



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I770113 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：107104035

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 05 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/501 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/09

歐洲專利局

17155406.6

2017/11/21

歐洲專利局

17202882.1

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

德商拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：史奇米 諾伯特 SCHMEES, NORBERT (DE)；迦雀兒 伊蘿娜 GUTCHER, ILONA (GB)；艾巴卻爾 華斯特 IRLBACHER, HORST (DE)；貝德 班傑明 BADER, BENJAMIN (DE)；施焦度 德特勒夫 STOCKIGT, DETLEF (DE)；羅賽 拉斯 ROSE, LARS (DE)；柔恩 路德威 ZORN, LUDWIG (DE)；洛恩 爾里克 ROHN, ULRIKE (DE)；寇博 克里斯提娜 KOBER, CHRISTINA (DE)；卡特羅 拉斐爾 CARRETERO, RAFAEL (ES)；普雷頓 邁可 PLATTEN, MICHAEL (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1130015A1

WO 2008/080056A2

審查人員：陳璦如

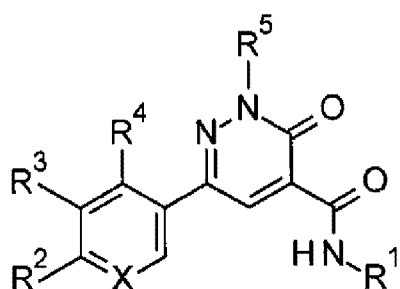
申請專利範圍項數：17 項 圖式數：2 共 466 頁

(54)名稱

2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(57)摘要

本發明涵蓋通式(I)之 2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺化合物：

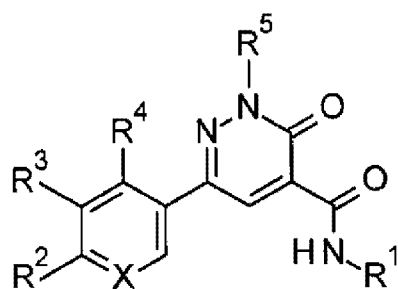


(I)

其中 X、R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 如本文所定義，製備該等化合物之方法、可用於製備該等化合物之中間化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及組合，以及該等化合物用於製造醫藥組合物之用

途，該等醫藥組合物作為唯一藥劑或與其他活性成分組合用於治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常 AHR 信號傳導相關之其他病症。

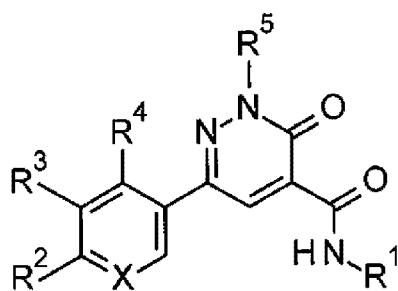
The present invention covers 2-heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide compounds of general formula (I):



(I)

in which X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of cancer or conditions with dysregulated immune responses or other disorders associated with aberrant AHR signaling, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

特徵化學式：



(I)



I770113

【發明摘要】

【中文發明名稱】

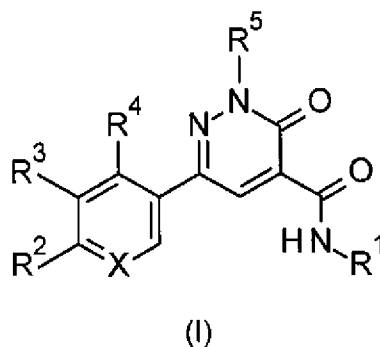
2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

【英文發明名稱】

2-HETEROARYL-3-OXO-2,3-DIHYDROPYRIDAZINE-4-CARBOXAMIDES

【中文】

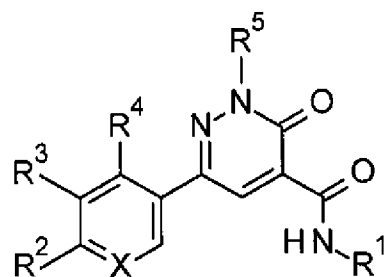
本發明涵蓋通式(I)之2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺化合物：



其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如本文所定義，製備該等化合物之方法、可用於製備該等化合物之中間化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及組合，以及該等化合物用於製造醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物作為唯一藥劑或與其他活性成分組合用於治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症。

【英文】

The present invention covers 2-heteroaryl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide compounds of general formula (I):



(I)

in which X, R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of cancer or conditions with dysregulated immune responses or other disorders associated with aberrant AHR signaling, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

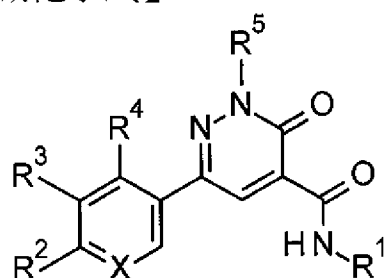
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫嗪啶-4-甲醯胺

【英文發明名稱】

2-HETEROARYL-3-OXO-2,3-DIHYDROPYRIDAZINE-4-CARBOXAMIDES

【技術領域】

本發明涵蓋如本文所述及定義之通式(I)之2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫嗪啶-4-甲醯胺化合物、製備該等化合物之方法、可用於製備該等化合物之中間化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及組合，以及該等化合物用於製造醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物作為唯一藥劑或與其他活性成分組合用於治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況。

【先前技術】

AHR (芳烴受體)為配體活化之轉錄因子，屬於鹼性螺旋-環-螺旋/Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS)家族，且位於細胞溶質中。在配體結合後，AHR易位至與ARNT (AHR核易位體)異源二聚化之細胞核，在細胞核上AHR與AHR反應基因之DRE (二氧雜環己烯反應元件)相互作用以調控其轉錄。眾所周知AHR結合環境毒素且誘導代謝機制，諸如其消除所需的細胞色素P 450酶(例如CYP1A1、CYP1A2及CYP1B1) (Reyes等人, Science, 1992, 256(5060):1193-5)。藉由異生物質活化AHR已證明其在許多細胞過程(諸如胚胎發生、腫瘤形成及炎症)中之作用。

AHR在免疫系統之許多細胞中表現，包括樹突狀細胞(DC)、巨噬細胞、T細胞及NK細胞，且在免疫性調節中發揮重要作用(Nguyen等人,

Front Immunol, 2014, 5:551)。舉例而言，已知經典的外源性AHR配體TCDD及3-甲基膽蒽誘導深入的免疫抑制，促進癌發生且誘導腫瘤生長(Gramatzki 等人，Oncogene, 2009, 28(28):2593-605；Bui 等人，Oncogene, 2009, 28(41):3642-51；Esser等人，Trends Immunol, 2009, 30:447-454)。在免疫抑制之情況下，AHR活化促進調節性T細胞產生，直接及間接抑制Th1及Th17分化，且降低DC之活化及成熟(Wang等人，Clin Exp Immunol, 2014, 177(2):521-30；Mezrich等人，J Immunol, 2010, 185(6): 3190-8；Wei 等人，Lab Invest, 2014, 94(5):528-35；Nguyen等人，PNAS, 2010, 107(46):19961-6)。AHR活化調節先天性免疫反應，且組成性AHR表現已顯示負調節I型干擾素對病毒感染之反應(Yamada等人，Nat Immunol, 2016)。另外，具有組成型活性AHR之小鼠自發罹患腫瘤(Andersson等人，PNAS, 2002, 99(15):9990-5)。

除異生物質之外，AHR亦可結合色胺酸降解之代謝產物。色胺酸代謝物，諸如犬尿胺酸及犬尿酸，為在生理條件下活化AHR之內源性AHR配體(DiNatale等人，Toxicol Sci, 2010, 115(1):89-97；Mezrich等人，J Immunol, 2010, 185(6):3190-8；Opitz 等人，Nature, 2011, 478(7368):197-203)。已知其他內源性配體結合AHR，但其生理作用目前未知(Nguyen及Bradfield, Chem Res Toxicol, 2008, 21(1):102-116)。

犬尿胺酸及色胺酸降解之免疫抑制特性已充分描述且涉及癌症相關之免疫抑制。酶吲哚胺-2,3-雙加氧酶1及2 (IDO1/IDO2)以及色胺酸-2,3-雙加氧酶2 (TDO2)負責催化色胺酸代謝之第一及速率限制步驟。IDO1/2介導之腫瘤及腫瘤引流淋巴結中之色胺酸降解減少抗腫瘤免疫反應，且抑制IDO可抑制動物模型中之腫瘤形成(Uyttenhove等人，Nat Med, 2003,

9(10):1269-74 ; Liu等人, Blood, 2005, 115(17): 3520-30 ; Muller等人, Nat Med, 11(3):312-9 ; Metz, Cancer Res, 2007, 67(15):7082-7)。

TDO2亦在癌症中強烈表現且可導致產生免疫抑制性犬尿胺酸。在神經膠質瘤中，在TDO介導之色胺酸降解下游藉由犬尿胺酸活化AHR由於抑制抗腫瘤免疫反應以及直接促進腫瘤細胞存活及運動性而增強腫瘤生長(Opitz等人, Nature, 2011, 478(7368):197-203)。由腫瘤細胞產生之AHR配體因此分別在腫瘤細胞及淋巴球上以自分泌及旁分泌方式起作用以促進腫瘤生長。

本發明涵蓋抑制AHR之通式(I)之2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺化合物。

目前先進技術

WO 2010/059401涉及用於擴增用於移植之CD34+細胞的數目的化合物及組合物。具體而言，WO 2010/059401尤其涉及能夠下調AHR之活性及/或表現的雜環化合物。

WO 2012/015914涉及用於調節AHR活性之組合物及方法。具體而言，WO 2012/015914尤其涉及用於治療性組合物中之調節AHR活性的雜環化合物。

WO 2007/058392涉及新穎的雜環化合物及其醫藥用途。具體而言，WO 2007/058392尤其涉及具有C型肝炎病毒細胞感染抑制活性之雜環化合物。

WO 2002/022587涉及顯示針對AMPA受體及/或海人草酸受體之抑制性活性的新穎化合物。具體而言，WO 2002/022587尤其涉及噻嗪酮及三噻嗪酮化合物。

US 5,418,233涉及抑制細胞-細胞聚集及細胞-基質相互作用之雜聯芳基衍生物。具體而言，US 5,418,233涉及作為組織胺受體拮抗劑之雜聯芳基衍生物。

WO 2015/143164涉及抗微生物劑及篩選方法。具體而言，WO 2015/143164尤其涉及作為抗生素之噻嗪酮化合物。

WO 2009/142732涉及經取代之噻嗪酮衍生物及其作為H₃拮抗劑/反向促效劑之用途。

然而，目前先進技術未描述如本文所述及定義之本發明通式(I)之2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺化合物。

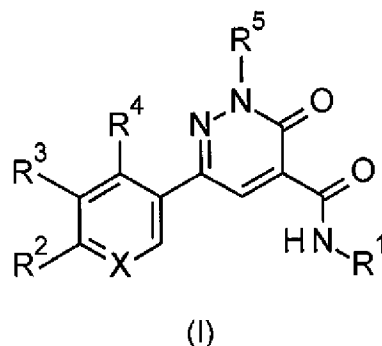
現已發現，本發明化合物具有出人意料且有利的特性，且此構成本發明之基礎。

具體而言，已出人意料地發現本發明化合物有效地抑制生物學實驗部分中給出資料之AHR，且因此可用於治療或預防外源性及內源性AHR配體誘導失調的免疫反應、不受控制的細胞生長、腫瘤細胞之增殖及/或存活、在癌症情況下之免疫抑制、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應的癌症或其他病況；或伴有不受控制的細胞生長、腫瘤細胞之增殖及/或存活、在癌症情況下之免疫抑制、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應，尤其其中不受控制的細胞生長、腫瘤細胞之增殖及/或存活、在癌症情況下之免疫抑制、不當細胞免疫反應或不當細胞發炎反應係由AHR介導之疾病，諸如液體及實體腫瘤及/或其轉移，例如包括腦腫瘤及腦轉移瘤之頭頸部腫瘤、包括非小細胞及小細胞肺腫瘤之胸部腫瘤、包括結腸、結腸直腸及胰臟腫瘤之胃腸腫瘤、肝臟腫瘤、內分泌腫瘤、乳房及其他婦科腫瘤、包括腎臟、膀胱及前列腺腫瘤之泌尿腫瘤、皮膚腫瘤及肉瘤，及

/或其轉移。

【發明內容】

根據第一態樣，本發明涵蓋通式(I)化合物：



其中

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氫、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之額外雜原子，其中 R^a 表示 C_1 - C_4 烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

另外，其涵蓋與其他抗癌藥療法(諸如免疫治療劑、靶向抗癌劑或化學療法)之組合使用。

定義

術語「經取代」意謂指定原子或基團上之一或多個氫原子經來自指定基團之選項置換，其限制條件為不超過現有情形下指定原子之正常原子價。容許取代基及/或變數之組合。

術語「視情況經取代」意謂取代基之數目可等於或不等於零。除非另外指明，否則視情況經取代之基團可能經許多視情況選用之取代基取代，只要該等取代基可藉由在任何可用的碳原子上用非氫取代基置換氫原子來容納。通常，當存在時，視情況選用之取代基的數目可能為1、2或3個。

術語「包含」當用於本說明書中時包括「由...組成」。

若在本文內任何項目稱為「如本文所提及」，則意謂其可在本文中之任何位置提及。

如本文中提及之術語具有以下含義：

術語「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘，尤其氟、氯或溴原子。

術語「C₁-C₆烷基」意謂具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和單價烴基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基，或其異構體。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C₁-C₄烷基」)，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基或第三丁基，更特定言之具有1、2或3個碳原子(「C₁-C₃烷基」)，例如甲基、乙基、正丙基或異丙基。

術語「C₁-C₆鹵烷基」意謂直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語「C₁-C₆烷基」如上文所定義，且其中一或多個氫原子經鹵素原子相同或不同地置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子。該C₁-C₆鹵烷基為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙-2-基。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C₁-C₄鹵烷基」)，更特定言之具有1、2或3個碳原子(「C₁-C₃鹵烷基」)，例如氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

術語「C₂-C₆烴基烷基」意謂直鏈或分支鏈飽和單價烴基，其中術語

「C₂-C₆烷基」如上文所定義，且其中1或2個氫原子經經基置換，例如1-經基乙基、2-經基乙基、1,2-二經基乙基、3-經基丙基、2-經基丙基、1-經基丙基、1-經基丙-2-基、2-經基丙-2-基、2,3-二經基丙基、1,3-二經基丙-2-基、3-經基-2-甲基-丙基、2-經基-2-甲基-丙基、1-經基-2-甲基-丙基。

術語「C₁-C₄烷氧基」意謂式(C₁-C₄烷基)-O-之直鏈或分支鏈飽和單價基團，其意謂甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基或第三丁氧基。

術語「C₃-C₆環烷基」意謂含有3、4、5或6個碳原子之飽和單價單環烴環(「C₃-C₆環烷基」)。該C₃-C₆環烷基為單環烴環，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

術語「C₂-C₇伸烷基」意謂直鏈或分支鏈飽和二價烴基，其中術語「C₂-C₇烷基」如上文所定義，且其中移除來自不同碳原子之2個氫原子以形成二基團。

術語「4員至6員雜環烷基」意謂總共具有4、5或6個環原子之單環飽和雜環，其含有一或兩個來自N及O系列之相同或不同的環雜原子，該雜環烷基可能經由碳原子或(若存在)氮原子中之任一者連接至分子之其餘部分。

該雜環烷基可為(但不限於)例如4員環，諸如氮雜環丁烷基或氧雜環丁烷基；或例如5員環，諸如四氫呋喃基、1,3-二氧戊環基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、1,2-噁唑啉基或1,3-噁唑啉基；或例如6員環，諸如四氫哌喃基、哌啉基、嗎啉基、哌嗪基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或1,2-氧氮雜環己烷基。

特定言之，「4員至6員雜環烷基」意謂含有一個環氧原子及視情況選用之一個來自N、O系列之其他環雜原子的如上文所定義之4員至6員雜環烷基。更特定言之，「5員或6員雜環烷基」意謂含有一個環氧原子之總共具有5或6個環原子的單環飽和雜環。

術語「單環雜芳基」意謂具有5或6個環原子之單價芳環(「5員或6員雜芳基」)，其含有至少一個環雜原子及視情況選用之一或兩個來自N、O及/或S系列之其他環雜原子，且其經由環碳原子或視情況經由環氮原子(若價數允許)結合。

該雜芳基可為5員雜芳基，諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基；或6員雜芳基，諸如吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基。

一般而言，且除非另外提及，否則雜芳基或仲雜芳基包括其所有可能的異構形式，例如：相對於與分子之其餘部分之連接點的互變異構體及位置異構體。因此，對於一些說明性非限制性實例，術語吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基；或術語噻吩基包括噻吩-2-基及噻吩-3-基。

特定言之，雜芳基為異噻唑基、吡唑基、吡啶基、噻嗪基或嘧啶基。

若本文使用複數形式之措詞化合物、鹽、多晶型物、水合物、溶劑合物及其類似物，則亦意謂單個化合物、鹽、多晶型物、異構體、水合物、溶劑合物或其類似物。

「穩定化合物」或「穩定結構」意謂足夠穩固以經受自反應混合物

分離至有用純度且調配成有效治療劑的化合物。

視各種所需取代基之位置及性質而定，本發明化合物視情況含有一或多個不對稱中心。一或多個不對稱碳原子有可能以(R)或(S)組態存在，此可在單一不對稱中心之情況下產生外消旋混合物且在多個不對稱中心之情況下產生非對映異構體混合物。在某些情況下，由於圍繞給定鍵(例如鄰接指定化合物之兩個經取代之芳環的中心鍵)之旋轉受限，亦可能存在不對稱性。

較佳化合物為產生較理想生物活性之化合物。本發明化合物之經分離的、純的或部分純化的異構體及立體異構體或外消旋或非對映異構體混合物亦包括在本發明之範疇內。此類物質之純化及分離可藉由此項技術中已知之標準技術實現。

較佳異構體為產生較理想生物活性之異構體。本發明化合物之此等經分離的、純的或部分純化的異構體或外消旋混合物亦包括在本發明之範疇內。此類物質之純化及分離可藉由此項技術中已知之標準技術實現。

光學異構體可藉由根據習知方法解析外消旋混合物來獲得，例如藉由使用光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，或形成共價非對映異構體來獲得。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。非對映異構體之混合物可藉由此項技術中已知之方法(例如藉由層析或分步結晶)基於其物理及/或化學差異分離成其個別非對映異構體。隨後自經分離之非對映異構鹽釋放光學活性鹼或酸。分離光學異構體之不同方法涉及在進行或不進行習知衍生之情況下使用對掌性層析(例如使用對掌性相之HPLC管柱)，最佳選擇習知衍生以使對映異構體之分離最大化。使用對掌性相之適合之HPLC管柱為市售的，諸如由Daicel製造之管柱，

例如Chiracel OD及Chiracel OJ，例如以及許多其他管柱，其均為可常規選擇的。含或不含衍生之酶分離亦為有用的。本發明之光學活性化合物同樣可藉由利用光學活性起始物質之對掌性合成來獲得。

為了將不同類型的異構體彼此區分開，參考IUPAC規則E部分(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

本發明包括本發明化合物之所有可能的立體異構體，其呈單一立體異構體形式或呈該等立體異構體(例如(R)-或(S)-異構體)之任何比率之任何混合物形式。分離本發明化合物之單一立體異構體(例如單一對映異構體或單一非對映異構體)係藉由任何適合之目前先進技術方法來達成，諸如層析法，尤其例如對掌性層析法。

此外，本發明化合物可以N-氧化物形式存在，其定義為本發明化合物之至少一個氮經氧化。本發明包括所有此類可能的N-氧化物。

本發明亦涵蓋本發明化合物之有用形式，諸如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)及/或共沈澱物。

本發明化合物可以水合物或溶劑合物之形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑(尤其例如水、甲醇或乙醇)作為化合物之晶格的結構元素。極性溶劑(尤其水)之量可能以化學計量或非化學計量比存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之情況下，半-(hemi-/semi-)、單-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶劑合物或水合物分別係可能的。本發明包括所有此類水合物或溶劑合物。

此外，本發明化合物可能以游離形式(例如游離鹼或游離酸形式)或兩性離子形式存在，或以鹽形式存在。該鹽可為藥劑學中慣用或用於例如分離或純化本發明化合物之任何鹽，有機或無機加成鹽，尤其任何醫藥學上

可接受之有機或無機加成鹽。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之無機或有機酸加成鹽。舉例而言，參見S. M. Berge等人，「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

本發明化合物之適合的醫藥學上可接受之鹽可為例如本發明化合物在鏈或環中攜帶氮原子且例如呈足夠鹼性的酸加成鹽，諸如與無機酸或「礦物酸」之酸加成鹽，該無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、二硫酸、磷酸或硝酸；或例如與有機酸之酸加成鹽，該有機酸諸如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、環戊丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、雙羥萘酸、果膠酯酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、乙二酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

此外，呈足夠酸性之本發明化合物之另一適合的醫藥學上可接受之鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣、鎂或鋇鹽；或鋁或鋅鹽；或衍生自氮或具有1至20個碳原子之有機一級、二級或三級胺之銨鹽，該胺諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、參(羥甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺

酸、1,2-乙二胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基-還原葡萄糖胺、*N,N*-二甲基-還原葡萄糖胺、*N*-乙基-還原葡萄糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、肌胺酸、絲胺醇、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇；或與具有1至20個碳原子的四級銨離子之鹽，該銨離子諸如四甲銨、四乙銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨、*N*-苯甲基-*N,N,N*-三甲銨、膽鹼或苯甲烴銨。

熟習此項技術者應進一步瞭解，所主張化合物之酸加成鹽有可能藉由使化合物與適當無機酸或有機酸經由多種已知方法中之任一者反應而製備。或者，本發明之酸性化合物之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽藉由使本發明化合物與適當鹼經由多種已知方法反應而製備。

本發明包括本發明化合物之所有可能的鹽，其呈單一鹽形式或該等鹽之任何比率的任何混合物形式。

在本文中，尤其在實驗部分中，對於本發明之中間物及實例的合成，當以與對應鹼或酸形成之鹽形式提及化合物時，如藉由個別製備及/或純化方法獲得之該鹽形式的精確化學計量組成在大多數情況下為未知的。

除非另外說明，否則關於鹽之化學名稱或結構式之後綴，諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「 x HCl」、「 x CF₃COOH」、「 x Na⁺」意謂鹽形式，該鹽形式之化學計量未指定。

此類似地適用於已藉由所述製備及/或純化方法以(若定義)化學計量組成未知的溶劑合物(諸如水合物)形式獲得合成中間物或實例化合物或其鹽的情況。

此外，本發明包括本發明化合物之所有可能的結晶形式或多晶型物，其為單一多晶型物或超過一種多晶型物之任何比率的混合物形式。

此外，本發明亦包括本發明化合物之前藥。術語「前藥」此處指示如下化合物，其本身可具有生物學活性或無活性，但其在體內停留時間期間轉化(例如代謝或水解)成本發明化合物。

本發明進一步包括本發明化合物之所有可能的結晶及多晶型形式，其中多晶型物以單一多晶型物形式存在或以所有濃度之數種多晶型物的混合物形式存在。

根據第一態樣之第二實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之額外雜原子，其中 R^a 表示 C_1 - C_4 烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之第三實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、- $COOR^{10}$ 、- $CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之第四實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_5 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_5 羥基烷基視情況經氰基、-COOCH₃、-CONH₂、甲氧基或環丙基取代一次且視情況經氟取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經氟取代一至兩次的 C_4 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次的 C_3 - C_4 環烷基-甲基，或

經羥基取代一次的5員或6員雜環烷基，該雜環烷基含有一個氧原子；

R^2 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫或氟；

R^4 表示氫或氟；

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示甲基、二氟甲基、甲氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之額外雜原子，其中 R^a 表示 C_1 - C_4 烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之第五實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_5 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_5 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、甲氧基或環丙基取代一次且視情況經氟取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經氟取代一至兩次的 C_4 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次的 C_3 - C_4 環烷基-甲基，或

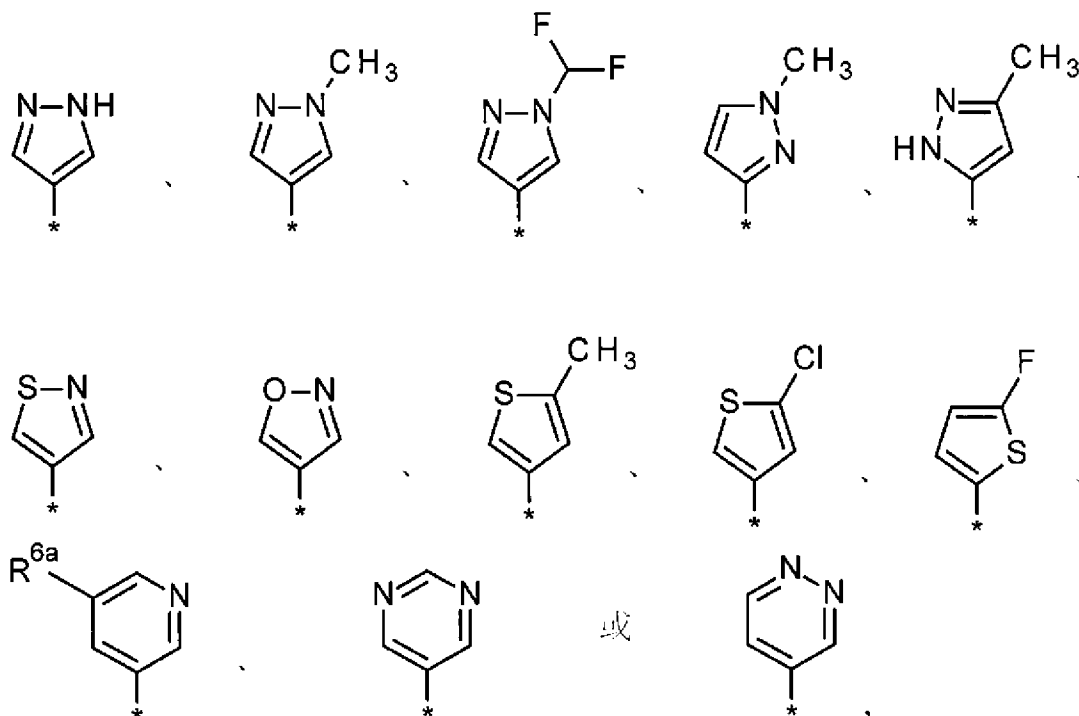
經羥基取代一次的5員或6員雜環烷基，該雜環烷基含有一個氧原子；

R^2 表示氯、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫；

R^4 表示氫或氟；

R^5 表示選自以下之基團：



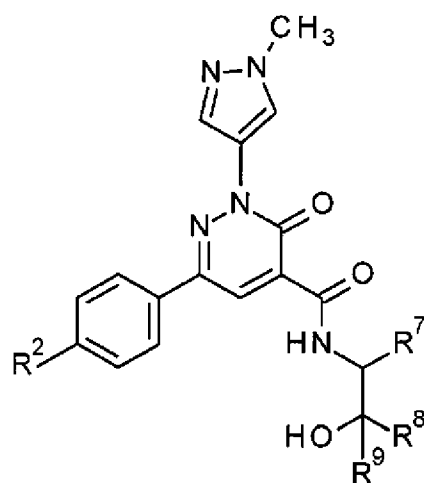
其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

R^{6a} 表示氫、甲基、氟或氯；

X 表示CH或N；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之第六實施例，本發明涵蓋通式(Ia)化合物：



(Ia)

其中

R^2 表示氯、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^7 表示氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基、甲氧基甲基、乙基、異丙基、環丙基、氰基、 $-\text{COOCH}_3$ 或 $-\text{CONH}_2$ ；

R^8 表示氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基或甲氧基甲基，

其中 R^7 及 R^8 中之一者不同於氫，或

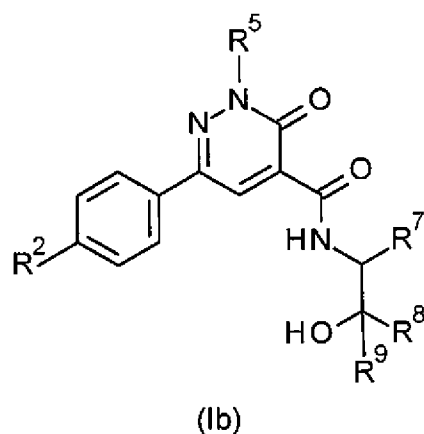
R^7 及 R^8 一起形成環戊基或環己基環，其視情況經氟取代一至兩次；或雜環烷基環，其含有一個氧原子；

R^9 表示氫或甲基，或

R^8 及 R^9 一起形成環丙基或環丁基環；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

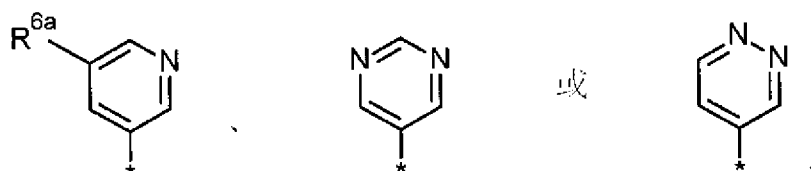
根據第一態樣之第七實施例，本發明涵蓋通式(Ib)化合物：



其中

R^2 表示氫、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^5 表示選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

R^{6a} 表示氫、甲基、氟或氯；

R^7 表示氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基、甲氧基甲基、乙基、異丙基或環丙基；

R^8 表示氫、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羥甲基或甲氧基甲基，

其中 R^7 及 R^8 中之一者不同於氫，或

R^7 及 R^8 一起形成環戊基或環己基環，其視情況經氟取代一至兩次；或雜環烷基環，其含有一個氧或硫原子；

R^9 表示氫或甲基，或

R^8 及 R^9 一起形成環丙基或環丁基環；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構

體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2-C_6 羥基烷基，其中該等 C_2-C_6 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_4 烷氧基或 C_3-C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1-C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3-C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1-C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3-C_6 環烷基- C_1-C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1-C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 $(C_3-C_6$ 環烷基) $_2$ - C_1-C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1-C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2-C_5 羥基烷基，其中該等 C_2-C_5 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、甲氧基或環丙基取代一次且視情況經氟取代一至三次，或

經經基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經氟取代一至兩次的C₄-C₆環烷基，或

經經基取代一次的C₃-C₄環烷基-甲基，或

經經基取代一次的5員或6員雜環烷基，該雜環烷基含有一個氧原子；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R¹ 表示C₂-C₆經基烷基，其中該等C₂-C₆經基烷基視情況經氰基、-COOR¹⁰、-CONR¹¹R¹²、C₁-C₄烷氧基或C₃-C₆環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經經基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的C₃-C₆環烷基，或

經經基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的C₃-C₆環烷基-C₁-C₃烷基，或

經經基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的(C₃-C₆環烷基)₂-C₁-C₃烷基，或

經經基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經 C_1 - C_2 烷氧基或環丙基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_4 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基-甲基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的(C₃-C₆環烷基)₂-甲基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的5員或6員雜環烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R¹ 表示C₂-C₅羥基烷基，其中該等C₂-C₅羥基烷基視情況經甲氧基或環丙基取代一次且視情況經氟取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經氟取代一至兩次的C₄-C₆環烷基，或

經羥基取代一次的C₃-C₄環烷基-甲基，或

經羥基取代一次的5員或6員雜環烷基，該雜環烷基含有一個氧原子；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R¹ 表示C₂-C₅羥基烷基，其中該等C₂-C₅羥基烷基視情況經甲氧基或環丙基取代一次且視情況經氟取代一至三次，或

經經基取代一次且視情況經甲基取代一次或經氟取代一至兩次的C₄-C₆環烷基，或

經經基取代一次的C₃-C₄環烷基-甲基，或

經經基取代一次的5員或6員雜環烷基，該雜環烷基含有一個氧原子；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R² 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R² 表示氯、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其

中：

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫或氟；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫或氟；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

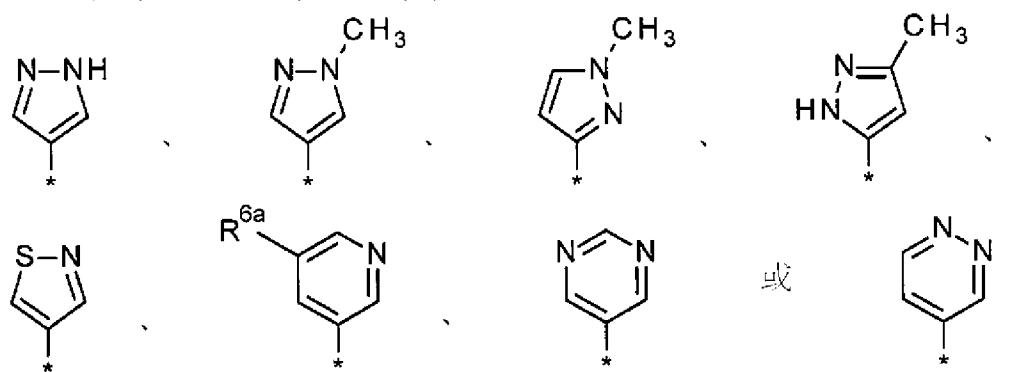
根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^5 表示選自以下之基團：

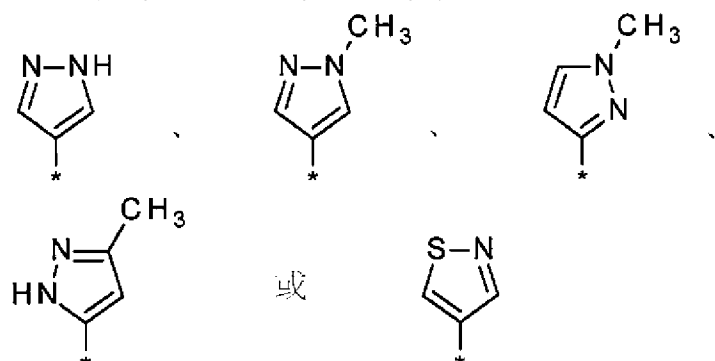


其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^5 表示選自以下之基團：

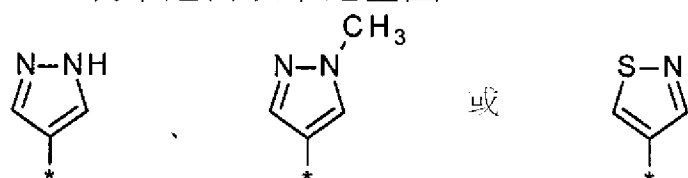


其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^5 表示選自以下之基團：

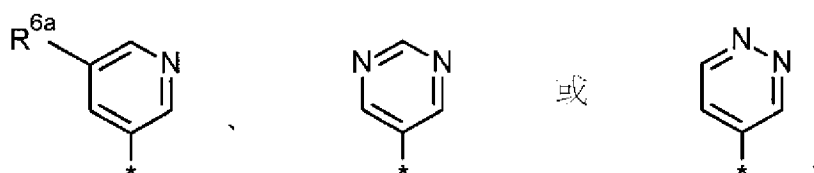


其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^5 表示選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^6 表示甲基、甲氧基、鹵素或氰基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構

體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^{6a} 表示氫、甲基、氟或氯；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示甲基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、NR^a之額外雜原子，其中R^a表示C₁-C₄烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R¹¹及R¹²相同或不同且彼此獨立地表示氫或C₁-C₃烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R¹¹及R¹²相同或不同且彼此獨立地表示氫或C₁-C₃烷基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R¹¹及R¹²相同或不同且彼此獨立地表示氫或甲基；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽

之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

X 表示CH或N；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

根據第一態樣之另一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

X 表示CH；

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物及溶劑合物，以及其生理學上可接受之鹽及此等鹽之溶劑合物，以及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋標題「本發明之第一態樣的其他實施例」下之上述實施例中之兩者或多於兩者的組合。

本發明涵蓋上述通式(I)化合物之本發明之任何實施例或態樣內的任何子組合。

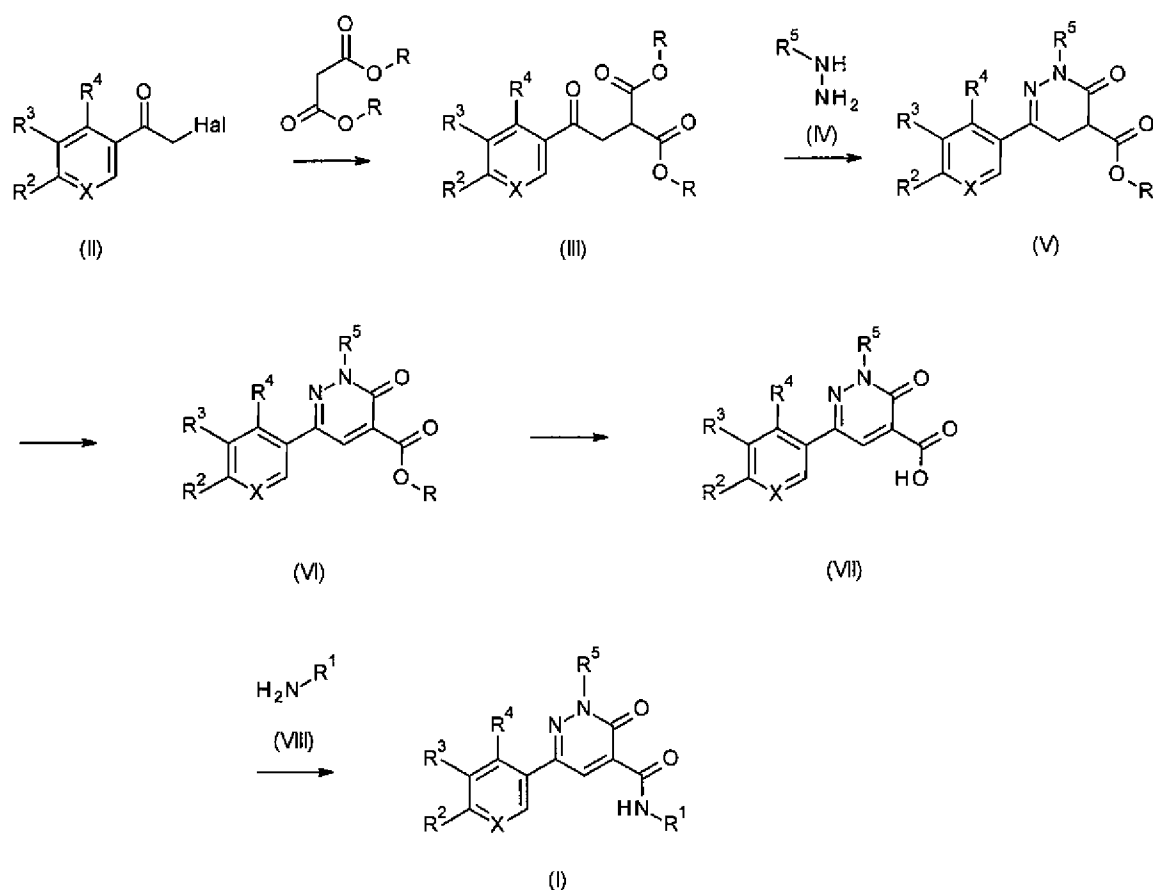
本發明涵蓋通式(VII)之中間化合物之本發明之任何實施例或態樣內的任何子組合。本發明涵蓋下文本文實例部分中所揭示之通式(I)化合物。

通式(I)之本發明化合物可根據以下流程1製備。下文所描述之流程及程序說明本發明之通式(I)化合物之合成途徑且不意欲為限制性的。熟習此項技術者清楚，如流程1中所例示之轉化次序可以各種方式修改。因

此，此流程中所例示之轉化次序並不意欲為限制性的。另外，取代基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 中之任一者的相互轉化可在所例示之轉化之前及/或之後達成。此等修飾可為諸如保護基之引入、保護基之裂解、官能基之還原或氧化、鹵化、金屬化、金屬催化之偶合反應、取代或熟習此項技術者已知的其他反應。此等轉化包括引入允許取代基進一步相互轉化之官能基的轉化。適當保護基及其引入及裂解為熟習此項技術者所熟知。特定實例描述於後續段落中。

流程1展示用於製備通式(I)化合物之途徑，其中 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 具有如針對上述通式(I)所給出之含義。根據式(III)之表示為中間物的酮基丙二酸酯在一些極少的情形下為市售的，或可根據熟習此項技術者已知的程序由 α -鹵基-苯乙酮(II)合成。相關 α -鹵基-苯乙酮通常為市售的。此類 α -鹵基-苯乙酮與丙二酸酯在適合的鹼存在下於適合的溶劑中轉化形成非商購的根據式(III)之酮基丙二酸酯。式(III)、(V)及(VI)中之 R 表示適合之烷基，諸如甲基、乙基、丙基或其他同系基團。適合之溶劑可為(但不限於)乙腈、DMF、DMA、DMSO或THF，或甚至此等或其他溶劑之混合物。適合之鹼可為(但不限於)碳酸鉀、氫化鈉、碳酸銨或六亞甲基二矽氮烷鉀。

由在許多情況下市售的中間物(III)及適合之芳基-肼(IV)形成根據式(V)之二氫噻嗪酮可藉由此等組分在高溫下在適合的溶劑中反應來實現。適合之溶劑可為(但不限於)乙醇或乙酸。

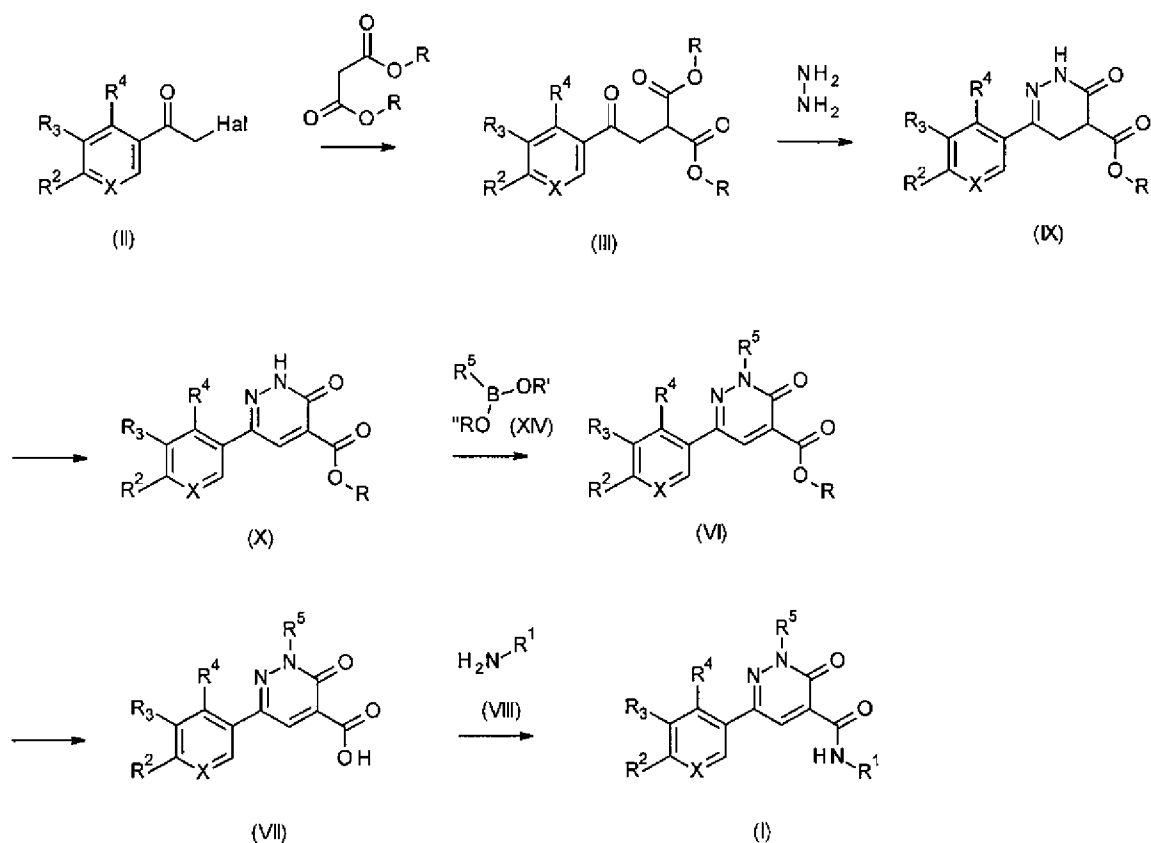


流程1：製備通式(I)化合物之途徑，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 具有如針對上述通式(I)所給出之含義，Hal表示鹵素且R表示C₁-C₄烷基。

根據式(V)之二氫嚕嗪酮可轉移成根據式(VI)之嚕嗪酮。此可藉由在高溫下使用適合之試劑(諸如二氯化銅)來實現。

根據式(VI)具有酯官能基之所得嚕嗪酮可藉由熟習此項技術者已知的方法，例如藉由用例如鹼金屬氫氧化物水溶液進行鹼性水解或藉由使用例如含鹽酸之二噁烷或三氟乙酸進行酸性水解，轉化成嚕嗪酮羧酸(VII)。

此等酸可藉由與式(VIII)之胺偶合來轉化，其中 R^1 如針對通式(I)所定義。用於此類由羧酸及胺合成羧醯胺之偶合劑及方法為熟習此項技術者已知的。此處可提及之實例包括在添加適合之鹼的情況下使用HATU、HBTU、PyBOB或T3P。羧酸轉化成其醯胺概括地描述於參考書中。



流程2：製備通式(I)化合物之途徑，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 具有如針對上述通式(I)所給出之含義，Hal表示鹵素，R表示 C_1 - C_4 烷基且 R' 及 R'' 同時表示H或 C_1 - C_4 烷基或一起形成 C_2 - C_7 伸烷基作為1,2-或1,3-二醇碳酸酯之一部分或 $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{NCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 基團。

根據式(III)之表示為中間物的酮基丙二酸酯在一些極少的情形下為市售的，或可根據熟習此項技術者已知的程序由 α -鹵基-苯乙酮(II)合成。相關 α -鹵基-苯乙酮通常為市售的。此類 α -鹵基-苯乙酮與丙二酸酯在適合的鹼存在下於適合的溶劑中轉化形成非商購的根據式(III)之酮基丙二酸酯。式(III)、(IX)、(X)及(VI)中之R表示適合之烷基，諸如甲基、乙基、丙基或其他同系基團。適合之溶劑可為(但不限於)乙腈、DMF、DMA、DMSO或THF，或甚至此等或其他溶劑之混合物。適合之鹼可為(但不限於)碳酸鉀、氫化鈉、碳酸銨或六亞甲基二矽氮烷鉀。

由中間物(III)及肼形成根據式(IX)之二氫噻嗪酮可藉由此等組分在高

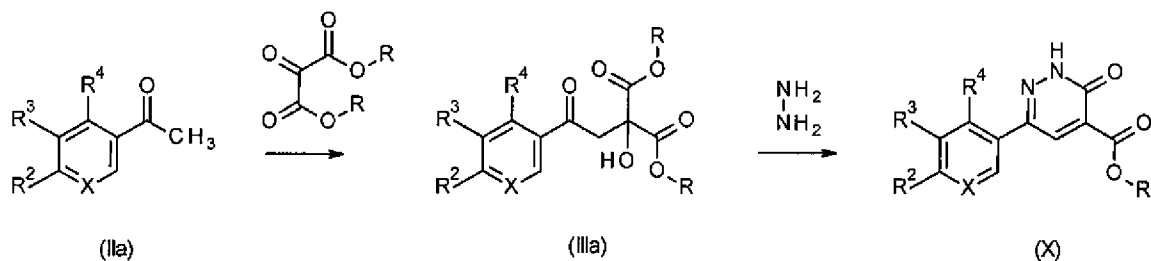
溫下在適合的溶劑中反應來實現。適合之溶劑可為(但不限於)乙醇或乙酸。

根據式(IX)之二氫噻嗪酮可轉移成根據式(X)之噻嗪酮。此可藉由使用適合之試劑來實現。適合之試劑可為(但不限於)在高溫下之二氯化銅。

根據式(VI)之經取代之噻嗪酮可藉由在室溫或高溫下使用如酞酸、酞酸頻哪醇酯及四氟硼酸鹽之硼衍生物與適合之溶劑進行根據式(X)之噻嗪酮的Chan-Lam偶合反應來製備。適合之溶劑可為(但不限於)乙腈、二氯甲烷、吡啶或DMF。適合之催化劑可為(但不限於)乙酸銅(II)。適合之鹼性添加劑可為(但不限於)三甲胺、2,2-聯吡啶、碳酸鈉或碳酸鉀。

根據式(VI)具有酯官能基之所得經取代之噻嗪酮可藉由熟習此項技術者已知的方法，例如藉由用例如鹼金屬氫氧化物水溶液進行鹼性水解或藉由使用例如含鹽酸之二噁烷或三氟乙酸進行酸性水解，轉化成噻嗪酮羧酸(VII)。

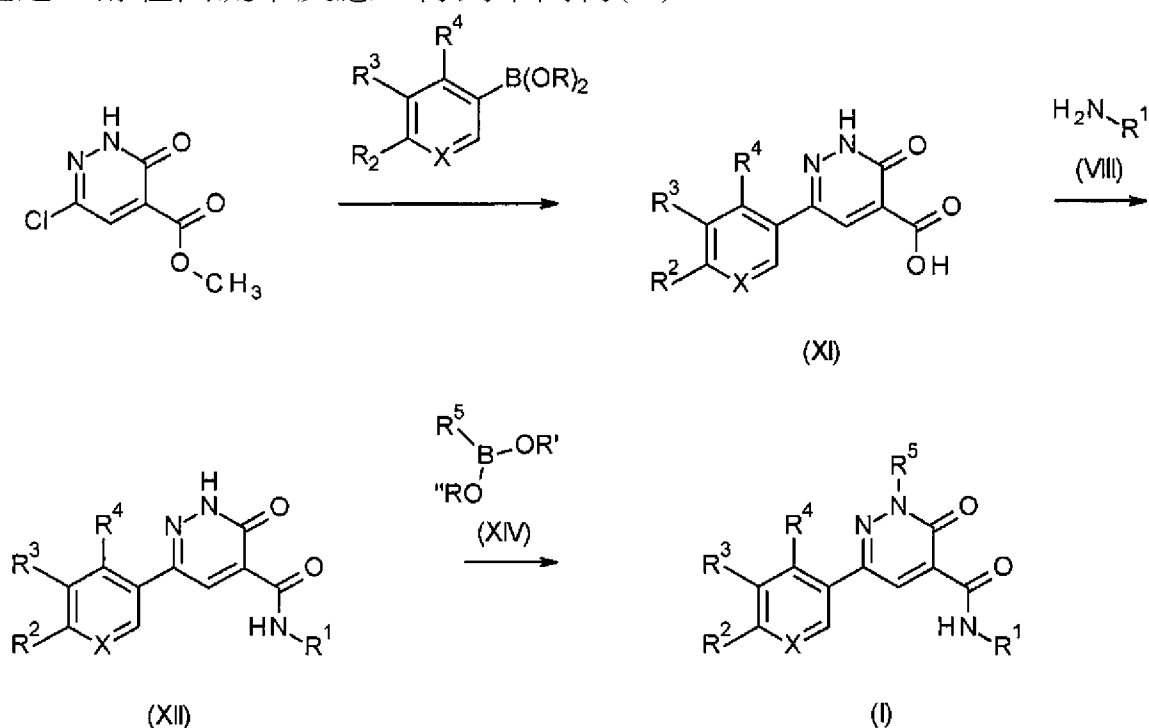
此等可藉由與式(VIII)之胺偶合來轉化，其中 R^1 如針對通式(I)所定義。用於此類由羧酸及胺合成羧醯胺之偶合劑及方法為熟習此項技術者已知的。此處可提及之實例包括在添加適合之鹼的情況下使用HATU、HBTU、PyBOB或T3P。羧酸轉化成其醯胺概括地描述於參考書中。



流程2a：製備通式(X)之中間物的途徑，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 具有如針對上述通式(I)所給出之含義，且R表示 C_1 - C_4 烷基。

通式(IIa)化合物為市售的且可與酮基丙二酸二烷基酯反應，其中R表

示C₁-C₄烷基。作為試劑之酮基丙二酸二乙酯為市售的。酮基丙二酸二烷基酯可由相應丙二酸二烷基酯與甲苯磺醯基疊氮及二氧雜環丙烷(參見例如：Synth. Commun. **1994**, 24, 695)或溴及乙酸鉀(參見例如：J. Org. Chem. **1981**, 46, 2598)來製備。通式(IIa)之苯乙酮及酮基丙二酸二烷基酯在95-100°C下無溶劑加熱或與例如吡啶之溶劑一起在120°C下回流加熱。隨後，式(IIIa)之中間物與含水合肼之乙酸在回流下反應或與含肼鎘二鹽酸鹽之乙醇在回流下反應，得到中間物(X)。



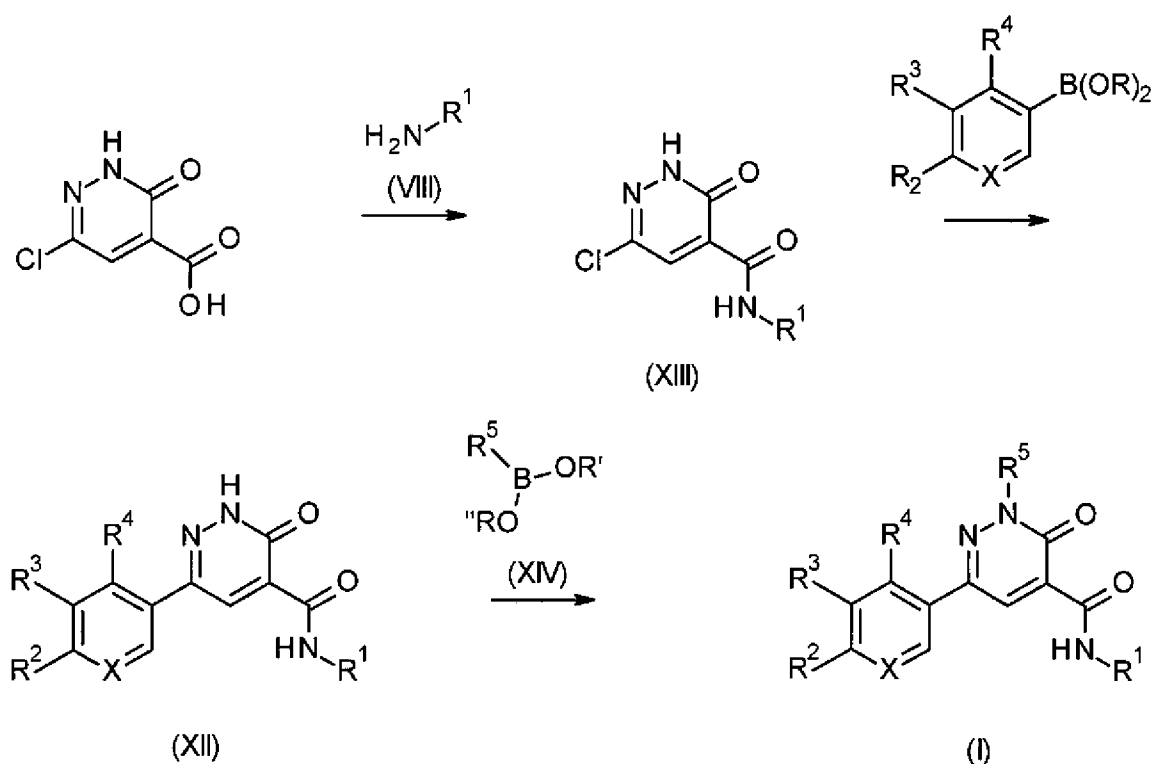
流程3：製備通式(I)化合物之額外途徑，其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵具有如針對上述通式(I)所給出之含義，R表示C₁-C₄烷基且R'及R''同時表示H或C₁-C₄烷基或一起形成C₂-C₇伸烷基作為1,2-或1,3-二醇硼酸酯之一部分或-CO-CH₂-(NCH₃)-CH₂-CO-基團。

6-氯-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯[CAS 89581-64-6]為市售的。6-氯-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯與有機硼衍生物(硼酸、硼酸頻那醇酯、硼酸N-甲基亞胺酸酯、有機三氟硼酸鹽)在室溫或高溫下在適合之鈰

(0)催化劑、適合之鹼存在下於適合的溶劑中轉化形成式(XI)之經6-芳基取代之3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。所用有機硼衍生物為市售的或可由有機鹵化物合成。此類合成方法為熟習此項技術者已知的。適合之催化劑可為(但不限於)鈀-膦錯合物，如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ，或可由諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 之前驅體與適量膦原位製備之鈀催化劑，或鈀環催化劑，例如第2代RuPhos預催化劑氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) RuPhos-Pd-G2。適合之鹼可為(但不限於)磷酸鉀、碳酸鉀、第三丁醇鉀、碳酸銨及三乙胺。適合之溶劑可為(但不限於)二噁烷、甲苯、THF及二甲基甲醯胺或甚至此等或其他溶劑之混合物。

3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(XI)可藉由與式(VIII)之胺偶合而轉化成醯胺(XII)。用於此類由羧酸及胺合成羧醯胺之偶合劑及方法為熟習此項技術者已知的。此處可提及之實例包括在添加適合之鹼的情況下使用HATU、HBTU、PyBOB或T3P。羧酸轉化成其醯胺概括地描述於參考書中。

式(I)之經取代之噻嗪酮可藉由在室溫或高溫下在適合之溶劑中使用醯酸衍生物(醯酸、醯酸頻哪醇酯、醯酸N-甲基亞胺酸酯及有機三氟硼酸鹽)進行Chan-Lam偶合反應來製備。適合之溶劑可為(但不限於)乙腈、二氯甲烷、吡啶及DMF。適合之催化劑可為(但不限於)乙酸銅(II)。適合之鹼性添加劑可為(但不限於)三甲胺、2,2-聯吡啶、碳酸鈉或碳酸銨。



流程4：製備通式(I)化合物之額外途徑，其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 具有如針對上述通式(I)所給出之含義，R表示 C_1 - C_4 烷基且 R' 及 R'' 同時表示H或 C_1 - C_4 烷基或一起形成 C_2 - C_7 伸烷基作為1,2-或1,3-二醇硼酸酯之一部分或 $-\text{CO}-\text{CH}_2-(\text{NCH}_3)-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 基團。

6-氯-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸[CAS 50681-26-0]為市售的且可藉由與式(VIII)之胺偶合轉化成式(XIII)之醯胺。用於此類由羧酸及胺合成羧醯胺之偶合劑及方法為熟習此項技術者已知的。此處可提及之實例包括在添加適合之鹼的情況下使用HATU、HBTU、PyBOB或T3P。

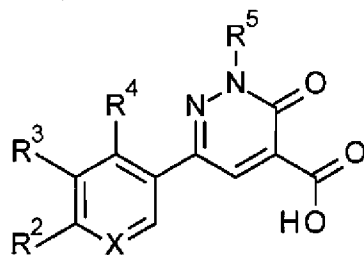
6-氯-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(XIII)可與有機硼衍生物(硼酸、硼酸頻那醇酯、硼酸N-甲基亞胺酸酯、有機三氟硼酸酯)在室溫或高溫下在適合之鈀(0)催化劑、適合之鹼存在下於適合的溶劑中轉化成式(XII)之經6-芳基取代之3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。所用有機硼衍生物為市售的或可由有機鹵化物合成。此類合成方法為熟習此項技術者已知的。適合之催化劑可為(但不限於)鈀-膦錯合物，如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ，

或可由諸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 之前驅體與適量磷原位製備之鈀催化劑，或鈀環催化劑，例如第2代RuPhos預催化劑氯(2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2'-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) RuPhos-Pd-G2。適合之鹼可為(但不限於)磷酸鉀、碳酸鉀、第三丁醇鉀、碳酸銨及三乙胺。適合之溶劑可為(但不限於)二噁烷、甲苯、THF及二甲基甲醯胺或甚至此等或其他溶劑之混合物。

根據式(I)之經取代之噻嗪酮可藉由在室溫或高溫下使用醯酸衍生物(醯酸、醯酸頻哪醇酯、醯酸N-甲基亞胺酸酯及有機三氟硼酸鹽)與適合之溶劑進行根據式(XII)之經6-芳基取代之3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺的Chan-Lam偶合反應來製備。適合之溶劑可為(但不限於)乙腈、二氯甲烷、吡啶及DMF。適合之催化劑可為(但不限於)乙酸銅(II)。適合之鹼性添加劑可為(但不限於)三甲胺、2,2-聯吡啶、碳酸鈉或碳酸銨。

化合物為市售的或可根據可自公共領域獲得、熟習此項技術者可理解之程序來製備。特定實例描述於實驗部分中。

根據第二態樣，本發明涵蓋製備如上文所定義之通式(I)化合物之方法，該等方法包含使通式(VII)之中間化合物：



(VII) ,

其中

R^2 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

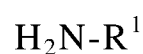
R^4 表示氫或氟；

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

與通式(VIII)化合物反應的步驟：



(VIII)，

其中

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、-COOR¹⁰、-CONR¹¹R¹²、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的(C_3 - C_6 環烷基)₂- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

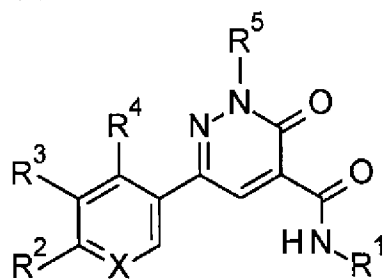
R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有

一個選自O、S、NH、NR^a之額外雜原子，其中R^a表示C₁-C₄烷基；

由此得到通式(I)化合物：



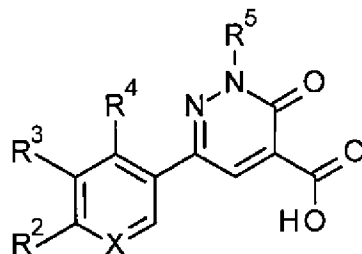
(I)，

其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如上文所定義。

本發明涵蓋製備本發明之通式(I)化合物之方法，該等方法包含如本文實驗部分中所描述之步驟。

根據第三態樣，本發明涵蓋可用於製備上述通式(I)化合物之中間化合物。

特定言之，本發明涵蓋通式(VII)之中間化合物：



(VII)，

其中

R² 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R³ 表示氫、氟、氯或甲基；

R⁴ 表示氫或氟；

R⁵ 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經R⁶取代一至三次；

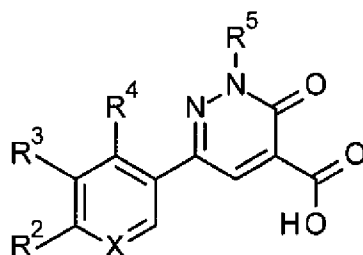
R⁶ 表示C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₄烷氧基、

鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

根據第四態樣，本發明涵蓋該等中間化合物之用途，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

特定言之，本發明涵蓋通式(VII)之中間化合物之用途：



(VII)，

其中

R² 表示氫、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R³ 表示氫、氟、氯或甲基；

R⁴ 表示氫或氟；

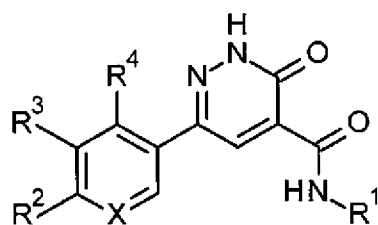
R⁵ 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經R⁶取代一至三次；

R⁶ 表示C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₃-C₆環烷基、C₁-C₄烷氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

根據第五態樣，本發明涵蓋製備如上文所定義之通式(I)化合物之方法，該等方法包含使通式(XII)之中間化合物：



(XII) ,

其中

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氫、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

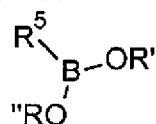
X 表示CH或N；

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之額外雜原子，其中 R^a 表示 C_1 - C_4 烷基；

與通式(XIV)化合物反應的步驟：



(XIV) ,

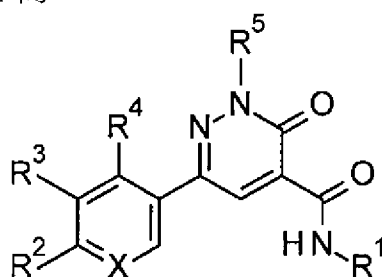
其中

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

R' 、 R'' 同時表示H或 C_1 - C_4 烷基或一起形成 C_2 - C_7 伸烷基作為1,2-或1,3-二醇酮酸酯之一部分或 $-CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-$ 基團；

由此得到通式(I)化合物：



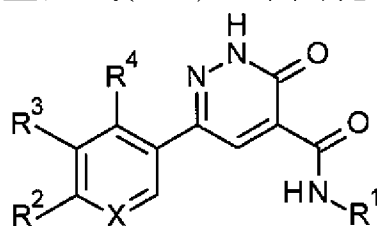
(I) ,

其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如上文所定義。

本發明涵蓋製備本發明之通式(I)化合物之方法，該等方法包含如本文實驗部分中所描述之步驟。

根據第六態樣，本發明涵蓋可用於製備上述通式(I)化合物之中間化合物。

特定言之，本發明涵蓋通式(XII)之中間化合物：



第 45 頁(發明說明書)

(XII) ,

其中

R^1 表示 C_2-C_6 羥基烷基，其中該等 C_2-C_6 羥基烷基視情況經氰基、 $-COOR^{10}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_4 烷氧基或 C_3-C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3-C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3-C_6 環烷基- C_1-C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 $(C_3-C_6$ 環烷基) $_2$ - C_1-C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

X 表示CH或N；

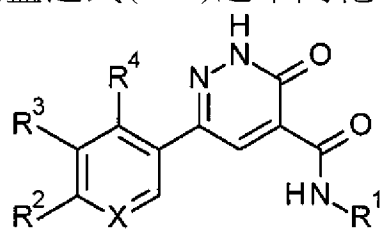
R^{10} 表示 C_1-C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1-C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之額外雜原子，其中 R^a 表示 C_1-C_4 烷基；

根據第七態樣，本發明涵蓋該等中間化合物之用途，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

特定言之，本發明涵蓋通式(XII)之中間化合物之用途：



(XII) ,

其中

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、- $COOR^{10}$ 、- $CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氫、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

X 表示CH或N；

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有

一個選自O、S、NH、NR^a之額外雜原子，其中R^a表示C₁-C₄烷基；

其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

本發明涵蓋下文本文實例部分中所揭示之中間化合物。

本發明涵蓋上述通式(VII)之中間化合物之本發明之任何實施例或態樣內的任何子組合。

本發明之通式(I)化合物可如本文所述，藉由熟習此項技術者已知之任何方法轉化成任何鹽，較佳醫藥學上可接受之鹽。類似地，本發明之通式(I)化合物之任何鹽可藉由熟習此項技術者已知之任何方法轉化成游離化合物。

本發明之通式(I)化合物展現尚不可預測到之有價值的藥理學作用範圍。已出人意料地發現，本發明化合物有效抑制AHR，且因此該等化合物可用於治療或預防人類及動物之疾病，較佳具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症。

特別適於用本發明之AHR抑制劑治療之病症及病況為液體及實體腫瘤，諸如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌及其遠處轉移。彼等病症亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包括(但不限於)三陰性乳癌、侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦神經膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層

及松果體腫瘤。

男性生殖器官腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睪丸癌。

女性生殖器官腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

卵巢癌之實例包括(但不限於)漿液性腫瘤、子宮內膜樣腫瘤、黏液性囊腺癌、粒層細胞腫瘤、塞-萊二氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumour)及卵巢畸胎瘤。

子宮頸癌之實例包括(但不限於)鱗狀細胞癌、腺癌、腺鱗癌、小細胞癌、神經內分泌腫瘤、玻璃細胞癌及絨毛腺腺癌。

消化道腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌及唾液腺癌。

食道癌之實例包括(但不限於)食道細胞癌及腺癌，以及鱗狀細胞癌、平滑肌肉瘤、惡性黑素瘤、橫紋肌肉瘤及淋巴瘤。

胃癌之實例包括(但不限於)腸型及彌漫型胃腺癌。

胰臟癌之實例包括(但不限於)導管腺癌、腺鱗癌及胰臟內分泌腫瘤。

泌尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

腎癌之實例包括(但不限於)腎細胞癌、尿道上皮細胞癌、近腎小球細胞瘤(腎素瘤)、血管肌脂瘤、腎臟嗜酸性腺瘤、貝里尼導管癌(Bellini duct carcinoma)、腎透明細胞肉瘤、中胚層腎瘤及威耳姆士瘤(Wilms' tumour)。

膀胱癌之實例包括(但不限於)移行細胞癌、鱗狀細胞癌、腺癌、肉瘤及小細胞癌。

眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌實例包括(但不限於)肝細胞癌(有或無纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑素瘤、梅克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑素瘤皮膚癌。

頭頸癌包括(但不限於)頭頸部鱗狀細胞癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唾液腺癌、唇及口腔癌及鱗狀細胞癌。

淋巴瘤包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病及中樞神經系統之淋巴瘤。

肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包括(但不限於)急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

如遍及本文件所陳述之術語「治療(treating/treatment)」通常用於例如為了對抗、減輕、減少、緩解、改良疾病或病症(諸如癌瘤)之病況而管理或護理個體。

