發明專利說明書 200410970

（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： 92120467

※ 申請日期： 92.7.24 ※IPC 分類：C07D471/04，A61K31/4365

壹、發明名稱：（中文/英文）

作為抗病毒劑之雜芳基-乙醇胺衍生物

HETEROARYL-ETHANOLAMINE DERIVATIVES AS ANTIVIRAL AGENTS

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商法瑪西亞-普強公司

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

代表人：（中文/英文）

詹姆士 D. 達恩利 二世

JAMES D. DARNLEY, JR.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國密西根州卡拉馬索市海利頓路 301 號

301 HENRIETTA STREET KALAMAZOO, MI 49001, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

美國 U.S.A.

參、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1.馬克 E. 舒納特
MARK E. SCHNUTE
2.蜜雪兒 M. 寇達希
MICHELE M. CUDAHY
3.瑪莉珍 艾菁
MARIJEAN EGGEN
4.大衛 J. 安德森
DAVID J. ANDERSON
5.湯馬斯 M. 爵德
THOMAS M. JUDGE
6.優依邦 J. 金
EUIBONG J. KIM
7.莎拉 A. 寇麗兒
SARAH A. COLLIER

住居所地址：（中文/英文）

1.美國密西根州卡拉馬索市威博頓路 4459 號
4459 WIMBLETON WAY, KALAMAZOO, MICHIGAN 49009, U.S.A.
2.美國密西根州潘威爾市西布里基路 671 號
671 WEST BRIDGE STREET, PLAINWELL, MICHIGAN 49080, U.S.A.
3.美國密西根州波特亞橘市舒曼街 10220 號
10220 SHUMAN STREET, PORTAGE, MICHIGAN 49024, U.S.A.
4.美國密西根州卡拉馬索市麥得布瑞路 3809 號
3809 MIDDLEBURY DRIVE, KALAMAZOO, MICHIGAN 49006, U.S.A.
5.美國密西根州奧斯高市第 112 大道 1976 號
1976-112TH AVENUE, OTSEGO, MICHIGAN 49078, U.S.A.
6.美國密西根州卡拉馬索市凱南街 8407 號
8407 KEENAN STREET, KALAMAZOO, MICHIGAN 49009, U.S.A.
7.美國密西根州卡拉馬索市綠葉圓環 3739 號
3739 GREENLEAF CIRCLE, KALAMAZOO, MICHIGAN 49008, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

1.~7.均美國　　U.S.A.

肆、聲明事項：

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

☑ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1.美國； 2002 年 09 月 04 日； 60/408,067

2.

3.

4.

5.

☑ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國； 2002 年 09 月 04 日； 60/408,067

2.

3.

4.

5.

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係揭示五-(5)員雜芳基乙醇胺衍生物，尤其是提供以下所述式(I)之化合物。此等化合物係用作抗病毒劑，尤其是用作抗皰疹族病毒之藥劑。

【先前技術】

皰疹病毒包括一大族群之雙股DNA病毒。其亦為人類大部分普通病毒疾病之來源。皰疹病毒、單純皰疹病毒1型及2型(HSV-1及HSV-2)、帶狀皰疹病毒(VZV)、人類細胞巨大型病毒(HCMV)、EB病毒(Epstein-Barr virus)(EBV)、及人類皰疹病毒6、7及8(HHV-6、HHV-7、及HHV-8)已經顯示會感染人類。

HSV-1及HSV-2分別會造成嘴唇及生殖器之皰疹性受損。其亦偶爾會造成眼睛及腦炎之感染。HCMV造成嬰兒之分娩缺陷以及各種免疫不全病患之疾病，如視網膜炎、肺炎、及胃腸疾病。VZV為水痘及帶狀皰疹之成因劑。EBV造成感染性單核白血球增多症。其亦造成免疫不全病患中之淋巴瘤，且已經與伯奇(Burkitt's)淋巴瘤、鼻咽癌、及或奇今氏症有關。HHV-6為玫瑰疹之成因劑，且可能伴隨多發性硬化及慢性疲乏併發症。HHV-7伴隨之疾病並不清楚，但其可能包含於玫瑰疹之某些情況中。HHV-8與卡普西(Karposi's)內瘤、以淋巴瘤為主之身體空隙及多發性骨髓炎有關。

受皰疹病毒感染或皰疹病毒之再復活會伴隨宿主之許多

新血管疾病或症狀，如動脈硬化及因冠狀血管壁造成之再狹窄。相信許多罹患再狹窄之病患，以下冠狀動脈硬塊切除病毒感染，尤其是CMV感染對於疾病之增生扮演重要角色。動脈硬化相信係因宿主罹患整體感染疾病造成，尤其是皰疹病毒，如HSV、CMV及EBV。

動物族群(家畜及伴侶)受皰疹病毒菌株之感染係區域性的包含牛(牛皰疹病毒1-5，BHV)、羊(綿羊皰疹病毒1及2)、狗(犬皰疹病毒1)、馬(馬皰疹病毒1-8，EHV)、貓(貓科皰疹病毒1，FHV)、豬(擬狂犬病毒，PRV)、及許多類型之家禽。若為牛皰疹病毒，則動物可能罹患眼睛、呼吸或消化性疾病。擬狂犬病為感染許多物種(如牛、馬、狗、貓、羊及山羊)，導致快速死亡之極度接觸性傳染病毒病原體。該病毒對於成豬無害，然而，其仍為接觸性感染且在三週內造成高度死亡率。馬受到馬皰疹病毒之感染會造成神經性併發症、呼吸道疾病及新生動物之疾病。貓之皰疹病毒感染會造成貓科病毒氣管炎(FVR)，其特徵為鼻炎、氣管炎、喉炎及結膜炎。

由於五-(5)員雜芳基取代基在以下所述式I上之獨特位置，因此本發明化合物證明對上述參考之皰疹病毒感染具有出乎意料之外的活性，尤其是人類細胞巨大型病毒之感染。

【資料揭示】

美國專利第6,239,142號揭示治療皰疹病毒感染之化合物及其應用。

WO 02/06513揭示篩選4-羥基喹啉、4-氧代-二氫喹啉及4-氧代-二氫噻吩吡啶衍生物作為核甘酸皰疹病毒DNA多酶抑制劑之方法。

Tetrahedron Lett. 1983, 24, 3233-3236敘述將N-苄基胺轉化成苄基氯之條件。

WO 95/28405揭示雙環噻吩衍生物及其用作與荷爾蒙拮抗劑有關之促性腺激素。

EP 443568揭示噻吩衍生物，其製造及應用。

WO 02/04445揭示各種三環蕊結構，其具有對抗皰疹病毒之抗病毒活性。

WO 02/04444、WO 02/04443、及WO 02/04422揭示各種雙環蕊結構，其具有對抗皰疹病毒之抗病毒活性。

美國專利第6,248,739揭示蕊結構為喹啉，且用作對抗皰疹病毒之抗病毒劑之化合物。

WO 00/53178，WO 00/53179，WO 00/53180，WO 00/53181，WO 00/53185及WO 00/53602揭示作為釋出荷爾蒙之促性腺激素之拮抗劑之6-氮雜吲哚化合物。

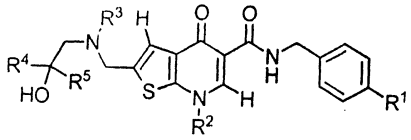
美國專利第6,346,534及WO 00/69859揭示作為釋出促性腺激素荷爾蒙受體拮抗劑之咪唑并-及吡唑并[1,2-a]嘧啶-4-酮。

WO 94/12461揭示用作可能治療AIDS、氣喘、關節炎及其他發炎疾病之雙環蕊結構。

【發明內容】

本發明提供一種式I之化合物，其對映體、非立體異構物

或互變體異構物，或其醫藥接受性鹽



I

其中

R^1為

(a) Cl，

(b) Br，

(c) F，或

(d) CN；

R^2為

(a) 視情況以一或多個OH或C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，或

(b) $(CH_2)_mOCH_2CH_2OH$；

R^3為C_{1-2}烷基；

R^4為經由碳員子鍵結之具有1、2或3個選自O、S(O)m及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基，其中R^4係視情況融合於苯環或吡啶環上，且視情況以一或多個R^6取代；

其中W為不存在、H或C_{1-4}烷基；

R^5為

(a) H，或

(b) 視情況以OH取代之C_{1-2}烷基；

R^6為

(a) 鹵基，

(b) OCF_3，

(c) 氰基，

(d) 硝基，

(e) $CONR^7R^8$，

(f) NR^7R^8，

(g) C_{1-7}烷基，其係視情況部分不飽和，且視情況以一或多個R^9取代，

(h) $O(CH_2CH_2O)_nR^{10}$，

(i) OR^{10}，

(j) CO_2R^{10}；或

(k) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基；

R^7及R^8獨立為

(a) H，

(b) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基，

(c) 視情況以一或多個OR^{10}、苯基或鹵基取代基取代之C_{1-7}烷基，

(d) C_{3-8}環烷基，

(e) $(C=O)R^{11}$，或

(f) R^7及R^8與其所附接之氮一起形成het，其中het為具有一(1)、二(2)或三(3)個選自由氧、硫或氮組成之雜原子之五-(5)或六-(6)員雜環，其中het係視情況以C_{1-4}烷基取代；

R^9為

(a) 氧代，

(b) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基，

(c) OR^{10}，

(d) $O(CH_2CH_2)OR^{10}$，

(e) SR^{10}，

(f) NR^7R^8，

(g) 鹵基，

(h) CO_2R^{10}，

(i) $CONR^{10}R^{10}$，或

(j) 視情況以OR^{10}取代之C_{3-8}環烷基，

R^{10}為

(a) H，

(b) C_{1-7}烷基，

(c) C_{3-8}環烷基，或

(d) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基

R^{11}為

(a) C_{1-7}烷基，

(b) C_{3-8}環烷基，或

(c) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基，

n為1、2、3、4或5；且

m為1或2。

本發明另一目的亦提供如下：

包括醫藥可接受性載劑及有效量之式I化合物之醫藥組合物，

治療或預防哺乳動物皰疹病毒感染之方法，包括對哺乳動物依其需求投與式I之化合物，或其醫藥可接受性鹽，

一種抑制病毒DNA聚合物酶之方法，包括在活體內或活體外使聚合物酶與有效抑制量之式I化合物或其醫藥可接受性鹽接觸，

治療或預防哺乳動物皰疹病毒感染之醫藥用之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明亦提供新穎中間物及本文中所揭示用於製備式I化合物之方法。

【實施方式】

針對本發明之目的，各種含烴基團之碳原子含量係以字首表示基團中最小及最大碳原子數，亦即字首C_{i-j}表示整數"i"至整數"j"碳原子數之基團。因此，例如(C_{1-7})烷基係指一至七個碳原子之烷基，包含甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基及庚基，其直鏈或支鏈形式。

"鹵基"或"鹵素"一詞係指元素氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。

"C_{3-8}環烷基"一詞係具有3至8個碳原子之非芳系碳環。

"烷氧基"一詞係指RO-，其中R為之前定義之烷基或環烷基。

"雜芳基"一詞係指芳系雜環基。

熟習本技藝者應了解具有對掌中心之本發明化合物可以光學活性及消旋形式存在且分離。部分化合物可呈現多態。需了解本發明包含本發明化合物之任何消旋、光學活性、多態、互變體或立體異構物形式或其混合物，均具有本文中所述有用之性質，且製備光學活性形式為技藝中習

知(例如，藉由再結晶技術溶解消旋形式、藉由光活化起始物質合成、藉由對掌性合成或藉由使用對掌性靜態相之層析分離)，及如何使用本文中所述標準試驗或使用技藝中習知之其他類似試驗測定抗病毒活性。

本發明之化合物通常係依據IUPAC或CAS命名系統命名。

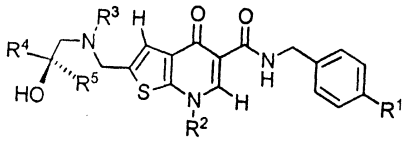
"醫藥可接受性鹽"係指帶有母體化合物之生化效力及性質，且不具有生化或其他不必要性之鹽。

"哺乳動物"係指人類及動物。動物尤其指例如食用動物或寵物。

"視情況"或"可能為"意指隨後所述之狀況或環境可能(但並非一定)發生，且該敘述包含狀況或環境發生之情況及並未發生之情況。

"醫藥可接受性載劑"意指通常為安全、無毒且沒有生化或其他不必要作用之用於製備醫藥組合物之載劑，且該載劑包含獸醫用途以及人類醫藥用途上均可接受之載劑。說明書及申請專利範圍中所用之"醫藥可接受性載劑"包含一種或超過一種之載劑二者。

尤其，本發明之式I具有式IA中所示之立體中心：



IA.

尤其，包括超過51%式IA化合物之組合物。

尤其，包括超過75%式IA化合物之組合物。

尤其，包括超過90%式IA化合物之組合物。

尤其，包括超過98%式IA化合物之組合物。

尤其，R^1為氯，

尤其，R^2為C_{1-3}烷基，

尤其，R^2為甲基、乙基或正丙基，

尤其，R^2為甲基，

尤其，R^2為以一或二個羥基取代之C_{1-3}烷基，

尤其，R^2為2-羥基乙基、3-羥基丙基或2,3-二羥基丙基，

尤其，R^2為以C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，

尤其，R^2為以甲氧基取代之C_{1-4}烷基，

尤其，R^2為2-甲氧基乙基，

尤其，R^2為$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$，

尤其，R^3為甲基，

尤其，R^3為乙基，

尤其，R^4為經由碳原子鍵結之具有一(1)或二(2)個選自由O、S及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基；

尤其，W係不存在；

尤其，W為H；

尤其，W為甲基、乙基、丙基、丁基、2-甲基丙基；

尤其，R^4為2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-2-基、1-乙基-1H-吡唑-2-基、1-丙基-1H-吡唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、1-甲基-1H-咪唑-2-基、1-乙基-1H-咪唑-4-基、

1-乙基-1H-咪唑-2-基。

尤其，R^4為經由碳原子鍵結之具有一(1)或二(2)個選自由O、S及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基，其中R^4係以R^6取代。

尤其，R^4為5-甲基-2-呋喃基、2,5-二甲基-3-呋喃基、4,5-二甲基-2-呋喃基、4-甲基-2-呋喃基、5-羥基甲基-2-呋喃基、5-((二甲基胺基)甲基)-2-呋喃基、5-乙基-2-呋喃基、5-溴-2-呋喃基、4,5-二溴-2-呋喃基、5-氯-2-呋喃基、5-三氟甲基-2-呋喃基、5-苯基-2-呋喃基、4-苯基-2-呋喃基、5-(2-氯苯基)-2-呋喃基、5-(3-氯苯基)-2-呋喃基、5-(4-氯苯基)-2-呋喃基、5-(2,4-二氯苯基)-2-呋喃基、5-(2,5-二氯苯基)-2-呋喃基、5-(2,4,6-三氯苯基)-2-呋喃基、5-氰基噻吩-2-基、4-溴噻吩-2-基、或5-氯噻吩-2-基。

尤其，R^4為經由碳原子鍵結之具有一(1)或二(2)個選自由O、S及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基，其中R^4係與苯或吡啶環稠合。

尤其R^4為苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-2-基、1,3-苯并噻唑-2-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基、呋喃并[2,3-b]吡啶-3-基、呋喃并[2,3-c]吡啶-3-基、呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基、呋喃并[3,2-b]吡啶-3-基、1-甲基-1H-吲哚-2-基、1-乙基-1H-吲哚-2-基。

尤其，R^4為經由碳原子鍵結之具有一(1)或二(2)個選自由

O、S及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基，其中R^4係與苯或吡啶環稠合，且以一或多個R^6取代。

尤其R^4為3-氯-1-苯并呋喃-2-基、2-苯基-1H-吲哚-3-基、2-(4-氟苯基)-1H-吲哚-3-基、5-氟-1H-吲哚-3-基、2-甲基-1H-吲哚-3-基、5-甲基-1H-吲哚-3-基、6-甲基-1H-吲哚-3-基、7-甲基-1H-吲哚-3-基、3-甲基-1-苯并噻吩-2-基、3-苯基-1H-吡唑-4-基、或1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基。

尤其，R^4為1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。

尤其，R^5為氫。

尤其，R^5為甲基或乙基。

尤其，R^5為羥基甲基、1-羥基乙基或2-羥基乙基。

尤其，R^6為OH、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、氰基、硝基、OCF_3、NR^7R^8、苯基或$CONR^7R^8$。

尤其，R^6為視情況以一或多個R^9取代之C_{1-7}烷基。

尤其，R^6為甲基、乙基、羥基甲基、二甲胺基甲基、三氟甲基或苄基。

尤其，R^6為視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基。

尤其，R^6為嗎啉、哌啶、哌吡或吡咯啉啶。

本發明之實例包含(但不限)下列：

(1) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(2) (+)-N-(4-氯苄基)-2-((((R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)

(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(3) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(4) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(3-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(5) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(6) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-噻吩-2-基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(7) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡咯-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(8) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(9) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(10) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-咪唑-4-基)

乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(11) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(12) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2,5-二甲基-3-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(13) 消旋-2-(((2-(2-苯并噻吩-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(14) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(15) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-氰基噻吩-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(16) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1,3-噻唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(17) 消旋-2-(((2-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(18) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)

乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(19) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(20) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(21) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(22) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(23) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(24) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(25) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2,3-二羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(26) N-(4-氯苄基)-7-(2,3-二羥基丙基)-2-((((2R)-2-(2-呋

喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(27) N-(4-氯苄基)-2-(((()2R)-2-(呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(3-羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(28) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(3-羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(29) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(30) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(4,5-二甲基-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(31) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-苯基-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(32) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(33) N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-氯-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(34) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙

基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

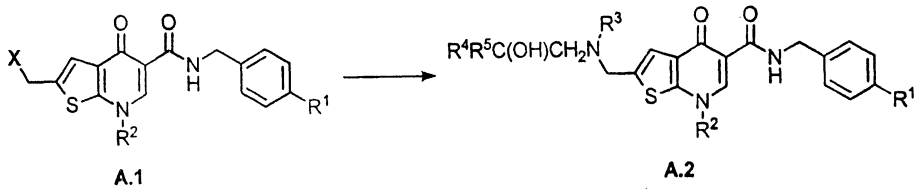
(35) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(36) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-咪唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，及其醫藥可接受性鹽。

圖A-O敘述本發明式(I)化合物之製備。所有起始物質均可由此等圖中所述之程序，以熟習有機化學者習知之程序製備，或可購得。所有本發明最終化合物均可由此等圖所述之程序或以熟習有機化學者習知之類似程序製備。

式(I)化合物可如圖A中所述般製備。式A.1之化合物(其中X為離去基(例如甲烷磺酸鹽、氯化物或溴化物))均在非親核性鹼(例如二異丙基乙胺)存在下，於極性溶劑(例如DMF)中，以式$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$之二級胺處理，獲得式A.2之產物。熟習本技藝者應了解，在某些情況下$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$中存在之羥基及其他路易斯鹼性或酸性官能度可能需要過度性保護，以協助圖A中已經完全建立之程序(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. 有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 1999)所述之偶合。

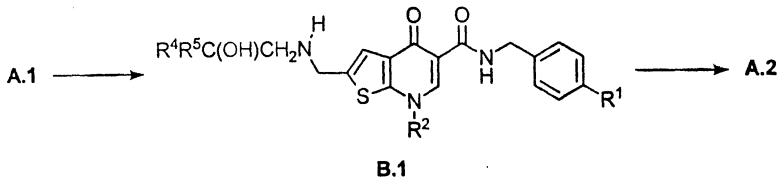
圖 A



A.1　　A.2

或者，如圖B中所述般製備式(I)化合物係。式A.1之化合物(其中X為離去基(例如甲烷磺酸鹽、氯化物或溴化物))係在非親核性鹼(例如二異丙基乙胺)存在下，於極性溶劑(例如DMF)中，以式$R^4R^5C(OH)CH_2NH_2$之一級胺處理，獲得式B.1之產物。所得二級胺再藉由熟習本技藝者一般已知之反應，如(1)使B.1與相對應之烷基鹵化物、二烷基磺酸酯或烷基芳基-磺酸酯反應，或(2)式B.1與醛(例如甲醛或乙醛)在還原劑(例如氰基硼氫化鈉或三乙氧基硼氫化鈉)存在下反應烷化，獲得一般式A.2之化合物。

