

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97142254

※ 申請日期：97.10.31

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~ ^{C07D 413/64} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎嘧啶衍生物

NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVES

^{A61K 31/506} (2006.01)

^{A61P 37/02}

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商艾克泰聯製藥有限公司

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 法蘭克 夏格

SCHAGER, FRANK

2. 馬利安 布洛斯基

BOROVSKY, MARIAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士艾奇威爾市吉瓦貝街 16 號

GEWERBESTRASSE 16, 4123 ALLSCHWIL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬汀 波利

BOLLI, MARTIN

2. 西瑞 勒卡

LESCOP, CYRILLE

3. 保瑞斯 馬西

MATHYS, BORIS

4. 克羅斯 蒙勒

MUELLER, CLAUS

5. 奧利維 奈勒

NAYLER, OLIVER

6. 比特 史戴那

STEINER, BEAT

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND

2. 法國 FRANCE

3. 瑞士 SWITZERLAND

4. 德國 GERMANY

5. 瑞士 SWITZERLAND

6. 瑞士 SWITZERLAND

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 專利合作條約；2007 年 11 月 01 日；PCT/IB2007/054437

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之S1P1/EDG1受體催動劑，及其在醫藥組合物製備上作為活性成份之用途。本發明亦關於相關方面，包括製備此等化合物之方法，含有式(I)化合物之醫藥組合物，及其作為改善血管功能之化合物與作為免疫調劑之用途，無論單獨或併用其他活性化合物或療法。

【先前技術】

人類免疫系統係經設計以防禦身體抵抗外來微生物及會造成感染或疾病之物質。複雜調節機制係確保免疫回應係以抵抗突入物質或生物體，而非以抵抗宿主作為標的。在一些情況中，此等控制機制係未經調節，且自身免疫回應可展開。未經控制炎性回應之結果為嚴重器官、細胞、組織或關節傷害。在現行治療下，整體免疫系統經常被壓抑，且身體對感染反應之能力亦嚴重地被危害。在此種類中之典型藥物包括硝基脒唑硫嘌呤、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺、環孢素或胺甲喋呤。會降低發炎與壓抑免疫回應之皮質類固醇，當被使用於長期治療時，可造成副作用。非類固醇消炎藥物(NSAID)可降低疼痛與發炎，但是，其顯示大量之副作用。替代治療藥品包括會活化或阻斷細胞活素發出訊息之藥劑。

具有免疫調制性質、不會危害免疫回應及具有減少副作用之口服活性化合物，將顯著地改善未經控制炎性疾病之現行治療法。

在器官移植領域中，宿主免疫回應必須被壓抑以防止器官排斥。器官移植接受者可能歷經若干排斥，即使當其服用免疫抑制藥物時亦然。排斥最頻繁地發生於移植後之最初數週內，但排斥偶發事件亦可在移植後數個月或甚至數年發生。經常使用高達三種或四種藥物之組合，以獲得最高保護以抵抗排斥，同時使副作用降至最低。用以治療經移植器官排斥之現行標準藥物，會干擾T型或B型白血球活化作用中之分立胞內途徑。此種藥物之實例為環孢素、達可利諸伯 (daclizumab)、巴西利馬伯 (basiliximab)、約洛利莫斯 (everolimus) 或 FK506，其會干擾細胞活素釋出或發出訊息；硝基咪唑硫嘌呤或列弗諾醯胺 (leflunomide)，其會抑制核苷酸合成；或 15-去氧史伯加林 (deoxyspergualin)，一種白血球分化之抑制劑。

廣義免疫抑制療法之有利作用係關於其作用；但是，此等藥物所產生之一般化免疫抑制，會減少免疫系統抵抗感染與惡性病徵之防禦。再者，標準免疫抑制藥物經常在高劑量下使用，且可能造成或加速器官傷害。

【發明內容】

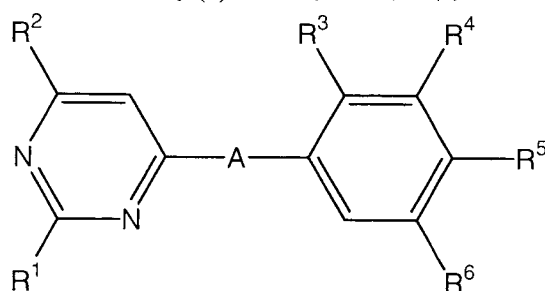
本發明係提供新穎式(I)化合物，其係為G蛋白質偶合受體 S1P1/EDG1 之催動劑，並具有強力且長效免疫調制作用，其係藉由降低循環與浸潤T與B-淋巴細胞之數目而達成，不會影響其成熟、存儲或擴張。由於S1P1/EDG1催動作用所造成循環T/B-淋巴細胞之降低，且可能伴隨著與S1P1/EDG1活化作用有關聯內皮細胞層功能之所發現改善，使得此種

化合物可用以治療未經控制炎症疾病，及改善血管功能性。

本發明化合物可單獨使用或併用會抑制T細胞活化作用之標準藥物，以提供新穎免疫調制療法，當與標準免疫抑制療法比較時，具有降低感染之傾向。再者，本發明化合物可併用降低劑量之傳統免疫抑制療法，一方面提供有效免疫調制活性，同時另一方面降低與較高劑量之標準免疫抑制藥物有關聯之末端器官傷害。與S1P1/EDG1活化作用有關聯之經改善內皮細胞層功能之觀察，係提供化合物改善血管功能之附加利益。

關於人類S1P1/EDG1受體之核苷酸順序與胺基酸順序，係為此項技藝中已知，且被發表於例如：Hla, T. 與 Maciag, T. *J. Biol. Chem.* **265** (1990), 9308-9313；1991年10月17日公告之WO 91/15583；1999年9月16日公告之WO 99/46277中。式(I)化合物之藥效與功效，係在大白鼠中，於口服投藥後，使用GTP γ S檢測以測定EC₅₀值，及藉由度量循環淋巴細胞個別評估(參閱實例)。

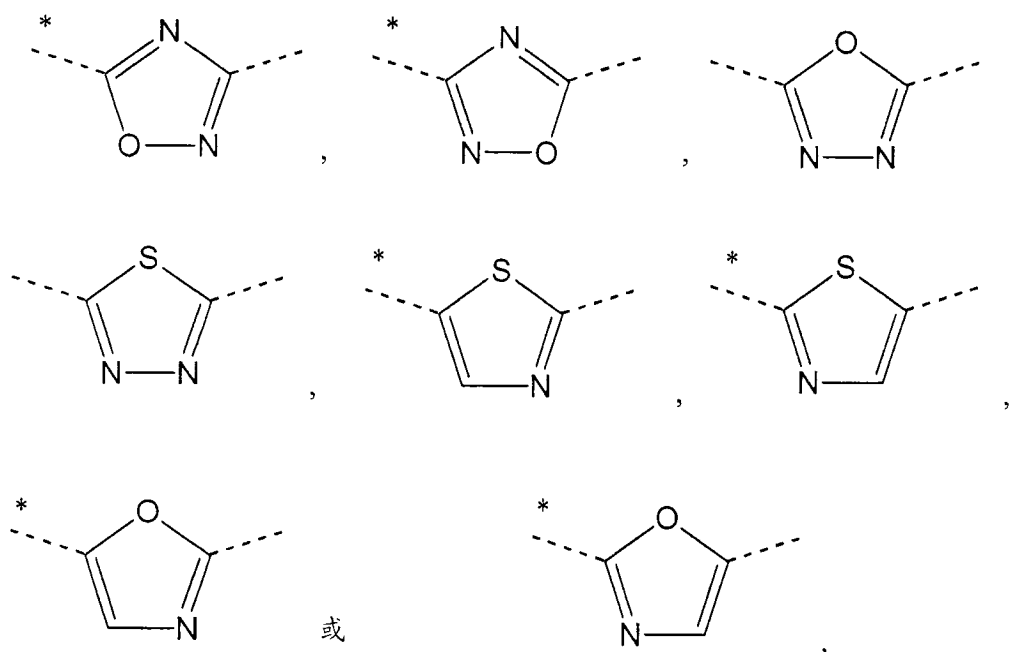
i) 本發明係關於新穎式(I)嘓啶化合物



式(I)

其中

A表示



其中星號表示經連結至式(I)嘧啶基團之鍵結；

R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷胺基、 $N-C_{1-4}$ -烷基- $N-C_{1-3}$ -烷胺基、 C_{3-5} -環烷胺基、 C_{3-5} -環烷基甲胺基、四氫吡咯(譬如四氫吡咯-1-基)或六氫吡啶；

R^2 表示 C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -烷基；

R^3 表示氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^4 表示氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^5 表示 2,3-二羥基丙基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2R^{53}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHCO R^{54}$ 、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCO R^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$ 、1-(3-羧基-一氮四環基)-2-乙醯基、1-(2-羧基-四氫吡咯基)-2-乙醯基、1-(3-羧基-四氫吡咯基)-2-乙醯基、1-(3-羧基-一氮四環基)-3-丙醯基、1-(2-羧基-四氫吡咯基)-3-丙醯基、1-(3-羧基-四氫吡咯基)-3-丙醯基、 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-

丙氧基(譬如較佳為(S)-2,3-二羥基-丙氧基)、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、2-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(一氮四環-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-乙氧基、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、3-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-2-羥基丙氧基、3-[(一氮四環-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-2-羥基丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ 或 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ (其中羥基所連接之碳原子較佳係呈S-組態)；

R^{51} 表示氫、 C_{1-3} -烷基、2-羥乙基、2-羥基-1-羥甲基-乙基、2,3-二羥基丙基、羧甲基、(C_{1-5} -烷基羧基)甲基、2-羧乙基、2-(C_{1-5} -烷基羧基)乙基或2-胺基乙基；

R^{52} 表示氫、甲基或乙基；

R^{53} 表示 C_{1-3} -烷基、甲胺基、乙胺基或二甲胺基；

R^{54} 表示羥基- C_{1-2} -烷基或 $\text{R}^{55}\text{R}^{56}\text{N}-\text{C}_{1-2}$ -烷基；

R^{55} 與 R^{56} 係獨立表示氫或甲基；

k表示整數1, 2或3；

m表示整數1或2；

n表示0, 1或2；且

R^6 表示氫、 C_{1-4} -烷基或鹵素。

於前文與後文所使用之一般術語，在本揭示內容內，較佳係具有下述意義，除非另有指明：

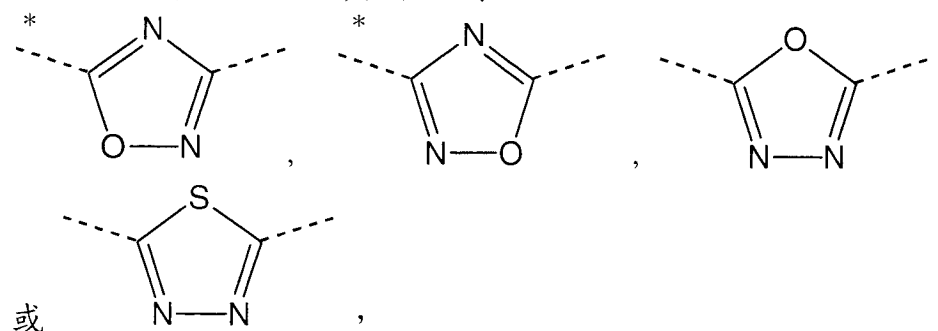
C_{x-y} -烷基一詞， x 與 y 為整數，係意謂具有 x 至 y 個碳原子之飽和、分枝狀或直鏈烷基。同樣地， C_{1-4} -烷基一詞係意謂具有一至四個碳原子之飽和、分枝狀或直鏈烷基。 C_{1-4} -烷基之實例為甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基及異丁基(較佳為甲基、乙基、正-丙基、異丙基或異丁基)。同樣地， C_{1-3} -烷基一詞係意謂具有一至三個碳原子之飽和、分枝狀或直鏈烷基。 C_{1-3} -烷基之實例為甲基、乙基、正-丙基及異丙基(較佳為甲基或乙基)。

C_{x-y} -烷氧基一詞，係意謂R-O基團，其中R為 C_{x-y} -烷基。 C_{1-4} -烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基及異丁氧基。

C_{3-5} -環烷基一詞係指具有3至5個碳原子之飽和環狀烴環系統，意即環丙基、環丁基或環戊基。

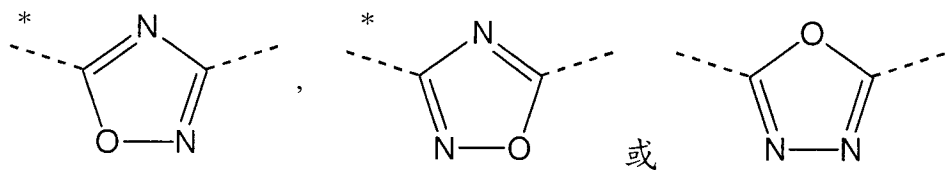
鹵素一詞係意謂氟基、氯基、溴基或碘基(較佳為氟基或氯基；尤佳是氯基)。

ii) 本發明之進一步具體實施例係關於根據具體實施例i)之嘓啖衍生物，其中A表示



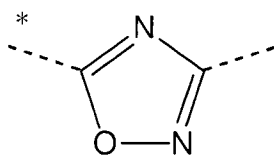
其中星號表示經連結至式(I)嘓啖基團之鍵結。

iii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 之嘓啖衍生物，其中 A 表示



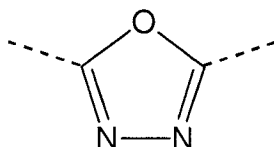
其中星號表示經連結至式 (I) 嘓啖基團之鍵結。

iv) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 之嘓啖衍生物，其中 A 表示



其中星號表示經連結至式 (I) 嘓啖基團之鍵結。

v) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 之嘓啖衍生物，其中 A 表示



vi) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 v) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^1 表示 C_{1-4} -烷胺基或 $N-C_{1-4}$ -烷基- $N-C_{1-3}$ -烷胺基。

vii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 v) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^1 表示 C_{1-4} -烷胺基。

viii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 vii) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^2 表示 C_{1-2} -烷基。

ix) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 vii) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^2 表示甲基。

x) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i)

至 ix) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^3 表示氫。

xi) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 ix) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^3 表示甲氧基，且 R^4 與 R^6 表示氫。

xii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 ix) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^3 表示氫， R^4 表示 C_{1-3} -烷基或甲氧基，且 R^6 表示 C_{1-2} -烷基或氯基。

xiii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 ix) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^3 表示氫， R^4 表示甲基或乙基，且 R^6 表示甲基。

xiv) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 ix) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^3 表示氫， R^4 表示甲氧基或甲基，且 R^6 表示氯基。

xv) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xiv) 之任一項之嘓啖衍生物，其中 R^5 表示 2,3-二羥基丙基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51} R^{52}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51} R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51} R^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51} R^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ 或 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 。

xvi) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例

i) 至 xiv) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^5 表示 2,3-二羥基丙基、 $-(CH_2)_n CH(OH)-CH_2-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-(CH_2)_n CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51} R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 。

xvii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xiv) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^5 表示 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51} R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 。

xviii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xiv) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^5 表示羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51} R^{52}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51} R^{52}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 。

xix) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xiv) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^5 表示 2,3-二羥基-丙氧基或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 。

xx) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i)

至 xviii) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^{51} 表示 2-羥乙基或 2-羧乙基。

xxi) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xviii) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^{52} 表示氫。

xxii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xviii) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^{53} 表示甲基或甲胺基。

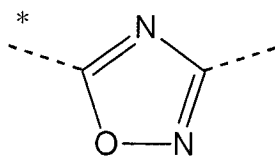
xxiii) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xix) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 R^{54} 表示羥甲基。

xxiv) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xvii) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 n 表示整數 1。

xxv) 本發明之另一項具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 xvi) 之任一項之嘧啶衍生物，其中 k 表示整數 1 或 2。

xxvi) 本發明之進一步具體實施例係關於根據具體實施例 i) 之嘧啶衍生物，其中

A 表示



其中星號表示經連結至式 (I) 嘧啶基團之鍵結；

R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷胺基或 $N-C_{1-4}$ -烷基- $N-C_{1-3}$ -烷胺基；

R^2 表示 C_{1-2} -烷基；

R^3 表示氫；

R^4 表示 C_{1-2} -烷基；

R^5 表示 2,3-二羥基-丙氧基或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO R^{54}$;

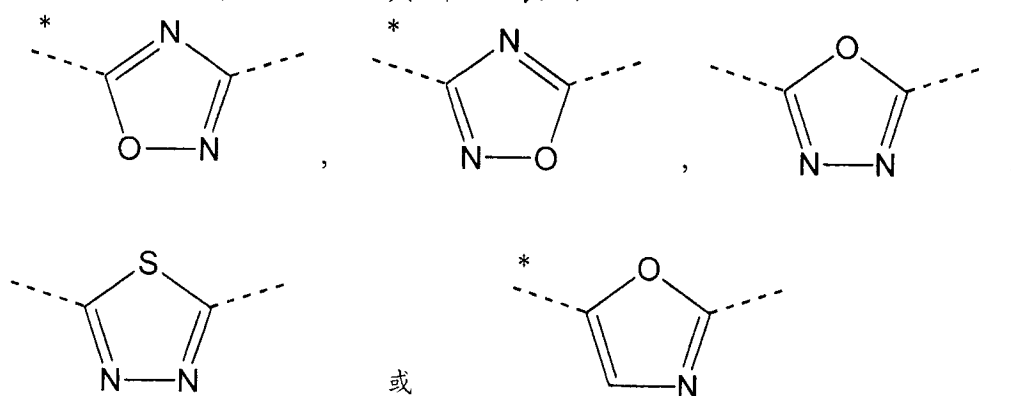
R^{54} 表示羥基- C_{1-2} -烷基 ; 且

R^6 表示 C_{1-3} -烷基。

xxvii) 本發明之進一步具體實施例係關於根據具體實施例 xxvi) 之嘧啶衍生物，其中 R^1 表示 C_{1-4} -烷胺基或 $N-C_{1-4}$ -烷基- $N-C_{1-3}$ -烷胺基。

xxviii) 本發明之進一步具體實施例係關於根據具體實施例 i) 至 v) 及 viii) 至 xxvi) 之任一項之新穎嘧啶衍生物，其中 R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基。

xxix) 本發明之進一步具體實施例係關於根據具體實施例 i) 之新穎嘧啶衍生物，其中 A 表示



其中星號表示經連結至式 (I) 嘧啶基團之鍵結；

R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷胺基、 $N-C_{1-4}$ -烷基- $N-C_{1-3}$ -烷胺基、 C_{3-5} -環烷胺基、 C_{3-5} -環烷基甲胺基或四氫吡咯 (譬如四氫吡咯-1-基)；

R^2 表示 C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -烷基；

R^3 表示氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^4 表示氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^5 表示 2,3-二羥基丙基、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-(CH_2)_n CH(OH)-$

$\text{CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-NHCOR}^{54}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{54}$ 、 $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CONR}^{51}\text{R}^{52}$ 、1-(3-羧基-一氮四環基)-2-乙醯基、1-(2-羧基-四氫吡咯基)-2-乙醯基、1-(3-羧基-四氫吡咯基)-2-乙醯基、1-(3-羧基-一氮四環基)-3-丙醯基、1-(2-羧基-四氫吡咯基)-3-丙醯基、1-(3-羧基-四氫吡咯基)-3-丙醯基、 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{CH(OH)-CH}_2\text{-NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基(譬如較佳為(S)-2,3-二羥基-丙氧基)、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $\text{-OCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、2-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(一氮四環-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-乙氧基、 $\text{-OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、3-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-2-羥基丙氧基、3-[(一氮四環-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-2-羥基丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-丙氧基、 $\text{-OCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NHCOR}^{54}$ 或 $\text{-OCH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-NHCOR}^{54}$ (其中羥基所連接之碳原子較佳係呈S-組態);

R^{51} 表示氫、 C_{1-3} -烷基、2-羥乙基、2-羥基-1-羥甲基-乙基、2,3-二羥基丙基、2-羧乙基、2-(C_{1-5} -烷基羧基)乙基或2-胺基乙基;

R^{52} 表示氫;

R^{53} 表示 C_{1-3} -烷基或二甲胺基;

R^{54} 表示羥基- C_{1-2} -烷基或 $R^{55}R^{56}N-C_{1-2}$ -烷基；

R^{55} 與 R^{56} 均表示氫；

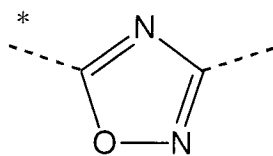
k 與 m 表示整數 1；

n 表示 0 或 1；且

R^6 表示氫、 C_{1-4} -烷基或鹵素。

xxx) 本發明之進一步具體實施例係關於根據具體實施例

i) 之新穎嘓啖衍生物，其中 A 表示



其中星號表示經連結至式 (I) 嘓啖基團之鍵結；

R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基；

R^2 表示 C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -烷基；

R^3 表示氫；

R^4 表示 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^5 表示 $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51}R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51}R^{52}$ 、2-[(一氮四園-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51}R^{52}$ 、3-[(一氮四園-3-羧酸)-1-基]-2-羥基丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸)-1-基]-丙氧基、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ ； R^{51} 表示氫、 C_{1-3} -烷基、2-羥乙基、2-羥基-1-羥甲基-乙基、2,3-二羥基丙基、羧甲基、(C_{1-5} -烷基羧基)甲基、2-羧乙基、

2-(C₁₋₅-烷基羧基)乙基或2-胺基乙基；

R⁵²表示氫、甲基或乙基；

R⁵³表示C₁₋₃-烷基、甲胺基、乙胺基或二甲胺基；

R⁵⁴表示羥基-C₁₋₂-烷基或R⁵⁵R⁵⁶N-C₁₋₂-烷基；

R⁵⁵與R⁵⁶係獨立表示氫或甲基；

m表示整數1或2；

n表示0, 1或2；且

R⁶表示氫、C₁₋₄-烷基或鹵素。

式(I)化合物可含有一或多個立體原或不對稱中心，譬如一或多個不對稱碳原子。在雙鍵處之取代基可以Z-或E-組態存在，除非另有指明。因此，式(I)化合物可以立體異構物之混合物，或較佳以純立體異構物存在。立體異構物之混合物可以熟諳此藝者已知之方式分離。

