



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I640519 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 11 日

(21) 申請案號：101144601

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 28 日

(51) Int. Cl. : C07D417/12 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2011/11/29 美國

61/564,773

(71) 申請人：泰緯生命科技股份有限公司 (中華民國) TAIVEX THERAPEUTICS CORPORATION  
(TW)

臺北市松山區東興路 1 2 號 8 樓

(72) 發明人：黃建智 HUANG, JIANN JYH (TW)；莊士賢 CHUANG, SHIH HSIEN (TW)；李應宣 LEE, YING SHUANEDA (TW)；劉耀南 LAU, JOHNSON (US)；黃雨菱 HUANG, YU LING (TW)

(74) 代理人：蘇建太；林志鴻；蘇清澤

(56) 參考文獻：

EP 0955293A1

WO 2007/008541A2

WO 2009/140519A1

WO 2011/115998A2

Ajit Jadhav et al, "Quantitative Analyses of Aggregation, Autofluorescence, and Reactivity Artifacts in a Screen for Inhibitors of a Thiol Protease", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2010, 53:37-51.

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：10 共 230 頁

(54) 名稱

HEC1 活性調控因子及其調節方法

MODULATORS OF HEC1 ACTIVITY AND METHODS THEREFOR

(57) 摘要

本發明提供調節 Hec1/Nek2 之交互作用的各種化合物、組合物及方法，其中，本發明之化合物可阻斷 Hec1/Nek2 之交互作用因此可以適用於腫瘤性疾病之化療藥劑。

Compounds, compositions, and methods for modulation of Hec1/Nek2 interaction are provided. Compounds of the invention disrupt Hec1/Nek2 interaction, and may therefore be useful as chemotherapeutic agents for neoplastic disease.

指定代表圖：

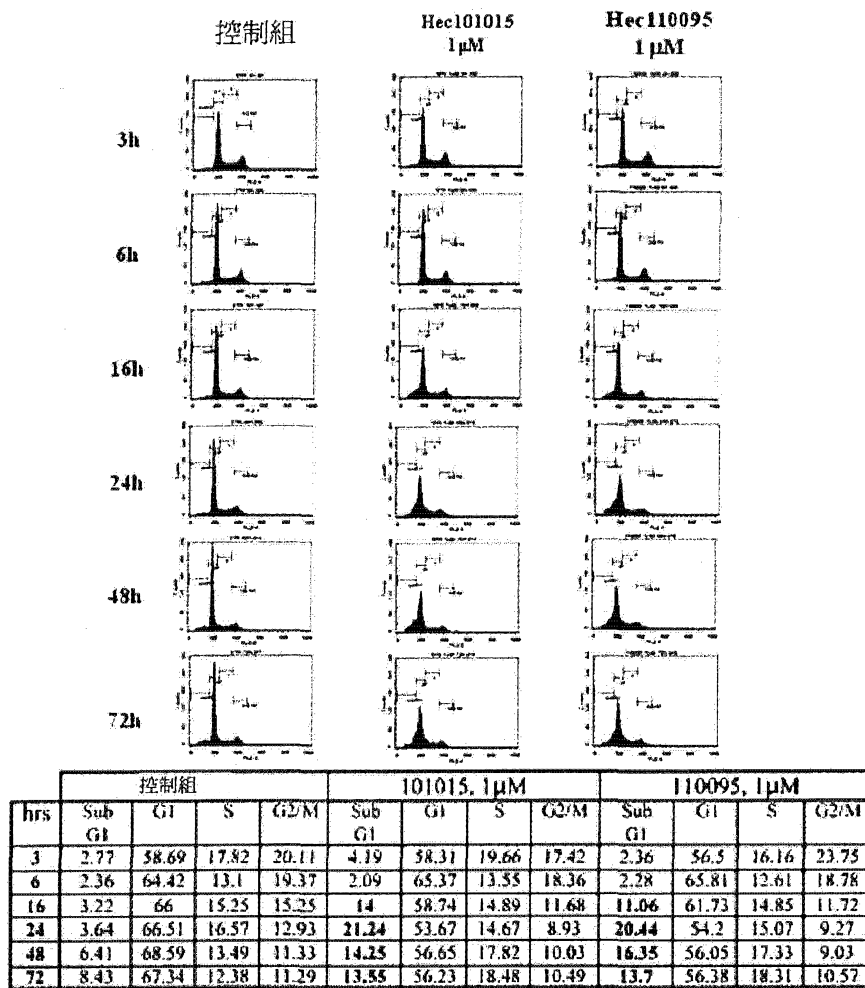
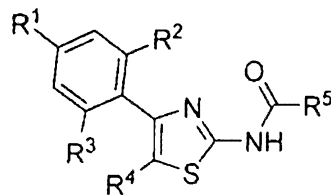


圖5

特徵化學式：



# 發明專利說明書

**【發明名稱】** HEC1 活性調控因子及其調節方法  
MODULATORS OF HEC1 ACTIVITY AND METHODS  
THEREFOR

**【技術領域】**

**【0001】** 本發明所屬之技術領域係關於一調節 Hec1 活性之各種化合物、組合物及方法，特別關於其抑制腫瘤細胞繁殖及生長。

**【先前技術】**

**【0002】** 雖然在概念上，透過調控有絲分裂相關的機制來嘗試降低腫瘤細胞的生長，是相當具有吸引力的研究標的，但更重要的是，找到具有高度特定活性及選擇性和理想的藥理活性的化合物。例如：紡錘絲毒素（如紫杉烷類化合物、長春花生物鹼等）對紡錘體（spindle apparatus）具有相對較高的活性，但是許多紡錘體毒素通常不具有專一性，因此無法被使用為藥物上的干預。

**【0003】** 爲了提高治療的特異性，用以控制紡錘絲及著絲粒調節或控制有絲分裂關卡的分子，可選擇那些已證實其功能與癌症相關者。例如，Hec1 爲紡錘體檢查點的訊息傳導中關鍵因數，其在癌症細胞之高度表達，且在細胞分裂過程中，其有助於確保染色體的分離。Hec1 會與其他各種著絲粒分子交互作用，包括：Nuf2、Spc24、Spc25 和 Zwint-1，以及與有絲分裂激酶 Nek2 和 Aurora B。在許多不同的癌症細胞及癌症細胞株中，過量表達 Hec1 是其中一個共同特徵，其往往可以作為在原發性乳腺癌和其他癌症的預後指標。基於在腫瘤細胞生長過程中 Hec1 的重要性，短/小干擾 RNA（siRNA）已被使用來減少 Hec1 的表現，至少在一種動物體中已顯示出相當顯著的成效。然而，在體內提供有效量之對特定腫瘤具高特異性的 siRNA，往往是最令人困擾的難題。

**【0004】** 最近，各種可干擾 Nek2/Hec1 相互作用的小分子抑制劑已被開發了出來。由於在有絲分裂過程中，Nek2 是一個 Hec1 的調控因數，因此預期透過抑制 Hec1/Nek2 之功能，可導致染色體錯誤分離（mis-segregation）和細胞死亡。一些前瞻性的化合物已被報導出具有顯著

的細胞殺傷活性，並為直接針對 Hec1/Nek2 路徑(見 Qiu et al, J. Med. Chem., 2009, 52 (6), pp 1757–1767; Wu et al, Cancer Res. 2008 Oct 15;68(20):8393-9)。這些引用文獻和本文所討論的所有其他的文獻，其全部內容透過引用納入之。然而，雖然至少在某些情況下有觀察到活性，但溶解度、毒性和必須使用相對高濃度才能達到效果，這些仍為亟待解決的問題。

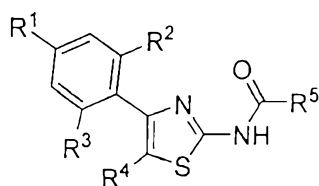
【0005】 有鑑於此，目前仍迫切需要更進步的化合物、組合物和方法來抑制 Hec1，尤其因為這涉及了在癌症和其他增殖性疾病的治療中，會使用這些化合物。

### 【發明內容】

【0006】 本發明人已發現一些化合物能選擇性地破壞 Hec1/Nek2 複合物及/或選擇性地防止 Hec1 與 Nek2 連結。因此，於此提及的化合物和組合物能在癌細胞中引發異常有絲分裂及細胞凋亡，並累積 sub-G1 凋亡細胞。以選用的化合物來治療細胞時，也可能改變一些調控細胞週期和細胞凋亡之調節因子的表達。例如，特別是當選用的化合物可誘導 caspase 3 和 PARP 的裂解，使抗凋亡調節因數降低活性 (down-regulation) (包括 Mcl-1 和 XIAP)，並誘導細胞週期素 B1 (cyclin B1) 和細胞週期素 D1 (cyclin D1) 蛋白的降解。上述所有細胞週期和細胞凋亡調節因數在正常的細胞生長過程中，都扮演著重要角色。因此，選用的化合物可用於抑制 Hec1/Nek2 功能，並可用於抗癌治療，抑制癌細胞的增殖及/或誘導細胞死亡。

【0007】 在本發明之實施例之一，發明標的物為抑制 Hec1 的各種化合物、組合物和方法。

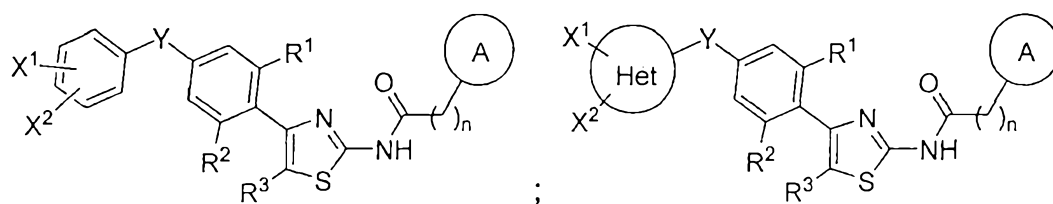
【0008】 在本發明之實施例之一，特別地，選用的化合物包含式 I 之結構：



式 I

【0009】 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 係進一步敘述如後。在本發明一

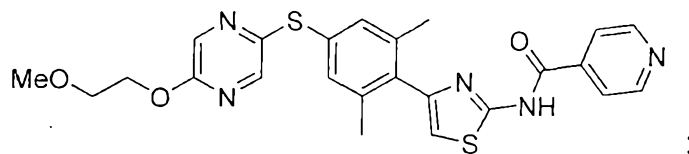
些實施例中，化合物可具有式 II 及式 III 之結構（其相應自由基之詳細敘述亦如後）。



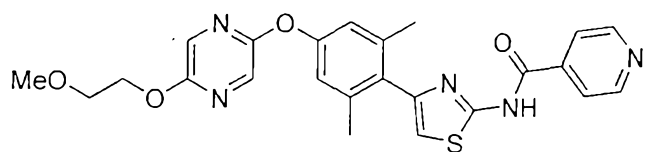
式 II

式 III

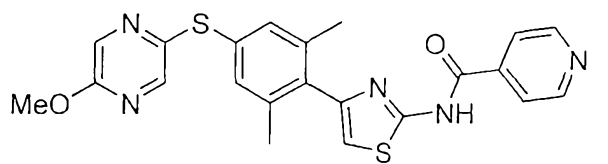
【0010】 在本發明其他實施例中，選用的化合物可具有式 IV、式 V 及/或式 VI 之結構。這些實施例可包含一化合物，其具有對甲苯磺酸鹽及一如式 IV、式 V 及/或式 VI 之結構。



式 IV



式 V



式 VI

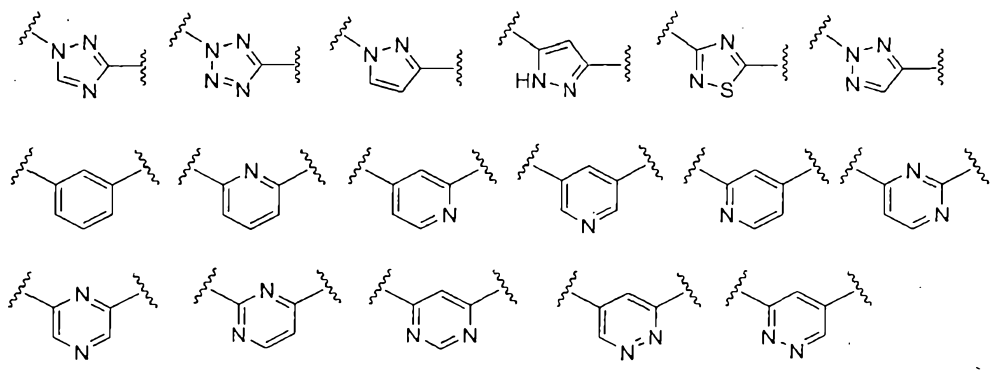
【0011】 本發明一些實施例中， $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  可各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-N=CR_aR_b$  及/或  $-NR_aC(O)NHR_b$ ；其中  $R_a$  及  $R_b$  係各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、烷氧基、羥基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、環烯基或雜環烯基，或者  $R_a$  及  $R_b$  共同與一氮原子結合至一雜芳基，雜環烷基或雜環烯基。在本發明其他實施例

中， $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  係各自獨立地為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、鹵素或  $OR_a$  基。在本發明其他實施例中， $R^5$  可為烷基、苯基、雜芳基烷基、苯基烯基、雜芳基、苯基、雜芳基、雜環或雜環烯基。前述烷基、雜芳基烷基及/或吡啶基團可各別為經取代的烷基、雜芳基烷基及/或吡啶基團。其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R_a$  及  $R_b$  係各自獨立地被選擇性地取代；此外， $n$  可為 0 或 1。

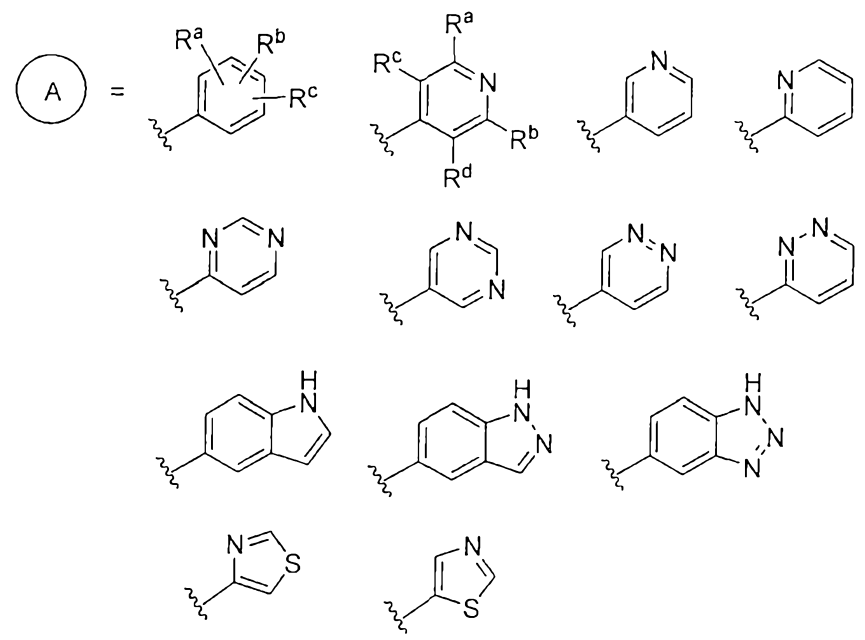
【0012】 在本發明一些實施例中， $X^1$  及  $X^2$  係各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $OR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-N=CR_aR_b$  或  $-NR_aC(O)NHR_b$  或  $-A^1(CH_2)_mA^2(CH_2)_pA^3(CH_2)_qA^4R_c$ ；其中  $n$ 、 $m$ 、 $p$  及/或  $q$  係獨立地為 4 或更小數字。在這些實施例中， $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及  $A^4$  係獨立地選自無取代基、 $CH_2$ 、 $CHR_a$ 、 $CR_aR_b$ 、氧、 $NH$ 、 $NR_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫。同樣的， $R_c$  係獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-N=CR_aR_b$  或  $-NR_aC(O)NHR_b$ 。在本發明其他實施例中， $Y$  係為  $CH_2$ 、 $CHR_a$ 、 $CR_aR_b$ 、氧、 $NH$ 、 $NR_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫。 $X^1$  及  $X^2$  係各自獨立地被經選擇性取代。

【0013】 在本發明一些實施例中，當  $R^1$  及  $R^2$  為甲基且  $R^3$  為氫時，則  $R^5$  不為噻唑基、 $N$ -甲基咪唑基、吡嗪基、吡啶基、嗎啉基、苯基或二甲氧基苯基。在本發明其他實施例中，當  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  為甲基時，則  $R^5$  不為噻唑基、 $N$ -甲基咪唑基、吡嗪基、吡啶基、嗎啉基、苯基、甲氧基苯基、二羥基苯基、氫氧基甲氧基苯基、三氟甲基苯基或二甲氧基苯基。在本發明其他實施例中，當  $R^1$  及  $R^2$  為甲基且  $R^3$  為氫氧基或甲氧基時，則  $R^5$  不為苯基。

【0014】 在本發明其他實施例中，其中噻唑環係經一自以下群組選用之化合物所取代：

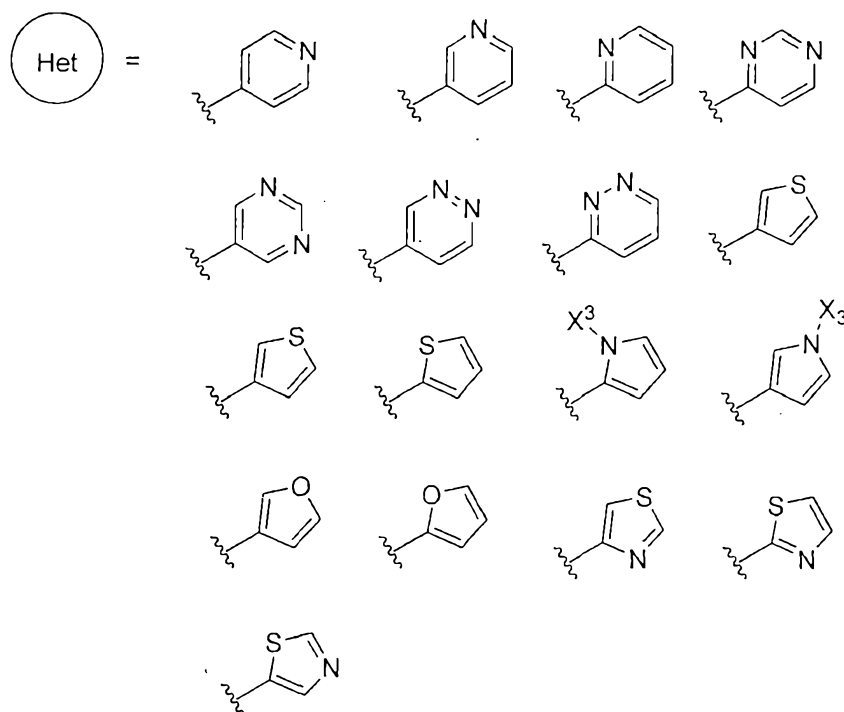


【0015】 在本發明其他實施例中，其中  $\textcircled{A}$  係選自



其中  $R_c$  及/或  $R_d$  係為  $R_a$ 。

【0016】 相同的，在本發明一些實施例中， $\textcircled{\text{Het}}$  係選自



【0017】 本發明之化合物可與一離子結合以形成一醫藥可接受之鹽類，或一自由鹼基。同樣地，本發明之化合物可包含一前述化合物之代謝物，例如  $R^1$  係為  $SR_a$ ，且其中  $SR_a$  中的 S 係為一磺類 (sulfone) 或一亞磺類 (sulphoxide)。

【0018】 在本發明之一些實施例中，選用之化合物為 Hec1 抑制劑，及/或具有阻斷 Hec1/Nek2 交互作用之特徵。因此，本發明所指化合物可能特別適用於阻斷有絲分裂過程的治療劑。在本發明之其他實施例中，提供一醫藥組合物，其包含本發明化合物及一醫藥可接受之載體。前述醫藥組合物，其係製成如口服劑型、注射劑型及/或局部應用類型。前述醫藥組合物可進一步包含一有效濃度之本發明化合物，當前述醫藥組合物施用於病患，其係經修飾 (at modifying) 及/或可阻斷病患之 Hec1/Nek1 交互作用。前述醫藥組合物可選擇性地包含一可干擾微管 (microtubule) 形成或降解的藥物。

【0019】 因此，本發明之另一目的在於提供一種阻斷 Nek2/Hec1 交互作用的方法，其包含一步驟，其係將一或多個本發明所揭露之化合物與一 Nek2/Hec1 複合物連接，其中前述化合物係為有效阻斷 Hec1/Nek2 結合之濃度。所有適用之連接方法皆為本發明可預期而涵蓋的範圍，如本發明實施例中，該連接 Hec1/Nek2 複合物之步驟係於一哺乳類活體內進行，且



其中該化合物係以口服、局部給藥或非經消化道給藥。本發明之方法可選擇性地共同施用一種或多種助劑，其可干擾微管（microtubule）的形成及/或降解。

【0020】 本發明之又一實施例在於提供一種治療一患有腫瘤性疾病之哺乳類的方法，其包含一步驟：將一或多個本發明化合物施用至一哺乳類中，其中該化合物係為阻斷 Hec1/Nek2 結合或阻斷 Nek2/Hec1 複合物之有效劑量。前述實施例中，前述化合物係透過口服、局部給藥或非經消化道給藥。前述方法中，可選擇性地包含共同施用一種或多種抗腫瘤藥。

【0021】 本發明之再一實施例在於透過本發明化合物來提供一種改變及/或增進藥物動力學參數之方法，其包含一形成含有該化合物之對甲苯磺酸鹽的步驟。該化合物可以製成爲醫藥組合物的形式，並包含一載體，以及本發明化合物之對甲苯磺酸鹽。

#### 【圖式簡單說明】

##### 【0022】

圖 1 顯示以免疫墨點法研究選用化合物對於 Hec1 及 Nek2 影響之結果。圖 1A 及圖 1B 顯示選用化合物阻斷 Hec1/Nek2 的交互作用。圖 1C 及圖 1D 顯示選用化合物分別造成 Nek2 降解及 Nek2 的不穩定。

圖 2 顯示以免疫沉澱法研究本發明示例性化合物阻斷 Hec1/Nek2 的交互作用之結果。

圖 3 顯示以免疫墨點法研究在癌症細胞中，以本發明示例性化合物處理後使 Nek2 蛋白減少之結果。

圖 4 顯示以螢光顯微鏡研究在不同時間下，以本發明示例性化合物處理後癌症細胞中染色體的錯誤排列（misalignment）的結果。

圖 5 顯示以流式細胞分選儀（Fluorescence-activated cell sorter, FACS）研究以本發明示例性化合物處理後，造成癌症細胞之細胞凋亡的結果。

圖 6 是對以本發明示例性化合物處理後之癌症細胞其細胞凋亡相關蛋白進行免疫墨點法，顯示其造成細胞凋亡之結果。

圖 7 顯示以免疫墨點法研究以本發明示例性化合物處理後，癌症細胞中 cyclin B1 及 cyclin D1 降解之結果。

圖 8 顯示腫瘤生長研究結果。圖 8A、圖 8B 及圖 8C 顯示選用化合物對異種移植之 MDA-MB-231 乳癌細胞的影響。圖 8D 顯示選用化合物對異種移植之 BT474 乳癌細胞的影響。圖 8E 顯示選用化合物對異種移植之 Huh7 肝癌細胞的影響。圖 8F 以選用化合物處理後再處理 (re-treatment)，對晚期異種移植之 MDA-MB-231 乳癌細胞的影響。上述所有腫瘤生長皆被抑制。

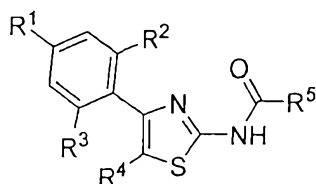
圖 9 顯示以滲透率實驗來研究本發明示例性化合物處理後 Caco-2 細胞的結果，顯示雙邊具有適度的滲透率，沒有顯著之主動外排的跡象。

圖 10 顯示以結合實驗研究示例性化合物對於 hERG 的连接性 IC50(>10-100 $\mu$ M)之結果。

### 【實施方式】

#### 選用之化合物 (Contemplated Compounds)

【0023】 本發明人已發現一些具有式 I 結構之化合物可被製備並對於在有絲分裂過程中干擾 Hec1 具有較佳的特性。特別為那些包含式 I 結構之化合物。



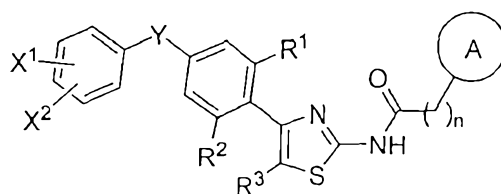
式 I

【0024】 在本發明一些實施例中， $R^1$  可為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-N=CR_aR_b$  或  $-NR_aC(O)NHR_b$ ； $R_a$  及  $R_b$  可各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、烷氧基、羥基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、環烯基或雜環烯基，或者  $R_a$  及  $R_b$  共同與一氮原子結合至一雜芳基，雜環烷基或雜環烯基； $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  可各自獨立地為氫、 $C_1$ - $C_6$  烷基、鹵素或  $OR_a$  基，以及  $R^5$  可為烷基、苯基、雜芳基烷基、苯基烯基、雜芳基、苯基、雜芳基、雜環或雜環烯基；其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R_a$  及  $R_b$  可為各自獨立地被選擇性地取代。本發明其他化合物具以

下條件：(1)當  $R^1$  及  $R^2$  為甲基且  $R^3$  為氫時，則  $R^5$  不為噻唑基、N-甲基咪唑基、吡嗪基、吡啶基、嗎啉基、苯基或二甲氧基苯基；(2)當  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  為甲基時，則  $R^5$  不為噻唑基、N-甲基咪唑基、吡嗪基、吡啶基、嗎啉基、苯基、甲氧基苯基、二羥基苯基、氫氧基甲氧基苯基、三氟甲基苯基或二甲氧基苯基；(3)當  $R^1$  及  $R^2$  為甲基且  $R^3$  為氫氧基或甲氧基時，則  $R^5$  不為苯基。

【0025】 應當理解的是， $R^1$  可為烷氧基、 $SR_a$ 、 $OR_a$  或  $-S(O)_2R_a$ ；其中  $R_a$  可為烷基或經選擇性取代之芳基； $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  可獨立地為氫或  $C_1-C_6$  烷基；且  $R^5$  可經選擇性取代之雜芳基。其他化合物亦能體現本發明之概念，這些化合物中  $R^1$  係為烷氧基、 $SR_a$ 、 $OR_a$  或  $-S(O)_2R_a$ ；其中  $R_a$  係為烷基或經選擇性取代之芳基； $R^2$  及  $R^3$  係獨立地為氫或  $C_1-C_6$  烷基；且  $R^5$  係選擇性地為經取代(例如：鹵化)之吡啶基。在一些實施例中， $R^1$  係為  $OR_a$ ； $R_a$  係為經選擇性取代之芳基； $R^2$  及  $R^3$  係為  $C_1-C_6$  烷基；且  $R^5$  係選擇性地為經取代之吡啶基。

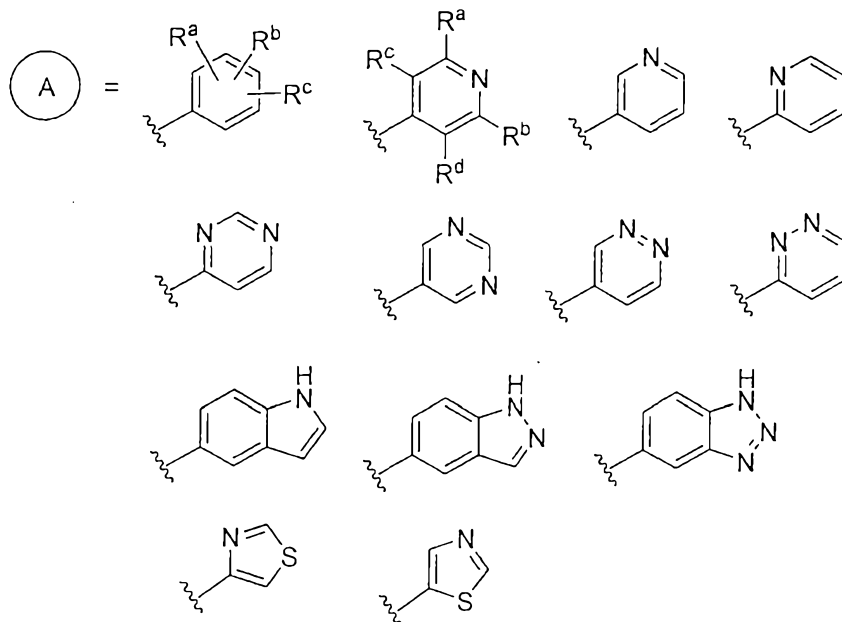
【0026】 因此，本發明其他實施例中，本發明其他化合物具有如式 II 之結構。



式 II

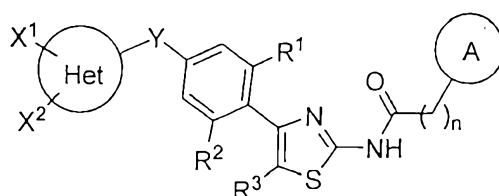
【0027】 在此化合物中，其中  $X^1$  及  $X^2$  可各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $OR_a$ 、 $NR_aR_b$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-N=CR_aR_b$  或  $-NR_aC(O)NHR_b$ 。另外， $X^1$  及  $X^2$  可各自獨立為  $A^1(CH_2)_mA^2(CH_2)_pA^3(CH_2)_qA^4R_c$ ；其中  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及  $A^4$  係獨立地選自無取代基、 $CH_2$ 、 $CHR_a$ 、 $CR_aR_b$ 、氧、NH、 $NR_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫；其中  $R_c$  係獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $OR_a$ 、 $SR_a$ 、

$\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$ ,  $-\text{N}=\text{CR}_a\text{R}_b$  或  $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NHR}_b$ ; 其中  $m$ 、 $p$  和  $q$  係獨立地為 0、1、2、3 或 4;  $Y$  係為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}_a$ 、 $\text{CR}_a\text{R}_b$ 、氧、 $\text{NH}$ ,  $\text{NR}_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫;  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$  係各自獨立為氫、烷基、烷氧基或鹵素;  $n$  係為 0、1 或 2; 可選擇性地被以下化合物取代。



【0028】 其中  $X^1$  及  $X^2$  係各自獨立地被經選擇性取代; 且其中  $\text{R}_c$  及  $\text{R}_d$  係獨立的為  $\text{R}_a$ 。在這些化合物中, 進一步地,  $Y$  係為氧、硫或二氧化硫, 及/或可選擇性地被吡啶基取代。在本發明一些實施例中,  $X^1$  及  $X^2$  係獨立地為氫、烷基或烷氧基, 且其中  $n$  係為 0 或 1。對於其他的自由基, 請應用所提供之式 I 結構同理推想之。

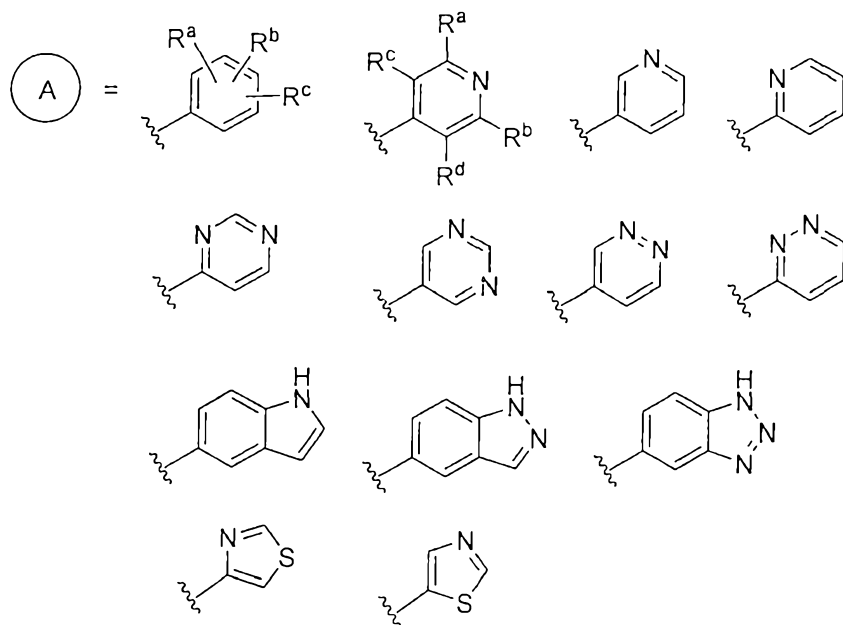
【0029】 本發明之又一化合物, 其具有如式 III 之結構

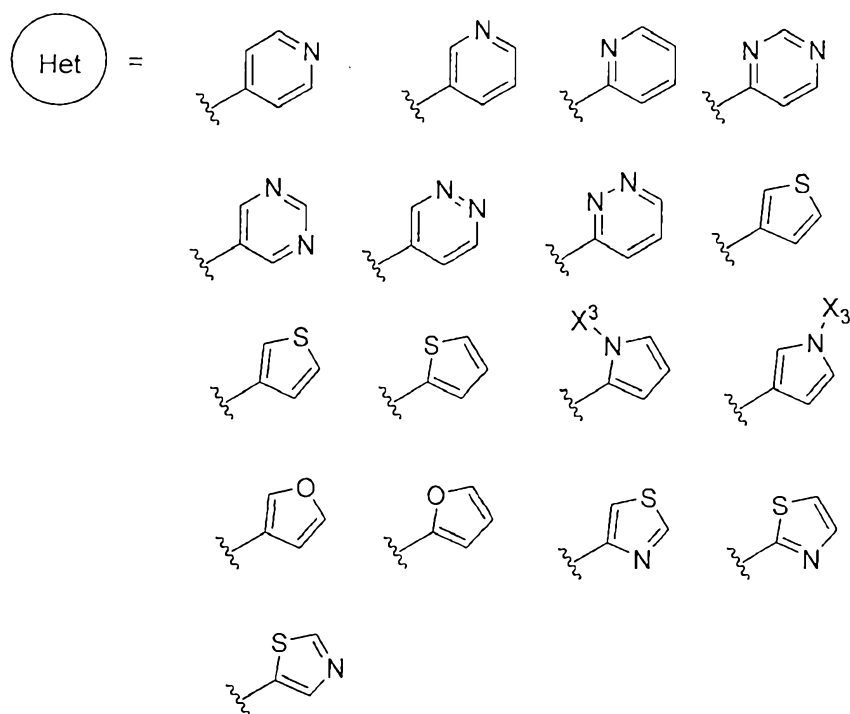


式 III

【0030】 其中  $X^1$ 、 $X^2$  及  $X^3$  可各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、鹵素、硝基, 氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、-

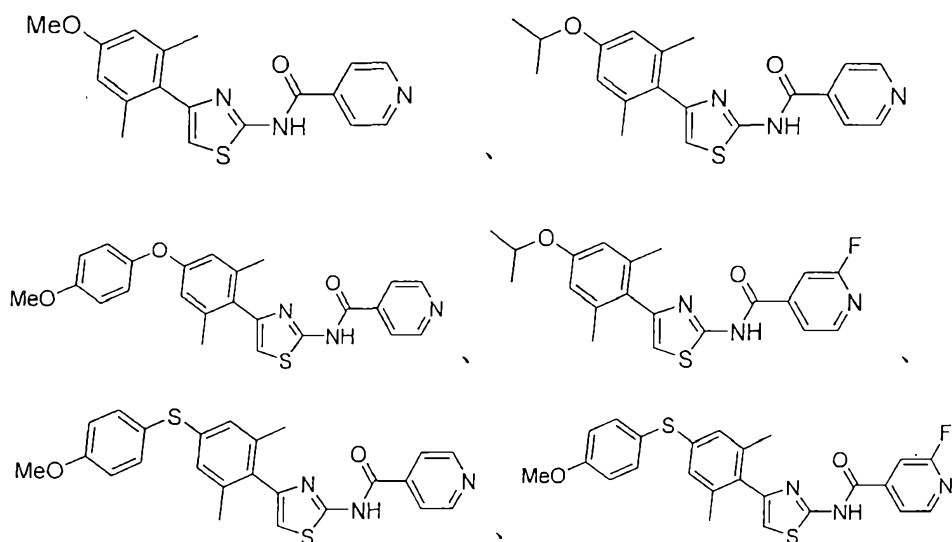
$\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$        $-\text{N}=\text{CR}_a\text{R}_b$        $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NHR}_b$   
 或  $-\text{A}^1(\text{CH}_2)_m\text{A}^2(\text{CH}_2)_p\text{A}^3(\text{CH}_2)_q\text{A}^4\text{R}_c$ ; Y 可為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}_a$ 、 $\text{CR}_a\text{R}_b$ 、氧、 $\text{NH}$ 、 $\text{NR}_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫;  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$  可各自獨立為氫、烷基、烷氧基或鹵素;  $n$  可為 0、1 或 2; 其中  $\text{X}^1$  及  $\text{X}^2$  係各自獨立地被經選擇性取代; 以及其中  $\text{R}_c$  及  $\text{R}_d$  可獨立的為  $\text{R}_a$ ; A 和 Het 可獨立地為芳香基和選擇性地被芳基或雜芳基取代。另外,  $\text{X}^1$  及  $\text{X}^2$  可各自獨立為  $\text{A}^1(\text{CH}_2)_m\text{A}^2(\text{CH}_2)_p\text{A}^3(\text{CH}_2)_q\text{A}^4\text{R}_c$ ; 其中  $\text{A}^1$ 、 $\text{A}^2$ 、 $\text{A}^3$  及  $\text{A}^4$  係獨立地選自無取代基、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}_a$ 、 $\text{CR}_a\text{R}_b$ 、氧、 $\text{NH}$ 、 $\text{NR}_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫; 其中  $\text{R}_c$  係獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{SR}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_b$ 、 $-\text{N}=\text{CR}_a\text{R}_b$  或  $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{NHR}_b$ ; 其中  $m$ 、 $p$  和  $q$  係獨立地為 0、1、2、3 或 4; Y 係為  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CHR}_a$ 、 $\text{CR}_a\text{R}_b$ 、氧、 $\text{NH}$ 、 $\text{NR}_a$ 、硫、一氧化硫或二氧化硫;  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$  係各自獨立為氫、烷基、烷氧基或鹵素;  $n$  係為 0、1 或 2; 其中  $\text{X}^1$  及  $\text{X}^2$  係各自獨立地被經選擇性取代; 以及其中  $\text{R}_c$  及  $\text{R}_d$  可獨立的為  $\text{R}_a$ ; A 和 Het 可獨立地為芳香基和選擇性地被芳基或雜芳基取代。在其它合適的化合物中, 亦有能顯現本發明概念的一些實施例:

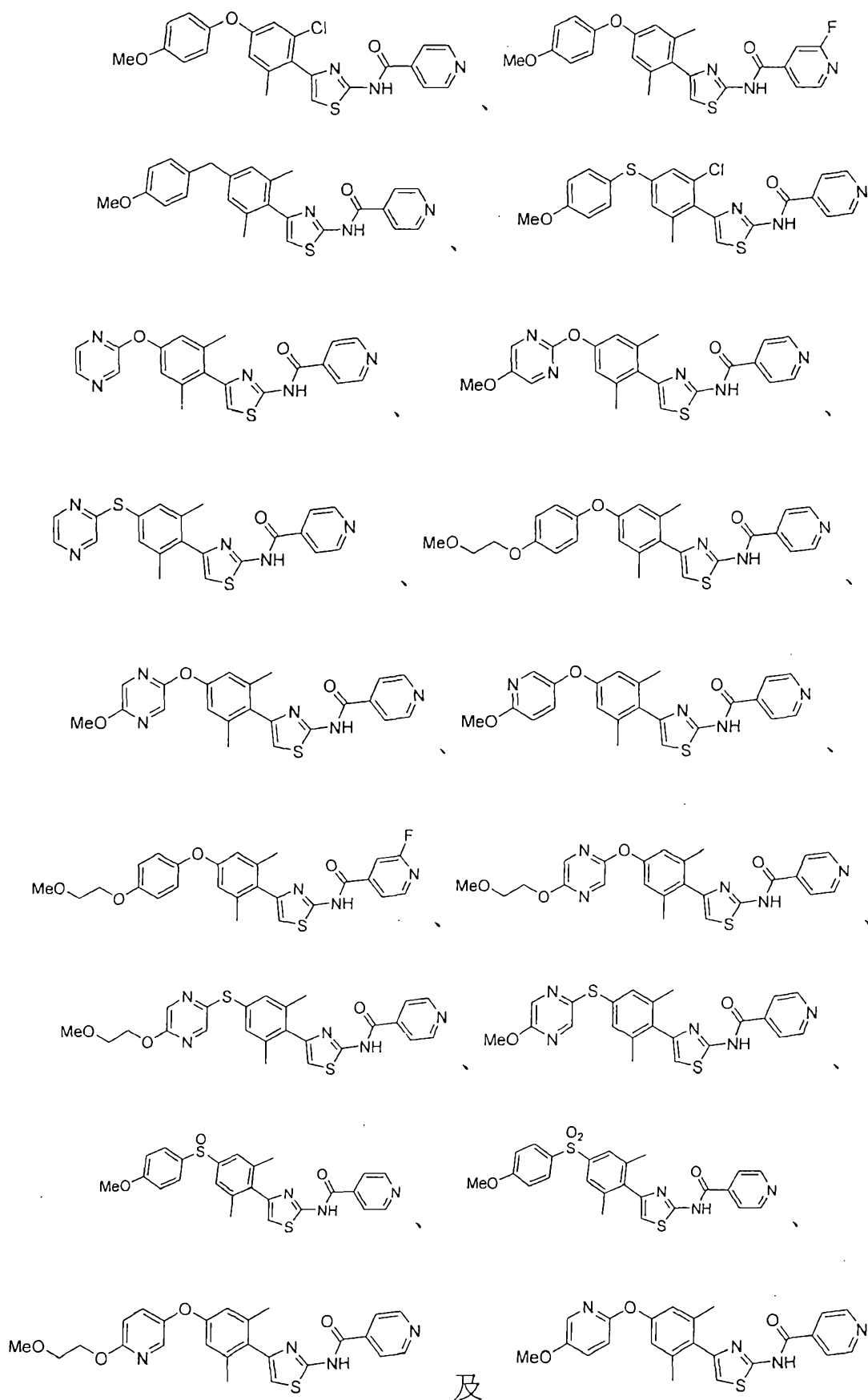




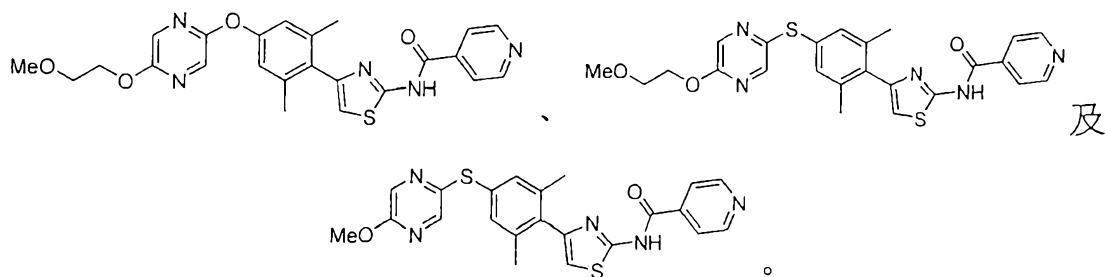
【0031】 對於其他的自由基，請應用所提供之式 I 結構同理推想之。根據式 II 結構式之化合物，可包括那些 A 為被吡啶基選擇性取代者，及/或那些 Y 為氧、硫或二氧化硫者。

【0032】 鑑於以上敘述及以下的實驗數據（見下文），本發明化合物可具有結構如下：

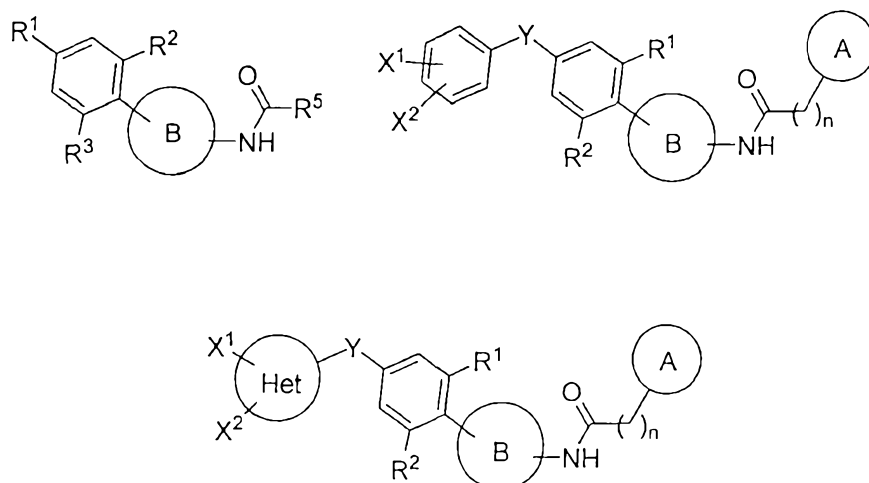




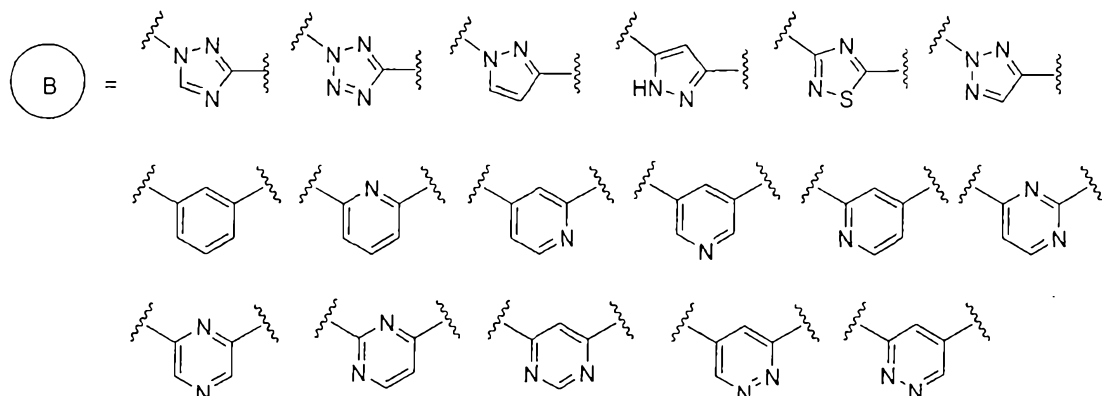
【0033】 然而，本發明另一目的在於提供下列所示之化合物、其代謝物、前驅藥物和/或其鹽類。



【0034】 本發明之再一目的，應當可理解的是，式 I-III 之中央噻唑還可被如式 I\*-III\*所示之一系列雜環及/或芳香環系統所取代。



【0035】 其中 B 係定義如下（對於其他的自由基，請應用所提供之式 I-III 之結構同理推想之。）：



【0036】 本文中「烷基」所指為烴自由基，其可為直鏈、環狀或支鏈。本文中所指「烯基」所指為具有至少一個雙鍵的烷基。當有一個以上的雙鍵存在時，可以推想為共軛雙鍵或未共軛雙鍵。本文中「炔基」所指為具有至少一個三鍵的烷基。可以推想炔基可進一步包括另一三鍵或雙鍵，並可能會或可能不會與前述之第一個三鍵形成共軛。本文中「烷氧基」



所指為氧-烷基，其中「烷基」如前所述。

【0037】 本文中「環烷基」所指為非芳族的一價單環或多環基，其具有 3 至 14 個碳原子，其中每一個可以是飽和的或不飽和的，且其可為未經取代的，或為由一個或多個經本文所定義的合適的取代基來取代，且其可為融合為一個或多個芳基、雜芳基、環烷基或雜環基，且其本身可為未經取代的或由一個或多個取代基取代的。環烷基的例子包括環丙基、環丁基、環庚基、環辛基、環癸基、環丁基、金剛烷基、蒾烷基、十氫萘酯基 decalynyl、正坎基 norbornyl、環己基和環戊基。

【0038】 本文中「雜環烷基」所指為非芳族的一個單環或多環基團，具有 1-5 個選自氮、氧和硫的雜原子，且可為未經取代或為由一個或多個經本文所定義的合適的取代基來取代，且可與一個或多個芳基、雜芳基、環烷基或雜環基融合，其本身可為未經取代的或經一個或多個取代基取代的。雜環基團的例子包括：環氧乙烷基、吡咯烷基、吡啶基、四氫吡喃和嗎啉基。

【0039】 本文中「芳基」所指為芳族單環或多環基團，包括一般在 5 和 18 之間的碳環組成，且其可為未經取代的，或為由一個或多個經本文所定義的合適的取代基來取代，且其可與一個或多個環烷基、雜環基或雜芳基融合，其本身可為未經取代的或由一個或多個合適的取代基所取代。因此，本文中「芳基」包括苄基。舉例如：苯基、聯苯基、1,2,3,4 - 四氫萘基、萘基、蔥基和菲基。

【0040】 本文中「雜芳基」所指為芳族單環或多環基團，包括通常在 4 和 18 之間的環組成，其中包括 1-5 個選自氮、氧和硫的雜原子，且其可為未經取代的，或為由一個或多個經本文所定義的合適的取代基來取代，並將其中一個或多個環烷基、雜環基或芳基融合，且前述環烷基、雜環基或芳基可為未經取代的或由一個或經多個合適取代基取代。舉例如噻吩基、呋喃基、噻唑基、三唑基、咪唑基、異噁唑基、惡二唑基、四唑基、吡啶基、吡咯基、噻二唑基、惡二唑基、氧惡二唑基、四唑基、噻三唑基、嘧啶基、異喹啉基、喹啉基、萘基、鄰苯二甲醯亞胺基、苯並咪唑基、噁唑基、和苯並噁唑基。

【0041】 本文中「雜環」所指為芳族和非芳族雜環基團是指，通常

有 4 至 10 個原子形成一個環，並含有一個或多個的異原子（一般為氧、硫或氮）。非芳族雜環基團包括在其環體系中只有 4 個原子的基團，但通常芳族雜環基團在其環體系中至少具有 5 個原子。非芳族雜環基團的例子包括：吡咯烷基，四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、吡啶子基、嗎啉代、硫代嗎啉基、亞硫酰氮、吡嗪基、吡嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基，高吡啶基、氧雜環庚烷、thiepanyl 基、氧氮雜基、二氮雜、硫氮雜基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氫吡啶基、2-氫-吡喃基、4-氫-吡喃基、二惡烷基、1,3-二氧戊環、吡啶基，二噻烷基、雙四氫噻吩基、二氫吡喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡啶基，咪啶基、咪啶烷基、3-氮雜雙環[3.i.0]己基、3-氫-吡啶基、噻嗪基。

【0042】 實施例中芳族雜環狀基團為吡啶基、咪啶基、嘧啶基、吡啶基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、苯並咪啶基、苯並呋喃基、噁啉基、吡啶基、中氮茛基、酞嗪基、噻嗪基、三嗪基、異吡啶基、吡啶基、蝶啶基、嘧啶基、惡二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、噻啶基、苯並噻啶基、苯並噁唑基、噻啶基、二氮雜萘基及氟吡啶基。4-10 元的雜環可為連接碳原子或連接氮原子者（若情形適用）。例如，衍生自吡咯的基團可為吡咯-i-基（連接氮原子）或吡咯-3-基（連接碳原子）。

【0043】 本文中「取代的」所指為具一官能基團的分子中的一個替換或經修飾的原子(自由基)或官能機團(例如: NH<sub>2</sub> 或 OH) ，以產生一經取代的分子及特定含有親核基團（例如：-NH<sub>2</sub>、-OH、-SH、-NC 等）、電子基團（例如：C(O)OR 或 C(O)OH 等）、極性基團（例如：-OH）、非極性基團（例如：芳基、烷基芳基、鏈烯基、炔基等）、離子性基團（例如：-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>）和鹵原子（例如：-F、-Cl）及所有合理的化學組合之擬官能基團。例如：該分子為烷基，經取代的基團為氫自由基，且該官能基團為羥基基團，該氫原子被一個 OH 基取代以形成一經取代的烷基。在另一實例中，該分子為一氨基酸，經修飾的基團是氨基，且官能基團是烷基，氨基烷基化以形成 N-經取代的氨基酸。

【0044】 舉例而言，合適的取代基包含鹵素（氟、氯、碘、溴或氙）， $C_{1-6}$ -烷基， $C_{1-6}$ -鏈烯基， $C_{1-6}$ -炔基，羥基， $C_{1-6}$ -烷氧基、氨基、硝基、硫醇、硫醚、亞胺、氰基、醯氨基、磷酸、磷、羧基、羰基、氨基羰基、硫代羰基、磺醯基、磺胺類、磺醯胺、酮、醛、酯、氧（=O）、鹵代烷基（例如：三氟甲基），碳環的環烷基、這可能是單環或稠合或非稠合的多環（例如：環丙基、環丁基、環戊基或環己基）或雜環烷基，其為單環或融合的或非融合的多環（例如：吡咯烷基、吡啶基、吡嗪基、嗎啉基或噁嗪基），碳環基或雜環基，單環或融合的或非融合的多環芳基（例如：苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲啶基、吡嗪基、噻嗪基、嘧啶基、苯並咪唑基、苯並噻吩基或苯並呋喃基）、氨基（伯、仲或叔）、硝基、硫醇、硫醚、O-低級烷基、O-芳基、芳基、芳基-低級烷基、 $CO_2CH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $OCH_2CONH_2$ 、 $NH_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $OCHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$  等。如前所述，本發明選用所有的取代基可以進一步選擇性地被一個或多個取代基取代。本發明取代基包括羥基、鹵素、氧代基、烷基（尤其是低級烷基）、醯基、磺醯基、巯基、烷硫基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基甲醯基、芳氧基、雜芳氧基、芳硫基、芳基、雜芳基。

【0045】 此外，應當理解的是，本發明化合物，可包括一個或多個不對稱中心，因此可能有不同的鏡像異構物存在，且所有選用之化合物的鏡像異構物皆為本發明可推及者。選用的化合物表現出的光學活性及/或立體異構體、所有的光學活性及/或化學異構體，亦皆為本發明可推及者。相同的，雙鍵將化合物區分為 E-形式（或順式-及反式-），兩種異構體的 Z-形式都是可被推及的。此外，本發明化合物也為具同位素標記者。舉例而言，較適當的同位素例子如： $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}F$  或  $^{36}Cl$ 。本發明標的物之某些同位素標記的化合物中，例如標記有  $^{14}C$  或  $^3H$  的，可能在藥物及/或基質組織分佈試驗中會有用處。另一方面，當以非放射性同位素（例如： $^2H$  或  $^{13}C$ ）取代時，在一些情況下，可透過增加的體內半衰期或減少所需劑量來增加代謝穩定性，因此有更好的治療優勢。

【0046】 選用的化合物可製備成醫藥可接受之鹽類，特別是包括那

些鹽類之酸性或鹼性基團已存在於化合物本身者。舉例而言，當選用的化合物為鹼性，應特別注意，這樣的化合物可與各種無機和有機酸形成廣泛種類的鹽類。合適的酸亦提供作為醫藥可接受之陰離子，包括：氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異煙酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽，抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽素酸鹽 (gentisinate)、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸、糖、甲酸鹽、苯甲酸鹽、谷氨酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽[1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸)]陰離子。相同的，若選用化合物為酸性，應特別注意，此類化合物可與各種醫藥可接受之陽離子形成鹼鹽，因此較為適當的陽離子包括：鹼金屬或鹼土金屬離子（例如，鈉和鉀的陽離子）。

【0047】 另外一方面，本文中的化合物可製備成前驅藥物，只要前驅藥物可增加藥物（或代謝物的濃度的前驅藥物）在標靶器官、標靶細胞和及/或 Hec1 的濃度，所有已知的前驅藥物製備步驟和類型，皆適合用於本發明。例如，在選用的化合物中具有遊離氨基、醯氨基、羥基、硫基或羧酸基，則皆可被採用，這些基團的共價並釋放地與一部份結合，並轉換成前驅藥物。因此，前驅藥物特別包含那些選用化合物所形成之酯類、醯胺或二硫鍵與另一裂解的部分。該部分可以協助藥物傳輸至器官或特定區域，因此特別包含受體的配體及其類似物、抗體片段或其它高親和性之配體 (Kd 值 $<10^6$ M)。

【0048】 舉例而言，羧基基團可衍生為醯胺或烷基酯，其包括醚、胺、及/或羧酸基。遊離的羥基基團可衍生為半丁二酸、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷氧甲基氧羰基化合物，(參 D. Fleisher, R. Bong, and B. H. Stewart, *Advanced Drug Delivery 40 Reviews* (1996) 19, 115.D)。包含羥基和氨基的氨基甲酸叔丁酯之前驅藥物在內，其皆可作為碳酸酯前驅藥物和羥基硫酸酯。衍生羥基的基團如（醯氧基）甲基和（醯氧基）乙醚，其中醯基可為烷基酯（選擇性地被取代），或醯基也為選用的氨基酸酯（前驅藥物的描述請參 R. P. Robinson et al., *J. Medicinal Chemistry* (1996) 39:p.10)。

【0049】 在又另一方面，應理解的是，本發明化合物可為活性代謝

物（以前驅藥物或非前驅藥物的形式），以及所有這類代謝物皆被考慮在本發明中。例如：合適的代謝物包括羥基化形式、氧化形式、葡萄糖醛酸化形式、硫酸化的形式等。此外，應注意該代謝物可能比最初給藥的形式更具活性。

### 選用之成分及配方

【0050】 基於 Hec1 調控因子之化合物的活性，基於所有疾病對本發明化合物的施用皆有正面的反應，本發明人設想本發明化合物和組合物可用於預防及/或治療各種與 Hec1 功能障礙及/或過度表達相關的疾病。本文中「Hec1 功能障礙」是指 Hec1 有任何異常，特別因其涉及與 Nek2 功能和紡錘體檢查點訊息傳導相關者。造成這類異常的可能原因為：一個或多個突變（例如：增加或減少與連結分子間的親和力或約束力），暫時的或永久的過度表達（例如：受到不恰當的或突變啟動子的活化）、不可逆或更緊密的與活化劑結合、非生理性分子不適當地活化等。因此，特別針對的疾病包括腫瘤性疾病，特別是致癌之腫瘤性疾病（例如，乳腺癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、頭部癌、頸癌、食管癌、前列腺癌、大腸癌、肺癌、腎癌、婦癌或甲狀腺癌）。非癌的腫瘤性疾病則包括皮膚的良性增生（如，牛皮癬）或前列腺的良性增生（例如，良性前列腺增生（BPH））等。

【0051】 因此，本發明亦設想無數含有本發明化合物之藥物組合物，該組合物一般是根據本發明化合物之擬化合物製成醫藥組合物，其具有治療有效量的選用化合物（或者醫藥可接受之鹽、水合物或前驅藥物），以及一醫藥可接受之載體。

【0052】 透過許多已知的實驗流程，可以得知本發明化合物之活性、毒性和其他藥理和藥效學參數。同樣的，各種細胞的細胞毒性亦可以透過 MTS 實驗而得知，而對於 Hec1-Nek2 相互作用之阻斷效果可透過共同免疫沉澱或酵母菌雙雜交系統來得知。觀察各階段之細胞群（例如，sub-G1、G0/G1 期、S 等）可進行細胞週期分析，並可使用在本領域公知的免疫螢光方法進行分裂中期錯誤排列之染色體的定量。可以使用各種動物模型，特別是異種移植模式的建立，來得知其體內的活性。所提供的示例性的結果列於附表及標準化數據。因此，發明人選用之醫藥組合物，包括醫藥可接受的載體和本發明化合物，當給予患者施用該醫藥組合物時，其

中該化合物係以有效濃度存在以阻斷患者體內 Hec1/Nek2 的連結。本發明人亦發現，本發明許多化合物經由口服給藥具有生物利用性，且經由口服給藥或靜脈注射施打後，經過一段長時間後仍可在血清中偵測到(參下文)。

【0053】 最佳的是，選用的化合物可與一種或多種無毒的醫藥可接受之載體一起配製，較佳為製成固體或液體之口服劑型或用於非腸道注射劑型。因此，應當理解的是，本發明醫藥組合物可以不同途徑給人體或其他動物服藥，包含口服、直腸、非消化道、腹膜內、陰道或局部給藥。

【0054】 舉例而言，較佳之注射用醫藥組合物包括醫藥可接受之無菌水溶液或非水溶液、分散體、乳劑或懸浮液，或者為需重新配製成無菌注射溶液之無菌粉末或使用前的分散劑。舉例而言，合適的水溶性和非水溶性載體、稀釋劑、溶劑或載劑的例子包括水、乙醇、多元醇(例如：甘油、丙二醇、聚乙二醇等)以及其混合物、油、及可注射之有機酯(例如：乙基油酸)。選用之組合物亦可含有各種非活性成分，包括：防腐劑、潤濕劑、乳化劑及/或分散劑。可透過抗菌及/或抗真菌劑(例如：對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等)來進行滅菌。在適當的情況下，亦可使用滲透活性劑(例如：糖、氯化鈉等)。

【0055】 另外，選用的組合物可以配製成用於口服給藥的固體劑型，且可為膠囊劑、錠劑、丸劑、粉劑和粒劑。較佳的固體劑型中，選用化合物與醫藥可接受之賦形劑或載體(例如：檸檬酸鈉或磷酸二鈣)、填料或增量劑(如：澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、或矽酸)、粘合劑(例如：羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烷基吡咯烷酮、蔗糖等)、濕潤劑(例如：甘油)、崩解劑(例如：瓊脂、碳酸鈣，馬鈴薯或木薯澱粉、藻酸、某些矽酸鹽，或碳酸鈉)、溶液緩凝劑(例如：石蠟)、吸收促進劑(例如：季銨化合物)、潤濕劑(例如：鯨蠟醇，甘油單硬脂酸酯)、吸收劑(例如：高嶺土、或膨潤土)和潤滑劑(例如：滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉)中至少一項進行混合。

【0056】 也可以使用相似的固體組合物以作為賦形劑，如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇及其類似物，這類軟的及硬的填充用明膠膠囊之填充劑。也可製備錠劑、糖衣錠劑、膠囊劑、丸劑和顆粒劑的固體劑型，如腸溶包衣和其它醫藥製劑領域中習知之塗層。選用之組合物亦可被配製

為只釋放活性成分（一種），或優先在腸道選擇性釋放某一部分之緩釋劑型。嵌入式組合物之例子包括聚合物質和蠟。如果情況適合的話，選用之化合物亦與一種或多種上述賦形劑製備成微膠囊的形式。

【0057】 用於口服給藥的液體劑型包括醫藥可接受之乳劑、溶液、懸浮液、糖漿劑和酏劑。除了活性化合物外，液體劑型亦含有本領域中常用的惰性稀釋劑（例如：水或其它溶劑、增溶劑）、乳化劑（例如：乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜基醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺）、油（特別是：棉籽油、花生油、玉米、胚芽、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯，及其混合物。除了惰性稀釋劑，口服組合物亦可包括：佐劑，如濕潤劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑、香味劑。

【0058】 本發明化合物亦可為脂質體的形式給藥，其可為單層、寡層或多層。選用之脂質體形式組合物亦可含有穩定劑、防腐劑、賦形劑等。適合形成脂質體的脂類包括，但不限於，磷脂和磷脂醯膽鹼（卵磷脂），天然的和合成的皆可。而形成脂質體的方法在本領域中是已知的，例子請參 Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.

