

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：95126242

※申請日期：95.7.18

※IPC 分類：C07D; A61K

2006.6/1
COP 237/4
A61K 31/501
A61P 5/16

一、發明名稱：(中文/英文)

甲狀腺荷爾蒙受體激動劑

THYROID HORMONE RECEPTOR AGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 南茜-艾倫 海恩斯

HAYNES, NANCY-ELLEN

2. 丹尼斯 約翰 柯提茲

KERTESZ, DENIS JOHN

3. 雪利 林恩 比崔尼可-柯爾

PIETRANICO-COLE, SHERRIE LYNN

4. 鄺義民

QIAN, YIMIN

5. 納森 羅伯特 史考特

SCOTT, NATHAN ROBERT

6. 蘇崇修

SO, SUNG-SAU

7. 西堤 恰比海 賽卡

THAKKAR, KSHITIJ CHHABILBHAI

8. 傑佛遜 萊特 提利

TILLEY, JEFFERSON WRIGHT

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

3. 美國 U.S.A.

4. 美國 U.S.A.

5. 美國 U.S.A.

6. 香港 HONG KONG

7. 美國 U.S.A.

8. 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；2005年07月21日；60/701,215

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

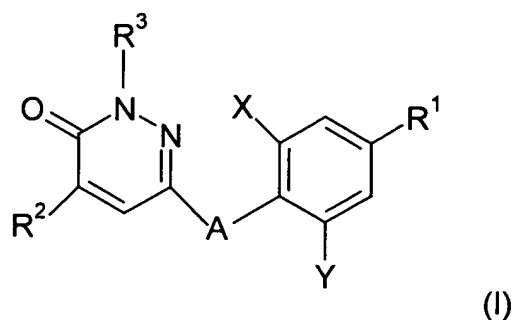
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對一種新穎甲狀腺受體配位體，特定言之係關於式(I)之噻嗪酮類似物



其中：

A為O、CH₂、S、SO或SO₂；

X及Y各獨立選自由Br、Cl及-CH₃組成之群；

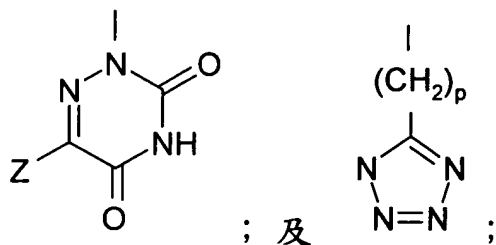
R¹係選自由以下基團組成之群

-(CH₂)_nCOOH；

-OCH₂COOH；

-NHC(=O)COOH；

-NHCH₂COOH；



Z為H或-C≡N；

R²為具有1至4個C原子之低碳烷基；

R³為H或低碳烷基；

n為1或2；

p為1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

本發明亦係針對製備此等化合物之方法，該等化合物對治療代謝疾病(諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病)係有用的且可用於其他失調症及疾病(諸如NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、肝脂變、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)。下文中所有引用或依靠之文獻以引用的方式明確地併入本文中。

【先前技術】

甲狀腺荷爾蒙對於正常生長及發育及對於維持代謝穩定為關鍵的(Paul M. Yen Physiological reviews, 第81(3)卷：第1097-1126頁(2001))。甲狀腺荷爾蒙之循環水平由下視丘/垂體/甲狀腺(HPT)軸中之反饋機制緊密調節。甲狀腺功能障礙導致甲狀腺功能低下或甲狀腺功能亢進明確說明甲狀腺荷爾蒙對心功能、體重、代謝、代謝率、體溫、膽固醇、骨骼、肌肉及行為發揮深刻作用。

甲狀腺荷爾蒙由甲狀腺產生且以兩種不同形式分泌入循環，3,5,3',5'-四-碘基-L-甲狀腺胺酸(T4)及3,5,3'-三-碘基-L-甲狀腺胺酸(T3)。雖然T4為由甲狀腺所分泌之主要形式，但T3為更具生物活性之形式。T4經所有組織中但主要為肝臟及腎臟中之組織特異性脫碘酶轉化為T3。甲狀腺荷爾蒙之生物活性由甲狀腺荷爾蒙受體(TR)介導(M.A. Lazar Endocrine Reviews, 第14卷：第348-399頁(1993))。TR屬於已知為核受

體之總科。TR與充當配位體誘導轉錄因子之類視色素受體一起形成雜二聚體。TR具有一配位體結合結構域、一DNA結合結構域及一胺基末端結構域且經與DNA反應元件及與各種核共活化劑及共抑制劑相互作用而調節基因表現。甲狀腺荷爾蒙受體衍生自兩種個別基因， α 及 β 。此等截然不同之基因產物經RNA分化加工產生其各自受體之多種形式。主要甲狀腺受體同型異構物為 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 。甲狀腺荷爾蒙受體 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 及 $\beta 2$ 結合甲狀腺荷爾蒙。已展示甲狀腺荷爾蒙受體亞型在其對特定生物性反應之作用上可不同。近來研究提出TR $\beta 1$ 在調節TRH(促甲狀腺素釋放荷爾蒙)中及於肝臟中調節甲狀腺荷爾蒙活性上起重要作用。TR $\beta 2$ 在調節TSH(促甲狀腺荷爾蒙)中起重要作用(Abel等人J. Clin. Invest, 第104卷：第291-300頁(1999))。TR $\beta 1$ 在調節心率中起到重要作用(B. Gloss等人Endocrinology, 第142卷：第544-550頁(2001)；C. Johansson等Am. J. Physiol., 第275卷：第R640-R646頁(1998))。

若副作用可得以最小化或消除，則甲狀腺荷爾蒙之一些作用可為治療有益的(Paul M. Yen Physiological Reviews, 第81(3)卷：第1097-1126頁(2001)；Paul Webb Expert Opin. Investig. Drugs, 第13(5)卷：第489-500 (2004)頁)。例如，甲狀腺荷爾蒙增加代謝率、氧消耗及熱產生且藉以減輕體重。減輕體重將藉由改善與肥胖症相關之並存疾病而在肥胖患者中具有有益作用，且亦可對患有2型糖尿病之肥胖患者之血糖控制具有有益作用。

甲狀腺荷爾蒙之另一治療有益作用為降低血清低密度脂蛋白 (LDL)(Eugene Morkin 等人 *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 第 37 卷 : 第 1137-1146 頁 (2004))。已發現甲狀腺功能亢進與低總血清膽固醇相關聯, 其歸因於甲狀腺荷爾蒙增加肝 LDL 受體表現及刺激膽固醇至膽汁酸之代謝 (J.J. Abrams 等人 *J. Lipid Res*, 第 22 卷 : 第 323-38 頁 (1981))。反之甲狀腺功能低下與高膽固醇血症相關聯且已知甲狀腺荷爾蒙替代療法可降低總膽固醇 (M. Aviram 等人 *Clin. Biochem*, 第 15 卷 : 第 62-66 頁 (1982); J.J. Abrams 等人 *J. Lipid Res*, 第 22 卷 : 第 323-38 頁 (1981))。在動物模型中已展示甲狀腺荷爾蒙具有增加 HDL 膽固醇及藉由增加 apo A-1 (HDL 之主要脂蛋白元之一者) 之表現改善 LDL 與 HDL 比率之有益作用 (Gene C. Ness 等人 *Biochemical Pharmacology*, 第 56 卷 : 第 121-129 頁 (1998); G.J. Grover 等人 *Endocrinology*, 第 145 卷 : 第 1656-1661 頁 (2004); G.J. Grover 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 第 100 卷 : 第 10067-10072 頁 (2003))。經由甲狀腺荷爾蒙對 LDL 及 HDL 膽固醇之作用, 甲狀腺荷爾蒙亦可降低動脈粥樣硬化及其他心血管疾病之風險係可能的。動脈粥樣硬化血管疾病之發病率與 LDL 膽固醇之水平直接相關。此外, 存在甲狀腺荷爾蒙降低脂蛋白 (a) (一種在患有動脈粥樣硬化之患者中升高之重要危險因子) 之證據 (Paul Webb *Expert Opin. Investig. Drugs*, 第 13(5) 卷 : 第 489-500 頁 (2004); de Bruin 等人 *J. Clin. Endo. Metab*, 第 76 卷 : 第 121-126 頁 (1993))。

隨著肥胖症及其並存疾病(糖尿病、代謝綜合症及動脈粥樣硬化血管疾病)之發病率在流行性比率上升高，可治療此等疾病之化合物之利用將為十分期望的。至今，天然產生之甲狀腺荷爾蒙之治療用途由受限於甲狀腺功能亢進相關聯之不利副作用(尤心血管毒性)。

【發明內容】

因而，已進行合成展示增加之甲狀腺荷爾蒙受體 β 選擇性及/或組織選擇作用之甲狀腺荷爾蒙類似物的嘗試。此等甲狀腺荷爾蒙模擬劑可產生所欲之體重、脂質、膽固醇及脂蛋白的減少及對心血管功能或下視丘/垂體/甲狀腺軸之正常功能減少之影響(A.H. Underwood等人Nature，第324卷：第425-429頁(1986)，G. J. Grover等人PNAS，第100卷：第10067-10072頁(2003)；G.J. Grover Endocrinology，第145卷：第1656-1661頁(2004)；Yi-lin Li等人PCT Int. Appl. WO 9900353 (1999)；Thomas S. Scanlan等人PCT Int. Appl. WO 9857919 (1998)；Keith A. Walker等人美國專利第5,284,971 (1994)號；Mark D. Erion等PCT Int. Appl. WO 2005051298 (2005)；Malm Johan Current Pharmaceutical Design，第10(28)卷：第3525-3532頁(2004)；Expert Opin. Ther.專利，第14卷：第1169-1183頁(2004)；Thomas S. Scanlan Current Opinion in Drug Discovery & Development，第4 (5)卷：第614-622頁(2001)；Paul Webb Expert Opinion on Investigational Drugs，第13 (5)卷：第489-500頁(2004))。

避免甲狀腺功能亢進及甲狀腺功能低下之非所欲作用同時

保持甲狀腺荷爾蒙之有益作用的甲狀腺荷爾蒙類似物的研製將開闢對於患有代謝疾病(諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症、糖尿病)及其他失調症及疾病(諸如肝脂變及NASH、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌、甲狀腺疾病及相關失調症及疾病)之患者的新治療途徑。

與本發明之化合物結構不同之噻嗪酮化合物已得以預先揭示(Teruomi等人 Agricultural and Biological Chemistry, 第38(6)卷: 1169-76 (1974); P.D. Leeson等 J. Med. Chem. 第32卷: 第320-326頁(1989); Eur. Pat. Appl. EP 188351 (1986); Damien John Dunnington PCT Int. Appl. WO 9702023 (1997); 及 Eur. Pat. Appl. EP 728482 (1996))。

因而, 相對此背景仍存在對具有甲狀腺荷爾蒙之有益作用同時避免非所欲作用的新穎甲狀腺荷爾蒙模擬劑(例如, 新穎噻嗪酮甲狀腺荷爾蒙模擬劑)的需要。

應瞭解本文所採用之術語係為達描述特別實施例之目的, 且不欲為限制性的。此外, 雖然在本發明之實踐或測試中可使用與彼等本文所述之方法、裝置及物質相似或相同之任何方法、裝置及物質, 但現將描述較佳之方法、裝置及物質。

【實施方式】

如本文所使用, 術語"烷基"意謂(例如)可經取代或未經取代之分支或未分支、環狀或非環狀、飽和或不飽和(例如烯基或炔基)烴基。其中為環狀處, 烷基較佳為C₃至C₁₂, 更佳為C₄至C₁₀, 更佳為C₄至C₇。其中為非環狀處, 烷基較佳為

C_1 至 C_{10} ，更佳為 C_1 至 C_6 ，更佳為甲基、乙基、丙基(正丙基或異丙基)、丁基(正丁基、異丁基或第三-丁基)或戊基(包括正戊基及異戊基)、更佳為甲基。因而應瞭解如本文所使用之術語"烷基"包括烷基(分支或未分支)、經取代烷基(分支或未分支)、烯基(分支或未分支)、經取代烯基(分支或未分支)、炔基(分支或未分支)、經取代炔基(分支或未分支)、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、環炔基及經取代環炔基。

如本文所使用，術語"低碳烷基"意謂(例如)分支或未分支、環狀或非環狀、飽和或不飽和(例如烯基或炔基)烴基，其中該環狀低碳烷基為 C_5 、 C_6 或 C_7 ，且其中該非環狀低碳烷基為 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 ，較佳為1至4個碳原子。典型低碳烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基或異丙基)、丁基(正丁基、異丁基或第三-丁基)、戊基及己基。因而應瞭解如本文所使用之術語"低碳烷基"包括(例如)低碳烷基(分支或未分支)、低碳烯基(分支或未分支)、低碳炔基(分支或未分支)、環狀低碳烷基、環狀低碳烯基及環狀低碳炔基。當附著至另一官能基時，如本文所使用之低碳烷基可為二價，例如，-低碳烷基-COOH。非環狀、分支或未分支低碳烷基為較佳。

在式(I)之 R^2 位置，低碳烷基具有1至4個碳原子。較佳之 R^2 為具有3個碳原子之低碳烷基。更佳為異丙基。

如本文所使用，術語"芳基"意謂(例如)經取代或未經取代之環碳芳族基(諸如苯基或萘基)、或含有一或多個(較佳一個)雜原子之經取代或未經取代雜芳族基(諸如吡啶基、吡咯

基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基吡唑基、咪唑基、三唑基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、吡唑基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基及苯并異噻唑基)。

烷基及芳基可經取代或未經取代。當經取代時，通常將存在(例如)1至3個取代基，較佳2個取代基。取代基可包括(例如)：含碳基團，諸如烷基、芳基、芳基烷基(例如經取代及未經取代之苯基、經取代及未經取代之苄基)；鹵素原子及含鹵素基團，諸如鹵烷基(例如，三氟甲基)；含氧基團，諸如醇(例如羥基、羥基烷基、芳基(羥基)烷基)、醚(例如烷氧基、芳氧基、烷氧基烷基、芳氧基烷基)、醛(例如羧醛)、酮(例如烷基羰基、烷基羰基烷基、芳基羰基、芳基烷基羰基、芳基羰基烷基)、酸(例如羧基、羧基烷基)、酸衍生物：諸如酯(例如烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基羰氧基、烷基羰氧基烷基)、醯胺(例如胺基羰基、單-或二-烷基胺基羰基、胺基羰基烷基、單-或二-烷基胺基羰基烷基、芳基胺基羰基)、胺基甲酸酯(例如烷氧基羰基胺基、芳氧基羰基胺基、胺基羰氧基、單-或二-烷基胺基羰氧基、芳基胺基羰氧基)及脲(例如單-或二-烷基胺基羰基胺基或芳基胺基羰基胺基)；含氮基團，諸如胺基(如胺基、單-或二-烷基胺基、胺基烷基、單-或二-烷基胺基烷基)、疊氮化合物、腈(例如氰基、氰基烷基)、硝基；含硫基團，諸如硫醇、硫醚、亞碲及碲(如烷基硫基、烷基亞碲基、烷基碲基、烷基硫基烷

基、烷基亞碲基烷基、烷基碲基烷基、芳基硫基、芳基亞碲基、芳基碲基、芳基硫基烷基、芳基亞碲基烷基、芳基碲基烷基)；及含有一或多個(較佳為一個)雜原子之雜環基團(例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡丙啶基、吡丁啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、咪唑啶基、咪唑啉基、吡唑啶基、四氫呋喃基、哌喃基、吡喃酮基、吡啶基、吡嗪基、噻嗪基、哌啶基、六氫氮雜卓基、哌嗪基、嗎啉基、噻蔡基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吲哚基、羥吲哚基、異吲哚基、吲唑基、吲哚啉基、7-吡吲哚基、苯并哌喃基、香豆素基、異香豆素基、喹啉基、異喹啉基、喹啶基、吡嗒啉基、喹啉基、吡哆吡啶基、苯并噁嗪基、喹啉基、吡烯基、吡基、異吡基、吡嗪基及吡啉基)。

該等低碳烷基可經取代或未經取代，較佳未經取代。在為經取代處，通常將存在(例如)1至3個取代基，較佳2個取代基。

如本文所使用，術語"烷氧基"意謂(例如)烷基-O-且"烷醯基"意謂(例如)烷基-CO-。烷氧基取代基或含烷氧基之取代基可經(例如)一或多個烷基所取代。

如本文所使用，術語"鹵素"意謂(例如)氟、氯、溴或碘基，較佳為氯或溴基，且更佳為氟基。

"醫藥學上可接受"(諸如醫藥學上可接受之載劑、賦形劑等)意謂醫藥學上可接受且實質上對該特定化合物將投予之受試者無毒性。

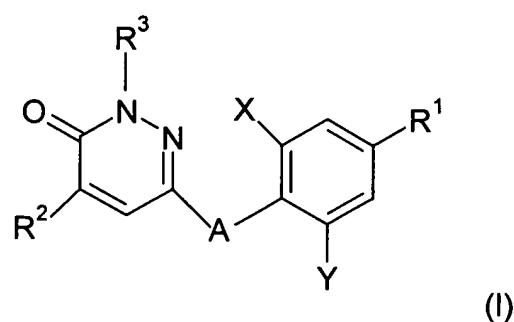
"醫藥學上可接受之鹽"係指習知酸加成鹽或鹼加成鹽，其保持式I之化合物的生物學效用及特性且自適合之有機或無機酸或者有機或無機鹼形成。樣品酸加成鹽包括彼等衍生自無機酸(諸如氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸)之鹽及彼等衍生自有機酸(諸如對-甲苯磺酸、水楊酸、甲磺酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸)之鹽及其類似物。樣品鹼加成鹽包括彼等衍生自銨、鉀、鈉及氫氧化四級銨(諸如氫氧化四甲基銨)之鹽。將醫藥化合物(即藥物)之化學改質為鹽係熟知之技術，其用於嘗試改進包括物理或化學穩定性之特性(例如化合物之吸濕性、流動性或溶解度)。例如見 H. Ansel 等人之 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*(第六版1995)第196及1456-1457頁。

"醫藥學上可接受之酯"係指具有羧基之式I之習知經酯化合物，該等酯保持式I之化合物的生物學效用及特性且在活體內(在有機體中)分裂為相應活性羧酸。在本發明中，酯可存在於(例如) R^1 為 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $-OCH_2COOH$ 、 $-NHC(=O)COOH$ 或 $-NHCH_2COOH$ 處。在活體內分裂(在此情況中為水解)為相應羧酸之酯基的實例為彼等在其中以視情況可經取代之低碳烷基(例如以雜環、環烷基等)置換氫的酯基。經取代低碳烷基酯之實例為彼等在其中以吡咯啉、哌啉、嗎啉、N-甲基哌嗪等取代低碳烷基之酯。在活體內分裂之基團可為(例如)乙基、嗎啉基乙基及二乙基胺基乙基。結合本發明，因為 $-NH_2$ 可在活體內分裂且經羥基置換以形成相

應之羧酸，故亦認為-CONH₂為酯。

關於用於醫藥化合物之傳遞的酯之實例及用途的進一步資訊在 Design of Prodrugs. Bundgaard H. 編 (Elsevier, 1985) 中提供。亦見於 H. Ansel 等人之 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (第 6 版 1995) 第 108-109 頁；Krogsgaard-Larsen 等人之 Textbook of Drug Design and Development (第二版 1996) 第 152-191 頁。

更詳細而言，本發明係關於式(I)之化合物：



其中：

A 為 O、CH₂、S、SO 或 SO₂；

X 及 Y 各獨立選自由 Br、Cl 及 -CH₃ 組成之群；

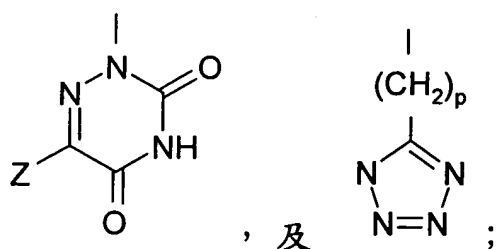
R¹ 係選自由以下基團組成之群：

-(CH₂)_nCOOH；

-OCH₂COOH；

-NHC(=O)COOH；

-NHCH₂COOH；



Z 為 H 或 $-\text{C}\equiv\text{N}$;

R^2 為低碳烷基 ;

R^3 為 H 或低碳烷基 ;

n 為 1、2 或 3 ;

p 為 1 或 2 ;

或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

式(I)之化合物為個別較佳的，且其生理學上可接受之鹽為個別較佳的，且其醫藥學上可接受之酯為個別較佳的，其中式(I)之化合物為尤其較佳的。

式(I)之化合物可具有一或多個不對稱C或S原子且因而可作為鏡像異構混合物、立體異構體之混合物或作為光學純化合物存在。

如上所述之較佳式(I)之化合物為彼等化合物，其中X及Y各為Br。其他較佳化合物為彼等化合物，其中X及Y各為Cl。又一其他較佳化合物為彼等化合物，其中X及Y各為 $-\text{CH}_3$ 。此外，較佳X為Cl且Y為 $-\text{CH}_3$ 。

如以上所描述之較佳式(I)之化合物為彼等化合物，其中 R^1 係選自由以下基團組成之群：

$-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$;

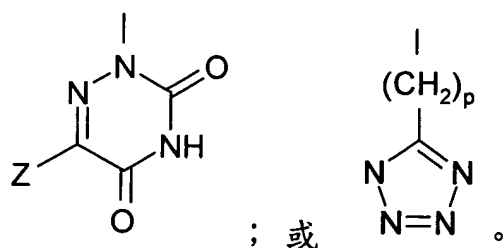
$-\text{OCH}_2\text{COOH}$;

-NHC(=O)COOH；及

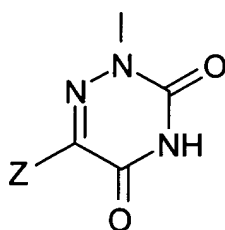
-NHCH₂COOH；及

其酯。

較佳地，其中R¹為-(CH₂)_nCOOH。較佳n為1。其他較佳化合物為彼等化合物，其中R¹為-NHC(=O)COOH。其他較佳化合物為彼等化合物，其中R¹為：



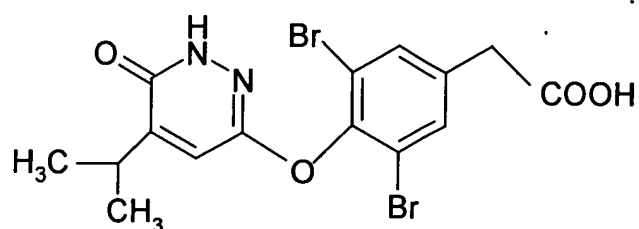
更佳地，其中R¹為



較佳地，Z為CN。

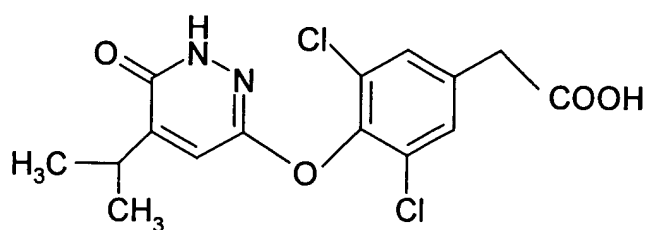
在式(I)之化合物中(如以上所描述)，較佳R²為具有1至4個C原子之低碳烷基。更佳地，R²為具有1至3個C原子之低碳烷基。其他較佳如上所述之式(I)之化合物為彼等化合物，其中R³為CH₃。

尤其較佳之如以上所定義的式(I)之化合物為



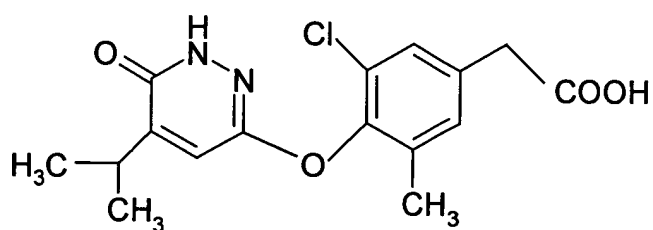
或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

另一尤其較佳之如以上所定義的式(I)之化合物為



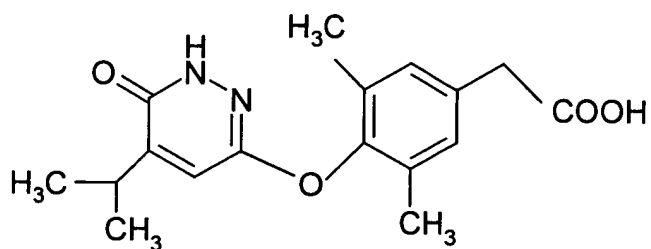
或其醫藥學上可接受之鹽。

另一尤其較佳之如以上所定義的式(I)之化合物為



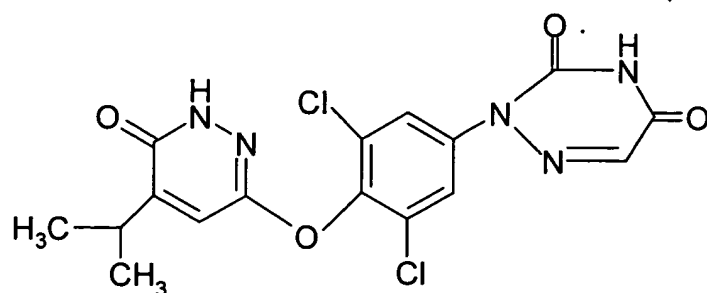
或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

另一尤其較佳之如以上所定義的式(I)之化合物為



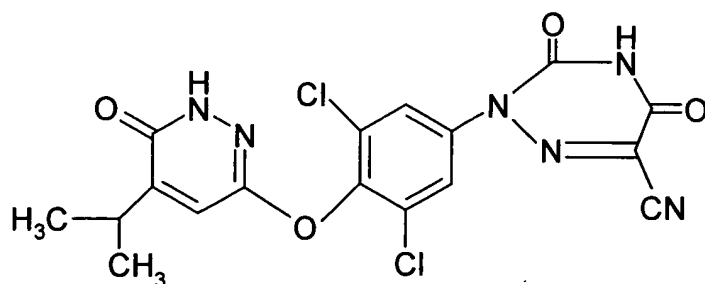
或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

另一尤其較佳之如以上所定義的式(I)之化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

另一尤其較佳之如以上所定義的式(I)之化合物為



或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

較佳為如以上所定義之化合物，其具有相應於為 -NHC(=O)COOR 之 R^1 的酯基，其中與該 "R" 相應之酯基為 NH_2 。

如以上所描述之尤其較佳式(I)之化合物為彼等選自由以下物質組成之群的化合物：

[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸，

[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸，

[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯

基]-乙酸，

3-[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基胺基]-乙酸，

N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸，

[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基

氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫[1,2,4]三嗪-6-甲腈，
 [3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸，
 [3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-亞磺醯基)-苯基]-乙酸，
 [3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-乙酸，
 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，
 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮，及
 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈
 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

應瞭解在本發明中通式(I)之化合物可在官能基上得以衍生以便提供可在活體內轉化回親本化合物之衍生物。

如上所述，已發現本發明之新穎化合物為甲狀腺荷爾蒙類似物。因而本發明之化合物可用於由甲狀腺荷爾蒙類似物調節之疾病之治療性及/或預防性，尤其代謝疾病，諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病，且可用於其他疾病(諸如NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)。肥胖患者係具有25或更高之體重指數的人類。

因而本發明亦係關於醫藥組合物，其包含如以上所定義之

化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

本發明同樣包含如以上所描述之化合物用作治療活性物質，尤其作為用於由甲狀腺荷爾蒙類似物所調節之疾病(尤其代謝疾病，諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病，以及NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)之治療性及/或預防性的治療活性物質。

在另一較佳實施例中，本發明係關於一種用於由甲狀腺荷爾蒙類似物所調節之疾病(尤其代謝疾病，諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病，及NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)之治療性及/或預防性治療的方法，該方法包含將如以上所定義之化合物投予人類或動物。較佳地，所投予之化合物之量為每日約0.01 mg/kg至約50 mg/kg，更佳為每日約0.3 mg/kg至約10 mg/kg，甚至更佳為每日約0.70 mg/kg至約3.5 mg/kg。

本發明亦包含如以上所定義之化合物之用途，其係用於由甲狀腺荷爾蒙類似物所調節之疾病(尤其代謝疾病，諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病，及NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)之治療性及/或預防性治療。

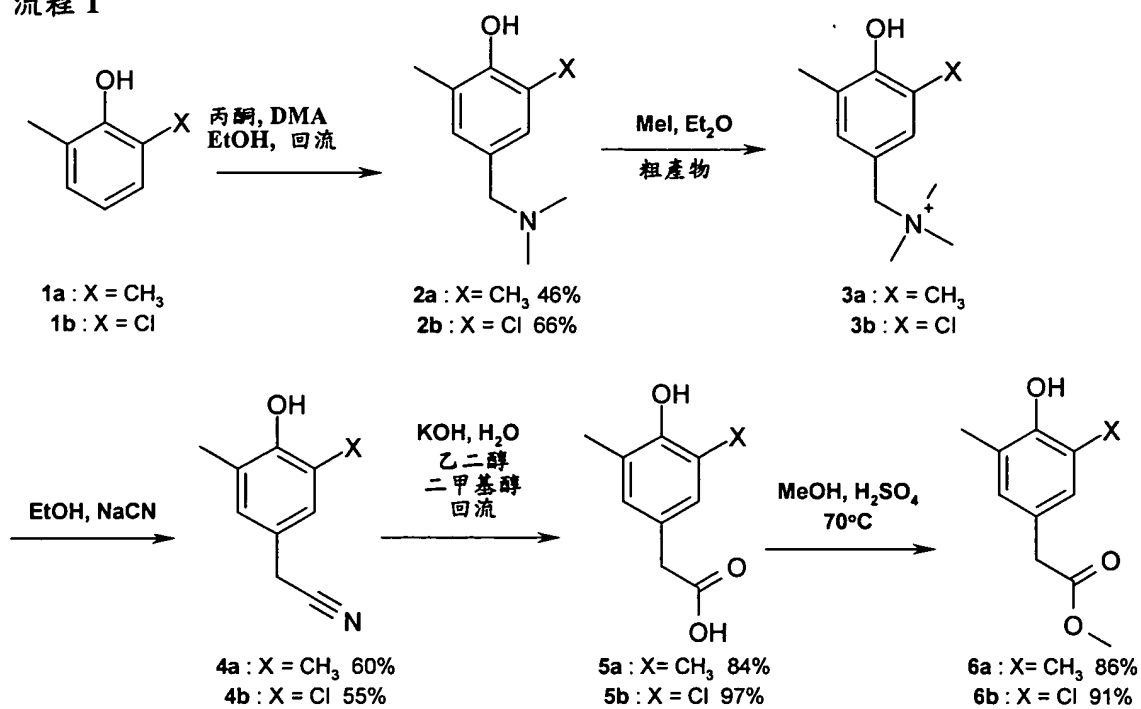
本發明亦係關於如以上所描述之化合物的用途，其係用於製備供治療性及/或預防性治療由甲狀腺荷爾蒙類似物所調

節之疾病(尤其代謝疾病，諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病，及NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)的藥物。此等藥物包含如以上所描述之化合物。

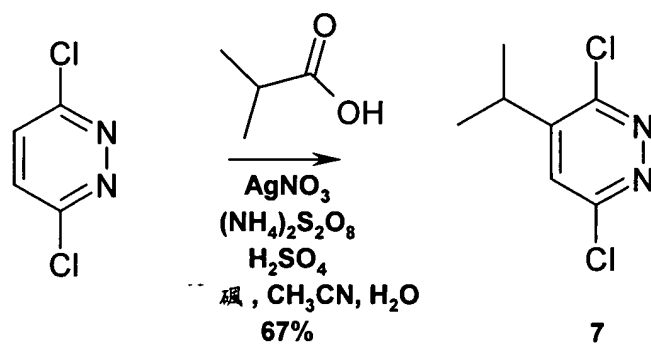
代謝疾病之預防及/或治療為較佳適應症。糖尿病為更佳，尤其非胰島素依賴型糖尿病(2型)。肥胖症亦為更佳的。高脂質血症亦為更佳的，尤其高膽固醇血症。

可自市售起始物質起始且利用熟習此項技術者已知之通用合成技術及程序製備本發明之化合物。層析補給物及設備可購自此等公司，例如 AnaLogix, Inc, Burlington, WI；Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, NJ；Teledyne Isco, Lincoln, NE；VWR International, Bridgeport, NJ及Rainin Instrument Company, Woburn, MA。化學品可購自諸如Aldrich、Argonaut Technologies、VWR及Lancaster之公司。以下述為適於製備此等化合物之反應流程。在以下詳述之特定實例中可發現進一步例證。

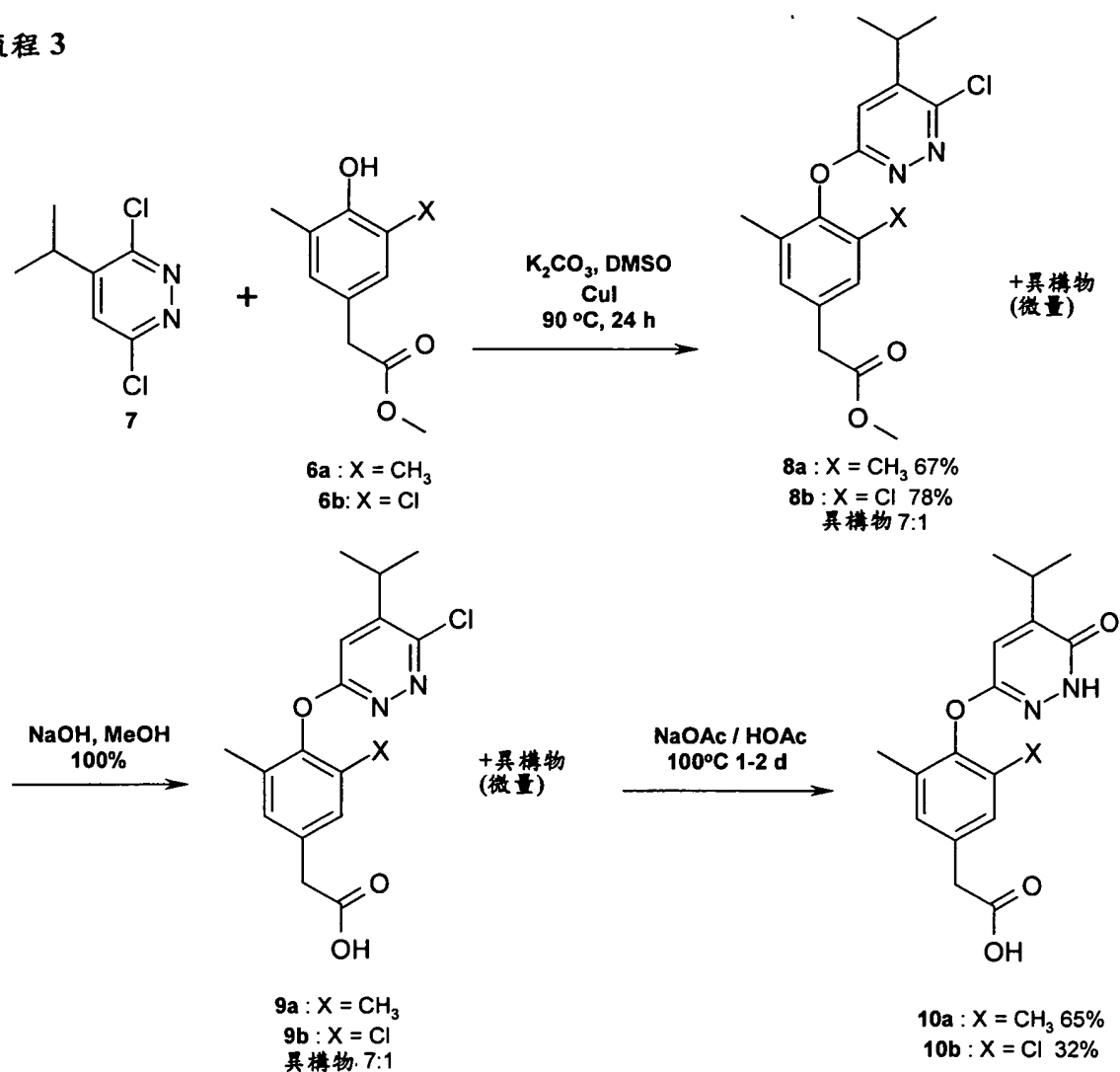
流程 1



流程 2



流程 3

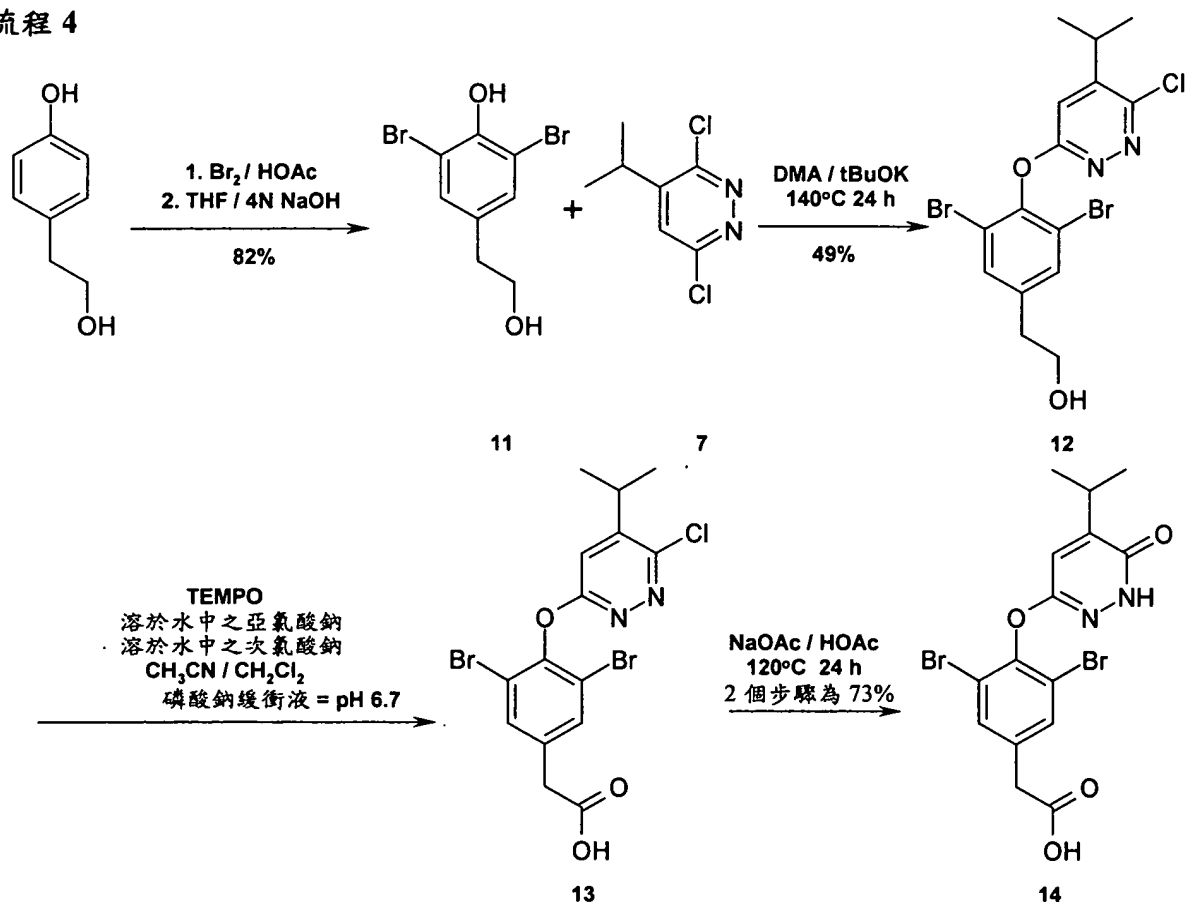


遵循流程 1-3 中所述之一系列反應合成化合物 10a 及 10b。

用於合成 10a 之起始物質為 4-羥基-2,6-二甲基苯基乙酸甲酯 (6a)，其如流程 1 中所展示使用由 Gardner, P. D. 等人在 *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3364 中所描述之程序自市售 2,6-二甲基苯酚在五個步驟中合成。將 3,6-二氯嘧啶烷基化以便提供化合物 7 (流程 2) (例如見, *Organic Preparations and Procedures International*, 1988, 20(1-2), 117-121)。在高溫下使用鹼及催化劑量之有機金屬鹵化物將化合物 6a 與化合物 7 縮合以提供 8a (例如見 Yuhpyng L. C. 等人 PCT Int. Appl.

(1996) WO 9639388)。經由習知程序執行8a之甲基酯鹼水解以提供化合物9a。在酸性條件下執行氯噻嗪9a至吡地嗪酮10a之轉化(例如見*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Org. and Bioorg. Chem.*, 1988, 12, 3103-3111)。以化合物6b為起始以與10a相同之方式合成化合物10b。自化合物1b起始以與6a(流程1)類似之方式合成化合物6b。

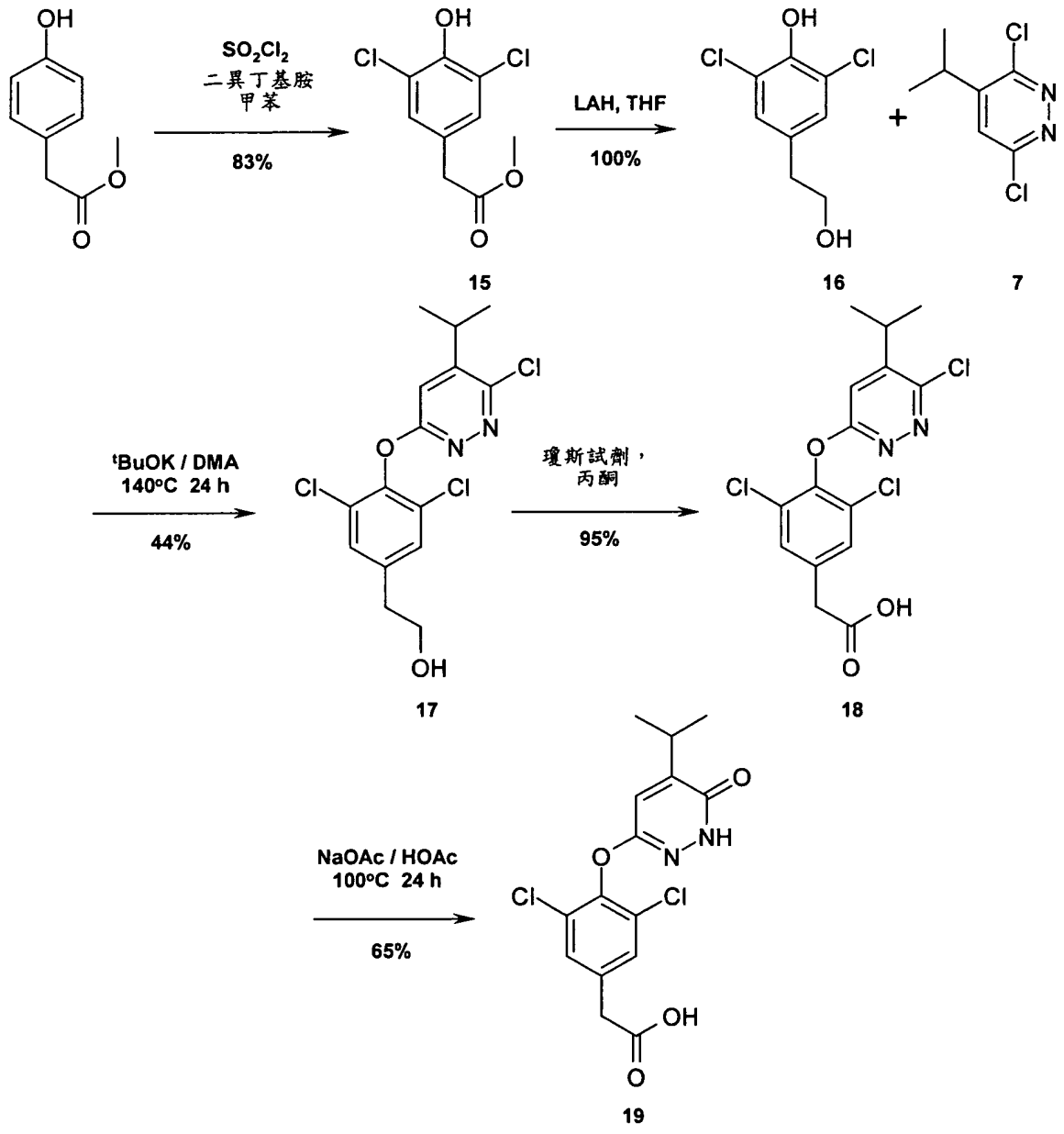
流程 4



遵循流程4中所述之一系列反應合成化合物14。用於合成14的起始物質為2-(4-羥基苯基)乙醇，其在習知溴化條件下轉化為11(例如見*J. Amer. Chem. Soc.*, 1989, 111(24), 8912-8914)。在高溫下以N,N-二甲基乙醯胺中之第三丁氧基鉀完成化合物7及化合物11之縮合作用以產生化合物12。使用如

由 Anelli, P.L. 等人，*J. Org. Chem.*, **1987**, 52(12), 2559-2562 所描述之相似程序氧化化合物 12 以產生化合物 13。該氯噻嗪 13 在如先前所述之條件下轉化為吡地嗪酮 14。

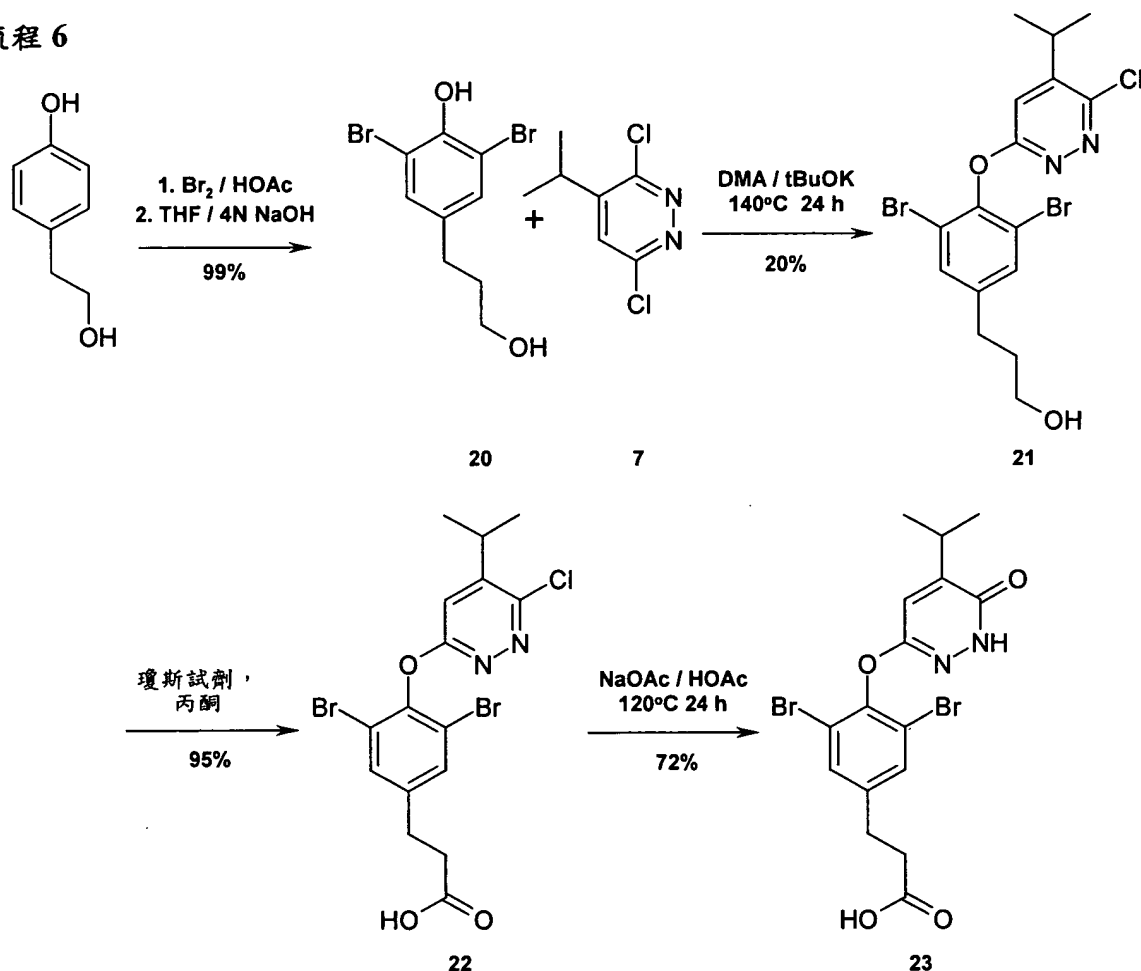
流程 5



遵循流程 5 中所述之一系列反應合成化合物 19。用於合成 19 的起始物質為 4-羥基苯基乙酸甲酯，其在習知氯化條件下轉化為化合物 15 (例如見 Maeda, R. 等人，*Chem. Pharm. Bull.*,

