

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：96115906

※ 申請日期：96.5.4

※IPC 分類：G07D; A61K

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

XA因子抑制劑

FACTOR XA INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商千禧製藥公司

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

史考特 A 布朗

BROWN, SCOTT A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市蘭道尼街40號

40 LANDSDOWNE STREET, CAMBRIDGE, MA 02139, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 宋永宏
SONG, YONGHONG
2. 賈照中
JIA, ZHAOZHONG J.
3. 羅伯特 M 司卡伯路二世
SCARBOROUGH, ROBERT M. JR.
4. 安佳利 潘迪
PANDEY, ANJALI

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|------------|--------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 3. 美國 | U.S.A. |
| 4. 美國 | U.S.A. |

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年05月05日；60/797,954

2. 美國；2007年01月05日；60/883,667

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明針對充當Xa因子抑制劑之經取代咪唑化合物。本發明亦係針對含有該等經取代咪唑化合物之醫藥組合物及使用該等化合物或組合物治療以不期望的血栓為特徵之病症之方法。本發明亦係針對製造本文描述之該等化合物之方法。

【先前技術】

止血(控制出血)可經由手術方法或因血管收縮及凝結之生理學性質而發生。本發明尤其係關於血液凝結作用及血液凝結作用藉以在損傷、發炎、疾病、先天性缺陷、功能障礙或其他破壞後參與維持哺乳動物循環完整性之方式。儘管血小板及血液凝結兩者均與修復止血及血栓疾病相關，但凝結級聯反應之某些組份主要擔負放大及加速與作為血栓形成及止血中之主要事件之血小板凝集及血纖維蛋白沈積相關之過程。

凝塊形成包括血纖維蛋白原轉化成血纖維蛋白，血纖維蛋白在損傷後聚合於網路中以修復止血。類似過程導致血栓疾病中之閉合血管。血纖維蛋白原轉化成血纖維蛋白係由血液凝結級聯反應中之一連串反應之終產物凝血酶催化。凝血酶亦為活化血小板之關鍵參與者，藉此促進動脈及靜脈血流條件下之血栓形成。由於此等原因，假定凝血酶之有效調節可引起血栓形成之有效調節。數類目前使用之抗凝劑直接或間接地影響凝血酶(亦即，未分級肝素、低分

子量肝素、類肝素化合物、五碳糖及華法林(warfarin)。直接或間接抑制凝血酶活性亦為在臨床研發中各種抗凝劑之焦點 (Eriksson 及 Quinlan 評述, *Drugs* 11:1411-1429, 2006)。

凝血酶之前驅體凝血酶原係由Xa因子轉化成活性酶。組織因子/VIIa因子介導之Xa因子產生之區域化活化係由IXa因子/VIIIa因子複合體增強且促使凝血酶原酶在活化血小板上組裝。作為凝血酶原酶複合體之一部分之Xa因子是唯一擔負維管結構中持續凝血酶形成之酶。Xa因子為絲胺酸蛋白酶，其為Xa因子前驅體X因子之活化形式及鈣離子結合之含有 γ -羧基麩胺酸(GLA)之維生素K依賴性凝血因子之成員。與作用於包括血纖維蛋白原及PAR受體之多種蛋白質之凝血酶不同(Protease activated receptors, Coughlin, *J Thrombosis Haemostasis* 3:1800-1814, 2005)，Xa因子表現出具有單一生理學基質，即凝血酶原。由於一個Xa因子分子可能產生大於1000個凝血酶分子(Mann等人, *J. Thrombosis. Haemostasis* 1:1504-1514, 2003)，因此直接抑制Xa因子以便間接抑制凝血酶之形成可能為有效之抗凝策略。此結論係基於凝血酶原酶在凝血酶合成中之關鍵作用及抑制凝血酶原酶將對整個血小板凝集及凝結路徑產生顯著影響之事實。

經活化之諸如VIIa因子、IXa因子或Xa因子之蛋白酶自身具有不良蛋白水解活性。然而，該等蛋白酶組裝成輔因子依賴性膜結合複合體則顯著增強其催化效率。Xa因子之

此效應最顯著，其中效率提高 10^5 倍(Mann等人，*Blood* 76 (1):1-16, 1990)。由於較高濃度之酶原存在於血液(1.4微莫耳凝血酶原對150奈莫耳X因子)及活化動力學中，因此為達成抗凝效應與凝血酶相比需要抑制較少量的Xa因子。與凝血酶相比，將Xa因子作為治療目標具有優勢之假設之間接證據亦可見於預防深部靜脈血栓之臨床試驗中。在四個矯形外科手術試驗中，證明抗凝血酶III依賴性Xa因子抑制劑方達帕魯(Fondaparinux)優於依諾肝素(enoxaparin)(抑制凝血酶及Xa因子兩者之低分子量肝素)(Turpie等人，*Archives Internal Medicine* 162 (16):1833-1840, 2002)。因此，表明選擇性抑制Xa因子之化合物可適用作活體外診斷藥劑或在某些血栓性病中治療性投藥，例如參見WO 94/13693。

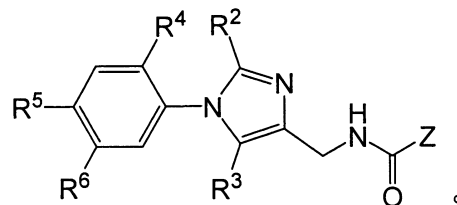
已報導數種Xa因子，其為來源於食血生物體之多肽以及非大型多肽型抑制劑之化合物。其他Xa因子抑制劑包括具有甲脒基取代基之小分子有機化合物，諸如含氮雜環化合物，其中該等化合物之兩個官能基可結合於Xa因子之兩個活性位點。舉例而言，WO 98/28269描述具有末端 $C(=NH)-NH_2$ 基團之吡唑化合物；WO 97/21437描述經鹼性基團取代之苯并咪唑化合物，其經由直鏈或分枝鏈伸烷基、 $-C(=O)$ 或 $-S(=O)_2$ 橋基連接於萘基；WO 99/10316描述具有經由羧鹽胺伸烷基胺基橋連接至3-甲脒基苯基之4-苯基-N-烷基甲脒基-哌啶及4-苯氧基-N-烷基甲脒基-哌啶基團之化合物；且EP 798295描述具有經由經取代或未經取

代之磺醯胺或羧醯胺橋基連接至甲脒基萘基之4-苯氧基-N-烷基甲脒基-吡啶基團之化合物。

存在對調節止血以及預防及治療血栓形成及血管結構中由凝血酶誘發之諸如再狹窄及發炎之其他病理過程的有效治療劑的需要。詳言之，仍需要選擇性抑制Xa因子或其前驅體之化合物。需要與先前發現之化合物相比，具有不同橋基與官能基之組合的化合物，尤其是選擇性或優先結合於Xa因子之化合物。需要與凝血酶相比，對Xa因子具有較高結合度之化合物，尤其是具有良好生物可用性及/或溶解度之彼等化合物。

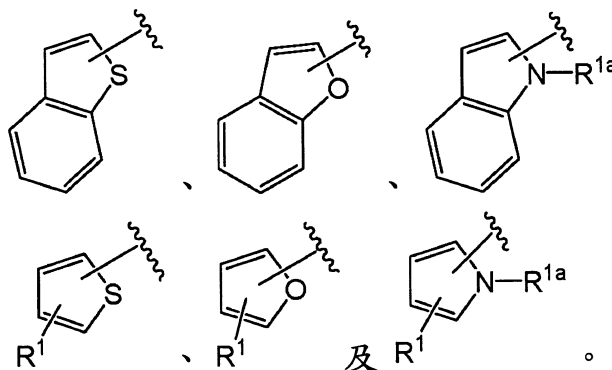
【發明內容】

在一態樣中，本發明提供具有下式之化合物：



(I)

在式(I)中，符號Z係選自由以下基團組成之群：

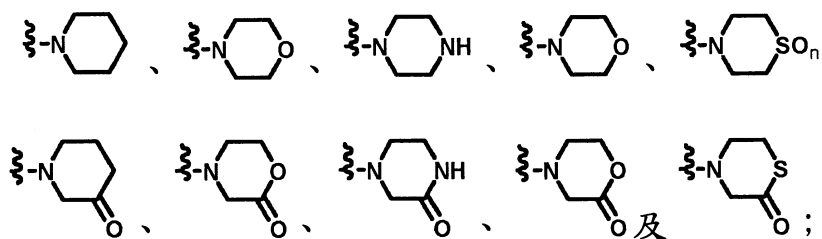
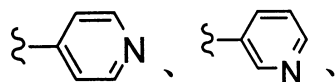


符號R¹係選自由鹵素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基及C₂₋₈炔基組

成之群。符號 R^{1a} 為氫或 C_{1-4} 烷基。

符號 R^2 及 R^3 獨立地選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、CN 及 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 。

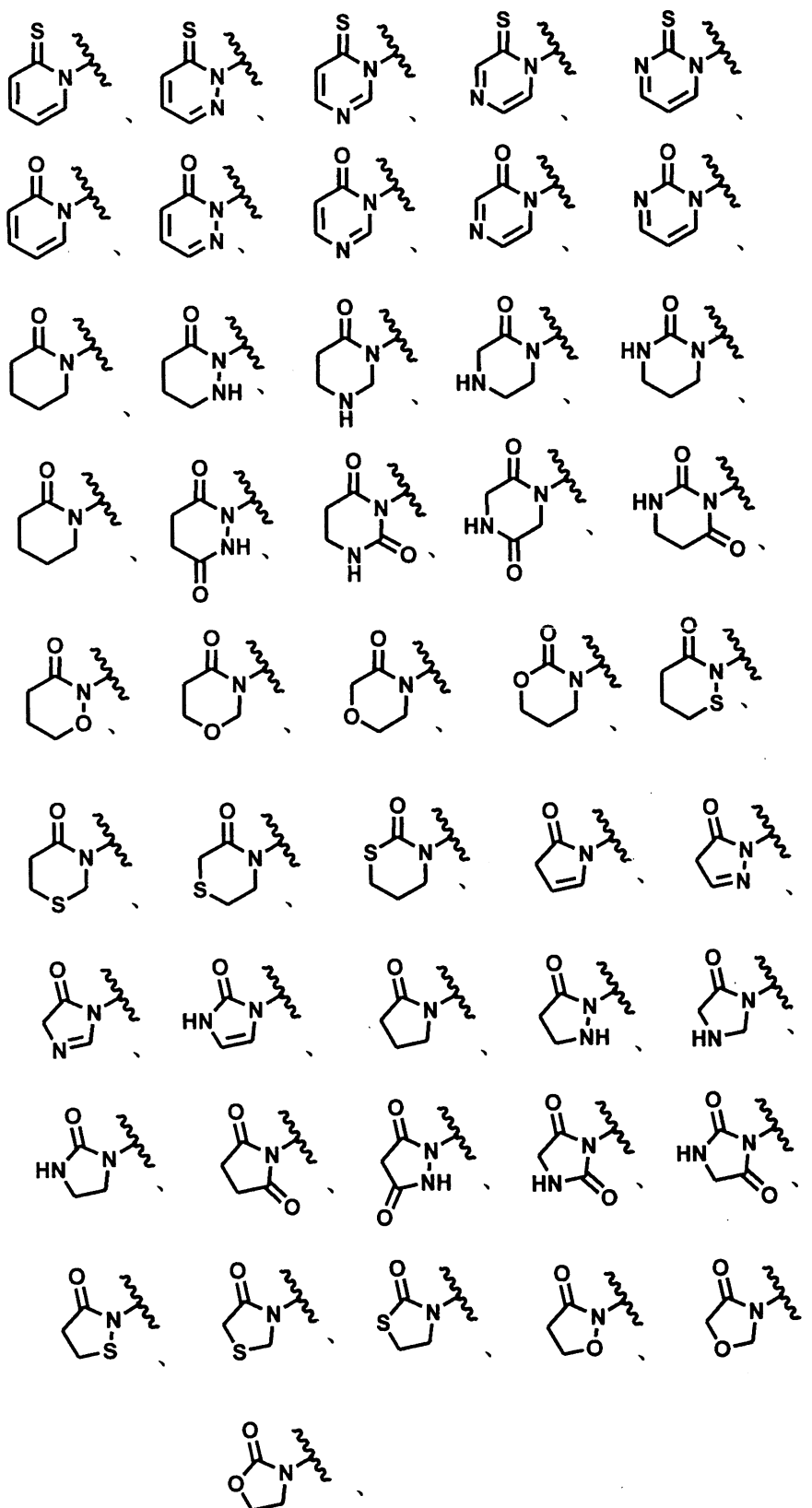
符號 R^4 表示獨立地選自由以下基團組成之群的部分：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、

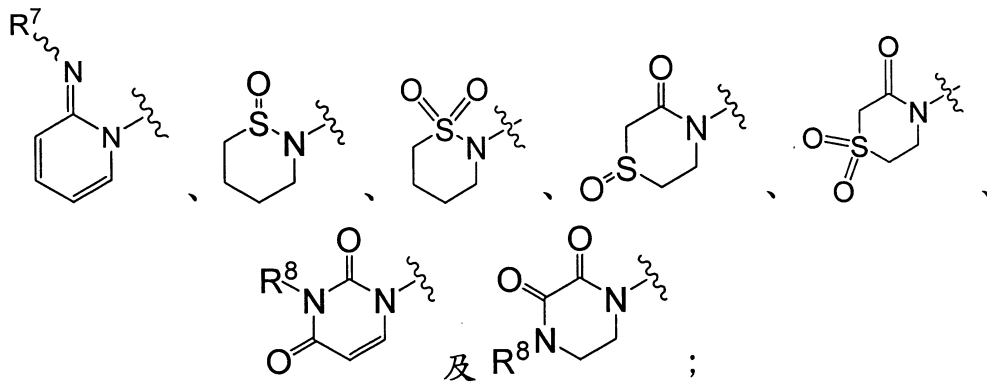


其中此等環系統之各個視情況可經 1 至 3 個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基。

符號 R^{4a} 或 R^{4b} 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經 1 至 2 個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、烷氧基、雜環基、側氧基、胺基及羧基。下標 n 為 0 至 2 之整數。

符號 R^5 係選自由以下基團組成之群：





其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-NH-C(O)-C_{1-8}$ 烷基、羥基、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基，其限制條件

為當 R^5 為 時，則在 R^5 環之5位上不可存在烷基(或經取代之烷基)取代基。

意外地發現包括具有至少一個外鍵(亦即 $=O$ 、 $=N-R$ 、 $=S$)且經由氮原子連接之 R^5 環基團提供改良之藥物代謝動力學性質。

符號 R^6 係選自由氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基組成之群。

符號 R^7 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基、氰基、視情況可經取代之苯基及 $C(O)R^9$ 組成之群，其中 R^9 為 C_{1-4} 烷基或胺基。

符號 R^8 係選自由氫及 C_{1-4} 烷基組成之群。

波形線指示連接分子其餘部分之點。

本發明亦涵蓋式I化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

本發明進一步提供純形式之化合物、化學中間體、醫藥組合物及預防或治療哺乳動物之以不期望的血栓為特徵之

病症的方法，該等方法包含將治療有效劑量之本發明之化合物投予哺乳動物的步驟。此等病症包括(但不限於)急性冠狀動脈症候群，心肌梗塞，不穩定心絞痛，難治性心絞痛，溶血栓療法後或冠狀動脈血管成形術後發生之梗阻性冠狀動脈血栓，血栓介導之腦血管症候群，栓塞性中風，血栓性中風，短暫缺血性發作，靜脈血栓，深部靜脈血栓，肺栓塞，凝血病，散播性血管內凝血症，血栓性血小板減少性紫癜病，血栓閉塞性脈管炎，與肝素誘發之血小板減少相關之血栓性疾病，與體外循環相關之血栓性併發症，與諸如心導管或其他血管內導管、主動脈內氣球幫浦、冠狀動脈血管支架或心臟瓣膜之器械之使用相關之血栓性併發症，需要安裝彌補裝具(prosthetic device)之病症，及其類似病症。

本發明進一步提供抑制血液樣品凝結之方法，其包含使該樣品與本發明之化合物接觸。

【實施方式】

1.縮寫及定義

除非另有說明，單獨或作為另一取代基之部分之術語"烷基"意謂具有指定碳原子數(亦即C₁₋₈意謂1至8個碳)之直鏈或分枝鏈烴基。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基，及其類似基團。術語"烯基"係指具有一或多個，較佳1至3個雙鍵之不飽和烷基。類似地，術語"炔基"係指具有一或多個，較佳1至3個參鍵

之不飽和烷基。此等不飽和烷基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-異戊烯、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基及3-丙炔基、3-丁炔基，及高碳同系物及異構物。

術語"環烷基"係指具有指定環原子數(例如C₃₋₆環烷基)且在環頂點之間完全飽和之烴環。術語"環烯基"係指在環頂點之間具有至少一個烯基不飽和點之環烷基。術語"環炔基"係指在環頂點之間具有至少一個炔基不飽和點之環烷基。當"環烷基"與"烷基"組合使用(如C₃₋₅環烷基-烷基)時，環烷基部分意謂具有指定碳原子數(例如3至5個碳原子)，而烷基部分為具有1至3個碳原子之伸烷基部分(例如-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-)。

單獨或作為另一取代基之部分之術語"伸烷基"意謂如由-CH₂CH₂CH₂CH₂-例示之衍生自烷烴之二價基團。通常，烷基(或伸烷基)具有1至24個碳原子，在本發明中，具有10個或更少碳原子之彼等基團較佳。"低碳烷基"或"低碳伸烷基"為通常具有4個或更少碳原子之短鏈烷基或伸烷基。

除非另有說明，烷基、烷氧基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基及伸烷基係指經取代及未經取代之基團兩者，其中一或多個，諸如1至5個氫原子可經獨立地選自由以下基團組成之群的取代基置換： $=O$ 、 $=S$ 、鹽基(-C(O)-R)、鹽氧基(-O-C(O)-R)、烷氧基、烷氧基胺基(-NH-O-烷基)、羥基胺基(-NH-OH)、胺基、經取代之胺基(諸如-NH₂，其中一個或多個氫可視情況可經另一適當基團置換，諸如烷

基胺基及二烷基胺基，或其中胺基可為環胺)、芳基、雜環基、疊氮基($-N_3$)、羧基($-C(O)OH$)、烷氧基羰基($-C(O)-O-$ 烷基)、鹽胺基($-C(O)-$ 胺基)、氰基($-CN$)、環烷基、環烯基、鹵素、羥基、硝基、磺鹽基胺基($-N(R)-S(O)_2-OR$)、胺基磺鹽基($-S(O)_2-$ 胺基)、硫基($-S-R$)、亞磺鹽基($-S(O)-R$)、磺鹽基($-S(O)_2-R$)，及磺酸($-S(O)_2-OH$)，其中R可各自獨立地為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基，及雜環。

術語"烷氧基"、"烷基胺基"及"烷基硫基"(或硫基烷氧基)以其習知意義使用且係指分別經由氧原子($-O-$ 烷基)、胺基或硫原子($-S-$ 烷基)連接於分子其餘部分之彼等烷基。另外，對於二烷基胺基(通常提供為 $-NR^aR^b$ 或其變形，其中 R^a 及 R^b 獨立地為烷基或經取代烷基)而言，烷基部分可相同或不同且亦可組合與各個連接之氮原子一起形成3-7員環。相應地，表示為 $-NR^aR^b$ 之基團意謂包括具有3至6個碳原子且視情況包括額外雜原子(諸如O、S及N)之環胺，其包括(但不限於)哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、吡環丁基及其類似基團。

除非另有說明，單獨或作為另一取代基之部分之術語"鹵"或"鹵素"意謂氟、氯、溴或碘原子。另外，諸如"鹵烷基"之術語意謂包括至多為所允許之最多鹵素數之單鹵烷基及多鹵烷基。舉例而言，術語" C_{1-8} 鹵烷基"意謂包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

術語"羥基"係指基團-OH。

除非另有說明，術語"芳基"意謂含有6至14個碳原子之多不飽和芳族烴基，其可為單環或稠合在一起或共價鍵聯之多環(至多三個環)。術語"雜芳基"係指含有1至5個選自N、O及S之雜原子之芳基(或芳環)，其中氮及硫原子可視情況氧化，且氮原子可視情況季銨化。雜芳基可經由雜原子或經由碳原子連接於分子之其餘部分且可含有5至10個碳原子。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基及聯苯基，而雜芳基之非限制性實例包括1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-吡唑基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、苯并吡唑基、5-吲哚基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。若未特定說明，則對於上文提到的芳基及雜芳基環系統之各個之取代基係選自下文描述的可接受之取代基之群。

為簡便起見，術語"芳基"在與其他術語組合使用(例如芳氧基、芳基硫氧基、芳基烷基)時，包括如上定義之芳基及雜芳基環兩者。因此，術語"芳基烷基"意謂包括芳基連接於烷基之彼等基團(例如苯甲基、苯乙基、吡啶基甲基及其類似基團)。

術語"雜環"或"雜環基"或"雜環狀"係指含有至少一個硫、氮或氧雜原子之飽和或不飽和非芳族環基團。各雜環可經任何可用環碳或雜原子連接。各雜環可具有一或多個環。當存在多個環時，其可稠合在一起或共價鍵聯。各雜環必須含有至少一個選自氮、氧或硫之雜原子(通常1至5個雜原子)。較佳地，此等基團含有1-10個碳原子、0-5個氮原子、0-2個硫原子及0-2個氧原子。更佳地，此等基團含有0-3個氮原子、0-1個硫原子及0-1個氧原子。

雜環及雜芳基之非限制性實例包括吡啶、吡啶并嘧啶、吡嗪、嗎啉-3-酮、哌嗪-2-酮、吡啶-2-酮、哌啶、嗎啉、哌嗪、異噁唑、異噻唑、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑、異噁唑啉、吡唑啉、咪唑啉、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3,4-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、吡唑-5-酮、吡咯啶-2,5-二酮、咪唑啶-2,4-二酮、吡咯啶、吡咯、呋喃、噻吩及其類似物。

術語"雜環烷基"係指基團伸烷基-雜環，其中雜環及伸烷基兩者係如上定義。

在一些實施例中，以上術語(例如"芳基"及"雜芳基")包括指示基團之經取代及未經取代兩種形式。下文中提供各類型基團之較佳取代基。為簡便起見，術語芳基及雜芳基係指如下文提供之經取代或未經取代之形式。

芳基、雜芳基及雜環基之取代基有許多種且通常係選自：鹵素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、

-NR" C(O)R'、-NR" C(O)₂R'、-NR'-C(O)NR"R"'、
 -NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、
 -S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R"、-NR'S(O)₂R"、-N₃、全
 氟(C₁-C₄)烷氧基及全氟(C₁-C₄)烷基，取代基數目在零至環
 系統開環價數之總數之範圍內；且其中R'、R"及R"'獨立地
 選自氫、C₁₋₈烷基、C₃₋₆環烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、未
 經取代之芳基及雜芳基、(未經取代之芳基)-C₁₋₄烷基及未
 經取代之芳氧基-C₁₋₄烷基。其他適當取代基包括經由1-4
 個碳原子之伸烷基連接子連接於環原子之以上芳基取代基
 之各個。此組取代基亦用以描述用於視情況可經取代苯基
 之取代基。

兩個芳基或雜芳基環之相鄰原子上之取代基可視情況可
 經式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-之取代基置換，其中T及U獨立地
 為-NH-、-O-、-CH₂-或單鍵，且q為0至2之整數。或者，
 兩個芳基或雜芳基環之相鄰原子上之取代基可視情況可經
 式-A-(CH₂)_r-B-之取代基置換，其中A及B獨立地為-CH₂-
 、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或單鍵，
 且r為1至3之整數。如此形成之新環之單鍵之一可視情況
 可經雙鍵置換。或者，兩個芳基或雜芳基環之相鄰原子上
 之取代基可視情況可經式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-之取代基置
 換，其中s及t獨立地為0至3之整數，且X為-O-、-NR'-
 、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。-NR'-及-S(O)₂NR'-
 中之取代基R'係選自氫或未經取代之C₁₋₆烷基。

"胺基"係指基團-NH₂且除非另有說明亦係指"經取代之

胺基"。

"經取代之胺基"係指基團 $-NR'R''$ ，其中 R' 及 R'' 獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -環烷基、 $-\text{SO}_2$ -環烯基、 $-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜芳基及 $-\text{SO}_2$ -雜環基，且其中 R' 及 R'' 視情況與其鍵結之氮一起連接形成雜環或經取代之雜環基團，其限制條件為 R' 及 R'' 兩者不均為氫，且其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基及雜環基係如本文定義。當 R' 為氫且 R'' 為烷基時，經取代之胺基在本文中有時稱為烷基胺基。當 R' 及 R'' 為烷基時，經取代之胺基在本文中有時稱為二烷基胺基。當提及單取代胺基時，意謂 R' 或 R'' 為氫而非兩者均為氫。當提及二取代胺基時，意謂 R' 、 R'' 兩者均不為氫。

"羰基"係指等效於 $-\text{C}(=\text{O})-$ 之二價基團 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

"氰基"係指基團 $-\text{CN}$ 。

"側氧基"係指原子 $(=\text{O})$ 或 $(-\text{O}^-)$ 。

如本文中所用，術語"雜原子"意謂包括氧(O)、氮(N)、硫(S)及矽(Si)。

術語"醫藥學上可接受之鹽"意謂包括活性化合物之鹽，其係視本文中描述之化合物上存在之特定取代基而定，用相對無毒之酸或鹼來製備。當本發明之化合物含有相對酸性之官能基時，可藉由使中性形式之此等化合物與足夠量之所需鹼，無需溶劑或在適當惰性溶劑中接觸而獲得鹼加成鹽。衍生自醫藥學上可接受之無機鹼之鹽的實例包括鋁

鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括第一胺、第二胺及第三胺(包括經取代之胺、環胺、天然存在之胺及其類似物)之鹽，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙基胺基乙醇、2-二甲基胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物之鹽。當本發明之化合物含有相對鹼性之官能基時，可藉由使中性形式之此等化合物與足夠量之所需酸，無需溶劑或在適當惰性溶劑中接觸而獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自如下各酸之無機酸之酸加成鹽：鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物；以及衍生自如下各酸之相對無毒之有機酸之鹽：乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯基磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及其類似物。亦包括胺基酸鹽，諸如精胺酸鹽及其類似物，及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似物之有機酸之鹽(例如參見Berge, S.M.等人，"Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本發

明之某些特定化合物含有使得化合物可轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性兩種官能基。

化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母化合物而再生。母型化合物在某些物理性質(諸如於極性溶劑中之溶解度)方面不同於各種鹽形式，但在其他方面鹽等效於用於本發明之目的之母型化合物。

除鹽形式外，本發明提供酯形式之化合物。舉例而言，在羧酸(-COOH)或醇基團存在於本發明之化合物中之情況下，可使用醫藥學上可接受之羧酸衍生物之酯，諸如甲酯、乙酯或特戊醯氧基甲酯，或醇之醯基衍生物之酯，諸如乙酸酯或順丁烯二酸酯。本發明包括在此項技術中已知用於改質溶解度或水解特徵以便用作持續釋放或前藥調配物之彼等酯及醯基。

除鹽形式外，本發明提供前藥形式之化合物。本文中描述之化合物之前藥為易於在生理條件下經歷化學變化以提供本發明之化合物之彼等化合物。另外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化成本發明之化合物。舉例而言，當將前藥置放於具有適當酶或化學試劑之經皮貼片儲集器中時，前藥可緩慢轉化成本發明之化合物。

本發明之某些化合物可以非溶劑合物形式以及包括水合形式之溶劑合物形式存在。通常，溶劑合物形式等效於非溶劑合物形式且意欲包括在本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多晶或非晶形式存在。通常，對於本發明所涵蓋之用途而言，所有物質形式係等效的且意欲包括在本

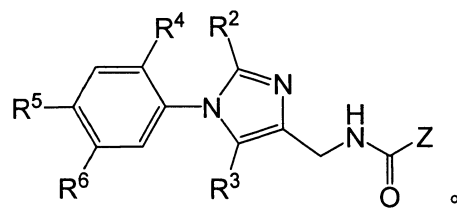
發明之範疇內。

本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非對映異構物、幾何異構物、區位異構物及個別異構物(例如單獨對映異構物)全部意欲包括在本發明之範疇內。本發明之化合物之一或多種構成此等化合物之原子中亦可含有非自然比例的原子同位素。舉例而言，化合物可經諸如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)之放射性同位素放射性標記。不論是否具有放射性，本發明之化合物之所有同位素變化均意欲包括在本發明之範疇內。

2. 本發明之實施例

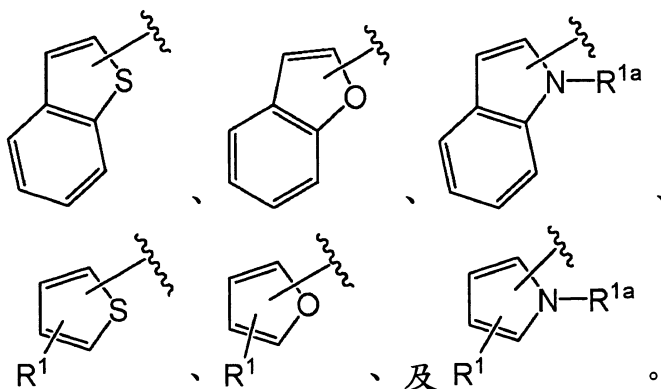
a. 化合物

在一態樣中，本發明提供具有下式之化合物：



(I)

在式(I)中，符號Z係選自由以下基團組成之群：

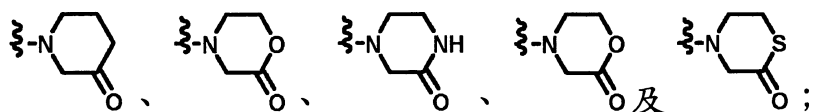
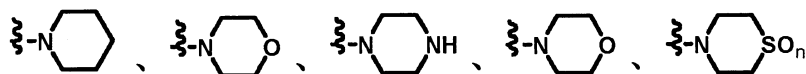
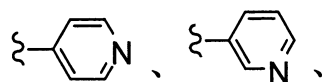


符號 R^1 係選自由鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基組

成之群。符號 R^{1a} 為氫或 C_{1-4} 烷基。

符號 R^2 及 R^3 獨立地選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、CN 及 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 。