【0059】 在藥物組合物中，本發明選用化合物實際劑量值係為可變化的，以確認所獲取之選用化合物的劑量可達有效程度，進而確認特定病患、組合物及施用模式皆可達到所預期的治療反應。因此，選用的劑量將取決於各種因素，其包括特定化合物的活性、給藥途徑、所治療的病症的嚴重程度、以及被待治療病患的狀況及先前病史。然而，在本領域習知技術中，皆先以低於所需以達到所需的治療效果的劑量開始作施打，並逐漸增加劑量，直到達到期望的效果的化合物的劑量為止。考慮在病人體內，在特定濃度範圍中，也許沒有達到所期望的效果的特定的濃度範圍內，因此更高或更低的濃度也在本發明範疇中。因此，為求本發明化合物保持在所需的濃度範圍內，在一些實施例中，為了維持一或多個化合物在期望的濃度，可監測從患者來源的樣本中一或多個化合物的濃度。同樣地，可以推及的是，病患之遺傳特徵可指引本發明化合物之有效性及合適劑量的使用。一般而言，哺乳類動物選用化合物的口服劑量約在 0.01mg 至約 500mg

(每公斤體重每日),更佳地,約使用 0.5mg 至約 50mg(每公斤體重每日)。如有需要,有效之每日劑量可被分成多次劑量來給藥,例如,每天的二到四次的分次劑量。因此,選用的製劑尤可包括適用於口服給藥、非消化道給藥,如乳膏或者作為滴眼劑或其他液狀局部製劑者。

【0060】 不僅如此,初步數據顯示,各種 Hec1 抑制劑可與一些化療化合物表現出協同效應。其它化療化合物中,包括紫杉醇、長春新鹼和長春花鹼的化合物,因此也預期有和對微管蛋白的形成或聚合抑制劑,以及作為微管蛋白前驅物抑制劑之協同效應。因此,合適的化療抑制劑,包括一或多種藥物可干擾微管的形成或降解。因此,任何可影響細胞分裂和任何抗代謝物的藥物,都被認為與本發明所指之 Hec1 抑制劑結合有幫助。反之,一些化療化合物,如蔥環類抗生素(例如,阿黴素),大多對 Hec1 抑制劑僅顯示出有加乘效應但沒有協同效應。然而,本發明之一或多種化合物可與可能有加乘效果之一或多種化療化合物作組合,且可憑此加乘效果提供一切治療幫助。

【0061】 應該進一步理解的是,選用之醫藥組合物亦可包含具其他藥物活性的化合物,尤其是擬附加藥物活性的化合物,舉例如抗腫瘤劑,其可作用於 DNA 複製、細胞週期、細胞代謝、血管生成或誘導細胞凋亡。此外,合適的活性劑包括免疫活性劑(例如:抗炎劑、免疫抑制劑、類固醇激素、干擾素( $\alpha$ 、 $\beta$  或  $\gamma$ )及其片段,且這些分子能選擇性地增加或抑制 Th1 及/或 Th2 細胞激素的表達)。另外,還有其他合適的活性劑包括抗菌劑和抗病毒劑、可刺激或修飾代謝的藥物、神經活性藥物及/或鎮痛藥。當然,在相同的醫藥組合物中,可包含其他的藥物活性化合物,或者也可以分開給藥,且任何習知本領域之技術人員皆可輕易地判斷適合將醫藥活性化合物共同給藥的時程和合適途徑。

## 實施例

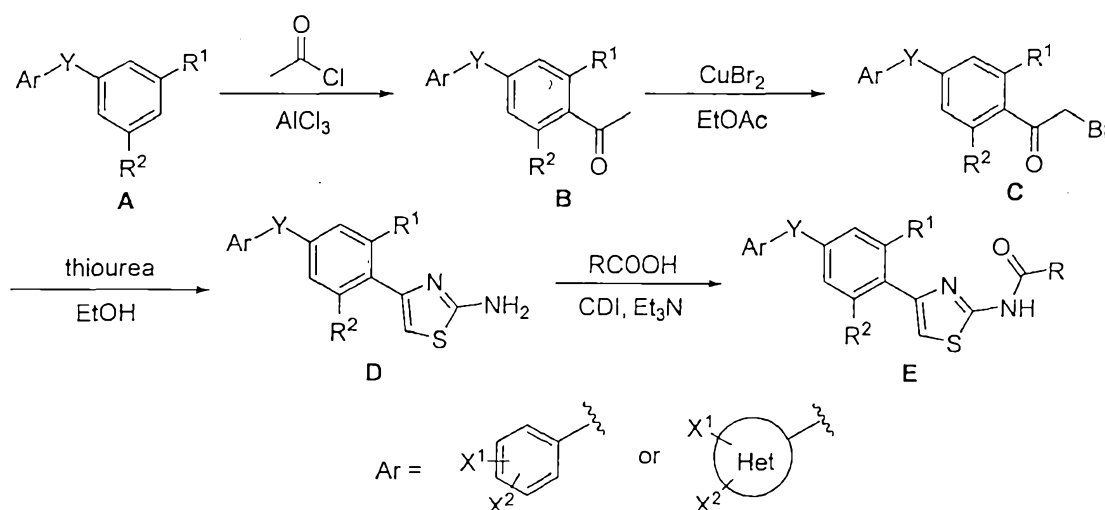
### 4-芳基-2-氨基嘧啶的一般合成路徑

【0062】 4-芳基-2-氨基嘧啶化合物可以透過許多的合成路徑來製備,以下僅為示例性的指引。雖下列方式可作為製備本文所提之化合物,



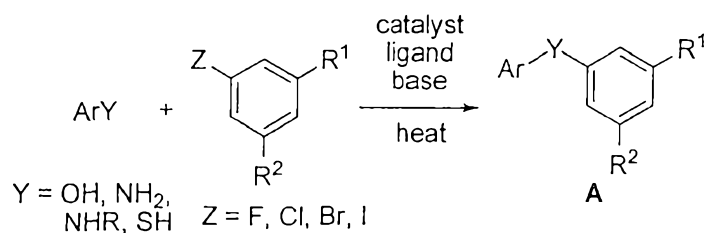
且本領域技術人員可輕易將前述製備方式修飾後，而得知其他化合物的一般合成方式。

### 示例性合成路徑 I

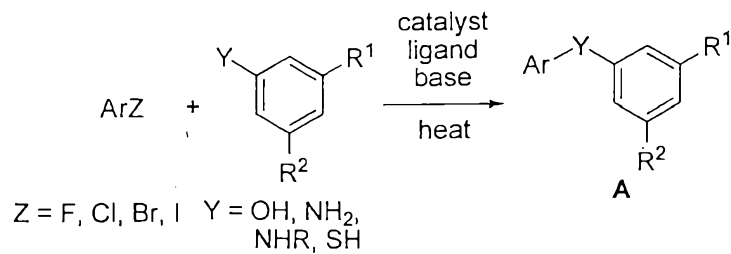


【0063】 透過上述方法所合成之 4-芳基-2-氨基噻唑 E。芳香族化合物的結構 A，包括經取代之苯、吡啶或其它的雜環化合物（5-、6-或 7-個碳原子），在三氯化鋁存在下，與乙醯氯反應，所得為乙醯化的芳烴 B。溴化乙醯化芳烴提供了  $\alpha$ -溴乙醯化的芳烴 C，使其可與硫脲生成在 C-4 位置具芳基取代基之氨基噻唑類 D。氨基噻唑類與不同的酸反應後，會產出最終之 4-芳基-2-氨基噻唑 E。

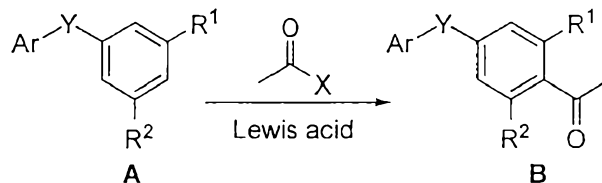
### 【0064】 化合物 A 的合成



【0065】 化合物 A 可透過以上述二種加入或沒有加入催化劑及/或配位體及/或鹼的方式來製備。催化劑包括鈮（三苯基膦）、鈮（乙酸）<sub>2</sub>、氯化鈮、碘化銅、銅、溴化亞銅、溴化銅、氧化亞銅和其他過渡金屬。配位體包括三苯基膦、X-膦酸和其它的膦配位體。鹼包括三乙胺、氮化甲基、二異丙基乙胺（DIPEA）、碳酸鉀、碳酸鈉、4-二甲氨基吡啶（DMAP）、磷酸鉀等。化合物 A 也可以藉由將受質中 Y 和 Z 取代步驟逆取代的方式來製備，如下列圖示所示。



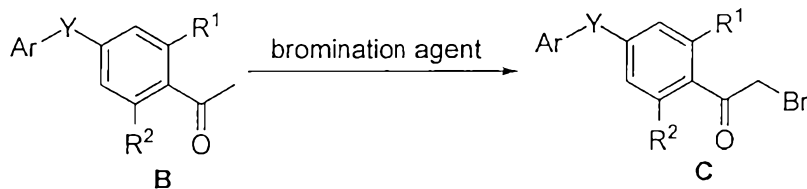
【0066】 化合物 A 的乙醯化反應



$X = \text{OH, Cl, Br, OAlkyl, OAryl}$   
 Lewis acid =  $\text{AlCl}_3, \text{ZnCl}_2, \text{BiCl}_3, \text{conc. acid}$

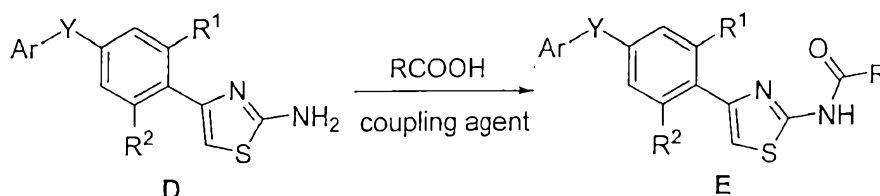
【0067】 透過使用不同的反應試劑可以將化合物 A 乙醯化，如上述圖示所示。

【0068】 化合物 B 的溴化反應

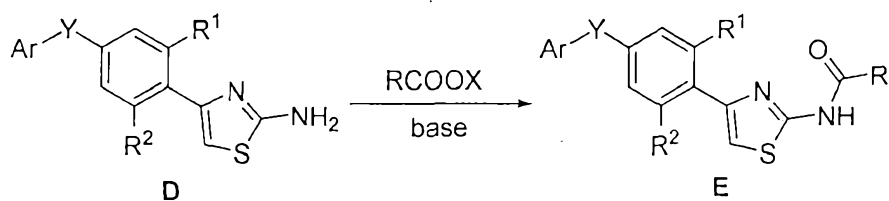


【0069】 溴化反應之反應物包含溶於各種溶劑，包含乙醚、四氫呋喃（簡稱 THF）、鹵化烴、酯等中的溴、溴化氫、N-溴代丁二醯亞胺（N-bromosuccinimide，簡稱 NBS）、四丁基三溴化銨（簡稱  $\text{TBABr}_3$ ）、溴化銅等。

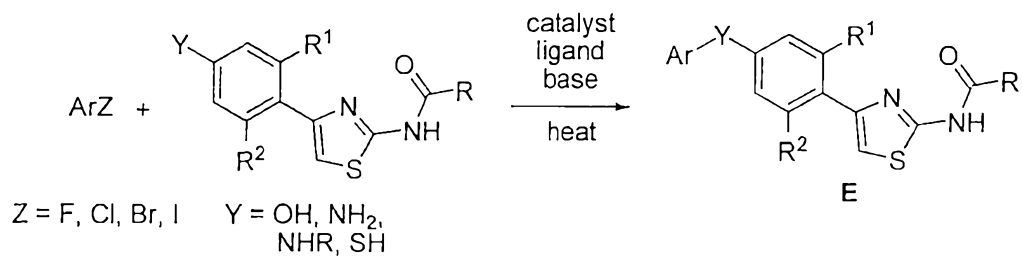
【0070】 氨基噻唑化合物之醯胺化反應



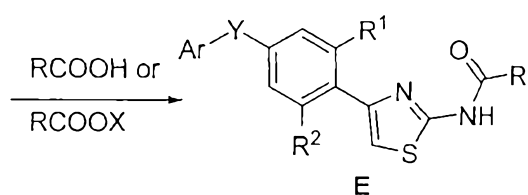
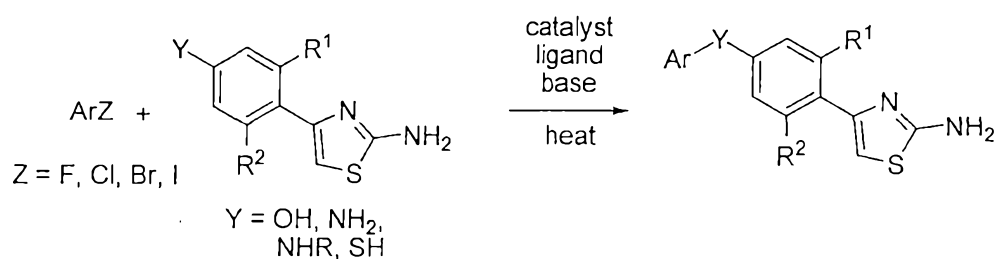
【0071】 耦合劑包含 N,N'-羰基二咪唑（CDI）、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺（簡稱 EDC）。



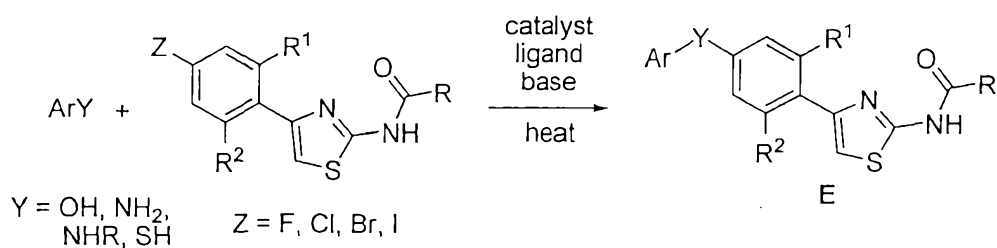
【0072】 其中 X 為氯或溴。鹼基為三乙胺 (Et<sub>3</sub>N)、甲基氮 (Me<sub>3</sub>N)、二異丙基乙胺 (DIPEA)、碳酸鉀、碳酸鈉、4-二甲氨基吡啶 (簡稱 DMAP) 等。



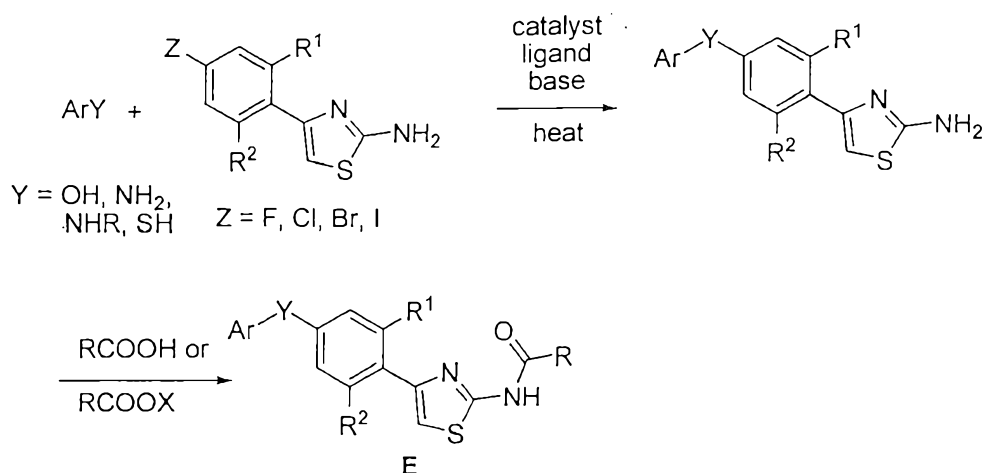
或



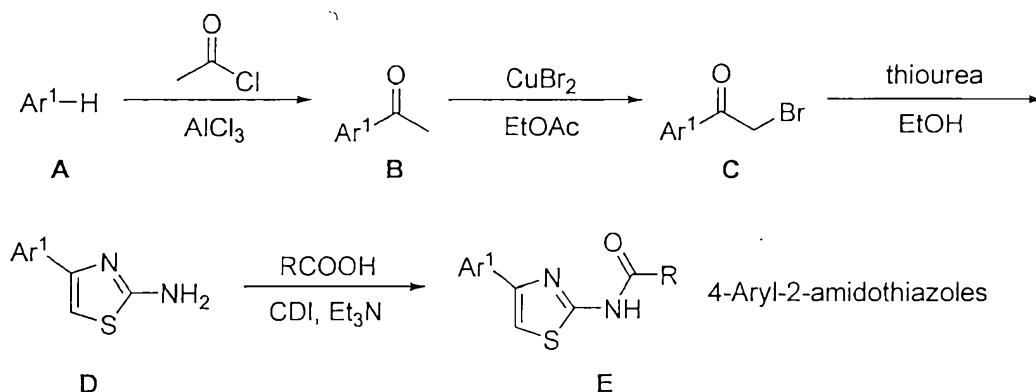
或



或

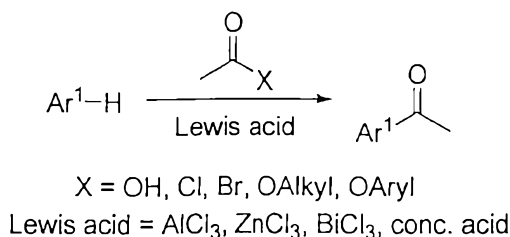


### 示例性合成路徑 III



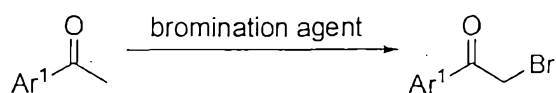
【0073】 透過上述方法所合成之 4-芳基-2-氨基噻唑 E。芳香族化合物的結構 A，包括經取代之苯、吡啶或其他的雜環化合物（5-、6-或 7-個碳原子），在三氯化鋁存在下，與乙醯氯反應，所得為乙醯化的芳烴 B。溴化乙醯化芳烴提供了 α-溴乙醯化的芳烴 C，使其可與硫脲生成在 C-4 位置具芳基取代基之氨基噻唑類 D。氨基噻唑類與不同的酸反應後，會產出最終之 4-芳基-2-氨基噻唑 E。

【0074】 Ar<sup>1</sup> 的乙醯化反應



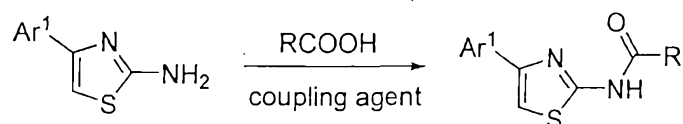
【0075】 透過使用不同的反應試劑可以將化合物 A 乙醯化，如上述圖示所示。

【0076】 乙醯 Ar<sup>1</sup> 的溴化反應

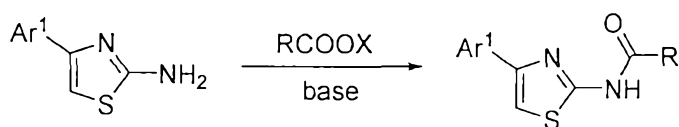


【0077】 溴化反應之反應物包含溶於各種溶劑，包含乙醚、四氫呋喃（簡稱 THF）、鹵化烴、酯等中的溴、溴化氫、N-溴代丁二醯亞胺（N-bromosuccinimide，簡稱 NBS）、（四丁基三溴化銨，簡稱 TBABr<sub>3</sub>）、溴化銅等。

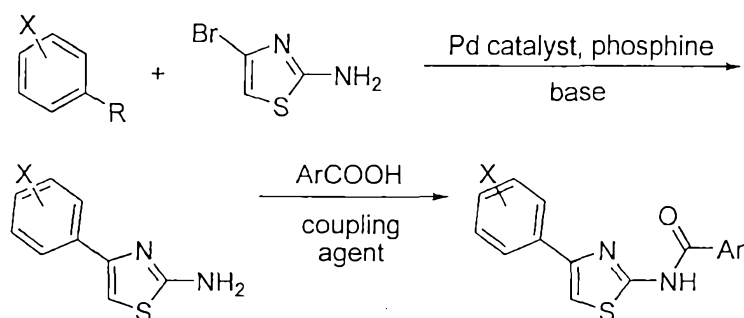
【0078】 氨基噻唑化合物之醯胺化反應



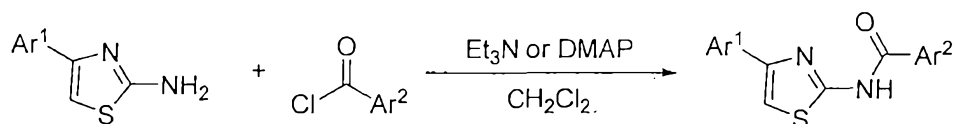
【0079】 耦合劑包含 N,N'-羰基二咪唑（CDI）、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺（EDC）。



【0080】 其中 X 為氯或溴。鹼基為三乙胺（Et<sub>3</sub>N）、甲基氮（Me<sub>3</sub>N）、二異丙基乙胺（DIPEA）、碳酸鉀、碳酸鈉、4-二甲氨基吡啶（DMAP）等。



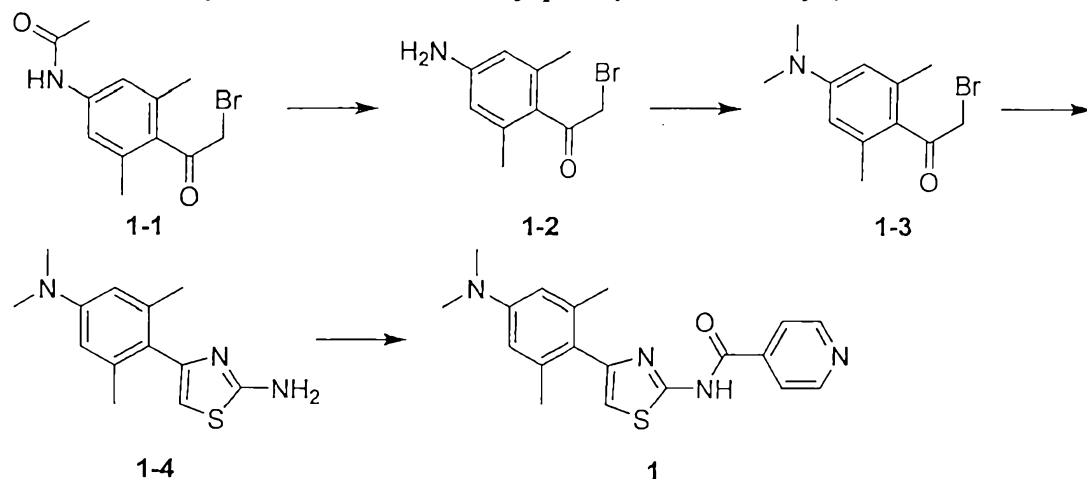
【0081】 耦合反應亦可以下列方式進行：



【0082】 將含有 4-芳基重氮 1-2-胺（1.0 當量）的二氯甲烷溶液中加入三乙胺（3.0 當量）或 4-二甲氨基吡啶（DMAP）（3.0 當量），然後加入芳氧基氯（1.5 當量）或氯化芳氧基脛胺鹽酸鹽（1.5 當量）。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液在減壓環境下濃縮，並以熱水混合之。過濾所得的沉澱物，並在真空下乾燥之，所得為 4-芳基-2-氨基噻唑。合成的具體的例子請參下文。

示例性氨基噻唑及其中間體的合成

【0083】 N-{4-[4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯  
 $N$ -{4-[4-(Dimethylamino)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (1)



【0084】 1 - (4 - 氨基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 2 - 溴乙酮  
 1-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-2-bromoethanone (1-2)。將  $N$ -[4-(2-溴乙醯基)-3,5-二甲基苯基]乙醯胺  $N$ -[4-(2-bromoacetyl)-3,5-dimethylphenyl]acetamide (1-1, 6.92g, 24.4mmol) 與 20.0mL 的乙醇和 10.2mL 濃鹽酸的溶液加熱回流 1.5 小時。將該溶液濃縮，並加入乙酸乙酯 (100mL) 和飽和碳酸鈉水溶液 (100mL)。再收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 1 - (4 - 氨基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 2 - 溴乙酮 (1-2, 5.04g)，為黃色固體，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0085】 2 - 溴 - 1 - [4 - (二甲基氨基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮  
 2-Bromo-1-[4-(dimethylamino)-2,6-dimethylphenyl]ethanone (1-3)。將含有 1 - (4 - 氨基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 2 - 溴乙酮 (1-2, 2.80g, 11.6mmol)、甲基碘 (8.21g, 57.8mmol) 和碳酸鉀 (4.80g, 34.7mmol) 混合物之 11.6mL 的丙酮中，在 40°C 下攪拌 2.0 小時。將反應混合物冷卻至室溫並過濾之。濃縮濾液並在矽膠上透過柱層析純化 (含有 20% 乙酸乙酯的己烷溶液)，得到 2 - 溴 - 1 - [4 - (二甲基氨基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮 (1-3, 0.60g)，其為棕色油狀物。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.35 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 2.29 (s, 6 H)。

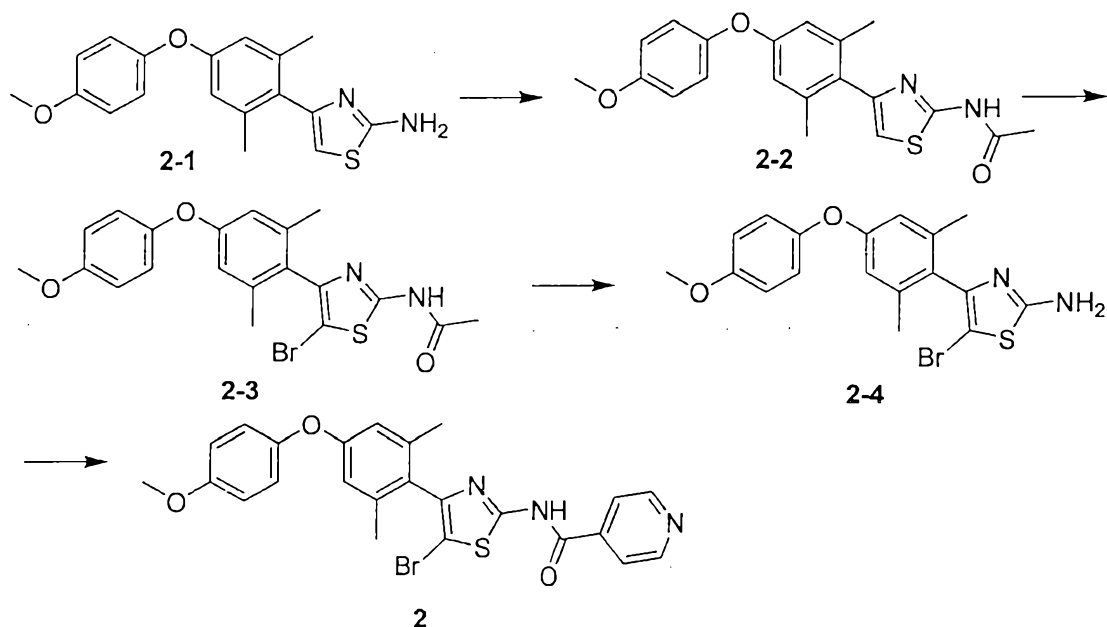
【0086】 4 - [4 - (二甲基氨基) - 2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2-胺

4-[4-(Dimethylamino)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-amine (1-4)。將 2-溴-1-[4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基]乙酮 (1-3, 0.900g, 3.33mmol) 和在 95% 的乙醇 (4.8mL) 中的硫脲 (0.250g, 3.33mmol) 混合物加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮，加入水 (30mL) 和飽和水溶性碳酸鈉 (1.0mL)。將所得的沉澱物過濾以快速柱狀層析儀在矽膠上純化，所得為棕色固體之 4-[4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-胺 (1-4, 0.50g)，其產率為 61%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.45 (s, 2 H), 6.25 (s, 1 H), 4.90 (bs, 2 H), 2.93 (s, 6 H), 2.15 (s, 6 H)。

【0087】 N-{4-[4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺

*N*-{4-[4-(Dimethylamino)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (1)。在含有 4-[4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-胺 (1-4, 0.50g, 2.0 mmol) 的氯化甲烷 (5.1mL) 溶液中加入三乙胺 (0.61g, 6.1mmol)，再加入異煙醯胺鹽酸鹽 (0.54g, 3.0mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液在減壓下濃縮，並加入熱水。再將所得的沉澱物過濾，並在真空下乾燥，得到 *N*-{4-[4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 (1, 0.55g)，為黃色固體，產率 77%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.12 (s, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 1.91 (s, 6 H)。ESI-MS: *m/z* 352.6 (M + H)<sup>+</sup>。

【0088】 N-{5-溴-4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 (2)



【0089】 N-{4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}乙醯胺  
*N*-{4-[4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}acetamide  
 (2-2)。在含有 4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-胺 (2-1, 500mg, 1.5mmol) 的乙酸酐 (2.0mL) 溶液中加入乙酸鈉 (125.7mg, 1.5mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1.0 小時。在該溶液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 *N*-{4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}乙醯胺 (2-2, 465mg)，為黃色油，產率 82%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.09 (s, 1 H), 6.96 – 7.03 (m, 5 H), 6.64 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.01 (s, 6 H)。ESI-MS: *m/z* 368.9 (*M* + *H*)<sup>+</sup>。

【0090】 N-{5-溴-4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}乙醯胺  
*N*-{5-Bromo-4-[4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}acetamide  
 (2-3)。將含有 *N*-{4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}乙醯胺 (2-2, 465mg, 1.3mmol) 的乙酸 (10.2mL) 溶液逐滴加入溴 (0.060mL, 1.3mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4.0 小時。該溶液中加入水，並用乙酸乙酯萃取。再鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 *N*-{5-溴-4-[4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}乙醯胺 (2-3, 547mg)，為白色固體，將其直接用於下一步驟而無需進一步純

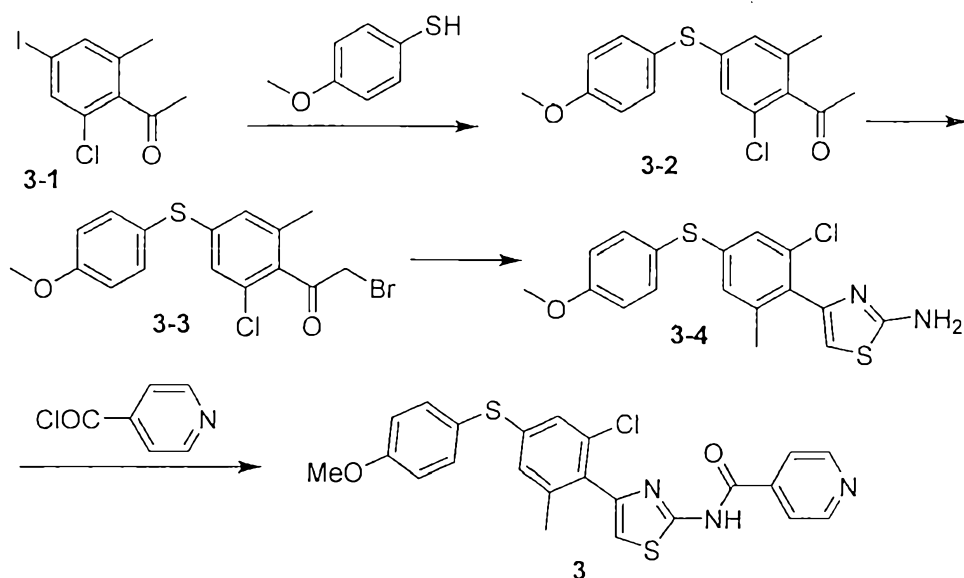


化。

【0091】 5 - 溴-4-[4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基]噻唑  
- 2 - 基 } 異煙醯胺  
5-Bromo-4-[4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-amine  
(2-4)。將含有 N-{5 - 溴-4 - [4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基]  
噻唑-2 - 基}乙醯胺 (2-3, 465mg, 1.3mmol) 和 6N 鹽酸 (6.0mL) 的甲醇  
溶液 (10.0mL) 加熱回流 4.0 小時。在該溶液中加入 10% 氫氧化鈉水溶液  
中和之, 收集所得之固體, 得到 5 - 溴-4 - [4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二  
甲基苯基]噻唑-2 - 胺 (2-4, 325mg), 為白色固體, 產率為 55%。<sup>1</sup>H NMR  
(500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.97–7.04 (m, 4 H), 6.65 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.03 (s,  
6 H). ESI-MS: *m/z* 405.3, 407.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0092】 N-{5 - 溴-4 - [4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基]  
噻 唑 - 2 - 基 } 異 煙 醯 胺  
N-{5-Bromo-4-[4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonic  
otinamide (2)。將含有 5 - 溴-4 - [4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基  
苯基]噻唑-2 - 胺 (2-4, 325mg, 0.70mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入  
三乙胺的溶液 (0.50mL, 1.7mmol), 隨後用異煙醯氯鹽酸鹽 triethylamine  
(302.5mg, 3.4mmol)。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。再將溶液在減  
壓下濃縮, 並加入熱水。過濾所得的沉澱物, 並在真空下乾燥, 得到 N-{5 -  
溴-4 - [4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺  
(2, 345mg) 為白色固體, 產率為 99%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ  
13.3 (s, 1 H), 8.82 (m, 2 H), 7.98 (m, 2 H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.99 (d, J =  
9.0 Hz, 2 H), 6.70 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 1.99 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 509.6,  
511.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0093】 N-{4 - [2 - 氯-4-(4 - methoxyphenylsulfanyl) -6 - 甲基苯基]  
噻 唑 - 2 - 基 } 異 煙 醯 胺  
N-{4-[2-Chloro-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-methylphenyl]thiazol-2-yl}ison  
icotinamide (3)



【0094】 1 - [2 - 氯-4 - (4 - methoxyphenylsulfanyl) -6 - 甲基苯基]乙酮 1-[2-Chloro-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-methylphenyl]ethanone (3-2)。將含有 1 - (2 - 氯-4 - 碘-6 - 甲基苯基)乙酮 (3-1, 0.720g, 2.44mmol)、4 - 甲氧基苯硫酚 (0.45mL, 3.7mmol)、銅 (I) 氧化物 (17.0mg, 0.12mmol) 和氫氧化鉀 (0.34g, 6.1mmol) 混合物的二甲基甲醯胺 (Dimethylformamide, 簡稱 DMF) (2.2mL) 及水 (0.5mL) 加熱回流 20 小時。將混合物用水淬滅後, 再用乙酸乙酯萃取。收集有機層, 用無水流酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上以管柱層析純化之, 得到 1 - [2 - 氯-4 - (4 - methoxyphenylsulfanyl) -6 - 甲基苯基]乙酮 (3-2, 0.10g, 0.33mmol), 為黃色油狀物, 產率為 13%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H)。

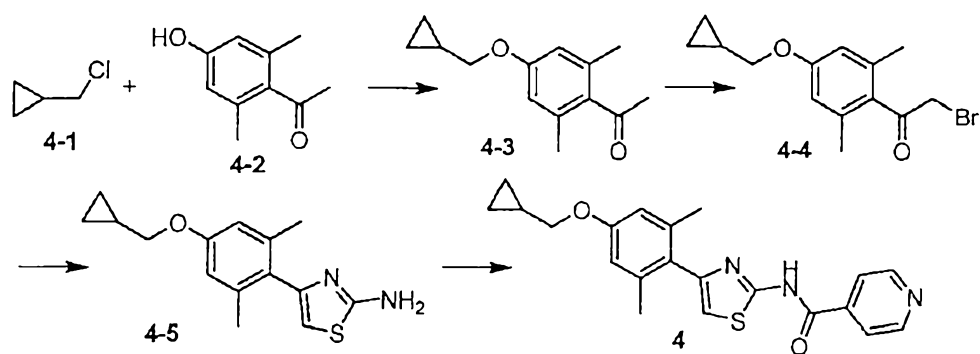
【0095】 2 - 溴-1-[2 - 氯-4 - (4 - methoxyphenylsulfanyl) -6 - 甲基苯基]乙酮 2-Bromo-1-[2-chloro-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-methylphenyl]ethanone (3-3)。將含有 1 - [2 - 氯-4 - (4 - methoxyphenylsulfanyl) -6 - 甲基苯基]乙酮 (3-2, 0.10g, 0.33mmol) 的乙腈 (6.0mL) 溶液中加入四丁基三溴化銨 (簡稱 TBABr<sub>3</sub>) (0.16g, 0.33mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。該溶液在減壓下濃縮, 加入水後用乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 得到 2 - 溴-1-[2 - 氯-4 - (4 -

methoxyphenylsulfanyl)-6-甲基苯基]乙酮 (3-3, 0.127g), 將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0096】 4-[2-氯-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-甲基苯基]噻唑-2-基胺  
 4-[2-Chloro-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-methylphenyl]thiazol-2-ylamine (3-4)。將含有 2-溴-1-[2-氯-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-甲基苯基]乙酮 (3-3, 0.127g) 和硫脲 (30mg, 0.33mmol) 之 95% 乙醇 (3.0 mL) 加熱回流 60 分鐘。在減壓下濃縮該溶液, 將殘餘物重新溶解在乙酸乙酯中。以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌該溶液, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上以管柱層析法純化之, 得到 4-[2-氯-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-甲基苯基]噻唑-2-基胺 (3-4, 70mg, 0.19mmol), 為黃色固體, 產率為 58%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (m, 2 H), 6.97 (d, *J* = 1.45 Hz, 1 H), 6.93 (m, 3 H), 6.34 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H); ESI-MS *m/z* 363.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0097】 N-{4-[2-氯-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
*N*-{4-[2-Chloro-4-(4-methoxyphenylsulfanyl)-6-methylphenyl]-thiazol-2-yl}isonicotinamide (3)。化合物 3 係由化合物 3-4 (70mg, 0.19mmol)、4-二甲氨基吡啶(簡稱 DMAP)(46mg, 0.38mmol) 和異煙醯氨鹽酸鹽 (44mg, 0.25mmol) 反應合成而得。該反應產生 47% 產率的化合物 3 (42mg, 89.9μmol): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 466.1 (M - H)<sup>-</sup>。

【0098】 N-{4-[4-(環丙基甲氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
*N*-{4-[4-(Cyclopropylmethoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (4)



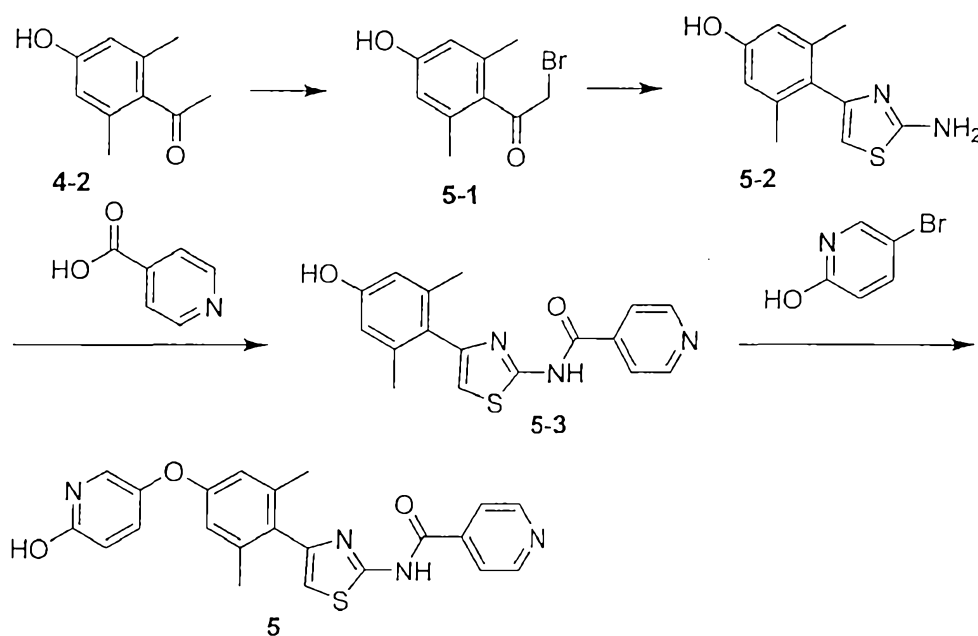
【0099】 1 - [4 - (環丙基甲氧基) -2,6 - 二甲基苯基]乙酮  
 1-[4-(Cyclopropylmethoxy)-2,6-dimethylphenyl]ethanone (4-3)。將在 DMF  
 (10.0mL) 中的 1 - (4 - 羥基-2,6-二甲基苯基) 乙酮 (4-2, 1.00g,  
 10.9mmol)、氯化甲基環丙烷 (4-1, 1.22g, 7.4mmol) 和粉末碳酸鉀 (1.54,  
 80g, 11.1mmol) 混合物劇烈攪拌後，在氮氣環境下以 80 °C 加熱 16 小時。  
 再使該混合物冷卻，並以矽藻土過濾之。將濾液在減壓下濃縮，將殘餘物  
 用乙酸乙酯萃取。以飽和碳酸鈉水溶液有機層，再以硫酸鈉乾燥之。在減  
 壓下濃縮該溶液，得到 1 - [4 - (環丙基甲氧基) -2,6 - 二甲基苯基]乙酮  
 (4-3, 1.61g)，為灰白色固體，產率為 99%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
 6.55 (s, 2 H), 3.77 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.27 (s, 6 H), 1.19 (s, 1 H),  
 0.64 (m, 2 H), 0.33 (m, 2 H)。

【0100】 4 - [4 - (環丙基甲氧基) -2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 胺  
 4-[4-(Cyclopropylmethoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-amine (4-5)。將在  
 95%的乙醇 (30.0mL) 中的 2 - 溴-1 - [4 - (環丙基甲氧基) -2,6 - 二甲基  
 苯基]乙酮 (4-4, 2.06g, 7.0mmol) 和硫脲 (0.61g, 8.0mmol) 混合物加熱  
 回流 60 分鐘。再將該溶液濃縮，並加入水 (50.0mL) 和飽和的含水碳酸鈉  
 (1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用熱水洗滌。濾出固體，並在真空下乾  
 燥，得到 4 - [4 - (環丙基甲氧基) -2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 胺 (4-5,  
 1.18g)，產率 61%，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 2  
 H), 6.73 (s, 2 H), 3.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.10 (s, 6 H), 1.19 (s, 1 H), 0.55 (m,  
 2 H), 0.30 (m, 2 H)。

【0101】 N-{4 - [4 - (環丙基甲氧基) -2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基}  
 異 煙 醯 胺  
 N-{4-[4-(Cyclopropylmethoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamid

e(4)。在含有 4 - [4 - (環丙基甲氧基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 胺(4-5, 0.410g, 1.51mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三乙胺(1.0mL, 7.2mmol)後,再加入異煙醯氨鹽酸鹽(0.470g, 2.62mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液,並加入水。過濾所得的沉澱物,並在甲苯中重結晶,得到 N-{4 - [4 - (環丙基甲氧基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺(4, 0.41g),為淺黃色固體,產率為 72%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13.0 (s, 1 H), 8.80 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 3.81 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2 H), 2.06 (s, 6 H), 1.21 (s, 1 H), 0.57 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 0.32 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2 H). ESI-MS:  $m/z$  380.3 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0102】 N-{4 - [4 - (6 - 羥基吡啶-3 - 基氧基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺(5)



【0103】 2 - 溴 -1 - (4 - 羥基 -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-hydroxy-2,6-dimethylphenyl)ethanone(5-1)。在含有 1 - (4 - 羥基 -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮(4-2, 1.60g, 10.0mmol) 的乙腈(30.0mL) 溶液中加入四丁基三溴化銨(簡稱  $\text{TBABr}_3$ )(4.82g, 10.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌 90 分鐘。該溶液在減壓下濃縮,加入水,並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層,再以無水硫酸鎂乾燥之,並在減壓下濃縮,得到 2 - 溴 -1 - (4 - 甲氧基 -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮(5-1, 2.34g),將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

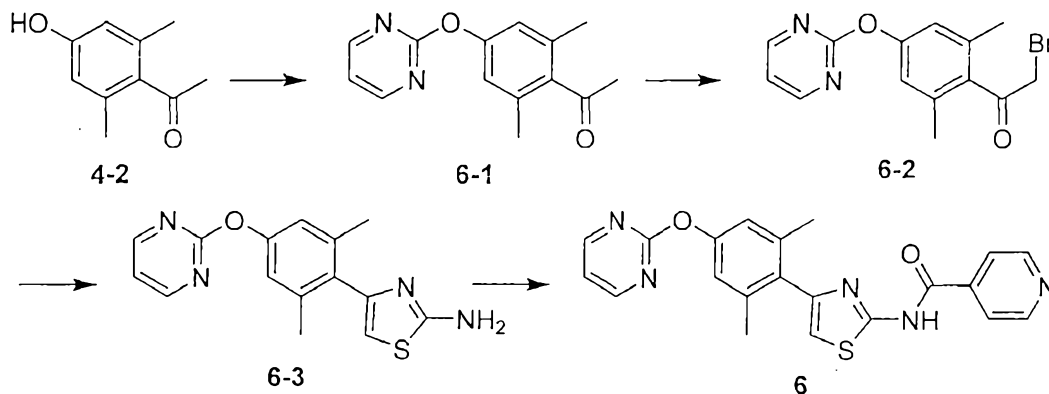
【0104】 4 - ( 2 - 氨基噻唑-4 - 基 ) -3,5 - 二甲基苯酚 4-(2-Aminothiazol-4-yl)-3,5-dimethylphenol (5-2)。將 95%乙醇 (30mL) 中的 2 - 溴-1- ( 4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基 ) 乙酮 (5-1, 2.43g, 10.0mmol) 和硫脲 (1.37g, 18.0mmol) 混合物加熱回流 120 分鐘。將該溶液濃縮後，加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用含 50%乙酸乙酯的己烷溶液將固體在真空下乾燥，得到 4 - ( 2 - 氨基噻唑-4 - 基 ) -3,5 - 二甲基苯酚 (5-2, 1.74g)，為淺黃色固體，產率為 79%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.7 (s, 2 H), 6.17(s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 1.71 (s, 6 H)。

【0105】 N-[4 - ( 4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基 ) 噻唑-2 - 基]異煙醯胺 *N*-[4-(4-Hydroxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (5-3)。在含有異菸酸鹽酸鹽 (1.48g, 10.0mmol, 1.2 當量) 的 (Dimethylformamide, 簡稱 DMF) 懸浮液中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳醯二亞胺(EDC) (3.90g, 2.0 當量) 和 1-羥基苯並三唑(簡稱 HOBT) (2.7g, 2.0 當量) 和乙胺(3.03g, 3.0 當量)。混合物在室溫下攪拌 1.0 小時後，在溶液中加入 4 - ( 2 - 氨基噻唑-4 - 基 ) -3,5 - 二甲基苯酚 (5-2, 2.2g, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液濃縮，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯中。用飽和食鹽水洗滌該溶液，經無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮，得到棕色固體。將棕色固體用 50%乙酸乙酯的己烷溶液洗滌，得到 5-3 (2.08g)，為白色固體，產率為 64%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.29 (s, 1 H), 8.80 (d, 2 H), 7.98 (d, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.51 (s, 2 H), 2.01 (s, 6 H)。

【0106】 N-{4 - [4 - ( 6 - 羥基 - 吡啶-3 - 基氧基 ) -2,6 - 二甲基 - 苯 基 ] - 噻 唑 - 2 - 基 } 異 煙 醯 胺 *N*-{4-[4-(6-Hydroxy-pyridin-3-yloxy)-2,6-dimethyl-phenyl]-thiazol-2-yl}isonicotinamide (5)。在含有 N-[4 - ( 4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基 ) - 噻唑-2 - 基]異煙醯胺 (5-3, 325mg, 1.0mmol) 的 DMF (15mL) 溶液中加入碳酸鈉 (650mg, 2.0mmol, 2.0 當量) 和銅 (19.5mg, 0.30mmol, 0.30 當量)。在 80-90°C 下攪拌該混合物 60 分鐘。再將 5 - 溴-2 - 羥基吡啶 (261mg, 1.5mmol) 加至該溶液中，在 100 °C 下攪拌反應混合物 24 小時。使該溶液與水 (40ml) 一起急速降溫，並用乙酸乙酯萃取之。將有機層用飽和鹽水

洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮。將殘餘物以管柱層析法純化之（氮化矽砂膠，己烷/乙酸乙酯=3/1-1/3），得到化合物 5（0.75g），產率為 18%：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 8.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.60 (d, *J* = 4.76 Hz, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 5.42 (s, 1 H), 2.04 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 417.2 (M - H)。

【0107】 N-{4-[2,6-二甲基-4-(嘓啶-2-基氧基)苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 (6)



【0108】 1-[2,6-二甲基-4-(嘓啶-2-基氧基)苯基]乙酮 1-[2,6-Dimethyl-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl]ethanone (6-1)。將含有 1-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)乙酮(4-2, 2.15g, 13.1mmol)、2-氨基嘓啶(1.00g, 8.73mmol)、銅(55.0mg, 0.87mmol)及碳酸鉀(3.62g, 26.2mmol)之 17.5mL 的 DMF 在 100°C 下攪拌 3.0 小時。將反應混合物冷卻至室溫，再加入水並以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上管柱層析法純化之（50%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑），得到 1-[2,6-二甲基-4-(嘓啶-2-基氧基)苯基]乙酮(6-1, 1.16g) 為白色固體，產率為 55%：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 7.05 (t, 1 H), 6.87 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.27 (s, 6 H)。

【0109】 2-溴-1-[2,6-二甲基-4-(嘓啶-2-基氧基)苯基]乙酮 2-Bromo-1-[2,6-dimethyl-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl]ethanone (6-2)。在含有 1-[2,6-二甲基-4-(嘓啶-2-基氧基)苯基]乙酮(6-1, 1.16g, 4.79mmol) 的乙腈(9.6mL)溶液中加入 TBABr<sub>3</sub>(2.31g, 4.79mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。使該溶液在減壓下濃縮，再加入水，並用乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2-溴-1-[2,6-二甲基-4-(嘓啶-2-基氧基)苯基]乙酮(6-2, 1.8g)，將之直接

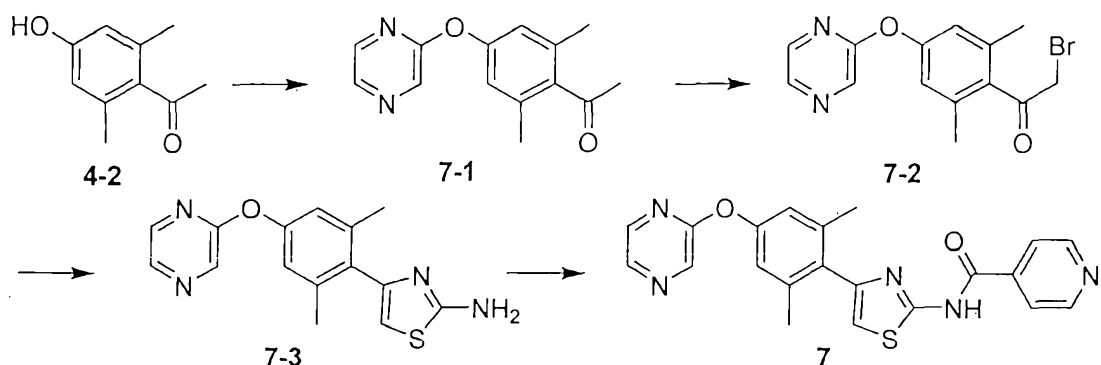
用於下一步驟而無需進一步純化。

【0110】 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (嘧啶-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl]thiazol-2-amine (6-3)。將含有 2  
 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基-4 - (嘧啶-2 - 基氧基) 苯基]乙酮 (6-2, 1.54g,  
 4.79mmol) 和硫脲 (0.370g, 4.86mmol) 的 95 % 乙醇 (6.9mL) 加熱回流  
 60 分鐘。再將溶液濃縮，加入水和飽和碳酸鈉水溶液 (1.0mL)。過濾所得  
 的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - [2,6 -  
 二甲基-4 - (嘧啶-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺 (6-3, 0.23g)，為棕色固  
 體，產率為 9.1%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 2 H),  
 7.25 (m, 1 H), 6.99 (bs, 2 H), 6.89 (s, 2 H), 6.41 (s, 1 H), 2.11 (s, 6 H)。

【0111】 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (嘧啶-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 -  
 基 } 異 煙 醯 胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrimidin-2-yloxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide  
 (6)。再含有 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (嘧啶-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 (6-3, 0.23g, 0.77mmol) 的四氫呋喃(簡稱 THF) (3.9mL) 溶液中加入三  
 乙胺 (0.23g, 2.30mmol)，隨後用異煙醯氨鹽酸鹽 (0.27g, 1.52mmol)。  
 將反應混合物加熱至 60°C 過夜。該溶液在減壓下濃縮，加入水，並用乙酸  
 乙酯萃取。以鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。  
 所得的沉澱物在氫氧甲烷中重結晶，得到 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (嘧啶-2  
 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺 (6, 0.12g)，為黃色固體，產率為  
 38%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 8.58 (d, *J* = 4.5  
 Hz, 2 H), 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.70  
 (s, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 1.97 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 403.8 (M + H)<sup>+</sup>。

【0112】 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 -  
 基 } 異 煙 醯 胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (7)





【0113】 1 - [2,6 - 二甲基 - 4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]乙酮  
 1-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl]ethanone (7-1)。將含有 1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4-2, 4.66g, 28.4mmol)、2 - 氯吡嗪 (2.50g, 21.8mmol)、銅 (277mg, 4.36mmol) 及碳酸鉀 (9.05g, 65.5mmol) 的 43.7mL DMF 在 100°C 下過夜攪拌。在該反應混合物中加入水，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，在減壓下濃縮，並在矽膠上以管柱層析法純化 (50% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，得到 1 - [2,6 - 二甲基-4 純化 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]乙酮 (7-1, 4.65g)，為棕色油。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (bs, 1 H), 8.29 (bs, 1 H), 8.14 (bs, 1 H), 6.83 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.27 (s, 6 H)。

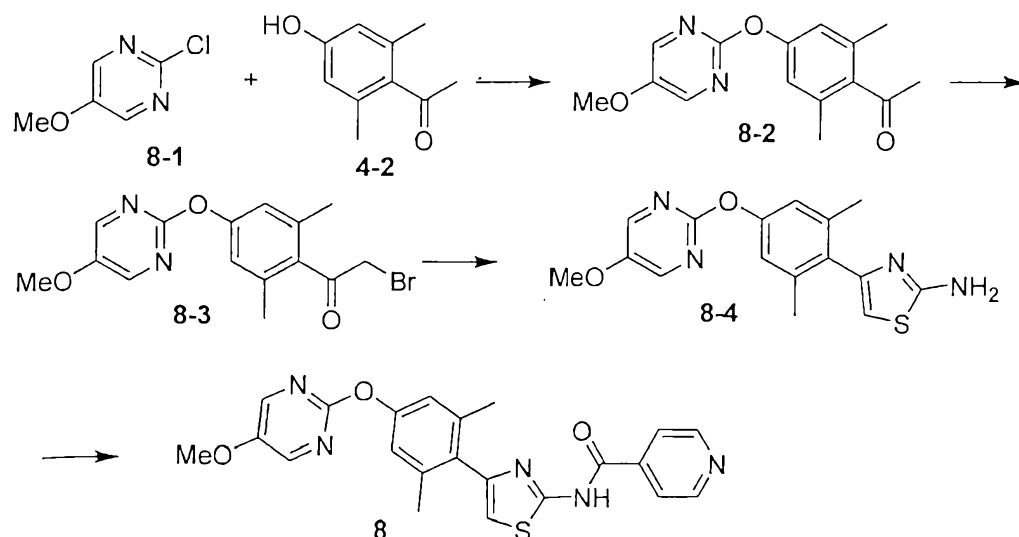
【0114】 2 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基 - 4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]乙酮  
 2-Bromo-1-[2,6-dimethyl-4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl]ethanone (7-2)。在含有 1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]乙酮 (7-1, 4.65g, 19.2mmol) 的乙腈 (38.4mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (9.26g, 19.2mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮，加入水，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]乙酮 (7-2, 7.6g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0115】 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl]thiazol-2-amine (7-3)。將 2 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基 - 4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]乙酮 (7-2, 6.16g, 19.2mmol) 和硫脲 (1.46g, 19.2mmol) 之 95 % 乙醇 (27.4mL) 混合物加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮，加入水和飽和碳酸鈉水溶液 (1.0mL)。過濾所得的沉澱物，在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - [2,6 - 二甲基

-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺 (7-3, 3.07g), 為棕色固體, 產率為 54%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 6.86 (s, 2 H), 6.31 (s, 1 H), 5.09 (bs, 2 H), 2.18 (s, 6 H)。

【0116】 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 基} 異煙醯胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-yloxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (7)。在含有 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺 (7-3, 0.500g, 1.68mmol) 的 THF (8.4mL) 溶液中加入三乙胺 (0.510g, 5.03mmol), 接著用異煙醯氨鹽酸鹽 (0.750g, 4.21mmol)。將反應混合物攪拌, 在 60°C 下過夜。該溶液在減壓下濃縮, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。所得的沉澱物在甲苯中重結晶, 得到 *N*-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基氧基) 苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺 (0.17g), 產率為 25%, 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 8.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 7.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 1.98 (s, 6 H)。ESI-MS: *m/z* 403.8 (M + H)<sup>+</sup>。

【0117】 N-{4 - [4 - (5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基氧基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基} 異煙醯胺  
*N*-{4-[4-(5-Methoxypyrimidin-2-yloxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (8)



【0118】 1 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基}

乙 酮 1-{4-[(5-Methoxypyrimidin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (8-2)。將 (80.0mL) 之 2 - 氯-5 - 甲氧基嘧啶 (8-1, 5.13g, 35.6mmol) 和 1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4-2, 6.10g, 37.2mmol) 和懸浮於 DMF 中，再加入銅粉末 (0.78g, 7.8mmol) 和碳酸鉀 (15.31g, 0.11mol)。將反應混合物在 120°C 下加熱 16 小時後，再將反應物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯 (90mL) 稀釋之。將有機相以 15%NaOH 溶液和水洗滌，以硫酸鈉乾燥之，過濾後，在減壓下濃縮。將殘餘物在矽膠上用快速管柱層析法 (含 40%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑) 純化之，得到 1 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基}乙酮 (8-2, 2.33g)，淺黃色固體，產率為 24%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.41 (s, 2 H), 6.86 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.18 (s, 6 H)。

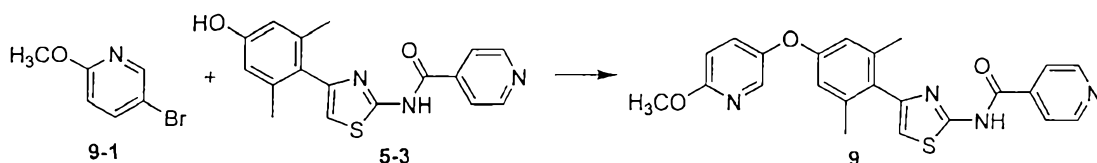
【0119】 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基 苯 基 } 乙 酮  
2-Bromo-1-{4-[(5-methoxypyrimidin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (8-3)。在含有 1 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基}乙酮 (8-2, 0.34g, 1.2mmol) 的乙腈 (4.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (0.65g, 1.3mmol)。將反應物在室溫下攪拌 80 分鐘。該溶液在減壓下濃縮，加入水，並用乙酸乙酯萃取之。再用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基}乙酮 (8-3, 0.51g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0120】 4 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻 啞 -2 - 胺  
4-{4-[(5-Methoxypyrimidin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-amine (8-4)。將在 95%乙醇 (10.0mL) 中的 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基}乙酮 (8-3, 0.51g, 1.5mmol) 和硫脲 (0.13g, 1.6mmol) 混合物加熱回流 60 分鐘。再將溶液濃縮，加入水 (10mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用熱水洗滌。濾出固體，並在真空下乾燥，得到 4 - {4 - [(5 - 甲氧基嘧啶-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基}噻啞-2 - 胺 (8-4, 0.41g)，黃色固體，產率為 86%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 2 H), 8.41 (s, 2 H), 6.99 (s, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 3.87 (s, 3

H), 2.17 (s, 6 H)。

【0121】 N-(4-{4-[(5-甲氧基嘧啶-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[(5-Methoxypyrimidin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (8)。在含有 4-{4-[(5-甲氧基嘧啶-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-胺 (8-4, 0.41g, 1.23mmol) 之二氯甲烷 (6.0mL) 溶液中加入三乙胺 (1.0mL, 7.2mmol), 隨後加入異煙醯氯鹽酸鹽 (0.35g, 1.94mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液, 並加入水。過濾所得的沉澱物, 並在甲苯中重結晶, 得到 N-(4-{4-[(5-甲氧基嘧啶-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺 (8, 0.37g), 為淺黃色固體, 產率為 72%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.0 (s, 1 H), 8.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 8.42 (s, 2 H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 3.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.06 (s, 6 H), 1.21 (s, 1 H), 0.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 0.32 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H). ESI-MS: *m/z* 433.8 (M + H)<sup>+</sup>。

【0122】 N-{4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
*N*-{4-[4-(6-Methoxypyridin-3-yloxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (9)

