H) ; 8.59 (s, 1H) ; 9.50 (s, 1H)	中間物 254
251	1-(5-溴基-4-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 359 (M+2) 對 $C_{14}H_{21}BrN_4O_2$ ^1H-NMR (DMSO-d_6) δ : 1.07 (t, 3H) ; 1.13 (d, 6H) ; 2.35 (dd, 2H) ; 3.08-3.20 (m, 2H) ; 3.41 (d, 2H) ; 3.56-3.98 (m, 2H) ; 7.25 (s, 1H) ; 7.57 (br s, 1H) ; 8.14 (s, 1H) ; 9.03 (s, 1H)	中間物 255
252	1-(5-溴基-4-((2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 359 (M+2) 對 $C_{14}H_{21}BrN_4O_2$	中間物 256

中間物 253

1-(4-(3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



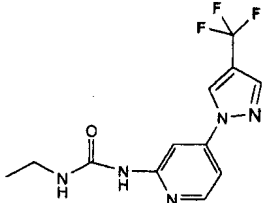
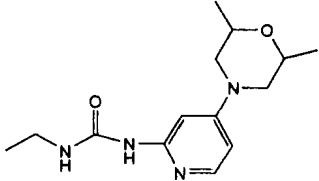
於圓底燒瓶中，採用 1-(4-溴基吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 14，500 毫克，2.05 毫莫耳)、3,3-二甲基六氫吡啶 (301 毫克，

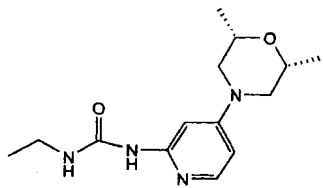
2.66 毫莫耳)、碘化銅(I) (39.0 毫克, 0.20 毫莫耳)與四氫吡咯-2-羧酸 (47.2 毫克, 0.41 毫莫耳)及碳酸鉀 (566 毫克, 4.10 毫莫耳), 並以氫脫氣。添加 DMSO (8 毫升), 且使混合物再一次以氫脫氣, 然後在 105°C 下加熱 4 小時。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層, 並以醋酸乙酯萃取水溶液。將合併之萃液以水與鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮。使粗製物藉正相 (己烷/醋酸乙酯) 層析純化, 獲得灰白色固體 (200 毫克)。

MS (ESP): 277 (M+1) 對 $C_{15}H_{24}N_4O$

中間物 254-256

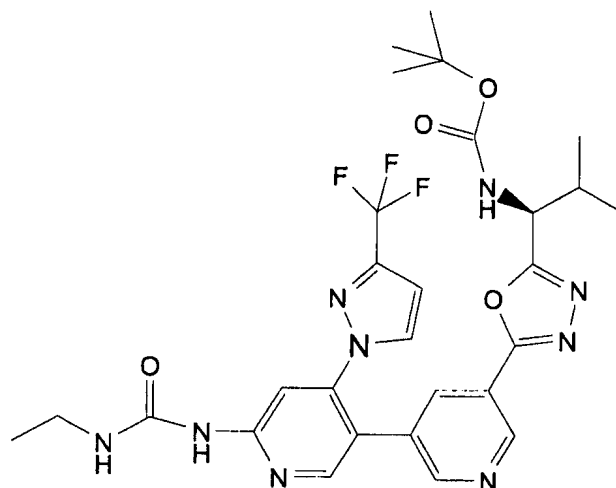
下列化合物已按關於中間物 253 所述, 自下表中所指示之起始物質合成。

中間物	化合物	數據	SM
254	1-乙基-3-(4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)脲 	MS (ESP): 300 (M+1) 對 $C_{12}H_{12}F_3N_5O$ ¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ : 1.10 (t, 3H); 3.07-3.28 (m, 2H); 7.13 (d, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.72 (br s, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 8.85 (d, 1H); 9.35 (s, 1H)	中間物 14 與 3-(三氟甲基)-1H-吡唑
255	1-(4-(2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP): 279 (M+1) 對 $C_{14}H_{22}N_4O_2$	中間物 14 與 2,6-二甲基嗎福啉

中間物	化合物	數據	SM
256	1-(4-((2R,6S)-2,6-二甲基嗎福啉基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	MS (ESP) : 279 (M+1) 對 C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O ₂	中間物14與 2R,6S)-2,6-二甲 基嗎福啉

中間物 257

(S)-1-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基胺基甲酸第三-丁酯



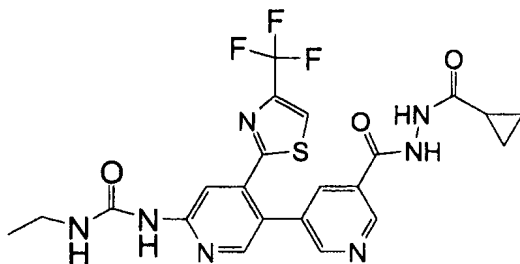
於 1-乙基-3-(5'-(脒羰基)-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 (中間物 238, 80 毫克, 0.18 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液內, 添加 DIPEA (0.032 毫升, 0.18 毫莫耳), 接著為 (S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-3-甲基丁酸 (40.0 毫克, 0.18 毫莫耳) 與 HATU (180 毫克, 0.47 毫莫耳), 並將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。使反應物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層, 且以醋酸乙酯逆萃取水層兩次。然後, 將合併之萃取液以水與鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮, 而得透明油。使此油溶於乙腈 (5 毫升) 中, 並添加 DBU (0.042 毫升, 0.28 毫莫耳), 接著為三苯膦 (97 毫克, 0.37 毫莫耳) 與四

氯化碳 (0.036 毫升，0.37 毫莫耳)。將所形成之溶液於室溫下攪拌過夜。使反應物濃縮，且使粗製物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。分離液層，並將水溶液逆萃取兩次。以水洗滌合併之萃液，且以硫酸鎂脫水乾燥，濃縮，及藉正相 (己烷 / 醋酸乙酯) 層析純化，獲得白色固體 (95 毫克)，將其在乙腈中配成漿液，並過濾，及乾燥 (65 毫克白色固體)。

MS (ESP): 616 (M+1) 對 $C_{28}H_{32}F_3N_9O_4$

中間物 258

1-(5'-(2-(環丙烷羰基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



於 1-乙基-3-(5'-(肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 (中間物 9，70 毫克，0.16 毫莫耳) 在乙腈 (3 毫升) 中之懸浮液內，添加碳酸鉀 (25.7 毫克，0.19 毫莫耳)，接著緩慢添加環丙烷氯化碳醯 (0.014 毫升，0.16 毫莫耳)，並將所形成之混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。過濾已沉澱之產物，且將殘留物以乙腈與水洗滌，獲得 72 毫克所要之產物，為黃褐色固體。

MS (ESP): 520 (M+1) 對 $C_{22}H_{20}F_3N_7O_3S$.

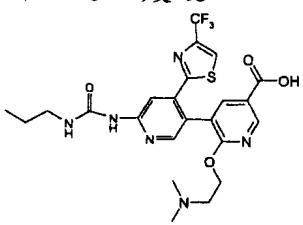
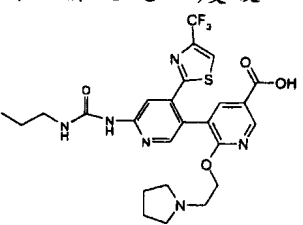
中間物 259-260

下列中間物係藉由下文所述之一般程序，製自表中所指

示之起始物質。

一般程序

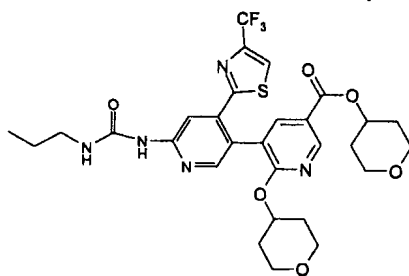
於小玻璃瓶中，將酯(0.3克，6毫莫耳，1當量)在其相應之醇(2-3毫升，~50當量)中之懸浮液，於室溫下攪拌2分鐘。添加氫化鈉(0.150克，60毫莫耳)，歷經5分鐘，並將反應物於室溫下再攪拌5小時。使反應物以冰浴冷卻，且慢慢地以HCl (0.1N)溶液使反應淬滅，直到pH 7為止。以醚萃取水層兩次，以移除過量醇。使水層在真空中濃縮至幾乎乾涸，然後裝填在Analogix C18-管柱上，供逆相純化(水-甲醇)，以移除過量鹽。

中間物	化合物	數據	SM
259	2-(2-(二甲胺基)乙氧基)-6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP): 539.1 (MH ⁺) 對 C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₆ O ₄ S	中間物219與2-(2-(二異丙基胺基)乙醇
260	6'-(3-丙基脲基)-2-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	MS (ESP): 565.1 (MH ⁺) 對 C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₆ O ₄ S	中間物219與2-(四氫吡咯-1-基)乙醇

中間物 261

6'-(3-丙基脲基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻

唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸四氫-2H-哌喃-4-基酯

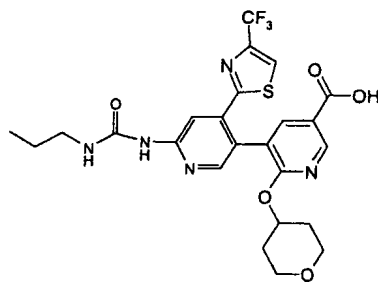


於 6-(3-丙基脲基)-4-(4-三氟甲基噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 218, 0.63 克, 1.7 毫莫耳)、5-溴基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)菸鹼酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(中間物 281, 0.5 克, 1.3 毫莫耳)及反式二氯雙(三苯膦)鈹(II) (597 毫克, 0.85 毫莫耳)在 1,4-二氧陸園(72 毫升)中之漿液內, 添加碳酸鉀(2.4 克, 17.0 毫莫耳)在水(27 毫升)中之溶液。將反應物在 70 °C 下攪拌 1 小時。使反應物冷卻至室溫, 並添加醋酸乙酯(100 毫升)與水(10 毫升), 以幫助分離液層。移除水, 且以水(10 毫升)洗滌有機相。然後, 使反應物濃縮, 及將殘留物以乙醇(20 毫升)與甲基第三丁基醚(50 毫升)之混合物研製。使固體在真空烘箱中於 50°C 下乾燥 3 小時。這獲得 6'-(3-丙基脲基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸四氫-2H-哌喃-4-基酯(~80% 產率), 為灰白色固體。

MS (ESP): 635.20 (MH⁺) 對 C₂₉H₃₂F₃N₅O₆S.

中間物 262

6'-(3-丙基脲基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

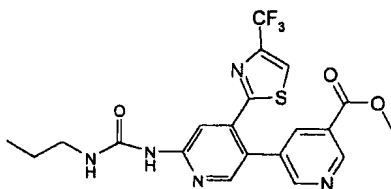


使 6'-(3-丙基脲基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸四氫-2H-呋喃-4-基酯(中間物 261, ~0.3 毫莫耳)溶於四氫呋喃-水中, 並在室溫下以氫氧化鋰(10 當量)處理 24 小時。於此段時間後, 在真空下移除有機物質。添加稀 HCl, 以調整 pH 至 7, 且以醋酸乙酯萃取水層。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮至乾涸, 獲得其相應之酸, 將其直接使用於下一步驟。

MS (ESP): 552.1 (MH^+) 對 $C_{24}H_{24}F_3N_5O_5S$

中間物 263

6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯



使 1-(5-溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-丙基脲(中間物 218, 200 毫克, 0.51 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸甲酯(173 毫克, 0.65 毫莫耳)及反式二氯雙(三苯膦)鈹(II)(36 毫克, 0.05 毫莫耳)溶於 1,4-二氧陸園(8 毫升)中。使碳酸氫鈉(170 毫克, 2 毫莫耳)溶於水(3 毫升)中, 並添加至上述混合物中。將反應物在 65°C 下加熱 60 分鐘。然後, 將醋酸乙酯(10 毫升)添加至反應物中, 及分離

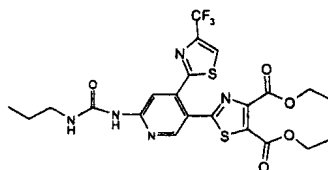
液層。於真空中移除溶劑，且以乙醇(5毫升)研製殘留物。使固體在真空烘箱中於60°C下乾燥1小時，獲得145毫克(64%產率) 6'-(3-丙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯，為灰白色粉末。

MS (ESP): 466.2 (M+H⁺) 對 C₂₀H₁₈F₃N₅O₃S

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.88 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.59 (bt, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.54 (bs, 1H).

中間物 264

2-(6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-4,5-二羧酸二乙酯

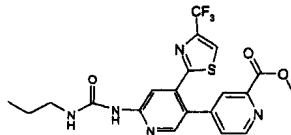


使 6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羧基硼烷(中間物 218, 200 毫克, 0.54 毫莫耳)、2-氯基噻唑-4,5-二羧酸二乙酯(110 毫克, 0.41 毫莫耳)及反式二氯雙(三苯膦)鈹(II) (30 毫克, 0.041 毫莫耳)溶於 1,4-二氧陸園(8 毫升)中。使碳酸氫鈉(170 毫克, 2 毫莫耳)溶於水(3 毫升)中，並添加至上述混合物中。將反應物在 80°C 下於微波中加熱 60 分鐘。然後，將醋酸乙酯(10 毫升)添加至反應物中，及分離液層。在真空中移除溶劑，且使殘留物於 Analogix 4 克管柱上，使用庚烷中之 1-100% 醋酸乙酯層析。這獲得 73 毫克(31%產率) 2-(6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-4,5-二羧酸二乙酯，為灰白色粉末。

MS (ESP): 558.2 (M+H⁺) 對 C₂₂H₂₂F₃N₅O₅S₂

中間物 265

6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯

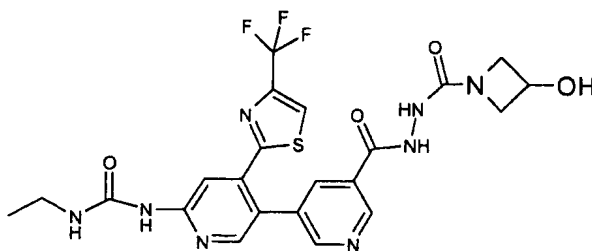


使 6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 218, 311 毫克, 0.86 毫莫耳)、4-氯基吡啶羧酸甲酯(135 毫克, 0.78 毫莫耳)及反式二氯雙(三苯膦)鈹(II)(32 毫克, 0.04 毫莫耳)溶於 1,4-二氧陸園(4 毫升)中。使碳酸氫鈉(131 毫克, 1.5 毫莫耳)溶於水(1 毫升)中, 並添加至上述混合物中。將反應物在 80°C 下於微波中加熱 60 分鐘。然後, 將醋酸乙酯(10 毫升)添加至反應物中, 及分離液層。在真空中移除溶劑, 且使殘留物於 Analogix 4 克管柱上, 使用庚烷中之 0-100% 醋酸乙酯層析。使固體在真空烘箱中於 60°C 下乾燥 1 小時, 獲得 102 毫克(26% 產率) 6-(3-丙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯, 為灰白色粉末。

MS (ESP): 466.2 (M+H⁺) 對 C₂₀H₁₈F₃N₅O₃S

中間物 266

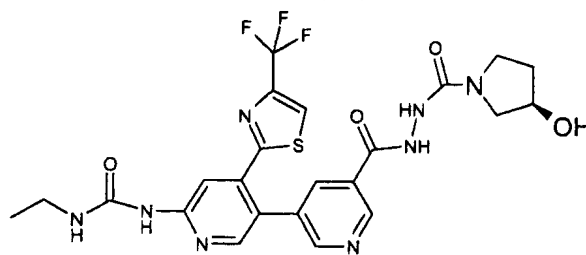
1-乙基-3-(5'-(2-(3-羥基-1-氣四園-1-羰基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



於 1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 (實例 6, 235 毫克, 0.49 毫莫耳) 在乙醇 (3 毫升) 中之懸浮液內, 添加一氫四環-3-醇 (162 毫克, 1.48 毫莫耳), 接著為 TEA (0.206 毫升, 1.48 毫莫耳), 並在微波中加熱至 100°C, 歷經 2 小時。使反應混合物濃縮, 且使用之而無需進一步純化。

中間物 267

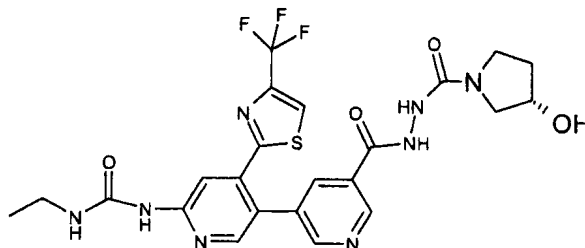
(R)-1-乙基-3-(5'-(2-(3-羥基四氫吡咯-1-羰基)脒羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



標題化合物係藉由類似中間物 266 之方法, 以實例 6 與 (R)-四氫吡咯-3-醇開始合成。

中間物 268

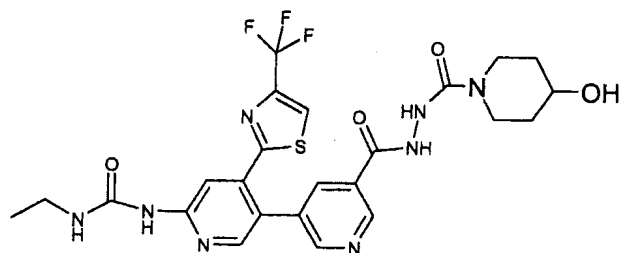
(S)-1-乙基-3-(5'-(2-(3-羥基四氫吡咯-1-羰基)脒羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



標題化合物係藉由類似中間物 266 之方法, 以實例 6 與 (S)-四氫吡咯-3-醇開始合成。

中間物 269

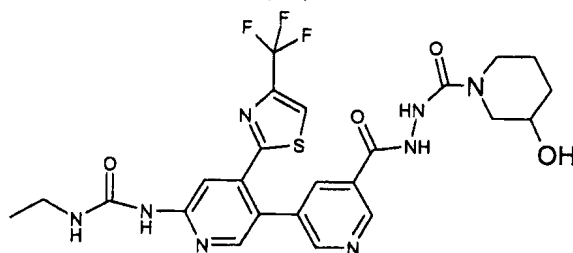
1-乙基-3-(5'-(2-(4-羥基六氫吡啶-1-羰基)胼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



標題化合物係藉由類似中間物 266 之方法，以實例 6 與六氫吡啶-4-醇開始合成。

中間物 270

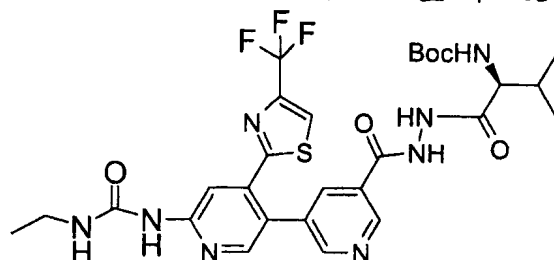
1-乙基-3-(5'-(2-(3-羥基六氫吡啶-1-羰基)胼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



標題化合物係藉由類似中間物 266 之方法，以實例 6 與六氫吡啶-3-醇開始合成。

中間物 271

(S)-1-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)胼基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯

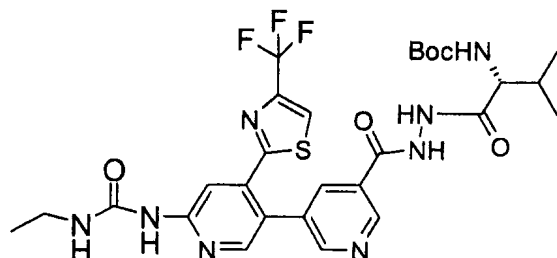


於 1-乙基-3-(5'-(胼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 (中間物 9, 340 毫克, 0.75 毫莫耳) 在 DMF (5 毫升)

中之溶液內，添加(S)-2-(第三-丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸(245毫克，1.13毫莫耳)、HATU(573毫克，1.51毫莫耳)及DIEA(0.329毫升，1.88毫莫耳)。於攪拌過夜後，將反應混合物以水稀釋，並以EtOAc萃取(2x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，而得淡黃色固體。

中間物 272

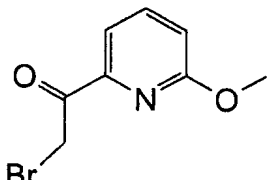
(R)-1-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基氨基甲酸第三-丁酯

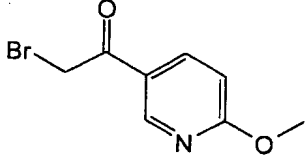
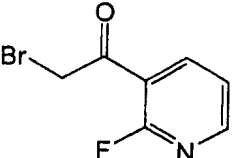
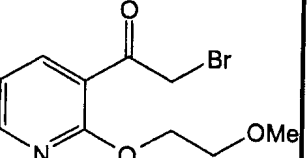
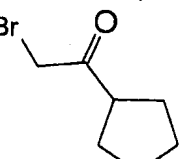
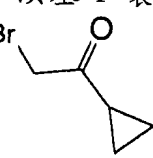
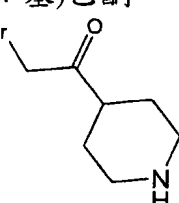


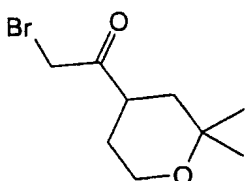
標題化合物係藉由類似中間物 271 之方法，以中間物 9 與 (R)-2-(第三-丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸開始合成。

中間物 273-280

下列中間物係根據關於中間物 28 所述之程序，製自表中所指示之起始物質。

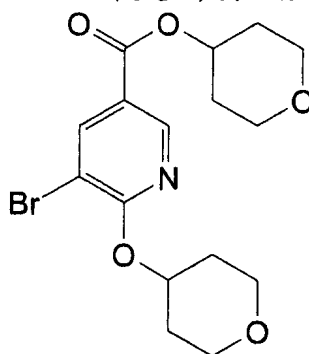
中間物	化合物	數據	SM
273	2-溴基-1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酮 	LC/MS (ES^+)($\text{M}+\text{H}$) ⁺ : 230, 232 對 $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}_2$, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.01 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.0 (d, 1H), 7.73 (m, 2H).	1-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酮

中間物	化合物	數據	SM
274	2-溴基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮 	LC/MS (ES)(M+H) ⁺ : 230, 232 對C ₈ H ₈ BrNO ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 3.95 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.88 (s, 1H).	1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮
275	2-溴基-1-(2-氟基吡啶-3-基)乙酮 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 216, 218 對C ₇ H ₅ BrFNO. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 4.86 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.17 (m, 1H).	1-(2-氟基吡啶-3-基)乙酮
276	2-溴基-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)乙酮 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 274, 276 對C ₁₀ H ₁₂ BrNO ₃ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 3.33 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.41 (m, 1H).	1-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)乙酮
277	2-溴基-1-環戊基乙酮 	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 1.69 (m, 8H), 3.18 (m, 1H), 3.99 (s, 2H).	1-環戊基乙酮
278	2-溴基-1-環丙基乙酮 	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 1.02 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 4.02 (s, 2H).	1-環丙基乙酮
279	2-溴基-1-(六氫吡啶-4-基)乙酮 	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) : 1.69 (m, 8H), 3.18 (m, 1H), 3.99 (s, 2H).	4-乙醯六氫吡啶-1-羧酸苄酯

中間物	化合物	數據	SM
280	2-溴基-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)乙酮 	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 1.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.96 (s, 2H).	1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)乙酮

中間物 281

5-溴基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)菸鹼酸四氫-2H-哌喃-4-基酯

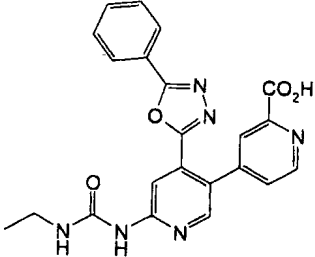
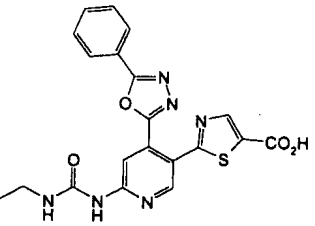
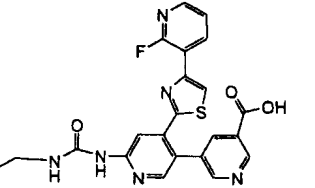


在乾燥 250 毫升玻璃圓底燒瓶中，使氫化鈉 (0.878 克，21.96 毫莫耳) 懸浮於 20 毫升無水 DMF 中。將四氫-2H-哌喃-4-醇 (1.838 毫升，19.32 毫莫耳) 逐滴添加至此懸浮液中。當反應時，此懸浮液變得均勻，且獲得透明黃色溶液。然後，以一份添加 5-溴基-6-氯基菸鹼酸甲酯 (2.2 克，8.78 毫莫耳)。將所形成之反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。褐色沉澱物開始形成。反應係藉 LC/MS 與 TLC (6:4 EtOAc/己烷) 監測。當反應完成時，將混合物以 Et_2O 稀釋，冷卻至 0°C (冰浴)，並以水慢慢地使反應淬滅。分離水相與有機相，且使有機層以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，藉迴轉式蒸發濃縮，及藉急驟式管柱層析純化 (1:1 EtOAc/己烷)。單離獲得 441 毫克所要之產物。

LC/MS (ES⁺) : 386, 388 對 C₁₆H₂₀BrNO₅.

