

公告本

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：

※ 申請日期：92 4 15

※IPC 分類：

壹、發明名稱：(中文/英文)

2-(2,6-二氯苯基)-二芳基咪唑

2-(2,6-DICHLOROPHENYL)-DIARYLIMIDAZOLES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

FRIDOLIN KLAUSNER

2. 丹尼斯 史崔柏

DENISE STREBEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE, CH-4070 BASLE SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥克 布萊德特
MICHAEL BRANDT
2. 喬治 菲堤葛
GEORG FERTIG
3. 漢斯-威利 克瑞爾
HANS-WILLI KRELL
4. 湯瑪斯 凡 賀茲奇赫德
THOMAS VON HIRSCHHEYDT
5. 艾德葛 渥斯
EDGAR VOSS

住居所地址：(中文/英文)

1. 德國伊菲朵夫市弗特葛特區 29 號
FALTERGATTER 29, D-82393 IFFELDORF, GERMANY
2. 德國潘尼堡市渥夫堡區 6 號
WOLFBAUERWEG, 6, D-82377 PENZBERG, GERMANY
3. 德國潘尼堡市茲葛匹茲街 14a 號
ZUGSPITZSTRABE 14A, D-82377 PENZBERG, GERMANY
4. 德國潘尼堡市瓦森史汀街 42 號
WAXENSTEINSTRABE 42, D-82337 PENZBERG, GERMANY
5. 德國斯圖芬堡市蘇仁翰區 11 號
AM SONNENHANG 11, D-34355 STAUFENBERG, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 奧地利 AUSTRIA
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☐ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 歐洲專利機構 2002/04/18 02008228.5
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲專利機構 2002/04/18 02008228.5
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎 2-(2,6-二氯苯基)-二芳基咪唑及其藥學上可接受之鹽。此等化合物為蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑，尤其是 c-met 激酶之抑制劑，因此係為治療癌症之優越治療劑。本發明亦關於醫藥組合物，其含有此等新穎化合物作為治療癌症及癌症相關疾病之活性劑。

【先前技術】

蛋白質-酪胺酸激酶 (PTK) 為會催化 ATP 之 γ -磷酸鹽轉移至蛋白質受質之酪胺酸殘基之酵素，其係為控制細胞增生與分化之發出訊息途徑之重要成份。PTK 可再分成兩大族群，受體酪胺酸激酶 (RTK) 與非受體酪胺酸激酶 (NRTK)。RTK 係跨越漿膜，且含有結合配位體之胞外功能部位，及具有催化活性與調節順序之胞內部份。大部份 RTK，例如肝細胞生長因子受體 c-met，具有單一多肽鏈，且於配位體不存在下，係為單體性。結合至 RTK 胞外部份之配位體，會導致單體性受體之二聚合作用，造成細胞質部份中之專一酪胺酸殘基之自磷酸化作用 (關於回顧，可參閱：Blume-Jensen, P. 與 Hunter T., Nature 411 (2001) 355-365; Hubbard, S.R. 等人, J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987-11990; Zwick, E. 等人, Trends Mol. Med. 8 (2002) 17-23)。一般而言，酪胺酸自磷酸化作用係無論是刺激受體之固有催化激酶活性，或產生反射增進位置，供下游發出訊息蛋白質用，該蛋白質含有磷酸酪胺酸辨識功能部位，譬如 Src 同種性 2 (SH2) 功能部位或磷酸酪胺酸結合 (PTB) 功能部位。

蛋白質酪胺酸激酶在胞內訊息轉導途徑上係扮演一個關鍵角色，導致各種不同之細胞回應，譬如增生、細胞凋零及分化。因此，此等酵素已變成用於發展經設計以阻斷癌細胞增生、轉移、血管生成及促進細胞凋零之新穎治療劑之主要標的。在臨床發展中已有最長遠進展之策略，是利用單株抗體，以生長因子受體酪胺酸激酶為標的。但是，小分子酪胺酸激酶抑制劑之使用，可具有勝過單株抗體之顯著理論上優點。小分子抑制劑可具有更良好之組織穿透，可具有抵抗胞內標的與突變標的之活性，並可經設計以具有口服生物利用率。數種前導化合物已証實有希望之活性，以抵抗此種標的，譬如 EGFR、血管內皮細胞生長因子受體及 bcr-abl。

肝細胞生長因子受體 c-met 係藉由其轉變 NIH 3T3 老鼠成纖維細胞之能力，首先被確認為一種在經 N-甲基-N'-亞硝基胍治療之人類成骨質肉瘤細胞系 (MUNG-HOS) 中之經活化致癌基因。藉由 c-met 原致癌基因編碼之受體(位在染色體 7 上)為一種兩鏈蛋白質，在 190 kDa 之 $\alpha\beta$ 複合物中，由經連結至 145 kDa (β) 鏈之 50 kDa (α) 鏈二硫化物所組成。此 α 鏈係在細胞表面處曝露，而 β 鏈係跨越細胞膜，且具有胞內酪胺酸激酶功能部位。此胞內酪胺酸激酶功能部位基團 c-met，係存在作為細胞表面分子之受體酪胺酸激酶 (RTK) 族群之成員。

肝細胞生長因子 (HGF)，亦稱為擴散因子 (SF)，係為一種多功能性細胞活素，其係在不同細胞與組織中誘出各種不同回應。由於其最初之發現與特徵鑒定，故 HGF/SF 已是密集研

究之主題，特別是關於其在癌症發展與進展中之角色。目前許多証據指出其作為致癌作用、癌症侵入及轉移之調節劑之角色(關於回顧，可參閱：Herynk, M.H. 與 Radinsky, R., *In Viro* 14 (2000) 587-596；Jiang W. 等人, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 29 (1999) 209-248；Longati, P. 等人, *Curr. Drug Targets* 2 (2001) 41-55；Maulik G. 等人, *Cytokine Growth Factor Rev.* 13 (2002) 41-59；Parr C. 與 Jiang W. G., *Histol. Histopathol.* 16 (2001) 251-268。HGF/SF 係結合並誘發成熟 c-met 受體 β 鏈之酪胺酸磷酸化作用。此種情況被認為會促進含有 src 同種性(SH)區域譬如 PLC- γ 、Ras-GAP、PI-3 激酶 pp60^{c-src} 及 GRB-2 Socs 複合物之胞內發出訊息蛋白質之結合至經活化受體。各含有 SH2 之蛋白質可活化發出訊息磷酸肽之不同子集，因此在細胞內誘出不同回應。

c-met 突變型已被充分描述於遺傳性與偶發性人類乳頭狀腎癌中，且已被報告於卵巢癌、童年肝細胞癌、轉移性頭部與頸部鱗狀細胞癌及胃癌中。c-met 亦在非小細胞肺癌與小細胞肺癌細胞中，在乳房、結腸及前列腺腫瘤中過度表現。由於 c-met 顯示在多種腫瘤之腫瘤生成上扮演一項重要角色，故已採用各種抑制策略，以在治療上以此受體酪胺酸激酶為標的。

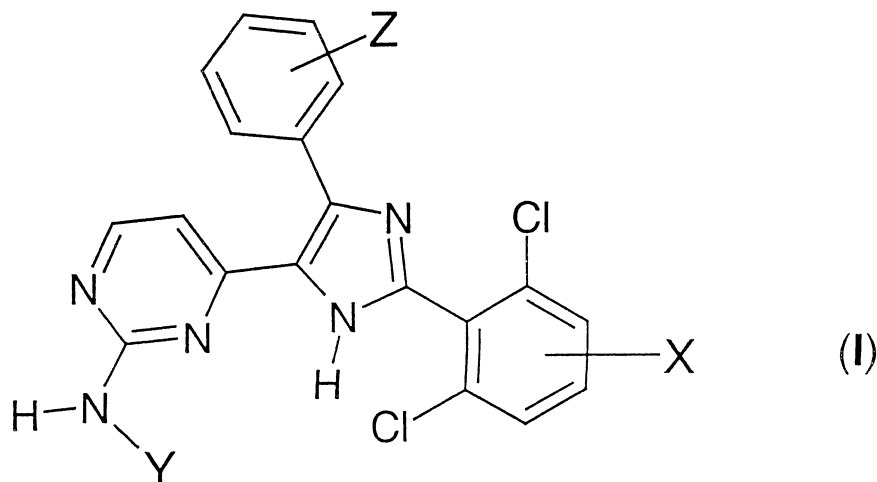
抑制蛋白質-酪胺酸激酶 c-met 以抑制腫瘤生長與侵入之實用性，已在許多充分記載之臨証前實驗中証實(例如：Abounader, R. 等人, *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999) 1548-1556；Laterra, J. 等人, *Lab. Invest.* 76 (1997) 565-577；Tomioka D., *Cancer Res.* 61 (2001) 7518-7524；Wang R. 等人, *J. Cell Biology* 153 (2001) 1023-1033)。

WO 96/18626 描述酪胺酸激酶與 c-met 激酶之抑制劑，其係為 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑之衍生物(實例 5、6 及 55)。但是，其顯示不利之細胞色素 P450 交互作用，以及一些不期望之物理性質，例如低生物利用率。

目前已發現根據本發明之 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(嘧啶-4-基)-1H-咪唑可避免此等缺點，並顯示作為蛋白質-酪胺酸激酶抑制劑之經改良性質。

【發明內容】

本發明係關於通式 (I) 化合物



其中

X 為 氫；OR¹；SR²；(SO)R²；(SO₂)R²；或基團 A¹-Q；

A¹ 表示 C₁-C₃-次烷基；

Q 為 OR¹；SR²；SOR²；SO₂R²；NR³R⁴；NHCH₂CH₂NR³R⁴ 或鹵素；

R¹ 係選自包括 氫；C₁-C₃-烷基；烯丙基；二甲基膦酸基甲基；2,3-環氧基-1-丙基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；1,3-二羥基-2-丙基；3-羥基-2-羥甲基-1-丙

基；2-甲氧基乙氧基甲基；2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基
甲基或基團 A^1-Q^1 ；

Q^1 表示 C_1-C_2 -烷氧基；氰基；羧基； C_1-C_6 -烷氧羰基；羧
鹽胺； $-CO-NR^3R^4$ ； C_1-C_6 -烷硫基； C_1-C_6 -烷次磺基； C_1-
 C_6 -烷基磺鹽基，且若 A^1 表示 1,2-次乙基-或 1,3-次丙基，
則 Q^1 為羥基或 NR^3R^4 ；

R^2 為 C_1-C_6 -烷基；二甲基膦酸基甲基；2,3-環氧基-1-丙基
；2,3-二羥基-1-丙基；2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基
或 A^1-Q^1 ；

R^3, R^4 係獨立選自包括氫； C_1-C_6 烷基，或
一起形成 5 至 7 員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代
，並含有一或兩個雜原子，獨立選自 N 或 O；

Y 為氫或基團 A^2-R ；

A^2 為 C_1-C_5 -次烷基，其可視情況被 C_1-C_6 -烷基、苯基或羥
基取代；

R 表示羥基；線性或分枝狀 C_1-C_6 -烷氧基；胺基；二甲胺
基；二乙胺基；第三-丁氧羰基胺基；羧基； C_1-C_6 -烷
氧羰基；三唑基；氰基；六氫吡啶基；1-四氫吡咯基
；嗎福啉基；4-甲基六氫吡啶-1-基； $O-A^1-NR^3R^4$ ； $S-A^1-$
 NR^3R^4 ；4-羧基苯基；呋喃-3-基；噻吩-2-基或 3-甲基噻
吩-2-基；

Z 表示一或兩個取代基，獨立選自包括鹵素；羥基；烯丙
氧基；甲基； C_1-C_5 -烷氧基；甲氧基甲氧基；(2-甲氧基乙
氧基)甲氧基；甲硫基；乙氧基甲氧基；亞甲二氧基；乙

炔基；三甲基矽烷基乙炔基，及苄氧基，其係視情況被鹵素、甲氧基、氰基、硝基、亞甲二氧基、羧基或乙氧基取代；

及其藥學上可接受之鹽。

已令人驚訝地發現，由於根據本發明化合物之 c-met 抑制作用，故其醫藥與抗生瘤活性係尤其是因 2,6-二氯苯基殘基存在於咪唑環之 2-位置上所提供。

發明詳述

關於 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 A^2 之較佳 C_1 - C_6 -烷基，係為甲基、乙基及丙基。

關於 Q^1 、 R 及 Z 之較佳 C_1 - C_6 -烷氧基，係為甲氧基、乙氧基或異丙氧基。

由 R^3 與 R^4 一起形成之較佳環系統，係表示 1-四氫吡咯基-、六氫吡啶基-、嗎福啉基-或 4-甲基六氫吡啶-1-基。

較佳 $X = A^1-Q$ 係表示 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2-CH_2-OH$ 。

較佳 $X = -O-A^1-Q^1$ 係為 $-O-CH_2-CH_2-OH$ ； $-O-CH_2-COOH$ 或 $-O-CH_2-CN$ 。

對 $Y = A^2-R$ 而言，較佳基團為 2-羥乙基；3-羥丙基；2-甲氧基乙基；3-甲氧基丙基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；(R)-3-羥丁基；(S)-3-羥丁基；2-嗎福啉基乙基；3-嗎福啉基丙基； $(CH_2)_3COOH$ ；2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基；3-羥基-2,2-二甲基丙基；3-羥基-1-苯基丙基；3-第三-丁氧基乙基；2-胺基乙基；3-胺基丙基；4-胺基丁基；2-(N,N-二甲胺基)乙基；3-(N,N-二甲胺基)丙基；3-(四氫吡咯-1-基)丙基； CH_2COOH

； $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ； $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-N-COOC}(\text{CH}_3)_3$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{-N-COOC}(\text{CH}_3)_3$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ；(1,2,4-三唑-1-基)乙基；3-(1,2,4-三唑-3-基)丙基。

鹵素為氟、氯、溴或碘。

該取代基 X 較佳係位於苯環之 4- 位置，而該取代基 Z 較佳係位於 3- 或 4- 位置。若 Z 表示苄氧基或經取代之苄氧基，則 Z 較佳係位於 3- 位置。

尤佳之通式 (I) 化合物及其藥學上可接受之鹽，為其中 Z 係選自包括 3-氯基；4-氯基；3-溴基；3-碘基；3-乙炔基；3-甲氧基甲氧基；3-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基；3-甲硫基；3-乙氧基甲氧基；3,4-亞甲二氧基，或 3-苄氧基，其係視情況被鹵素、甲氧基、氰基、硝基、亞甲二氧基、羧基或乙氧基取代。

亦尤佳之通式 (I) 化合物，為其中

X 為氫； OR^1 ； $(\text{SO})\text{CH}_3$ ； $(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ ；或基團 $\text{CH}_2\text{-Q}$ ；

Q 為 OH ； NR^3R^4 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

R^1 係選自包括氫；二甲基膦酸基甲基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；1,3-二羥基-2-丙基；3-羥基-2-羥甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基；2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基或基團 $\text{A}^1\text{-Q}^1$ ；

A^1 表示亞甲基、次乙基或次丙基；

Q^1 為氰基；羧基；羧醯胺； $\text{-CO-NR}^3\text{R}^4$ ，且若 A^1 表示 1,2-次

乙基 - 或 1,3-次丙基，則亦可為羥基或 NR^3R^4 ；

R^3, R^4 係獨立選自包括氫、甲基、乙基、2-嗎福啉基乙基，或

一起形成 5 至 7 員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代，並含有一或兩個雜原子，獨立選自 N 或 O；

Y 表示 2-羥乙基；3-羥丙基；2-甲氧基乙基；3-甲氧基丙基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；(R)-3-羥丁基；(S)-3-羥丁基；3-羥基-2,2-二甲基丙基；2-嗎福啉基乙基；3-嗎福啉基丙基；2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基；3-羥基-1-苯基丙基；2-胺基乙基；3-胺基丙基；4-胺基丁基；2-(N,N-二甲胺基)乙基；3-(N,N-二甲胺基)丙基；3-(四氫吡咯-1-基)丙基； CH_2COOH ； $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ ； $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-S-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_2\text{-N(CH}_3)_2$ 或 $(\text{CH}_2)_3\text{-S-(CH}_2)_3\text{-N(CH}_3)_2$ ；

Z 係選自包括 3-氯基；4-氯基；3-溴基；3-碘基；3-乙炔基；3-甲氧基甲氧基，或 3-苄氧基，其係視情況被鹵素、甲氧基、氰基、硝基、亞甲二氧基、羧基或乙氧基取代；其中該取代基 X 係位於苯環之 4-位置，及其藥學上可接受之鹽。

亦尤佳之通式 (I) 化合物，為其中

X 為氫； OR^1 ； $(\text{SO})\text{CH}_3$ ； $(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ ；或基團 $\text{CH}_2\text{-Q}$ ；

Q 為 OH； NR^3R^4 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

R^1 係選自包括氫；二甲基膦酸基甲基；(R)-2,3-二羥基-1-

丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；1,3-二羥基-2-丙基；3-羥基-2-羥甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基或基團 A^1-Q^1 ；

A^1 表示亞甲基、次乙基或次丙基；

Q^1 表示氰基、羧基，且若 A^1 表示 1,2-次乙基 - 或 1,3-次丙基，則亦可為羥基或 NR^3R^4 ；

R^3, R^4 係獨立選自包括氫、甲基、乙基，或一起形成 5 至 7 員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代，並含有一或兩個雜原子，獨立選自 N 或 O；

Y 為 2-羥乙基；3-羥丙基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；2-嗎福啉基乙基；3-嗎福啉基丙基；2-(4-甲基六氫吡啶-1-基)乙基；2-胺基乙基；3-胺基丙基；2-(N,N-二甲胺基)乙基；3-(N,N-二甲胺基)丙基或 3-(四氫吡咯-1-基)丙基；

Z 係選自包括 3-氯基；4-氯基；3-溴基；3-碘基；3-乙炔基；3-甲氧基甲氧基，或 3-苄氧基，其係視情況被鹵素、甲氧基或氰基取代；

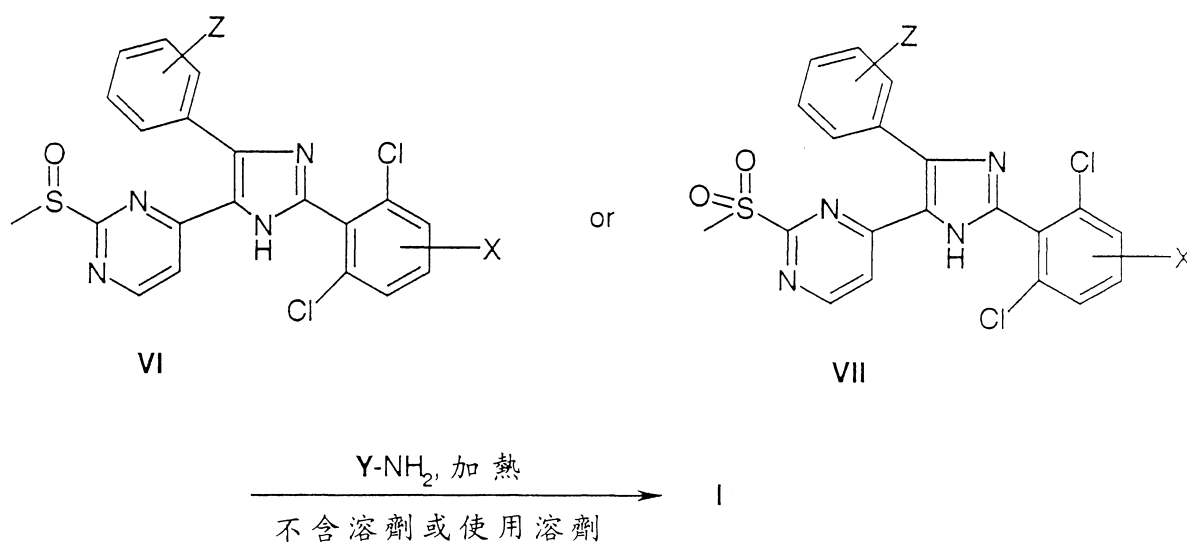
其中該取代基 X 係位於苯環之 4-位置，及其藥學上可接受之鹽。

最佳為如非限制性實例 H1.1.1 至 H17.3.5 所定義之通式 (I) 化合物，及其藥學上可接受之鹽。

式 (I) 表示 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(4-嘧啶基)-1H-咪唑，其係為 2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-4-(4-嘧啶基)-1H-咪唑之互變異構物。兩種互變異構物係表示相同結構，其命名可交換使用，且兩種互變異構物係為本發明之一部份。本發明化合物可

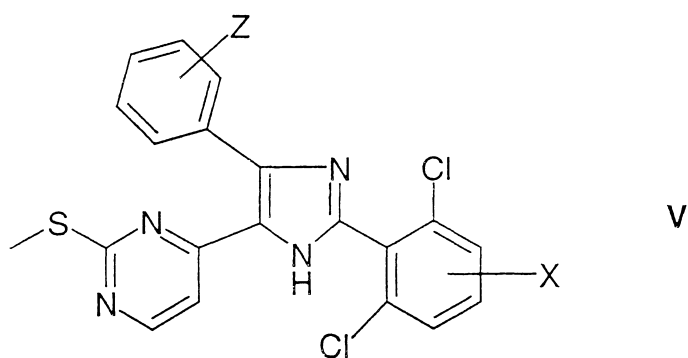
含有一或多個對掌中心，且可以外消旋物、外消旋混合物及個別非對映異構物存在，其中所有可能之異構物，包括光學異構物，係包含在本發明之範圍內。

通式(I)化合物可經由使通式(VI)或(VII)化合物與胺Y-NH₂，其中X、Y及Z均具有如前文所定義之意義，在80至180°C範圍之溫度下反應，接著單離該化合物而製成。較佳係使用化學計量或過量該胺類。此反應可未使用溶劑或在溶劑中進行，例如二氧陸圀、二甲氧基乙烷、N-甲基四氫吡咯酮或甲苯。