在對化合物、鹽、醫藥組合物、疾病等使用複數形式之情況下，其亦意謂單一化合物、鹽或其類似物。

前文或後文對式(I)化合物之任何指稱，應明瞭亦指稱鹽，尤其是式(I)化合物之藥學上可接受鹽，按適當與權宜方式。

鹽較佳係為式(I)化合物之藥學上可接受之鹽。

"藥學上可接受之鹽"一詞，係指無毒性、無機或有機酸及/或鹼加成鹽。可參考"鹼性藥物之鹽選擇"，*Int. J. Pharm.* (1986), **33**, 201-217。

較佳化合物之實例係選自包括：

N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-二甲胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-(乙基-甲基胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；及

3-{4-[5-(2-(乙基-甲基胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇。

較佳化合物之實例係進一步選自包括：

N-((S)-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((R)-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((R)-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]

喹二唑-3-基]-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-异丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-异丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-异丁基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-异丁基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-异丁基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-二甲氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-二甲氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-(乙基-甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-(乙基-甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]喹

二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-异丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

N-((R)-3-{4-[5-(2-异丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

(S)-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(2-异丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{4-[5-(2-异丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(2-异丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{4-[5-(2-异丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-

基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(2-(乙基-甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；及

(R)-3-{4-[5-(2-(乙基-甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇。

較佳化合物之其他實例係選自包括：

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-[3-(2-乙基-4-{5-[2-(異丁基-甲基-氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-環丙基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-[3-(4-{5-[2-(環丙基甲基-氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-2-乙基-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙氨基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-6-甲基-4-[5-(2-甲氨基)-6-丙基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基)-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲氨基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙氧基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-甲氧基-6-丙基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

2-羥基-N-(2-羥基-3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-乙醯胺；

N-(3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-環丙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

3-(3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙胺基)-丙酸；及

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-N-(2-羥基-乙基)-丙醯胺。

較佳化合物之其他實例係進一步選自包括：

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-[(S)-3-(2-乙基-4-{5-[2-(異丁基-甲基-胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-環丙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-[(S)-3-(4-{5-[2-(環丙基甲基-胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-2-乙基-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-6-甲基-4-[5-(2-甲胺基-6-丙基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-甲氧基-6-丙基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

2-羥基-N-((S)-2-羥基-3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-

基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-乙酰胺；

N-((S)-3-{2-氯基-4-[5-(2-异丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羟基-丙基)-2-羟基-乙酰胺；

(S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-异丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-异丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(2-环丙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-异丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(R)-3-{4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{2-氯基-4-[5-(2-异丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{4-[5-(2-异丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

(S)-3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

3-((S)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙胺基)-丙酸；及

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-N-(2-羥基-乙基)-丙醯胺。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽可作為藥劑使用，例如呈醫藥組合物之形式，供經腸或非經腸投藥，且係適用於降低循環淋巴細胞之數目，及預防及/或治療與經活化免疫系統有關聯之疾病或病症。

醫藥組合物之製造可以任何熟諳此藝者所熟悉之方式達成(參閱，例如 Remington, 製藥科學與實務，第21版(2005)，第5部份，"醫藥製造"[由 Lippincott Williams & Wilkins 出版])，其方式是致使所述之式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽，視情況併用其他治療上有價值之物質，成為蓋倫投藥形式，伴隨著適當無毒性惰性治療上可相容固體或液體載劑物質，及若需要則包含常用醫藥佐劑。

與經活化之免疫系統有關聯而可以式(I)化合物治療及/或預防之疾病或病症係包括經移植器官、組織或細胞之排斥；因移植所導致之移植物-對-宿主疾病；自身免疫徵候簇，包括風濕性關節炎；系統紅斑狼瘡；抗磷脂徵候簇；橋本氏病；淋巴球甲狀腺炎；多發性硬化；重症肌無力；

第I型糖尿病；葡萄膜炎；上鞏膜炎；鞏膜炎；Kawasaki氏疾病、葡萄膜-視網膜炎；後葡萄膜炎；與Behcet氏疾病有關聯之葡萄膜炎；葡萄膜腦膜炎徵候簇；過敏性腦脊髓炎；慢性同種移植脈管病；感染後自身免疫疾病，包括風濕熱與感染後絲球體性腎炎；炎性與過高增生性皮膚病；牛皮癬；牛皮癬關節炎；異位性皮炎；肌病；肌炎；骨髓炎；接觸性皮炎；濕疹性皮炎；皮脂漏性皮炎；扁平苔蘚；天庖瘡；大泡類天庖瘡；大泡性表皮鬆懈；蕁麻疹；血管神經性水腫；脈管炎；紅斑；皮膚嗜伊紅血球過多；粉刺；硬皮病；簇狀禿髮；角膜結膜炎；春季結合膜炎；角膜炎；疱疹角膜炎；營養不良上皮角膜；角膜白斑病；眼睛天庖瘡；Mooren氏潰瘍；潰瘍角膜炎；鞏膜炎；格雷武司(Graves)氏眼病；Vogt-Koyanagi-Harada徵候簇；肉狀瘤病；花粉過敏反應；可逆阻塞氣道疾病；支氣管性氣喘；過敏性氣喘；內因性氣喘；外因性氣喘；粉塵氣喘；慢性或痼疾氣喘；晚期氣喘與氣道高回應性；細支氣管炎；支氣管炎；子宮內膜組織異位形成；睪丸炎；胃潰瘍；絕血性腸疾病；炎性腸疾病；壞死性小腸結腸炎；與熱灼傷有關聯之腸損傷；腹腔疾病；直腸炎；嗜伊紅胃腸炎；著色性蕁麻疹；克隆氏病；潰瘍性結腸炎；因絕血性疾病與血栓形成所造成之血管傷害；動脈粥瘤硬化；多脂肪心臟；心肌炎；心肌梗塞形成；主動脈炎徵候簇；由於病毒疾病所致之惡病質；血管血栓形成；偏頭痛；鼻炎；濕疹；組織間隙腎炎；IgA-所致之腎病；Goodpasture氏徵候簇；溶血-尿毒症徵候簇；

糖尿病患者之腎病；向管球硬化；絲球體性腎炎；管狀組織間隙腎炎；間質性膀胱炎；多發性肌炎；Guillain-Barre 徵候簇；Meniere 氏疾病；多發性神經炎；多發性神經炎；脊髓炎；單神經炎；神經根病；甲狀腺機能亢進；巴塞杜氏病；甲狀腺毒症；純紅血球發育不全；再生障礙性貧血；發育不全貧血；原發性血小板減少紫癍病；自身免疫溶血性貧血；自身免疫血小板減少症；粒性白血球缺乏症；惡性貧血症；巨胚紅血球貧血；紅血球成形不能；骨質疏鬆症；纖維性肺；自發性間質性肺炎；皮膚炎；尋常白斑病；尋常魚鱗癬；敏感光過敏性；皮膚T細胞淋巴瘤；節結性多動脈炎；亨丁頓氏舞蹈症；Sydenham 氏舞蹈病；心肌變性病；心肌炎；硬皮病；Wegener 氏肉芽腫；Sjogren 氏徵候簇；肥胖病；嗜伊紅筋膜炎；齒齦、齒周膜、齒槽骨、齒骨質之損害；雄性型式禿髮或老年禿髮；肌肉營養不良；膿皮病；發音異常徵候簇；腦垂體炎；慢性腎上腺機能不全；阿狄森氏病；發生在保存時之器官絕血-再灌注損傷；內毒素休克；假膜性結腸炎；因藥物或輻射所造成之結腸炎；絕血性急性腎機能不全；慢性腎機能不全；肺癌；淋巴樣起源之惡性病；急性或慢性淋巴球白血病；淋巴瘤；肺氣腫；白內障；鐵質沉著；色素性視網膜炎；老年斑點變性；玻璃狀體傷疤；角膜鹼灼傷；皮炎紅斑；大泡性皮炎；泥狀皮炎；齒齦炎；齒周膜炎；敗血病；胰腺炎；末梢動脈疾病；致癌作用；固態癌症腫瘤；癌瘤轉移；低氣壓病；自身免疫肝炎；原發性膽硬化；硬化性膽管炎；部份肝臟

切除；急性肝臟壞死；肝硬化；酒精性肝硬化；肝衰竭；暴發性肝衰竭；晚期展開肝衰竭；及"慢性外延急性"肝衰竭。

欲使用式(I)化合物治療或預防之較佳疾病或病症係選自包括經移植器官之排斥，譬如腎臟、肝臟、心臟、肺臟、胰臟、角膜及皮膚；因幹細胞移植所導致之移植物-對-宿主疾病；自身免疫徵候簇，包括風濕性關節炎、多發性硬化，炎性腸疾病，譬如克隆氏病與潰瘍性結腸炎，牛皮癬、牛皮癬關節炎，甲狀腺炎，譬如橋本氏病、葡萄膜-視網膜炎；異位疾病，譬如鼻炎、結合膜炎、皮膚炎；氣喘；第I型糖尿病；感染後自身免疫疾病，包括風濕熱與感染後絲球體性腎炎；固態癌症與腫瘤轉移。

欲使用式(I)化合物治療及/或預防之特佳疾病或病症係選自包括經移植器官之排斥，選自腎臟、肝臟、心臟及肺臟；因幹細胞移植所導致之移植物-對-宿主疾病；自身免疫徵候簇，選自風濕性關節炎、多發性硬化、牛皮癬、牛皮癬關節炎、克隆氏病及橋本氏病；及異位性皮炎。欲使用式(I)化合物治療及/或預防之疾病或病症，極佳係選自多發性硬化與牛皮癬。

本發明亦關於預防或治療本文中所提及疾病或病症之方法，其包括對病患投予醫藥活性量之式(I)化合物。

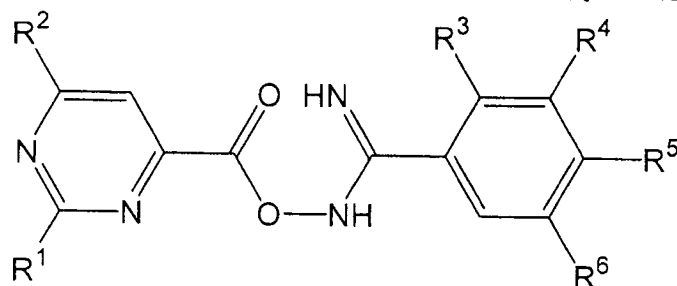
再者，式(I)化合物亦可併用一或數種免疫調制劑，用於預防及/或治療本文中所提及之疾病與病症。根據本發明之一項較佳具體實施例，該藥劑係選自包括免疫抑制劑、皮

質類固醇、NSAID、細胞毒性藥物、黏連分子抑制劑、細胞活素、細胞活素抑制劑、細胞活素受體拮抗劑及重組細胞活素受體。

本發明亦關於利用式(I)化合物以製備醫藥組合物，視情況與一或數種免疫調劑合併使用，以預防或治療本文中所提及之疾病與病症。

式(I)化合物可藉由下文所予之方法，藉由實例中所予之方法，或藉由類似方法製造。最適宜反應條件可隨著所使用之特定反應物或溶劑而改變，但此種條件可由熟諳此藝者，藉由例行最佳化程序測定。

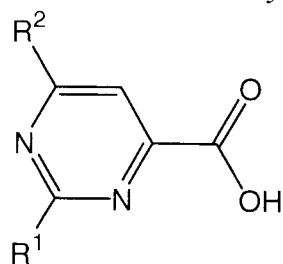
本發明之式(I)化合物可根據下文所概述反應之一般順序製備。只有少數會導致式(I)化合物之合成可能性經描述。



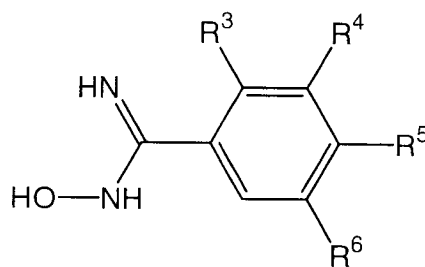
結構 1

式(I)化合物，其表示5-嘧啶-4-基-[1,2,4]噁二唑衍生物，係經由使結構1化合物，於溶劑中，譬如二氧陸園、THF、二甲氧基乙烷、二甲苯、甲苯、苯、吡啶、DMF、二氯甲烷、醋酸、三氟醋酸等，在室溫或經提高之溫度下，於輔助劑存在或不存在下反應而製成，該輔助劑譬如酸類(例如TFA、醋酸、HCl等)、鹼類(例如NaH、NaOAc、Na₂CO₃、K₂CO₃、三乙胺等)、四烷基銨鹽或水移除劑(例如氯化草醯、羧酸

酐、 POCl_3 、 PCl_5 、 P_4O_{10} 、分子篩、甲氧羰基胺磺鹽基三乙基氫氧化銨(Burgess 試劑)等)(文獻：例如 A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001), 1441-1443 ; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* **47** (1999), 120-122 ; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Deprez, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001), 1495-1498 ; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, *Synthetic Commun.* **29** (1999), 1437-1450 ; E. O. John, J. M. Shreeve, *無機化學* **27** (1988), 3100-3104 ; B. Kaboudin, K. Navaee, *Heterocycles* **60** (2003), 2287-2292)。

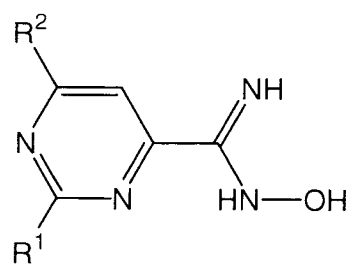


結構 2

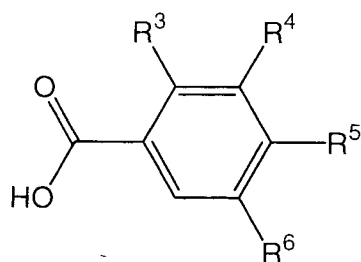


結構 3

結構 1 化合物可經由使結構 2 化合物與結構 3 化合物，在溶劑中，譬如 DMF、THF、DCM 等，於一或多種偶合劑存在或不存在下，譬如 TBTU、DCC、EDC、HBTU、HOBt、CDI、PyBOP 等，且於鹼譬如三乙胺、DIPEA、 NaH 、 K_2CO_3 等存在或不存在下反應而製成(文獻：例如 A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 7316-7321；及上文引述之文獻)。

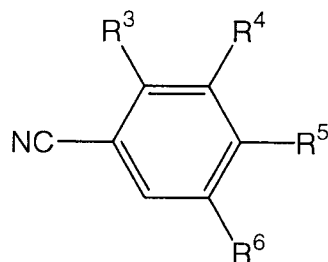


結構 4

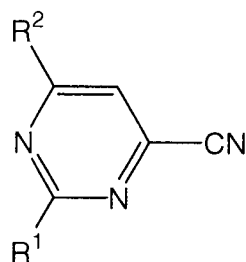


結構 5

式(I)化合物，其表示3-嘧啶-4-基-[1,2,4]嘧二唑衍生物，係以類似方式製成(文獻：例如 C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3275-3278)，其方式是使結構4化合物與結構5化合物反應，及其相應之羥基脒酯中間物之後續環化。結構5化合物係為無論是市購可得，或係根據本文中所述之程序或根據熟諳此藝者已知之程序製成。



結構 6

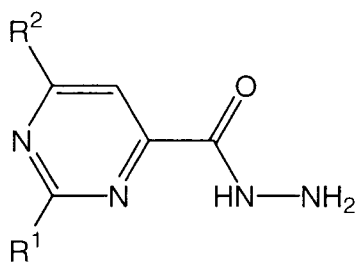


結構 7

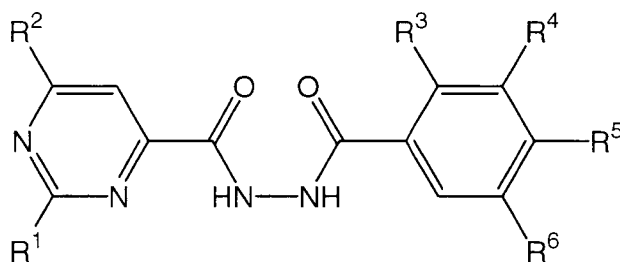
結構3與4之化合物可經由使結構6與7之化合物，個別與羥胺或其鹽之一，在溶劑中，譬如甲醇、乙醇、吡啶等，於鹼譬如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、三乙胺、 KOtBu 等存在或不存在下反應而製成(文獻：例如 T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyata, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* **47** (1999), 120-122；J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A. L. Rheingold, D. A. Case, W. T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A. J. Olson, M. E. Johnson, *Bioorg. Med. Chem.* **11** (2003), 3379-3392；R. Miller, F. Lang, Z. J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck 公司, USA)；B. Kaboudin, K. Navaee,

Heterocycles **60** (2003), 2287-2292)。結構6之化合物係為無論是市購可得，或根據本文中所述程序或根據熟諳此藝者已知之程序製成。

會達成結構2化合物轉變成結構7化合物或相反之方法，係為熟諳此藝者所已知。



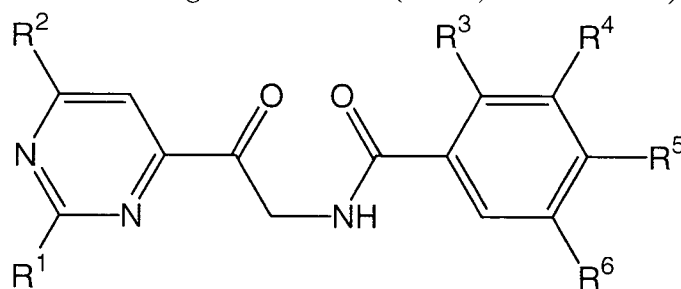
結構8



結構9

式(I)化合物，其表示2-嘧啶-4-基-[1,3,4]噁二唑或2-嘧啶-4-基-[1,3,4]噻二唑衍生物，係以類似方式製成，經由使結構2化合物與肼反應(利用偶合試劑，譬如TBTU、DCC、EDC、HBTU、PyPOB、HOBt、CDI等)，以形成結構8化合物，然後，使其與結構5化合物偶合，獲得結構9化合物。結構9化合物亦可按照逆反應順序製成，意即首先經由使結構5化合物與肼偶合，接著使其相應之醯肼中間物與結構2化合物反應。結構9化合物之脫水作用以形成所要之2-嘧啶-4-基-[1,3,4]噁二唑衍生物，係經由以試劑譬如POCl₃、CCl₄或CBr₄，且併用三苯膦、P₂O₅、Burgess試劑等，於溶劑中，譬如甲苯、乙腈、二氧陸圓、THF、CHCl₃等，在20與120°C間之溫度下，於微波照射存在或不存在下，處理結構9化合物而達成(文獻：例如M. A. Garcia, S. Martin-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* **48** (2005) 4068-4075, C. T. Brain, J. M. Paul, Y.

Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 3275-3278)。同樣地，2-嘧啶-4-基-[1,3,4]噻二唑衍生物係經由使結構9化合物以Lawesson氏試劑，視情況併用 P_2S_5 ，於溶劑存在或不存在下，譬如吡啶、甲苯、THF、乙腈等，在高溫下，使用或未使用微波照射，進行環化而獲得(文獻：例如A. A. Kiryanov, P. Sampson, A. J. Seed, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 7925-7929)。

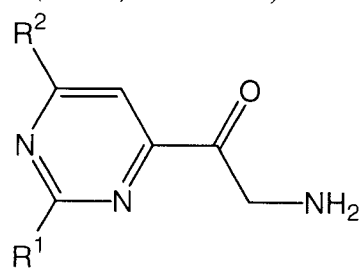


結構 10

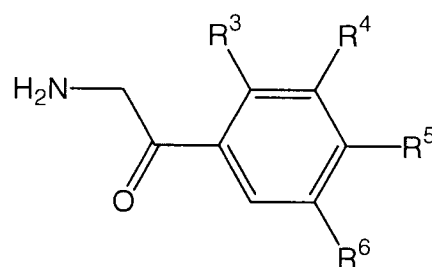
式(I)化合物，其表示5-嘧啶-4-基-噁唑或5-嘧啶-4-基-噻唑衍生物，係以下述方式製成，將結構10化合物無論是以 $POCl_3$ 、 PCl_5 、 I_2 ，且併用三苯膦與三乙胺、三氟醋酸酐、Burgess試劑等，在溶劑中，譬如甲苯、苯、二氧陸圓、THF等，於20與120°C間之溫度下，或以Lawesson氏試劑，視情況併用 P_2S_5 ，於溶劑存在或不存在下，譬如吡啶、甲苯、THF、乙腈等，在高溫下，使用或未使用如上文所提及之微波照射進行處理(文獻：例如N. Sato, T. Shibata, M. Jitsuoka, T. Ohno, T. Takahashi, T. Hirohashi, T. Kanno, H. Iwaasa, A. Kanatani, T. Fukami, Takehiro *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 1761-1764)。結構10化合物係經由使結構11化合物與結構5化合物反應而製成。結構11之胺基酮基可製自結構2化合物，藉由文獻上所予之程序(例如J. L. LaMattina, *J. Heterocyclic Chem.* **20** (1983) 533-538；M.