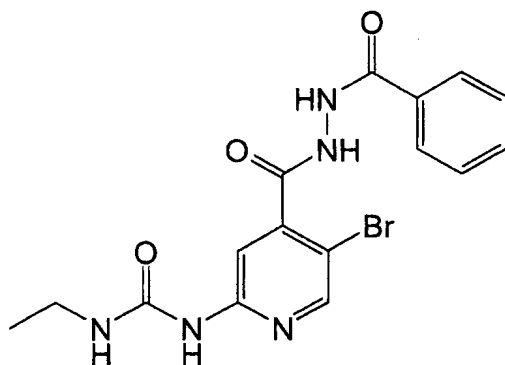
中間物 282-284

下列中間物係根據關於中間物 51 所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
282	6-(3-乙基脲基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 431 對 C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O ₄ .	中間物 310
283	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-5-羧酸 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 437 對 C ₂₀ H ₁₆ N ₆ O ₄ S.	中間物 312
284	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(2-氟基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 465 對 C ₂₂ H ₁₇ FN ₆ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.23 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.49 (s, 1H), 13.52 (s, 1H).	中間物 320

中間物 285

1-(4-(2-苯甲醯基胍基)-5-溴基吡啶-2-基)-3-乙脲



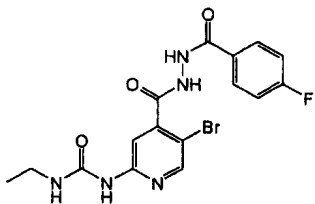
使 5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸(中間物 51, 6.25 克, 21.69 毫莫耳)溶於含有 HATU (12.38 克, 32.54 毫莫耳)與 DIEA (7.54 毫升, 43.39 毫莫耳)之 DMF (60 毫升)溶液中。將混合物攪拌 15 分鐘後, 以一份添加苯并醯肼(3.25 克, 23.86 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 接著加熱至 70°C, 歷經 1 小時。固體係自溶液沉澱。12 小時後, 反應不完全, 故添加另外 2 克之 HATU, 且將混合物加熱, 直到反應完成為止。使反應混合物冷卻至室溫。過濾固體, 並以最少 DMF 洗滌。然後, 將固體於水中研製, 過濾, 及在真空中乾燥。單離獲得 3 克白色絨毛狀固體。

LC/MS (ES⁺): 406, 408 對 C₁₆H₁₆BrN₅O₃.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.09 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.67 (s, 1H).

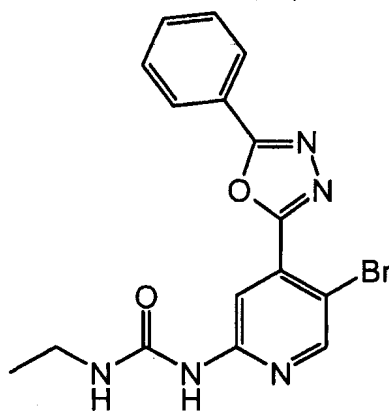
中間物 286

下列中間物係根據關於中間物 285 所述之程序, 使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
286	1-(5-溴基-4-(2-(4-氟苯甲醯基)肼羰基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 424, 426 對C ₁₆ H ₁₅ BrFN ₅ O ₃ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.08 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.72 (s, 1H).	中間物51與4-氟基苯并醯肼

中間物 287

1-(5-溴基-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



使 1-(4-(2-苯甲醯基肼羰基)-5-溴基吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 285, 4.73 克, 11.64 毫莫耳) 懸浮於含有三苯膦 (3.36 克, 12.81 毫莫耳)、四溴化碳 (4.25 克, 12.81 毫莫耳) 及三乙胺 (1.790 毫升, 12.81 毫莫耳) 之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液 (預混合, 並攪拌 10 分鐘) 中。將混合物於室溫下攪拌, 及藉 LC/MS 監測。12 小時後, 反應不完全, 故製備第二份含有三苯膦 (3.36 克, 12.81 毫莫耳)、四溴化碳 (4.25 克, 12.81 毫莫耳) 及三乙胺 (1.790 毫升, 12.81 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (20 毫升) 溶液, 且添加至反應混合物中。重複此程序第三次。一旦反應被視為已完成, 濾出沉澱物, 並以 CH₂Cl₂ 洗滌。過濾產生 970 毫克產物。使母液藉急驟式管柱層析純化 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH)。單離獲得

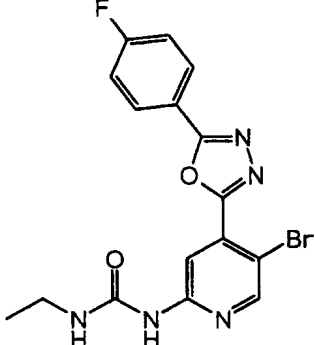
另外 1.2 克產物。總計經單離之重量為 2.1 克。

LC/MS (ES⁺) : 388, 340 對 C₁₆H₁₄BrN₅O₂.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.09 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).

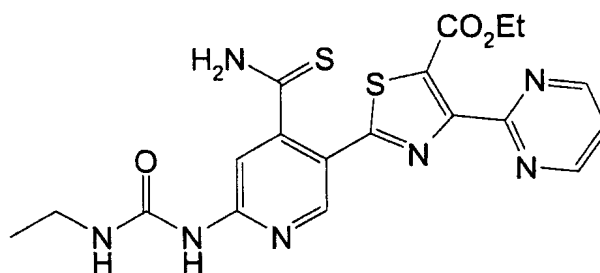
中間物 288

下列中間物係根據關於中間物 287 所述之程序，使用表中所示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
288	1-(5-溴基-4-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺) : 406, 408 對 C ₁₆ H ₁₃ BrFN ₅ O ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.09 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.53 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).	中間物 286

中間物 289

2-(4-胺甲基硫代噻基-6-(3-乙基脲基)吡啶-3-基)-4-(嘓啉-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯



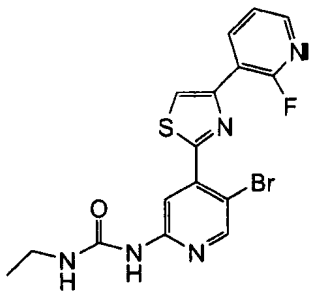
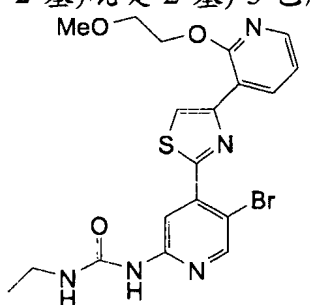
使 2-(4-胺基噻基-6-(3-乙基脲基)吡啶-3-基)-4-(嘓啉-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯 (中間物 319, 132 毫克, 0.30 毫莫耳) 懸浮於 THF

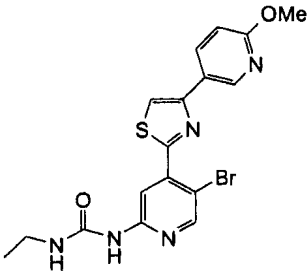
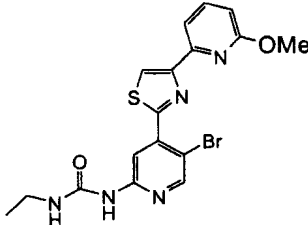
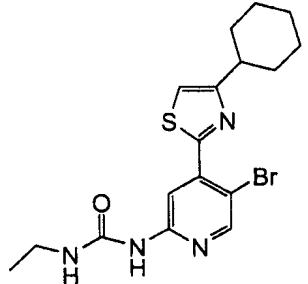
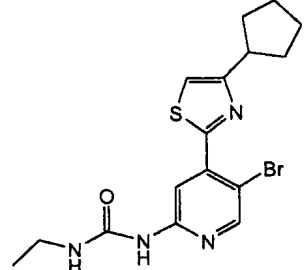
中。以一份添加 Lawesson 氏試劑(145 毫克，0.36 毫莫耳)。將此懸浮液加熱至回流，歷經 1 小時。使反應混合物濃縮至乾涸。

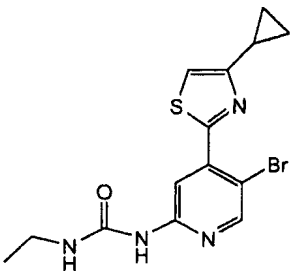
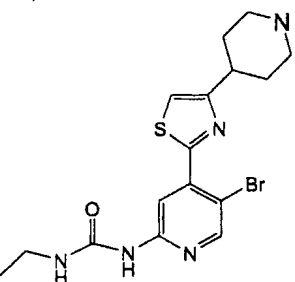
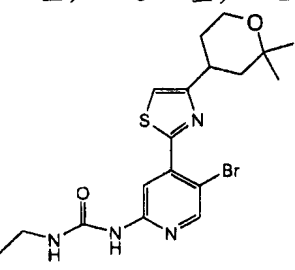
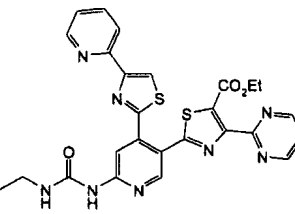
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]：458 對 C₁₉H₁₉N₇O₃S₂.

中間物 290-299

下列中間物係根據關於中間物 16 所述之程序，使用所指示之起始物質製成。

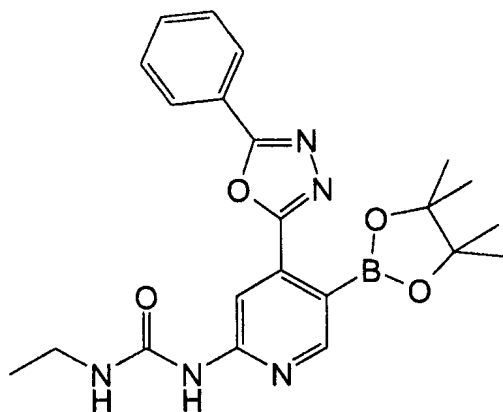
中間物	化合物	數據	SM
290	1-(5-溴基-4-(4-(2-氟基吡啶-3-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]：420, 422 對 C ₁₆ H ₁₃ BrN ₅ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO)：1.09 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.38 (s, 1H).	中間物 5 與 中間物 275
291	1-(5-溴基-4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]：478, 480 對 C ₁₉ H ₂₀ BrN ₅ O ₃ S.	中間物 5 與 中間物 276

中間物	化合物	數據	SM
292	1-(5-溴基-4-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 434, 436 對C ₁₇ H ₁₆ BrN ₅ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.09 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.38 (s, 1H).	中間物5與 中間物274
293	1-(5-溴基-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 434, 436 對C ₁₇ H ₁₆ BrN ₅ O ₂ S.	中間物5與 中間物273
294	1-(5-溴基-4-(4-環己基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 409, 411 對C ₁₇ H ₂₁ BrN ₄ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.06 (t, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).	中間物5與2- 溴基-1-環己 基乙酮
295	1-(5-溴基-4-(4-環戊基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 395, 397 對C ₁₆ H ₁₉ BrN ₄ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.26 (t, 3H), 1.57 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.80 (m, 1H).	中間物5與 中間物277

中間物	化合物	數據	SM
296	1-(5-溴基-4-(4-環丙基噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 367, 369 對C ₁₄ H ₁₅ BrN ₄ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.88 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 2.19 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).	中間物5與 中間物278
297	1-(5-溴基-4-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 410, 412 對C ₁₆ H ₂₀ BrN ₅ OS. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.07 (t, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).	中間物5與 中間物279
298	1-(5-溴基-4-(4-(2,2-二甲基四氫-2H-呋喃-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 439, 441 對C ₁₈ H ₂₃ BrN ₄ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.08 (t, 3H), 1.11 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).	中間物5與 中間物280
299	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 559 對C ₂₆ H ₂₂ N ₈ O ₃ S ₂ .	中間物289 與2-溴基-1-(吡啶-2-基)乙酮

中間物 300

1-乙基-3-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)吡啶-2-基)脲



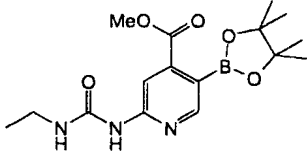
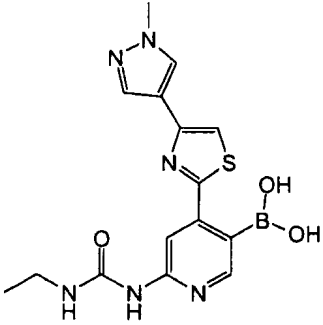
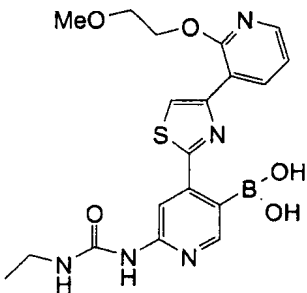
使 1-(5-溴基 -4-(5-苯基 -1,3,4-噁二唑 -2-基)吡啶 -2-基)-3-乙脲 (中間物 287, 1.17 克, 3.01 毫莫耳) 與 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.2 克, 0.3 毫莫耳) 懸浮於 1,4-二氧陸圓中。使反應混合物脫氣, 並以氮滌氣。使此懸浮液溫和地溫熱至 70°C 。以一份添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基 -2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圓) (2.3 克, 9.04 毫莫耳), 且將混合物在 100°C 下攪拌 30 分鐘。添加三乙胺 (0.91 克, 9.04 毫莫耳), 接著為 KOAc (0.88 克, 9.04 毫莫耳)。然後, 使反應混合物反應 12 小時, 接著, 使反應物冷卻至室溫, 經過矽藻土墊過濾, 並濃縮母液至乾涸。使殘留物溶於醋酸乙酯中, 且將溶液以水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成固體。將固體在 EtOAc 中研製, 過濾, 並在真空中乾燥 (單離 ~925 毫克)。使母液再濃縮, 然後藉急驟式管柱層析純化 (0-100% EtOAc/己烷), 獲得另外 60 毫克產物。如藉 LC/MS 比例 (1:1 比例之酯與酸) 判斷之經單離重量及大約純度: 925 毫克 (95% 純)。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 436 對 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BN}_5\text{O}_4$ (二羥基硼烷酯); 354 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BN}_5\text{O}_4$ (二羥基硼烷)。

中間物 301-303

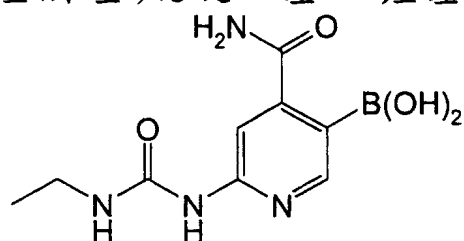
下列中間物係藉由關於中間物 300 所述之程序, 使用表中

所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
301	2-(3-乙基脲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)異菸鹼酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 350 對C ₁₆ H ₂₄ BN ₃ O ₅	中間物321
302	6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 373 對C ₁₅ H ₁₇ BN ₆ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.10 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 7.81 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 9.27 (s, 1H).	中間物29
303	6-(3-乙基脲基)-4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 444 對C ₁₉ H ₂₂ BN ₅ O ₅ S	中間物291

中間物 304

4-胺甲醯基-6-(3-乙基脲基)吡啶-3-基二羥基硼烷



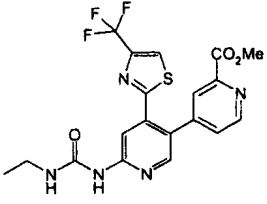
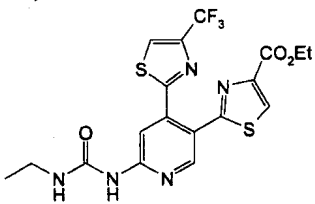
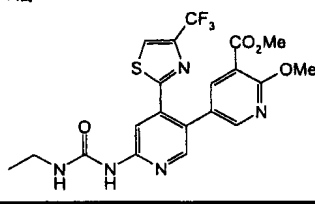
在密封微波容器中，使2-(3-乙基脲基)-5-(4,4,5,5-四甲基

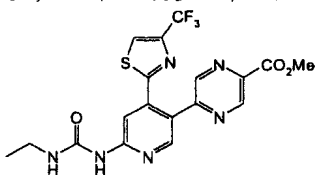
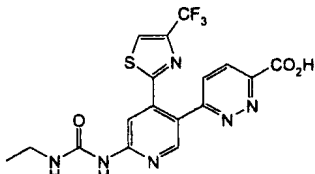
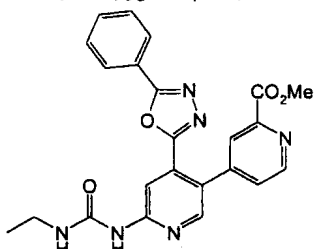
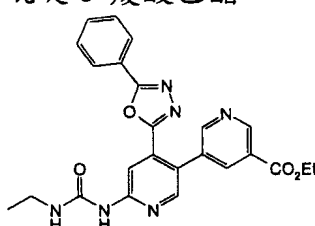
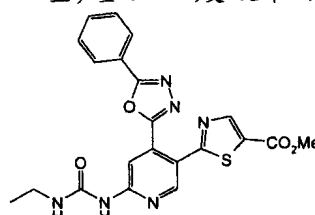
-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)異菸鹼酸甲酯(中間物301, 1.2克, 3.44毫莫耳)溶於含有氫(7N)之甲醇溶液(10毫升, 70.00毫莫耳)中。將溶液在80°C下加熱15分鐘, 然後濃縮至乾涸。使用產物, 無需進一步純化。

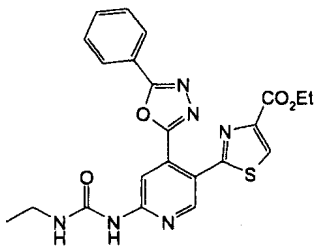
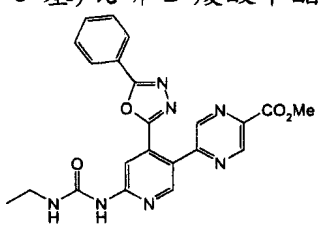
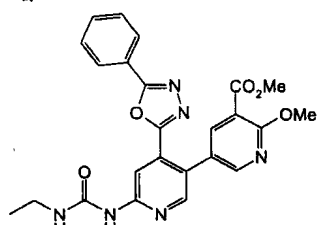
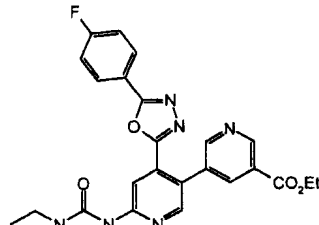
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 369 對 C₉H₁₃BN₄O₄.

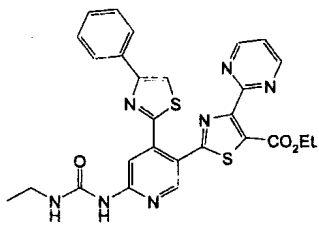
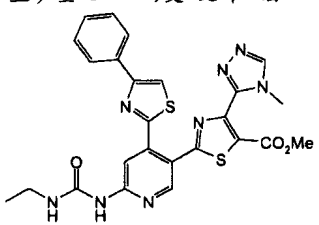
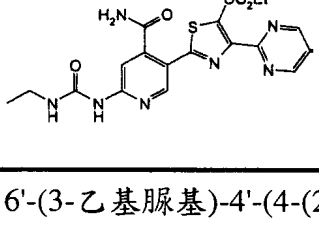
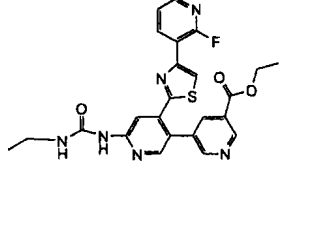
中間物 305-320

下列中間物係根據關於中間物2所述之程序, 使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
305	6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 452 對C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.53 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).	中間物12與4-溴基吡啶羧酸甲酯
306	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-4-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 472 對C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.11 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 7.49 (t, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.67 (s, 1H).	中間物12與2-溴基噻唑-4-羧酸乙酯
307	6'-(3-乙基脲基)-6-甲氧基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺]: 482 對C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.10 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.59 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).	中間物12與5-溴基-2-甲氧基菸鹼酸甲酯

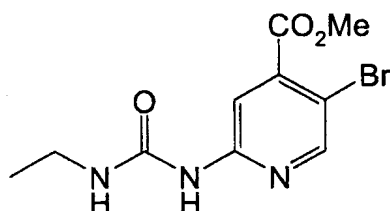
中間物	化合物	數據	SM
308	5-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 453 對C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₆ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.53 (t, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 9.13 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).	中間物12與5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯
309	6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)嘧啶-3-羧酸 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 439 對C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₆ O ₃ S.	中間物12與6-氯基嘧啶-3-羧酸
310	6-(3-乙基脲基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 445 對C ₂₃ H ₂₀ N ₆ O ₄ .	中間物300與4-溴基吡啶羧酸甲酯
311	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 459 對C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₄ .	中間物300與5-溴基菸鹼酸乙酯
312	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 451 對C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₄ S.	中間物300與2-溴基噻唑-5-羧酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
313	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)噻唑-4-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 465 對C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.09 (m, 6H), 3.21 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).	中間物300與2-溴基噻唑-4-羧酸乙酯
314	5-(6-(3-乙基脲基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 446 對C ₂₂ H ₁₉ N ₇ O ₄ .	中間物300與5-溴基吡啶-2-羧酸甲酯
315	6'-(3-乙基脲基)-6-甲氧基-4'-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 475 對C ₂₄ H ₂₂ N ₆ O ₅ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.12 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.52 (t, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 9.53 (s, 1H).	中間物300與5-溴基-2-甲氧基菸鹼酸甲酯
316	6'-(3-乙基脲基)-4'-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 477 對C ₂₄ H ₂₁ FN ₆ O ₄ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.07 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 2H), 9.68 (s, 1H).	中間物288與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯

中間物	化合物	數據	SM
317	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 558 對C ₂₇ H ₂₃ N ₇ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.07 (t, 3H), 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 2H), 9.68 (s, 1H).	中間物161與 中間物43
318	2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)噻唑-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 547 對C ₂₅ H ₂₂ N ₈ O ₃ S ₂ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 9.71 (s, 1H).	中間物161與 中間物44
319	2-(4-胺甲醯基-6-(3-乙基脲基)吡啶-3-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 442 對C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.95 (d, 2H), 9.66 (s, 1H).	中間物304與 中間物43
320	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(2-氟基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 493 對C ₂₄ H ₂₁ FN ₆ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.50 (s, 1H).	中間物290與 5-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧硼伍園-2- 基)菸鹼酸乙 酯

中間物 321

5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯



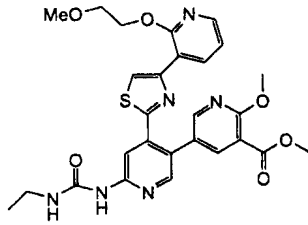
使 2-胺基-5-溴基異菸鹼酸甲酯 (20 克, 86.56 毫莫耳) 懸浮於 CHCl_3 (20 毫升) 中。以一份添加異氰酸乙酯 (10.20 毫升, 129.84 毫莫耳), 並將反應物在油浴中加熱至 80°C , 歷經 5 小時。使反應混合物藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。使產物自 CH_2Cl_2 與己烷之混合物結晶。單離獲得 16.2 克標題化合物。

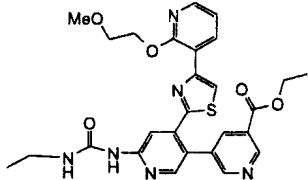
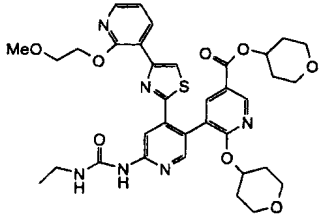
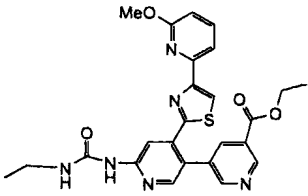
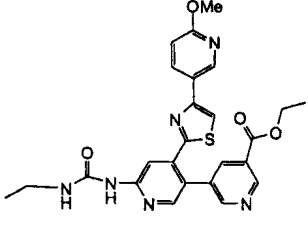
LC/MS (ES^+): 302, 304 對 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$.