符號 R^4 表示獨立地選自由以下基團組成之群的部分：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、

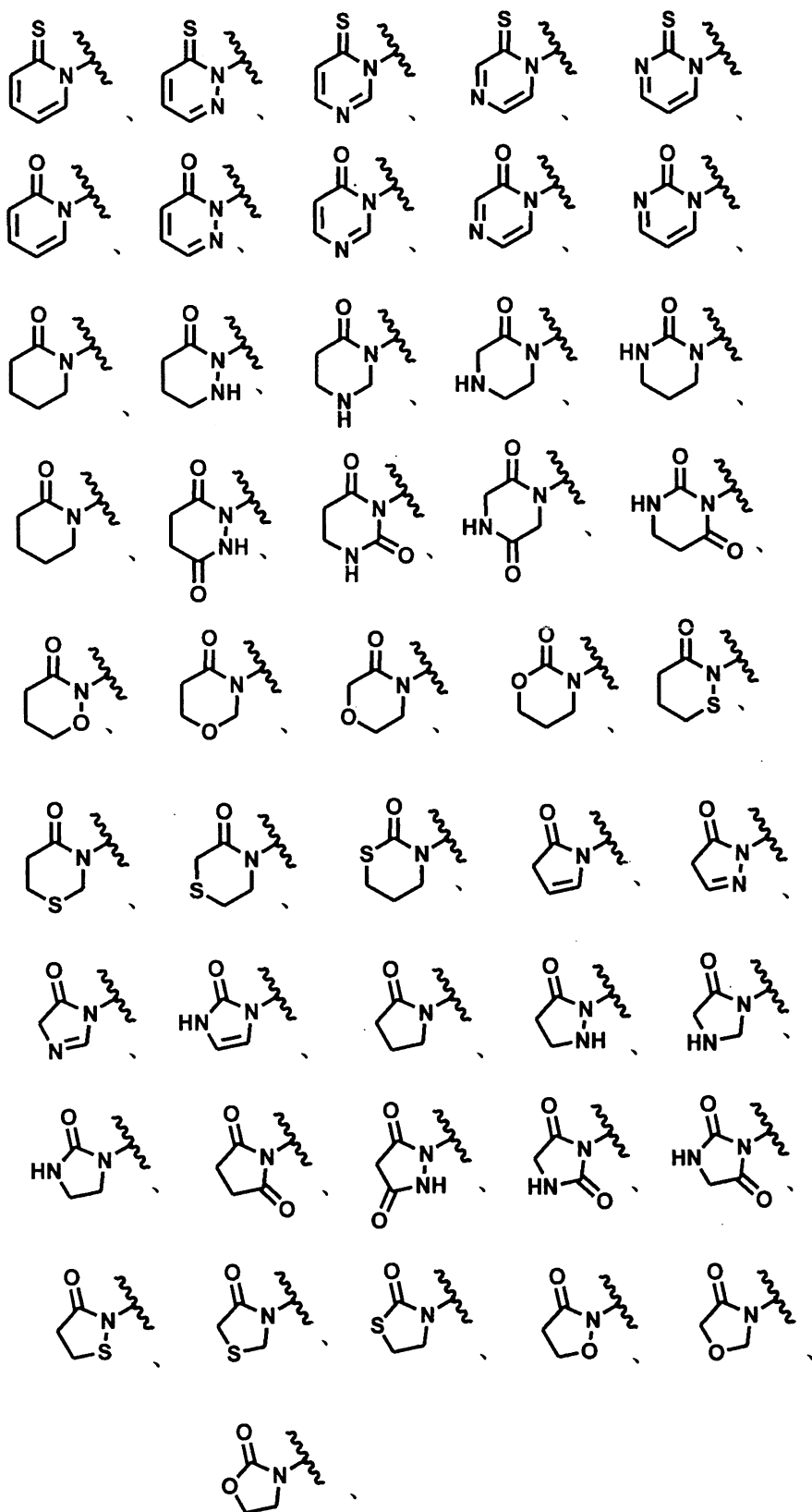


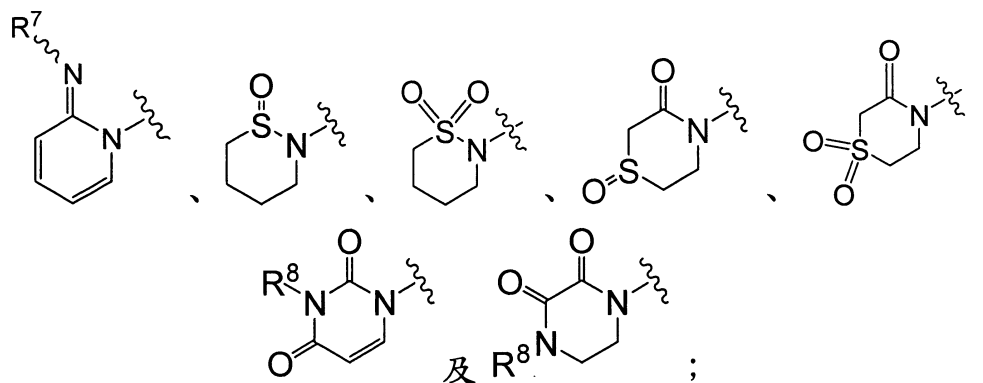
其中此等環系統之各個視情況可經 1 至 3 個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基。

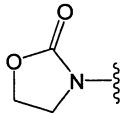
符號 R^{4a} 或 R^{4b} 獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經 1 至 2 個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、烷氧基、雜環基、側氧基、胺基及羧基。

下標 n 為 0 至 2 之整數。

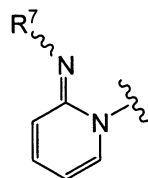
符號 R^5 係選自由以下基團組成之群：



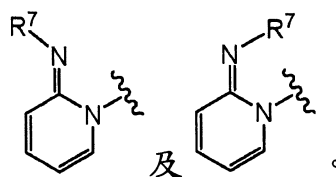


其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-NH-C(O)-C_{1-8}$ 烷基、羥基、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基，其限制條件為當 R^5 為  時，則在 R^5 環之5位上不可存在烷基(或經取代之烷基)取代基。

以上展示之結構，如：



包括順式及反式異構物，亦即，



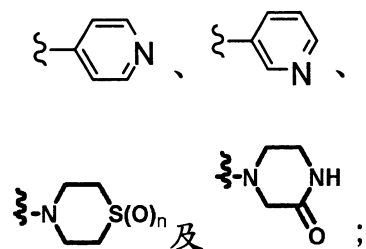
符號 R^6 係選自由氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基組成之群。

符號 R^7 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基、氰基、視情況可經取代之苯基及 $C(O)R^9$ 組成之群，其中 R^9 為 C_{1-4} 烷基或胺基。

符號 R^8 係選自由氫及 C_{1-4} 烷基組成之群。

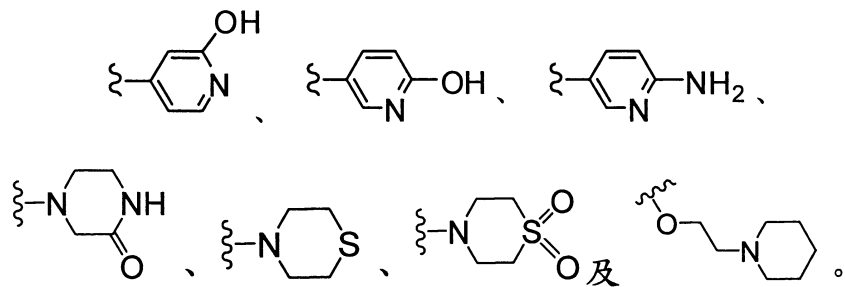
波形線指示連接分子其餘部分之點。本發明亦涵蓋式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

本發明之許多特定實施例具有上式。在一組實施例中， R^2 、 R^3 及 R^6 為氫。在一組實施例中， R^2 係選自由以下基團組成之群：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、CN及 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 。在一組實施例中， R^2 係選自由氫、甲基、-S-甲基、-S(O)-甲基及-S(O)₂-甲基組成之群。在一組實施例中， R^3 為氫或甲基。在一組實施例中， R^6 為氫或氟。在一組實施例中， R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、

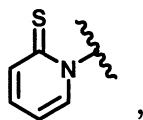


其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基；且 R^{4a} 或 R^{4b} 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經羥基、烷氧基或雜環基取代，且波形線指示連接分子其餘部分之點。下標n為0、1及2。

在一實施例中， R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、羥基、氟、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、

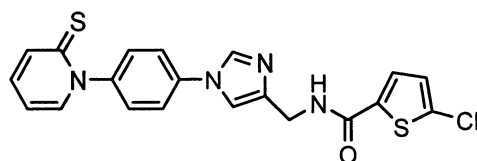


在另一組實施例中， R^5 為



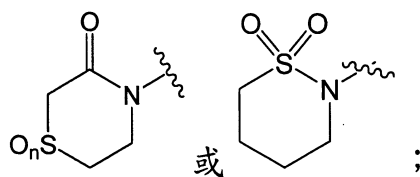
其視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基。

在另一實施例中，本發明涵蓋具有下式之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中， R^5 為

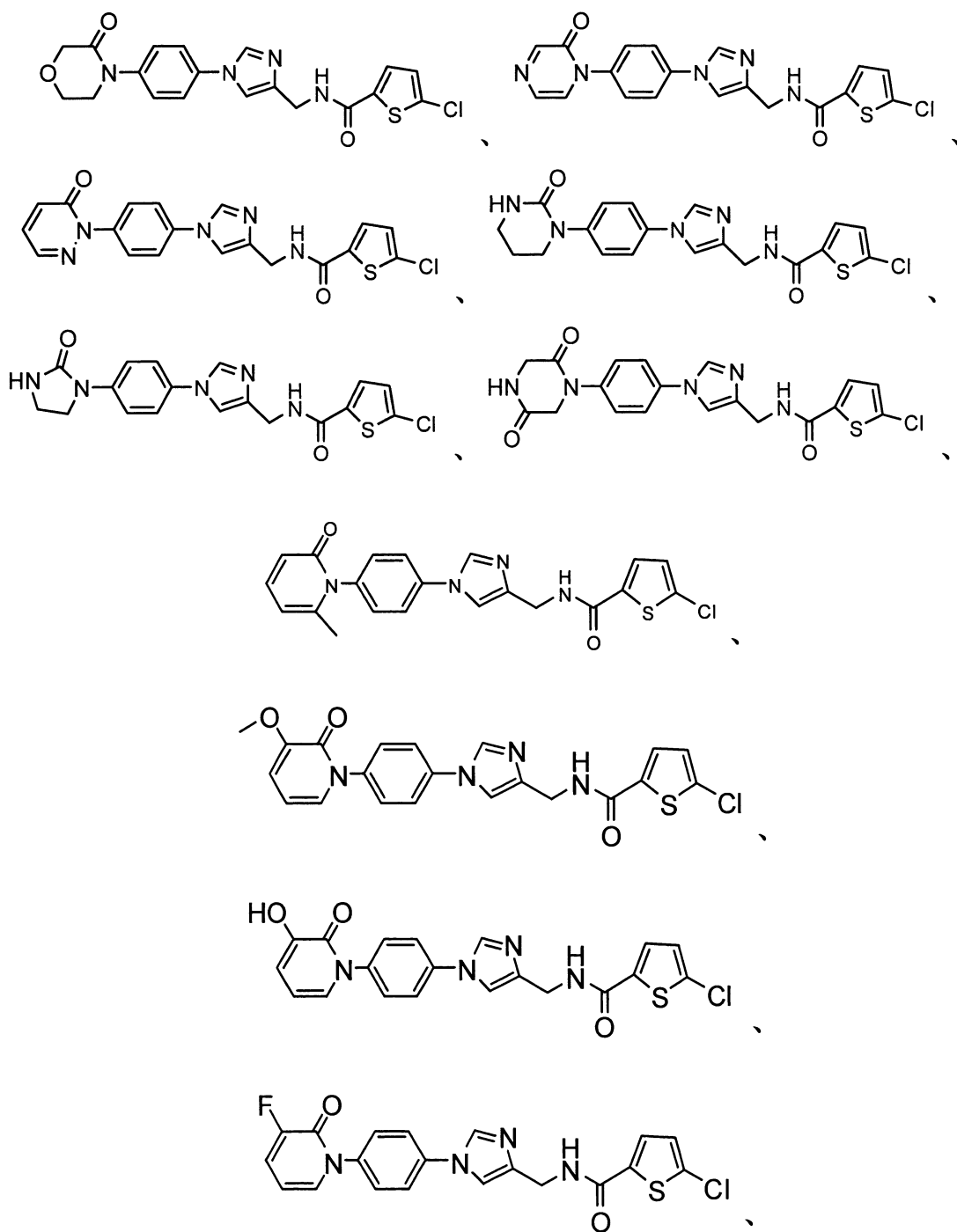


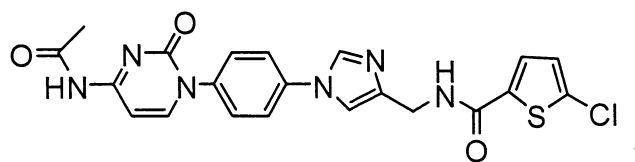
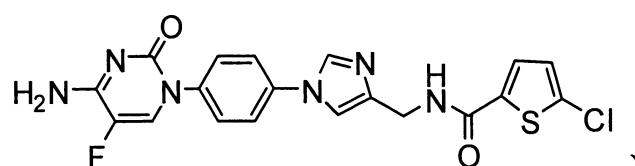
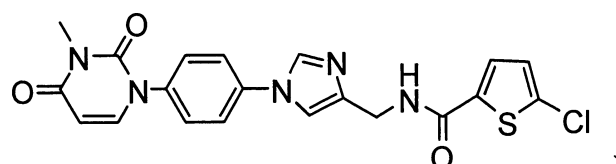
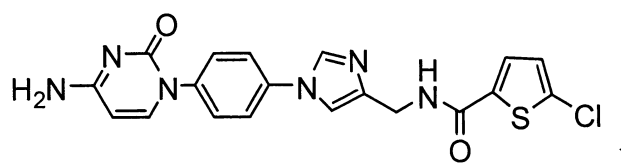
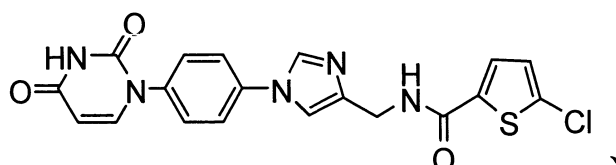
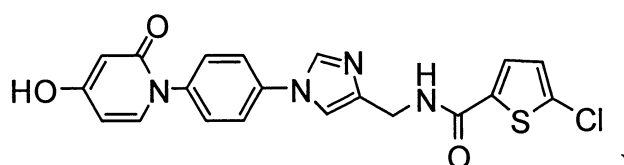
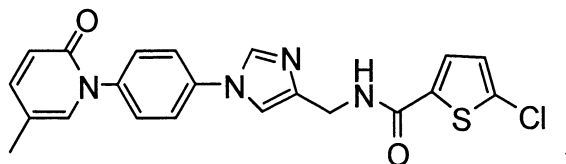
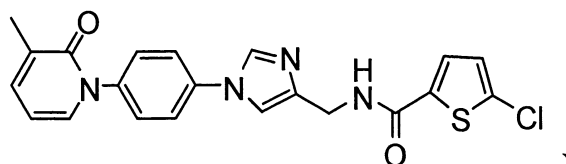
其視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基；且下標 n 為0、1或2。

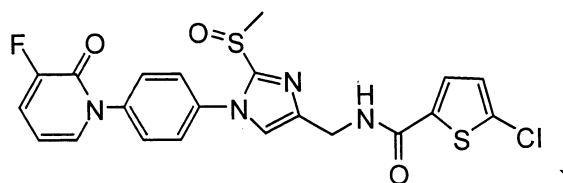
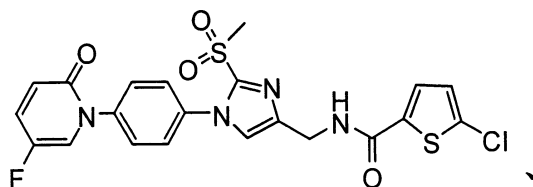
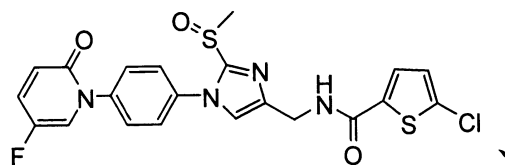
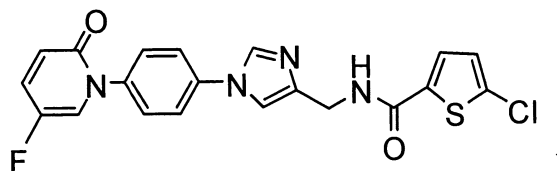
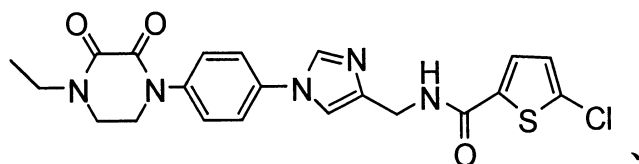
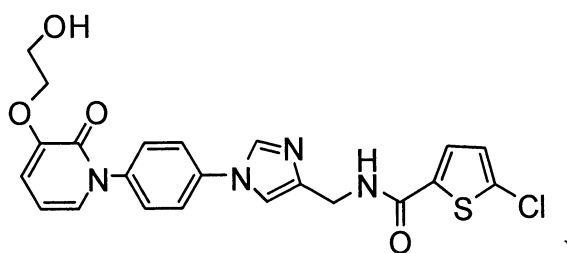
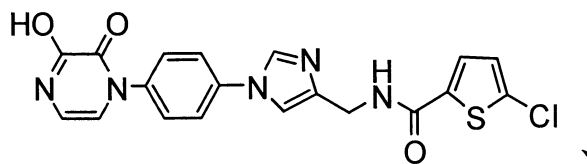
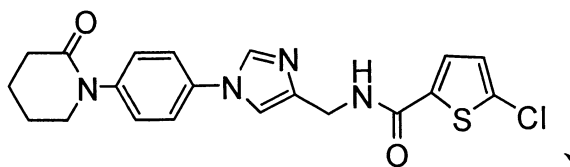
在另一實施例中，本發明涵蓋具有以下式之化合物：

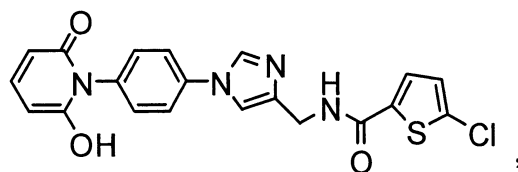
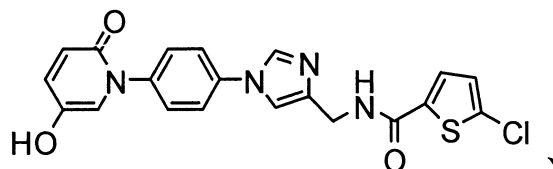
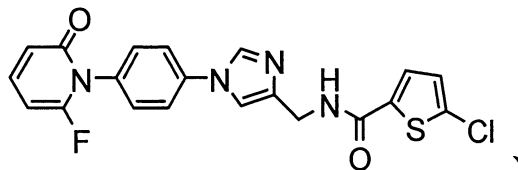
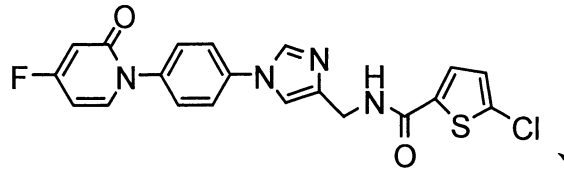
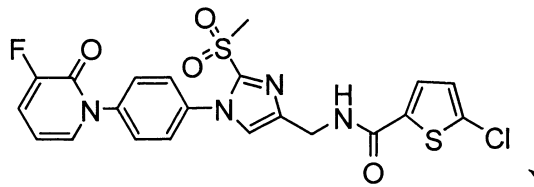
C₁₋₈烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基且R⁸為氫或C₁₋₄烷基。

在另一實施例中，本發明涵蓋具有選自由以下各式組成之群之式的化合物：



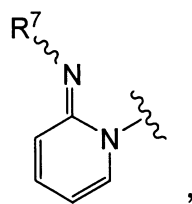






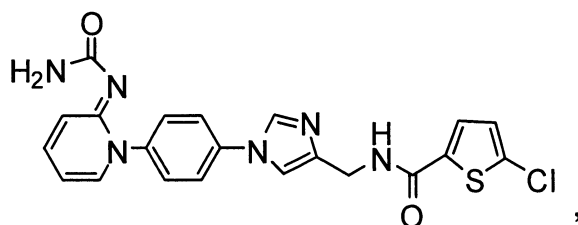
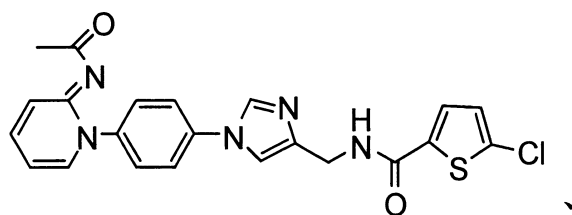
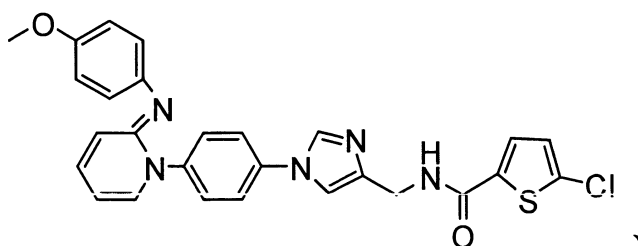
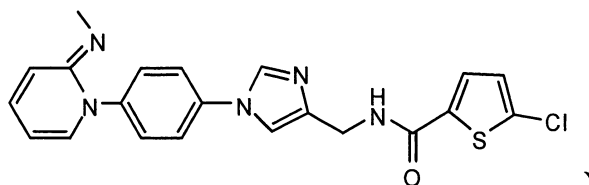
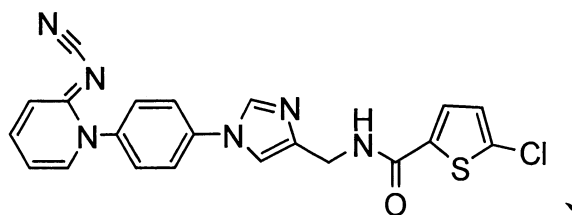
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在一組實施例中， R^5 為



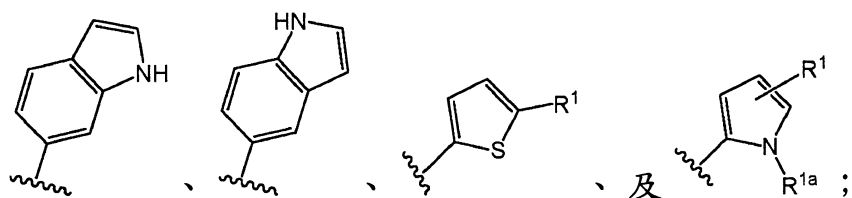
其中 R^7 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基、氟基、視情況可經取代之苯基及 $C(O)R^9$ 組成之群。 R^9 為 C_{1-4} 烷基或胺基。

在彼等實施例中，本發明包括選自以下各物之化合物：



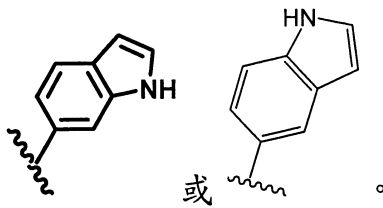
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在一組實施例中，Z係選自由以下基團組成之群：

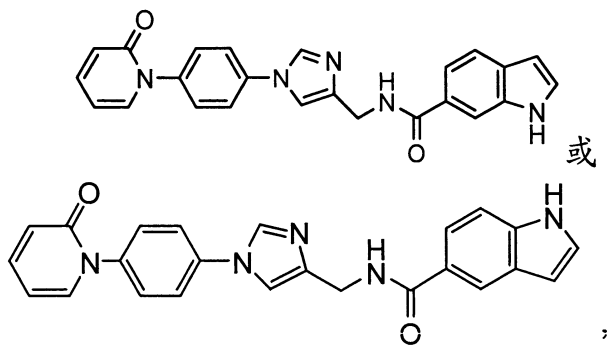


且 R^1 為鹵素或 C_{2-8} 炔基且 R^{1a} 為氫或甲基。

在另一組實施例中，Z為：

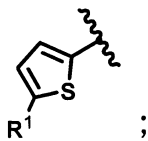


在另一實施例中，本發明涵蓋具有以下式之化合物：



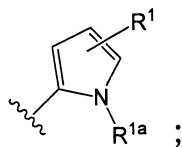
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中，Z為：



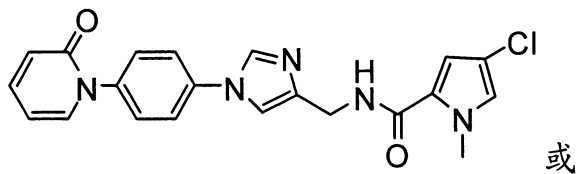
且 R^1 為鹵素或 C_{2-8} 炔基。

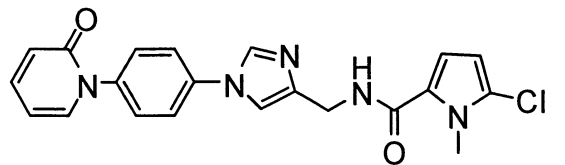
在另一組實施例中，Z為：



其中 R^1 為鹵素或 C_{2-8} 炔基且 R^{1a} 為氫或甲基。

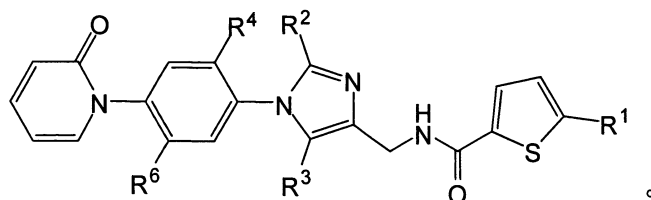
本發明涵蓋具有以下式之化合物：





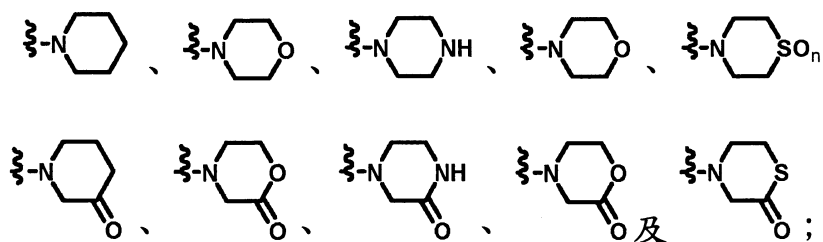
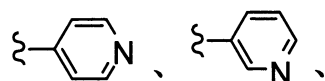
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中，化合物具有下式：



(II)

關於式(II)， R^1 係選自由鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基組成之群； R^2 及 R^3 獨立地選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 及 $S(O)_2R^{4a}$ ；且 R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、



其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 或 R^{4b} 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經1至