Pesson, M. Antoine, P. Girard, J. L. Benichon, S. Chabassier, P. De Lajudie, S. Patte, F. Roquet, G. Montay, *Eur. J. Med. Chem.* **15** (1980) 263-268)。

式(I)化合物，其表示2-嘓啶-4-基-嘓唑或2-嘓啶-4-基-噻唑衍生物，係以類似方式製自結構12化合物與結構2化合物。結構12化合物係類似文獻程序製成(例如 W. A. Loughlin, L. C. Henderson, K. E. Elson, M. E. Murphy, *Synthesis* **2006**, 1975-1980; L. Widler, J. Green, M. Missbach, M. Susa, E. Altmann, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **11** (2001) 849-852; J. M. Holub 等人, *Molecules* **9** (2004) 135-157)。



結構 11

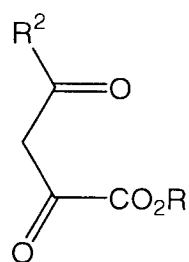


結構 12

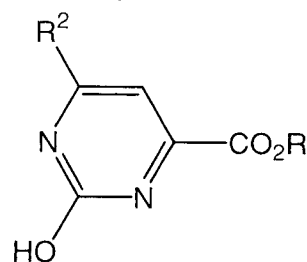
依存在於結構1、3、5、6、9、10及12中之殘基 R^3 至 R^6 中之官能基性質而定，此等官能基可能需要暫時保護。適當保護基係為熟諳此藝者所已知，且包括例如苄基或三烷基矽烷基以保護醇，縮酮以保護二醇等。此等保護基可根據標準操作法(例如 T. W. Greene, P.G.M. Wuts, 有機合成之保護基，第3版，Wiley, New York, 1999; P. J. Kocienski, 保護基，Thieme Stuttgart, 1994)採用。或者，所要之殘基 R^3 至 R^6 ，特別是 R^5 ，亦可在根據本文中所述之程序或根據熟諳此藝者已知之程序，於嘓啶與苯環間之A-環形成後，在稍後步驟中引進。

或者，在嘓啶或苯環與中心5-員雜芳族環間之鍵結亦可

藉由施加鈀催化交叉偶合反應而形成。

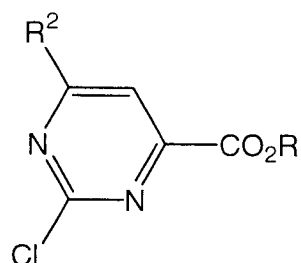


結構 13

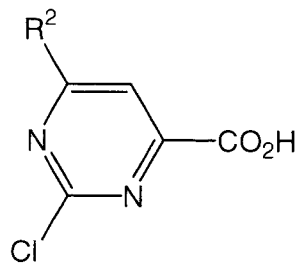


結構 14

結構 2 化合物可以下述方式製成，使 2,4-二酮基-烷酸酯 (結構 13，其中 R^2 較佳係表示甲基或乙基) 與尿素，在酸性媒質中，於另一種溶劑存在或不存在下，譬如甲醇、乙醇、二氧陸園等，較佳係在高於 50°C 之溫度下反應，而得結構 14 化合物。然後，可使結構 14 化合物與 POCl_3 反應 (文獻：例如 Palanki, M. S. S., Erdman, P. E., Gayo-Fung, L. M., Shelvin, G. I., Sullivan, R. W., Suto, M. J., Goldman, M. E., Ransone, L. J., Bennett, B. L., Manning, A.M., *J. Med. Chem.* **43** (2000) 3995-4004) 而得結構 15 化合物，其可被水解成結構 16 化合物。可使結構 16 化合物與適當胺或醇，且併用鹼，譬如 Hunig 氏鹼，於另一種溶劑存在或不存在下，譬如 THF、二氧陸園等，較佳係在高於 50°C 之溫度下反應，獲得結構 2 化合物。結構 13 化合物係為無論是市購可得，或係根據熟諳此藝者已知之程序製成。



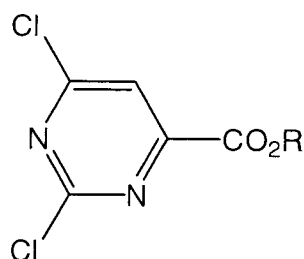
結構 15



結構 16

或者，結構 2 化合物亦可經由使結構 17 化合物與烯基硼

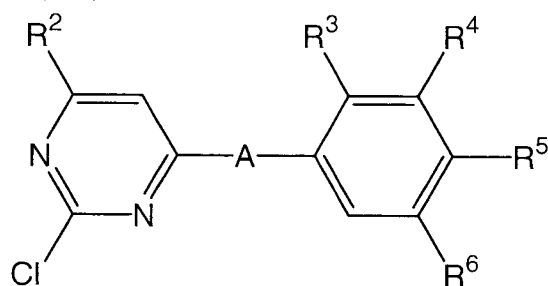
衍生物(例如 2,4,6-三乙基基-環三硼氧陸園), 在 Suzuki 條件下反應而製成(文獻: 例如 F. Kerins, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 4968-4971)。所獲得之 2-氯基-6-烯基-嘓啶羧酸酯衍生物係與適當胺或醇反應, 然後氫化, 及最後水解成其相應之結構 2 化合物。



結構 17

結構 17 化合物係為無論是市購可得, 或可經由使乳清酸之甲酯, 與 POCl_3 反應而製成(文獻: 例如 S. Miltschitzky, V. Michlova, S. Stadbauer, B. Koenig, *Heterocycles* **67** (2006) 135-160)。

在 R^1 表示單烷胺基之情況下, 其相應之單烷胺基嘓啶衍生物, 其可在式 (I) 化合物之合成過程中出現, 可能需要在二級胺官能基上暫時保護。

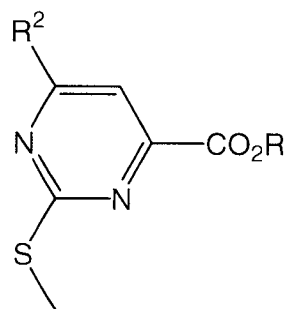


結構 18

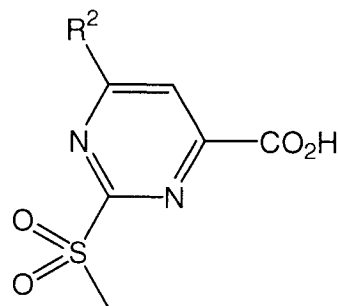
允許引進兩個殘基 R^1 與 R^2 之上述反應順序, 亦可被應用至其中骨架已被進一步精巧地製成之化合物。例如, 所要之殘基 R^1 亦可在稍後步驟中自結構 18 化合物引進, 該化合物可藉由類似本文中所述之方法合成, 例如藉由結構 16 嘓

啖化合物與結構3苯基化合物之偶合-環化順序。

或者，結構2化合物亦可以下述方式製成，使結構13化合物與S-甲基異硫脲硫酸鹽，於另一種溶劑存在或不存在下，譬如甲醇、乙醇、二氧陸園等，較佳係在高於50°C之溫度下反應，獲得結構19化合物。然後，可使結構19化合物在鹼性條件下水解成其相應之羧酸衍生物，其係與氧化劑譬如mCPBA反應，而得結構20化合物(文獻：例如Z. Budesinsky, F. Roubinek, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **26**(1961), 2871-2885)。可使結構20化合物與適當胺或醇，且併用鹼，譬如Hunig氏鹼或NaOH，於另一種溶劑存在或不存在下，譬如THF、二氧陸園等，較佳係在高於50°C之溫度下反應，而得結構2化合物。其中 $R^1 = C_{1-4}$ 烷氧基之結構2化合物亦可經由使結構19化合物與mCPBA反應，接著為以適當醇化物之親核性置換而取得。



結構 19



結構 20

【實施方式】

實例

下述實例係說明本發明，但絕非限制其範圍。

所有溫度均以°C敘述。化合物係藉由 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) 或 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz) (Bruker；化學位移係以相對於所使用溶劑

之 ppm 表示；多重性：s = 單重峰，d = 雙重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，quint = 五重峰，hex = 六重峰，hept = 七重峰，m = 多重峰，br = 寬廣，偶合常數係以 Hz 表示)；藉 LC-MS (Finnigan Navigator，具有 HP 1100 二元泵與 DAD，管柱：4.6x50 毫米，Zorbax SB-AQ, 5 微米，120 Å，梯度液：水中之 5-95% 乙腈，1 分鐘，具有 0.04% 三氟醋酸，流量：4.5 毫升/分鐘)， t_R 係以分鐘表示；以 * 標示之滯留時間或 LC-MS 係指在鹼性條件下操作之 LC，意即以 MeCN 在含有 13 mM 氫氧化銨之水中的梯度液溶離，在其他方面為相同條件)；藉 TLC (TLC-板，得自 Merck，矽膠 60 F₂₅₄)；或藉由熔點作特徵鑒定。化合物係藉預備之 HPLC (管柱：X-Bridge PrepC18, 30x75 毫米，5 微米，梯度液：水中之 10-95% 乙腈，含有 0.5% 甲酸)，或藉 MPLC (Labomatic MD-80-100 泵，線性 UVIS-201 偵測器，管柱：350x18 毫米，Labogel-RP-18-5s-100，梯度液：水中之 10% 甲醇至 100% 甲醇) 純化。外消旋物可藉預備之 HPLC (管柱：ChiralPaK AD 20x250 毫米，5 微米，己烷中之 15% 乙醇) 分離成其對掌異構物。

縮寫(當於本文中使用时)：

AcOH	醋酸
aq.	水溶液
Boc	第三-丁氧羰基
BSA	牛血清白蛋白
CC	管柱層析
CDI	羰基二咪唑

DCC	二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DIPEA	二異丙基-乙胺、Hunig 氏鹼、乙基-二異丙基胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EA	醋酸乙酯
EDC	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基-碳化二亞胺
eq.	當量
Et	乙基
EtOAc	醋酸乙酯
Ex.	實例
h	小時
HBTU	六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎳
HOBt	1-羥基苯并三唑
HPLC	高性能液相層析法
iBu	異丁基
iPr	異丙基
KOtBu	第三-丁醇鉀
LC-MS	液相層析法-質量光譜法
Lit.	文獻
mCPBA	間-氯過苯甲酸
Me	甲基
MeOH	甲醇

min	分鐘
MPLC	中壓液相層析法
NaOAc	醋酸鈉
nPr	正-丙基
org.	有機
Ph	苯基
prep.	預備
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參-四氫吡咯鎂
rt	室溫
sat.	飽和
S1P	神經鞘胺醇 1-磷酸鹽
TBTU	四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,2,3,3-四甲基錄
TFA	三氟醋酸
TFFA	三氟醋酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
t_R	滯留時間

6-甲基-2-丙胺基-嘓啶-4-羧酸

a) 於市購可得之 2-氯基-6-甲基嘓啶-4-羧酸甲酯 (6.00 克, 32.15 毫莫耳) 在乙腈 (500 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下添加 1M NaOH 水溶液 (48.2 毫升)。將混合物於 0°C 下攪拌 1 小時, 然後以 25% HCl 水溶液 (7 毫升) 酸化。蒸發揮發性物質, 並將水溶液以醋酸乙酯萃取, 以鹽水洗滌, 以 Na₂SO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得 2-氯基-6-甲基嘓啶-4-羧酸 (4.22 克), 為

黃色結晶性固體；LC-MS： $t_R = 0.42$ 分鐘， $[M+H]^+ = 172.96$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 2.58 (s, 3H), 7.95 (s, 1H), 14.1 (s br, 1H).

b) 將 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(100 毫克，0.58 毫莫耳)與丙胺(0.48 毫升)在二氧陸園(1 毫升)中之溶液於 $70^\circ C$ 下攪拌 18 小時。使反應混合物濃縮，並藉預備之 HPLC 純化(X-Bridge)，而得 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸(81 毫克)，為黃色結晶性固體；LC-MS： $t_R = 0.56$ 分鐘， $[M+H]^+ = 196.08$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.36 (s br, 1H), 13.2 (s br, 1H).

6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(265 毫克，1.54 毫莫耳)與水中之 41% 甲胺開始而獲得，為黃色固體(230 毫克)；LC-MS： $t_R = 0.32$ 分鐘， $[M+H]^+ = 168.04$.

2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(265 毫克，1.54 毫莫耳)與 THF 中之 2M 乙胺開始而獲得，為黃色固體(233 毫克)；LC-MS： $t_R = 0.47$ 分鐘， $[M+H]^+ = 182.05$.

2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(265 毫克，1.54 毫莫耳)與異丙胺開始而獲得，為黃色固體(244 毫克)；LC-MS： $t_R = 0.55$ 分鐘， $[M+H]^+ = 196.05$.

2-異丁基氨基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與異丁基胺開始而獲得，為黃色固體 (271 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.64$ 分鐘, $[M+H]^+ = 210.08$.

2-二甲胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與 THF 中之 2M 二甲胺開始而獲得，為黃色固體 (238 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.44$ 分鐘, $[M+H]^+ = 182.08$.

2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與二乙胺開始而獲得，為黃色固體 (192 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.64$ 分鐘, $[M+H]^+ = 210.07$.

2-(乙基-甲基)胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與 N-乙基甲胺開始而獲得，為黃色固體 (235 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.54$ 分鐘, $[M+H]^+ = 196.08$.

2-N-異丁基-N-甲基-胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (300 毫克, 1.74 毫莫耳) 與 N-異丁基甲胺開始而獲得，為黃色固體 (235 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.80$ 分鐘,

$[M+H]^+ = 224.21$.

6-甲基-2-四氫吡咯-1-基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(200毫克，1.16毫莫耳)與四氫吡咯開始而獲得，為黃色固體(200毫克)；LC-MS： $t_R = 0.50$ 分鐘， $[M+H]^+ = 208.00$.

2-環丙胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(500毫克，2.90毫莫耳)與環丙基胺開始而獲得，為黃色固體(336毫克)；LC-MS： $t_R = 0.44$ 分鐘， $[M+H]^+ = 193.98$. ^1H NMR (D_6 -DMSO) δ 0.47 (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.55 (s br, 1H).

2-(環丙基甲基-胺基)-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸，自2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸(250毫克，1.45毫莫耳)與環丙基甲胺開始而獲得，為黃色油(230毫克)；LC-MS： $t_R = 0.57$ 分鐘， $[M+H]^+ = 208.00$.

2-甲氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

將2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸甲酯(5.0克)在2N NaOH水溶液(67毫升)與甲醇(67毫升)中之懸浮液於室溫下攪拌24小時。蒸發甲醇，並在0°C下以25% HCl水溶液使水相酸化。米黃色結晶性固體粉碎析出。將其過濾，以水與庚烷沖洗，及乾燥(3.0克)；LC-MS： $t_R = 0.55$ 分鐘， $[M+H]^+ = 169.01$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 2.50 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 13.7 (s br, 1H).

2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

將 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與 Hunig 氏鹼 (0.8 毫升) 在乙醇 (1.79 毫升) 中之溶液於 70°C 下攪拌 24 小時。蒸發乙醇, 並在 0°C 下以 25% HCl 水溶液使水相酸化, 濃縮, 及藉預備之 HPLC 純化 (X-Bridge), 而得 2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸 (201 毫克), 為黃色固體; LC-MS: $t_R = 0.63$ 分鐘, $[M+H]^+ = 183.04$.

6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 2-乙氧基-6-甲基-胺基-嘧啶-4-羧酸, 自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與正-丙醇開始而獲得, 為黃色固體 (174 毫克); LC-MS: $t_R = 0.72$ 分鐘, $[M+H]^+ = 197.06$.

2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 2-乙氧基-6-甲基-胺基-嘧啶-4-羧酸, 自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與異丙醇開始而獲得, 為黃色固體 (47 毫克); LC-MS: $t_R = 0.71$ 分鐘, $[M+H]^+ = 197.07$.

2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 2-乙氧基-6-甲基-胺基-嘧啶-4-羧酸, 自 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (265 毫克, 1.54 毫莫耳) 與異丁醇開始而獲得, 為黃色固體 (16 毫克); LC-MS: $t_R = 0.80$ 分鐘, $[M+H]^+ = 211.03$.

6-乙基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯

將 S-甲基異硫脲硫酸鹽 (874 毫克, 4.65 毫莫耳) 與 2,4-二酮

基己酸乙酯(800毫克, 4.65毫莫耳)在乙醇(4毫升)中之溶液加熱至80°C, 歷經48小時。然後, 將反應混合物過濾, 蒸發, 並藉預備之TLC純化(使用庚烷/EA 1/1作為溶離劑), 獲得590毫克6-乙基-2-甲硫基-嘓啶-4-羧酸乙酯, 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.91$ 分鐘, $[M+H]^+ = 227.22$. ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H).

6-乙基-2-甲硫基-嘓啶-4-羧酸乙酯

於6-乙基-2-甲硫基-嘓啶-4-羧酸乙酯(600毫克, 2.65毫莫耳)在DCM(20毫升)中之溶液內, 在0°C下, 添加mCPBA(1.37克, 5.57毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌12小時, 然後, 以10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液使反應淬滅, 並以DCM(3 x 40毫升)萃取。將合併之有機層以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發。接著, 使粗製物質藉CC純化(EA/庚烷 1/9), 獲得333毫克標題化合物, 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.80$ 分鐘, $[M+H]^+ = 259.07$.

6-乙基-2-甲硫基-嘓啶-4-羧酸

a) 於6-乙基-2-甲硫基-嘓啶-4-羧酸乙酯(590毫克, 2.61毫莫耳)在乙醇(12毫升)與THF(12毫升)中之溶液內, 添加2M LiOH水溶液(4毫升)。將混合物在室溫下攪拌12小時, 然後以1N HCl水溶液中和。將水溶液以醋酸乙酯萃取3次, 並使合併之有機層蒸發至乾涸, 獲得510毫克6-乙基-2-甲硫基-嘓啶-4-羧酸, 為白色固體; LC-MS: $t_R = 0.75$ 分鐘, $[M+H]^+ = 199.02$.

b) 於 6-乙基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸 (510 毫克, 2.57 毫莫耳) 在 DCM (15 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 添加 mCPBA (1.33 克, 5.40 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 12 小時, 然後, 以 10% Na₂S₂O₃ 水溶液使反應淬滅, 並以 DCM (3 x 20 毫升) 萃取。將合併之有機層以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發。接著, 使粗製物質藉預備之 TLC 純化 (DCM/MeOH 4/1), 獲得 325 毫克標題化合物, 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.54$ 分鐘, $[M+H]^+ = 231.05$.

2-甲硫基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸乙酯

標題化合物係類似 6-乙基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯, 自 2,4-二酮基-庚酸乙酯 (4.0 克) 與 S-甲基-異硫脲硫酸鹽開始而獲得, 為黃色油 (3.35 克); LC-MS: $t_R = 0.99$ 分鐘, $[M+H]^+ = 240.97$.
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (m, 3H), 1.44 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 4.47 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H).

2-甲硫基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸乙酯

標題化合物係類似 6-乙基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯, 自 2-甲硫基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸乙酯開始而獲得, 為黃色固體 (107 毫克); LC-MS: $t_R = 0.85$ 分鐘, $[M+H]^+ = 272.96$.

2-甲硫基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 6-乙基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸, 自 2-甲硫基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸乙酯開始而獲得, 為黃色固體 (371 毫克); LC-MS: $t_R = 0.65$ 分鐘, $[M+H]^+ = 244.95$.

6-異丁基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯

標題化合物係類似 6-乙基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯, 自

6-甲基-2,4-二酮基-庚酸乙酯(3.5克)與S-甲基-異硫脲硫酸鹽開始而獲得，為黃色油(2.31克)；LC-MS： t_R = 1.03分鐘， $[M+H]^+ = 254.98$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.67 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H).

6-異丁基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸乙酯

標題化合物係類似6-乙基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸乙酯，自6-異丁基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯開始而獲得，為黃色固體(107毫克)；LC-MS： t_R = 0.91分鐘， $[M+H]^+ = 286.97$.

6-異丁基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似6-乙基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸，自6-異丁基-2-甲硫基-嘧啶-4-羧酸乙酯開始而獲得，為米黃色固體(610毫克)；LC-MS： t_R = 0.72分鐘， $[M+H]^+ = 258.93$.

6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-羧酸

於6-乙基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸(325毫克，1.41毫莫耳)在THF(5毫升)中之溶液內，添加水中之70%乙胺(2.0毫升)。將混合物在70°C下攪拌過夜。然後，使其蒸發至乾涸，並藉預備之TLC純化(DCM/MeOH中之7N NH_3 4/1)，獲得6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-羧酸，為黃色油(200毫克)；LC-MS： t_R = 0.58分鐘， $[M+H]^+ = 194.07$ 。 ^1H NMR ($CDCl_3$)： δ 1.34 (m, 6H), 2.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 11.0 (s br, 1H).

2-甲胺基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸

將40%甲胺水溶液(5毫升)與2-甲烷磺醯基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸(150毫克，0.614毫莫耳)之溶液加熱至70°C，歷經2小時。

然後蒸發反應混合物，並使粗製化合物溶於3N NaOH溶液(10毫升)中。將水溶液以EtOAc(5毫升)洗滌，接著以25% HCl水溶液調整至pH 3，且最後以DCM(3 x 15毫升)萃取。使合併之DCM萃液以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得2-甲氨基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸，為米黃色粉末(128毫克)；LC-MS： t_R = 0.56分鐘， $[M+H]^+$ = 196.00.

6-異丁基-2-甲氨基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似2-甲氨基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸，自6-異丁基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸開始而獲得，為米黃色固體(84毫克)；LC-MS： t_R = 0.63分鐘， $[M+H]^+$ = 209.99.

2-二甲氨基-6-異丁基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似2-甲氨基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸，自6-異丁基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸與40%二甲胺水溶液開始而獲得，為米黃色固體(132毫克)；LC-MS： t_R = 0.78分鐘， $[M+H]^+$ = 224.03.

6-異丁基-2-異丙基氨基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似2-甲氨基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸，自6-異丁基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸與異丙胺開始而獲得，為米黃色固體(103毫克)；LC-MS： t_R = 0.77分鐘， $[M+H]^+$ = 238.04.