本發明化合物尤其可用於治療及預防(prevention，亦即prophylaxis)腫瘤生長及轉移，尤其用於在有或無腫瘤生長之預治療的情況下治療所有適應症及階段之實體腫瘤。

一般而言，化學治療劑及/或抗癌劑與本發明之化合物或醫藥組合物組合使用將用於：

1. 相較於單獨投與任一藥劑，產生減少腫瘤生長或甚至消除腫瘤之較佳功效，
2. 使得所投與之化學治療劑的投與量減低，
3. 相較於使用單一藥劑化學療法及某些其他組合療法所觀測，提供患者耐受性良好且有害藥理學併發症更少之化學治療性治療，
4. 對哺乳動物、尤其人類之較廣泛範圍的不同癌症類型提供治療，
5. 在所治療患者中提供較高反應率，
6. 相較於標準化學療法治療，在所治療患者中獲得較長存活時間，
7. 提供更長腫瘤進展時間，及/或
8. 相較於其他癌症藥劑組合產生拮抗作用之已知情形，獲得至少與單獨使用之藥劑一樣好的功效及耐受性結果。

另外，本發明之通式(I)化合物亦可與放射療法及/或手術介入組合使用。

在本發明之另一實施例中，本發明之通式(I)化合物可用以使細胞對輻射敏感，亦即用本發明化合物處理細胞，隨後輻射處理細胞使得細胞比不存在任何本發明化合物處理情況下之細胞更易於發生DNA損傷及細胞死亡。在一個態樣中，細胞用至少一種本發明之通式(I)化合物處理。

因此，本發明亦提供一種殺死細胞之方法，其中向細胞投與一或多種本發明化合物與習知輻射療法之組合。

本發明亦提供一種使得細胞更易於細胞死亡之方法，其中細胞用一或多種本發明之通式(I)化合物處理，隨後處理細胞以導致或誘導細胞死

亡。在一個態樣中，在用一或多種本發明之通式(I)化合物處理細胞之後，用至少一種化合物或至少一種方法或其組合處理細胞以便引起DNA損傷，以用於抑制正常細胞之功能或殺死細胞之目的。

在本發明之其他實施例中，藉由用至少一種DNA損傷劑處理細胞來殺死細胞，亦即在用一或多種本發明之通式(I)化合物處理細胞以使細胞對細胞死亡敏感之後，將細胞用至少一種DNA損傷劑處理以殺死細胞。可用於本發明之DNA損傷劑包括(但不限於)化學治療劑(例如順鉑)、電離輻射(X射線、紫外輻射)、致癌劑及突變誘發劑。

在其他實施例中，藉由用至少一種方法處理細胞以導致或誘導DNA損傷來殺死細胞。此類方法包括(但不限於)活化細胞信號傳導路徑，當路徑活化時導致DNA損傷；抑制細胞信號傳導路徑，當路徑抑制時導致DNA損傷；及誘導細胞發生生物化學變化，其中變化導致DNA損傷。藉由非限制性實例之方式，可抑制細胞中之DNA修復路徑，從而防止DNA損傷之修復且導致DNA損傷在細胞中異常積累。

在本發明之一個態樣中，本發明之通式(I)化合物係在輻射或細胞中之其他DNA損傷誘導之前向細胞投與。在本發明之另一態樣中，本發明之通式(I)化合物係與輻射或細胞中之其他DNA損傷誘導同時向細胞投與。在本發明之另一態樣中，本發明之通式(I)化合物係緊接在輻射或細胞中之其他DNA損傷誘導開始之後向細胞投與。

在另一態樣中，細胞為活體外的。在另一實施例中，細胞為活體內的。

本發明化合物可以單一醫藥劑之形式或與一或多種其他醫藥活性成分組合投與，其中該組合不會引起不可接受之副作用。本發明亦涵蓋此類

醫藥組合。舉例而言，本發明化合物可與以下各項組合：¹³¹I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿達木單抗(adalimumab)、阿托珠單抗艾美替坦(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、艾樂替尼(alectinib)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸己酯、胺柔比星(amrubicin)、安吡啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、阿內圖單抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)、血管收縮素II、抗凝血酶III、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿格拉賓(arglabin)、三氧化二砷、天冬醯胺酶、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿西替尼(axitinib)、阿紫胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝索單抗(besilesomab)、貝林諾他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、布林莫單抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、伯舒替尼(bosutinib)、本妥昔單抗(brentuximab vedotin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、降鈣素(calcitonine)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡馬西平卡鉑(carbamazepine carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索單抗(catumaxomab)、塞內昔

布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、考班昔布(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、克唑替尼(crizotinib)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、更生黴素(dactinomycin)、達土木單抗(daratumumab)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達拉非尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、德舍瑞林(deslorelin)、衛康醇(dianhydrogalactitol)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、衛康醇、雙氯芬酸(diclofenac)、迪奴圖單抗(dinutuximab)、多西他賽(docetaxel)、多拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、多柔比星+雌酮、屈大麻酚(dronabinol)、依庫珠單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、依泊汀 α (epoetin alfa)、依泊汀 β (epoetin beta)、依泊汀 ζ (epoetin zeta)、依鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、艾美拉唑(esomeprazole)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、炔雌醇

(ethinylestradiol)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟甲睾酮(flouxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flurouracil)、氟他胺(flutamide)、醛葉酸(folinic acid)、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釓布醇(gadobutrol)、釓特醇(gadoteridol)、釓特酸葡甲胺(gadoteric acid meglumine)、釓弗塞胺(gadoversetamide)、釓塞酸(gadoxetic acid)、硝酸鎂、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetron)、粒細胞群落刺激因子、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、I-125種源、蘭索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊(indisetrone)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、碘比醇(iobitridol)、碘苳胍(iobenguane) (123I)、碘美普爾(iomeprol)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、依薩佐米(ixazomib)、蘭瑞肽(lanreotide)、蘭索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、艾索膽鹼(Iasocholine)、來那度胺(lenalidomide)、樂伐替尼(lenvatinib)、來格司亭(lenograstim)、香菇多

醣(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuporelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉脾醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、甲基胺基乙醯丙酸鹽(methylaminolevulinate)、甲基潑尼龍(methylprednisolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriaplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫加木珠單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、嗎啡鹽酸鹽、嗎啡硫酸鹽、納比隆(nabilone)、納比西莫(nabiximols)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮+鎮痛新(naloxone + pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈立膦酸(neridronic acid)、奈妥吡坦(netupitant)/帕洛諾司瓊(palonosetron)、尼沃單抗(nivolumab)、噴曲肽(pentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯胺(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼達尼布(nintedanib)、尼曲吡啶(nitracrine)、尼沃單抗、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉

帕尼(olaparib)、奧拉單抗(olaratumab)、奧美他辛甲基琥珀酸鹽(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞洛替莫德(orilotimod)、奧希替尼(osimertinib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥甲烯龍(oxymetholone)、奧佐米星(ozogamicine)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕泊昔布(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、鈹-103種源、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、帕比諾他(panobinostat)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕佐泮尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG-依泊汀β(甲氧基PEG-依泊汀β)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、培非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化干擾素α-2b、帕博利珠單抗、培美曲塞(pemetrexed)、鎮痛新(pentazocine)、噴司他丁(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟正丁烷(Perflubutane)、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、溶鏈菌(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蔥醌(pixantrone)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、聚乙烯吡咯啉酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼氦芥(prednimustine)、潑尼松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、鐳-223氯化物、拉多替尼(radotinib)、雷諾昔酚(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單

抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、雷佐生(razoxane)、瑞法美替尼(refametinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞膦酸(risedronic acid)、銻-186依替膦酸鹽、利妥昔單抗(rituximab)、羅拉匹坦(rolapitant)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅莫肽(romurtide)、羅尼西克萊伯(roniciclib)、來昔決南釷(¹⁵³Sm)(samarium (¹⁵³Sm) lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、沙妥莫單抗(satumomab)、胰泌素(secretin)、思圖昔單抗(siltuximab)、西普亮塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索尼德吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、康力龍(stanozolol)、鏈佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、塔利莫基拉帕萊普(talimogene laherparepvec)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索那明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、鎝(^{99m}Tc)疏諾莫單抗(nofetumomab merpentan)、^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽、喃氟啶(tegafur)、喃氟啶+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊昔(teniposide)、睪固酮(testosterone)、替曲膦(tetrofosmin)、沙立度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺激素 α 、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托珠單抗(tocilizumab)、拓朴替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲馬多(tramadol)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗美坦新(trastuzumab emtansine)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)+替吡嘧啶

(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲磷胺(trofosfamide)、血小板生成素(thrombopoietin)、色胺酸(tryptophan)、烏苯美司(ubenimex)、伐拉替尼(valatinib)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorozole)、釔-90玻璃微球體、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、左柔比星(zorubicin)。

本發明化合物可進一步與靶向免疫系統之其他試劑組合，諸如免疫檢查點抑制劑，例如aPD-1/-L1軸拮抗劑。

PD-1連同其配體PD-L1及PD-L2充當T細胞活化之負調節子。AHR抑制免疫細胞功能，同時增加癌細胞增殖及運動性。PD-L1在許多癌症中過度表現，且PD-1之過度表現常常在腫瘤浸潤性T細胞中同時發生。因此導致T細胞活化減弱及逃避免疫監視，其導致抗腫瘤免疫反應受損。(Keir M E等人 (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677)。

同時靶向PD-1/-L1軸及AHR兩者以超過相加的方式增強抗腫瘤免疫反應，使得腫瘤生長出人意料地降低。

因此，包含PD-1/-L1軸拮抗劑及AHR拮抗劑之組合物在增強免疫反應及治療癌症方面出人意料地有效。

另外，本發明化合物亦可用作涉及AHR之多種其他病症(諸如心血管疾病及肺病)的治療劑。

因此，本發明化合物適用於治療及/或預防尤其心血管病症、發炎性

病症及纖維化病症以及腎功能異常，尤其急性及慢性腎機能不全，以及急性及慢性腎衰竭。

因此，本發明化合物可用於治療及/或預防心血管病症、發炎性病症及纖維化病症、腎功能異常，尤其急性及慢性腎機能不全，以及急性及慢性腎衰竭之藥劑中。

出於本發明之目的，術語腎機能不全包含腎機能不全之急性及慢性表現，以及潛在或相關的腎功能異常，諸如糖尿病及非糖尿病性腎病、高血壓性腎病、缺血性腎功能異常、腎血流灌注不足、透析中低血壓、阻塞性尿路病、腎臟狹窄、腎小球病、絲球體腎炎(諸如原發性絲球體腎炎；最小改變絲球體腎炎(類脂性腎病)；膜性絲球體腎炎；局灶節段性腎小球硬化症(FSGS)；膜增生性絲球體腎炎；新月體性絲球體腎炎；系膜增生性絲球體腎炎(IgA腎炎、伯格氏疾病(Berger's disease))；感染後絲球體腎炎；繼發性絲球體腎炎：糖尿病、紅斑狼瘡、澱粉樣變性、古巴士德氏症候群(Goodpasture syndrome)、韋格納肉芽腫病、過敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura)、顯微鏡下多血管炎、急性絲球體腎炎、腎盂腎炎(例如由於：尿石症、良性前列腺增生、糖尿病、畸形、濫用鎮痛劑、克羅恩氏病(Crohn's disease))、腎小球硬化症、腎小動脈硬化症、腎小管間質性疾病、腎病性功能異常(諸如原發性及先天性或獲得性腎功能異常)、奧爾波特症候群(Alport syndrome)、腎炎、免疫性腎病症(諸如腎移植排斥及免疫複合物誘導之腎功能異常)、由有毒物質誘導之腎病、由造影劑誘導之腎病、糖尿病及非糖尿病性腎病、腎囊腫、腎硬化、高血壓性腎硬化及腎病症候群，其可藉由例如肌酐及/或水排泄異常減少、尿素、氮、鉀及/或肌酐之血液濃度異常升高、腎酶(例如麩胺醯基合成酶)活性改變、尿容

積滲透濃度或尿量改變、微白蛋白尿升高、大量白蛋白尿、腎小球及小動脈病變、腎小管擴張、高磷酸鹽血症及/或需要透析診斷性表徵。本發明亦包含本發明化合物之用途，其用於治療及/或預防腎機能不全之後遺症，例如肺水腫、心臟衰竭、尿毒症、貧血症、電解質紊亂(例如高血鈣症、低鈉血症)以及骨骼及碳水化合物代謝之紊亂。

本發明亦包含本發明化合物之用途，其用於治療及/或預防腎機能不全之後遺症，例如肺水腫、心臟衰竭、尿毒症、貧血症、電解質紊亂(例如高鉀血症、低鈉血症)以及骨骼及碳水化合物代謝之紊亂。

本發明化合物進一步適用於治療及/或預防多囊性腎病(PCKD)及不當ADH分泌症候群(SIADH)。

此外，本發明化合物亦適用於治療及/或預防代謝症候群、高血壓、頑固性高血壓、急性及慢性心臟衰竭、冠心病、穩定及不穩定心絞痛、外周及心臟血管病症、心律不齊、心房及心室心律不齊及傳導受損，例如I-III度房室傳導阻滯(AB阻滯I-III)、室上性快速性心律失常、心房顫動、心房撲動、心室顫動、心室撲動、室性快速性心律失常、扭轉型室性心動過速、心房及心室額外收縮、房室交界性額外收縮、心房腔失調症候群、暈厥、房室結折返性心動過速、沃-帕-懷症候群(Wolff-Parkinson-White syndrome)、急性冠狀動脈症候群(ACS)、自體免疫心臟病症(心包炎、心內膜炎、瓣膜炎、主動脈炎、心肌病)、休克(諸如心源性休克、敗血性休克及過敏性休克)、動脈瘤、拳擊手型心肌病(室性期前收縮(PVC))，用於治療及/或預防血栓栓塞病症及缺血(諸如心肌缺血)、心肌梗塞、中風、心肥大、短暫性及局部缺血性發作、先兆子癇、發炎性心血管病症、冠狀動脈及外周動脈痙攣、水腫形成(例如肺水腫、腦水腫、腎水腫或由心臟衰

竭引起之水腫)、外周循環紊亂、再灌注損傷、動脈及靜脈血栓形成、心肌機能不全、內皮細胞功能不良,以防止例如在血栓溶解療法、經皮經管腔血管成形術(PTA)、經管腔冠狀動脈血管成形術(PTCA)、心臟移植及繞通手術以及微血管及大血管損傷(血管炎)後的再狹窄、纖維蛋白原及低密度脂蛋白(LDL)含量增加及纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑1 (PAI-1)濃度增加,且亦用於治療及/或預防勃起功能障礙及女性性功能障礙。

另外,本發明化合物亦適用於治療及/或預防哮喘病症、肺動脈高血壓(PAH)及包括左心疾病之其他形式的肺高血壓(PH)、HIV、鐮狀細胞貧血、血栓栓塞症(CTEPH)、類肉瘤病、COPD或肺纖維化相關肺高血壓、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纖維化、肺氣腫(例如由香菸煙霧誘發之肺氣腫)及囊腫性纖維化(CF)。

本發明中所述之化合物亦為用於控制以NO/cGMP系統紊亂為特徵之中樞神經系統病症的活性化合物。其特別適用於改良認知障礙後的感知、注意力、學習或記憶,如尤其與情境/疾病/症候群相關之認知障礙,諸如輕度認知障礙、年齡相關之學習及記憶障礙、年齡相關之記憶喪失、血管性癡呆、顱腦創傷、中風、中風後發生的癡呆(中風後癡呆)、創傷後顱腦創傷、一般注意力障礙、具有學習及記憶問題之兒童的注意力障礙、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、路易體性癡呆(Lewy body dementia)、伴有額葉退化之癡呆,包括皮氏症候群(Pick's syndrome)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、伴有皮質基底核退化症之進行性癡呆、肌萎縮性側索硬化(ALS)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、脫髓鞘、多發性硬化症、丘腦退化、庫賈氏癡呆(Creutzfeld-Jacob dementia)、HIV癡呆、

伴有癡呆之精神分裂症或科爾薩科夫精神病(Korsakoff's psychosis)。其亦適用於治療及/或預防中樞神經系統病症，諸如焦慮、緊張及抑鬱狀態、CNS相關之性功能障礙及睡眠紊亂，以及適用於控制攝入食物、刺激劑及成癮物質之病理性紊亂。

此外，本發明化合物亦適用於控制腦血流量且因此代表用於控制偏頭痛之有效藥劑。其亦適用於預防及控制腦梗塞(腦卒中)之後遺症，諸如中風、大腦局部缺血及顱腦創傷。本發明化合物可同樣用於控制疼痛及耳鳴之狀態。

另外，本發明化合物具有消炎作用，且因此可用作治療及/或預防敗血症(SIRS)、多重器官衰竭(MODS、MOF)、腎臟之發炎性病變、慢性腸道炎症(IBM、克羅恩氏病、UC)、胰臟炎、腹膜炎、類風濕性病變、發炎性皮膚病及發炎性眼病之消炎劑。

此外，本發明化合物亦可用於治療及/或預防自體免疫疾病。

本發明化合物亦適用於治療及/或預防內部器官(例如肺、心臟、腎臟、骨髓且尤其肝臟)之纖維化病症，以及皮膚纖維化及纖維化眼病。在本發明之上下文中，術語纖維化病症尤其包括以下術語：肝纖維化、肝硬化、肺纖維化、心內膜心肌纖維化、腎病、絲球體腎炎、間質性腎纖維化、由糖尿病引起之纖維化損傷、骨髓纖維化及類似纖維化病症、硬皮病、硬斑病、癍痕瘤、肥大性癍痕形成(亦在手術操作後)、痣、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變及結締組織病症(例如類肉瘤病)。

本發明化合物亦適用於控制手術後癍痕形成，例如由於青光眼手術。

本發明化合物亦可用於化妝品以用於老化及角質化皮膚。

此外，本發明化合物適用於治療及/或預防肝炎、贅瘤、骨質疏鬆症、青光眼及胃輕癱。

本發明進一步提供本發明化合物用於治療及/或預防病症、尤其上述病症之用途。

本發明進一步提供本發明化合物之用途，其用於治療及/或預防慢性腎功能異常、急性及慢性腎機能不全、糖尿病性、發炎性或高血壓性腎病、纖維化病症、心機能不全、心絞痛、高血壓、肺高血壓、缺血、血管病症、血栓栓塞病症、動脈硬化、鎌狀細胞貧血、勃起功能障礙、良性前列腺增生、與良性前列腺增生相關之排尿困難、亨廷頓氏病、癡呆、阿茲海默氏病及庫賈氏病。

本發明進一步提供一種使用有效量的至少一種本發明化合物治療及/或預防病症、尤其上述病症之方法。

本發明進一步提供一種方法，其用於治療及/或預防慢性腎功能異常、急性及慢性腎機能不全、糖尿病性、發炎性或高血壓性腎病、纖維化病症、心機能不全、心絞痛、高血壓、肺高血壓、缺血、血管病症、血栓栓塞病症、動脈硬化、鎌狀細胞貧血、勃起功能障礙、良性前列腺增生、與良性前列腺增生相關之排尿困難、亨廷頓氏病、癡呆、阿茲海默氏病及庫賈氏病。

在另一個實施例中，本發明化合物亦可用於治療或預防女性子宮纖維瘤(子宮平滑肌瘤或子宮肌瘤)。

子宮纖維瘤為子宮肌層(子宮平滑肌層)之良性腫瘤。子宮纖維瘤在女性生活中生長緩慢，且其生長依賴於女性性激素雌二醇及孕酮 [Kawaguchi K 等人 Immunohistochemical analysis of oestrogen

receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1991;419(4):309-15.]，因此發現分別有約70%及>80%之白人及非洲裔美國女性自35歲至更年期在其由於激素含量降低而萎縮時，子宮纖維瘤患病率最高[Baird DD等人 High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence Am J Obstet Gynecol. 2003年1月;188(1):100-7.]。約30%及45%之白人及非洲裔美國女性分別由於其纖維瘤而顯示出臨床相關症狀，其為大量月經出血及與月經週期有關的疼痛[David M等人 Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016年4月;199:137-40]。在此方面之大量月經出血定義為在月經出血期之失血量大於80 mL [Fraser IS等人 The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding, Semin Reprod Med 2011; 29(5): 383-390]。子宮纖維瘤之黏膜下位置，例如直接位於子宮內膜下之位置，似乎對子宮出血具有甚至更嚴重的影響，其可能導致患病女性貧血[Yang JH等人 Impact of submucous myoma on the severity of anemia. Fertil Steril. 2011年4月;95(5):1769-72]。此外，子宮纖維瘤由於其症狀而嚴重影響患病女性之生活品質[Downes E等人 The burden of uterine fibroids in five European countries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010年9月;152(1):96-102]。

迄今為止，尚未瞭解子宮纖維瘤如何引起大量月經出血。與正常子

宮肌層相比，子宮纖維瘤中失調的基因可給出理解基本機制的提示。在公開及內部研究中，吾等發現TDO2色胺酸2,3-雙加氧酶高度上調[Tsibris JC 等人 Insights from gene arrays on the development and growth regulation of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 2002年7月;78(1):114-21.]。TDO2將受質L-色胺酸代謝成L-犬尿胺酸，其可進一步代謝成犬尿酸。L-犬尿胺酸及犬尿酸均為芳基烴受體AHR之生理配體及活化劑[Opitz CA 等人 An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor Nature. 2011年10月5日;478(7368):197-203]。

L-犬尿胺酸控制至少兩種在子宮纖維瘤中失調之生理過程。由IDO (吲哚胺-2,3-雙加氧酶)或TDO2上調合成且經由AHR受體起作用之L-犬尿胺酸抑制免疫系統，且因此防止免疫細胞識別及清除腫瘤細胞[Munn DH Blocking IDO activity to enhance anti-tumor immunity. Front Biosci (Elite編). 2012年1月1日;4:734-45]。此外，L-犬尿胺酸上調導致血管擴張，且因此可直接增加失血及出血[Wang Y 等人 Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation Nature Medicine 16, 279-285 (2010)]。

總之，L-犬尿胺酸經由活化其生理受體AHR而上調似乎藉由局部抑制免疫系統來支持子宮纖維瘤生長，且可藉由在腫瘤附近之子宮內膜血管的血管擴張而導致大量月經出血。

因此，本發明化合物之全身或局部施用抑制AHR活化且由此阻斷子宮纖維瘤來源的L-犬尿胺酸之效應提供子宮纖維瘤之新的有效治療選擇方案。

本發明化合物可用於抑制、阻斷、減少或降低外源性及/或內源性配

體活化AHR以便減少腫瘤生長及調節失調的免疫反應，例如在癌症及癌症免疫療法之情況下阻斷免疫抑制且增加免疫細胞活化及浸潤；此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與一定量的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯；其對於治療病症為有效的。

本發明亦提供治療涉及AHR之多種其他病症的方法，諸如(但不限於)炎症、針對感染及癌症之疫苗接種、病毒感染、肥胖症及飲食誘導之肥胖症、肥胖、代謝障礙、肝臟脂肪變性及子宮纖維瘤。

此等病症在人類中已得到良好表徵，且在其他哺乳動物中亦存在類似病源學，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

如本文中使用的術語「治療(treating/treatment)」通常用於例如為了對抗、減輕、減少、緩解、改良疾病或病症(諸如液體及實體腫瘤)之病況而管理或護理個體。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特別是其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物，其用於治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症。

本發明化合物之醫藥活性可藉由其作為AHR抑制劑之活性來解釋。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特別是其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症，特別是液體及實體腫瘤。

根據另一態樣，本發明涵蓋上文所述之式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽(特別是其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於預防或治療疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症，特別是液體及實體腫瘤。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特別是其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症，特別是液體及實體腫瘤的方法中。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特別是其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物之用途，其用於製備醫藥組合物(較佳藥劑)以預防或治療疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症，特別是液體及實體腫瘤。

根據另一態樣，本發明涵蓋一種方法，其使用有效量之如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽(特別是其醫藥學上可接受之鹽)或其混合物治療或預防疾病，尤其具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症，特別是液體及實體腫瘤。

根據另一態樣，本發明涵蓋醫藥組合物，尤其藥劑，其包含如上文所述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物、鹽(特別是醫藥學上可接受之鹽)或其混合物；及一或多種

賦形劑，尤其一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。可使用將此類醫藥組合物製備成適當劑型之習知程序。

本發明此外涵蓋醫藥組合物，尤其藥劑，其包含至少一種本發明化合物，習知地連同一或多種醫藥學上適合之賦形劑；及其用於上述目的之用途。

本發明化合物可能具有全身及/或局部活性。出於此目的，其可以適合方式投與，諸如經由經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、經直腸、經陰道、經皮、透皮、經結膜、經耳途徑，或以植入物或支架形式。

就此等投藥途徑而言，本發明化合物有可能以適合之投與形式投與。

就經口投與而言，有可能將本發明化合物調配為此項技術中已知的快速及/或以經調節之方式遞送本發明化合物之劑型，諸如錠劑(非包衣或包衣錠劑，例如具有延遲溶解或不可溶之腸溶或控制釋放包衣)、經口崩解錠劑、膜/粉片、膜/凍乾製劑、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖包衣錠劑、顆粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。有可能將本發明化合物以結晶及/或非晶形及/或溶解形式併入該等劑型中。

非經腸投與可在避免吸收步驟之情況下(例如靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內)或在包括吸收之情況下(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)實現。適用於非經腸投與之投與形式尤其為供注射及輸注用之製劑，其呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾製劑或無菌粉劑形式。

適用於其他投藥途徑之實例為用於吸入之醫藥形式[尤其粉劑吸入器、噴霧器]、滴鼻劑、鼻用溶液、噴鼻劑；用於經舌、舌下或經頰投藥

之錠劑/膜/粉片/膠囊；栓劑；滴眼劑、眼膏、洗眼液、眼部插入物、滴耳劑、噴耳劑、耳用粉劑、沖耳劑、耳塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑、震盪混合物(*mixturae agitandae*))、親脂性懸浮液、乳液、軟膏、乳膏、透皮治療性系統(諸如貼片)、乳汁、糊劑、泡沫、敷粉、植入物或支架。

本發明化合物可併入所述之投藥形式中。此可以本身已知之方式藉由與醫藥學上適合之賦形劑混合而實現。醫藥學上適合之賦形劑尤其包括

- 填充劑及載劑(例如纖維素、微晶纖維素(諸如Avicel[®])、乳糖、甘露糖醇、澱粉、磷酸鈣(諸如Di-Cafos[®]))，
- 軟膏基質(例如石油膏、石蠟、甘油三酯、蠟、毛絨蠟、毛絨蠟醇、羊毛蠟、親水性軟膏、聚乙二醇)，
- 栓劑用基質(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪)，
- 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、丙三醇、丙二醇、中鏈長甘油三酯脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，
- 界面活性劑、乳化劑、分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(諸如Lanette[®])、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Span[®])、聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Tween[®])、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(諸如Cremophor[®])、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(諸如Pluronic[®])，
- 緩衝劑、酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺丁三醇、三乙醇胺)，
- 等滲劑(例如葡萄糖、氯化鈉)，
- 吸附劑(例如高分散性二氧化矽)，
- 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙炔吡咯啉

酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆、聚丙烯酸(諸如Carbopol[®])、海藻酸鹽、明膠)，

- 崩解劑(例如改質澱粉、羧基甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉(諸如Explotab[®])、交聯聚乙烯吡咯啉酮、交聯羧甲纖維素鈉(諸如AcDiSol[®]))，

- 流動調節劑、潤滑劑、滑動劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散性二氧化矽(諸如Aerosil[®]))，

- 包衣材料(例如糖、蟲膠)及快速或以經調節之方式溶解之用於膜或擴散膜之成膜劑(例如聚乙烯吡咯啉酮(諸如Kollidon[®])、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如Eudragit[®]))，

- 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素)，

- 合成聚合物(例如聚乳酸交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如Eudragit[®])、聚乙烯吡咯啉酮(諸如Kollidon[®])、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚氧乙烯、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，

- 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙醯酯、鄰苯二甲酸二丁酯)，

- 穿透增強劑，

- 穩定劑(例如抗氧化劑，諸如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，

- 防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯紮氯銨、乙酸氯己定、苯甲酸鈉)，

- 著色劑(例如無機顏料，諸如氧化鐵、二氧化鈦)，
- 調味劑、甜味劑、味道及/或氣味遮蔽劑。

本發明另外涉及一種醫藥組合物，其包含至少一種本發明化合物，習知地連同一或多種醫藥學上適合之賦形劑，且涉及其根據本發明之用途。

根據另一態樣，本發明涵蓋醫藥組合，尤其藥劑，其包含至少一種本發明之通式(I)化合物及至少一或多種其他活性成分，尤其用於治療及/或預防具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異常AHR信號傳導相關之其他病症(通用名稱病症)，特別是液體及實體腫瘤。

術語「組合」在本發明中如熟習此項技術者所已知般使用，該組合有可能為固定組合、非固定組合或分裝部分之套組。

「固定組合」在本發明中如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為其中例如第一活性成分(諸如一或多種本發明之通式(I)化合物)及另一活性成分一起存在於一個單位劑量或一個單一實體中之組合。「固定組合」之一個實例為醫藥組合物，其中第一活性成分與另一活性成分存在於同時投與的混合物中，諸如調配物。「固定組合」之另一實例為醫藥組合，其中第一活性成分與另一活性成分存在於一個單位中而未混合。

本發明中之非固定組合或「分裝部分之套組」如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為其中第一活性成分與另一活性成分存在於多於一個單位中之組合。非固定組合或分裝部分之套組之一個實例為其中第一活性成分與另一活性成分單獨存在之組合。非固定組合或分裝部分之套組之組分有可能單獨、依序、同時、並行或按交錯時間順序投與。

基於已知評估可用於治療具有失調的免疫反應之癌症或病況或與異

常AHR信號傳導相關之其他病症的化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試及藉由用於確定哺乳動物之上述經鑑別之病況之治療的標準藥理學分析，及藉由將此等結果與用於治療此等病況之已知活性成分或藥劑的結果進行比較，可容易地確定本發明化合物用於治療各所需適應症的有效劑量。治療此等病況中之一者所投與之活性成分之量可根據諸如以下考慮而變化極大：所用特定化合物及劑量單位、投與模式、療程、所治療患者之年齡及性別，及所治療病況之性質及程度。

待投與之活性成分之總量的範圍一般為每日每公斤體重約0.001 mg至約200 mg且較佳為每日每公斤體重約0.01 mg至約20 mg。臨床上有用之給藥時程之範圍將為一天給藥一至三次至每四週給藥一次。另外，「藥物假期」(其中在一定時間段內不向患者給與藥物)有可能有益於藥理學效應與耐受性之間的整體平衡。單位劑量有可能含有約0.5 mg至約1500 mg活性成分，且可每日投與一或多次或每日投與少於一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與之平均日劑量較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日經直腸給藥方案較佳將為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日經陰道給藥方案較佳將為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日局部給藥方案較佳將為0.1至200 mg，每日投與一次至四次。透皮濃度較佳將為維持0.01至200 mg/kg之日劑量所需之濃度。平均每日吸入給藥方案較佳將為每公斤總體重0.01至100 mg。

當然，各患者之特定初始及連續給藥方案將根據以下因素而變：如主治診斷醫師所確定之病況性質及嚴重程度、所用特定化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投藥時間、投藥途徑、藥物之排泄速率、藥物組合及其類似因素。所需治療模式及本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或

酯或組合物之劑量次數可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

【圖式簡單說明】

圖1 描述TPP-3911抗體輕鏈之序列表(抗PD-L1-mIgG1Kappa_RG7446
嵌合體|輕鏈| pTT5-抗PD-L1-huVH-muIgG1-CH1-CH3-kappa-嵌合體)

圖2 描述TPP-3911抗體重鏈之序列表(抗PD-L1-mIgG1Kappa_RG7446
嵌合體|重鏈| pTT5-抗PD-L1-huVH-muIgG1-CH1-CH3-kappa-嵌合體)

【實施方式】

實驗部分

NMR峰形式如譜圖中所示，尚未考慮可能的高階效應。根據譜圖中出現的信號形式陳述多重性，不考慮高階之NMR譜效應。NMR信號之多重性：s = 單峰、d = 二重峰、t = 三重峰、q = 四重峰、quin = 五重峰、br = 寬峰信號、m = 多重峰。NMR信號：以[ppm]位移。多重性之組合可為例如dd = 二重峰的二重峰。

化學名稱係使用來自ACD/Labs之ACD/Name軟體生成。在一些情況下，使用市售試劑之公認名稱替代ACD/Name生成之名稱。

表1列出本段及實例部分中使用之縮寫，只要其在本文正文內未加解釋。其他縮寫具有熟習此項技術者本身慣用之含義。

表1：縮寫

ACN	乙腈
AcOH	乙酸
CDCl ₃	氘代氯仿
DAD	二極體陣列偵測器
DEA	二乙胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺

DMSO-d6	氘化二甲基亞砷
DMSO	二甲基亞砷
ELSD	蒸發光散射偵測器
ESIpos	電噴霧電離陽性
Expl.	實例
HATU	六氟磷酸(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲錄
HBTU	六氟磷酸O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲錄
HPLC	高壓液相層析
KA	犬尿酸
LCMS	與質譜分析耦合之液相層析
LPS	脂多醣
mL	毫升
min.	分鐘
MTBE	甲基第三丁基醚
PBMC	外周血液單核細胞
PyBOB	六氟磷酸(苯并三唑-1-基)氧基三吡咯啉基鎂
RP-HPLC	逆相高壓液相層析
Rt	滯留時間
rt	室溫
sat.	飽和
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三 氧化物
THF	四氫呋喃

TFA	三氟乙酸
TLC	薄層層析
TNF α	腫瘤壞死因子 α
μ M	微莫耳
UPLC	超高效層析

本申請案中所描述之本發明之各種態樣藉由以下實例來說明，其不意欲以任何方式限制本發明。

本文所描述之實例測試實驗用以說明本發明且本發明不限於所給出之實例。

實驗部分 - 總則

在實驗部分中未描述合成之所有試劑為市售的，或為已知化合物，或可藉由熟習此項技術者已知之方法由已知化合物形成。

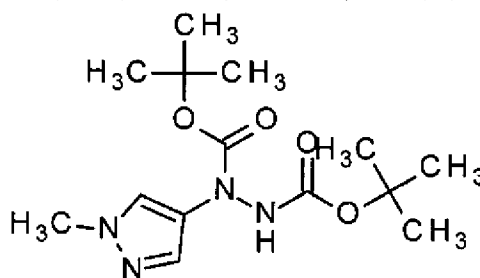
根據本發明方法製造之化合物及中間物可能需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者所熟知且可存在純化相同化合物之若干方式。在一些情況下，可不必純化。在一些情況下，化合物可藉由結晶來純化。在一些情況下，可使用適合溶劑攪拌去雜質。在一些情況下，化合物可藉由使用例如預填充矽膠筒(例如 Biotage SNAP 筒 KP-Sil[®] 或 KP-NH[®] 與 Biotage 自動純化器系統(SP4[®] 或 Isolera Four[®])組合)及溶離劑(諸如己烷/乙酸乙酯或 DCM/甲醇之梯度)進行層析，尤其急驟管柱層析來純化。在一些情況下，化合物可藉由製備型 HPLC 純化，該製備型 HPLC 使用例如配備有二極體陣列偵測器及/或聯機電噴霧電離質譜儀之 Waters 自動純化器，與適合之預填充逆相管柱及可含有添加劑(諸如三氟乙酸、甲酸或氨水)的諸如水及乙腈之梯度之溶離劑組合。

在一些情況下，如上文所描述之純化方法可提供具有足夠鹼性或酸性官能基、呈鹽形式的彼等本發明化合物，諸如在本發明化合物為足夠鹼性之情況下，例如呈三氟乙酸鹽或甲酸鹽形式；或在本發明化合物為足夠酸性之情況下，例如呈銨鹽形式。此類型之鹽可藉由熟習此項技術者已知之各種方法分別轉化為其游離鹼或游離酸形式，或用作隨後生物分析中之鹽。應理解，如所分離且如本文所述之本發明化合物之特定形式(例如鹽、游離鹼等)未必為該化合物可應用於生物分析以便定量特定生物活性之唯一形式。

實驗部分 - 中間物

中間物1

1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)肼-1,2-二甲酸二第三丁酯



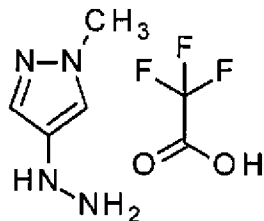
向冷卻至 -78°C 之1.5 g 4-溴-1-甲基-1H-吡唑於30 mL四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加1.7 mL正丁基鋰(2 M於THF中)。在 -78°C 下攪拌30分鐘後，逐滴添加2.1 g偶氮二甲酸二第三丁酯於10 mL四氫呋喃中之溶液。1小時後，反應混合物升溫至 -20°C 且用冰淬滅。在升溫至環境溫度後，過濾混合物且用四氫呋喃沖洗。將所得固體溶解於二氯甲烷與水之混合物中，且將混合物相分離。在真空蒸發後，對殘餘物進行管柱層析(石油醚/乙酸乙酯2:1)，產生800 mg 1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)肼-1,2-二甲酸二第三丁酯。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, 25°C , 甲醇- d_4): δ [ppm] = 1.44 (s, 18H); 3.77

(s, 3H); 7.17-7.28 (m, 1H); 7.61-7.67 (m, 1H); 9.60 (s, 1H)。

中間物2

4-胍基-1-甲基-1H-吡唑三氟乙酸鹽 (1:1)

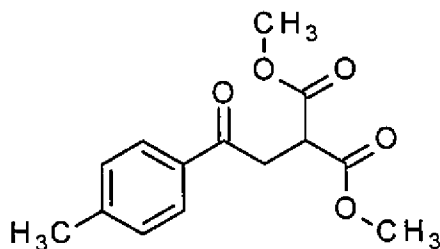


800 mg 中間物1於15 mL二氯甲烷及1 mL三氟乙酸中之混合物在室溫下攪拌3小時。混合物蒸發至乾，得到750 mg (粗)產物，其可未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, 25 °C, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.79 (s, 3H); 7.33 (s, 1H); 7.57 (s, 1H); 9.49 (br s, 3H)。

中間物3

[2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯

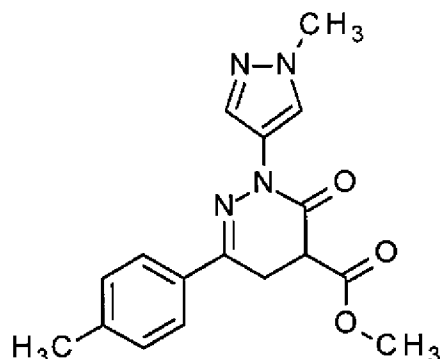


49.6 g 2-溴-1-(4-甲基苯基)乙酮於300 mL丙酮中之溶液在室溫下逐滴添加至10 g 丙二酸二甲酯於120 mL丙酮中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌4小時。隨後真空移除溶劑。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯 10:1)純化殘餘物，產生10.3 g [2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25 °C, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.38 (s, 3H); 3.60 (d, 2H); 3.68 (s, 6H); 3.97 (t, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.89 (d, 2H)。

中間物4

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

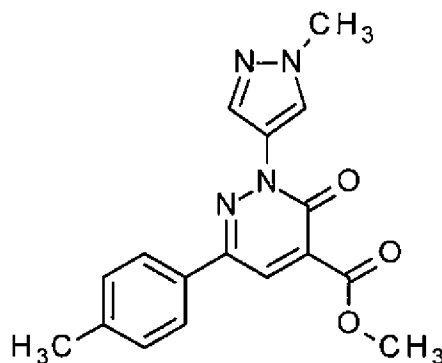


818 mg 中間物3及700 mg 中間物2於20 mL乙醇中之混合物在80℃下攪拌2小時。隨後真空移除溶劑。藉由管柱層析(石油醚/乙酸乙酯3:2)純化殘餘物，產生500 mg 6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25℃, CDCl_3): δ [ppm] = 2.41 (s, 3H); 3.14 (dd, 1H); 3.51 (dd, 1H); 3.76 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.27 (d, 2H, 信號部分低於 CDCl_3 信號); 7.74 (d, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.00 (s, 1H)。

中間物5

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

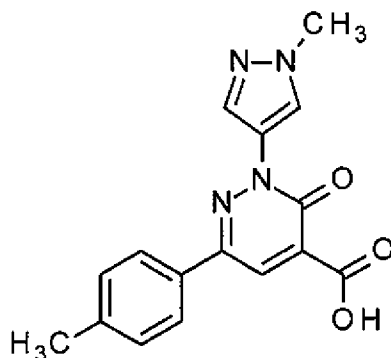


450 mg中間物4及371 mg氯化銅(II)於20 mL乙腈中之混合物在90℃下攪拌2小時。在真空蒸發後，藉由管柱層析(二氯甲烷/甲醇20:1)純化殘餘物，產生380 mg 6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.34 (d, 2H); 7.93 (d, 2H); 8.08 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.49 (s, 1H)。

中間物6

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

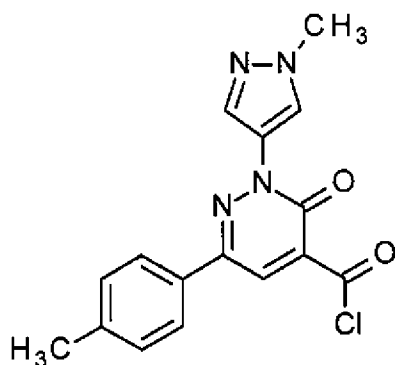


380 mg中間物5於30 mL乙腈中之混合物用溶解於2 mL水中之147 mg氫氧化鋰處理。反應混合物在室溫下攪拌3小時。隨後，pH值用鹽酸(10%)調節至5-6。固體藉由過濾收集，用水洗滌三次且在烘箱中乾燥，產生310 mg 6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25℃, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.37 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.32 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.95 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.40 (s, 1H)。

中間物7

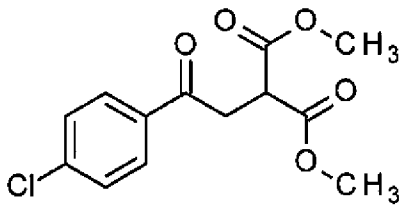
6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯氯



110 mg 乙二醯氯緩慢添加至180 mg 中間物6於10 mL 二氯甲烷及0.1 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中。反應混合物在0℃下攪拌1小時。混合物蒸發至乾，得到260 mg 粗物質6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯氯，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

中間物8

[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯

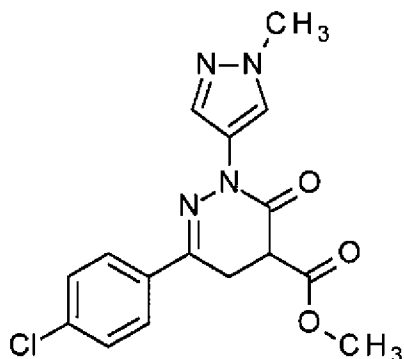


將2-氯-1-(4-氯苯基)乙酮(25 g，107.1 mmol)溶解於丙酮(500 mL)中。隨後，在室溫下添加丙二酸二甲酯(31.1 g，235.4 mmol)及碳酸鉀(22.2 g，160.6 mmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物在真空下減壓至其體積的一半。隨後，將殘餘物倒入水中。分離各層且用乙酸乙酯萃取水相兩次。合併之有機層用水及濃縮氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化粗產物，產生12.21 g (36%)標題產物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.63 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.97 (t, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.99 - 8.03 (m, 2H)。

中間物9

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

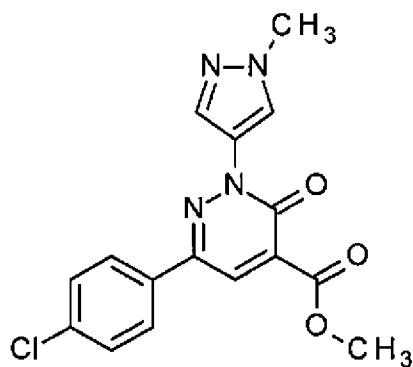


將[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯(1360 mg, 4.78 mmol)及乙酸鈉(1037 mg, 12.65 mmol)溶解於乙酸(40 mL)中。隨後，逐份添加4-胍基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽(780 mg, 4.22 mmol)。將其在室溫下攪拌1小時及在50℃下攪拌20小時。將反應混合物冷卻且在減壓下在旋轉式蒸發器上濃縮。添加乙酸乙酯及水以溶解殘餘物。添加濃縮碳酸氫鈉水溶液，分離各相，且用乙酸乙酯萃取水層(用80 mL四次)。合併之有機層用水洗滌兩次，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化殘餘物，得到530 mg (36%)標題產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.35 - 3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 7.52 - 7.57 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.92 - 7.96 (m, 2H), 8.08 (s, 1H)。

中間物10

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

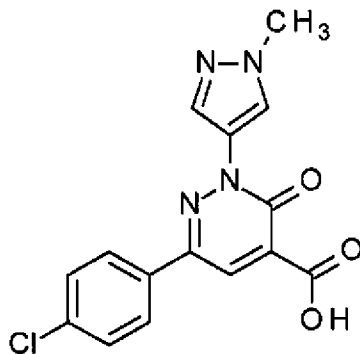


將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(600 mg, 1.730 mmol)溶解於乙腈(40 mL)中。添加二氯化銅(698 mg, 5.191 mmol)。將其在90°C下攪拌4小時。將其冷卻且在旋轉式蒸發器上濃縮。添加水，剩餘固體藉由抽吸過濾，用水洗滌五次且在50°C下在真空中乾燥，產生741 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.59 (d, 2H), 8.05 - 8.13 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H)。

中間物11

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



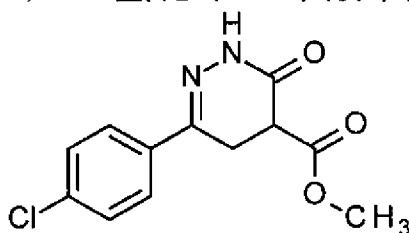
將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(600 mg, 1.74 mmol)溶解於乙腈(60 mL)中。在室溫下添加氫氧化鋰(125 mg, 5.221 mmol)於水(1.90 mL)中之溶液。將其在40°C下攪拌10小時。添加水且用2 N HCl將pH調節至4。在抽吸下濾出沈澱物，用水

洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥，獲得520 mg (90%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.91 (s, 3H), 7.54 (br d, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 3H), 8.41 (s, 1H)。

中間物12

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

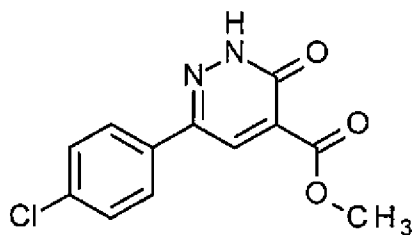


將[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯(16.30 g, 57.25 mmol)溶解於乙酸(203 mL)中。在室溫下添加胼於THF中之溶液(80 mL, 1.0 M, 80 mmol)。將其在75°C下攪拌5.5小時且在室溫下攪拌隔夜。隨後，將其在75°C下攪拌。在2.5小時後，添加胼於THF中之溶液(24 mL, 1.0 M, 24 mmol)且在75°C下繼續攪拌1.5小時。冷卻反應混合物，且添加水(1 L)。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，獲得12.14 g (80%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.16 (dd, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.75 - 7.79 (m, 2H), 11.31 (s, 1H)。

中間物13

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

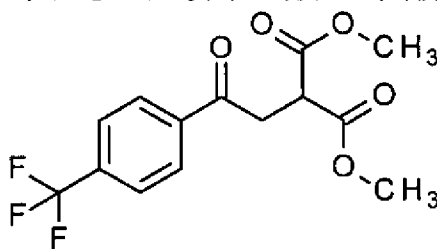


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫嘧啶-4-甲酸甲酯(4.97 g, 18.64 mmol)溶解於乙腈(350 mL)中。添加二氯化銅(6.26 g, 46.59 mmol)且將其在70℃下攪拌5.5小時。隨後，再添加二氯化銅(0.626 g, 4.66 mmol)且在70℃下繼續攪拌1小時。將反應混合物冷卻且在旋轉式蒸發器上濃縮至其體積的一半。添加水(300 mL)且攪拌反應混合物10分鐘。沈澱物藉由抽吸過濾，用水洗滌三次且在50℃下在真空下乾燥，得到4.793 g (97%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.85 (s, 3H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.89 - 7.93 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 13.70 (s, 1H)。

中間物14

{2-氧代-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}丙二酸二甲酯



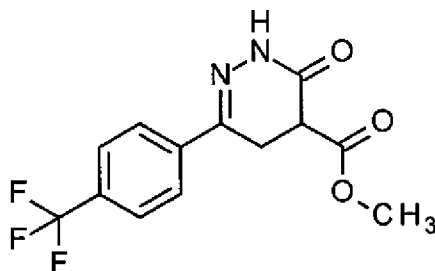
將丙二酸二甲酯(9.894 g, 74.89 mmol)及碳酸鉀(7.763 g, 56.17 mmol)添加至丙酮(140 mL)中。在冷卻(0-5℃)下，逐滴添加2-溴-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酮(10 g, 37.4 mmol)於丙酮(60 mL)中之溶液。將其在0-5℃下攪拌2小時且在室溫下攪拌隔夜。在旋轉蒸發器上移除揮發性化合物。添加水及乙酸乙酯，分離各層且用乙酸乙酯萃取水相兩次。合併之有機層用濃縮氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由急驟層析(矽

膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化粗產物，得到8.03 g (67%)標題產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 氯仿- d_3): δ [ppm] = 3.65 (d, 2H), 3.79 (s, 6H), 4.10 (t, 1H), 7.73 - 7.77 (m, 2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H)。

中間物15

3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

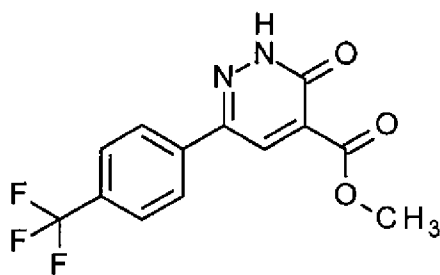


將{2-氧代-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}丙二酸二甲酯(5.68 g, 17.55 mmol)溶解於乙酸(64 mL)中。在室溫下添加胼於THF中之溶液(35 mL, 1.0 M, 35 mmol)。將其在75°C下攪拌3.5小時。隨後，添加胼於THF中之溶液(3.5 mL, 1.0 M, 3.5 mmol)且在75°C下繼續攪拌1小時。冷卻反應混合物，且添加水(0.6 L)。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，產生4.06 g (76%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.23 (dd, 1H), 3.28 - 3.36 (m, 1H及水信號), 3.68(s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 11.43 (s, 1H)。

中間物16

3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

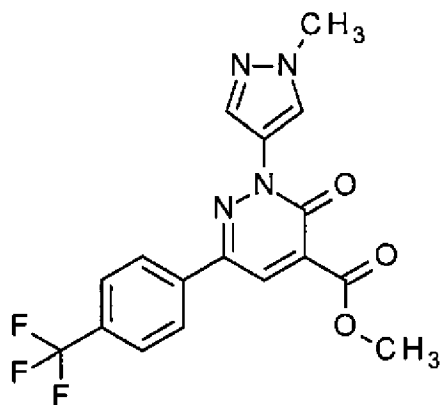


將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(4.06 g, 13.52 mmol)溶解於乙腈(180 mL)中。添加二氯化銅(4.55 g, 33.81 mmol)且將其在90°C下攪拌2.5小時。將反應混合物冷卻且在旋轉式蒸發器上濃縮至其體積的一半。添加水(350 mL)且攪拌反應混合物10分鐘。沈澱物藉由抽吸過濾，用水洗滌三次且在50°C下在真空下乾燥，得到3.67 g (91%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.86 (s, 3H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 13.83 (s, 1H)。

中間物17

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



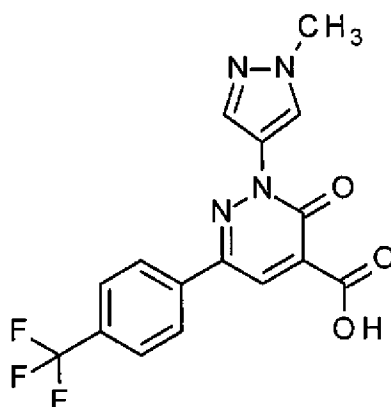
將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.5 g, 1.68 mmol)溶解於DMF (26.6 mL)中。添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(698 mg, 3.53 mmol)、2,2'-聯吡啶(655 mg, 4.19 mmol)、碳酸氫鉀(390 mg, 2.01 mmol)及無水二乙酸銅(380.7

mg, 2.10 mmol)。將其在室溫下攪拌21小時。添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡啶(349 mg, 1.68 mmol)且在室溫下繼續攪拌隔夜。添加水(5 mL)且用2 N HCl (3.5 mL)將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌三次且在50°C下在真空下乾燥，得到594 mg (63%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.88 (br d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.28 (br d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)。

中間物18

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



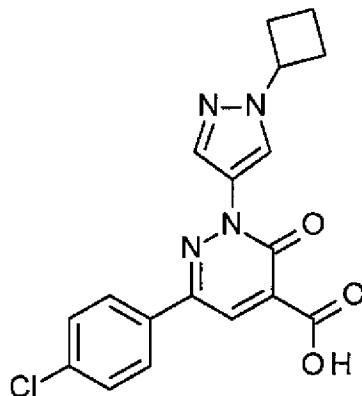
將2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(590 mg, 1.56 mmol)溶解於乙腈(54 mL)中。在室溫下添加氫氧化鋰(112 mg, 4.70 mmol)於水(1.7 mL)中之溶液。將其在室溫下攪拌3小時。添加水(100 mL)且用2 N HCl將pH調節至6。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，產生345 mg (45%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.93 (br s, 3H), 7.47 -

8.39 (m, 7H)。

中間物19

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



步驟1：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.5 g，1.89 mmol)溶解於DMF (15 mL)中。添加1-環丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡唑(1406 mg，5.67 mmol)、2,2'-聯吡啶(737.7 mg，4.72 mmol)、碳酸氫鈉(318 mg，3.78 mmol)及無水二乙酸銅(429 mg，3.79 mmol)。將其在室溫下攪拌96小時。添加水且用2 N HCl將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌三次且在50°C下在真空下乾燥，得到370 mg (36%)甲酯，其未經進一步純化即用於相繼步驟中。

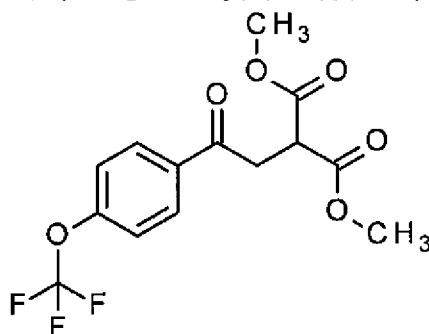
步驟2：將該酯(293 mg，0.76 mmol)溶解於乙腈(16.7 mL)中。在室溫下添加氫氧化鋰(55 mg，2.28 mmol)於水(0.65 mL)中之溶液。將其在室溫下攪拌隔夜。添加水且用2 N HCl將pH調節至6。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，產生93 mg (33%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99%

B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 0.64$ min；MS (ESIpos): $m/z = 371.3$ $[M+H]^+$

中間物20

{2-氧代-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}丙二酸二甲酯



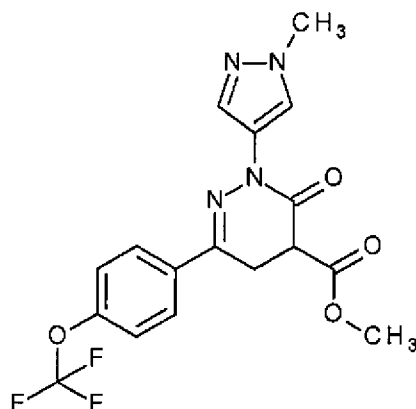
將4.1 g 丙二酸二甲酯及3.2 g 碳酸鉀添加至4.4 g 2-溴-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙-1-酮於110 mL 丙酮中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後用水淬滅。蒸發丙酮且剩餘水相用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯梯度，至多30%乙酸乙酯)純化殘餘物，產生4.9 g {2-氧代-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}丙二酸二甲酯。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.22$ min；MS (ESIpos): $m/z = 335$ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.33 (s, 6 H), 3.62 - 3.67 (m, 2 H), 3.99 (t, 1 H), 7.52 (dd, 2 H), 8.11 - 8.16 (m, 2 H)。

中間物21

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3,4,5-四氫噻

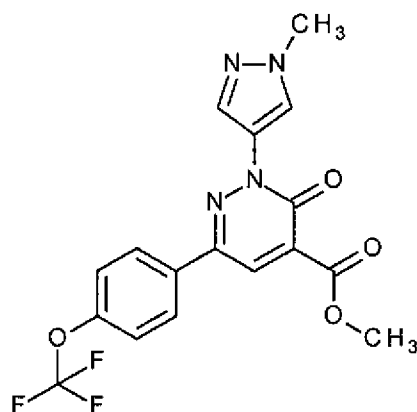
噻-4-甲酸甲酯

954 mg {2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯、1111 mg 4-胼基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽及1053 mg 乙酸鈉於27 mL AcOH中之混合物在室溫下攪拌14小時且在50℃下攪拌6小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於水及乙酸乙酯中，隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液。分離各相且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾。藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯梯度，至多80%乙酸乙酯)純化殘餘物，產生559 mg 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.40 - 3.43 (m, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.04 (t, 1 H), 7.48 (d, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 8.04 (d, 2 H), 8.08 (s, 1 H)。

中間物22

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

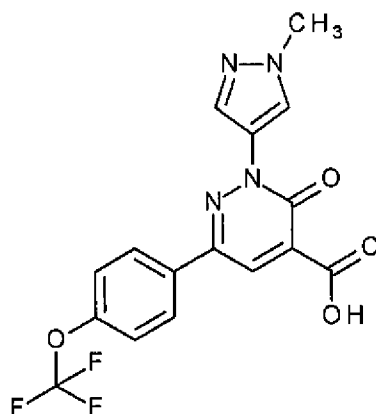


686 mg 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯及698 mg 氯化銅(II)於23 mL 乙腈中之混合物在50℃下攪拌2小時且在90℃下攪拌3小時。真空蒸發後，將殘餘物懸浮於水中且濾出沈澱物，產生528 mg 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.52 (d, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.15 - 8.20 (m, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H)。

中間物23

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



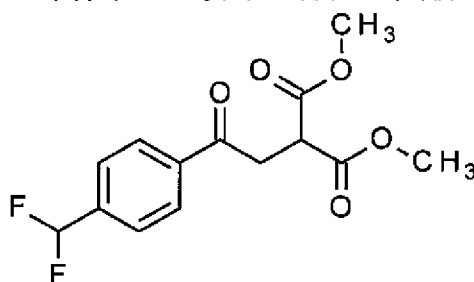
528 mg 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯及1.7 mL 2 N 氫氧化鈉水溶液於7 mL 四氫呋喃

中之混合物在室溫下攪拌14小時。隨後用1 M鹽酸將pH值調節至3且濾出沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生458 mg 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.92 (s, 3 H), 7.51 (d, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.17 - 8.24 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H)。

中間物24

{2-[4-(二氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯

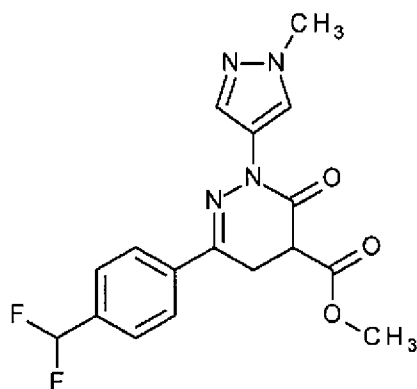


2.5 g 2-溴-1-[4-(二氟甲基)苯基]乙酮(CAS 1227004-73-0)、4.6 mL 丙二酸二甲酯及2.1 g碳酸鉀於70 mL丙酮中之混合物在室溫下攪拌14小時。完全轉化(TLC)後，將反應混合物倒入水中且減壓蒸發丙酮。所得溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併之有機相用水及鹽水洗滌且真空蒸發溶劑。藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯梯度至40%乙酸乙酯)純化殘餘物，產生1.45 g {2-[4-(二氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.64-3.70 (m, 8H); 4.00 (t, 1H); 7.15 (t, 1H); 7.74 (d, 2H); 8.12 (d, 2H)。

中間物25

6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

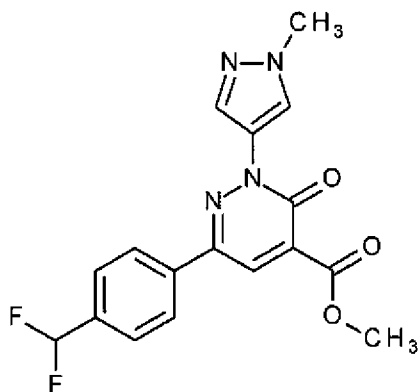


75 mg {2-[4-(二氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯、44 mg 4-胍基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽及53 mg 乙酸鈉於2.5 mL AcOH中之混合物在室溫下攪拌1小時且在50°C下攪拌24小時。再添加88 mg 4-胍基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽且在50°C下攪拌反應混合物6小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於水及乙酸乙酯中，隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液。分離各相且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾。殘餘物藉由HPLC（儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm）純化，產生24 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噁嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.43 (dd, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.02 - 4.08 (m, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 8.09 (s, 1 H)。

中間物26

6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸甲酯

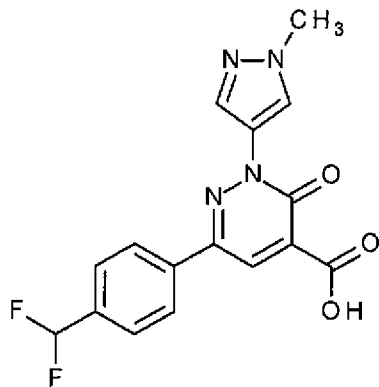


495 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯及551 mg氯化銅(II)於15 mL乙腈中之混合物在90℃下攪拌2小時。真空蒸發後，將殘餘物懸浮於水中且濾出沈澱物，產生451 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.13 (t, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.20 (d, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H)。

中間物27

6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



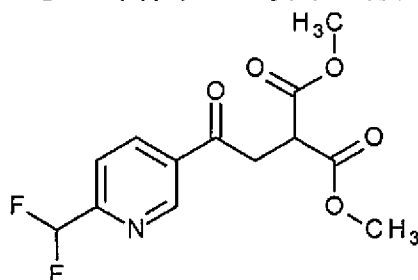
451 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯及6 mL 1 N氫氧化鈉水溶液於19 mL四氫呋喃中之混合物在室溫下攪拌48小時。隨後用1 M鹽酸將pH值調節至3且濾出沈澱

物，用水洗滌且真空乾燥，產生190 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.93 (s, 3 H), 7.13 (t, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.23 (d, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H)。

中間物28

{2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯

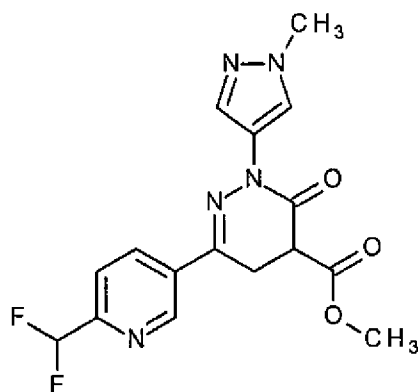


5 g 2-溴-1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙酮、4.5 mL 丙二酸二甲酯及 4.1 g 碳酸鉀於140 mL 丙酮中之混合物在室溫下攪拌14小時。完全轉化 (TLC)後，將反應混合物倒入水中且減壓蒸發丙酮。所得溶液用乙酸乙酯萃取三次，合併之有機相用水及鹽水洗滌且真空蒸發溶劑。藉由管柱層析 (二氯甲烷/甲醇梯度至20%甲醇)純化殘餘物，產生1.1 g {2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.69 (s, 6 H), 3.74 (d, 2 H), 4.01 (t, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 8.53 (dd, 1 H), 9.24 (d, 1 H)。

中間物29

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

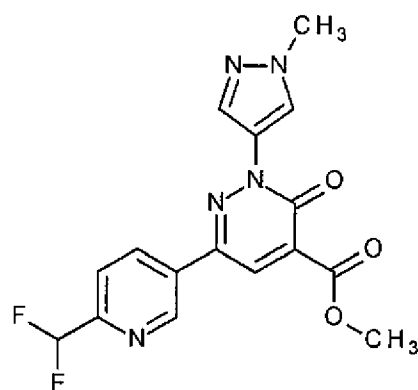


424 mg {2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯、549 mg 4-胼基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽及520 mg乙酸鈉於13 mL AcOH中之混合物在室溫下攪拌1小時且在50℃下攪拌2小時。濃縮反應混合物，且將殘餘物溶解於水及乙酸乙酯中，隨後添加飽和碳酸氫鈉水溶液。分離各相且用乙酸乙酯萃取水相三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾。藉由管柱層析(二氯甲烷/甲醇梯度至8%甲醇)純化殘餘物，產生240 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.39 - 3.56 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.05 - 4.12 (m, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 9.19 (d, 1 H)。

中間物30

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

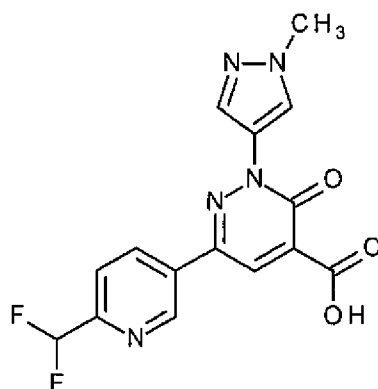


240 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯及266 mg氯化銅(II)於9 mL乙腈中之混合物在90°C下攪拌2小時。真空蒸發後，將殘餘物懸浮於水中，濾出沈澱物且乾燥，產生184 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 7.05 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 8.63 (dd, 1 H), 9.33 (d, 1 H)。

中間物31

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



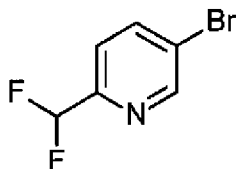
133 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯及0.46 mL 2 N氫氧化鈉水溶液於2 mL四氫呋喃中之混合物在室溫下攪拌14小時。隨後用1 M鹽酸將pH值調節至3且濾出沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生103 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.93 (s, 3 H), 6.91 - 7.21 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.55 (d, 2 H), 8.66 (dd, 1 H), 9.36

(d, 1 H)。

中間物32

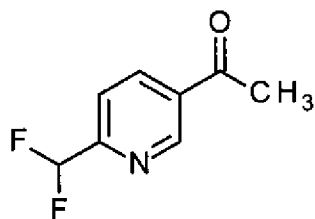
5-溴-2-(二氟甲基)吡啶



將5-溴吡啶-2-甲醛(30 g, 161.29 mmol, 1.00 eq)於二氯甲烷(800 mL)中之溶液置於2000 mL 4頸圓底燒瓶中。此後在0℃下在攪拌下逐滴添加DAST (三氟化二乙基胺基硫) (40 g, 1.08 mol, 6.69 eq)。所得溶液在室溫下攪拌12小時。隨後藉由添加水來淬滅反應。用碳酸鈉(2 mol/L)將溶液之pH值調節至8。用3×500 mL二氯甲烷萃取所得溶液且合併有機層。用1×300 mL H₂O洗滌所得混合物。用1×300 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(1:10)一起施用於矽膠管柱上。此產生呈黃色油狀之18 g (54%) 5-溴-2-(二氟甲基)吡啶。

中間物33

1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙酮

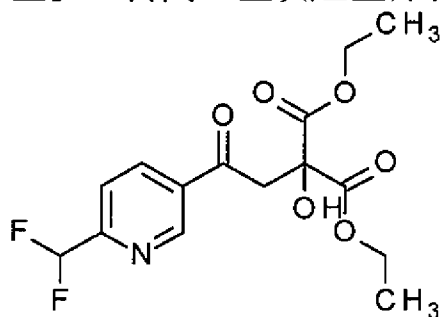


將5-溴-2-(二氟甲基)吡啶(18 g, 86.54 mmol, 1.00 eq)於二噁烷(180 mL)中之溶液、三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫烷(35 g, 96.91 mmol, 1.12 eq)、肆(三苯基膦)鈀(3 g, 2.60 mmol, 0.03 eq)置於500 mL 4頸圓底燒瓶中。所得溶液在100℃下攪拌2小時。用水浴冷卻反應混合物。隨

後藉由添加250 mL (2N) HCl淬滅反應。用碳酸鈉(2 mol/L)將溶液之pH值調節至8。用3×500 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×200 mL H₂O洗滌所得混合物。用1×200 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(1:10)一起施用於矽膠管柱上。此產生呈黃色油狀之10 g (68%) 1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙-1-酮。

中間物34

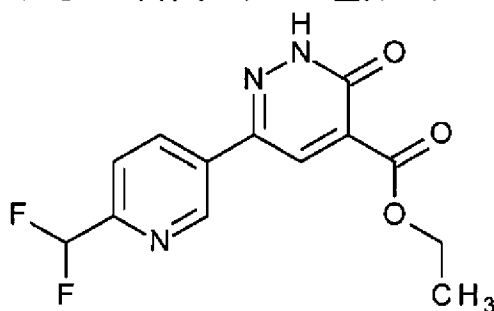
{2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-氧代乙基}(羥基)丙二酸二乙酯