2個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、烷氧基、雜環基、側氧基、胺基及羧基；

R^6 係選自由氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基組成之群；

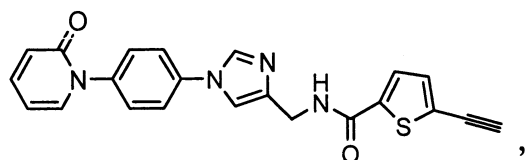
下標 n 為0至2之整數；

波形線指示連接分子其餘部分之點；

及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中， R^1 為 C_{2-8} 炔基。

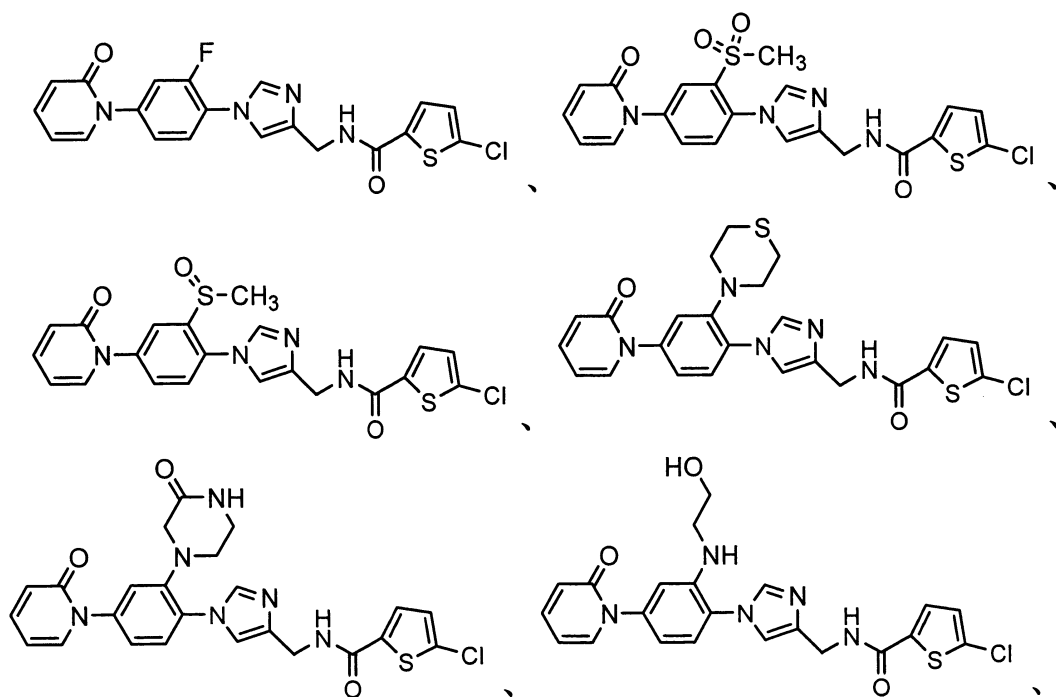
在另一實施例中，化合物具有下式：

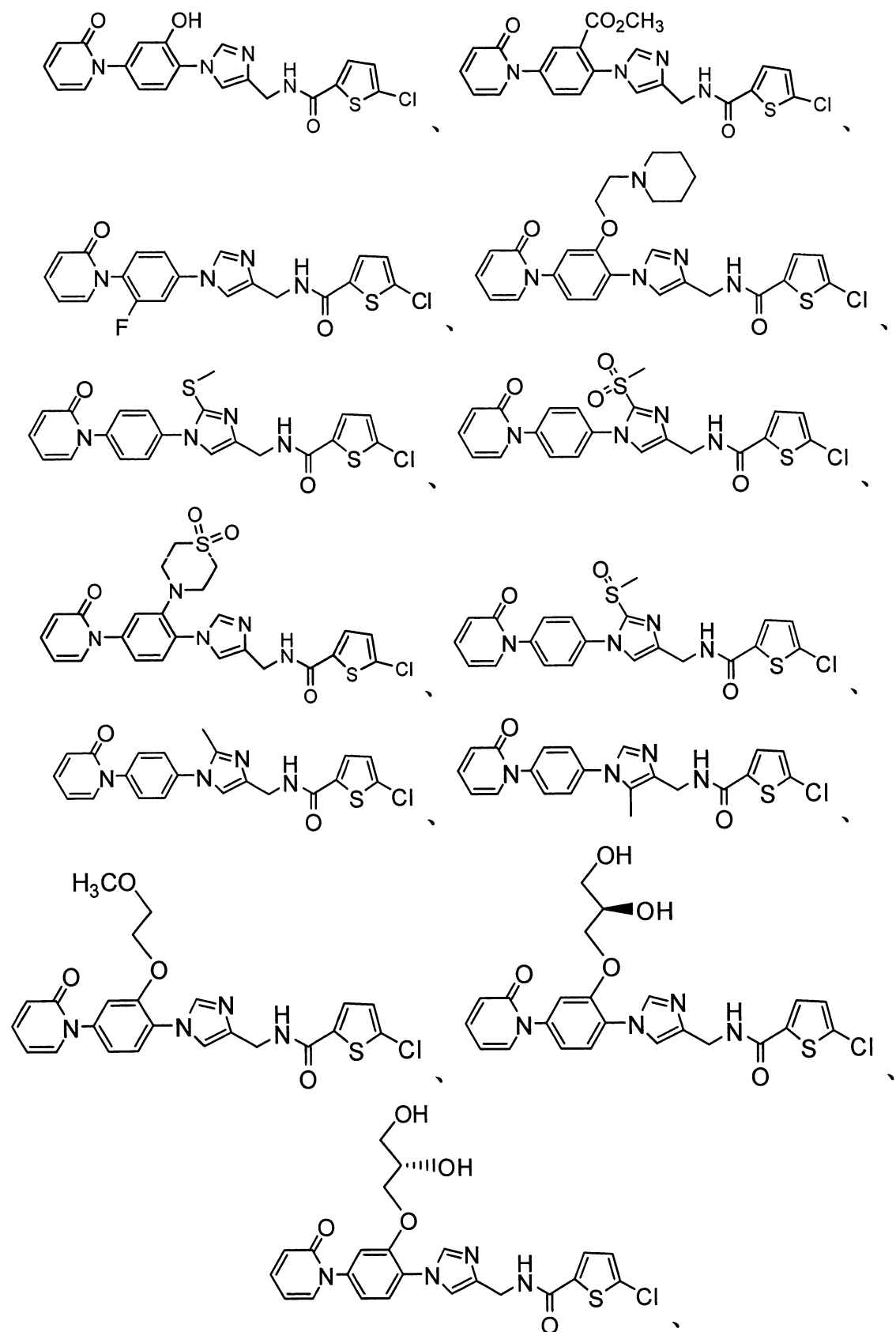


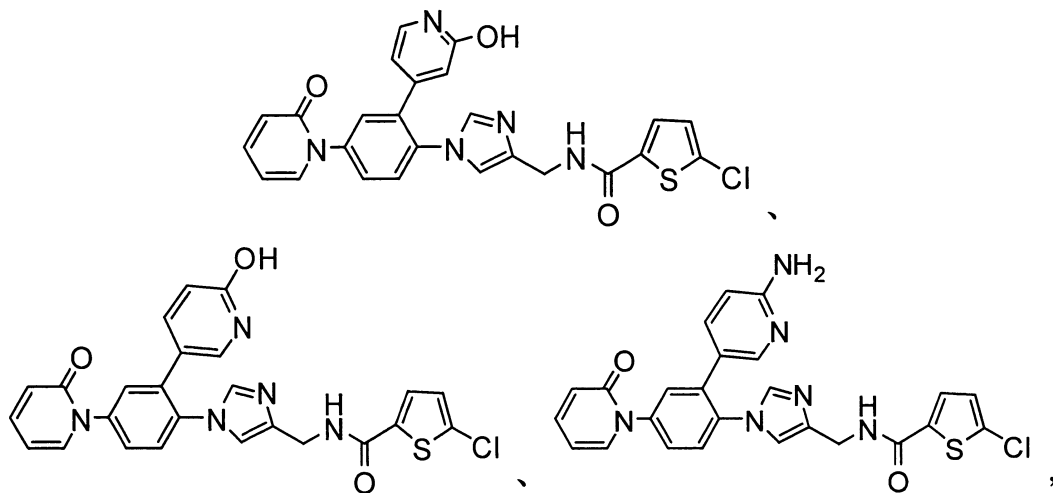
且本發明涵蓋其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中， R^1 為鹵素。

在另一實施例中，化合物係選自由以下各物組成之群：



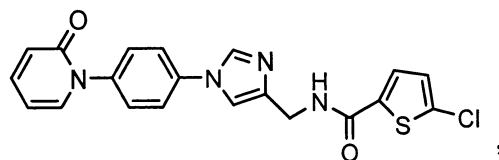




及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中， R^4 為氫。

在另一實施例中，化合物具有下式：



及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

在另一組實施例中，本發明之化合物為經分離及經純化之形式。

在本發明內，在以下實例中提供之化合物以及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥各自為較佳實施例。式(I)化合物之較佳實例包括：

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-側氧基嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(6-側氧基噻嗪-1(6H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基-6-甲基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(1,1-二側氧基-3-側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(1,3-二側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基-四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基咪唑啶-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2,5-二側氧基哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(甲基磺醯基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(甲基亞磺醯基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(2-羥基乙基胺基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-羥基-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-甲氧基羰基-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-硫酮基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-6-甲醯胺；

5-乙炔基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-(氰基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-(甲基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-(4-甲氧基苯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(2-(乙醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪

唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺；

4-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

5-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(3-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-甲氧基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(5-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(4-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(4-胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪

唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(4-胺基-5-氯-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(4-乙醯胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲醯胺；

5-氯-N-((2-(甲基硫基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((2-(甲基磺醯基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((2-(甲基亞磺醯基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-羥基-2-側氧基吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-(2-羥基乙氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(4-(2-(胺甲醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((2-甲基-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((5-甲基-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亞磺醯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺醯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亞磺醯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺醯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(5-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

(R)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

(S)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(2-羥基吡啶-4-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(2-(6-羥基吡啶-3-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

N-((1-(2-(6-胺基吡啶-3-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(4-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(6-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；

5-氯-N-((1-(4-(5-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺；及

5-氯-N-((1-(4-(6-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺。

所有以上列出之較佳、更佳及最佳化合物均為Xa因子之選擇性抑制劑。

b.組合物

本發明進一步提供包含一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥及醫藥學上可接受之載劑之組合物。應瞭解本發明中之式(I)化合物之官能基可經衍生以提供能夠在活體內轉化回母化合物之前藥衍生物。此等前藥之實例包括生理學上可接受及代謝不穩定之酯衍生物，諸如衍生自化合物之羥基的甲氧基甲酯、甲基硫基甲酯或特戊醯氧基甲酯，或衍生自化合物之胺基的胺甲醯基部分。

另外，類似於代謝不穩定之酯或胺基甲酸酯，能夠在活體內產生式(I)母化合物之任何生理學上可接受之式(I)化合物之等效物亦包括在本發明之範疇內。

若此等組合物中利用本發明之化合物之醫藥學上可接受之鹽，則彼等鹽較佳係衍生自無機或有機酸及無機或有機鹼。此等酸式鹽包括以下各鹽：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。鹼式鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽(諸如鈉鹽及鉀鹽)，鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽及鎂鹽)，與有機鹼形成之鹽(諸如二環己基胺鹽、N-甲基-D-葡萄糖胺)及與諸如精胺酸、離胺酸之胺基酸形成之鹽等。

此外，鹼性含氮基團可經如以下各物之試劑季銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基、乙基、丙基及丁基之氯化物、溴化物及碘化物；二烷基硫酸鹽，諸如二甲基硫酸鹽、二乙基硫酸鹽、二丁基硫酸鹽及二戊基硫酸鹽；長鏈鹵化物，諸如癸基、月桂基、十四烷基及硬脂鹽基之氯化物、

溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，諸如苯甲基及苯乙基溴化物及其他試劑。藉此可獲得水或油可溶或可分散性產物。

本發明之組合物及方法中利用之化合物亦可藉由附加適當官能基改質以增強選擇性生物性質。此等改質在此項技術中已知且包括增強既定生物系統(例如血液、淋巴系統、中樞神經系統等)生物滲透、增強經口可用性、增強溶解度以允許經注射投藥、改變新陳代謝及改變排泄率之改質。

本發明之醫藥組合物可藉由此項技術中熟知之方法製造，尤其諸如習知之粒化、混合、溶解、封入膠囊、凍乾或乳化方法。組合物可製成多種形式，其包括顆粒、沉澱物或微粒、粉末(包括經冷凍乾燥、旋轉乾燥或噴霧乾燥之粉末、非晶形粉末)、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射劑、乳液、酏劑，懸浮液或溶液。調配物可視情況決定劑、pH值改質劑、界面活性劑、生物可用性⁷等物質之組合。

醫藥調配物可使用諸如油、水、醇及製備成液體懸浮液或溶液。可添加⁸性劑、懸浮劑或乳化劑以便用於經液可包括油，諸如花生油、芝麻⁹攪油。懸浮液製劑亦可含有脂肪十四烷酸異丙酯、脂肪酸甘油¹懸浮液調配物可包括醇，諸如

甘油及丙二醇。諸如聚(乙二醇)之醚，諸如礦物油及石蠟脂之石油烴及水亦可用於懸浮液調配物中。

可用於此等組合物中之醫藥學上可接受之載劑包括離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽、甘胺酸)、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽膠、三矽酸鎂)、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。

根據一較佳實施例，調配本發明之組合物用於醫藥投予哺乳動物，較佳為人類。本發明之此等醫藥組合物可經口、非經腸、經由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、頰內、經陰道或經由植入儲集器投予。如本文中所用之術語"非經腸"包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸液技術。較佳地，組合物係經口或靜脈內投予。本發明之調配物可設計成短期作用、快速釋放或長期作用。此外，化合物可以局部而非全身性方式投予，諸如以持續釋放調配物形式投予(例如注射)。

本發明之組合物之無菌可注射形式可為水性或油質懸浮液。可根據在此項技術中已知之技術使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配此等懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於

無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如為於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，慣常使用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。對此而言，可使用包括合成單甘油酯或二甘油酯之任何刺激性小的不揮發性油。諸如油酸之脂肪酸及其甘油酯衍生物適用於製備注射劑，天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，尤其其聚氧乙基化形式同樣適用於製備注射劑。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑，諸如羧甲基纖維素或通常用於調配包括乳液及懸浮液之醫藥學上可接受之劑型的類似分散劑。製造醫藥學上可接受之固體、液體或其他劑型時通常所用之其他常用界面活性劑諸如吐溫(Tween)、司盤(Span)，以及其他乳化劑或生物可用性增強劑亦可用於調配之目的。可將化合物調配成經由注射諸如快速注射(bolus injection)或連續輸注而非經腸道投藥。用於注射之單位劑型可裝在安瓶或多劑量容器中。

本發明之醫藥組合物可為任何可口服之劑型，包括膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液。在口服錠劑之情況下，通常使用之載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加諸如硬脂酸鎂之潤滑劑。對於膠囊形式，適用稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當需要口服水性懸浮液時，將活性成份與乳化劑及懸浮劑組合。若需要，亦可添加某些甜味劑、調味劑或著色劑。

或者，本發明之醫藥組合物可為栓劑形式用於直腸投藥。此等栓劑形式可藉由將藥劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此將在直腸中融化而釋放藥物之適當無刺激性賦形劑混合來製備。此等物質包括可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

尤其當治療目標包括局部施藥易於進入之區域或器官(包括眼睛、皮膚或下部腸道之疾病)時，本發明之醫藥組合物亦可為局部形式。易於製備用於此等區域或器官之各個之適當局部調配物。

可用直腸栓劑調配物(參見上文)或用適當灌腸劑調配物實施下部腸道之局部施藥。亦可使用局部經皮貼片。對於局部施藥而言，醫藥組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種載劑中之活性組份之適當軟膏劑。用於局部投予本發明之化合物之載劑包括(但不限於)礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯化合物、乳化蠟及水。或者，醫藥組合物可調配成含有懸浮或溶解於一或多種醫藥學上可接受之載劑中之活性組份之適當洗劑或乳膏。適當載劑包括礦物油、脫水山梨醇單硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷酯、蠟、十六烷醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇及水。

對於眼科使用而言，醫藥組合物可調配成有或無諸如氯苯甲基烷銨之防腐劑的於等張經pH值調節之無菌生理食鹽水中之微米尺寸化懸浮液，或較佳為於等張經pH值調節之無菌生理食鹽水中之溶液。或者，對於眼科使用而言，醫

藥組合物可調配成諸如石蠟脂之軟膏劑。

本發明之醫藥組合物亦可藉由鼻霧劑或吸入投予。此等組合物可使用苯甲醇或其他適當防腐劑、增強生物可用性之吸收促進劑、碳氟化合物及/或其他習知溶解劑或分散劑根據在醫藥調配技術中已知之技術來製備且可製備成於生理食鹽水中之溶液。

含有有效劑量之任何以上劑型均在常規實驗之範圍內且在本發明之範疇內。治療有效劑量可視投藥途徑及劑型而變化。本發明之較佳化合物為展現高治療指數之調配物。治療指數為可表示為 LD_{50} 與 ED_{50} 之比的毒性與治療效應之間的劑量比。 LD_{50} 為使50%群體致死之劑量且 ED_{50} 為在50%群體中治療有效之劑量。 LD_{50} 及 ED_{50} 藉由動物細胞培養或實驗動物之標準醫藥程序來測定。

除以上描述之彼等代表性劑型外，醫藥學上可接受之賦形劑及載劑及劑型通常為熟習此項技術者所知且亦包括於本發明中。應瞭解用於任何特定患者之特定劑量及治療方案將視多種因素而定，包括所用特定化合物之活性，患者之年齡、體重、一般健康、性別及膳食及投藥時間，排泄率，藥物組合，治療醫師之判斷及待治療之特定疾病的嚴重性。活性成份之量亦將視組合物中之特定化合物及其他治療劑(若存在)而定。

c. 使用方法

本發明提供抑制或降低Xa因子活性以及治療或改善有需要之患者(例如人類或非人類)之Xa因子相關狀態、症狀、

病症或疾病之方法。在一實施例中，本發明提供預防或治療哺乳動物之以不期望的血栓為特徵之病症的方法，該等方法包含將治療有效劑量之本發明之化合物投予哺乳動物的步驟。此等病症包括(但不限於)急性冠狀動脈症候群，心肌梗塞，不穩定心絞痛，難治性心絞痛，溶血栓療法後或冠狀動脈血管成形術後發生之梗阻性冠狀動脈血栓，血栓介導之腦血管症候群，栓塞性中風，血栓性中風，短暫缺血性發作，靜脈血栓，深部靜脈血栓，肺栓塞，凝血病，散播性血管內凝血症，血栓性血小板減少性紫癜病，血栓閉塞性脈管炎，與肝素誘發之血小板減少相關之血栓性疾病，與體外循環相關之血栓性併發症，與諸如心導管或其他血管內導管、主動脈內氣球幫浦、冠狀動脈血管支架或心臟瓣膜之器械之使用相關之血栓性併發症，需要安裝彌補裝具之病症，及其類似病症。

本發明之範圍內之"治療"意謂緩解與病症或疾病相關之症狀，或阻止彼等症狀之進一步發展或惡化，或預防或防止疾病或病症發生。

術語"哺乳動物"包括表現Xa因子之生物體。哺乳動物之實例包括小鼠、大鼠、牛、綿羊、豬、山羊、馬、熊、猴、犬、貓且較佳為人類。表現Xa因子之轉殖基因生物體亦包括在此定義內。

本發明之方法包含將有效劑量之本文描述之化合物或組合物投予哺乳動物或非人類動物。如本文中所用，本發明之化合物或組合物之"有效劑量"包括拮抗或抑制Xa因子之

彼等量。舉例而言，可藉由能夠測定Xa因子活性之任何檢定(包括以下描述之作為說明性測試方法之檢定)偵測拮抗或抑制Xa因子之量。有效劑量亦可包括緩解與可藉由抑制Xa因子治療之Xa因子相關病症之症狀的彼等量。相應地，"Xa因子之拮抗劑"包括與Xa因子相互作用且調節(例如抑制或降低)第二化合物(例如另一Xa因子配位體)與Xa因子相互作用之能力的化合物。Xa因子結合化合物較佳為Xa因子之拮抗劑。詞語"Xa因子結合化合物"(例如展現與受體之結合親和力)包括與Xa因子相互作用引起Xa因子活性調節之彼等化合物。Xa因子結合化合物可使用活體外方法(例如細胞及非細胞基方法)或活體內方法來鑑定。以下提供活體外方法之描述。

存在於本文描述之方法及組合物中之化合物之量應足以引起如藉由實例中描述之任何檢定所量測之可偵測之病症嚴重性下降。所需之Xa因子調節劑之量將視用於既定細胞類型之調節劑功效及治療病症需要之持續時間而定。在某些實施例中，本發明之組合物可進一步包含另一治療劑。當使用第二藥劑時，第二藥劑可作為單獨劑型或作為單一劑型之部分與本發明之化合物或組合物一起投予。儘管一或多種本發明之化合物可用於治療病症、疾病或症狀之單藥療法應用，但其亦可用於組合療法，其中將本發明之化合物或組合物(治療劑)與一或多種用於治療相同及/或其他類型病症、症狀及疾病之其他治療劑組合使用。組合療法包括同時或相繼投予兩種或兩種以上治療劑。該等藥劑可

以任何次序投予。或者，可將多種治療劑組合成可投予患者之單一組合物。舉例而言，單一醫藥組合物可包含根據式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥，另一治療劑(例如甲胺喋呤(methotrexate))或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

本發明包含一種具有式(I)之化合物，用於製造本發明化合物之方法，自至少一種本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑或賦形劑製造醫藥組合物之方法，及使用一或多種本發明之化合物治療諸如以下之多種失調、症狀及疾病(例如炎症、自身免疫、神經病、神經退化、腫瘤學及心血管)的方法：RA、骨關節炎、腸激躁疾病IBD、哮喘、慢性阻塞性肺病COPD及MS。可將本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及/或中性組合物與醫藥學上可接受之賦形劑或載劑調配在一起且可將所得組合物活體內投予哺乳動物，諸如男性、女性及動物用以治療多種失調、症狀及疾病。此外，本發明之化合物可用以製備適用於治療多種失調、症狀及疾病的藥物。

d. 套組

本發明之另一態樣提供一種包含單一包裝之單獨容器的套組，其中將本發明醫藥化合物、組合物及/或其鹽與醫藥學上可接受之載劑組合使用來治療Xa因子發揮一定作用之病態、失調、症狀及疾病。

實例

用於製備此等化合物之起始物質及試劑通常可自商業供

應商(諸如 Aldrich Chemical Co.)購得，或藉由熟習此項技術者已知之方法遵循諸如以下參考文獻中闡述之程序來製備：*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1967-2004，第1-22卷；*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989，第1-5卷及增補；及 *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 2005，第1-65卷。

若需要，可將合成反應流程之起始物質及中間體使用包括(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及其類似技術之習知技術分離且純化。此等物質可使用包括物理常數及光譜資料之習知方式表徵。

除非有相反規定，本文描述之反應較佳在惰性氣氛中，在大氣壓力下，在約-78°C至約150°C，更佳約0°C至約125°C且最佳且適宜在大約室溫(或周圍溫度)，例如約20°C至約75°C之反應溫度範圍內進行。

參看以下實例，使用本文描述之方法或在此項技術中熟知之其他方法合成本發明之化合物。

化合物及/或中間體藉由高效液相層析法(HPLC)使用具有2695分離模組之Waters Alliance層析系統(Milford, Mass)來表徵。分析管柱為Merck KGaA(Darmstadt, Germany)之C-18 SpeedROD RP-18E管柱。或者，使用具有Waters Acquity UPLC BEH C-18 2.1 mm×15 mm管柱之Waters Unity (UPLC)系統執行表徵。使用梯度溶離，通常在對於Alliance系統為在5分鐘且對於Acquity系統為1分鐘之時期

內，自5%乙腈/95%水開始且進行至95%乙腈。所有溶劑均含有0.1%三氟乙酸(TFA)。藉由220 nm或254 nm下之紫外光(UV)吸收偵測化合物。HPLC溶劑係來自EMD Chemicals, Inc.(Gibbstown, NJ)。在一些情況下，使用玻璃襯底之矽膠板，諸如EMD矽膠60 2.5 cm×7.5 cm板，藉由薄層層析法(TLC)評定純度。可在紫外光下或藉由使用熟知碘蒸氣及其他多種染色技術容易地目視偵測TLC結果。

使用兩種Agilent 1100系列LCMS儀器之一，以乙腈/水作為移動相執行質譜分析。一系統使用TFA作為改質劑且以陽離子模式量測而另一系統使用甲酸或乙酸銨且以陽離子及陰離子兩各模式量測。

使用Varian 400 MHz NMR(Palo Alto, Calif)對一些化合物執行核磁共振(NMR)分析。光譜標準為TMS或溶劑之已知化學位移。

一些本發明化合物之純度可藉由元素分析來評定(Robertson Microlit, Madison NJ)。

可用Laboratory Devices Mel-Temp設備(Holliston, Mass)測定熔點。

使用全部購自Teledyne Isco, (Lincoln, NE)之Sq16x或Sg100c層析系統及預先包裝之矽膠管柱進行製備性分離。或者，藉由急驟管柱層析法使用矽膠(230-400目)包裝材料或藉由HPLC使用C-18逆相管柱純化化合物及中間體。用於Isco系統及急驟管柱層析法之典型溶劑為二氯甲烷、甲

醇、乙酸乙酯、己烷、丙酮、羥胺水溶液及三乙胺。用於逆相 HPLC 之典型溶劑為變化濃度之乙腈及水與 0.1% 三氟乙酸。

以下為實例中使用之縮寫：

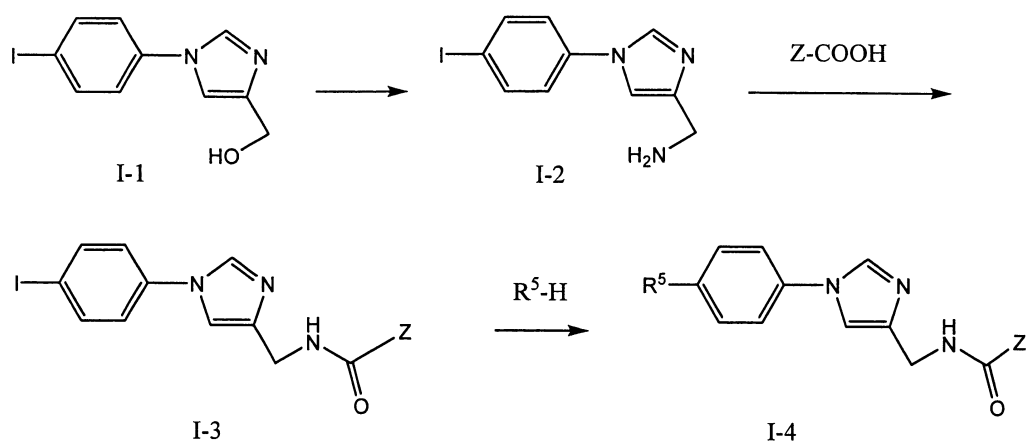
CH ₃ CN	=	乙腈
aq.	=	水溶液
BOP	=	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)-鎂
nBuOH	=	正丁醇
mCPBA	=	間氯過氧苯甲酸
CaCl ₂	=	氯化鈣
CuI	=	碘化銅
CH ₂ Cl ₂	=	二氯甲烷
DIEA	=	二異丙基乙胺
DMF	=	二甲基甲醯胺
DMSO	=	二甲亞砜
EtOAc	=	乙酸乙酯
g	=	公克
HATU	=	六氟磷酸2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄
HPLC	=	高壓液相層析法
h	=	小時
IV	=	靜脈內
kg	=	公斤
MS	=	質譜
m/z	=	質荷比
MHz	=	兆赫
MeOH	=	甲醇
μM	=	微莫耳
μL	=	微升
mg	=	毫克
mm	=	毫米
mM	=	毫莫耳
mmol	=	毫莫耳
mL	=	毫升
mOD/min	=	每分鐘毫光密度單位(millioptical density units per minute)
min	=	分鐘
M	=	莫耳

MP-碳酸酯	=	大孔甲基聚苯乙烯碳酸三乙基銨(0.5%無機抗靜電劑)
ng	=	奈克
nm	=	奈米
nM	=	奈莫耳
N	=	正常
PO	=	經口
pM	=	皮莫耳
K ₂ CO ₃	=	碳酸鉀
K ₃ PO ₄	=	磷酸鉀
PEG	=	聚乙二醇
Ra-Ni	=	阮尼鎳(Raney Nickel)
NaN ₃	=	疊氮化鈉
NaHCO ₃	=	碳酸氫鈉
NaCl	=	氯化鈉
NaI	=	碘化鈉
NaSMe	=	甲基硫醇鈉
NaSO ₄	=	硫酸鈉
Pd(PPh ₃) ₄	=	肆-(三苯基磷)-鈀
SOCl ₂	=	亞硫醯基氯
IC ₅₀	=	活體外50%酶抑制需要之抑制劑濃度
TEA	=	三乙胺
PPh ₃ 或Ph ₃ P	=	三苯基膦
TSC	=	檸檬酸三鈉

通用方法

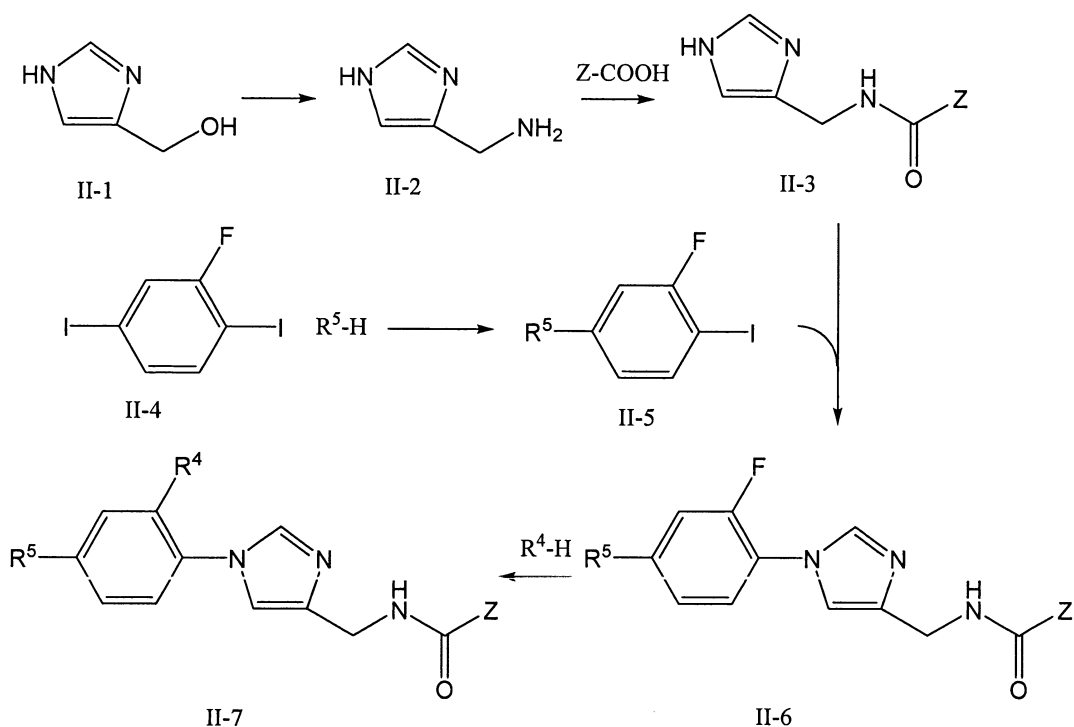
以下合成反應流程僅說明一些可藉以合成本發明之化合物之方法且可對此等合成反應流程進行各種修改且熟習此項技術者可參考本申請案中所含之揭示內容而清楚此等修改。

流程 I



流程I表示製備具有式I-4之化合物之通用合成方法。根據流程I，醇I-1經由三步驟程序轉化成胺I-2：(1)諸如用亞硫醯基氯鹵化，(2)用諸如疊氮化鈉之疊氮化物置換鹵化物，及(3)藉由催化氫化還原疊氮化物以形成胺I-2。隨後，諸如使用如BOP之偶合劑，使胺I-2與酸Z-COOH經由習知醯胺形成方法偶合以形成化合物I-3，其中Z係如本文定義。諸如在鹼性條件下(諸如使用 K_2CO_3)且在8-羥基喹啉及CuI存在下，將化合物I-3之碘基用相應 R^5 部分置換而提供所需化合物I-4，其中 R^5 係如本文定義。某些化合物I-4之 R^5 部分可經歷進一步改質。舉例而言，實例6之硫基可經氧化形成相應亞砷及砷類似物。化合物I-1可使用以下流程1或流程2獲得。