2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-羧酸

於6-乙基-2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-羧酸乙酯(100毫克，0.39毫莫耳)在乙醇(4毫升)中之溶液內，添加乙醇鈉(134毫克，1.94毫莫耳)。將反應混合物攪拌2小時，蒸發乙醇，並使殘留物溶於EtOAc(25毫升)中。將有機溶液以1M KHSO₄水溶液，

接著以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得 2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-羧酸，為黃色油 (35 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.72$ 分鐘， $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197.07$ 。

2-甲氧基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-羧酸，自 2-甲氧基-6-丙基-嘧啶-4-羧酸乙酯、 KOtBu 及甲醇開始而獲得，為米黃色固體 (84 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.71$ 分鐘， $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196.96$ 。

6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-羧酸

標題化合物係類似 2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-羧酸，自 6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-羧酸乙酯、 KOtBu 及甲醇開始而獲得，為黃色油 (82 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.77$ 分鐘， $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210.96$ 。

3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲醛

3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲醛係按照文獻程序 (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905)，製自市購可得之 2-乙基-6-甲基-酚； ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.30 (s br, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 9.83 (s, 1H)。

4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲醛

將碳酸鉀 (4.38 克，32 毫莫耳) 添加至 3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲醛 (2.6 克，16 毫莫耳) 在丙酮 (70 毫升) 中之經攪拌溶液內。然後逐滴添加溴化苄 (2.07 毫升，17 毫莫耳)，並將反應混合物加熱至 60°C ，歷經 3 小時。將此懸浮液過濾，蒸發濾

液，且使粗產物於矽膠上藉 CC 純化，以庚烷：EA 9:1 溶離，而得 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲醛 (3.66 克)，為無色油； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸

使 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲醛 (1.4 克，5.5 毫莫耳) 溶於丙酮 (20 毫升) 中，並慢慢添加至 KMnO_4 (1.74 克，11 毫莫耳) 在 20% 丙酮水溶液 (25 毫升) 中之冷溶液內。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後蒸發丙酮。以 10% 檸檬酸 (60 毫升) 使殘留水相酸化，且以 DCM (80 毫升，60 毫升，60 毫升) 萃取。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物於矽膠上藉 CC 純化，以庚烷：EA (5:1 至 2:1) 溶離，而得 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸 (1.16 克)，為灰白色固體；LC-MS： $t_R = 0.56$ 分鐘*； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.53-7.36 (m, 5H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 12.0 (s br, 1H).

3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈

標題化合物係按照文獻程序 (A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* **55** (1999) 13265-13268)，製自 3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲醛；LC-MS： $t_R = 0.90$ 分鐘； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.63 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 7.30 (s, 2H).

(S)-4-(3-胺基-2-羥基丙氧基)-3-乙基-5-甲基苯甲腈

a) 於 3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈 (5.06 克, 31.4 毫莫耳) 在 THF (80 毫升) 中之溶液內, 添加 PPh_3 (9.06 克, 34.5 毫莫耳) 與 (R)-縮水甘油 (2.29 毫升, 34.5 毫莫耳)。使混合物冷卻至 0°C , 然後添加甲苯中之 DEAD (15.8 毫升, 34.5 毫莫耳)。將混合物攪拌 18 小時, 同時溫熱至室溫。蒸發溶劑, 並使粗產物於矽膠上藉 CC 純化, 以庚烷: EA 7:3 溶離, 而得 3-乙基-5-甲基-4-環氧乙烷基甲氧基-苯甲腈 (5.85 克), 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.96$ 分鐘; $[\text{M}+42]^+ = 259.08$.

b) 使上述環氧化物溶於甲醇中之 7N NH_3 (250 毫升) 內, 並將溶液在 65°C 下攪拌 18 小時。蒸發溶劑, 獲得粗製 (S)-4-(3-胺基-2-羥基丙氧基)-3-乙基-5-甲基苯甲腈 (6.23 克), 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.66$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 235.11$.

N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

a) 於 (S)-4-(3-胺基-2-羥基丙氧基)-3-乙基-5-甲基苯甲腈 (6.23 克, 26.59 毫莫耳) 之溶液中, 添加乙醇酸 (2.43 克, 31.9 毫莫耳)、HOBt (4.31 克, 31.9 毫莫耳) 及 EDC 鹽酸鹽 (6.12 克, 31.9 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 18 小時, 然後, 將其以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋, 並以 EA 萃取兩次, 使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉 CC 以含有 8% 甲醇之 DCM 純化, 而得 (S)-N-[3-(4-氰基-2-乙基-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺 (7.03 克), 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.74$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293.10$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.48-3.56 (m,

3H), 3.70-3.90 (m, 3H), 4.19 (s, br, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.38 (s, 1H).

b) 根據文獻程序 (例如 E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905), 使上述脛轉化成 N-羥基-苯甲脒; LC-MS: t_R = 0.51 分鐘; $[M+H]^+$ = 326.13; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1.17 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 5.27 (s br, 1H), 5.58 (s br, 1H), 5.70 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 9.46 (s br, 1H).

外消旋 -4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧五環-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒

標題化合物係藉由使市購可得之 4-羥基-3,5-二甲基-苯甲脛以 D,L- α - β -亞異丙基甘油, 於 Mitsunobu 條件下, 在 PPh_3 與 DEAD 存在下, 於 THF 中 O-烷基化而製成。然後, 根據文獻程序 (例如 E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905), 使脛轉變成羥基脒; LC-MS: t_R = 0.67 分鐘; $[M+H]^+$ = 295.06; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 7.54 (s, 2H).

4-溴基-2-乙基-6-甲基-苯胺

標題化合物係按照文獻程序 (R. A. Benkeser, R. A. Hickner, D. I. Hoke, O. H. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 5289-5293), 製自市購可得之 2-乙基-6-甲基-苯胺; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.61 (s br, 2H), 7.09 (s, 2H).

4-胺基-3-乙基-5-甲基-苯甲腈

標題化合物係按照文獻程序 (J. Zanon, A. Klapars, S. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 2890-2891)，製自 4-溴基-2-乙基-6-甲基-苯胺； ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.52 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.10 (s br, 2H), 7.25 (s br, 2H).

4-溴基-3-乙基-5-甲基-苯甲腈

標題化合物係按照文獻程序 (M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria Jr., *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2426-2429)，製自 4-胺基-3-乙基-5-甲基-苯甲腈與溴化銅(II)； ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.37 (s, 1H).

3-(4-氰基-2-乙基-6-甲基-苯基)-丙酸乙酯

標題化合物係按照文獻程序 (G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, R. Bernini, *Synlett* **8** (2003) 1133-1136)，製自 4-溴基-3-乙基-5-甲基-苯甲腈與市購可得之丙烯醛二乙基縮醛；LC-MS: $t_R = 0.91$ 分鐘； ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.2 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.70 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.03 (m, 2H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34 (s, 1H).

3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯基]-丙酸乙酯

根據文獻程序，使用三乙胺作為鹼 (例如 E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905)，使 3-(4-氰基-2-乙基-6-甲基-苯基)-丙酸乙酯轉變成其相應之羥基脒；LC-MS: $t_R = 0.77$ 分鐘； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.52$ ； ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 1.19 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.68 (s br, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

4-羥基-3-甲氧基-5-甲基-苯甲腈

標題化合物係類似文獻程序(參閱3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈),製自市購可得之2-羥基-3-甲氧基-甲苯;LC-MS: t_R = 0.84 分鐘。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.27 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H).

3-氯基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈

標題化合物係類似文獻程序(參閱3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈),製自市購可得之2-氯基-6-甲基-酚;LC-MS: t_R = 0.85 分鐘。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.33 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

4-羥基-2-甲氧基-苯甲腈

標題化合物係類似文獻程序(參閱3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈),製自市購可得之4-羥基-2-甲氧基-苯甲醛;LC-MS: t_R = 0.74 分鐘。 ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 3.84 (s, 3H), 6.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 10.6 (s, 1H).

4-羥基-2-甲基-苯甲腈

使4-甲氧基-2-甲基苯甲腈(5.0克, 33.97毫莫耳)在DCM(150毫升)中之溶液冷卻至 0°C ,然後逐滴添加DCM溶液中之1M BBr_3 (136毫升, 136毫莫耳)。使反應混合物達到室溫,接著於 45°C 下持續攪拌5天。然後添加冰水(500毫升),並將反應混合物攪拌1小時,接著添加飽和 NaHCO_3 水溶液(250毫升)。將混合物以DCM(200毫升,然後4 x 100毫升)萃取,且使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥,過濾,及蒸發,而得標題化合物,為褐色固體(4.7克);LC-MS: t_R = 0.76 分鐘。 ^1H NMR

(D₆-DMSO) : δ 2.38 (s, 3H), 6.73 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 10.49 (s, 1H).

N-((R)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈與 (S)-縮水甘油開始而獲得，為黃色油 (1.36 克)；LC-MS : $t_R = 0.51$ 分鐘， $[M+H]^+ = 326.00$.

(S)-2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 4-羥基-3,5-甲基-苯甲腈與 (R)-縮水甘油開始而獲得，為白色固體 (0.90 克)；LC-MS : $t_R = 0.47$ 分鐘， $[M+H]^+ = 311.98$.

(R)-2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 4-羥基-3,5-甲基-苯甲腈與 (S)-縮水甘油開始而獲得，為黃色油 (0.60 克)；LC-MS : $t_R = 0.47$ 分鐘， $[M+H]^+ = 311.99$.

(S)-2-羥基-N-(2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基]-丙基)-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 4-羥基-3-

甲氧基-5-甲基-苯甲腈開始而獲得，為帶紅色油(1.3克)；

LC-MS: $t_R = 0.49$ 分鐘, $[M+H]^+ = 327.98$.

(S)-N-(-3-[2-氯基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 3-氯基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈開始而獲得，為米黃色蠟狀物(1.1克)；

LC-MS: $t_R = 0.48$ 分鐘, $[M+H]^+ = 331.94$.

(S)-2-羥基-N-(2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-3-甲氧基-苯氧基]-丙基)-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 4-羥基-2-甲氧基-苯甲腈開始而獲得，為米黃色蠟狀物(0.52克)；

LC-MS: $t_R = 0.45$ 分鐘, $[M+H]^+ = 313.91$.

(S)-2-羥基-N-(2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-3-甲基-苯氧基]-丙基)-乙醯胺

標題化合物係類似 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，自 4-羥基-2-甲基-苯甲腈開始而獲得，為米黃色油(1.0克)；LC-MS: $t_R = 0.35$ 分鐘, $[M+H]^+ = 297.99$.

(R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍圓-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍圓-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，使用 L- α - β -亞異丙基

甘油獲得，為白色固體(0.81克)；LC-MS： t_R = 0.66分鐘， $[M+H]^+ = 295.00$.

(R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，使用D- α - β -亞異丙基甘油獲得，為黃色泡沫物(0.34克)；LC-MS： t_R = 0.67分鐘， $[M+H]^+ = 295.01$.

(R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，自3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲脒與L- α - β -亞異丙基甘油開始而獲得，為米黃色油(0.86克)；LC-MS： t_R = 0.67分鐘， $[M+H]^+ = 308.99$.

(S)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，自3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲脒與D- α - β -亞異丙基甘油開始而獲得，為黃色油(0.77克)；LC-MS： t_R = 0.68分鐘， $[M+H]^+ = 308.99$.

(R)-3-氯基-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-5-甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，自3-氯基-4-羥基-5-甲

基-苯甲腈與L- α - β -亞異丙基甘油開始而獲得，為無色油(1.39克)；LC-MS： t_R = 0.66分鐘， $[M+H]^+ = 314.96$.

(R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3-甲氧基-5-甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，自4-羥基-3-甲氧基-5-甲基-苯甲腈與L- α - β -亞異丙基甘油開始而獲得，為米黃色油(1.16克)；LC-MS： t_R = 0.65分鐘， $[M+H]^+ = 311.0$.

(R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-2-甲氧基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，自4-羥基-2-甲氧基-苯甲腈與L- α - β -亞異丙基甘油開始而獲得，為米黃色油(2.46克)；LC-MS： t_R = 0.62分鐘， $[M+H]^+ = 296.97$.

(R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-2-甲基-苯甲脒

標題化合物係類似外消旋-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒，自4-羥基-2-甲基-苯甲腈與L- α - β -亞異丙基甘油開始而獲得，為米黃色油(0.65克)；LC-MS： t_R = 0.62分鐘， $[M+H]^+ = 281.0$.

4-苄氧基-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒

a) 使3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈(6.0克，37毫莫耳)溶於乙腈(80毫升)中，並添加 K_2CO_3 (10.1克，73毫莫耳)與溴化苄(6.56克，38毫莫耳)。將所形成之懸浮液在60°C下攪拌18小

時，然後添加水(100 毫升)，且收集有機相。以 EtOAc (100 毫升) 萃取水相，並將合併之有機萃液以水，接著以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，蒸發，及藉 CC 純化(以庚烷/EtOAc 9:1 溶離)，而得 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲腈，為黃色油(7.02 克)；LC-MS： $t_R = 1.11$ 分鐘， $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293.16$ 。

b) 於上述苯甲腈中間物(540 毫克，2.15 毫莫耳)在 MeOH (120 毫升)中之溶液內，添加羥胺鹽酸鹽(448 毫克，6.45 毫莫耳)與 NaHCO_3 (632 毫克，7.52 毫莫耳)。在過濾之前，將反應混合物於 60°C 下攪拌 18 小時，然後冷卻至室溫。蒸發濾液，並溶於 DCM 中，以水，接著以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得標題化合物(420 毫克)，為黃色油；LC-MS： $t_R = 0.79$ 分鐘， $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285.14$ 。

4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸醯肼

於 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸(8.3 克，30.7 毫莫耳)在 DCM (300 毫升)中之溶液內，添加 DIPEA (10.7 毫升)，並使混合物冷卻至 0°C ，然後添加 PyBOP (14.5 克，33.8 毫莫耳)。10 分鐘後，逐滴添加 1M 肼在 THF 中之溶液(100 毫升)，且使混合物在 2 小時期間慢慢溫熱至室溫。接著，將反應混合物以飽和 NaHCO_3 水溶液，接著以鹽水洗滌。收集有機相，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得標題化合物(24 克，40% 純度)，為黃色蠟狀物；LC-MS： $t_R = 0.82$ 分鐘； $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285.10$ 。

N-羥基-4-乙烯基-苯甲脒

根據文獻程序，使用羥胺鹽酸鹽與 NaHCO_3 作為鹼(例如 E.

Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* **2003**, 899-905) , 使 4-氟基苯乙炔轉變成其相應之羥基脒 ; LC-MS : $t_R = 0.55$ 分鐘 ; $[M+H]^+ = 163.04$; ^1H NMR (D_4 -甲醇) : δ 4.86 (s br, 3H), 5.30 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

4-烯丙基-N-羥基-苯甲脒

標題化合物係類似 N-羥基-4-乙炔基-苯甲脒 , 自 3-(4-氟基苯基)-1-丙炔開始而獲得 ; LC-MS : $t_R = 0.59$ 分鐘 , $[M+H]^+ = 177.03$.

N-羥基-4-(2-羥基-乙基)-苯甲脒

標題化合物係類似 N-羥基-4-乙炔基-苯甲脒 , 自 4-(2-羥乙基)-苯甲脒開始而獲得 ; LC-MS : $t_R = 0.51$ 分鐘 , $[M+H]^+ = 181.27$.

[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-苯基]-醋酸甲酯

標題化合物係類似 N-羥基-4-乙炔基-苯甲脒 , 自 4-(氟基苯基)醋酸甲酯開始而獲得 ; LC-MS : $t_R = 0.59$ 分鐘 , $[M+H]^+ = 209.07$.

2,2-二甲基-[1,3]二氧陸園-5-基)-甲醇

標題化合物係按照 B. Xu, A. Stephens, G. Kirschenheuter, A.F. Crealin, X. Cheng, J. Sennelo, M : Cattaneo, M.L. Zighetti, A. Chen, S.-A. Kim, H.S. Kim, N. Bischofberger, G. Cook, K.A. Jacobson, *J. Med. Chem* **45**(2002), 5694-5709 中所予之程序製成。

4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧陸園-5-基甲氧基)-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒

標題化合物係類似 4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒 , 藉由使 3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲脒以 2,2-二甲基-[1,3]二氧陸園-5-基)-甲醇於 Mitsunobu 條

件下 O-烷基化而製成；LC-MS： $t_R = 0.71$ 分鐘； $[M+H]^+ = 323.03$.

N-羥基-2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧甲脒

a) 於 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸 (1.27 克，6.53 毫莫耳) 在乙醇 (20 毫升) 中之溶液內，添加濃 H_2SO_4 (4 毫升)。將反應混合物於 $80^\circ C$ 下攪拌 18 小時，然後蒸發。使殘留物溶於 EtOAc 中，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製化合物於矽膠上藉 CC 純化 (以庚烷/EtOAc 4:1 溶離)，而得 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸乙酯，為黃色油 (1.46 克)；LC-MS： $t_R = 0.97$ ； $[M+H]^+ = 224.49$.

b) 將 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸乙酯 (1.46 克，6.54 毫莫耳) 在 MeOH 中之 3M NH_3 (50 毫升) 內之溶液於 $60^\circ C$ 下攪拌 1 天。蒸發揮發性物質，獲得粗製 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸醯胺，為淡黃色固體 (1.24 克)；LC-MS： $t_R = 0.59$ ； $[M+H]^+ = 195.0$.

c) 於 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸醯胺 (1.24 克，6.4 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之懸浮液內，添加吡啶 (2.53 毫升，25.6 毫莫耳)，接著為 TFFA (2.7 毫升，19.2 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 4 小時，然後以水使反應淬滅。以 DCM 萃取混合物。將有機相以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，並以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。於矽膠上藉 CC 純化 (以庚烷/EtOAc 4:1 溶離)，獲得 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-甲脒，為黃色油 (2.81 克)；LC-MS： $t_R = 0.89$ ； $[M+H]^+ = 177.04$.

d) 將 2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-甲脒 (2.8 克，16.0 毫莫耳) 添加至 $NaHCO_3$ (4.71 克，56.1 毫莫耳) 與羥胺鹽酸鹽 (3.34 克，

48.1 毫莫耳) 在 MeOH (20 毫升) 中之懸浮液內。將反應混合物在室溫下攪拌 1 天，並過濾，及蒸發。使殘留物溶於 DCM 中，以水，接著以鹽水洗滌，並乾燥，而得 N-羥基-2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧甲脒，為黃色油 (1.38 克)；LC-MS: $t_R = 0.55$ ； $[M+H]^+ = 209.96$.

2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚 (中間物 1)

a) 於 2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸 (200 毫克，1.02 毫莫耳) 與 DIPEA (0.43 毫升) 在 DMF (100 毫升) 中之溶液內，添加 TBTU (395 毫克，1.23 毫莫耳)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，然後添加 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸醯肼。持續攪拌 1 小時，接著，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。以 EtOAc 萃取水相，且使合併之有機相以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得褐色油。使此油溶於 THF (5.0 毫升) 中，並添加 Burgess 試劑 (155 毫克，0.65 毫莫耳)。將反應混合物在微波條件下加熱至 110°C ，歷經 15 分鐘。蒸發反應混合物，並藉預備之 TLC 純化 (以庚烷/EA 9:1 溶離)，而得 {4-[5-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-嘧啶-2-基}-異丙基-胺，為黃色油 (125 毫克，56%)；LC-MS: $t_R = 1.16$ ； $[M+H]^+ = 444.08$.

b) 使上述苄氧基衍生物 (360 毫克，0.813 毫莫耳) 溶於 EtOAc (3.0 毫升) 中，並添加 33% HBr 在 AcOH 中之溶液 (1 毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後以 EtOAc 稀釋，且以飽和 NaHCO_3 水溶液中和。收集有機相，並再一次以飽和

NaHCO₃ 水溶液洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得殘留物，使其藉預備之 HPLC 純化，獲得標題化合物 (140 毫克)，為米黃色固體；LC-MS：t_R = 1.00；[M+H]⁺ = 354.42.

2-乙基-4-[5-(2-異丁基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚 (中間物 2)

標題化合物係類似 2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚，自 2-異丁基氨基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸開始而獲得；LC-MS：t_R = 1.05 分鐘，[M+H]⁺ = 368.24.

2-乙基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚 (中間物 3)

標題化合物係類似 2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚，自 2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸開始而獲得；LC-MS：t_R = 1.03 分鐘，[M+H]⁺ = 355.05.

2-乙基-4-[5-(2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚 (中間物 4)

標題化合物係類似 2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚，自 2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸開始而獲得；LC-MS：t_R = 1.08 分鐘，[M+H]⁺ = 369.08.

2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-6-甲基-酚 (中間物 5)

標題化合物係類似 2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-甲基-酚 (中間物 1)，使用 Lawesson 試劑 (1.3 當量) 替代 Burgess 試劑，供進行環化作用，在微波條件 (30 分鐘，110°C) 下獲得；LC-MS：t_R = 1.03 分鐘，[M+H]⁺ =

370.31.

2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-6-甲基-酚(中間物6)

標題化合物係類似2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-6-甲基-酚(中間物5)，自2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸開始而獲得；LC-MS： $t_R = 1.06$ 分鐘， $[M+H]^+ = 383.85$ 。

2-乙基-4-[5-(2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-6-甲基-酚(中間物7)

標題化合物係類似2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-6-甲基-酚(中間物5)，自2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸開始而獲得；LC-MS： $t_R = 1.14$ 分鐘， $[M+H]^+ = 385.00$ 。

異丙基-{4-甲基-6-[3-(4-乙烯基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-嘧啶-2-基}-胺(中間物8)

於2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸(1.9克，11.8毫莫耳)在DMF(25毫升)中之懸浮液內，添加HOBt(1.8克，13.4毫莫耳)，接著為EDC(2.6克，13.4毫莫耳)。將反應混合物攪拌40分鐘，直到獲得透明溶液為止，並添加N-羥基-4-乙烯基-苯甲脒(2.09克，10.7毫莫耳)在DMF(20毫升)中之溶液。2小時後，將EtOAc(320毫升)添加至反應混合物中，然後，將溶液以飽和NaHCO₃水溶液(3 x 100毫升)，以鹽水洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得紅色油。使此油溶於二氧陸圓(50毫升)中，且將溶液加熱至95°C，歷經2小時。蒸發反

應混合物，並在矽膠上藉CC純化，獲得標題化合物，為黃色油(2.79克)；LC-MS： $t_R = 1.12$ ； $[M+H]^+ = 321.95$.