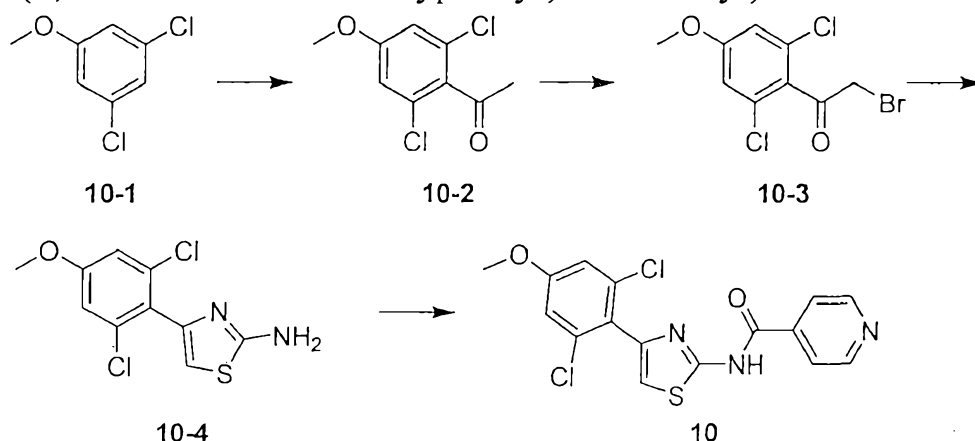


【0123】 N-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基氧基)-2,6-二甲基-苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
*N*-{4-[4-(6-Methoxy-pyridin-3-yloxy)-2,6-dimethyl-phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (9)。將含有 N-[4-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基]異煙醯胺 (5-3, 1.92g, 5.91mmol) 的 DMF (15mL) 溶液中加入碳酸鈉 (2.41g, 7.39mmol) 和銅 (116mg, 1.78mmol, 0.30 當量)。在 80-90°C 下攪拌該混合物 60 分鐘。再將 5-溴-2-甲氧基吡啶 (9-1, 1.67g, 8.87mmol) 加入至溶液中, 並在 100°C 下攪拌反應混合物 24 小時。再將該溶液以水 (40ml) 急速降溫, 並用乙酸乙酯萃取。用飽和食鹽水洗滌有機層, 用無水硫酸鎂

乾燥之，並在減壓下濃縮。殘留物以管柱層析法純化之（氮化矽膠，己烷/乙酸乙酯=3/1-1/3），得到化合物 5 (0.97g)，產率為 38%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ 8.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 3.94 (s, 3H), 2.17 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 433.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0124】 N-(4-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺

*N*-(4-(2,6-Dichloro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide (10)



【0125】 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)乙酮  
1-(2,6-Dichloro-4-methoxyphenyl)ethanone (10-2)。將含有三氯化鋁 (4.50g, 33.9mmol) 和乙醯氯 (2.40mL, 33.9mmol) 的二氯甲烷 (20.0mL) 溶液在 0 °C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物緩慢地加入 1,3-二氯-5-甲氧基苯 (10-1, 2.00g, 11.3mmol)。所得溶液在室溫下攪拌 2 小時。該溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化之。再將有機層分離，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。純化該殘餘物用矽膠管柱層析法純化，得到 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)乙酮 (10-2, 1.0g, 4.6mmol)，產率 40%，為黃色油狀。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H)。

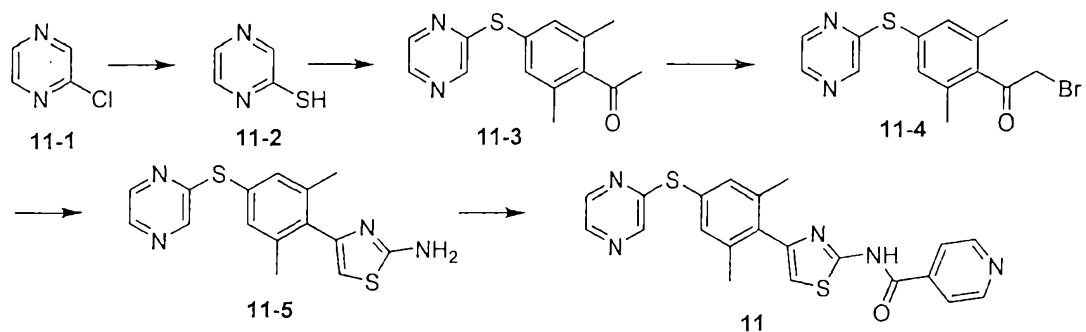
【0126】 2-溴-1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)乙酮  
2-Bromo-1-(2,6-dichloro-4-methoxyphenyl)ethanone (10-3)。在含有 1-(2,6-二氯-4-甲氧基苯基)乙酮 (10-2, 1.0g, 4.6mmol) 乙腈 (30.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (2.2g, 4.6mmol)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。該溶液在減壓下濃縮，加入水後以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，以無

水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (10-3, 1.3g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0127】 4 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺 4-(2,6-Dichloro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-ylamine (10-4)。在含有 2 - 溴-1 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (10-3, 1.3g) 和硫脲 (0.42g, 5.5mmol) 之 95% 乙醇 (15.0mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。在減壓下濃縮該溶液，將殘餘物重新溶解在乙酸乙酯中。該溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。純化該殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化，得到 4 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺 (10-4, 0.60g, 2.2mmol)，產率為 47%，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 4.88 (brs, 2 H), 3.77 (s, 3 H); ESI-MS *m/z* 275.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0128】 N-[4 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基]異煙醯胺 N-[4-(2,6-Dichloro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (10)。在含有 4 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺 (10-5, 0.10g, 0.36mmol) 之二氯甲烷 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 溶液中加入 DMAP (88mg, 0.72mmol)，接著加入異煙醯氨鹽酸鹽 (83mg, 0.47mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液，並加入水。收集所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶，得到 N-[4 - (2,6 - 二氯-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基]異煙醯胺 (50mg, 0.13mmol)，為白色固體 (產率為 37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 381.4 (M + H)<sup>+</sup>。

【0129】 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]噻唑-2 - 基} - 異煙醯胺 N-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (11)



【0130】 吡嗪-2 - 硫醇 Pyrazine-2-thiol (11-2)。在含有 2 - 氯吡嗪 (11-1, 2.00g, 17.5mmol) 和硫脲 (1.30g, 17.5mmol) 之 95%乙醇 (20mL) 溶液加熱回流 16 小時。將溶液濃縮，加入 10%氫氧化鈉水溶液 (20mL) 中，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮得到吡嗪-2 - 硫醇 (11-2, 1.96g)，為黃色固體，產率為 100%。

【0131】 1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]乙酮 1-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]ethanone (11-3)。將含有 1 - (4 - 碘-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4-2, 3.20g, 11.7mmol)、吡嗪-2 - 硫醇 (11-1, 1.96g, 17.5mmol)、銅 (I) 氧化物 (83.5mg, 0.6mmol) 和氫氧化鉀 (1.64g, 29.2mmol) 在 DMF (9.6mL) 和水 (2.4mL) 中之混合物加熱回流 24 小時。用水 (10mL) 急速冷卻混合物，並用乙醚 (2x50mL) 萃取之。收集有機層，用無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上以管柱層析法純化之 (以含有 6.0%乙酸乙酯的己烷溶液為洗脫劑)，得到 1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]乙酮 (11-3, 755.2mg)，為黃色油狀物，產率 25%。

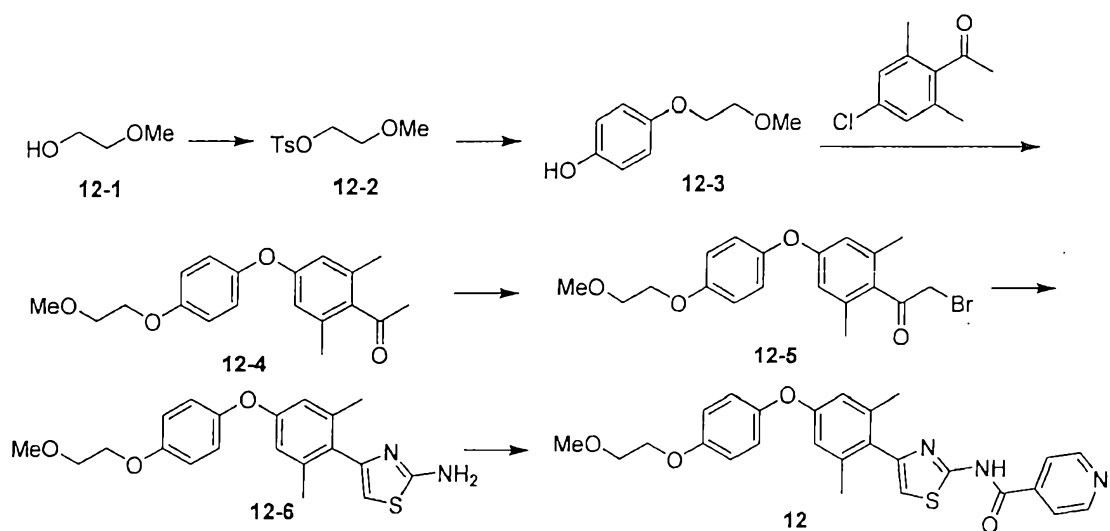
【0132】 2 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]乙酮 2-Bromo-1-[2,6-dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]ethanone (11-4)。在含有 1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]乙酮 (11-3, 4.50g, 17.4mmol) 之乙腈 (100 mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (8.3g, 17.4mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮，加入水後以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]乙酮 (11-4, 4.0g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0133】 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]thiazol-2-amine (11-5)。將含有 2 -  
 溴-1 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]乙酮 (11-4, 4.00g,  
 11.9mmol) 和硫脲 (902.9mg, 11.9mmol) 之 95 % 乙醇 (15mL) 溶液加熱  
 回流 16 小時。將溶液濃縮, 加入水 (50mL) 和飽和碳酸鈉水溶液 (10.0mL)  
 中。過濾所得的沉澱物, 並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真  
 空下乾燥, 得到 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 (11-5, 1.56g), 為黃色固體, 產率為 42%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43  
 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.47 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 2.24 (s, 6 H).  
 ESI-MS: *m/z* 315.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0134】 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]噻唑-2 -  
 基 } 異 煙 醯 胺  
 N-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide  
 (11)。在含有 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪-2 - 基硫基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 (11-5, 500mg, 1.6mmol) 在二氯甲烷 (10.0mL) 的溶液中加入三乙胺  
 (0.7mL, 4.0mmol), 隨之加入異煙醯氯鹽酸鹽 (707.7mg, 4.8mmol)。將  
 反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液在減壓下濃縮, 並加入熱水。將  
 所得的沉澱物過濾, 並在真空下乾燥, 得到 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (吡嗪  
 -2 - 基硫基) 苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺 (11, 392.5mg), 為白色固體, 產  
 率為 59%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.1 (s, 1 H), 8.81 (d, *J* = 5.7 Hz,  
 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 7.41 (s,  
 2 H), 7.30 (s, 1 H), 2.13 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 420.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0135】 N- (4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基  
 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
 N-(4-{4-[4-(2-Methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonic  
 otinamide (12)





【0136】 2 - 甲氧基乙基 4 - 甲基苯磺酸酯 2-Methoxyethyl 4-methylbenzenesulfonate (12-2)。在含有 2 - 甲氧基乙醇 (12-1, 從 5.00g, 65.7mmol) 在二氯甲烷 (50.0mL) 溶液中加入三乙胺 (18.3mL, 131.4mmol), 隨之加入 4 - 甲基苯-1 - 磺醯氯 (16.3mg, 85.4mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在溶液中加入碳酸鈉飽和水溶液 (50.0mL), 並以二氯甲烷萃取之。用鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 得到 2 - 甲氧基乙基 4 - 甲基苯磺酸 (12-2, 10.46g), 為黃色固體, 產率為 69%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 4.15–4.16 (m, 2 H), 3.57–3.59 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 230.8 (M + H)<sup>+</sup>。

【0137】 4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯酚 4-(2-Methoxyethoxy)phenol (12-3)。在含有 60% 氫化鈉 (436mg, 18.2mmol) 的 DMF (2.0mL) 溶液中逐滴加入溶於 DMF (10.0mL) 的氫醌 (1.0g, 18.2mmol)。在該溶液中加入 2 - 甲氧基乙基-4 - 甲基苯磺酸酯 (12-2, 2.10g, 21.8mmol) 滴加。將反應物 65°C 下攪拌 16 小時。再將溶液冷卻至室溫, 倒入冰冷的水, 並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 得到 4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯酚 (12-3, 1.0g), 將其直接用於下一步驟中, 無需再淨化。

【0138】 1 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙 酮 1-{4-[4-(2-Methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl} ethanone (12-4)。在含有 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (12-3, 914mg, 5.00mmol)、磷酸鉀 (2.10g, 10.0mmol) 和 4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯酚

(12-3, 1.0g, 6.0mmol) 之甲苯 (2.0mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯 (63.8mg, 0.15mmol) 及醋酸鈮 (47.3mg, 0.10mmol)。在氮氣環境下以 100 °C 將反應混合物加熱 16 小時。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。用乙酸乙酯 (50mL) 洗滌該濾餅，而混和的濾液在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上用快速管柱層析法純化之，得到 1 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基] -2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (12-4, 797.5mg)，產率為 51%，為黃色油狀。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.96–6.97 (m, 4 H), 6.57 (s, 2 H), 4.11–4.13 (m, 2 H), 3.75–3.77 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 315.2 (M + H)<sup>+</sup>。

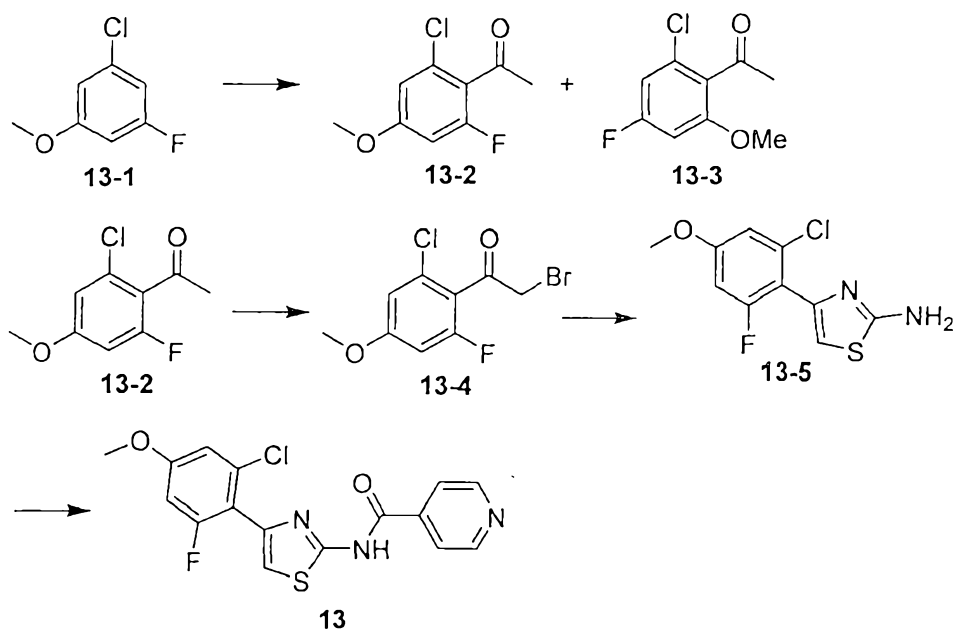
【0139】 2 - 溴-1 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮  
2-Bromo-1-{4-[4-(2-methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone  
(12-5)。在含有 1 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (12-4, 797.5mg, 2.5mmol) 之乙腈 (15mL) 溶液中加入 TBABr3 (1.22g, 2.5mmol)。再將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮，加入水後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基] -2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (12-5, 835.6mg)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0140】 4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻唑-2 - 胺  
4-{4-[4-(2-Methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-amine  
(12-6)。將 2 - 溴-1 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (12-5, 835.6mg, 2.1mmol) 和硫脲 (161.7mg, 2.1mmol) 之 95 % 的乙醇 (5.0mL) 溶液加熱回流 2.0 小時。將溶液濃縮後，加入水 (10mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (10.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯 (30mL) 中重結晶。收集固體，並在真空下乾燥，得到 4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻唑-2 - 胺 (12-6, 322.2mg)，這是直接使用的下一個步驟而無需進一步純化。

【0141】 N - (4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基

苯基 } 噻唑 -2 - 基 ) 異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[4-(2-Methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (12)。在含有 4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基}噻唑-2 - 胺 (12-6, 322.3mg, 0.90mmol) 之二氯甲烷 (10.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.40mL, 2.6mmol), 隨之加入異煙醯氯鹽酸鹽 (387.2mg, 2.1mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液在減壓下濃縮, 並加入熱水。過濾所得的沉澱物, 並在真空下乾燥, 得到 *N*-(4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基}噻唑-2 - 基) 異煙醯胺 (12, 230mg), 產率為 56%, 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.0 (brs, 1 H), 8.78 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.96–7.00 (m, 4 H), 6.67 (s, 2 H), 4.01–4.07 (m, 2 H), 3.63–3.64 (m, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H)。ESI-MS: *m/z* 476.4 (M + H)<sup>+</sup>。

【0142】 *N*-(4 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙醯胺  
*N*-(4-(2-Chloro-6-fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide (13)



【0143】 1 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮  
 1-(2-Chloro-6-fluoro-4-methoxyphenyl)ethanone (13-2) 和 1 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 乙酮 1-(2-chloro-4-fluoro-6-methoxyphenyl)ethanone (13-3)。將含有三氯化鋁 (2.50g, 18.7mmol) 和乙醯氯 (1.30mL, 18.7mmol) 之二氯甲烷 (10.0mL) 混合物攪拌 30 分鐘。再將溶於二氯甲烷 (5.0mL)

的 1 - 氯-3 - 氟-5 - 甲氧基苯 (13-1, 1.00g, 6.23mmol) 加入該反應混合中。將該溶液在室溫下攪拌 2.0 小時。該溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化，並分離有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。將殘餘物用管柱層析法在矽膠上純化之，得到的混合物的 1 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (13-2) 和 1 - (2 - 氯-4 - 氟-6-甲氧基苯基) 乙酮 (13-3) 在 1.2g (5.9mmol) 總重量 (產率為 95%)，為黃色油狀。

【0144】 2 - 溴-1 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(2-chloro-6-fluoro-4-methoxyphenyl)ethanone (13-4)。在含有 1 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (13-2, 0.60g, 3.0mmol) 之乙腈 (15.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (1.4g, 3.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。該溶液在減壓下濃縮，加入水後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下的 2 - 溴-1-(2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (13-4, 0.80g) 濃縮，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

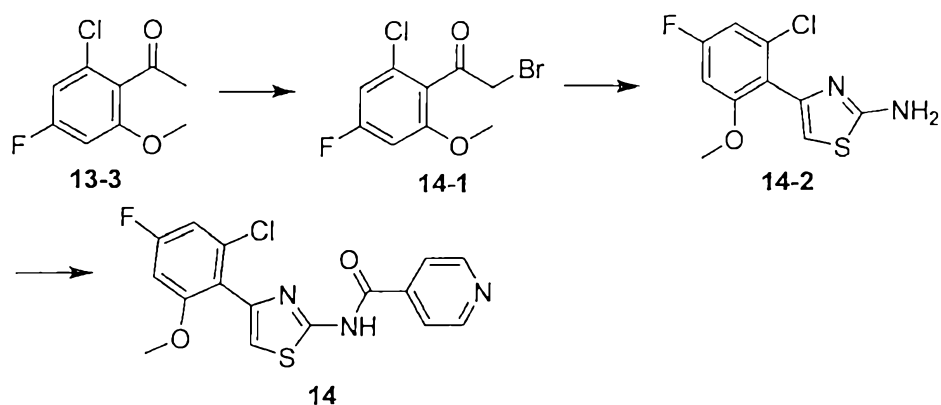
【0145】 4 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺  
4-(2-Chloro-6-fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-ylamine (13-5)。將含有 2 - 溴-1-(2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (13-4, 0.80g) 和硫脲 (0.27g, 3.6mmol) 之 95% 乙醇 (8.0mL) 溶液在回流下加熱 60 分鐘。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物重新溶解在乙酸乙酯中。該溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。殘餘物用管柱層析法在矽膠上純化之，得到 4 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺 (13-5, 0.30g, 1.2mmol)，產率為 39%，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84 (s, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H)。

【0146】 N-[4 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基]異煙醯胺  
N-[4-(2-Chloro-6-fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (13)。在含有 4 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺 (0.10g, 0.39mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 DMAP (95mg, 0.78mmol)，隨之加入異煙醯胺鹽酸鹽 (90mg, 0.51mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液，並加入水。收集所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶，得

到 N-[4 - (2 - 氯-6 - 氟-4 - 甲氧基苯基)噻唑-2 - 基]異煙醯胺 (13, 60mg, 0.17mmol), 為白色固體, 產率為 42%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (s, 2 H), 7.85 (d, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.45 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 364.2(M + H)<sup>+</sup>。

【0147】 N-[4 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基)噻唑-2 - 基]異煙醯胺

N-[4-(2-Chloro-4-fluoro-6-methoxyphenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (14)



【0148】 2 - 溴-1 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(2-chloro-4-fluoro-6-methoxyphenyl)ethanone (14-1)。在含有 1 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 乙酮 (13-3, 0.60g, 3.0mmol) 之乙腈 (15.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (1.4g, 3.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。該溶液在減壓下濃縮, 加入水後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 在減壓下濃縮, 得到 2 - 溴-1 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 乙酮 (14-1, 0.84g), 將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

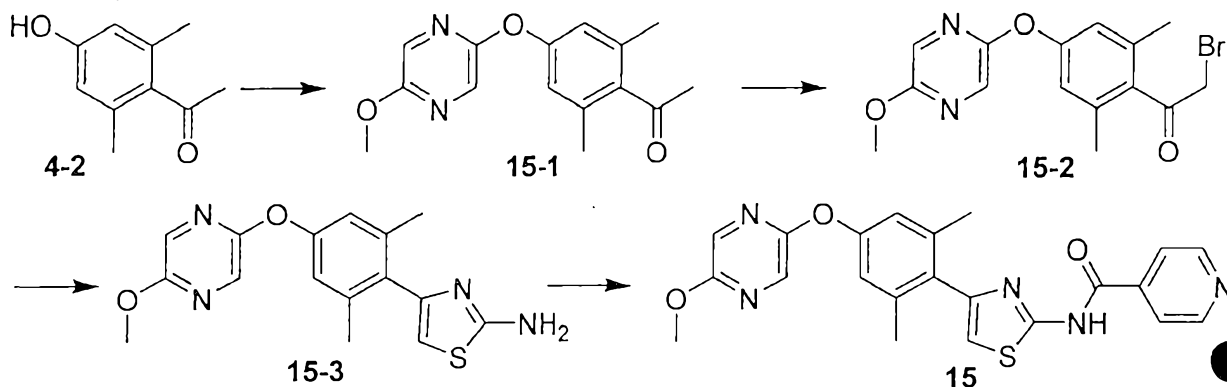
【0149】 4 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺  
4-(2-Chloro-4-fluoro-6-methoxyphenyl)thiazol-2-ylamine (14-2)。將含 2 - 溴-1 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 乙酮 (14-1, 0.84g) 和硫脲 (0.27g, 3.6mmol) 之 95% 乙醇 (8.0mL) 混合物加熱回流 60 分鐘。在減壓下濃縮該溶液, 並將殘餘物重新溶解在乙酸乙酯中。該溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌, 用無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。該殘餘物用管柱層析法在矽膠上純化, 得到 4 - (2 - 氯-4 - 氟-6 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基胺 (14-2, 0.22g, 0.85mmol), 為黃色固體, 產率為 28%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.81 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H)。

【0150】 N-[4-(2-氯-4-氟-6-甲氧基-苯基)噻唑-2-基]異煙醯胺

*N*-[4-(2-Chloro-4-fluoro-6-methoxy-phenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (14)。在含有 4-(2-氯-4-氟-6-甲氧基-苯基)噻唑-2-基胺 (14-2, 0.10g, 0.39mmol) 之二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 DMAP (95mg, 0.78mmol), 隨之加入異煙醯胺鹽酸鹽 (90mg, 0.51mmol)。再將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液, 並加入水。收集所得的沉澱物, 並在甲苯中重結晶, 得到 *N*-[4-(2-氯-4-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-2-基]異煙醯胺 (14, 55mg, 0.15mmol), 為白色固體, 產率 39%。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (s, 2 H), 7.91 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  364.2( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

【0151】 N-{4-[4-(5-甲氧基吡嗪-2-基氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 (15)



【0152】 1-{4-[4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}乙

酮 1-{4-[(5-Methoxypyrazin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (15-1)。將含有 1-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)乙酮 (4-2, 3.50g, 21.3mmol)、2-溴-5-甲氧基吡嗪 (6.04g, 32.0mmol)、銅 (271mg, 4.26mmol) 和碳酸鉀 (8.84g, 64.0mmol) 之 35.5mL DMF 溶液在 100°C 攪拌過夜。該反應混合物中加入水, 並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 在減壓下濃縮, 並以管柱層析在矽膠上純化之 (含 20% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑), 得到 1-{4-[4-(5-甲氧基吡嗪-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}乙

酮(15-1, 2.90g), 爲黃色油狀。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 6.72 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H)。

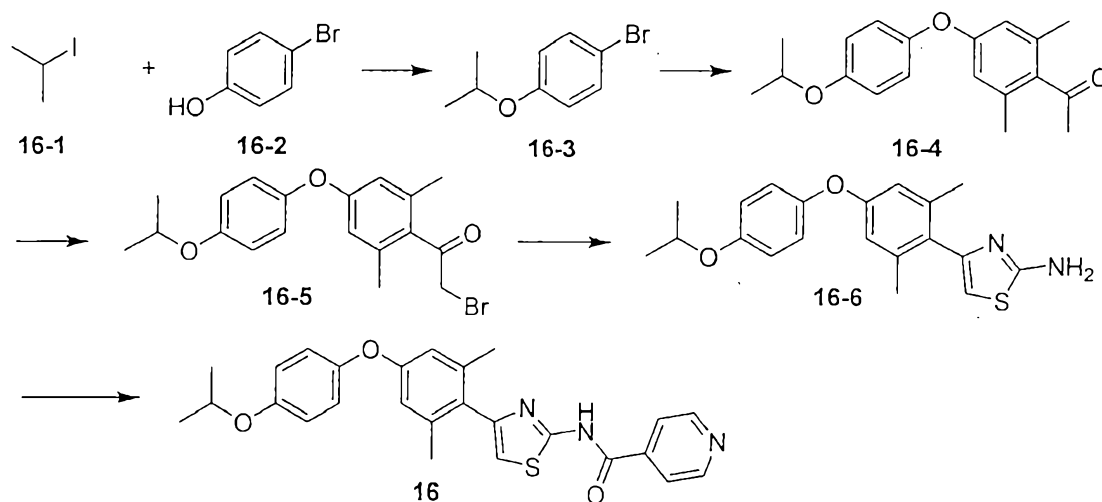
【0153】 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基 苯 基 } 乙 酮  
2-Bromo-1-{4-[(5-methoxypyrazin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (15-2)。在含有 1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基} 乙酮(15-1, 2.10g, 7.71mmol)之乙腈(15.4mL)溶液中加入 TBABr<sub>3</sub>( 3.72g, 7.71mmol)。將反應混合物在 50°C 下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮, 加入水後以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 得到 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基}乙酮 (15-2, 3.1g), 將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0154】 4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基} 噻 唑 - 2 - 胺  
4-{4-[(5-Methoxypyrazin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-amine (15-3)。將 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基}乙酮 (15-2, 2.70g, 7.69mmol) 和硫脲 (0.59g, 7.69mmol) \95%乙醇 (11.0mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮, 加入水和飽和碳酸鈉水溶液 (1.0mL)。所得的沉澱物以管柱層析法在矽膠上純化 (乙酸乙酯: 己烷= 2:1 作洗脫劑), 得到 4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基}噻唑-2 - 胺 (15-3, 0.40g), 產率爲 16%, 爲黃色油狀。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 5.19 (bs, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 2.15 (s, 6 H)。

【0155】 N-{4 - [4 - (5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基氧基) -2,6 - 二甲基苯基] 噻 唑 -2 - 基 } 異 煙 醯 胺  
*N*-{4-[4-(5-Methoxypyrazin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl}isonicotinamide (15)。在含有 4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基) 氧基] -2,6 - 二甲基苯基}噻唑-2 - 胺 (15-3, 0.40g, 1.22mmol) 之 THF (6.1mL) 溶液中加入三乙胺(0.370g, 3.65mmol), 隨之加入異煙醯氨鹽酸鹽(0.430g, 2.42mmol)。在 60°C 下攪拌反應混合物過夜。該溶液在減壓下濃縮, 加入水後以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。所

得的沉澱物管柱層析法在矽膠上純化之(乙酸乙酯:己烷=5:1作洗脫劑),得到N-{4-[4-(5-甲氧基吡嗪-2-基氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺(15, 0.12g), 產率為23%, 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 8.03 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 6.81 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 433.4 (M + H)<sup>+</sup>。

【0156】 N-{4-[4-(4-異丙氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
N-{4-[4-(4-Isopropoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (16)



【0157】 1-溴-4-異丙氧基 1-Bromo-4-isopropoxybenzene (16-3)。  
將含有4-溴苯酚(16-2, 7.02g, 39.4mmol)和碳酸鉀(12.6g, 90.9mmol)的DMSO溶液(20.0mL)中加入2-碘丙烷(16-1, 5.2mL, 49.0mmol)。將混合物在60°C下加熱過夜。將溶液冷卻至室溫,再加入水(200mL)。將反應混合物用乙酸乙酯萃取,經硫酸鎂乾燥之,並在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上用快速管柱層析法純化(乙酸乙酯:己烷=1:100為洗脫劑),得到1-溴-4-異丙氧基(6.66g),為無色油狀物,產率為79%,<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (m, 2 H), 6.77 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.31 (m, 3 H)。

【0158】 1-[4-(4-異丙氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]乙酮  
1-[4-(4-Isopropoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]ethanone (16-4)。  
將1-溴-4-異丙氧基(16-3, 3.02g, 14.0mmol)、1-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)乙酮(4-2, 3.54g, 21.6mmol)、N,N-二甲基甘氨酸鹽酸鹽(0.50g, 3.5mmol)、



碘化銅 (0.34g, 1.8mmol) 和含碳酸銫 (9.08g, 27.9mmol) 的二惡烷 (30mL) 在 90°C 下加熱 48 小時。將反應混合物冷卻至室溫，加入水後用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥之，在減壓下濃縮，並以管柱層析法在矽膠上純化 (乙酸乙酯：己烷= 1：20 為洗脫劑)，得到 1 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮 (16-4, 2.07g)，產率為 79%，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.94 (m, 2 H), 6.87 (m, 2 H), 6.58 (s, 2 H), 4.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 1.34 (s, 6 H), 1.26 (m, 3 H), 0.87 (m, 3 H)。

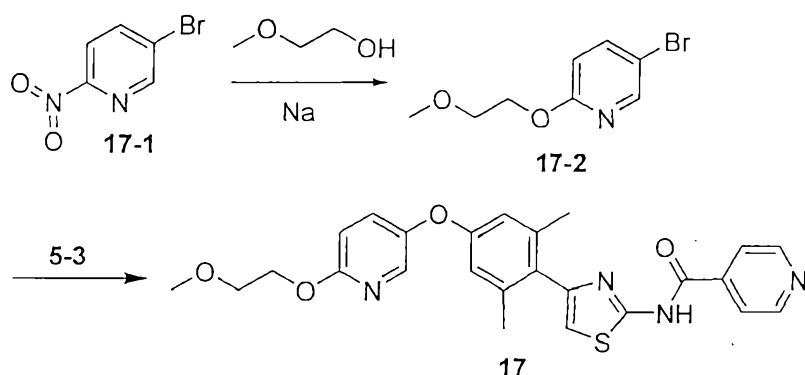
【0159】 2 - 溴-1 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮 2-Bromo-1-[4-(4-isopropoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]ethanone (16-5)。在含 1 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮 (16-4, 2.00g, 6.7mmol) 之乙腈 (20.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (3.40g, 6.9mmol)。該反應在室溫下攪拌 16 小時。該溶液在減壓下濃縮，後加入水，並用乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮 (16-5, 2.57g)，可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0160】 4 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 胺 4-[4-(4-Isopropoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-amine (16-6)。將含 2 - 溴-1 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]乙酮 (16-5, 2.57g, 6.8mmol) 和硫脲 (0.60g, 7.8mmol) 之 95% 乙醇 (30.0mL) 混合物加熱回流 4.0 小時。將溶液濃縮後，加入水 (10mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用熱水洗滌。濾出固體，並在真空下乾燥，得到 4 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 胺 (16-6, 1.48g)，為黃色固體，產率為 61%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.94 (m, 6 H), 6.62 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 4.54 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.05 (s, 6 H), 1.26 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)。

【0161】 N - {4 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基} 異煙醯胺 *N*-{4-[4-(4-Isopropoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (16)。在含 4 - [4 - (4 - 異丙氧基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 胺

(16-6, 0.25g, 0.72mmol) 之二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.5mL, 3.59mmol), 隨後加入異煙醯氯鹽酸鹽 (0.35g, 1.94mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液, 並加入水。過濾所得的沉澱物, 並在甲苯中重結晶, 得到 N-{4-[4-(4-異丙氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 (16, 0.26g), 為淺黃色固體, 產率為 79%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 (d, *J* = 5.1 Hz, 2 H), 7.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 6.95 (m, 4 H), 6.69 (s, 2 H), 4.55 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.05 (s, 6 H), 1.27 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 460.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0162】 N-(4-{4-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
N-(4-{4-[6-(2-Methoxyethoxy)pyridin-3-yloxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (17)

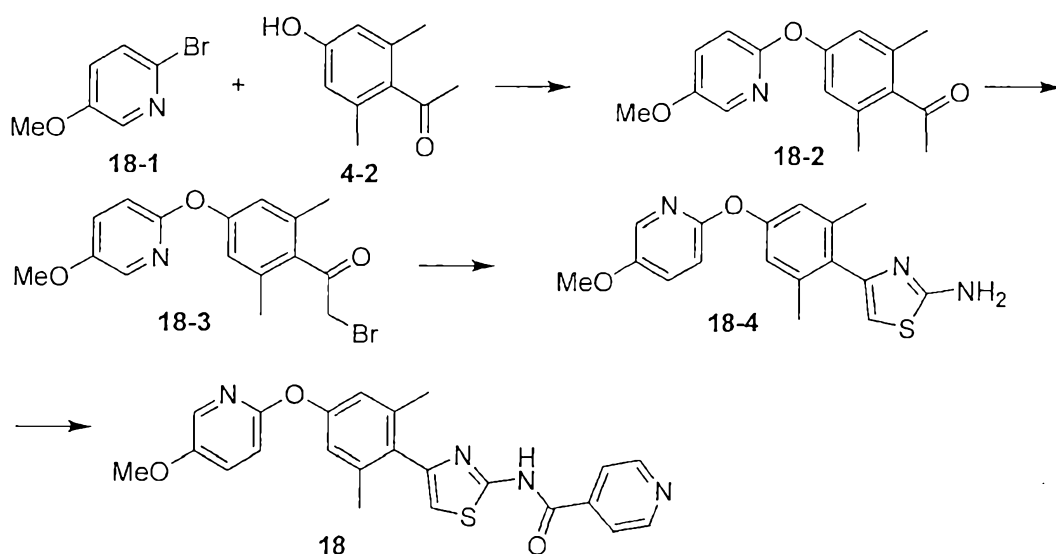


【0163】 5 - 溴 - 2 - ( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡啶  
5-Bromo-2-(2-methoxyethoxy)pyridine (17-2)。將攪拌後的含鈉 (591mg, 24.6mmol) 的 2 - 甲氧基乙醇 (20mL) 溶液在室溫下加至含 5 - 溴 - 2 - 硝基吡啶 (17-1, 5.00g, 24.6mmol) 的 2 - 甲氧基乙醇 (10 mL) 溶液中。將反應混合物在回流下攪拌 2.5 小時。將該溶液濃縮, 並與 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中和 H<sub>2</sub>O 稀釋殘留物。將有機層乾燥並在減壓下蒸發, 得到 5 - 溴 - 2 - ( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡啶 (17-2, 4.9g) 在 86% 產率。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.73 (t, 2 H), 3.41 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 232.0 (M + H)<sup>+</sup>。

【0164】 N-(4-{4-[6-(2-甲氧基乙氧基)-吡啶-3-基氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺

*N*-(4-{4-[6-(2-Methoxyethoxy)-pyridin-3-yloxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (17)。在含 *N*-[4-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)-噻唑-2-基]異煙醯胺 (5-3, 0.98g, 3.0mmol) 的 DMF (10mL) 中加入碳酸鈉 (1.95g, 6.0mmol, 2.0 當量) 和銅 (58.5mg, 0.90mmol, 0.3 當量)。該混合物在 100-110 °C 攪拌 1 小時，並加入 5-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶 (17-2, 1.04g, 4.5mmol)。將該溶液加熱到 130°C 持續 24 小時。將反應混合物中加入水 (40mL)，再以乙酸乙酯萃取之。將有機層用飽和鹽水洗滌，並用無水硫酸鎂乾燥。在減壓下蒸發溶劑，並將殘餘物管柱層析法純化之 (氮化氫矽膠，己烷/乙酸乙酯=3/1-1/3)，得到化合物 17 (0.94g)，產率為 66%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, 2 H), 7.93 (d, 1 H), 7.88 (d, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 6.57 (s, 2 H), 4.45 (t, 2 H), 3.75 (t, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 1.99 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 477.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0165】 *N*-(4-{4-[(5-甲氧基吡啶-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺 *N*-(4-{4-[(5-Methoxypyridin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (18)



【0166】 1-{4-[(5-甲氧基吡啶-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}乙酮 1-{4-[(5-Methoxypyridin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (18-2)。將含 2-溴-5-甲氧基吡啶 (18-1, 1.03g, 5.46mmol)、1-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)乙酮 (4-2, 0.80g, 4.89mmol)、*N,N*-二甲基甘氨酸鹽酸鹽 (0.28g, 1.95mmol)、碘化銅 (0.24g, 1.24mmol) 和碳酸鈉 (3.57g,

10.96mmol) 之二惡烷 (10mL) 溶液在 120°C 中加熱 4.0 小時。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之並濃縮，得到 1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (18-2, 1.42g) 為黃色油狀物，產率為 96%，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

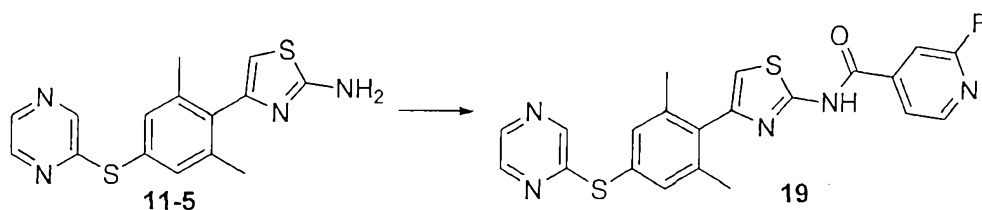
【0167】 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮  
2-Bromo-1-{4-[(5-methoxypyridin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (18-3)。將含 1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (18-2, 1.42g, 5.23mmol) 之乙腈 (20.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (2.70g, 5.49mmol)。該反應在室溫下攪拌 16 小時。該溶液在減壓下濃縮，加入水，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (18-3, 1.89g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0168】 4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻 啞 - 2 - 胺  
4-{4-[(5-Methoxypyridin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-amine (18-4)。將含 2 - 溴-1 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮 (18-3, 1.89g, 5.40mmol) 和硫脲 (0.47g, 6.18mmol) 之 95% 乙醇 (20.0mL) 溶液加熱回流 2 小時。將溶液濃縮，加入水 (10mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用熱水洗滌。濾出固體，並在真空下乾燥，得到 4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻啞-2 - 胺 (18-4, 0.10g) 為黃色固體，產率為 5.7%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 6.25 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.17 (s, 6 H)。

【0169】 N-(4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻 啞 - 2 - 基) 異 煙 醯 胺  
N-(4-{4-[(5-Methoxypyridin-2-yl)oxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (18)。在含 4 - {4 - [(5 - 甲氧基吡啶-2 - 基) 氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻啞-2 - 胺 (18-4, 0.10g, 0.31mmol) 在二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加

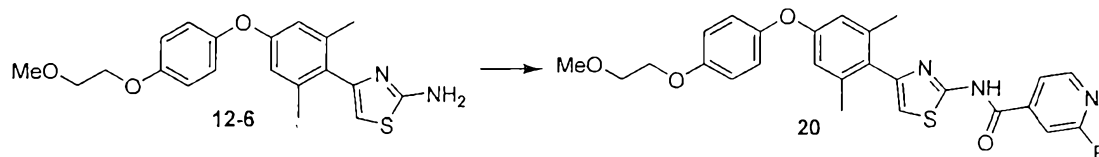
入三乙胺 (0.50mL, 3.6mmol), 隨後加入異煙醯氨鹽酸鹽 (0.15g, 0.80mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液, 並加入水。過濾所得的沉澱物, 並在甲苯中重結晶, 得到 N-(4-{4-[(5-甲氧基吡啶-2-基)氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺 (18, 0.070g), 為淺黃色固體, 產率為 52%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 7.99 (dt, *J* = 3.1, 1.5 Hz, 2 H), 7.92 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 7.52 (dt, *J* = 5.7, 3.2 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.81 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H)。ESI-MS: *m/z* 433.0 (M + H)<sup>+</sup>。

【0170】 N-{4-[2,6-二甲基-4-(吡嗪-2-基硫基)苯基]噻唑-2-基}-2-氟異菸鹼醯胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]thiazol-2-yl}-2-fluoroisonicotinamide (19)



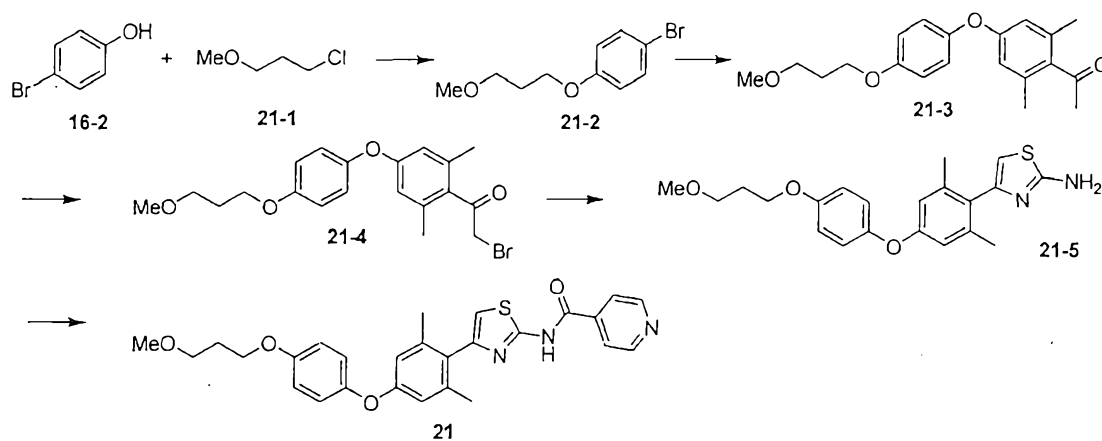
【0171】 N-{4-[2,6-二甲基-4-(吡嗪-2-基硫基)苯基]噻唑-2-基}-2-氟異菸鹼醯胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(pyrazin-2-ylthio)phenyl]thiazol-2-yl}-2-fluoroisonicotinamide (19)。  
 4-[2,6-二甲基-4-(吡嗪-2-基硫基)苯基]噻唑-2-胺 (11-5, 200mg, 0.60mmol) 在二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.20mL, 1.9mmol), 接著加入 2-氟苯甲酸 (107.7mg, 1.0mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽 (243.9mg, 1.27mmol) 和羥基苯並三唑 (172.0mg, 1.27mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液在減壓下濃縮, 並加入熱水。過濾所得的沉澱物, 並在真空下乾燥, 得到 N-{4-[2,6-二甲基-4-(吡嗪-2-基硫基)苯基]噻唑-2-基}-2-fluoroisonicotinamide (19, 68.4mg), 為黃色固體, 產率為 25%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1 H), 8.47–8.50 (m, 2 H), 8.36–8.41 (m, 2 H), 7.96 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.41 (s, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 2.13 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 438.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0172】 2- 氟-N-(4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
2-Fluoro-N-(4-{4-[4-(2-methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (20)



【0173】 氟-N-(4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
Fluoro-N-(4-{4-[4-(2-methoxyethoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (20)。將含 4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 胺 (12-6, 180mg, 0.5mmol) 之二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.20mL, 1.5mmol), 接著加入 2 - 氟苯甲酸 (82.3mg, 0.70mmol)、1 - 乙基-3 - (3 - 二甲基氨基丙基) 碳二亞胺鹽酸鹽 (186.3mg, 1.0mmol) 和羥基苯並三唑 (131.4mg, 1.0mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將該溶液在減壓下濃縮, 並加入熱水。過濾所得的沉澱物, 並在真空下乾燥, 得到氟-N-(4 - {4 - [4 - (2 - 甲氧基乙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺 (20, 186.3mg), 為黃色固體, 產率為 35%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.10 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.94–7.95 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.97–7.02 (m, 4 H), 6.69 (s, 2 H), 4.02–4.09 (m, 2 H), 3.65–3.67 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.05 (m, 6 H). ESI-MS: *m/z* 494.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0174】 N-(4 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
N-(4-{4-[4-(3-methoxypropoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (21)



【0175】 1 - 溴 - 4 - ( 3 - 甲氧基丙氧基 ) 苯  
 1-Bromo-4-(3-methoxypropoxy)benzene (21-2)。將含 4 - 溴苯酚 (16-2, 1.01g, 5.72mmol)、碘化鈉 (1.02g, 6.83mmol) 和碳酸鉀 (1.88g, 13.6mmol) 之乙腈 (10.0mL) 溶液加入 1 - 氯-2-甲氧基 (21-1, 0.89g, 8.0mmol)。將該混合物加熱到 60°C 後持續 48 小時。將反應混合物冷卻至室溫，並加入水 (200mL)。以乙酸乙酯萃取該溶液，並經硫酸鎂乾燥，並真空濃縮。殘餘物快速柱狀層析法在矽膠上純化 (乙酸乙酯：己烷=1：20 為洗脫劑)，得到 1 - 溴-4 - 異丙氧基 (21-2, 0.95g)，為無色油狀物，產率為 68%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dt, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 2 H), 6.78 (m, 2 H), 4.02 (t, *J* = 6.3 Hz, 2 H), 3.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H)。

【0176】 1 - { 4 - [ 4 - ( 3 - 甲氧基丙氧基 ) 苯氧基 ] - 2,6 - 二甲基苯基 }  
 乙 酮 1-{4-[4-(3-Methoxypropoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone (21-3)。將含 1 - 溴-4 - 異丙氧基 (21-2, 0.85g, 3.9mmol)、1 - ( 4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基 ) 乙酮 (4-2, 1.10g, 6.71mmol)、N, N-二甲基甘氨酸鹽酸鹽 (0.21g, 1.5mmol)、碘化銅 (0.12g, 0.60mmol) 和碳酸銫 (2.90g, 8.91mmol) 之二惡烷 (15.0mL) 溶液在 120°C 下攪拌 48 小時。將反應混合物冷卻至室溫，加入水後以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，用無水硫酸鎂乾燥並濃縮之，用快速管柱層析法在矽膠上純化 (乙酸乙酯：己烷= 1:5 為洗脫劑)，得到 1 - { 4 - [ 4 - ( 3 - 甲氧基丙氧基和純化 ) 苯氧基 ] - 2,6 - 二甲基苯基 } 乙酮 (21-3, 0.27g)，產率為 21%，為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (dd, *J* = 4.5, 2.2 Hz, 2 H), 6.89 (dd, *J* = 4.3, 2.4 Hz, 2 H), 6.57 (s, 2 H), 4.05 (m, 2 H), 3.57 (t, *J* = 6.2 Hz, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 2.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H)。

【0177】 2 - 溴-1 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙 酮  
 2-Bromo-1-{4-[4-(3-methoxypropoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}ethanone  
 (21-4)。將含 1 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮(21-3, 0.27g, 0.82mmol) 之乙腈(5.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub>(0.46g, 0.93mmol)。在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮(21-4, 0.34g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

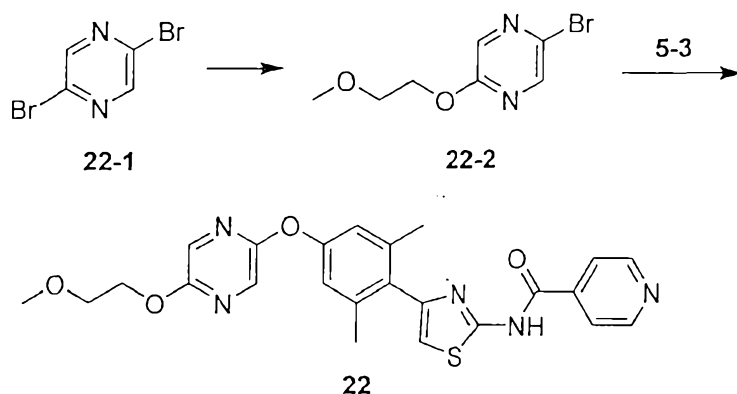
【0178】 4 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻 啞 -2 - 胺  
 4-{4-[4-(3-Methoxypropoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-amine  
 (21-5)。在含 2 - 溴-1 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 乙酮(21-4, 0.34g, 0.82mmol) 和硫脲(0.07g, 0.96mmol) 之 95 % 乙醇(5.0mL) 溶液加熱回流 2.0 小時。將溶液濃縮後，加入水(10mL) 和飽和的含水碳酸鈉(1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用熱水洗滌之。濾出固體後，並在真空下乾燥之，得到 4 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻啞-2 - 胺(21-5, 0.28g)，其為黃色固體，產率為 90 %，可將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0179】 N - (4 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻 啞 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
*N*-(4-{4-[4-(3-Methoxypropoxy)phenoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (21)。在含 4 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻啞-2 - 胺(21-5, 0.28g, 0.74mmol) 在二氯甲烷(5.0mL) 的溶液中加入三乙胺(0.5mL, 3.59mmol)，隨之加入異煙醯氨鹽酸鹽(0.22g, 1.22mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液，並加入水。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶，得到 *N* - (4 - {4 - [4 - (3 - 甲氧基丙氧基) 苯氧基]-2,6 - 二甲基苯基} 噻啞-2 - 基) 異煙醯胺(21, 0.99mg)，其為淺黃色固體，產率為 27%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.00 (s, 1 H), 8.81 (s, 2 H), 7.99 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.98 (m, 4



H), 6.68 (s, 2 H), 4.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.47 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1 H), 2.05 (s, 6 H), 1.94 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H). ESI-MS:  $m/z$  489.7 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0180】 N-(4-{4-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-yloxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (22)

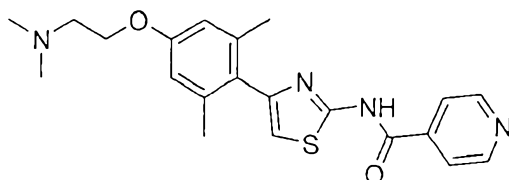


【0181】 2-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪  
 2-Bromo-5-(2-methoxyethoxy)pyrazine (22-2)。將含 2,5-二溴吡嗪 (22-1, 20.0g, 84.1mmol)、2-甲氧基乙醇 (6.40g, 84.1mmol) 和叔丁醇鈉 (11.3g, 118mmol) 混合物之 168mLTHF 中，在室溫下攪拌過夜。再將該溶液在減壓下濃縮，並加入乙酸乙酯。將該混合物過濾，將濾液在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (乙酸乙酯：己烷= 1:5 為洗脫劑)，得到 2-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪 (22-2, 17.2g)，其為黃色油狀物，產率為 88%：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.16 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 8.07 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 4.46 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2 H), 3.74 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H)。

【0182】 N-[4-(4-{[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基]氧基}-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基]異煙醯胺  
*N*-[4-(4-{[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-yl]oxy}-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (22)。將含化合物 5-3 (0.50g, 1.54mmol)、2-溴-5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪 (22-2, 0.540g, 2.32mmol)、碘化亞銅 (15.0mg, 0.080mmol) 和碳酸鉀 (0.64g, 4.63mmol) 之 3.1mLDMF 混合溶液在 100°C 下加熱 6.0 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並用管柱層析法在矽膠上純化 (乙酸乙酯：己烷= 5:1 作洗脫劑)，得到 N-[4-(4-{[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基]氧基}-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基]異煙醯胺

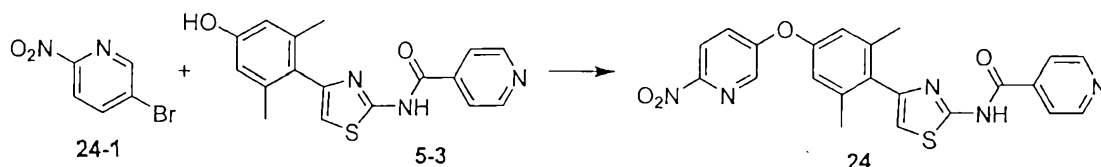
(22, 0.19g), 其為棕色固體。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.91 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 7.88 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 7.73 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 4.46 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 3.75 (t,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 1.98 (s, 6 H). ESI-MS:  $m/z$  478.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

【0183】 N-(4-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (23)



【0184】 N-(4-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (23)。將化合物 5-3 與等莫耳量的 2-氯-N,N-二甲基乙胺和含氫化鈉之 DMF 合成而得。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.72 (s, 2 H), 8.19 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 4.63 (s, 1 H), 4.31 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.92 (s, 2 H), 2.50 (s, 6 H), 2.11 (s, 6 H). ESI-MS:  $m/z$  397.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

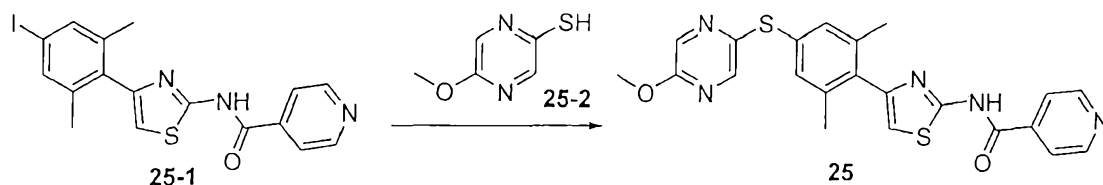
【0185】 N-{4-[2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基氧基)苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (24)



【0186】 N-{4-[2,6-二甲基-4-(6-硝基吡啶-3-基氧基)苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(6-nitropyridin-3-yloxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (24)。在含化合物 5-3 (1.92g, 5.91mmol) 之 DMF (15mL) 溶液中

加入碳酸鈉 (2.41g, 7.39mmol)。在 50 °C 下將反應混合物加熱 60 分鐘，並加入 5 - 溴-2 - 硝基吡啶 (24-1, 1.80g)。將反應混合物在 50°C 加熱 4.0 小時。再將該溶液與水 (40ml) 急速降溫，並以乙酸乙酯萃取該混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥之。在減壓下蒸發溶劑，並將殘餘物用管柱層析法純化之 (氮化矽膠，己烷/乙酸乙酯=3/1-1/3)，得到化合物 24 (1.76g)，產率為 67%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.78 (d, 2 H), 8.42 (d, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.96 (d, 2 H), 7.63(m, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 2.08 (s, 6 H), ESI-MS = *m/z* 447.5 (M + H)<sup>+</sup>。

【0187】 N-{4 - [4 - (5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基硫基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基} 異煙醯胺  
*N*-{4-[4-(5-Methoxypyrazin-2-ylthio)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (25)

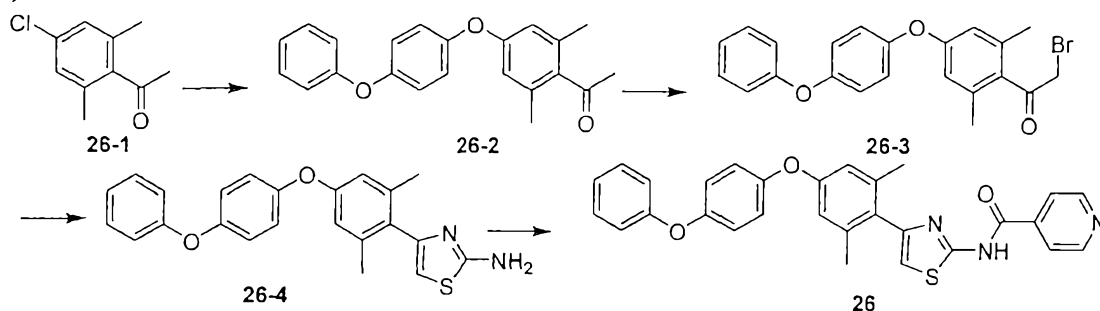


【0188】 N-{4 - [4 - (5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基硫基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基} 異煙醯胺  
*N*-{4-[4-(5-Methoxypyrazin-2-ylthio)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (25)。在含 *N*-[4 - (4 - 碘-2,6 - 二甲基苯基)噻唑-2 - 基]異煙醯胺 (25-1, 173.5mg, 0.40mmol)、5 - 甲氧基吡嗪-2 - 硫醇 (25-2, 170mg, 17.5mmol)、碘化銅 (3.8mg, 0.02mmol) 和碳酸鉀 (165.3mg, 1.2mmol) 之 DMF (2mL) 溶液在 80°C 下加熱 16 小時。該溶液中加入水，並用乙酸乙酯萃取之。收集有機層，並以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。將殘餘物進行純化，以快速管柱層析法在矽膠上純化之 (20%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，得到 *N*-{4 - [4 - (5 - 甲氧基吡嗪-2 - 基硫基)-2,6 - 二甲基苯基]噻唑-2 - 基}異煙醯胺 (25, 135mg)，其為黃色固體，產率為 24%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.77 (s, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.94–7.95 (m, 2 H), 7.14–7.21 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H). ESI-MS:

$m/z$  450.3 (M + H)<sup>+</sup>。

【0189】 N-{4-[2,6-二甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺  
 N-{4-[2,6-Dimethyl-4-(4-phenoxyphenoxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide

(26)



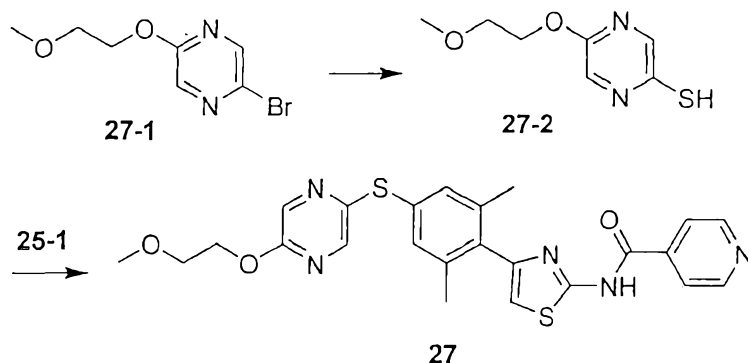
【0190】 1-[2,6-二甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)苯基]乙酮  
 1-[2,6-Dimethyl-4-(4-phenoxyphenoxy)phenyl]ethanone (26-2)。在含 1-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙酮 (26-1, 從 5.00g, 27.4mmol)、磷酸鉀 (11.6g, 54.6mmol) 和 4-苯氧基苯酚 (6.12g, 32.9mmol) 之甲苯 (39.1mL) 溶液中加入 2,2'-叔丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (349mg, 0.82mmol) 和乙酸鈣 (259mg, 1.15mmol)。在氮氣環境下將反應混合物在 100°C 加熱 4.0 小時。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。用乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，將結合之濾液在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化之 (乙酸乙酯：己烷=1：10 為洗脫劑)，得到 1-[2,6-二甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)苯基]乙酮 (26-2, 7.70g)，其為白色固體，產率為 85%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.37 (m, 2 H), 7.10–7.13 (m, 1 H), 6.99–7.04 (m, 6 H), 6.65 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H)。

【0191】 2-溴-1-[2,6-二甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)苯基]乙酮  
 2-Bromo-1-[2,6-dimethyl-4-(4-phenoxyphenoxy)phenyl]ethanone (26-3)。在含 1-[2,6-二甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)苯基]乙酮 (26-2, 7.70g, 23.2mmol) 之乙腈 (46.3mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (11.2g, 23.2mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後加入水，並用乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2-溴-1-[2,6-二甲基-4-(4-苯氧基苯氧基)苯基]乙酮 (26-3, 11.2g)，將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0192】 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (4 - 苯氧基苯氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 4-[2,6-Dimethyl-4-(4-phenoxyphenoxy)phenyl]thiazol-2-amine (26-4)。在含 2  
 - 溴-1 - [2,6 - 二甲基-4 - (4 - 苯氧基苯氧基) 苯基]乙酮 (26-3, 9.53g,  
 23.2mmol) 和硫脲 (1.76g, 23.1mmol) 之 95% 乙醇溶液 (33.1mL) 中加熱  
 回流 60 分鐘。將該溶液濃縮後，加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉  
 (5.0mL)。將過濾所得的沉澱物以乙酸乙酯洗滌之。將固體在真空下乾燥，  
 得到 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (4 - 苯氧基苯氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺 (26-4,  
 9.00g)，為棕色固體，產率為 100%，可直接用於下一步驟而無需進一步純  
 化。

【0193】 N-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (4 - 苯氧基苯氧基) 苯基]噻唑-2 -  
 基 } 異 煙 醯 胺  
*N*-{4-[2,6-Dimethyl-4-(4-phenoxyphenoxy)phenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide  
 (26)。在含 4 - [2,6 - 二甲基-4 - (4 - 苯氧基苯氧基) 苯基]噻唑-2 - 胺  
 (26-4, 0.500g, 1.29mmol) 之 THF (6.4mL) 溶液中加入三乙胺 (0.39g,  
 3.86mmol)，隨後加入異煙醯氨鹽酸鹽 (0.46g, 2.58mmol)。將反應混合物  
 在 60°C 下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液後加入水。所得的沉澱物過濾並  
 乾燥之，得到 *N*-{4 - [2,6 - 二甲基-4 - (4 - 苯氧基苯氧基) 苯基]噻唑-2 - 基}  
 異煙醯胺 (26, 0.51g)，其為淺黃色固體，產率為 80%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz,  
 CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.31–7.34 (m, 2 H), 7.08–7.10 (m, 1 H),  
 6.94–7.02 (m, 6 H), 6.80 (s, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 1.94 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z*  
 494.2 (M + H)<sup>+</sup>。

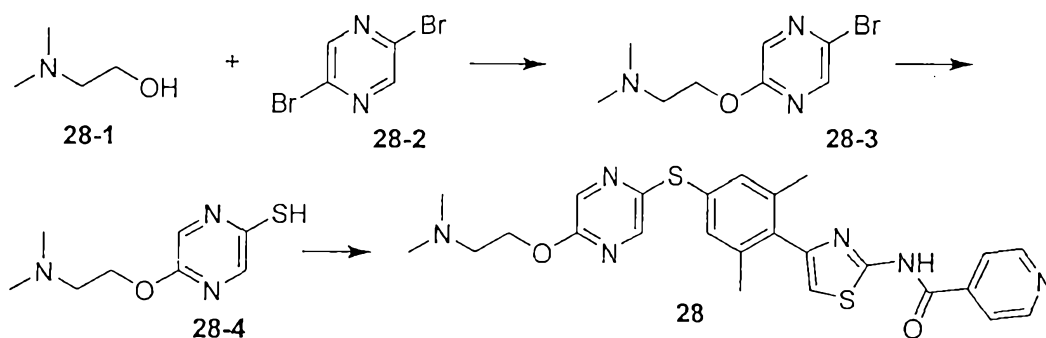
【0194】 N-(4 - {4 - [5 - (2 - 甲氧基乙氧基) 吡嗪-2 - 基硫基]-2,6 -  
 二 甲 基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
*N*-(4-{4-[5-(2-methoxyethoxy)pyrazin-2-ylthio]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-y  
 l)isonicotinamide (27)