將1-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]乙-1-酮(10 g, 58.43 mmol, 1.00 eq)及2-氧代丙二酸1,3-二乙酯(15 g, 86.13 mmol, 1.47 eq)置於100 mL圓底燒瓶中。所得溶液在130℃下攪拌24小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈紅色油狀之24 g (粗) 2-[2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-氧代乙基]-2-羥基丙二酸1,3-二乙酯，其未經進一步純化即使用。

中間物35

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

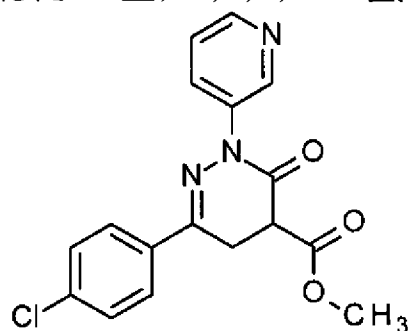


將2-[2-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-氧代乙基]-2-羥基丙二酸1,3-二乙酯(24 g, 69.51 mmol, 1.00 eq)於乙醇(200 mL)及肼(15 mL)中之溶液置於500 mL圓底燒瓶中。所得溶液在80°C下攪拌12小時。隨後藉由添加水來淬滅反應。用3×300 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×100 mL水洗滌所得混合物。用1×100 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(2:1)一起施用於矽膠管柱上。此產生呈黃色固體狀之2.8 g (14%) 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] = 13.84 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 4.35 (m, 2H), 1.33 (t, 3H)。

中間物36

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫噁嗪-4-甲酸甲酯



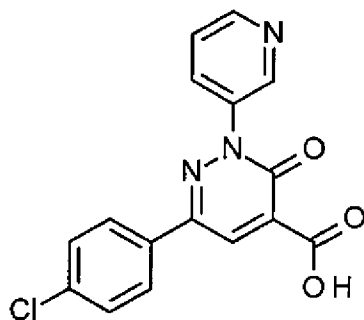
將[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯(1.88 g, 6.60 mmol)及乙酸鈉(3.25 g, 39.62 mmol)溶解於乙酸(50 mL)中。隨後，逐份添加3-肼基吡啶鹽酸鹽(1:1) (0.961 g, 6.60 mmol)。將其在室溫下攪拌24小時。再添加3-肼基吡啶鹽酸鹽(1:1) (0.961 g, 6.60 mmol)且在室溫下繼續攪拌24小時。隨後，再次添加3-肼基吡啶鹽酸鹽(1:1) (0.961 g, 6.60 mmol)且將其在室溫下攪拌24小時。最後，將其在80°C下攪拌7小時。將反應混合

物冷卻且在減壓下在旋轉式蒸發器上濃縮。添加乙酸乙酯及水以溶解殘餘物。添加濃縮碳酸氫鈉水溶液，分離各相，且用乙酸乙酯萃取水層三次。合併之有機層用水洗滌三次，經硫酸鎂乾燥且濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱：YMC-Triart C18 5 μ m 100 $\times$ 50mm，流動相：(水 + 0.1體積%甲酸(99%))/乙腈，梯度)純化，產生398 mg (18%)標題產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.43 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.11 (dd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.51 - 7.56 (m, 2H), 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.97 (ddd, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.77 (d, 1H)。

中間物37

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



步驟1：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.0 g，2.909 mmol)溶解於乙腈(60 mL)中。添加二氯化銅(1.173 g，8.727 mmol)。將其在90 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌4小時。將其冷卻且在旋轉式蒸發器上濃縮。添加水，剩餘固體藉由抽吸過濾，用水洗滌五次且在50 $^{\circ}\text{C}$ 下在真空中乾燥24小時，產生1.262 g 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

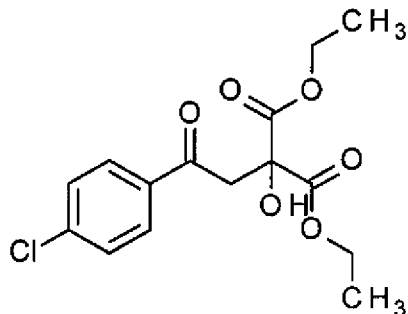
步驟2：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.00 g，2.93 mmol)溶解於乙腈(100 mL)中。在室溫下添加氫氧化鋰(210 mg，8.778 mmol)於水(3.2 mL)中之溶液。將其在40 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌10

小時。添加水且用0.5 N HCl將pH調節至6-7。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且在50℃下在真空中乾燥，產生910 mg (95%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.54 (br d, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 3H), 8.11 (br d, 1H), 8.63 (br d, 1H), 8.88 (br d, 1H)。

中間物38

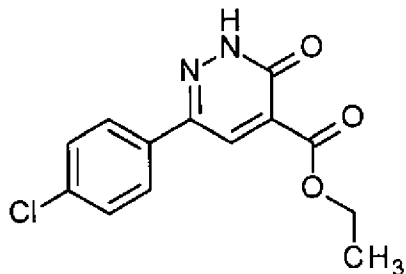
2-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)-2-羥基丙二酸二乙酯



4-氯苯乙酮(30 g, 194.8 mmol)及酮基丙二酸二乙酯(45 mL, 292.2 mmol)之混合物在130℃下加熱48小時。藉由TLC監測反應且在完成後，將反應混合物冷卻且用戊烷濕磨，得到呈淺黃色液體狀之2-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)-2-羥基丙二酸二乙酯(50 g, 79%, LC-MS 98%)。

中間物39

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯



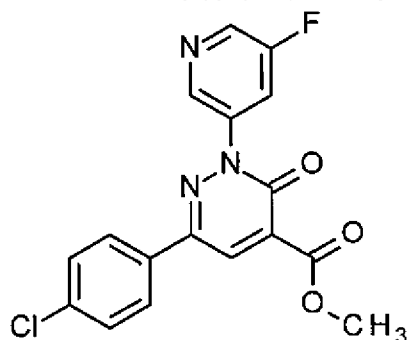
2-(2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基)-2-羥基丙二酸二乙酯(50 g, 152.43 mmol)及胼二鹽酸鹽(19.2 g, 182.9 mmol)於乙醇(500 mL)中之混合物在

回流下加熱16小時。藉由TLC監測反應。完成後，冷卻反應混合物且減壓濃縮。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液(500 mL)中且用乙酸乙酯(3 × 600 mL)萃取。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑EtOAc/己烷30:70)純化粗產物，得到呈淡黃色固體狀之6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(21 g，42%，LC-MS 95%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H), 4.31 (q, 2 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 13.68 (br s, 1 H)。

中間物40

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

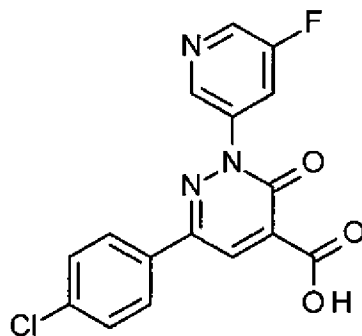


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(682.3 mg，2.578 mmol)溶解於DMF (27 mL)中。添加3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)吡啶(1150 mg，5.156 mmol)、2,2'-聯吡啶(1007 mg，6.445 mmol)、碳酸鈉(328 mg，3.093 mmol)及無水二乙酸銅(585 mg，3.222 mmol)。將其在40℃下攪拌5小時。冷卻反應混合物，添加水且用2 N HCl將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌，且在50℃下在真空下乾燥。藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化粗物質，得到174 mg (13%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.23 (ddd, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.86 (br t, 1H)。

中間物41

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

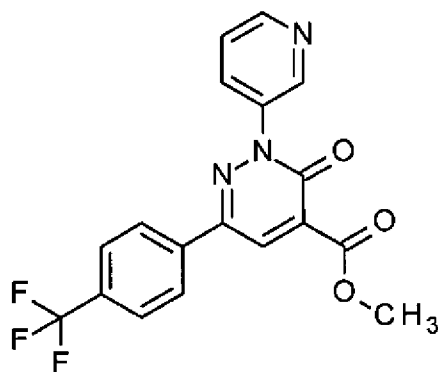


將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯 (170 mg, 0.473 mmol) 溶解於THF (8 mL) 中。在室溫下添加氫氧化鋰 (34 mg, 1.418 mmol) 於水 (0.40 mL) 中之溶液。將其在室溫下攪拌24小時。添加水且用2 N HCl將pH調節至6。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，產生157 mg (96%) 標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.24 (dt, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.87 (s, 1H)。

中間物42

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

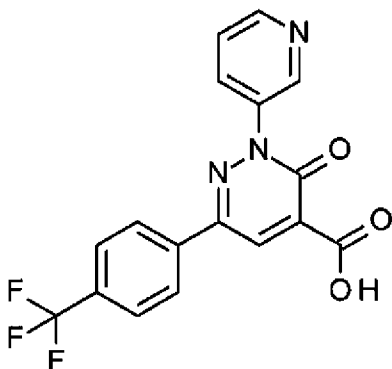


將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(2 g, 6.71 mmol)溶解於DMF (90 mL)中。添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(2.75 g, 13.41 mmol)、2,2'-聯吡啶(2.62 g, 16.77 mmol)、碳酸鈉(0.85 g, 8.02 mmol)及無水二乙酸銅(1.52 g, 8.37 mmol)。將其在60℃下攪拌3小時。用冰浴冷卻反應混合物，添加水(240 mL)且用2 N HCl (20 mL)將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌，且在50℃下在真空下乾燥，得到1.8 g (72%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.15 - 8.21 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.68 (br d, 1H), 8.93 (br s, 1H)。

中間物43

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



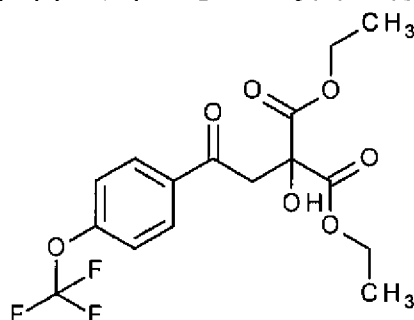
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.80 g, 4.80 mmol)溶解於THF (28 mL)中。在室溫下添加氫氧化鋰

(345 mg, 23.95 mmol)於水(5 mL)中之溶液。將其在室溫下攪拌隔夜。添加水(100 mL)且用2 N HCl (4.5 mL)將pH調節至6。向反應混合物中添加二氯甲烷(50 mL)及氯仿(50 mL)，分離有機層且棄去。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，產生1036 mg (60%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.60 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 3H), 8.64 (d, 1H), 8.89 (d, 1H)。

中間物44

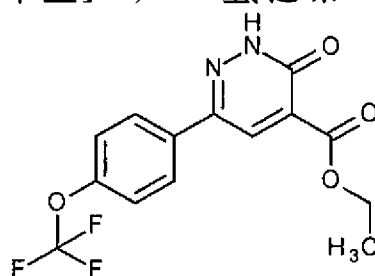
羥基{2-氧代-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}丙二酸二乙酯



在130°C下加熱1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙酮(20 g, 98.03 mmol)及酮基丙二酸二乙酯(23 mL, 147.02 mmol)之混合物48小時，且藉由TLC監測反應。在完成後，將反應混合物冷卻至0-5°C且用石油醚濕磨，得到呈淺黃色液體狀之2-羥基-2-(2-氧代-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丙二酸二乙酯3 (35 g, 94%, LC-MS 98%)。

中間物45

3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

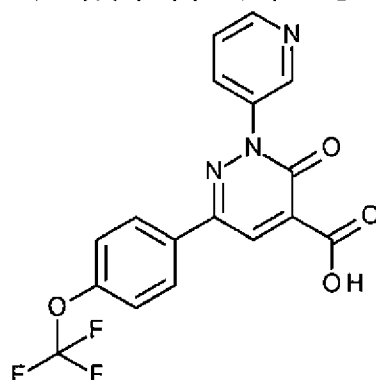


2-羥基-2-(2-氧代-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙基)丙二酸二乙酯(35 g, 92.5 mmol)及胼二鹽酸鹽(10.6 g, 101.31 mmol)於乙醇(350 mL)中之混合物在回流下加熱16小時且藉由TLC監測反應。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮，使用飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)將pH調節至7且萃取至乙酸乙酯(3 × 350 mL)中。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮，得到粗產物。藉由管柱層析(矽膠，溶離劑EtOAc/己烷30:70)純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之3-氧代-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(12 g, 40%, LC-MS 97%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H), 4.31 (q, 2 H), 7.49 (d, 2 H), 7.97 - 8.04 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 13.70 (br s, 1 H)。

中間物46

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



將3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(2 g, 6.1 mmol)溶解於DMF (80 mL)中。添加吡啶-3-基酮酸(1.5 g, 12.2 mmol)、2,2'-聯吡啶(4.76 g, 30.46 mmol)、碳酸鈉(0.775 g, 7.3 mmol)及無水二乙酸銅(2.76 g, 15.23 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌4小時，冷卻，隨後添加6 mL 2 N氫氧化鈉水溶液。添加水，濾出沈澱物且真空乾燥，產生2.5 g標題化合物。

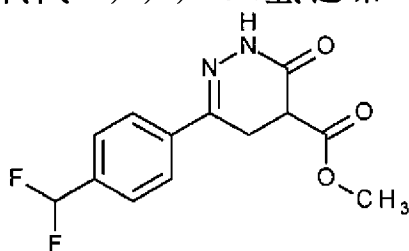
LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：

第 108 頁(發明說明書)

Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸 (99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.14$ min；MS (ESIpos): $m/z = 378.4$ $[M+H]^+$

中間物47

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

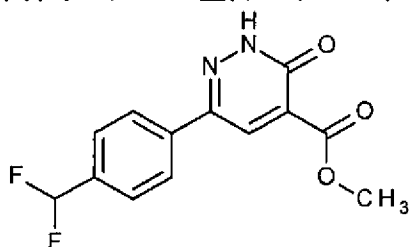


2.9 g {2-[4-(二氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯及13.5 mL含肼之THF (1M)於乙酸中之混合物在70℃下攪拌4小時。再添加10 mL含肼之THF (1M)且在70℃下攪拌反應混合物4小時。添加水，濾出形成的沈澱物且真空乾燥，產生2.1 g標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.15 - 3.32 (m, 2 H), 3.65 - 3.69 (m, 3 H), 3.77 (dd, 1 H), 7.08 (t, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.89 (d, 2 H), 11.36 (s, 1 H)。

中間物48

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



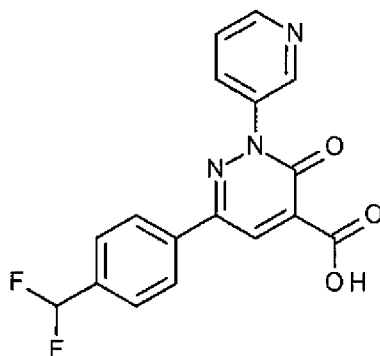
2089 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯及2487 mg氯化銅(II)於215 mL乙腈中之混合物在50℃下攪拌1小時。真

空蒸發後，將殘餘物懸浮於水中且濾出沈澱物，產生1420 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.85 (s, 3 H), 7.12 (t, 1 H), 7.69 (d, 2 H), 8.03 (d, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 13.76 (s, 1H)。

中間物49

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

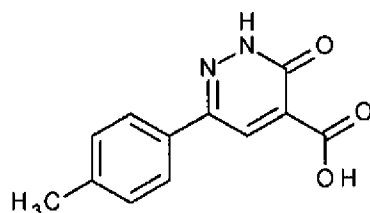


將6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(700 mg，2.5 mmol)溶解於DMF (32 mL)中。添加吡啶-3-基酰胺(614 mg，5 mmol)、2,2'-聯吡啶(1.95 g，12.5 mmol)、碳酸鈉(318 mg，3 mmol)及無水二乙酸銅(1.13 g，6.24 mmol)。反應混合物在80°C下攪拌5小時，冷卻，隨後添加水。藉由添加1 M氫氧化鈉水溶液將pH調節至9，濾出沈澱物且真空乾燥，產生481 mg標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 7.10 (t, 1 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.66 (d, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.06 (d, 2 H), 8.13 (br d, 1 H), 8.63 (br s, 1 H), 8.91 (br s, 1 H)。

中間物50

6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

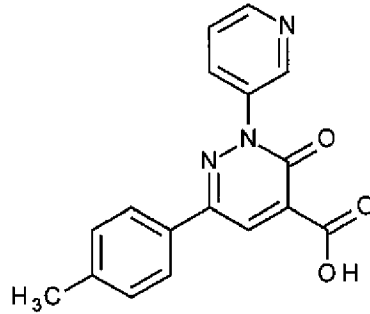


500 mg 6-氯-3-羥基噻嗪-4-甲酸乙酯及436 mg 4-甲基苯基酮於20 mL二噁烷中之溶液用磷酸三鉀(15 mL 0.5 M水溶液)及第二代RuPhos Pd預催化劑(CAS編號[1375325-68-0]；383 mg)處理，加熱至100℃且攪拌4小時。將反應混合物冷卻至室溫，濾出形成的沈澱物，用1,4-二噁烷(2 mL)洗滌且乾燥。所獲得之物質用水溶解且冷凍乾燥，得到標題化合物(406 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 2.35 (s, 3 H), 7.29 (d, 2 H), 7.89 (d, 2 H), 8.06 (s, 1 H)。

中間物51

6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



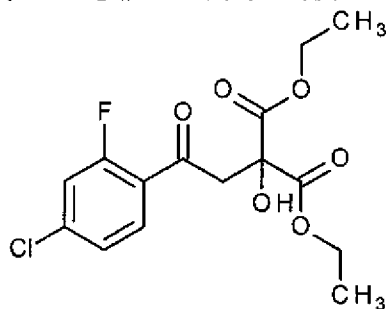
將6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg)溶解於DMF (3 mL)中。添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(89 mg)、2,2'-聯吡啶(170 mg)、碳酸鈉(28 mg)及無水二乙酸銅(99 mg)。在70℃下攪拌反應混合物4小時。過濾反應混合物且藉由RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45%

/ B 55% ; 流速 : 150 mL/min ; UV偵測 : 254 nm)純化 , 產生17 mg 6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。

LC-MS (儀器 : Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001 ; 管柱 : Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm ; 溶離劑A : 水 + 0.2體積%氨水 (32%) , 溶離劑B : 乙腈 ; 梯度 : 0-1.6 min 1-99% B , 1.6-2.0 min 99% B ; 流速0.8 mL/min ; 溫度 : 60℃ ; 注射 : 2 μ L ; DAD掃描 : 210-400 nm ; ELSD): $R_t = 0.58$ min ; MS (ESIpos): $m/z = 308.5$ $[M+H]^+$

中間物52

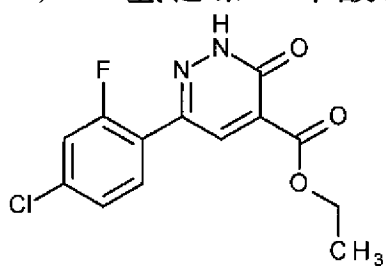
[2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基](羥基)丙二酸二乙酯



將1-(4-氯-2-氟苯基)乙-1-酮(10 g , 57.94 mmol , 1.00 eq)及2-氧代丙二酸1,3-二乙酯(15 mL)置於100 mL圓底燒瓶中。所得溶液在130℃下攪拌24小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈黑色油狀之24 g (粗) 2-[2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基]-2-羥基丙二酸1,3-二乙酯 , 其未經進一步純化即使用。

中間物53

6-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

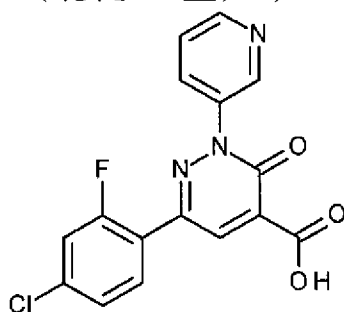


將2-[2-(4-氯-2-氟苯基)-2-氧代乙基]-2-羥基丙二酸1,3-二乙酯(24 g, 69.22 mmol, 1.00 eq)於乙醇(250 mL)及肼(15 mL)中之溶液置於500 mL圓底燒瓶中。所得溶液在80℃下攪拌12小時。隨後藉由添加200 mL水淬滅反應。用2×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×100 mL水洗滌所得混合物。用1×100 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空下濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(2:1)一起施用於矽膠管柱上。此產生呈粉紅色固體狀之2.9 g (14%) 6-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.29 (t, 3 H), 4.30 (q, 2 H), 7.44 (dd, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.74 (t, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 13.84 (s, 1 H)。

中間物54

6-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



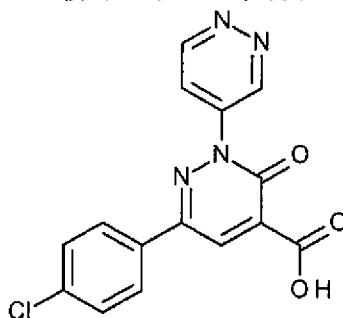
將6-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(500 mg)溶解於DMF (22 mL)中。添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(691 mg)、2,2'-聯吡啶(1.31 g)、碳酸鈉(214 mg)及無水二乙酸銅(765 mg)。在80℃下攪拌反應混合物5小時。冷卻後，添加1 M NaOH (1.7 mL)且在室溫下攪拌反應混合物48小時。添加1 M鹽酸水溶液直至產物沈澱。濾出沈澱物且真空乾燥，產生418 mg 6-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸，其未經進一步純化即使用。

第 113 頁(發明說明書)

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.04$ min；MS (ESIpos): $m/z = 346.3$ $[M+H]^+$

中間物55

3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸

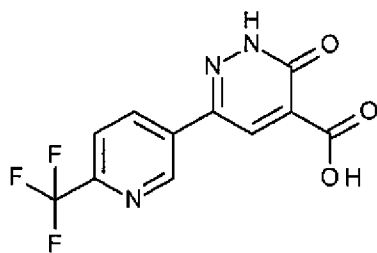


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫嘧啶-4-甲酸乙酯(500 mg)溶解於DMF (23 mL)中。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶(739 mg)、2,2'-聯吡啶(1.12 g)、碳酸鈉(228 mg)及無水二乙酸銅(815 mg)。反應混合物在室溫下攪拌14小時，隨後添加1.8 mL 2 N氫氧化鈉水溶液。添加水，濾出沈澱物且真空乾燥，產生438 mg標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 0.90$ min；MS (ESIpos): $m/z = 329.2$ $[M+H]^+$

中間物56

3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫嘧啶-4-甲酸

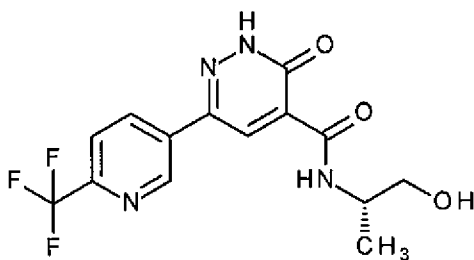


6-氯-3-羟基噻嗪-4-甲酸乙酯(CAS編號[61404-41-9]；450 mg，2.22 mmol)及[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]酰胺(CAS編號[868662-36-6]；1.30 eq.，551 mg，2.89 mmol)於1,4-二噁烷(17 mL)中之溶液用磷酸三鉀(3.00 eq，6.7 mmol，13.3 mL 0.5 M水溶液)及第二代RuPhos Pd預催化劑(CAS編號[1375325-68-0]；0.20 eq，345 mg，444 μmol)處理，加熱至100℃且攪拌4.5小時。將反應混合物冷卻至室溫，濾出形成的沈澱物，用1,4-二噁烷(2 mL)洗滌且乾燥。所獲得之物質用水溶解且冷凍乾燥，得到標題化合物(555 mg)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 7.98 (d, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.68 (br d, 1 H), 9.39 (s, 1 H)。

中間物57

N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺



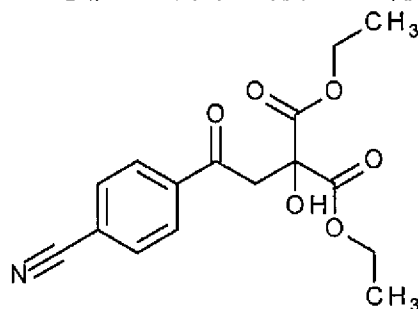
粗物質3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸(486 mg，0.852 mmol)於DMF (6 mL)中之懸浮液用(2S)-2-氨基丙-1-醇(CAS編號[2749-11-3]；2.00 eq 128 mg，1.70 mmol)於DMF (6 mL)中之溶液、*N,N*-二異丙基乙胺(4.50 eq，670 μL，3.80 mmol)及2,4,6-三丙基-

1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(CAS編號[68957-94-8]；1.50 eq，1.28 mmol，750 μ L 50重量% DMF溶液)處理且在室溫下攪拌一週。減壓濃縮反應混合物且藉由製備型逆相HPLC純化所獲得之殘餘物，隨後冷凍乾燥，得到標題化合物(150 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.49 (m, 2H), 3.98 - 4.08 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.62 (br d, 1H), 13.82 (br s, 1H)。

中間物58

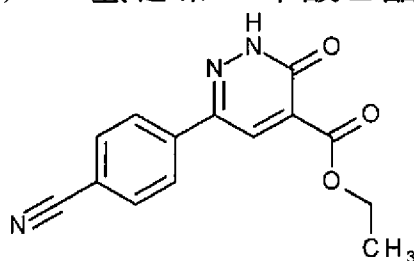
[2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基](羥基)丙二酸二乙酯



將4-乙醯基苯甲腈(10 g，68.89 mmol，1.00 eq)及2-氧代丙二酸1,3-二乙酯(15 g，86.13 mmol，1.25 eq)置於100 mL圓底燒瓶中。所得溶液在130℃下攪拌24小時。真空濃縮所得混合物。此產生呈黑色油狀之25 g (114%) 2-[2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基]-2-羥基丙二酸1,3-二乙酯，其未經進一步純化即使用。

中間物59

6-(4-氰基苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

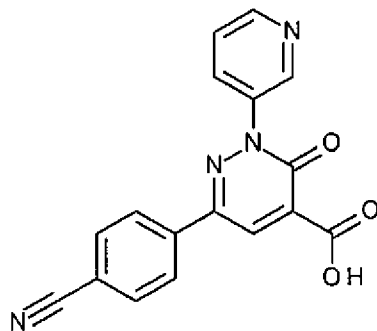


將2-[2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙基]-2-羥基丙二酸1,3-二乙酯(25 g, 78.29 mmol, 1.00 eq)於乙醇(200 mL)及肼(15 mL)中之溶液置於500 mL圓底燒瓶中。所得溶液在80°C下攪拌12小時。隨後藉由添加200 mL水淬滅反應。用2×200 mL乙酸乙酯萃取所得溶液且合併有機層。用1×100 mL水洗滌所得混合物。用1×100 mL鹽水洗滌所得混合物。混合物經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮。將殘餘物與乙酸乙酯/石油醚(2:1)一起施用於矽膠管柱上。此產生呈黃色固體狀之6 g (28%) 6-(4-氰基苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.31 (t, 3 H), 4.31 (q, 2 H), 7.92 - 8.00 (m, 2 H), 8.08 (d, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 13.84 (s, 1 H)。

中間物60

6-(4-氰基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



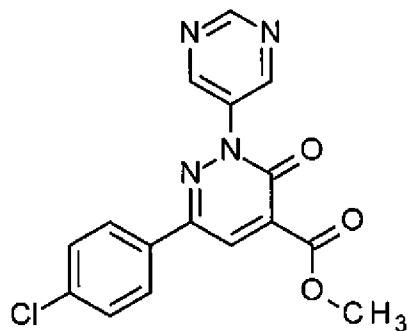
將6-(4-氰基苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(500 mg)溶解於DMF (24 mL)中。添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(762 mg)、2,2'-聯吡啶(1.45 g)、碳酸鈉(236 mg)及無水二乙酸銅(843 mg)。反應混合物在80°C下攪拌5小時，隨後添加1.8 mL 2 N氫氧化鈉水溶液。添加水，濾出沈澱物且真空乾燥，產生632 mg標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸

(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 0.81$ min；MS (ESIpos): $m/z = 319.3$ $[M+H]^+$

中間物61

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

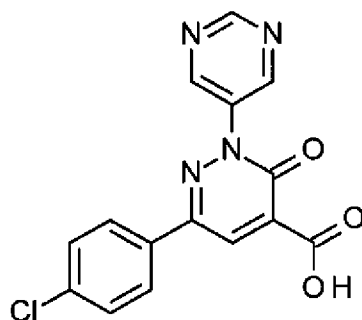


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(50 mg，0.189 mmol)溶解於DMF (3 mL)中。添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)嘧啶(77.9 mg，0.378 mmol)、2,2'-聯吡啶(73.8 mg，0.472 mmol)、碳酸氫鈉(31.7 mg，0.378 mmol)及無水二乙酸銅(42.9 mg，0.236 mmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。添加水且用2 N HCl將pH調節至3。過濾沈澱物，用水洗滌，且在50℃下在真空下乾燥，產生39.7 mg (61%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.59 (br d, 2H), 8.04 (br d, 2H), 8.57 (s, 1H), 9.20 - 9.33 (m, 3H)。

中間物62

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



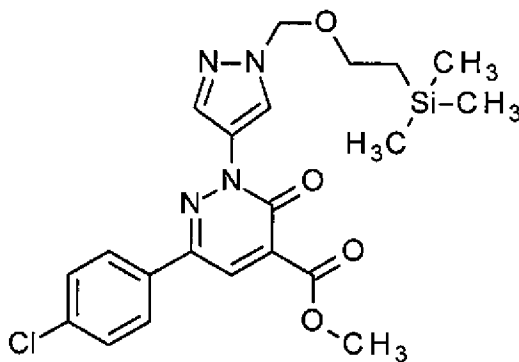
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(275 mg, 0.802 mmol)溶解於乙腈(13.6 mL)中。在室溫下添加氫氧化鋰(57.6 mg, 2.41 mmol)於水(0.45 mL)中之溶液。將其在40°C下攪拌24小時。

添加水且用0.5 N HCl將pH調節至6-7。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥，得到251 mg (95%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.54 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 9.23 (s, 2H), 9.29 (s, 1H)。

中間物63

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



批次1：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(200 mg)溶解於DMF (12 mL)中。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(490 mg)、2,2'-聯吡啶(295 mg)、碳酸銨(295 mg)及無水二乙酸銅(172 mg)。將其在室溫下攪拌5小

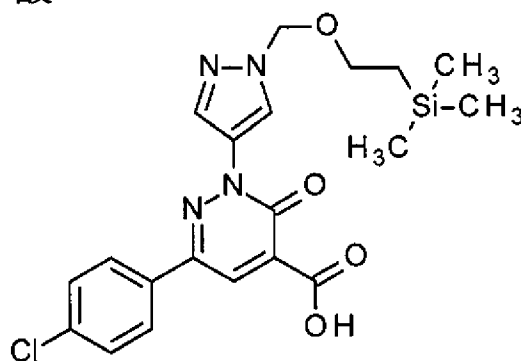
時。添加水且用2 N HCl將pH調節至3。在旋轉蒸發器上真空移除揮發物。添加水且用氯仿萃取水相三次。合併之有機層經硫酸鎂乾燥且濃縮，得到265 mg粗產物，其與第二批次一起純化。

批次2：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(544 mg)溶解於乙腈(5.4 mL)中。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶(1 g)、吡啶(333 μ L)、N,N-二乙基乙胺(573 μ L)、無水二乙酸銅(747 mg)及分子篩(544 mg, 0.4 nm, 粒度： <50 μ m)。將其在室溫下攪拌一天。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶(320 mg)且在室溫下再繼續攪拌一天。添加Kieselgel且真空移除揮發物。將其藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)預純化，產生427 mg產物，其與第一批次組合且藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯7:3)純化，得到220 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.04 (s, 9H), 0.83 - 0.88 (m, 2H), 3.55 - 3.61 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)。

中間物64

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

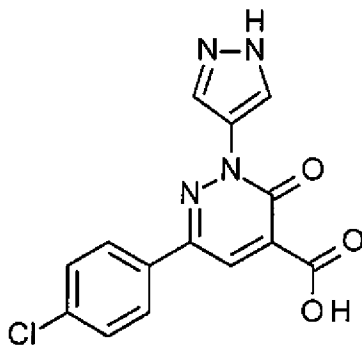


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(50 mg)溶解於乙腈(1 mL)及THF (1 mL)中。添加氫氧化鋰(7.8 mg)及水(0.118 mL)且將其在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮至其體積的一半且添加水(150 mL)。用2 N HCl (7.5 mL)將pH調節至3。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，產生36 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.04 (s, 9H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 3.56 - 3.61 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H)。

中間物65

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



方法1步驟1：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(220 mg)溶解於乙醇(1.85 mL)中。添加含鹽酸之二噁烷(1.85 mL，4 M於二噁烷中)且將其在70°C下攪拌2小時。使反應混合物達到室溫且濃縮至乾，獲得169 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯。此物質未經進一步純化即用於下一步驟中。

方法2步驟1：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]

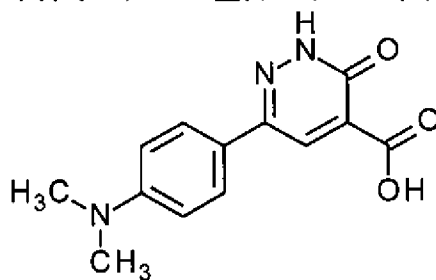
基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(34 mg)溶解於乙醇(0.29 mL)中。添加含鹽酸之二噁烷(0.29 mL, 4 M於二噁烷中)且將其在70°C下攪拌2小時。使反應混合物達到室溫且在室溫下繼續攪拌隔夜。將反應混合物濃縮至乾, 得到27 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯及6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸之混合物。此物質未經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟2: 將來自方法1及方法2之粗物質合併於乙腈(5 mL)中。添加氫氧化鋰(80 mg)及水(0.6 mL)且將其在室溫下攪拌1小時。添加水(5 mL)且用2 N HCl (1.2 mL)將pH調節至3。在抽吸下濾出沈澱物, 用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥, 產生186 mg標題化合物, 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.56 - 7.61 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 2H), 8.34 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 13.45 (br s, 2H)。

中間物66

6-[4-(二甲氨基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



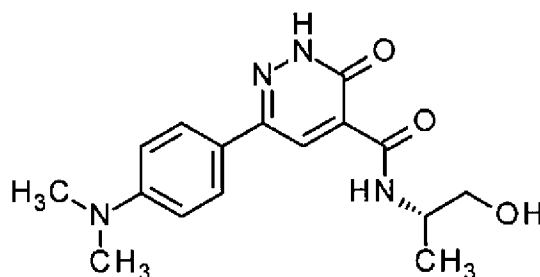
6-氯-3-羥基噻嗪-4-甲酸乙酯(200 mg)及4-(二甲氨基)-苯基酮酸(212 mg)於1,4-二噁烷(8 mL)中之溶液用磷酸三鉀(6 mL 0.5 M水溶液)及第二代RuPhos Pd預催化劑(153 mg)處理, 加熱至75°C且攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水處理且藉由添加1 M HCl將pH調節至3。濾出形成的沈澱物, 用水洗滌。將沈澱物溶解於乙酸乙酯中且用乙酸乙酯萃取濾

液三次。合併之有機相用鹽水洗滌，分離，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發乙酸乙酯。對殘餘物進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生59 mg 6-[4-(二甲胺基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 2.98 (s, 6 H), 6.79 (d, 2 H), 7.77 (d, 2 H), 8.44 (s, 1 H)。

中間物67

6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



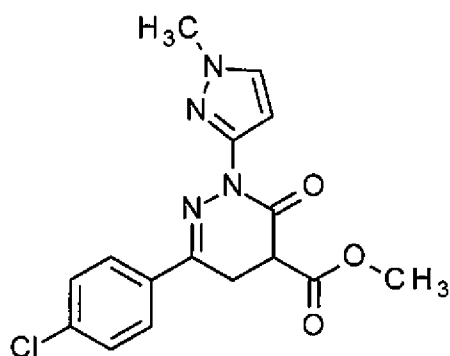
59 mg 中間物6-[4-(二甲胺基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、34 mg (2S)-2-胺基-1-丙醇、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於3 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生11 mg 6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 0.84$ min；MS (ESIpos): $m/z = 317.3$ $[M+H]^+$

中間物68

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯



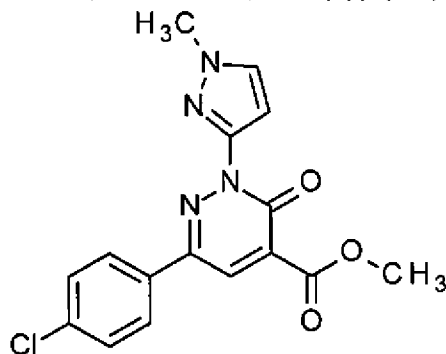
將[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯(200 mg)及乙酸鈉(259 mg)溶解於乙酸(7 mL)中。隨後，逐份添加3-胥基-1-甲基-1H-吡唑三鹽酸鹽(327 mg)。將其在室溫下攪拌隔夜且在50℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻，用水處理且凍乾。對殘餘物進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生119 mg 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.37 - 3.46 (m, 2 H),

3.69 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 - 4.06 (m, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.71 (d, 1 H), 7.78 - 7.83 (m, 2 H)。

中間物69

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

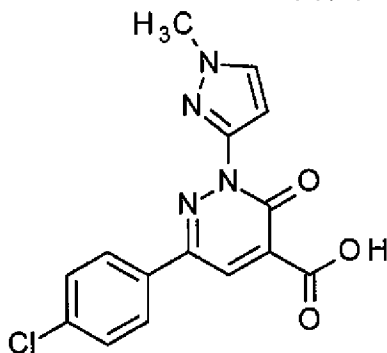


將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(119 mg)溶解於乙腈(5 mL)中。添加二氯化銅(138 mg)。將其在90°C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻，溶解於水中且用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾，產生112 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.87 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 6.56 (d, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.83 (d, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H)

中間物70

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲

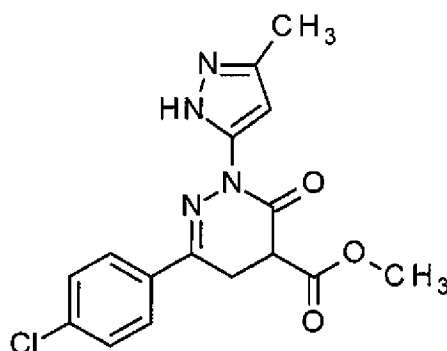
第 125 頁(發明說明書)

酸甲酯(112 mg)溶解於四氫呋喃(5 mL)中。添加氫氧化鈉(65 mg)於水(0.8 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物14小時。添加水且用2 N HCl將pH調節至3。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且冷凍乾燥，獲得94 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.91 (s, 3 H), 6.57 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.84 (d, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 8.48 (s, 1 H)。

中間物71

6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯



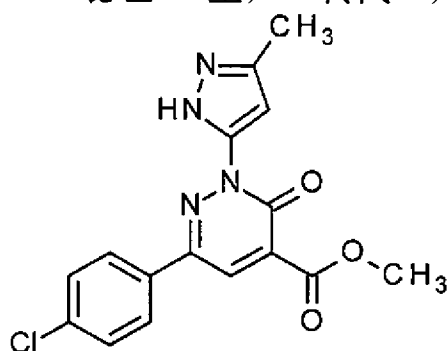
將[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯(200 mg)及乙酸鈉(259 mg)溶解於乙酸(7 mL)中。隨後，逐份添加5-胥基-3-甲基-1H-吡唑鹽酸鹽(220 mg)。將其在室溫下攪拌隔夜且在50°C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻，用水處理且凍乾。對殘餘物進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm $\times$ 30 mm，溶離劑A：0.1%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% $\rightarrow$ A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生126 mg 6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：

Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸 (99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.07$ min；MS (ESIpos): $m/z = 347.3$ $[M+H]^+$

中間物72

6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

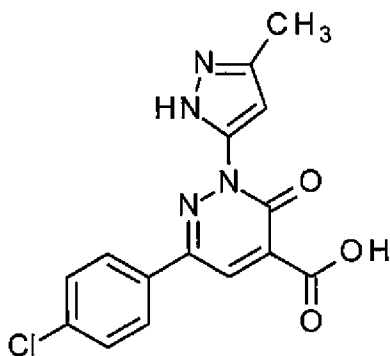


將6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(126 mg)溶解於乙腈(5 mL)中。添加二氯化銅(146 mg)。將其在90℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻，用水處理且濾出形成的沈澱物，用水洗滌且冷凍乾燥，得到132 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸 (99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.08$ min；MS (ESIpos): $m/z = 345.3$ $[M+H]^+$

中間物73

6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

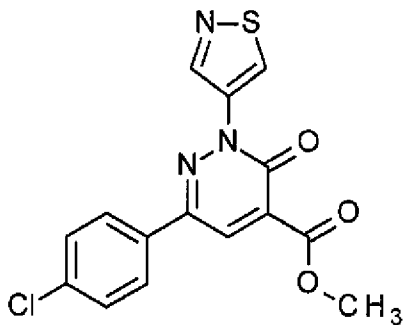


將6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(132 mg)溶解於四氫呋喃(6 mL)中。添加氫氧化鈉(76 mg)於水(0.96 mL)中之溶液且在室溫下攪拌反應混合物14小時。添加水且用2 N HCl將pH調節至3。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且冷凍乾燥，獲得80 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 2.30 (s, 3 H), 6.35 (br s, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.97 (br d, 2 H), 8.48 (br s, 1 H)

中間物74

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



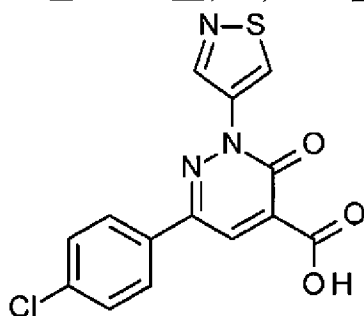
在乙腈(5 mL)中提供6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(500 mg)。添加粉末狀分子篩(500 mg, 4 A, 50 μm)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2-噻唑(483 mg)、吡啶(153 μL)、三乙胺(263 μL)及無水二乙酸銅(343 mg)。將其在室溫下攪拌3小時。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2-噻唑(211.1 mg)、吡啶(104 μL)、三乙胺(179 μL)及無水二乙酸銅(343 mg)。將其在室溫下攪拌16小時。添加矽

膠且真空移除揮發物。將其藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化，產生317 mg標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.58 (s, 1H)。

中間物75

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

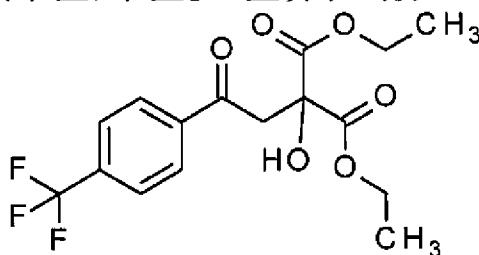


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(423 mg)懸浮於乙腈(11 mL)中。添加溶解於水(1.31 mL)中之氫氧化鋰(87 mg)。測定pH (pH = 4)且再添加氫氧化鋰(87 mg)。將其在室溫下攪拌1小時。添加水(5 mL)且用2 N HCl (1.2 mL)將pH調節至3。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，得到340 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.58 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 8.41 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.59 (br s, 1H)。

中間物76

經基{2-氧代-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}丙二酸二乙酯

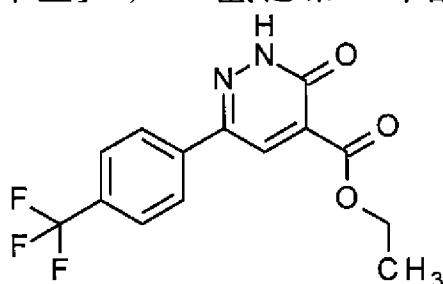


1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酮(50 g, 0.266 mol)及側氧基丙二酸二乙酯(66.0 g, 0.379 mol)在120℃下攪拌48小時。將反應混合物冷卻至室溫，過濾固體且用石油醚(300 mL)洗滌，得到70 g (73%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (t, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.18 (q, 4H), 6.47 (s, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.15 (d, 2H)。

中間物77

3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

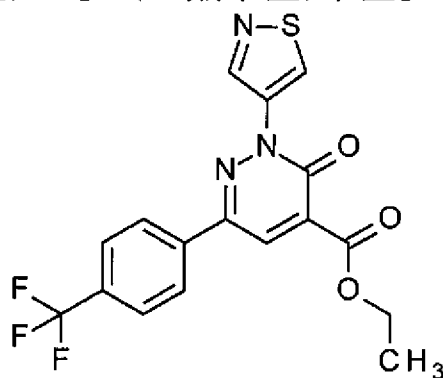


含羥基{2-氧代-2-[4-(三氟甲基)苯基]乙基}丙二酸二乙酯(70 g, 0.193 mol)及胼二鹽酸鹽(22.3 g, 0.212 mol)之乙醇(600 mL)在70℃下加熱24小時。完成後，將反應混合物冷卻至室溫且減壓濃縮。藉由管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯50%)純化粗產物，產生35.0 g (58%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 13.81 (s, 1H)。

中間物78

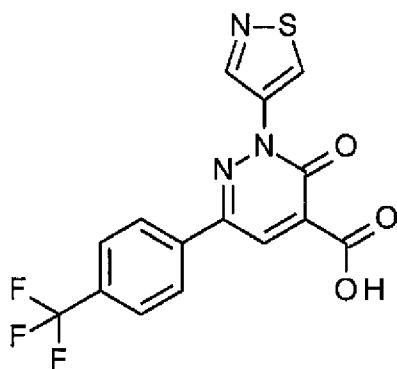
3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯



將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(1.20 g, 3.84 mmol)懸浮於乙腈(24 mL)中。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,2-噻唑(1.05 g, 5.00 mmol)、吡啶(622 μ L, 7.69 mmol)、N,N-二乙基乙胺(1.07 mL, 7.69 mmol)及無水二乙酸銅(907 mg, 5.00 mmol)。將其在室溫下攪拌28小時。添加水且用2 N HCl將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌三次，且在50°C下在真空下乾燥，得到1.915 g 標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 4.37 (q, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

中間物79 3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



向含3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(1.91 g, 3.88 mmol)之乙腈(35 mL)中添加含氫氧化鋰(278 mg, 11.63 mmol)之水(4.2 mL)。將其在室溫下攪拌2小時。添加水(5 mL)且用鹽酸(3 mL, 2 N)將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，得到1.3 g 標題化合物及起始物質。

沈澱物(465 mg)在60°C下在氫氧化鈉水溶液中攪拌。將固體材料溫熱過濾且用水洗滌。將殘餘物乾燥，懸浮於水(20 mL)中且用2 M鹽酸將

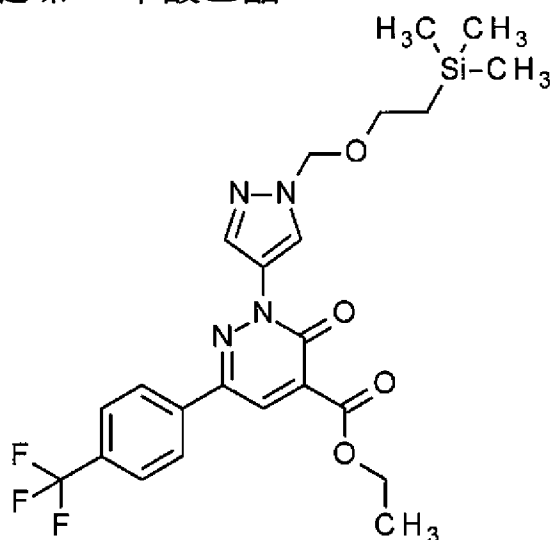
pH調節至3。收集固體材料，用水洗滌且在50℃下在真空中乾燥，產生195 mg (11%)標題化合物。首次濾液用2 M鹽酸酸化至pH 4，收集沈澱物，用水洗滌且在50℃下在真空中乾燥，獲得180 mg (10%)標題化合物。

剩餘不純物質(720 mg)在室溫下在氫氧化鈉水溶液中攪拌1小時。用鹽酸(2 mL, 2 M)將pH調節至3且將其室溫下攪拌0.5小時。將固體過濾，用水洗滌三次，在50℃下在真空中乾燥，得到660 mg (37%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.88 (br d, 2H), 8.28 (br d, 2H), 8.59 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 13.94 (br s, 1H)。

中間物80

3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯



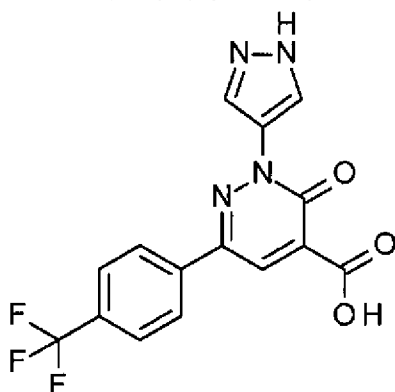
將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(1.00 g, 3.20 mmol)懸浮於乙腈(10 mL)中。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(1.35 g, 4.16

mmol)、吡啶(0.52 mL, 6.41 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.893 mL, 6.41 mmol)及無水二乙酸銅(756 mg, 4.16 mmol)。將其在室溫下攪拌4天。添加1當量4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶。將其在室溫下攪拌1天,在50°C下攪拌1天,在60°C下攪拌8小時及在50°C下攪拌隔夜。將反應混合物冷卻且藉由管柱層析(矽膠,己烷/乙酸乙酯75:25)純化,產生1.44 g (88%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -0.04 (s, 9H), 0.83 - 0.89 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 3.55 - 3.63 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H)。

中間物81

3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



步驟1：將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(1.38 g, 3.20 mmol)懸浮於乙醇(11.3 mL)中。添加含鹽酸鹽之二噁烷(11.3 mL, 4 M)且在70°C下攪拌5小時。將其在室溫下攪拌隔夜且隨後在70°C下攪拌5小時。將反應混合物冷卻且濃縮至乾,得到1.01 g,其未經進一步純化即用於下一步驟中。

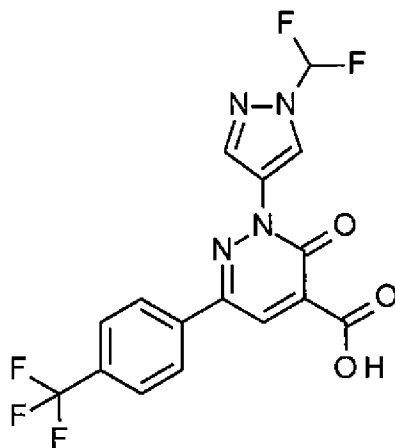
步驟2：將來自步驟1之中間物(1.01 g)懸浮於乙腈(24 mL)中。添加

含氫氧化鋰(192 mg, 8.01 mmol)之水(6 mL)且將其於室溫下攪拌3小時。添加水(5 mL)且用鹽酸(1.2 mL, 2 N)將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，得到695 mg (73%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.87 (d, 2H), 8.27 - 8.43 (m, 5H), 13.38 (br s, 2H)。

中間物82

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



步驟1：將3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.40 g, 1.34 mmol)懸浮於乙腈(7 mL)中。添加分子篩(400 mg, 0.4 nm, 粒度： $<50\ \mu\text{m}$)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(491 mg, 2.01 mmol)、吡啶(0.217 mL, 2.68 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.374 mL, 2.68 mmol)及無水二乙酸銅(487 mg, 2.68 mmol)。將其於室溫下攪拌24小時。添加1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(300 mg, 1.23 mmol)且在室溫下攪拌3天。將其用水稀釋且用鹽酸(2 N)酸化。將固體材料濾出且在50°C下在真空中乾燥，獲得1.21 g中間物1與分子篩，其未經進一步純化即用於下一

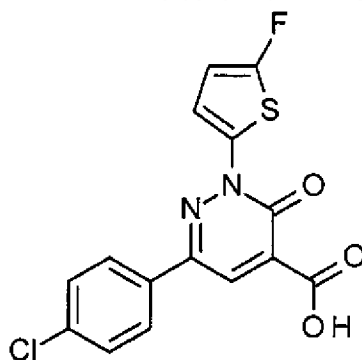
步驟中。

步驟2：將來自步驟1之中間物(1.01 g)懸浮於乙腈(30 mL)中。添加含氫氧化鋰(96.2 mg, 4.02 mmol)之水(2 mL)且將其在40°C下攪拌20小時。反應混合物用水(30 mL)稀釋且經矽藻土過濾。用鹽酸(2 N)將濾液調節至pH 4。將沈澱物過濾，用水洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥，產生380 mg (71%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.89 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.48 - 8.57 (m, 2H), 9.01 (s, 1H), 13.88 (br s, 1H)。

中間物83

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟-2-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



步驟1：將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.20 g, 0.756 mmol)懸浮於乙腈(8 mL)中。添加2-(5-氟-2-噻吩基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(569 mg, 2.49 mmol)、吡啶(0.122 mL, 1.51 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.211 mL, 1.51 mmol)及無水二乙酸銅(275 mg, 1.51 mmol)。將其在室溫下攪拌5小時且在50°C下攪拌120小時。用緩衝溶液(15 mL, pH 7)稀釋反應混合物，攪拌且過濾沈澱物，用水洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥，獲得446 mg粗物質，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

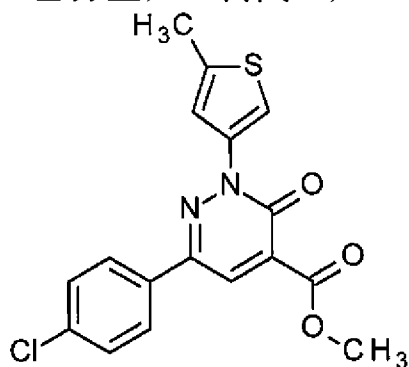
步驟2：將來自步驟1之中間物(446 mg)懸浮於乙腈(13 mL)中。添加

含氫氧化鋰(146 mg, 6.11 mmol)之水(2.5 mL)且將其在室溫下攪拌24小時。用水(30 mL)稀釋反應混合物，用鹽酸(2N)將pH調節至3，且過濾沈澱物，用水洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥，獲得335 mg，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60°C；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): R_t = 0.73 min；MS (ESIpos): m/z = 351.2 $[M+H]^+$

中間物84

6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



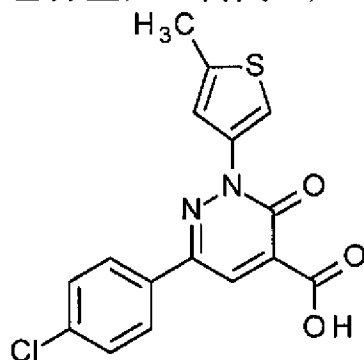
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.10 g, 0.378 mmol)懸浮於乙腈(2 mL)中。添加4,4,5,5-四甲基-2-(5-甲基-3-噻吩基)-1,3,2-二氧硼啉(127 mg, 0.567 mmol)、吡啶(0.061 mL, 0.756 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.105 mL, 0.756 mmol)及無水二乙酸銅(137 mg, 0.756 mmol)。將其在室溫下攪拌5小時且在50°C下攪拌23小時。在類似條件下合成但在50°C下攪拌24小時之第二批次與此批次組合且隨後倒入pH 7之緩衝溶液中。將其攪拌較短時段，過濾沈澱物，用水洗滌兩次且在50°C下在真空中乾燥，產生460 mg標題化合物，其未經進一步純化即用

於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.45 (s, 1H)。

中間物85

6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

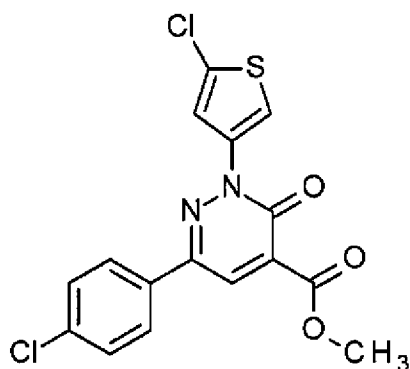


將6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(272 mg, 0.754 mmol)溶解於乙腈(6.8 mL)中。添加含氫氧化鋰(54.2 mg, 2.262 mmol)之水(1.36 mL)且將其在50℃下攪拌24小時。將反應混合物冷卻，用水(15 mL)稀釋，用鹽酸(2 N)將pH調節至3，且過濾沈澱物，用水洗滌兩次且在50℃下在真空中乾燥，得到225 mg (86%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL ；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): R_t = 0.78 min；MS (ESIpos): m/z = 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物86

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

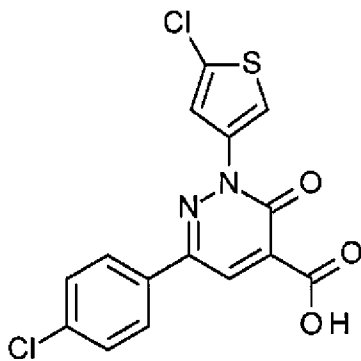


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.20 g，0.756 mmol)懸浮於乙腈(6 mL)中。添加2-(5-氯-3-噻吩基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(277 mg，1.133 mmol)、吡啶(0.122 mL，1.511 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.211 mL，1.511 mmol)及無水二乙酸銅(275 mg，1.511 mmol)。將其在50℃下攪拌24小時。冷卻反應混合物且添加緩衝溶液pH 7 (10 mL)。將其攪拌較短時段，過濾沈澱物，用水洗滌兩次且在50℃下在真空中乾燥，得到520 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。藉由HPLC純化70 mg此批次，獲得25 mg標題化合物。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)。

中間物87

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



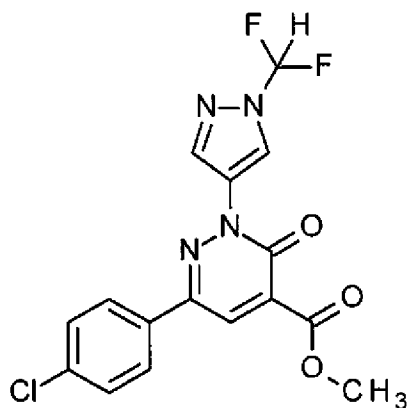
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(288 mg，0.755 mmol)溶解於乙腈(8.3 mL)中。添加含氫氧化鋰(54.3

mg, 2.266 mmol)之水(1.60 mL)且將其在50℃下攪拌4小時。將反應混合物冷卻，用水(15 mL)稀釋，用鹽酸(2 N)將pH調節至3，且過濾沈澱物，用水洗滌兩次且在45℃下在真空中乾燥，得到300 mg，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 0.75$ min；MS (ESIpos): $m/z = 367.2$ $[M+H]^+$

中間物88

6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



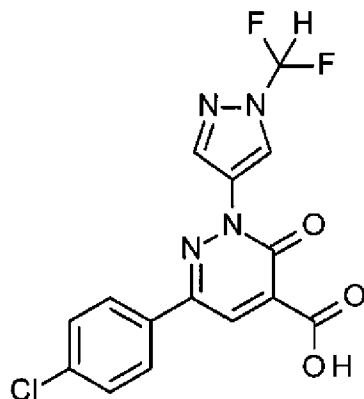
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.10 g, 0.378 mmol)懸浮於乙腈(1 mL)中。添加分子篩(100 mg, 0.4 nm, 粒度：<50 μm)、1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(138 mg, 0.567 mmol)、吡啶(0.061 mL, 0.756 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.105 mL, 0.756 mmol)及無水二乙酸銅(137 mg, 0.756 mmol)。將其在室溫下攪拌48小時，添加1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

硼啉-2-基)-1H-吡啶(100 mg, 0.410 mmol)且在室溫下攪拌72小時。將其用水稀釋且略微酸化。過濾沈澱物且在50°C下在真空中乾燥，得出315 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.91 (t, 1H), 8.11 - 8.15 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。

中間物89

6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

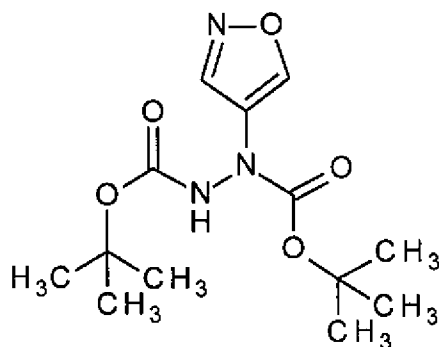


將6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(646 mg, 1.697 mmol)懸浮於乙腈(35 mL)中。添加含氫氧化鋰(122 mg, 5.09 mmol)之水(2 mL)且將其在40°C下攪拌20小時。冷卻反應混合物，用水(30 mL)稀釋且經矽藻土過濾。用鹽酸(2 N)將濾液調節至pH 4，且過濾沈澱物，用水洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥，產生360 mg，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 13.86 (br s, 1H)。

中間物90

1-(1,2-噁唑-4-基)肼-1,2-二甲酸二第三丁酯

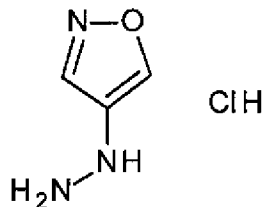


在 -78°C 下向乙醚溶液(30 mL)中逐滴添加正丁基鋰(2.5 M於己烷中，21.6 mL，54 mmol)。添加4-溴-1,2-噁唑(4.00 g，27.0 mmol)且攪拌混合物30分鐘。逐滴添加(*E*)-二氮烯-1,2-二甲酸二第三丁酯(9.33 g，40.6 mmol)於乙醚(30 mL)中之溶液且在 -78°C 下攪拌混合物1小時。將反應混合物添加至水(200 mL)中，且用二氯甲烷萃取(兩次200 mL)。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(矽膠，庚烷/乙酸乙酯4:1至11:9)純化粗殘餘物，得到1.99 g (16%)標題產物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.40-1.60 (m, 18H), 6.68 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。

中間物91

4-肼基-1,2-噁唑鹽酸鹽



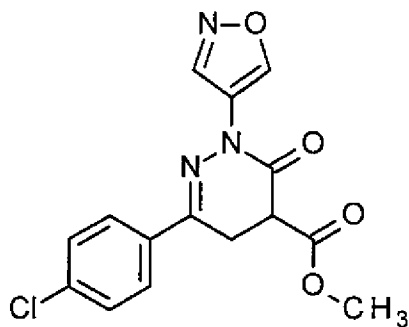
將鹽酸(4 M於1,4-二噁烷中，10.0 mL，40.0 mmol)添加至1-(1,2-噁唑-4-基)肼-1,2-二甲酸二第三丁酯(2.64 g，8.82 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中，且在 50°C 下加熱混合物5小時。真空濃縮混合物，得到

863 mg (76%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_3): δ [ppm] = 8.42 (s, 1H), 8.63 (s, 1H)。

中間物92

6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

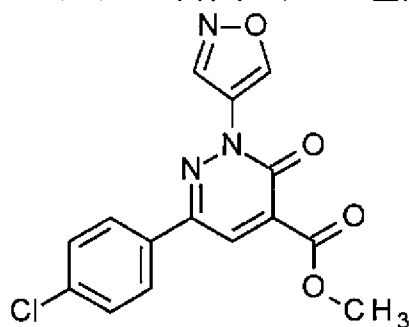


在室溫下攪拌[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二甲酯(494 mg, 1.74 mmol)、4-胼基-1,2-噁唑鹽酸鹽(588 mg, 3.47 mmol)及乙酸鈉(641 mg, 7.81 mmol)於乙酸(11.8 mL)中之混合物96小時。濃縮反應混合物且添加至水(200 mL)中。藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，得到567 mg (98%)標題化合物。

^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.34 - 3.49 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.06 - 4.13 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 9.07 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

中間物93

6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

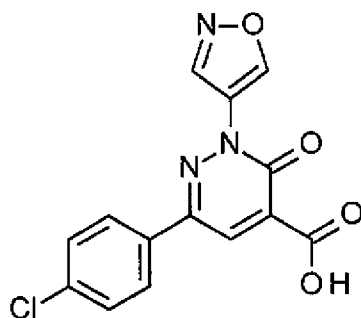


向6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(586 mg, 1.76 mmol)於乙腈(10.5 mL)中之溶液中添加氯化銅(II) (1.18 g, 8.78 mmol)且在50°C下加熱混合物2小時。將混合物冷卻至室溫且靜置16小時。在50°C下加熱混合物16小時。濃縮混合物且添加至水中。藉由過濾收集固體且乾燥，得到563 mg (97%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.61 (s, 3H), 7.56 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

中間物94

6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

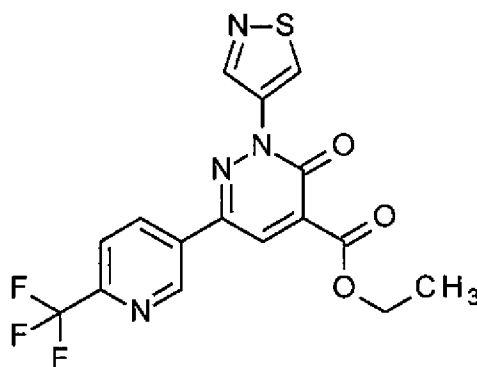


向6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(383 mg, 1.16 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸(2 M於水中, 10.0 mL, 20.0 mmol)，且在100°C下加熱混合物48小時。將混合物冷卻至室溫，藉由過濾收集固體且在真空中乾燥，得到246 mg (67%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.56 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 8.46 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H)。

中間物95

3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

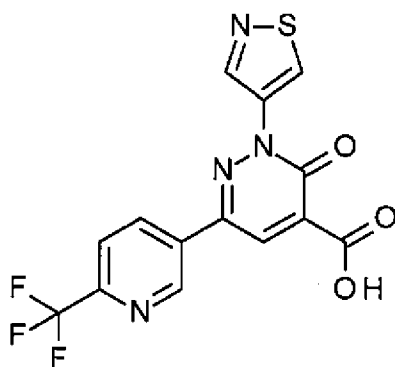


將3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(475 mg, 1.52 mmol)懸浮於乙腈(10 mL)中。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,2-噻唑(480 mg, 2.28 mmol)、吡啶(0.245 mL, 3.03 mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.423 mL, 3.03 mmol)及無水二乙酸銅(358 mg, 1.97 mmol)。將其在室溫下攪拌24小時。添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,2-噻唑(100 mg, 0.474 mmol)且在室溫下攪拌24小時。添加緩衝溶液pH 7 (50 mL)且攪拌較短時段。過濾沈澱物，用水洗滌兩次且在45℃下在真空中乾燥，得到630 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.34 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.42 (d, 1H), 9.64 (s, 1H)。

中間物96

3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



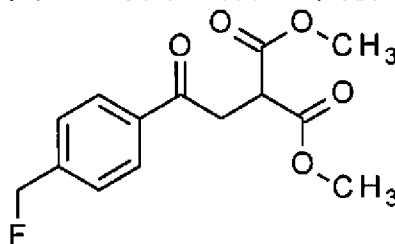
將3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻
 噻-4-甲酸乙酯(625 mg, 1.58 mmol)懸浮於THF (19 mL)中。添加含氫氧
 化鋰(113 mg, 4.73 mmol)之水(2.3 mL)且在室溫下攪拌24小時。添加水
 (100 mL)且用鹽酸(0.5 N)將pH調節至4。將其攪拌較短時段，過濾沈澱
 物，用水洗滌三次且在45°C下在真空下乾燥，獲得585 mg標題化合物，
 其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.99 (br s, 1H), 8.47 (br
 s, 1H), 9.14 (br s, 1H)。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：
 Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水
 (32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99%
 B；流速0.8 mL/min；溫度：60°C；注射：2 μL ；DAD掃描：210-400
 nm；ELSD): R_t = 0.59 min；MS (ESIpos): m/z = 369.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

中間物97

{2-[4-(氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯



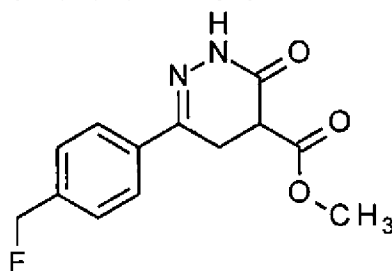
將2-溴-1-[4-(氟甲基)苯基]乙酮(5.5 g, 23.80 mmol)溶解於丙酮(120

mL)中。添加丙二酸二甲酯(6.94 g, 52.50 mmol)及碳酸鉀(5.0 g, 36.18 mmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。在旋轉蒸發器上在真空下將體積減少一半。隨後將其倒入含有一些鹽水之水(550 mL)中。分離各層且用乙酸乙酯(200 mL)萃取水相三次。合併之有機層用水及濃縮氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮。添加在類似條件(0.5 g起始物質溴化酮)下製備之第二批次，且在70℃下在高真空下移除揮發物。藉由急驟層析(己烷/乙酸乙酯)純化粗產物，得到5.59 g (76%)標題產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.65 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.99 (t, 1H), 5.54 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.04 (d, 2H)。

