

發明專利說明書

200530236

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94104908

※申請日期：94年02月18日

※IPC分類：C01D 471/04, 487/04,

209/04, 417/12, 235/24,

413/12, 403/12,

A61K 31/437, 31/404,

31/427, 31/4184, 31/5377,

31/496, 31/4245,

A61D 35/00, 17/06, 9/10,

29/00, 3/10

一、發明名稱：

(中) 雜芳基二苯脲

(英) Heteroaryl phenylurea

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 中外製藥股份有限公司

(英) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

代表人：(中) 1. 永山治

(英)

地址：(中) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號

(英) 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓名：(中) 及川信宏

(英) OIKAWA, NOBUHIRO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 水口榮作

(英) MIZUGUCHI, EISAKU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 森上賢治

(英) MORIKAMI, KENJI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 新間信夫

(英) SHIMMA, NOBUO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 石井暢也
(英) ISHII, NOBUYA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓名：(中) 塚口敏之
(英) TSUKAGUCHI, TOSHIYUKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓名：(中) 小澤佐和子
(英) OZAWA, SAWAKO
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2004/02/23 ; 2004-047037 有主張優先權
2. 日本 ; 2004/08/27 ; 2004-248856 有主張優先權

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 石井暢也
(英) ISHII, NOBUYA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓名：(中) 塚口敏之
(英) TSUKAGUCHI, TOSHIYUKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓名：(中) 小澤佐和子
(英) OZAWA, SAWAKO
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2004/02/23 ; 2004-047037 有主張優先權
2. 日本 ; 2004/08/27 ; 2004-248856 有主張優先權

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎之雜芳基苯基脲衍生物，其製藥學上可接受性鹽，衍生物之合成中間體及含衍生物或其製藥學上可接受性鹽之製藥學組成物。

【先前技術】

本發明尤其關於有用以作為 Raf 抑制劑及血管生成抑制劑之化合物。上述化合物乃有用以治療生長疾病，例如癌症，牛皮癬或動脈粥狀硬化且亦有用以治療慢性類風濕性關節炎及糖尿病。

Ras 信號轉導路徑對各種不同之細胞外信號，例如生長因子，細胞激肽及細胞外基質(ECM)經由細胞表面受體而有所反應，故而在細胞增殖，分化及轉變中扮演重要角色。

Ras 蛋白於正常細胞中之活化作用係藉由細胞外信號諸如生長因子與細胞表面受體之交互作用而開始，而後將活化之 Ras 蛋白與 Raf(一種絲胺酸-蘇胺酸蛋白激酶)交互作用以將 Raf 活化(參見非專利文件 1 及非專利文件 2)。Raf 已知有三種型式之同功型，亦即 68Kd 之 A-Raf，95 Kd 之 B-Raf，及 74 Kd 之 Raf-1(c-Raf)，每一者在與 Ras 蛋白之交互作用方面，活化基質 MEK 之能力方面，及於器官中之表現及分佈方面有所差異，而使用基因剔除鼠進行之研究顯示 A-Raf，B-Raf，及 Raf-1 這三種均為生存所

(2)

必要。活化之 Raf 繼而藉由磷酸化作用而將基質 MEK 活化，活化之 MEK 再將 ERK1 及 ERK2 (MAPK) 活化，活化之 ERK 最後將細胞核及細胞質內之各種不同之基質諸如轉錄因子活化而導致細胞因應於細胞外信號而產生改變。這些細胞之變化包括正常細胞之增殖會受到適當之調整，但在人類癌症細胞中，有約 20 % 之 Ras 蛋白一直突變成活化狀態 (GTP 複合物)，結果可知，對 Raf/MEK/ERK 串級系統之生長信號持續存在而在癌症細胞之生長中扮演重要角色 ((參見非專利文件 3)。此外，最近之研究報告指出有 66 % 黑色素瘤，15 % 結腸癌及 14 % 肝癌中證實有 B-raf 之突變，且 Raf/MEK/ERK 串級系統呈現活化狀態 (參見非專利文件 4)。

Ras 蛋白除了上述於 Raf/MEK/ERK 串級系統中作為直接下游效應器外，Raf 激酶亦已知可藉由各種不同之機轉而在細胞凋亡之控制中扮演關鍵角色 (參見非專利文件 5)。

因此，藉由抑制作為標的之 Raf 激酶以阻斷在癌症細胞之增殖中扮演重要角色之 Ras 信號轉導路徑之技術可視為有效。實際上，已有報告指出，以反義 RNA 來抑制 Raf 之表現，則各種不同之人類癌症細胞之生長可於試管內及活體內受到抑制 (參見非專利文件 6)。

腫瘤細胞讓氧及營養物進入以供於周遭環境中之活存及生長所需。固態腫瘤中，這些物質乃藉由簡單的擴散作用供應直至固態腫瘤達到某個大小尺寸為止。然而，當固

(3)

態腫瘤長到距離最近之血管 1 至 2 毫米或更長之部位時，此部位形成缺氧區，此處之氧濃度低，營養物貧乏且 pH 低。爲了對抗這些壓力，腫瘤細胞乃藉由各種血管生成因子以刺激新的血管由鄰近的血管內皮細胞中形成。所開始之血管生成作用乃被視爲是固態腫瘤之生長中所必需。有一些報告提出 VEGF(血管內皮生長因子)(一種對血管內皮細胞具特異性之生長因子)與癌症間之關聯，且以 VEGF 或其受體之酪胺酸激酶活性爲標的之藥物已於最近發展出(參見非專利文件 7 及非專利文件 8)。迄今已知 VEGF(血管內皮生長因子)乃結合至 VEGFR-1 (flt-1)，VEGFR-2 (KDR)及 VEGFR-3 (flt-4)這三種型式之受體酪胺酸激酶上，且既然 KDR 進行強烈配位體-依賴性自磷酸化作用，故 KDR 被視爲是 VEGF-依賴性生物學反應包括血管生成所必需。

另一方面，除了 VEGF(血管內皮生長因子)外，亦已知有一些因子參與血管生成，故強烈期望發展出在血管生成中扮演關鍵角色尤其作用在血管內皮細胞上以抑制其生長及功能之生長因子抑制劑以作爲供血管生成疾病諸如癌症用之醫療劑。

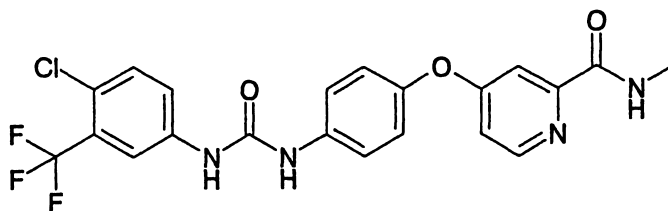
有關兩種癌症治療標的，亦即 Raf 與血管生成間之關聯方面，最近已有一份有趣的報告。B-Raf 與 Raf-1 之活化作用不僅依賴 Ras 蛋白，亦依賴生長因子信號。鹼性纖維母細胞生長因子(b-FGF)經由 PAK-1 (p21-活化性蛋白激酶-1)藉將絲胺酸 338 及 339 不依賴 MEK-1 地進行磷酸

(4)

化作用以將 Raf-1 活化而保護內皮細胞免於細胞凋亡。 VEGF 信號則經由 Src 激酶藉將酪胺酸 340 及 341 依賴 MEK-1 地進行磷酸化作用以將 Raf-1 活化而保護內皮細胞。由這些報告明顯可知 Raf 不僅在癌症細胞之生長中，亦在內皮細胞對血管生成之活存控制中扮演關鍵角色。

另外，血管生成為胎兒時期胚胎形成，成年人傷口癒合，成年女性月經期等所必要之生理學現象，但報告指出成年人之血管生成之異常乃與牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病有關(參見非專利文件 10 及非專利文件 11)，而血管生成之抑制作用則有用以治療這些血管生成異常之疾病。

迄今，已有一些脲化合物能藉由抑制任何與血管生成有關之 Raf 及激酶而顯現抗癌作用(參見專利文件 1 至 13)。然而，這些化合物因為苯基脲骨架所致之高疏水性及高結晶性而有水溶性方面之問題。尤其如果為口服用藥，不良之水溶性將導致在臨床發展方面之嚴重問題諸如不佳之生物可利用性，因病患之個別 PK 差異所致之不安定功效或累積趨勢(參見非專利文件 11 及非專利文件 13)。例如，報告指出，下列化合物 Bay 43-9006(專利文件，實例 41)：



(5)

為 Raf-1 及 B-RAF 抑制劑且亦為與血管生成及癌症之進展有關之激酶包括 KDR, VEGFR-3, Flt-3, c-KIT 及 PDGFR- β 之抑制劑。然而, 化合物之第 I 相臨床研究結果已報告出(參見非專利文件 15)且化合物被指出因為高親脂性及低水溶性而有高度病患間 PK 變化性及多重投藥後之累積趨勢等問題。

專利文件 1: International Publication No.98/52559

Pamphlet

專利文件 2: International Publication No.99/32106

Pamphlet

專利文件 3: International Publication No.99/32436

Pamphlet

專利文件 4: International Publication No.99/32455

Pamphlet

專利文件 5: International Publication No.00/42012

Pamphlet

專利文件 6: International Publication No.02/62763

Pamphlet

專利文件 7: International Publication No.02/85857

Pamphlet

專利文件 8: International Publication No.03/47579

Pamphlet

專利文件 9: International Publication No.03/68223

Pamphlet

專利文件 10: International Publication No.03/40228

Pamphlet

專利文件 11: International Publication No.03/40229

(6)

Pamphlet

專利文件 12: International Publication No.03/68746

Pamphlet

專利文件 13: International Publication No.03/80064

Pamphlet

非專利文件 1: Trends Biochem. Sci., Vol.19, 474-480, 1994

非專利文件 2: Science, Vol.264, 1463-1467, 1994

非專利文件 3: Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol.29, 165-174, 1994

非專利文件 4: Nature, Vol.417, 949, 2002

非專利文件 5: Biochemical Pharmacology, Vol.66, 1341-1345, 2003

非專利文件 6: Nature, Vol.349, 426-429, 1991

非專利文件 7: J. Clinical Oncology, Vol.21, 60-65, 2003

非專利文件 8: Expert Opinion Investigational Drugs, Vol.12, 51-64, 2003,

非專利文件 9: Science, Vol.301, 94-96, 2003

非專利文件 10: New England Journal of Medicine, Vol.333(26), 1757-63, 1995

非專利文件 11: Angiogenesis, Vol.5(4), 237-256, 2002

非專利文件 12: Pharmazeutische Industrie, Vol.64(8), 800-807, 2002

非專利文件 13: Pharmazeutische Industrie Vol.64(9), 985-991, 2002

非專利文件 14: AACR-NCI-EORTC International

(7)

Conference on Molecular Targets and
Cancer Therapeutics, Proceedings,
p.69, No.A78

非專利文件 15: American Society of Clinical
Oncology, Annual Meeting (May 18 to
May 21, 2002) Abstracts, Nos. 121,
1816, 1916, 2002.

【發明內容】

藉由本發明所解決之問題

本發明之目的為提供具有高 Raf 抑制活性及血管生成抑制活性且有用以作為供病態血管生成之疾病，例如癌症及癌症轉移用之有效預防劑及醫療劑之化合物，本發明亦提供其製法，供其製備用之中間體及含這些化合物之製藥學組成物。

解決問題之方法

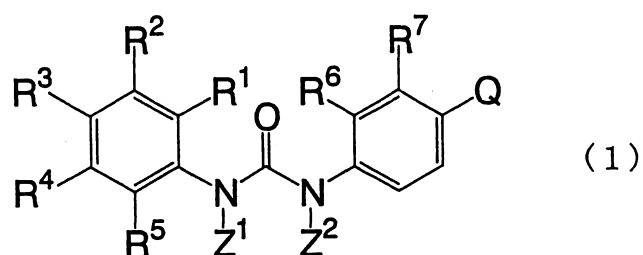
本發明者努力研究之結果發展出具有優良 Raf 及血管生成抑制效應之雜芳基苯基脲衍生物，此具有特定結構之衍生物經發現不僅顯現雙重抑制作用亦具有優越之水溶性並顯現高度且安定之口服生物可利用性且有用以作為具有優良安全性以供增殖疾病用之預防劑或醫療劑，因而完成本發明。

與專利文件 5(international Publication No. 00/42012 Pamphlet)中所揭示的 BAY 43-9006 相比之下，本發明化合物具有優良之水溶性。因此，本發明化合物預期在 PK

(8)

參數諸如 C_{max} ，AUC 值及半生期方面具有較低之病患間變化性，且當經口投服時具有優良且安定之口服吸收力。此外，在動物模型中，本發明化合物在顯現與 BAY 43-9006 相同療效之劑量之下，較不會使體重減輕，因此有用以作為較安全之醫療劑或預防劑(尤其是醫療劑)。

意即，根據本發明之一觀點，其提供式(1)所代表之化合物：



其中

R^1 ， R^2 及 R^5 各自擇自氫原子，鹵素原子，可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團及可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團；

R^3 及 R^4 各自擇自氫原子，鹵素原子，可經一或更多羥基團或鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團，可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團及 $-T-(CH_2)_k-V$ ；

