

發明專利說明書 200524894

(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：9714393

※申請日期：97-8-13

※IPC 分類：

C07D 233/38, 409/12
A61K 31/381, 31/55, 31/497
A61P 35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之噻吩及其用途

SUBSTITUTED THIOPHENES AND USES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘇珊 愛席威
ASHWELL, SUSAN
2. 湯瑪斯 格歐
GERO, THOMAS
3. 斯迪芬諾 愛安迪斯
IOANNIDIS, STEPHANOS
4. 詹姆士 詹尼卡
JANETKA, JAMES
5. 保羅 利尼
LYNE, PAUL
6. 威巴 歐薩
OZA, VIBA
7. 梅 蘇
SU, MEI
8. 鼎偉 余
YU, DINGWEI
9. 史帝芬尼 斯普林
SPRINGER, STEPHANIE

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 UNITED KINGDOM
- 2.4.5.9. 均美國 U.S.A.
3. 希臘 GREECE
6. 印度 INDIA
- 7.8. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年08月15日；60/495,580

2. 美國；2004年05月28日；60/576,416

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎之經取代噻吩，其醫藥組合物及其使用方法。另外，本發明係關於治療及預防癌症之療法。

【先前技術】

化學療法及輻射曝曬為目前治療癌症之主要選擇，但此二方法之用途嚴重的受限於對一般組織之負面影響，且經常會發生腫瘤細胞之抗性。因此需要在不會增加毒性之方式下改善該治療之效能。達成該目的之一方法係使用如本文中所述之特定敏化劑。

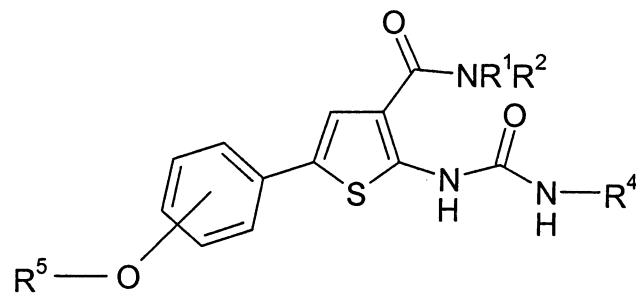
一個細胞之複製是藉由製造與其相同之染色體，接著使此等染色體分離到分離之細胞。該DNA複製、分離及分開染色體之循環係藉由維持步驟順序，且確保各機構精確的進行之細胞中之機構調節。此等程序中所包含者為細胞循環檢核點 (Hartwell 等人，Science, Nov 3, 1989, 246(4930):629-34)，其中之細胞可被制止以確保DNA修護機構在持續經過循環到達細胞有絲分裂之前有時間可操作。細胞循環中二個檢核點—由p53調節之G1/S檢核點及由Ser/Thr激酶檢核點激酶1(GHK1)監控之G2/M檢核點。

由此等檢核點引發之細胞循環受阻為細胞可克服因輻射-或化學治療造成損壞之機構，以新穎藥劑將其消除應可增加腫瘤細胞對DNA受損治療之敏感度。另外，主要腫瘤中p53突變之G1/S檢核點之腫瘤特定消除可被去除，以提供腫瘤選擇性藥劑。設計使G2/M檢核點消除之化學敏化劑之一

方法為發展主要G2/M調節激酶CHKI之起始劑，且該方法已經顯示可用於許多觀念研究之證明中(Koniaras等人，致癌基因(Oncogene), 2001, 20:7453; Luo等人，腫瘤形成(Neoplasia), 2001, 3:411; Busby等人，癌症研究(Cancer Res), 2000, 60:2108; Jackson等人，癌症研究(Cancer Res)., 2000, 60:566)。

【發明內容】

本發明係提供一種式(I)結構之新穎化合物或其醫藥可接受性鹽



(I)

其中

R¹及R²每次發生均獨立選自H、視情況取代之C₁₋₆烷基，或視情況取代之雜環基；其條件為R¹及R²不同時為氫，或R¹及R²與其所附接之N一起形成視情況取代之雜環基；

R⁴係選自H、OH、視情況取代之碳環基，視情況取代之雜環基，或視情況取代之C₁₋₆烷基；

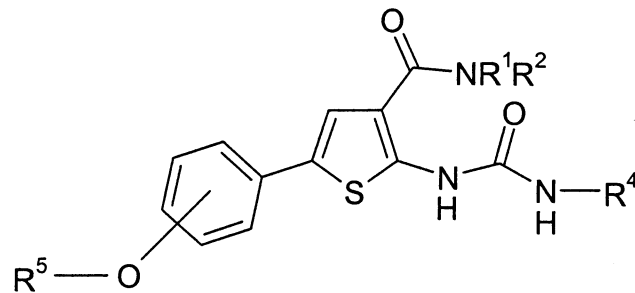
R⁵係選自H、視情況取代之碳環基或視情況取代之C₁₋₆烷基。

本發明亦包含立體異構物、對映體、活體內可水解之前驅物及式I化合物之醫藥可接受性鹽，含該化合物之醫藥組

合物及調配物，使用彼等單獨或與其他治療活性化合物或物質併用以治療疾病或症狀之方法，製備彼等所用之方法及中間物，彼等用作醫藥之應用，彼等用於製造醫藥之應用，及彼等用於診斷及分析目的用之應用。

【實施方式】

本發明係提供一種以下結構式(I)之新穎化合物或其醫藥可接受性鹽，或其活體內可水解之前驅物



(I)

其中

R¹及R²每次發生均獨立選自H、視情況取代之C₁₋₆烷基，或視情況取代之雜環基；其條件為R¹及R²不同時為氫，或R¹及R²與其所附接之N一起形成視情況取代之雜環基；

R⁴係選自H、OH、視情況取代之碳環基，視情況取代之雜環基，或視情況取代之C₁₋₆烷基；

R⁵係選自H、視情況取代之碳環基或視情況取代之C₁₋₆烷基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中R¹為視情況取代之雜環基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受

性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^1 為視情況取代之雜環基，其中1,2或3個取代基係獨立選自鹵素、硝基、胺基、氰基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羥基、烷基羥基、羰基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ -烷基、 $-\text{OH}$ 、烷基、 $-(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ 烷基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$ 苯基、 $-\text{OCO}$ 烷基、 $-\text{NHCHO}$ 、 $-\text{N}$ 烷基、 $-\text{N}$ -(烷基)- CHO 、 $-\text{NH-CO}$ -胺基、 $-\text{N}$ -(烷基)- CO -胺基、 $-\text{NH-CO}$ 烷基、 $-\text{N}$ -(烷基)- CO 烷基、 $-\text{羰基}$ 、 $-\text{脘基}$ 、 $-\text{CO}$ -胺基、 $-\text{CO}$ -烷基、 $-\text{CO}_2$ 烷基、氫硫基、 $-\text{S}$ 烷基、 $-\text{SCH}_2$ 呋喃基、 $-\text{SO}$ (烷基)-、 $-\text{SO}_2$ (烷基)、 $-\text{SO}_2$ -胺基、 $-\text{烷基磺醯基胺基}$ 、苯基、苯甲醚、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、鹵苯基、環烷基、雜環基、 $-\text{烷基-NH}$ -環烷基、 $-\text{烷基-NH}$ -雜環基、 $-\text{烷基-NH}$ -烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{烷基-NH}$ -烷基、 $-\text{雜環基}$ 、 $-\text{烷基-芳基}$ 、 $-\text{甲基-苯基}$ 、 $-\text{烷基-多環基}$ 、 $-\text{烷基-胺基}$ 、 $-\text{烷基-羥基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ -烷基、 $-\text{雜環基}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、連 $-\text{O}$ (烷基) O -、連 $-\text{OC}$ (鹵烷基) O -、連 $-\text{CH}_2\text{O}$ (烷基) O -、連 $-\text{S}$ (烷基) S -及 $-\text{O}$ (烷基) S -。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^1 為視情況取代之雜環基，其中1,2或3個取代基係獨立選自： $-\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、甲氧基苯或二甲氧基苯。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^1 為雜環基，其中之雜環基係選自哌啶基、吡啶基、吡咯啶基、吡咩基、吡

庚因基、吡啶基、氮雜雙環吡基、咪唑基、噻吩基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^2 為H。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^4 為H。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^5 為H或視情況取代之 C_{1-6} 烷基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^5 為H或視情況取代之 C_{1-6} 烷基，其中1,2或3個取代基係獨立選自以下： NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^5 為H或視情況取代之 C_{1-3} 烷基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中 R^5 為H或視情況取代之 C_{1-3} 烷基，其中1,2或3個取代基係獨立選自以下： NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中

R^1 為視情況取代之雜環基；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-6} 烷基。

本發明之一具體例係提供式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中

R^1 為視情況取代之雜環基，其中之取代基係選自以下之一或多個： $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-6} 烷基，其中之取代基係選自以下之一或多種： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 。

本發明之一具體例係提供式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中

R^1 為視情況取代之雜環基，其中之取代基係選自以下之一或多個： $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-3} 烷基，其中 1、2 或 3 個取代基係獨立選自以下之基： NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基。

本發明之一具體例係提供式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中

R^1 為雜環基；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 H 或 C_{1-6} 烷基。

本發明之一具體例係提供式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，或活體內可水解之前驅物，其中

R^1 為環中含有至少一個 N 之 6-員雜環基；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 C_{1-3} 烷基。

本發明之一具體例係提供選自以下之式(I)化合物：

3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3R)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

N-(3-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-噻吩基)尿素；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-(2-氨基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡庚因-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-吡咯啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啉-3-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(哌啉-4-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-N-(1-乙基哌啉-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)胺基]-N-[(3S)-1-乙基吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(3-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲
醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲
醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-
甲醯胺；

(3S)-3-{[(2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩)羰
基]氨基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-3-基噻吩-3-
甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(4-甲氧基苯
基)噻吩-3-甲醯胺；

3-{[2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}胺
基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-
吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-
吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-吡啶-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩
-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(2S)-吡咯啶-2-
基甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-4-基噻吩-3-
甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-羥基乙基)-5-(4-羥基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(反式-4-羥基環己基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(2-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

(3R)-3-{[(2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩)羰基]氨基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

3-({[2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}氨基)吡啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-噻吩基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

N-[3-(1,4-二吡啶庚因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]尿素；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-噻吩甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-{2-[(2-呋喃基甲基)硫代]乙基}-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-[2-(2-噻吩)乙基]噻吩-3-甲醯胺；

N-(3-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-噻吩)尿素；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(1,3-苯并二噁茂-5-基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(5-甲基-2-咪喃基)甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

4-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苄基)-N-(2-苯氧基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苄基)-N-(2-吡啶-2-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

4-([2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苄基)-3-噻吩]羰基}胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(4-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苄基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

(3S)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-基甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吲庚因-3-基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}噻吩-3-甲醯胺；

(3R)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-基甲酸第三丁酯；

N-[3-{[(3S)-3-胺基吲庚因-1-基]羰基}-5-(4-甲氧基苄基)-2-噻吩]尿素；

5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苄基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-{[(5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-基甲酸第三丁酯；

5-[4-(2-二乙基胺基-乙氧基)苯基]-2-(3-羥基-尿素)-噻吩-3-甲酸-(S)-哌啶-3-基醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(2-羥基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-[2-(苄基氧基)苯基]-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺。

本發明之一具體例係提供一種供醫藥用途之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明之一具體例係提供一種製造治療或預防因癌症造成之疾病之醫藥之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明之一具體例係提供一種治療癌症之方法，包括對人類投予治療有效量之式(I)化合物或其醫藥接受性鹽。

本發明之一具體例係提供一種藉由投予式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，治療乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺(非小細胞)癌、惡性腦部腫瘤、內瘤、黑色素瘤及淋巴瘤之方法。

本發明之一具體例係提供一種藉由對人類投予式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽及抗腫瘤劑之治療癌症之方法。

本發明之一具體例係提供一種藉由對人類投予式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽及DNA破壞劑之治療癌症之方法。

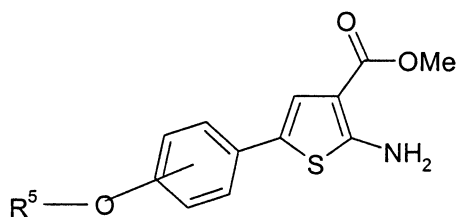
本發明之一具體例係提供一種治療因癌症造成之感染之方法，包括對需要該治療之宿主投予治療有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明之一具體例係提供一種預防治療因癌症造成之感染之方法，包括對需要該治療之宿主投予治療有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明之一具體例係提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包括與至少一種醫藥可接受性載劑、稀釋劑或佐藥一起之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。

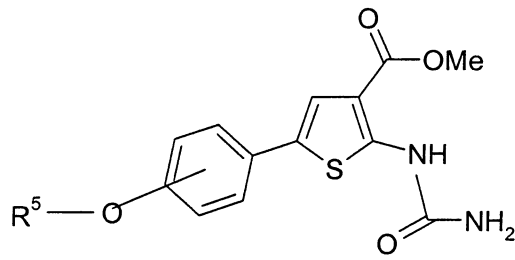
本發明之一具體例係提供一種製備式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽之方法，該方法包括：

(a)使如以下所示式II之2-氨基噻吩反應



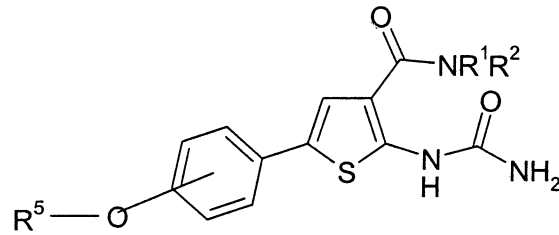
II

其中在2-氨基位置處之氫係經置換，以形成如下式III所示醯胺



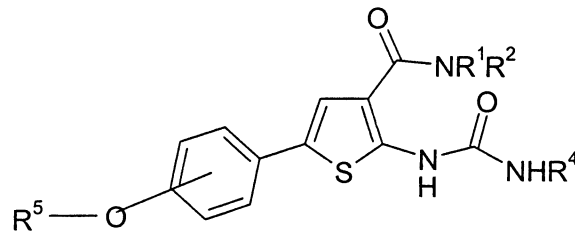
III

其中之甲酯係使用所需之胺配合鋁酸鹽有機金屬錯合物，轉化成醯胺，獲得下式IV所示之產物；



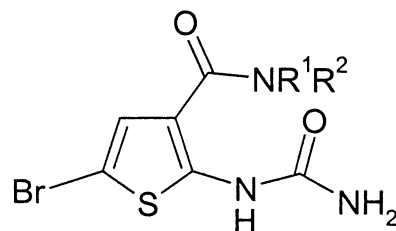
IV

其中之醯胺係藉由與各種異氰酸酯反應轉化成各種經取代之二級尿素獲得下式V所示之產物：



V

本發明之一具體例係提供下式(VI)化合物或其醫藥可接受性鹽或活體內可水解之前驅物在製造式(I)化合物上之應用。



VI

本申請案中所列之定義將使本申請案全文中所用之名詞更為明確。"本文"一詞意指申請案全文。

本申請案中所用之"視情況取代"一詞意指取代為視情況，且因此可能指定之原子並未經取代。若需要取代，則該取代意指指定原子上任何數目之氫均可以選自指示之基團置換，其條件為指定原子之正常原子價不會超過，且取代使化合物安定。例如，當取代基為酮(亦即=O)時，則原子上之2個氫原子會被取代。該取代基之實例如下：

鹵素、硝基、胺基、氰基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羥基、烷基羥基、羰基、-CH(OH)CH₃、-CH₂NH-烷基-OH、烷基-(OH)CH₃、-CH₂-苯基-(OCH₃)₂、-O烷基、-OCH₃、-O苯基、-OCO烷基、-NHCHO、-N-(烷基)-CHO-N烷基、-NH-CO-胺基、-N-(烷基)-CO-胺基、-NH-CO烷基、-N-(烷基)-CO烷基、-羰基、-脒基、-CO-胺基、-CO-烷基、-CO₂烷基、氫硫基、-S烷基、-SCH₂呋喃基、-SO(烷基)-、-SO₂(烷基)、-SO₂-胺基、-烷基磺醯基胺基、苯基、苯甲醚、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、鹵苯基、環烷基、雜環基、-烷基-NH-環烷基、-烷基-NH-雜環基、-烷基-NH-烷基-OH、-C(=O)OC(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-烷基-NH-烷基-雜環基、-烷基-芳基、-甲基-苯基、烷基-多環基、烷基-胺基、烷基-羥基、-CH₂NH-烷基-雜環基、-CH₂NHCH₂CH(CH₃)₂。

若選擇附接於環上，則取代基亦可選自如下：連-O(烷基)O-、連-OC(鹵烷基)O-、連-CH₂O(烷基)O-、連-S(烷基)S-

及-O(烷基)S-。

本發明中之各種化合物可以特殊之幾何或立體異構物形式存在。本發明考量所有該化合物，包含順式-及反式異構物，R-及S-對映體、非立體異構物、(D)-異構物、(L)-異構物、其消旋混合物，及其其他混合物，且均涵蓋在本發明之範圍中。額外之非對稱碳原子亦可存在於取代基中，如烷基。所有該異構物以及其混合物均包含於本發明中。本文所述之化合物可具有非對稱中心。含有不對稱經取代原子之本發明化合物可分離成光學活性或消旋形式。如何製備光學活性態為技藝中習知，如藉由解析消旋形式，或藉由自光學活化之起始物質合成。若需要，則分離消旋物質可藉由技藝中已知之方法達成。烯烴、C=N雙鍵等之許多幾何異構物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有該穩定之異構物均被本發明考量過。本發明化合物之順式及反式幾何異構物經敘述且可分離成異構物之混合物或分離之異構物形式。結構之所有手性、非立體異構物、消旋形式及所有幾何異構物形式均包含，除非另說明特定之立體化學或異構物形式。

當取代基之化學鍵顯示橫越環中連接二原子之鍵，則該取代基可與環中之任一原子鍵結。當所示之取代基並未顯示經由該原子使該取代基與所示式之化合物之其餘鍵結之原子，則該取代基可經由該取代基中之任一原子鍵結。取代基及/或變體之結合均可能，只要該結合可使化合物穩定即可。

本文中單獨使用或用作字首或字尾之"烷基"或"伸烷基"將包含具有1至12個碳原子之分支或直鏈飽和脂系烴基，或若提供特定數目之碳原子，則將為其特定數目。例如" C_{1-6} 烷基"代表具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。

烷基之實例包含(但不限)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、及己基。至於本文中所用之" C_{1-3} 烷基"(不管是終端取代基或連接二取代基之伸烷基)經了解尤其包含分支及直鏈甲基、乙基及丙基二者。

至於本文中所用之"烷基羥基"係代表具有所是數目之碳原子及一或多個羥基之如以上定義之直鏈或支鏈烷基。烷基羥基之一實例為 $-CH_2OH$ 。

至於本文中所用之"碳環基"將包含脂環系及芳系環結構，其中密閉之環係由碳原子構成。此等可包含稠合或橋接之多環系統。碳環之環結構中可具有3至10個碳原子，且通常其在環結構中具有3、4、5及6個碳原子。例如，" C_{3-6} 碳環基"代表如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環戊-二烯或苯基之群組。