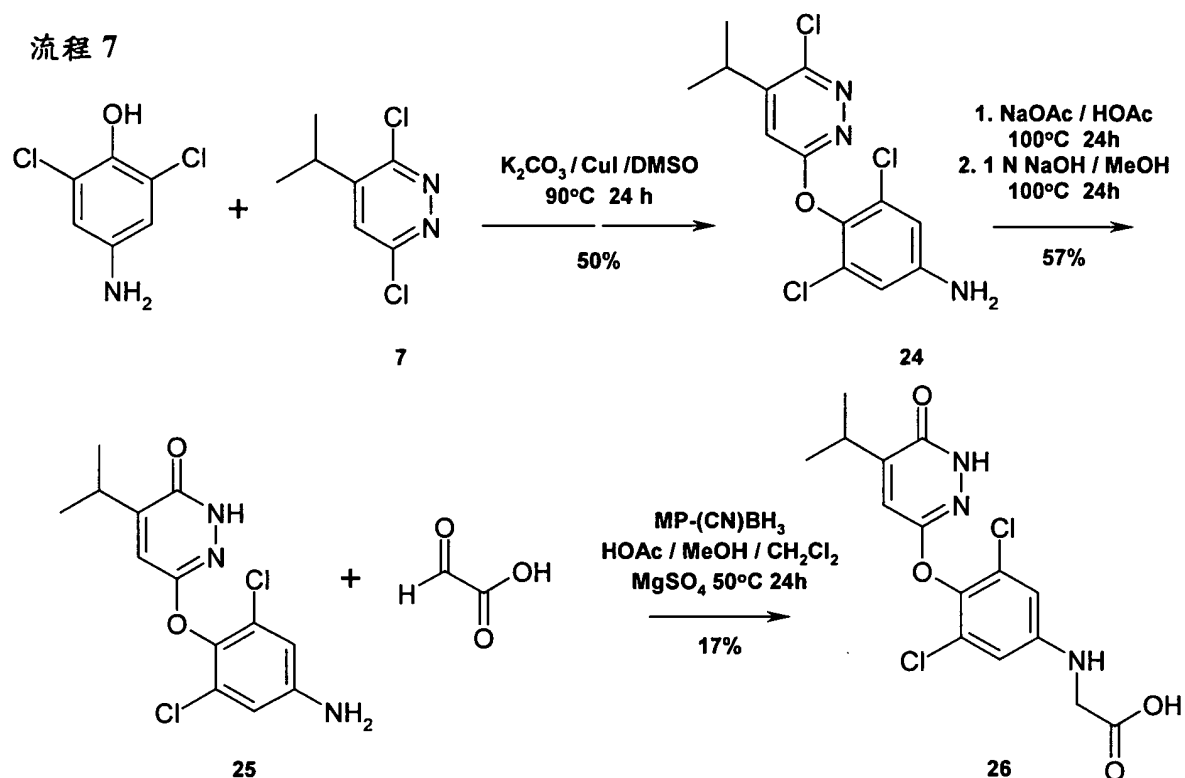
1983, 31(10), 3424-3445)。在低溫及短反應時間下使用溶於四氫呋喃之氫化鋁鋰將化合物15還原為化合物16。使化合物16在先前所述之條件下以三個步驟轉化為吡地嗪酮19。

流程 6



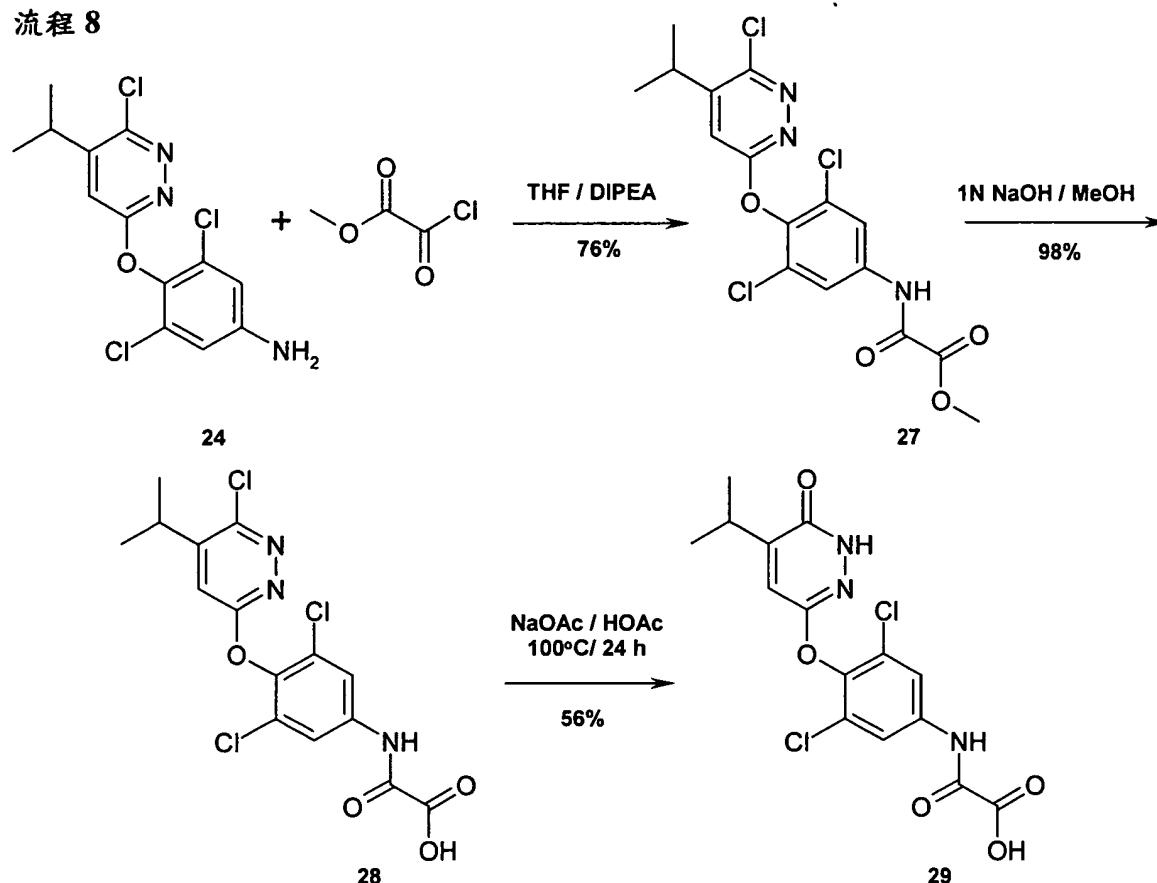
遵循流程6中所述之一系列反應合成化合物23。在先前所述之條件下執行2-(4-羥基苯基)乙醇之溴化以產生化合物20。在高溫下使用N,N-二甲基乙醯胺之第三丁氧鉀將化合物20與化合物7縮合產生化合物21。經瓊斯氧化將化合物21氧化為化合物22(例如見Bowden, K.等人, *J. Chem. Soc.*, 1946, 39-45)。繼而在先前所述之條件下將氯嘧啶類似物22轉化為嘧啶酮23。可以相似方式合成23之3,5-二氯苯基類似

物、23之3,5-二甲基苯基類似物、23之3-氯-5-甲基苯基類似物、23之3-溴-5-甲基苯基類似物及23之3-溴-5-氯苯基類似物。



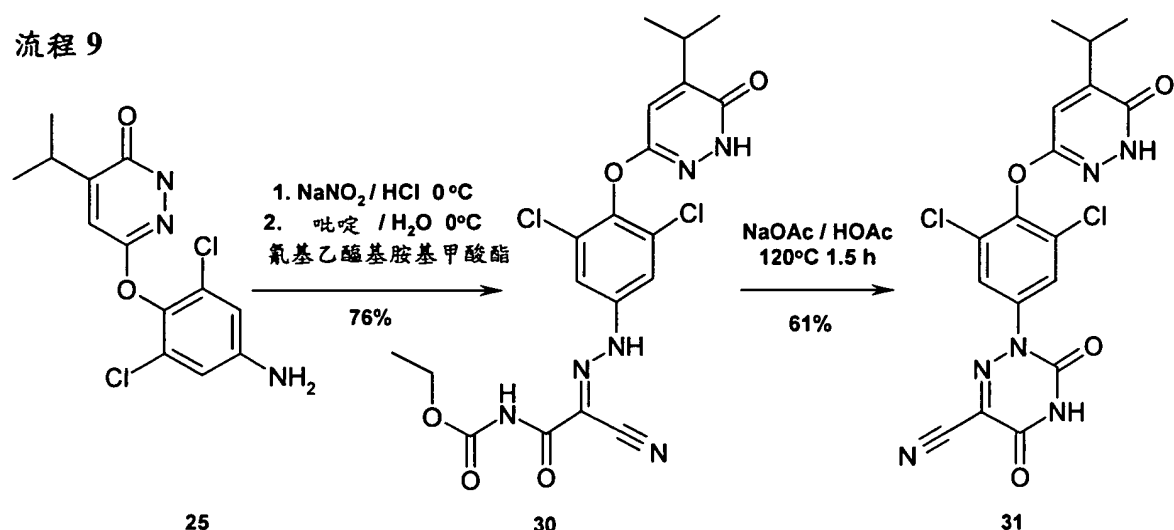
遵循流程7中所述之一系列反應合成化合物26。經先前所述之程序將起始物質4-胺基-2,6-二氯苯酚與化合物7縮合以產生化合物24。由先前所述之程序將氯嘧啶24轉化為嘧啶酮。在標準鹼性水溶液條件下執行所得乙醯胺之水解以產生化合物25。繼而使用樹脂上之氰基硼氫化物(MP-氰基硼氫化物，購自Argonaut Technologies)及乙醛酸經還原胺化作用將化合物25轉化為化合物26。可以相似之方式合成26之3,5-二溴苯基類似物、26之3,5-二甲基苯基類似物、26之3-氯-5-甲基苯基類似物、26之3-溴-5-甲基苯基類似物及26之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 8



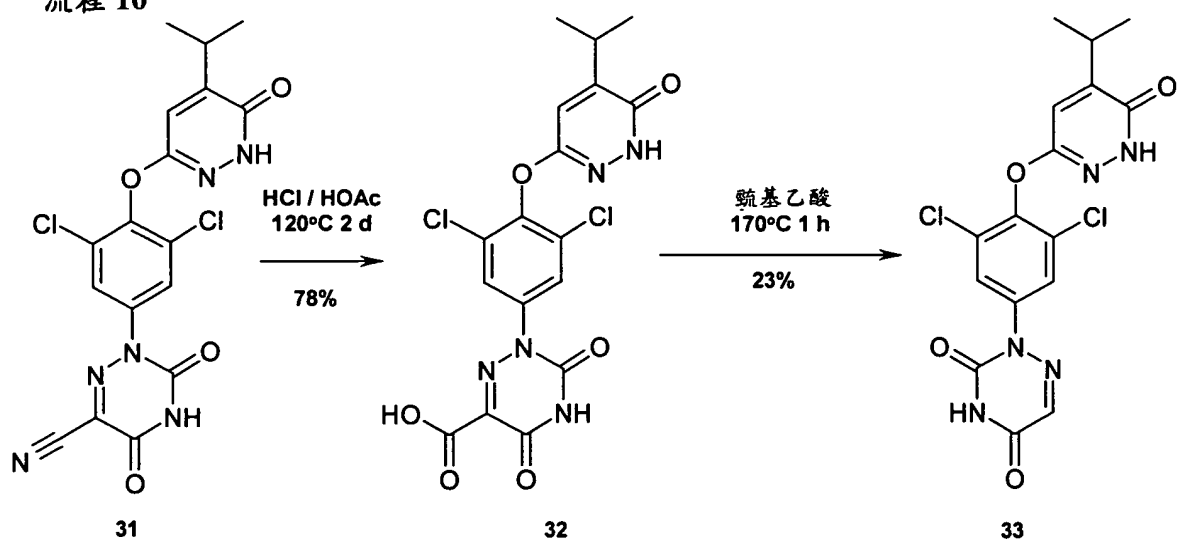
遵循流程8中所述之一系列反應合成化合物29。以甲基乙二醯氯經胺之醯化作用將化合物24轉化為化合物27(例如見 Sellstedt, J.H.等人, *J. Med. Chem.*, **1975**, 18(9), 926-933)。藉由使用標準條件將 α -酮酯水解為 α -酮酸使化合物27轉化為化合物28(例如見 Minisci, F.等人, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5430-5433)。由先前所述之程序將氯噻嗪28轉化為噻嗪酮29。可以相似之方式合成29之3,5-二溴苯基類似物、29之3,5-二甲基苯基類似物、29之3-氯-5-甲基苯基類似物、29之3-溴-5-甲基苯基類似物及29之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 9



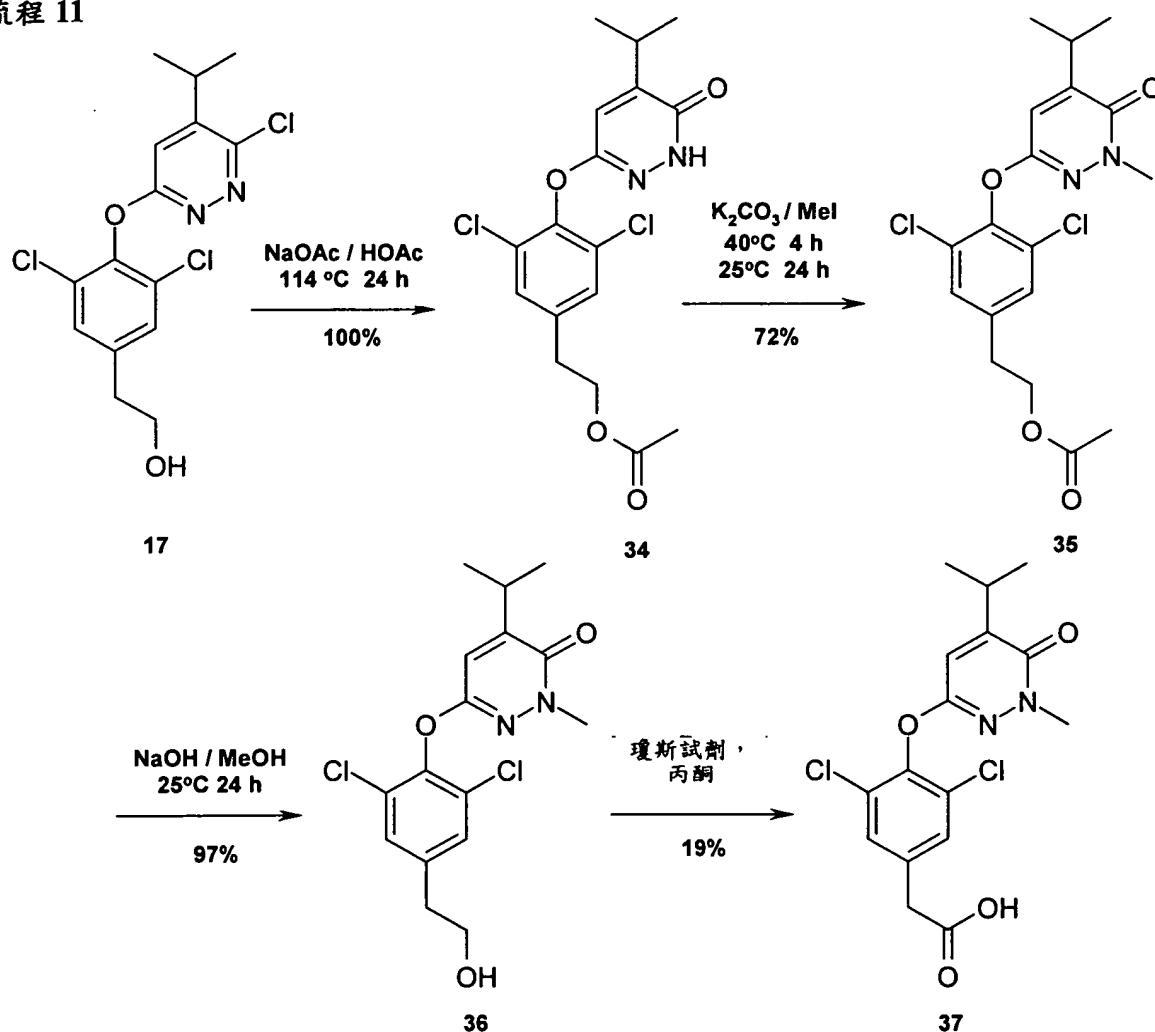
遵循流程 9 中所述之一系列反應合成化合物 31。遵循 Carroll, R.D. 等人, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 96-100 之程序將化合物 25 轉化為氰基乙醯基胺基甲酸酯 30。遵循 Carroll, R.D. 等人, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 96-100 之程序執行化合物 30 之胺基甲酸酯的環化以產生氰基-氮尿嘧啶 31。可以相似之方式合成 31 之 3,5-二溴苯基類似物、31 之 3,5-二甲基苯基類似物、31 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、31 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 31 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 10



遵循流程10中所述之一系列反應合成化合物33。經由Carroll, R.D.等人, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 96-100所描述之程序藉由將氰基水解為羧酸使化合物31轉化為化合物32。繼而遵循由Carroll, R.D.等人, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 96-100所描述之程序藉由脫羧基作用使化合物32轉化為化合物33。可以相似之方式合成33之3,5-二溴苯基類似物、33之3,5-二甲基苯基類似物、33之3-氯-5-甲基苯基類似物、33之3-溴-5-甲基苯基類似物及33之3-溴-5-氯苯基類似物。

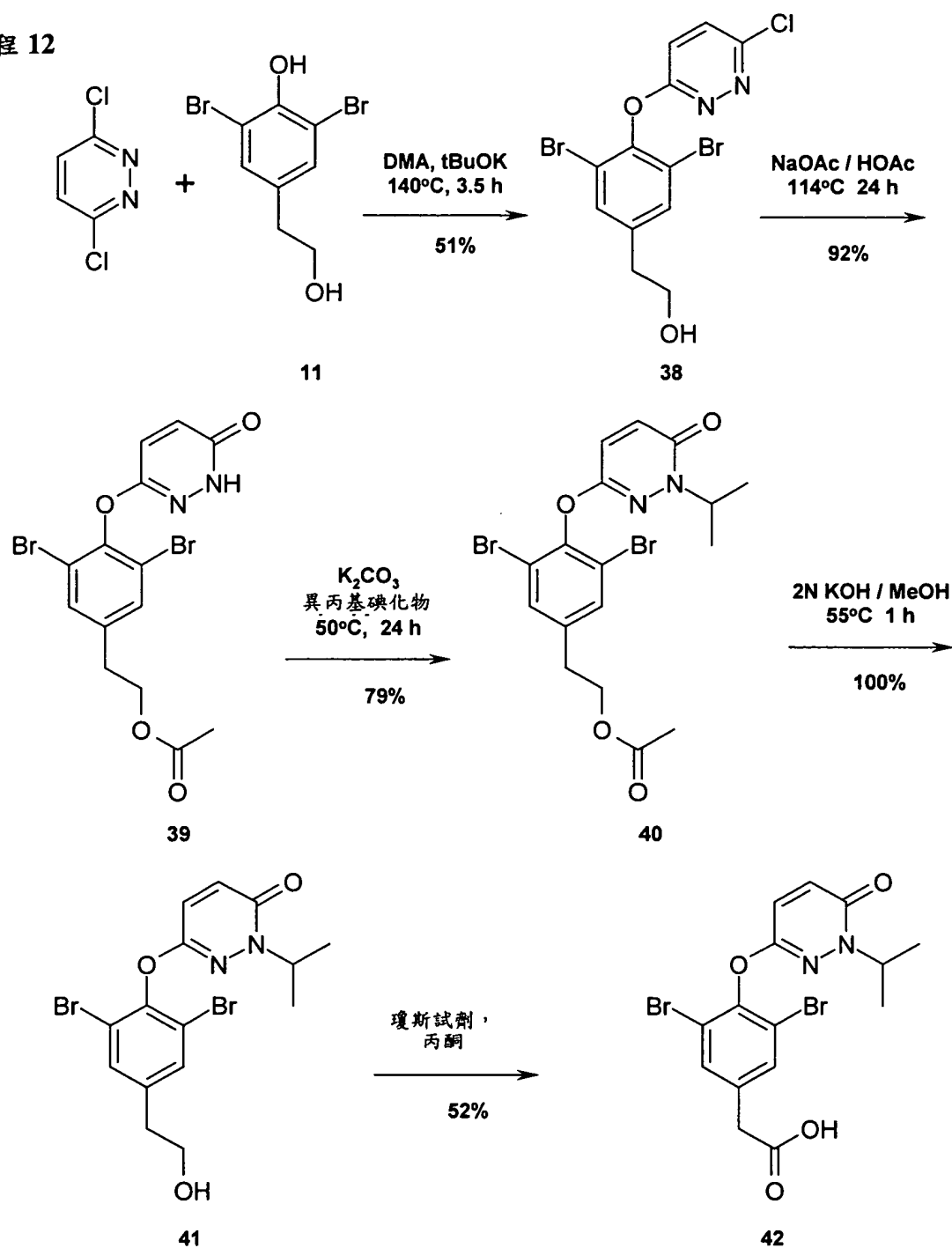
流程 11



遵循流程11中所述之一系列反應合成化合物37。由先前所述之程序將氯噻嗪17轉化為噻嗪酮34。遵循與在*J. Med.*

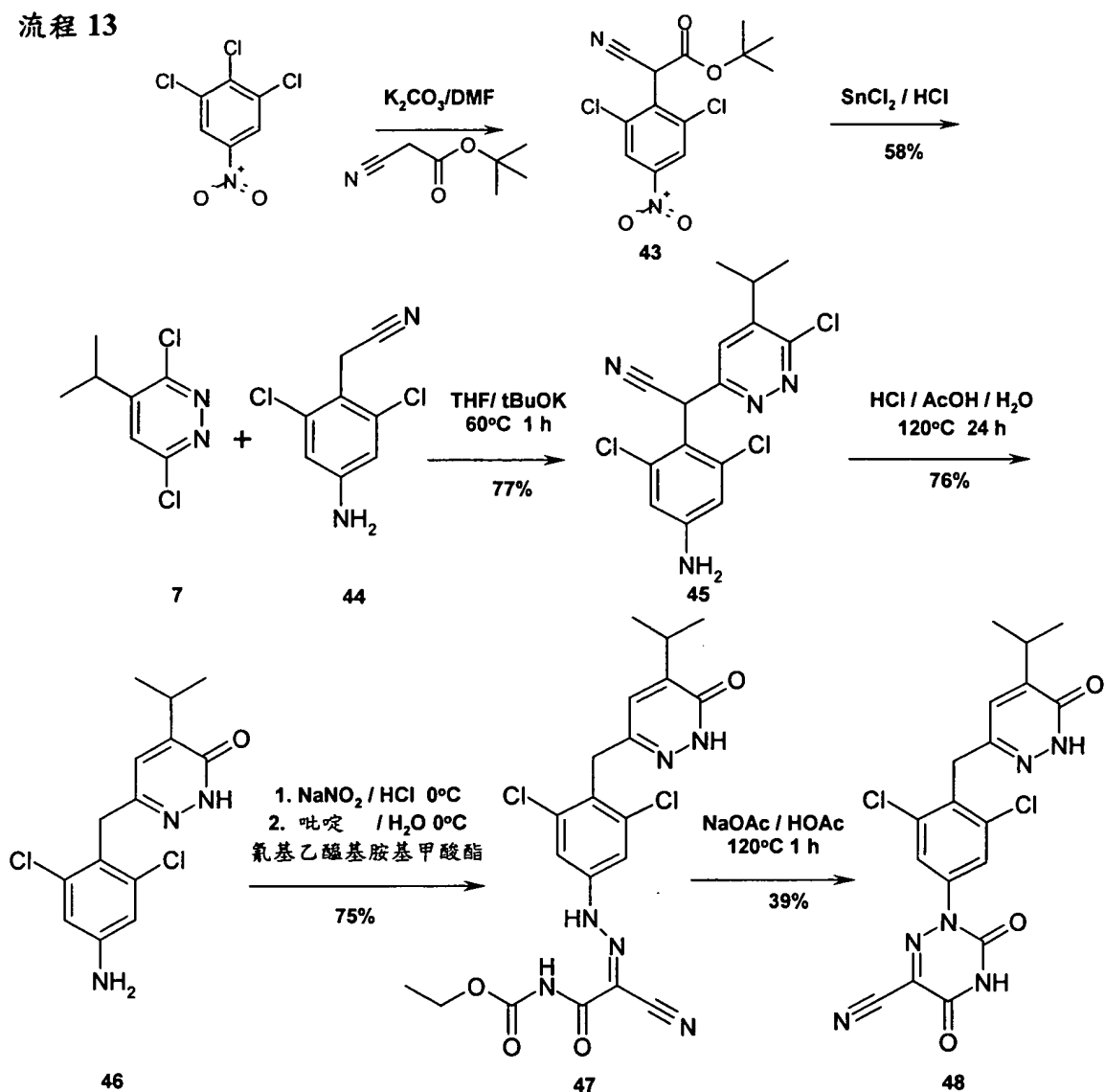
Chem., 1989, 32(10), 2381-2388中所描述之彼程序相似之程序使用鹼及甲基碘將噻嗪酮34烷基化以產生化合物35。在標準鹼性條件下將乙酸酯35水解為醇36(例如見Hauser, C. R.等人, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, 67, 409-412)。繼而經瓊斯氧化將化合物36氧化為化合物37。可以相似之方式合成37之3,5-二溴苯基類似物、37之3,5-二甲基苯基類似物、37之3-氯-5-甲基苯基類似物、37之3-溴-5-甲基苯基類似物及37之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 12



遵循流程12中所述之一系列反應合成化合物42。使用先前所述之條件以五個步驟將化合物11轉化為化合物42。可以相似之方式合成42之3,5-二氯苯基類似物、42之3,5-二甲基苯基類似物、42之3-氯-5-甲基苯基類似物、42之3-溴-5-甲基苯基類似物及42之3-溴-5-氯苯基類似物。

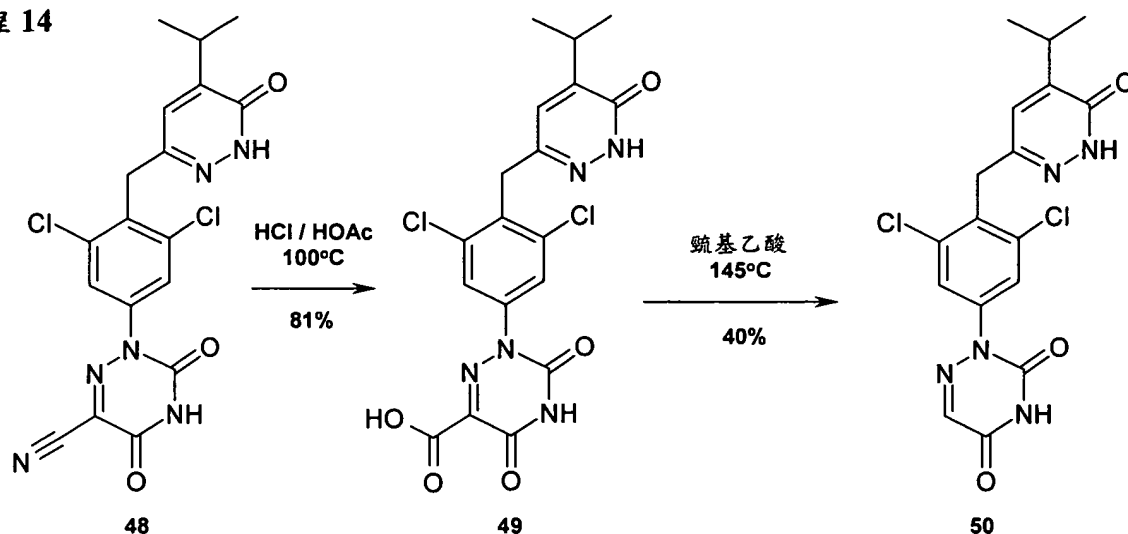
流程 13



遵循流程13所述之一系列反應合成化合物48。藉由以形成自氰基乙酸第三丁酯之陰離子選擇性置換2-位置處之氯將起始物質1,2,3-三氯-5-硝基苯轉化為化合物43(例如見Salturo, F.等人, PCT WO 00/17204)。使用標準條件將化合物43之硝基還原為胺。將43之第三丁酯水解且脫羧基以提供化合物44(例如見Salturo, F.等人, PCT WO 00/17204)。使用與由Salturo, F.等人, PCT WO 00/17204所述相似之程序將化合物44之陰離子與化合物7縮合以提供化合物45。於高溫下在酸性條件下將氯噻嗪45轉化為噻嗪酮46。在此等條件下, 使氰

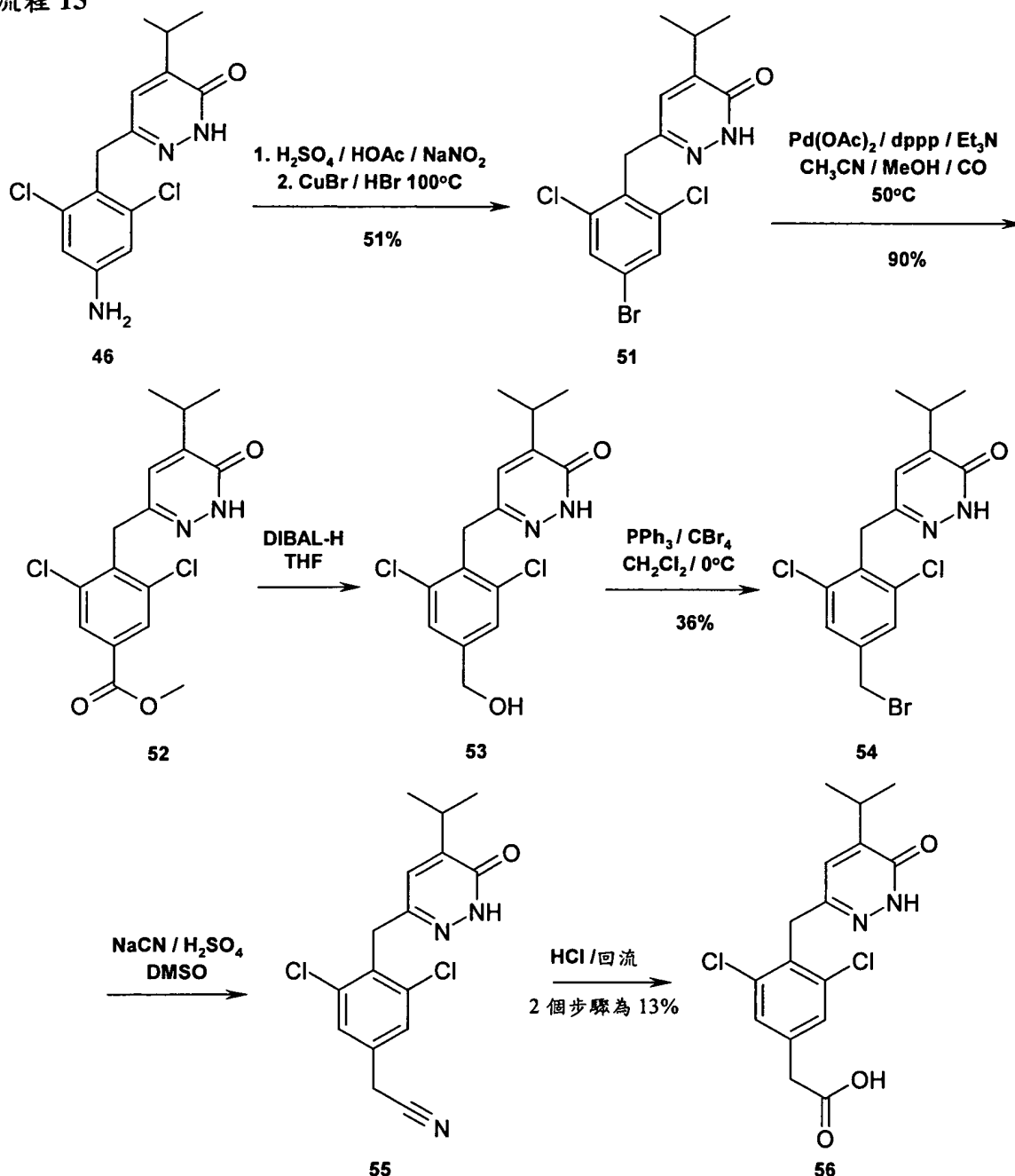
基水解為羧酸且繼而使用由 Carroll, R. D. 等人, *J. Med. Chem.*, 1983, 26, 96-100 所述之程序脫羧基。以先前所描述之兩個步驟將化合物 46 轉化為化合物 48。可以相似之方式合成 48 之 3,5-二溴苯基類似物、48 之 3,5-二甲基苯基類似物、48 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、48 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 48 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 14



遵循流程 14 中所述之一系列反應合成化合物 50。以先前所述之兩個步驟自化合物 48 獲得化合物 50。可以相似之方式合成 50 之 3,5-二氯苯基類似物、50 之 3,5-二甲基苯基類似物、50 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、50 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 50 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

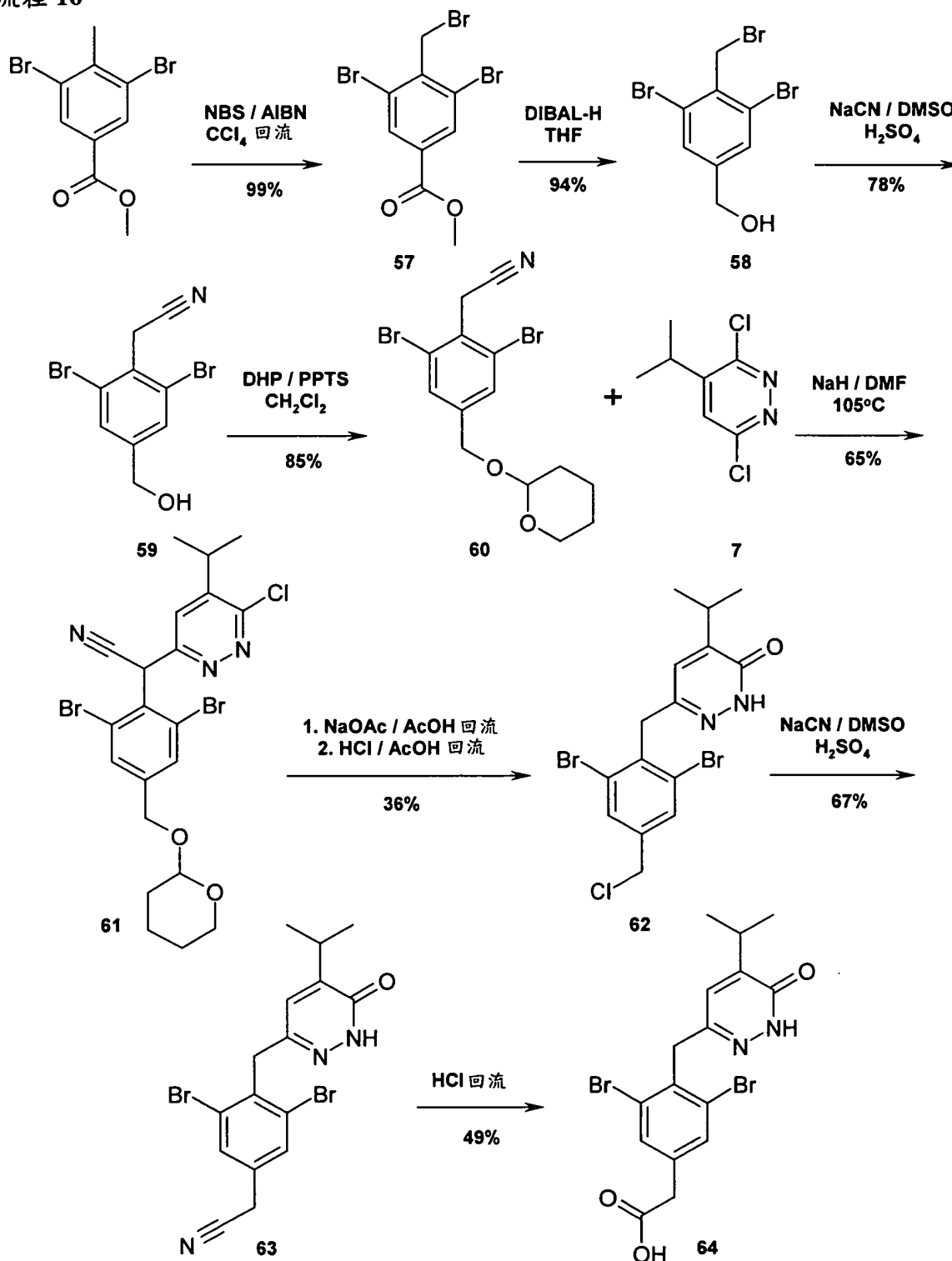
流程 15



遵循流程 15 中所述之一系列反應合成化合物 56。使用標準條件將化合物 46 之胺轉化為化合物 51 之溴化物 (例如見 Doyle, M.P. 等人, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42(14), 2426-2431)。經於甲醇中之鈀催化羧基化將溴化物 51 轉化為甲酯 52 (例如見 Takatori, K. 等人, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15861-15869)。以四氫呋喃中之氫化二異丁基鋁處理, 藉由標準還原條件將化

合物 52 還原為化合物 53(例如見 Yoon, N.M. 等人, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2443-2450)。使用標準條件將醇 53 轉化為溴化物 54(例如見 Lan, Aj. J. Y. 等人, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2738-2745)。使用由 Law, H. 等人 *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2243-2251 所描述之程序以氰化鈉置換溴化物 54 以產生腈 55。經在酸性水溶液條件下將腈水解為羧酸的習知程序將腈 55 水解為酸 56(例如見 Wenner, O., *Org. Synth.; Coll.* 第 IV 卷, **1963**, 760)。可以相似之方式合成 56 之 3,5-二甲基苯基類似物、56 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、56 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 56 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

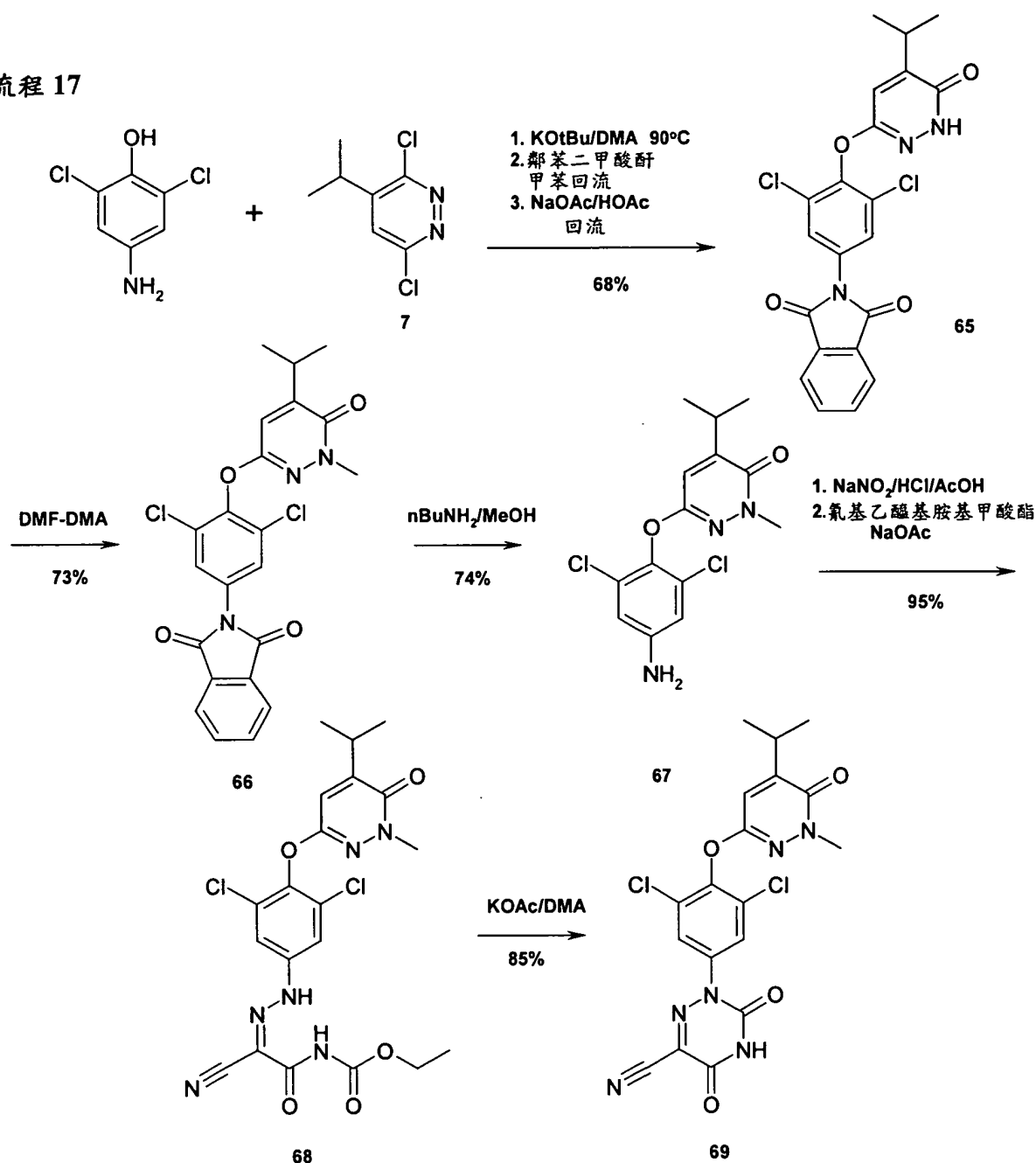
流程 16



遵循流程16中所述之一系列反應合成化合物64。在標準溴化條件下將起始物質3,5-二溴-4-甲基苯甲酸甲酯溴化以產生化合物57(例如見Buu-Hoy, .P.等人, *J. Org. Chem.*, 1953, 18, 649-652)。在先前所描述之兩個步驟中將化合物57轉化為化

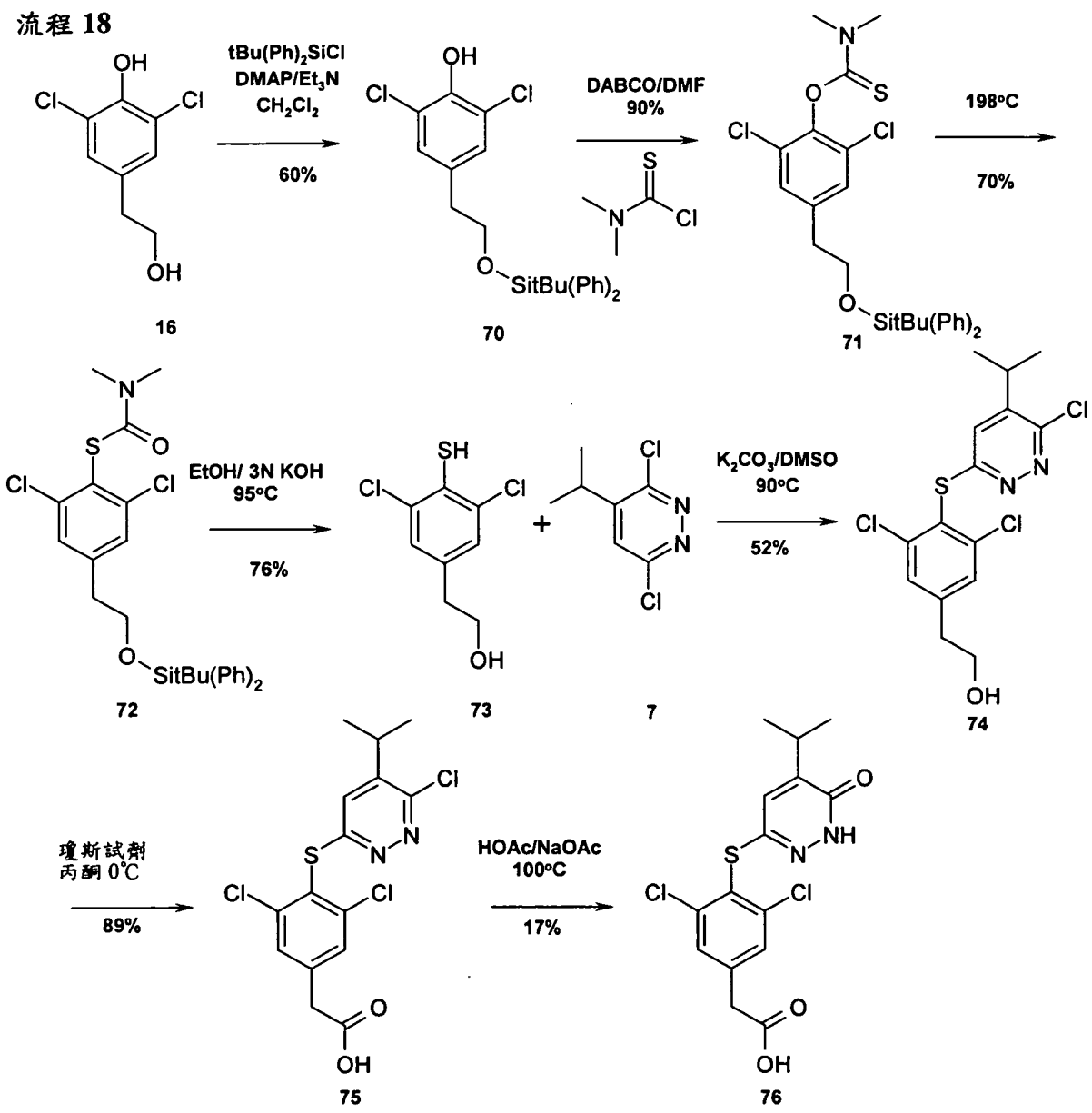
合物59。經習知程序將醇59轉化為醚60以便將醇轉化為四氫
哌喃醚(例如見Miyashita, M.等人, *J. Org. Chem.*, 1977, 42,
3882-3774)。使用與由Salturo, F.等人, PCT WO 00/17204所
描述相似之程序在高溫下以N,N-二甲基甲醯胺中之氫化鈉完
成化合物7與化合物60之縮合以產生化合物61。於高溫下在
酸性條件下處理化合物61。此等反應條件導致氯噻嗪轉化為
噻嗪酮、腓部分水解為羧酸、繼之以酸之脫羧基以及經四氫
哌喃保護之醇轉化為化合物62之苄基氯。使用與Law, H.等
人*J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2243-2251之彼程序相似之程序以
氫化鈉置換化合物62之氯化物。遵循先前所述之程序自化合
物63合成化合物64。