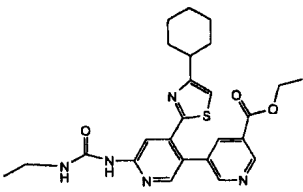
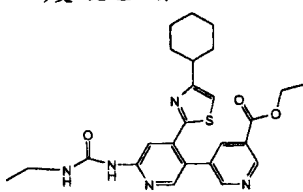
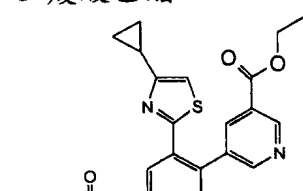
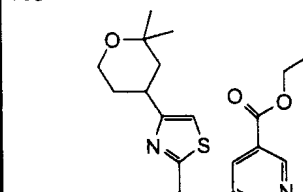
^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.07 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.18 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

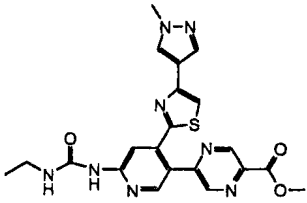
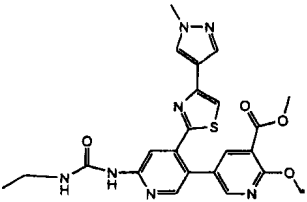
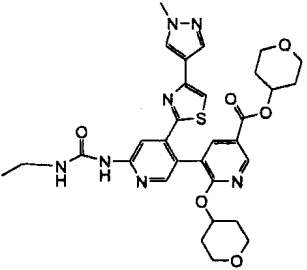
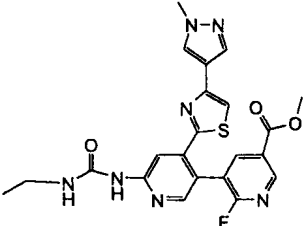
中間物 322-335

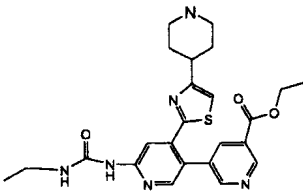
下列中間物係根據關於中間物 2 所述之程序, 使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
322	6'-(3-乙基脲基)-6-甲氧基-4'-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES^+)[(M+H) $^+$]: 565 對 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.53 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.36 (d, 1H), 9.44 (s, 1H)	中間物 303 與 5-溴基-2-甲氧基菸鹼酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
323	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 549 對C ₂₇ H ₂₈ N ₆ O ₅ S.	中間物291與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍圈-2-基)菸鹼 酸乙酯
324	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸四氫-2H-呋喃-4-基酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 705 對C ₃₅ H ₄₀ N ₆ O ₈ S.	中間物303與中 間物281
325	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 505 對C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.32 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.49 (s, 1H).	中間物293與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍圈-2-基)菸鹼 酸乙酯
326	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 505 對C ₂₅ H ₂₄ N ₆ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.78 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.48 (s, 1H).	中間物292與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍圈-2-基)菸鹼 酸乙酯

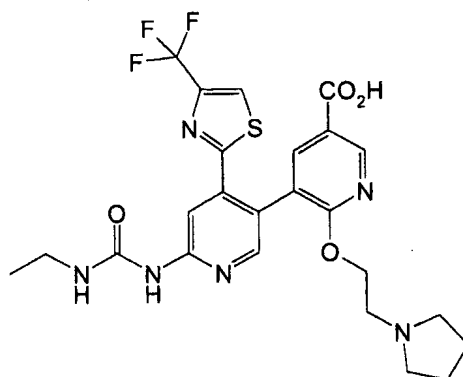
中間物	化合物	數據	SM
327	4'-(4-環己基噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 480 對C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.3 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.43 (s, 1H).	中間物294與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯
328	4'-(4-環戊基噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 466 對C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.33 (m, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).	中間物295與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯
329	4'-(4-環丙基噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 438 對C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.42 (m, 2H), 0.74 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.33 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.41 (s, 1H).	中間物296與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯
330	4'-(4-(2,2-二甲基四氫-2H-呋喃-4-基)噻唑-2-基)-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 510 對C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₄ S.	中間物298與5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯

中間物	化合物	數據	SM
331	5-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 465 對C ₂₁ H ₂₀ N ₈ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.58 (s, 1H).	中間物302與5-氯基吡啶-2-羧酸甲酯
332	6'-(3-乙基脲基)-6-甲氧基-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 494 對C ₂₃ H ₂₃ N ₇ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.10 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 9.42 (s, 1H).	中間物302與5-溴基-2-甲氧基菸鹼酸甲酯
333	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-2-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸四氫-2H-呋喃-4-基酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 634 對C ₃₁ H ₃₅ N ₇ O ₆ S.	中間物281與中間物302
334	6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 482 對C ₂₂ H ₂₀ FN ₇ O ₃ S.	中間物302與5-溴基-6-氟基菸鹼酸甲酯

中間物	化合物	數據	SM
335	6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 481 對C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₃ S.	中間物297與 5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧硼 伍園-2-基)菸鹼 酸乙酯

中間物 336

6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸

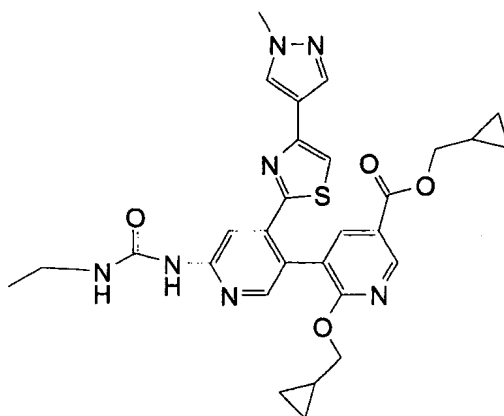


將 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 162, 200 毫克, 0.43 毫莫耳)添加至含有氫化鈉(85 毫克, 2.13 毫莫耳)之 THF 溶液中。將混合物於室溫下攪拌 18 小時。以 2N HCl 使反應物中和。使反應混合物藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。藉矽膠急驟式管柱層析純化(95:5 CH₂Cl₂/MeOH), 獲得 220 毫克標題化合物。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 551 對 C₂₄H₂₅F₃N₆O₄S.

中間物 337

2-(環丙基甲氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸環丙基甲酯

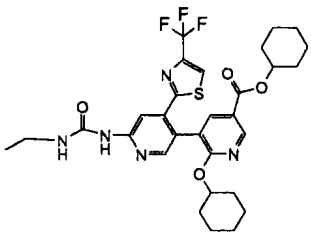
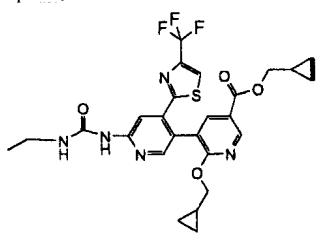
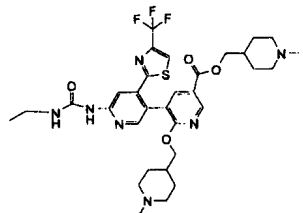
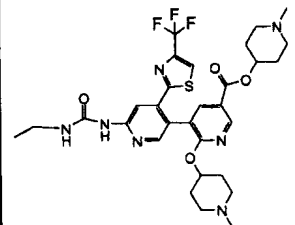


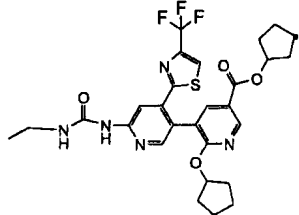
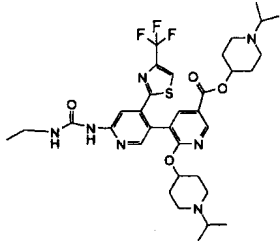
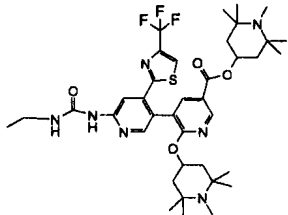
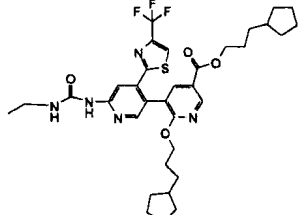
將鋰雙(三甲基矽烷基)-醯胺(0.841 毫升，0.84 毫莫耳)添加至環丙基甲醇(0.033 毫升，0.42 毫莫耳)在 THF (1.5 毫升)中之溶液內。30 分鐘後，添加 6'-(3-乙基脲基)-2-氟基-4'-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸甲酯(中間物 334，0.081 克，0.17 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌過夜。以 NH_4OH 使反應淬滅，在水與醋酸乙酯之間作分液處理，分離液層，並將有機相以水與鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，於減壓下濃縮，及藉管柱層析純化(矽膠，0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中)，獲得 59 毫克粗製化合物。

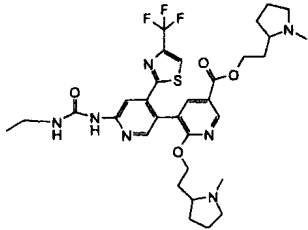
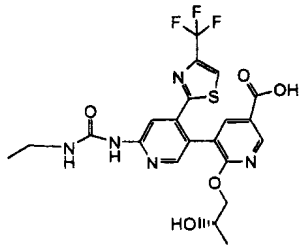
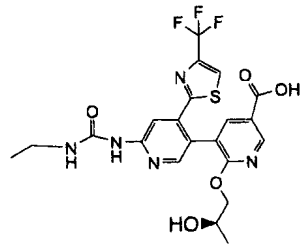
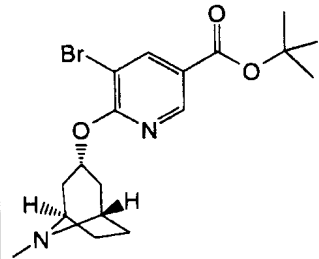
LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]：574 對 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$.

中間物 338-349

下列中間物係根據關於中間物 337 所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
338	2-(環己基氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸環己酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 618 對C ₃₀ H ₃₄ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 環己醇
339	2-(環丙基甲氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸環丙基甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 562 對C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 環丙基甲醇
340	6'-(3-乙基脲基)-2-((1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(1-甲基六氫吡啶-4-基)甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 676 對C ₃₂ H ₄₀ F ₃ N ₇ O ₄ S.	中間物162與 (1-甲基六氫 吡啶-4-基)甲 醇
341	6'-(3-乙基脲基)-2-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸1-甲基六氫吡啶-4-基酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 648 對C ₃₀ H ₃₆ F ₃ N ₇ O ₄ S.	中間物162與 1-甲基六氫吡 啶-4-醇

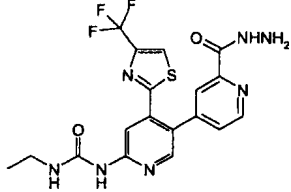
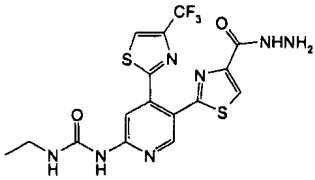
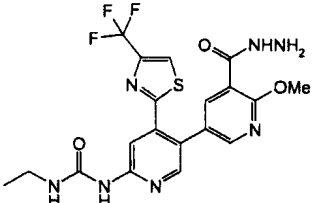
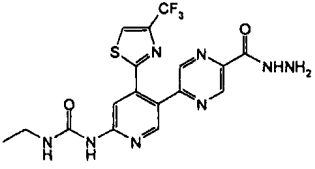
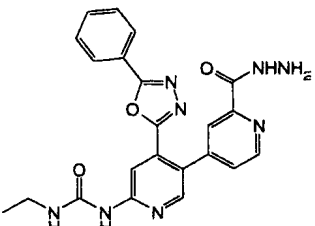
中間物	化合物	數據	SM
342	2-(環戊氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸環戊酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 590 對C ₂₈ H ₃₀ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 環戊醇
343	6'-(3-乙基脲基)-2-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸1-異丙基六氫吡啶-4-基酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 704 對C ₃₄ H ₄₄ F ₃ N ₇ O ₄ S.	中間物162與 1-異丙基六氫 吡啶-4-醇
344	6'-(3-乙基脲基)-2-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 760 對C ₃₈ H ₅₂ F ₃ N ₇ O ₄ S.	中間物162與 1,2,2,6,6-五甲 基六氫吡啶 -4-醇
345	2-(3-環戊基丙氧基)-6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸3-環戊基丙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 674 對C ₃₄ H ₄₂ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 3-環戊基丙-1- 醇

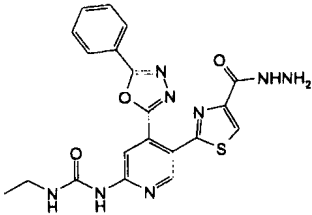
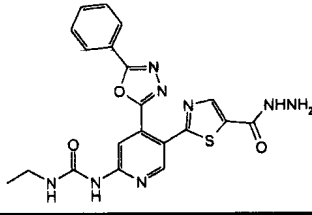
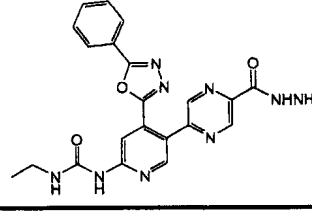
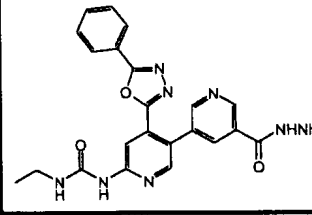
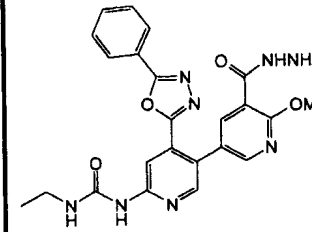
中間物	化合物	數據	SM
346	6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 676 對C ₃₂ H ₄₀ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 2-(1-甲基四氫 吡咯-2-基)乙 醇
347	6'-(3-乙基脲基)-2-((S)-2-羥基丙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 512 對C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 (S)-丙烷-1,2- 二醇
348	6'-(3-乙基脲基)-2-((R)-2-羥基丙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 512 對C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ S.	中間物162與 (R)-丙烷-1,2- 二醇
349	5-溴基-6-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基氧基)菸鹼酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 397, 399對C ₁₈ H ₂₅ BrN ₂ O ₃ .	5-溴基-6-氟基 菸鹼酸第三- 丁酯與 (1R,3R,5S)-8- 甲基-8-氮雙 環并[3.2.1]辛 -3-醇

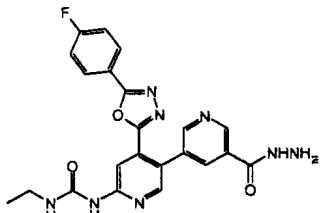
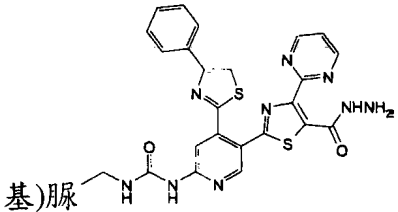
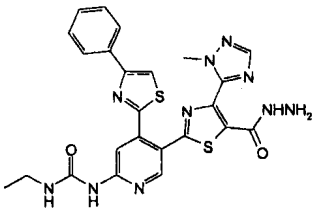
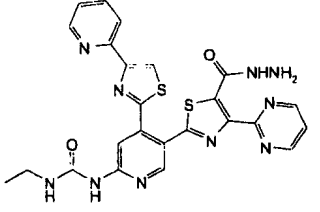
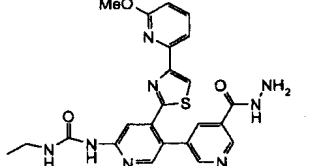
中間物 350-386

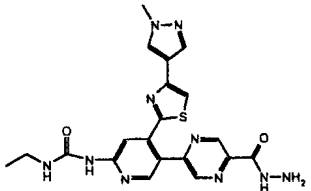
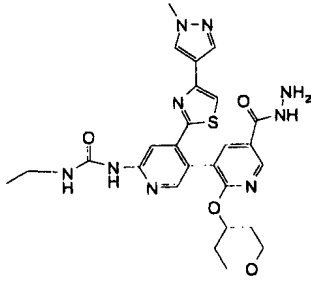
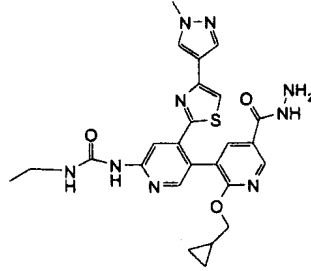
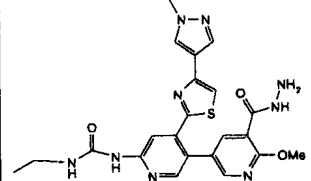
下列中間物係根據中間物9所述之程序，使用表中所指

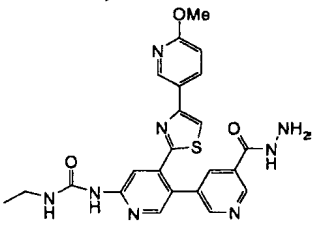
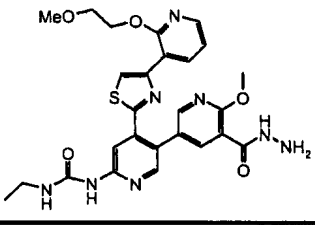
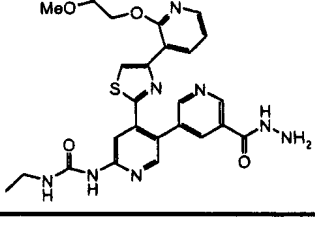
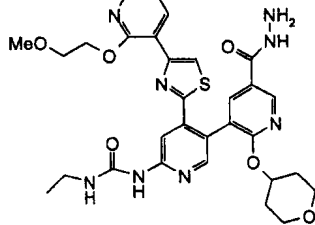
示之起始物質製成。

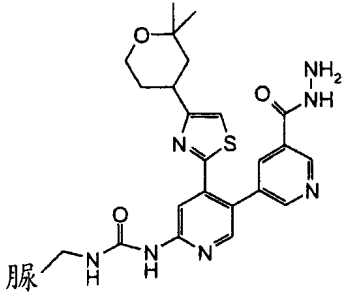
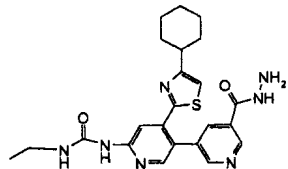
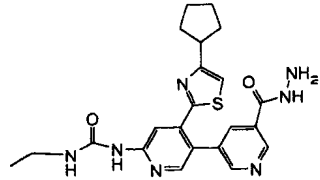
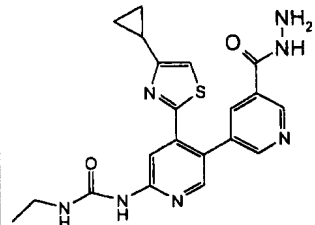
中間物	化合物	數據	SM
350	6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 452 對C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₇ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).	中間物305
351	1-乙基-3-(5-(4-(肼羰基)噻唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 458 對C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₇ O ₂ S ₂ .	中間物306
352	1-乙基-3-(5'-(肼羰基)-6'-甲氧基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 482 對C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物307
353	1-乙基-3-(5-(5-(肼羰基)吡啶-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 453 對C ₁₇ H ₁₅ F ₃ N ₈ O ₂ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).	中間物308
354	1-乙基-3-(2'-(肼羰基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 445 對C ₂₂ H ₂₀ N ₈ O ₃ .	中間物310

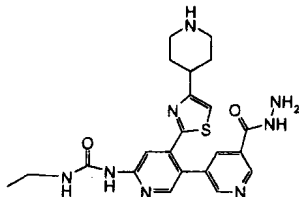
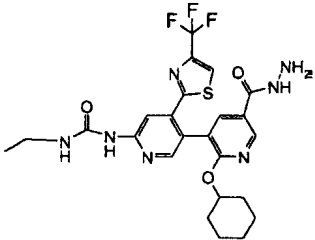
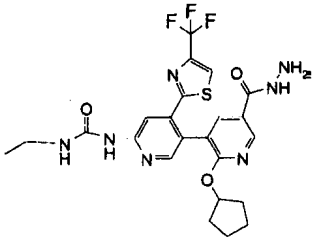
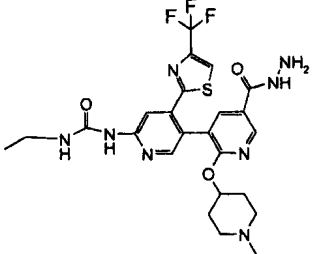
中間物	化合物	數據	SM
355	1-乙基-3-(5-(4-(胍羰基)噻唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 451 對C ₂₀ H ₁₈ N ₈ O ₃ S.	中間物313
356	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)噻唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 451 對C ₂₀ H ₁₈ N ₈ O ₃ S.	中間物312
357	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)吡嗪-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 446 對C ₂₁ H ₁₉ N ₉ O ₃	中間物314
358	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 455 對C ₂₂ H ₂₀ N ₈ O ₃ .	中間物311
359	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-6'-甲氧基-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 475 對C ₂₃ H ₂₂ N ₈ O ₄ .	中間物315

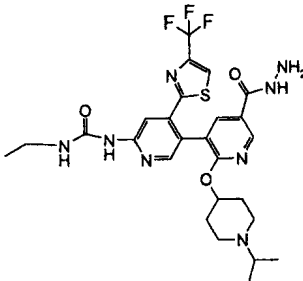
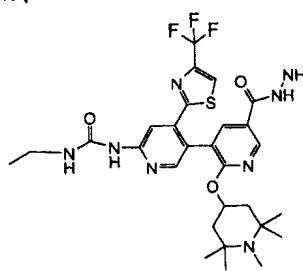
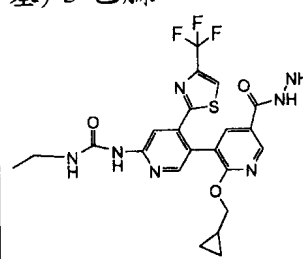
中間物	化合物	數據	SM
360	1-乙基-3-(4-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 463 對C ₂₂ H ₁₉ FN ₈ O ₃	中間物316
361	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 544 對C ₂₅ H ₂₁ N ₉ O ₂ S ₂ .	中間物317
362	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-苯基噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 547 對C ₂₄ H ₂₂ N ₁₀ O ₂ S ₂ .	中間物318
363	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-基)-4-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 545 對C ₂₄ H ₂₀ N ₁₀ O ₂ S ₂ .	中間物299
364	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 491 對C ₂₃ H ₂₂ N ₈ O ₃ S.	中間物325

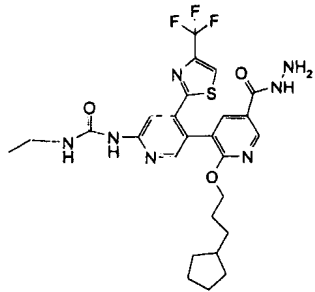
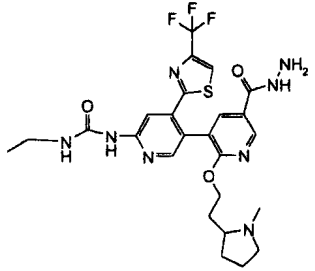
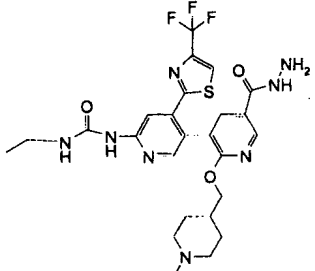
中間物	化合物	數據	SM
365	1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)吡唑-2-基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 465 對C ₂₀ H ₂₀ N ₁₀ O ₂ S.	中間物331
366	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 564 對C ₂₆ H ₂₉ N ₉ O ₄ S.	中間物333
367	1-(2'-(環丙基甲氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 534 對C ₂₅ H ₂₇ N ₉ O ₃ S	中間物337
368	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-6'-甲氧基-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 494 對C ₂₂ H ₂₃ N ₉ O ₃ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO): 1.11 (t, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.98 (d, 1H), 9.41 (s, 1H).	中間物332

中間物	化合物	數據	SM
369	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 491 對C ₂₃ H ₂₂ N ₈ O ₃ S.	中間物326
370	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-6'-甲氧基-4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 565 對C ₂₆ H ₂₈ N ₈ O ₅ S.	中間物322
371	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 535 對C ₂₅ H ₂₆ N ₈ O ₄ S.	中間物323
372	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)噻唑-2-基)-2'-(四氫-2H-呋喃-4-基氧基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 635 對C ₃₀ H ₃₄ N ₈ O ₆ S	中間物324

中間物	化合物	數據	SM
373	1-(4-(4-(2,2-二甲基四氫-2H-嘓喃-4-基)噻唑-2-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 496 對C₂₄H₂₉N₇O₃S.	中間物330
374	1-(4-(4-環己基噻唑-2-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 466 對C₂₃H₂₇N₇O₂S.	中間物327
375	1-(4-(4-環戊基噻唑-2-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 452 對C₂₂H₂₅N₇O₂S. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : 1.10 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.81 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).	中間物328
376	1-(4-(4-環丙基噻唑-2-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 424 對C₂₀H₂₁N₇O₂S.	中間物329

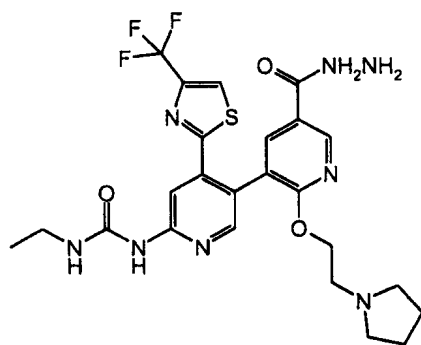
中間物	化合物	數據	SM
377	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 467 對C ₂₂ H ₂₆ N ₈ O ₂ S.	中間物335
378	1-(2'-(環己基氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 467 對C ₂₄ H ₂₆ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物338
379	1-(2'-(環戊氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 536 對C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物342
380	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 565 對C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₈ O ₃ S.	中間物341

中間物	化合物	數據	SM
381	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 593 對C ₂₆ H ₃₁ F ₃ N ₈ O ₃ S.	中間物343
382	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(1,2,2,6,6-五甲基六氫吡啶-4-基氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 621 對C ₂₈ H ₃₅ F ₃ N ₈ O ₃ S.	中間物344
383	1-(2'-(環丙基甲氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 522 對C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物339

中間物	化合物	數據	SM
384	1-(2'-(3-環戊基丙氧基)-5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 578 對C ₂₆ H ₃₀ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物345
385	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 579 對C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₈ O ₃ S.	中間物346
386	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-((1-甲基六氫吡啶-4-基)甲氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 579 對C ₂₅ H ₂₉ F ₃ N ₈ O ₃ S.	中間物340

中間物 387

1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



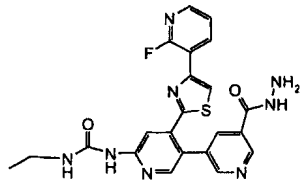
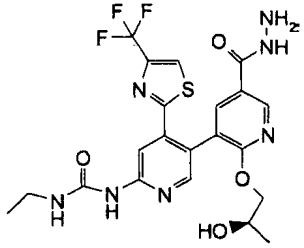
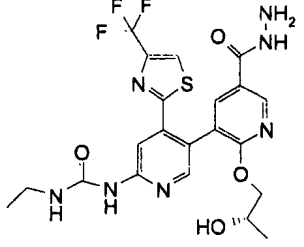
使 6'-(3-乙基脲基)-2-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸(中間物 336, 220 毫克, 0.40 毫莫耳)溶於含有 HATU (152 毫克, 0.40 毫莫耳)與二異丙基乙胺(0.139 毫升, 0.80 毫莫耳)之 DMF 溶液中。將溶液攪拌 30 分鐘。以一份添加胍(0.015 毫升, 0.48 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 0.5 小時。將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 以水與鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得標題化合物, 使用之而無需進一步純化。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 565 對 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$.