至於本文中所用之"環烷基"將包含具有特定碳原子數之飽和環基。此等可包含稠合或橋接之多環系統。較佳之環環基之環結構中具有3至10個碳原子，且更好在環結構中具有3、4、5及6個碳原子。例如，" C_{3-6} 環烷基"代表如環丙基、環丁基、環戊基或環己基之群組。

至於本文中所用之"烯基"或"伸烯基"將包含2至12個具有

一或多個可在沿著鏈之任何穩定點處出現之碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈構造之烴鏈。"C₃₋₆烯基"之實例包含(但不限)1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、己烯基。

至於本文中所用之"炔基"或"伸炔基"將包含2至12個具有一或多個可在沿著鏈之任何穩定點處出現之碳-碳三鍵之直鏈或支鏈構造之烴鏈。炔基之實例包含(但不限)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。

至於本文中所用之"烷基環烷基"一詞意指以環烷基改質之附接於化學式原子上之烷基。烷基環烷基之實例包含(但不限)環丙基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、環丙基丙基、環戊基丙基、環己基丙基、環庚基丙基。

至於本文中所用之"環烯基"係指環中具有至少一個碳-碳雙鍵，且具有3至12個碳原子之含環烴基。

至於本文中所用之"環炔基"係指環中具有至少一個碳-碳三鍵，且具有7至12個碳原子之含環烴基。

至於本文中所用之"芳烷基"係指以芳基取代之烷基(芳系或雜芳系基)。

至於本文中所用之"芳系"係指具有一或多個具芳系特徵(例如， $4n+2$ 個位移電子)，且包括至多約14個碳原子之多不飽和碳環之烴基。

至於本文中所用之"芳基"一詞包含可包含零至四個雜原子之5-、6-或7-員單環芳系環，例如苯、咪唑、異噁唑、菸鹼酸、異菸鹼酸、噁唑、苯基、吡唑、吡啶、噻吡啶、吡啶、

嘧啶、噻唑、噻吩、三唑、等。此等環結構中具有雜原子之芳基亦可被稱之為"雜芳基"或"雜芳系"。芳系環可在一或多個環位置處以上述取代基取代。"芳基"一詞異包含具有二或多個其中二或多個碳係由二相鄰環共用(此等環為"稠合之環")之環狀環之多環環系統，且其中諸環之至少一個為芳系，但其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基。鄰、間及對係分別用於1,2-、1,3-及1,4-二取代之苯。例如，名稱1,2-二甲基苯及鄰-二甲基苯為同義字。

至於本文中所用之"雜環基"或"雜環系"或"雜環"一詞係指具有一或多個獨立選自N、O及S之雜原子作為環結構之部分，且在環中包括3至20個原子，更好為3-至7-員環之含環之單價及二價結構。雜環基可為飽和或不飽和，含有一或多個雙鍵，且若為多環系統則雜環基可含超過一個環。本文所述之雜環環可在碳上或在雜原子上取代，只要所得化合物穩定即可。若特別指定，則雜環中之氮可視情況經四級化。需了解當雜環中之S及O原子總數超過1時，則此等雜原子彼此間不相鄰。

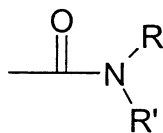
雜環之實例包含(但不限)1H-吡啶、2-吡咯啉酮基、2H,6H-1,5,2-二噻吡基、2H-吡咯基、3H-吡啶基、4-哌啶基、4aH-卡啶基、4H-喹啉基、6H-1,2,5-噻二吡基、acridinyl、氮雜雙環、吡啶基、吡啶基、aziridine, azocinyl、苯并咪唑基、苯并二噁茂基、苯并噻吩基、苯并硫代噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑酮基、卡啶基、4Ah_

卡唑基、b-卡啉基、色滿基、色烯基、噌啉基、二吡庚因基、十氫喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻吡基、二噶茂烷基、呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫呋喃基、二氫呋喃并[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咱基、均哌啶基、咪唑啉、咪唑啉基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡啶基、吡啶滿基、吡啶噻基、吡啶基、異苯并呋喃基、異色滿基、異吡唑基、異吡啶基、異噻啉基、異噻唑基、異噶唑基、嗎啉基、脩啶基、八氫異喹啉基、噶二唑基、1,2,3-噶二唑基、1,2,4-噶二唑基、1,2,5-噶二唑基、1,3,4-噶二唑基、噶唑啉基、噶唑基、環氧乙烷、噶唑啉基噻啉基、菲啶基、菲并啉基、吩吡吡基、吩吡基、吩噻吡基、吩噶吡基、吩噶基、酞吡基、哌吡基、哌啶基、酞啶基、哌酮基、4-哌酮基、噁苓基、吡喃基、吡咯啶基、吡咯啉、吡咯啉、吡吡基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡唑基、噻吡基、吡啶噶唑基、吡啶咪唑基、吡啶噻唑基、吡啶基、N-氧化物-吡啶基、吡啶基、噻啉基、吡咯啶基、吡咯啉基、吡咯基、吡啶、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻啉吡基、噻噶啉基、噻寧環基、卡啉基、四氫呋喃基、四氫噻啉、四氫異噻啉基、噻吩烷、四氫異噻啉基、6H-1,2,5-噻二吡基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻噻基、噻唑基、噻吩基、噻噻并噻唑基、噻噻并噶唑基、噻噻并咪唑基、噻吩基、噻烷(thiirane)、三吡基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、氧雜噻基。

"多環基"或"多環系基"一詞係指其中二或多個碳係由二結合之環(例如該環為"稠合之環")共用之二或多環(例如,環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基)。經由不相鄰原子結合之環稱之為"橋接"環。多環之各環均可以上述取代基取代,例如鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、氫硫基、亞胺基、羰基、羧基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環基、芳系或雜芳系基團、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、等。該橋接雜環之實例包含喹啉啉、二氮雜雙環[2.2.1]庚烷及7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷、經取代之哌啶。

至於本文中所用之"胺"或"胺基"係指一般式 $-NRR'$ 之基團,其中R及R'各獨立代表(但不限)氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳烷基或雜芳烷基。胺基之實例包含(但不限) NH_2 、甲基胺、乙胺、二甲基胺、二乙胺、丙基胺、苄基胺、等。

至於本文中所用之"醯胺基"為技藝中已知如胺基取代之羰基,且包含可以以下一般式表示之基團:



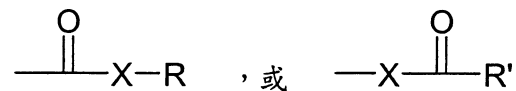
其中R及R'各獨立代表(但不限)氫、烷基、環烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜芳烷基,或R及R'可形成環。

至於本文中所用之"烷氧基"或"烷基氧基"代表經由氧橋

接之具有所示碳原子數之上述烷基。烷氧基之實例包含(但不限)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、環丙基甲氧基、烯丙基氧基及炔丙氧基。同樣的，"烷基硫基"或"硫代烷氧基"代表經由硫橋附接之具有所示碳原子數之上述烷基。

至於本文中所用之"醯基"一詞係指一般式 $-C(=O)-R$ 基，其中R代表氫、烴基。醯基之實例包含(但不限)乙醯基、丙醯基、苜醯基、苯乙醯基。

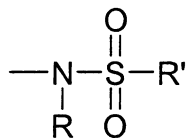
至於本文中所用之"羧基"一詞為技藝中所了解，且包含以以下一般式表示之基團：



其中X為化學鍵或代表氧或硫，且R代表氫、烷基、烯基、 $-(CH_2)_m-R''$ 或其醫藥可接受性鹽，R'代表氫、烷基、烯基或 $-(CH_2)_m-R''$ ，其中m為低於或等於10之整數，且R''為烷基、環烷基、烯基、芳基、或雜芳基，其中X為氧且R及R'不為氫，該式代表"酯"。當X為氧且R定義如上時，該基團在本文中係指羧基，尤其式當R''為氫時，該式代表"羧酸"。當X為氧且R'為氫時，該式代表"甲酸酯"。通常，當上式之氧原子以硫置換時，該式代表"硫醇羧基"。當X為硫且R及R'不為氫時，該式代表"硫醇酯"。當X為硫且R為氫時，該式代表"硫醇羧酸"。當X為硫且R'為氫時，該式代表"硫醇甲酯"。另一方面，當X為化學鍵，且R不為氫時，則上式代表"酮"

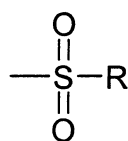
基。當X為化學健，且R為氫時，則上式代表"醛"基。

至於本文中所用之"磺醯基胺基"為技藝上已知，且係指可以下式一般式表示之基團：



其中R及R'各獨立代表(但不限)氫、烷基、環烷基、烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳烷基或雜芳烷基。

至於本文中所用之"磺醯基"一詞為技藝中所了解，且係指可以下式一般式表示之基團：



其中R代表(但不限)氫、烷基、環烷基、烯基、芳基、雜芳基、芳烷基或雜芳烷基。

至於本文中所用之"鹵基"或"鹵素"係指氟、氯、溴及碘。"對等離子"係用於代表小；負電荷類如氯化物、溴化物、氫氧化物、蟻酸鹽、硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、等。

至於本文所用之"鹵烷基"將包含以1或多個鹵素取代之具有特定碳原子數之支鏈及直鏈飽和脂系烴基二者(例如， $-\text{C}_v\text{F}_w$ ，其中 $v=1$ 至 3 ，且 $w=1$ 至 $(2v+1)$)。鹵烷基之實例包含(但不限)三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、七氟丙基、及七氯丙基。"鹵烷氧基"意指經由氧橋附接之具有所示碳原子數之上述鹵烷基；例如，三氟甲氧基、五氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧

基、等。"鹵烷基硫基"意指經由硫橋附接之具有所示碳原子數之上述鹵烷基。

至於本文所用之"保護基"一詞意指保護可能反應之官能基免於不必要化學轉化之暫時性取代基。該保護基之實例包含羧酸之酯、醇之矽烷基醚，及分別為醛及酮之縮醛及縮酮。保護基化學之領域曾被回顧過(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. 有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 3rd ed.; Wiley: New York, 1999)。

至於本文所用之"醫藥可接受性"係指在合理醫學判斷範圍中，適用於與人類及動物之組織接觸而不會有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，且具有合理效益/風險之化合物、物質、組合物及/或劑型。

至於本文中所用之"醫藥可接受性鹽"係指揭示化合物之衍生物，其中之母體化合物係以其產生之酸或鹼鹽改質。醫藥可接受性鹽之實例包含(但不限)鹼性殘基如胺之無機或有機酸鹽；酸性殘基如羧酸之鹼性或有機鹽；等。醫藥可接受性鹽包含慣用之無毒鹽或形成之母體化合物之季胺鹽，例如由無毒無機或有機酸形成。例如，該慣用之無毒鹽包含由無機酸所衍生者，如鹽酸、磷酸、等；及由有機酸製備之鹽，如乳酸、馬來酸、檸檬酸、苯甲酸、甲烷磺酸、等。

本發明之醫藥可接受性鹽可藉由慣用之化學方法，由含有鹼性或酸性基團之母體化合物合成。通常，該鹽可在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中，藉由使此等化合

物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適用鹼或酸反應製備；通常可使用非水性介質如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。

至於本文中所用之"活體內可水解之酯"意指含有羧基或羥基之式(I)化合物之活體內可水解(或可斷鏈)之酯。例如，胺基酸酯、C₁₋₆烷氧基甲基酯如甲氧基甲基；C₁₋₆烷醯基氧基甲基酯如戊醯基氧基甲基；C₃₋₈環烷氧基羰基氧基C₁₋₆烷酯如1-環己基羰基氧基乙基、乙醯氧基甲氧基，或磷醯胺環狀酯。

至於本文中所用之"安定化合物"及"安定結構"意指足以自反應混合物在完全分離所用純度下仍存在，且可調配成有效治療劑之所示化合物。

本文中定義之抗癌治療可用作主要之治療或除本發明化合物外可包含一種或多種以下種類之抗腫瘤劑：

(i) 抗增生/抗腫瘤/NDA受損藥物及其結合物，如於醫藥腫瘤學所用者如烷化劑(例如順氣胺鉑、環磷醯胺、氮芥、馬芬蘭(melphalan)、瘤可寧(chlorambucil)、布芬蘭(busulphan)及亞硝基尿素)；抗代謝劑(例如抗葉酸酯如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶及酞葛氟(tegafur)、雷替催噁(raltitrexed)、胺甲喋苓(methotrexate)、胞嘧啶阿糖咁、羥基尿素、葛希塔濱(gemcitabine)及普利塔賽(paclitaxel)(Taxol[®]))；抗腫瘤抗生素(例如噁環素如阿裂黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多索鹵濱(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、艾普鹵濱

(epirubicin)、艾多鹵濱(idarubicin)、絲裂黴素-C、達汀黴素(dactinomycin)及米托黴素(mithramycin)；抗有絲分裂劑(例如類長春鹼如長春新鹼、長春鹼、異常春鹼及vinorelbine及紫杉醇類如紫杉醇及taxotere)；及拓撲異構酶抑制劑(如表鬼白脂素如依托嘓(etoposide)及丹寧咁(teniposide)、胺砂辛(amsacrine)、拓普肯(topotecan)及樟腦酞辛(camptothecin))；

(ii)制細胞劑如抗雌激素(例如坦莫分(tamoxifen)、托雷米分(toremifene)、羅希分(raloxifene)、多羅希分(droloxifene)及艾多析分(iodoxyfene))、雌激素受體降低調節劑(例如氟瓦斯特(fulvestrant))、抗雄激素(例如必卡他麥(bicalutamide)、氟他麥(flutamide)、尼鹵他麥(nilutamide)及環丙氯地孕酮乙酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如葛絲啉(goserelin)、盧普啉(lueprorelin)及布絲啉(buserelin))、孕激素(例如甲地孕酮)、芳族酶抑制劑(例如胺托唑(anastrozole)、雷托唑(letrozole)、瓦拉唑(vorazole)及嘓美催(exemestane))及5 α -還原酶抑制劑如非納特(finasteride)；

(iii)抑制癌細胞侵入之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑如馬力馬特(marimastat)及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv)生長因子功能之抑制劑，例如此抑制劑包含生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗-erbb2抗體妥舒莫(trastuzumab)[HerceptinTM]及抗-erbb1抗體瑟析莫

(cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族之抑制劑(例如EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(葛非尼(gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(艾羅尼(erlotinib)、OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生之生長因子家族抑制劑及例如肝細胞生長因子家族之抑制劑；

(v)抗血管生成劑如可抑制血管表皮生長因子效果者(例如抗血管表皮細胞生長因子抗體貝瓦辛莫(bevacizumab)[AvastinTM]、如揭示於國際專利申請號WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354之化合物)及藉其他機制作用之化合物(例如啞麥(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及血管素斯達汀(angiotatin))；

(vi)血管損壞劑如可布斯達汀(Combretastatin)A4及揭示於國際專利申請號WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213之化合物；

(vii)反意療法例如有關上述標的者，例如ISIS 2503，一種反-ras反意；

(viii)基因療法包含置換異常基因之方法如異常p53或異常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因導向之酵素前藥療法)方

法如使用胞嘧啶脫胺酶、胸嘧啶激酶或細菌硝基還原酶酵素者及增加病患對化學療法或放射療法容忍度之方法如多藥物抗性基因療法；及

(ix)免疫療法包含例如體外及體內療法以增加病患腫瘤細胞之免疫遺傳學，如以細胞素如介白素2、介白素4或粒細胞-巨噬細胞選殖刺激因子轉染、降低T-細胞活動缺失之方法、使用轉染之免疫細胞之方法如細胞素轉染之樹枝狀細胞、使用細胞素轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗個體基因型抗體之方法。

該合併治療可藉由同時、依序或分開投藥治療之個別成分達成。該結合產物使用本發明化合物。

本發明化合物可口服、非經腸胃、頰內、陰道、直腸、吸入、吹氣、舌下、肌肉內、皮下、局部、鼻腔內、腹膜內、胸內、靜脈內、腦膜內、囊內、腦血管內投藥或藉由注射入關節內投藥。

劑量會由主治醫師在決定最適用於特殊病患之個別攝取及劑量時，依投藥路徑、疾病嚴重性、病患年齡及體重，及一般考量之其他因子而定。

本發明化合物用於治療感染之有效量為足以使溫血動物根據症狀減輕之量，尤其是對於感染併發症之人類，以減緩感染之進度，或降低感染併發症之病患持續惡化之風險。

為自本發明化合物製備醫藥組合物，惰性、醫藥可接受性載劑可為固態或液態。固態製劑包含粉末、錠劑、可分散之細顆粒、膠囊、藥包及栓劑。

固態載劑可為一或多種物質，其亦可作為稀釋劑、調味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、或錠劑崩解劑，其亦可為包封物質。

對於粉末，載劑為細微固體，該粉末為與細微活性成分之混合物。對於錠劑，活性成分係依適當之比例與具有所需結合性質之載劑混合，且依所需形狀及大小壓縮。

對於製備栓劑組合物，係先使低熔點蠟如脂肪酸甘油醚與可可亞奶油混合物熔化，且藉由例如攪拌將活性成分分散於其中。再將熔融之均勻混合物倒入一般尺寸之模具中，且使之冷卻及固化。

適用之載劑包含碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、乳糖、蔗糖、果膠、糊精、澱粉、特拉康斯膠、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可亞奶油、等。

本發明之某些化合物可與各種無機或有機酸及鹼形成鹽，且該鹽亦屬本發明之範圍。例如，該慣用之無毒鹽包含由無機酸衍生者，如鹽酸、磷酸等；及由有機酸製備之鹽，如乳酸、馬來酸、檸檬酸、苯甲酸、甲烷磺酸、三氟乙酸等。

依其一具體例，用於治療性處置(包含預防性處置)包含人類之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽一般係依據標準醫藥實務調配成醫藥組合物。

除本發明化合物外，本發明醫藥組合物亦可含一或多種對於治療一或多種本文中提出之症狀有價值之藥劑或與之一起共投藥。

組合物一詞將包含活性成分或醫藥可接受性鹽與醫藥可接受性載劑之調配物。例如，本發明可藉由技藝中已知之方式調配成例如錠劑、膠囊、水性或油性溶液、懸浮液、乳液、乳霜、軟膏、凝膠、鼻腔噴劑、栓劑、吸入用細微粉末或氣溶膠或霧化劑，及非經腸胃用(包含靜脈內、肌肉內或灌入)無菌水性或油性溶液或懸浮液或消毒乳液。

液態組合物包含溶液、懸浮液及乳液。提供活性化合物之消毒水或水-丙二醇溶液作為適用於非經腸胃投藥之液態製劑實例。液態組合物亦可在聚乙二醇水溶液中調配成溶液。口服投藥用水溶液可藉由將活性成分溶於水中且依需要添加適用之調色劑、調味劑、安定劑及增稠劑製備。口服用水性懸浮液可藉由將細微活性成分與黏稠物質如天然合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧基甲基纖維素鈉及醫藥調配技藝中已知之其他懸浮劑一起分散於水中製備。