中間物98

6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯



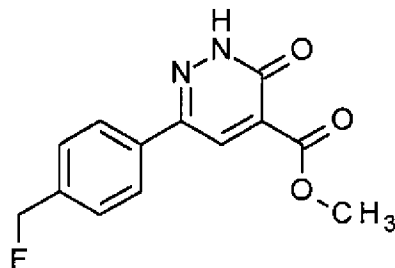
將{2-[4-(氟甲基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯(2.50 g, 8.86 mmol)溶解於乙酸(31.4 mL)中。在室溫下添加胼於THF中之溶液(14 mL, 1.0 M, 14 mmol)。隨後，將其在85℃下攪拌隔夜。冷卻反應混合物且添加胼於THF中之溶液(2.1 mL, 1.0 M, 2.1 mmol)。將其在75℃下攪拌3小時且在室溫下攪拌120小時。添加水(150 mL)且將其攪拌片刻。在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且在50℃下在真空中乾燥，產生1.781 g (76%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.19 (dd, 1H), 3.29 (dd, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 5.45 (d, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.78 - 7.82

(m, 2H), 11.29 (s, 1H)。

中間物99

6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

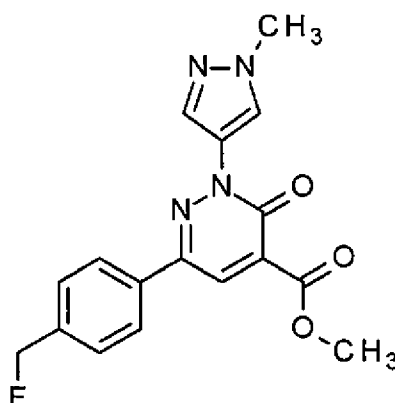


將6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.00 g, 3.78 mmol)溶解於乙腈(20 mL)中。添加二氯化銅(1.60 g, 11.90 mmol)且將其於90℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻且倒入水(150 mL)中。將其攪拌10分鐘。藉由抽吸過濾沈澱物，用水洗滌三次且在50℃下在真空中乾燥，產生1.02 g標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.85 (s, 3H), 5.48 (d, 2H), 7.53 (br d, 2H), 7.93 (br d, 2H), 8.39 (s, 1H), 13.69 (br s, 1H)。

中間物100

6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



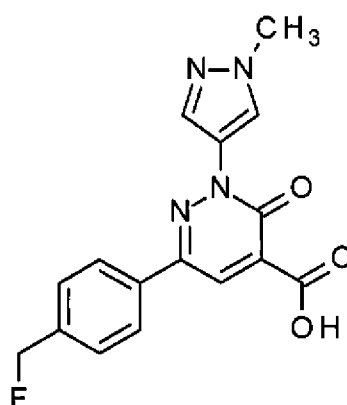
將6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.940 g, 3.58 mmol)懸浮於乙腈(10 mL)中。添加無水硫酸鈉(0.950 g, 6.68

mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(1.2 g, 5.77 mmol)、吡啶(0.58 mL, 7.17 mmol)、N,N-二乙基乙胺(1 mL, 7.17 mmol)及無水二乙酸銅(1.3 g, 7.17 mmol)。將其在室溫下攪拌2天。添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑(0.522 g, 2.51 mmol)及無水二乙酸銅(651 mg, 3.58 mmol)且在室溫下攪拌4天。將其用二氯甲烷稀釋且添加矽膠。真空移除揮發物。殘餘物藉由急驟層析(矽膠, 二氯甲烷/乙醇95:5)純化, 產生1.05 g (85%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.51 (d, 2H), 7.54 - 7.59 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

中間物101

6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



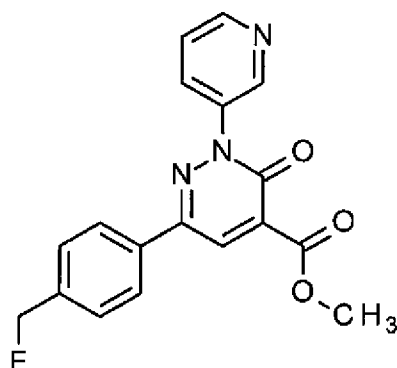
將6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.05 g, 3.07 mmol)懸浮於THF (50.5 mL)中。添加含氫氧化鋰(221 mg, 9.20 mmol)之水(2.5 mL)且在室溫下攪拌1小時。用鹽酸(4 mL, 2N)將pH調節至3。過濾沈澱物, 用水洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥, 獲得352 mg (35%)標題化合物, 其未經進一步純化即用於下一步

驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.93 (s, 3H), 5.51 (d, 2H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 8.11 - 8.15 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 13.88 (br s, 1H)。

中間物102

6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

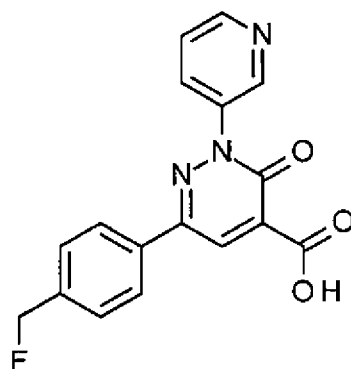


將6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(0.725 g, 2.77 mmol)懸浮於乙腈(7.4 mL)中。添加無水硫酸鈉(0.725 g, 5.10 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(851 mg, 4.15 mmol)、吡啶(448 μL , 5.53 mmol)、N,N-二乙基乙胺(771 μL , 5.53 mmol)及無水二乙酸銅(1.004 g, 5.53 mmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。用鹽酸(2 N)將pH調節至3。過濾沈澱物，用水(1 mL)洗滌三次且在50°C下在真空中乾燥隔夜。用二氯甲烷/甲醇1:1濕磨固體，過濾且在50°C下在真空中乾燥，得到942 mg標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.88 (s, 3H), 5.50 (d, 2H), 7.56 (br d, 2H), 8.00 (br d, 2H), 8.40 - 8.69 (m, 1H)。

中間物103

6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

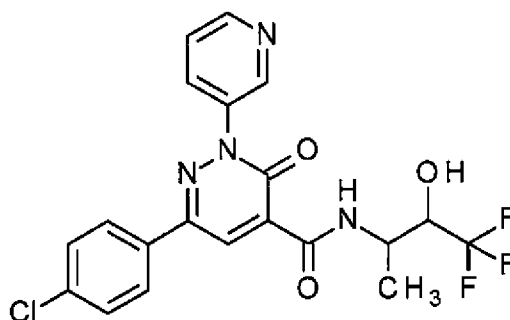


將6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(915 mg, 2.70 mmol)懸浮於乙腈(24 mL)中。添加含氫氧化鋰(194 mg, 8.09 mmol)之水(2.91 mL)。添加額外量之水(3 mL)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用水(30 mL)稀釋，攪拌30分鐘且隨後用鹽酸(4 mL, 2 N)將pH調節至3。將沈澱物過濾，用水洗滌且在50°C下在真空中乾燥，得到728 mg (78%)標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60°C；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): R_t = 0.53 min；MS (ESIpos): m/z = 326.4 $[M+H]^+$

中間物104

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

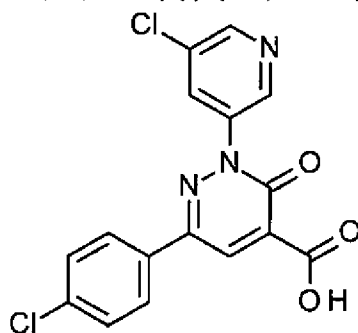


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(245 mg, 0.75 mmol)溶解於無水DMF (10 mL)中。相繼添加3-胺基-1,1,1-三氟丁-2-醇鹽酸鹽1:1 (174.5 mg, 0.97 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.59 mL, 3.36 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 0.71 g, 50%於DMF中, 1.12 mmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。粗反應混合物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化, 產生52.8 mg (16%)標題化合物。

LC-MS (儀器: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; 管柱: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 $\times$ 2.1mm; 溶離劑A: 水 + 0.1體積%甲酸(99%), 溶離劑B: 乙腈; 梯度: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; 流速0.8 mL/min; 溫度: 60 $^{\circ}$ C; 注射: 2 μ L; DAD掃描: 210-400 nm; ELSD): R_t = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 454.3 [M+H] $^{+}$

中間物105

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



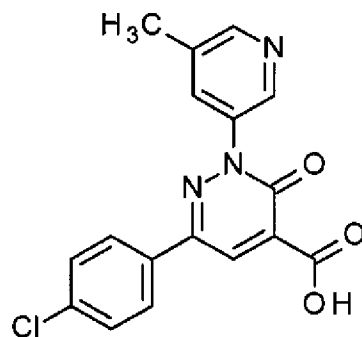
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(250 mg, 0.9 mmol)溶解於DMF (12 mL)中。添加(5-氯吡啶-3-基)酮酸(282 mg, 1.79 mmol)、2,2'-聯吡啶(700.5 mg, 4.48 mmol)、碳酸鈉(0.114 g, 1.076 mmol)及無水二乙酸銅(407 mg, 2.24 mmol)。反應混合物在80 $^{\circ}$ C下攪拌4小時, 冷卻, 隨後添加2.7 mL 2 N氫氧化鈉水溶液。將其攪拌隔夜, 添加

水，濾出沈澱物且真空乾燥，產生402 mg標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.25$ min；MS (ESIpos): $m/z = 364.0$ $[M+H]^+$

中間物106

6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

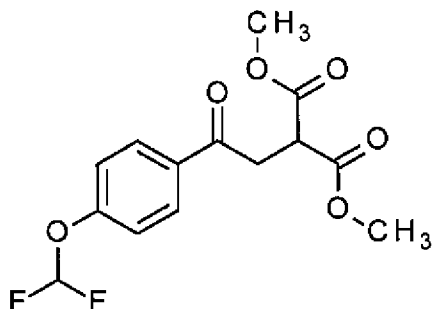


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(250 mg，0.9 mmol)溶解於DMF (12 mL)中。添加5-甲基吡啶-3-酮酸(245.7 mg，1.79 mmol)、2,2'-聯吡啶(700.5 mg，4.48 mmol)、碳酸鈉(0.114 g，1.076 mmol)及無水二乙酸銅(407 mg，2.24 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌4小時，冷卻，隨後添加2.7 mL 2 N氫氧化鈉水溶液。將其攪拌隔夜，添加水，濾出沈澱物且真空乾燥，產生317 mg標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.12$ min；MS (ESIpos): $m/z = 342.2$ $[M+H]^+$

中間物107

{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯

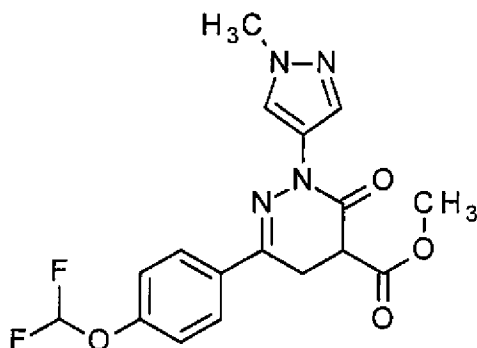


將4.5 g 丙二酸二甲酯及3.6 g 碳酸鉀添加至4.8 g 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙-1-酮於120 mL 丙酮中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後用水淬滅。蒸發丙酮且剩餘水相用乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯梯度，至多40%乙酸乙酯)純化殘餘物，產生4.3 g {2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.60 - 3.65 (m, 2 H), 3.68 (s, 6 H), 3.98 (t, 1 H), 7.22 - 7.66 (m, 3 H), 8.05 - 8.11 (m, 2 H)。

中間物108

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯



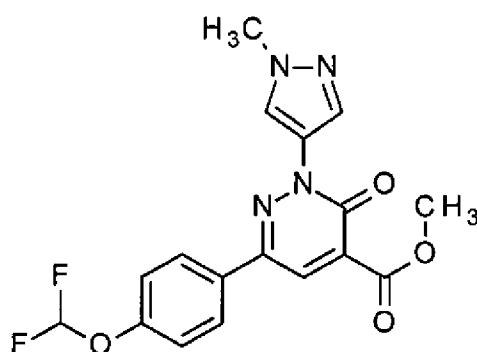
{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯(1 g，3.16 mmol)、4-胼基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽(1.23 g，6.32 mmol)及乙酸鈉

(1.17 g, 14.23 mmol)於30 mL乙酸中之混合物在45℃下攪拌3小時且在室溫下攪拌隔夜。再添加4-胍基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽(1 g, 3.16 mmol)且在45℃下攪拌反應混合物2小時。隨後將反應混合物溶解於水中，濾出沈澱物且真空乾燥，產生1.05 g (88%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.99 - 4.05 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.36 (t, 1H), 7.75 (d, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 8.08 (s, 1 H)。

中間物109

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



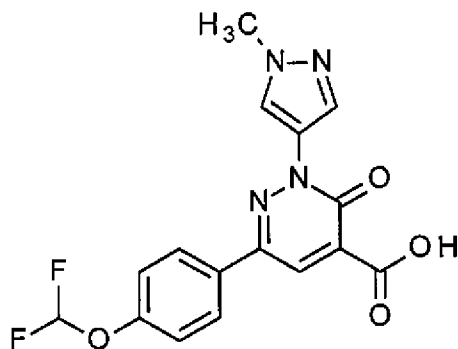
6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.05 g, 2.77 mmol)及氯化銅(II) (1.12 g, 8.3 mmol)於37.5 mL乙腈中之混合物在90℃下攪拌3小時。將反應混合物溶解於水中且濾出沈澱物，產生1.08 g (定量)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.88 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.38 (t, 1 H), 8.08 - 8.10 (m, 1 H), 8.10 - 8.14 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H)。

中間物110

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-

4-甲酸

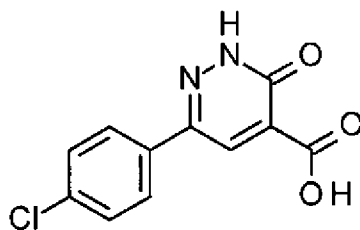


將6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(3.8 g, 10.1 mmol)溶解於THF (50 mL)中。在室溫下添加2 M氫氧化鈉溶液(12.6 mL, 25.2 mmol)，將混合物攪拌隔夜，用水稀釋且用1 M HCl處理。將pH調節至3，在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且在真空中乾燥，產生276 mg (50%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.92 (s, 3 H), 7.38 (t, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 8.09 - 8.18 (m, 3 H), 8.43 - 8.48 (m, 1 H), 8.50 - 8.55 (m, 1 H)。

中間物111

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

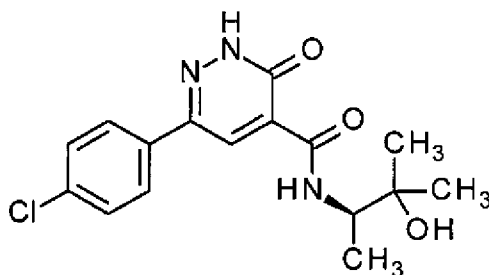


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(2.0 g, 7.2 mmol)溶解於THF (37 mL)中。在室溫下添加2 M氫氧化鈉溶液(9 mL, 18 mmol)，將混合物攪拌隔夜，用水稀釋且用2 M HCl處理。將pH調節至3，在抽吸下濾出沈澱物，用水洗滌三次且在真空中乾燥，產生1.79 g (99%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.55 - 7.59 (d, 2 H), 7.95 - 7.99 (d, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 14.1 (br s, 2 H)。

中間物112

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

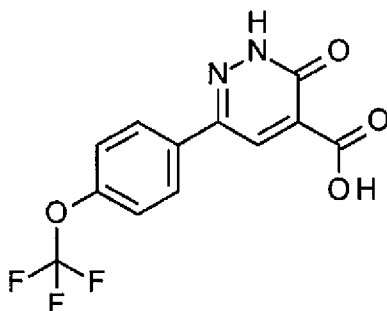


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(1425 mg, 5.68 mmol)溶解於無水DMF (30 mL)中。相繼添加(3R)-3-胺基-2-甲基-丁-2-醇鹽酸鹽1:1 (1191 mg, 8.53 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(4.46 mL, 25.6 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 5.43 g, 50%於DMF中, 8.53 mmol)。將其在室溫下攪拌隔夜，隨後添加水及飽和氯化銨溶液。濾出新形成的沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生626 mg (33%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.09 - 1.11 (m, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 4.65 (br s, 1H), 7.57 (d, 2 H), 7.93 (d, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 13.86 (br s, 1H)。

中間物113

3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

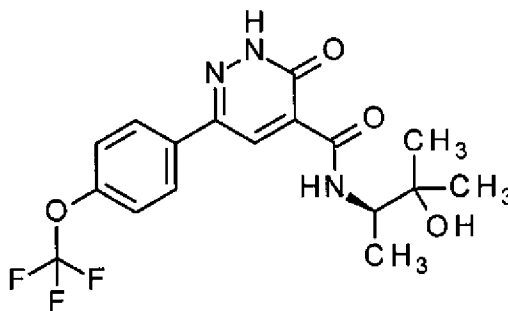


以類似於中間物111之方式，由3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯進行合成。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.07$ min；MS (ESIpos): $m/z = 301.2$ $[M+H]^+$

中間物114

N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

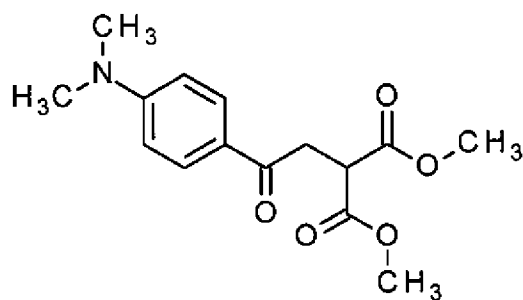


以類似於中間物112之方式，由3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸進行合成。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.97 (m, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 2 H), 7.97 - 8.09 (m, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 9.75 (br d, 1 H), 14.02 (br s, 1 H)。

中間物115

{2-[4-(二甲胺基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯

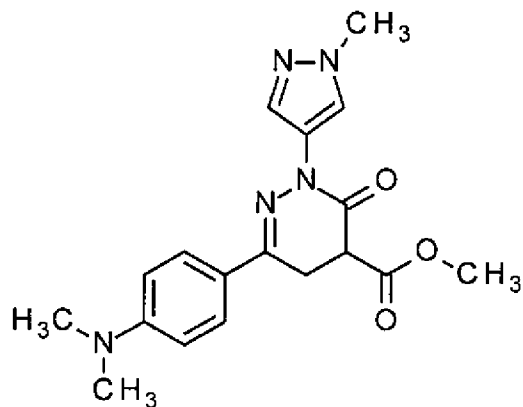


將丙二酸二甲酯(5.45 g, 41.3 mmol)及碳酸鉀(4.3 g, 31 mmol)添加至4-(二甲胺基)苯甲醯甲基溴(5.0 g, 20.6 mmol)於145 mL丙酮中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後用水淬滅。濾出沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生4.66 g (77%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.02 (s, 6 H), 3.48 (d, 2 H), 3.67 (s, 6 H), 3.93 (t, 1 H), 6.72 (d, 2 H), 7.81 (d, 2 H)。

中間物116

6-[4-(二甲胺基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯



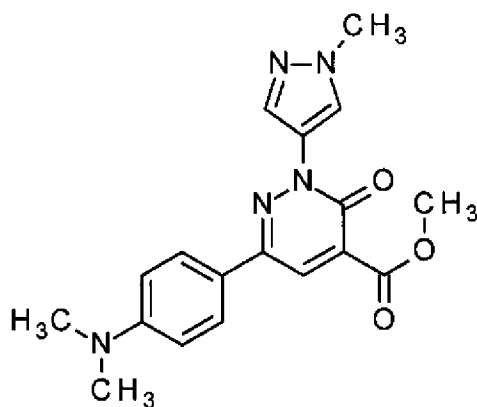
{2-[4-(二甲胺基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯(500 mg, 1.7 mmol)、4-胼基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽(336 mg, 2.2 mmol)及乙酸鈉(629 mg, 7.6 mmol)於14 mL AcOH中之混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在50°C下攪拌1小時。再添加4-胼基-1-甲基-1H-吡唑二鹽酸鹽(258 mg, 1.7 mmol)，且反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在50°C下攪拌5小時。隨後將反應混合物溶解於水中，且用乙酸乙酯萃取混合物三次。用鹽水洗滌

合併之有機相，過濾(MN 617 WA濾紙)且真空濃縮，產生516 mg (85%) 標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.05$ min；MS (ESIpos): $m/z = 356.5$ $[M+H]^+$

中間物117

6-[4-(二甲氨基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯



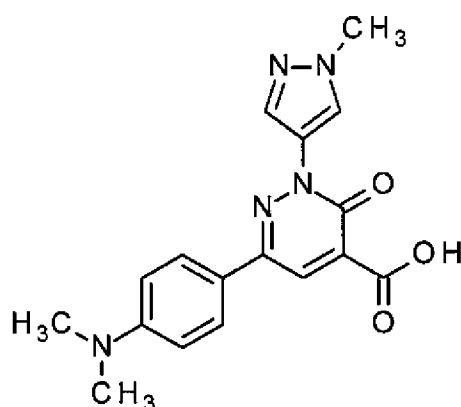
6-[4-(二甲氨基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(516 mg，1.45 mmol)及碘(737 mg，2.9 mmol)於11 mL 乙酸中之混合物在室溫下攪拌48小時。再添加碘(368.5 mg，1.45 mmol)且在室溫下攪拌混合物24小時。將反應混合物溶解於飽和硫代硫酸鈉溶液及乙酸乙酯中。分離各相，用飽和硫代硫酸鈉溶液及鹽水洗滌有機相，過濾(MN 617 WA濾紙)且真空濃縮，產生936 mg (純度55%)標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸

(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.7$ min；MS (ESIpos): $m/z = 354.4$ $[M+H]^+$

中間物118

6-[4-(二甲胺基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

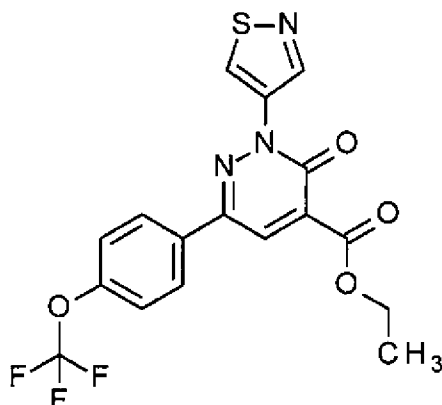


將6-[4-(二甲胺基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(936 mg，1.45 mmol，55%)溶解於THF (5 mL)中。在室溫下添加2 M氫氧化鈉溶液(1.5 mL，3.0 mmol)，將混合物攪拌隔夜，用水稀釋且用1 M HCl處理。將pH調節至3，隨後添加乙酸乙酯。分離各相且用乙酸乙酯萃取水相三次。用鹽水洗滌合併之有機相，過濾(MN 617 WA濾紙)且真空濃縮，產生99 mg (20%)標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.11$ min；MS (ESIpos): $m/z = 340.3$ $[M+H]^+$

中間物119

3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

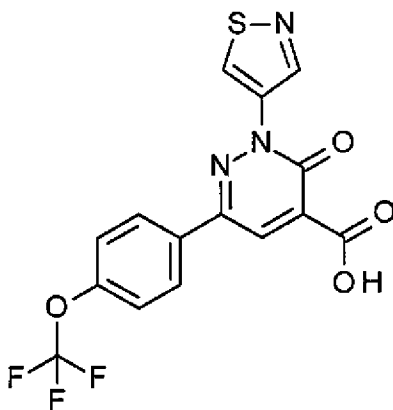


將3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(207 mg, 0.63 mmol)溶解於乙腈(6 mL)中，隨後添加分子篩(4 Å, 粉末, 0.176 g)、4-(四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,2-噻唑(200 mg, 0.95 mmol)、三乙胺(0.18 mL, 1.26 mmol)、吡啶(0.10 mL, 1.26 mmol)及無水二乙酸銅(229.5 mg, 1.26 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌4小時，經由矽藻土過濾，濃縮且藉由管柱層析(己烷/乙酸乙酯梯度，至多50%乙酸乙酯)來純化，產生95 mg (36%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.34 (t, 3 H), 4.36 (q, 2 H), 7.53 (dd, 2 H), 8.18 (d, 2 H), 8.51 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H)。

中間物120

3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

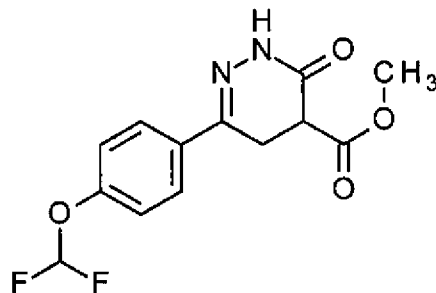


將3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(90 mg, 0.22 mmol)溶解於THF (2 mL)中。在室溫下添加2 M 氫氧化鈉溶液(0.33 mL, 0.66 mmol)，將混合物攪拌隔夜，用水稀釋且用1 M HCl處理。將pH調節至3，濾出沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生74 mg (88%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 8.20 (d, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H)。

中間物121

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯

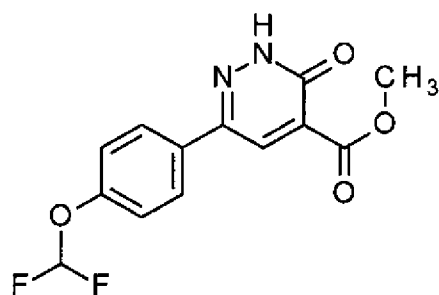


{2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-氧代乙基}丙二酸二甲酯(709 mg, 2.24 mmol)、含胼之THF (1 M, 4.5 mL, 4.5 mmol)及乙酸鈉(828 mg, 10.1 mmol)於21 mL AcOH中之混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後在50°C下攪拌6小時。再添加含胼之THF (1 M, 6.7 mL, 6.7 mmol)，且在80°C下攪拌反應混合物3小時。隨後將反應混合物溶解於水中，濾出沈澱物且真空乾燥，產生334 mg (50%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.13 - 3.30 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.71 - 3.77 (m, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.81 (d, 2 H), 11.27 (s, 1 H)。

中間物122

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯

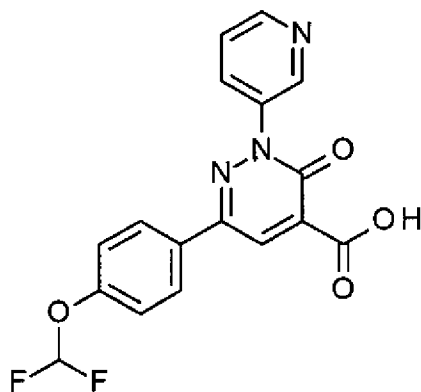


6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氫噻嗪-4-甲酸甲酯(1.3 g, 4.4 mmol)及氯化銅(II) (1.77 g, 13.2 mmol)於60 mL乙腈中之混合物在90°C下攪拌4小時。將反應混合物溶解於水中且濾出沈澱物，產生1.13 g (87%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3.85 (s, 3 H), 7.29 (br d, 2 H), 7.34 (t, 1 H), 7.94 (d, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 13.66 (s, 1 H)。

中間物123

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

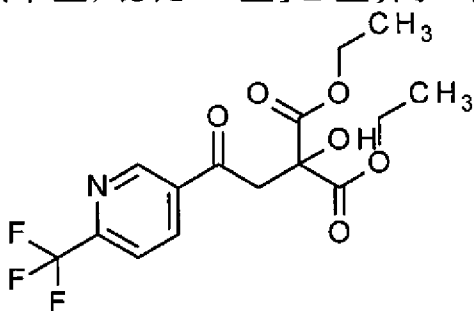


將6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸甲酯(550 mg, 1.86 mmol)溶解於DMF (12 mL)中，隨後添加吡啶-3-基酰胺(456 mg, 3.7 mmol)、2,2'-聯吡啶(1.45 g, 9.3 mmol)、碳酸鈉(236 mg, 2.23 mmol)及無水二乙酸銅(843.1 mg, 4.6 mmol)。反應混合物在80°C下攪拌4小時，隨後在室溫下攪拌48小時。隨後添加2 M氫氧化鈉溶液(1.86, 3.7 mmol)，且在室溫下攪拌混合物3小時，隨後添加水。濾出形成的沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生610 mg (91%)標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.07$ min；MS (ESIpos): $m/z = 360.2$ $[M+H]^+$

中間物124

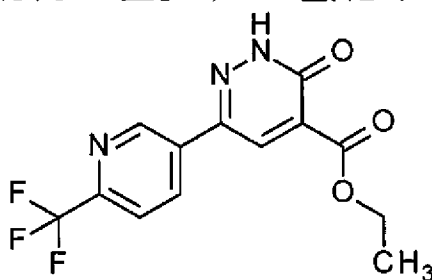
羥基{2-氧代-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}丙二酸二乙酯



將1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙酮(10 g，52.87 mmol)及2-氧代丙二酸1,3-二乙酯(15.65 g，89.9 mmol)置於100 mL圓底燒瓶中。所得溶液在130℃下攪拌24小時，隨後再添加2-氧代丙二酸1,3-二乙酯(13.81 g，79.30 mmol)且在130℃下再加熱13小時。將所得混合物冷卻至室溫且倒入戊烷中。濾出沈澱物，用戊烷及水洗滌，產生22.6 g (粗)羥基{2-氧代-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}丙二酸二乙酯，其未經進一步純化即使用。

中間物125

3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯

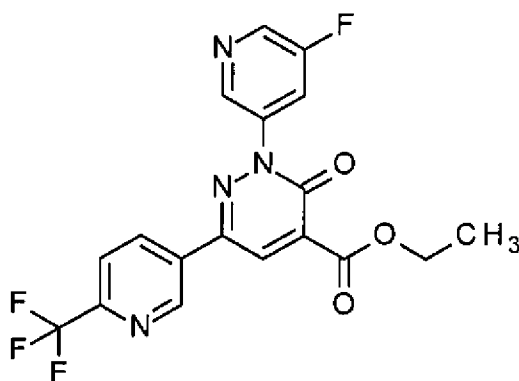


向羥基{2-氧代-2-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基}丙二酸二乙酯(22.6 g, 62.2 mmol)於乙醇(255 mL)中之溶液中添加胼鹽酸鹽(7.2 g, 68.5 mmol)。所得溶液在80℃下攪拌24小時。隨後藉由添加水來淬滅反應。濾出所得沈澱物且真空乾燥，得到13.26 g (68%) 3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.32 (t, 3 H), 4.33 (q, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 8.47 - 8.51 (m, 1 H), 8.52 - 8.57 (m, 1 H), 9.23 - 9.26 (m, 1 H), 13.92 (s, 1H)。

中間物126

2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯



將3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(5 g, 15.96 mmol)溶解於乙腈(141 mL)中，隨後添加(5-氟吡啶-3-基)酮酸(3.37 g, 23.94 mmol)、三乙胺(4.45 mL, 31.9 mmol)、吡啶(2.58 mL, 31.9 mmol)及無水二乙酸銅(7.25 g, 39.9 mmol)。在80℃下攪拌反應混合物3小時，隨後添加水。藉由添加1 M鹽酸水溶液將溶液調節至pH 3，隨後用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到5.6 g (86%)標題化合物。

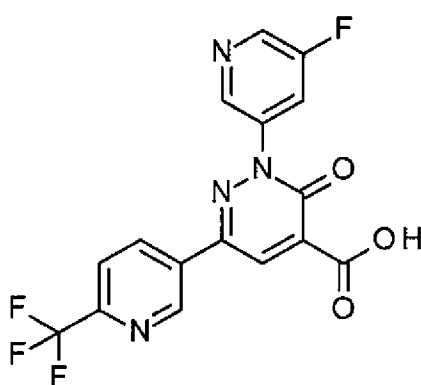
LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：

第 165 頁(發明說明書)

Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸 (99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.15$ min；MS (ESIpos): $m/z = 409.2$ $[M+H]^+$

中間物127

2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸



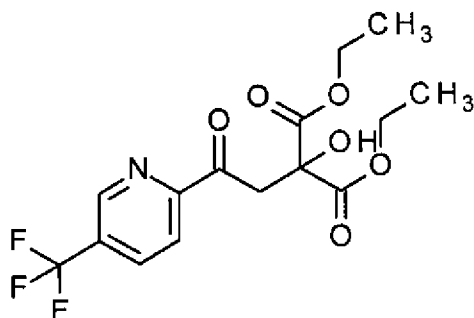
將2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯(5.6 g，13.7 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)中，隨後添加20.5 mL (41.1 mmol) 2 N氫氧化鈉水溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將水添加至反應混合物中且用1 M鹽酸水溶液將pH調節至pH 3。濾出沈澱物且真空乾燥，產生3.19 g (70%)標題化合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸 (99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.00$ min；MS (ESIpos): $m/z = 381.6$ $[M+H]^+$

中間物128

羥基{2-氧代-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}丙二酸二乙酯

第 166 頁(發明說明書)

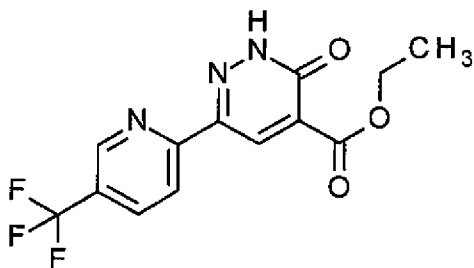


混合1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙酮(3.8 g, 20.1 mmol)及酮基丙二酸二乙酯(7.0 g, 40.2 mmol)且在130°C下攪拌24小時。冷卻至室溫後，將混合物溶解於乙酸乙酯及水中。分離各相且用乙酸乙酯萃取水相三次。用鹽水洗滌合併之有機相，過濾(MN 617 WA濾紙)且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化粗產物，得到4.64 g (64%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1.18 (t, 6 H), 3.91 (q, 2 H), 4.17 (q, 4 H), 6.50 (s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 8.42 - 8.47 (m, 1 H), 9.17 (dd, 1 H)。

中間物129

3-氧代-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯



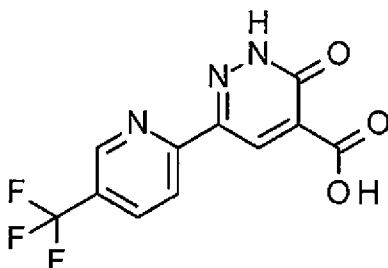
將羥基{2-氧代-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]乙基}丙二酸二乙酯(4.6 g, 12.66 mmol)及胼二鹽酸鹽(1.79, 17.1 mmol)溶解於乙醇(52 mL)中且在回流下攪拌9小時。添加水之後，濾出形成的沈澱物，用水洗滌且真空乾燥，產生3.19 g (81%)標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (t, 3 H), 4.32 (q, 2 H),

8.24 - 8.29 (m, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.07 - 9.11 (m, 1 H), 13.94 (s, 1 H)。

中間物130

3-氧代-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸

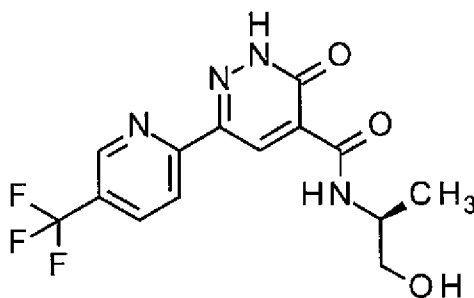


將含有未知量3-氧代-6-[5-(三氟甲基)-吡啶-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸乙酯之3.0 g粗混合物溶解於四氫呋喃(50 mL)中，隨後添加9.2 mL (18.4 mmol) 2 N氫氧化鈉水溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。將水添加至反應混合物中且用1 M鹽酸水溶液將pH調節至pH 3。濾出沈澱物且真空乾燥，產生1.05 g含有標題化合物之粗混合物。

LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μL；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): $R_t = 1.04$ min；MS (ESIpos): $m/z = 286.1$ $[M+H]^+$

中間物131

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將1.051 g含有未知量3-氧代-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸及312 mg (4.15 mmol)丙胺醇之粗混合物溶解於16 mL DMF中且用HATU (2.1 g, 5.54 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(1.07 g, 8.3 mmol)及4-二甲胺基吡啶(16.9 mg, 0.14 mmol)處理。將反應混合物攪拌隔夜且溶解於水及乙酸乙酯中。分離各相，用鹽水洗滌有機相，過濾(MN 617 WA濾紙)且濃縮。藉由急驟層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯，梯度)純化粗產物，得到383 mg標題化合物。

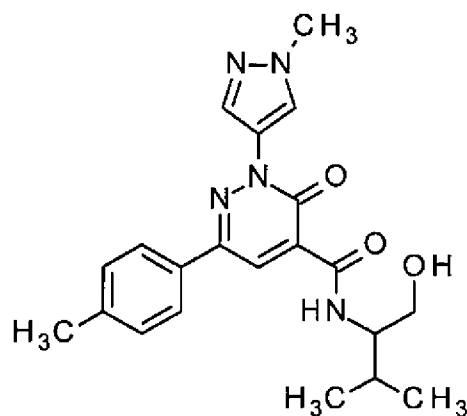
LC-MS (儀器：Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；注射：2 μ L；DAD掃描：210-400 nm；ELSD): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 343.5 $[M+H]^+$

實驗部分 - 實例

以下實例描述本發明之實施例，而非將本發明僅限於此等實例。

實例1

***N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺**

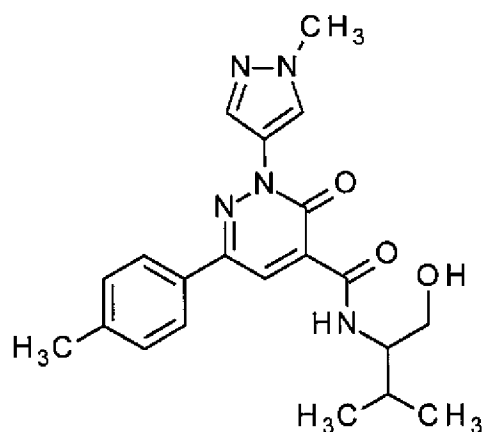


100 mg 中間物6、33.2 mg 2-胺基-3-甲基丁-1-醇、184 mg HATU 及 125 mg 乙基二異丙胺於 5 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。隨後藉由水淬滅反應，且用乙酸乙酯萃取混合物。有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行 RP-HPLC ((管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：乙腈/水(0.1 體積% 甲酸)-梯度))，產生 25.3 mg *N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$, 甲醇- d_4) : δ [ppm] = 1.00-1.07 (m, 6H); 2.02-2.13 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 3.67-3.75 (m, 2H); 3.95-4.01 (m+s, 4H); 7.34 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.64 (s, 1H)。

實例2

N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1



24 mg *N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例1)在對掌性管柱(Chiralpak IB 5 μ m 250×30 mm，溶離劑：己烷/乙醇梯度，20-50%乙醇，流速40 mL/min)上進行HPLC分離，產生6 mg *N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

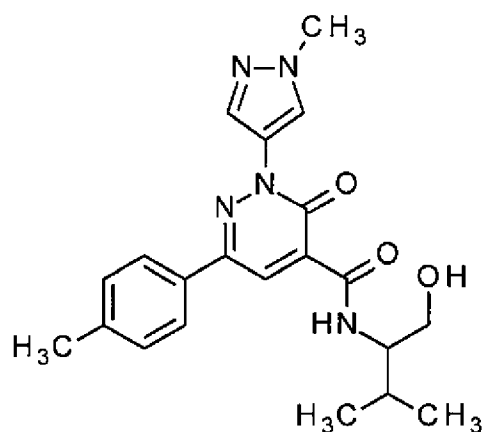
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.90-0.96 (m, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 1H); 3.53-3.60 (m, 1H); 3.81-3.90 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.82 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.55 (d, 1H)。

對掌性HPLC：Rt = 3.65 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ m 100×4.6 mm；溶離劑：己烷/乙醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm

實例3

N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



根據實例2分離24 mg實例1，另外產生6 mg *N*-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

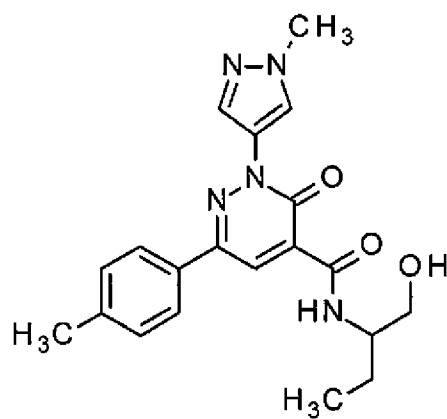
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.90-0.96 (m, 6H); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.43-3.50 (m, 1H); 3.53-3.60 (m, 1H); 3.81-3.90 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 4.82 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.10 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 9.55 (d, 1H)。

對掌性HPLC： R_t = 6.15 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：己烷/乙醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

實例4

N-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

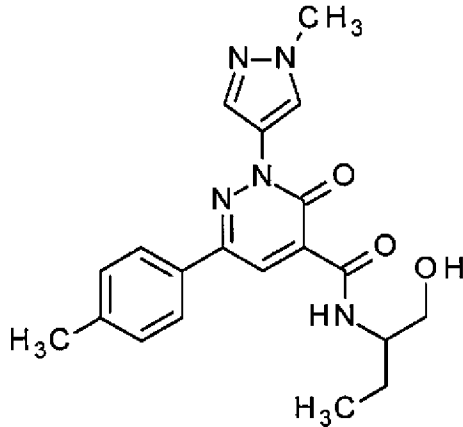


在冰水浴下攪拌100 mg中間物7、40.7 mg 2-胺基丁-1-醇及85 μ L三乙胺於10 mL二氯甲烷中之溶液10分鐘。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾。對殘餘物進行急驟層析(乙酸乙酯/石油醚1:2)，產生34 mg *N*-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25°C, 甲醇- d_4): δ [ppm] = 1.02 (t, 3H); 1.59-1.83 (m, 2H); 2.41 (s, 3H); 3.68 (d, 2H); 3.96 (s, 3H); 4.01-4.07 (m, 1H); 7.34 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.15 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.62 (s, 1H)。

實例5

N-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1



在對掌性管柱(Chiralpak IC 5 μ m 250×30 mm，溶離劑：己烷(0.1

%二乙胺) / (乙醇/甲醇50:50)梯度，20-50% (乙醇/甲醇50:50)，流速40 mL/min)上對33 mg *N*-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例4)進行HPLC分離，產生8 mg *N*-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

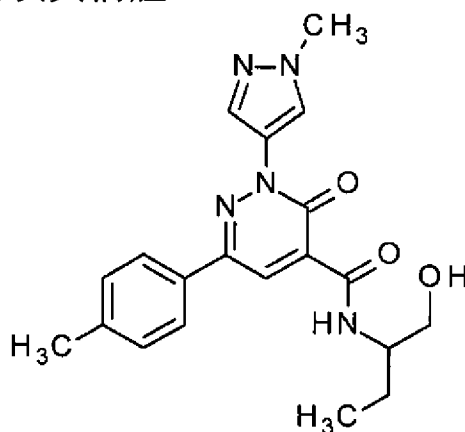
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.91 (t, 3H); 1.47-1.56 (m, 1H); 1.64-1.72 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.34-3.49 (m, 1H); 3.51-3.56 (m, 1H); 3.87-3.95 (m+s, 4H); 4.89 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 9.51 (d, 1H)。

對掌性HPLC： R_t = 4.68 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IC 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：己烷(0.1 %二乙胺) / (乙醇/甲醇50:50)梯度，20-50% (乙醇/甲醇50:50)，流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

實例6

N-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



根據實例5分離33 mg實例4，另外產生8 mg *N*-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對

映異構體2。

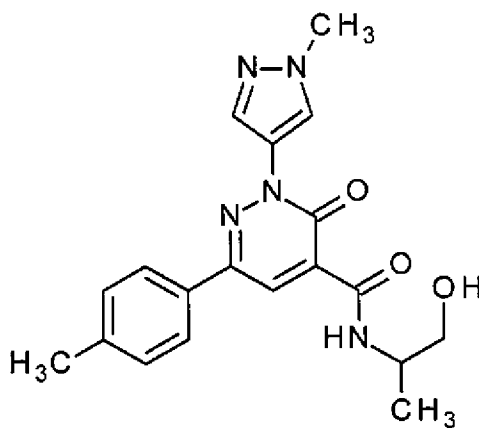
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.91 (t, 3H); 1.47-1.56 (m, 1H); 1.64-1.72 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 3.34-3.49 (m, 1H); 3.51-3.56 (m, 1H); 3.87-3.95 (m+s, 4H); 4.89 (t, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.95 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.56 (s, 2H); 9.51 (d, 1H)。

對掌性HPLC : $R_t = 6.25$ min

儀器 : Agilent HPLC 1260 ; 管柱 : Chiralpak IC 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm ; 溶離劑 : 己烷(0.1 %二乙胺) / (乙醇/甲醇50:50)梯度, 20-50% (乙醇/甲醇50:50), 流速1.4 mL/min ; 溫度 : 25 $^{\circ}\text{C}$; DAD掃描 : 254 nm

實例7

N-(1-羥基丙-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



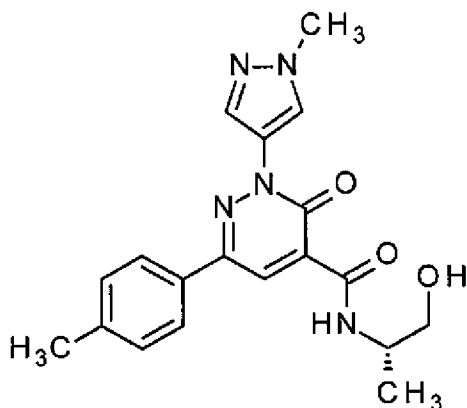
在冰水浴下攪拌100 mg中間物7、34.3 mg 2-胺基丙-1-醇及85 μL 三乙胺於10 mL二氯甲烷中之溶液10分鐘。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發至乾。對殘餘物進行急驟層析(乙酸乙酯/石油醚1:2)，產生40.8 mg *N*-(1-羥基丙-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, 25 $^{\circ}\text{C}$, 甲醇- d_4): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H); 2.41

(s, 3H); 3.61-3.69 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.15-4.23 (m, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 8.60 (s, 1H)。

實例8

N-[(2*S*)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



A：80 mg 中間物6、38 mg (2*S*)-2-胺基丙-1-醇、147 mg HATU 及 0.135 mL 乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行急驟層析(二氯甲烷/甲醇梯度，至多3% 甲醇)，產生20 mg *N*-[(2*S*)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

B：在對掌性管柱(Chiralpak IC 5 μ m 250×30 mm，溶離劑：己烷 (0.1% 二乙胺) / (乙醇/甲醇50:50) 梯度，20-50% (乙醇/甲醇50:50)，流速 40 mL/min) 上對39 mg *N*-(1-羥基丙-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例7)進行HPLC分離，產生9 mg *N*-[(2*S*)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 (d, 3H); 2.43 (s, 3H);

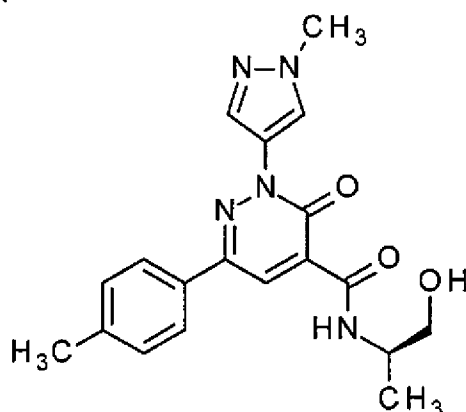
2.85 (dd, 1H); 3.70 (ddd, 1H); 3.80 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.34 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.87 (d, 1H)。

對掌性HPLC：Rt = 5.28 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IC 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：己烷(0.1 %二乙胺) / (乙醇/甲醇50:50)梯度，20-50% (乙醇/甲醇50:50)，流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：254 nm

實例9

N-[(2*R*)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



根據實例8程序B分離39 mg實例7，另外產生13 mg *N*-[(2*R*)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

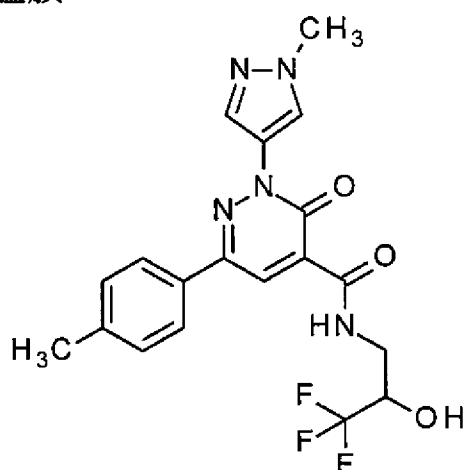
^{1} H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.34 (d, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H); 3.70 (ddd, 1H); 3.80 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.34 (m, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 9.87 (d, 1H)。

對掌性HPLC：Rt = 7.07 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IC 3 μ m 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：己烷(0.1 %二乙胺) / (乙醇/甲醇50:50)梯度，20-50% (乙醇/甲醇50:50)，流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：254 nm

實例10

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

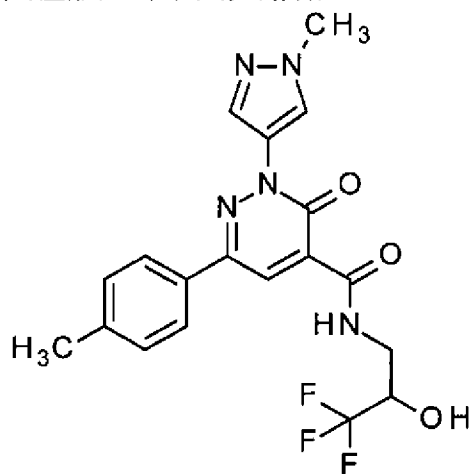


100 mg 中間物 6、83.2 mg 3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇、184 mg HATU及0.17 mL乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行急驟層析(二氯甲烷/甲醇梯度，至多2%甲醇)，產生65 mg 6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H)。

實例11

(-)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1



在對掌性管柱(Chiralpak IA 5 μm 250 $\times$ 30 mm，溶離劑：甲醇(0.1%二乙胺) / 乙醇50:50，流速30 mL/min)上對63 mg 6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例10)進行HPLC分離，產生29 mg (-)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H)。

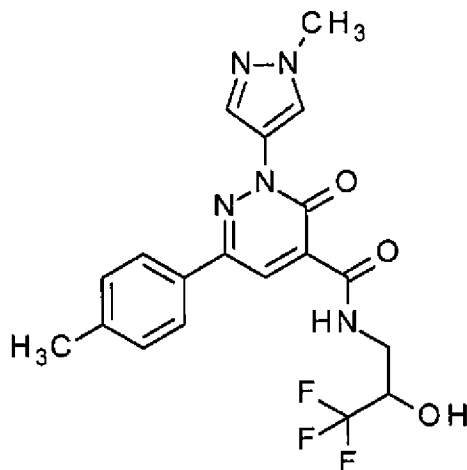
對掌性HPLC：Rt = 2.69 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IC 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：甲醇(0.1%二乙胺) / 乙醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.7^{\circ} \pm 0.62^{\circ}$ (c=1.00, 甲醇)。

實例12

(+)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



根據實例11分離63 mg實例10，另外產生29 mg (+)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.44 (s, 3H); 3.78 (ddd, 1H); 3.90 (ddd, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.18-4.27 (m, 1H); 4.56 (d, 1H); 7.33 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.16 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.71 (s, 1H); 10.24 (bt, 1H)。

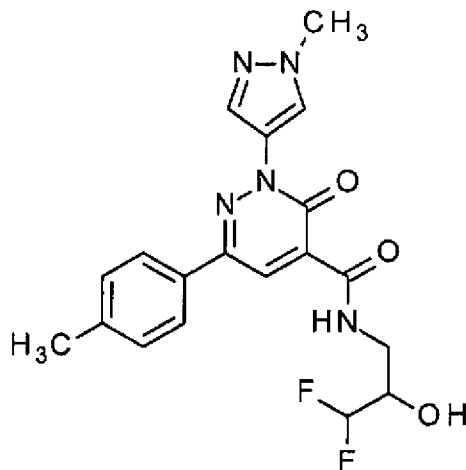
對掌性HPLC： $R_t = 3.11$ min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IC 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：甲醇(0.1%二乙胺) / 乙醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25 $^\circ\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = 5.6^\circ \pm 0.47^\circ$ ($c=1.00$, 甲醇)。

實例13

N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-

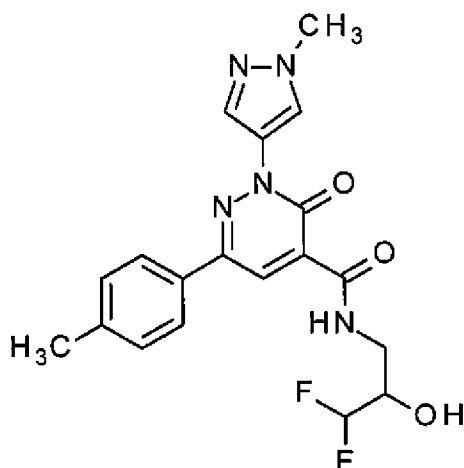
2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

100 mg 中間物6、71.6 mg 3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇、184 mg HATU 及0.17 mL 乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行急驟層析(二氯甲烷/甲醇梯度，至多2% 甲醇)，產生55 mg *N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H)。

實例14

N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1



在對掌性管柱(Chiralpak IA 5 μ m 250×30 mm，溶離劑：甲醇(0.1 %二乙胺) / 乙醇50:50，流速30 mL/min)上對53 mg *N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例13)進行HPLC分離，產生24 mg *N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

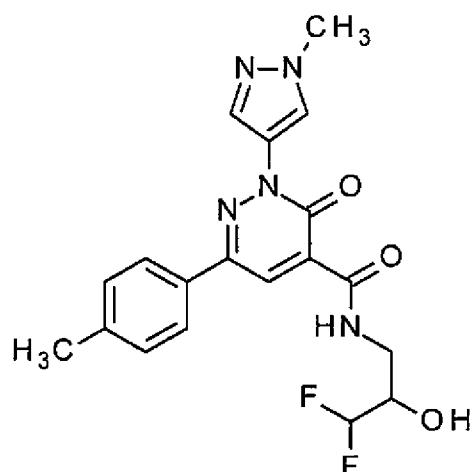
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H)。

對掌性HPLC：Rt = 3.92 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ m 100×4.6 mm；溶離劑：甲醇(0.1 %二乙胺) / 乙醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25°C；DAD掃描：254 nm

實例15

N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



根據實例14分離53 mg實例13，另外產生24 mg *N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

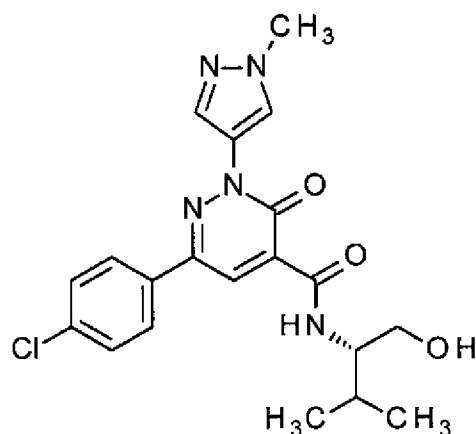
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.43 (s, 3H); 3.67-3.77 (m, 1H); 3.84 (ddd, 1H); 3.95-4.09 (m+s, 4H); 4.11 (d, 1H); 5.79 (dt, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 8.14 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.70 (s, 1H); 10.16 (bt, 1H)。

對掌性HPLC： R_t = 4.78 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μm 100×4.6 mm；溶離劑：甲醇(0.1 %二乙胺) / 乙醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25°C；DAD掃描：254 nm

實例16

6-(4-氯苯基)-*N*-[(2*S*)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

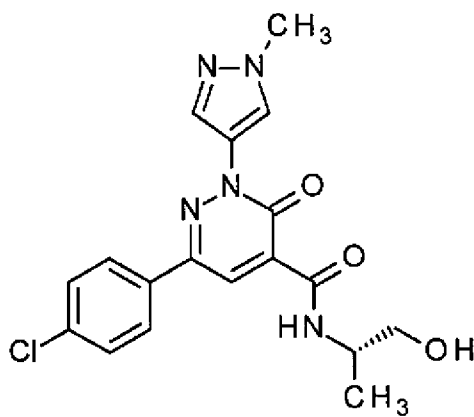


80 mg 中間物 11、49.9 mg (2S)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇、138 mg HATU及0.13 mL 乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行RP-HPLC ((管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：乙腈/水(0.1體積%甲酸)-梯度))，產生45 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.05 (d, 3H), 1.06 (d, 3H), 2.01 - 2.14 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 4H), 7.46 - 7.51 (m, 2H), 7.85 - 7.90 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.93 (br d, 1H)。

實例17

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

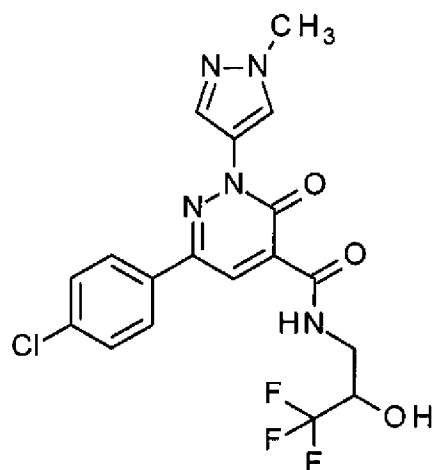


80 mg 中間物11、29.1 mg (2*S*)-2-胺基丙-1-醇、110 mg HATU及0.1 mL 乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行RP-HPLC ((管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：乙腈/水(0.1體積%甲酸)-梯度))，產生50 mg 6-(4-氯苯基)-*N*-[(2*S*)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.34 (d, 3H); 2.73-2.82 (m, 1H); 3.66-3.73 (m, 1H); 3.77-3.84 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.26-4.36 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.87 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.82 (bd, 1H)。

實例18

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-*N*-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

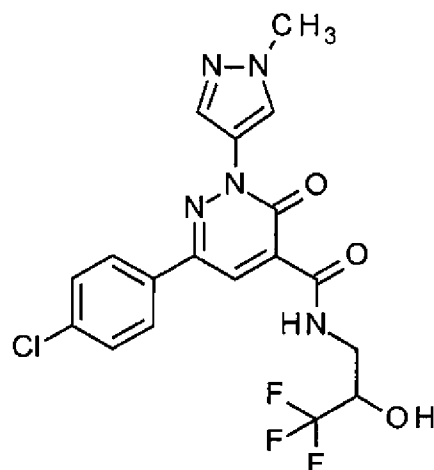


130 mg 中間物 11、101 mg 3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇、224 mg HATU及0.21 mL乙基二異丙胺於10 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行急驟層析(二氯甲烷/甲醇梯度，至多2%甲醇)，產生160 mg 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H)。

實例19

(-)-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



在對掌性管柱(Chiralpak IA 5 μm 250 $\times$ 30 mm，溶離劑：CO₂ / 2-丙醇77:23，流速100 mL/min，p = 150巴，T = 40°C)上對158 mg 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例18)進行HPLC分離，產生50 mg (-)-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H)。

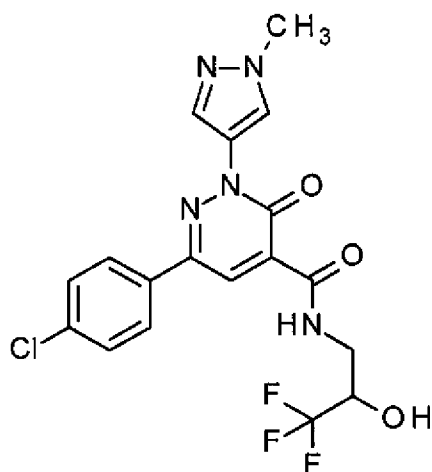
對掌性HPLC：R_t = 2.76 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：CO₂ / 2-丙醇77:23，流速4 mL/min，p = 100巴，T = 37.5 °C；DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2^{\circ} \pm 0.35^{\circ}$ (c=1.00, 甲醇)。

實例20

(+)-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



根據實例19分離158 mg實例18，另外產生55 mg (+)-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.70-3.79 (m, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.64 (br s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.11 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 10.15 (bt, 1H)。

對掌性HPLC： $R_t = 3.75$ min

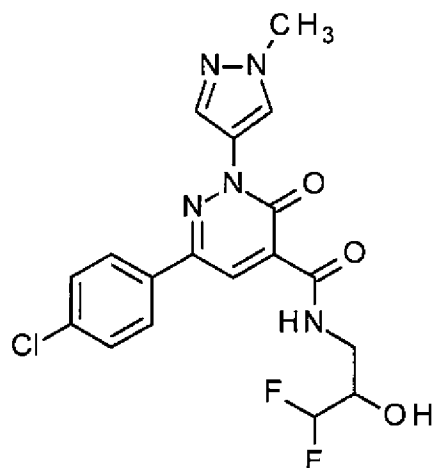
儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑： CO_2 / 2-丙醇77:23，流速4 mL/min， $p = 100$ 巴， $T = 37.5$ $^\circ\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

旋光度：

$[\alpha]_D^{20} = 6.9^\circ \pm 0.23^\circ$ ($c=1.00$, 甲醇)。

實例21

6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

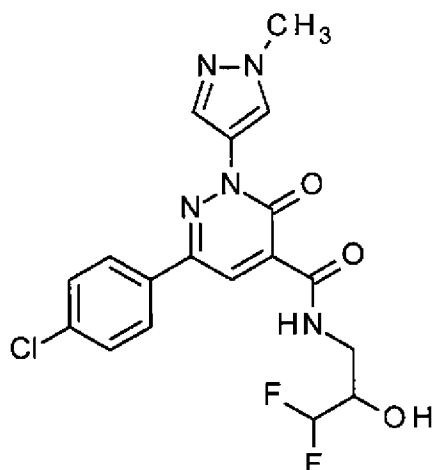


110 mg 中間物11、59.1 mg 3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇、152 mg HATU 及0.14 mL 乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行RP-HPLC ((管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：乙腈/水(0.1體積%甲酸)-梯度))，產生65 mg 6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H)。

實例22

(-)-6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



在對掌性管柱(Chiralpak IA 5 μm 250 $\times$ 30 mm，溶離劑：CO₂ / 2-丙醇71:29，流速100 mL/min，p = 150巴，T = 40 $^{\circ}\text{C}$)上對63 mg 6-(4-氯苯基)-*N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例21)進行HPLC分離，產生15 mg (-)-6-(4-氯苯基)-*N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H)。

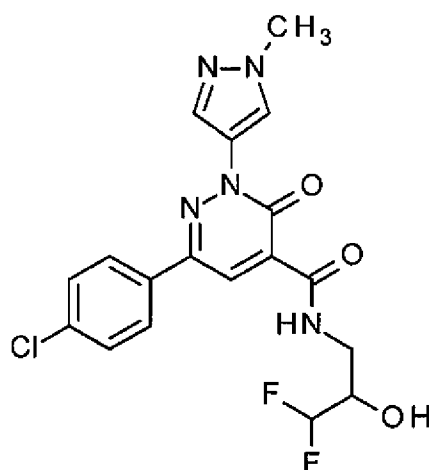
對掌性HPLC：R_t = 2.50 min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：CO₂ / 2-丙醇71:29，流速4 mL/min，p = 100巴，T = 37.5 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.6^{\circ} \pm 0.41^{\circ}$ (c=1.00, 甲醇)。

實例23

(+)-6-(4-氯苯基)-*N*-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



根據實例22分離63 mg實例21，另外產生20 mg (+)-6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.68-3.77 (m, 1H); 3.85 (ddd, 1H); 3.96-4.08 (m+s, 5H); 5.79 (dt, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.86 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.10 (bt, 1H)。

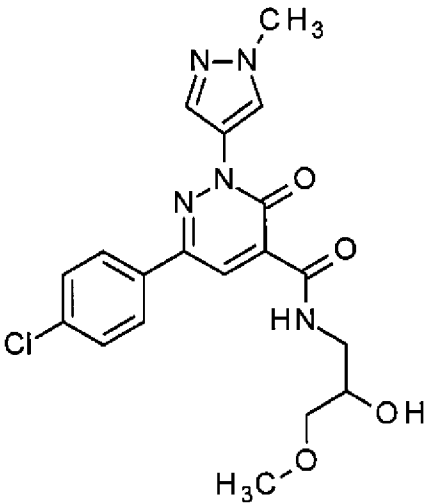
對掌性HPLC： $R_t = 4.12 \text{ min}$

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μm 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑： CO_2 / 2-丙醇71:29，流速4 mL/min， $p = 100$ 巴， $T = 37.5^\circ\text{C}$ ；DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = 8.4^\circ \pm 0.32^\circ$ ($c=1.00$, 甲醇)。

實例24

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

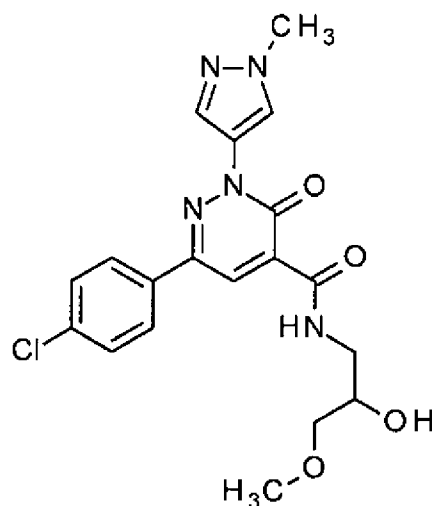


110 mg 中間物11、55.9 mg 1-胺基-3-甲氧基丙-2-醇、152 mg HATU 及0.14 mL 乙基二異丙胺於5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後藉由水淬滅反應，且用二氯甲烷萃取混合物兩次。合併之有機相經硫酸鈉乾燥且蒸發至乾。對殘餘物進行RP-HPLC ((管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：乙腈/水(0.1體積%甲酸)-梯度))，產生40 mg 6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H)。

實例25

(-)-6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



在對掌性管柱(Chiralpak AD-H 5 μ m 250×30 mm，溶離劑：乙腈(0.1體積%二乙胺) / 乙醇90:10，流速50 mL/min)上對38 mg 6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例24)進行HPLC分離，產生18 mg (-)-6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H)。

對掌性HPLC：Rt = 3.83 min

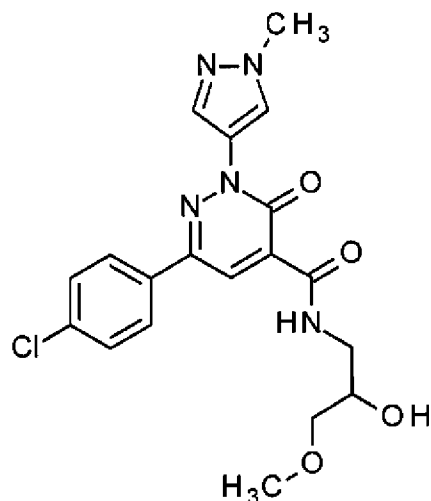
儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak AD-H 3 μ m 100×4.6 mm；溶離劑：乙腈(0.1體積%二乙胺) / 乙醇90:10，流速1.4 mL/min，DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2^\circ \pm 0.44^\circ$ (c=1.00, 甲醇)。

實例26

(+)-6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-

氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



根據實例25分離38 mg實例24，另外產生15 mg (+)-6-(4-氯苯基)-*N*-[(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.06 (d, 1H); 3.40-3.46 (m+s, 4H); 3.47-3.60 (m, 2H); 3.74 (ddd, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.01-4.08 (m, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.88 (d, 2H); 8.13 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 9.97 (bt, 1H)。

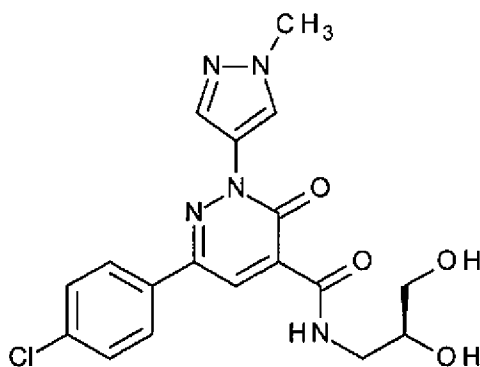
對掌性HPLC： $R_t = 4.88$ min

儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak AD-H 3 μm 100×4.6 mm；溶離劑：乙腈(0.1體積%二乙胺) / 乙醇90:10，流速1.4 mL/min，DAD掃描：254 nm

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = 6.2^\circ \pm 0.31^\circ$ ($c=1.00$, 甲醇)。

實例27

6-(4-氯苯基)-*N*-[(2*S*)-2,3-二羥基丙基]-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



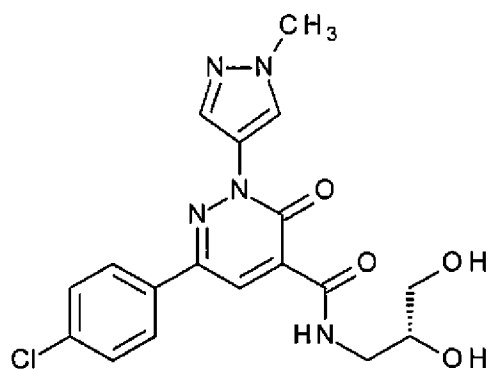
將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2S)-3-胺基丙-1,2-二醇(27.5 mg, 0.30 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.118 mL, 0.68 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 132 μ L, 50%於DMF中, 227 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生21.5 mg (35%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.20 - 3.30 (m, 1H), 3.30 - 3.36 (m, 1H及水信號), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (t, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.63 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$ ($c = 1.00$, DMSO)。