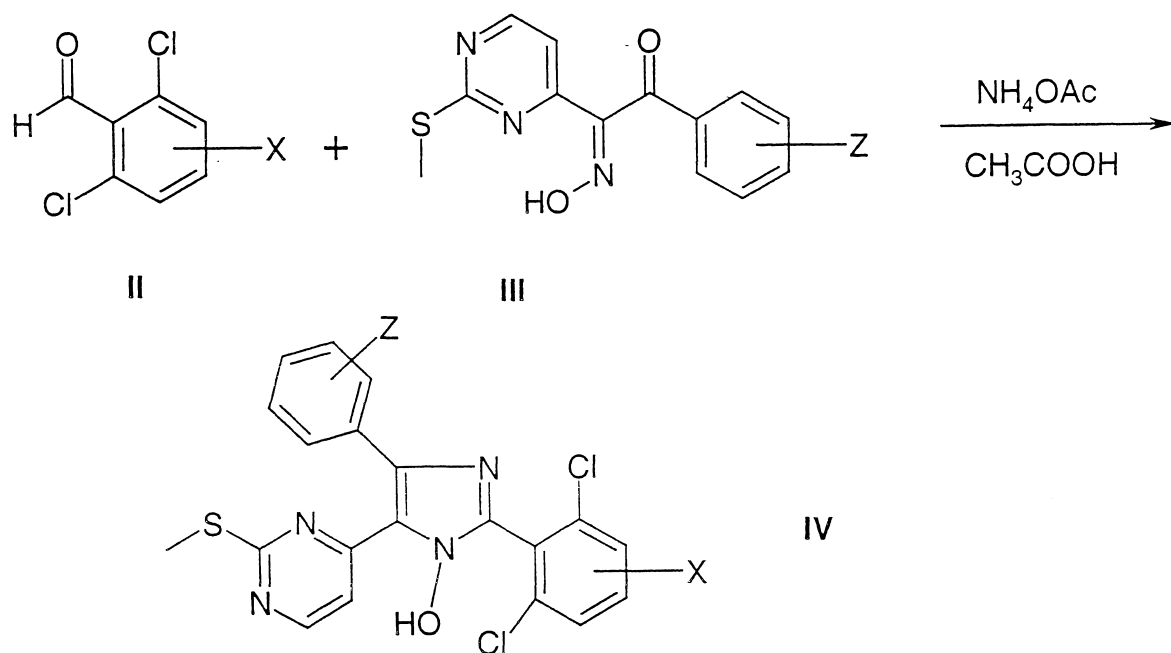
通式(VI)與(VII)化合物可藉由通式(V)所述硫醚之硫化物基團之氧化而獲得。為獲得通式(VI)亞砷，氧化作用較佳係使用3-氯過苯甲酸進行。較佳係使用oxoneTM，以合成通式(VII)砷。

通式(V)硫醚



可藉由通式 (IV) 化合物之 N-脫氧作用獲得。此反應較佳係使用溴醋酸乙酯，於三乙胺存在下進行 (Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3145)。或者，此還原作用可使用亞磷酸三乙酯在二甲基甲醯胺中達成。

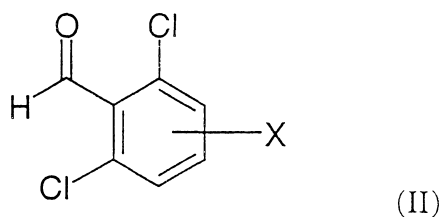
通式 (IV) 化合物可經由使通式 (III) 化合物與通式 (II) 化合物反應而獲得，其中取代基 X 與 Z 均具有如前文定義之意義。此反應為縮合反應，且較佳係於氨存在下，使用關於其他醛類已知之方法進行。



本發明之另一項具體實施例，係使用通式 (II) 化合物，其中取代基 X 具有如前文定義之意義，按上文所提及之方法，

製造通式(I)化合物。

本發明之另一項具體實施例為通式(II)化合物，



其中

X 為 OR^1 ; SR^2 ; $(SO)R^2$; $(SO_2)R^2$ 或 CH_2-Q ;

Q 表示 OR^1 ; SR^2 ; SOR^2 ; SO_2R^2 ; NR^3R^4 ; $NH-CH_2-CH_2NR^3R^4$ 或鹵素；

R^1 係選自包括氫； C_1 - C_3 -烷基；烯丙基；二甲基膦酸基甲基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；1,3-二羥基-2-丙基；3-羥基-2-羥甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基；2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基；三氟甲基磺醯基；三甲基矽烷基；三異丙基矽烷基；第三-丁基二甲基矽烷基；苯基二甲基矽烷基；1,3-二-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-2-丙基；3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基-1-丙基或基團 A^1-Q^1 ；

A^1 表示亞甲基、次乙基或次丙基；

Q^1 係意謂氰基；羧基； $COOCH_3$ ； $COOCH_2CH_3$ ；

R^2 為 C_1 - C_6 -烷基； $CH_2-COO-CH_2-CH_3$ ；二甲基膦酸基甲基；2,3-環氧基-1-丙基；2,3-二羥基-1-丙基；2-羥基-1-乙基；2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基或 A^1-Q^1 ；

R^3, R^4 係獨立選自包括氫；甲基；乙基；2-嗎福啉基乙

基，或

一起形成5至7員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代，並含有一或兩個雜原子，獨立選自N或O，

其附帶條件是 $X=OR^1$ 係不為OH或O-烯丙基。

該取代基X較佳係位於苯環之4-位置。

2,6-二氯苯甲醛為製造根據本發明通式(I)化合物之有價值中間物。2,6-二氯-3-羥基苯甲醛與2,6-二氯-4-羥基苯甲醛係得知自此項技藝之目前狀態。2,6-二氯-3-羥基苯甲醛已自3-羥基苯甲醛合成(Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 103-115)，但其需要使用高度毒性氯氣，且由於過度氧化而導致副產物。於本發明(實例A2)中揭示之程序，係避免此等缺點。2,6-二氯-4-羥基苯甲醛可藉由無論是Reimer-Tiemann反應(J. Med. Chem. 1988, 31, 72-83)或溴化 / Grignard順序(WO 01/44154)，製自3,5-二氯酚。Reimer-Tiemann程序未能允許以經濟方式製備，此係由於極低產率(<4%)所致；此外，所需要使用之氯仿會造成實質生態問題。另一種經由溴化 / Grignard順序之已知反應，總共需要4個步驟，包括使用溴之化學計量溴化作用，及使用有毒性之氯甲基甲基醚以保護酚。此外，總產率僅為40%。

本發明係提供一種製造2,6-二氯-3-羥基苯甲醛與2,6-二氯-4-羥基苯甲醛之改良方法。此方法之特徵為經保護2,4-二氯酚或3,5-二氯酚，使用鋰鹼之金屬取代，接著為與甲酸之酯或醯胺之反應，及該化合物之去除保護與單離。適當鋰鹼為甲基鋰、正-丁基鋰、第二-丁基鋰、第三-丁基鋰、鋰二異丙基胺或鋰雙三甲基矽烷基胺，較佳為丁基鋰。適當溶劑

為乙醚、四氫呋喃或1,2-二甲氧基乙烷，較佳為四氫呋喃。此金屬取代步驟係於-100℃至-60℃下進行，較佳係於-80℃至-70℃下。適當保護基為三異丙基矽烷基、第三-丁基二甲基矽烷基或苯基二甲基矽烷基，較佳為三異-丙基矽烷基。甲酸之適當衍生物為甲酸甲酯、甲酸乙酯、二甲基甲醯胺或N-甲醯基六氫吡啶，較佳為二甲基甲醯胺。此程序亦可應用於製造根據本發明之2,6-二氯-3-羥甲基苯甲醛與2,6-二氯-4-羥甲基苯甲醛。

於前文中使用之"藥學上可接受之鹽"一詞，係指習用酸加成鹽或鹼加成鹽，其係保持式(I)化合物之生物有效性與性質，且係製自適當無毒性有機或無機酸或有機或無機鹼。酸加成鹽實例包括衍生自無機酸者，無機酸譬如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸，與衍生自有機酸者，有機酸譬如對-甲苯磺酸、柳酸、甲烷磺酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸等。鹼加成鹽實例包括衍生自銨、鉀、鈉及四級銨氫氧化物者，例如氫氧化四甲基銨。醫藥化合物(意即藥物)之化學改質成為鹽，係為醫藥化學師所習知之技術，以獲得化合物之經改良物理與化學安定性、吸濕性、流動性及溶解度(參閱，例如H. Ansel等人，醫藥劑量形式與藥物傳輸系統，第6版(1995)，第196與1456-1457頁)。

式(I)化合物及式(I)化合物之藥學上可接受之鹽，可作為藥劑使用，例如呈醫藥製劑形式。醫藥製劑可經口投藥，例如呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、

乳化液或懸浮液形式。但是，投藥亦可以直腸方式達成，例如呈栓劑形式，以非經腸方式達成，例如呈注射溶液形式。

式(I)化合物可與藥學上惰性之無機或有機載劑一起處理，以製造醫藥製劑。例如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等，可作為此種供片劑、塗層片劑、糖衣錠及硬明膠膠囊用之載劑使用。供軟明膠膠囊用之適當載劑為例如植物油、蠟類、脂肪類、半固體與液體多元醇等。但是，依活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況中，經常不需要載劑。用於製造溶液與糖漿之適當載劑，係為例如水、多元醇、甘油、植物油等。供栓劑用之適當載劑，係為例如天然或硬化油類、蠟類、脂肪類、半液體或液體多元醇等。

再者，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、增甜劑、著色劑、矯味劑、用以改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有又其他治療上有價值之物質。

含有式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽及治療上惰性載劑之藥劑，亦為本發明之一項目的，其製造方法亦然，其包括致使一或多種式(I)化合物及/或藥學上可接受之鹽，以及若需要時使用之一或多種其他治療上有價值之物質，伴隨著一或多種治療上惰性之載劑，成為蓋倫投藥形式。

由於通式(I)化合物作為酪胺酸激酶抑制劑之活性，較佳為c-met激酶之抑制劑，故其係為治療劑之有價值成份，該治

療劑係針對癌症及其他與 c-met 受體或相關激酶受體之加強表現相應疾病之治療。典型上，通式 (I) 化合物係以 IC_{50} 為 0.5 nM 至 5 μ M，阻斷 c-met 激酶之磷酸化活性。

因此，根據本發明化合物之劑量可在寬廣範圍內改變，且於各特定情況中，亦必須調整至個別需要量。在口服投藥之情況中，成人用之劑量可從每天約 0.01 毫克改變至約 1000 毫克之通式 (I) 化合物或相應量之其藥學上可接受之鹽。日服劑量可以單一劑量或以分離劑量投予，且此外，亦可超過此上限，當發現這有需要時。

下述實例與製備係說明本發明，但並非意欲限制其範圍。

【實施方式】

實例

A 經取代 2,6-二氯苯甲醛之合成

實例 A1

2,6-二氯-4-羥基苯甲醛 (A1)

3,5-二氯三異丙基矽烷基氧基苯 (A1.1) 之製備

於 4.08 克 (25 毫莫耳) 3,5-二氯酚與 6.70 克 (62.5 毫莫耳) 2,6-二甲基吡啶在 75 毫升無水 CH_2Cl_2 中之經攪拌溶液內，於 $0^{\circ}C$ 下，添加 9.96 克 (32.5 毫莫耳) 矽烷基三氯甲烷磺酸三異丙酯，並將混合物在此溫度下攪拌 2 小時。以水 (15 毫升) 水解後，將有機層以飽和 NaCl 洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，及蒸發至乾涸。粗產物於 Si 膠上層析，使用異己烷作為溶離劑，以定量產率回收 A1.1，為無色油。

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.03-1.15 (m, 18H, CH_3); 1.16-1.35 (m, 3H,

CH) ; 6.73-6.80 (m, 2H, CH_{芳族}) ; 6.92-6.98 (m, 1H, CH_{芳族})

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 12.7 (CH) ; 18.0 (CH₃) ; 119.0, 121.6 (CH_{芳族}) ; 135.2, 157.4 (C_{芳族})

按比例放大

於 200 克 3,5-二氯酚與 330 毫升 2,6-二甲基吡啶在 3.0 升無水 CH₂Cl₂ 中之溶液內，於 0°C 下，在 1 小時內，添加 400 克矽烷基三氟甲烷磺酸三異丙酯，並將混合物於此溫度下再攪拌 3 小時。在以 1.0 升水水解後，將有機層以飽和 NaCl 洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，及蒸發至乾涸 (70°C / 80 毫巴)。使殘留物溶於石油醚中，並經過 Si 膠過濾，而產生 360 克 (92%) A1.1，為無色油。

2,6-二氯-4-羥基苯甲醛 (A1) 與 2,6-二氯-4-三異丙基矽烷基氧基-苯甲醛 (A1.2) 之製備

將 n-BuLi 溶液 (2.5 M，在己烷中，9.4 毫升，23 毫莫耳) 於氮氣下添加至 7.49 克 (23 毫莫耳) A1.1 在無水 THF (30 毫升) 中之經攪拌溶液內，保持溫度低於 -67°C。在 -78°C 下攪拌 45 分鐘後，添加 2.14 克 (29 毫莫耳) 無水二甲基甲醯胺，保持溫度低於 -65°C。使混合物溫熱至 -10°C。以 NaCl 飽和之 2 N HCl (25 毫升) 水解後，分離液相，並使有機層以 MgSO₄ 脫水乾燥，蒸發至乾涸。於殘留物中添加己烷 (20 毫升)，並濾出已沉澱之 A1 (4.37 克，23 毫莫耳)，且以己烷 (5 毫升) 洗滌，熔點 229-230°C。

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-D₆) δ = 6.94 (s, 2H, CH_{芳族}) ; 10.25 (s, 1H, CH=O), 11.46 (s (br), 1H, OH)

¹³C-NMR (62.9 MHz, DMSO-D₆) δ = 117.0 (CH_{芳族}) ; 120.7, 137.8, 162.1

(C_{芳族}) ; 187.2 (CH=O)

使少量 2,6-二氯-4-三異丙基矽烷基氧基苯甲醛 (A1.2) 自異己烷母液，於 Si 膠上藉管柱層析分離 (異己烷 / 醋酸乙酯 20 : 1)。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 1.05-1.17 (m, 18H, CH₃); 1.19-1.39 (m, 3H, CH); 6.88 (s, 2H, CH_{芳族}); 10.41 (s, 1H, CH=O)

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 12.7 (CH); 17.9 (CH₃); 121.5 (CH_{芳族}); 123.4, 138.9, 160.4 (C_{芳族}); 187.9 (CH=O)

酚性羥基之去除保護作用，可藉由標準程序，使用 THF 中之 n-Bu₄NF，並於 Si 膠上藉管柱層析純化 (異己烷 / 醋酸乙酯 1 : 1) 達成 (參閱實例 A3)。

按比例放大

於 360 克 A1.1 在 2.6 升無水四氫呋喃中之溶液內，於氮氣下，添加 440 毫升 n-BuLi (2.7 M，在己烷中)，保持溫度低於 -65°C。在 -70°C 下攪拌 2 小時後，添加 120 毫升無水二甲基甲醯胺，保持溫度低於 -65°C。使混合物溫熱至室溫過夜。於添加 700 毫升 4 M HCl 後，將混合物在室溫下激烈攪拌 1 小時。然後，分離液相 (可能必須添加固體 NaCl)，並以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，及在真空中減量。沉澱物自甲苯 / 四氫呋喃再結晶，產生 154 克 (70%) A1。

實例 A2

2,6-二氯-3-羥基苯甲醛 (A2)

2,4-二氯三異丙基矽烷基氧基苯 (A2.1) 之製備

類似實例 A1.1 中所述之反應，但以 2,4-二氯酚開始，獲得標題化合物，為無色油，定量產率。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 1.07-1.18 (m, 18H, CH_3); 1.20-1.40 (m, 3H, CH); 6.82 (d, 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 7.07 (dd, 8.8 Hz, 2.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 7.34 (d, 2.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 13.0 (CH); 18.0 (CH_3); 120.8 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 125.9 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 126.2 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 127.6, 130.1 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 151.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$)

2,6-二氯-3-羥基苯甲醛(A2)之製備

類似實例 A1 中所述之反應，但以 A2.1 開始，產生標題化合物，為白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-D_6) δ = 7.19 (d, 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 7.39 (d, 8.8 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 10.33 (s, 1H, CH=O), 10.92 (s (br), 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, DMSO-D_6) δ = 121.1 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 121.9, 123.8 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 130.2 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 131.6 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 153.5 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 190.5 (CH=O)

實例 A3

2,6-二氯-4-羥甲基苯甲醛(A3)

3,5-二氯(三異丙基矽烷基氧基甲基)苯(A3.1)之製備

類似實例 A1.1 中所述之反應，但以 3,5-二氯苄醇開始，獲得標題化合物，為無色油，定量產率。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 0.96-1.25 (m, 21H, i-Pr); 4.78 (s, 2H, OCH_2); 7.23 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 12.1 (CH); 18.1 (CH_3); 64.0 (OCH_2); 124.2, 127.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$ H); 134.9, 145.3 ($\text{C}_{\text{芳族}}$)

2,6-二氯-4-(三異丙基矽烷基氧基甲基)苯甲醛(A3.2)之製備

類似實例 A1 中所述之反應，但以 A3.1 開始，並以冰水水解，代替 HCl 水溶液，產生標題化合物，為無色油，在靜置時

固化(溶離劑：異己烷 / 醋酸乙酯 20：1)。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 1.03-1.28 (m, 21H, i-Pr); 4.82 (s, 2H, OCH_2) ; 7.37 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 10.48 (s, 1H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 12.0 (CH) ; 18.1 (CH_3) ; 63.6 (OCH_2) ; 126.8 ($\text{C}_{\text{芳族}}\text{H}$) ; 128.6, 137.2, 149.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$) ; 188-8 (CH=O)

按比例放大

於 70 克 A3.1 在 220 毫升無水四氫呋喃中之溶液內，於氮氣下，添加 131 毫升 n-BuLi (1.6 M，在己烷中)，保持溫度低於 -70°C 。在 -75°C 下攪拌 45 分鐘後，添加 28 毫升無水二甲基甲醯胺，保持溫度低於 -65°C 。將混合物於 -75°C 下再攪拌 30 分鐘，然後在 3 小時內，使其溫熱至 0°C 。於 0°C 下 2 小時後，添加 150 毫升冰水與 150 毫升醚。分離液相，並將水層以 100 毫升醚萃取。將合併之有機層以 NaCl 水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。產量：73 克 (95%) A3.2，為淡褐色油，於冰上靜置固化。

2,6-二氯-4-羥甲基苯甲醛(A3)之製備

使 426 毫克 (1.2 毫莫耳) A3.2 (426 毫克，1.2 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (20 毫升) 中，並在室溫下，添加 n-Bu₄NF 溶液 (1.3 毫升，1 M，在 THF 中，1.3 毫莫耳)，及攪拌過夜。於真空中濃縮後，使 134.0 毫克 A3 於 Si 膠上藉管柱層析分離 (異己烷 / 醋酸乙酯 2：1)，為無色固體，熔點 $109-110^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 1.99 (t, 4.4 Hz, 1H, OH); 4.74 (d, 4.4 Hz, 2H, OCH_2) ; 7.40 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 10.48 (s, 1H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 63.4 (OCH_2) ; 127.5 ($\text{C}_{\text{芳族}}\text{H}$) ; 129.2,

137.4, 147.9 ($C_{\text{芳族}}$) ; 188.7 ($CH=O$)

按比例放大

於 65 克 (0.18 莫耳) A3.2 在 1100 毫升乙醇中之溶液內，於 50°C 下，添加 180 毫升 0.25 N HCl，並將混合物在 85°C 下攪拌 6 小時。於真空中移除乙醇，此時產物沉澱。添加 700 毫升醋酸乙酯 / 石油醚 (2 : 1)，並將有機層以水與 NaCl 水溶液洗滌，及以硫酸鈉脫水乾燥。使此溶液減量成約 100 克，並添加 200 毫升溫熱石油醚，及短暫溫熱至 50°C。在室溫下靜置過夜後，濾出已沉澱之 A3，並以石油醚 / 醋酸乙酯 (15 : 1) 洗滌。產量：24.3 克 (66%)。使母液藉管柱層析純化，產生另外 4 克 A3。

實例 A4

(3,5-二氯-4-甲醯基苯氧基)醋酸甲酯 (A4) 之製備

將 382 毫克 (2.0 毫莫耳) A1、337 毫克 (2.2 毫莫耳) 溴醋酸甲酯及 387 毫克 (2.8 毫莫耳) 碳酸鉀在 6 毫升無水丙酮中之混合物，於 60°C 下攪拌 2 小時。在過濾及移除溶劑後，使殘留物於 Si 膠上藉管柱層析純化 (己烷 / 醋酸乙酯 4 : 1)。產量：508 毫克 (97%) A4，無色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO- D_6) δ = 3.72 (s, 3H, CH_3) ; 5.04 (s, 2H, CH_2) ; 7.28 (s, 2H, $CH_{\text{芳族}}$) ; 10.29 (s, 1H, $CH=O$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, DMSO- D_6) δ = 52.1 (CH_3), 65.2 (CH_2) ; 116.5 ($CH_{\text{芳族}}$) ; 123.1, 137.5, 161.1 ($C_{\text{芳族}}$) ; 168.3 ($C=O$) ; 187.8 ($CH=O$).

實例 A5

(3,5-二氯-4-甲醯基苯氧基)醋酸乙酯 (A5) 之製備

類似實例 A4 中所述之反應，但與溴醋酸乙酯反應，產生 94

% A5。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, 7.2 Hz, 3H, CH_3); 4.30 (q, 7.2 Hz, 2H, CH_2); 4.68 (s, 2H, CH_2); 6.92 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 10.41 (s, 1H, CH=O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (CH_3); 62.1, 65.5 (CH_2); 116.4 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 123.8, 139.2, 160.9 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 167.3 (C=O); 187.8 (CH=O).

實例 A6

(3,5-二氯-4-甲醯基苯氧基)乙腈(A6)之製備

類似實例 A4 中所述之反應，但與溴基乙腈反應，產生 87% A6。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 4.87 (s, 2H, CH_2); 7.02 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 10.42 (s, 1H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 53.7 (CH_2); 113.7 (CN); 116.4 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$); 125.1, 139.3, 159.1 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 187.5 (CH=O)

實例 A7

二甲基(3,5-二氯-4-甲醯基苯氧基甲基)氧化膦(A7)之製備

於 191 毫克 (1.00 毫莫耳) A1 在 4 毫升無水二甲基甲醯胺中之溶液內，添加 139 毫克 (1.1 毫莫耳) 氯基甲基二甲基氧化膦與 194 毫克 (1.4 毫莫耳) 碳酸鉀。將混合物在微波反應器中加熱至 200°C，歷經 10 分鐘。移除溶劑及於 Si 膠上管柱層析 (二氯甲烷 / 甲醇 95 : 5) 後，獲得 149 毫克 (53%) A7，為無色固體，熔點 136-139°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.52 (d, 13.5 Hz, 6H, PCH_3); 4.53 (d, 6.6 Hz, 2H, PCH_2); 7.36 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 10.29 (s, 1H, CH=O).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 14.0 (d, 69.0 Hz, PCH_3); 67.3 (d, 78.7 Hz,

PCH₂) ; 116.5 (CH_{芳族}) ; 122.9, 137.4 (C_{芳族}) ; 162.1 (d, 10.3 Hz, C_{芳族}) ; 187.6 (CH=O).