【0195】 5 - ( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡嗪 -2 - 硫醇 5-(2-Methoxyethoxy)pyrazine-2-thiol (27-2)。將含有 2 - 溴-5-( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡嗪 (27-1, 5.00g, 21.5mmol) 和水合硫氫化鈉 (4.81g, 85.8mmol) 之 35.5mLDMF 在 80°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並加入甲醇。將混合物過濾，減壓濃縮濾液，再以乙酸乙酯洗滌。在減壓下乾燥後所得的沉澱物為 5 - ( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡嗪-2 - 硫醇 (27-2, 3.90g)，為黃色固體。

【0196】 N-( 4 - { 4 - [ 5 - ( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡嗪-2 - 基硫基 ] -2,6 - 二 甲 基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺 N-(4-{4-[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-ylthio]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (27)。將化合物 25-1 (3.00g, 6.89mmol)、5-( 2-甲氧基乙氧基 ) 吡嗪-2 - 硫醇 (27-2, 2.57g, 13.8mmol)、碘化亞銅 (66.0mg, 0.35mmol) 和碳酸鉀 (2.86g, 20.7mmol) 之 13.8mLDMF 溶液以 100°C 攪拌 7 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，並用管柱層析法在矽膠上純化之 (乙酸乙酯：己烷= 2：1 作洗脫劑)，得到 N-( 4 - { 4 - [ 5 - ( 2 - 甲氧基乙氧基 ) 吡嗪-2 - 基硫基 ] -2,6 - 二 甲 基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺 (27, 2.00g)，其為淺黃色固體，產率為 59%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 5.0 Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.79 (s, 2 H), 4.44 (t, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 3.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 1.95 (s, 6 H)。ESI-MS: *m/z* 494.2 (M + H)<sup>+</sup>。

【0197】 N-[4 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( 二 甲 基 氨 基 ) 乙 氧 基 ] 吡 啶 -2 - 基 硫 基 } -2,6 - 二 甲 基 環 己 基 苯 基 ) 噻 唑 -2 - 基 ] 異 煙 醯 胺 (28)



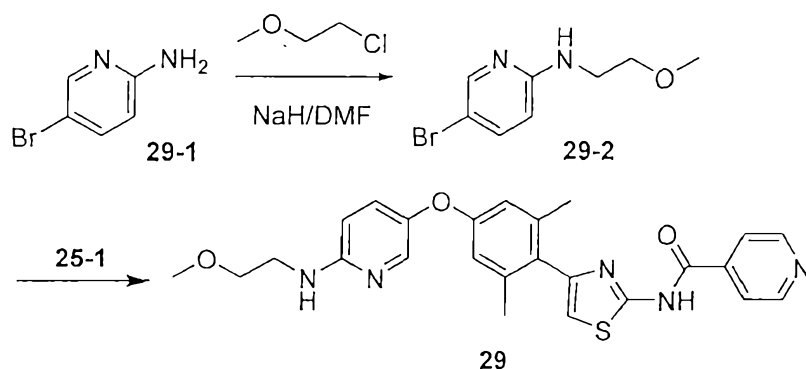
【0198】 2 - [(5-Bromopyrazin-2 - 基) 氧基]-N, N-二甲基乙胺 2-[(5-Bromopyrazin-2-yl)oxy]-N,N-dimethylethanamine (28-3)。在含 2 - (二甲基氨基) 乙醇 (28-1, 8.00g, 78.9mmol) 之 THF (100mL) 溶液在室溫下加入叔丁醇鈉 (10.0g, 102.0mmol)。將反應物攪拌 15 分鐘。再將反應混合物冷卻至 0°C, 並在 5 分鐘內慢慢加入含 2,5-二溴吡嗪 (28-2, 20.0g, 82.4mmol) 之 THF (100mL) 溶液。將反應混合物溫熱至室溫後, 攪拌 16 小時。將該混合物以乙酸乙酯稀釋, 並用飽和氯化銨洗滌之。將有機層用無水硫酸鎂乾燥後過濾之, 並在減壓下濃縮, 得到 2 - [(5-bromopyrazin-2 - 基) 氧基]-N, N-二甲基乙胺 (28-3, 17.0g), 其為黃色油狀, 產量為 88%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 4.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 2.70 (s, 6 H)。

【0199】 5 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基]吡嗪-2 - 硫醇 5-[2-(Dimethylamino)ethoxy]pyrazine-2-thiol (28-4)。在含 2 - [(5-bromopyrazin-2 - 基) 氧基]-N, N-二甲基乙胺 (28-3, 3.10g, 12.6mmol) 和水合硫氫化鈉 (5.20g, 92.8mmol) 之 DMF (30mL) 溶液在 80°C 下加熱 3.0 小時。再將反應混合物在減壓下濃縮, 再加入甲醇。將混合物過濾, 減壓濃縮濾液, 再用乙酸乙酯洗滌。將所得的沉澱物乾燥, 從而得到 5 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基]吡嗪-2 - 硫醇 (28-4, 1.87g), 其為黃色固體, 可將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0200】 N-[4 - (4 - {5 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基]吡啶-2 - 基硫基} -2,6 - 二甲基環己基苯基) 噻唑 -2 - 基]異煙醯胺 N-[4-(4-{5-[2-(Dimethylamino)ethoxy]pyrazin-2-ylthio}-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl]isonicotinamide (28)。將含 N-[4 - (4 - 碘-2 - 甲基苯基) -2,6 - 噻唑-2 - 基]異煙醯胺 (0.51g, 1.2mmol)、5 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基]吡

噻-2 - 硫醇 ( 28-4, 0.96g, 4.8mmol)、碘化亞銅 (73.0mg, 0.38mmol) 和碳酸鉀 (0.64g, 4.6mmol) 之 10.0mLDMF 溶液在 100°C 下加熱 16 小時。將反應混合物在減壓下濃縮後，並用管柱層析法在矽膠上純化 (甲醇：二氯甲烷= 1 : 10 為洗脫劑)，得到 N-[4 - (4 - {5 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基] 吡啶-2 - 基硫基}-2,6 - 二甲基環己基苯基) 噻唑-2 - 基] 異煙醯胺(28, 0.28g)，其為淺黃色固體，產率為 47%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.75 (s, 2 H), 8.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 2 H), 7.18 (s, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 4.58 (s, 3 H), 4.46 (t, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 2.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 2.37 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 507.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0201】 N-[4 - {4 - [6 - (2 - 甲氧基乙氨基) 吡啶-3 - 基氧基]-2,6 - 二 甲 基 苯 基 } 噻 唑 -2 - 基 ] 異 煙 醯 胺  
N-[4-{4-[6-(2-Methoxyethylamino)pyridin-3-yloxy]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl]isonicotinamide (29)



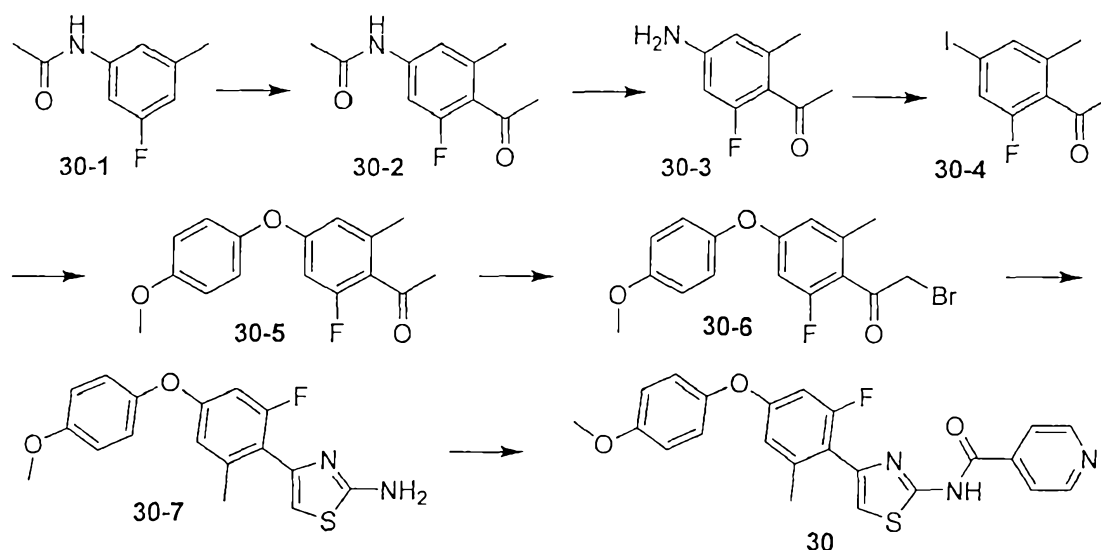
【0202】 5 - 溴 -N- ( 2 - 甲 氧 基 乙 基 ) 吡 啶 -2 - 胺  
5-Bromo-N-(2-methoxyethyl)pyridin-2-amine(29-2)。將 5 - 溴 - 吡 啶 -2 - 基 胺 (29-1, 1.43g, 8.27mmol) 在氮氣下溶於無水 DMF (20mL) 中。再將溶液冷卻至 0-5°C 並加入氮化氫 (>1.0 當量)，直到沒有氫產出為止。將 1 - 氯 -2 - 甲 氧 基 - 乙 烷 (2.5mL, 14mmol) 在 0-5 °C 下逐滴加入溶液中。該反應混合物在 0 °C 下攪拌 50 分鐘。將該溶液與甲醇和飽和氯化銨水溶液急速降溫。在減壓下濃縮該溶液，並以水、飽和食鹽水和二氯甲烷之間分散之。然後將水相以二氯甲烷萃取之，結合的有機相以硫酸鈉乾燥之，再過濾並濃縮。殘餘物以快速管柱層析法在矽膠上純化之，得到 5 - 溴 -N-(2 - 甲 氧 基 乙 基 ) 吡 啶 -2 - 胺 (29-2, 1.01g)，為棕色固體，產率為 53%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 6.57 (d, 1 H), 3.97 (t, 2 H),



3.49 (t, 2 H), 3.35 (s, 3 H). ESI-MS:  $m/z$  231.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0203】 N-(4-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-吡啶-3-基氧基]-2,6-二甲基-苯基}-噻唑-2-基)異菸鹼醯胺 *N*-(4-{4-[6-(2-Methoxy-ethylamino)-pyridin-3-yloxy]-2,6-dimethyl-phenyl}-thiazol-2-yl)-isonicotinamide (29)。在含化合物 5-3 (325mg, 1.0mmol) 之 DMF (15mL) 溶液中加入碳酸鉀 (650mg, 2.0mmol, 2.0 當量) 和銅 (19.5mg, 0.30mmol, 0.3 當量)。在 100-110°C 下攪拌該溶液 60 分鐘，並加入 5-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-2-胺 (29-2, 347mg)。將反應混合物在 140°C 下攪拌 48 小時，再與水 (40mL) 進行淬滅反應，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再用無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之。將殘留物以管柱層析法純化 (氮化矽砂膠，己烷/乙酸乙酯=3/1-1/3)，得到化合物 29 (96mg)，產率為 16%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.72 (d, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 3.59 (t, 1 H), 3.51 (t, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.01 (s, 6 H), ESI-MS =  $m/z$  447.5 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0204】 N-{4-[2-氟-4-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 *N*-{4-[2-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)-6-methylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (30)



【0205】 N-(4-乙醯基-3-氟-5-甲基苯基)乙醯胺 *N*-(4-Acetyl-3-fluoro-5-methylphenyl)acetamide (30-2)。將三氯化鋁 (10g，

74.8mmol) 緩慢地加入含有 N-(3-氟-5-甲基苯基)乙醯胺 (30-1, 從 5.00g, 29.9mmol) 和乙醯氯 (3.2mL, 45mmol) 之乾二硫化碳的溶液 (42mL)。將反應混合物加熱回流 2 小時。將溶液冷卻至室溫並以二硫化碳傾析之。剩餘的漿狀物倒入冰冷的鹽酸中, 收集所得的固體物, 再將之溶解於乙醇中, 並以炭將之脫色。將溶液過濾後, 使濾液在真空下濃縮, 得到 N-(4-乙醯基-3-氟-5-甲基-苯基)乙醯胺 (30-2, 6.10g, 29.2mmol), 其為淺黃色固體, 產率為 97%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 2.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H)。

【0206】 1 - (4-氨基-2-氟-6-甲基苯基)乙酮 1-(4-Amino-2-fluoro-6-methylphenyl)ethanone (30-3)。將含有 N-(4-乙醯基-3-氟-5-甲基苯基)乙醯胺 (30-2, 5.80g, 27.7mmol) 和濃鹽酸 (20.0mL) 的乙醇溶液 (51 mL) 加熱回流 15 小時。再於溶液中加入 10% 氫氧化鈉水溶液, 並收集所得的固體物, 得到 1 - (4-氨基-2-氟-6-甲基苯基)乙酮 (30-3, 4.00g, 23.9mmol), 其為淺黃色固體, 產率為 86 %。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.22 (m, 2 H), 2.37 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 167.8 (M + H)<sup>+</sup>。

【0207】 1 - (2-氟-4-碘-6-甲基苯基)乙酮 1-(2-Fluoro-4-iodo-6-methylphenyl)ethanone (30-4)。在含碘化鉀 (4.80g, 28.8mmol) 和亞硝酸叔丁酯 (3.90mL, 32.4mmol) 的氰化甲烷溶液 (48mL) 中, 在 -10°C 加入含 1 - (4-氨基-2-氟-6-甲基苯基)乙酮 (30-3, 4.0g, 24.0mmol) 之氰化甲烷 (32mL)。將反應混合物溫熱至室溫, 並倒入氰化氫水溶液。用乙酸乙酯萃取該溶液, 並分離有機層, 用水洗滌之, 再用硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。將殘餘物透過快速管柱層析法在矽膠上純化, 得到 1 - (2-氟-4-碘-6-甲基苯基)乙酮 (30-4, 1.4g, 5.0mmol), 為棕色油狀物, 產率為 21%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1 H), 7.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 2.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H)。

【0208】 1 - [2-氟-4-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基苯基]乙酮 1-[2-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)-6-methylphenyl]ethanone (30-5)。將含 1 - (2-氟-4-碘-6-甲基苯基)乙酮 (30-4, 1.1g, 4.0mmol)、磷酸鉀 (1.7g, 8.0mmol)、4-甲氧基苯酚 (0.60g, 4.8mmol) 之甲苯 (20mL) 溶液中加入

2 - 二 - 叔丁基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯 (51mg, 0.12mmol)、醋酸鈹 (38mg, 0.08mmol)。在氮氣環境下，將反應物加熱至 100 °C 過夜。將溶液冷卻至室溫後，以矽藻土小墊子過濾之，再以乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮之。將殘餘物在矽膠上用快速管柱層析法純化，得到 1 - [2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 (0.47g, 1.7mmol)，其為黃色油狀物，產率為 43%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (m, 2 H), 6.90 (m, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 6.42 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.50 (d, *J* = 4.1 Hz, 3 H), 2.30 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 275.0 (M + H)<sup>+</sup>。

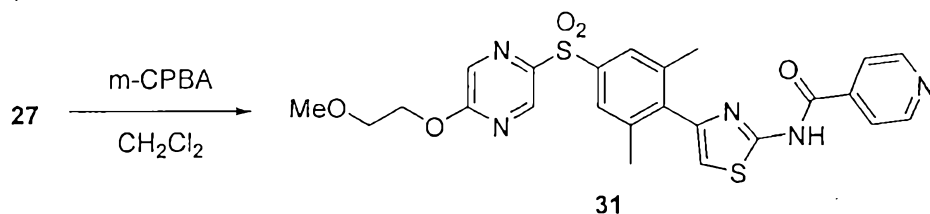
【0209】 2 - 溴-1-[2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 2-Bromo-1-[2-fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)-6-methylphenyl]ethanone (30-6)。在含 1 - [2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 (0.470g, 1.71mmol) 之乙腈 (23.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (0.830g, 1.71mmol)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。該溶液在減壓下濃縮，加入水，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1-[2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 (30 - 6, 0.60g)，可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

【0210】 4 - [2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]噁唑-2 - 基 胺 4-[2-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)-6-methylphenyl]thiazol-2-ylamine (30-7)。將含 2 - 溴-1 - [2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 (30-6, 0.60g) 和硫脲 (0.160mg, 2.05mmol) 之 95% 乙醇 (12.0 mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物重新溶解在乙酸乙酯中。該溶液用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌之，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。而殘餘物透過管柱層析法在矽膠上純化之，得到 4 - [2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]噁唑-2 - 基胺 (30-7, 0.450g, 1.36mmol)，其為黃色固體，產率為 80%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 3.80 (d, *J* = 3.4 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 331.0 (M + H)<sup>+</sup>。

【0211】 N-{4 - [2 - 氟-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]噁唑-2 - 基 } 異 煙 醯 胺

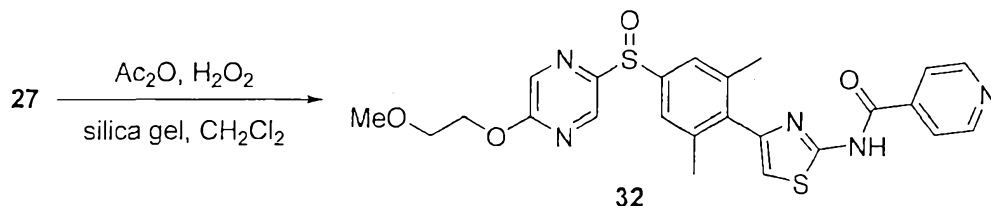
*N*-{4-[2-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)-6-methylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide (30)。在含 4-[2-氟-4-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基苯基]噻唑-2-基胺 (30-7, 0.10g, 0.30mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 DMAP (73mg, 0.60mmol), 再加入異煙醯氨鹽酸鹽 (69mg, 0.39mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下濃縮該溶液, 並加入水。收集所得的沉澱物在甲苯中重結晶, 得到 *N*-{4-[2-Fluoro-4-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺 (30, 42mg, 0.10mmol), 其產率為 32% 的白色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 2 H), 8.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H). ESI-MS: *m/z* 436.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0212】 *N*-(4-{4-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基磺醯基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-ylsulfonyl]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (31)



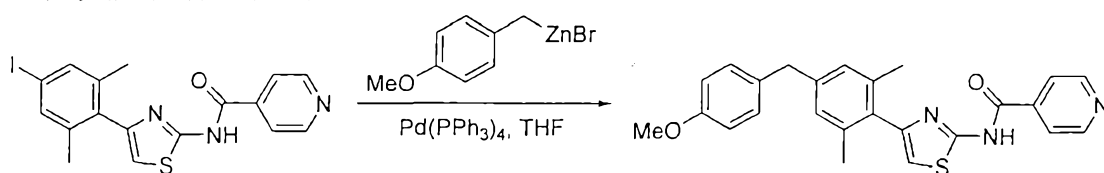
【0213】 *N*-(4-{4-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基磺醯基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-ylsulfonyl]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (31)。將含化合物 27 和間氯過氧苯甲酸 (249.7mg, 1.01mmol, 2.5 當量) 的二氯甲烷 (2.0mL) 的混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液, 並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (30mL) 中。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20mL) 洗滌該溶液, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 得到化合物 31 (88.8mg, 0.17mmol), 為淡黃色固體, 產率為 42%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 13.09 (s, 1 H), 8.98 (d, *J* = 0.95 Hz, 1 H), 8.81 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 8.46 (d, *J* = 0.95 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 5.7 Hz, 2 H), 7.75 (s, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 4.52–4.53 (m, 2 H), 3.69–3.70 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.17 (s, 6 H). ESI-MS: *m/z* 526.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0214】 N-(4-{4-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基亞磺酰基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-ylsulfinyl]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (32)



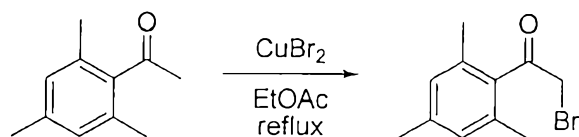
【0215】 N-(4-{4-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基亞磺酰基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺  
*N*-(4-{4-[5-(2-Methoxyethoxy)pyrazin-2-ylsulfinyl]-2,6-dimethylphenyl}thiazol-2-yl)isonicotinamide (32)。將含化合物 27 (200.0mg, 0.41mmol, 1.0 當量)、乙酸酐 (0.040mL, 0.45mmol, 1.1 當量)、30%過氧化氫 (201.1mg, 5.94mmol, 4.4 當量) 和二氧化矽凝膠 (81.1mg, 230-400 目) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (30mL) 中。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (20mL) 洗滌該溶液，再用硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 90% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，以產出 N-(4-{4-[5-(2-甲氧基乙氧基)吡嗪-2-基亞磺酰基]-2,6-二甲基苯基}噻唑-2-基)異煙醯胺 (32, 100.3mg, 0.2mmol)，產率 49%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 13.05 (s, 1 H), 8.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 8.68 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H), 7.50 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 4.47–4.48 (m, 2 H), 3.67–3.69 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.14 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 510.1 (M + H)<sup>+</sup>。

【0216】 N-(4-(4-(4-甲氧基苄基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺 (51)

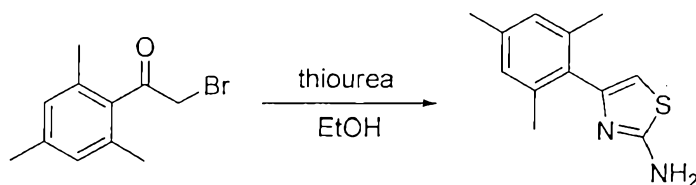


【0217】 N-(4-(4-(4-甲氧基苄基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺

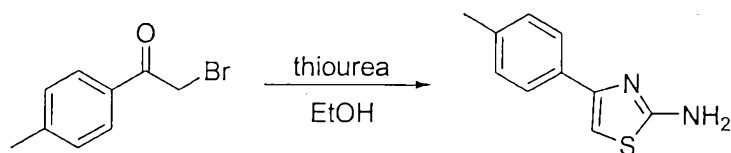
*N*-(4-(4-(4-Methoxybenzyl)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide (51)。將含溴化(II) 4-甲氧基苄基(4.0mL, 2.0mmol)的 THF 溶液加至脫氣的 *N*-(4-(4-碘-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺(435mg, 1.0mmol)和含四(三苯基磷)鈰(57.8mg, 0.10mmol)的 THF (5.0mL) 溶液中。在氮氣環境下, 將反應混合物加熱回流 16 小時, 然後倒入飽和碳酸氫鈉水溶液。用乙酸乙酯萃取該混合物後, 用飽和食鹽水洗滌, 再以硫酸鎂乾燥之, 在減壓下濃縮。將殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化, 得到 *N*-(4-(4-(4-甲氧基苄基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 1.98 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 399.9 (M + H)<sup>+</sup>。



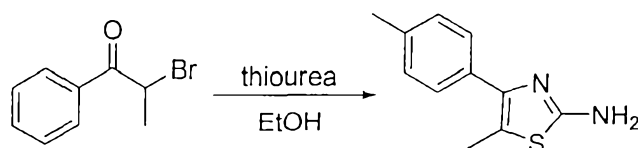
【0218】 2-溴-1-異亞丙基丙酮乙酮 2-Bromo-1-mesitylethanone。在 1-異亞丙基丙酮乙酮(1.02g, 6.27mmol)的乙酸乙酯(50mL)溶液中加入溴化銅(II)(2.85g, 12.8mmol)。將反應混合物在回流下加熱 90 分鐘。再使該溶液冷卻下來, 並將所得的固體物濾出, 以乙酸乙酯洗滌之。將濾液在減壓下濃縮, 得到粗雜的 2-溴-1-異亞丙基丙酮乙酮(1.67g), 為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.87 (2 H, s), 4.27 (2 H, s), 2.31 (3 H, s), 2.22 (6 H, s)。



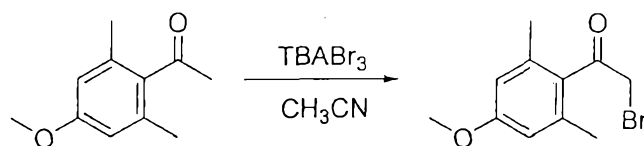
【0219】 4-異亞丙基丙酮噻唑-2-胺 4-Mesitylthiazol-2-amine。將 2-溴-1-異亞丙基丙酮乙酮(2.43g, 10.1mmol)和硫脲(0.810g, 10.6mmol)溶解在 95%乙醇(20mL)中。將反應混合物加熱回流 2.0 小時。使溶液在減壓下濃縮, 並將殘餘物從 2-丙醇中重結晶, 得到所需的 4-異亞丙基丙酮噻唑-2-胺(2.36g), 為白色固體:<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.00 (2 H, s), 6.67 (1 H, s), 2.31 (3 H, s), 2.19 (6 H, s)。



【0220】 4 - (對 - 甲苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(*p*-Tolyl)thiazol-2-amine。將含有 2 - 溴-1 - (對 - 甲苯基) 乙酮 (5.00g, 23.5mmol) 和硫脲 (1.97g, 25.9mmol) 之 95% 乙醇 (33.5mL) 混合物加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮，加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並用熱水洗滌之。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (對-甲苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.40g)，其為白色固體，產率為 99%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.66 (s, 1 H), 5.25 (bs, 2 H), 2.36 (s, 6 H)。

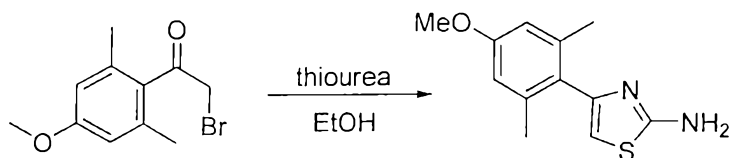


【0221】 5 - 甲基-4 - (對 - 甲苯基) 噻唑-2 - 胺 5-Methyl-4-(*p*-tolyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (對-甲苯基) 丙-1 - 酮 (6.88g, 30.3mmol) 和硫脲 (2.54g, 33.4mmol) 之 95% 乙醇 (43mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。再將該溶液濃縮，並加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL) 中。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。濾出固體，並在真空下乾燥，得到 5 - 甲基-4 - (對-甲苯基) 噻唑-2 - 胺 (6.10g)，為白色固體，產率為 99%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 3.18 (bs, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)。

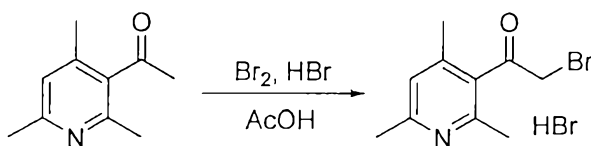


【0222】 2 - 溴-1 - (4 - 甲氧基-1,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - 甲氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.7g, 32mmol) 之乙腈 (64mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (15.4g, 32.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌 80 分鐘。該溶液在減壓下濃縮後再加入水，並用乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - 甲氧基-2,6 - 二

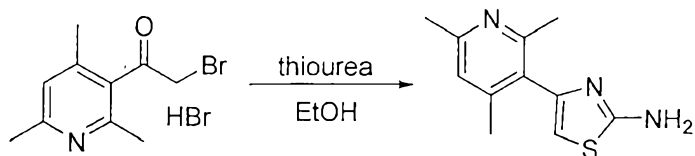
甲基苯基)乙酮(9.14g),該產物可直接用於下一步驟,無需進一步純化。



【0223】 4 - (4 - 甲氧基-2,6 - 二甲基苯基)噻唑-2 - 胺  
4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(4 - 甲氧基-2,6 - 二甲基苯基)乙酮(8.65g, 33.6mmol)和硫脲(2.56g, 33.6mmol)之 95%乙醇(48mL)溶液加熱回流 60 分鐘。再將溶液濃縮後加入水(50mL)和飽和的含水碳酸鈉(5.0mL)。過濾所得的沉澱物,並在甲苯(50mL)中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥,得到 4 - (4 - 甲氧基-2,6 - 二甲基苯基)噻唑-2 - 胺(5.9g),為白色固體,產率 66%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.61 (s, 2 H), 6.27(s, 1 H), 4.91 (bs, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.15 (s, 6 H)。



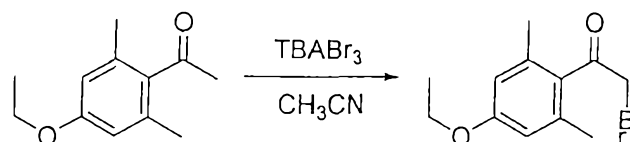
【0224】 2 - 溴-1 - (2,4,6 - trimethylpyridin-3 - 基)乙酮氫溴酸鹽  
2-Bromo-1-(2,4,6-trimethylpyridin-3-yl)ethanone hydrobromide。將含 1-(2,4,6 - trimethylpyridin-3 - 基)乙酮(5.0g, 30.6mmol)及 33% HBr 的乙酸(10.2mL)溶液中加入溴(1.57mL, 30.6mmol),再逐滴加入乙酸(10.2mL)。將該反應物在 70°C 下攪拌 2 小時。將溶液冷卻至室溫,並用乙醚洗滌。在減壓下乾燥殘餘物後,得到 2 - 溴-1 - (2,4,6 - trimethylpyridin-3 - 基)乙酮氫溴酸鹽,可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。



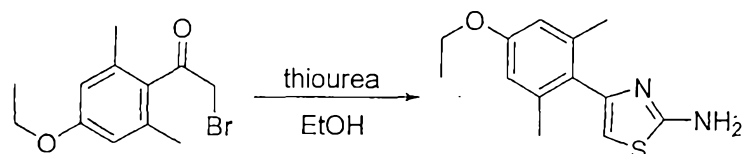
【0225】 4 - (2,4,6 - Trimethylpyridin-3 - 基)噻唑-2 - 胺  
4-(2,4,6-Trimethylpyridin-3-yl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (2,4,6 - trimethylpyridin-3 - 基)乙酮氫溴酸鹽(9.00g, 27.9mmol)和硫脲(2.12g, 27.9mmol)之 95%乙醇(39.8mL)混合物在回流中加熱 120 分鐘。將溶液濃縮,加入水(50mL)和飽和的含水碳酸鈉(5.0mL)中。過濾所得的沉澱物,並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥,得到 4 - (2,4,6 -



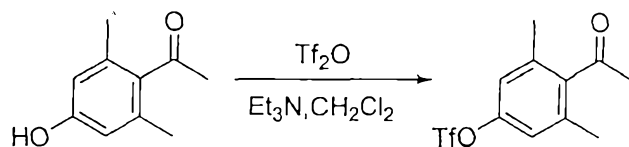
trimethylpyridin-3 - 基) 噻唑-2 - 胺 (3.80g), 產率為 62%, 其為黃色固體。



【0226】 2 - 溴-1 - (4 - 乙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(4-ethoxy-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將含 1 - (4 - 乙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.00g, 20.8mmol) 之乙腈 (41.6mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (10.0g, 20.8mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，在以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - 乙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.40g)，該產物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

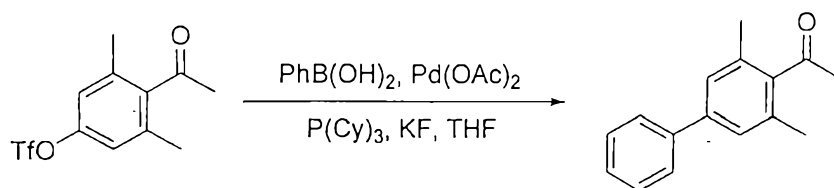


【0227】 4 - (4 - 乙氧基 - 2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(4-Ethoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (4 - 乙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.35g, 23.4mmol) 和硫脲 (1.78g, 23.4mmol) 之 95% 乙醇 (33.5mL) 混合物加熱回流 60 分鐘。再將溶液濃縮，加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - 乙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.18g)，為白色固體，產率為 72%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.84 (s, 2 H), 6.60 (s, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 3.99 (q, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.06 (s, 6 H), 1.31 (t, *J* = 6.95 Hz, 3 H)。

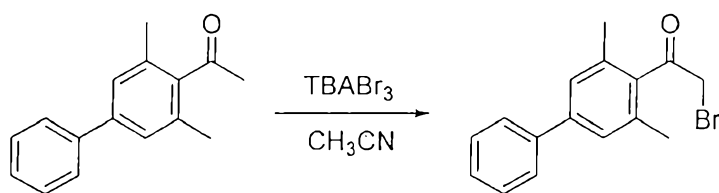


【0228】 4 - 乙醯基 -3,5 - 二甲基苯基 三氟甲磺酸酯  
4-Acetyl-3,5-dimethylphenyl trifluoromethanesulfonate。將含 1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (3.30g, 20.1mmol)、三乙胺 (4.07g, 40.2mmol) 的無水二氯甲烷 (20.1mL) 溶液冷卻至 0 °C，然後逐滴加入三氟甲磺酸酐 (4.0mL, 24mmol)。接著，將反應混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。在於

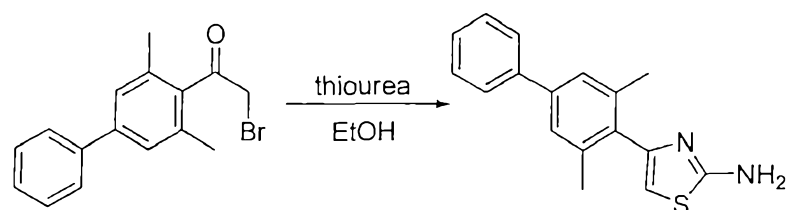
該溶液中加入水，並用以乙酸乙酯（60mL）萃取之。將有機層分離，以無水硫酸鎂乾燥之，在減壓下濃縮。殘餘物通過快速管柱層析法在矽膠上純化之，得到 4 - 乙醯基-3,5 - 二甲基三氟甲磺酸酯(5.0g)，其為黃色油狀物，產率為 85%。



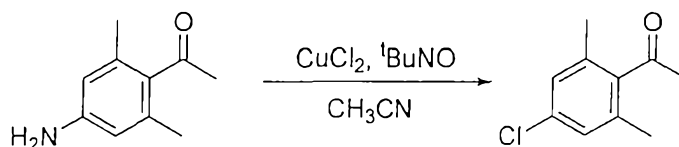
【0229】 1 - (3,5 - 二甲基 - [1,1' - 聯苯]-4 - 基) 乙酮 1-(3,5-Dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethanone。將含有 4 - 乙醯基-3,5 - 二甲基苯基三氟甲磺酸酯 (1.00g, 3.38mmol)、氟化鉀 (0.65g, 11mmol)，和苯基硼酸 (0.49g, 4.0mmol) 的 THF (4.0mL) 溶液中加入三環己基膦 (11.4mg, 0.04mmol) 和乙酸鈮 (7.6mg, 0.03mmol)。在氮氣環境下，將反應混合物在室溫下攪拌 5 小時。再以矽藻土小墊子過濾該反應混合物，並以乙酸乙酯 (40mL) 洗滌濾餅。將濾液在減壓下濃縮，並將殘餘物通過快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (3,5 - 二甲基 - [1,1' - 聯苯]-4 - 基) 乙酮 (0.68g)，產率為 90 %。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H)。



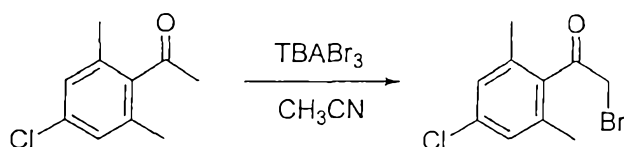
【0230】 2 - 溴-1 - (3,5 - 二甲基 - [1,1' - 聯苯]-4 - 基) 乙醇 2-Bromo-1-(3,5-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethanone。在含有 1 - (3,5 - 二甲基 - [1,1' - 聯苯] -4 - 基) 乙酮 (1.89g, 8.43mmol) 之乙腈 (16.9mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (4.07g, 8.43mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮，加入水後，以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (3,5 - 二甲基 - [1,1' - 聯苯] -4 - 基) 乙酮 (3.2g)，可將之直接用於下一步而無需進一步純化。



【0231】 4 - (3,5 - 二甲基 - [1,1' - 聯苯]-4 - 基) 噻唑-2 - 胺  
 4-(3,5-Dimethyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(3,5 - 二  
 甲基 - [1,1' - 聯苯]-4 - 基)乙酮(2.56g, 8.44mmol)和硫脲(0.64g, 8.44mmol)  
 之 95%乙醇(12.1mL)溶液加熱回流 60 分鐘。再將溶液濃縮後，加入水  
 (50mL)和飽和的含水碳酸鈉(1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯  
 (10mL)中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (3,5 - 二甲基  
 - [1,1' - 聯苯]-4 - 基)噻唑-2 - 胺(0.66g)，產率為 28%，其為黃色固體。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (d, J = 1 Hz, 2 H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1 H),  
 7.32 (m, 1 H), 7.25 (s, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 5.03 (bs, 2 H), 2.24 (s, 6 H)。

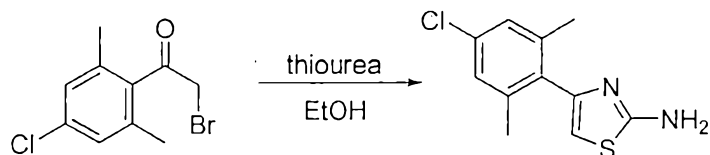


【0232】 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
 1-(4-Chloro-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將無水氯化銅(II)(98.9g, 0.74mol)  
 與含亞硝酸叔丁酯(94.8g, 0.83mol)之乙腈(1.02 升)混和。再將溶液冷  
 卻至 0°C，在 5 分鐘內慢慢加入 1 - (4 - 氨基-2,6 - 二甲基苯基)乙酮  
 (100g, 0.61mol)。接著，將反應混合物溫熱至室溫，並倒入的鹽酸水溶液  
 (20%，1.0 升)。以乙酸乙酯(800mL)萃取該溶液，並分離有機層，用水  
 (1.0 升)洗滌之，再用無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之。液體部分  
 進行蒸餾後，得到 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基)乙酮(85.0g)，其為黃色  
 油狀，產率為 76%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H),  
 2.22 (s, 6 H)。

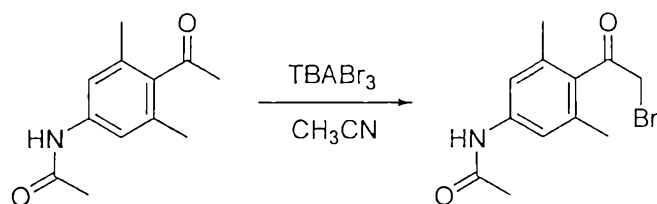


【0233】 2 - 溴-1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
 2-Bromo-1-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二

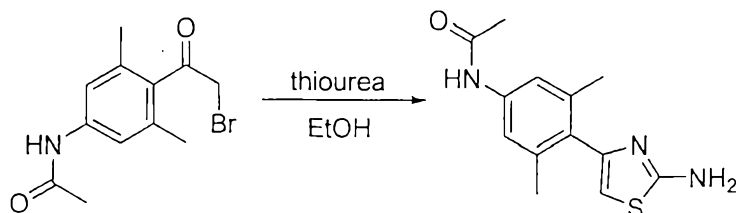
甲基苯基) 乙酮 (5.0g, 27mmol) 之乙腈 (54.8mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (13.2g, 27.4mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。將有機層以鹽水洗滌，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (7.2g)，該產物可直接用於下個步驟而無需進一步純化。



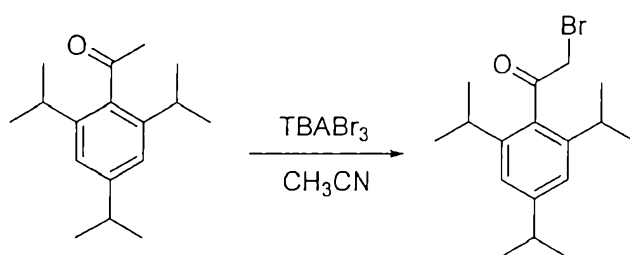
【0234】 4 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(4-Chloro-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.54g, 25.0mmol) 和硫脲 (1.90g, 25.0mmol) 之 95 %乙醇 (35.7mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。再將溶液濃縮後，加入水 (50mL) 及飽和碳酸鈉水溶液 (4.0mL)。過濾所得的沉澱物後，在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.30g)，其為白色固體，產率為 72%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.16 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 2.10 (s, 6 H)。



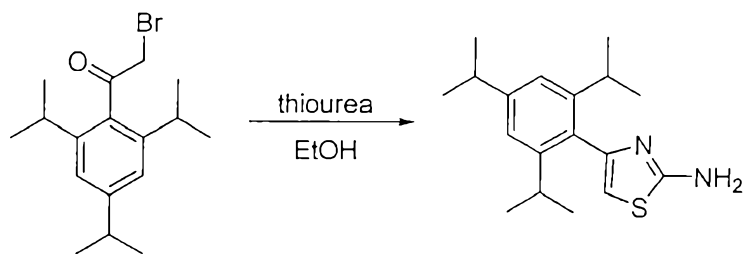
【0235】 N - (4 - (2 - 溴乙醯基) -3,5 - 二甲基苯基) 乙醯胺  
*N*-(4-(2-Bromoacetyl)-3,5-dimethylphenyl)acetamide。在含 N - (4 - 乙醯基-3,5 - 二甲基苯基) 乙醯胺 (5.00g, 24.4mmol) 之乙腈 (48.7mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (11.7g, 24.4mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，在以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 N - (4 - (2 - 溴乙醯基) -3,5 - 二甲基苯基) 乙醯胺 (7.00g)，該產物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。



【0236】 N-(4-(2-氨基噻唑-4-基)-3,5-二甲基苯基)乙酰胺  
*N*-(4-(2-aminothiazol-4-yl)-3,5-dimethylphenyl)acetamide。將含 N-(4-(2-溴乙醯基)-3,5-二甲基苯基)乙酰胺 (7.34g, 25.8mmol) 和硫脲 (1.97g, 25.9mmol) 之 95%乙醇 (36.9mL) 溶液加熱回流 120 分鐘。再將該溶液濃縮後，並加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯 (50mL) 中重結晶。濾出固體，並在真空下乾燥，得到 N-(4-(2-氨基噻唑-4-基)-3,5-二甲基苯基)乙酰胺 (5.83g)，產率為 86%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.80 (s, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 6.90 (bs, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 2.06 (s, 6 H), 2.02 (s, 3 H)。

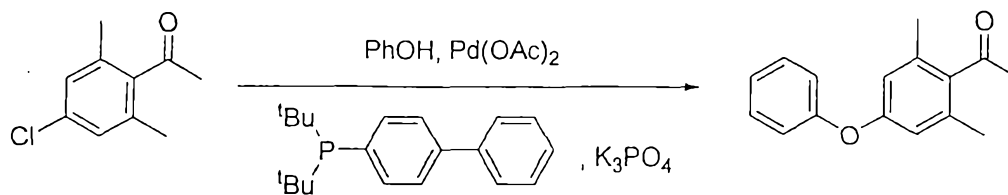


【0237】 2-溴-1-(2,4,6-三異丙基苯基)乙酮  
 2-Bromo-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethanone。將含 1-(2,4,6-三異丙基苯基)乙酮 (10.0g, 65.3mmol) 的乙腈 (81mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (19.6g, 40.6mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。該溶液在減壓下濃縮後加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2-溴-1-(2,4,6-三異丙基苯基)乙酮 (13.2g)，可將其直接用於下一步驟而無需進一步純化。

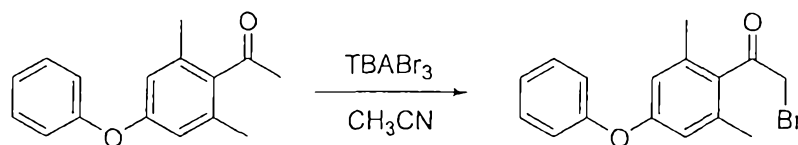


【0238】 4-(2,4,6-三異丙基苯基)噻唑-2-胺  
 4-(2,4,6-Triisopropylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2-溴-1-(2,4,6-三異丙基苯基)乙酮 (13.9g, 42.7mmol) 和硫脲 (3.24g, 42.6mmol) 之 95%乙醇 (60.9mL) 溶液加熱回流過夜。濃縮該溶液後，加入水 (100mL) 和飽和水溶液碳酸鈉 (10ml)，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，以管柱層析在矽膠上法純化 (含 33

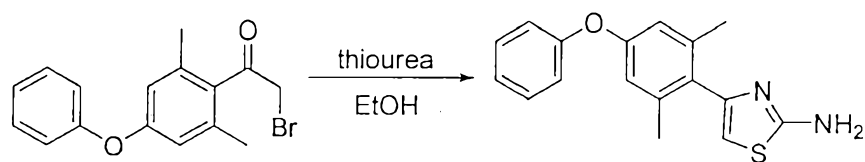
%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，得到 4 - (2,4,6 - 三異丙基苯基)噻唑-2 - 胺 (3.28g)，其為白色固體，產率為 25%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (s, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 4.75 (bs, 2 H), 2.89 (m, 1 H), 2.68 (m, 2 H), 1.27–1.14 (m, 18 H)。



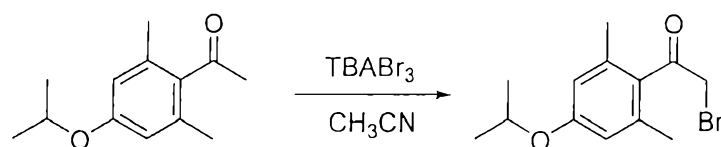
【0239】 1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮 1-(2,6-Dimethyl-4-phenoxyphenyl)ethanone。將含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.50g, 24.6mmol)、磷酸鉀 (10.5g, 49.3mmol) 和苯酚 (2.78g, 29.5mmol) 的甲苯溶液 (49.3mL) 中加入 2 - (二 - 叔丁基磷基) 聯苯 (221mg, 0.74mmol) 和乙酸鈣 (233mg, 1.04mmol)。在氮氣環境下，將反應混合物在 100°C 下加熱 2 小時。再將溶液冷卻至室溫，並通過矽藻土小墊子過濾。再以乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用快速管柱層析法在矽膠上純化之，得到 1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮，為黃色油狀物，產率為 68%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.65 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H)。



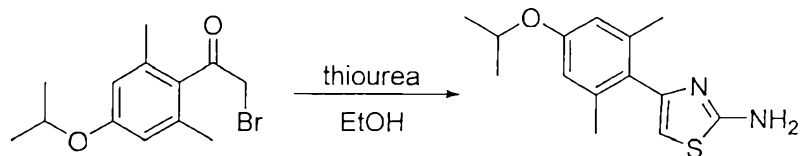
【0240】 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(2,6-dimethyl-4-phenoxyphenyl)ethanone。在含 1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮 (3.60g, 15.0mmol) 之乙腈 (30mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (7.95g, 15.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮 (4.8g)，可將之直接用於的下一步驟而無需進一步純化。



【0241】 4 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 噻唑-2 - 胺  
 4-(2,6-Dimethyl-4-phenoxyphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮 (5.18g, 16.2mmol) 和硫脲 (1.24g, 16.3mmol) 之 95% 乙醇 (23.2mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮後, 加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL)。再過濾所得之沉澱物, 並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥, 得到 4 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 噻唑-2 - 胺 (2.84g), 其為黃色固體, 產率為 59%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 7.3, 2 H), 6.72 (s, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 5.18 (bs, 2 H), 2.14 (s, 6 H)。

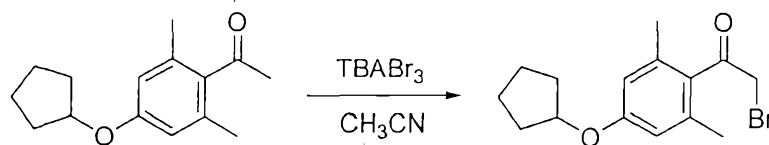


【0242】 2 - 溴-1 - (4 - 異丙氧基-1,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
 2-Bromo-1-(4-isopropoxy-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 異丙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.3g, 20.9mmol) 之乙腈 (41.7mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (11.1g, 22.9mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後, 加入水, 並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層, 再以無水硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 得到 2 - 溴-1 - (4 - 異丙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.9g), 該產物可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

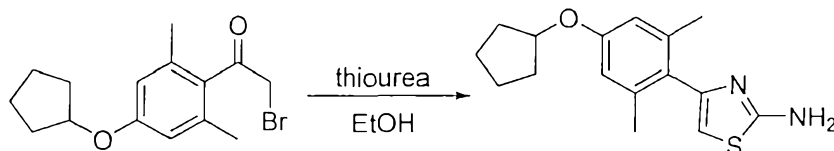


【0243】 4 - (4 - 異丙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
 4-(4-Isopropoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(4 - 異丙氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.18g, 18.2mmol) 和硫脲 (1.38g, 18.2mmol) 之 95% 乙醇 (26mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮, 再加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物, 並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥, 得到 4 - (4 - 異丙氧基-2,6 - 二甲

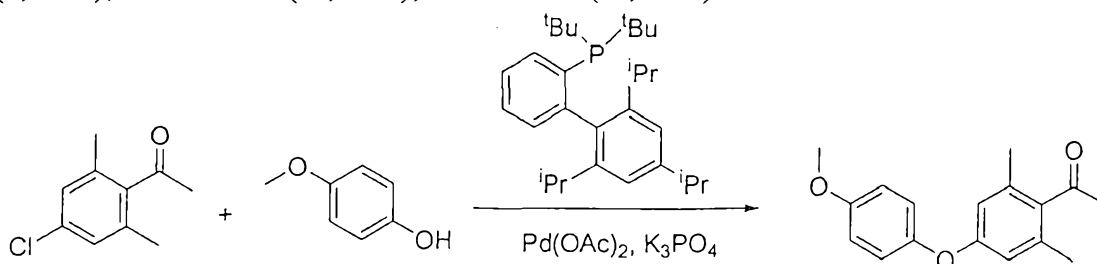
基苯基)噻唑-2-胺(3.44g),其為黃色固體,產率為72.2%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.60 (s, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.97 (bs, 2 H), 4.54 (m, 1 H), 2.13 (s, 6 H), 1.32 (d, J = 6.1 Hz, 6 H)。



【0244】 2 - 溴-1 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(4-(cyclopentyloxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.60g, 19.8mmol) 之乙腈 (39.6mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (10.5g, 21.8mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後,再加入水,並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層,再以無水硫酸鎂乾燥之,並在減壓下濃縮,得到 2 - 溴-1 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.2g),此化合物可不再經進一步純化而直接用於下一個步驟中。

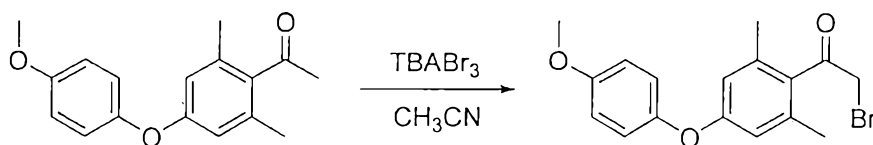


【0245】 4 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(4-(Cyclopentyloxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.16g, 19.8mmol) 和硫脲 (1.51g, 19.8mmol) 之 95% 乙醇 (28.3mL) 溶液加熱在回流 90 分鐘。將溶液濃縮,再加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物,並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥,得到 4 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.2g),其為白色固體,產率為 73.7%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.58 (s, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 2.13 (s, 6 H), 1.88–1.78 (m, 6 H), 1.62–1.59 (m, 2 H)。

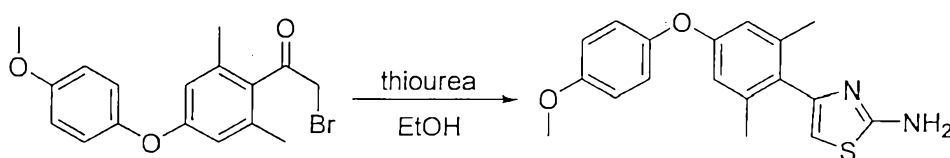




【0246】 1 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (10.0g, 54.8mmol)、磷酸鉀 (23.2g, 110mmol) 4 - 甲氧基苯酚 (8.16g, 65.7mmol) 的甲苯 (78.2mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯 (349mg, 0.82mmol) 及醋酸鈮 (259mg, 1.15mmol)。在氮氣環境下將反應混合物在 100°C 加熱 5 小時。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。再以乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物在氫氧甲烷中重結晶，得到 1 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (11.1g)，其為白色固體，產率為 75.0%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.57 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.20 (s, 6 H)。

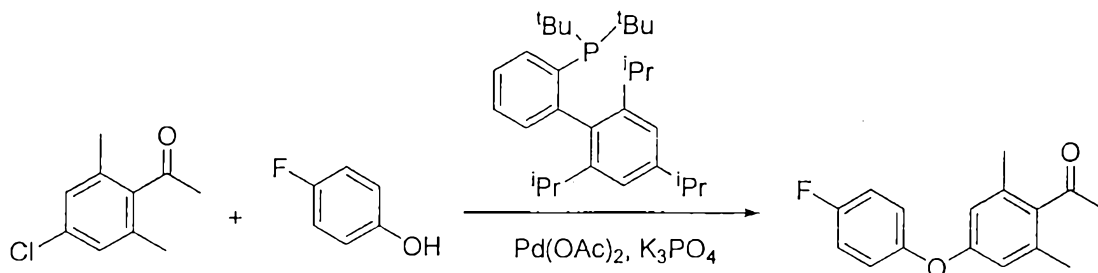


【0247】 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將含 1 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (3.80g, 14.1mmol) 之乙腈 (28.1mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (7.46g, 15.5mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層後，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.25g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。

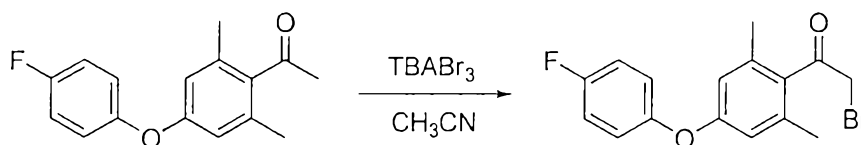


【0248】 4 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.90g, 14.0mmol) 和硫脲 (1.07g, 14.1mmol) 之 95% 乙醇 (20.0mL) 溶液加熱回流 100 分鐘。將該溶液濃縮後，加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL) 中。過

濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (3.10g)，產率為 68%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98 (m, 2 H), 6.88 (m, 2 H), 6.64 (s, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 5.40 (bs, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H)。

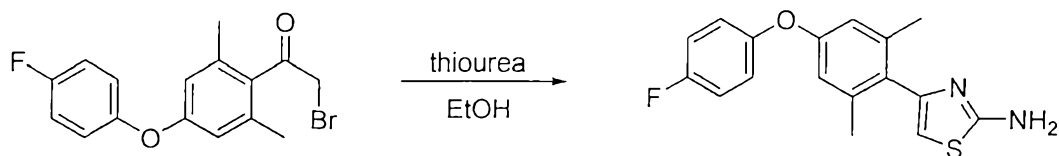


【0249】 1 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(4-Fluorophenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.50g, 24.6mmol)、磷酸鉀 (10.5g, 49.3mmol)、4 - 氟苯酚 (3.31g, 29.5mmol) 的甲苯溶液 (49.3mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯 (314mg, 0.74mmol) 及醋酸鈰 (233mg, 1.04mmol)。在氮氣環境下，將反應物加熱至 100°C 過夜。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。再用乙酸乙酯 (100mL) 洗滌濾餅，並在減壓下濃縮結合的濾液。殘餘物用快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.40g)，其為黃色油狀物，產率為 68%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.03 (m, 2 H), 6.98 (m, 2 H), 6.60 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H)。

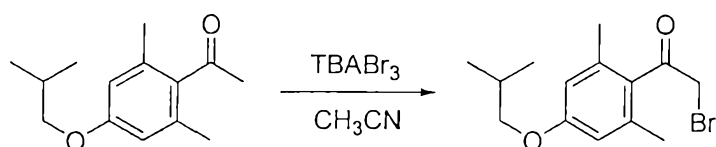


【0250】 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(4-fluorophenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.40g, 17.0mmol) 之乙腈 (34.1mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (9.04g, 18.8mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.8g)，可將之直接用於下一步驟而無需

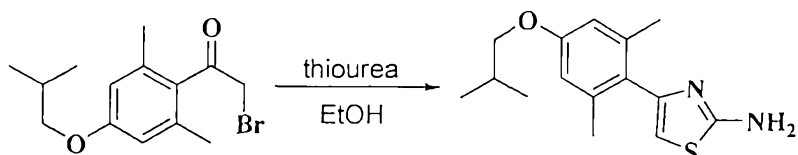
進一步純化。



【0251】 4 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(4-(4-Fluorophenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮(5.74g, 17.0mmol) 和硫脲(1.30g, 17.1mmol) 之 95% 乙醇 (24.3mL) 溶液在回流下加熱 60 分鐘。將該溶液濃縮，並加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL) 中。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - (4 - 氟苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.50g)，其為黃色固體，產率為 84%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05–6.97 (m, 4 H), 6.66 (s, 2 H), 6.28 (s, 1 H), 5.95 (bs, 2 H), 2.14 (s, 6 H)。

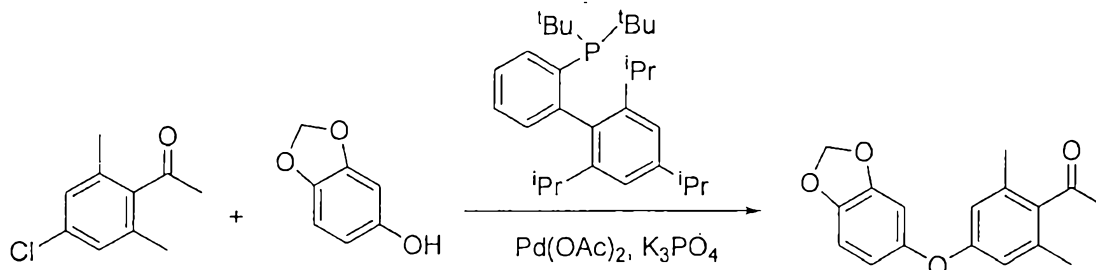


【0252】 2 - 溴-1 - (4 - 異丁氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(4-isobutoxy-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 異丁氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (4.3g, 19.5mmol) 之乙腈 (39mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (9.41g, 19.5mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 1 - (4 - 異丁氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.1g)，可將之直接用於下一步無需進一步純化。

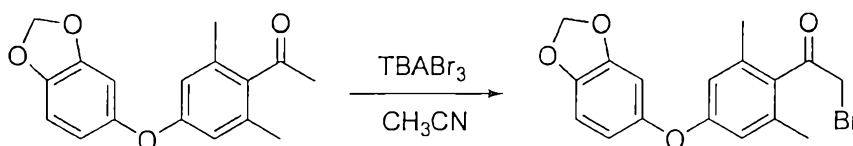


【0253】 4 - (4 - 異丁氧基-2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(4-Isobutoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(4 - 異丁氧基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.84g, 19.5mmol) 和硫脲 (1.49g, 19.6mmol) 之 95% 乙醇 (28mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。將溶液濃縮，加入水 (50mL)

和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL) 中。過濾所得的沉澱物，並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - 異丁氧基-2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.4g)，其為白色固體，產率為 82%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.61 (s, 2 H), 6.24 (s, 1 H), 3.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 2.07 (m, 1 H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H)。

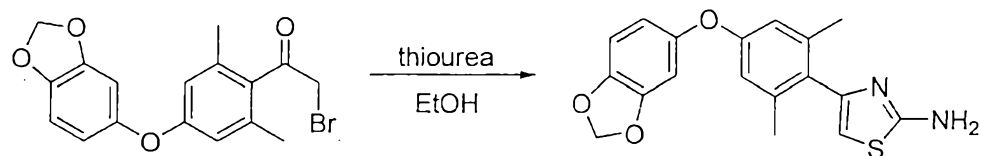


【0254】 1 - (4 - ( 苯並 [ d ] [ 1,3 ] 二氧雜環戊烯 - 5 - 基氧基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 乙基 酮  
1-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基)乙酮 (5.0g, 27.4mmol)、磷酸鉀 (11.6g, 54.7mmol)、芝麻酚 (4.54g, 32.9mmol) 的甲苯 (54.8mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯 (349mg, 0.82mmol) 及乙酸鈾 (259mg, 1.15mmol)。在氮氣環境下將反應物加熱至 100 °C 過夜。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。用乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物在氫氧甲烷中重結晶，得到 1 - (4 - ( 苯並 [ d ] [ 1,3 ] 二氧雜環戊烯 - 5 - 基氧基 ) - 2,6 - 二甲基苯基) 乙基 酮 (4.80g)，其為白色固體，產率為 62%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 6.56 (s, 1 H), 6.48 (m, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H)。

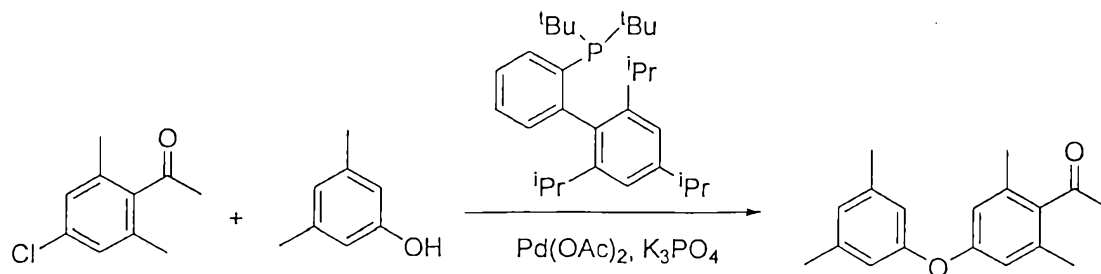


【0255】 1 - (4 - ( 苯並 [ d ] [ 1,3 ] 二氧雜環戊烯 - 5 - 基氧基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) - 2 - 溴 乙 酮  
1-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-2,6-dimethylphenyl)-2-bromoethanone。將含 1 - (4 - ( 苯並 [ d ] [ 1,3 ] 二氧雜環戊烯 - 5 - 基氧基 ) - 2,6 - 二甲基苯基)

乙酮 (4.80g, 16.9mmol) 之乙腈 (33.8mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (8.14g, 16.9mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並用乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 1 - (4 - (苯並[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5 - 基氧基) -2,6 - 二甲基苯基) -2 - 溴乙酮 (6.70g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。

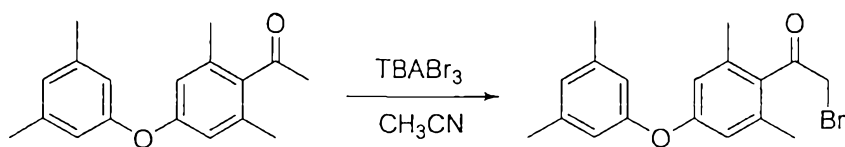


【0256】 4 - (4 - (苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5 - 基氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑 -2 - 胺  
4-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 1 - (4 - (苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5 - 基氧基) -2,6 - 二甲基苯基) -2 - 溴乙酮 (6.13g, 16.9mmol) 和硫脲 (1.29g, 16.9mmol) 之 95% 乙醇 (24.1mL) 溶液加熱回流 90 分鐘。將該溶液濃縮後，加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。濾出固體後，在真空下乾燥，得到 4 - (4 - (苯並[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5 - 基氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑 -2 - 胺 (5.50g)，其為黃色固體，產率為 96%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.66 (s, 2 H), 6.58 (m, 1 H), 6.49 (m, 1 H), 6.28 (s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.05 (bs, 2 H), 2.13 (s, 6 H)。