實例28

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



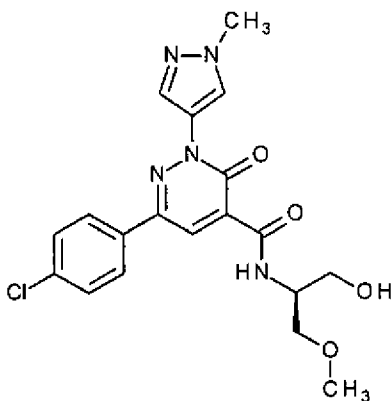
將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2R)-3-胺基丙-1,2-二醇(27.5 mg, 0.30 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.118 mL, 0.68 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 132 μ L, 50%於DMF中, 227 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生17.5 mg (29%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.30 - 3.36 (m, 1H及水信號), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (t, 1H), 5.03 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.63 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +14.3^\circ$ (c = 1.00, DMSO)。

實例29

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

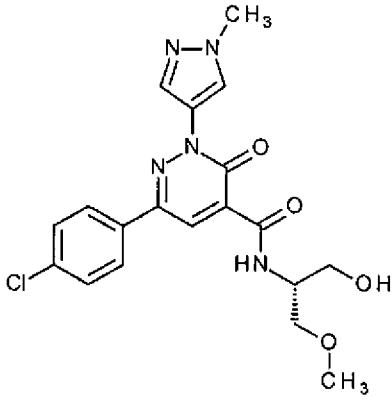


將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(31.8 mg, 0.30 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.118 mL, 0.68 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 132 μ L, 50%於DMF中, 227 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生33 mg (52%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.30 (s, 3H), 3.44 - 3.61 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (d, 1H)。

實例30

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

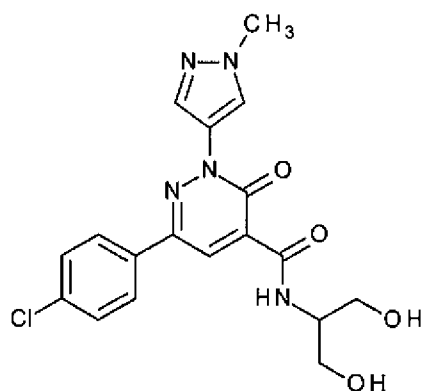


將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(31.8 mg, 0.30 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.118 mL, 0.68 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 132 μ L, 50%於DMF中, 227 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生26 mg (41%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.30 (s, 3H), 3.44 - 3.61 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.10 - 4.19 (m, 1H), 4.99 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.64 (d, 1H)。

實例31

6-(4-氯苯基)-N-(1,3-二羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



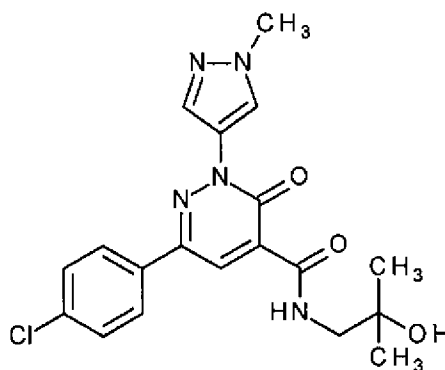
將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加2-胺基丙-1,3-二醇(27.5 mg, 0.30 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.118 mL, 0.68 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 132 μ L, 50%於DMF中, 227 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反

應混合物，產生29 mg (48%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.47 - 3.54 (m, 2H), 3.57 - 3.63 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (d, 1H)。

實例32

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

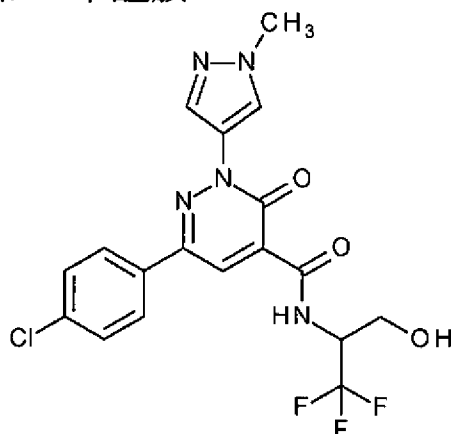


將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(27 mg, 0.30 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.118 mL, 0.68 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 132 μL , 50%於DMF中, 227 μmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μm 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物，產生20 mg (33%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.32 - 3.35 (m, 2H及水信號), 3.93 (s, 3H), 4.70 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 3H), 8.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.65 (t, 1H)。

實例33

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2RS)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

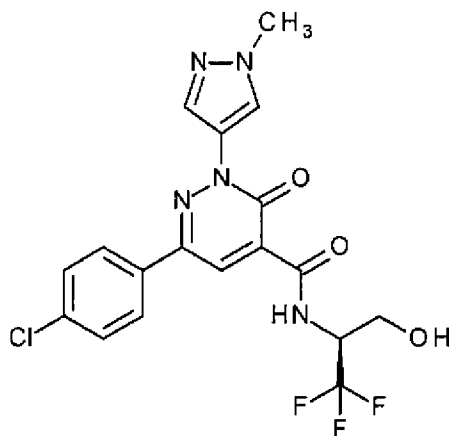


將6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(100 mg, 0.30 mmol)溶解於無水DMF (2.3 mL)中。相繼添加(2RS)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (100 mg, 0.61 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(342 μ L, 1.97 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 265 μ L, 50%於DMF中, 454 μ mol)。將其在室溫下攪拌48小時。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生35 mg (26%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.45 - 5.49 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.10 - 8.14 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H)。

實例34

(-)-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：等度(82:18)二氧化碳/2-丙醇，100 mL/min，溫度40 $^{\circ}$ C，BPR：150巴，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(27.7 mg)，產生14 mg (51%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.81 - 3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H)。

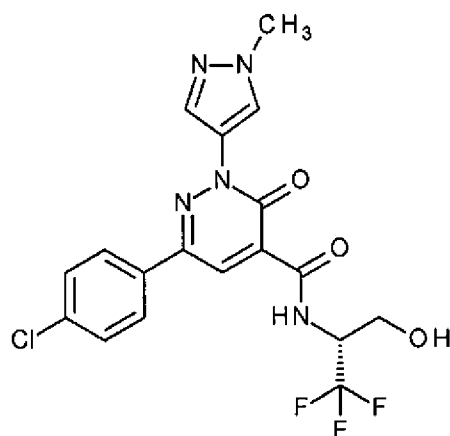
對掌性HPLC：Rt = 2.54 min

儀器：Agilent HPLC 1260：Chiralpak IB 5 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：二氧化碳/2-丙醇，等度：82:18，流速：4 mL/min，溫度：37.5 $^{\circ}$ C，BPR：100巴，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = -34.5^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例35

(+)-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：等度(82:18)二氧化碳/2-丙醇，100 mL/min，溫度40 $^{\circ}$ C，BPR：150巴，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(27.7 mg)，產生14 mg (51%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.84 (dt, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.81 - 4.94 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.12 (d, 1H)。

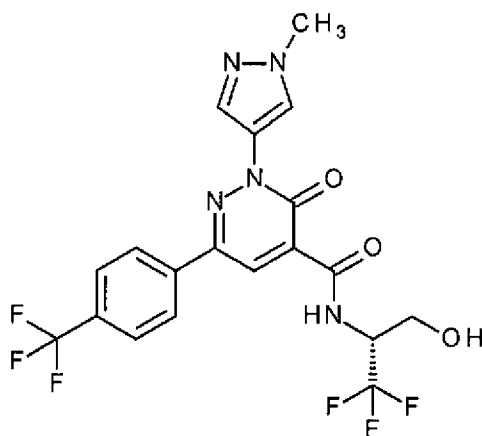
對掌性HPLC：Rt = 3.61 min

儀器：Agilent HPLC 1260：Chiralpak IB 5 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：二氧化碳/2-丙醇，等度：82:18，流速：4 mL/min，溫度：37.5 $^{\circ}$ C，BPR：100巴，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = +40.1^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例36

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



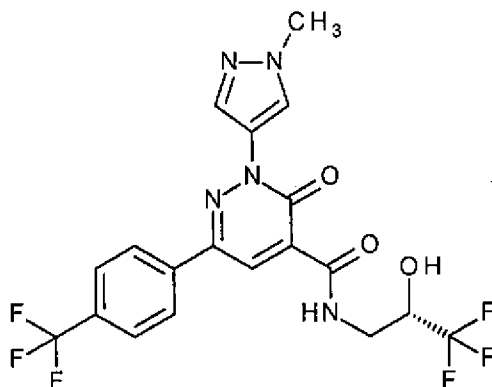
將2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.137 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (35.5 mg, 0.215 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.108 mL, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 207 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。

真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化, 產生10.9 mg (17%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.88 (dt, 1H), 5.48 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.10 (d, 1H)。

實例37

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



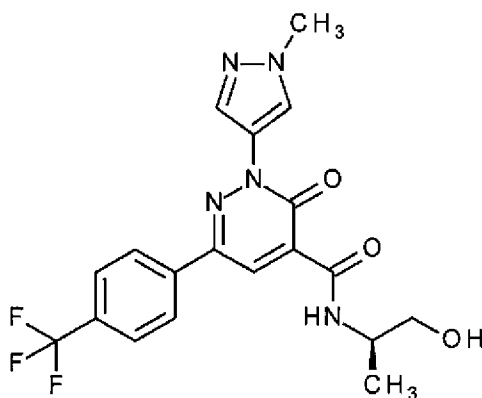
將2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.137 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇(35.5 mg, 0.262 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.108 mL, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 207 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化, 產生12.7 mg (19%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.46 - 3.54 (m, 1H), 3.74 - 3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.72 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -4.1^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例38

(-)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



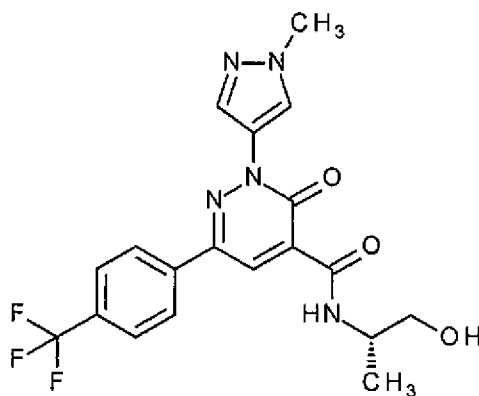
將2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.137 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基丙-1-醇(21 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.108 mL, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 207 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積% 氨水(32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化, 產生12.5 mg (21%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.52 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -14.0^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例39

(+)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



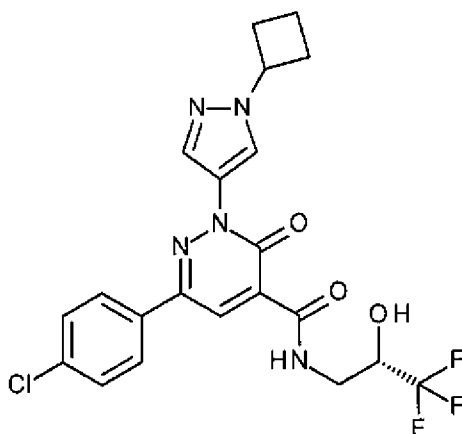
將2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(45 mg, 0.124 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(18.6 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.097 mL, 0.56 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 108 μ L, 50%於DMF中, 185 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積% 氨水(32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化, 產生10 mg (19%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.52 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +30.0^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例40

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



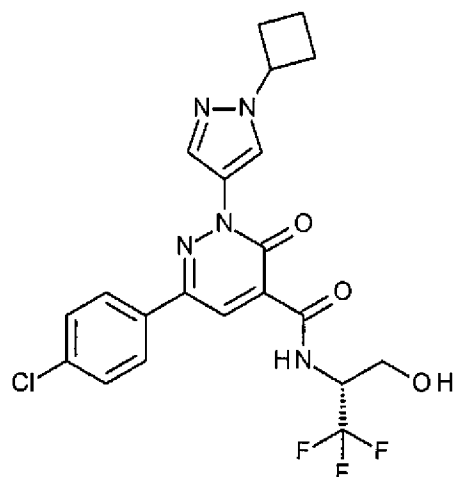
將6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸(50 mg, 0.135 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇(35 mg, 0.27 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.106 mL, 0.61 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 118 μ L, 50%於DMF中, 202 μ mol)。將其在室溫下攪拌1小時。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化粗反應混合物, 產生23 mg (35%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.75 - 1.86 (m, 2H), 2.36 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.58 (m, 2H及DMSO信號), 3.49 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.19 - 4.24 (m, 1H), 4.91 - 5.01 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.73 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -2.7^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例41

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



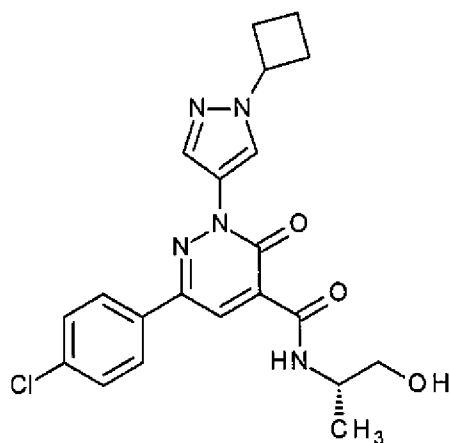
將6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸(45 mg, 0.121 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (40 mg, 0.24 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.137 mL, 0.79 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 106 μ L, 50%於DMF中, 182 μ mol)。將其在室溫下攪拌1小時。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積% 氨水 (32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化粗反應混合物, 產生22 mg (38%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.75 - 1.88 (m, 2H), 2.36 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.60 (m, 2H及DMSO信號), 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.81 - 5.02 (m, 2H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.09 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +36.7^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例42

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



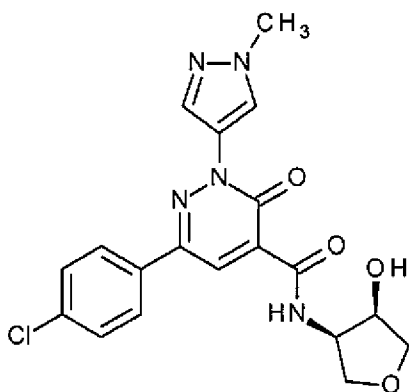
將6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(47 mg, 0.127 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(19 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(99.3 μ L, 0.57 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 111 μ L, 50%於DMF中, 190 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度, DAD: 210-400 nm)純化, 產生15.5 mg (29%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.18 (d, 3H), 1.75 - 1.89 (m, 2H), 2.36 - 2.45 (m, 2H), 2.46 - 2.59 (m, 2H及DMSO信號), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.52 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +20.5^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例43

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

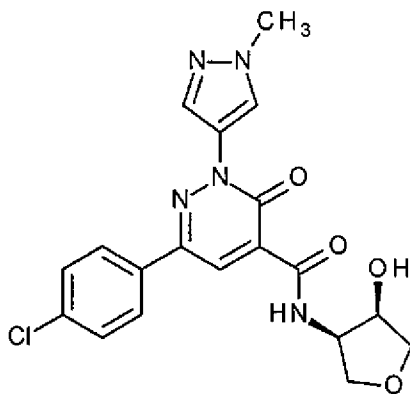


150 mg中間物6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二
 氫噻嗪-4-甲酸、126,6 mg順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、344,9
 mg HATU、0.32 mL乙基二異丙胺及4 mg 4-二甲胺基吡啶於3.1 mL DMF
 中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀
 器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000
 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：
 0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B
 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生127 mg標題化合
 物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.47 (t, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H) .

實例44

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1

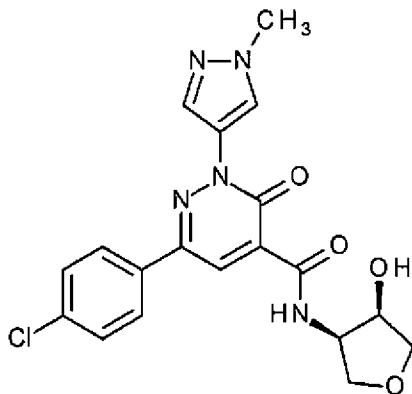


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IE 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速 50.0 mL/min；UV 280 nm)上對127 mg 6-(4-氯苯基)-N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例43)進行HPLC分離，產生48 mg標題化合物。

對掌性HPLC：R_t = 2.46 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IE 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 280 nm)

實例45

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

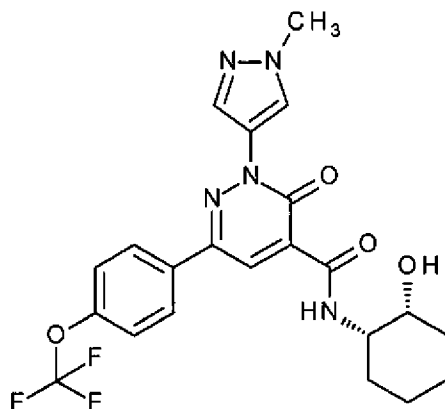


根據實例44分離127 mg 6-(4-氯苯基)-N-(4-羥基四氫呋喃-3-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例43)，另外產生46 mg標題化合物。

對掌性HPLC：Rt = 2.02 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IE 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 280 nm)。

實例46

N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



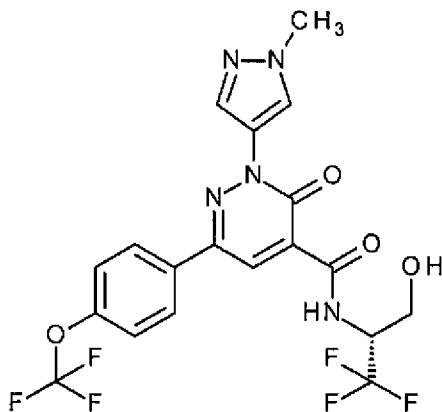
75 mg中間物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、63 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1)、150 mg HATU、0.14 mL乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於1.5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生42 mg N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-

(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.27 - 1.40 (m, 2 H), 1.49 - 1.76 (m, 6 H), 3.76 - 3.84 (m, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 4.90 (d, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 8.17 - 8.22 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.72 (d, 1 H)。

實例47

2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



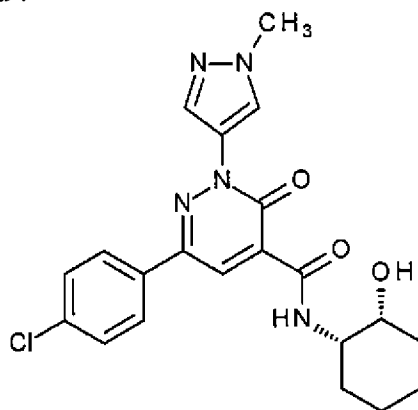
75 mg 中間物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、65.3 mg (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1)、150 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於1.5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積% 甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生56 mg 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯

基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 3.65 - 3.77 (m, 1 H), 3.85 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.81 - 4.96 (m, 1 H), 5.47 (t, 1 H), 7.36 - 7.54 (m, 2 H), 8.13 (d, 1 H), 8.17 - 8.31 (m, 2 H), 8.60 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 10.12 (d, 1 H)。

實例48

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



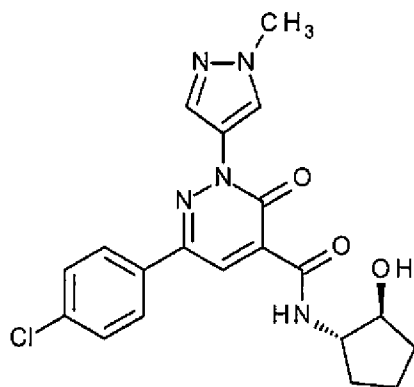
75 mg 中間物6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、44 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1)、105 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於1 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ；DAD掃描：210-400 nm)，產生43 mg標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 1.28 - 1.41 (m, 2 H), 1.49 - 1.76 (m, 6 H), 3.80 (br s, 1 H), 3.93 (s, 4 H), 4.90 (br d, 1 H),

7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.10 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.72 (d, 1 H)。

實例49

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



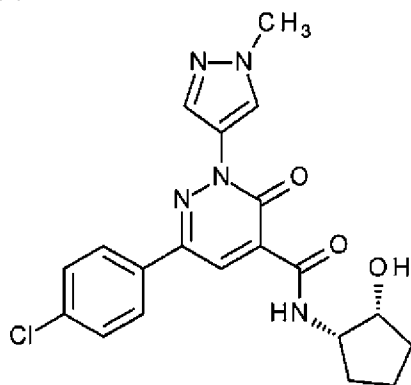
128 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(46%)、50 mg (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、135 mg HATU、0.13 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 3 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.38 - 1.58 (m, 2 H), 1.60 - 1.79 (m, 2 H), 1.80 - 1.89 (m, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 3.99 - 4.07 (m, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 7.55 -

7.65 (m, 2 H), 8.07 - 8.14 (m, 3 H), 8.52 - 8.60 (m, 2 H), 9.44 (d, 1 H)。

實例50

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



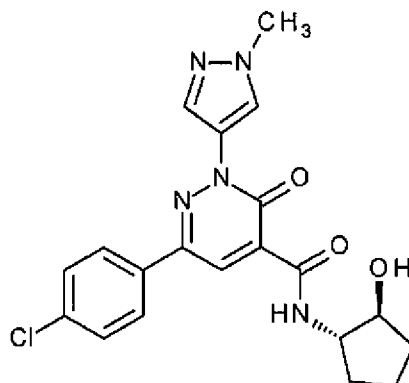
75 mg 中間物6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(61%)、38.5 mg (1R,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、105 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於1 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生16 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.50 - 1.67 (m, 3 H), 1.71 - 1.89 (m, 2 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.02 - 4.15 (m, 2 H), 5.05 (br s, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 8.07 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 - 8.58 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.77 (d, 1 H)。

實例51

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-

第 216 頁(發明說明書)

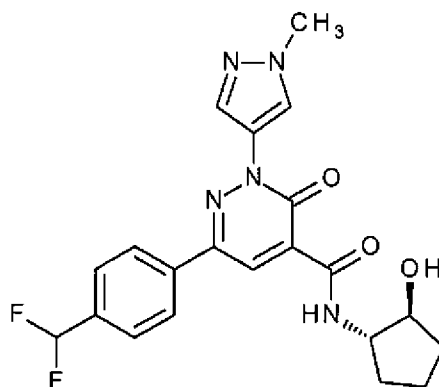
2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

65 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、56 mg (反)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、149.5 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及 1.2 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑 A：水 + 0.1 體積% 甲酸(99%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速 70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 掃描：210-400 nm)，產生 56 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 1 H), 2.04 - 2.16 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.53 - 8.58 (m, 2 H), 9.44 (d, 1 H)。

實例 52

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(反)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

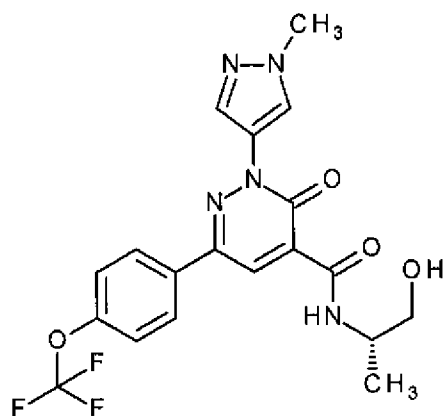


47 mg 中間物 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚟嗪-4-甲酸、37.4 mg (反)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、103 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 41 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(反)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚟嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.42 - 1.57 (m, 2 H), 1.61 - 1.80 (m, 2 H), 1.81 - 1.92 (m, 1 H), 2.05 - 2.18 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.08 (m, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.44 (d, 1 H)。

實例 53

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚟嗪-4-甲醯胺

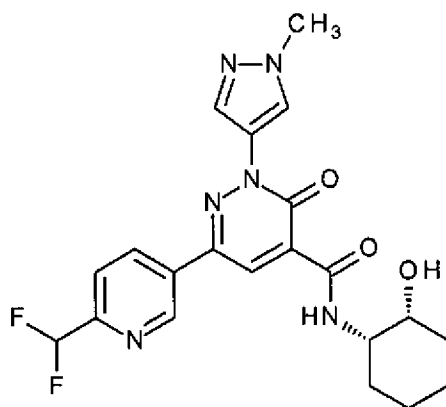


75 mg 中間物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、65.3 mg (S)-(+)-2-胺基-1-丙醇、150 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於1.5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積% 甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生53 mg N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.51 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.00 - 4.13 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.16 - 8.24 (m, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.53 (d, 1 H)。

實例54

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

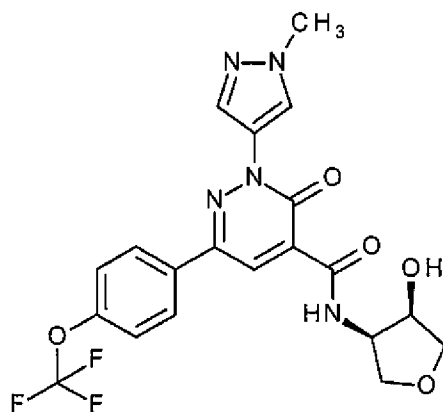


55 mg 中間物 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、50.5 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽 (1:1)、120 mg HATU、0.11 mL 乙基二異丙胺及 1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 39 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.35 (br d, 2 H), 1.51 - 1.75 (m, 6 H), 3.81 (br s, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 4.92 (d, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.66 (dd, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.36 (d, 1 H), 9.70 (d, 1 H)。

實例 55

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

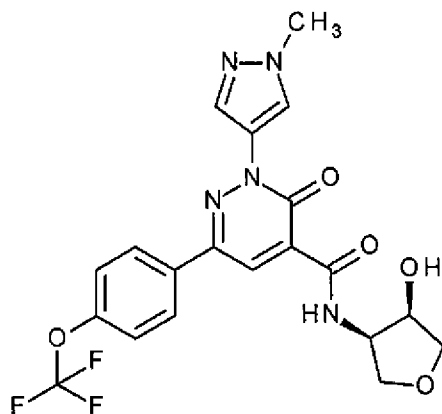


153 mg 中間物2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、112.3 mg 順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、306 mg HATU、0.28 mL 乙基二異丙胺及4 mg 4-二甲胺基吡啶於3 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生120 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.48 (t, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.01 (t, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H)。

實例56

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1

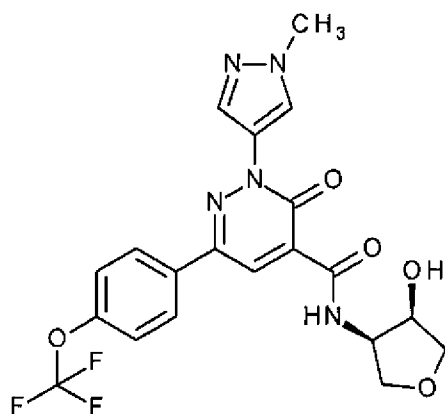


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IE 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速 50.0 mL/min；UV 280 nm)上對115 mg外消旋-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例55)進行HPLC分離，產生42 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟-甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：Rt = 1.76 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IE 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 280 nm)

實例57

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

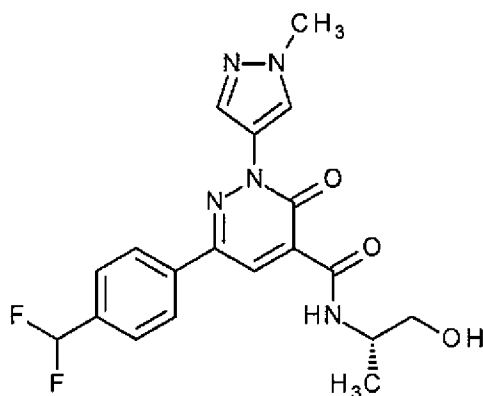


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IE 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速 50.0 mL/min；UV 280 nm)上對115 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例55)進行HPLC分離，產生42 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟-甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：R_t = 2.19 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IE 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 280 nm)。

實例58

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺



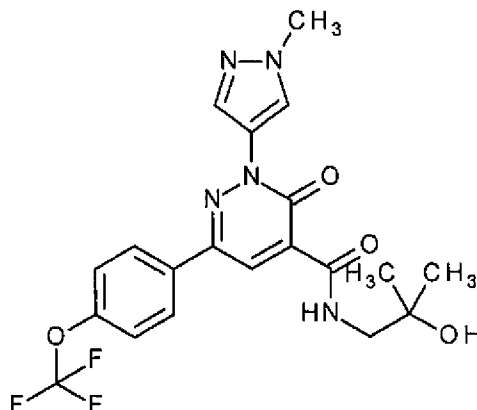
47 mg 中間物 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、20.4 mg (2S)-2-胺基丙-1-醇、103 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。再添加 50 mg HATU、0.05 mL 乙基二異丙胺、1 mg 4-二甲胺基吡啶及 10 mg (2S)-2-胺基丙-1-醇，隨後在 50°C 下攪拌 3 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：水 + 0.2 體積% 氨水 (32%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 41 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.14 (t, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.53 (d, 1 H)。

實例 59

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧

基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

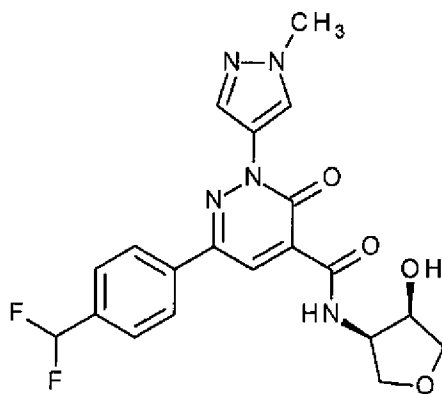


75 mg 中間物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、51 mg 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇鹽酸鹽(1:1)、150 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及1.2 mg 4-二甲胺基吡啶於1.5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生56 mg N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.15 (s, 6 H), 3.33 (d, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.70 (s, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 8.16 - 8.23 (m, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.65 (t, 1 H)。

實例60

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

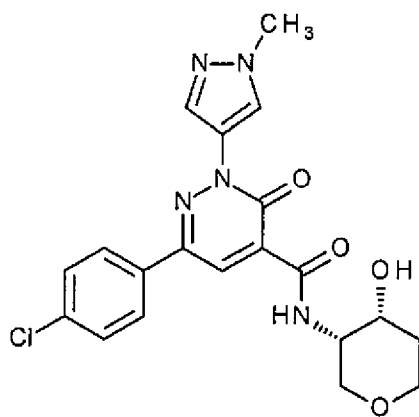


47 mg 中間物 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、38 mg 順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、103 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 38 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.48 (t, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.02 (t, 1 H), 4.27 - 4.33 (m, 1 H), 4.34 - 4.43 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.21 (d, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H)。

實例 61

1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-D-赤-戊糖醇

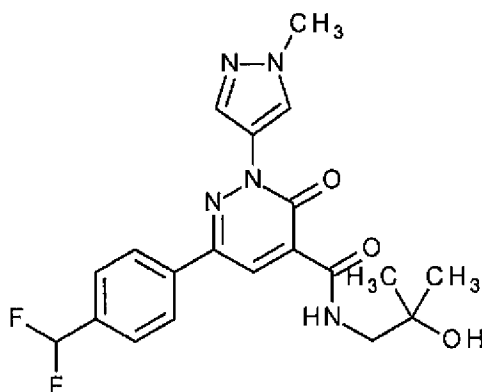


95 mg 中間物6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、56 mg (3S,4R)-3-胺基氧雜環己烷-4-醇鹽酸鹽(1:1)、133.3 mg HATU、0.12 mL 乙基二異丙胺及1.6 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生30 mg 1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-D-赤-戊糖醇。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.60 - 1.71 (m, 1 H), 1.73 - 1.85 (m, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 3 H), 3.68 - 3.77 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.94 - 3.98 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 5.24 (d, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 8.07 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 9.76 (d, 1 H)。

實例62

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

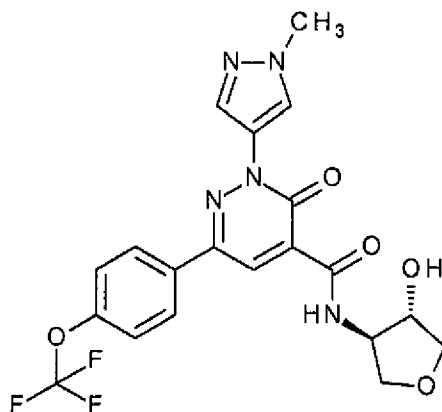


47 mg 中間物 6-[4-(二氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸、24 mg 1-胺基-2-甲基丙-2-醇、103 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：水 + 0.2 體積% 氨水(32%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 27 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, 二氯甲烷- d_2) δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.62 (t, 1H)。

實例 63

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

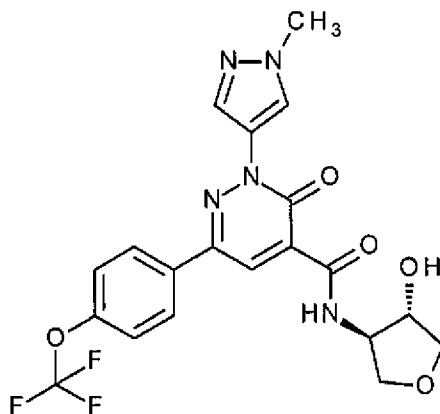


122 mg 中間物2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、89.6 mg 反-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、244 mg HATU、0.22 mL 乙基二異丙胺及3 mg 4-二甲胺基吡啶於3 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑A：水 + 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD掃描：210-400 nm)，產生41 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.56 (dd, 1 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.90 - 3.95 (m, 4 H), 3.99 (dd, 1 H), 4.15 - 4.22 (m, 1 H), 4.23 - 4.29 (m, 1 H), 5.51 (d, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.12 (s, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 8.56 - 8.59 (m, 2 H), 9.56 (d, 1 H)。

實例64

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1

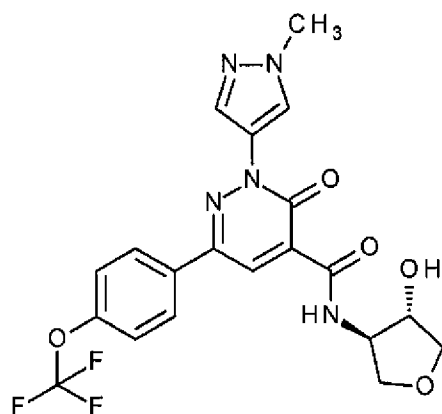


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IE 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速 50.0 mL/min；UV 280 nm)上對39 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例63)進行HPLC分離，產生16 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：R_t = 1.91 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IE 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 280 nm)

實例65

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

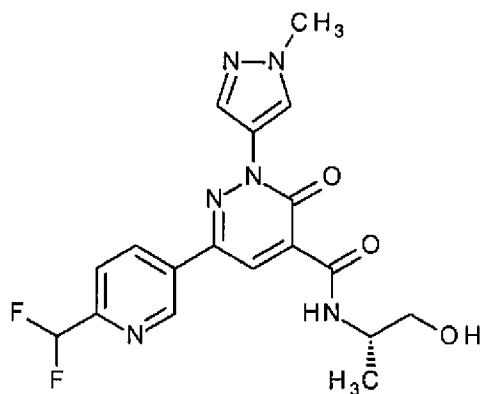


根據實例64分離38 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例63)，另外產生15 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：Rt = 2.33 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IE 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 280 nm)。

實例66

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



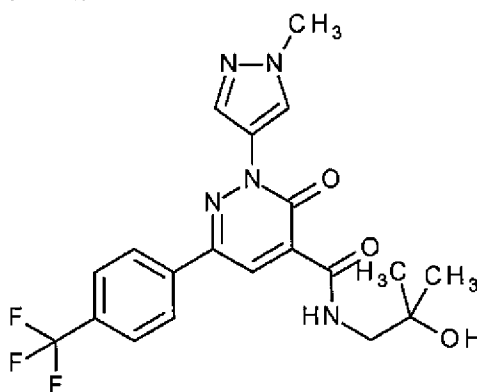
55 mg中間物6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-

3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、23.8 mg (S)-(+)-2-胺基-1-丙醇、120 mg HATU、0.11 mL 乙基二異丙胺及1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於1 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：水 + 0.2體積% 氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：A 90% / B 10% → A 50% / B 50%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生22 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.19 (d, 3 H), 3.43 - 3.51 (m, 2 H及水信號), 3.93 (s, 3 H), 4.00 - 4.11 (m, 1 H), 5.00 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.66 (dd, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 9.35 (d, 1 H), 9.50 (d, 1 H)。

實例67

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



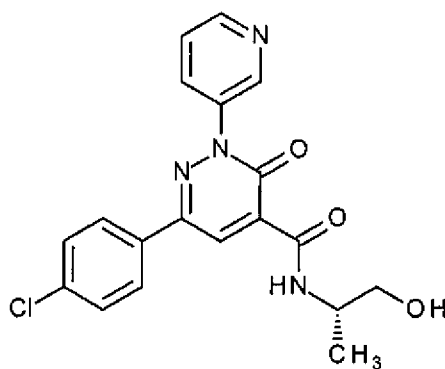
將2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.137 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添

加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(24.5 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.108 mL, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 207 μ mol)。在室溫下攪拌5.5小時後, 相繼添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(12.5 mg, 0.14 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(72 μ L, 0.41 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 80 μ L, 50%於DMF中, 137 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度, 兩次)純化, 產生8 mg (13%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.31 - 3.36 (m, 2H及水信號), 3.94 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.63 (t, 1H)。

實例68

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(32.1 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m

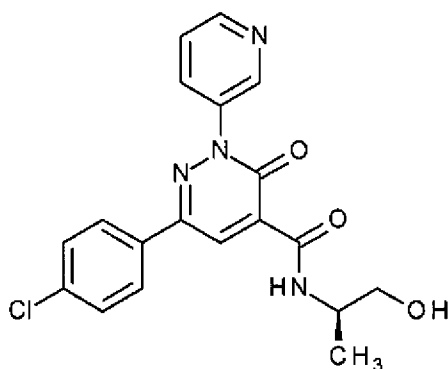
100×30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化粗反應混合物，產生31 mg (38%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 3.39 - 3.49 (m, 2H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.41 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +13.8^\circ$ (c = 1.00, DMSO)。

實例69

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg，0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基丙-1-醇(32.1 mg，0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL，0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P，187 μL ，50%於DMF中，320 μmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μm 100×30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化粗反應混合物，產生29 mg (35%)標題化合物。

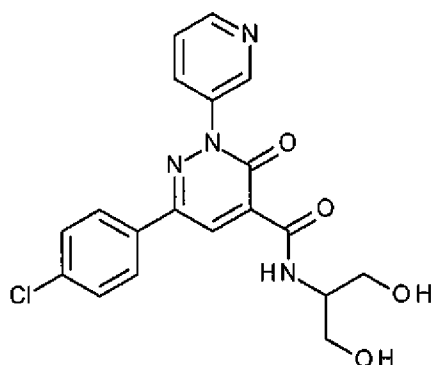
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd,

1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br d, 1H), 8.91 (br s, 1H), 9.41 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -5.5^\circ$ (c = 1.00, DMSO)。

實例70

6-(4-氯苯基)-N-(1,3-二羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

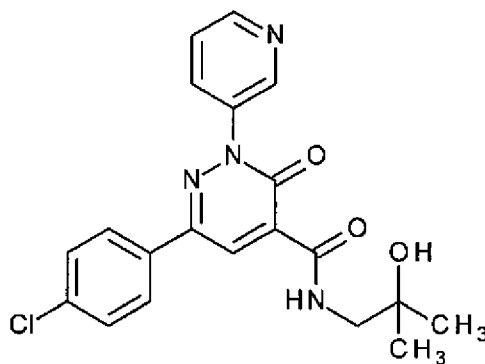


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加2-胺基丙-1,3-二醇(38.9 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生39 mg (46%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.44 - 3.52 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 4.87 (t, 2H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66 - 8.73 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H)。

實例71

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪

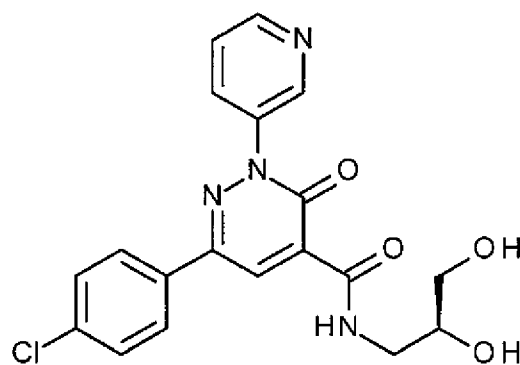
-4-甲醯胺

將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(38.1 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生27 mg (32%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 (d, 2H), 4.67 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.52 (t, 1H)。

實例72

(-)-6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



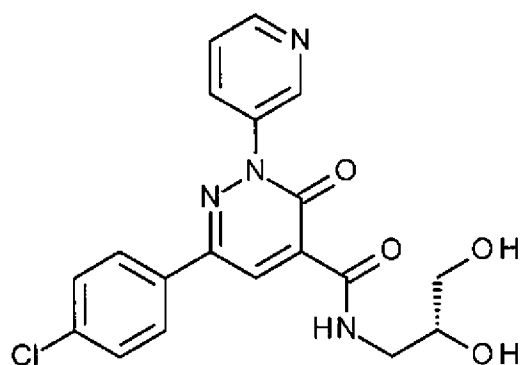
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加(2S)-3-胺基丙-1,2-二醇(38.9 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生34 mg (40%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.19 - 3.32 (m, 2H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.14 - 8.19 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.51 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -10.0^\circ$ ($c = 1.00$, DMSO)。

實例73

(+)-6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



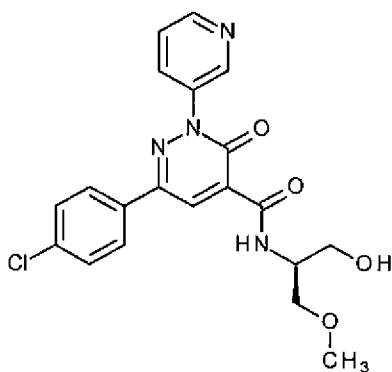
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加(2R)-3-胺基丙-1,2-二醇(38.9 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生26 mg (30%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.19 - 3.32 (m, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 1H), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.51 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$ ($c = 1.00$, DMSO)。

實例74

(+)-6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



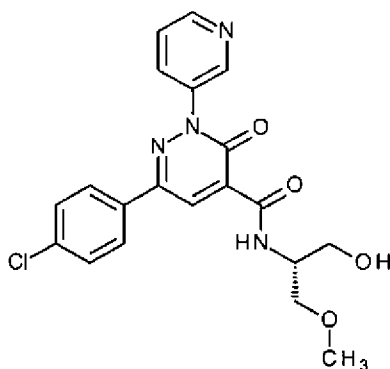
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(44.9 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生40 mg (30%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.41 - 3.58 (m, 4H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.66 - 8.73 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +2.2^\circ$ ($c = 1.00$, DMSO)。

實例75

(-)-6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



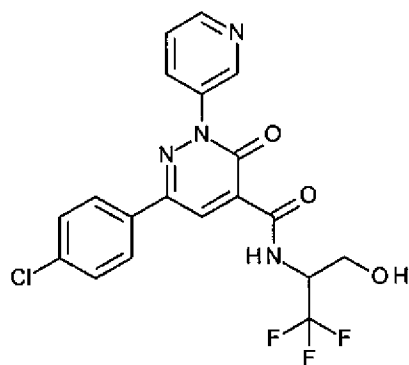
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸(70 mg, 0.21 mmol)溶解於無水DMF (1.6 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(44.9 mg, 0.43 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.167 mL, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 187 μ L, 50%於DMF中, 320 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生40 mg (30%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.41 - 3.59 (m, 4H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (br dd, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.16 (br d, 1H), 8.66 - 8.75 (m, 2H), 8.91 (br s, 1H), 9.51 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$ (c = 1.00, DMSO)。

實例76

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺

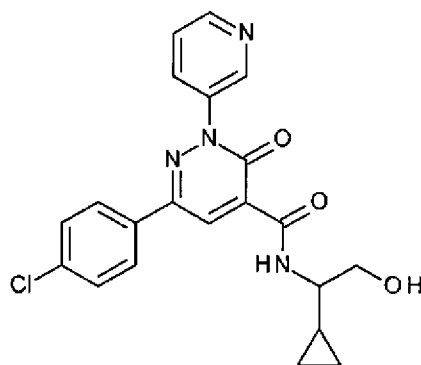


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg, 0.31 mmol)溶解於無水DMF (2.3 mL)中。相繼添加(2RS)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (101 mg, 0.61 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.345 mL, 1.98 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 267 μ L, 50%於DMF中, 458 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生33 mg (25%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.65 - 3.73 (m, 1H), 3.78 - 3.86 (m, 1H), 4.79 - 4.92 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.18 (br d, 1H), 8.63 - 8.79 (s, 2H), 8.93 (br s, 1H), 9.97 (d, 1H)。

實例77

6-(4-氯苯基)-N-[(1RS)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

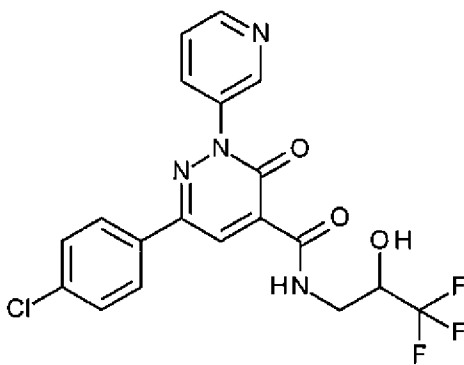


將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg, 0.31 mmol)溶解於無水DMF (2.3 mL)中。相繼添加(2RS)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽(1:1) (84 mg, 0.61 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.345 mL, 1.98 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 267 μ L, 50%於DMF中, 458 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生37.5 mg (30%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (br d, 1H), 8.92 (br s, 1H), 9.53 (d, 1H)。

實例78

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



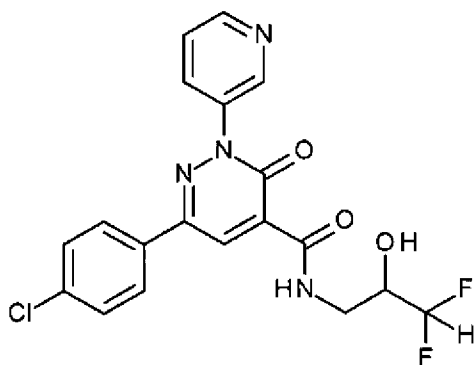
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg, 0.31 mmol)溶解於無水DMF (2.3 mL)中。相繼添加(2RS)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇(78.8 mg, 0.61 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.239 mL, 1.37 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 267 μ L, 50%於DMF中, 458 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge

C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化粗反應混合物，產生23 mg (23%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.43 - 3.52 (m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.66 - 8.73 (m, 2H), 8.92 (br s, 1H), 9.61 (t, 1H)。

實例79

6-(4-氯苯基)-N-[(2RS)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



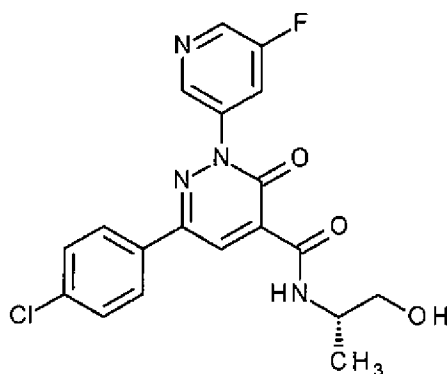
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg，0.31 mmol)溶解於無水DMF (2.3 mL)中。相繼添加(2RS)-3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇鹽酸鹽(1:1) (90 mg，0.61 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.345 mL，1.98 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P，267 μ L，50%於DMF中，458 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化粗反應混合物，產生28.3 mg (22%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (br dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.17 (br d, 1H), 8.64 - 8.75 (m, 2H), 8.93

(br s, 1H), 9.54 (t, 1H)。

實例80

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



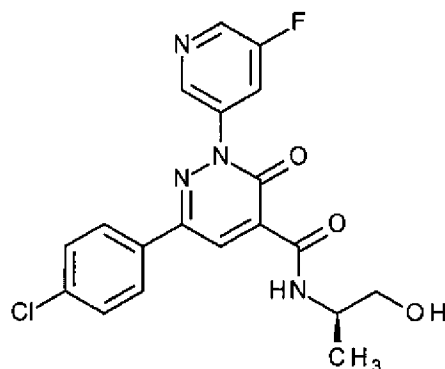
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(18 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生31 mg (51%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.34 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +9.5^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例81

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



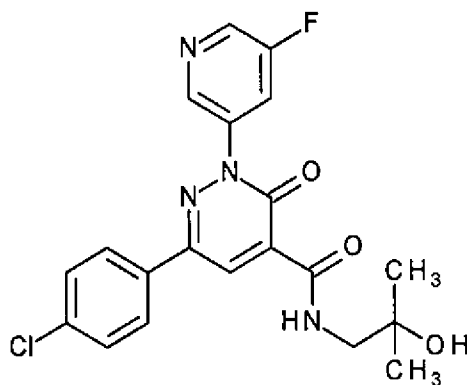
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基丙-1-醇(18 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生27 mg (46%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.34 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -8.9^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例82

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺

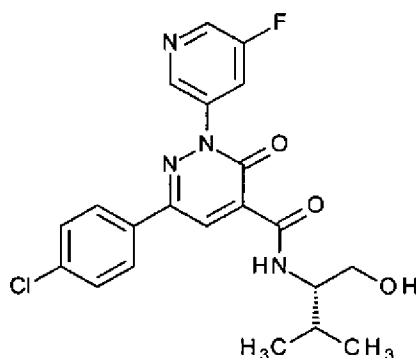


將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(22 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生35 mg (58%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.32 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.45 (t, 1H)。

實例83

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50

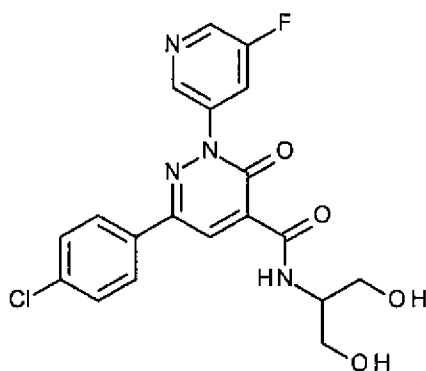
mg, 0.15 mmol) 溶解於無水DMF (1.5 mL) 中。相繼添加(2S)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇(25 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生33 mg (53%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.89 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.26 (dt, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.30 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -20.2^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例84

6-(4-氯苯基)-N-(1,3-二羥基丙-2-基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



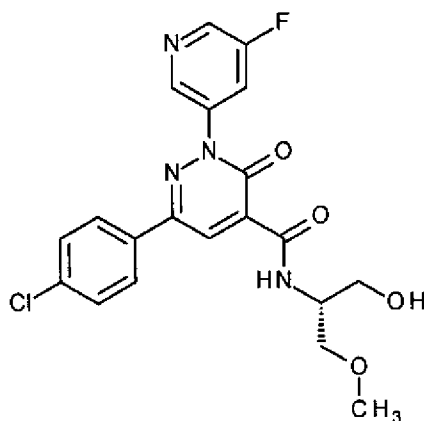
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL) 中。相繼添加2-胺基丙-1,3-二醇(22 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m

100×30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化粗反應混合物，產生45 mg (74%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.44 - 3.52 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 2H), 3.92 - 4.01 (m, 1H), 4.88 (t, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (br d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 9.45 (d, 1H)。

實例85

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(26 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μL , 50%於DMF中, 217 μmol)。將其在室溫下攪拌2小時。藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μm 100×30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化粗反應混合物，得到40 mg (64%)標題化合物。

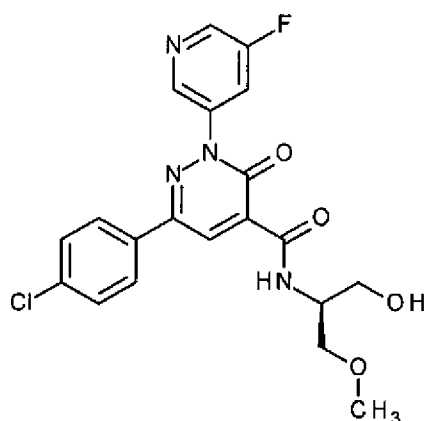
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.58 (m, 4H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 -

8.05 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.44 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -0.94^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例86

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



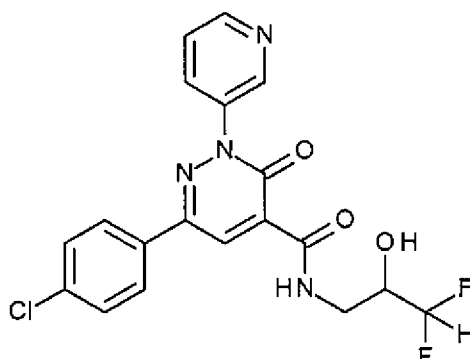
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(26 mg, 0.25 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.113 mL, 0.65 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌1小時。藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 得到41 mg (65%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.25 (dt, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 9.44 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +0.47^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例87

(-)-6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：YMC Amylose SA 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：等度(1:1)甲醇/乙醇，40 mL/min，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-N-[(2RS)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(23.7 mg)，產生9.4 mg (40%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (t, 1H)。

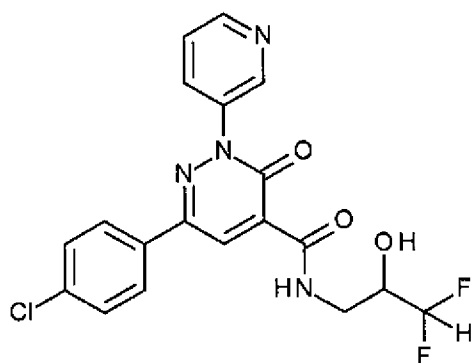
對掌性HPLC：Rt = 3.34 min

儀器：Agilent HPLC 1260：YMC Amylose SA 3 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑(A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)) / B：乙醇，等度：1:1，流速：1.4 mL/min，溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = -11.8^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例88

(+)-6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：YMC Amylose SA 5 μ 250×30mm，流動相：甲醇/乙醇，等度：1:1，40 mL/min，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-N-[(2RS)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(23.7 mg)，產生9.4 mg (40%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.35 - 3.41 (m, 1H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.78 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (br d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.54 (t, 1H)。

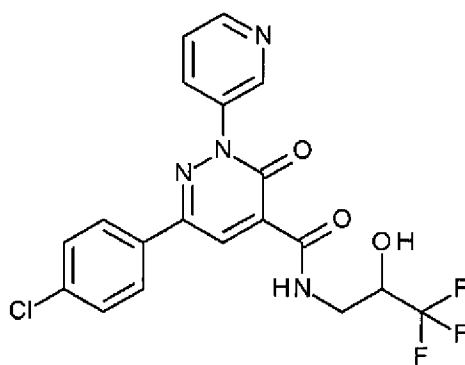
對掌性HPLC：Rt = 4.33 min

儀器：Agilent HPLC 1260：YMC Amylose SA 3 μ 100×4.6 mm；溶離劑：(A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)) / B：乙醇，等度：1:1，流速：1.4 mL/min，溫度：25°C，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例89

(-)-6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：YMC Amylose SA 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：甲醇/乙醇，等度：1:1，40 mL/min，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(19.3 mg)，產生7.3 mg (38%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.61 (t, 1H)。

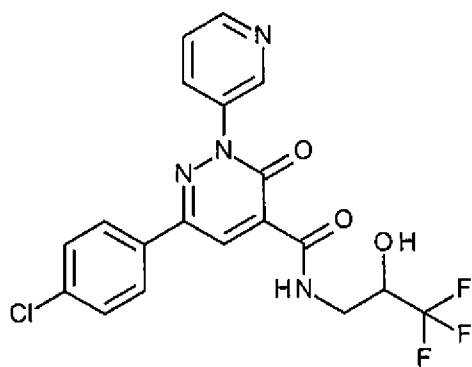
對掌性HPLC：R_t = 2.23 min

儀器：Agilent HPLC 1260：YMC Amylose SA 3 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：(A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)) / B：乙醇，等度：1:1，流速：1.4 mL/min，溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = -13.2^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例90

(+)-6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：YMC Amylose SA 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：甲醇/乙醇，等度：1:1，40 mL/min，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(19.3 mg)，產生7.5 mg (39%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 6.67 (br d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 - 8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.61 (t, 1H)。

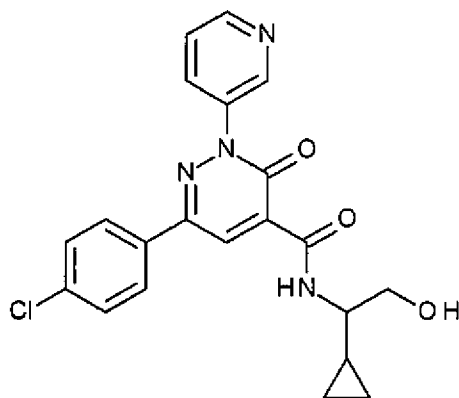
對掌性HPLC：R_t = 3.70 min

儀器：Agilent HPLC 1260：YMC Amylose SA 3 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：(A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)) / B：乙醇，等度：1:1，流速：1.4 mL/min，溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = +12.7^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例91

(+)-6-(4-氯苯基)-N-(1-環丙基-2-羥乙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：Cellulose SC 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：甲醇/乙醇，等度：1:1，30 mL/min，UV：280 nm)分離6-(4-氯苯基)-N-[(1R)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺 (32 mg)，產生14 mg (47%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.25 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.63 (ddd, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.53 (d, 1H)。

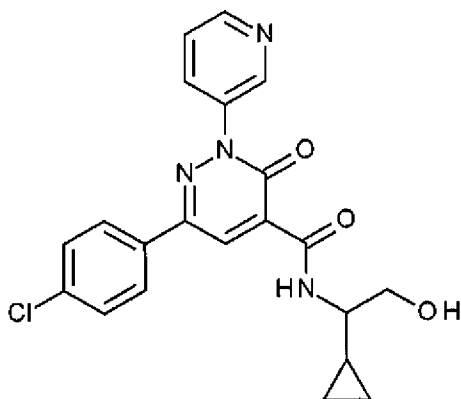
對掌性HPLC：Rt = 1.75 min

儀器：Agilent HPLC 1260：Cellulose SC 3 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：(A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)) / B：乙醇，等度：1:1，流速：1.4 mL/min，溫度：25 $^{\circ}\text{C}$ ，UV：280 nm。

$[\alpha]_D^{20} = +29.2^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例92

(-)-6-(4-氯苯基)-N-(1-環丙基-2-羥乙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：Cellulose SC 5 μ 250×30mm，流動相：甲醇/乙醇，等度：1:1，30 mL/min，UV：280 nm)分離6-(4-氯苯基)-N-[(1R)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺 (32 mg)，產生13 mg (41%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.11 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.62 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 (d, 1H), 9.53 (d, 1H)。

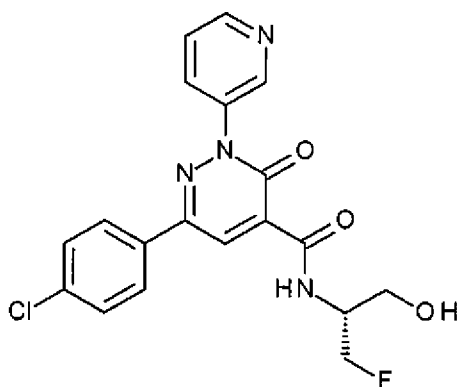
對掌性HPLC：Rt = 2.75 min

儀器：Agilent HPLC 1260：Cellulose SC 3 μ 100×4.6 mm；溶離劑：(A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)) / B：乙醇，等度：1:1，流速：1.4 mL/min，溫度：25℃，UV：280 nm。

$[\alpha]_D^{20} = -26.7^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例93

(+)-6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-氟-3-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



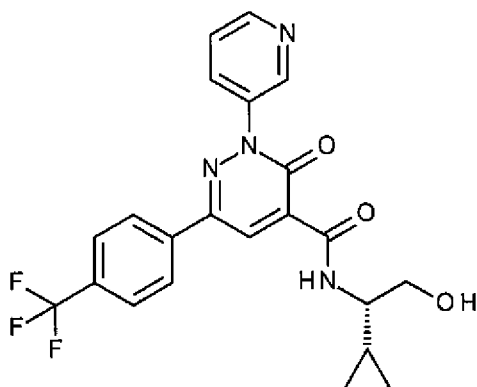
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.15 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3-氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (36 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(167 μ L, 0.96 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 134 μ L, 50%於DMF中, 229 μ mol)。將其在室溫下攪拌1小時。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)及RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化粗反應混合物, 產生3 mg (5%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.48 - 3.56 (m, 1H), 3.57 - 3.64 (m, 1H), 4.18 - 4.32 (m, 1H), 4.46 - 4.55 (m, 1H), 4.58 - 4.67 (m, 1H), 5.16 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 2H), 8.16 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.91 (dd, 1H), 9.59 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例94

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



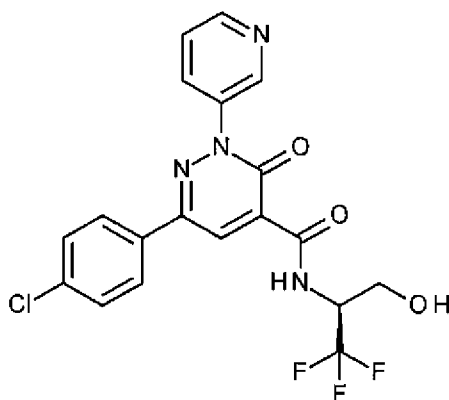
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (150 mg, 0.42 mmol) 溶解於無水DMF (3.0 mL) 中。相繼添加(2S)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽(1:1) (114 mg, 0.83 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(470 μ L, 2.70 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 364 μ L, 50%於DMF中, 624 μ mol)。將其在室溫下攪拌2小時。真空濃縮反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到油狀物, 向其中添加第三丁基甲基醚。用超音波處理混合物10分鐘, 獲得白色固體。在真空下移除溶劑, 在50 $^{\circ}$ C下在真空下乾燥固體隔夜, 得到84 mg (46%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.04 - 1.13 (m, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 1H), 3.53 - 3.62 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.52 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +30.4$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例95

(-)-6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：等度(80:20)二氧化碳/2-丙醇，80 mL/min，溫度40 $^{\circ}$ C，BPR：150巴，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(29 mg)，產生12.3 mg (42%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80 - 4.91 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.97 (d, 1H)。

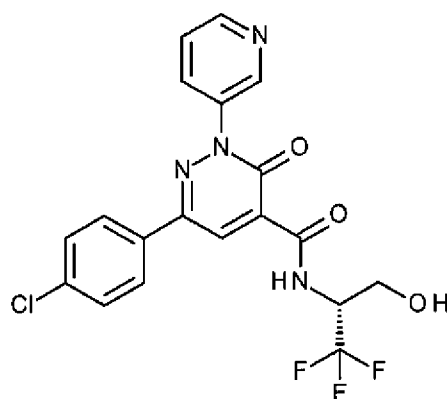
對掌性HPLC：R_t = 2.54 min

儀器：Agilent HPLC 1260：Chiralpak IB 5 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：二氧化碳/2-丙醇，等度：80:20，流速：4 mL/min，溫度：37.5 $^{\circ}$ C，BPR：100巴，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = -8.5^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例96

(+)-6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



藉由對掌性HPLC (管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm，流動相：等度(80:20)二氧化碳/2-丙醇，80 mL/min，溫度40 $^{\circ}$ C，BPR：150巴，UV：254 nm)分離6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(29 mg)，產生11.5 mg (40%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.65 - 3.73 (m, 1H), 3.82 (dt, 1H), 4.80 - 4.91 (m, 1H), 5.44 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.97 (d, 1H)。

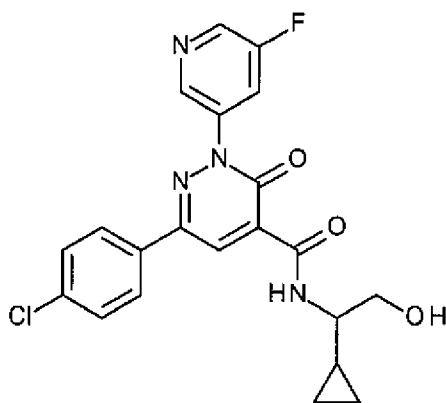
對掌性HPLC：R_t = 3.40 min

儀器：Agilent HPLC 1260：Chiralpak IB 5 μ 100 $\times$ 4.6 mm；溶離劑：二氧化碳/2-丙醇，等度：80:20，流速：4 mL/min，溫度：37.5 $^{\circ}$ C，BPR：100巴，UV：254 nm。

$[\alpha]_D^{20} = +14.4^{\circ}$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例97

6-(4-氯苯基)-N-[(1R)-1-環丙基-2-羥乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

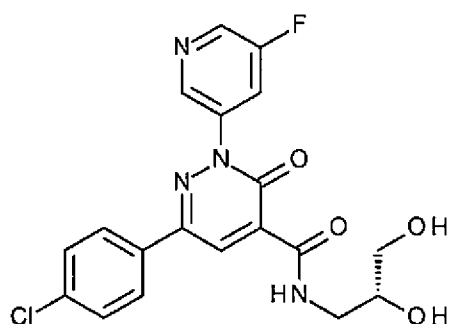


將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg, 0.29 mmol)溶解於無水DMF (2.2 mL)中。相繼添加(2RS)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽(1:1) (80 mg, 0.58 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (328 μ L, 1.88 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 254 μ L, 50%於DMF中, 434 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化, 產生43.8 mg (35%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 4.93 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 9.47 (t, 1H)。

實例98

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



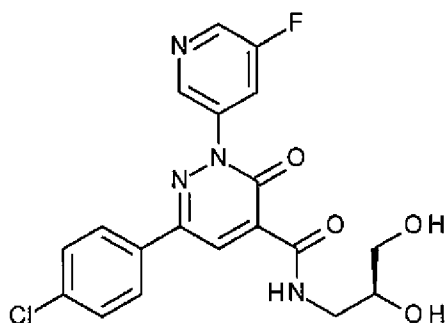
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.145 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2R)-3-胺基丙-1,2-二醇(26.4 mg, 0.29 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(164 μ L, 0.94 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化, 獲得19.2 mg (32%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.19 - 3.43 (m, 3H及水信號), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.44 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例99

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



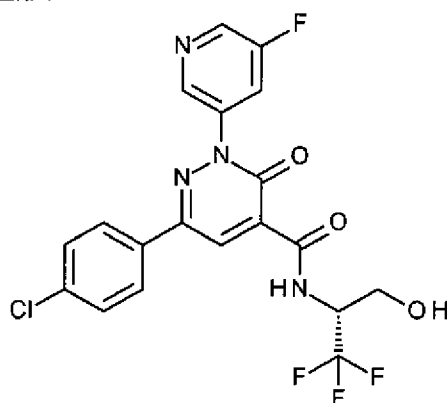
將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.145 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2S)-3-胺基丙-1,2-二醇(26.4 mg, 0.29 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(164 μ L, 0.94 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μ L, 50%於DMF中, 217 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到9.2 mg (15%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.20 - 3.43 (m, 3H及水信號), 3.56 - 3.64 (m, 2H), 4.69 (br t, 1H), 5.01 (br d, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.02 - 8.06 (m, 2H), 8.25 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.44 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例100

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.145 mmol)溶解於無水DMF (1.1 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (47.9 mg, 0.29 mmol)、N-乙基-N-異丙基

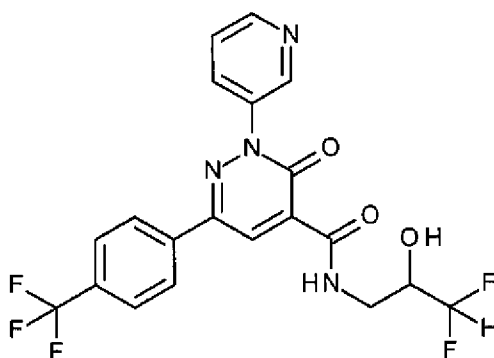
丙-2-胺(164 μL , 0.94 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 127 μL , 50%於DMF中, 217 μmol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μm 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到27.9 mg (42%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.66 - 3.73 (m, 1H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.90 (d, 1H)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.0^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例101

N-[(2RS)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



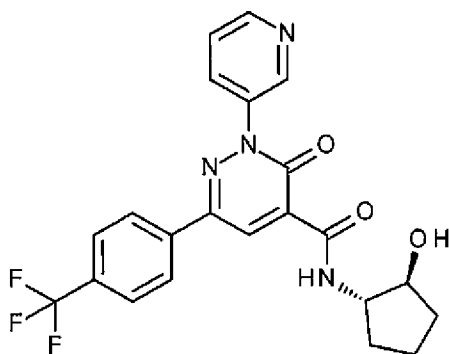
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg, 0.277 mmol)溶解於無水DMF (2.1 mL)中。相繼添加(2RS)-3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇鹽酸鹽(1:1) (81.7 mg, 0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(314 μL , 1.80 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 243 μL , 50%於DMF中, 415 μmol)。將其在室溫下攪拌2小時。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μm

100×30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化，得到90.1 mg (72%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.66 (dt, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H)。

實例102

N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.138 mmol)溶解於無水DMF (1.05 mL)中。相繼添加(1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1) (38 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(157 μL , 0.90 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 122 μL , 50%於DMF中, 208 μmol)。將其在室溫下攪拌2小時。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μm 100×30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化，得到22.2 mg (36%)標題化合物。