流程 17



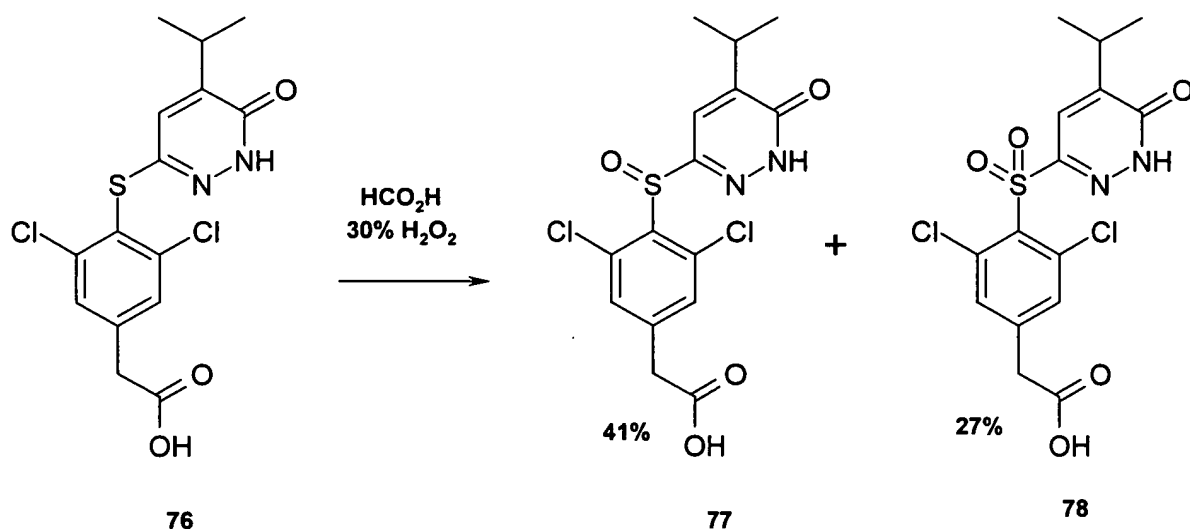
遵循流程17中所述之一系列反應合成化合物69。在高溫下使用N,N-二甲基乙醯胺中之第三丁氧基鉀將起始物質4-氨基-2,6-二氯-苯酚與化合物7縮合。隨後在高溫下以鄰苯二甲酸酐處理所得中間體以形成鄰苯二甲醯亞胺。在冰乙酸中將所得鄰苯二甲醯亞胺與乙酸钠一起加熱以產生化合物65。在與彼等在 Sotelo, E. 等人, *Synth. Commun.*, 2002, 32(11),

1675-1680中所發現之條件相似之條件下將化合物65之吡地
嗪酮氮甲基化以形成化合物66。在高溫下使用甲醇中之丁基
胺移除化合物66之鄰苯二甲醯亞胺保護基以提供化合物67。
繼而使用先前所述之方法將化合物67轉化為化合物68。在高
溫下使用N,N-二甲基乙醯胺中之乙酸鉀將化合物68轉化為化
合物69。可以相似之方式合成69之3,5-二溴苯基類似物、69
之3,5-二甲基苯基類似物、69之3-氯-5-甲基苯基類似物、69
之3-溴-5-甲基苯基類似物及69之3-溴-5-氯苯基類似物。



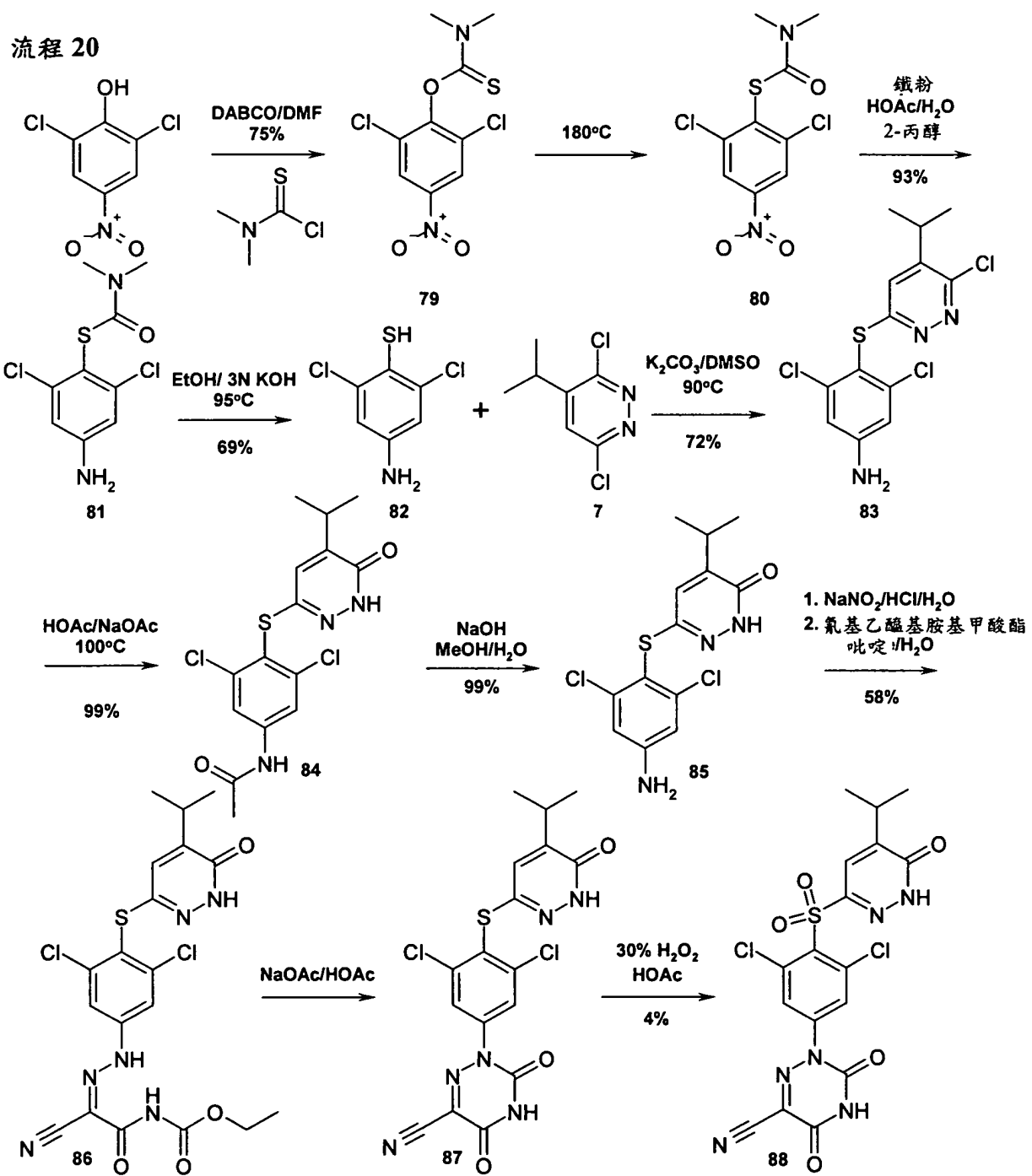
遵循流程18中所述之一系列反應合成化合物76。遵循如Chaudhary, S.K.等人, *Tet. Lett.*, **1979**, 20(2), 99-102中所述之標準程序以第三-丁基二苯基矽烷基醚保護醇16以產生化合物70。使用如由D.M. Springer等人, *Bioorg Med. Chem.*, **2003**, 11, 265-279所描述之三步驟程序將酚70轉化為硫酚73。在高溫下以二甲亞碲中之碳酸鉀完成化合物7與化合物73之縮合以產生化合物74。在先前已描述之兩個步驟中將化合物74轉化為吡地嗪酮酸76。可以相似之方式合成76之3,5-二溴苯基類似物、76之3,5-二甲基苯基類似物、76之3-氯-5-甲基苯基類似物、76之3-溴-5-甲基苯基類似物及76之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 19



經流程19中所述之一系列反應合成化合物77及78。使用甲酸及過氧化氫氧化硫醚76以形成亞碲77及碲基78之可分離混合物(例如見Cragoe, E. J.等人US 4582842 1986年4月15日)。可以相似之方式合成77及78之3,5-二溴苯基類似物、77及78之3,5-二甲基苯基類似物、77及78之3-氯-5-甲基苯基類似

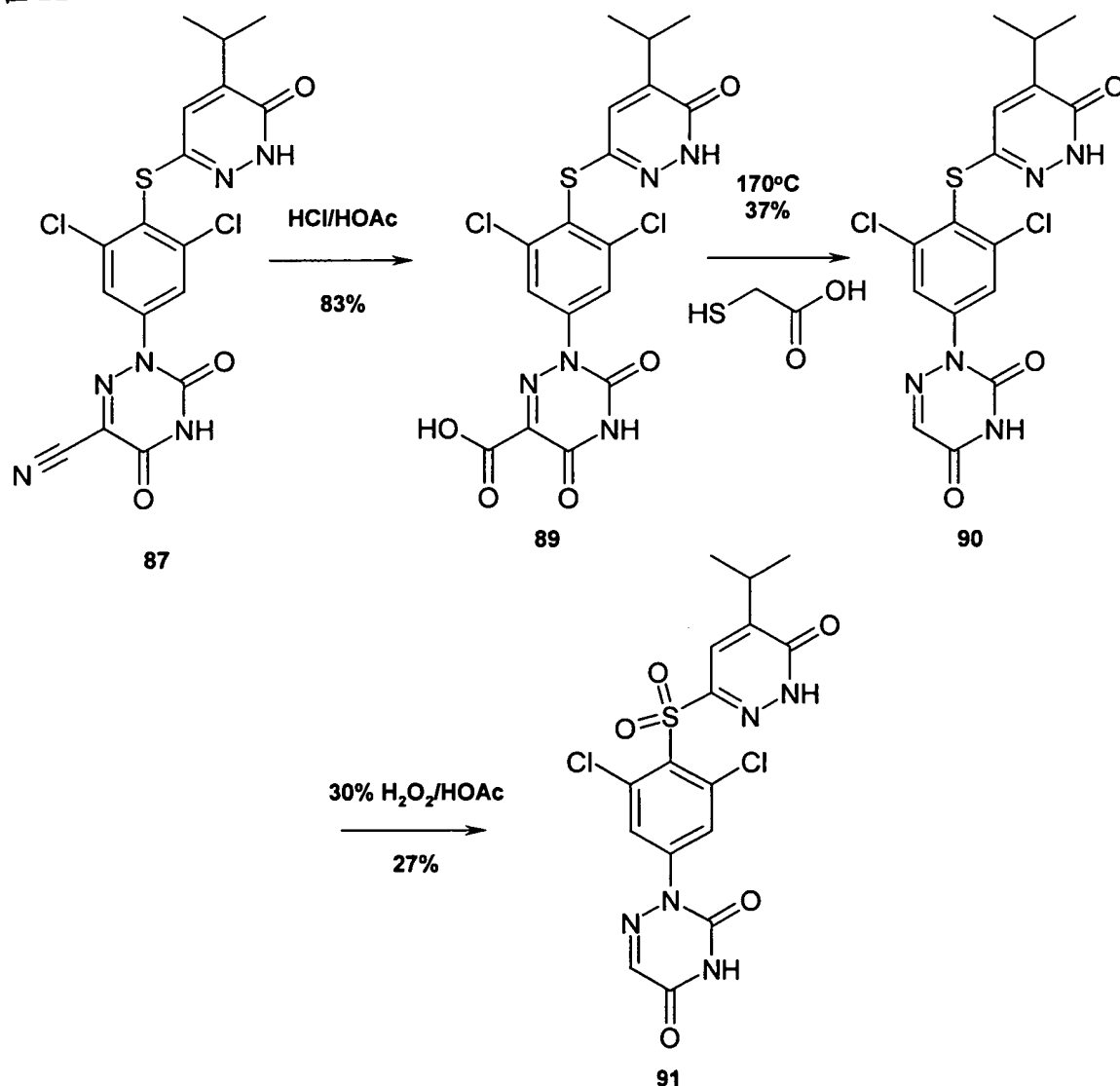
物、77及78之3-溴-5-甲基苯基類似物及77及78之3-溴-5-氯
苯基類似物。



遵循流程20中所述之一系列反應合成化合物88。在先前已
描述之條件下將起始物質2,6-二氯-4-硝基苯酚轉化為化合物

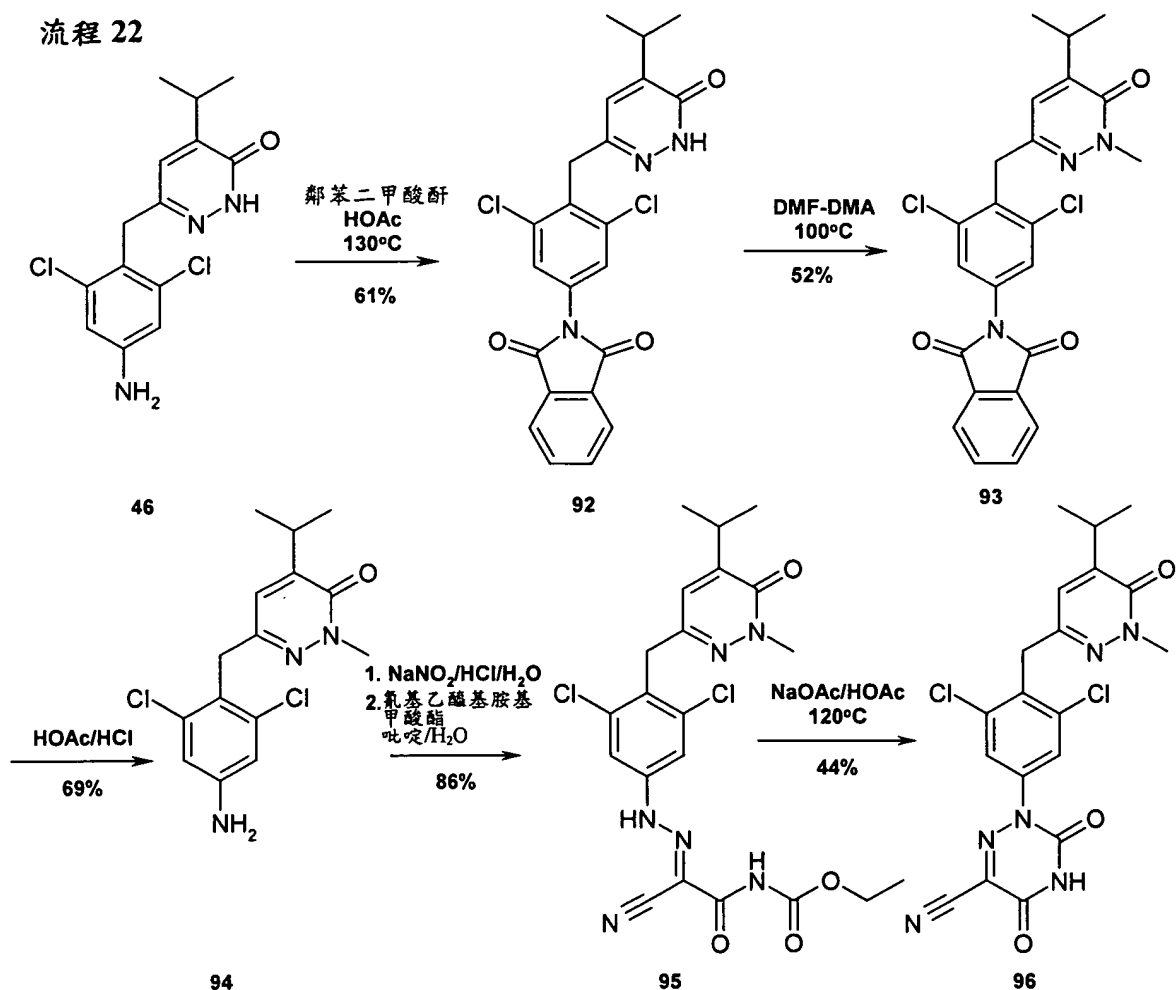
79。在先前已描述之條件下將化合物79轉化為化合物80。使用標準反應條件、酸性介質中之鐵粉將化合物80之硝基還原為胺81(例如見Org. Syn. Coll.第2卷, 1943, 471)。繼而在先前已描述之條件下將化合物81轉化為化合物88。可以相似之方式合成88之3,5-二溴苯基類似物、88之3,5-二甲基苯基類似物、88之3-氯-5-甲基苯基類似物、88之3-溴-5-甲基苯基類似物及88之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 21



遵循流程21中所述之一系列反應合成化合物91。使用先前

已描述之條件將化合物 87 轉化為化合物 91。可以相似之方式合成 91 之 3,5-二溴苯基類似物、91 之 3,5-二甲基苯基類似物、91 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、91 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 91 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

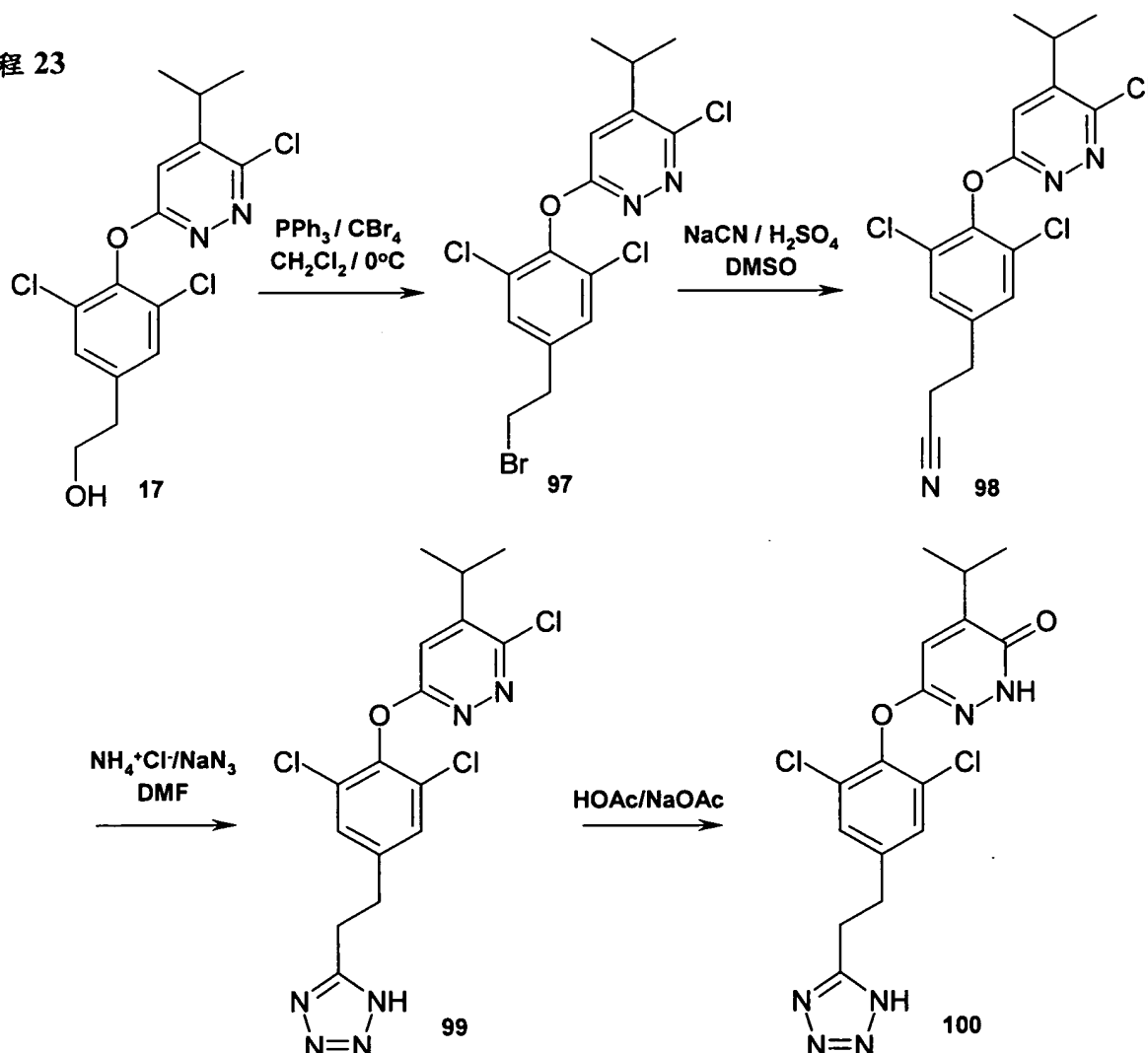


遵循流程 22 中所述之一系列反應合成化合物 96。於高溫下在酸性條件下以鄰苯二甲酸酐處理胺 46 以形成鄰苯二甲醯亞胺 92 (例如見 Vera, L.M.S. 等人, *Farmaco*, 2003, 58(12), 1283-1288)。在 Sotelo, E. 等人, *Synth. Commun.*, 2002, 32(11), 1675-1680 所述之條件下將化合物 92 之吡地嗪酮氮甲基化。於高溫下在酸性條件下移除化合物 93 之鄰苯二甲醯亞

胺保護基以提供化合物 94。在先前已描述之條件下將化合物 94 轉化為化合物 96。可以相似之方式合成 96 之 3,5-二溴苯基類似物、96 之 3,5-二甲基苯基類似物、96 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、96 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 96 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

建議合成法

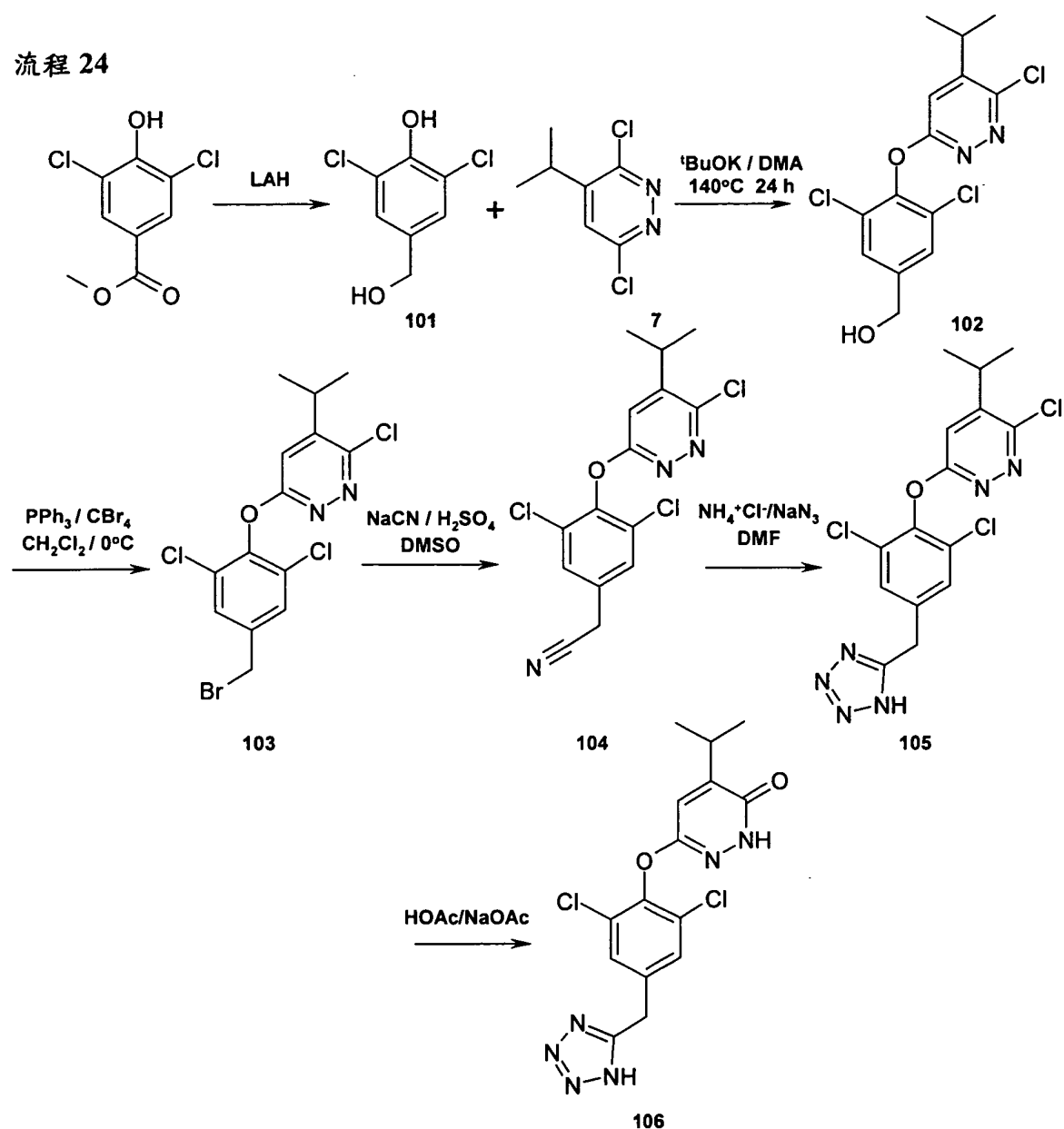
流程 23



使用標準條件可將醇 17 轉化為溴化物 97 (例如見 Lan, A. J. Y. 等人, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, 109, 2738-2745)。使用與 Law, H. 等人 *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 2243-2251 之彼程序

相似之程序可以氰化鈉置換化合物97之溴化物以產生腈98。使用已知程序可將諸如98之腈轉化為如98之四唑，例如藉由於高溫下以氯化銨及疊氮化鈉處理98(例如見 *Synthesis*, 1998, 6, 910-914)。可在酸性條件下完成氯噻嗪99至吡地嗪酮100之轉化(例如見 *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: Org. and Bioorg. Chem.*, 1988, 12, 3103-3111)。可以相似之方式合成100之3,5-二溴苯基類似物、100之3,5-二甲基苯基類似物、100之3-氯-5-甲基苯基類似物、100之3-溴-5-甲基苯基類似物及100之3-溴-5-氯苯基類似物。

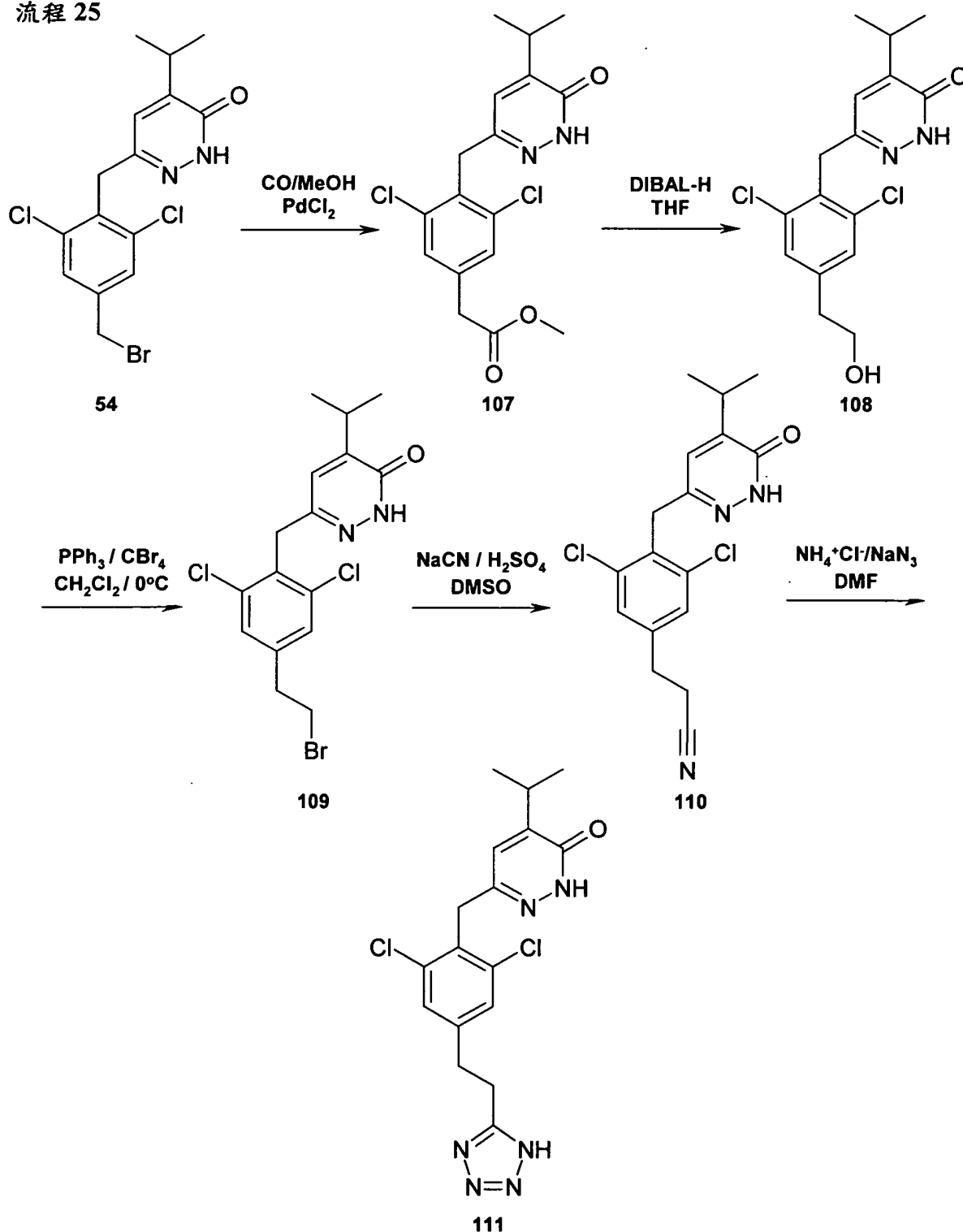
流程 24



在低溫下使用諸如氫化鋁鋰之還原劑可將3,5-二氯-4-羥基苯甲酸甲酯之酯還原以提供醇101(例如見 *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5658-5661)。繼而在高溫下可使用鹼將化合物101與化合物7縮合以提供102(例如見 Yuhpyng L. C.等人 PCT Int. Appl. (1996) WO 9639388)。使用先前所描述之條件可將醇102轉化為化合物106。可以相似之方式合成106之3,5-二溴苯基類似物、106之3,5-二甲基苯基類似物、106之3-氯-5-甲基苯基類似物、106之3-溴-5-甲基苯基類似物及106之3-溴-

5-氯苯基類似物。

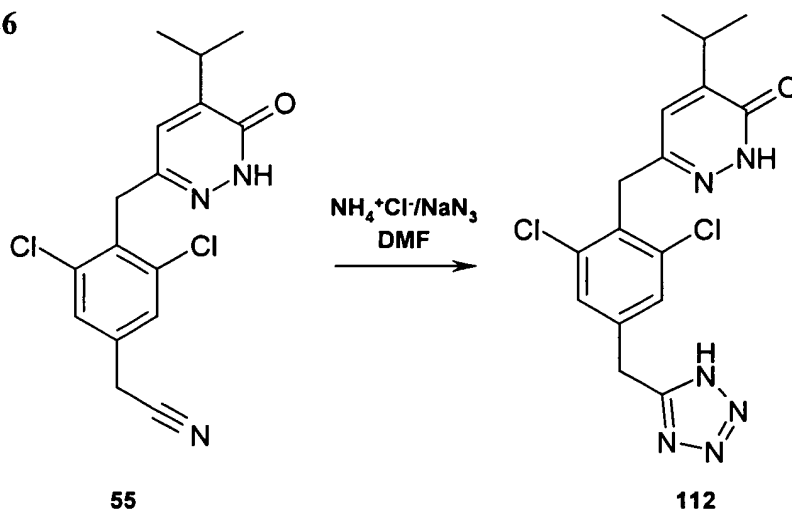
流程 25



可使用如 *Can. J. Chem.* **2001**, 79(5-6), 752-759 中所說明之條件將溴化物 54 同系化為酯 107。可使用已知程序將諸如 107

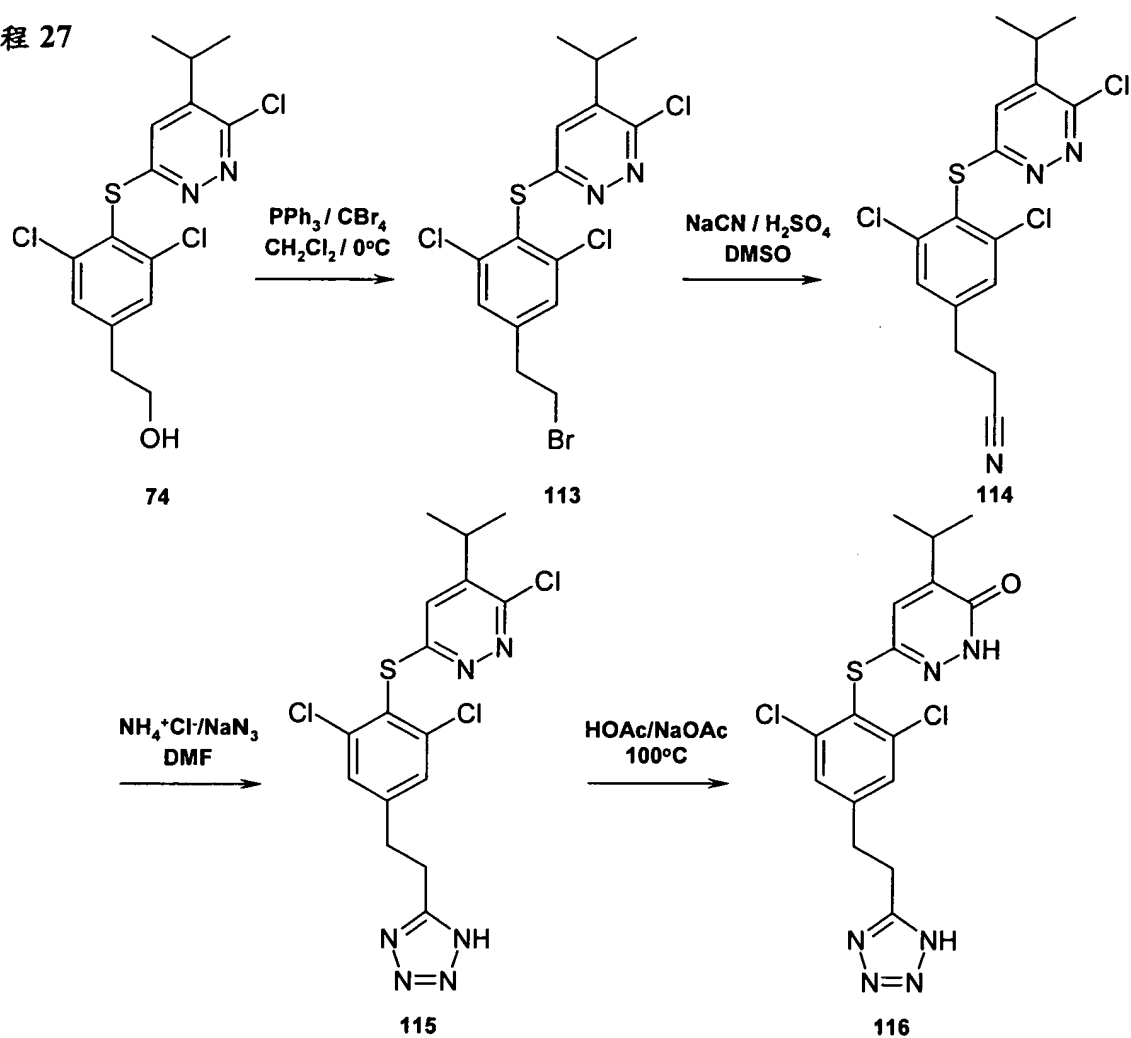
之酯轉化為如108之醇，例如經以溶於四氫呋喃中之氫化二異丁基銨處理107(例如見Yoon, N.M.等人，*J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2443-2450)。可在如先前所述之條件下完成醇108至四唑111之轉化。可以相似之方式合成111之3,5-二溴苯基類似物、111之3,5-二甲基苯基類似物、111之3-氯-5-甲基苯基類似物、111之3-溴-5-甲基苯基類似物及111之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 26



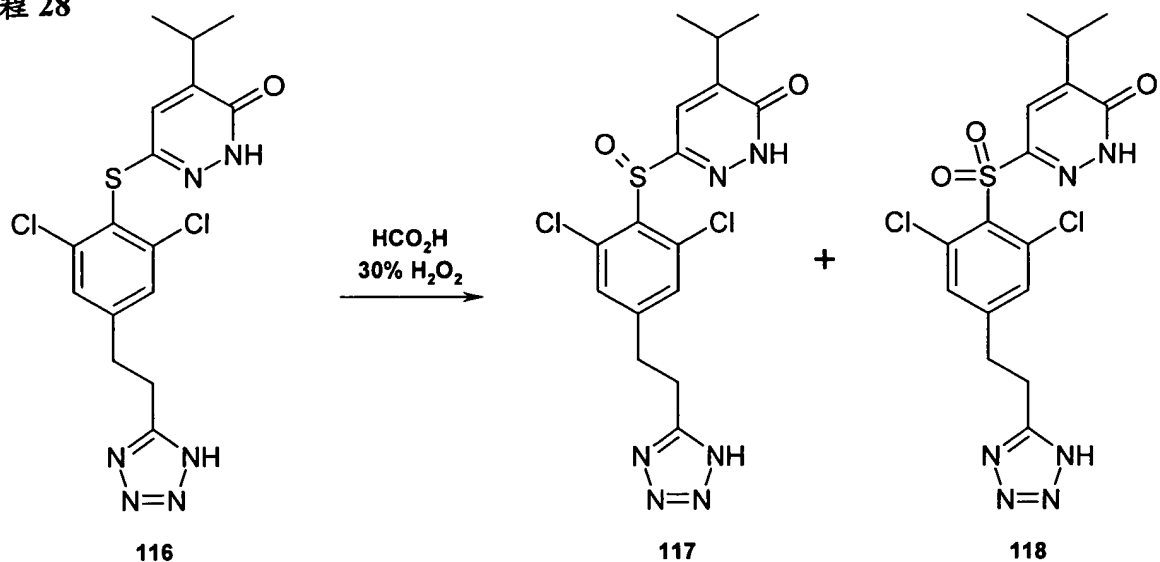
可使用如先前所述之條件完成腈55至四唑112之轉化。可以相似之方式合成112之3,5-二溴苯基類似物、112之3,5-二甲基苯基類似物、112之3-氯-5-甲基苯基類似物、112之3-溴-5-甲基苯基類似物及112之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 27



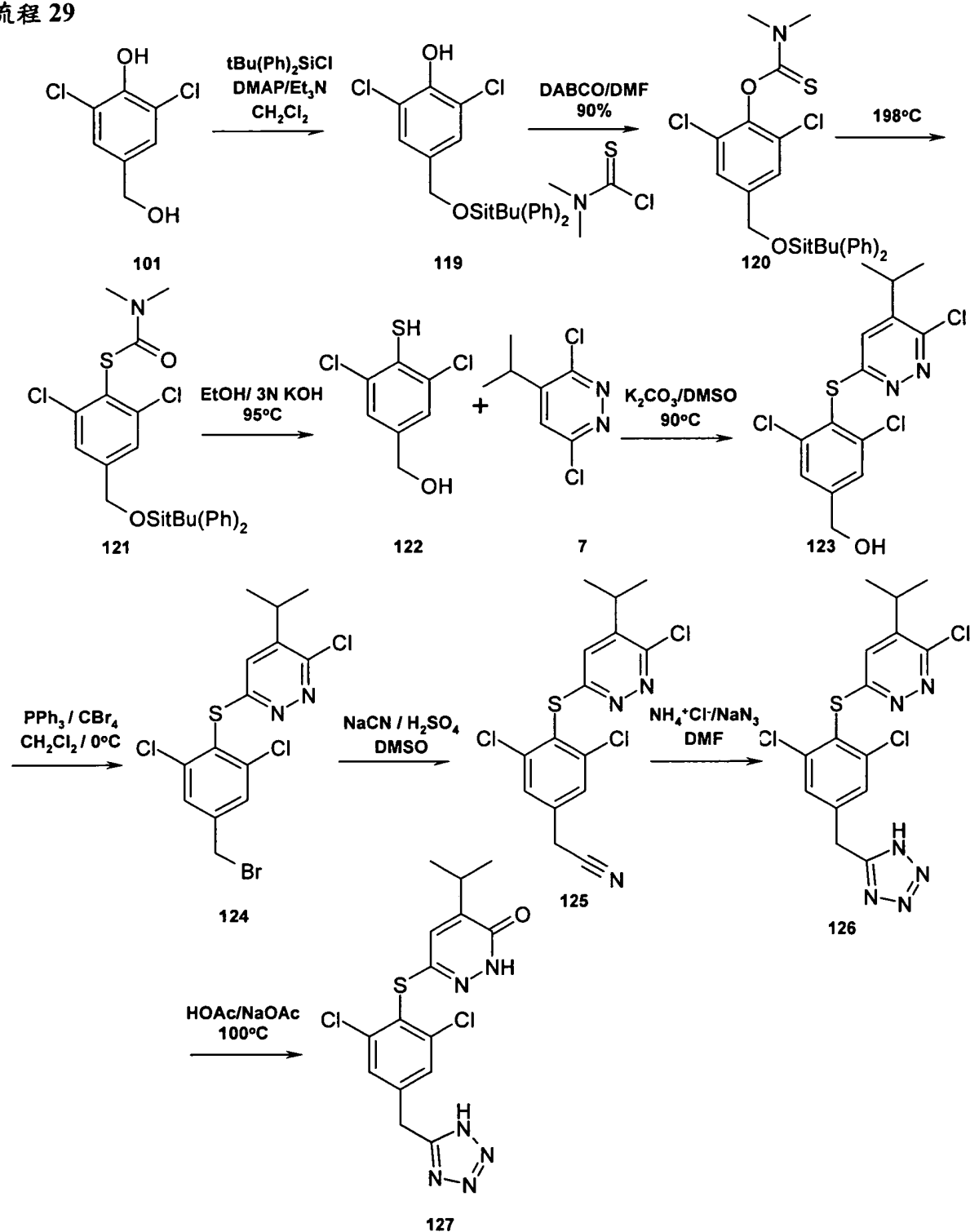
可使用如先前所述之條件完成化合物 74 至化合物 116 之轉化。可以相似之方式合成 116 之 3,5-二溴苯基類似物、116 之 3,5-二甲基苯基類似物、116 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、116 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 116 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 28



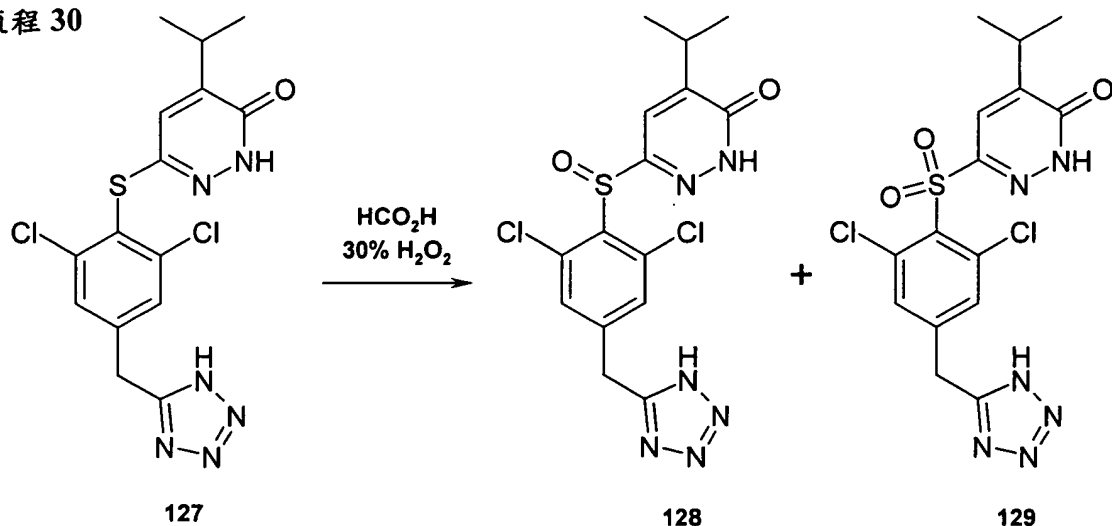
可使用如先前所述之條件完成化合物 116 至化合物 117 及 118 之轉化。可以相似之方式合成 117 及 118 之 3,5-二溴苯基類似物、117 及 118 之 3,5-二甲基苯基類似物、117 及 118 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、117 及 118 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 117 及 118 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 29



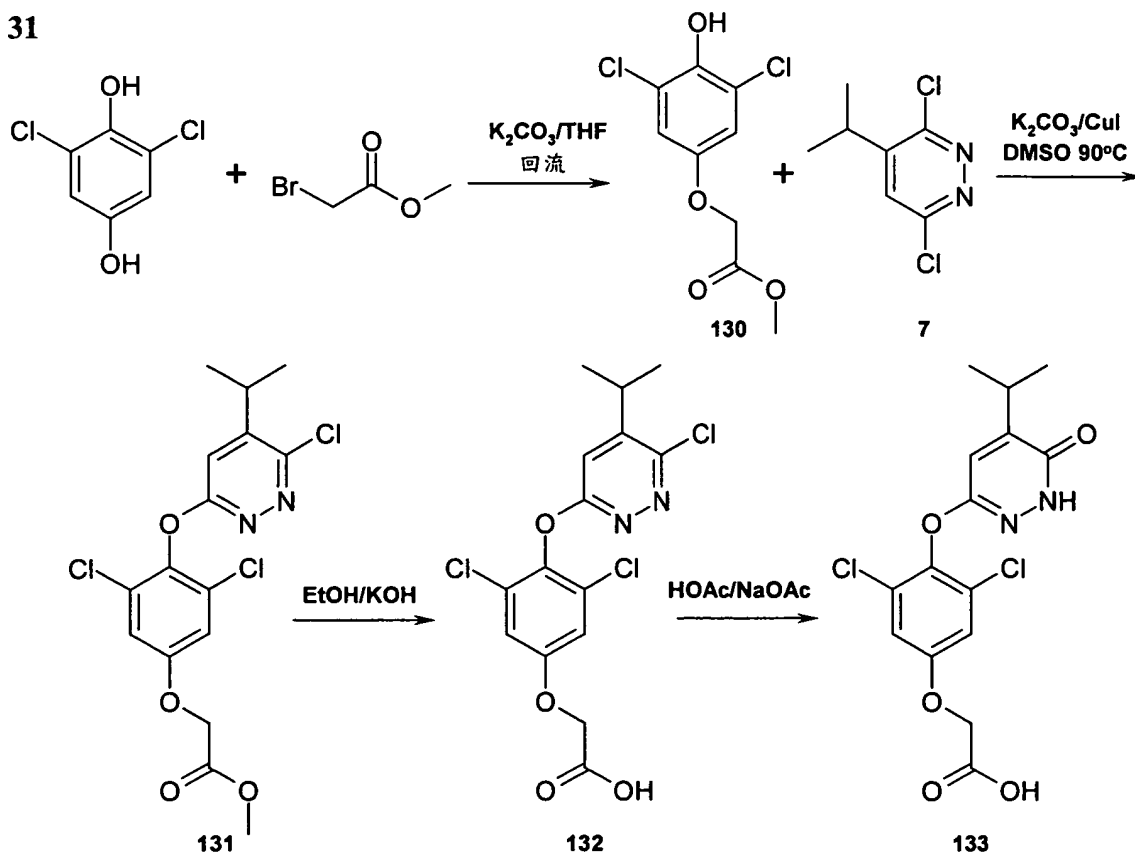
可使用如先前所述之條件完成化合物101至化合物127之轉化。可以相似之方式合成127之3,5-二溴苯基類似物、127之3,5-二甲基苯基類似物、127之3-氯-5-甲基苯基類似物、127之3-溴-5-甲基苯基類似物及127之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 30