醫藥組合物可為單位劑型。依該形式，係將組合物分成含適量活性成分之單位劑型。該單位劑型可為經包裝之製劑、含分開製劑量之包裝，例如包裝之錠劑、膠囊、及藥瓶或安瓶中之粉末。該單位劑型亦可為膠囊、藥包或錠劑本身，或可為適量之此等包裝形式之任一種。

式(I)化合物已經顯示可抑制活體中之檢核點激酶活性。檢核點激酶之抑制已經顯示會使細胞不適當的成長至細胞有絲分裂中期，造成作用之細胞凋亡，且因此具有抗增生作用。因此相信式(I)化合物可用於治療瘤的疾病。因此期望式(I)化合物及其鹽可有效的對抗瘤的疾病，如腦部、乳

房、卵巢、肺部、結腸、前列腺、皮膚或其他組織之癌症，以及白血病及淋巴瘤，中樞及末梢神經系統之腫瘤，及其他腫瘤類型如黑色素瘤、肉瘤、纖維化瘤及骨質疏鬆症。另外，亦期望式(I)化合物可用於治療其他增生疾病。希望式(I)化合物可與廣範圍之DNA受損劑併用，但亦可以單獨之藥劑使用。

通常，式(I)化合物在下述一或二種分析中已經確定其 IC_{50} 值為100微莫耳或更低。例如式2化合物之 IC_{50} 值為10 nM。

檢核點激酶1分析：活體外之該分析測量化合物對CHK1激酶之抑制。該激酶區塊亦表現於病毒中，且以GST tag純化。經純化之蛋白質及生物素化醯物質(Cdc25C)再用於384洞自動化Scintillation Proximity Assay (SPA)中。尤其，醯、酵素及反應緩衝劑係經混合，且平均分配於含稀釋系列之化合物及對照物之384洞中。再添加金及熱ATP起始反應。2小時後，添加SPA漿料、CsC12及EDTA以終止反應，且取出biotinylated之醯。再使版於Topcount上計算。分析數據且針對個別化合物測量其 IC_{50} 值。

消除分析：該細胞分析測量CHK1抑制劑對消除DNA-受損引發之G2/M檢核點之能力。化合物對抗酵素(<2 uM)之活化係在細胞分析中試驗。簡言之HT29細胞(結腸癌細胞素，p53 null)置於96洞版中一天。次日，以喜樹鹼處理細胞2小時，以降低DNA受損。2小時後，移開喜樹鹼且以試驗化合物及諾可噻唑(在消除檢核點之細胞有絲分裂中會被細胞抓住之細長有毒物)處理18小時。再以甲醛固定住細胞，在

磷酸酮H3存在下著色，其為細胞有絲分裂之製造者，且以Hoechst染色標示，因此可測量細胞數目。版係使用Mitotic Index協定，在Array Scan (Cellomics)上掃描。至於消除之正對照係使用4 mM咖啡因。化合物係依三份在12-點劑量反應試驗。分析數據且針對單獨化合物測定EC50。

本發明化合物可依熟習有機合成技藝者習知之許多方法製備。本發明化合物可使用以下所述方法，伴隨熟習本技藝者已知之合成有機化學技藝中已知之合成方法或其變化合成。該方法包含(但不限)以下所述。本文中所列之所有參考均併入本文中供參考。

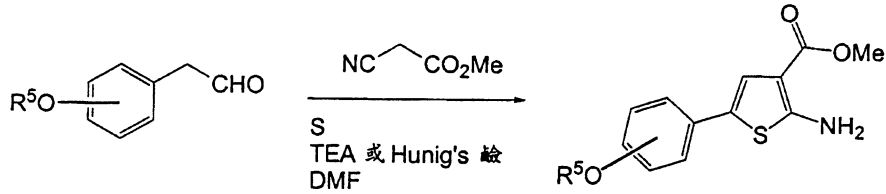
本發明之新穎化合物可使用可使用本文中所述之反應及技術製備。該反應可在所用試劑及物質適用之溶劑中進行，且適用於欲作用之轉換。而且，以下所述合成方法之敘述中，需了解所有被提出之反應條件，包含溶劑之選擇、反應氣體、反應溫度、實驗期間及試驗程序係選擇對反應為標準之條件，且應被熟習本技藝者輕易的了解。熟習有機合成技藝者了解各部分分子中存在之官能度必須與提出之試劑及反應相符。對於與反應條件不符之取代基之該限制將為熟習本技藝者輕易了解，且必須使用其他方法。

本文中之實例所用之起始物質為市售或可由標準方法自已知物質輕易的製備。例如以下反應為本文中所用部分起說明物質之製備及實例之說明，但並非限制用。

製備本發明化合物之一般程序如下：

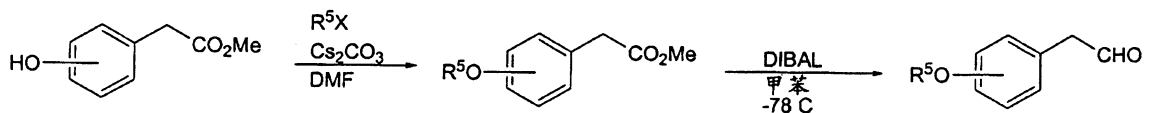
該程序之第一程序係自共用之中間物開始。該中間物2-

胺基噻吩核係藉由一液型 Gewald 合成，由氰基甲基乙酸酯與各種苯醛及元素硫在鹼性條件下反應製備，如以下反應圖 1 所示。



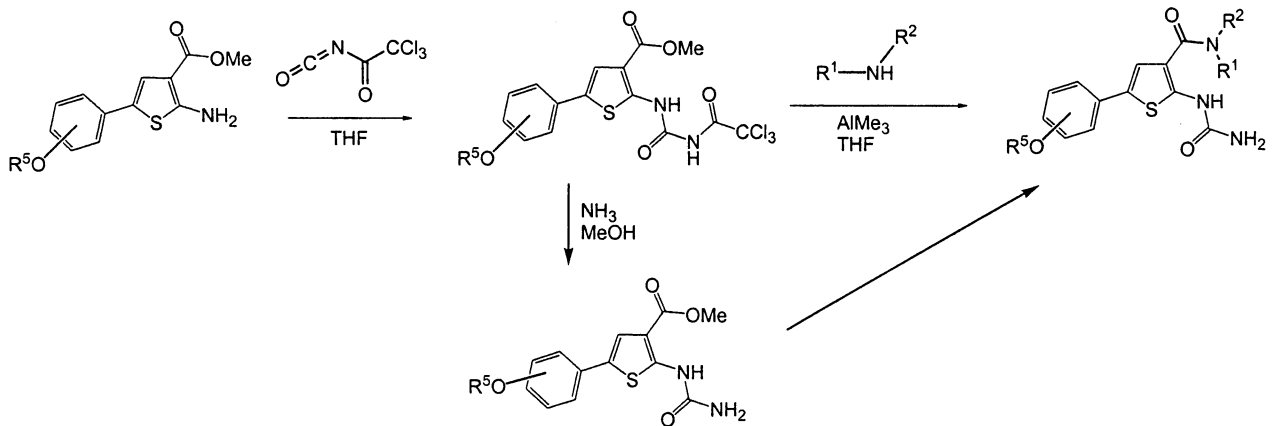
反應圖 1

若非外購，則相對應之苯醛可使用反應圖 II 中所述部分或全部轉換合成。



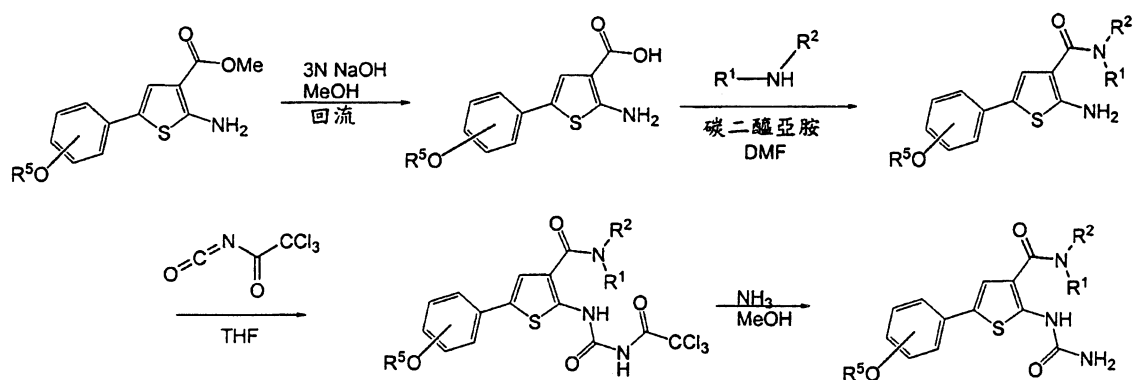
反應圖 II

式 (I) 化合物可接著由下述反應圖 III-IX 中之一般合成方法合成。反應圖 III 中所示之第一種一般方法包含由經三氯乙醯基-保護或游離之尿素與胺基鋁酸鹽有機金屬錯合物反應之 Weinreb 醯胺之形成。



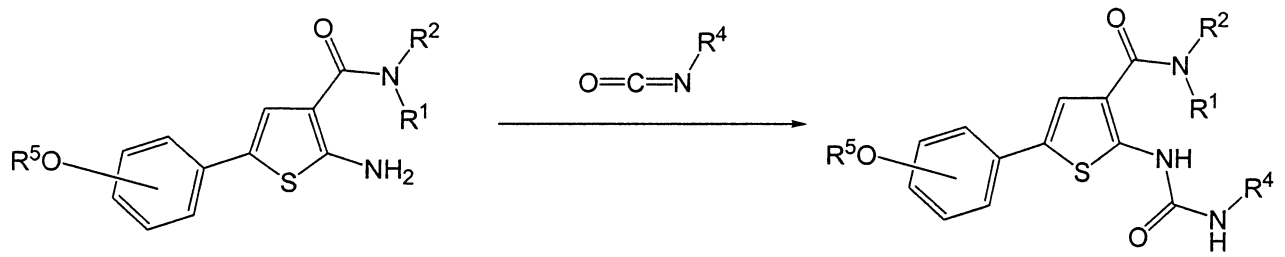
反應圖 III

產生類似化合物之另一種方法敘述於反應圖IV中。該一般路徑使用由反應圖III製備之相同起始2-氨基噻吩酯，但醯胺鍵之形成係由相對應之羧酸與各種胺反應執行。在執行有機合成技藝及受該訓練者極熟習之標準偶合方法下，可使用各種偶合劑進行該轉換，包含EDCI、DIC、BOP、及HATU。接著使用與三氯乙醯基異氰酸酯反應，接著於甲醇中以氨斷鏈之簡易二步驟反應進行最終一級尿素之製備。

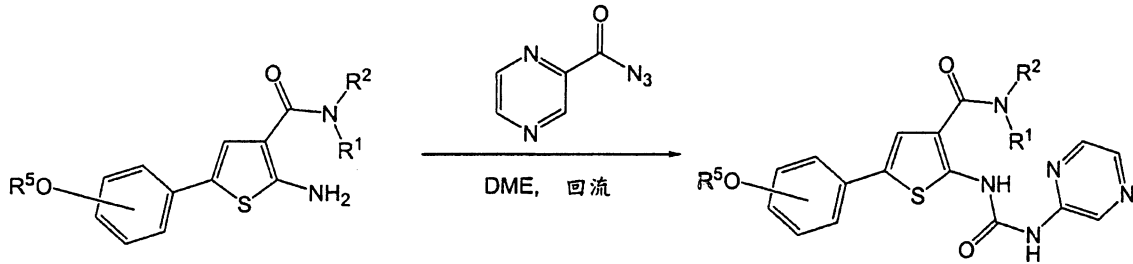


反應圖IV

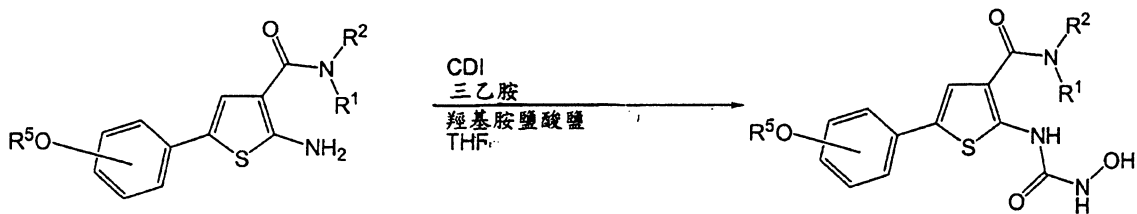
如反應圖V-VII中所示，反應圖IV中產生尿素之前形成之醯胺產物可用作形成各種經取代尿素(其中R⁴不為氫)之共用中間物。與異尿氰酸酯、醯基疊氮化物(尤其是吡啶醯基疊氮化物)或羰基二咪唑及胺(尤其是羥基胺鹽酸鹽)之反應會導致各種經取代二級尿素(其中R⁴係選自OH、視情況取代之碳環基、視情況取代之雜環基或視情況取代之C₁₋₆烷基)之產生。



反應圖 V

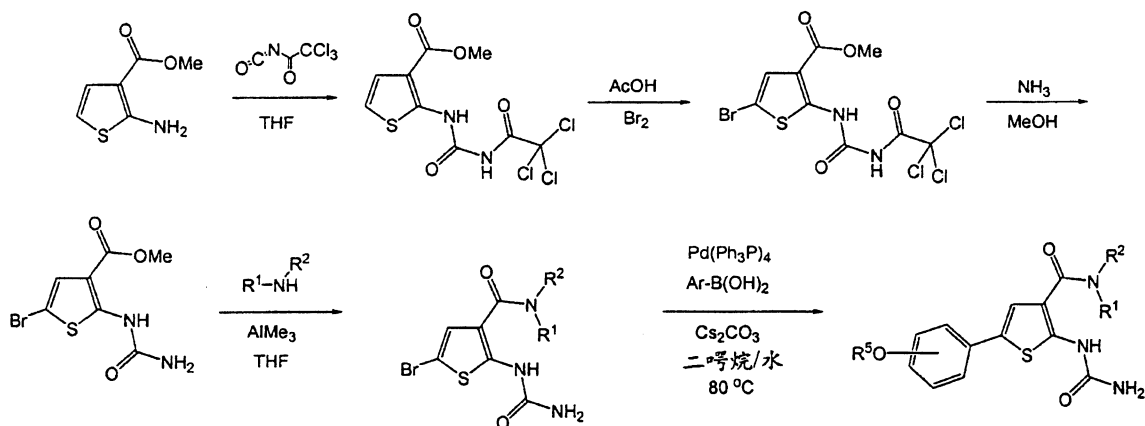


反應圖 VI



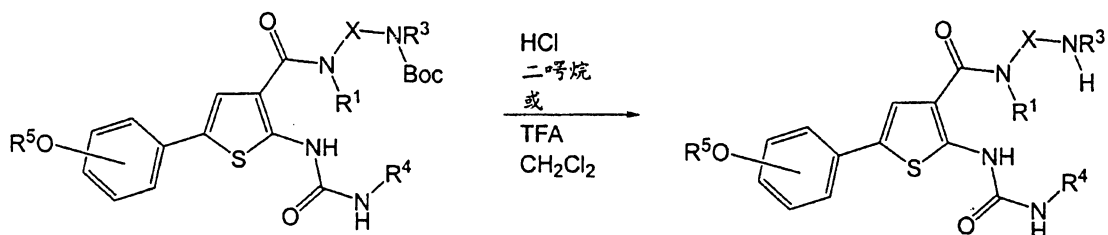
反應圖 VII

本發明中存在之額外產生製程包含改善式(I)一般化合物之結構。使用5-溴噻吩中間物之Suzuki偶合作為主要轉換之方法示於反應圖VIII中。該方法可使合成中增加之差異延後，且與有機合成之平行組合方法一致。市售2-氨基-噻吩-3-羧酸甲酯係經保護成三氯乙醯基尿素，接著於乙酸中，在5-位置處以溴選擇性溴化。在甲醇中以氬移除保護基，接著經Weinreb醯胺化，獲得共用之中間物。再使用標準Suzuki反應條件，最後產生目標化合物。



反應圖 VII

若由上述方法或反應圖之任一種產生之最終化合物在分子上之任何位置存在之氮(尤其是胺基甲酸酯)或氧(尤其是醚或酯)上具有保護基,則可使用移除之標準方法產生最終化合物。反應圖 IX 中所示為用於使第三丁氧基羰基胺基甲酸酯去保護,獲得如相對應鹽酸鹽或三氟乙酸鹽之二級胺產物($R^2 = \text{XNHR}^3$)。甲基醚斷鏈成酚(未顯示)係在二氯甲烷中,藉由與三溴化硼反映進行。此二方法為受過有機合成技藝訓練者所熟習。



IX

IX

表 1

IUPAC命名	實例	LCMS(M+1, ES 或APCI偵測)	¹ H NMR(d ₆ -DMSO 除非另有說明)	合成方法 (反應圖)
3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	1	560	MeOD; 7.55(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.05(d, 2H), 4.35(m, 2H), 3.90(m, 3H), 3.60(m, 2H), 3.30(m, 4H), 2.95(dd, 2H), 2.10(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.35(t, 6H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	2	460		III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	3	460		III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	4	375	1.76-1.49 (m, 2H), 1.93 (brs, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.22 (brd, 1H), 3.31 (brd, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (brs, 1H), 6.97 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.58 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=7.33 Hz), 8.65 (brs, 2H), 10.81 (s, 1H)	III
3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	5	560	MeOD; 7.65(d, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.20(s, 1H), 6.90(d, 1H), 4.35(m, 2H), 3.90(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.30(m, 4H), 3.00(m, 2H), 2.10(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.50(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.40(t, 6H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	6	460	MeOD; 7.52(d, 2H), 7.49(s, 1H), 7.01(d, 2H), 4.35(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.48(m, 1H), 3.42(m, 2H), 3.33(q, 4H), 3.13(m, 2H), 2.14(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.35(t, 6H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3R)-吡啶因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	7	389	CDCl ₃ ; 11.30(br s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.05(d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.85(d, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.20(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.70(m, 3H), 1.50 (m, 1H)	III