³¹P-NMR (101.3 MHz, DMSO-D₆) : δ = 39.2 (C₃ P=O).

實例 A8

(外消旋)-2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯甲醛 (A8) 之製備

於 6.64 克 (35.0 毫莫耳) A1、10.03 克 (38.0 毫莫耳) 三苯膦及 5.06 克 (38.0 毫莫耳) (外消旋)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-甲醇在 100 毫升無水四氫呋喃中之溶液內，添加 6.48 克 (37.0 毫莫耳) 偶氮二羧酸二乙酯在 20 毫升無水四氫呋喃中之溶液，並將混合物於室溫下攪拌過夜。移除溶劑及於 Si 膠上管柱層析 (己烷 / 醋酸乙酯 4 : 1) 後，獲得 6.12 克 (57%) A8，為無色油，在冰上靜置固化。

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ = 1.41 (s, 3H, CH₃) ; 1.46 (s, 3H, CH₃) ; 3.75-4.61 (m, 5H, CHOR 與 CH₂ OR) ; 6.95 (s, 2H, CH_{芳族}) ; 10.41 (s, 1H, CH=O).

¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃) δ = 25.3, 26.8 (CH₃) ; 66.4, 69.6, 73.6 (CH, CH₂) ; 110.3 (C) ; 116.3 (CH_{芳族}) ; 123.4, 139.2, 161.8 (C_{芳族}) ; 187.8 (CH=O).

(R)-2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯甲醛 (A8.1) 之製備

類似實例 A8 中所述之反應，但以 (R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-甲醇開始，獲得 A8.1，63% 產率。

(S)-2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯甲醛 (A8.2) 之製備

類似實例 A8 中所述之反應，但以 (S)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍

圖-4-甲醇開始，獲得A8.2，55%產率。

實例 A9

2,6-二氯-4-甲基硫基苯甲醛(A9)之製備

2,6-二氯-4-硫基甲基苯甲腈(A9.1)之製備

於 20.0 克 (93 毫莫耳) 2,6-二氯-4-硝基苯甲腈 (Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem. 第 2 版, Tahoori, A. (編著) 1972, 5, 125-139) 在 250 毫升無水 2-丁酮中之溶液內，於 -78°C 下，添加 7.1 克 (101 毫莫耳) 硫基甲醇化鈉，並使經攪拌之懸浮液溫熱至室溫過夜。於真空中移除所有揮發性成份，添加水 (200 毫升)，並將混合物以 CH_2Cl_2 (各 100 毫升) 萃取三次。以 Na_2SO_4 使合併之有機層脫水乾燥，及在減壓下濃縮至 1/3。12.0 克 (59%) A9.1 在 -78°C 下，於靜置過夜時沉澱，並使用之而無需進一步純化。使分析試樣於 Si 膠上藉管柱層析純化 (異己烷 / 醋酸乙酯 9 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 2.52 (s, 3H, SCH_3) ; 7.18 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 14.9 (SCH_3) ; 109.5 ($\text{C}_{\text{芳族}}$) 113.8 (CN) ; 124.0 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 138.4, 149.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$)

2,6-二氯-4-硫基甲基苯甲醛(A9)之製備

使 11.82 克 (54 毫莫耳) A9.1 在 65 毫升無水 CH_2Cl_2 中之溶液冷卻至 -3°C ，並慢慢添加 9.24 克 (65 毫莫耳) 氫化二異丁基鋁在 65 毫升無水 CH_2Cl_2 中之溶液，保持溫度低於 1°C 。於 0°C 下攪拌 30 分鐘後，使反應物溫熱至室溫，並再攪拌 75 分鐘。將反應混合物傾倒在冰 (250 克) 與 HCl 之混合物 (300 毫升，1 : 1) 上，並激烈攪拌 1 小時。分離液相，並以 CH_2Cl_2 (各 200 毫升) 萃取

水層兩次。將合併之有機層以 5% NaHCO_3 (各 250 毫升) 洗滌兩次，以飽和 NaCl (250 毫升) 一次，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及蒸發至乾涸。於 Si 膠上管柱層析 (異己烷 / 醋酸乙酯 9: 1)，回收 10.7 克 (48 毫莫耳) A9，為淡黃色固體，熔點 $87.5-89.5^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.53$ (s, 3H, SCH_3) ; 7.16 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 10.43 (s, 1H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.8$ (SCH_3) ; 125.6 ($\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 125.7, 137.8, 148.4 ($\text{C}_{\text{芳族}}$) ; 188.0 (CH=O)

實例 A10

2,6-二氯-4-甲氧基苯甲醛 (A10)

於 100 毫克 (0.452 毫莫耳) A9 在 6 毫升二氯甲烷與 4 毫升醋酸乙酯中之溶液內，於 -40°C 下，在 5 分鐘內，添加 142 毫克 (0.452 毫莫耳) 3-氯基過氧苯甲酸 (55%) 在 4 毫升醋酸乙酯中之溶液。於 -40°C 下攪拌 2 小時後，使混合物溫熱至室溫，然後添加水與醋酸乙酯。將有機層以 0.1 M NaOH 洗滌兩次，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中移除溶劑。使殘留物於 Si 膠上藉管柱層析純化 (庚烷 / 醋酸乙酯 1: 1)，產生 35 毫克 (33%) A10，熔點 $100-102^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.82$ (s, 3H, CH_3), 7.65 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.50 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) $\delta = 43.7$ (CH_3), 124.5 (C-3/C-5), 132.1 (C-1), 137.7 (C-2/C-6), 152.5 (C-4), 187.9 (CHO).

實例 A11

2,6-二氯-4-甲氧基苯甲醛 (A11)

實例 A10 之層析處理，產生另外 20 毫克 (17%) A11，熔點 125-128°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.94 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.50 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 44.6 (CH_3), 128.6 (C-3/C-5), 135.1 (C-1), 137.9 (C-2/C-6), 145.2 (C-4), 187.9 (CHO).

實例 A12

2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯甲醛 (A12)

於 3.00 克 (15.7 毫莫耳) A1 與 1.4 毫升 (19.7 毫莫耳) 2-溴基乙醇在 50 毫升無水二甲基甲醯胺中之溶液內，添加 3.06 克 (22.1 毫莫耳) 碳酸鉀，將混合物加熱至 80°C，歷經 2 小時。每 30 分鐘，添加 0.2 毫升 2-溴基乙醇，直到藉由 TLC (己烷 / 醋酸乙酯 1 : 1) 不再發現 A1 為止。於真空中移除溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，並蒸發至乾涸。將殘留物以醚處理，及過濾，而得 3.03 克 (82%) A12，熔點 83-85°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 4.02 (t, 2H, 2'-H), 4.13 (t, 2H, 1'-H), 6.96 (s, 2H, 3-H, 5-H), 10.50 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 60.9 (C-2'), 70.3 (C-1'), 116.2 (C-3, C-5), 123.1 (C-1), 139.1 (C-2, C-6), 161.9 (C-4), 187.7 (CHO).

實例 A13

2,6-二氯-4-(2,3-二羥基-1-丙氧基)苯甲醛 (A13)

類似實例 A12 中所述之反應，但與 3-溴丙烷-1,2-二醇及氫化鈉反應，並於 RP 18 上，藉預備等級 HPLC 純化 (甲醇-水-梯度

液)，產生 25% A13，熔點 52-55°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 1.5-2.8 (br, 2H, OH), 3.75 (mc, 1H, 3'-H), 3.88 (mc, 1H, 3'-H), 4.11 (mc, 1H, 2'-H), 4.11 (s, 2H, 1'-H), 7.92 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.40 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 63.6 (C-3'), 70.26 (C-1'), 70.34 (C-2'), 116.6 (C-3/C-5), 123.7 (C-1), 139.5 (C-2/C-6), 162.0 (C-4), 188.1 (CHO).

實例 A14

三氟甲烷磺酸 3,5-二氯-4-甲醯基苯酯 (A14)

使 500 毫克 (2.62 毫莫耳) A1 在 4.0 毫升無水吡啶中之溶液冷卻至 0°C，並添加 812 毫克 (2.88 毫莫耳) 三氟甲烷磺酸酐，及在室溫下攪拌過夜。將混合物傾倒在冰與 8 毫升 6 M HCl 之混合物上，並以醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，蒸發至乾涸，並使殘留物於 Si 膠上藉管柱層析純化 (庚烷 / 醋酸乙酯 5 : 1)，產生 680 毫克 (80%) A14，為無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 7.40 (s, 2H, 2-H/6-H), 10.47 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 121.1 (q, CF_3), 123.3 (C-2/C-6), 130.9 (C-4), 138.7 (C-3/C-5), 151.0 (C-1), 187.4 (CHO).

實例 A15

3,5-二氯-4-甲醯基苄氧基醋酸乙酯 (A15) 之製備

使 500 毫克 (2.4 毫莫耳) A3 在 5 毫升無水二甲基甲醯胺中之溶液，於氮氣下，在冰浴中冷卻，並添加 73 毫克 (3.0 毫莫耳) 氫化鈉，且將混合物攪拌 10 分鐘。於添加 410 毫克 (2.6 毫莫耳) 溴醋酸乙酯後，將混合物加熱至 110°C，歷經 8 小時。於真空中移除溶劑，並使殘留物溶於醋酸乙酯中，及以水洗滌。

以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物於Si膠上藉管柱層析純化(庚烷 / 醋酸乙酯 4 : 1)，產生40毫克(6%) A15。

$^1\text{H-NMR}$ (500z, CDCl_3) δ = 1.24 (t, 6 Hz, 3H, CH_3); 4.11 (s, 2H, CH_2); 4.19 (q, 6 Hz, 2H, CH_2); 4.60 (s, 2H, CH_2); 6.96 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 10.42 (CH=O)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ = 12.7 (CH_3); 60.5 (CH_2), 66.9 (CH_2); 70.2 (CH_2); 126.5 (C-2/C-6); 128.3 (C-4); 136.1 (C-3/C-5); 143.4 (C-1); 168.7 (COOR), 187.4 (CH=O)

實例 A16

2,6-二氯-4-溴基甲基苯甲醛(A16)之製備

於480毫克(2.3毫莫耳) A3在20毫升無水四氫呋喃中之經攪拌溶液內，添加21.0毫克(0.8毫莫耳)三溴化磷，並將此溶液於室溫下攪拌3小時。水解(15毫升)後，分離液相，並將有機層以飽和NaCl(10毫升)洗滌，及以硫酸鎂脫水乾燥。於Si膠上藉管柱層析(異己烷 / 醋酸乙酯 9 : 1)，獲得236毫克(0.9毫莫耳) A16。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 4.38 (s, 2H, CH_2Br); 7.42 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$); 10.46 (s, 1H, CH=O)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 29.9 (CH_2Br); 130.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 130.2 ($\text{C}_{\text{芳族}}\text{H}$); 137.3, 144.1 ($\text{C}_{\text{芳族}}$); 188.3 (CH=O)

實例 A17

2,6-二氯-4-氯基甲基苯甲醛(A17)之製備

於470毫克(2.3毫莫耳) A3與255毫克(2.5毫莫耳)三乙胺在無水20毫升二氯甲烷中之經攪拌溶液內，添加289毫克(2.5毫莫

耳)氯化甲烷磺鹽，並將此溶液於室溫下攪拌過夜。水解(15 毫升)後，分離液相，並將有機層以飽和 NaCl(10 毫升)洗滌，及以硫酸鎂脫水乾燥。於 Si 膠上藉管柱層析(異己烷 / 醋酸乙酯 9:1)，獲得 236 毫克(0.9 毫莫耳) A17。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 4.52 (s, 2H, CH_2Cl) ; 7.42 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 10.46 (s, 1H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 43.8 (CH_2Cl) ; 129.6 ($\text{C}_{\text{芳族}}\text{H}$) ; 130.0, 137.3, 143.7 ($\text{C}_{\text{芳族}}$) ; 188.3 (CH=O)

實例 A18

2,6-二氯-4-對-甲苯磺鹽氧基苯甲醛(A18)之製備

於 500 毫克(2.44 毫莫耳) A3 與 617 毫克三乙胺在 20 毫升無水二氯甲烷中之溶液內，於 0-5°C 下，添加 488 毫克(2.56 毫莫耳)氯化對-甲苯磺鹽在 5 毫升溶劑中之溶液，並於 1 小時內溫熱至室溫。將有機層以水洗滌數次，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使殘留物於 Si 膠上層析(庚烷 / 醋酸乙酯 3:1)，產生 180 毫克(21%) A18，熔點 77-80°C。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : δ = 2.48 (s, 3H, CH_3), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 7.24 (s, 2H, 3-H/5-H), 7.38 (d, 2H, 2'-H/6'-H), 7.79 (d, 2H, 3'-H/5'-H), 10.42 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) : δ = 22.1 (CH_3), 69.2 (CH_2), 128.4 (C-2'/C-6'), 129.0 (C-3/C-5), 130.5 (C-3'/C-5'), 130.7, 133.0, 137.5, 140.4, 146.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$), 188.5 (CHO).

實例 A19

N-(3,5-二氯-4-甲磺基)苄基嗎福啉(A19)之製備

於 215 毫克 (0.8 毫莫耳) A16 與 75 毫克 (0.9 毫莫耳) 嗎福啉在 5 毫升乙腈中之溶液內，添加 119 毫克 (0.9 毫莫耳) 碳酸鉀，並將所形成之混合物於 80°C 下攪拌 4 小時。在過濾及真空中移除溶劑後，於 Si 膠上藉管柱層析 (異己烷 / 醋酸乙酯 4 : 1)，獲得 94 毫克 (0.3 毫莫耳) A19。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 2.45 (d, 4.6 Hz, 4H, OCH_2) ; 3.48 (s, 2H, NCH_2) ; 3.72 (d, 4.6 Hz, 4H, NCH_2) ; 7.39 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 10.46 (s, 1H, CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 53.7 (OCH_2) ; 62.0, 67.0 (NCH_2) ; 129.0 ($\text{C}_{\text{芳族}}$) ; 129.9 ($\text{C}_{\text{芳族 H}}$) ; 137.1, 145.8 ($\text{C}_{\text{芳族}}$) ; 188.7 (CH=O)

實例 A20

3,5-二氯-4-甲醯基苄基硫代醋酸乙酯 (A20) 之製備

將 200 毫克 (0.75 毫莫耳) A16、98 毫克 (0.97 毫莫耳) 三乙胺及 99 克 (0.82 毫莫耳) 硫代醋酸乙酯在 4.0 毫升無水四氫呋喃中之溶液，於室溫下攪拌 8 小時。在真空中移除溶劑後，使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物於 Si 膠上層析 (庚烷 / 醋酸乙酯 10 : 1)，產生 180 毫克 (79%) A20。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.31 (t, 6 Hz, 3H, CH_3) ; 3.08 (s, 2H, SCH_2) ; 3.62 (s, 2H, Ar-CH_2) ; 4.25 (q, 6 Hz, 2H, CH_2) ; 7.41 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{芳族}}$) ; 10.48 (CH=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ = 14.2 (CH_3) ; 32.3 (CH_2), 35.1 (CH_2) ; 61.6 (CH_2) ; 129.4 (C-4) ; 130.0 (C-2/C-6) ; 137.1 (C-3/C-5) ; 144.6 (C-1) ; 169.8 (COOR), 188.3 (CH=O)

實例 A21**2,6-二氯-4-(2-羥乙基-硫基甲基)苯甲醛(A21)之製備**

於 100 毫克 (0.373 毫莫耳) A16 與 32 毫克 (0.41 毫莫耳) 2-硫基乙醇在 4 毫升無水乙腈中之溶液內，添加 67 毫克 (0.48 毫莫耳) 碳酸鉀，並於 80°C 下攪拌 4 小時。在真空中移除溶劑後，使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物於 Si 膠上層析 (庚烷 / 醋酸乙酯 5 : 1)，產生 30 毫克 (30%) A21。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 2.05 (br, 1H, OH), 2.68 (t, 2H, SCH_2), 3.72 (s, 2H, Ar- CH_2), 3.79 (t, CH_2 , OH), 7.38 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.47 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 34.5 (SCH_2), 35.0 (Ar- CH_2 -S), 60.9 (CH_2OH), 128.9 (C-1), 130.0 (C-3/C-5), 137.2 (C-2/C-6), 145.6 (C-4), 188.4 (CHO).

實例 A22**4-(2-嗎福啉基乙基)-3,5-二氯-4-甲醯基苄胺(A22)之製備**

類似實例 A21 中所述之反應，但與 4-(2-胺基乙基)嗎福啉反應，並以醋酸乙酯溶離，產生 19% A11。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 2.41 ; 2.52 ; 2.68 ; 3.66 ; 3.74 ; 7.44 ($\text{CH}_{\text{芳}}$ 族) ; 10.48 (CH=O) ; (在芳族範圍中不良解析)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) δ = 50.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) ; 54.0 ($\text{CH}_2\text{-N}$) ; 56.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$) ; 57.9 (Ar- CH_2) ; 66.8 (CH_2O) ; 129.1 (C-4) ; 129.6 (C-2/C-6) ; 137.0 (C-3/C-5) ; 146.5 (C-1) ; 188.3 (CH=O)

實例 A23**2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)-苯甲醛(A23)之製備**

於 500 毫克 (2.6 毫莫耳) A1 與 342 毫克 (2.7 毫莫耳) 氯化甲氧基乙氧基甲烷在 5 毫升無水二甲基甲醯胺中之冰冷溶液內，添加 82 毫克 (3.4 毫莫耳) 氯化鈉，並將混合物於 60°C 下攪拌 8 小時。蒸餾出溶劑，並使殘留物於氨水與醋酸乙酯之間作分液處理。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，並蒸發至乾涸，產生 370 毫克 (51%) A23，使用之而無需進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ = 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.52-3.62 (m, 2H, OCH_2), 3.78-3.88 (m, 2H, OCH_2), 5.32 (s, 2H, OCH_2O), 7.09 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.42 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (62.9 MHz, CDCl_3) δ = 59.5 (CH_3), 68.8, 71.8 (OCH_2), 93.8 (OCH_2O), 118.0 (C-3/C-5), 124.1 (C-1), 139.2 (C-2/C-6), 160.8 (C-4), 188.1 (CHO).

實例 A24

2,6-二氯-4-[2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-1-(第三-丁基二甲基-矽烷基氧基甲基)-乙氧基]-苯甲醛 (A24) 之製備

類似實例 A8 中所述之反應，但與 1,3-雙-(第三-丁基二甲基-矽烷基氧基)丙-2-醇反應，並以庚烷 / 醋酸乙酯 (5 : 1) 溶離，產生 86% A24。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = -0.01 (s, 6H, Si-CH_3), 0.02 (s, 6H, Si-CH_3), 0.82 (s, 18H, ^tBu), 3.71-3.89 (m, 4H, CH_2OSi), 4.71-4.79 (m, 1H, CH), 7.22 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.27 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ = -5.16, -5.14 (SiCH_3), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_2)_3$), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_2)_3$), 62.2 (CH_2OSi), 80.4 (OCH), 117.6 (C-3/C-5), 122.6 (C-1), 138.0 (C-2/C-6), 162.6 (C-4), 187.9 (CHO).

實例 A25**2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯甲醛(A25)之製備**

將 200 毫克 (0.4 毫莫耳) A24 與 1 毫升 (13 毫莫耳) 三氯醋酸在 1 毫升二氯甲烷中，於室溫下攪拌兩小時。使混合物蒸發至乾涸，並於 RP 18 上藉預備等級 HPLC 純化 (甲醇-水-梯度液)，而得 A25。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.44-3.66 (m, 4H, CH_2OH), 4.44-4.56 (m, 1H, CH), 4.90 (t, 2H, OH), 7.23 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.28 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ = 60.1 (CH_2OH), 81.5 (OCH), 117.1 (C-3/C-5), 122.0 (C-1), 137.4 (C-2/C-6), 162.4 (C-4), 187.5 (CHO).

實例 A26**2,6-二氯-4-[3-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基))-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-丙氧基]-苯甲醛(A26)之製備**

將 3.43 克 (18 毫莫耳) A1、7.40 克 (18 毫莫耳) 甲烷磺酸 3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基)丙酯 (Kim, H.S. 等人, J. Med. Chem. 44 (2001) 3092-3108)、3.72 克 (27 毫莫耳) 碳酸鉀及 41 毫克 (0.15 毫莫耳) 18-冠-6 醚在 40 毫升二甲基甲醯胺中，於 40°C 下攪拌過夜。添加 600 毫升醋酸乙酯與 250 毫升 NaCl 水溶液。將有機層以飽和 NaCl 水溶液 (各 80 毫升) 洗滌四次，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使殘留物於 Si 膠上管柱層析 (庚烷 / 醋酸乙酯 10 : 1)，產生 508 毫克 (27%) A26。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 0.00 (s, 12H, Si-CH_3), 0.83 (s, 18H, ^tBu), 2.00-2.10 (m, 1H, CH), 3.60-3.73 (m, 4H, CH_2OSi), 4.05-4.14 (m, 2H, O- CH_2), 7.19 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.26 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ = -5.19, -5.14 (SiCH_3), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_2)_3$), 26.1 ($\text{C}(\text{CH}_2)_3$), 43.6 (CH), 60.0 ($\text{CH}_2 \text{OSi}$), 67.0 (O-CH_2), 116.6 (C-3/C-5), 122.7 (C-1), 138.0 (C-2/C-6), 162.5 (C-4), 188.0 (CHO).

