200843765

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97110307

※ 申請日期：97.3.21

※IPC 分類：A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

作為葡萄糖激酶活化劑之2-胺基吡啶類似物

2-AMINOPYRIDINE ANALOGS AS GLUCOKINASE ACTIVATORS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商亞雷生物製藥股份有限公司

ARRAY BIOPHARMA, INC.

代表人：（中文/英文）

約翰 R 莫爾

MOORE, JOHN R.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國科羅拉多州包德市沃納街3200號

3200 WALNUT STREET, BOULDER, CO 80301, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 6 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 湯瑪士 丹尼爾 愛奇爾
   AICHER, THOMAS DANIEL
2. 史蒂芬 亞門 波德
   BOYD, STEVEN ARMEN
3. 馬克 約瑟夫 琦卡艾莉
   CHICARELLI, MARK JOSEPH
4. 凱文 羅納德 康得羅斯基
   CONDROSKI, KEVIN RONALD
5. 羅納德 傑 新可林
   HINKLIN, RONALD JAY
6. 亞傑 新
   SINGH, AJAY

國　籍：（中文/英文）

1-5.均 美國　U.S.A.

6. 印度　INDIA

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；2007 年 03 月 23 日；60/919,719

2. 世界智慧財產權組織；2007 年 03 月 23 日；PCT/US2007/007444

3. 美國；2007 年 09 月 21 日；60/974,260

☐ 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】

本發明係關於新穎化合物，包含該化合物之醫藥組合物，製造該化合物之方法，及該化合物於治療上之用途。更特定言之，其係關於某些葡萄糖激酶活化劑，其可用於治療將得利於葡萄糖激酶之活化作用之疾病與病症。

【先前技術】

葡萄糖激酶(己糖激酶IV或D)為一種糖解酶，其係在肝臟與胰β細胞中，在關於葡萄糖利用性與新陳代謝作用之血糖調節上扮演一項重要角色。充作葡萄糖感測物，葡萄糖激酶係控制血漿葡萄糖含量。葡萄糖激酶係在降低血漿葡萄糖含量上扮演雙重角色：酵素在肝細胞中之葡萄糖所媒介活化作用有助於肝葡萄糖更新與糖原合成，然而其在胰β細胞中最終係引致胰島素分泌。此兩種作用係依次降低血漿葡萄糖含量。

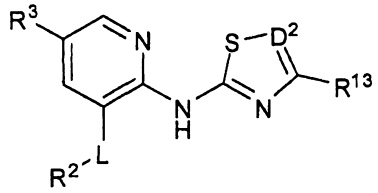
臨床証據已証實具有減少與增加活性之葡萄糖激酶變型係個別地與年輕型糖尿病(MODY2)與幼年之持久胰島素過多低血糖(PHHI)有關聯。亦已報告非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)病患具有不適當地低之葡萄糖激酶活性。再者，葡萄糖激酶在糖尿病之飲食或基因動物模式中之過度表現，係無論是預防、改善或逆轉該疾病中病理學徵候之發展。因此，會活化葡萄糖激酶之化合物已被醫藥工業所尋找。

目前已發現具有特別期望性質之胺基噻唑基與胺基-1,2,4-噻二唑基取代之吡啶化合物可藉由選擇六氫吡啶-4-基

或四氫吡啶基獲得，各具有特定取代基在該基團之氮原子上，個別作為在噻唑或噻二唑環之4或3位置上之取代基。

【發明內容】

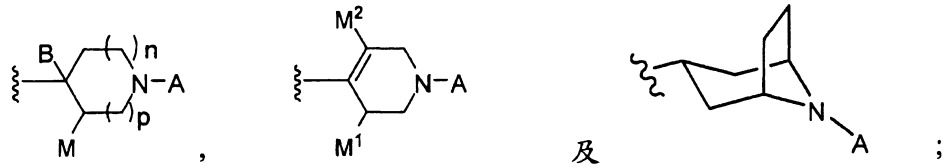
根據一方面，本發明係提供通式I化合物



I

或其鹽，其中：

R^{13}為選自以下結構之環



；

n與p係獨立為1或2，其中n與p之總和為2或3；

B為H、F、OH或Me；

M與M^1係獨立為H、F或Me；

M^2為H或Me；

A為$C(=O)R^a$、$C(=O)OR^b$、$C(=O)NR^cR^d$、SO_3H、$SO_2NR^eR^f$、SO_2(1-6C烷基)、(1-6C)氟烷基或(1-6C烷基)OH；

R^a為H、CF_3、(3-6C環烷基)、(1-6C烷基)、-(1-6C烷基)OH、-(1-6C烷基)-O-(1-6C烷基)、-(1-6C烷基)NH_2、-(1-6C烷基)NH(1-6C烷基)或-(1-6C烷基)N(1-6C烷基)$_2$；

R^b為(1-6C烷基)；

R^e為H或(1-6C烷基)；

R^d為H、(1-6C烷基)或(1-6C烷基)OH；

R^e為H或(1-6C烷基)；

R^f為H、(1-6C烷基)或(1-6C烷基)-N-(1-6C烷基)$_2$；

L為O或S；

D^2為N或CH；

R^2為Ar^1、$hetAr^1$、$hetAr^c$、$hetAr^3$、視情況被OH取代之環戊基或N-烷基-吡啶酮-5-基；

Ar^1為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、SO_2Me、C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$、C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^1$、OR^8及C(=O)OR^8；

$hetAr^1$為5-6員雜芳基，具有1-3個環氮原子，且視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、Cl及CF_3；

$hetAr^c$為部份不飽和之5,5、5,6或6,6雙環狀環系統，具有1-2個環氮原子，且視情況具有環氧原子；

$hetAr^3$為具有1-3個環氮原子之9-10員雙環狀雜芳基環；

R^3為SR^6、Br、Cl、CF_3或OR^6；

R^6為芳基、$hetAr^a$或$hetAr^b$，其中該芳基、$hetAr^a$及$hetAr^b$係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、C(=O)OR^8、C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^2$，

或R^6為多羥基-(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、(1-6C烷基)R^9、CH(R^{11})-Ar^5、CH(R^{12})-$hetAr^4$或被1-4個OH取代之(5-6C)環烷基；

R^{11}與R^{12}係獨立為H、(1-6C)烷基、(1-6C烷基)OH或CF_3；

Ar^5為苯基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選

自 F 、 Cl 、 Br 、 I 及 (1-6C烷基)；

$hetAr^4$ 為具有 1-2 個環氮原子之 5-6 員雜芳基；

各 R^8 係獨立為 H 或 C_1-C_6 烷基；

R^9 為 H 、 OMe 、 $-CO_2Me$ 、六氫吡啶-4-基或 N-醯基六氫吡啶-4-基；

$hetAr^a$ 為具有 1-4 個氮原子之 5-6 員雜芳基環，或具有 1-2 個獨立選自 N 與 S 原子之 5-員環；

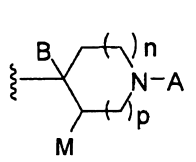
$hetAR^b$ 為 9-10 員雙環狀雜芳族環，具有 2-6 個獨立選自 N 、 S 及 O 之原子(其條件是該環未含有 O-O 鍵結)；且

$hetCyc^1$ 與 $hetCyc^2$ 係獨立為 5-7 員雜環，具有 1-2 個獨立選自 N 與 O 之環雜原子。

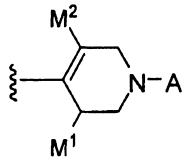
在式 I 之某些具體實施例中，A 為 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 SO_3H 、 $SO_2NR^eR^f$ 、 SO_2(1-6C烷基)或(1-6C烷基)OH。

式 I 化合物包括以下化合物，其中：

R^{13} 為選自以下結構之環



與



；

n 與 p 係獨立為 1 或 2，其中 n 與 p 之總和為 2 或 3；

B 為 H 、 F 、 OH 或 Me；

M 與 M^1 係獨立為 H 、 F 或 Me；

M^2 為 H 或 Me；

A 為 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OR^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 SO_3H 、 $SO_2NR^eR^f$ 、 SO_2(1-6C烷基)、(1-6C)氟烷基或(1-6C烷基)OH；

R^a為H、CF_3、(3-6C環烷基)、(1-6C烷基)、-(1-6C烷基)OH、-(1-6C烷基)-O-(1-6C烷基)、-(1-6C烷基)NH_2、-(1-6C烷基)NH(1-6C烷基)或-(1-6C烷基)N(1-6C烷基)$_2$；

R^b為(1-6C烷基)；

R^c為H或(1-6C烷基)；

R^d為H、(1-6C烷基)或(1-6C烷基)OH；

R^e為H或(1-6C烷基)；

R^f為H、(1-6C烷基)或(1-6C烷基)-N-(1-6C烷基)$_2$；

L為O或S；

D^2為N或CH；

R^2為Ar^1、$hetAr^1$、$hetAr^c$、$hetAr^3$、視情況被OH取代之環戊基或N-烷基-吡啶酮-5-基；

Ar^1為苯基或萘基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、OH、F、Br、CF_3、CN、SO_2Me、C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^1$；

$hetAr^1$為5-6員雜芳基，具有1-3個環氮原子，且視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、Cl及CF_3；

$hetAr^c$為部份不飽和之5,5、5,6或6,6雙環狀環系統，具有1-2個環氮原子，且視情況具有環氧原子；

$hetAr^3$為具有1-3個環氮原子之9-10員雙環狀雜芳基環；

R^3為SR^6、Br、Cl、CF_3或OR^6；

R^6為芳基、$hetAr^a$或$hetAr^b$，其中該芳基、$hetAr^a$及$hetAr^b$係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、

F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、C(=O)OR^8、C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)hetCyc^2，

或R^6為多羥基-(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、(1-6C烷基)R^9、CH(R^{11})-Ar^5、CH(R^{12})-hetAr^{4}或被1-4個OH取代之(5-6C)環烷基；

R^{11}與R^{12}係獨立為H、(1-6C)烷基、(1-6C烷基)OH或CF_3；

Ar^5為苯基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自F、Cl、Br、I及(1-6C烷基)；

hetAr^{a}為具有1-2個環氮原子之5-6員雜芳基；

各R^8係獨立為H或C_1-C_6烷基；

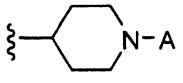
R^9為H、OMe、-CO_2Me、六氫吡啶-4-基或N-醯基六氫吡啶-4-基；

hetAr^{a}為具有1-4個氮原子之5-6員雜芳基環，或具有1-2個獨立選自N與S原子之5-員環；

hetAR^{b}為9-10員雙環狀雜芳族環，具有2-6個獨立選自N、S及O之原子(其條件是該環未含有O-O鍵結)；且

hetCyc^{1}與hetCyc^{2}係獨立為5-7員雜環，具有1-2個獨立選自N與O之環雜原子。

式I化合物進一步包括以下化合物，其中：

R^{13}為  ；

A為C(=O)(C_1-C_6烷基)、C(=O)NH_2、(C=O)NH(C_1-C_6烷基)、C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、C(=O)CH(C_1-C_6烷基)N(C_1-C_6烷基)$_2$、SO_2(C_1-C_6烷基)、SO_2NH_2、SO_2NH(C_1-C_6烷基)、S(C_1-C_6烷基)$_2$或C(O)CH(CH_3)OH；

L為O；

D^2為N或CH；

R^2為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br及CF_3；

R^3為SR^6；

R^6為芳基、$hetAr^a$或$hetAr^b$，其中R^6係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8及$C(=O)OR^8$；

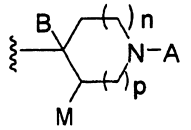
R^8為C_1-C_6烷基；

$hetAr^a$為具有1-4個氮原子之5-6員雜芳基環；且

$hetAR^b$為9-10員雙環狀雜芳族環，具有2-6個獨立選自N、S及O之原子(其條件是該環未含有O-O鍵結)。

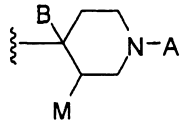
於本文中使用之"(1-6C)烷基"與"(1-3C)烷基"術語係個別指一至六個碳原子或一至三個碳原子之飽和線性或分枝鏈單價烴基，其中烷基可視情況獨立被一或多個下文所述之取代基取代。實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2,2-二甲基丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基及3,3-二甲基-2-丁基。

於一項具體實施例中，R^{13}為具有以下結構之環：



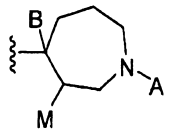
。

於一項具體實施例中，R^{13}為具有以下結構之環：



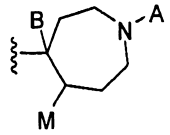
。

於一項具體實施例中，R^{13}為具有以下結構之環：



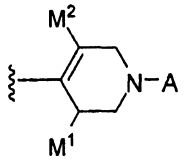
。

於一項具體實施例中，R^{13}為具有以下結構之環：



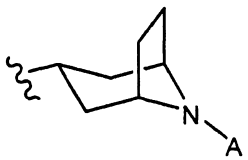
。

於一項具體實施例中，R^{13}為具有以下結構之環：



。

於一項具體實施例中，R^{13}為具有以下結構之環：



。

關於式I之A基團，在某些具體實施例中，A為$C(=O)R^a$。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)R^a$，其中R^a為H，意即A為C(=O)H。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)R^a$，其中R^a為CF_3，意即A為$C(=O)CF_3$。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)R^a$，其中R^a為(1-6C)烷基或(3-6C)環烷基。在一項特定具體實施例中，A為$C(=O)CH_3$、$C(=O)CH(CH_3)_2$或C(=O)環丙基。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)R^a$，其中R^a為(1-6C烷基)OH。關於A基團之特定意義包括$C(=O)CH_2OH$與

C(=O)CH(CH_3)OH。

在某些具體實施例中，A為C(=O)R^a，其中R^a為(1-6C烷基)-O-(1-6C烷基)。關於A之特定意義為C(=O)CH_2OCH_3。

在某些具體實施例中，A為C(=O)R^a，其中R^a為-(1-6C烷基)NH_2、-(1-6C烷基)NH(1-6C烷基)或-(1-6C烷基)N(1-6C烷基)$_2$。關於A基團之特定意義包括C(=O)CH_2NMe_2與C(=O)CH_2NH_2。

於一項具體實施例中，A為C(=O)OR^b。關於A基團之特定意義包括$CO_2C(CH_3)_3$、$CO_2CH(CH_3)_2$及C(-O)CH_2CH_3。

在某些具體實施例中，A係選自C(=O)H、C(=O)CF_3、C(=O)-環丙基、C(=O)CH_3、C(=O)$CH(CH_3)_2$、C(=O)CH(CH_3)OH、C(=O)CH_2OCH_3、C(=O)CH_2NH_2及C(=O)CH_2NMe_2。

在某些具體實施例中，A係選自$CO_2C(CH_3)_3$與$CO_2CH(CH_3)_2$。

於一項具體實施例中，A為C(=O)NR^cR^d。於一項具體實施例中，R^c為氫。於另一項具體實施例中，R^c為(1-6C烷基)，例如甲基或乙基。於一項具體實施例中，R^d為H。於另一項具體實施例中，R^d為(1-6C烷基)，例如甲基、乙基或丙基。於另一項具體實施例中，R^d為(1-6C烷基)OH，例如CH_2OH或CH_2CH_2OH。關於A基團之特定意義包括C(=O)NH_2、C(=O)NMe_2及C(=O)NHCH_2CH_2OH。

在某些具體實施例中，A為C(=O)NH_2。

在某些具體實施例中，A為C(=O)NMe_2或C(=O)NHCH_2CH_3。

於一項具體實施例中，A為SO_3H。

於一項具體實施例中，A為$SO_2NR^eR^f$。於一項具體實施例中，R^e為氫。於另一項具體實施例中，R^e為(1-6C烷基)，

例如甲基。於一項具體實施例中，R^f為H。於另一項具體實施例中，R^f為(1-6C烷基)，例如甲基。於另一項具體實施例中，R^f為(1-6C烷基)N(1-6C烷基)$_2$，例如(1-6C烷基)NMe_2，例如$CH_2CH_2NMe_2$。關於A基團之特定意義包括SO_2NH_2、SO_2NMe_2及$SO_2NH(CH_2)2N(CH_3)_2$。關於A基團之另一種特定意義為$SO_2NHCH_2CH_3$。

於一項具體實施例中，A為SO_2(1-6C烷基)。特定具體實施例為SO_2Me。

於一項具體實施例中，A為(1-6C)烷基。關於A基團之特定意義包括甲基與乙基。

於一項具體實施例中，A為(1-6C烷基)OH。特定意義為$(CH_2)_2OH$。

於一項具體實施例中，A係選自C(=O)(C_1-C_6烷基)、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NMe_2$、$C(=O)CH_2NMe_2$、SO_2Me、SO_2NH_2及$C(O)CH(CH_3)OH$。

在某些具體實施例中，A為C(=O)(C_1-C_6烷基)。在一項特定具體實施例中，A為$C(=O)CH_3$。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)NH_2$。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)NMe_2$。

在某些具體實施例中，A為$C(=O)CH_2NMe_2$。

在某些具體實施例中，A為SO_2Me。

在某些具體實施例中，A為SO_2NH_2。

在某些具體實施例中，A為$C(O)CH(CH_3)OH$。

關於式I之B基團，於一項具體實施例中，B為氫。

於另一項具體實施例中，B為甲基。

於另一項具體實施例中，B為F。

於另一項具體實施例中，B為OH。

關於式I之M基團，於一項具體實施例中，M為氫。

於另一項具體實施例中，M為甲基。

於另一項具體實施例中，M為F。

關於式I之M^1基團，於一項具體實施例中，M^1為氫。

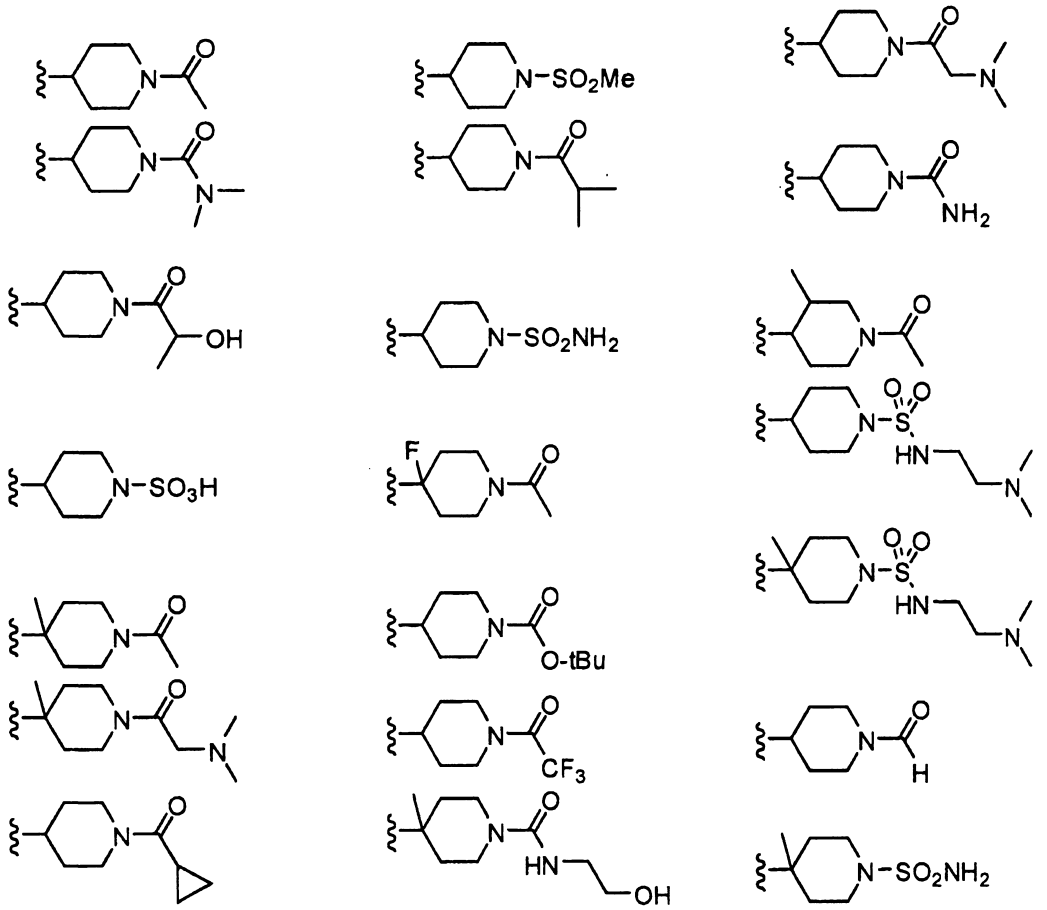
於另一項具體實施例中，M^1為甲基。

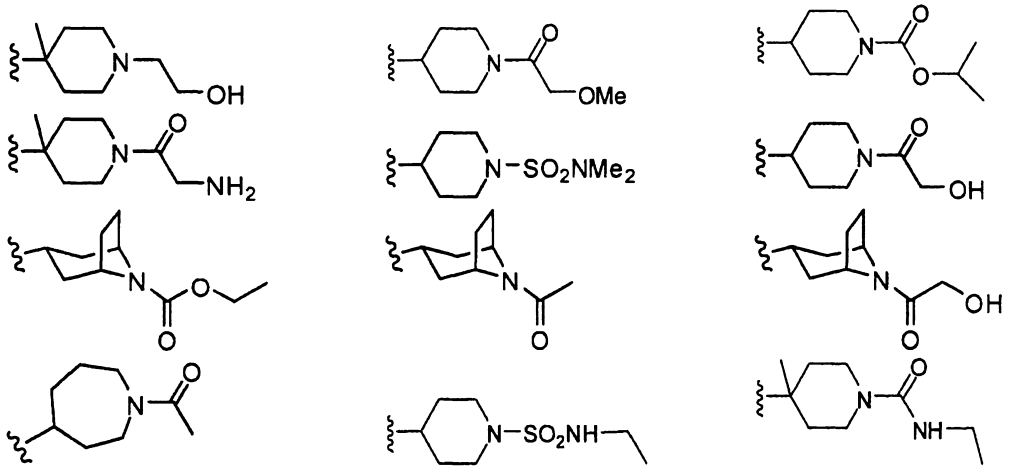
於另一項具體實施例中，M^1為F。

關於式I之M^2基團，於一項具體實施例中，M^2為氫。

於另一項具體實施例中，M^2為甲基。

特定指出者為具有下列結構之R^{13}基團：





關於式I之R^2基團，於一項具體實施例中，R^2為Ar^1，其係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、SO_2Me、C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$、C(=O)NH(1-3C烷基)hetCyc^1、OR^8及C(=O)OR^8。

於一項具體實施例中，R^2為芳基，其係為未經取代或被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br、CF_3、CN、SO_2Me、C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)hetCyc^1。

hetCyc^{1}基團之實例包括5-7員雜環，具有1-2個獨立選自N與O之環雜原子，譬如四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基及嗎福啉基環。

在某些具體實施例中，R^2為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8及C(=O)OR^8。

在其他具體實施例中，R^2為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br及CF_3。

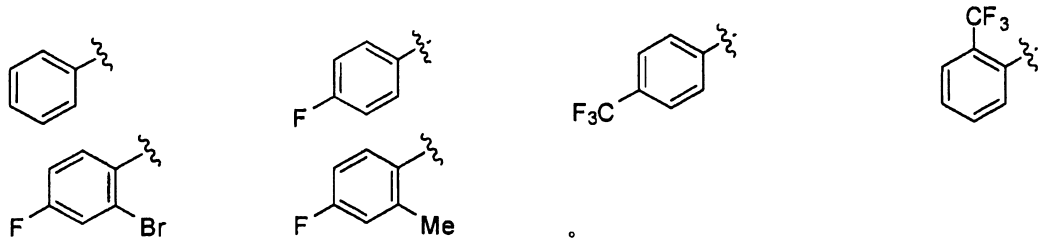
於一項具體實施例中，R^2為苯基，其係為未經取代或被一或多個基團取代，取代基獨立選自F、Br、Cl、Me、CF_3、

CN、SO_2Me及C(=O)NH(1-3C烷基)$N(Me)_2$。

關於R^2之其他意義包括苯基，視情況被一或兩個獨立選自F、Br及CF_3之基團取代。

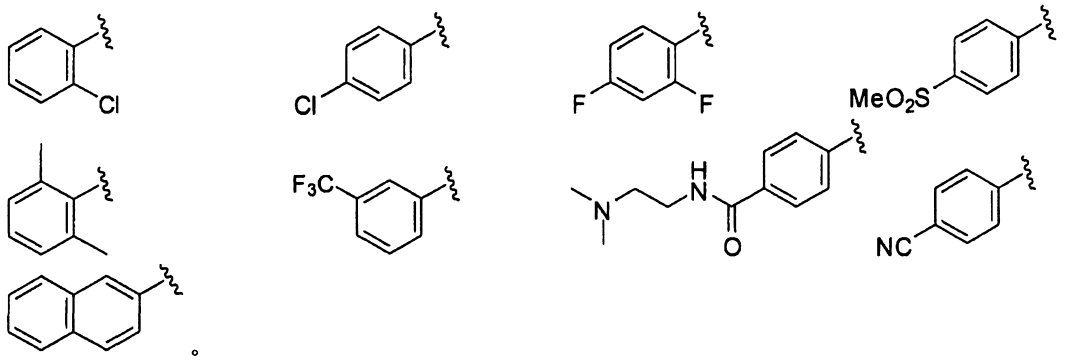
在某些具體實施例中，R^2為萘基，其係為未經取代或被一或多個基團取代，取代基獨立選自F、Br、Cl、Me、CF_3、CN、SO_2Me及C(=O)NH(1-3C烷基)$N(Me)_2$。

R^2之列舉具體實施例包括但不限於以下結構：



。

R^2之其他實例包括以下結構：



。

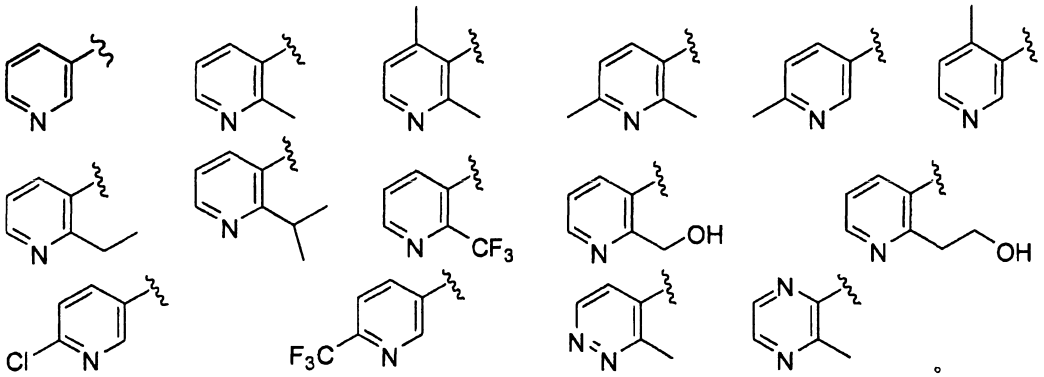
於一項具體實施例中，R^2為$hetAr^1$。

於一項具體實施例中，$hetAr^1$為未經取代。於另一項具體實施例中，$hetAr^1$係被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、Cl及CF_3。

於一項具體實施例中，$hetAr^1$為具有1-2個環氮原子之視情況經取代之6-員雜芳基。$hetAr^1$之實例包括未經取代或經取代之吡啶基、吡哄基及嗒哄基。在某些具體實施例中，6-員$hetAr^1$為未經取代或被一或多個基團取代，取代基獨立選

自甲基、乙基、異丙基、氯基、CF_3、CH_2OH及CH_2CH_2OH。實例包括吡啶基、甲基吡啶基、二甲基吡啶基、乙基吡啶基、異丙基吡啶基、氯基吡啶基、三氟甲基吡啶基、羥甲基吡啶基、羥乙基吡啶基、甲基吡咯基及甲基嗒咯基。

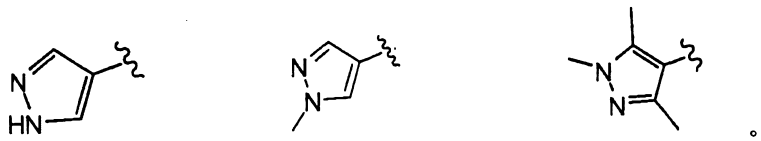
關於$hetAr^1$之特定意義包括以下結構：



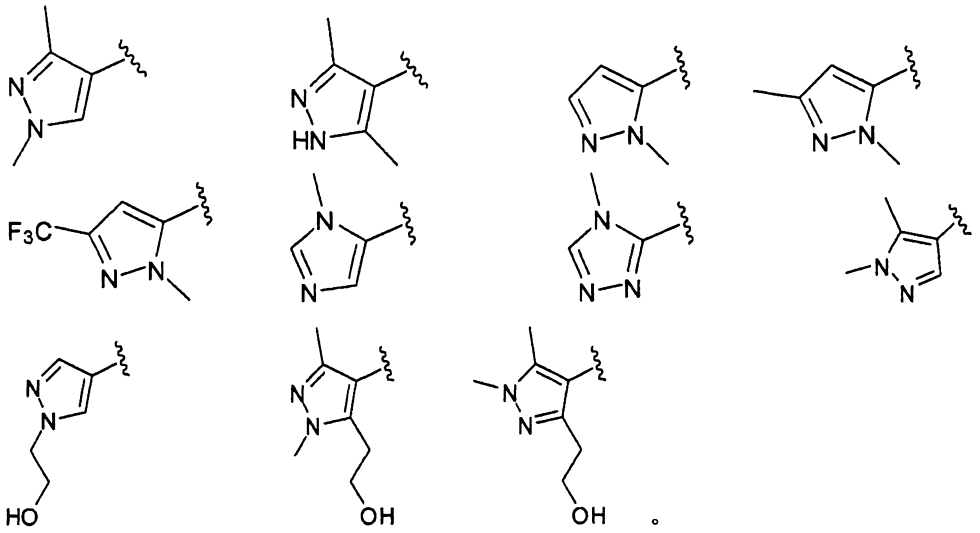
於另一項具體實施例中，$hetAr^1$為具有1-2個環氮原子之視情況經取代之5-員雜芳基。實例為吡唑基，其係為未經取代或被一或多個(1-6C烷基)取代，例如一或多個甲基。

於另一項具體實施例中，$hetAr^1$為具有1-3個環氮原子之視情況經取代之5-員雜芳基。實例包括吡唑基、咪唑基及三唑基。在某些具體實施例中，5-員$hetAr^1$係為未經取代或被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C烷基)、CF_3、Cl或(1-3C烷基)OH，例如一或多個獨立選自甲基、乙基、異丙基、CF_3、CH_2OH及CH_2CH_2OH之基團。

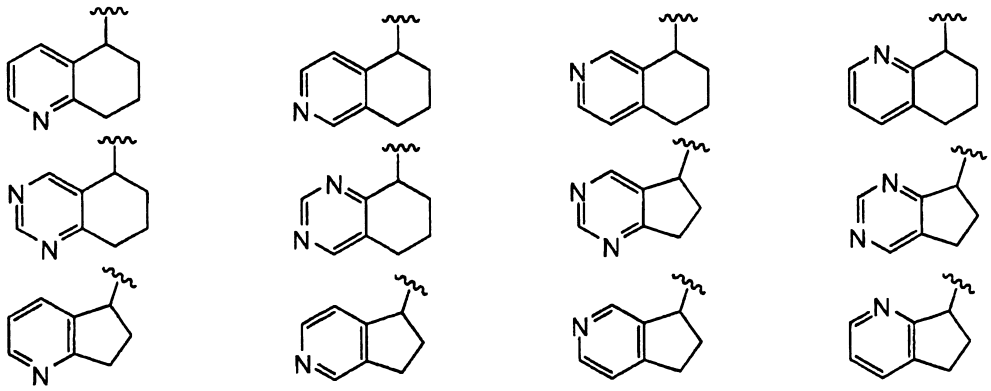
關於$hetAr^1$之特定意義包括以下結構：

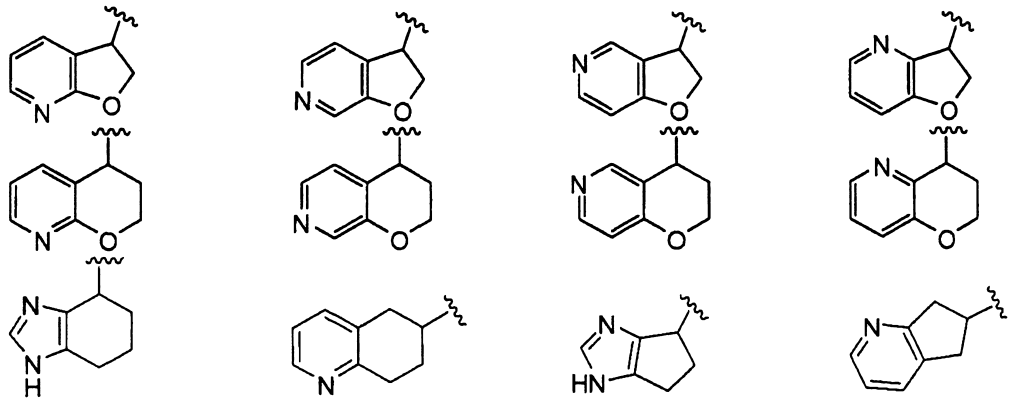


關於$hetAr^1$之其他意義包括以下結構：

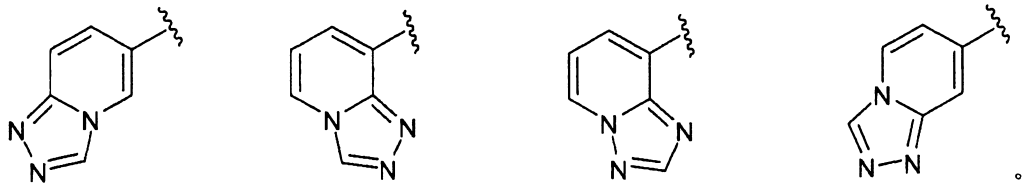


在某些具體實施例中，R^2為$hetAr^c$，其中$herAR^c$為部份不飽和之5,5、5,6或6,6雙環狀環系統，具有1-2個環氮原子，且視情況具有環氧原子。此種環系統之實例包括5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基、5,6,7,8-四氫喹唑啉基、6,7-二氫-5H-環戊并[d]嘧啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[b]吡啶基、6,7-二氫-5H-環戊并[c]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[2,3-c]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氫呋喃并[3,2-c]吡啶基、3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氫-2H-哌喃并[2,3-c]吡啶基、3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-c]吡啶基、3,4-二氫-2H-哌喃并[3,2-b]吡啶基、4,5,6,7-四氫-1H-苯并[d]咪唑基及1,4,5,6-四氫環戊[d]咪唑基環。$hetAr^c$之特定實例包括以下結構：

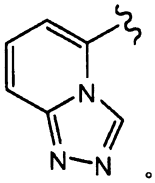




在某些具體實施例中，R^2為$hetAr^3$，其中$herAR^3$為具有1-3個環氮原子之9-10員雙環狀雜芳基環。此種環系統之實例包括[1,2,4]三唑并[4,3-]吡啶基與[1,2,4]三唑并[I5-]吡啶基環。關於$hetAr^3$之特定意義包括以下結構：



關於$hetAr^3$之另一個意義為以下結構：



於一項具體實施例中，R^2為環戊基。於另一項具體實施例中，R^2為被OH取代之環戊基。

於一項具體實施例中，R^2為1-甲基吡啶-2(1H)-酮-5-基。

關於式I之R^3基團，在某些具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為芳基。

在某些具體實施例中，以R^6表示之芳基係為未經取代。在其他具體實施例中，芳基係被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、$C(=O)OR^8$、$C(=O)NH(1\text{-}3C烷基)N(1\text{-}3C烷基)_2$及$C(=O)NH(1\text{-}3C烷基)hetCyc^2$。在

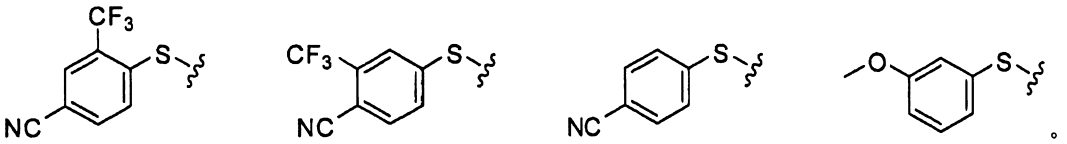
某些具體實施例中，芳基係被一或兩個基團取代，取代基獨立選自F、Cl、(1-6C)烷基、CN、CF_3及-O(C_1-C_6烷基)。$hetCyc^2$基團之實例包括5-7員雜環，具有1-2個獨立選自N與O之環雜原子，譬如四氫吡咯基、六氫吡啶基、六氫吡咔基及嗎福啉基環。

在其他具體實施例中，芳基係被一或兩個獨立選自CN、CF_3及-O(C_1-C_6烷基)之基團取代。

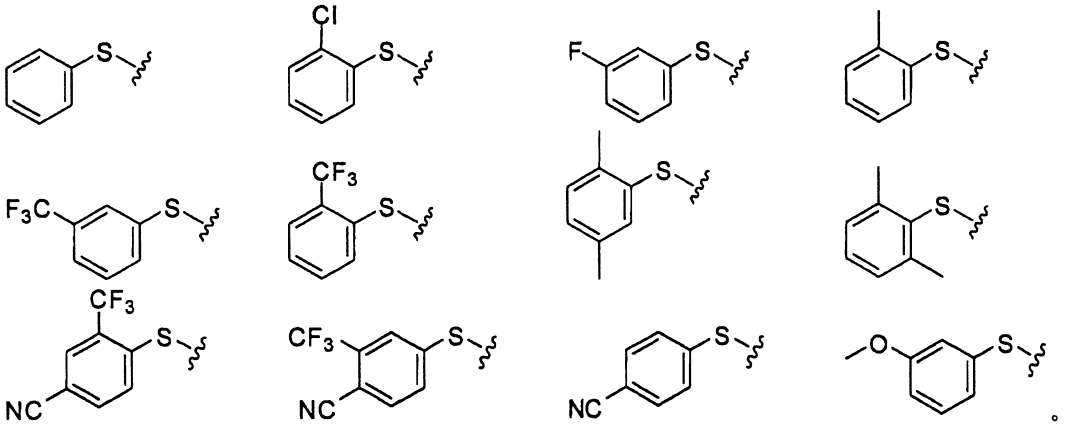
在一項特定具體實施例中，芳基為視情況經取代之苯基。

R^3之列舉具體實施例，當以-S-芳基表示時，係包括苯硫基、(氯苯基)硫基、(氟苯基)硫基、(甲基苯基)硫基、(三氟甲基苯基)硫基、(二甲基苯基)硫基、(氰基三氟基甲基苯基)硫基、(氰基苯基)硫基及(甲氧苯基)硫基。

R^3之特定意義，當以S-芳基表示時，係包括以下結構：



R^3之其他意義，當以S-芳基表示時，係包括以下結構：



於式I之另一項具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為$hetAr^a$，且$hetAr^a$為視情況經取代之5-6員雜芳基環，具有1-4個氮原

子，或具有1-2個獨立選自N與S之原子。

在式I之某些具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為$hetAr^a$，且$hetAr^a$為具有1-4個氮原子之5-6員雜芳基環。在特定實例中，$hetAr^a$為具有1-2個氮原子之5-6員環。實例包括吡啶基與嘧啶基環。

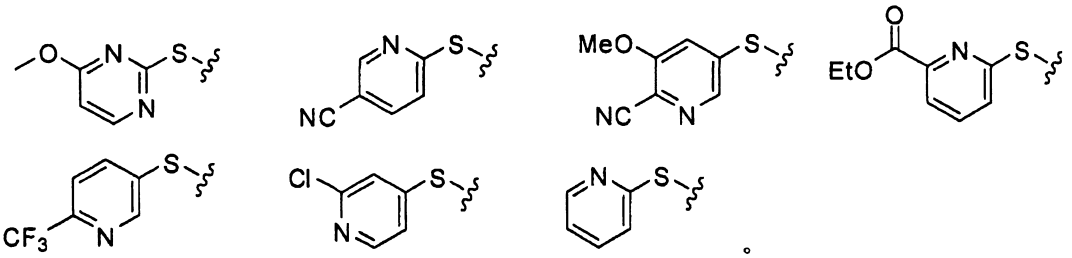
在其他具體實施例中，$hetAr^a$為具有1-3個環氮原子之5-員環。實例包括吡咯基、咪唑基及三唑基環。在其他具體實施例中，$hetAr^a$為噻唑基環。

在某些具體實施例中，$hetAr^a$係為未經取代。在其他具體實施例中，$hetAr^a$係被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、$C(=O)OR^8$及C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$。

關於$hetAr^a$之取代基之特定實例包括甲基、Cl、CF_3、CN、$OCH(Me)_2$、OMe、CO_2H、CO_2Me、CO_2Et及$C(=O)NH(CH_2)_2NMe_2$。