圖 B

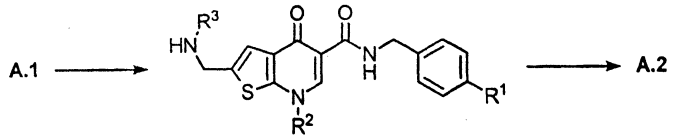


B.1

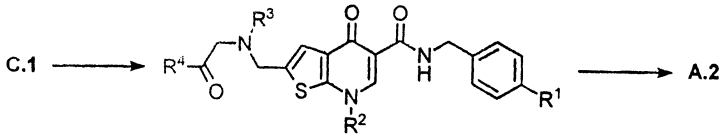
或者，如圖C中所述般製備式(I)化合物。式A.1之化合物(其中X為離去基(例如甲烷磺酸鹽、氯化物或溴化物))係在非親核性鹼(例如二異丙基乙胺)存在下，於極性溶劑(例如DMF)中，以烷基一級胺(例如甲基胺或乙胺)處理，獲得式C.1之產物。所得二級胺再於非親核性鹼(例如二異丙基乙胺)

存在下，於極性溶劑(例如DMF)中，以式$R^4R^5C(OH)CH_2X$(其中X為Cl、Br)之親核基處理，或以還氧化物處理，獲得式A.2之產物。或者，式C.1之化合物依據圖D，以式$R^4C(O)CH_2X$(其中X為Cl、Br)之2-鹵基酮烷化，獲得式D.1之產物。所得胺基酮再與適用之非對掌性或對掌性改質之還原劑(例如$NaBH_4$或二異皮諾肯苯基氯硼烷(diiso-pinocamphenylchloroborane))還原，獲得式A.2之化合物。

圖C

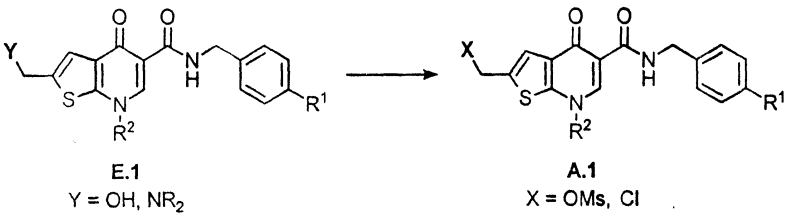


圖D



前驅物A.1係自相對應之醇(Y=OH)，藉由在有機鹼(例如吡啶或2,4,6-可力啶)及若需要之活化劑(例如DMAP)，圖E，存在下，以甲烷磺醯氯處理製備。或者，式A.1之化合物係藉由在適當溶劑(例如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或苯)中，以氯甲酸乙酯處理三級胺基衍生物(例如Y=$N(CH_3)_2$或4-嗎啉基)製備。

圖E



E.1
Y = OH, NR_2

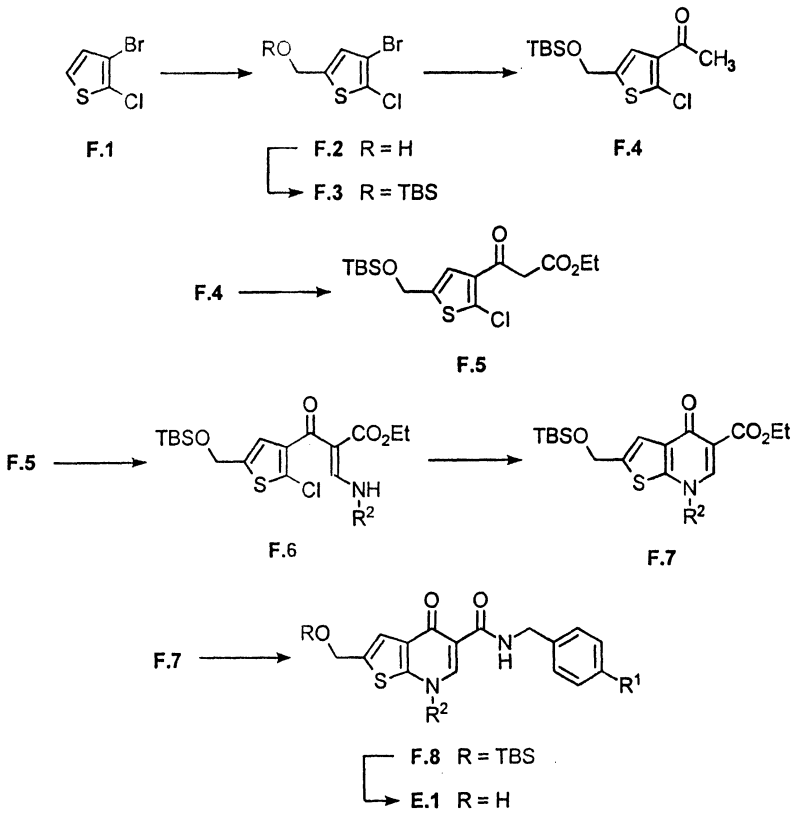
A.1
X = OMs, Cl

接著，依據美國專利第6,239,142號中所述或下圖F、G及H中列舉之程序製備一般式E.1之化合物。

如圖F中所述，係在四氫呋喃及低溫中，以二異丙基醯胺鋰使3-溴-2-氯噻吩(F.1)金屬化，接著添加仲甲醛獲得醇F.2。游離羥基使用慣用之方法(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 1999)保護，如藉由以相對應之矽烷基氯化物及弱鹼(例如咪唑)在極性溶劑(例如DMF)中處理之第三丁基二甲基矽烷基醚(TBS)。F.3以正丁基鋰金屬化，接著添加N-甲氧基-N-甲基乙醯胺，獲得甲基酮F.4。在強鹼(例如氫化鈉)存在下，使F.4與碳酸二甲酯縮合，獲得酮酯F.5。化合物F.5再於乙酸酐及三乙基原甲酸酯之混合物中回流，獲得中間物烯醇醚，其再以一級胺或苯胺(例如R^2NH_2)縮合，獲得式F.6之化合物。所得烯胺再藉由於鹼(例如氫化鈉、碳酸鉀或第三丁氧化鉀)存在下，於適當溶劑(例如THF、DMF或第三丁醇)中加熱環化，獲得F.7。式F.7之酯藉由(a)已經取代之苄基胺(例如4-氯苄基胺、4-氟苄基胺或4-溴苄基胺)，在高溫下處理，或(b)以無機鹼如氫氧化鈉皂化，獲得相對應之羧酸，其再與以1,1'-羰基二咪唑(或其他適用之羧酸活化劑)調節之經取代苄基胺偶

合，轉化成一般式F.8之醯胺，羥基保護基後續去保護獲得E.1係經由一般程序完成，如若為矽烷基醚保護，則以四丁基銨氟化物處理。

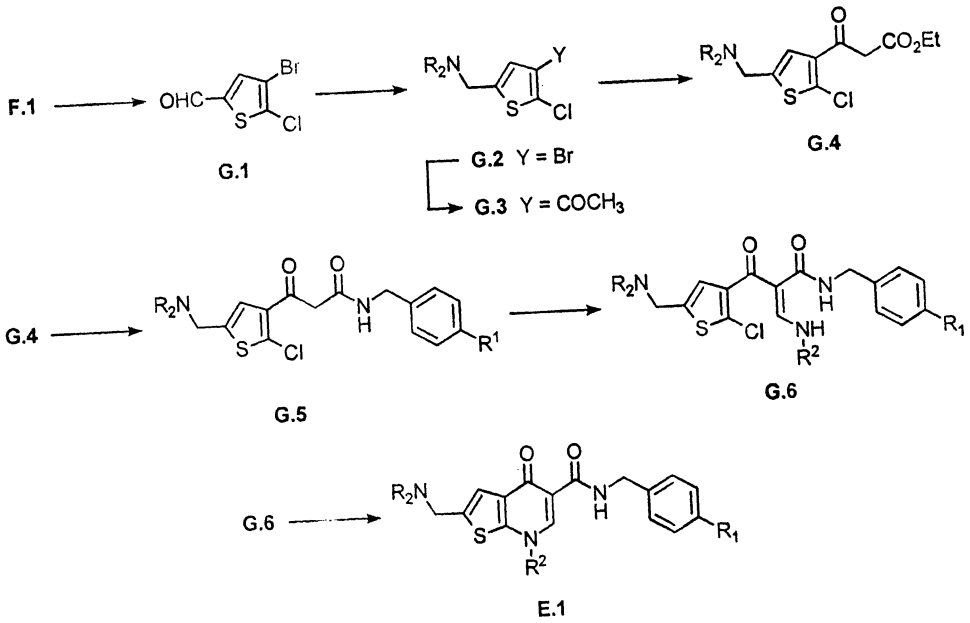
圖F



式E.1之化合物(Y=NR^2)可如圖G中所述般製備。在四氫呋喃中及低溫下，以二異丙基醯胺鋰使3-溴-2-氯噻吩(F.1)金屬化，且與N,N-二甲基甲醯胺縮合，獲得羧醛G.1。G.1以胺(例如嗎啉)、乙酸及適當還原劑(例如三乙醯氧基硼氫化鈉)處理還原性胺化，獲得式G.2之噻吩。G.2以正丁基鋰金屬化，接著添加N-甲氧基-N-甲基乙醯胺，獲得甲基酮G.3。使G.3與碳酸二甲酯在強鹼(例如氫化鈉)存在下縮合，獲得

酮酯G.4。所得酮酯再於回流之二甲苯中，以苄基胺(例如4-氯苄基胺、4-氟苄基胺或4-溴苄基胺)處理，獲得式G.5之酮醯胺。式G.5再於乙酸酐及三乙基原甲酸酯之混合物中回流，獲得中間物烯醇，其再與一級胺或苯胺(例如R^2NH_2)縮合，獲得式G.6之化合物。所得烯胺再藉由於鹼(例如氫化鈉、碳酸鉀或第三丁氧化鉀)存在下，於適當溶劑(例如THF、DMF或第三丁醇)中加熱環化。

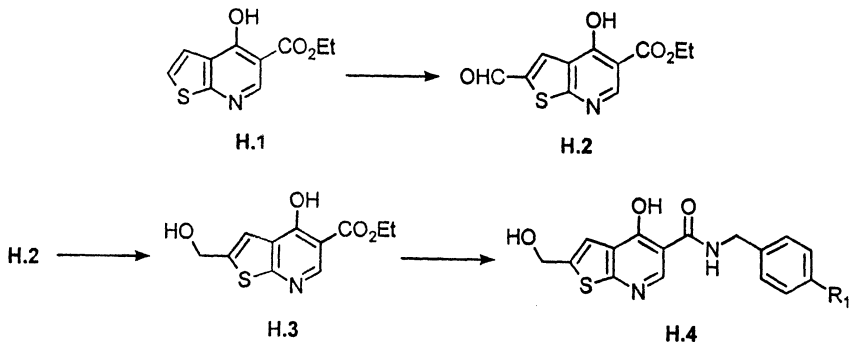
圖G

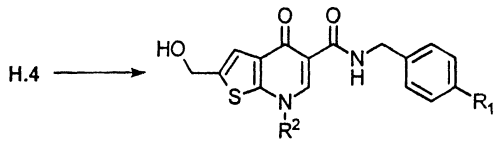


或者，如圖H中所述般製備式E.1(Y=OH)之化合物。4-羥基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(J. Heterocyclic Chem. 1977, 14, 807)以二至六當量之二異丙基醯胺鋰在低溫下金屬化，接著與二甲基甲醯胺反應，獲得化合物H.2。於極性溶劑(例如乙醇)中，以適當還原劑(例如$NaBH_4$)處理H.2，獲得醇H.3。所得酯再於高溫下或在熟習本技藝者習知之其他一般醯胺形成條件下，與經取代之苄基胺(例如，4-氯苄基

胺、4-氟苄基胺或4-溴苄基胺)反應，獲得式H.4之化合物。化合物H.4藉由以選用之經取代烷基鹵化物或烷基磺酸酯，在鹼(例如碳酸鉀)存在下處理，或在Mitsunobu條件下，藉由與選用之經取代烷醇反應，於環氮處烷化，獲得一般式E.1之化合物。本反應中所用該烷基鹵化物之特定實例包含(但不限)碘甲烷、碘乙烷、1-碘丙烷、1-碘丁烷及1-溴-2-甲氧基乙烷。熟習本技藝者應了解，某些情況下，上述步驟中所用之R^2X(X=鹵基或磺酸酯)或R^2OH試劑中存在之羥基官能度之過度性保護可能必要，以協助圖H中或圖A-E中所述後續化學中所述之偶合。本反應中所用該經保護羥基烷基鹵化物之特定實例包含(但不限)2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-吡喃、2-(2-碘乙氧基)四氫-2H-吡喃、2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-吡喃、2-(3-碘丙氧基)四氫-2H-吡喃、4-(溴甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷、2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)四氫-2H-吡喃、及2-(氯甲氧基)乙基苯甲酸酯。在最終或中間階段處使此等情況去保護之程序已經充分建立(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M.有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 1999)。

圖H





E.1

圖A中之胺$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$可購得，可藉由熟習本技藝者已知之程序製備，或可由圖I-O中說明之方法製備。如圖I中所示，市售甲基酮I.1可經鹵化(X=Cl、Br)獲得式I.2之鹵基酮。所得鹵基酮可經還原，獲得用於非對掌性(例如$NaBH_4/CeCl_3$)使用或對掌性還原條件(例如Hamada, T.; Torii, T.; Izawa, K.; Noyori, R.; Ikariya, T. Org. Lett. 2002, 4, 4373-4376)使用之相對應鹵代醇I.3。所得鹵代醇再以一級胺(例如甲基胺或乙胺)處理，獲得式I.5之胺。或者，鹵基酮可以一級胺(例如甲基胺或乙胺)直接處理，獲得胺基酮I.4，其可再於非對掌性或對掌性還原條件(Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 6510-6511; Kawamoto, A.; Wills, M. Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 3257-3261)下還原，獲得式I.5之化合物。此情況下，鹼性氮可能需經過度性保護(例如胺基甲酸第三丁酯)，以協助還原。前驅物N-Boc胺基酮J.2可如圖J中所述般製備，其中Weinreb醯胺衍生物(Y=$N(CH_3)(OCH_3)$(以文獻中習知之方法製備，例如Sibi, M. Org. Prep. Proc. Int. 1993, 25, 15-40)係在四甲基乙二胺存在下於低溫下與金屬化二甲基胺基甲酸第三丁酯反應。亦經過該還原之其他式J.1化合物包含羧醯胺(其中Y=4-嗎啉)及硫醇酯(例如Y=SPh)。

圖 I

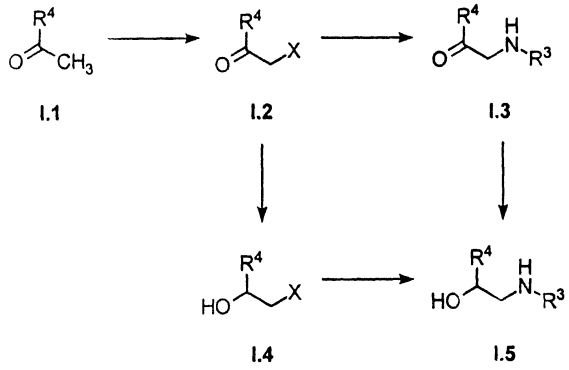
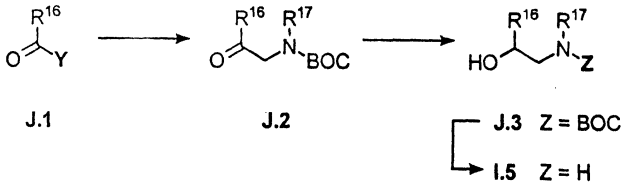
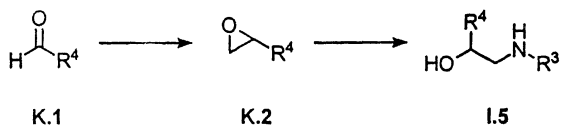


圖 J



或者，如圖K中所示，式$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$之特定胺可由市售或以熟習本技藝者習知之方法製備之羧醛K.1製備。K.1以銃化物(例如三甲基銃碘)環氧化，獲得式K.2之環氧化物，環氧化物以一級胺(例如甲基胺或乙基胺)處理，獲得式I.5之化合物。

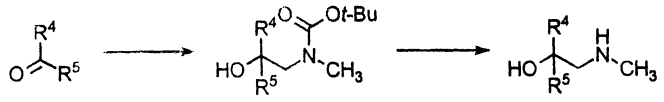
圖 K



如圖L中所示，式$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$之特定胺亦可由羰基衍生物，藉由在四甲基二胺存在下及低溫下，與金屬化二甲基胺基甲酸第三丁酯反應，獲得經BOC-保護之胺基

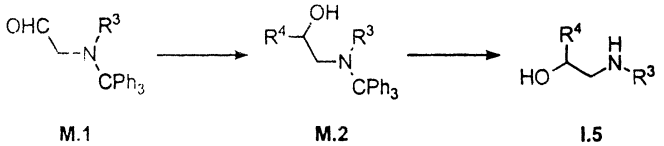
醇L.2。接著於酸性條件(例如三氟乙酸或鹽酸)下斷鏈，或於鹼性條件(例如氫化鈉)下唔唑啉啶酮環化，接著鹼水解，獲得式L.3之化合物。當R^5為羥基甲基、2-羥基乙基或1-羥基乙基時，羥基係使用慣用之保護基(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 1999)過度性保護，在如圖A中所述般於偶合之前或之後去保護。

圖L



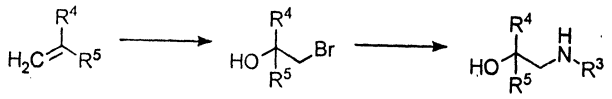
如圖M中所示，式$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$之特定胺亦可由甲基胺基乙醛或甲基胺基-乙醛(例如(甲基(三氟甲烷磺醯基)胺基)乙醛)(M.1)之經保護形式製備。在低溫下以金屬化雜芳基試劑處理M.1，獲得式M.2之醇。氮保護基去保護後(例如若為三氟甲烷磺醯基，則在醚溶液中以無機酸處理)，獲得式I.5之胺。熟習本技藝者應了解在某些情況下，R^4中存在之路易斯鹼或酸官能性可能需經過度性保護，以協助金屬試劑之形成及圖L中所述後續添加，其程序已完全建立(Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. 有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 1999)。

圖M



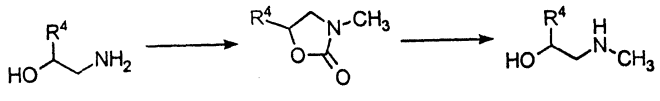
當胺$R^4R^5C(OH)CH_2NH(R^3)$之之R^5取代基為甲基或乙基時，胺可如圖N中所述般製備。烯烴N.1係在醚溶劑中，使用催化量之硫酸，與N-溴丁二醯亞胺反應，獲得溴代醇N.2。所得溴代醇再以一級胺(例如甲基胺或乙胺)處理，獲得式N.3之胺。

圖N



式$R^4CH(OH)CH_2NH(CH_3)$之特定胺亦可依據圖O中所述方法，自$R^4CH(OH)CH_2NH_2$之一級胺製備。式O.1之胺基醇係以碳酸二甲酯或亦以第三丁氧化鉀處理，獲得式O.2之噁唑啉啶酮。所得噁唑啉啶酮再於鹼水溶液(例如氫氧化鉀)存在下水解，獲得式O.3之胺基醇。