4-[3-(4-烯丙基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-嘓啶-2-基}-異丙基-胺(中間物9)

標題化合物係類似異丙基-{4-甲基-6-[3-(4-乙烯基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-嘓啶-2-基}-胺，自4-烯丙基-N-羥基-苯甲脒開始而獲得；LC-MS： $t_R = 1.14$ 分鐘， $[M+H]^+ = 336.04$.

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙酸鹽酸鹽(中間物10)

a) 在標準條件下，使用EDC (1.5當量)、HOBt (1.5當量)及DIPEA (2.0當量)，使已溶於DMF (10毫升)中之2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸(500毫克，2.56毫莫耳)偶合至3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯基]-丙酸乙酯(786毫克，2.79毫莫耳)，獲得羥基脒酯中間物。使此物質溶於二氧陸圀(20毫升)中，並將所形成之溶液在85°C下攪拌18小時。於真空中移除溶劑，且使粗產物在矽膠上藉CC純化，而得所要之3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙酸乙酯(0.87克)。

b) 以6N HCl水溶液(69毫升)使上述乙酯水解，獲得3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙酸鹽酸鹽，為黃色粉末(825毫克)；LC-MS： $t_R = 1.05$ 分鐘； $[M+H]^+ = 410.02$.

4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-酚(中間物11)

a) 於 2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸 (5.56 克, 27.0 毫莫耳毫莫耳) 與 4-苄氧基-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒 (7.69 克, 27 毫莫耳) 在 DMF (80 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下添加 EDC (6.74 克, 35.2 毫莫耳) 與 HOBt (4.75 克, 35.2 毫莫耳)。於室溫下持續攪拌 2 小時, 然後, 將反應混合物以 EtOAc 稀釋, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。以 EtOAc 萃取水相, 且使合併之有機萃液以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得褐色油。使此油溶於二氧陸園 (30 毫升) 中, 並將溶液加熱至 85°C, 歷經 18 小時。蒸發反應混合物, 及藉 CC 純化 (以庚烷/EA 9:1 溶離), 而得 {4-[3-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-嘧啶-2-基}-二乙基-胺, 為黃色油 (4.3 克, 35%); LC-MS: $t_R = 1.35$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.48$.

b) 使上述苄氧基衍生物 (4.3 克, 9.4 毫莫耳) 溶於 THF (300 毫升) 中, 並添加 Pd/C (600 毫克), 接著為 AcOH (5 毫升)。將反應混合物在 H_2 大氣下攪拌 1 小時, 然後過濾, 及蒸發。使殘留物藉 CC 純化 (以庚烷/EtOAc 9:1 溶離), 而得標題化合物 (2.61 克), 為黃色結晶性固體; LC-MS: $t_R = 1.17$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368.10$. ^1H NMR (D_6 -DMSO) δ 1.19 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 8.96 (s br, 1H).

(S)-二乙基-{4-[3-(3-乙基-5-甲基-4-環氧乙烷基甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-嘧啶-2-基}-胺 (中間物 12)

於 4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-酚 (700 毫克, 1.90 毫莫耳) 在異丙醇 (12 毫升) 中

之溶液內，添加 3M NaOH 水溶液 (4 毫升) 與 R-環氧氯丙烷 (1.49 毫升，19.0 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時，然後以 EtOAc 稀釋，並以 1M NaOH 水溶液，接著以鹽水洗滌。使有機相以 Na₂SO₄ 脫水乾燥，過濾，蒸發，及藉 CC 純化 (以庚烷/EtOAc 4:1 溶離)，而得標題化合物，為黃色油 (882 毫克)；LC-MS：t_R = 1.23；[M+H]⁺ = 424.04. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (m, 3H), 2.94 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.76 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.83 (dd, J = 11.0, 5.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯基}-乙醇 (中間物 13)

於 2-二乙胺基-6-甲基嘓啶-4-羧酸 (1.31 克，6.28 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之懸浮液內，添加 DIPEA (3.23 毫升，18.8 毫莫耳)，接著為 TBTU (2.62 克，8.17 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，然後添加 N-羥基-4-(2-羥基-乙基)-苯甲脒 (1.24 克，6.91 毫莫耳)。於攪拌 1 小時後，以 EtOAc 稀釋反應混合物，並將溶液以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌。以 EtOAc 萃取水相，且使合併之有機萃液以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製羥基脒酯中間物 (3.56 克)。使此物質溶於二氧陸園 (50 毫升) 中，並將所形成之溶液在 85°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，且使粗產物藉 CC 純化 (以 EtOAc/庚烷 1:4 溶離)，獲得 2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯基}-乙醇，為黃色固體 (1.30 克)；LC-MS：t_R = 1.07 分鐘；

$[M+H]^+ = 354.07$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.45 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.95 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). (4-{3-[4-(2-胺基-乙基)-苯基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-嘓啶-2-基)-二乙基-胺 (中間物 14)

a) 於 2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯基}-乙醇 (1.2 克, 3.40 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之溶液內, 添加 DIPEA (5.09 毫莫耳), 接著為氯化甲烷磺醯 (466 毫克, 4.07 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 1 小時, 然後以 EtOAc 稀釋, 並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。以 EtOAc 萃取水相, 且使合併之有機相以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得甲烷磺酸鹽中間物, 為淡褐色固體 (1.46 克); LC-MS: $t_R = 1.13$ 分鐘; $[M+H]^+ = 432.00$.

b) 使甲烷磺酸鹽中間物 (1.46 克, 3.40 毫莫耳) 溶於 DMF (10 毫升) 中, 並添加 NaN_3 (1.13 克, 16.97 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 24 小時, 然後以 EtOAc 稀釋, 且以水與鹽水洗滌。使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得疊氮化物中間物, 為黃色油 (1.45 克); LC-MS: $t_R = 1.20$ 分鐘; $[M+H]^+ = 379.07$.

c) 將三苯膦 (1.33 克, 5.09 毫莫耳) 添加至疊氮化物衍生物 (1.28 克) 在 THF (30 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於室溫下攪拌 4 天, 然後蒸發, 並使殘留物藉預備之 HPLC 純化, 而得 (4-{3-[4-(2-胺基-乙基)-苯基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-嘓啶-2-基)-二乙基-胺, 為黃色油 (435 毫克); LC-MS: $t_R = 0.80$ 分

鐘； $[M+H]^+ = 353.1$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯基}-醋酸(中間物 15)

標題化合物係類似 3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙酸鹽酸鹽(中間物 10)，自 2-二乙氨基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸與 [4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-苯基]-醋酸乙酯開始而獲得；LC-MS： $t_R = 1.05$ 分鐘， $[M+H]^+ = 368.04$.

實例 1

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

於 2-乙氨基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸(40 毫克，0.221 毫莫耳)在 DMF (3.0 毫升)中之溶液內，添加 HOBt (36 毫克，0.266 毫莫耳)與 EDC·HCl (47 毫克，0.243 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 5 分鐘，然後添加 (S)-N-(3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺(72 毫克，0.221 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著，將其以醋酸乙酯稀釋，以飽和 NaHCO_3 水溶液與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得羥基脘酯中間物。使此物質溶於二氧陸園(3 毫升)中，並將所形成之溶液在 85°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，且使粗產物藉預備之 HPLC 純化(X-Bridge)，獲得 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑

-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺 (31 毫克)，為黃色結晶性固體；LC-MS: $t_R = 0.88$ 分鐘； $[M+H]^+ = 471.30$. ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1.16 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.34-3.50 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 5.31 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.62 (s br, 1H), 7.69 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.78 (s, 2H).

實例 2

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS: $t_R = 0.96$ 分鐘； $[M+H]^+ = 499.25$. ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 5.30 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.78 (s, 2H).

實例 3

N-((S)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

N-((S)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-

基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： t_R = 1.03 分鐘； $[M+H]^+ = 499.23$. ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.73 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.67 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 5.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H).

實例 4

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： t_R = 0.86 分鐘； $[M+H]^+ = 457.27$. ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.84 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 5.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.63 (s br, 1H), 7.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H).

實例 5

外消旋 -N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；
LC-MS: $t_R = 0.85$ 分鐘； $[M+H]^+ = 443.21$.

實例 6

外消旋 -N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；
LC-MS: $t_R = 0.92$ 分鐘， $[M+H]^+ = 471.25$.

實例 7

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係

類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；
LC-MS： $t_R = 0.92$ 分鐘， $[M+H]^+ = 471.25$ 。

實例 8

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；
LC-MS： $t_R = 0.96$ 分鐘； $[M+H]^+ = 485.31$ 。

實例 9

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-(乙基-甲基胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-(乙基-甲基胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-乙基-甲基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙

基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R = 0.98$ 分鐘； $[M+H]^+ = 471.26$ 。

實例 10

外消旋-N-(3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋-N-(3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸與2-羥基-N-{2-羥基-3-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R = 1.01$ 分鐘； $[M+H]^+ = 485.30$ 。 ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 1.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 5.29 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H)。

實例 11

外消旋-N-(3-{4-[5-(2-二甲胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋-N-(3-{4-[5-(2-二甲胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用6-甲基-2-甲胺基-嘓啶-4-羧酸與2-羥基-N-{2-羥基-3-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R =$

0.94 分鐘； $[M+H]^+ = 457.31$.

實例 12

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-甲氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-甲氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-甲氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R = 0.84$ 分鐘； $[M+H]^+ = 444.19$.

實例 13

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R = 0.92$ 分鐘； $[M+H]^+ = 458.20$.

實例 14

外消旋 -N-(3-{4-[5-(6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R = 0.96$ 分鐘； $[M+H]^+ = 472.23$ 。

實例 15

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

外消旋 -N-(3-{4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺係類似 N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺，使用 2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基胺甲醯胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺製成；LC-MS： $t_R = 0.95$ 分鐘； $[M+H]^+ = 472.21$ 。

實例 16

外消旋 -3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

方法 A

a) 類似實例 1，使 2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸與 4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒偶合，接著環化，獲得 (4-{3-[4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲

氧基)-3,5-二甲基-苯基]-[1,2,4]-噁二唑-5-基]-6-甲基-嘧啶-2-基)-乙基-胺；LC-MS： $t_R = 1.12$ 分鐘； $[M+H]^+ = 440.21$ 。

b) 使上述中間物溶於乙腈/甲醇 1:1 中，然後添加丙醇中之 5N HCl。將混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著以氫氧化銨鹼化，濃縮，並藉預備之 HPLC 純化 (X-Bridge)，獲得外消旋-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，為白色結晶性固體；LC-MS： $t_R = 0.80$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 400.06$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 5.5$ 與 8.8 Hz, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.64 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.65 (s br, 1H), 7.76 (s, 2H)。

方法 B

a) 於 2-氯基-6-甲基嘧啶-4-羧酸 (293 毫克，1.70 毫莫耳) 在 DMF (10 毫升) 中之溶液內，在 $5^\circ C$ 下，添加 HOBt (275 毫克，2.04 毫莫耳) 與 EDC·HCl (358 毫克，1.87 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 5 分鐘，然後添加 4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒 (500 毫克，1.70 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 1 小時，接著，將其以醋酸乙酯稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得羥基脒酯中間物。使此物質溶於二氧陸園 (3 毫升) 中，並將所形成之溶液在 $85^\circ C$ 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑，且使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (X-Bridge)，獲得 2-氯基-4-{3-[4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-3,5-二甲基

-苯基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-嘧啶(93毫克)，為黃色固體。

b)於上述2-氯基-6-甲基-嘧啶中間物(22毫克，0.052毫莫耳)在二氧陸園(1毫升)中之溶液內，添加水中之乙胺70% (0.21毫升，2.61毫莫耳)與2M NaOH水溶液(0.15毫升)。將混合物在70°C下攪拌18小時，然後濃縮，並藉預備之HPLC純化(X-Bridge)，獲得(4-{3-[4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-3,5-二甲基-苯基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-嘧啶-2-基)-乙基-胺(16毫克)，為淡黃色固體；LC-MS: $t_R = 1.12$ 分鐘； $[M+H]^+ = 440.21$ 。

c)按方法A b)中所述，使上述亞異丙基甘油衍生物水解，獲得外消旋-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇。

實例 17

外消旋-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用6-甲基-2-甲胺基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS: $t_R = 0.75$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 386.15$ 。

實例 18

外消旋-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋 -3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋 -3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.85$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 414.15$ 。

實例 19

外消旋 -3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋 -3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋 -3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用2-異丙基-胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.85$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 414.12$ 。

實例 20

外消旋 -3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋 -3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋 -3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；白色結晶性固體；LC-MS： $t_R = 0.90$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 428.25$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 5.5$ 與 8.8 Hz, 1H), 3.79-3.91 (m, 2H), 4.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.96 (d,

$J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.65 (s br, 1H), 7.76 (s, 2H).

實例 21

外消旋 -3-{4-[5-(2-二甲氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋 -3-{4-[5-(2-二甲氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋 -3-{4-[5-(2-乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用 2-二甲基-氨基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.89$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 400.11$.

實例 22

外消旋 -3-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋 -3-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋 -3-{4-[5-(2-乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用 2-二乙基-氨基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 1.02$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 428.02$.

實例 23

外消旋 -3-{4-[5-(2-(乙基-甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋 -3-{4-[5-(2-(乙基-甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋 -3-{4-[5-(2-乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用 2-(乙基-甲基)氨基-6-甲

基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.96$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 414.10$.

實例 24

外消旋-3-{4-[5-(2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋-3-{4-[5-(2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用2-乙氧基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.81$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 401.07$.

實例 25

外消旋-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋-3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用6-甲基-2-丙氧基-嘧啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.87$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 415.08$.

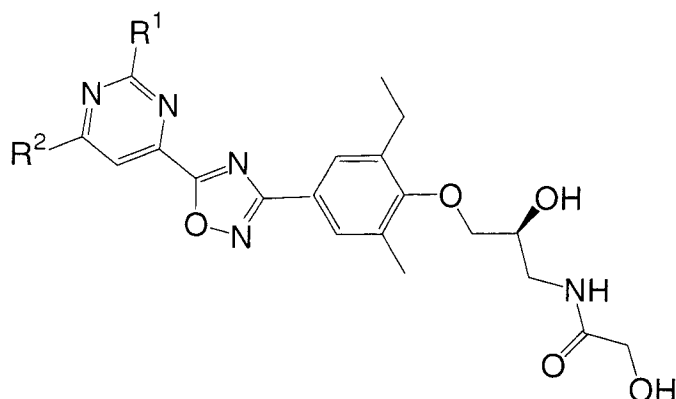
實例 26

外消旋-3-{4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

外消旋-3-{4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇係類似外消旋-3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇，使用2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-

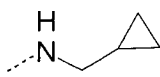
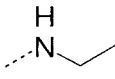
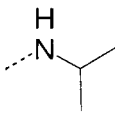
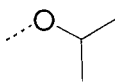
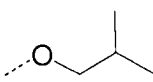
羧酸製成；LC-MS： $t_R = 0.86$ 分鐘*； $[M+H]^+ = 415.09$.

實例 27 至 43



下列實例係類似實例 1 中所示之程序，自 N-((S)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺與適當嘧啶-4-羧酸開始而製成。

實例 編號	R ¹	R ²	LC-MS		量 形式
			t_R [分鐘]	$[M+H]^+$	
27	NHMe	Me	0.80	457.13	28 毫克 白色固體
28		Me	0.91	485.14	86 毫克 黃色固體
29		Me	1.05	513.16	47 毫克 黃色固體
30		Me	0.95	497.16	11 毫克 白色固體
31		Me	0.87	483.06	8 毫克 白色固體

32		Me	0.92	497.16	37 毫克 黃色固體
33		Et	0.93	485.28	72 毫克 黃色固體
34	NHMe	nPr	0.91	485.09	23 毫克 白色固體
35	NHMe	iBu	0.93	498.77	23 毫克 黃色固體
36		iBu	1.02	527.2	28 毫克 無色蠟狀物
37		iBu	1.06	513.12	40 毫克 黃色蠟狀物
38	OMe	Me	0.86	458.05	12 毫克 白色固體
39		Me	0.94	486.31	15 毫克 無色蠟狀物
40		Me	0.99	500.33	79 毫克 黃色固體
41	OEt	Et	0.94	486.10	8 毫克 白色固體
42	OMe	nPr	0.94	486.13	8 毫克 米黃色蠟狀物
43	OMe	iBu	0.97	500.08	47 毫克 無色蠟狀物

實例 28 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.31 (m, 9H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.55

(m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.21 (m, 3H), 4.32 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

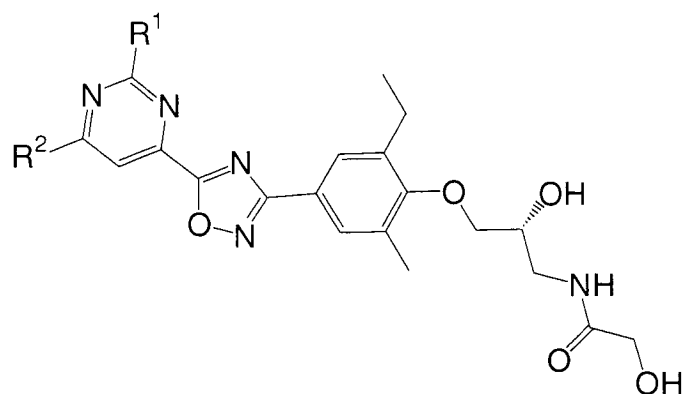
實例 32: ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.32 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 5.60 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

實例 36: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.30 (m, 9H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.05 (s br, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.20 (m, 3H), 4.29 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

實例 38: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.37 (m, 3H), 2.64 (m, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.16 (m, 3H), 4.20 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

實例 42: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.17 (m, 3H), 4.20 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

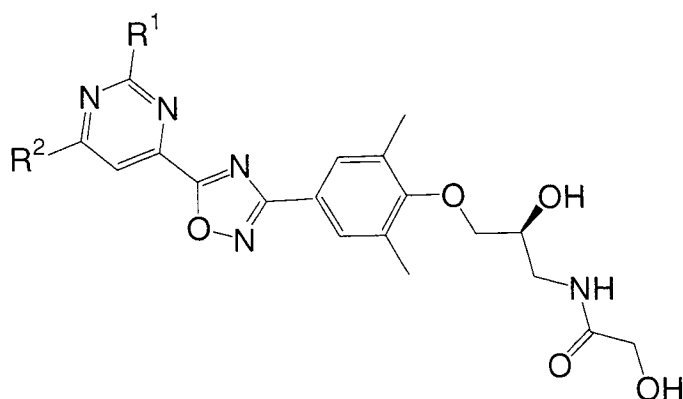
實例 44 至 45



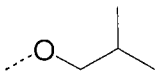
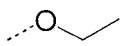
下列實例係類似實例1中所示之程序，自 N-((R)-3-[2-乙基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺與適當嘧啶-4-羧酸開始而製成。

實例 編號	R ¹	R ²	LC-MS		量 形式
			t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
44		Me	1.02	500.49	15 毫克 黃色固體
45		Et	0.95	486.11	7 毫克 黃色固體

實例 46 至 47

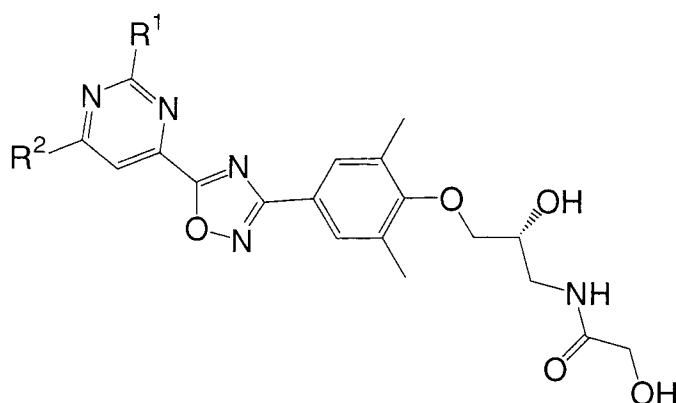


下列實例係類似實例1中所示之程序，自 (S)-2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺與適當嘧啶-4-羧酸開始而製成。

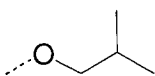
實例 編號	R ¹	R ²	LC-MS		量 形式
			t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
46		Me	0.99	486.53	12 毫克 黃色泡沫物
47		Et	0.92	472.11	9 毫克 白色固體

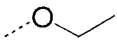
實例 46: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.17 (m, 4H), 4.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (s, 2H).