N-(3-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-噻吩基)尿素三氟乙酸鹽；	8	460	MeOD; 7.43(d, 2H), 6.93(d, 2H), 6.92(s, 1H), 4.33(m, 2H), 4.27(dd, 2H), 3.52(dd, 2H), 3.32(m, 1H), 3.24(q, 4H), 3.02(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.47(m, 2H), 1.27(t, 6H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-[3-(經基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	9	483	MeOD; 7.61(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.47(d, 2H), 7.23(t, 1H), 7.03(dd, 1H), 6.93(d, 2H), 4.52(s, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.31(dd, 2H), 3.24(q, 4H), 1.27(t, 6H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	10	460	MeOD; 7.62(s, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.24(m, 1H), 7.13(m, 1H), 6.87(m, 1H), 4.35(dd, 2H), 3.59(dd, 2H), 3.46(m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.31(q, 4H), 3.10(m, 2H), 2.16(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.34(t, 6H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-(2-胺基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	11	335	MeOD; 7.38(d, 2H), 7.36(s, 1H), 6.82(d, 2H), 3.70(s, 3H), 3.57(dd, 2H), 3.10(dd, 2H),	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	12	375	1.70 (m, 2H), 1.99 (d, 2H, J=12.88 Hz), 3.01 (q, 2H, J=11.03 Hz), 3.35 (d, 2H, J=12.38 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.01 (brs, 1H), 6.97 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.63 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J=7.07 Hz), 8.43 (d, 1H, J=9.10 Hz), 8.65 (d, 1H, J=8.59 Hz), 10.91 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	13	454	MeOD; 9.51(s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.51(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.93(m, 1H), 7.35(t, 1H), 7.29(m, 2H), 6.93(m, 1H), 4.45(dd, 2H), 3.67(dd, 2H), 3.39(q, 4H), 1.42(t, 6H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；	14	389	1.76 (q, 2H), 2.04 (d, 2H, J=12.38 Hz), 2.77 (brd, 3H), 3.08 (q, 2H), 3.48 (d, 2H, J=11.62 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.45 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.63 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J=7.33 Hz), 9.62 (brs, 1H), 10.91 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吲庚因-3-基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	15	403	CDCl ₃ ; 11.35(br s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.15(d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90(d, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.20(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.40(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.50-2.00 (m, 6H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基	16	483	MeOD; 7.84(s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.35(t, 2H), 7.32(m, 1H), 7.22(m, 1H), 7.16(dd, 1H),	III

胺基)乙氧基]苯基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；			6.92(m, 1H), 4.65(s, 2H), 4.41(dd, 2H), 3.63(dd, 2H), 3.37(q, 4H), 1.40(t, 6H)	
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	17	446	MeOD; 7.46(d, 2H), 7.16(s, 1H), 6.95(d, 2H), 4.28(dd, 2H), 3.89(m, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.53(dd, 2H), 3.28(q, 4H), 2.30(m, 1H), 2.06(m, 1H), 1.29(t, 6H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡啉-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	18	454	MeOD; 9.59(s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.00(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.59(d, 2H), 7.07(d, 2H), 4.41(dd, 2H), 3.65(dd, 2H), 3.38(q, 4H), 1.40(t, 6H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	19	389	CDCl ₃ ; 11.25(br s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.15(s, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.90(m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.25(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.40-2.80 (m, 4H), 2.30(s, 3H), 2.20(m, 1H), 1.50-1.90 (m, 3H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	20	446	MeOD; 7.40(s, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.20(s, 1H), 6.93(m, 1H), 4.42(dd, 2H), 4.01(m, 3H), 3.83 (m, 2H), 3.65(dd, 2H), 3.37(q, 4H), 2.44(m, 1H), 2.18(m, 1H), 1.40(t, 6H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；	21	389	1.22 (dd, 1H, J ₁ =12.38 Hz, J ₂ =2.53 Hz), 1.57 (d, 1H, J=13.14 Hz), 1.78 (brt, 2H), 1.95 (brs, 1H), 2.60 (q, 1H, J=11.37), 2.78 (q, 1H, J=10.61 Hz), 3.09 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.58 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.30 (brt, 1H), 8.57 (brs, 1H), 10.92 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	22	361		III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	23	361		III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(4-甲氧基	24	363	MeOD; 7.37(d, 2H), 7.35(s, 1H), 6.80(d, 2H), 3.69(s, 3H), 3.64(m, 2H), 3.29(m, 2H), 2.91(s, 6H)	III

苯基)噻吩-3-甲醯胺；				
2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	25	391		III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吲庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	26	389	δ 10.9, s, 1H; δ 9.58, br s, 1H; δ 9.29, br s, 1H; δ 8.39, d, 1H; δ 7.82, s, 1H; δ 7.48, d, 2H; δ 6.96, d, 2H; δ 4.36, m, 1H; δ 3.77, s, 3H; δ 3.29, m, 1H; δ 3.20, m, 2H; δ 3.07, m, 1H; δ 1.98, m, 1H; δ 1.84, m, 4H; δ 1.59, m, 1H	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	27	375	1.52 (m, 2H), 1.76 (brs, 1H), 1.89 (brs, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.99 (t, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.95 (brs, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 10.90 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；	28	389	1.06 (m, 2H), 1.62 (d, 3H, J=10.11 Hz), 2.95 (d, 2H, J=12.13 Hz), 3.11 (t, 2H, J=5.68 Hz), 3.76 (s, 3H), 6.90 (d, 1H, J=8.59 Hz), 6.96 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.61 (s, 1H), 8.14 (t, 1H, J=5.43 Hz), 10.99 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡咯啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；	29	361	2.02 (brt, 2H, J=5.81 Hz), 2.22 (dd, 2H, J1=13.52 Hz, J2=6.69 Hz), 3.21 (dd, 1H, J1=13.77 Hz, J2=6.95 Hz), 3.68 (brs, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (brs, 1H), 6.96 (brm, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.50 (d, 2H, J=8.84 Hz), 8.16 (brs, 1H), 10.31 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	30	403	11.0(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.45(d, 2H), 6.95(d, 2H), 6.90(br s, 2H), 3.90(m, 1H), 3.75(s, 3H), 2.85(dd, 2H), 2.30(m, 2H), 1.80(m, 3H), 1.70(m, 1H), 1.50(m, 1H), 13.0(m, 1H), 1.0(t, 3H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-1-乙基吲庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	31	417	11.0(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.45(d, 2H), 6.95(d, 2H), 6.90(br s, 2H), 4.05(m, 1H), 3.75(s, 3H), 2.75(m, 1H), 2.40-2.70(m, 5H), 1.85(m, 1H), 1.40-1.75(m, 5H), 0.95(t, 3H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	32	361		III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	33	361		III

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲酰胺；	34	375		III
(3S)-3-{[(2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基]胺基}吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；	35	481		III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲酰胺；	36	375		III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	37	465	1.75 (m, 2H), 2.08 (d, 2H, J=13.39 Hz), 3.10 (m, 2H), 3.43 (d, 2H, J=11.62 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.31 (d, 2H, J=4.55 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.49 (brs, 5H, J=2.27 Hz), 7.61 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, J=6.82 Hz), 9.65 (brs, 1H), 10.89 (s, 1H)	III
3-{[2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；	38	475	1.39 (s, 9H), 1.46-1.97 (bm, 4H), 2.72 (t, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.95 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	39	494		III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	40	451		III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-吡啶-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	41	347		III

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(2S)-吡咯啉-2-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；	42	375	1.71 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 3.33-3.11 (m, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (t, 1H, J=5.81 Hz), 8.52 (brs, 1H), 9.15 (brs, 1H), 10.79 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	43	369	3.78 (s, 3H), 7.01 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.70 (brs, 2H), 10.62 (s, 1H), 10.68 (brs, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	44	404	2.06 (m, 4H), 2.34 (brs, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.55 (s, 1H), 8.10 (t, 1H, J=5.68 Hz), 10.95 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	45	403	1.37 (s, 2H), 1.48 (s, 4H), 2.37 (brs, 4H), 2.42 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.94 (brs, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 8.11 (t, 1H), 10.96 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	46	401		III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-羥基乙基)-5-(4-羥基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	48	322	3.06(t, 1H), 3.5(m, 2H), 6.54(bs, 1H), 6.78-6.97(m, 4H), 7.33(m, 2H), 7.49(s, 1H), 8.34(m, 1H), 9.56(s, 1H), 10.94(s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-(反式-4-羥基環己基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	49	390	1.10-1.45 (dq, 4H), 1.85 (t, 4H), 3.40 (brs, 1H), 3.71 (brm, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.56 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 11.03 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	50	383	3.17 (t, 2H, J=6.44 Hz), 3.64 (m, 2H), 6.77 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J=6.32 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.83 (d, 2H, J=6.06 Hz), 10.79 (s, 1H)	III

2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	52	525	1.34-1.58 (m, 2H), 1.75 (t, 2H, J=14.02 Hz), 1.98 (brs, 1H), 2.01 (d, 1H), 2.80 (m, 3H), 3.48 (d, 2H, J=8.59 Hz), 3.73 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 6.63 (dd, 2H, J1=8.34 Hz, J2=4.80 Hz), 6.90 (brs, 1H), 6.95 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.21 (t, 2H), 7.45 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.46 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, J=7.58 Hz), 11.00 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	54	397	3.12 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.97 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 10.84 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-羧基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	55	383	3.17 (t, 2H, J=6.44 Hz), 3.64 (m, 2H), 6.77 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J=6.32 Hz), 8.27 (s, 1H), 8.83 (d, 2H, J=6.06 Hz), 10.79 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	56	397	2.99 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.97 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲酰胺；	58	431	1.44 (s, 12H), 1.63 (t, 2H), 1.95 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.34 (brs, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 9.06 (bd, 1H), 10.92 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(2-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲酰胺；	59	375		III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)噻吩-3-甲酰胺；	60	376	1.52(m,1H), 1.77(m,3H), 3.25(m,2H), 3.72(m,1H), 3.71(s,3H), 3.93(m,2H), 6.91(bd,4H,J=8.84Hz), 7.39(d,2H,J=8.59Hz), 7.59(s,1H), 8.17(bs,1H), 10.91(s,1H)	III
(3R)-3-{{2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基}羰基}胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；	62	475	1.38 (s, 9H), 1.47-1.99 (brm, 6H), 3.56 (brm, 2H), 3.74 (brm, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.96 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.77 (d, 1H, J=7.58 Hz), 10.96 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)噻吩-3-甲酰胺；	63	383	3.76 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (dt, 1H), 8.46 (bdd, 1H), 8.56 (bd, 1H), 8.77 (t, 1H)	III
3-({2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)噻吩-3-甲酰胺}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；	64	447	1.39 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 4.13 (t, 2H, J=7.83 Hz), 4.61	III

基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁酯；			(m, 1H), 6.97 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.60 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=6.82 Hz), 10.82 (s, 1H)	
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩-3-甲酰胺；	65	383		III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)噻吩-3-甲酰胺；	67	364	1.76 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.15 (brs, 1H), 10.97 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]噻吩-3-甲酰胺；	68	402		III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-噻吩基甲基)噻吩-3-甲酰胺；	69	388	3.76 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 10.92 (s, 1H)	III
N-[3-(1,4-二吡啶因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]尿素；	70	375	7.50 d J=8.8 Hz 2H, 7.09 s 1H, 6.95 d J=8.8 Hz 2H, 3.86 s 3H, 1.23-1.35 m 6H.	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	71	350	3.27 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 6.97 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.15-8.26 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羟基苯基)-N-(2-噻吩甲基)噻吩-3-甲酰胺；	72	374	4.61 (d, 2H, J=5.81 Hz), 6.77 (d, 2H, J=8.59 Hz), 6.96 (dd, 2H, J1=5.05 Hz, J2=3.54 Hz), 7.02 (d, 1H, J=3.03 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.34 Hz), 7.38 (d, 1H, J=5.05 Hz), 7.53 (s, 1H), 8.77 (t, 1H, J=5.81 Hz), 9.53 (s, 1H), 10.89 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-N-{2-[(2-咪喃基甲基)硫代]乙基}-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	74	432	2.61 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.81 (d, 2H), 6.29 (d, 1H, J=3.03 Hz), 6.38 (dd, 1H, J1=3.03 Hz, J2=1.77 Hz), 6.97 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.55 (s, 1H), 7.57 (brs, 1H), 8.31 (t, 1H, J=5.68 Hz), 9.10 (t, 1H, J=4.93 Hz), 10.92 (s, 1H)	III
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羟基苯基)-N-[2-(2-噻吩)乙基]噻吩-3-甲酰胺；	75	388	3.50(m,2H), 3.80(m,2H), 6.54(bs,1H), 6.78-7.34(m,7H), 7.49(s,1H), 8.34(m,1H), 9.56(s,1H), 10.94(s,1H)	III
N-(3-[(4-胺基吡啶-1-基)羰基]-5-{3-[2-(二	76	460	MeOD; 7.24(dd, 1H), 7.16(dd, 1H), 7.08(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.83(dd, 1H), 4.34(m, 2H), 4.30(dd, 2H),	III

乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-噻吩)尿素三氟乙酸鹽；			3.53(dd, 2H), 3.32(m, 1H), 3.27(q, 4H), 3.04(m, 2H), 1.99(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.28(t, 6H)	
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；	77	389	1.22 (dd, 1H, J1=12.38 Hz, J2=2.53 Hz), 1.57 (d, 1H, J=13.14 Hz), 1.78 (brt, 2H), 1.95 (brs, 1H), 2.60 (q, 1H, J=11.37), 2.78 (q, 1H, J=10.61 Hz), 3.09 (m, 1H), 3.25 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.58 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 8.30 (brt, 1H), 8.57 (brs, 1H), 10.92 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)噻吩-3-甲醯胺；	78	423		III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-(1,3-苯并二呋茂-5-基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	79	426	3.76 (s, 3H), 4.36 (d, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 10.94 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	80	412	3.74(s,3H), 3.78(s,3H), 4.44(d,2H,J=5.56Hz), 6.82(m,1H), 6.91(m,2H), 6.98(d,2H,J=8.59Hz), 7.25(t, 2H, J=7.83), 7.46(d,2H,J=8.59Hz),7.66(s,1H), 8.71(s,1H), 10.95(s,1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	81	456	3.73(s,3H), 3.74(s,3H), 3.77(s,3H), 4.40(d,2H,J=5.56Hz), 6.92(m,7H), 7.45(d,2H,J=8.84Hz), 7.66(s,1H), 8.64(bs,1H), 10.97(s,1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(5-甲基-2-咪喃基)甲基]噻吩-3-甲醯胺；	84	386	2.22 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.38 (d, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.57 (t, 1H), 10.93 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；	85	383	3.77 (s, 3H), 4.69 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.96 (t, 1H), 10.76 (s, 1H)	III

2-[(氨基羰基)胺基]-N-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	86	400		III
4-([2-[(氨基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；	88	475		III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-(2-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	89	412	3.78(s,3H), 3.83(s,3H), 4.45(bd,2h,J=5.56Hz), 6.97(m,5H), 7.23(m,2H), 7.47(d,2H,J=8.84), 7.71(s,1H), 8.55(bt,1H), 10.97(s,1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-苯氧基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	90	412	3.56-3.7 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 6.85-7.05 (m, 5H), 7.28 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.38 (brs, 1H), 10.93 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-2-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	93	397	3.00 (t, 2H, J=7.45 Hz), 3.61 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.97 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.22 (dd, 1H, J1=6.95 Hz, J2=5.18 Hz), 7.27 (d, 1H, J=7.83 Hz), 7.43 (d, 2H, J=8.59 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.70 (dt, 1H, J1=7.58 Hz, J2=1.77 Hz), 8.27 (t, 1H, J=5.56 Hz), 8.51 (d, 1H, J=4.55 Hz), 10.97 (s, 1H)	III
4-([2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；	94	475		III
2-[(氨基羰基)胺基]-N-(4-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	95	412	3.72 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 10.95 (s, 1H)	III
2-[(氨基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲酰胺三氟乙酸鹽；	110	460	MeOD; 7.55(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.05(d, 2H), 4.35(dd, 2H), 4.25(m, 1H), 3.60(dd, 2H), 3.50(m, 1H), 3.30(m, 5H), 2.95(dd, 2H), 2.10(dd, 2H), 1.80(m, 2H), 1.35(t, 6H)	IV

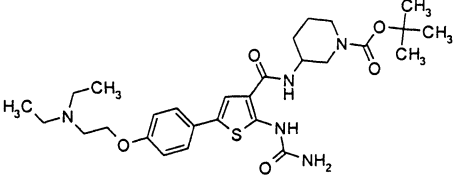
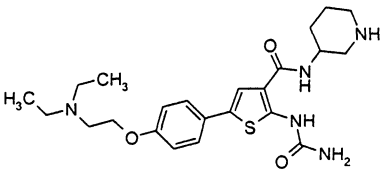
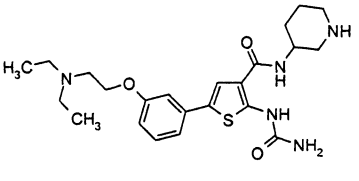
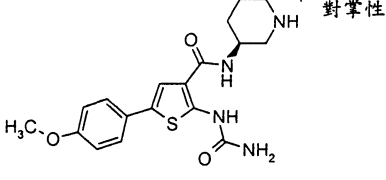
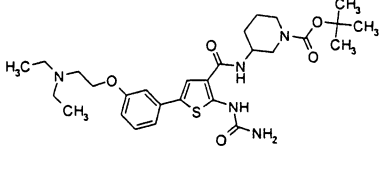
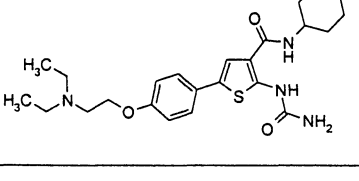
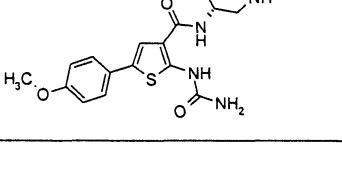
2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	111	460	MeOD; 7.55(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.05(d, 2H), 4.35(dd, 2H), 4.25(m, 1H), 3.60(dd, 2H), 3.50(m, 1H), 3.30(m, 5H), 2.95(dd, 2H), 2.10(dd, 2H), 1.80(m, 2H), 1.35(t, 6H)	IV
(3S)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	112	560	MeOD; 7.55(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.05(d, 2H), 4.35(dd, 2H), 3.60-3.90(m, 3H), 3.60(dd, 2H), 3.30(m, 4H), 2.95(m, 2H), 1.90(dd, 2H), 1.55(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.35(t, 6H)	IV
2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吲庚因-3-基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	113	474	10.85(s, 1H), 9.50(br s, 1H), 9.10(br s, 1H), 8.95(br s, 1H), 8.20(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.05(d, 2H), 6.95, (br s, 2H), 4.35(dd, 2H), 4.25(m, 1H), 3.50(dd, 2H), 3.10-3.40(m, 8H), 2.00(m, 1H), 1.80(m, 4H), 1.55(m, 1H), 1.25(t, 6H)	IV
(3R)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	114	560	MeOD; 7.45(d, 2H), 7.35(s, 1H), 6.90(d, 2H), 4.25(dd, 2H), 3.60-3.90(m, 3H), 3.50(dd, 2H), 3.20(m, 5H), 2.85(s, 1H), 1.80(dd, 2H), 1.45(m, 2H), 1.35(s, 9H), 1.25(t, 6H)	IV
N-[3-{[(3S)-3-胺基吲庚因-1-基]羰基}-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]尿素鹽酸鹽；	115	389	9.65 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.10(s, 1H), 6.90(d, 2H), 6.75 (br s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.0 (m, 1H), 1.00-1.80 (m, 5H)	IV
2-({[(2,5-二甲氧基苯基)-胺基羰基]胺基}-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺	116	511	11.28 s 1H, 9.65 bs 1H, 9.08 bs 1H, 8.43 s 1H, 7.90 s 1H, 7.46 d J = 8.7 Hz 2H, 6.83 d J = 8.8 Hz 2H, 6.65 d J = 8.8 Hz 1H, 6.43 - 6.47 m 1H, 4.35 bs 1H, 3.76 s 3H, 7.73 s 3H, 3.54 s 3H, 3.24 - 3.45 m 2H, 2.81 bs 2H, 2.44 bs 4H.	V
5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-[[吡啶-2-基胺基]羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	120	524	1.21 (t, 6H), 2.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 3.43 (m, 6H), 4.31 (t, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)	VI