中間物 388-391

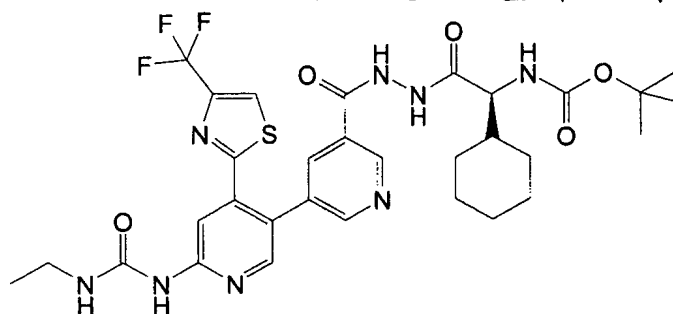
下列中間物係根據關於中間物 387 所述之合成, 使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
388	1-乙基-3-(5-(6-(胍羰基)噻吡-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 	LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 453 對 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$.	中間物 309

中間物	化合物	數據	SM
389	1-乙基-3-(4-(4-(2-氟基吡啶-3-基)噻唑-2-基)-5'-(胍羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] 479 對C ₂₂ H ₁₉ N ₈ O ₂ S.	中間物284
390	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-((R)-2-羥基丙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 526 對C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₄ S.	中間物348
391	1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-2'-((S)-2-羥基丙氧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 526 對C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₄ S.	中間物347

中間物 392

(S)-1-環己基-2-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)胍基)-2-酮基乙基胺基甲酸第三-丁酯



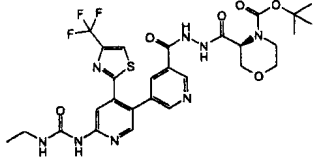
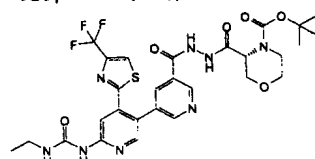
於小玻璃瓶中，將1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-

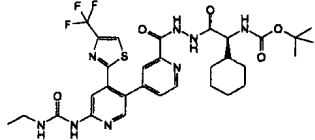
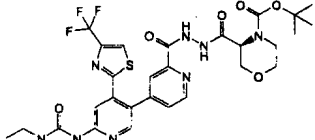
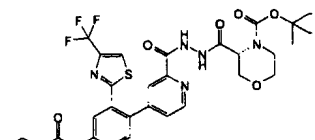
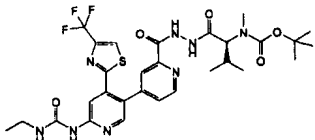
基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物9, 300毫克, 0.66毫莫耳)與(S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-2-環己基醋酸(188毫克, 0.73毫莫耳)合併, 且溶於含有二異丙基乙胺之DMF溶液(0.173毫升, 1.00毫莫耳)中。將反應混合物攪拌5分鐘, 然後, 以一份添加HATU (329毫克, 0.86毫莫耳)。將反應混合物以EtOAc稀釋, 以水與鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮成殘留物, 使其藉矽膠急驟式管柱層析純化(95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)。

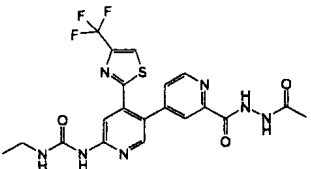
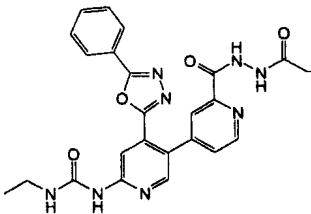
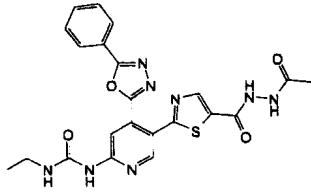
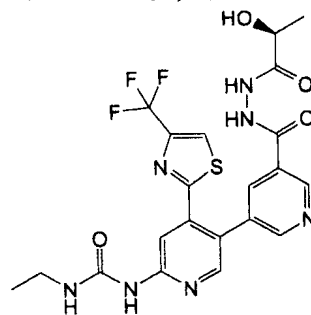
LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 691 對 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$.

中間物 393-402

下列中間物係根據關於中間物392所述之程序, 使用表中所示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
393	(S)-3-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼羰基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 665 對 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$.	中間物9與(S)-4-(第三-丁氧羰基)嗎福啉-3-羧酸
394	(R)-3-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼羰基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 665 對 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$.	中間物9與(R)-4-(第三-丁氧羰基)嗎福啉-3-羧酸

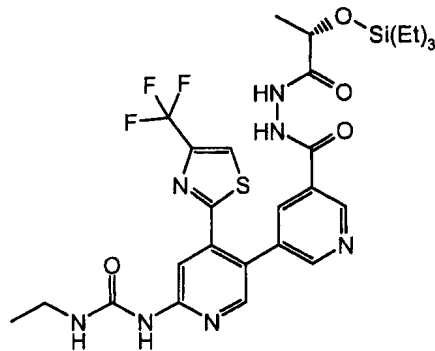
中間物	化合物	數據	SM
395	(S)-1-環己基-2-(2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羰基)肼基)-2-酮基乙基胺基甲酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 691 對C ₃₁ H ₃₇ F ₃ N ₈ O ₅ S.	中間物350與 (S)-2-(第三-丁氧羰基胺基)-2-環己基醋酸
396	(S)-3-(2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羰基)肼羰基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 665 對C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₈ O ₆ S.	中間物350與 (S)-4-(第三-丁氧羰基)嗎福啉-3-羧酸
397	(R)-3-(2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羰基)肼羰基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 665 對C ₂₈ H ₃₁ F ₃ N ₈ O ₆ S.	中間物350與 (R)-4-(第三-丁氧羰基)嗎福啉-3-羧酸
398	(S)-1-(2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羰基)肼基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 665 對C ₂₉ H ₃₅ F ₃ N ₈ O ₅ S.	中間物350與 (S)-2-(第三-丁氧羰基(甲基)胺基)-3-甲基丁酸

中間物	化合物	數據	SM
399	1-(2'-(2-乙醯基肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 494 對C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₇ O ₃ S.	中間物50與乙醯醯肼
400	1-(2'-(2-乙醯基肼羰基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 487 對C ₂₄ H ₂₂ N ₈ O ₄ . ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.69 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 10.51 (s, 1H).	中間物282與乙醯醯肼
401	1-(5-(5-(2-乙醯基肼羰基)噻唑-2-基)-4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 493 對C ₂₂ H ₂₀ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.10 (t, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 10.64 (s, 1H).	中間物283與乙醯醯肼
402	(S)-1-乙基-3-(5'-(2-(2-羥丙醯基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 524 對C ₂₁ H ₂₀ F ₃ N ₇ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 1.11 (t, 3H), 1.30 (d, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.53 (s, 1H).	中間物9與(S)-2-羥基丙酸

中間物 403

(S)-1-乙基-3-(5'-(2-(2-(三乙基矽烷基氧基)丙醯基)肼羰基)-4-(4-

(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲

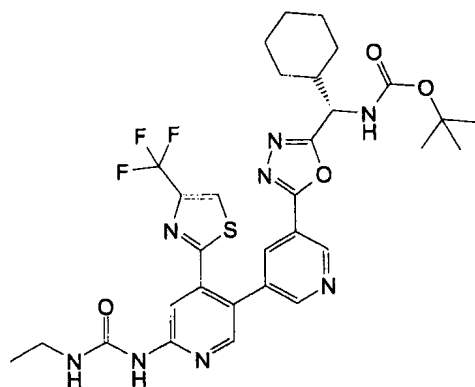


使(S)-1-乙基-3-(5'-(2-(2-羥丙基)脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物402, 260毫克, 0.50毫莫耳)懸浮於含有2,6-二甲基吡啶(213毫克, 1.99毫莫耳)之 CH_2Cl_2 (10毫升)溶液中。使此懸浮液冷卻至 0°C (冰水浴)。經由微型注射器以一份添加三氟甲烷磺酸三乙基矽烷酯(0.337毫升, 1.49毫莫耳)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫, 於其中使其反應5小時。反應混合物變得均勻, 且分析顯示完全轉化成矽烷基保護之化合物。將反應混合物以 CH_2Cl_2 稀釋, 以 NaHCO_3 (飽和)與鹽水洗滌, 使有機物質以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及藉迴轉式蒸發濃縮。使粗製反應混合物藉矽膠急驟式管柱層析純化(95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), 獲得205毫克標題化合物。

LC/MS (ES^+)[$(\text{M}+\text{H})^+$]: 638 對 $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{SSi}$.

中間物404

(S)-環己基(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯



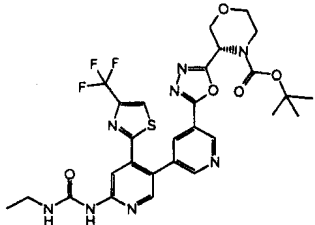
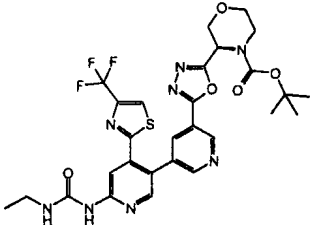
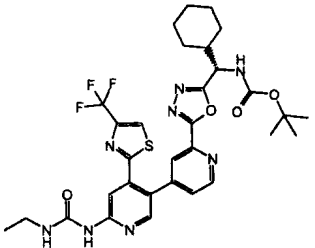
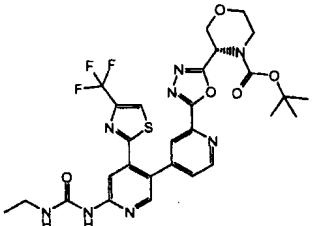
在小玻璃瓶中，使(S)-1-環己基-2-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)胍基)-2-酮基乙基胺基甲酸第三-丁酯(中間物392, 459毫克, 0.66毫莫耳)溶於含有四氯化碳(0.321毫升, 3.32毫莫耳)與DBU(1,8-二氮雙環并[5.4.0]-十一-7-烯)(0.497毫升, 3.32毫莫耳)之ACN溶液中。以一份添加三苯膦(349毫克, 1.33毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物以EtOAc稀釋，以水/鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及藉迴轉式蒸發濃縮至乾涸。使濃縮物藉矽膠急驟式管柱層析純化(95:5 CH₂Cl₂/MeOH)。

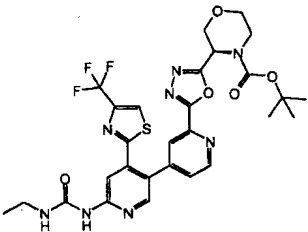
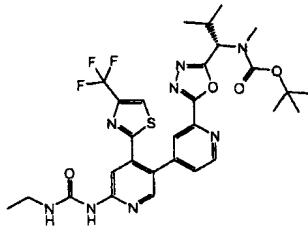
LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺]: 673 對 C₃₁H₃₅F₃N₈O₄S.

¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 0.95-1.45 (m, 6H), 1.12 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.62-1.89 (m, 5H), 3.22 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.51 (s, 1H).

中間物 405-410

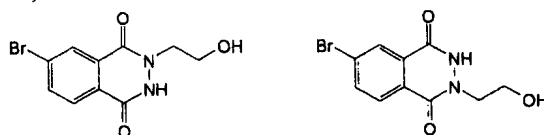
下列中間物係根據關於中間物404所述之程序，使用表中所指示之起始物質製成。

中間物	化合物	數據	SM
405	(S)-3-(5-(6-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 647 對C₂₈H₂₉F₃N₈O₅S.	中間物393
406	(R)-3-(2-(6-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧基)肼羰基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 647 對C₂₈H₂₉F₃N₈O₅S.	中間物394
407	(S)-環己基(5-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基胺基甲酸第三-丁酯 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 673 對C₃₁H₃₅F₃N₈O₄S.	中間物395
408	(S)-3-(5-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 647 對C₂₉H₃₃F₃N₈O₄S.	中間物396

中間物	化合物	數據	SM
409	(R)-3-(5-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嗎福啉-4-羧酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 647 對C ₂₉ H ₃₃ F ₃ N ₈ O ₄ S.	中間物397
410	(S)-1-(5-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基(甲基)胺基甲酸第三-丁酯 	LC/MS (ES ⁺)[(M+H) ⁺] : 647 對C ₂₉ H ₃₃ F ₃ N ₈ O ₄ S. ¹ H NMR (300 MHz, d ₆ -DMSO) : 0.95 (m, 6H), 1.11 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.77 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.59 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).	中間物398

中間物 411 與 中間物 412

7-溴基-2-(2-羥乙基)-2,3-二氫吡喃-1,4-二酮與6-溴基-2-(2-羥乙基)-2,3-二氫吡喃-1,4-二酮



於微波容器中，使5-溴基異苯并呋喃-1,3-二酮(500毫克，2.20毫莫耳)懸浮於含有2-胍基乙醇之乙醇性溶液(0.332毫升，4.41毫莫耳)中。將小玻璃瓶密封，並加熱至回流。當加熱時，反應混合物變得均勻。12小時後，使反應物冷卻至室溫。固體係自溶液沉澱，並藉過濾收集，以乙醇洗滌，及在真空中乾燥。分析顯示所要產物之比例為1:1，具有約

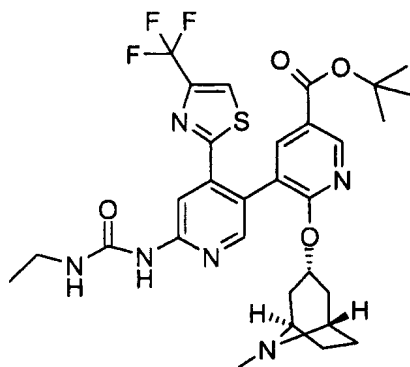
30% 未經確認之副產物。單離獲得 340 毫克標題化合物之 1:1 混合物，其並未進一步純化。

LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 285, 287 對 C₁₀H₉BrN₂O₃.

中間物 413

6'-(3-乙基脬基)-2-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸第三-丁酯

標題化合物係按關於中間物 2 所述，製自中間物 12 與中間物 349。

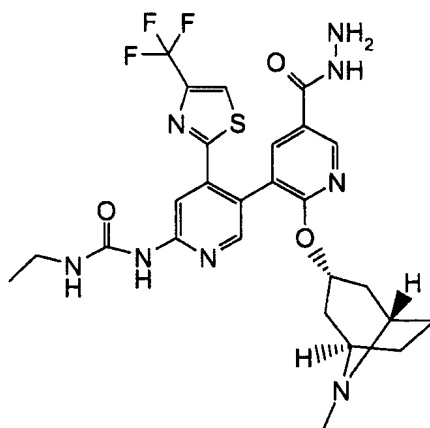


LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 633 對 C₃₀H₃₅F₃N₆O₄S.

中間物 414

1-乙基-3-(5'-(脬羧基)-2'-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脬

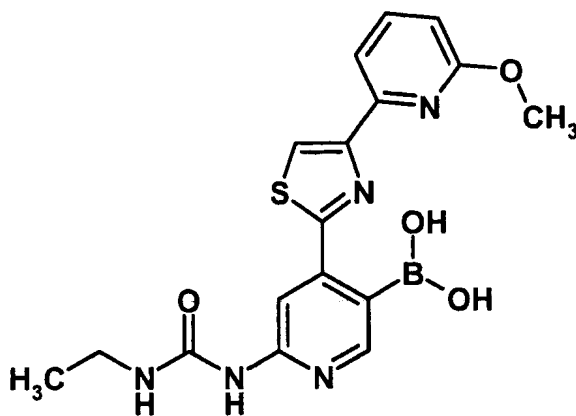
標題化合物係按關於中間物 9 所述，製自中間物 413 與脬水合物。



LC/MS (ES⁺)[(M+H)⁺] : 591 對 C₂₆H₂₉F₃N₈O₃S

中間物 415

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷



將 DMSO (36 毫升) 於真空下添加至 1-(5-溴基-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 293, 2.5 克, 5.76 毫莫耳)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ 加成物 (430 毫克, 0.53 毫莫耳)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼伍圈) (3 克, 11.81 毫莫耳) 及醋酸鉀 (1 克, 10.19 毫莫耳) 之無水懸浮液中。使所形成之懸浮液溫熱至 80°C, 並以三乙胺 (1 毫升, 7.17 毫莫耳) 處理, 且於氮氣下, 在此溫度下攪拌 16 小時。將反應物以水 (100 毫升) 稀釋, 並於 100°C 下保持 1 小時, 冷卻至室溫, 及過濾, 獲得粗產物, 為桃色濾餅。使此物質懸浮於醋酸乙酯 (200 毫升) 中, 溫熱至 70°C, 歷經 1 小時, 並熱過濾, 獲得 (1.44 克, 62.7%) 桃色固體, 為標題二羥基硼烷與經還原物質之 3:1 混合物。

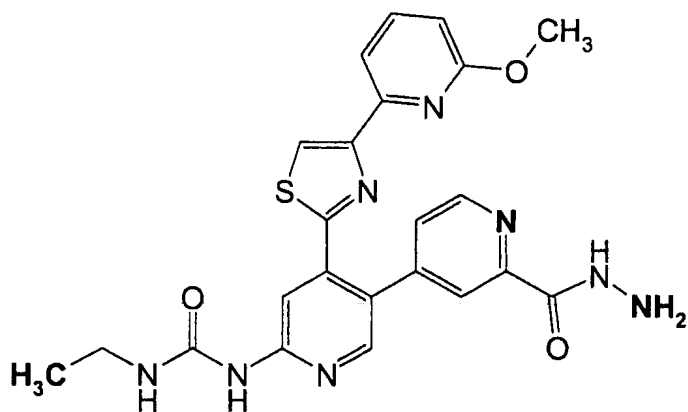
MS (EI) (M+H)⁺ 400 對 C₁₇H₁₉BN₅O₄S (M-H)⁻ 398 對 C₁₇H₁₇BN₅O₄S

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.41 (t, J=5.46 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.16 Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.72 Hz, 1H), 3.97 (s,

3H), 3.21 (d, J=7.35 Hz, 2H), 1.08-1.14 (m, 3H).

中間物 416

1-乙基-3-(2'-(胍基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-6-基)脲

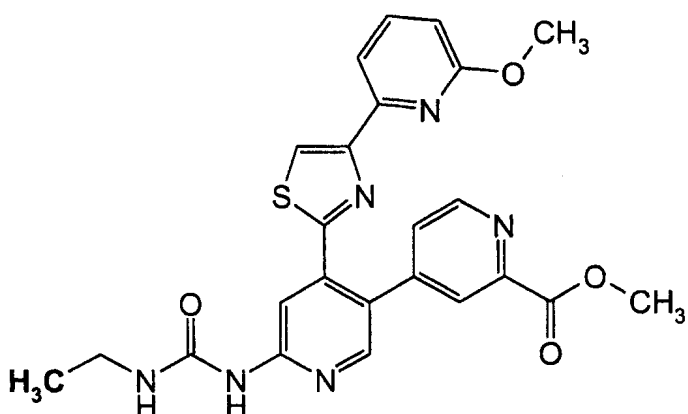


中間物 416 係根據關於中間物 22 所述之程序，自中間物 417 與胍合成。

MS (EI) (M+H)⁺ 491 對 C₂₃H₂₃N₈O₃S (M-H)⁻ 489 對 C₂₃H₂₁N₈O₃S ;

中間物 417

6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-3,4'-聯吡啶-2'-羧酸甲酯



將 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 415，400 毫克，1.00 毫莫耳)、4-溴基吡啶羧酸甲酯(216 毫克，1.00 毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異

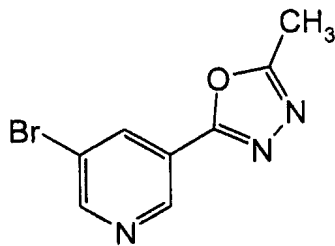
丙基聯苯-2-基)膦(143 毫克, 0.30 毫莫耳)、 Pd_2dba_3 (45.9 毫克, 0.05 毫莫耳)及 Cs_2CO_3 (392 毫克, 1.20 毫莫耳)之混合物, 於真空下以 1,4-二氧陸園(20 毫升)與水(5 毫升)處理。將反應混合物置於 80°C 下之油浴中, 並在該溫度下保持 2 小時, 使反應物冷卻至室溫, 以醋酸乙酯(100 毫升)、水(50 毫升)及鹽水(5 毫升)稀釋, 且分離液層。以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取水相, 並將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物於矽膠上藉層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。使主要吸收峰濃縮, 並藉由添加乙腈沉澱, 而得標題化合物, 為黃褐色固體(480 毫克, 98%)。

MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 491 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ $(\text{M}-\text{H})^-$ 489 對 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.52 (s, 1H), 8.72 (d, $J=4.90$ Hz, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H), 8.33 (寬廣 s., 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (t, $J=7.82$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=5.09$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J=5.18$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.10$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (tt, $J=7.16$, 6.40 Hz, 2H), 1.11 (t, $J=7.06$ Hz, 3H).