實例 48 至 49

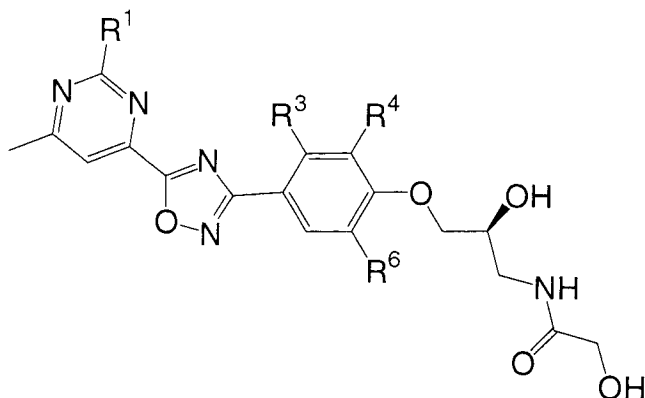


下列實例係類似實例 1 中所示之程序，自 (R)-2-羥基-N-{2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-2,6-二甲基-苯氧基]-丙基}-乙醯胺與適當嘧啶-4-羧酸開始而製成。

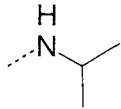
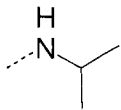
實例 編號	R ¹	R ²	LC-MS		量 形式
			t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
48		Me	0.99	486.36	9 毫克 黃色固體

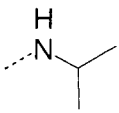
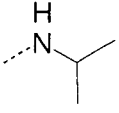
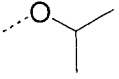
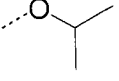
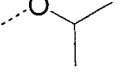
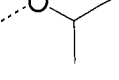
49		Et	0.92	472.09	4 毫克 白色固體
----	---	----	------	--------	--------------

實例 50 至 57



下列實例係類似實例 1 中所示之程序，自 (S)-N-(3-[2-氯基-4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-6-甲基-苯氧基]-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺 (實例 50 與 54) 或 (S)-2-羥基-N-(2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基]-丙基)-乙醯胺 (實例 51 與 55) 或 (S)-2-羥基-N-(2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-3-甲基-苯氧基]-丙基)-乙醯胺 (實例 52 與 56) 或 (S)-2-羥基-N-(2-羥基-3-[4-(N-羥基碳胺基亞胺基)-3-甲氧基-苯氧基]-丙基)-乙醯胺 (實例 53 與 57) 及適當嘧啶-4-羧酸開始而製成。

實例 編號	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	LC-MS		量 形式
					t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
50		H	Me	Cl	0.92	490.781	188 毫克 黃色固體
51		H	OMe	Me	0.88	487.07	13 毫克 米黃色固體

52		Me	H	H	0.86	457.02	40 毫克 米黃色固體
53		OMe	H	H	0.80	473.06	9 毫克 米黃色固體
54		H	Me	Cl	0.93	492.01	19 毫克 白色固體
55		H	OMe	Me	0.90	488.11	2.4 毫克 白色固體
56		Me	H	H	0.88	457.95	17 毫克 米黃色固體
57		OMe	H	H	0.82	473.97	7 毫克 黃色玻璃 物質

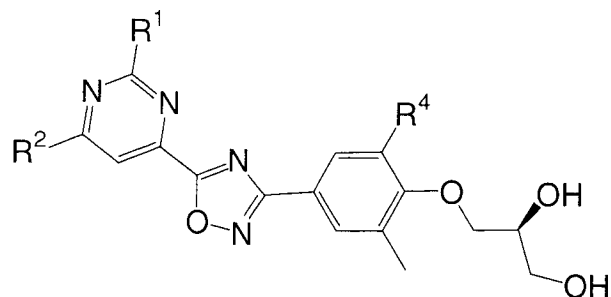
實例 51: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H).

實例 54: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.82 (s br, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.81 (ddd, $J = 14.1, 6.5, 3.3$ Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H).

實例 56: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 2.61 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.19 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.06 (d, $J =$

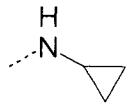
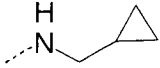
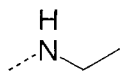
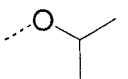
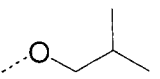
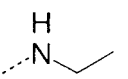
8.8 Hz, 1H).

實例 58 至 73



下列實例係類似實例 16 中所示之方法 A，自 (R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍圈-4-基甲氧基)-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒或 (R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍圈-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒及適當嘧啶-4-羧酸開始而製成。

實例 編號	R ¹	R ²	R ⁴	LC-MS		量 形式
				t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
58	NHMe	Me	Et	0.87	400.07	6 毫克 白色固體
59		Me	Et	0.96	428.09	30 毫克 黃色固體
60		Me	Et	1.00	442.04	23 毫克 黃色油
61		Me	Et	1.11	456.10	24 毫克 黃色油
62		Me	Et	1.00	440.06	23 毫克 黃色固體

63		Me	Et	0.92	425.99	16 毫克 黃色蠟狀物
64		Me	Et	0.97	440.07	18 毫克 白色固體
65		Et	Et	0.96	428.09	63 毫克 黃色固體
66	NHMe	iBu	Et	0.98	442.02	11 毫克 黃色固體
67	NHMe	nPr	Et	0.96	428.11	12 毫克 黃色固體
68	OMe	Me	Et	0.91	401.02	5 毫克 米黃色固體
69		Me	Et	0.98	429.05	15 毫克 白色固體
70		Me	Et	1.03	442.87	61 毫克 黃色固體
71	OMe	nPr	Et	0.99	429.08	18 毫克 米黃色蠟狀物
72	OMe	iBu	Et	1.02	442.91	14 毫克 白色固體
73		Et	Me	0.93	428.01	4 毫克 黃色固體

實例 60: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (m, 5H), 3.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.89 (m, 3H), 4.16 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

實例 65 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.24-1.37 (m, 9H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (m, 5H), 3.20 (s br, 1H), 3.57 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

實例 69 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.81 (s br, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 5.49 (七重峰, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

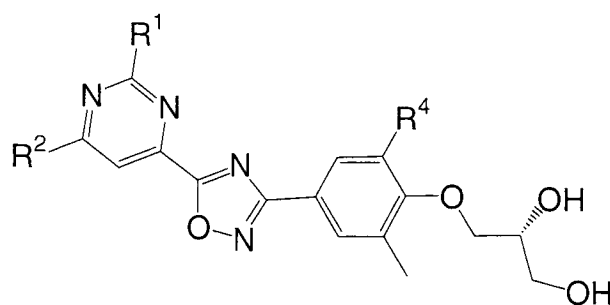
實例 71 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.88 (h, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.74 (s br, 1H), 2.77 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.85 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

實例 74

外消旋 -3-{4-[5-(2-甲氧基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

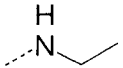
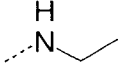
標題化合物係類似實例 16 (方法 A), 自 2-甲氧基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸開始而製成; LC-MS: $t_R = 0.88$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.11$.

實例 75 至 76



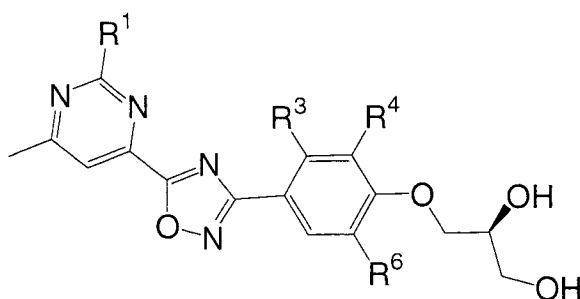
下列實例係類似實例 16 中所示之方法 A, 自 (S)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧五環-4-基甲氧基)-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒

或 (S)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3,5-二甲基-苯甲脒及 6-乙基-2-乙胺基-嘓啖-4-羧酸開始而製成。

實例 編號	R ¹	R ²	R ⁴	LC-MS		量 形式
				t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
75		Et	Et	0.96	428.09	11 毫克 黃色固體
76		Et	Me	0.93	414.07	15 毫克 黃色固體

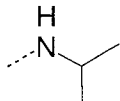
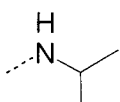
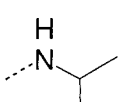
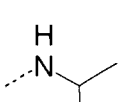
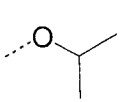
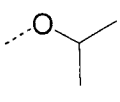
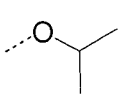
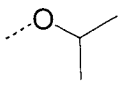
實例 75: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25-1.37 (m, 9H), 2.39 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.89 (s br, 1H), 3.58 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 5.42 (s br, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

實例 77 至 84



下列實例係類似實例 16 中所示之方法 A，自 (R)-3-氯基-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-5-甲基-苯甲脒 (實例 77 與 81) 或 (R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-3-甲氧基-5-甲基-苯甲脒 (實例 78 與 82) 或 (R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-2-甲氧基-苯甲脒 (實例 79 與 83) 或 (R)-4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧伍園-4-基甲氧基)-N-羥基-2-甲基-苯甲脒 (實例 80 與 84) 及適當嘓啖-4-羧酸

開始而製成。

實例 編號	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁶	LC-MS		量 形式
					t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
77		H	Me	Cl	0.96	433.94	12 毫克 黃色固體
78		H	OMe	Me	0.92	430.05	16 毫克 白色固體
79		Me	H	H	0.90	400.06	8 毫克 米黃色固體
80		OMe	H	H	0.83	415.99	16 毫克 無色蠟狀物
81		H	Me	Cl	0.97	434.91	7.5 毫克 白色固體
82		H	OMe	Me	0.94	430.98	14 毫克 白色固體
83		Me	H	H	0.92	401.04	15 毫克 米黃色固體
84		OMe	H	H	0.85	417.00	15 毫克 黃色固體

實例 78: ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.29 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.41 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 7.30 (s, 1H),

7.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H).

實例 83: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.16 (m, 3H), 5.48 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

實例 85

(S)-N-(3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺

a) 於 4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸 (893 毫克, 3.30 毫莫耳) 在 DMF (20 毫升) 中之溶液內, 添加 DIPEA (1.70 毫升, 9.9 毫莫耳), 接著為 TBTU (1.27 克, 3.96 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 15 分鐘, 然後添加 N-羥基-2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧甲脒 (691 毫克, 3.30 毫莫耳)。3 小時後, 以 EtOAc 稀釋反應混合物, 並將有機溶液以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得羥基脒酯中間物。使此物質溶於二氧陸園 (10 毫升) 中, 且將所形成之溶液在 95°C 下攪拌 7 天。於真空中移除溶劑, 並使粗製化合物於矽膠上藉 CC 純化, 獲得所要之 {4-[5-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-嘧啶-2-基}-異丙基-胺 (322 毫克), 為黃色油; LC-MS: $t_R = 1.19$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444.09$.

b) 使上述苄氧基衍生物 (321 毫克, 0.72 毫莫耳) 溶於 EtOAc (3 毫升) 中, 並添加 33% HBr 在醋酸中之溶液 (1 毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時, 然後以 EtOAc 稀釋, 且以飽和 NaHCO_3 水溶液中和。使有機相以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾,

及蒸發，而得 2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-酚 (278 毫克)，為黃色固體；LC-MS： $t_R = 0.99$ ； $[M+H]^+ = 354.05$ 。

c) 類似中間物 1，使 2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-酚與 R-環氧氯丙烷反應，獲得 (S)-{4-[5-(3-乙基-5-甲基-4-環氧乙烷基甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-嘧啶-2-基}-異丙基-胺，為黃色油；LC-MS： $t_R = 1.10$ 分鐘； $[M+H]^+ = 410.55$ 。

d) 將 (S)-{4-[5-(3-乙基-5-甲基-4-環氧乙烷基甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-嘧啶-2-基}-異丙基-胺 (48 毫克，0.12 毫莫耳) 在 MeOH 中之 7M NH_3 (5 毫升) 內之溶液於 65°C 下攪拌 24 小時。在真空中移除揮發性物質，獲得粗製 1-胺基-3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-丙-2-醇，為黃色油 (43 毫克)；LC-MS： $t_R = 0.76$ 分鐘； $[M+H]^+ = 426.80$ 。

e) 於粗製 1-胺基-3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-丙-2-醇 (43 毫克，97 微莫耳) 在 DMF 中之溶液內，添加乙醇酸 (11 毫克，146 微莫耳)、HOBt (20 毫克，146 微莫耳) 及 EDC 鹽酸鹽 (28 毫克，146 微莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後，將其以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液稀釋，並以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機萃液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉預備之 TLC 板，以含有 10% 在 MeOH 中之 7M NH_3 之 DCM 純化，獲得 (S)-N-(3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁

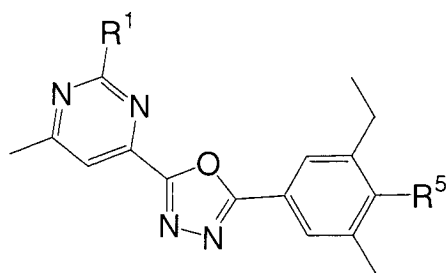
二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺 (21 毫克)，為白色固體；LC-MS： $t_R = 0.85$ 分鐘； $[M+H]^+ = 485.14$ ； ^1H NMR ($CDCl_3$)： δ 1.29 (m, 9H), 2.35 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.72 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 4.20 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

實例 86

(S)-N-[3-(2-乙基-4-{3-[2-(異丁基-甲基-胺基)-6-甲基-嘓啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺

標題化合物係類似實例 85，使用 2-N-異丁基-N-甲基-胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸製成；LC-MS： $t_R = 1.0$ 分鐘； $[M+1]^+ = 513.16$.

實例 87 至 94

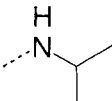
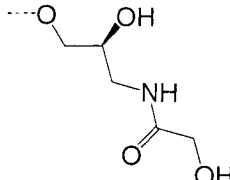
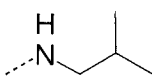
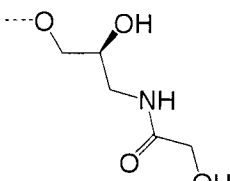
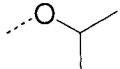
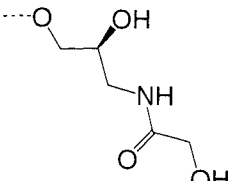
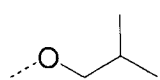
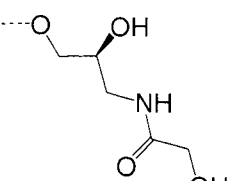
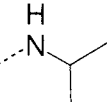
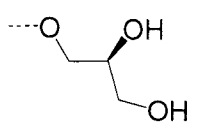
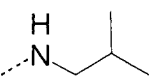
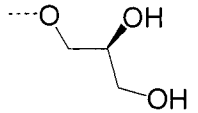
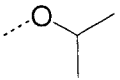
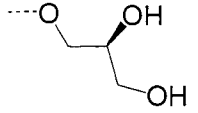


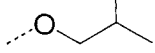
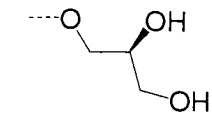
實例 87、88、89 及 90 係按照關於實例 85 (段落 c) 至 e)) 所述之程序，個別製自中間物 1、2、3 及 4。

實例 91、92、93 及 94 係按下文所述，個別製自中間物 1、2、3 及 4：

於 1 當量之中間物 1、2、3 或 4 (濃度：0.02 莫耳/升) 在 iPrOH 中之溶液內，添加 3M NaOH 水溶液，接著為 S-3-氯基-1,2-丙二醇 (10 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 15-48 小時 (藉 LC-MS 監測)，然後以 EtOAc 稀釋，並以 1M NaOH 水溶液，接

著以鹽水洗滌。使有機溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製化合物藉預備之HPLC或預備之TLC純化。

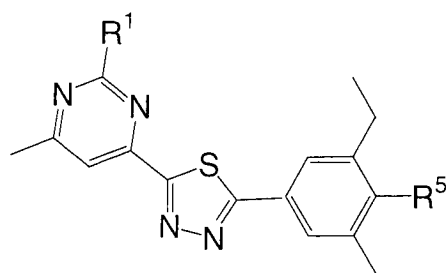
實例 編號	製自 中間物	R^1	R^5	LC-MS		量 形式
				t_R [分鐘]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	
87	1			0.83	485.2	15毫克 黃色固體
88	2			0.87	498.83	19毫克 黃色固體
89	3			0.88	486.14	20毫克 黃色固體
90	4			0.96	500.32	13毫克 黃色固體
91	1			0.87	428.11	7毫克 白色固體
92	2			0.91	442.04	5毫克 白色固體
93	3			0.92	429.09	6毫克 黃色固體

94	4			1.01	443.21	6毫克 黃色油
----	---	---	---	------	--------	------------

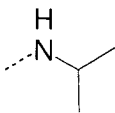
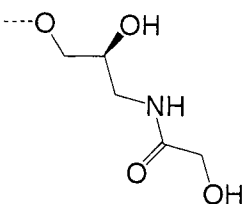
實例 89 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.18 (m, 3H), 5.47 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

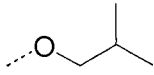
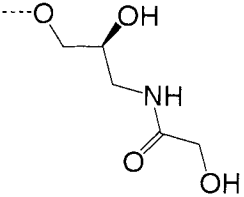
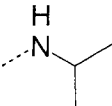
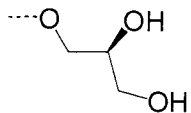
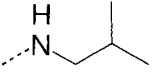
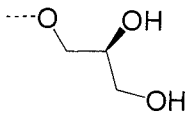
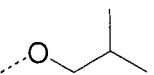
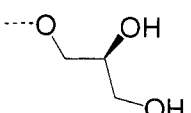
實例 91 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (m, 1H).

實例 95 至 99



實例 95 至 99 係類似實例 87-94，個別自中間物 5、6 及 7 開始而製成。

實例 編號	製自 中間物	R^1	R^5	LC-MS		量 形式
				t_R [分鐘]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	
95	5			0.85	501.13	15毫克 黃色固體

96	7			1.02	516.30	12毫克 白色固體
97	5			0.89	444.08	9毫克 黃色固體
98	6			0.93	458.03	12毫克 黃色固體
99	7			1.07	459.73	7毫克 黃色蠟狀物

實例 96 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 4.21 (m, 5H), 7.23 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H).

實例 97 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.07 (s br, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.72 (s br, 1H), 2.77 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

實例 100

2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,3-二醇

於中間物 11 (150 毫克, 0.41 毫莫耳) 在乙腈 (10 毫升) 中之溶

液內，添加 K_2CO_3 (80 毫克，0.61 毫莫耳) 與氯基丙二酸二甲酯 (82 毫克，0.49 毫莫耳)。將反應混合物在 $65^\circ C$ 下攪拌 3 小時，然後以 EtOAc 稀釋，以水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉預備之 TLC 純化 (以庚烷/EA 4:1 溶離)，接著溶於乙醇 (10 毫升) 中。添加 $NaBH_4$ (60 毫克，1.59 毫莫耳)，並將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。於冷卻至 $5^\circ C$ 後，添加水，且以 EtOAc 萃取化合物兩次。使有機相以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉預備之 TLC 純化 (以庚烷/EA 1:1 溶離)，而得標題化合物，為黃色蠟狀物 (54 毫克)；LC-MS: $t_R = 1.06$ 分鐘； $[M+H]^+ = 442.0$ 。

實例 101

2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基甲基}-丙烷-1,3-二醇

類似異丙基-{4-甲基-6-[3-(4-乙烯基-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-5-基]-嘓啶-2-基}-胺 (中間物 8)，使用 HOBt 與 EDC，使 2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-羧酸 (180 毫克，0.86 毫莫耳) 與 4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧陸園-5-基甲氧基)-3-乙基-N-羥基-5-甲基-苯甲脒 (277 毫克，0.86 毫莫耳) 反應，接著在二氧陸園中環化，獲得嘓二唑中間物 (150 毫克)。然後，使縮醛縮醛官能基以二氧陸園中之 4M HCl (5 毫升) 水解，於藉預備之 TLC 純化 (以 DCM/MeOH 9:1 溶離) 後，獲得標題化合物，為黃色固體 (92 毫克)；LC-MS: $t_R = 1.10$ 分鐘； $[M+H]^+ = 456.14$ 。

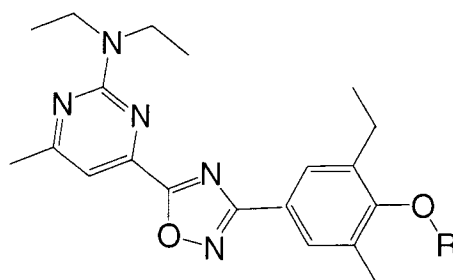
實例 102

2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-2-乙

基-6-甲基-苯氧基}-乙醇

於中間物 11 (1.5 克, 4.08 毫莫耳) 在異丙醇 (20 毫升) 中之溶液內, 添加 3M NaOH 水溶液 (5 毫升), 接著為溴基乙醇 (2.90 毫升, 40.8 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時, 然後以 EtOAc 稀釋。將有機溶液以 1M NaOH 水溶液, 接著以鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製化合物藉 CC 純化 (以庚烷/EA 4:1 溶離), 而得標題化合物, 為黃色油 (1.77 克); LC-MS: $t_R = 1.16$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.09$. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 4.01 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H).

實例 103 至 110



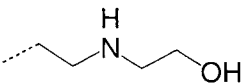
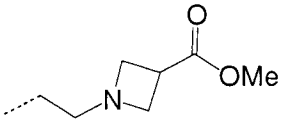
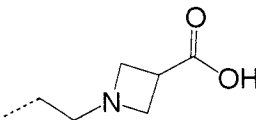
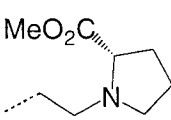
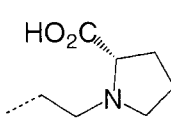
實例 103 至 110 係根據下文所述之一般方法, 製自實例 102:

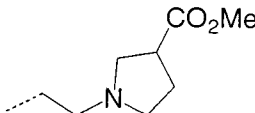
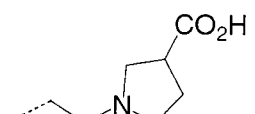
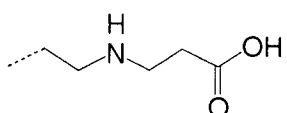
a) 於 2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙醇 (895 毫克, 2.44 毫莫耳) 在 DCM (20 毫升) 中之溶液內, 添加 Et_3N (0.47 毫升, 3.41 毫莫耳)。使反應混合物冷卻至 5°C , 然後添加氯化甲烷磺鹽 (0.23 毫升, 2.92 毫莫耳), 並在室溫下持續攪拌 2 小時。接著, 以 EtOAc 稀釋混合物, 且將有機溶液以飽和 NaHCO_3 水溶液, 接著以鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得

甲烷磺酸 2-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘓啉-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙酯，為褐色油 (1.07 克)；
LC-MS： $t_R = 1.19$ 分鐘； $[M+H]^+ = 489.89$ 。

b) 於甲烷磺酸鹽中間物 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，添加適當親核劑 (4-5 當量：乙醇胺或 3-一氮四環羧甲基酯或 S-脯氨酸甲酯或 3-四氫吡咯羧甲基酯或 β -丙氨酸)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時至 72 小時 (藉 LC-MS 監測)，然後以 DCM 稀釋，並以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。使有機相脫水乾燥，過濾，及蒸發，且使粗製化合物藉預備之 TLC 純化。

c) 胺基酸衍生物 105、107 及 109 係藉由其相應之胺基羧酯類 104、106 及 108 使用 20-30 當量在 MeOH 中之 2M LiOH 水溶液之水解作用製成。

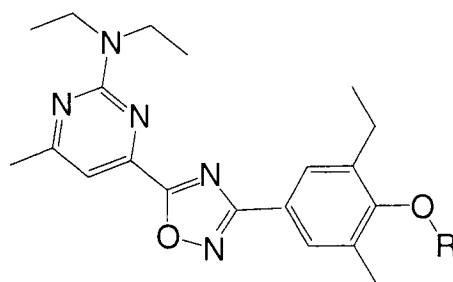
實例 編號	R	LC-MS		量 形式
		t_R [分鐘]	$[M+H]^+$	
103		0.92	455.10	49 毫克 黃色油
104		0.98	509.19	16 毫克 黃色油
105		0.94	495.20	5 毫克 黃色油
106		0.97	522.84	43 毫克 黃色油
107		0.94	509.17	25 毫克 黃色油

108		0.99	522.86	51 毫克 黃色油
109		0.94	509.14	35 毫克 黃色油
110		0.68	483.00	2 毫克 黃色蠟狀物

實例 103 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.75 (m, 6H), 3.96 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

實例 105 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.74 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.98 (m, 4H), 4.13 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.85 (s, 1H).