其中

T 為氧原子或一單鍵；k 為擇自 0 至 4 之整數；且

V 為可經一或更多 Y^3 取代之 5-或 6-節雜環基團， $-NRaRb$ ， $-CONRaRb$ ， $-OC(=O)NRaRb$ ， $-SO_2NRaRb$ ， $-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'$ ， $-N(-Ra)C(=O)ORd$ ， $-C(=O)ORd$ ， $-S(=O)_m-Rd$ ， $-O-Rd$ ， $-OC(=O)Rc$ ， $-N(-Ra)C(=O)Rc$ ， $-N(-$

(9)

$R_a)SO_2R_c$, $-C(=NR_a)NR_a'R_b'$, $-C(=NOR_a)R_c$ 或 $-C(=O)R_c$

;

R^6 及 R^7 各自擇自氫原子及鹵素原子；

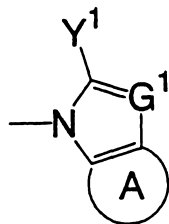
Z^1 及 Z^2 各自擇自氫原子，羥基團及 $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$ ；

其中

R^{11} 為氫原子或 C_1-C_6 烷基團；且

R^{12} 為吡咯啉基團，哌啉基團，嗎啉基團，哌嗪基團，胺基 C_1-C_6 烷基團，單-或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基團，胺基 C_1-C_6 烷胺基團或單-或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷胺基團；

Q 為下式基團：



其中

G^1 為 $C-Y^2$ 或 N ；

A 環為苯環或 5-至 6-節不飽和雜環；雜環中所存在之氮原子可為 N -氧化物；且 A 環可經一至三個相同或互異之 W 取代基所取代；

Y^1 及 Y^2 各自擇自氫原子，鹵素原子， C_1-C_6 烷基團， C_2-C_6 烯基團， C_1-C_6 烷氧基團，單-或二羥基 C_1-C_6 烷基團， C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷氧基團，胺基 C_1-C_6 烷氧基團，(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷氧基團，二(C_1-C_6 烷基)胺基

(10)

C_1-C_6 烷氧基團， C_1-C_6 烷氧基， C_1-C_6 烷基團，胺基， C_1-C_6 烷基團， (C_1-C_6) 烷基胺基， C_1-C_6 烷基團，二 (C_1-C_6) 烷基胺基， C_1-C_6 烷基團，胺基團， (C_1-C_6) 烷基胺基團及二 (C_1-C_6) 烷基胺基團；

W 為鹵素原子，硝基團，氰基團，羥基團， $-NRaRb$ ， $-N=C(-Rc)NRaRb$ ， $-CONRaRb$ ， $-OC(=O)NRaRb$ ， $-SO_2NRaRb$ ， $-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'$ ， $-N(-Ra)C(=O)ORd$ ， $-N[C(=O)ORd][C(=O)ORd']$ ， $-C(=O)ORd$ ， $-S(=O)_m-Rd$ ， $-O-Rd$ ， $-OC(=O)Rc$ ， $-N(-Ra)C(=O)Rc$ ， $-N[C(=O)Rc][C(=O)Rc']$ ， $-N(-Ra)SO_2Rc$ ， $-N(SO_2Rc)(SO_2Rc')$ ， $-C(=NORd)NRa'Rb'$ ， $-C(=NRa)NRa'Rb'$ ， $-C(=NORa)Rc$ ， $-C(=O)Rc$ ，可經一或更多 Y^3 取代之 C_1-C_6 烷基團，可經一或更多 Y^3 取代之 C_2-C_7 烯基團，可經一或更多 Y^3 取代之 C_2-C_7 炔基團，可經一或更多 Y^3 取代之芳基團或可經一或更多 Y^3 取代之雜芳基團；

Ra ， Ra' ， Rb ， Rb' ， Rc ， Rc' ， Rd 及 Rd' 各自擇自氫原子， C_1-C_{10} 烷基團， C_3-C_8 環烷基團， C_2-C_8 烯基團， C_2-C_8 炔基團， $-[(C_1-C_6)$ 烷撐 $]-O]_n-(C_1-C_3)$ 烷基)，四氫吡喃基團，四氫呋喃基團，芳基團，雜芳基團，含氮之雜環基團(其中位於雜環基團上之氮原子可經 C_1-C_3 烷基團所取代)；或者

Ra 及 Rb ， Ra' 及 Rb' ， Ra 及 Rd ， Ra 及 Ra' ， Ra 及 Rc ， Rc 及 Rc' 或 Rd 及 Ra' 可在這兩個基團之各個鍵結位置上藉由閉環作用而形成飽和或不飽和 5-或 6-節雜環；

(11)

$R_a, R_{a'}, R_b, R_{b'}, R_c, R_{c'}, R_d$ 及 $R_{d'}$ 可各經一至三個相同或互異之擇自 Y^3 之取代基所取代；

m 為擇自 0 至 2 之整數；

n 為擇自 1 至 4 之整數；

Y^3 為鹵素， $-NR_xR_y$ ， $-C(=O)OR_z$ ， $-C(=O)R_z$ ， $-OR_z$ ， $-C(=O)NR_xR_y$ ， $-OC(=O)NR_xR_y$ ， $-SO_2NR_xR_y$ ， $-N(-R_x)C(=O)NR_x'R_y'$ ， $-N(-R_x)C(=O)OR_z$ ， $-S-R_z$ ， $-SO-R_z$ ， $-SO_2-R_z$ ， $-OC(=O)R_z$ ， $-NR_xC(=O)R_z$ ， $-C(=NOR_z)NR_x'R_y'$ ， $-C(=NR_x)NR_x'R_y'$ ， $-C(=NOR_x)R_z$ ， $-[O-(C_1-C_6 \text{ 烷撐})]_n-O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-N(-R_x)-(C_1-C_6 \text{ 烷撐})-O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-C(=O)R_z$ ， C_1-C_6 烷基團， C_2-C_8 烯基團， C_2-C_8 炔基團，芳基團或雜芳基團；

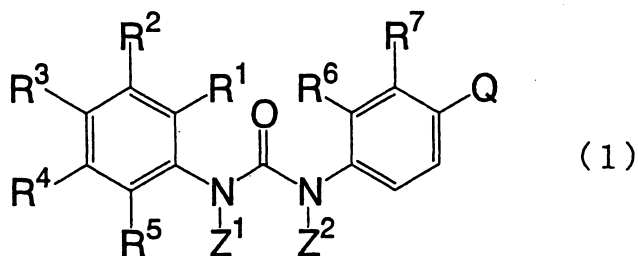
$R_x, R_{x'}, R_y, R_{y'}$ 及 R_z 各自擇自氫原子及 C_1-C_4 烷基團；

R_x 及 R_y ， R_x 及 $R_{x'}$ ， R_x 及 R_z 或 R_z 及 $R_{x'}$ 可在這兩個基團之各個鍵結位置上藉由閉環作用而形成飽和或不飽和 5-或 6-節雜環；

或其製藥學上可接受性鹽或其前藥。

根據本發明之另一觀點，其提供式(1)所代表之化合物

:



(12)

[其中

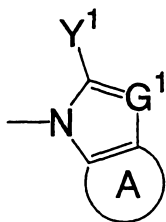
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 及 R^5 各自擇自氫原子, 鹵素原子, 可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團及可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團;

R^6 及 R^7 各自擇自氫原子及鹵素原子; Z^1 及 Z^2 各自擇自氫原子, 羥基團及 $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$;

(其中

R^{11} 為氫原子或 C_1-C_6 烷基團; 且 R^{12} 為吡咯啉基團, 哌啶基團, 嗎啉基團, 哌嗪基團, 胺基 C_1-C_6 烷基團, 單-或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基團, 胺基 C_1-C_6 烷胺基團或單-或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷胺基團);

Q 為下式基團:



(其中

 G^1 為 $C-Y^2$ 或 N ;

A 環為苯環或 5-至 6-節不飽和雜環; 雜環中所存在之氮原子可為 N -氧化物; 且 A 環可經一至三個相同或互異之 W 取代基所取代;

Y^1 及 Y^2 各自擇自氫原子, C_1-C_6 烷基團, C_1-C_6 烷氧基團, 羥基 C_1-C_6 烷基團, C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基團, 胺基 C_1-C_6 烷基團, (C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基團, 二(C_1-

(13)

C₆ 烷基)胺基 C₁-C₆ 烷基團，胺基團，(C₁-C₆ 烷基)胺基團及二(C₁-C₆ 烷基)胺基團；

W 為鹵素原子，硝基團，氰基團，羥基團，-NRaRb，-N=C(-Rc)NRaRb，-CONRaRb，-OC(=O)NRaRb，-SO₂NRaRb，-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'，-N(-Ra)C(=O)ORd，-N[C(=O)ORd][C(=O)ORd']，-C(=O)ORd，-S(=O)_m-Rd，-O-Rd，-OC(=O)Rc，-N(-Ra)C(=O)Rc，-N[C(=O)Rc][C(=O)Rc']，-N(-Ra)SO₂Rc，-N(SO₂Rc)(SO₂Rc')，-C(=NORd)NRa'Rb'，-C(=NRa)NRa'Rb'，-C(=NORa)Rc，-C(=O)Rc，可經 Y³ 取代之 C₁-C₆ 烷基團，可經 Y³ 取代之 C₂-C₇ 烯基團，可經 Y³ 取代之 C₂-C₇ 炔基團，可經 Y³ 取代之芳基團或可經 Y³ 取代之雜芳基團；

Ra，Ra'，Rb，Rb'，Rc，Rc'，Rd 及 Rd'各自擇自氫原子，C₁-C₁₀ 烷基團，C₃-C₈ 環烷基團，C₂-C₈ 烯基團，C₂-C₈ 炔基團，-[(C₁-C₆ 烷撐)-O]_n-(C₁-C₃ 烷基)，芳基團，雜芳基團，吡咯啉基團或哌啉基團(其中位於吡咯啉基團或哌啉基團上之氮原子可經 C₁-C₄ 烷基團所取代)；或者

Ra 及 Rb，Ra'及 Rb'，Ra 及 Rd，Ra 及 Ra'，Ra 及 Rc，Rc 及 Rc'或 Rd 及 Ra'可在這兩個基團之各個鍵結位置上藉由閉環作用而形成飽和或不飽和 5-或 6-節雜環；

Ra，Ra'，Rb，Rb'，Rc，Rc'，Rd 及 Rd'可各經一至三個相同或互異之擇自 Y³ 之取代基所取代；

m 為擇自 0 至 2 之整數；

n 為擇自 1 至 4 之整數；

(14)

Y^3 為鹵素， $-NR_xR_y$ ， $-C(=O)OR_z$ ， $-OR_z$ ， $-CONR_xR_y$ ， $-OC(=O)NR_xR_y$ ， $-SO_2NR_xR_y$ ， $-N(-R_x)C(=O)NR_x'R_y'$ ， $-N(-R_x)C(=O)OR_z$ ， $-S-R_z$ ， $-SO-R_z$ ， $-SO_2-R_z$ ， $-OC(=O)R_z$ ， $-NR_xC(=O)R_z$ ， $-C(=NOR_z)NR_x'R_y'$ ， $-C(=NR_x)NR_x'R_y'$ ， $-C(=NOR_x)R_z$ ， $-[O-(C_1-C_6 \text{ 烷撐})]_n-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ， $-N(-R_x)-(C_1-C_6 \text{ 烷撐})-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ， $-C(=O)R_z$ ， C_1-C_6 烷基團， C_2-C_8 烯基團， C_2-C_8 炔基團，芳基團或雜芳基團；