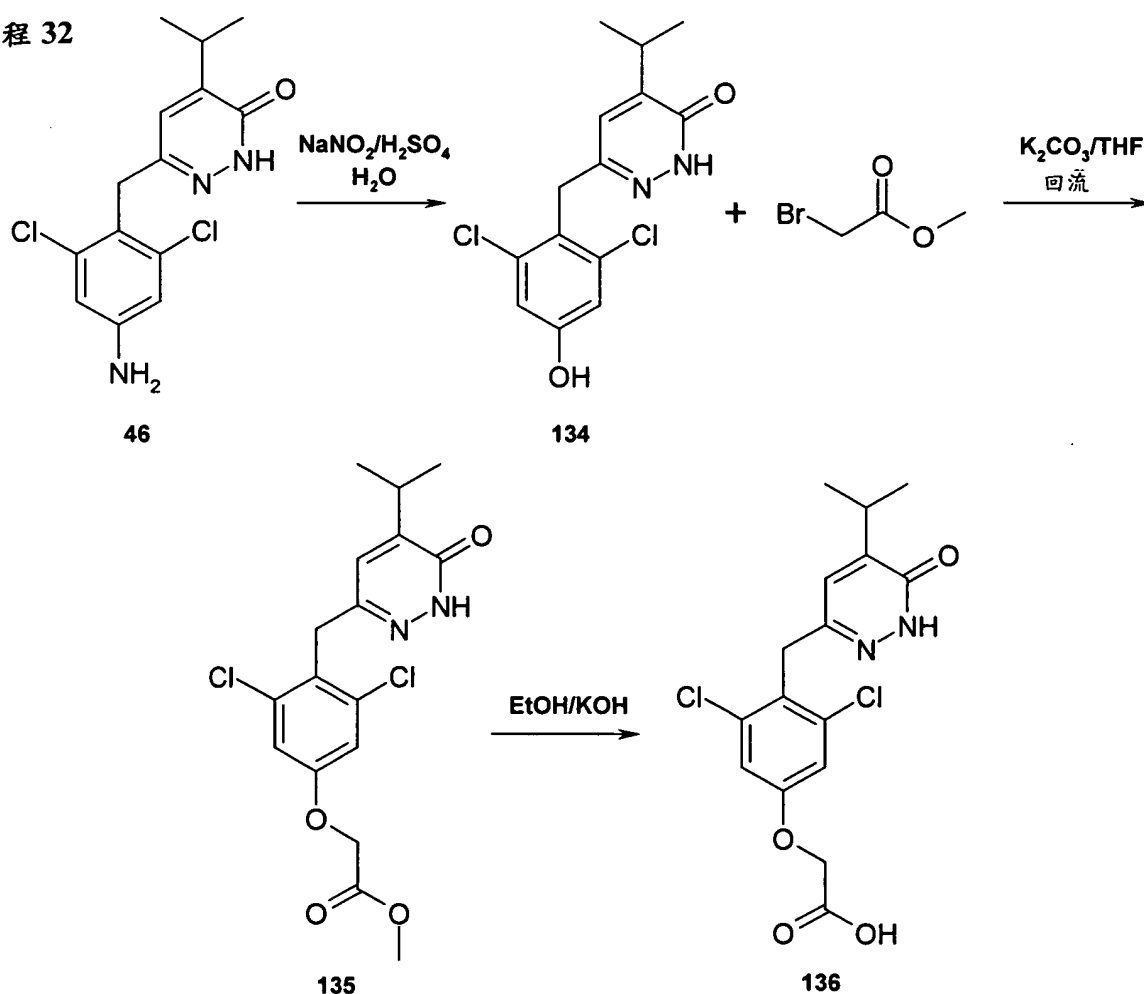
可使用如先前所述之條件完成化合物 127 至化合物 128 及 129 之轉化。可以相似之方式合成 128 及 129 之 3,5-二溴苯基類似物、128 及 129 之 3,5-二甲基苯基類似物、128 及 129 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、128 及 129 之 3-溴-5-甲基苯基類似物以及 128 及 129 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 31



使用與 *J. Het. Chem.*, 1994, 31(6), 1439-43 之彼程序相似之程序可在高溫下以溴乙酸甲酯及鹼處理起始物質 2,6-二氯-苯-1,4-二醇以產生化合物 130。使用如先前所述之條件可完成化合物 130 至化合物 131 之轉化。使用標準鹼性水溶液條件可完成酯 131 至化合物 132 之水解。可使用如先前所述之條件完成化合物 132 至化合物 133 之轉化。可以相似之方式合成 133 之 3,5-二溴苯基類似物、133 之 3,5-二甲基苯基類似物、133 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、133 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 133 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

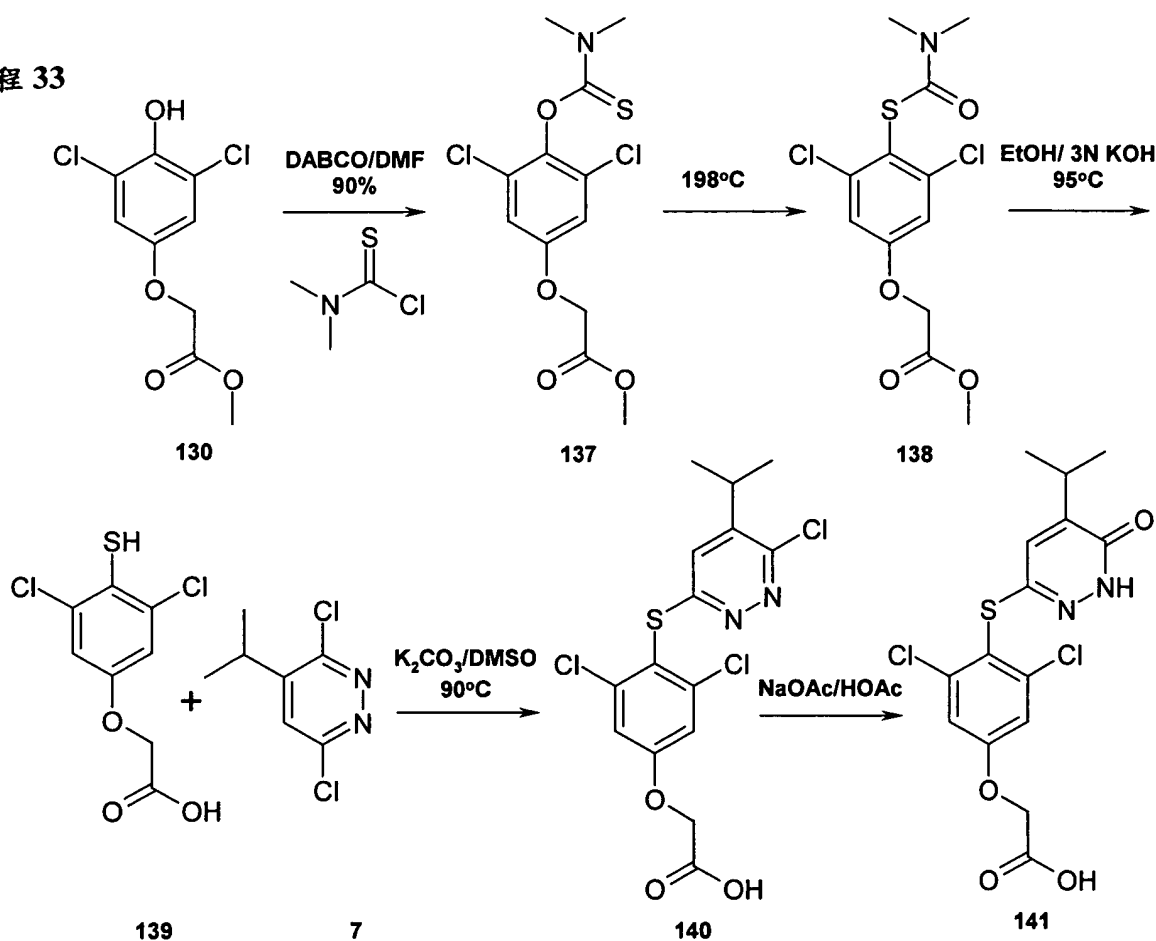
流程 32



可在如 Gattermann, L. (1914), *Die Praxis des organischen*

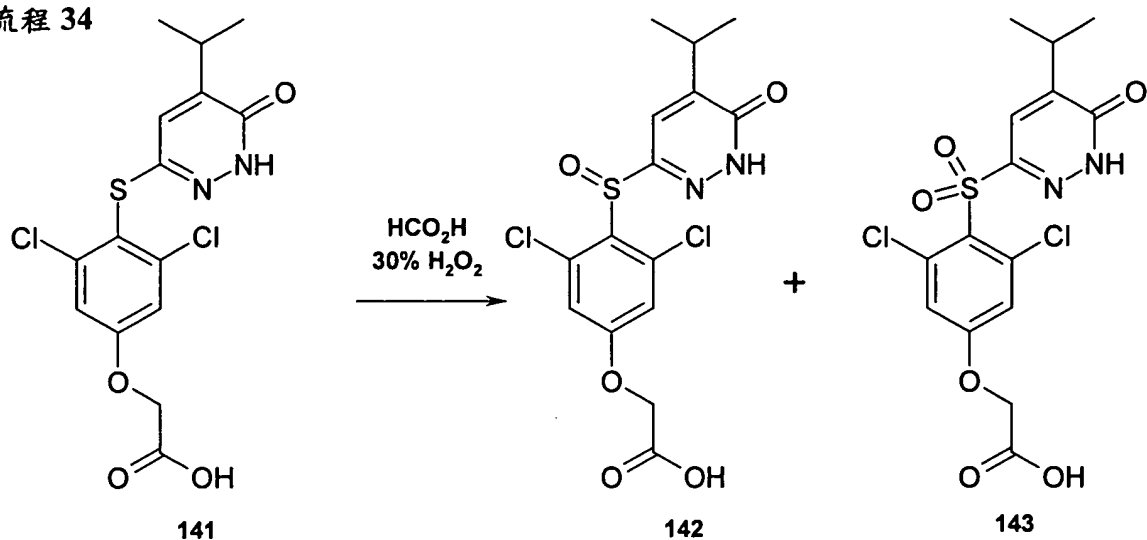
Chemikers (12), 228中所說明之相似條件下將化合物46轉化為化合物134。使用如先前所述之條件可完成化合物134至化合物136之轉化。可以相似之方式合成136之3,5-二溴苯基類似物、136之3,5-二甲基苯基類似物、136之3-氯-5-甲基苯基類似物、136之3-溴-5-甲基苯基類似物及136之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 33



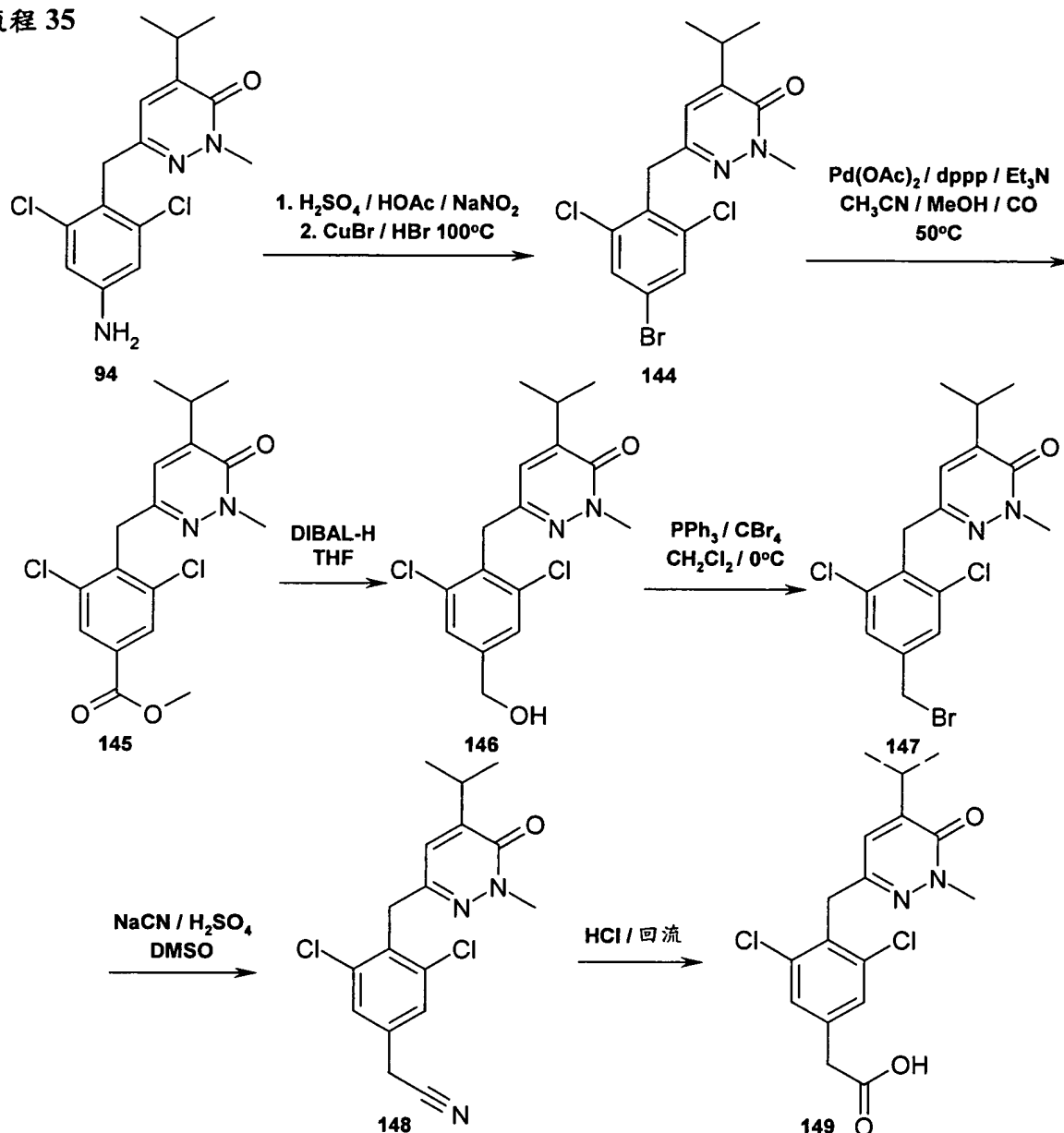
可使用如先前所述之條件完成化合物130至化合物141之轉化。可以相似之方式合成141之3,5-二溴苯基類似物、141之3,5-二甲基苯基類似物、141之3-氯-5-甲基苯基類似物、141之3-溴-5-甲基苯基類似物及141之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 34



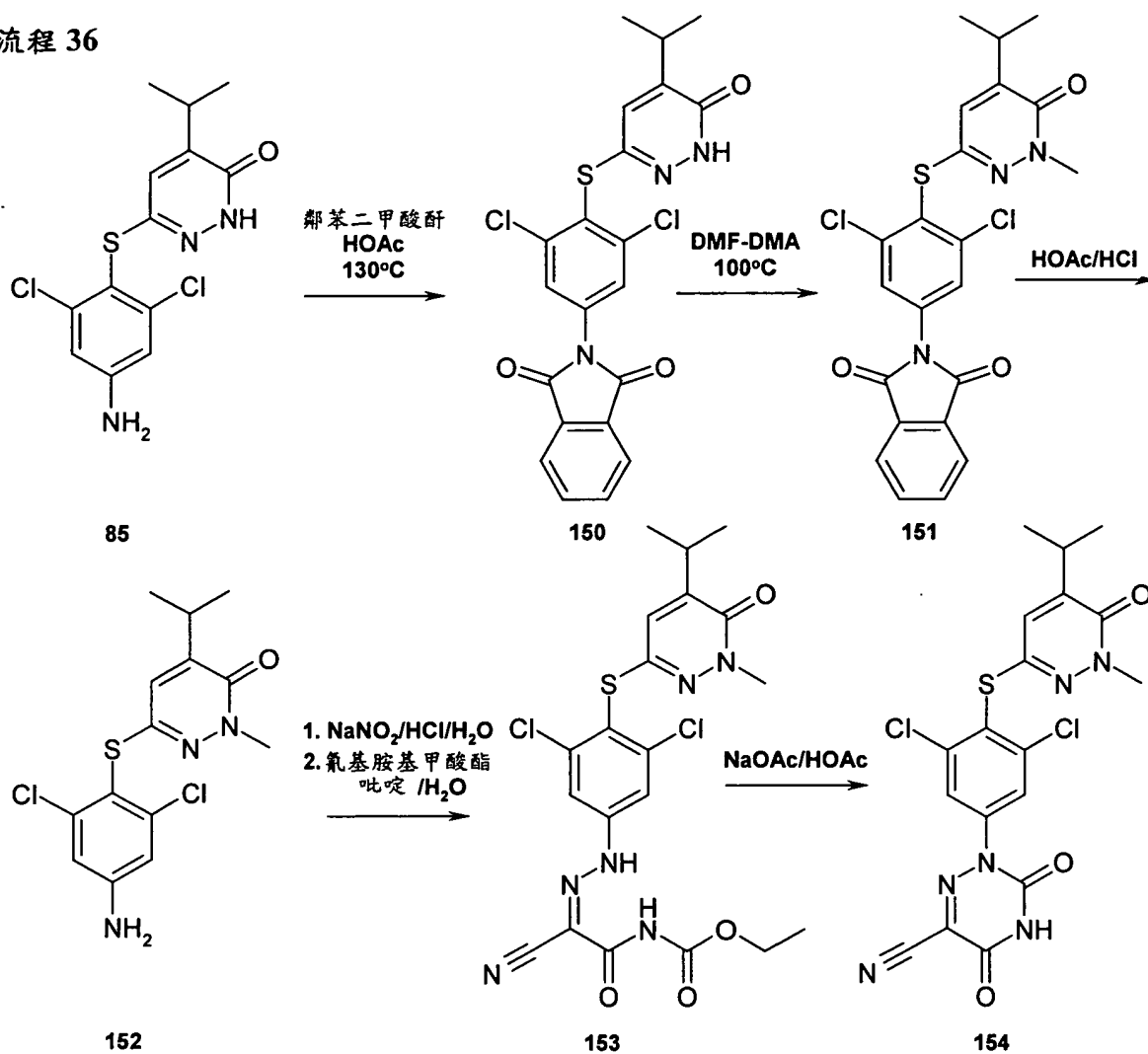
可使用如先前所述之條件完成化合物 141 至化合物 142 及 143 之轉化。可以相似之方式合成 142 及 143 之 3,5-二溴苯基類似物、142 及 143 之 3,5-二甲基苯基類似物、142 及 143 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、142 及 143 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 142 及 143 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 35



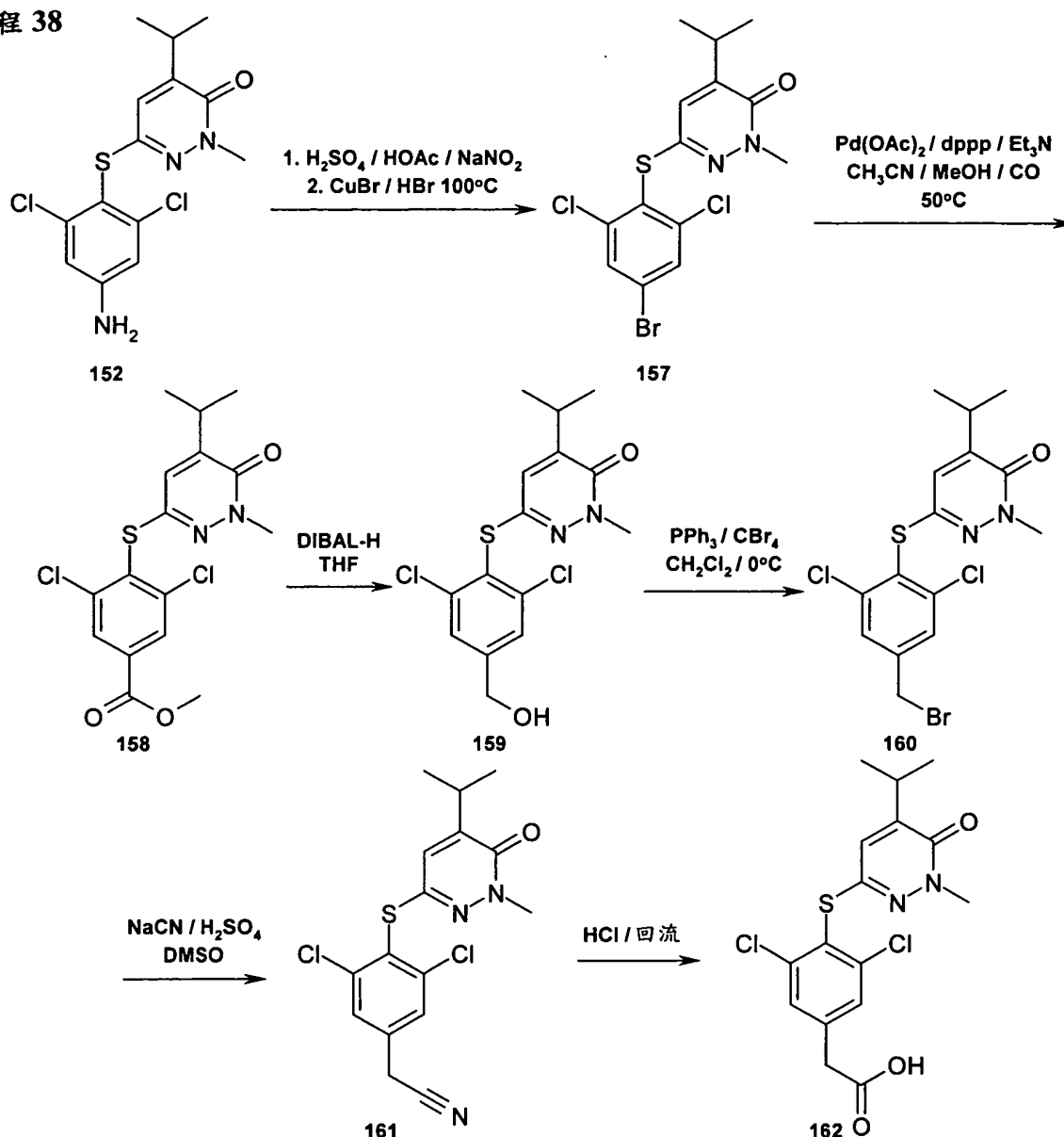
可使用如先前所述之條件完成化合物 94 至化合物 149 之轉化。可以相似之方式合成 149 之 3,5-二溴苯基類似物、149 之 3,5-二甲基苯基類似物、149 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、149 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 149 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 36



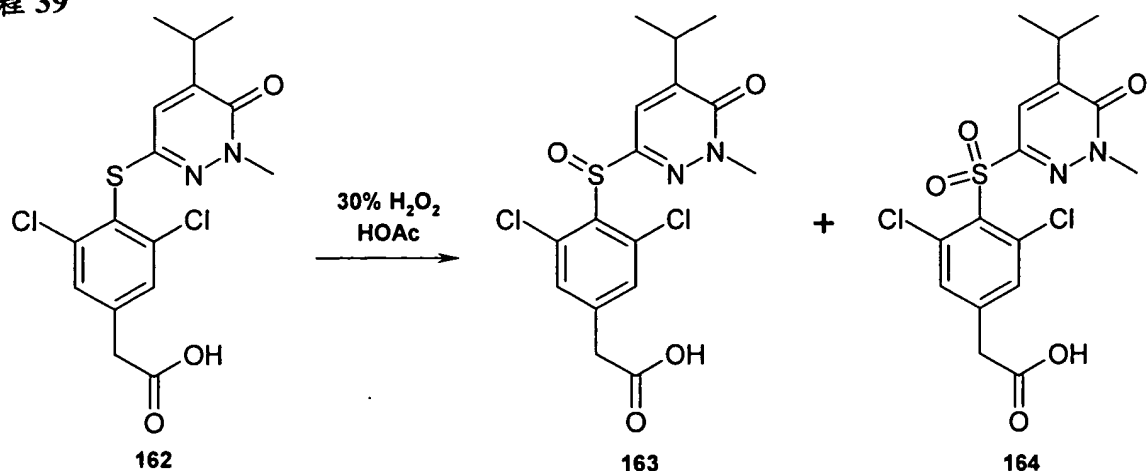
可使用如先前所述之條件完成化合物 85 至化合物 154 之轉化。可以相似之方式合成 154 之 3,5-二溴苯基類似物、154 之 3,5-二甲基苯基類似物、154 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、154 之 3-溴-5-甲基苯基類似物及 154 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 38



可使用如先前所述之條件完成化合物152至化合物162之轉化。可以相似之方式合成162之3,5-二溴苯基類似物、162之3,5-二甲基苯基類似物、162之3-氯-5-甲基苯基類似物、162之3-溴-5-甲基苯基類似物及162之3-溴-5-氯苯基類似物。

流程 39



可使用如先前所述之條件完成化合物 162 至化合物 163 及 164 之轉化。可以相似之方式合成 163 及 164 之 3,5-二溴苯基類似物、163 及 164 之 3,5-二甲基苯基類似物、163 及 164 之 3-氯-5-甲基苯基類似物、163 及 164 之 3-溴-5-甲基苯基類似物以及 163 及 164 之 3-溴-5-氯苯基類似物。

在本發明方法之實踐中，經由該項技術中已知之任何常用及可接受之方法單獨地或相組合投予有效量的本發明之化合物之任一者，或任何本發明化合物之組合，或其醫藥學上可接受之鹽或酯。因而該等化合物或組合物可經口（例如口腔）、經舌下、非經腸（例如肌肉內、靜脈內或皮下）、經直腸（例如藉由栓劑或洗液）、透皮（例如皮膚電穿孔）或經吸入（例如藉由霧劑），且以固體、液體或氣體劑量之形式（包括錠劑及懸浮液）投藥。可隨意地以連續療法之單一單位劑型或以單次劑量療法實施該投藥。該治療組合物亦可為與親脂鹽（諸如雙羧酸）相結合之油乳液或分散液之形式，或為用於皮下或肌肉內投藥之生物可降解之持續釋放組合物的形式。

對製備本文中之組合物有用之醫藥載劑可為固體、液體或

氣體；因而，該等組合物可採取錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、散劑、塗佈有腸溶衣或其他經保護之調配物(例如結合於離子交換樹脂上或封裝於脂蛋白脂粒中)、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酒劑、霧劑及其類似形式。載劑可選自各種油，包括石油、動物、蔬菜或合成源之油，例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似物。水、鹽水、右旋糖水溶液及乙二醇為較佳液體載劑，尤其(當與血液等滲時)對於可注射溶液而言。例如，用於靜脈內投藥之調配物包含活性成份之無菌水溶液，此無菌水溶液係藉將固體活性成份溶解於水中以產生水溶液並使該溶液為無菌的方式製得。適合之醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、滑石、明膠、麥芽、米、麥粉、白堊、二氧化矽、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、無水脫脂牛奶、甘油、丙二醇、水、乙醇及其類似物。可在該等組合物中加入習知醫藥添加劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤或乳化劑、用於調節滲透壓之鹽、緩衝液及其類似物。適合之醫藥載劑及其調配物係由E. W. Martin在Remington's Pharmaceutical Sciences中描述。在任何情況下，如此之組合物將含有有效量之活性化合物與適合之載劑以便製備適當投藥給接受者之適當劑型。

該等醫藥製劑亦可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝液、塗佈劑或抗氧化劑。其亦可含有其他治療有價值之物質，包括非式I之彼等成份的額外活性成份。

本發明之化合物作為藥物對代謝疾病(諸如肥胖症、高脂

質血症、高膽固醇血症及糖尿病)之治療為有用的，且可對其他疾病(諸如NASH、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病)為有用的。肥胖患者係具有25或更高之體重指數的人類。

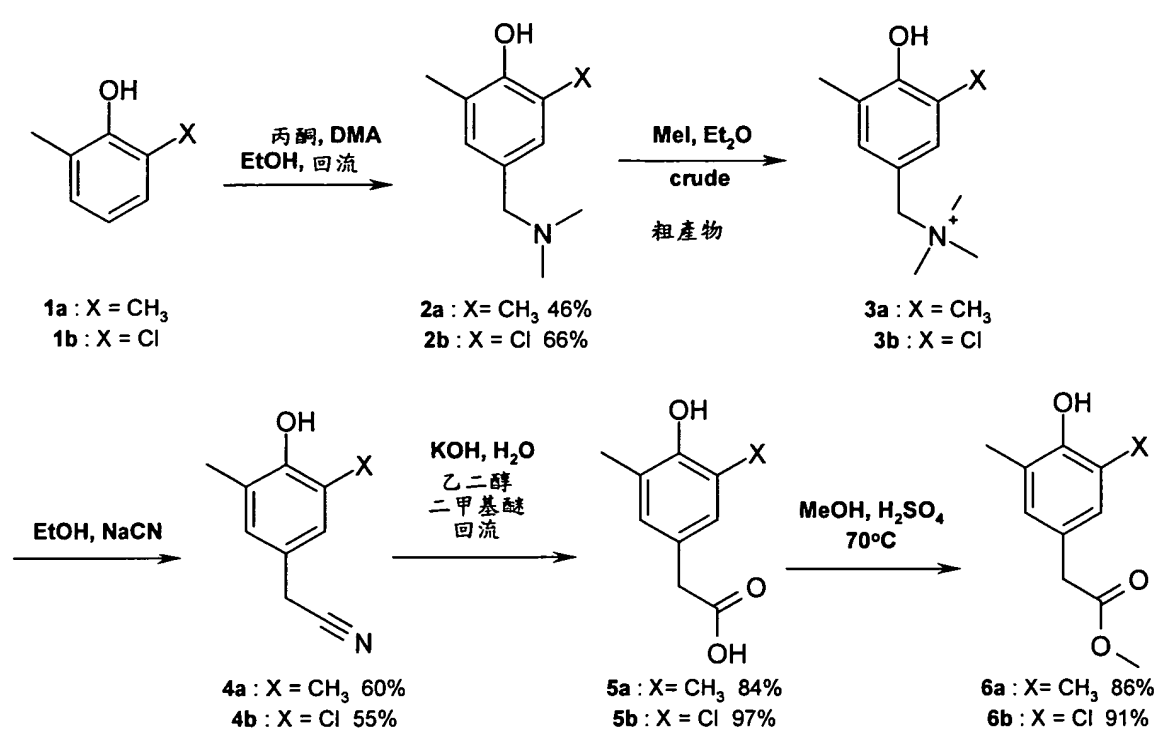
本發明之化合物的治療有效量或劑量可在廣範圍內改變且可以該項技術中已知之方式確定。對於各特別情況中之個別要求(包括投予之特定化合物、投藥途徑、所治療之病狀及所治療之患者)，此劑量將得以調整。通常，在對體重約70 kg之成人經口服或非經腸投藥之情況中，約0.01 mg/kg至約50 mg/kg之日劑量為適合的，儘管當需要時可超越該上限。該劑量較佳為每日約0.3 mg/kg至約10 mg/kg。一較佳劑量可為每日約0.70 mg/kg至約3.5 mg/kg。該日劑量可作為單次劑量或以分開之劑量投予，或對於非經腸投藥該日劑量可以連續灌輸提供。

該等式(I)之化合物為甲狀腺荷爾蒙類似物。如以下實例中所展示，使用TR/RXR/GRIP檢定測試式(I)之化合物。因而，所測試之化合物為甲狀腺荷爾蒙受體激動劑，其具有1000 μ M或更小之 EC_{50} ，較佳為100 μ M或更小之 EC_{50} 。

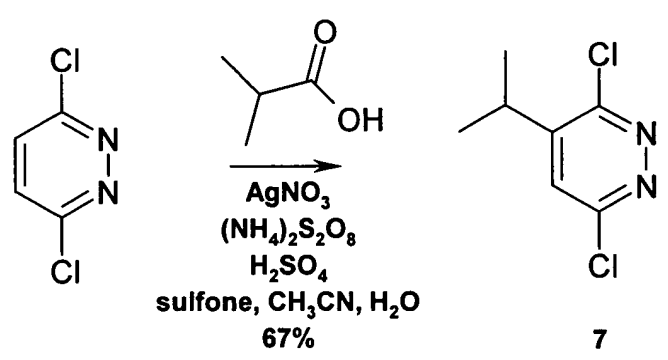
以下將在實例中進一步描述本發明，此描述僅意欲作為說明而非限制本發明之範疇。

實例

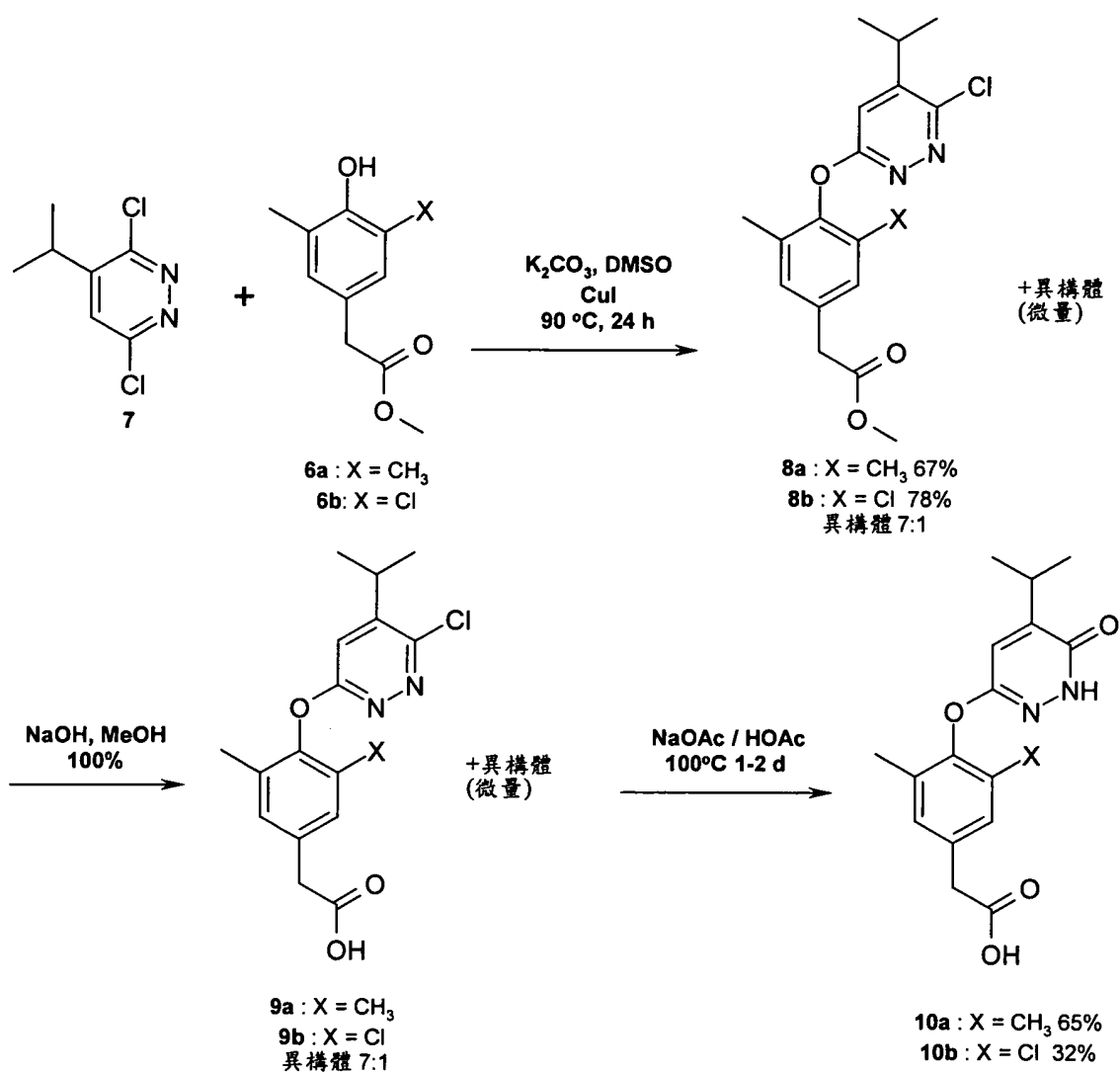
流程1：4-羥基-2,6-二甲基苯基乙酸甲基酯(6a)及2-氯-4-羥基-6-甲基苯基乙酸甲基酯(6b)之合成



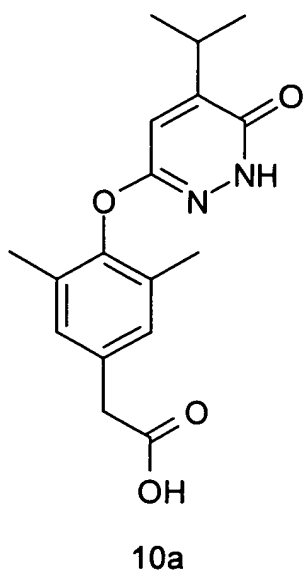
流程 2：3,6-二氯-4-異丙基嘧啶(7)之合成



流程 3：[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(10a)之合成及[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(10b)之合成



實例 1：[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(10a)之合成



步驟1：4-二甲胺基甲基-2,6-二甲基-苯酚(2a)之製備

於室溫下以二甲胺(二甲胺溶於水中之19 mL 40%溶液, 0.163 mol)繼之以甲醛(甲醛溶於水之13.5 mL 37%溶液, 0.163 mol)處理乙醇(100 mL)中之2,6-二甲基苯酚溶液(20 g, 0.163 mol)。將該反應物加熱以回流達12 h。在冰浴中將反應混合物冷卻至0°C, 用水(100 mL)稀釋且用1 N氫氯酸水溶液將其調節至pH=5。用二乙基醚(2×150 mL)萃取含水層。經加入1 N氫氧化鈉水溶液將含水層調節至pH=8, 在冰浴中冷卻至0°C且用二乙基醚(3×200 mL)萃取。有機物經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空下濃縮。在高度真空下將所得油乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之4-二甲胺基甲基-2,6-二甲基-苯酚(13.42 g, 46%); $C_{11}H_{17}NO$ (M^+)之EI(+)-HRMS m/z 計算值為179.1310, 實驗值為179.1308。分子量=179.2642; 精確質量=179.1310

步驟2：2,6-二甲基-4-三甲胺基甲基苯酚(3a)之製備

在室溫下以甲基碘(2.08 mL, 0.033 mol)處理二乙基醚(25 mL)中之4-二甲胺基甲基-2,6-二甲基-苯酚(2a)(3.0 g, 0.016 mol)懸浮液。向該反應物中加入額外之二乙基醚(20 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將所得固體過濾且用二乙基醚洗滌。NMR及LCMS指示起始物質之存在。使該等固體再次經受該等反應條件。將該反應物在室溫下攪拌達2 d。在此時加入額外之甲基碘(2.08 mL, 0.033 mol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。此時, 將所得固體過濾且用二乙基醚洗滌。在高度真空下乾燥固體提供呈白色固體之2,6-二甲基-4-

三甲胺基甲基苯酚(3a)(5.1 g, 粗產物), 其不經進一步純化而直接使用。分子量=195.3073; 精確質量=195.1623

步驟3: (3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙腈(4a)之製備

在室溫下在氫氣下用氰化鈉(976 mg, 0.019 mol)處理乙醇(50 mL)中之2,6-二甲基-4-三甲胺基甲基苯酚(3a)(理論上0.016 mol)溶液。將反應混合物加熱回流隔夜。繼而用水稀釋反應混合物且藉由加入1 N氫氯酸水溶液將其酸化。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取該混合物。經混合之有機物經水(1×200 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×200 mL)洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空下濃縮以提供棕色固體。在二乙基醚(50 mL)中使固體漿化且經過濾收集。經矽膠管柱層析法用溶於石油醚中之10-15%乙酸乙酯溶離純化該固體以提供呈黃色固體之(3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙腈(4a)(1.61 g, 兩個步驟產率為60%); $C_{10}H_{11}NO$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為161.0841, 實驗值為161.0841。分子量=161.2053; 精確質量=161.0841

步驟4: (3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙酸(5a)之製備

用乙二醇二甲醚(6.6 mL, 0.063 mol)繼之以氫氧化鉀(1.34 g, 0.024 mol)處理水(0.98 mL)中之(3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙腈(4a)(550 mg, 0.003 mol)之懸浮液。將反應混合物加熱以回流2 d。在真空下濃縮該反應混合物。將所得固體用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。棄去有機層。藉由加入1 N氫氯酸水溶液將含水層酸化至pH=2且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將有機層混合, 用飽和氯化鈉水溶液

(2×50 mL)洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。經矽膠管柱層析法用石油醚中之15-25%乙酸乙酯溶離純化該固體以提供呈黃色固體之(3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙酸(5a)(30 mg, 5%)； $C_{10}H_{12}O_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為180.0786，實驗值為180.0782。分子量=180.2053；精確質量=180.0786

步驟5：(3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(6a)之製備

用濃硫酸(6.25 mL)處理甲醇(300 mL)中之(3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙酸(5a)(12.4 g, 0.069 mmol)之溶液。將所得溶液加熱至70°C隔夜。此時，將反應物冷卻至室溫。在真空下將反應物濃縮。殘餘物用乙酸乙酯(700 mL)稀釋且用水(2×250 mL)洗滌。經硫酸鎂乾燥有機物，過濾且在真空下濃縮以提供橙色固體。在10%乙酸乙酯/石油醚中使該固體漿化且攪拌1 h。經過濾收集固體、用10%乙酸乙酯/石油醚洗滌且在真空下乾燥隔夜。藉由矽膠管柱層析法用石油醚中之10-15%乙酸乙酯溶離純化該殘餘物以提供呈奶白色固體之(3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(6a)(1.93 g, 86%)； $C_{11}H_{14}O_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為194.0943，實驗值為191.0942。分子量=194.2324；精確質量=194.0943

步驟6：3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(7)之製備

在室溫下用異丁酸(14 mL, 0.151 mol)繼之以硝酸銀(13 g, 0.075 mol)處理乙腈(35 mL)、四亞甲基砷(107 mL)及水(245 mL)中之3,6-二氯噻嗪(22.5 g, 0.15 mol)之溶液。將反應混合物加熱至55°C。以一份加入水(75 mL)中之濃硫酸(24 mL)溶

液，繼之以經 35 min 逐滴加入水 (75 mL) 中之過氧硫酸銨 (51.5 g, 0.22 mol) 之溶液。將反應混合物加熱至 70°C 達 20 min 且接著冷卻至室溫且攪拌 24 h。此時，將反應物冷卻至 0°C 且緩慢逐滴添加 28-30% 氫氧化銨 (100 mL) 以將該反應物調節至 pH=8。用水 (500 mL) 稀釋該反應物且在矽藻土上過濾及用乙酸乙酯 (500 mL) 充分洗滌。分離水層及有機層。保留有機層。用乙酸乙酯 (2×500 mL) 萃取含水層。經組合之有機物用水 (1×400 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (1×400 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。經矽膠管柱層析法用石油醚接著以石油醚中之 10% 乙酸乙酯溶離純化所得油以提供呈油狀之 3,6-二氯-4-異丙基噻嗪 (7) (19.26 g, 67%)； $C_7H_8Cl_2N_2$ (M^+) 之 (+)-HRMS m/z 計算值為 190.0065，實驗值為 190.0059。分子量=191.0612；精確質量=190.0065

步驟 7：[4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸甲酯 (8a) 之製備

於室溫下在氫氣下用 3,6-二氯-4-異丙基噻嗪 (7) (18.43 g, 0.096 mol) 繼之以無水碳酸鉀 (17.69 g, 0.12 mol) 及碘化銅 (I) (6.09 g, 0.032 mol) 處理之無水二甲亞碲 (256 mL) 中之 (3,5-二甲基-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯 (6a) (12.5 g, 0.064 mol) 之溶液。將反應混合物以 24 h 加熱至 90°C。此時，將反應物冷卻至室溫且倒於 1 N 氫氯酸水溶液 (200 mL) 及冰上。將含水層用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (2×500 mL) 萃取。藉由加入 1 N 氫氧化鈉水溶液使含水層呈鹼性 (pH=8)。再次用乙酸乙酯 (1×500 mL) 萃取該水層。組合之有機物經飽和氯化鈉水溶

液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。經矽膠管柱層析法用石油醚中之5-15%乙酸乙酯溶離純化所得殘餘物提供呈白色固體之[4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸甲酯(8a)(15 g, 67%)及微量之異構體； $C_{18}H_{21}ClN_2O_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為348.1241，實驗值為348.1237。分子量=348.8327；精確質量=348.1241

步驟8：[4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(9a)之製備

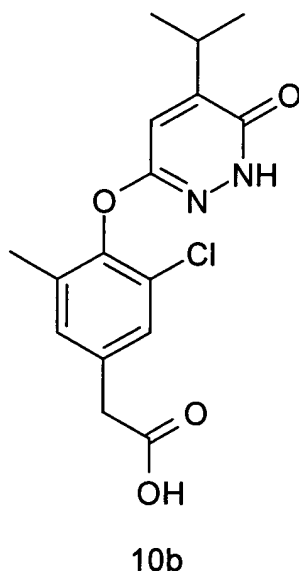
在室溫下以1 N氫氧化鈉水溶液(9.5 mL, 9.50 mmol)逐滴處理甲醇(50 mL)中之[4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸甲酯(8a)(1.66 g, 4.75 mmol，含有微量異構體)之溶液。在室溫下攪拌反應物24 h。此時，於真空下濃縮反應混合物。所得固體用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。棄去乙酸乙酯層。藉由加入1 N氫氯酸水溶液將水層酸化至pH=4且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將有機層組合，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供固體。在高度真空下將固體乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之[4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(9a)(1.58 g, 100%，含有微量異構體)； $C_{17}H_{19}ClN_2O_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為334.1084，實驗值為334.1083。分子量=334.8056；精確質量=334.1084

步驟9：[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(10a)之製備

在室溫下用乙酸鈉(54 mg, 0.65 mol)處理冰乙酸(3 mL)中

之[4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(9a)(0.10 g, 0.29 mol)之溶液。將反應混合物以24 h加熱至100°C。此時，將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。用水(100 mL)稀釋所得殘餘物，經加入1 N氫氧化鈉水溶液使其呈鹼性且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。棄去乙酸乙酯層。藉由添加1 N氫氯酸水溶液將水層酸化至pH=4且用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取。將有機層組合，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供固體。藉由添加甲醇將該固體溶解於乙酸乙酯中形成溶液，且使該溶液在二氧化矽上吸收且在真空下濃縮。經矽膠管柱層析法用含有2%冰乙酸之己烷中之20%乙酸乙酯溶離純化預吸收之固體。將所要溶離份作為若干獨立批次濃縮且置於高度真空下達1 h。獲得¹H NMR以測定批次是否僅含有所要異構體。將最佳之批次組合，用1:1二氯甲烷:己烷溶液稀釋。將此過程執行三次。在高度真空下將固體乾燥隔夜且隨後在乙腈中漿化且過濾。在真空烘箱中於60°C下將所得固體乾燥24 h以提供呈白色固體之[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸(10a)(61 mg, 65%)；C₁₇H₂₀N₂O₄ (M⁺)之EI(+)-HRMS m/z計算值為316.1423，實驗值為316.1427。分子量=316.3599；精確質量=316.1423

實例2：[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(10b)之製備



步驟1：2-氯-4-二甲胺基甲基-6-甲基-苯酚(2b)之製備

於室溫下以二甲胺(水中之二甲胺的 3.95 mL 40% 溶液，0.035 mol)繼之以甲醛(水中之甲醛的 2.85 mL 37% 溶液，0.035 mol)處理乙醇(25 mL)中之 2-氯-6-甲基苯酚(5.0 g, 0.035 mol)之溶液。將反應物加熱回流 24 h。此時，將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。用水(200 mL)稀釋所得油且添加 1 N 氫氯酸水溶液將其酸化至 pH=2。用乙酸乙酯(300 mL)萃取水層。棄去乙酸乙酯層。經添加 1 N 氫氧化鈉水溶液使水層呈鹼性至 pH=10 且用乙酸乙酯(2×350 mL)萃取。有機物經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。在高度真空下使所得油乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之 2-氯-4-二甲胺基甲基-6-甲基-苯酚(2b)(4.62 g, 66%)； $C_{10}H_{14}ClNO$ (M^+) 之 EI(+)-HRMS m/z 計算值為 199.0764，實驗值為 199.0767。分子量=199.6822；精確質量=199.0764