中間物 418

2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑



將 5-溴基菸鹼鹽肼(中間物 433, 2.3 克, 10.65 毫莫耳)在 1,1,1-三甲氧基乙烷(20 毫升, 166.46 毫莫耳)中之懸浮液加熱至回

流，並以濃 HCl 水溶液(液滴)處理，使所形成之透明無色溶液回流 20 分鐘，以 DBU (0.2 毫升，1.33 毫莫耳)處理，且再回流 20 分鐘。使此物質於減壓下濃縮，獲得黃褐色膠質，將其在矽膠上藉急驟式層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為白色固體(2.47 克，97%)。

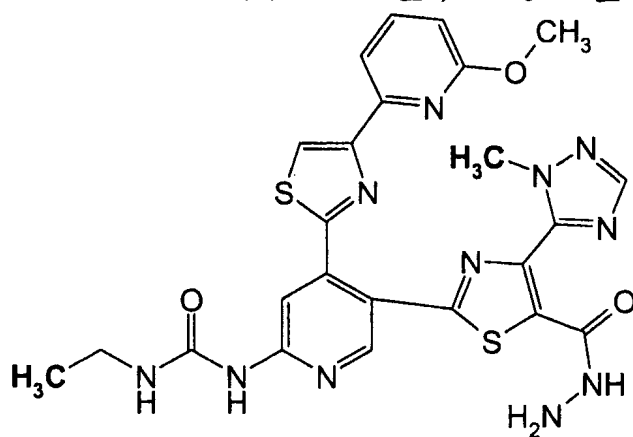
MS (EI) (M+H)⁺ 240/242 對 C₈ H₇ BrN₃ O

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.10 (d, J=1.51 Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.52 (t, J=1.60 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H) ;

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 164.75 (s, 1C), 160.98 (s, 1C), 152.90 (s, 1C), 145.43 (s, 1C), 135.97 (s, 1C), 121.60 (s, 1C), 120.58 (s, 1C), 10.61 (s, 1C).

中間物 419

1-乙基-3-(5-(5-(胍羰基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-2-基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲



將粗製 2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-羧酸甲酯(中間物 420，250 毫克，0.43 毫莫耳)在乙醇中之溶液以胍(0.5 毫升，0.43 毫莫耳)處理，並將淡灰色溶液加熱至回流，歷經 16 小時。過濾所形成之淡灰色懸浮液，而得標題化合物，為灰

色固體(200毫克, 0.35毫莫耳, 80%)。

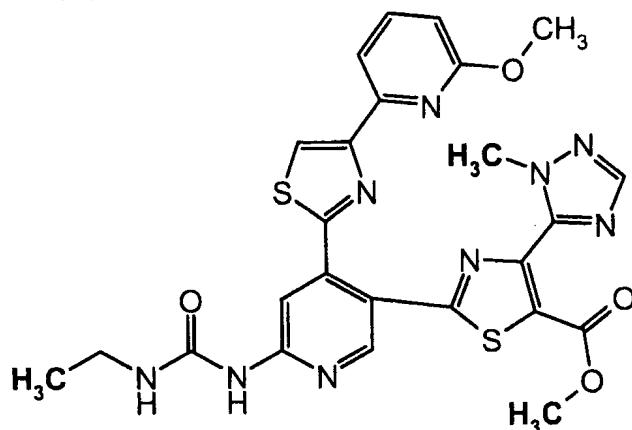
MS (EI) (M+H)⁺ 578 對 C₂₄H₂₄N₁₁O₃S₂)

(M-H)⁻ 576 對 C₂₄H₂₂N₁₁O₃S₂

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 11.81 (寬廣 s., 1H), 9.68 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (t, J=7.72 Hz, 1H), 7.56 (寬廣 s., 1H), 7.42 (d, J=7.35 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.29 Hz, 1H), 3.95 (d, J=3.01 Hz, 6H), 3.12-3.26 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 3H).

中間物 420

2-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-羧酸甲酯



將 1,4-二氧陸園(20 毫升)與水(5 毫升)於真空下添加至 6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物 415, 400 毫克, 1.00 毫莫耳)、2-氯基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)噻唑-5-羧酸甲酯(中間物 44, 259 毫克, 1.00 毫莫耳)、Pd₂dba₃(45.9 毫克, 0.05 毫莫耳)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(143 毫克, 0.30 毫莫耳)及 Cs₂CO₃(392 毫克, 1.20 毫莫耳)之混合物中。將此懸浮液置於 80°C 下之油浴中, 以氮滌氣, 並加熱 30 分鐘。當藉 LCMS, 反應完成

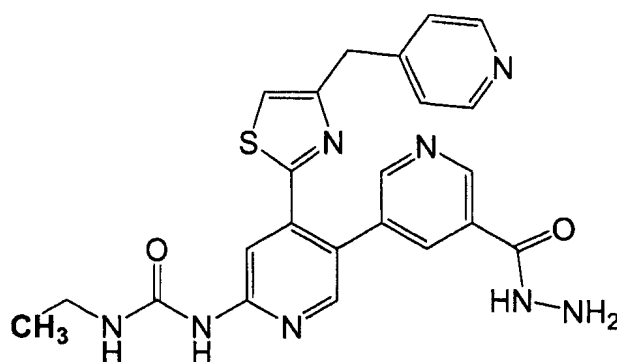
時，使其冷卻至室溫，以水(100 毫升)稀釋，且以醋酸乙酯(4 x 75 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，並使殘留物藉矽膠層析純化，以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為米黃色固體(265 毫克，0.46 毫莫耳，45.8%)。

MS (EI) (M+H)⁺ 578 對 C₂₅H₂₃N₉O₄S₂ (M-H)⁻ 576 對 C₂₅H₂₁N₉O₄S₂

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.71 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (t, J=7.82 Hz, 1H), 7.49 (寬廣 s., 1H), 7.43 (d, J=7.35 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.10 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.10-3.28 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ;

中間物 421

1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



中間物 421 係根據關於中間物 22 所述之程序，自中間物 422 與胍合成。

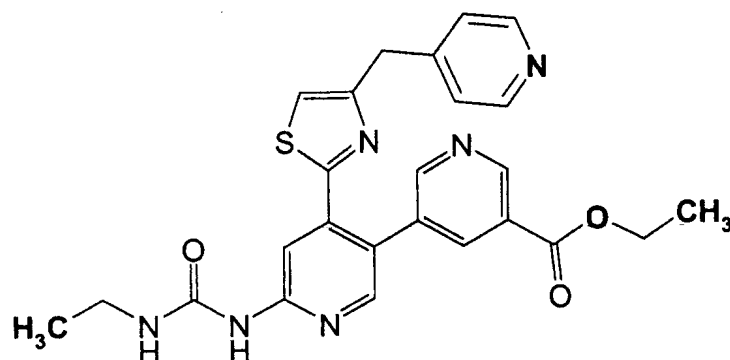
MS (EI) (M+H)⁺ 475 對 C₂₃H₂₃N₈O₂S (M-H)⁻ 473 對 C₂₃H₂₁N₈O₂S ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.98 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.97 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.84 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.66 (t, J=4.99 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.08 (d, J=5.65 Hz, 2H), 4.59

(寬廣 s., 2H), 4.03 (s, 2H), 3.20 (五重峰, $J=6.97$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.16$ Hz, 3H)

中間物 422

6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



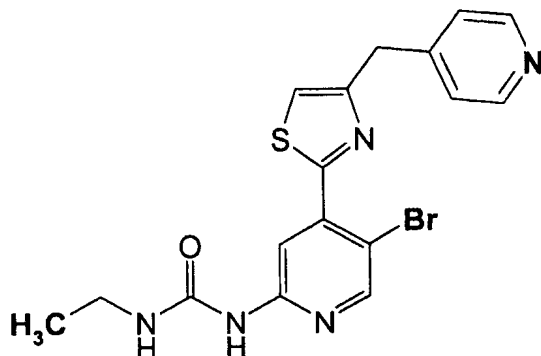
中間物 422 係按關於中間物 20 所述，自中間物 423 與 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯合成。

MS (EI) $(M+H)^+$ 489 對 $C_{25}H_{25}N_6O_3S$ $(M-H)^-$ 487 對 $C_{25}H_{23}N_6O_3S$;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9.46 (s, 1H), 9.02 (d, $J=2.07$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=5.46$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.01-8.12 (m, 2H), 7.66 (t, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.03 (d, $J=5.65$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J=6.78$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.06$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.16$ Hz, 3H).

中間物 423

1-(5-溴基-4-(4-(吡啶-4-基甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



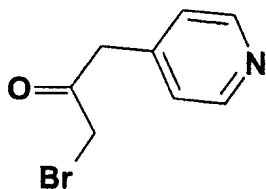
將 1-溴基-3-(吡啶-4-基)丙-2-酮氫溴酸鹽(中間物 424, 434 毫克, 1.47 毫莫耳)與 5-溴基-2-(3-乙基脲基)吡啶-4-碳硫醯胺(中間物 5, 500 毫克, 1.65 毫莫耳)在乙醇(25 毫升)中之溶液加熱至回流, 歷經 1 小時。然後, 使混合物冷卻, 以水(100 毫升)、醋酸乙酯(100 毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋, 分離液層, 並以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取水相。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 在減壓下濃縮, 且使所形成之殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得黃褐色固體, 在以己烷自二氯甲烷研製後, 獲得 364 毫克(59%)標題化合物, 為淡黃色粉末。

MS (EI) (M+H)⁺ 418/420 對 C₁₇H₁₇BrN₅OS (M-H)⁻ 416/418 對 C₁₇H₁₅BrN₅OS;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.36 (s, 1H), 8.45-8.56 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 4.23 (s, 2H), 3.17 (五重峰, J=6.64 Hz, 2H), 1.08 (t, J=7.16 Hz, 3H);

中間物 424

1-溴基-3-(吡啶-4-基)丙-2-酮



將溴(0.65 毫升, 12.5 毫莫耳)添加至 1-(吡啶-4-基)丙-2-酮(770 毫克, 5.70 毫莫耳)在 HBr(10 毫升, 184.15 毫莫耳, 33%, 在醋酸中)中之溶液內。5 小時後, 將反應物以丙酮(40 毫升)

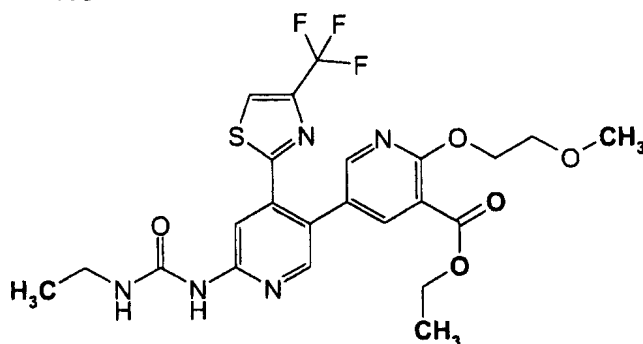
稀釋，並將所形成之溶液於室溫下攪拌19小時。過濾所形成之黃褐色懸浮液，而得黃褐色固體，755毫克標題化合物，為具有1,3-二溴基-1-(吡啶-4-基)丙-2-酮之2:1混合物。

MS (EI) (M+H)⁺ 214/216 對 C₈H₉BrNO

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.82-8.95 (m, 2H), 8.65 (d, J=6.22 Hz, 1H), 8.05 (d, J=6.03 Hz, 1H), 7.92 (d, J=6.03 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.30 (s, 2H)

中間物 425

6'-(3-乙基脲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



使5-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸乙酯(中間物426，500毫克，1.64毫莫耳)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲(中間物12，500毫克，1.13毫莫耳)、Cs₂CO₃(370毫克，1.14毫莫耳)、Pd₂dba₃(27毫克，0.03毫莫耳)及二環己基三異丙基聯苯基膦(170毫克，0.36毫莫耳)在1,4-二氧陸園(12毫升)中之混合物脫氣，以水(3.00毫升)處理，然後加熱至80°C，歷經30分鐘。將反應混合物以水(100毫升)、鹽水(10毫升)及醋酸乙酯(100毫升)稀釋，並分離液層。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取水相，

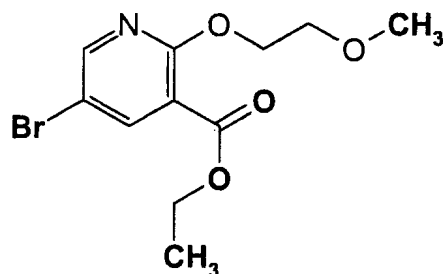
且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，在減壓下濃縮，及藉正相層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得90毫克標題化合物，為淡琥珀色油，使用之而無需進一步純化。

MS (EI) (M+H)⁺ 540 對 C₂₃H₂₅F₃N₅O₅S

(M-H)⁻ 538 對 C₂₃H₂₃F₃N₅O₅S.

中間物 426

5-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸乙酯

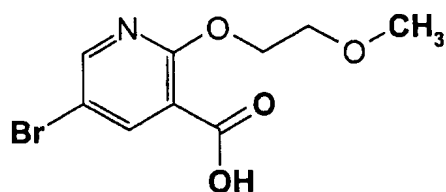


將5-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸(中間物427，800毫克，2.90毫莫耳)在乙醇(10毫升)中之溶液，以硫酸(液滴)、三甲氧基甲烷(10毫升)處理，並回流1小時。使所形成之溶液冷卻，以水(100毫升)、醋酸乙酯(100毫升)及飽和重碳酸鹽(20毫升)稀釋，且分離液層。將有機層以水與鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，濃縮，及在矽膠上藉正相層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得500毫克標題化合物，為乙酯與甲酯之混合物，為無色油。

MS (EI) (M+H)⁺ 304/306 對 C₁₁H₁₅BrNO₄ (M-H)⁻ 302/304 對 C₁₁H₁₅BrNO₄ ;

中間物 427

5-溴基-2-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸

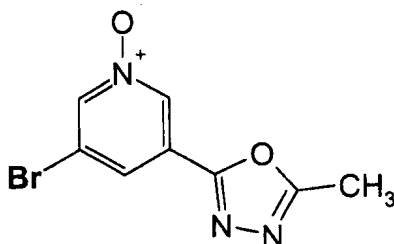


將 2,5-二溴基菸鹼酸(1 克, 3.5 毫莫耳)、2-甲氧基乙醇(1.686 毫升, 21.36 毫莫耳)在 DMF (10 毫升)中之溶液, 以氫化鈉處理, 接著溫熱至 60°C, 歷經 30 分鐘。將反應物以水(100 毫升)稀釋, 酸化(1N HCl), 並以醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使所形成之橘色油於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 在具有 DMF 之溶液中使其繼續進行, 無需進一步純化。

MS (EI) (M+H)⁺ 276/278 對 C₉H₁₁BrNO₄ (M-H)⁻ 274/276 對 C₉H₉BrNO₄

中間物 428

3-溴基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶 1-氧化物

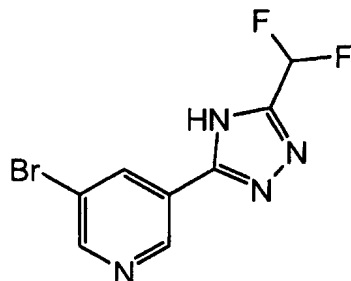


將 2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑(中間物 418, 870 毫克, 3.62 毫莫耳)在二氯甲烷(25 毫升)中之溶液, 以 3-氯基過氧苯甲酸(2031 毫克, 9.06 毫莫耳)處理, 並於室溫下攪拌 16 小時。於減壓下移除溶劑, 且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 獲得 900 毫克標題化合物, 為灰白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 256/258 對 C₈H₇BrN₃O₂ ;

中間物 429

3-溴基-5-(5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



將 2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑 2,2-二氟醋酸鹽 (中間物 430, 350 毫克, 0.96 毫莫耳) 在氨 (6 毫升, 42.00 毫莫耳, 7M, 在甲醇中) 中之混合物, 於微波反應器中加熱至 130°C, 歷經 15 分鐘。移除溶劑, 並使殘留物藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 獲得 113 毫克標題化合物, 為白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 275/277 對 C₈H₆BrF₂N₄

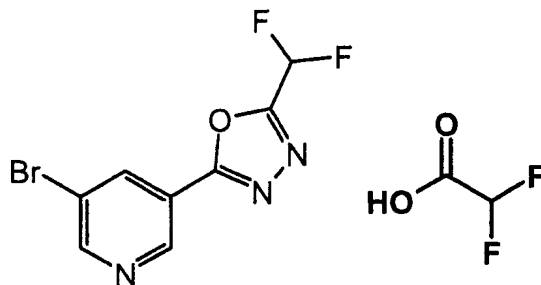
(M-H)⁻ 273/275 對 C₈H₆BrF₂N₄ ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 15.28 (寬廣 s., 1H), 9.16 (d, J=1.51 Hz, 1H), 8.87 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.21 (d, J=53.31 Hz, 1H) ;

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ : -116.28 (寬廣 s., 2F) ;

中間物 430

2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑 2,2-二氟醋酸鹽



將 5-溴基菸鹼醯肼 (中間物 433, 2 克, 9.26 毫莫耳) 在甲苯

(10 毫升)中之懸浮液，以 2,2-二氟醋酸酐(1.611 克，9.26 毫莫耳)逐滴處理，將所形成之懸浮液加熱至 70°C，歷經 30 分鐘。使反應物冷卻至室溫，並將其攪拌 16 小時。於減壓下移除溶劑，且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離，而得標題化合物，為白色固體。

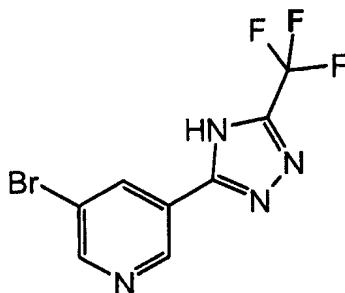
MS (EI) (M+H)⁺ 276/278 對 C₈H₅BrF₂N₃O；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 14.22 (寬廣 s., 1H), 9.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.58 (t, J=51.05 Hz, 1H), 6.28 (t, J=53.12 Hz, 1H)；

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ : -120.83 (s, 2F), -127.59 (s, 2F)；

中間物 431

3-溴基-5-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶



實例 431 係按關於實例 429 所述，自中間物 432 合成。獲得產物，為白色固體。

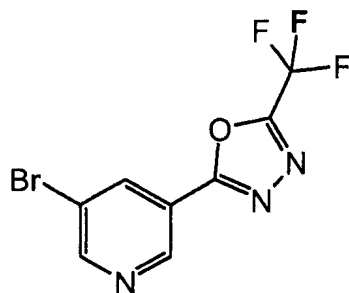
MS (EI) (M+H)⁺ 293/295 對 C₈H₅BrF₃N₄ (M-H)⁻ 291/293 對 C₈H₃BrF₃N₄；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 15.63 (寬廣 s., 1H), 9.17 (d, J=1.51 Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.61 (t, J=1.98 Hz, 1H)；

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ : -63.79 (寬廣 s., 3F)；

中間物 432

2-(5-溴基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑



使三氟醋酸酐(5毫升)與5-溴基菸鹼醯肼(中間物433, 1克, 3.24毫莫耳)之混合物溫熱至回流, 歷經5分鐘, 而得琥珀色溶液, 將其以甲苯(12毫升)稀釋, 並加熱至回流, 歷經另外一小時。於減壓下移除溶劑, 且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以二氯甲烷在己烷中之梯度液溶離, 而得780毫克標題化合物, 為白色固體。

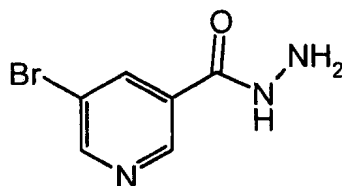
MS (EI) (M+H)⁺ 294/296 對 C₈H₅BrF₃N₃O;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.24 (s, 1H), 9.05 (d, J=1.32 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H);

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ : -64.21 (s, 3F);

中間物 433

5-溴基菸鹼醯肼



將肼(0.8克, 24毫莫耳)添加至5-溴基菸鹼酸甲酯(5.15克, 24毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之溶液內, 並將混合物加熱至80℃, 歷經16小時。然後, 以醋酸乙酯(30毫升)稀釋反應混合物, 冷卻至室溫, 過濾, 及將已收集之白色固體以醋酸乙酯洗滌, 獲得4.64克標題化合物, 為灰白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 216/218 對 C₆H₇BrN₃O

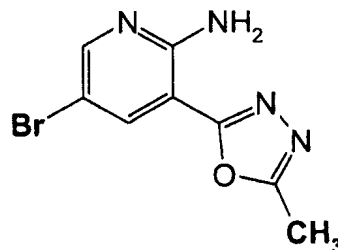
(M-H)⁻ 214/216 對 C₆H₅BrN₃O ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.00 (寬廣 s., 1H), 8.94 (d, J=1.70 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.31-8.40 (m, 1H), 4.63 (寬廣 s., 2H) ;

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 162.72 (s, 1C), 152.35 (s, 1C), 146.63 (s, 1C), 137.02 (s, 1C), 130.46 (s, 1C), 120.04 (s, 1C) ;

中間物 434

5-溴基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-胺



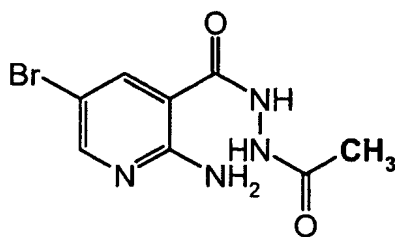
將四氯化碳(600 微升, 6.06 毫莫耳)添加至 N'-乙醯基-2-胺基-5-溴基菸鹼醯肼(中間物 435, 270 毫克, 0.99 毫莫耳)、三苯膦(520 毫克, 1.98 毫莫耳)及 DBU (300 微升, 1.99 毫莫耳)在乙腈(50 毫升)中之溶液內。於室溫下攪拌 16 小時後, 使混合物於矽膠上藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得 240 毫克標題化合物, 為灰白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 255/257 對 C₈H₈BrN₄O ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.27 (d, J=2.45 Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.45 (寬廣 s., 2H), 2.58 (s, 3H) ;

中間物 435

N'-乙醯基-2-胺基-5-溴基菸鹼醯肼



將 HATU (2.76 克，7.26 毫莫耳) 添加至 2-氨基-5-溴基菸鹼酸 (1.05 克，4.84 毫莫耳)、乙醯醯肼 (0.466 克，6.29 毫莫耳) 及 DIEA (1.690 毫升，9.68 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之溶液內，並將所形成之溶液在室溫下攪拌 16 小時。然後，以水 (250 毫升) 稀釋反應物，且將其在室溫下攪拌 60 小時，接著過濾，而得 314 毫克標題化合物，為白色固體。

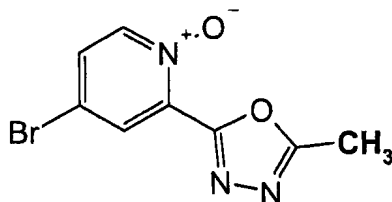
MS (EI) $(M+H)^+$ 273/275 對 $C_8H_{10}BrN_4O_2$ $(M-H)^-$ 271/273 對 $C_8H_8BrN_4O_2$;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10.30 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=2.07$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 1.91 (s, 3H) ;

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 168.58 (s, 1C), 165.53 (s, 1C), 157.38 (s, 1C), 151.98 (s, 1C), 138.33 (s, 1C), 109.02 (s, 1C), 103.80 (s, 1C), 20.47 (s, 1C) ;

中間物 436

4-溴基-2-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶1-氧化物

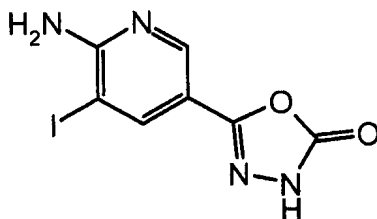


中間物 436 係根據關於中間物 428 之程序，自中間物 176 合成。

MS (EI) $(M+H)^+$ 256/258 對 $C_8H_7BrN_3O_2$;

中間物 437

5-(6-氨基-5-碘基吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮



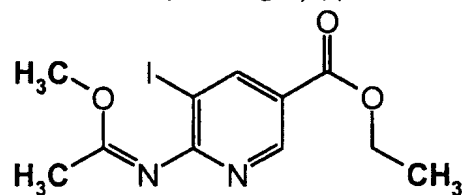
將肼(2毫升)添加至(Z)-5-碘基-6-(1-甲氧基亞乙基氨基)菸鹼酸乙酯(中間物437, 3克, 8.62毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之溶液內, 並溫熱至80°C, 歷經2小時。添加鹽酸(1M, 在1,4-二氧陸園中, 1毫升), 且持續加熱2小時。添加另外之肼(2毫升), 及持續加熱16小時。移除溶劑, 並使粗製混合物溶於DMF(20毫升)中, 以DIEA(3毫升)與1,1'-羰基二咪唑(4克)處理。在室溫下攪拌8小時後, 添加醋酸乙酯(200毫升), 且藉過濾移除固體。將有機溶液以水(150毫升, 接著50毫升)與鹽水(50毫升)洗滌, 然後以硫酸鎂脫水乾燥。於減壓下移除溶劑, 及使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離。使主要吸收峰以己烷自二氯甲烷沉澱, 而得200毫克(7.6%)標題化合物, 為白色粉末。