在其他具體實施例中，$hetAr^a$係被一或兩個基團取代，取代基獨立選自Cl、CN、-O(C_1-C_6烷基)、C(=O)O(C_1-C_6烷基)及CF_3。

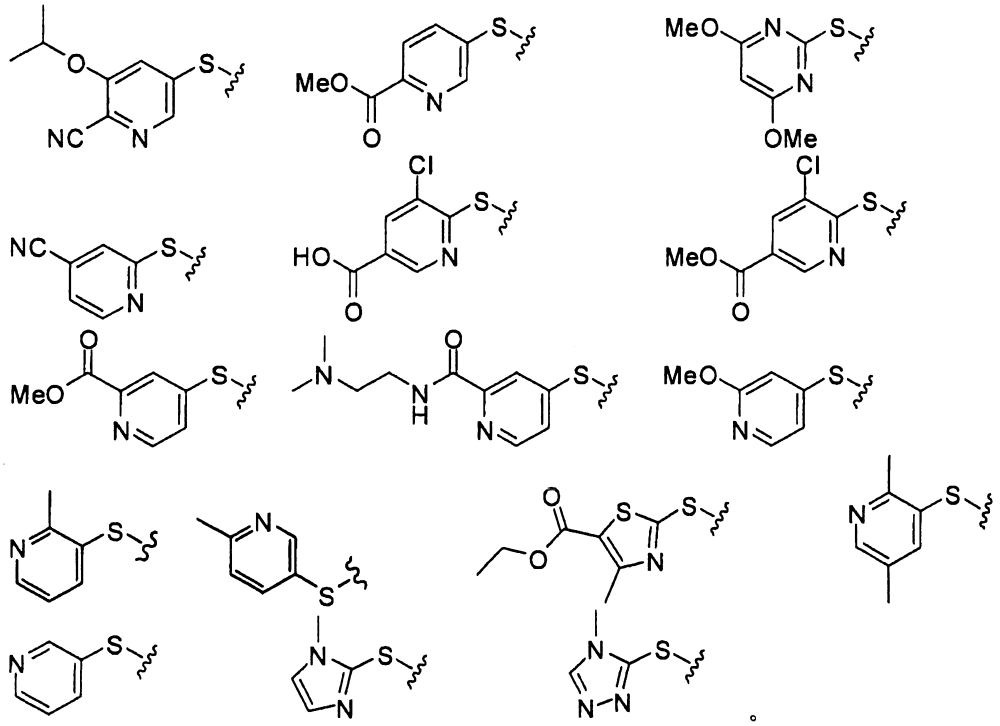
關於R^3之特定意義，當以S-$hetAr^a$表示時，係包括以下結構：



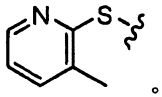
。

關於R^3之其他意義，當以S-$hetAr^a$表示時，係包括以下結

構：



關於R^3之另一個意義，當以S-$hetAr^a$表示時，係包括以下結構：



。

在式I之某些具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為$hetAr^b$，且$hetAR^b$為9-10員雙環狀雜芳族環，具有2-6個獨立選自N、S及O之雜原子(其條件是該環未含有O-O鍵結)。在特定具體實施例中，$hetAr^b$為9-10員雙環狀雜芳族環，具有2-3個獨立選自N、S及O之雜原子。實例包括5,6與6,6稠合雜芳基環。特定實例包括噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、異噁唑并吡啶基及吡唑并嘧啶基環。

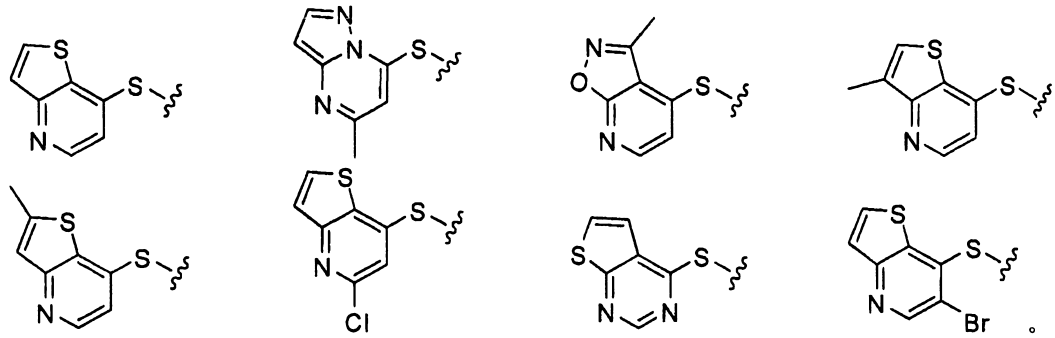
$hetAr^b$之其他實例包括咪唑并吡啶環。

在某些具體實施例中，$hetAR^b$係為未經取代。在某些具體實施例中，$hetAr^b$係被一或多個基團取代，取代基獨立選自

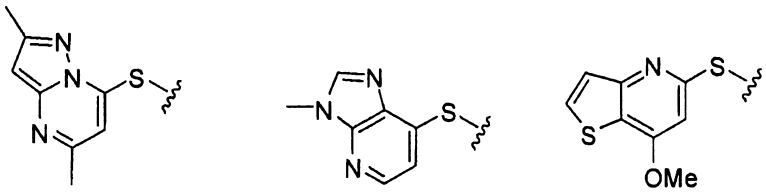
(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、C(=O)OR^8及C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$。在特定具體實施例中，herAra係視情況被一或兩個基團取代，取代基獨立選自Br、Cl、C_1-C_6烷基及OR^8。特定取代基包括Br、Cl、Me及OMe。

在其他具體實施例中，$hetAr^b$係被一或兩個獨立選自Br、Cl及C_1-C_6烷基之基團取代。

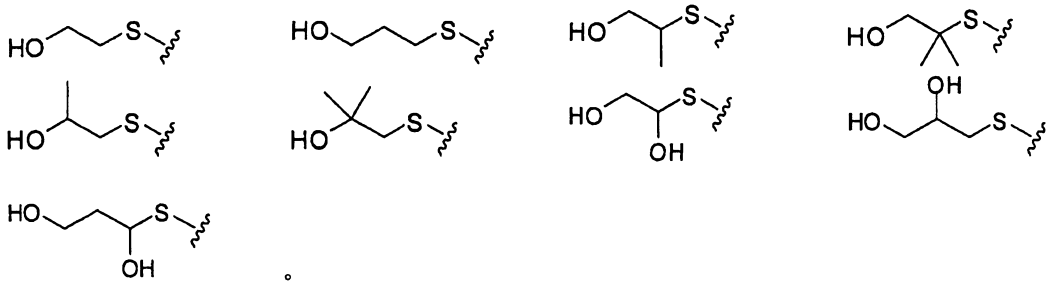
R^3之特定意義，當以S-$hetAr^b$表示時，係包括以下結構：



R^3之其他意義，當以S-$hetAr^b$表示時，係包括以下結構：



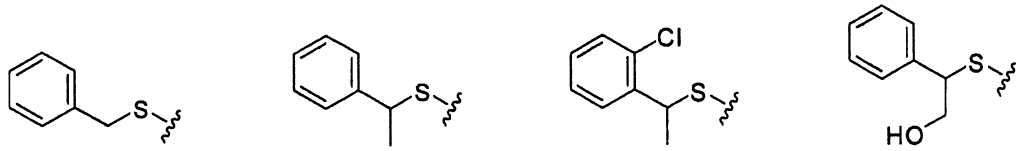
在某些具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為(1-6C烷基)OH或多羥基取代之(1-6C烷基)。多羥基取代烷基之實例包括被2至3個羥基取代之1-6C烷基。關於R^3之特定意義包括具有以下結構之基團：



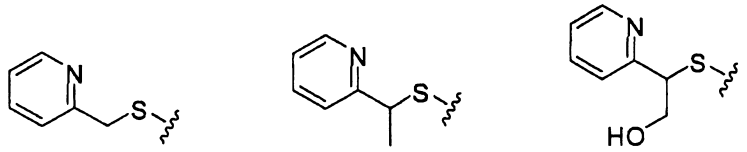
在某些具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為被1-4個OH基

團(例如1-2個OH基團)取代之(5-6C)環烷基。

於式I之另一項具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為$CH(R^{11})$-Ar^5。在某些具體實施例中，R^{11}為H。在某些具體實施例中，R^{11}為(1-6C)烷基，例如(1-3C烷基)，例如甲基。R^{11}之特定意義為甲基。在某些具體實施例中，R^{11}為(1-6C烷基)OH。在某些具體實施例中，R^{11}為CH_2OH。在某些具體實施例中，Ar^5為未經取代之苯基。在其他具體實施例中，Ar^5為苯基，其係被一或多個獨立選自F、Cl、Br及(1-6C)烷基之基團取代。關於R^3之特定意義，當以S-$CH(R^{11})$-Ar^5表示時，係包括以下結構：



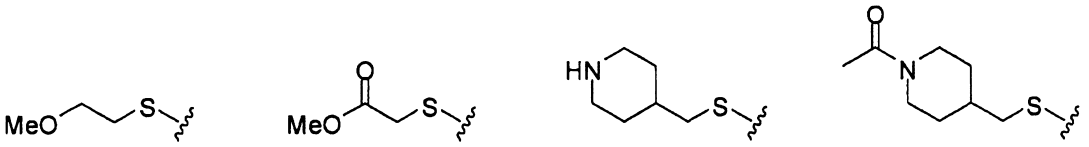
於式I之另一項具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為$CH(R^{12})$-$hetAr^4$。在某些具體實施例中，R^{12}為H。在某些具體實施例中，R^{12}為(1-6C)烷基，例如(1-3C烷基)，例如甲基。R^{12}之特定意義為甲基。在某些具體實施例中，R^{12}為(1-6C烷基)OH。在某些具體實施例中，R^{12}為CH_2OH。在某些具體實施例中，$hetAr^4$為吡啶基。在其他具體實施例中，$hetAr^4$為嘧啶基。關於R^3之特定意義，當以S-$CH(R^{12})$-$hetAr^4$表示時，係包括以下結構：



。

在某些具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為(1-6C烷基)R^9。在式I之其他具體實施例中，R^3為SR^6，其中R^6為(1-3C烷

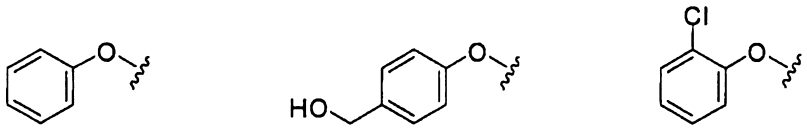
基)R^9。特定實例包括以下結構：



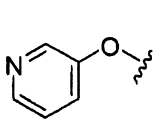
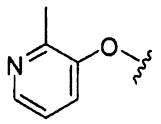
在某些具體實施例中，R^3為OR^6。

在某些具體實施例中，R^3為OR^6，其中R^6為芳基、$hetAr^a$或$hetAr^b$，其中該芳基、$hetAr^a$及$hetAr^b$係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、C(=O)OR^8、C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^2$。

在式I之其他具體實施例中，R^3為OR^6，且R^6為芳基。在某些具體實施例中，芳基為未經取代之苯基。在其他具體實施例中，芳基為苯基，其係被一或多個基團取代，取代基獨立選自F、Cl、Br、I、(1-6C烷基)及(1-6C烷基)OH。在某些具體實施例中，苯基係視情況被Cl或CH_2OH取代。R^3之特定意義，當以OR^6表示時，係包括以下結構：



在式I之其他具體實施例中，R^3為OR^6，且R^6為$hetAr^a$或$hetAr^b$。在某些具體實施例中，$hetAr^a$為具有1-2個環氮之6-員雜芳基，例如吡啶基。在某些具體實施例中，$hetAr^a$係為未經取代。在其他具體實施例中，$hetAr^a$係被一或多個獨立選自(1-6C)烷基之基團取代，例如一或多個甲基。特定意義包括以下結構：

在某些具體實施例中，R^3為OR^6，其中R^6為多羥基-(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、(1-6C烷基)R^9、$CH(R^{11})$-Ar^5、$CH(R^{12})$-$hetAr^4$或被1-4個OH取代之(5-6C)環烷基，其中該R^9, R^{11}, Ar^5, R^{12}及$hetAr^4$均如上文定義。

在某些具體實施例中，R^3為OR^6，其中R^6為(1-6C烷基)R^9。

在一項特定具體實施例中，R^6為OMe。

在式I之某些具體實施例中，R^3為Br。

在式I之某些具體實施例中，R^3為Cl。

在式I之某些具體實施例中，R^3為CF_3。

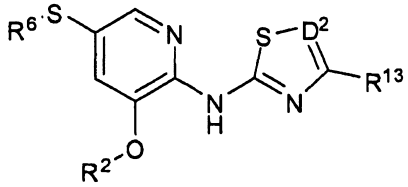
於式I之一項具體實施例中，L為O。

於式I之一項具體實施例中，L為S。

於式I之一項具體實施例中，D^2為CH。

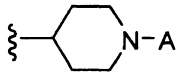
於式I之一項具體實施例中，D^2為N。

式I化合物亦包括式**Id**化合物



Id

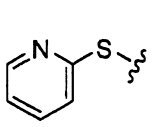
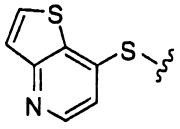
及其鹽，其中：

R^{13}為  ；

A為C(=O)(C_1-C_6烷基)、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NMe_2$、$C(=O)CH_2NMe_2$、SO_2Me或SO_2NH_2；

D^2為N或CH；

R^2為視情況被F取代之苯基；且

R^3係選自  與  。

在式**Id**之某些具體實施例中，A為C(=O)(C_1-C_6烷基)。

在式**Id**之某些具體實施例中，A為C(=O)NH_2。

在式**Id**之某些具體實施例中，A為C(=O)NMe_2。

在式**Id**之某些具體實施例中，A為C(=O)CH_2NMe_2。

在式**Id**之某些具體實施例中，A為SO_2Me。

在式**Id**之某些具體實施例中，A為SO_2NH_2。

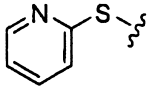
在式**Id**之某些具體實施例中，，D^2為N。

在式**Id**之某些具體實施例中，D^2為CH。

在式**Id**之某些具體實施例中，R^2為苯基。

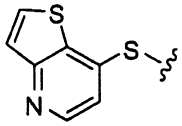
在式**Id**之某些具體實施例中，R^2為氟苯基。

在式**Id**之某些具體實施例中，R^3為



。

在式**Id**之某些具體實施例中，R^3為



。

已發現式**Id**化合物具有經改良之藥物動力學性質，譬如經增加之曝露(意即母體化合物隨著時間之經增加血液含量)。

應明瞭的是，根據本發明之某些化合物可含有一或多個不對稱中心，且因此可以異構物之混合物，譬如外消旋混合物，或以對掌異構上純式製成與單離。

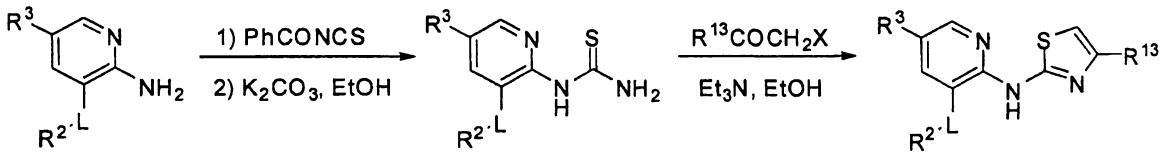
進一步明瞭的是，式I化合物或其鹽可以溶劑合物之形式單離，且因此任何此種溶劑合物係被包含在本發明之範圍內。

式I化合物包括其藥學上可接受之鹽。此外，式I化合物亦包括此種化合物之其他鹽，其未必是藥學上可接受之鹽，且其可作為中間物使用，以製備及/或純化式I化合物及/或分離式I化合物之對掌異構物。

本發明化合物可藉由合成途徑合成，其包括類似化學技藝上所習知之方法，特別是在明白被包含於本文中之說明後。起始物質一般係可得自商業來源，譬如Aldrich化學品(Milwaukee, WI)，或容易地使用熟諳此藝者所習知之方法製備(例如藉由一般性地描述於Louis F. Fieser與Mary Fieser, *有機合成之試劑*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999版)，或*Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. 編著, Springer-Verlag, Berlin, 包括補充本中之方法製備)。

為達說明目的，圖式A-Q係說明製備本發明化合物以及關鍵中間物之一般方法。關於個別反應步驟之更詳細描述，可參閱下文實例段落。

圖式A

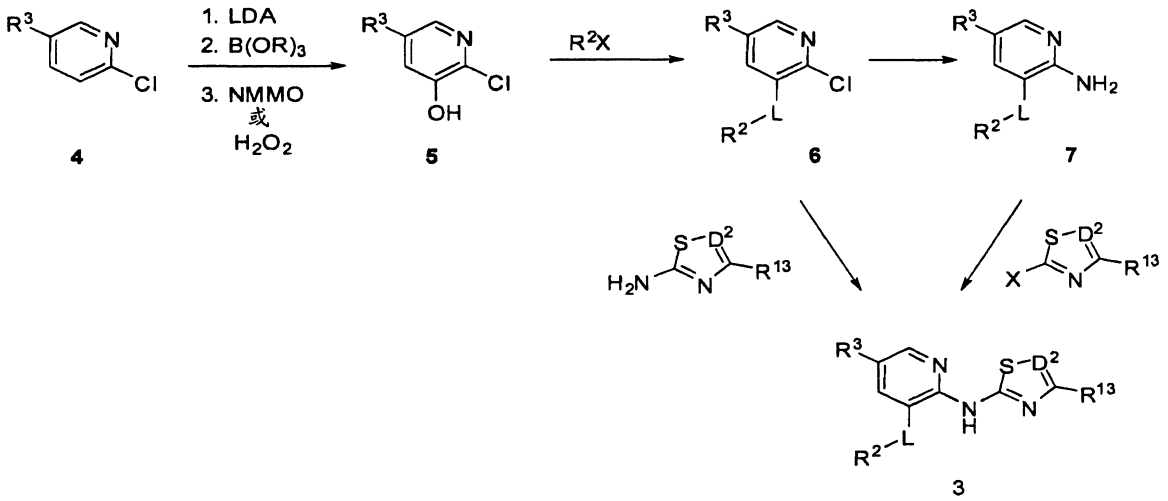


1　　2　　3A

圖式A係顯示製備式I化合物(3A)之方法。為製備化合物

(3A)，2-胺基雜環(1)係與異硫氰酸苯甲醯酯反應，而得苯甲醯基硫脲中間物，使其以鹼，譬如但不限於碳酸鉀，在適當溶劑譬如但不限於乙醇中水解成硫脲(2)。或者，胺基雜環(1)可以無機或異硫氰酸銨，例如Meckler程序，於酸存在下處理，而於單步驟中獲得硫脲(2)。硫脲(2)以α-鹵基酮$R^{13}COCH_2X$，其中X = OTs、Cl、Br、I或NR_3(其中R = C_1-C_6烷基)，在適當鹼，譬如三乙胺、Hunig氏鹼、DBU、鹼金屬碳酸鹽、氫氧化鈉等，與適當溶劑譬如乙醇中處理，獲得噻唑(3A)。若所要之α-鹵基酮$R^{13}COCH_2X$不能市購取得，則其可藉由熟諳此藝者已知之各種方法製成。實例包括但不限於市購或易於合成甲基酮類之溴化(*Tetrahedron* (1970) 5611-5615；*有機合成* (1946) 13-15；*Tetrahedron* (1990) 2943-2964)，羰基氯化物之重氮甲烷處理，1-氯基-2-烷醇之氧化作用，矽烷基烯醇醚類之溴化，或β-酮酯類之鹵化作用，接著為脫羧作用。

圖式B

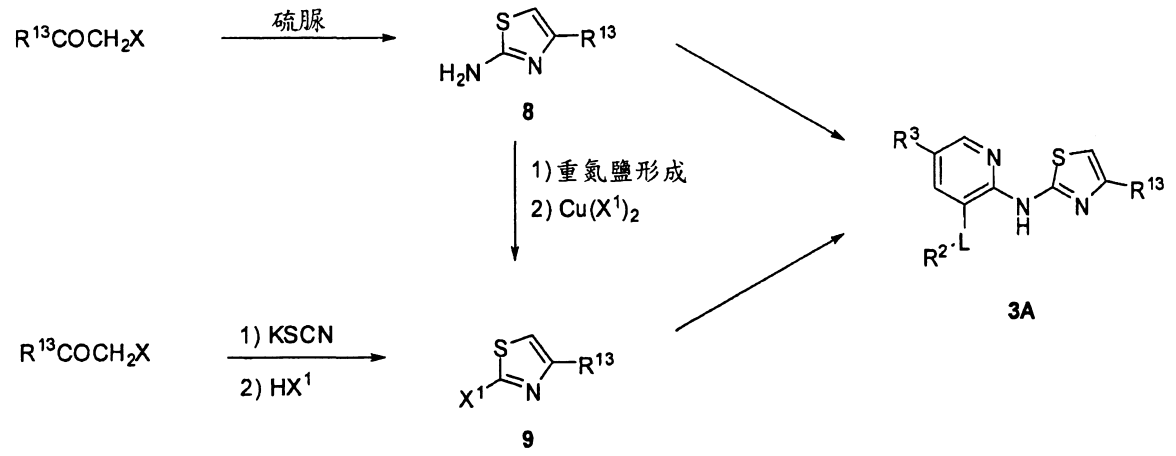


圖式B係顯示製備式I化合物之一種替代方法。根據圖式

B，經羥基化雜芳基鹵化物(5)(若不能市購取得)可製自雜芳基鹵化物(4)，其方式是：1)以LDA或另一種適當鹼之鄰位金屬化作用；2)陰離子之轉化成二羥基硼烷酯，經由與$B(OR)_3$反應；及3)二羥基硼烷酯以適當氧化劑，譬如N-甲基嗎福啉氧化物或過氧化氫之氧化作用。經鄰位金屬化之物種亦可以$(TMSO)_2$使反應淬滅，以直接在酸性處理時獲得經羥基化物質(5)。經羥基化之雜芳族化合物(5)可於鹼譬如但不限於碳酸銫或氫化鈉存在下，且在適當溶劑譬如但不限於DMF中，以R^2X烷基化，而得化合物(6)。化合物(6)可藉由Hartwig等人(關於此轉變經由此類推之實例，參閱：*Organic Letters* (2001) 2729-2732)之方法，或經由以Pd觸媒與二苯甲酮亞胺之處理，或於氨(或NH_2PG，其中PG為保護基)存在下藉由加熱，而被轉化成化合物(7)。

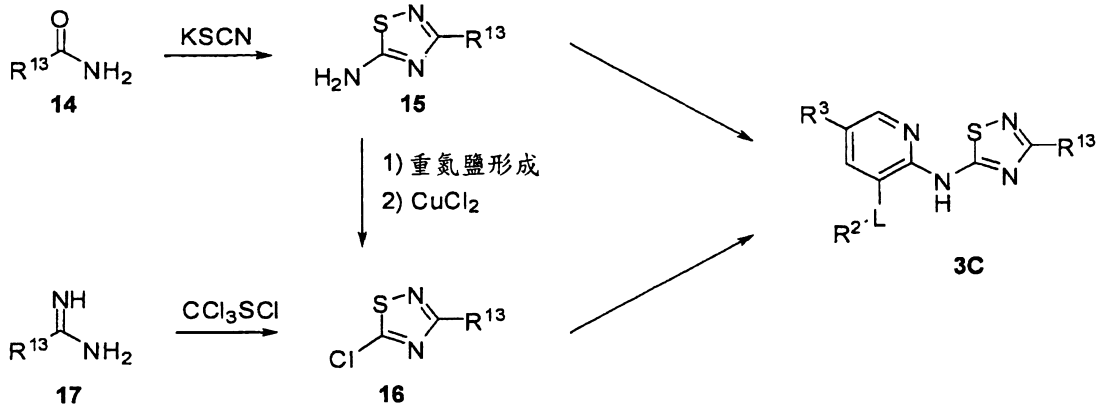
化合物(7)可在與鹵基取代之噻唑或鹵基取代之噻二唑，於鹼觸媒或金屬(例如銅或鈀)觸媒存在下反應時，被轉化成式I化合物(3)。或者，化合物(6)可在以胺基取代之噻唑或胺基取代之噻二唑處理，經由鹼催化或經由銅或鈀催化時，意即Buchwald反應，直接被轉化成式I化合物(3)。

圖式C



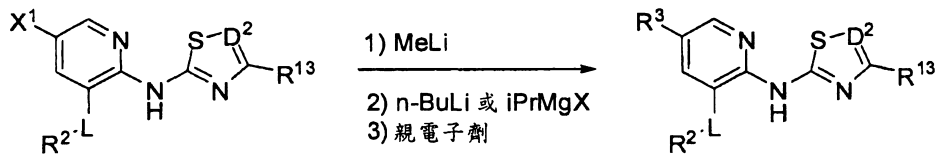
圖式C係顯示個別製備2-胺基噻唑與2-溴基噻唑中間物(8)與(9)之方法，其係適用於製備式I化合物，如圖式B中所示。根據圖式C，α-鹵基酮$R^{13}COCH_2X$可於適當鹼存在下，譬如碳酸鉀或三乙胺，在適當溶劑譬如DMF或乙醇中，以硫脲處理，而得胺基噻唑(8)。胺基噻唑(8)可藉由許多方法被轉化成重氮鹽中間物，包括但不限於以酸中之亞硝酸鈉或亞硝酸異丁酯處理。當場之重氮鹽以$Cu(X^1)_2$(X^1 = Cl或Br)或HBr處理，獲得其相應之2-鹵基噻唑(9)。或者，使用Hantzsch合成方法，α-鹵基酮$R^{13}COCH_2X$可首先以KSCN，然後以HX處理，其中X為Cl或Br，以提供2-鹵基噻唑(9)。2-鹵基噻唑化合物(8)與(9)可藉由圖式B中所示之方法，被轉化成化合物(3A)。

圖式D



圖式D係顯示個別製備5-胺基-1,2,4-噻二唑與5-氯基-1,2,4-噻二唑中間物(15)與(16)之方法，其係適用於製備如圖式B中所示之式I化合物。根據圖式D，一級醯胺(14)可被轉化成5-胺基-1,2,4噻二唑(15)，其方式是與KSCN，在適當溶劑譬如甲醇或乙醇中一起加熱(*Adv. Heterocycl. Chem.*, (1982) **32**, 285)。化合物(15)之重氮鹽之形成，接著為當場重氮鹽以$CuCl_2$之處理，獲得其相應之5-氯基-1,2,4-噻二唑(16)。其相應之溴基衍生物亦可經由使用$CuBr_2$合成。或者，胨(17)與全氯甲基硫醇之反應，係獲得5-氯基-1,2,4-噻二唑(16) (*Bioorg. Med. Chem.*, (2003) **11**, 5529-5537)。中間物(15)與(16)可藉由圖式B中所示之方法，被轉化成式I化合物(3C)。

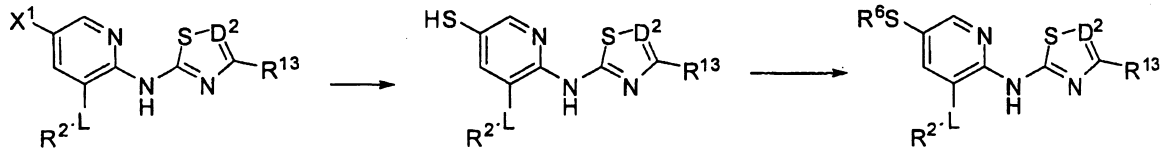
圖式E



圖式E係顯示製備式I化合物(3G)之一種替代方法。根據圖式E，鹵基取代之雜環(28)(藉由圖式A或B之方法製成)，

其中 X^1 = Cl、Br 或 I，係首先以適當量之甲基鋰溶液處理，以移除可交換之質子，然後，使用烷基鋰試劑，譬如 n-BuLi、第二-丁基或第三-丁基鋰，或 Grignard 試劑，譬如 i-PrMg-鹵化物，進行金屬交換。接著，使所形成之陰離子以親電子基團淬滅，以提供化合物 (3G)。

圖式 F

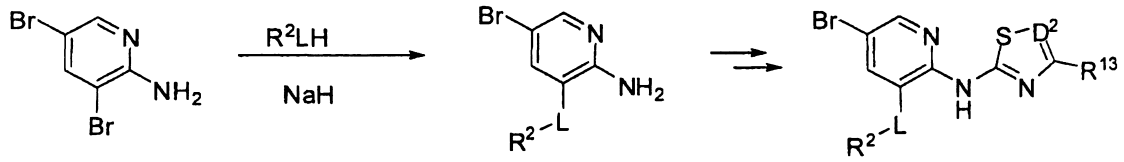


28 **29** **3H**

圖式 F 係顯示自鹵基取代之雜環 (28) 製備式 I 化合物 (3H) 之方法。根據圖式 F，藉由圖式 A 或 B 之方法所製成之鹵基取代之雜環 (28)，可經由數種程序之一被轉化成硫醇 (29)。根據一種方法，鹵基取代之雜環 (28) 係首先以適當量之甲基鋰溶液處理，以移除可交換之質子，然後，使用烷基鋰試劑，譬如 n-BuLi、第二-丁基或第三-丁基鋰，或 Grignard 試劑，譬如 i-PrMg-鹵化物，進行金屬交換。接著，使所形成之陰離子以任一種元素硫淬滅，以形成其相應之巰基-取代之化合物 (29)。或者，鹵化物 (28) 可在 Pd 所媒介之條件下，利用三異丙基矽烷硫羥酸鉀 (*Tetrahedron Letters* (1994) 3225-3226)，被轉化成硫醇 (29)。此硫醇可與多種親電子劑，使用標準反應條件反應，以提供式 I 之相應醚 (3H)。適當親電子劑包括但不限於經活化之雜芳基鹵化物，譬如但不限於 2-氟基氰基苯、4-氟基氰基苯、2-氟硝基苯、4-氟硝基苯、2-氯基-4-硝基吡啶、2-鹵基吡啶、2-鹵基嘧啶、4-鹵基嘧啶、芳基鹵化物

及雜芳基鹵化物。

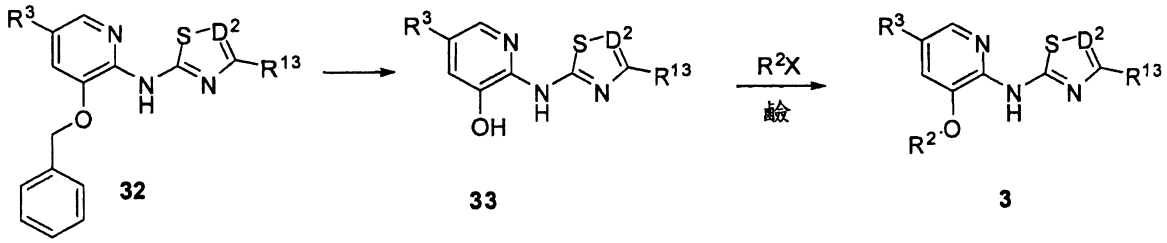
圖式G



30 **31** **3I**

圖式G係顯示一種將連結基L，其中L為O，添加至核心雜環中，以提供式I化合物(3I)之方法，其中R^3為Br。根據圖式G，2-胺基-3,5-二溴基吡啡(30)係與其中L為O或S之R^2LH，於適當鹼存在下，譬如K_2CO_3或NaH，在適當溶劑譬如DMF或乙醇中反應，而以區域選擇性方式獲得化合物(31)。化合物(31)可藉由圖式A或B之方法，被轉化成式I化合物(3I)。化合物(3I)可藉由圖式E或F中所示之方法，被轉化成其他5-取代之式I化合物。

圖式H

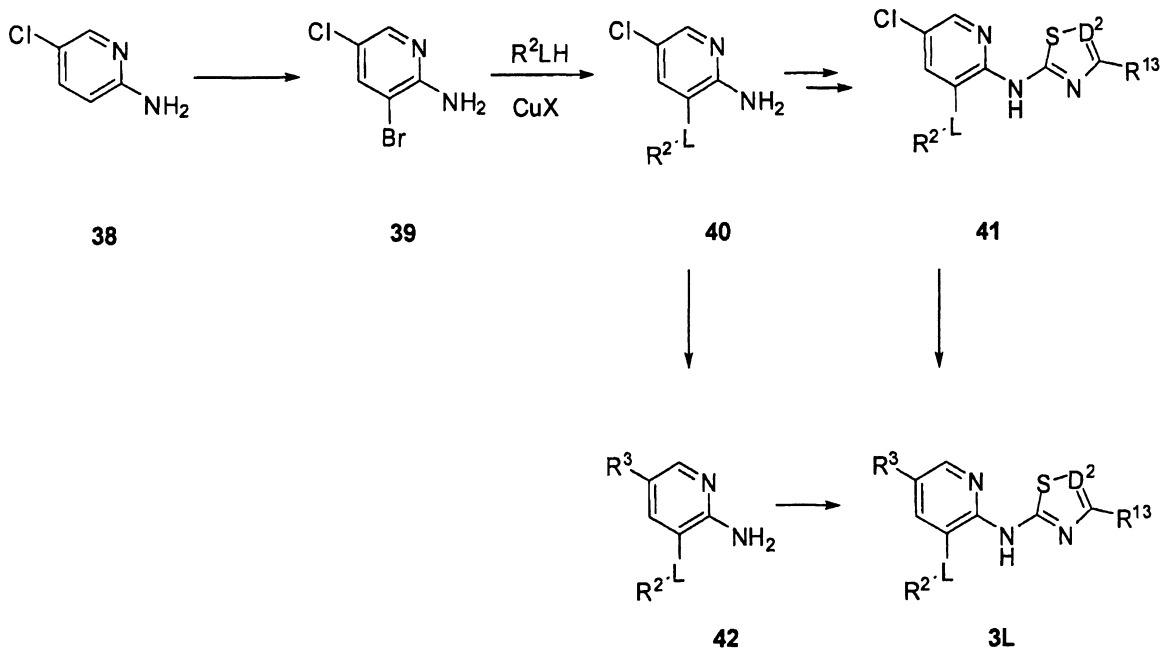


32 **33** **3**

圖式H係顯示將連結基OR^2添加至核心雜環中，以提供式I化合物(3)之一種替代方法。根據圖式H，藉由圖式A或B之方法所製成之苄基醚(32)可被轉化成經羥基取代之雜環(33)，例如藉由使用強酸(例如6N HCl)之水解作用，或藉由氫化作用(例如H_2或甲酸銨，於金屬觸媒存在下)。經羥基化之雜環(33)以R^2X，其中X = F、Cl、Br、I或NR_3(其中R

為C_1-C_6烷基)，於鹼存在下，譬如但不限於碳酸銫，在適當溶劑中，譬如但不限於DMF之烷基化作用，或藉由銅或鈀催化作用(意即Ullman反應)，係獲得式I之化合物(3)。

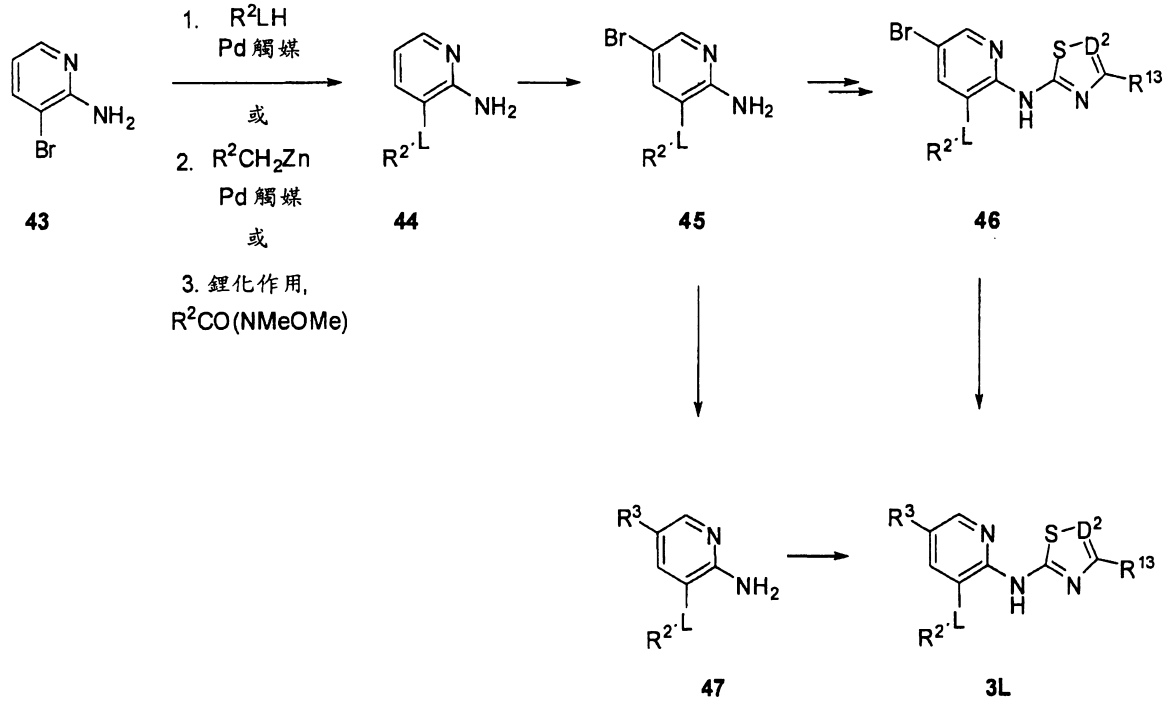
圖式I



圖式I係顯示製備式I化合物(3L)之一種替代方法。根據圖式I，2-胺基吡啶(38)係以適當溴化劑，譬如NBS或溴，經區域選擇性溴化，以提供化合物(39)。經溴化之化合物可在與R^2LH(其中L為O)，於適當鹼存在下，譬如碳酸銫、氫化鈉或三乙胺，於金屬觸媒存在下(意即；CuI或Pd_2dba_3)，在適當溶劑譬如DMSO或DMF中反應時，被轉化成化合物(40)。經氯化之產物(40)可藉由圖式A或B之方法，被轉化成化合物(41)。化合物(41)可藉由圖式E或F之方法，被轉化成式I之5-取代化合物(3L)。或者，經氯化之2-胺基吡啶(40)可藉由圖式E或F之方法，被轉化成5-取代化合物(42)，然後，噻唑基或噻二唑基可藉由圖式A或B之方法被添加至化合物(42)

中，以提供化合物(3L)。

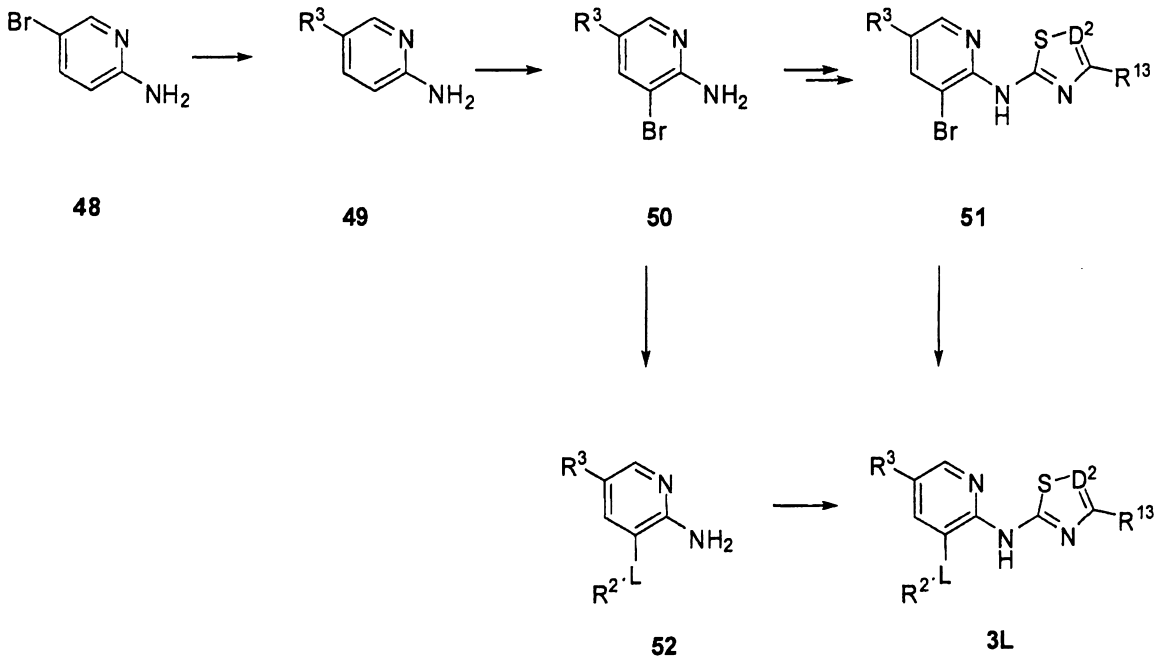
圖式J



圖式J係顯示製備式I化合物(3L)之一種替代方法。根據圖式J，化合物(43)與R^2LH(其中L為O)，於適當鹼存在下，譬如碳酸銫或氫化鈉，無論是使用或未使用金屬觸媒(意即Pd_2dba_3或CuI)，在DMSO或DMF中反應，係獲得其中L為O之化合物(44)。

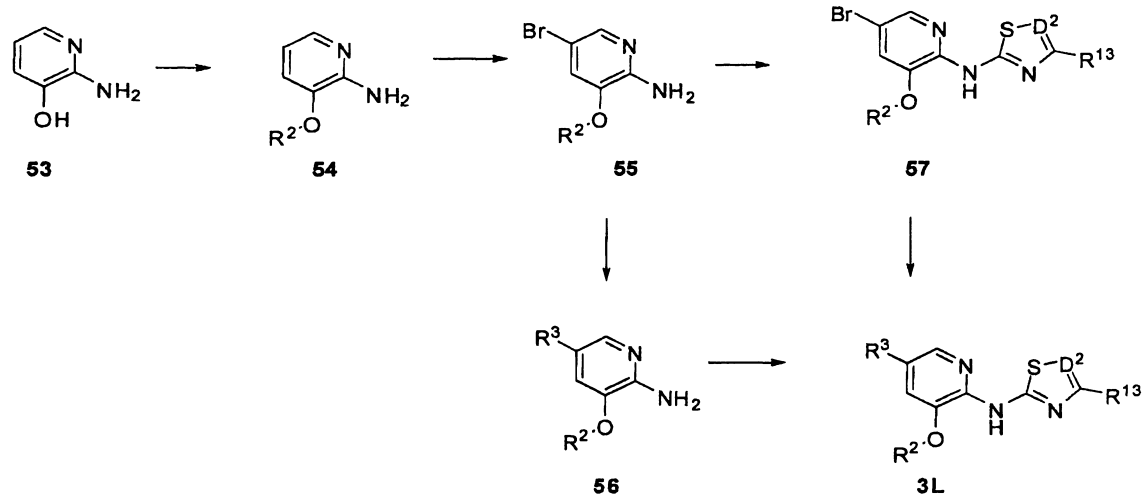
2-胺基吡啶(44)係接著以適當溴化劑，譬如NBS或溴，經區域選擇性溴化，以提供化合物(45)。經溴化之產物(45)可藉由圖式A或B之方法，被轉化成化合物(46)。化合物(46)可藉由圖式E或F之方法，被轉化成式I之5-取代化合物(3L)。或者，經溴化之2-胺基吡啶(45)可藉由圖式E或F之方法，被轉化成5-取代化合物(47)，然後，噻唑基或噻二唑基可藉由圖式A或B之方法被添加至化合物(47)中，以提供化合物(3L)。