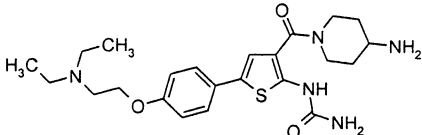
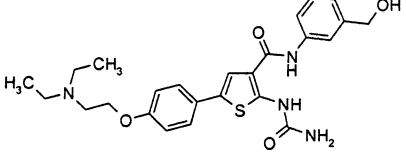
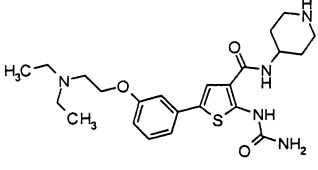
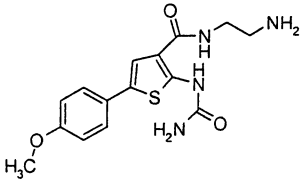
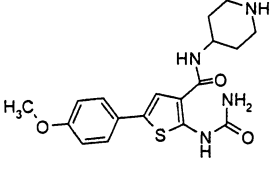
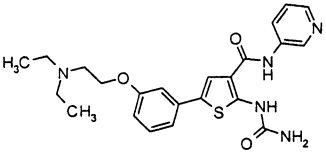
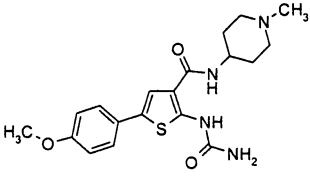
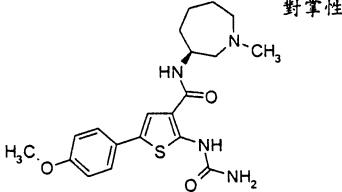
5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	121	524	1.25 (t, 6H), 2.02 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.43 (m, 6H), 4.34 (t, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (dx, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.32 (m, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.92 (s, 1H)	VI
5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-4-基-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺；	122	538): 0.95 (t, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 3.00 (m, 12H), 3.18 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)	VI
N-[(3S)-吡啶因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	123	467	δ 12.6, br s, 1H; δ 10.9, s, 1H; δ 9.55, br s, 1H; δ 9.24, br s, 1H; δ 8.88, s, 1H; δ 8.49, d, 1H; δ 8.35, dd, 1H; δ 8.29, d, 1H; δ 7.92, s, 1H; δ 7.54, d, 2H; δ 6.99, d, 2H; δ 4.42, m, 1H; δ 3.33, m, 1H; δ 3.23, m, 2H; δ 3.10, m, 1H; δ 2.02, m, 1H; δ 1.85, m, 4H; δ 1.62, m, 1H	VI
5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	124	538	0.95 (t, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.78 (m, 4H), 3.00 (m, 12H), 3.18 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H)	VI
N-(2-胺基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺；	125	413	8.53 s 1H, 8.31-8.33 m 1H, 8.13 d J=2.8 Hz 1H, 7.42 d J=8.8 Hz 2H, 7.38 s 1H, 6.85 d J=8.8 Hz 2H, 3.72 s 3H.	VI
5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺；	126	538	0.95 (t, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.95 (s, 1H)	VI
5-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-4-基-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺；	127	453		VI
3-[(5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]-3-噻吩基)羰基]胺基]吡啶-1-基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	128	638	1.21 (t, 6H), 1.32 (s, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.38 (dx, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (bs, 1H), 10.92 (s, 1H)	VI

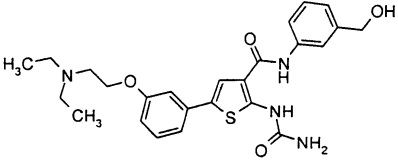
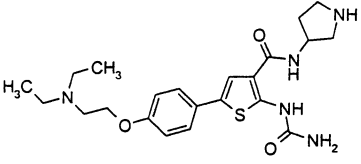
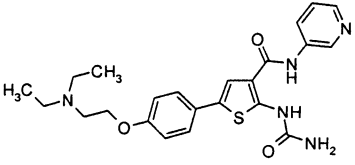
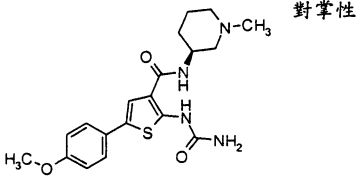
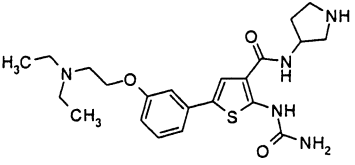
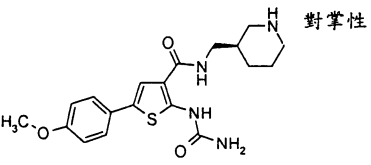
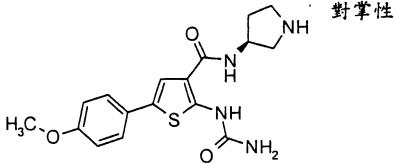
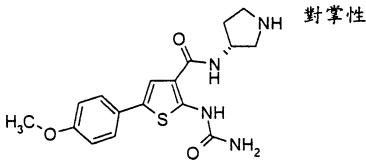
5-[4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-N-哌啶-4-基-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]噻吩-3-甲酰胺；	129	538	0.95 (t, 6H), 1.52 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.95 (s, 1H)	VI
5-(4-甲氧基苯基)-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲酰胺；	130	439		VI
N-[3-(1,4-二吡啶因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]-N'-吡啶-2-基尿素；	131	453	8.47 s 1H, 8.14-8.25 m 2H, 7.43 d J=8.8 Hz 2H, 7.06 s 1H, 7.85 d J=8.8 Hz 2H, 3.90 bs 2H, 3.79 t J=6.0 Hz 2H, 3.72 s 3H, 3.40 bs 2H, 2.10 bs 2H.	VI
N-[3-[(3-氨基吡咯啶-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]-N'-吡啶-2-基尿素；	132	439	11.97 bs 1H, 10.72 s 1H, 8.79 s 1H, 8.22-8.26 m 2H, 7.50 d J=8.6 Hz 2H, 8.04 bs 2H, 7.31 s 1H, 7.20-7.25 m 2H, 7.08 d J=8.3 Hz 1H, 7.00 t J=7.2 Hz 1H, 6.92 d J=8.6 Hz 2H, 3.72 s 3H, 2.11-2.19 m 1H, 3.80 bs 2H, 3.64 bs 2H.	VI
4-[[5-(4-甲氧基苯基)-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]-3-噻吩]羰基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；	133	553		VI
3-[[5-[4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-2-[[吡啶-2-基(氨基)羰基]胺基]-3-噻吩]羰基]胺基]哌啶-1-基甲酸第三丁酯；	134	638	1.18 (t, 6H), 1.32 (s, 9H), 1.72 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.92 (bs, 1H), 8.30 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (bs, 1H), 10.90 (s, 1H)	VI
5-[4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-2-(3-羧基-尿素)-噻吩-3-甲酸-(S)-哌啶-3-基酰胺；	136	476	δ 1.17 - 1.40 (m, 6 H) 1.54 - 1.81 (m, 2 H) 1.84 - 2.07 (m, 2 H) 2.76 - 2.99 (m, 2 H) 3.05 - 3.25 (m, 4 H) 3.41 - 3.61 (m, 4 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 4.29 - 4.42 (m, 1 H) 4.40 - 4.64 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 7.07 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 9.44 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H);	VII
2-[(氨基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡啶因-3-基]-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	137	389	10.90 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.56 (m, 1H).	VIII

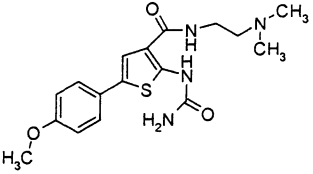
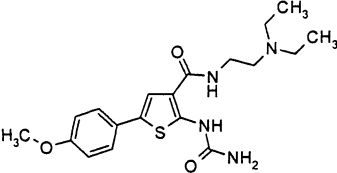
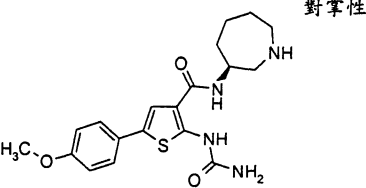
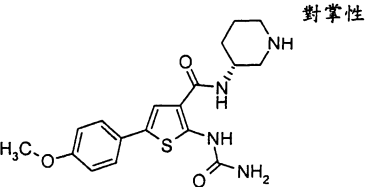
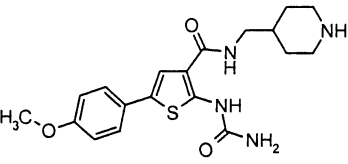
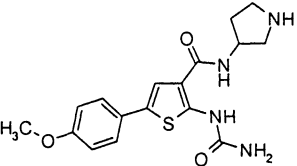
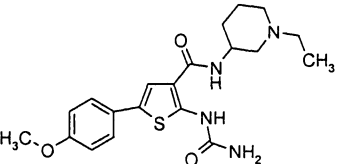
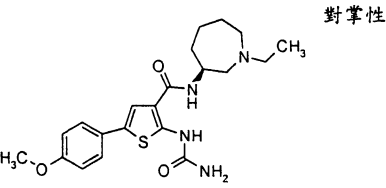
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(2-羥基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	138	361	10.85 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.29 (d, 2H), 8.31 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.82 (td, 1H), 6.91 (brs, 2H), 4.21 (brs, 1H), 3.26 (dd, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.88-1.618 (m, 4H).	VIII
2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	139	375	10.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (br, 2H), 6.84 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.97 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.69 (m, 2H).	VIII
2-[(胺基羰基)胺基]-5-[2-(苄基氧基)苯基]-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺。	140	451	δ 10.8 (s, 1H), 8.63 (brs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.95 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 5H).	VIII

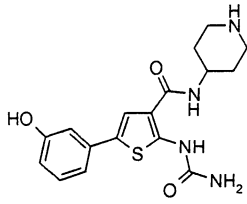
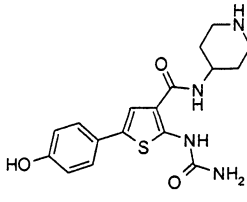
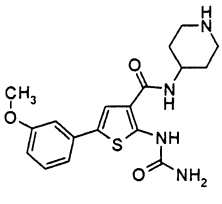
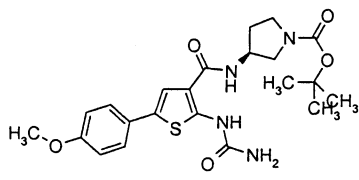
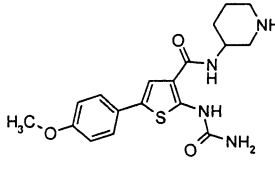
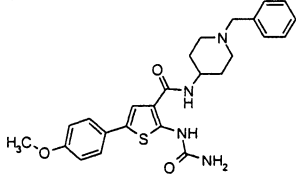
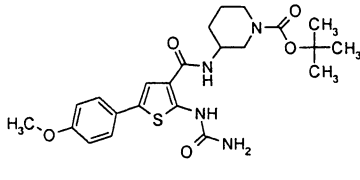
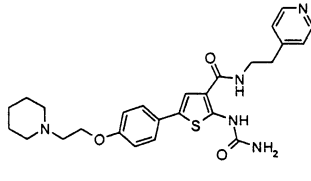
表 2

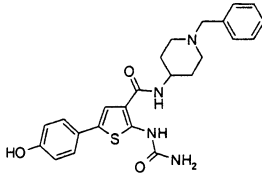
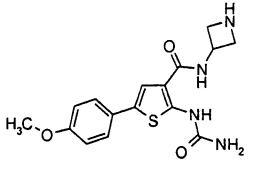
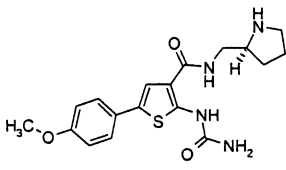
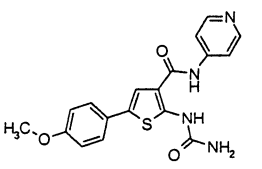
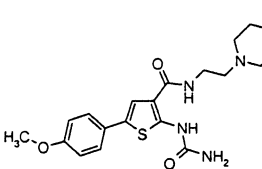
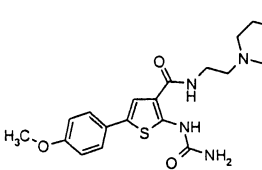
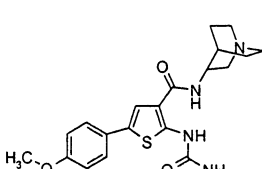
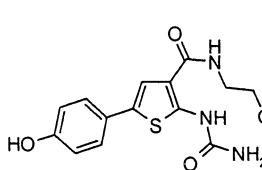
結構	IUPC 命名	M.W. (克/莫耳)	實例
	3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	559.7	1
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	459.6	2
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	459.6	3
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	374.5	4
	3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	559.7	5
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	459.6	6
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3R)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	388.5	7

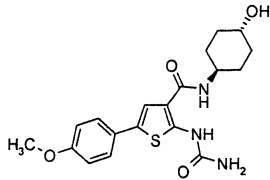
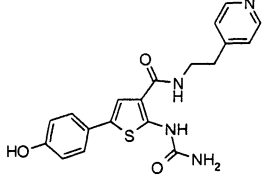
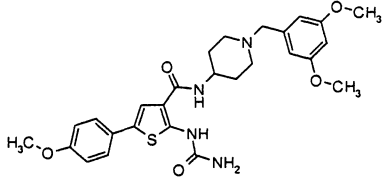
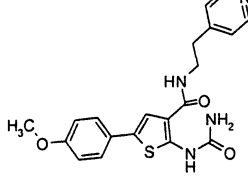
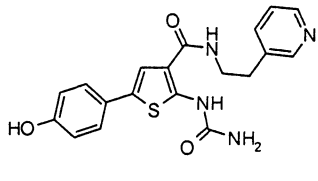
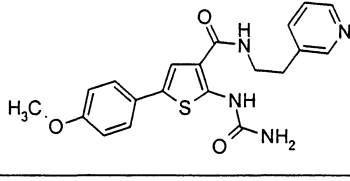
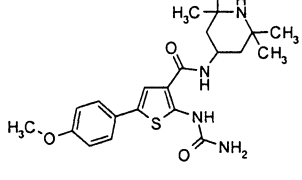
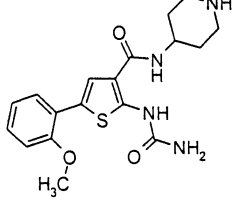
	<p>N-(3-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-噻吩基)脲素三氟乙酸鹽；</p>	459.6	8
	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	482.6	9
	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	459.6	10
	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-N-(2-氨基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；</p>	334.4	11
	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；</p>	374.5	12
	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	453.6	13
	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；</p>	388.5	14
 <p style="text-align: right;">對掌性</p>	<p>2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；</p>	402.5	15

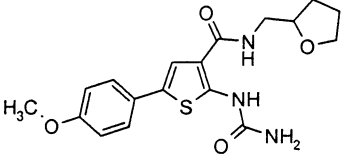
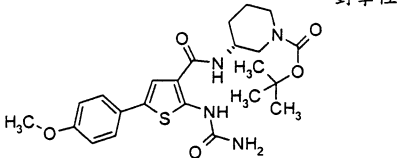
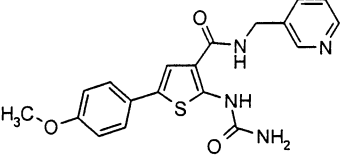
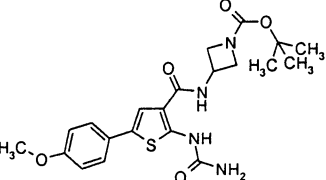
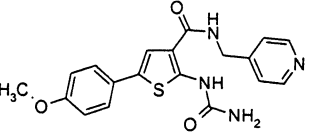
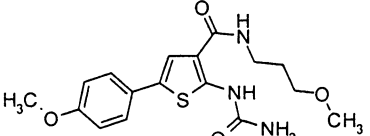
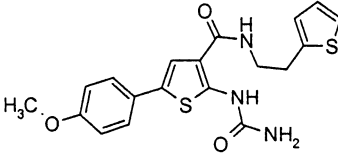
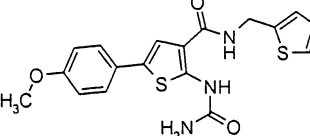
	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	482.6	16
	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	445.6	17
	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	453.6	18
 <p>對掌性</p>	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；</p>	388.5	19
	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；</p>	445.6	20
 <p>對掌性</p>	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；</p>	388.5	21
 <p>對掌性</p>	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；</p>	360.4	22
 <p>對掌性</p>	<p>2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；</p>	360.4	23

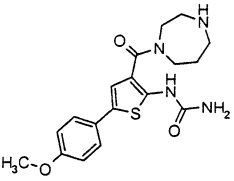
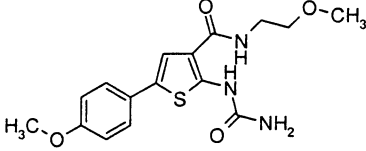
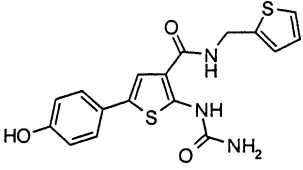
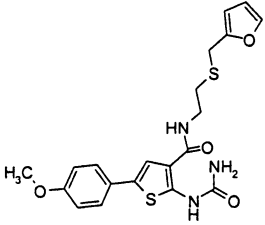
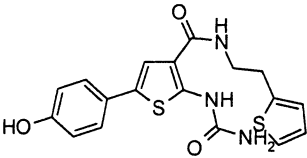
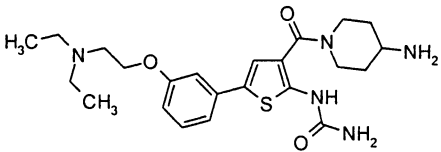
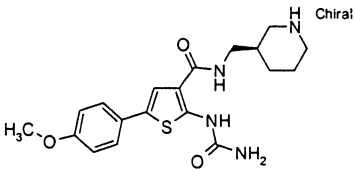
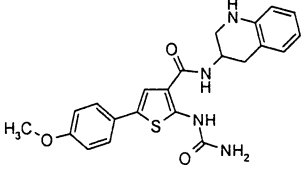
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	362.4	24
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	390.5	25
 對掌性	2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	388.5	26
 對掌性	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	374.5	27
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(哌啶-4-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；	388.5	28
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡咯啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；	360.4	29
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	402.5	30
 對掌性	2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-1-乙基吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	416.5	31