R_x ， R_x' ， R_y ， R_y' 及 R_z 各自擇自氫原子及 C_1-C_4 烷基團；

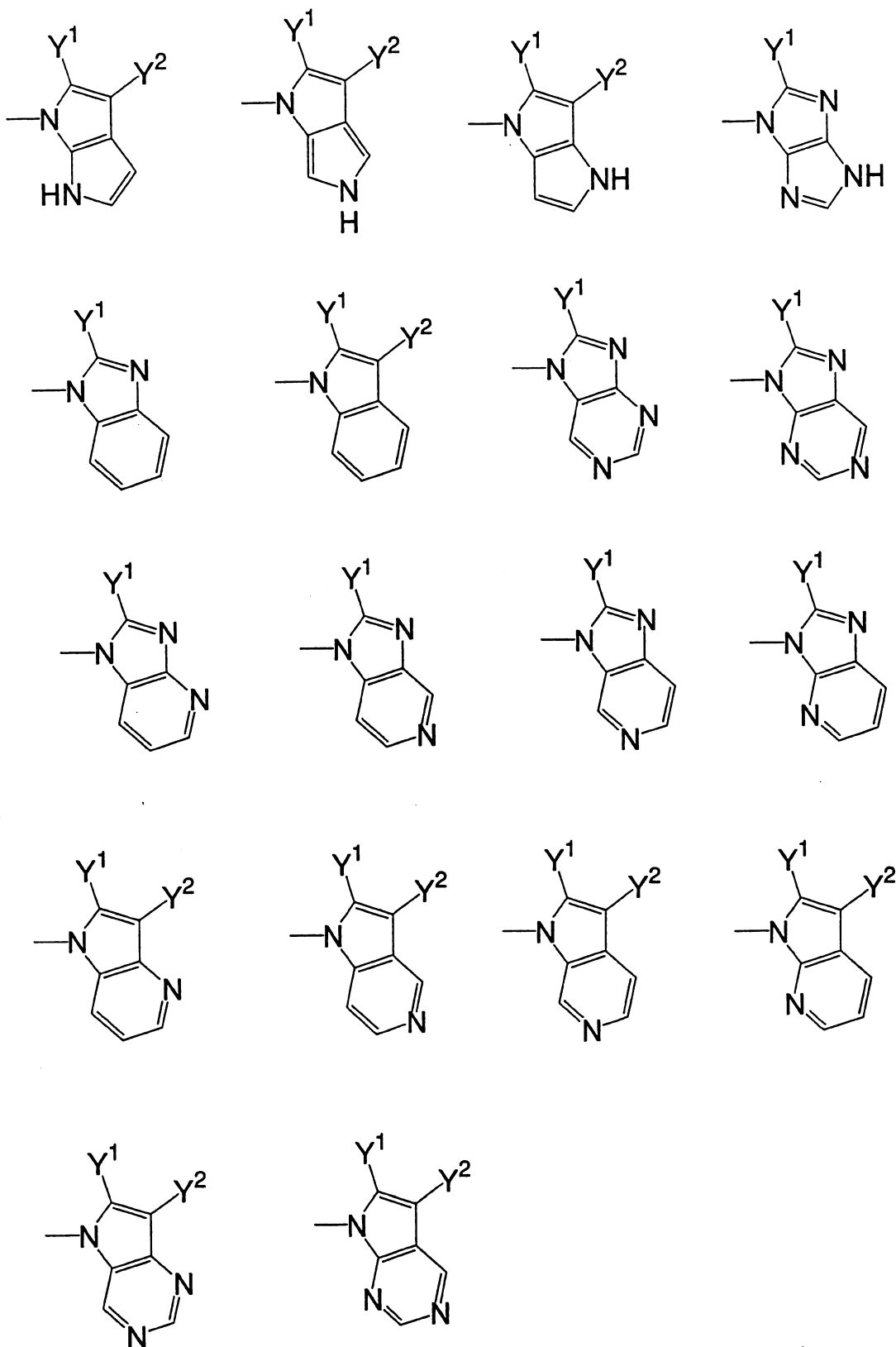
R_x 及 R_y ， R_x 及 R_x' ， R_x 及 R_z 或 R_z 及 R_x' 可在這兩個基團之各個鍵結位置上藉由閉環作用而形成飽和或不飽和 5-或 6-節雜環]]；

或其製藥學上可接受性鹽或其前藥。

上述式(1)中， Y^2 最好為氫原子。此外， R^{11} 最好為氫原子或甲基團，且 R^{12} 最好為吡咯啉基團或哌啉基團。此外， R^2 最好為鹵素原子，三氟甲基團或三氟甲氧基團。

根據本發明之另一觀點，其提供式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，且其中 Q 為擇自下列公式之基團：

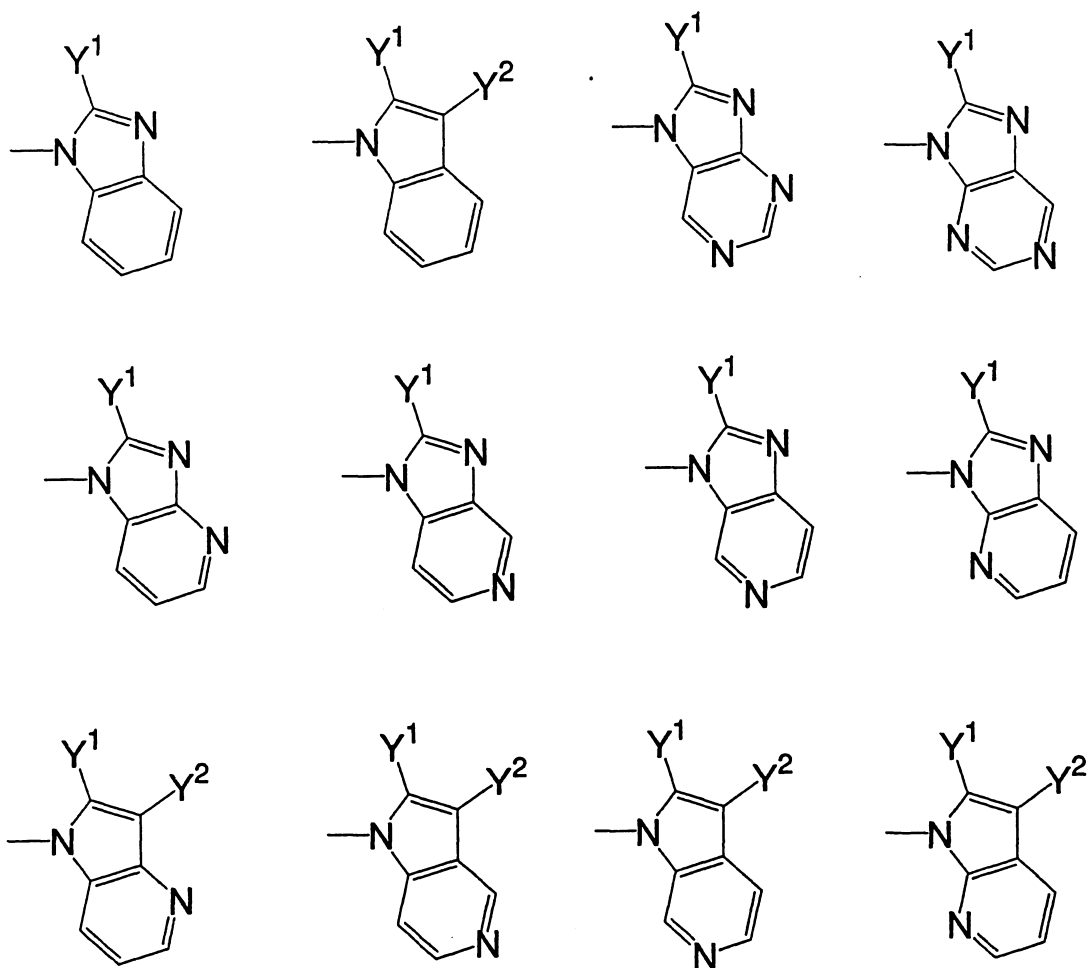
(15)



其可經一至三個相同或互異之 W 取代基所取代。

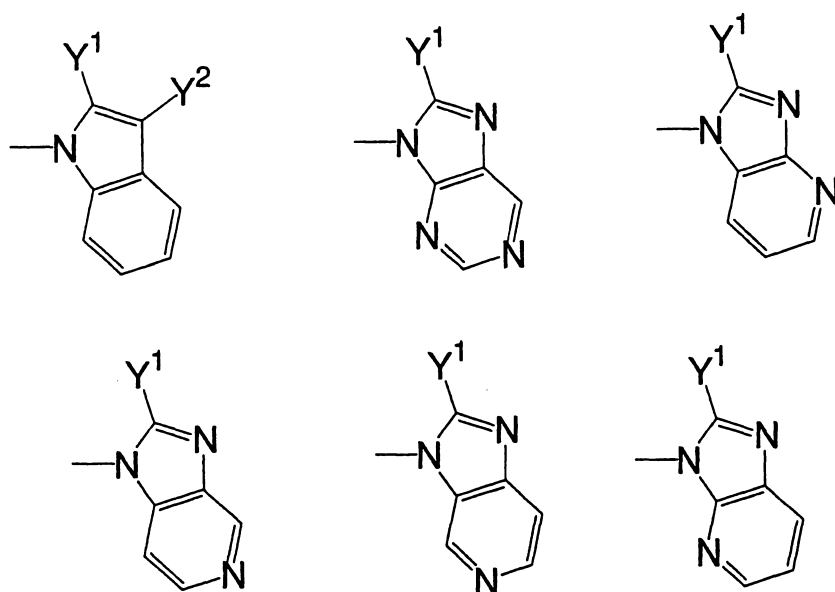
又其中，Q 可為擇自下列公式之基團：

(16)



其可經一至三個相同或互異之 W 取代基所取代。

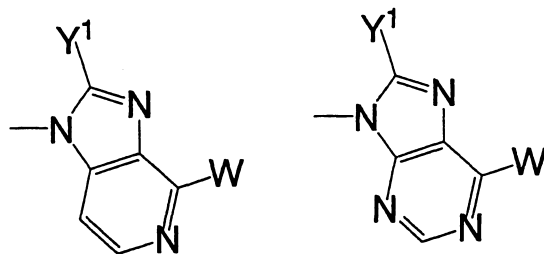
此外，Q 可為擇自下列公式之基團：



其可經一至三個相同或互異之 W 取代基所取代。

(17)

此外，Q 最好為咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基團及噁吩-9-基團。尤其，Q 最好為在 4-位置經 W 取代之咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基團及在 6-位置經 W 取代之噁吩-9-基團，彼等乃以下列公式代表：



根據本發明之另一觀點，其提供式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，且其中

R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ，及 R^5 各自擇自氫原子，氟原子，氯原子，溴原子及三氟甲基團；

R^6 及 R^7 為氫原子；且

Z^1 及 Z^2 各自擇自氫原子及羥基團。

根據本發明之尚另一觀點，其提供式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，

其中

R^1 ， R^2 ， R^5 ， R^6 ， R^7 ， Z^1 ， Z^2 及 Q 乃與申請專利第 1 項中所定義者相同；

R^3 及 R^4 各自擇自氫原子，鹵素原子， $-NR^fR^g$ ， $-CONR^fR^g$ ， $-CH=NOR^e$ ， C_1-C_6 烷氧基團， C_1-C_6 烷基團(其中烷基團及烷氧基團可經一或更多之擇自羥基團， C_1-C_6 烷氧基團及鹵素原子及 $-NR^fR^g$ 之取代基所取代)及 $-T-(CH_2)_k-V$ ；

(18)

T 為氧原子或一單鍵；k 為擇自 0 至 4 之整數；

V 為可經一或更多之擇自羥基團，胺基團， C_1-C_6 烷基團， C_1-C_6 烷氧基團及 C_1-C_6 烷羰基團之取代基所取代之 5-至 6-節雜環基團；

Re 擇自氫原子及 C_1-C_6 烷基團(其中烷基團可經一至三個擇自羥基團， C_1-C_6 烷氧基團及鹵素原子及 -NRhRi 之取代基所取代)；

Rf 及 Rg 各自擇自氫原子， C_1-C_6 烷基團及 C_1-C_6 烷羰基團(其中烷基團及 C_1-C_6 烷羰基團可經一至三個擇自羥基團， C_1-C_6 烷氧基團，鹵素原子及 -NRhRi 之取代基所取代)；

Rh 及 Ri 各自擇自氫原子及 C_1-C_6 烷基團(其中烷基團可經一至三個擇自羥基團，鹵素原子及 C_1-C_6 烷氧基團之取代基所取代)；且

Rf 及 Rg 或 Rh 及 Ri 可與 Rf 及 Rg 或 Rh 及 Ri 所鍵結之氮共同形成 4-至 7-節雜環且此雜環可經 C_1-C_6 烷基團所取代。

“-T-(CH₂)_k-V”所代表之基團之實例包括可經一或更多擇自羥基團，胺基團， C_1-C_6 烷基團及 C_1-C_6 烷羰基團之取代基所取代之雜環基 C_1-C_6 烷基團；可經一或更多擇自羥基團，胺基團， C_1-C_6 烷基團及 C_1-C_6 烷羰基團之取代基所取代之雜環基 C_1-C_6 烷氧基團；及可經一或更多擇自羥基團， C_1-C_6 烷基團及 C_1-C_6 烷氧基團之取代基所取代之雜環氧基團。

(19)

根據本發明之另一觀點，其提供具有 Raf 抑制作用及血管生成抑制作用且用以治療癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病之上述式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥。

根據本發明之另一觀點，其提供含有作為有效成分之上述式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥之製藥學組成物。

根據本發明之尚另一觀點，其提供含有作為有效成分之上述式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥之 Raf 抑制劑或血管生成抑制劑。

根據本發明之尚另一觀點，其提供供癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病用之預防劑或醫療劑，此預防劑或醫療劑乃含有作為有效成分之上述式(1)化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥。

本發明之效應

根據本發明，其提供預防劑或醫療劑(尤其是醫療劑)，此預防劑或醫療劑不僅具有 Raf 抑制作用及血管生成抑制作用，亦具有優越之水溶性而能展現安定之口服生物可利用性，又具有優越之安全性以供增殖疾病所用。此外，根據本發明，其提供有用以供增殖疾病諸如癌症及癌症轉移之醫療劑或預防劑用之化合物，其製法，供製造用之中間體，以及含有這些化合物之製藥學組成物。

(20)

本發明之工作模式

本發明中所用之所謂”鹵素”乃意指氟原子，氯原子，溴原子及碘原子。

本發明中所用之所謂” C_1-C_3 烷基團”乃意指具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或支鏈烷基團且包括，例如，甲基，乙基，正丙基及異丙基。

本發明中之所謂” C_1-C_4 烷基團”乃意指具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈烷基團且包括，例如，甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，另丁基及特丁基。