圖O



製備圖B中所用$R^4R^5C(OH)CH_2NH_2$一級胺之方法為熟習有機合成之技藝者所習知(Bergmeier, S. C. Tetrahedron 2000, 56, 2561-2576)。除本文中所述外，代表性合成實例包含2-胺基-1-噻吩-2-基乙醇(Huebner, C.F.; Diassi, P.A.; Scholz, C. R. J. Org. Chem. 1953 ,18, 21)；2-胺基-1-(1H-吲哚-3-基)乙醇(DeGraw, J. I.；Kennedy, J. G.；Skinner, W. A. J.雜環化學

期刊(J. Hetercyclic Chem.),1966, 3, 9)；2-胺基-1-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-基乙醇，2-胺基-1-呋喃并[2,3-c]吡啶-2-基乙醇，2-胺基-1-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基乙醇，及2-胺基-1-呋喃并[3,2-b]吡啶-2-基乙醇(Shiotani, S.J. 雜環化學期刊(J. Hetercyclic Chem.), 1993, 30, 1035)。

式(I)之化合物可製備成單一對映體或製備成包含消旋混合物之單獨對映體之混合物。由單獨對映體之混合物或消旋混合物優先獲得單一對映體之方法為熟習有機化學技藝者所習知。該方法包含(但不限)使非立體鹽(例如酒石酸鹽或樟腦磺酸鹽)優先結晶，以對掌性非消旋試劑共價衍生化，接著以慣用方法(例如結晶、層析分離或蒸餾)分離所得非立體異構物，且化學反轉成化合物，模擬移動床技術，或使用對掌性靜態相之高/中-壓液態層析(Eliel, E. L. 有機化合物之立體化學(Stereochemistry of Organic Compounds), 1994; Subramanian, G. Chiral 分離技術(Separation Techniques): A Practical Approach, 2001)。此等技術亦可用於是(I)之最終化合物上，或用於帶有立體中心之化合物(I)之任何中間物上。而且，為以上述任一方法協助分離，式(I)之化合物或帶有立體中心之式(I)化合物之任何中間物均可與非對掌性試劑短暫的反應、分離，再藉由標準合成技術反轉成標示化合物。

熟習本技藝者應了解所述之合成程序本質上僅為代表例，且另外之合成方法均為熟習有機化學技藝者所習知。

本發明之化合物及其醫藥可接受性鹽可用作抗病毒劑。

因此，此等化合物可用於對抗動物之病毒感染。尤其此等化合物具有抗皰疹病毒、細胞巨大型病毒(CMV)之抗病毒活性。此等化合物亦具有抗其他皰疹病毒之活性，如水痘帶狀皰疹病毒、EB病毒(Epstein-Barr virus)、單純皰疹病毒及人類皰疹病毒8型(HHV-8)。

本發明之化合物亦可用於處理許多心血管疾病，如動脈硬化症及再狹窄。此等疾病與管狀動血管壁之發炎有關，造成皰疹病毒之感染或再度活動。

本發明之化合物亦可用於治療動物之皰疹病毒感染，例如因牛皰疹病毒1-5(BHV)、綿羊皰疹病毒1及2、犬皰疹病毒1、馬皰疹病毒1-8(EHV)、貓科皰疹病毒1(FHV)及擬狂犬病毒(PRV)造成之疾病。

醫藥鹽

式I之化合物可依其天然形式使用或以其鹽使用。當需要形成安定之無毒鹽時，化合物較好以其醫藥可接受性鹽投藥。醫藥可接受性鹽之實例為與形成生理上可接受之陰離子之酸形成之有機酸加成鹽(例如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、丁二酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、氧代戊二酸鹽及甘油基磷酸鹽)。亦可形成適用之無機酸鹽，包含鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽及碳酸鹽。

醫藥可接受性鹽可使用技藝中習知之標準程序製備，例如藉由使本發明之化合物與適用之酸反應，獲得生理上可接受之陰離子。

投藥路徑

治療或對抗哺乳動物(亦即人類及動物)病毒感染之治療應用中，本發明之化合物、其醫藥組合物及其他抗病毒劑可經口服、非經腸胃、局部、直腸、經黏膜或經腸內投藥。

非經腸胃投藥包含非直接注射產生全身作用或直接注射於患病之區域。非經腸胃投藥之實例為經皮下、經靜脈內、肌肉內、經皮、腦脊髓膜內、眼內、經鼻、肌肉內注射或灌入技術。

局部投藥包含可輕易以局部應用處理之感染區域或器官，例如眼睛、耳朵(包含外耳或中耳感染)、陰莖、外傷、皮膚包含表皮及下層真皮結構，或其他較低之腸道。其亦包含經皮輸送產生全身性作用。

直腸投藥包含栓劑形式。

經黏膜投藥包含鼻內氣溶膠或吸入性應用。

較佳之投藥路徑為口服及非經腸胃。

組合物及調配物

本發明之醫藥組合物可以技藝中習知之方法，例如以慣用之混合物、溶解、造粒、製造糖粉、磨細、乳化、包封、包裝、凍乾法或噴霧乾燥製造。

依據本發明應用之醫藥組合物可依一般方式，使用一或多種生理上可接受之載劑(包括佐藥及助劑，其可協助活性化合物加工成醫藥上可用製劑)調配。適用之調配物係依選用之投藥路徑而定。

針對口服投藥，化合物可藉由結合活性化合物及技藝中

習知之醫藥可接受性載劑調配。該載劑可使本發明化合物調配成錠劑、藥丸、藥錠、包衣錠、膠囊、液態溶液、乳液、凝膠、糖漿、漿料、懸浮液等，供病患口服攝取。載劑可為至少一種亦可作為稀釋劑、加味劑、溶解劑、潤滑劑、懸浮劑、結合劑、錠劑崩解劑及包封劑功能之物質。該載劑或佐藥之實例包含(但不限)碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、蔗糖、乳糖、果膠、糊精、甘露糖醇、山梨糖醇、澱粉、明膠、纖維素物質、低溶點蠟、可可亞奶油或粉末、聚合物如聚乙二醇及其他醫藥可接受性物質。

包衣錠蕊係以適當之塗覆提供。針對該目的，可使用濃縮之糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基吡咯啶酮、卡伯醇(carbopol)凝膠、聚乙二醇、及/或二氧化鈦、亮光溶液及適用之有機溶劑或溶劑混合物。錠劑或包衣錠中亦可添加染料或顏料，以辨識或使活性化合物劑量之不同結合特性化。

可口服使用之醫藥組合物包含由明膠以及由明膠可塑劑如甘油或山梨糖醇製成之軟質密封膠囊製成之推入式膠囊。該推入式膠囊可含與填料如乳糖、結合劑如澱粉、及/或潤滑劑如滑石或硬脂酸鎂，及選用之安定劑預混合之活性成分。軟質明膠中，活性化合物可溶解或懸浮於適用之液體中，如脂肪油、液態鏈烷、液態聚乙二醇、克雷莫芙(cremophor)、肯普莫(capmul)、中等或長鏈單-、二-或三甘油醚。該調配物中亦可添加安定劑。

液態組合物包含溶液、懸浮液及乳液。例如，此等溶液

可為將本發明化合物溶於水及水-丙二醇及水-聚乙二醇系統中，且視情況含有適當慣用之調色劑、加味劑、安定劑及增稠劑獲得。

該化合物亦可針對非經腸胃投藥調配，例如經由注射、點滴注射或連續注射。非經腸胃投藥之調配物可以單位劑型存在，例如安瓶或多劑容器，且添加防腐劑。組合物可以油狀或水性載劑之懸浮液、溶液或乳液形式服用，且可含調配物質如懸浮劑、安定劑及/或分散劑。

針對注射用，本發明之化合物可於水性溶液中調配，較好於生理上可相容之緩衝液或生理食鹽水緩衝液中。適用之緩衝劑包含正磷酸三鈉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉、N-甲基葡胺、L(+)-絲胺酸及L(+)-精胺酸。

非經腸胃投藥液包含水溶性形式之水溶液，如(但不限)活性化合物之鹽。或者，可於親脂性載劑中製備活性化合物之懸浮液。適用之親脂性載劑包含脂肪油如芝麻油、合成脂肪酸酯如油酸乙酯及三縮水甘油醚，或如脂質之物質。水性注射懸浮液可含增加懸浮液黏度之物質，如羧基甲基纖維素鈉、山梨糖醇或糊精。視情況，懸浮液亦可含適用之安定劑及/或增加化合物之溶解度以製備高濃度溶液之藥劑。

或者，活性成分可為在使用前與適當載劑(例如消毒水、不含熱精之水併用之粉末形式。針對栓劑投藥，化合物亦可藉由使藥劑與在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此在直腸中融化釋出藥物之適用無刺激性佐藥混合調

配。該物質包含可可亞奶油、蜜蠟及其他縮水甘油醚。

針對吸入投藥，本發明之化合物一般可以溶液、乾粉或懸浮液形式，經氣溶膠噴霧輸送。氣溶膠可使用加壓包或噴霧器及適用之推進劑。當使用加壓之氣溶膠時，可藉由裝置一閥以輸送計量量控制。吸入器中所用明膠膠囊或匣可經調配成含有粉末基質如乳糖或澱粉之調配物。

針對局部應用，可將醫藥組合物調配成含有懸浮或溶於一種或多種載劑中之活性成份之適用軟膏。本發明化合物之局部投藥用載劑包含(但不限)礦物油、液態礦脂、白色礦脂、丙二醇、聚環氧乙烷、聚環氧丙烷化合物、乳化之臘及水。或者，醫藥組合物可調配成適用之乳液，如含懸浮或溶於一種或多種醫藥可接受性載劑中之活性成份之懸浮液、乳液或乳霜。適用之載劑包含(但不限)礦物油、山梨糖醇單硬脂酸酯、polysorbate 60、十四烷基酯臘、十六基醇、2-辛基十二烷醇、苄基醇及水。

針對眼睛及耳炎之應用，可將醫藥組合物調配成在等滲壓、pH調整之無菌食鹽水中之微米化懸浮液，或較好調配成溶於等滲壓、pH調整之無菌食鹽水中之溶液，可含或不含防腐劑如苄基烷基氯。或者針對眼科之應用，可將醫藥組合物調配於軟膏如礦脂中。

除先前所述調配物外，化合物亦可調配成植入製劑。該長時間作用之調配物可為植入之形式。本發明之化合物可針對投藥路徑與適當之聚合物、疏水性物質調配，或調配成較不溶之衍生物，如(但不限)較不溶之鹽。

或者，化合物可使用持續釋出之系統輸送。各種持續釋出之物質均已建立，且為熟習本技藝者所習知。持續釋出之膠囊依其化學性質可持續釋出化合物24小時或達數天之久。

劑量

適用於本發明之醫藥組合物包含其中所含活性成份之量足以達到預期目的(亦即治療或預防感染疾病)之組合物。尤其，治療有效量意指可有效預防、減輕或改善疾病之症狀，或延長欲治療標的物存活時間之化合物量。

醫藥組合物及其單位劑型中之活性化合物(亦即本發明化合物)量可依投藥方式、特殊化合物之效力及期望濃度廣泛的改變或調整。治療有效量之決定為熟習本技藝者所習知。通常，活性成份之量在組合物之0.5%至90%(wt)間。

通常，活性成份之抗病毒有效劑量為約0.1至約400毫克/公斤體重/天，更好為約1.0至約50毫克/公斤體重/天。應了解劑量可依欲治療之病毒感染之各標的物及嚴重性而變。

所需劑量一般可依單一劑量或於適當之時間內投藥之分開劑量存在，例如每天二、三、四或更多之次劑量。次劑量本身可再分成例如許多不連續之鬆散分離投藥；如自吸入器多次吸入或加許多滴於眼睛中。

而且應了解投藥之起初劑量可增加超過上述之上限，以快速達到所需之血漿濃度。另一方面，起初劑量可小於最適之量，且每日劑量可隨著治療過程中逐漸增加，依特殊狀況而定。若需要，每日劑量亦可分成多次劑量投藥，例

如每天二至四次。

針對局部投藥或選擇性攝取，醫藥之有效局部濃度可與血漿濃度無關，且可使用技藝中已知之程序決定所需之劑量。

生物數據

雖然本發明之許多化合物已經顯示抗CMV聚合物酶之活性，但此等化合物可能因該等或其他作用機構而具有抗細胞巨大型病毒之活性。因此，以下敘述之此等化合物抗CMV聚合物酶之活性並非將本發明限制在特定之作用機構中。

本發明之化合物在一或多種以下所述分析中已顯示活性。所有此等分析均顯示化合物之活性且因此可用作抗病毒劑。

HCMV聚合物酶分析係使用許多參考例(如N.D. Cook,等人，醫藥製造國際(Pharmaceutical Manufacturing International), 第49-53頁 (1992)；K. Takeuchi, Laboratory Practice, September issue (1992); US Patent No. 4,568,649 (1986)，均在此提出供參考)中所示之閃爍靠近分析(SPA)進行。反應在96洞版中進行。分析係在100微升體積中與5.4 mM HEPES (pH 7.5)、11.7 mM KCl、4.5 mM $MgCl_2$、0.36毫克/毫升BSA及90 nM ^{3}H-dTTP進行。分析係在配合或不含CHAPS，最終濃度為2mM之(3-[(3-氯醯胺基丙基)二甲基氨基]-1-丙烷-磺酸酯)下進行。HCMV聚合物酶係於含50% 甘油、250 mM NaCl、10 mM HEPES (pH 7.5)、100微克/毫升BSA及0.01%疊氮化鈉之酶稀釋緩衝液中稀釋。HCMV聚合

物酶(其係在重組桿狀病毒-感染之SF-9細胞中表現，且一文獻之程序純化)係在10%(或10微升)最終反應體積，亦即10微升下添加。化合物係於50%DMSO中稀釋，且於各洞中添加10微升。對照用洞含有相等濃度之DMSO。除非另有說明，否則反應係經由添加6 nM生物趨活聚(dA)-寡(dT)型版/處理劑起始含有酵素、基材及所需化合物之反應混合物。版係在25℃或37℃ H_2O浴中培養，且經由每洞添加40微升/0.5 M EDTA(pH 8)之反應終止。反應係在時間架構中終止，期間基材之加入為線性，且隨著所用酵素及條件而變，亦即對HCMV聚合物酶為30分鐘。添加十(10)微升Streptavidin -SPA珠粒(PBS中20毫克/毫升/10%甘油)，接著使反應終止。使版在37℃下培養10分鐘，接著均衡至室溫，且在Packard Topcount上計算。進行線性回歸，且使用電腦軟體計算IC_{50}。

如上述般執行上述HCMV聚合物酶分析之未改良版，但改變如下：化合物於100%DMSO中稀釋，直到稀釋成分析用緩衝液為止。依先前分析，化合物於50%DMSO中稀釋。將4.5 mM二硫塞醇(DTT)添加於聚合物酶緩衝液中。而且，使用不同批之CMV聚合物酶，其活性更強因此使聚合物酶反應更快。

本發明化合物於該分析中之試驗結果列於下表1中。

所有結果均以聚合物酶之IC50(μM)值列出。表1中，"n.d."一詞係指未測定之數據。

表 1

實例	聚合物酶IC_{50}(μM)		
	HCMV	HSV	VZV
1	0.08	0.22	0.06
2	0.04	0.09	0.03
3	0.07	0.26	0.13
4	0.25	0.84	0.39
5	0.01	0.03	0.01
6	0.17	0.47	0.15
7	0.30	0.98	0.33
8	0.26	0.85	0.32
9	1.06	未測定	未測定
10	0.45	1.97	0.44
11	0.09	0.20	0.09
12	0.28	未測定	未測定
13	0.17	1.92	0.44
14	0.10	0.53	0.12
15	0.24	未測定	未測定
16	0.20	0.45	0.19
17	0.12	0.39	0.11
18	0.35	0.91	0.37
19	0.21	0.78	0.29
20	0.22	0.46	0.20
21	0.35	未測定	未測定

	聚合物酶IC_{50}(μM)		
實例	HCMV	HSV	VZV
22	0.09	0.17	0.08
23	0.26	未測定	未測定
24	0.31	未測定	未測定
25	1.80	未測定	未測定
26	0.15	0.54	0.33
27	0.36	0.59	0.28
28	0.30	未測定	未測定
29	0.60	未測定	未測定
30	0.14	0.62	0.20
31	0.07	0.12	0.06
32	0.18	0.74	0.22
33	0.02	0.08	未測定
34	0.24	1.08	0.34
35	0.56	未測定	未測定
36	0.83	未測定	未測定

實例

製備例1.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

程序A. 將N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(3.00克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)溶於DMF(150毫升)中。添加

DMAP(0.150克)、2,4,6-可力啶(collidine)(2.73毫升)及甲烷磺醯氯(1.60毫升)，且使反應混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物倒入水(300毫升)中。所得淡黃色固體經過濾且分散於乙腈中，獲得2.75克標題化合物。物理特徵：M.p. 250-256℃(分解); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.48, 8.74, 7.58, 7.41- 7.33, 5.16, 4.55, 3.97; ^{13}C NMR (DMSO-d_6)δ 172.5, 164.5, 151.8, 146.4, 138.9, 135.7, 131.7, 130.5, 129.5, 128.7, 124.0, 115.0, 43.4, 41.8, 41.1; MS (EI) m/z 380 (M^+); HRMS (FAB) m/z 381.0255 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 53.34; H, 3.70; N, 7.30; Cl, 17.91; S, 8.51。

程序B. 於25毫升圓底瓶中以注射加入N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(嗎啉-4-基甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(1.00克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)及氯仿(10毫升)。在氮氣及攪拌下，以注射添加氯甲酸乙酯(0.55毫升)。使漿料加熱至回流隔夜。將無水乙醚(10毫升)於氮氣及攪拌下添加於漿料中。固體經過濾且以乙醚(3×10毫升)洗滌。產物於40℃真空烘箱中乾燥，獲得0.93克無色結晶標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, TFA-d)δ 9.09, 7.69, 7.22, 4.81, 4.62, 4.27; ^{13}C NMR (100 MHz, TFA-d) δ 167.6, 166.6, 156.3, 145.2, 143.6, 134.9, 133.3, 129.1, 129.0, 127.4, 119.6, 109.9, 45.2, 44.0, 38.0。分析實測值:C, 53.44; H, 3.66; N, 7.35; Cl, 18.29。

製備例2.

N-(4-氯苄基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲

基)-2-(羥基-甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(3.91克)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(3.49克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)及4-(溴甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷(1.95克)之DMF(20毫升)溶液中。使反應混合物於100℃下攪拌17小時。蒸發溶劑且將殘留物溶於10%CH_3OH/CH_2Cl_2中。混合物以水洗滌，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。粗產物自EtOAc結晶，獲得2.7克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.53, 8.70, 7.40, 7.34, 7.28, 5.79, 4.69, 4.53, 4.50, 4.30, 4.14, 3.77, 1.34, 1.23; MS (EI) m/z 462 (M^+); HRMS (FAB) m/z 463.1087 (M+H)$^+$。分析實測值:C, 57.07; H, 5.01; N, 6.05。

製備例3.

2-(氯甲基)-N-((4-氯苯基)甲基)-7-[(2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基]-4,7-二氫-4-氧代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將2,4,6-可力啶(1.78毫升)及少許4-N,N-二甲基胺基吡啶結晶添加於含N-(4-氯苄基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例2，2.33克)之DMF(15毫升)溶液中。滴加甲烷磺醯氯(0.93毫升)，且使反應在室溫下攪拌4小時。蒸發溶劑且將殘留物溶於10%MeOH/CH_2Cl_2中。混合物以水洗滌，經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物以管柱層析

(CH_2Cl_2/甲醇，95/5)純化。粗產物自EtOAc結晶，經過濾且以乙醚洗滌，獲得1.73克白色結晶標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.42, 8.73, 7.55, 7.39, 7.34, 5.15, 4.54, 4.51, 4.30, 4.14, 3.77, 1.34, 1.23; HRMS (FAB) m/z 481.0758 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 55.18; H, 4.76; N, 5.66。

製備例4.