圖式K



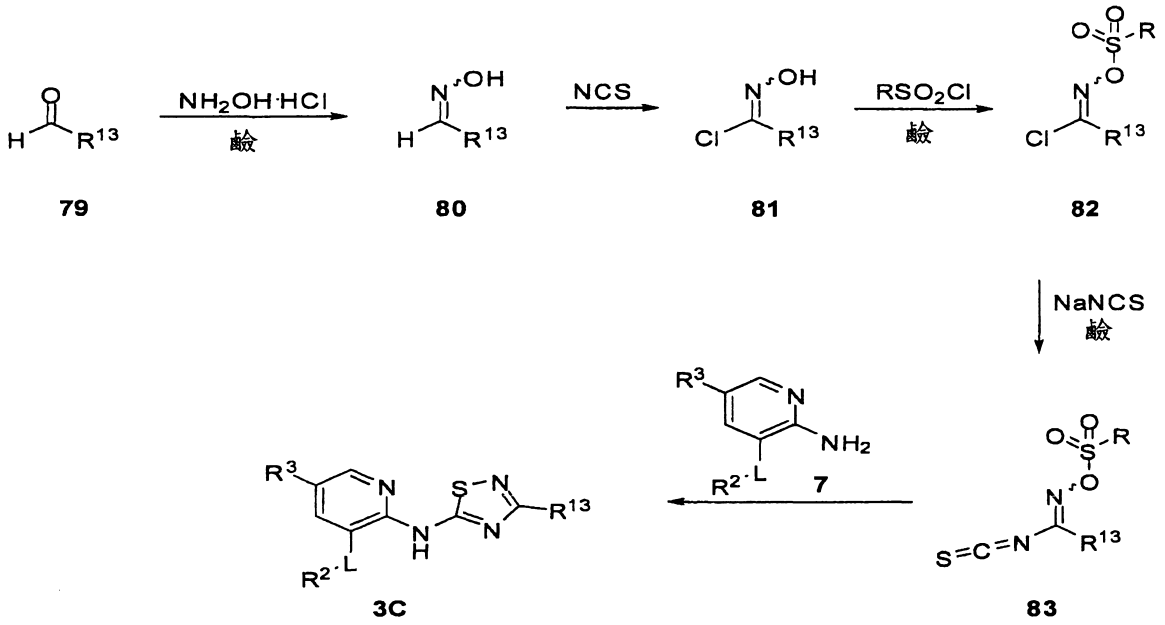
圖式K係顯示製備式I化合物(3L)之一種替代方法。根據圖式K，化合物(48)(其若不能市購取得，則可藉由區域選擇性溴化，製自市售胺基吡啶類)，於適當鹼存在下，譬如碳酸銫或氫化鈉，且使用或未使用金屬觸媒(例如Pd_2dba_3或CuI)，在DMSO或DMF中之反應，係獲得化合物(49)，藉由以下方法，譬如：ipso置換，使用R^6SH；Buchwald硫醚形成，使用R^6SH等，根據文獻上所習知之程序。然後，使2-胺基吡啶(49)以適當溴化劑，譬如NBS或溴，經區域選擇性溴化，以提供化合物(50)。經溴化之產物(50)可藉由圖式A或B之方法，被轉化成化合物(51)。化合物(51)可被轉化成式I之5-取代化合物(3L)，其方式是Buchwald醚形成，使用R^2OH。或者，經溴化之2-胺基吡啶(50)可首先藉由Buchwald化學，被轉化成化合物(52)，且化合物(52)可藉由圖式A或B之方法，被轉化成化合物(3L)。

圖式L



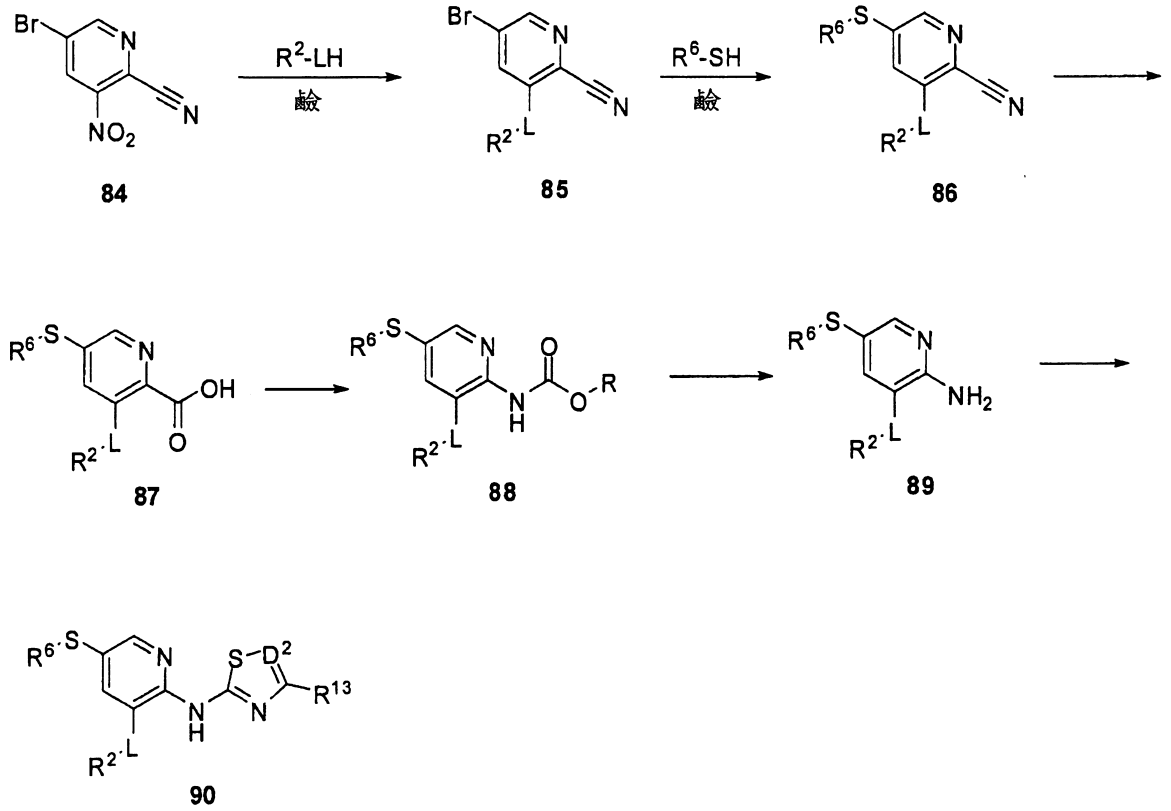
圖式L係顯示製備式I化合物(3L)之一種替代方法。化合物(53)於適當鹼譬如碳酸銫或氫化鈉存在下，使用或未使用金屬觸媒，以R2X處理，係獲得化合物54。接著，化合物(54)可經區域選擇性溴化，而得化合物(55)。此化合物可藉圖式E或F中所述之方法，被轉化成化合物(56)。然後，藉由圖式A或B中所發現之程序，使化合物(56)轉化成化合物(3L)。或者，化合物(55)可藉由圖式A或B中所發現之程序，被轉化成化合物(57)，然後，藉由圖式E或F中所發現之程序，被轉化成化合物(3L)。

圖式M



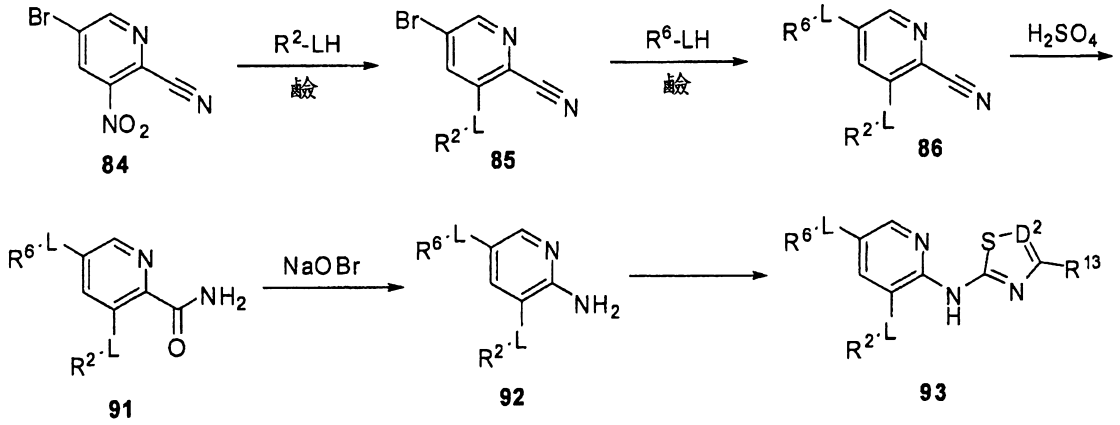
圖式M係顯示製造式3C化合物之一種替代方法，其中D^2為N。肟(80)自醛(79)之形成，係允許以N-氯基琥珀醯亞胺，在適當溶劑譬如DMF中之氯化作用，以產生化合物(81)。化合物(81)係以具有式$R'SO_2Cl$之氯化磺醯，其中R'為C_1-C_6烷基(例如甲基)，或視情況被C_1-C_6烷基取代之芳基(例如甲苯基)，於鹼譬如但不限於三乙胺存在下，被磺醯基化，而得化合物(82)(參閱，例如Gibbons, L.美國專利3,983,246)。化合物(82)與硫氰酸鹽，譬如NaNCS，在適當溶劑譬如乙腈中，及於鹼譬如但不限於吡啶存在下之反應，係獲得經活化之中間物(83)(參閱，例如Takeuchi, K., JP 2001081084)。中間物(83)可當場與適當胺基雜環(7)反應，獲得式I之結構(3C)化合物。

圖式N



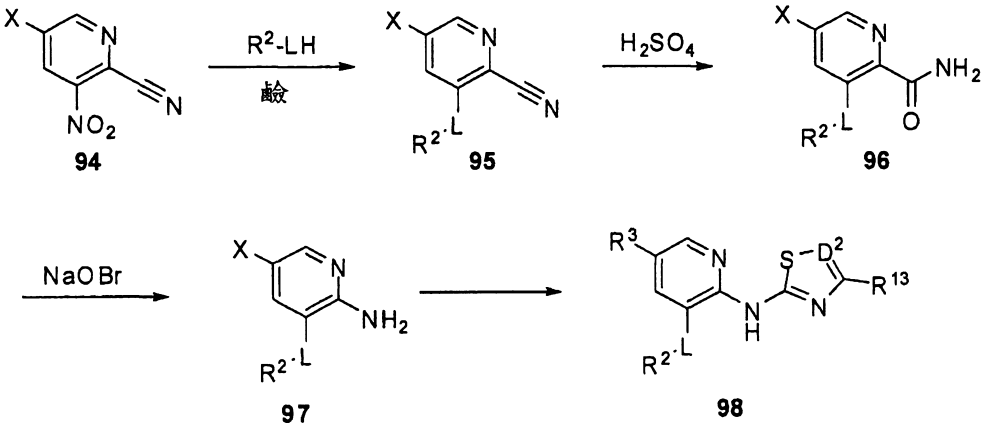
圖式N係顯示建構式I化合物之一種替代方法。自市購可得之2-氰基吡啶(84)開始，選擇性親核性置換可使用式R^2LH化合物，與適當鹼譬如氫化鈉，在適當溶劑譬如DMF中達成，以提供化合物(85)。添加具有式R^6SH之第二種親核劑，在類似條件下，係獲得經官能基化之2-氰基吡啶(86)。腈之水解作用可在許多條件下發生，其中在乙醇水溶液中之NaOH係為較佳，而得吡啶羧酸鹽(87)。於適當醇存在下之Curtius重排，係獲得胺基甲酸酯(88)。胺基甲酸酯可使用不同條件移除，依使用於前一步驟中之醇而定，以提供2-胺基吡啶(89)。使用圖式A、B中所概述之程序，式I之化合物(90)可合成自化合物(89)。

圖式O



圖式O係顯示建構式I化合物之另一種替代方法。自市購可得之5-溴基-3-硝基甲基吡啶腈(**84**)開始，選擇性親核性置換可使用式R^2LH化合物，與適當鹼譬如氫化鈉，在適當溶劑譬如DMF中達成，以提供化合物(**85**)。添加具有式R^6LH之第二種親核劑，於類似條件下，係獲得經官能基化之2-氰基吡啶(**86**)。腈之水解成醯胺(**91**)可在標準條件下發生，譬如使用濃H_2SO_4。使(**91**)轉化成胺基吡啶(**92**)之Hofmann反應可在標準條件下發生，譬如使用NaOBr。使用圖式A、B或M中所概述之程序，式I化合物(**93**)可合成自化合物(**92**)。

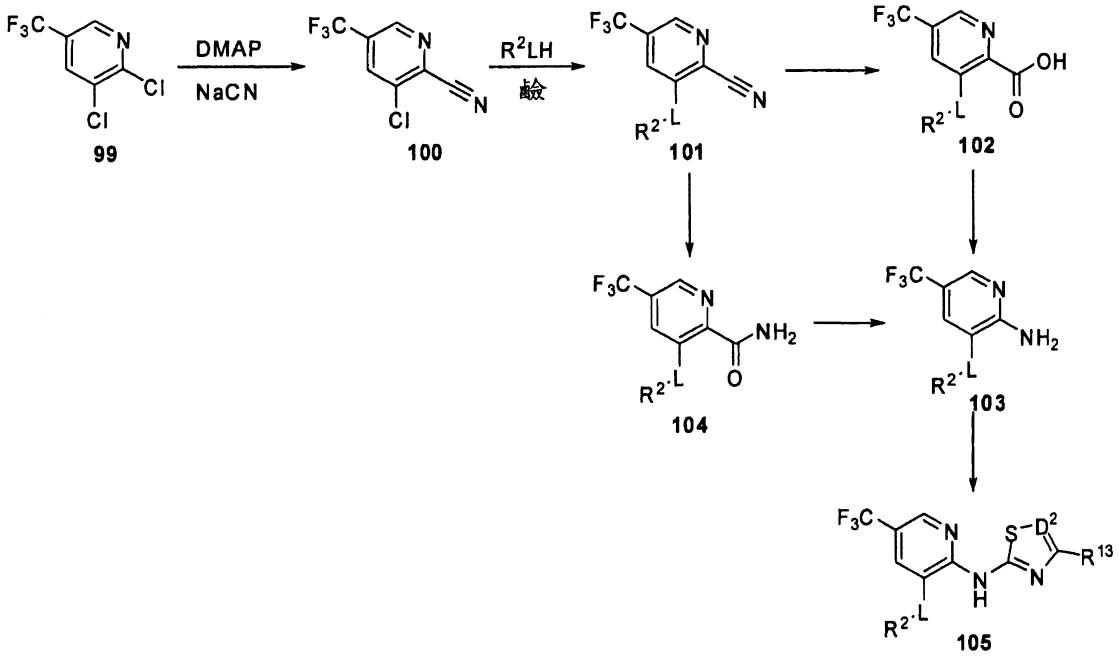
圖式P



圖式P係顯示建構式I化合物之一種替代方法。自市購可得之經取代吡啶(**94**)開始，其中X為Br或Cl，選擇性親核性

置換可使用式R^2LH化合物，與適當鹼譬如氫化鈉，在適當溶劑譬如DMF中達成，以提供化合物(**95**)。腈之水解成醯胺(**96**)可在標準條件下發生，譬如使用濃H_2SO_4。使(**96**)轉化成胺基吡啶(**97**)之Hofmann反應可在標準條件下發生，譬如使用NaOBr。使用圖式A、B、E、F或M中所概述之程序，式**I**化合物(**97**)可合成自化合物(**98**)。

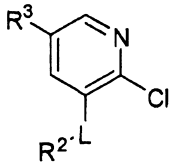
圖式Q



圖式Q係顯示合成式**I**化合物之方法，其中R^3為CF_3(**105**)。使2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(**99**)與DMAP，接著為氰化物來源(譬如NaCN)反應，以提供氰基吡啶(**100**)。氯以式R^2LH化合物，與適當鹼譬如氫化鈉，在適當溶劑譬如DMF中之親核性置換，係提供化合物(**101**)。利用圖式N或M中之途徑，氰基吡啶(**101**)可被轉化成胺基吡啶(**103**)。使用圖式A、B、E、F或M中所概述之程序，式**I**化合物(**103**)可合成自化合物(**103**)。

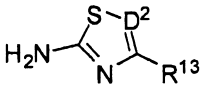
因此，本發明之另一項具體實施例係提供製備式I化合物或其鹽之方法，其包括：

(a)使相應之式(II)化合物



(II)

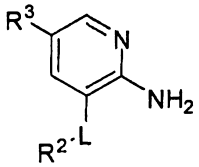
與式(III)化合物



(III)

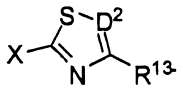
於鹼觸媒或金屬觸媒存在下反應；或

(b)使相應之式(IV)化合物



(IV)

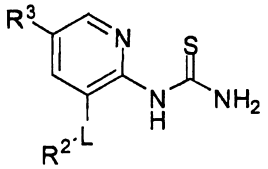
與式(V)化合物



(V)

其中X為脫離原子或基團，於鹼觸媒或金屬觸媒存在下反應；或

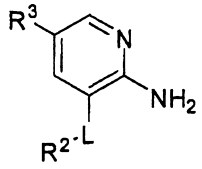
(c)關於式I化合物，其中D^2為CH，係使相應之式(VI)化合物



(VI)

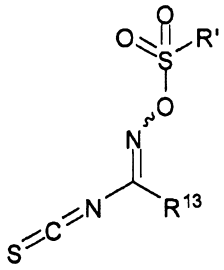
與式$R^{13}COCH_2X$化合物，其中X為脫離基或原子，於鹼存在下反應；或

(d) 關於式I化合物，其中D^2為N，係使相應之式(**VII**)化合物



(**VII**)

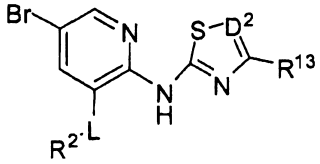
與具有式(**VIII**)之化合物



(**VIII**)

其中R'為C1-C6烷基或視情況被C1-C6烷基取代之芳基，於鹼存在下反應；或

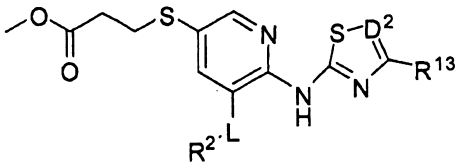
(e) 關於式I化合物，其中R^3為SR^6，係使相應之具有式(**IX**)之化合物



(**IX**)

與具有式R^6SH之化合物，於適當鹼存在下反應；或

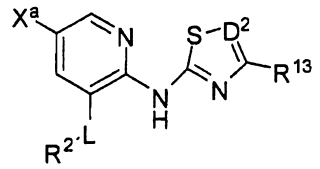
(f) 使相應之具有式(**X**)之化合物



(**X**)

與具有式R^6X之化合物，其中X為脫離原子或基團，於適當鹼存在下反應；或

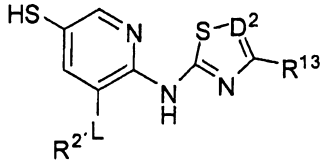
(g) 使相應之具有式(**XI**)之化合物



(XI)

其中X^a為脫離原子或基團，與具有式R^3-X^b之化合物，其中X^b為脫離原子或脫離基，於適當鹼存在下反應；或

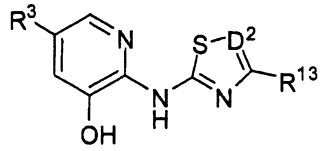
(h)使相應之具有式(XII)之化合物



(XII)

與具有式R^6-X^c之化合物，其中X^c為脫離原子或基團，於適當鹼存在下反應；或

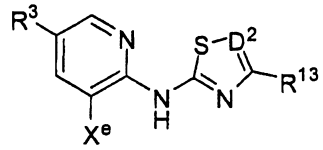
(i)使相應之具有式(XIII)之化合物



(XIII)

與具有式R^2-X^d之化合物，其中X^d為脫離原子或基團，於鹼存在下或於銅或鈀觸媒存在下反應；或

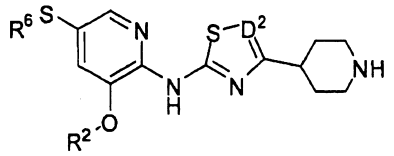
(j)使相應之具有式(XIV)之化合物



(XIV)

其中X^e為脫離基或原子，與具有式R^2LH之化合物，其中L為O或S，於鈀觸媒與適當鹼存在下反應；或

(k)關於式I化合物，其中A為-C(=O)(C_1-C_6烷基)，係使相應之具有式(XV)之化合物：



(**XV**)

與 C_1-C_6 烷基酐，於鹼存在下反應；或

(l) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)NH_2$，係使相應之具有式 (**XV**) 之化合物，與氰酸鉀，於三級胺鹼存在下反應；或

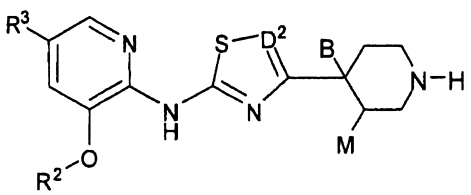
(m) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)NMe_2$，使相應之具有式 (**XV**) 之化合物，與氯化二甲基胺基甲醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(n) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)CH_2NMe_2$，係使具有式 (**XV**) 之化合物，與 2-(二甲胺基)氯化乙醯鹽酸鹽，於三級胺鹼存在下反應；或

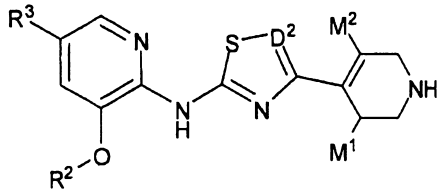
(o) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 SO_2Me，係使具有式 (**XV**) 之化合物，與氯化甲烷磺醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(p) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 SO_2NH_2，係使具有式 (**XV**) 之化合物，與氯化二甲基胺磺醯，於三級胺鹼存在下反應；

(q) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 -C(=O)(C_1-C_6 烷基)，係使相應之具有式 (**XVa**) 或 (**XVb**) 之化合物



(**XVa**)



(**XVb**)

與 C_1-C_6 烷基酐，於鹼存在下反應；或

(r) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)NH_2$，係使相應之具有式 (**XVa**) 或 (**XVb**) 之化合物，與氰酸鉀，於三級胺鹼存在下反

應；或

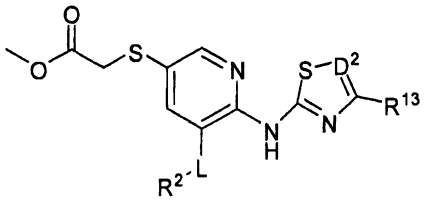
(s)關於式**I**化合物，其中A為$C(=O)NMe_2$，係使相應之具有式(**XVa**)或(**XVb**)之化合物，與氯化二甲基胺基甲醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(t)關於式**I**化合物，其中A為$C(=O)CH_2NMe_2$，係使具有式(**XVa**)或(**XVb**)之化合物，與2-(二甲胺基)氯化乙醯鹽酸鹽，於三級胺鹼存在下反應；或

(u)關於式**I**化合物，其中A為SO_2Me，係使具有式(**XVa**)或(**XVb**)之化合物，與氯化甲烷磺醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(v)關於式**I**化合物，其中A為SO_2NH_2，係使具有式(**XVa**)或(**XVb**)之化合物，與氯化二甲基胺磺醯，於三級胺鹼存在下反應；

(w)關於式**I**化合物，其中R^3為SR^6，且R^6為$CH_2C(CH_3)_2OH$，係使相應之具有式**XVI**之化合物



XVI

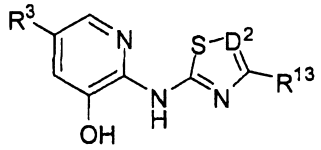
與鹵化甲基鎂反應；或

(x)關於式I化合物，其中R^3為SR^6，且R^6為CH_2CH_2OH，係使相應之具有式**XVI**之化合物還原；或

(y)關於具有式I之化合物，其中A為$C(=O)CH_2OH$，係使相應之化合物水解，其中A為$C(=O)CH_2OC(=O)$烷基；或

(z)關於具有式I之化合物，其中L為O，係使相應之具有

式 (**XIII**) 之化合物



(XIII)

與具有式 HO-R^2 之化合物，其中 R^2 係如關於式 I 之定義，於偶合試劑存在下反應；且

移除任何一或多個保護基，及若需要則形成鹽。

關於方法 (b)，X 可為脫離原子 (例如 Cl、Br) 或脫離基 (例如 OTs 或 OT)。

關於方法 (c)，X 可為脫離基 (譬如 OTs 或 NR^3，其中 R 為 C_1-C_6 烷基) 或脫離原子 (例如 Cl、Br 或 I)。

關於方法 (e)，適當鹼可為例如烷基鋰鹼，譬如甲基鋰、丁基鋰或其混合物。

關於方法 (f)，X 可為脫離原子，譬如鹵素 (例如 F、Cl 或 Br)，或脫離基，譬如磺酸酯 (例如 OMs 或 OTs)。適當鹼可為例如鹼金屬烷氧化物，譬如第三-丁醇鉀。

關於方法 (g)，X^a 可為脫離原子，譬如鹵素，譬如 Br、Cl 或 I，且 X^b 可為脫離原子，譬如鹵素 (例如 F、Cl 或 Br)，或脫離基，譬如磺酸酯 (例如 OMs 或 OTs)。適當鹼可為例如烷基鋰，譬如甲基鋰、丁基鋰或其組合。

關於方法 (h)，X^e 可為脫離原子，譬如鹵素 (例如 F、Cl 或 Br)，或脫離基，譬如磺酸酯 (例如 OMs 或 OTs)。

關於方法 (i)，X^d 可為脫離基或原子，例如鹵素，譬如 Cl 或 Br；或三氟甲烷磺酸酯或甲苯磺酸酯基團。適當鹼包括

鹼金屬碳酸鹽，譬如 $CsCO_3$。

關於方法(j)，X^e可為脫離基，譬如磺酸酯(例如OMs或OTs)，或脫離原子，譬如鹵素(例如Br、I)。適當鈀觸媒包括$Pd(OAc)_2$與適當配位體。適當鹼包括鹼金屬碳酸鹽、氫化物或烷氧化物，譬如K_2CO_3、NaH、NaOt-Bu。適當溶劑包括甲苯。此反應可合宜地在溫度範圍為環境溫度至100℃下進行。

關於方法(k)-(v)，適當鹼包括三級胺鹼，例如吡啶或三乙胺。

關於方法(w)，適當甲基鎂鹵化物包括溴化甲基鎂。

關於方法(x)，適當還原劑包括硼氫化鋰、氫化鋰鋁或其混合物。

關於(y)，酯係適當地在鹼性條件下水解。適當鹼包括金屬碳酸鹽，譬如碳酸鉀。

關於方法(z)，偶合試劑可為熟諳此藝者所已知之任何適當試劑，例如偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)或偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)，且併用PPh_3。

亦咸認式**(IX)**、**(X)**、**(XI)**、**(XII)**、**(XIII)**、**(XIV)**、**(XV)**、**(XVa)**及**(XVb)**化合物係為新穎，且係被提供作為本發明之進一步方面。

在製備式**I**化合物時，中間物之遠距官能基(例如一級或二級胺類等)之保護可能是必須的。此種保護之需求係依該遠距官能基之性質與製備方法之條件而改變。適當胺基保護基(NH-Pg)包括乙醯基、三氟乙醯基、第三-丁氧羰基

(BOC)、苄氧羰基(CBz)及9-芴基亞甲基氧基羰基(Fmoc)。此種保護之需求係容易地由熟諳此藝者決定。關於保護基及其用途之一般描述，可參閱T. W. Greene, 有機合成之保護基, John Wiley & Sons, New York, 1991。

本發明化合物可作為預防劑或治療劑，用於治療因葡萄糖激酶活性之含量不足所媒介或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療之疾病或病症，包括但不限於糖尿病、減弱之葡萄糖容許度、IFG(減弱之斷食葡萄糖)及IFG(減弱之斷食血糖過多)，以及譬如下文所討論之其他疾病與病症。再者，本發明化合物亦可用以預防邊界類型、減弱之葡萄糖容許度、IFG(減弱之斷食葡萄糖)或IFG(減弱之斷食血糖過多)之進展成糖尿病。

本發明化合物可進一步作為預防劑或治療劑，用於治療高血糖、高血壓及認知力減弱。

因此，本發明之另一方面係提供藉由對哺乳動物，譬如人類，投予治療上有效量之式I化合物，以治療或預防本文中所述疾病或症狀之方法。

特定言之，本發明係提供一種治療因葡萄糖激酶活性之含量不足所媒介或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療之疾病或病症之方法，其包括對該哺乳動物投予治療上有效量之式(I)化合物。

"治療上有效量"措辭係意謂本發明化合物(i)治療或預防特定疾病、症狀或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵，或(iii)預防或延遲本文中所述

特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵展開之量。

相應於此種量之式I化合物量，係依一些因素而改變，譬如特定化合物、疾病狀態及其嚴重性，需要治療之哺乳動物之身分(例如體重)，但雖然如此可例行性地由熟諳此藝者測定。

"治療"與"治療作業"術語係指治療處理與預防或預防措施，其中目的係為預防或減緩(減輕)不期望之生理學改變或病症。對本發明之目的而言，有利或所要之臨床結果包括但不限於病徵之減輕、疾病程度之縮小、疾病之被安定化(意即不會惡化)狀態、疾病進展之延遲或減緩、疾病狀態之改善或舒減，及緩解(無論是部份或全部)，無論是可測得或不可測得。"治療作業"亦可意謂當與若未接受治療之預期存活期比較時，延長存活期。需要治療者包括已經具有該症狀或病症者，以及易患有該症狀或病症者，或其中症狀或病症係欲被預防者。

於本文中使用之"哺乳動物"一詞係指溫血動物，其具有或係處於發展本文中所述疾病之危險下，且包括但不限於天竺鼠、狗、貓、大白鼠、老鼠、大頰鼠及靈長類動物，包括人類。

在某些具體實施例中，本發明方法可用於治療糖尿病。糖尿病為一種症狀，其中斷食血漿葡萄糖含量(在靜脈血漿中之葡萄糖濃度)係大於或等於126毫克/公合(於兩個時機上測試)，且75克口服葡萄糖容許度試驗(OGTT)之2-小時血漿葡萄糖含量係大於或等於200毫克/公合。其他古典徵候

包括劇渴、貪食及多尿症。

在某些具體實施例中，本發明方法可用於治療減弱之葡萄糖容許度(IGT)之徵候簇。IGT係藉由呈現低於126毫克/公合之斷食血漿葡萄糖含量，且2-小時口服葡萄糖激發手段後大於140毫克/公合而被診斷出。

本發明化合物亦可作為糖尿病併發症之預防劑或治療劑使用，該併發症譬如但不限於神經病、腎病、視網膜病、白內障、巨血管病、骨質缺乏、糖尿病患者之滲透過速昏迷)、感染性疾病(例如呼吸道感染、尿道感染、胃腸道感染、皮膚柔軟組織感染、下肢感染等)、糖尿病患者之壞疽、口腔乾燥、降低聽覺、腦血管疾病、末梢循環失調等。

本發明化合物亦可在以下疾病與病症之治療上作為預防劑或治療劑使用，譬如但不限於肥胖、代謝徵候簇(徵候簇X)、胰島素過多、胰島素過多所引致之感官病症，異常蛋白血(在血液中之異常脂蛋白)，包括糖尿病脂血症障礙、血脂肪過多，血脂蛋白過多(在血液中之過量脂蛋白)，包括類型I、II-a(高膽固醇血症)、II-b、III、IV(血三酸甘油酯過多)及V(血三酸甘油酯過多)，低HDL含量、高LDL含量、動脈粥瘤硬化及其後遺症、血管再狹窄、神經變性疾病、抑鬱、CNS病症、肝臟脂肪變性、骨質疏鬆症、高血壓、腎病(例如糖尿病患者之腎病、絲球體性腎炎、向管球硬化、腎病徵候簇、高血壓腎硬變、末期腎病等)、心肌梗塞形成、心狹痛及腦血管疾病(例如大腦梗塞、腦中風)。

本發明化合物亦可在治療以下疾病與病症中使用作為預

防劑或治療劑，譬如但不限於骨質疏鬆症、脂肪肝、高血壓、胰島素抗藥性徵候簇、炎性疾病(例如慢性風濕性關節炎、變形脊椎炎、骨關節炎、腰痛、痛風、手術後或外傷性發炎、腫脹之緩解、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性皮脂腺肝炎)、肺炎、炎性結腸炎、潰瘍性結腸炎)、胰腺炎、內臟肥胖徵候簇、惡液質(例如癌症惡液質、結核病惡液質、糖尿病惡液質、血液病惡液質、內分泌病惡液質、感染惡液質、因後天免疫不全徵候簇所引致之惡液質)、多囊卵巢徵候簇、肌肉營養不良、腫瘤(例如白血病、乳癌、前列腺癌、皮膚癌等)、刺激性腸徵候簇、急性或慢性腹瀉、變形脊椎炎、骨關節炎、腫脹之緩解、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、SIDS等。

本發明化合物可併用一或多種其他藥物，例如藉由相同或不同作用機制發生作用之化合物，譬如胰島素製劑、用於改善胰島素抗藥性之藥劑、α-葡萄糖苷酶抑制劑、雙縮胍類、胰島素促分泌素、二肽基肽酶IV (DPPIV)抑制劑、β-3催動劑、糊精催動劑、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑、糖生成作用抑制劑、鈉-葡萄糖共輸送子抑制劑、關於糖尿病併發症之已知治療劑、抗高血脂劑、低血壓劑、抗肥胖劑。

本發明化合物可藉任何合宜途徑投予，例如進入胃腸道(例如以直腸方式或經口方式)、鼻子、肺臟、肌或血管分佈中，或以經皮方式。此等化合物可以任何合宜投藥形式投予，例如片劑、粉末、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳化液、貼片等。此種組合

物可含有習用於醫藥製劑中之成份，例如稀釋劑、載劑、pH改變劑、增甜劑、膨鬆化劑及其他活性劑。若需要非經腸投藥，則組合物將為無菌，且呈適用於注射或灌注之溶液或懸浮液形式。此種組合物係構成本發明之另一方面。

根據另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽。於一項具體實施例中，醫藥組合物包含式I化合物，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明亦提供利用式I化合物以治療因葡萄糖激酶活性之含量不足所媒介或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療之疾病或病症。

本發明之另一方面為式I化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療或預防因葡萄糖激酶活性之含量不足所媒介或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療之疾病或病症。

【實施方式】

實例

本發明化合物係包括下文所述實例之化合物，惟經標識為"代表性實例"之化合物除外。在本文中所述之檢測中，已發現代表性實例為微弱活性，而被提供係為說明達成本發明化合物之合成途徑，或為描述可用於合成本發明化合物之中間物。於下文所述之實例中，除非另有指出，否則所有溫度均以攝氏度數提出。試劑係購自市售供應商，譬如Aldrich化學公司、Lancaster、TCI或Maybridge，且使用之而無需進一步純化，除非另有指出。四氫呋喃(THF)、二氯基

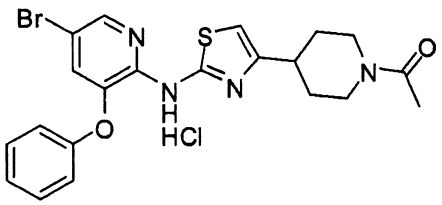
甲烷(CH_2Cl_2，二氯甲烷)、甲苯及二氧陸圜係購自Aldrich，在確實密封瓶中，並以剛收到時之情況使用。

下文所提出之反應一般係於氮或氬之正壓力下，或使用乾燥管(除非另有述及)，在無水溶劑中進行，且反應燒瓶典型上係裝有橡膠中隔，供受質與試劑經由注射器引進。玻璃器具係經烘箱乾燥及/或熱乾燥。

^1H NMR光譜係以$CDCl_3$、CD_3OD、D_2O或d6-DMSO溶液獲得(以ppm報告)，使用四甲基矽烷(0.00 ppm)或殘留溶劑($CDCl_3$：7.25 ppm；CD_3OD：3.31 ppm；D_2O：4.79 ppm；d6-DMSO：2.50 ppm)作為參考標準。當報告吸收峰多重性時，係使用下列縮寫：s(單峰)，d(二重峰)，t(三重峰)，m(多重峰)，br(變寬)，dd(二重峰之二重峰)，dt(三重峰之二重峰)。偶合常數，當給予時，係以赫茲(Hz)作報告。

實例1

1-(4-(2-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A：於經氮滌氣之22升5-頸燒瓶中，添加DMF(9升)，接著緩慢添加2-胺基吡啶-3-醇(250.0克，2270毫莫耳)，並以機械架空攪拌器在環境溫度下攪拌30分鐘，以使物質溶解。分次添加60%氫化鈉(87.17克，2180毫莫耳)，伴隨著激烈攪拌及反應容器之氮掃射。在NaH添加期間，鍋溫係自

16℃上升至25℃。於添加完成後，將反應物在環境溫度下攪拌60分鐘，以確保所有NaH被消耗。添加2,4-二溴基-1-氟基苯(225.3毫升，1816毫莫耳)，並於氮氣下加熱至110℃，歷經24小時。使反應物冷卻至60℃，且轉移至20升燒瓶，及移除大部份DMF。將所形成之泥狀物以1N NaOH (8升)與EtOAc (8升)稀釋，並使混合物通過矽藻土填充柱，且以EtOAc洗滌。分離液層，及以EtOAc (4升)萃取水溶液。將合併之有機層以1N NaOH (4升)與50%飽和鹽水(4升)、水(2升)洗滌，並濃縮，直到固體開始形成為止。慢慢添加己烷(4升)，且將混合物濃縮至約2升體積。添加己烷(4升)，並將混合物攪拌1小時，以使其冷卻至環境溫度。過濾所形成之漿液，於濾器上脫水乾燥，然後在高真空下乾燥過夜，獲得3-(2,4-二溴基苯氧基)吡啶-2-胺(277.3克，44.4%產率)。

步驟B：於2升帕爾瓶中，添加1升EtOH中之醋酸鈉(28.6克，349毫莫耳)、10% $Pd(OH)_2/C$ (5.0克，7.12毫莫耳)及3-(2,4-二溴基苯氧基)吡啶-2-胺(60克，174毫莫耳)，並在35 psi氫下放置18小時。經過矽藻土填充柱過濾反應物，然後濃縮。使殘留物再溶解於CH_2Cl_2中，且以碳酸氫鈉水溶液洗滌。將有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使暗色殘留物溶於EtOAc中，並添加炭。將混合物攪拌30分鐘，接著經過矽藻土填充柱過濾。以4:1 (EtOAc與己烷)研製粗製物質，獲得3-苯氧基吡啶-2-胺(23.2克，71.4%產率)。

步驟C：於3升燒瓶中，添加3-苯氧基吡啶-2-胺(63.6克，342毫莫耳)與$CHCl_3$ (1500毫升)。使反應物冷卻至0℃，並逐滴

添加溴(21.0毫升，410毫莫耳)。將反應物攪拌1小時。添加另外1毫升溴，並將反應物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液(1500毫升)中，且以CH_2Cl_2萃取。使有機層以硫酸鈉與25克炭脫水乾燥。經過矽藻土過濾混合物，及在真空中濃縮。使殘留物溶於CH_2Cl_2中，並通過矽膠填充柱(1升)，以30% EtOAc/己烷溶離，獲得5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-胺(64.02克，70.70%產率)。

步驟D：於2升燒瓶中，添加THF (600毫升)中之5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-胺(64.0克，241.4毫莫耳)與異硫氰酸苯甲醯酯(35.82毫升，265.6毫莫耳)，並在環境溫度下攪拌過夜，然後濃縮至約50毫升。添加己烷：EtOAc (9:1)之混合物(900毫升)，並激烈攪拌。過濾所形成之懸浮液，且將固體以己烷洗滌，然後乾燥，獲得1-苯甲醯基-3-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基)硫脲(94.32克，91.2%產率)，為黃色固體。

步驟E：於2升燒瓶中，添加1-苯甲醯基-3-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基)硫脲(94.3克，220毫莫耳)與THF (900毫升)。添加2M NaOH (330毫升，660毫莫耳)，並將反應物在回流下加熱過夜。使反應物冷卻至環境溫度，且慢慢添加300毫升水，然後於真空中移除THF，獲得含水漿液，將其過濾，以水洗滌，及乾燥，獲得1-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基)硫脲(66.35克，93%產率)，為淡黃褐色固體。

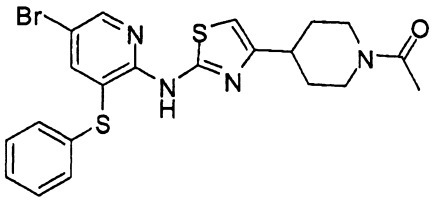
步驟F：於25毫升燒瓶中，添加1-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基)硫脲(500毫克，1.54毫莫耳)、4-(2-溴基乙醯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(661毫克，2.16毫莫耳)、三乙胺(0.376毫

升，2.70毫莫耳)及THF (10毫升)。將反應物加熱至60℃，歷經3小時。使反應物冷卻至環境溫度，並倒入水中，且以EtOAc萃取。將有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(30% EtOAc在己烷中)。使經單離之物質溶於CH_2Cl_2:MeOH (1:1)中，並添加二氧陸圜中之4N HCl。濃縮反應物，獲得5-溴基-3-苯氧基-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(650毫克，83.6%產率)，為淡黃色固體。

步驟G：於20毫升小玻瓶中，添加5-溴基-3-苯氧基-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(80毫克，0.159毫莫耳)、三乙胺(0.088毫升，0.64毫莫耳)及THF (2毫升)。添加醋酸酐(0.015毫升，0.16毫莫耳)，並於環境溫度下攪拌30分鐘。將反應物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，且以EtOAc (2 x 20毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(5%甲醇在EtOAc中)，在HCl鹽形成後，獲得標題化合物(47.6毫克，58.8%產率)，為白色固體。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.00 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.83 (tt, 1H), 2.62 (td, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.55 (qd, 1H), 1.42 (qd, 1H). 質譜(apci) m/z = 475.2 (M+H-HCl).