本發明中所用之所謂” C_1-C_6 烷基團”乃意指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基團且包括，例如，甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，另丁基及特丁基，另包括正戊基，3-甲基丁基，2-甲基丁基，1-甲基丁基，1-乙基丙基，正己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3-乙基丁基及 2-乙基丁基。

本發明中所用之所謂” C_1-C_{10} 烷基團”乃意指具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或支鏈烷基團且包括，例如，” C_1-C_4 烷基團”及” C_1-C_6 烷基團”，又另包括正庚基，正辛基，正壬基及正癸基。

本發明中所用之所謂” C_3-C_8 環烷基團”乃意指具有 3 至 8 個碳原子之環型或部分環型烷基團且包括，例如，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，環丙基甲基，己基環甲基，經 C_1-C_5 烷基取代之環丙基，經 C_1-C_3 烷基團取代之環戊基及經 C_1-C_2 烷基取代之環己基

(21)

本發明中所用之所謂” C₁-C₆ 烷氧基團 ”乃意指具有如同烷基部分中所述之具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基團且包括，例如，甲氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，另丁氧基，異丁氧基，特丁氧基，正戊氧基，3-甲基丁氧基，2-甲基丁氧基，1-甲基丁氧基，1-乙基丙氧基，正己氧基，4-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，2-甲基戊氧基，1-甲基戊氧基，3-乙基丁氧基及 2-乙基丁氧基。

本發明中所用之所謂” C₂-C₈ 烯基團 ”乃意指具有 2 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈烯基團且包括，例如，乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基(烯丙基)，丙烯-2-基及 3-丁烯基。

本發明中所用之所謂” C₂-C₈ 炔基團 ”乃意指具有 2 至 8 個碳原子之直鏈或支鏈炔基團且包括，例如，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基及 3-丁炔基。

本發明中所用之所謂” 芳基團 ”乃意指 C₆-C₁₀ 芳族烴基團且包括，例如，苯基，1-萘基及 2-萘基。

本發明中所用之所謂” 雜芳基團 ”乃意指含有一或更多個由氧原子，氮原子及硫原子中所擇定之雜原子之 5-至 10-節芳族雜環基團且包括，例如，呋喃基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，吡唑基，噁唑基，異噁唑基，噻唑基，異噻唑基，噁二唑基，噻二唑基，三唑基，四唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻嗪基，吡啶基及喹啉基。雜環基團

(22)

中之取代位置可為位在碳原子或氮原子上之任何位置且未特別限制。

本發明中所用之所謂”不飽和 5-或 6-節雜環”乃意指含有一或更多個由氧原子，氮原子及硫原子中所擇定之雜原子且於環中存在不飽和鍵及 5 至 6 個原子之雜環且其包括芳族雜環。”不飽和 5-或 6-節雜環”尤其包括，例如，吡咯，咪唑，吡唑，吡啉，吡啶，吡嗪，嘧啶，噻嗪，三嗪，呋喃，噁吩，噁唑及噁啞。雜環基團中之取代位置可為位在碳原子或氮原子上之任何位置且未特別限制。

本發明中所用之所謂”飽和或不飽和 5-或 6-節雜環”乃意指含有一或更多個由氧原子，氮原子及硫原子中所擇定之雜原子且於環中存在 5 至 6 個原子之飽和或不飽和雜環且其包括芳族雜環。”飽和或不飽和 5-或 6-節雜環”尤其包括，例如，吡咯啶，哌啶，哌嗪，吡咯，咪唑，咪啞啉，吡啞，吡啞啉，噁啞啉，嗎啉，硫代嗎啉，吡啞，吡嗪，嘧啞，噻嗪，己撐亞胺，呋喃，四氫呋喃，噁吩，四氫噁吩，二噁茂烷，噁噻茂烷及二噁烷。雜環基團中之取代位置可為位在碳原子或氮原子上之任何位置且未特別限制。

本發明中所用之所謂”5-或 6-節雜環基團”乃意指含有一或更多個由氮原子，氧原子及硫原子中所擇定之雜原子且於環中存在 5 至 6 個原子之飽和或不飽和雜環型基團。雜環基團包括，例如，吡咯啞基，哌啞基，哌嗪基，吡

(23)

咯基，咪唑基，咪唑啉基，吡唑基，吡唑啉基，噁唑啉基，嗎啉基，硫代嗎啉基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噻嗪基及高吡啶基。含氮之雜環基團最好為吡咯啶基，嗎啉基，哌嗪基及哌啶基。

本發明中所用之所謂”含氮之雜環基團”乃意指含有一或更多個氮原子且另任含有一或更多個由氮原子，氧原子及硫原子中所擇定之雜原子且於環中存在 5 至 6 個原子之飽和或不飽和雜環型基團。含氮之雜環基團包括，例如，吡咯啶基，哌啶基，哌嗪基，吡咯基，咪唑基，咪唑啉基，吡唑基，吡唑啉基，噁唑啉基，嗎啉基，硫代嗎啉基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，噻嗪基及高吡啶基。含氮之雜環基團最好為吡咯啶基，嗎啉基，哌嗪基及哌啶基。含氮之雜環基團中所含之原子數並未特別限制，但可例如為 4 至 8 個，最好 5 至 7 個，尤其 5 至 6 個。

本發明中，”芳基團”及”雜芳基團”可任經至少一個鹵素， C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基所取代。取代基的數目可為一個至化學結構立場中可能之最大數。例如，取代基的數目為 1 至 5 個，最好 1 至 3 個。

本發明中，當環中存在之氮原子為 N-氧化物時，N-氧化物包括吡啶-N-氧化物，嘧啶 N-氧化物，噻嗪 N-氧化物，及三嗪 N-氧化物。

本發明中所用之所謂” C_1-C_6 烷撐基團”乃意指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈二價烷撐基團且包括，例如，甲撐，乙撐，丙撐（包括，例如， $-CH_2CH_2CH_2-$ ，-

(24)

CH(CH₃)CH₂- 及 -CH(CH₂CH₃)-，丁撐（包括，例如，-CH₂CH₂CH₂CH₂-，-CH(-CH₃)CH₂CH₂-，-CH₂CH(-CH₃)CH₂-，-CH₂CH₂CH(-CH₃)-，-CH(-CH₂CH₃)CH₂-，-CH₂CH(-CH₂CH₃)-，-CH(-CH₂CH₂CH₃)-及 -CH(-CH₃)CH(-CH₃)-。

本發明中所用之所謂” 羥基 C₁-C₆ 烷基團 ”乃意指經羥基團取代之烷基團，且其具有已定義之 C₁-C₆ 烷基團以作為烷基部分，其實例包括羥甲基，2-羥乙基，1-羥乙基，3-羥丙基，2-羥丙基，1-羥丙基，2-羥基-丙-2-基及 1-羥基-丙-2-基。

本發明中所用之所謂” C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基團 ”乃意指經烷氧基團取代之烷基團，且其具有已定義之 C₁-C₆ 烷基團以作為烷基部分及已定義之 C₁-C₆ 烷氧基團以作為烷氧基部分，其實例包括甲氧基甲基，2-甲氧基乙基，1-甲氧基乙基，3-甲氧基丙基，2-甲氧基丙基，1-甲氧基丙基，2-甲氧基-丙-2-基，1-甲氧基-丙-2-基，乙氧基甲基，2-乙氧基乙基，1-乙氧基乙基，3-乙氧基丙基，2-乙氧基丙基，1-乙氧基丙基，2-乙氧基-丙-2-基及 1-乙氧基-丙-2-基。

本發明中所用之所謂” 胺基 C₁-C₆ 烷基團 ”乃意指經烷基團取代之烷基團，且其具有已定義之 C₁-C₆ 烷基團以作為烷基部分，其實例包括胺甲基，2-胺乙基，1-胺乙基，3-胺丙基，1-胺丙基，2-胺基-丙-2-基及 1-胺基-丙-2-基。

本發明中所用之所謂” (C₁-C₆ 烷基)胺基團 ”乃意指經

(25)

胺基團取代之胺基團，且其具有已定義之 C_1-C_6 烷基團以作為烷基部分，其實例包括甲胺基，乙胺基，正丙胺基及異丙胺基。

本發明中所用之所謂”二(C_1-C_6 烷基)胺基團”乃意指經烷基團取代之胺基團，且其具有分別已定義之兩個 C_1-C_6 烷基團以作為烷基部分，其實例包括二甲胺基，乙基甲胺基，二乙胺基，二正丙胺基，二異丙胺基，甲基-正丙胺基及甲基-異丙胺基。

本發明中所用之所謂”(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基”乃意指經烷胺基團取代之烷基團，且其具有分別已定義之兩個 C_1-C_6 烷基團以作為烷基部分，其實例包括(甲胺基)甲基，2-(甲胺基)乙基，1-(甲胺基)乙基，3-(甲胺基)丙基，2-(甲胺基)丙基，1-(甲胺基)丙基，2-(甲胺基)丙-2-基及1-(甲胺基)丙-2-基。

本發明中所用之所謂”二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基”乃意指經烷胺基團取代之烷基團，且其具有分別已定義之三個 C_1-C_6 烷基團以作為烷基部分，其實例包括(二甲胺基)甲基，2-(二甲胺基)乙基，1-(二甲胺基)乙基，3-(二甲胺基)丙基，2-(二甲胺基)丙基，1-(二甲胺基)丙基，2-(二甲胺基)丙-2-基及1-(二甲胺基)丙-2-基。

本發明中所用之所謂”胺基 C_1-C_6 烷胺基團”乃意指經胺基團取代之烷胺基團，且其具有已定義之 C_1-C_6 烷基團以作為烷基部分，其實例包括(2-胺乙基)胺基，(3-胺丙基)胺基及(4-胺丁基)胺基。

(26)

本發明中所用之所謂”單(C₁-C₆烷基)胺基 C₁-C₆烷基團”乃意指經烷基團取代之烷基胺基團，且其具有已定義之兩個 C₁-C₆ 烷基團以作為烷基部分，其實例包括(2-(甲胺基)乙基)胺基，(2-(乙胺基)乙基)胺基及(3-(甲胺基)丙基)胺基及(3-(乙胺基)丙基)胺基。

本發明中所用之所謂”二(C₁-C₆烷基)胺基 C₁-C₆烷基團”乃意指經烷基胺基團取代之烷基胺基團，且其具有已定義之三個 C₁-C₆ 烷基團以作為烷基部分，其實例包括(2-(二甲胺基)乙基)胺基，(2-(二乙胺基)乙基)胺基，(3-(二甲胺基)丙基)胺基及(3-(二乙胺基)丙基)胺基。

本發明中，當 Ra 及 Rb 或 Ra' 及 Rb' 鍵結至相同氮原子上時，則 Ra 及 Rb 或 Ra' 及 Rb' 可形成具有至少一個氮之飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，吡咯，吡咯啉，哌嗪，吡啶，嗎啉及硫代嗎啉。

本發明中，-N(-Ra)C(=O)ORd 基團可於 Ra 及 Rd 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，噁唑啉-2-酮及噁唑啉-2-酮。

本發明中，-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb' 基團可於 Ra 及 Ra' 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，咪唑啉-2-酮及咪唑啉-2-酮。

本發明中，-N=C(-Rc)NRaRb 基團可於 Ra 及 Rc 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。形成雜環後之 -N=C(-Rc)NRaRb 包括，例如，下列公式：

(27)



本發明中， $-N(-R_a)C(=O)R_c$ 基團可於 R_a 及 R_c 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，吡咯啉-2-酮，吡咯啉-2-酮，哌啉-2-酮及嗎啉-3-酮。

本發明中， $-C(=NOR_a)R_c$ 基團可於 R_a 及 R_c 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，異噁唑及異噁唑啉。

本發明中， $-N(-R_a)SO_2R_c$ 基團可於 R_a 及 R_c 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，異噻唑-1,1-二氧化物及異噻唑啉-1,1-二氧化物。

本發明中， $-N[C(=O)R_c][C(=O)R_c']$ 基團可於 R_c 及 R_c' 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，吡咯啉-2,5-二酮及哌啉-2,5-二酮。

本發明中， $-C(=NOR_d)NR_a'R_b'$ 基團可於 R_d 及 R_a' 之鍵結位置進行閉環而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環。此雜環包括，例如，噁二唑啉。

本發明包括式(1)所代表之化合物之鹽及化合物之前藥之製藥學上可接受性鹽。這些鹽類係藉令化合物或化合物

(28)

之前藥與藥物製造中可用之酸或鹼接合而製得。鹽類包括，例如，氫氯酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，硫酸鹽，磷酸鹽，磷酸鹽，磷酸鹽；羧酸鹽諸如乙酸鹽，檸檬酸鹽，蘋果酸鹽，水楊酸鹽等；鹼金屬諸如鈉鹽及鉀鹽等；鹼土金屬鹽諸如鎂鹽及鈣鹽等；銨鹽諸如銨鹽，烷銨鹽，二烷銨鹽，三烷銨鹽及四烷銨鹽等。

本發明中所用之所謂”前藥”乃意指式(1)化合物之衍生物，其於生理學狀況下乃藉由酵素或非酵素反應而轉換成式(1)化合物或其製藥學上可接受性鹽。當將前藥投服予病患時，其可能為非活性，但於活體中則轉換成活性形式之式(1)化合物。