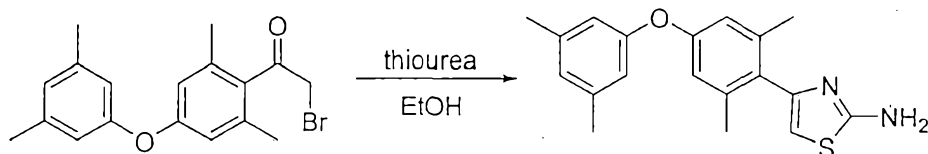


【0257】 1 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮  
1-(4-(3,5-Dimethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 氯 -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.0g, 27.4mmol)、磷酸鉀 (11.6g, 54.7mmol)、3,5 - 二甲基苯酚 (4.01g, 32.8mmol) 之甲苯 (54.8mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基膦基 -2',4',6'-三異丙基聯苯 (349mg, 0.82mmol) 及乙酸鈮 (259mg,

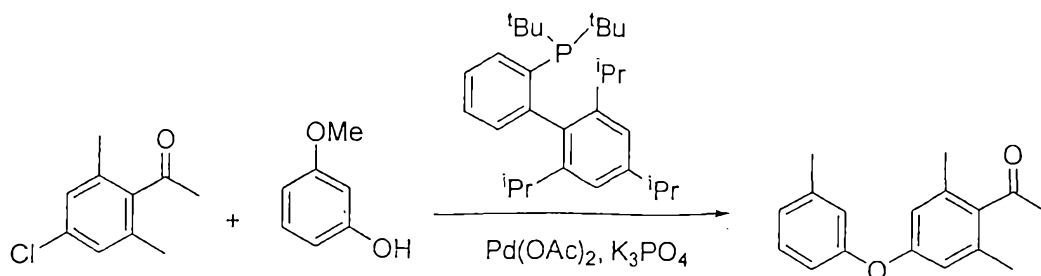
1.15mmol)。在氮氣環境下，將反應物加熱至 100°C 過夜。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。再以乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.3g)，產率為 86 %，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (s, 1 H), 6.63 (s, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.29 (s, 6 H), 2.22 (s, 6 H)。



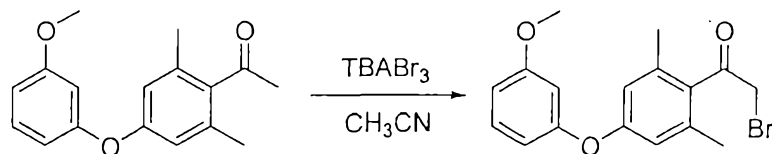
【0258】 2 - 溴-1 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(3,5-dimethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.30g, 23.5mmol) 之乙腈 (47.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (11.9g, 24.7mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，再以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (8.3g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。



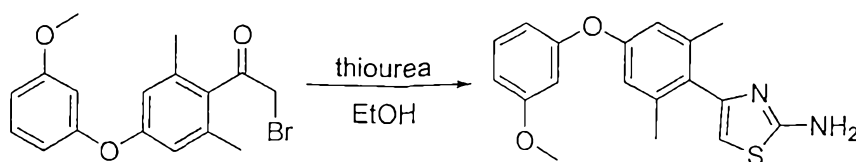
【0259】 4 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(4-(3,5-Dimethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (8.15g, 23.5mmol) 和硫脲 (1.79g, 23.5mmol) 之 95% 乙醇 (33.5mL 的混合物) 溶液加熱回流 120 分鐘。將該溶液濃縮，並加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - (3,5 - 二甲基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.50g)，產率為 59%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.76 (s, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 6.64 (s, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 2.29 (s, 6 H), 2.16 (s, 6 H)。



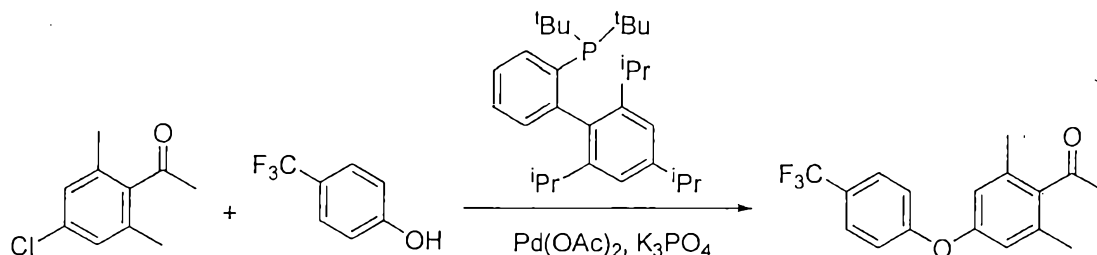
【0260】 1 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(3-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.00g, 27.4mmol)、磷酸鉀 (11.6g, 54.7mmol) 及 3 - 甲氧基苯酚 (4.08g, 32.9mmol) 之甲苯 (54.8mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基磷基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯 (349mg, 0.82mmol) 即乙酸鈣 (259mg, 1.15mmol)。在氮氣環境下，將反應物加熱至 100°C 過夜。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。再以乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。殘餘物用快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.4g)，其為黃色油狀物，產率為 73%。1-(4-(3-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone (5.4 g) as yellow oil in 73% yield:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (m, 1 H), 6.68–6.66 (m, 3 H), 6.57–6.56 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H)。



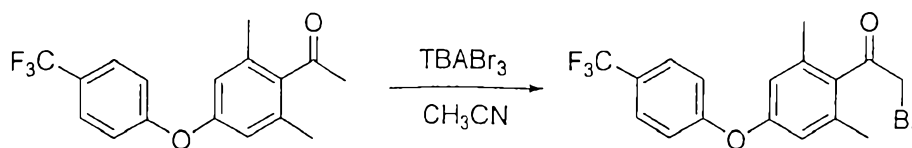
【0261】 2 - 溴-1 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(3-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.40g, 20.0mmol) 之乙腈 (40.0mL) 溶液中加入 TBA Br3 (10.1g, 21.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，再加入水，並以乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮後，得到 2 - 溴-1 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (7.00g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。



【0262】 4 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(4-(3-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.98g, 20.0mmol) 和硫脲 (1.52g, 20.0mmol) 之 95% 乙醇 (28.5mL) 溶液加熱回流 5 小時。將溶液濃縮後加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (1.0mL)，並以乙酸乙酯 (100mL) 萃取之。用鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 4 - (4 - (3 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (4.30g)，其為深褐色油狀物，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。



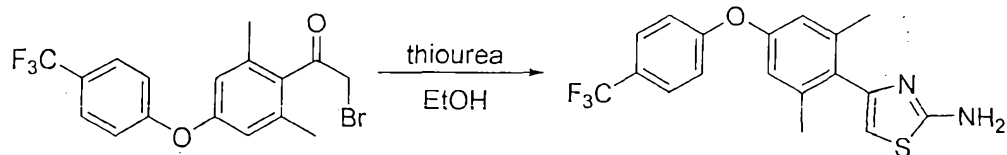
【0263】 1 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 乙酮 1-(2,6-Dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)ethanone。在含 1 - 氯-4 - (三氟甲基) 苯 (6.60g, 36.6mmol)、磷酸鉀 (12.9g, 60.9mmol)、1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (5.00g, 30.5mmol) 之甲苯 (60.9mL) 溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (388mg, 0.91mmol) 和乙酸鈮 (288mg, 1.28mmol)。在氮氣環境下，將前述反應混合物以 100 °C 加熱 120 分鐘。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。再用乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物以快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 乙酮 (1.8g)，為黃色油狀物，產率為 19%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.70 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.25 (s, 6 H)。



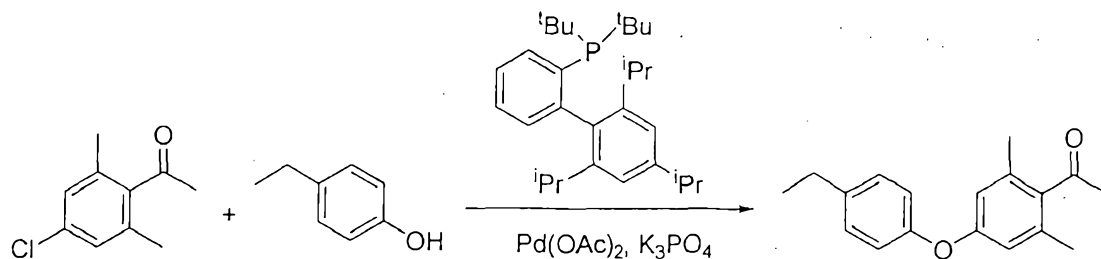
【0264】 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(2,6-dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)ethanone。將含



1 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酮(1.80g, 5.84mmol) 之乙腈(11.7mL)溶液中加入 TBABr<sub>3</sub>(2.82g, 5.84mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酮(2.16g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。

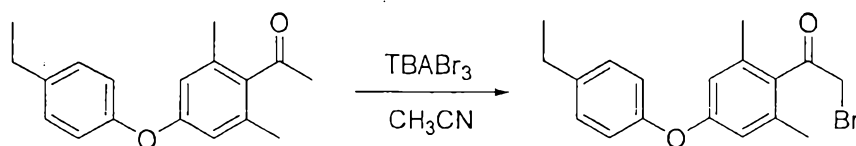


【0265】 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基)苯氧基)苯基)噻唑-2 - 胺  
 4-(2,6-Dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基)苯氧基)苯基)乙酮(2.20g, 5.68mmol)和硫脲(0.43g, 5.68mmol)之95%乙醇(8.1mL)溶液加熱回流60分鐘。再將溶液濃縮後，加入水(50mL)和飽和的含水碳酸鈉(1.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (4 - (三氟甲基)苯氧基)苯基)噻唑-2 - 胺(1.30g)，產率為63%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.76 (s, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.17 (s, 6 H)。

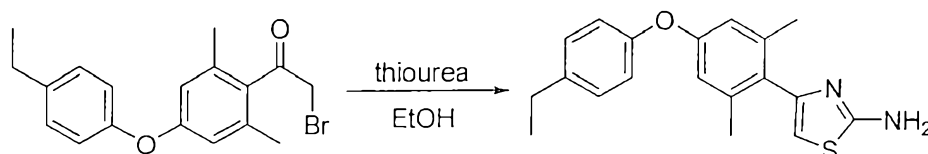


【0266】 1 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) - 2,6 - 二甲基苯基)乙酮  
 1-(4-(4-Ethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - 氯-2,6 - 二甲基苯基)乙酮(5.0g, 27.4mmol)、磷酸鉀(11.6g, 54.7mmol)和 4 - 乙基苯酚(4.01g, 32.8mmol)的甲苯溶液(54.8mL)溶液中加入 2 - 二 - 叔丁基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯(349mg, 0.82mmol)和乙酸鈣(259mg, 1.15mmol)。在氮氣環境下，將前述反應混合物以 100 °C 加熱過夜。再將

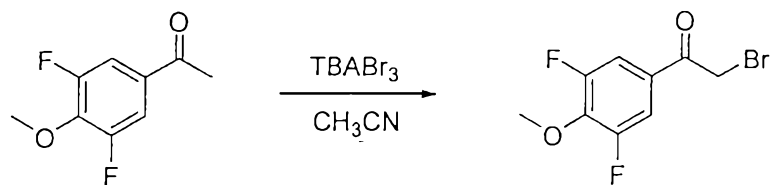
溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾之。以乙酸乙酯（50mL）洗滌濾餅，結合的濾液在減壓下濃縮。殘餘物以快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.0g)，其為黃色油狀物，產率為 82%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.63 (s, 2 H), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H)。



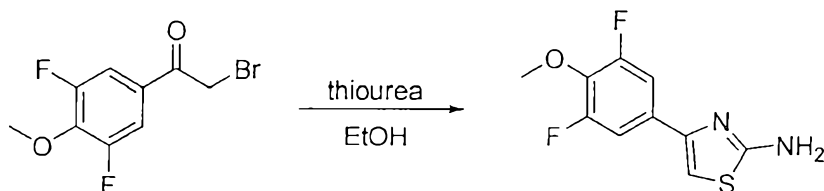
【0267】 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(4-ethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含 1 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (6.00g, 22.4mmol) 之乙腈 (44.7mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (10.8g, 22.4mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，再以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，再以無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (8.2g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。



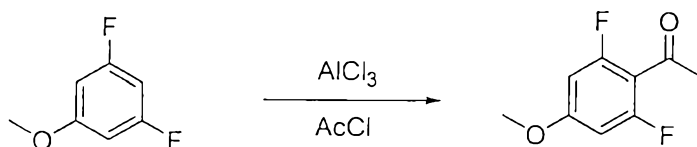
【0268】 4 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(4-(4-Ethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (7.70g, 22.2mmol) 和硫脲 (1.69g, 22.2mmol) 之 95% 乙醇 (31.7mL) 溶液加熱回流 180 分鐘。將該溶液濃縮後，加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - (4 - 乙基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (6.30g)，產率為 88%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.95 (d, *J* = 8.5, 2 H), 6.71 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 5.45 (bs, 2 H), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 3 H)。



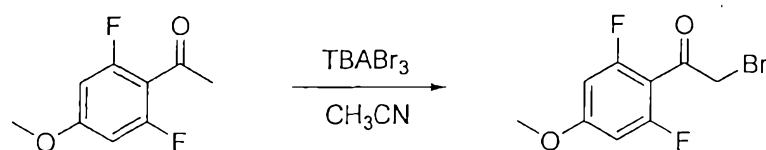
【0269】 2 - 溴 - 1 - ( 3,5 - 二氟 - 4 - 甲氧基苯基 ) 乙酮  
 2-Bromo-1-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)ethanone。在含有 1 - ( 3,5 - 二氟 - 4 - 甲氧基苯基 ) 乙酮 ( 5.0g, 26.9mmol, 1.0 當量 ) 的氰化甲烷溶液 ( 56mL ) 中加入 TBABr<sub>3</sub> ( 12.95g, 26.9mmol, 1.0 當量 )。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 ( 50mL ) 中。用飽和碳酸氫鈉水溶液 ( 30mL ) 洗滌該溶液，再以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 ( 含 2.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑 )，以產出 2 - 溴 - 1 - ( 3,5 - 二氟 - 4 - 甲氧基苯基 ) 乙酮 ( 5.05g, 19.0mmol )，其為白色固體，產率為 71%。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.76–7.81 ( m, 2 H), 4.91 ( s, 2 H), 4.07 ( s, 3 H )。



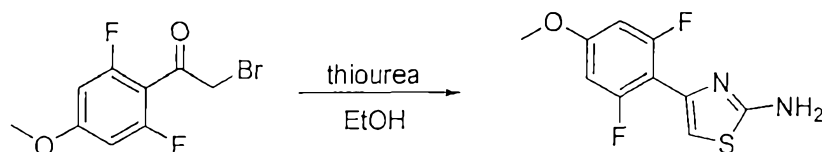
【0270】 4 - ( 3,5 - 二氟 - 4 - 甲氧基苯基 ) 噻唑 - 2 - 胺  
 4-(3,5-Difluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-amine。將含有 2 - 溴 - 1 - ( 3,5 - 二氟 - 4 - 甲氧基苯基 ) 乙酮 ( 2.0g, 7.5mmol, 1.0 當量 ) 和硫脲 ( 0.57g, 7.5mmol, 1.0 當量 ) 的乙醇 ( 20.0mL ) 反應混合物加熱回流 3 小時。用飽和碳酸氫鈉水溶液 ( 20mL ) 將殘餘物鹼化，並用乙酸乙酯 ( 3x30mL ) 萃取之。將有機層分離後，以固態硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之。將所得的固體用己烷洗滌後，得到 4 - ( 3,5 - 二氟 - 4 - 甲氧基苯基 ) 噻唑 - 2 - 胺 ( 1.54g, 6.4mmol )，產率為 84%，其為白色固體。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.49–7.54 ( m, 2 H), 7.12–7.14 ( m, 3 H), 3.92 ( s, 3 H); ESI-MS: *m/z* 243.0 ( M + H )<sup>+</sup>。



【0271】 1 - (2,6 - 二氟 -4 - 甲氧基苯基) 乙酮  
 1-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)ethanone。將含三氯化鋁(10.0g, 69.4mmol, 5.0 當量) 和乙醯氯(2.0mL, 28mmol, 2.0 當量) 之氯化甲烷(50.0mL) 溶液在 0 °C 下攪拌 30 分鐘。緩慢將含 1,3 - 二氟-5 - 甲氧基 - 苯(2.0g, 13.9mmol, 1.0 當量) 之氯化甲烷溶液(10.0mL) 加至該反應混合物中, 並將所得溶液在室溫下攪拌 2 小時。再以飽和碳酸氫鈉水溶液(20mL) 將溶液鹼化至 pH 值為 8-9。將有機層分離, 以固態硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上(含 15%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑) 純化之, 得到 1 - (2,6 - 二氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮(1.5g, 8.1mmol), 產率為 58%, 其為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.46–6.48 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 187.0 (M + H)<sup>+</sup>。

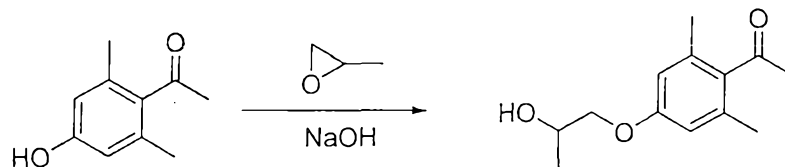


【0272】 2 - 溴-1 - (2,5 - 二氟 -4 - 甲氧基苯基) 乙酮  
 2-Bromo-1-(2,5-difluoro-4-methoxyphenyl)ethanone。在含有 1 - (2,6 - 二氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮(1.5g, 8.1mmol, 1.0 當量) 之氯化甲烷溶液(20mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub>(3.88g, 8.1mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液, 並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯(50mL) 中。用飽和碳酸氫鈉水溶液(30mL) 洗滌該溶液, 再以硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮後。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化(含 2.0%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑), 以產出 2 - 溴-1 - (2,5 - 二氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮(5.05g, 19.1mmol), 其為黃色油狀物, 產率為 84%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.50–6.52 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H)。

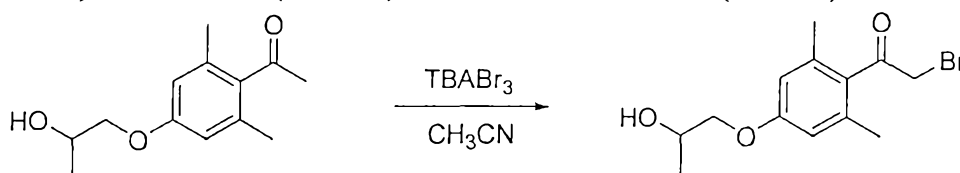


【0273】 4 - (2,6 - 二氟 -4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 胺  
 4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-amine。將含有 2 - 溴-1 - (2,5 - 二氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮(1.5g, 5.7mmol, 1.0 當量) 和硫脲(430.8mg,

5.7mmol, 1.0 當量) 的乙醇 (15.0mL) 混合物加熱回流 6.0 小時。再殘餘物以飽和碳酸氫鈉水溶液 (20mL) 鹼化之, 並以乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取之。將有機層分離後, 以固態硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 3.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑), 以產出 4 - (2,6 - 二氟-4 - 甲氧基 - 苯基) - 噁唑-2 - 胺 (928.6mg, 3.8mmol), 其為白色固體, 產率為 68%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.68 (s, 1 H), 6.50–6.52 (m, 2 H), 5.07 (brs, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 243.7 (M+H)<sup>+</sup>。

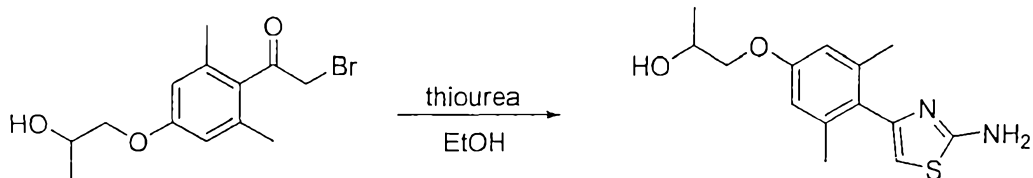


**【0274】** 1 - (4 - (2 - 羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(2-Hydroxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在一壓力玻璃容器中裝入含 1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (500mg, 3.1mmol, 1.0 當量) 和 2 - 甲基環氧乙烷 (0.22mL, 3.1mmol, 1.0 當量) 的 50% 氫氧化鈉水溶液 (5.0mL), 在 140°C 下攪拌 4 小時。用水 (20mL) 稀釋該混合物後, 以乙酸乙酯萃取之。收集有機層後, 以固態硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 30% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑), 得到 1 - (4 - (2 - 羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (445.9mg, 2.1mmol), 其為黃色油狀物, 產率為 66%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.57 (s, 2 H), 4.10–4.20 (brs, 1 H), 3.90–3.93 (m, 2 H), 3.75–3.79 (m, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H), 1.25–1.28 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 223.4 (M+H)<sup>+</sup>。

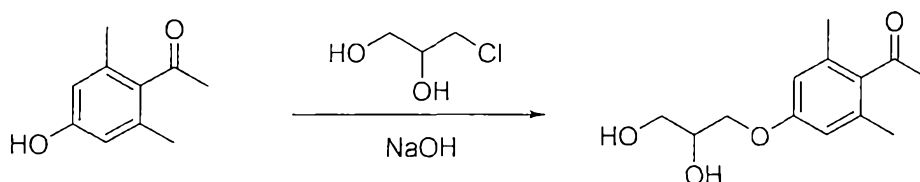


**【0275】** 2 - 溴-1 - (4 - (2 - 羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(2-hydroxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - (2 - 羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (445.9mg, 2.0mmol, 1.0 當量) 之氰化甲烷溶液 (6.0mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub> (967.3mg, 2.0mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。溶劑在減壓下濃縮, 並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (30mL) 洗

滌該溶液，再以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。產生 2 - 溴-1 - (4 - (2 - 羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (547.8mg, 1.8mmol)，其為棕色油狀物，產率為 91%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.60 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 4.10–4.20 (brs, 1 H), 3.91–3.94 (m, 2 H), 3.79–3.80 (s, 1 H), 2.24 (s, 6 H), 1.27–1.29 (m, 3 H)。

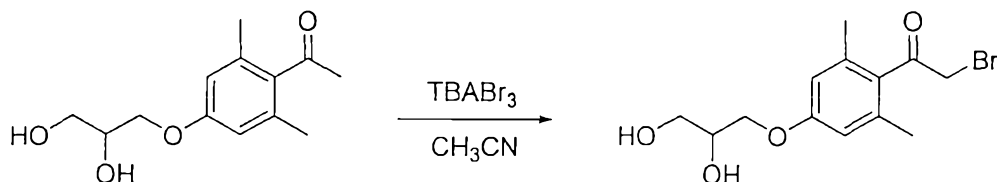


【0276】 1 - (4 - (2 - 氨基噻唑-4 - 基) -3,5 - 二甲基苯氧基) 丙-2 - 醇 1-(4-(2-Aminothiazol-4-yl)-3,5-dimethylphenoxy)propan-2-ol。將含有 2 - 溴-1 - (2,5 - 二氟-4 - 甲氧基苯基) 乙酮 (547.8mg, 1.8mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (138.5mg, 1.8mmol, 1.0 當量) 的乙醇 (3.0mL) 溶液加熱回流 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (30mL) 中。用飽和碳酸氫鈉水溶液 (30mL) 洗滌該溶液，再以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上純化殘餘物 (含 30% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，產出 1 - (4 - (2 - 氨基噻唑-4 - 基) -3,5 - 二甲基苯氧基) 丙-2 - 醇 (332.5mg, 1.2mmol)，產率為 66%，為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.62 (s, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 4.95 (brs, 2 H), 4.10–4.20 (brs, 1 H), 3.91–3.94 (m, 2 H), 3.75–3.79 (m, 1 H), 2.15 (s, 6 H), 1.26–1.28 (m, 3 H); ESI-MS: m/z 279.7 (M + H)<sup>+</sup>。

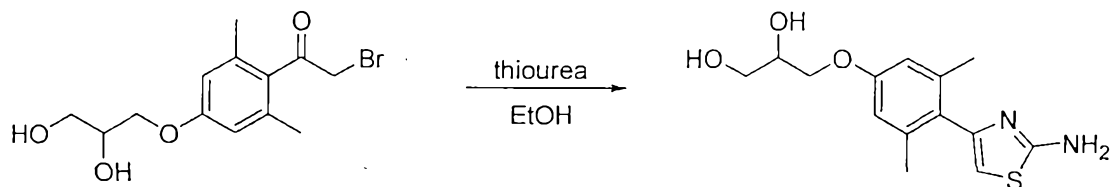


【0277】 1 - (4 - (2,3 - 二羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在一壓力玻璃容器中裝入含 1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (2.00g, 12.2mmol, 1.0 當量) 和 3 - 氯丙烷-1,2 - 二醇 (1.02mL, 12.2mmol, 1.0 當量) 之 50% 氫氧化鈉水溶液 (20.0mL)，將混合物在 140°C 加熱 16 小時。用水 (20mL) 稀釋該混合物，並以乙酸乙酯萃取之。收集有機層，以固態硫酸鎂乾燥之，

並在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上通過柱層析純化（30%乙酸乙酯的己烷作洗脫劑），得到 1 - (4 - (2,3 - 二羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.66g, 7.0mmol)，為黃色油狀物，其產率為 57%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.57 (s, 2 H), 4.10–4.11 (m, 1 H), 4.08–4.09 (m, 2 H), 4.01–4.02 (m, 1 H), 3.74–3.75 (m, 1 H), 2.58–2.59 (brs, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H), 2.05–2.10 (brs, 1 H); ESI-MS: m/z 239.9 (M + H)<sup>+</sup>。

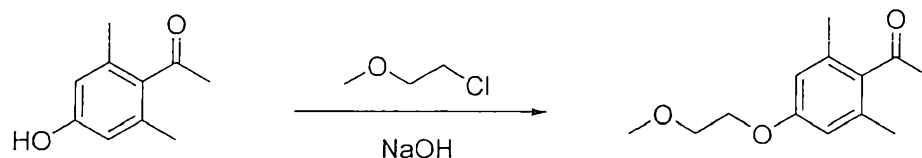


【0278】 2 - 溴-1 - (4 - (2,3 - 二羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(2,3-dihydroxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - (2,3 - 二羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.0g, 4.2mmol, 1.0 當量) 之氰化甲烷溶液 (10.0mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub> (2.04g, 4.2mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時後，在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，再以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。產出 2 - 溴-1-(4 - (2,3 - 二羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (741.9mg, 2.3mmol)，其為黃色固體，產率為 56%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.60 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 4.10–4.11 (m, 1 H), 4.03–4.04 (m, 2 H), 3.82–3.85 (m, 1 H), 3.75–3.76 (m, 1 H), 2.24 (s, 6 H)。

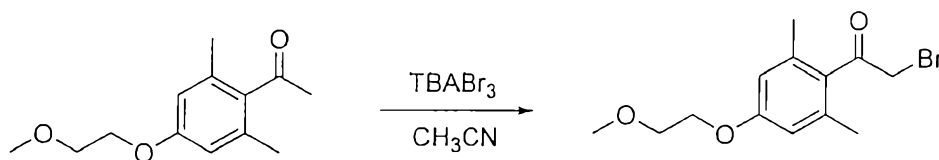


【0279】 3 - (4 - (2 - 氨基噻唑-4 - 基) -3,5 - 二甲基苯氧基) 丙烷 -1,2 - 二醇 3-(4-(2-Aminothiazol-4-yl)-3,5-dimethylphenoxy)propane-1,2-diol。在含有 2 - 溴-1 - (4 - (2,3 - 二羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (741.9mg, 2.3mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (178.1mg, 2.3mmol, 1.0 當量) 之乙醇 (10.0mL) 溶液加熱回流 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙

酯 (30mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液後，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化之 (含 30.0 % 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，產出 3 - (4 - (2 - 氨基噻唑-4 - 基) -3,5 - 二甲基苯氧基) 丙烷-1,2 - 二醇 (694.1mg, 2.4mmol) 產率 >99%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.76 (s, 2 H), 5.31–5.32 (m, 1 H), 3.99–4.00 (m, 1 H), 3.79–3.87 (m, 1H), 3.78–3.79 (m, 1 H), 3.43–3.44 (m, 2 H), 3.37 (brs, 2 H), 2.15 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 295.6 (M + H)<sup>+</sup>。



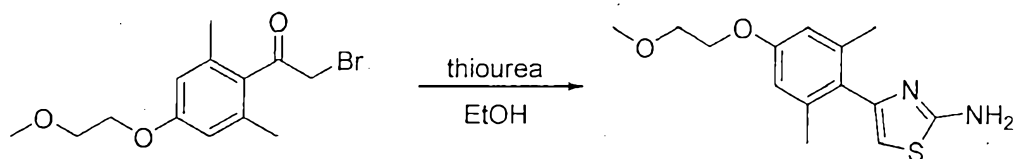
【0280】 1 - (4 - (2 - 甲氧基乙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(2-Methoxyethoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在一壓力玻璃容器中裝入 1 - (4 - 羥基-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (500mg, 3.1mmol, 1.0 當量) 和 1 - 氯-2 - 甲氧基乙烷 (0.28mL, 3.1mmol, 1.0 當量) 之 50 % 含水氫氧化鈉溶液 (5.0mL)，的在 140°C 下將該混合物加熱 16 小時。以水 (20mL) 稀釋該殘餘物，並以乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取之。將有機層分離，並以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，產出 1 - (4 - (2 - 甲氧基乙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (430.9mg, 1.9mmol)，其為黃色油狀物，產率為 64%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.58 (s, 2 H), 4.09–4.10 (m, 2 H), 3.72–3.74 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 223.6 (M + H)<sup>+</sup>。



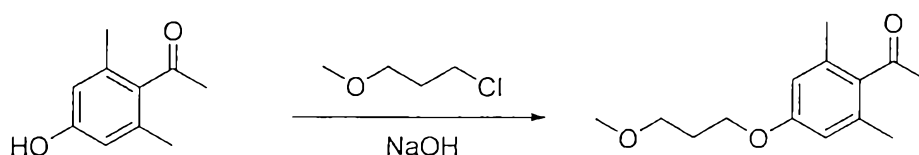
【0281】 2 - 溴-1 - (4 - (2 - 甲氧基乙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(2-methoxyethoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - (2 - 甲氧基乙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (400mg, 1.8mmol, 1.0 當量) 之氰化甲烷溶液 (6.0mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub> (867.7mg, 1.8mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，再以固態硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之。產出 2 - 溴-1 - (4



- (2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯基)乙酮 (322.9mg, 1.1mmol), 其為黃色固體, 產率為 60%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.61 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 4.09–4.11 (m, 2 H), 3.73–3.75 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H)。

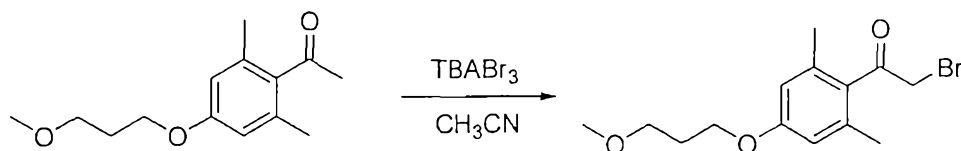


【0282】 4-(4-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-胺 4-(4-(2-Methoxyethoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含有 2-溴-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯基)乙酮 (322.9mg, 1.1mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (81.61mg, 1.1mmol, 1.0 當量) 的乙醇 (3.0mL) 混合物加熱回流 16 小時。在減壓下濃縮該溶液, 並將殘餘物重新溶解在乙酸乙酯 (20mL) 中。再以飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液, 接著以硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 30% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑), 產生 4-(4-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-胺 (281.0mg, 1.0mmol), 產率為 94%, 其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 6.76 (s, 2 H), 5.31–5.33 (m, 1 H), 4.09–4.11 (m, 2 H), 3.64–3.65 (m, 2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 279.7 (M + H)<sup>+</sup>。

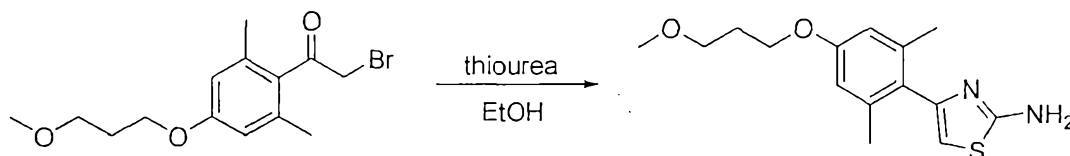


【0283】 1-(4-(3-甲氧基丙氧基)-2,6-二甲基苯基)乙酮 1-(4-(3-Methoxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。一壓力玻璃容器中裝入含 1-(4-羥基-2,6-二甲基苯基)乙酮 (800mg, 4.9mmol, 1.0 當量) 和 1-氯-3-甲氧基丙烷 (528.97mg, 4.9mmol, 1.0 當量) 之 50% 含水氫氧化鈉溶液 (10.0mL), 在 140 °C 下攪拌 16 小時。稀釋該殘餘物與水 (20mL) 中, 並用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取之。將有機層分離, 以固態硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮, 產生 1-(4-(3-甲氧基丙氧基)-2,6-二甲基苯基)乙酮 (987.8mg, 4.2mmol), 疑為黃色油狀物, 產率為 86%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 6.56 (s, 2 H), 4.02–4.04 (m, 2 H), 3.53–3.55 (m, 2 H),

3.36 (s, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H), 2.02–2.04 (m, 3H); ESI-MS:  $m/z$  237.7 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

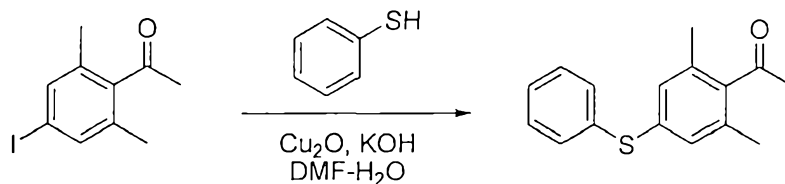


**【0284】** 2 - 溴-1 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(3-methoxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (987.8mg, 4.2mmol, 1.0 當量) 之氰化甲烷溶液 (15.0mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub> (2.02g, 4.2mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之。產生 2 - 溴-1 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.23g, 3.9mmol)，其為黃色油狀物，產率為 93%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  6.58 (s, 2 H), 4.24–4.35 (m, 2 H), 4.03–4.05 (m, 2 H), 3.53–3.55 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 2.01–2.06 (m, 2 H)。

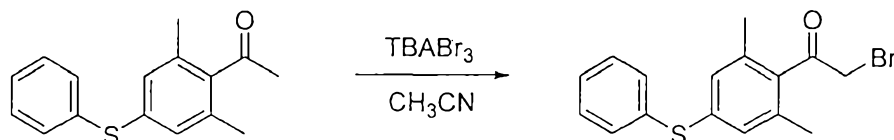


**【0285】** 4 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(4-(3-Methoxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。在含有 2 - 溴-1 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (500.0mg, 1.6mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (126.8mg, 1.6mmol, 1.0 當量) 的乙醇 (10.0mL) 溶液加熱回流 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上 (含 30% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑) 純化殘餘物，以產生 4 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (328.9mg, 1.1mmol)。產率為 71%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  9.35 (brs, 1 H), 9.00 (brs, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 4.04–4.05 (m, 2 H), 3.54–3.56 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H),

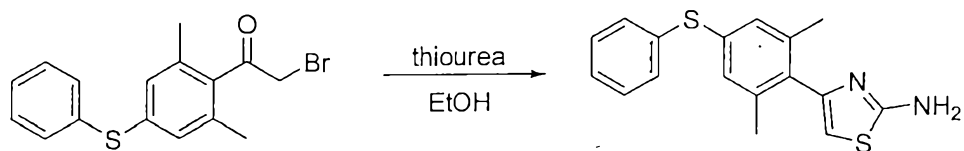
2.03–2.06 (m, 2 H); ESI-MS  $m/z$  293.8 (M + H)<sup>+</sup>。



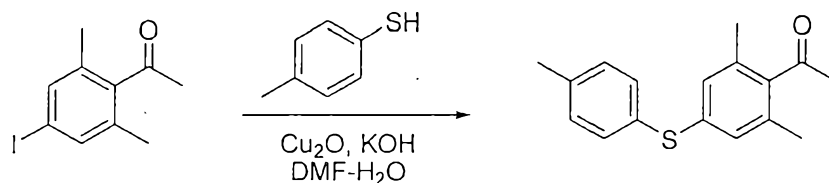
【0286】 1 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 乙酮  
1-(2,6-Dimethyl-4-(phenylthio)phenyl)ethanone。將含 1 - (4 - 碘-2,6 - 二甲  
基苯基) 乙酮 (1.5g, 5.5mmol, 1.0 當量)、苯硫酚 (0.60mL, 8.2mmol,  
1.5 當量)、氧化銅(I) (39.2mg, 0.3mmol, 0.05 當量) 和氫氧化鉀 (614.1mg,  
11.0mmol, 2.0 當量) 之 DMF (4.4mL) 和水 (1.1mL) 的混合物加熱回流  
20 小時。將該混合物在水 (10ml) 中急速降溫, 並用乙醚 (2x20mL) 萃取  
之。收集有機層, 以固態硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮之。以管柱層析  
法在矽膠上 (含 3.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑) 純化殘餘物, 得到 1 - (2,6  
- 二甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 乙酮 (931mg, 3.6mmol), 其為黃色油狀物,  
產率為 66%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)  $\delta$  7.34–7.35 (m, 5 H), 6.97 (s, 2 H),  
2.46 (s, 3 H), 2.17 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  257.0 (M + H)<sup>+</sup>。



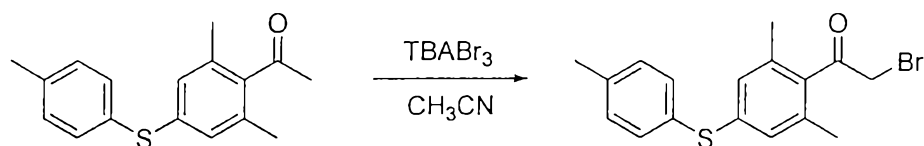
【0287】 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(2,6-dimethyl-4-(phenylthio)phenyl)ethanone。在含有 1 - (2,6 - 二  
甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 乙酮 (816.3mg, 3.2mmol, 1.0 當量) 之氰化甲  
烷溶液 (15.0mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub> (1.54g, 3.2mmol, 1.0 當量)。將反應混  
合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液, 並將殘餘物再溶解在乙  
酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液, 以硫酸鎂  
乾燥之, 並在減壓下濃縮之。以管柱層析在矽膠上 (含 6.0% 乙酸乙酯的己  
烷溶液作洗脫劑) 純化殘餘物, 產生 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯硫基)  
苯基) 乙酮 (591.7mg, 1.6mmol), 其為黃色油狀物, 產率為 55%。<sup>1</sup>H NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.36–7.42 (m, 5 H), 7.01 (s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 2.13 (s,  
6 H)。



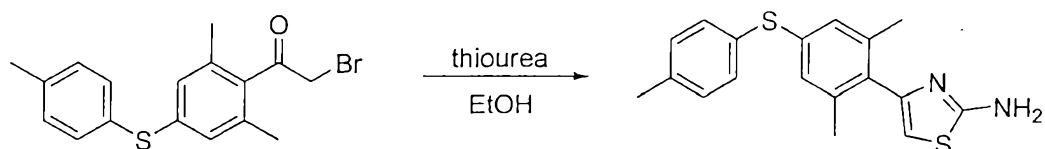
【0288】 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 噻唑-2 - 胺  
 4-(2,6-Dimethyl-4-(phenylthio)phenyl)thiazol-2-amine。將含有 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 乙酮 (591.7mg, 1.8mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (134.3mg, 1.8mmol, 1.0 當量) 的乙醇 (15.0mL) 混合物加熱回流 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，再以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上純化殘餘物 (含 5.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，以產生 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯硫基) 苯基) 噻唑-2 - 胺 (483.7mg, 1.6mmol)，其為黃色固體，產率 88%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.33–7.38 (m, 2 H), 7.29–7.33 (m, 3 H), 7.06 (brs, 2 H), 6.89 (s, 2 H), 6.38 (s, 1 H), 2.07 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 313.8 (M + H)<sup>+</sup>。



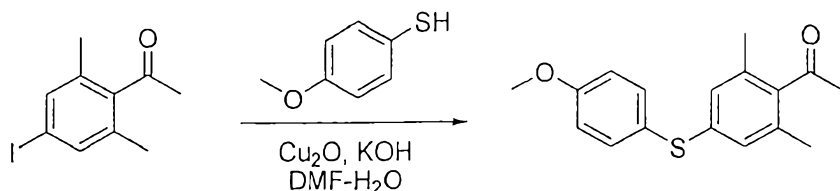
【0289】 1 - (2,6 - 二甲基-4 - (對甲苯基硫代) 苯基) 乙酮  
 1-(2,6-Dimethyl-4-(p-tolylthio)phenyl)ethanone。含 1 - (4 - 碘-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.5g, 5.5mmol, 1.0 當量)、4 - 甲基苯硫酚 (1.02g, 8.2mmol, 1.5 當量)、氧化銅(I) (39.2mg, 0.3mmol, 0.05 當量)，和氫氧化鉀 (614.1mg, 11.0mmol, 2.0 當量) 之 DMF (4.4mL) 和水 (1.1mL) 混合物加熱回流 20 小時。將該混合物在水 (10ml) 中急速降溫，並以乙醚 (20mL) 萃取之。收集有機層，以固態硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上純化殘餘物 (含 3.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，得到 1 - (2,6 - 二甲基-4 - (對甲苯基硫代) 苯基) 乙酮 (1.16g, 4.3mmol)，其為黃色油狀物，產率為 79%。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.88 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.15 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 271.8 (M + H)<sup>+</sup>。



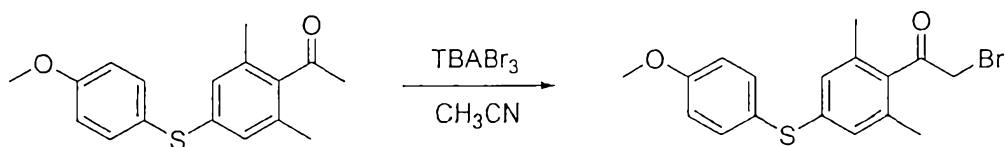
【0290】 2-溴-1-(2,6-二甲基-4-(對甲苯基硫代)苯基)乙酮  
 2-Bromo-1-(2,6-dimethyl-4-(p-tolylthio)phenyl)ethanone。在含有 1-(2,6-二  
 甲基-4-(對甲苯基硫代)苯基)乙酮 (1.0g, 3.7mmol, 1.0 當量) 氰化甲  
 烷溶液 (20.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (1.79g, 3.7mmol, 1.0 當量)。將  
 反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶  
 解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以  
 硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含  
 6.0%乙酸乙酯的己烷溶液作洗脫劑)，以產生 2-溴-1-(2,6-二甲基-4-(對  
 甲苯基硫代)苯基)乙酮 (394.8mg, 1.1mmol)，其為黃色油狀物，產率為  
 31%：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.25 (d, J =  
 8.0 Hz, 2 H), 6.92 (s, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H)。



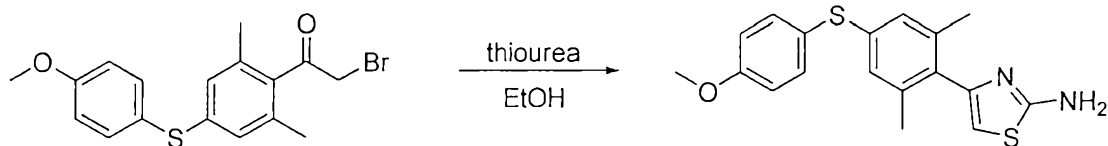
【0291】 4-(2,6-二甲基-4-(對甲苯基硫代)苯基)噻唑-2-胺  
 4-(2,6-Dimethyl-4-(p-tolylthio)phenyl)thiazol-2-amine。將含有 2-溴-1-(2,6-  
 二甲基-4-(對甲苯基硫代)苯基)乙酮 (394.8mg, 1.1mmol, 1.0 當量)  
 和硫脲 (86.04mg, 1.1mmol, 1.0 當量) 之乙醇 (10.0mL) 混合物加熱回流  
 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。  
 用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下  
 濃縮。將殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 5.0%乙酸乙酯的己烷作洗  
 脫劑)，以產生 4-(2,6-二甲基-4-(對甲苯基硫代)苯基)噻唑-2-胺  
 (371.9mg, 1.1mmol)，其為黃色固體，產率>99%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500  
 MHz) δ 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.87 (s,  
 2 H), 6.36 (s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 327.0 (M + H)<sup>+</sup>。



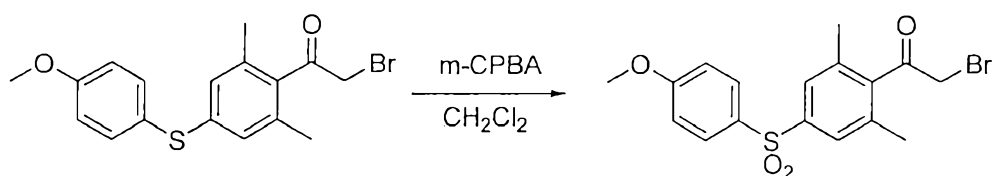
【0292】 1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 1-(4-(4-Methoxyphenylthio)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將 1 - (4 - 碘-2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.5g, 5.5mmol, 1.0 當量)、4 - 甲氧基苯硫酚 (1.01mL, 8.2mmol, 1.5 當量)、氧化銅 (I) (39.2mg, 0.3mmol, 0.05 當量) 和氫氧化鉀 (614.1mg, 11.0mmol, 2.0 當量) 之 DMF (4.4mL) 和水 (1.1mL) 的混合物加熱回流 20 小時。將該混合物在水 (10ml) 中急速降溫，並以乙醚 (2x20mL) 萃取之。收集有機層，以固態硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上將殘餘物純化 (含 6.0% 乙酸乙酯的己烷溶液為洗脫劑)，產出 1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.41g, 4.9mmol)，其為黃色油狀物，產率為 90%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.79 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 287.6 (M + H)<sup>+</sup>。



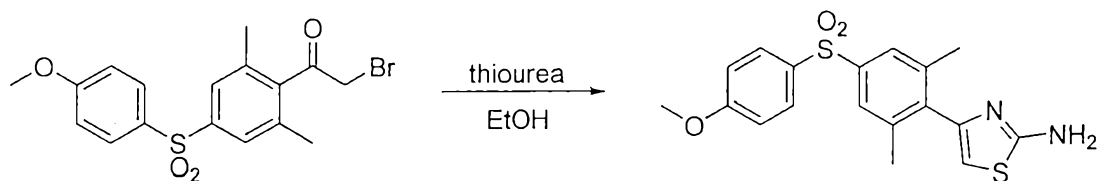
【0293】 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(4-methoxyphenylthio)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.0g, 3.5mmol, 1.0 當量) 之氰化甲烷溶液 (20.0mL) 中加入 TBABr<sub>3</sub> (1.684g, 3.5mmol, 1.0 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。將殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 3.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，以產生 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.06g, 2.9mmol)，其為黃色油狀物，產率為 83%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.83 (s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.10 (s, 6 H)。



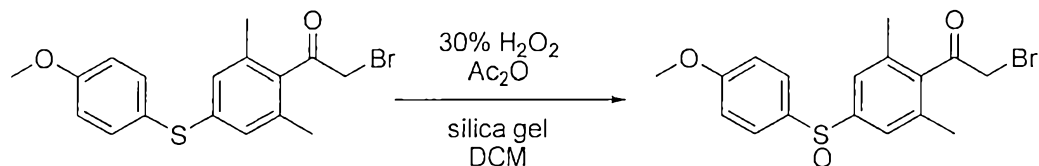
【0294】 4 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 4-(4-(4-Methoxyphenylthio)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含有 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.06g, 2.9mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (221.5mg, 2.9mmol, 1.0 當量) 之乙醇 (20.0mL) 混合物加熱回流 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上純化殘餘物 (含 5.0% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，以產生 4 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺 (890.9mg, 2.6mmol)，產率為 90%，其為黃色固體。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.00 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 6.86–6.87 (m, 4 H), 6.33 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H); ESI-MS  $m/z$  343.9 ( $M + H$ ) $^+$ 。



【0295】 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯基磺醯基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將含有 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯硫基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.0g, 2.7mmol, 1.0 當量) 和間 - 氯過氧苯甲酸 (1.69g, 6.8mmol, 2.5 當量) 之二氯甲烷 (10.0mL) 在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，產出 2 - 溴-1 - (4 - (4 - 甲氧基苯基磺醯基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (1.09g, 2.7mmol)，產率 >99%，其為白色固體。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.85–7.90 (m, 2 H), 7.57–7.60 (m, 2 H), 6.97–6.90 (m, 2 H), 4.21 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H)。

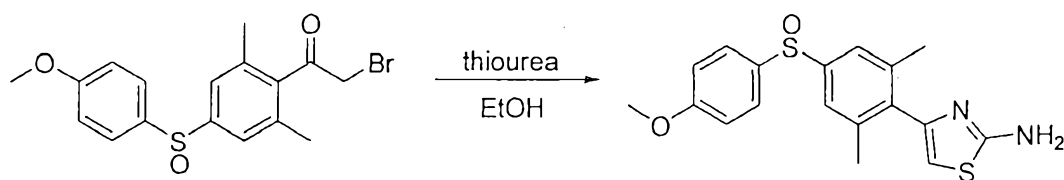


【0296】 4 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基苯磺醯基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 噻唑 - 2 - 胺 4-(4-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。含有 2 - 溴-1 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基苯基磺醯基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 乙酮 ( 1.33g, 3.4mmol, 1.0 當量 ) 和硫脲 ( 254.8mg, 3.4mmol, 1.0 當量 ) 之乙醇 ( 5.0mL ) 混合物加熱回流 1.0 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 ( 50mL ) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 ( 30mL ) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。將所得的固體用己烷洗滌，得到 4 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基苯基磺醯基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 噻唑-2 - 胺 ( 839.2mg, 2.2mmol )，產率為 65%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.61 (s, 2 H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.95 (brs, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.16 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 375.6 (M + H)<sup>+</sup>。

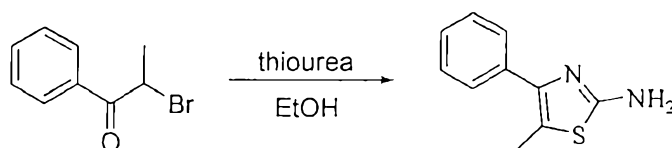


【0297】 2 - 溴-1 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基苯基亞磺醯基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 乙酮 2-Bromo-1-(4-(4-methoxyphenylsulfinyl)-2,6-dimethylphenyl)ethanone。將含 2 - 溴-1 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基苯基亞磺醯基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 乙酮 ( 500.0mg, 1.3mmol, 1.0 當量 )、乙酸酐 ( 0.14mL, 1.5mmol, 1.1 當量 )、30 % 過氧化氫 ( 55.86mg, 1.6mmol, 1.2 當量 ) 和矽膠 ( 273.75mg, 230-400 目 ) 的二氯甲烷 ( 10.0mL ) 在室溫下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 ( 50mL ) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 ( 30mL ) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - ( 4 - ( 4 - 甲氧基苯基亞磺醯基 ) - 2,6 - 二甲基苯基 ) 乙酮 ( 235.4mg, 0.6mmol )，為淺黃色油狀物，產率為 48%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.41 (s, 2 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H)。

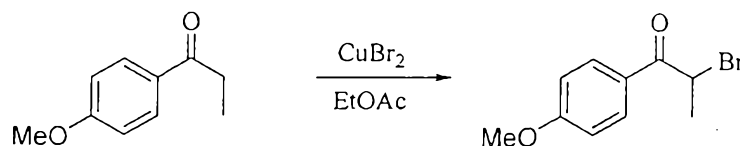




【0298】 N-(4-(4-(4-甲氧基苯基亞磺酰基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺  
 N-(4-(4-(4-Methoxyphenylsulfinyl)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide。將含有 2-溴-1-(4-(4-甲氧基苯基亞磺酰基)-2,6-二甲基苯基)乙酮 (235.4mg, 0.6mmol, 1.0 當量) 和硫脲 (47.0mg, 0.60mmol, 1.0 當量) 的乙醇 (5.0mL) 混合物加熱回流 1.0 小時。在減壓下濃縮該溶液，並將殘餘物再溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中。用飽和含水碳酸氫鈉 (30mL) 洗滌該溶液，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。將所得的固體用己烷洗滌，產生 N-(4-(4-(4-甲氧基苯基亞磺酰基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺 (236.7mg, 0.70mmol)，產率 > 99%，其為黃色固體。  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 6.90 (brs, 2 H), 6.39 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H); ESI-MS m/z 359.0 (M + H)<sup>+</sup>。

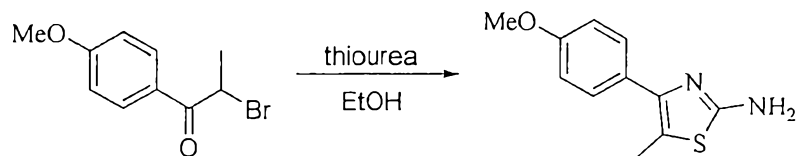


【0299】 5-甲基-4-苯基噻唑-2-胺  
 5-Methyl-4-phenylthiazol-2-amine。將含 2-溴-1-苯基丙-1-酮 (3.00g, 19.5mmol) 和硫脲 (1.56g, 20.5mmol) 之 95%乙醇 (30mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。將該溶液濃縮，並與水 (100mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL) 混合。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。濾出固體，並在真空下乾燥，得到 5-甲基-4-苯基噻唑-2-胺 (4.07g)，為黃色固體，產率為 77%。  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (s, 2 H), 7.54–7.49 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H)。

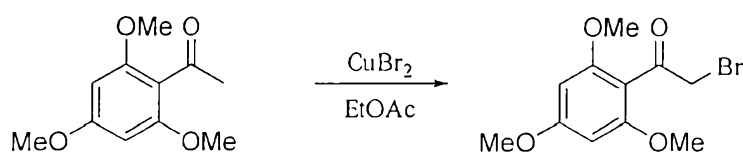


【0300】 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮

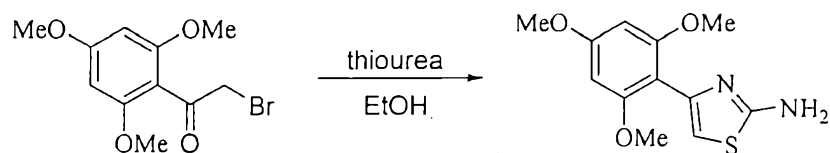
2-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one。在含有 1 - (4 - 甲氧基苯基) 丙-1 - 酮 (5.01g, 30.2mmol) 之乙酸乙酯 (120mL) 中加入溴化銅 (II) (13.6g, 6.8mmol)。將反應混合物在回流下加熱 90 分鐘。使該溶液冷卻下來，並且將所得的固體物濾出，並以乙酸乙酯洗滌之。將濾液在減壓下濃縮，得到粗糙的 2 - 溴-1- (4 - 甲氧基苯基) 丙-1 - 酮 (10.4g)，其為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (2 H, m), 6.96 (2 H, m), 5.28-5.25 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.89 (d, 3 H)。



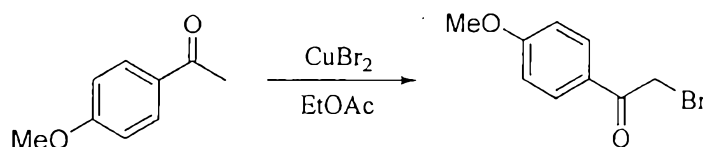
【0301】 4 - (4 - 甲氧基苯基) -5 - 甲基噻唑-2 - 胺  
4-(4-Methoxyphenyl)-5-methylthiazol-2-amine。將 2 - 溴-1- (4 - 甲氧基苯基) 丙-1 - 酮 (10.4g, 36.1mmol) 和硫脲 (2.76g, 36.2mmol) 之 95% 乙醇 (70mL) 溶液加熱回流 60 分鐘。將該溶液濃縮，並與水 (100mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL) 混合。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - 甲氧基苯基) -5 - 甲基噻唑-2 - 胺 (6.16g)，其為黃色固體，產率為 78%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (s, 2 H), 7.46-7.44 (m, 2 H), 7.09-7.07 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)。



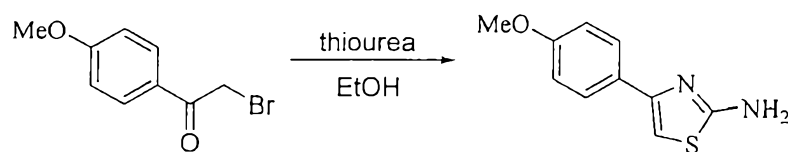
【0302】 2 - 溴-1 - (2,4,6 - 三甲氧基苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethanone。在含有 1 - (2,4,6 - 三甲氧基苯基) 乙酮 (5.0g, 23.3mmol) 之乙酸乙酯 (100mL) 溶液中加入溴化銅 (II) (10.4g, 46.7mmol)。將反應混合物在回流下加熱 90 分鐘。使該溶液冷卻下來後，將所得的固體物濾出，並以乙酸乙酯洗滌之。將濾液在減壓下濃縮，得到粗糙的 2 - 溴-1- (2,4,6 - 三甲氧基苯基) 乙酮 (2.70g) 2 - 溴-1 - (2,4,6 - 三甲氧基苯基) 乙酮，其為黃色油狀物。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.11 (m, 2 H), 4.36 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 (s, 6 H)。



【0303】 4 - ( 2,4,6 - 三甲氧基苯基 ) 噻唑 -2 - 胺  
4-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - (2,4,6 - 三甲氧基  
苯基)乙酮 (2.49g, 8.6mmol) 和硫脲 (0.67g, 8.7mmol) 之 95%乙醇 (16mL)  
溶液加熱回流 60 分鐘。將該溶液濃縮，與水 (100mL) 和飽和的含水碳酸  
鈉 (5.0mL) 混合。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾並  
在真空下乾燥，得到 4 - (2,4,6 - 三甲氧基苯基)噻唑-2 - 胺 (1.75g)，其  
為黃色固體，產率>99%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 2 H), 6.78  
(s, 1 H), 6.36 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H)。

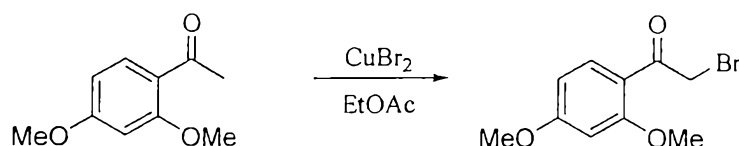


【0304】 2 - 溴 -1 - ( 4 - 甲氧基苯基 ) 乙酮  
2-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)ethanone。在含有 1 - (4 - 甲氧基苯基)乙酮  
(15.2g, 0.10mol) 之乙酸乙酯 (250mL) 溶液中加入溴化銅 (II) (45.1g,  
0.20mol)。將反應混合物在回流下加熱 90 分鐘。使該溶液冷卻下來後，將  
所得的固體物濾出，並以乙酸乙酯洗滌之。將濾液在減壓下濃縮，得到粗  
糙的 2 - 溴-1 - (4 - 甲氧基苯基)乙酮 (15.8g)，其為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR  
(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (m, 2 H), 6.97 (m, 2 H), 4.41 (s, 3 H), 3.89 (s, 6 H)。

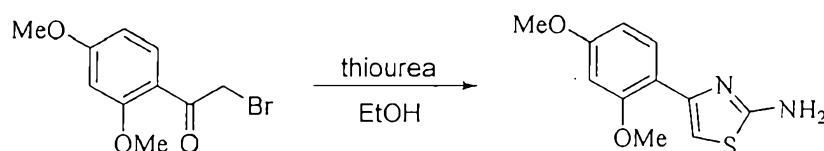


【0305】 4 - ( 4 - 甲氧基苯基 ) 噻唑 -2 - 胺  
4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-amine。將含有 2 - 溴-1 - (4 - 甲氧基苯基)  
乙酮 (5.00g, 21.8mmol) 和硫脲 (1.72g, 22.6mmol) 之 95%乙醇 (40mL)  
溶液加熱回流 60 分鐘。將該溶液濃縮後，與水 (100mL) 和飽和的含水碳  
酸鈉 (5.0mL) 混合。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾  
並在真空下乾燥，得到 4 - (4 - 甲氧基苯基)噻唑-2 - 胺 (5.24g)，其為  
黃色固體，產率>99%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 (d, 2 H), 6.99 (s,

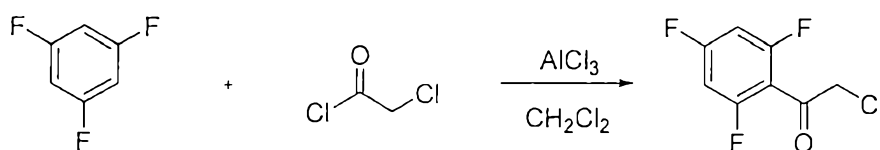
2 H), 6.92–6.91 (m, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 3.76 (s, 3 H)。



【0306】 2 - 溴 - 1 - ( 2,4 - 二甲氧基苯基 ) 乙酮  
2-Bromo-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethanone。將含 1 - ( 2,4 - 二甲氧基苯基 )  
乙酮( 10.0g, 54.4mmol )之乙酸乙酯( 220mL )溶液中加入溴化銅( II )( 24.3g,  
0.11mol )。將反應混合物在回流下加熱 90 分鐘。使該溶液冷卻下來，並且  
將所得的固體物濾出，再以乙酸乙酯洗滌之。將濾液在減壓下濃縮，得到  
粗糙之 2 - 溴-1 - ( 2,4 - 二甲氧基苯基 ) 乙酮 ( 14.5g )，其為黃色油狀物。  
1H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 7.91 ( m, 2 H ), 6.52 ( m, 2 H ), 4.57 ( s, 3 H ), 3.98  
( s, 3 H ), 3.85 ( s, 3 H )。