流程 II



具有式 II-7 之化合物可根據流程 II 製備。經由三步驟程序將 (1*H*-咪唑-4-基) 甲醇 II-1 轉化成 (1*H*-咪唑-4-基) 甲胺 II-2 且使用與上文所述類似之條件使其與 Z-COOH 偶合形成化合物 II-3。同時，諸如在鹼性條件下 (諸如使用 K₂CO₃) 且在 8-羥基喹啉及 CuI 存在下，將 2-氟-1,4-二碘苯之 4-碘基用 R⁵-H 選擇性置換而提供化合物 II-5。隨後，在類似條件下用化合物 II-3 置換第二碘基產生化合物 II-6。化合物 II-6 亦可經由如以下流程 4 例示之線性途徑製備。用 R⁴-H 置換氟基產生所需產物 II-7，其中 R⁴ 係如本文定義。

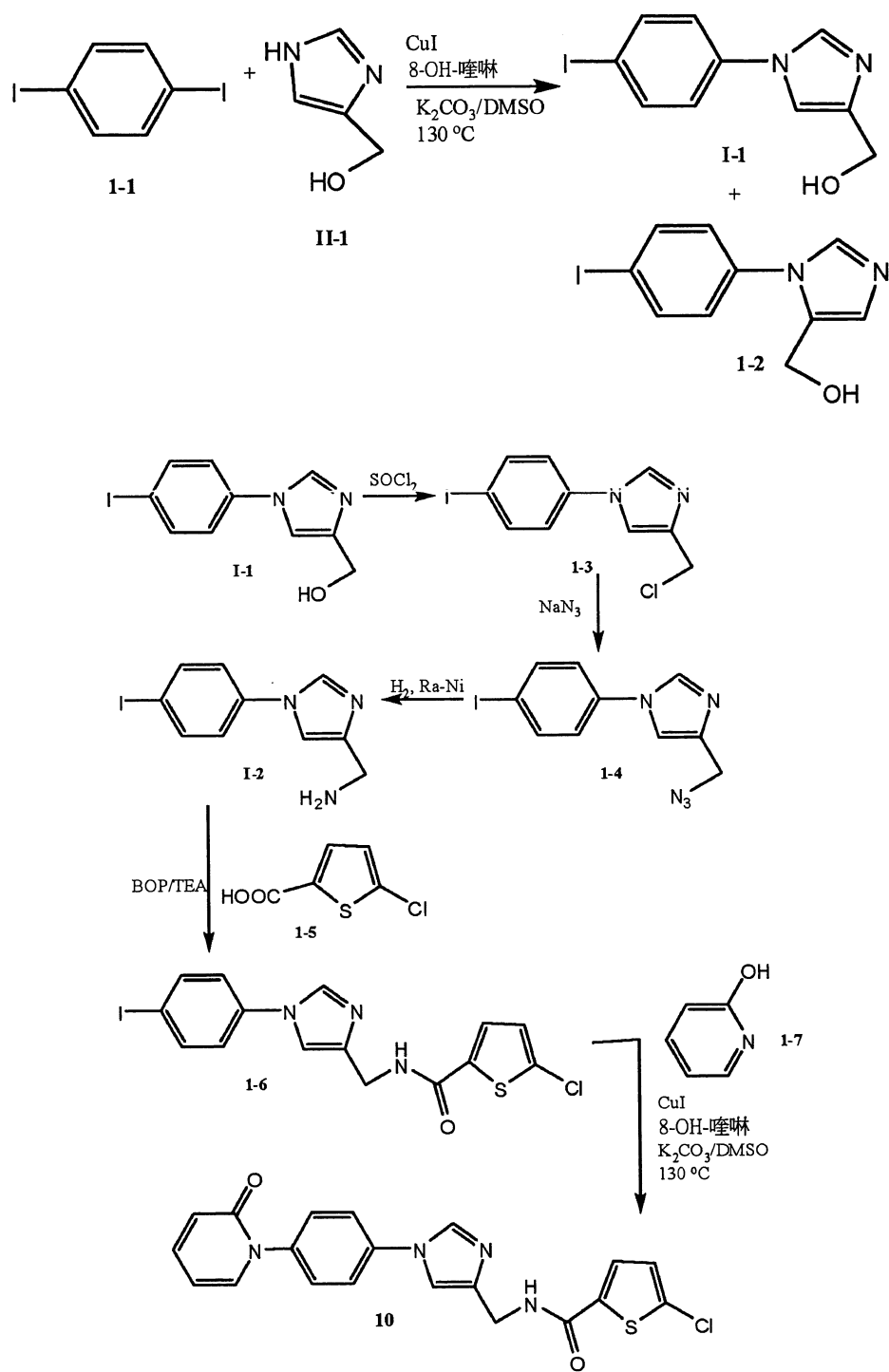
實例 1

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)苯基)-1*H*-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (10)

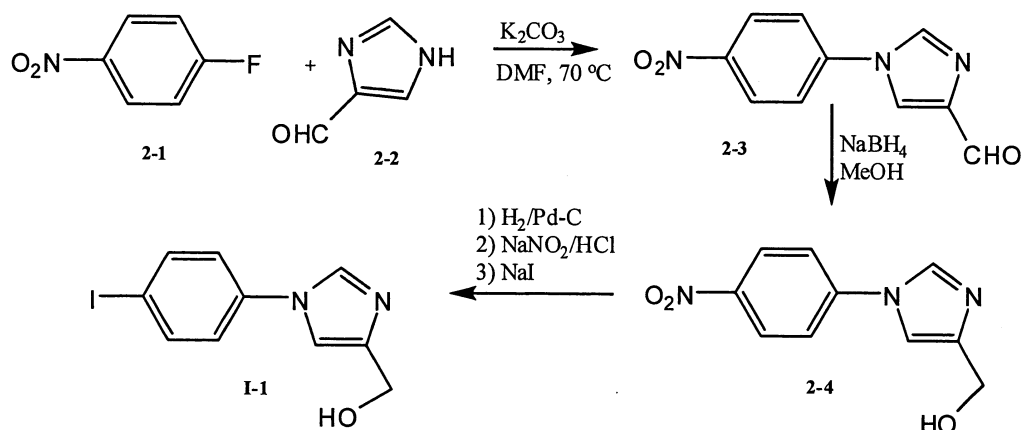
流程 1 表示合成化合物 10 之合成方法。流程 2 表示合成化

合物I-1之替代性方法。

流程 1



流程 2



步驟 1：

將 1,4-二碘苯 1-1 (4.00 g, 12.1 mmol)、4-(羥基甲基)咪唑 II-1 (1.20 g, 12.2 mmol)、8-羥基喹啉 (0.176 g, 1.21 mmol) 及 K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol) 於 DMSO (12 mL) 中之混合物脫氣，隨後饋入 CuI (0.230 g, 1.21 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。添加水及 EtOAc。過濾混合物。將有機層分離，隨後施加於矽膠管柱，以 CH_2Cl_2 中之 0-5% MeOH 溶離管柱以得到 4-羥基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-1 (0.810 g)。MS 301.2 (M+H)。

步驟 2：

將化合物 4-羥基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-1 (0.810 g, 2.70 mmol) 溶解於 SOCl_2 (6 mL) 中。將溶液在室溫下攪拌 15 min。隨後，將其在真空中濃縮。使殘餘物在 EtOAc 與 5% NaHCO_3 水溶液之間分溶。將有機層分離、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之 4-氯甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-3 (0.780 g)。MS 318.9 及 320.9 (M+H, Cl 圖案)。

步驟 3：

將化合物 4-氯甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-3 (0.780 g, 2.45 mmol) 溶解於 DMF (10 mL) 中。將 NaN_3 (0.520 g, 8.00 mmol) 添加至溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，添加水及 EtOAc。將有機層分離、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之 4-疊氮基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-4 (0.725 g)。MS 326.0 (M+H)。

步驟 4：

在氣球 H_2 中，使 4-疊氮基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 1-4 (0.725 g, 2.23 mmol) 溶液經由 MeOH (12 mL) 中之 Ra-Ni (50% 水性漿料, 300 mg) 氫化歷時 3 h。將混合物經由矽藻土 (CELITE) 過濾。將濾液在真空中濃縮以得到呈固體狀物之 4-胺基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-2 (0.603 g)。MS 300.0 (M+H)。

步驟 5：

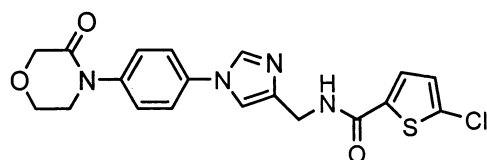
將 BOP (1.03 g, 2.33 mmol) 添加至 5-氯噻吩-2-甲酸 1-5 (0.346 g, 2.13 mmol)、以上製備之 4-胺基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-2 (0.578 g, 1.93 mmol) 及 TEA (0.670 mL, 4.82 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之混合物中。隨後，將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水及 EtOAc。將有機層分離、用 5% NaHCO_3 洗滌、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 1-6 (0.832 g)，其足夠純淨而可用於後續反應。MS 443.9 及 445.9 (M+H, Cl 圖案)。

步驟 6：

將以上製備之 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (0.270 g, 0.609 mmol)、2-羥基吡啶 **1-7** (0.115 g, 1.21 mmol)、8-羥基喹啉 (0.041 g, 0.283 mmol) 及 K_2CO_3 (0.333 g, 2.41 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物脫氣，隨後饋入 CuI (0.058 g, 0.305 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 **10** (0.080 g)。MS 411.0 及 413.0 (M+H, CI 圖案); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.27 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 4.52 (d, 2H)。

實例 2

5-氯-N-((1-(4-(3-側氧基嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (**11**)



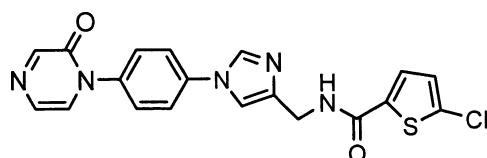
用己烷洗滌燒瓶中之 NaH (60%, 3.2 g, 80 mmol)。將乙醇胺 (4.4 mL, 73 mmol) 於二噁烷 (40 mL) 中之溶液添加至在冰浴中冷卻之燒瓶中。在回流下，將混合物加熱 10 min 直至無 H_2 氣體析出為止。隨後，使稠漿料在冰浴中冷卻且添加氯乙酸乙酯 (8.9 g, 73 mmol) 於二噁烷 (15 mL) 中之溶液。將反應混合物在回流下加熱 1 h。隨後，將其過濾。將濾液在真空中濃縮以得到油狀物，將其藉由短矽膠管柱

用 EtOAc/MeOH(95/5)溶離來純化以得到呈白色固體狀物之 3-嗎啉酮(1.9 g)。

將實例 1 中製備之 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 1-6(33 mg, 0.074 mmol)、以上製備之 3-嗎啉酮(22 mg, 0.218 mmol)、8-羥基喹啉(7 mg, 0.048 mmol)及 K₂CO₃(30 mg, 0.217 mmol)於 DMSO(0.5 mL)中之混合物脫氣，隨後饋入 CuI(14 mg, 0.073 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物(3 mg)。MS 417.0 及 419.0 (M+H, CI 圖案)。

實例 3

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(12)



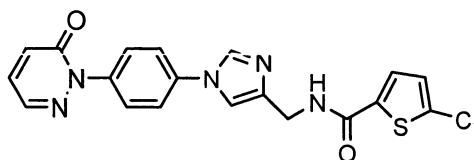
在室溫下，將乙二醛(H₂O中40%，1.5 mL，13.1 mmol)添加至鹽酸甘胺醯胺(1.10 g，10.0 mmol)於 5 N NaOH (6 mL)中之溶液中。將溶液在室溫下攪拌隔夜。將產物用 nBuOH 自水溶液中萃取出來且將 nBuOH 萃取物在真空中濃縮以得到呈白色固體狀物之 2-羥基吡嗪(0.20 g)。

將實例 1 中製備之 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 1-6(100 mg, 0.23 mmol)、以上製備之 2-羥基吡嗪(43 mg, 0.45 mmol)、8-羥基喹啉(15 mg, 0.10

mmol)及 K_2CO_3 (123 mg, 0.89 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物脫氣，隨後饋入CuI(21 mg, 0.11 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(15 mg)。MS 412.0及414.0 (M+H, CI圖案)。

實例 4

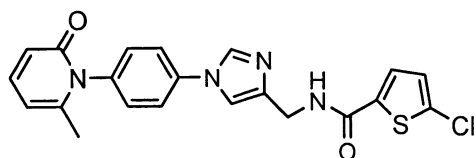
5-氯-N-((1-(4-(6-側氧基噻嗪-1(6H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(13)



將實例1中製備之5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(100 mg, 0.23 mmol)、3-羥基噻嗪(43 mg, 0.45 mmol)、8-羥基喹啉(15 mg, 0.10 mmol)及 K_2CO_3 (123 mg, 0.89 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物脫氣，隨後饋入CuI(19 mg, 0.10 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(15 mg)。MS 412.0及414.0 (M+H, CI圖案)。

實例 5

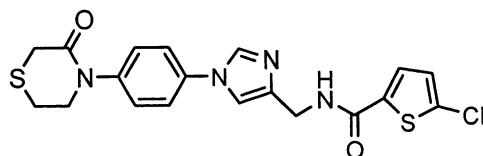
5-氯-N-((1-(4-(6-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(14)



將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (100 mg, 0.22 mmol)、2-羥基-6-甲基吡啶 (60 mg, 0.55 mmol)、8-羥基喹啉 (20 mg, 0.14 mmol) 及 K_2CO_3 (140 mg, 1.01 mmol) 於 DMSO (3 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (28 mg, 0.15 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (4 mg)。MS 425.1 及 427.1 (M+H, Cl 圖案)。

實例 6

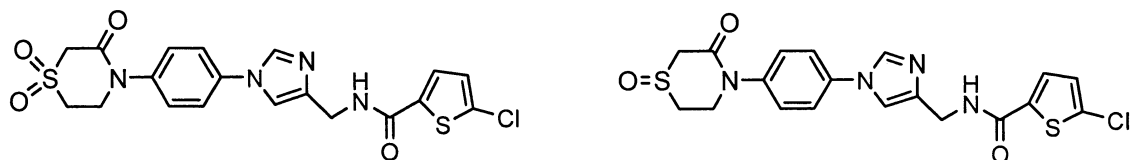
5-氯-N-((1-(4-(3-側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (**15**)



將實例 1 中製備之 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (230 mg, 0.518 mmol)、3-硫代嗎啉酮 (121 mg, 1.03 mmol)、1,2-反-二胺基環己烷 (26 μ L, 0.21 mmol) 及 K_3PO_4 (220 mg, 1.04 mmol) 於二噁烷 (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (40 mg, 0.21 mmol)。在 110°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物 (58 mg)。MS 433.1 及 435.0 (M+H, Cl 圖案)。

實例 7

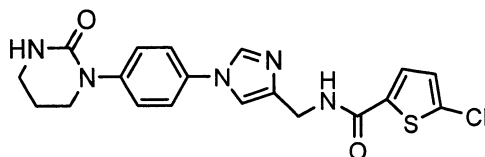
5-氯-N-((1-(4-(1,1-二側氧基-3-側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(16)及
5-氯-N-((1-(4-(1,3-二側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(17)



在室溫下，將mCPBA(38 mg，70%-77%，0.15 mmol)添加至實例6中製備之5-氯-N-((1-(4-(3-側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(56 mg，0.13 mmol)於丙酮(3 mL)中之溶液中。將其在室溫下攪拌1 h。HPLC顯示形成以2:1之比率的磺與亞磺。將溶液在真空中濃縮且將殘餘物藉由HPLC純化以得到磺(6 mg)及亞磺(3 mg)。對於磺為MS 465.0及467.0 (M+H, CI圖案)且對於亞磺為449.1及451.0 (M+H, CI圖案)。

實例 8

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基-四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(18)

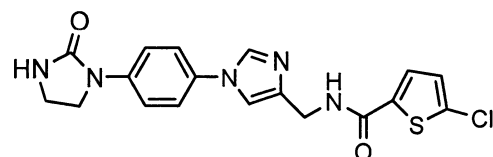


將實例1中製備之5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(80 mg，0.18 mmol)、四氫-2-嘧啶酮(54 mg，0.54 mmol)、1,2-反-二胺基環己烷(13 μ L，0.11

mmol)及 K_3PO_4 (100 mg, 0.47 mmol)於二噁烷(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(20 mg, 0.11 mmol)。在110℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(4 mg)。MS 416.1及418.1 (M+H, CI圖案)。

實例 9

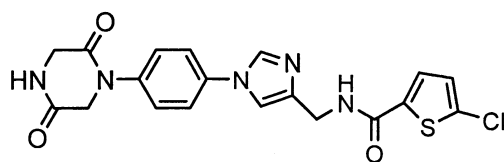
5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基咪唑啉-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(19)



將實例1中製備之5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(80 mg, 0.18 mmol)、乙烯脲(40 mg, 0.47 mmol)、1,2-反-二胺基環己烷(15 μL, 0.12 mmol)及 K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(20 mg, 0.11 mmol)。在110℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(5 mg)。MS 402.1及404.1 (M+H, CI圖案)。

實例 10

5-氯-N-((1-(4-(2,5-二側氧基哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(20)

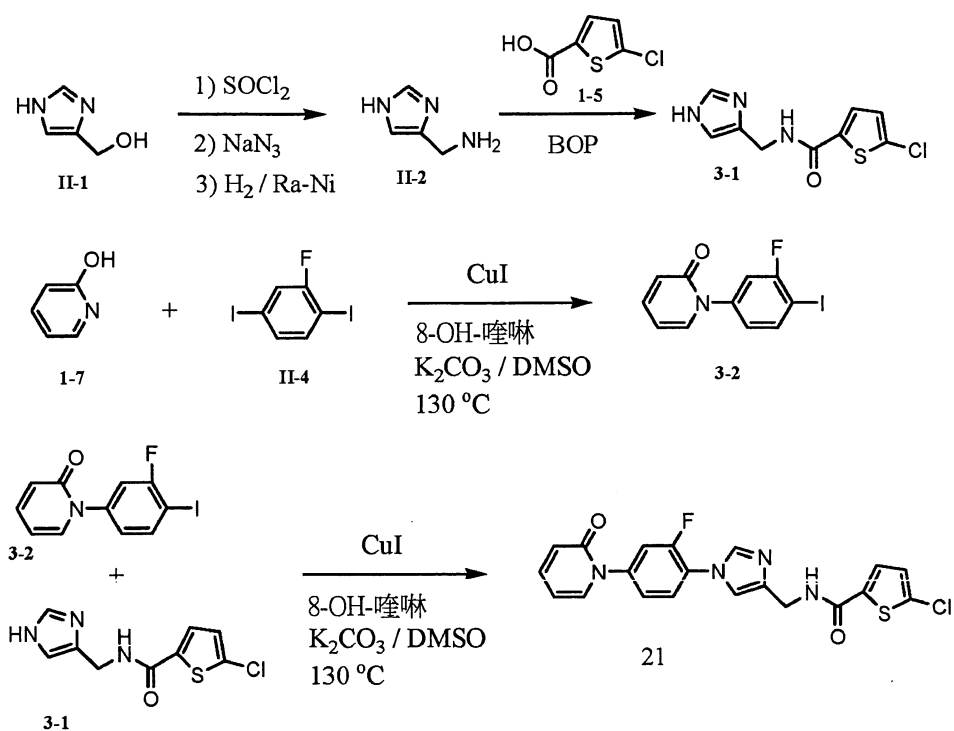


將實例1中製備之5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(80 mg, 0.18 mmol)、甘胺酸酐(40 mg, 0.35 mmol)、1,2-反-二胺基環己烷(30 μ L, 0.24 mmol)及 K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(20 mg, 0.11 mmol)。在110 $^{\circ}C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(10 mg)。MS 430.1及432.1 (M+H, CI圖案)。

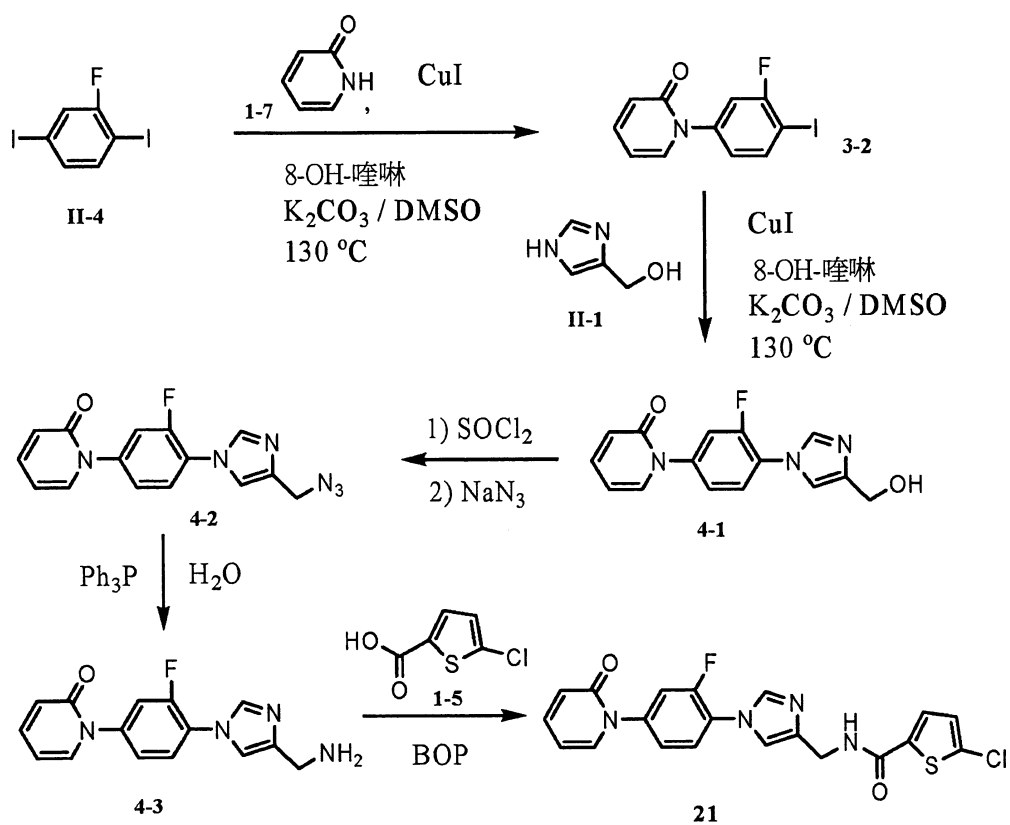
實例11

5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(21)

流程 3



流程 4



將2,5-二碘氟苯II-4(2.00 g, 5.75 mmol)、2-羥基吡啶1-7(0.546 g, 5.75 mmol)、8-羥基喹啉(0.083 g, 0.57 mmol)及K₂CO₃(1.00 g, 7.25 mmol)於DMSO(10 mL)中之混合物脫氣，隨後饋入CuI(0.109 g, 0.57 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。添加水及EtOAc。過濾混合物。將有機層分離，隨後施加於矽膠管柱，以己烷中之0-70% EtOAc溶離管柱以得到1-碘-2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯3-2(0.820 g)。MS 315.8 (M+H)。

將SOCl₂(5 mL)添加至4-羥基甲基咪唑II-1(1.09 g, 11.1 mmol)於CH₃CN(12 mL)中之懸浮液中。在室溫下攪拌30 min後，懸浮液變得澄清。再攪拌2 h後，將溶液在真空中濃縮以得到固體狀物，隨後將其溶解於DMF(15 mL)中。將NaN₃(2.16 g, 33.2 mmol)添加至溶液中。在室溫下將混合物攪拌隔夜後，添加水及EtOAc，隨後再添加5% NaHCO₃水溶液。將有機層分離、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之4-疊氮基甲基咪唑(0.759 g)。MS 124.1 (M+H)。

在H₂氣球中，使以上製備之4-疊氮基甲基咪唑(0.759 g, 6.17 mmol)及Ra-Ni(H₂O中之50%漿料，900 mg)於MeOH(15 mL)中之混合物氫化隔夜。隨後，將混合物經由矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮以得到4-胺基甲基咪唑II-2(0.604 g)。

將BOP(3.30 g, 7.45 mmol)添加至5-氯噻吩-2-甲酸1-5(1.10 g, 6.76 mmol)及TEA(2.0 mL, 14.4 mmol)於DMF(12

mL)中之溶液中。混合5 min後，將溶液添加至圓底燒瓶中之以上製備之化合物4-氨基甲基咪唑II-2(0.604 g, 6.22 mmol)中。隨後，將混合物在室溫下攪拌隔夜。將其藉由HPLC純化以得到5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺3-1(1.52 g)。MS 242.0及244.0 (M+H, CI圖案)。

將以上製備之5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺3-1(0.940 g, 2.64 mmol)、以上製備之1-碘-2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯3-2(0.820 g, 2.60 mmol)、8-羥基喹啉(0.066 g, 0.45 mmol)及K₂CO₃(0.630 g, 4.56 mmol)於DMSO(8 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(0.090 g, 0.47 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(0.480 g)。MS 429.0及431.0 (M+H, CI圖案)。

或者，如流程4中所示，在8-羥基喹啉及K₂CO₃存在下於DMSO中，將如上製備之1-碘-2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯3-2用4-羥基甲基咪唑II-1處理。將所得混合物脫氣，隨後饋入CuI以得到4-羥基甲基-(2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑4-1。將化合物4-1用亞硫醯基氯處理以得到4-氯甲基-(2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑，隨後將其用NaN₃處理以得到4-疊氮基甲基-(2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑4-2。將疊氮化物4-2用Ph₃P還原以得到4-氨基甲基-(2-氟-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)咪唑4-3。隨後，將化合物4-3用5-氯噻吩-2-甲酸1-5處理以得到標題化合物21。

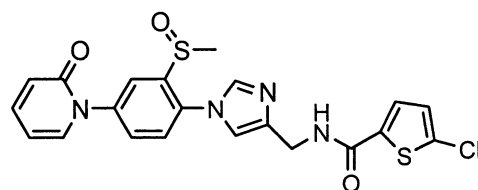
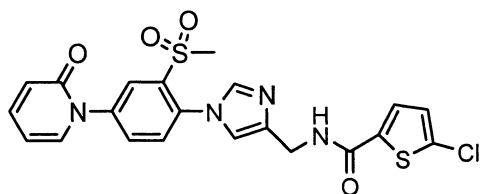
實例 12

5-氯-N-((1-(2-(甲基磺基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)

苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲磺胺(22)及

5-氯-N-((1-(2-(甲基亞磺基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-

基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲磺胺(23)



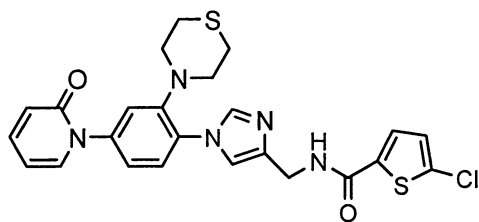
在 80°C 下，將實例 11 中製備之 5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲磺胺 21(96 mg, 0.22 mmol)及 NaSMe(68 mg, 0.97 mmol)於 DMSO(2 mL)中之溶液加熱 1 h。將混合物藉由 HPLC 純化以得到 5-氯-N-((1-(2-(甲基磺基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲磺胺(16 mg)。MS 457.0 及 459.0 (M+H, Cl 圖案)。

將 mCPBA(70%, 12 mg, 0.049 mmol)添加至以上製備之 5-氯-N-((1-(2-(甲基磺基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲磺胺(16 mg, 0.035 mmol)於丙酮(1 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 30 min 後，將混合物藉由 HPLC 純化以得到亞磺(5 mg)及磺(3 mg)。對於亞磺為 MS 473.0 及 475.0 及 475.0 (M+H, Cl 圖案)且對於磺為 489.0 及 491.0 (M+H, Cl 圖案)。

實例 13

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-硫代嗎啉基)苯

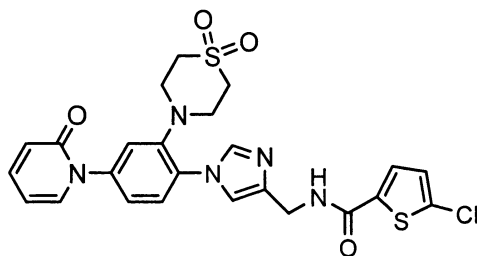
基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(24)



在 150°C 下，將實例 11 中製備之 5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (70 mg, 0.16 mmol) 及硫代嗎啉 (1 mL) 於 DMSO (1 mL) 中之溶液加熱 3 天。藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (25 mg)。MS 512.0 及 514.0 (M+H, CI 圖案)。

實例 14

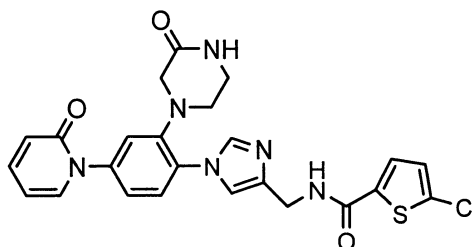
5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-(1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (25)



將 mCPBA (70%, 32 mg, 0.13 mmol) 添加至實例 13 中製備之 5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (22 mg, 0.043 mmol) 於丙酮 (2 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌 2 h 後，將混合物藉由 HPLC 純化以得到標題化合物 (8 mg)。MS 544.1 及 546.1 (M+H, CI 圖案)。

實例 15

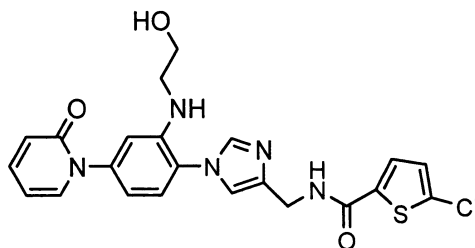
5-氯-N-((1-(2-(3-側氧基哌嗪-1-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(26)



在 150°C 下，將實例 11 中製備之 5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(70 mg, 0.16 mmol)及 2-側氧基哌嗪(565 mg, 5.65 mmol)於 DMSO(1 mL)中之溶液加熱 2 天。藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物(14 mg)。MS 509.0 及 511.0 (M+H, Cl 圖案)。

實例 16

5-氯-N-((1-(2-(2-羥基乙基胺基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(27)

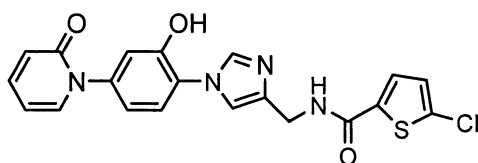


在 150°C 下，將實例 11 中製備之 5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(75 mg, 0.17 mmol)及乙醇胺(1.5 mL)於 DMSO(1 mL)中之溶液在密封管中加熱隔夜。藉由 HPLC 純化混合物以得