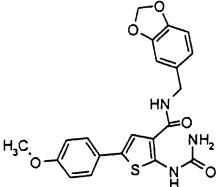
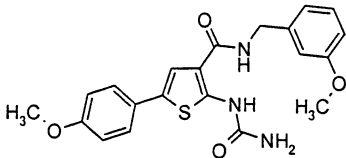
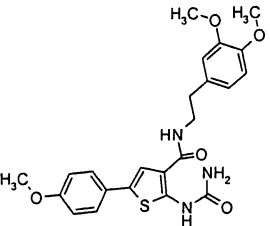
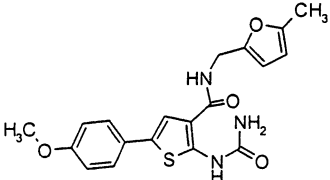
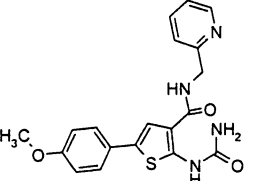
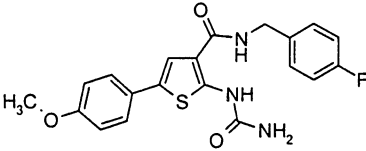
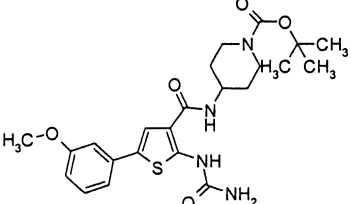
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	360.4	32
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	360.4	33
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	374.5	34
 對掌性	(3S)-3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基]胺基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；	460.6	35
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；	374.5	36
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	464.6	37
	3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；	474.6	38
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	493.6	39

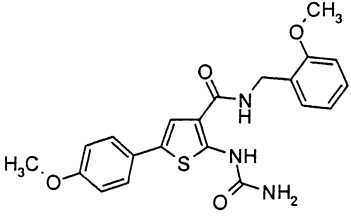
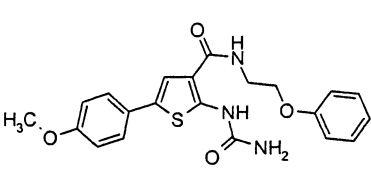
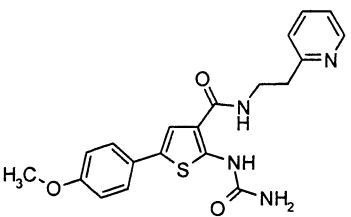
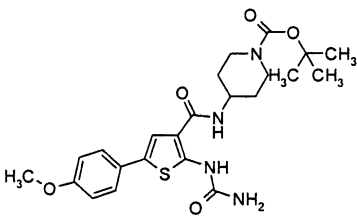
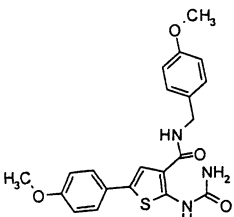
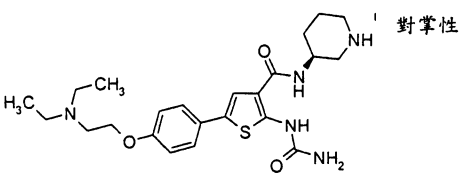
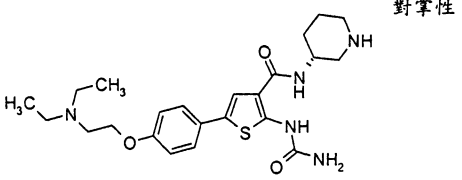
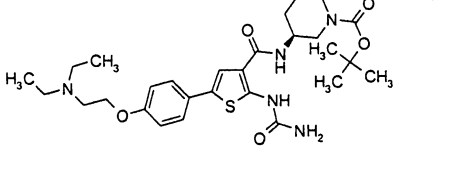
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	450.6	40
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-吡丁啶-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	346.4	41
 對掌性	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；	374.5	42
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；	368.4	43
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	403.5	44
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	402.5	45
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	400.5	46
	2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-羥基乙基)-5-(4-羥基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	321.4	48

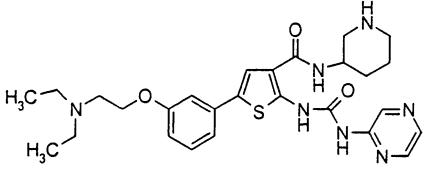
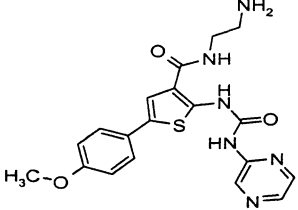
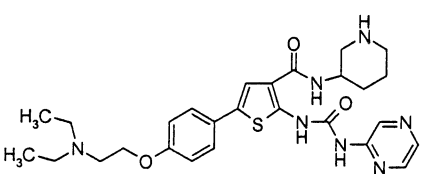
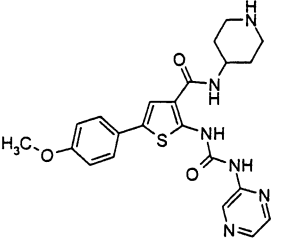
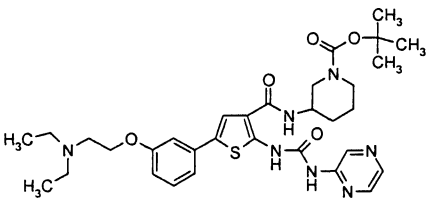
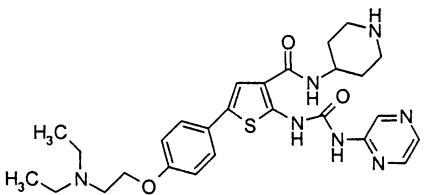
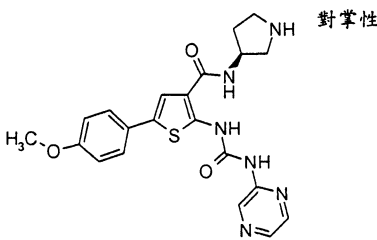
	2-[(氨基羰基)胺基]-N-(反式-4-羟基环己基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	389.5	49
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-羟基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	382.4	50
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	524.6	52
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	396.5	54
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-羟基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	382.4	55
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲酰胺；	396.5	56
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲酰胺；	430.6	58
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(2-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲酰胺；	374.5	59

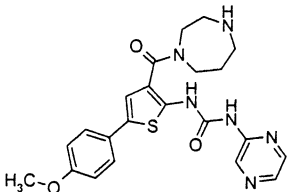
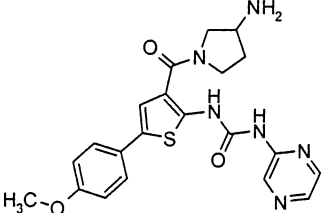
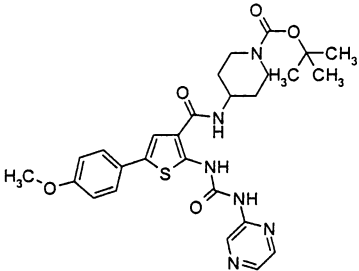
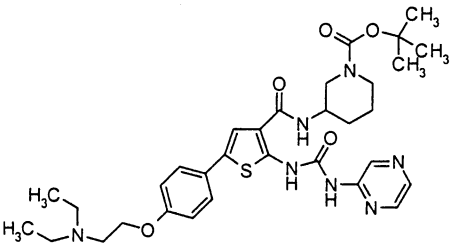
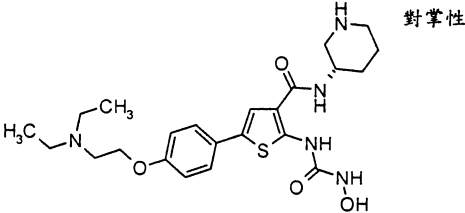
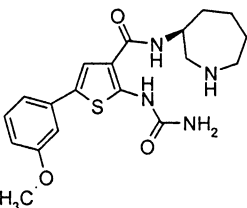
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(四氫咪喃-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；	375.4	60
 <p style="text-align: center;">對掌性</p>	(3R)-3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；	474.6	62
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；	382.4	63
	3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基]胺基}吡丁啶-1-甲酸第三丁酯；	446.5	64
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)噻吩-3-甲醯胺；	382.4	65
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)噻吩-3-甲醯胺；	363.4	67
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]噻吩-3-甲醯胺；	401.5	68
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-噻吩基甲基)噻吩-3-甲醯胺；	387.5	69

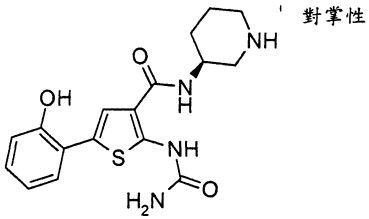
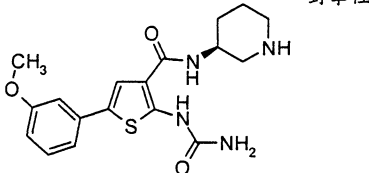
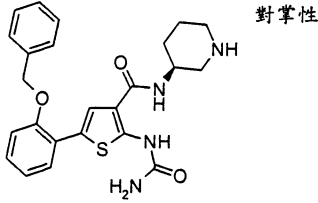
	N-[3-(1,4-二吡庚因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]尿素；	374.5	70
	2-[(氨基羰基)氨基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	349.4	71
	2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-羟基苯基)-N-(2-噻吩甲基)噻吩-3-甲酰胺；	373.5	72
	2-[(氨基羰基)氨基]-N-{2-[(2-呋喃基甲基)硫代]乙基}-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺；	431.5	74
	2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-羟基苯基)-N-[2-(2-噻吩)乙基]噻吩-3-甲酰胺；	387.5	75
	N-(3-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-噻吩)尿素三氟乙酸鹽；	459.6	76
	2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基甲基]噻吩-3-甲酰胺；	388.5	77
	2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)噻吩-3-甲酰胺；	422.5	78

	2-[(氨基羰基)氨基]-N-(1,3-苯并二𧄀茂-5-基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	425.5	79
	2-[(氨基羰基)氨基]-N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	411.5	80
	2-[(氨基羰基)氨基]-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	455.5	81
	2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(5-甲基-2-呋喃基)甲基]噻吩-3-甲醯胺；	385.4	84
	2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；	382.4	85
	2-[(氨基羰基)氨基]-N-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	399.4	86
	4-({[2-[(氨基羰基)氨基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}氨基)吡啶-1-甲酸第三丁酯；	474.6	88

	2-[(氨基羰基)胺基]-N-(2-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	411.5	89
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-苯氧基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	411.5	90
	2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-2-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；	396.5	93
	4-({[2-[(氨基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)吡啶-1-甲酸第三丁酯；	474.6	94
	2-[(氨基羰基)胺基]-N-(4-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；	411.5	95
 <p style="text-align: right;">對掌性</p>	2-[(氨基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3S)-吡啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	459.6	110
 <p style="text-align: right;">對掌性</p>	2-[(氨基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3R)-吡啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽；	459.6	111
 <p style="text-align: right;">對掌性</p>	(3S)-3-{{[2-[(氨基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩]羰基}胺基}吡啶-1-基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	559.7	112

	5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽；	537.7	124
	N-(2-氨基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；	412.5	125
	5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；	537.7	126
	5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；	452.5	127
	3-[(5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}-3-噻吩基)羰基]胺基}哌啶-1-基甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽；	637.8	128
	5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；	537.7	129
	5-(4-甲氧基苯基)-2-[[吡啶-2-基氨基]羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	438.5	130

	<p>N-[3-(1,4-二吡庚因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]-N'-吡啶-2-基尿素；</p>	452.5	131
	<p>N-[3-[(3-氨基吡咯啉-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]-N'-吡啶-2-基尿素；</p>	438.5	132
	<p>4-[[[5-(4-甲氧基苯基)-2-[[[吡啶-2-基氨基]羰基]氨基]-3-噻吩]羰基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；</p>	552.6	133
	<p>3-[[[5-[4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-2-[[[吡啶-2-基氨基]羰基]氨基]-3-噻吩]羰基]哌啶-1-基甲酸第三丁酯；</p>	637.8	134
 <p style="text-align: right;">對掌性</p>	<p>5-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)苯基]-2-(3-羥基-尿素)-噻吩-3-甲酸-(S)-哌啶-3-基醯胺；</p>	475.2	136
 <p style="text-align: right;">對掌性</p>	<p>2-[(氨基羰基)氨基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；</p>	388.5	137

	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(2-羥基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	360.4	138
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	374.5	139
	2-[(胺基羰基)胺基]-5-[2-(苄基氧基)苯基]-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；	450.6	140

實例 4

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺

(4-甲氧基-苯基)-乙醛。於 10-15 分鐘內，在 N_2 下冷卻至 $-78^\circ C$ 之含 (4-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯 (18.0 克，100 毫莫耳) 之無水甲苯 (200 毫升) 攪拌溶液中添加氫化二異丁基鋁 (DIBAL，甲苯中 1.0M，150 毫升，150 毫莫耳)。混合物在 $-78^\circ C$ 下再攪拌 2 小時。反應藉由緩慢添加 MeOH 終止反應，接著加入 10% Rochelle's 鹽。懸浮液以 EtOAc 稀釋且在室溫下攪拌 1 小時。將 EtOAc 層放在一邊，且以 EtOAc (x2) 萃取水層。合併合併之有機層，以 Na_2SO_4 脫水且過濾。真空濃縮溶液，獲得 12.0 克 (100%) 黃色黏稠半固態標題醛類，該醛類不須經純化用於下一步驟中。LC/MS (APCI, ES, M+H=151)。

2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-羧酸甲酯.於含4-甲氧基苯基乙醛(12.0克)之DMF(200毫升)溶液中添加乙酸酐(8.9毫升, 100毫莫耳)及硫(3.2克, 100毫莫耳), 接著添加二異丙基乙胺(Hunig's Base, 17.4克, 100毫莫耳)。所得懸浮液利及自深黃色變成棕色且放熱。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應緩慢添加於水(~1升)中且攪拌。形成褐色沉澱物, 且在攪拌30分鐘後過濾。所得固體以管柱層析(SiO_2 , 10-20% EtOAc/己烷)純化, 獲得15.3克(58%)淡黃色固態標題化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO δ 7.41, br s, 2H; δ 7.37, d, 2H; δ 7.07, s, 1H; δ 6.90, d, 2H; δ 3.75, s, 3H; δ 3.72, s, 3H), LC/MS (APCI, ES, $M+H=264$)。

5-(4-甲氧基苯基)-2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯.在5分鐘內, 於含2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-羧酸甲酯(7.15克, 27.2毫莫耳)之無水THF(150毫升)攪拌溶液中緩慢添加三氯乙醯基異氰酸酯(6.4毫升, 54毫莫耳)。添加完成後, 形成沉澱物, 再使反應攪拌1小時。過濾獲得所需產物, 6.9克(56%)灰白色固體。產物不需純化用於下一步驟中。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO δ 12.3, br s, 1H; δ 12.2, s, 1H; δ 7.46, d, 2H; δ 7.32, s, 1H; δ 6.85, d, 2H; δ 3.75, s, 3H; δ 3.66, s, 3H), LC/MS (APCI, ES, $M+H=451$)。

(3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)派啉-1-甲酸第三丁酯.於含5-(4-甲氧基苯基)-2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯(1.0克, 2.2毫莫耳)之無水THF(20毫升)溶液中添加含

[Me₂Al-3-Boc-(S)-3-胺基哌啶]之 THF 溶液 (其係藉由在 -78 °C 下將 Me₃Al (己烷中 2.0 M, 2.2 毫升, 4.4 毫莫耳) 添加於含 (S)-3-胺基-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.89 克, 4.4 毫莫耳) 之 10 毫升 THF 溶液中, 接著升溫至室溫再攪拌 15 分鐘進行)。所得橘色溶液在室溫下攪拌隔夜。反應混合物以冰冷卻且緩慢添加 10% Rochelle's 鹽之水溶液, 以終止反應。將所得雙相溶液升溫至室溫, 再攪拌 1 小時。混合物以 EtOAc 及 H₂O 稀釋, 水層以 EtOAc (3x) 萃取, 且以 H₂O、食鹽水洗滌合併之有機萃取液, 且脫水 (Na₂SO₄)。蒸發獲得淡橘色固體。以管柱層析 (SiO₂, 50% EtOAc/己烷) 純化, 獲得 0.70 克 (67%) 淡黃色固體。LC/MS (APCI, ES, M+H=475)。

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噁吩-3-甲醯胺; 鹽酸鹽。於含 (3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噁吩基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (0.70 克, 1.47 毫莫耳) 之無水 MeOH (5.0 毫升) 攪拌溶液中添加含 4.0N HCl 之 1,4-二噁烷 (10 毫升)。立即形成少量沉澱物, 且使反應在室溫下再攪拌 4 小時。真空移除溶劑。將殘留物溶於甲醇中且真空濃縮 (2x), 獲得 0.51 克 (85%) 淡黃色固體。¹H NMR (d₆-DMSO δ 10.9, s, 1H; δ 9.39, br s, 1H; δ 9.20, br s, 1H; δ 8.37, d, 1H; δ 7.88, s, 1H; δ 7.49, d, 2H; δ 6.96, d, 2H; δ 6.97, br s, 2H; δ 4.24, m, 1H; δ 3.77, s, 3H; δ 3.29, m, 1H; δ 3.11, m, 1H; δ 2.93, m, 2H; δ 1.91, m, 2H; δ 1.68, m, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=6875)。

實例 26

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽

(S)-3-胺基-吡庚因-1-甲酸第三丁酯. 將(S)-吡庚因-3-基胺(5克, 43.8毫莫耳)溶於100毫升無水CH₂Cl₂中, 且冷卻至-78°C, 且以磁石攪拌棒攪拌。另一瓶中, 將N-(第三丁氧基羰基氧基)丁二醯亞胺[Boc-Osu](9.7克, 45毫莫耳)溶於50毫升無水CH₂Cl₂中。再10-15分鐘內於胺之攪拌溶液中添加丁二醯亞胺溶液, 因而在攪拌下使反應溫度維持在-78°C。添加完全後, 使反應升溫至室溫, 且再攪拌4小時直到反應完全(TLC)(茚滿三酮; R_f 0.3; 0.1:1:10 NH₄OH, MeOH; CH₂Cl₂)。反應混合物以50毫升H₂O洗滌。添加6N NaOH使水層之pH>13, 且以CH₂Cl₂(3x100毫升)萃取。有機層以Na₂CO₃脫水, 經過濾且真空濃縮, 獲得黏稠油狀純的(S)-3-胺基-吡庚因-1-甲酸第三丁酯(5.1克, 54%)。¹H NMR (d₆-DMSO, d 3.4, m, 2H; d 2.89, m, 1H; d 2.71, m, 1H; d 2.54, m, 1H; d 1.54, m, 3H; d 1.34, m, 3H; d 1.27, s, 9H; d 1.12, m, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=215)。