實例2

1-(4-(2-(5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：**1-乙醯基-N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺之製備．** 於1-乙醯六氫吡啶-4-羧酸(58.50克，342毫莫耳)在二氯甲烷(700毫升)中之溶液內，添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(58.18克，359毫莫耳)。在添加後，將混合物攪拌兩小時，並立即添加N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(35.00克，359毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌過夜，且慢慢添加二氧陸圜中之4M HCl(75毫升)。將此漿液攪拌30分鐘，然後過濾。將濾液以碳酸氫鈉溶液洗滌兩次，脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得標題化合物(59.10克，80.72%產率)。

步驟B：**1,1'-(六氫吡啶-1,4-二基)二乙酮之製備．** 於1000毫升燒瓶中，使1-乙醯基-N-甲氧基-N-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺(59.10克，276毫莫耳)溶於THF(800毫升)中，並冷卻至0℃。慢慢添加溴化甲基鎂(110.3毫升，331毫莫耳)(3.0M，在乙醚中)，且將所形成之白色漿液攪拌1小時。以300毫升2M HCl使反應淬滅，並蒸發溶劑。將所形成之含水漿液過濾，且以水與少量醚洗滌固體，以提供標題化合物(38.4克，82.2%產率)。

步驟C：**1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮之製備．** 於1000毫升燒瓶中，使1,1'-(六氫吡啶-1,4-二基)二乙酮(38.0克，225毫莫耳)溶於甲醇(700毫升)中，並添加溴(12.1毫升，236毫莫耳)。在攪拌3小時後，於真空中移除溶劑。將所形

成之固體以醋酸乙酯洗滌，然後在醋酸乙酯與碳酸鈉之間分配。分離有機相，以鹽水洗滌，脫水乾燥，及蒸發，獲得標題化合物。

步驟D：**2-硝基-3-(苯硫基)吡啶之製備**：使3-氯基-2-硝基吡啶(30.6克，193毫莫耳)溶於DMSO (200毫升)中。添加苯硫醇(20.7毫升，203毫莫耳)，接著為碳酸銫(69.3克，212毫莫耳)，並在環境溫度下攪拌1.5小時。以水(750毫升)稀釋溶液，且過濾所形成之固體。使粗製物質自EtOAc (400毫升)再結晶，及添加己烷(1升)，獲得A-收取產物23.5克。使濾液濃縮，並自EtOAc/己烷再結晶，獲得7.87克。使固體於高真空下乾燥，提供標題化合物(31.38克，69.8%產率)。

步驟E：**5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-胺之製備**：於500毫升燒瓶中，添加2-硝基-3-(苯硫基)吡啶(16.3克，70.2毫莫耳)與AcOH (250毫升)，並在水浴中冷卻。慢慢添加鋅(22.9克，351毫莫耳)，且攪拌5分鐘。使反應物經過矽藻土過濾，及以CH_2Cl_2洗滌濾餅。於真空中移除CH_2Cl_2，並以緩慢添加溴(3.6毫升，70.2毫莫耳)使溶液反應。10分鐘後，在真空中移除HOAc，並於EtOAc與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(1.5升SiO_2，與己烷中之30% EtOAc)，獲得標題化合物(18.2克，92.21%產率)。

步驟F：**1-苯甲醯基-3-(5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-基)硫脲之製備**：將5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-胺(17克，60.5毫莫耳)、異硫氰酸苯甲醯酯(9.79毫升，72.6毫莫耳)及THF (300毫升)於

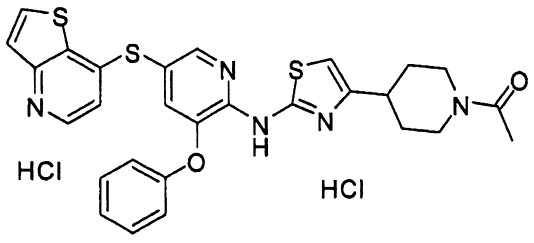
40℃下攪拌過夜。使THF濃縮至~1/2體積，並添加9:1己烷：EtOAc (500毫升)，及過濾沉澱物，獲得標題化合物(25.7克，95.7%產率)。

步驟G：**1-(5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-基)硫脲之製備**：於1-苯甲醯基-3-(5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-基)硫脲(25.7克，57.8毫莫耳)與MeOH (250毫升)中添加氫氧化鈉(38.6毫升，116毫莫耳)，並於環境溫度下攪拌8小時。將反應物以水(250毫升)稀釋，過濾，且以水洗滌。使沉澱物在真空烘箱中乾燥，獲得標題化合物(19.0克，96.5%產率)。

步驟H：**1-(4-(2-(5-溴基-3-(苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備.** 根據實例1步驟F，使用1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮製成。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.58-1.64 (m, 2H), 1.99-2.11 (m, 5H), 2.64-2.86 (m, 2H), 3.16 (t, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.18-7.32 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

實例3

1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟A：使1-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基)硫脲(實例1步驟E；30.0克，92.5毫莫耳)與1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮(實例2步驟C，32.1克，130毫莫耳)懸浮於乙醇(400毫

升)中，並添加DIEA (48.3毫升，278毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至60℃，歷經4小時，然後於環境溫度下過夜。使反應物濃縮至乾涸，溶於CH_2Cl_2中，且以飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之物質於矽膠上純化，以3% MeOH/EtOAc溶離，而得1-(4-(2-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(41.6克，95.0%產率)，為黃褐色固體。

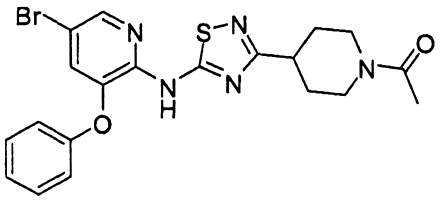
步驟B：將1-(4-(2-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(40.0克，84.5毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃(2.44克，4.22毫莫耳)、Pd_2dba_3(1.93克，2.11毫莫耳)、3-巰基丙酸甲酯(18.7毫升，169毫莫耳)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(15.4毫升，88.7毫莫耳)及二氧陸圜(250毫升)之混合物於氮氣下加熱至95℃，歷經2小時。使反應物冷卻至環境溫度，並經過矽藻土過濾所形成之固體，以CH_2Cl_2洗滌。使濾液濃縮成黃色油，且於矽膠上純化，以3%-5% MeOH/EtOAc溶離，而得3-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯，為黃色油。

步驟C：將3-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯(20.2克，39.3毫莫耳)與7-氯基噻吩并[3,2-b]吡啶(7.34克，43.3毫莫耳)在DMSO (500毫升)中之混合物以氮滌氣30分鐘，然後添加KOtBu (13.9克，118.0毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌2小時。將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液(1升)中，且以EtOAc (1升)萃取。將

有機物質以水(3 x 500毫升)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，及濃縮成殘留物，使其在矽膠上純化，以3-5% MeOH/EtOAc溶離。使經純化之自由態鹼溶於CH_2Cl_2(300毫升)中，並添加Et_2O中之1N HCl (300毫升)，使漿液濃縮至乾涸，獲得1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽(19.5克，78%)，為黃色固體，使其在高真空烘箱中，於45℃下乾燥過夜。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.65 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). 質譜(apci) m/z = 560.4 (M+H-2HCl).

實例4

1-(4-(5-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：使4-甲醯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(50.0克，234毫莫耳)在MeOH (200毫升)與水(200毫升)中之溶液於冰浴中冷卻，然後添加羥胺鹽酸鹽(19.5克，272毫莫耳)與碳酸鈉(12.4克，117毫莫耳)。將所形成之混合物於13-15℃下攪拌過夜。使溶液在真空中濃縮成含水懸浮液，將其以EtOAc萃取。將有機萃液以100毫升鹽水洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，提供4-((羥亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-

丁酯(53.1克，99.2%產率)，為白色結晶性固體。

步驟B：於250毫升燒瓶中，添加4-((羥亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.0克，8.8毫莫耳)與DMF(100毫升)。添加1-氯基四氫吡咯-2,5-二酮(1.2克，8.8毫莫耳)，並在環境溫度下攪拌過夜。將反應物倒入1:1鹽水：水中，且以EtOAc萃取。將有機層以水洗滌兩次，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得4-(氯基(羥亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.3克，100%)。

步驟C：於500毫升燒瓶中，添加4-(氯基(羥亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.3克，8.7毫莫耳)、氯化甲烷磺醯(0.68毫升，8.7毫莫耳)及Et_2O(200毫升)。慢慢添加三乙胺(1.2毫升，8.7毫莫耳)，歷經~1分鐘，並將反應物於環境溫度下攪拌10分鐘。過濾所形成之沉澱物，並濃縮濾液，且於矽膠上純化(100% CH_2Cl_2)，而得4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.6克，53.63%產率)，為c.c.油。

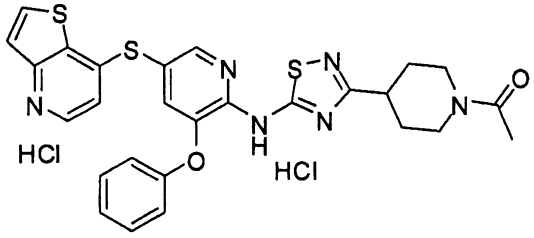
步驟D：於20毫升小玻瓶中，添加4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(193毫克，0.566毫莫耳)、吡啶(0.137毫升，1.70毫莫耳)、NaSCN(45.9毫克，0.566毫莫耳)及CH_3CN(4毫升)。將反應物加熱至40℃，歷經40分鐘。添加5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-胺(100毫克，0.377毫莫耳)，並將反應物於50℃下攪拌兩天。將反應物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，並以EtOAc(1 x 25毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於

矽膠上純化(30% EtOAc在己烷中)。使經純化之物質溶於1:1 CH_2Cl_2/甲醇中，且添加二氧陸圜中之4N HCl。30分鐘後，濃縮反應物，並在真空烘箱中乾燥，而得5-溴基-3-苯氧基-N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽(150毫克，78.7%產率)，為白色固體。

步驟E：1-(4-(5-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備：根據實例1步驟F，製自5-溴基-3-苯氧基-N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)吡啶-2-胺二鹽酸鹽。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.11 (m, 5H), 1.95-1.75 (m, 2H). 質譜(apci) m/z = 476.2 (M+H).

實例5

1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟A：於1升燒瓶中，添加4-(5-(5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例4步驟D，24.4克，45.8毫莫耳)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(16.0毫升，91.7毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃(1.33克，2.29毫莫耳)及二氧陸圜(450毫升)。使氮起泡經過此溶液，歷經30分鐘。添加3-巰基丙酸甲酯(5.46毫

升，50.4 毫莫耳)與 Pd_2dba_3 (1.05 克，1.15 毫莫耳)，並將反應物於 95℃ 下加熱過夜。使反應物冷卻至環境溫度，且經過矽藻土過濾所形成之固體。使濾液濃縮，並在矽膠上純化(30 至 40% EtOAc 在己烷中)，而得 4-(5-(5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(18.1 克，69.1% 產率)，為白色泡沫物。

步驟 B：於 250 毫升燒瓶中，添加 4-(5-(5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10 克，17 毫莫耳)、7-氯基噻吩并[3,2-b]吡啶(3.6 克，21 毫莫耳)及 DMSO (125 毫升)。使氮激烈起泡經過溶液，歷經 10 分鐘。添加 2-甲基丙-2-醇化鉀(5.9 克，52 毫莫耳)，並將反應物於環境溫度及氮氣下攪拌 5 小時。將反應物倒入飽和 NH_4Cl 水溶液中，且以 EtOAc (1 x 500 毫升)萃取。將有機層以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(50 至 75% EtOAc 在己烷中)，而得 4-(5-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10 克，92% 產率)，為白色泡沫物。

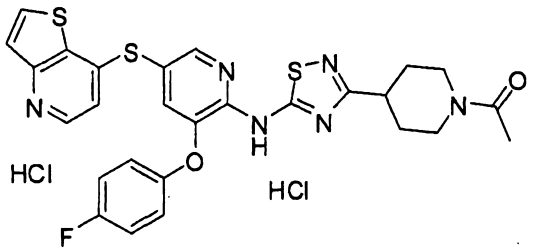
步驟 C：使 4-(5-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10 克，16 毫莫耳)溶於 1:1 CH_2Cl_2：甲醇中，並添加二氧陸圜中之 4N HCl (80 毫升)。將反應物攪拌 1 小時，然後在真空中濃縮，而得 3-苯氧基-N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-胺三鹽酸鹽(10 克，

100%)。

步驟D：於250毫升燒瓶中，添加3-苯氧基-N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-胺三鹽酸鹽(5.6克，8.92毫莫耳)、三乙胺(9.94毫升，71.3毫莫耳)及CH_2Cl_2(100毫升)。添加醋酸酐(1.26毫升，13.4毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌10分鐘。將反應物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，且以CH_2Cl_2萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(5至10%甲醇在EtOAc中)，在HCl鹽形成後，獲得1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽(4.16克，73.6%產率)，為黃色固體。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.48 (bs, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). 質譜(apci) m/z = 561.3 (M+H-2HCl).

實例6

1-(4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟A-C：**5-溴基-3-(4-氟基苯氧基)吡啶-2-胺之製備**：根據實例1步驟A-C，使用1,4-二溴基-2,5-二氟苯製成。

步驟D：**4-(5-(5-溴基-3-(4-氟基苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例4步驟D製成。

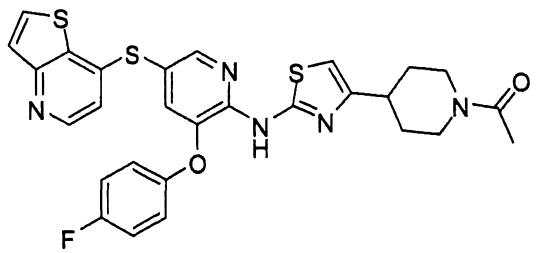
步驟E與F：**4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例3步驟B與C製成。

步驟G：**N-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺三鹽酸鹽之製備**：根據實例5步驟C製成。

步驟H：**1-(4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽之製備**：根據實例1步驟G製成。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.49 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.21 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). 質譜 (apci) m/z = 579.2 (M+H-2HCl).

實例7

1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A-C：**4-(2-(5-溴基-3-(4-氟基苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例1步驟

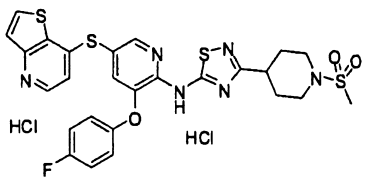
D-F，使用5-溴基-3-(4-氟基苯氧基)吡啶-2-胺(實例6步驟C)製成。

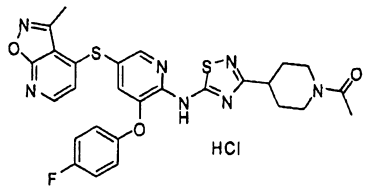
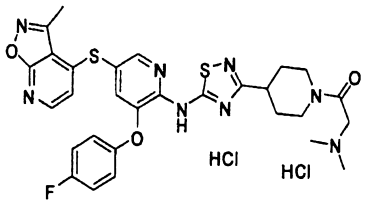
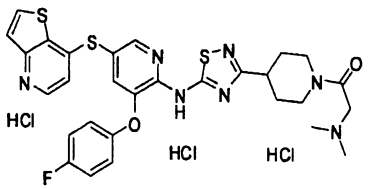
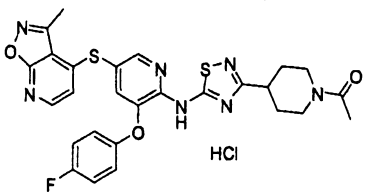
步驟D與E：**4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例3步驟B與C製成。

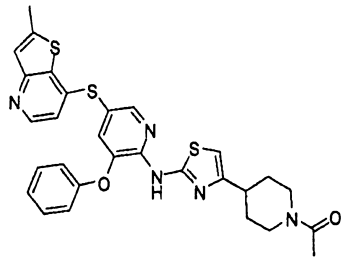
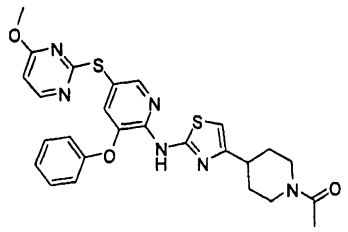
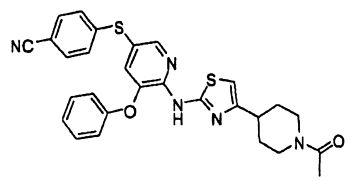
步驟F：**N-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基)-4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-胺三鹽酸鹽之製備**：根據實例5步驟C製成。

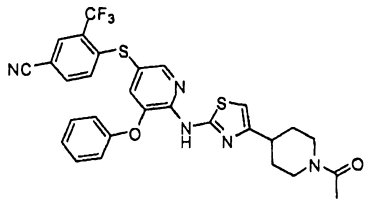
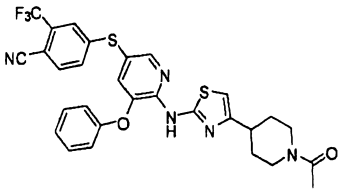
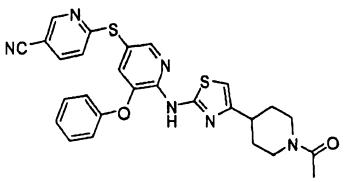
步驟G：**1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備**：根據實例1步驟G製成：^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.21 (bs, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.25-7.14 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

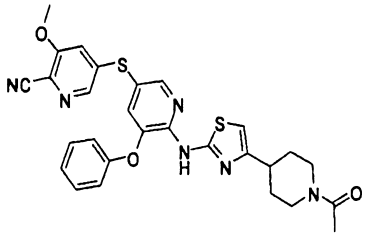
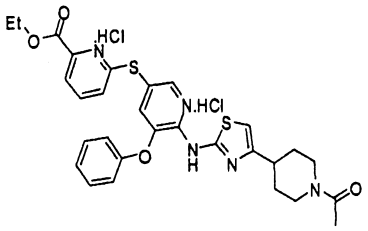
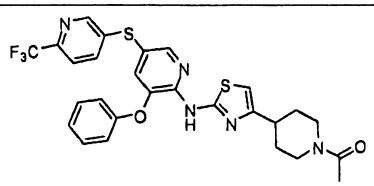
下列化合物亦根據實例1-7之一或多個程序製成。

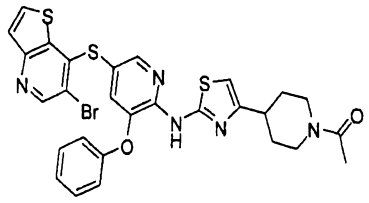
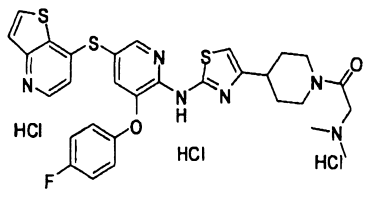
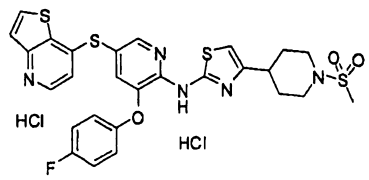
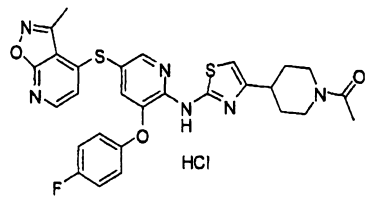
實例	結構	名稱	數據
8		N-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基)-3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.53 (bs, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 3.60 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.82 (m, 2H). 質譜(apci) m/z = 615.2 (M+H-2HCl).

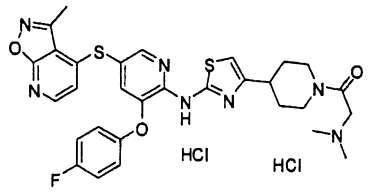
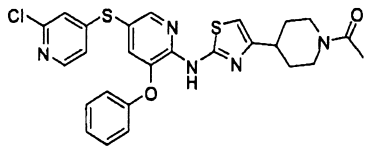
9		1-(4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.48 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.02 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). 質譜(esi) m/z = 578.1 (M+H-HCl).
10		2-(二甲胺基)-1-(4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.48 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.74 (d, 1H), 4.32 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.82 (d, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H). 質譜(esi) m/z = 621.1 (M+H-2HCl)
11		2-(二甲胺基)-1-(4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮三鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.49 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 4.41-4.22 (m, 3H), 3.66 (d, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.82 (d, 6H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H). 質譜(apci) m/z = 622.2 (M+H-3HCl).
12		1-(4-(5-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.48 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.02 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). 質譜(apci) m/z = 578.1 (M+H-HCl).

13		1-(4-(2-(5-(2-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59-1.70 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 5H), 2.63 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.70 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.19 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.84 (brs, 1H).
14		1-(4-(2-(5-(4-甲氧基嘧啶-2-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59-1.70 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.69 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H).
15		4-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)苯甲腈	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59-1.71 (m, 2H), 1.96-2.12 (m, 5H), 2.70 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.91 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H).

16		4-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-3-(三氟甲基)苯甲腈	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.64-1.70 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 5H), 2.70 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.19 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (br s, 1H).
17		4-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-2-(三氟甲基)苯甲腈	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59-1.71 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 5H), 2.70 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.94 Hz, 1H), 8.87 (br s, 1H).
18		6-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)菸鹼腈	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.62-1.71 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 5H), 2.70 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.84 (br s, 1H).

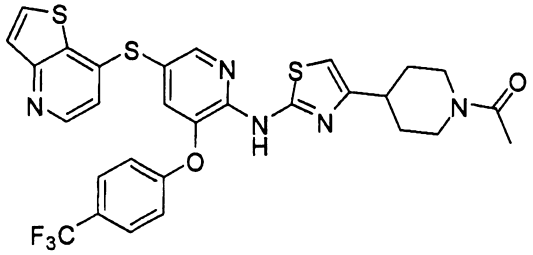
19		5-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-3-甲氧基甲基吡啶腈	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59-1.71 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.70 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.18 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.09 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (br s, 1H).
20		6-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)吡啶羧酸乙酯二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6DMSO) δ 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 2H), 4.42 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 11.13 (br s, 1H).
21		1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (d_6DMSO) δ 1.43-1.58 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 3.13 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).

22		1-(4-(2-(5-(6-溴基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (d_6DMSO) δ 1.42-1.46 (m, 1H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.93 (t, J = 16.7 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.63 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 3.12 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 11.23 (s, 1H).
23		2-(二甲胺基)-1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 9.60 (bs, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.27-7.17 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.45-4.28 (m, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.18 (t, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (d, 6H), 2.04 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 1H)
24		N-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基)-4-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)噻唑-2-胺鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.57 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.64 (d, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.08 (d, 2H), 1.66 (m, 2H)
25		1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.28 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27-7.19 (m, 4H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 1H).

26		2-(二甲胺基)-1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲基異噁唑并[5,4-b]吡啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.23 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.28-7.19 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.66 (d, 1H), 3.19 (t, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.04 (d, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.51 (m, 1H)
27		1-(4-(2-(5-(2-氯基吡啶-4-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H).

實例 28

1-(4-(2-(5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 A-C：**5-溴基-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-胺之製備**：根據實例 1 步驟 A-C，使用 2-溴基-1-氟基-4-(三氟甲基)苯製成。

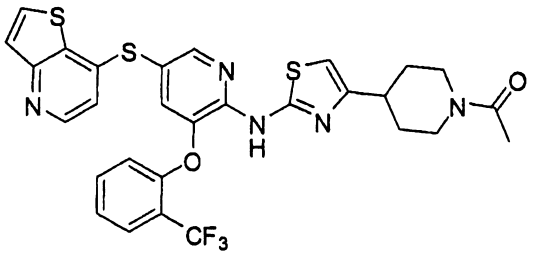
步驟 D 與 E：**1-(5-溴基-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基)硫脲之製備**：根據實例 1 步驟 D 與 E 製成。

步驟 F-H：**1-(4-(2-(5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮**

之製備：根據實例3製成。^{1}H NMR (d_6DMSO) δ 1.23-1.47 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.93 (t, J = 15.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.62 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.83 (br s, 1H), 3.12 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.44 (s, 1H).

實例29

1-(4-(2-(5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A-C：**5-溴基-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-胺之製備**：根據實例1步驟A-C，使用4-溴基-1-氟基-2-(三氟甲基)苯製成。

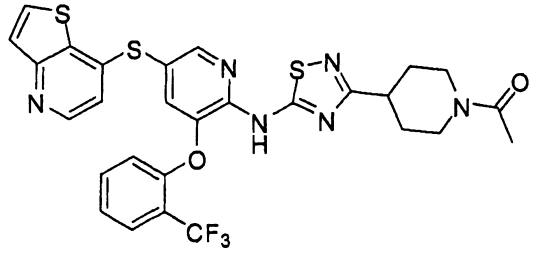
步驟D與E：**1-(5-溴基-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基)硫脲之製備**：根據實例1步驟D與E製成。

步驟F-H：**1-(4-(2-(5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮**：根據實例3製成。^{1}H NMR (d_6DMSO) δ 1.40-1.49 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.85 (br s, 1H), 3.13 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.1 Hz, 1H),

6.76 (br s, 1H), 6.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 11.35 (br s, 1H).

實例 30

1-(4-(5-(5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：4-(5-(5-溴基-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備：根據實例4步驟D，使用5-溴基-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-胺(實例34步驟A-C)製成。

步驟B：4-(5-(5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備：根據實例3步驟B製成。

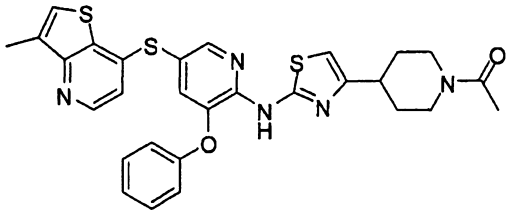
步驟C：N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-胺三鹽酸鹽之製備：根據實例3步驟C製成。

步驟D：1-(4-(5-(5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-(2-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備：根據實例1步驟G製成。^{1}H NMR (d_6DMSO) δ

1.55-1.65 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 5H), 2.77 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.20 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 12.62 (s, 1H).

實例31

1-(4-(2-(5-(3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：**3-胺基-4-甲基噻吩-2-羧酸之製備**：將3-胺基-4-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(4.67克，27.3毫莫耳)與NaOH (2N，在H_2O中，68毫升，136毫莫耳)於100℃下攪拌1小時。使溶液冷卻至0℃，並以添加濃HCl溶液酸化至pH = 5，以形成沉澱物。過濾溶液，且使固體在真空下乾燥，而得標題化合物(2.8克，65%)。

步驟B：**4-甲基噻吩-3-胺之製備**：將HCl (6N，在H_2O中，30毫升，179毫莫耳)中之3-胺基-4-甲基噻吩-2-羧酸(5.64克，36毫莫耳)於50℃下攪拌過夜，然後冷卻至環境溫度，並藉由添加固體$NaHCO_3$中和。將溶液以二氯甲烷萃取(2次)，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮，產生標題化合物(3.8克，94%產率)。

步驟C：**2,2-二甲基-5-((4-甲基噻吩-3-基胺基)亞甲基)-1,3-二氧陸圜-4,6-二酮之製備**：將2,2-二甲基-1,3-二氧陸圜-4,6-二酮(4.85克，34毫莫耳)在三甲氧基甲烷(37毫升，337毫莫耳)中之經攪拌溶液於氮氣下加熱至90℃。2小時後，於溶液中添加4-甲基噻吩-3-胺(3.81克，34毫莫耳)(在三甲氧基甲烷(37毫升，337毫莫耳)中作成溶液)。將反應物於90℃下攪拌6小時，接著，使其冷卻至環境溫度，及濃縮。將此物質置於冷藏室中，其係於其中在兩天後固化，獲得標題化合物(9克，定量)。

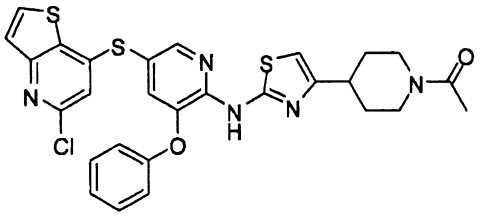
步驟D：**3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇之製備**：將Dowtherm A溶液(7毫升)於油浴中，在235℃及氮氣下加熱。分次添加2,2-二甲基-5-((4-甲基噻吩-3-基胺基)亞甲基)-1,3-二氧陸圜-4,6-二酮(5.0克，19毫莫耳)，歷經20分鐘期間。在最後一份添加後，將溶液於235℃下再攪拌5分鐘。將溶液移離油浴，並使其冷卻至環境溫度。在冷卻時，產物係自溶液沉澱析出。添加乙醚，且將固體過濾，及乾燥，而得標題化合物(3.2克)，伴隨著殘留量之Dowtherm A留下。

步驟E：**7-氯基-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶之製備**：於1,2-二氯乙烷(12毫升)中之氯化磷醯(2.2毫升，24毫莫耳)內，添加3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-醇(2.0克，12毫莫耳)。將反應物在回流及氮氣下攪拌過夜。使混合物冷卻，並濃縮。小心添加飽和$NaHCO_3$溶液，以使殘留物中和。將兩相混合物以二氯甲烷萃取，脫水乾燥，及濃縮。粗製物質之急驟式層析(15% EtOAc/己烷)，獲得標題化合物(1.23克，55%)。

步驟F：**1-(4-(2-(5-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備**：使7-氯基-3-甲基噻吩并[3,2-b]吡啶(0.072克，0.39毫莫耳)與3-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯(實例3步驟B，0.20克，0.39毫莫耳)溶於DMSO (3毫升)中。使溶液在氮氣下脫氣15分鐘。添加KOtBu (0.13克，1.2毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌兩小時。以水使溶液淬滅，以二氯甲烷萃取，脫水乾燥，及濃縮。粗製物質之急驟式層析，獲得標題化合物(0.100克，44%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-1.72 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 3H), 8.30 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.84 (bs, 1H).

實例32

1-(4-(2-(5-(5-氯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A與B：**噻吩-3-胺之製備**：根據實例31步驟A與B，使用3-胺基噻吩-2-羧酸甲酯作為起始物質而製成。

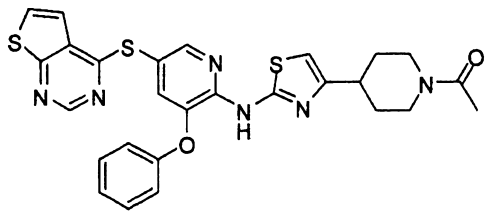
步驟C：**5,7-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶之製備**：使丙二酸(2.66克，25.5毫莫耳)與噻吩-3-胺(2.53克，25.5毫莫耳)懸浮於氯

化磷醯(50毫升)中。使溶液於氮氣下回流過夜。使溶液冷卻，以冰水使反應淬滅，以固體$NaHCO_3$中和，以CH_2Cl_2萃取，脫水乾燥，及濃縮。急驟式層析(10% EtOAc/己烷)，獲得標題化合物，為黃色固體。

步驟D與E：**1-(4-(2-(5-(5-氯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備**：根據實例34步驟E與F製成。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-1.73 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.66 (t, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

實例33

1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：**噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮**：於2-胺基噻吩-3-羧酸甲酯(10克，64毫莫耳)中，添加甲醯胺(50毫升)。將反應物在190℃及氮氣下加熱3小時，然後冷卻至環境溫度。將所形成之漿液倒入125毫升水中，並以氯仿：異丙醇混合物萃取(2次)。使溶液濃縮，及研製，獲得標題化合物(2.25克，23%)。

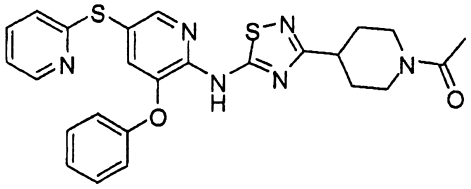
步驟B：**4-氯基噻吩并[2,3-d]嘧啶**：將噻吩并[2,3-d]嘧啶

-4(3H)-酮(1.2克，7.9毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(10毫升)中稀釋。添加氯化磷醯(1.4毫升，15.7毫莫耳)。將反應物於90℃下攪拌16小時。添加另一當量之氯化磷醯(0.7毫升，7.9毫莫耳)，並將溶液持續攪拌4小時。使溶液冷卻，濃縮，且以飽和$NaHCO_3$溶液中和。將物質以氯仿：異丙醇混合物萃取，並分離有機層，及濃縮。急驟式層析獲得標題化合物(0.39克，29%)。

步驟C：**1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮**：使4-氯基噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.050克，0.29毫莫耳)與3-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯(實例3步驟B，0.15克，0.29毫莫耳)溶於DMSO (3毫升)中。使溶液脫氣15分鐘。添加KOtBu (0.098克，0.88毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌兩小時。以水使溶液淬滅，以二氯甲烷萃取，脫水乾燥，及濃縮。粗製物質之急驟式層析，獲得標題化合物(0.075克，46%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-1.72 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.11 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

實例34

1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：於經氮滌氣之燒瓶中，添加5-溴基-3-苯氧基吡啶-2-胺(5.00克，18.9毫莫耳)與THF(80毫升)，並冷卻至-78℃。添加甲基鋰(14.1毫升，22.6毫莫耳)，且攪拌5分鐘。添加丁基鋰(9.05毫升，22.6毫莫耳)，並將反應物在-78℃下攪拌10分鐘(固體沉澱)。添加2-(2-(吡啶-3-基)二硫基)吡啶(10.4克，47.2毫莫耳)，並使反應物溫熱至環境溫度，且攪拌18小時。將反應物倒入飽和NH_4Cl水溶液中，並以EtOAc萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於甲醇中，並添加$NaBH_4$(過量)，且攪拌10分鐘。將反應物倒入飽和NH_4Cl水溶液中，並以EtOAc (2 x 75毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(100% EtOAc至EtOAc中之1%甲醇)，而得粗產物。使此物質溶於CH_2Cl_2中之2% MeOH內，並以1N NaOH洗滌。分離有機層，脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(10.4克，47.2毫莫耳)。

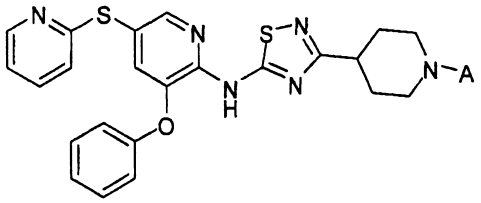
步驟B：於20毫升小玻瓶中，添加吡啶(0.493毫升，6.09毫莫耳)、NaNCS (0.165克，2.03毫莫耳)、4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.692克，2.03毫莫耳)及CH_3CN (4毫升)。將反應物加熱至40℃，歷經40分鐘。添加3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(0.400克，1.35毫莫耳)，並於50℃下攪拌度過週末。將反應物倒入飽和

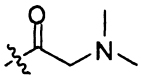
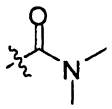
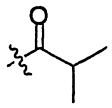
$NaHCO_3$水溶液中，且以EtOAc (1 x 25毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(20-25% EtOAc在己烷中)，以提供4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.598克，78.5%產率)。

步驟C： 使4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.587克，1.04毫莫耳)溶於1:1 CH_2Cl_2/甲醇中，並添加二氧陸圜中之4N HCl，且在環境溫度下攪拌1小時。使反應物濃縮，並在真空烘箱中乾燥。將HCl鹽於CH_2Cl_2中之5% MeOH與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。分離有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得N-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(0.473克，98.0%產率)。

步驟D： 將3-苯氧基-N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(0.075克，0.16毫莫耳)、TEA (0.090毫升，0.65毫莫耳)及醋酸酐(0.017克，0.16毫莫耳)添加至THF中，並攪拌3小時。添加水，且以CH_2Cl_2萃取反應物。使有機層脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠純化(5% MeOH在CH_2Cl_2中)，以提供標題化合物(0.044克，54%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.32 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.01 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H).

下列化合物係根據實例34步驟D，使用適當酸酐、氯化醯、氯化胺磺醯或氯化磺醯，及適當鹼譬如三級胺鹼(例如三乙胺或吡啶)製成。

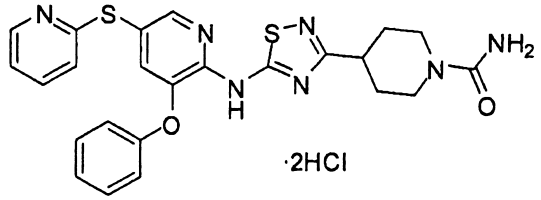


實例	A	名稱	NMR數據
35		2-(二甲胺基)-1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 9.54 (bs, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.32 (m, 3H), 3.65 (d, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.96 (t, 1H), 2.81 (d, 6H), 2.08 (d, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H).
36		N,N-二甲基-4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 3.58 (d, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.73 (s, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).
37		2-甲基-1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.37 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.75 (t, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.00 (d, 6H).
38		3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)-N-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 3.59 (d, 2H), 2.95-2.86 (m, 6H), 2.14 (d, 2H), 1.81 (m, 2H).

實例39

4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑

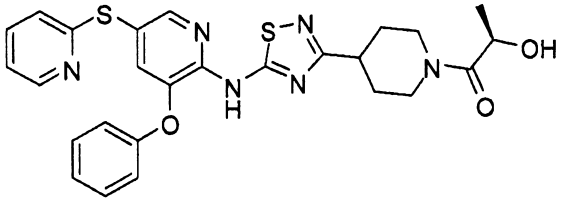
-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺二鹽酸鹽



於N-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(實例34步驟C，0.055克，0.119毫莫耳)在CH_2Cl_2(4毫升)中之溶液內，添加吡啶(0.0940克，1.19毫莫耳)、醋酸(0.0714克，1.19毫莫耳)、TEA(0.033毫升，0.238毫莫耳)及氰酸鉀(0.0193克，0.238毫莫耳)。將反應物攪拌18小時。添加水，並以CH_2Cl_2萃取反應物。使有機層脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠純化(1-4% MeOH在CH_2Cl_2中)，在HCl鹽形成後，獲得標題化合物(0.0333克，48.4%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 3.94 (d, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.83 (t, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).

實例40

(R)-2-羥基-1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮

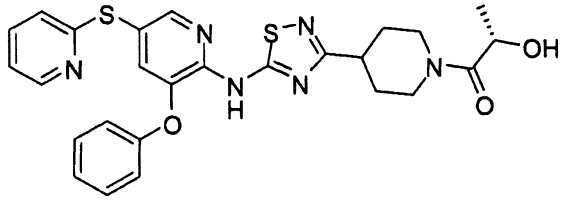


使N-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(實例34步驟C，0.075克，0.16毫莫耳)、(S)-2-羥基丙酸(0.018克，0.19毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲

基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(0.047克，0.24毫莫耳)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.002克，0.016毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(5毫升)中。添加三乙胺(0.033克，0.32毫莫耳)，並將溶液於環境溫度下攪拌3小時。添加水，且以CH_2Cl_2萃取，脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠純化(1-2% MeOH在CH_2Cl_2中)，獲得(R)-2-羥基-1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮(0.023克，27%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.82 (t, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.81-1.55 (m, 2H), 1.18 (d, 3H).

實例41

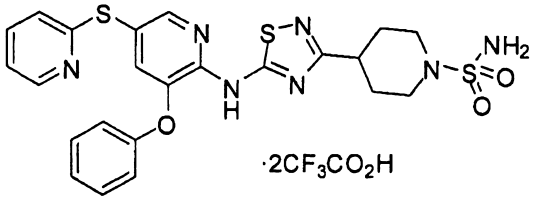
(S)-2-羥基-1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮



根據實例40製成。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 4.82 (t, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.25-3.04 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.02 (d, 2H), 1.81-1.55 (m, 2H), 1.18 (d, 3H).

實例42

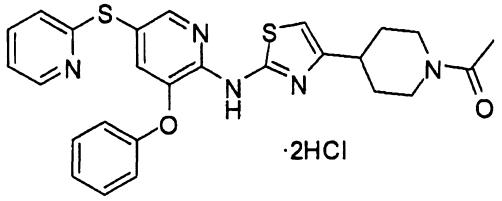
4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺雙(2,2,2-三氟醋酸鹽)



使 N-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(實例 34 步驟 C，7.2 克，14.01 毫莫耳)與磺醯胺(1.414 克，14.71 毫莫耳)溶於二氧陸圜(15 毫升)中，並加熱至回流過夜。使反應物冷卻，且添加水，及以 CH_2Cl_2 萃取。將有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠純化(1:1 EtOAc 在 CH_2Cl_2 中)。使經純化之物質溶於 CH_2Cl_2 中，並添加醚中之 2M HCl。使溶液濃縮，並在真空烘箱中乾燥，而得 4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(3.145 克，38.8% 產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.21-7.11 (m, 5H), 6.73 (bs, 2H), 3.47 (d, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.11 (d, 2H), 1.85 (m, 2H).

實例 43

1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟 A： 於 125 毫升燒瓶中，添加 THF (50 毫升)中之 3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(實例 34 步驟 A，1.15 克，3.89

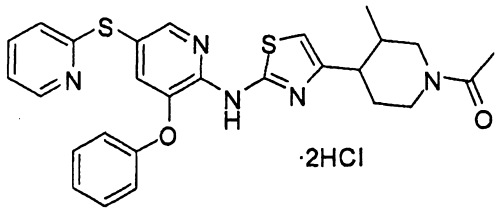
毫莫耳)與異硫氰酸苯甲醯酯(0.699克，4.28毫莫耳)，並於環境溫度下攪拌18小時。在真空中移除THF，且使殘留物溶於CH_2Cl_2(10毫升)中，並逐滴添加至100毫升9:1己烷：EtOAc中。傾析溶劑，且使殘留物乾燥，以提供1-苯甲醯基-3-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)硫脲(1.57克，88.2%產率)，為黃色固體。

步驟B：使1-苯甲醯基-3-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)硫脲(2.10克，4.58毫莫耳)與K_2CO_3(3.16克，22.9毫莫耳)之混合物在EtOH (50毫升)中回流18小時。使反應物冷卻至環境溫度，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠純化，以提供1-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)硫脲(0.484克，29.8%產率)。

步驟C：使1-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)硫脲(0.075克，0.21毫莫耳)、三乙胺(0.073毫升，0.53毫莫耳)及1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮(0.087克，0.26毫莫耳)之混合物在乙醇(10毫升)中回流3小時。濃縮反應物，並使殘留物藉矽膠純化(1% MeOH在CH_2Cl_2中)，在HCl鹽形成後，提供1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽(0.093克，76.2%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.38 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.21-7.08 (m, 5H), 6.78 (s, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.13 (t, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.64 (t, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.63-1.39 (m, 2H).