到標題化合物(13 mg)。MS 470.0及472.0 (M+H, CI圖案)。

實例 17

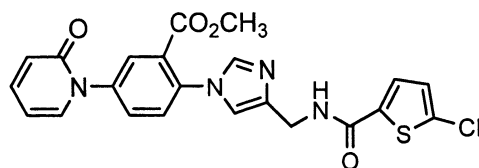
5-氯-N-((1-(2-羥基-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(28)



在130℃下，將實例11中製備之5-氯-N-((1-(2-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(80 mg, 0.19 mmol)及5 N NaOH水溶液(0.5 mL, 2.5 mmol)於DMSO(2 mL)中之溶液在密封管中加熱隔夜。藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(5 mg)。MS 427.0及429.0 (M+H, CI圖案)。

實例 18

5-氯-N-((1-(2-甲氧基羧基-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(29)



小心地將SOCl₂(0.50 mL, 6.85 mmol)添加至在冰浴中冷卻之2,5-二碘苯甲酸(1.00 g, 2.67 mmol)於無水MeOH(15 mL)中之溶液中(放熱反應)。添加後，在回流下將溶液加熱隔夜。隨後，將其在真空中濃縮以得到2,5-二碘苯甲酸甲酯(1.04 g)。

將以上製備之 2,5-二碘苯甲酸甲酯 (1.04 g, 2.67 mmol)、2-羥基吡啶 1-7 (0.254 g, 2.67 mmol)、8-羥基喹啉 (0.077 g, 0.53 mmol) 及 K_3PO_4 (1.13 g, 5.33 mmol) 於二噁烷 (8 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (0.101 g, 0.53 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到 2-碘-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (0.220 g)。MS 342.0 (M+H)。

將以上製備之 2-碘-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (220 mg, 0.65 mmol)、4-羥基甲基咪唑 II-1 (126 mg, 1.29 mmol)、8-羥基喹啉 (19 mg, 0.13 mmol) 及 K_2CO_3 (290 mg, 2.10 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (25 mg, 0.13 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到 2-(4-(羥基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (92 mg)。MS 312.1 (M+H)。

在室溫下，將(三甲基矽烷基)重氮甲烷(乙醚中 2 M, 0.30 mL, 0.60 mmol)添加至以上製備之 2-(4-(羥基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸 (92 mg, 0.30 mmol) 於 MeOH (4 mL) 及二噁烷 (2 mL) 中之溶液中。在室溫下將混合物攪拌隔夜後，再添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(乙醚中 2 M, 0.40 mL, 0.80 mmol)。再攪拌 1 天後，將溶液在真空中濃縮得到殘餘物。將殘餘物溶解於 $SOCl_2$ (4 mL) 中。在室溫下將溶液攪拌 20 min 後，將其在真空中濃縮得到殘餘物，隨後將殘餘物溶解於 DMF (3 mL)

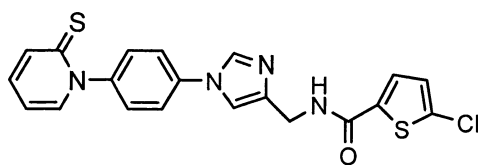
中。將 NaN_3 (65 mg, 1.0 mmol)添加至溶液中。在室溫下將混合物攪拌2 h後，添加水及EtOAc，隨後添加5% NaHCO_3 水溶液。將有機層分離、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到2-(4-(疊氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯 (25 mg)。MS 351.1 (M+H)。

將 Ph_3P (64 mg, 0.24 mmol)添加至以上製備之2-(4-(疊氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯 (25 mg, 0.071 mmol)於THF (1 mL)及 H_2O (0.025 mL, 1.4 mmol)中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物在真空中濃縮以得到粗混合物之2-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯，隨後將其用於後續轉化。MS 325.1 (M+H)。

將BOP (142 mg, 0.32 mmol)添加至5-氯噻吩-2-甲酸1-5 (40 mg, 0.25 mmol)及TEA (0.068 mL, 0.49 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中。混合5 min後，將溶液添加至以上製備之2-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)-5-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯甲酸甲酯樣品中。隨後將混合物在室溫下攪拌1 h，此後將其藉由HPLC純化以得到標題化合物 (4 mg)。MS 469.0及471.0 (M+H, CI圖案)。

實例 19

5-氯-N-((1-(4-(2-硫酮基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (30)



將 1,4-二碘苯 **1-1** (2.00 g, 6.06 mmol)、2-羥基吡啶 **1-7** (0.576 g, 6.06 mmol)、8-羥基喹啉 (0.088 g, 0.61 mmol) 及 K_2CO_3 (0.870 g, 6.30 mmol) 於 DMSO (8 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (0.115 g, 0.61 mmol)。在 130℃ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。添加水及 EtOAc。將混合物經由矽藻土過濾。將有機層分離，隨後施加於矽膠管柱，以己烷中之 0-70% EtOAc 溶離管柱以得到呈固體狀物之 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.760 g)。MS 298.0 (M+H)。

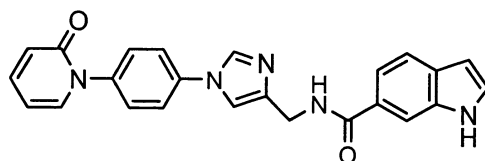
在 80℃ 下，將以上製備之 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (0.760 g, 2.56 mmol)、 $NaHCO_3$ (2.15 g, 25.6 mmol) 及 P_2S_5 (2.27 g, 10.2 mmol) 於二噁烷 (20 mL) 中之混合物加熱隔夜。冷卻至室溫後，添加水及 CH_2Cl_2 。將有機層分離、用鹽水洗滌、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (0.752 g)。MS 313.8 (M+H)。

將以上製備之 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (65 mg, 0.21 mmol)、實例 11 中製備之 5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **3-1** (65 mg, 0.18 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K_2CO_3 (75 mg, 0.54 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (27 mg, 0.14 mmol)。在 130℃ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉

由 HPLC 純化以得到標題化合物 (15 mg)。MS 427.0 及 429.0 (M+H, CI 圖案)。

實例 20

N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吲哚-6-甲醯胺 (31)

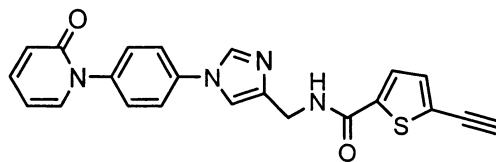


將 BOP (280 mg, 0.633 mmol) 添加至吲哚-6-甲酸 (85 mg, 0.528 mmol)、實例 1 中製備之 4-胺基甲基 1-(4-碘苯基)咪唑 I-2 (136 mg, 0.455 mmol) 及 TEA (0.150 mL, 1.08 mmol) 於 DMF (4 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜後，添加水及 EtOAc。將有機層分離、用 5% NaHCO₃ 水溶液洗滌、經由 Na₂SO₄ 乾燥、在真空中濃縮以得到粗樣品之 N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吲哚-6-甲醯胺，其無需進一步純化即可用於後續反應。MS 443.0 (M+H)。

將以上製備之 N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吲哚-6-甲醯胺、2-羥基吡啶 1-7 (130 mg, 1.37 mmol)、8-羥基喹啉 (30 mg, 0.21 mmol) 及 K₂CO₃ (246 mg, 1.78 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物脫氣，隨後饋入 CuI (43 mg, 0.23 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物 (50 mg)。MS 410.1 (M+H)。

實例 21

5-乙炔基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(32)



在 80°C 下，將 5-溴-噻吩-2-甲酸乙酯 (500 mg, 2.13 mmol)、三甲基矽烷基乙炔 (0.445 mL, 3.2 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (15 mg) 及 CuI (10 mg) 於二異丙胺 (10 mL) 中之混合物加熱 2 h。冷卻至室溫後，將混合物經由矽藻土過濾且將濾液傾入水中。用 EtOAc 萃取產物。將 EtOAc 溶液用鹽水洗滌、經由 MgSO₄ 乾燥、在真空中濃縮以得到 5-(2-三甲基矽烷基-乙炔-1-基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (529 mg)。MS 253 (M+H)。

將 1N LiOH 水溶液 (7.0 mL, 7.0 mmol) 添加至以上製備之 5-(2-三甲基矽烷基-乙炔-1-基)-噻吩-2-甲酸乙酯 (529 mg, 2.10 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中。將混合物在 40°C 下攪拌隔夜後，將其傾入水中。將水溶液用 1N HCl 酸化至 pH 1。用 EtOAc 萃取產物。將 EtOAc 溶液用鹽水洗滌、經由 MgSO₄ 乾燥、在真空中濃縮以得到 5-乙炔基-噻吩-2-甲酸 (316 mg)。MS 153 (M+H)。

將實例 19 中製備之 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 (1.00 g, 3.37 mmol)、4-羥基甲基咪唑 II-1 (0.330 g, 3.37 mmol)、8-羥基喹啉 (0.073 g, 0.50 mmol) 及 K₂CO₃ (1.00 g, 7.25

mmol)於DMSO(7 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(0.100 g, 0.52 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。添加水及EtOAc。將混合物經由矽藻土過濾。將有機層分離、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC純化以得到1-(4-(4-(羥基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(335 mg)。MS 268 (M+H)。

將SOCl₂(5.0 mL)添加至以上製備之1-(4-(4-(羥基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(335 mg, 1.25 mmol)於CH₃CN(20 mL)中之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌2 h後，將其在真空中濃縮。隨後，將殘餘物溶解於DMF(20 mL)中。將NaN₃(244 mg, 3.75 mmol)添加至溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜後，添加水及EtOAc。將有機層分離、用5% NaHCO₃水溶液洗滌、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮以得到1-(4-(4-(疊氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(203 mg)。MS 293 (M+H)。

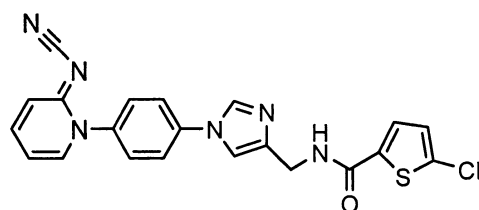
將SnCl₂ · 2H₂O(343 mg, 1.52 mmol)添加至以上製備之1-(4-(4-(疊氮基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(203 mg, 0.695 mmol)於MeOH(6 mL)及EtOAc(6 mL)中之溶液中。將混合物加熱至回流歷時1 h後，將其在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC純化以得到1-(4-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(145 mg)。MS 267 (M+H)。

將HATU(228 mg, 0.60 mmol)添加至5-乙炔基-噻吩-2-甲酸(83 mg, 0.54 mmol)及TEA(0.15 mL, 1.1 mmol)於

DMF(4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌30 min後，添加以上製備之1-(4-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(145 mg, 0.54 mmol)及TEA(0.15 mL, 1.1 mmol)於DMF(8 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(65 mg)。MS 401 (M+H)。

實例 22

(E)-5-氯-N-((1-(4-(2-(氰基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(33)



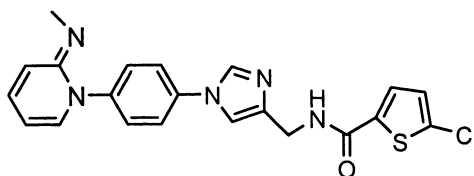
將CH₃I(0.50 mL, 8.0 mmol)添加至1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮(180 mg, 0.575 mmol)於CH₃CN(15 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物在真空中濃縮得到固體狀物。將固體狀物溶解於CH₃CN(5 mL)中。將氰胺(200 mg, 4.76 mmol)及單水合肼(0.100 mL, 2.06 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌2 h後，將混合物藉由HPLC純化以得到(E)-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)氰胺(25 mg)。

將(E)-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)氰胺(25 mg, 0.078 mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺3-1(65 mg, 0.18 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及K₂CO₃(75 mg, 0.54 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將

混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(10 mg)。MS 435.1及437.0 (M+H, Cl圖案)。

實例 23

(E)-5-氯-N-((1-(4-(2-(甲基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(34)

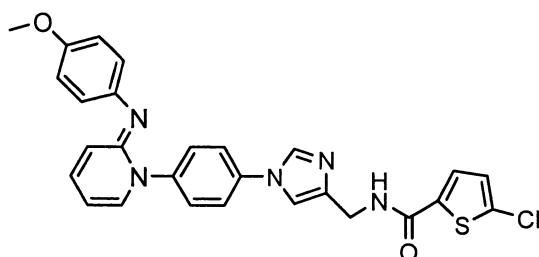


將CH₃I(0.25 mL, 4.0 mmol)添加至1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮(98 mg, 0.31 mmol)於CH₃CN(5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物在真空中濃縮得到固體狀物。將固體狀物溶解於MeOH(7 mL)中。將CH₃NH₂(THF中2 M, 0.80 mL, 1.6 mmol)添加至溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物藉由HPLC純化以得到(E)-N-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)甲胺(59 mg)。

將(E)-N-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)甲胺(59 mg, 0.14 mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺3-1(63 mg, 0.18 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及K₂CO₃(100 mg, 0.72 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(15 mg)。MS 424.1及426.1 (M+H, Cl圖案)。

實例 24

(E)-5-氯-N-((1-(4-(2-(4-甲氧基苯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(35)



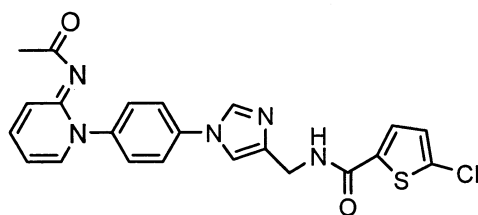
將 CH_3I (0.40 mL, 6.4 mmol) 添加至 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-硫酮 (192 mg, 0.61 mmol) 於 CH_3CN (5 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物在真空中濃縮得到固體狀物。將固體狀物溶解於 DMF (3 mL) 中。將對茴香胺 (317 mg, 2.6 mmol) 添加至溶液中。在 100°C 下攪拌隔夜後，將混合物藉由 HPLC 純化以得到 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)-4-甲氧基苯胺 (90 mg)。

將 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)-4-甲氧基苯胺 (90 mg, 0.17 mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 3-1 (62 mg, 0.17 mmol)、8-羥基喹啉 (14 mg, 0.096 mmol) 及 K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (20 mg, 0.10 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物 (25 mg)。MS 516.0 及 518.1 ($\text{M}+\text{H}$, Cl 圖案)。

實例 25

(E)-N-((1-(4-(2-(乙醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-

1H-咪唑-4-基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺(36)

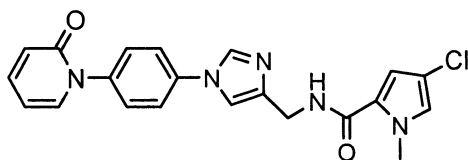


將 CH_3I (0.80 mL, 12.8 mmol) 添加至 1-(4-碘苯基)吡啶-2-(1H)-硫酮 (384 mg, 1.23 mmol) 於 CH_3CN (10 mL) 中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物在真空中濃縮得到固體狀物。將固體狀物溶解於 DMF (6 mL) 中。將 MeOH 中之 NH_3 (7 N, 3.0 mL, 21.0 mmol) 及三乙胺 (1.5 mL, 10.8 mmol) 添加至溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物藉由 HPLC 純化以得到固體狀物。將固體狀物溶解於吡啶 (3 mL) 及 CH_2Cl_2 (3 mL) 中。將乙醯基氯 (0.200 mL, 2.8 mmol) 添加至溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物藉由 HPLC 純化以得到 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)乙醯胺 (120 mg)。

將 (E)-N-(1-(4-碘苯基)亞吡啶-2(1H)-基)乙醯胺 (120 mg, 0.27 mmol)、5-氯-N-((1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 3-1 (109 mg, 0.30 mmol)、8-羥基喹啉 (15 mg, 0.10 mmol) 及 K_2CO_3 (100 mg, 0.72 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (24 mg, 0.12 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱 5 h。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物 (8 mg)。MS 452.0 及 454.0 ($\text{M}+\text{H}$, Cl 圖案)。

實例 26

4-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(37)



將 1,4-二碘苯 1-1(4.00 g, 12.1 mmol)、2-羥基吡啶 1-7(1.15 g, 12.1 mmol)、8-羥基喹啉(176 mg, 1.21 mmol)及 K_2CO_3 (1.74 g, 12.6 mmol)於 DMSO(16 mL)中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI(230 mg, 1.21 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。冷卻至室溫後，添加 H_2O 及 EtOAc。將其經由矽藻土過濾。將有機相分離、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱以己烷中之 EtOAc(0-70% EtOAc)溶離來純化以得到 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮(1.30 g)。

在室溫下，將三甲基矽烷基重氮甲烷(乙醚之 2 M, 5.0 mL, 10.0 mmol)添加至 1-甲基-2-吡咯甲酸(1.03 g, 8.22 mmol)於 MeOH(5 mL)及二噁烷(5 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 1 h 後，將混合物在真空中濃縮得到呈揮發性油狀物之 1-甲基-2-吡咯甲酸甲酯(1.14 g)。

在 0°C 下，將 SO_2Cl_2 (0.800 mL, 9.96 mmol)添加至 1-甲基-2-吡咯甲酸甲酯(1.14 g, 8.22 mmol)於乙醚(10 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 15 min 後，將混合物在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱以己烷中之 5% EtOAc 溶離來

純化以得到4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(0.13 g)。將含有5-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯之溶離份進一步藉由HPLC純化以得到5-氯異構物。

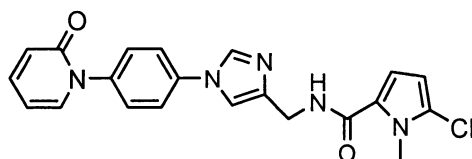
將1 N NaOH水溶液(3 mL)添加至4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(130 mg, 0.75 mmol)於MeOH(4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物用1 N HCl酸化至pH 1-2。用EtOAc萃取產物。將EtOAc相分離、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸(111 mg)。

將BOP(217 mg, 0.49 mmol)添加至4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸(55 mg, 0.34 mmol)及三乙胺(0.100 mL, 0.72 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中。攪拌5 min後，添加4-氨基甲基咪唑II-2(100 mg, 1.03 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌隔夜後，將混合物藉由HPLC純化以得到N-((1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(81 mg)。

將N-((1H-咪唑-4-基)甲基)-4-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺(81 mg, 0.23 mmol)、1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮(100 mg, 0.33 mmol)、8-羥基喹啉(15 mg, 0.10 mmol)及K₂CO₃(193 mg, 1.40 mmol)於DMSO(2 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(21 mg, 0.11 mmol)。在130°C下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(25 mg)。MS 408.1及410.1 (M+H, CI圖案)。

實例 27

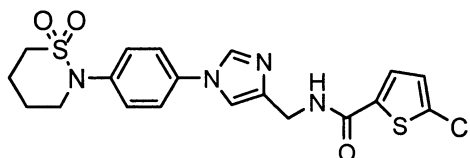
5-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺(38)



類似於製備實例26之4-氯-1-甲基-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吡咯-2-甲醯胺來製備標題化合物。MS 408.1及410.1 (M+H, CI圖案)。

實例28

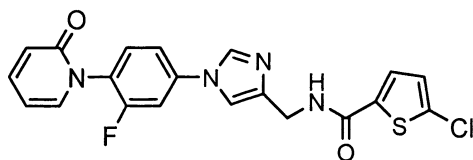
5-氯-N-((1-(4-(1,1-二側氧基硫代嗎啉基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(39)



將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(56 mg, 0.10 mmol)、1,4-丁烷磺內醯胺(52 mg, 0.38 mmol)、8-羥基喹啉(6 mg, 0.040 mmol)及K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物脫氣，隨後饋入CuI(10 mg, 0.052 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(10 mg)。MS 451.1及453.1 (M+H, CI圖案)。

實例29

5-氯-N-((1-(3-氯-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(40)



將2,5-二碘氟苯 **II-4** (2.50 g, 7.18 mmol)、鹽酸4-羥基甲基咪唑 (0.967 g, 7.18 mmol)、8-羥基喹啉 (0.104 g, 0.717 mmol) 及 K_2CO_3 (2.00 g, 14.5 mmol) 於 DMSO (12 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (0.136 g, 0.716 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。冷卻至室溫後，添加 H_2O 及 EtOAc。將其經由矽藻土過濾。將有機相分離、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱以 CH_2Cl_2 中之 MeOH (0-5% MeOH) 溶離來純化以得到 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基) 甲醇 (0.39 g)。

將 $SOCl_2$ (2.5 mL) 添加至 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基) 甲醇 (0.39 g, 1.23 mmol) 於 CH_3CN (7 mL) 中之懸浮液中。添加後，懸浮液變得澄清。隨後，將其在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 DMF (7 mL) 中，添加 NaN_3 (0.32 g, 4.92 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 H_2O 及 EtOAc。將有機相分離、用 5% $NaHCO_3$ 洗滌、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 MeOH (6 mL) 中，添加 Ra-Ni (H_2O 中之 50% 漿料，~200 mg)。使混合物在氣球 H_2 中氫化 2 h。隨後，將其經由矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮以得到呈固體狀物之 (1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基) 甲胺 (0.268 g)。

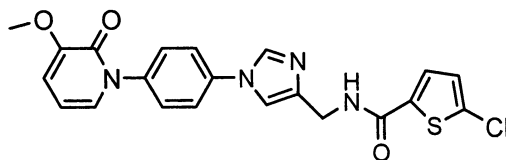
將 BOP (472 mg, 1.07 mmol) 添加至 5-氯-2-噻吩甲酸 **1-5** (165 mg, 1.01 mmol) 及三乙胺 (0.300 mL, 2.16 mmol) 於

DMF(5 mL)中之溶液中。攪拌5 min後，添加(1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲胺(268 mg, 0.845 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加H₂O及EtOAc。將有機相分離、用5% NaHCO₃洗滌、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC純化以得到5-氯-N-((1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(83 mg)。

將5-氯-N-((1-(3-氟-4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(83 mg, 0.14 mmol)、2-羥基吡啶1-7(30 mg, 0.31 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱4 h。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(8 mg)。MS 429.0及431.0 (M+H, CI圖案)。

實例 30

5-氯-N-((1-(4-(3-甲氧基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(41)

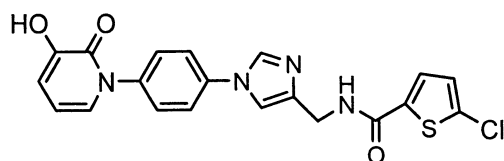


將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(150 mg, 0.34 mmol)、3-甲氧基-2-羥基吡啶(85 mg, 0.68 mmol)、8-羥基喹啉(20 mg, 0.14 mmol)及K₂CO₃(100 mg, 0.72 mmol)於DMSO(2 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋

入 CuI (25 mg, 0.13 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱 4 h。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (99 mg)。MS 441.0 及 443.0 (M+H, Cl 圖案)。

實例 31

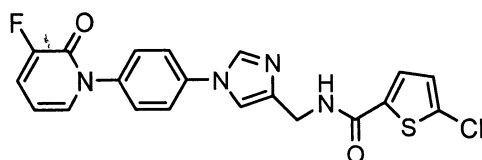
5-氯-N-((1-(4-(3-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (42)



將 BBr₃ (0.365 mL, 3.8 mmol) 添加至 5-氯-N-((1-(4-(3-甲氧基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (75 mg, 0.14 mmol) 於 CH₂Cl₂ (4 mL) 中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。將其在真空中濃縮。藉由 HPLC 純化殘餘物以得到標題化合物 (40 mg)。MS 427.0 及 429.0 (M+H, Cl 圖案)。

實例 32

5-氯-N-((1-(4-(3-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (43)

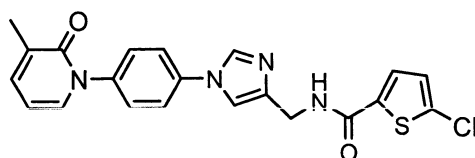


將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 1-6 (66 mg, 0.15 mmol)、3-氟-2-羥基吡啶 (46 mg, 0.40 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K₂CO₃ (50 mg,

0.36 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(8 mg)。MS 429.0及431.0 (M+H, CI圖案)。

實例 33

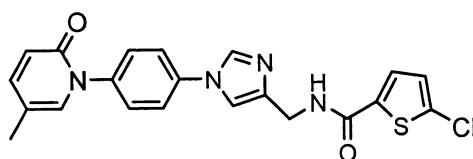
5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(44)



將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(66 mg, 0.15 mmol)、2-羥基-3-甲基吡啶(45 mg, 0.41 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(10 mg)。MS 425.0及427.0 (M+H, CI圖案)。

實例 34

5-氯-N-((1-(4-(5-甲基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(45)

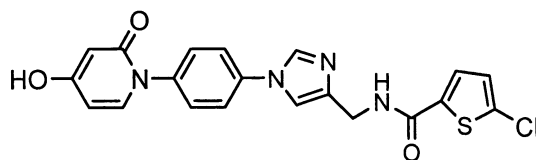


將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲

醯胺 **1-6** (56 mg, 0.13 mmol)、2-羥基-5-甲基吡啶 (45 mg, 0.41 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) 於 DMSO (1 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (8 mg)。MS 425.0 及 427.0 (M+H, CI 圖案)。

實例 35

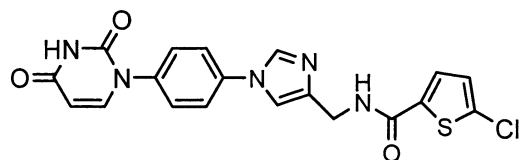
5-氯-N-((1-(4-(4-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (**46**)



將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (66 mg, 0.15 mmol)、2,4-二羥基吡啶 (45 mg, 0.41 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) 於 DMSO (1 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (6 mg)。MS 427.0 及 429.0 (M+H, CI 圖案)。

實例 36

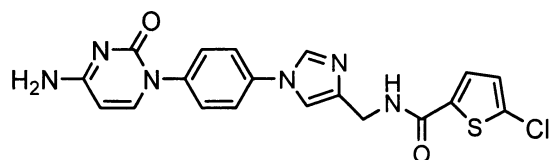
5-氯-N-((1-(4-(2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (**47**)



將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (66 mg, 0.15 mmol)、尿嘧啶 (46 mg, 0.41 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) 於 DMSO (1 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (25 mg)。MS 428.0 及 430.0 ($M+H$, Cl 圖案)。

實例 37

N-((1-(4-(4-氨基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺 (**48**)

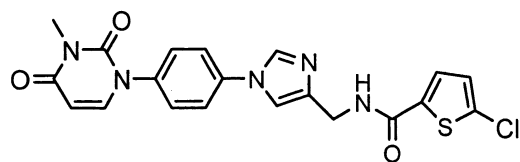


將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (66 mg, 0.15 mmol)、胞嘧啶 (46 mg, 0.41 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K_2CO_3 (50 mg, 0.36 mmol) 於 DMSO (1 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (10 mg)。MS 427.1 及 429.1 ($M+H$, Cl 圖案)。

實例 38

5-氯-N-((1-(4-(3-甲基-2,4-二側氧基-3,4-二氫嘧啶-

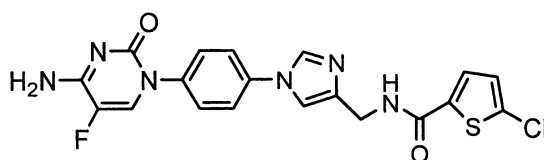
1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(49)



將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (66 mg, 0.15 mmol)、3-甲基尿嘧啶 (60 mg, 0.48 mmol)、8-羥基喹啉 (10 mg, 0.069 mmol) 及 K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol) 於 DMSO (1 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (15 mg)。MS 442.2 及 444.2 ($M+H$, Cl 圖案)。

實例 39

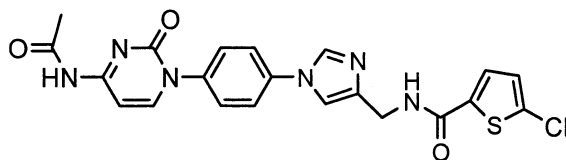
N-((1-(4-(4-氨基-5-氟-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺(50)



將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **1-6** (80 mg, 0.18 mmol)、5-氟胞嘧啶 (60 mg, 0.46 mmol)、8-羥基喹啉 (12 mg, 0.083 mmol) 及 K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (15 mg)。MS 445.2 及 447.2 ($M+H$, Cl 圖案)。

實例 40

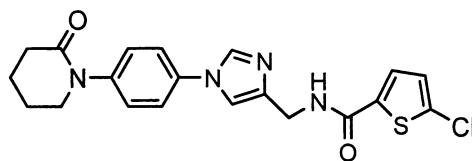
N-((1-(4-(4-乙醯胺基-2-側氧基嘧啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺 (51)



將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 1-6 (80 mg, 0.18 mmol)、N4-乙醯基胞密啶 (65 mg, 0.42 mmol)、8-羥基喹啉 (12 mg, 0.083 mmol) 及 K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (15 mg, 0.079 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (3 mg)。MS 469.3 及 471.2 (M+H, CI 圖案)。

實例 41

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基哌啶-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (52)

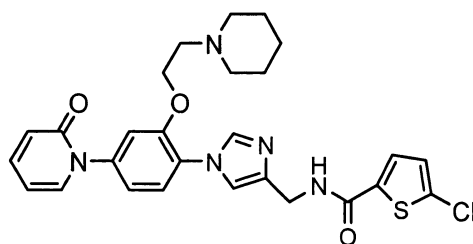


使鹽酸 1-(4-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (60 mg, 0.20 mmol) 及 Pd-C (10%, 31 mg) 於 MeOH (6 mL) 中之混合物在氣球 H_2 中氫化隔夜。隨後，將其經由矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮以得到 1-(4-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)哌啶-2-酮 (54 mg)。

將BOP(130 mg, 0.29 mmol)添加至5-氯-噻吩-2-甲酸**1-5** (43 mg, 0.26 mmol)及三乙胺(0.200 mL, 1.43 mmol)於DMF(2 mL)中之溶液中。攪拌5 min後，將溶液添加至燒瓶中之1-(4-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)哌啶-2-酮之固體樣品(54 mg, 0.18 mmol)中。在室溫下攪拌2 h後，將混合物藉由HPLC純化以得到標題化合物(45 mg)。MS 415.1及417.1 (M+H, CI圖案)。

實例 42

5-氯-N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(**53**)