步驟2：2-氯-6-甲基-4-三甲胺基甲基苯酚(3b)之製備

在室溫下在氫氣下以甲基碘(40.83 mL, 0.65 mol)處理醚(1.5 L)中之2-氯-4-二甲胺基甲基-6-甲基-苯酚(2b)(65.5 g, 0.328 mol)之懸浮液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。此時，將所得固體過濾且用醚洗滌。在高度真空下乾燥該等固體以提供呈奶白色固體之2-氯-6-甲基-4-三甲胺基甲基苯酚(3b)，其如用於下一步驟般使用。分子量=215.7252；精確質量=215.1077

步驟3：(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙腈(4b)之製備

在室溫下在氫氣下用氯化鈉(16.01 g, 0.32 mol)處理乙醇(2 L)中之2-氯-6-甲基-4-三甲胺基甲基苯酚(3b)(理論上 0.32 mol)之溶液。將反應混合物加熱回流2 d。此時，於真空下濃縮反應混合物。將所得殘餘物用水稀釋且藉由添加1 N氫氯酸水溶液酸化至pH=2。用乙酸乙酯(3×600 mL)萃取水層。將有機層組合，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供棕色固體。將該固體溶解於四氯化碳(250 mL)中且經過濾移除剩餘暗色膠。在室溫下靜置時在濾液中形成沉澱。將固體過濾、用己烷沖洗且在高度真空下乾燥以提供呈黃色固體之(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙腈(4b)(30.3 g)。將濾液濃縮且經矽膠管柱層析法用石油醚中之5-10%乙酸乙酯溶離純化所得殘餘物以提供呈黃色固體之(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙腈(4b)(2.28 g，2個步驟組合產率為55%)； C_9H_8ClNO (M^+)之EI(+)-HRMS m/z 計算值為181.0294實驗值為181.0295。分子量=181.6232；精確質量=181.0294

步驟4：(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙酸(5b)之製備

用乙二醇二甲醚(13.93 mL, 0.133 mol)繼之以氫氧化鉀(2.8 g, 0.0071 mol)處理水(2.06 mL)中之(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙腈(4b)(1.3 g, 0.0071 mol)之懸浮液。將反應混合物加熱回流24 h。此時，於真空下濃縮反應混合物。所得固體用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。棄去有機層。經添加1 N氫氯酸水溶液將水層酸化至pH=2且用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。將有機層組合，以飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。在高度真空下將所得固體乾燥隔夜以提供呈白色固體之(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙酸(5b)(1.4 g, 97%)； $C_9H_9ClO_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為200.0240，實驗值為200.0247。分子量=200.6233；精確質量=200.0240

步驟5：(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙酸甲酯(6b)之製備

於室溫下在氫氣下用濃硫酸(0.5 mL)處理甲醇(60 mL)中之(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙酸(5b)(1.4 g, 6.98 mmol)之溶液。將反應混合物以24 h加熱至70°C。此時，於真空下濃縮該反應混合物。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋所得油。用水洗滌(2×50 mL)該等有機物，用硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。經矽膠管柱層析法用石油醚中之10%乙酸乙酯溶離純化所得殘餘物以提供呈白色固體之3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙酸甲酯(6b)(1.36 g, 91%)； $C_{10}H_{11}ClO_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為214.0397，實驗值為214.0400。分子量=214.6504；精確質量=214.0397

步驟6：[3-氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸甲酯(8b)之製備

於室溫下在氫氣下用3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(7)(1.2 g, 0.006 mol)、無水碳酸鉀(1.15 g, 0.008 mol)及碘化銅(I)(239 mg, 0.001 mol)處理無水二甲亞碲(8 mL)中之(3-氯-4-羥基-5-甲基-苯基)-乙酸甲酯(6b)(909 mg, 0.004 mol)之溶液。將反應混合物加熱至90°C隔夜。此時，將反應混合物冷卻至室溫，倒於1 N氫氯酸水溶液上且用乙酸乙酯萃取。有機物經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。經矽膠管柱層析法用石油醚中之10%乙酸乙酯溶離純化所得殘餘物以提供呈黃色固體之[3-氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸甲酯(8b)(1.2 g, 78%)； $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為369.0767實驗值為369.0766。分子量=369.2506；精確質量=368.0694

步驟7：[3-氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(9b)之製備

在室溫下用1 N氫氧化鈉水溶液(5.9 mL, 5.9 mmol)逐滴處理甲醇(30 mL)中之[3-氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸甲酯(8b)(1.1 g, 2.97 mmol)之溶液。在室溫下攪拌反應物4 d。此時，於真空下濃縮反應混合物。用水及乙酸乙酯稀釋所得固體。棄去乙酸乙酯層。藉由添加1 N氫氯酸水溶液酸化水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和氯化鈉水溶液洗滌該等有機層，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮以提供呈白色固體之[3-氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧

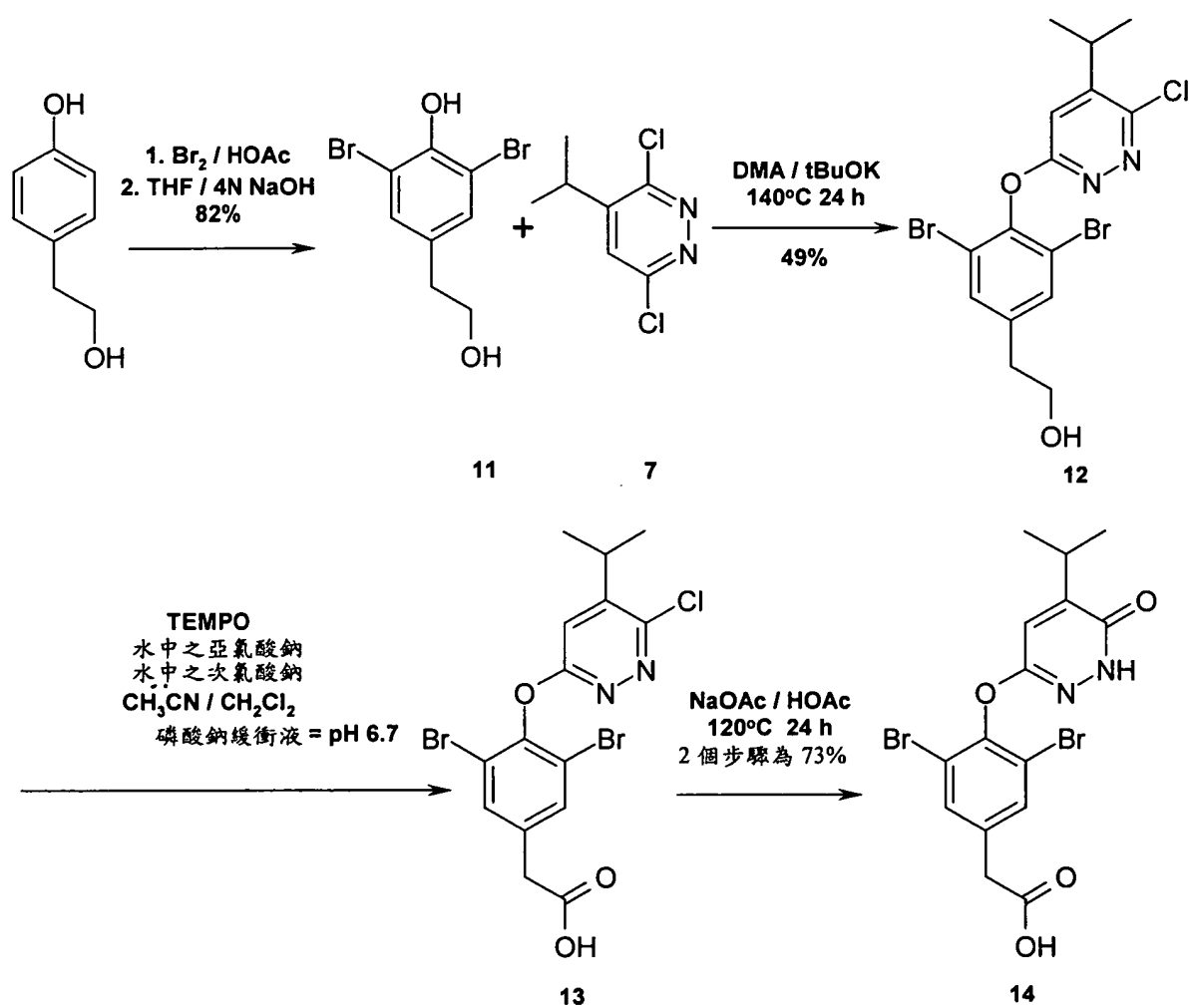
基)-5-甲基-苯基]-乙酸(9b)(1.05 g, 100%)。不進一步純化而使用此物質； $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/z 計算值為355.0611，實驗值為355.0610。分子量=355.2235；精確質量=354.0538

步驟8：[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(10b)之製備

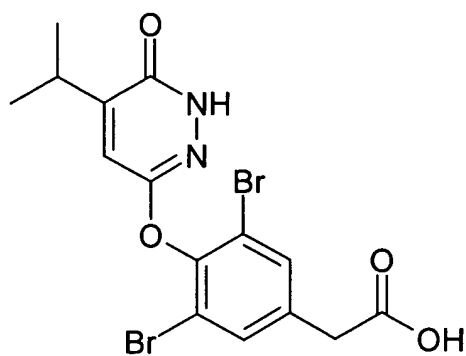
在室溫下用乙酸鈉(808 mg, 9.83 mol)處理冰乙酸(30 mL)中之[3-氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(9b)(1.0 g, 2.81 mmol)之溶液。將反應混合物以24 h加熱至105℃。此時，將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。用水稀釋所得殘餘物，藉由添加1 N氫氧化鈉水溶液使其調節至pH=10且用乙酸乙酯萃取。棄去乙酸乙酯層。藉由添加3 N氫氯酸水溶液酸化該水層且用乙酸乙酯萃取。組合有機層，用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。將所得固體溶解於二氯甲烷及甲醇中且繼而在二氧化矽上吸收。經矽膠管柱層析法用含有2%冰乙酸之己烷中之20%乙酸乙酯溶離純化預吸收之固體。將所要溶離份作為若干獨立批次濃縮且置於高度真空下達15 min。用1:1二氯甲烷:己烷溶液稀釋該固體。將此製程執行三次。在高度真空下將該固體乾燥隔夜。繼而將該固體在乙腈中漿化、過濾且在真空烘箱中於80℃下乾燥隔夜以提供呈白色固體之[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(10b)(300 mg, 32%)； $C_{16}H_{17}ClN_2O_4$ ($M+H$)⁺之EI(+)-HRMS m/z 計算值為337.0950，實驗值為337.0949。

分子量=336.7779；精確質量=336.0877

流程 4：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(14)之合成



實例 3：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(14)之合成



14

步驟 1：2,6-二溴-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(11)之製備

用冰乙酸(40 mL)中之溴溶液(41 mL, 0.78 mol)處理冰乙酸(400 mL)中之4-(2-羥基-乙基)-苯酚(50g, 0.35 mol)之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。此時，於真空下移除溶劑。用甲苯(200 mL)稀釋所得殘餘物且在真空下再次濃縮溶劑。將所得殘餘物溶解於四氫呋喃(250 mL)中且添加4 N氫氧化鈉水溶液(350 mL)接著添加水(150 mL)。在室溫下將該反應物攪拌3 h。繼而藉由添加濃氫氯酸(80 mL)將該反應物調節至pH=5。分離該等層(底層為產物)。用甲基第三丁基醚(500 mL)萃取該含水層。將有機層組合，用硫酸鈉乾燥、過濾且在真空下濃縮至約100 mL。添加庚烷(100 mL)且將該溶劑在真空下濃縮至約100 mL。將固體過濾且用溶於庚烷(150 mL)之10%甲基第三丁基醚洗滌。在高度真空下將該固體乾燥隔夜以提供呈白色固體之2,6-二溴-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(11)(86.8 g, 82%)； $C_8H_8Br_2O_2$ (M-H)之LRMS $m/z=295$ 。分子量=295.9598；精確質量=293.8891

步驟 2：2-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(12)之製備

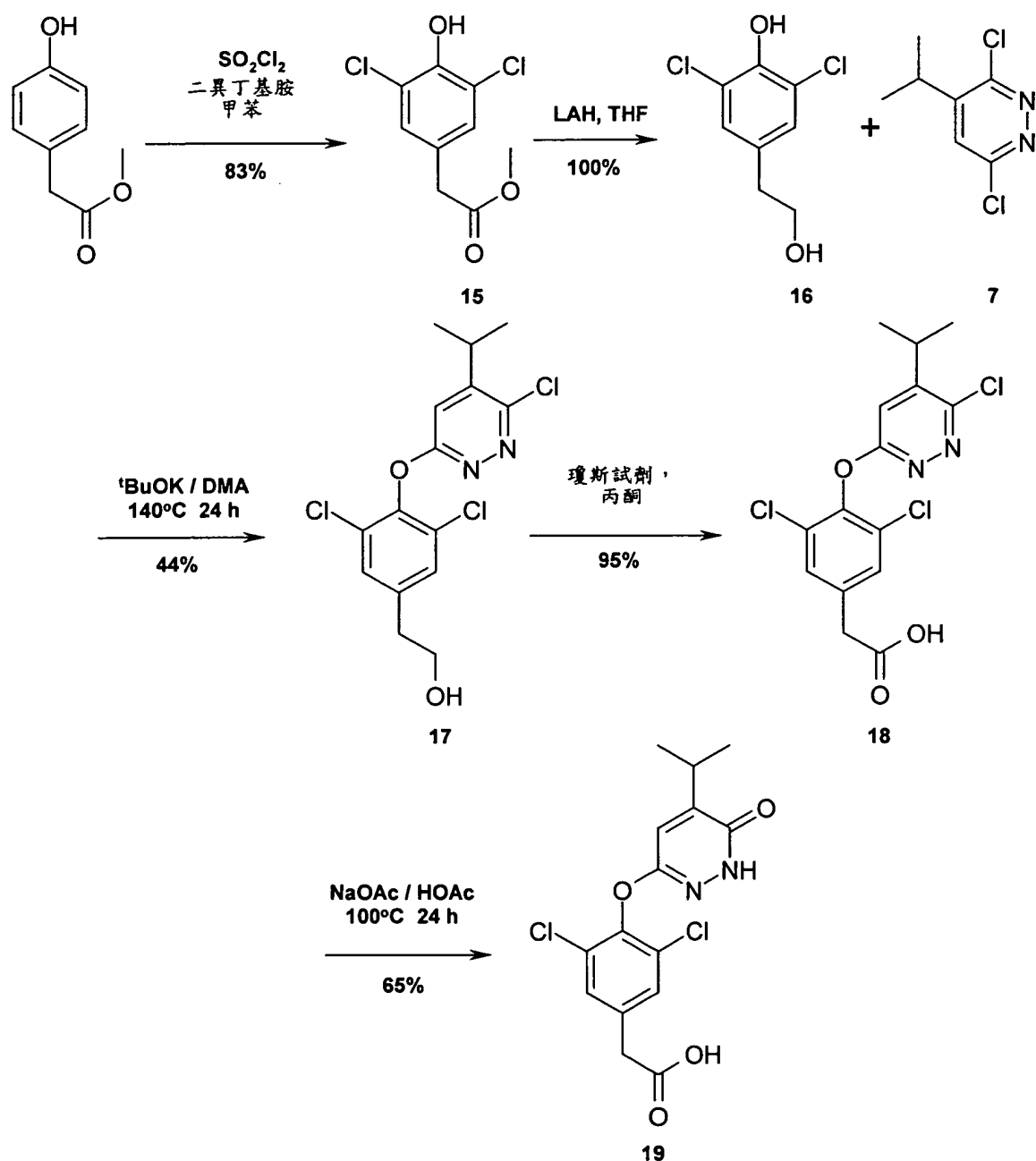
於室溫下在氮氣下用第三丁氧化鉀(70.5 g, 0.59 mol)處理 N,N-二甲基乙醯胺(300 mL)中之 2,6-二溴-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(11)(183.3 g, 0.619 mol)之混合物。將懸浮液加熱至 100°C 且攪拌直至形成溶液。此時，向該溶液添加 3,6-二氯-4-異丙基嘓嗪(7)(100 g, 0.50 mol)且將反應混合物在 135°C 下攪拌 24 h。將反應物冷卻至室溫，用水(350 mL)稀釋且用第三丁基甲醚(1×600 mL)繼之以乙酸異丙酯(1×600 mL)萃取。將有機層混合且以 1 N 氫氧化鈉水溶液(1×256 mL)及水(2×200 mL)洗滌。將有機層蒸餾至約 300 mL。用庚烷(300 mL)處理殘餘物。在回流下將混合物攪拌 30 min 且繼而將其冷卻至室溫。將所得固體過濾，用 2:1 第三丁基甲醚:庚烷之混合物(240 mL)洗滌且乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之 2-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(12)(112g, 49%)； $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O_2$ (M^+)之 LRMS $m/z=450$ 。分子量=450.5600；精確質量=447.9189

步驟 3：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(14)之製備

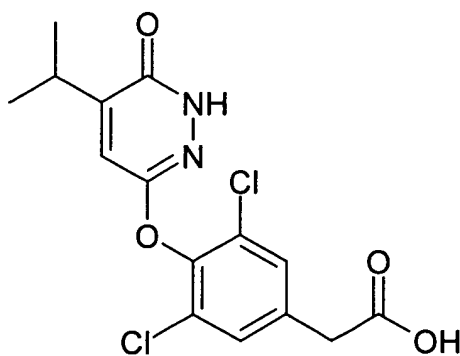
在室溫下用 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基(2.35g, 14.83 mmol)處理乙腈(223 mL)、二氯甲烷(343 mL)及磷酸鈉緩衝液(343 mL 0.67 M 溶液，pH=6.7)中之 2-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(12)(111.4 g, 247 mmol)溶液。繼而經 45 min 將水(135 mL)中之亞氯酸鈉(44.71 g, 395.5 mmol)溶液及水(50 mL)中之次氯酸鈉(28 mL, 24.5 mmol)溶液同時添加至該反應混合物。在添加期間反應混合

物之溫度升高至40℃且使用冷水浴以防止該溫度升至更高。將棕色反應混合物攪拌30 min。當用冷水冷卻時，經5 min向該反應混合物逐滴添加水(86 mL)中之亞硫酸氫鈉(28.42 g, 297 mmol)溶液。該黃色溶液用二氯甲烷(223 mL)稀釋且萃取。分離該等層且用水(2×200 mL)萃取有機層，用硫酸鈉乾燥、過濾且在真空下濃縮以提供[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(13)。將冰乙酸(549 mL)及乙酸鈉(40.56 g, 494 mmol)添加至[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(13)。將反應混合物以24 h加熱至120℃。此時，將反應混合物冷卻至室溫，用甲苯(200 mL)稀釋且在真空下濃縮兩次。所得殘餘物用四氫呋喃(223 mL)及乙酸異丙酯(892 mL)稀釋且用水(3×150 mL)洗滌。分離有機層且在真空下將其濃縮至約600 mL。添加乙酸異丙酯(180 mL)且將該混合物在真空下濃縮至約450 mL。經10 min逐份添加庚烷(300 mL)。該混合物在回流下攪拌達15 min且繼而冷卻至室溫。將所得固體過濾、用庚烷(200 mL)中之50%乙酸異丙酯洗滌且在真空下乾燥隔夜以提供呈白色固體之[3,5-二溴-4-(5-異丁基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(14)(80.4 g, 73%)； $C_{15}H_{14}Br_2N_2O_4$ (M+H) 之 LRMS $m/z=446$ 。分子量=446.0978；精確質量=443.9320

流程5：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(19)之合成



實例 4：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-基氧基)-苯基]-乙酸(19)之合成



19

步驟1：(3,5-二氯-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(15)之製備

於室溫下在氫氣下用二異丁基胺(2.8 mL, 0.015 mol)處理甲苯(600 mL)中之(4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(25 g, 0.150 mol)之溶液。將反應混合物加熱至70℃且經30 min緩慢逐滴添加甲苯(75 mL)中之硫醯氯(24 mL, 0.30 mol)溶液。在70℃下將反應混合物加熱1 h。此時，將反應混合物冷卻至0℃且繼而倒於冰水上。將所得白色固體過濾且用水充分洗滌。保留濾液。將固體溶解於乙酸乙酯(500 mL)中且用水洗滌(1×125 mL)。分離有機層，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供白色固體。在高度真空下將該固體乾燥隔夜以提供呈白色固體之(3,5-二氯-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(15)(18.81 g)。分離含有水及甲苯之濾液。將甲苯層用水(150 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供淺黃色固體。將該固體在己烷中之10%乙酸乙酯中漿化，過濾且用己烷充分洗滌。在高度真空下將該固體乾燥隔夜以提供呈白色固體之(3,5-二氯-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(15)(10.5 g)(兩批為83%)； $C_9H_8Cl_2O_3$ (M^+)之EI(+)-HRMS m/z 計算值為233.9850，實驗值為233.9839。分子量=235.0683；精確質量=233.9850

步驟2：2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(16)之製備

在氮氣下用四氫呋喃(67.1 mL, 67.1 mmol)中之1 M氫化鋁鋰溶液緩慢逐滴處理冷卻至-10℃之無水四氫呋喃(600 mL)中之(3,5-二氯-4-羥基-苯基)-乙酸甲酯(15)(15.7g, 67.09 mmol)之溶液。在添加完成後將反應混合物攪拌5 min且藉由逐滴添加10%洛瑟爾氏鹽(Rochelle's Salt)水溶液(80 mL)將其於-10℃驟冷。將反應懸浮液攪拌10 min。繼而將乙酸乙酯(100 mL)添加至該懸浮液。隨後將混合物過濾。用乙酸乙酯(2×500 mL)沖洗該等固體。分離有機層。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取含水層。將有機層組合且用0.1 N氫氯酸水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。用硫酸鎂乾燥有機層，將其過濾及濃縮以提供第一批固體。在高度真空下將所得固體放置隔夜。藉由添加1 N氫氯酸水溶液將含水層酸化至pH=5且繼而用乙酸乙酯(3×200 mL)再次萃取。將該等有機層組合且用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌。用硫酸鎂乾燥有機層，過濾及濃縮。將所得固體置於高度真空下隔夜以提供2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(16)(13.9 g, 100%)； $C_8H_8Cl_2O_2$ (M^+)之LRMS $m/z=207$ 。分子量=207.0578；精確質量=205.9901

步驟3：2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(17)之製備

於室溫下在氮氣下用第三丁氧基鉀(6.5 g, 57.8 mmol)處理N,N-二甲基乙醯胺(28 mL)中之2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(16)(12.5 g, 60.2 mmol)之混合物。將懸浮液加熱至100℃且攪拌直至形成溶液。繼而用3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(7)(9.2

g, 48 mmol)處理該反應物繼之以N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)沖洗。在135°C下將反應混合物攪拌24 h。將反應物冷卻至室溫，用水(30 mL)稀釋且用第三丁基甲醚(1×60 mL)繼之以乙酸異丙酯(1×60 mL)萃取。將有機層混合且以1 N氫氧化鈉水溶液(1×25 mL)及水(2×25 mL)洗滌。將有機層分離且蒸餾至約30 mL之體積。用庚烷(30 mL)處理此溶液。在回流下將混合物攪拌30 min且繼而將其冷卻至室溫。將所得固體過濾、用醚洗滌且乾燥隔夜以提供呈白色固體之2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(17)(7.5 g, 44%)； $C_{15}H_{15}Cl_3N_2O_2$ (M+H)之LRMS $m/z=363$ 。分子量=361.6580；精確質量=360.0199

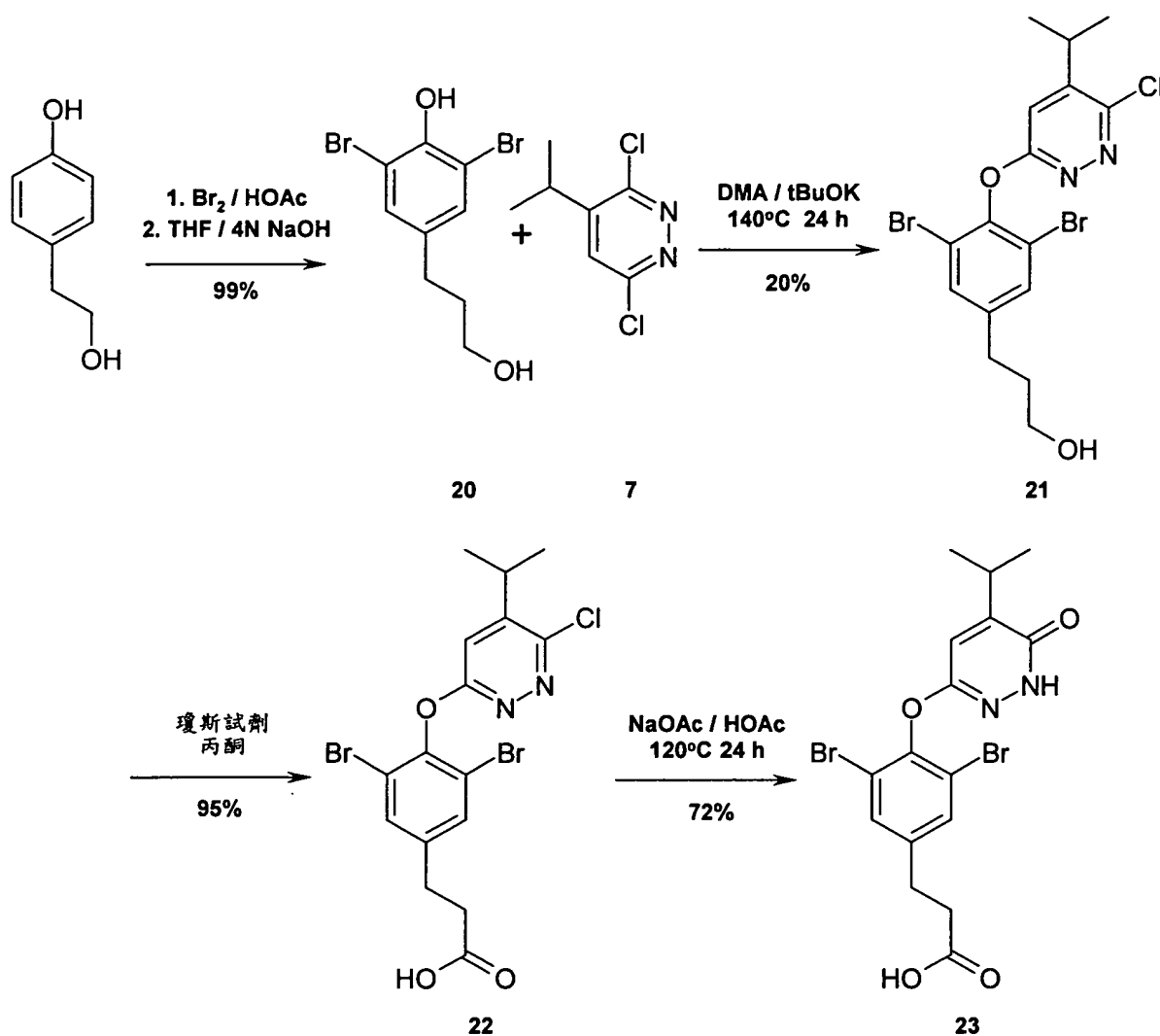
步驟4：[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(18)之製備

在-4°C下用瓊斯試劑(34.8 mL 2.7 M溶液，經標準方法製備)緩慢逐滴處理丙酮(270 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(17)(8.4 g, 23.2 mmol)溶液。在-3至0°C下將所得紅色反應混合物攪拌1 h。用異丙醇將紅色反應混合物驟冷。經矽藻土過濾所得綠色懸浮液且用乙酸乙酯(600 mL)充分洗滌矽藻土。用水(600 mL)及飽和氯化鈉水溶液(300 mL)洗滌濾液。將有機層分離，用硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將所得固體在真空下乾燥隔夜以提供呈白色固體之[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(18)(8.3 g, 95%)； $C_{15}H_{15}Cl_3N_2O_3$ (M^+)之LRMS $m/z=377$ 。分子量=377.6574；精確質量=376.0148

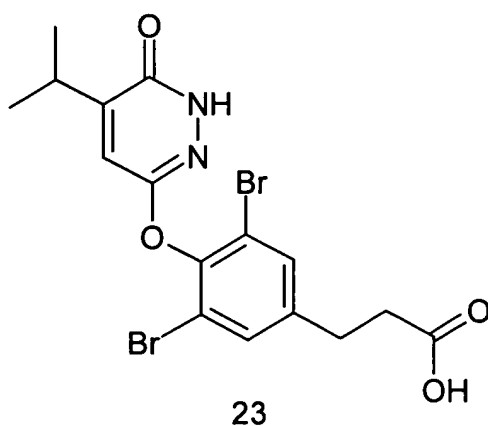
步驟5：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(19)之製備

將冰乙酸(200 mL)、乙酸鈉(6.1 g, 74.4 mmol)及[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(18)(8.3 g, 21.96 mmol)之混合物以24 h加熱至125℃。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。所得殘餘物用二氯甲烷(200 mL)稀釋且用水(150 mL)洗滌。分離有機層。向殘餘物逐份添加己烷(3×200 mL)且接著在真空下濃縮。用微量醚稀釋所得半固體，刮擦及漿化。將所得白色固體過濾、用冷醚洗滌且在高度真空下乾燥隔夜以提供呈白色固體之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(19)(5.1 g, 65%)； $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_4$ (M^+) 之 LRMS $m/z=357$ 。分子量=357.1958；精確質量=356.0331

流程6：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(23)之合成



實例 5：3-[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(23)之合成



步驟 1：2,6-二溴-4-(3-羥基-丙基)-苯酚(20)之製備

用冰乙酸(7.3 mL)中之溴溶液(7.4 mL, 144.5 mmol)處理冰乙酸(73.8 mL)中之4-(3-羥基-丙基)-苯酚(10 g, 65.7 mmol)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空下將溶劑移除。用甲苯(37 mL)稀釋所得殘餘物且在真空下再次濃縮該溶劑。將所得殘餘物溶解於四氫呋喃(46 mL)中且添加4 N氫氧化鈉水溶液(64 mL)接著添加水(27.5 mL)。在室溫下將該反應物攪拌2.5 h且藉由添加濃氫氯酸(14 mL)將pH值調節至5。分離該等層(底層為產物)。用甲基第三丁基醚(3×100 mL)萃取該含水層。將有機層組合，用硫酸鈉乾燥、過濾且在真空下濃縮。經矽膠管柱層析法以1:1乙酸乙酯:己烷溶液溶離純化所得殘餘物。收集所要溶離份且在真空下濃縮。在高度真空下將所得油乾燥隔夜以提供呈粉紅色油之6-二溴-4-(3-羥基-丙基)-苯酚(20)(20.2 g, 99%)； $C_9H_{10}Br_2O_2$ (M-H)之LRMS $m/z=309$ 。分子量=309.9869；精確質量=307.9048

步驟2：3-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙-1-醇(21)之製備

於室溫下在氮氣下用第三丁氧化鉀(1.74 g, 15.48 mol)處理N,N-二甲基乙醯胺(8 mL)中之2,6-二溴-4-(3-羥基-丙基)-苯酚(20)(5.0 g, 16.3 mmol)之混合物。將懸浮液以15 min加熱至100°C且其色彩變為棕色。向該懸浮液添加3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(7)(2.47 g, 12.9 mmol)且在140°C下將反應物攪拌24 h。將反應物冷卻至室溫，用水(180 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將有機層組合且以1 N氫氧化鈉水溶液(1×150 mL)繼之以飽和氯化鈉水溶液(1×150 mL)洗滌。用硫

酸鈉乾燥有機層，過濾及濃縮。藉由急驟層析法(Biotage 40 M)以己烷中之15%乙酸乙酯，繼之以己烷中之25%乙酸乙酯，接著以己烷中之50%乙酸乙酯溶離純化所得殘餘物。收集所要溶離份且在真空下濃縮。在冷乙腈中漿化所得固體且過濾。接著用乙酸異丙酯:甲基第三丁基醚之1:1混合物(20 mL)稀釋該固體。將該混合物加熱回流且繼而將其冷卻至室溫。將溶劑傾析。在庚烷中漿化該固體，過濾且在高度真空下乾燥隔夜。濃縮濾液。繼而用乙酸異丙酯:甲基第三丁基醚之1:1混合物(20 mL)稀釋所得固體。將該混合物加熱回流且繼而將其冷卻至室溫。將溶劑傾析且在庚烷中漿化該固體且過濾以提供第二批固體，第二批固體在高度真空下乾燥隔夜。將固體組合以提供呈白色固體之3-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙-1-醇(21)(1.48 g, 20%); $C_{16}H_{17}Br_2ClN_2O_2$ (M+H) 之 LRMS $m/z=465$ 。分子量=464.5871; 精確質量=461.9345

步驟3: 3-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(22)之製備。

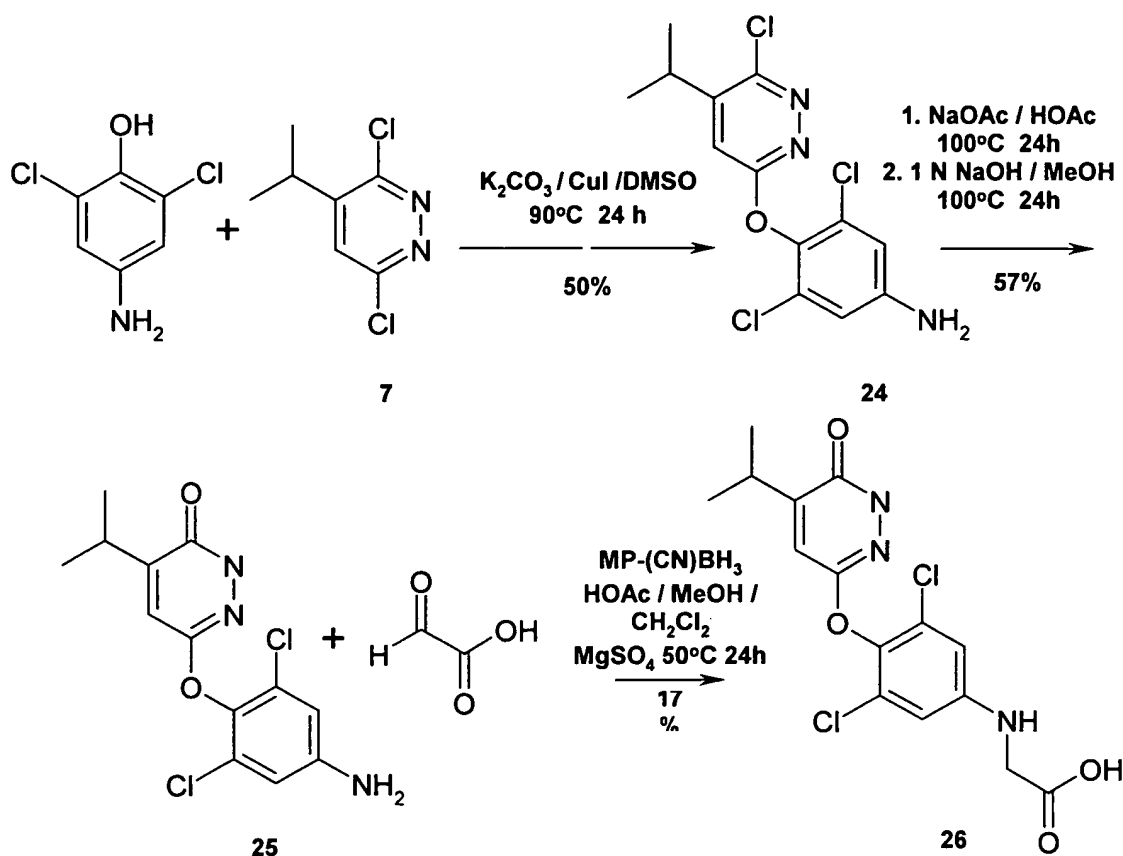
此化合物藉由與實例4，步驟4中所描述相似之方法製備，除了使用3-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙醇(21)代替2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(17)以提供呈白色固體之3-[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(22)(95%); $C_{16}H_{15}Br_2ClN_2O_3$ (M+H) 之 EI(+)-HRMS m/z 計算值為476.9211，實驗值為476.9210。分子量=478.5706; 精確質量

=475.9138

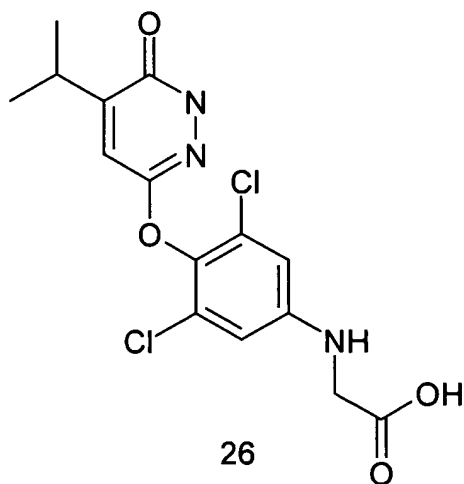
步驟4：3-[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(23)之製備

將冰乙酸(16.7 mL)、乙酸鈉(480 mg, 5.85 mmol)及[3,5-二溴-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(22)(800 mg, 1.67 mmol)之混合物以24 h加熱至120°C。將反應混合物冷卻至室溫且濃縮。用水(200 mL)稀釋所得殘餘物且藉由添加1 N氫氧化鈉水溶液將其鹼化至pH=9。用乙酸乙酯(1×100 mL)萃取此溶液且棄去乙酸乙酯。藉由添加1 N氫氯酸水溶液將水層酸化至pH=3。用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取該水層。將有機層組合，用硫酸鈉乾燥、過濾且在真空下濃縮。在乙酸乙酯(20 mL)中將所得固體漿化。向此混合物添加庚烷(20 mL)。繼而將溶劑在真空下濃縮至約20 mL之體積。將固體過濾且用1:1乙酸乙酯:庚烷溶液(2 x 10 mL)洗滌。將該固體在高度真空下乾燥以提供呈奶白色固體之[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸(23)(553 mg, 72%)； $C_{16}H_{16}Br_2N_2O_4$ (M+H)之LRMS $m/z=461$ 。分子量=460.1249；精確質量=457.9477

流程7：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯胺基]-乙酸(26)之合成



實例 6：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧嗪-3-基氧基)-苯胺基]-乙酸(26)之合成



步驟 1：5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-嘧嗪-3-基氧基)-苯胺(24)之製備

於室溫下在氫氣下用 4-胺基-2,6-二氯苯酚(5.0 g, 28

mmol)、無水碳酸鉀(15.6 g, 112 mmol)及碘化銅(I)(3.2 g, 16.8 mmol)處理無水二甲亞砷(20 mL)中之3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(7)(5.4 g, 28 mmol)之溶液。將反應混合物以24 h加熱至90℃。繼而將反應混合物冷卻至室溫且倒於水(1 L)上。用1 N氫氯酸水溶液將該溶液調節至pH=8。用乙酸乙酯(1×500 mL)稀釋該水層,且在矽藻土上過濾兩相。分離有機層。用乙酸乙酯洗滌該矽藻土。再次用乙酸乙酯(1×500 mL)萃取該水層。經組合之有機物繼而用飽和氯化鈉水溶液(1×400 mL)洗滌,以硫酸鎂乾燥,過濾且在真空下濃縮。將所得殘餘物溶解於三氯甲烷中且經矽膠管柱層析法以石油醚中之10-15%乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮。在醚中漿化所得固體,過濾且用冷醚沖洗。在真空下將濾液濃縮。用醚稀釋該固體且過濾以便獲得第二批。此批含有痕量之非所要異構體。將此批在醚中再漿化且過濾且經¹H NMR展示為所要純異構體。將濾液濃縮且以相同方法獲得第三批。將濾液濃縮且用石油醚中之60%醚稀釋。隨著刮擦添加石油醚且一種固體得以結晶。收集固體且用石油醚中之60%醚沖洗。經¹H NMR展示該四批固體為所要純異構體。混合該四批純固體且在高度真空下乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯胺(24)(4.7 g, 50%); C₁₃H₁₂Cl₃N₃O (M-H)之EI(+)-HRMS m/z計算值為331.0046,實驗值為331.0056。分子量=332.6191;精確質量=331.0046

步驟2: 6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2H-噻嗪-3-酮

(25)

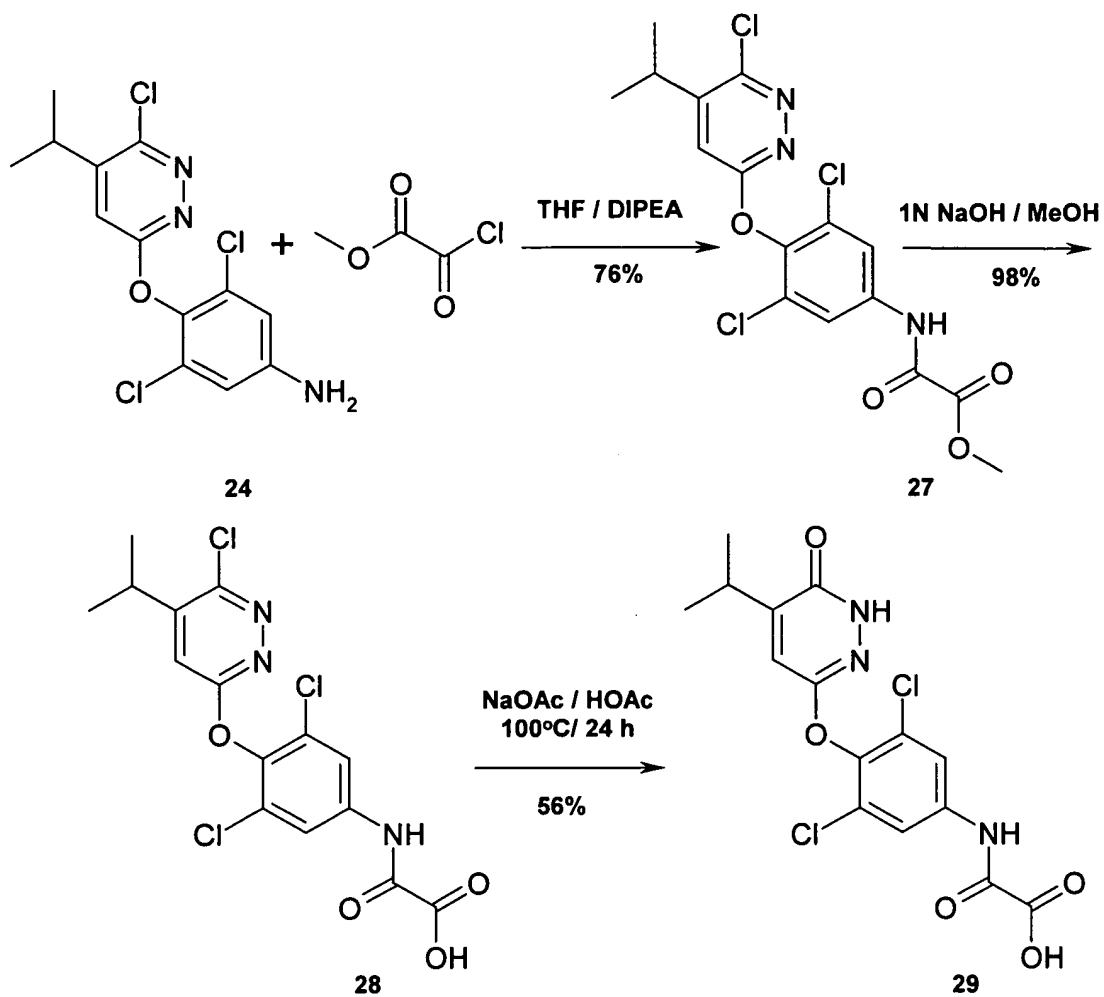
將冰乙酸(30 mL)、乙酸鈉(860 mg, 10.48 mmol)及5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯胺(24)(1.0 g, 3.0 mmol)之混合物以24 h加熱至100°C。將反應混合物冷卻至室溫，攪拌2 d且繼而濃縮。用水(200 mL)稀釋所得殘餘物且藉由添加1 N氫氧化鈉水溶液將其鹼化至pH=9。用乙酸乙酯(1×250 mL)萃取此懸浮液。藉由添加濃氫氯酸將水層酸化至pH=5。用乙酸乙酯(1×250 mL)萃取該水層。將有機層組合，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。將所得油用甲醇(20 mL)稀釋且用1 N氫氧化鈉水溶液(20 mL, 20 mmol)處理。將反應混合物以24 h加熱至120°C。將該反應混合物冷卻至室溫且在真空下將溶劑濃縮。將殘餘物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(200 mL)萃取。將乙酸乙酯層用含有1 N氫氯酸水溶液(至pH=5)及飽和氯化鈉水溶液之水洗滌，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於三氯甲烷中且經矽膠急驟層析法(Biotage 40 L)以具有0.5%冰乙酸之1:1乙酸乙酯:己烷溶液溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮且在高度真空下於37°C下乾燥。將該固體在二乙基醚(~10 mL)及石油醚(10 mL)中漿化。將該固體在室溫下攪拌20 min，過濾且用石油醚充分沖洗。在高度真空下乾燥該固體以提供呈奶白色固體之6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2H-噻嗪-3-酮(25)(538 mg, 57%)。C₁₃H₁₃Cl₂N₃O₂ (M⁺)之LRMS m/z=314。分子量=314.1735；精確質量=313.0385

步驟3：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧

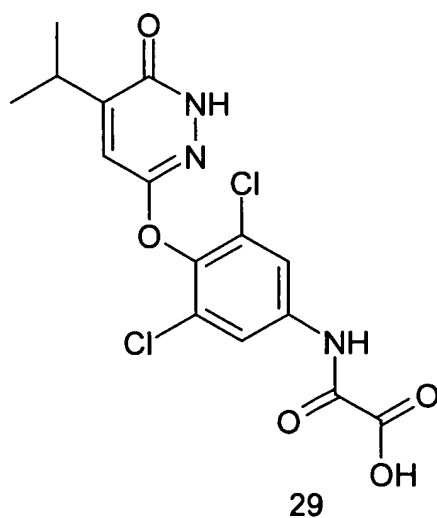
基)-苯基胺基]-乙酸(26)之製備

在室溫下用單水合乙醛酸(292 mg, 3.17 mmol)、冰乙酸(0.10 mL, 1.74 mmol)、小藥勺尖之硫酸鎂及樹脂結合氰基硼氫化物(Argonaut Technologies Inc. MP-(CN)BH₃, 0.97 g, 2.39 mmol)處理二氯甲烷(22 mL)及甲醇(22 mL)中之6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2H-噻嗪-3-酮(25)(500 mg, 1.59 mmol)之溶液。將反應混合物以24 h加熱至50°C。繼而將反應混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾且用三氯甲烷沖洗。將1 N氫氯酸水溶液(150 mL)添加至濾液中。將所得混合物攪拌達30 min。分離有機層。用三氯甲烷(100 mL)萃取該水層。將有機層組合，添加甲醇(10 mL)以溶解不溶物質且將該有機層用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得固體用醚(3 mL)漿化且用石油醚(10 mL)稀釋。將混合物攪拌45 min。經過濾收集該等固體且用石油醚沖洗。藉由TLC存在少量更高R_f雜質。藉由矽膠急驟層析法(Biotage 40 L)以100%乙酸乙酯繼之以乙酸乙酯中之0.4%冰乙酸溶離純化該固體。收集所要溶離份且在真空下濃縮。用1:1二氯甲烷:己烷稀釋該固體且在真空下濃縮。將該固體在石油醚中漿化、過濾、用石油醚沖洗且在高度真空下乾燥隔夜以提供呈白色固體之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基胺基]-乙酸(26)(98.7 mg, 17%); C₁₅H₁₅Cl₂N₃O₄ (M⁺)之LRMS m/z=372。分子量=372.2105; 精確質量=371.0440