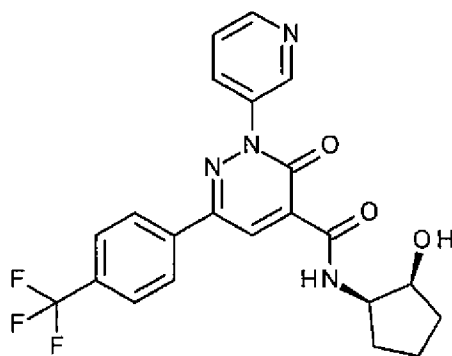
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.41 - 1.56 (m, 2H), 1.57 - 1.87 (m, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 3.94 (quin, 1H), 3.99 - 4.07 (m,

1H), 4.95 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.69 - 8.73 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.29 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +40.1^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例103

N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



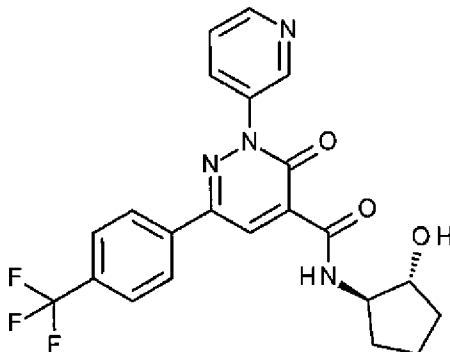
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(1S,2R)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1) (38 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(157 μ L, 0.90 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 122 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌2小時。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積% 氨水(32%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 得到36.5 mg (59%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.46 - 1.65 (m, 3H), 1.70 - 1.88 (m, 2H), 1.92 - 2.04 (m, 1H), 3.99 - 4.12 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.66 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例104

N-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



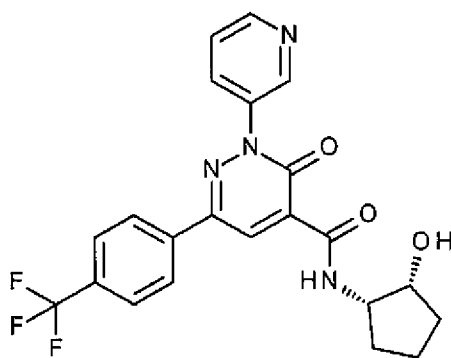
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(1R,2R)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1) (38 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(157 μ L, 0.90 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 122 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌2小時。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到19 mg (31%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.41 - 1.56 (m, 2H), 1.57 - 1.87 (m, 3H), 2.04 - 2.14 (m, 1H), 3.91 - 3.97 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.69 - 8.72 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.29 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -32.6^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例105

N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



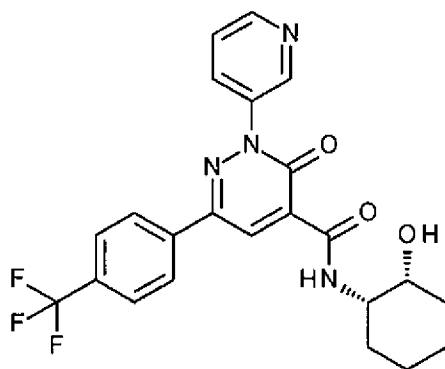
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(1R,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1) (38 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(157 μ L, 0.90 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 122 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌2小時。反應混合物用甲醇稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到19 mg (31%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.47 - 1.64 (m, 3H), 1.70 - 1.88 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.99 - 4.12 (m, 2H), 5.05 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.66 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +3.7^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例106

N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1) (44.2 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(157 μ L, 0.90 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 122 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。

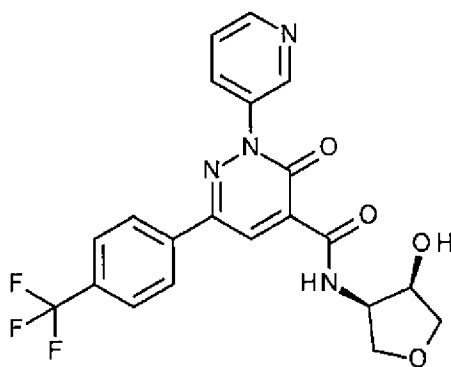
反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水 (32%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 得到30.1 mg (47%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.25 - 1.38 (m, 2H), 1.48 - 1.69 (m, 6H), 3.75 - 3.80 (m, 1H), 3.88 - 3.96 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.60 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +5.0^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例107

N-[(3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



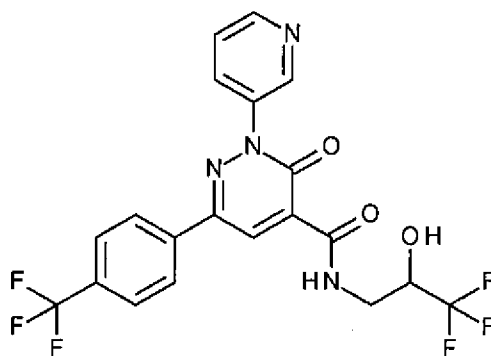
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (100 mg, 0.277 mmol) 溶解於無水 DMF (2.1 mL) 中。相繼添加 (3RS,4RS)-4-胺基四氫呋喃-3-醇鹽酸鹽(1:1) (77.3 mg, 0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(314 μ L, 1.80 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 243 μ L, 50%於DMF中, 415 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。

反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水 (32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到70.2 mg (57%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H)。

實例108

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

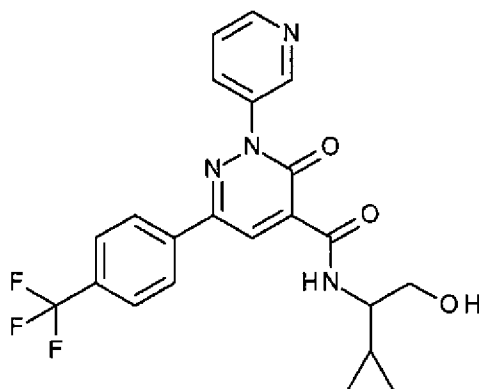


將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (100 mg, 0.277 mmol) 溶解於無水DMF (2.1 mL) 中。相繼添加(2RS)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇(71.5 mg, 0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (314 μ L, 1.80 mmol) 及丙烷膦酸酐(T3P, 243 μ L, 50% 於DMF中, 415 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積% 氨水(32%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 產生57.3 mg (44%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.59 (t, 1H)。

實例109

N-[(1R)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

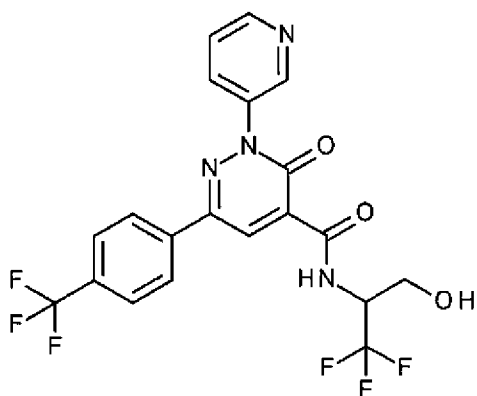


將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (100 mg, 0.277 mmol) 溶解於無水DMF (2.1 mL) 中。相繼添加(2RS)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽(1:1) (76.2 mg, 0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(314 μ L, 1.80 mmol) 及丙烷膦酸酐(T3P, 243 μ L, 50% 於DMF中, 415 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 得到52.5 mg (43%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.41 - 3.49 (m, 1H), 3.52 - 3.68 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.52 (d, 1H)。

實例110

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2RS)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

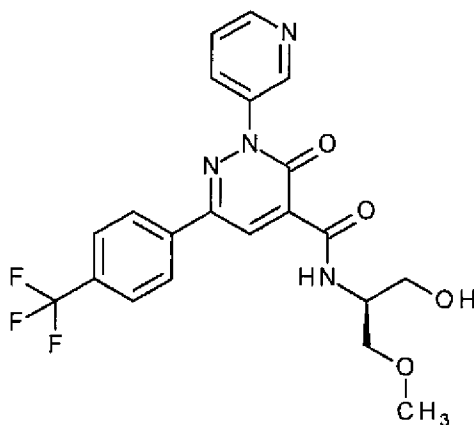


將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (100 mg, 0.277 mmol) 溶解於無水DMF (2.1 mL) 中。相繼添加(2RS)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇(71.5 mg, 0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (217 μ L, 1.25 mmol) 及丙烷膦酸酐(T3P, 243 μ L, 50%於DMF中, 415 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 得到64.4 mg (49%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.66 - 3.75 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 4.81 - 4.91 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H)。

實例111

N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



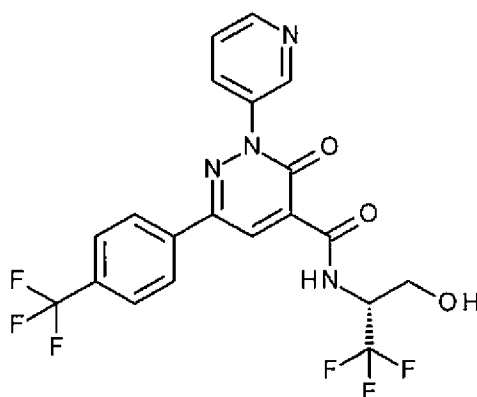
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(2S)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇(29.1 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (109 μ L, 0.62 mmol) 及丙烷膦酸酐(T3P, 122 μ L, 50% 於DMF 中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積% 甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 產生26 mg (42%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.50 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +15.1^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例112

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



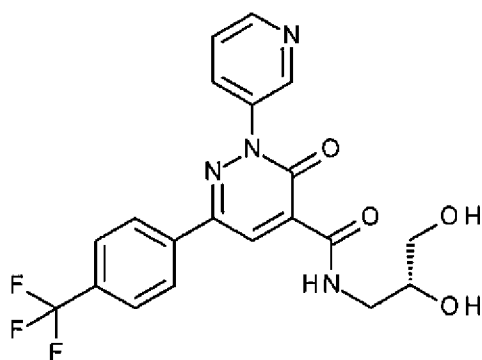
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1) (45.8 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(108.5 μ L, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121.2 μ L, 50% 於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 獲得17 mg (26%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.79 - 3.86 (m, 1H), 4.81 - 4.92 (m, 1H), 5.45 (br t, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (ddd, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.72 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例113

N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

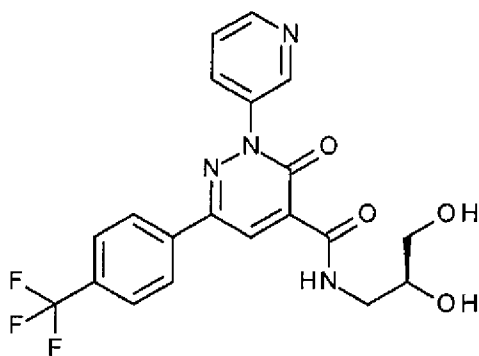


將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(2R)-3-胺基丙-1,2-二醇(25.2 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(108.5 μ L, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121.2 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 得到24.5 mg (41%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.20 - 3.32 (m, 2H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 3.56 - 3.65 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 5.01 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.50 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +0.6^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例114
N-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



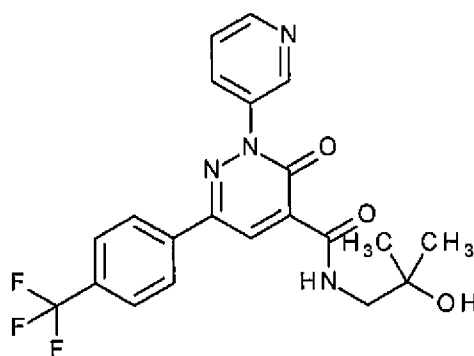
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.05 mL) 中。相繼添加(2S)-3-胺基丙-1,2-二醇 (25.2 mg, 0.28 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (109 μ L, 0.62 mmol) 及丙烷膦酸酐 (T3P, 122 μ L, 50% 於 DMF 中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。反應混合物用二氯甲烷稀釋且在真空下濃縮。殘餘物藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積% 氨水(32%)) / 乙腈, 梯度) 純化, 得到17.3 mg (29%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.20 - 3.30 (m, 2H), 3.36 - 3.43 (m, 1H), 3.56 - 3.65 (m, 2H), 4.70 (br t, 1H), 5.01 (br d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (dd, 1H), 9.50 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -9.7^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例115

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

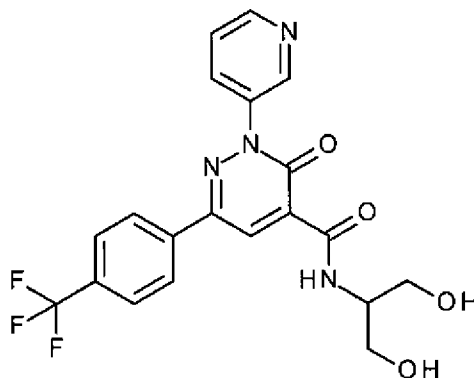


將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.5 mL) 中。相繼添加1-胺基-2-甲基丙-2-醇(21 mg, 0.24 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(108 μ L, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度及管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化反應混合物, 得到25 mg (42%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H及水信號), 4.68 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17 - 8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.50 (t, 1H)。

實例116

N-(1,3-二羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

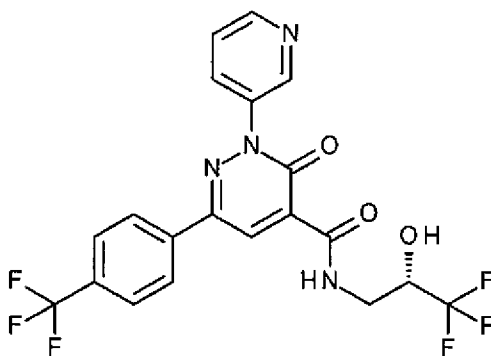


將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.5 mL) 中。相繼添加2-胺基丙-1,3-二醇 (21 mg, 0.24 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (108 μ L, 0.62 mmol) 及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度) 純化反應混合物, 得到33 mg (55%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.55 - 3.62 (m, 2H), 3.93 - 4.01 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H)。

實例117

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸 (50 mg, 0.138 mmol) 溶解於無水DMF (1.5 mL) 中。相繼添加(2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇 (30 mg, 0.24 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺 (108 μ L, 0.62 mmol) 及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18

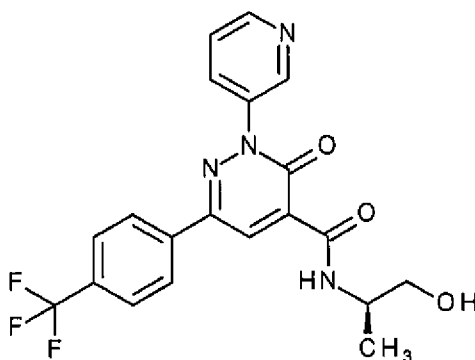
5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化反應混合物，產生32 mg (49%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.72 - 3.80 (m, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.59 (t, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -12.3^\circ$ ($c = 1.00$, 甲醇)。

實例118

N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.138 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2R)-2-胺基丙-1-醇(18 mg, 0.24 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(108 μ L, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度及管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈，梯度)純化反應混合物，產生22 mg (38%)標題化合物。

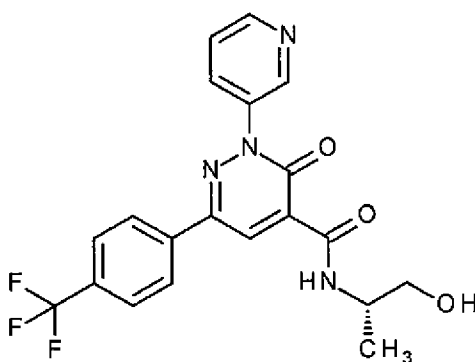
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.50

(m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.39 (d, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = -8.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例119

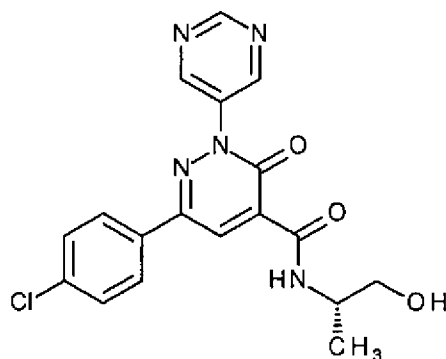
N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(50 mg, 0.138 mmol)溶解於無水DMF (1.5 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(18 mg, 0.24 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(108 μ L, 0.62 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 121 μ L, 50%於DMF中, 208 μ mol)。將其在室溫下攪拌隔夜。藉由RP-HPLC (管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度及管柱: X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相: (水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化反應混合物, 產生25 mg (43%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 4.00 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.39 (d, 1H)。

$$[\alpha]_D^{20} = +12.1 \text{ (c = 1.00, 甲醇)}。$$

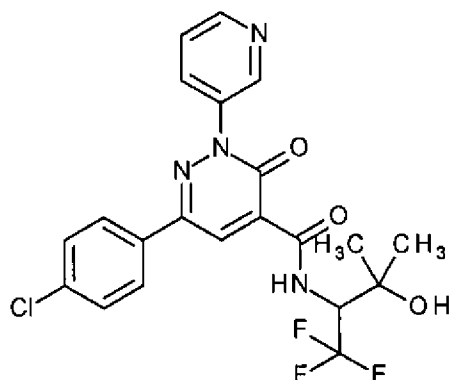
實例120**6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺**

將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(60 mg, 0.183 mmol)溶解於無水DMF (1.4 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(27.4 mg, 0.37 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(143 μ L, 0.82 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P, 160 μ L, 50%於DMF中, 274 μ mol)。將其在55 $^{\circ}$ C下攪拌24小時。藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度及管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相：(水 + 0.1體積%甲酸(99%)) / 乙腈, 梯度)純化反應混合物, 產生5.3 mg (8%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.50 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.29 - 9.32 (m, 2H)。

$$[\alpha]_D^{20} = +1.1 \text{ (c = 1.00, 甲醇)}。$$

實例121**6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺**

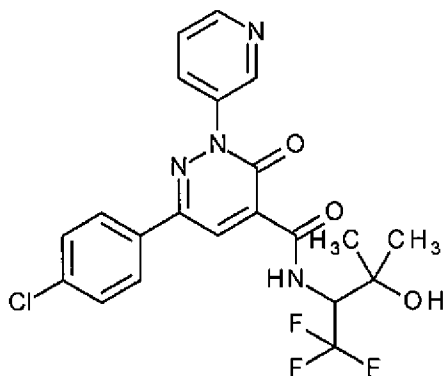


150 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、177 mg 3-胺基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽(1:1)、348 mg HATU、0.32 mL 乙基二異丙胺及 4 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A: 0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 98 mg 標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.19 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 4.66 (quin, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.00 - 8.06 (m, 2 H), 8.16 - 8.22 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 10.01 (d, 1 H)。

實例 122

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1

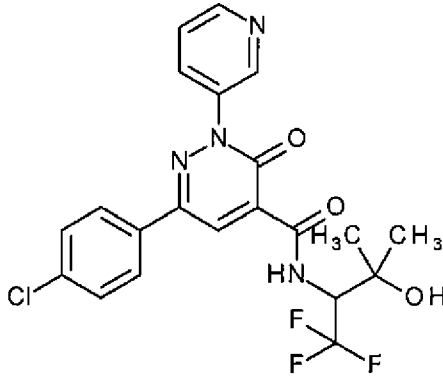


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲醇；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對92 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例121)進行HPLC分離，產生36 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：Rt = 1.74 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲醇 + 0.1體積% 二乙胺 (99%)；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例123

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

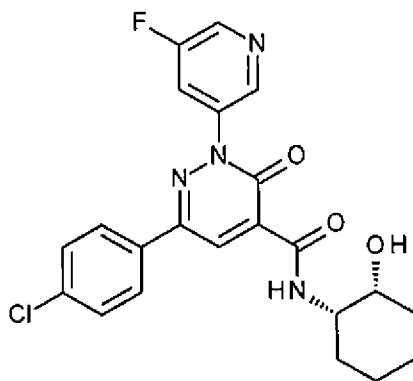


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲醇；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對92 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例121)進行HPLC分離，產生37.5 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：Rt = 2.27 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲醇 + 0.1體積% 二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例124

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺



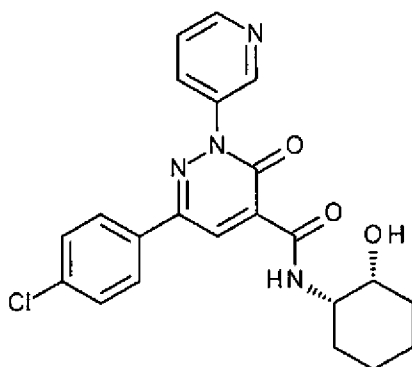
75 mg 中間物6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸、66 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1)、165 mg HATU、0.11 mL 乙基二異丙胺及1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；

管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生12 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.33 (br d, 2 H), 1.47 - 1.70 (m, 6 H), 3.77 (br d, 1 H), 3.86 - 3.95 (m, 1 H), 4.89 (d, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 2 H), 7.99 - 8.05 (m, 2 H), 8.22 - 8.28 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.85 (t, 1 H), 9.55 (d, 1 H)。

實例125

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



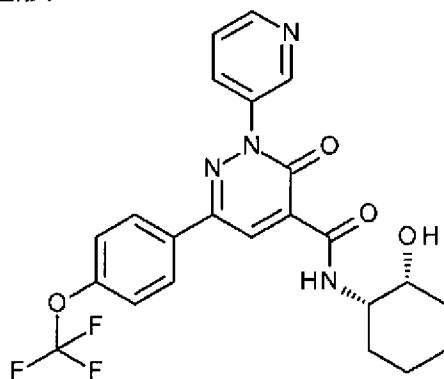
75 mg 中間物6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、69 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1)、165 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生31 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-

2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 1.24 - 1.38 (m, 2 H), 1.47 - 1.70 (m, 6 H), 3.77 (br s, 1 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 4.87 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.00 (d, 2 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (br d, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.62 (d, 1 H)。

實例126

N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



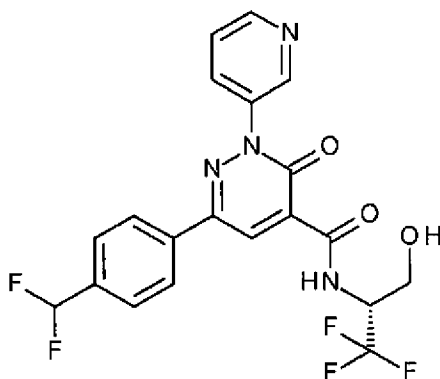
75 mg 中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、60 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1)、151 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1 體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生17 mg N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 1.32 (br s, 2 H), 1.46 -

1.69 (m, 6 H), 3.77 (br s, 1 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.62 (d, 1 H)。

實例127

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



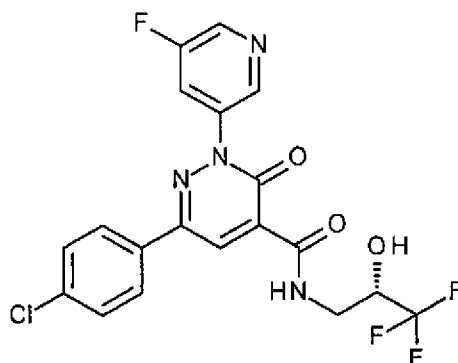
65 mg 中間物6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、60 mg (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1)、144 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1 體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生37 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.83 (dt, 1 H), 4.81 - 4.92 (m, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 8.15 (d, 2 H), 8.17 - 8.22 (m, 1 H), 8.69 - 8.74 (m, 1

H), 8.78 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.97 (d, 1 H)。

實例128

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



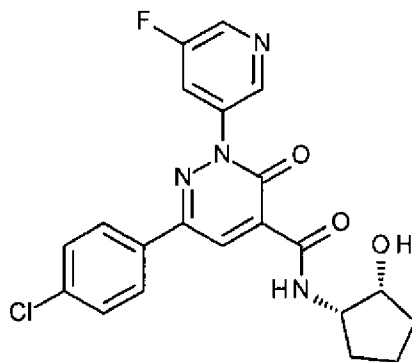
75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、56 mg (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇、165 mg HATU、0.11 mL 乙基二異丙胺及 1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 14 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 8.00 - 8.07 (m, 2 H), 8.23 - 8.27 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.87 (d, 1 H), 9.54 (t, 1 H)。

實例129

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2,3-

二氫噻嗪-4-甲醯胺

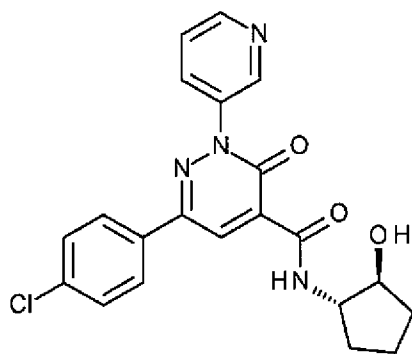


75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、60 mg (1R,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、165 mg HATU、0.11 mL 乙基二異丙胺及 1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 18 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.47 - 1.64 (m, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 5.06 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.99 - 8.06 (m, 2 H), 8.24 (dt, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.85 (t, 1 H), 9.62 (d, 1 H)。

實例 130

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



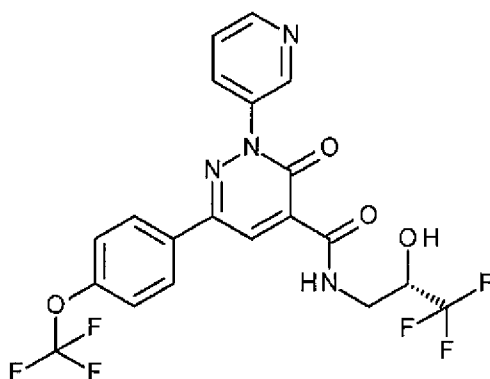
75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸、62 mg (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 31 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.39 - 1.55 (m, 2 H), 1.58 - 1.76 (m, 2 H), 1.77 - 1.88 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 3.90 - 3.96 (m, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H)。

$[\alpha]_D^{20} = +34.5$ (c = 1.00, DMSO)。

實例 131

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺



75 mg中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、51 mg (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇、151 mg HATU、0.14 mL乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生24 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

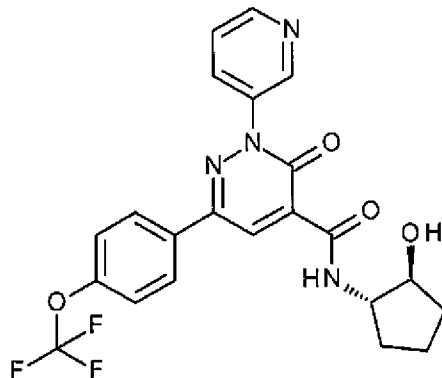
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 4.18 - 4.28 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.08 - 8.15 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.61 (t, 1 H) °

對掌性HPLC：Rt = 1.74 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100×4.6mm；溶離劑A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)，溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 ml/min；溫度：25℃；DAD 254 nm。

$$[\alpha]_D^{20} = -8.4 \text{ (c = 1.00, DMSO)}^\circ$$

實例132

N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

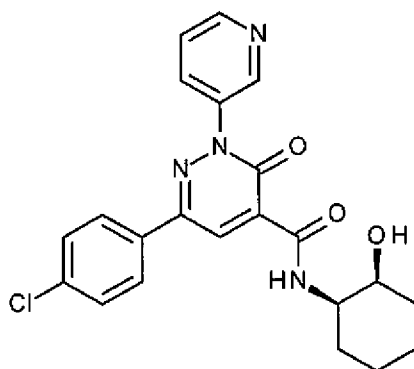


150 mg 中間物 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、109 mg (1S,2S)-2-胺基-環戊醇、302 mg HATU、0.28 mL 乙基二異丙胺及 2 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在 40°C 下攪拌 3 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 75 mg N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.39 - 1.55 (m, 2 H), 1.57 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.03 - 2.14 (m, 1 H), 3.90 - 3.97 (m, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.13 (m, 2 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H)。

實例133

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

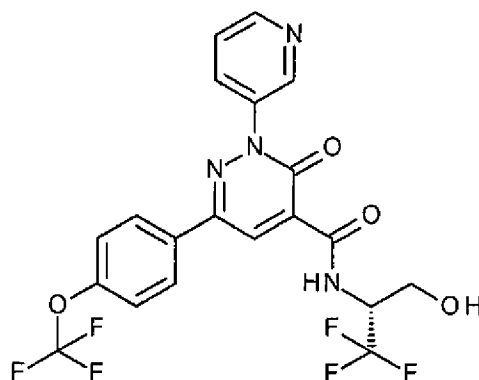


75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、69 mg 順-2-胺基-1-環己醇鹽酸鹽(1:1)、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 48 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 39 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 1.46 - 1.69 (m, 6 H), 3.77 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 1 H), 4.88 (d, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.62 (d, 1 H)。

實例134

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



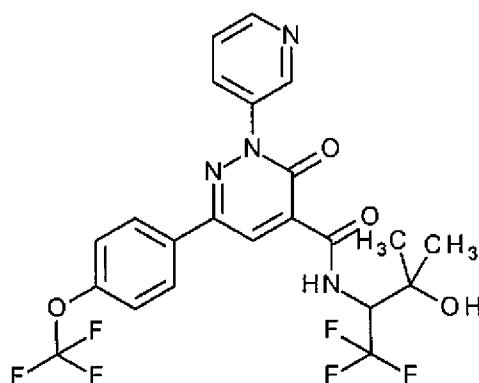
52 mg 中間物 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、46.6 mg (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1)、105 mg HATU、0.07 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 1 mL DMF 中之溶液在 40℃ 下攪拌 3 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：水 + 0.2 體積% 氨水(32%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 24 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟-甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.65 - 3.74 (m, 1 H), 3.82 (dt, 1 H), 4.80 - 4.91 (m, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 2 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.98 (d, 1 H)。

$[\alpha]_D^{20} = 10.2^\circ$ (c = 1.00, DMSO)。

實例 135

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

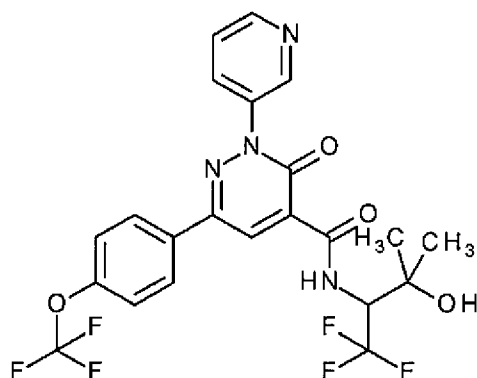


150 mg 中間物 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸、154 mg 3-胺基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽(1:1)、302 mg HATU、0.3 mL 乙基二異丙胺及 4 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：水 + 0.2 體積% 氨水(32%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 63 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.20 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 4.67 (quin, 1 H), 5.22 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 8.11 - 8.15 (m, 2 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 10.02 (d, 1 H)。

實例 136

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1

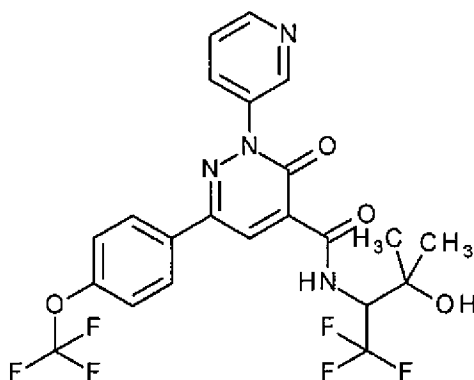


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對58 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺(實例135)進行HPLC分離，產生23 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：Rt = 1.57 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例137

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

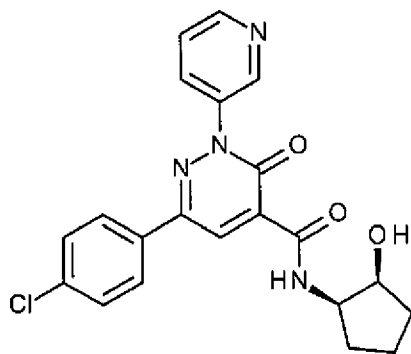


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對58 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例135)進行HPLC分離，產生20 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：R_t = 3.29 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例138

6-(4-氯苯基)-N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

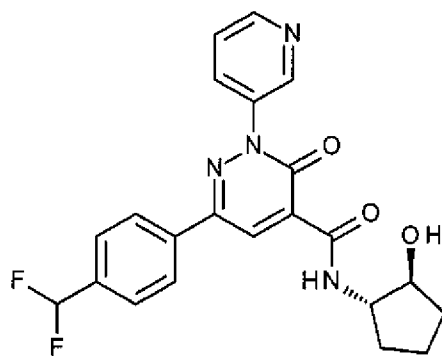


75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、63 mg (1S,2R)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 90 分鐘。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 35 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.46 - 1.64 (m, 3 H), 1.70 - 1.88 (m, 2 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 5.04 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.66 - 8.70 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.67 (d, 1 H)。

實例 139

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

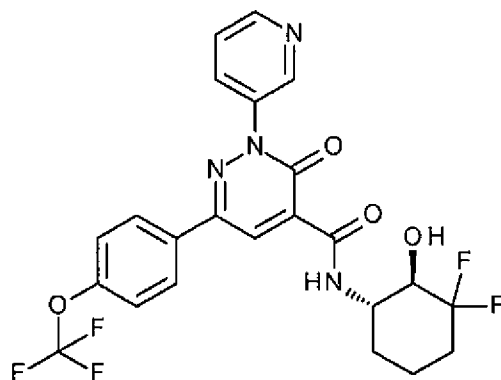


65 mg 中間物 6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、60 mg (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、144 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 13 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.58 - 1.76 (m, 2 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 1 H), 3.94 (br d, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.95 (br d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.66 - 8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H)。

實例 140

N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

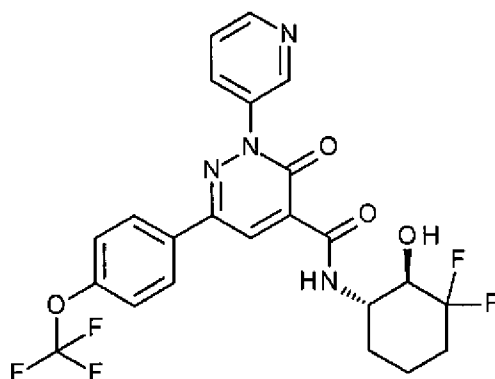


150 mg中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、149 mg反-6-胺基-2,2-二氟環己-1-醇鹽酸鹽(1:1)、302 mg HATU、0.3 mL乙基二異丙胺及4 mg 4-二甲胺基吡啶於3 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生66 mg N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.40 - 1.54 (m, 2 H), 1.66 (br s, 1 H), 1.72 - 1.90 (m, 1 H), 1.94 - 2.11 (m, 2 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.97 (br s, 1 H), 5.78 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.68 - 8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.52 (d, 1 H)。

實例141

N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酰胺，對映異構體1

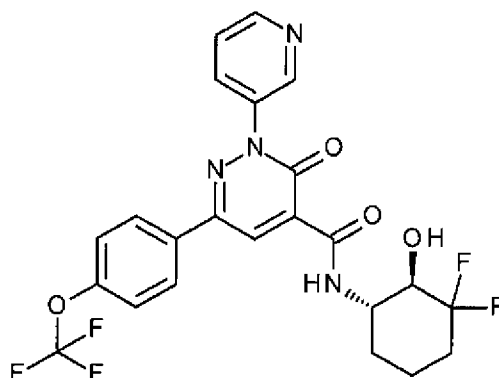


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑 A：乙醇 + 0.1 體積 % 二乙胺 (99%)；溶離劑 B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速 40.0 mL/min；UV 254 nm) 上對 58 mg N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例 140) 進行 HPLC 分離，產生 21 mg N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1。

對掌性 HPLC：R_t = 1.48 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑 A：乙醇 + 0.1 體積 % 二乙胺 (99%)；溶離劑 B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速 1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例 142

N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 2

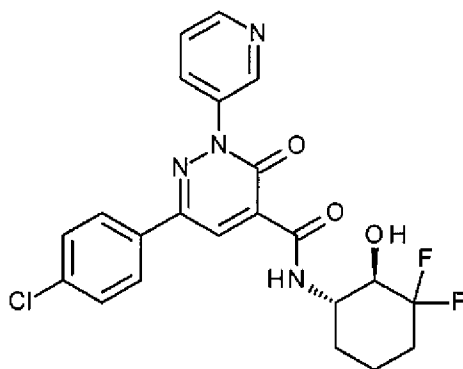


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑 A：乙醇 + 0.1 體積% 二乙胺 (99%)；溶離劑 B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速 40.0 mL/min；UV 254 nm) 上對 58 mg N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例 140) 進行 HPLC 分離，產生 23 mg N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體 2。

對掌性 HPLC：R_t = 1.78 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑 A：乙醇 + 0.1 體積% 二乙胺 (99%)；溶離劑 B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速 1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例 143

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

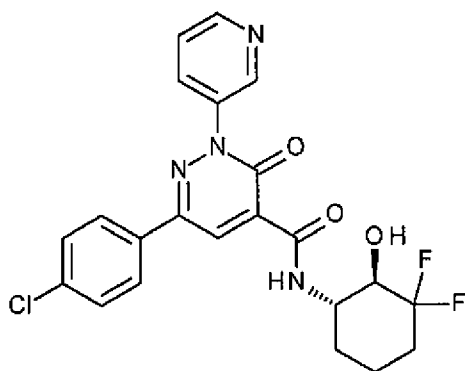


150 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、172 mg (反)-6-胺基-2,2-二氟環己-1-醇鹽酸鹽(1:1)、348 mg HATU、0.3 mL 乙基二異丙胺及 4 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 66 mg 外消旋-6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.40 - 1.53 (m, 2 H), 1.66 (br s, 1 H), 1.72 - 1.89 (m, 1 H), 1.92 - 2.11 (m, 2 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 3.96 (br s, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.98 - 8.02 (m, 2 H), 8.14 - 8.18 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.51 (d, 1 H)。

實例 144

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1

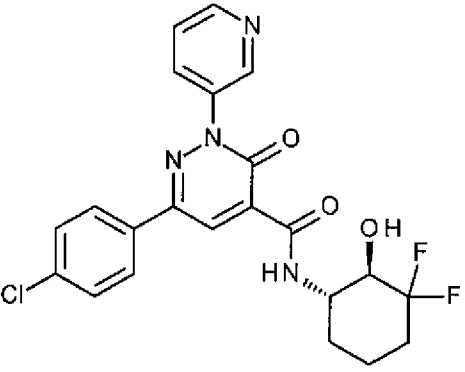


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：YMC Cellulose SC 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲醇；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+10%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對58 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺(實例143)進行HPLC分離，產生20 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：R_t = 1.74 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Cellulose SC 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例145

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

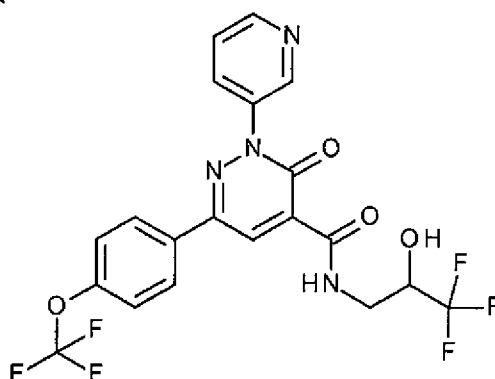


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：YMC Cellulose SC 5 μ 250×30mm；溶離劑A：甲醇；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+10%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對58 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例143)進行HPLC分離，產生19 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：Rt = 2.29 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Cellulose SC 3 μ 100×4.6mm；溶離劑A：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD 254 nm)。

實例146

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



50 mg中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、34 mg 3-胺基-1,1,1-三氟-2-丙醇、101 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於1 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管

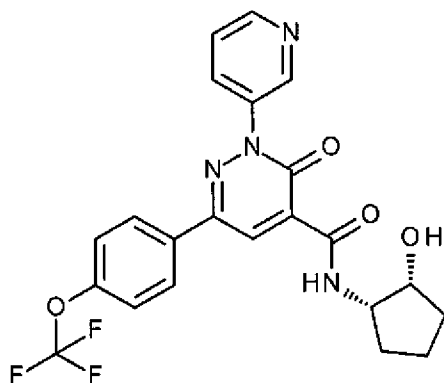
第 305 頁(發明說明書)

柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：水 + 0.2體積%氨水(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生8 mg外消旋-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.16 - 4.29 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.61 (t, 1 H)。

實例147

N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



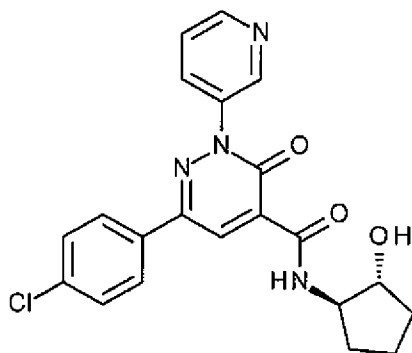
75 mg中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、54 mg (1R,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、151 mg HATU、0.14 mL乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1

體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生19 mg N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.46 - 1.64 (m, 3 H), 1.69 - 1.88 (m, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 1 H), 3.99 - 4.09 (m, 2 H), 5.04 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 - 8.71 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.68 (d, 1 H)。

實例148

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



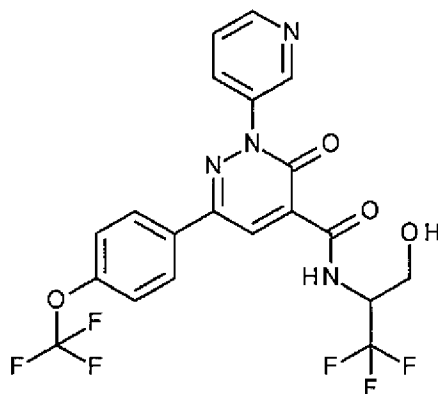
75 mg 中間物6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、63 mg 反-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌48小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生26 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羥基環

戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.59 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.77 - 1.86 (m, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 3.93 (quin, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.94 (d, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.31 (d, 1 H)。

實例149

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺

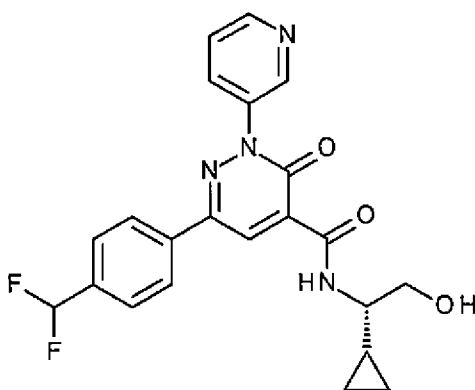


75 mg 中間物 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸、68 mg 2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽(1:1)、151 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBridge C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑 A：水 + 0.1 體積% 甲酸(99%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速 70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 掃描：210-400 nm)，產生 46 mg 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.79 - 3.85 (m, 1 H), 4.86 (dt, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.11 - 8.16 (m, 2 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H), 8.68 - 8.72 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.98 (d, 1 H)。

實例150

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



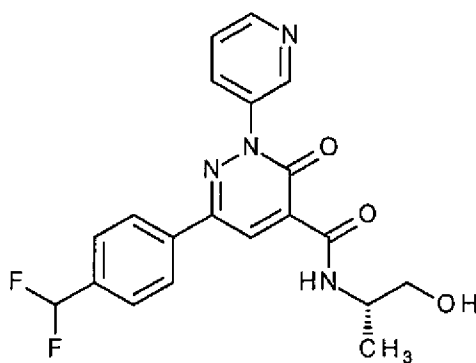
85 mg 中間物 6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、69 mg (2S)-2-胺基環丙基乙-1-醇鹽酸鹽(1:1)、190 mg HATU、0.17 mL 乙基二異丙胺及 1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm $\times$ 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% $\rightarrow$ A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 43 mg N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 0.25 - 0.32 (m, 1 H),

0.32 - 0.39 (m, 1 H), 0.40 - 0.50 (m, 2 H), 1.03 - 1.13 (m, 1 H), 3.45 (tt, 1 H), 3.58 (tq, 2 H), 4.93 (t, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.53 (d, 1 H)。

實例151

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



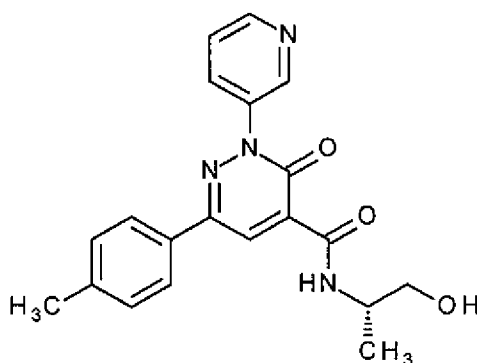
65 mg 中間物6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、28 mg (2S)-2-胺基-1-丙醇、144 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於2 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生14 mg 6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.17 (d, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.68 - 8.72

(m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H)。

實例152

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

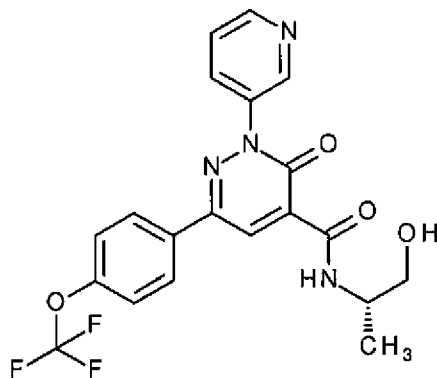


17 mg 中間物6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、28 mg (2S)-2-胺基-1-丙醇、43 mg HATU、0.03 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於0.5 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：水 + 0.2體積% 氨水 (32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生14 mg N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 7.86 (d, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H)。

實例153

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-

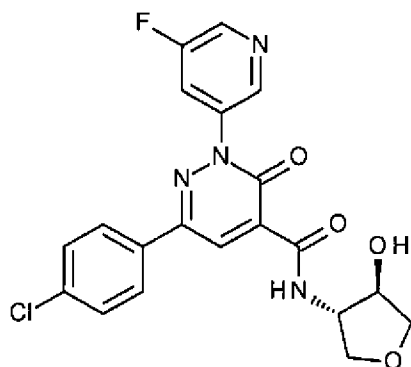
2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

75 mg 中間物 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、30 mg (S)-(+)-2-胺基-1-丙醇、151 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑 A：水 + 0.1 體積% 甲酸(99%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速 70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 掃描：210-400 nm)，產生 54 mg N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 - 8.71 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H)。

實例 154

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

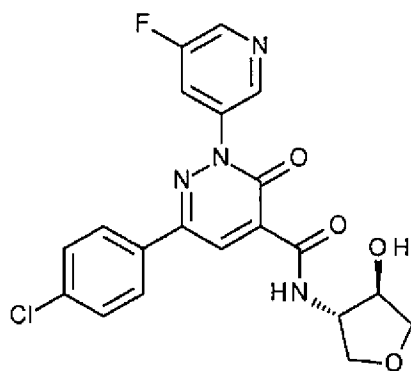


150 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、124 mg 反-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、330 mg HATU、0.23 mL 乙基二異丙胺及 2.6 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 48 小時。隨後添加水，且對沈澱物進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 55 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.54 (dd, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 4.18 (dt, 1 H), 4.25 (td, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 7.58 - 7.61 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 8.22 - 8.27 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 9.34 (d, 1 H)。

實例 155

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1



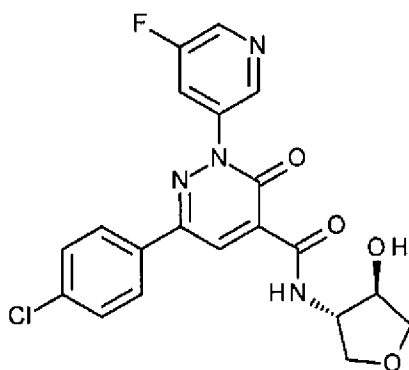
在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對49 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例154)進行HPLC分離，產生14 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：Rt = 2.36 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.2^{\circ} (c = 1.00, \text{DMSO})。$$

實例156

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



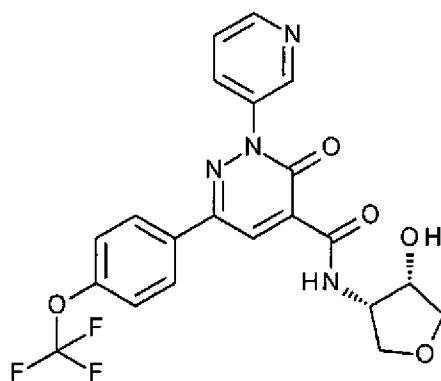
在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對49 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例154)進行HPLC分離，產生11 mg 6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：R_t = 2.72 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

$$[\alpha]_D^{20} = 27.2^{\circ} \text{ (c = 1.00, DMSO)}。$$

實例157

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

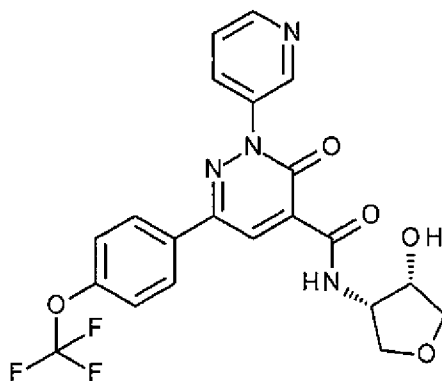


200 mg中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、148 mg順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、403 mg HATU、0.37 mL乙基二異丙胺及3 mg 4-二甲胺基吡啶於4 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1 體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生89 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.45 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 4.24 - 4.31 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 2 H), 7.64 (br dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17 (br d, 1 H), 8.71 (m, 2 H), 8.93 (br s, 1 H), 9.81 (d, 1 H)。

實例158

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1

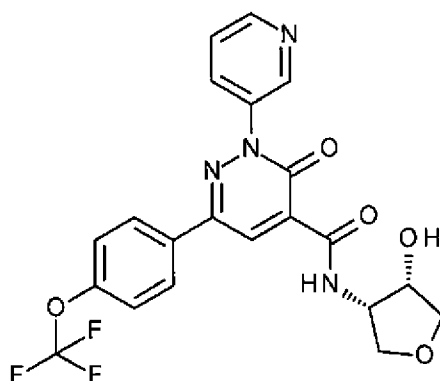


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak ID 5 μ 250×30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A + 50%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對89 mg N-[(順)-4-羥基四氫呔喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例157)進行HPLC分離，產生18 mg N-[(順)-4-羥基四氫呔喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：R_t = 1.73 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak ID 3 μ 100×4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25°C；DAD 254 nm)。

實例159

N-[(順)-4-羥基四氫呔喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

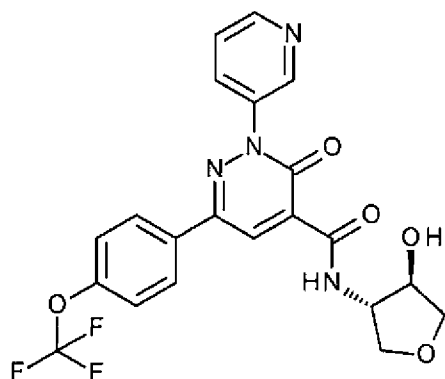


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak ID 5 μ 250×30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A + 50%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對89 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例157)進行HPLC分離，產生18 mg N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：Rt = 2.58 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak ID 3 μ 100×4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD 254 nm)。

實例160

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

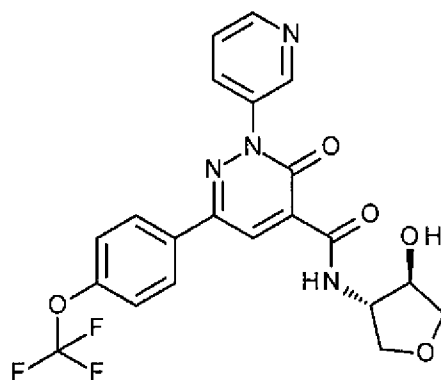


150 mg中間物3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、113 mg反-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、302 mg HATU、0.2 mL乙基二異丙胺及2.5 mg 4-二甲胺基吡啶於3 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌48小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1 體積%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生56 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.54 (dd, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 4.25 (td, 1 H), 5.50 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.08 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.70 (br d, 1 H), 8.92 (br s, 1 H), 9.42 (d, 1 H)。

實例161

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1



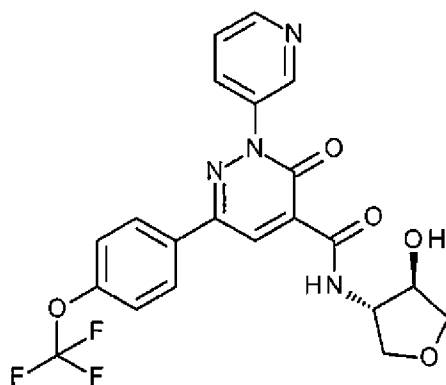
在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對49 mg N-[(反)-4-羟基四氢呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺(實例160)進行HPLC分離，產生20 mg N-[(反)-4-羟基四氢呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：R_t = 2.37 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

$$[\alpha]_D^{20} = -30.1^{\circ} \text{ (c = 1.00, MeOH)}.$$

實例162

N-[(反)-4-羟基四氢呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺，對映異構體2



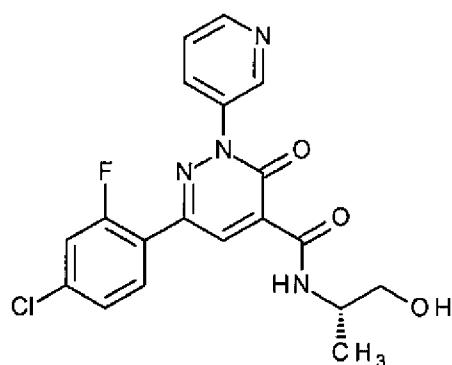
在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速40.0 mL/min；UV 254 nm)上對49 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例160)進行HPLC分離，產生20 mg N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：Rt = 2.94 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

$$[\alpha]_D^{20} = 30.5^{\circ} (c = 1.00, \text{MeOH})。$$

實例163

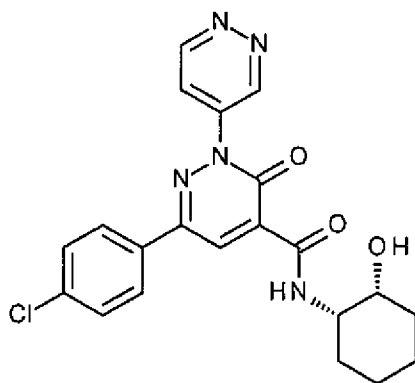
6-(4-氯-2-氟苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺



75 mg 中間物 6-(4-氯-2-氟苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、32.5 mg (2S)-2-胺基-1-丙醇、164 mg HATU、0.15 mL 乙基二異丙胺及 1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在 40°C 下攪拌 4 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 43 mg 6-(4-氯-2-氟苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.15 (d, 3 H), 3.44 (br d, 2 H), 3.97 - 4.08 (m, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.69 (dd, 1 H), 7.86 (t, 1 H), 8.16 (dt, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.39 (d, 1 H)。

實例 164
3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺

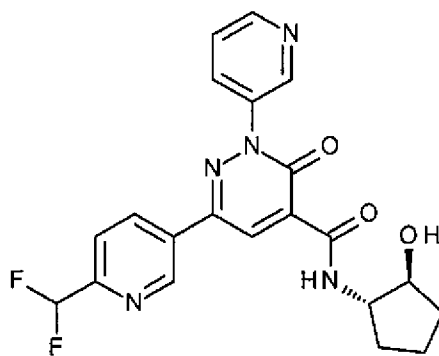


80 mg 中間物 3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸、66 mg (1R,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽(1:1)、185 mg HATU、0.17 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 12 mg 3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.34 (br d, 2 H), 1.48 - 1.73 (m, 6 H), 3.78 (br d, 1 H), 3.87 - 3.95 (m, 1 H), 4.91 (d, 1 H), 7.59 - 7.63 (m, 2 H), 8.04 - 8.10 (m, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 9.45 (d, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.74 (dd, 1 H)。

實例 165

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-甲醯胺

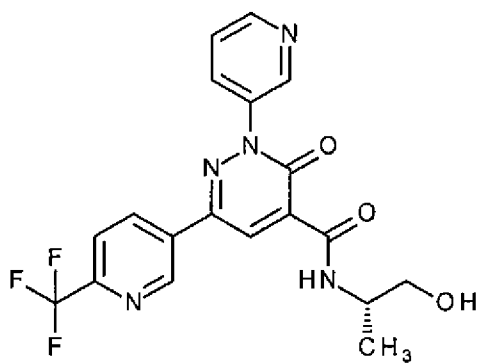


75 mg 中間物 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸、60 mg (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、166 mg HATU、0.15 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 54 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.39 - 1.56 (m, 2 H), 1.58 - 1.67 (m, 1 H), 1.67 - 1.76 (m, 1 H), 1.77 - 1.87 (m, 1 H), 2.03 - 2.15 (m, 1 H), 3.94 (quin, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 9.24 - 9.29 (m, 2 H)。

實例 166

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺

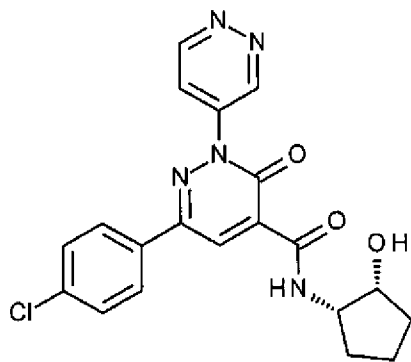


N-[(2*S*)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(48 mg, 140 μmol)及3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶(CAS編號[329214-79-1]; 2.0 eq, 57 mg, 279 μmol)於DMF (5 mL)中之溶液在氬氣下用2,2'-聯吡啶(CAS編號[366-18-7]; 2.5 eq, 55 mg, 349 μmol)、碳酸氫鈉(2.0 eq, 30 mg, 279 μmol)及乙酸銅(1.3 eq, 32 mg, 175 μmol)處理，且在室溫下攪拌三天。反應混合物用水(2 mL)稀釋，用2 M鹽酸水溶液調節至pH 3且進行製備型逆相HPLC，隨後冷凍乾燥，得到標題化合物(7 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 2H), 4.00 - 4.10 (m, 1H), 4.95 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (ddd, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 9.35 - 9.37 (m, 2H)。

實例167

3-(4-氯苯基)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6*H*-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺

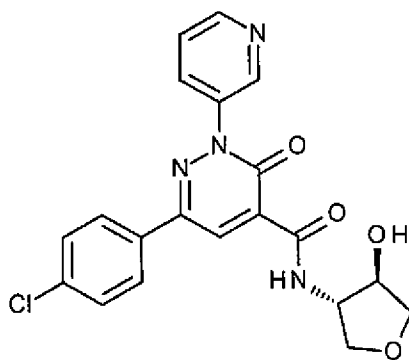


65 mg 中間物 3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸、54 mg (1R,2S)-2-胺基環戊醇-鹽酸鹽(1:1)、150 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 12 mg 3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.47 - 1.66 (m, 3 H), 1.70 - 1.89 (m, 2 H), 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 4.00 - 4.12 (m, 2 H), 5.08 (d, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.10 (m, 2 H), 8.21 (dd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.53 (d, 1 H), 9.74 (dd, 1 H)。

實例 168

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-甲醯胺

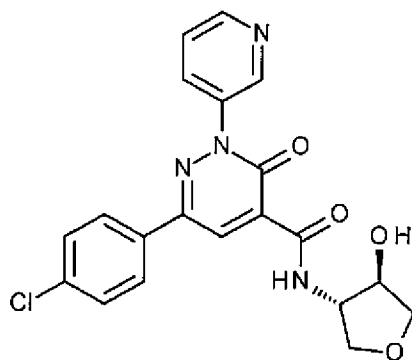


150 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、130 mg 反-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、348 mg HATU、0.24 mL 乙基二異丙胺及 2.8 mg 4-二甲胺基吡啶於 3.5 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 48 小時。隨後添加水，且對沈澱物進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 68 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.54 (dd, 1 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.89 (dd, 1 H), 3.98 (dd, 1 H), 4.17 (tt, 1 H), 4.25 (tt, 1 H), 5.49 (d, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.99 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.42 (d, 1 H)。

實例 169

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1



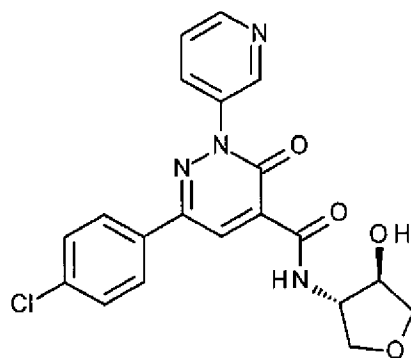
在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對61 mg外消旋-6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例168)進行HPLC分離，產生19 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：Rt = 2.36 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

$$[\alpha]_D^{20} = -29.4^{\circ} (c = 1.00, \text{MeOH})。$$

實例170

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



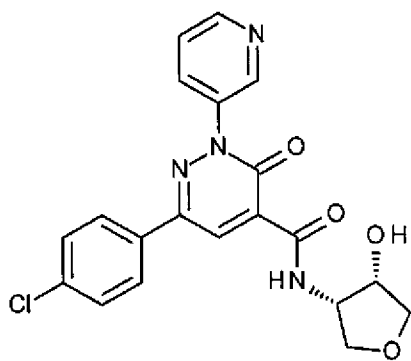
在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IB 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對49 mg外消旋-6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺(實例168)進行HPLC分離，產生20 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：R_t = 2.72 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：甲基第三丁基醚 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

$$[\alpha]_D^{20} = 30.2^{\circ} (c = 1.00, \text{MeOH})。$$

實例171

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

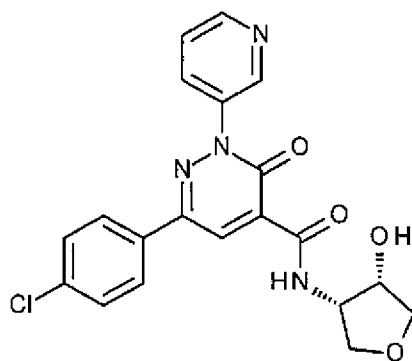


75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、64 mg 順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 48 小時。隨後添加水，且對沈澱物進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 31 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.45 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 4.24 - 4.29 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.68 (d, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 8.00 - 8.03 (m, 2 H), 8.15 - 8.18 (m, 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 2 H), 8.91 (d, 1 H), 9.81 (d, 1 H)。

實例 172

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1

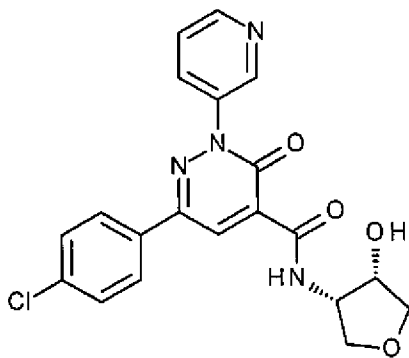


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑 A：乙腈 + 0.1 體積% 二乙胺(99%)；溶離劑 B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對25 mg外消旋-6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例171)進行HPLC分離，產生5 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：R_t = 2.46 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑 A：乙腈 + 0.1 體積% 二乙胺(99%)；溶離劑 B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例173

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

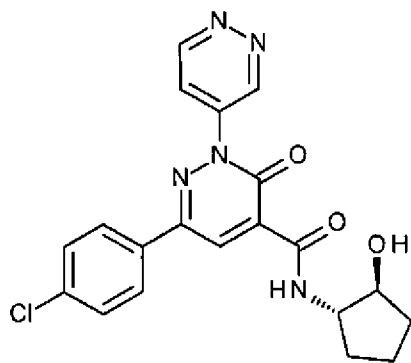


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Chiralpak IA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：乙腈 + 0.1 體積% 二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對25 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例171)進行HPLC分離，產生5 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：R_t = 3.63 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：乙腈 + 0.1 體積% 二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：90%A+10%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例174

3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺

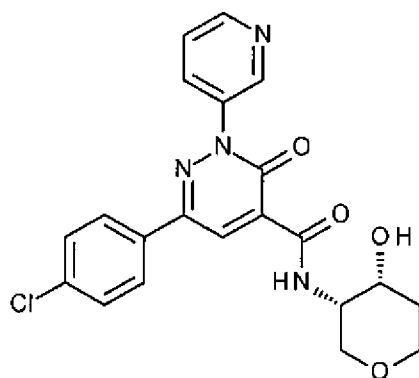


65 mg 中間物 3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸、54 mg (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽(1:1)、150 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 14 mg 3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.41 - 1.57 (m, 2 H), 1.60 - 1.76 (m, 2 H), 1.79 - 1.88 (m, 1 H), 2.07 - 2.14 (m, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 3.98 - 4.06 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.05 - 8.11 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 9.10 (d, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.75 (dd, 1 H)。

實例 175

1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-D-赤-戊糖醇



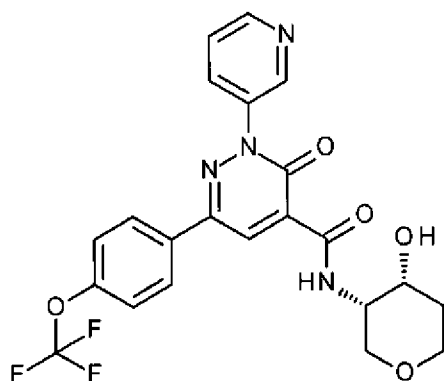
75 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、73 mg (3S,4R)-3-胺基氧雜環己烷-4-醇鹽酸鹽(1:1)、174 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後添加水，且對沈澱物進行 RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑 A：水 + 0.1 體積% 甲酸(99%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速 70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 掃描：210-400 nm)，產生 43 mg 1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-D-赤-戊糖醇。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.57 - 1.65 (m, 1 H), 1.72 - 1.81 (m, 1 H), 3.47 - 3.54 (m, 1 H), 3.56 (d, 2 H), 3.64 - 3.73 (m, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 5.23 (br s, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.68 - 8.71 (m, 2 H), 8.91 (s, 1 H), 9.66 (d, 1 H)。

$[\alpha]_D^{20} = 41.9^{\circ}$ ($c = 1.00$, DMSO)。

實例 176

1,5-去水-2,4-二去氧基-2-[(3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基]-D-赤-戊糖醇

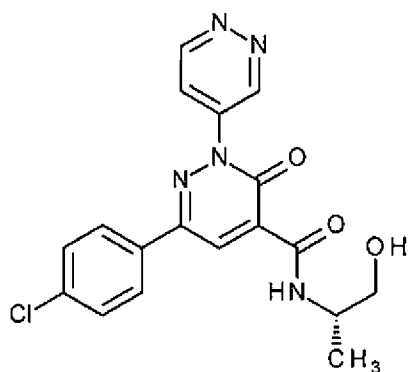


75 mg 中間物 3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、64 mg (3S,4R)-3-胺基氧雜環己烷-4-醇鹽酸鹽(1:1)、151 mg HATU、0.1 mL 乙基二異丙胺及 2 mg 4-二甲胺基吡啶於 1.5 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Waters Autopurification MS SingleQuad；管柱：Waters XBrigde C18 5 μ 100 $\times$ 30mm；溶離劑 A：水 + 0.1 體積% 甲酸(99%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：0-5.5 min 5-100% B；流速 70 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 掃描：210-400 nm)，產生 26 mg 1,5-去水-2,4-二去氧基-2-[(3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-基}羰基)胺基]-D-赤-戊糖醇。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.57 - 1.66 (m, 1 H), 1.77 (td, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 3.56 (d, 2 H), 3.65 - 3.73 (m, 1 H), 3.92 (dq, 1 H), 4.03 - 4.11 (m, 1 H), 5.23 (d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.08 - 8.13 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.91 (s, 1 H), 9.66 (d, 1 H)。

實例 177

3-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺

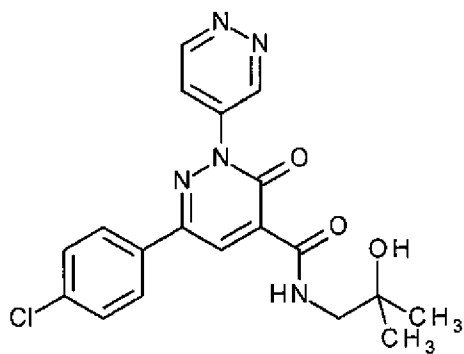


65 mg 中間物 3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸、30 mg (2S)-2-胺基丙-1-醇、150 mg HATU、0.14 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時且在 50°C 下攪拌 1 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 4 mg 3-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.17 (d, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 8.07 - 8.11 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.23 (d, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.75 (dd, 1 H)。

實例 178

3-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺

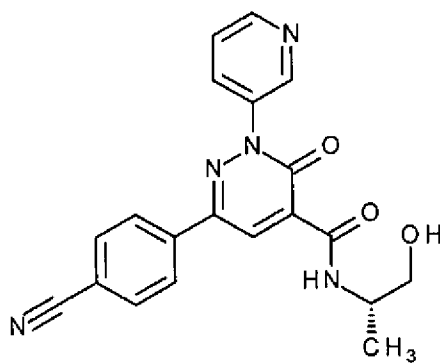


80 mg 中間物 3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸、43 mg 1-胺基-2-甲基丙-2-醇、185 mg HATU、0.17 mL 乙基二異丙胺及 1 mg 4-二甲胺基吡啶於 2 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時且在 50°C 下攪拌 1 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 28 mg 3-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.14 (s, 6 H), 3.32 (s, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 9.34 (t, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.75 (dd, 1 H)。