將2-氯-4-碘苯胺(3.00 g, 12.6 mmol)、2-羥基吡啶**1-7** (1.20 g, 12.6 mmol)、8-羥基喹啉(0.184 g, 1.26 mmol)及K₂CO₃(3.49 g, 25.3 mmol)於DMSO(20 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(0.241 g, 1.27 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。冷卻降溫至室溫後，添加H₂O及nBuOH。將有機相分離、在真空中濃縮以得到呈固體狀物之1-(4-(胺基-3-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮(2.31 g)。

將H₂O₂(50%水溶液, 4.4 mL, 72 mmol)逐滴添加至在0℃下冷卻之三氯乙酸酐(10 mL, 71 mmol)於CH₂Cl₂(25 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌1 h後，逐份添加固體形式之

1-(4-胺基-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮樣品(2.31 g, 11.3 mmol)。添加後，將混合物逐漸自0°C移至室溫且將其在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑。將H₂O添加至殘餘物中以引起沉澱，收集沉澱且將其在真空中乾燥以得到1-(3-氟-4-硝基苯基)吡啶-2(1H)-酮(1.37 g)。

在室溫下，將1-吡啶乙醇(0.40 mL, 3.02 mmol)及NaH(60%, 157 mg, 3.92 mmol)於無水THF(8 mL)中之預混合溶液添加至1-(3-氟-4-硝基苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.70 g, 2.99 mmol)於無水THF(6 mL)之懸浮液中。添加後，懸浮液變得澄清。將混合物在室溫下攪拌隔夜。HPLC顯示反應不完全。再添加1-吡啶乙醇(0.40 mL, 3.02 mmol)及NaH(60%, 157 mg, 3.92 mmol)於無水THF(5 mL)中之預混合溶液。攪拌1 h後，反應完成。添加H₂O及EtOAc。將有機相分離、用5% NaHCO₃洗滌、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮以得到1-(4-硝基-3-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.74 g)。

使1-(4-硝基-3-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.37 g, 1.08 mmol)及Pd-C(10%, 65 mg)於含有6 N HCl(0.5 mL)之MeOH(15 mL)中之混合物於Parr震盪器上在45 psi H₂中氫化隔夜。隨後，將其經由矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮以得到1-(4-胺基-3-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(0.44 g)。

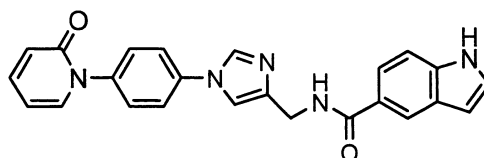
在0°C下，將NaNO₂(75 mg, 1.08 mmol)於H₂O(2 mL)中之溶液逐滴添加至1-(4-胺基-3-(2-(吡啶-1-基)乙氧基)苯

基)吡啶-2(1H)-酮(0.44 g, 1.08 mmol)於濃HCl(3 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌30 min後，添加H₂O(2 mL)中之NaI(0.76 g, 5.07 mmol)。在0℃下攪拌30 min後，將混合物移至室溫且在室溫下攪拌4 h。將溶液用5 N NaOH鹼化至pH 10-12。將產物用EtOAc萃取、用5% NaHCO₃洗滌、經由Na₂SO₄乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由HPLC純化以得到1-(4-碘-3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(116 mg)。

將1-(4-碘-3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮(116 mg, 0.22 mmol)、N-((1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺**3-1**(85 mg, 0.24 mmol)、8-羥基喹啉(14 mg, 0.10 mmol)及K₂CO₃(200 mg, 1.45 mmol)於DMSO(3 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(19 mg, 0.10 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到標題化合物(10 mg)。MS 538.2及540.2 (M+H, CI圖案)。

實例 43

N-((1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-1H-吲哚-5-甲醯胺(**54**)

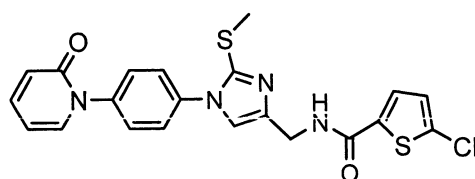


將BOP(135 mg, 0.30 mmol)添加至吲哚-5-甲酸(40 mg, 0.25 mmol)及三乙胺(0.150 mL, 1.08 mmol)於DMF(2 mL)

中之溶液中。攪拌 5 min 後，添加鹽酸 1-(4-(4-(胺基甲基)-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (53 mg, 0.18 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物 (30 mg)。MS 410.2 (M+H)。

實例 44

5-氯-N-((2-(甲基硫基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (**55**)



在室溫下，將 MeI (6 mL, 96.3 mmol) 添加至 2-噻基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (4.00 g, 23.3 mmol) 於丙酮 (30 mL) 中之懸浮液中。最初 10 min 攪拌期間，懸浮液變得澄清，隨後當產物開始沉澱出來時其變混濁。在室溫下攪拌隔夜後，收集沉澱，將其於真空中乾燥以得到 2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (3.47 g)。

將 1,4-二碘苯 **1-1** (4.00 g, 12.1 mmol)、2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (2.26 g, 12.1 mmol)、8-羥基喹啉 (270 mg, 1.86 mmol) 及 K₂CO₃ (3.40 g, 24.6 mmol) 於 DMSO (12 mL) 中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (345 mg, 1.82 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱 3 天。冷卻下來後，添加 H₂O 及 EtOAc。經由矽藻土過濾後，將有機相分離、經由 Na₂SO₄ 乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱以己烷中之 EtOAc (10%-35% EtOAc) 溶離來

純化以得到1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(0.49 g)。

在室溫下，將 LiBH_4 (THF中2 M，3.2 mL，6.4 mmol)添加至1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯(0.49 g，1.26 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 H_2O 及EtOAc。將有機相分離、用5% NaHCO_3 洗滌、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到(1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(0.41 g)。

將二苯基磷醯基疊氮化物(0.80 mL，3.71 mmol)及DBU(0.600 mL，4.02 mmol)添加至(1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲醇(0.41 g，1.18 mmol)於無水二噁烷(10 mL)中之溶液中。在110°C下，將混合物於密封管中加熱3 h。冷卻下來後，添加 H_2O 及EtOAc。將有機相分離、用5% NaHCO_3 洗滌、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱以己烷中之EtOAc(0-20% EtOAc)溶離來純化以得到4-(疊氮基甲基)-1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑(0.39 g)。

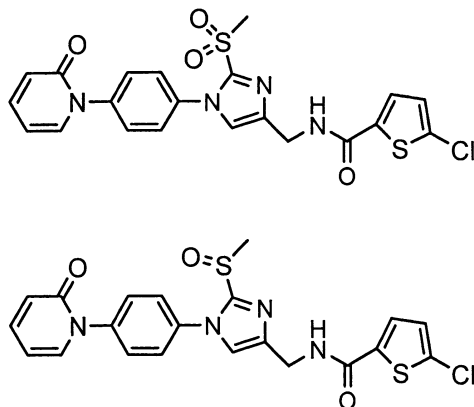
將二水合氯化錫(II)(0.63 g，2.8 mmol)添加至4-(疊氮基甲基)-1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑(0.26 g，0.70 mmol)於EtOAc(10 mL)中之溶液中。在回流下將混合物加熱10 min。冷卻下來後，添加1 N NaOH (10 mL)。將白色沉澱經由矽藻土過濾出來。將EtOAc相分離、經由 Na_2SO_4 乾燥、在真空中濃縮以得到(1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲胺(127 mg)。

將 BOP(235 mg, 0.53 mmol)添加至 5-氯-噻吩-2-甲酸 1-5 (72 mg, 0.44 mmol)及三乙胺(0.150 mL, 1.10 mmol)於 DMF(5 mL)中之溶液中。攪拌 5 min 後，將溶液添加至燒瓶中之(1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲胺樣品(127 mg, 0.37 mmol)中。在室溫下攪拌隔夜後，添加 H₂O 及 EtOAc。將有機相分離、用 5% NaHCO₃ 洗滌、經由 Na₂SO₄ 乾燥、在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 CH₃CN(8 mL)中，添加 H₂O(10 mL)以引起沉澱，收集沉澱且將其真空中乾燥以得到 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(56 mg)。

將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(56 mg, 0.11 mmol)、2-羥基吡啶(30 mg, 0.32 mmol)、8-羥基喹啉(8 mg, 0.055 mmol)及 K₂CO₃(100 mg, 0.72 mmol)於 DMSO(1 mL)中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在 130°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物(22 mg)。MS 457.0 及 459.0 (M+H, CI 圖案)。

實例 45

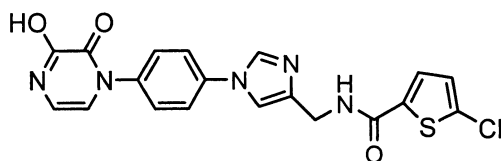
5-氯-N-((2-(甲基磺基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(56)及
5-氯-N-((2-(甲基亞磺基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(57)



將過硫酸氫鉀(155 mg, 0.50 mmol)於H₂O(2 mL)中之溶液添加至5-氯-N-((2-(甲基硫基)-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(42 mg, 0.092 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到硯(6 mg)及亞硯(5 mg)兩種產物。MS 489.0及491.0 (M+H, Cl圖案，硯)；473.0及475.0 (M+H, Cl圖案，亞硯)。

實例 46

5-氯-N-((1-(4-(3-羥基-2-側氧基吡嗪-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(58)

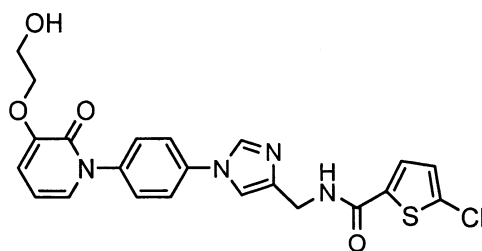


將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(80 mg, 0.18 mmol)、吡嗪-2,3-二醇(50 mg, 0.44 mmol)、8-羥基喹啉(12 mg, 0.083 mmol)及K₂CO₃(100 mg, 0.72 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱4 h。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化

合物 (5 mg)。MS 428.0及 430.0 (M+H, Cl圖案)。

實例 47

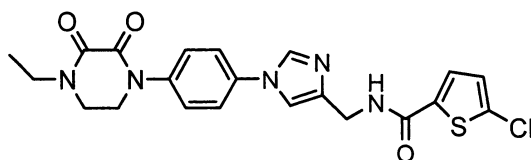
5-氯-N-((1-(4-(3-(2-羥基乙氧基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(59)



在 60 °C 下，將 5-氯-N-((1-(4-(3-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(30 mg，0.070 mmol)、2-溴乙醇(0.020 mL，0.28 mmol)及 Cs₂CO₃(90 mg，0.28 mmol)於 DMSO(1 mL)中之混合物攪拌 1 h。隨後，將其藉由 HPLC 純化以得到標題化合物(5 mg)。MS 471.0及 473.0 (M+H, Cl圖案)。

實例 48

5-氯-N-((1-(4-(4-乙基-2,3-二側氧基哌嗪-1-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(60)

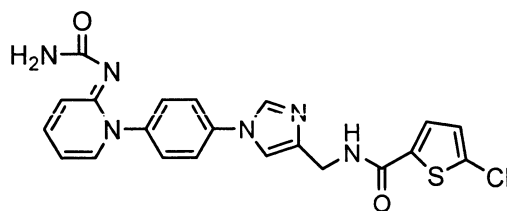


將 5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 1-6(70 mg，0.16 mmol)、N-乙基哌嗪-2,3-二酮(45 mg，0.32 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(0.020 mL，0.19 mmol)及 K₂CO₃(65 mg，0.47 mmol)於 DMSO(1 mL)及 二噁烷(1 mL)

中之混合物用 Ar 脫氣，隨後饋入 CuI (20 mg, 0.10 mmol)。在 110°C 下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由 HPLC 純化混合物以得到標題化合物 (10 mg)。MS 458.1 及 460.1 (M+H, CI 圖案)。

實例 49

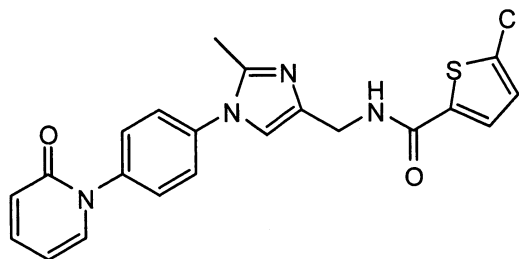
N-((1-(4-(2-(胺甲醯基亞胺基)吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺 (61)



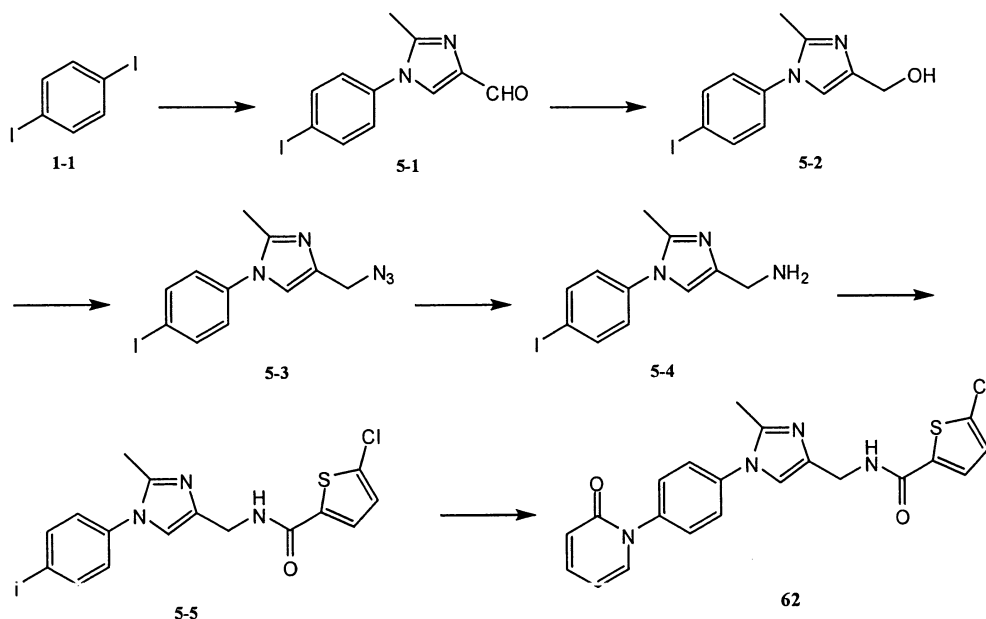
在室溫下，將 (E)-5-氯-N-((1-(4-(2-氯醯胺基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (5 mg, 0.011 mmol) 於 TFA (0.30 mL) 及 H₂O (0.030 mL) 中之溶液攪拌 4 h。在真空中移除溶劑。藉由 HPLC 純化殘餘物以得到標題化合物 (2 mg)。MS 453.0 及 455.1 (M+H, CI 圖案)。

實例 50

5-氯-N-((2-甲基-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (62)



流程 5



步驟 1：

在 120°C 下，將 1,4-二碘苯 1-1 (600 mg, 1.8 mmol)、2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (200 mg, 1.8 mmol)、K₂CO₃ (503 mg, 3.6 mmol)、CuI (105 mg, 0.55 mmol) 及 8-羥基喹啉 (80 mg, 0.55 mmol) 於 5 mL DMSO 及 5 mL 二噁烷中之混合物於密封管中攪拌 2 天。將其冷卻至室溫且向其中添加 60 mL 水。將混合物攪拌 30 min 且經由矽藻土層過濾。將濾液在真空中濃縮且使其經歷逆相製備 HPLC 以分離 1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-甲醛 5-1。C₁₁H₉IN₂O 之 MS 實驗值為 (M+H)+313.0。

步驟 2：

將以上步驟中製備之化合物 (140 mg, 0.45 mmol) 溶解於 5 mL 甲醇中且在室溫下攪拌。向其中添加 NaBH₄ (26 mg, 0.67 mmol)。將混合物攪拌 30 min 且使其經歷製備 HPLC 以

分離(1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲醇**5-2**。

$C_{11}H_{11}IN_2O$ 之MS實驗值為(M+H)+315.0。

步驟3：

將以上步驟中製備之化合物(126 mg, 0.40 mmol)溶解於4 mL無水乙腈中。向其中添加2 mL亞硫醯基氯。將混合物攪拌40 min且在真空中濃縮。隨後，將無水殘餘物溶解於4 mL無水DMF中。向其中添加疊氮化鈉(>5當量)。將混合物在室溫下攪拌1 h且用EtOAc稀釋。將其用鹽水洗滌4次、乾燥且在真空中濃縮以得到粗製4-(疊氮基甲基)-1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑**5-3**。 $C_{11}H_{10}IN_5$ 之MS實驗值為(M+H)+340.0。

步驟4：

將以上製備之粗化合物溶解於2 mL乙醇及2 mL乙酸中。添加鐵粉(10當量)。在90℃浸浴中將混合物攪拌30 min。用20 mL水稀釋混合物。將混合物充分攪拌且經由矽藻土層過濾。將濾液在真空中濃縮且使其經歷製備HPLC以分離(1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲胺**5-4**。 $C_{11}H_{12}IN_3$ 之MS實驗值為(M+H)+314.0。

步驟5：

將以上製備之化合物溶解於50 mL甲醇中且用MP-碳酸酯(10當量)處理。將混合物輕輕攪拌1 h且過濾。將濾液在真空中濃縮以得到相應游離胺(40 mg, 0.13 mmol)。將其溶解於2 mL DMF中。向其中添加DIEA(16 μ L, 0.15 mmol)且在室溫下攪拌。同時，將5-氯噻吩-2-甲酸**1-5**

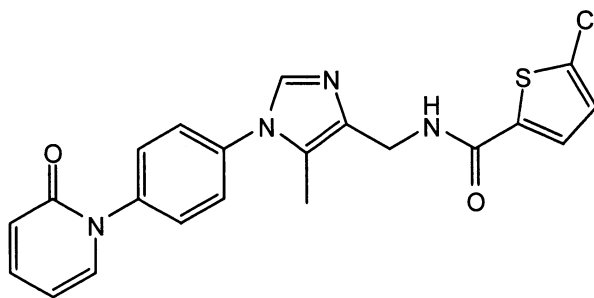
(24 mg, 0.15 mmol)溶解於2 mL無水DMF中。向其中添加DIEA(16 μ L, 0.15 mmol)及HATU(57 mg, 0.15 mmol)。將混合物攪拌10 min。將其添加至經攪拌之游離胺於DMF中之溶液中。將混合物攪拌20 min且使其經歷製備HPLC以分離5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 **5-5**。C₁₆H₁₃ClIN₃OS之MS實驗值為(M+H)+458.0, 460.0。

步驟6：

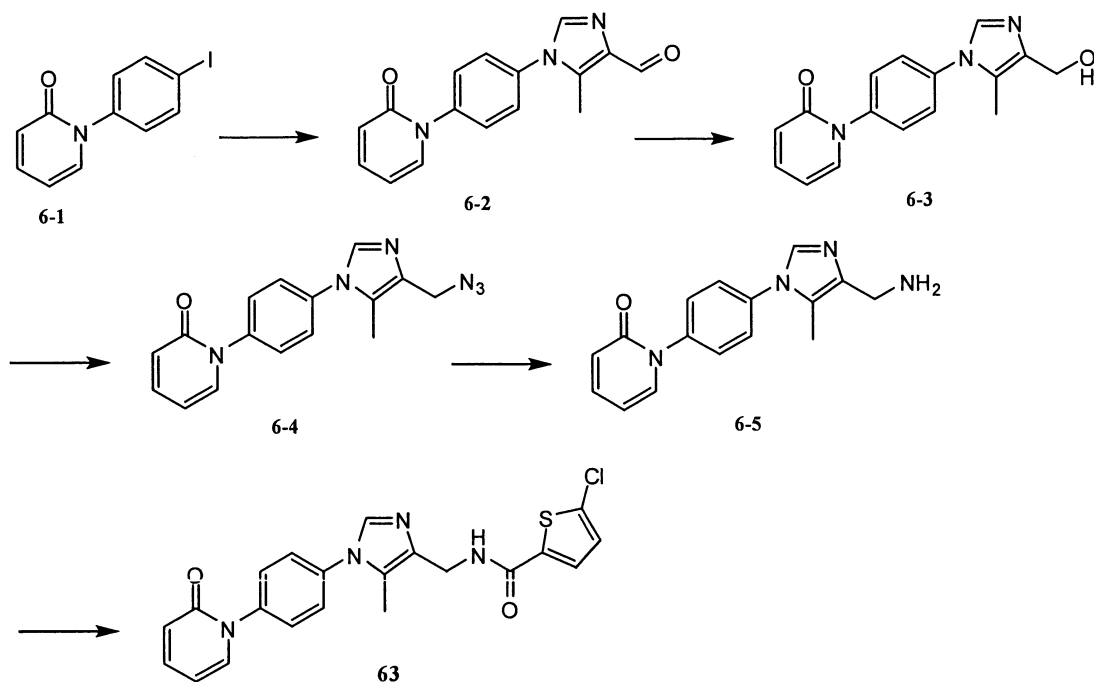
將以上製備之化合物(30 mg, 0.07 mmol)溶解於密封管中之2 mL DMSO中。向其中添加2-羥基吡啶**1-7**(20 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀(48 mg, 0.35 mmol)、CuI(8 mg, 0.04 mmol)及8-羥基喹啉(6 mg, 0.04 mmol)。在130°C浸浴中，將混合物攪拌隔夜。將混合物過濾且使其經歷逆相製備HPLC以分離標題化合物。C₂₁H₁₇ClN₄O₂S之MS實驗值為(M+H)+425.1, 427.1。

實例 51

5-氯-N-((5-甲基-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺 (**63**)



流程 6



步驟 1：

將 1-(4-碘苯基)吡啶-2(1H)-酮 **6-1** (200 mg, 0.67 mmol) 溶解於密封管中之 4 mL DMSO 中。向其中添加 5-甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (300 mg, 2.7 mmol)、 K_2CO_3 (470 mg, 3.4 mmol)、CuI (65 mg, 0.34 mmol) 及 8-羥基喹啉 (50 mg, 0.34 mmol)。在 $130^\circ C$ 下，將混合物攪拌 16 小時。將混合物用 100 mL 乙腈稀釋、充分攪拌且經由矽藻土層過濾。將濾液濃縮且使其經歷製備 HPLC 以分離 5-甲基-1-(4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-甲醛 **6-2**。 $C_{16}H_{13}N_3O_2$ 之 MS 實驗值為 $(M+H)^+$ 280.1。

步驟 2：

在室溫下，將以上製備之化合物 (120 mg, 0.43 mmol) 於 10 mL 甲醇中攪拌。添加 $NaBH_4$ (25 mg, 0.64 mmol)。將混

合物攪拌 1 h 且使其經歷製備 HPLC 以分離 1-(4-(4-(羥基甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 **6-3**。
 $C_{16}H_{15}N_3O_2$ 之 MS 實驗值為 $(M+H)+283.1$ 。

步驟 3：

於 4 mL 乙腈及 4 mL 亞硫酸基氯中攪拌以上製備之化合物 (80 mg, 0.28 mmol)。將混合物攪拌 1 h 且在真空中濃縮。隨後，將無水殘餘物溶解於 3 mL DMSO 中。向其中添加疊氮化鈉 (10 當量)。將混合物攪拌 10 min 且使其經歷製備 HPLC 以分離 1-(4-(4-(疊氮基甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 **6-4**。 $C_{16}H_{14}N_6O$ 之 MS 實驗值為 $(M+H)+307.1$ 。

步驟 4：

將以上製備之化合物 (48 mg, 0.16 mmol) 溶解於 1.5 mL 乙醇及 3 mL 乙酸中。向其中添加鐵粉 (45 mg, 0.80 mmol)。將混合物在 80°C 下攪拌 20 min 且用水稀釋。將其過濾且使其經歷製備 HPLC 以分離 1-(4-(4-(胺基甲基)-5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 **6-5**。 $C_{16}H_{16}N_4O$ 之 MS 實驗值為 $(M+H)+281.1$ 。

步驟 5：

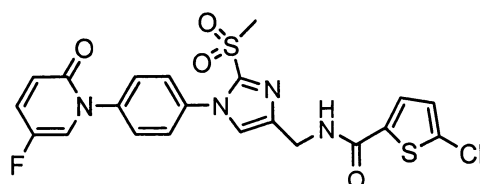
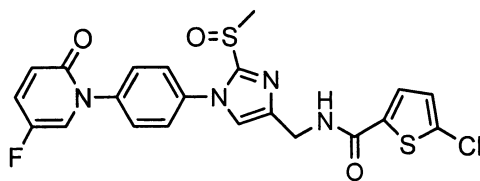
將以上製備之化合物溶解於 30 mL 甲醇中且用 MP-碳酸酯 (10 當量) 處理。將混合物輕輕攪拌 1 h 且過濾。將濾液在真空中濃縮以得到相應游離胺 (45 mg, 0.16 mmol)。將其溶解於 3 mL DMF 中。向其中添加 DIEA (36 μ L, 0.20 mmol) 且在室溫下攪拌。同時，將 5-氯噻吩-2-甲酸 **1-5**

(32 mg, 0.20 mmol)溶解於3 mL無水DMF中。向其中添加DIEA(36 μ L, 0.20 mmol)及HATU(76 mg, 0.20 mmol)。將混合物攪拌10 min。將其添加至經攪拌之游離胺於DMF中之溶液中。將混合物攪拌1 h且使其經歷製備HPLC以分離標題化合物。 $C_{21}H_{17}ClN_4O_2S$ 之MS實驗值為(M+H)+425.1, 427.1。

實例 52

5-氯-N-((1-(4-(5-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亞磺基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(64)及

5-氯-N-((1-(4-(5-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(65)



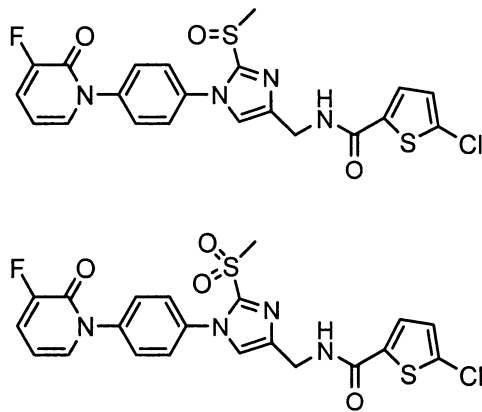
將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(50 mg, 0.10 mmol)、5-氯-2-羥基吡啶(30 mg, 0.26 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及 K_2CO_3 (70 mg, 0.50 mmol)於DMSO(2 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(14 mg, 0.073 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。冷卻降溫至室溫後，添加 H_2O (5 mL)以引起沉澱，收集沉澱且將其真空中乾燥以

得到固體狀物(38 mg)。

將過硫酸氫鉀(145 mg, 0.47 mmol)於H₂O(2 mL)中之溶液添加至該固體狀物(38 mg, 0.080 mmol)於DMF(3 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後, 將其藉由HPLC純化以得到礬(5 mg)及亞礬(4 mg)兩種產物。MS 507.0及509.0 (M+H, C1圖案, 礬); 491.0及493.0 (M+H, C1圖案, 亞礬)。

實例 53

5-氯-N-((1-(4-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基亞磺基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(**66**)及
5-氯-N-((1-(4-(3-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-2-(甲基磺基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(**67**)



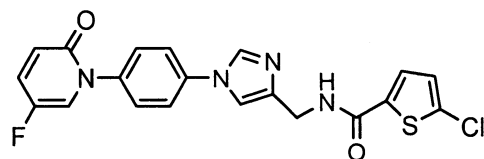
將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-2-(甲基硫基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(50 mg, 0.10 mmol)、3-氯-2-羥基吡啶(30 mg, 0.26 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及K₂CO₃(70 mg, 0.50 mmol)於DMSO(2 mL)中之混合物用Ar脫氣, 隨後饋入CuI(28 mg, 0.15 mmol)。在130℃下, 將混合物於密封管中加熱隔夜。冷卻降溫至室溫後, 添加

H₂O(5 mL)以引起沉澱，收集沉澱且將其在真空中乾燥以得到固體狀物(34 mg)。

將過硫酸氫鉀(200 mg, 0.65 mmol)於H₂O(3 mL)中之溶液添加至該固體狀物(34 mg, 0.072 mmol)於DMF(4 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後，將其藉由HPLC純化以得到礬(2 mg)及亞礬(4 mg)兩種產物。MS 507.0及509.0 (M+H, CI圖案，礬)；491.0及493.0 (M+H, CI圖案，亞礬)。

實例 54

5-氯-N-((1-(4-(5-氯-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺(68)



將5-氯-N-((1-(4-碘苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺1-6(66 mg, 0.15 mmol)、5-氯-2-羥基吡啶(46 mg, 0.40 mmol)、8-羥基喹啉(10 mg, 0.069 mmol)及K₂CO₃(50 mg, 0.36 mmol)於DMSO(1 mL)中之混合物用Ar脫氣，隨後饋入CuI(15 mg, 0.079 mmol)。在130℃下，將混合物於密封管中加熱隔夜。隨後，藉由HPLC純化混合物以得到標題化合物(6 mg)。MS 429.0及431.0 (M+H, CI圖案)。

可使用與以上彼等方法類似之方法製備下表1中之化合物。

表 1：

編號	結構	名稱
69		5-氯-N-((1-(2-(2-甲氧基乙氧基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
70		(R)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
71		(S)-5-氯-N-((1-(2-(2,3-二羥基丙氧基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
72		5-氯-N-((1-(2-(2-羥基吡啶-4-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
73		5-氯-N-((1-(2-(6-羥基吡啶-3-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
74		N-((1-(2-(6-胺基吡啶-3-基)-4-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺

編號	結構	名稱
75		5-氯-N-((1-(4-(4-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
76		5-氯-N-((1-(4-(6-氟-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
77		5-氯-N-((1-(4-(5-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺
78		5-氯-N-((1-(4-(6-羥基-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)苯基)-1H-咪唑-4-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺

實例 55

此實例說明評估本發明之化合物之方法以及此等檢定獲得之結果。本發明之化合物在活體外及活體內之人類Xa因子活性可藉由此項技術中已知之諸如測試其抑制人類血漿Xa因子活性之能力的多種程序來測定。由本發明之化合物所展現的對人類Xa因子抑制之有效親和性可藉由 IC_{50} (單位為nM)來量測。 IC_{50} 值為提供人類Xa因子蛋白水解活性50%抑制所需之化合物濃度(單位為nM)。 IC_{50} 值越小，化合物抑制Xa因子活性之活性越強(越有效)。