流程8: N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸(29)之合成



實例 7：N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸(29)之合成



步驟 1：N-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯

基]-草胺酸甲酯(27)之製備

在室溫下用N,N-二異丙基乙胺(2.5 mL, 144 mmol)處理無水四氫呋喃(28 mL)中之5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯胺(24)(2.0 g, 6 mmol)之溶液。將反應混合物冷卻至0°C且繼而用甲基乙二鹽氣(0.66 mL, 72 mmol)處理。將反應混合物溫至室溫且攪拌3 h。將該反應混合物倒於水(1 L)上且用乙酸乙酯(300 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)稀釋。分離有機層。用乙酸乙酯(2×300 mL)再萃取該水層。將有機層組合且用1 N氫氯酸水溶液(1×150 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×150 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。將所得固體溶解於含有甲醇之乙酸乙酯中且經二氧化矽管柱層析以石油醚中之15-30%乙酸乙酯溶離純化。在真空下濃縮所要溶離份。在高度真空下將所得固體乾燥以提供呈白色固體之N-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸甲酯(27)(1.91 g, 76%)； $C_{16}H_{14}Cl_3N_3O_4$ (M+H)之EI(+)-HRMS m/z計算值為418.0123，實驗值為418.0123。分子量=418.6667；精確質量=417.0050

步驟2：N-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸(28)之製備

於0°C下用1 N氫氧化鈉水溶液(8.95 mL, 8.95 mmol)處理甲醇(35 mL)中之N-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸甲酯(27)(1.87 g, 4.47 mmol)之懸浮液。將反應混合物溫至室溫且攪拌2 h。在真空下濃縮溶劑。用水(500 mL)稀釋殘餘物，且藉由添加1 N氫氯酸水溶液將該混

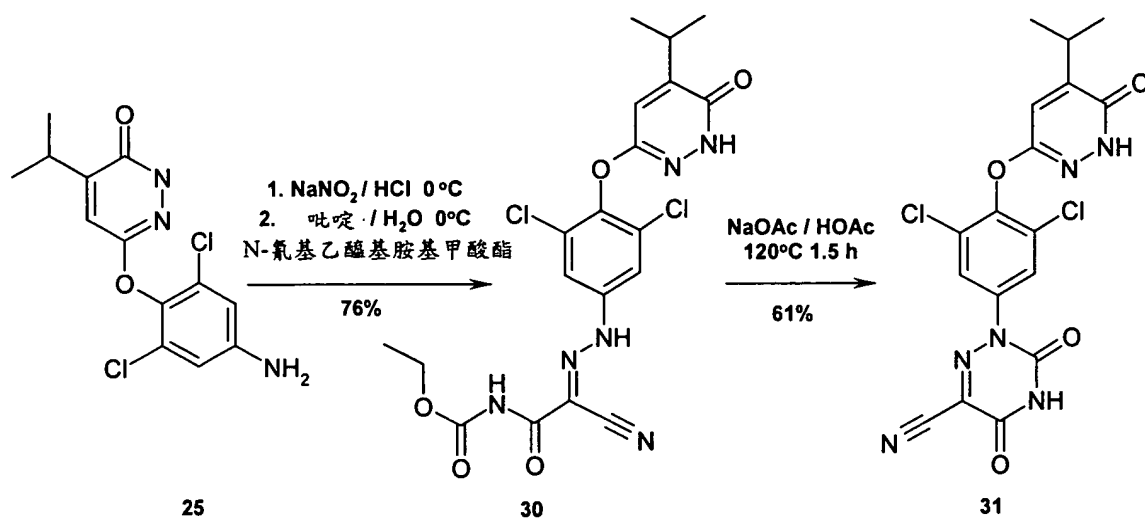
合物酸化至 pH=1-2。用乙酸乙酯 (2×250 mL) 萃取該混合物。將有機層分離，用硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。在高度真空下將所得固體乾燥隔夜以提供呈白色固體之 N-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸 (28) (1.77 g, 98%)； $C_{15}H_{12}Cl_3N_3O_4$ (M+H) 之 EI(+)-HRMS m/z 計算值為 403.9966，實驗值為 403.9968。分子量=404.6396；精確質量=402.9893

步驟 3：N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸 (29) 之製備

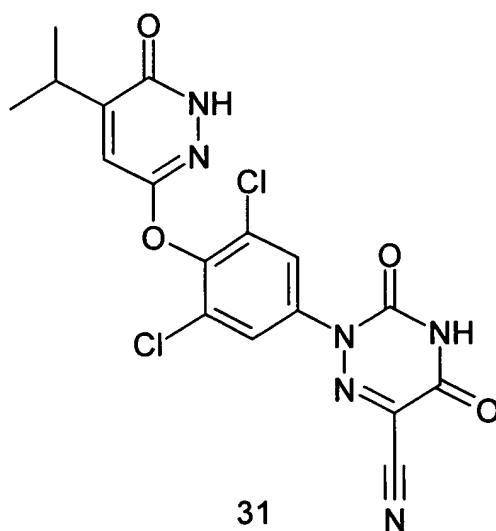
將冰乙酸 (55 mL)、乙酸鈉 (1.2 g, 14.7 mmol) 及 N-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸 (28) (1.7 g, 4.2 mmol) 之混合物以 24 h 加熱至 100°C。將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。用水 (50 mL) 稀釋所得固體。藉由添加冰乙酸使該混合物呈酸性至 pH=3。將該等固體過濾且用水充分沖洗且在漏斗上乾燥。將該固體在 1:1:2 乙酸異丙酯:甲基第三丁基醚:己烷 (3 mL) 中漿化且繼而加熱回流。將混合物冷卻及過濾。經 TLC 檢測到微量雜質。在乙酸異丙酯 (10 mL) 中漿化該固體且過濾。將所得純固體在高度真空下乾燥 24 h 且繼而於 80°C 下在真空烘箱中乾燥 24 h 以提供呈白色固體之 N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸 (29) (0.91 g, 56%)； $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_5$ (M+H) 之 EI(+)-HRMS m/z 計算值為 386.0305，實驗值為 386.0308。分子量=386.1940；精確質量=385.0232

流程 9：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基

氧基)-苯基]-3,5-二氯代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(31)
之合成



實例 8：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基
氧基)-苯基]-3,5-二氯代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(31)
之合成



步驟 1：2-氯基-2-[[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-
噻嗪-3-基氧基)-苯基]-亞胼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(30)之
製備

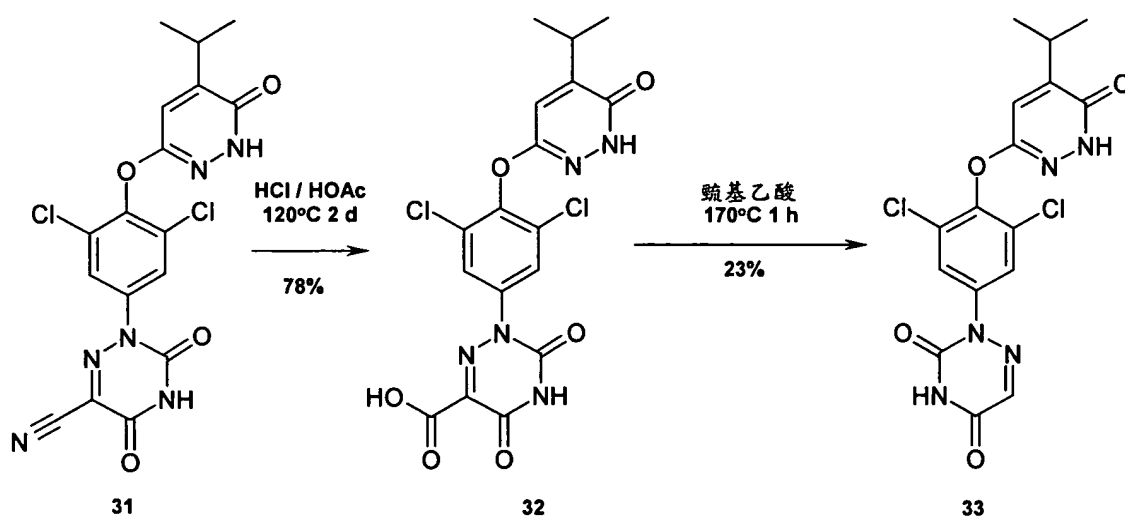
用濃氫氯酸(2.8 mL)處理水(5.6 mL)中之5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基氧基)-苯胺(24)(134 mg, 0.42 mmol)之懸浮液。將反應混合物冷卻至0°C且繼而用水(0.2 mL)中之硝酸鈉(36.5 mg, 0.529 mmol)溶液在反應混合物之表面下處理繼而以水(0.2 mL)沖洗。將反應混合物在0°C下攪拌30 min且形成溶液。在一裝備有電磁攪拌器之獨立燒瓶中添加N-氯基乙醯基胺基甲酸酯(73 mg, 0.46 mol)、水(9.4 mL)及吡啶(2.8 mL)。將此反應混合物冷卻至0°C且將來自第一反應物之溶液迅速過濾且倒於第二反應混合物中。形成橙色沉澱且將懸浮液於0°C下攪拌30 min。將固體過濾且用水繼之以石油醚沖洗。在真空烘箱中於80°C下將固體乾燥提供呈橙色固體之2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-亞胼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(30)(156 mg, 76%)； $C_{19}H_{18}Cl_2N_6O_5$ (M+H)之EI(+)-HRMS m/z計算值為481.0789，實驗值為481.0790。分子量=481.2985；精確質量=480.0716

步驟2：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(31)之製備

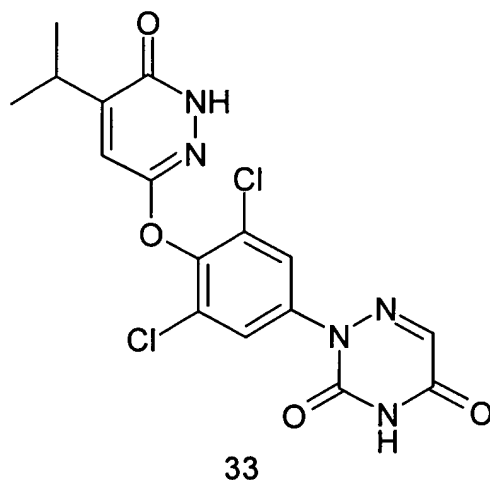
在室溫下用乙酸鈉(2.94 g, 35.8 mmol)處理冰乙酸(72 mL)中之2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-亞胼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(30)(3.49 g, 7.17 mmol)之混合物。將反應混合物以1.5 h加熱至120°C。此時將反應物冷卻至0°C，用水(220 mL)稀釋且攪

拌達30 min。將所得固體過濾且用水(3×100 mL)繼之以石油醚(3×100 mL)沖洗。該固體經空氣乾燥30 min。繼而用熱乙腈(250 mL)稀釋該固體。用中性脫色碳處理所得紅色混合物，經矽藻土過濾且用乙腈(1 L)沖洗直至無UV活性物質溶離。在減壓下將黃色濾液濃縮。用熱乙腈(50 mL)濕磨所得固體，冷卻15 min，用水(100 mL)稀釋且過濾。用熱乙腈(10 mL)再次濕磨該固體，過濾且用乙腈、水及石油醚沖洗。收集該等固體且在高度真空下乾燥隔夜且繼而於80°C下在真空烘箱中乾燥隔夜以提供呈黃色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(31)(1.91 g, 61%)； $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_4$ (M+H)⁺ 之 EI(+)-HRMS m/z 計算值為435.0370，實驗值為435.0368。分子量=435.2290；精確質量=434.0297

流程10：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(33)之合成



實例 9：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮 (33)



步驟 1：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸 (32) 之製備

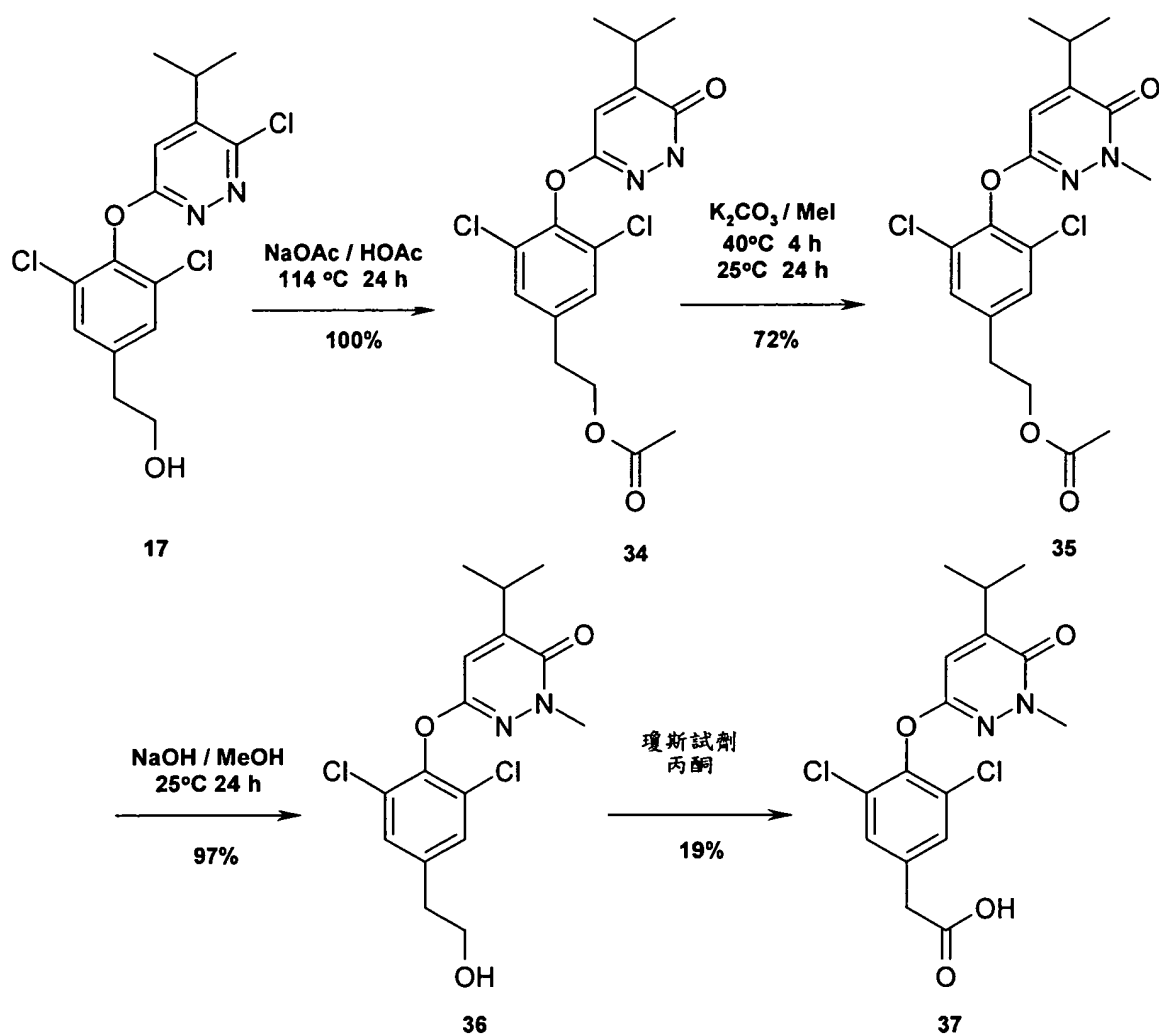
用濃氫氯酸 (0.345 mL) 處理冰乙酸 (3.0 mL) 中之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈 (31) (136 mg, 0.312 mmol) 之混合物。將反應混合物以 24 h 加熱至 120°C。經 LC/MS 顯示仍存在起始物質。添加額外之濃氫氯酸 (0.34 mL)。將反應混合物再以 24 h 加熱至 120°C。將該反應混合物冷卻至室溫且用水 (50 mL) 稀釋。此時，藉由添加 1 N 氫氧化鈉水溶液使該反應物呈鹼性且用醚 (100 mL) 萃取。棄去有機層。藉由添加 1 N 氫氯酸水溶液將含水層酸化且用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。將有機層組合，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供呈橙色固體之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-

苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(32)(111 mg, 78%)，其不經進一步純化而使用； $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O_6$ (M^+)之LRMS $m/z=454$ 。分子量=454.2291；精確質量=453.0243

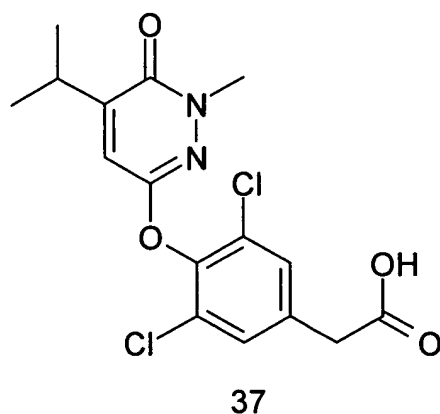
步驟2：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(33)之製備

將2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(32)(102 mg, 0.22 mmol)及巰基乙酸(2.2 mL)之混合物以1 h加熱至170°C。此時，將反應混合物冷卻至室溫且用水(120 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。分離有機層且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2×100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。將所得固體溶解於二氯甲烷中且經矽膠急驟層析法(Biotage 40 S)以100%乙酸乙酯溶離純化以溶離雜質繼之以乙酸乙酯中之0.2%冰乙酸溶離所要產物。收集所要溶離份且在真空下濃縮。將所得固體在熱甲醇(2 mL)中漿化，過濾且用石油醚沖洗。在真空烘箱中於80°C下將固體乾燥以提供呈黃色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(33)(21.4 mg, 23%)； $C_{16}H_{13}Cl_2N_5O_4$ (M^+)之EI(+)-HRMS m/z 計算值為410.0418，實驗值為410.0419。分子量=410.2191；精確質量=409.0345

流程11 [3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(37)之合成



實例 10：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻
 嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(37)之合成



步驟 1：乙酸 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻
 嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(34)之製備

用乙酸鈉(230 mg, 2.8 mmol)處理冰乙酸(5 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(17)(500 mg, 1.38 mmol)之溶液，且以24 h加熱至114℃。此時，將反應混合物冷卻至室溫且在真空下濃縮。所得殘餘物用二氯甲烷(25 mL)稀釋且用水(10 mL)洗滌。將有機層分離且用飽和碳酸氫鈉水溶液(10 mL)洗滌。將水層組合且用二氯甲烷(10 mL)萃取。將有機層混合且用硫酸鈉乾燥、過濾、在高度真空下濃縮及乾燥隔夜以提供呈白色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(34)(531 mg, 100%)； $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_4$ (M^+)之LRMS $m/z=385$ 。分子量=385.2500；精確質量=384.0644

步驟2：乙酸2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(35)之製備

將乙酸2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(34)(531 mg, 1.38 mmol)、碳酸鉀(280 mg, 2.03 mmol)及甲基碘(2 mL, 32.1 mmol)之混合物以2 h溫至40℃。添加額外之甲基碘(1 mL, 16.05 mmol)接著添加碳酸鉀(140 mg, 1.01 mmol)。將混合物於40℃下加熱2 h且繼而在室溫下攪拌24 h。將反應混合物濃縮且將所得殘餘物在乙酸乙酯(50 mL)與水(25 mL)之間分溶。用乙酸乙酯(25 mL)再萃取水層。將有機層組合，用硫酸鈉乾燥、過濾及濃縮。將所得殘餘物溶解於己烷中之25%乙酸乙酯且經矽膠急驟層析法(Biotage 40 S)以己烷中之25-50%乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮。將所得固體在高度真空下乾

燥以提供呈澄清油狀之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(35)(395 mg, 72%); $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_4$ (M^+)之LRMS $m/z=399$ 。分子量=399.2771; 精確質量=398.0800

步驟3: 6-[2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(36)之製備

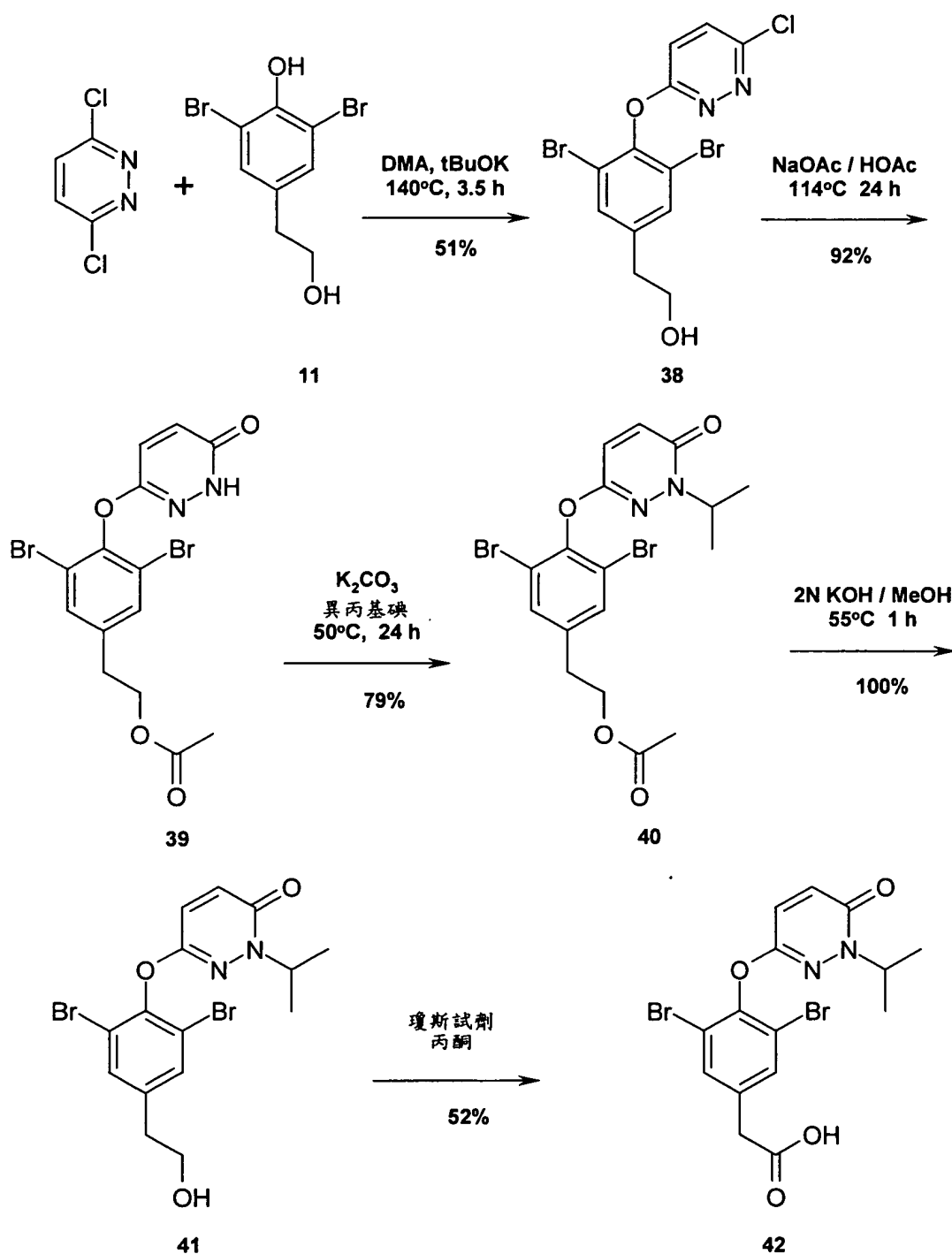
在室溫下用1 N氫氧化鈉水溶液(1.0 mL, 1.0 mmol)處理甲醇(4 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(35)(390 mg, 0.97 mmol)之溶液。將反應混合物攪拌24 h且繼而在真空下濃縮。所得殘餘物用二氯甲烷(35 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌。分離含水層且用二氯甲烷(25 mL)再萃取。將有機層混合且用硫酸鈉乾燥、過濾及濃縮。在高度真空下將所得固體乾燥以提供呈白色固體之6-[2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(36)(350 mg, 97%)，其不經進一步純化而使用。分子量=357.2395; 精確質量=356.0694

步驟4: [3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(37)之製備

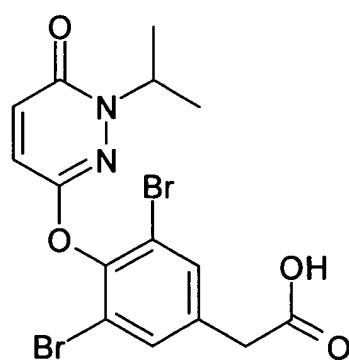
在10°C下用瓊斯試劑(0.51 mL之2.7 M溶液)緩慢逐滴處理丙酮(5 mL)中之6-[2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(36)(330 mg, 0.92 mmol)之溶液。將所得紅色反應混合物在10°C下攪拌30 min。繼而在真空下濃縮該反應混合物。用乙酸乙酯(25 mL)及水(20 mL)稀釋所得殘餘物且用亞硫酸氫鈉(100 mg)進行處理。搖動所得混合物且

其自紅色變為綠色。分離含水層且用乙酸乙酯(25 mL)再萃取。將該等有機層組合且用飽和氯化鈉水溶液洗滌。將有機層分離，用硫酸鈉乾燥、過濾且在真空下濃縮。將所得固體自乙酸乙酯再結晶且在真空下乾燥隔夜以提供呈白色固體之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(37)(70 mg, 19%); $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_4$ ($M+H$)⁺之EI(+)-HRMS m/z 計算值為371.0560，實驗值為371.0561。分子量=371.2229；精確質量=370.0487

流程12：[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(42)之合成



實例 11：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(42)之合成



42

步驟1：2-[3,5-二溴-4-(6-氯-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(38)之製備：

此化合物經與實例3，步驟2中所描述相似之方法製備，除了使用3,6-二氯-噁嗪代替3,6-二氯-4-異丙基噁嗪(7)。將反應物於140℃下加熱3.5 h。該處理不同於實例3，步驟2。邊攪拌邊向飽和氯化鈉水溶液緩慢添加該反應混合物。用二氯甲烷萃取該混合物。將有機層組合且用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將所得油溶解於二氯甲烷中且經矽膠急驟層析法(Biotage)以己烷中之10-40%乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之油，從而提供琥珀色油狀之2-[3,5-二溴-4-(6-氯-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(38)(51%)； $C_{12}H_9Br_2ClN_2O_2$ (M^+)之LRMS $m/z=409$ 。分子量=408.4787；精確質量=405.8719

步驟2：乙酸2-[3,5-二溴-4-(6-氯代-1,6-二氫-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(39)之製備

此化合物經與實例10，步驟1中所描述相似之方法製備，除了使用2-[3,5-二溴-4-(6-氯-噁嗪-3-基氧基)-苯基]-乙醇(38)代替2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噁嗪-3-基氧基)-苯

基]-乙醇(17)以提供呈無色油狀之乙酸2-[3,5-二溴-4-(6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(39)(92%) ; $C_{14}H_{12}Br_2N_2O_4$ (M+H)之LRMS $m/z=433$ 。分子量=432.0707 ; 精確質量=429.9164

步驟3：乙酸2-[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(40)之製備

此化合物經與實例10，步驟2中所描述相似之方法製備，除了使用異丙基碘代替甲基碘及使用乙酸2-[3,5-二溴-4-(6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(39)代替乙酸2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(34)。除了將反應物以24 h加熱至50℃之外，該方法為相似的。產物經矽膠管柱層析法以己烷中之10%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯溶離純化以提供呈白色固體之2-[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(40)(79%) ; $C_{17}H_{18}Br_2N_2O_4$ (M+CH₃CN+H)之LRMS $m/z=516$ 。分子量=474.1520 ; 精確質量=471.9633

步驟4：6-[2,6-二溴-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-2-異丙基-噻嗪-3-酮(41)之製備

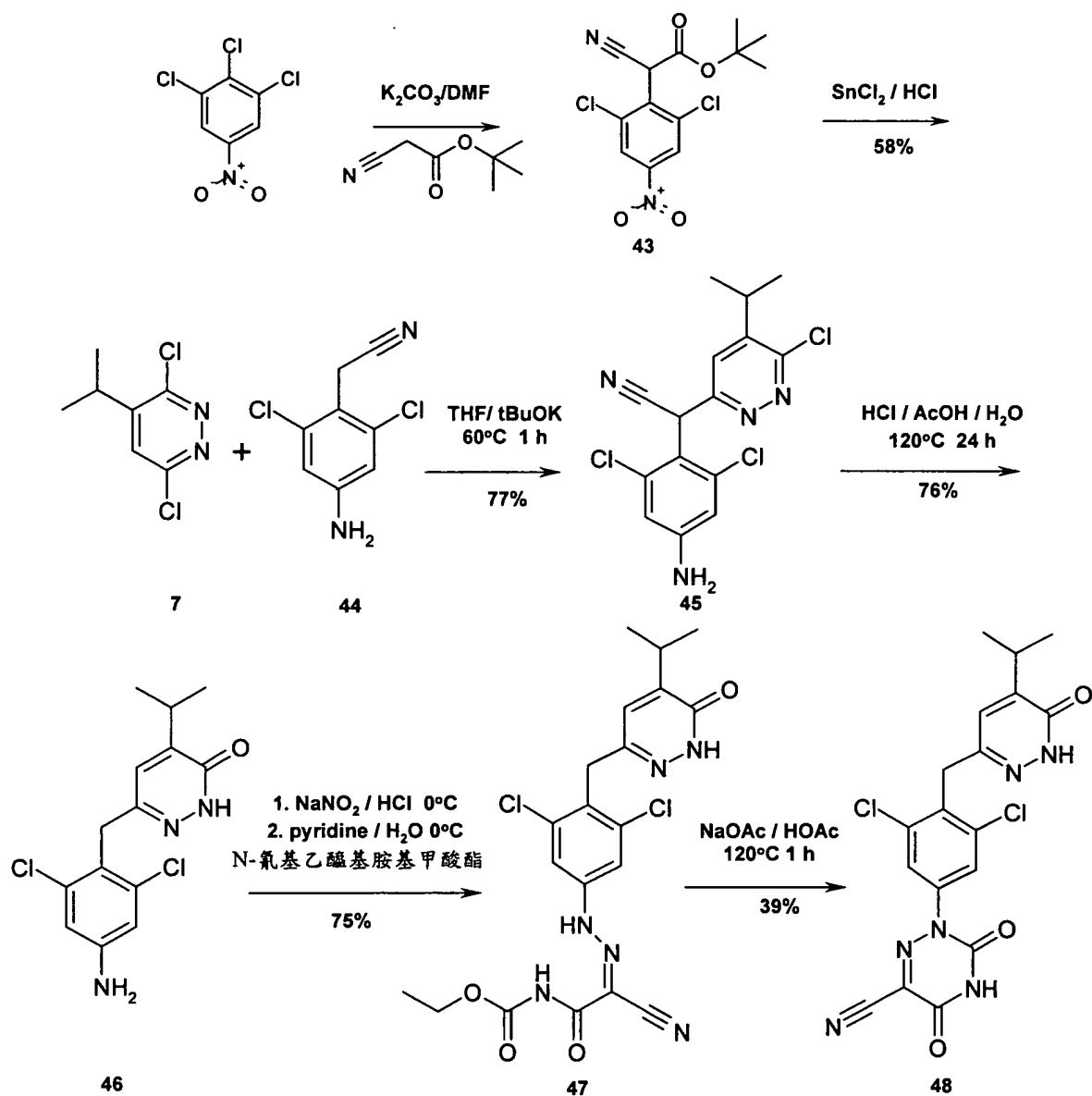
在室溫下用2 N氫氧化鉀水溶液(90 μ L, 0.18 mmol)處理甲醇(0.5 mL)中之2-[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酯(40)(85 mg, 0.18 mmol)之溶液。將反應混合物加熱至55℃，攪拌1 h且繼而在減壓下濃縮。所得殘餘物用二氯甲烷(5 mL)稀釋且用水(2 $\times$ 3 mL)洗滌。將含水層用二氯甲烷(5 mL)再萃取。將有機層混合且用硫酸鈉乾

燥、過濾且濃縮。在高度真空下將所得固體乾燥以提供呈白色固體之6-[2,6-二溴-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-2-異丙基-噻嗪-3-酮(41)(77 mg, 100%)，其不經進一步純化而使用； $C_{15}H_{16}Br_2N_2O_3$ (M+CH₃CN+H)之LRMS $m/z=474$ 。分子量=432.1144；精確質量=429.9528

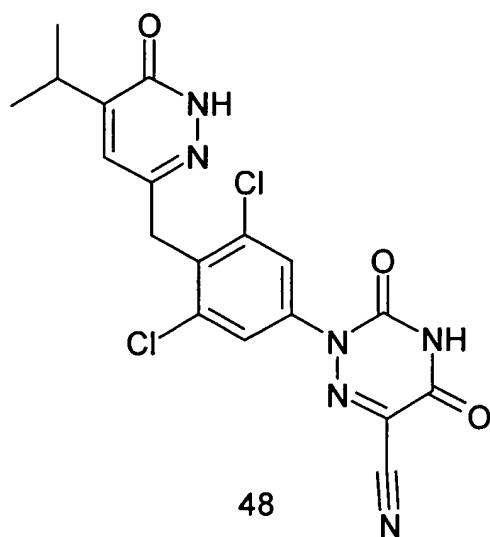
步驟5：[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(42)之製備

此化合物經與實例10，步驟4中所描述相似之方法製備，除了使用6-[2,6-二溴-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-2-異丙基-噻嗪-3-酮(41)代替6-[2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-4-異丙基-2-甲基-噻嗪-3-酮(36)。該產物經矽膠急驟層析法(Biotage)以己烷中之50%乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下經乾燥之固體，從而提供呈奶白色固體之[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸(42)(40 mg, 52%)； $C_{15}H_{14}Br_2N_2O_4$ (M+H)⁺之EI(+)-HRMS m/z 計算值為444.9393，實驗值為444.9392。分子量=446.0978；精確質量=443.9320

流程13 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(48)之合成：



實例 12：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈 (48)之合成



步驟 1：氰基-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)-乙酸第三丁酯(43)之製備

於 25°C 下用 2-丁基氰乙酸酯 (33 mL, 230.72 mmol) 及碳酸鉀 (61.44 g, 444.54 mmol) 處理 N,N-二甲基甲醯胺 (220 mL) 中之 1,2,3-三氯-5-硝基苯 (50.33 g, 222.26 mmol) 之溶液。對反應物燒瓶安裝一回流冷凝器。繼而將燒瓶以 18 h 加熱至 50°C。此時，允許該反應物冷卻至 25°C 且繼而在真空下濃縮。將反應混合物溶解於乙酸乙酯 (1.2 L) 及水 (300 mL) 中。藉由添加 1 N 氫氯酸水溶液 (250 mL) 及 3 N 氫氯酸水溶液 (300 mL) 中和此雙層。分離所得層。用水 (3×500 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (250 mL) 洗滌該等有機物，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供呈金黃色油狀之氰基-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)-乙酸第三丁酯 (43) (78.69 g)。該化合物不經進一步純化而使用。分子量=330.0174；精確質量=331.16。

步驟 2：(4-胺基-2,6-二氯-苯基)-乙腈(44)之製備：

於 25°C 下用濃氫氯酸 (160 mL) 處理乙醇 (320 mL) 中之氰基-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)-乙酸第三丁酯 (43) (78.69 g, 粗產

物)之溶液。對反應物安裝一回流冷凝器且繼而將反應物加熱至75℃。此時，用二水合氯化錫(II)(225.64 g, 1.0 mol)逐份處理所得均勻溶液。在二水合氯化錫(II)之添加完成時，將反應物溫至110-115℃，在此溫度下將反應物攪拌3 h。此時，將反應物冷卻至25℃且繼而用乙酸乙酯(1.5 L)稀釋。用飽和碳酸鈉水溶液(1.0 L)小心地中和所得溶液。經由真空過濾使所得濃混合物經濾紙過濾且用乙酸乙酯洗滌直至在濾液中檢測不到物質。繼而將濾液轉移至一分液漏斗，在其中將所得層分離。用1 N氫氯酸水溶液(1×250 mL)、飽和碳酸鈉水溶液(1×250 mL)、1 N氫氯酸水溶液(1×250 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×250 mL)連續洗滌該等有機物。繼而將該等有機物用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。急驟層析(Merck 矽膠60, 230-400目, 80/20己烷/乙酸乙酯)提供呈黃色固體之(4-胺基-2,6-二氯-苯基)-乙腈(44)(25.95 g, 58%)； $C_8H_6Cl_2N_2$ (M^+)之EI-HRMS m/e 計算值為199.9908，實驗值為199.9906。分子量=199.9908；精確質量=201.06。

步驟3：(4-胺基-2,6-二氯-苯基)-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)-乙腈(45)之製備

用(4-胺基-2,6-二氯-苯基)-乙腈(44)(5.81 g, 28.9 mmol)處理500 mL圓底燒瓶(注意：使用一特大燒瓶)中之四氫呋喃(116 mL)中之3,6-二氯-4-異丙基噻嗪(7)(5.54 g, 29.0 mmol)之溶液。為反應混合物裝備冷水冷凝器且加熱至60℃。繼而將燒瓶提出油浴且添加第三丁氧化鉀(6.85 g, 57.99 mmol)。將混合物以45 min加熱至60℃。將反應物冷卻至室溫，轉移

至一獨立燒瓶，用乙酸乙酯(500 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(2×250 mL)洗滌。將有機層分離，用硫酸鎂乾燥且過濾。將矽膠 60(70-230 目)添加至該濾液且在真空下濃縮溶劑。所得混合物經矽膠急驟層析法(Biotage 75 L)以己烷中之 15%-30% 乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供固體，其在高度真空下乾燥以提供呈橙色發泡體之 (4-胺基-2,6-二氯-苄基)-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)-乙腈 (45)(7.87 g, 77%)； $C_{15}H_{13}Cl_3N_4$ (M+H)之 LRMS $m/z=355$ 。此化合物不經進一步純化而使用。分子量=355.6567；精確質量=354.0206

步驟 4：6-(4-胺基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(46)之製備：

將 (4-胺基-2,6-二氯-苄基)-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)-乙腈 (45)(6.98 g, 19.63 mmol)、水(30 mL)、濃氫氯酸(120 mL)及冰乙酸(30 mL)之混合物以 24 h 加熱至 120°C。此時，將反應物冷卻至室溫且將該混合物倒於水上(250 mL)。藉由添加 4 N 氫氧化鈉水溶液使 pH 呈中性(pH=7)。將懸浮液置於冷凍器中 15 min。過濾所得固體且用水及石油醚洗滌之。該等固體經收集且溶解於熱乙酸乙酯中。添加矽膠 60(70-230 目)且在真空下濃縮溶劑。經急驟層析法(Biotage 75 S)使用矽膠以含有 0.5% 冰乙酸之己烷中之 40% 乙酸乙酯至己烷中之 50% 乙酸乙酯溶離純化所得混合物。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之固體，從而提供呈奶白色固體之 6-(4-胺基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(46)(4.65 g,

76%) ; $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O$ (M+H) 之 LRMS $m/z=312$ 。 分子 量
=312.2012 ; 精確 質量=311.0592

步驟 5 : (2- 氯 基 -2- {[3,5- 二 氯 -4-(5- 異 丙 基 -6- 氧 代 -1,6- 二 氫 -
噻 嗪 -3- 基 甲 基)- 苯 基]- 亞 胼 基 }- 乙 醯 基)- 胺 基 甲 酸 乙 酯 (47)-
之 製 備 :

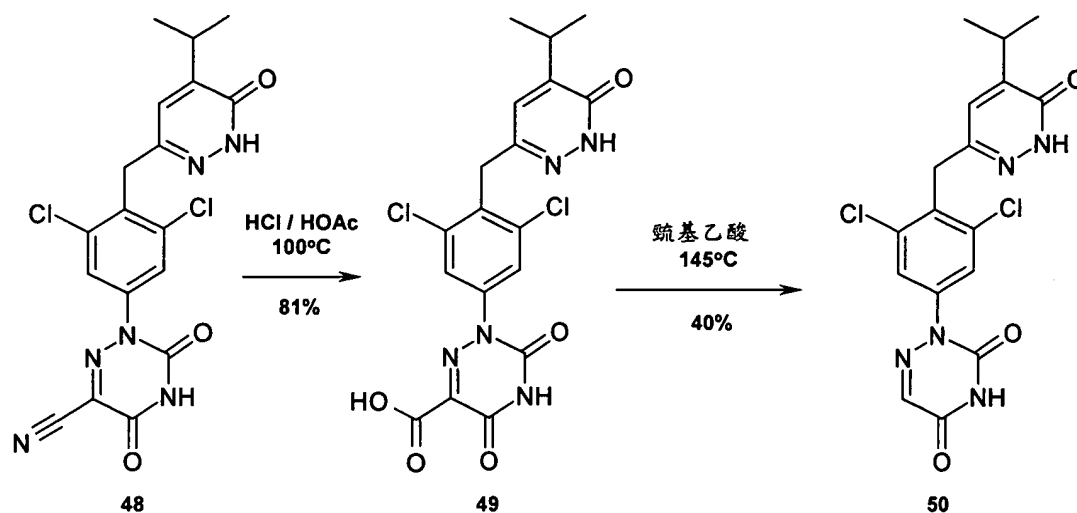
此 化 合 物 藉 與 實 例 8 , 步 驟 1 中 所 描 述 相 似 之 方 法 製 備 , 除
了 使 用 6-(4- 胺 基 -2,6- 二 氯 - 苄 基)-4- 異 丙 基 - 噻 嗪 -3- 酮 (46) 代
替 5- 二 氯 -4-(6- 氯 -5- 異 丙 基 - 噻 嗪 -3- 基 氧 基)- 苯 胺 (25) 以 提 供
呈 橙 色 固 體 之 (2- 氯 基 -2- {[3,5- 二 氯 -4-(5- 異 丙 基 -6- 氧 代 -1,6-
二 氫 - 噻 嗪 -3- 基 甲 基)- 苯 基]- 亞 胼 基 }- 乙 醯 基)- 胺 基 甲 酸 乙 酯
(47)(3.44 g, 75%) ; $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_4$ (M+H) $^{1+}$ 之 EI(+)-HRMS
 m/z 計 算 值 為 479.0996 , 實 驗 值 為 479.0997 。 分 子 量
=479.3262 ; 精 確 質 量=478.0923

步 驟 6 : 2-[3,5- 二 氯 -4-(5- 異 丙 基 -6- 氧 代 -1,6- 二 氫 - 噻 嗪 -3- 基
甲 基)- 苯 基]-3,5- 二 氧 代 -2,3,4,5- 四 氫 -[1,2,4] 三 嗪 -6- 甲 腈 (48)
之 製 備

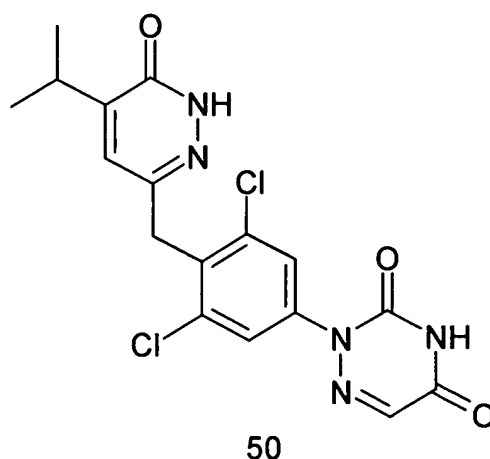
此 化 合 物 係 藉 與 實 例 8 , 步 驟 2 中 所 描 述 相 似 之 方 法 製 備 ,
除 了 使 用 (2- 氯 基 -2- {[3,5- 二 氯 -4-(5- 異 丙 基 -6- 氧 代 -1,6- 二 氫 -
噻 嗪 -3- 基 甲 基)- 苯 基]- 亞 胼 基 }- 乙 醯 基)- 胺 基 甲 酸 乙 酯 (47) 代
替 2- 氯 基 -2- {[3,5- 二 氯 -4-(5- 異 丙 基 -6- 氧 代 -1,6- 二 氫 - 噻 嗪 -3-
基 氧 基)- 苯 基]- 亞 胼 基 }- 乙 醯 基)- 胺 基 甲 酸 乙 酯 (30) 以 提 供 呈
奶 白 色 固 體 之 2-[3,5- 二 氯 -4-(5- 異 丙 基 -6- 氧 代 -1,6- 二 氫 - 噻 嗪 -3-
基 甲 基)- 苯 基]-3,5- 二 氧 代 -2,3,4,5- 四 氫 -[1,2,4] 三 嗪 -6-
甲 腈 (48)(1.21 g, 39%) ; $C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_3$ (M+H) $^{1+}$ 之

EI(+)-HRMS m/z 計算值為 433.0577，實驗值為 433.0577。分子量=433.2567；精確質量=432.0504

流程 14：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(50)之合成



實例 13：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(50)之合成



步驟 1：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(49)之製備

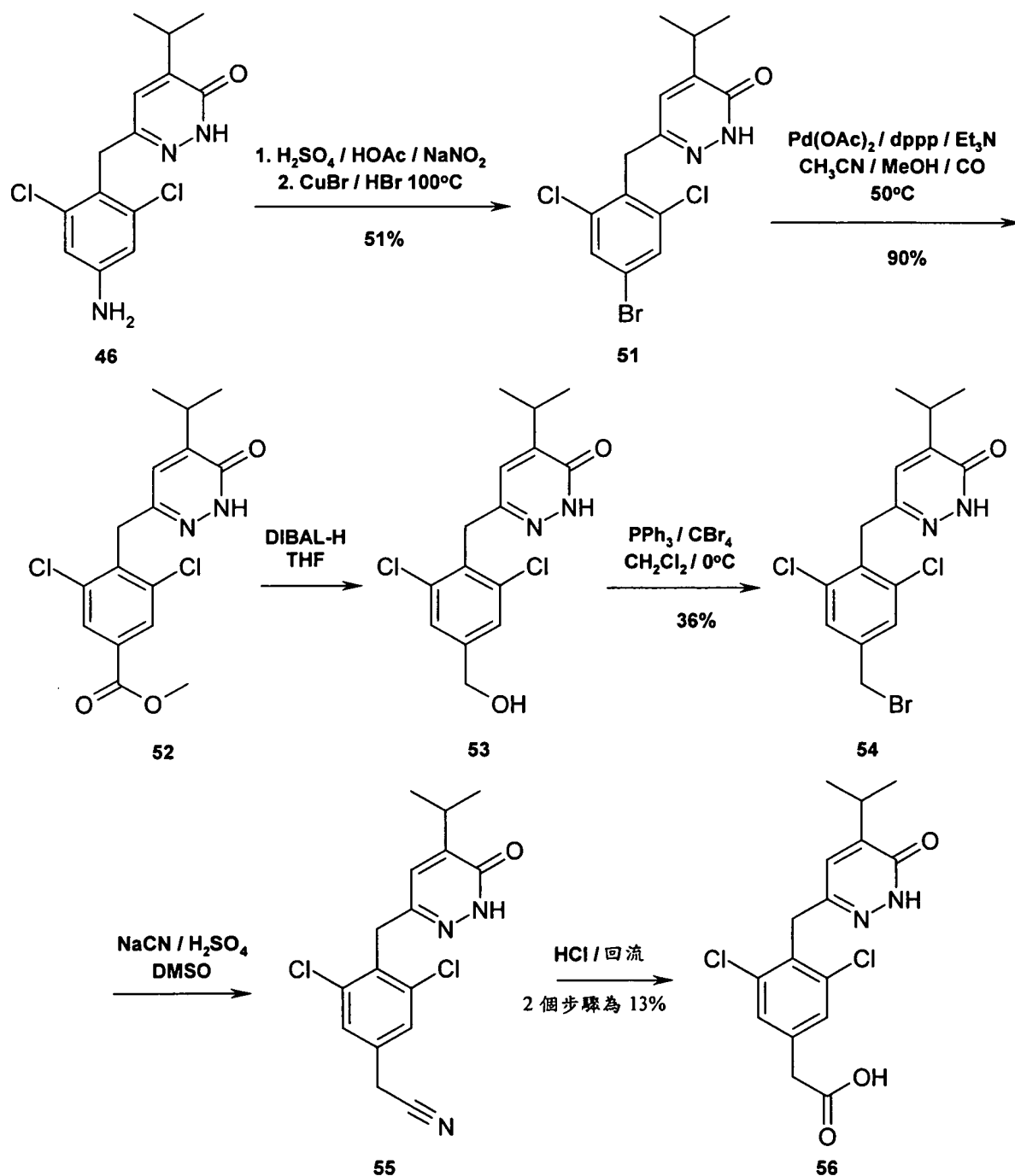
此化合物經與實例9，步驟1中所描述相似之方法製備，除了使用2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(48)代替2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(31)。此外，當反應完成時，用水稀釋反應混合物且將該等所得固體過濾且以水繼而以石油醚充分沖洗。將該等固體在真空下乾燥以提供呈奶白色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(49)(81%)； $C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_5$ (M+H)之LRMS $m/z=452$ 。分子量=452.2568；精確質量=451.0450