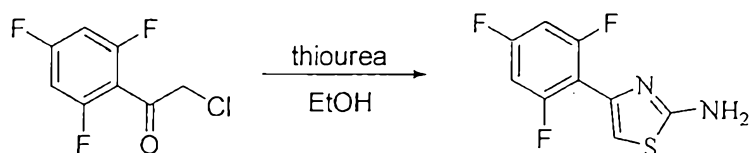


【0307】 4 - ( 2,4 - 二甲氧基苯基 ) 噻唑 - 2 - 胺  
4-(2,4-Dimethoxyphenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 - ( 2,4 - 二甲氧基苯  
基 ) 乙酮 ( 14.5g, 55.8mmol ) 和硫脲 ( 4.32g, 56.7mmol ) 之 95% 乙醇 ( 110mL )  
溶液加熱回流 60 分鐘。將該溶液濃縮，並與水 ( 100mL ) 和飽和的含水碳  
酸鈉 ( 5.0mL ) 混合。過濾所得的沉澱物，並在甲苯中重結晶。將固體過濾  
並在真空下乾燥，得到 4 - ( 2,4 - 二甲氧基苯基 ) 噻唑 - 2 - 胺 ( 10.9g )，其  
為黃色固體，產率為 62%。1H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) δ 8.60 ( s, 2 H ),  
7.53 ( s, 1 H ), 6.97 ( s, 1 H ), 6.69 ( s, 1 H ), 6.67–6.63 ( m, 1 H ), 3.86 ( s, 3 H ), 3.80  
( s, 3 H )。

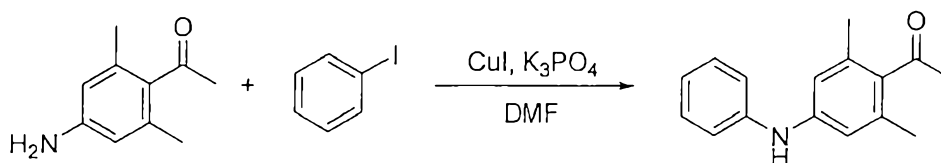


【0308】 2 - 氯 - 1 - ( 2,4,6 - 三氟苯基 ) 乙酮  
2-Chloro-1-(2,4,6-trifluorophenyl)ethanone。在機械攪拌後之含有 1,3,5 - 三氟  
苯 ( 6.0mL, 58mmol ) 的二氯乙烷 ( 14.0mL ) 溶液中，15 分鐘內小心逐漸  
加入三氯化鋁 ( 15.5g, 116mmol )。會觀察到猛烈反應和氯化氫氣體的蒸發。

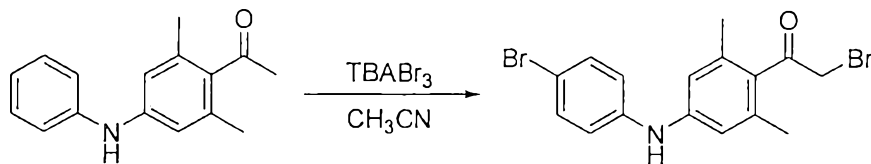
小心地將混合物加熱至回流，在 45 分鐘內逐滴加入氯乙醯氯 (5.5mL, 69mmol)。將反應混合物加熱回流再 6.0 小時。將溶液冷卻，小心地倒入冰/水浸中 (200mL)，並用乙醚 (3x50mL) 萃取該水溶液。用 10% 氯化氫水溶液 (2x30mL)，1.0N 的含水氫氧化鈉 (3x30mL)，和食鹽水 (25mL) 洗滌結合之乙醚層。再將溶液以硫酸鎂乾燥之，再於減壓下濃縮，產生 2-氯-1-(2,4,6-三氟苯基)乙酮 (5.28g)，其為黃色固體，產率為 51%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.79–6.76 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H)。



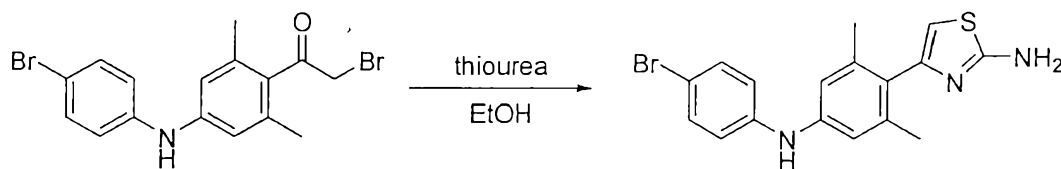
【0309】 4 - (2,4,6 - 三氟苯基) 噻唑 -2 - 胺  
4-(2,4,6-Trifluorophenyl)thiazol-2-amine。將含有 2-氯-1-(2,4,6-三氟苯基)乙酮 (9.04g, 43.5mmol) 和硫脲 (3.51g, 46.1mmol) 之 95% 乙醇 (50mL) 溶液加熱回流過夜。將該溶液濃縮，並與水 (100mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (5.0mL) 混合。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4-(2,4,6-三氟苯基)噻唑-2-胺 (9.71g)，其為粉紅色至白色固體，產率為 97%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.26–7.22 (m, 2 H), 7.09 (s, 2 H), 6.77 (s, 1 H)。



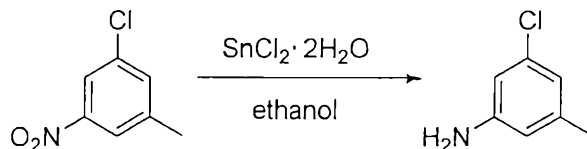
【0310】 1 - (2,6 - 二甲基-4 - (苯基氨基) 苯基) 乙酮  
1-(2,6-Dimethyl-4-(phenylamino)phenyl)ethanone。在含 1-(4-氨基-2,6-二甲基苯基)乙酮 (3.26g, 20.0mmol)、磷酸鉀 (9.2g, 40mmol)，和 1-碘代苯 (4.08g, 20.0mmol) 之 DMF (35.0 mL) 溶液中加入碘化亞銅 (761.8mg, 40mmol)。在氮氣環境下，將反應混合物加熱至 110 °C 過夜。再將溶液冷卻至室溫，並以矽藻土小墊子過濾。用乙酸乙酯 (50mL) 洗滌濾餅，將結合的濾液在減壓下濃縮。將殘餘物用快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1-(2,6-二甲基-4-(苯基氨基)苯基)乙酮，其為紅褐色的糖漿。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 4.2 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.18 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 239.5

(M + H)<sup>+</sup>。

【0311】 1 - (4 - (4 - 溴苯基) -2,6 - 二甲基苯基) -2 - 溴乙酮  
1-(4-(4-Bromophenylamino)-2,6-dimethylphenyl)-2-bromoethanone。在含 1 -  
(2,6 - 二甲基-4 - (苯基氨基)苯基)乙酮(2.10g, 8.78mmol)之乙腈(50mL)  
溶液中加入 TBA Br<sub>3</sub> (4.24g, 8.78mmol)。將反應物在室溫下攪拌 60 分鐘。  
該溶液在減壓下濃縮，再加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機  
層，以固態無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮之，得到 1 - (4 - (4 - 溴  
苯基) -2,6 - 二甲基苯基) -2 - 溴乙酮 (2.01g)，可將之直接用於下一步驟  
而無需進一步純化。

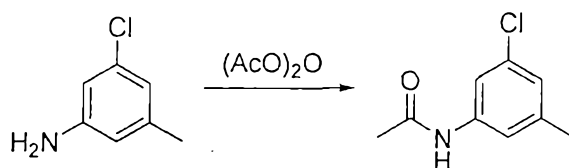


【0312】 4 - (4 - (4 - 溴苯基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(4-(4-Bromophenylamino)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-amine。將含 1 - (4  
- (4 - 溴苯基) -2,6 - 二甲基苯基) -2 - 溴乙酮 (1.6g, 4.0mmol) 和硫脲  
(0.79g, 7.2mmol) 之乙腈 (30mL) 混合物加熱回流為 90 分鐘。將溶液濃  
縮，加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (1.0mL)，並用乙酸乙酯萃取。  
用鹽水洗滌有機層，再以固態無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到  
產品 (1.1g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。

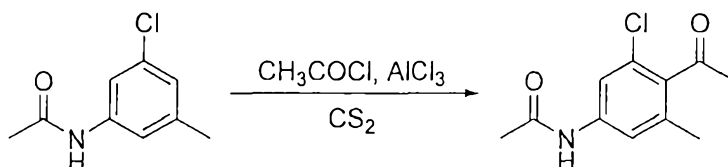


【0313】 3 - 氯-5 - 甲基苯胺 3-Chloro-5-methyl-phenylamine。在含有  
1 - 氯-3 - 甲基-5 - 硝基 - 苯 (5.0g, 29mmol) 的乙醇溶液 (75mL) 中加  
入 2 水合氯化亞錫 (32.8g, 146mmol)。將反應混合物回流 3.0 小時。該溶  
液在真空下濃縮，殘餘物重新溶於氫氧化鈉水溶液中及過濾，並以乙酸乙  
酯萃取之。收集有機層，用飽和食鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓  
下濃縮。殘餘物在矽膠上以管柱層析純化之，得到 3 - 氯-5 - 甲基苯胺

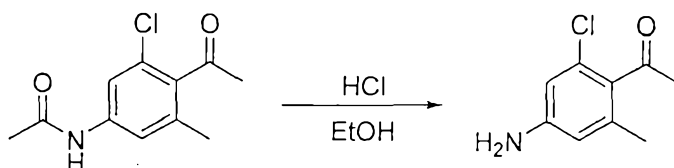
(4.0g), 其為淺黃色固體, 收率 97%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.56 (s, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 3.66 (bs, 2 H), 2.23 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 141.7 (M + H)<sup>+</sup>。



【0314】 N- ( 3 - 氯 - 5 - 甲基 - 苯基 ) - 乙醯胺  
N-(3-Chloro-5-methyl-phenyl)-acetamide。將乙酸酐 (6.7mL) 和 3 - 氯 - 5 - 甲基苯胺 (5.0g, 35mmol) 混合後, 靜置 2.0 小時。將反應混合物冷卻至室溫, 得到 N- ( 3 - 氯 - 5 - 甲基 - 苯基 ) 乙醯胺 (5.1g), 為淺黃色固體, 產率為 79%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)。

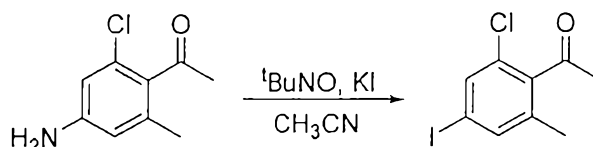


【0315】 N- ( 4 - 乙醯基 - 3 - 氯 - 5 - 甲基 - 苯基 ) - 乙醯胺  
N-(4-Acetyl-3-chloro-5-methyl-phenyl)-acetamide。將含有 N- ( 3 - 氯 - 5 - 甲基 - 苯基 ) 乙醯胺 (5.0g, 27mmol) 和乙醯氯 (2.9mL, 40.8mmol) 之乾二硫化碳溶液 (30mL) 緩慢地加入三氯化鋁 (9.1g, 68mmol)。將反應混合物加熱回流 30 分鐘, 冷卻至室溫, 靜置 4.0 小時。將二硫化碳傾析並在剩餘的漿狀物倒入冰冷的鹽酸中。收集所得到的固體物, 再溶解於乙醇中, 並用木炭脫色。將溶液過濾後, 將濾液在真空下濃縮, 得到 N- ( 4 - 乙醯基 - 3 - 氯 - 5 - 甲基 - 苯基 ) 乙醯胺 (5.2g), 其為淺黃色固體, 產率為 85%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H)。

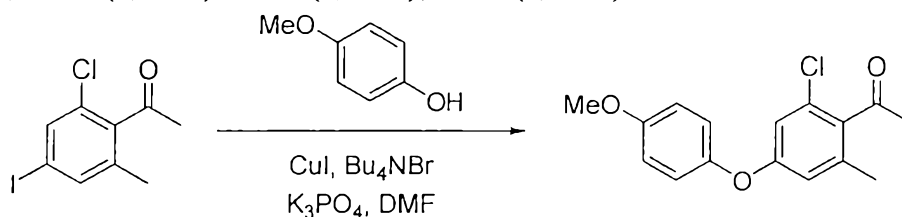


【0316】 1 - ( 4 - 氨基 - 2 - 氯 - 6 - 甲基 - 苯基 ) 乙醯  
1-(4-Amino-2-chloro-6-methylphenyl)ethanone。將含有 N- ( 4 - 乙醯基 - 3 - 氯 - 5 - 甲基 - 苯基 ) 乙醯胺 (0.53g, 2.3mmol) 和濃鹽酸 (1.6mL) 的乙醇溶液

(4.0mL) 加熱回流 15 小時。在溶液中加入 10% 含水氫氧化鈉，並收集所得的固體物，得到 1 - (4 - 氨基-2 - 氯-6 - 甲基苯基) 乙酮 (0.37g)，其為淺黃色固體，產率為 88%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.46 (d, J = 1.77 Hz, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.85 (bs, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H); ESI-MS: m/z 183.4 (M + H)<sup>+</sup>。



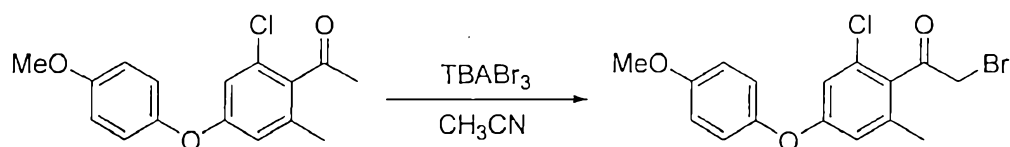
【0317】 1 - (2 - 氯-4 - 碘-6 - 甲基 - 苯基) - 乙酮 1-(2-Chloro-4-iodo-6-methyl-phenyl)-ethanone。在 -10 °C 下將含碘化鉀 (2.5g, 15mmol) 和亞硝酸叔丁酯 (2.00mL, 16.9mmol) 之氰化甲烷溶液 (20mL) 加至 1 - (4 - 氨基-2 - 氯-6 - 甲基 - 苯基) 乙酮 (2.3g, 12.5mmol) 之氰化甲烷溶液 (13mL) 中。將反應混合物溫熱至室溫，並倒入氯化氫水溶液 (20%，23mL)。以乙酸乙酯 (20mL) 萃取該溶液，並分離有機層，以水 (23mL) 洗滌之，並以固態硫酸鎂乾燥，並在減壓下濃縮之。將殘餘物以快速管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - (2 - 氯-4 - 碘-6 - 甲基苯基) 乙酮 (1.28g)，產率為 35%，為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H)。



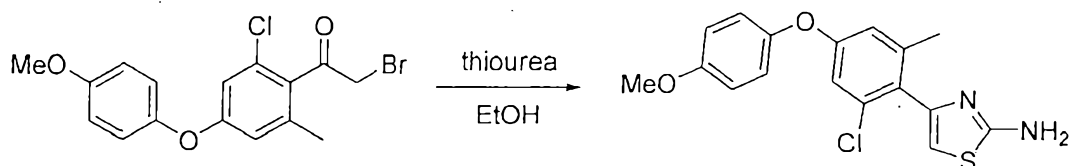
【0318】 1 - [2 - 氯-4 - (4 - 甲氧基 - 苯氧基) - 6 - 甲基 - 苯基] - 乙酮 1-[2-Chloro-4-(4-methoxy-phenoxy)-6-methyl-phenyl]-ethanone。1 - (2 - 氯-4 - 碘-6 - 甲基苯基) 乙酮 (1.1g, 3.7mmol)、磷酸鉀 (1.6g, 7.4mmol) 和 4 - 甲氧基苯酚 (0.55g, 4.44mmol) 之 DMF (55mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (0.12g, 0.37mmol) 和碘化銅 (I) (70mg, 0.37mmol)。將反應混合物加熱回流 22 小時。用乙酸乙酯 (10mL) 萃取該溶液，並分離有機層，以水洗滌 (11mL)，以固態硫酸鎂乾燥之，再於減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化，得到 1 - [2 - 氯-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) - 6 - 甲基苯基] 乙酮，產率為 19%，其為黃色油狀物。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (m, 2



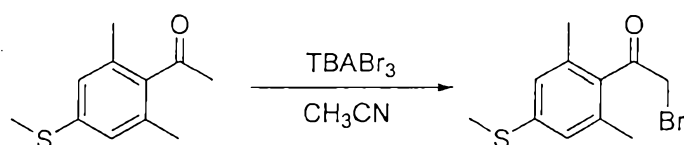
H), 6.90 (m, 2 H), 6.73 (d,  $J = 2.19$  Hz, 1 H), 6.67 (d,  $J = 1.99$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H)。



【0319】 2 - 溴-1-[2 - 氯-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 2-Bromo-1-[2-chloro-4-(4-methoxyphenoxy)-6-methylphenyl]ethanone。在含有 1 - [2 - 氯-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]乙酮 (0.20g, 0.69mmol) 之乙腈 (6.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (0.33g, 0.69mmol)。將反應物在室溫下攪拌 30 分鐘。該溶液在減壓下濃縮後，加入水，並以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，以固態無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮，可將其直接用於下步驟，無需進一步純化。

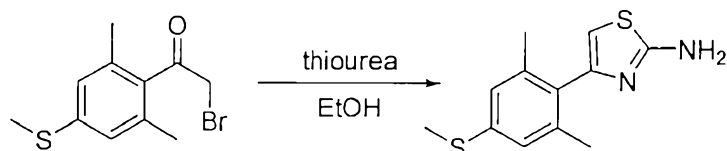


【0320】 4 - [2 - 氯-4 - (4 - 甲氧基 - 苯氧基) -6 - 甲基 - 苯基] - 噻 唑 2 - 基 胺  
4-[2-Chloro-4-(4-methoxy-phenoxy)-6-methyl-phenyl]-thiazol-2-ylamine。將含 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - 苯氧基苯基) 乙酮和硫脲 (63mg, 0.83mmol) 之 95% 乙醇 (3.0mL) 混合物加熱回流 60 分鐘。再將溶液濃縮後，加入水 (50mL) 和飽和碳酸氫鈉 (5.0mL)。過濾所得的沉澱物，並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - [2 - 氯-4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -6 - 甲基苯基]噻唑-2 - 基胺 (0.10g)，其為黃色固體，產率為 42%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.98 (m, 2 H), 6.90 (m, 2 H), 6.83 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1 H), 6.73 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 4.97 (brs, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)。

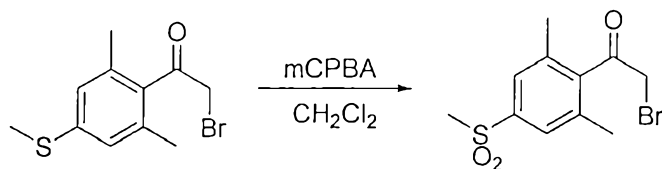


【0321】 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲硫基) 苯基) 乙酮

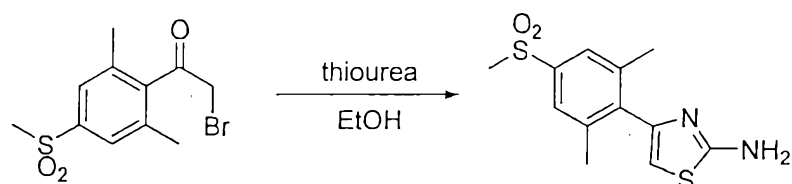
2-Bromo-1-(2,6-dimethyl-4-(methylthio)phenyl)ethanone。在含 1 - (4 - (環戊氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 乙酮 (3.30g, 17.0mmol) 之乙腈 (34.0mL) 溶液中加入 TBABr<sub>3</sub> (8.19g, 17.0mmol)。將反應物在室溫下攪拌過夜。該溶液在減壓下濃縮，加入水後，以乙酸乙酯萃取之。用鹽水洗滌有機層，用固態無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲硫基) 苯基) 乙酮 (5.2g)，可將之直接用於下一步驟而無需進一步純化。



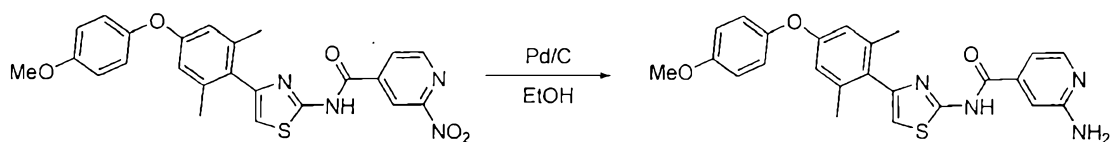
【0322】 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲硫基) 苯基) 噻唑-2 - 胺  
4-(2,6-Dimethyl-4-(methylthio)phenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1-(2,6 - 二甲基-4 - (甲硫基) 苯基) 乙酮 (4.64g, 17.0mmol) 和硫脲 (1.29g, 17.0mmol) 之 95% 乙醇 (24.3mL) 溶液加熱回流 120 分鐘。將溶液濃縮後，加入水 (50mL) 和飽和的含水碳酸鈉 (4.0mL) 中。過濾所得的沉澱物，並在甲苯 (30mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得到 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲硫基) 苯基) 噻唑-2 - 胺 (1.9g)，其為淺黃色固體，產率為 45%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (s, 2 H), 6.26 (s, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.15 (s, 6 H)。



【0323】 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲磺醯基) 苯基) 乙酮  
2-Bromo-1-(2,6-dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl)ethanone。在 0°C 之含有 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲硫基) 苯基) 乙酮 (4.92g, 0.653mol) 的氯化甲烷 (36mL) 中加入 mCPBA (70%, 11.1g, 1.63mol)。在室溫下攪拌該混合物 7 小時。將溶液過濾，飽和含水碳酸氫鈉 (50mL) 加至前述濾液中。將有機層以固態無水硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 溴-1 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲磺醯基) 苯基) 乙酮 (7.6g)，其可直接用於下一步驟而無需進一步純化。

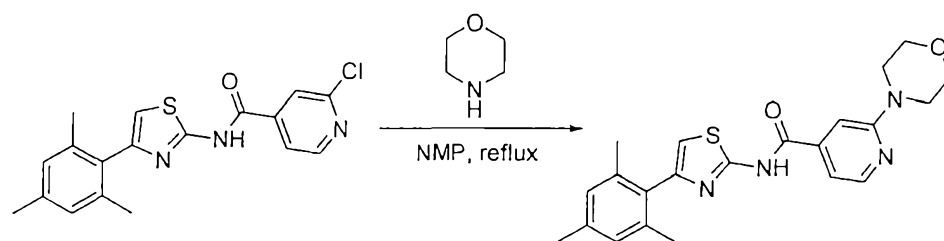


【0324】 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲磺醯基) 苯基) 噻唑-2 - 胺  
 4-(2,6-Dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl)thiazol-2-amine。將含 2 - 溴-1 -  
 (2,6 - 二甲基-4 - (甲磺醯基) 苯基) 乙酮 (7.60g, 24.9mmol) 和硫脲  
 (1.90g, 25.0mmol) 之 95% 乙醇 (35.6mL) 溶液加熱回流 90 分鐘。將該  
 溶液濃縮，並加入水 (100mL) 和飽和食鹽水碳酸鈉 (5.0mL)。過濾所得  
 的沉澱物，並在甲苯 (20mL) 中重結晶。將固體過濾並在真空下乾燥，得  
 到 4 - (2,6 - 二甲基-4 - (甲磺醯基) 苯基) 噻唑-2 - 胺 (3.28g)，其為黃  
 色固體，產率為 47%。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.64 (s, 2 H), 6.34 (s, 1  
 H), 5.19 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H)。

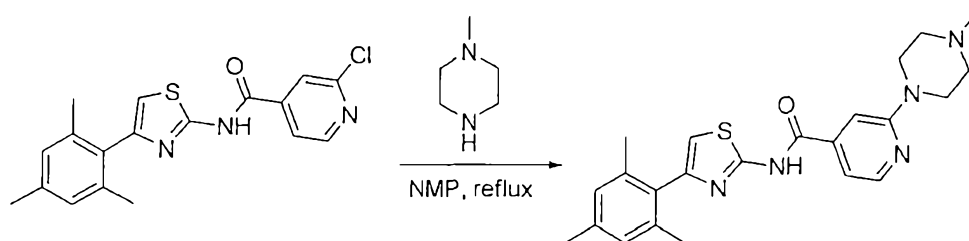


化合物 II-128

【0325】 2 - 氨基-N-(4 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基  
 苯 基 ) 噻 唑 -2 - 基 ) 異 煙 醯 胺  
 2-Amino-N-(4-(4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonico  
 tinamide。將 N-(4 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑  
 -2 - 基) -2 硝基異菸鹼醯胺 (0.20g, 0.40mmol) 和鈀/碳 (0.15g, 重量百  
 分濃度 w / w 為 10%) 之乙醇 (10mL) 溶液中在氫氣下攪拌過夜。將反應  
 物以矽藻土過濾之，並在減壓下濃縮，得到 2 - 氨基-N-(4 - (4 - (4 - 甲  
 氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙醯胺 (0.11g)，其為黃  
 色固體，產率為 59%。<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88–7.89 (m, 1 H),  
 7.10–7.11 (m, 2 H), 6.95–6.97 (m, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 3.29 (s, 3 H),  
 2.03 (s, 6 H); ESI-MS: m/z 446.6 [M + H]<sup>+</sup>。



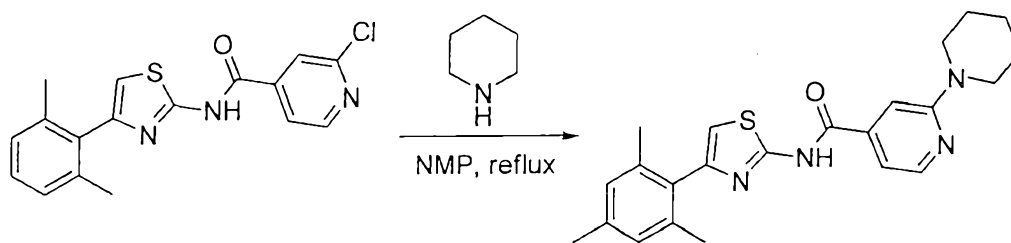
【0326】 N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)-2-嗎啉代異菸鹼醯胺  
 N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-2-morpholinoisonicotinamide。將 2-氯-N-(4-異亞  
 丙基丙酮噻唑-2-基)異煙醯胺 (500.0mg, 1.4mmol, 1.0 當量) 和嗎啉  
 (1.5mL, 16.8mmol, 12 當量) 之甲基吡咯烷酮 (15.0mL) 溶液在 150°C 下  
 攪拌 16 小時。將混合物倒入冰冷的水 (20.0mL) 中，並過濾所得的固體，  
 得到 N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)-2-嗎啉代異菸鹼醯胺 (358.6mg,  
 0.90mmol)，產率為 63%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ  
 8.30 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H),  
 6.92 (s, 2 H), 3.70–3.73 (m, 4 H), 3.53–3.55 (m, 4 H), 2.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 6  
 H); ESI-MS: m/z 409.3 (M + H)<sup>+</sup>。



化合物 II-84

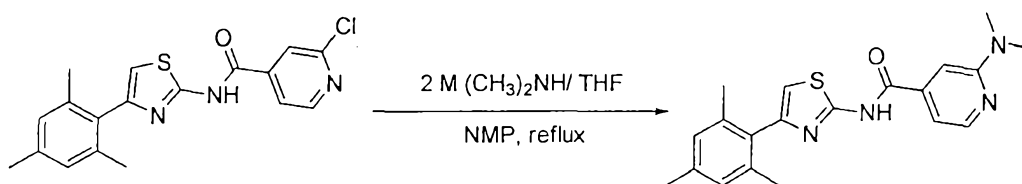
【0327】 N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)  
 異煙醯胺  
 N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)isonicotinamide。將 2-氯  
 -N-(4-mesitylthiazol-2-基)異煙醯胺 (300.0mg, 0.8mmol, 1.0 當量)  
 和 1-甲基哌嗪 (1.12mL, 10.1mmol, 12 當量) 之甲基吡咯烷酮 (9.0mL)  
 溶液在 150 °C 下攪拌 16 小時。將混合物倒入冰冷的水 (15.0mL) 中，過  
 濾所得的固體，以產生 N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)-2-(4-甲基哌  
 嗪-1-基)異煙醯胺 (95.6mg, 0.20mmol)，產率為 27%，其為黃色固體。  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H),  
 6.83–6.86 (m, 3 H), 6.78 (s, 1 H), 3.63–3.65 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.27 (s, 3

H), 2.04 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  422.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



化合物 II-91

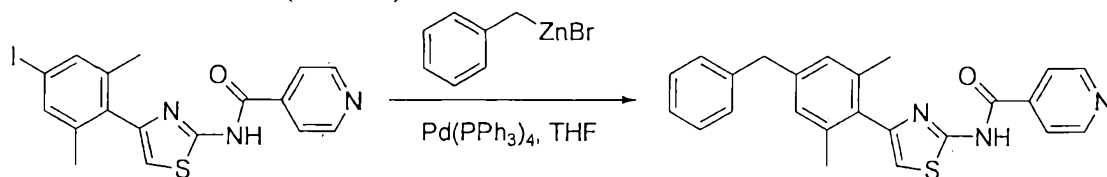
【0328】 N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)-2-(吡啶-1-基)異煙醯胺 N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-2-(piperidin-1-yl)isonicotinamide。將 2-氯-N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)異煙醯胺 (200mg, 0.60mmol, 1.0 當量) 和吡啶 (0.70mL, 6.7mmol, 12 當量) 之甲基吡咯烷酮 (6.0mL) 溶液在 150 °C 下攪拌 16 小時。將混合物倒入冰冷的水 (10.0mL) 中，過濾所得的固體。固體物以管柱層析法在矽膠上純化 (含 15% 乙酸乙酯的己烷作 elunant)，以產出 N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)-2-(吡啶-1-基)異煙醯胺 (87.2mg, 0.20mmol) 產率為 38%，其為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8.29 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.83–6.90 (m, 3 H), 6.79 (s, 1 H), 3.61–3.63 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H), 1.57–1.67 (m, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  407.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



化合物 II-92

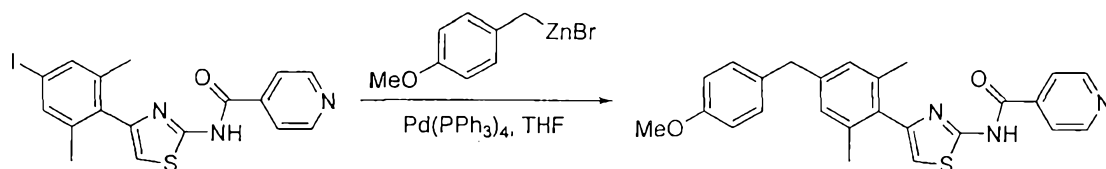
【0329】 2-(二甲基氨基)-N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)異煙醯胺 2-(Dimethylamino)-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide。將含 2-氯-N-(4-異亞丙基丙酮噻唑-2-基)異煙醯胺 (200mg, 0.60mmol, 1.0 當量)，碳酸鈉 (2.73g, 0.6mmol, 15 當量) 和含 2.0M 二甲胺之 THF (3.4mL, 6.7mmol, 12 當量) 的 DMF (6.0mL) 溶液加熱回流 16 小時。將混合物倒入冰冷的水 (10.0mL) 中，並以乙酸乙酯萃取。收集有機層，以固態硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。以管柱層析法在矽膠上純化殘餘物 (含 15% 乙酸乙酯的己烷作洗脫劑)，以產出 2-(二甲基氨基)-N-(4-三甲苯基-

噻唑-2-基)異煙醯胺 (5.5mg, 0.10mmol), 其為黃色固體, 產率為 3.0%。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.32 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 6.85 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.16 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 2.09 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  367.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



化合物 II-118

【0330】 N-(4-(4-苄基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺 N-(4-(4-Benzyl-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide。將含溴化苄基鋅 (II) (4.0mL, 2.0mmol) 之 THF 溶液加至含脫氣的 N-(4-(4-碘-2-甲基苯基)-2,6-噻唑-2-基)異煙醯胺 (435mg, 1.0mmol) 和四(三苯基膦)鈀 (57.8mg, 0.10mmol) 的 THF (5.0mL) 溶液中。在氮氣環境下, 將反應混合物回流加熱 16 小時, 然後倒入飽和含水碳酸氫鈉。以乙酸乙酯萃取該混合物, 用鹽水洗滌之, 以硫酸鎂乾燥之, 並在減壓下濃縮。殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化, 得到 N-(4-(4-苄基-2-二甲基苯基)-2,6-噻唑-2-基)異煙醯胺。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2 H), 7.33 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.10–7.26 (m, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.86 (s, 2 H), 2.04 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  399.9 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

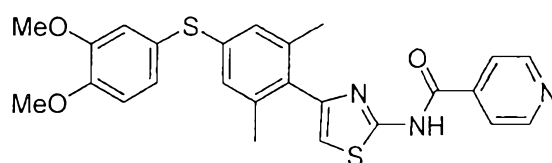


化合物 II-119

【0331】 N-(4-(4-(4-甲氧基苄基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺 N-(4-(4-(4-Methoxybenzyl)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide。將含溴化甲氧基苄基鋅的 (II) (4.0mL, 2.0mmol) 之 THF 溶液加至含有脫氣的 N-(4-(4-碘-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺 (435mg, 1.0mmol) 和四(三苯基膦)鈀 (57.8mg, 0.10mmol) 之 THF (5.0mL) 溶

液中。在氮氣環境下，將反應混合物加熱回流 16 小時，然後倒入飽和的含水碳酸氫鈉。以乙酸乙酯萃取該混合物，用鹽水洗滌之，以硫酸鎂乾燥之，並在減壓下濃縮。將殘餘物以管柱層析法在矽膠上純化，得到 *N*-(4-(4-(4-甲氧基苄基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙醯胺。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.86 (d, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.75 (s, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 1.98 (s, 6 H); ESI-MS: *m/z* 399.9 (*M* + H)<sup>+</sup>。

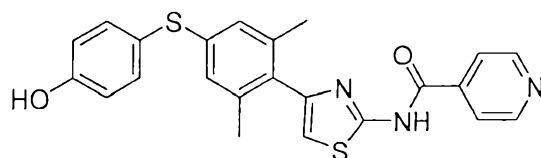
示例性化合物及其物理化學之活性



*N*-{4-[4-(3,4-二甲氧基苯基對氨基苯磺酰基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺

*N*-{4-[4-(3,4-Dimethoxyphenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide  
(化合物 33)

【0332】 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (t, *J* = 4.5 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 1.81 (s, 6 H). ESI-MS:*m/z* 478.3 (*M* + H)<sup>+</sup>。

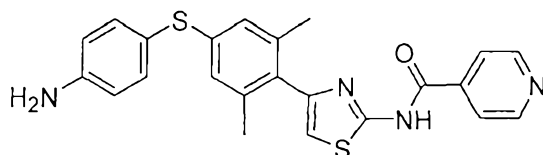


*N*-{4-[4-(4-羥基苯基硫烷基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙醯胺

*N*-{4-[4-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide

## (化合物 34)

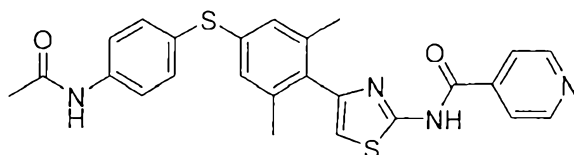
【0333】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.80 (m, 3 H), 6.70 (s, 1 H), 1.91 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 434.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-{4-[4-(4-氨基苯基硫基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙酰胺  
N-{4-[4-(4-Aminophenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotina  
mide

## (化合物 35)

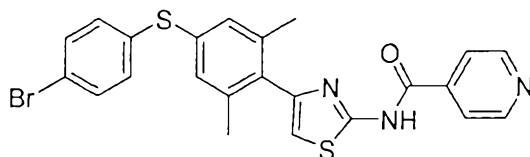
【0334】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (m, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 6.74 (s, 1 H), 6.70 (m, 2 H), 6.53 (s, 2 H), 1.81 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 433.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-{4-[4-(4-乙酰氨基苯基硫基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙酰胺

N-{4-[4-(4-Acetylamino phenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotinamide(化合物 36)

【0335】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.11 (s, 1 H), 8.70 (bs, 2 H), 8.00 (s, 2 H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.95 (s, 2 H), 2.05 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 475.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

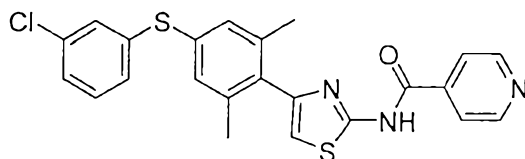


N-{4-[4-(4-溴苯基硫基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙酰胺  
N-{4-[4-(4-Bromophenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotina  
mide



## (化合物 37)

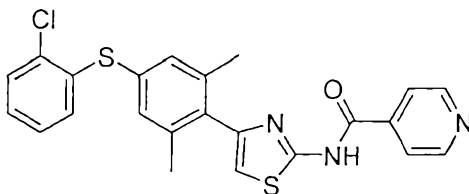
【0336】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 7.60 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.83 (m, 3 H), 1.93 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 496.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-{4-[4-(3-氯苯基硫烷基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙酰胺  
N-{4-[4-(3-Chlorophenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotina  
mide

## (化合物 38)

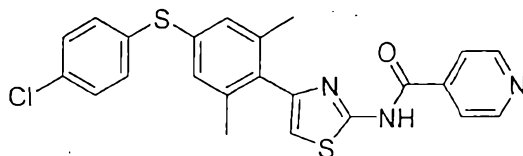
【0337】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,78 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2 H), 7.62 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2 H), 7.22 (m, 4 H), 6.93 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 1.96 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 452.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-{4-[4-(2-氯苯基硫烷基)-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙酰胺  
N-{4-[4-(2-Chlorophenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotina  
mide

## (化合物 39)

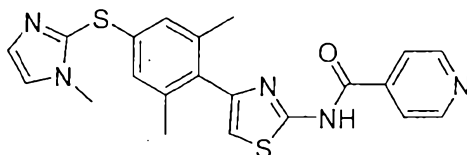
【0338】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 7.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.22 (m, 4 H), 6.91 (s, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 1.95 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 452.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-{4-[4-(4-氯磺酰基)苯基-2,6-二甲基苯基]噻唑-2-基}異煙酰胺  
N-{4-[4-(4-Chlorophenylsulfanyl)-2,6-dimethylphenyl]thiazol-2-yl}isonicotina  
mide

## (化合物 40)

【0339】  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (m, 2 H), 7.53 (dd,  $J = 5.7$  Hz, 13.5 Hz, 2 H), 7.26 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 4.3 Hz, 4 H), 6.78 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1 H), 6.66 (s, 2 H), 1.83 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$  452.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

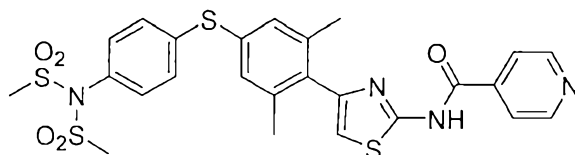


N-(4-(2,6-二甲基-4-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫代)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,6-Dimethyl-4-((1-methyl-1H-imidazol-2-yl)thio)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## (化合物 41)

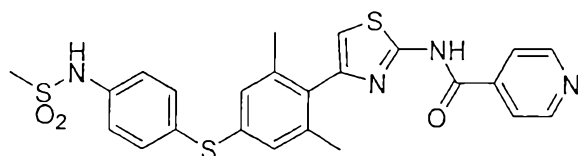
【0340】  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (m, 2 H), 7.85 (m, 2 H), 7.19 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 7.08 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1 H), 6.75 (m, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 1.95 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$  422.4 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-(4-(2,6-二甲基-4-((4-(N-(甲基磺酰基)甲基磺酰胺)苯基)硫代)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,6-Dimethyl-4-((4-(N-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)phenyl)thio)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide(化合物 42)

【0341】  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.25 (m, 6 H), 6.85 (s, 1 H), 3.39 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$  589.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



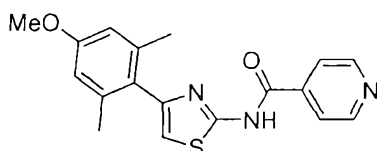
N-(4-(2,6-二甲基-4-((4-(甲基磺酰胺)苯基)硫代)苯基)噻

唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,6-Dimethyl-4-((4-(methylsulfonamido)phenyl)thio)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

(化合物 43)

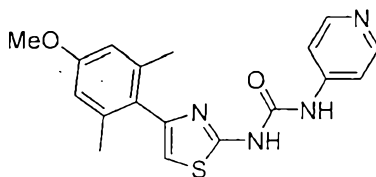
【0342】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 8.37 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.99 (m, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H). ESI-MS: $m/z$ 511.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-甲氧基-2,6-二甲基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

(化合物 44)

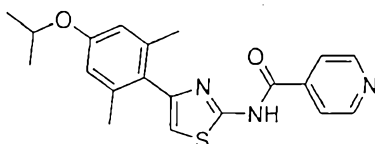
【0343】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 8.67 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.55(d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.91 (s, 6H);ESI-MS: $m/z$  340.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



1-(4-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)-3-(吡啶-4-基)脲  
1-(4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)urea

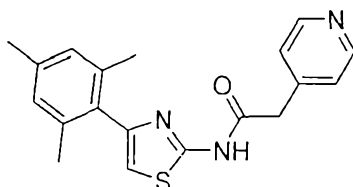
(化合物 45)

【0344】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.49 (bs, 1 H), 8.54 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.94 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 6H);ESI-MS: $m/z$ 354.8 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



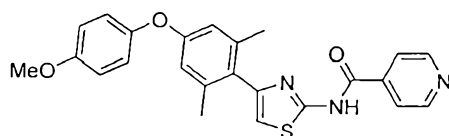
N-(4-(4-異丙氧基-2,6-二甲基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
 N-(4-(4-Isopropoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
 (化合物 46)

【0345】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); ESI-MS:  $m/z$  368.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



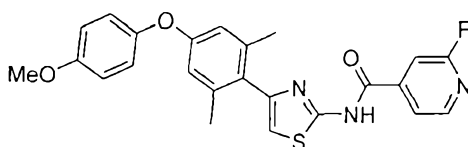
N-(4-Mesitylthiazol-2-基)-2-(吡啶-4-基)乙酰胺  
 N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-2-(pyridin-4-yl)acetamide  
 化合物 47

【0346】  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.52–8.53 (m, 2 H), 7.35–7.36 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.02 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  338.1 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
 N-(4-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
 化合物 48

【0347】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 6.90–6.96 (m, 4 H), 6.80 (s, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.92 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  431.7 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

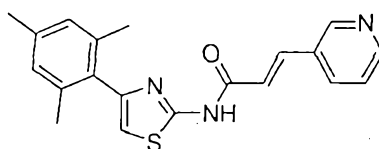


2- 氟-N-(4-(4-(4- 甲氧基苯氧基)-2,6- 二甲基苯基)噻唑-2- 基)  
異煙酰胺

2-Fluoro-N-(4-(4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 49

【0348】  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38–8.40 (m, 1 H), 7.66–7.67 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.98–7.00 (m, 2 H), 6.91–6.93 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.0 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  450.0 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

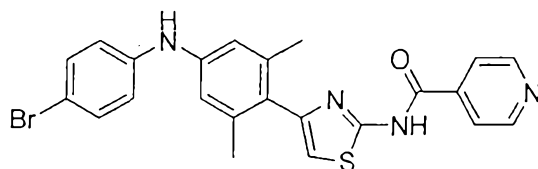


(E)-N-(4- 異丙叉噻唑-2- 基)-3-(吡啶-3- 基)丙烯酰胺

(E)-N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)acrylamide

化合物 50

【0349】  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  12.48 (brs, 1 H), 8.82–8.83 (m, 1 H), 8.60–8.61 (m, 1 H), 8.04–8.05 (m, 1H), 7.76–7.79 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 1 H), 7.00–7.03 (m, 2 H), 6.92 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  350.7 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



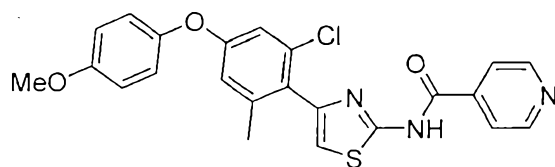
N-(4-(4-(4- 溴苯基)-2,6- 二甲基苯基)噻唑-2- 基)異煙酰胺

N-(4-(4-(4-Bromophenylamino)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

e

化合物 52

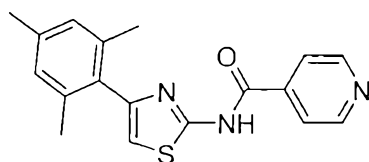
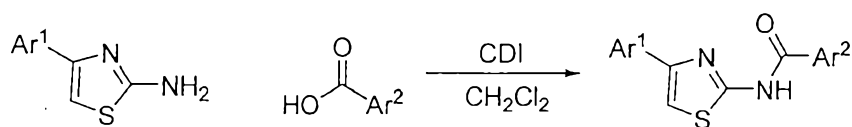
【0350】  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.85 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 2.05 (s, 6H); ESI-MS: $m/z$  479.2 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

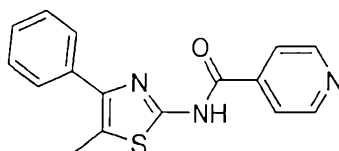
N-(4-(4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 53

【0351】 產率為 24%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 2H), 7.70 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 6.97 (m, 2 H), 6.92 (m, 3 H), 6.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  452.4 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



N-(4-異丙叉噻唑-2-基)異煙酰胺 N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-1

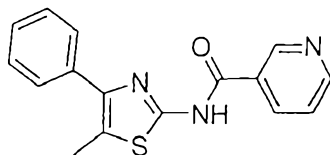
【0352】 產率為 77%;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.75 - 8.76 (m, 2 H), 7.96 - 7.99 (m, 2 H), 6.90 - 6.92 (m, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  324.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



N-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(5-Methyl-4-phenylthiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-2

【0353】 產率為 77%;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.7 (s, 1 H), 8.61 - 8.62 (m, 2 H), 7.51 - 7.53 (m, 2 H), 7.41 - 7.43 (m, 2 H), 7.26 - 7.30 (m,

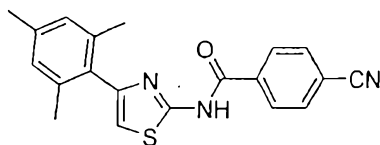
2 H), 7.20 - 7.22 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  295.3 (M + H)<sup>+</sup>。



N-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)煙酰胺  
N-(5-Methyl-4-phenylthiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-3

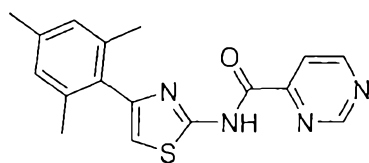
【0354】 產率為 15%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.7 (s, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 8.68 - 8.69 (m, 1 H), 8.06 - 8.08 (m, 1 H), 7.45 - 7.47 (m, 2 H), 7.22 - 7.31 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  295.9 (M + H)<sup>+</sup>。



4-氰基-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)苯甲酰胺  
4-Cyano-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)benzamide

化合物 II-4

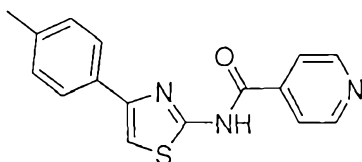
【0355】 產率為 67%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23 (d, 2 H), 8.02 (d, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 6.92 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  348.0 (M + H)<sup>+</sup>。



N-(4-異丙叉噻唑-2-基)嘧啶-4-甲酰胺  
N-(4-mesitylthiazol-2-yl)pyrimidine-4-carboxamide

化合物 II-5

【0356】 產率為 62%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.41 (s, 1 H), 9.15 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.89 (s, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  325.1 (M + H)<sup>+</sup>。

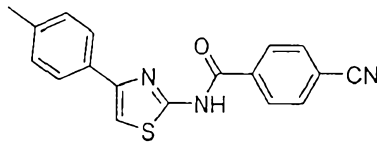


N- (4 - 對甲苯基噻唑-2 - 基) 異煙酰胺

N-(4-p-Tolylthiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-6

【0357】 產率為 8.6%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.65 - 7.63 (m, 2 H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.34 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  295.9 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

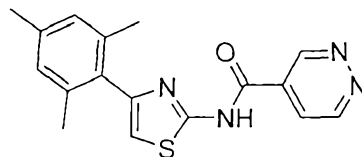


4 - 氰基-N- (4 - 對甲苯基噻唑-2 - 基) 苯甲酰胺

4-Cyano-N-(4-p-tolylthiazol-2-yl)benzamide

化合物 II-7

【0358】 產率為 63%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.55 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.34 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  317.9 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

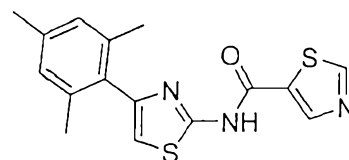


N- (4 - 異丙叉噻唑-2 - 基) 噻嗪-4 - 甲酰胺

N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)pyridazine-4-carboxamide

化合物 II-8

【0359】 產率為 62%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.72 (s, 1 H), 9.50 (d, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.94 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  324.5 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



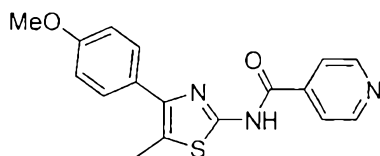
N- (4 - 異丙叉噻唑-2 - 基) 噻唑-5 - 甲酰胺



## N-(4-mesitylthiazol-2-yl)thiazole-5-carboxamide

## 化合物 II-9

【0360】 產率爲 40%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.36 (s, 1 H), 8.82 (brs, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$ 329.3 ( $M + H$ ) $^+$ 。

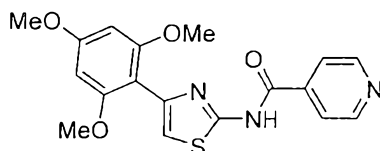


N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-Methoxyphenyl)-5-methylthiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-10

【0361】 產率爲 12%;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.9 (s, 1 H), 8.80 - 8.81 (m, 2 H), 7.99 - 8.00 (m, 2 H), 7.61 - 7.63 (m, 2 H), 7.02 - 7.04 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  326.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。

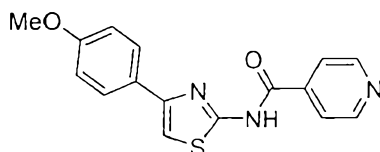


N-(4-(2,4,6-三甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,4,6-Trimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-11

【0362】 產率爲 12%;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.0 (s, 1 H), 8.78 (s, 2 H), 7.98 - 8.00 (m, 3 H), 6.98 (s, 1 H), 6.29 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  369.9 ( $M - H$ ) $^-$ 。

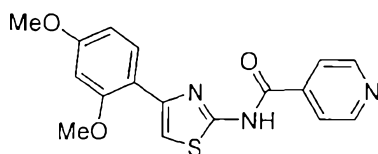


N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-12

【0363】 產率爲 50%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.7 (s, 1 H), 8.61 – 8.62 (m, 2 H), 7.51 – 7.53 (m, 2 H), 7.41 – 7.43 (m, 2 H), 7.26 – 7.30 (m, 2 H), 7.20 – 7.22 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H); ESI-MS:*m/z* 310.1 (M – H)<sup>-</sup>。

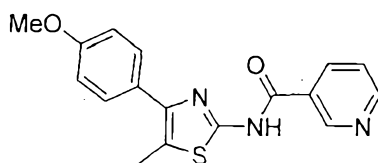


N- (4 - (2,4 - 二甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙酰胺

N-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-13

【0364】 產率爲 10%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.97 (s, 1 H), 8.81–8.82 (m, 2 H), 8.00–8.07 (m, 3 H), 7.59 (s, 1 H), 6.64–6.68 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS:*m/z* 340.3 (M – H)<sup>-</sup>。

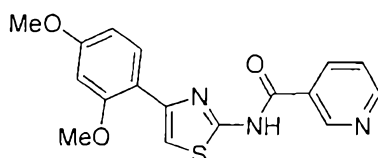


N- (4 - (4 - 甲氧基苯基) -5 - 甲基噻唑-2 - 基) 煙酰胺

N-(4-(4-Methoxyphenyl)-5-methylthiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-14

【0365】 產率爲 74%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.09 (d, 1 H), 8.73 – 8.72 (m, 1 H), 8.15 – 8.14 (m, 1 H), 7.42 – 7.41 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 6.87 – 6.85 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.51 (s, 6 H); ESI-MS:*m/z* 325.3 (M + H)<sup>+</sup>。



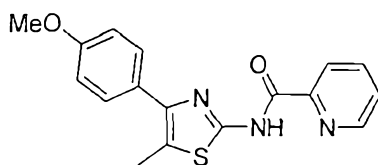
N- (4 - (2,4 - 二甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基) 煙酰胺

N-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-15

【0366】 產率爲 87%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.30 (s, 1 H),

8.82 – 8.81 (m, 1 H), 8.39 – 8.36 (m, 1 H), 7.80 – 7.79 (m, 1 H), 7.48 – 7.46 (m, 1 H), 7.43 – 7.39 (m, 1 H), 6.58 – 6.55 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H); ESI-MS:m/z 341.4 (M + H)<sup>+</sup>。

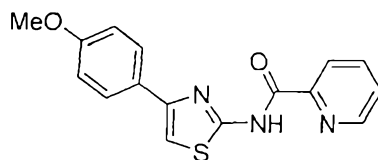


N- (4 - (4 - 甲氧基苯基) -5 - 甲基噻唑-2 - 基) 吡啶甲酰胺

N-(4-(4-Methoxyphenyl)-5-methylthiazol-2-yl)picolinamide

化合物 II-16

【0367】 產率大於 99%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.55 (s, 1 H), 8.65 – 8.64 (m, 1 H), 8.30 – 8.29 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 7.60 – 7.58 (m, 2 H), 7.54 – 7.53 (m, 1 H), 6.99 – 6.98 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H); ESI-MS:m/z 325.6 (M + H)<sup>+</sup>。

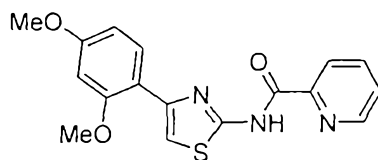


N- (4 - (4 - 甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基) 吡啶甲酰胺

N-(4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl)picolinamide

化合物 II-17

【0368】 產率大於 99%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.98 (s, 1 H), 8.78 – 8.77 (m, 1 H), 8.19 – 8.17 (m, 1 H), 8.11 – 8.09 (m, 1 H), 7.89 – 7.87 (m, 2 H), 7.74 – 7.71 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.00 – 6.99 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H); ESI-MS:m/z 310.0 (M - H)<sup>-</sup>。

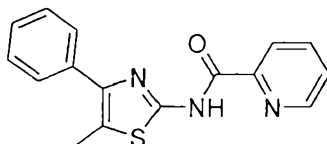


N- (4 - (2,4 - 二甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基) 吡啶甲酰胺

N-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)picolinamide

## 化合物 II-18

【0369】 產率為 89%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.9 (s, 1 H), 8.79 – 8.78 (m, 1 H), 8.20 – 8.19 (m, 1 H), 8.12 – 8.07 (m, 1 H), 7.75 – 7.74 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 6.68 – 6.63 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H); ESIMS: $m/z$  340.3 ( $M - H$ ) $^-$ 。

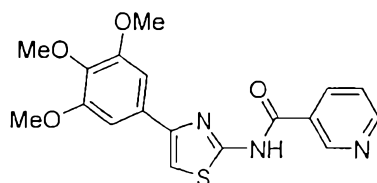


N- (5 - 甲基-4 - 苯基噻唑-2 - 基) 吡啶甲酰胺

N-(5-Methyl-4-phenylthiazol-2-yl)picolinamide

## 化合物 II-19

【0370】 產率為 90%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.9 (s, 1 H), 8.76 – 8.77 (m, 1 H), 8.18 – 8.19 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.69 – 7.73 (m, 3 H), 7.45 – 7.48 (m, 1 H), 7.36 – 7.38 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  295.4 ( $M + H$ ) $^+$ 。

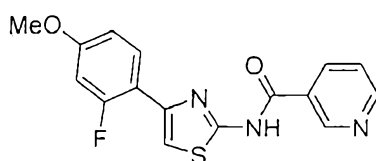


N- (4 - (3,4,5 - 三甲氧基苯基) 噻唑-2 - 基) 煙酰胺

N-(4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)nicotinamide

## 化合物 II-20

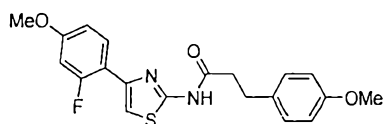
【0371】 產率為 78%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.24 (d, 1 H), 8.79 (t, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.58–7.60 (m, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 3.85 (s, 6 H), 3.69 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  372.5 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)煙酰胺  
 N-(4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-21

【0372】 產率為 81%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.23 (d, 1 H), 8.80 (t, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.00 - 8.03 (m, 1 H), 7.58 - 7.60 (m, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 330.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。

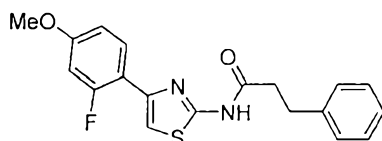


N-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺

N-(4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)propanamide

化合物 II-22

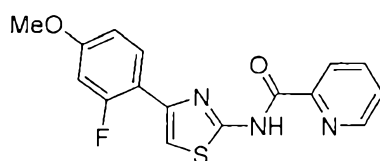
【0373】 產率為 53%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.01 (s, 1 H), 7.82-7.86 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 6.63-6.84 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.77 (t, 2 H), 2.29 (t, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 387.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-3-苯基丙酰胺  
 N-(4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)-3-phenylpropanamide

化合物 II-23

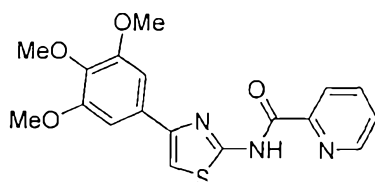
【0374】 產率為 45%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.87 (s, 1 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 5 H), 7.95 (d, 2 H), 6.62 - 6.73 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.86 (t, 2 H), 2.36 (t, 2 H); ESI-MS: $m/z$ 356.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)吡啶甲酰胺  
 N-(4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)picolinamide

## 化合物 II-24

【0375】 產率為 77%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.04 (s, 1 H), 8.79 (d, 2 H), 8.02–8.21 (m, 3 H), 7.74 (t, 1 H), 7.49 (d, 2 H), 6.90–6.97 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 330.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

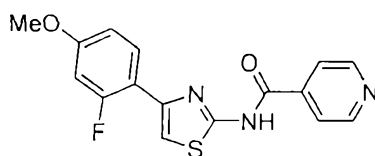


N-(4-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-2-基)吡啶甲酰胺

N-(4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)picolinamide

## 化合物 II-25

【0376】 產率為 75%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.04 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.11 (t, 1 H), 7.78–7.82 (m, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 3.86 (s, 6 H), 3.69 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 372.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

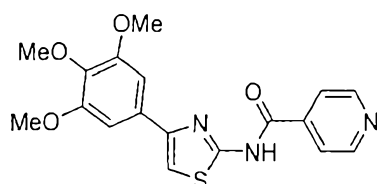


N-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2-Fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-26

【0377】 產率為 84%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.82 (d, 2 H), 7.99–8.03 (m, 3 H), 7.48 (d, 1 H), 6.91–6.98 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 330.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

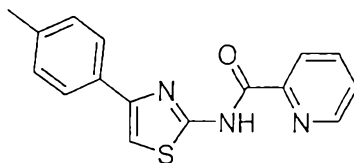


N-(4-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-27 (Hed110095; 110095)

【0378】 產率爲 82%:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (d, 2 H), 8.00 – 8.01 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.26 (s, 2 H), 3.85 (s, 6 H), 3.70 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 372.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

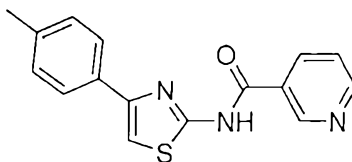


N- (4 - 對甲苯基噻唑-2 - 基) 吡啶甲酰胺

N-(4-p-Tolylthiazol-2-yl)picolinamide

化合物 II-28

● 【0379】 產率爲 6.7%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.96 (bs, 1 H), 9.11 (bs, 1 H), 8.75 (bs, 1 H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.60 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.12 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.33 (s, 6H); ESI-MS: $m/z$ 293.7 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。

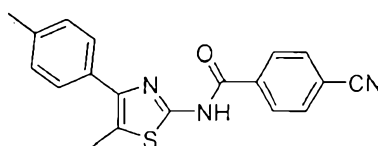


N- (4 - 對甲苯基噻唑-2 - 基) 煙酰胺

N-(4-p-Tolylthiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-29

● 【0380】 產率爲 83%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.24 (s, 1 H), 8.68 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 2.39 (s, 6H); ESI-MS: $m/z$  295.6 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

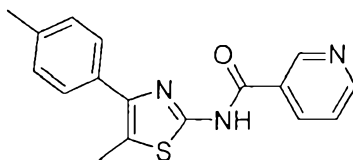


4 - 氰基-N- (5 - 甲基-4 - 對 - 甲苯基噻唑-2 - 基) 苯甲酰胺

4-Cyano-N-(5-methyl-4-p-tolylthiazol-2-yl)benzamide

化合物 II-30

【0381】 產率爲 36%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H);ESI-MS: $m/z$ 332.0 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。

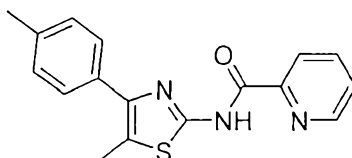


N- (5 - 甲基-4 - 對 - 甲苯基噻唑-2 - 基) 煙酰胺

N-(5-Methyl-4-p-tolylthiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-31

【0382】 產率爲 56%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1 H), 8.63 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.29 - 7.21 (m, 3 H), 7.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H);ESI-MS: $m/z$ 310.3 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

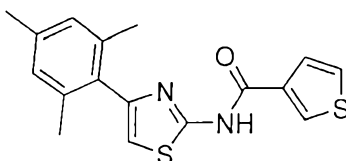


N- (5 - 甲基-4 - 對 - 甲苯基噻唑-2 - 基) 吡啶甲酰胺

N-(5-Methyl-4-p-tolylthiazol-2-yl)picolinamide

化合物 II-32

【0383】 產率爲 79%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.11 (s, 1 H), 8.64 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 8.29 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.93 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 7.55-7.51 (m, 3 H), 7.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H);ESI-MS: $m/z$ 309.0 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。



N- (4 - 異丙叉噻唑-2 - 基) 噻吩-3 - 甲酰胺

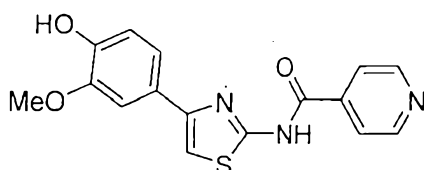
N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)thiophene-3-carboxamide

化合物 II-33

【0384】 產率爲 37%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.59 (s, 1 H),

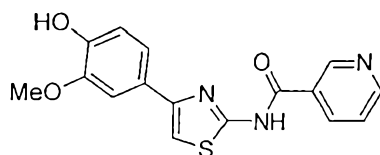


8.60 (s, 1 H), 7.69–7.76 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.93 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$ 327.1 (M–H)<sup>–</sup>。