N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(5.54克)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(5.23克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)及2-(3-碘丙氧基)四氫-2H-吡喃(4.32克，藉由混合等莫耳量之2-碘丙醇及3,4-二氫-2H-吡喃製備)之DMF(20毫升)溶液中。混合物於60℃加熱4小時。蒸發溶劑且將殘留物溶於10%MeOH/CH_2Cl_2中。混合物以水洗滌，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。粗產物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，95/5)純化，接著自EtOAc再結晶，獲得4.82克白色結晶標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.55, 8.71, 7.39, 7.33, 7.29, 5.79, 4.70, 4.53, 4.49, 4.38, 3.68, 3.37, 2.11, 1.63, 1.53, 1.40; MS (EI) m/z 490 (M^+); 分析實測值:C, 58.74; H, 5.66; N, 5.61。

製備例5.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將2,4,6-可力啶(2.51毫升)及少許4-N,N-二甲基胺基吡啶結晶添加於含N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例4，4.0克)之DMF(20毫升)溶液中。滴加甲烷磺醯氯(1.38毫升)，且使反應在60℃下攪拌5小時。蒸發溶劑且將殘留物溶於10%MeOH/CH_2Cl_2中。混合物以水洗滌，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，95/5)純化。粗產物自EtOAc結晶，經過濾且以乙醚洗滌，獲得2.35克白色結晶標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.43, 8.74, 7.56, 7.39, 7.34, 5.15, 4.54, 4.38, 3.70, 3.38, 2.11, 1.61, 1.51, 1.38; MS (EI) m/z 508 (M^+); HRMS (FAB) m/z 509.1064 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 56.00; H, 5.11; N, 5.56。

製備例6.

N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(3.91克)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(3.49克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)及2-(2-碘乙氧基)四氫-2H-吡喃(2.56克，藉由混合等莫耳量之2-碘乙醇及3,4-二氫-2H-吡喃製備)之DMF(20毫升)溶液中。反應混合物於100℃下攪拌17小時。蒸發溶劑且將殘留物溶於10%CH_3OH/CH_2Cl_2中。混合物以水洗滌，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。粗產物自EtOAc結晶，獲得3.8克白色固態標題化合物。物理特

徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.59, 8.71, 7.39, 7.38, 7.29, 5.79, 4.69, 4.58, 4.54, 4.48, 3.96, 3.78, 3.30, 1.54, 1.39, 1.29; MS (EI) m/z 476 (M^+); HRMS (FAB) m/z 477.1245 $(M+H)^+$。

製備例7.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將2,4,6-可力啶(2.9毫升)及少許4-N,N-二甲基胺基吡啶結晶添加於含N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例6，3.5克)之DMF(20毫升)溶液中。滴加甲烷磺醯氯(1.7毫升)，且使反應在室溫下攪拌72小時。將反應混合物倒入水(100毫升)中且過濾。濾液以10%MeOH/CH_2Cl_2萃取。有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得2.8克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.43, 8.75, 7.55, 7.38, 7.33, 5.14, 4.59, 4.53, 4.49, 3.96, 3.79, 3.29, 1.52, 1.38, 1.28; MS (EI) m/z 494 (M^+); HRMS (FAB) m/z 495.0904 $(M+H)^+$。

製備例8.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將2,4,6-可力啶(2.9毫升)及少許4-N,N-二甲基胺基吡啶結晶添加於含N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-

羧醯胺(製備例6，3.5克)之DMF(20毫升)溶液中。滴加甲烷磺醯氯(1.7毫升)，且使反應在室溫下攪拌72小時。將反應混合物倒入水(100毫升)中且過濾。固體自乙腈再結晶，獲得1.27克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.47, 8.67, 7.55, 7.40, 7.34, 5.15, 5.14, 4.54, 3.34, 2.51; MS (EI) m/z 410 (M^+); HRMS (FAB) m/z 411.0332 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 52.27; H, 4.05; N, 6.93。

製備例9.

N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(羥基甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸鉀(0.87克)及碘乙烷(0.5毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(2.0克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)之無水DMF(60毫升)溶液中。反應混合物於室溫攪拌18小時。混合物以水(150毫升)稀釋且過濾。所得白色粉末以水(15毫升)洗滌，接著以乙醚(15毫升)洗滌且於真空烘箱中乾燥，獲得1.64克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 169-172℃; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.65, 8.74, 7.37, 7.29, 5.81, 4.70, 4.54, 4.32, 1.44; HRMS (FAB) m/z 377.0720 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 56.87; H, 4.77; N, 7.38; Cl, 9.35; S, 8.44。

製備例10.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

4-N,N-二甲基胺基吡啶(80毫克)、2,4,6-可力啶(1.41毫升)

及甲烷磺醯氯(0.83毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(羥基甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例9，1.61克)之無水DMF(80毫升)溶液中，反應混合物於室溫下攪拌24小時。混合物以水(150毫升)稀釋且過濾。所得白色粉末自乙腈再結晶且於真空烘箱中乾燥，獲得1.4克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 199-200℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.45, 8.77, 7.57, 7.38, 5.15, 4.54, 4.32, 1.44。分析實測值:C, 54.53; H, 3.94; N, 7.03; Cl, 17.57; S, 8.09。

製備例11.

N-(4-氯苄基)-7-丙基-2-(羥基甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸鉀(0.91克)及1-碘丙烷(0.64毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(2.0克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)之無水DMF(60毫升)溶液中。反應混合物於室溫下攪拌4小時。混合物以水(150毫升)稀釋且過濾。所得白色粉末以水(15毫升)洗滌接著以乙醚(15毫升)洗滌，且在真空烘箱中乾燥，獲得1.73克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 174-175℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.72, 7.38, 7.29, 5.80, 4.69, 4.55, 4.27, 1.87, 0.89; 分析實測值:C, 58.20; H, 4.96; N, 7.13; Cl, 8.98; S, 8.16。

製備例12.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并

[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

4-N,N-二甲基胺基吡啶(80毫克)、2,4,6-可力啶(1.39毫升)及甲烷磺醯氯(0.81毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-7-丙基-2-(羥基甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例11，1.63克)之無水DMF(80毫升)溶液中，反應混合物於室溫下攪拌24小時。混合物以水(150毫升)稀釋且過濾。所得淡黃色粉末自乙腈再結晶且於真空烘箱中乾燥，獲得1.4克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 186.5-188℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.45, 8.75, 7.56, 7.39, 5.15, 4.54, 4.27, 1.85, 0.91。分析實測值:C, 55.76; H, 4.59; N, 6.95; Cl, 16.88; S, 7.80。

製備例13.

N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸鉀(5.0克)及溴乙基甲基醚(5.0克)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(11.4克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)之無水DMF(350毫升)溶液中。反應混合物於室溫下攪拌18小時。混合物以水(600毫升)稀釋且過濾。所得白色粉末在真空烘箱中乾燥，獲得8.44克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 193℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.58, 8.65, 7.37, 7.29, 5.82, 4.70, 4.54, 4.47, 3.76, 3.24; HRMS (FAB) m/z 407.0836 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 55.81; H, 4.71; N, 6.90; Cl, 8.58; S, 7.81。

製備例14.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將4-N,N-二甲基胺基吡啶(360毫克)、2,4,6-可力啶(6.5毫升)及甲烷磺醯氯(3.8毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例13，8.0克)之無水DMF(360毫升)溶液中，反應混合物於室溫下攪拌18小時。混合物以水(600毫升)稀釋且過濾。所得固體於真空烘箱中乾燥，獲得7.03克灰白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 192-193℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.48, 8.67, 7.55, 7.37, 5.14, 4.53, 4.46, 3.74, 3.24; HRMS (FAB) m/z 425.0480 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 53.38; H, 4.37; N, 6.66; Cl, 15.77; S, 7.69。

製備例15.

2-呋喃甲醯溴

在0℃(內溫)下，於1小時內將溴(6.5毫升)滴加於含2-乙醯基呋喃(11.0克)之二噁烷/Et_2O(1/2，60毫升)溶液中。在使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。添加飽和氯化胺溶液(70毫升)。移除有機層且以乙醚(2×50毫升)萃取水層。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得棕色固體以管柱層析(己烷/CH_2Cl_2，70/30)純化，獲得7.996克黃色油狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.09, 7.66-7.64, 6.79-6.77, 4.65。

製備例16.

消旋-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇

在0℃(內溫)下，將含2-呋喃甲醯溴(製備例15，7.50克)之甲醇(40毫升)溶液滴加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(198毫升)中。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。接著滴加含硼氫化納(2.25克)之水(40毫升)溶液。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著以2 N HCl溶液(pH為3-4)終止反應。真空濃縮反應混合物，移除甲醇，接著倒入冰冷EtOAc(200毫升)/2 N NaOH(100毫升)中。移除有機層。水層以2 N NaOH溶液調整至pH為12，且以EtOAc(3×200毫升)萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得棕色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得2.06克棕色油狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.56, 6.39-6.37, 6.26-6.25, 5.15, 4.62-4.58, 2.77-2.66, 2.33; MS (ESI+) m/z 142 $(M+H)^+$。

製備例17.

(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇

裝置上頭攪拌器、回流冷凝器、溫度計及添加漏斗之250毫升圓底瓶中加入(R)-2-胺基-1-(2-呋喃基)乙醇(10克)及第三丁氧化鉀(10.6克)。在使溫度維持在50℃以下之速率下加入無水DMF。反應加熱至80℃(內溫)，於添加漏斗中加入碳酸二甲酯(50毫升)，且將液體滴加於反應中。當碳酸二甲酯滴加完成後，將溫度上升至回流(約100℃)且維持約12小時。反應混合物冷卻至60℃以下，倒入水(100毫升)中，且以乙酸異丙酯(100毫升)萃取。使層分離，且以額外之乙酸

異丙酯(2×100毫升)萃取。合併之有基層以水(100毫升)洗滌，且以硫酸鈉及鎂溶膠(magnesol)脫水10分鐘。經真空過濾移除固體，且有機層於真空中濃縮。所得油狀物自MTBE(2毫升/克)結晶，獲得10.25克(SR)-5-(2-呋喃基)-3-甲基-1,3-噁唑啉啶-2-酮。物理特徵：^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.46, 6.49, 6.39, 5.47, 3.78, 2.97。

裝置上頭攪拌器、回流冷凝器及氮氣輸入口之圓底瓶中加入(5R)-5-(2-呋喃基)-3-甲基-1,3-噁唑啉啶-2-酮(47.1克)。添加1 M KOH溶液(987毫升)，且使所得溶液於50℃下加熱。完全後於瓶中注入NaCl(310克)及MTBE(470毫升)。分離水層且以MTBE(470毫升)及CH_2Cl_2(23毫升)溶液進一步萃取二次。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得38.0克標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz)δ 7.52, 6.36, 6.24, 4.60, 2.71, 2.28; ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz)δ 157.0, 141.6, 110.1, 105.6, 65.2, 56.2, 35.9; $[\alpha]^{22}_D$ =+34°(EtOH, c=1.0)。

製備例18.

2-溴-1-(5-甲基-2-呋喃基)乙酮

在0℃(內溫)下，於1小時內將溴(5.1毫升)滴加於含2-乙醯基-5-甲基呋喃(11.0克)之二噁烷/Et_2O(1/2，60毫升)溶液中。使反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，再使其升溫至室溫，且攪拌18小時。使反應物冷卻至0℃(內溫)，且滴加額外之溴(1.53毫升)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。添加飽和氯化胺溶液(100毫升)。移除有機層且以Et_2O(2

×100毫升)萃取水層。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得棕色固體以管柱層析(己烷/CH_2Cl_2，70/30)純化，獲得黃色固體，其自EtOAc/己烷再結晶，獲得8.571克標題化合物。物理特徵：M.p. 60-63℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.60, 6.44, 4.58, 2.41。

製備例19.

2-(甲基胺基)-1-(5-甲基-2-呋喃基)乙醇

在0℃(內溫)下將含2-溴-1-(5-甲基-2-呋喃基)乙酮(製備例18，8.00克)之甲醇(100毫升)溶液滴加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(197毫升)。反應混合物在0℃攪拌30分鐘。接著添加含硼氫化鈉(2.23克)之水(40毫升)溶液。反應混合物在0℃下攪拌1.5小時，接著以2 N HCl溶液(pH為3-4)終止反應。真空濃縮反應混合物，移除甲醇，接著倒入冰冷EtOAc(200毫升)/2 N NaOH(100毫升)中。移除有機層。水層以2 N NaOH溶液調整至pH為12，且以EtOAc(3×200毫升)萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得黃色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得1.88克黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 40-45℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 6.11, 5.97-5.96, 5.05, 4.54-4.51, 2.72-2.65, 2.29, 2.22; MS (ESI+) m/z 156 $(M+H)^+$。

製備例20.

1-(3-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇

將三甲基銃碘(20.4克)及3-糠醛(8.65毫升)添加於含氫氧

化鉀(11.2克)及水(0.45毫升)之乙腈(150毫升)中。反應混合物加熱至60℃ 2.5小時。使反應混合物冷卻至室溫。過濾沉澱物，且真空濃縮濾液。所得粗環氧化物(10.747克)溶於甲醇(50毫升)中，且添加含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(100毫升)。反應混合物在室溫下攪拌3天，再加熱至回流30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮。所得棕色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得2.703克黃色油狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.56-7.55, 7.51, 6.44, 5.07, 4.58-4.55, 2.62-2.56, 2.30; MS (ESI+) m/z 142 $(M+H)^+$。

製備例21.

1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇

將氫氧化鉀(9.2克)及水(3.7毫升)添加於乙腈(125毫升)中。將苯并呋喃-2-甲醛(12.0克)溶於乙腈混合物中。添加三甲基銃碘(16.7克)，且使混合物在60℃下攪拌3小時。反應混合物冷卻至室溫且過濾。濾液以乙醚洗滌且過濾。重複該程序直到不再有KI沉澱出為止。真空濃縮所得粗環氧化物，且溶於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(410毫升)中。使混合物在室溫下攪拌18小時，接著真空濃縮成棕色油。該油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，89/10/1，79/20/1)純化，獲得3.0克灰白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 7.59, 7.53, 7.24, 6.47, 5.62, 4.77, 2.83, 2.32。

製備例22.

2-(甲基胺基)-1-噻吩-2-基乙醇

將噻吩-2-羧醛(8.5克)溶於乙腈(115毫升)中。添加三甲基銃碘(15.5克)、氫氧化鉀(8.5克)及水(3.4毫升)，且使混合物在60℃下攪拌3小時。反應混合物冷卻至室溫且過濾。重複該製程直到不再沉澱KI為止。所得粗環氧化物以真空濃縮且使用Kugelrohr蒸餾裝置蒸餾(0.8 Torr，烘箱溫度50℃)。將粗環氧化物溶於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(152毫升)中。混合物室溫下攪拌18小時，在真空濃縮成黃色油狀物。油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，89/10/1)純化，獲得靜置後固化之黃色油狀標題化合物。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38, 6.95, 5.62, 4.86, 3.34, 2.67,2.31。

製備例23.

2-(甲基胺基)-1-(1H-吡咯-2-基)乙醇

將2-氯-1-(1H-吡咯-2-基)乙醇(Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; Ritieni, A. 合成(Synthesis), 1990, 212-213) (2.04克)溶於甲醇(60毫升)中，且在0℃下滴加含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(71毫升)。反應混合物在0℃下攪拌1小時，接著使之升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌18小時，再冷卻至0℃。滴加含硼氫化鈉(0.806克)之水(40毫升)。反應混合物在0℃下攪拌1小時，再使之升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌4小時，且真空濃縮移除甲醇。加水(50毫升)且以乙酸乙酯(4×100毫升)萃取水層。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。所得棕色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，

95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得1.458克黃色油狀標題化合物。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 6.61-6.59, 5.91-5.86, 5.01, 4.60-4.57, 2.73-2.68, 2.64-2.60, 2.30。

製備例24.

2-(甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醇

將2-氯-1-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醇(Croce, P. D.; Ferraccioli, R.; Ritieni, A. 合成(Synthesis), 1990, 212-213)(2.05克)溶於甲醇(40毫升)中，且在0℃下滴加含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(65毫升)。反應混合物在0℃下攪拌1小時，接著使之升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌18小時，再冷卻至0℃。滴加含硼氫化鈉(0.738克)之水(40毫升)。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，再使之升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌18小時，且添加額外0.738克(19.5毫莫耳)之硼氫化鈉，且使反應混合物在室溫下攪拌18小時。反應以1 N HCl溶液終止反應，再真空濃縮移除甲醇。水層以2 N NaOH溶液調整至pH為12，且以CH_2Cl_2(4×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)，過濾且真空濃縮。所得黃色油狀物自乙酸乙酯結晶，獲得0.772克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 64-66℃；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 6.63-6.62, 5.90- 5.86, 5.00, 4.62-4.59, 3.59, 2.81-2.68, 2.32; MS (ESI+) m/z 155 $(M+H)^+$。

製備例25.

2-(甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇

將氫氧化鉀(5.83克)及水(0.23毫升)添加於乙腈(125毫升)中。再添加三甲基硫碘(10.6克)及4(5)-咪唑羧醛(5.00克)。反應混合物加熱至60℃ 3小時。使反應混合物冷卻至室溫且過濾。將濾液添加於函2.0 M甲基胺之甲醇(250毫升)溶液。反應混合物在室溫下攪拌18小時。真空濃縮反應混合物。所得棕色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得0.145克黃色油狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.44, 6.91, 4.54-4.49, 3.60, 2.72-2.58, 2.30; MS (ESI+) m/z 156 $(M+H)^+$。

製備例26.

2-(甲基胺基)-1-(1-三苯基甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇

合併氫化鈉(1.18克，60%油分散液)及DMSO(20毫升)，且在70℃下加熱1.5小時。反應混合物冷卻至室溫且添加THF(20毫升)。使反應混合物冷卻至0℃且添加含三甲基銃碘(6.04克)之DMSO(25毫升)。使反應混合物升溫至室溫且添加4-(N-三苯基甲基)咪唑羧醛(Bernabe, M.; Burger, A. J. Med. Chem., 1971, 14, 883-885)。反應混合物在室溫下攪拌1小時，再到入冷水(200毫升)/Et_2O(100毫升)中。過濾所得淡黃色固體，且添加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(150毫升)中。反應混合物在室溫下攪拌18小時，再真空濃縮。所得黃色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化。所得固體分散於乙酸乙酯中，獲得0.288克白色固態標題化合物。M.p. 169-171℃；^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.43-7.38, 7.27, 7.09-7.07, 6.70, 4.98, 4.54-4.51, 2.75-2.71, 2.61-2.56, 2.29; MS (ESI+) m/z 384 $(M+H)^+$。

製備例27.