本發明中之所謂”前藥”乃包括，例如：

當式(1)化合物之分子中具有羥基團時，羥基團乃經保護基團所保護；

當式(1)化合物之分子中具有-NH-基團或胺基團時，-NH-基團或胺基團乃經保護基團所保護；

當式(1)化合物之分子中具有羧基團時，羧基團乃轉換成可經取代之酯基團或醯胺基團，

其中，供羥基團用之保護基團之實例包括，例如， C_1-C_6 烷羰基團，芳羰基團，雜芳羰基團， C_1-C_6 烷氧羰基團， C_1-C_6 烷胺羰基團，二(C_1-C_6 烷基)胺基-羰基團，芳基 C_1-C_6 烷基團，雜芳基 C_1-C_6 烷基團，芳基 C_1-C_6 烷胺羰基團， $-P(=O)(OH)_2$ ， $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ， C_1-C_6 烷基團， C_1-C_6 烷磺醯基團，((胺基 C_1-C_6 烷基)羰氧基) C_1-C_6 烷

(29)

基團，及不飽和雜環型羰氧基 C_1-C_6 烷基團。此外，經保護羥基團可為天然型或非天然型胺基酸之酯，二肽之酯，三肽之酯或四肽之酯。供羥基團用之理想保護基團包括，例如，乙醯基團，縮水甘油基團，肌胺醯基團，丙胺醯基團，白胺醯基團及(5-甲基-2-合氧基-1,3-二噁茂-4-基)甲基團。

供-NH-基團或胺基團用之保護基團之實例包括，例如， C_1-C_6 烷羰基團，芳羰基團，雜芳羰基團， C_1-C_6 烷氧羰基團， C_1-C_6 烷胺羰基團，二(C_1-C_6 烷基)胺羰基團，芳基 C_1-C_6 烷基團，雜芳基 C_1-C_6 烷基團，(芳基 C_1-C_6 烷基)胺羰基團， $-P(=O)(OH)_2$ ， $-CH_2OP(=O)(OH)_2$ ， C_1-C_6 烷基團及 C_1-C_6 烷磺醯基團。此外，經保護-NH-基團或胺基團可為天然型或非天然型胺基酸之醯胺，二肽之醯胺，三肽之醯胺或四肽之醯胺。供胺基團用之理想保護基團包括，例如，乙醯基團，縮水甘油基團，肌胺醯基團，丙胺醯基團，白胺醯基團及(5-甲基-2-合氧基-1,3-二噁茂-4-基)甲基團。

此外，胺基團可藉由保護作用而形成飽和或不飽雜環基團諸如酞醯亞胺基團，琥珀醯亞胺基團，戊二醯亞胺基團或1-吡咯基團。

當羰基團轉換成可經取代之酯基團或醯胺基團時，酯基團之實例包括，例如， C_1-C_6 烷酯，芳酯，雜芳酯，芳基 C_1-C_6 烷酯，雜芳基 C_1-C_6 烷酯， C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷酯，芳氧基 C_1-C_6 烷酯，芳基 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷酯，

(30)

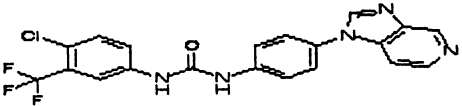
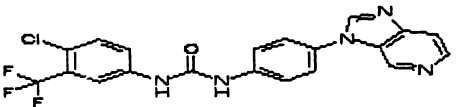
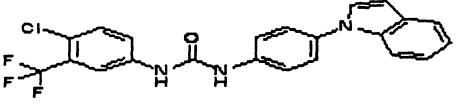
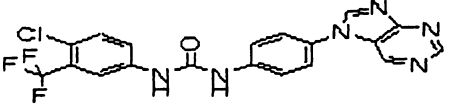
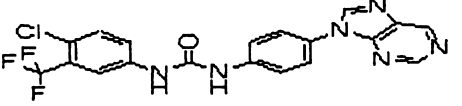
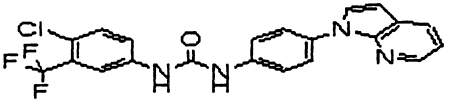
羥基 C₁-C₆ 烷酯，胺基 C₁-C₆ 烷酯，C₁-C₆ 烷胺基 C₁-C₆ 烷酯及二(C₁-C₆ 烷基)胺基 C₁-C₆ 烷酯。理想之酯基團為甲酯基團，乙酯基團，2-羥基乙酯基團及 2-(二甲胺基)乙酯基團。

醯胺基團為，例如，以 -C(=O)NR²¹R²² 所代表之醯胺基團，且 R²¹ 及 R²² 可各自擇自氫原子，C₁-C₆ 烷基團，芳基團，雜芳基團，芳基 C₁-C₆ 烷基團，雜芳基 C₁-C₆ 烷基團，C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基團，芳氧基 C₁-C₆ 烷基團，芳基 C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基團，羥基 C₁-C₆ 烷基團，胺基 C₁-C₆ 烷基團，C₁-C₆ 烷胺基 C₁-C₆ 烷基團，二(C₁-C₆ 烷基)胺基 C₁-C₆ 烷基團，羥基團及烷氧基團。R²¹ 及 R²² 最好各為甲基團，乙基團，2-羥基乙基團或 2-(二甲胺基)乙基團。

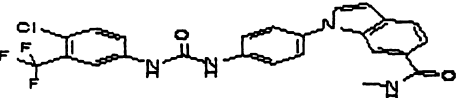
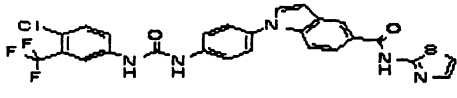
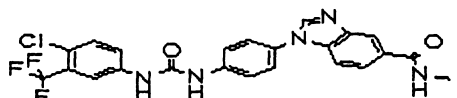
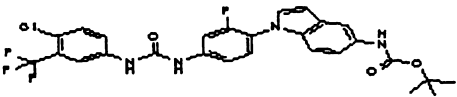
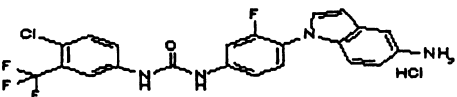
【實施方式】

本發明式(1)所代表之化合物更特殊之實例方面，可以下述之實例加以例證，但本發明則不限定於此。

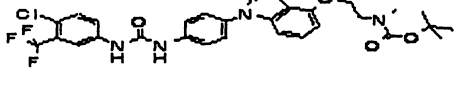
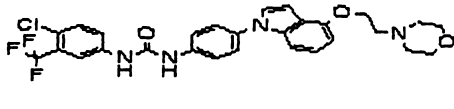
表 1

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|---|---|---|----------|
| 1 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基苯基)脲 | 實例 1 |
| 2 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-3-基苯基)脲 | 實例 2 |
| 3 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-吡咯-1-基苯基)脲 | 實例 3 |
| 4 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-噁吩-7-基苯基)脲 | 實例 4 |
| 5 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-噁吩-9-基苯基)脲 | 實例 5 |
| 6 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-吡咯並[2,3-b]吡啶-1-基苯基)脲 | 實例 6 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|-----|---|----------|
| 7 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基苯基)脲 | 實例 7 |
| 8 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基苯基)脲 | 實例 8 |
| 9 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氰基吡啶-1-基)苯基]脲 | 實例 9 |
| 10 | | 1-(4-苯並咪唑-1-基苯基)-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 10 |
| 11 | | 1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-5-羧酸甲醯胺 | 實例 11 |
| 12 | | 1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-4-羧酸甲醯胺 | 實例 12 |

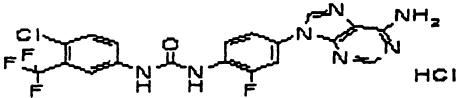
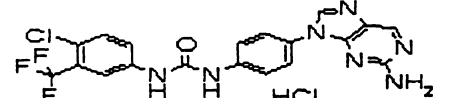
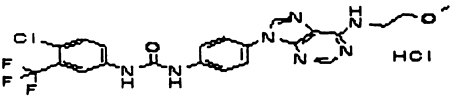
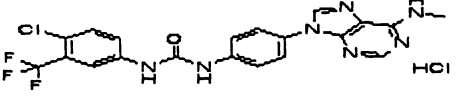
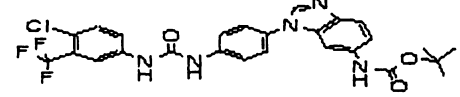
| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|---|----------|
| 13 |  | 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吲哚-6-羧酸甲醯胺 | 實例 13 |
| 14 |  | 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吲哚-5-羧酸噻唑-2-基醯胺 | 實例 14 |
| 15 |  | 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲醯胺 | 實例 15 |
| 16 |  | 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]-2-氟苯基}-1H-吲哚-5-基)胺基甲酸特丁酯 | 實例 16 |
| 17 |  | 1-[4-(5-胺基吲哚-1-基)-3-氟苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽 | 實例 17 |

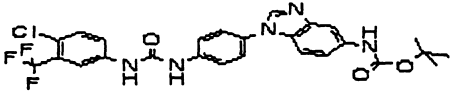
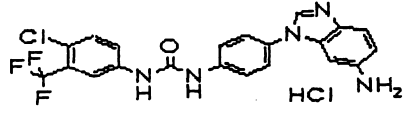
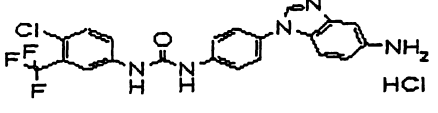
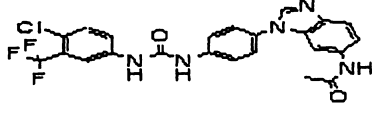
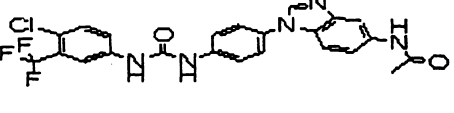
(34)

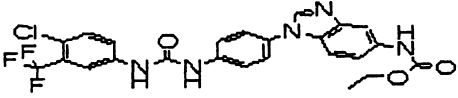
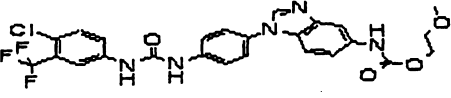
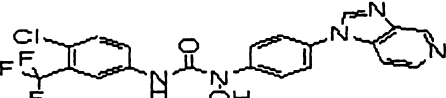
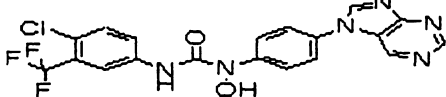
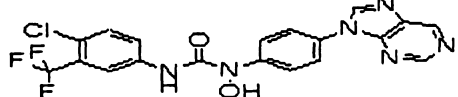
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|----------|
| 18 |  | 乙酸 1-{4-[3-(4-氨基 - 3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吲哚-4-基酯 | 實例 18 |
| 19 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基))苯基)-3-[4-(4-羥基吲 哚-1-基)苯基]脲 | 實例 19 |
| 20 |  | [2-(1-{4-[3-(4-氨基-3- (三氟甲基)苯基)脲基] 苯基}-1H-吲哚-4-基氧 基)乙基]甲基胺基甲酸 特丁酯 | 實例 20 |
| 21 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基))苯基)-3-{4-[4-(2-甲胺 基乙氧基)吲哚-1-基]苯 基}脲 氫氨酸鹽 | 實例 21 |
| 22 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基))苯基)-3-{4-[4-(2-嗎 啉-4-基乙氧基)吲哚-1- 基]苯基}脲 | 實例 22 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|-----|--|----------|
| 23 | | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[4-(2-哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}脲 氫氨酸鹽 | 實例 23 |
| 24 | | 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒 | 實例 24 |
| 25 | | 1-{4-[3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-5-甲脒 | 實例 25 |
| 26 | | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)]苯基}脲 | 實例 26 |
| 27 | | 1-{4-[5-(5-特丁基-[1,2,4]噁二唑-3-基)]苯基}脲-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 27 |

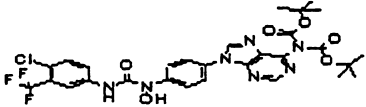
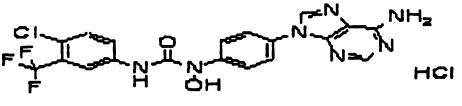
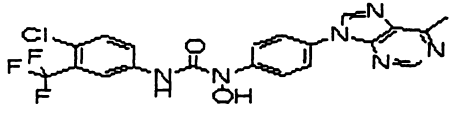
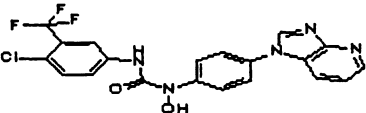
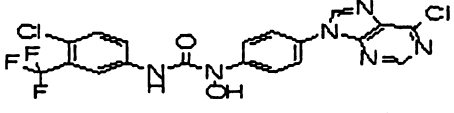
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|-----|--|----------|
| 28 | | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[5-(5-合氧基-4,5-二氫基-[1,2,4]噁二唑-3-基]苯基}脲 | 實例 28 |
| 29 | | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)咪唑-9-基]苯基}脲 | 實例 29 |
| 30 | | 1-[4-(6-胺基咪唑-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽 | 實例 30 |
| 31 | | 1-[4-(6-胺基咪唑-9-基)苯基]-3-(3,5-雙-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽 | 實例 31 |
| 32 | | 1-[4-(6-胺基咪唑-9-基)苯基]-3-(2-氨基-5-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽 | 實例 32 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|--|----------|
| 33 |  | 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)-2-氟苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽 | 實例 33 |
| 34 |  | 1-[4-(2-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽 | 實例 34 |
| 35 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-甲氧基乙胺基)-嘌呤-9-基]苯基}脲氫氨酸鹽 | 實例 35 |
| 36 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(甲胺基)-嘌呤-9-基]苯基}脲氫氨酸鹽 | 實例 36 |
| 37 |  | (3-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-3H-苯並咪唑-5-基)胺基甲酸特丁酯 | 實例 37 |