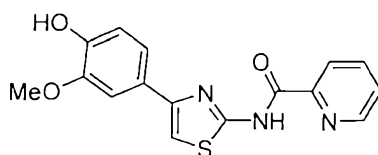
N-(4-(4-羥基-3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-34

【0385】 產率為 54%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.89 (d, 2 H), 8.00 (d, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44–7.46 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.11 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 327.9 (M + H)<sup>+</sup>。



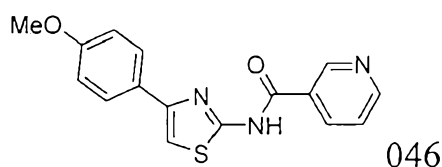
N-(4-(4-羥基-3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)煙酰胺  
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)nicotinamide  
化合物 II-35

【0386】 產率為 44%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.25 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.45–8.48 (m, 1 H), 7.65–7.67 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44–7.46 (m, 1 H), 7.26 (d, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 328.0 (M + H)<sup>+</sup>。



N-(4-(4-羥基-3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)吡啶甲酰胺  
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)picolinamide  
化合物 II-36

【0387】 產率為 37%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.82 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.74–7.75 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44–7.46 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 328.1 (M + H)<sup>+</sup>。

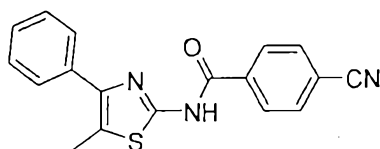


N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)煙酰胺

N-(4-(4-Methoxyphenyl)thiazol-2-yl)nicotinamide

化合物 II-37

【0388】 產率為 94%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.98 (s, 1 H), 9.23 (m, 1 H), 8.80 (m, 1 H), 8.46–8.43 (m, 1 H), 7.90–7.88 (m, 2 H), 7.61–7.56 (m, 1 H), 7.02–7.00 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  310.0 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。

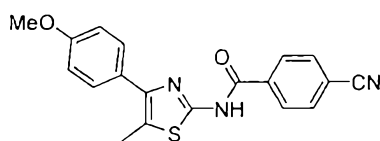


4-氰基-N-(5-甲基-4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺

4-Cyano-N-(5-methyl-4-phenylthiazol-2-yl)benzamide

化合物 II-38

【0389】 產率為 99%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.82 – 7.80 (m, 2 H), 7.60 – 7.58 (m, 2 H), 7.41 – 7.40 (m, 2 H), 7.30 – 7.29 (m, 2 H), 7.22 – 7.19 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  320.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

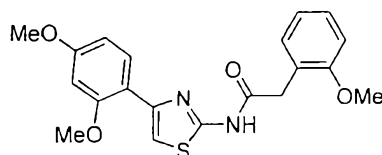


4-氰基-N-(4-(4-甲氧基苯基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺

4-Cyano-N-(4-(4-methoxyphenyl)-5-methylthiazol-2-yl)benzamide

化合物 II-39

【0390】 產率為 66%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.18–8.17 (m, 2 H), 7.92–7.90 (m, 2 H), 7.60–7.58 (m, 2 H), 7.01–7.00 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.50 (s, 2 H); ESI-MS  $m/z$  349.5 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



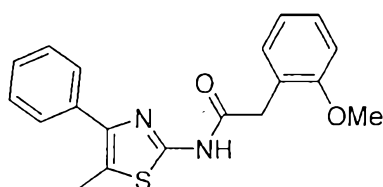
N-(4-(2,4-二甲氧基苯基)噻唑-2-基)-2-(2-甲氧基苯基)乙酰胺

## 胺

N-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)thiazol-2-yl)-2-(2-methoxyphenyl)acetamide

## 化合物 II-40

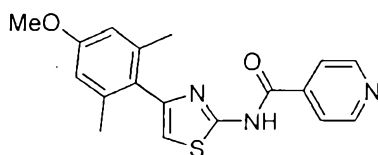
【0391】 產率為 85%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.3 (s, 1 H), 7.99 – 7.97 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 6.91 (m, 2 H), 6.90 (m, 1 H), 6.66 – 6.61 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.75 – 3.74 (m, 5 H); ESI-MS:  $m/z$  385.1 ( $M + H$ ) $^+$ 。



2 - (2 - 甲氧基苯基) -N- (5 - 甲基 - 4 - 苯基噻唑-2 - 基) 乙酰胺  
2-(2-Methoxyphenyl)-N-(5-methyl-4-phenylthiazol-2-yl)acetamide

## 化合物 II-41

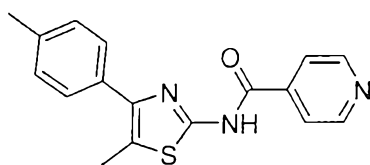
【0392】 產率為 76%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 (s, 1 H), 7.56–7.55 (m, 2 H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.34–7.33 (m, 1 H), 7.26–7.22 (m, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  339.2 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N- (4 - (4 - 甲氧基-2,6 - 二甲基) 噻唑-2 - 基) 異煙酰胺  
N-(4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-42

【0393】 產率為 69%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.91 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  340.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。

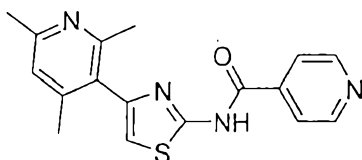


N- (5 - 甲基-4 - 對 - 甲苯基噻唑-2 - 基) 異煙酰胺

## N-(5-Methyl-4-p-tolylthiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-43

【0394】 產率為 54%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H), 7.46 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.25 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.02 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  309.9 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

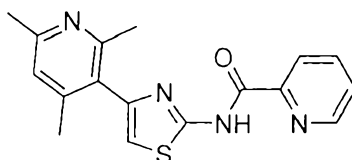


N-(4-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,4,6-Trimethylpyridin-3-yl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-44

【0395】 產率為 51%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.70 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  324.5 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

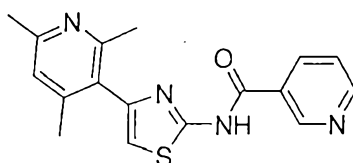


N-(4-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基)噻唑-2-基)吡啶甲酰胺

N-(4-(2,4,6-Trimethylpyridin-3-yl)thiazol-2-yl)picolinamide

## 化合物 II-45

【0396】 產率為 18%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.22 (s, 1 H), 8.65 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H), 8.31 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.133 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  325.0 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



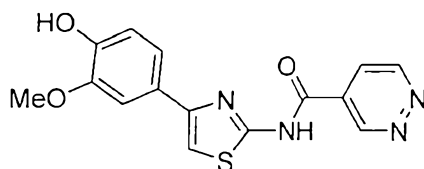
N-(4-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基)噻唑-2-基)煙酰胺

N-(4-(2,4,6-Trimethylpyridin-3-yl)thiazol-2-yl)nicotinamide

## 化合物 II-46

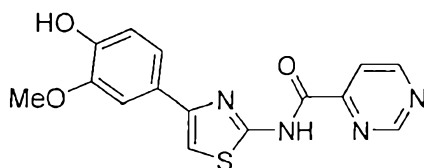
【0397】 產率為 18%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 1 H), 8.77

(s, 1 H), 8.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  325.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



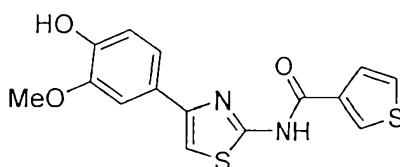
N-(4-(4-羥基-3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)噻嗪-4-甲酰胺  
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)pyridazine-4-carboxamide  
化合物 II-47

【0398】 產率為 54%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.75 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 8.28–8.30 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.46–7.48 (m, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.12 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  329.4 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



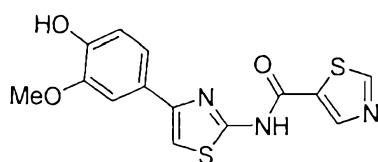
N-(4-(4-羥基-3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)嘧啶-4-甲酰胺  
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)pyrimidine-4-carboxamide  
化合物 II-48

【0399】 產率為 44%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.49 (d, 1 H), 9.19 (d, 1 H), 8.22 – 8.23 (m, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.45 – 7.47 (m, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.12 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  328.9 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



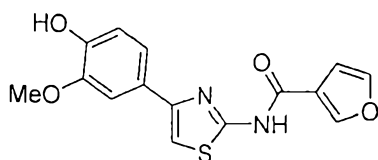
N-(4-(4-羥基-3-甲氧基苯基)噻唑-2-基)噻吩-3-甲酰胺  
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)thiophene-3-carboxamide  
化合物 II-49

【0400】 產率為 37%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.58 (d, 1 H), 7.73 – 7.75 (m, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.42 – 7.44 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.09 (m, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  333.0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



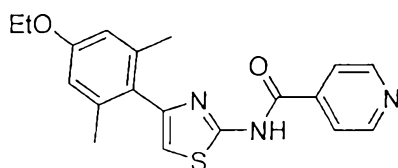
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)thiazole-5-carboxamide  
化合物 II-50

【0401】 產率為 37%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.11 (m, 3 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 333.9 ( $M + H$ ) $^+$ 。



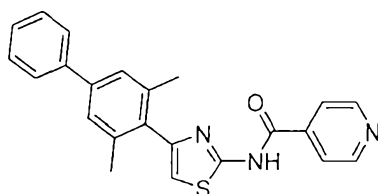
N-(4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)furan-3-carboxamide  
化合物 II-51

【0402】 產率為 32%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.41 - 7.43 (m, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 4 H), 6.93 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 316.9 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-Ethoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-52

【0403】 產率為 88%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 3.95 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.41 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); ESI-MS: $m/z$  353.6 ( $M + H$ ) $^+$ 。

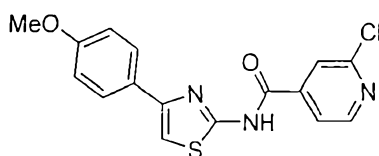


N-(4-(3,5-二甲基聯苯-4-基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(3,5-Dimethylbiphenyl-4-yl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-53

【0404】 產率為 78%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.58 (m, 2 H), 7.53–7.44 (m, 5 H), 7.37 (m, 1 H), 7.03 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 2.02 (s, 6H);ESI-MS: $m/z$ 385.7 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

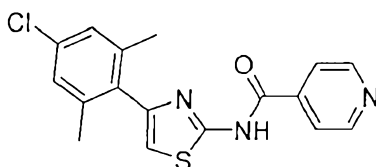


2-氯-N-(4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

2-Chloro-N-(4-(4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-54

【0405】 產率為 95%; $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 – 8.34 (m, 1 H), 7.47 – 7.54 (m, 4 H), 7.11 (s, 1 H), 6.79 – 6.80 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  345.7 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

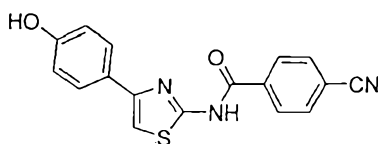


N-(4-(4-氯-2,6-二甲基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-Chloro-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-55

【0406】 產率為 89%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.57 (m, 2H), 6.81 (m, 3H), 1.92 (s, 6H);ESI-MS: $m/z$ 343.8 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

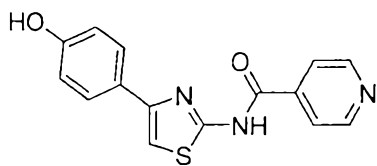


4-氰基-N-(4-(4-羥基苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

4-Cyano-N-(4-(4-hydroxyphenyl)thiazol-2-yl)benzamide

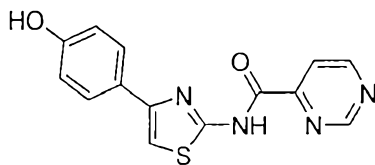
化合物 II-56

【0407】 產率爲 38%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.28 (d, 2 H), 8.09 (d, 2 H), 7.88 (d, 2 H), 7.31 (d, 2 H), 7.04 - 7.08 (m, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 322.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。



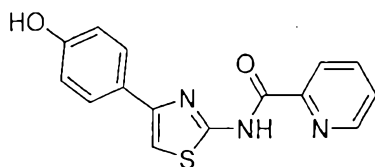
N-(4-(4-羥苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-Hydroxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-57

【0408】 產率爲 75%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (d, 2 H), 8.01 - 8.06 (m, 2 H), 7.89 (d, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.05 - 7.09 (m, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 297.6 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-羥苯基)噻唑-2-基)嘧啶-4-甲酰胺  
N-(4-(4-Hydroxyphenyl)thiazol-2-yl)pyrimidine-4-carboxamide  
化合物 II-58

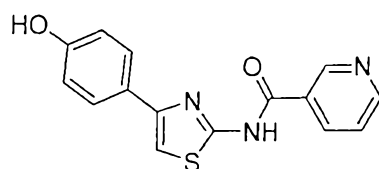
【0409】 產率爲 48%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1 H), 9.18 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.86 - 7.91 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.06 - 7.09 (m, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 192.5 ( $M - 106$ , aminothiazole)。



N-(4-(4-羥苯基)噻唑-2-基)吡啶甲酰胺  
N-(4-(4-Hydroxyphenyl)thiazol-2-yl)picolinamide  
化合物 II-59

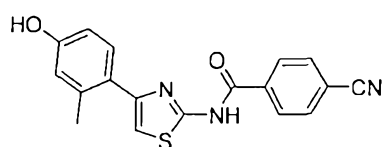
【0410】 產率爲 49%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (d, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.07 - 8.10 (m, 1 H), 7.88 (d, 2 H), 7.73 - 7.75 (m, 1 H), 7.30 (d, 2 H), 7.05 - 7.08 (m, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 297.7 ( $M + H$ ) $^+$ 。





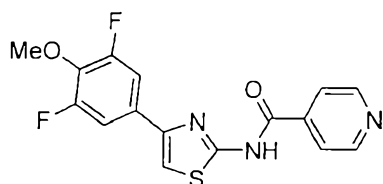
N-(4-(4-羥苯基)噻唑-2-基)煙酰胺  
 N-(4-(4-Hydroxyphenyl)thiazol-2-yl)nicotinamide  
 化合物 II-60

【0411】 產率爲 49%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.26 (d, 1 H), 8.91 (d, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 7.65 - 7.67 (m, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 7.05 - 7.08 (m, 3 H); ESI-MS: $m/z$  297.6 ( $M + H$ ) $^+$ 。



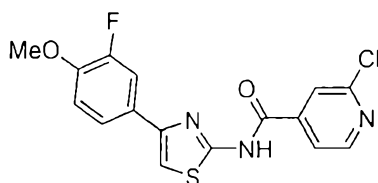
4-氰基-N-(4-(4-羥基-2-甲基苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺  
 4-Cyano-N-(4-(4-hydroxy-2-methylphenyl)thiazol-2-yl)benzamide  
 化合物 II-61

【0412】 產率爲 48%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 - 8.30 (m, 2 H), 8.04 - 8.11 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.00 - 7.20 (m, 4 H), 6.67 (s, 1 H); ESI-MS: $m/z$  335.7 ( $M + H$ ) $^+$ 。



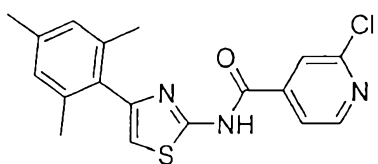
N-(4-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
 N-(4-(3,5-Difluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
 化合物 II-62

【0413】 產率爲 67%;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  13.10 (s, 1 H), 8.82 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 8.00 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.70 - 7.72 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H); ESI-MS  $m/z$  348.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。



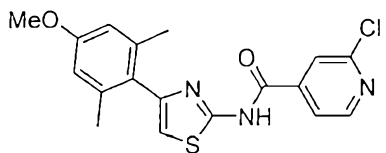
2-氯-N-(4-(3-氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Chloro-N-(4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-63

【0414】 產率為 83%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 – 8.53 (m, 1 H), 7.69 – 7.70 (m, 1 H), 7.59 – 7.60 (m, 1 H), 7.28 – 7.47 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.93 – 6.97 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H); ESI-MS:m/z 363.7 (M + H)<sup>+</sup>。



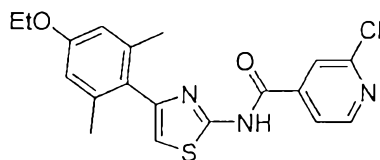
2-氯-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Chloro-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-64

【0415】 產率為 87%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 – 8.50 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.72 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.97 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 357.7 (M + H)<sup>+</sup>。



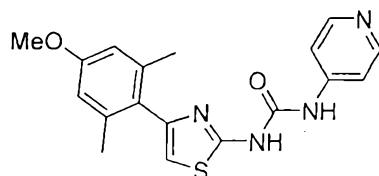
2-氯-N-(4-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Chloro-N-(4-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-65

【0416】 產率為 63%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 – 8.61 (m, 1 H), 7.91 – 7.96 (m, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 373.9 (M + H)<sup>+</sup>。



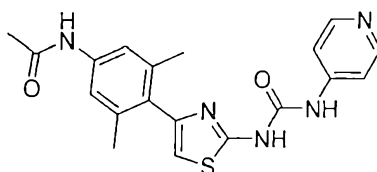
2-氯-N-(4-(4-乙氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Chloro-N-(4-(4-ethoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-66

【0417】 產率為 95%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 – 8.54 (m, 1 H), 7.74 – 7.84 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.48 (m, 2 H), 3.98 – 4.02 (m, 2 H), 2.01 (s, 6 H), 1.41 – 1.44 (m, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  387.9 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



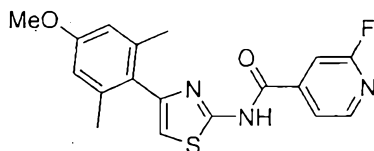
1-(4-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)-3-(吡啶-4-基)脲  
1-(4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)-3-(pyridin-4-yl)urea  
化合物 II-67

【0418】 產率為 40%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.49 (bs, 1 H), 8.54 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.94 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  354.8 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



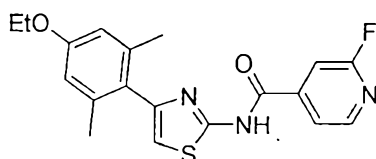
N-(3,5-二甲基-4-(2-(3-吡啶-4-ylureido)噻唑-4-基)苯基)乙酰胺  
N-(3,5-Dimethyl-4-(2-(3-pyridin-4-ylureido)thiazol-4-yl)phenyl)acetamide  
化合物 II-68

【0419】 產率為 73%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.87 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 8.39 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.32 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 2.06 (s, 6 H), 2.04 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$  381.8 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



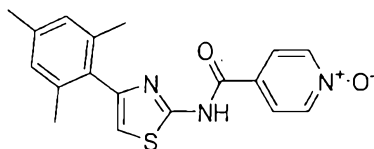
2-氟-N-(4-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Fluoro-N-(4-(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-69

【0420】 產率為 68%;<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 – 8.38 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 357.5 (M + H)<sup>+</sup>。



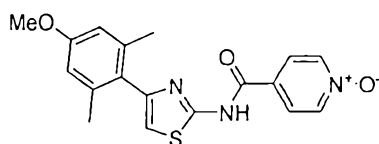
N-(4-(4-乙氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)-2-氟異煙酰胺  
N-(4-(4-Ethoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)-2-fluoroisonicotinamide  
化合物 II-70

【0421】 產率為 94%;<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.39 – 8.40 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.50 (s, 2 H), 3.98 – 4.01 (q, 2 H), 2.05 (s, 6 H), 1.42 – 1.44 (t, 3 H); ESI-MS:m/z 371.8 (M + H)<sup>+</sup>。



4-(4-異丙叉噻唑-2-基氨基甲酰基)吡啶 1-氧化物  
4-(4-Mesitylthiazol-2-ylcarbamoyl)pyridine 1-oxide  
化合物 II-71

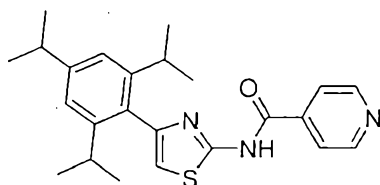
【0422】 產率為 75%;<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 – 8.16 (d, 2 H), 7.78 – 7.79 (d, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.80 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.01 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 340.1 (M + H)<sup>+</sup>。



4 - (4 - (4 - 甲氧基-2,6 - 二甲基苯基)噻唑-2 - 基氨基甲酰基)吡啶-1 - 氧化物

4-(4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl)pyridine 1-oxide  
化合物 II-72

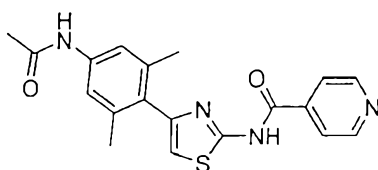
【0423】 產率為 43%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (s, 2 H), 8.04 (s, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.60 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 355.8 (M + H)<sup>+</sup>。



N - (4 - (2,4,6 - 三異丙基苯基)噻唑-2 - 基)異煙酰胺  
N-(4-(2,4,6-Triisopropylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-73

【0424】 產率為 62%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.06 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 2.94 (m, 1 H), 2.64 (m, 2 H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 12 H); ESI-MS:m/z 407.9 (M + H)<sup>+</sup>。

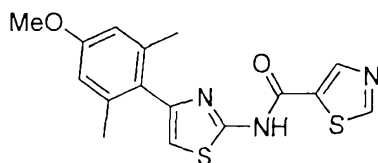


N - (4 - (4 - 乙酰氨基-2,6 - 二甲基)噻唑-2 - 基)異煙酰胺  
N-(4-(4-Acetamido-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-74

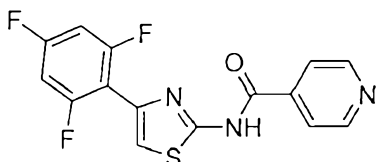
【0425】 產率為 39%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.03 (bs, 1

H), 9.86 (s, 1 H), 8.80 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 2.06 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  385.7 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



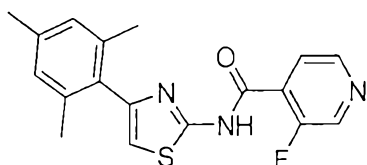
N-(4-(4-甲氧基-2,6-二甲基)噻唑-2-基)噻唑-5-甲酰胺  
N-(4-(4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)thiazole-5-carboxamide  
化合物 II-75

【0426】 產率為 18%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.01 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.13 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  345.6 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(2,4,6-三氟苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(2,4,6-Trifluorophenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-76

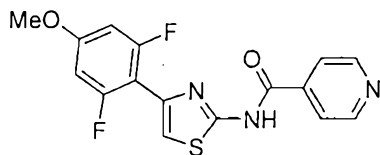
【0427】 產率為 46%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.78 - 8.79 (m, 2 H), 7.73 - 7.74 (m, 2 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 6.76 - 6.79 (m, 1 H), 6.67 - 6.70 (m, 2 H); ESI-MS:  $m/z$  335.5 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



3-氟-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)異煙酰胺  
3-Fluoro-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-77

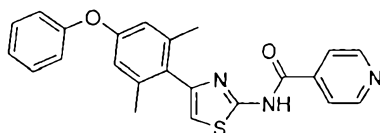
【0428】 產率為 23%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.32 (bs, 1 H), 8.57 (m, 2 H), 7.80 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.96 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  341.9 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(2,6-Difluoro-4-methoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-78

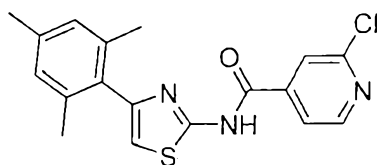
【0429】 產率為 49%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  13.13 (s, 1 H), 8.81 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 8.00 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 7.46 (s, 1H), 6.86 - 6.88 (m, 2 H), 3.83 (s, 3H); ESI-MS:  $m/z$  348.7 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(2,6-Dimethyl-4-phenoxyphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-79

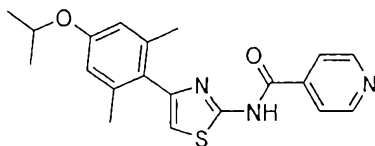
【0430】 產率為 30%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.99 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.41 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 6.78 (s, 2H), 2.07 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  401.8 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



2-氯-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Chloro-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-81

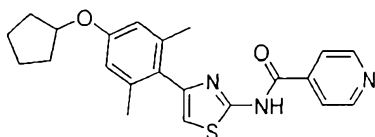
【0431】 產率為 42%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 - 8.64 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.98 - 7.99 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS:  $m/z$  357.9 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-異丙氧基-2,6-二甲基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-Isopropoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-82

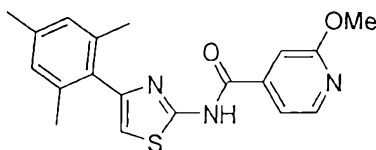
【0432】 產率為 80%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); ESI-MS:  $m/z$  368.1 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-(環戊氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-(Cyclopentyloxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-85

【0433】 產率為 62%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.80 - 1.92 (m, 6H), 0.85 (m, 2H); ESI-MS:  $m/z$  394.1 ( $M + H$ ) $^+$ 。

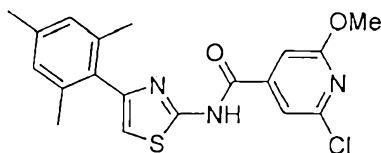


N-(4-異丙叉噻唑-2-基)-2-甲氧基異煙酰胺  
N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-2-methoxyisonicotinamide

## 化合物 II-86



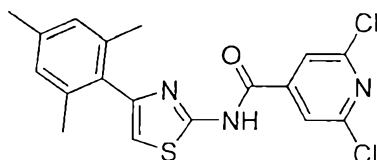
【0434】 產率為 40%;<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.38 – 8.39 (m, 1 H), 7.55 – 7.56 (m, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 6.91 – 6.93 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 355.0 (M + H)<sup>+</sup>。



2 - 氯-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)-6-甲氧基異煙酰胺  
2-Chloro-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)-6-methoxyisonicotinamide

化合物 II-87

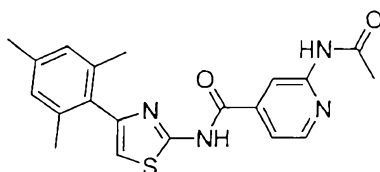
【0435】 產率為 63%;<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.76 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.98 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 387.9 (M + H)<sup>+</sup>。



2,6-二氯-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)異煙酰胺  
2,6-Dichloro-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-88

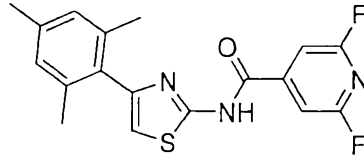
【0436】 產率為 70%;<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.61 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.73 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 1.94 (s, 6H); ESI-MS:m/z 392.0 (M + H)<sup>+</sup>。



2 - 乙酰氨基-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Acetamido-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-89

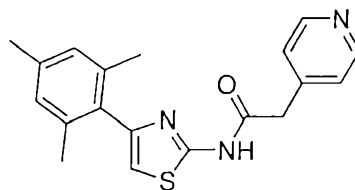
【0437】 產率爲 61%;<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80 – 7.77 (m, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 381.2 (M + H)<sup>+</sup>。



2,6 - 二氟-N-(4 - 異丙叉噻唑-2 - 基) 異煙酰胺  
2,6-Difluoro-N-(4-mesitylthiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-90

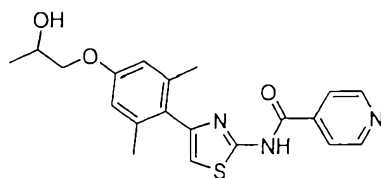
【0438】 產率爲 67%;<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (s, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.91 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 360.0 (M + H)<sup>+</sup>。



N-(4 - 異丙叉噻唑-2 - 基) -2 - (吡啶-4 - 基) 乙酰胺  
N-(4-mesitylthiazol-2-yl)-2-(pyridin-4-yl)acetamide

## 化合物 II-93

【0439】 產率爲 65%;<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.52 – 8.53 (m, 2 H), 7.35 – 7.36 (m, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 2.02 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 338.1 (M + H)<sup>+</sup>。



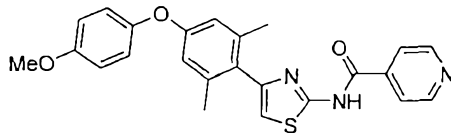
N-(4 - (4 - (2 - 羥基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙酰

## 胺

N-(4-(4-(2-Hydroxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-94

【0440】 產率為 4.0%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.80 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 7.69 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.55 (s, 2 H), 4.19 - 4.25 (brs, 1H), 4.10 - 4.15 (m, 1 H), 3.91 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.82 (m, 1H), 2.05 (s, 6 H), 1.28 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$ 384.7 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

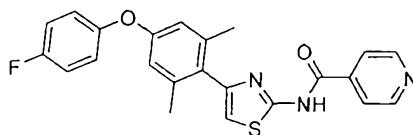


N-(4-(4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-95 (Hec1001; 101001)

【0441】 產率為 95%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 6.90 - 6.96 (m, 4 H), 6.80 (s, 1 H), 6.45 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 1.92 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$ 431.7 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

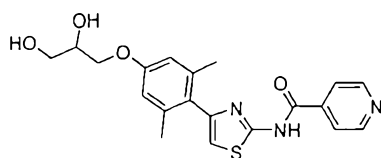


N-(4-(4-(4-氟苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-(4-Fluorophenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-96

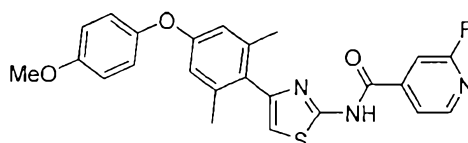
【0442】 產率為 17%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.60 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.04 (m, 2 H), 6.94 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.43 (s, 2H), 1.92 (s, 6H); ESI-MS: $m/z$ 420.2 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。



N-(4-(4-(2,3-二羥基丙氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-97

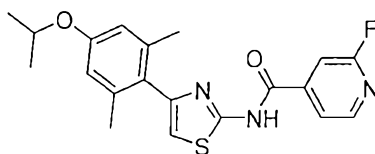
【0443】 產率為 12%;<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.78 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 4.95 - 4.96 (m, 1 H), 4.68 - 4.69 (m, 1H), 3.97 - 3.98 (m, 1 H), 3.84 - 3.85 (m, 1 H), 3.78 - 3.79 (m, 1 H), 2.06 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 400.7 (M + H)<sup>+</sup>。



2-氟-N-(4-(4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

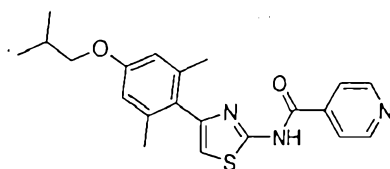
2-Fluoro-N-(4-(4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-98 (Hec10105; 101015)

【0444】 產率為 70%;<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 - 8.40 (m, 1 H), 7.66 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 6.98 - 7.00 (m, 2 H), 6.91 - 6.93 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.0 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 450.0 (M + H)<sup>+</sup>。



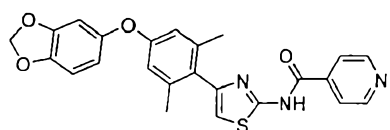
2-氟-N-(4-(4-異丙氧基-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Fluoro-N-(4-(4-isopropoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-99

【0445】 產率為 83%;<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.53 (s, 2 H), 4.52 - 4.56 (m, 1 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 385.8 (M + H)<sup>+</sup>。



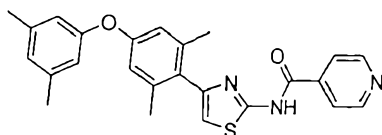
N-(4-(4-異丁氧基-2,6-二甲基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
 N-(4-(4-Isobutoxy-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
 化合物 II-100

【0446】 產率為 99%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.56(d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.62 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (s, 6H), 1.05(d,  $J = 6.7$  Hz, 6H);ESI-MS: $m/z$  381.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(4-(苯並[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
 N-(4-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yloxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
 化合物 II-101

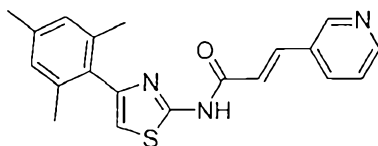
【0447】 產率為 92%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.43 - 6.52 (m, 4 H), 6.00 (s, 2 H), 1.93 (s, 6 H);ESI-MS: $m/z$ 445.9 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(4-(3,5-二甲基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
 N-(4-(4-(3,5-Dimethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
 化合物 II-102

【0448】 產率為 94%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2 H), 7.78 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.64 (s, 2 H),

6.61 (s, 2H), 2.31 (s, 6 H), 2.02 (s, 6H);ESI-MS:m/z429.8 (M + H)<sup>+</sup>。

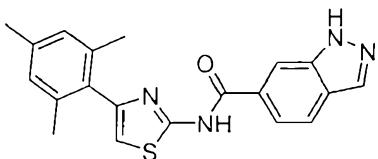


(E)-N-(4-異丙叉噻唑-2-基)-3-(吡啶-3-基)丙烯酰胺

(E)-N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-3-(pyridin-3-yl)acrylamide

化合物 II-103

【0449】 產率為 34% yield;1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 12.48 (brs, 1 H), 8.82 – 8.83 (m, 1 H), 8.60 – 8.61 (m, 1 H), 8.04 – 8.05 (m, 1H), 7.76 – 7.79 (m, 1H), 7.49 – 7.51 (m, 1 H), 7.00 – 7.03 (m, 2 H), 6.92 (s, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 350.7 (M + H)<sup>+</sup>。

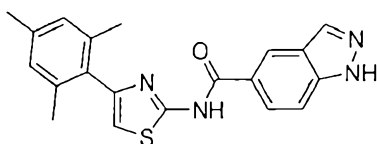


N-(4-異丙叉噻唑-2-基)-1H-吲唑-6-甲酰胺

N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-1H-indazole-6-carboxamide

化合物 II-104

【0450】 產率為 25%;1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 13.20 (brs, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.87 – 7.88 (m, 1H), 7.72 – 7.83 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 363.9 (M + H)<sup>+</sup>。

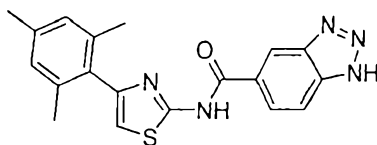


N-(4-異丙叉噻唑-2-基)-1H-吲唑-5-甲酰胺

N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-1H-indazole-5-carboxamide

化合物 II-105

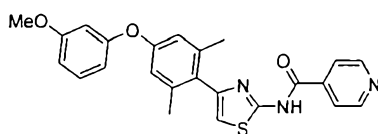
【0451】 產率為 38% yield;1H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 13.20 (brs, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz,1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz,1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H); ESI-MS:m/z

363.9 (M + H)<sup>+</sup>。

N-(4-異丙叉噻唑-2-基)-1H-苯並[d][1,2,3]三唑-5-甲酰胺  
N-(4-Mesitylthiazol-2-yl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazole-5-carboxamide

化合物 II-106

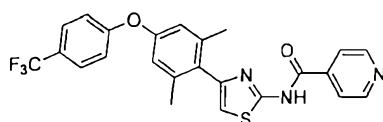
【0452】 產率為 41%; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.78 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H); ESI-MS:m/z364.9 (M + H)<sup>+</sup>。



N-(4-(4-(3-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙  
酰胺

N-(4-(4-(3-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-107

【0453】 產率為 51%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (m, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.69 (m, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 6.51 (m, 2 H), 6.47 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 1.94 (s, 6 H); ESI-MS:m/z431.6 (M + H)<sup>+</sup>。

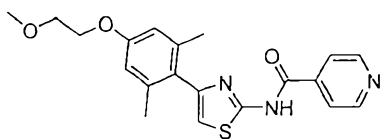


N-(4-(2,6-二甲基-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)噻唑-2-基)  
異煙酰胺

N-(4-(2,6-Dimethyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-108

【0454】 產率為 87%; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (m, 2 H), 7.64 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.86 (s, 1 H),

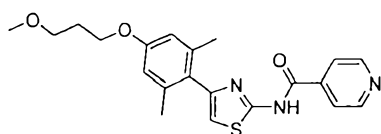
6.57 (s, 2 H), 1.98 (s, 6 H);ESI-MS:m/z469.7 (M + H)<sup>+</sup>。



N- (4 - (4 - (2 - 甲氧基乙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙  
酰胺

N-(4-(4-(2-Methoxyethoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-109

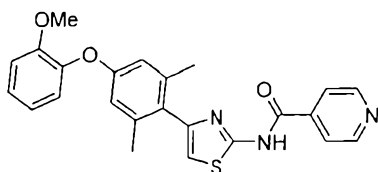
【0455】 產率為 19%;<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.79 - 8.80 (m, 12H), 7.98 - 7.99 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 4.08 - 4.10 (m, 2 H), 3.65 - 3.66 (m, 2 H), 3.31 (s, 3H), 2.06 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 384.6 (M + H)<sup>+</sup>。



N- (4 - (4 - (3 - 甲氧基丙氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙  
酰胺

N-(4-(4-(3-Methoxypropoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-110

【0456】 產率為 58%;<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.78 - 8.79 (m, 2 H), 7.98 - 7.99 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.69 (s, 2 H), 4.00 - 4.02 (m, 2 H), 3.46 - 3.48 (m, 2 H), 3.25 (s, 3H), 2.06 (s, 6 H), 1.93 - 1.95 (m, 2 H); ESI-MS:m/z 398.8 (M + H)<sup>+</sup>。



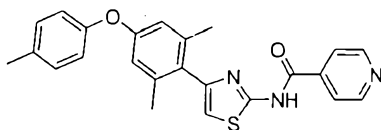
N- (4 - (4 - (2 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基) 異煙  
酰胺

N-(4-(4-(2-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide



## 化合物 II-111

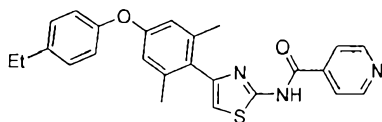
【0457】 產率為 85%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 - 8.81 (m, 2 H), 7.98 - 7.99 (m, 2 H), 7.16 - 7.21 (m, 3 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 6.59 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  431.5 ( $M + H$ ) $^+$ 。



N-(4-(2,6-二甲基-4-(對-甲苯氧基)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(2,6-Dimethyl-4-(p-tolylloxy)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-112

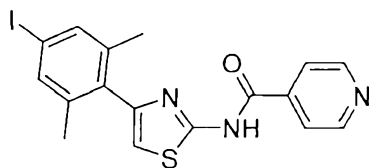
【0458】 產率為 89%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.80 - 8.81 (m, 2 H), 7.98 - 7.99 (m, 2 H), 7.18 - 7.22 (m, 3 H), 6.94 - 6.95 (m, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.06 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  414.9 ( $M - H$ ) $^-$ 。



N-(4-(4-(4-乙基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-(4-Ethylphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-113

【0459】 產率為 91%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  8.78 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 8.67 (m, 2 H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.56 (s, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 1.98 (s, 6H), 1.26 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3 H); ESI-MS: $m/z$  429.6 ( $M + H$ ) $^+$ 。

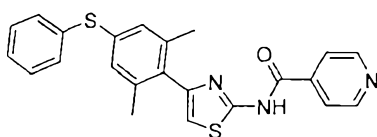


N-(4-(4-碘-2,6-二甲基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-Iodo-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-114

【0460】 產率為 61%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  8.76 (m, 2 H),

7.52 (m, 2 H), 7.11 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 1.84 (s, 6H);ESI-MS:m/z435.6 (M + H)<sup>+</sup>。

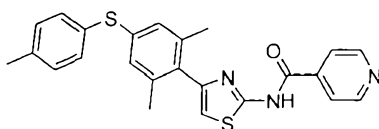


N-(4-(2,6-二甲基-4-(苯硫基)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,6-Dimethyl-4-(phenylthio)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-115

【0461】 產率為 63%;<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.77 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.38 - 7.40 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 3 H), 7.11 (s, 3 H), 2.07 (s, 6 H); ESI-MS:m/z418.8 (M + H)<sup>+</sup>。

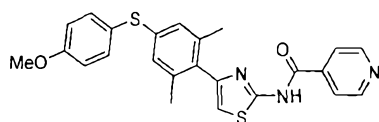


N-(4-(2,6-二甲基-4-(對甲苯基硫代)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(2,6-Dimethyl-4-(p-tolylthio)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-116

【0462】 產率為 84%;<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) δ 8.78 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.04 (s, 6 H); ESI-MS:m/z432.5 (M + H)<sup>+</sup>。



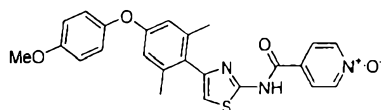
N-(4-(4-(4-甲氧基苯硫基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙

酰胺

N-(4-(4-(4-Methoxyphenylthio)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-117

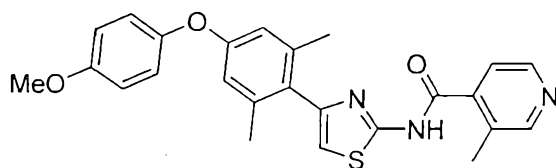
【0463】 產率爲 64%;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$  8.79 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H), 7.98 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H), 6.92 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.02 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  448.1 ( $M + H$ ) $^+$ 。



4 - (4 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基氨基  
甲酰基) 吡啶-1 - 氧化物

4-(4-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-ylcarbamoyl)pyridine 1-oxide  
化合物 II-120

【0464】 產率爲 69%;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 - 8.48 (m, 1 H), 8.39 - 8.43 (m, 2 H), 8.32 - 8.33 (m, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 2 H), 6.93 - 6.95 (m, 3 H), 6.70 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H); ESI-MS: $m/z$  447.8 ( $M + H$ ) $^+$ 。

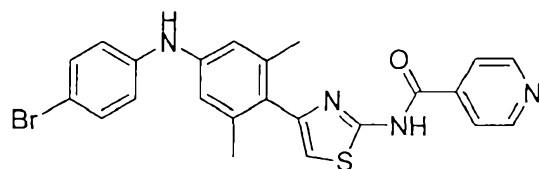


N - (4 - (4 - (4 - 甲氧基苯氧基) -2,6 - 二甲基苯基) 噻唑-2 - 基) -3 - 甲  
基異煙酰胺

N-(4-(4-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)-3-methylisonico  
tinamide

化合物 II-121

【0465】 產率爲 62%;  $^1\text{HNMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.8 (s, 1 H), 8.54 - 8.58 (m, 2 H), 7.55 - 7.56 (m, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.96 - 7.03 (m, 4 H), 6.67 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.05 (s, 6 H); ESI-MS: $m/z$  445.7 ( $M + H$ ) $^+$ 。

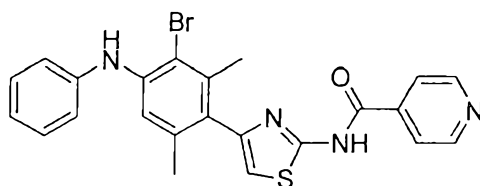


N-(4-(4-(4-溴苯基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(4-(4-Bromophenylamino)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamid

e

化合物 II-122

【0466】 產率為 60%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.85 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 2.05 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  479.2 ( $M + H$ ) $^+$ 。

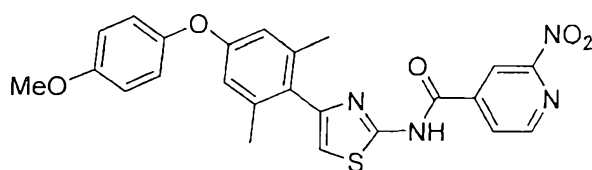


N-(4-(3-溴-2,6-二甲基-4-(苯基氨基)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(3-Bromo-2,6-dimethyl-4-(phenylamino)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

化合物 II-123

【0467】 產率為 58%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 8.02 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 7.08 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 2.04 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  479.3 ( $M + H$ ) $^+$ 。

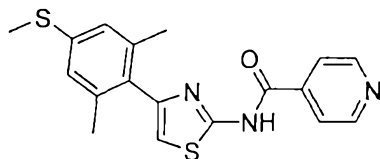


N-(4-(4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)-2-硝基異煙酰胺

N-(4-(4-(4-Methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)-2-nitroisonicotinamide

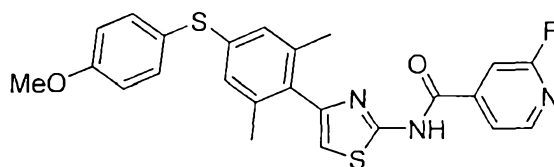
化合物 II-124

【0468】 產率為 94%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.71 - 8.72 (m, 1 H), 8.39 - 8.40 (m, 1 H), 7.01 - 7.03 (m, 2 H), 6.96 - 6.99 (m, 2 H), 6.64 - 6.67 (m, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 2.03 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 476.8 (M + H)<sup>+</sup>。



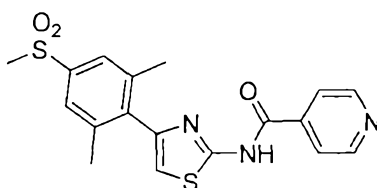
N-(4-(2,6-二甲基-4-(甲硫基)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(2,6-Dimethyl-4-(methylthio)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-125

【0469】 產率為 94%;<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.66 - 8.68 (m, 2H), 7.49 - 7.50 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 2.42 (s, 3 H), 1.87 (s, 6H); ESI-MS:m/z 355.6 (M + H)<sup>+</sup>。



2-氟-N-(4-(4-(4-甲氧基苯硫基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
2-Fluoro-N-(4-(4-(4-methoxyphenylthio)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-126

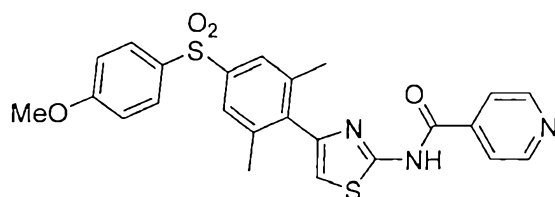
【0470】 產率為 65%;<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13.1 (s, 1H), 8.46 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.94 (m, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.42 - 7.44 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.01 - 7.03 (m, 2 H), 6.91 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 2.02 (s, 6 H); ESI-MS:m/z 465.4 (M + H)<sup>+</sup>。



N-(4-(2,6-二甲基-4-(甲磺酰基)苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺  
N-(4-(2,6-Dimethyl-4-(methylsulfonyl)phenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-127

【0471】 產率為 39%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 - 8.81 (m, 2H), 7.98 - 8.00 (m, 2H), 7.70 (s, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 3.30 (s, 1H), 2.20 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  387.6 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

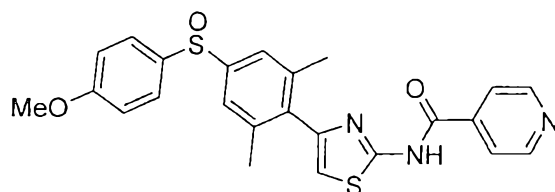


N-(4-(4-(4-甲氧基苯磺酰基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-(4-Methoxyphenylsulfonyl)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-129

【0472】 產率為 61%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  8.79 (s, 2 H), 7.97 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 7.69 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.15 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.16 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  480.6 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

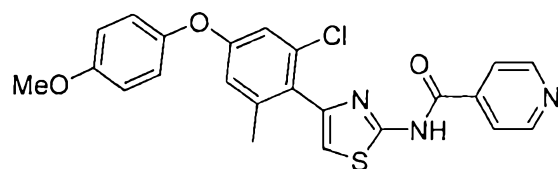


N-(4-(4-(4-甲氧基苯基亞磺酰基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-(4-Methoxyphenylsulfinyl)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide

## 化合物 II-130

【0473】 產率為 43%;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz)  $\delta$  13.1 (brs, 1 H), 8.80 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.97 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2 H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.13 (s, 6H); ESI-MS:  $m/z$  464.7 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。



N-(4-(4-(4-甲氧基苯氧基)-2,6-二甲基苯基)噻唑-2-基)異煙酰胺

N-(4-(4-(4-methoxyphenoxy)-2,6-dimethylphenyl)thiazol-2-yl)isonicotinamide  
化合物 II-131

【0474】 產率為 24%;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 2H), 7.70 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 6.97 (m, 2 H), 6.92 (m, 3 H), 6.70 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 2.3$ , 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H); ESI-MS:  $m/z$ 452.4 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。

### 示例性化合物及其抑制活性

【0475】 下表 1 列出了所選化合物之示例性結果，結果顯示將培養在生長培養基中的癌細胞暴露在所選化合物下之抗增殖活性。被表示為納摩爾最終濃度 ( $\text{IC}_{50}$  值) 的抗增殖效應。抗增殖效果係以最終濃度之  $\text{IC}_{50}$  (nM) 來表示。

編號	結構	抗增殖之 $\text{IC}_{50}$ (nM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
1		251.4	86.7	167.0	144.0

2		659.9	273.2	594.0	484.0
3		26.9	23.4	27.0	28.2
4		280.7	206.5	245.0	157.0
5		903.0	562.6	1007.0	1242.0
6		1020.0	366.1	661.0	713.0
7		216.9	92.0	191.0	161.0
8		129.6	71.8	85.4	120.9
9		81.6	39.1	48.4	65.8
10		4427.0	633.2	6548.0	2332.0
11		33.4	38.2	52.4	47.4
12		9.1	9.9	11.6	14.1
13		374.9	246.6	1024.0	386.3
14		2986.8	3686.0	9431.0	6352.0
15		25.6	24.4	24.9	33.7



16		80.1	59.2	69.7	80.7
17		11.0	10.1	13.7	8.2
18		40.6	43.7	49.4	40.8
19 (110 078)		35.6	37.6	60.1	32.0
20 (110 079)		10.9	14.1	10.4	7.5
21		16.6	20.6	22.3	14.1
22 (110 091)		15.1	12.0	20.5	13.4
23		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
24		73.8	147.8	157.7	180.8
25 (110 093)		15.5	14.7	18.4	24.1
26		84.8	64.4	132.1	99.4
27 (110 095)		21.1	18.0	19.1	35.1
28		32.8	59.2	74.5	123.7
29		8.3	11.7	16.6	21.9
30		108.2	106.6	142.9	269.6

31		957.4	634.8	1001.5	1115.5
32		1118.5	733.9	1284.0	1700.5
33		57.1	28.3	73.0	49.4
34		301.5	89.4	279.4	183.5
35		43.8	26.1	95.8	46.9
36		24.5	18.9	62.4	44.3
37		243.4	62.5	226.5	147.8
38		500.5	128.4	352.4	196.6
39		211.0	36.2	73.9	55.9
40		585.4	93.5	123.5	199.8
41		61.5	31.1	62.9	86.1
42		166.6	59.3	120.7	76.6
43		66.4	26.6	49.4	53.1

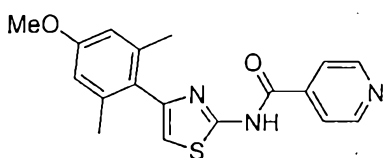
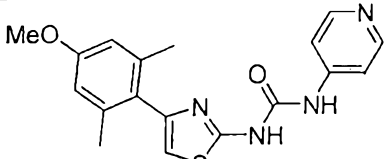
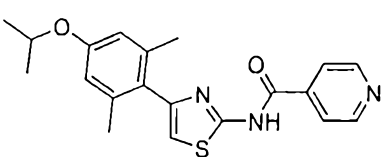
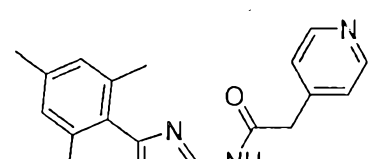
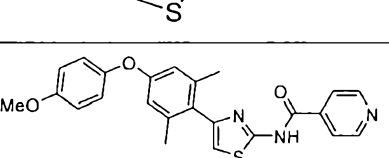
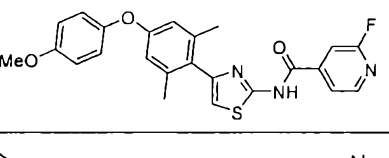
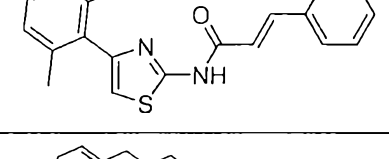
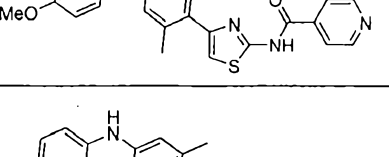
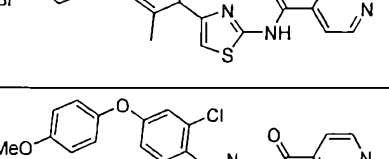
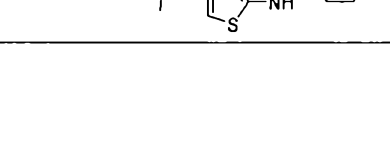
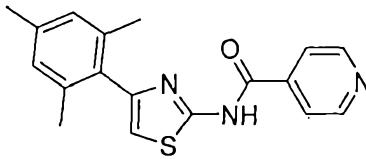
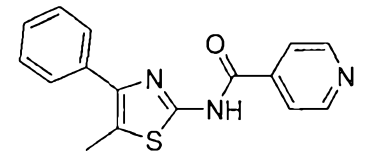
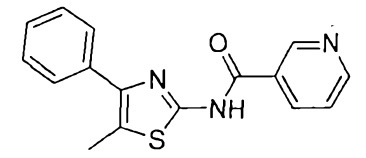
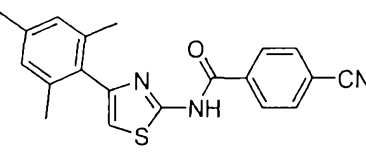
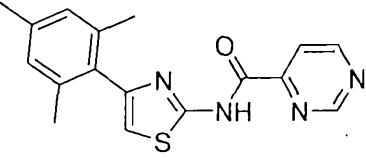
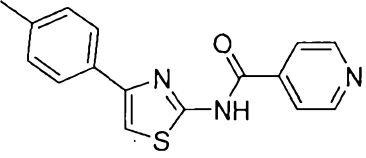
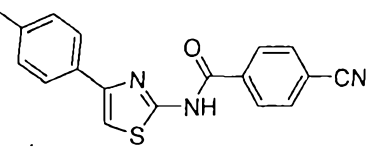
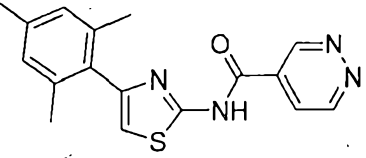
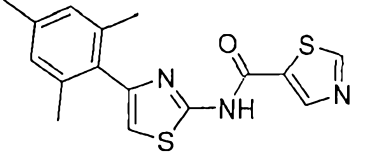
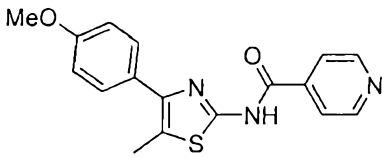
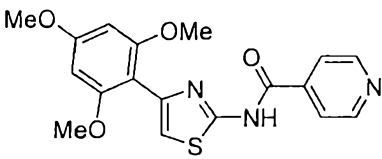
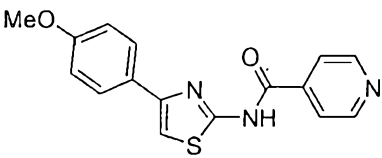
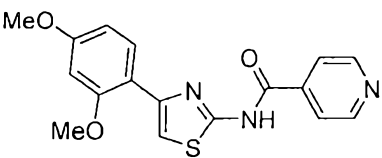
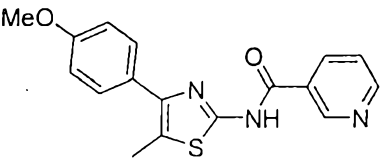
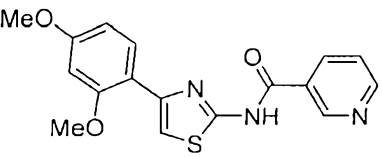
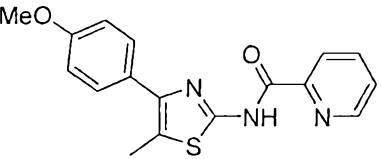
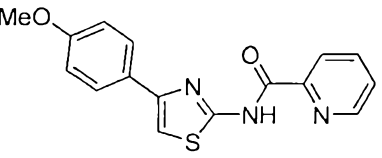
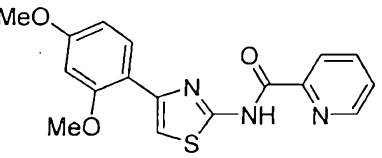
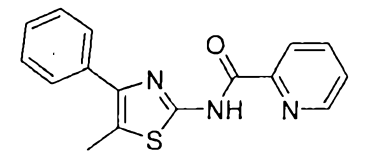
44		99.5	171.6	150.0	160.0
45		>10,000	486.5	614.6	628.1
46		162.0	52.0	120.0	96.0
47		619.0	382.0	304.0	312.0
48		48.6	34.9	37.0	32.0
49		42.7	16.3	40.0	20.0
50		>10,000	2,480	2,169	1,113
51		72.0	33.0	66.0	49.0
52		2,131	362.0	1,220.0	717.0
53		64.8	42.4	53.0	39.0

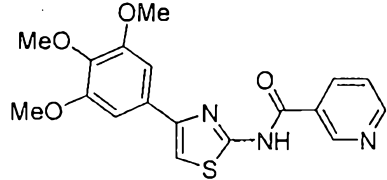
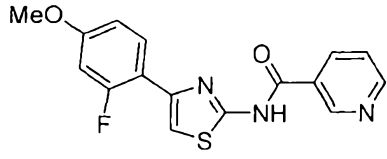
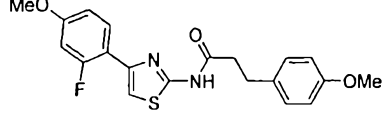
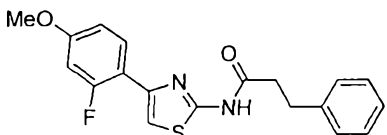
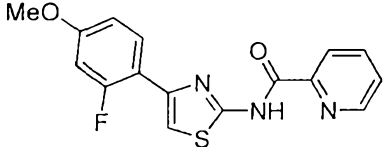
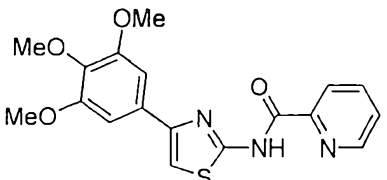
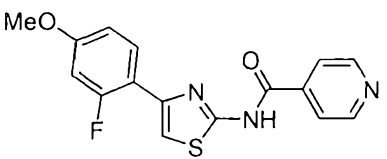
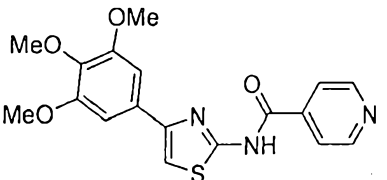
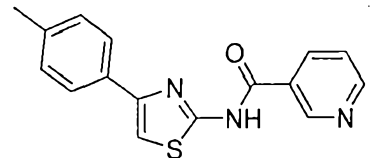
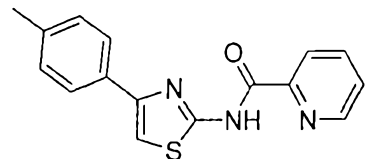
表 1

【0476】 下表 2 列出了所選化合物之示例性結果，結果顯示將培養在生長培養基中的癌細胞暴露在所選化合物下之抗增殖活性。被表示為微摩

爾最終濃度 (IC<sub>50</sub> 值) 的抗增殖效應。抗增殖效果係以最終濃度之 IC<sub>50</sub> (μM) 來表示。

化合物	結構	抗增殖之 IC <sub>50</sub> (μM)			
		Hela	K562	MDA-MB-468	MDA-MB-231
II-1		0.67	0.43	0.35	0.30
II-2		>10	>10	8.15	>10
II-3		>10	>10	>10	>10
II-4		>10	2.07	0.79	0.61
II-5		>10	5.74	4.57	7.37
II-6		1.05	1.48	1.14	0.67
II-7		>10	>10	>10	>10
II-8		8.75	5.60	6.18	3.12
II-9		1.51	2.68	1.83	1.24

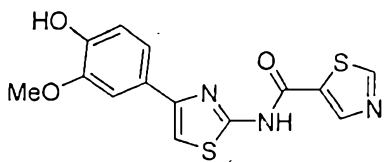
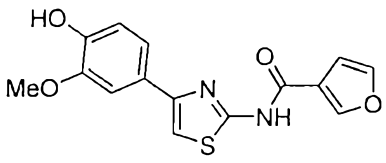
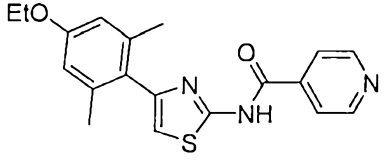
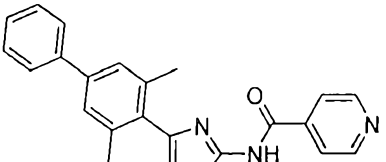
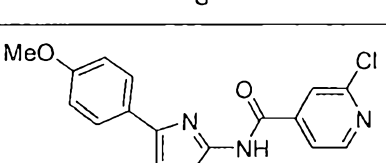
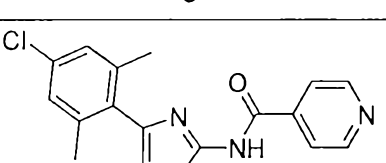
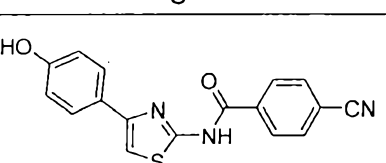
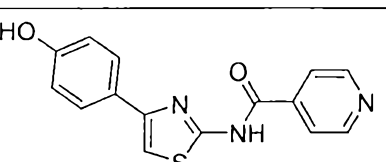
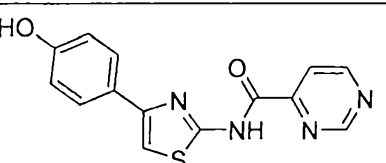
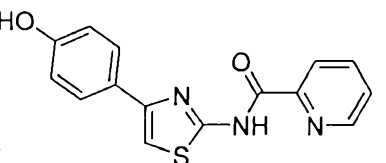
II-10		>10	>10	8.89	8.03
II-11		>10	>10	>10	>10
II-12		>10	3.91	2.88	1.41
II-13		>10	>10	>10	>10
II-14		>10	>10	>10	>10
II-15		>10	>10	>10	>10
II-16		>10	>10	>10	>10
II-17		>10	>10	>10	>10
II-18		>10	>10	>10	>10
II-19		>10	>10	6.85	6.75

II-20		>10	>10	>10	>10
II-21		>10	>10	>10	>10
II-22		>10	>10	4.19	>10
II-23		>10	>10	7.12	>10
II-24		>10	>10	>10	>10
II-25		>10	>10	>10	>10
II-26		>10	2.43	2.25	6.85
II-27		>10	>10	>10	>10
II-28		>10	>10	>10	>10
II-29		>10	>10	>10	>10