MS (EI) (M+H)⁺ 305 對 C₇H₆IN₄O₂ (M-H)⁻ 303 對 C₇H₄IN₄O₂ ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 12.41 (寬廣 s., 1H), 8.33 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.15 (d, J=2.07 Hz, 1H), 6.85 (d, J=0.94 Hz, 2H)

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 160.20 (s, 1C), 154.27 (s, 1C), 151.80 (s, 1C), 145.55 (s, 1C), 142.93 (s, 1C), 10.28 (s, 1C), 76.86 (s, 1C)

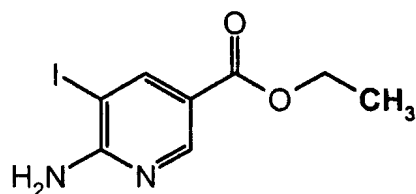
中間物 438

(Z)-5-碘基-6-(1-甲氧基亞乙基氨基)菸鹼酸乙酯

將肼(2毫升)添加至6-氨基-5-碘基菸鹼酸乙酯(中間物439, 13克, 31.16毫莫耳)在2-甲氧基乙醇(50毫升)中之溶液內, 並將混合物加熱至135°C, 歷經三小時。移除溶劑, 且添加原醋酸三甲酯(10毫升)、HCl(1滴)及DBU(1毫升), 並使混合物溫熱至回流2小時。將反應物以醋酸乙酯(200毫升)稀釋, 相繼以各100毫升水、飽和重碳酸鹽水溶液及鹽水洗滌, 然後以硫酸鎂脫水乾燥。於減壓下移除溶劑, 及使所形成之物質於矽膠上藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 獲得3.1克標題化合物, 為琥珀色油。

MS (EI) (M+H)⁺ 349 對 C₁₁H₁₄IN₂O₃ ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.80-8.83 (m, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 4.32 (q, J=7.10 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.06 Hz, 3H)

中間物 439**6-氨基-5-碘基菸鹼酸乙酯**

使6-氨基菸鹼酸乙酯(中間物440, 8.7克, 52.35毫莫耳)懸浮於乙醇(150毫升)中, 並相繼以硫酸銀(I)(16.32克, 52.35毫莫耳), 接著以二碘(13.29克, 52.35毫莫耳)處理。使暗色懸浮液溫熱至80°C, 歷經5小時, 然後添加另外之二碘(1.4克)

與硫酸銀(1.7克)。2小時後，使反應混合物冷卻至室溫，且藉過濾移除黃色固體。在減壓下濃縮濾液，及使所形成之殘留物藉正相層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離。使2.8克標題化合物自熱醋酸乙酯與己烷之混合物沉澱，為灰白色固體。

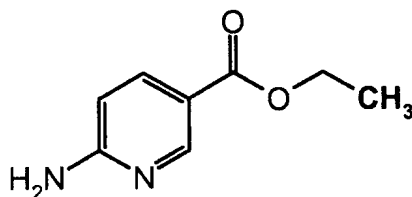
MS (EI) (M+H)⁺ 293 對 C₈H₁₀IN₂O₂ ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.31 (寬廣 s., 2H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 4.26 (q, J=6.97 Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.06 Hz, 3H)

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ : 162.90 (s, 1C), 158.53 (s, 1C), 148.93 (s, 1C), 145.52 (s, 1C), 115.80 (s, 1C), 78.35 (s, 1C), 60.83 (s, 1C), 14.12 (s, 1C).

中間物 440

6-胺基菸鹼酸乙酯



將二氯化亞硫醯(15毫升)逐滴添加至6-胺基菸鹼酸(10克，72.40毫莫耳)與硫酸(0.5毫升，9.38毫莫耳)在乙醇(300毫升，72.40毫莫耳)中之回流懸浮液內。將此懸浮液再加熱16小時，此時，使溶液濃縮至乾涸。然後，使此物質懸浮於醋酸乙酯(250毫升)中，並以氫氧化鈉(6 x 50毫升，1N)洗滌，直到使含水洗液呈鹼性為止，接著以飽和重碳酸鹽水溶液與鹽水洗滌。使有機相以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮，獲得8.7克標題化合物，為白色固體。

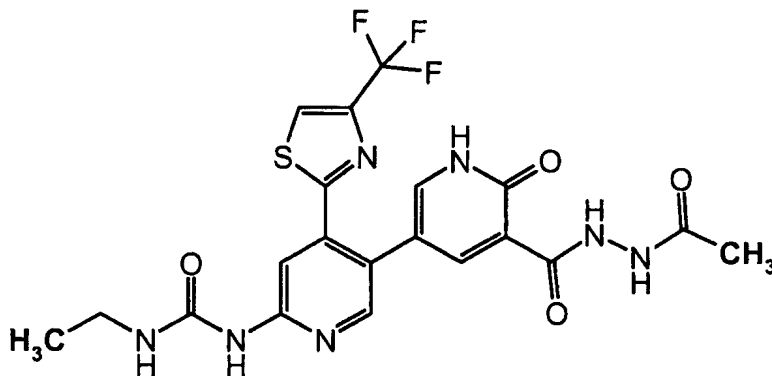
MS (EI) (M+H)⁺ 167 對 C₈H₁₁N₂O₂ ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.49 (d, $J=2.07$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=8.67$, 2.26 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.44 (d, $J=8.67$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J=7.16$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.16$ Hz, 3H) ;

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 165.18 (s, 1C), 162.48 (s, 1C), 150.97 (s, 1C), 137.49 (s, 1C), 113.42 (s, 1C), 107.01 (s, 1C), 59.74 (s, 1C), 14.24 (s, 1C) ;

中間物 441

1-(5-(5-(2-乙醯基肼羰基)-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



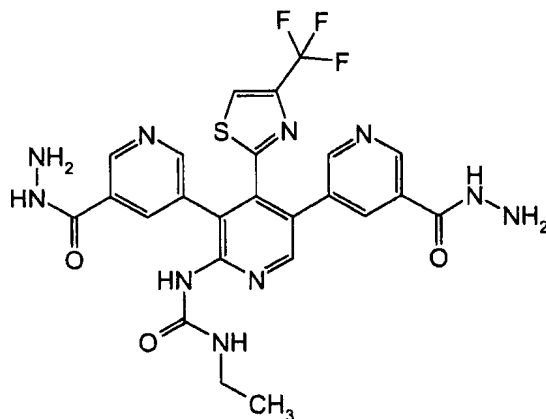
於 0°C 下，將亞硝酸鈉 (350 毫克) 在水 (5 毫升) 中之溶液逐滴添加至 1-(6'-胺基-5'-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 (實例 258, 40 毫克, 0.08 毫莫耳) 與硫酸 (1 毫升) 在水 (5.00 毫升) 中之懸浮液內，使混合物溫熱至室溫，歷經 16 小時。將反應物以飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 稀釋，以醋酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取，將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，而得 25 毫克粗製標題化合物，為黃褐色膠質，使用之而無需進一步純化。

MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 510 對 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$

(M-H)⁻ 508 對 C₂₀H₁₇F₃N₇O₄S ;

中間物 442

1-{5,5''-雙(胍基羰基)-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3': 5',3''-三吡啶-2'-基}-3-乙脲

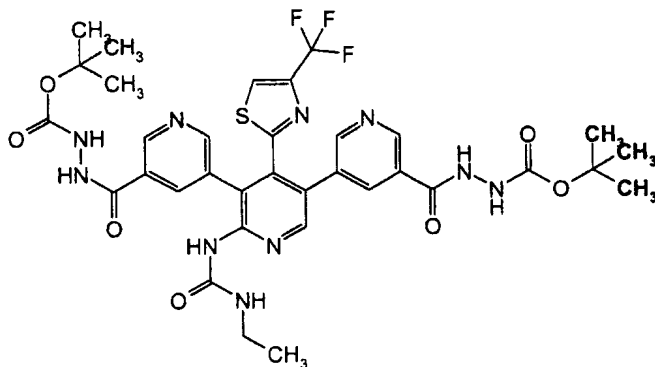


將氯化乙醯(0.4 毫升)逐滴添加至 2,2'-({2'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3': 5',3''-三吡啶-5,5''-二基}二羰基)二胍羧酸二-第三-丁酯(中間物 443, 38 毫克, 0.05 毫莫耳)之溶液中, 並於室溫下攪拌 18 小時, 移除溶劑, 及將此物質使用於下一步驟, 無需純化。

MS (EI) (M+H)⁺ 587 對 C₂₄H₂₂F₃N₁₀O₃S ;

中間物 443

2,2'-({2'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3': 5',3''-三吡啶-5,5''-二基}二羰基)二胍羧酸二-第三-丁酯



將 HATU (80 毫克, 0.21 毫莫耳) 添加至 2'-[(乙基胺甲醯基)

胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3':5',3''-三吡啶-5,5''-二羧酸(中間物444, 60毫克, 0.11毫莫耳)、肼羧酸第三-丁酯(50毫克, 0.38毫莫耳)及DIEA(0.2毫升, 1.15毫莫耳)在DMF(3毫升)中之溶液內, 並將所形成之溶液在室溫下攪拌20小時。添加醋酸乙酯(50毫升), 接著為水(50毫升), 且分離液層。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取水相, 及將合併之有機層相繼以飽和重碳酸鹽水溶液與鹽水洗滌, 然後以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。使此物質於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得40毫克標題化合物, 為黃褐色固體。

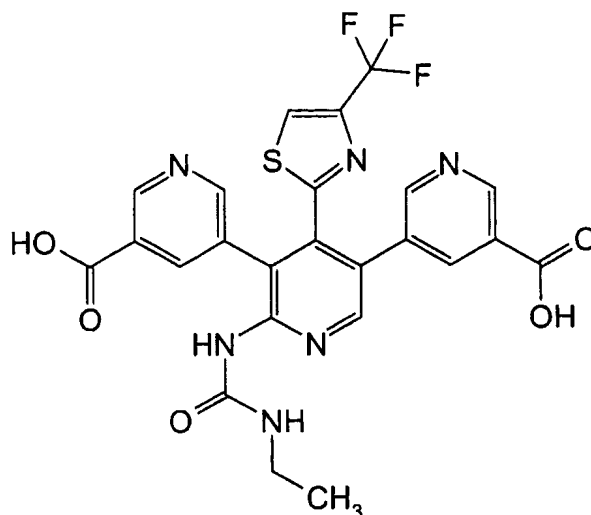
MS (EI) (M+H)⁺ 787 對 C₃₄H₈F₃N₁₀O₇S

(M-H)⁻ 785 對 C₃₄H₆F₃N₁₀O₇S;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.41 (d, J=0.75 Hz, 2H), 9.03 (d, J=8.48 Hz, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.84 Hz, 2H), 8.36 (d, J=0.94 Hz, 1H), 8.13 (d, J=11.30 Hz, 3H), 3.16 (d, J=5.27 Hz, 2H), 1.43 (s, 18H), 1.02-1.13 (m, 3H)

中間物444

2'-[(乙基胺甲醯基)胺基]-4'-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]-3,3':5',3''-三吡啶-5,5''-二羧酸



於氮氣下，將 1-(3,5-二溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲(中間物 445, 60 毫克, 0.13 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圈-2-基)菸鹼酸乙酯(77 毫克, 0.28 毫莫耳)、二苯基膦基二環戊二烯鐵基二氯化鈹(10.34 毫克, 0.01 毫莫耳)及碳酸鉀(26.2 毫克, 0.19 毫莫耳)在乙腈(3 毫升)與水(3.00 毫升)中之經脫氣溶液，於微波反應器中在 100°C 下加熱 1 小時。添加氫氧化鋰(0.3 毫升, 2N, 在水中)，並將溶液於微波反應器中加熱至 100°C。然後，將反應物以醋酸乙酯(50 毫升)與水(50 毫升)稀釋，且分離液層。以醋酸乙酯(50 毫升)洗滌水相，過濾，接著以 1N 鹽酸酸化，及以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並在減壓下移除溶劑，獲得 50 毫克標題化合物，為淡黃色膠質，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

MS (EI) (M+H)⁺ 559 對 C₂₄H₁₈F₃N₆O₅S

(M-H)⁻ 557 對 C₂₄H₁₆F₃N₆O₅S;

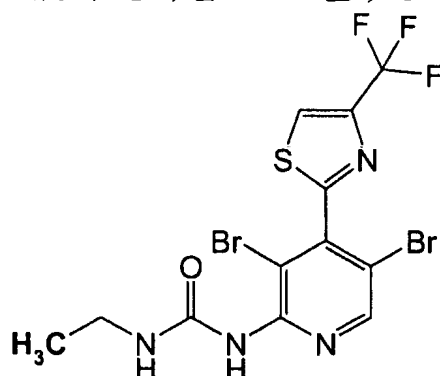
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 13.47 (寬廣 s., 2H), 8.95 (d, J=1.88 Hz, 3H),

8.66 (d, $J=2.07$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (d, $J=1.88$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H),
8.28 (s, 1H), 8.06-8.13 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 2H),
1.02-1.11 (m, 3H)

^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ : -62.73 (s, 3F)

中間物 445

1-(3,5-二溴基-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)-3-乙脲



將 1-乙基-3-(4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲 (得自中間物 12 之合成, 350 毫克, 1.11 毫莫耳) 與 1-溴基四氫吡咯-2,5-二酮 (350 毫克, 1.97 毫莫耳) 在 DMF (30 毫升) 中之混合物加熱至 70°C , 歷經 2 小時。以水 (300 毫升) 稀釋反應物, 而得褐色沉澱物, 將其藉過濾回收。使此固體於矽膠上藉正相層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 獲得 90 毫克標題化合物, 為褐色固體。

MS (EI) ($M+H$) $^{+}$ 475 對 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$

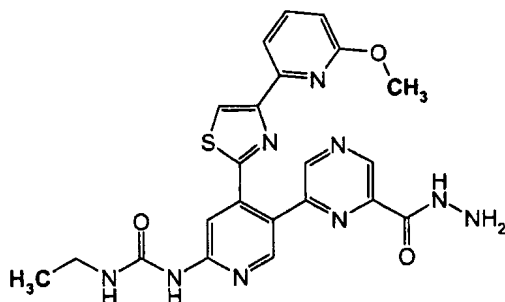
($M-H$) $^{-}$ 473 對 $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (寬廣 s., 2H),
3.23 (qd, $J=6.97, 6.03$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J=7.16$ Hz, 3H) ;

^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ : -61.99 (s, 3F) ;

中間物 446

1-乙基-3-(5-(6-(胍基)吡啶-2-基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-2-基)脲

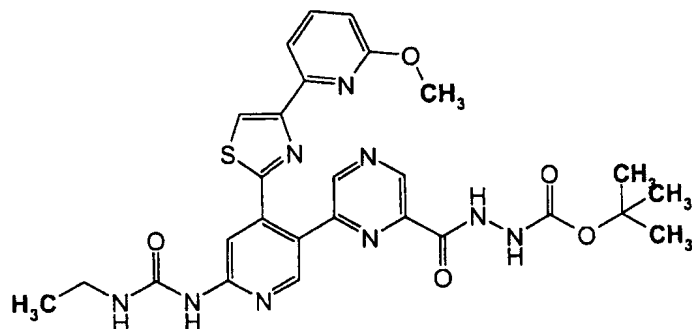


將 2-(6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧基)胍酸第三-丁酯 (中間物 447, 30 毫克, 0.05 毫莫耳) 在 MeOH (20 毫升) 中之溶液, 以氯化乙鹽 (1 毫升, 0.05 毫莫耳) 逐滴處理。在室溫下攪拌 18 小時後, 於減壓下移除溶劑, 獲得 26 毫克標題化合物, 為白色固體, 使用之而無需進一步純化。

MS (EI) (M+H)⁺ 492 對 C₂₂H₂₂N₉O₃S (M-H)⁻ 490 對 C₂₂H₂₀N₉O₃S;

中間物 447

2-(6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧基)胍酸第三-丁酯



將 HATU (50 毫克, 0.13 毫莫耳) 添加至 6-(6-(3-乙基脲基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧酸 (中間物 486, 25 毫克, 0.05 毫莫耳)、胍酸第三-丁酯 (30 毫克, 0.23 毫莫耳) 及 DIEA (50 微升, 0.29 毫莫耳) 在 DMF (6

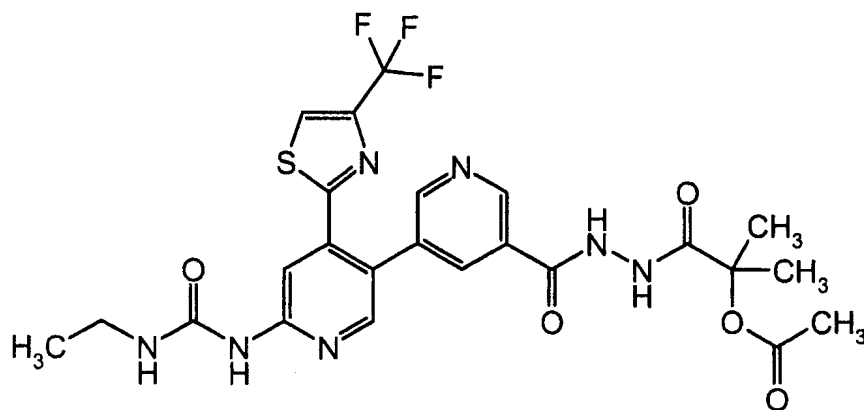
毫升)中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌48小時。以醋酸乙酯(50毫升)與水(50毫升)稀釋反應物，且分離液層。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取水相，及將合併之有機層相繼以飽和重碳酸鹽水溶液與鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液分離，而得30毫克標題化合物，為白色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 592 對 C₂₇H₃₀N₉O₅S (M-H)⁻ 590 對 C₂₇H₂₈N₉O₅S ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.53 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (寬廣 s., 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (寬廣 s., 1H), 6.76 (d, J=8.29 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.10-3.28 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (t, J=7.16 Hz, 3H).

中間物 448

醋酸 1-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼基)-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯



將 1-乙基-3-(5'-(肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 9, 100 毫克, 0.22 毫莫耳)在吡啶(1.5 毫升)中之溶液，以醋酸 1-羰基-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯(0.5 毫升)處理，並將其於室溫下攪拌 30 分鐘。在減壓下移除揮發性

物質，且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以己烷中之醋酸乙酯溶離，而得100毫克標題化合物，為琥珀色膠質。

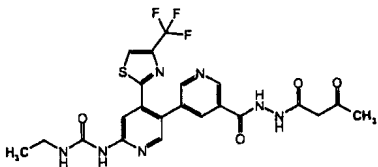
MS (EI) (M+H)⁺ 580 對 C₂₄H₂₅F₃N₇O₅S (M-H)⁻ 578 對 C₂₄H₂₃F₃N₇O₅S；

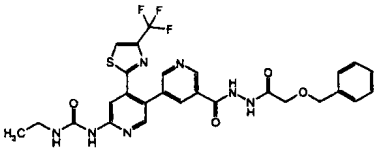
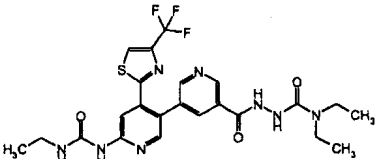
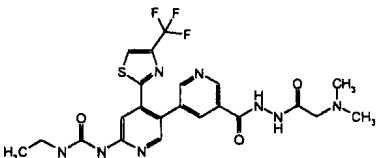
¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.60 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.06 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 (t, J=5.37 Hz, 1H), 3.12-3.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H)；

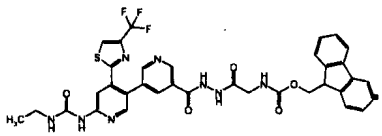
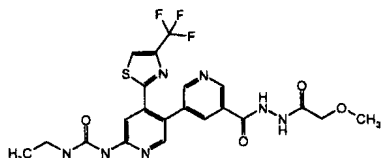
¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ : -62.41 (s, 3F)；

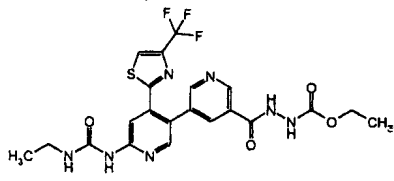
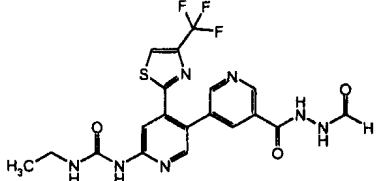
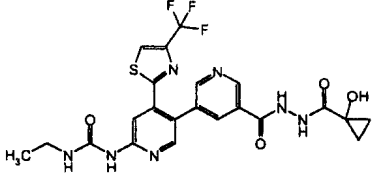
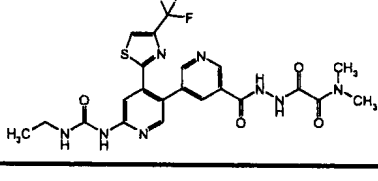
中間物 449-463

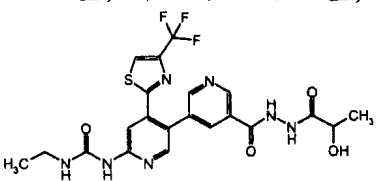
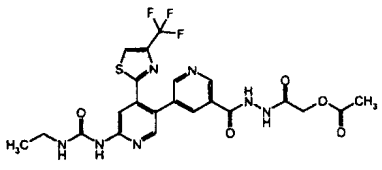
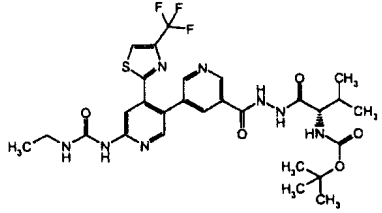
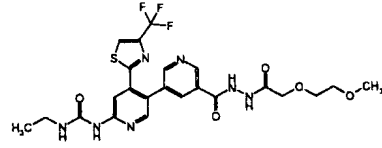
下列中間物係按關於中間物448所述，使用表中所指示之起始物質製成。

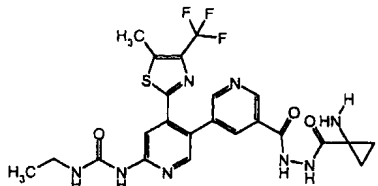
中間物	化合物	數據	SM
449	1-乙基-3-(5'-(2-(3-酮基丁醯基)胼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 536 對C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₇ O ₆ S (M-H) ⁻ 534 對C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₆ S； ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.74 (s, 0H), 10.26 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.05 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 (寬廣s., 0H), 3.45 (s, 2H), 3.17-3.26 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.25 Hz, 3H)； ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.42 (s, 3F)	中間物9與4-亞甲基環氧丙烷-2-酮

中間物	化合物	數據	SM
450	1-(5'-(2-(2-(苄氧基)乙醯基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 600 對C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₇ O ₄ S (M-H) ⁻ 598 對C ₂₇ H ₂₂ F ₃ N ₇ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.63 (寬廣s., 1H), 10.08 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.06 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (t, J=2.07 Hz, 1H), 7.55 (t, J=4.90 Hz, 1H), 7.22-7.46 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.21 (qd, J=7.16, 5.84 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.41 (s, 3F) ;	中間物9與2-(苄氧基)氯化乙醯
451	N,N-二乙基-2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼羰基脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 551 對C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₈ O ₃ S (M-H) ⁻ 549 對C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₈ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.28 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (t, J=5.65 Hz, 1H), 3.12-3.30 (m, 6H), 0.94-1.18 (m, 9H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : 62.40 (s, 3F) ;	中間物9與二乙基胺基甲酸氣
452	1-(5'-(2-(2-(二甲胺基)乙醯基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 537 對C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₈ O ₃ S (M-H) ⁻ 535 對C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₈ O ₃ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.57 (寬廣s., 1H), 9.88 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.05 (d, J=2.07 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (t, J=1.98 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (t, J=5.18 Hz, 1H), 3.13-3.27 (m, J=7.16, 7.16, 7.16, 6.03 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.41 (s, 3F) ;	中間物9與2-(二甲胺基)氯化乙醯