實例 A27

2,6-二氯-4-(3-羥基-2-羥甲基-丙氧基)-苯甲醛 (A27) 之製備

類似實例 A25 中所述之反應，但以 A26 開始，產生 A27。

實例 A28

2,6-二氯-3-羥甲基苯甲醛 (A28)

2,4-二氯(三異丙基矽烷基氧基甲基)苯 (A28.1) 之製備

類似實例 A3.1 中所述之反應，但以 2,4-二氯苄醇開始，獲得標題化合物，為無色油，定量產率。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.1 (d, 7 Hz, 18H, CH_3); 1.15-1.29 (m, 3H, CH); 4.83 (s, 2H, OCH_2); 7.28 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1H, C5-H); 7.32 (d, 2 Hz, 1H, C3-H); 7.59 (d, 8 Hz, 1H, C6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ = 12.4 (CH); 18.4 (CH_3); 62.5 (OCH_2); 127.4, 128.5, 128.9 ($\text{C}_{\text{芳族}}$ H); 132.0, 133.1, 138.1 ($\text{C}_{\text{芳族}}$)

2,6-二氯-3-(三異丙基矽烷基氧基甲基)苯甲醛 (A28.2) 之製備

類似實例 A3.2 中所述之反應，但以 A28.1 開始，產生標題化合物，為無色油，於靜置過夜時固化 (溶離劑：異己烷 / 醋酸乙酯 20 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.03-1.15 (m, 18H, CH_3); 1.15-1.29 (m, 3H, CH); 4.88 (s, 2H, OCH_2); 7.44 (d, 8Hz, 1H, C5-H); 7.80 (d, 8 Hz, 1H, C6-H), 10.50 (s, 1H, C=O)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ = 12.3 (CH); 18.4 (CH_3); 62.3 (OCH_2)

; 129.8 (C_{芳族} H); 130.4 (C_{芳族}); 131.6 (C_{芳族} H); 133.4, 135.0, 140.3 (C_{芳族}); 189.5 (C=O)

2,6-二氯-3-羥甲基苯甲醛(A28)之製備

使 3.3 克 (9.1 毫莫耳) A28.2 溶於無水四氫呋喃 (80 毫升) 中，並在室溫下，添加 n-Bu₄NF 溶液 (10.0 毫升，1 M，在 THF 中，10.0 毫莫耳)，及攪拌 15 分鐘。於真空中濃縮後，使 600.0 毫克 (32%) A28 於 Si 膠上藉管柱層析分離 (異己烷 / 醋酸乙酯 2 : 1)，為無色固體，熔點 93-95°C。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.82 (s, 2H, OCH₂); 7.41 (d, 8 Hz, 1H, C5-H); 7.67 (d, 8 Hz, 1H, C6-H), 10.48 (s, 1H, C=O)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ = 61.7 (OCH₂); 129.5 (C_{芳族} H); 130.5 (C_{芳族}); 132.1 (C_{芳族} H); 134.2, 135.2, 139.1 (C_{芳族}); 189.2 (C=O)

B "Weinreb" 類型醯胺類之合成

實例 B1

3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺(B1)

於 48.9 克 (0.491 莫耳) N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽與 140.0 毫升 (1.00 莫耳) 三乙胺在 650 毫升無水二氯甲烷中之冰冷溶液內，添加 100.0 克 (0.447 莫耳) 氯化 3-溴基苯甲醯，歷經 30 分鐘期間。再攪拌 30 分鐘後，添加 370 毫升水，並以硫酸鈉使有機層脫水乾燥。在真空中分級蒸餾，產生 101.4 克 (93%) B1，沸點 114-129°C / 0.07 毫巴，為無色油。

MS: 246 (API+)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 3.35 (s, 3H, NCH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 7.27 (t, 1H, 5-H), 7.58 (m, 1H, 4-H), 7.60 (m, 1H, 6-H), 7.82 (t, 1H, 2-H).

實例 B2**3-碘-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B2)**

類似實例 B1 中所述之反應，但以氯化 3-碘基苯甲醯開始，產生 B2。

MS : 292 (API+)

實例 B3**3-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B3)**

類似實例 B1 中所述之反應，但以氯化 3-氯基苯甲醯開始，產生 B3。

MS : 200 (API+)

實例 B4**3-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B4)**

於 136.8 克 (0.60 莫耳) 3-苄氧基苯甲酸在 1200 毫升二氯甲烷中之懸浮液內，於 10°C 下，添加 60.6 克 (0.6 莫耳) 三乙胺。添加 64.8 克 (0.60 莫耳) 氯甲酸乙酯在 100 毫升二氯甲烷中之溶液，歷經 15 分鐘期間，保持溫度在 10°C 與 15°C 之間。於攪拌 40 分鐘並添加 58.2 克 (0.60 莫耳) N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽後，在 10-15°C 下，添加 60.6 克 (0.60 莫耳) 三乙胺溶液，歷經 20 分鐘期間。進一步處理係與實例 B1 中所述者相同。產量：131.9 克 (81%) **B4**。

MS : 273 (API+)

實例 B5**3-羥基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B5)**

於 100 克 (0.37 莫耳) **B4** 在 750 毫升四氫呋喃中之溶液內，添加 10 克 Pd/C (10%)，並使混合物於大氣壓力下氫化 2 小時。

濾出觸媒，並蒸發濾液，而得 66.0 克 **B5** (98%)。

MS : 182 (API+), 180 (API-)

實例 B6

3-甲氧基甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B6)

使 69.0 克 (380 毫莫耳) **B5** 溶於 500 毫升無水二甲基甲醯胺中，冷卻至 0°C，並添加 11.5 克 (480 毫莫耳) 氫化鈉，及將混合物攪拌 10 分鐘。於此溫度下，添加 31.2 毫升 (418 毫莫耳) (氯基甲基) 甲基醚在 100 毫升無水二甲基甲醯胺中之溶液，歷經 30 分鐘期間。在室溫下攪拌過夜後，蒸餾出溶劑，並使殘留物於 400 毫升二氯甲烷與 100 毫升水之間作分液處理。將有機層以 50 毫升碳酸氫鈉水溶液洗滌，並以水 (各 80 毫升) 洗滌兩次，及最後以硫酸鈉脫水乾燥。在真空中移除溶劑，產生 73.5 克 (87%) **B6**，為無色油，使用之而無需進一步純化。

MS : 226 (API+)

實例 B7

3-(4'-氯基苄基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B7)

類似實例 B6 中所述之反應，但以溴化 4-氯基苄開始，產生 **B7**。

MS : 297 (API+)

實例 B8

3-(4'-氯苄基氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B8)

使 1.81 克 (10.0 毫莫耳) **B5**、1.57 克 (11.0 毫莫耳) 4-氯苄醇及 3.03 克 (15.0 毫莫耳) 三丁基膦溶於 100 毫升四氫呋喃中，並在 10°C 下，添加 3.78 克 (15.0 毫莫耳) 偶氮二羰基六氫吡啶。將混合

物於室溫下攪拌過夜。在移除沉澱物後，使母液蒸發至乾涸，並使殘留物以醋酸乙酯溶解。在過濾，並以碳酸氫鈉水溶液、2 N HCl 及水洗滌後，以硫酸鈉使有機相脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。使殘留物於 Si 膠上層析 (正-庚烷 / 醋酸乙酯 2 : 1)，產生 2.8 克 (90%) B8。

MS : 306 (API+)

實例 B9

3-(4'-甲氧基苄氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B9)

類似實例 B8 中所述之反應，但以 4-甲氧基苄醇開始，產生 B9。

MS : 302 (API+)

實例 B10

3-(烯丙氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B10)

於 10.8 克 (59.6 毫莫耳) B5 與 5.42 毫升 (71.5 毫莫耳) 烯丙基溴在 300 毫升 2-丁酮中之溶液內，添加 41.1 克 (298 毫莫耳) 碳酸鉀。於 60°C 下攪拌 15 小時後，蒸餾出溶劑，並使殘留物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，並在真空中移除溶劑。產量：12.1 克 (92%) B10，為帶黃色油，使用之而無需進一步純化。

MS : 222 (API+)

實例 B11

4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B11)

類似實例 B1 中所述之反應，但以氯化 4-氯基苯甲醯開始，產生 B11。

MS : 200 (API+)

實例 B12

4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B11)

類似實例 B1 中所述之反應，但以氯化 4-氟苯甲醯開始，產生 B12。

MS : 184 (API+)

實例 B13

4-氯基-3-甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B13)

類似實例 B1 中所述之反應，但以氯化 4-氯基-3-甲氧基苯甲醯開始，產生 B13。

MS : 230 (API+)

實例 B14

3-苄氧基-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B14)

類似實例 B4 中所述之反應，但以 3-苄氧基-4-氟苯甲酸開始，產生 B14。

MS : 290 (API+)

實例 B15

3-苄氧基-4-甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B15)

類似實例 B4 中所述之反應，但以 3-苄氧基-4-甲氧基苯甲酸開始，產生 B15。

MS : 286 (API+)

實例 B16

3-硫基-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺 (B16)

類似實例 B4 中所述之反應，但以 3-甲基硫基苯甲酸開始，

產生酸 B16。

MS : 212 (API+)

C "乙酮類"之合成

實例 C1

1-(3-溴苯基)-2-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-乙酮 (C1)

使 19.8 毫升 (140 毫莫耳) 二異丙基胺溶於 250 毫升無水四氫呋喃中，並冷卻至 -75°C ，且添加 87.6 毫升正-丁基鋰溶液 (1.6 M，在己烷中，140 毫莫耳)，歷經 20 分鐘期間。於 -75°C 下攪拌 15 分鐘後，在 30 分鐘內，於 -75°C 下，添加 13.1 克 (93 毫莫耳) 2-甲基硫基-4-甲基嘓啶在 80 毫升無水四氫呋喃中之溶液，並將混合物再攪拌 15 分鐘。然後，在 30 分鐘內，於 -75°C 下，添加 25.1 克 (103 毫莫耳) B1 溶液。使混合物溫熱至室溫，並傾倒在 600 毫升醋酸乙酯 / 水 (1: 1) 上。將水層以 50 毫升醋酸乙酯萃取，並以硫酸鈉使合併之有機層脫水乾燥。在真空中移除溶劑，產生 23.3 克 (77%) C1，熔點 $98-101^{\circ}\text{C}$ 。

MS : $M = 325$ (ESI+), $M = 323$ (ESI-).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : "烯醇" (75%) $\delta = 2.62$ (s, 3H, SCH_3), 5.97 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.66 (s, 1H, 5-H-嘓啶), 8.34 (d, 1H, 6-H-嘓啶), 14.7 (s, 1H, OH).

"酮基" (25%) $\delta = 2.52$ (s, 3H, SCH_3), 4.35 (s, 2H, CH_2), 6.97 (d, 1H, 5-H-嘓啶), 8.46 (d, 1H, 6-H-嘓啶).

實例 C2

1-(3-碘苯基)-2-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-乙酮 (C2)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B2 開始，產生 C2。

MS : 371 (API+)

實例 C3

1-(3-氯苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C3)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B3 開始，產生 C3。

MS : 279 (API+)

實例 C4

1-(3-苄氧基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C4)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B4 開始，產生 C4。

MS : 351 (API+)

實例 C5

1-(3-羥苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C5)

實例 C6

1-(3-甲氧基甲氧基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C6)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B6 開始，產生 C6。

MS : 305 (API+)

實例 C7

1-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C7)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B7 開始，產生 C7。

MS : 376 (API+)

實例 C8

1-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C8)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B8 開始，產生 C8。

MS : 385 (API+)

實例 C9

1-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C9)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B9 開始，產生 C9。

MS： 381 (API+)

實例 C10**1-(3-烯丙氧基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C10)**

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B10 開始，產生 C10。

MS： 301 (API+)

實例 C11**1-(4-氯苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C11)**

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B11 開始，產生 C11。

MS： 279 (API+)

實例 C12**1-(4-氟苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C12)**

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B12 開始，產生 C12。

MS： 263 (API+)

實例 C13**1-(4-氯基-3-甲氧基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C13)**

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B13 開始，產生 C13。

MS： 309 (API+)

實例 C14**1-(3-苄氧基-4-氟苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮(C14)**

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B14 開始，產生 C14。

MS： 369 (API+)

實例 C15

1-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C15)

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B15 開始，產生 C15。

MS : 365 (API+)

實例 C16**1-(3-甲基硫基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C16)**

類似實例 C1 中所述之反應，但以 B16 開始，產生 C16。

MS : 291 (API+)

實例 C17**1-(3-三甲基矽烷基乙炔基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C17)**

於 16.3 克 (44.0 毫莫耳) C2 在 260 毫升無水 THF 中之溶液內，於 10°C 及氮氣下，添加 1.5 克 (2.2 毫莫耳) 氯化雙-(三苯膦)鉀-II、900 毫克 (4.7 毫莫耳) 碘化銅-I、12 毫升 (85 毫莫耳) 三甲基矽烷基乙炔及 30 毫升二異丙基胺，並將混合物攪拌，及連續溫熱至室溫。在室溫下攪拌過夜後，添加 260 毫升水，並將混合物以醚萃取兩次。分離有機層，脫水乾燥，並蒸發至乾涸。使殘留物於 Si 膠上管柱層析 (異己烷 / 醋酸乙酯 3 : 1)，產生 12.5 克 (83%) C17。

MS : 341 (API+)

D "酮肱類" 之合成**實例 D1****1-(3-溴苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮 (D1)**

使 12.75 克 (39.5 毫莫耳) C1 溶於 173 毫升冰醋酸、136 毫升四氫呋喃及 17 毫升水之混合物中。於冷卻至 5°C 後，添加 3.24 克 (47.0 毫莫耳) 亞硝酸鈉在 25 毫升水中之溶液，保持溫度在 5°C

與 10°C 之間。移除冷卻液，並將混合物於室溫下攪拌 6 小時。在真空中移除溶劑後，添加 320 毫升水與 320 毫升醋酸乙酯。以 3 N NaOH 調整 pH 值至 8。分離液相，並將水層以 50 毫升醋酸乙酯萃取。以硫酸鈉使合併之有機層脫水乾燥，並於真空中移除溶劑。將殘留物以乙醚處理，過濾，及乾燥。產量：8.33 克 (60%) D1，熔點 156-158°C。

MS：M = 352 (ESI+), M = 340 (ESI-).

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO)：δ = 2.20 (s, 3H, SCH₃), 7.54 (t, 1H, 5-H-BrPh), 7.66 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.81 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.70 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 12.9 (s, 1H, OH).

實例 D2

1-(3-碘苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮(D2)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C2 開始，產生 D2，88% 產率。

MS：400 (API+), 398 (API-)

實例 D3

1-(3-氯苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮(D3)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C3 開始，獲得 D3，76% 產率。

MS：308 (API+)

實例 D4

1-(3-苄氧基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮(D4)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C4 開始，獲得 D4，86% 產率。

MS : M = 380 (API+), M = 378 (API-).

實例 D5

1-(3-羥苯基)-2-(2-甲基硫基嘓啉-4-基)-2-羥亞胺基乙酮(D5)

使 334 毫克 (1.0 毫莫耳) D6 溶於 20 毫升甲醇中，添加 200 微升 37% HCl，並將混合物在室溫下攪拌過夜。移除溶劑，於 Si 膠上管柱層析，使用庚烷-醋酸乙酯梯度液後，回收 190 毫克 (65%) D5，為白色固體。

MS : 290 (API+), 288 (API-)

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ = 2.22 (s, 3H, SCH₃), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.37 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, 5.1 Hz, 1H, 5-H-嘓啉), 8.70 (d, 5.1 Hz, 1H, 6-H-嘓啉), 9.91 (s, 1H, OH), 12.73 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (101 MHz, D₆-DMSO): δ = 13.6 (SCH₃), 111.6, 114.7, 119.9, 121.9, 130.7, 136.4, 154.2, 158.2, 158.8, 159.4, 171.8, 193.5

實例 D6

1-(3-甲氧基甲氧苯基)-2-(2-甲基硫基嘓啉-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮(D6)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C6 開始，獲得 D6，79% 產率。

MS : 334 (API+), 332 (API-)

實例 D7

1-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-2-(2-甲基硫基嘓啉-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮(D7)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C7 開始，獲得 C7，72%

產率。

MS : 405 (API+)

實例 D8

1-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮 (D8)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C8 開始，獲得 D8，66% 產率。

MS : M = 414 (API+), 412 (API-)

實例 D9

1-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮 (D9)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C9 開始，獲得 D9，74% 產率。

MS : 410 (API+)

實例 D10

1-(3-烯丙氧基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮 (D10)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C10 開始，獲得 D10，84% 產率。

MS : 330 (API+), 328 (API-)

實例 D11

1-(4-氯苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮 (D11)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C11 開始，獲得 D11，85% 產率。

MS : 308 (API+), 306 (API-)

實例 D12

1-(4-氟苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮 (D12)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C12 開始，獲得 D12，72% 產率。

MS : 292 (API+), 290 (API-)

實例 D13

1-(4-氯基-3-甲氧苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮 (D13)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C13 開始，獲得 D13，98% 產率。

MS : 338 (API+), 336 (API-)

實例 D14

1-(3-苄氧基-4-氟苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮 (D14)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C14 開始，獲得 D14，74% 產率。

MS : 398 (API+), 396 (API-)

實例 D15

1-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮 (D15)

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C15 開始，獲得 D15，79% 產率。

MS : 394 (API+), 392 (API-)

實例 D16**1-(3-甲基硫苯基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基乙酮(D16)**

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C16 開始，獲得 D16，71% 產率。

MS: 320 (API+), 318 (API-)

實例 D17**1-(3-三甲基矽烷基乙炔基)-2-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-2-羥亞胺基-乙酮(D17)**

類似實例 D1 中所述之反應，但以 C17 開始，獲得 D17，54% 產率，熔點 140-145°C。

MS: 370 (API+), 368 (API-)

E "2,6-二氯苯基-N-羥基咪唑"之合成實例 E1.1**2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑(E1.1)**

使 27.9 克 (79.3 毫莫耳) D1、14.6 克 (83.2 毫莫耳) 2,6-二氯苯甲
醛及 61.0 克 (793 毫莫耳) 醋酸銨溶於 550 毫升冰醋酸中，並在 100
°C 下攪拌 150 分鐘。在真空中蒸餾出冰醋酸，並將殘留物以
醋酸乙酯 / 水處理，並以濃氨水調整為 pH 8。濾出沉澱物，
以醋酸乙酯洗滌，及乾燥，而得 24.8 克 (62%) E1，熔點 251-253
°C。將水層以醋酸乙酯萃取，並以硫酸鈉使合併之有機層脫
水乾燥。在真空中移除溶劑，並以乙醚處理，產生另外 8.9
克 (22%) E1.1。

MS: M = 509 (API+), 507 (API-)

實例 E1.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E1.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 A1 開始，獲得 E1.2，85 % 產率。

MS : M = 525 (API+), 523 (API-)

實例 E1.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E1.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 A3 開始，獲得 E1.3，99 % 產率。

MS : M = 539 (API+), 537 (API-)

實例 E1.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E1.4)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 A23 開始，獲得 E1.4，72 % 產率。

MS : M = 613 (API+), 611 (API-)

實例 E2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E2.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D2 開始，獲得 E2.1，76 % 產率。

MS : M = 555 (API+), 553 (API-)

實例 E2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E2.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D2 與 A1 開始，獲得 E2.2，99% 產率。

MS : M = 571 (API+), 569 (API-)

實例 E2.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E2.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D2 與 A3 開始，獲得 E2.3，99% 產率。

MS : M = 585 (API+), 583 (API-)

實例 E3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E3.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D3 開始，獲得 E3.1，85% 產率。

MS : M = 465 (API+), 463 (API-)

實例 E3.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E3.2)

實例 E3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E3.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D3 與 A3 開始，獲得 E3.3，67% 產率。

MS : M = 495 (API+), 493 (API-)

實例 E4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 開始，獲得 E4.1，63% 產率。

MS : M = 535 (API+), 533 (API-)

實例 E4.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A1 開始，獲得 E4.2，82% 產率。

MS : M = 551 (API+), 549 (API-)

實例 E4.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A3 開始，獲得 E4.3，74% 產率。

MS : M = 563 (API-)

實例 E4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.4)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A4 開始，獲得 E4.4，72% 產率。

MS: M = 623 (API+), 621 (API-)

實例 E4.5

2-(2,6-二氯-4-[乙氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.5)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A5 開始，獲得 E4.5，73% 產率。

MS: M = 635 (API-)

實例 E4.6

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.6)

實例 E4.6.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.6.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A8.1 開始，獲得 E4.6.1，38% 產率。

MS: M = 665 (API+), 663 (API-)

實例 E4.6.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.6.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A8.2 開始，獲得 E4.6.2，41% 產率。

MS : M = 665 (API+), 663 (API-)

實例 E4.7

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.7)

實例 E4.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.7.1)

E4.7.1 係自實例 E4.6.2 以副產物分離 (在冰醋酸中，縮酮之部份去除保護)，42% 產率。

MS : M = 625 (API+), 623 (API-)

實例 E4.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.7.2)

E4.7.2 係自實例 E4.6.1 以副產物分離 (在冰醋酸中，縮酮之部份去除保護)，37% 產率

MS : M = 625 (API+), 623 (API-)

實例 E4.8

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦鹽基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.8)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A7 開始，獲得 E4.8，79% 產率。

MS : M = 641 (API+), 639 (API-)

實例 E4.9

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-

4-基)-N-羥基-咪唑(E4.9)

實例 E4.10

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑(E4.10)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A10 開始，獲得 E4.10，54% 產率。

MS : M = 599 (API+), 597 (API-)

實例 E4.11

2-(2,6-二氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑(E4.11)

實例 E4.12

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑(E4.12)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A6 開始，獲得 E4.12，68% 產率。

MS : M = 590 (API+), 588 (API-)

實例 E4.13

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑(E4.13)

實例 E4.14

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑(E4.14)

實例 E4.15

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基

硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.15)

實例 E4.16

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.16)

實例 E4.17

2-(2,6-二氯-4-[2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基)-乙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.17)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D4 與 A24 開始，獲得 E4.17，使用之而無需進一步純化。

MS: M = 853 (API+)

實例 E4.18

2-(2,6-二氯-4-[3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基-氧基甲基)-丙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E4.18)

實例 E5.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E5.1)

實例 E5.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E5.2)

實例 E5.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E5.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D5 與 A3 開始，獲得 E5.3，76% 產率。

MS：M = 475 (API+), 473 (API-)

實例 E6.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D6 開始，獲得 E6.1，99% 產率。

MS：M = 487 (API-)

實例 E6.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D6 與 A1 開始，獲得 E6.2，99% 產率。