實例 44

1-(3-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟A：**4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-3-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：於1-(第三-丁氧羰基)-3-甲基六氫吡啶-4-羧酸(3.00克，12.3毫莫耳)在CH_2Cl_2(200毫升)中之溶液內，分次添加二(1H-咪唑-1-基)甲酮(2.19克，13.6毫莫耳)。在起泡停止(~60分鐘)後，以一份添加N-甲氧基甲胺鹽酸鹽(1.32克，13.6毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後以水、1N HCl及飽和碳酸氫鈉洗滌。使有機層脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之產物(2.29克，64.8%產率)，為無色油。

步驟B：**4-乙醯基-3-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：於0℃下，將THF中之3.0M氯化甲基鎂(4.50毫升，13.5毫莫耳)逐滴添加至4-(甲氧基(甲基)胺甲醯基)-3-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(3.10克，10.8毫莫耳)在THF (50毫升)中之溶液內。使反應物溫熱至環境溫度，並攪拌90分鐘。使反應物於醚與2N HCl之間作分液處理，將有機層以水、鹽水洗滌兩次，脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物(2.32克，84.3%產率)，為透明油。

步驟C: **4-(2-溴基乙醯基)-3-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**

之製備：於LDA (5.69毫升，11.4毫莫耳)在THF (100毫升)中之經冷卻(-78℃)溶液內，在40分鐘內，逐滴添加4-乙醯基-3-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(2.29克，9.48毫莫耳)在THF (40毫升)中之溶液。再25分鐘後，逐滴添加氯基三甲基矽烷(2.41毫升，18.9毫莫耳)，歷經20分鐘。在攪拌1小時後，將反應物倒入600毫升飽和碳酸氫鈉中，並以醚(2 x 400毫升)萃取。將合併之醚層以鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質溶於500毫升THF中，冷卻至0℃，並以碳酸氫鈉(1.20克，14.2毫莫耳)，接著以NBS (1.69克，9.48毫莫耳)處理。使反應物溫熱至環境溫度，同時攪拌90分鐘，然後倒入400毫升飽和碳酸氫鈉溶液中，且以Et_2O萃取。將合併之有機層以飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物(3.35克，110%產率)。

步驟D：**3-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例1步驟F製成，獲得標題化合物(0.302克，68.6%產率)。

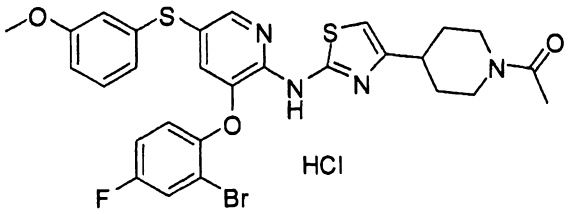
步驟E：**N-(4-(3-甲基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺之製備**：於25毫升燒瓶中，添加3-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.296克，0.514毫莫耳)、CH_2Cl_2 (3毫升)及MeOH (3毫升)。添加二氧陸圜中之4N HCl (6毫升)，並將反應物攪拌1小時，然後濃縮。使粗製物質溶於CH_2Cl_2中，且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得N-(4-(3-甲基六氫吡啶-4-

基)噻唑-2-基)-3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(0.202克，82%產率)。

步驟F：**1-(3-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽之製備**：根據實例1步驟G製成，以提供標題化合物(0.0553克，51.4%產率)，為非對映異構物之1:1混合物。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.37 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.50 (d, 0.5H), 4.27 (d, 0.5H), 3.94 (d, 0.5H), 3.74 (d, 0.5H), 3.33 (d, 0.5H), 3.15 (t, 0.5H), 3.04 (m, 1H), 2.87 (d, 0.5H), 2.67 (m, 0.5H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (s, 1.5H), 1.98 (s, 1.5H), 1.89-1.69 (m, 2H), 0.64 (d, 1.5H), 0.56 (d, 1.5H).

實例45

1-(4-(2-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A：於1升燒瓶中，添加2-溴基-4-氟基酚(20.5克，107毫莫耳)與DMF (500毫升)。使反應物冷卻至0℃，並慢慢添加NaH (2.84克，118毫莫耳)，且攪拌15分鐘。添加5-溴基-3-硝基甲基吡啶腈(24.5克，107毫莫耳)，並將反應物在0℃下攪拌20分鐘。添加飽和NH_4Cl (300毫升)，且倒入1升水中，並攪拌。過濾所形成之固體，及在真空烘箱中乾燥過夜，而得5-溴基-3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)甲基吡啶腈(38.3克，

95.8%產率)。

步驟B：於500毫升燒瓶中，添加5-溴基-3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)甲基吡啶腈(10克，26.9毫莫耳)、3-甲氧基苯硫醇(3.34毫升，26.9毫莫耳)及DMF(250毫升)。使反應物冷卻至0℃，並慢慢添加NaH(0.710克，29.6毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌30分鐘。將反應物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，且以EtOAc萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)甲基吡啶腈(12.0克，104%產率)，為琥珀色油。

步驟C：於500毫升燒瓶中，添加3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)甲基吡啶腈(10.0克，23.2毫莫耳)與EtOH(200毫升)。添加氫氧化鉀(46.4毫升，116毫莫耳)，並將反應物加熱至回流過夜。使反應物冷卻至環境溫度，濃縮至一半體積，倒入稀HCl中，且以EtOAc(2 x 300毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶羧酸(10.8克，103%產率)。

步驟D：於500毫升燒瓶中，添加3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶羧酸(10.0克，22.2毫莫耳)、2-甲基丙-2-醇(11.6毫升，133毫莫耳)、三乙胺(4.0毫升，28.9毫莫耳)及甲苯(200毫升)。將反應物加熱至100℃，並逐滴添加DPPA(4.8毫升，22.2毫莫耳)。將反應物攪拌10分鐘，然後冷卻至環境溫度，倒入稀NaOH中，且以EtOAc萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘

留物於矽膠上純化(10至20% EtOAc在己烷中)，而得3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯(8.4克，72.5%產率)。

步驟E：於250毫升燒瓶中，添加3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基甲酸第三-丁酯(9.1克，17毫莫耳)及CH_2Cl_2與MeOH之1:1混合物(100毫升)。添加二氧陸圜中之4N HCl (50毫升)，並將反應物於環境溫度下攪拌過夜。移除溶劑，並在高真空下乾燥，而得3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-胺(8.0克，109%產率)，為黃色固體。

步驟F：於250毫升燒瓶中，添加3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-胺(7.4克，17.6毫莫耳)、異硫氰酸苯甲醯酯(3.08毫升，22.8毫莫耳)及THF (125毫升)。將反應物於環境溫度下攪拌過夜。添加己烷(700毫升)，並將反應物在環境溫度下攪拌1小時。傾析溶液，獲得5.6克物質，為黃色泡沫物。使母液濃縮，並懸浮於9:1己烷：EtOAc (200毫升)中，在過濾後，獲得另外4.7克產物。1-苯甲醯基-3-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基)硫脲之總產量(10.3克，100%)。

步驟G：於250毫升燒瓶中，添加1-苯甲醯基-3-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基)硫脲(10.3克，17.6毫莫耳)與EtOH (125毫升)。添加氫氧化鈉(11.7毫升，35.2毫莫耳)，並將反應物加熱至50℃過夜。使反應物冷卻至環境溫度，且倒入750毫升水中，並激烈攪拌1小時。過濾所形

成之固體，而得1-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基)硫脲(6.5克，76.8%產率)，為淡黃色固體。

步驟H：於50毫升燒瓶中，添加1-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基)硫脲(1.5克，3.12毫莫耳)、三乙胺(0.740毫升，5.31毫莫耳)、4-(2-溴基乙醯基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.15克，3.75毫莫耳)及EtOH (25毫升)。將反應物加熱至70℃，歷經2小時。使反應物於EtOAc與水之間作分液處理。將有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(10% EtOAc在己烷中)，而得4-(2-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.76克，82.0%產率)。

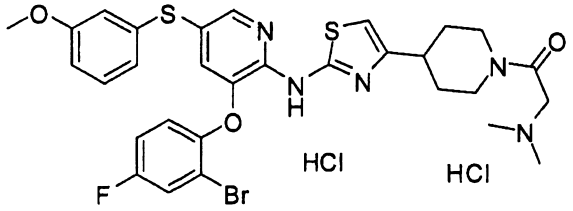
步驟I：於20毫升小玻瓶中，添加4-(2-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(100毫克，0.145毫莫耳)與CH_2Cl_2(2毫升)。添加TFA (2毫升)，並於環境溫度下攪拌5分鐘。將反應物倒入水中，且以CH_2Cl_2稀釋。慢慢添加固體Na_2CO_3，以使TFA中和。萃取反應物，並乾燥，而得3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺(88毫克，103%產率)，為黃色固體。

步驟J：根據實例1步驟G，使用3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺製成。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.20 (bs, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.74 (s, 1H),

6.71 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). 質譜 (apci) m/z = 631.4 (M+H-HCl).

實例 46

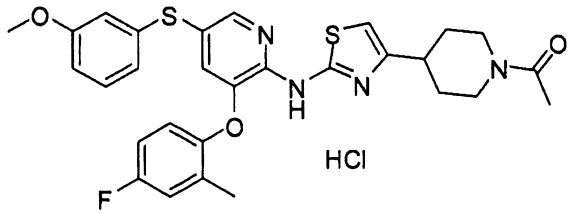
1-(4-(2-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮二鹽酸鹽



根據實例 1 步驟 G 製自 3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺 (實例 50 步驟 I)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.15 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.31 (qd, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.19 (t, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (m, 6H), 2.04 (d, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). 質譜 (apci) m/z = 674.3 (M+H-2HCl).

實例 47

1-(4-(2-(3-(4-氟基-2-甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟 A：**4-(2-(3-(4-氟基-2-甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸酯三氟醋酸鹽之**

製備：於10毫升燒瓶中，添加4-(2-(3-(2-溴基-4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例50步驟H，200毫克，0.29毫莫耳)與THF(3毫升)。使反應物冷卻至-78℃，並添加甲基鋰(0.22毫升，0.35毫莫耳)，且攪拌5分鐘。添加丁基鋰(0.140毫升，0.35毫莫耳)，並將反應物攪拌5分鐘。添加碘甲烷(0.0273毫升，0.436毫莫耳)，且將反應物攪拌5分鐘，然後倒入飽和NH_4Cl水溶液中，並以EtOAc (1 x 20毫升)萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得產物之混合物。使殘留物於逆相管柱上純化(在水中之35至100% ACN，具有0.1% TFA)，而得標題化合物(70毫克，33%產率)。

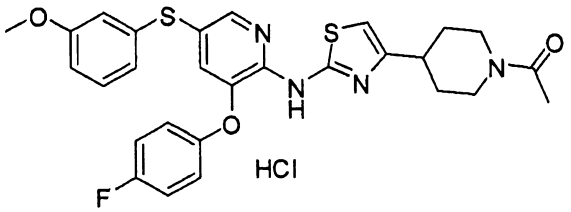
步驟B：**N-(3-(4-氟基-2-甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基)-4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-胺二(三氟醋酸鹽)之製備**：於10毫升燒瓶中，添加4-(2-(3-(4-氟基-2-甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯三氟醋酸鹽(70毫克，0.097毫莫耳)與CH_2Cl_2(2毫升)。添加TFA (2毫升)，並將反應物於環境溫度下攪拌30分鐘。移除溶劑，並使殘留物於高真空下乾燥過夜。將粗製物質取至下一反應，無需進一步純化。

步驟C：**1-(4-(2-(3-(4-氟基-2-甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽之製備**：於20毫升小玻瓶中，添加3-(4-氟基-2-甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺二(三氟醋酸鹽) (70毫克，0.098毫莫耳)與CH_2Cl_2(2毫升)。添

加三乙胺(0.109毫升，0.78毫莫耳)，接著為醋酸酐(0.012毫升，0.12毫莫耳)，並將反應物攪拌5分鐘。將反應物倒入飽和$NaHCO_3$水溶液中，且以CH_2Cl_2萃取。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(20至40% EtOAc在己烷中)，在HCl鹽形成後，獲得標題化合物(44.8毫克，76.3%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.20 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.71 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.14 (t, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (m, 1H). 質譜(apci) m/z = 565.3 (M+H-HCl).

實例48

1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



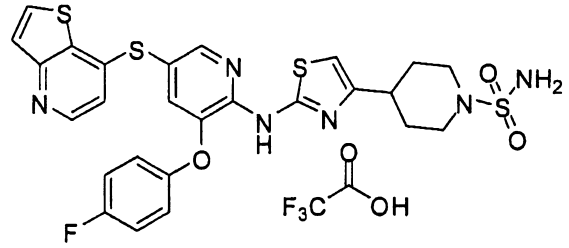
步驟A：**3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡啶-2-胺二(三氟醋酸鹽)之製備**：於10毫升燒瓶中，添加4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(在實例47步驟A中之反應副產物；68毫克，0.11毫莫耳)與CH_2Cl_2(2毫升)。添加TFA(2毫升)，並於環境溫度下攪拌30分鐘。使反應物濃縮，且取至下一反應，無需進一步純化。

步驟B：**1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-**

基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽之製備：根據實例1步驟G製成。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.10 (bs, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.74 (m, 3H), 4.42 (d, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.01 (d, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.44 (m, 1H). 質譜(esi) m/z = 551.0 (M+H-HCl).

實例49

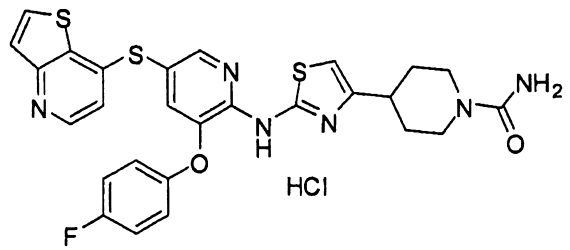
4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺2,2,2-三氟醋酸鹽



根據實例41製自3-(4-氟基苯氧基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-胺(實例8步驟F)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.22 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26-7.14 (m, 4H), 6.90 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 3.53 (d, 2H), 2.65 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

實例50

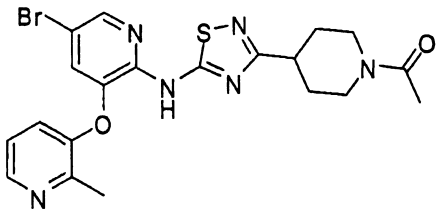
4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-羧醯胺鹽酸鹽



根據實例39製自3-(4-氟基苯氧基)-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-胺(實例8步驟F)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.62 (d, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.01 (d, 2H), 2.78 (m, 3H), 1.88 (d, 2H), 1.50 (m, 2H).

實例51

1-(4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A-C：氯化1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺之製備：根據實例4步驟A-C，使用1-乙醯六氫吡啶-4-羧甲醛製成。

步驟D：於燒瓶中，添加2-甲基吡啶-3-醇(3.0克，27.5毫莫耳)與DMF (100毫升)。添加氫化鈉(0.760克，30.2毫莫耳)，並攪拌5分鐘。添加5-溴基-3-硝基甲基吡啶腈(6.26克，27.5毫莫耳)，且攪拌10分鐘。將反應物倒入含有300毫升飽和NH_4Cl與300毫升水之燒瓶中，並激烈攪拌。過濾固體，及在高真空下乾燥，而得5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)甲基吡啶腈(7.78克，97.6%產率)，為淡黃褐色固體。

步驟E：於燒瓶中，添加5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)甲基吡啶腈(60克，207毫莫耳)與硫酸(203克，2068毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌過夜。小心添加水(500毫升)，

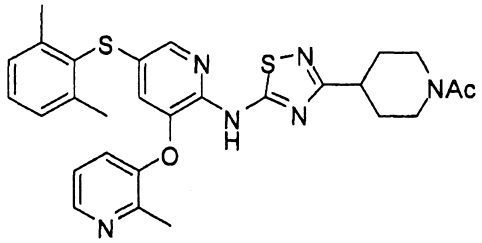
並使用50%氫氧化鈉中和至pH 5.0。將混合物以二氯甲烷與醋酸乙酯萃取，脫水乾燥，及濃縮，而得5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)甲基吡啶醯胺(63.0克，204毫莫耳，98.9%產率)，為黃色固體。

步驟F：於燒瓶中，添加2M氫氧化鈉(256毫升，511毫莫耳)，並冷卻至0℃。添加溴(7.85毫升，153毫莫耳)，且攪拌15分鐘。添加二氧陸圜(650毫升)中之5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)甲基吡啶醯胺(31.5克，102毫莫耳)，並於環境溫度下攪拌過夜。以醋酸乙酯與DCM萃取水層。將有機層以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，濃縮，及在矽膠上純化(25-50-75-100%醋酸乙酯在己烷中)，而得5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺(12克，41.9%產率)，為黃色固體。

步驟G：使氯化1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺(2.27克，8.03毫莫耳)、吡啶(1.95毫升，24.1毫莫耳)及硫氰酸鈉(0.651克，8.03毫莫耳)溶於乙腈(45毫升)中。將溶液加熱至40℃，歷經40分鐘。添加5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺(1.50克，5.35毫莫耳)，並將反應物於60℃下加熱過夜。使溶液冷卻至0℃，過濾，且使固體乾燥，獲得1-(4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(2.63克，5.37毫莫耳，100%產率)，為白色固體。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.78-1.97 (m, 2H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.10 (bs, 1H).

實例 52

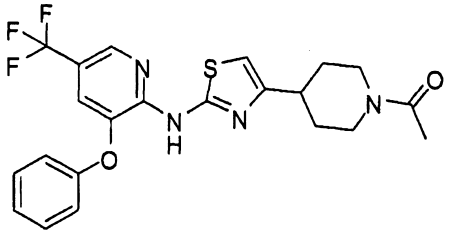
1-(4-(5-(5-(2,6-二甲基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



將 1-(4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.10 克，0.20 毫莫耳)、黃磷 (xantphos) (0.059 克，0.10 毫莫耳)、K_3PO_4 (0.11 克，0.53 毫莫耳) 及 Pd_2dba_3 (0.047 克，0.051 毫莫耳) 在已脫氣之甲苯 (2 毫升) 中稀釋。添加 2,6-二甲苯硫醇 (0.041 毫升，0.31 毫莫耳)，並將反應物於 110℃ 下攪拌過夜。使溶液冷卻，且急驟式層析 (10% MeOH/EtOAc)，獲得 1-(4-(5-(5-(2,6-二甲基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.051 克，46% 產率)，為黃褐色固體。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.77-1.94 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.04 (t, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.88 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.13-7.23 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.02 (bs, 1H).

實例 53

1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：將2,3-二氯-5-(三氟甲基)吡啶(5.65毫升，40.5毫莫耳)與4-(二甲胺基)吡啶(5.20克，42.6毫莫耳)及丙腈(65毫升)合併，加熱至回流，並攪拌過夜。使混合物冷卻至環境溫度，且添加氰化鈉(3.00克，61.2毫莫耳)在水(11毫升)中之溶液。在攪拌5小時後，將反應物以水(25毫升)稀釋，並分離有機相，以水與2M HCl洗滌，脫水乾燥，及蒸發，獲得產物3-氯基-5-(三氟甲基)甲基吡啶腈(6.33克，75.7%產率)，為紅色液體。

步驟B：將3-氯基-5-(三氟甲基)甲基吡啶腈(0.220克，1.07毫莫耳)與苯氧化鈉三水合物(0.272克，1.60毫莫耳)及DMF(5毫升)合併。將所形成之混合物加熱至80℃，並攪拌一小時。然後，使混合物冷卻，以醚稀釋，並以1M NaOH、水(3x)、鹽水洗滌，脫水乾燥，及蒸發，獲得粗製3-苯氧基-5-(三氟甲基)甲基吡啶腈(0.190克，67.5%產率)，為紅色油。

步驟C：將3-苯氧基-5-(三氟甲基)甲基吡啶腈(0.190克，0.719毫莫耳)與2毫升硫酸合併，並攪拌3小時。將冰添加至混合物中，且以氫氧化銨溶液使溶液鹼化。過濾所形成之漿液，並將固體以水洗滌，及在空氣中乾燥，而得3-苯氧基-5-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺(0.171克，84.3%產率)，為白色固體。

步驟D：使3M氫氧化鉀(57.4毫升，172毫莫耳)冷卻至0℃，

並添加溴(3.31毫升，64.6毫莫耳)。將混合物在0℃下攪拌15分鐘，且添加至3-苯氧基-5-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺(12.1克，43.1毫莫耳)在二氧陸圜(100毫升)中之溶液內。將混合物攪拌3小時，以亞硫酸鈉溶液使反應淬滅，並在真空中蒸發二氧陸圜。過濾殘留漿液，且以水洗滌，獲得3-苯氧基-吡啶-2-胺(8.91克，81.6%產率)，為黃色固體。

步驟E：將3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(0.472克，1.86毫莫耳)與異硫氰酸苯甲醯酯(0.376毫升，2.79毫莫耳)及THF(5毫升)合併。將混合物加熱至55℃，並攪拌過夜。蒸發溶劑，且使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，以10%醋酸乙酯/己烷溶離，而得1-苯甲醯基-3-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(0.460克，59.4%產率)，為白色固體。

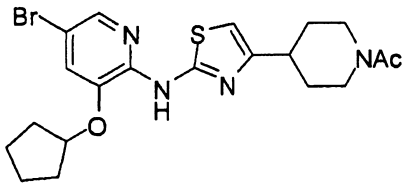
步驟F：使1-苯甲醯基-3-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(0.230克，0.551毫莫耳)溶於甲醇(7毫升)中，並添加氫氧化鈉之1M溶液(3.00毫升，3.00毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至50℃，且攪拌一小時。然後蒸發甲醇，並過濾所形成之漿液，且將固體以水洗滌，及乾燥，獲得1-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(0.147克，85.2%產率)，為白色固體。

步驟G：使1-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(0.076克，0.243毫莫耳)懸浮於乙醇(3毫升)中，並添加二異丙基乙胺(0.127毫升，0.728毫莫耳)，接著為1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮氫溴酸鹽(0.120克，0.364毫莫耳)。將混合物加熱至60℃，並攪拌3小時，然後以醋酸乙酯稀釋，以碳

酸氫鈉、鹽水洗滌，脫水乾燥，及蒸發。使粗產物於矽膠上純化(30%醋酸乙酯/己烷)，而得1-(4-(2-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(0.065克，57.9%產率)，為白色固體。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.45-1.61 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.51-3.18 (m, 3H), 3.90 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 8.59 (s, 1H).

實例54

1-(4-(2-(5-溴基-3-(環戊氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：使2-硝基吡啶-3-醇(5.0克，35.7毫莫耳)、環戊醇(3.2毫升，35.7毫莫耳)及三苯膦(11.2克，42.8毫莫耳)在氮大氣下溶於THF (50毫升)中。以一份添加偶氮二羧酸二異丙酯(8.4毫升，42.8毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌3小時。使物質濃縮，且急驟式層析，獲得3-(環戊氧基)-2-硝基吡啶(10.9克)與二異丙基二醯肼之混合物。將混合物直接使用於下一步驟中。

步驟B：使醋酸(90毫升)中之3-(環戊氧基)-2-硝基吡啶(8.2克，39.3毫莫耳)於水浴中冷卻。慢慢分次添加Zn粉(10微米)(12.9克，197毫莫耳)，歷經15分鐘，並將反應物再攪拌30分鐘。於矽藻土上過濾溶液，且以DCM沖洗固體。使濾液濃縮成約90毫升醋酸。於此溶液中，以逐滴方式添加溴(2.0

毫升，39.3毫莫耳)。15分鐘後，使物質濃縮，且以飽和$NaHCO_3$溶液中和。以二氯甲烷萃取物質，並使有機層脫水乾燥，及濃縮。急驟式層析獲得5-溴基-3-(環戊氧基)吡啶-2-胺(5.26克，52%產率)，為黃色固體。

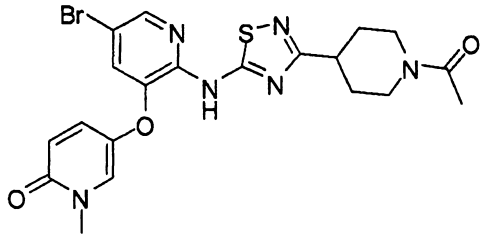
步驟C：1-苯甲醯基-3-(5-溴基-3-(環戊氧基)吡啶-2-基)硫脲之製備：根據實例1步驟D中所發現之程序製成。

步驟D：1-(5-溴基-3-(環戊氧基)吡啶-2-基)硫脲之製備：根據實例1步驟E中所發現之程序製成。

步驟E：1-(4-(2-(5-溴基-3-(環戊氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備：根據實例1步驟F，使用1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮氫溴酸鹽製成。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.74 (m, 4H), 1.80-2.14 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.42 (bs, 1H).

實例55

5-(2-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-溴基吡啶-3-基氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



步驟A：於吡啶-2,5-二醇(1.0克，9.0毫莫耳)在二甲基甲醯胺(150毫升)中之溶液內，在0℃下分次添加氫化鈉(在礦油中之60%分散液，0.30克，9.0毫莫耳)，並將反應物於0℃下攪拌1小時。於此反應物中，添加5-溴基-3-硝基甲基吡啶腈

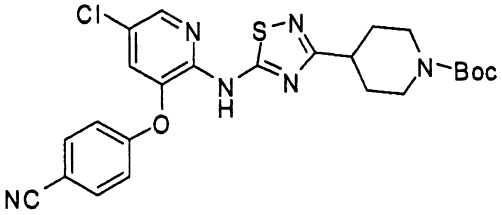
(2.05克，9.00毫莫耳)，且將反應物於環境溫度下攪拌過夜。將氫化鈉(在礦油中之60%分散液，0.30克，9.0毫莫耳)，接著為碘化甲烷(2.56克，18.00毫莫耳)分次添加至反應混合物中，並將反應物於環境溫度下攪拌3小時。將反應物倒入水中，且以醋酸乙酯萃取水層。將有機物質以1N HCl、1M NaOH、水、鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及在真空中濃縮。使物質於矽膠上純化(2%醋酸乙酯/二氯甲烷)，而得5-溴基-3-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基氧基)甲基吡啶腈(1.5克，54%)。

步驟B及C：5-(2-胺基-5-溴基吡啶-3-基氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮之製備：根據實例51步驟E與F製成。

步驟D：根據實例4步驟D製成，以獲得標題化合物。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 1H).

實例56

4-(5-(5-氯基-3-(4-氰基苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯



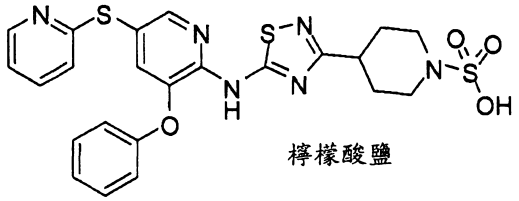
步驟A：**4-(2-胺基吡啶-3-基氧基)苯甲腈之製備：**根據實例1步驟A製成。

步驟B：於4-(2-胺基吡啶-3-基氧基)苯甲腈(5.6克，26.5毫莫耳)在DMF (100毫升)中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(4.25克，31.8毫莫耳)，並於80℃下攪拌14小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，且倒入水(100毫升)中。以EtOAc萃取含水懸浮液，並以水洗滌合併之有機層。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上純化(20% EtOAc/己烷)，並以甲醇研製，而得4-(2-胺基-5-氯基吡啶-3-基氧基)苯甲腈(2.75克，42.2%產率)，為鮮明黃色固體。

步驟C：根據實例4步驟D中之程序，製自4-(2-胺基-5-氯基吡啶-3-基氧基)苯甲腈，獲得標題化合物。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.31 (bs, 1H), 8.43 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

實例57

4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺酸檸檬酸鹽



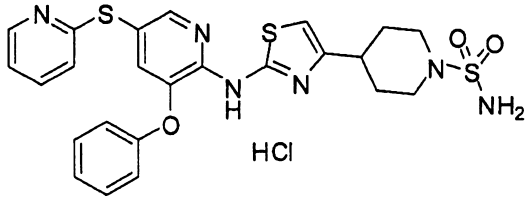
檸檬酸鹽

使3-苯氧基-N-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(0.150克，0.324毫莫耳)與三乙胺(0.0328克，0.324毫莫耳)溶於二氯甲烷(3毫升)中，並冷卻至0℃。於此溶液中，逐滴添加硫氯化酸(0.0378克，0.324毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌過夜。添加飽和氯化銨，並

以二氯甲烷中之10%甲醇萃取反應混合物。此係產生未分離之乳化液。添加鹽水，且乳化液並未去除。添加飽和檸檬酸，且其係消除乳化液。分離液層，脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺酸檸檬酸鹽(0.243克，102%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.39 (d, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.11-7.20 (m, 5H), 3.41 (m, 2H), 2.74-2.59 (m, 5H), 2.46 (m, 2H), 1.96 (d, 2H), 1.74 (t, 2H).

實例58

4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽



步驟A：**氮化N-(第三-丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯]之製備**：將異氰酸氯基磺醯酯(15.0克，106毫莫耳)逐滴添加至2-甲基丙-2-醇(7.85克，106毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之已冷卻溶液內。添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(25.9克，212毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌1小時。將反應混合物以水洗滌數次，脫水乾燥，過濾，及濃縮。使所形成之無色粉末自乙腈結晶，以提供氮化N-(第三-丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯](18.14克，60.2毫莫耳，56.8%產率)。

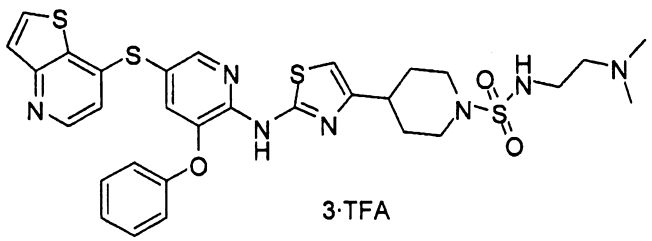
步驟B：**4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻**

唑-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基胺基甲酸第三-丁酯：使3-苯氧基-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(0.075克，0.162毫莫耳)與氫化N-(第三-丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯](0.0490克，0.162毫莫耳)溶於二氯甲烷(2毫升)中，並在環境溫度下攪拌18小時。添加水，且以二氯甲烷萃取反應混合物。使有機層脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化(25-50%醋酸乙酯在己烷中)，提供4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基磺醯基胺基甲酸第三-丁酯(0.0785克，75.4%產率)。

步驟C：**4-(2-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽**：按照實例1步驟G之方法：^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.37 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.21-7.08 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 3H), 2.71-2.59 (m, 3H), 2.06 (d, 2H), 1.68 (m, 2H).

實例59

N-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺三(三氟醋酸鹽)



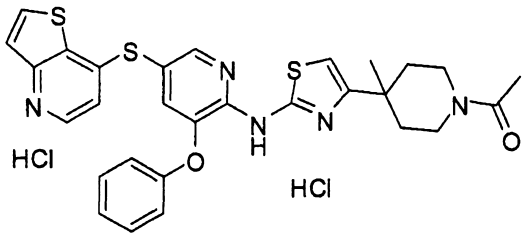
步驟A：將2-氯乙醇(2.00克，24.84毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中之溶液，添加至異氰酸氯基磺醯酯(3.52克，24.8毫

莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中之溶液內。將此混合物慢慢添加至N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(2.19克，24.8毫莫耳)與三乙胺(3.81毫升，27.3毫莫耳)之0℃溶液中。將反應物攪拌45分鐘，以二氯甲烷稀釋，以飽和氯化銨洗滌，濃縮，及藉矽膠層析純化。使經單離之物質溶於二氯甲烷與三乙胺(3.81毫升，27.3毫莫耳)中，並攪拌5小時。將反應混合物以水洗滌，且濃縮有機層，獲得粗製N-(2-(二甲胺基)乙基)-2-酮基噁唑啶-3-磺醯胺(3.96克，67.24%產率)。

步驟B： 於N-(2-(二甲胺基)乙基)-2-酮基噁唑啶-3-磺醯胺(0.030克，0.11毫莫耳)與三乙胺(0.015毫升，0.10毫莫耳)之回流溶液中，添加3-苯氧基-N-(4-(六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-胺(0.054克，0.10毫莫耳)，並將反應物攪拌2小時。使反應物冷卻，過濾，及乾燥。將粗製物質藉逆相層析以0.1% TFA緩衝劑純化，提供N-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺三(三氟醋酸鹽)(0.041克，0.041毫莫耳，36.9%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.50 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.96 (m, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

實例60

1-(4-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



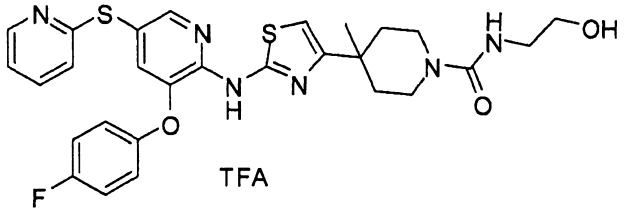
步驟A：4-(2-氯基乙醯基)-4-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備：於-78℃下，將鋰二異丙基胺(30.9毫升，46.4毫莫耳)逐滴添加至含有N-Boc-4-甲基六氫吡啶-4-羧酸乙酯(2.52克，9.28毫莫耳)與氯基碘甲烷(6.55克，37.1毫莫耳)在THF(100毫升)中之溶液內，歷經30分鐘。於添加後，將反應物攪拌10分鐘，然後添加醋酸(5毫升)在THF (45毫升)中之溶液，同時保持反應混合物低於-65℃。將反應物再攪拌10分鐘，並於醋酸乙酯與鹽水之間作分液處理，以飽和重碳酸鹽洗滌，濃縮，及藉矽膠純化(10%-20%醋酸乙酯在己烷中)，而得4-(2-氯基乙醯基)-4-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.15克，44.92%產率)。

步驟B與C：1-(4-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽之製備：根據實例1步驟F與G製成：^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.61 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.21-7.11 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.59 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.27 (s, 3H).

實例61

4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)-N-(2-羥乙基)-4-甲基六氫吡啶-1-羧醯胺2,2,2-

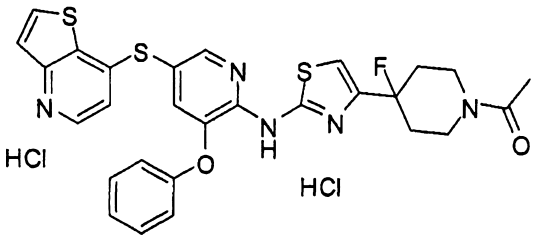
三氟醋酸鹽



使 N-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-4-(4-甲基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-胺(0.050 克，0.10 毫莫耳)與無水 K_2CO_3(0.070 克，0.51 毫莫耳)懸浮於 DMF(2 毫升)中，並冷卻至-78℃。以在 DCM (1 毫升)中之溶液添加三光氣(0.012 克，0.041 毫莫耳)，且使反應物溫熱至 0℃，並攪拌 3 分鐘。使反應物冷卻至-78℃，及添加 2-胺基乙醇(0.025 克，0.41 毫莫耳)。將溶液於環境溫度下攪拌 2 小時。添加水，並將反應混合物以醚萃取，然後以水洗滌。使粗產物藉由兩個逆相管柱純化(使用 0.1% TFA 緩衝劑)，獲得 4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)-N-(2-羥乙基)-4-甲基六氫吡啶-1-羧醯胺 2,2,2-三氟醋酸鹽(6.0 毫克，0.008 毫莫耳，8.5% 產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.02 (bs, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 7.14 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (bs, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.23 (s, 3H).

實例 62

1-(4-氟基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽

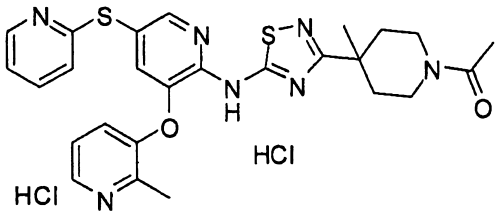


步驟A：4-(2-氯基乙醯基)-4-氟基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備：根據實例60步驟A之方法製成，使用鋰二異丙基胺(12.8毫升，19.1毫莫耳)、4-氟基六氫吡啶-1,4-二羧酸1-第三-丁基4-甲酯(1.0克，3.83毫莫耳)及氯基碘甲烷(2.70克，15.3毫莫耳)。獲得0.837克(78.2%產率)所要之化合物。

步驟B及C：1-(4-氟基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽之製備：根據實例1步驟F與G製成。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.60 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 7.05 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 3H), 2.04 (m, 3H).

實例63

1-(4-甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽



步驟A：**4-甲醯基-4-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備：**使4-甲醯基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(35.0克，164.1毫莫耳)溶於二氯甲烷(200毫升)中，並冷卻至0℃。添加第三-丁醇鉀(23.9克，213毫莫耳)，接著添加碘甲烷(69.9克，492

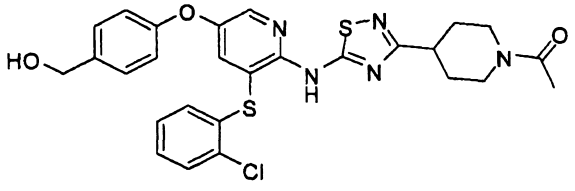
毫莫耳)。將反應物在0℃下攪拌30分鐘，然後溫熱至環境溫度，並攪拌1.5小時。將反應混合物倒入鹽水(400毫升)中，並分離有機層，脫水乾燥，及過濾，且濃縮，並藉矽膠純化，提供4-甲醯基-4-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(16.36克，72.0毫莫耳，43.8%產率)。

步驟B-D：**4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)-4-甲基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例4步驟A-C製成。

步驟E與F：**1-(4-甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽之製備**：根據實例4步驟D，接著以實例1步驟F之程序製成。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.66 (dt, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.28 (s, 3H).

實例64

1-(4-(5-(3-(2-氯苯硫基)-5-(4-(羥甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A-F：**4-(5-(5-(4-溴基苯氧基)-3-(2-氯苯硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備**：根據實例45步驟A-E，接著以實例4步驟D製成。

步驟G：使4-(5-(5-(4-溴基苯氧基)-3-(2-氯苯硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(500毫克，0.741毫莫耳)溶於THF (7毫升)中，並冷卻至-78℃。添加甲基鋰(556微升，0.889毫莫耳)，且將反應物攪拌5分鐘。添加丁基鋰(356微升，0.889毫莫耳)，並將反應物攪拌5分鐘。添加N,N-二甲基甲醯胺(115微升，1.48毫莫耳)，且使反應物慢慢溫熱至環境溫度。將反應物倒入NH_4Cl中，以EtOAc萃取，濃縮，及在矽膠上純化(5至10% EtOAc在己烷中)，而得4-(5-(3-(2-氯苯硫基)-5-(4-甲醯基苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(183毫克，0.293毫莫耳，39.6%產率)，為白色固體。

步驟H：使4-(5-(3-(2-氯苯硫基)-5-(4-甲醯基苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(183毫克，0.293毫莫耳)溶於二氯甲烷(1毫升)中，並添加TFA(1毫升)。在攪拌30分鐘後，將反應物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中。將混合物以二氯甲烷萃取，及濃縮，而得4-(5-(2-氯苯硫基)-6-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)吡啶-3-基氧基)苯甲醛(154毫克，0.294毫莫耳)。

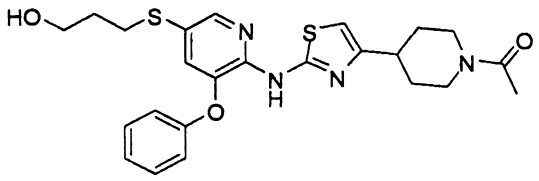
步驟I：使4-(5-(2-氯苯硫基)-6-(3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)吡啶-3-基氧基)苯甲醛(154毫克，0.294毫莫耳)溶於二氯甲烷(3毫升)中，並添加三乙胺(81.9微升，0.588毫莫耳)與醋酸酐(33.3微升，0.353毫莫耳)。在攪拌20分鐘後，將反應物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並以二氯甲烷萃取。使有機層濃縮，而得4-(6-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二

唑-5-基胺基)-5-(2-氯苯硫基)吡啶-3-基氧基)苯甲醛(161毫克，0.284毫莫耳，96.8%產率)。

步驟J：使4-(6-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-氯苯硫基)吡啶-3-基氧基)苯甲醛(30毫克，0.0530毫莫耳)溶於1:1 EtOAc：甲醇(2毫升)中，並添加$NaBH_4$(10.0毫克，0.265毫莫耳)。在攪拌30分鐘後，將反應物倒入NH_4Cl水溶液中，以EtOAc萃取，且於矽膠上純化(0至10%甲醇在EtOAc中)，而得1-(4-(5-(3-(2-氯苯硫基)-5-(4-(羥甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(19.9毫克，0.0350毫莫耳，66.1%產率)，為白色固體。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 4.69 (d, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.92-1.71 (m, 3H).

實例65

1-(4-(2-(5-(3-羥丙基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

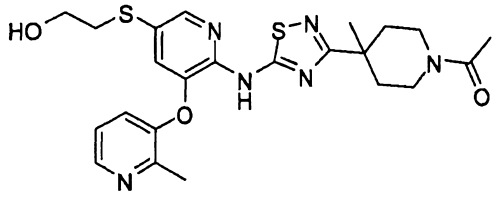


於0℃下，將3-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯(100毫克，0.195毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液，以$LiAlH_4$(1M，在THF中，195微升，0.195毫莫耳)逐滴處理。一旦完成添加，即移除冰浴，

並將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。使混合物冷卻至0℃，且以連續添加水(0.2毫升)、2N NaOH (0.6毫升)及水(0.2毫升)使反應淬滅。將混合物於環境溫度下攪拌30分鐘，並藉過濾移除所形成之固體，以另外之THF洗滌。在真空中濃縮濾液，並使殘留物藉逆相C-18層析純化，使用20%-90% CH_3CN/水之梯度液，提供標題化合物(20毫克，0.0413毫莫耳，21.2%產率)，為白色固體。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.12 (t, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H).