1-(3a,7a-二氫-1H-吲哚-3-基)-2-(甲基胺基)乙醇

在0℃下，將2-溴-1-(1H-吲哚-3-基)乙酮(Guella, G.; Mancini, I.; N'Diaye, I.; Pietra, F. Helv. Chim. Acta., 1994, 77, 1999-2006)(3.50克)添加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(55毫升)中。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，且使之升溫至室溫。使反應混合物再室溫下攪拌1小時。使反應混合物冷卻至0℃且添加硼氫化鈉(0.461克)。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，接著在室溫下攪拌18小時。添加額外50毫升之甲醇，且使反應混合物加熱至45℃1小時。1小時後，添加額外之硼氫化鈉(0.461克)且在45℃下持續加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫且加水。真空濃縮混合物移除甲醇。水層以CH_2Cl_2(4×10毫升)萃取。真空濃縮合併之有機層。所得橘色固體以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5)純化，獲得1.002克褐色固態1-(1H-吲哚-3-基)-2-(甲基胺基)乙酮。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.96 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 189 $(M+H)^+$。

將1-(1H-吲哚-3-基)-2-(甲基胺基)乙酮(1.00克)溶於乙醇(120毫升)及H_2O(30毫升)中，且於冰浴中冷卻。添加硼氫化鈉(0.402克)且使反應混合物升溫至室溫。反應混合物在室

溫下攪拌4小時。再使反應混合物於冰浴中冷卻，且添加額外0.402克硼氫化鈉。使反應混合物升溫至室溫且攪拌18小時。使反應混合物在冰浴中冷卻且添加丙酮(7毫升)。真空濃縮反應混合物，且於殘留物中添加H_2O(50毫升)。水層以2 N NaOH溶液調整至pH 12，再以CH_2Cl_2(4×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。將所得淡黃色固體分散於乙酸乙酯中，獲得0.415克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 117-120℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.88, 7.63-7.61, 7.35-7.33, 7.21-7.20, 7.07-7.03, 6.97-6.94, 4.93-4.90, 2.86-2.72, 2.36; MS (ESI+) m/z 191 $(M+H)^+$。

製備例28.

2-溴-1-(2,5-二甲基-3-呋喃基)乙酮

將3-乙醯基-2,5-二甲基呋喃(13.3毫升)溶於1/2二噁烷/Et_2O(600毫升)中，且冷卻至0℃。於1小時內滴加溴(16.0克)。反應混合物在0℃攪拌1小時，再使其冷卻至室溫。反應混合物在室溫下攪拌18小時。反應混合物冷卻至0℃，且添加額外1.0毫升之溴。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。反應混合物以飽和氯化銨溶液(100毫升)終止反應。移除有機層且以Et_2O(2×100毫升)萃取水層。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得棕色油狀固體以管柱層析(己烷/CH_2Cl_2，70/30)純化，獲得14.23克不純之黃色油狀固體，其自己烷再結晶，獲得7.52克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 56-58℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ

6.49, 4.54, 2.50, 2.08; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 187.2, 159.3, 150.5, 118.9, 105.6, 33.2, 14.4, 13.2;

製備例29.

1-(2,5-二甲基-3-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇

將2-溴-1-(2,5-二甲基-3-呋喃基)乙酮(7.30克)溶於甲醇(80毫升)中，且在0℃下滴加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(168毫升)中。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，再滴加含硼氫化鈉(1.91克)之水(40毫升)。反應混合物在0℃下攪拌1.5小時，再使之升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌18小時。添加額外0.636克硼氫化鈉，且持續攪拌3小時。反應以1 N HCl溶液終止反應，且真空濃縮移除甲醇。殘留物倒入冷卻2 N NaOH(100毫升)/乙酸乙酯(200毫升)中。移除有機層且以乙酸乙酯(3×200毫升)萃取水層。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得黃色油狀物以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化。所得淡黃色固體自乙酸乙酯再結晶，獲得2.406克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 76-77℃；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 5.93, 4.82, 4.47-4.43, 2.64-2.54, 2.46-2.42, 2.32, 2.16; MS (ESI+) m/z 170 $(M+H)^+$。

製備例30.

1-(3a,7a-二氫-1-苯并噻吩-3-基)-2-(甲基胺基)乙醇

將氫氧化鉀(3.11克)及水(0.12毫升)添加於乙腈(50毫升)中。再添加三甲基銃碘(5.65克)及噻嗯-3-羧醛(4.50克)。反應混合物加熱至60℃4小時。使反應混合物冷卻至室溫且以

Et_2O(25毫升)稀釋。過濾沉澱物且真空濃縮濾液。將所得粗環氧化物(6.20克)溶於甲醇(40毫升)中，且添加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(100毫升)中。反應混合物在室溫下攪拌3天。真空濃縮反應混合物。所得棕色油以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得1.753克黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 98-102℃；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.98-7.90, 7.51, 7.60, 7.40-7.33, 5.43, 5.04, 2.80, 2.34; MS (ESI+) m/z 208 $(M+H)^+$。

製備例31.

2-(甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)乙醇

將氫氧化鉀(3.18克)及水(0.13毫升)添加於乙腈(50毫升)中。再添加三甲基銃碘(5.78克)及1-甲基吲哚-2-羧醛(4.50克)。反應混合物加熱至60℃ 3小時。使反應混合物冷卻至室溫且以Et_2O(25毫升)稀釋。過濾沉澱物且真空濃縮濾液。將所得粗環氧化物(5.50克)溶於甲醇(30毫升)中，且添加於含2.0 M甲基胺之甲醇溶液(100毫升)中。反應混合物在室溫下攪拌3天，且加熱至回流2小時。使反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮。所得棕色油以管柱層析($CHCl_3$/甲醇，95/5，90/10；$CHCl_3$/甲醇/NH_4OH，90/10/1)純化，獲得0.100克黃色固態不純標題化合物。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.49, 7.41, 7.12-7.09, 7.00-6.97, 6.35, 5.36, 4.89-4.85, 3.76, 2.93-2.84, 2.36; MS (ESI+) m/z 205 $(M+H)^+$。

製備例32.

5-(2-溴-1-羥基乙基)噻吩-2-腈

於含2-乙醯基-5-氰基噻吩(1.5克)之20毫升對-二噁烷/乙醚(1：2，v/v)加入溴(0.5毫升)。2小時後，添加冰水(30毫升)。以過濾收集固態沉澱物且以水洗滌，獲得1.4克白色固體。使濾液靜置隔夜，獲得第二群0.86克白色產物，全部產量為2.26克5-(溴乙醯基)噻吩-2-腈。物理特徵：^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 8.16, 8.11, 4.94; MS (ESI-) m/z 230 $(M-H)^-$。

將$NaBH_4$(5毫升水中含0.46克)添加於冷卻至-10℃之含5-(溴乙醯基)-噻吩-2-腈(1.85克)之甲醛(50毫升)懸浮液中。10分鐘後，添加48%HBr水溶液將pH調整為3。反應混合物濃縮至約25毫升，再添加水(30毫升)。混合物以二氯甲烷(3×40毫升)萃取。合併有機相，以食鹽水洗滌且以$MgSO_4$脫水。移除溶劑獲得1.6克橘色油狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 7.86, 7.23, 6.67, 5.17, 3.81, 3.68; MS (ESI-) m/z 232 $(M-H)^-$。

製備例33.

5-(1-羥基-2-(甲基胺基)乙基)噻吩-2-腈

將甲基胺溶液(甲醇中2.0 M，80毫升)添加於含5-(2-溴-1-羥基乙基)噻吩-2-腈(製備例32，1.6克)之甲醇(20毫升)溶液中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，再濃縮至接近乾燥。將殘留物溶於甲醇(20毫升)中，且以樹脂(2克BioRad AG® 50w-x2，氫形式，強酸陽離子)處理4小時。以過濾收集固體且以大量甲醇洗滌。樹脂以10%NH_4OH/MeOH(100毫升)洗滌，且濃縮溶液。粗產物以快速層析(矽膠，1%NH_4OH/10% MeOH/89%CH_2Cl_2)純化，獲得0.80克白色固態標題化合物。

物理特徵：^{1}H NMR (DMSO-d_6)δ 7.81, 7.13, 6.13, 4.93, 2.72, 2.33; MS (ESI+) m/z 183 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 183.0600 $(M+H)^+$。

製備例34.

2-氯-1-(1,3-噻唑-2-基)乙酮

將2-(三甲基矽烷基)噻唑(4.83克)溶於CH_2Cl_2(40毫升)中，且冷卻至0℃。劇烈攪拌下以注射滴加氯乙醯基氯(5.1毫升)。4小時後，添加飽和$NaHCO_3$水溶液，直到溶液為中性pH，且以CH_2Cl_2萃取所得混合物。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得4.27克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.90-7.88, 7.65-7.64, 4.83。

製備例35.

2-(甲基胺基)-1-(1,3-噻唑-2-基)乙醇

將2-氯-1-(1,3-噻唑-2-基)乙酮(製備例34，0.6克)溶於甲醇(4毫升)中，且冷卻至0℃。使含硼氫化鈉(0.3克)之甲醇(4毫升)攪拌1小時，再滴加於酮中。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，再於室溫下攪拌1.5小時。添加HCl(1 N)直到pH為4為止，接著添加飽和$NaHCO_3$水溶液，直到中性pH為止。所得混合物以CH_2Cl_2萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得無色油狀物。將所得油狀物、甲基胺(甲醇中2.0 M，30.0毫升)及NaI(45毫克)置於密封管中，且在60℃下加熱16小時。溶液經濃縮且以色譜儀(2毫米矽膠，99/1至90/10 CH_2Cl_2/MeOH)純化，獲得0.223克灰白色固態標題

化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.81- 7.80, 7.74-7.73, 6.95, 5.15-5.11, 3.33, 3.14-3.09, 2.58; MS (ESI+) m/z 159 $(M+H)^+$。

製備例36.

1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-溴乙酮

將2-(三甲基矽烷基)苯并噻唑(2.0克，如Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61, 3637-3648中所述)溶於CH_2Cl_2(31毫升)中。滴加含溴乙醯溴化物(1.7毫升)之CH_2Cl_2(17毫升)，且攪拌3小時。混合物再以飽和$NaHCO_3$水溶液中和且以CH_2Cl_2萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.21, 8.03-8.01, 7.64-7.57, 4.86。

製備例37

1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇

將1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-溴乙酮(製備例36，2.0克)溶於甲醇(10毫升)中，且冷卻至0℃。將硼氫化鈉(0.55克)添加於甲醇(10毫升)中，攪拌30分鐘，在滴加於酮溶液中。30分鐘後，以1 N HCl終止反應，乙飽和$NaHCO_3$水溶液中和且以CH_2Cl_2萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物溶於甲醇(5毫升)中，冷卻至0℃且滴加含甲基胺(甲醇中2.0 M，49毫升)。混合物在室溫下攪拌2小時再濃縮。所得油狀物以管柱層析(CH_2Cl_2至90/10 CH_2Cl_2/甲醇)純化，獲得0.289克糊狀固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 8.16-8.14, 8.00-7.98, 7.56-7.54,

7.49-7.45, 5.35-5.31, 3.52-3.49, 3.33-3.27, 2.54; MS (ESI+) m/z 209 $(M+H)^+$。

製備例38.

(甲基(三苯甲基)胺基)乙醛

將三乙胺(9.3毫升)添加於含2-甲基胺基乙醇(5.0克)及三苯基甲基氯(18.6克)之CH_2Cl_2(150毫升)中，且使溶液在室溫下攪拌2小時。真空移除溶劑且將殘留物溶於EtOAc(200毫升)中。溶液以水(100毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌，經過濾且濃縮。殘留物在矽膠上以20%EtOAc/庚烷層析，獲得18.7克白色固態2-[甲基(三苯甲基)胺基]乙醇。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.14, 4.56, 3.65, 2.12, 1.99。

將含DMSO(1.47毫升)之CH_2Cl_2(60毫升)溶液冷卻至-78℃，且於10分鐘內滴加草醯氯。滴加含2-三苯甲基甲基胺基乙醇(3.0克)之CH_2Cl_2(10毫升)溶液，且使所得混合物攪拌15分鐘。添加三乙胺(6.6毫升)，且使混合物升溫至室溫。加水使反應混合物終止反應，且在以CH_2Cl_2(100毫升)稀釋。有機相以水及食鹽水洗滌，經脫水(Na_2SO_4)、過濾且濃縮。殘留物分散於乙醚中，獲得定量產量之白色固態標題化合物。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.44-7.15, 4.55, 3.66-3.62, 2.11, 1.99。

製備例39.

2-(甲基胺基)-1-(1H-吡唑-5-基)乙醇二鹽酸鹽

將氫化鈉(5.38克，礦物油中60%分散液)於30分鐘內添加

於含吡唑(6.10克)之無水DMF(50毫升)冷卻(5℃)溶液中。所得懸浮液再攪拌30分鐘，且於10分鐘內滴加2-(三甲基矽烷基)乙氧基-甲基氯(19毫升)。所得混合物於室溫下攪拌3小時。加水使反應混合物終止反應再以EtOAc(200毫升)萃取。有機層以水(3×100毫升)及食鹽水(100毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得透明油狀1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63-7.55, 6.32, 5.43, 3.54, 0.88, -0.05。

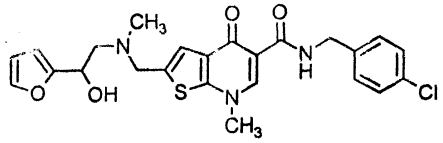
將n-BuLi(2.5 M溶液，1.8毫升)滴加於含1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(0.80克)之THF/乙醚(50毫升，3/2)冷卻(-78℃)溶液中。30分鐘後，添加含(甲基(三苯甲基)胺基)乙醛(製備例38，1.27克)之THF/乙醚(5毫升，3/2)溶液。反應混合物在-78℃下攪拌1小時，再使之升溫至室溫。添加飽和NH_4Cl水溶液及滴加水終止反應。所得懸浮液以EtOAc(2×100毫升)萃取。合併之有機層以水(100毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水(Na_2SO_4)、過濾且濃縮。殘留物在矽膠上，以20%EtOAc/正庚烷層析純化，獲得0.7克白色固態2-(甲基(三苯甲基)胺基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)乙醇。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.58-7.49, 7.45-7.43, 7.36-7.32, 7.24-7.21, 6.21, 5.76, 5.56-5.46, 5.22-5.20, 3.50-3.45, 2.90-2.80, 2.15, 2.09-1.98, 0.74-0.70, 0.00。

將含4 N HCl之二㗁烷(20毫升)溶液添加於含2-(甲基(三苯甲基)胺基)-1-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡

唑-5-基)乙醇(0.7克)之MeOH(20毫升)溶液中，且使混合物回流隔夜。冷卻至室溫後，真空蒸發移除溶劑，且將殘留物懸浮於EtOAc中。以過濾收集所得固體，以熱EtOAc洗滌且真空乾燥，獲得0.23克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 9.26, 8.83, 7.77, 6.36, 5.04, 3.25-3.09, 2.58。

實例1.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

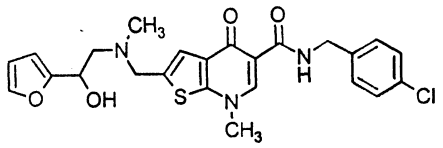


將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.250克)懸浮於DMF(14毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.23毫升)及1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，0.231克)。反應混合物加熱至90℃2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(50毫升)中。過濾所得灰白色固體，且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，99/1)純化，獲得0.173克淡白色固體標題化合物。物理特徵：M.p. 161-166℃; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.41-7.31, 6.40-6.39, 6.29-6.28, 5.30, 4.75, 4.55, 3.93, 3.83, 2.81-2.71, 2.27; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 164.9, 153.8, 150.6, 144.7, 142.4, 137.3, 132.8, 131.5, 128.9,

128.7, 122.0, 115.8, 110.3, 107.2, 63.8, 60.9, 57.2, 43.2, 42.6, 41.9; MS (ESI+) m/z 486 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 59.00; H, 5.04; N, 8.58; Cl, 7.28; S, 6.57。

實例2.

(+)-N-(4-氯苄基)-2-((((R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

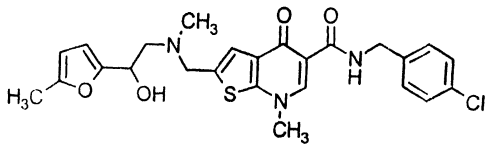


將消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(實例1)於30℃之管柱溫度下製備性的溶於5×50公分之Chiralcel OD-H管柱(Chiral Technologies)上。移動相為50%異丙醇/50%庚烷(v/v)，流速為70毫升/分鐘。高峰係以250 nm UV偵測。將487毫克樣品注入10毫升50% IPA/50%$CHCl_3$(v/v)中。分離出更慢溶離之對映體，接著以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，99/1)進一步純化。所得淡黃色固體自甲醇再結晶，獲得0.124克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 159-162℃; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.56, 7.41-7.31, 6.40-6.39, 6.30-6.29, 5.30, 4.76-4.72, 4.55, 3.93, 3.83, 2.81-2.72, 2.27; MS (ESI+) m/z 486 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 486.1266 $(M+H)^+$; $[\alpha]^{25}_D$=+16 (c 0.74, methylene chloride)。分析實測值：C, 57.74; H, 5.25; N, 8.47;

Cl, 7.03; S, 6.36。

實例3.

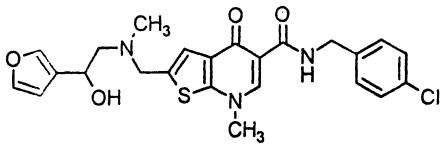
消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)懸浮於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.46毫升)及2-(甲基胺基)-1-(5-甲基-2-呋喃基)乙醇(製備例19，0.407克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100毫升)中。過濾所得淡黃色固體，且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，99/1)純化，獲得0.561克淡黃色固體，自乙腈再結晶，獲得0.527克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 137-140℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.41-7.31, 6.14-6.13, 5.99-5.98, 5.20, 4.68-4.63, 4.55, 3.93, 3.86, 2.79-2.68, 2.27, 2.17; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 165.0, 152.2, 151.9, 150.6, 148.4, 144.7, 138.1, 137.3, 132.7, 131.5, 128.9, 128.6, 121.7, 115.7, 108.2, 106.1, 63.8, 61.0, 57.2, 43.1, 42.5, 41.8, 13.6; MS (ESI+) m/z 500 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 500.1422 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 59.28; H, 5.44; N, 8.69; Cl, 6.89; S, 6.21。

實例4.

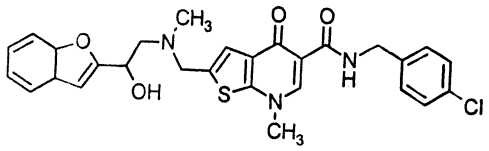
消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(3-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將1-(3-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例20，0.370克)溶於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.46毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100毫升)中。過濾所得灰白色固體，且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，99/1，98/2)純化，獲得0.457克淡黃色固體，其自乙酸乙酯再結晶，獲得0.400克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 151-153℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.58-7.55, 7.41-7.32, 6.45, 5.03, 4.74-4.70, 4.55, 3.94, 3.86, 2.70-2.59, 2.29; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 164.9, 150.5, 144.7, 143.4, 139.4, 137.9, 137.3, 132.8, 131.5, 128.9, 128.6, 125.9, 121.7, 115.8, 108.4, 63.6, 62.9, 57.3, 43.2, 42.6, 41.9; MS (ESI+) m/z 486 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 486.1257 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 59.23; H, 4.99; N, 8.59; Cl, 7.19; S, 6.46。

實例5.

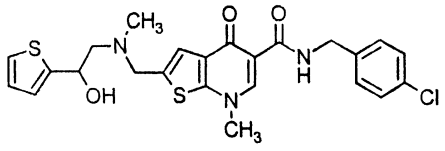
消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.5克)、1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例21，0.5克)及N,N-二異丙基乙胺(0.91毫升)添加於二甲基甲醯胺(28毫升)中。使混合物在90℃下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100毫升)中。形成灰白色沉澱物且過濾。使沉澱物吸收於矽膠上，且以管柱層析($MeOH/CH_2Cl_2$，1%)純化，獲得白色固體。粗物質自乙醇再結晶，獲得0.36克白色固態所需產物。物理特徵：M.p. 212-214℃；^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.65, 7.59, 7.41, 7.38, 7.35, 6.77, 5.60, 4.53, 3.81, 3.68, 2.94, 2.76, 2.33; HRMS (FAB) m/z 536.1406 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 62.57; H, 4.88; N, 7.80; Cl, 6.62; S, 5.95。

實例6.