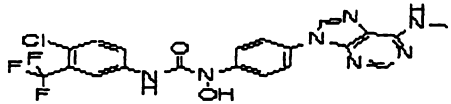
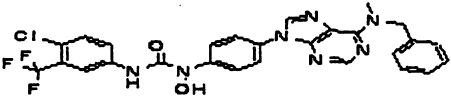
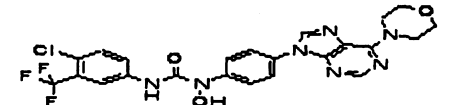
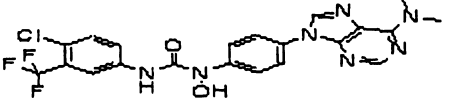
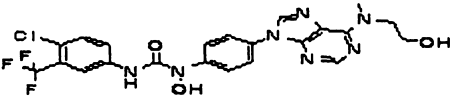
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|----------|
| 38 |  | (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-1H-苯並咪唑-5-基) 胺基甲酸特丁酯 | 實例 38 |
| 39 |  | 1-[4-(6-胺基苯並咪唑- 1-基)苯基]-3-(4-氨基- 3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽 | 實例 39 |
| 40 |  | 1-[4-(5-胺基苯並咪唑- 1-基)苯基]-3-(4-氨基- 3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽 | 實例 40 |
| 41 |  | N-(3-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基] 苯基}-3H-苯並咪唑-5- 基)乙醯胺 | 實例 41 |
| 42 |  | N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基] 苯基}-1H-苯並咪唑-5- 基)乙醯胺 | 實例 42 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|----------|
| 43 |  | (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-1H-苯並咪唑-5-基) 胺基甲酸乙酯 | 實例 43 |
| 44 |  | (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-1H-苯並咪唑-5-基) 胺基甲酸 2-甲氧基乙 酯 | 實例 44 |
| 45 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)-苯基)-3-羥基-3-(4-咪 唑並[4,5-c]吡啶-3-基- 苯基)脲 | 實例 45 |
| 46 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)-苯基)-3-羥基-3-(4-噁 吩-7-基苯基)脲 | 實例 46 |
| 47 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)-苯基)-3-羥基-3-(4-噁 吩-9-基苯基)脲 | 實例 47 |

(40)

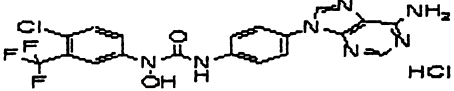
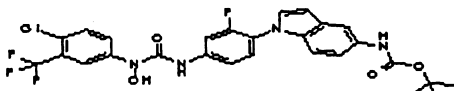
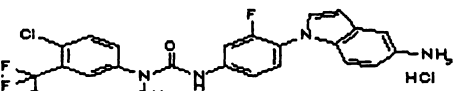
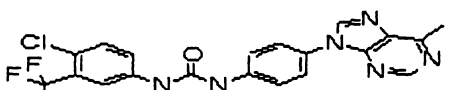
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|----------|
| 48 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)咪唑-9-基]苯基}-3-羥基脲 | 實例 48 |
| 49 |  | 1-[4-(6-氨基咪唑-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 氫氨酸鹽 | 實例 49 |
| 50 |  | 3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-[4-(6-(甲基咪唑-9-基)苯基)脲 | 實例 50 |
| 51 |  | 3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-(4-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基-苯基)脲 | 實例 51 |
| 52 |  | 1-[4-(6-氨基咪唑-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 | 實例 52 |

(41)

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|----------|
| 53 |  | 3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 53 |
| 54 |  | 1-{4-[6-(苄基-甲胺基)嘌呤-9-基]苯基}-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 | 實例 54 |
| 55 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-[4-(6-(嗎啉-4-基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 55 |
| 56 |  | 3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-[4-(6-二甲胺基-嘌呤-9-基)苯基]-1-羥基脲 | 實例 56 |
| 57 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-{6-[(2-羥乙基)-甲胺基]嘌呤-9-基}苯基)脲 | 實例 57 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|-----|---|----------|
| 58 | | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-1-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡啶-5- 基)-胺基甲酸特丁酯 | 實例 58 |
| 59 | | 1-4-(5-胺基吡啶-1-基) 苯基]-3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-1-羥基脲 氫氨酸鹽 | 實例 59 |
| 60 | | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-1-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡啶-4- 基)-胺基甲酸特丁酯 | 實例 60 |
| 61 | | 1-4-(4-胺基吡啶-1-基) 苯基]-3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-1-羥基脲 氫氨酸鹽 | 實例 61 |
| 62 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(二特 丁氧羰胺基)嘌呤-9-基] 苯基}-1-羥基脲 | 實例 62 |

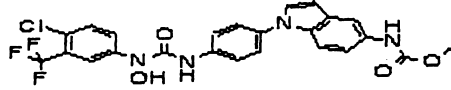
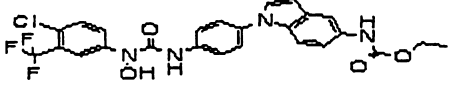
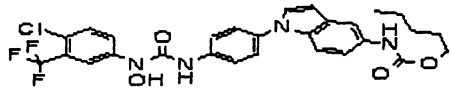
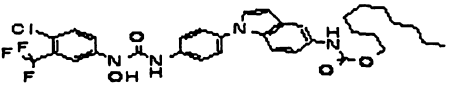
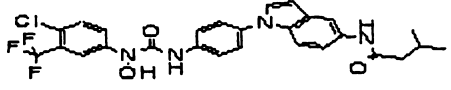
(43)

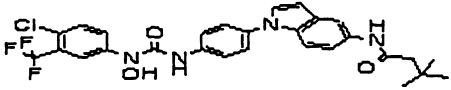

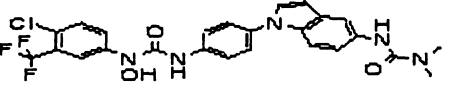
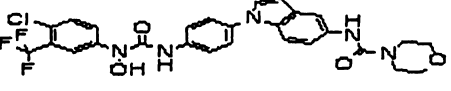
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|----------|
| 63 |  | 1-4-(6-氨基嘔哈-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽 | 實例 63 |
| 64 |  | (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]-2-氟苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯 | 實例 64 |
| 65 |  | 3-4-(5-氨基吡啶-1-基)-3-氟苯基]-1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 | 實例 65 |
| 66 |  | 3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-1-[4-(6-氨基-嘔哈-9-基)苯基]脲 | 實例 66 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|-----|---|----------|
| 67 | | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氰基吡啶-1-基)苯基]-1-羥基脲 | 實例 67 |
| 68 | | 3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-[4-(6-二甲氨基嘧啶-9-基)苯基]-3-羥基脲 | 實例 68 |
| 69 | | (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯 | 實例 69 |
| 70 | | 1-4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲氫氨酸鹽 | 實例 70 |
| 71 | | 1-4-(4-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲氫氨酸鹽 | 實例 71 |

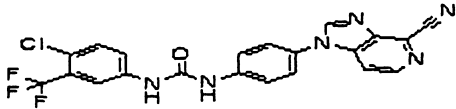
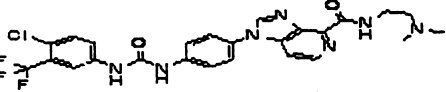
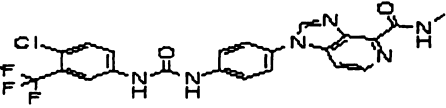
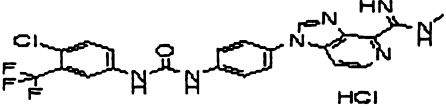
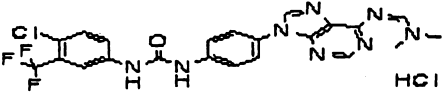
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|-----|--|----------|
| 72 | | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-3-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡啶-5- 羧酸甲醯胺 | 實例 72 |
| 73 | | N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥 基-脲基]苯基}-1H-吡 啶-5-基)-2,2-二甲基丙 醯胺 | 實例 73 |
| 74 | | N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥 基-脲基]苯基}-1H-吡 啶-5-基)-乙醯胺 | 實例 74 |
| 75 | | N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥 基-脲基]苯基}-1H-吡 啶-5-基)-戊醯胺 | 實例 75 |
| 76 | | N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥 基-脲基]苯基}-1H-吡 啶-5-基)-癸醯胺 | 實例 76 |

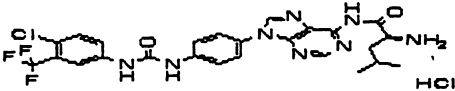
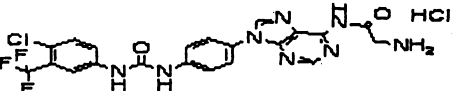
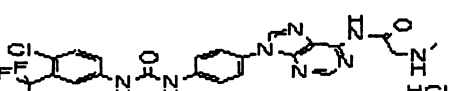
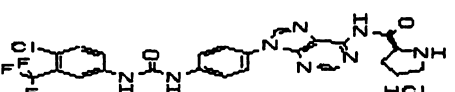
(46)

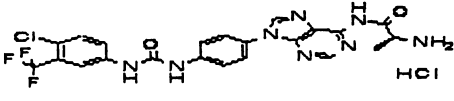
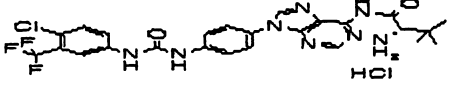
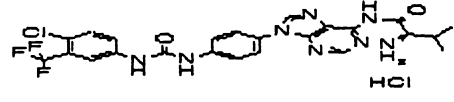
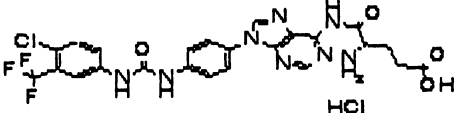
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|----------|
| 77 |  | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-3-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡咯-5- 基)-胺基甲酸甲酯 | 實例 77 |
| 78 |  | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-3-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡咯-5- 基)-胺基甲酸乙酯 | 實例 78 |
| 79 |  | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-3-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡咯-5- 基)-胺基甲酸戊酯 | 實例 79 |
| 80 |  | (1-{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)-3-羥基- 脲基]苯基}-1H-吡咯-5- 基)-胺基甲酸癸酯 | 實例 80 |
| 81 |  | N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥 基-脲基]苯基}-1H-吡 咯-5-基)-3-甲基丁 醯胺 | 實例 81 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|----------|
| 82 |  | N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺 | 實例 82 |
| 83 |  | (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸 2-甲氧基乙酯 | 實例 83 |
| 84 |  | 3-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3,3-二甲基脲 | 實例 84 |
| 85 |  | 嗎啉-4-羧酸 (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-醯胺 | 實例 85 |

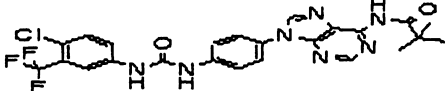
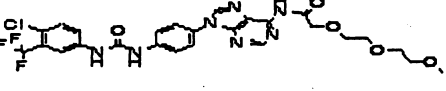
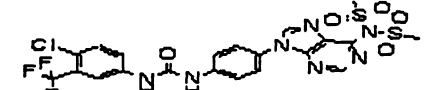
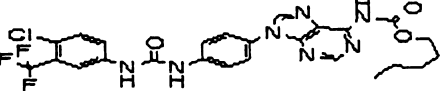
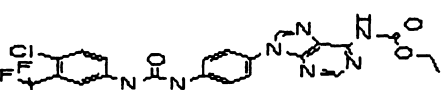
| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|--|----------|
| 86 |  | (2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酸(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-醯胺 | 實例 86 |
| 87 |  | (S)-2-氨基-N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3-甲基丁醯胺 | 實例 87 |
| 88 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-3-{4-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)吡啶-1-基]苯基}脲 | 實例 88 |
| 89 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氧基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲 | 實例 89 |
| 90 |  | 1-[4-(4-氨基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 90 |