中間物	化合物	數據	SM
453	2-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧基)肼基)-2-酮基乙基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 731 對C ₃₅ H ₃₀ F ₃ N ₈ O ₅ S (M-H) ⁻ 729 對C ₃₅ H ₂₈ F ₃ N ₈ O ₅ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.64 (寬廣s., 1H), 10.13 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (寬廣s., 1H), 7.89 (d, J=7.35 Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.35 Hz, 2H), 7.68 (d, J=6.22 Hz, 1H), 7.55 (寬廣s., 1H), 7.42 (t, J=7.35 Hz, 2H), 7.33 (t, 2H), 4.12-4.42 (m, 3H), 3.75 (d, J=5.65 Hz, 2H), 3.21 (五重峰, J=6.64 Hz, 2H), 1.10 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : 62.39 (s, 3F)	中間物9與2-氯基-2-酮基乙基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯
454	1-乙基-3-(5'-(2-(2-甲氧基乙醯基)肼羧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 524 對 C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₇ O ₄ S (M-H) ⁻ 522 對C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.59 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.06 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (寬廣s., 1H), 3.98 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.42 (s, 3F) ;	中間物9與2-甲氧基氯化乙醯

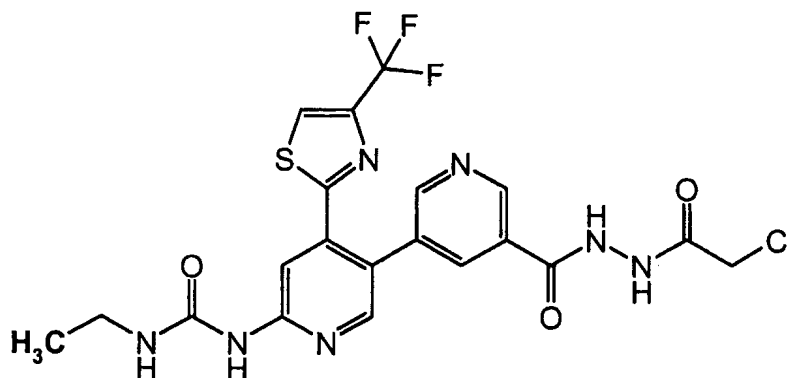
中間物	化合物	數據	SM
455	2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧基)脒羧酸乙酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 524 對C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₇ O ₄ S (M-H) ⁻ 522 對C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₄ S ; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.53 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.31 (寬廣 s., 1H), 9.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (寬廣 s., 1H), 7.55 (t, J=5.56 Hz, 1H), 4.08 (dt, J=9.23, 6.97 Hz, 2H), 3.21 (qd, J=7.16, 6.03 Hz, 2H), 1.16-1.26 (m, 3H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : -62.43 (s, 3F) ;	中間物9與碳氯酸乙酯
456	1-乙基-3-(5'-(2-甲醯基脒羧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脒 	MS (EI) (M+H) ⁺ 480 對 C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₇ O ₃ S (M-H) ⁻ 478 對 C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₇ O ₃ S ;	中間物9、甲酸及HATU
457	1-乙基-3-(5'-(2-(1-羥基環丙烷羧基)脒羧基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脒 	MS (EI) (M+H) ⁺ 536 對 C ₂₂ H ₂₁ F ₃ N ₇ O ₄ S (M-H) ⁻ 534 對 C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₇ O ₄ S ;	中間物9、1-羥基環丙烷羧酸及HATU
458	2-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羧基)脒基)-N,N-二甲基-2-酮基乙醯胺 	MS (EI) (M+H) ⁺ 551 對 C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N ₈ O ₄ S (M-H) ⁻ 549 對 C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₈ O ₄ S ;	中間物9、2-(二甲胺基)-2-酮基醋酸及HATU

中間物	化合物	數據	SM
459	1-乙基-3-(5'-(2-(2-羥丙基)肼基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 524 對 $C_{21}H_{21}F_3N_7O_4S$ (M-H) ⁻ 522 對 $C_{21}H_{19}F_3N_7O_4S$;	中間物9、2-羥基丙酸及HATU
460	2-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼基)-2-酮基醋酸乙酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 552 對 $C_{22}H_{21}F_3N_7O_5S$ (M-H) ⁻ 550 對 $C_{22}H_{19}F_3N_7O_5S$;	中間物9、2-乙基羧基醋酸及HATU
461	(S)-1-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯 	MS (EI) (M+H) ⁺ 651 對 $C_{28}H_{34}F_3N_8O_5S$ (M-H) ⁻ 649 對 $C_{28}H_{32}F_3N_8O_5S$; ¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 10.62 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (寬廣s., 1H), 7.55 (寬廣s., 1H), 6.83 (d, J=8.85 Hz, 1H), 3.88 (t, J=7.91 Hz, 1H), 3.09-3.28 (m, 2H), 1.84-2.07 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.10 (t, J=7.16 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.59 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.59 Hz, 3H) ; ¹⁹ F NMR (DMSO-d ₆) δ : 62.42 (s, 3F)	中間物9與(S)-4-異丙基-2,5-二酮基四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯
462	1-乙基-3-(5'-(2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)肼基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 568 對 $C_{23}H_{25}F_3N_7O_5S$ (M-H) ⁻ 566 對 $C_{23}H_{23}F_3N_7O_5S$;	中間物9與2-(2-甲氧基乙氧基)氯化乙基

中間物	化合物	數據	SM
463	1-(5'-(2-(1-胺基環丙烷羰基)肼羰基)-4-(5-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 	MS (EI) (M+H) ⁺ 549 對C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₈ O ₃ S (M-H) ⁻ 547對C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₈ O ₃ S;	中間物237、 1-(第三-丁氧羰基胺基)環丙烷羧酸及HATU， 接著為甲醇中之HCl。

中間物 464

1-(5'-(2-(2-氯基乙醯基)肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將N,N'-亞甲烷二基二環己胺(120毫克，0.58毫莫耳)添加至1-乙基-3-(5'-(肼羰基)-4-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物9，200毫克，0.44毫莫耳)與2-氯基醋酸鈉(51.6毫克，0.44毫莫耳)在1,4-二氧陸園(10毫升)中之溶液內。於室溫下攪拌16小時後，使溶液溫熱至50°C，並添加HATU(200毫克)。在攪拌1小時後，添加碳酸鉀(100毫克)，且一小時後，添加吡啶(0.5毫升)，及將混合物在50°C下攪拌1小時。然後在減壓下移除溶劑，並使殘留物於矽膠上藉正相層析純化，以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離，獲得粗製標題化合物，為淡黃色固體，使用之而無需進一步純化。

MS (EI) (M+H)⁺ 528 對 C₂₀H₁₈ClF₃N₇O₃S

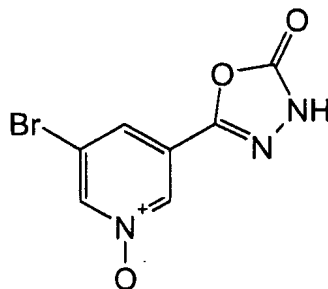
(M-H)⁻ 526 對 C₂₀H₁₈ClF₃N₇O₃S ;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.80 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.05 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.66 (d, J=1.88 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (t, J=2.07 Hz, 1H), 7.55 (t, J=5.37 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.05-3.27 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.16 Hz, 3H) ;

¹⁹F NMR (DMSO-d₆) δ : -62.43 (s, 3F)

中間物 465

3-溴基-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶1-氧化物



將二(1H-咪唑-1-基)甲酮(295毫克, 1.82毫莫耳)添加至3-溴基-5-(肼羰基)吡啶1-氧化物(中間物466, 310毫克, 1.34毫莫耳)在DMF(10毫升)中之溶液內, 並將混合物攪拌20小時。然後, 將反應物以醋酸乙酯(100毫升)、水(100毫升)及鹽酸(1N, 10毫升)稀釋, 且分離液層。以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取水相, 及將合併之有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 並在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得150毫克標題化合物, 為淡黃色固體。

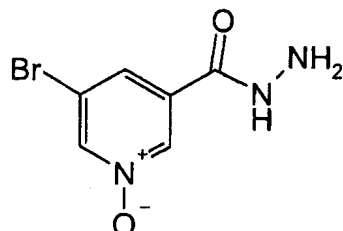
MS (EI) (M+H)⁺ 258/2260 對 C₇H₅BrN₃O₃

(M-H)⁻ 256/258 對 C₇H₃BrN₃O₃ ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 13.02 (寬廣 s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 (s, 1H);

中間物 466

3-溴基-5-(肼羰基)吡啶1-氧化物



將肼(0.120 克, 3.75 毫莫耳)添加至 3-溴基-5-(甲氧羰基)吡啶 1-氧化物(中間物 467, 16 克, 3.75 毫莫耳)在乙醇(50 毫升)中之溶液內, 並加熱至 70°C , 歷經 19 小時, 於減壓下移除溶劑, 且使殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得 310 毫克標題化合物, 為褐色膠黏固體。

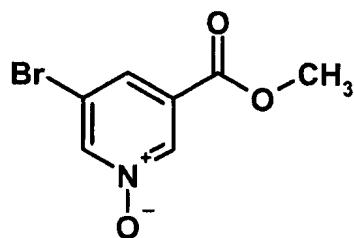
MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 232/234 對 $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_3\text{O}_2$

$(\text{M}-\text{H})^-$ 230/232 對 $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_3\text{O}_2$;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.11 (寬廣 s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.65 (寬廣 s., 2H);

中間物 467

3-溴基-5-(甲氧羰基)吡啶1-氧化物



將 5-溴基菸鹼酸甲酯(1.6 克, 7.41 毫莫耳)在二氯甲烷(25 毫升)中之溶液, 以 3-氯基過氧苯甲酸(1.992 克, 8.89 毫莫耳)

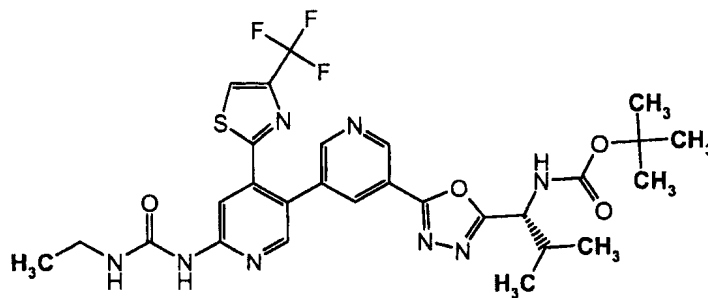
處理，並於室溫下攪拌16小時。過濾所形成之懸浮液，且使濾液於矽膠上藉正相層析純化，以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離。將主要吸收峰以己烷自醋酸乙酯研製，而得標題化合物，為桃色固體(1.4克，6.03毫莫耳，81%)。

MS (EI) $(M+H)^+$ 232/234 對 $C_7H_7BrNO_3$;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.85 (s, 1H), 8.51 (d, $J=1.13$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.13$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H);

中間物 468

(R)-1-(5-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基丙基胺基甲酸第三-丁酯



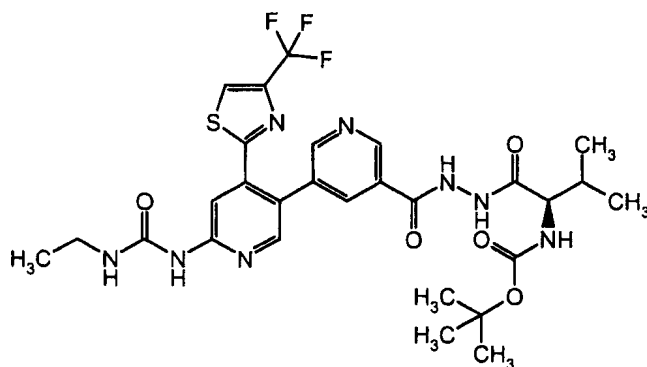
中間物 468 係根據關於實例 264 之程序，自中間物 461 合成。

MS (EI) $(M+H)^+$ 633 對 $C_{28}H_{32}F_3N_8O_4S$

$(M-H)^-$ 631 對 $C_{28}H_{30}F_3N_8O_4S$;

中間物 469

(R)-1-(2-(6'-(3-乙基脲基)-4'-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-5-羰基)肼基)-3-甲基-1-酮基丁-2-基胺基甲酸第三-丁酯



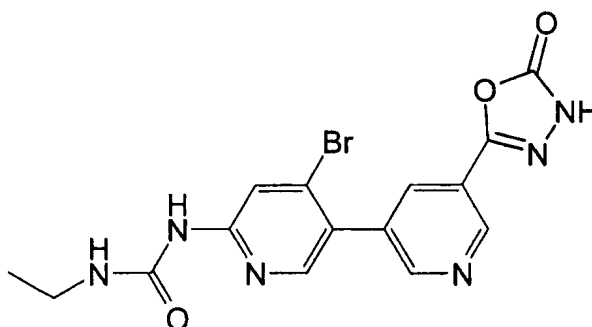
中間物 469 係根據關於中間物 268 之程序，自中間物 9 與 (R)-2-(第三-丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸合成。

MS (EI) (M+H)⁺ 651 對 C₂₈H₃₄F₃N₈O₅S

(M-H)⁻ 649 對 C₂₈H₃₂F₃N₈O₅S；

中間物 470

1-(4-溴基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



將 (1-(4-溴基-5'-(脛羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 (中間物 471, 60 毫克, 0.16 毫莫耳)、1,1'-羰基二咪唑 (34.4 毫克, 0.21 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.041 毫升, 0.24 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之混合物，於 50°C 下加熱 4 小時，冷卻至室溫。使粗製物濃縮，並於矽膠上藉管柱層析純化 (5% 甲醇在二氯甲烷中)，而得所要之產物，為固體 (62 毫克)。

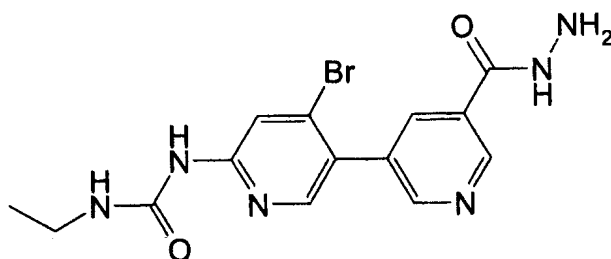
MS (ESP) 407.2 (MH⁺) 對 C₁₅H₁₃BrN₆O₃.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.09 (t, 3H); 3.19 (t, 2H); 7.48 (t, 1H); 8.04

(s, 1H); 8.23 (t, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 9.0 (d, 1H); 9.45 (s, 1H).

中間物 471

1-(4-溴基-5'-(肼羰基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲-(肼羰基)3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



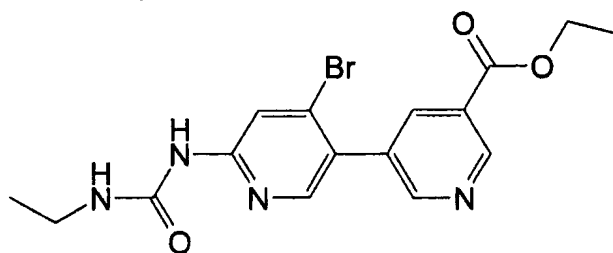
將 4'-溴基-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯 (中間物 472, 1.32 克, 2.85 毫莫耳)、肼水合物 (1.416 毫升, 28.53 毫莫耳) 在乙醇 (20 毫升) 中混合, 於 80°C 下加熱 2 天, 冷卻至室溫。將粗製物以醋酸乙酯稀釋; 過濾所形成之沉澱物, 並以醋酸乙酯洗滌, 收集, 為所要之產物 (920 毫克)。

MS (ESP) 381.06 (MH⁺) 對 C₁₄H₁₅BrN₆O₂

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.08 (t, 3H); 3.17 (q, 2H); 3.58 (br, 2H); 7.43 (t, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.27 (s, 2H); 8.85 (s, 1H); 9.03 (s, 1H); 9.43 (s, 1H); 11.15 (br, 1H).

中間物 472

4'-溴基-6'-(3-乙基脲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



使 1-(4-溴基-5-碘基吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 473, 1.33 克,

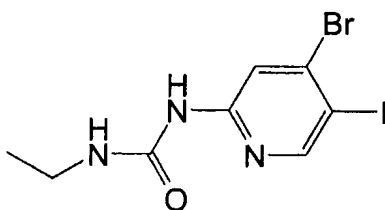
3.59 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯(1.049 克, 3.59 毫莫耳)、肆三苯磷鉍(0.415 克, 0.36 毫莫耳)及 K_2CO_3 (0.745 克, 5.39 毫莫耳)懸浮於 DMF (10 毫升)與水 (1.000 毫升)之混合物中。使此懸浮液脫氣, 並以氮滌氣, 接著在 $100^\circ C$ 下加熱 1.5 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 且過濾; 使濾液濃縮, 及在矽膠上藉管柱層析純化, 而得所要之產物 (1.32 克)。

MS (ESP) 395.02 (MH^+) 對 $C_{16}H_{17}BrN_4O_3$.

^1H -NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 3.45 (q, 2H); 4.47 (q, 2H); 7.30 (br, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.38 (t, 1H); 8.84 (2s, 2xH); 9.29 (s, 1H).

中間物 473

1-(4-溴基-5-碘基吡啶-2-基)-3-乙脲



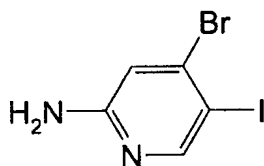
使 4-溴基-5-碘基吡啶-2-胺 (中間物 474, 3.2 克, 10.71 毫莫耳) 溶於無水氯仿 (15 毫升) 中。添加異氰酸基乙烷 (2.52 毫升, 32.12 毫莫耳), 並使反應混合物回流 24 小時。使反應物冷卻至室溫, 且添加己烷。藉過濾收集所形成之沉澱物, 而得所要之產物 (3.14 克)。

MS (ESP+) 371.99 (MH^+) 對 $C_8H_9BrIN_3O$.

^1H -NMR ($DMSO-d_6$): 1.06 (t, 3H); 3.32 (q, 2H); 7.24 (br, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 9.31 (s, 1H).

中間物 474

4-溴基-5-碘基吡啶-2-胺



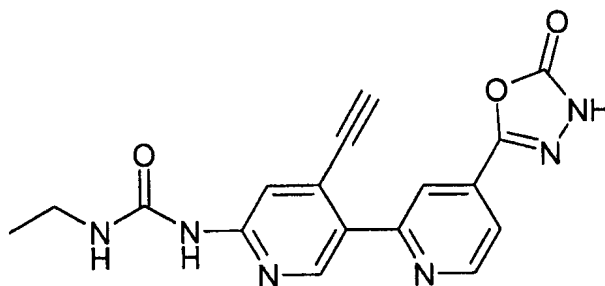
使4-溴基吡啶-2-胺(2.5克，14.45毫莫耳)溶於DMF(6毫升)/CHCl₃(20毫升)中，添加1-碘基四氫吡咯-2,5-二酮(6.50克，28.90毫莫耳)，並將混合物在45°C下攪拌2天。使CHCl₃蒸發，且將殘留溶液倒入水(15毫升)中，及以EtOAc(15毫升x 3)萃取。使有機相濃縮，並藉ISCO純化，以己烷/EtOAc(梯度液)溶離，而得標題化合物(3.2克)。

MS (ESP) 298.88 (MH⁺) 對 C₅H₄BrIN₂.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 4.51 (br, 2H); 6.80 (s, 1H); 8.35 (s, 1H).

中間物 475

1-乙基-3-(4-乙炔基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



使1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((三甲基矽烷基)乙炔基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物476, 84毫克, 0.20毫莫耳)懸浮於甲醇(5毫升)中，並添加NaOH(2毫升, 2.00毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌2小時，添加HCl水溶液(2N)，以調整ph至6.5。添加DCM(10毫升)，且將有機層以鹽水洗滌，及以MgSO₄脫水乾燥，並濃縮至體積為2毫升，

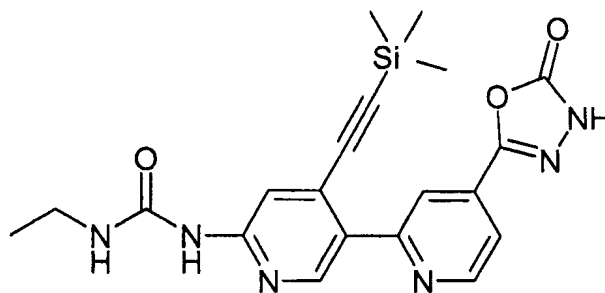
添加己烷，且過濾所形成之沉澱物，及以 DCM 洗滌，收集，為所要之產物 (25 毫克)。

MS (ESP) 351 (MH⁺) 對 C₁₇H₁₄N₆O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 4.66 (s, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.34 (m, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.98 (d, 1H); 9.43 (s, 1H); 12.84 (br, 1H) ppm

中間物 476

1-乙基-3-(5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-((三甲基矽烷)乙炔基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



將 1-(4-溴基-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲 (中間物 470, 400 毫克, 0.99 毫莫耳)、乙炔基三甲基矽烷 (116 毫克, 1.18 毫莫耳)、碘化銅(I) (18.80 毫克, 0.10 毫莫耳)、Et₃N (0.550 毫升, 3.95 毫莫耳) 及 Pd(PPh₃)₄ (57.1 毫克, 0.05 毫莫耳) 在無水 DMF (10 毫升) 中合併，且在 80°C 下加熱 4 小時。在冷卻至室溫後，使粗製試樣經過矽藻土過濾，並濃縮濾液，及在矽膠上藉管柱層析純化 (己烷/EtOAc)，獲得標題化合物 (160 毫克)。

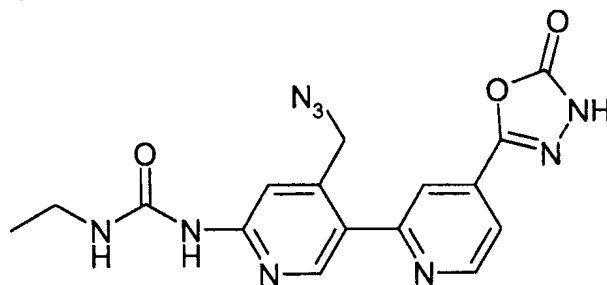
MS (ESP) 423 (MH⁺) 對 C₂₀H₂₂N₆O₃Si

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.12 (s, 9H); 1.10 (t, 3H); 3.20 (m, 2H); 7.57 (m, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.92 (d, 1H); 8.99 (d,

1H) ; 9.41 (s, 1H) ; 12.86 (s, 1H) ppm

中間物 477

1-(4-(疊氮基甲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)-3-乙脲



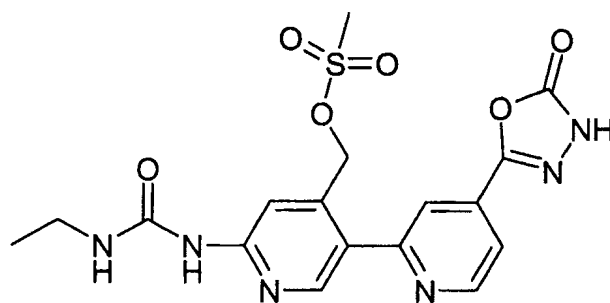
將甲烷磺酸(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)甲酯(中間物 478, 350 毫克, 0.81 毫莫耳)、疊氮化鈉(52.4 毫克, 0.81 毫莫耳)在 DMF (4 毫升) 中混合, 於 60°C 下攪拌 2 小時, 以二氯甲烷稀釋, 蒸發溶劑, 並將殘留物與矽膠混合, 且乾裝填至 Isco 管柱(矽膠)上, 以二氯甲烷中之 10% MeOH 溶離, 獲得標題產物, 為白色固體(206 毫克)。

MS (ESP) 382 (MH⁺) 對 C₁₆H₁₅N₉O₃

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.10 (t, 3H) ; 3.20 (m, 2H) ; 4.55 (s, 2H) ; 7.69 (s, 1H) ; 7.81 (t, 1H) ; 8.18 (m, 2H) ; 8.77 (d, 1H) ; 9.00 (d, 1H) ; 9.40 (s, 1H) ; 12.84 (s, 1H) ppm

中間物 478

甲烷磺酸(6-(3-乙基脲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-4-基)甲酯

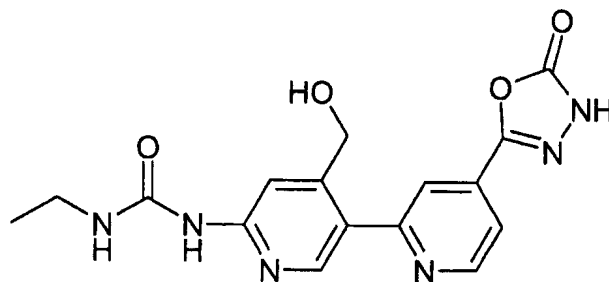


將 1-乙基-3-(4-(羥甲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 479, 420 毫克, 1.18 毫莫耳)、氯化甲烷磺鹽(0.137 毫升, 1.77 毫莫耳)在 DMF (4 毫升)/DCM (15 毫升)中混合, 並於 25°C 下攪拌 2 小時。然後, 將反應混合物以 DCM (10 毫升)稀釋, 以鹽水洗滌, 且使有機相濃縮, 及在二氯甲烷中稀釋。添加己烷, 並過濾所形成之沉澱物, 且收集, 為所要之產物(350 毫克)。