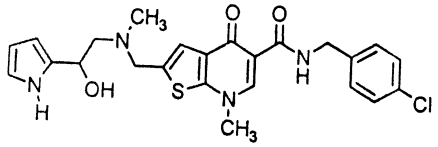
消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-噻吩-2-基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.5克)、2-(甲基胺基)-1-噻吩-2-基乙醇(製備例22，0.41克)及N,N-二異丙基乙胺(0.91毫升)添加於二甲基甲醯胺(28毫升)中。使混合物在90℃下攪拌2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100毫升)中。形成灰白色沉澱物且過濾。使沉澱物吸收於矽膠上，且以管柱層析(MeOH/CH_2Cl_2，3%)純化，獲得0.51克黃色發泡體標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.70, 7.39, 7.35, 7.32, 6.97, 5.60, 4.54, 3.93, 3.87, 2.70, 2.31; MS (ESI+) m/z 502 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 57.20; H, 4.97; N, 8.30; Cl, 7.01; S, 12.54。

實例7.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡咯-2-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

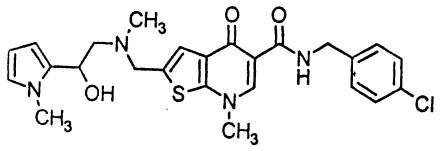


將2-(甲基胺基)-1-(1H-吡咯-2-基)乙醇(製備例23，0.541克)溶於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.46毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100

毫升)中。所得褐色固體經過濾且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇；99/1，98/2)純化。所得灰白色固體自乙腈再結晶，獲得0.297克灰白色固態標題化合物。物理特徵；M.p. 169-172℃(分解)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.63-10.60, 8.70, 7.41-7.31, 6.63-6.61, 5.92-5.90, 4.94, 4.76-4.71, 4.55, 3.97, 3.84, 2.78-2.64, 2.08；^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 172.9, 164.9, 150.4, 144.6, 137.8, 137.3, 132.8, 131.6, 131.4, 128.9, 128.7, 121.8, 117.4, 115.8, 108.4, 104.6, 64.2, 63.1, 58.7, 57.3, 43.1, 42.6, 42.1; MS (ESI+) m/z 485 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 485.1427 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 59.20; H, 5.26; N, 11.48; Cl, 7.21; S, 6.48。

實例8.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

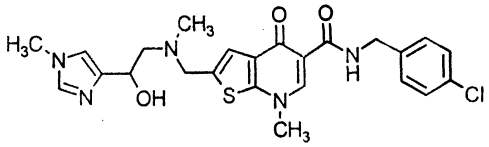


將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)懸浮於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.46毫升)及2-(甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醇(製備例24，0.404克)。反應混合物加熱至90℃ 1小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100毫升)中。所得褐色固體經過濾且以管柱層析

(CH_2Cl_2/甲醇；99/1)純化，獲得0.443克淡黃色固體，其自甲醇再結晶，接著自乙酸乙酯再結晶，獲得0.322克灰白色固體標題化合物。物理特徵；M.p. 140-145℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.41-7.33, 6.63-6.62, 5.91-5.90, 4.55, 3.94, 3.90-3.82, 3.58, 2.83-2.73, 2.30; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 164.9, 150.5, 148.4, 144.7, 138.1, 137.3, 132.8, 131.5, 131.4, 128.9, 128.6, 123.4, 121.7, 115.8, 106.8, 106.0, 62.0, 61.2, 57.4, 43.1, 42.5, 42.0, 34.1; MS (ESI+) m/z 499 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 499.1584 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 59.94; H, 5.56; N, 10.94; Cl, 6.94; S, 6.25。

實例9.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

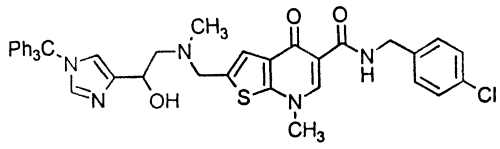


將2-(甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇(製備例25，0.145克)溶於DMF(12毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.18毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.200克)。反應混合物加熱至90℃ 1小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(40毫升)中並在冷凍櫃中貯存1小時。所得灰白色固體經過濾且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇；98/2)純化，獲得0.091

克黃色膠體狀固體，其自乙酸乙酯再結晶，接著自乙腈再結晶，獲得0.044克淡黃色固體標題化合物。物理特徵；M.p. 124-130℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.70, 7.45, 7.41-7.31, 6.93, 4.79, 4.68-4.64, 4.55, 3.95, 3.86, 3.60, 2.77-2.64, 2.30; MS (ESI+) m/z 500 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 56.05; H, 5.40; N, 13.59; Cl, 6.92; S, 6.22。

製備例40

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-三苯基甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

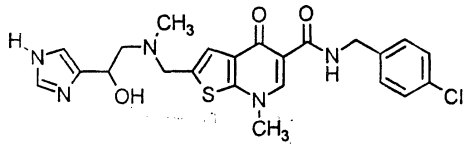


將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.200克)懸浮於DMF(11毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.11毫升)及2-(甲基胺基)-1-(1-三苯基甲基-1H-咪唑-4-基)乙醇(製備例26，0.242克)。反應混合物加熱至90℃2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(30毫升)中。所得灰白色固體經過濾且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇；98/2，96/4)純化，獲得0.268克淡黃色固體標題化合物。物理特徵；M.p. 105-112℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.69, 7.41-7.28, 7.08-7.06, 6.76, 4.90, 4.69-4.65, 4.55, 3.87, 3.82-3.78, 2.84-2.80, 2.69-2.64, 2.27; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 165.0, 150.5, 144.5,

142.3, 138.6, 137.3, 132.7, 131.6, 129.8, 128.9, 128.6, 128.0, 121.4, 118.5, 115.7, 65.1, 62.8, 57.3, 43.1, 42.5, 42.0; MS (ESI+) m/z 728 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 68.61; H, 5.34; N, 9.45。

實例10.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

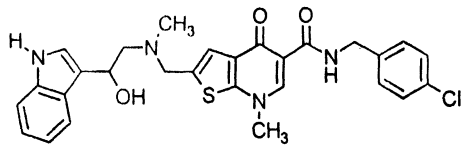


將消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-三苯基甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例40，0.243克)溶於THF(10毫升)中，且滴加含1.0 M HCl之Et_2O溶液(0.37毫升)。反應混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加甲醇(2毫升)，接著添加含1.0 M HCl之Et_2O溶液(0.37毫升)。在室溫下持續攪拌1小時，且添加甲醇之鹽酸(1毫升)。反應混合物在室溫下攪拌1小時，再加熱至50℃ 6小時。使反應混合物冷卻至室溫。過濾沉澱之淡黃色固體，且溶於水中，且以2 N NaOH溶液將溶液之pH調整為8。所得黃色經過濾，且自乙腈再結晶，獲得0.101克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 164-169℃; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.87, 10.62, 8.70, 7.52, 7.41-7.31, 6.88, 4.89, 4.75, 4.55, 3.94, 3.85, 2.80-2.68,

2.29; MS (ESI+) m/z 486 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 56.46; H, 5.02; N, 14.24; Cl, 7.36; S, 6.55。

實例11.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

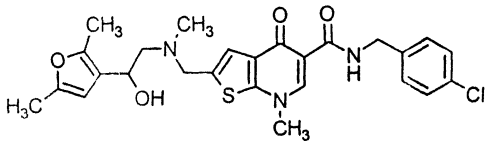


將N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)懸浮於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.34毫升)及1-(3a,7a-二氫-1H-吲哚-3-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例27，0.375克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(60毫升)中。所得棕白色固體經過濾且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇；99/1，98/2)純化。所得黃色膠體狀固體自乙酸乙酯再結晶，獲得0.245克淡黃色固體標題化合物。物理特徵；M.p. 120-123℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.86, 10.62, 8.69, 7.53-7.51, 7.41-7.31, 7.22-7.21, 7.03-6.99, 6.88-6.85, 5.07-5.03, 4.85, 4.55, 3.90, 3.88, 2.85-2.81, 2.36; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 171.2, 165.0, 150.6, 144.6, 137.3, 136.5, 132.8, 131.5, 128.9, 128.7, 125.7, 122.3, 121.6, 119.7, 119.3, 116.5, 115.7, 111.3, 64.4, 63.4, 60.4, 57.3, 43.1, 42.6, 42.1, 21.1, 14.2; MS (ESI+) m/z 535 $(M+H)^+$。分

析實測值:C, 61.85; H, 5.41; N, 9.61; Cl, 6.12; S, 5.53。

實例12.

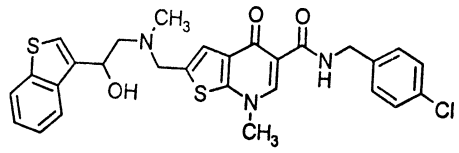
消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2,5-二甲基-3-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將1-(2,5-二甲基-3-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例29，0.333克)溶於於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.34毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)。反應混合物加熱至90℃ 1小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(100毫升)中。過濾所得灰白色固體，且自乙腈再結晶，獲得0.550克棕色固體，其自甲醇再結晶，獲得0.337淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 167-172℃; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.41-7.31, 5.91, 4.75, 4.61-4.57, 4.55, 3.97, 3.83, 2.67-2.62, 2.54-2.46, 2.27, 2.17, 2.15; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 164.9, 150.6, 150.1, 146.9, 144.7, 137.3, 132.8, 131.5, 128.9, 128.7, 121.8, 119.6, 115.8, 104.4, 63.3, 62.5, 57.2, 43.2, 42.6, 41.8, 13.4, 11.8; MS (ESI+) m/z 515 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 60.35; H, 5.47; N, 8.14。

實例13.

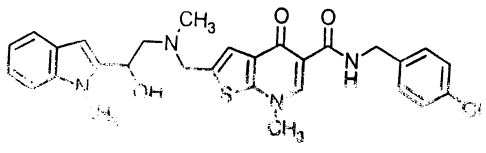
消旋-2-(((2-(1-苯并噻吩-3-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將1-(3a,7a-二氫-1-苯并噻唑-3-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例30，0.408克)溶於於DMF(30毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.34毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.500克)。反應混合物加熱至90℃ 1小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(60毫升)中。過濾所得褐色固體，且自DMF/H_2O再結晶，獲得0.468克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 213-219℃(分解); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.67, 7.95-7.93, 7.81, 7.57, 7.41-7.33, 7.28-7.21, 5.39, 5.17-5.13, 4.55, 3.87, 3.84, 2.89-2.73, 2.39; MS (ESI+) m/z 552 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 60.75; H, 4.75; N, 7.60; Cl, 6.46; S, 11.62。

實例14.

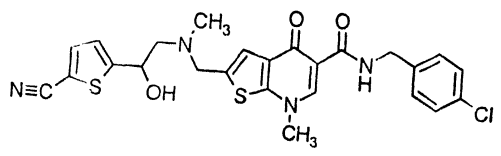
消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將2-(甲基胺基)-1-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)乙醇(製備例31，0.100克)溶於於DMF(10毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.085毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.156克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(25毫升)中。過濾所得褐色固體，且以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，99/1)純化，獲得0.086克淡黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 128-132℃(分解)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.65, 7.47-7.45, 7.41-7.33, 7.12-7.08, 7.00-6.97, 6.35, 5.35, 5.03-4.99, 4.55, 3.91-3.83, 3.72, 3.71, 2.95-2.83, 2.37; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 164.9, 150.5, 144.6, 138.9, 137.9, 137.3, 132.8, 131.5, 128.9, 128.7, 127.2, 121.8, 120.7, 119.6, 115.8, 109.0, 99.3, 63.1, 61.3, 57.4, 43.0, 42.6, 42.3, 30.0; MS (ESI+) m/z 549 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 549.1710 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 62.79; H, 5.49; N, 9.96; Cl, 6.38; S, 5.84。

製備例15.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-氰基噻吩-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

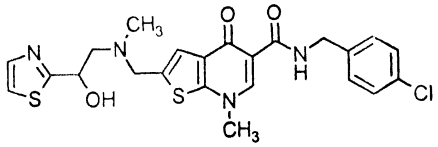


將5-(1-羥基-2-(甲基胺基)乙基)噻吩-2-腈(製備例33，

0.182克)溶於於DMF(15毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.17毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.250克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(30毫升)中，且以CH_2Cl_2(4×25毫升)萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且真空濃縮。所得橘色油狀物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，99/1)純化。所得淡黃色固體自乙酸乙酯再結晶，獲得0.117克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 155-160℃(分解); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.71, 7.85, 7.41-7.33, 7.15, 6.13, 5.07, 4.55, 3.94, 3.89, 2.72-2.70, 2.32; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 173.0, 164.8, 154.1, 150.5, 144.8, 137.4, 137.3, 136.8, 132.8, 131.5, 128.9, 128.7, 123.3, 122.3, 115.9, 114.3, 108.6, 66.4, 64.4, 57.3, 43.2, 42.6, 41.9; MS (ESI+) m/z 527 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 56.73; H, 4.44; N, 10.54; Cl, 6.75; S, 12.03。

實例16.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1,3-噻唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

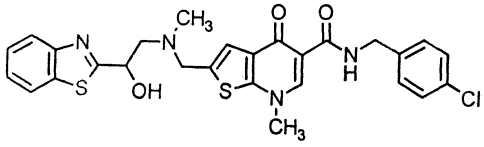


使N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.08克)、DMF(2毫升)及

N,N-二異丙基乙胺(0.11毫升)與4埃分子篩(0.100克)攪拌1小時，接著添加2-(甲基胺基)-1-(1,3-噻唑-2-基)乙醇(製備例35，0.050克)。使混合物在85℃下攪拌3小時。添加飽和NH_4Cl水溶液。混合物以CH_2Cl_2萃取。合併之有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。粗產物自乙腈再結晶，獲得0.059克灰白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 129-133℃; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.70, 7.73-7.72, 7.64-7.63, 7.41-7.39, 7.35-7.33, 7.33-7.31, 6.21-6.19, 5.12-5.02, 4.55-4.53, 3.93, 3.89, 2.94-2.90, 2.79-2.75, 2.34; MS (ESI+) m/z 503 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 503.0983 $(M+H)^+$。

實例17

消旋-2-(((2-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

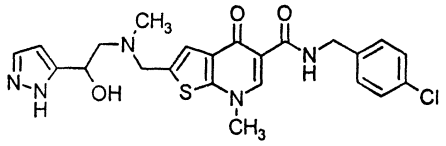


使N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.20克)、DMF(5毫升)及N,N-二異丙基乙胺(0.24毫升)與4埃分子篩(0.200克)攪拌1小時，接著添加1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例37，0.12克)。使混合物在80℃下攪拌3小時。加水且以CH_2Cl_2萃取。合併有機層，經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。粗產物以色譜儀純化，獲得0.053克灰白色固態標題化合

物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.66, 8.09-8.07, 7.93-7.91, 7.46-7.31, 6.45-6.44, 5.16, 4.55-4.53, 3.89, 3.73, 3.02-2.98, 2.92-2.87, 2.38; ^{13}C NMR ($CDCl_3$)δ 174.5, 173.4, 165.3, 53.5, 150.9, 145.1, 137.7, 137.6, 135.0, 133.2, 131.9, 129.3, 129.0, 126.5, 125.4, 123.2, 122.5, 122.2, 116.2, 69.2, 62.8, 57.7, 43.5, 43.0, 42.5; MS (ESI+) m/z 553 $(M+H)^+$; HRMS (FAB) m/z 553.1141 $(M+H)^+$。

實例18.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

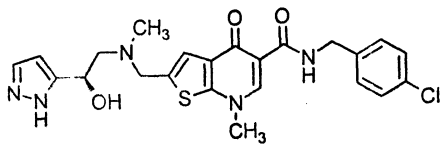


使含2-(甲基胺基)-1-(1H-吡唑-5-基)乙醇二鹽酸鹽(製備例39，0.12克)、KI(0.02克)、三乙胺(0.16毫升)及3埃分子篩之無水DMF(15毫升)混合物攪拌2小時。添加N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.19克)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。以過濾移除分子篩，且以EtOAc(100毫升)稀釋濾液。溶液以水(3×50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水(Na_2SO_4)且濃縮。粗產物以色譜儀(1000微轉，以CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_3水溶液，90/9/1)純化，接著自EtOAc再結晶，獲得0.07克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 177.5-178.6

℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 12.53, 10.62, 8.70, 7.41-7.71, 6.16, 4.82, 4.54, 3.94, 3.89-3.73, 2.72, 2.30; ^{13}C NMR (DMSO-d_6)δ 174.2, 166.7, 152.8, 147.4, 142.1, 140.9, 133.7, 132.9, 131.4, 130.7, 122.3, 116.6, 104.3, 65.3, 58.6, 45.1, 44.5, 43.7, 42.8, 42.8, 42.6; MS (ESI+) m/z 486 $(M+H)^{+}$；分析實測值:C, 56.60; H, 5.03; N, 14.33。

實例19.

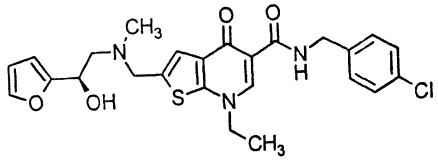
N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(實例18，0.15克)以製備用HPLC(5×25公分Chiralpak AD管柱，90毫升/分鐘，0.2%DEA/乙醇，λ=230 nM)分離，且合併含較慢溶離異構物之餾份且濃縮。粗產物自甲醇/EtOAc再結晶，獲得65毫克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 177.3-178.8℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 12.53, 10.62, 8.70, 7.41-7.71, 6.16, 4.82, 4.54, 3.94, 3.89-3.73, 2.72, 2.30; ^{13}C NMR (DMSO-d_6)δ 174.2, 166.7, 152.8, 147.4, 142.1, 140.9, 133.7, 132.9, 131.4, 130.7, 122.3, 116.6, 104.3, 65.3, 58.6, 45.1, 44.5, 43.7, 42.8, 42.8, 42.6。

實例20.

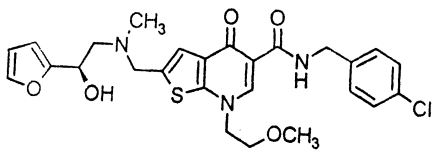
N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N,N-二異丙基乙胺(0.22毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，250毫克)及(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，178毫克)之DMF(14毫升)溶液中。使混合物在90℃下攪拌1小時，接著使之冷卻至室溫。真空濃縮混合物且使所得固體自甲醇再結晶，獲得140毫克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 123-127℃; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.72, 7.56, 7.37, 7.30, 6.39, 6.28, 5.30, 4.75, 4.54, 4.28, 3.83, 2.76, 2.27, 1.43; HRMS (FAB) m/z 500.1396 $(M+H)^+$。

實例21.

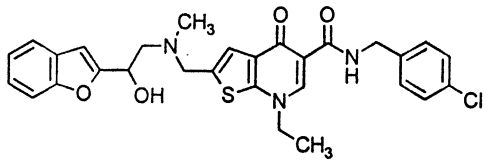
N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N,N-二異丙基乙胺(0.203毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，250毫克)及(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，165毫克)之DMF(14毫升)溶液中。使混合物在90℃下攪拌1小時，接著使之冷卻至室溫。真空濃縮混合物，且粗產物以層析(以1%MeOH/$CHCl_3$溶離)純化，獲得142毫克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 121-122℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.58, 8.63, 7.56, 7.36, 7.29, 6.39, 6.29, 5.29, 4.75, 4.54, 4.43, 3.82, 3.73, 3.25, 2.76, 2.27。

實例22.