實例 179

6-(4-氟基苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-甲醯胺

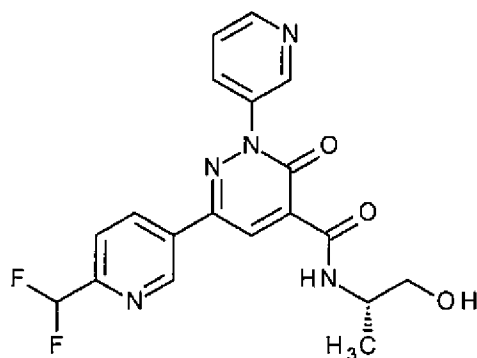


150 mg 中間物 6-(4-氰基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、71 mg (2S)-2-胺基丙-1-醇、358 mg HATU、0.33 mL 乙基二異丙胺及 3 mg 4-二甲胺基吡啶於 6 mL DMF 中之溶液在 40°C 下攪拌 4 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 15 mg 6-(4-氰基苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.97 - 8.01 (m, 2 H), 8.16 - 8.22 (m, 3 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H)。

實例 180

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

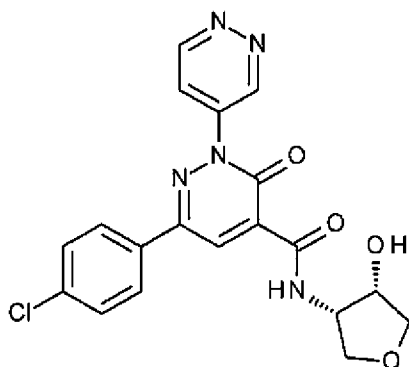


85 mg 中間物 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、37 mg (2S)-2-胺基丙-1-醇、188 mg HATU、0.17 mL 乙基二異丙胺及 1.5 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積 % 甲酸 / 水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 40 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.17 (d, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.99 - 4.10 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.16 - 8.21 (m, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 9.27 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H)。

實例 181

3-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺

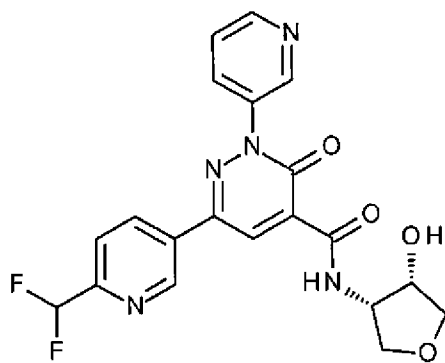


125 mg中間物3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲酸、106 mg 順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽、289 mg HATU、0.19 mL乙基二異丙胺及3 mg 4-二甲胺基吡啶於3 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時且在50℃下攪拌1小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC（儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1% 甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm），產生17 mg 3-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-6-氧代-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 3.47 (dd, 1 H), 3.63 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 4.29 (ddt, 1 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.05 - 8.10 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H), 9.66 (d, 1 H), 9.74 (dd, 1 H)。

實例182

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-甲醯胺

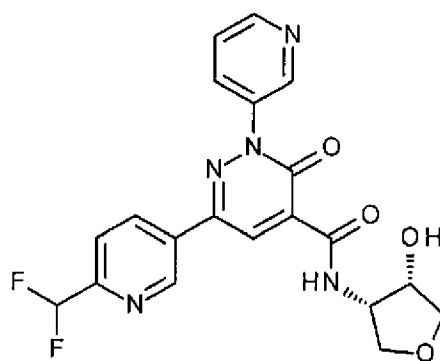


125 mg 中間物 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸、101 mg 順-4-胺基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽(1:1)、276 mg HATU、0.25 mL 乙基二異丙胺及 2 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵、Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：水 + 0.2 體積% 氨水(32%)，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 86 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 3.46 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 4.02 (dd, 1 H), 4.25 - 4.31 (m, 1 H), 4.32 - 4.40 (m, 1 H), 5.70 (d, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.58 (dd, 1 H), 8.71 (dd, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.94 (d, 1 H), 9.28 (d, 1 H), 9.78 (d, 1 H)。

實例 183

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1

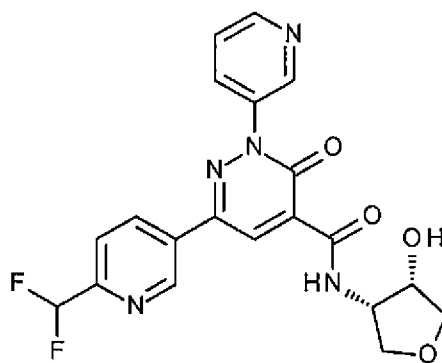


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Amylose SA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：乙腈 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)；等度：50%A+50%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對81 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例182)進行HPLC分離，產生35 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：Rt = 1.33 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Amylose SA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：乙腈 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例184

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

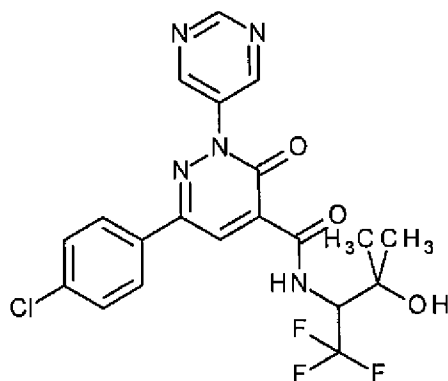


在對掌性管柱(儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，管柱：Amylose SA 5 μ 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：乙腈 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇 + 0.1體積%二乙胺(99%)；等度：50%A+50%B；流速50.0 mL/min；UV 254 nm)上對81 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺(實例182)進行HPLC分離，產生35 mg 6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：Rt = 1.74 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Amylose SA 3 μ 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：乙腈 + 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速1.4 mL/min；溫度：25 $^{\circ}$ C；DAD 254 nm)。

實例185

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺

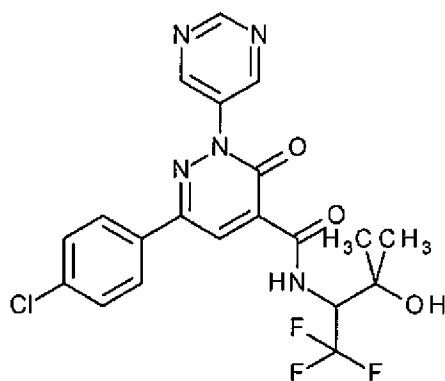


130 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸、153 mg 3-胺基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽、301 mg HATU、0.21 mL 乙基二異丙胺及 3.6 mg 4-二甲胺基吡啶於 3 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1 體積% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 20 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.19 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 4.60 - 4.73 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.08 (d, 2 H), 8.75 (s, 1 H), 9.26 (s, 2 H), 9.31 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H)。

實例 186

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體 1

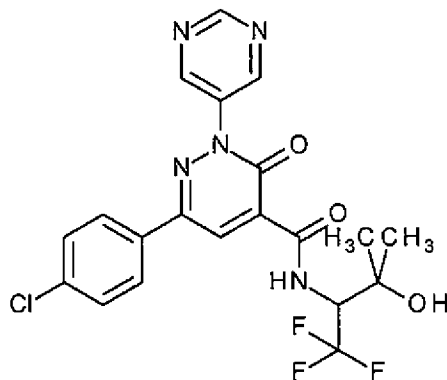


在對掌性管柱(儀器：Sepiatec: Prep SFC100；管柱：Chiralpak IB 5 μ m 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：CO₂，溶離劑B：異丙醇；等度：30%B；流速100.0 mL/min；溫度：40 $^{\circ}$ C；BPR：150巴；在254 nm處之MWD)上對 17 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例185)進行HPLC分離，產生4 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體1。

對掌性HPLC：R_t = 1.62 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 5 μ m 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：CO₂；溶離劑B：乙醇；80%A+20%B；流速4.0 mL/min；溫度：37.5 $^{\circ}$ C；BPR：100巴；在254 nm處之MWD)。

實例187

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2



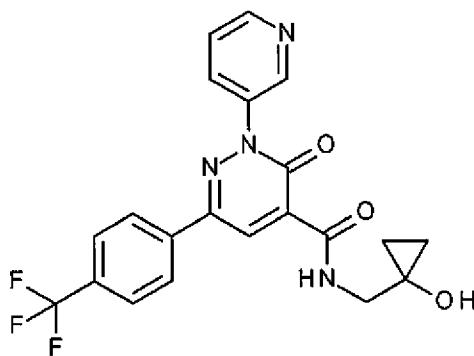
第 345 頁(發明說明書)

在對掌性管柱(儀器：Sepiatec: Prep SFC100；管柱：Chiralpak IB 5 μ m 250 $\times$ 30mm；溶離劑A：CO₂，溶離劑B：異丙醇；等度：30%B；流速100.0 mL/min；溫度：40 $^{\circ}$ C；BPR：150巴；在254 nm處之MWD)上對 17 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(實例185)進行HPLC分離，產生4 mg 6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2。

對掌性HPLC：R_t = 3.68 min (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IB 5 μ m 100 $\times$ 4.6mm；溶離劑A：CO₂；溶離劑B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速4.0 mL/min；溫度：37.5 $^{\circ}$ C；BPR：100巴；在254 nm處之MWD)。

實例188

N-[(1-羥基環丙基)甲基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



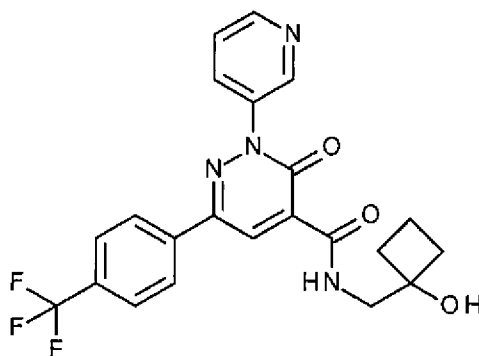
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(100 mg，0.28 mmol)溶解於無水DMF (2.0 mL)中。相繼添加1-(胺甲基)環丙醇(48.2 mg，0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(217 μ L，1.25 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P，243 μ L，50%於DMF中，416 μ mol)。將其在室溫下攪拌3小時。真空濃縮反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱：X-

Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化，產生67 mg (51%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.52 - 0.57 (m, 2H), 0.59 - 0.64 (m, 2H), 3.47 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 - 8.24 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 9.58 (t, 1H)。

實例189

N-[(1-羥基環丁基)甲基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



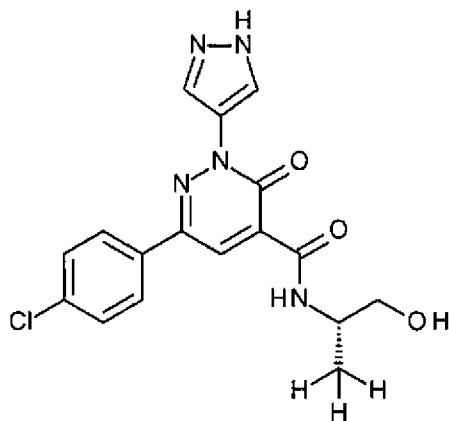
將3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(100 mg，0.28 mmol)溶解於無水DMF (2.0 mL)中。相繼添加1-(胺甲基)環丁醇(59.0 mg，0.55 mmol)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(217 μ L，1.25 mmol)及丙烷膦酸酐(T3P，243 μ L，50%於DMF中，416 μ mol)。將其在室溫下攪拌3小時。真空濃縮反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化，產生81 mg (66%)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.92 - 2.00 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H),

8.92 (d, 1H), 9.49 (t, 1H)。

實例190

(+)-6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(75 mg)溶解於無水DMF (2 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(36 mg)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.186 mL)及丙烷膦酸酐(T3P, 207 μ L, 50%於DMF中)。將其在室溫下攪拌1小時。

真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm, 流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈, 梯度)純化, 產生46 mg標題化合物

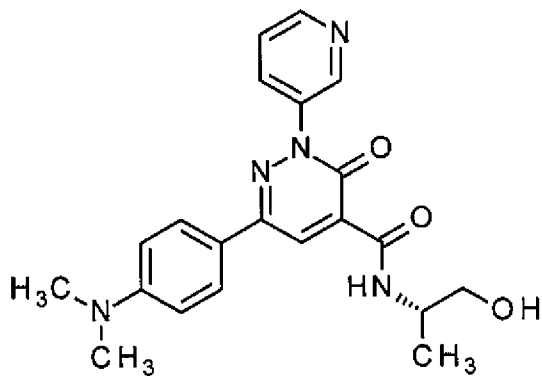
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 8.14 - 8.55 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H)。

$[\alpha]_D^{20} = +18.4^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)。

實例191

6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-

二氫噻嗪-4-甲醯胺

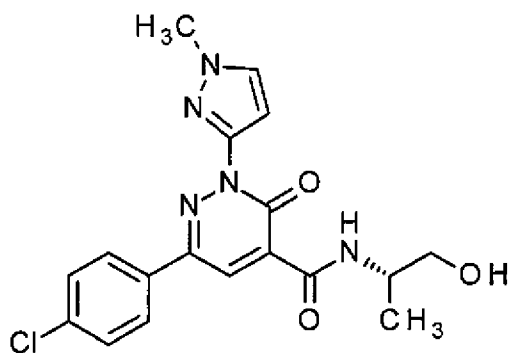


將6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺(14 mg)溶解於DMF (0.6 mL)中。添加吡啶-3-基醯酸(11 mg)、2,2'-聯吡啶(35 mg)、碳酸鈉(5.6 mg)及無水二乙酸銅(20 mg)。反應混合物在80℃下攪拌14小時，冷卻且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生5 mg 6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 1.16 (d, 3 H), 2.98 (s, 6 H), 3.39 - 3.49 (m, 2 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 6.78 - 6.83 (m, 2 H), 7.58 - 7.64 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 8.14 (ddd, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.67 (dd, 1 H), 8.89 (d, 1 H), 9.49 (d, 1 H)。

實例192

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

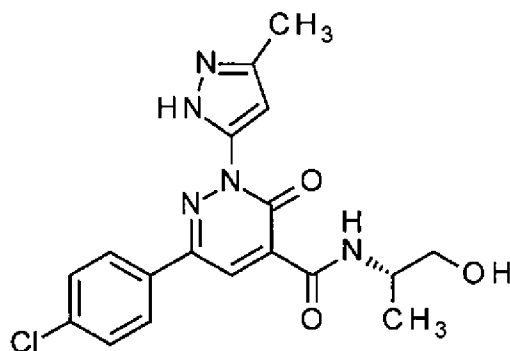


94 mg 中間物 6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸、43 mg (2S)-2-胺基-1-丙醇、216 mg HATU、0.20 mL 乙基二異丙胺及 2 mg 4-二甲胺基吡啶於 4 mL DMF 中之溶液在室溫下攪拌 14 小時。隨後過濾反應混合物且進行 RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC 梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000 溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑 A：0.1% 甲酸/水，溶離劑 B：乙腈；梯度：A 70% / B 30% → A 30% / B 70%；流速：150 mL/min；UV 偵測：254 nm)，產生 62 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.16 (d, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.93 (t, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 7.55 - 7.60 (m, 2 H), 7.86 (d, 1 H), 7.92 - 7.98 (m, 2 H), 8.62 (s, 1 H), 9.41 (d, 1 H)。

實例 193

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺

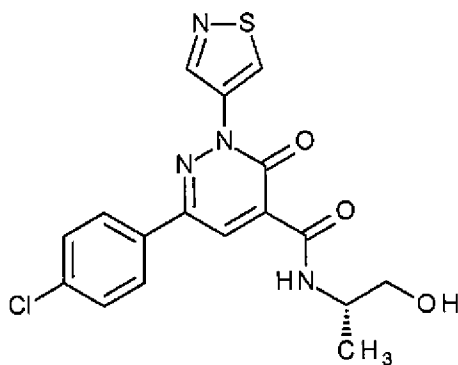


75 mg 中間物6-(4-氯苯基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸、34 mg (2S)-2-胺基-1-丙醇、172 mg HATU、0.16 mL 乙基二異丙胺及1 mg 4-二甲胺基吡啶於4 mL DMF中之溶液在室溫下攪拌14小時。隨後過濾反應混合物且進行RP-HPLC (儀器：Labomatic HD-3000 HPLC梯度泵，Labomatic Labocol Vario-2000溶離份收集器；管柱：Chromatorex C-18 125 mm × 30 mm，溶離劑A：0.1%甲酸/水，溶離劑B：乙腈；梯度：A 85% / B 15% → A 45% / B 55%；流速：150 mL/min；UV偵測：254 nm)，產生44 mg 6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺。

δ [ppm] = 1.16 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.97 - ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 4.08 (m, 1H), 4.93 (t, 1H), 6.33 (d, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 12.85 (s, 1H)。

實例194

(+)-6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺



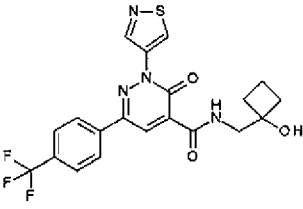
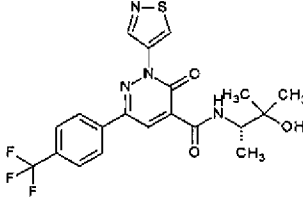
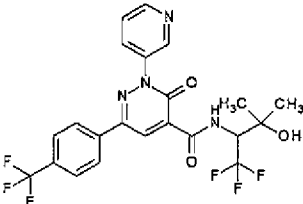
將6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸(70 mg)溶解於無水DMF (2 mL)中。相繼添加(2S)-2-胺基丙-1-醇(31.5 mg)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.164 mL)及丙烷膦酸酐(T3P, 184 μ L, 50%於DMF中)。將其在室溫下攪拌2小時。

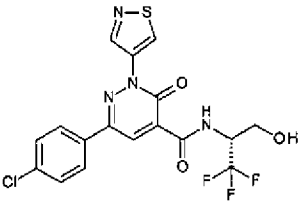
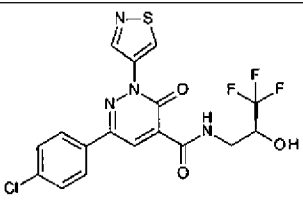
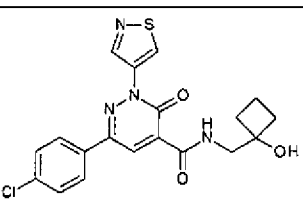
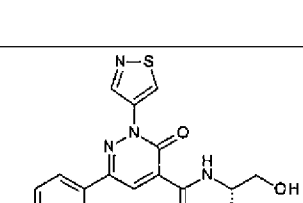
真空濃縮粗反應混合物且藉由RP-HPLC (管柱：X-Bridge C18 5 μ m 100 $\times$ 30mm，流動相：(水 + 0.2體積%氨水(32%)) / 乙腈，梯度)純化，產生47 mg標題化合物

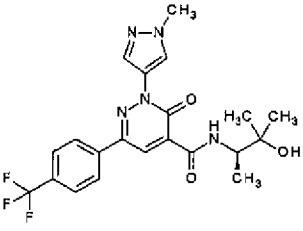
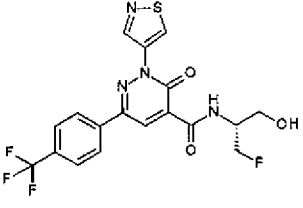
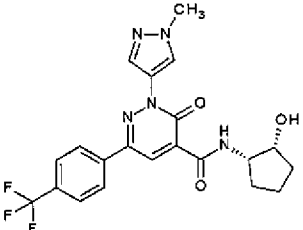
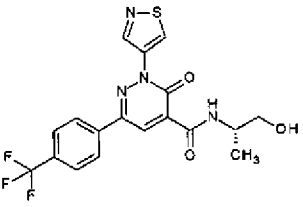
$$^1\text{H-NMR (400MHz, DMSO-d}_6\text{): } \delta \text{ [ppm]} = 1.18 \text{ (d, 3H), } 3.42 - 3.52 \text{ (m, 2H), } 3.99 - 4.10 \text{ (m, 1H), } 4.97 \text{ (t, 1H), } 7.58 - 7.63 \text{ (m, 2H), } 8.07 - 8.12 \text{ (m, 2H), } 8.64 \text{ (s, 1H), } 9.13 \text{ (s, 1H), } 9.39 \text{ (d, 1H), } 9.61 \text{ (s, 1H).}$$
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.55^{\circ} \text{ (c = 1.00, DMSO) }^{\circ}$$

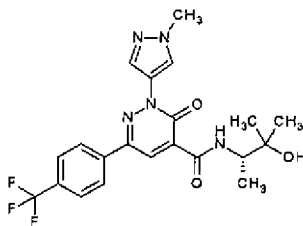
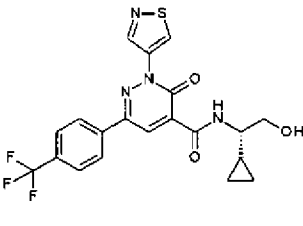
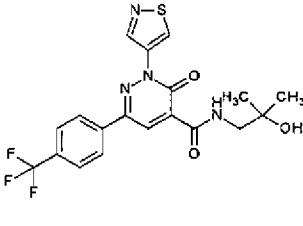
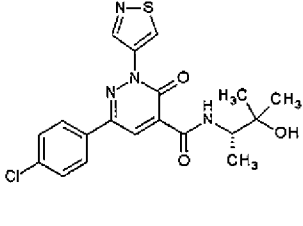
以下實例使用實例107或127中所述之程序由表中所述之起始物質製備。使用所述管柱及溶劑條件藉由對掌性HPLC將對映異構體與其外消旋體分離。

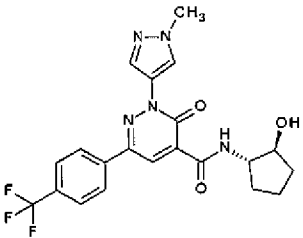
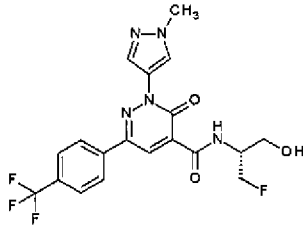
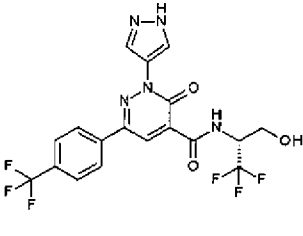
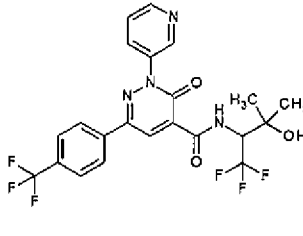
表2：實例195 - 345

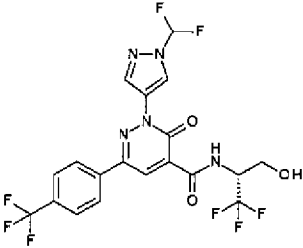
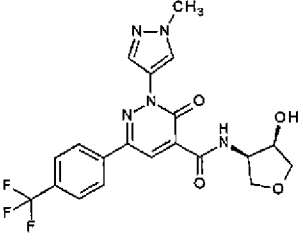
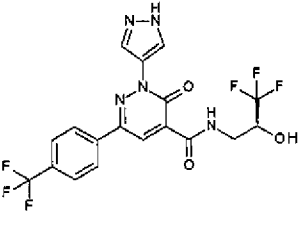
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
195		N-[(1-羟基環丁基)甲基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸，1-(胺甲基)環丁醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.70 (m, 1H), 1.94 - 2.02 (m, 4H), 3.51 (d, 2H), 5.45 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.49 (t, 1H), 9.62 (s, 1H).
196		N-[(2S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺， [α] _D ²⁰ = +29.8° (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸，(3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.97 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.49 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).
197		(+)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(1,1,1-三氟-3-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2， [α] _D ²⁰ = +35.8° (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸，3-胺基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽， Chiralpak IB 5μ 250x30mm，溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：乙醇，等度：22% B，100 mL/min，40℃，BPR：150 巴，254 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.00 (d, 1H). Rt = 3.69 min, Chiralpak IB 5μm 100x4.6mm, 溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：乙醇，等度：22% B，4 mL/min，37.5℃，BPR：100 巴，254 nm

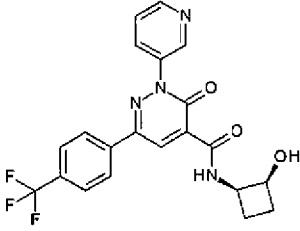
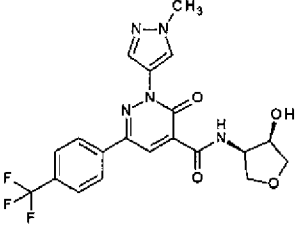
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
198		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.67 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.97 (d, 1H).
199		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -6.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 6.69 (br d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).
200		6-(4-氯苯基)-N-[(1-羥基環丁基)甲基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 1-(胺甲基)環丁醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 - 1.57 (m, 1H), 1.59 - 1.69 (m, 1H), 1.93 - 2.01 (m, 4H), 3.50 (d, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 9.60 (s, 1H).
201		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-氟-3-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +10.0^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3-氟丙-1-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.59 - 3.66 (m, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.60 - 4.69 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.58 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

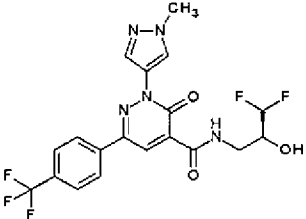
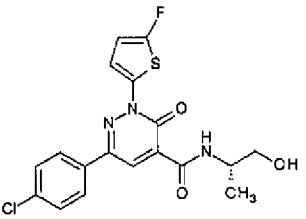
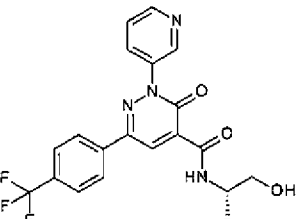
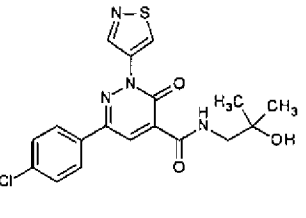
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
202		N-[(2R)-3-羟基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺, $[\alpha]_D^{20} = -32.4^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸, (3R)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).
203		N-[(2R)-1-氟-3-羟基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺, $[\alpha]_D^{20} = +6.2^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸, (2R)-2-氨基-3-氟丙-1-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.51 - 3.58 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 4.20 - 4.34 (m, 1H), 4.49 - 4.57 (m, 1H), 4.61 - 4.69 (m, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 8.73 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.57 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).
204		N-[(1S,2R)-2-羟基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺, $[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸, (1R,2S)-2-氨基環戊醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.49 - 1.67 (m, 3H), 1.72 - 1.92 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).
205		N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺, $[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-氨基丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.38 (d, 1H), 9.62 (s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
206		N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +36.7^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H).
207		N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +23.3^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.27 - 0.52 (m, 4H), 1.06 - 1.16 (m, 1H), 3.42 - 3.50 (m, 1H), 3.54 - 3.65 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 9.63 (s, 1H).
208		N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.35 (m, 2H 及水信號), 4.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.50 (t, 1H), 9.63 (s, 1H).
209		6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +38.4^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.17 (s, 3H), 3.89 - 3.97 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.07 - 8.11 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.50 (d, 1H), 9.61 (s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
210		N-[(1S,2S)-2- 羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +48.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, (1S,2S)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94 - 4.07 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).
211		N-[(2R)-1- 氟-3-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +18.0^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3-氟丙-1-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.20 - 4.34 (m, 1H), 4.49 - 4.58 (m, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.71 (d, 1H).
212		3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.69 - 3.77 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.83 - 4.93 (m, 1H), 5.48 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.09 - 8.36 (m, 3H), 8.37 - 8.66 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.09 (d, 1H), 13.29 (br s, 1H).
213		3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, 3-胺基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (d, 1H), 10.00 (d, 1H).

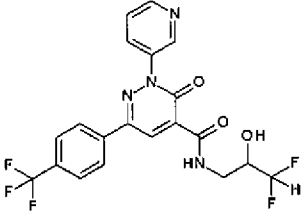
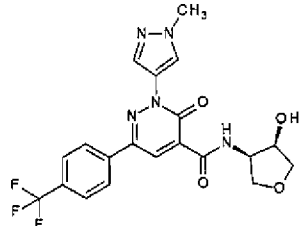
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
214		2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = +29.9° (c = 1.00, DMSO)	2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.70 - 3.76 (m, 1H), 3.83 - 3.89 (m, 1H), 4.82 - 4.95 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.99 (d, 1H).
215		N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-4-胺基四氫呋喃-3-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.94 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H).
216		3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥基丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -2.0° (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.50 (ddd, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 6.69 (br d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 - 8.60 (m, 4H), 8.68 (s, 1H), 9.73 (t, 1H), 13.27 (br s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
217		(+)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, 對映異構體1, $[\alpha]_D^{20} = +34.0^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, 順-2-胺基環丁醇鹽酸鹽 Chiralpak IB 5 μ 250x30mm, 溶離劑A: CO ₂ , 溶離劑B: 異丙醇, 等度: 24% B, 100 mL/min, 40 $^\circ$ C, BPR: 150巴, 220 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.51 - 5.54 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.88 (br d, 1H). Rt = 2.13 min, Chiralpak IB 5 μ m 100x4.6mm, eluent A: CO ₂ , 溶離劑B: 異丙醇, 等度: 24% B, 4 mL/min, 37.5 $^\circ$ C, BPR: 100巴, 220 nm
218		(+)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, 對映異構體2, $[\alpha]_D^{20} = +27.8^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, 順-4-胺基四氫呋喃-3-醇鹽酸鹽 Chiralpak IC 5 μ 250x30mm, 溶離劑A: CO ₂ , 溶離劑B: 異丙醇, 等度: 36% B, 100 mL/min, 40 $^\circ$ C, BPR: 150巴, 254 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H). Rt = 2.55 min, Chiralpak IC 5 μ m 100x4.6mm, 溶離劑A: CO ₂ , 溶離劑B: 異丙醇, 等度: 36% B, 4 mL/min, 37.5 $^\circ$ C, BPR: 100巴, 254 nm

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
219		N-[(2S)-3,3- 二 氟-2-羥丙基]-2- (1- 甲基-1H- 吡 啶-4-基)-3-氧代 -6-[4-(三 氟 甲 基) 苯基]-2,3-二 氫 嘧 嗪 -4- 甲 醯 胺, [α] _D ²⁰ = -0.1° +/- 0.33° (c = 1.00, DMSO)	2-(1- 甲基-1H-吡 啶-4-基)-3-氧代- 6-[4-(三 氟 甲 基) 苯基]-2,3-二氫 嘧 嗪 -4- 甲 酸, (2S)- 3- 胺 基-1,1- 二 氟 丙-2-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.42 (ddd, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.81 - 3.96 (m, 4H), 5.96 (dt, 1H), 6.03 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.65 (t, 1H).
220		6-(4- 氯 苯 基)-2- (5- 氟 -2- 噻 吩 基)- N-[(2S)-1-羥 基丙-2-基]-3-氧 代-2,3-二氫嘧 嗪 -4- 甲 醯 胺, [α] _D ²⁰ = +6.4° +/-0.33° (c = 1.00, DMSO)	6-(4- 氯 苯 基)-2- (5- 氟 -2- 噻 吩 基)- 3- 氧 代-2,3- 二 氫 嘧 嗪 -4- 甲 酸 , (2S)-3- 胺 基-1,1- 二 氟 丙-2-醇鹽 酸 鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.22 (d, 1H).
221		N-[(2R)-1- 氟 -3- 羥基丙-2-基]-3- 氧代-2-(吡啶-3- 基)-6-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基]-2,3- 二 氫 嘧 嗪 -4- 甲 醯 胺, [α] _D ²⁰ = +9.4° (c = 1.00, 甲醇)	3- 氧 代-2-(吡 啶 - 3- 基)-6-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基]-2,3- 二 氫 嘧 嗪 -4- 甲 酸, (2R)-2- 胺 基- 3- 氟 丙-1-醇鹽 酸 鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 4.19 - 4.33 (m, 1H), 4.47 - 4.55 (m, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 5.17 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.57 (d, 1H).
222		6-(4- 氯 苯 基)-N- (2- 羥基-2- 甲 基 丙基)-3-氧代-2- (1,2-噻唑-4-基)- 2,3-二氫嘧 嗪 -4- 甲 醯 胺	6-(4- 氯 苯 基)-3- 氧代-2-(1,2-噻 唑-4- 基)-2,3- 二 氫 嘧 嗪 -4- 甲 酸, 1- 胺 基-2- 甲 基 丙- 2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.31 - 3.35 (m, 2H 及 水 信 號), 4.70 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.07 - 8.12 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.51 (t, 1H), 9.61 (s, 1H).

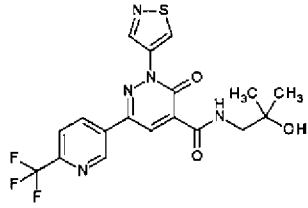
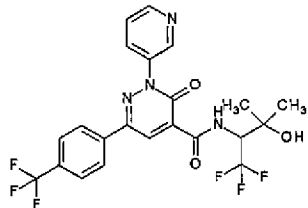
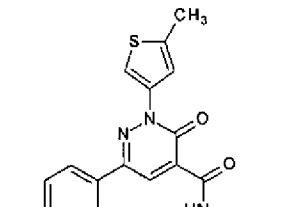
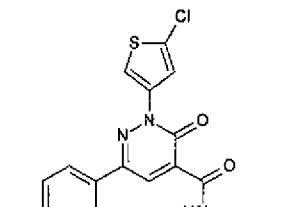
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
223		2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -0.7^\circ \pm 0.39$ (c = 1.00, DMSO)	2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.51 (ddd, 1H), 3.78 (ddd, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.62 (t, 1H).
224		N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-2-胺基環丁醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.53 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.88 (br d, 1H).
225		6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -4.4^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (br d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.70 (t, 1H).
226		N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.88 - 3.96 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
227		6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-氰基-2-羥乙基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺， [α] _D ²⁰ = -19.8° (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸，(2S)-2-胺基-3-羥基丙腈鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.73 - 3.80 (m, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 5.05 - 5.11 (m, 1H), 5.85 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.10 - 8.15 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.08 (d, 1H).
228		2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺， [α] _D ²⁰ = +20.3° (c = 1.00, DMSO)	2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸，(3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.19 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).
229		(+)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，對映異構體1， [α] _D ²⁰ = +24.8° (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸，順-4-胺基四氫呋喃-3-醇鹽酸鹽 Chiralpak IA 5μ 250x30mm，溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：甲醇，等度：27% B，100 mL/min，40℃，BPR：150巴，254 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H). Rt = 3.36 min, Chiralpak IA 5μm 100x4.6mm, 溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：甲醇，等度：27% B，4.0 mL/min, 37.5 °C，BPR：100巴，254 nm

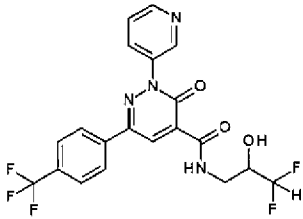
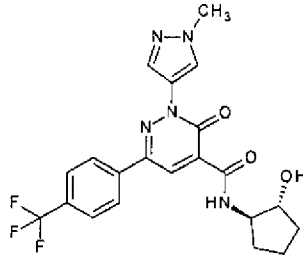
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
230		(-)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體2， $[\alpha]_D^{20} = -8.3^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸，3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇鹽酸鹽 Chiralpak IE 5 μ 250x30mm，溶離劑A：2-甲氧基-2-甲基丙烷及0.1體積%二乙胺(99%)，溶離劑B：甲醇，等度：50% B，40 mL/min，254 nm	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.40 (ddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H). Rt = 1.76 min, Chiralpak IE 3 μ m 100x4.6mm, 溶離劑A：2-甲氧基-2-甲基丙烷及0.1體積%二乙胺(99%)，溶離劑B：甲醇，等度：50% B，1.4 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 254 nm
231		(-)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體1， $[\alpha]_D^{20} = -23.2^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸，順-4-胺基四氫呋喃-3-醇鹽酸鹽 Chiralpak IC 5 μ 250x30mm，溶離劑A：CO $_2$ ，溶離劑B：異丙醇，等度：36% B，100 mL/min，40 $^\circ\text{C}$ ，BPR：150巴，254 nm	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.48 (t, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 4H), 4.02 (t, 1H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 4.35 - 4.43 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.89 (d, 1H). Rt = 1.67 min, Chiralpak IC 5 μ m 100x4.6mm, 溶離劑A：CO $_2$ ，溶離劑B：異丙醇，等度：36% B，4 mL/min，37.5 $^\circ\text{C}$ ，BPR：100巴，254 nm

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
232		6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -2.9^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.05 - 8.09 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.61 (t, 1H).
233		N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +25.2^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.44 (d, 1H), 9.46 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).
234		N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -29.2^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3R)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.88 - 3.96 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.88 (d, 2H), 8.17 - 8.23 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).
235		6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.50 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.18 - 4.30 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 8.16 - 8.20 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.53 (t, 1H), 9.78 (s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
236		6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = +26.8° (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.69 - 3.75 (m, 1H), 3.85 (dt, 1H), 4.82 - 4.94 (m, 1H), 5.47 (t, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.14 - 8.19 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.01 (d, 1H).
237		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘓啶-5-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -15.8° (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘓啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 4.18 - 4.29 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.50 (t, 1H).
238		N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = +27.3° (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.28 - 0.52 (m, 4H), 1.07 - 1.17 (m, 1H), 3.43 - 3.49 (m, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.96 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.65 (d, 1H).
239		N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -7.1° (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (1S,2R)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.48 - 1.67 (m, 3H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 5.06 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.76 (d, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
240		N-(2- 羥基-2- 甲基丙基)-3-氧代-2-(1,2- 噻 唑 -4-基)-6-[6-(三 氟 甲基) 吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4-甲 醯 胺	3- 氧代-2-(1,2-噻 唑-4-基)-6-[6-(三 氟 甲基)吡 啶-3-基]-2,3-二氫噻 嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.32 - 3.36 (m, 2H 及水信號), 4.72 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.45 (d, 1H), 9.47 (t, 1H), 9.66 (s, 1H).
241		(-)-3-氧代-2-(吡 啶 -3- 基)-N-(1,1,1-三 氟-3-羥 基-3- 甲基丁-2-基)-6-[4-(三 氟 甲基) 苯 基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 醯 胺，對映異 構體1, [α] _D ²⁰ = -20.0° (c = 1.00, 甲醇)	3- 氧代-2-(吡 啶-3-基)-6-[4-(三 氟 甲基) 苯 基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 酸, 3-胺基-4,4,4- 三 氟-2- 甲基丁-2-醇鹽酸鹽, Chiralpak IB 5μ 250x30mm , 溶 離 劑 A : CO ₂ , 溶 離 劑 B : 乙 醇 , 等 度 : 22% B, 100 mL/min, 40℃, BPR : 150 巴, 254 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.20 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 4.67 (quin, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 - 8.25 (m, 3H), 8.71 (dd, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.94 (dd, 1H), 10.00 (d, 1H). Rt = 1.10 min, Chiralpak IB 5μm 100x4.6mm, 溶離劑 A : CO ₂ , 溶離劑 B : 乙 醇 , 等 度 : 22% B, 4 mL/min, 37.5 °C , BPR : 100巴, 254 nm
242		6-(4- 氯 苯 基)-N-[(2S)-1-羥 基 丙-2-基]-2-(5- 甲 基-3- 噻 吩 基)-3- 氧 代-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 醯 胺, [α] _D ²⁰ = +12.0° (c = 1.00, DMSO)	6-(4- 氯 苯 基)-2-(5- 甲 基-3- 噻 吩 基)-3- 氧 代-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 酸, (2S)-2- 胺 基 丙-1-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.01 - 8.07 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.48 (d, 1H).
243		6-(4- 氯 苯 基)-2-(5- 氯 -3- 噻 吩 基)-N-[(2S)-1-羥 基 丙-2-基]-3- 氧 代-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 醯 胺, [α] _D ²⁰ = +13.6° (c = 1.00, DMSO)	6-(4- 氯 苯 基)-2-(5- 氯-3- 噻 吩 基)-3- 氧 代-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 酸, (2S)-2- 胺 基 丙-1- 醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.95 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.40 (d, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
244		N-[(2S)-1- 羥 基 丙 2-基]-3-氧代 -2-(1H- 吡 啶 4-基)-6-[4-(三 氟 甲基)苯基]-2,3- 二氫噻嗪-4- 甲 醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +11.8^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3- 氧代-2-(1H-吡 啶-4-基)-6-[4-(三 氟 甲基) 苯 基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 酸, (2S)-2- 胺 基 丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.27 - 8.47 (m, 4H), 8.66 (s, 1H), 9.51 (d, 1H), 13.26 (br s, 1H).
245		N-[(2S)-3- 氟 -2- 羥 丙 基]-2-(1-甲 基 -1H- 吡 啶 -4-基)-3-氧代-6-[4-(三 氟 甲基) 苯 基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4-甲 醯 胺, $[\alpha]_D^{20} = +1.4 \pm 0.47^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	2-(1- 甲 基-1H-吡 啶-4-基)-3- 氧代-6-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 酸, (2S)-1- 胺 基-3- 氟 丙-2- 醇 鹽 酸 鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.34 - 3.41 (m, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 4H), 4.32 (ddd, 1H), 4.44 (ddd, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).
246		6-(4- 氯 苯 基)-N-(2- 羥 基-2- 甲 基 丙 基)-2-(5- 甲 基 -3- 噻 吩 基)-3- 氧 代-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 醯 胺	6-(4- 氯 苯 基)-2-(5- 甲 基 -3- 噻 吩 基)-3- 氧 代-2,3- 二 氫 噻 嗪-4- 甲 酸, 1- 胺 基-2- 甲 基 丙-2- 醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.14 (s, 6H), 3.30 - 3.33 (m, 2H 及 水 信 號), 4.69 (s, 1H), 7.35 - 7.38 (m, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.02 - 8.06 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.60 (t, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
247		(+)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺，對映異構體1， $[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸，3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇鹽酸鹽 Chiralpak IE 5 μ 250x30mm，溶離劑A：2-甲氧基-2-甲基丙烷及0.1體積%二乙胺 (99%)，溶離劑B：甲醇，等度：50% B，40 mL/min，254 nm	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.40 (ddd, 1H), 3.66 (ddd, 1H), 3.79 - 3.91 (m, 1H), 5.94 (dt, 1H), 6.01 (br d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H). Rt = 1.28 min, Chiralpak IE 3 μ m 100x4.6mm, 溶離劑A：2-甲氧基-2-甲基丙烷及0.1體積%二乙胺 (99%)，溶離劑B：甲醇，等度：50% B，1.4 mL/min, 25 $^\circ\text{C}$, 254 nm
248		N-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺， $[\alpha]_D^{20} = -32.7^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸，(1R,2R)-2-胺基環戊醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.43 - 1.58 (m, 2H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 2.06 - 2.16 (m, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 4H), 4.00 - 4.07 (m, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
249		(+)-6-(4- 氯 苯 基)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, 對映異構體1, $[\alpha]_D^{20} = +13.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4- 氯 苯 基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-2-胺基環丁醇鹽酸鹽 Chiralpak IB 5 μ 250x30mm , 溶離劑 A : CO ₂ , 溶離劑 B : 異丙醇 , 等度 : 28% B, 100 mL/min, 40 $^\circ$ C , BPR : 150 巴, 220 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.92 (m, 2H), 2.06 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.52 (d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.91 - 8.92 (m, 1H), 9.89 (br d, 1H). Rt = 2.98 min, Chiralpak IB 5 μ m 100x4.6mm, 溶離劑 A : CO ₂ , 溶離劑 B : 乙醇 , 等度 : 24% B, 4 mL/min, 37.5 $^\circ$ C , BPR : 100巴, 220 nm
250		6-(4- 氯 苯 基)-2-(5- 氯 -3- 噻 吩 基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4- 氯 苯 基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.14 (s, 6H), 3.30 - 3.33 (m, 2H及部分水信號), 4.69 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 8.04 - 8.08 (m, 2H), 8.10 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.51 (t, 1H).
251		N-[(2S)-1- 羥 基 丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2- 噻 唑 -4-基)-6-[6-(三 氟 甲 基) 吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 噻 嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +9.3^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.11 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.44 (d, 1H), 9.66 (s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
252		(-)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺，對映異構體2， $[\alpha]_D^{20} = -16.6^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫喹啉-4-甲酸，順-4-胺基四氫呋喃-3-醇鹽酸鹽 Chiralpak IA 5 μ 250x30mm，溶離劑 A：CO ₂ ，溶離劑 B：甲醇，等度：27% B，100 mL/min，40 $^\circ$ C，BPR：150 巴，254 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.46 (t, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.01 (t, 1H), 4.25 - 4.31 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 5.70 (br d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.80 (d, 1H). Rt = 5.97 min, Chiralpak IA 5 μ m 100x4.6mm, 溶離劑 A：CO ₂ ，溶離劑 B：甲醇，等度：27% B，4.0 mL/min, 37.5 $^\circ$ C，BPR：100巴，254 nm
253		6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺， $[\alpha]_D^{20} = +96.8^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫喹啉-4-甲酸，(2S)-2-胺基丙-1-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.98 (br s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.15 - 8.20 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).
254		6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-氰基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺， $[\alpha]_D^{20} = -16.5^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫喹啉-4-甲酸，(2S)-2-胺基-3-羥基丙腈鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.71 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.84 (m, 1H), 5.06 (dt, 1H), 5.82 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).

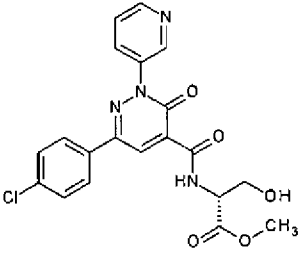
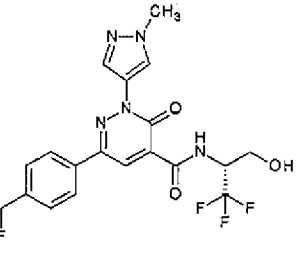
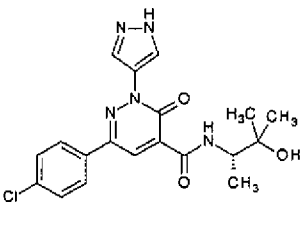
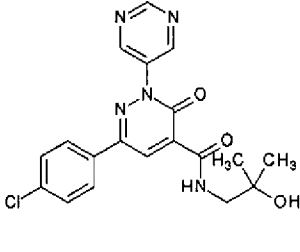
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
255		N-[(2S)-3- 氟 -2- 羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-1-胺基-3-氟丙-2-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.34 - 3.39 (m, 1H), 3.55 (dt, 1H), 3.82 - 3.95 (m, 1H), 4.30 (ddd, 1H), 4.42 (ddd, 1H), 5.48 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 3H), 8.70 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.48 (t, 1H).
256		6-(4- 氯 苯 基)-2-[1-(二 氟 甲 基)-1H-吡 唑 -4-基]-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -2.5^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4- 氯 苯 基)-2-[1-(二 氟 甲 基)-1H-吡 唑 -4-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.50 (ddd, 1H), 3.77 (ddd, 1H), 4.19 - 4.31 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.63 (t, 1H).
257		N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = -0.95^\circ \pm 0.33^\circ$ (c = 1.00, MeOH)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3-甲氧基丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.59 (m, 4H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.50 (d, 1H).
258		6-(4- 氯 苯 基)-N-順 -2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4- 氯 苯 基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-2-胺基環丁醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.49 - 5.54 (m, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.98 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.89 (br d, 1H).

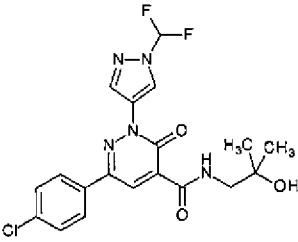
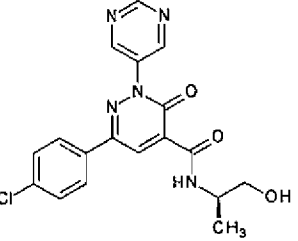
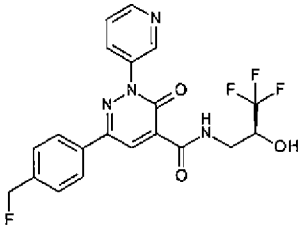
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
259		6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +30.5^\circ$ (c = 1.00, MeOH)	6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯, (2S)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.50 (m, 4H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.63 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 8.01 - 8.05 (m, 2H), 8.26 (ddd, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 9.47 (d, 1H).
260		N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +30.1^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.13 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.30 (d, 4H), 8.66 (s, 1H), 9.62 (d, 1H), 13.26 (br s, 1H).
261		2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +13.2^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯, (2S)-2-胺基丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.01 - 4.12 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.42 (d, 1H).
262		2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.16 (s, 6H), 3.33 - 3.36 (m, 2H 及水信號), 4.71 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.94 (t, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.53 (t, 1H).

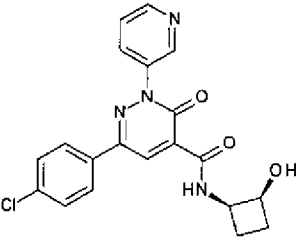
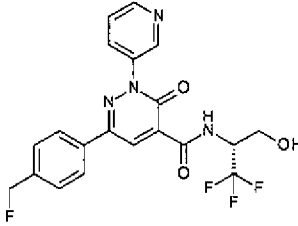
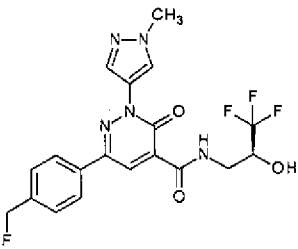
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
263		6-(4-氯苯基)-N-[(1-羥基環丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, 1-(胺基)環丙醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0.52 - 0.57 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 3.46 (d, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.67 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.60 (t, 1H).
264		6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = +22.8° (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.98 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.11 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.53 (d, 1H).
265		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -27.7° (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (3R)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.07 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.41 (d, 1H).
266		N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.36 (m, 2H及水信號), 4.71 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.11 - 8.61 (m, 4H), 8.67 (s, 1H), 9.64 (t, 1H), 13.27 (br s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
267		N-([6-(4- 氯 苯 基)-2-(1- 甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-3-氧代-2,3-二 氫 嚕 嗪 -4- 基] 羧 基)-D-絲 胺 酸 甲 酯, [α] _D ²⁰ = -6.8° (c = 1.00, DMSO)	6-(4- 氯 苯 基)-2-(1-甲 基 -1H-吡 唑 -4- 基)-3- 氧 代 -2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 酸, D-絲 胺 酸 甲 酯 鹽 酸 鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.70 (s, 3H), 3.75 (ddd, 1H), 3.88 - 3.95 (m, 4H), 4.65 - 4.70 (m, 1H), 5.34 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.11 (d, 1H).
268		(-)-N-順 -2-經 基 環 丁 基 -3-氧代 -2-(吡 啶 -3-基)-6-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 醯 胺, 對 映 異 構 體 2, [α] _D ²⁰ = -26.8° (c = 1.00, MeOH)	3- 氧 代 -2-(吡 啶 -3- 基)-6-[4-(三 氟 甲 基) 苯 基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 酸, 順 -2-胺 基 環 丁 醇 鹽 酸 鹽 Chiralpak IB 5μ 250x30mm , 溶 離 劑 A : CO ₂ , 溶 離 劑 B : 異 丙 醇 , 等 度 : 24% B, 100 mL/min, 40℃ , BPR : 150 巴, 220 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.74 - 1.93 (m, 2H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.53 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 3H), 8.71 (br d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 9.88 (br d, 1H). Rt = 3.98 min, Chiralpak IB 5μm 100x4.6mm, 溶 離 劑 A : CO ₂ , 溶 離 劑 B : 異 丙 醇 , 等 度 : 24% B, 4 mL/min, 37.5 °C , BPR : 100巴, 220 nm
269		6-(4- 氯 苯 基)-N-(2-經 基 -2-甲 基 丙 基)-2-(1,2-噁 唑 -4- 基)-3-氧代 -2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 醯 胺	6-(4- 氯 苯 基)-2-(1,2-噁 唑 -4- 基)-3- 氧 代 -2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 酸, 1- 胺 基 -2-甲 基 丙 -2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.35 (m, 2H 及 水 信 號), 4.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.15 - 8.21 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.41 - 9.46 (m, 2H), 9.80 (s, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
270		6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-氟-2-羥丙基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +1.7^\circ \pm 0.6^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2S)-1-胺基-3-氟丙-2-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.84 - 3.96 (m, 4H), 4.27 - 4.36 (m, 1H), 4.39 - 4.48 (m, 1H), 5.50 (d, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.13 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.62 (t, 1H).
271		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘓啶-5-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +8.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘓啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基-3,3,3-三氟丙-1-醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.80 - 4.93 (m, 1H), 5.45 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.05 - 8.10 (m, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.32 (s, 1H), 9.86 (d, 1H).
272		6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +13.7^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 4.00 - 4.11 (m, 1H), 4.97 (t, 1H), 7.59 - 7.63 (m, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.43 (d, 1H).
273		6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(嘓啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +24.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘓啶-5-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基-2-環丙基乙醇鹽酸鹽	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.26 - 0.51 (m, 4H), 1.04 - 1.14 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.31 (s, 1H), 9.43 (d, 1H).

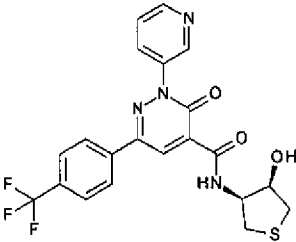
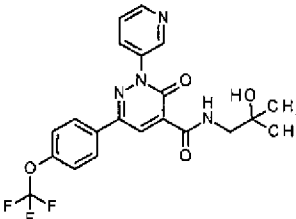
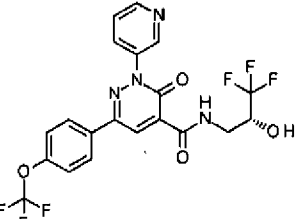
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
274		N-([6-(4- 氯 苯 基)-3- 氧 代 -2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-基] 羰基}-D-絲胺酸 甲酯	6-(4- 氯 苯 基)-3- 氧 代 -2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, D-絲胺酸甲酯鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.68 (s, 3H), 3.73 (ddd, 1H), 3.88 (ddd, 1H), 4.63 - 4.67 (m, 1H), 5.32 (t, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.69 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.96 (d, 1H).
275		6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +38.6^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟 甲 基) 苯 基]-2-(1- 甲 基 -1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2- 胺 基 -3,3,3- 三 氟 丙 -1-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.85 (br dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.81 - 4.93 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 7.59 (dd, 2H), 8.11 - 8.16 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.14 (d, 1H).
276		6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +37.0^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4- 氯 苯 基)-3- 氧 代 -2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.12 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.08 - 8.12 (m, 2H), 8.19 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.63 (d, 1H), 13.24 (br s, 1H).
277		6-(4-氯苯基)-N-[(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +24.9^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4- 氯 苯 基)-3- 氧 代 -2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H 及 水信號), 4.69 (s, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.30 (s, 1H), 9.41 (t, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
278		6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.15 (s, 6H), 3.33 - 3.34 (m, 2H 及水信號), 4.71 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 7.93 (t, 1H), 8.12 - 8.17 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.54 (t, 1H).
279		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -0.8° +/- 0.2° (c = 1.00, 甲醇)	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2-胺基丙-1-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 3.99 - 4.10 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2H), 8.03 - 8.08 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.28 - 9.32 (m, 2H).
280		6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -11.7° (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.48 (ddd, 1H), 3.76 (ddd, 1H), 4.18 - 4.28 (m, 1H), 5.51 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.57 (dd, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.62 (t, 1H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
281		(-)-6-(4- 氯 苯 基)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, 對映異構體2, $[\alpha]_D^{20} = -18.3^\circ$ (c = 1.00, 甲醇)	6-(4- 氯 苯 基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-2-胺基環丁醇鹽酸鹽 Chiralpak IB 5 μ 250x30mm , 溶離劑 A : CO ₂ , 溶離劑 B : 異丙醇 , 等度 : 28% B, 100 mL/min, 40 $^\circ$ C , BPR : 150 巴, 220 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.73 - 1.91 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 2H), 4.34 - 4.40 (m, 2H), 5.51 (br d, 1H), 7.57 - 7.61 (m, 2H), 7.64 (ddd, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.89 (br d, 1H). Rt = 5.00 min, Chiralpak IB 5 μ m 100x4.6mm, 溶離劑 A : CO ₂ , 溶離劑 B : 乙醇 , 等度 : 24% B, 4 mL/min, 37.5 $^\circ$ C , BPR : 100巴, 220 nm
282		6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟 甲 基) 苯 基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2R)-2- 胺 基 - 3,3,3- 三 氟 丙 -1-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.66 - 3.74 (m, 1H), 3.83 (dt, 1H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 5.41 - 5.46 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.05 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 9.99 (d, 1H).
283		6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1- 甲 基 - 1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3- 三 氟 -2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +1.2^\circ$ +/- 0.5 $^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟 甲 基) 苯 基]-2-(1- 甲 基 - 1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3- 胺 基 -1,1,1- 三 氟 丙 -2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.49 (ddd, 1H), 3.78 (dt, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.19 - 4.30 (m, 1H), 5.52 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 7.59 (br d, 2H), 8.09 - 8.15 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.76 (br t, 1H).

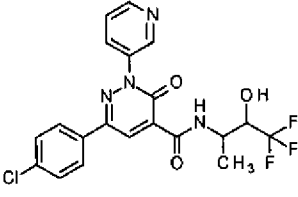
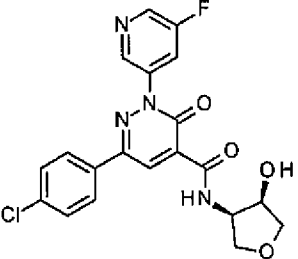
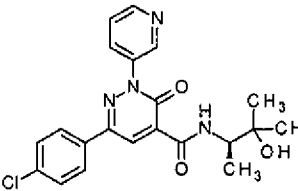
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
284		6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +26.1^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.18 (s, 3H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 4.67 (s, 1H), 5.52 (d, 2H), 7.58 (dd, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.65 (d, 1H).
285		6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +7.5^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.17 (d, 3H), 3.40 - 3.49 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 1H), 4.94 (t, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.17 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 9.42 (d, 1H).
286		6-[4-(氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.13 (s, 6H), 3.31 - 3.33 (m, 2H 及水信號), 4.67 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.93 (d, 1H), 9.53 (t, 1H).
287		6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.19 (d, 3H), 3.43 - 3.52 (br d, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 5.52 (d, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 2H), 8.09 - 8.14 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.55 (d, 1H).

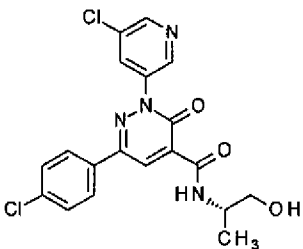
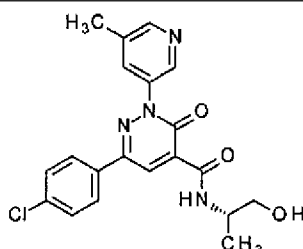
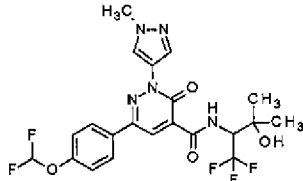
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
288		6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = +20.0° (c = 1.00, DMSO)	6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸,(3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.10 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 3.87 - 3.96 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.50 (d, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.63 (ddd, 1H), 8.00 - 8.04 (m, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 9.53 (d, 1H).
289		N-[(2R)-1-胺基-3-羥基-1-氧代丙-2-基]-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺, [α] _D ²⁰ = -64.5° (c = 1.00, DMSO)	6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, D-絲胺醯胺鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.64 - 3.71 (m, 1H), 3.76 - 3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.45 - 4.50 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.13 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.96 (d, 1H).
290		N-順-4-羥基四氫噁吩-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, 順-4-胺基四氫噁吩-3-醇鹽酸鹽	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.68 - 2.76 (m, 2H), 3.03 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 4.30 - 4.38 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.76 (d, 1H).

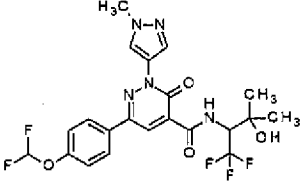
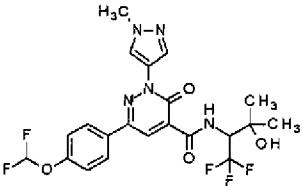
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
291		(-)-N-順-4-羥基四氫噻吩-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻吩-4-甲醯胺，對映異構體2， $[\alpha]_D^{20} = -2.0^\circ$ (c = 1.00, DMSO)	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻吩-4-甲酰胺，順-4-氨基四氫噻吩-3-醇鹽酸鹽 Chiralpak ID 5μ 250x30mm，溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：乙醇，等度：30% B，100 mL/min，40℃，BPR：150巴，254 nm	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.69 - 2.76 (m, 2H), 2.99 - 3.06 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 4.30 - 4.39 (m, 2H), 5.67 (d, 1H), 7.64 (ddd, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.18 (ddd, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.71 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.92 (dd, 1H), 9.76 (d, 1H). Rt = 5.53 min, Chiralpak ID 5μm 100x4.6mm, 溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：乙醇，等度：30% B，4 mL/min，37.5 °C，BPR：100巴，254 nm
292		N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻吩-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻吩-4-甲酰胺，1-氨基-2-甲基丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 1.13 (s, 6 H), 3.30 - 3.33 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.51 (br d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.12 (d, 2 H), 8.18 (br d, 1 H), 8.69 (m, 2 H), 8.90 - 8.95 (m, 1 H), 9.49 - 9.55 (m, 1 H).
293		3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻吩-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻吩-4-甲酰胺，(2R)-3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm = 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 3.71 - 3.79 (m, 1 H), 4.17 - 4.28 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.13 (d, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 - 8.73 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.60 (t, 1 H).

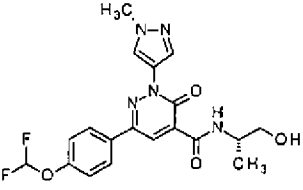
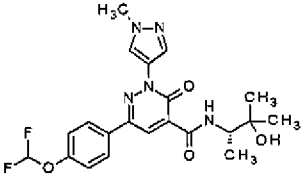
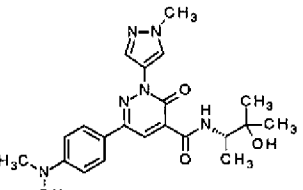
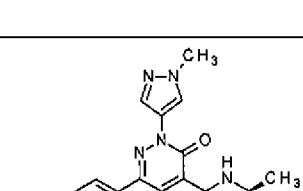
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
294		N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3R)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.89 - 3.96 (dd, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 - 8.72 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.52 (t, 1 H).
295		N-[(2S)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1-二氟丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.78 - 3.91 (m, 1 H), 5.94 (dt, 1H), 6.00 (d, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.64 (dd, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.67 - 8.71 (m, 2 H), 8.93 (d, 1 H), 9.55 (t, 1 H).
296		N-[(2S)-3-氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-1-胺基-3-氟丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.30 - 3.40 (m, 1H及水信號), 3.50 - 3.59 (m, 1 H), 3.82 - 3.94 (m, 1 H), 4.26 - 4.46 (m, 2 H), 5.48 (br d, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.65 - 8.72 (m, 2 H), 8.93 (br s, 1 H), 9.50 (t, 1 H).

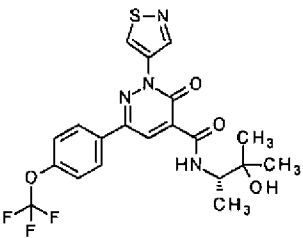
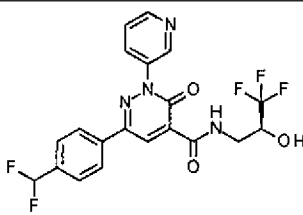
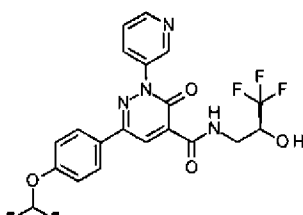
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
297		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺異構體1	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	分析型對掌性HPLC: Rt = 1.62 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺 (99%) / 乙醇90:10，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm.
298		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺異構體2	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.31 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺 (99%) / 乙醇90:10，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm.
299		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺異構體3	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	分析型對掌性HPLC: Rt = 1.38 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺 (99%) / 乙醇90:10，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm.

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
300		6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺異構體4	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羟基丁-2-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.86 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：第三丁基甲基醚 + 0.1體積%二乙胺 (99%) / 乙醇90:10，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm.
301		6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(順)-4-羟基四氢呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸, 順-4-胺基四氢-3-呋喃醇鹽酸鹽1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.45 (t, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.98 - 4.04 (m, 1 H), 4.25 - 4.30 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 8.25 (dt, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.85 (d, 1 H), 9.73 - 9.77 (m, 1 H).
302		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羟基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢噻嗪-4-甲酸, (3R)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.91 (dd, 1 H), 4.55 - 4.75 (m, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 2 H), 8.17 (br d, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.68 - 8.75 (m, 1 H), 8.88 - 8.98 (m, 1 H), 9.51 (d, 1 H).

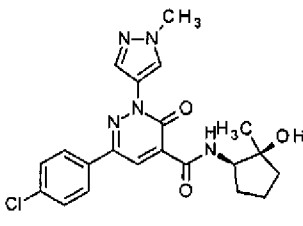
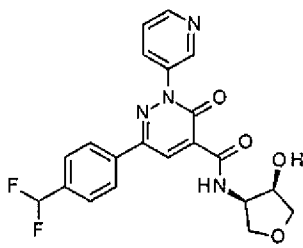
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
303		6-(4-氯苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 3.98 - 4.09 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 8.03 (d, 2 H), 8.41 (t, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.31 - 9.36 (m, 1 H).
304		6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(5-甲基吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.98 - 4.09 (m, 1 H), 4.94 (t, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.96 - 8.02 (m, 3 H), 8.54 (d, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 9.41 (d, 1 H).
305		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲酸, 3-胺基-4,4,4-三氟-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽(1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.21 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.11 - 8.13 (m, 1 H), 8.13 - 8.17 (m, 2 H), 8.58 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.18 (d, 1 H).

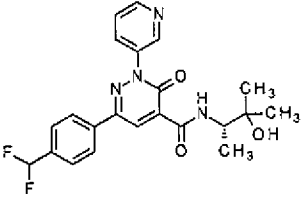
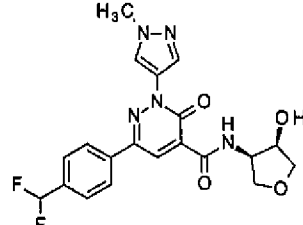
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
306		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺異構體1	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺；製備型對掌性HPLC: 儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱：YMC Cellulose SB 5μ 250x30mm；溶離劑A：第三丁基甲基醚+0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速：40.0 ml/min；UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 3.87 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：第三丁基甲基醚+0.1體積%二乙胺(99%) / 甲醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm. $[\alpha]_D^{20} = 43.2^\circ$ (c = 1.00, MeOH)
307		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺異構體2	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫嚕嗪-4-甲醯胺；對掌性HPLC參見實例306	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.67 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：YMC Amylose SA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：第三丁基甲基醚+0.1體積%二乙胺(99%) / 甲醇50:50，流速1.4 mL/min；溫度：25℃；DAD掃描：254 nm. $[\alpha]_D^{20} = -40.4^\circ$ (c = 1.00, MeOH)

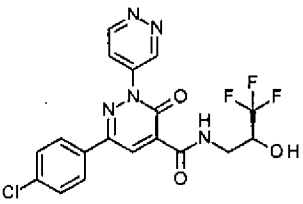
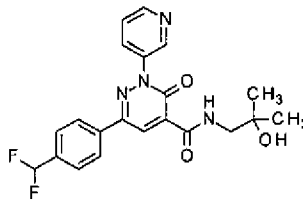
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
308		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.19 (d, 3 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.98 - 4.13 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.11 - 8.16 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.55 (d, 1 H).
309		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.88 - 3.99 (m, 4 H), 4.68 (s, 1 H), 7.33 (d, 2 H), 7.38 (t, 1H), 8.09 - 8.17 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.62 - 9.68 (d, 1 H).
310		6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二甲胺基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.00 (s, 6 H), 3.89 - 3.98 (m, 4 H), 4.65 (s, 1 H), 6.80 - 6.86 (m, 2 H), 7.85 - 7.91 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 8.52 (s, 2 H), 9.69 - 9.75 (m, 1 H).
311		6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二甲胺基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-2-胺基丙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.18 (d, 3 H), 3.00 (s, 6 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 4.95 (t, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 7.87 (d, 2 H), 8.08 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 9.59 - 9.65 (m, 1 H).

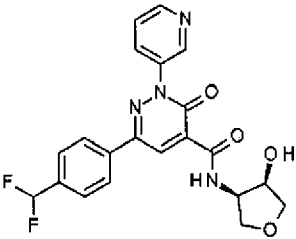
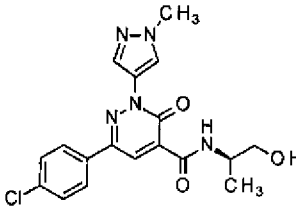
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
312		N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽 1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.51 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).
313		6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 4.23 (qd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.13 (t, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.73 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.18 (ddd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.57 - 9.64 (m, 1 H).
314		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 3.69 - 3.80 (m, 1 H), 4.17 - 4.29 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.36 (t, 1H), 7.65 (br d, 1 H), 8.03 - 8.07 (m, 2 H), 8.15 - 8.19 (m, 1 H), 8.65 - 8.71 (m, 2 H), 8.92 (d, 1 H), 9.62 (t, 1 H).