MS：M = 505 (API+), 503 (API-)

實例 E6.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D6 與 A3 開始，獲得 E6.3，99% 產率。

MS：M = 519 (API+), 517 (API-)

實例 E6.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.4)

實例 E6.5

2-(2,6-二氯-4-[乙氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.5)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D6 與 A5 開始，獲得 E6.5，71% 產率。

MS: M = 591 (API+), 589 (API-)

實例 E6.6

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基-苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.6)

實例 E6.6.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.6.1)

實例 E6.6.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.6.2)

實例 E6.7

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.7)

實例 E6.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.7)

實例 E6.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.7)

實例 E6.8

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦鹽基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.8)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D6 與 A7 開始，獲得 E6.8，86% 產率。

MS: M = 595 (API+), 593 (API-)

實例 E6.9

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺鹽基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E6.9)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D6 與 A10 開始，獲得 E6.9，73% 產率。

MS: M = 551 (API+), 549 (API-)

實例 E7.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E7.1)

實例 E7.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E7.2)

實例 E7.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E7.3)

實例 E7.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E7.4)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D7 與 A12 開始，獲得 E7.4，84% 產率。

MS：M = 620 (API+), 618 (API-)

實例 E8.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E8.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D8 開始，獲得 E8.1，99% 產率。

MS：M = 571 (API+), 569 (API-)

實例 E8.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E8.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D8 與 A1 開始，獲得 E8.2，99% 產率。

MS：M = 587 (API+), 585 (API-)

實例 E8.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E8.3)

實例 E9.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E9.1)

實例 E9.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E9.2)

實例 E9.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E9.3)

實例 E10.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E10.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D10 開始，獲得 E10.1，94 % 產率。

MS : M = 485 (API+), 483 (API-)

實例 E10.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E10.2)

實例 E10.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E10.3)

實例 E11.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E11.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D11 開始，獲得 E11.1，96 % 產率。

MS : M = 465 (API+), 463 (API-)

實例 E11.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E11.2)

實例 E11.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E11.3)

實例 E12.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E12.1)

實例 E12.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E12.2)

實例 E12.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E12.3)

實例 E13.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E13.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D13 開始，獲得 E13.1，88 % 產率。

MS: M = 495 (API+), 493 (API-)

實例 E13.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E13.2)

實例 E13.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E13.3)

實例 E14.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E14.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D14 開始，獲得 E14.1，93 % 產率。

MS : M = 553 (API+), 551 (API-)

實例 E14.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E14.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D14 與 A1 開始，獲得 E14.2，95% 產率。

MS : M = 569 (API+), 567 (API-)

實例 E14.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E14.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D14 與 A3 開始，獲得 E14.3。

MS : M = 583 (API+), 581 (API-)

實例 E15.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E15.1)

實例 E15.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E15.2)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D15 與 A1 開始，獲得 E15.2，89% 產率。

MS : M = 565 (API+), 563 (API-)

實例 E15.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E15.3)

類似實例 E1.1 中所述之反應中，但以 D15 與 A3 開始，獲得 E15.3，99% 產率。

MS : M = 579 (API+), 577 (API-)

實例 E16.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E16.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D16 開始，獲得 E16.1，87% 產率。

MS : M = 475 (API+), 473 (API-)

實例 E16.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲基硫基噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E16.2)

實例 E16.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲硫基-噻啉-4-基)-N-羥基-咪唑 (E16.3)

實例 E17.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-三甲基矽烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E17.1)

類似實例 E1.1 中所述之反應，但以 D17 開始，獲得 E17.1，61 % 產率。

MS: M = 525 (API+), 523 (API-)

實例 E17.2

2-(2,6-二氯-4-羥基苯基)-4-(3-三甲基矽烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E17.2)

實例 E17.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-三甲基矽烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (E17.3)

F "2,6-二氯苯基-N-H咪唑類"之合成

實例 F1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.1)

使 78.1 克 (130 毫莫耳) E1.1、59.8 克 (391 毫莫耳) 溴醋酸甲酯及 181.6 毫升 (1.3 莫耳) 三乙胺溶於 3.35 升甲醇中，並在 60°C 下攪拌過夜。在真空中移除溶劑後，使殘留物於醋酸乙酯 / 水之間作分液處理。以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，蒸發至乾涸，將殘留物以二異丙基醚處理，過濾，及乾燥。產量：44.1 克 (69%) F1，熔點 183-186°C。

MS: M = 493 (ESI+), M = 491 (ESI-)

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO): δ = 2.18 (s, 3H, SCH₃), 7.43 (t, 1H, Ar-H), 7.5-7.8 (m, 5H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, 2-H-BrPh), 8.56 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 13.4 (s,

1H, OH).

實例 F1.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.2)

將 1.34 克 (3.0 毫莫耳) E1.2 與 6.71 毫升 (38.0 毫莫耳) 亞磷酸三乙酯在 57 毫升無水二甲基甲醯胺中，於 100°C 下攪拌 2 小時。在真空中移除所有揮發性物質後，使殘留物於 Si 膠上管柱層析 (二氯甲烷 / 甲醇 20 : 1)，回收 F1.2，70% 產率。

MS : M = 509 (API+), 507 (API-)

實例 F1.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E1.3 開始，獲得 F1.3，74% 產率。

MS : M = 523 (API+), 521 (API-)

實例 F1.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.4)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E1.4 開始，獲得 F1.4，99% 產率。

MS : M = 597 (API+), 595 (API-)

實例 F2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲基硫基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (F2.1)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E2.1 開始，獲得 F2.1，99 % 產率。

MS : M = 539 (API+), 537 (API-)

實例 F2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F2.2)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E2.2 開始，獲得 F2.2，58 % 產率。

MS : M = 555 (API+), 553 (API-)

實例 F2.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F2.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E2.3 開始，獲得 F2.3，56 % 產率。

MS : M = 569 (API+), 567 (API-)

實例 F3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F3.1)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E3.1 開始，獲得 F3.1，64 % 產率。

MS : M = 449 (API+), 447 (API-)

實例 F3.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F3.2)

實例 F3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F3.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E3.3 開始，獲得 F3.3，98 % 產率。

MS : M = 479 (API+), 477 (API-)

實例 F4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.1)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E4.1 開始，獲得 F4.1，76 % 產率。

MS : M = 519 (API+), 517 (API-)

實例 F4.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.2)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.2 開始，獲得 F4.2，42 % 產率。獲得 34% F4.4，為副產物。

MS : M = 535 (API+), 533 (API-)

實例 F4.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.3)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E4.3 開始，獲得 F4.3，63 % 產率。

MS : M = 549 (API+), 547 (API-)

實例 F4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.4)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.4 開始，獲得 F4.4，79% 產率。以 E4.5 開始，亦回收 F4.4 (在甲醇中之酯交換作用)，81% 產率。

MS: M = 607 (API+), 605 (API-)

實例 F4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.5)

於 3.96 克 (6.5 毫莫耳) F4.4 在 70 毫升無水 THF 中之溶液內，於 0°C 下，添加 3.59 毫升氫化鋰鋁 (1 M，在甲苯中)。藉 HPLC 監控反應，並藉由添加數滴水使反應停止。移除溶劑後，使殘留物於 Si 膠上藉管柱層析純化 (醋酸乙酯)，而得 3.40 克 (90%) F4.5，為淡黃色油，在靜置時固化。

MS: M = 579 (API+), 577 (API-)

實例 F4.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.6)

於 676 毫克 (1.1 毫莫耳) F4.4 在 20 毫升甲醇中之溶液內，添加 125 毫克 (2.2 毫莫耳) KOH 在水中之溶液。攪拌 30 分鐘後，添加 100 微升冰醋酸。將混合物進一步處理，無需純化 (實例 G4.6)，假設為 100% 產率。

MS: M = 591 (ESI-)

實例 F4.7

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.7)

實例 F4.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.7.1)

實例 F4.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.7.2)

實例 F4.8

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.8)

實例 F4.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.8.1)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.7.1 開始，獲得 F4.8.1，78% 產率。

MS: M = 609 (API+), 607 (API-)

實例 F4.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.8.2)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.7.2 開始，獲得 F4.8.2，70% 產率。

MS: M = 609 (API+), 607 (API-)

實例 F4.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.9)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.8 開始，獲得 F4.9，72% 產率。

MS : M = 625 (API+), 623 (API-)

實例 F4.10

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.10)

實例 F4.11

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.11)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.10 開始，獲得 F4.11，98% 產率。

MS : M = 581 (API+), 579 (API-)

實例 F4.12

2-(2,6-二氯-4-甲烷磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.12)

實例 F4.13

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.13)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.12 開始，獲得 F4.13，72% 產率。

MS : M = 574 (API+), 572 (API-)

實例 F4.14

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.13)

實例 F4.15

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.15)

實例 F4.16

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.16)

實例 F4.17

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.17)

實例 F4.18

2-(2,6-二氯-4-[2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-1-(第三-丁基二甲基矽烷基-氧基甲基)-乙氧基苯基]-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.18)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E4.17 開始，獲得 F4.18，27% 產率。

MS: M = 837 (API+)

實例 F4.19

2-(2,6-二氯-4-[3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基-氧基甲基)-丙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.19)

實例 F5.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(F5.1)

實例 F5.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F5.2)

實例 F5.3

2-(2,6-二氯-4-羥基乙基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F5.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E5.3 開始，獲得 F5.3，55 % 產率。

MS : M = 459 (API+), 457 (API-)

實例 F6.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.1)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E6.1 開始，獲得 F6.1，93 % 產率。

MS : M = 473 (API+), 471 (API-)

實例 F6.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.2)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E6.2 開始，獲得 F6.2，58 % 產率。

MS : M = 489 (API+), 487 (API-)

實例 F6.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E6.3 開始，獲得 F6.3，44 % 產率。

MS: M = 503 (API+), 501 (API-)

實例 F6.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.4)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E6.5 開始，獲得 F6.4，80 % 產率。(在甲醇中之酯交換作用)

MS: M = 561 (API+), 559 (API-)

實例 F6.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.5)

類似實例 F4.5 中所述之反應，但以 F6.4 開始，獲得 F6.5，70 % 產率。

MS: M = 533 (API+), 531 (API-)

實例 F6.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.6)

類似實例 F4.6 中所述之反應，但以 F6.4 開始，產生 F6.6。使用此粗產物(實例 G6.6)，無需進一步純化，假設為 100% 產率。

MS: M = 547 (API+), 545 (API-)

實例 F6.7

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.7)

實例 F6.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.7.1)

實例 F6.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.7.2)

實例 F6.8

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.8)

實例 F6.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.8.1)

實例 F6.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.8.2)

實例 F6.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦鹽基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.9)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E6.8 開始，獲得 F6.9，62 % 產率。

MS: M = 579 (API+), 577 (API-)

實例 F6.10

2-(2,6-二氯-4-甲氧基亞磺基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.10)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E6.9 開始，獲得 F6.10，66 % 產率。

MS：M = 535 (API+), 533 (API-)

實例 F7.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.1)

實例 F7.2

2-(2,6-二氯-4-羥基苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.2)

實例 F7.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.3)

實例 F7.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.4)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E7.4 開始，獲得 F7.4，62 % 產率。

MS：M = 604 (API+), 602 (API-)

實例 F8.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F8.1)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E8.1 開始，獲得 F8.1，59 % 產率。

MS：M = 555 (API+), 553 (API-)

實例 F8.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F8.2)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E8.2 開始，獲得 F8.2，63 % 產率。

MS：M = 569 (API-)

實例 F8.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F8.3)

實例 F9.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F9.1)

實例 F9.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F9.2)

實例 F9.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F9.3)

實例 F10.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F10.1)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E10.1 開始，獲得 F10.1，
86% 產率。

MS : M = 469 (API+), 467 (API-)

實例 F10.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (E10.2)

實例 F10.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F10.3)

實例 F11.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F11.1)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E11.1 開始，獲得 F11.1，
80% 產率。

MS : M = 449 (API+), 447 (API-)

實例 F11.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F11.2)

實例 F11.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F11.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E11.3 開始，獲得 F11.3，
33% 產率。

MS : M = 479 (API+), 477 (API-)

實例 F12.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(F12.1)

實例 F12.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F12.2)

實例 F12.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F12.3)

實例 F13.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F13.1)

類似實例 F1.2 中所述之反應，但以 E13.1 開始，獲得 F13.1，
81% 產率。

MS: M = 479 (API+), 477 (API-)

實例 F13.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F13.2)

實例 F13.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F13.3)

實例 F14.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氯苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)N-H-咪唑 (F14.1)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E14.1 開始，獲得 F14.1，
87% 產率。

MS：M = 537 (API+), 535 (API-)

實例 F14.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F14.2)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E14.2 開始，獲得 F14.2，
59% 產率。

MS：M = 553 (API+), 551 (API-)

實例 F14.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F14.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E14.3 開始，獲得 F14.3，
65% 產率。

MS：M = 567 (API+), 565 (API-)

實例 F15.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F15.1)

實例 F15.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F15.2)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E15.2 開始，獲得 F15.2，
87% 產率。

MS：M = 549 (API+), 547 (API-)

實例 F15.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F15.3)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E15.3 開始，獲得 F15.3，83% 產率。

MS：M = 563 (API+), 561 (API-)

實例 F16.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F16.1)

實例 F16.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F16.2)

實例 F16.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F16.3)

實例 F17.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F17.1)

類似實例 F1.1 中所述之反應，但以 E17.1 開始，獲得 F17.1，99% 產率。

MS：M = 437 (API+), 435 (API-)

實例 F17.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (F17.2)

實例 F17.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基-嘓啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (F17.3)

G "2,6-二氯苯基-N-H-咪唑砜類" (與亞砜類) 之合成

實例 G1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫磺基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.1)

於 44.3 克 (90.0 毫莫耳) F1.1 在 2.15 升甲醇中之溶液內，添加 116.2 克 (189 毫莫耳) oxoneTM 在 1.7 升水中之溶液。在室溫下攪拌 5 小時後，蒸餾出甲醇，將殘留物以醋酸乙酯溶解，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發至乾涸。使殘留物於 Si 膠上層析 (正-庚烷 / 醋酸乙酯梯度液 3 : 1 至 1 : 1)，產生 34.1 克 (72%) G1.1，熔點 231-233°C。

MS : M = 525 (ESI+), M = 523 (ESI-).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : 主要互變異構物 (57%) δ = 3.35 (s, 3H, CH₃), 7.3-7.7 (m, 6Hm Ar-H), 7.84 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8.64 (d, 1H, 6-H-嘓啶), 11.2 (s, 1H, NH).

第 2 種互變異構物 (43%) δ = 2.92 (s, 3H, CH₃), 7.3-7.7 (m, 5H, Ar-H), 7.74 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8.23 (d, 1H, 5-H-嘓啶), 8.81 (d, 1H, 6-H-嘓啶), 10.4 (s, 1H, NH).

實例 G1.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫磺基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F1.2 開始，獲得 G1.2，70

% 產率。

MS : M = 541 (API+), 539 (API-)

實例 G1.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F1.3 開始，獲得 G1.3，7 % 產率。

MS : M = 555 (API+), 553 (API-)

實例 G1.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.4)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F1.4 開始，獲得 G1.4，86 % 產率。

MS : M = 629 (API+), 627 (API-)

實例 G2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F2.1 開始，獲得 G2.1，4 % 產率。

MS : M = 571 (API+), 569 (API-)

實例 G2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F2.2 開始，獲得 G2.2，40

% 產率。

MS : M = 587 (API+), 585 (API-)

實例 G2.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F2.3 開始，獲得 G2.3，88 % 產率。

MS : M = 601 (API+), 599 (API-)

實例 G3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F3.1 開始，獲得 G3.1，89 % 產率。

MS : M = 481 (API+), 479 (API-)

實例 G3.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.2)

實例 G3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F3.3 開始，獲得 G3.3，62 % 產率。

MS : M = 511 (API+), 509 (API-)

實例 G4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.1 開始，獲得 G4.1，73 % 產率。

MS : M = 551 (API+), 549 (API-)

實例 G4.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.2 開始，獲得 G4.2，91 % 產率。

MS : M = 567 (API+), 565 (API-)

實例 G4.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.3 開始，獲得 G4.3，24 % 產率。

MS : M = 581 (API+), 579 (API-)

實例 G4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.4)

實例 G4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.5)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.5 開始，獲得 G4.5，94

% 產率。

MS : M = 611 (API+), 609 (API-)

實例 G4.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.6)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.6 開始，獲得 G4.6，79 % 產率。

MS : M = 625 (API+), 623 (API-)

實例 G4.7

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍圈-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.7)

實例 G4.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍圈-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.7.1)

實例 G4.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍圈-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.7.2)

實例 G4.8

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.8)

實例 G4.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.8.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.8.1 開始，獲得 G4.8.1

， 99% 產率。

MS : M = 641 (API+), 639 (API-)

實例 G4.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G4.8.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.8.2 開始，獲得 G4.8.2，90% 產率。

MS : M = 641 (API+), 639 (API-)

實例 G4.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G4.9)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.9 開始，獲得 G4.9，91% 產率。

MS : M = 657 (API+), 655 (API-)

實例 G4.10

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷亞磺醯基-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G4.10)

實例 G4.11

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烷亞磺醯基噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G4.11)

於 400 毫克 (0.7 毫莫耳) F4.11 在 6 毫升二氯甲烷 / 醋酸乙酯 (1 : 1) 中之 -40°C 溶液內，添加 216 毫克 (0.7 毫莫耳) MCPBA。於 -40°C 下 2 小時後，使混合物溫熱至室溫。將此溶液以水 / 醋酸乙酯洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留物管柱層

析，回收 180 毫克 (44%) G4.11。

MS: $M = 597$ (API+), 595 (API-)

實例 G4.12

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.12)

實例 G4.13

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.13)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.13 開始，獲得 G4.13，79% 產率。

MS: $M = 606$ (API+), 604 (API-)

實例 G4.14

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.14)

實例 G4.15

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.15)

實例 G4.16

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.16)

實例 G4.17

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.17)

實例 G4.18

2-(2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烺磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.18)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F4.18 開始，獲得 G4.18，82% 產率。

MS: $M = 641$ (API+)

實例 G4.19

2-(2,6-二氯-4-[3-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)-2-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基-甲基)-丙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲烺磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.19)

實例 G5.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲烺磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G5.1)

實例 G5.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲烺磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G5.2)

實例 G5.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-甲烺磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G5.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F5.3 開始，獲得 G5.3，81% 產率。

MS: $M = 491$ (API+), 489 (API-)

實例 G6.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-甲烺磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F6.1 開始，獲得 G6.1，80 % 產率。

MS : M = 505 (API+), 503 (API-)

實例 G6.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F6.2 開始，獲得 G6.2，53 % 產率。

MS : M = 521 (API+), 519 (API-)

實例 G6.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F6.3 開始，獲得 G6.3，58 % 產率。

MS : M = 535 (API+), 533 (API-)

實例 G6.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.4)

實例 G6.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.5)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F6.5 開始，獲得 G6.5，85 % 產率。

MS : M = 565 (API+), 563 (API-)

實例 G6.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲
 烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.6)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F6.6 開始，獲得 G6.6，58
 % 產率。

MS: M = 579 (API+), 577 (API-)

實例 G6.7

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯
 基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
 (G6.7)

實例 G6.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-
 (3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
 (G6.7.1)

實例 G6.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-
 (3-甲氧基-甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
 (G6.7.2)

實例 G6.8

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧
 苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.8)

實例 G6.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)
 -5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.8.1)

實例 G6.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烩磺醯基-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G6.8.2)

實例 G6.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烩磺醯基噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G6.9)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F6.9 開始，獲得 G6.9，77 % 產率。

MS : M = 611 (API+), 609 (API-)

實例 G6.10

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺醯基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-甲烩亞磺醯基噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G6.10)

類似實例 G4.11 中所述之反應，但以 F6.10 開始，獲得 G6.10，56% 產率。

MS : M = 551 (API+), 549 (API-)

實例 G7.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烩磺醯基-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G7.1)

實例 G7.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烩-磺醯基噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G7.2)

實例 G7.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烩磺醯基-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (G7.3)

實例 G7.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G7.4)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F7.4 開始，獲得 G7.4，81 % 產率。

MS : M = 636 (API+), 634 (API-)

實例 G8.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G8.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F8.1 開始，獲得 G8.1，47 % 產率。

MS : M = 587 (API+), 585 (API-)

實例 G8.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G8.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F8.2 開始，獲得 G8.2，68 % 產率。

MS : M = 603 (API+), 601 (API-)

實例 G8.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G8.3)

實例 G9.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄基氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G9.1)

實例 G9.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G9.2)

實例 G9.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G9.3)

實例 G10.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G10.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F10.1 開始，獲得 G10.1，75% 產率。

MS：M = 501 (API+), 499 (API-)

實例 G10.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G10.2)

實例 G10.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G10.3)

實例 G11.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G11.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F11.1 開始，獲得 G11.1，87% 產率。

MS：M = 481 (API+), 479 (API-)

實例 G11.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲烚磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G11.2)

實例 G11.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲烚磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G11.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F11.3 開始，獲得 G11.3，
99% 產率。

MS : M = 511 (API+), 509 (API-)

實例 G12.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲烚磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G12.1)

實例 G12.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲烚磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G12.2)

實例 G12.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲烚磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G12.3)

實例 G13.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲烚磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G13.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F13.1 開始，獲得 G13.1，
53% 產率。

MS : M = 509.01 (API+), 507 (API-)

實例 G13.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G13.2)

實例 G13.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G13.3)

實例 G14.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G14.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F14.1 開始，獲得 G14.1，61% 產率。

MS : M = 569 (API+), 567 (API-)

實例 G14.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G14.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F14.2 開始，獲得 G14.2，84% 產率。

MS : M = 585 (API+), 583 (API-)

實例 G14.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G14.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F14.3 開始，獲得 G14.3，80% 產率。

MS : M = 599 (API+), 597 (API-)

實例 G15.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G15.1)

實例 G15.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲烷-磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G15.2)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F15.2 開始，獲得 G15.2，40% 產率。

MS: M = 581 (API+), 579 (API-)

實例 G15.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G15.3)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F15.3 開始，獲得 G15.3，61% 產率。

MS: M = 595 (API+), 593 (API-)

實例 G16.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲烷亞磺醯基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G16.1)