消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

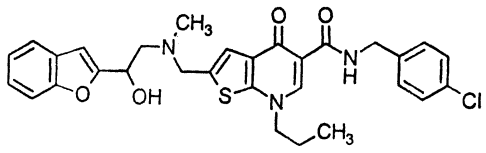


將N,N-二異丙基乙胺(0.22毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，250毫克)及1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例21，240毫克)之DMF(14毫升)溶液中。使混合物在90℃下攪拌1小時，接著使之冷卻至室溫。真空濃縮混合物且使粗產物自甲醇再結晶，獲得272毫克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 142-145℃；^{1}H NMR (300

MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.67, 7.61, 7.54, 7.36, 7.29, 7.23, 6.77, 5.60, 4.90, 4.54, 4.02, 3.87, 2.83, 2.32, 1.30。分析實測值:C, 62.96; H, 5.08; N, 7.66; Cl, 6.53; S, 5.78。

實例23.

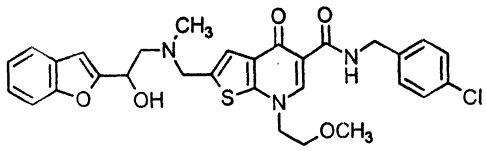
消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N,N-二異丙基乙胺(0.213毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，250毫克)及1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例21，230毫克)之DMF(14毫升)溶液中。使混合物在90℃下攪拌1小時，接著使之冷卻至室溫。真空濃縮混合物且使粗產物自甲醇再結晶，獲得226毫克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 132-133℃; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.66, 7.58, 7.45, 7.36, 7.29, 7.23, 6.77, 5.61, 4.95, 4.54, 4.05, 3.81, 2.93, 2.32, 1.70, 0.81。分析實測值:C, 62.96; H, 5.08; N, 7.66; Cl, 6.53; S, 5.78。

實例24.

消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N,N-二異丙基乙胺(0.203毫升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，250毫克)及1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)-乙醇(製備例21，220毫克)之DMF(14毫升)溶液中。使混合物在90℃下攪拌2小時，接著使之冷卻至室溫。真空濃縮混合物且以乙酸乙酯分散，獲得206毫克灰白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 133-140℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.59, 7.58, 7.46, 7.36, 7.29, 7.23, 6.77, 5.61, 4.95, 4.54, 4.25, 3.82, 3.61, 3.20, 2.89, 2.32; HRMS (FAB) m/z 580.1678 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 61.74; H, 5.13; N, 7.13; Cl, 6.05; S, 5.42。

製備例41.

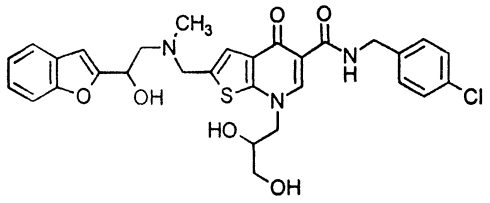
消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(260毫克)及3埃分子篩(100毫克)添加於含2-(氯甲基)-N-((4-氯苄基)甲基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-4,7-二氫-4-氧代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例3，336毫克)及1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例21，133毫克)之DMF(3.0毫升)溶液中。將反應混合物置於60℃之搖晃段上17小時。蒸發溶劑，殘留物在矽膠

上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化。粗產物自EtOAc再結晶，獲得192毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.58, 8.64, 7.59, 7.47, 7.39, 7.35, 7.29, 7.22, 6.77, 5.59, 4.90, 4.53, 4.41, 4.13, 4.05, 3.84, 3.68, 2.93, 2.79, 2.33, 1.29, 1.21; 分析實測值:C, 62.13; H, 5.60; N, 6.40。

實例25.

消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2,3-二羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-N-(4-氯苄基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例41，127毫克)溶於THF(3毫升)中，且添加65%過氯酸(0.2毫升)。反應混合物在50℃下攪拌1小時，接著倒入飽和$NaHCO_3$溶液中。混合物以EtOAc(100毫升)萃取，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化。粗產物分散於EtOAc上，獲得74毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.55, 8.57, 7.58, 7.47, 7.39, 7.34, 7.31, 7.23, 6.76, 5.60, 5.28, 4.92,

4.53, 4.01, 3.83, 3.43, 3.32, 2.91, 2.79, 2.32; HRMS (FAB) m/z 596.1625 $(M+H)^+$。

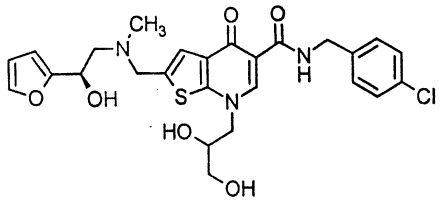
製備例42.

N-(4-氯苄基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)--4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(230毫克)及3埃分子篩(100毫克)添加於含2-(氯甲基)-N-((4-氯苄基)甲基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-4,7-二氫-4-氧代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例3，200毫克)及(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，100毫克)之DMF(3.0毫升)溶液中。將反應混合物置於60℃之搖晃段上17小時。蒸發溶劑，殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化，獲得145毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.58, 8.68, 7.55, 7.39, 7.34, 7.28, 6.38, 6.28, 5.26, 4.73, 4.53, 4.44, 4.27, 4.13, 3.81, 3.76, 2.77, 2.68, 1.33, 1.09; 分析實測值:C, 59.31; H, 5.59; N, 7.11。

實例26.

N-(4-氯苄基)-7-(2,3-二羥基丙基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N-(4-氯苄基)-7-((2,2-二甲基-1,3-二噁茂烷-4-基)甲基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)--4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例42，100毫克)溶於THF(10毫升)中，且添加65%過氯酸(0.2毫升)。反應混合物在室溫下攪拌6小時，接著倒入飽和$NaHCO_3$溶液中。混合物以EtOAc(100毫升)萃取，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化，獲得56毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.51, 8.60, 7.55, 7.39, 7.33, 7.29, 6.38, 6.28, 5.31, 5.29, 4.98, 4.74, 4.53, 4.31, 4.12, 3.86, 3.80, 3.49, 3.38, 2.77, 2.66; HRMS (FAB) m/z 546.1463 $(M+H)^+$。

製備例43.

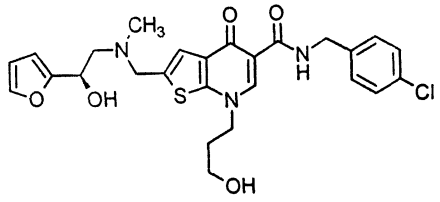
N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(225毫克)及3埃分子篩(100毫克)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例5，200毫克)及(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，100毫克)之DMF(2.0毫升)溶液中。將反應混合物置於60℃之搖晃段上17小時。蒸發溶劑，殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化，獲得177毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.57, 8.68, 7.55, 7.39,

7.33, 7.29, 6.38, 6.28, 5.27, 4.73, 4.53, 4.48, 4.34, 3.82, 3.68, 3.38, 2.77, 2.27, 2.10, 1.62, 1.55, 1.17; HRMS (FAB) m/z 614.2105 $(M+H)^+$。

實例27.

N-(4-氯苄基)-2-(((()2R)-2-(呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(3-羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例43，112毫克)溶於THF(10毫升)中，且添加含65%過氯酸(0.2毫升)之水(0.2毫升)。反應混合物在22℃下攪拌7小時，接著倒入飽和$NaHCO_3$溶液中。混合物以EtOAc(150毫升)萃取，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化，所得粗產物自EtOAc/乙醚再結晶，獲得57毫克標題化合物。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.57, 8.68, 7.55, 7.39, 7.34, 7.29, 6.38, 6.28, 5.29, 4.76, 4.54, 4.30, 3.81, 3.45, 2.75, 2.27, 1.97; HRMS (FAB) m/z 530.1533 $(M+H)^+$。

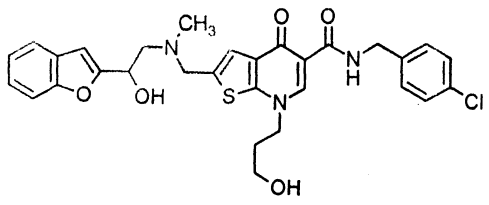
製備例44.

消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(245毫克)及3埃分子篩(100毫克)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例5，315毫克)及1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例20，143毫克)之DMF(2.0毫升)溶液中。將反應混合物置於60℃之搖晃段上8小時。蒸發溶劑，殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化，獲得156毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.55, 8.65, 7.58, 7.45, 7.39, 7.33, 7.29, 7.22, 6.77, 5.60, 4.89, 4.53, 4.44, 4.18, 4.05, 3.83, 3.63, 3.33, 2.93, 2.80, 2.32, 1.97, 1.51, 1.35; HRMS m/z 664.2278 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 63.06; H, 5.79; N, 6.26。

實例28.

消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(3-羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

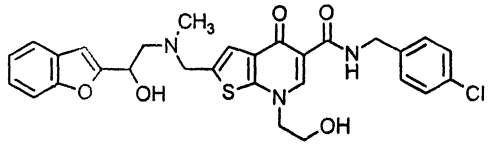


將消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺

基)甲基)-N-(4-氯苄基)-4-氧代-7-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例44，100毫克)溶於THF(5毫升)中，且添加含65%過氯酸(0.2毫升)之水(0.2毫升)。反應混合物在50℃下攪拌1小時，接著倒入飽和$NaHCO_3$溶液中。混合物以EtOAc(150毫升)萃取，有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。殘留物在矽膠上以5% MeOH/CH_2Cl_2層析純化，粗產物自EtOAc/乙醚再結晶，獲得87毫克白色結晶標題化合物。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.53, 8.63, 7.59, 7.46, 7.39, 7.34, 7.29, 7.22, 6.77, 5.60, 4.89, 4.72, 4.53, 4.14, 4.03, 3.83, 3.39, 2.92, 2.81, 2.32, 1.86; HRMS (FAB) m/z 580.1669 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 61.74; H, 4.85; N, 7.02。

實例29.

消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將碳酸銫(260毫克)及3埃分子篩(100毫克)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例8，315毫克)及1-(1-苯并呋喃-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例20，133毫克)之DMF(3.0毫升)溶液中。將反應混合物置於60℃之搖晃段上17小時。

蒸發溶劑，殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2層析純化，獲得158毫克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.55, 8.58, 7.59, 7.47, 7.39, 7.33, 7.29, 6.77, 5.59, 5.09, 4.90, 4.54, 4.10, 4.00, 3.83, 3.66, 2.91, 2.81, 2.31, 1.09； HRMS m/z 566.1514 $(M+H)^+$。

製備例45.

消旋-5-(4,5-二甲基-2-呋喃)-3-甲基-1,3-噁唑啉啶-2-酮

將含二甲基胺基甲酸第三丁酯(7.6克)及四甲基乙二胺(13.4毫升)之THF(200毫升)溶液冷卻至-70℃，且添加第二丁基鋰(環己烷中1.3 M，49.6毫升)，且使溫度維持在-65℃以下。使混合物在-70℃下攪拌1.25小時。添加含4,5-二甲基呋喃基甲醛(5.0克)之THF(20毫升)溶液，且使溫度維持在-65℃以下且持續攪拌2小時。使混合物升溫至0℃，以冰浴冷卻且以NH_4Cl(100毫升)終止反應。混合物以乙醚(300毫升)稀釋。分離水層且乙醚(2×100毫升)萃取。合併之有機層以飽和NH_4Cl水溶液(2×50毫升)洗滌，接著以食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)且濃縮。殘留物溶於THF(100毫升)中，且添加氫化鈉(礦物油中60%分散液，3.23克)。使混合物在室溫下攪拌18小時，以冰浴冷卻且以飽和NH_4Cl水溶液(100毫升)終止反應。混合物以乙醚(200毫升)萃取。有機層以飽和NH_4Cl水溶液(100毫升)洗滌，接著以食鹽水(100毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)且濃縮。粗產物以管柱層析(庚烷/EtOAc，4/1；1/1)純化，獲得3.46克棕色油狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 6.44, 5.46, 3.78,

3.64, 2.80, 2.19, 1.90; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)δ 157.4, 148.8, 147.6, 115.1, 113.8, 67.4, 49.6, 30.9, 11.5, 9.8。分析實測值:C, 61.29; H, 6.87; N, 7.35。

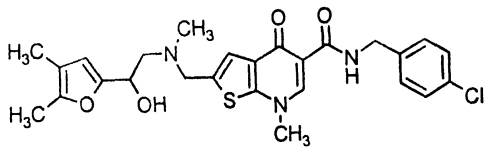
製備例46.

消旋-1-(4,5-二甲基-2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇

使含消旋-5-(4,5-二甲基-2-呋喃)-3-甲基-1,3-噁唑啉啶-2-酮(製備例45，3.23克)、乙醇(10毫升)及1 M氫氧化鉀水溶液(58毫升)之混合物加熱至60℃ 7小時。使混合物冷卻至室溫，以NaCl飽和且以乙醚(4×100毫升)萃取。將合併之有機層濃縮至100毫升，且以飽和NH_4Cl水溶液(6×50毫升)萃取。合併之有機層以固態氫氧化鈉調整至pH為10。且以乙醚(5×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水(K_2CO_3/Na_2SO_4)且濃縮。殘留物溶於乙醚中，經矽藻土過濾且濃縮。粗產物於-10℃下自己烷/EtOAc(10/1)結晶，獲得1.04克黃色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 59.5-60℃; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 6.00, 5.16, 4.47, 2.69, 2.64, 2.28, 2.14, 1.86; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 151.8, 143.2, 111.7, 106.7, 62.9, 54.1, 33.8, 9.0, 7.5; MS (ESI+) m/z 170 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 63.63; H, 8.78; N, 8.01。

實例30.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(4,5-二甲基-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將消旋-1-(4,5-二甲基-2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例46，0.169克)溶於DMF(15毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.17毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.191克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(50毫升)中，且以EtOAc(3×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水(Na_2SO_4)且真空濃縮。粗產物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，50/1；33/1)純化，獲得0.201克白色固態標題化合物。物理特徵；M.p. 166-167℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.70, 7.41-7.33, 7.31, 6.03, 5.13, 4.61, 4.55, 3.94, 3.84, 3.78, 2.74, 2.68, 2.27, 2.11, 1.87; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 172.3, 164.8, 154.0, 150.8, 145.7, 145.5, 140.1, 139.0, 131.7, 130.9, 129.5, 128.7, 120.4, 114.6, 114.2, 109.6, 64.8, 61.5, 56.6, 43.1, 42.6, 41.7, 11.5, 10.0; MS (ESI+) m/z 514 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 60.76; H, 5.58; N, 8.22; Cl, 6.85; S, 6.23。

製備例47.

消旋-3-甲基-5-(5-苯基-2-呋喃基)-1,3-噁唑啉啶-2-酮

將含二甲基胺基甲酸第三丁酯(5.47克)及四甲基乙二胺(9.6毫升)之THF(160毫升)溶液冷卻至-70℃，且添加第二丁基鋰(環己烷中1.3 M，35.7毫升)，且使溫度維持在-65℃以

下。使混合物在-70℃下攪拌1.25小時。添加含5-苯基呋喃基甲醛(5.0克)之THF(20毫升)溶液，且使溫度維持在-65℃以下且持續攪拌2小時。使混合物升溫至0℃，以冰浴冷卻且以NH_4Cl(100毫升)終止反應。混合物以乙醚(300毫升)稀釋。分離水層且乙醚(2×100毫升)萃取。合併之有機層以飽和NH_4Cl水溶液(2×50毫升)洗滌，接著以食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)且濃縮。殘留物溶於THF(100毫升)中，且添加氫化鈉(礦物油中60%分散液，2.32克)。使混合物在室溫下攪拌18小時，以冰浴冷卻且以飽和NH_4Cl水溶液(100毫升)終止反應。混合物以乙醚(200毫升)萃取。有機層以飽和NH_4Cl水溶液(100毫升)洗滌，接著以食鹽水(100毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)且濃縮。粗產物以管柱層析(庚烷/EtOAc，4/1；1/1)純化，獲得3.48克褐色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 97-99℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.73, 7.45, 7.33, 7.00, 6.81, 5.65, 3.88, 3.82, 2.86; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6)δ 158.1, 155.6, 149.4, 130.5, 129.1, 128.4, 124.4, 112.6, 106.2, 68.2, 50.9, 31.5; MS (CI) m/z 244 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 69.04; H, 5.49; N, 5.74。

製備例48.

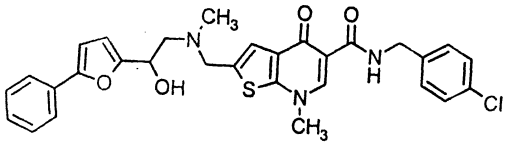
消旋-2-(甲基胺基)-1-(5-苯基-2-呋喃基)乙醇

使含消旋-3-甲基-5-(5-苯基-2-呋喃基)-1,3-噁唑啉啶-2-酮(製備例47，2.43克)、乙醇(20毫升)及1 M氫氧化鉀水溶液(35毫升)之混合物加熱至50℃ 7小時。使混合物冷卻至室溫，以NaCl飽和且以乙醚(4×100毫升)萃取。將合併之有機

層濃縮至100毫升，且以飽和NH_4Cl水溶液(6×50毫升)萃取。合併之有機層以固態氫氧化鈉調整至pH為10。且以乙醚(5×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水(K_2CO_3/Na_2SO_4)且濃縮。粗產物自乙醚再結晶，獲得1.56克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 75-76℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.67, 7.41, 7.27, 6.86, 6.38, 5.42, 4.66, 2.84-2.76, 2.32; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 155.4, 153.8, 131.1, 129.0, 127.7, 124.1, 108.9, 106.0, 65.8, 55.9, 36.3; MS (ESI+) m/z 218 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 71.54; H, 6.96; N, 6.40。

實例31.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-苯基-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

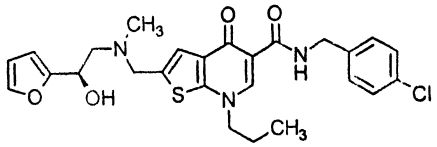


將消旋-2-(甲基胺基)-1-(5-苯基-2-呋喃基)乙醇(製備例48，0.217克)溶於DMF(15毫升)中，且添加N,N-二異丙基乙胺(0.17毫升)及N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.191克)。反應混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒入水(50毫升)中，且以EtOAc(3×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水(Na_2SO_4)且真空濃縮。粗產物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，100/1；50/1)純化，且自EtOAc/CH_2Cl_2/乙醚

再結晶，獲得0.217克白色固態標題化合物。物理特徵；M.p. 177-178℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.61, 8.51, 7.53, 7.42-7.28, 7.17, 6.88, 6.41, 5.40, 4.75, 4.55, 3.85, 3.77, 3.68, 2.94, 2.70, 2.34; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ 170.9, 163.4, 155.6, 150.6, 149.4, 143.9, 138.9, 137.7, 130.4, 129.4, 128.1, 127.7, 127.4, 126.0, 121.9, 119.0, 113.3, 107.8, 105.3, 63.7, 60.0, 55.5, 41.8, 41.4, 40.4; MS (ESI+) m/z 562 $(M+H)^+$。分析實測值:C, 63.93; H, 5.13; N, 7.47; Cl, 6.29; S, 5.66。

實例32.

N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-氧代-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



使N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例12，0.25克)、(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，0.17克)及N,N-二異丙基乙胺(0.21毫升)之DMF(14毫升)混合物在90℃下加熱1小時。使反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮。粗產物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，97/3)純化，且分散於乙醚中，獲得0.24克灰白色粉末狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.60, 8.69, 7.56, 7.43-7.26, 6.39, 6.29, 5.70, 4.73, 4.55, 4.22, 3.81, 2.74, 2.29, 1.85, 0.89; HRMS (ESI) m/z

514.1588 $(M+H)^+$。

製備例49.