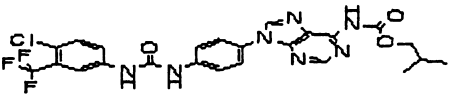
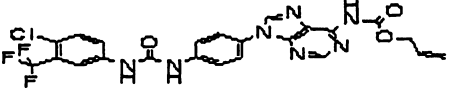
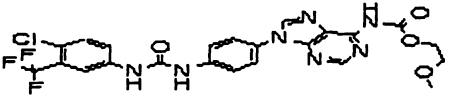
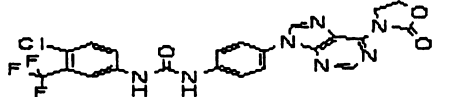
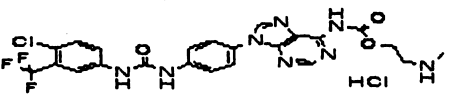
| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|--|----------|
| 91 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-氰基咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲 | 實例 91 |
| 92 |  | 1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸(2-二甲胺基乙基)醯胺 | 實例 92 |
| 93 |  | 1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲醯胺 | 實例 93 |
| 94 |  | 1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-甲脞 氫氯酸鹽 | 實例 94 |
| 95 |  | N'-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-咪唑並[4,5-c]吡啶-6-基)-N,N-二甲基甲脞胺 氫氯酸鹽 | 實例 95 |

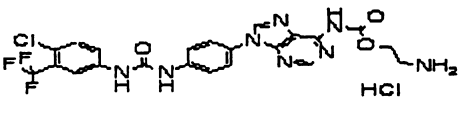
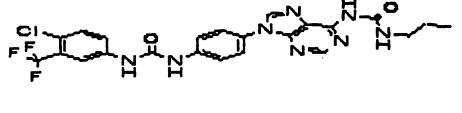
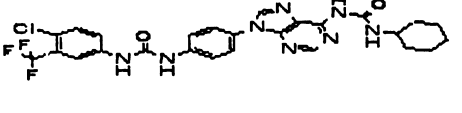
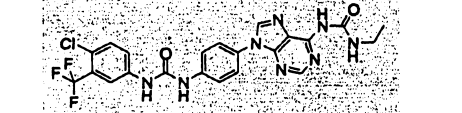
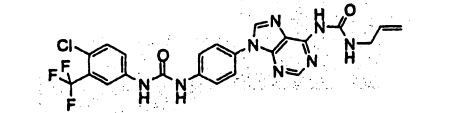
| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|--|-------|
| 96 |  | (S)-2-胺基-4-甲基-戊酸 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 96 |
| 97 |  | 2-胺基-N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)乙醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 97 |
| 98 |  | N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-2-甲胺基乙醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 98 |
| 99 |  | (S)-2-吡咯啉-2-羧酸 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 99 |

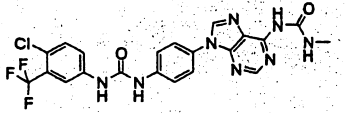
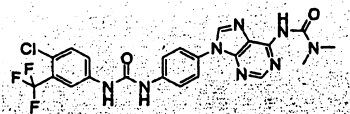
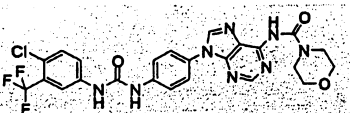
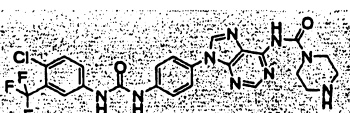
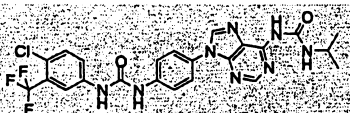
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|---|-----------|
| 100 |  | (S)-2-胺基-N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基)丙醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 100 |
| 101 |  | (S)-2-胺基-N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基)-3,3-二甲基丁醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 101 |
| 102 |  | (R)-2-胺基-N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基)-3-甲基丁醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 102 |
| 103 |  | (S)-4-胺基-4-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基)氨基甲醯)丁酸 氫氨酸鹽 | 實例 103 |

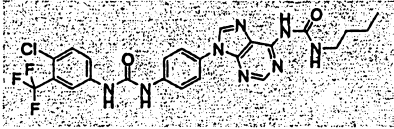
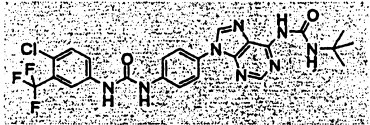
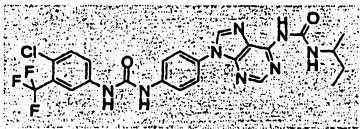
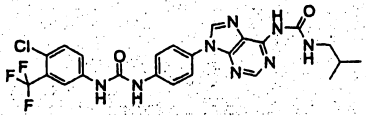
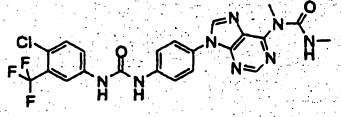
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|-----|--|-----------|
| 104 | | (S)-2-氨基-4-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)胺基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲醯)丁酸 氫氨酸鹽 | 實例 104 |
| 105 | | (S)-2,6-二氨基己酸(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)胺基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 105 |
| 106 | | (S)-4-甲基-2-甲胺基戊酸(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)胺基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 | 實例 106 |
| 107 | | 戊酸(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)胺基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 | 實例 107 |

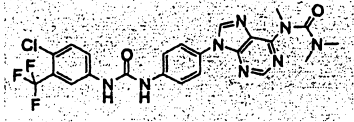
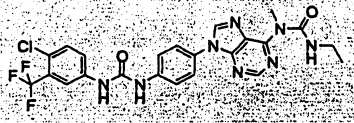
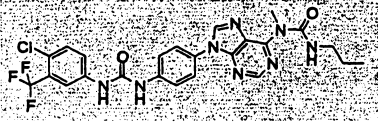
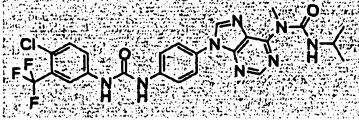
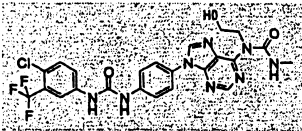
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|---|-----------|
| 108 |  | N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺 | 實例 108 |
| 109 |  | N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙醯胺 | 實例 109 |
| 110 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二甲磺醯胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲 | 實例 110 |
| 111 |  | (9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸戊酯 | 實例 111 |
| 112 |  | (9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸乙酯 | 實例 112 |

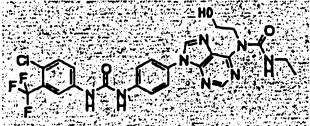
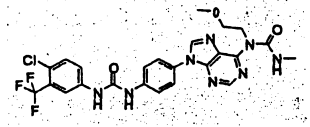
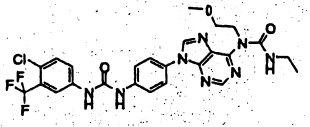
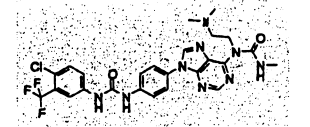
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|---|-----------|
| 113 |  | (9-{{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-9H-噁唞-6-基}胺基 甲酸異丁酯 | 實例 113 |
| 114 |  | (9-{{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-9H-噁唞-6-基}胺基 甲酸烯丙酯 | 實例 114 |
| 115 |  | (9-{{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-9H-噁唞-6-基}胺基 甲酸 2-甲氧基乙酯 | 實例 115 |
| 116 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{{4-[6-(2-合氧 基-噁唑啞-3-基)噁唞- 9-基]苯基}脲 | 實例 116 |
| 117 |  | (9-{{4-[3-(4-氯基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-9H-噁唞-6-基}胺基 甲酸 2-甲胺基-乙酯 氫氨酸鹽 | 實例 117 |

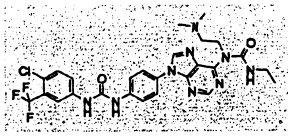
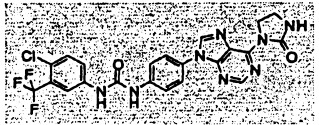
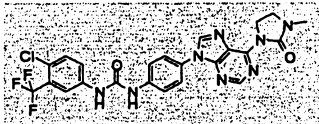
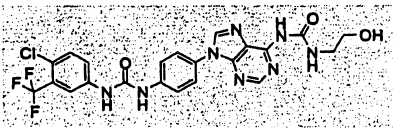
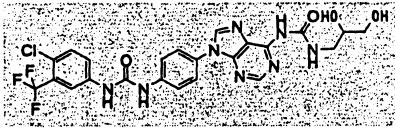
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|-----------|
| 118 |  | (9-{4-[3-(4-氨基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯 基}-9H-嘌呤-6-基)胺基 甲酸 2-胺基-乙酯 氫 氨酸鹽 | 實例 118 |
| 119 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基] 苯基}-9H-嘌呤-6-基)- 3-丙基脲 | 實例 119 |
| 120 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基] 苯基}-9H-嘌呤-6-基)- 3-環己基脲 | 實例 120 |
| 121 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基] 苯基}-9H-嘌呤-6-基)- 3-乙基脲 | 實例 121 |
| 122 |  | 1-烯丙基-3-(9-{4-[3- (4-氨基-3-(三氟甲基) 苯基)脲基]苯基}-9H- 嘌呤-6-基)-脲 | 實例 122 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 123 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}嘌呤-6-基)-3-甲基脲 | |
| 124 |  | 3-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1,1-二甲基脲 | |
| 125 |  | 嗎啉-4-羧酸(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 | |
| 126 |  | 哌啶-1-羧酸(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 | |
| 127 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-異丙基脲 | |

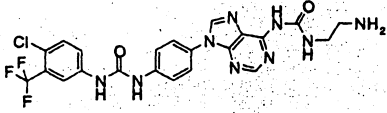
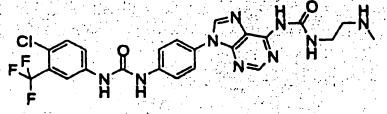
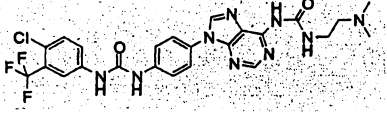
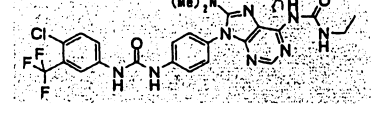
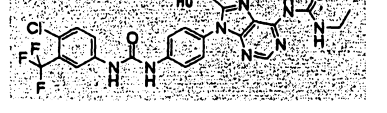
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 128 |  | 1-丁基-3-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-脲 | |
| 129 |  | 1-特丁基-3-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)脲 | |
| 130 |  | 1-另丁基-3-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)脲 | |
| 131 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-異丁基脲 | |
| 132 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1,3-二甲基脲 | |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|---|----------|
| 133 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1,3,3-三甲基脲 | |
| 134 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-乙基-1-甲基脲 | |
| 135 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1-甲基-3-丙基脲 | |
| 136 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-異丙基-1-甲基脲 | |
| 137 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1-(2-羥乙基)-3-甲基脲 | |

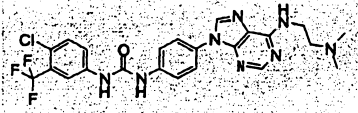
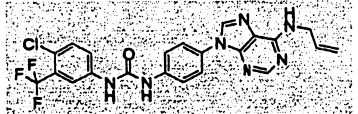
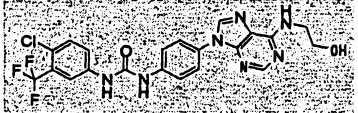
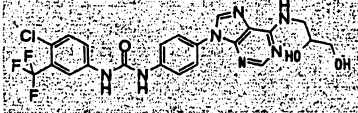
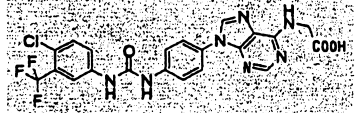
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 138 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-乙基-1-(2-羥乙基)脲 | |
| 139 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基脲 | |
| 140 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)脲 | |
| 141 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1-(2-二甲胺基乙基)-3-甲基脲 | |

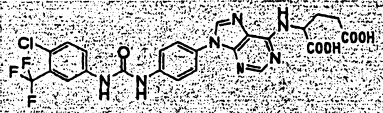
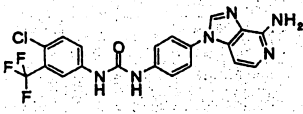
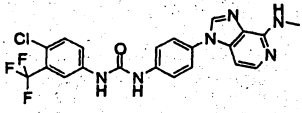
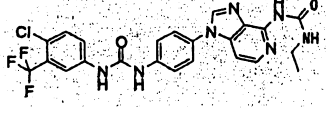
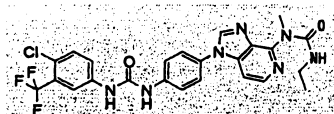
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 142 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2-二甲胺基乙基)-1H-咪唑 | |
| 143 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-合氧基-咪唑啉-1-基)嘌呤-9-基]苯基}脲 | |
| 144 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(3-甲基-2-合氧基-咪唑啉-1-基)嘌呤-9-基]苯基}脲 | |
| 145 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2-羥乙基)脲 | |
| 146 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2,3-二羥基丙基)脲 | |

(61)