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲烷亞磺醯基嘧啶-4-基)-N-羥基-咪唑 (G16.1.1)

於 480 毫克 (1 毫莫耳) E16.1 在 3 毫升二氯甲烷中之溶液內，於 0°C 下，添加 246 毫克 (1 毫莫耳) 3-氯過苯甲酸在 7 毫升二氯甲烷中之溶液，並在此溫度下攪拌 6 小時。以 5% 碳酸氫鈉水溶液與水 (各 0°C) 洗滌後，以硫酸鈉使有機層脫水乾燥，

並蒸發至乾涸，而得 470 毫克 G16.1.1 (96%)。

MS: 475 (API+), 473 (API-)

實例 G16.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲烷亞磺醯基-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G16.1)

實例 G16.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-甲烷亞磺醯基-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G16.1)

實例 G17.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G17.1)

類似實例 G1.1 中所述之反應，但以 F17.1 開始，獲得 G17.1，98% 產率。

MS: M = 469 (API+)

實例 G17.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G17.1)

實例 G17.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲烷磺醯基-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (G17.1)

H "2,6-二氯苯基-N-H-咪唑胺基嘓啶類" 之合成

實例 H1.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.1)

將 52.4 毫克 (0.10 毫莫耳) G1.1 與 120.2 毫克 (1.60 毫莫耳) 3-胺基-1-丙醇加熱至 110°C，歷經 60 分鐘。於 RP 18 上藉預備等級 HPLC/MS 純化 (甲醇-水-梯度液)，產生 35.5 毫克 (68%) H1.1.1。

MS : M = 520 (API+)

實例 H1.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 2-胺基乙醇開始，獲得 H1.1.2，43% 產率。

MS : M = 506 (API+)

實例 H1.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H1.1.3，83% 產率。

MS : M = 534 (API+)

實例 H1.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H1.1.4，69% 產率。

MS : M = 520 (API+)

實例 H1.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]-

啖-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.11)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 4-胺基丁酸第三-丁酯開始，獲得 H1.1.11，25% 產率。

MS：M = 604 (API+)

實例 H1.1.12**2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羧基丙胺基]啖-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.12)**

於 50 毫克 (80 微莫耳) H1.1.11 中，添加 1 毫升 1.96 克 KOH 在 2.5 毫升水與 5 毫升乙醇中之溶液，並將混合物加熱至 110°C，歷經 4 小時。移除醇，並使沉澱物溶於水中，及添加 HCl，直到達成 pH 1 為止。以二氯甲烷萃取後，使有機層蒸發至乾涸，並使殘留物於在 RP 18 上藉預備等級 HPLC/MS 純化 (甲醇-水-梯度液)，回收 20.5 毫克 (47%) H1.1.12。

MS：M = 548 (API+)

實例 H1.2.1**2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]-啖-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.1)**

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.2 開始，獲得 H1.2.1，76% 產率。

MS：M = 536 (API+)

實例 H1.2.2**2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-啖-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.2)**

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.2 與 2-胺基乙醇開始

，獲得 H1.2.2，78% 產率。

MS：M = 522 (API+)

實例 H1.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.2 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H1.2.3，84% 產率。

MS：M = 550 (API+)

實例 H1.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.2 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H1.2.4，75% 產率。

MS：M = 536 (API+)

實例 H1.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.2 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H1.2.5，66% 產率。

MS：M = 552 (API+)

實例 H1.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.3 開始，獲得 H1.3.1

， 58% 產率。

MS : $M = 550$ (API+)

實例 H1.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羥基-乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.3 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H1.3.2，60% 產率。

MS : $M = 536$ (API+)

實例 H1.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.3 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H1.3.3，55% 產率。

MS : $M = 564$ (API+)

實例 H1.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.3 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H1.3.4，55% 產率。

MS : $M = 550$ (API+)

實例 H1.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.5)

實例 H1.4.1

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.4 開始，獲得 H1.4.1，62% 產率。

MS: M = 622 (API+)

實例 H1.4.2

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.4 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H1.4.2，18% 產率。

MS: M = 608 (API+)

實例 H1.4.3

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基-丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.4 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H1.4.3，13% 產率。

MS: M = 636 (API+)

實例 H1.4.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.4 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H1.4.4，4% 產率。

MS: M = 622 (API+)

實例 H1.4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G1.4 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H1.4.5，25% 產率。

MS: M = 638 (API+)

實例 H2.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.1 開始，獲得 H2.1.1，52% 產率。

MS: M = 566 (API+)

實例 H2.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H2.1.2，59% 產率。

MS: M = 552 (API+)

實例 H2.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.3)

實例 H2.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.4)

實例 H2.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.1 與 2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H2.1.5，58% 產率。

MS : M = 582 (API+)

實例 H2.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.2 開始，獲得 H2.2.1，49% 產率。

MS : M = 582 (API+)

實例 H2.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H2.2.2，49% 產率。

MS : M = 568 (API+)

實例 H2.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.2 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H2.2.3，61% 產率。

MS : M = 596 (API+)

實例 H2.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.2 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H2.2.4，52% 產率。

MS : M = 582 (API+)

實例 H2.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.2 與 2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H2.2.5，39% 產率。

MS : M = 598 (API+)

實例 H2.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.3 開始，獲得 H2.3.1，34% 產率。

MS : M = 596 (API+)

實例 H2.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羥乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.3 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H2.3.2，36% 產率。

MS : M = 582 (API+)

實例 H2.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.3 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H2.3.3，35% 產率。

MS : M = 610 (API+)

實例 H2.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.3 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H2.3.4，20% 產率。

MS : M = 596 (API+)

實例 H2.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G2.3 與 2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H2.3.5，27% 產率。

MS : M = 612 (API+)

實例 H3.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.1)

實例 H3.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.2)

實例 H3.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-
N-H-咪唑 (H3.1.3)

實例 H3.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-
N-H-咪唑 (H3.1.4)

實例 H3.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺
基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.5)

實例 H3.1.6

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]-嘧啶-4-
基)-N-H-咪唑 (H3.1.6)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G3.1 與 (R)-2,3-二羥基丙
胺開始，獲得 H3.1.6，25% 產率。

MS: M = 492 (API+)

實例 H3.1.7

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]-嘧啶-4-
基)-N-H-咪唑 (H3.1.7)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G3.1 與 (R)-2,3-二羥基丙
胺開始，獲得 H3.1.7，35% 產率。

MS: M = 492 (API+)

實例 H3.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]-嘧啶-4-基)
)-N-H-咪唑 (H3.2.1)

實例 H3.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.2)

實例 H3.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.3)

實例 H3.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.4)

實例 H3.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.5)

實例 H3.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.1)

實例 H3.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.2)

實例 H3.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.3)

實例 H3.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.4)

實例 H3.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.5)

實例 H3.3.6

(R)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.6)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G3.1 與 (R)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H3.1.6，55% 產率。

MS: M = 522 (API+)

實例 H3.3.7

(S)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.7)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G3.3 與 (R)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H3.3.7，40% 產率。

MS: M = 522 (API+)

實例 H4.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 開始，獲得 H4.1.1，72% 產率。

MS: M = 546 (API+)

實例 H4.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 2-胺基乙醇開始

，獲得 H4.1.2，64% 產率。

MS：M = 532 (API+)

實例 H4.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H4.1.3，98% 產率。

MS：M = 560 (API+)

實例 H4.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H4.1.4，83% 產率。

MS：M = 546 (API+)

實例 H4.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丁基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 (外消旋)-4-胺基-2-丁醇開始，獲得 H4.1.5，24% 產率。

MS：M = 560 (API+)

實例 H4.1.6

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.6)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 (外消旋)-2,3-二

羥基丙胺開始，獲得 H4.1.6，62% 產率。

MS：M = 562 (API+)

實例 H4.1.7

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲氨基乙基)-硫基乙氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.7)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 2-(2-二甲氨基乙基)硫基乙胺開始，獲得 H4.1.7，69% 產率。

MS：M = 619 (API+), 617 (API-)

實例 H4.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-(3-二甲氨基丙基)-硫基乙氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.8)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 2-(3-二甲氨基丙基)硫基乙胺開始，獲得 H4.1.8，63% 產率。

MS：M = 633 (API+), 631 (API-)

實例 H4.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-(2-二甲氨基乙基)-硫基丙氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.9)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 3-(2-二甲氨基乙基)硫基丙胺開始，獲得 H4.1.9，41% 產率。

MS：M = 633 (API+), 631 (API-)

實例 H4.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-(3-二甲氨基丙基)硫基丙氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.10)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.1 與 3-(3-二甲氨基丙

基)硫基丙胺開始，獲得 H4.1.10，74% 產率。

MS：M = 647 (API+), 645 (API-)

實例 H4.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.2 開始，獲得 H4.2.1，51% 產率。

MS：M = 562 (API+)

實例 H4.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H4.2.2，50% 產率。

MS：M = 548 (API+)

實例 H4.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.2 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H4.2.3，53% 產率。

MS：M = 576 (API+)

實例 H4.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]-噻啉-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.2 與 2-甲氧基-1-胺基

乙烷開始，獲得 H4.2.4，54% 產率。

MS：M = 562 (API+)

實例 H4.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.2 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H4.2.5，40% 產率。

MS：M = 578 (API+)

實例 H4.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.3 開始，獲得 H4.3.1，70% 產率。

MS：M = 576 (API+)

實例 H4.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.3 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H4.3.2，57% 產率。

MS：M = 562 (API+)

實例 H4.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.3 與 3-甲氧基-1-胺基

丙烷開始，獲得 H4.3.3，76% 產率。

MS：M = 590 (ESI+)

實例 H4.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.3 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H4.3.4，75% 產率。

MS：M = 576 (ESI+)

實例 H4.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.3 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H4.3.5，50% 產率。

MS：M = 592 (API+)

實例 H4.4.1

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.1)

實例 H4.4.2

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.2)

實例 H4.4.3

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.3)

實例 H4.4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.4)

實例 H4.4.5

2-(2,6-二氯-4-[甲氧羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.5)

實例 H4.5.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.5 開始，獲得 H4.5.1，68% 產率。

MS : M = 606 (API+), 604 (API-)

實例 H4.5.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.5 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H4.5.2，72% 產率。

MS : M = 592 (API+), 590 (API-)

實例 H4.5.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.3)

實例 H4.5.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.4)

實例 H4.5.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.5 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H4.5.5，35% 產率。

MS: $M = 622$ (API+)

實例 H4.6.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.6 開始，獲得 H4.6.1，31% 產率。

MS: $M = 620$ (API+)

實例 H4.6.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.2)

實例 H4.6.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.3)

實例 H4.6.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.4)

實例 H4.6.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.5)

實例 H4.7.1

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(H4.7.1)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.1.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.1.2)

實例 H4.7.2

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(H4.7.2)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.2.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.2.2)

實例 H4.7.3

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(H4.7.3)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(H4.7.3.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.3.2)

實例 H4.7.4

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.4)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.4.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.4.2)

實例 H4.7.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.5)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.5.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧五環-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑

(H4.7.5.2)

實例 H4.8.1

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.1)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.1.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.2 開始，獲得 H4.8.2.1，55% 產率。

MS : M = 636 (API+), 634 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.1.2)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.1 開始，獲得 H4.8.1.1，55% 產率。

MS : M = 636 (API+), 634 (API-)

實例 H4.8.2

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.2)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.2.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H4.8.1.2，46% 產率。

MS : M = 622 (API+), 620 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.2.2)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H4.8.2.2，87% 產率。

MS : M = 622 (API+), 620 (API-)

實例 H4.8.3

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.3)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.3.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.2 與 3-甲氧基-丙胺開始，獲得 H4.8.2.3，58% 產率。

MS : M = 650 (API+), 648 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.3.2)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.1 與 3-甲氧基-丙胺開始，獲得 H4.8.1.3，68% 產率。

MS : M = 650 (API+), 648 (API-)

實例 H4.8.4

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.4)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.4.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.1 與 2-甲氧基-乙胺開始，獲得 H4.8.1.4，20% 產率。

MS : M = 622 (API+), 620 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.4.2)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.8.2 與 2-甲氧基-乙胺開始，獲得 H4.8.2.4，45% 產率。

MS : M = 622 (API+), 620 (API-)

實例 H4.8.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.5)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.5.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.5.2)

實例 H4.9.1

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.9 開始，獲得 H4.9.1，66% 產率。

MS : M = 652 (API+)

實例 H4.9.2

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.2)

實例 H4.9.3

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.3)

實例 H4.9.4

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.4)

實例 H4.9.5

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.5)

實例 H4.10.1

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.1)

實例 H4.10.2

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.2)

實例 H4.10.3

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.3)

實例 H4.10.4

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.4)

實例 H4.10.5

2-(2,6-二氯-4-甲基硫苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.5)

實例 H4.11.1

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.1)

類似實例 H1.1 中所述之反應，但以 G4.11 開始，獲得 H4.11.1，59% 產率。

MS: M = 608 (API+)

實例 H4.11.2

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.2)

實例 H4.11.3

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.3)

實例 H4.11.4

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.4)

實例 H4.11.5

2-(2,6-二氯-4-甲烩亞磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.5)

實例 H4.12.1

2-(2,6-二氯-4-甲烩磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.1)

實例 H4.12.2

2-(2,6-二氯-4-甲烩磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.2)

實例 H4.12.3

2-(2,6-二氯-4-甲烩磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.3)

實例 H4.12.4

2-(2,6-二氯-4-甲烩磺醯基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.4)

實例 H4.12.5

2-(2,6-二氯-4-甲氧基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.5)

實例 H4.13.1

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.1)

實例 H4.13.2

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.2)

實例 H4.13.3

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.3)

實例 H4.13.4

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.4)

實例 H4.13.5

2-(2,6-二氯-4-氟基甲氧基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.5)

實例 H4.14.1

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.1)

實例 H4.14.2

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苄基)-4-(3-苄氧基苄基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.2)

實例 H4.14.3

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.3)

實例 H4.14.4

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.4)

實例 H4.14.5

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.5)

實例 H4.15.1

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.1)

實例 H4.15.2

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.2)

實例 H4.15.3

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.3)

實例 H4.15.4

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.4)

實例 H4.15.5

2-(2,6-二氯-4-乙氧羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.5)

實例 H4.16.1

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.1)

實例 H4.16.2

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.2)

實例 H4.16.3

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.3)

實例 H4.16.4

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.4)

實例 H4.16.5

2-(2,6-二氯-4-羥乙基硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.5)

實例 H4.17.1

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.1)

實例 H4.17.2

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.2)

實例 H4.17.3

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.3)

實例 H4.17.4

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.4)

實例 H4.17.5

2-(2,6-二氯-4-(N-嗎福啉基乙胺基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.5)

實例 H4.18.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G4.18 開始，獲得 H4.18.1，31% 產率。

MS: M = 636 (API+)

實例 H4.18.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.2)

實例 H4.18.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.3)

實例 H4.18.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.4)

實例 H4.18.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羥基-1-羥甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.5)

實例 H4.19.1

2-(2,6-二氯-4-(3-羥基-2-羥甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-
5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.1)

實例 H4.19.2

2-(2,6-二氯-4-(3-羥基-2-羥甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-
5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.2)

實例 H4.19.3

2-(2,6-二氯-4-(3-羥基-2-羥甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-
5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.3)

實例 H4.19.4

2-(2,6-二氯-4-(3-羥基-2-羥甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-
5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.4)

實例 H4.19.5

2-(2,6-二氯-4-(3-羥基-2-羥甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-
5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.5)

實例 H5.1.1

2-(2,6-二氯-苯基)-4-(3-羥-苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-
咪唑 (H5.1.1)

實例 H5.1.2

2-(2,6-二氯-苯基)-4-(3-羥-苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-
咪唑 (H5.1.2)

實例 H5.1.3

2-(2,6-二氯-苯基)-4-(3-羥-苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-
N-H-咪唑 (H5.1.3)

實例 H5.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-
N-H-咪唑 (H5.1.4)

實例 H5.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-
基)-N-H-咪唑 (H5.1.5)

實例 H5.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)
)-N-H-咪唑 (H5.2.1)

實例 H5.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-嘧啶-4-基)
)-N-H-咪唑 (H5.2.2)

實例 H5.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]-嘧啶-4-
基)-N-H-咪唑 (H5.2.3)

實例 H5.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]-嘧啶-4-
基)-N-H-咪唑 (H5.2.4)

實例 H5.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧
啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.2.5)

實例 H5.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-
4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.1)

MS : M = 486.4 (API+)

實例 H5.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.2)

MS : $M = 472.4$ (API+)

實例 H5.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.3)

MS : $M = 500.4$ (API+)

實例 H5.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.4)

MS : $M = 486.4$ (API+)

實例 H5.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-羥苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.5)

MS : $M = 502.4$ (API+)

實例 H6.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 開始，獲得 H6.1.1，83% 產率，熔點 160-162°C。

MS : $M = 500$ (ESI+), $M = 498$ (ESI-).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : $\delta = 5.20$ (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 8.22 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 12.9 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (62.9MHz, D6-DMSO) : $\delta = 32.1$ (C-2'), 55.5 (OCH₃), 58.6 (CH₂ OH), 93.8 (OCH₂ O).

實例 H6.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H6.1.2，45% 產率

MS : M = 486 (API+)

實例 H6.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 3-甲氧基-丙胺開始，獲得 H6.1.3，43% 產率

MS : M = 514 (API+)

實例 H6.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2-甲氧基乙胺開始，獲得 H6.1.4，47% 產率

MS : M = 500 (API+)

實例 H6.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丁基胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 3-羥丁基胺開始

，獲得 H6.1.5 ， 13% 產率

MS : $M = 514$ (API+)

實例 H6.1.6

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.6)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H6.1.6 ， 78% 產率

MS : $M = 516$ (API+)

實例 H6.1.7

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-(2-二甲胺基乙基)硫基乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.7)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2-(2-二甲胺基乙基)硫基乙胺開始，獲得 H6.1.7 ， 55% 產率

MS : $M = 573$ (ESI+), $M = 571$ (ESI-).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.23$ (s, 6H, NCH_3), 2.45-2.75 (m, 4H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.82 (t, 2H, CH_2S), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 5.22 (s, 2H, OCH_2O), 5.54 (t, 1H, NH), 6.86 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.3-7.5 (m, 6H, Ar-H), 8.12 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.5 (br, 1H, NH).

實例 H6.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-(2-二甲胺基-乙基)硫基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.8)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2-(2-二甲胺基乙基)硫基丙胺開始，獲得 H6.1.8 ， 69% 產率

MS : $M = 587$ (ESI+), $M = 585$ (ESI-).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ = 1.95 (五重峰, 2H, C- CH_2 -C), 2.21 (s, 6H, NCH_3), 2.42-2.7 (m, 4H, $\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 2.65 (t, 2H, CH_2S), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (q, 2H, NH-CH), 5.20 (s, 2H, OCH_2O), 5.26 (t, 1H, NH), 6.84 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.3-7.5 (m, 6H, Ar-H), 8.08 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.8 (br, 1H, NH).

實例 H6.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-(嗎福啉-4-基)乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.9)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 4-(2-胺基乙基)嗎福啉開始，獲得 H6.1.9，91% 產率

MS: $M = 555$ (API+), 553 (API-)

實例 H6.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-(嗎福啉-4-基)丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.10)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 4-(3-胺基丙基)嗎福啉開始，獲得 H6.1.10，90% 產率

MS: $M = 569$ (API+), 567 (API-)

實例 H6.1.11

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-(N-甲基六氫吡啶-1-基)丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.11)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 1-(3-胺基丙基)-4-甲基六氫吡啶開始，獲得 H6.1.11，86% 產率

MS: $M = 582$ (API+), 580 (API-)

實例 H6.1.12

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.12)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2-(2-二甲胺基-乙氧基)乙胺開始，獲得 H6.1.12，86% 產率。

MS: M = 557 (API+), 555 (API-)

實例 H6.1.13

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.13)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.1 與 2-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)乙胺開始，獲得 H6.1.13，79% 產率。

MS: M = 599 (API+), 597 (API-)

實例 H6.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.2 開始，獲得 H6.2.1，43% 產率。

MS: M = 516 (API+)

實例 H6.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H6.2.2，67% 產率

MS: M = 502 (API+)

實例 H6.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.2 與 3-甲氧基丙胺開始，獲得 H6.2.3，65% 產率

MS : M = 530 (API+)

實例 H6.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.2 與 2-甲氧基乙胺開始，獲得 H6.2.4，67% 產率

MS : M = 516 (API+)

實例 H6.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.2 與 2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H6.2.5，57% 產率

MS : M = 532 (API+)

實例 H6.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.3 開始，獲得 H6.3.1，4% 產率。

MS : M = 530 (API+)

實例 H6.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.3 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H6.3.2，9% 產率。

MS: M = 516 (API+)

實例 H6.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.3 與 3-甲氧基-丙胺開始，獲得 H6.3.3，8% 產率。

MS: M = 544 (API+)

實例 H6.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.3 與 2-甲氧基-乙胺開始，獲得 H6.3.4，4% 產率。

MS: M = 530 (API+)

實例 H6.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.3 與 2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H6.3.5，7% 產率。

MS: M = 546 (API+)

實例 H6.4.1

2-(2,6-二氯-4-[2-羥乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.5 開始，獲得 H6.4.1，57% 產率。

MS : M = 560 (API+)

實例 H6.4.2

2-(2,6-二氯-4-[2-羥乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.5 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H6.4.2，48% 產率。

MS : M = 546 (API+)

實例 H6.4.3

2-(2,6-二氯-4-[2-羥乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.5 與 3-甲氧基-丙胺開始，獲得 H6.4.3，65% 產率。

MS : M = 574 (API+)

實例 H6.4.4

2-(2,6-二氯-4-[2-羥乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.5 與 2-甲氧基-乙胺開始，獲得 H6.4.4，59% 產率。

MS : M = 560 (API+)

實例 H6.4.5

2-(2,6-二氯-4-[2-羥乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.5)

實例 H6.5.1

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.5.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.6 開始，獲得 H6.5.1，65% 產率。

MS: M = 574 (API+)

實例 H6.5.2

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.5.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.6 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H6.5.2，70% 產率。

MS: M = 560 (API+)

實例 H6.5.3

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.5.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.6 與 3-甲氧基-丙胺開始，獲得 H6.6.3，24% 產率。

MS: M = 588 (API+)

實例 H6.5.4

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.5.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.6 與 2-甲氧基-乙胺開