步驟2：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(50)之製備：

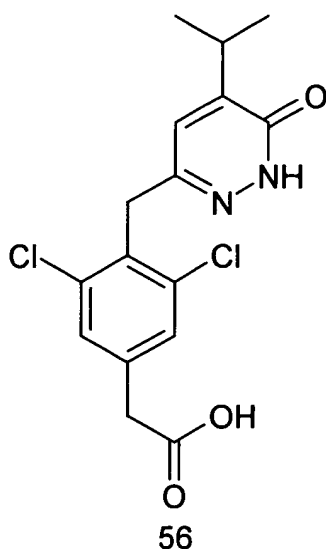
用巰基乙酸(2.2 mL)處理2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(49)(101.5 mg, 0.224 mmol)。用電磁攪拌器攪拌反應混合物且以24 h加熱至155°C。繼而將反應混合物冷卻至室溫，用水(25 mL)稀釋且用乙酸乙酯(25 mL)萃取。將有機層分離且用1 N氫氧化鈉水溶液(3×10 mL)洗滌。將含水層組合且酸化至pH=4。過濾所得固體且用水繼之以石油醚充分沖洗。在真空下乾燥該等固體以提供呈棕褐色固體之二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(50)(36 mg, 40%)； $C_{17}H_{15}Cl_2N_5O_3$ (M+H)¹⁺之EI(+)-HRMS m/z 計算值為408.0625，實驗值為

408.0626。分子量=408.2468；精確質量=407.0552

流程 15 [3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸(56)之合成



實例 14：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸(56)之合成



步驟 1：6-(4-溴基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噁嗪-3-酮(51)之製備

於室溫下用濃硫酸(4 mL)處理冰乙酸(16 mL)中之6-(4-氨基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噁嗪-3-酮(46)(0.9 g, 2.88 mmol)之溶液。經 10 min 將水(5 mL)中之亞硝酸鈉溶液(480 mg, 6.96 mmol)在反應物之表面下緩慢添加。將反應混合物以 1 h 加熱至 60°C。將反應物冷卻至室溫且逐滴添加水(2 mL, 17.68 mmol)中之溴化銅(I)(450 mg, 3.14 mmol)及 48% 溴化氫之混合物。將反應物加熱至 100°C，在此溫度下發生劇烈氣體析出。1 h 之後，將反應物冷卻至室溫，倒於冰水(100 mL)上且用醚(3×75 mL)萃取。用飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)小心地洗滌醚層。將有機層分離，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。經矽膠急驟層析法以 4:1 至 2:1 乙酸乙酯:己烷之梯度溶離純化所得固體。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之固體，從而提供呈奶白色固體之 6-(4-溴基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噁嗪-3-酮(51)(553 mg,

51%) ; $C_{14}H_{13}BrCl_2N_2O$ (M+H) 之 LRMS-ES(+) $m/z=375$ 。

MW=376.0825, 精確質量=373.9588

步驟2: 3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯甲酸甲酯(52)之製備

於室溫下用乙酸鈹(II)(23.7 mg, 0.106 mmol)、1,3-雙(二苯膦基)丙烷(45.7 mg, 0.111 mmol)及三乙基胺(360 μ L, 2.58 mmol)處理乙腈(10 mL)及甲醇(2 mL)中之6-(4-溴基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(51)(194 mg, 0.516 mmol)之溶液。繼而用一氧化碳使該密封管以1 h加壓至45 psi且加熱至90°C。將反應物冷卻至室溫, 使壓力釋放且進行反應混合物之TLC, TLC指示起始物質仍存在。將額外之乙酸鈹(II)(10 mg)及1,3-雙(二苯膦基)丙烷(20 mg)添加至反應混合物。繼而用一氧化碳使該密封管再以1.5 h加壓至45 psi且加熱至90°C。將反應物冷卻至室溫, 使壓力釋放且該反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用水(30 mL)及飽和氯化鈉溶液(30 mL)之1:1溶液洗滌。將有機層分離, 用硫酸鎂乾燥, 過濾及濃縮。經矽膠急驟層析法以4:1至1:1乙酸乙酯:己烷之梯度溶離純化所得殘餘物。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之固體, 從而提供呈奶白色固體之3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯甲酸甲酯(52)(183 mg, 90%) ; $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3$ (M+H) 之 LRMS-ES(+) $m/z=355$ 。MW=355.2235, 精確質量=354.0538

步驟3: 6-(2,6-二氯-4-羥基甲基-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(53)之製備

於25°C下用四氫呋喃(2.7 mL, 2.7 mmol)中之1 M氫化二異丁基鋁溶液處理四氫呋喃(5 mL)中之3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯甲酸甲酯(52)(160 mg, 0.45 mmol)之混合物。在室溫下將該反應物攪拌24 h。反應物之TLC指示起始物質仍存在。將額外量之四氫呋喃(1.0 mL)中之1 M氫化二異丁基鋁溶液添加至該反應物。在於室溫下攪拌30 min後，藉由添加飽和氯化鈉水溶液(30 mL)及2 N氫氯酸水溶液(30 mL)之1:1混合物小心地使該反應物驟冷。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取該混合物。將有機層組合，用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。在高度真空下將所得固體乾燥以提供呈棕色固體之6-(2,6-二氯-4-羥基甲基-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(53)(168 mg)，其不經進一步純化而使用； $C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (M+H)之LRMS-ES(+) $m/z=327$ 。MW=327.2130；精確質量=326.0589

步驟4：6-(4-溴基甲基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(54)之製備

於0°C下用四溴化碳(187 mg, 0.56 mmol)及二氯甲烷(2 mL)中之三苯基膦(178 mg, 0.68 mmol)之溶液處理二氯甲烷(2 mL)中之6-(2,6-二氯-4-羥基甲基-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(53)(165 mg，理論上為0.45 mmol)之溶液。在0°C下將反應混合物攪拌30 min且繼而用水驟冷。將反應物用水(20 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將有機層組合，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。所得油經矽膠急驟層析法以

己烷中之20%-45%乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之黃色固體，從而提供6-(4-溴基甲基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(54)(70 mg, 36%)； $C_{15}H_{15}BrCl_2N_2O$ (M+H)-之LRMS-ES(+) $m/z=389$ 。MW=390.1096，精確質量=387.9745

步驟5：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苄基]-乙腈(55)之製備

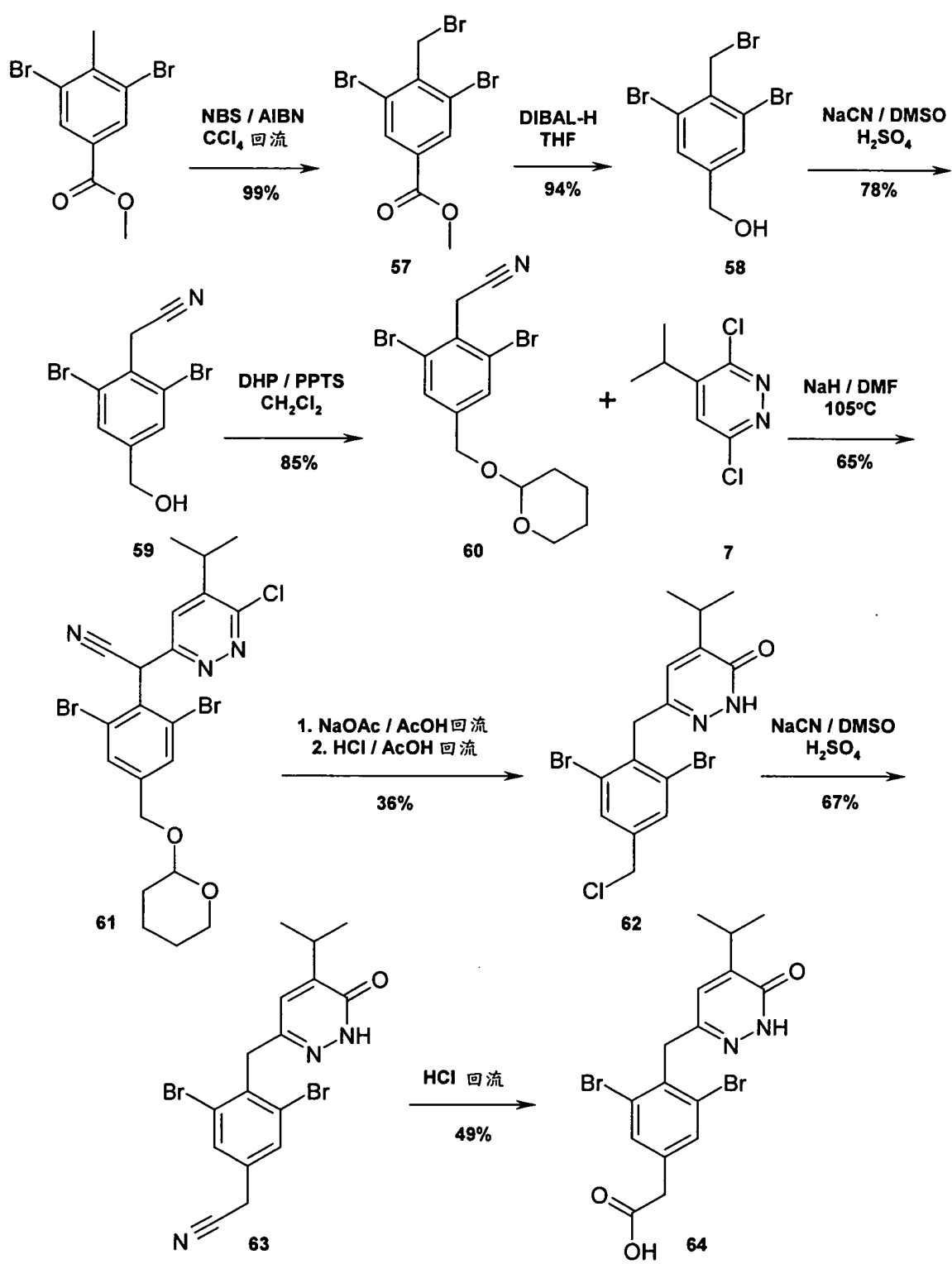
於室溫下用濃硫酸(0.1 mL, 1.88 mmol)及二甲亞碲(2 mL)中之6-(4-溴甲基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(54)(70 mg, 0.180 mmol)之溶液處理二甲亞碲(2 mL)中之氯化鈉(270 mg, 5.51 mmol)懸浮液。在室溫下將反應混合物攪拌30 min且繼而在50°C下攪拌1 h。將反應物冷卻至室溫，倒於飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中，用水(20 mL)稀釋且繼而用乙酸乙酯(3×75 mL)萃取。將有機層組合且用飽和氯化鈉水溶液(50 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾且在真空下濃縮。在高度真空下乾燥所得油以提供呈橙色油狀之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苄基]-乙腈(55)(假設0.180 mmol)，其不經進一步純化而使用。

步驟6：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苄基]-乙酸(56)之製備

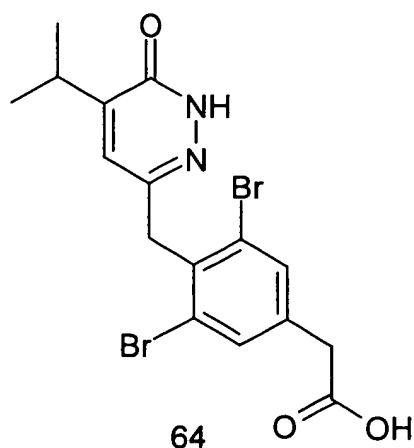
將濃氫氯酸(4 mL)中之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苄基]-乙腈(55)(假設為0.180 mmol)之混合物加熱回流24 h。將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯(75 mL)稀釋且用飽和氯化鈉水溶液(20 mL)及水(10 mL)洗

滌。將水層組合且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。將有機層組合，在硫酸鎂上乾燥，過濾且在真空下濃縮。經HPLC(含有0.1%三氟乙酸之乙腈/水)純化所得油。收集所要溶離份，濃縮及凍結乾燥。所得固體經矽膠急驟層析法以二氯甲烷中之10%甲醇溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下經乾燥之固體，從而提供呈白色固體之3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸(56)(8.6 mg, 2個步驟為13%)； $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3$ ($M+H$)⁺之EI(+)-HRMS m/z計算值為355.0611，實驗值為355.0611。MW=355.2235，精確質量=354.0538

流程16：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸(64)之合成



實例 15：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-基-甲基)-苯基]-乙酸(64)之合成



步驟 1：3,5-二溴-4-溴甲基-苯甲酸甲酯(57)之製備

用 N-溴代琥珀酸二醯胺 (3.6 g, 20.23 mmol) 及 2,2'-偶氮二異丁腈 (0.56 g, 3.410 mmol) 處理四氯化碳 (50 mL) 中之 3,5-二溴-4-甲基苯甲酸甲酯 (5 g, 16.24 mmol) 之溶液。將反應混合物加熱回流 24 h。將反應物冷卻至室溫且在真空下濃縮。在二氧化矽上吸收所得混合物且經矽膠急驟層析法以 3:1 己烷: 乙酸乙酯溶離純化。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之固體，從而提供呈黃色固體之 3,5-二溴-4-溴基甲基-苯甲酸甲酯 (57) (6.22 g, 99%)； $C_9H_7Br_3O_2$ (M+Na) 之 LRMS $m/z=407$ 。MW=386.8669，精確質量=383.7996。

步驟 2：(3,5-二溴-4-溴甲基-苯基)-甲醇(58)之製備

在 0°C 下用四氫呋喃 (30 mL, 30 mmol) 中之 1 M 氫化二異丁基鋁溶液處理四氫呋喃 (50 mL) 中之 3,5-二溴-4-溴甲基-苯甲酸甲酯 (57) (5.2 g, 13.44 mmol) 之溶液。在 0°C 下將反應混合物攪拌 2 h。TLC 揭示起始物質仍存在。在 0°C 下添加四氫呋喃 (16 mL, 16 mmol) 中之額外 1 M 氫化二異丁基鋁之溶液且將反應混合物在 0°C 下攪拌 30 min。藉由將該反應物倒於冰與

濃氫氯酸(100 mL)之混合物上小心地將其驟冷且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取該混合物。將有機層組合，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供在高度真空下經乾燥之固體，從而提供呈奶白色固體之(3,5-二溴-4-溴甲基-苯基)-甲醇(58)(4.56 g, 94%)； $C_8H_7Br_3O$ (M^+)之LRMS-EI(+) $m/z=356$ 。MW=358.8564，精確質量=355.8047

步驟3：(2,6-二溴-4-羥基甲基-苯基)-乙腈(59)之製備

此化合物經與實例14，步驟5中所描述相似之方法製備，除了使用(3,5-二溴-4-溴甲基-苯基)-甲醇(58)代替6-(4-溴甲基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-噻吩-3-酮(54)。經矽膠急驟層析法以3:1至1:1己烷:乙酸乙酯之梯度溶離純化產物。收集所要溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之固體，從而提供呈黃色固體之(2,6-二溴-4-羥基甲基-苯基)-乙腈(59)(78%)； $C_9H_7Br_2NO$ (M^+)之EI(+)-HRMS m/z 計算值為302.8894，實驗值為302.8881。MW=304.9702，精確質量=302.8894

步驟4：[2,6-二溴-4-(四氫-吡喃-2-基氧基甲基)-苯基]-乙腈(60)之製備

於室溫下用3,4-二氫-2H-吡喃(0.46 mL, 5.04 mmol)及對-單水合甲苯磺酸(16.10 mg, 0.085 mmol)處理二氯甲烷(30 mL)中之(2,6-二溴-4-羥基甲基-苯基)-乙腈(59)(1.4 g, 4.59 mmol)之溶液。將反應混合物攪拌45 min且繼而用飽和碳酸氫鈉水溶液(3 mL)、飽和氯化鈉水溶液(10 mL)及水(10 mL)處理。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取此混合物。將有機層組合且用飽

和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。所得油經矽膠急驟層析法(Isco 120 g柱)以己烷中之15%乙酸乙酯溶離純化。收集所需溶離份且在真空下濃縮以提供在高度真空下乾燥之油，從而提供呈淺黃色油狀之[2,6-二溴-4-(四氫-哌喃-2-基氧基甲基)-苯基]-乙腈(60)(1.52 g, 85.4%)。不經進一步純化而使用。分子量=389.0892；精確質量=386.9470

步驟5：[2,6-二溴-4-(四氫-哌喃-2-基氧基甲基)-苯基]-乙腈(61)之製備

於25℃下用氫化鈉(192.8 mg, 4.82 mmol, 60%分散於礦物油中)處理N,N-二甲基甲醯胺(9 mL)中之[2,6-二溴-4-(四氫-哌喃-2-基氧基甲基)-苯基]-乙腈(60)(1.52 g, 3.91 mmol)之溶液。將反應混合物在25℃下攪拌10 min。此時，用N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(7)(810 mg, 4.24 mmol)之溶液處理該反應物。繼而將反應物以1 h加熱至90℃。此時，將反應物冷卻至25℃，用水(50 mL)、飽和氯化鈉水溶液(50 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)稀釋。用乙酸乙酯(200 mL)萃取此混合物。有機物經飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。Isco層析(120 g，二氧化矽，2:1己烷/乙酸乙酯)提供呈橙色黏性油之(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)-[2,6-二溴-4-(四氫-哌喃-2-基氧基甲基)-苯基]-乙腈(61)(964 mg, 65%)； $C_{21}H_{22}Br_2ClN_3O_2$ (M+H) 之 LRMS $m/z=542$ 。分子量=543.6894；精確質量=540.9767

步驟6：6-(2,6-二溴-4-氯甲基-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(62)之製備

將冰乙酸(2.7 mL)中之(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基)-[2,6-二溴-4-(四氫-哌喃-2-基氧基甲基)-苄基]-乙腈(61)(332.8 mg, 0.61 mmol)及乙酸鈉(103.8 mg, 1.26 mmol)之混合物加熱回流2.5 h。繼而用濃氫氯酸(2.0 mL)處理該反應物且加熱回流18 h。此時，用更多濃氫氯酸(6.0 mL)及額外之冰乙酸(3.0 mL)處理該反應物且再加熱回流24 h。繼而將反應物冷卻至25°C且用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。用飽和氯化鈉水溶液(2×50 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(1×100 mL)洗滌此溶液，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。用冰乙酸(1.0 mL)及濃氫氯酸(6.0 mL)處理所得棕色油且加熱回流3 d。此時，將反應物冷卻至25°C且用乙酸乙酯(150 mL)稀釋。用飽和氯化鈉水溶液(2×50 mL)及飽和碳酸鈉水溶液(1×100 mL)洗滌此溶液，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck矽膠60，230-400目，2/1己烷/乙酸乙酯)提供呈奶白色固體之6-(2,6-二溴-4-氯甲基-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(62)(96.3 mg, 36%)； $C_{15}H_{15}Br_2ClN_2O$ (M+H)之LRMS $m/z=433$ 。分子量=434.5606；精確質量=431.9240

步驟7：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苄基]-乙腈(63)之製備

用濃硫酸(0.10 mL)、6-(2,6-二溴-4-氯甲基-苄基)-4-異丙基-噻嗪-3-酮(62)(346 mg, 0.79 mmol)及額外沖洗之二甲亞砷(3.0 mL)處理二甲亞砷(2.0 mL)中之氯化鈉(279 mg, 5.69

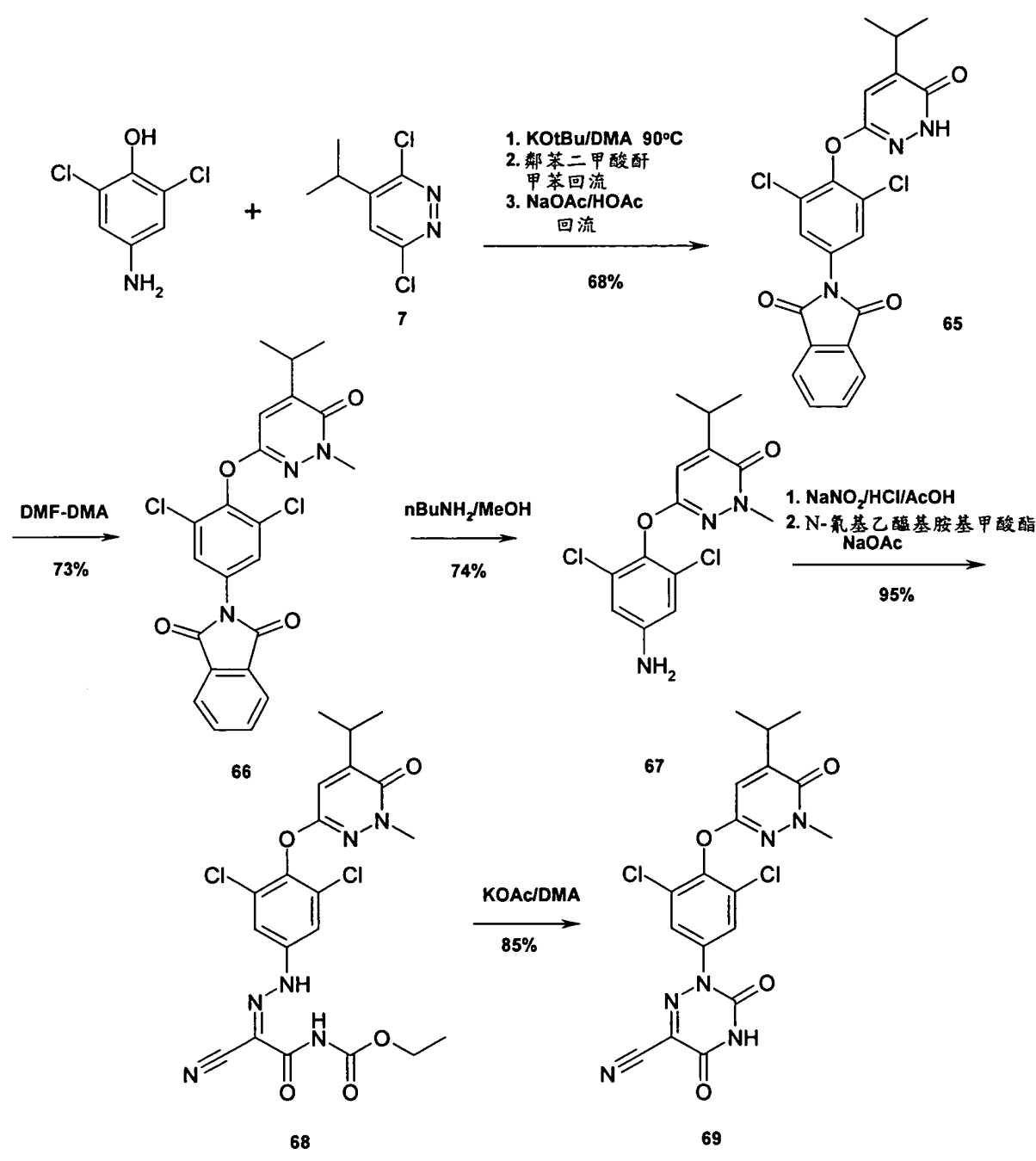
mmol)懸浮液。將反應物在25℃下攪拌5 min且在40℃下攪拌1 h。此時，將反應物以1 h加熱至60℃且繼而冷卻至25℃。將該混合物倒於冰及飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)之混合物上。在乙酸乙酯(3×50 mL)中萃取此混合物。經混合之有機物用飽和氯化鈉水溶液(1×50 mL)洗滌，在硫酸鎂上乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck矽膠60，230-400目，1:2己烷/乙酸乙酯)提供呈淺橙色固體之[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙腈(63)(227 mg, 67%)； $C_{16}H_{15}Br_2N_3O$ ($M+H$)之LRMS $m/z=424$ 。分子量=425.1255；精確質量=422.9582

步驟8：[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸(64)之製備

將濃氫氯酸(4.0 mL)中之[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙腈(63)(224.2 mg, 0.52 mmol)之混合物以16 h加熱至135℃。此時，將反應物冷卻至25℃且用飽和氯化鈉水溶液(30 mL)稀釋。用乙酸乙酯(175 mL)萃取此溶液。有機物經飽和氯化鈉水溶液(30 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。ISCO層析(40 g柱，9:1二氯甲烷/甲醇)提供棕褐色固體。用乙腈(10 mL)及二氯甲烷(2.0 mL)濕磨此固體，過濾且在110℃下於高度真空下乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸(64)(114.4 mg, 48.8%)； $C_{16}H_{16}Br_2N_2O_3$ (M^+)之EI(+)-HRMS m/z 計算值為240.9964，實驗值為240.9959。分子量=444.1255；精確質量

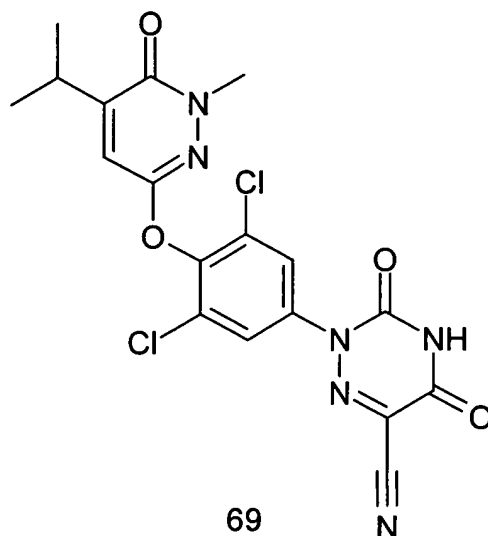
=441.9528。

流程 17：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(69)之合成



實例 16：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫[1,2,4]三嗪-6-

甲腈 (69) 之合成



步驟 1：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-異吡啶-1,3-二酮 (65) 之製備

將 N,N-二甲基乙醯胺 (200 mL) 中之 4-胺基-2,6-二氯-苯酚 (50 g, 280.8 mmol) 及第三丁氧鉀 (33.16 g, 280.8 mmol) 之混合物加熱至 90°C。繼而用 3,6-二氯-4-異丙基-嘓嗪 (55.31 g, 280.8 mmol) 處理所得溶液。將反應物在 90°C 下加熱 17 h。此時，用甲基第三丁基醚 (700 mL) 及飽和氯化鈉水溶液 (800 mL) 稀釋該反應物。分離有機層，用水 (2×400 mL) 洗滌且濃縮至 ~200 mL 之體積。用甲苯 (800 mL) 稀釋此溶液且繼而蒸餾以移除 ~300 mL 之溶劑。將剩餘溶液冷卻至 80°C 且用鄰苯二甲酸酐 (42.01 g, 280.8 mmol) 處理。當共沸蒸餾水時將此混合物加熱以回流 4 h。此時，將反應物在真空下濃縮至 ~200 mL，用冰乙酸 (800 mL) 稀釋且繼而濃縮以移除 ~300 mL 之溶劑。用乙酸钠 (46.06 g, 561.6 mmol) 處理該反應物且加熱回流 6 h。此時，將反應物冷卻至室溫且用水 (500 mL) 稀

釋。將此混合物溫至 60°C，攪拌 30 min 且繼而冷卻至室溫。經過濾收集所得固體，用 1:1 冰乙酸:水之混合物 (300 mL) 繼之以水 (150 mL) 洗滌，在室內真空下乾燥且繼而於 55°C 下在真空烘箱中乾燥隔夜以提供呈奶白色固體之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮 (84.8 g, 68%)； $C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺ 之 ES(+)-LRMS $m/z=444$ 。精確質量 = 443.0440；分子量 = 444.28。

步驟 2：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮 (66) 之製備

將 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (250 mL) 中之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮 (65) (84.5 g, 190.2 mmol) 之懸浮液加熱回流 5 h。此時，將反應物冷卻至室溫。經過濾收集所得固體，用 1:1 甲基第三丁醚:庚烷之混合物 (70 mL) 繼之以庚烷 (70 mL) 洗滌且在真空下乾燥以提供呈奶白色固體之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮 (66) (63.57 g, 73%)； $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_4$ ($M+H$)⁺ 之 ES(+)-LRMS $m/z=458$ 。精確質量 = 457.0596；分子量 = 458.30。

步驟 3：6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮 (67) 之製備

用丁基胺 (34.67 mL, 349 mmol) 處理甲醇 (500 mL) 中之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基

氧基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮(66)(64 g, 139.6 mmol)之混合物。將該混合物加熱回流1.5 h。此時，將反應物冷卻至室溫且用水(384 mL)逐滴處理。經過濾收集所得固體，用1:1甲醇/水溶液(180 mL)繼之以水(250 mL)洗滌且在真空下乾燥以提供呈奶白色固體之6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮(67)(34.12 g, 74.4%)； $C_{14}H_{15}Cl_2N_3O_2$ (M+H)⁺之ES(+)-LRMS m/z=328。精確質量=327.0541；分子量=328.20。

步驟4：(2-氰基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-亞胼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(68)之製備

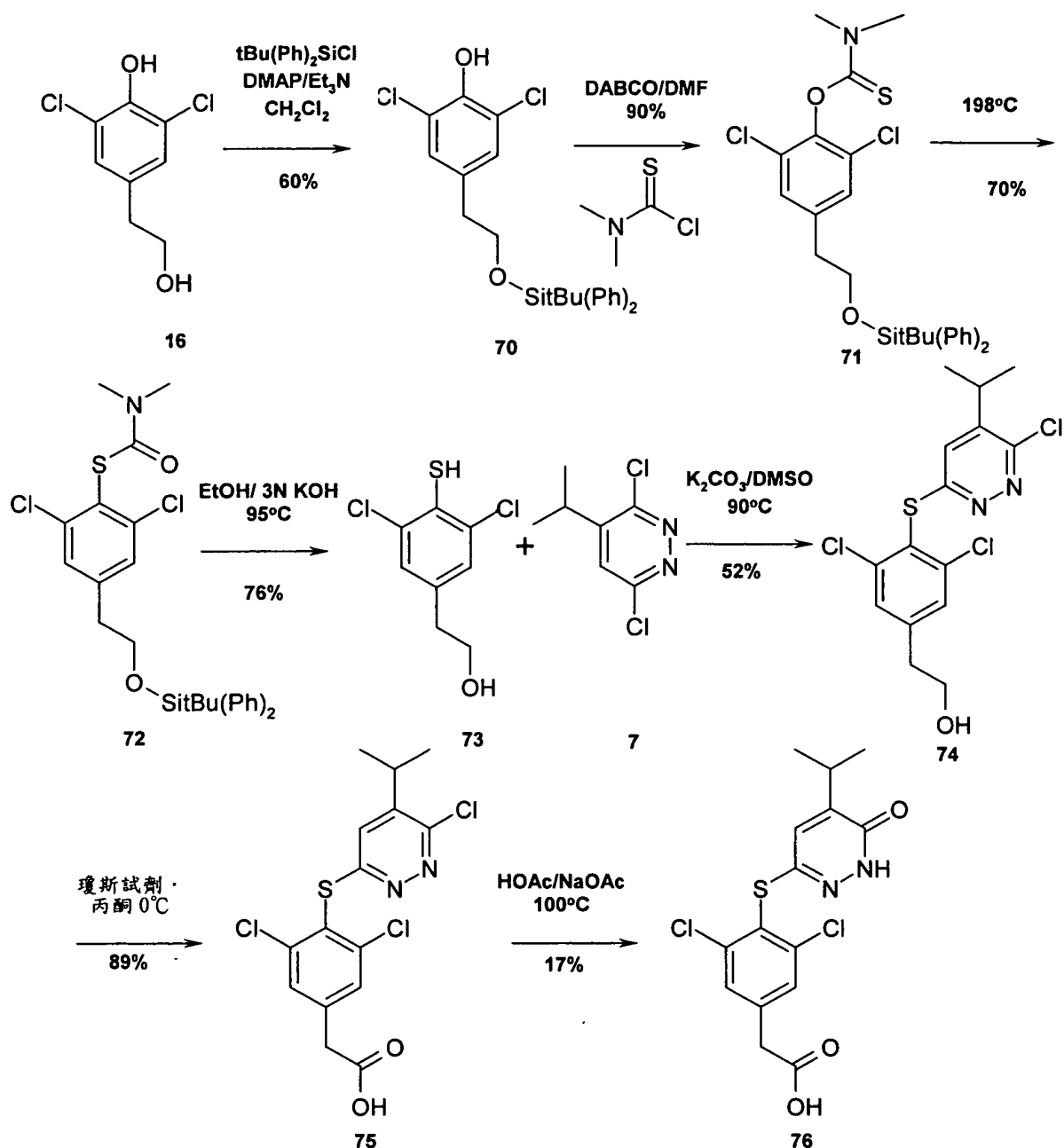
用水(6 mL)中之亞硝酸鈉(2.3 g, 32.3 mmol)溶液逐滴處理經冷卻至5-10°C之溶於冰乙酸(60 mL)及濃氫氯酸(9.06 mL)中之6-(4-胺基-2,6-二氯-苯氧基)-4-異丙基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮(67)(10 g, 30.47 mmol)的混合物。在5-10°C下將該反應物攪拌30 min。此時，用N-氰基乙醯基胺基甲酸酯(5.34 g, 33.52 mmol)繼之以水(22.5 mL)中之乙酸鈉(7.5 g, 91.41 mmol)溶液處理該反應物。將該反應物在5-10°C下攪拌30 min且繼而用水(50 mL)稀釋。經過濾收集所得固體，用1:1冰乙酸:水之混合物(40 mL)繼之以水(2×60 mL)洗滌，在室內真空下乾燥且繼而於50°C下在真空下乾燥以提供呈橙色固體之(2-氰基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-亞胼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(68)(15.04 g, 95%)； $C_{20}H_{20}Cl_2N_6O_5$ (M+H)⁺之ES(+)-LRMS

$m/z=495$ 。精確質量=494.0872；分子量=495.33。

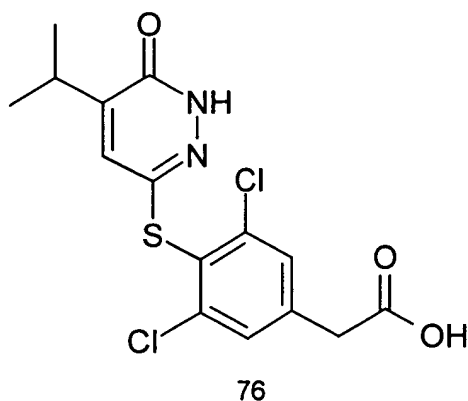
步驟5：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(69)之製備

將N,N-二甲基乙醯胺中之(2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-亞肼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(68)(6.5 g, 13.12 mmol)及乙酸鉀(1.42 g, 14.43 mmol)之溶液以2 h加熱至120°C。此時，將反應物冷卻至室溫且用冰乙酸(1.5 mL)及水(65 mL)處理。在室溫下將該混合物攪拌15 min。經過濾收集所得固體，用水(65 mL)洗滌且在真空下乾燥以提供橙色固體。將該固體懸浮於乙腈(36 mL)中，加熱回流3 h且繼而冷卻至室溫。接著經過濾收集所得固體，用乙腈(12 mL)及甲基第三丁基醚(24 mL)洗滌且在真空下乾燥以提供呈橙色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫[1,2,4]三嗪-6-甲腈(69)(5.06 g, 85.8%)； $C_{18}H_{14}Cl_2N_6O_4$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為449.0527，實驗值為449.0527。精確質量=448.0454；分子量=449.26。

流程18：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸(76)之合成



實例 17：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基
 硫基)-苯基]-乙酸(76)之合成



步驟 1：4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯酚(70)之製備

於 25°C 下用三乙胺(1.35 mL, 9.66 mmol)及第三-丁基二苯基矽烷基氯(2.48 mL, 9.66 mmol)處理二氯甲烷(20 mL)中之 2,6-二氯-4-(2-羥基-乙基)-苯酚(16)(2.0 g, 9.66 mmol)之溶液。將反應物在 25°C 下攪拌 18 h。此時，用二氯甲烷稀釋該反應物。用 1 N 氫氯酸水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機物，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck 矽膠 60，230-400 目，95:5 石油醚/乙酸乙酯)提供呈淺黃色油狀之 4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯酚(70)(2.60 g, 60%)； $C_{24}H_{26}Cl_2O_2Si$ ($M+Na$)⁺ 之 HRMS m/e 計算值為 467.0971，實驗值為 467.0977。精確質量 = 444.1079；分子量 = 445.47。

步驟 2：二甲基-硫基胺基甲酸 O-{4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯基}酯(71)之製備

於 25°C 下用 1,4-二氯二環[2.2.2]辛烷(172 μ L, 1.56 mmol)及二甲基硫基胺甲鹽基氯(154 mg, 1.25 mmol)處理 N,N-二甲基甲鹽胺(4 mL)中之 4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙

基]-2,6-二氯-苯酚(70)(289 mg, 0.78 mmol)之溶液。將反應物在25℃下攪拌18 h。此時，用乙酸乙酯稀釋該反應物且繼而用1 N氫氯酸水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck矽膠60，230-400目，95:5石油醚/乙酸乙酯)提供呈白色固體之二甲基-硫基胺基甲酸O-{4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯基}酯(71)(376 mg, 90%)； $C_{27}H_{31}Cl_2N_2O_2SSi$ (M+H)⁺之EI(+)-HRMS m/e計算值為532.1295，實驗值為532.1292。精確質量=531.1222；分子量=532.61

步驟3：二甲基-硫基胺基甲酸S-{4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯基}酯(72)之製備

將二甲基-硫基胺基甲酸O-{4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯基}酯(71)(2.98 g, 5.60 mmol)以24 h加熱至190-200℃。此時，將殘餘物冷卻至25℃且溶解於二氯甲烷中。急驟層析法(Merck矽膠60，230-400目，95/5石油醚/乙酸乙酯)提供呈灰白色油狀之二甲基-硫基胺基甲酸S-{4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯基}酯(72)(2.08 g, 70%)； $C_{27}H_{31}Cl_2NO_2SSi$ (M+H)⁺之EI(+)-HRMS m/e計算值為532.1295，實驗值為532.1301。精確質量=531.1222；分子量=532.61

步驟4：2-(3,5-二氯-4-巰基-苯基)-乙醇(73)之製備

用3 N氫氧化鉀水溶液(4.4 mL, 13.2 mmol)處理乙醇(6.0 mL)中之二甲基-硫基胺基甲酸S-{4-[2-(第三-丁基-二苯基-矽

烷基氧基)-乙基]-2,6-二氯-苯基}酯(72)(2.0 g, 3.76 mmol)之溶液。繼而將該反應物以 18 h 加熱至 95°C。此時，將反應物倒於水(200 mL)上，用 3 N 氫氯酸水溶液酸化至 pH=2 且繼而在二氯甲烷(3×100 mL)中萃取。有機物用水(1×100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×100 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck 矽膠 60, 230-400 目，80:20 石油醚/乙酸乙酯)提供呈白色固體之 2-(3,5-二氯-4-巰基-苯基)-乙醇(73)(639 mg, 76%)； $C_8H_8Cl_2OS$ (M^+)-EI(+)-HRMS m/e 計算值為 221.9673，實驗值為 221.9672。精確質量=221.9673；分子量=223.12

步驟 5：2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙醇(74)之製備

用 3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(7)(530 mg, 2.78 mmol)及碳酸鉀(1.54 g, 11.12)處理二甲亞砜(25 mL)中之 2-(3,5-二氯-4-巰基-苯基)-乙醇(73)(620 mg, 2.78 mmol)之溶液。將所得混合物以 18 h 加熱至 90°C。此時，將反應物冷卻至 25°C，倒於水溶液(200 mL)及 1 N 氫氯酸水溶液(25 mL)中。用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取該混合物。繼而將有機物用水(1×100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×100 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck 矽膠 60, 230-400 目，70:30 石油醚/乙酸乙酯)提供呈淺黃色油狀之 2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙醇(74)(550 mg, 52%)； $C_{15}H_{15}Cl_3N_2OS$ ($M+H$)⁺-EI(+)-HRMS m/e 計算值為 377.0044，實驗值為 377.0043。精確質量=375.9971；分子

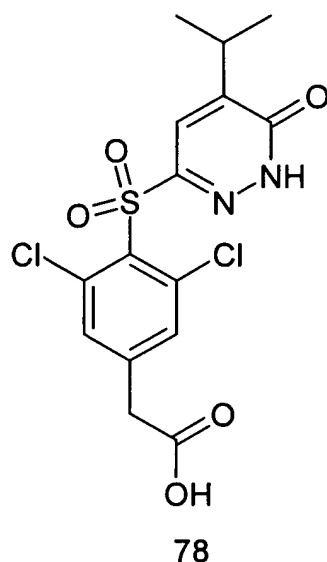
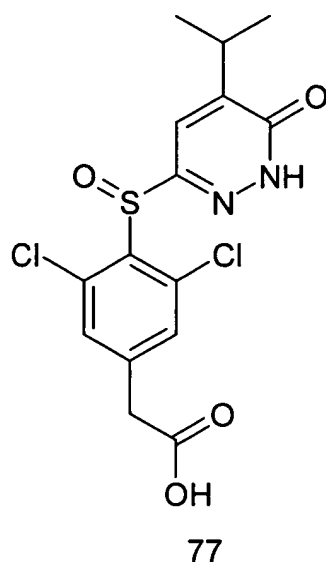
量=377.72

步驟6：[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸(75)之製備

用2.7 M瓊斯試劑(0.21 mL, 0.57 mmol, 經標準方法製備)之溶液處理經冷卻至0°C之丙酮(2.0 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙醇(74)(100 mg, 0.26 mmol)之溶液。將反應物在0°C下攪拌1.25 h。此時, 用2-丙醇處理該反應物直至紅色溶液變為綠色。繼而用乙酸乙酯(50 mL)及水(25 mL)稀釋此混合物。分離該等有機物, 用硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空下濃縮以提供呈奶白色發泡體之[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸(75)(92.5 mg, 89%)。此物質不經進一步純化而使用; $C_{15}H_{13}Cl_3N_2O_2S$ (M+H)⁺之LRMS-APCI m/z=390。精確質量=389.9763; 分子量=391.71

步驟7：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸(76)之製備

將冰乙酸(2.5 mL)中之[3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸(75)(90 mg, 0.23 mmol)及乙酸鈉(66 mg, 0.80 mmol)之混合物以7 h加熱至100°C。此時, 在真空內濃縮該反應物。在二氯甲烷:己烷之1:1溶液中將該殘餘物漿化三次, 繼而在真空下濃縮。用水(100 mL)稀釋所得固體且繼而用1 N氫氧化鈉水溶液處理以便將pH值調節至10-11之間。用乙酸乙酯萃取此溶液。棄去有機物。繼而用1 N氫氯酸水溶液將含水層酸化至pH=2-3。繼而用乙酸乙酯(2×100 mL)萃

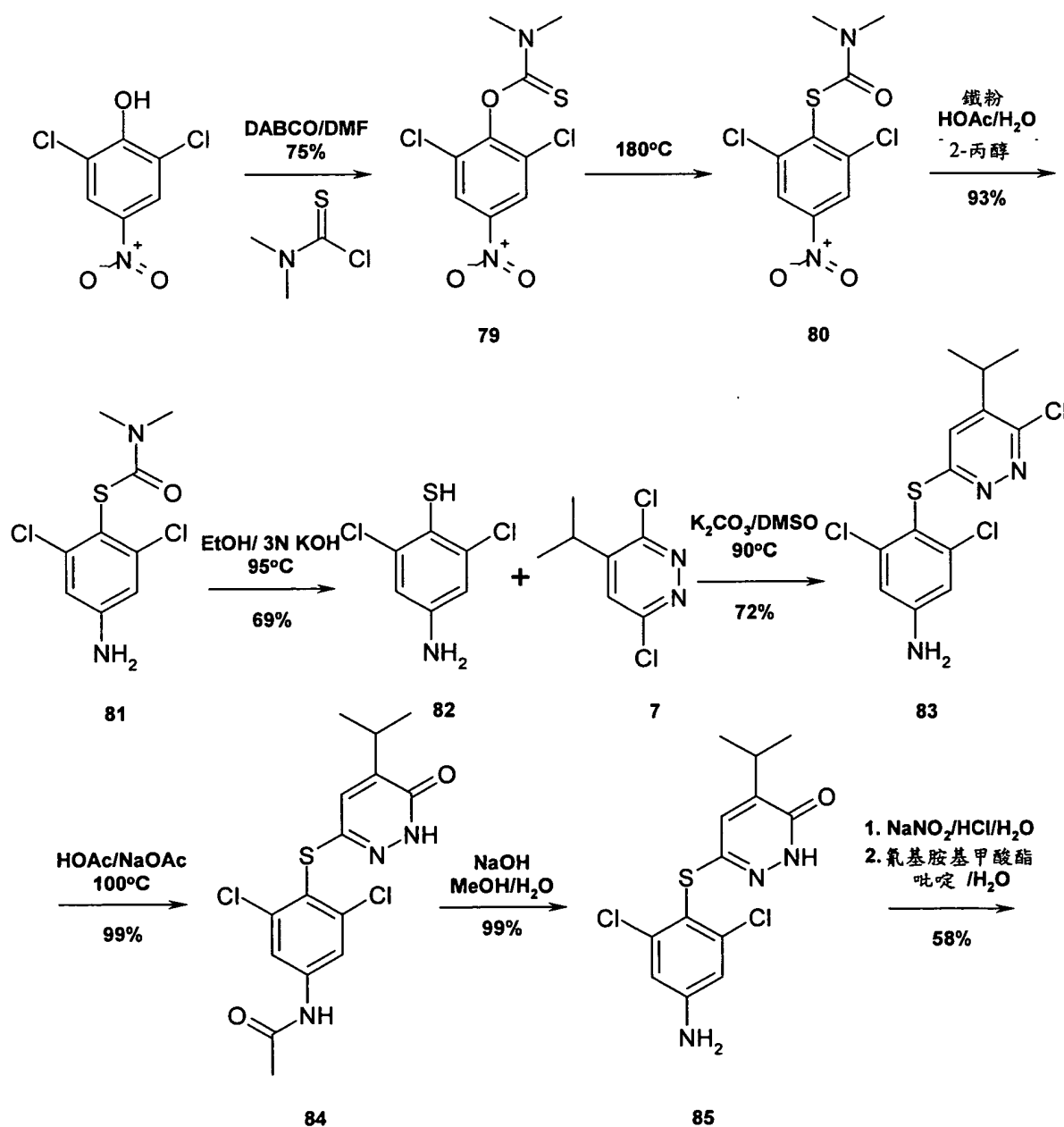


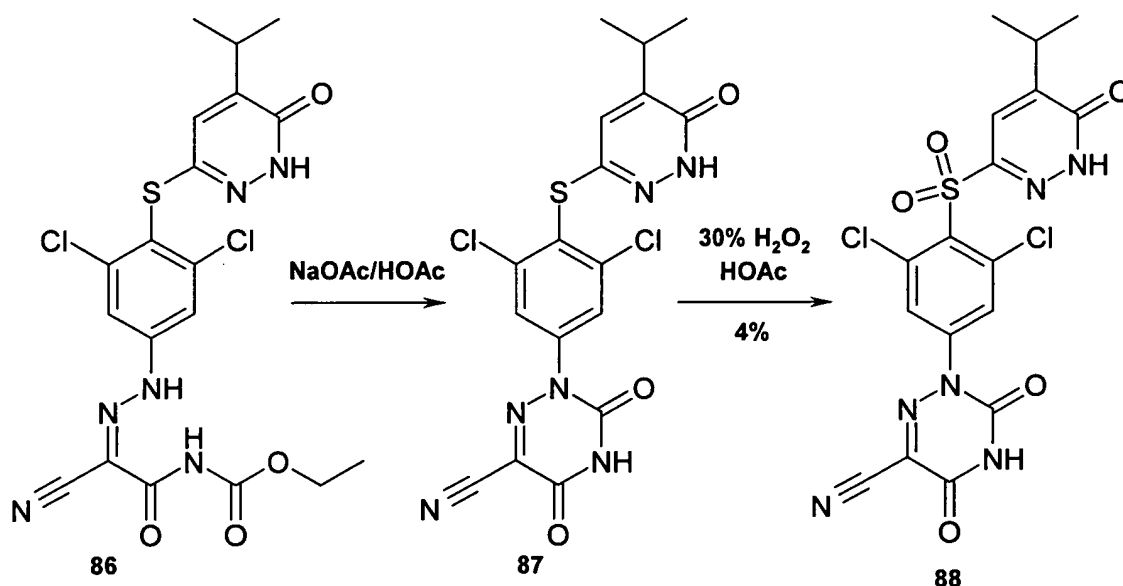
步驟1：[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-亞磺基)-苯基]-乙酸(77)及[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-磺基)-苯基]-乙酸(78)之製備