實例66

1-(4-(5-(5-(2-羥乙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酮



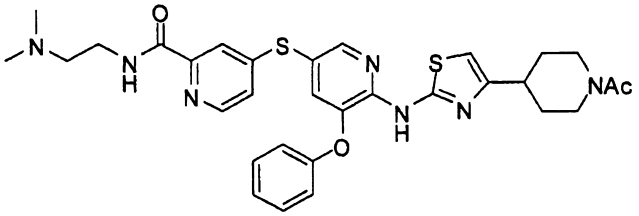
步驟A：使3-(6-(3-(1-乙醯基-4-甲基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯(125毫克，0.230毫莫耳)溶於THF (10毫升)中，並添加第三-丁醇鉀(64.6毫克，0.576毫莫耳)。將反應物攪拌30秒，且添加醋酸2-溴基乙酯(38.5毫克，0.230毫莫耳)。將反應物攪拌3小時。添加水，並以二氯甲烷萃取反應物。濃縮有機層，且使粗製物質藉矽膠層析純化(5-7%甲醇在二氯甲烷中)，

獲得2-(6-(3-(1-乙醯基-4-甲基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸乙酯(89毫克，0.164毫莫耳，71.2%產率)。

步驟B：將2-(6-(3-(1-乙醯基-4-甲基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸乙酯(89毫克，0.164毫莫耳)與碳酸鉀(113毫克，0.820毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之混合物於回流下加熱2小時。過濾反應物，並濃縮，且使殘留物以0.1% TFA緩衝劑藉逆相純化。將經純化之溶離份倒入飽和碳酸氫鈉中，及以二氯甲烷萃取，獲得1-(4-(5-(5-(2-羥乙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酮(36.8毫克，0.0735毫莫耳，44.8%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (t, 1H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.62-1.40 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).

實例67

4-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)甲基吡啶醯胺



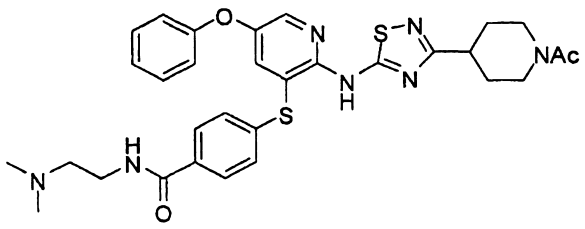
步驟A：使4-氯基吡啶羧酸(0.50克，3.2毫莫耳)、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.67克，3.5毫莫耳)及

1-羥基苯并三唑水合物(0.53克，3.5毫莫耳)溶於DMF(6毫升)中。添加N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.381毫升，3.49毫莫耳)與DIEA(0.62毫升，3.5毫莫耳)，並將反應物於33℃下攪拌過夜。使溶液冷卻，以水稀釋，且以二氯甲烷萃取。使有機層脫水乾燥，及濃縮，而得粗製4-氯-N-(2-(二甲胺基)乙基)甲基吡啶醯胺(0.79克)。

步驟B：4-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)甲基吡啶醯胺之製備：按實例3步驟C中所述，製自3-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)丙酸甲酯與4-氯-N-(2-(二甲胺基)乙基)甲基吡啶醯胺。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.62-1.70 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.51 (t, 2H), 2.71 (t, 1H), 2.88 (tt, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.52 (dd, 2H), 3.90 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.21 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.84 (bs, 1H).

實例68

4-(2-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)苯甲醯胺



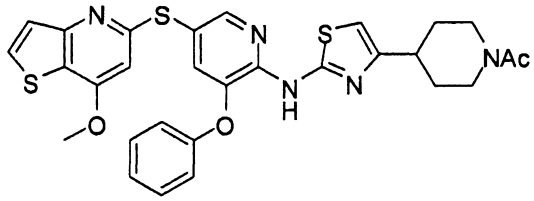
步驟A-E：4-(2-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)苯甲酸甲酯之製備：根據實例

45步驟A與B中之程序，接著為實例51步驟E-G之程序製成。

步驟F：將EtOH中之4-(2-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)苯甲酸甲酯(0.15克，0.26毫莫耳)以NaOH(0.56毫升，0.56毫莫耳)處理。將溶液於60℃下攪拌1小時。使溶液濃縮，獲得鈉(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)(3-(4-羧根基苯基硫基)-5-苯氧基吡啶-2-基)胺，為固體。於此鹽中，添加DMF(2毫升)中之1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.066克，0.35毫莫耳)、1-羥基苯并三唑水合物(0.053克，0.35毫莫耳)。添加N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.038毫升，0.35毫莫耳)與DIEA(0.060毫升，0.35毫莫耳)。將反應物在50℃下攪拌3小時。然後，將溶液以水稀釋，以二氯甲烷萃取，及濃縮。使粗製物質經由逆相HPLC純化，而得4-(2-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-N-(2-(二甲胺基)乙基)苯甲醯胺(0.064克，36%產率)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.76-1.88 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.50 (t, 2H), 2.82 (t, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.48 (dd, 2H), 3.87 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 6.80 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.38 (t, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.30 (d, 1H), 9.20 (bs, 1H).

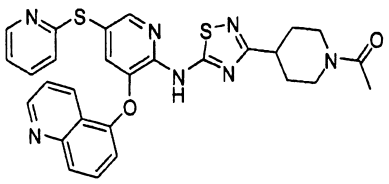
實例69

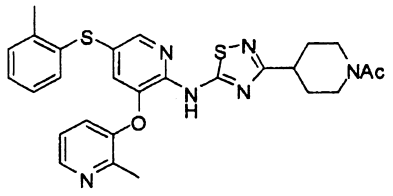
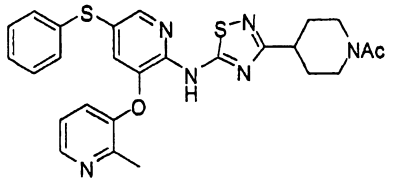
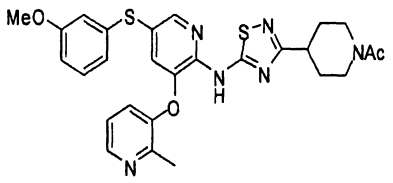
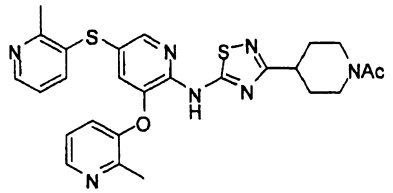
1-(4-(2-(5-(7-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

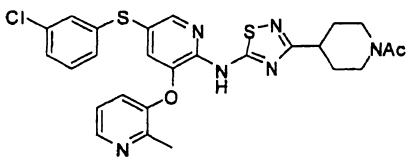
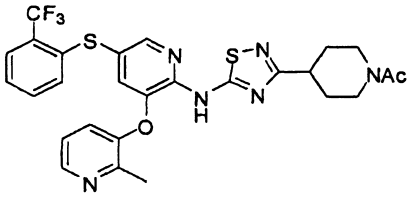
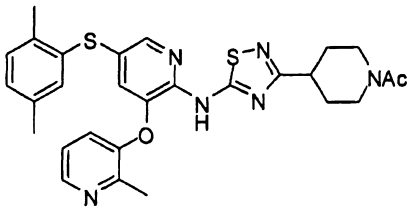
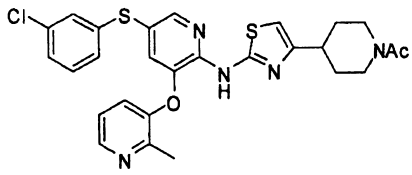


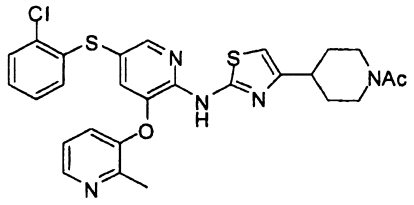
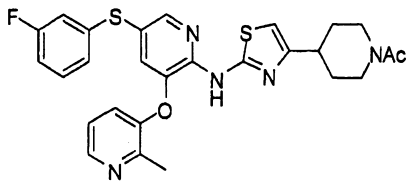
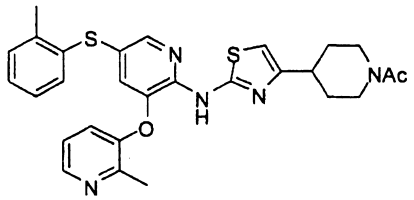
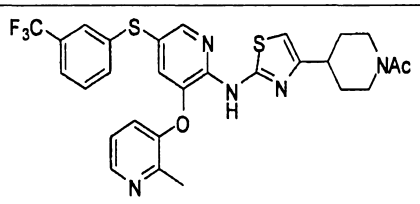
將 1-(4-(2-(5-(5-氯基噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(實例 32，0.10 克，0.17 毫莫耳)添加至 DMF (2 毫升)中，並添加 NaOMe (0.11 毫升，0.50 毫莫耳) (25%，在甲醇中)。將反應物於環境溫度下攪拌 1 小時，並在 75℃ 下 1 小時。然後，以水使溶液淬滅，以二氯甲烷萃取，脫水乾燥，及濃縮。經由逆相 HPLC 純化，獲得 1-(4-(2-(5-(7-甲氧基噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮 (0.004 克，0.007 毫莫耳，4%產率)，為白色固體。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.67 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.67 (t, 1H), 2.86 (tt, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.89 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H).

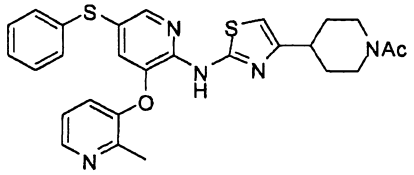
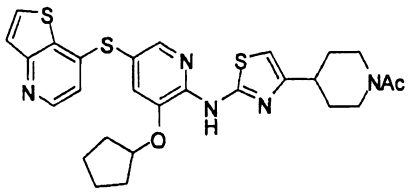
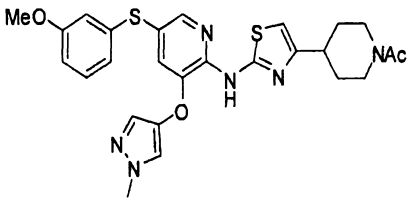
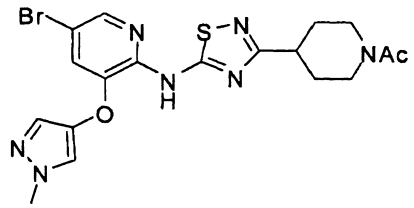
下列化合物亦根據實例 1-69 中之一或多個程序製成。

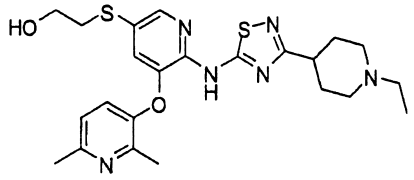
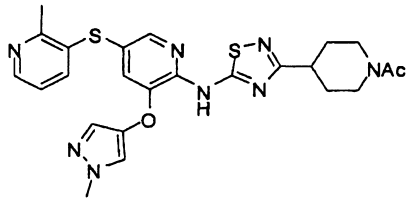
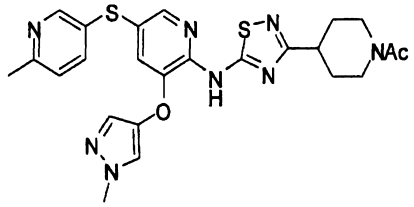
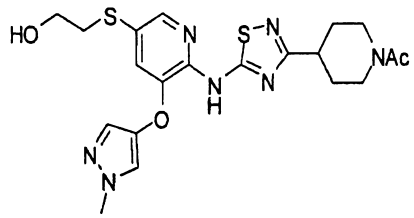
實例#	結構	名稱	數據
70		1-(4-(5-(5-(吡啶-2-基硫基)-3-(喹啉-5-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.74 (t, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)

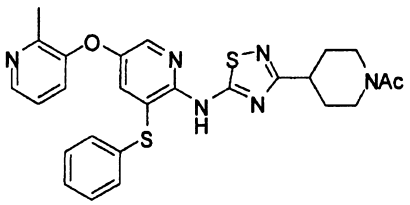
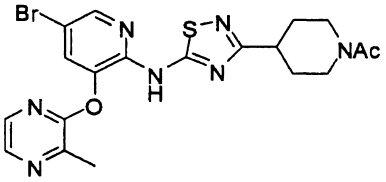
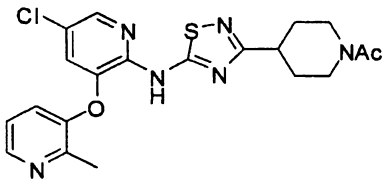
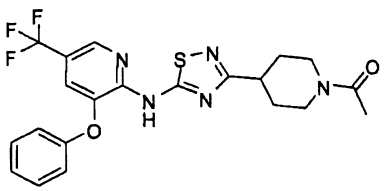
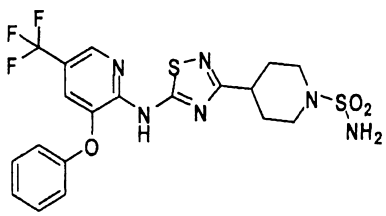
71		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(鄰-甲苯基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.78-2.11 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.10-7.26 (m, 6H), 8.04 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.00 (s, 1H).
72		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(苯硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.79-1.92 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.19-7.30 (m, 7H), 8.19 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).
73		1-(4-(5-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.76-1.95 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.88 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.75-6.79 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.16-7.25 (m, 4H), 8.21 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.10 (s, 1H).
74		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(2-甲基吡啶-3-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.78-1.95 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.13 (bs, 1H).

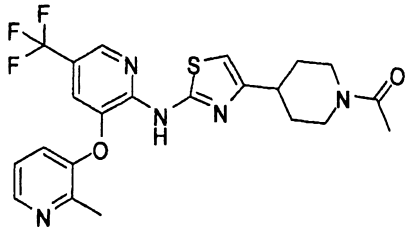
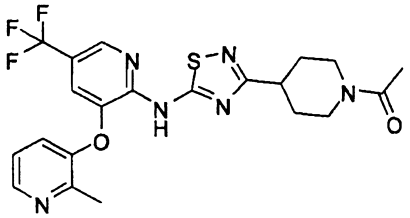
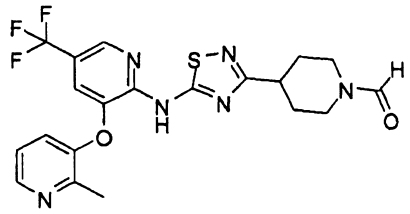
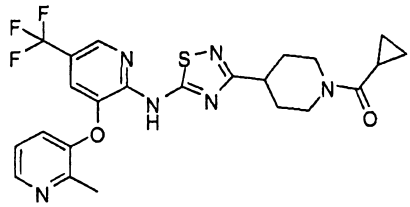
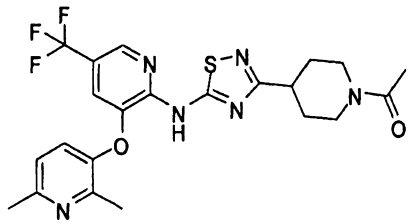
75		1-(4-(5-(5-(3-氯苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.56-1.76 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.75 (t, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 12.4 (s, 1H).
76		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(2-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.79-1.91 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.13-7.40 (m, 5H), 7.67 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 9.16 (bs, 1H).
77		1-(4-(5-(5-(2,5-二甲基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.68-1.93 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.85 (t, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.88 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 9.00 (s, 1H).
78		1-(4-(2-(5-(3-氯苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.42-1.59 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.73 (bs, 1H), 7.12-7.34 (m, 7H), 8.24 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 11.29 (s, 1H).

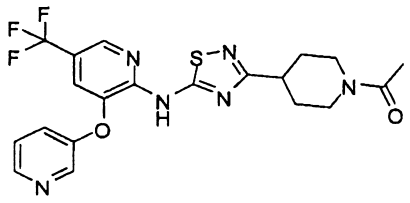
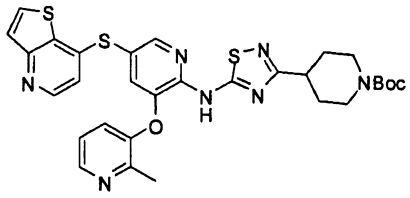
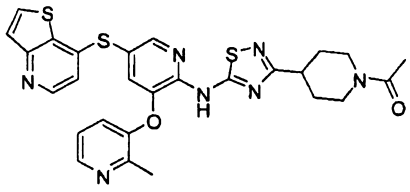
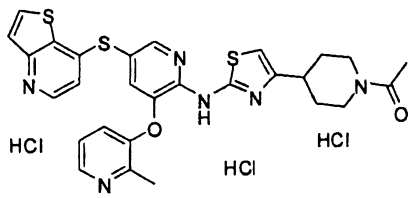
79		1-(4-(2-(5-(2-氯苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.42-1.59 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.66 (t, 1H), 2.84 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.47 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 11.32 (s, 1H).
80		1-(4-(2-(5-(3-氟苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.42-1.59 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 3H), 7.18-7.36 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 11.28 (s, 1H).
81		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(鄰-甲苯基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.56-1.72 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.66 (t, 1H), 2.85 (td, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.00-7.21 (m, 6H), 8.05 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.70 (bs, 1H).
82		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.71 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.16-7.41 (m, 6H), 8.23 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.76 (s, 1H).

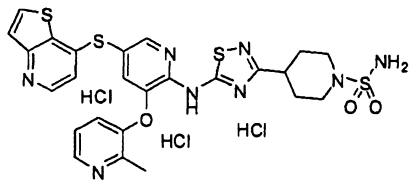
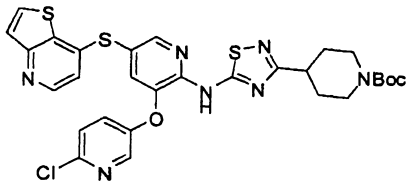
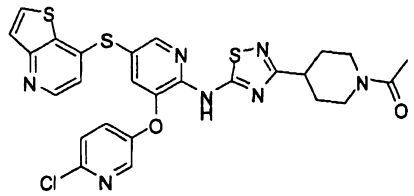
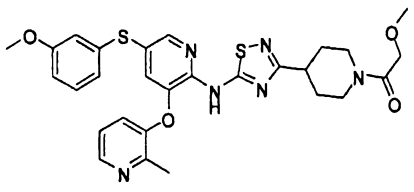
83		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.61-1.69 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.69 (t, 1H), 2.85 (t, 1H), 3.21 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 7H), 8.17 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.69 (bs, 1H).
84		1-(4-(2-(3-(環戊氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.83 (m, 4H), 1.78-2.00 (m, 6H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.62 (s, 1H).
85		1-(4-(2-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.78 (m, 2H), 2.00-2.17 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 2.87 (t, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.67-6.74 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.70 (s, 1H).
86		1-(4-(5-(5-溴基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.78-2.14 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.84 (t, 1H), 3.02-3.12 (m, 1H), 3.25 (t, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 9.10 (s, 1H).

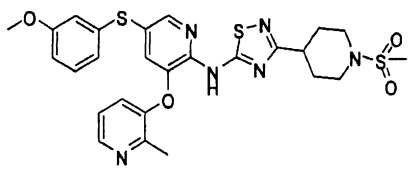
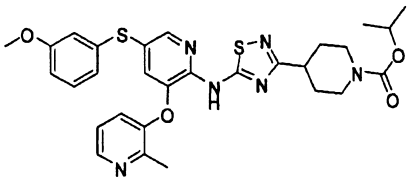
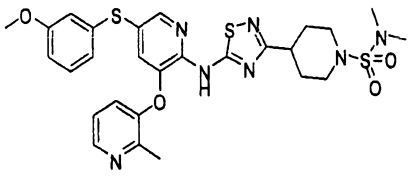
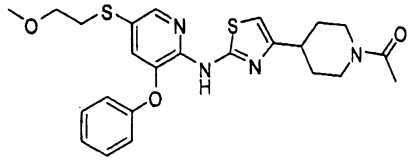
87 (代表性實例)		1-(5-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)-6-(3-(1-乙基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)吡啶-3-基硫基)乙醇	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.00 (m, 3H), 3.13 (m, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.81 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.32 (m, 1H).
88		1-(4-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-5-(2-甲基吡啶-3-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.77-1.93 (m, 2H), 2.07-2.15 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.59 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).
89		1-(4-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-5-(6-甲基吡啶-3-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.78-1.91 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 3.03-3.11 (m, 1H), 3.24 (t, 1H), 3.87 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.57 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.06 (bs, 1H).
90		1-(4-(5-(5-(2-羥乙基硫基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.83-1.92 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 3.07 (tt, 1H), 3.22 (td, 1H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.55-4.59 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 9.05 (bs, 1H).

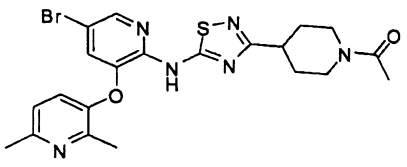
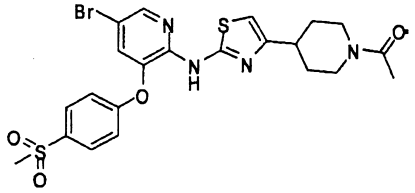
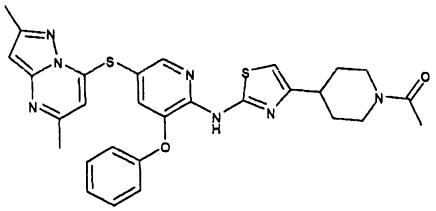
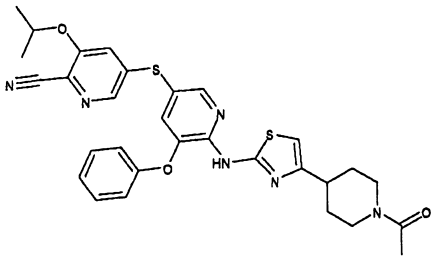
91		1-(4-(5-(5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-3-(苯硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.75-1.98 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.80 (t, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.85 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.23 (bs, 1H).
92		1-(4-(5-(5-溴基-3-(3-甲基吡咔-2-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.72-1.92 (s, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.78 (t, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.78 (s, 1H).
93		1-(4-(5-(5-氯基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.70-1.92 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.86 (t, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.23 (t, 1H), 3.90 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.05 (s, 1H).
94		1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.72-1.94 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.80-3.26 (m, 3H), 3.90 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 7.10-7.51 (m, 6H), 8.48 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).
95		4-(5-(3-苯氧基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.83-2.13 (m, 2H), 2.68-2.90 (m, 3H), 3.45-3.70 (m, 4H), 6.74 (bs, 2H), 7.14-7.59 (m, 6H), 8.65 (s, 1H).

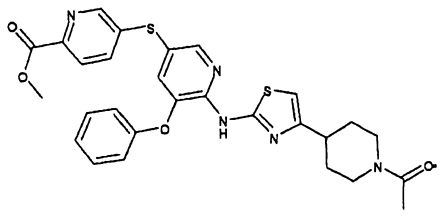
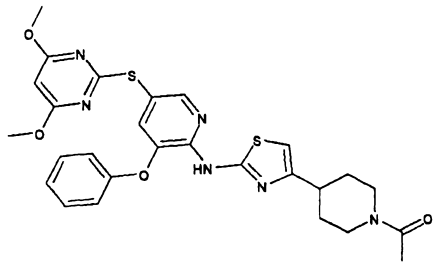
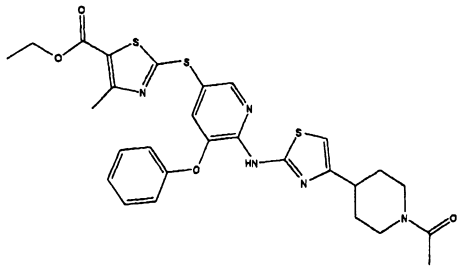
96		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.62-1.70 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.66-3.22 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.90 (bs, 1H).
97		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.52-1.78 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 5H), 2.70-3.13 (m, 6H), 3.82 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 7.65-7.82 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.79 (s, 1H).
98		4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧甲醛	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.51-1.75 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.75-3.21 (m, 6H), 3.72 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 7.65-7.82 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.80 (s, 1H).
99		環丙基(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)甲酮	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.58-1.68 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.51-3.25 (m, 12H), 6.84 (s, 1H), 7.75-7.92 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.67 (s, 1H).
100		1-(4-(5-(3-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.72-1.96 (m, 2H), 2.06-2.19 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79-3.25 (m, 3H), 3.90 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.60 (bs, 1H).

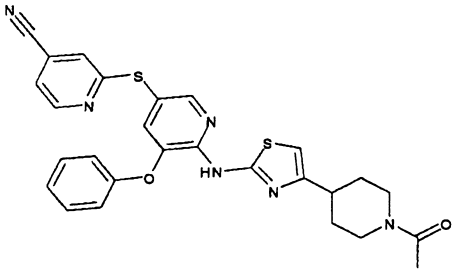
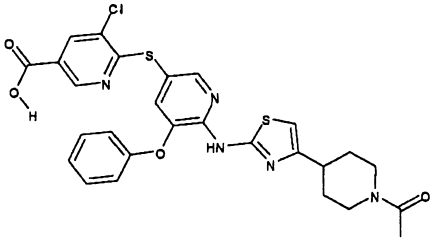
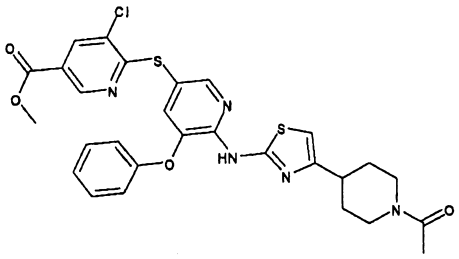
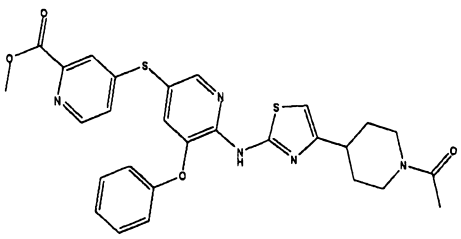
101		1-(4-(5-(3-(吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 1.52-1.78 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 5H), 2.70-3.23 (m, 3H), 3.82 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 7.86-8.06 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.80 (m, 2H).
102		4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.18 (bs, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.16 (bm, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).
103		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.20 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.87 (m, 2H).
104		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮三鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.49 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

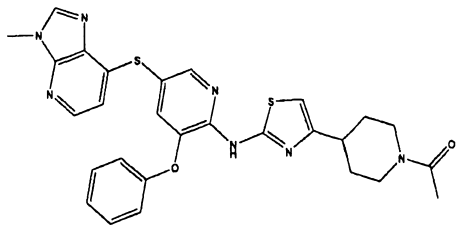
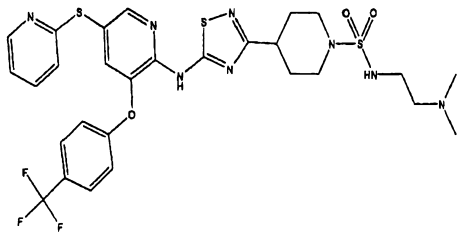
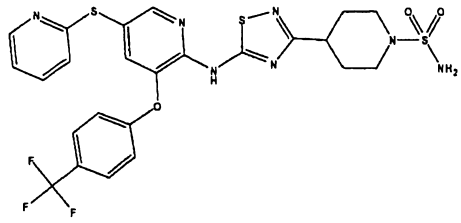
105		4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺三鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.65 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.73 (bs, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.50 (s, 3H, 在DMSO下), 2.10 (m, 2H), 1.83 (m, 2H).
106		4-(5-(3-(6-氯基吡啶-3-基氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).
107		1-(4-(5-(3-(6-氯基吡啶-3-基氧基)-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.21 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).
108		2-甲氧基-1-(4-(5-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.13 (bs, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.68-6.73 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m, 2H).

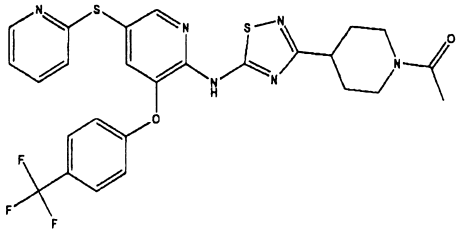
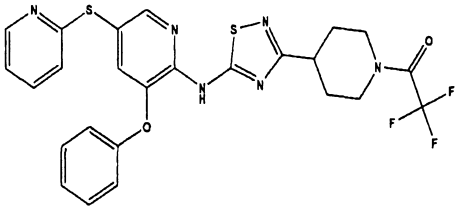
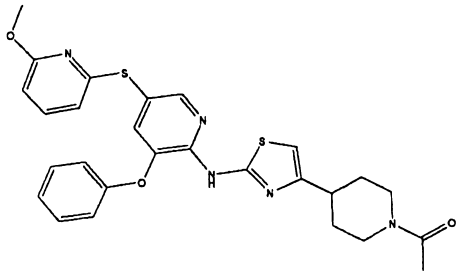
109		N-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.73-6.79 (m, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.88-3.01 (m, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 2H).
110		4-(5-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸異丙酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.69-6.74 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.85-3.00 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.20 (d, 6H).
111		4-(5-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-N,N-二甲基六氫吡啶-1-磺醯胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.73-6.79 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 3H), 2.83 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).
112		1-(4-(2-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.61 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.93 (t, 2H), 3.14 (t, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.88 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).

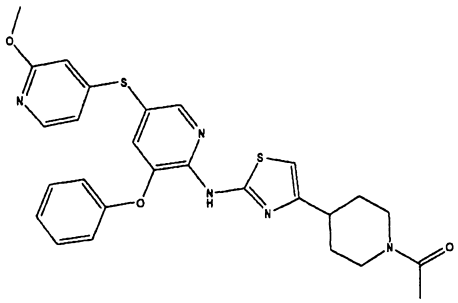
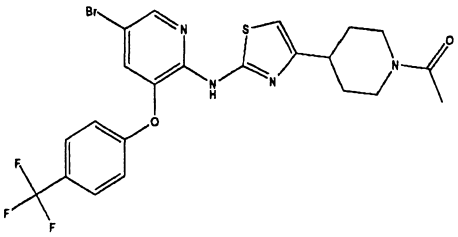
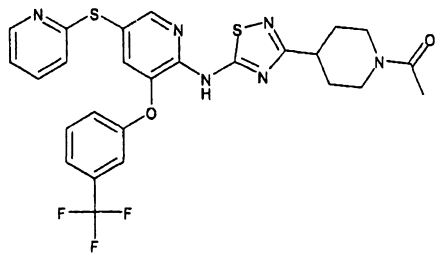
113		1-(4-(5-(5-溴基-3-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,3-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.58 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.74 (t, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 12.28 (bs, 1H).
114		1-(4-(2-(5-溴基-3-(4-(甲磺醯基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 2H).
115		1-(4-(2-(5-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.41-1.49 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.64 (t, 1H), 2.85 (br s, 1H), 3.14 (t, 1H), 3.87 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 7.15-7.43 (m, 3H), 7.41 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.29 (br s, 1H).
116		5-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-3-異丙氧基甲基吡啶腈	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.25 (d, 6H), 1.40-1.48 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.2 (d, 1H), 4.74-4.80 (m, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 11.16 (s, 1H).

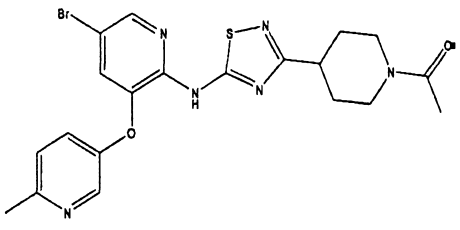
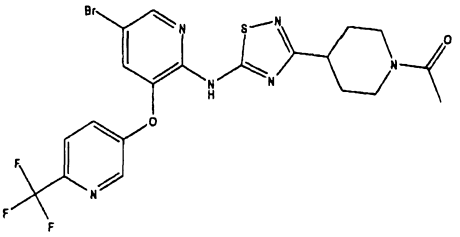
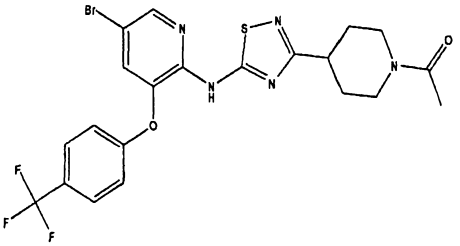
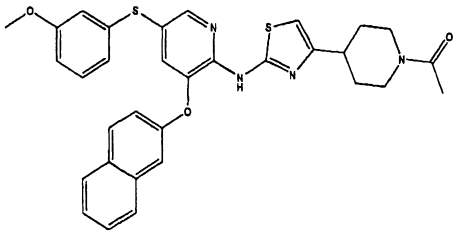
117		5-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)吡啶羧酸甲酯	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 1.42-1.48 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, 1H), 2.83 (br s, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.85-3.88 (m, 4H), 4.42 (d, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 11.14 (s, 1H).
118		1-(4-(2-(5-(4,6-二甲氧基嘧啶-2-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 1.40-1.48 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.94 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.82 (br s, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.86 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).
119		2-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ 1.22 (t, 3H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.84 (br s, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.42 (d, 1H), 6.76 (br s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 11.32 (br s, 1H).

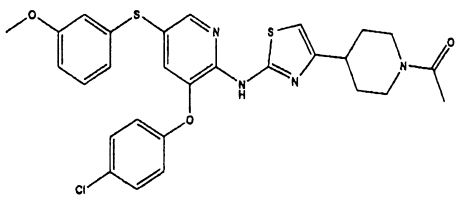
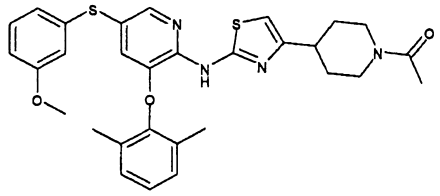
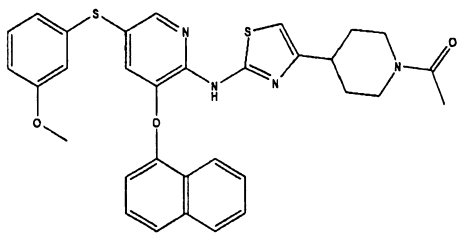
120		2-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)異菸鹼腈	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.42-1.49 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 3H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).
121		6-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-5-氯基菸鹼酸	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.46 (br s, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.95-2.01 (m, 5H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.84 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 3.32 (br s, 1H), 3.86 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.13 (br s, 3H), 7.41 (br s, 3H), 8.19 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.14 (br s, 1H).
122		6-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)-5-氯基菸鹼酸甲酯	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.40-1.61 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 5H), 2.63 (t, 1H), 2.81-2.83 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.86 (s, 4H), 4.42 (d, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.39-7.43 (m, 3H), 8.24-8.25 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), 11.11 (s, 1H).
123		4-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-苯氧基吡啶-3-基硫基)吡啶羧酸甲酯	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.41-1.50 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 5H), 2.64 (t, 1H), 2.84 (br s, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.85-3.88 (m, 4H), 4.42 (d, 1H), 6.76 (br s, 1H), 7.11- 7.18 (m, 3H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 11.23 (s, 1H).

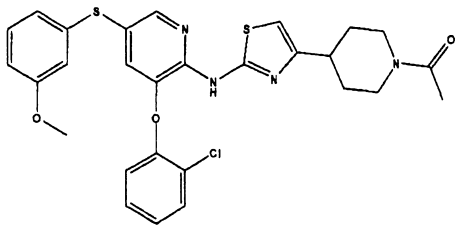
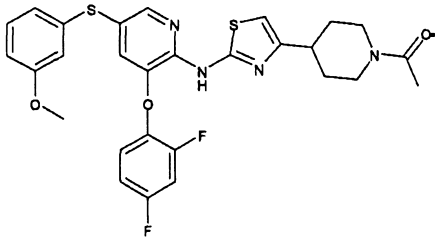
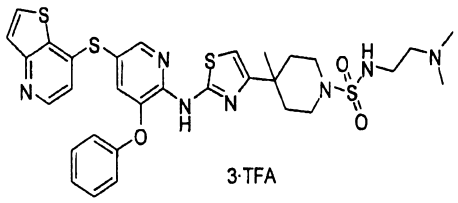
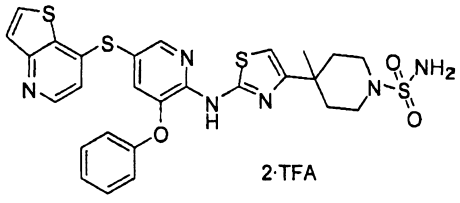
124		1-(4-(2-(5-(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.41-1.49 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 5H), 2.64 (t, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.40 (t, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).
125		N-(2-(二甲胺基)乙基)-4-(5-(5-(吡啶-2-基硫基)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.75-1.83 (m, 2H), 2.07 (d, 2H), 2.37 (br s, 6H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.05 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 7.16-1.19 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.44 (br s, 1H).
126		4-(5-(5-(吡啶-2-基硫基)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.79-1.87 (m, 2H), 2.09 (d, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.86 (t, 1H), 3.46 (d, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.46 (s, 1H).

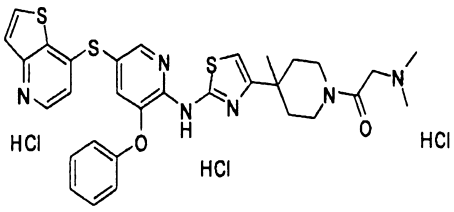
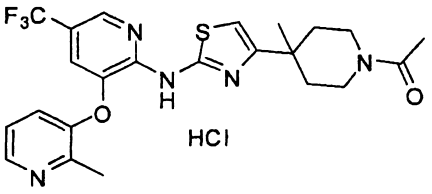
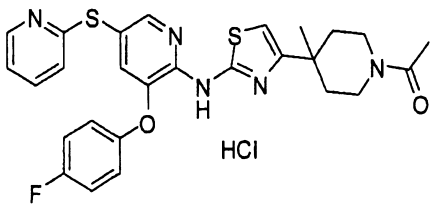
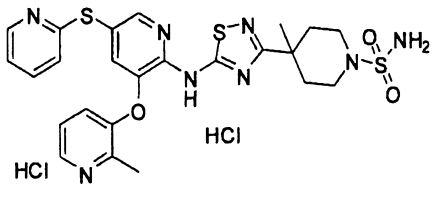
127		1-(4-(5-(5-(吡啶-2-基硫基)-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.52-1.63 (m, 1H), 1.67-1.84 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 5H), 2.75 (t, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.44 (s, 1H).
128		2,2,2-三氟-1-(4-(5-(3-苯氧基-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.68-1.84 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 3.13-3.22 (m, 2H), 3.45 (t, 1H), 3.91 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 7.12-7.20 (m, 5H), 7.42 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 12.36 (s, 1H).
129		1-(4-(2-(5-(6-甲氧基吡啶-2-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38-1.49 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.94 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.63 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.56 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 11.06 (s, 1H).

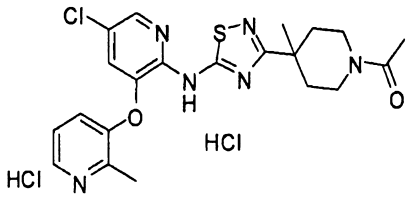
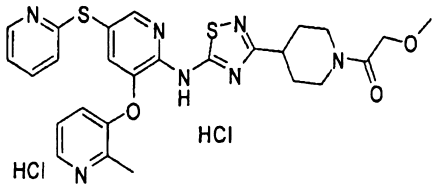
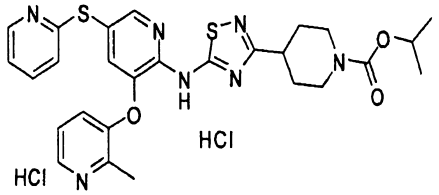
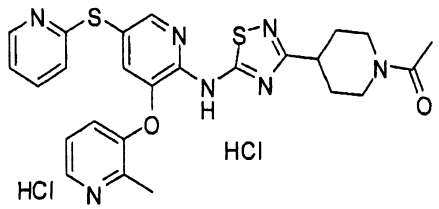
130		1-(4-(2-(5-(2-甲氧基吡啶-4-基硫基)-3-苯氧基吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.40-1.48 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 5H), 2.64 (t, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 11.16 (s, 1H).
131		1-(4-(2-(5-溴基-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.37-1.47 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.91 (t, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.61 (t, 1H), 2.79 (t, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 11.15 (s, 1H).
132		1-(4-(5-(5-(吡啶-2-基硫基)-3-(3-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.54-1.63 (m, 1H), 1.68-1.85 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 5H), 2.76 (t, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.36-8.37 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 12.41 (s, 1H).

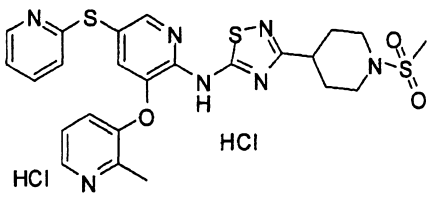
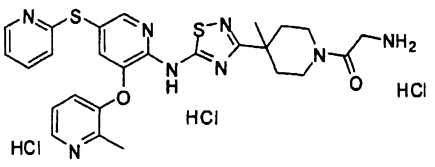
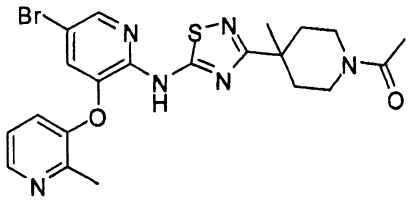
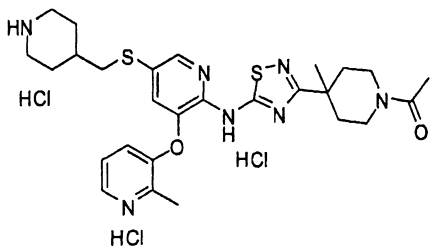
133		1-(4-(5-(5-溴基-3-(6-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.53-1.62 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.95-2.01 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.75 (t, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 12.45 (s, 1H).
134		1-(4-(5-(5-溴基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.51-1.60 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 5H), 2.74 (t, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 12.34 (s, 1H).
135		1-(4-(5-(5-溴基-3-(4-(三氟甲基)苯氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 5H), 2.74 (t, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.17 (t, 1H), 3.83 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 12.31 (s, 1H).
136		1-(4-(2-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(萘-2-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38-1.47 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 5H), 2.61 (t, 1H), 2.81 (t, 1H), 3.11 (t, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.84 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.71-6.78 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 11.13 (s, 1H).