始，獲得 H6.5.4，61% 產率。

MS：M = 574 (API+)

實例 H6.5.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.5)

實例 H6.6.1

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.1)

實例 H6.6.2

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.2)

實例 H6.6.3

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.3)

實例 H6.6.4

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.4)

實例 H6.6.5

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧伍園-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪

唑 (H6.6.5)

實例 H6.7.1

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.1)

實例 H6.7.2

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.2)

實例 H6.7.3

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.3)

實例 H6.7.4

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.4)

實例 H6.7.5

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羥基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.5)

實例 H6.8.1

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦鹽基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.9 開始，獲得 H6.8.1

MS: $M = 606$ (API+)

實例 H6.8.2

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦鹽基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.2)

實例 H6.8.3

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.3)

實例 H6.8.4

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.4)

實例 H6.8.5

2-(2,6-二氯-4-(二甲基次膦醯基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.5)

實例 H6.9.1

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G6.10 開始，獲得 H6.9.1，28% 產率。

MS: M = 562 (API+)

實例 H6.9.2

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.2)

實例 H6.9.3

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.3)

實例 H6.9.4

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.4)

實例 H6.9.5

2-(2,6-二氯-4-甲烷亞磺醯基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.5)

實例 H7.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.1)

實例 H7.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.2)

實例 H7.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.3)

實例 H7.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.4)

實例 H7.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.5)

實例 H7.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.1)

實例 H7.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.2)

實例 H7.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.3)

實例 H7.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.4)

實例 H7.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.5)

實例 H7.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.1)

實例 H7.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.2)

實例 H7.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.3)

實例 H7.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.4)

實例 H7.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.5)

實例 H7.4.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G7.4 開始，獲得 H7.4.1。

MS: M = 631 (API+)

實例 H7.4.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.2)

實例 H7.4.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.3)

實例 H7.4.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.4)

實例 H7.4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羥乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氯基苄基氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.5)

實例 H8.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.1 開始，獲得 H8.1.1，77% 產率。

MS: M = 582 (API+)

實例 H8.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H8.1.2，46% 產率。

MS : M = 568 (API+)

實例 H8.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.1 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H8.1.3，84% 產率。

MS : M = 596 (API+)

實例 H8.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.1 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H8.1.4，83% 產率。

MS : M = 582 (API+)

實例 H8.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.1 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H8.1.5，46% 產率。

MS : M = 598 (API+)

實例 H8.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.2 開始，獲得 H8.2.1，68% 產率。

MS: M = 596 (API+)

實例 H8.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H8.2.2，60% 產率。

MS: M = 584 (API+)

實例 H8.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.2 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H8.2.3，67% 產率。

MS: M = 612 (API+)

實例 H8.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.2 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H8.2.4，64% 產率。

MS: M = 598 (API+)

實例 H8.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G8.2 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H8.2.5，11% 產率。

MS: M = 612 (API+)

實例 H8.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.1)

實例 H8.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.2)

實例 H8.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.3)

實例 H8.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.4)

實例 H8.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄基氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.5)

實例 H9.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄基氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.1)

實例 H9.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.2)

實例 H9.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.3)

實例 H9.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.4)

實例 H9.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.5)

實例 H9.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.1)

實例 H9.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.2)

實例 H9.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.3)

實例 H9.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.4)

實例 H9.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.5)

實例 H9.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.1)

實例 H9.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.2)

實例 H9.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.3)

實例 H9.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.4)

實例 H9.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.5)

實例 H10.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G10.1 開始，獲得 H10.1.1，55% 產率。

MS: M = 496 (API+)

實例 H10.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G10.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H10.1.2，99% 產率。

MS: M = 482 (API+)

實例 H10.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.3)

實例 H10.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.4)

實例 H10.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.5)

實例 H10.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.1)

實例 H10.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.2)

實例 H10.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.3)

實例 H10.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.4)

實例 H10.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.5)

實例 H10.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.1)

實例 H10.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.2)

實例 H10.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.3)

實例 H10.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.4)

實例 H10.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基-丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.5)

實例 H11.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 開始，獲得 H11.1.1

， 49% 產率。

MS : M = 476 (API+)

實例 H11.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H11.1.2，40% 產率，熔點 129-134°C。

MS : M = 462 (API+)

實例 H11.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H11.1.3，73% 產率。

MS : M = 490 (API+)

實例 H11.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H11.1.4，73% 產率。

MS : M = 476 (API+)

實例 H11.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 (外消旋)-2,3-二

羥基丙胺開始，獲得 H11.1.5，86% 產率。

MS : M = 492 (+)

實例 H11.1.6

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.6)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 (R)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H11.1.6，47% 產率。

MS : M = 492 (API+)

實例 H11.1.7

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.7)

實例 H11.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-羥丁基胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.8)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 4-胺基-1-丁醇開始，獲得 H11.1.8，52% 產率。

MS : M = 488 (API+)

實例 H11.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[5-羥基戊基胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.9)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 5-胺基-1-戊醇開始，獲得 H11.1.9，53% 產率，熔點 188-194°C。

MS : M = 504 (API+)

實例 H11.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥基-2,2-二甲基丙胺基]-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.10)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 3-胺基-2,2-二甲基-1-丙醇開始，獲得 H11.1.10，73% 產率。

MS: M = 504 (API+)

實例 H11.1.11

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥丁基胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.11)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 (外消旋)-4-胺基-2-丁醇開始，獲得 H11.1.11，53% 產率。

MS: M = 490 (API+)

實例 H11.1.12

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥基-1-苯基丙胺基]-嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.12)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 (外消旋)-3-胺基-3-苯基-1-丙醇開始，獲得 H11.1.12，31% 產率，熔點 129-134°C。

MS: M = 552 (API+)

實例 H11.1.13

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-第三-丁氧基乙胺基]嘓啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.13)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-第三-丁氧基乙胺開始，獲得 H11.1.13，84% 產率。

MS: M = 518 (API+)

實例 H11.1.14

**2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑
(H11.1.14)**

將 30 毫克 (0.06 毫莫耳) G11.1 之溶液置於熱壓鍋中，並添加 10 毫升液態氨。在 40°C 下 20 小時後，移除溶劑，並使殘留物於 Si 膠上藉管柱層析純化 (二氯甲烷 / 甲醇性氨 95 : 5)。產量：17 毫克 (64%) H11.1.14。

MS : M = 418 (API+)

實例 H11.1.15

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-第三-丁氧羰基氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.15)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 N-BOC-乙二胺開始，獲得 H11.1.15，81% 產率。

MS : M = 561 (API+)

實例 H11.1.16

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-第三-丁氧羰基氨基丙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.16)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 N-BOC-1,3-二胺基丙烷開始，獲得 H11.1.16，81% 產率。

MS : M = 575 (API+)

實例 H11.1.17

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(4-第三-丁氧羰基氨基丁基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.17)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 N-BOC-1,4-二胺基丁烷開始，獲得 H11.1.17，75% 產率。

MS: M = 589 (API+)

實例 H11.1.18

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.18)

經由在室溫下以三氟醋酸處理過夜，得自 H11.1.15。以三氟醋酸鹽分離，63% 產率。

MS: M = 461 (API+)

實例 H11.1.19

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-氨基丙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.19)

類似實例 H11.1.18 中所述之反應，但以 H11.1.16 開始，獲得 H11.1.19，82% 產率。

MS: M = 475 (API+)

實例 H11.1.20

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(4-氨基丁基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.20)

類似實例 H11.1.18 中所述之反應，但以 H11.1.17 開始，獲得 H11.1.20，26% 產率。

MS: M = 489 (API+)

實例 H11.1.21

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-N,N-二甲氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.21)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 N,N-二甲基乙二胺開始，獲得 H11.1.21，69% 產率，熔點 109-119°C。

MS : M = 489 (API+)

實例 H11.1.22

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-N,N-二甲氨基丙基)胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.22)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 N,N-二甲基-1,3-二氨基丙烷開始，獲得 H11.1.22，67% 產率，熔點 98-113°C。

MS : M = 503 (API+)

實例 H11.1.23

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(四氫吡咯-1-基)丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.23)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 1-(3-胺基丙基)四氫吡咯開始，獲得 H11.1.23，55% 產率。

MS : M = 529 (API+)

實例 H11.1.24

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(嗎福啉-4-基)丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.24)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 4-(3-胺基丙基)嗎福啉開始，獲得 H11.1.24，55% 產率。

MS : M = 545 (API+)

實例 H11.1.25

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(4-甲基六氫吡啶-1-基)丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.25)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 1-(3-胺基丙基)-4-甲基六氫吡啶開始，獲得 H11.1.25，69% 產率，熔點 113-118°C。

MS : $M = 558$ (API+)

實例 H11.1.26

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(第三-丁基羧基)甲胺基]-嘓啉-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.26)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-胺基醋酸第三-丁酯開始，獲得 H11.1.26，18% 產率。

MS : $M = 532$ (API+)

實例 H11.1.27

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(第三-丁基羧基)乙胺基]-嘓啉-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.27)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 3-胺基丙酸第三-丁基酯開始，獲得 H11.1.27，62% 產率。

MS : $M = 546$ (API+)

實例 H11.1.28

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(第三-丁基羧基)丙胺基]-嘓啉-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.28)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 4-胺基丁酸第三-丁基酯開始，獲得 H11.1.28，76% 產率。

MS : $M = 560$ (API+)

實例 H11.1.29

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(R)-1-(第三-丁基羧基)丙胺基]-嘓啉-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.29)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-胺基丁酸第三-丁酯開始，獲得 H11.1.29，47% 產率。

MS : M = 560 (API+)

實例 H11.1.30

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[羧甲基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.30)

在室溫下，以三氟醋酸處理過夜，得自 H11.1.26。

MS : M = 476 (API+)

實例 H11.1.31

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羧乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.31)

類似實例 H11.1.29 中所述之反應，但以 H11.1.27 開始，獲得 H11.1.31。

MS : M = 490 (API+)

實例 H11.1.32

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.32)

類似實例 H11.1.29 中所述之反應，但以 H11.1.28 開始，獲得 H11.1.32。

MS : M = 504 (API+)

實例 H11.1.33

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(R)-1-羧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.33)

類似實例 H11.1.29 中所述之反應，但以 H11.1.29 開始，獲得 H11.1.29。

MS : M = 504 (API+)

實例 H11.1.34

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-胺基乙氧基)乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.34)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-(2-胺基乙氧基)乙胺開始，獲得 H11.1.34，30% 產率。

MS: M = 505 (API+)

實例 H11.1.35

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-N,N-二甲胺基丙氧基)丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.35)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-(2-N,N-二甲胺基乙氧基)乙胺開始，獲得 H11.1.35，76% 產率。

MS: M = 561 (API+)

實例 H11.1.36

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-N,N-二甲胺基乙基)-硫基乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.36)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-(2-N,N-二甲胺基乙基)硫基乙胺開始，獲得 H11.1.36，79% 產率。

MS: M = 549 (API+), 547 (API-)

實例 H11.1.37

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(3-N,N-二甲胺基丙基)-硫基乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.37)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-(3-N,N-二甲胺基丙基)硫基乙胺開始，獲得 H11.1.37，87% 產率。

MS: M = 563 (API+), 561 (API-)

實例 H11.1.38

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(2-N,N-二甲胺基乙基)-硫基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.38)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 3-(2-N,N-二甲胺基乙基)硫基丙胺開始，獲得 H11.1.38，62% 產率。

MS: M = 563 (API+), 561 (API-)

實例 H11.1.39

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(3-N,N-二甲胺基-丙基)硫基丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.39)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 3-(3-N,N-二甲胺基-丙基)硫基丙胺開始，獲得 H11.1.39，68% 產率。

MS: M = 577 (API+), 575 (API-)

實例 H11.1.40

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-甲基噻吩-2-基)甲胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.40)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-胺基甲基-3-甲基噻吩開始，獲得 H11.1.40，40% 產率。

MS: M = 528 (API+)

實例 H11.1.41

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(噻吩-2-基)乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.41)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 與 2-(噻吩-2-基)乙胺開始，獲得 H11.1.41，74% 產率。

MS: M = 528 (API+)

實例 H11.1.42

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(呋喃-3-基)甲胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.42)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.13-胺基甲基呋喃開始，獲得 H11.1.42，45% 產率。

MS: $M = 498$ (API+)

實例 H11.1.43

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.43)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 2-(1,2,4-三唑-1-基)乙胺開始，獲得 H11.1.43，49% 產率。

MS: $M = 513$ (API+)

實例 H11.1.44

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(1,2,4-三唑-3-基)丙胺基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.44)

類似實例 H11.1.1 中所述之反應，但以 G11.1 3-(1,2,4-三唑-3-基)丙胺開始，獲得 H11.1.44，81% 產率。

MS: $M = 527$ (API+)

實例 H11.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.1)

實例 H11.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.2)

實例 H11.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.3)

實例 H11.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.4)

實例 H11.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.5)

實例 H11.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G11.3 開始，獲得 H11.3.1，13% 產率。

MS : M = 506 (API+), 504 (API-)

實例 H11.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.2)

實例 H11.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.3)

實例 H11.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.4)

實例 H11.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.5)

實例 H12.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.1)

實例 H12.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.2)

實例 H12.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.3)

實例 H12.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.4)

實例 H12.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.5)

實例 H12.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羥基-丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.1)

實例 H12.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.2)

實例 H12.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.3)

實例 H12.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.4)

實例 H12.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.5)

實例 H12.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.1)

實例 H12.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.2)

實例 H12.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.3)

實例 H12.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.4)

實例 H12.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.5)

實例 H13.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.1)

實例 H13.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.2)

實例 H13.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.3)

實例 H13.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.4)

實例 H13.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.5)

實例 H13.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.1)

實例 H13.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.2)

實例 H13.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.3)

實例 H13.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.4)

實例 H13.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.5)

實例 H13.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.1)

實例 H13.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.2)

實例 H13.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.3)

實例 H13.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.4)

實例 H13.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(4-氯基-3-甲氧苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.5)

實例 H14.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.1 開始，獲得 H14.1.1，68% 產率。

MS : M = 564 (API+)

實例 H14.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.1 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H14.1.2，73% 產率。

MS : M = 550 (API+)

實例 H14.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.1 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H14.1.3，80% 產率。

MS : M = 578 (API+)

實例 H14.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.1 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H14.1.4，67% 產率。

MS : M = 564 (API+)

實例 H14.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.1 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H14.1.5，58% 產率。

MS: M = 580 (API+)

實例 H14.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.2 開始，獲得 H14.2.1，58% 產率。

MS: M = 580 (API+)

實例 H14.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H14.2.2，76% 產率。

MS: M = 566 (API+)

實例 H14.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.2 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H14.2.3，77% 產率。

MS: M = 594 (API+)

實例 H14.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.2 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H14.2.4，53% 產率。

MS: M = 580 (API+)

實例 H14.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.2 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H14.2.5，48% 產率。

MS: M = 596 (API+)

實例 H14.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.3 開始，獲得 H14.3.1，53% 產率。

MS: M = 594 (API+)

實例 H14.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.3 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H14.3.2，39% 產率。

MS: M = 580 (API+)

實例 H14.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.3 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H14.3.3，24% 產率。

MS : M = 608 (API+)

實例 H14.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.3 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H14.3.4，60% 產率。

MS : M = 594 (API+)

實例 H14.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G14.3 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H14.3.5，49% 產率。

MS : M = 610 (API+)

實例 H15.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.1)

實例 H15.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.2)

實例 H15.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.3)

實例 H15.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.4)

實例 H15.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.5)

實例 H15.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.2 開始，獲得 H15.2.1，71% 產率。

MS: M = 576 (API+)

實例 H15.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.2 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H15.2.2，76% 產率。

MS: M = 562 (API+)

實例 H15.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.2 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H15.2.3，70% 產率。

MS: M = 590 (API+)

實例 H15.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.2 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H15.2.4，70% 產率。

MS : M = 576 (API+)

實例 H15.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.2 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H15.2.5，53% 產率。

MS : M = 592 (API+)

實例 H15.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羥丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.3 開始，獲得 H15.3.1，58% 產率。

MS : M = 590 (API+)

實例 H15.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羥乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.3 與 2-胺基乙醇開始，獲得 H15.3.2，45% 產率。

MS : M = 576 (API+)

實例 H15.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.3)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.3 與 3-甲氧基-1-胺基丙烷開始，獲得 H15.3.3，27% 產率。

MS: $M = 604$ (API+)

實例 H15.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.4)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.3 與 2-甲氧基-1-胺基乙烷開始，獲得 H15.3.4，60% 產率。

MS: $M = 590$ (API+)

實例 H15.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G15.3 與 (外消旋)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H15.3.5，55% 產率。

MS: $M = 606$ (API+)

實例 H16.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.1)

實例 H16.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.2)

實例 H16.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.3)

實例 H16.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.4)

實例 H16.1.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.5)

實例 H16.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.1)

實例 H16.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.2)

實例 H16.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.3)

實例 H16.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.4)

實例 H16.2.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.5)

實例 H16.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.1)

實例 H16.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.2)

實例 H16.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.3)

實例 H16.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.4)

實例 H16.3.5

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-甲基硫苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.5)

實例 H17.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.1)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G17.1 開始，獲得 H17.1.1，69% 產率。

MS: M = 464 (API+)

實例 H17.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.2)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G17.1 與 2-氨基乙醇開始，獲得 H17.1.2，71% 產率。

MS : M = 450 (API+)

實例 H17.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.3)

實例 H17.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.4)

實例 H17.1.5

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G17.1 與 (R)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H17.1.5，61% 產率。

MS : M = 480 (API+)

實例 H17.1.6

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙基-胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.6)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 G17.1 與 (S)-2,3-二羥基丙基-胺開始，獲得 H17.1.6，63% 產率。

MS : M = 480 (API+)

實例 H17.2.1

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.1)

實例 H17.2.2

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.2)

實例 H17.2.3

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.3)

實例 H17.2.4

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.4)

實例 H17.2.5

2-(2,6-二氯-4-羥苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.5)

實例 H17.3.1

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羥丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.1)

實例 H17.3.2

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羥乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.2)

實例 H17.3.3

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.3)

實例 H17.3.4

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.4)

實例 H17.3.5

2-(2,6-二氯-4-羥甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.5)

實例 J：c-met 自體活化作用激酶檢測 (AKA)檢測原理

c-met 為一種典型酪胺酸激酶，其係涉及腫瘤之轉移、增生 / 細胞凋零及血管生成。此檢測為 ELISA 型檢測，使用磷醯基-酪胺酸專一抗體，度量 c-met 之磷醯化作用。

使已知具有高含量 c-met 之人類結腸腺癌 HT29 之細胞溶胞產物，經由抗 hHGF 受體抗體 (抗 hHGFR)，結合至微滴定板 (MTP) 之井。c-met 之 ATP-磷醯化作用係於待測化合物存在或不存在下，利用抗磷醯基-酪胺酸老鼠 IgG 與 POD 標識之山羊抗老鼠 IgG 偵測系統進行偵測。利用古典 POD 受質 TMB，將 450 毫微米 / 620 毫微米下之吸收用以計算酵素活性。

物料：

板：96-井聚苯乙烯板 (NUNC) 鏈黴胺基酸塗覆之微滴定板

細胞系 / 溶胞產物：將 HT29 (ATCC HTB-38) 人類結腸腺癌 (匯合： 2.5×10^5 個細胞 / 平方公分) 以 PBS 洗滌，並在冰上，以溶胞緩衝劑培養 10 分鐘。收集上層清液，並以 TBS 稀釋。使溶胞產物於液態氮中急驟冷凍，並在 -80°C 下儲存。

試劑 (所有工作用溶液均被保持在 4°C 下，除非另有述及)：

抗 hHGFR 偵測儲備溶液：50 微克 / 毫升 (R&D 系統, 目錄編號 BAF 358)，抗體最後濃度：1 微克 / 毫升

p-Tyr (PY99) 老鼠儲備溶液：200 微克 / 毫升 (Santa Cruz 生物技

術,單株 IgG2b 目錄編號 SC-7020), 最後濃度: 0.2 微克 / 毫升

山羊-抗-老鼠 IgG: 2 毫升 (BIO RAD, 目錄編號 170-6516) (H+L)-HRP 共軛物; 最後濃度: 1: 2000

阻斷試劑: Roche 診斷劑 GmbH, 目錄編號 1112589, 供 ELISA 用, 以 1: 10 稀釋於 TBS 中

ATP: 腺苷-5'-三磷酸鹽, 儲備溶液 10 mM, 儲備溶液 10 mM (Roche 診斷劑 GmbH, 目錄編號 127531), 最後濃度: 40 μ M

TBS: Tris 緩衝之鹽水, 50 mM TRIS pH 7.5 (Roche 診斷劑 GmbH, 目錄編號 708976), 150 mM NaCl (SIGMA, 目錄編號 S-3014)

洗滌緩衝劑 TBS-T: Tris 緩衝之鹽水, 50 mM TRIS, pH 7.5, 150 mM NaCl, 含有 0.5% Tween 20

激酶緩衝劑: Tris 緩衝之鹽水, 50 mM TRIS, pH 7.5, 100 mM NaCl, 60 mM MgCl₂ (SIGMA 化學公司, 目錄編號 M-1028)

溶胞緩衝劑: 50 mM TRIS, pH 7.5, 含有 1% Nonidet P40 (Roche 診斷劑 GmbH, 目錄編號 1754599), 0.5% 脫氧膽酸 (SIGMA 化學公司, 目錄編號 D-6750), 最後濃度: 1 mM, PMSF 儲備溶液 70 mM (診斷劑 GmbH, 目錄編號 837091) 40 微升 / 毫升整體 (Roche 診斷劑 GmbH, 目錄編號 1836145) 最後濃度: 40 微升 / 毫升

TMB: 四甲基聯苯胺 (InterGen 公司, 目錄編號 91000)

試樣: 10 mM 在 DMSO 中 (儲存於 -20°C 下), 在室溫下解凍

程序:

1. 將阻斷試劑中之 50 微升抗 hHGFR 偵測抗體, 添加至檢測板 (最後濃度 1 微克 / 毫升), 使檢測板於室溫下, 在 MTP 振盪器上培養 60 分鐘。