5-(5-氯-2-呋喃基)-3-甲基-1,3-噁唑啉啶-2-酮

使含二甲基胺基甲酸第三丁酯(7.2克)及N,N,N',N'-四甲基乙二胺(12.7毫升)之THF(210毫升)混合物冷卻至-70℃。滴加第二丁基鋰(環己烷中1.4 M，43.7毫升)，且使反應溫度維持在-65℃以下。使反應在-70℃下攪拌1.5小時。滴加含5-氯-2-糠醛(5.0克)之THF(20毫升)溶液，且使反應溫度維持在-65℃以下。使混合物在-70℃攪拌1小時。使混合物升溫至0℃，再以飽和NH_4Cl溶液(125毫升)終止反應，同時以冰浴冷卻。混合物以乙醚(300毫升)稀釋。水層以乙醚(2×100毫升)萃取。合併之有機層以飽和NH_4Cl水溶液(2×50毫升)洗滌，接著以食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)且濃縮。所得油狀物溶於THF(115毫升)中，且添加氫化鈉(礦物油中60%分散液，3.1克)。使混合物在室溫下攪拌18小時，以冰浴冷卻且以飽和NH_4Cl水溶液(100毫升)終止反應混合物之反應。混合物以乙醚(200毫升)稀釋。有機層以飽和NH_4Cl水溶液(100毫升)洗滌，接著以食鹽水(100毫升)洗滌，經脫水($MgSO_4$)且真空濃縮。粗產物以管柱層析(EtOAc/庚烷，1/1)純化，獲得1.9克琥珀色油狀標題化合物。物理特徵：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 6.80, 6.55, 5.56, 3.81, 3.69, 2.81。

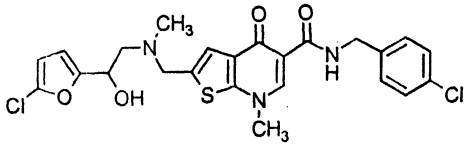
製備例50.

1-(5-氯-2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇

將5-(5-氯-2-呋喃基)-3-甲基-1,3-噁唑啉啶-2-酮(製備例49，2.0克)溶於乙醇(20毫升)中，且添加1 M KOH水溶液(35毫升)。混合物加熱至回流4小時。使反應冷卻至室溫，添加NaCl，且以乙醚萃取反應混合物。真空濃縮有機層至體積100毫升，且以飽和NH_4Cl水溶液(6×50毫升)萃取。合併之有機層以固態NaOH調整至pH為10，接著以乙醚(5×100毫升)萃取。合併之有機層經脫水(Na_2SO_4)且濃縮，獲得棕色結晶固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 6.35, 4.54, 2.69, 2.28。

實例33.

N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-氯-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



使N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.16克)、1-(5-氯-2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例50，0.15克)及N,N-二異丙基乙胺(0.15毫升)之DMF(12毫升)混合物加熱至90℃ 2小時。使反應混合物冷卻至室溫且以水(20毫升)稀釋。懸浮液經過濾且所得固體自甲醇再結晶，獲得0.11克灰白色粉末狀標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ 10.62, 8.70, 7.45-7.27, 6.41, 5.44, 4.68, 4.53, 4.11, 3.92, 3.81, 3.18,

2.85-2.60, 2.27。分析實測值:C, 55.19; H, 4.53; N, 8.01; Cl, 13.33; S, 6.10。

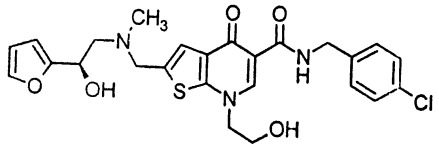
製備例51.

N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(260毫克)及3埃分子篩(100毫克)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例7，315毫克)及(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，133毫克)之DMF(3.0毫升)溶液中。將反應混合物置於60℃之搖晃段上17小時。蒸發溶劑，殘留物在矽膠上以5%MeOH/CH_2Cl_2之管柱層析純化，獲得標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.56, 8.71, 7.56, 7.40-7.29, 6.39, 6.28, 5.28, 4.74, 4.58, 4.45, 3.96, 3.78, 3.34, 3.30, 2.76, 2.50, 2.26, 1.53, 1.38, 1.27。分析實測值:C, 59.76; H, 5.80; N, 6.95。

實例34.

N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將62%過氯酸溶液(100微升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-氧代-7-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例51，120毫克)之THF(5毫升)溶液中。反應混合物在22℃下攪拌1小時。混合物以EtOAc(150毫升)稀釋，且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮，獲得79毫克標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.6, 8.62, 7.56, 7.40, 7.38, 7.29, 6.39, 6.28, 5.28, 5.15, 4.74, 4.55, 4.28, 3.86-3.76, 3.33, 2.76, 2.27; MS (CI) m/z 516 $(M+H)^+$; HRMS (ESI) m/z 516.1368 $(M+H)^+$。

製備例52.

N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(2-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將碳酸銫(3.25克)添加於含N-(4-氯苄基)-4-羥基-2-(羥基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(3.5克，如美國專利第6,239,142號中所述般製備)及2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)四氫-2H-吡喃(2.1克)之DMF(12毫升)溶液中。混合物在100℃下加熱6小時。蒸發溶劑，殘留物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，

5.61; N, 5.36。

製備例53.

N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(2-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將2,4,6-可力啶(1.6毫升)及4-N,N-二甲基胺基吡啶(20毫克)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(羥基甲基)-4-氧代-7-(2-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例52，2.62克)之THF(15毫升)懸浮液中。添加甲烷磺醯氯(0.78毫升)，且使反應在50℃下加熱1小時。蒸發溶劑且經殘留物溶於氯仿中。有機層以水洗滌，經脫水($MgSO_4$)且濃縮。粗產物以管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，95/5)純化，接著自EtOAc結晶，獲得1.8克褐色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.54, 8.70, 7.55, 7.40-7.33, 5.14, 4.53, 4.47, 4.39, 3.86, 3.61-3.46, 3.37, 3.33, 3.22, 1.49-1.31。分析實測值:C, 55.65; H, 5.19; N, 5.11。

製備例54.

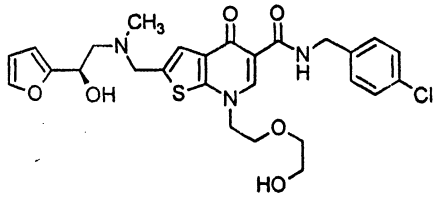
N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-氧代-7-(2-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺

將二異丙基乙胺(192微升)及3埃分子篩(100毫克)添加於含N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-4-氧代-7-(2-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例53，270毫克)及(1R)-1-(2-呋喃基)-2-(甲基胺基)乙醇(製備例17，141毫克)之DMF(2.5毫升)溶液中。將反應

混合物在室溫下置於搖晃段上17小時。蒸發溶劑，殘留物在矽膠上管柱層析(CH_2Cl_2/甲醇，95/5)純化，獲得標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.54, 8.64, 7.95, 7.56, 7.39, 7.33, 7.29, 6.39, 6.28, 5.28, 4.73, 4.53, 4.41, 3.83, 3.61, 3.54, 3.51, 3.39, 3.25, 2.89, 2.77, 2.73, 2.27, 1.30; MS (CI) m/z 644 $(M+H)^+$。HRMS (ESI) m/z 644.2198 $(M+H)^+$。

實例35.

N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將62%過氯酸溶液(100微升)添加於含N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)甲基)-4-氧代-7-(2-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例54，200毫克)之THF(5毫升)溶液中。反應混合物在22℃下攪拌2小時。混合物以EtOAc(150毫升)稀釋，且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經脫水($MgSO_4$)、過濾且濃縮。粗產物以管柱層析(氯仿/甲醇，95/5)純化，獲得118毫克標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 10.6, 8.66, 7.56, 7.39, 7.34, 7.29, 6.38, 6.29, 5.29, 4.73, 4.59, 4.53, 4.41, 3.84, 3.80,

3.43, 3.33, 2.75, 2.27; MS (CI) m/z 560 $(M+H)^+$。分析實測值：C, 57.52; H, 5.65; N, 7.19。

製備例55.

2-(甲基(三苯甲基)胺基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-2-基)乙醇

將含1-三苯甲基咪唑(1.67克)之60毫升THF溶液冷卻至-78℃，且在氮氣下以n-BuLi溶液(己烷中2.5 M，2.15毫升)逐滴處理。所得混合物攪拌30分鐘，再添加含2-N-三苯甲基乙胺乙醛(1.0克)之THF(10毫升)溶液。反應混合物在-79℃下攪拌1小時，且使其升溫至室溫。混合物藉由滴加飽和NH_4Cl水溶液及水終止反應。所得懸浮液以EtOAc(2×100毫升)萃取。合併之有機層以水(100毫升)洗滌，接著以食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水(Na_2SO_4)、過濾且真空濃縮。殘留物以管柱層析(CH_2Cl_2/EtOAc；9/1)純化，獲得0.93克白色固態標題化合物。物理特徵：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ 7.38-6.99, 6.61, 4.28-4.24, 3.51, 3.30-3.24, 1.33。

製備例56.

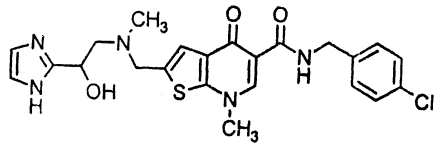
1-(1H-咪唑-2-基)-2-(甲基胺基)乙醇二鹽酸鹽

含2-(甲基(三苯甲基)胺基)-1-(1-三苯甲基-1H-咪唑-2-基)乙醇(製備例55，3.4克)之丙酮(70毫升)溶液以含4 N HCl之二噁烷溶液(5毫升)處理，且在室溫下攪拌4小時。減壓蒸發移除溶劑，且將殘留物懸浮在EtOAc中。以過濾收集所得固體，且以熱EtOAc洗滌，獲得0.92克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 176.4-177.3℃; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.65, 7.40, 5.42, 3.64-3.39, 2.61, ^{13}C NMR (DMSO-d_6)δ

146.2, 119.9, 61.4, 51.3, 33.2。

製備例36.

消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-咪唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺



將含消旋-2-(2-甲胺基-1-羥基乙基)咪唑二鹽酸鹽(製備例56，0.17克)、KI(0.02克)、三乙胺(0.27毫升)及3埃分子篩之無水DMF(15毫升)混合物攪拌2小時，且以N-(4-氯苄基)-2-(氯甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺(製備例1，0.3克)處理。所得混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。以過濾移除分子篩，濾液以EtOAc(100毫升)稀釋。混合物以水(3×50毫升)洗滌，接著以食鹽水(50毫升)洗滌，經脫水(Na_2SO_4)且真空濃縮。粗產物以放射層析再1000 μ轉子上，以CH_2Cl_2/甲醇/NH_3水溶液(90/9/1)溶離純化，接著自甲醇/EtOAc再結晶，獲得0.12克白色固態標題化合物。物理特徵：M.p. 177.9-179.5℃; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.93, 10.62, 8.70, 7.41-7.30, 6.90, 5.44, 4.79, 4.54, 3.94, 3.89-3.78, 2.87-2.72, 2.50, 2.29; ^{13}C NMR (DMSO-d_6)δ 170.5, 163.0, 149.1, 148.1, 143.7, 138.3, 137.2, 129.9, 129.2, 127.7, 126.9, 118.6, 112.9, 64.4, 60.4, 54.9, 41.4, 40.8, 39.9; MS (ESI+) m/z 486 $(M+H)^+$。

伍、中文發明摘要：

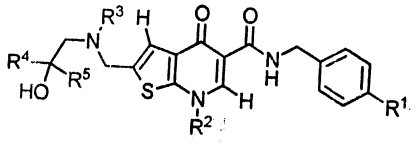
本發明係提供一種如本文中所述化學式之化合物，該化合物係用作抗病毒劑，尤其是用作抗皰疹族病毒之藥劑。

陸、英文發明摘要：

The present invention provides a compound of formula as described herein, which are useful as antiviral agents, in particular, as agents against viruses of the herpes family.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物，具對映體、非立體異構物或互變體異構物，或其醫藥接受性鹽，



I

其中

R^1為

(a) Cl，

(b) Br，

(c) F，或

(d) CN；

R^2為

(a) 視情況以一或多個OH或C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基，或

(b) $(CH_2)_mOCH_2CH_2OH$；

R^3為C_{1-2}烷基；

R^4為經由碳員子鍵結之具有1、2或3個選自O、S(O)m及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基，其中R^4係視情況融合於苯環或吡啶環上，且視情況以一或多個R^6取代；

其中W為不存在、H或C_{1-4}烷基；

R^5為

(a) H，或

(b) 視情況以OH取代之C_{1-2}烷基；

R^6為

(a) 鹵基，

(b) OCF_3，

(c) 氰基，

(d) 硝基，

(e) $CONR^7R^8$，

(f) NR^7R^8，

(g) C_{1-7}烷基，其係視情況部分不飽和，且視情況以一或多個R^9取代，

(h) $O(CH_2CH_2O)_nR^{10}$，

(i) OR^{10}，

(j) CO_2R^{10}，或

(k) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基；

R^7及R^8獨立為

(a) H，

(b) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基，

(c) 視情況以一或多個OR^{10}、苯基或鹵基取代基取代之C_{1-7}烷基，

(d) C_{3-8}環烷基，

(e) $(C=O)R^{11}$，或

(f) R^7及R^8與其所附接之氮一起形成het，其中het為具有1、2、3個選自由氧、硫或氮組成之雜原子之五-(5)或六-(6)員雜環，其中het係視情況以C_{1-4}烷基取代；

R^9為

(a) 氧代，

(b) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基，

(c) OR^{10}，

(d) $O(CH_2CH_2)OR^{10}$，

(e) SR^{10}，

(f) NR^7R^8，

(g) 鹵基，

(h) CO_2R^{10}，

(i) $CONR^{10}R^{10}$，或

(j) 視情況以OR^{10}取代之C_{3-8}環烷基；

R^{10}為

(a) H，

(b) C_{1-7}烷基，

(c) C_{3-8}環烷基，或

(d) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基；

R^{11}為

(a) C_{1-7}烷基，

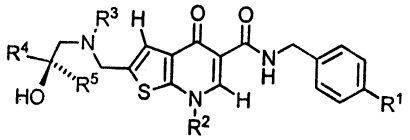
(b) C_{3-8}環烷基，或

(c) 視情況以鹵基、C_{1-7}烷基或C_{1-7}烷氧基取代之苯基，

n為1、2、3、4或5；且

m為1或2。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為式IA之化合物



IA.

3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^1為氯。

4. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^2為C_{1-3}烷基。

5. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^2為甲基。

6. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^2為以一或二個羥基取代之C_{1-3}烷基。

7. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^2為以C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷基。

8. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^2為$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$。

9. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^3為甲基。

10. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^3為乙基。

11. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^4為經碳原子鍵結之具有一(1)或二(2)個由O、S及N-W組成之族群之雜原子之五-(5)員雜芳基。

12. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中R^4係以R^6取代。

13. 如申請專利範圍第11項之化合物，其中R^4為2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩-2-基、1H-吡唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-2-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、或1H-吡唑-5-基。

14. 如申請專利範圍第13項之化合物，其中R^4為2-呋喃基。

15. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中R^4為5甲基-2-呋喃

基2,5-二甲基-3-呋喃基、5-苯基-2-呋喃基、5-氯-2-呋喃基、4,5-二甲基-2-呋喃基、或5-氰基噻吩-2-基。

16. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^4為經碳原子鍵結之具有一(1)或二(2)個由O、S及N-W組成之群組之雜原子之五-(5)員雜芳基，其中R^4與苯或吡啶環稠合。

17. 如申請專利範圍第16項之化合物，其中R^4為以R^6取代。

18. 如申請專利範圍第16項之化合物，其中R^4為苯并呋喃-2-基、苯并噻吩-3-基、1H-吲哚-3-基、1-甲基-1H-吲哚-2-基或1,3-苯并噻唑-2-基。

19. 如申請專利範圍第18項之化合物，其中R^4為苯并呋喃-2-基。

20. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中R^5為氫。

21. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中R^6為OH、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、氰基、硝基、OCF_3、NR^7R^8、苯基或$CONR^7R^8$。

22. 如申請專利範圍第17項之化合物，其中R^6為OH、鹵基、C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、氰基、硝基、OCF_3、NR^7R^8、苯基或$CONR^7R^8$。

23. 如申請專利範圍第21項之化合物，其中R^6為甲基。

24. 如申請專利範圍第22項之化合物，其中R^6為甲基。

25. 如申請專利範圍第21項之化合物，其中R^7及R^8與其所附接之氮一起形成het，其中het為嗎啉、哌啶、哌吡、或吡咯啉啶。

26. 如申請專利範圍第22項之化合物，其中R^7及R^8與其所附接

之氮一起形成het，其中het為嗎啉、哌啶、哌啡、或吡咯啉啶。

27. 一種包括如申請專利範圍第1項之化合物及醫藥可接受性載劑之醫藥組合物。

28. 一種治療受皰疹病毒感染之方法，包括對哺乳動物依其需求投予如申請專利範圍第1或2項之化合物。

29. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該皰疹病毒為單純皰疹病毒1型、單純皰疹病毒2型、帶狀皰疹病毒、人類細胞巨大型病毒、EB病毒(Epstein-Barr virus)、及人類皰疹病毒6、人類皰疹病毒7或人類皰疹病毒8。

30. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該皰疹病毒為人類細胞巨大型病毒。

31. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該皰疹病毒為帶狀皰疹病毒或EB病毒(Epstein-Barr virus)。

32. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該皰疹病毒為單純皰疹病毒1型或單純皰疹病毒2型。

33. 如申請專利範圍第28項之方法，其中如申請專利範圍第1項之化合物係經口、非經腸胃或局部投藥。

34. 如申請專利範圍第28項之方法，其中如申請專利範圍第1項化合物之量為約0.1至約300毫克/公斤體重。

35. 如申請專利範圍第28項之方法，其中如申請專利範圍第1項化合物之量為約1至約30毫克/公斤體重。

36. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該哺乳動物為人類。

37. 如申請專利範圍第28項之方法，其中該哺乳動物為動物。

38. 一種治療動脈硬化及再狹窄之方法，包括對哺乳動物依其需求投予如申請專利範圍第1或2項之化合物。

39. 一種抑制皰疹病毒DNA聚合物酶之方法，包括使聚合物酶與有效抑制量之如申請專利範圍第1項之化合物接觸。

40. 一種用於製造供治療或預防哺乳動物皰疹病毒感染之藥物之式I化合物或其醫藥可接受性鹽。

41. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為

(1) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(2) (+)-N-(4-氯苄基)-2-((((R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(3) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(5-甲基-2-呋喃基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(4) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(3-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(5) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(6) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-噻吩-2-基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并

[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(7) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡咯-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(8) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(9) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(10) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(11) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吲哚-3-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(12) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(2,5-二甲基-3-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(13) 消旋-2-(((2-(2-苯并噻吩-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(14) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1-甲基-1H-吲哚-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二

氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(15) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-氰基噻吩-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(16) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1,3-噻唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(17) 消旋-2-(((2-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(18) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(19) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-羥基-2-(1H-吡唑-5-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(20) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(21) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(22) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氫噻

吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(23) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(24) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2-甲氧基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(25) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2,3-二羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(26) N-(4-氯苄基)-7-(2,3-二羥基丙基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(27) N-(4-氯苄基)-2-(((2R)-2-(呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(3-羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(28) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(3-羥基丙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(29) 消旋-2-(((2-(1-苯并呋喃-2-基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-N-(4-氯苄基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(30) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(4,5-二甲基-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-

二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(31) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-苯基-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(32) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-4-氧代-7-丙基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(33) N-(4-氯苄基)-2-(((2-(5-氯-2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(34) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-羥基乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(35) N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-(2-呋喃基)-2-羥基乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，

(36) 消旋-N-(4-氯苄基)-2-(((2-羥基-2-(1H-咪唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，及其醫藥可接受性鹽。

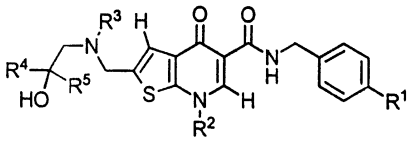
42. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為(+)-N-(4-氯苄基)-2-((((2R)-2-羥基-2-(1H-咪唑-2-基)乙基)(甲基)胺基)-甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氫噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧醯胺，及其醫藥可接受性鹽。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I