實例 111 至 113



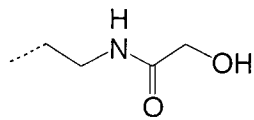
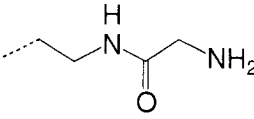
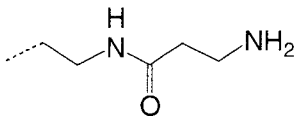
實例 111 至 113 係根據下文所述之一般方法，製自實例 102:

a) 將衍生自實例 102 之甲烷磺酸 2-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙酯 (850 毫克, 1.74 毫莫耳) 在 MeOH 中之 7M NH_3 (20 毫升) 內之溶液於 60°C 下攪拌 18 小時。然後蒸發揮發性物質，並使殘留

物藉 CC 純化 (以 EA/MeOH 10:1 溶離)，獲得 (4-{3-[4-(2-胺基-乙氧基)-3-乙基-5-甲基-苯基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-嘓啶-2-基)-二乙基-胺，為黃色固體 (700 毫克)；LC-MS: $t_R = 0.92$ 分鐘； $[M+H]^+ = 410.95$ 。

b) 使上述胺基中間物 (1 當量) 偶合至適當羧酸衍生物 (1.2 當量：乙醇酸或 Boc-甘胺酸或 Boc- β -丙胺酸) 在前文所述之標準條件下，使用 DMF 作為溶劑，及 EDC (1.5 當量) 與 HOBt (1.5 當量) 作為偶合劑。反應之完成係藉 LC-MS 監測。

c) 實例 112 與 113 係在 DCM 中使用 TFA 之標準 Boc 分裂後獲得。

實例 編號	R	LC-MS		量 形式
		t_R [分鐘]	$[M+H]^+$	
111		1.10	469.11	21 毫克 黃色油
112		0.91	468.12	26 毫克 黃色固體
113		0.91	482.09	10 毫克 黃色固體

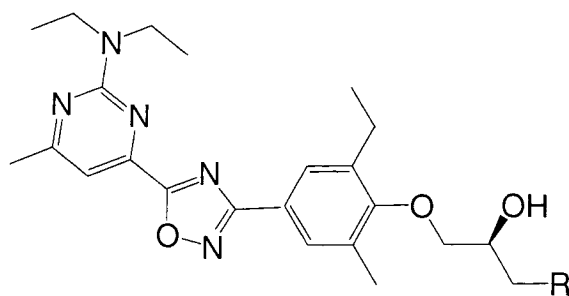
實例 111: ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.77 (m, 6H), 3.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

實例 114

N-(2-{4-[5-(2-二乙氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-N',N'-二甲基-胺基磺酸鹽胺

於 4-{3-[4-(2-胺基-乙氧基)-3-乙基-5-甲基-苯基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-6-甲基-嘧啶-2-基)-二乙基-胺 (50 毫克, 0.122 毫莫耳) 在 DCM (5 毫升) 中之溶液內, 添加 DIPEA (25 微升, 0.146 毫莫耳), 接著為氯化 N,N-二甲基胺磺鹽 (28 微升, 0.268 毫莫耳)。將反應混合物於 40°C 下攪拌 18 小時, 然後蒸發, 並藉預備之 HPLC 純化, 而得標題化合物 (13 毫克); LC-MS: $t_R = 1.2$ 分鐘; $[M+H]^+ = 518.13$ 。

實例 115 至 126

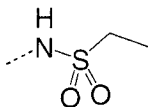
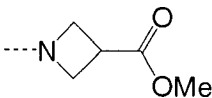
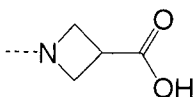
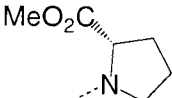
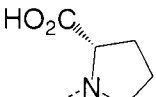
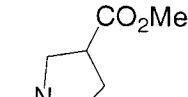
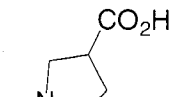
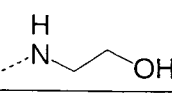


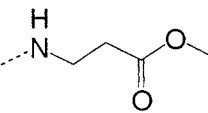
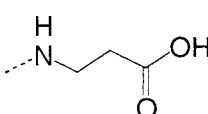
實例 115 至 126 係按照下文所述之一般方法, 製自中間物 12:

a) 於中間物 12 (1 當量) 在 MeOH 或 DMF 中之溶液內, 添加適當親核劑 (5 當量: 甲酸酯或甲胺或乙醇胺或乙磺鹽胺或胺基酸羧酯類)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 1 天 (反應之完成係藉 LC-MS 監測), 然後以 DCM 稀釋。將有機溶液以飽和 NaHCO_3 水溶液, 接著以鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗製化合物, 使其藉由標準方法譬如預備之 HPLC 或預備之 TLC 純化。

b) 酯類 118、120、122 及 125 係使用 MeOH 中之 2M LiOH 水溶

液水解，獲得實例 119、121、123 及 126。

實例 編號	R	LC-MS		量 形式
		t_R [分鐘]	$[M+H]^+$	
115	OMe	1.17	456.11	31 毫克 黃色油
116	NHMe	0.92	455.15	6.5 毫克 黃色油
117		1.11	533.13	20 毫克 黃色油
118		0.97	538.83	135 毫克 黃色油
119		0.92	525.2	22 毫克 黃色油
120		0.97	553.21	143 毫克 黃色油
121		0.97	538.83	42 毫克 黃色油
122		0.96	553.20	145 毫克 黃色油
123		0.93	538.74	88 毫克 黃色固體
124		0.89	485.15	19 毫克

125		0.95	527.18	57 毫克 黃色油
126		0.90	513.15	19 毫克 黃色固體

實例 115 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.76 (q, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.92 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

實例 117 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.14 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.91 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (s, 1H).

實例 124 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.38 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.75 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H), 3.86 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.33 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

實例 127

N-(2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘔二唑-3-基]-苯基}-乙基)-2-羥基-乙醯胺

於乙醇酸(33 毫克, 0.43 毫莫耳)與 DIPEA (146 微升, 0.85 毫莫耳)在 DMF (5 毫升)中之溶液內, 添加 EDC (82 毫克, 0.43 毫莫耳), 接著為 HOBt (58 毫克, 0.43 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 10 分鐘, 然後添加中間物 12 (100 毫克, 0.28

毫莫耳)。持續攪拌18小時，接著，將反應混合物以EtOAc稀釋，以飽和NaHCO₃水溶液洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物藉預備之TLC純化(以DCM/MeOH中之7M NH₃ 10:1溶離)，而得標題化合物(50毫克)，為黃色固體； $t_R = 1.05$ 分鐘； $[M+H]^+ = 411.75$ 。

實例 128

N-(2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯基}-乙基)-甲烷磺醯胺

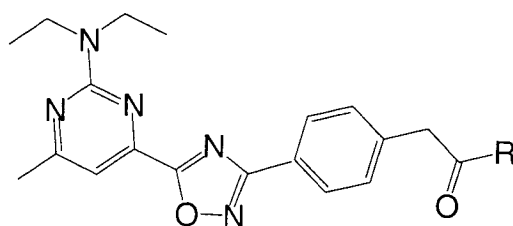
於中間物 12 (100 毫克，0.28 毫莫耳)與 DIPEA (97 微升，0.57 毫莫耳)在 DCM (2 毫升)中之溶液內，在 0°C 下，逐滴添加氯化甲烷磺醯(33 微升，0.43 毫莫耳)在 DCM (2 毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，然後以EtOAc稀釋，並以飽和NaHCO₃水溶液洗滌。使有機相以MgSO₄脫水乾燥，過濾，蒸發，及藉預備之TLC純化(以庚烷/EtOAc 1:1溶離)，而得標題化合物(71 毫克)，為黃色固體；LC-MS： $t_R = 1.07$ 分鐘； $[M+H]^+ = 431.07$ 。

實例 129

N-(2-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯基}-乙基)-N',N'-二甲基-胺基磺酸醯胺

實例 129 係類似實例 128，使用氯化 N,N-二甲基胺磺醯製成；LC-MS： $t_R = 1.12$ 分鐘； $[M+H]^+ = 460.01$ 。

實例 130 至 133



實例 130 至 133 係經由按照下文所述之程序，使中間物 15 與適當胺基羧酯類或胺偶合而製成。

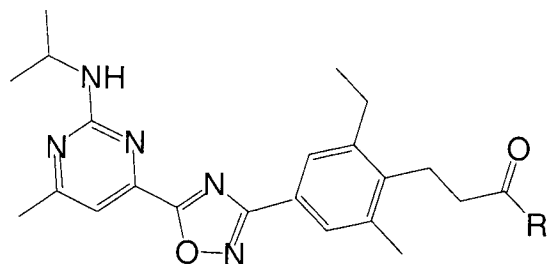
於 {4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘓啉-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯基}-醋酸(中間物 15)在 DMF 中之懸浮液內，添加 TBTU (1.5 當量)與 DIPEA (3 當量)。將所形成之溶液攪拌 5 分鐘，然後添加適當胺或胺基羧酸酯。反應之完成係藉 LC-MS 監測。接著，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌，脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉預備之 TLC 純化。

胺基酸衍生物 131、132 及 133 係藉由其相應之胺基羧甲基酯類使用 20-30 當量在 MeOH 中之 2M LiOH 水溶液之水解作用製成。

實例 編號	R	LC-MS		量 形式
		t_R [分鐘]	$[M+H]^+$	
130		1.07	395.09	35 毫克 黃色固體
131		0.98	450.91	5 毫克 黃色固體
132		1.02	465.01	47 毫克 黃色固體
133		1.01	465.05	28 毫克 黃色油

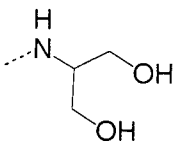
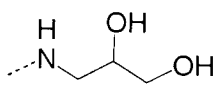
實例 130 : ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 5.36 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.20 (s, 1H).

實例 134 至 140



實例 134 至 140 係經由按照關於實例 130-133 所述之程序，使 3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙酸(中間物 10)與適當胺基羧酯類或胺基醇類偶合而製成。

實例 編號	R	LC-MS		量 形式
		t_R [分鐘]	$[M+H]^+$	
134		0.97	481.08	49 毫克 黃色固體
135		0.97	493.11	10 毫克 黃色固體
136		1.01	506.76	39 毫克 無色蠟狀物
137		0.99	506.79	38 毫克 黃色固體
138		0.96	453.15	54 毫克 白色固體

139		0.91	482.90	60 毫克 白色固體
140		0.91	482.93	68 毫克 白色固體

實例 137: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (m, 9H), 2.20 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.76 (qd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.86 (s, 1H).

實例 139: ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (m, 9H), 2.43 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.77 (m, 3H), 2.93 (s br, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

實例 141

N-(2-胺基-乙基)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙醯胺二鹽酸鹽

於中間物 10 (25 毫克, 0.061 毫莫耳) 在 DMF 中之懸浮液內, 添加 DIPEA (16 微升, 0.092 毫莫耳), 接著為 TBTU (23.5 毫克, 0.073 毫莫耳)。將反應混合物攪拌 5 分鐘, 然後添加 N-Boc-乙二胺 (12 微升, 0.073 毫莫耳), 並持續攪拌 2 小時。將反應混合物以 EtOAc (20 毫升) 稀釋, 且以飽和 NaHCO_3 水溶液 (15 毫升) 洗滌。接著, 使有機相以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得黃色油, 使其藉預備之 TLC 純化 (以 DCM/MeOH 95:5 溶離), 獲得 [2-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙醯基胺基)-乙基]-胺

甲酸第三-丁酯(27毫克)，為白色固體；LC-MS： $t_R = 1.09$ 分鐘； $[M+1]^+ = 552.30$ 。

然後，使上述中間物(23毫克，0.042毫莫耳)溶於二氧陸園(0.5毫升)中，並添加0.5毫升在二氧陸園中之4N HCl。將反應混合物攪拌1.5小時，及蒸發，獲得黃色固體，使其在Et₂O(2毫升)中音振，過濾，並乾燥，而得20毫克N-(2-胺基-乙基)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-丙醯胺二鹽酸鹽，為白色固體；LC-MS： $t_R = 0.84$ 分鐘； $[M+H]^+ = 452.17$ 。

實例 142 (參考實例)

外消旋-1-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯基}-乙烷-1,2-二醇

於異丙基-{4-甲基-6-[3-(4-乙烯基-苯基)-[1,2,4]嘓二唑-5-基]-嘓啶-2-基}-胺(中間物8: 2.78克，8.67毫莫耳)在丙酮(45毫升)中之溶液內，添加水(4毫升)與2.5% OsO₄水溶液(136微升)，接著為N-甲基-嗎福啉-N-氧化物單水合物(1.4克，10.4毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。添加另外68微升之2.5% OsO₄水溶液，並再持續攪拌3小時。然後，將混合物以DCM(150毫升)稀釋，且以水(3 x 50毫升)洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得0.97克外消旋1-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯基}-乙烷-1,2-二醇，為褐色固體；LC-MS： $t_R = 0.84$ 分鐘； $[M+H]^+ = 356.04$ 。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.16 (s br, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.74 (s br, 1H), 3.72 (dd, J = 11.0, 8.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz,

0H), 4.31 (m, 1H), 4.94 (dd, $J = 7.8, 3.3$ Hz, 1H), 5.28 (s br, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H).

實例 143

外消旋 -2-(2-羥基-乙胺基)-1-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯基}-乙醇

a) 使實例 142 (868 毫克, 2.44 毫莫耳) 與 DIPEA (0.84 毫升, 4.88 毫莫耳) 在 THF (30 毫升) 中之溶液冷卻至 -5°C , 然後添加氯化甲烷磺醯 (152 微升, 1.95 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液。將反應混合物於 -5°C 下攪拌 1 小時, 接著在室溫下再一小時。於以 DCM (250 毫升) 稀釋後, 將有機溶液以飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 x 50 毫升) 洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得粗製甲烷磺酸 2-羥基-2-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯基}-乙酯, 為灰色油 (1.28 克); LC-MS: $t_R = 0.95$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 443.95$.

b) 將乙醇胺 (3.0 毫升, 49.85 毫莫耳) 添加至甲烷磺酸 2-羥基-2-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯基}-乙酯 (152 毫克, 0.35 毫莫耳) 在二氧陸園 (2.0 毫升) 中之溶液內。將反應混合物於 80°C 下攪拌 18 小時, 然後蒸發, 並藉預備之 TLC 純化 (以 DCM/MeOH 10:1 溶離), 獲得 99 毫克標題化合物, 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.74$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.07$.
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.97 (dd, $J = 12.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.85 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1H), 5.30 (s br, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

實例 144

外消旋 -2-胺基 -1-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-苯基 }-乙醇

將 7M NH_3 在甲醇中之溶液 (35 毫升) 添加至甲烷磺酸 2-羥基 -2-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-苯基 }-乙酯 (606 毫克, 1.40 毫莫耳, 關於實例 143 所述之合成) 中。將反應混合物於 65°C 下攪拌 18 小時, 然後蒸發, 獲得 293 毫克外消旋 -2-胺基 -1-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-苯基 }-乙醇, 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.73$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.06$.

實例 145

外消旋 -N-(2-羥基 -2-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-苯基 }-乙基)-甲烷磺醯胺

於外消旋 -2-胺基 -1-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-苯基 }-乙醇 (39 毫克, 0.11 毫莫耳) 與 DIPEA (30 微升, 0.176 毫莫耳) 在 DCM (6 毫升) 中之溶液內, 在 0°C 下, 逐滴添加氯化甲烷磺醯 (10 微升, 0.132 毫莫耳) 在 DCM (2 毫升) 中之溶液。將反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時, 接著在室溫下再一小時。蒸發反應混合物, 並藉預備之 TLC 純化, 以 DCM/MeOH 中之 7M NH_3 10:1 溶離, 獲得外消旋 -N-(2-羥基 -2-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-苯基 }-乙基)-甲烷磺醯胺 (19 毫克), 為白色固體; $t_R = 0.89$ 分鐘; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.99$.

實例 146

外消旋 -N-(2-羥基 -2-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]嘓二唑 -3-基]-苯基 }-乙基)-N',N'-二甲基 -胺基磺酸鹽胺

實例 146 係類似實例 145，使用氯化二甲基胺磺鹽製成；
LC-MS: $t_R = 0.94$ 分鐘； $[M+H]^+ = 461.99$.

實例 147

外消旋 -2-羥基 -N-(2-羥基 -2-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]嘓二唑 -3-基]-苯基 }-乙基)-乙鹽胺

標題化合物係類似實例 127，使用外消旋 -2-胺基 -1-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]嘓二唑 -3-基]-苯基 }-乙醇 (實例 144) 與乙醇酸製成；LC-MS: $t_R = 0.81$ 分鐘； $[M+H]^+ = 413.03$.

實例 148

外消旋 -2-胺基 -N-(2-羥基 -2-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]嘓二唑 -3-基]-苯基 }-乙基)-乙鹽胺

實例 148 係類似實例 147，使用 Boc-甘胺酸，接著為標準 Boc 分裂，使用 DCM 中之 TFA 製成；LC-MS: $t_R = 0.73$ 分鐘； $[M+H]^+ = 412.07$.

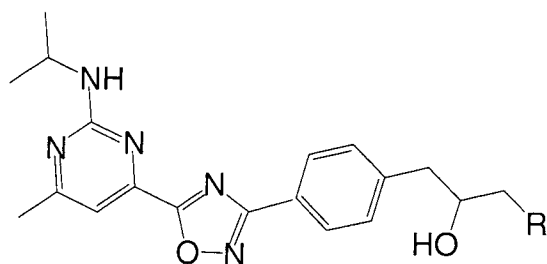
實例 149

外消旋 -3-{4-[5-(2-異丙基胺基 -6-甲基 -嘓啶 -4-基)-[1,2,4]嘓二唑 -3-基]-苯基 }-丙烷 -1,2-二醇

實例 149 係類似實例 142，使用 3-(4-氰基苯基)-1-丙烯 (中間物 9) 製成；LC-MS: $t_R = 0.73$ 分鐘； $[M+H]^+ = 412.07$ ； ^1H NMR (MeOH- D_4) δ 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.78 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 13.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz,

2H).