於0℃下用30%過氧化氫水溶液(61 μ L, 0.6 mmol)處理甲酸(1.0 mL)中之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-基硫基)-苯基]-乙酸(76)(75 mg, 0.2 mmol)之混合物。將所得懸浮液在0℃下攪拌30 min且繼而在25℃下攪拌7 d，其間向該反應物添加更多30%過氧化氫水溶液(總共322 μ L)、甲酸(1.0 mL)及乙醇(1.0 mL)。此時，將該反應物倒於乙酸乙酯/水上且用乙酸乙酯(2 $\times$ 50 mL)萃取。將該等有機物用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。HPLC(經30 min具有0.1%三氟乙酸之20-70乙腈/水)提供呈白色固體之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-亞磺基)-苯基]-乙酸(77)(32 mg, 41%) $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_4S$ (M+H)⁺之ES-HRMS m/e計算值為389.0124，實驗值為389.0124；精確質量=388.0051；分子量=389.26；且提供呈白色固體之[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧

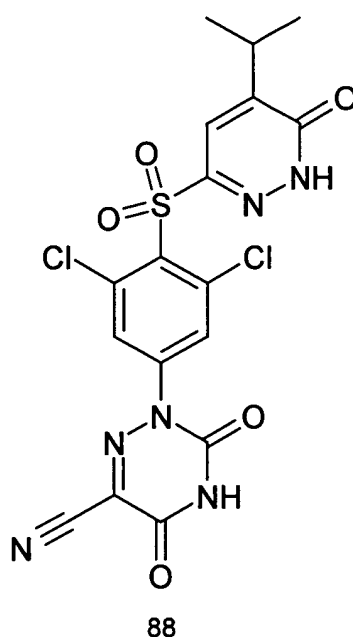
代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-乙酸(78)(22 mg, 27%) ;
 $C_{15}H_{14}Cl_2N_2O_5S$ ($M+H$)⁺ 之 EI(+)-HRMS m/e 計算值為
 377.0044, 實驗值為 377.0043 : 精確質量=404.0000 ; 分子量
 =405.26

流程 20 : 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-
 磺醯基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-腈(88)
 之合成





實例 20：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘧啶-3-磺醯基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈 (88)之合成



步驟 1：二甲基-硫基胺基甲酸 O-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)酯 (79)之製備

於 25℃ 下用 1,4-二氮二環[2.2.2]辛烷 (3.16 mL, 28.8 mmol)

及二甲硫基胺甲鹽基氯(2.85 g, 23.04 mmol)處理N,N-二甲基甲鹽胺(70 mL)中之2,6-二氯-4-硝基-苯酚(3.0 g, 14.4 mmol)之溶液。將反應物在25°C下攪拌18 h。此時，用乙酸乙酯(250 mL)稀釋該反應物且繼而用1 N氫氯酸水溶液(1×125 mL)、水(1×125 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×125 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析(Merck矽膠60，230-400目，80:20石油醚/乙酸乙酯)提供呈白色固體之二甲基-硫基胺基甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)酯(79)(3.2 g, 75%)； $C_9H_8Cl_2N_2O_3S$ (M-Cl)⁺之EI-LRMS m/z=259。精確質量=293.9633；分子量=295.15

步驟2：二甲基-硫基胺基甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)酯(80)之製備

將二甲基-硫基胺基甲酸O-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)酯(79)(3.2 g, 10.8 mmol)以20 min加熱至180°C以提供呈棕褐色固體之二甲基-硫基胺基甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)酯(80)(3.23 g)。此物質不經進一步純化而使用； $C_9H_8Cl_2N_2O_3S$ (M+H)⁺之EI-LRMS m/z=295。精確質量=293.9633；分子量=295.15

步驟3：二甲基-硫基胺基甲酸S-(4-胺基-2,6-二氯-苯基)酯(81)之製備

用鐵粉(2.1 g, 37.8 mmol)處理加熱至50°C之冰乙酸(24 mL)、2-丙醇(48 mL)及水(24 mL)中之二甲基-硫基胺基甲酸S-(2,6-二氯-4-硝基-苯基)酯(80)(1.6 g, 5.4 mmol)之混合物。將所得混合物以2 h加熱至95°C。此時，使反應物經一矽藻

土墊熱過濾且用水及乙酸乙酯洗滌。將濾液濃縮以移除大部分有機物。用水(500 mL)稀釋剩餘溶液且繼而用濃氫氧化銨溶液將其調節至pH=8。用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取該溶液。將經組合之有機物用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。用二乙基醚漿化所得殘餘物且在冷凍器中冷卻30 min。經過濾收集形成之固體且用冷二乙基醚洗滌以提供呈白色固體之二甲基-硫基胺基甲酸S-(4-胺基-2,6-二氯-苯基)酯(81)(1.33 g, 93%)； $C_9H_{10}Cl_2N_2OS$ ($M+H$)⁺之EI(+)-HRMS m/e計算值為264.9964，實驗值為264.9964。精確質量=263.9891；分子量=265.16

步驟4：4-胺基-2,6-二氯-苯硫酚(82)之製備

用3 N氫氧化鉀水溶液處理乙醇中之二甲基-硫基胺基甲酸S-(4-胺基-2,6-二氯-苯基)酯(81)(2.0 g, 7.5 mmol)之溶液。將反應物以2 d加熱至95℃。此時，將反應物冷卻至25℃且繼而用3 N氫氯酸水溶液酸化至pH=2。用水(500 mL)稀釋此溶液且繼而用乙酸乙酯(2×250 mL)萃取。將該等有機物用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮為橙色固體。在三氯甲烷中漿化該固體，經過濾收集且用三氯甲烷洗滌。將濾液在真空下濃縮且經急驟層析法(Merck矽膠60，230-400目，85:15石油醚/乙酸乙酯)純化以提供呈白色固體之4-胺基-2,6-二氯-苯硫酚(82)(1.0 g, 69%)； $C_6H_5Cl_2NS$ (M^+)之EI(+)-HRMS m/e計算值為192.9520，實驗值為192.9519。精確質量=192.9520；分子量=194.08

步驟5：3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻吩-3-基硫基)-苯胺(83)

之製備

於25℃下用3,6-二氯-4-異丙基-噻嗪(7)(990 mg, 5.2 mmol)及碳酸鉀(2.16 g, 15.6 mmol)處理N,N-二甲基甲醯胺中之4-胺基-2,6-二氯-苯硫酚(82)(1.0 g, 5.2 mmol)之溶液。將所得混合物以18 h加熱至90℃。此時，將反應物冷卻至25℃，倒於冰水及1 N氫氯酸水溶液(10 mL)之混合物上。以額外之1 N氫氯酸水溶液將所得溶液調節至pH=7且繼而用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。將有機物用飽和氯化鈉水溶液(1×50 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析(Merck矽膠60，230-400目，80/20石油醚/乙酸乙酯)提供呈奶白色發泡體之3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯胺(83)(1.29 g, 72%)； $C_{13}H_{12}Cl_3N_3S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為347.9891，實驗值為347.9889。精確質量=346.9817；分子量=348.68

步驟6：N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙醯胺(84)之製備

用乙酸鈉(1.0g, 12.25 mmol)處理冰乙酸(35 mL)中之3,5-二氯-4-(6-氯-5-異丙基-噻嗪-3-基硫基)-苯胺(83)(1.23 g, 3.50 mmol)的溶液。將此混合物以18 h加熱至95℃。此時，將反應混合物冷卻至25℃，倒於水(200 mL)上且用3 N氫氧化鈉水溶液中和。繼而用乙酸乙酯(2×200 mL)萃取此溶液。將經組合之有機物用飽和氯化鈉水溶液(1×100 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供呈奶白色固體之N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙

鹽胺(84)(1.3 g, 99%)。此物質不經進一步純化而使用；
 $C_{15}H_{15}Cl_2N_3O_2S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為
 372.0335，實驗值為372.0335。精確質量=371.0262；分子量
 =372.28

步驟7：6-(4-胺基-2,6-二氯-苯基硫基)-4-異丙基-2H-噻嗪-3-
 酮(85)之製備

用粉末狀氫氧化鈉(2.14 g, 53.5 mmol)處理甲醇(15 mL)及
 水(15 mL)中之N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻
 嗪-3-基硫基)-苯基]-乙鹽胺(84)(4.0 g, 10.7 mmol)之混合
 物。繼而將該反應物加熱回流以18 h。此時，將該反應物冷
 卻至25℃，用水(500 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃
 取。將有機物用飽和氯化鈉水溶液(1×200 mL)洗滌，用硫酸
 鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮以提供呈淺棕褐色固體之6-(4-
 胺基-2,6-二氯-苯基硫基)-4-異丙基-2H-噻嗪-3-酮(85)(3.5 g,
 99%)。此物質不經進一步純化而使用； $C_{13}H_{13}Cl_2N_3OS$
 (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為330.0229，實驗值為
 330.0229。精確質量=329.0156；分子量=330.24

步驟8：(2-氟基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-
 噻嗪-3-基硫基)-苯基]-亞胼基}-乙鹽基)-胺基甲酸乙酯(86)之
 製備

經巴斯德吸管(Pasteur pipette)在反應混合物之表面下用水
 (7.0 mL)中之亞硝酸鈉(853 mg, 12.36 mmol)溶液處理經冷卻
 至0℃之水(135 mL)及濃氫氯酸(68 mL)中之6-(4-胺基-2,6-二
 氯-苯基硫基)-4-異丙基-2H-噻嗪-3-酮(85)(3.40 g, 10.4 mmol)

的混合物。此隨後以巴斯德吸管之水沖洗(1.0 mL)。在0℃下將所得黃色混合物攪拌30 min。添加更多濃氫氯酸(7.0 mL)。將反應物在0℃下再攪拌1.3 h。藉由經濾紙之過濾移除該等固體且用水沖洗。將濾液之澄清、黃色重氮鹽溶液迅速倒於經冷卻至0℃之氯基乙醯基胺基甲酸酯(1.77 g, 11.33 mmol)、吡啶(75 mL)及水(204 mL)的溶液中。混合時，立即形成橙紅色固體。將此混合物在0℃下攪拌1 h。此時，藉由經濾紙之過濾收集該等固體。用水洗滌該等固體，在室內真空下經空氣乾燥2 h且繼而在真空下乾燥提供呈橙色固體之(2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-亞肼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(86)(2.98 g, 58%)； $C_{19}H_{18}Cl_2N_6O_4S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為497.0560，實驗值為497.0559。精確質量=496.0487；分子量=497.36

步驟9：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(87)之製備

用乙酸鈉(2.46 g, 29.95 mmol)處理冰乙酸(60 mL)中之(2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-亞肼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(86)(2.98 g, 5.99 mmol)的溶液。將所得混合物以3 h加熱至120℃。此時，LCMS指示起始物質完全消耗且轉化為產物。將反應物冷卻至25℃，倒於水(200 mL)上且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。將有機物用飽和氯化鈉水溶液(1×150 mL)洗滌，用硫酸鎂乾

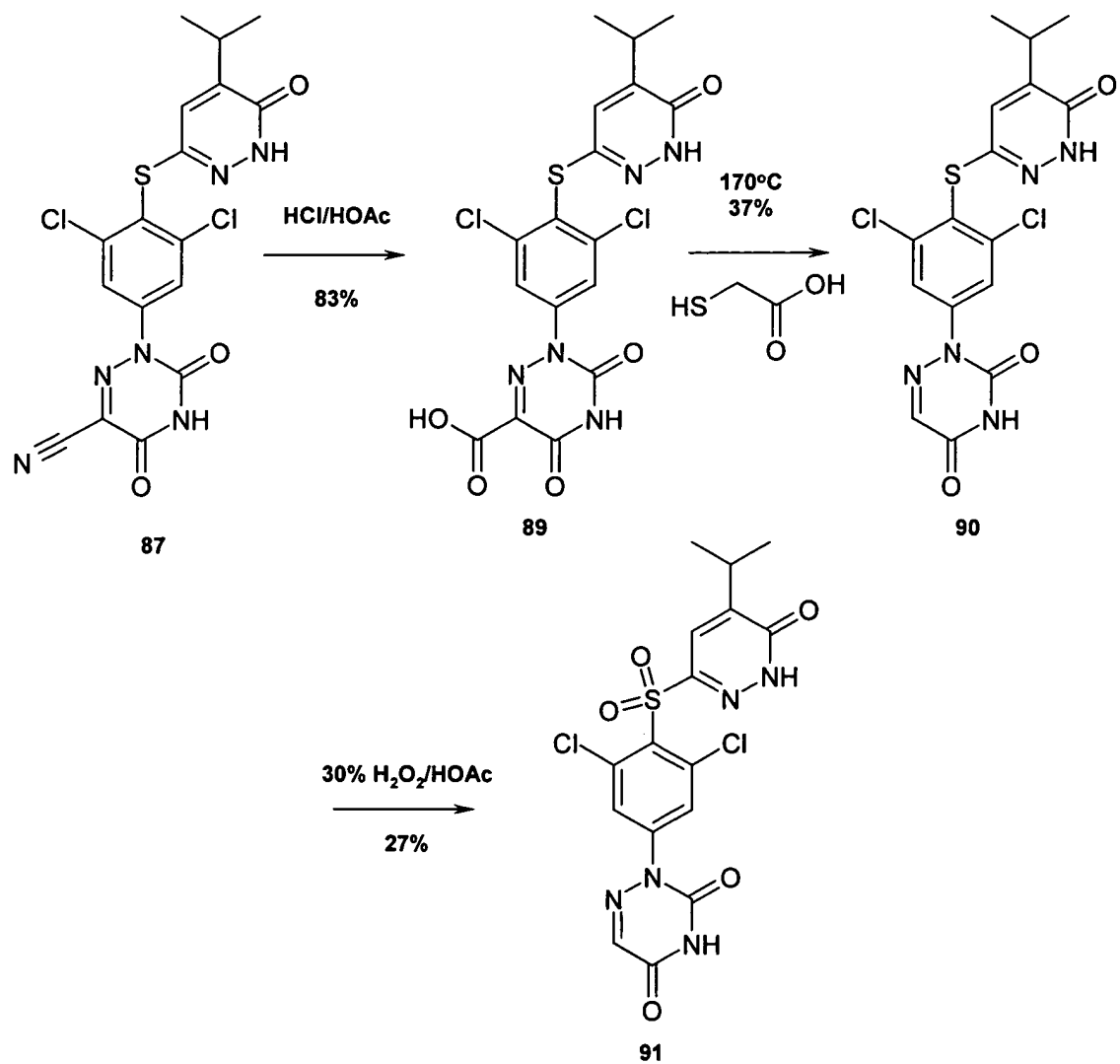
燥，過濾且在真空下濃縮以提供橙色固體。將此固體溶解於1:1二氯甲烷:己烷混合物中且在真空中濃縮三次。繼而將此固體溶解於1:1二氯甲烷:甲醇混合物中且在真空下濃縮以提供呈橙色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(87)(2.79 g)。此物質不經進一步純化而使用； $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為451.0142，實驗值為451.0143。精確質量=450.0069；分子量=451.29

步驟10：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(88)之製備

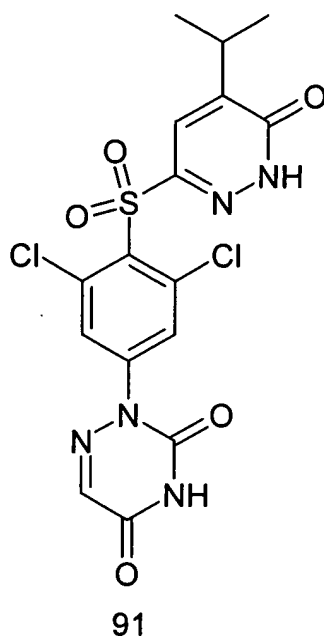
用30%過氧化氫水溶液(0.28 mL, 0.98 mmol)處理冰乙酸(2.5 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(87)(45 mg, 0.09 mmol)之混合物。將該反應物以3 d加熱至80°C。每日添加額外量之30%過氧化氫水溶液(0.28 mL, 0.98 mmol)。3 d後，用乙酸乙酯及水稀釋該反應物。將該等有機物用水洗滌，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。HPLC(經30 min具有0.1%三氟乙酸之20-70乙腈/水)提供呈白色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(88)(2.0 mg, 4%)； $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_5S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為483.9940，實驗值為483.0041。精確質量

=481.9967 ; 分子量=483.29

流程 21：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(91)之合成



實例 21：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(91)之合成



步驟1：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(89)之製備

將冰乙酸(30 mL)及濃氫氯酸(6.7 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(87)(1.35 g, 2.99 mmol)之溶液以3 d加熱至120℃。此時，將反應物冷卻至0℃，用水(50 mL)稀釋且在0℃下攪拌15 min。經過濾收集沉澱產物，用水及石油醚洗滌，在室內真空下經空氣乾燥15 min且繼而在真空下乾燥以提供呈淺棕色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(89)(1.17 g, 83%)； $C_{17}H_{13}Cl_2N_5O_5S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為470.0087，實驗值為470.0088。精確質量=469.0014；分子量=470.29

步驟2：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(90)之製備

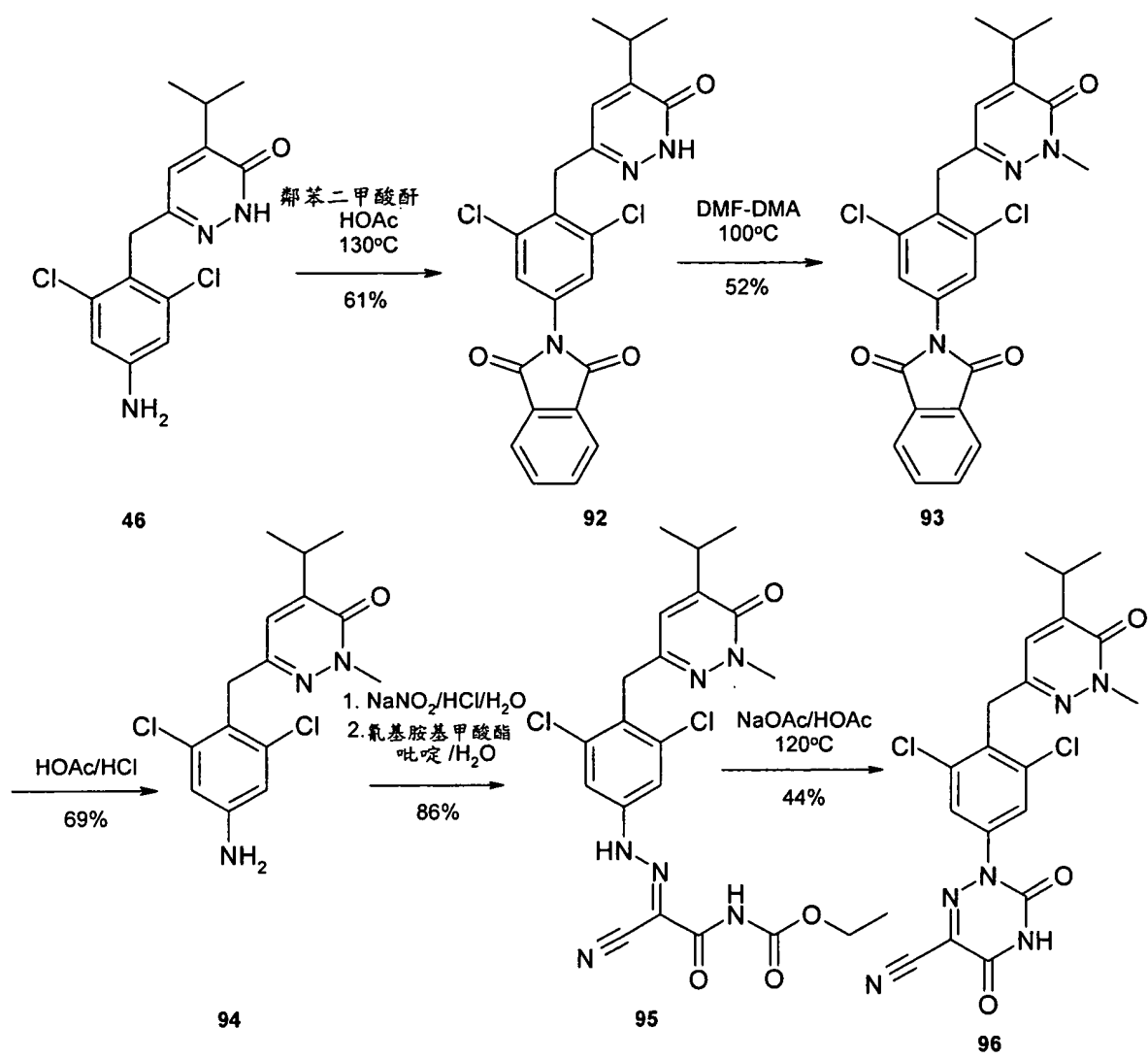
將2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲酸(89)(1.0 g, 2.13 mmol)及硫代乙醇酸(21.3 mL, 2.13 mmol)之混合物在170°C下加熱3.5 h。此時，將反應物冷卻至25°C且用水(500 mL)稀釋。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液將含水層調節至pH=4。經過濾收集沉澱固體，用水、石油醚、pH=5之緩衝液及水連續洗滌。在室內真空下將該等固體經空氣乾燥15 min且繼而在真空下乾燥以提供淺棕色固體。將此固體溶解於1 N氫氧化鈉水溶液(100 mL)中且用乙酸乙酯(1×120 mL)萃取。藉由添加1 N氫氯酸水溶液(15 mL)中和含水層。經過濾收集所得固體，用水(200 mL)及石油醚(100 mL)洗滌，在室內真空下經空氣乾燥且繼而在真空下乾燥以提供呈棕褐色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(90)(338 mg, 37%)； $C_{16}H_{13}Cl_2N_5O_3S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為426.0189，實驗值為426.0189。精確質量=425.0116；分子量=426.28

步驟3：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(91)之製備

用30%過氧化氫水溶液(0.93 mL, 3.87 mmol)處理冰乙酸(10 mL)中之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(90)(165 mg,

0.38 mmol)之混合物。繼而將反應混合物以3 d加熱至90℃。此時，將反應物冷卻至25℃且倒於水(100 mL)上。用乙酸乙酯(1×125 mL)萃取此溶液。將該等有機物用水洗滌，用硫酸鎂乾燥、過濾且在真空下濃縮。HPLC(經30 min條件具有0.1%三氟乙酸之20-80-30乙腈/水)提供呈白色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮(91)(48.5 mg, 27%)； $C_{16}H_{13}Cl_2N_5O_5S$ (M+H)⁺之ES(+)-HRMS m/e計算值為458.0087，實驗值為458.0090。精確質量=457.0014；分子量=458.28

流程22：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(96)之合成



實例 22：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-
嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三
嘓-6-甲腈(96)之合成



(5)

將 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮(92)(570 mg, 1.29 mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(12 mL)之混合物以 4.5 h 加熱至 105°C。此時，將反應物冷卻至 25°C 且用二氯甲烷稀釋。將此溶液用水(1×50 mL)及飽和氯化鈉水溶液(1×50 mL)洗滌，用硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮。急驟層析法(Merck 矽膠 60，230-400 目，95:5 二氯甲烷/甲醇)提供呈奶白色固體之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮(93)(310 mg, 52%)； $C_{23}H_{19}Cl_2N_3O_3$ (M+H)⁺ 之 ES-HRMS m/e 計算值為 456.0876，實驗值為 456.0876。精確質量 = 455.0803；分子量 = 456.3322。

步驟 3：6-(4-胺基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮(94)之製備

將冰乙酸中之 2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-異吲哚-1,3-二酮(93)(300 mg, 0.66 mmol)之溶液以 3 h 加熱至 110°C。此時，將反應物冷卻至 25°C 且倒於水(100 mL)上。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取此混合物。有機物經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下濃縮為棕色油。自二乙基醚及己烷再結晶繼之以急驟層析(Merck 矽膠 60，230-400 目，30:70 乙酸乙酯/石油醚)提供呈奶白色固體之 6-(4-胺基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-2-甲基-2H-噻嗪-3-酮(94)(148 mg, 69%)； $C_{15}H_{17}Cl_2N_3O$ (M+H)⁺ 之 ES-HRMS m/e 計算值為 326.0822，實驗值為

326.0822。精確質量=325.0749；分子量=326.2282。

步驟4：(2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-亞肼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(95)之製備

經巴斯德吸管在反應混合物之表面下用水(0.5 mL)中之亞硝酸鈉(37.3 mg, 0.54 mmol)溶液處理經冷卻至0°C之水(6 mL)及濃氫氯酸(3 mL)中之6-(4-胺基-2,6-二氯-苄基)-4-異丙基-2-甲基-2H-嘓嗪-3-酮(94)(148 mg, 0.45 mmol)的混合物。此後以巴斯德吸管之水沖洗(0.5 mL)。將所得淺黃色溶液在0°C下攪拌45 min。此時，將反應物經一棉墊過濾且直接排入冷卻至0°C之氯基乙醯基胺基甲酸酯(77.3 mg, 0.49 mmol)、吡啶(3 mL)及水(9 mL)之溶液中。混合時，立即形成橙紅色固體。將此混合物在0°C下攪拌30 min。此時，藉由經濾紙之過濾收集該等固體。用水及石油醚洗滌該等固體，在室內真空下空氣乾燥且繼而在真空下乾燥提供呈橙色固體之(2-氯基-2-{[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-亞肼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(95)(192 mg, 86%)； $C_{21}H_{22}Cl_2N_6O_4$ (M+H)⁺之ES-HRMS m/e計算值為493.1153，實驗值為493.1155。精確質量=492.1080；分子量=493.3533。

步驟5：2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(96)之製備

用乙酸鈉(158 mg, 1.15 mmol)處理冰乙酸(4 mL)中之(2-氯

基-2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-亞肼基}-乙醯基)-胺基甲酸乙酯(95)(190 mg, 0.38 mmol)的溶液。將所得混合物加熱至120℃，以3.5 h。將反應物冷卻至25℃且繼而倒於水(125 mL)上。用乙酸乙酯(150 mL)萃取所得橙色混合物。用飽和氯化鈉水溶液洗滌經組合之有機物，用硫酸鎂乾燥，用Norite中性脫色碳處理，經矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。在真空下將濾液濃縮。藉由HPLC(經30 min具有0.1%三氟乙酸之10-90乙腈/水)之純化提供呈奶白色固體之2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈(96)(87.2 mg, 44%)； $C_{19}H_{16}Cl_2N_6O_3$ (M+H)⁺之ES-HRMS m/e計算值為447.0734，實驗值為447.0735。精確質量=446.0661；分子量=447.2838。

實例 23：TR/RXR/GRIP 檢定

在此實例中，使用TR/RXR/GRIP檢定測試式(I)之代表性化合物。所使用之簡寫：H6-TRβ，具有His6標籤之甲狀腺荷爾蒙受體β之配位子結合結構域；H6-TRα，具有His6標籤之甲狀腺荷爾蒙受體α之配位子結合結構域；EE-RxRα，具有EE標籤之類視色素X受體之配位子結合結構域；APC，別藻藍蛋白；BSA，牛血清白蛋白；DMSO，二甲亞砜。

材料

將甲狀腺荷爾蒙受體β(H6-TRβ)之配位子結合結構域(胺基酸148-410)及甲狀腺荷爾蒙受體α(H6-TRα)之配位子結合結

構域(胺基酸202-461)選殖入含有N-末端His6序列之大腸桿菌表現載體pET28a(Novagen, Milwaukee, WI)中。將所得重組His6標籤蛋白在大腸桿菌BL21(DE3)細胞中產生。使用搖動燒瓶在25°C下以於0.2 mM IPTG中之24小時誘導使細胞在Terrific Broth(胰化蛋白(3.3 %, w/v)、Difco酵母萃取物(2.0 %, w/v)及NaCl(0.5 %, w/v)之內部製劑內部製備之培養基)中生長，用五體積緩衝液A(0.05 M Tris、0.3 M NaCl、1% W/V甜菜鹼、0.01 M咪唑、0.02 M β -巰基乙醇、pH 8.0)採集及溶胞。將溶菌酶(1.0mg/ml, Sigma)及完全蛋白酶抑制劑混合液(Complete Protease Inhibitor Cocktail)(Roche Diagnostics GmbH)添加至4°C下經超音波降解處理一分鐘五次之漿液與溶液。將懸浮液在Ti45 Beckmann轉子中以127,300 RCF離心兩小時且將上澄液載入NI_NTA瓊脂糖(Quigen 30210)柱中。在用緩衝液A洗滌後，H6-TR β 或H6-TR α 用含有0.25 M咪唑之緩衝液A溶離。

用N-末端His6及EE(EFMPME)標籤，His6與EE序列間之凝血酶裂解部位設計人類視色素X受體之配位子結合結構域(胺基酸225-462)(RxR α)且將其選殖入pACYC載體內。所得His6-EE標籤之蛋白在大腸桿菌細胞中產生。使用搖動燒瓶在18°C下以於0.1 mM IPTG中之18小時誘導使細胞生長，用五體積緩衝液B(0.025 M Tris、0.3 M NaCl、0.02 M咪唑、0.01 M β -巰基乙醇、pH 8.0)採集及懸浮。在4°C下添加溶菌酶(0.2 mg/ml, Sigma)及完全蛋白酶抑制劑Cocktail(Roche Diagnostics GmbH)且攪拌30 min。在4°C下將該懸浮液經超

音波降解處理30秒，五次。以12,000 RCF將該懸浮液離心20 min。經0.45 μ m微孔尺寸膜過濾上層清液且添加0.5%NP-40。使His6標籤之蛋白結合至NiNTA金屬親和性樹脂(QIAGEN, Valencia, CA)且自該樹脂溶離。濃縮該蛋白且滲析。

藉由凝血酶消化作用，每毫克蛋白使用10單位凝血酶(Pharmacia, Piscataway, NJ)且在25°C下培育2小時而自EE-RxR α 移除His6標籤。使用苯甲脒-瓊脂糖管6B(Pharmacia, Piscataway, NJ)逐批進行凝血酶之移除。濃縮該蛋白且滲析。此蛋白用於共活化劑肽募集檢定中。

鎔共軛抗-His6抗體及APC-共軛抗生蛋白鏈菌素購自PerkinElmer Life及Analytical Sciences。

TR β /RXR/GRIP共活化劑肽募集檢定

將50 mM Hepes, pH 7.0; 1mM DTT; 0.05% NP40及0.2 mg/ml BSA(結合緩衝液)中之30 μ l H6-TR β (50 nM)與結合緩衝液中之等體積EE-RxR α (50 nM)相混合。繼而添加DMSO中之6 μ l T3(0-14.8 μ M)或測試化合物(0-1.2 mM)且將該溶液在37°C下培育30 min。隨後添加30 μ l結合緩衝液加上5% DMSO中之30 μ l生物素-GRIP肽(生物素-Aca-HGTSLKEKHKILHRLQDSSSPVDL-CONH₂)(100 nM)且將該溶液在37°C下培育30 min。添加含有50 mM Tris, pH 7.4; 100 mM NaCl及0.2 mg/ml BSA中之12 nM鎔共軛抗-His6抗體及160 nM APC-共軛抗生蛋白鏈菌素的30 μ l溶液且將該溶液在4°C下培育隔夜。將等分試樣(每樣品35 μ l)轉移至384孔黑色微量滴定

盤。在 Victor 5 讀取器 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences) 上讀取 HTRF 訊號。

TR α /RXR/GRIP 共活化劑肽募集檢定

除了使用 125 nM H6-TR α 、125 nM EE-RxR α 及 250 nM 生物素-GRIP，檢定規程與以上所描述之 TR β /RXR/GRIP 共活化劑肽募集檢定之彼規程實質上相同。

如下表所展示，所測試之化合物為甲狀腺荷爾蒙受體激動劑，其 EC₅₀ 值來自 THR- β /RXR/GRIP 募集檢定：

實例	THR- β /RXR/GRIP 募集檢定 EC ₅₀ (μ M)	系統名
實例1	7.745	[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸
實例2	7.31	[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸(10b)
實例3	0.51875	[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸
實例4	2.33425	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸
實例5	0.699	3-[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸
實例6	0.666	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基胺基]-乙酸
實例7	0.117	N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-草胺酸
實例8	0.1918	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪基-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-

實例	THIR-β/RXR/GRIIP 募集檢定 EC ₅₀ (μM)	系統名
		2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈
實例9	0.115	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮
實例10	0.767	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸
實例11	1.2	[3,5-二溴-4-(1-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸之合成
實例12	0.133	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈
實例13	0.092	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮
實例14	2.99	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸
實例15	0.601	[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-乙酸
實例16	0.066	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫[1,2,4]三嗪-6-甲腈
實例17	2.04	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-苯基]-乙酸
實例18	9.178	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-亞磺基)-苯基]-乙酸
實例19	6.98	[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺基)-苯基]-乙酸
實例20	7.04	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-

實例	THIR-PRXCRP 募集檢定 EC ₅₀ (μM)	系統名
		噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈
實例21	3.21	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮
實例22	0.136	2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈

應瞭解非將本發明不限於以上所描述之本發明之特定實施例中，同時可進行特定實施例之改變且仍屬於隨附申請專利範圍之範疇。

實例 A

可以習知方式製造含有以下成份之薄膜包衣錠劑：

成份	每錠劑	
核仁：		
式(I)之化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纖維素	23.5 mg	43.5 mg
乳糖水合物	60.0 mg	70.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮K30	12.5 mg	15.0 mg
羥基乙酸澱粉鈉	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	4.5 mg
(核仁重量)	120.0 mg	350.0 mg
薄膜衣：		

羥基丙基甲基纖維素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化鐵(黃色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化鈦	0.8 mg	1.6 mg

將活性成份篩分且與微晶纖維素混合且用水中之聚乙烯吡咯啉酮使該混合物顆粒化。將顆粒與羥基乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂混合且壓縮以分別產生120或350 mg之核仁。用以上所提及之薄膜衣之水溶液/懸浮液對該等核仁進行塗覆。

實例 B

可以習知方式製造含有以下成份之膠囊：

成份	每膠囊
式(I)之化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

將該等組份篩分且混合且填充入型號2之膠囊中。

實例 C

注射溶液可具有以下組合物：

式(I)之化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	q.s. ad pH 5.0
注射溶液用水	ad 1.0 ml

將活性成份溶解於聚乙二醇400及注射用水(部分)之混合物中。藉由乙酸將pH值調節至5.0。藉由添加殘餘量之水將體積調節至1.0 ml。將該溶液過濾，以適當過量將其填充於瓶中且滅菌。

實例 D

可以習知方式製造含有以下成份之軟明膠膠囊：

膠囊內含物

式(I)之化合物	5.0 mg
黃蠟	8.0 mg
氫化大豆油	8.0 mg
部分氫化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
膠囊內含物之重量	165.0 mg

明膠膠囊

明膠	75.0 mg
甘油85%	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg(乾燥物質)
二氧化鈦	0.4 mg
黃色氧化鐵	1.1 mg

將活性成份溶解於其他成份之溫熔化物中且將該混合物填充於適當大小之軟明膠膠囊內。根據通常程序處理經填充之軟明膠膠囊。

實例 E

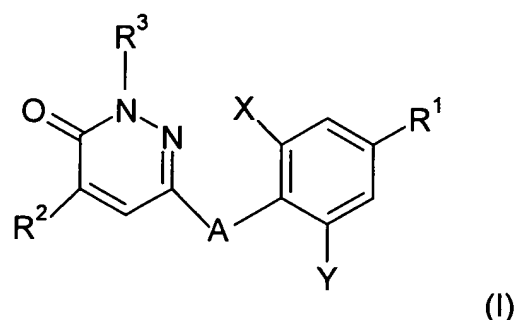
可以習知方式製造含有以下成份之藥囊：

式(I)之化合物	50.0 mg
乳糖，精細粉末	1015.0 mg
微晶纖維素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羥甲基纖維素鈉鹽	14.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮K30	10.0 mg
硬脂酸鎂	10.0 mg
調味添加劑	1.0 mg

將活性成份與乳糖、微晶纖維素及羥甲基纖維素鈉混合且用水中之聚乙烯吡咯啉酮之混合物使其顆粒化。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充於藥囊中。

五、中文發明摘要：

本發明提供式(I)之化合物：



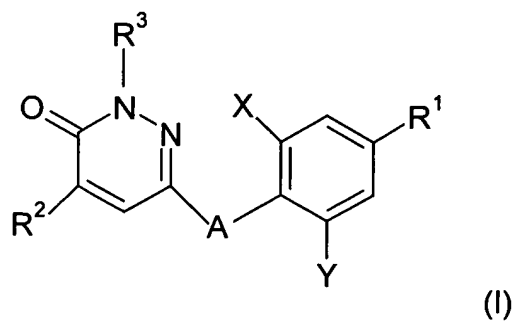
及其醫藥學上可接受之鹽，其中取代基係如說明書中所揭示之彼等取代基。此等化合物及含有此等化合物之醫藥組合物對於諸如肥胖症、高脂質血症、高膽固醇血症及糖尿病及其他相關失調症及疾病的治療為有用的，且對於其他疾病，諸如NASH、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及其他與其相關之失調症及疾病可為有用的。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

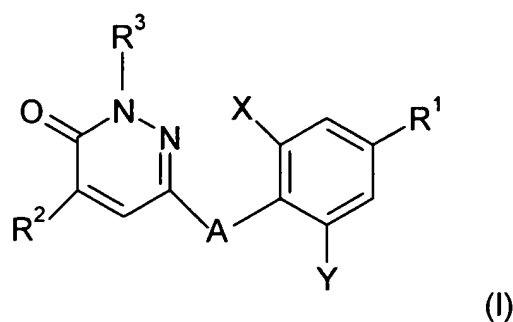
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

十、申請專利範圍：

公告本

98年12月3日修(更)正替換本

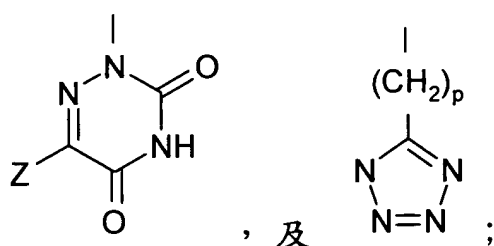
1. 一種式(I)之化合物：



其中：

A 為 O、CH₂、S、SO 或 SO₂；X 及 Y 各係獨立選自由 Br、Cl 及 -CH₃ 組成之群；R¹ 係選自由以下基團組成之群：-(CH₂)_nCOOH；-OCH₂COOH；

-NHC(=O)COOH；

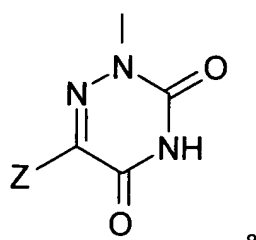
-NHCH₂COOH；

Z 為 H 或 -C≡N；

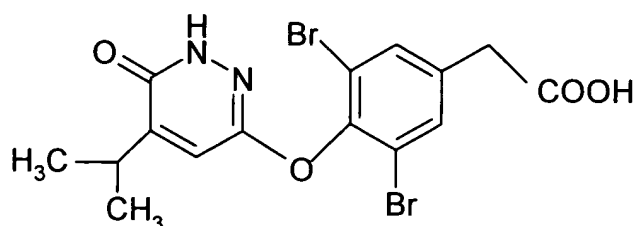
R² 為 C₁-C₆ 烷基；R³ 為 H 或 C₁-C₆ 烷基；

n 為 1、2 或 3；

p 為 1 或 2；

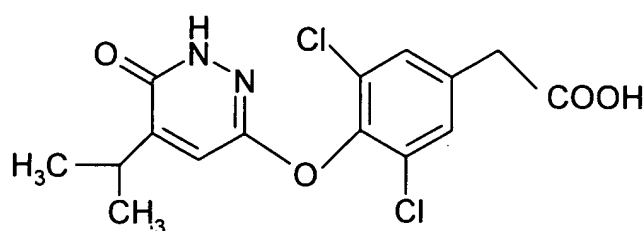


12. 如請求項11之化合物，其中Z為CN。
13. 如請求項1之化合物，其中R²為具有1至3個C原子之C₁-C₆烷基。
14. 如請求項11之化合物，其中R²為具有3個C原子之C₁-C₆烷基。
15. 如請求項1之化合物，其中R³為CH₃。
16. 如請求項1之化合物，其為



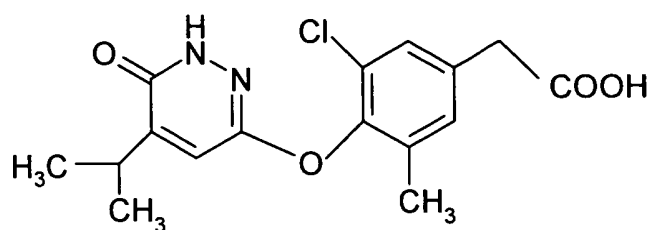
或其醫藥學上可接受之鹽或經取代C₁-C₆烷基酯，其中經取代C₁-C₆烷基係以吡咯啉、哌啉、嗎啉或N-甲基哌嗪取代。

17. 如請求項1之化合物，其為



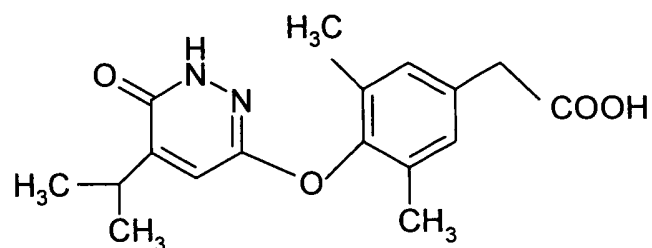
或其醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項1之化合物，其為



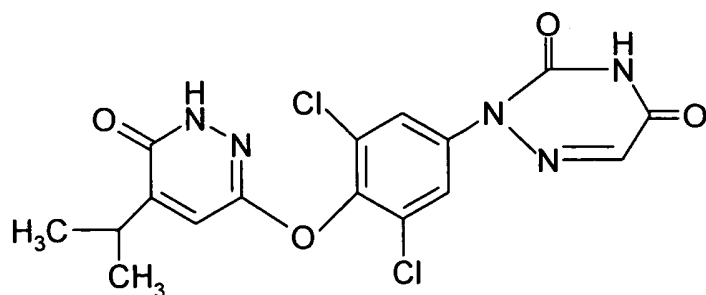
或其醫藥學上可接受之鹽或經取代 C_1 - C_6 烷基酯，其中經取代 C_1 - C_6 烷基係以吡咯啉、哌啉、嗎啉或N-甲基哌嗪取代。

19. 如請求項1之化合物，其為



或其醫藥學上可接受之鹽或經取代 C_1 - C_6 烷基酯，其中經取代 C_1 - C_6 烷基係以吡咯啉、哌啉、嗎啉或N-甲基哌嗪取代。

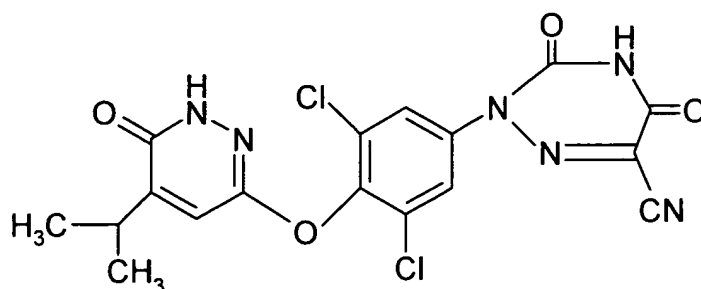
20. 如請求項1之化合物，其為



或其醫藥學上可接受之鹽或經取代 C_1 - C_6 烷基酯，其中經取代 C_1 - C_6 烷基係以吡咯啉、哌啉、嗎啉或N-甲基哌嗪取代。

代。

21. 如請求項1之化合物，其為



或其醫藥學上可接受之鹽或經取代 C_1 - C_6 烷基酯，其中經取代 C_1 - C_6 烷基係以吡咯啉、哌啉、嗎啉或N-甲基哌嗪取代。

22. 一種如請求項6之化合物之酯，其具有相應於為 $-NHC(=O)COOR$ 之 R^1 的酯基，其中與該"R"相應之酯基為 NH_2 。

23. 如請求項1之化合物，其係選自由以下物質組成之群

[4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-3,5-二甲基-苯基]-乙酸，

[3-氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-5-甲基-苯基]-乙酸，

[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-乙酸，

3-[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-嘓嗪-3-基氧基)-苯基]-丙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧基)-
苯基胺基]-乙酸，

N-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧
基)-苯基]-草胺酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧
基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基氧
基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-
基氧基)-苯基]-乙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-
基氧基)-苯基]-乙酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲
基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲
基)-苯基]-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-
苯基]-乙酸，

[3,5-二溴-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-
苯基]-乙酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻
嗪-3-基氧基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫[1,2,4]三嗪-
6-甲腈，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基硫基)-

苯基]-乙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-亞磺醯基)-苯基]-乙酸，

[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-乙酸，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-磺醯基)-苯基]-2H-[1,2,4]三嗪-3,5-二酮，及

2-[3,5-二氯-4-(5-異丙基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基甲基)-苯基]-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三嗪-6-甲腈，

或其醫藥學上可接受之鹽或經取代C₁-C₆烷基酯，其中經取代C₁-C₆烷基係以吡咯啉、哌啉、嗎啉或N-甲基哌啉取代。

24. 一種包含如請求項1-23中任一項之化合物之醫藥組合物及一種醫藥學上可接受之載劑及/或佐劑。

25. 如請求項1-23中任一項之化合物，其係用作治療活性物質。

26. 如請求項1-23中任一項之化合物，其係用作供治療及/或預防由甲狀腺荷爾蒙類似物調節之疾病的治療活性物質。

27. 一種如請求項1-23中任一項之化合物之用途，其係用於製備供治療性治療代謝疾病、肥胖症、高脂質血症、高

膽固醇血症、糖尿病、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、動脈粥樣硬化、心血管疾病、甲狀腺功能低下、甲狀腺癌及相關失調症及疾病的藥物。