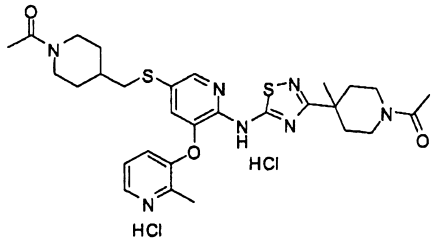
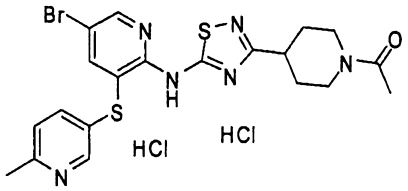
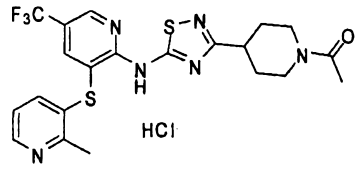
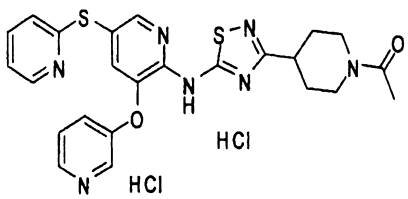
137		1-(4-(2-(3-(4-氯苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.42-1.47 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.89-2.00 (m, 5H), 2.63 (t, 1H), 2.82 (t, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 6.70-6.80 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 11.10 (br s, 1H).
138		1-(4-(2-(3-(2,6-二甲基苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.46-1.53 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 5H), 2.06 (s, 6H), 2.66 (t, 1H), 2.87 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.89 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.61-6.63 (m, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 11.05 (s, 1H).
139		1-(4-(2-(5-(3-甲氧基苯硫基)-3-(萘-1-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.40-1.48 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 5H), 2.62 (t, 1H), 2.83 (t, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 6.66-6.68 (m, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 11.29 (s, 1H).

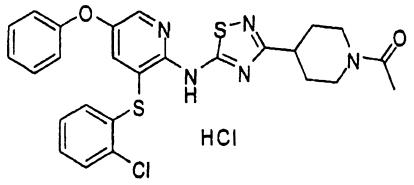
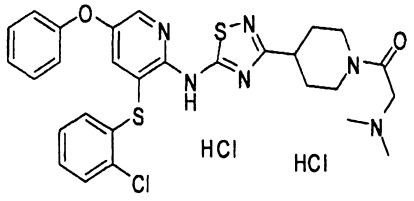
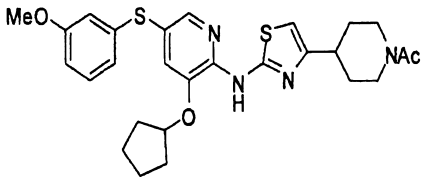
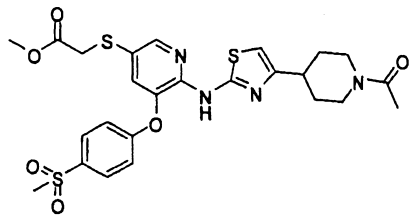
140		1-(4-(2-(3-(2-氯苯氧基)-5-(3-甲氧基-苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.41-1.49 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 5H), 2.64 (t, 1H), 2.84 (t, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.87 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 6.69-6.71 (m, 3H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 11.15 (s, 1H).
141		1-(4-(2-(3-(2,4-二氟苯氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 1.38-1.49 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.93 (t, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.62 (t, 1H), 2.82 (t, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.86 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.75-6.80 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 11.09 (s, 1H).
142	 3·TFA	N-(2-(二甲胺基)乙基)-4-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺三(三氟醋酸鹽)	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.51 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43-7.37 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.79 (d, 6H), 2.24 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.23 (s, 3H)
143	 2·TFA	4-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-磺醯胺二(三氟醋酸)鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.53 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

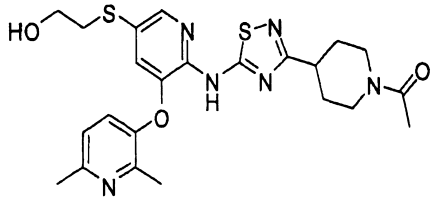
144		2-(二甲胺基)-1-(4-甲基-4-(2-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮三鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.21 (bs, 1H), 9.52 (bs, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.26 (m, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.44-3.18 (m, 2H), 2.80 (dd, 6H), 2.17 (m, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H), 1.27 (s, 3H)
145		1-(4-甲基-4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.49 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.03 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)
146		1-(4-(2-(3-(4-氟基苯氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)-4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.02 (bs, 1H), 8.37 (dm, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.65 (dt, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29-7.12 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H).
147		4-甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.65 (m, 5H), 2.46 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

148		1-(4-(5-(5-氯基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.28 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.36-2.21 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.25 (s, 3H).
149		2-甲氧基-1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.80 (d, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 2H).
150		4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸異丙酯二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 2.99 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.98 (d, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.18 (d, 6H)
151		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.32 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.19 (t, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.58 (m, 1H)

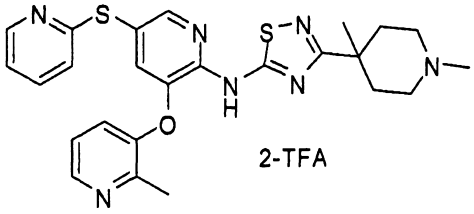
152		N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(1-(甲磺醯基)六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.37 (dm, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.67 (dt, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.13 (d, 2H), 1.81 (m, 2H).
153		2-胺基-1-(4-甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮三鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.20 (s, 2H), 4.00-3.75 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).
154		1-(4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-4-甲基六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.26 (s, 3H)
155		1-(4-甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(六氫吡啶-4-基甲硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮三鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.25 (s, 3H).

156		1-(4-((6-(3-(1-乙醯基-4-甲基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)甲基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 4.31 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.97 (m, 1H).
157		1-(4-(5-(5-溴基-3-(6-甲基吡啶-3-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.74 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).
158		1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基硫基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.20 (bs, 1H), 8.96 (ds, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.56 (m, 1H).
159		1-(4-(5-(5-(吡啶-2-基硫基)-3-(吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮-二鹽酸鹽	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.80 (d, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (ddd, 1H), 8.11 (ddd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (td, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.00 (m, 5H), 1.72 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

160		1-(4-(5-(3-(2-氯苯硫基)-5-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.25 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.02 (m, 3H), 4.57 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).
161		1-(4-(5-(3-(2-氯苯硫基)-5-苯氧基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)-2-(二甲胺基)乙酮二鹽酸鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.20-2.84 (m, 2H), 2.75 (d, 6H), 2.65 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).
162		1-(4-(2-(3-(環戊氧基)-5-(3-甲氧基苯硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20-1.44 (m, 4H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.84-2.15 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.73 (bs, 1H), 3.02 (t, 1H), 3.20 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.95 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.84 (bs, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.81-6.89 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.92 (s, 1H).
163		2-(6-(4-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)噻唑-2-基胺基)-5-(4-(甲磺醯基)苯氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.69 (br s, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.21 (m, 3H), 3.11 (t, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.62 (t, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.61-1.37 (m, 2H).

164		1-(4-(5-(3-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)-5-(2-羥乙基硫基)吡啶-2-基胺基)1,2,4-噻二唑-3-基)吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.85 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.03 (t, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.27 (t, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.92 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

實例165(代表性實例)

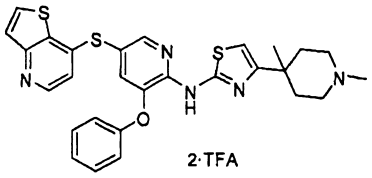
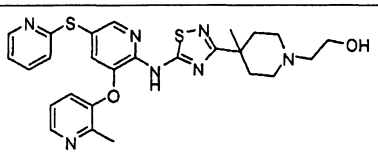
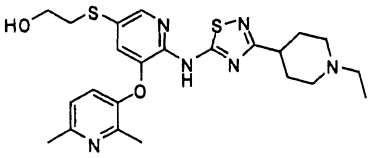
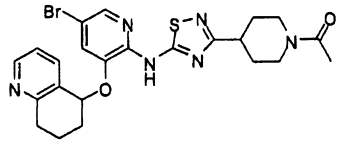


3-(1,4-二甲基六氫吡啶-4-基)-N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺雙(2,2,2-三氟醋酸鹽)

使3-(4-甲基六氫吡啶-4-基)-N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(70毫克，0.142毫莫耳)溶於二氯乙烷(25毫升)中。添加聚甲醛(4.28毫克，0.142毫莫耳)與$NaBH(OAc)_3$(60.4毫克，0.285毫莫耳)，並在環境溫度下攪拌18小時。添加水，以二氯甲烷萃取，脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物藉逆相層析純化(使用0.1% TFA緩衝劑)，而得3-(1,4-二甲基六氫吡啶-4-基)-N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺雙(2,2,2-三氟醋酸鹽)(62毫克，0.0845毫莫耳，59.3%產率)。^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 12.49 (bs, 1H), 9.40 (bs, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 9H), 2.25-2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 2H),

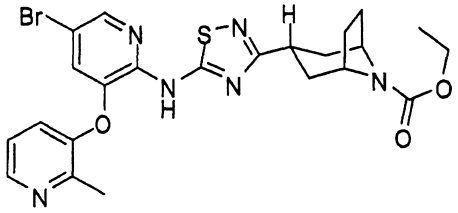
1.45-1.24 (m, 3H).

下列化合物亦根據實例165之方法製成。

實例	結構	名稱	數據
166 (代表性實例)		4-(1,4-二甲基六氫吡啶-4-基)-N-(3-苯氧基-5-(噻吩并[3,2-b]吡啶-7-基硫基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺二(三氟醋酸)鹽	^{1}H NMR (d_6-DMSO) δ 8.52 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.20 (s, 0.6H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (s, 0.4H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.36 (s, 1H), 1.21 (s, 2H)
167		2-(4-甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙醇	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.27 (bs, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.51 (dt, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).
168 (代表性實例)		1-(5-(2,6-二甲基吡啶-3-基氧基)-6-(3-(1-乙基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)吡啶-3-基硫基)乙醇	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.38 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.00 (m, 3H), 3.13 (m, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.81 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.32 (m, 1H).
169		1-(4-(5-(5-溴基-3-(5,6,7,8-四氫喹啉-5-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.68-1.90 (m, 2H), 1.92-2.16 (m, 5H), 2.08 (s, 3H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.77 (t, 1H), 2.92-3.07 (m, 2H), 3.08-3.22 (m, 2H), 3.86 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 5.52 (t, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.91 (bs, 1H).

實例 170

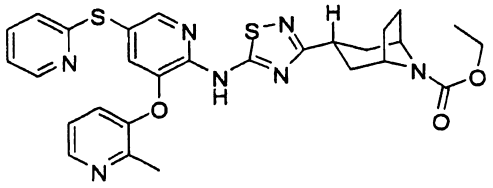
3-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯



按照實例4步驟A-D中之程序，並使用3-甲醯基-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯與5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺，合成標題化合物。質譜(apci) m/z = 545.1, 547.1 (M+H).

實例 171

3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯

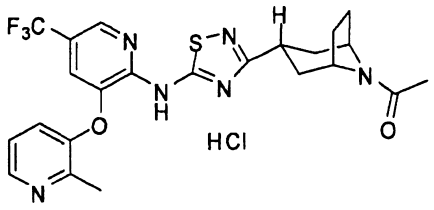


使3-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯(127毫克，0.233毫莫耳)溶於THF (3毫升)中，並冷卻至-78℃。添加甲基鋰(175微升，0.279毫莫耳)，且將反應物攪拌3分鐘。添加丁基鋰(112微升，0.279毫莫耳)，並攪拌3分鐘。添加1,2-二(吡啶-2-基)雙磺胺(103毫克，0.466毫莫耳)，且將反應物攪拌30分鐘，並以飽和NH_4Cl水溶液使反應淬滅。使反應物於水與EtOAc之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(85% EtOAc在己烷中)，獲得

3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯(95.3毫克，0.166毫莫耳，71.1%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 576.2 (M+H).

實例172

1-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A： 按照實例4步驟D中之程序，並使用3-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯(126毫克，0.371毫莫耳)與3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺(50毫克，0.186毫莫耳)，獲得3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯(69.5毫克，0.130毫莫耳，70.0%產率)。

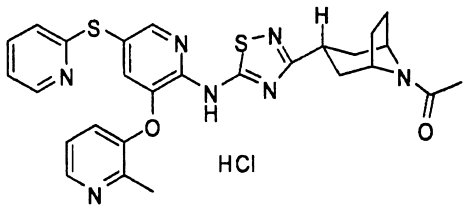
步驟B： 使3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸乙酯(69.5毫克，0.130毫莫耳)溶於iPrOH (5毫升)中，並添加氫氧化鉀(72.9毫克，1.30毫莫耳)。將反應物加熱至回流，歷經3天。添加更多KOH (72.9毫克，1.30毫莫耳)，且將反應物再加熱2天。添加水(~10滴)，並將反應物加熱1週。使溶液於飽和NH_4Cl水溶液與CH_2Cl_2之間作分液處理。將水層以

CH_2Cl_2 萃取 3 次，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得粗製 3-(8-氮雙環并 [3.2.1] 辛 -3-基)-N-(3-(2-甲基吡啶 -3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)-1,2,4-噻二唑 -5-胺 (45 毫克，0.0973 毫莫耳，74.8% 產率)。

步驟 C：使 3-(8-氮雙環并 [3.2.1] 辛 -3-基)-N-(3-(2-甲基吡啶 -3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶 -2-基)-1,2,4-噻二唑 -5-胺 (45 毫克，0.0973 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中，並添加三乙胺 (67.8 微升，0.486 毫莫耳) 與醋酸酐 (13.8 微升，0.146 毫莫耳)。10 分鐘後，使反應物於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液與 CH_2Cl_2 之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化 (10% 甲醇在 EtOAc 中)，在 HCl 鹽形成後，獲得 1-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶 -3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶 -2-基胺基)-1,2,4-噻二唑 -3-基)-8-氮雙環并 [3.2.1] 辛 -8-基) 乙酮鹽酸鹽 (25 毫克，0.0462 毫莫耳，47.5% 產率)，為固體。質譜 (apci) m/z = 505.2 (M+H-HCl).

實例 173

1-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶 -3-基氧基)-5-(吡啶 -2-基硫基)吡啶 -2-基胺基)-1,2,4-噻二唑 -3-基)-8-氮雙環并 [3.2.1] 辛 -8-基) 乙酮鹽酸鹽



步驟 A：按照實例 4 步驟 D 中之程序，並使用 3-(氯基 (甲磺醯基氧基亞胺基) 甲基)-8-氮雙環并 [3.2.1] 辛烷 -8-羧酸第三 -丁酯 (496 毫克，1.35 毫莫耳) 與 3-(2-甲基吡啶 -3-基氧基)-5-(吡啶

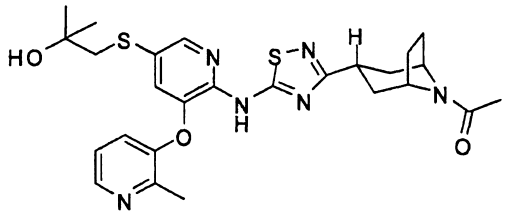
-2-基硫基)吡啶-2-胺(350毫克，1.13毫莫耳)，獲得3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(550毫克，0.911毫莫耳，80.8%產率)。

步驟B：使3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(550毫克，0.911毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(2毫升)中，並添加TFA(1毫升)，且將反應物攪拌45分鐘。使反應物於飽和$NaHCO_3$水溶液與CH_2Cl_2之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(438毫克，0.870毫莫耳，95.5%產率)。

步驟C：使3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(100毫克，0.199毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(3毫升)中，並添加三乙胺(41.5微升，0.298毫莫耳)與醋酸酐(22.5微升，0.238毫莫耳)，且將反應物攪拌5分鐘。使反應物於飽和$NaHCO_3$水溶液與CH_2Cl_2之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及在矽膠上純化(10%甲醇在EtOAc中)，於HCl鹽形成後，獲得1-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽(95.2毫克，0.164毫莫耳，82.4%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 546.0 (M+H-HCl).

實例 174

1-(3-(5-(5-(2-羥基-2-甲基丙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮



步驟A：按照實例4步驟D中之程序，並使用3-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(491毫克，1.34毫莫耳)與5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺(300毫克，1.07毫莫耳)，獲得3-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(526毫克，0.917毫莫耳，85.6%產率)。

步驟B：按照實例52中之程序，3-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(526毫克，0.917毫莫耳)及2-巰基醋酸甲酯(92.3微升，1.01毫莫耳)係獲得3-(5-(5-(2-甲氧基-2-酮基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(461毫克，0.770毫莫耳，83.9%產率)。

步驟C：使3-(5-(5-(2-甲氧基-2-酮基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(461毫克，0.770毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(10毫升)中，並添加TFA(5毫升)。將反應物在環境溫度下攪拌15

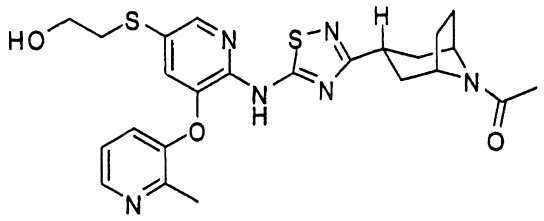
分鐘。使反應物於CH_2Cl_2與飽和$NaHCO_3$水溶液之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得2-(6-(3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯(402毫克，0.806毫莫耳，105%產率)，為淡黃色泡沫物。

步驟D：使2-(6-(3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯(384毫克，0.770毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(7毫升)中，並添加三乙胺(161微升，1.16毫莫耳)與醋酸酐(87.4微升，0.924毫莫耳)。將反應物在環境溫度下攪拌5分鐘。使反應物於CH_2Cl_2與飽和$NaHCO_3$水溶液之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得2-(6-(3-(8-乙醯基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯(397毫克，0.734毫莫耳，95.3%產率)。

步驟E：使2-(6-(3-(8-乙醯基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯(188毫克，0.348毫莫耳)溶於THF(4毫升)中，冷卻至0℃，並添加3M氯化甲基鎂(580微升，1.74毫莫耳)。30分鐘後，使反應物在飽和NH_4Cl水溶液與CH_2Cl_2之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(10%甲醇在EtOAc中)，獲得1-(3-(5-(5-(2-羥基-2-甲基丙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮(142毫克，0.263毫莫耳，75.5%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 541.2 (M+H).

實例 175

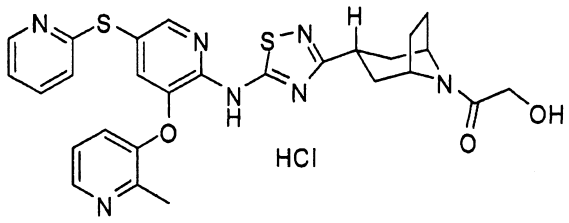
1-(3-(5-(5-(2-羥乙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮



使2-(6-(3-(8-乙醯基-8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)-5-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯(在實例174步驟D中製成；210毫克，0.388毫莫耳)溶於THF (4毫升)中，並添加$LiBH_4$(194微升，0.194毫莫耳)，且在環境溫度下攪拌30分鐘。使反應物冷卻至0℃，並添加$LiAlH_4$(194微升，0.194毫莫耳)，且攪拌20分鐘。以水與硫酸鈉使反應淬滅，攪拌10分鐘，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(10%甲醇在EtOAc中)，接著為逆相層析(在水中之5至95% ACN，具有0.1% TFA)，在鹽轉化成自由態鹼後，獲得1-(3-(5-(5-(2-羥乙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮(52.5毫克，0.102毫莫耳，26.4%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 513.2 (M+H).

實例 176

2-羥基-1-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽

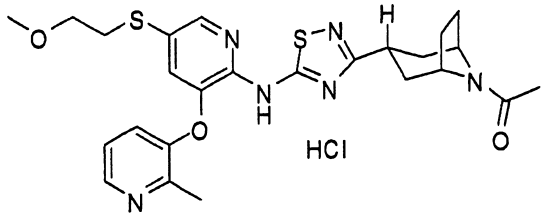


步驟A：使3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(80毫克，0.159毫莫耳；在實例174步驟C中製成)溶於CH_2Cl_2中，並添加三乙胺(88.6微升，0.635毫莫耳)與醋酸2-氯基-2-酮基乙酯(25.6微升，0.238毫莫耳)。將反應物在環境溫度下攪拌5分鐘。使反應物於CH_2Cl_2與飽和$NaHCO_3$水溶液之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，獲得醋酸2-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)-2-酮基乙酯(95.9毫克，0.159毫莫耳，100%產率)，為粗製泡沫物。

步驟B：使醋酸2-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)-2-酮基乙酯(95毫克，0.157毫莫耳)溶於EtOH (3毫升)中，並添加K_2CO_3(過量)，且加熱至50℃，歷經1.5小時。使反應物在CH_2Cl_2與飽和NH_4Cl水溶液之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(15%甲醇在EtOAc中)，在HCl鹽形成後，獲得2-羥基-1-(3-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽(78.2毫克，0.131毫莫耳，83.1%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 562.2 (M+H-HCl).

實例 177

1-(3-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A： 按照實例52中之程序，並使用3-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(386毫克，0.673毫莫耳)與3-巰基丙酸甲酯(89.9微升，0.808毫莫耳)，獲得3-(5-(5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(347毫克，0.566毫莫耳，84.1%產率)。

步驟B： 使3-(5-(5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(347毫克，0.566毫莫耳)溶於THF(5毫升)中，並添加2-甲基丙-2-醇化鉀(1699微升，1.70毫莫耳)。將反應物攪拌5分鐘。添加1-溴基-2-甲氧基乙烷(53.2微升，0.566毫莫耳)，且將反應物在環境溫度下攪拌1小時。使反應物於飽和NH_4Cl水溶液與CH_2Cl_2之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物在矽膠上純化(100% EtOAc)，而得3-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(256毫克，0.438毫莫耳，77.3%產率)，為白色

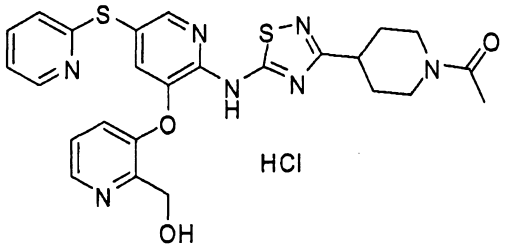
固體。

步驟C：使3-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(256毫克，0.438毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(4毫升)中，並添加TFA(2毫升)。將反應物在環境溫度下攪拌15分鐘。使反應物濃縮，並再溶解於CH_2Cl_2中，且以飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-N-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(193毫克，0.398毫莫耳，91.0%產率)，為粗製黃色固體。

步驟D：使3-(8-氮雙環并[3.2.1]辛-3-基)-N-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(96毫克，0.198毫莫耳)溶於THF(4毫升)中，並添加三乙胺(55.2微升，0.396毫莫耳)與醋酸酐(22.5微升，0.238毫莫耳)。將反應物在環境溫度下攪拌5分鐘。使反應物於飽和$NaHCO_3$水溶液與CH_2Cl_2之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(20%甲醇在EtOAc中)，在HCl鹽形成後，獲得1-(3-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽(91.6毫克，0.163毫莫耳，82.1%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 527.2 (M+H-HCl).

實例178

1-(4-(5-(3-(2-(羥甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A與B: 按照實例45步驟A與B中之程序，並使用2-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶-3-醇與吡啶-2-硫醇，獲得3-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶腈。

步驟C: 按照實例51步驟E中之程序，並使用3-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶腈，獲得3-(2-(羥甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶醯胺。

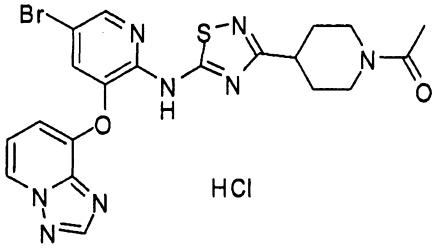
步驟D: 使3-(2-(羥甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶醯胺(575毫克，1.62毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(20毫升)中，並添加1H-咪唑(166毫克，2.43毫莫耳)與第三-丁基氯基二甲基矽烷(293毫克，1.95毫莫耳)。將反應物在環境溫度下攪拌2小時。過濾固體，及濃縮濾液。使殘留物於矽膠上純化(5%甲醇在EtOAc中)，而得3-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶醯胺(391毫克，0.834毫莫耳，51.4%產率)。

步驟E與F: 按照實例51步驟F與G中之程序，使用3-(2-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶醯胺與氯化1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺，在HCl鹽形成後，獲得1-(4-(5-(3-(2-(羥甲基)吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑

-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽，為固體。質譜(apci) m/z = 536.2 (M+H-HCl).

實例179

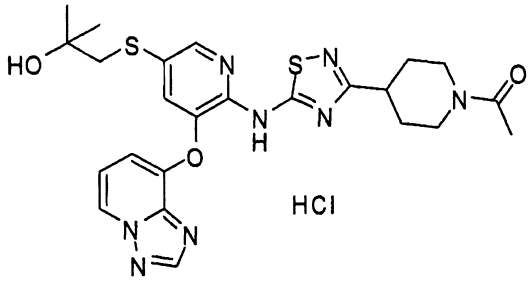
1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



按照實例51中之程序，並於步驟D中，使用[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-醇替代2-甲基吡啶-3-醇，獲得1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽，為固體。質譜(apci) m/z = 515.2, 517.2 (M+H-HCl).

實例180

1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-5-(2-羥基-2-甲基丙基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



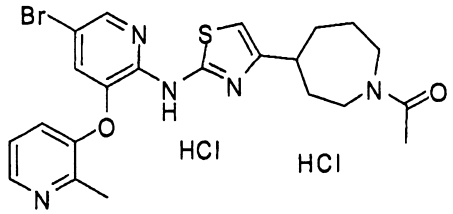
步驟A：按照實例52中之程序，並使用1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮與2-巰基醋酸甲酯，獲得2-(5-([1,2,4]三

唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-6-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯。

步驟B： 使2-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-6-(3-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基胺基)吡啶-3-基硫基)醋酸甲酯(195毫克，0.361毫莫耳)溶於THF中，並冷卻至0℃。添加氯化甲基鎂(481微升，1.44毫莫耳)，且將反應物在0℃下攪拌。使反應物溫熱至環境溫度，並藉由添加飽和NH_4Cl水溶液使反應淬滅。將反應物以EtOAc萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化(15%甲醇在EtOAc中)，在HCl鹽形成後，獲得1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基氧基)-5-(2-羥基-2-甲基丙基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(110毫克，0.191毫莫耳，52.8%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 541.2 (M+H-HCl).

實例181

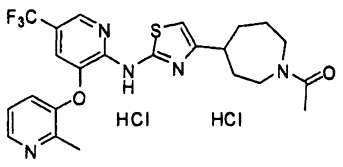
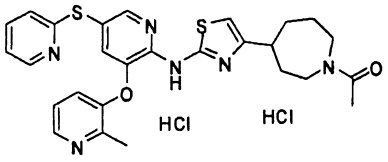
1-(4-(2-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮二鹽酸鹽



按照實例1步驟F與G中之程序，並使用1-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)硫脲與4-(2-氯基乙醯基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯(WO 2003/062234)，在HCl鹽形成後，獲得1-(4-(2-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-

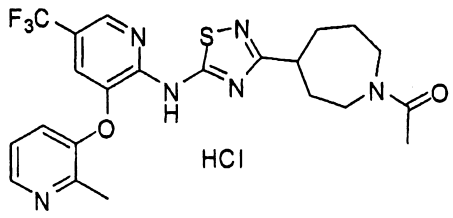
基)一氮七圜烷-1-基)乙酮二鹽酸鹽，為固體。質譜(apci) m/z = 502.2, 504.2 (M+H-2HCl).

按照實例181中之程序，亦合成下列化合物：

實例	結構	名稱	質譜
182		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮二鹽酸鹽	質譜(apci) m/z = 492.5 (M+H-2HCl)
183		1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮二鹽酸鹽	質譜(apci) m/z = 533.4 (M+H-2HCl)

實例184

1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A： 使一氮七圜烷-1,4-二羧酸1-第三-丁基4-乙酯(3.3克，12毫莫耳，美國專利公報案號2006/229289)溶於THF (100毫升)中，並在冰浴中冷卻。慢慢添加$LiAlH_4$(12毫升，12毫莫耳)，且攪拌30分鐘。慢慢添加水(~3毫升)，接著為Na_2SO_4。過濾反應物，及濃縮，而得粗製4-(羥甲基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯(2.8克，100%)。

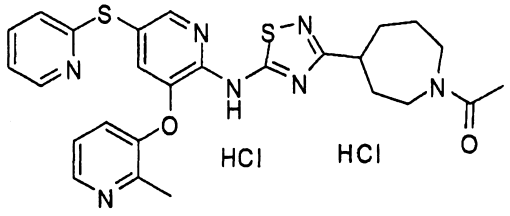
步驟B： 於-60℃下，將DMSO (1.73毫升，24.4毫莫耳)在CH_2Cl_2(20毫升)中之溶液，逐滴添加至氯化草醯(1.28毫升，

14.7 毫莫耳)在 CH_2Cl_2(7 毫升)中之 2M 溶液內。將混合物攪拌 20 分鐘，然後逐滴添加 4-(羥甲基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯(2.8 克，12.2 毫莫耳)在 CH_2Cl_2(7 毫升)中之溶液。將混合物攪拌 10 分鐘，並慢慢添加三乙胺(8.51 毫升，61.1 毫莫耳)。使反應混合物溫熱至環境溫度，且添加水。當混合物變成透明時，將其以 CH_2Cl_2 萃取，蒸發溶劑，而得粗製 4-甲醯基一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯(2.78 克，100%)。

步驟 C-G：按照實例 4 步驟 A-E 中之程序，並使用 4-甲醯基一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯與 3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-胺，在 HCl 鹽形成後，獲得 1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮鹽酸鹽，為固體。質譜(apci) m/z = 492.9 (M+H-HCl).

實例 185

1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮二鹽酸鹽



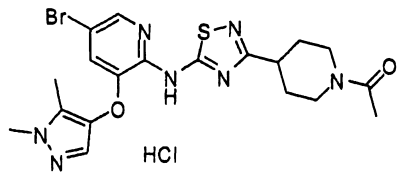
步驟 A：按照實例 4 步驟 D 中之程序，並使用 4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯與 5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺，獲得 4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯，為固體。

步驟B：按照實例171中之程序，並使用4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯，獲得4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯。

步驟C：使4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-羧酸第三-丁酯(70.4毫克，0.119毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(2毫升)中，並添加TFA(2毫升)。10分鐘後，濃縮反應物，且放置在高真空泵上，以移除過量TFA。使殘留物溶於CH_2Cl_2(2毫升)中，並添加三乙胺(82.3微升，0.591毫莫耳)與醋酸酐(16.7微升，0.177毫莫耳)。10分鐘後，使反應物於飽和$NaHCO_3$水溶液與EtOAc之間作分液處理，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物在矽膠上純化(10%甲醇在EtOAc中)，在HCl鹽形成後，獲得1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)一氮七圜烷-1-基)乙酮二鹽酸鹽(68.2毫克，0.112毫莫耳，95.2%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 534.2 (M+H-2HCl).

實例186

1-(4-(5-(5-溴基-3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



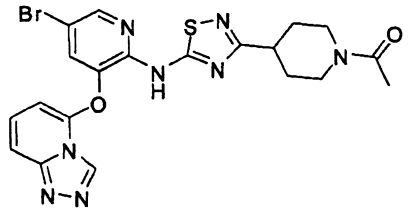
步驟A：於甲基肼(5.8克，126毫莫耳)在醋酸正-丁酯(50

毫升)中之0℃溶液內，添加硫酸鈉(16克)與甲醛之37%溶液(9.3毫升，126毫莫耳)。將此混合物在0℃下攪拌10分鐘，並於環境溫度下1小時。自固體傾析溶液。將固體以醋酸正-丁酯洗滌，且合併有機物質，獲得腙中間物。將2-氧基丙醛(40%，在水中)(34克，189毫莫耳)與硫酸鈉(40克)在醋酸正-丁酯(100毫升)中一起攪拌15分鐘。過濾溶液，並添加$MgSO_4$(40克)。將此混合物攪拌15分鐘，及過濾溶液。添加$MgSO_4$(10克)與醋酸(10毫升)，並使混合物冷卻至0℃。添加腙中間物，且將混合物於環境溫度下攪拌10分鐘，然後在110℃下1小時。將反應混合物趁熱過濾，並以醋酸正-丁酯(50毫升)洗滌固體。在減壓下自濾液移除溶劑。使殘留物溶於1N NaOH (100毫升)中，以DCM (100毫升)洗滌，且使水層在減壓下蒸發至乾涸。使產物藉層析純化，而得1,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇(3.5克，31毫莫耳，25%)。

步驟B-E：按照實例51步驟D-G中之程序，並使用1,5-二甲基-1H-吡唑-4-醇，獲得1-(4-(5-(5-溴基-3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-六氫吡啶-1-基)乙酮。質譜(apci) m/z = 492.2, 494.2 (M+H-HCl).

實例187

1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡唑-5-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A-C：氯化1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺之製備：根據實例4步驟A-C，使用1-乙醯六氫吡啶-4-羧甲醛製成。

步驟D：5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶之製備：於125毫升圓底燒瓶中，添加2-氯基-6-肼基吡啶(3.0克，20.9毫莫耳)、三乙氧基甲烷(20毫升，120.2毫莫耳)。將混合物於回流下加熱4小時，並使其冷卻至環境溫度過夜。使混合物濃縮至乾涸，且添加50毫升$POCl_3$。使混合物回流過夜。於冰上使反應淬滅，及以CH_2Cl_2洗滌。以1N NaOH將水層調整至pH 6，並以CH_2Cl_2萃取，且使有機物質濃縮，及在Si膠上純化，以100% EtOAc (500毫升)，接著以5% MeOH/CH_2Cl_2溶離，獲得5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(1.73克，11.25毫莫耳，53%產率)，為固體。

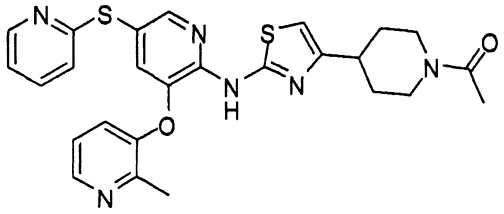
步驟E：2-胺基-5-溴基吡啶-3-醇之製備：根據WO 2007/06741製成。

步驟F：3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基氧基)-5-溴基吡啶-2-胺之製備：根據實例1步驟A，使用2-胺基-5-溴基吡啶-3-醇與5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶製成。

步驟G：1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮之製備：根據實例51步驟G，使用氯化1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺與3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-5-基氧基)-5-溴基吡啶-2-胺製成。質譜(apci) m/z = 515.2, 517.2 (M+H).

實例 188

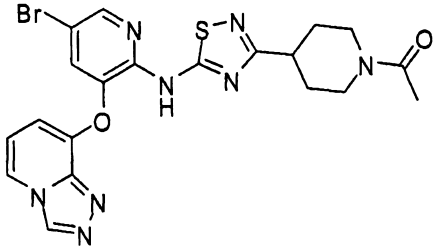
1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



按照實例 1 步驟 D-F 中之程序，並使用 3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺與 1-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-2-溴基乙酮，獲得 1-(4-(2-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)噻唑-4-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為固體。質譜 (apci) m/z = 519.2 (M+H).

實例 189

1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟 A-C： 氯化 1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺之製備：根據實例 4 步驟 A-C，使用 1-乙醯六氫吡啶-4-羧甲醛製成。

步驟 D： 於 2-氯基吡啶-3-醇 (16.3 克，125 毫莫耳) 與 K_2CO_3 (24.3 克，176 毫莫耳) 在丙酮 (150 毫升) 中之溶液內，逐滴添加 (溴基甲基)苯 (17.9 毫升，151 毫莫耳)。將混合物於 50℃ 下攪拌過夜，然後濃縮至乾涸。添加水 (100 毫升)，並以 CH_2Cl_2

萃取混合物。將有機物質以Na_2SO_4脫水乾燥，及濃縮成粗製殘留物，使其溶於20毫升CH_2Cl_2中。添加Et_2O(250毫升)，然後自殘留物傾析溶劑。接著，使殘留物於矽膠填充柱上，藉由以25% EtOAc/己烷溶離而被純化，獲得3-(苄氧基)-2-氯吡啶(22.3克，80%產率)，為固體。

步驟E：使3-(苄氧基)-2-氯吡啶(22.3克，101毫莫耳)溶於EtOH(300毫升)中，並添加肼單水合物(10.2毫升，203毫莫耳)。將反應物在90℃下加熱至回流，歷經90分鐘。添加肼單水合物(50毫升)，且將反應物於回流下加熱過夜。添加K_2CO_3(10克)，並將混合物在回流下加熱4小時。使混合物濃縮成殘留物，且溶於N-BuOH(120毫升)中，及添加肼單水合物(40毫升)。將混合物於回流下加熱6天。使反應物冷卻，以水稀釋，並以EtOAc萃取。使有機物質濃縮成油，使其溶於CH_2Cl_2中，且傾析離開固體。濃縮有機物質，並在高真空下乾燥過夜。殘留物係於高真空下固化。將粗產物(24.47克)在水中研製，及過濾固體，獲得3-(苄氧基)-2-肼基吡啶(14.9克，68%產率)，為固體。

步驟F：於燒瓶中，添加3-(苄氧基)-2-肼基吡啶(10.0克，46.5毫莫耳)與三乙氧基甲烷(77.3毫升，465毫莫耳)。將混合物於回流下加熱1小時，然後在環境溫度下攪拌過夜。過濾固體，並以EtOH沖洗，且於高真空下乾燥，而得8-(苄氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(8.05克，35.7毫莫耳，76%產率)。

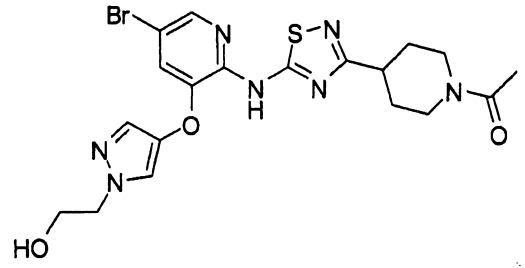
步驟G：在已溶於100毫升EtOH中之8-(苄氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(8.05克，35.7毫莫耳)內，添加300毫克10% Pd/C

(Degussa)。使反應容器以氮惰性化，接著以氫滌氣3次，並將反應物於兩倍氣瓶壓力之氫下攪拌過夜。藉過濾移除觸媒，且濃縮濾液，獲得[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇之殘留物(4.23克，87%產率)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

步驟H-K： 1-(4-(5-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-基氧基)-5-溴基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮係根據實例51步驟D-G，使用1-乙醯六氫吡啶-4-羧甲醛與[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-醇製成。質譜(apci) m/z = 515.2, 517.2 (M+H).

實例190

1-(4-(5-(5-溴基-3-(1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A： 將$POCl_3$(12.9毫升，141.2毫莫耳)於0℃下添加至DMF(10.9毫升，141.2毫莫耳)中。使反應物立即溫熱至環境溫度，並攪拌30分鐘。以在80毫升氯仿中之溶液添加((2,2-二乙氧基乙氧基)甲基)苯(10.6克，47.1毫莫耳)。將溶液於75℃下攪拌3.5小時。使溶液冷卻，傾倒於冰水上，及以Na_2CO_3中和。以氯仿萃取殘留物，並使有機層以Na_2SO_4脫水乾燥，及濃縮。使殘留物再溶於MeOH (450毫升)中。添加NaOMe (25%，在MeOH中，58毫升，253毫莫耳)，接著為2-肼基乙

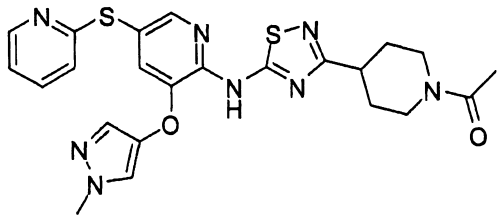
醇(10.6克，139毫莫耳)。將反應物於環境溫度下攪拌過夜。使物質在真空中濃縮，接著以飽和NH_4Cl溶液稀釋。將物質以EtOAc萃取，脫水乾燥($MgSO_4$)，及濃縮。粗製物質之急驟式層析，獲得2-(4-(苄氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(1.81克，13%)。

步驟B：使2-(4-(苄氧基)-1H-吡唑-1-基)乙醇(1.81克，8.3毫莫耳)在氮氣下溶於THF(15毫升)中。添加Pd/C(0.22克，0.21毫莫耳)，並將此溶液放置在真空下，然後裝上氫氣瓶。將混合物於環境溫度及氫下攪拌過夜。使溶液經過GF/F紙過濾，及濃縮，而得粗製1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-醇(1.8克，100%)。

步驟C-I：按照實例51步驟A-G中之程序，於步驟D中，使用1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-醇，獲得1-(4-(5-(5-溴基-3-(1-(2-羥乙基)-1H-吡唑-4-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為固體。質譜(apci) m/z = 508.1, 510.1 (M+H).

實例191

1-(4-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A-B：按照實例190步驟A與B中之程序，並使用甲基肼，合成1-甲基-1H-吡唑-4-醇。

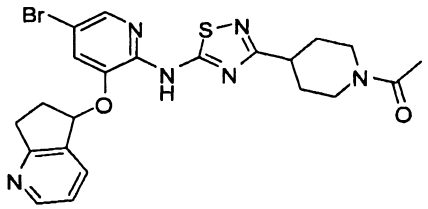
步驟C：按照實例51步驟D中之程序，使用1-甲基-1H-吡唑-4-醇，合成5-溴基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)甲基吡啶腈。

步驟D：按照實例45步驟B中之程序，合成3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶腈。

步驟E-G：按照實例51步驟E-G中之程序，並使用3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶腈，獲得1-(4-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮，為固體。質譜 (apci) m/z = 509.2 (M+H).