偵測且量測對Xa因子之抑制活性之活體外檢定如下：

IC_{50} 及 K_i 測定：

基質：

基質 S-2765(Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA·HCl)係自 Diapharma

(West Chester, OH)獲得。

酶：

人類血漿蛋白Xa因子係購自Haematologic Technologies (Essex Junction, VT)。

方法：

IC₅₀測定

在96孔微量滴定盤中執行之所有檢定均係藉由以下對硝基苯胺肽基質之裂解來量測酶(Xa因子)之蛋白水解活性。用於蛋白水解檢定之檢定緩衝液為Tris緩衝鹽水(20 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1%牛血清白蛋白(BSA), 5%二甲亞砜(DMSO), pH 7.4)。在96孔微量滴定盤中, 將抑制劑連續稀釋以得到自0.01 nM至10 μM之範圍的最終濃度。檢定雙重複之數組孔且包括無抑制劑之對照孔。將酶添加至各孔中(Xa因子濃度 = 1 nM), 將盤振搖5秒鐘且隨後在室溫下培育5分鐘。添加S2765(最終濃度為100 μM)且將盤振搖5秒鐘(各孔中之最終體積為200 μl)。使用Thermomax盤讀取器(Molecular Devices, Sunnyvale, CA), 在405 nm下量測基質水解度歷時2分鐘。對於各範圍之抑制劑濃度, 使用Softmax資料分析軟體, 將基質裂解之初始速度(mOD/min)擬合成四參數方程。自所得曲線擬合獲得之參數C對應於半數最大抑制濃度(IC₅₀)。

K_i測定

用於此系列檢定之檢定緩衝液為Hepes緩衝生理食鹽水(20 mM Hepes, 150 mM NaCl, 5 mM CaCl₂, 0.1% PEG-

8000, pH 7.4)。在96孔微量滴定盤中，將抑制劑於一組雙重複孔中連續稀釋以得到自5 pM至3 μM之範圍的最終濃度。包括無抑制劑之對照孔(8孔)。將酶Xa因子(最終濃度=1 nM)添加至孔中。添加基質S-2765(最終濃度=200 μM)且使用Softmax軟體，用Thermomax盤讀取器在405 nm下量測基質水解度歷時5分鐘。藉由Plate K_i軟體(BioKin Ltd, Pullman, WA)中之非線性最小平方回歸分析初始速度(mOD/min)[Kusmic, 等人, *Analytical Biochemistry* 281: 62-67, 2000]。用於擬合抑制劑劑量-反應曲線之模型為莫裏森方程(Morrison equation)。測定表觀K_i(K_i^{*})。使用以下方程計算總K_i：

$$K_i = \frac{K_i^*}{1 + \frac{[S]}{K_m}}$$

其中[S]為基質濃度(200 μM)且K_m為S2765之米氏常數(Michaelis constant)。

以下實例展現出小於或等於100 nM之Xa因子IC₅₀值：10-12、14、15、18、21-27、30、32、33-36、39-45、47-53、55-59、61-62及64-67。

以下實例展現出大於100 nM且小於500 nM之Xa因子IC₅₀值：17、19、28及46。

以下實例展現出大於或等於500 nM之Xa因子IC₅₀值：13、16、20、29、31、37-38、54、60及63。

實例56

將化合物10用於大鼠研究。製備靜脈內(IV)及經口(PO)

劑量之化合物10(分別為1.0 mg/kg及10 mg/kg)。將IV劑量溶解於50% PEG300中以得到1.0 mg/mL之最終濃度，最終pH值為5.13。將PO劑量以2.0 mg/mL之濃度，2.70之最終pH值懸浮於0.5%甲基纖維素中。

亦使用化合物10進行犬及猴之研究。製備IV及PO劑量之化合物10(分別為1.0 mg/kg及5.0 mg/kg)。與大鼠研究中所用相類似地調配IV劑量(水中50% PEG300)。將PO劑量以1.0 mg/mL之濃度，大約3.50之最終pH值懸浮於0.5%甲基纖維素中。

研究設計

利用總共6隻來自Charles River實驗室(Hollister, CA)之雄性Sprague-Dawley大鼠(n=3隻/給藥組)、3隻來自Marshall BioResources(North Rose, NY)之雄性米格魯犬及3隻雄性恆河猴。在研究利用之前8天對大鼠執行所有手術程序(股靜脈及頸靜脈導管插入術)且在利用之前5天使大鼠在室內適應環境。利用之前，使犬在室內適應環境至少7天且在研究結束時將其放回群體中。猴研究由遠距離合約實驗室進行。

自研究開始之前的下午至給藥後兩個小時(大約18小時)，使所有動物禁食。不限量提供水。所有動物房間處於12小時之光照-黑暗循環(6 A.M.至6 P.M.)中。在進行實驗的早上，稱量動物體重。使大鼠股及頸(僅IV)靜脈血管外露且連接於接取孔。稱量犬的體重且在取血及IV給藥部位(沿頭靜脈及隱靜脈)剃毛。

根據個體重量，以 5.0 mL/kg 之 PO 管飼體積及 1.0 mL/kg 之 IV 單次劑量體積給所有動物服藥。在大鼠、犬及猴給藥後分別經 24、56 及 96 小時之時期，在 3.8% TSC 上獲得血液樣品 (1:10 稀釋度)。對於貧血小板血漿，將血液樣品離心且將所得血漿儲存於 -20°C 下直至進行樣品分析。在給藥後 0 (隔夜)、10 及 24 小時，自 IV 組中之動物中收集大鼠尿樣品於 200 μ L 2% 硼酸上。在收集時，記錄尿體積及耗水量。將尿樣品儲存於 -20°C 下直至進行樣品分析。

樣品分析

使用液相層析聯合質譜法 (LC/MS/MS) 分析血漿及尿樣品中化合物 10 之濃度。簡言之，在 96 孔 Captiva™ 濾盤 (0.2 μ m, Varian, Inc., Palo Alto, CA) 中處理血漿及尿樣品。使用含有 500 ng/mL 內標物 N-(2-(5-氯吡啶-2-基胺甲醯基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基甲脒基)-2-氟苯甲醯胺之乙腈使血漿樣品之等分試樣沉澱。在與含有內標物之乙腈混合前，用血漿稀釋尿樣品之等分試樣。將混合物渦旋且在 4°C 下冷藏 30 分鐘以使得蛋白質完全沉澱。將混合物過濾於 96 孔收集盤中。將濾液注射至配備有渦輪離子噴霧源之 Sciex API3000 LC/MS/MS 上。將化合物 10 與 N-(2-(5-氯吡啶-2-基胺甲醯基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基甲脒基)-2-氟苯甲醯胺在 Thermo Hypersil-Keystone Betasil C₁₈ 管柱 (4.6×100 mm, 5 μ m; Fisher Scientific, Houston, TX) 上分離。移動相梯度為 90% 移動相 A (水中 0.5% 甲酸) 與 10% 移動相 B (90% 乙腈中 0.5% 甲酸) 至 40% 移動相 B (漸進式，經

2.8分鐘)之混合物。以陽離子模式對照 m/z 470→342產物離子(N-(2-(5-氯吡啶-2-基胺甲醯基)-4-甲氧基苯基)-4-(N,N-二甲基甲脒基)-2-氟苯甲醯胺)之峰值面積量測 m/z 411→250產物離子(化合物10)之峰值面積。分析範圍為0.500至10,000 ng/mL。

資料分析

定量下限(LLQ)以下之樣品化合物10之濃度報導為<0.500 ng/mL。對於藥物代謝動力學計算而言，將此等值處理為零。

使用 Watson LIMS 軟體(版本7.1)，藉由血漿濃度-時間資料之非隔室分析計算化合物10之藥物代謝動力學參數值。根據血漿濃度-時間曲線末期期間血漿濃度對時間之自然對數(ln)之線性回歸斜率的絕對值來計算終末消除率常數(k)。根據 $\ln(2)/k$ 計算表觀終半衰期($T_{1/2}$)值。使用線性梯形法則評估血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)值。計算自0時間至最後可偵測濃度之時間之 AUC_{all} 值。根據相應 AUC_{all} 與最後可偵測濃度之和除以k來計算 $AUC_{(0-inf)}$ 值。自IV劑量/ $AUC_{(0-inf)}$ 計算全身清除率(CL)。自IV劑量/ $[k \cdot AUC_{(0-inf)}]$ 計算分布容積(V_z)。自 $CL \cdot$ 平均滯留時間計算穩定狀態下之分布容積(V_{ss})。觀測時記錄最大血漿濃度(C_{max})及達到 C_{max} 之時間(T_{max})。藉由算得PO及IV投藥後劑量標準化 $AUC_{(0-inf)}$ 值之比率(AUC/D)來計算經口生物可用性百分比。結果展示於表2-3及以下圖示中。

表2.藉由非隔室分析測定之靜脈內投藥後大鼠、犬及猴體

內化合物10之藥物代謝動力學參數

參數	單位	平均值±SD		
		大鼠	犬	猴
劑量	mg/kg	1	1	1
T _{1/2}	hr	2.86 ± 1.40		
AUC _{all}	ng*hr/mL	5376 ± 1186	1615 ± 360	12550 ± 5995
AUC _(0-inf)	ng*hr/mL	5404 ± 1163	1622 ± 363	12560 ± 5998
V _Z	L/kg	0.757 ± 0.328	2.73 ± 2.45	2.31 ± 1.71
CL	ML/min/kg	3.19 ± 0.734	10.7 ± 2.69	1.66 ± 1.06
V _{ss}	L/kg	0.368 ± 0.026	0.843 ± 0.288	0.353 ± 0.059
尿中排泄劑量無變化	%	0.248 ± 0.019		

使用 Watson LIMS 軟體 (版本 7.1) 執行非隔室分析。

T_{1/2}：終半衰期

AUC：血漿濃度對時間曲線下面積

V_Z：分布容積

CL：全身清除率

V_{ss}：穩定狀態下之分布容積

表 3. 藉由非隔室分析測定之經口投藥後大鼠、犬及猴體內化合物 10 之藥物代謝動力學參數

參數	單位	平均值±SD		
		大鼠	犬	猴
劑量	mg/kg	10	5	5
T _{1/2}	hr	2.72 ± 0.29		
T _{max}	hr	0.250 ± 0.00	0.583 ± 0.382	2.00 ± 0.00
C _{max}	ng/mL	28890 ± 2084	2717 ± 474	6041 ± 1877
AUC _{all}	ng*hr/mL	68510 ± 12510	5464 ± 1471	42140 ± 17240
AUC _(0-inf)	ng*hr/mL	68590 ± 12490	5475 ± 1475	42150 ± 17250
AUC/D	kg*hr/mL	6859 ± 1249	1095 ± 295	8430 ± 3449
F	%	127 ± 23.1	68.5 ± 15.5	71.6 ± 18.1

使用 Watson LIMS 軟體 (版本 7.1) 執行非隔室分析。

T_{1/2}：終半衰期

T_{max}：達到最大血漿濃度之時間

C_{max}：最大血漿濃度

AUC：血漿濃度對時間曲線下面積

%F：絕對生物可用性

本發明提供許多實施例。顯然可改變實例以提供本發明之其他實施例。因此，應瞭解本發明之範疇係由所附申請專利範圍而非由實例所表示之特定實施例來定義。

【圖式簡單說明】

圖1展示在靜脈內投予1 mg/kg(●)及經口投予10 mg/kg(■)後，雄性Sprague-Dawley大鼠體內化合物10之平均血漿濃度-時間曲線(n=3隻/組)。使用LC/MS/MS量測血漿樣品。

圖2為在靜脈內投予1 mg/kg(●)及經口投予5 mg/kg(■)後，雄性米格魯犬(beagle dogs)體內化合物10之平均血漿濃度-時間曲線(n=3隻/組)。使用LC/MS/MS量測血漿樣品。

圖3展示在靜脈內投予1 mg/kg(●)及經口投予5 mg/kg(■)後，雄性恆河猴(rhesus monkeys)體內化合物10之平均血漿濃度-時間曲線(n=3隻/組)。使用LC/MS/MS量測血漿樣品。

五、中文發明摘要：

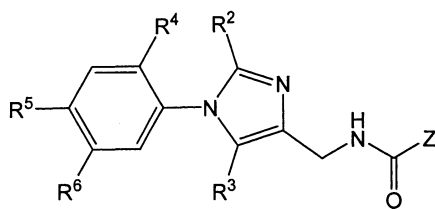
本發明係針對式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥，其為Xa因子抑制劑。本發明亦係針對用於製造此等化合物之中間體、含有此化合物之醫藥組合物、預防或治療多種以不期望的血栓為特徵之病症之方法及抑制血液樣品凝結之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, esters, and prodrugs thereof which are inhibitors of Factor Xa. The present invention is also directed to intermediates used in making such compounds, pharmaceutical compositions containing such a compound, methods to prevent or treat a number of conditions characterized by undesired thrombosis and methods of inhibiting the coagulation of a blood sample.

十、申請專利範圍：

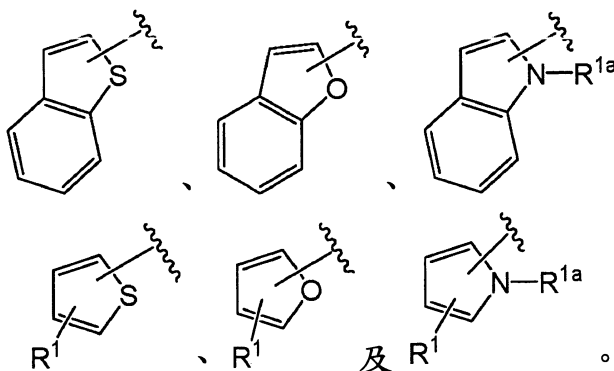
1. 一種具有下式之化合物：



(I)

[其中

Z係選自由以下基團組成之群：

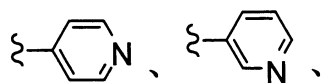


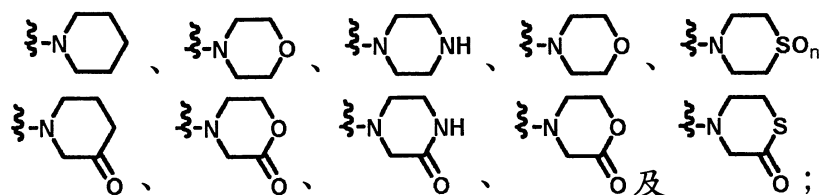
R^1 係選自由鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基組成之群；

R^{1a} 係選自由氫及 C_{1-4} 烷基組成之群；

R^2 及 R^3 獨立地選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 CN 及 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ ；

R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、



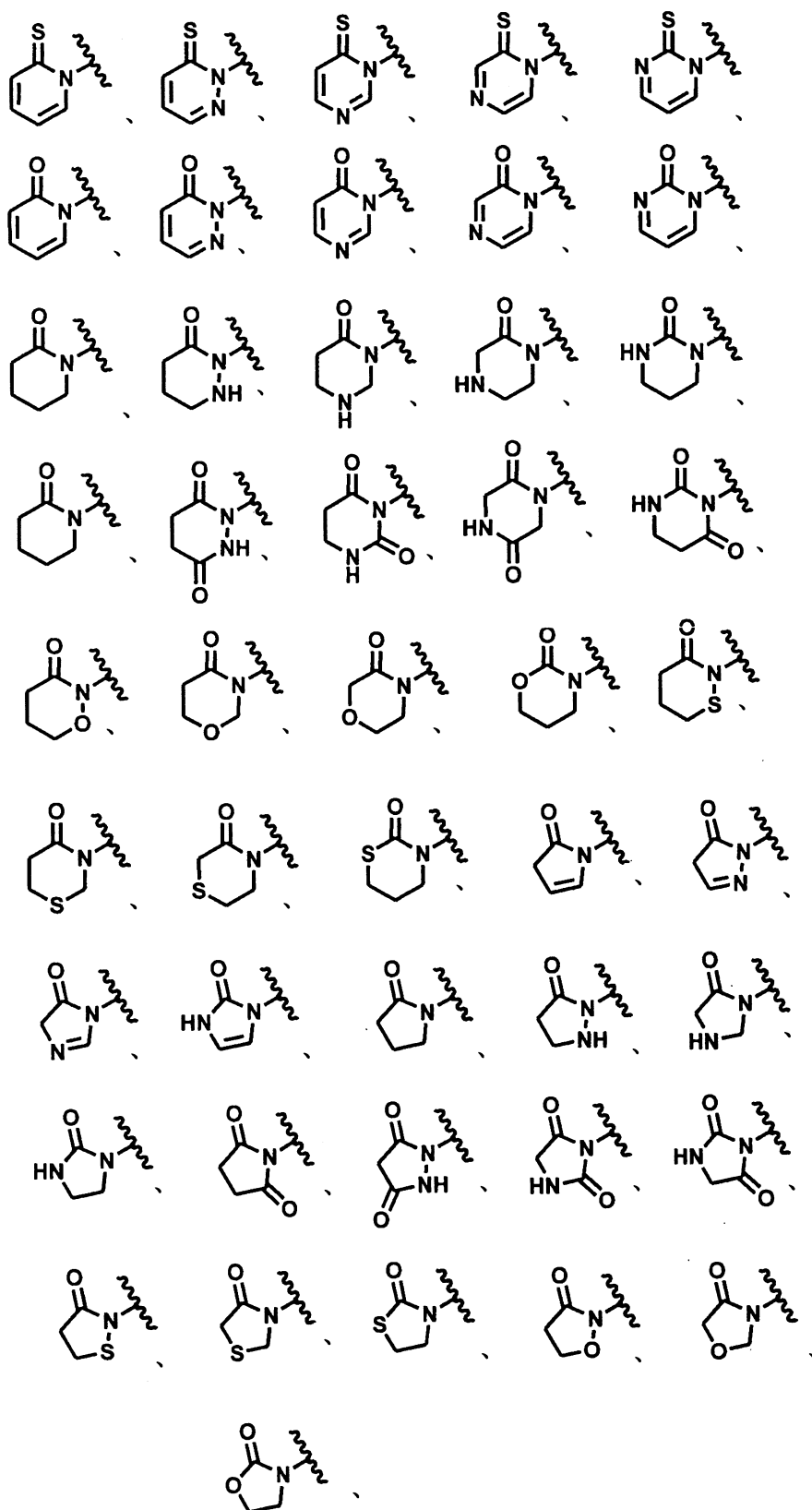


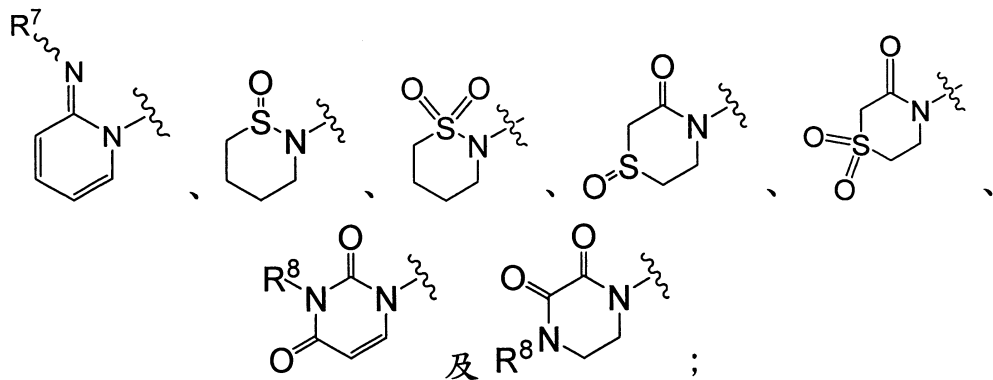
其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 或 R^{4b} 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經1至2個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、烷氧基、雜環基、側氧基、胺基及羧基；

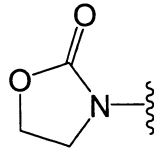
下標 n 為0至2之整數；

R^5 係選自由以下基團組成之群：





其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 $-NH-C(O)-C_{1-8}$ 烷基、羥基、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基，其限制條件為當 R^5 為



時，則在該 R^5 環之5位上不可存在烷基(或經取代之烷基)取代基；

R^6 係選自由氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基組成之群；

R^7 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基、氰基、視情況可經取代之苯基及 $C(O)R^9$ (其中 R^9 為 C_{1-4} 烷基或 NH_2)組成之群；

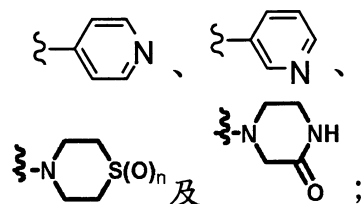
R^8 係選自由氫及 C_{1-4} 烷基組成之群；

波形線指示連接分子其餘部分之點]；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯或前藥。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^2 、 R^3 及 R^6 為氫。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^2 係選自由以下基團組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 COR^{4a} 、 CO_2R^{4a} 、 $CONR^{4a}R^{4b}$ 、 CN 及 $S(O)_2NR^{4a}R^{4b}$ 。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^2 係選自由以下基團組成之群：氫、甲基、 $-S-$ 甲基、 $-S(O)-$ 甲基及 $-S(O)_2-$ 甲基。

5. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為氫或甲基。
6. 如請求項1之化合物，其中 R^6 為氫或氟。
7. 如請求項1之化合物，其中 R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、

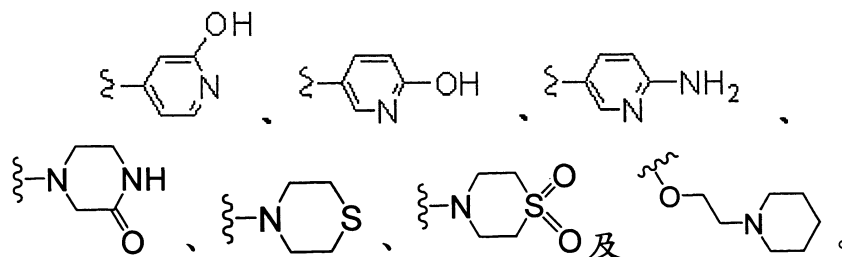


其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基；

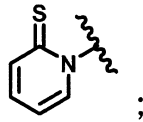
下標 n 為0、1或2；且

R^{4a} 或 R^{4b} 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經羥基、烷氧基或雜環基取代，且波形線指示連接分子其餘部分之點。

8. 如請求項7之化合物，其中 R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、羥基、氟、 $S(O)CH_3$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $NH(CH_2)_2OH$ 、 $-C(O)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、

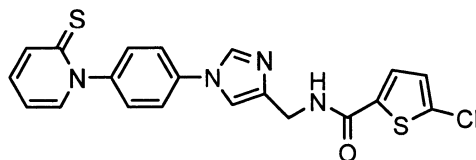


9. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中R⁵為



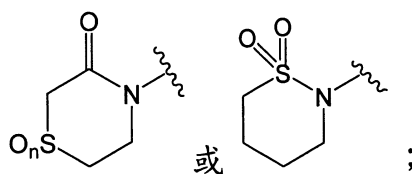
其視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、羥基、C₁₋₈烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基。

10. 如請求項9之化合物，其具有下式：



及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

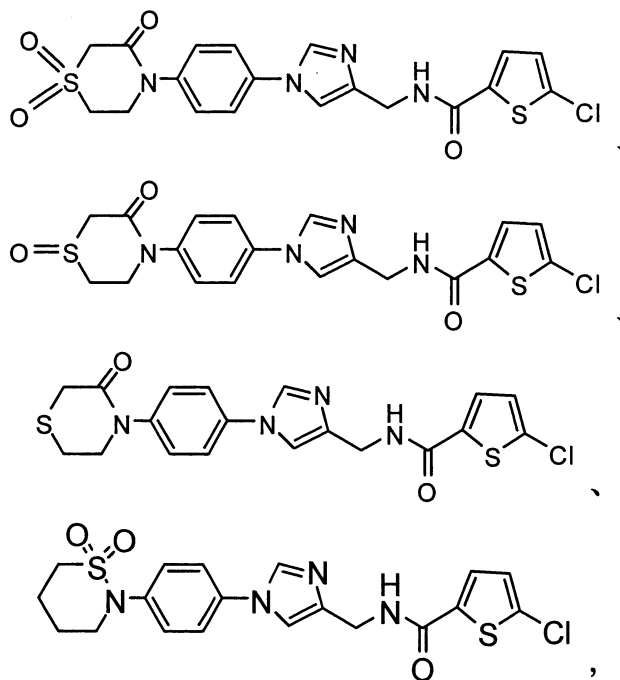
11. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中R⁵為



其視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、羥基、C₁₋₈烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基；且

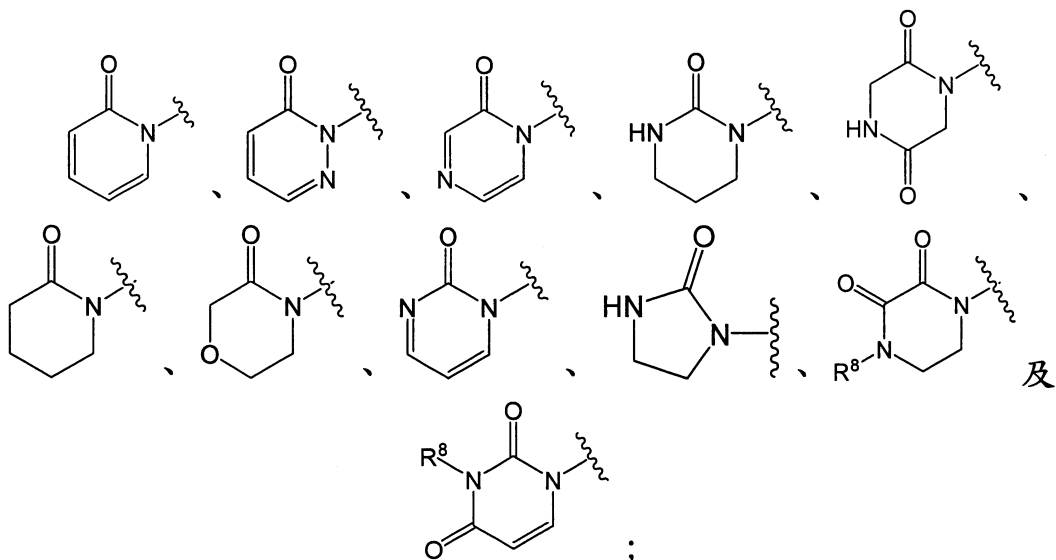
下標n為0、1或2。

12. 如請求項11之化合物，其具有以下結構式：



及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

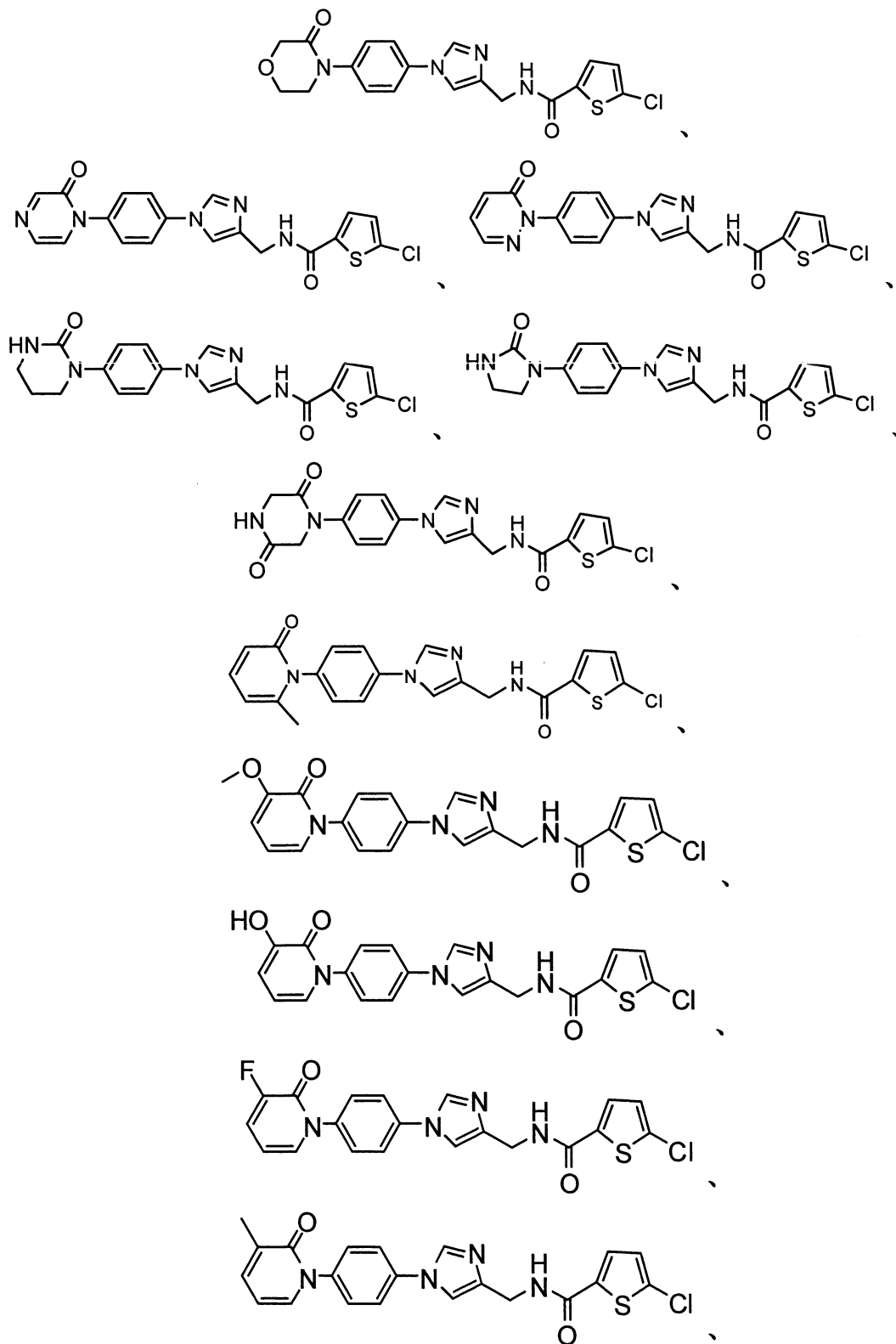
13. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中R⁵係選自由以下基團組成之群：