實例 150 至 155



下列實例係類似先前實例 143-148，自實例 149 開始而製成。

實例 編號	類似以下 實例製備	R	LC-MS		量 形式
			t _R [分鐘]	[M+H] ⁺	
150	145		0.91	446.92	123 毫克 米黃色固體
151	146		0.96	476.01	129 毫克 白色固體
152	147		0.83	426.88	109 毫克 米黃色固體
153	148		0.76	425.99	115 毫克 白色固體
154	143		0.77	412.96	98 毫克 黃色固體
155	144		0.76	369.06	1.15 克 白色固體

實例 156

(S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-噁唑-2-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇

a) 於 2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸 (2.0 克, 10.2 毫莫耳) 在 DCM (45 毫升) 中之溶液內, 添加 DIPEA (8.8 毫升, 51.2 毫莫耳), 接著為 TBTU (3.9 克, 12.3 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘, 然後添加 N,O-二甲基羥基胺 (1.20 克, 12.3 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 18 小時, 接著, 將其以 DCM 稀釋, 以飽和 NaHCO_3 水溶液, 然後以水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物於矽膠上藉 CC 純化, 以庚烷: EA 1:2 溶離, 獲得 2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸甲氧基-甲基-醯胺 (2.39 克), 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.66$ 分鐘, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 239.03$; $^1\text{H NMR}$ (D_6 -DMSO): δ 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 6.50 (s br, 1H), 7.12 (s br, 1H).

b) 於 2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-羧酸甲氧基-甲基-醯胺 (2.39 克, 10.0 毫莫耳) 在 THF (50 毫升) 中之溶液內, 在 5°C 下, 逐滴添加溴化甲基鎂 (7.0 毫升, 在醚中之 3M 溶液, 20.1 毫莫耳)。將混合物於 5°C 下攪拌 1.5 小時。藉由添加 NH_4Cl 使反應淬滅。將混合物以 EtOAc (75 毫升) 稀釋, 以飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而得 1-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮 (1.71 克), 為黃色固體。LC-MS: $t_R = 0.75$ 分鐘, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194.01$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.97 (s, 1H).

c) 將羥胺鹽酸鹽 (737 毫克, 10.6 毫莫耳) 在水 (3.0 毫升) 與 1N NaOH 水溶液 (11 毫升) 中之溶液, 添加至 1-(2-異丙基胺基-6-

甲基-嘧啶-4-基)-乙酮(1.71克, 8.85毫莫耳)中。將溶液於80℃下攪拌2小時, 並添加MeOH, 以保持混合物之均一性。使混合物冷卻至室溫, 且收集所形成之沉澱物, 以水洗滌, 及在真空中乾燥, 而得1-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮肟(1.54克), 為黃色固體; LC-MS: t_R = 0.72分鐘, $[M+H]^+$ = 209.52; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 11.62 (s, 1H).

d) 於1-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮肟(920毫克, 4.42毫莫耳)在吡啶(5毫升)中之溶液內, 在5℃下添加氯化對-甲苯磺鹽(1.43克, 7.5毫莫耳)。將混合物於5℃下攪拌24小時。蒸發溶劑, 並使其餘殘留物在水(40毫升)與EtOAc(100毫升)之間作分液處理。分離有機相, 以水洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物於矽膠上藉CC純化, 以庚烷:EA 0:1至1:1溶離, 而得1-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮肟對-甲苯磺酸鹽(1.46克), 為淡褐色固體; LC-MS: t_R = 0.99分鐘, $[M+H]^+$ = 363.0.

e) 於5℃下, 將乙醇化鉀溶液(24%, 在水中, 0.18毫升)添加至1-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮肟對-甲苯磺酸鹽(300毫克, 0.83毫莫耳)在乙醇(1.5毫升)中之溶液內。將混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物以醚稀釋, 並攪拌30分鐘, 然後, 使其經過矽藻土過濾。使濾液濃縮, 且溶於醚(20毫升)中。添加2N HCl水溶液(10毫升), 並將混合物在室溫下攪拌1小時。分離有機相, 及以2N HCl水溶液(10毫

升)萃取。合併含水萃液，並於30°C下濃縮，獲得粗製[4-(2-氨基-1,1-二乙氧基-乙基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-異丙基-胺二鹽酸鹽(174毫克)，為黃色油；LC-MS: $t_R = 0.85$ 分鐘, $[M+H]^+ = 283.03$.

f) 於4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸(224毫克，0.83毫莫耳)在DMF(5毫升)中之溶液內，添加EDC(175毫克，0.91毫莫耳)與HOBt(124毫克，0.91毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘，然後添加DIPEA(0.57毫升，3.3毫莫耳)與粗製[4-(2-氨基-1,1-二乙氧基-乙基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-異丙基-胺二鹽酸鹽(174毫克，0.83毫莫耳)在DMF(2.0毫升)中之溶液。將混合物於室溫下攪拌4小時，以EtOAc(30毫升)稀釋，並以飽和NaHCO₃水溶液(15毫升)與鹽水(15毫升)洗滌。使有機萃液以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於預備之TLC板上，以庚烷/EtOAc 1:1純化，獲得4-苄氧基-N-[2,2-二乙氧基-2-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙基]-3-乙基-5-甲基-苯甲醯胺(348毫克)，為黃色油；LC-MS: $t_R = 1.02$ 分鐘, $[M+H]^+ = 535.22$.

g) 於4-苄氧基-N-[2,2-二乙氧基-2-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙基]-3-乙基-5-甲基-苯甲醯胺(346毫克，0.65毫莫耳)在THF(8毫升)中之溶液內，添加25% HCl水溶液(500微升)，並將混合物在65°C下攪拌18小時。使混合物冷卻至0°C，藉由添加1N NaOH水溶液中和，且以EtOAc萃取兩次。使合併之有機萃液以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製4-苄氧基-3-乙基-N-[2-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘧啶-4-基)-2-酮基-乙基]-5-甲基-苯甲醯胺(325毫克)，為黃色油；LC-MS: $t_R = 0.94$

分鐘, $[M+H]^+ = 461.13$.

h) 於粗製 4-苄氧基-3-乙基-N-[2-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-2-酮基-乙基]-5-甲基-苯甲醯胺 (300 毫克, 0.65 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之溶液內, 添加 Burgess 試劑 (775 毫克, 3.3 毫莫耳)。將混合物在 80°C 下攪拌 18 小時, 然後, 使其濃縮。使粗產物於預備之 TLC 板上, 以庚烷/EA 1:1 純化, 獲得 {4-[2-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-嘓啶-5-基]-6-甲基-嘓啶-2-基}-異丙基-胺 (27 毫克), 為黃色固體; LC-MS: $t_R = 1.05$ 分鐘, $[M+H]^+ = 442.81$.

i) 於 {4-[2-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-嘓啶-5-基]-6-甲基-嘓啶-2-基}-異丙基-胺 (27 毫克, 61 微莫耳) 在 THF (2 毫升) 與 MeOH (2 毫升) 中之溶液內, 添加 10% Pd/C (50 毫克)。將反應混合物在 H_2 大氣下攪拌 18 小時, 並經過矽藻土過濾。蒸發濾液, 獲得 2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-嘓啶-2-基]-6-甲基-酚 (21 毫克), 為黃色油; LC-MS: $t_R = 0.88$ 分鐘, $[M+H]^+ = 353.03$.

j) 於 2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-嘓啶-2-基]-6-甲基-酚 (30 毫克, 85 微莫耳) 在 iPrOH (4 毫升) 中之溶液內, 添加 3M NaOH 水溶液 (1 毫升), 接著為 (S)-3-氯-丙烷-1,2-二醇 (67 微升, 0.85 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時, 然後以 EtOAc 稀釋, 並以 1M NaOH 水溶液, 接著以鹽水洗滌。使有機溶液以 Na_2SO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基氨基-6-甲基-嘓啶-4-基)-嘓啶-2-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇 (9 毫克), 為黃色固體;

LC-MS : $t_R = 0.79$ 分鐘, $[M+H]^+ = 426.80$.

實例 157 : GTP γ S 檢測以測定 EC_{50} 值

GTP γ S 結合檢測係在 96 井微滴定板 (Nunc, 442587) 中, 於最後體積 200 微升中, 使用表現重組人類 S1P1 受體之 CHO 細胞之細胞膜製劑進行。檢測條件為 20 mM Hepes (Fluka, 54461), 100 mM NaCl (Fluka, 71378), 5 mM $MgCl_2$ (Fluka, 63064), 0.1% BSA (Calbiochem, 126609), 1 μ M GDP (Sigma, G-7127), 2.5% DMSO (Fluka, 41644), 50 pM ^{35}S -GTP γ S (Amersham Biosciences, SJ1320)。pH 值為 7.4。使待測化合物溶解, 並稀釋於 100% DMSO 中, 及在 150 微升上述檢測緩衝劑中, 於 ^{35}S -GTP γ S 不存在下, 在室溫下預培養 30 分鐘。於添加 50 微升 ^{35}S -GTP γ S 後, 使檢測物在室溫下培養 1 小時。經由反應混合物轉移至 Multiscreen 板 (Millipore, MAHFC1H60) 使檢測終止, 使用得自 Packard Bioscience 之細胞採集器, 並將板以冰冷 10 mM Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (70%/30%) 洗滌, 乾燥, 於底部密封, 並於添加 25 微升 Microscint20 (Packard Bioscience, 訂單 #6013621) 後, 於頂部密封。細胞膜結合之 ^{35}S -GTP γ S 係以得自 Packard Bioscience 之 TopCount 度量。

EC_{50} 為引致最高專一 ^{35}S -GTP γ S 結合之 50% 之催動劑濃度。專一性結合係經由從最高結合減去非專一性結合而測得。最高結合係為於 10 μ M S1P 存在下, 結合至 Multiscreen 板之化合物量。非專一性結合係為在此檢測中, 於催動劑不存在下之結合量。

實例 132 之化合物顯示 EC_{50} 值高於 10 μ M。所有其他舉例

化合物之 EC_{50} 值係在 0.17 至 9360 nM 之範圍內，具有平均為 260 nM。

根據上述方法所測得之一些式 (I) 化合物之催動劑活性係顯示於表 1 中。

表 1：

實例之化合物	EC_{50} [nM]
1	1.15
2	1.20
4	0.46
7	0.88
14	26
19	2.27
31	0.17
35	1.37
41	4.5
43	0.97
46	3.7
54	1.0
63	0.25
78	5.8
81	7.4
86	5.7
89	39.4
99	3730
100	5.1
103	72.1
109	8.4
112	12.5
117	22.3

126	1.4
128	74.4
131	44.6
134	2.0
140	12.6
144	80.3
149	25
154	331

實例 158：活體內功效之評估

式(I)化合物之功效係在口服投予3至30毫克/公斤式(I)化合物至血壓正常雄性Wistar大白鼠之後，藉由度量循環淋巴細胞進行評估。動物係被飼養在氣候控制條件中，具有12小時-亮/暗循環，且具有自由獲取之大白鼠食物與飲用水。於藥物投藥之前及3、6及24小時後，收集血液。使全血液接受血液學檢測，使用Advia血液學系統(Bayer診斷劑, Zurich, Switzerland)。

所有數據均以平均值 $\pm$ SEM呈現。統計分析係藉由方差分析(ANOVA)，使用Statistica (StatSoft)與Student-Newman-Keuls程序進行，供多重比較。當 $p < 0.05$ 時，解消假設係被捨棄。

作為實例，表2係顯示在口服投予10毫克/公斤之一些本發明化合物至血壓正常雄性Wistar大白鼠後6小時，當與僅以媒劑處理之動物組群比較時，對於淋巴細胞計數之作用。

表 2：

實例之化合物	淋巴細胞計數
1	$-70 \pm 3\%$
3	$-70 \pm 2\%$
10	$-50 \pm 2\%$
16	$-74 \pm 1\%$
20	$-55 \pm 1\%$
29	$-73 \pm 2\%$
32	$-58 \pm 1\%$
33	$-65 \pm 2\%$
40	$-69 \pm 2\%$
51	$-61 \pm 2\%$
59	$-69 \pm 2\%$
65	$-60 \pm 4\%$
85	$-68 \pm 1\%$
138	$-74 \pm 1\%$

五、中文發明摘要：

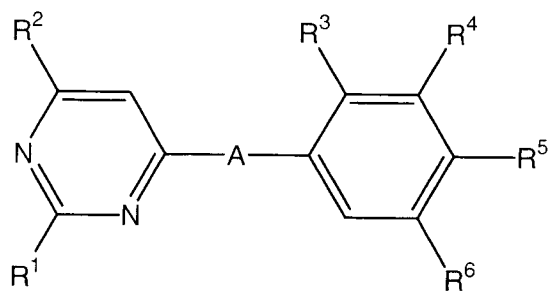
本發明係關於新穎嘧啶衍生物，其製備，及其作為醫藥活性化合物之用途。該化合物特別是充作免疫調制劑。

六、英文發明摘要：

The invention relates to novel pyrimidine derivatives, their preparation and their use as pharmaceutically active compounds. Said compounds particularly act as immunomodulating agents.

十、申請專利範圍：

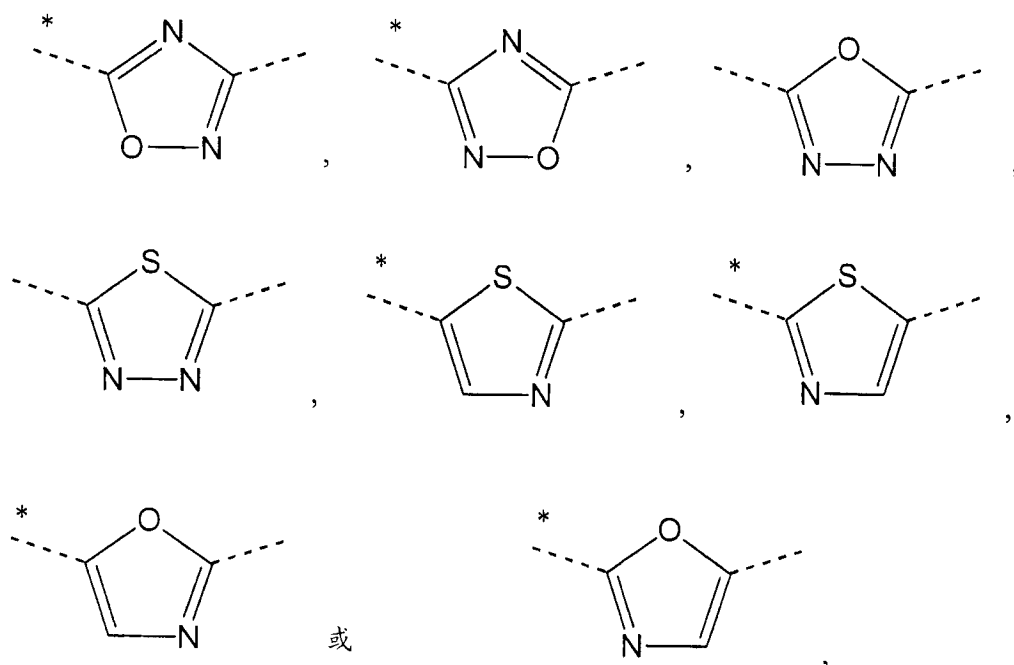
1. 一種式(I)化合物



式(I)

其中

A 表示



其中星號表示經連結至式(I)嘧啶基團之鍵結；

R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} -烷胺基、 $N-C_{1-4}$ -烷基-N- C_{1-3} -烷胺基、 C_{3-5} -環烷胺基、 C_{3-5} -環烷基甲胺基、四氫吡咯或六氫吡啶；

R^2 表示 C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -烷基；

R^3 表示氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^4 表示氫、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^5 表示 2,3-二羥基丙基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-(CH_2)_n CH(OH)-CH_2-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_k-NHCOR^{54}$ 、 $-(CH_2)_n CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ 、 $-CH_2-(CH_2)_n-CONR^{51} R^{52}$ 、1-(3-羧基-一氮四環基)-2-乙醯基、1-(2-羧基-四氫吡咯基)-2-乙醯基、1-(3-羧基-四氫吡咯基)-2-乙醯基、1-(3-羧基-一氮四環基)-3-丙醯基、1-(2-羧基-四氫吡咯基)-3-丙醯基、1-(3-羧基-四氫吡咯基)-3-丙醯基、 $-(CH_2)_n CH(OH)-CH_2-NR^{51} R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NR^{51} R^{52}$ 、2-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(一氮四環-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-乙氧基、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NR^{51} R^{52}$ 、3-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-2-羥基丙氧基、3-[(一氮四環-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-2-羥基丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸 C_{1-5} -烷基酯)-1-基]-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHSO_2 R^{53}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_m-NHCOR^{54}$ 或 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCOR^{54}$ ；

R^{51} 表示氫、 C_{1-3} -烷基、2-羥乙基、2-羥基-1-羥甲基-乙基、2,3-二羥基丙基、羧甲基、(C_{1-5} -烷基羧基)甲基、2-羧乙基、2-(C_{1-5} -烷基羧基)乙基或2-胺基乙基；

R^{52} 表示氫、甲基或乙基；

R^{53} 表示 C_{1-3} -烷基、甲胺基、乙胺基或二甲胺基；

R^{54} 表示羥基- C_{1-2} -烷基或 $R^{55}R^{56}N-C_{1-2}$ -烷基；

R^{55} 與 R^{56} 係獨立表示氫或甲基；

k 表示整數 1, 2 或 3；

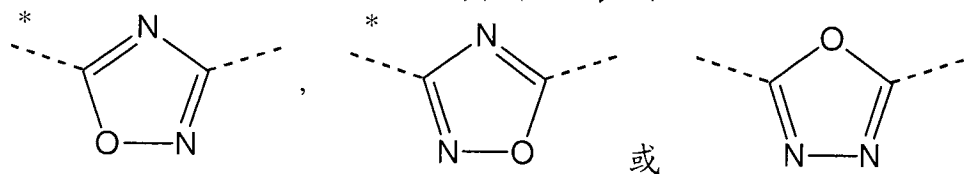
m 表示整數 1 或 2；

n 表示 0, 1 或 2；且

R^6 表示氫、 C_{1-4} -烷基或鹵素；

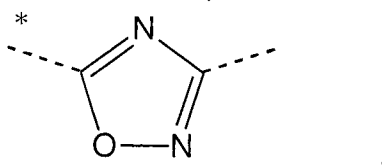
或此種化合物之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 A 表示



其中星號表示經連結至式 (I) 嘧啶基團之鍵結；或此種化合物之鹽。

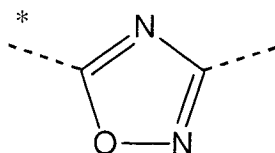
3. 如請求項 1 之化合物，其中 A 表示



其中星號表示經連結至式 (I) 嘧啶基團之鍵結；或此種化合物之鹽。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^1 表示 C_{1-4} -烷胺基或 $N-C_{1-4}$ -烷基- $N-C_{1-3}$ -烷胺基；或此種化合物之鹽。
5. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基；或此種化合物之鹽。
6. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 R^2 表示 C_{1-2} -烷基；或此種化合物之鹽。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^3 表示氫；或此種化合物之鹽。
8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中 R^5 表示 2,3-二羥基丙基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷基、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51} R^{52}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51} R^{52}$ 、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-二羥基-丙氧基、2-羥基-3-甲氧基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51} R^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51} R^{52}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2 R^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ 或 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ ；或此種化合物之鹽。
9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中 R^5 表示 2,3-二羥基-丙氧基或 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ ；或此種化合物之鹽。
10. 如請求項1之化合物，其中 A 表示



其中星號表示經連結至式(I)嘓啉基團之鍵結；

R^1 表示 C_{1-4} -烷氧基；

R^2 表示 C_{1-2} -烷基或 C_{3-4} -烷基；

R^3 表示氫；

R^4 表示 C_{1-4} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基；

R^5 表示 $-(\text{CH}_2)_n \text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^{51} R^{52}$

、羥基- C_{2-5} -烷氧基、二-(羥基- C_{1-4} -烷基)- C_{1-4} -烷氧基、2,3-

二羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、2-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、2-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-乙氧基、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$ 、3-[(一氮四環-3-羧酸)-1-基]-2-羥基丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-3-羧酸)-1-基]-丙氧基、2-羥基-3-[(四氫吡咯-2-羧酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{53}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{NHCOR}^{54}$ 或 $-\text{OCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NHCOR}^{54}$ ；

R^{51} 表示氫、 C_{1-3} -烷基、2-羥乙基、2-羥基-1-羥甲基-乙基、2,3-二羥基丙基、羧甲基、(C_{1-5} -烷基羧基)甲基、2-羧乙基、2-(C_{1-5} -烷基羧基)乙基或2-胺基乙基；

R^{52} 表示氫、甲基或乙基；

R^{53} 表示 C_{1-3} -烷基、甲胺基、乙胺基或二甲胺基；

R^{54} 表示羥基- C_{1-2} -烷基或 $\text{R}^{55}\text{R}^{56}\text{N}-\text{C}_{1-2}$ -烷基；

R^{55} 與 R^{56} 係獨立表示氫或甲基；

m表示整數1或2；

n表示0, 1或2；且

R^6 表示氫、 C_{1-4} -烷基或鹵素；

或此種化合物之鹽。

11. 如請求項1之化合物，其係選自包括：

N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-甲胺基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘓啶-4-基)-[1,2,4]嘓

二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-((S)-3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{4-[5-(2-二甲胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{4-[5-(2-(乙基-甲基胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

N-(3-{4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-2-羧基-丙基)-2-羧基-乙酰胺；

3-{4-[5-(2-乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2,6-二甲基-4-[5-(6-甲基-2-丙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；及

3-{4-[5-(2-(乙基-甲基胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

或此種化合物之鹽。

12. 如請求項1之化合物，其係選自包括：

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-[3-(2-乙基-4-{5-[2-(異丁基-甲基-胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-環丙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-[3-(4-{5-[2-(環丙基甲基-胺基)-6-甲基-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基)-2-羥基-丙基]-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-6-甲基-4-[5-(2-甲胺基-6-丙基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{4-[5-(2-乙氧基-6-乙基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-乙基-4-[5-(2-甲氧基-6-丙基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

N-(3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

2-羥基-N-(2-羥基-3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-乙醯胺；

N-(3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丁基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-環丙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-乙基-4-[5-(6-異丁基-2-甲氧基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(6-乙基-2-乙胺基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2,6-二甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2-甲氧基-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

3-{2-氯基-4-[5-(2-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯氧基}-丙烷-1,2-二醇；

N-((S)-3-{2-乙基-4-[3-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-5-基]-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-2-羥基-乙醯胺；

3-(3-{4-[5-(2-二乙胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙胺基)-丙酸；及

3-{2-乙基-4-[5-(2-異丙基胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)-[1,2,4]嘧二唑-3-基]-6-甲基-苯基}-N-(2-羥基-乙基)-丙醯胺；

或此種化合物之鹽。

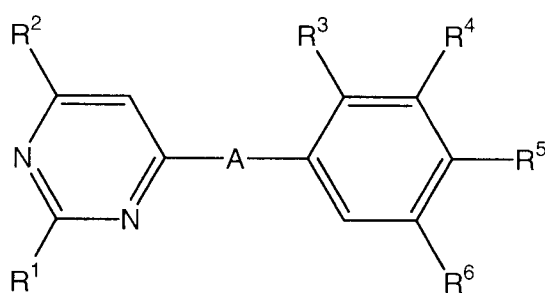
13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物，或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑。
14. 如請求項1至12中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽或如請求項13之醫藥組合物，其係作為藥劑使用。
15. 一種如請求項1至12中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽於醫藥組合物製備上之用途，該組合物係用於預防或治療與經活化免疫系統有關聯之疾病或病症。
16. 如請求項15之用途，其係用於預防或治療疾病或病症，選自包括經移植器官之排斥，該器官譬如腎臟、肝臟、心臟、肺臟、胰臟、角膜及皮膚；因幹細胞移植所導致之移植物-對-宿主疾病；自身免疫徵候簇，包括風濕性關節炎、多發性硬化，炎性腸疾病，譬如克隆氏病與潰瘍性結腸炎，牛皮癬、牛皮癬關節炎，甲狀腺炎，譬如橋本氏病，葡萄膜-視網膜炎；異位疾病，譬如鼻炎、結合膜炎、皮膚炎；氣喘；第I型糖尿病；感染後自身免疫疾病，包括風濕熱與感染後絲球體性腎炎；固態癌症及腫瘤轉移。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)