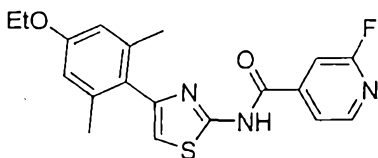
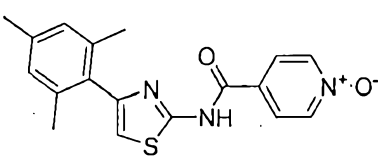
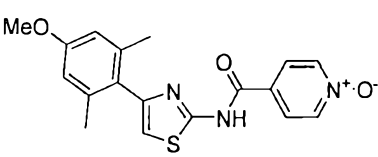
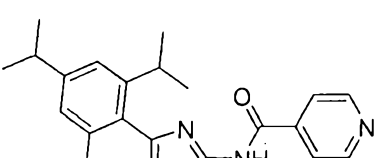
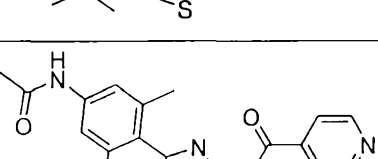
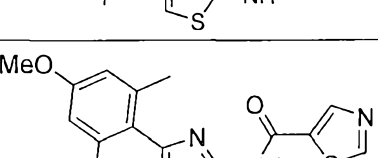
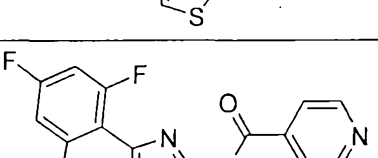
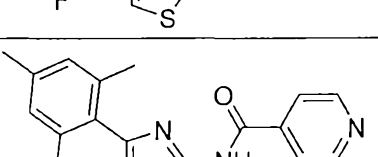
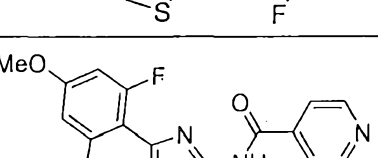
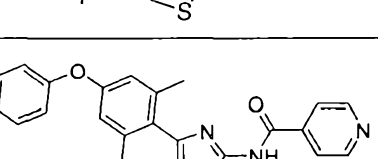
II-30		>10	>10	>10	>10
II-31		>10	>10	>10	>10
II-32		>10	>10	>10	>10
II-33		>10	>10	0.79	>10
II-34		>10	>10	>10	>10
II-35		>10	>10	>10	>10
II-36		>10	>10	>10	>10
II-37		>10	>10	>10	>10
II-38		>10	>10	3.40	5.68
II-39		>10	>10	>10	>10

II-40		>10	>10	>10	>10
II-41		>10	>10	>10	>10
II-42		0.10	0.17	0.15	0.16
II-43		>10	>10	>10	>10
II-44		>10	1.96	1.01	1.24
II-45		>10	>10	7.68	>10
II-46		>10	>10	7.19	7.41
II-47		>10	>10	>10	>10
II-48		>10	>10	>10	>10
II-49		>10	>10	>10	>10



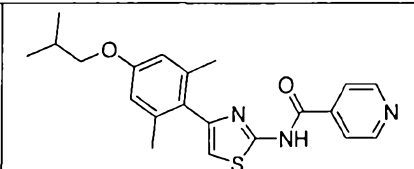
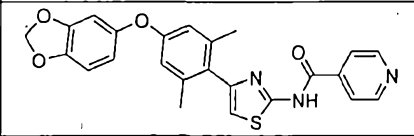
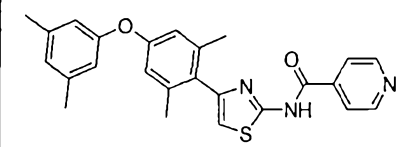
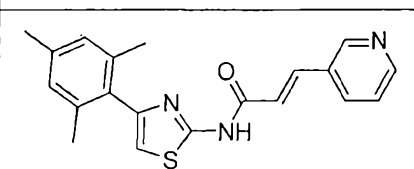
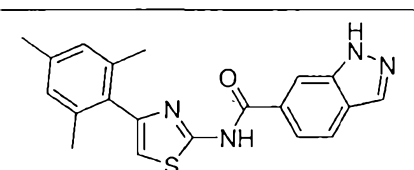
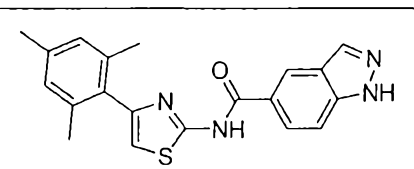
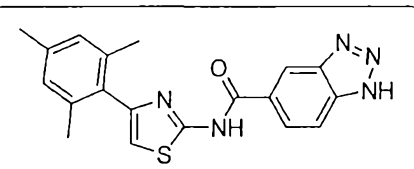
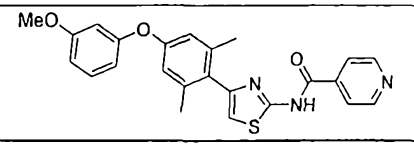
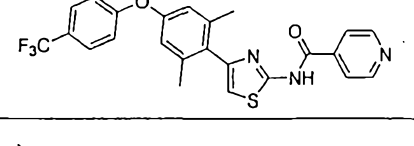
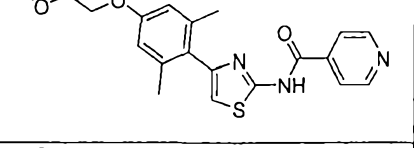
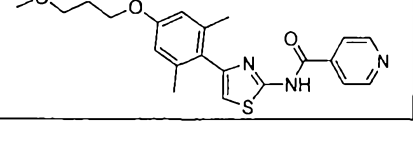
II-50		>10	>10	>10	>10
II-51		>10	>10	>10	>10
II-52		0.04	0.21	0.17	0.17
II-53		0.48	0.62	0.48	0.43
II-54		5.92	6.65	6.95	4.56
II-55		0.73	0.76	0.89	0.59
II-56		>10	>10	>10	>10
II-57		>10	>10	>10	>10
II-58		>10	>10	>10	>10
II-59		>10	>10	>10	>10

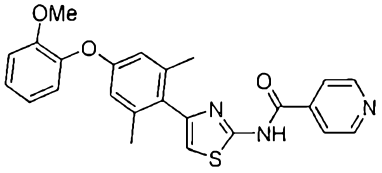
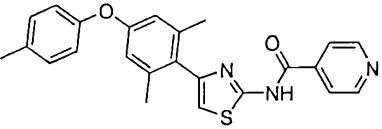
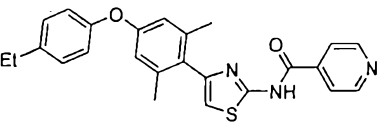
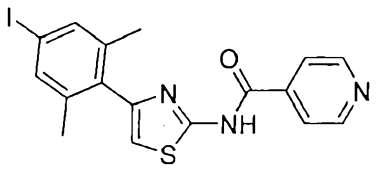
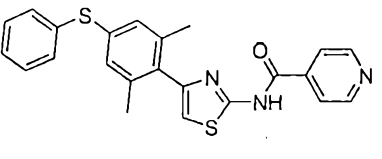
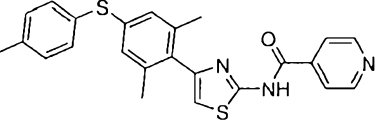
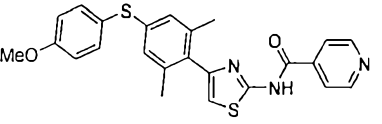
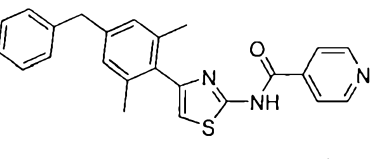
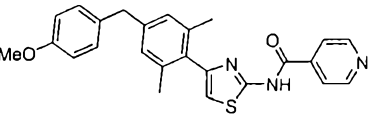
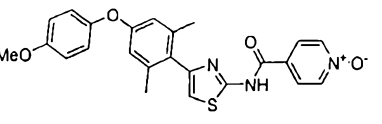
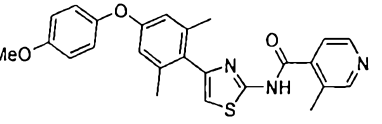
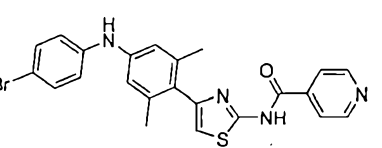
II-60		>10	>10	>10	>10
II-61		>10	>10	>10	>10
II-62		>10	7.16	5.45	4.00
II-63		>10	>10	>10	>10
II-64		0.84	0.93	0.98	0.62
II-65		0.20	0.24	0.28	0.16
II-66		0.20	0.21	0.24	0.11
II-67		>10	0.82	0.78	0.57
II-68		5.13	4.96	3.61	4.24
II-69		0.08	0.20	0.22	0.13

II-70		0.03	0.16	0.21	0.11
II-71		2.29	4.58	4.18	3.57
II-72		2.70	5.40	4.81	4.28
II-73		>10	>10	>10	>10
II-74		1.59	2.13	1.27	1.46
II-75		2.93	3.70	4.34	2.37
II-76		1.12	0.94	1.25	0.54
II-77		2.29	2.82	2.78	1.22
II-78		0.31	0.22	0.45	0.17
II-79		0.24	0.09	0.15	0.17

II-80		7.16	6.07	5.20	6.79
II-81		0.86	0.79	0.82	0.72
II-82		0.16	0.05	0.12	0.10
II-83		2.37	2.23	4.17	3.51
II-84		>10	>10	28.8	>10
II-85		0.22	0.12	0.13	0.10
II-86		1.72	0.69	2.51	0.77
II-87		>10	>10	>10	>10
II-88		>10	8.30	15.47	7.98
II-89		>10	>10	8.20	>10

II-90		1.15	0.99	1.22	0.80
II-91		>10	1.40	4.66	6.06
II-92		>10	0.45	3.29	2.21
II-93		0.62	0.38	0.30	0.31
II-94		0.23	0.23	0.39	0.30
II-95 (Hec1001; 101001)		0.05	0.03	0.04	0.03
II-96		0.26	0.28	0.25	0.24
II-97		3.26	9.11	3.11	8.30
II-98 (Hec1015; 101015)		0.04	0.02	0.04	0.02
II-99		0.17	0.04	0.11	0.06

II-100		0.28	0.11	0.39	0.28
II-101		0.11	0.05	0.13	0.07
II-102		1.62	0.73	1.48	0.93
II-103		>10	2.48	2.17	1.11
II-104		>10	2.44	7.64	1.10
II-105		>10	>10	8.02	>10
II-106		>10	>10	>10	4.95
II-107		0.25	0.10	0.20	0.20
II-108		0.13	0.06	0.11	0.11
II-109		0.31	0.24	0.28	0.26
II-110		0.11	0.10	0.13	0.09

II-111		0.33	0.18	0.33	0.25
II-112		0.24	0.13	0.22	0.14
II-113		0.18	0.17	0.17	0.17
II-114		0.40	0.23	0.55	0.30
II-115		0.23	0.14	0.22	0.17
II-116		0.15	0.11	0.13	0.12
II-117		0.03	0.02	0.04	0.03
II-118		0.27	0.15	0.22	0.24
II-119		0.06	0.03	0.06	0.05
II-120		0.16	0.18	0.25	0.22
II-121		0.90	0.32	0.81	0.44
II-122		2.13	0.36	1.22	0.72

II-123		0.87	0.33	0.88	0.61
II-124		0.33	0.12	0.53	0.22
II-125		0.27	0.18	0.25	0.16
II-126		0.04	0.02	0.05	0.03
II-127		0.84	0.53	0.46	0.45
II-128		0.24	0.19	0.16	0.16
II-129		0.27	0.19	0.27	0.20
II-130		0.18	0.08	0.14	0.09
II-131		0.06	0.04	0.05	0.04

表 2

## 所選化合物之示例性生物活性

【0477】 以下數據提供了一些化合物在體外和體內生物活性之示例性指引。

【0478】 以下數據對於一些化合物(特別是表 1 中的化合物 22、25 和 27)在體外和體內生物活性提供了示例性指引。其中，這些化合物係以數字做代表，該數字對應如上表所示之化合物。本發明所選之化合物之製備方



式如下面實施例所述，亦包含一系列生物活性分析。不同的分析敘述如下：

【0479】 細胞培養：MDA-MB-231、MDA-MB-468、HeLa 細胞、K562 細胞株培養在含有 10%FBS (Hyclone, Logan UT 84321,美國) 之 DMEM 培養基 (P/N D5523, Sigma Aldrich, St. Louis MO,美國)。將細胞培養在 37°C 之具有 5%二氧化碳和 95%空氣的潮濕環境中。

【0480】 細胞毒性和抗增殖活性：如上所述，將來自細胞株（例如：來自如 MDA-MB-231、MDA-MB-468、Hela 細胞和 K562 等細胞株）之細胞培養在 10%FBS (Hyclone, Logan UT 84321,美國)在 DMEM 培養基 (P/N D5523, Sigma Aldrich, St. Louis MO,美國)。細胞培養隔夜 (T0) 後開始以化合物處理之。化合物以 8 倍稀釋 3 次調成 10  $\mu$ M 至 4.6 nM 的濃度。將化合物加至三重複培養皿並培養 96 小時。再將 DMSO (化合物稀釋劑) 加至對照組培養皿中。以 CellTiter96®水性非放射性細胞增殖測定系統 (Promega, Madison, WI 53711,美國) 進行 MTS 分析來測定細胞存活率。以培養品分析儀 ((Vmax, Molecular Devices, Sunnyvale CA 94089,美國) 來確定光密度，並以此結果推導出濃度-反應曲線。所有的數據皆為三重複，並取具有小於  $\pm 20\%$  變異之三個單獨測定的平均值。將前述結果以線性回歸軟體 (GraphPad Prism 5; GraphPad Software Inc. La Jolla CA 92037,美國) 進行分析。IC<sub>50</sub> 值是指結果可造 50%生長抑制之濃度。測試藥物之抑制程度 (%) 係以下列算式計算出： $[1 - (T - T_0) / (C - T_0)] \times 100$ ，其中 T 和 C 需要再定義，這些值將被參考以繪製成濃度-反應曲線，並以線性回歸軟體分析之 (GraphPad Prism 5; GraphPad Software Inc. La Jolla CA 92037,美國)。所選化合物之 IC<sub>50</sub> 值列於在表 1 和表 2 中。

【0481】 令人驚訝的是，所選之對 Hec1 有抑制效果的化合物，在細胞毒性及/或抗增殖作用上表現出顯著的選擇性。從表 3 中可以看出，在多個固態瘤細胞和白血病細胞中，所選化合物具有顯著的細胞毒性和抗增殖性。反之，從表 4 中可以看出，在幾種正常的細胞株中，同樣的化合物並沒有表現出顯著的細胞毒性或抗增殖性。於此使用之 WI-38 為一人類正常肺纖維母細胞株，RPTEC 是腎近曲小管上皮細胞，HuVec 細胞是人類臍靜脈內皮細胞，而 HAoSMC 是人類主動脈平滑肌細胞。

IC <sub>50</sub> 值(in $\mu$ M)	固態腫瘤細胞株				白血病細胞			
	HeLa	MDA-M B468	MDA-M B231	PC-3	K562	KG-1	MV4-11	RS4;11
II-1	0.6371	0.3500	0.3000	0.545	0.4296	0.5206	1.504	1.287
II-82	0.1620	0.1200	0.0960	0.165	0.0520	0.1092	0.560	0.218
II-95 (Hec1001; 101001)	0.0486	0.0370	0.0320	0.0600	0.0349	0.0289	0.231	0.254
II-99	0.0427	0.0400	0.0200	0.0580	0.0163	0.0187	0.188	0.096

表 3

IC <sub>50</sub> 值(in $\mu$ M)	正常細胞株			
	WI-38 <sup>#2</sup>	RPTEC	HuVec	HAoSM C
II-1	>10	>10	>9	>9
II-82	>10	>10	>9	>9
II-95 (Hec1001; 101001)	>10	>10	>9	>9
II-99	>10	>10	>9	>9

表 4

【0482】 以共同免疫沉澱法/西方墨點法(Co-Immunoprecipitation/Western Blot Analysis)來觀察 Hec1/Nek2 相互作用之藥物治療效果：共同免疫沉澱法 (Co-Immunoprecipitation, 簡稱 Co-IP) /西方墨點法(Western Blot Analysis)來評估 Hec1 抑制性化合物對於 Hec1-NEK2 交互作用的影響。在免疫沉澱之第一種流程步驟中, 將細胞懸浮於 250mL 的冰冷裂解緩衝液 (50mM Tris-HCl, pH 值 7.4, 含 250 mM 氯化鈉、0.3%乙基苯基聚乙二醇 (Nonidet P-40)、10mM 的氯化鈉, 輔以蛋白酶抑制劑) 再進行三次冷凍/解凍循環, 然後在室溫下以 14,000 rpm 離心 2 分鐘, 取上清液, 用於溶胞產物的分析或免疫沉澱。在免疫沉澱方面, 上清液與抗 Hec1 抗體 mAb1 9G3 或小鼠之抗 Nek2 多株抗體共置 1 小時, 接著用蛋白 A-瓊脂糖凝膠微珠 (protein A-Sepharose beads)共置 1 小時。收集微珠後, 以含有高滲氯化鈉之裂解用緩衝液洗滌五次, 再於 SDS-上樣緩衝液中煮沸作為免疫轉漬法用。經過免疫轉漬免疫球蛋白-P 膜上(Millipore, Billerica MA 01821, 美國)後, 轉

漬後以抗 Hec1 抗體或抗 Nek2 抗體 (GeneTex, Inc., Irvine CA 92606, 美國) 做偵測。再以用 ECL 化學發光試劑 (Amersham Biosciences/ GE Healthcare, Anaheim CA 92805, 美國) 做呈色。更多詳細資訊請參考陳等人的研究 (Chen et al, Phosphorylation of the mitotic regulator protein Hec1 by Nek2 kinase is essential for faithful chromosome segregation. *J Biol Chem.* 2002 Dec 20;277(51):49408-16. Epub 2002 Oct 16)。

【0483】 免疫沉澱之第二種流程過程中，以 Hec1 抑制性化合物處理 K562 細胞。收集細胞後，用冷 PBS 洗滌一次，細胞在冰上被裂解在裂解緩衝液 (50mM 的 Tris (pH 為 7.5) 其含有 250 mM 氯化鈉、5mM 的 EDTA (pH 值 8.0)，0.1%NP-40、1mM 的 PMSF、50mM 的 NaF 和蛋白酶抑制劑混合物 (P/N P8340 Sigma Aldrich, St. Louis MO,美國)) 30 分鐘。將前述裂解液在 4°C 下以 12,000 rpm 離心 20 分鐘。再於 4°C 環境下加入已與抗 NEK2 抗體 (兔抗-NEK2, Rockland Immunochemicals, Gilbertsville, PA 19525,美國) 共置之上清液或 IgG 對照抗體 2 小時，然後由另一蛋白 G 瓊脂糖珠 (GE Healthcare, Anaheim CA 92805,美國) 耦合到瓊脂糖珠上。在 4°C 下混合 1 小時後，在 4°C 下將瓊脂糖珠以 12,000 rpm 離心 20 秒。接著以冷的 Co-IP 緩衝液洗滌 5 次，然後在 SDS-PAGE 樣品緩衝液中煮沸，再進行 SDS-PAGE。以免疫轉漬法搭配鼠的單株抗體來偵測 Hec1 (GeneTex, Inc., Irvine CA 92606,美國) 和 Nek2 (BD Biosciences, San Jose CA 95131,美國)。

【0484】 圖 1A-1D 顯示免疫沉澱之第一種流程的研究結果。從圖 1A 和圖 1B 中可以看出，所選化合物 (表 2 中 II-82、II-95 (Hec1001;101001)、II-99、II-117) 可顯著干擾 Hec1/Nek2 相互作用。圖 1C 顯示出了典型 K562 細胞以 1  $\mu$ M 的所選化合物培養 24 小時後，其 Nek2 減少結果。圖 1D 顯示出 K562 細胞以最終濃度為 1  $\mu$ M 的所選化合物治療後，隨著時間推移後，Nek2 蛋白質不穩定之現象。

【0485】 圖 2 顯示示例性之免疫沉澱之第二種流程的研究結果。明顯得可以看出，Hec1 抑制性化合物 110095 (表 1 中的化合物 27) 顯著干擾 Hec1/Nek2 相互作用。以 110095 或對照 (DMSO) 化合物處理 K562 細胞 8 或 16 個小時，裂解後，將裂解物以 Nek2 抗體進行免疫沉澱，再觀察共同免疫沉澱之 Hec1。控制組 IgG 係作為對照抗體進行免疫沉澱。在共同免疫

沉澱（輸入）之前，細胞裂解的結果也一併顯示。結果顯示，化合物 110095 處理的細胞中，以 Nek2 免疫沉澱之 Hec1 值降低，顯示 110095 會導致 Hec1 和 NEK2 之間交互作用的降低。

【0486】 以免疫墨點轉漬分析法（immunoblot analysis）分析經處理之細胞的蛋白質表現：在免疫墨點轉漬實驗前，先將細胞植入 6 孔培養盤中，並培養過夜。接著，加入試驗化合物並培養一段指定的時間。以濃度 1X 的 SDS-PAGE 樣品緩衝液（內含有濃度 62.5 mM 之 Tris-HCl (pH 6.8 at 25°C)、濃度 2% w/v 之 SDS、濃度 10% 之甘油、濃度 50 mM 之 DTT、以及濃度 0.01% w/v 之溴酚藍（bromophenol blue）或酚紅（phenol red））取得溶胞產物。以 SDS-PAGE 電泳分離蛋白質，並移轉至 PVDF 膜。使用不同的一級抗體將蛋白質的表現進行轉漬，並以 HRP 冷光偵測呈色藥劑（Immobilon Western Chemiluminescent HRP Substrate, Millipore, Billerica, MA, 01821 USA）進行偵測。該些使用的抗體包括抗 Cleaved Caspase3（兔子，Cell Signaling Technology, Danvers, MA, 01923 USA）、抗 PARP（兔子，Cell Signaling Technology, Danvers, MA, 01923 USA）、抗 MCL-1（老鼠，BD Biosciences, San Jose CA 95131 USA）、抗 XIAP（兔子，Cell Signaling Technology, Danvers MA 01923 USA）、抗 Bcl-2（老鼠，Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, 95060）、抗 Cyclin B1（老鼠，BD Biosciences, San Jose, CA, 95131 USA）抗 Cyclin D1（老鼠，Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, 95060）、抗 Nek2（老鼠，BD Biosciences, San Jose, CA, 95131 USA）、抗 Hec1（兔子，GeneTex, Inc., Irvine, CA, 92606 USA）以及抗 actin（mouse, Millipore, Billerica, MA, 01821 USA）的抗體。

【0487】 圖 3 顯示了上述免疫墨點轉漬實驗的普遍結果，其證實了以 110095（表 1 之化合物 27）處理之癌症細胞中，Nek2 蛋白的表現量均有降低。控制組（DMSO）以及以 110095 處理之細胞係以 Nek2 蛋白的表現量作為免疫墨點轉漬的量。將濃度 1  $\mu$ M 之試驗化合物加入 K562 細胞中培養，並在 24 小時內的不同時間點收取細胞。結果顯示，經 Hec1 抑制劑處理後，K562 細胞的 Nek2 量在試驗時間內顯得不穩定，且 110095 導致 Nek2 蛋白質量的降低。上述試驗係以化合物 101015（表 2 之化合物 II-98）為控制組。

【0488】 免疫染色及顯微鏡觀察經過處理之細胞的細胞分裂狀況：利用免疫染色及染色後之顯微鏡觀察，以觀察細胞經過選定化合物處理後之細胞分裂狀況的特徵。在免疫染色之第一種流程中，先將細胞在蓋玻片上生長，再以 PEMG 緩衝液（含有濃度 80 mM 及 pH 6.8 之 piperazine-N,N-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES)、濃度 5 mM 之 EGTA、濃度 1 mM 之氯化鎂以及濃度 4 M 之甘油）或是 PBS 小心地沖洗。其後，細胞可以濃度 100% 之甲醇在負 20°C 的環境下固定，或以含有濃度 4% 之多聚甲醛的 PEMG 或 PBS 緩衝液固定，另外以濃度 0.4% 之 Triton-X 100 造成通透。細胞經含有濃度 5% 之正常山羊血清（normal goat serum, NGS）的 PBS 阻斷後，與一級抗體於室溫下，並於含有濃度 5% 之正常山羊血清的 PBS 中共同培養 1 至 2 小時。二級抗體接合有 ALEXA 488 或 594（Invitrogen/Life Technologies, Carlsbad, CA 92008 USA）。接著，將細胞與二級抗體共同培養，並使用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色法染色。細胞被置放於添加有抗褪色試劑（Prolong gold anti-fade reagent）（Invitrogen/Life Technologies, Carlsbad, CA 92008 USA）的蓋玻片上。影像擷取係以配備數位相機及 SPOT 數位影像軟體（第四版，Diagnostic Instruments, Inc）之尼康(Nikon)H550L 顯微鏡進行。後續影像分析或強化係以軟體 Image-Pro Plus（MediaCybernetics, Bethesda, MD）或 Adobe Photoshop（Adobe Systems, Mountain View, CA）。更多詳細資訊請參考 Wu et al, Hec1 contributes to mitotic centrosomal microtubule growth for proper spindle assembly through interaction with Hic1. Mol Biol Cell. 2009 Nov; 20(22):4686-95. Epub 2009 Sep 23。

【0489】 在免疫染色之第二種流程中，將細胞生長在覆蓋有聚賴胺酸之蓋玻片上，再以 BRB80 緩衝液（含有濃度 80 mM 及 pH 6.8 之 piperazine-N,N-bis(2-ethanesulfonic acid) (PIPES)、濃度 5 mM 之 EGTA 以及濃度 1 mM 之氯化鎂）小心地沖洗。接著，以濃度 100% 之冰冷甲醇或含有濃度 4% 之多聚甲醛的 PEMG 或 PBS 緩衝液固定細胞。另外以濃度 0.4% 之 Triton-X 100 造成通透。細胞經含有濃度 2% 之牛血清蛋白（bovine serum albumin, BSA）的 PBS 阻斷後，與抗  $\alpha$ -微管蛋白（ $\alpha$ -Tubulin）抗體（老鼠，FITC 複合物，Sigma Aldrich, St. Louis MO USA）共同培養，其中抗

$\alpha$ -微管蛋白抗體係經含有濃度 2%之 BSA 的 PBS 稀釋。與第二抗體培養後，使用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色法染色。細胞被置放於添加有抗褪色試劑 (Prolong gold antifade reagent) (Life Technologies, Carlsbad, CAUSA 92008) 的蓋玻片上。影像擷取係以配備逆捲積法 (deconvolution) 模組或雷射掃描共軛焦顯微鏡 Zeiss LSM-510 META (Carl Zeiss Microscopy, Thornwood, NY 10594 USA) 之 Zeiss Axioplan 2 顯微鏡進行。

【0490】 表 5 顯示選用之化合物對細胞分裂的效果。具體來說，結果係顯示 48 小時中觀察到有染色體錯誤排列 (chromosome misalignment) 之細胞的百分比。如結果所示，試驗化合物 (表 2 所示之 II-1、II-42、II-82、以及 II-95 (Hec1001; 101001)) 實質地影響了大量細胞的細胞分裂。

處理藥物	0 小時	24 小時	48 小時
II-1	12.3%	42.2%	77.8%
II-42	12.3%	49.5%	79.6%
II-82	19%	56%	69%
II-95 (Hec1001; 101001)	19%	43%	77%

表5

【0491】 圖 4 係為依據免疫染色第二流程，且經 Hec1 抑制劑 110095 (表 1 之化合物 27) 處理之癌症細胞內的染色體錯誤排列的影像。此外，經由所選化合物處理後的結果顯示於顯微照片下方。將 HeLa 細胞生長在覆蓋有聚賴胺酸之蓋玻片上，並以 110095 (表 1 之化合物 27) 或控制組 (DMSO) 處理。在固定之後，細胞係以抗微管蛋白抗體及 DAPI 分別染色微管以及 DNA，以鑑別細胞周期各階段中細胞 DNA 所表現出來的排列情形。藉由拍攝細胞的螢光影像，以計算並記錄中期錯誤排列 (metaphase misalignment) 的百分比。結果顯示，相對於對照組，Hec1 抑制劑 110091 (表 1 之化合物 22)、110093 (表 1 之化合物 25) 以及 110095 在許多細胞內均造成隨時間遞移而增加的中期錯誤排列。可知該些化合物以 Hec1 路徑為標的，且造成染色體變異 (chromosomal aberration)。

【0492】 選用之化合物誘導癌症細胞之細胞凋亡：利用螢光激發細胞篩選法 (fluorescence activated cell sorting, FACS)，觀察經選用之化合物處理之癌症細胞的 DNA 含量，並以此為特徵，評估細胞週期狀況。細胞植入 10 公分之培養盤，並培養過夜。細胞與選用之化合物共同培養一段時間，並於特定的時間點收取。細胞以濃度 70% 之乙醇溶液固定過夜，再以碘化丙啶 (Propidium iodide, PI) 溶液 (含有濃度 1.25 mg/ml 之碘化丙啶 (Sigma Aldrich, St. Louis, MO USA) 以及溶於 PBS 內之濃度 20  $\mu$ l/ml 之 RNase A) 染色，接著再以螢光激發細胞篩選法進行。結果以軟體 Cell Quest (BD Biosciences, San Jose, CA 95131 USA) 進行分析。

【0493】 圖 5 係依據細胞週期分析顯示 Hec1 抑制劑在癌症細胞中造成細胞凋亡。分析以化合物 101015 (表 2 之化合物 II-82)、110095 (表 1 之化合物 27) 及以 DMSO (對照組) 處理過之細胞之 DNA 含量。先以碘化丙啶 (Propidium iodide) 染色，接著以螢光激發細胞篩選法 (FACS) 分析細胞族群。其中表格顯示出處於 G1 (M1:非週期細胞)、S (M2:DNA 複製)、sub-G1 (M4:凋亡細胞) 時期的細胞百分比，且結果顯示出 sub-G1 的細胞族群比例增加。這表示細胞凋亡時 DNA 斷裂，意味著 101015 及 110095 導致細胞凋亡，即為藥物導致的細胞死亡。

【0494】 圖 6 顯示補充試驗的結果，其係利用選用之化合物，在 1  $\mu$ M 濃度下，誘發癌症細胞產生凋亡，並觀察細胞凋亡路徑蛋白之免疫墨點轉漬的特徵。將經過對照組 (DMSO)、110091 (表 1 之化合物 22)、110093 (表 1 之化合物 25)、110078 (表 1 之化合物 19)、110079 (表 1 之化合物 20) 或 110095 (表 1 之化合物 27) 處理之癌症細胞，分別以免疫墨點轉漬處理，以觀察於第 24 或第 48 小時時，其細胞凋亡蛋白 (caspase-3 及 PARP) 以及抗細胞凋亡蛋白 (Mcl-1 及 XIAP) 的量變化。以濃度 100 nM 之汰癌勝 (Taxol) 作為細胞凋亡之正對照組藥物。結果顯示，抗細胞凋亡蛋白之向下調控，造成細胞凋亡蛋白之切斷減少，指出了細胞凋亡路徑的活化。此可知 Hec1 抑制化合物可藉由誘發敏感細胞內的細胞凋亡而造成細胞死亡的結果。

【0495】 在相關的試驗中，化合物 110095 (表 1 之化合物 27) 對細胞週期蛋白 cyclin B1 以及 cyclin D1 的效果可以藉由免疫墨點轉漬法顯示出

來。圖 7 顯示在經 110095 處理之癌症細胞（圖中以「95」標示）中，cyclin B1 以及 cyclin D1 均發生降解。以免疫墨點轉漬法處理經對照組（DMSO）或使用濃度  $1 \mu\text{M}$  之 110095(95, 表 1 之化合物 27) 處理之細胞的 cyclin B1（蛋白質量在 G2/M 時期具有峰值）以及 cyclin D1（蛋白質量在 G1 時期具有峰值），以觀察這些蛋白質量在細胞週期中的相對變化。結果顯示，在試驗期間，對照組細胞能通過 G2/M 時期而進入 G1 時期，但經 110095 處理之細胞之細胞週期蛋白的量，卻出乎意外且無法被解釋。如 110095 等之 Hec1 抑制劑可能誘發細胞週期停留在 S 時期，其會造成細胞週期蛋白 cyclin A 之量的增加，但這樣的推論還有待證實。

【0496】 以選用之化合物造成之激酶抑制效果（kinase inhibition）：令人驚訝地，透過激酶活性分析發現，選用之化合物可以為高度選擇性的激酶抑制劑。試驗化合物產生之激酶活性抑制效果可以藉由對 [33P] 定量分析而鑑定出來，其係在試驗化合物存在的情況下，測量透過試驗化合物作用，而產生取代最終使得 [33P] 摻入的程度。首先，激酶分析係以 MgAT33P 起始，且環境中存在有試驗化合物（以最後濃度為 4% 之 DMSO 稀釋之）或 DMSO 控制組，接著，以添加濃度 3% 之磷酸的方式停止反應，並透過細胞收集器 unifilter harvester（PerkinElmer, Waltham, Massachusetts 02451 USA）於過濾盤上收取細胞。其後，利用同一公司的記數器 TopCount scintillation counter 計算。在激酶活性抑制的首次檢視中，每一試驗化合物均以二種濃度（10mM 以及 1mM）且重複試驗的方式進行估算。結果係以重複試驗的平均值以及抑制百分比（以試驗化合物相對於 DMSO 對照組）的方式顯示。分析之激酶如下：VEGFR2、PDGFR- $\beta$ 、FGFR1、Flt3、c-Met、CHK1、CHK2、Cdk1/Cyclin B、Aurora A、Aurora B、B-Raf、B-Raf (V600E)、C-Raf 以及 mTOR。在大多數激酶分析中，所使用之 ATP 濃度係相當於或低於各激酶之 ATP 的  $K_m$  值。儘管所列化合物在 IC<sub>50</sub> 非常低時即具有顯著效果，但如表 6 所示，抑制表現仍具有相當高的選擇性。

IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) 或抑制效果%	化合物		
	II-82	II-95 (Hec1001; 101001)	II-99



CHK1	>10	>10	>10
CHK2	>10	>10	>10
Cdk1/cyclin B	>10	>10	>10
Aurora A	>10	>10	>10
Aurora B	>10	>10	>10
mTOR	>10	>10	>10
PI3K $\alpha$	>10	>10	>10
PI3K $\beta$	>10	>10	>10
VEGFR-2	>10	>10	>10
PDGFR- $\beta$	>10	>10	>10
FGFR-1	>10	>10	>10
EGFR	>10	>10	>10
EGFR(T790M)	>10	>10	>10
IGF-1-R	>10	>10	>10
B-Raf	>10	>10	>10
B-Raf(V600E)	>10	>10	>10
C-Raf	>10	>10	>10
Flt3	>10	>1	>10
c-Met	>10	>10	>10
Kit	>10	>10	>10

表6

【0497】 選用之化合物對於癌症細胞之活體內活性：選用之化合物對抗癌症細胞之活體內活性潛力係使用異種移植老鼠模型（murine xenograft model）進行評估。異種移植試驗係依據先前已公開之實驗流程（(Wu et al, Cancer Res. 2008 Oct 15;68(20):8393-9）修改而來。由 Lasco（Industrial Park, Tai-Ping Area, Taichung City, Taiwan）取得雌性 BALB/c 裸（nu/nu）鼠（5 至 8 週）。裸鼠飼養於無病原之環境中，並提供飲水及食物供其任意取食。涉及裸鼠之住所環境及所有程序均依據經過財團法人生物技術開發中心（DCB）之動物實驗管理小組（IACUC）核可之實驗流程進行。在植入 BT-474 細胞前 72 至 96 小時，對裸鼠實施雌脂二醇微粒之接種注射。以皮下植入 BT-474 細胞而言，細胞（每一裸鼠使用含有  $1 \times 10^7$  顆細胞之基質凝膠）係以皮下注射方式，注射至右腋下區域。當腫瘤平均尺寸到達約 200 mm<sup>3</sup> 時，開始給予藥物。裸鼠被給予載體 A（濃度 0.5% 之甲基纖維素）或調製在載體 A 內之候選化合物（10-50 mg/kg 體重），給予方式為每天口服並給予 28 個週期。每一腫瘤之垂直直徑係以電子游標卡尺進行量測，且腫瘤的尺寸

係以 $(L \times W \times W)/2$ 之公式計算，其中，L 及 W 分別代表長度與寬度。體重係每週測量三次。每一受處理小組的腫瘤生長平均抑制程度係與載體對照組相比較，且腫瘤生長抑制值係使用 $[1-(T/C) \times 100\%]$ 之公式計算。

【0498】 圖 8A 至圖 8E 顯示化合物對於異種移植腫瘤過度生長之抑制效果，其分別可以看出化合物 27（表 1 之 110095）、化合物 II-95（表 2 之 Hec110095、110095）及化合物 II-98（表 2 之 Hec10105、101015）對於乳癌細胞 MDA-MB-231（圖 8A、圖 8B、圖 8C）以及肝癌細胞 BT474（圖 8D）採取異種移植之乳癌細胞膜型以及 Huh-7 肝癌細胞模型（圖 8E）後的效果。這些表列化合物對於降低裸鼠腫瘤尺寸的活體內效果係相當明顯地。令人驚訝地，在所有的試驗對象中，均只有腫瘤縮小，而未有造成體重改變，可知 Hec1 抑制化合物的總體毒性相當低。

【0499】 晚期腫瘤會產生治療抗性係普遍了解的事實。選用之 Hec1 抑制劑對於晚期腫瘤之活性係以再次對 BT474 異種移植之動物給藥的方式進行評估，其中，該動物先前已經以 110095（表 1 之化合物 27）進行給藥達 35 天。在第 42 天時，以 110095 再次給藥，並持續給藥 21 天。結果如圖 8F 所示，其證實了 Hec1 抑制劑對於晚期腫瘤仍保有效果。由此可知，該化合物對於誘發腫瘤及其他增生性疾病產生抗性的傾向較低。與前開早期治療研究相似，體重維持一致。

【0500】 選用之化合物的生物可利用度：當以口服給藥及靜脈注射給藥時，評估選用之化合物的生物可利用度。選用之化合物係依據已知的方式，透過口服（per os）或經由注射的方式給予老鼠。舉例來說，化合物 II-82（表 2）係以靜脈注射的方式，給藥濃度為 2 mg/kg，且配方中包含 5%之 DMSO、10%之蓖麻油聚氧乙烯（Cremophor）以及 85%之 WFI。下列表 7 僅以舉例之方式列出藥物動力學數據。

裸鼠 標號 標準	$T_{1/2}$ (hr)	$C_0$ (ng/ml)	$AUC_{0-t}$ (hr*ng/ml)	$AUC_{0-inf}$ (hr*ng/ml)	$V_{ss}$ (ml/kg)	$V_z$ (ml/kg)	CL (ml/hr/kg)	$MRT_{0-inf}$ (hrs)

差								
No. 1	6.85	8181	10808	17849	985	1107	112	8.80
No. 2	2.79	5590	10659	11974	561	672	167	3.36
No. 3	5.78	7282	12797	19002	760	878	105	7.22
Mean	5.14	7017	11421	16275	769	885	128	6.46
SD	2.10	1316	1194	3770	212	218	34	2.80

表 7

【0501】 亦口服含有 1% 甲基纖維素劑型之化合物 II-82 (表 2)，其濃度為 20 mg/kg。表 8 列出範例的藥物動力學數據。

裸鼠 編號 標準 差	C <sub>max</sub> (ng/ ml)	T <sub>m</sub> ax (hr )	T <sub>1/2</sub> (hr )	AUC <sub>0-t</sub> (ng/ml hr)	AUC <sub>0-i</sub> nf (ng/ml hr)	Vz (ml/k g)	CL (ml/hr/k g)	MRT <sub>0-inf</sub> (hrs)
No. 1	2870	4.0 0	4.5 3	18576	28893	1175	180	7.71
No. 2	3770	4.0 0	2.9 4	22384	28922	763	180	5.76
No. 3	4690	4.0 0	5.7 6	28408	52324	825	99	9.72
Mean	3777	4.0 0	4.4 1	23123	36713	921	153	7.73
SD	910	0.0 0	1.4 1	4957	13519	222	46	1.98

表 8

【0502】 相似地，藥物動力學數據得自，經由相同途徑投予或有相同製劑的化合物 II-42 以及 II-95 (Hec1001; 101001) (表 2)。以下列出經由靜脈注射 (表 9) 及口服 (表 10) 化合物 II-42 的範例結果。

裸鼠 編號 標準 差	$T_{1/2}$ (hr)	$C_0$ (ng/ml)	$AUC_{0-t}$ (ng/ml hr)	$AUC_{0-i}$ <sup>nf</sup> (ng/ml hr)	$V_z$ (ml/kg)	CL (ml/hr/ kg)	MR T (hrs)
No. 1	1.40	11495	11628	11770	344	170	1.30
No. 2	0.99	11344	10782	10823	265	185	1.20
No. 3	2.16	11625	10467	10730	582	186	1.28
Mean	1.52	11488	10959	11108	397	180	1.26
SD	0.59	141	600	575	165	9	0.05

表 9

裸鼠 編號 標準 差	$C_{max}$ (ng/ ml)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-t}$ (ng/ml hr)	$AUC_{0-i}$ <sup>nf</sup> (ng/ml hr)	$V_{ss}$ (ml/kg)	CL (ml/hr/ kg)	MRT (hrs)
No. 1	6880	1.5	3.28	24858	24926	781.0	165.3	3.46
No. 2	4720	1	3.30	21467	21547	909.7	191.2	3.78
No. 3	5730	1.5	2.97	22030	22051	800.7	186.8	2.83
Mean	5777	1.33	3.18	22785	22841	830.5	181.1	3.36
SD	1081	0.29	0.18	1817	1823	69.3	13.9	0.48

表 10

【0503】 以下列出由靜脈注射(表 11)及口服(表 12)化合物 II-95 (Hec1001 ; 101001)(表 2)的範例結果。

裸鼠 編號 標準 差	$T_{1/2}$ (hr)	$C_0$ (ng/ml)	$AUC_{0-t}$ (ng/ml hr)	$AUC_{0-i}$ <sup>nf</sup> (ng/ml hr)	$V_z$ (ml/k g)	CL (ml/hr/ kg)	MR T (hrs)
No. 1	9.46	2519	7683	15275	1601	1788	131
No. 2	4.71	3144	7735	10570	1131	1286	189
No. 3	7.90	5356	10881	18516	1043	1231	108
Mean	7.36	3673	8767	14787	1258	1435	143
SD	2.42	1491	1832	3996	300	307	42

表 11

裸鼠 編號 標準 差	$C_{max}$ (ng/ ml)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-t}$ (ng/ml hr)	$AUC_{0-i}$ <sup>nf</sup> (ng/ml hr)	$V_{ss}$ (ml/k g)	CL (ml/hr/ kg)	MRT (hrs)
No. 1	639	4.00	9.96	4041	11056	3225	224	4.40
No. 2	1380	4.00	12.8 6	9183	29968	1536	83	4.38
No. 3	1200	1.00	9.75	5774	13863	2517	179	3.92
Mean	1073	3.00	10.8 6	6333	18296	2426	162	4.24
SD	386	1.73	1.74	2616	10206	848	72	0.27

表 12

【0504】 選定之化合物的修飾後藥物動力學：發明人思考或許可藉由在選定化合物上接上離子形成錯合物以修飾及/或增進其藥物動力性質。製備化合物 110095 (表 1 中化合物 27) 之氯化氫、甲苯磺酸鹽以及甲磺酸鹽，其鹽類構造呈現在表 13 中，如下。

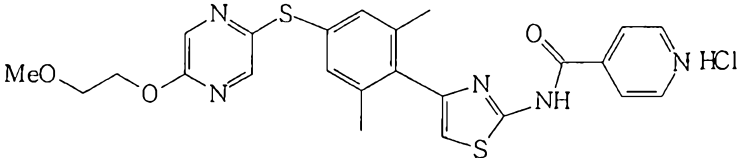
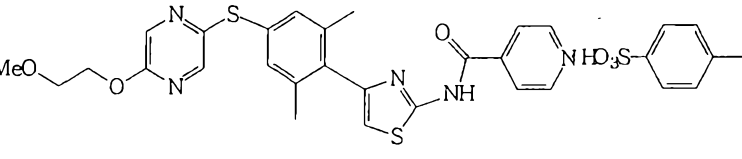
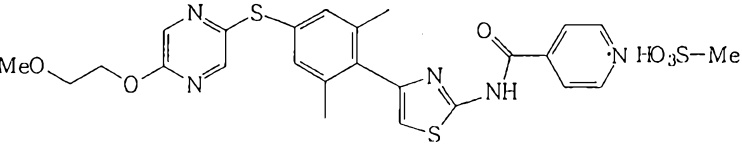
Compound	Structures	MW
110095-HCl-1007		530.06
110095-03-03		665.80
110095-02-02		589.71

表 13

【0505】 以口服或靜脈注射方式給予 110095-HCl-1007、110095-03-03 及 110095-02-02 (表 13) 化合物，並依照下面流程觀察藥物動力學特性。口服(PO; oral)及靜脈注射(IV; intravenous)劑型的劑量皆備製於生理食鹽水(saline)中，其中含有 2% 介面活性劑(Tween 80)以及 10% DMSO。而其濃度係根據其游離鹽基(freebase)及鹽類之分子量而調整。

【0506】 口服試驗：三種測試中化合物以 10 毫克/公斤之單一劑量口服給予 21 隻健康雄性 CD-1 老鼠(體重介於 18~27 公克)。體積劑量為 10 毫升/公斤。開始服藥前約 16 小時將開始空腹直到服藥後 4 小時。在試驗期間，老鼠可飲用水。

【0507】 靜脈注射試驗：三種測試中化合物以 1 毫克/公斤之單一劑量口服給予 21 隻健康雄性 CD-1 老鼠(體重介於 18~27 公克)。體積劑量為 5 毫升/公斤。在試驗期間，老鼠可攝食並飲用水。

【0508】 在每一時間點(口服試驗中服藥後 0.5、1、1.5、2、4、6 及 24 小時以及靜脈注射試驗中服藥後 0.083、0.5、1、2、4、6 及 24 小時)三隻老鼠採取心臟穿刺並將血液(大約 1 毫升)收集至 K3EDTA 採血管中。立即將血液樣本在 4°C 環境中以 3000 rpm 轉速離心 10 分鐘。其後，轉移血漿樣本並在分析前將樣本存放在 -20 °C 環境中。口服 10 毫克/公斤之單一劑量測試樣本亦或靜脈注射 1 毫克/公斤單一劑量測試樣本

之老鼠皆無發生不良事件。以正離子多重反應監測模式操作液相層析串聯質譜 (LC MS/MS) 測得 110095 的血漿濃度。所有劑量皆以此自由基濃度 (110095) 標準化。表 14 及表 15 呈現本次結果。每個時間點 (n = 3) 血漿濃度中位數以非室模式計算出藥物動力學參數。以 WinNonlin 軟體 (version 5.3, Pharsight, Sunnyvale CA 94086 USA) 計算出藥物動力學參數 (C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>、AUC 等等)，表 16 呈現該結果以及絕對性生物利用度結果。表 14 列出口服單一劑量之 110095-HCl-1007、110095-03-03、110095-02-02 (表 13) 之 CD-1 老鼠血漿中 110095 濃度中位數 (ng/mL)，其中，給予老鼠之劑量單位為 10 毫克/公斤。表 15 列出靜脈注射單一劑量之 110095-HCl-1007、110095-03-03、110095-02-02 之 CD-1 老鼠血漿中 110095 濃度中位數 (ng/mL)，其中，給予老鼠之劑量單位為 1 毫克/公斤。表 16 列出施用 110095-HCl-1007、110095-03-03、110095-02-02 之 CD-1 老鼠之藥物動力學參數以及絕對性生物利用度結果。預期之外地，與其他兩種化合物比較，甲苯磺酸鹽提供最佳曲線下面積伴隨理想吸收分率 (F%)。

口服	時間 (小時)						
化合物	0.5	1	1.5	2	4	6	24
110095-HCl-1007	1801	4063	3660	3563	2173	1137	14.8
110095-03-03	3117	4013	3797	3887	2210	1590	16.9
110095-02-02	2870	3740	4167	3833	1074	1080	21.2

表 14

靜脈注射	時間 (小時)						
化合物	0.083	0.5	1	2	4	6	24
110095-HCl-1007	870	684	549	422	202	93.2	3.68
110095-03-03	1100	624	643	568	307	139	2.87
110095-02-02	1348	772	659	365	182	175	8.65

表 15

途徑	藥物動力學參數	化合物		
		110095-HCl-1007	110095-03-03	110095-02-02
靜脈注射	dose (mg/kg)	1.00	1.00	1.00
	$t_{1/2}$ (h)	3.61	2.96	4.38
	MRT(h)	3.30	3.46	3.92
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	2983	3976	3987
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	3002	3988	4043
口服	dose (mg/kg)	10.0	10.0	10.0
	T <sub>max</sub>	1.00	1.00	1.50
	C <sub>max</sub>	4063	4013	4167
	$t_{1/2}$ (h)	2.81	2.81	3.38
	MRT(h)	4.11	4.29	4.00
	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	25065	30794	23319
	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	25125	30863	23424
F% <sup>a</sup>	84.0	77.4	58.5	

$$\% F = \frac{AUC_{po} \times Dose_{iv}}{AUC_{iv} \times Dose_{po}} \times 100$$

表 16

【0509】 選用之化合物之細胞穿透力：以 Caco-2 細胞株測試選用之化合物之細胞穿透力。圖 9 顯示 110095 化合物("95", 表 1 中化合物 27) 以及 110091 ("91", 表 1 中化合物 22) 對 Caco-2 有雙向適度穿透力，並且無顯著主動流出傾向。Caco-2 細胞株 (HTB-37TM 型號) 由美國典型培養物保存中心 (ATCC) 購買。細胞以 T-75 細胞培養瓶置於 37°C、5% CO<sub>2</sub>、相對溼度 95% 的細胞培養箱組中培養。在種植細胞前，讓細胞生長達到 80%~90% 覆蓋度。其後，將 Caco-2 細胞以 1.25 x 10<sup>4</sup> cells/mL 密



度種植在 12 孔 Caco-2 細胞盤之過濾膜上。以 Dulbecco's modified Eagle's medium 培養基加入 10 % 胎牛血清、100U/mL 盤尼西林以及 100  $\mu$ g/mL 鏈黴素培養細胞。培養基將每兩天更換一次，細胞生長環境維持在 37 °C、相對溼度 95% 以及 5 % CO<sub>2</sub> 中。以單層培養 21 天並且細胞代數介於 58 至 78 間將用來進行穿透力試驗。Rhodamine 123 被選為活體外 Caco-2 細胞測試的典型基質。

【0510】 爲了控制單層種植細胞的整體品質，因此執行 Lucifer yellow 輸送實驗以評估單層整體性。針對濾膜的品質控制，在執行輸送實驗之前以及之後，皆測量上皮跨膜電抗阻值，當生理及型態發展良好之單層 Caco-2 細胞之上皮跨膜電抗阻值大於 400  $\Omega$  cm<sup>2</sup> 時，將用來使用於試驗中。

【0511】 以 10  $\mu$ M 測試物及參考控制組化合物 (Rhodamine 123) 加入至 Transwell 培養盤組中頂部腔室亦或底側邊腔室。頂部及底側邊腔室的容積分別設定爲 0.4 以及 0.6 mL。當在 37 °C 環境中培養兩小時後，樣本將從頂部以及底側邊腔室收集。Lucifer Yellow 以及 Rhodamin 123 將利用 Fusion™ (Packard Bioscience Company) 測定。激發及釋放出來的波長分別爲 490 nm 以及 530 nm。樣本中 TAI-1 利用液相層析串聯質譜 (LC MS/MS) 測量出濃度。

【0512】 選定之化合物與 hERG 間的結合力：評估選定之化合物與 hERG 間之交互作用。圖 10 顯示化合物 110095 (表 1 中化合物 27)、110093 (表 1 中化合物 25) 以及 110091 (表 1 中化合物 22) 與 hERG 間結合力的半抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) 爲大於 10~100  $\mu$ M。在這裡，根據經過些微修改之標準流程，進行 [<sup>3</sup>H]Astemizole 競爭性結合分析，以決定各化合物取代 hERG 鉀離子通道已知的放射性配位子 [<sup>3</sup>H]Astemizole 的能力。簡而言之，在 27 °C 下 60 分鐘進行此分析，其結合緩衝液共 200  $\mu$ l (50 mM HEPES 緩衝溶液加入 pH 7.4、60 mM 氯化鉀溶液以及 0.1% 牛血清蛋白) 並且含有 1.5 nM [<sup>3</sup>H]Astemizole、3  $\mu$ g/well hERG 膜蛋白 (PerkinElmer) 以及 TAI-1 (最終濃度 1% DMSO)。當加入 10  $\mu$ M astemizole 會發生非特定結合 (NSB)。TAI-1 的半抑制濃度分析，將重複三次以十倍系列稀釋得到 8 個濃度點進行分析。在先前浸泡在聚乙烯亞胺、緩衝液沖洗之

UniFilter-96, GF/C (Perkin Elmer) 濾盤上, 使用真空歧管 (Porvair Sciences) 裝置將結合反應終止。接收到的放射標記訊號將以 TopCount NXT (Perkin Elmer) 偵測。而數據將以非線性曲線擬合軟體進行分析 (PRISM, Graphpad) 並且亦計算出半抑制濃度 (定義為 50 % 的 [3H]-astemizole 結合力被抑制)。所有數據皆取自兩個獨立試驗中。式一的化合物可用於製備治療腫瘤性疾病的用途。

【0513】 以上所述僅為舉例性, 而非為限制性者。任何未脫離本發明之精神與範疇, 而對其進行之等效修改或變更, 均應包含於後附之申請專利範圍中。

【符號說明】

【0514】

無

I640519

## 發明摘要

※ 申請案號：101144601

※ 申請日：101.11.28

※ IPC 分類：

C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】 HEC1 活性調控因子及其調節方法

MODULATORS OF HEC1 ACTIVITY AND METHODS  
THEREFOR

## 【中文】

本發明提供調節 Hec1/Nek2 之交互作用的各種化合物、組合物及方法，其中，本發明之化合物可阻斷 Hec1/Nek2 之交互作用因此可以適用於腫瘤性疾病之化療藥劑。

## 【英文】

Compounds, compositions, and methods for modulation of Hec1/Nek2 interaction are provided. Compounds of the invention disrupt Hec1/Nek2 interaction, and may therefore be useful as chemotherapeutic agents for neoplastic disease.

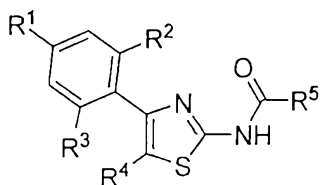
【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 5。

【本代表圖之符號簡單說明】：

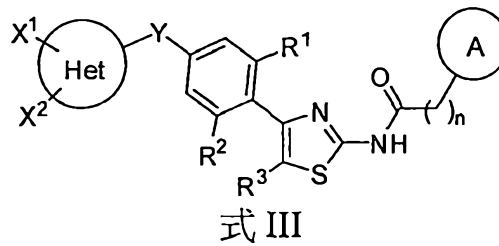
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



## 申請專利範圍

1、一種具有如式 III 結構之化合物，




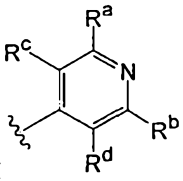
Y 係為氧、硫、一氧化硫或二氧化硫；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 係各自獨立為氫、烷基、烷氧基或鹵素；以及

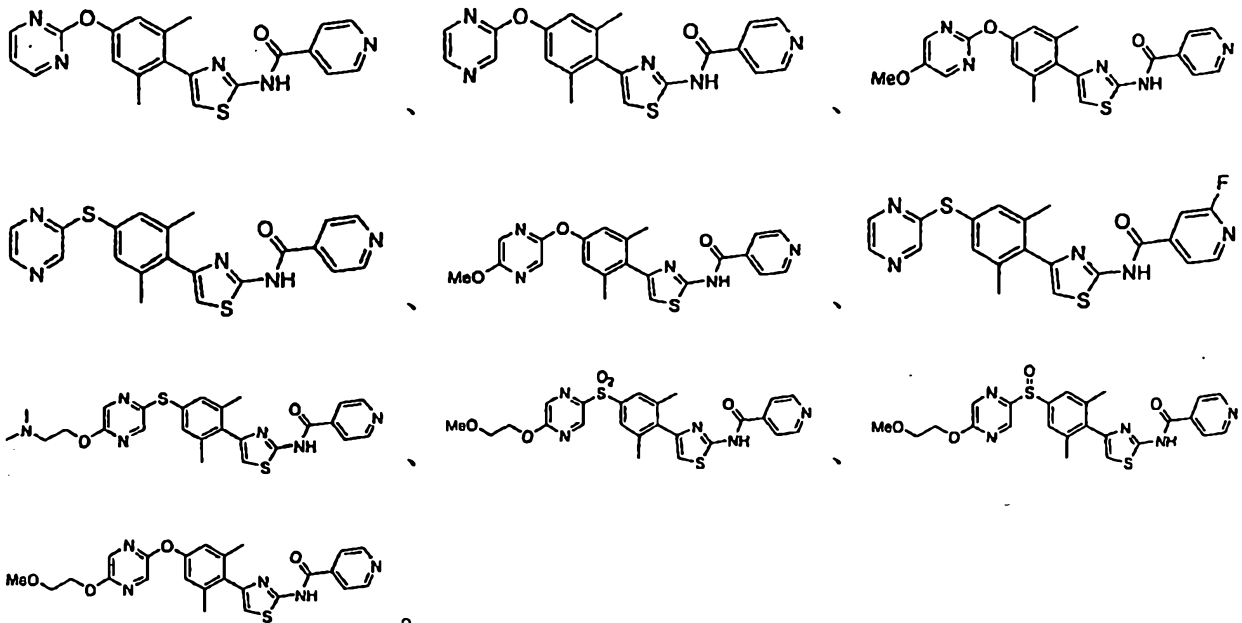
n 係為 0；

其中  是經取代基取代或未經取代的 、或 ；

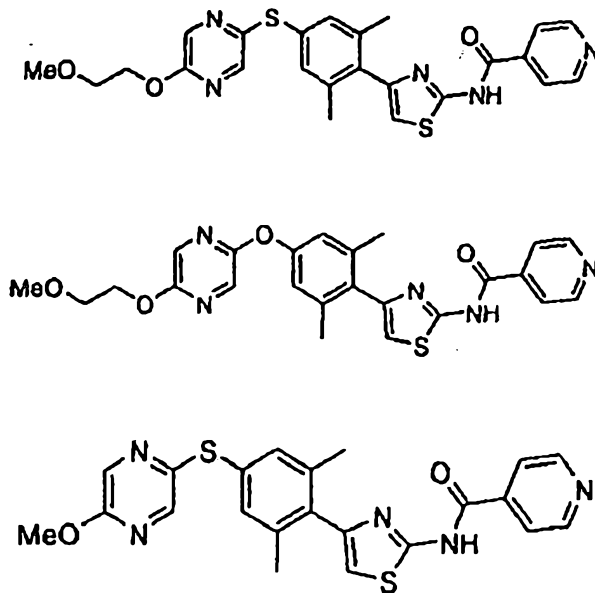
X<sup>1</sup> 及 X<sup>2</sup> 各自獨立為氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、鹵素、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、環烯基、或雜環烯基；以及

 是 ，其中 R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 及 R<sub>d</sub> 係各自獨立為氫或鹵素。

2、如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有選自以下化合物所組成之群組之結構：



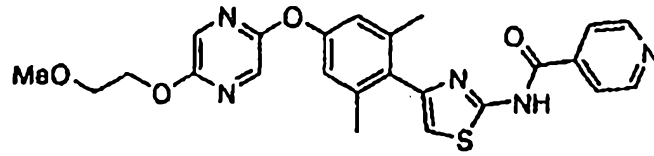
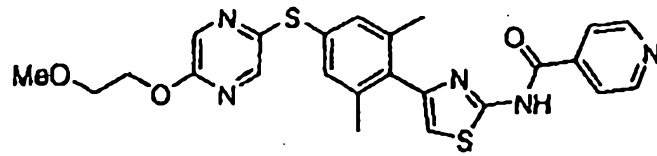
3、如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有選自以下化合物所組成之群組之結構：



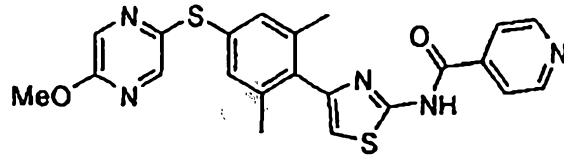
4、一種醫藥可接受之鹽類，其為如申請專利範圍第 1 項、第 2 項或第 3 項所述之化合物與一離子結合所形成之鹽類。

5、一種醫藥組合物，其包含一醫藥可接受之載體；及一有效濃度之如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係為選擇性地以一醫藥可接受之鹽的形式存在；當前述組合物施用於哺乳類中，其可阻斷哺乳類中 Hec1/Nek2 的結合。

- 6、如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其進一步包含一可干擾微管（microtubule）形成或降解的藥物。
- 7、如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中前述化合物係為申請專利範圍第 3 項之化合物。
- 8、如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其係製成如口服藥物劑型或注射藥物劑型。
- 9、一種醫藥組合物之用途，其係用以製備阻斷 Hec1/Nek2 交互作用的藥物，其中，該醫藥組合物包含一申請專利範圍第 1 項之化合物，且前述化合物與一 Hec1/Nek2 複合物連接，其中前述化合物係為有效阻斷 Hec1/Nek2 結合之劑量。
- 10、如申請專利範圍第 9 項所述之用途，其中前述化合物與 Hec1/Nek2 複合物之連接係於一哺乳類活體內進行，且其中該化合物係以口服、局部給藥或非經消化道給藥。
- 11、如申請專利範圍第 9 項所述之用途，其中該醫藥組合物進一步包含一助劑，該助劑可干擾微管（microtubule）的形成或降解。
- 12、一種醫藥組合物的用途，其係用以製備治療一患有腫瘤性疾病之哺乳類之藥物，其中，該醫藥組合物包含：一申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物係為阻斷 Hec1/Nek2 結合或阻斷 Nek2/Hec1 複合物之有效劑量。
- 13、如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中係以注射或口服施打該醫藥組合物。
- 14、如申請專利範圍第 12 項所述之用途，其中該醫藥組合物進一步包含：一第二抗腫瘤藥化合物。
- 15、一種增進一化合物之藥物動力學參數之方法，該化合物具有選自下列群組之結構：



及



並包含一形成含有該化合物之對甲苯磺酸鹽的步驟；  
其中該藥物動力學參數為 AUC。

- 16、一種醫藥組合物，其包含一載體；以及一化合物的對甲苯磺酸鹽，該化合物係具有選自下列群組之結構：