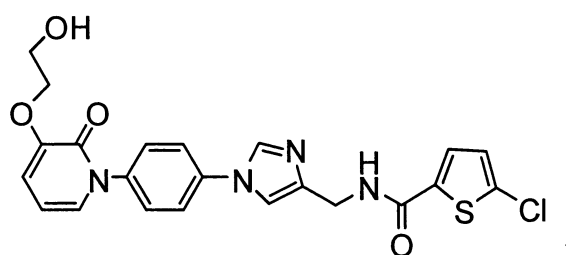
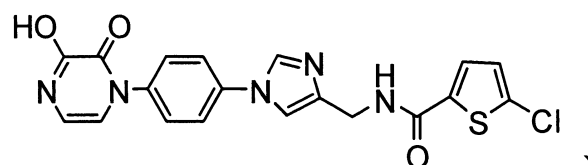
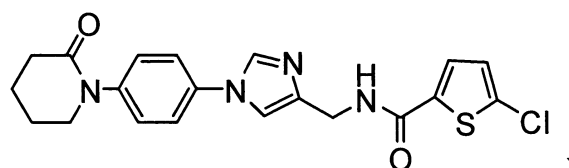
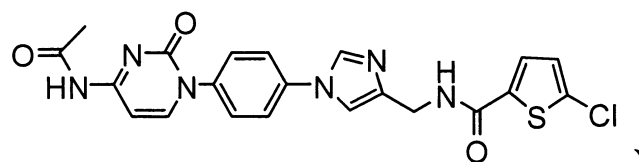
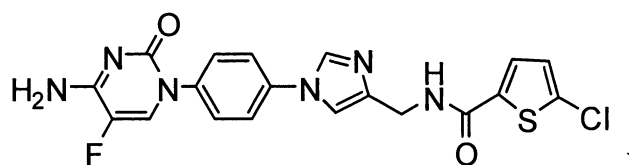
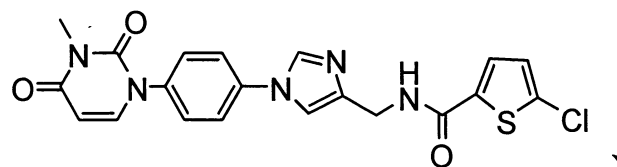
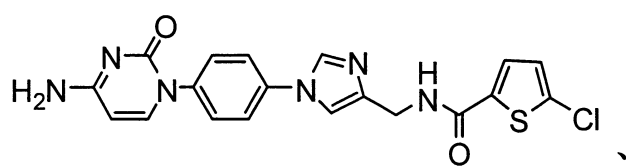
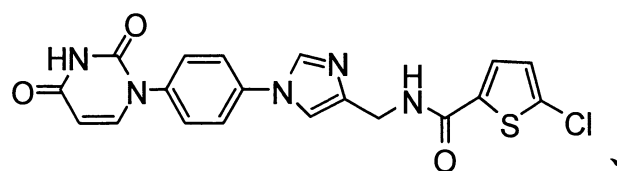
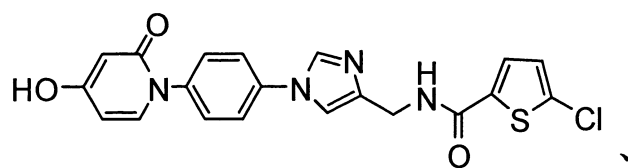
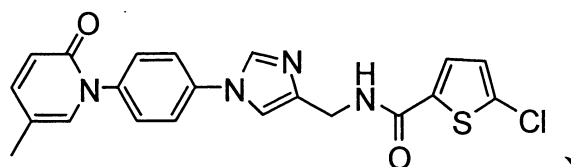


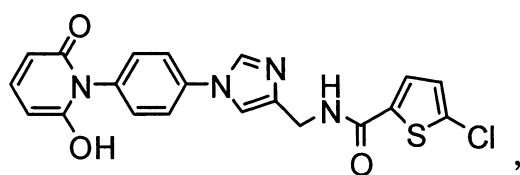
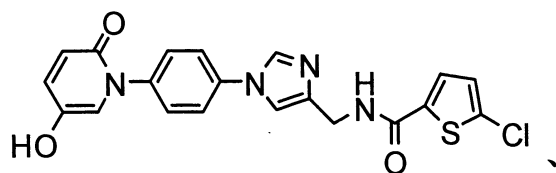
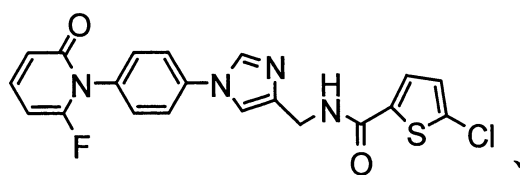
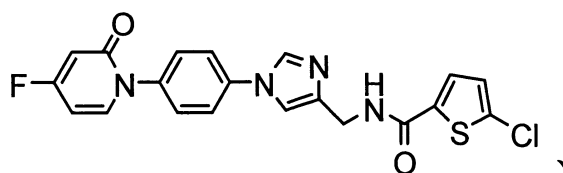
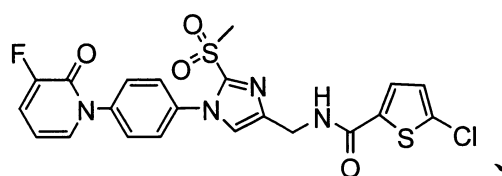
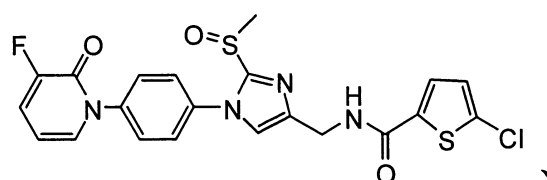
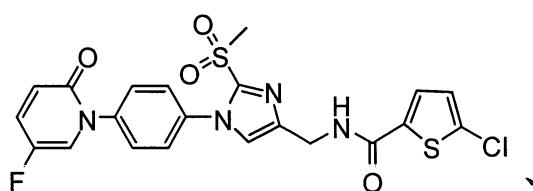
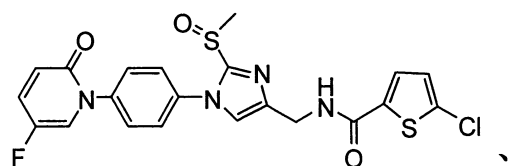
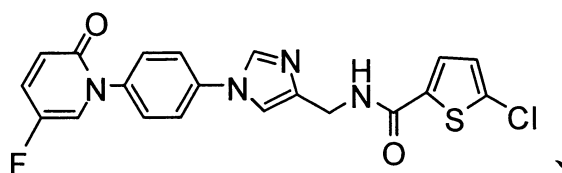
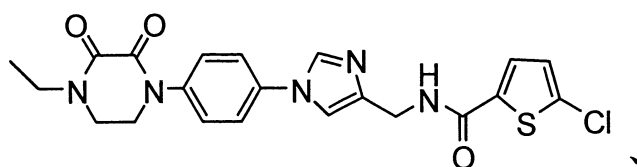
其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、C₁₋₈烷基、-NH-C(O)-C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、羥基、胺基、側氧基、C₁₋₈烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基；

且 R^8 為氫或 C_{1-4} 烷基。

14. 如請求項 13 之化合物，其具有選自由以下各式組成之群的結構式：

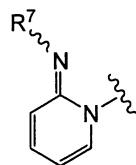






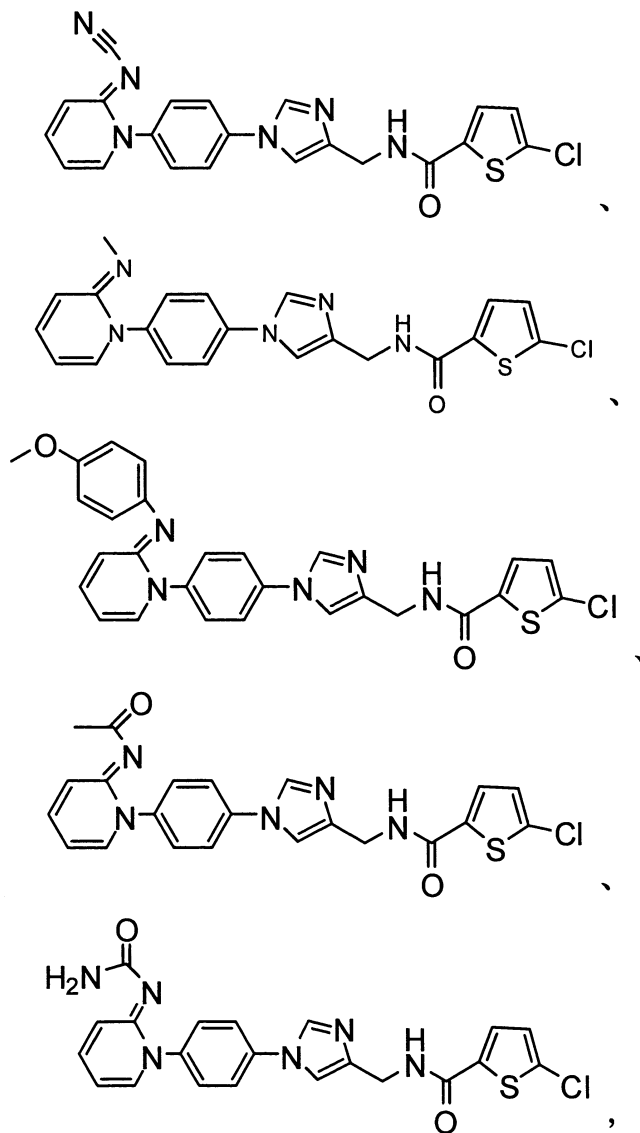
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

15. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中 R^5 為



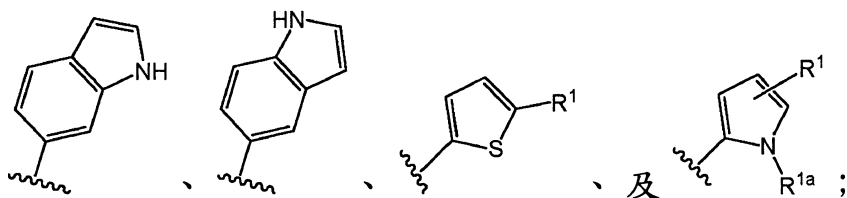
其中 R^7 係選自由氫、 C_{1-4} 烷基、氰基、視情況可經取代之苯基及 $C(O)R^9$ (其中 R^9 為 C_{1-4} 烷基或胺基)組成之群。

16. 如請求項15之化合物，其具有選自由以下各式組成之群的結構式：



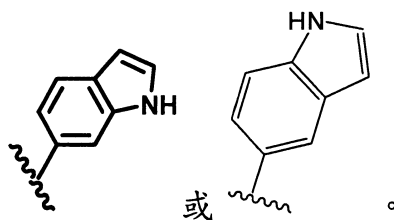
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

17. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中Z係選自由以下基團組成之群：

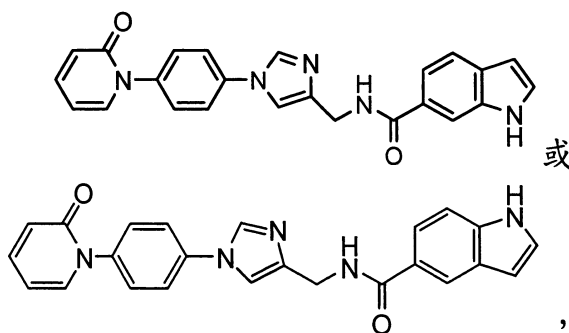


且 R^1 為鹵素或 C_{2-8} 炔基且 R^{1a} 為氫或甲基。

18. 如請求項17之化合物，其中Z為：

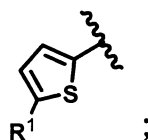


19. 如請求項18之化合物，其具有以下結構式：



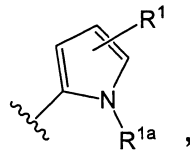
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

20. 如請求項17之化合物，其中Z為：



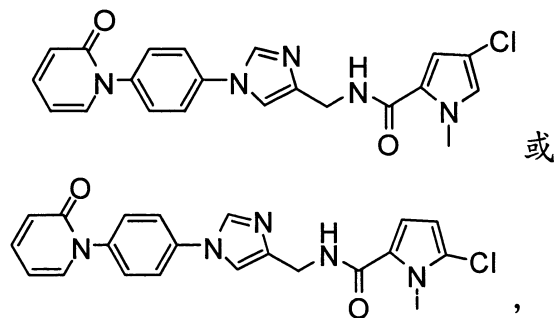
且 R^1 為鹵素或 C_{2-8} 炔基。

21. 如請求項17之化合物，其中Z為：



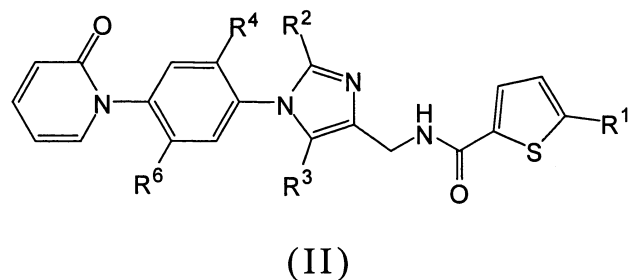
其中 R^1 為鹵素或 C_{2-8} 炔基且 R^{1a} 為氫或甲基。

22. 如請求項 21 之化合物，其具有以下結構式：



及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

23. 如請求項 1 之化合物，其具有下式：

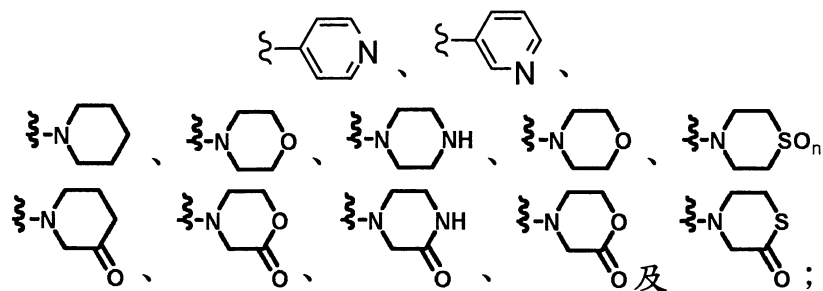


其中

R^1 係選自由鹵素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基組成之群；

R^2 及 R^3 獨立地選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 及 $S(O)_2R^{4a}$ ；

R^4 係選自由以下基團組成之群：氫、鹵素、 OR^{4a} 、 SR^{4a} 、 $S(O)R^{4a}$ 、 $S(O)_2R^{4a}$ 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、 CO_2R^{4a} 、



其中此等環系統之各個視情況可經1至3個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、胺基、側氧基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、羥基、 C_{1-8} 烷氧基、雜環烷基、雜芳基及雜芳基- C_{1-4} 烷基；

R^{4a} 或 R^{4b} 各自獨立地為氫或 C_{1-4} 烷基，其視情況可經1至2個獨立地選自由以下基團組成之群的取代基取代：鹵素、羥基、烷氧基、雜環基、側氧基、胺基及羧基；

R^6 係選自由氫、鹵素及 C_{1-4} 烷基組成之群；

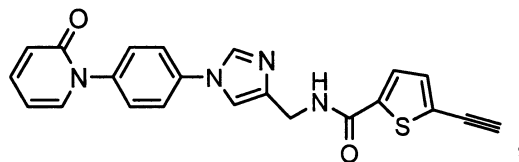
下標n為0至2之整數；

波形線指示連接分子其餘部分之點；

及其醫藥學上可接受之酯、鹽及前藥。

24. 如請求項23之化合物，其中 R^1 為 C_{2-8} 炔基。

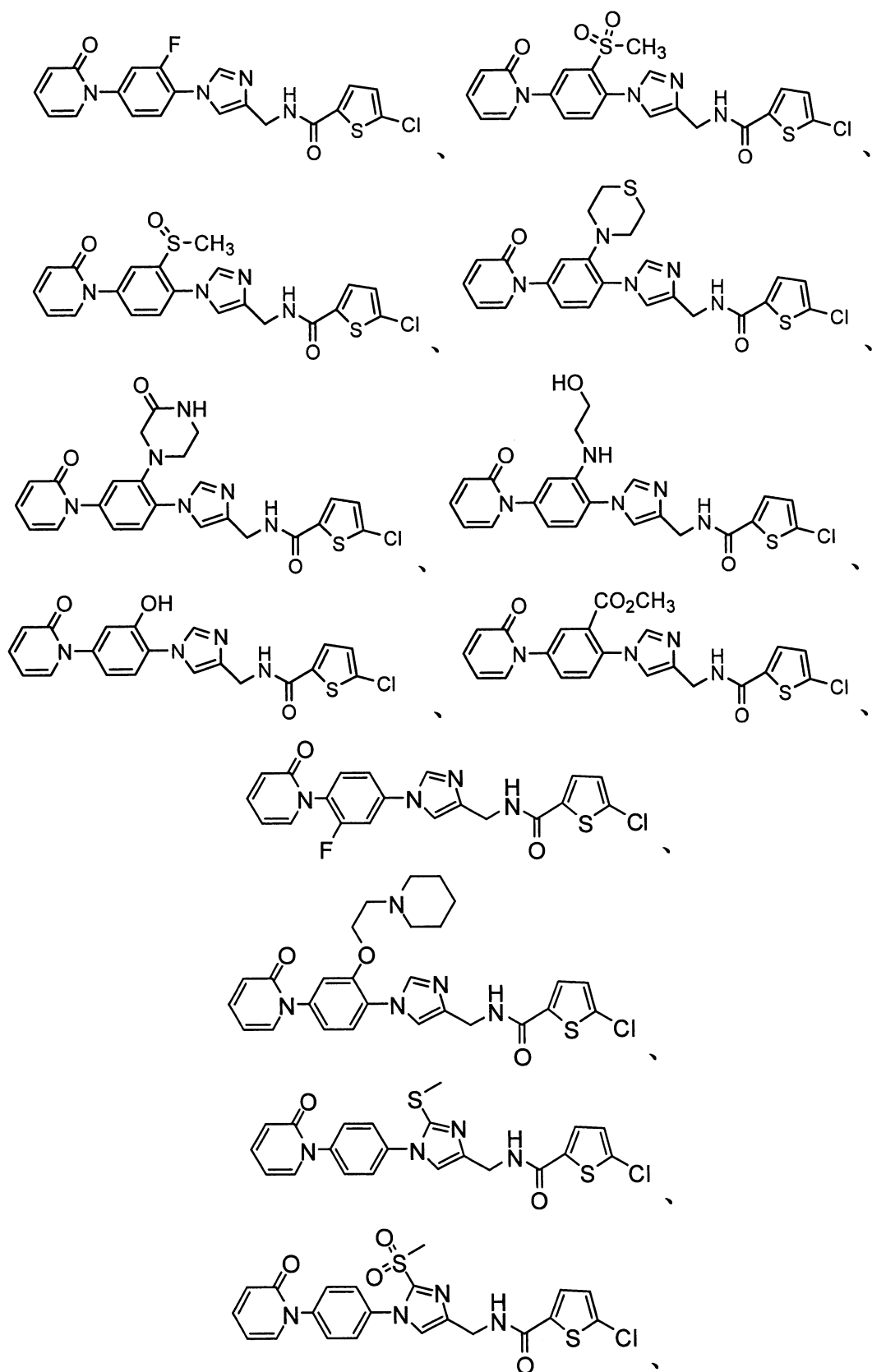
25. 如請求項24之化合物，其具有下式：

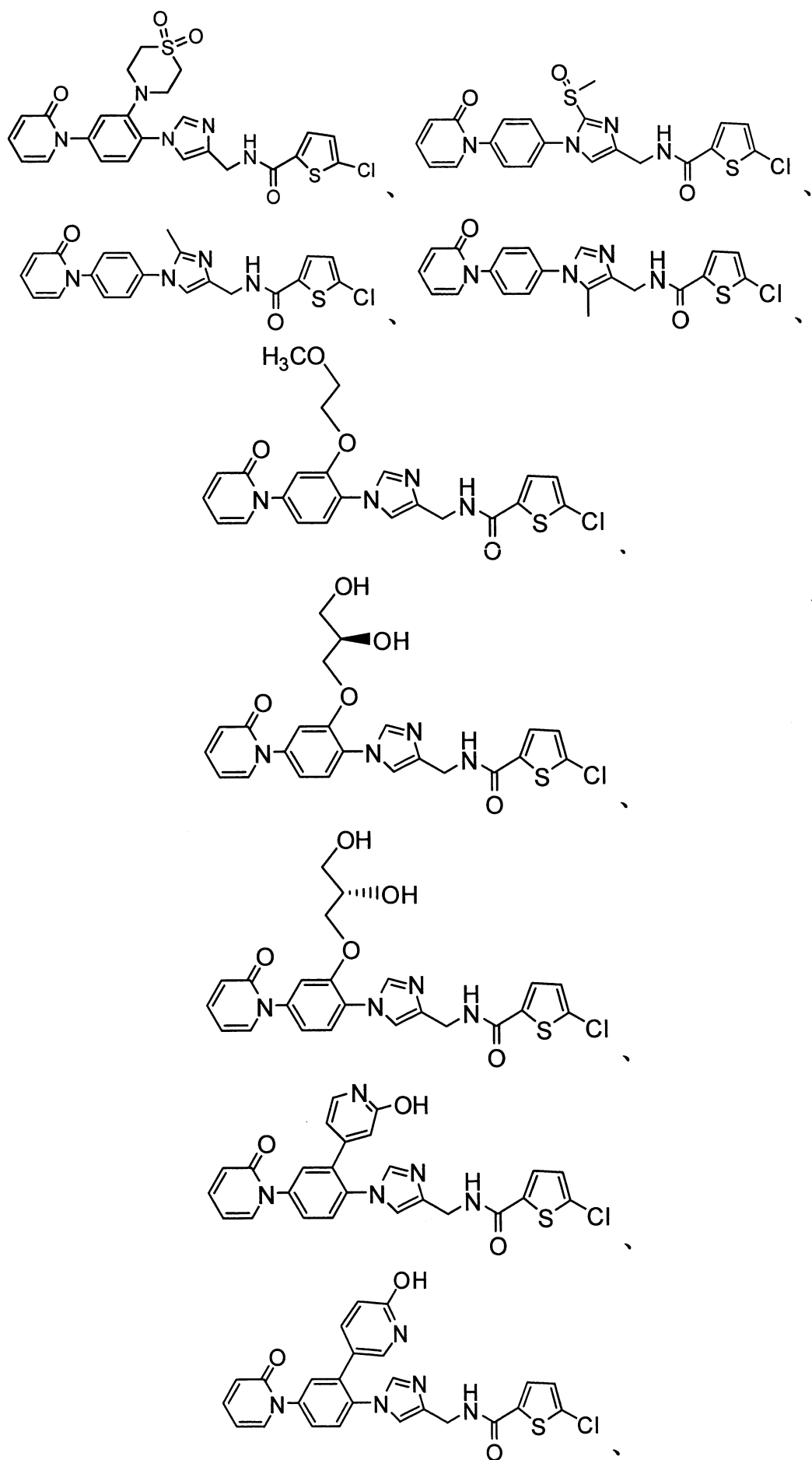


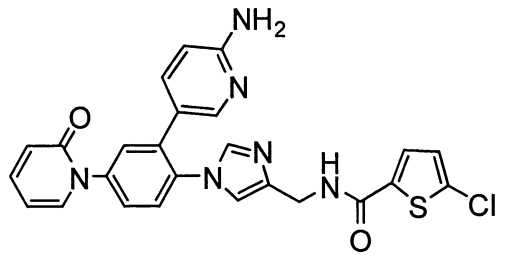
及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

26. 如請求項23之化合物，其中 R^1 為鹵素。

27. 如請求項23之化合物，其具有選自由以下各式組成之群的結構式：



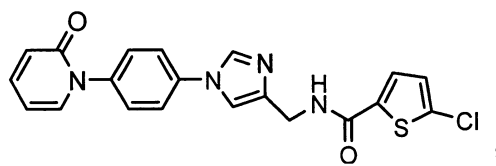




及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

28. 如請求項23之化合物，其中R⁴為氫。

29. 如請求項28之化合物，其具有下式：



及其醫藥學上可接受之鹽、酯及前藥。

30. 如請求項1至29中任一項之化合物，其為經分離及經純化之形式。

31. 一種組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如請求項1至30中任一項之化合物。

32. 一種預防或治療哺乳動物之以不期望的血栓為特徵之病症的方法，其包含將治療有效劑量之如請求項1至30中任一項之化合物投予該哺乳動物之步驟。

33. 如請求項32之方法，其中該病症係選自由以下病症組成之群：急性冠狀動脈症候群，心肌梗塞，不穩定心絞痛，難治性心絞痛，溶血栓療法後或冠狀動脈血管成形術後發生之梗阻性冠狀動脈血栓，血栓介導之腦血管症候群，栓塞性中風，血栓性中風，短暫缺血性發作，靜脈血栓，深部靜脈血栓，肺栓塞，凝血病，散播性血管內凝血症，血栓性血小板減少性紫癍病，血栓閉塞性脈

管炎，與肝素誘發之血小板減少相關之血栓性疾病，與體外循環相關之血栓性併發症，與諸如心導管或其他血管內導管、主動脈內氣球幫浦、冠狀動脈血管支架或心臟瓣膜之器械之使用相關之血栓性併發症，及需要安裝彌補裝具(prosthetic device)之病症。

34. 一種抑制血液樣品凝結之方法，其包含使該樣品與如請求項1至30中任一項之化合物接觸。

十一、圖式：

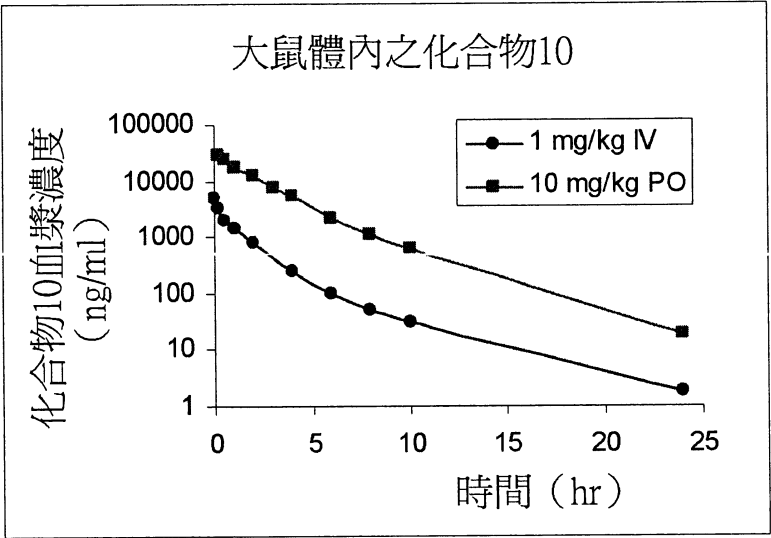


圖1

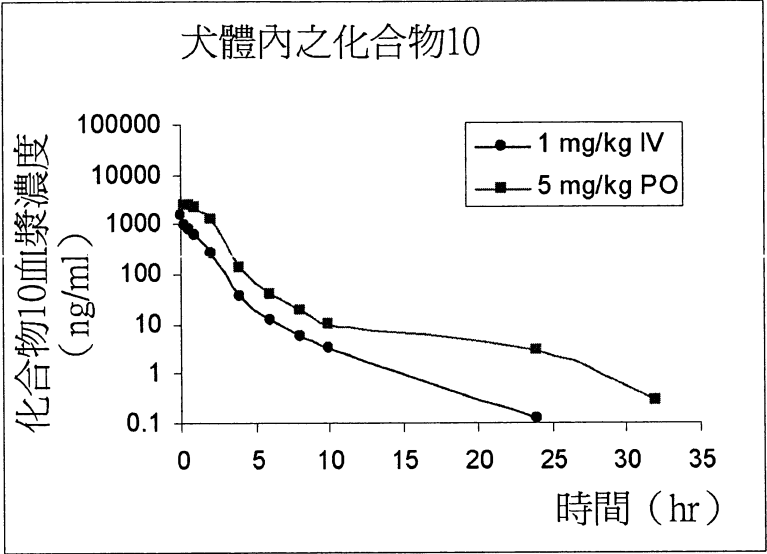


圖2

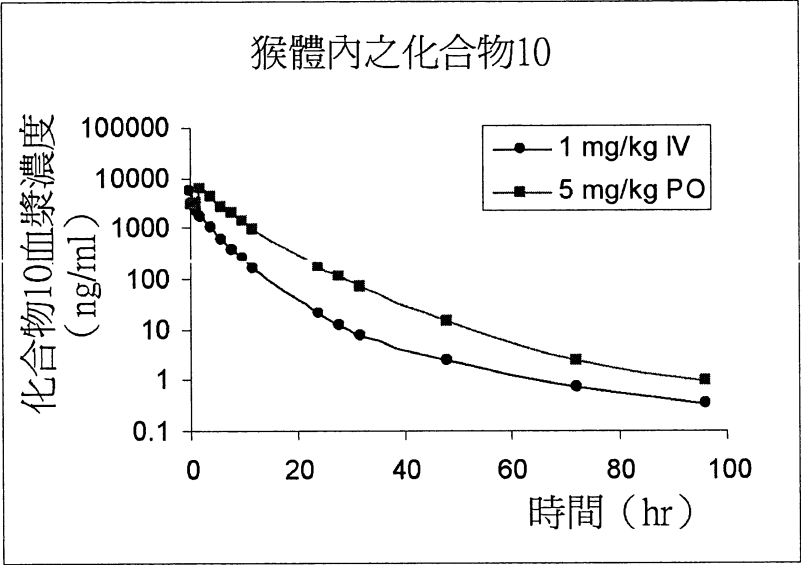


圖3

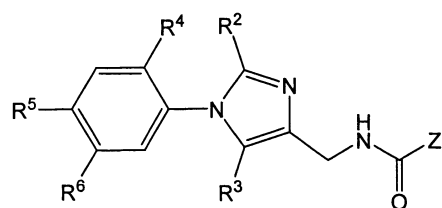
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)