MS (ESP) 435 (MH⁺) 對 C₁₇H₁₈N₆O₆S

中間物 479

1-乙基-3-(4-(羥甲基)-5'-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲



使 1-乙基-3-(5'-(胍羰基)-4-(羥甲基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲(中間物 480, 470 毫克, 1.42 毫莫耳)、CDI (476 毫克, 2.85 毫莫耳)及 DIEA (0.497 毫升, 2.85 毫莫耳)懸浮於 DMF (5 毫升)中, 並於室溫下攪拌 12 小時。反應混合物轉變成溶液, 且添加氫氧化鈉(水溶液, 2N, 1 毫升), 及將反應物攪拌 30 分鐘。

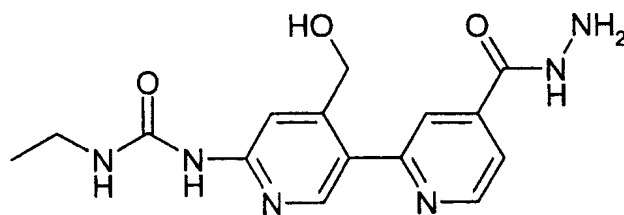
添加氯化氫(水溶液, 2N, ~1 毫升), 並將混合物以二氯甲烷中之 10% 甲醇(10 毫升 x 5) 萃取。使有機層以無水 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 且濃縮至體積為 ~3 毫升, 添加醚(10 毫升), 過濾所形成之沉澱物, 及以醚與 DCM 洗滌, 收集, 而得標題化合物(425 毫克)。

MS (ESP) 357 (MH^+) 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.10 (t, 3H); 3.19 (m, 2H); 4.41 (s, 2H); 5.47 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.18 (m, 2H); 8.70 (br, 1H); 8.95 (d, 1H); 9.36 (s, 1H); 12.84 (s, 1H) ppm

中間物 480

1-乙基-3-(5'-(胍基)-4'-(羥甲基)-3,3'-聯吡啶-6-基)脲

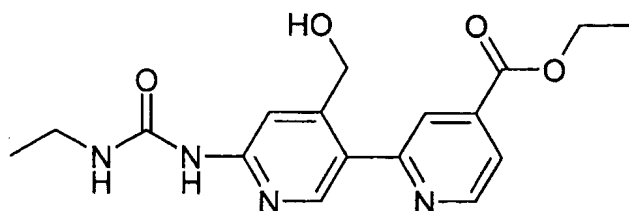


將 6'-(3-乙基脲基)-4'-(羥甲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯(中間物 481, 500 毫克, 1.45 毫莫耳)、胍水合物(0.721 毫升, 14.52 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)中混合, 於 80°C 下加熱 25 小時, 冷卻至室溫, 添加醋酸乙酯, 並過濾所形成之固體, 且以醋酸乙酯洗滌, 而得所要之產物(440 毫克)。

MS (ESP) 331 (MH^+) 對 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3$

中間物 481

6'-(3-乙基脲基)-4'-(羥甲基)-3,3'-聯吡啶-5-羧酸乙酯



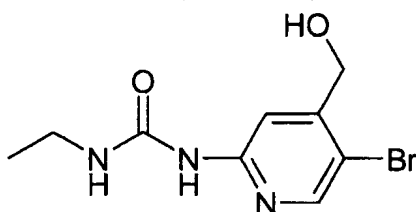
於圓底燒瓶中，使 1-(5-溴基-4-(羥甲基)吡啶-2-基)-3-乙脲 (中間物 482, 5.26 克, 19.19 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍園-2-基)菸鹼酸乙酯 (5.60 克, 19.19 毫莫耳)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (2.217 克, 1.92 毫莫耳) 及碳酸鉀 (12.50 克, 38.38 毫莫耳) 懸浮於 1,4 二氧陸園 / 水之 4:1 混合物中。使此懸浮液脫氣，並以氮滌氣，然後，在微波中於 100°C 下加熱 2 小時。使反應物冷卻至室溫。以 DCM (20 毫升) / MeOH (5 毫升) 稀釋，且以鹽水洗滌。使有機相脫水乾燥，及濃縮，接著於矽膠上藉管柱層析純化，以 DCM/MeOH (95/5%) 溶離，而得標題化合物，為固體 (3.5 克)。

MS (ESP) 345 (MH^+) 對 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 1.27 (t, 3H); 1.45 (t, 3H); 3.43 (m, 2H); 4.46 (q, 2H); 4.65 (s, 2H); 8.02 (br, 1H); 8.30 (br, 2H); 8.77 (s, 1H); 9.28 (s, 1H).

中間物 482

1-(5-溴基-4-(羥甲基)吡啶-2-基)-3-乙脲



將 5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯 (中間物 483, 5 克, 15.82 毫莫耳)、 NaBH_4 (1.795 克, 47.45 毫莫耳) 在 EtOH (20 毫升)

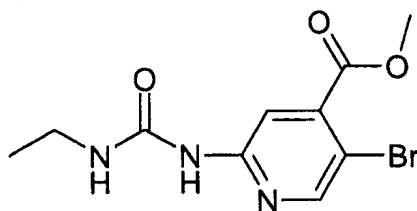
中混合，並使混合物回流過夜。蒸發溶劑，且將殘留物與 DCM (50 毫升) 混合。添加 2N HCl 水溶液 (10 毫升)，及將混合物攪拌 10 分鐘，接著添加飽和 NaHCO_3 ，並將混合物以 DCM (20 毫升 x 3) 萃取，使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及體積係降至 10 毫升。過濾所形成之沉澱物，並收集，為所要之產物 (2.34 克)。

MS (ESP) 275 (MH^+) 對 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 1.20 (t, $J=7.33$ Hz, 3H); 4.59 (s, 2H); 7.35 (s, 1H); 8.22 (s, 1H) ppm.

中間物 483

5-溴基-2-(3-乙基脲基)異菸鹼酸甲酯



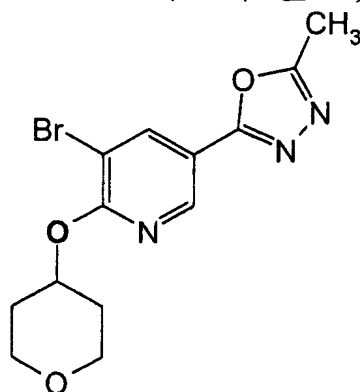
於 2-胺基-5-溴基異菸鹼酸甲酯 (25 克，108.20 毫莫耳) 在氯仿 (20 毫升) 中之溶液內，添加異氰酸乙酯 (17.00 毫升，216.41 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至回流，歷經 16 小時，然後冷卻至環境溫度。使產物與己烷 (200 毫升) 一起沉澱，過濾，以己烷 (2 x 50 毫升) 洗滌，及乾燥，而得 27.5 克淡黃色固體，為所要之產物。

MS (ESP): 304.00 ($\text{M}+2$) 對 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.07 (t, $J=7.20$ Hz, 3H); 3.01-3.25 (m, 2H); 3.91 (s, 3H); 7.17 (t, $J=5.31$ Hz, 1H); 8.02 (d, $J=1.52$ Hz, 1H); 8.46 (s, 1H); 9.41 (s, 1H)

中間物 484

2-(5-溴基-6-(四氫-2H-吡啶-3-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑

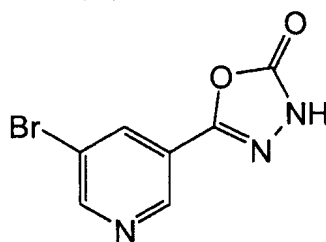


將 5-溴基-6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)菸鹼酸四氫-2H-吡喃-4-基酯(中間物 281, 2 克)與胼(2 毫升)在乙醇(20 毫升)中之溶液加熱至回流, 歷經 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並在減壓下濃縮。將粗產物與 1,1,1-三甲氧基乙烷(20 毫升, 166.46 毫莫耳)加熱至回流, 並以濃 HCl 水溶液(液滴)處理, 使所形成之透明無色溶液回流 20 分鐘, 以 DBU (0.2 毫升, 1.33 毫莫耳)處理, 且再回流 20 分鐘。使此物質在減壓下濃縮, 獲得黃褐色膠質, 使其在矽膠上藉急驟式層析純化, 以醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得標題化合物, 為白色固體(1.77 克)。

MS (EI) (M+H)⁺ 340/342 對 C₁₃H₁₄BrN₃O₃ ;

中間物 485

3-溴基-5-(5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶



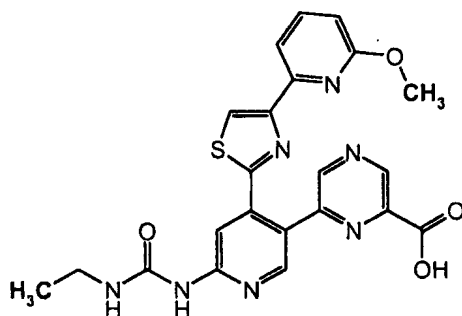
將二(1H-咪唑-1-基)甲酮(290 毫克, 1.82 毫莫耳)添加至 3-溴

基-5-(脛羰基)吡啶(中間物433, 300毫克, 1.34毫莫耳)在DMF(10毫升)中之溶液內, 並使反應進行20小時。然後, 將反應物以醋酸乙酯(100毫升)、水(100毫升)及鹽酸(1N, 10毫升)稀釋, 且分離液層。以醋酸乙酯(3 x 100毫升)萃取水相, 及將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 並在減壓下移除溶劑。使所形成之殘留物於矽膠上藉正相層析純化, 以甲醇在二氯甲烷中之梯度液溶離, 而得150毫克標題化合物, 為淡黃色固體。

MS (EI) $(M+H)^+$ 242/250 對 $C_7H_5BrN_3O_2$;

中間物486

6-(6-(3-乙基脛基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-2-羧酸



使6-(3-乙基脛基)-4-(4-(6-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)吡啶-3-基二羥基硼烷(中間物415, 700毫克, 0.88毫莫耳)、6-氯基吡啶-2-羧酸(278毫克, 1.75毫莫耳)、碳酸鉍(571毫克, 1.75毫莫耳)、二鉍參二苯亞甲基丙酮(40.1毫克, 0.04毫莫耳)、二環己基三異丙基聯苯基磷(84毫克, 0.18毫莫耳)在1,4-二氧陸園(12毫升)與水(3.0毫升)中之混合物脫氣, 然後, 在微波反應器中於110°C下加熱1小時。將反應物以醋酸乙酯(25毫升)稀釋, 並藉過濾移除所形成之固體, 將固體以醋酸乙

酯、醋酸乙酯/甲醇及1N氫氧化鈉洗滌。以1N氫氧化鈉(3 x 50 毫升)萃取合併之濾液。使合併之含水萃液酸化(濃 HCl)，且以醋酸乙酯(3 x 50 毫升)萃取水相。將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及在減壓下移除溶劑。將所形成之固體以二氯甲烷中之甲醇溶液徹底洗滌，而得30毫克標題化合物，為米黃色固體。

MS (EI) (M+H)⁺ 478 對 C₂₅H₂₀N₇O₄S (M-H)⁻ 476 對 C₂₅H₁₈N₇O₄S；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9.62 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.70 (t, J=7.82 Hz, 1H), 7.63 (寬廣 s., 1H), 6.96 (d, J=7.35 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.29 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.13-3.28 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.25 Hz, 3H)

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：

98105845

※申請日：

98.2.24

※IPC 分類：

~~C07D~~

A61K

31/4427

A61P 31/04

(2006.01)

(2006.01)

(2006.01)

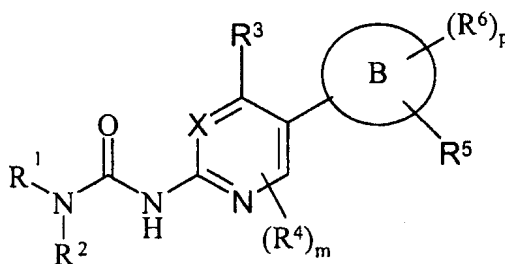
一、發明名稱：(中文/英文)

雜環脲衍生物及其使用方法

HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE
THEREOF

二、中文發明摘要：

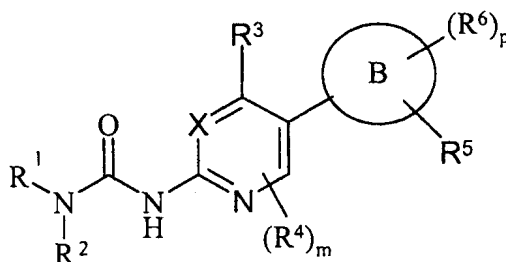
本發明係描述式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽。亦描述其製法，含有彼等之醫藥組合物，其作為藥劑之用途，及其在細菌感染治療上之用途。



(I)

三、英文發明摘要：

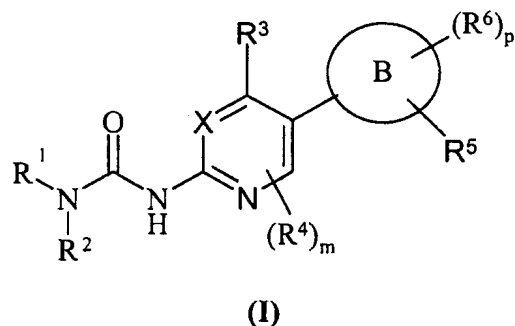
Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts are described. Processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, their use as medicaments and their use in the treatment of bacterial infections are also described.



(I)

七、申請專利範圍：

1. 一種式 (I) 化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N、CH 或 CR⁴；

R¹ 係選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₃₋₆ 環烷基；其中 **R¹** 可視情況在碳上被一或多個 **R⁷** 取代；

R² 係選自 氫或 C₁₋₆ 烷基；其中該 C₁₋₆ 烷基可視情況被一或多個獨立選自 鹵基、氰基、羥基、硝基及胺基之基團取代；

或 **R¹** 與 **R²** 和彼等所連接之氮一起形成雜環基；其中該雜環基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 **R⁸** 取代；且其中若該雜環基含有 =N- 或 -S- 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自 **R⁹** 之基團取代；

R³ 為 C₃₋₁₄ 碳環基或雜環基；其中碳環基或雜環基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 **R¹⁰** 取代；且其中若該雜環基含有 =N- 或 -S- 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自

R^{11} 之基團取代；

R^4 ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基及 C_{1-6} 烷硫基；其中 R^4 ，對各存在處，係獨立視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{12} 取代；

R^5 為氫或雜環基；其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上被 $=O$ 、 $=S$ 或一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有 $=N$ -或 $-S$ -部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有 $-NH$ -部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；

R^6 ，對各存在處，係獨立選自下列組成之組群：鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、巰基、胺磺醯基、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺基， C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -，其中 a 為0, 1或2， $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 胺磺醯基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基胺基、 N' -羥基碳胺基亞胺基、碳胺基亞胺基、 C_{3-14} 碳環基-L-及雜環基-L-；其中 R^6 ，對各存在處，係獨立視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{16} 取代；且其中若該雜環基含有 $=N$ -或 $-S$ -部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有 $-NH$ -部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{13} 之基團取代；

m 為 0 或 1；

p 為 0, 1, 2 或 3；

環 **B** 為 C_{3-14} 碳環基或雜環基；其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；而其中若該雜環基含有 =N- 或 -S- 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；

$R^7, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ 及 R^{16} 為在碳上之取代基，其對各存在處係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、胺基、羧基、胺甲鹽基、巯基、胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷鹽氧基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基、 C_{1-6} 烷鹽胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺甲鹽基， C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ ，其中 a 為 0, 1 或 2， C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基胺基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基胺基、 C_{3-6} 碳環基-L- 或雜環基-L-；其中 $R^7, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}$ 及 R^{16} 互相獨立地可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{19} 取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{20} 之基團取代；而其中若該雜環基含有 =N- 或 -S- 部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；

$R^9, R^{11}, R^{13}, R^{15}$ 及 R^{20} ，對各存在處，係獨立選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 烷鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基、 C_{1-6} 烷氧羰基、胺甲鹽基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基、N,N-(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基、苄基、苄氧羰基、咪唑基羰基、胺基、苯甲鹽

基及苯基磺醯基；其中 R^9 , R^{11} , R^{13} , R^{15} 及 R^{20} 互相獨立地可視情況在碳上被一或多個 R^{23} 取代；

R^{19} 與 R^{23} ，對各存在處，係獨立選自鹵基、硝基、氰基、羥基、三氟甲氧基、三氟甲基、胺基、羧基、胺甲醯基、巯基、胺磺醯基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-甲氧基乙氧基、嗎福啉基、六氫吡啶基、乙醯基、乙醯氧基、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、N-甲基-N-乙胺基、N-(2-嗎福啉基乙基)-胺基、環己胺基、環戊基胺基、環己基、乙醯胺基、2-甲氧基乙胺基、四氫吡喃-4-基胺基、N-甲基胺甲醯基、N-乙基胺甲醯基、N,N-二甲基胺甲醯基、N,N-二乙基胺甲醯基、N-甲基-N-乙基胺甲醯基、苄氧基、9H-芴-9-基甲氧羰基胺基、第三-丁氧羰基胺基、甲硫基、乙硫基、甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、甲烷磺醯基、乙基磺醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、N-甲基胺磺醯基、N-乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基、N,N-二乙基胺磺醯基或N-甲基-N-乙基胺磺醯基；且

L為直接鍵結、-O-、-C(O)-、-C(O)NR²⁵-、-NR²⁵C(O)-或-CH₂-；及

R²⁵為H或C₁₋₆烷基。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為CH。
3. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中X為N。
4. 如請求項1、2或3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環B為5-或6-員雜芳基，其中若該雜芳基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；而其中若該

雜芳基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代。

5. 如上述請求項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環B為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻唑基，其中吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻唑基之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代；且其中噻唑基之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代。
6. 如請求項1、2或3之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環B為雙環狀雜環基，其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代；而其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代。
7. 如請求項6之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環B為喹啉基、5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮或2,3-二氫呋喃-1,4-二酮；且其中5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮或2,3-二氫呋喃-1,4-二酮之各-NH-部份基團可獨立視情況被選自 R^{15} 之基團取代；及其中喹啉基或5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代；且其中5,6-二氫[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-4,7-二酮之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代。
8. 如上述請求項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基。
9. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^1 為乙基。

10. 如上述請求項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^2 為氫。
11. 如上述請求項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為5-員雜芳基；其中雜芳基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{10} 取代；且其中若該雜芳基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜芳基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。
12. 如請求項11之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為噻唑基；其中噻唑基可視情況在碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中噻唑基之=N-可視情況被一個酮基取代；及其中噻唑基之-S-可視情況被一或兩個酮基取代。
13. 如請求項11之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為1,3,4-噁二唑基；其中1,3,4-噁二唑基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中1,3,4-噁二唑基之各=N-可獨立視情況被一個酮基取代。
14. 如請求項11之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為1H-吡唑基；其中1H-吡唑基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中1H-吡唑基之=N-可視情況被一個酮基取代；及其中1H-吡唑基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{11} 之基團取代。
15. 如請求項1-10中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為1,3-苯并噻唑基；其中1,3-苯并噻唑基可視情況在一或多個碳上被一或多個 R^{10} 取代；且其中1,3-苯并噻唑基

之=N-可視情況被一個酮基取代；及其中1,3-苯并噻唑基之-S-可視情況被一或兩個酮基取代。

16. 如請求項 11-15 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 係選自下列組成之組群：甲基、苯基、三氟甲基及吡啶基。
17. 如請求項 11 與 14 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^{11} 為甲基。
18. 如請求項 1-10 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^3 為 4-三氟甲基-噻唑-2-基、4-(吡啶-2-基)-噻唑-2-基、4-苯基-噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-2-基、2-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基或 4-(吡啶-4-基)-噻唑-2-基。
19. 如上述請求項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為五員芳族雜環基；其中雜環基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；且其中若該雜環基含有=N-或-S-部份基團，則該氮可視情況被一個酮基取代，及該硫可視情況被一或兩個酮基取代；而其中若該雜環基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被選自 R^{15} 之基團取代。
20. 如請求項 19 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 係選自下列組成之組群：1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-噁二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁噻二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基、4,5-二氫-噁唑基及 1H-1,2,4-三唑基，其中 1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-噁二

唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁嗪二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基、4,5-二氫-噁唑基及1H-1,2,4-三唑基可視情況在一或多個碳原子上被一或多個 R^{14} 取代；且其中1,3,4-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基、1H-四唑基、1,2,4-噁二唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁嗪二唑基、1H-咪唑基、4,5-二氫-噁唑基及1H-1,2,4-三唑基之=N-部份基團可視情況被一個酮基取代，及1,3,4-噻二唑基或3H-1,2,3,5-噁嗪二唑基之-S-部份基團可視情況被一或兩個酮基取代；且其中1H-四唑基、1H-吡唑基、3H-1,2,3,5-噁嗪二唑基、1H-咪唑基、嗎福啉基或1H-1,2,4-三唑基之-NH-部份基團可視情況被選自 R^{15} 之基團取代。

21. 如請求項19之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為5-酮基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基。
22. 如請求項19或20之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^{14} 係選自下列組成之組群： C_{1-4} 烷基或羥基。
23. 如請求項19、20或22之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^{15} 為 C_{1-4} 烷基。
24. 如上述請求項中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中m為0。
25. 如請求項1-20或22-24中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中p為0。
26. 如請求項1-20或22-24中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中p為1。
27. 如請求項26之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為氟基、溴基、甲磺醯基、胺磺醯基或丁氧基。

28. 如請求項 1-18 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 R^5 為氫。
29. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 p 為 0。
30. 如請求項 29 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中環 B 為吡啶或喹啉基。
31. 如請求項 28 之化合物或其藥學上可接受之鹽，其中 p 為 1，且 R^6 為氰基、溴基、甲磺醯基或胺磺醯基。
32. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之賦形劑或載劑。
33. 一種在需要治療之溫血動物中抑制細菌 DNA 回旋酶及 / 或細菌拓撲異構酶 IV 之方法，其包括對該動物投予有效量之如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
34. 一種在需要治療之溫血動物中產生抗細菌作用之方法，其包括對該動物投予有效量之如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
35. 一種在有需要之溫血動物中治療細菌感染之方法，其包括對該動物投予有效量之如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
36. 如請求項 35 之方法，其中細菌感染係選自下列組成之組群：集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染，及因抗藥性細菌所造成之感染，譬

如對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

37. 如請求項 33 至 36 中任一項之方法，其中溫血動物為人類。

38. 一種如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於產生抗細菌作用。

39. 一種如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於抑制細菌 DNA 回旋酶及 / 或拓撲異構酶 IV。

40. 一種如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物中用於治療細菌感染。

41. 如請求項 40 之用途，其中細菌感染係選自下列組成之組群：集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性支氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌及對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

42. 如請求項 38 至 41 中任一項之用途，其中溫血動物為人類。

43. 如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係在溫血動物中用於產生抗細菌作用。

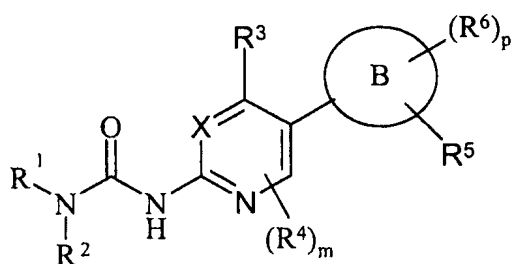
44. 如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係在溫血動物中用於抑制細菌 DNA 回旋酶及 / 或拓撲異構酶 IV。
45. 如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係在溫血動物中用於治療細菌感染。
46. 如請求項 1-31 中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療集體獲得之肺炎、醫院獲得之肺炎、皮膚與皮膚結構感染、慢性枝氣管炎之急性惡化、急性竇炎、急性中耳炎、導尿管相關敗血病、發熱嗜中性白血球減少症、骨髓炎、心內膜炎、尿道感染、對青黴素具抗藥性之肺炎鏈球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之金黃色葡萄球菌、對二甲氧基苯青黴素具抗藥性之表皮葡萄球菌或對萬古黴素具抗藥性之腸球菌屬。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)