實例192

1-(4-(5-(5-溴基-3-(6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-5-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮



步驟A：使2-胺基吡啶-3-醇(5.0克，45.4毫莫耳)與4,6-二氯-3-甲基嗒吩(7.4克，45.4毫莫耳，根據WO 2003/041712製成)溶於DMSO (100毫升)中。添加Cs_2CO_3(16.3克，49.9毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌一小時。以水稀釋反應物，且將物質以CH_2Cl_2萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。急驟式層析，接著為經濃縮之固體以EtOH之研製，獲得3-(6-氯基-3-甲基嗒吩-4-基氧基)吡啶-2-胺(5.98克，25.3毫莫耳，55%)，為固體。

步驟B：於3-(6-氯基-3-甲基嗒吩-4-基氧基)吡啶-2-胺(3.0克，12.7毫莫耳)中，添加MeOH (150毫升)。添加Pd/C (0.67克，0.63毫莫耳)，接著為甲酸銨(2.23克，35.5毫莫耳)。將混合物在

65℃下加熱過夜。使溶液冷卻，並經過GF/F紙過濾。濃縮濾液，且使殘留物溶於二氯甲烷與飽和$NaHCO_3$中。分離有機層，並以二氯甲烷萃取水層兩次。使合併之有機物質脫水乾燥，及濃縮，而得3-(3-甲基嗒吩-4-基氧基)吡啶-2-胺(1.85克，72%)，為固體。

步驟C：使3-(3-甲基嗒吩-4-基氧基)吡啶-2-胺(0.50克，2.5毫莫耳)溶於DMF(7毫升)中。添加N-溴基琥珀醯亞胺(0.46克，2.6毫莫耳)，並將溶液於環境溫度下攪拌5分鐘。以水稀釋溶液，且經過矽藻土過濾(以氯仿沖洗)。將溶液以氯仿萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。急驟式層析獲得5-溴基-3-(3-甲基嗒吩-4-基氧基)吡啶-2-胺(0.66克，95%)。

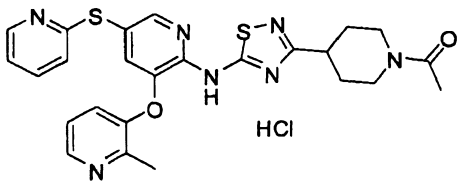
步驟D：使氯化1-乙醯基-N-(甲磺醯基氧基)六氫吡啶-4-碳醯胺(0.15克，0.53毫莫耳)、吡啶(0.13毫升，1.6毫莫耳)及硫氰酸鈉(0.043克，0.53毫莫耳)溶於乙腈(5毫升)中。將溶液加熱至40℃，歷經40分鐘。添加5-溴基-3-(3-甲基嗒吩-4-基氧基)吡啶-2-胺(0.10克，0.35毫莫耳)，並將反應物在60℃下加熱過夜。使溶液冷卻，且添加水。將固體過濾，並乾燥，獲得1-(4-(5-(5-溴基-3-羥基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(0.072克，51%)。

步驟E：於氮氣下，將1-(4-(5-(5-溴基-3-羥基吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(0.083克，0.21毫莫耳)、6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-5-醇(0.028克，0.21毫莫耳)及三苯膦(0.057克，0.22毫莫耳)在THF(1毫升)中合併。以一份添加偶氮二羧酸二異丙酯(0.043毫升，0.22毫莫耳)。將反應物

於環境溫度下攪拌過夜。將溶液以水稀釋，以CH_2Cl_2萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。急驟式層析獲得1-(4-(5-(5-溴基-3-(6,7-二氫-5H-環戊[b]吡啶-5-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(0.022克，21%)；質譜(apci) m/z = 515.0, 517.0 (M+H).

實例193

1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A：按照實例51步驟D中之程序，並使用2-甲基吡啶-3-醇(25.0克，229毫莫耳)、氫化鈉(6.37克，252毫莫耳)、5-溴基-3-硝基甲基吡啶腈(52.2克，229毫莫耳)，提供5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)甲基吡啶腈(56.9克，196毫莫耳，85.6%產率)，為固體。

步驟B：使5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)甲基吡啶腈(56.9克，196毫莫耳)與吡啶-2(1H)-硫酮(22.9克，206毫莫耳)溶於DMF(400毫升)中，並冷卻至0℃。分次添加NaH(4.94克，206毫莫耳)，且溫熱至環境溫度。將反應物攪拌18小時，然後倒入2.5升水中，並攪拌30分鐘。過濾固體，以提供3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶腈(60.8克，190毫莫耳，96.8%產率)。

步驟C：按照實例51步驟E中之程序，並使用3-(2-甲基吡

啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶腈(60.8克，190毫莫耳)與硫酸(350毫升)，提供3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶醯胺(61.4克，181毫莫耳，95.6%產率)。

步驟D：於已冷卻至0℃之氫氧化鈉之2M溶液(185毫升，370毫莫耳)中，添加溴(5.6毫升，111毫莫耳)，並將反應物在0℃下攪拌30分鐘。於此混合物中，添加二氧陸圜(300毫升)中之3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)甲基吡啶醯胺(25.0克，73.9毫莫耳)，且將反應物在環境溫度下攪拌1小時，接著加熱至80℃，歷經3小時。使反應物冷卻，並使用濃HCl酸化至pH 1。使用飽和碳酸氫鈉，使反應物中和。將反應混合物攪拌45分鐘，然後過濾，獲得3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(17.36克，55.9毫莫耳，75.7%產率)。

步驟E：按照實例51步驟G中之程序，並使用4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(34.3克，101毫莫耳)、硫氰酸鈉(9.40克，116毫莫耳)、吡啶(28.1毫升，348毫莫耳)及3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-胺(24.0克，77.3毫莫耳)，提供4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(38.1克，65.9毫莫耳，85.3%產率)。

步驟F：使4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(38.10克，65.95毫莫耳)溶於CH_2Cl_2(500毫升)中，並冷卻至0℃。添加TFA(25.40毫升，329.7毫莫耳)，歷經5分鐘，保持

內部溫度低於12℃。然後，使反應物溫熱至環境溫度，且攪拌1小時。添加更多TFA(75毫升，990毫莫耳)，並將反應物攪拌2小時。使反應物濃縮，並再溶解於二氯甲烷中之10%甲醇(450毫升)內，且慢慢添加飽和碳酸氫鈉。將混合物攪拌1小時，及過濾。將固體以水洗滌，並在真空烘箱中乾燥，而得N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(29.7克，62.19毫莫耳，94.29%產率)。

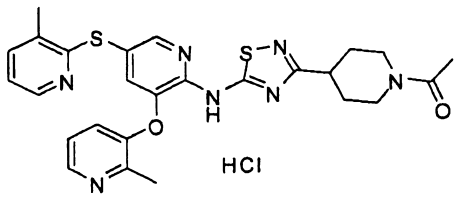
步驟G：使N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(29.52克，61.81毫莫耳)與三乙胺(21.54毫升，154.5毫莫耳)溶於THF(300毫升)中。添加醋酸酐(6.310克，61.81毫莫耳)，並將反應物攪拌90分鐘。添加飽和碳酸氫鈉(200毫升)與水(400毫升)，且將反應混合物以二氯甲烷與二氯甲烷中之10%甲醇萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物溶於MeOH (~75毫升)中，並使其靜置。過濾所形成之固體，且以冷甲醇洗滌，獲得第一份收取產物(22.3克)。濃縮濾液，並使固體再溶解於甲醇(30毫升)中，且使其靜置。過濾已沉澱之固體，並洗滌，而得第二份收取產物(4.3克)。將2份收取產物合併，而得1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮(26.7克，51.38毫莫耳，83.13%產率)。

步驟H：使1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮

(33.76克，64.968毫莫耳)溶於二氯甲烷中之10%甲醇(300毫升)內，並慢慢添加醚中之2M氯化氫(32.48毫升，64.96毫莫耳)。使溶液濃縮，且再溶解於回流乙醇(75毫升)中，及冷卻。過濾固體，並以冷(0℃)乙醇洗滌，獲得27.57克。將此再結晶程序再重複二次，獲得收取產物2 (4.22克)與收取產物3 (3.45克)。合併固體，獲得1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(34.66克，62.32毫莫耳，95.93%產率)。質譜(apci) m/z = 520.2 (M+H-HCl).

實例194

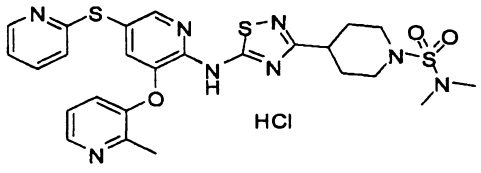
1-(4-(5-(5-(3-甲基吡啶-2-基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



按照實例193中之程序，並使用3-甲基吡啶-2-硫醇，獲得1-(4-(5-(5-(3-甲基吡啶-2-基硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽，為淡黃色固體。質譜(apci) m/z = 534.2 (M+H-HCl).

實例195

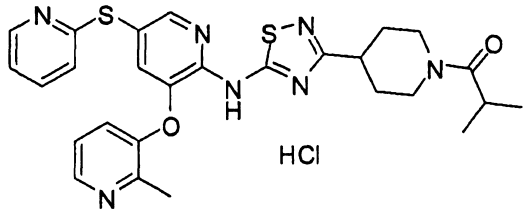
N,N-二甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽



按照實例1步驟G中之程序，並使用N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(150毫克，0.314毫莫耳)與氯化二甲基胺磺醯(45.1毫克，0.314毫莫耳)，提供N,N-二甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(118毫克，0.190毫莫耳，60.5%產率)。質譜(apci) m/z = 585.1 (M+H-HCl).

實例196

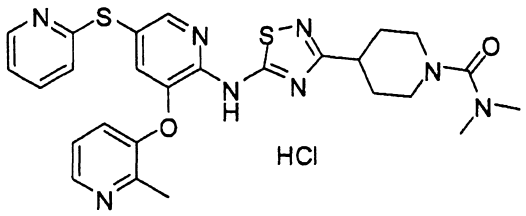
2-甲基-1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮鹽酸鹽



按照實例1步驟G中之程序，並使用N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(150毫克，0.314毫莫耳)與氯化異丁醯(33.5毫克，0.314毫莫耳)，提供2-甲基-1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(六氫吡啶-2-基硫基)六氫吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)丙-1-酮鹽酸鹽(35毫克，0.0599毫莫耳，19.1%產率)。質譜(apci) m/z = 548.2 (M+H-HCl).

實例197

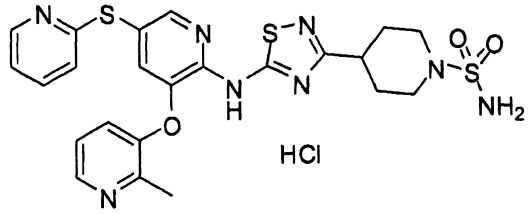
N,N-二甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺鹽酸鹽



按照實例1步驟G中之程序，並使用N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(150毫克，0.3141毫莫耳)與氯化二甲基胺基甲醯(33.77毫克，0.3141毫莫耳)，提供N,N-二甲基-4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧醯胺鹽酸鹽(145.2毫克，0.2481毫莫耳，79.01%產率)。質譜(apci) m/z = 549.1 (M+H-HCl).

實例198

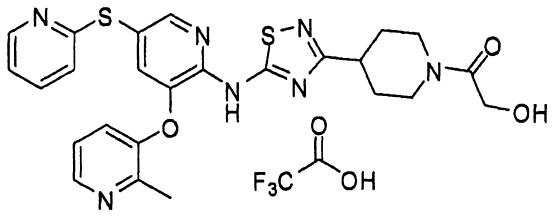
4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽



按照實例58步驟B與C中之程序，並使用N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(150毫克，0.314毫莫耳)與氯化N-(第三-丁氧羰基)-N-[4-(二甲基亞鎓基)-1,4-二氫吡啶-1-基磺醯](94.6毫克，0.314毫莫耳)，提供4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(98毫克，0.176毫莫耳，56.1%產率)。質譜(apci) m/z = 557.1 (M+H-HCl).

實例 199

2-羥基-1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮三氟醋酸鹽

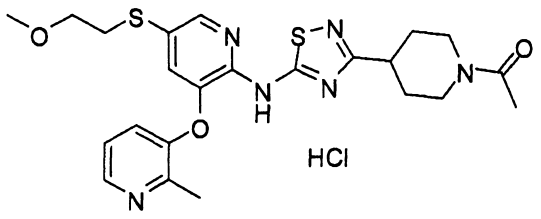


步驟A： 按照實例1步驟G中之程序，並使用N-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(實例193步驟F；150毫克，0.314毫莫耳)與醋酸2-氯基-2-酮基乙酯(42.9毫克，0.314毫莫耳)，提供醋酸2-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)-2-酮基乙酯(175毫克，0.303毫莫耳，96.5%產率)。

步驟B： 使醋酸2-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)-2-酮基乙酯(175毫克，0.303毫莫耳)溶於乙醇(25毫升)中，並添加碳酸鉀(419毫克，3.03毫莫耳)，且攪拌18小時。過濾反應物，濃縮，及藉逆相純化，獲得2-羥基-1-(4-(5-(3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)-5-(吡啶-2-基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮2,2,2-三氟醋酸鹽(85毫克，0.131毫莫耳，43.2%產率)。質譜(apci) m/z = 536.2 (M+H-TFA).

實例 200

1-(4-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A：按照實例4步驟D中之程序，並使用4-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(10.2克，30.0毫莫耳)與5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-胺(6.0克，21.4毫莫耳)，提供4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(9.95克，18.2毫莫耳，84.8%產率)。

步驟B與C：按照實例5步驟A與B中之程序，並使用4-(5-(5-溴基-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與1-溴基-2-甲氧基乙烷(142毫克，1.02毫莫耳)，獲得4-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。

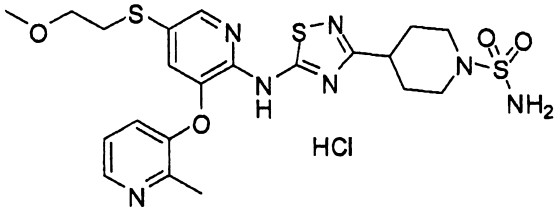
步驟D：於燒瓶中，添加TFA(5毫升)中之4-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(376毫克，0.673毫莫耳)，並將反應物攪拌15分鐘。使反應混合物濃縮，且再溶解於二氯甲烷中之10%甲醇內。添加飽和碳酸氫鈉。過濾混合物，並分離有機層，脫水乾燥，過濾，以提供N-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(298毫克，0.650毫莫耳，96.6%產率)。

步驟E：按照實例1步驟G中之程序，並使用N-(5-(2-甲氧

基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(70毫克，0.15毫莫耳)與醋酸酐(16毫克，0.15毫莫耳)，提供1-(4-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(51毫克，0.095毫莫耳，62%產率)。質譜(apci) m/z = 501.2 (M+H-HCl).

實例201

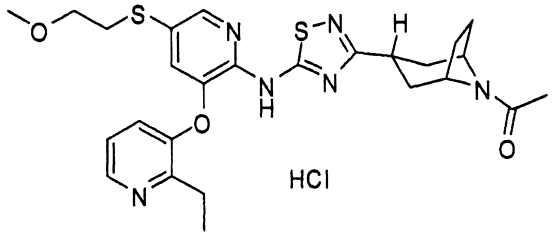
4-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽



按照實例58步驟B中之程序，並使用N-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-3-(六氫吡啶-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(100毫克，0.218毫莫耳)，獲得4-(5-(5-(2-甲氧基乙硫基)-3-(2-甲基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)六氫吡啶-1-磺醯胺鹽酸鹽(54毫克，0.100毫莫耳，46.1%產率)。質譜(apci) m/z = 538.1 (M+H-HCl).

實例202

1-(3-(5-(3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)-5-(2-甲氧基乙硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽



步驟A-D：按照實例51步驟D-G中之程序，並於步驟A中使用2-乙基吡啶-3-醇，且在步驟D中使用3-(氯基(甲磺醯基氧基亞胺基)甲基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯，獲得3-(5-(5-溴基-3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯。

步驟E：按照實例52中之程序，3-(5-(5-溴基-3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(120毫克，0.2042毫莫耳)與3-巰基丙酸甲酯(24.34微升，0.2247毫莫耳)係獲得3-(5-(3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)-5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(115毫克，0.183毫莫耳，89.8%產率)。

步驟F：使3-(5-(3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)-5-(3-甲氧基-3-酮基丙基硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(115毫克，0.183毫莫耳)溶於THF(4毫升)中，並使氮起泡經過此溶液，歷經3分鐘。添加2-甲基丙-2-醇化鉀(51.5毫克，0.459毫莫耳)，且將反應物在環境溫度下攪拌30秒。添加1-溴基-2-甲氧基乙烷(19.0微升，0.202毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌30分鐘。使反應物於EtOAc與NH_4Cl水溶液之間作分液處理。將有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及在矽膠上純化(80% EtOAc在己烷中)，而得3-(5-(3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)-5-(2-甲氧基乙硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(101毫克，0.169毫莫耳，91.9%產率)。

步驟G與H： 將3-(5-(3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)-5-(2-甲氧基乙硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛烷-8-羧酸第三-丁酯(101毫克，0.169毫莫耳)根據實例174步驟C與D中之程序處理，在HCl鹽形成後，獲得1-(3-(5-(3-(2-乙基吡啶-3-基氧基)-5-(2-甲氧基乙硫基)吡啶-2-基胺基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-8-氮雙環并[3.2.1]辛-8-基)乙酮鹽酸鹽(79.8毫克，0.138毫莫耳，82.1%產率)，為固體。質譜(apci) m/z = 541.2 (M+H-HCl).

實例A

活體外葡萄糖激酶檢測

本發明葡萄糖激酶活化劑之活體外功效係在兩種個別檢測中評估：一種EC_{50}檢測，評定各化合物在固定生理學上有關聯葡萄糖濃度下之藥效，與一種葡萄糖$S_{0.5}$檢測，在固定而接近飽和(若可行)化合物濃度下，評定其對於葡萄糖之V_m與$S_{0.5}$之作用。對各此等檢測，係在含有NAD^+與葡萄糖6-磷酸鹽脫氫酶之偶合檢測系統中，藉由監測在340毫微米下之吸光率上之增加，估計葡萄糖激酶活性。檢測係在30℃下，使用恒溫控制吸光率板讀取器(Spectramax 340PC，分子裝置公司)與透明96-井平底聚苯乙烯板(Costar 3695, Corning)進行。各50-微升檢測混合物含有10 mM K^+MOPS, pH 7.2, 2 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl, 0.01% Triton X-100, 2% DMSO, 1 mM DTT, 1 mM ATP, 1 mM NAD^+, 5U/毫升葡萄糖6-磷酸鹽脫氫酶，大約5 nM人類葡萄糖激酶及(依而定檢測)不同濃度之葡萄糖與待測化合物。於340毫微米下之吸光率係以動力學方式監測，歷經5分鐘期間(10秒/週期)，並自線性吻合至原始

數據之斜率估計速率。

葡萄糖激酶EC_{50}檢測：

關於此項檢測，係將葡萄糖濃度固定在5 mM下，而對照組或待測化合物係於10-點上，3-倍稀釋系列，且典型範圍從50 μM之高劑量至大約2.5 nM之低劑量改變。使標準四參數計算術模式(方程式1)吻合至原始數據(速率對化合物濃度)：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{C}{x}\right]^{D}} \qquad (1)$$

其中x為化合物濃度，y為估計速率，A與B個別為下方與上方漸近線，C為EC_{50}，及D為Hill斜率。EC_{50}係被定義為上方與下方漸近線間之中點或轉折點。

已發現此處所舉例之化合物，於上述檢測中，具有EC_{50}在6與50,000 nM之範圍內。已發現本發明之某些化合物具有EC_{50}在2與5000 nM之範圍內。

葡萄糖$S_{0.5}$檢測：

關於此項檢測，係將對照組或待測化合物之濃度固定在於或接近飽和濃度，若可行則典型上為50 μM，而葡萄糖濃度係於10-點上，2-倍稀釋系列，範圍為80至大約0.16 mM改變。用於EC_{50}檢測之相同四參數計算術模式(方程式1)係被採用以估計有關聯之動力學參數。在此項檢測中，關於變數與參數之定義係為類似，惟x係表示葡萄糖之濃度，B為在使葡萄糖飽和下之速率(V_m)，C為對葡萄糖之$S_{0.5}$(在$V_m/2$下之葡萄糖濃度)，及D為Hill係數。

已發現此處所舉例之某些化合物，於上述檢測中，具有$S_{0.5}$在0.3與5 mM之間。

前文描述係被認為僅只是本發明原理之說明。再者，由於許多修正與改變均將為熟諳此藝者所立即明瞭，故不期望將本發明限制於如上述所顯示之確實構造與方法。因此，可訴求所有適當修正與等效事物，落在本發明範圍內，如由下文請求項所定義者。

字詞"包含"、"由...所組成"、"包括"、"含有"及"加入"當被使用於本專利說明書中及在下述請求項中時，係意欲指定所述特徵、整數、成份或步驟之存在，但其並未排除一或多種其他特徵、整數、成份、步驟或其組群之存在或加入。

五、中文發明摘要：

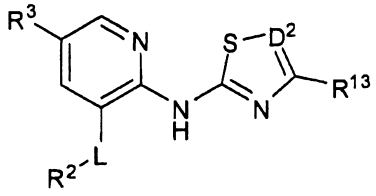
本發明係提供化合物，其可用於治療及/或預防因葡萄糖激酶活性含量不足所媒介之疾病，譬如糖尿病。亦提供治療或預防疾病與病症之方法，該疾病與病症之特徵為葡萄糖激酶之活性不足，或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療。

六、英文發明摘要：

Provided are compounds that are useful in the treatment and/or prevention of diseases mediated by deficient levels of glucokinase activity, such as diabetes mellitus. Also provided are methods of treating or preventing diseases and disorders characterized by underactivity of glucokinase or which can be treated by activating glucokinase.

十、申請專利範圍：

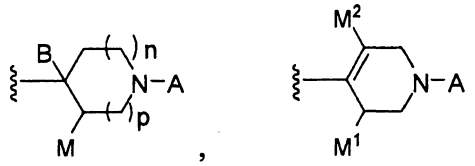
1. 一種通式I化合物

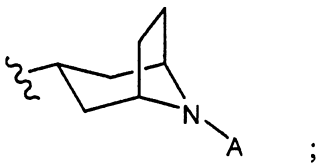


I

或其鹽，其中：

R^{13}為選自以下結構之環：





及

；

n與p係獨立為1或2，其中n與p之總和為2或3；

B為H、F、OH或Me；

M與M^1係獨立為H、F或Me；

M^2為H或Me；

A為$C(=O)R^a$、$C(=O)OR^b$、$C(=O)NR^cR^d$、SO_3H、$SO_2NR^eR^f$、SO_2(1-6C烷基)、(1-6C)氟烷基或(1-6C烷基)OH；

R^a為H、CF_3、(3-6C環烷基)、(1-6C烷基)、-(1-6C烷基)OH、-(1-6C烷基)-O-(1-6C烷基)、-(1-6C烷基)NH_2、-(1-6C烷基)NH(1-6C烷基)或-(1-6C烷基)$N(1\text{-}6C烷基)_2$；

R^b為(1-6C烷基)；

R^e為H或(1-6C烷基)；

R^d為H、(1-6C烷基)或(1-6C烷基)OH；

R^e為H或(1-6C烷基)；

R^f為H、(1-6C烷基)或(1-6C烷基)-N-$(1\text{-}6C烷基)_2$；

L為O或S；

D^2為N或CH；

R^2為Ar^1、$hetAr^1$、$hetAr^c$、$hetAr^3$、視情況被OH取代之環戊基或N-烷基-吡啶酮-5-基；

Ar^1為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、SO_2Me、C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$、C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^1$、OR^8及$C(=O)OR^8$；

$hetAr^1$為5-6員雜芳基，具有1-3個環氮原子，且視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、Cl及CF_3；

$hetAr^c$為部份不飽和之5,5、5,6或6,6雙環狀環系統，具有1-2個環氮原子，且視情況具有環氧原子；

$hetAr^3$為具有1-3個環氮原子之9-10員雙環狀雜芳基環；

R^3為SR^6、Br、Cl、CF_3或OR^6；

R^6為芳基、$hetAr^a$或$hetAr^b$，其中該芳基、$hetAr^a$及$hetAr^b$係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、$C(=O)OR^8$、C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^2$，

或R^6為多羥基-(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、(1-6C烷基)R^9、$CH(R^{11})$-Ar^5、$CH(R^{12})$-$hetAr^4$或被1-4個OH取代之(5-6C)環烷基；

R^{11}與R^{12}係獨立為H、(1-6C)烷基、(1-6C烷基)OH或CF_3；

Ar^5為苯基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自F、Cl、Br、I及(1-6C烷基)；

$hetAr^4$為具有1-2個環氮原子之5-6員雜芳基；

各R^8係獨立為H或C_1-C_6烷基；

R^9為H、OMe、-CO_2Me、六氫吡啶-4-基或N-醯基六氫吡啶-4-基；

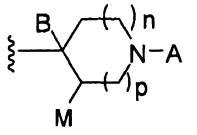
$hetAr^a$為具有1-4個氮原子之5-6員雜芳基環，或具有1-2個獨立選自N與S原子之5-員環；

$hetAR^b$為9-10員雙環狀雜芳族環，具有2-6個獨立選自N、S及O之原子(其條件是該環未含有O-O鍵結)；且

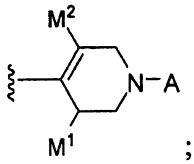
$hetCyc^1$與$hetCyc^2$係獨立為5-7員雜環，具有1-2個獨立選自N與O之環雜原子。

2. 如請求項1之化合物，其中：

R^{13}為選自以下結構之環



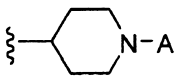
與



；且

Ar^1為苯基或萘基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、OH、F、Br、CF_3、CN、SO_2Me、C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$及C(=O)NH(1-3C烷基)$hetCyc^1$；

3. 如請求項1之化合物，其中：

R^{13}為 

；

A為C(=O)(C_1-C_6烷基)、$C(=O)NH_2$、(CO)NH(C_1-C_6烷基)、C(=O)N(C_1-C_6烷基)$_2$、C(-O)CH(C_1-C_6烷基)N(C_1-C_6烷基)$_2$、SO_2(C_1-C_6烷基)、SO_2NH_2、SO_2NH(C_1-C_6烷基)、S(C_1-C_6烷基)$_2$或C(O)CH(CH_3)OH；

L為O；

D^2為N或CH；

R^2為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、F、Br及CF_3；

R^3為SR^6；

R^6為芳基、$hetAr^a$或$hetAr^b$，其中R^6係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8及$C(=O)OR^8$；

R^8為C_1-C_6烷基；

$hetAr^a$為具有1-4個氮原子之5-6員雜芳基環；且

$hetAR^b$為9-10員雙環狀雜芳族環，具有2-6個獨立選自N、S及O之原子(其條件是該環未含有O-O鍵結)。

4. 如請求項1之化合物，其中A係選自C(=O)H、$C(=O)CF_3$、$C(=O)CH_3$、$C(=O)CH(CH_3)_2$、C(=O)-環丙基、$C(=O)CH_2OH$、$C(=O)CH(CH_3)OH$、$C(=O)CH_2OCH_3$、$C(=O)CH_2NH_2$、$C(=O)CH_2NMe_2$、$CO_2C(CH_3)_3$、$CO_2CH(CH_3)_2$、$C(=O)CH_2CH_3$、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NMe_2$、$C(=O)NHCH_2CH_2OH$、SO_3H、SO_2NH_2、SO_2NMe_2、$SO_2NH(CH_2)2N(CH_3)_2$、$SO_2NHCH_2CH_3$、SO_2Me、$(CH_2)_2OH$、甲基或乙基。

5. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A為$C(=O)(C_1$-C_6烷基)。

6. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A為$C(=O)NH_2$。

7. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A為$C(=O)NMe_2$。

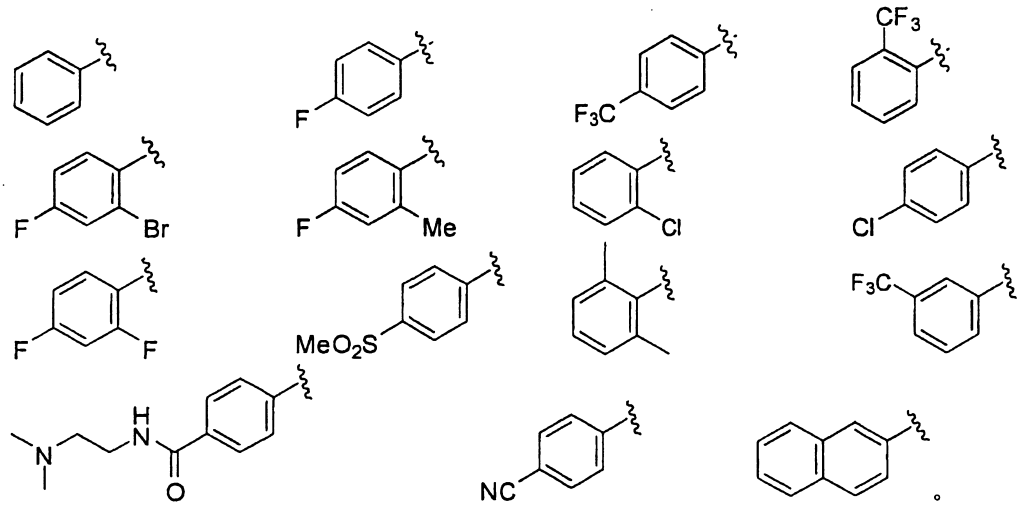
8. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A為$C(-O)CH_2NMe_2$。

9. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A為SO_2Me。

10. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中A為SO_2NH_2。

11. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^2為芳基，視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自C_1-C_6烷基、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、C(=O)OR^8、F、SO_2Me及C(=O)NH(1-3C烷基)N(烷基)$_2$。

12. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^2係選自以下結構：



13. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^2為具有1-2個環氮原子之6-員雜芳基，或具有1-2個環氮原子之5-員雜芳基，其中R^2係視情況被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、Cl及CF_3。

14. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^2為環戊基。

15. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^2為部份不飽和之5,5、5,6或6,6雙環狀環系統，具有1-2個環氮原子，且視情況具有環氧原子。

16. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^3為SR^6。

17. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^6為苯基，視

情況被一或兩個獨立選自CN、CF_3及-O(C_1-C_6烷基)之基團取代。

18. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^6為芳基，其係為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自Cl、(1-6C)烷基、CN、CF_3及-O(C_1-C_6烷基)。

19. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^6為$hetAr^a$，其係為未經取代或被一或多個基團取代，取代基獨立選自(1-6C)烷基、F、Br、Cl、CF_3、CN、OR^8、C(=O)OR^8、C(=O)NH(1-3C烷基)N(1-3C烷基)$_2$及C(=O)(1-3C烷基)$hetCyc^2$。

20. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^6為$hetAr^b$，其係為未經取代或被一或兩個基團取代，取代基獨立選自Br、Cl、C_1-C_6烷基及OR^8。

21. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^6為多羥基取代之(1-6C烷基)、(1-6C烷基)OH、(1-6C烷基)R^9、CH(R^{11})-Ar^5或CH(R^{12})-$hetAr^4$。

22. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^3為OR^6。

23. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中R^3係選自Br、Cl及CF_3。

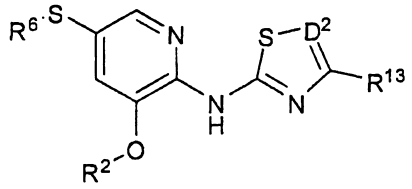
24. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中L為O。

25. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中L為S。

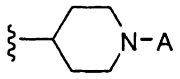
26. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中D^2為CH。

27. 如請求項1、2及4中任一項之化合物，其中D^2為N。

28. 如請求項1之化合物，其具有下式：



其中：

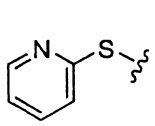
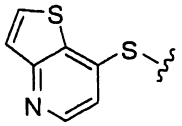
R^{13}為  ；

A為C(=O)(C_1-C_6烷基)、C(=O)NH_2、C(=O)NMe_2、C(=O)CH_2NMe_2、SO_2Me或SO_2NH_2；

D^2為N或CH；

R^2為視情況被F取代之苯基；且

R^3係選自：

 與  。

29. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至28中任一項之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

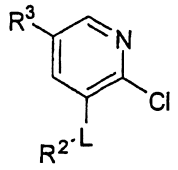
30. 如請求項1至28中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽，其係供使用於治療上。

31. 一種如請求項1至28中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療因葡萄糖激酶活性之含量不足所媒介或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療之疾病或病症。

32. 如請求項1至28中任一項之式I化合物，其係用於治療因葡萄糖激酶活性之含量不足所媒介或其可經由使葡萄糖激酶活化而被治療之疾病或病症。

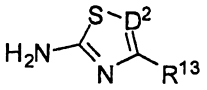
33. 一種製備如請求項1之化合物或其鹽之方法，其包括：

(a) 使相應之式 **(II)** 化合物



(II)

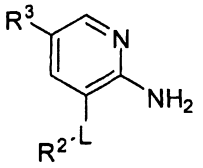
與式 **(III)** 化合物



(III)

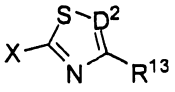
於鹼觸媒或金屬觸媒存在下反應；或

(b) 使相應之式 **(IV)** 化合物



(IV)

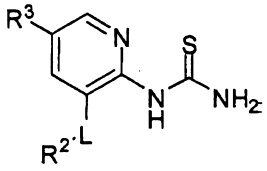
與式 **(V)** 化合物



(V)

其中X為脫離原子或基團，於鹼觸媒或金屬觸媒存在下反應；或

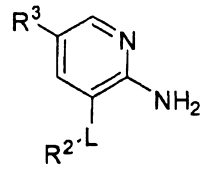
(c) 關於式I化合物，其中 D^2 為CH，係使相應之式 **(VI)** 化合物



(VI)

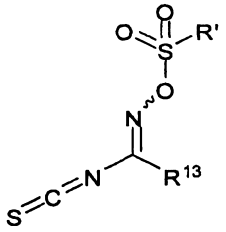
與式 $R^{13}COCH_2X$ 化合物，其中X為脫離基或原子，於鹼存在下反應；或

(d) 關於式 I 化合物，其中 D^2 為 N，係使相應之式 **(VII)** 化合物



(VII)

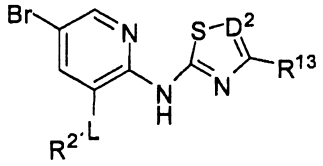
與具有式 **(VIII)** 之化合物



(VIII)

其中 R' 為 C1-C6烷基或視情況被 C1-C6烷基取代之芳基，於鹼存在下反應；或

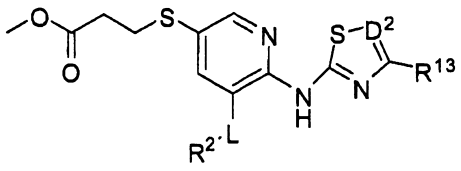
(e) 關於式 I 化合物，其中 R^3 為 SR^6，係使相應之具有式 **(IX)** 之化合物



(IX)

與具有式 R^6SH 之化合物，於適當鹼存在下反應；或

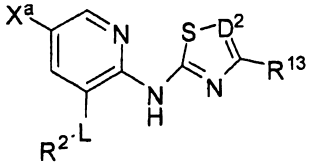
(f) 關於式 I 化合物，其中 R^3 為 SR^6，係使相應之具有式 **(X)** 之化合物



(X)

與具有式 R^6X 之化合物，其中 X 為脫離原子或基團，於適當鹼存在下反應；或

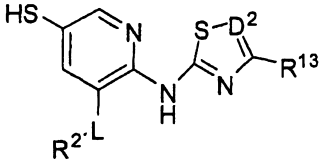
(g)使相應之具有式**(XI)**之化合物



(XI)

其中X^a為脫離原子或基團，與具有式R^3-X^b之化合物，其中X^b為脫離原子或脫離基，於適當鹼存在下反應；或

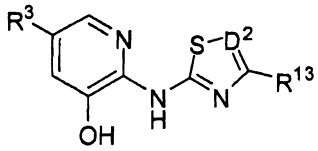
(h)使相應之具有式**(XII)**之化合物



(XII)

與具有式R^6-X^c之化合物，其中X^c為脫離原子或基團，於適當鹼存在下反應；或

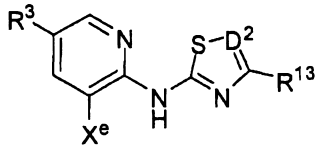
(i)關於式I化合物，其中L為O，係使相應之具有式**(XIII)**之化合物



(XIII)

與具有式R^2-X^d之化合物，其中X^d為脫離原子或基團，於鹼存在下或於銅或鈀觸媒存在下反應；或

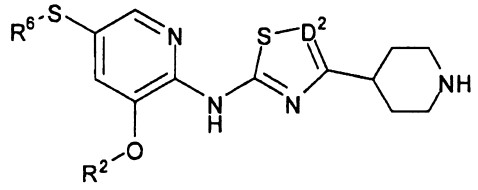
(j)使相應之具有式**(XIV)**之化合物



(XIV)

其中X^e為脫離基或原子，與具有式R^2LH之化合物，其中L為O或S，於鈀觸媒與適當鹼存在下反應；或

(k) 關於式 I 化合物，其中 A 為 -C(=O)(C_1-C_6烷基)，係使相應之具有式 **(XV)** 之化合物：



(XV)

與 C_1-C_6烷基酐，於鹼存在下反應；或

(l) 關於式 I 化合物，其中 A 為 $C(=O)NH_2$，係使相應之具有式 **(XV)** 之化合物，與氰酸鉀，於三級胺鹼存在下反應；或

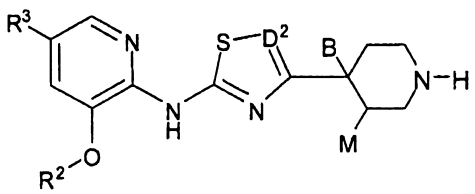
(m) 關於式 I 化合物，其中 A 為 $C(=O)NMe_2$，係使相應之具有式 **(XV)** 之化合物，與氯化二甲基胺基甲醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(n) 關於式 I 化合物，其中 A 為 $C(=O)CH_2NMe_2$，係使具有式 **(XV)** 之化合物，與 2-(二甲胺基)氯化乙醯鹽酸鹽，於三級胺鹼存在下反應；或

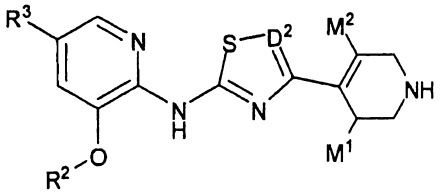
(o) 關於式 I 化合物，其中 A 為 SO_2Me，係使具有式 **(XV)** 之化合物，與氯化甲烷磺醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(p) 關於式 I 化合物，其中 A 為 SO_2NH_2，係使具有式 **(XV)** 之化合物，與氯化二甲基胺磺醯，於三級胺鹼存在下反應；

(q) 關於式 I 化合物，其中 A 為 -C(=O)(C_1-C_6烷基)，係使相應之具有式 **(XVa)** 或 **(XVb)** 之化合物



(XVa)



(XVb)

與 C_1-C_6 烷基酐，於鹼存在下反應；或

(r) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)NH_2$，係使相應之具有式 **(XVa)** 或 **(XVb)** 之化合物，與氰酸鉀，於三級胺鹼存在下反應；或

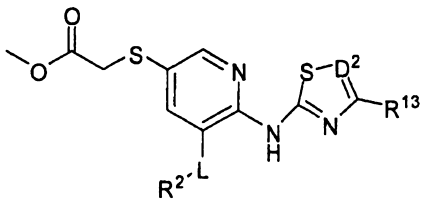
(s) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)NMe_2$，係使相應之具有式 **(XVa)** 或 **(XVb)** 之化合物，與氯化二甲基胺基甲醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(t) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 $C(=O)CH_2NMe_2$，係使具有式 **(XVa)** 或 **(XVb)** 之化合物，與 2-(二甲胺基)氯化乙醯鹽酸鹽，於三級胺鹼存在下反應；或

(u) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 SO_2Me，係使具有式 **(XVa)** 或 **(XVb)** 之化合物，與氯化甲烷磺醯，於三級胺鹼存在下反應；或

(v) 關於式 **I** 化合物，其中 A 為 SO_2NH_2，係使具有式 **(XVa)** 或 **(XVb)** 之化合物，與氯化二甲基胺磺醯，於三級胺鹼存在下反應；

(w) 關於式 I 化合物，其中 R^3 為 SR^6，且 R^6 為 $CH_2C(CH_3)_2OH$，係使相應之具有式 **XVI** 之化合物



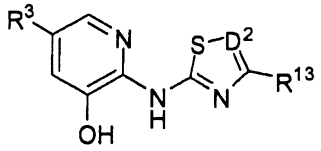
XVI

與鹵化甲基鎂反應；或

(x) 關於式 I 化合物，其中 R^3 為 SR^6，且 R^6 為 CH_2CH_2OH，係使相應之具有式 **XVI** 之化合物還原；或

(y)關於具有式I之化合物，其中A為$C(=O)CH_2OH$，係使相應之化合物水解，其中A為$C(=O)CH_2OC(=O)$烷基；或

(z)關於具有式I之化合物，其中L為O，係使相應之具有式**(XIII)**之化合物



(XIII)

與具有式$HO\text{-}R^2$之化合物，其中R^2係如關於式I之定義，於偶合試劑存在下反應；且

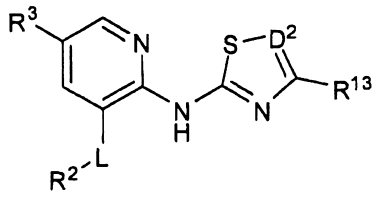
移除任何一或多個保護基，及若需要則形成鹽。

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：



I