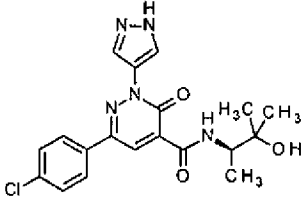
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
315		6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺異構體1	6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；製備型對掌性HPLC：儀器：Sepiatec: Prep SFC100；管柱：Chiralpak IC 5μm 250x30mm；溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：2-丙醇 + 0.4 體積% 二乙胺 (99%)；等度：42%B；流速 100.0 ml/min 溫度：40 °C；BPR：150 巴；在254 nm處之MWD.	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.72 min 儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC-module；管柱：Chiralpak IC 5μm 100x4.6mm；溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：2-丙醇 + 0.2 體積% 二乙胺 (99%)；等度：42%B；流速 4.0 ml/min；溫度：37.5 °C；BPR：100 巴；在254 nm處之MWD. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.48 (t, 1 H), 3.65 (dd, 1 H), 3.92 - 3.98 (m, 4 H), 4.02 (t, 1 H), 4.26 - 4.33 (m, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 5.71 (d, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 8.21 (d, 2 H), 8.56 - 8.57 (m, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 9.90 (d, 1 H).
316		6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺，(3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽 1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 4 H), 4.67 (s, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 8.06 - 8.14 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.60 - 9.66 (m, 1 H).

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
317		6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸; 順-2-氨基-1-甲基環戊醇三氯乙酸1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.21 (s, 3 H), 1.39 - 1.51 (m, 1 H), 1.57 - 1.78 (m, 4 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 2 H), 8.08 - 8.13 (m, 3 H), 8.55 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H).
318		6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體1	6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-4-氨基四氫-3-呋喃醇鹽酸鹽 1:1; 製備型對掌性HPLC: 儀器: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱: Chiralpak IA 5μ 250x30mm; 溶離劑A: 乙腈+0.1體積%二乙胺(99%); 溶離劑B: 乙醇; 等度: 92%A+08%B; 流速 50.0 ml/min; UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 1.89 min 儀器: Agilent HPLC 1260; 管柱: Chiralpak IA 3μ 100x4.6mm; 溶離劑A: 乙腈 + 0.1體積%二乙胺(99%); 溶離劑B: 乙醇; 等度: 90%A+10%B; 流速 1.4 ml/min; 溫度: 25°C; DAD 254 nm.

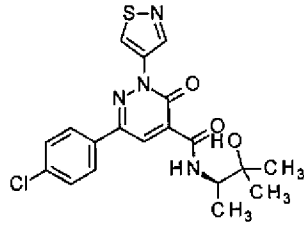
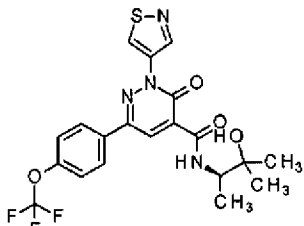
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
319		6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2,3-二氫喹嗪-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫喹嗪-4-甲酸, (3S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇鹽酸鹽 1:1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 7.13 (t, 1H), 7.63 (ddd, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.18 (ddd, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.51 (d, 1 H). [α] _D ²⁰ = 34.1° (c = 1.00, DMSO)
320		6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫喹嗪-4-甲醯胺異構體2	6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫喹嗪-4-甲醯胺；製備型對掌性HPLC：儀器：Sepiatec: Prep SFC100；管柱：Chiralpak IC 5μm 250x30mm；溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：2-丙醇 + 0.4 體積% 二乙胺 (99%)；等度 42%B；流速 100.0 ml/min 溫度：40 °C；BPR：150 巴；在254 nm處之MWD.	分析型對掌性HPLC: Rt = 1.71 min 儀器：Agilent: 1260, Aurora SFC模組；管柱：Chiralpak IC 5μm 100x4.6mm；溶離劑A：CO ₂ ，溶離劑B：2-丙醇 + 0.2 體積% 二乙胺 (99%)；等度：42%B；流速4.0 ml/min；溫度：37.5 °C；BPR：100巴；在254 nm處之MWD.

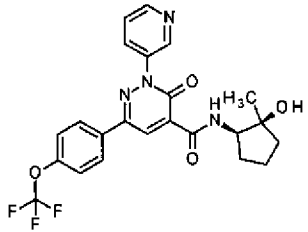
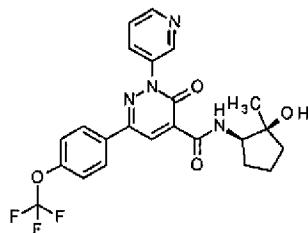
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
321		3-(4-氯苯基)-6-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6H-1,4'-聯嘧啶-5-甲醯胺	3-(4-氯苯基)-6-氧代-6H-[1,4'-聯嘧啶]-5-甲酸, (2S)-3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.49 (ddd, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 4.24 (qd, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.06 - 8.12 (m, 2 H), 8.22 (dd, 1 H), 8.66 - 8.71 (m, 1 H), 9.41 - 9.47 (m, 1 H), 9.49 (dd, 1 H), 9.73 - 9.77 (m, 1 H).
322		6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫嘧啶-4-甲酸, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 6 H), 3.31 (s, 2H), 4.68 (s, 1 H), 7.13 (t, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 8.13 (d, 2 H), 8.19 (ddd, 1 H), 8.70 (br d, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.93 (d, 1 H), 9.49 - 9.54 (m, 1 H).

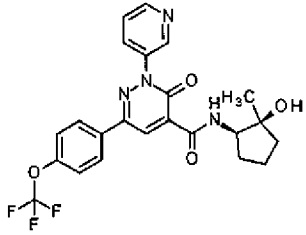
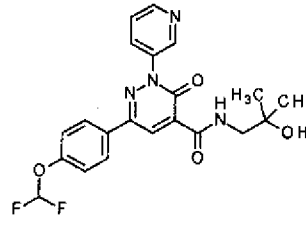
實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
323		6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫吡喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體2	6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, 順-4-胺基四氫-3-呋喃醇 鹽酸鹽 1:1; 製備型對掌性HPLC : 儀器 : Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱 : Chiralpak IA 5μ 250x30mm ; 溶離劑A : 乙腈 + 0.1體積%二乙胺(99%) ; 溶離劑B : 乙醇 ; 等度 : 92%A+08%B ; 流速 50.0 ml/min ; UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.61 min 儀器 : Agilent: 1260, Aurora SFC模組 ; 管柱 : Chiralpak IC 5μm 100x4.6mm; 溶離劑A : CO ₂ , 溶離劑B : 2-丙醇 + 0.2體積%二乙胺(99%) ; 等度 : 42%B ; 流速4.0 ml/min ; 溫度 : 37.5 °C ; BPR : 100巴 ; 在254 nm處之MWD.
324		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸; (2R)-2-胺基丙-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.19 (d, 3 H), 3.42 - 3.52 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.99 - 4.12 (m, 1 H), 4.94 (br s, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 2 H), 8.08 - 8.12 (m, 3 H), 8.56 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.49 - 9.56 (m, 1 H). [α] _D ²⁰ = -10.9° (c = 1.00, DMSO)

實例	結構	IUPAC名稱	起始物質	分析
325		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲酸, (3R)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.07 - 8.12 (m, 2 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.51 (br s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.58 - 9.68 (m, 1 H), 13.23 (br s, 1 H). [α] _D ²⁰ = -24.7° (c = 1.00, DMSO)

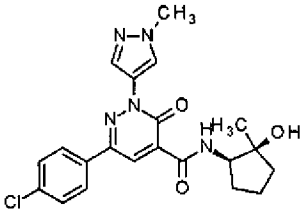
以下實例使用中間物119中所述之程序由表中所述之起始物質製備。
使用所述管柱及溶劑條件藉由對掌性HPLC將對映異構體與其外消旋體分離。

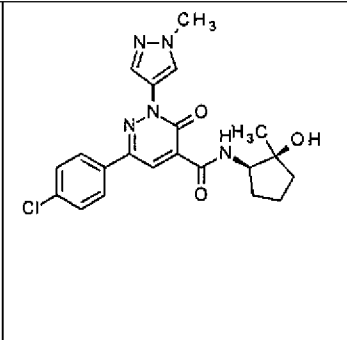
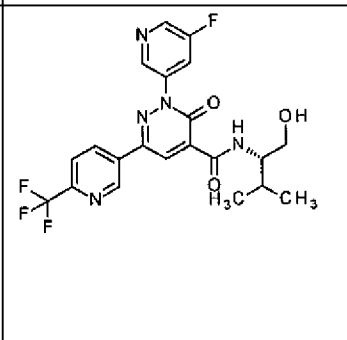
326		6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,2-噻唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.85 - 3.98 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.06 - 8.11 (m, 2 H), 8.64 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).
327		N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1,2-噻唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.12 (s, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 1.17 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 8.17 - 8.21 (m, 2 H), 8.66 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 9.51 (d, 1 H), 9.61 (s, 1 H).

328		N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嗪啉-4-甲醯胺	3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嗪啉-4-甲酸, 順-2-胺基-1-甲基環戊-1-醇三氟乙酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.17 (s, 3 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.53 - 1.64 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 2 H), 8.17(ddd, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.37 (d, 1 H).
329		N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嗪啉-4-甲醯胺,異構體1	N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫嗪啉-4-甲醯胺; 製備型對掌性 HPLC : 儀器 : Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱 : Chiralpak IA 5μ 250x30mm ; 溶離劑 A : 己烷+ 0.1體積%二乙胺 (99%) 溶離劑 B : 2-丙醇 ; 等度 : 60%A+40%B ; 流速 40.0 mL/min ; UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.80 min 儀器 : Agilent HPLC 1260 ; 管柱 : Chiralpak IA 3μ 100x4.6mm ; 溶離劑 : 己烷+ 0.1體積%二乙胺 (99%) / 2-丙醇 60:40 , 流速 1.4 mL/min ; 溫度 : 25 °C ; UV 254 nm.

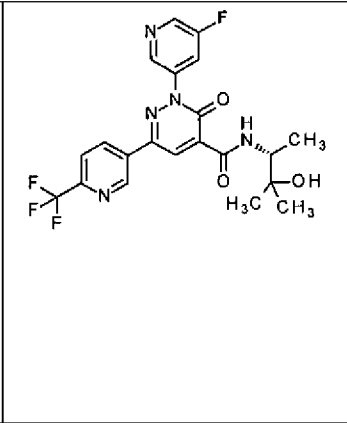
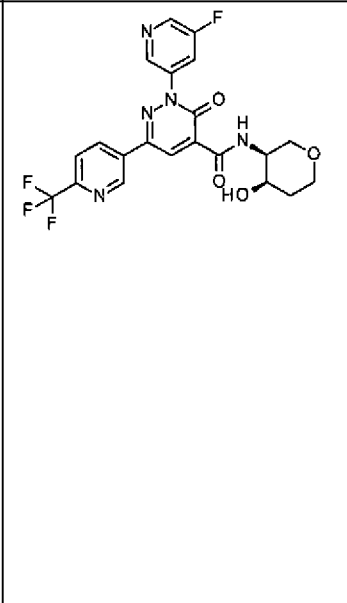
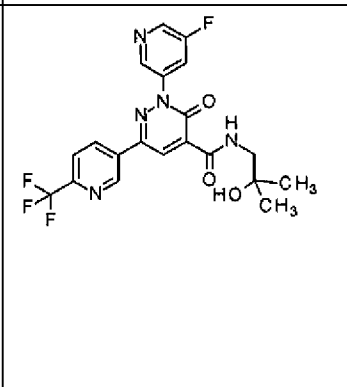
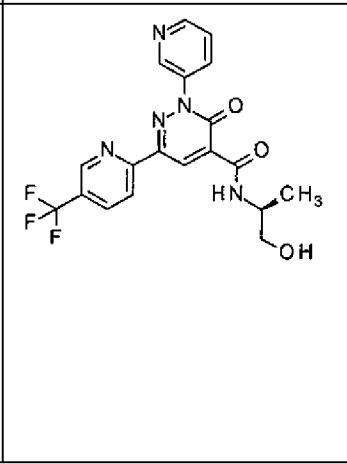
330		N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺,異構體2	N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺；製備型對掌性HPLC: 儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱：Chiralpak IA 5μ 250x30mm；溶離劑A：己烷+0.1體積%二乙胺(99%) 溶離劑B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速 40.0 mL/min；UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 3.50 min 儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3μ 100x4.6mm；溶離劑：己烷+0.1體積%二乙胺(99%)/2-丙醇 60:40，流速 1.4 mL/min；溫度：25℃；UV 254 nm.
331		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫喹啉-4-甲醯胺, 1-胺基-2-甲基丙-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.13 (s, 6 H), 3.30 - 3.32 (m, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 7.31 (d, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.15 - 8.20 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.92 (d, 1 H), 9.53 (t, 1 H).

332		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢喹啶-4-甲酰胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢喹啶-4-甲酸, (S)-(+)-2-胺基-1-丙醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.98 - 4.10 (m, 1 H), 4.94 (s br, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.07 (m, 2 H), 8.16 (ddd, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.42 (d, 1 H).
333		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-3-羟基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢喹啶-4-甲酰胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢喹啶-4-甲酸, (S)-3-胺基-2-甲基丁-2-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.10 (s, 3 H), 1.13 (d, 3 H), 1.15 (s, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 - 8.19 (ddd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.53 (d, 1 H).
334		6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S,3S)-3-羟基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢喹啶-4-甲酰胺	6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氢喹啶-4-甲酸, (2S,3S)-3-胺基丁-2-醇鹽酸鹽 (1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.04 (d, 3 H), 1.15 (d, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 1 H), 4.95 (d, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 1 H), 8.02 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 (ddd, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).

335		6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺;異構體1	6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺;製備型對掌性 HPLC : 儀器 : Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱 : Chiralpak IA 5μ 250x30mm ; 溶離劑 A : 己烷+ 0.1體積%二乙胺 (99%) 溶離劑 B : 乙醇 ; 等度 : 50%A+50%B ; 流 速 40.0 mL/min ; UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 2.96 min 儀器 : Agilent HPLC 1260 ; 管 柱 : Chiralpak IA 3μ 100x4.6mm ; 溶 離 劑 : 己烷 + 0.1體積% 二乙胺 (99%) / 乙醇 50:50 , 流 速 1.4 mL/min ; 溫 度 : 25 °C ; UV 254 nm.

336		6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺;異構體2	6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺;製備型對掌性 HPLC : 儀器 : Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, 管柱 : Chiralpak IA 5μ 250x30mm ; 溶離劑A : 己烷 + 0.1體積%二乙胺 (99%) 溶離劑B : 乙醇 ; 等度 : 50%A+50%B ; 流速 40.0 mL/min ; UV 254 nm.	分析型對掌性HPLC: Rt = 5.10 min 儀器 : Agilent HPLC 1260 ; 管柱 : Chiralpak IA 3μ 100x4.6mm ; 溶離劑 : 己烷 + 0.1體積%二乙胺 (99%) / 乙醇 50:50 , 流速 1.4 mL/min ; 溫度 : 25 °C ; UV: 254 nm.
337		2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺	2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺, (2S)-2-胺基-3-甲基丁-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 0.90 (d, 3 H), 0.93 (d, 3 H), 1.93 - 2.03 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 4.83 (t br, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 - 8.91 (m, 1 H), 9.26 (d, 1 H), 9.39 (d, 1 H).

338		2-(5- 氟吡 啶 -3-基)-N-[(1S,2R)-2- 羥基環戊基]-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 噻 嗪 -4-甲 醯 胺	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3-二 氫 噻 嗪 -4- 甲 酸， 順 -(1R,2S)-2- 胺 基 環 戊 醇 鹽 酸 鹽 (1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.47 - 1.65 (m, 3 H), 1.70 - 1.88 (m, 2 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 3.99 - 4.12 (m, 2 H), 5.07 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.29 (ddd, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 (t, 1 H), 9.38 (d, 1 H), 9.58 (d, 1 H).
339		N-[(1S)-1- 環 丙 基 -2- 羥 乙 基]-2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 噻 嗪 -4-甲 醯 胺	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3-二 氫 噻 嗪 -4- 甲 酸， (2S)-2- 胺 基 -2- 環 丙 基 乙 -1- 醇 鹽 酸 鹽 (1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 0.26 - 0.33 (m, 1 H), 0.33 - 0.40 (m, 1 H), 0.41 - 0.51 (m, 2 H), 1.04 - 1.15 (m, 1 H), 3.41 - 3.49 (m, 1 H), 3.53 - 3.64 (m, 2 H), 4.95 (t, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.28 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.39 (d, 1 H), 9.44 (d, 1 H).
340		2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-N-[(2S)-3- 羥 基 -3- 甲 基 丁 -2-基]-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 噻 嗪 -4- 甲 醯 胺	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3-二 氫 噻 嗪 -4- 甲 酸， (S)-3- 胺 基 -2- 甲 基 丁 -2- 醇 鹽 酸 鹽 (1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.11 (d, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.29 (ddd, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.37 - 9.42 (m, 2 H).
341		N-[(1S)-1- 氰 基 -2- 羥 乙 基]-2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 噻 嗪 -4-甲 醯 胺	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3-二 氫 噻 嗪 -4- 甲 酸， (2S)-2- 胺 基 -3- 羥 基 丙 腈	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 3.73 - 3.86 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 5.84 (t, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.72 (dd, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.91 (t, 1 H), 9.41 (d, 1 H), 9.84 (d, 1 H).

342		2-(5- 氟吡 啶 -3-基)-N-[(2R)-3- 羥基 -3- 甲基丁 -2-基]-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 醯 胺	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 酸, (3R)-3- 胺基 -2- 甲基丁 -2- 醇 鹽 酸 鹽 (1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.11 (s, 3 H), 1.14 (d, 3 H), 1.16 (s, 3 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.69 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H), 9.37 - 9.44 (m, 2 H).
343		1,5- 去 水 -2,4- 二 去 氧 基 -2-[(2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 基 } 羧 基) 胺 基]-D- 赤 戊 糖 醇	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 酸, (3S,4R)-3- 胺基 氧 雜 環 己 烷 -4- 醇 鹽 酸 鹽 (1:1)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.59 - 1.68 (m, 1 H), 1.73 - 1.83 (m, 1 H), 3.47 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 (d, 2 H), 3.66 - 3.74 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 1 H), 4.04 - 4.12 (m, 1 H), 5.25 (d, 1 H), 8.03 - 8.08 (m, 1 H), 8.26 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.88 - 8.91 (m, 1 H), 9.39 (d, 1 H), 9.55 (d, 1 H).
344		2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-N-(2- 羥基 -2- 甲基 丙 基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 醯 胺	2-(5- 氟 吡 啶 -3-基)-3- 氧代 -6-[6-(三 氟甲 基)吡 啶 -3-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 酸, 1- 胺 基 -2- 甲基 丙 -2- 醇	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.14 (s, 6 H), 4.68 - 4.71 (s, 1 H), 8.04 - 8.07 (m, 1 H), 8.27 - 8.32 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.89 - 8.92 (m, 1 H), 9.37 - 9.43 (m, 2 H).
345		N-[(2S)-1- 羥基 丙 -2-基]-3- 氧代 -2-(吡 啶 -3-基)-6-[5-(三 氟甲 基)吡 啶 -2-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 醯 胺	N-[(2S)-1- 羥基 丙 -2-基]-3- 氧代 -6-[5-(三 氟甲 基)吡 啶 -2-基]-2,3- 二 氫 嚕 嗪 -4- 甲 醯 胺, 吡 啶 -3- 基 酮 酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 1.16 (d, 3 H), 3.41 - 3.49 (m, 2 H), 4.00 - 4.10 (m, 1 H), 4.96 (t, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 8.18 - 8.22 (m, 1 H), 8.32 - 8.38 (m, 2 H), 8.72 (d br, 1 H), 8.92 - 8.95 (m, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.17 - 9.19 (m, 1 H), 9.36 (d, 1 H).

實驗部分 - 生物分析

在所選生物分析中測試實例一或多次。當測試超過一次時，資料係以平均值形式抑或以中位值形式報導，其中

- 平均值(亦稱為算術平均值)表示所獲得值之總和除以所測試次數，及
- 中位值表示當以升序或降序排列時該組值之中間數。若資料集中之值數目為奇數，則中位值為中間值。若資料集中之值數目為偶數，則中位值為兩個中間值之算術平均值。

實例合成一或多次。當合成超過一次時，來自生物分析之資料表示利用獲自一或多個合成批次之測試的資料集計算之平均值或中位值。

本發明化合物之活體外活性可在以下分析中展現：

人類細胞株中之轉活化分析(活體外分析1及2)

在內源性表現AHR之U87神經膠母細胞瘤細胞(ATCC)中進行轉活化分析。另外，細胞用在啟動子中攜帶AHR結合位點(DRE)之AHR誘導型螢火蟲螢光素酶報導體基因構築體及具有組成型活性啟動子之海腎報導體基因構築體穩定轉染。犬尿酸為內源性AHR活化配體，且用於在測試化合物之拮抗特性之前預刺激測試細胞。

活體外分析1：人類細胞株中之拮抗作用

在不存在(陰性對照)或存在濃度增加之測試化合物(典型稀釋液：72 pmol/L、0.25 nmol/L、0.89 nmol/L; 3.1 nmol/L、11 nmol/L、38 nmol/L、130 nmol/L、470 nmol/L、1.6 μ mol/L、5.7 μ mol/L及20 μ mol/L，一式兩份)的情況下，使細胞在補充有150 μ M犬尿酸之培養基(無色胺酸之RPMI、1% FCS、2mM麩醯胺酸)中生長20小時。補充有150

uM犬尿酸之細胞在5 uM星形孢菌素存在下培育作為陽性抑制對照。藉由陽性及陰性對照實現正規化。

藉由DualGlo螢光素酶分析系統(Promega, #2920)測定螢火蟲螢光素酶及海腎活性。海腎活性用於評定化合物之毒性效應。

活體外分析2：人類細胞株中之促效作用

在不存在(陰性對照)或存在濃度增加之測試化合物(典型稀釋液：72 pmol/L、0.25 nmol/L、0.89 nmol/L; 3.1 nmol/L、11 nmol/L、38 nmol/L、130 nmol/L、470 nmol/L、1.6 μmol/L、5.7 μmol/L及20 μmol/L，一式兩份)的情況下，使細胞在培養基(無色胺酸之RPMI、1% FCS、2 mM麩醯胺酸)中生長20小時。用300 uM犬尿酸培育細胞作為陽性活化對照。藉由陽性及陰性對照實現正規化。

藉由SteadyGlo螢光素酶分析系統(Promega, #2520)測定螢火蟲螢光素酶活性。

活體外分析3：人類細胞株中AHR調控之CYP1A1表現

為評定本申請案中所述之物質的AHR抑制活性，量化其以劑量依賴性方式拮抗配體誘導之AHR基因調節的能力。出於此目的，在存在及不存在AHR抑制劑之情況下，用200 uM KA刺激後，使用定量PCR分析測定AHR調控基因CYP1A1在人類單核球形U937細胞株中之表現。在96孔微量滴定盤中之100 ul生長培養基(RPMI 1640、20%FCS)中以 2×10^5 個細胞/孔之濃度播種U937細胞。在存在或不存在物質之情況下，用200 uM KA (陽性對照)誘導CYP1A1表現6小時。人類U937細胞通常與八種不同濃度之物質(1 nM、3 nM、10 nM、30 nM、100 nM、300 nM、1 uM及3 uM)一起培育且在同一微量滴定盤上一式兩份地分析。刺激後，細胞用

Nucleic Acid Lysis Solution (# 4305895, Applied Biosystems)溶解，使用6100 Nucleic Acid Preparation Station (Applied Biosystems)分離RNA且使用SuperScript VILO cDNA合成套組(# 11754-250, Invitrogen)反轉錄為cDNA。未刺激之細胞用作陰性對照。使用人類 CYP1A1 (Hs01054797_g1)及人類 HPRT (Hs02800695_m1)之Taqman探針分析HPRT之CYP1A1倍數表現。對Taqman SDS7900HT進行定量。

表3：活體外分析1-3中實例之IC₅₀值

實例	分析1： AHR誘導之人類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人類促效作用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人類 CYP1A1 拮抗作用 IC ₅₀ [M]
1	7.38 E-9	> 2.00 E-5	4.30 E-9
2	2.57 E-9	> 2.00 E-5	3.03 E-9
3	1.05 E-7	> 2.00 E-5	
4	9.52 E-9	> 2.00 E-5	
5	5.99 E-9	> 2.00 E-5	3.45 E-9
6	1.81 E-7	> 2.00 E-5	
7	2.05 E-8	> 2.00 E-5	
8	1.90 E-8	> 2.00 E-5	1.58 E-8
9	1.64 E-7	> 2.00 E-5	
10	4.25 E-9	> 2.00 E-5	1.02 E-8
11	4.55 E-9	> 2.00 E-5	1.50 E-10
12	2.32 E-8	> 2.00 E-5	1.85 E-8
13	3.25 E-8	> 2.00 E-5	2.00 E-8
14	1.21 E-8	> 2.00 E-5	2.55 E-8
15	2.65 E-8	> 2.00 E-5	1.22 E-7
16	3.69 E-9	> 2.00 E-5	2.49 E-9
17	1.50 E-8	> 2.00 E-5	2.50 E-8
18	1.42 E-8	> 2.00 E-5	1.13 E-8
19	3.92 E-9	> 2.00 E-5	6.43 E-9
20	2.67 E-8	> 2.00 E-5	6.31 E-8
21	2.80 E-8	> 2.00 E-5	1.82 E-8
22	2.00 E-8	> 2.00 E-5	1.12 E-8
23	4.57 E-8	> 2.00 E-5	
24	8.75 E-8	> 2.00 E-5	
25	6.82 E-8	> 2.00 E-5	9.11 E-8
26	8.75 E-8	> 2.00 E-5	
27	1.77 E-7	> 2.00 E-5	
28	2.93 E-7	> 2.00 E-5	
29	7.61 E-8	> 2.00 E-5	

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人 類促效作 用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 CYP1A1 拮抗作用 IC ₅₀ [M]	類 拮
30	6.08 E-8	> 2.00 E-5		
31	2.44 E-7	> 2.00 E-5		
32	3.56 E-8	> 2.00 E-5	2.19 E-8	
33	2.66 E-9	> 2.00 E-5		
34	1.30 E-7	> 2.00 E-5		
35	1.50 E-9	> 2.00 E-5	4.10 E-8	
36		> 2.00 E-5		
37	2.64 E-9	> 2.00 E-5	4.23 E-10	
38	3.43 E-8	> 2.00 E-5	3.62 E-8	
39	2.08 E-9	> 2.00 E-5	3.39 E-9	
40	1.10 E-6	> 2.00 E-5		
41	1.65 E-6	> 2.00 E-5		
42	1.57 E-6	> 2.00 E-5		
43	2.30 E-8	> 2.00 E-5		
44	1.16 E-8	> 2.00 E-5	9.43 E-9	
45	4.15 E-8	> 2.00 E-5	8.35 E-8	
46	1.48 E-9	> 2.00 E-5	1.36 E-9	
47	1.52 E-9	> 2.00 E-5	1.66 E-9	
48	2.49 E-9	> 2.00 E-5		
49	6.50 E-9	> 2.00 E-5	7.55 E-9	
50	8.39 E-9	> 2.00 E-5	6.74 E-9	
51	9.54 E-9	> 2.00 E-5		
52	1.15 E-8	> 2.00 E-5		
53	1.16 E-8	> 2.00 E-5	1.11 E-8	
54	1.43 E-8	> 2.00 E-5		
55	1.79 E-8	> 2.00 E-5		
56	2.56 E-8	> 2.00 E-5		
57	7.48 E-9	> 2.00 E-5		
58	1.86 E-8	> 2.00 E-5	1.08 E-8	
59	2.00 E-8	> 2.00 E-5		
60	2.18 E-8	> 2.00 E-5		
61	2.84 E-8	> 2.00 E-5	3.89 E-8	
62	2.95 E-8	> 2.00 E-5	1.91 E-8	
63	8.10 E-8	> 2.00 E-5		
64	8.16 E-8	> 2.00 E-5		
65	2.55 E-8	> 2.00 E-5		
66	2.59 E-7	> 2.00 E-5		
67	4.30 E-9	> 2.00 E-5		
68	2.42 E-8	> 2.00 E-5	2.18 E-8	
69	2.14 E-7	> 2.00 E-5		
70	1.59 E-7	> 2.00 E-5		
71	3.80 E-8	> 2.00 E-5	6.07 E-8	
72	1.82 E-7	> 2.00 E-5	4.95 E-7	
73	2.83 E-7	> 2.00 E-5	3.55 E-7	

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人 類促效作用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 CYP1A1 拮抗作用 IC ₅₀ [M]	類 拮
74	1.52 E-7	> 2.00 E-5		
75	8.34 E-8	> 2.00 E-5		
76	1.19 E-8	> 2.00 E-5	1.38 E-8	
77	1.12 E-8	> 2.00 E-5	8.70 E-9	
78	6.68 E-9	> 2.00 E-5	4.81 E-9	
79	3.95 E-8	> 2.00 E-5	8.04 E-8	
80	2.71 E-8	> 2.00 E-5	3.26 E-8	
81	1.06 E-7	> 2.00 E-5		
82	3.76 E-8	> 2.00 E-5	3.45 E-8	
83	4.61 E-9	> 2.00 E-5		
84	1.63 E-7	> 2.00 E-5		
85	3.60 E-8	> 2.00 E-5		
86	5.59 E-8	> 2.00 E-5		
87	2.96 E-8	> 2.00 E-5	2.15 E-8	
88	7.80 E-8	> 2.00 E-5		
89	4.80 E-9	> 2.00 E-5	2.64 E-9	
90	2.17 E-8	> 2.00 E-5	4.02 E-8	
91	4.81 E-8	> 2.00 E-5		
92	1.90 E-8	> 2.00 E-5	2.76 E-9	
93	2.48 E-8	> 2.00 E-5	4.32 E-9	
94	8.44 E-9	> 2.00 E-5	1.65 E-8	
95	6.23 E-8	> 2.00 E-5		
96	3.67 E-9	> 2.00 E-5	3.77 E-9	
97	7.06 E-9	> 2.00 E-5		
98	2.51 E-7	> 2.00 E-5		
99	1.29 E-7	> 2.00 E-5		
100	1.27 E-8	> 2.00 E-5		
101	9.54 E-9	> 2.00 E-5		
102	1.88 E-9	> 2.00 E-5	1.69 E-9	
103	1.33 E-8	> 2.00 E-5	2.45 E-8	
104	2.02 E-8	> 2.00 E-5	1.48 E-8	
105	2.37 E-9	> 2.00 E-5	1.86 E-9	
106		> 2.00 E-5		
107	1.23 E-8	> 2.00 E-5		
108		> 2.00 E-5		
109	1.63 E-9	> 2.00 E-5		
110	3.31 E-9	> 2.00 E-5		
111	2.65 E-8	> 2.00 E-5		
112	1.15 E-9	> 2.00 E-5	9.05 E-10	
113	4.83 E-8	> 2.00 E-5	1.05 E-7	
114	8.55 E-8	> 2.00 E-5		
115	2.63 E-9	> 2.00 E-5	1.09 E-8	
116	1.15 E-7	> 2.00 E-5		
117		> 2.00 E-5		

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人 類促效作 用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 CYP1A1 拮抗作用 IC ₅₀ [M]	類 拮
118	4.51 E-8	> 2.00 E-5	5.70 E-8	
119	3.06 E-9	> 2.00 E-5	5.72 E-9	
120	6.79 E-8	> 2.00 E-5		
121	2.54 E-9	> 2.00 E-5		
122	2.65 E-8	> 2.00 E-5		
123	5.70 E-9	> 2.00 E-5		
124	3.64 E-9	> 2.00 E-5		
125	3.82 E-9	> 2.00 E-5	4.40 E-9	
126	4.60 E-9	> 2.00 E-5	5.15 E-9	
127	4.17 E-9	> 2.00 E-5		
128	5.05 E-9	> 2.00 E-5		
129	5.53 E-9	> 2.00 E-5		
130	6.54 E-9	> 2.00 E-5	6.42 E-9	
131	6.23 E-9	> 2.00 E-5	7.29 E-9	
132	6.88 E-9	> 2.00 E-5		
133	7.52 E-9	> 2.00 E-5		
134	7.68 E-9	> 2.00 E-5	9.89 E-9	
135	7.91 E-9	> 2.00 E-5		
136	6.04 E-8	> 2.00 E-5		
137	4.23 E-9	> 2.00 E-5		
138	9.04 E-9	> 2.00 E-5	7.61 E-9	
139	9.20 E-9	> 2.00 E-5	9.16 E-9	
140	9.55 E-9	> 2.00 E-5		
141	1.48 E-7	> 2.00 E-5		
142	8.32 E-9	> 2.00 E-5		
143	9.61 E-9	> 2.00 E-5		
144	3.14 E-8	> 2.00 E-5		
145	6.90 E-9	> 2.00 E-5		
146	1.03 E-8	> 2.00 E-5		
147	1.22 E-8	> 2.00 E-5	1.11 E-8	
148	1.53 E-8	> 2.00 E-5		
149	1.88 E-8	> 2.00 E-5	1.12 E-8	
150	1.99 E-8	> 2.00 E-5		
151	2.11 E-8	> 2.00 E-5		
152	2.41 E-8	> 2.00 E-5	2.13 E-8	
153	2.42 E-8	> 2.00 E-5	2.17 E-8	
154	3.68 E-8	> 2.00 E-5		
155	9.05 E-8	> 2.00 E-5		
156	2.50 E-8	> 2.00 E-5		
157	3.93 E-8	> 2.00 E-5		
158	2.18 E-8	> 2.00 E-5	2.52 E-8	
159	5.70 E-8	> 2.00 E-5	9.79 E-8	
160	7.92 E-8	> 2.00 E-5		
161	1.03 E-7	> 2.00 E-5		

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR 誘 導 之 人類促效作 用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 類 CYP1A1 拮 抗作用 IC ₅₀ [M]
162	2.73 E-8	> 2.00 E-5	3.73 E-8
163	1.34 E-7	> 2.00 E-5	
164	1.57 E-7	> 2.00 E-5	
165	2.09 E-7	> 2.00 E-5	
166	1.80 E-7		
167	2.39 E-7	> 2.00 E-5	
168	2.40 E-7		
169	3.17 E-8	> 2.00 E-5	
170	5.73 E-8	> 2.00 E-5	2.24 E-8
171	5.84 E-8	> 2.00 E-5	
172	2.95 E-8	> 2.00 E-5	2.34 E-8
173	5.49 E-8	> 2.00 E-5	1.40 E-7
174	6.15 E-8	> 2.00 E-5	
175	6.61 E-8	> 2.00 E-5	1.12 E-7
176	6.61 E-8	> 2.00 E-5	3.88 E-8
177	4.65 E-7	> 2.00 E-5	
178	5.94 E-7	> 2.00 E-5	
179	7.36 E-7	> 2.00 E-5	
180	7.94 E-7	> 2.00 E-5	
181	9.11 E-7	> 2.00 E-5	
182	6.11 E-6	> 2.00 E-5	
183	1.97 E-6	> 2.00 E-5	
184	3.81 E-6	> 2.00 E-5	
185	3.71 E-8	> 2.00 E-5	
186	1.31 E-7	> 2.00 E-5	
187	3.35 E-8	> 2.00 E-5	
188	1.25 E-8	> 2.00 E-5	
189	3.03 E-9	> 2.00 E-5	
190	6.56 E-8	> 2.00 E-5	
191	3.35 E-9	> 2.00 E-5	
192	3.41 E-7	> 2.00 E-5	4.30 E-9
193	3.52 E-7	> 2.00 E-5	3.03 E-9
194	3.09 E-9	> 2.00 E-5	7.60 E-9
195	3.63 E-10	> 2.00 E-5	
196	4.18 E-10	> 2.00 E-5	
197	5.02 E-10	> 2.00 E-5	
198	5.99 E-10	> 2.00 E-5	
199	6.94 E-10	> 2.00 E-5	
200	7.34 E-10	> 2.00 E-5	
201	8.23 E-10	> 2.00 E-5	
202	8.25 E-10	> 2.00 E-5	
203	8.52 E-10	> 2.00 E-5	
204	1.00 E-9	> 2.00 E-5	1.55 E-9
205	1.06 E-9	> 2.00 E-5	

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人 類促效作用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 CYP1A1 類拮 抗作用 IC ₅₀ [M]
206	1.07 E-9	> 2.00 E-5	
207	1.21 E-9	> 2.00 E-5	
208	1.22 E-9	> 2.00 E-5	
209	1.24 E-9	> 2.00 E-5	
210	1.46 E-9	> 2.00 E-5	2.02 E-9
211	1.62 E-9	> 2.00 E-5	2.67 E-9
212	1.69 E-9	> 2.00 E-5	
213	1.92 E-9	> 2.00 E-5	
214	2.07 E-9	> 2.00 E-5	
215	2.21 E-9	> 2.00 E-5	
216	2.38 E-9	> 2.00 E-5	
217	2.44 E-9	> 2.00 E-5	7.01 E-9
218	2.78 E-9	> 2.00 E-5	4.01 E-9
219	3.21 E-9	> 2.00 E-5	
220	3.36 E-9	> 2.00 E-5	1.96 E-9
221	3.63 E-9	> 2.00 E-5	
222	4.27 E-9	> 2.00 E-5	
223	4.31 E-9	> 2.00 E-5	
224	4.37 E-9	> 2.00 E-5	
225	5.04 E-9	> 2.00 E-5	
226	5.91 E-9	> 2.00 E-5	
227	5.99 E-9	> 2.00 E-5	1.16 E-8
228	1.33 E-8	> 2.00 E-5	
229	7.09 E-9	> 2.00 E-5	1.22 E-8
230	7.57 E-9	> 2.00 E-5	1.04 E-8
231	7.89 E-9	> 2.00 E-5	9.93 E-9
232	8.16 E-9	> 2.00 E-5	7.38 E-9
233	8.23 E-9	1.72 E-5	
234	8.42 E-9	> 2.00 E-5	9.60 E-9
235	8.87 E-9	> 2.00 E-5	
236	9.03 E-9	> 2.00 E-5	
237	9.38 E-9	> 2.00 E-5	7.86 E-9
238	9.88 E-9	> 2.00 E-5	1.47 E-8
239	1.00 E-8	> 2.00 E-5	
240	1.06 E-8	> 2.00 E-5	2.27 E-8
241	1.09 E-8	> 2.00 E-5	3.63 E-8
242	1.11 E-8	> 2.00 E-5	
243	1.18 E-8	> 2.00 E-5	
244	1.19 E-8	> 2.00 E-5	
245	1.28 E-8	> 2.00 E-5	
246	1.32 E-8	> 2.00 E-5	
247	1.39 E-8	> 2.00 E-5	
248	1.41 E-8	> 2.00 E-5	3.13 E-8
249	1.53 E-8	> 2.00 E-5	

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人 類促效作 用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 CYP1A1 拮抗作用 IC ₅₀ [M]	類 拮
250	1.69 E-8	> 2.00 E-5	1.05 E-8	
251	1.79 E-8	> 2.00 E-5		
252	1.80 E-8	> 2.00 E-5		
253	1.94 E-8	> 2.00 E-5		
254	2.29 E-8	> 2.00 E-5		
255	2.58 E-8	> 2.00 E-5		
256	2.60 E-8	> 2.00 E-5		
257	2.63 E-8	> 2.00 E-5		
258	2.75 E-8	> 2.00 E-5		
259	2.81 E-8	> 2.00 E-5		
260	2.94 E-8	> 2.00 E-5	1.44 E-8	
261	3.30 E-8	> 2.00 E-5		
262	4.12 E-8	> 2.00 E-5		
263	4.19 E-8	> 2.00 E-5		
264	4.44 E-8	> 2.00 E-5	8.56 E-8	
265	4.88 E-8	> 2.00 E-5		
266	5.68 E-8	> 2.00 E-5		
267	5.69 E-8	> 2.00 E-5		
268	5.69 E-8	> 2.00 E-5		
269	6.17 E-8	> 2.00 E-5		
270	6.45 E-8	> 2.00 E-5		
271	7.20 E-8	> 2.00 E-5		
272	9.11 E-8	> 2.00 E-5		
273	1.01 E-7	> 2.00 E-5		
274	1.11 E-7	> 2.00 E-5		
275	1.30 E-7	> 2.00 E-5		
276	1.31 E-7	> 2.00 E-5		
277	1.39 E-7	> 2.00 E-5		
278	1.40 E-7	> 2.00 E-5		
279	1.68 E-7	> 2.00 E-5		
280	1.78 E-7	> 2.00 E-5		
281	2.61 E-7	> 2.00 E-5		
282	3.04 E-7	> 2.00 E-5		
283	4.30 E-7	> 2.00 E-5		
284	5.71 E-7	> 2.00 E-5		
285	6.02 E-7	> 2.00 E-5		
286	6.72 E-7	> 2.00 E-5		
287	7.21 E-7	> 2.00 E-5		
288	8.20 E-7	> 2.00 E-5		
289	8.75 E-7	> 2.00 E-5		
290	2.82 E-9	> 2.00 E-5		
291	4.38 E-9	> 2.00 E-5		
292	4.59 E-8	> 2.00 E-5	4.33 E-8	
293	8.22 E-8	> 2.00 E-5		

實例	分析1： AHR誘導之人 類拮抗作用 IC ₅₀ [M]	分析2： AHR誘導之人 類促效作用 IC ₅₀ [M]	分析3： 人 CYP1A1 拮抗作用 IC ₅₀ [M]	類 拮
294	4.98 E-8	> 2.00 E-5		
295	3.19 E-8	> 2.00 E-5	8.99 E-8	
296	1.18 E-7	> 2.00 E-5		
297	1.49 E-9	> 2.00 E-5		
298	3.69 E-9	> 2.00 E-5		
299	1.33 E-8	> 2.00 E-5		
300		> 2.00 E-5		
301	3.10 E-8	> 2.00 E-5		
302	8.15 E-8	> 2.00 E-5		
303	1.33 E-7	> 2.00 E-5		
304	3.49 E-7	> 2.00 E-5		
305	1.64 E-9	> 2.00 E-5		
306	1.33 E-9	> 2.00 E-5		
307	7.39 E-8	> 2.00 E-5		
308	2.19 E-8	> 2.00 E-5	3.37 E-8	
309	1.64 E-8	> 2.00 E-5	4.03 E-8	
310	1.70 E-9	> 2.00 E-5	1.69 E-9	
311	1.82 E-9	> 2.00 E-5	1.03 E-9	
312	1.85 E-9	> 2.00 E-5		
313	2.63 E-9	> 2.00 E-5	3.81 E-9	
314	5.80 E-9	> 2.00 E-5	1.09 E-8	
315	1.59 E-8	> 2.00 E-5	1.19 E-8	
316	2.06 E-8	> 2.00 E-5		
317	3.03 E-8	> 2.00 E-5	3.73 E-8	
318	3.20 E-8	> 2.00 E-5		
319	3.55 E-8	> 2.00 E-5	2.23 E-8	
320	4.41 E-8	> 2.00 E-5		
321	5.06 E-8	> 2.00 E-5		
322	5.67 E-8	> 2.00 E-5	3.11 E-8	
323	6.04 E-8	> 2.00 E-5		
324	1.22 E-7	> 2.00 E-5		
325	2.42 E-7	> 2.00 E-5		
326	5.04 E-10	> 2.00 E-5		
327	2.58 E-9	> 2.00 E-5		
328	3.06 E-8	> 2.00 E-5		
329	2.94 E-8	> 2.00 E-5		
330	9.27 E-8	> 2.00 E-5		
331	2.34 E-7	> 2.00 E-5		
332	9.45 E-8	> 2.00 E-5		
333	7.49 E-8	> 2.00 E-5		
334	6.02 E-8	> 2.00 E-5		
335	1.13 E-8	> 2.00 E-5		
336	4.29 E-8	> 2.00 E-5		
337	2.08 E-8	> 2.00 E-5		

338	2.41 E-8	> 2.00 E-5	
339	2.76 E-8	> 2.00 E-5	
340	4.97 E-8	> 2.00 E-5	
341	1.02 E-7	> 2.00 E-5	
342	1.32 E-7	> 2.00 E-5	
343	1.71 E-7	> 2.00 E-5	
344	1.74 E-7	> 2.00 E-5	
345	5.53 E-8	> 2.00 E-5	

活體外分析4：自人類初級單核球產生TNFα之救援

測定物質增強免疫細胞活性之能力。測試物質逆轉由LPS刺激之人類單核球產生TNFα之KA誘導之抑制的能力。人類單核球係藉由使用Miltenyi珠粒自供體PBMC進行陰性選擇而純化，且以 2×10^5 個細胞/孔接種於完全生長培養基(RPMI 1640、10% FCS)中。單核球與10 ng/mL LPS (O127:B8, #L4516, Sigma)及200 uM KA (#3375, Sigma)一起培育，以1 uM、0.3 uM及0.1 uM之濃度添加物質且培養18小時。單獨LPS充當陽性對照。清液層中之TNFα產生係藉由Meso Scale Discovery免疫分析量測，且物質救援TNFα產生之能力計算為LPS刺激及KA誘導之抑制的百分比，且用參考AHR拮抗劑化合物GNF-351針對供體特異性反應正規化 (Smith等人, J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(1):318-27)。表4展示相對於用GNF-351救援之最高百分比的最高TNFα救援百分比(主要在0.3及0.1 uM下觀察到)及用測試化合物觀察到最高救援之濃度。

表4：人類單核球：所選實例在活體外分析4中之功效

實例	個別供體 相對於參考化合物正規 化之救援TNFα%	個別供體 最高救援之濃度
5	67	1 μM
	99	1 μM
	61	1 μM
7	126	0.1 μM
	63	1 μM
	49	1 μM
8	99	1 μM
	55	1 μM
	104	1 μM

實例	個別供體 相對於參考化合物正規 化之救援TNFα%	個別供體 最高救援之濃度
12	109	1 μM
	36	0.1 μM
	74	0.1 μM
	122	1 μM
	213	0.1 μM
13	109	0.3 μM
	24	1 μM
	85	1 μM
	249	1 μM
	165	1 μM
17	438	1 μM
	296	1 μM
	83	1 μM
	73	1 μM
	76	0.3 μM
18	105	0.3 μM
	87	0.3 μM
	77	1 μM
	66	1 μM
	71	1 μM
22	274	1 μM
	81	1 μM
	84	0.3 μM
	59	1 μM
	46	1 μM
25	53	1 μM
	87	1 μM
	105	0.3 μM
	66	1 μM
	88	1 μM
29	74	1 μM
	65	1 μM
	68	1 μM
	64	1 μM
	88	0.1 μM
69	97	0.1 μM
	76	0.3 μM
	63	0.1 μM
	69	1 μM
	35	1 μM
88	85	0.1 μM
	42	0.3 μM
	91	1 μM
	51	1 μM
	49	0.1 μM
110	84	0.3 μM
	50	0.1 μM
	147	0.1 μM

實例	個別供體 相對於參考化合物正規 化之救援TNFα%	個別供體 最高救援之濃度
	89	0.3 μM
184	63	0.1 μM
	62	1 μM
186	65	0.1 μM
	108	0.3 μM

活體內分析：包含實例化合物及PD-1/-L1軸拮抗劑之組合物的功效

動物係自德國Charles River Sulzfeld訂購且在7週齡時分配至研究中。畜牧業、飼養及健康狀況均符合動物福祉準則。B16F10-OVA細胞為B16F10小鼠黑素瘤細胞，其經病毒轉導以表現卵白蛋白。B16F10-OVA細胞用含10% FCS + 2.5 μg/ml殺稻瘟菌素(blasticidin)之RPMI 1640培養，且在接種之前分裂至少3次。接種前1代移除抗生素殺稻瘟菌素。雌性C57/BL6N小鼠在側腹皮下接種含100000個B16F10OVA腫瘤細胞之50%培養基/50%基質膠。5天後，將動物隨機分組且開始治療性處理。將AhR拮抗劑溶解於乙醇/Solutol/水(10/40/50)中且以30 mg/kg, QD, p.o.給與。以10 mg/kg, q3d, i.p.給與抗PD-L1抗體(TPP-3911)。給與10 mg/kg q3d (TPP-3267), i.p.同型對照mIgG1。

抗PDL1抗體為阿特珠單抗之可變結構域與鼠類IgG1 CH1、2及3結構域之嵌合體TPP-3911。同型抗體為小鼠IgG1（純系MOPC-21，BioXCell BE0083）。

使用測徑規測定長度(a)及寬度(b)來量測腫瘤尺寸。根據下式計算腫瘤體積：

$$v = \frac{a \times b^2}{2}$$

基於腫瘤體積，將各處理組之腫瘤體積除以對照組之腫瘤體積(T/C)來計算功效。

	對照：同型+媒劑	aPDL1+媒劑	實例17+同型	實例17+aPDL1
T/C	1.00	0.96	0.92	0.71

活體內分析：包含實例化合物及CTLA4軸拮抗劑之組合物的功效

動物係自德國Charles River Sulzfeld訂購且在8週齡時分配至研究中。畜牧業、飼養及健康狀況均符合動物福祉準則。B16F10-OVA細胞為B16F10小鼠黑素瘤細胞，其經病毒轉導以表現卵白蛋白。B16F10-OVA細胞用含10% FCS + 2.5 µg/ml殺稻瘟菌素之RPMI 1640培養，且在接種之前分裂至少3次。接種前1代移除抗生素殺稻瘟菌素。雌性C57/BL6J小鼠在側腹皮下接種含10000個B16F10-OVA腫瘤細胞之50%培養基/50%基質膠。7天後，將動物隨機分組且在第8天開始治療性處理。將AhR拮抗劑溶解於乙醇/Solutol/水(10/40/50)中且以30 mg/kg, QD, p.o.給與。抗CTLA4抗體係以1 mg/kg, q3d , i.p.給與。抗CTLA4抗體為小鼠特異性的，具有敘利亞倉鼠IgG1同型(純系：9H10 (抗小鼠CTLA4), Fa. BioXCell BE0131)。同型抗體為敘利亞倉鼠IgG1 (TPP-9833)。

使用測徑規測定長度(a)及寬度(b)來量測腫瘤尺寸。根據下式計算腫瘤體積：

$$v = \frac{a \times b^2}{2}$$

基於腫瘤體積，將各處理組之腫瘤體積除以對照組之腫瘤體積(T/C)來計算功效。

	對照：同型+媒劑	aCTLA4 (1mg/kg)+媒劑	實例17+同型	實例131+同型	實例17+aCTLA4 (1mg/kg)	實例131+aCTLA4 (1mg/kg)
T/C	1.00	0.81	0.90	1.05	0.64	0.59

純系MOPC-21及9H10 (抗小鼠CTLA4)可例如經由公司Bio X Cell, 10 Technology Dr., Suit 2B, West Lebanon, NH 03784-1671 USA購買(目錄號：BE0083 (活體內Mab品質) #BP0083 (活體內Plus品質)，相應目錄號：BE0131)。

【序列表】

<110> 德商拜耳廠股份有限公司
德商拜耳製藥公司
德國癌症研究中心

<120> 2-雜芳基-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

<130> BHC 16 3 071 FC

<160> 2

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 214
<212> PRT
<213> 人類化鼠抗體

<220>
<223> TPP-3911抗體之輕鏈

<400> 1
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Scr Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Scr Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Scr Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 2
<211> 442

<212> PRT
<213> 人類化鼠抗體

<220>
<223> TPP-3911抗體之重鏈

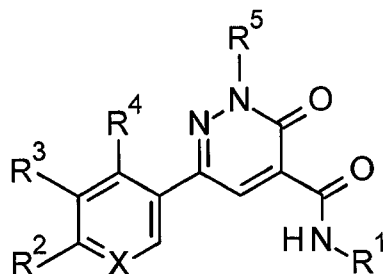
<400> 2
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
180 185 190
Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
210 215 220
Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240
Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
245 250 255
Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
260 265 270
Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
275 280 285
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
290 295 300
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
305 310 315 320
Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335
Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
340 345 350
Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
355 360 365
Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu

	370					375					380					
Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	
385					390					395					400	
Val	Tyr	Ser	Lys	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	Glu	Ala	Gly	Asn	
				405					410					415		
Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr	
			420					425					430			
Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Lys							
		435					440									

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種通式(I)化合物



(I)

或其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，

其中

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基- C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 $(C_3$ - C_6 環烷基) $_2$ - C_1 - C_3 烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的4員至6員雜環烷基；

R^2 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R^3 表示氫、氟、氯或甲基；

R^4 表示氫或氟；

R^5 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經 R^6 取代一至三次；

R^6 表示 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

R^{10} 表示 C_1 - C_4 烷基；及

R^{11} 及 R^{12} 相同或不同且彼此獨立地表示氫或 C_1 - C_3 烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、 NR^a 之額外雜原子，其中 R^a 表示 C_1 - C_4 烷基。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，其中：

R^1 表示 C_2 - C_6 羥基烷基，其中該等 C_2 - C_6 羥基烷基視情況經氰基、- $COOR^{10}$ 、- $CONR^{11}R^{12}$ 、 C_1 - C_2 烷氧基或環丙基取代一次且視情況經鹵素取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_4 - C_6 環烷基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的 C_3 - C_6 環烷基-甲基，或

經羥基取代一次且視情況經 C_1 - C_3 烷基取代一次及/或經鹵素取代

一至三次的(C₃-C₆環烷基)₂-甲基，或

經羥基取代一次且視情況經C₁-C₃烷基取代一次及/或經鹵素取代一至三次的5員或6員雜環烷基；

R² 表示氯、氰基、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R³ 表示氫或氟；

R⁴ 表示氫或氟；

R⁵ 表示單環雜芳基，其視情況彼此獨立地經R⁶取代一至三次；

R⁶ 表示甲基、二氟甲基、甲氧基、鹵素或氰基；

X 表示CH或N；

R¹⁰ 表示C₁-C₄烷基；及

R¹¹及R¹²相同或不同且彼此獨立地表示氫或C₁-C₃烷基，或

與其所連接之氮原子一起形成4員至6員含氮雜環，該環視情況含有一個選自O、S、NH、NR^a之額外雜原子，其中R^a表示C₁-C₄烷基。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，其中：

R¹ 表示C₂-C₅羥基烷基，其中該等C₂-C₅羥基烷基視情況經氰基、-COOCH₃、-CONH₂、甲氧基或環丙基取代一次且視情況經氟取代一至三次，或

經羥基取代一次且視情況經甲基取代一次及/或經氟取代一至兩次

的C₄-C₆環烷基，或

經經基取代一次的C₃-C₄環烷基-甲基，或

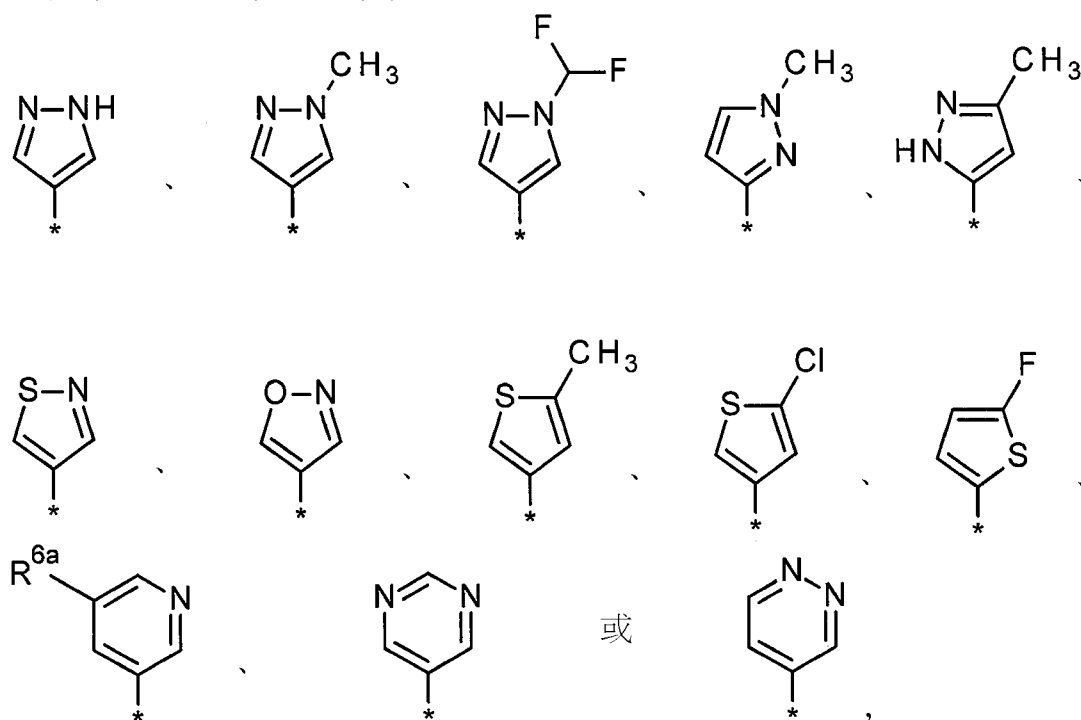
經經基取代一次的5員或6員雜環烷基，該雜環烷基含有一個氧原子；

R² 表示氯、二甲基胺基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

R³ 表示氫；

R⁴ 表示氫或氟；

R⁵ 表示選自以下之基團：



其中*指示該基團與分子其餘部分之連接點；

R^{6a} 表示氫、甲基、氟或氯；及

X 表示CH或N。

【請求項4】

如請求項1、2或3之化合物或其多晶型物、對映異構體、非對映異構

體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，其係選自由以下組成之群：

N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2R)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丁-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2R)-1-羥基丁-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丁-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丙-2-基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-3,3,3-三

氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2R)-3,3-二氟-2-羥丙基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-3,3-二氟-2-羥丙基]-6-(4-甲基苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3,3-二氟-2-羥丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3,3-二氟-2-羥丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2-羥基-3-甲氧基丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-2-羥基-3-甲氧基丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(2,3-二羥基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-

4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1,3-二羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(1-環丁基-1H-吡啶-4-基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-

(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(顺)-2-羟基环己基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羟基环己基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羟基环戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羟基环戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(顺)-2-羟基环戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羟基环戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(反)-2-羟基环戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羟基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-D-赤-戊糖醇；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-

[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1,3-二羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(2,3-二羥基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-環丙基-2-羥乙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1R)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二

氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫

噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-

二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2,3-二氫

噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-

二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(1-羥基-3-甲基丁-2-基)-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-

氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1,3-二羥基丙-2-基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(1-羥基-3-甲氧基丙-2-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-氟-3-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-氟-3-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-環丙基-2-羥乙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-環丙基-2-羥乙基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(2,3-二羥基丙基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-2,3-二羥基丙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(2-羥基環戊基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟丙基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-(1-羟基-3-甲氧基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-[(2S)-1-羟基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-(2,3-二羟基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-[(2S)-2,3-二羟基丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

N-(1,3-二羟基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(順)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥丙基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯

基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

N-[(反)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(反)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2R)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1R,2S)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(1R,2S)-3,3-二氟-2-羥基環己基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-環丙基-2-羥乙基)-6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-

3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丙-2-基)-6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-(4-甲基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯-2-氟苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯-2-氟苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基環己基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環己基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(反)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-

3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(反)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(3R,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(3R,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(3S,4S)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(反)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-順-戊糖醇；

1,5-去水-2-([6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基)-2,4-二去氧基-D-赤-戊糖醇；

1,5-去水-2,4-二去氧基-2-[(3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基]-順-戊糖醇；

1,5-去水-2,4-二去氧基-2-[(3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基)胺基]-D-赤-戊糖醇；

3-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

6-(4-氰基苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氰基苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

3-(4-氯苯基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-6-氧代-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(順)-4-甲基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(3R,4S)-4-甲基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]-N-[(3S,4R)-4-甲基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-[(2S)-1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1-羥基環丙基)甲基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1-羥基環丁基)甲基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-(1-羥基丙-2-基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

N-[(1-羥基環丁基)甲基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(+)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體2

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(1-羥基環丁基)甲基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-氟-3-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-1-氟-3-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(1S,2S)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-1-氟-3-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-6-[4-

(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羟基-3-甲基丁-2-基)-6-[4-

(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羟基

丙-2-基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-顺-4-羟基四氢呋喃-3-基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-

(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

3-氧代-2-(1H-吡唑-4-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-6-[4-(三氟

甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(+)-N-顺-2-羟基环丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體1

(+)-N-顺-4-羟基四氢呋喃-3-基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-

[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體2

N-[(2S)-3,3-二氟-2-羟基丙基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-6-[4-

(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟-2-噻吩基)-N-[(2S)-1-羟基丙-2-基]-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-1-氟-3-羟基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)

苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-

二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙

基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-氰基-2-羥乙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(+)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體1

(-)-N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體2

(-)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體1

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙

基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(1R,2S)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(-)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體1

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-氟-2-羥丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(5-甲基-3-噻吩基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-(3,3-二氟-2-羥丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體1

N-[(1R,2R)-2-羥基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(+)-6-(4-氯苯基)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體1

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-噻吩基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(-)-N-順-4-羥基四氫呋喃-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1,2-噻唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-氰基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-1-羥基-3-甲氧基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻

噻-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(1-羥基環丙基)甲基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-{[6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基}-D-絲胺酸甲酯

(-)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺對映異構體2

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(1,2-噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-氟-2-羥丙基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-{[6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-基]羰基}-D-絲胺酸甲酯

6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(嘧啶-5-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(-)-6-(4-氯苯基)-N-順-2-羥基環丁基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫

噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

6-[4-(氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-1,1,1-三氟-3-羥基丙-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(氟甲基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-1-胺基-3-羥基-1-氧代丙-2-基]-6-(4-氯苯基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-順-4-羥基四氫噁吩-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

(-)-N-順-4-羥基四氫噁吩-3-基-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，對映異構體2

N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3,3-二氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-氟-2-羥丙基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體1

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體2

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體3

6-(4-氯苯基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-(4,4,4-三氟-3-羥基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體4

6-(4-氯苯基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(5-甲基吡啶-3-基)-3-氧代-

2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體1

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-N-(1,1,1-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體2

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二甲胺基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體1

6-(4-氯苯基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-(2-羥基-2-甲基環戊基)-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體1

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體2

3-(4-氯苯基)-6-氧代-N-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羥丙基]-6H-1,4'-聯噻嗪-5-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲基)苯基]-N-[(順)-4-羥基四氫呋喃-3-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺異構體2

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-1-羥基丙-2-基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(1,2-噻唑-4-基)-6-[4-(三

氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺,異構體1

N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[4-(三氟甲氧基)苯基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺,異構體2

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

6-[4-(二氟甲氧基)苯基]-N-[(2S,3S)-3-羥基丁-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；異構體1

6-(4-氯苯基)-N-[(順)-2-羥基-2-甲基環戊基]-2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺；異構體2

2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-1-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(1S,2R)-2-羥基環戊基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噁嗪-4-甲醯胺

N-[(1S)-1-環丙基-2-羥乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2S)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(1S)-1-氰基-2-羥乙基]-2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

2-(5-氟吡啶-3-基)-N-[(2R)-3-羥基-3-甲基丁-2-基]-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

1,5-去水-2,4-二去氧基-2-[(2-(5-氟吡啶-3-基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-基}羰基)胺基]-D-赤-戊糖醇

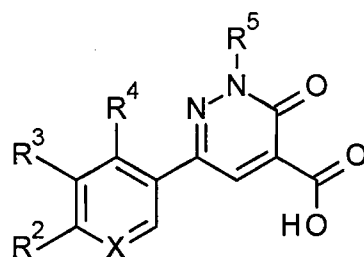
2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-3-氧代-6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺

N-[(2S)-1-羥基丙-2-基]-3-氧代-2-(吡啶-3-基)-6-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-2,3-二氫噻嗪-4-甲醯胺，及

其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物，以及其生理學上可接受之鹽，以及其混合物。

【請求項5】

一種製備如請求項1至4中任一項所述之通式(I)化合物的方法，該方法包含使通式(VII)之中間化合物：



(VII)，

其中X、R²、R³、R⁴及R⁵如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義，

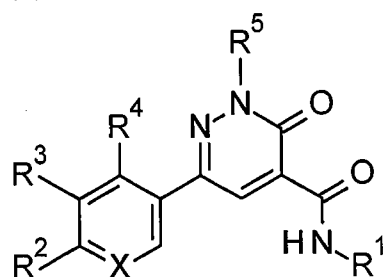
與通式(VIII)化合物反應的步驟：



(VIII)，

其中R¹如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義，

由此得到通式(I)化合物：

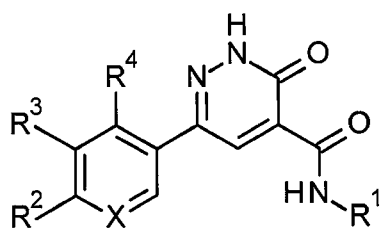


(I)，

其中X、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義。

【請求項6】

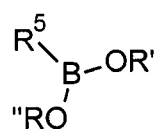
一種製備如請求項1至4中任一項所述之通式(I)化合物的方法，該方法包含使通式(XII)之中間化合物：



(XII)，

其中X、R¹、R²、R³及R⁴如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義，

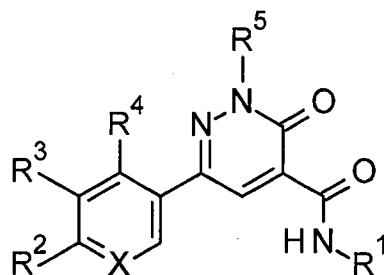
與通式(XIV)化合物反應的步驟：



(XIV) ,

其中 R^5 如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義，且 R' 及 R'' 同時表示H或 C_1 - C_4 烷基或一起形成 C_2 - C_7 伸烷基作為1,2-或1,3-二醇硼酸酯之一部分或 $-CO-CH_2-(NCH_3)-CH_2-CO-$ 基團；

由此得到通式(I)化合物：



(I) ,

其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物或其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，其用於治療或預防疾病。

【請求項8】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至4中任一項之通式(I)化合物或其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項9】

一種醫藥組合，其包含：

一或多種如請求項1至4中任一項之通式(I)化合物或其多晶型物、對映異構體、非對映異構體、外消旋體、互變異構體、N-氧化物、水合物或生理學上可接受之鹽或其混合物，及

一或多種醫藥活性抗癌化合物或

一或多種醫藥活性免疫檢查點抑制劑。

【請求項10】

如請求項9之醫藥組合，其中該醫藥活性免疫檢查點抑制劑為抗體。

【請求項11】

如請求項9或10之醫藥組合，其中該醫藥活性免疫檢查點抑制劑為抗體TPP-3911。

【請求項12】

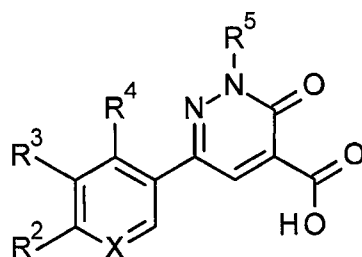
一種如請求項1至4中任一項之通式(I)化合物的用途，其用於製備用於治療或預防與失調的免疫反應或異常AHR信號傳導相關之病症或病況之醫藥品。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該病症或病況係液體或實體腫瘤。

【請求項14】

一種通式(VII)化合物，

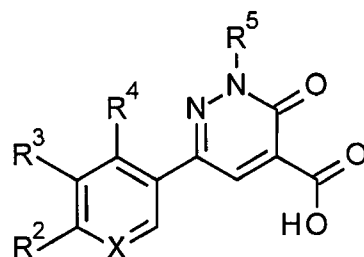


(VII)

其中X、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義。

【請求項15】

一種通式(VII)化合物之用途，

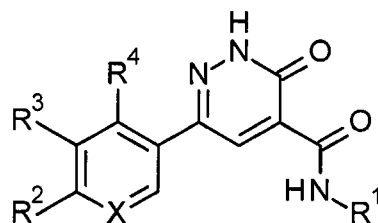


(VII)

其中X、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義，其用於製備如請求項1至4中任一項之通式(I)化合物。

【請求項16】

一種通式(XII)化合物，

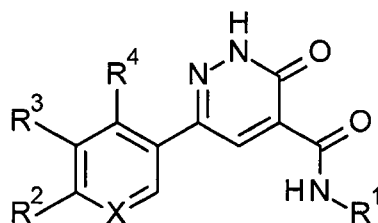


(XII)

其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義。

【請求項17】

一種通式(XII)化合物之用途，



(XII)

其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如針對如請求項1至3中任一項之通式(I)化合物所定義，其用於製備如請求項1至4中任一項之通式(I)化合物。

【發明圖式】

<SEQ ID No.: 1>

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPP
SSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDYMSSTLT
LTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRECE

【圖1】

<SEQ ID No.: 2>

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFSDSWIHWRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYY
ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRADTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSSAK
TTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLY
TLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPP
KPKDVLTTITLTPKVTCTVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSE
LPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAPPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSL
TCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTC
SVLHEGLHNHHTTEKSLSHSPGK

【圖2】