(3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)吡庚因-1-甲酸第三丁酯. 於含5-(4-甲氧基苯基)-2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯(1.36克, 3毫莫耳)之無水THF(20毫升)溶液中添加含[Me₂Al-3-Boc-(S)-3-胺基均哌啶]之THF溶液(在-78°C下, 藉由將Me₃Al(己烷中2.0 M, 3.0毫升, 6.0毫莫耳)小心添加於含(S)-3-胺基-吡庚因-1-甲酸第三丁酯之10毫升THF溶液

中，接著在氮氣中升溫至室溫，且再攪拌15分鐘進行)。所得深黃色/橘色溶液在室溫下攪拌隔夜。反應混合物以冰冷卻，且緩慢添加10% Rochelle's 鹽之水溶液，以終止反應。所得雙相溶液升溫至室溫，再攪拌1小時。混合物以 EtOAc 及 H₂O 稀釋，水層以 EtOAc(3x) 萃取，合併之萃取液以 H₂O、食鹽水洗滌，且脫水(Na₂SO₄)。蒸發獲得淡橘色固體。以 ISCO MPLC (SiO₂, 60-80% EtOAc / 己烷) 純化，獲得 0.9 克 (62%) 白色固態標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO, δ 11.0, s, 1H; δ 7.95, d, 0.5H; δ 7.81, d, 0.5H; δ 7.65, s, 0.5H; δ 7.56, s, 0.5H; δ 7.46, d, 2H; δ 6.97, d, 2H; δ 6.96, br s, 2H; δ 4.19, m, 0.5H; δ 4.11, m, 0.5H; δ 3.77, m, 3H; δ 3.65, m, 1H; δ 3.48, m, 1H; δ 3.20, m, 2H; δ 1.75, m, 3H; δ 1.58, m, 2H; δ 1.42, s, 4.5H; δ 1.39, m, 1H; δ 1.36, s, 4.5H), LC/MS (APCI, ES, M+H=489)。

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；鹽酸鹽。

於含 (3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)吡庚因-1-甲酸第三丁酯(0.9克，1.8毫莫耳)之 1,4-二噁烷(10毫升)攪拌溶液中添加含 4.0N HCl 之 1,4-二噁烷(10毫升，40毫莫耳)。立即形成沉澱物，且使反應於室溫下再攪拌4小時。因為鹽態之吸濕特性，因此真空移除溶劑。殘留物溶於甲醇中，且真空濃縮(2x)，獲得灰白色固體。使用 2-丙醇再結晶，獲得 0.45 克 (59%) 白色固體。

¹H NMR (d₆-DMSO, δ 10.9, s, 1H; δ 9.58, br s, 1H; δ 9.29, br

s, 1H; δ 8.39, d, 1H; δ 7.82, s, 1H; δ 7.48, d, 2H; δ 6.96, d, 2H; δ 4.36, m, 1H; δ 3.77, s, 3H; δ 3.29, m, 1H; δ 3.20, m, 2H; δ 3.07, m, 1H; δ 1.98, m, 1H; δ 1.84, m, 4H; δ 1.59, m, 1H), LC/MS (APCI, ES, M+H=389)。

實例 110

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3S)-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽。

於溶於小量甲醇之(3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯攪拌溶液中添加含4.0N HCl之二噁烷。溶液在RT下攪拌1小時。產物以Gilson(5% MeCNH₂O→98% MeCN-H₂O)純化，獲得27毫克標題化合物之三氟乙酸鹽。¹H NMR (300 MHz, d₃-MeOD; δ 7.55(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.05(d, 2H), 4.35(dd, 2H), 4.25(m, 1H), 3.60(dd, 2H), 3.50(m, 1H), 3.30(m, 5H), 2.95(dd, 2H), 2.10(dd, 2H), 1.80(m, 2H), 1.35(t, 6H)), LCMS, (ES, M+H=460)。

實例 112

(3S)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯三氟乙酸鹽。

{4-[2-(二乙基胺基羰基)乙氧基]苯基}乙酸甲酯。於含(4-羥基苯基)乙酸甲酯(16.6克，10毫莫耳)之DMF(100毫升)溶液中添加2-溴-N,N-二乙基乙胺氫溴化物(2.6克，10毫莫耳)及Cs₂SO₃(6.6克，20毫莫耳)。1小時後，添加額外當量之溴化

物，再於室溫下攪拌隔夜。將反應混合物倒入大體積冷卻水中。再以過濾分離產物，且經管柱層析(SiO_2 ，10% MeOH/DCM)純化，獲得15.6克灰白色固態標題化合物。LC/MS (APCI, ES, M+H=266)。

{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}乙醛。在10-15分鐘內，於在 N_2 下冷卻至 -78°C 之含{4-[2-(二乙基氨基羰基)乙氧基]苯基}乙酸甲酯(5.3克，20毫莫耳)之無水甲苯(100毫升)攪拌溶液中添加氫化二異丁基鋁(DIBAL，甲苯中1.0M，100毫升，100毫莫耳)。使混合物在 -78°C 下攪拌2小時。反應藉由緩慢添加MeOH，接著導入10% Rochelle's鹽。懸浮液以EtOAc稀釋，且在室溫下攪拌1小時。將EtOAc層放置一旁，且以EtOAc(2x)萃取水層。合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水且過濾。真空濃縮溶液，獲得4.7克(100%)黃色黏稠半固態標題之醛，其可未經純化用於下一步驟中。LC/MS (APCI, ES, M+H=236)。

2-氨基-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}噻吩-3-甲酸甲酯。於含{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}乙醛(4.7克，20毫莫耳)之DMF(30毫升)溶液中添加乙酸氨基甲酯(1.5毫升，20毫莫耳)及硫(0.6克，20毫莫耳)，接著添加二異丙基乙胺(Hunig's Base，2.5毫升，20毫莫耳)。所得懸浮液立即由深黃色變成棕色且放熱。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應緩慢添加於水(~200毫升)中且攪拌。形成褐色沉澱物，且在攪拌30分鐘後過濾。所得固體以管柱層析(SiO_2 ，5-10% MeOH/DCM/0.5% NH_4OH)純化，獲得2.4克淡黃色固態標題

化合物。LC/MS (APCI, ES, M+H=349)。

2-胺基-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}噻吩-3-甲酸。於含2-胺基-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}噻吩-3-甲酸甲酯(2.0克, 5.7毫莫耳)之MeOH(50毫升)攪拌溶液中添加6N NaOH(50毫升)及水(50毫升)。反應加熱至回流2小時, 或直到起始物質以TLC或LCMS確定消耗為止。真空濃縮溶液至約原始體積之半。在攪拌下小心添加6N HCl(~150毫升)將所得霧濁混合物之pH調整為3-5。過濾交狀紅色沉澱物且乾燥。分散於沸騰己烷中使之純化。冷卻至室溫後以過濾且在真空烘箱中乾燥隔夜, 分離出純的產物(1.6克)。LC/MS (APCI, ES, M+H=335)。

(3S)-3-[[2-(2-胺基-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩基)羧基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。於含2-胺基-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}噻吩-3-甲酸(100毫克, 0.3毫莫耳)之無水DMF(2.0毫升)攪拌溶液中添加(S)-3-胺基-阿庚因-1-甲酸第三丁酯(60毫克, 0.3毫莫耳)、EDCI(63毫克, 0.33毫莫耳)、HOBt(61毫克, 0.45毫莫耳)及NMM(0.04毫升, 0.3毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。溶液以水及EtOAc稀釋。分離有機層且放置一旁。剩下之水層以EtOAc(2x)萃取, 接著收集合併之有機萃取液且以食鹽水洗滌。所得EtOAc溶液以Na₂SO₄脫水, 經過濾且真空濃縮, 獲得棕色固體。以Gilson (5% MeCN-H₂O→98% MeCN-H₂O)進行純化, 獲得90毫克灰白色固體。LC/MS (APCI, ES, M+H=517)。

(3S)-3-[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯。在5分鐘內，於含(3S)-3-[[2-胺基-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(90毫克，0.17毫莫耳)之無水THF(5.0毫升)攪拌溶液中緩慢添加三氯乙醯基異氰酸酯(0.09毫升，0.7毫莫耳)。添加完成後，形成沉澱物，再使反應攪拌1小時。真空濃縮反應混合物。將粗殘留物溶於甲醇中，再倒入含2.0N NH₃之甲醇(0.35毫升)中。以Gilson (5% MeCN-H₂O→98% MeCN-H₂O)純化，獲得褐色固體之標題化合物(50毫克)。¹H NMR (300 MHz, d₃-MeOD; δ 7.55(d, 2H), 7.45(s, 1H), 7.05(d, 2H), 4.35(dd, 2H), 3.60-3.90(m, 3H), 3.60(dd, 2H), 3.30(m, 4H), 2.95(m, 2H), 1.90(dd, 2H), 1.55(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.35(t, 6H)), (APCI, ES, M+H=560)。

實例123

N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-[[2-(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽

2-胺基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-甲酸。於含2-胺基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-甲酸甲酯(6.6克，26.6毫莫耳)之MeOH(200毫升)攪拌溶液中添加6N NaOH(100毫升)及水(50毫升)。反應加熱至回流2小時，或直到起始物質以TLC或LCMS確定消耗為止。真空濃縮溶液至約原始體積之半。在攪拌下小心添加6N HCl(~150毫升)將所得霧濁混合物之pH調整為3-5。過濾膠狀紅色沉澱物且乾燥。分散於沸騰己

烷中使之純化。冷卻至室溫後以過濾且在真空烘箱中乾燥隔夜，分離出純的產物(6.0克，91%)。¹H NMR (d₆-DMSO δ 7.37, d, 2H; δ 7.11, s, 1H; δ 7.10, br s, 2H; δ 6.94, d, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=250)。

吡咩-2-甲酸鹽吡咩.於含吡咩-2-甲酸甲酯(11.1克，80毫莫耳)脂140毫升EtOH攪拌溶液中添加聯胺水合物(15.6毫升，320毫莫耳)。所得溶液加熱至回流2小時。減壓移無溶劑，且高度真空乾燥，獲得白色固態標題化合物(11.1克，100%)。產物不須經純化用於下一步驟中。¹H NMR (d₆-DMSO δ 10.1, br s, 1H; δ 9.12, d, 1H; δ 8.83, d, 1H; δ 8.70, dd, 1H; δ 4.64, br s, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=139)。

吡咩-2-羧基疊氮化物.將吡咩-2-甲酸鹽吡咩(11.1克，80毫莫耳)溶於140毫升水中，倒入6N HCl(13.3毫升，80毫莫耳)且冷卻至0°C。使用添加漏斗，於15-30分鐘內於攪拌之反應混合物中緩慢添加含硝酸鈉(8.3克，120毫莫耳)之80毫升水溶液。添加完成後，使反應升溫至室溫，且再攪拌5小時。小心添加固態NaHCO₃將溶液中和，再以CHCl₃(3x)萃取。收集之有機餾份以Na₂SO₄脫水，經過濾且高度真空濃縮及乾燥，獲得2.5克(21%)標題羧基疊氮化物。該產物不須經純化用於下一步驟中。¹H NMR (d₆-DMSO δ 9.30, d, 1H; δ 9.03, d, 1H; δ 8.90, dd, 1H)。

(S)-3-[[2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-羧基]-氨基]-吡庚因-1-甲酸第三丁酯.於含2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-甲酸(1.0克，4.0毫莫耳)之無水DMF(20毫升)攪拌溶液中

添加(S)-3-胺基-吡庚因-1-甲酸第三丁酯(1.03克, 4.8毫莫耳)、BOP(2.6克, 6.0毫莫耳)及NMM(0.6毫升, 5毫莫耳)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。溶液以水及EtOAc稀釋。分離有機層且放置一旁。剩餘之水層以EtOAc(2x)萃取, 接著收集合併之有機萃取液且以食鹽水洗滌。所得EtOAc溶液以Na₂SO₄脫水, 經過濾且真空濃縮, 獲得棕色固體。以ISCO MPLC (SiO₂, 30-50% EtOAc/己烷進行純化, 獲得0.9克(50%)灰白色固體。¹H NMR (d₆-DMSO δ 7.51, d, 0.5H; δ 7.46, s, 0.5H; δ 7.37, s, 0.5H; δ 7.36, d, 0.5H; δ 7.34, br s, 2H; δ 7.33, d, 2H; δ 6.93, d, 2H; δ 4.11, brs, 1H; δ 3.76, s, 3H; δ 3.61, dq, 1H; δ 3.47, m, 1H; δ 3.11, m, 2H; δ 1.73, m, 3H; δ 1.56, m, 2H; δ 1.42, s, 4.5H; δ 1.38, s+m, 5.5H;), LC/MS (APCI, ES, M+H=446)。

(3S)-3-{{(5-(4-甲氧基苯基)-2-{{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-3-噻吩基)羰基}胺基}吡庚因-1-甲酸第三丁酯.使含(S)-3-{{[(2-胺基-5-(4-甲氧基-苯基)-噻吩-3-羰基)-胺基]-吡庚因-1-甲酸第三丁酯(0.76克, 1.7毫莫耳)及吡啶-2-羰基疊氮化物(0.5克, 3.4毫莫耳)之20毫升無水DMF溶液回流2小時。減壓移除溶劑, 粗產物使用ISCO MPLC (40-60% EtOAc/己烷)純化, 獲得0.51克(53%)黃色固態標題化合物。¹H NMR (d₆-DMSO δ 12.5, br s, 0.5H; δ 12.4, br s, 0.5H; δ 10.90, s, 0.5H; δ 10.88, s, 0.5H; δ 8.93, s, 0.5H; δ 8.89, s, 0.5H; δ 8.33, d, 1H; δ 8.29, t, 1H; δ 8.05, d, 0.5H; δ 7.91, d, 0.5H; δ 7.74, s, 0.5H; δ 7.65, s, 0.5H; δ 7.52, dd, 2H; δ 7.00, d, 2H; δ 4.26,

m, 0.5H; δ 4.17, m, 0.5H; δ 3.79, s, 3H; δ 3.69, m, 1H; 63.48, m, 1H; δ 3.21, m, 2H; δ 1.77, m, 3H; δ 1.61, m, 2H; δ 1.44, s, 4.5H; δ 1.38, s+m, 5.5H), LC/MS (APCI, ES, M+H=567)。

N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-[[[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基]噻吩-3-甲醯胺；鹽酸鹽。於含(3S)-3-[[[(5-(4-甲氧基苯基)-2-[[[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基]-3-噻吩基)羰基]胺基]吡庚因-1-甲酸第三丁酯(0.51克，0.9毫莫耳)之10毫升MeOH攪拌溶液中添加10毫升(40毫莫耳)含4.0N HCl之二噁烷。溶液在室溫下攪拌4小時，再真空濃縮。殘留物分散於回流之2-丙醇中部分再結晶，獲得淡橘色固態標題化合物(0.30克，67%)。¹H NMR (d_6 -DMSO δ 12.6, br s, 1H; δ 10.9, s, 1H; δ 9.55, br s, 1H; δ 9.24, br s, 1H; δ 8.88, s, 1H; δ 8.49, d, 1H; δ 8.35, dd, 1H; δ 8.29, d, 1H; δ 7.92, s, 1H; δ 7.54, d, 2H; δ 6.99, d, 2H; δ 4.42, m, 1H; δ 3.33, m, 1H; δ 3.23, m, 2H; δ 3.10, m, 1H; δ 2.02, m, 1H; δ 1.85, m, 4H; δ 1.62, m, 1H;), LC/MS (APCI, ES, M+H=467)。

實例136

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺三氟乙酸鹽

(3S)-3-[[[(5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-[[[(羥基胺基)羰基]胺基]-3-噻吩基)羰基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。於含(3S)-3-[[[(2-胺基-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩基)羰基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(115毫克，

0.22毫莫耳)之 THF(640微升)溶液中添加 1,1'-羰基二咪唑 (178毫克, 1.1毫莫耳)。在室溫下攪拌所得霧濁溶液1小時, 此時添加羥基胺鹽酸鹽(76.4毫克, 1.1毫莫耳)及 Et₃N(100微升), 且使所得深色溶液在室溫下攪拌48小時。混合物分配在 EtOAc 及 H₂O 中, 有機層以 H₂O、食鹽水洗滌且脫水 (MgSO₄)。蒸發獲得黃色殘留物。以 Gilson (5% MeCN-H₂O → 98% MeCNH₂O) 純化, 獲得標題之羥基尿素。

5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(羥基胺基)羰基]胺基}-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺。以含 4.0N HCl 之二噁烷(3毫升)處理含 (3S)-3-{[(5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(羥基胺基)羰基]胺基}-3-噻吩基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯之二噁烷攪拌溶液, 且使所得物濁混合物在室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑獲得 5-[4-(2-二乙基胺基-乙氧基)-苯基]-2-(3-羥基-尿素)-噻吩-3-甲酸-(S)-哌啶-3-基胺之鹽酸鹽(8毫克)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17- 1.40 (m, 6 H) 1.54- 1.81 (m, 2 H) 1.84-2.07 (m, 2 H) 2.76 - 2.99 (m, 2 H) 3.05 - 3.25 (m, 4 H) 3.41 - 3.61 (m, 4 H) 3.73 - 3.88 (m, 1 H) 4.29 - 4.42 (m, 1 H) 4.40 - 4.64 (m, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 7.07 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.48 Hz, 2 H) 7.82 (s, 1 H) 9.44 (s, 1 H) 9.65 (s, 1 H); LC/MS (ES, M+H=476)。

實例 137

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吲庚因-3-基]-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺

(3S)-3-[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴-3-噻吩基]羰基)胺基]吡庚因-1-甲酸第三丁酯。

於含2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴噻吩-3-甲酸甲酯(1當量)之無水THF(0.3 M)溶液中添加含[Me₂Al-Boc-3-(S)-胺基均哌啶](2當量)之THF(1.0 M)溶液(其係在-78℃下，藉由將Me₃Al(己烷中2.0 M)添加於含Boc-3-(S)-均哌啶之THF溶液中，使所得黃色溶液升溫至室溫且再攪拌15分鐘製備)，且使所得深黃色溶液在室溫下攪拌隔夜。以冰使反應混合物冷卻，且緩慢添加10% Rochelle's鹽之水溶液，以終止反應。將所得雙相溶液升溫至室溫，再攪拌1小時。混合物以EtOAc及H₂O稀釋，水層以EtOAc(3x)萃取，且以H₂O、食鹽水洗滌合併之有機萃取液，且脫水(MgSO₄)。蒸發獲得淡橘色固體。以管柱層析(40-60% EtOAc/己烷)純化，獲得白色固體。LC/MS (ES, M+H=462)。