2. 自檢測板移除抗 hHGFR 偵測抗體溶液。
3. 每井添加 250 微升阻斷試劑至檢測板中，使檢測板於 4°C 下培養 20 小時。
4. 自檢測板移除阻斷試劑。
5. 添加 50 微升 HT29 溶胞產物，使檢測板於 4°C 下，在 MTP 振盪器上培養 180 分鐘。
6. 將檢測板以每井 2 x 200 微升 TBS 緩衝劑洗滌。
7. 將激酶緩衝劑中之 40 微升 0.2% DMSO 添加至檢測板。
8. 添加 40 微升試樣溶液(已溶於激酶緩衝劑中-最後濃度 22.5 μ M)。
9. 使試樣溶於 MTP 中(1:3 比例)。
10. 將已於激酶緩衝劑(200 μ M)中之 10 微升 ATP 添加至試樣中(最後濃度 40 μ M ATP)。正對照組：添加 40 微升激酶緩衝劑加上 10 微升 200 μ M ATP。負對照組：添加 40 微升激酶緩衝劑加上 10 微升激酶緩衝劑，未具有 ATP。使檢測板於室溫下，在 MTP 振盪器上培養 60 分鐘。
11. 將檢測板以每井 2x200 微升 TBS 緩衝劑與 2x200 微升阻斷試劑洗滌。
12. 將阻斷試劑中之 50 微升 p-Tyr (PY99) 老鼠單株 IgG_{2b}(最後濃度 200 毫微克 / 毫升)添加至檢測板，使檢測板於 4°C 下，在 MTP 振盪器上培養過夜。
13. 將檢測板以每井 2x200 微升 TBS 緩衝劑與 2x200 微升阻斷試劑洗滌。
14. 添加阻斷試劑中之 50 微升山羊抗老鼠 IgG (H+L)-HRP 共軛物

(1：2000 比例)，使檢測板於室溫下，在 MTP 振盪器上培養 60 分鐘。

15. 將檢測板以每井 6x200 微升 TBS-T 緩衝劑洗滌。

16. 添加 50 微升 TMB 溶液，於室溫下，在 MTP 振盪器上培養 30 分鐘，添加 25 微升 1 M H₂SO₄。

17. 於 450 毫微米 / 620 毫微米下，度量光密度 (E)。

18. 計算抑制 % 為：

$$1 - [(E_{\text{試樣}} - E_{\text{負對照組}}) / (E_{\text{正對照組}} - E_{\text{負對照組}}) \times 100]$$

當在上述檢測中測試時，本發明之藥劑典型上具有對於激酶抑制之 IC₅₀ 值在約 1 nM 至約 10 μM 之範圍內。

實例 K：片劑配方 (濕式造粒)

項目	成份	毫克 / 片劑			
1.	式 (I) 化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶性纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	合計	167	167	167	831

製造程序

1. 將項目 1、2、3 及 4 混合，並以純水粒化。
2. 使顆粒於 50°C 下乾燥。
3. 使顆粒通過適當研磨設備。
4. 添加項目 5，並混合三分鐘；於適當壓機上壓縮。

實例 L：膠囊配方

項目	成份	毫克 / 膠囊
----	----	---------

1.	式 (I) 化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	合計	200	200	300	600

製造程序

1. 將項目 1、2 及 3 於適當混合器中混合 30 分鐘。
2. 添加項目 4 與 5，並混合 3 分鐘。
3. 填充至適當膠囊中。

參考資料清單

- Abounader, R. 等人, J. Natl. Cancer Inst. 91 (1999) 1548-1556
- Ansel 等人, 醫藥劑量形式與藥物傳輸系統, 第 6 版, (1995), 第 196 與 1456-1457 頁
- Blume-Jensen P. 與 Hunter, T., Nature, 411 (2001) 355-365
- Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3145
- Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 103-115
- Herynk, M.H. 與 Radinsky, R., In Vivo, 14 (2000) 587-596
- Hubbard, S.R. 等人, J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987-11990
- J. Med. Chem. 1988, 31, 72-83
- Jiang, W. 等人, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29 (1999) 209-248
- Kim, H.S. 等人, J. Med. Chem. 44 (2001) 3092-3108
- Lattera, J. 等人, Lab. Invest. 76 (1997) 565-577
- Longati, P. 等人, Curr. Drug Targets 2 (2001) 41-55
- Maulik, G. 等人, Cytokine Growth Factor Rev. 13 (2002) 41-59

Parr C. 與 Jiang, W.G., *Histol. Histopathol.* 16 (2001) 251-268

Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem. 第 2 版 , Tahoori, A. (編 著)
1972, 5, 125-139

Tomioka, D., *Cancer Res.* 61 (2001) 7518-7524

Wang, R. 等 人 , *J. Cell Biology* 153 (2001) 1023-1033

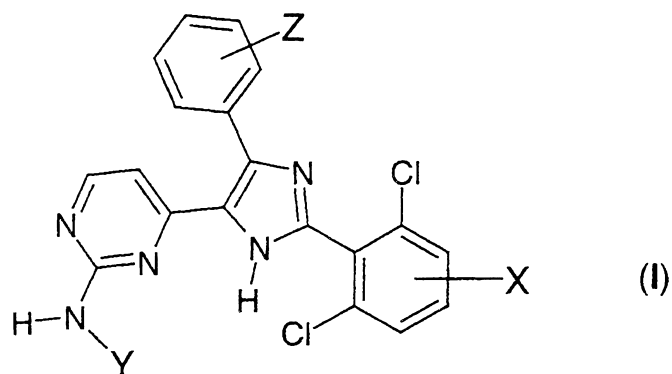
WO 01/44154

WO 96/18626

Zwick, Ee. 等 人 , *Trends Mol. Med.* 8 (2002) 17-23

伍、中文發明摘要：

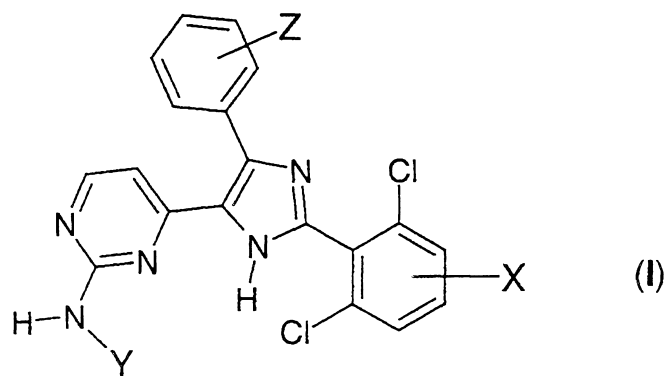
通式(I)化合物



為治療癌症及癌症相關疾病之有價值治療劑。

陸、英文發明摘要：

Compounds of the general formula (I)



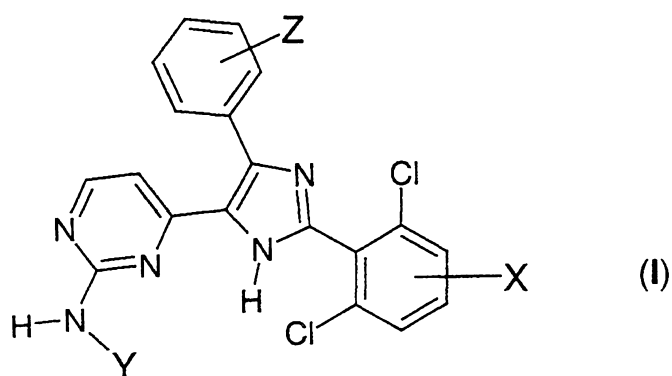
are valuable therapeutics for the treatment of cancer and cancer related diseases.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.5)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以(外消旋)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H1.1.5，74% 產率。

MS : M = 536 (API+)

實例 H1.1.6**(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.6)**

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 (R)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H1.1.6，84% 產率。

MS : M = 536 (API+)

實例 H1.1.7**(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羥基丙胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.7)**

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 (S)-2,3-二羥基丙胺開始，獲得 H1.1.7，71% 產率。

MS : M = 536 (API+)

實例 H1.1.8**2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-N-嗎福啉基乙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.7)**

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 N-(2-胺基乙基)嗎福啉開始，獲得 H1.1.8，85% 產率，熔點 104-108°C。

MS : M = 575 (ESI+), M = 573 (ESI-).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) : δ = 2.4-2.7 (m, 6H, CH₂ N), 3.61 (q, 2H, CH₂ NH), 3.70 (t, 4H, OCH₂), 5.67 (br, 1H, NH), 6.67 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.2-

7.6 (m, 4H, Ar-H), 7.64 (d, 1H, Ar-H), 7.90 (t, 1H, 2-H-溴苯基), 8.17 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.6 (br, 1H, NH).

實例 H1.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-N-嗎福啉基丙基胺基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.8)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 N-(3-胺基丙基)嗎福啉開始，獲得 H1.1.9，89% 產率，熔點 102-105°C。

MS: M = 589 (ESI+), M = 587 (ESI-).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (五重峰, 2H, C-CH₂-C), 2.4-2.6 (m, 6H, CH₂N), 3.51 (q, 2H, CH₂NH), 3.72 (t, 4H, OCH₂), 5.77 (br, 1H, NH), 6.73 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.2-7.6 (m, 4H, Ar-H), 7.66 (d, 1H, Ar-H), 7.88 (t, 1H, 2-H-溴苯基), 8.13 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.5 (br, 1H, NH).

實例 H1.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-(3-[N-甲基六氫吡啶-1-基]丙胺基)嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.10)

類似實例 H1.1.1 中所述之反應，但以 1-(3-胺基丙基)-4-甲基六氫吡啶開始，獲得 H1.1.10，73% 產率，熔點 113-116°C。

MS: M = 602 (ESI+), M = 600 (ESI-).

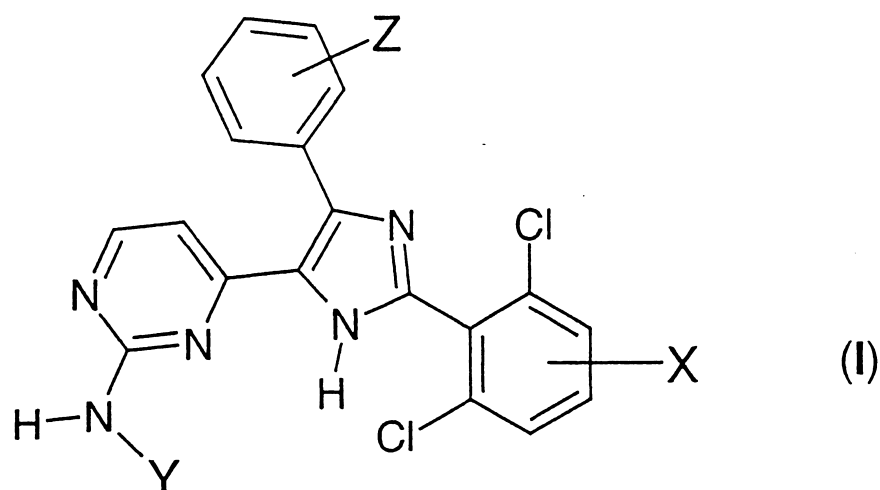
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (五重峰, 2H, C-CH₂-C), 2.24 (NCH₃), 2.3-2.7 (m, 10H, CH₂N), 3.49 (q, 2H, CH₂NH), 5.92 (br, 1H, NH), 6.74 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.2-7.6 (m, 4H, Ar-H), 7.66 (d, 1H, Ar-H), 7.89 (t, 1H, 2-H-溴苯基), 8.14 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.4 (br, 1H, NH).

實例 H1.1.11

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-第三-丁氧羰基丙胺基]-嘧

拾、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)化合物，



其中

X 為氫； OR^1 ； $(SO)CH_3$ ； $(SO_2)CH_3$ ；或基團 CH_2-Q ；

Q 為OH； NR^3R^4 或 $NHCH_2CH_2NR^3R^4$ ；

R^1 係選自包括氫；二甲基膦酸基甲基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；1,3-二羥基-2-丙基；3-羥基-2-羥甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基；2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基或基團 A^1-Q^1 ；

A^1 表示亞甲基、次乙基或次丙基；

Q^1 為氰基；羧基；羧醯胺； $-CO-NR^3R^4$ ，而若 A^1 表示1,2-次乙基-或1,3-次丙基，則亦可為羥基或 NR^3R^4 ；

R^3, R^4 係獨立選自包括氫、甲基、乙基、2-嗎福啉基乙基，或

一起形成5至7員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代，並含有一或兩個雜原子，獨立選自N或O；

Y 表示 2-羥乙基；3-羥丙基；2-甲氧基乙基；3-甲氧基丙基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；(R)-3-羥丁基；(S)-3-羥丁基；3-羥基-2,2-二甲基丙基；2-嗎福啉基乙基；3-嗎福啉基丙基；2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)乙基；3-羥基-1-苯基丙基；2-胺基乙基；3-胺基丙基；4-胺基丁基；2-(N,N-二甲胺基)乙基；3-(N,N-二甲胺基)丙基；3-(四氫吡咯-1-基)丙基； CH_2COOH ； $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ ； $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_2\text{-S-}(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ； $(\text{CH}_2)_3\text{-S-}(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $(\text{CH}_2)_3\text{-S-}(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ；

Z 係選自包括 3-氯基；4-氯基；3-溴基；3-碘基；3-乙炔基；3-甲氧基甲氧基，或 3-苄氧基，其係視情況被鹵素、甲氧基、氰基、硝基、亞甲二氧基、羧基或乙氧基取代；

該取代基 X 係位於苯環之 4-位置，
及其藥學上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

X 為氫； OR^1 ； $(\text{SO})\text{CH}_3$ ； $(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ ；或基團 $\text{CH}_2\text{-Q}$ ；

Q 為 OH ； NR^3R^4 或 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ ；

R^1 係選自包括氫；二甲基膦酸基甲基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；1,3-二羥基-2-丙基；3-羥基-2-羥甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基或基團 $\text{A}^1\text{-Q}^1$ ；

A^1 表示亞甲基、次乙基或次丙基；

Q^1 表示氰基、羧基，而若 A^1 表示 1,2-次乙基 - 或 1,3-次丙基，則亦可為羰基或 NR^3R^4 ；

R^3, R^4 係獨立選自包括氫、甲基、乙基，或

一起形成 5 至 7 員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代，並含有一或兩個雜原子，獨立選自 N 或 O；

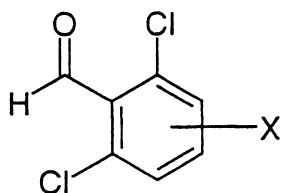
Y 為 2-羥乙基；3-羥丙基；(R)-2,3-二羥基-1-丙基；(S)-2,3-二羥基-1-丙基；2-嗎福啉基乙基；3-嗎福啉基丙基；2-(4-甲基六氫吡咩-1-基)乙基；2-胺基乙基；3-胺基丙基；2-(N,N-二甲胺基)乙基；3-(N,N-二甲胺基)丙基或 3-(四氫吡咯-1-基)丙基；

Z 係選自包括 3-氯基；4-氯基；3-溴基；3-碘基；3-乙炔基；3-甲氧基甲氧基，或 3-苄氧基，其係視情況被鹵素、甲氧基或氰基取代；

且該取代基 X 係位於苯環之 4-位置；

及其藥學上可接受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係於實例 H1.1.1 至 H17.3.5 中表示。
4. 一種根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物之光學異構物或互變異構物。
5. 一種通式 (II) 化合物，



(II)

其中

X 為 OR^1 ; SR^2 ; $(\text{SO})\text{R}^2$; $(\text{SO}_2)\text{R}^2$ 或 $\text{CH}_2\text{-Q}$;

Q 表示 OR^1 ; SR^2 ; SOR^2 ; SO_2R^2 ; NR^3R^4 ; $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 或鹵素 ;

R^1 係選自包括氫 ; $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基 ; 烯丙基 ; 二甲基膦酸基甲基 ; (R)-2,3-二羥基-1-丙基 ; (S)-2,3-二羥基-1-丙基 ; 1,3-二羥基-2-丙基 ; 3-羥基-2-羥甲基-1-丙基 ; 2-甲氧基乙氧基甲基 ; 2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基 ; 三氟甲基磺醯基 ; 三甲基矽烷基 ; 三異丙基矽烷基 ; 第三-丁基二甲基矽烷基 ; 苯基二甲基矽烷基 ; 1,3-二-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-2-丙基 ; 3-第三-丁基二甲基矽烷基氧基-2-第三-丁基二甲基矽烷基氧基甲基-1-丙基或基團 $\text{A}^1\text{-Q}^1$;

A^1 表示亞甲基、次乙基或次丙基 ;

Q^1 係意謂氰基 ; 羧基 ; COOCH_3 ; $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$;

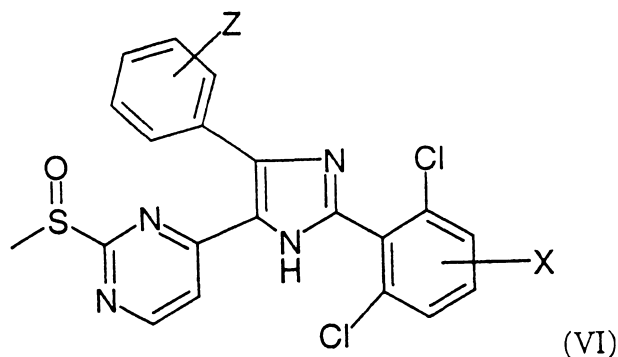
R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基 ; $\text{CH}_2\text{-COO-CH}_2\text{-CH}_3$; 二甲基膦酸基甲基 ; 2,3-環氧基-1-丙基 ; 2,3-二羥基-1-丙基 ; 2-羥基-1-乙基 ; 2,2-二甲基-1,3-二氧伍園-4-基甲基或 $\text{A}^1\text{-Q}^1$;

R^3, R^4 係獨立選自包括氫 ; 甲基 ; 乙基 ; 2-嗎福啉基乙基 , 或

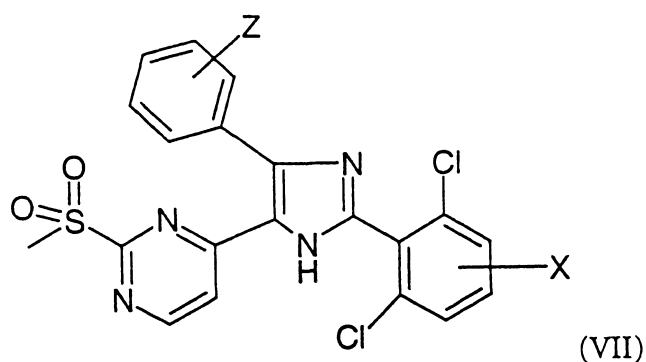
一起形成5至7員飽和或不飽和環，視情況被甲基取代，並含有一或兩個雜原子，獨立選自N或O，

其附帶條件是 $X = OR^1$ 係不為OH或O-烯丙基。

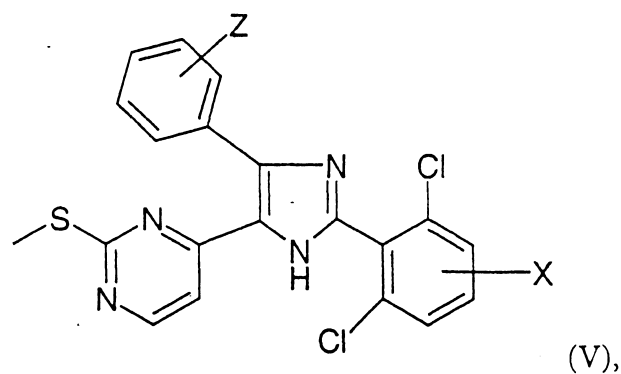
6. 一種製造通式(VI)或(VII)化合物之方法，



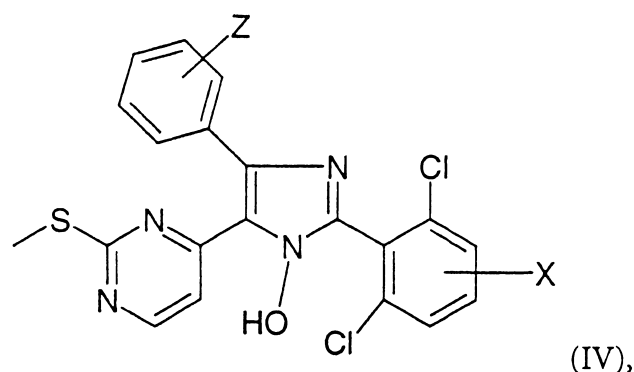
或(VII)



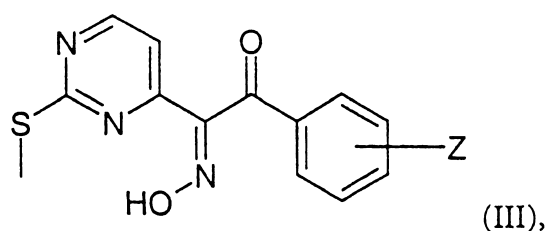
其特徵是藉由通式(V)所述之硫醚之硫化物基團之氧化



通式(V)係藉由通式(IV)化合物之N-脫氧作用獲得



而其中該通式(IV)化合物係經由使根據申請專利範圍第8項之通式(II)化合物與通式(III)化合物反應而獲得



且取代基X與Z均具有申請專利範圍第1至5項中之任一項所予之意義。

7. 一種製造根據申請專利範圍第1或2項之化合物之方法，其特徵是將根據申請專利範圍第6項之通式(VI)或(VII)化合物與胺Y-NH₂一起加熱，接著是該化合物之單離；
取代基X、Y及Z均具有申請專利範圍第1或2項中所予之意義。
8. 一種製造2,6-二氯-3-羥基苯甲醛與2,6-二氯-4-羥基苯甲醛之方法，其特徵是經保護2,4-二氯酚或3,5-二氯酚以鋰鹼之金屬取代，接著是與甲酸之酯或鹽胺之反應，及該化合物之去除保護與單離。
9. 一種製造2,6-二氯-3-羥甲基苯甲醛與2,6-二氯-4-羥甲基苯甲

醛之方法，其特徵是經保護2,4-二氯苄醇或3,5-二氯苄醇以鋰鹼之金屬取代，接著是與甲酸之酯或醯胺之反應，以酸或氟鹽之去除保護，及該化合物之單離。

10. 一種用於治療藉由 c-met 激酶所媒介之疾病之醫藥組合物，其含有根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物作為活性成份，及常用醫藥佐劑。
11. 一種根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療藉由 c-met 激酶所媒介之疾病。
12. 一種根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症。
13. 根據申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其係在需要治療之病患中用於治療癌症。