(3S)-3-([2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基)胺基)吡庚因-1-甲酸第三丁酯。於瓶中加入(3S)-3-[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴-3-噻吩基]羰基)胺基]吡庚因-1-甲酸第三丁酯(1.0毫莫耳)、Cs₂CO₃(3.0毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄(0.05-0.1毫莫耳)，且充以氮氣10分鐘。在氮氣下添加二噁烷(4毫升)及H₂O(1毫升)，且使所得混合物加熱至90℃ 2-4小時。使混合物冷卻至室溫，且過濾(0.45 uM或矽藻土)混合物。分離水層且將剩下之溶劑蒸發至乾。殘留物在MPLC ISCO分離系統(30-60% EtOAc/己烷)上以管柱層析(SiO₂)純化，獲得白色固體。LCMS, (ES, M+H=489)。

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽。於溶於少量甲醇之(3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)吡庚因-1-甲酸第三丁酯之攪拌溶液中添加含4.0N HCl之二噁烷。溶液在RT下攪拌1小時。移除溶劑且乾燥後，獲得灰白色固態鹽酸鹽產物。¹H NMR (d₆-DMSO δ 10.90 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 4H), 1.56 (m, 1H)), LCMS, (ES, M+H=389)。

實例 139

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺

2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯。在5分鐘內，於含2-胺基-噻吩-3-甲酸甲酯(1當量)之無水THF(毫升)攪拌溶液中緩慢添加三氯乙醯基異氰酸酯(1當量)。添加完成後，形成沉澱物，再使反應攪拌1小時。以過濾獲得所需產物，獲得灰白色固態2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯。該產物可不須經任何進一步純化用於下一步驟中。LC/MS (ES, M+H=345)。

5-溴-2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯。在5分鐘內，於含2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯(1當量)之冰醋酸(20毫升)攪拌溶液中緩慢添加含溴(1.3當量)之冰醋酸(5毫升)溶液。添加完成後，所得深

色溶液在RT下攪拌30分鐘。真空蒸發溶劑，且使所得殘留物分散於H₂O中。以過濾獲得灰白色固態標題化合物(99%)。產物在P₂O₅下乾燥2天後，不須經任何進一步純化用於下一步驟中。LC/MS (ES, M+H=425)。

2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴噻吩-3-甲酸甲酯·含5-溴-2-({[(三氯乙醯基)胺基]羰基}胺基)噻吩-3-甲酸甲酯(1當量)之無水甲醇攪拌溶液中充以氨20分鐘。於室溫下再攪拌10分鐘後，發生沉澱，且以過濾分離產物(產率100%)。LC/MS (ES, M+H=280)。

(3S)-3-[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴-3-噻吩基]羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。

於含2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴噻吩-3-甲酸甲酯(1當量)之無水THF(0.3 M)溶液中添加含[Me₂Al-Boc-3-(S)-胺基哌啶](2當量)之THF(1.0 M)溶液(其係在-78℃下，藉由將Me₃Al(己烷中2.0 M)添加於含Boc-3-(S)-哌啶之THF溶液中，使所得黃色溶液升溫至室溫且再攪拌15分鐘製備)，且使所得深黃色溶液在室溫下攪拌隔夜。以冰使反應混合物冷卻，且緩慢添加10% Rochelle's 鹽之水溶液，以終止反應。將所得雙相溶液升溫至室溫，再攪拌1小時。混合物以EtOAc及H₂O稀釋，水層以EtOAc(3x)萃取，且以H₂O、食鹽水洗滌合併之有機萃取液，且脫水(MgSO₄)。蒸發獲得淡橘色固體。以管柱層析(40-60% EtOAc/己烷)純化，獲得白色固體。¹H NMR (d₆-DMSO, δ 10.9, s, 1H; δ 9.48, br s, 1H; δ 9.31, br s, 1H; δ 8.48, d, 1H; δ 8.10, s, 1H; δ 7.57, d, 2H;

7.38, t, 2H; δ 7.23, t, 1H; δ 7.01, br s, 2H; δ 4.26, m, 1H; δ 3.29, m, 1H; δ 3.11, m, 1H; δ 2.94, m, 2H; δ 1.91, m, 2H; δ 1.69, m, 2H), LC/MS (APCI, ES, M+H=345)。

(3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。於瓶中加入 (3S)-3-[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-溴-3-噻吩基]羰基)胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0毫莫耳)、3-甲乙將苯基硼酸(1.5毫莫耳)、 Cs_2CO_3 (3.0毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05-0.1毫莫耳)，且充以氮氣10分鐘。在氮氣下添加二噁烷(4毫升)及 H_2O (1毫升)，且使所得混合物加熱至 90°C 2-4小時。使混合物冷卻至室溫，且過濾(0.45 μM 或矽藻土)混合物。分離水層且將剩下之溶劑蒸發至乾。殘留物在MPLC ISCO分離系統(30-60% EtOAc/己烷)上以管柱層析(SiO_2)純化，獲得灰白色固體。LCMS, (ES, M+H=475)。

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺鹽酸鹽。於溶於少量甲醇之(3S)-3-({[2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩基]羰基}胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之攪拌溶液中添加含4.0N HCl之二噁烷。溶液在RT下攪拌1小時。移除溶劑且乾燥後，獲得灰白色固態鹽酸鹽產物。 ^1H NMR (d_6 -DMSO δ 10.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (br, 2H), 6.84 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (d, 1H), 3.12 (d, 1H), 2.97 (m, 2H), 1.92 (d, 2H), 1.69 (m, 2H)), LCMS, (ES, M+H=375)。

其他實例

實例 1-3、5-25 及 27-109 係依與實例 4 及 26 所述類似之方式製備。

實例 111 及 113-115 係依與實例 110 及 112 所述類似之方式製備。

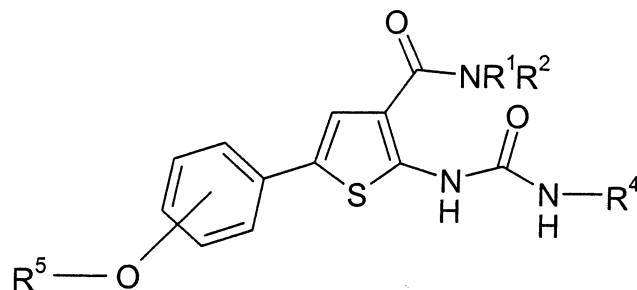
實例 116-119 係依據一般反應圖 V 製備。

實例 121-122 及 124-135 係依與實例 123 及 136 所述類似之方式製備。

實例 138 及 140 係依與實例 137 及 139 所述類似之方式製備。

五、中文發明摘要：

本發明係關於以下結構式(I)之新穎化合物



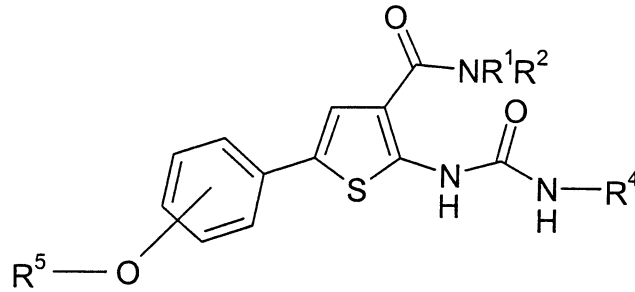
(I)

及其醫藥用之鹽，組合物及使用方法。此等新穎化合物可用於治療或預防癌症。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物



(I)

其中

R¹及R²每次發生均獨立選自H、視情況取代之C₁₋₆烷基，或視情況取代之雜環基；其條件為R¹及R²不同時為氫，或R¹及R²與其所附接之N一起形成視情況取代之雜環基；

R⁴係選自H、OH、視情況取代之碳環基，視情況取代之雜環基，或視情況取代之C₁₋₆烷基；

R⁵係選自H、視情況取代之碳環基或視情況取代之C₁₋₆烷基。

2. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中R²、R⁴及R⁵具有如請求項1之任一定義，且

R¹為視情況取代之雜環基。

3. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中R²、R⁴及R⁵具有如請求項1之任一定義，且R¹為視情況取代之雜環基，其中1,2或3個取代

基係獨立選自鹵素、硝基、胺基、氰基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基、羥基、烷基羥基、羰基、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH-}$ 烷基-OH、烷基 $-(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -苯基 $-(\text{OCH}_3)_2$ 、-O烷基、 $-\text{OCH}_3$ 、-O苯基、-OCO烷基、 $-\text{NHCHO}$ 、-N烷基、 $-\text{N-}(\text{烷基})-\text{CHO}$ 、 $-\text{NH-CO-}$ 胺基、 $-\text{N-}(\text{烷基})-\text{CO-}$ 胺基、 $-\text{NH-CO}$ 烷基、 $-\text{N-}(\text{烷基})-\text{CO}$ 烷基、-羰基、-脞基、 $-\text{CO-}$ 胺基、 $-\text{CO-}$ 烷基、 $-\text{CO}_2$ 烷基、氫硫基、 $-\text{S}$ 烷基、 $-\text{SCH}_2$ 呋喃基、 $-\text{SO}(\text{烷基})-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2$ -胺基、-烷基磺醯基胺基、苯基、苯甲醚、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、鹵苯基、環烷基、雜環基、-烷基-NH-環烷基、-烷基-NH-雜環基、-烷基-NH-烷基-OH、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、-烷基-NH-烷基-雜環基、-烷基-芳基、-甲基-苯基、烷基-多環基、烷基-胺基、烷基-羥基、 $-\text{CH}_2\text{NH-}$ 烷基-雜環基、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、連-O(烷基)O-、連-OC(鹵烷基)O-、連- $\text{CH}_2\text{O}(\text{烷基})\text{O-}$ 、連-S(烷基)S-及-O(烷基)S-。

4. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^2 、 R^4 及 R^5 具有如請求項1之任一定義，且 R^1 為視情況取代之雜環基，其中1，2或3個取代基係獨立選自-OH、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、甲氧基苯或二甲氧基苯。
5. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^2 、 R^4 及 R^5 具有如請求項1之任一定義，且

R^1 為雜環基，其中之雜環基係選自哌啶基、吡啶基、吡咯啶基、吡嗪基、吡庚因基、吡丁啶基、氮雜雙環吡嗪基、呋喃基、噻吩基。

6. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^1 、 R^4 及 R^5 具有如請求項1之任一定義，且

R^2 為H。

7. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^1 、 R^2 及 R^5 具有如請求項1之任一定義，且

R^4 為H。

8. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有如請求項1之任一定義，且

R^5 為H或視情況取代之 C_{1-6} 烷基。

9. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有如請求項1之任一定義，且

R^5 為H或視情況取代之 C_{1-6} 烷基，其中1,2或3個取代基係獨立選自以下： NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基。

10. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有如請求項1之任一定義，且

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-3} 烷基

11. 如請求項 1 之式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中 R^1 、 R^2 及 R^4 具有如請求項 1 之任一定義，且

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-3} 烷基，其中 1, 2 或 3 個取代基係獨立選自以下： NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基。

12. 如請求項 1 之式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中

R^1 為視情況取代之雜環基；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-6} 烷基。

13. 如請求項 1 之式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中

R^1 為視情況取代之雜環基，其中之取代基係選自以下之一或多個： $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ ；

R^2 為 H；

R^4 為 H；

R^5 為 H 或視情況取代之 C_{1-6} 烷基，其中之取代基係選自以下之一或多種： $-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 。

14. 如請求項 1 之式 (I) 之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中

R^1 為視情況取代之雜環基，其中之取代基係選自以下

之一或多個： $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；

R^2 為H；

R^4 為H；

R^5 為H或視情況取代之 C_{1-3} 烷基，其中1、2或3個取代基係獨立選自以下之基： NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCH_3 、 OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基。

15. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中

R^1 為雜環基；

R^2 為H；

R^4 為H；

R^5 為H或 C_{1-6} 烷基。

16. 如請求項1之式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體可接受性前驅物，其中

R^1 為環中含有至少一個N之6-員雜環基；

R^2 為H；

R^4 為H；

R^5 為 C_{1-3} 烷基。

17. 一種式(I)之化合物，該化合物係選自如下：

3-[[[2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基]哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

3-{[(2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]氨基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-[(3R)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

N-(3-[(4-氨基哌啶-1-基)羰基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-2-噻吩基)尿素；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-(2-氨基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-{3-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基吡
庚因-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯
基}-N-[3-(羥基甲基)苯基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯
基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯
基}-N-吡啉-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-1-甲基哌
啉-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯
基}-N-吡咯啉-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啉-3-基
甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3S)-吡咯啉-3-
基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡咯啉-3-
基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(4-甲氧
基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-5-(4-甲氧
基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯
基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡咯啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-(1-乙基哌啶-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-[(3S)-1-乙基吲庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(3-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-羥基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

(3S)-3-{[(2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩)羰基]氨基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-3-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(氨基羰基)氨基]-N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

3-{[2-[(氨基羰基)氨基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基}氨基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-吡啶-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-吡啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-羥基乙基)-5-(4-羥基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(反式-4-羥基環己基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-4-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-3-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(2-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

(3R)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

3-([2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基)胺基)吡啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(3-甲氧基丙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[2-(2-噻吩基)乙基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-噻吩基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

N-[3-(1,4-二吡啶因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]尿素；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-甲氧基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-(2-噻吩甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-{2-[(2-呋喃基甲基)硫代]乙基}-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-羥基苯基)-N-[2-(2-噻吩)乙基]噻吩-3-甲醯胺；

N-(3-[(4-胺基吡啶-1-基)羰基]-5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-噻吩)尿素；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(3R)-吡啶-3-基甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(1,2,3,4-四氫喹啉-3-基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(1,3-苯并二噁茂-5-基甲基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(3-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-[(5-甲基-2-咪喃基)甲基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(4-氟苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

4-([2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基)胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(2-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-苯氧基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-N-(2-吡啶-2-基乙基)噻吩-3-甲醯胺；

4-([2-[(胺基羰基)胺基]-5-(4-甲氧基苯基)-3-噻吩]羰基)胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-(4-甲氧基苄基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-[(3R)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

(3S)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吲庚因-3-基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}噻吩-3-甲醯胺；

(3R)-3-{[(2-[(胺基羰基)胺基]-5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

N-[3-{[(3S)-3-胺基吲庚因-1-基]羰基}-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]尿素；

5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

N-[(3S)-吲庚因-3-基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

N-(2-胺基乙基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-3-基-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

5-(4-甲氧基苯基)-N-哌啶-4-基-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

3-[[5-{3-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-3-噻吩基)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁

酯；

5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-N-哌啶-4-基-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}噻吩-3-甲醯胺；

5-(4-甲氧基苯基)-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-N-[(3S)-吡咯啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

N-[3-(1,4-二吡啶因-1-基羰基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]-N'-吡啶-2-基尿素；

N-[3-[(3-胺基吡咯啶-1-基)羰基]-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩]-N'-吡啶-2-基尿素；

4-{[(5-(4-甲氧基苯基)-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

3-{[(5-{4-[2-(二乙基胺基)乙氧基]苯基}-2-{[(吡啶-2-基胺基)羰基]胺基}-3-噻吩)羰基]胺基}哌啶-1-甲酸第三丁酯；

5-[4-(2-二乙基胺基-乙氧基)苯基]-2-(3-羥基-尿素)-噻吩-3-甲酸-(S)-哌啶-3-基醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-N-[(3S)-吡啶因-3-基]-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(2-羥基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

2-[(胺基羰基)胺基]-5-(3-甲氧基苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺；

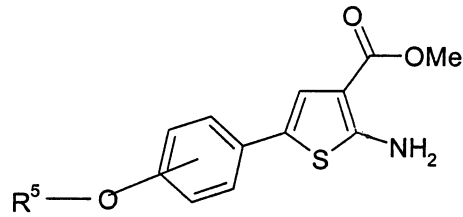
2-[(胺基羰基)胺基]-5-[2-(苄基氧基)苯基]-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-3-甲醯胺。

18. 如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，係作為醫藥。
19. 一種如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽之用途，其係用於製造治療或預防因癌症造成之疾病之醫藥。
20. 一種用於治療或預防癌症之醫藥組合物，包括治療有效量之如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。
21. 一種醫藥組合物，其係用於治療乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺(非小細胞)癌、惡性腦部腫瘤、肉瘤、黑色素瘤及淋巴瘤，該組合物包括如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。
22. 一種用於治療癌症之醫藥組合物，包括如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽及抗腫瘤劑。
23. 一種用於治療癌症之醫藥組合物，包括如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽及DNA傷害劑。
24. 一種用於治療因癌症造成之感染之醫藥組合物，包括治療有效量之如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。
25. 一種用於預防治療因癌症造成之感染之醫藥組合物，包括治療有效量之如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽。
26. 一種醫藥組合物，該組合物包括如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽，以及至少一種醫藥可

接受性載劑、稀釋劑或佐藥。

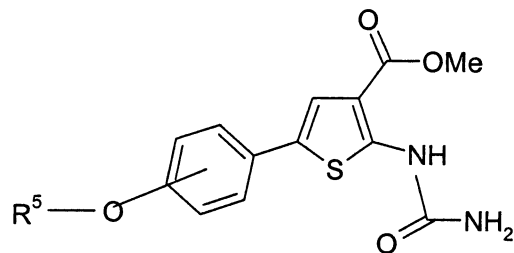
27. 一種製備如請求項1至17任一項之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體內可水解前驅物之方法，該方法包括：

(a)使如以下所示式II之2-胺基噻吩反應



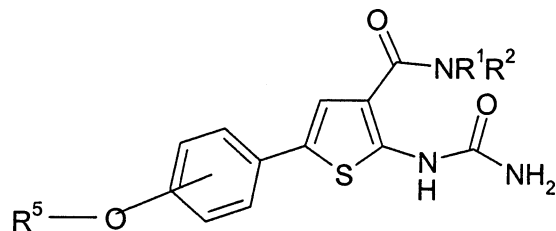
II

其中在2-胺基位置處之氫係經置換，以形成如下式III所示醯胺



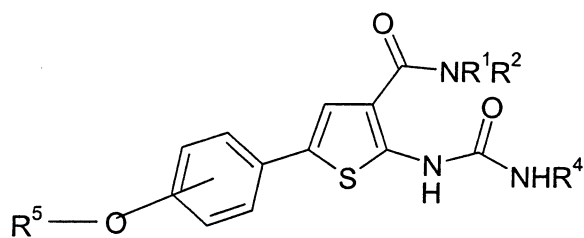
III

其中之甲酯係使用所需之胺配合鋁酸鹽有機金屬錯合物，轉化成醯胺，獲得下式IV所示之產物；



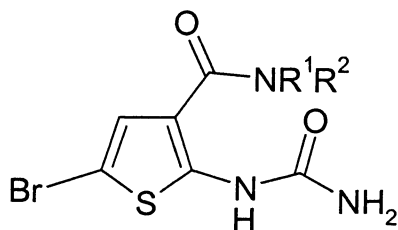
IV

其中之醯胺係藉由與各種異氰酸酯反應轉化成各種經取代之二級尿素，獲得下式V所示之產物：



V

28. 一種下式(VI)化合物或其醫藥可接受性鹽或其活體內可水解之前驅物於製造如請求項1至17任一項之式(I)化合物上之用途。



VI

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