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|---|----------|
| 147 |  | 1-(2-胺乙基)-3-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)脲 | |
| 148 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2-甲胺基乙基)脲 | |
| 149 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2-二甲胺基乙基)脲 | |
| 150 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-二甲胺基-9H-嘌呤-6-基)-3-乙基脲 | |
| 151 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-羥甲基-9H-嘌呤-6-基)-3-乙基脲 | |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|-----|--|----------|
| 152 | | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}咪唑-6-基)-3-乙基脲 | |
| 153 | | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-二甲胺基甲基-9H-咪唑-6-基)-3-乙基脲 | |
| 154 | | 9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-咪唑-6-羧酸甲醯胺 | |
| 155 | | 1-{4-[6-(2-胺基-乙胺基)-咪唑-9-基]苯基}-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | |
| 156 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-甲胺基-乙胺基)咪唑-9-基]苯基}脲 | |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 157 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-二甲胺基-乙胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲 | |
| 158 |  | 1-[4-(6-烯丙胺基-嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | |
| 159 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-羥基-乙胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲 | |
| 160 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2,3-二羥基-丙胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲 | |
| 161 |  | (9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基胺基)-乙酸 | |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 162 |  | 2-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基胺基)-戊烷二羧酸 | |
| 163 |  | 1-[4-(4-氨基咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | |
| 164 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-甲胺基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲 | |
| 165 |  | 1-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-3-乙基脲 | |
| 166 |  | 1-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-3-乙基-1-甲基脲 | |

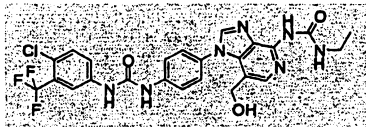
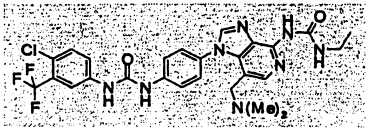
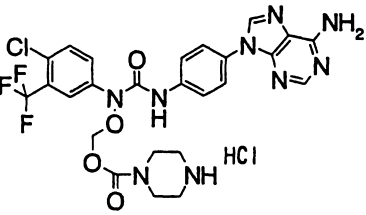
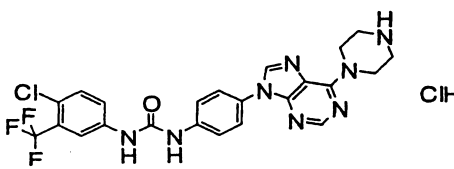
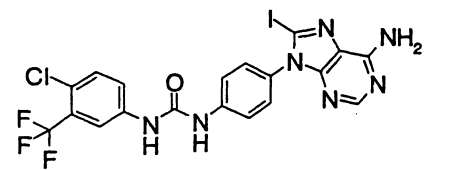
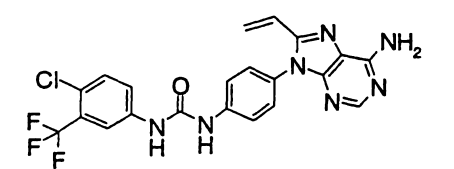
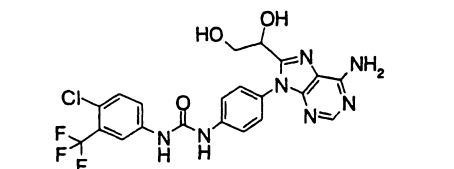
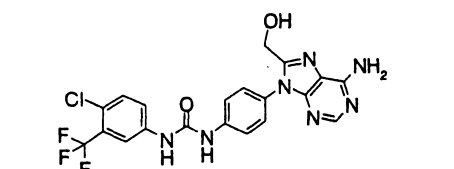
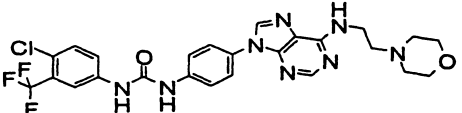
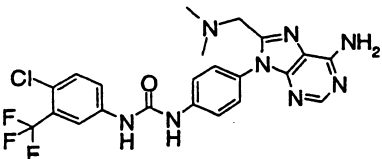
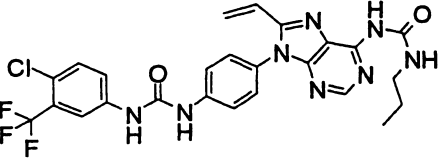
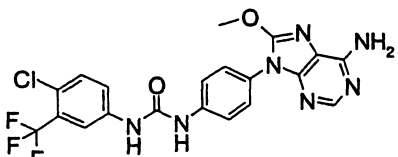
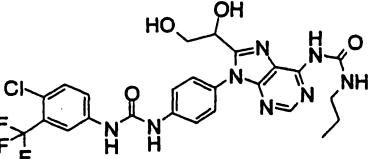
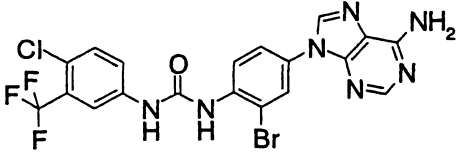
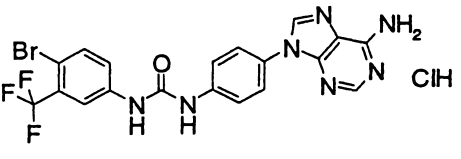
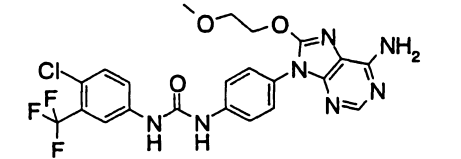
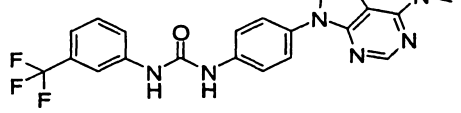
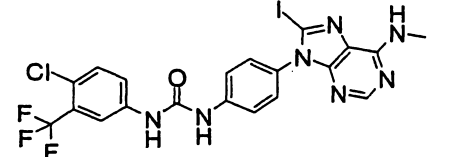
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|-----|---|--|----------|
| 167 |  | 1-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-7-羥甲基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-3-乙基脲 | |
| 168 |  | 1-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-7-二甲胺基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-基)-3-乙基脲 | |
| 169 |  | 3-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-11-(1-哌嗪羰氧基甲氧基)脲 氫氨酸鹽 | |

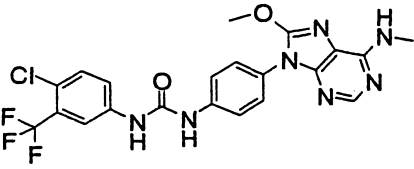
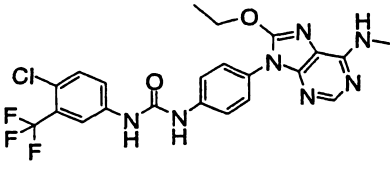
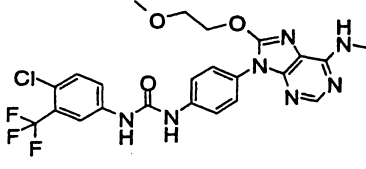
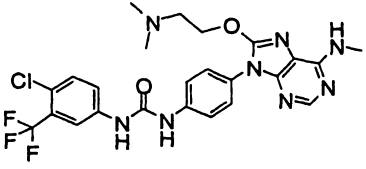
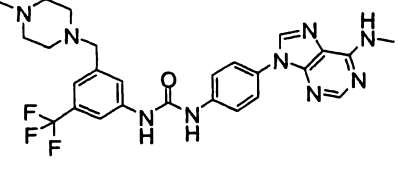
表 2

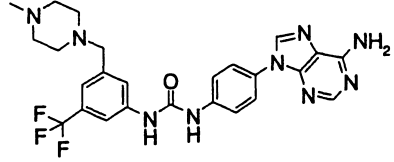
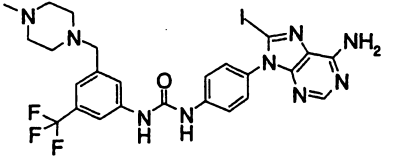
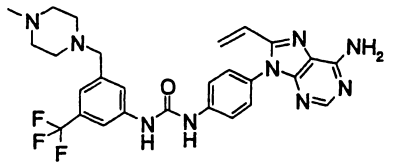
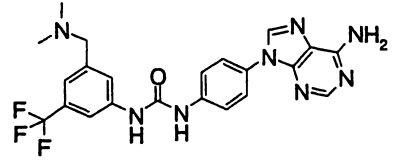
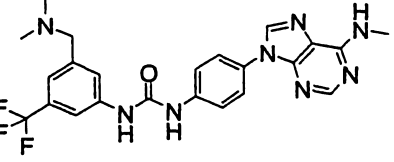
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|---|-----|--|-----------|
| 1 | | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)咪基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1-甲基-3-丙基脲 | 實例 123 |
| 2 | | 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)咪基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2-羥乙基)脲 | 實例 124 |
| 3 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(2-羥乙基)-甲胺基]嘌呤-9-基}苯基)脲 | 實例 125 |
| 4 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-嗎啉-4-基-嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 126 |
| 5 | | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[6-(戊胺基)-嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 127 |

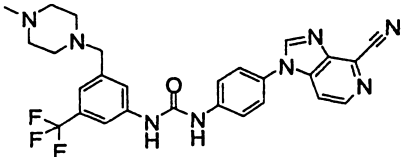
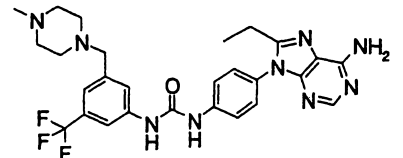
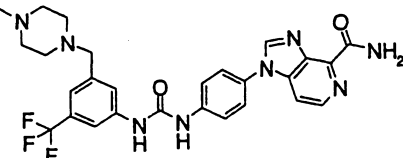
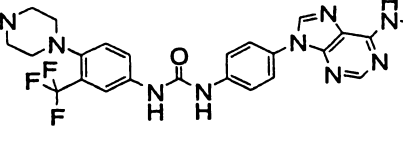
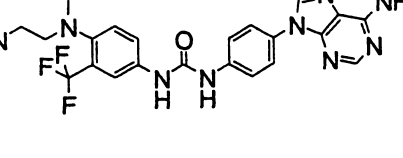
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 6 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[6-哌嗪-1-基-噁唞-9-基]苯基]脲 氫氨酸鹽 | 實例 128 |
| 7 |  | 1-[4-(6-氨基-8-碘基噁唞-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 129 |
| 8 |  | 1-[4-(6-氨基-8-乙烯基噁唞-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 130 |
| 9 |  | 1-{4-[6-氨基-8-(1,2-二羥基乙基)噁唞-9-基]苯基}-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 131 |
| 10 |  | 1-[4-(6-氨基-8-(羥甲基)噁唞-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 132 |

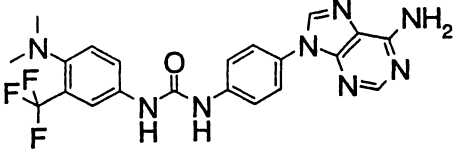
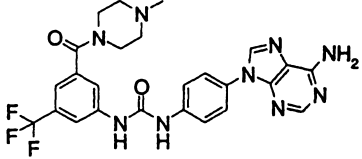
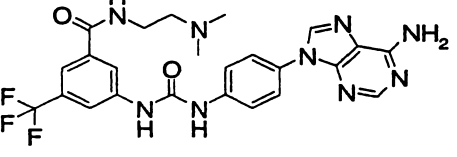
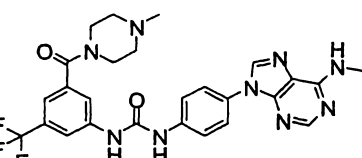
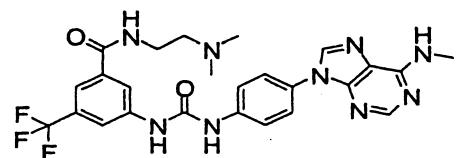
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 11 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-嗎啉-4-基-乙胺基)噻吩-9-基]苯基}脲 | 實例 133 |
| 12 |  | 1-[4-(6-胺基-8-二甲胺基甲基-噻吩-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 134 |
| 13 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-乙烯基-9H-噻吩-6-基)-3-丙基脲 | 實例 135 |
| 14 |  | 1-[4-(6-胺基-8-甲氧基噻吩-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 136 |
| 15 |  | 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-(1,2-二羥基乙基)-9H-噻吩-6-基)-3-丙基脲 | 實例 137 |

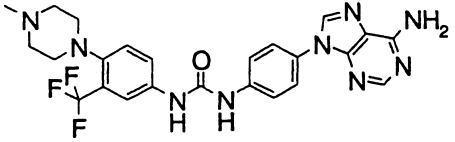
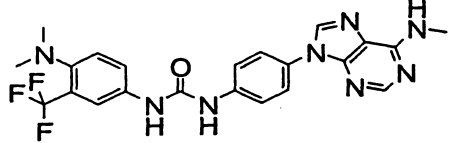
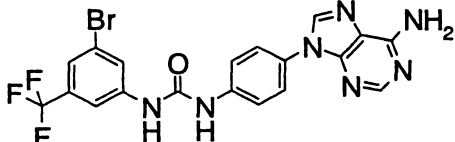
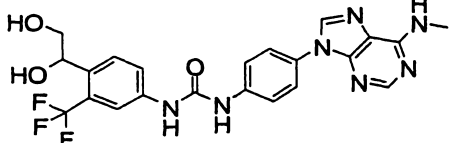
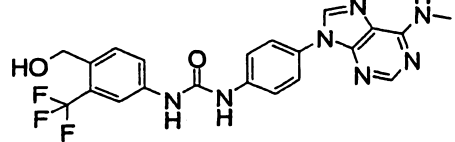
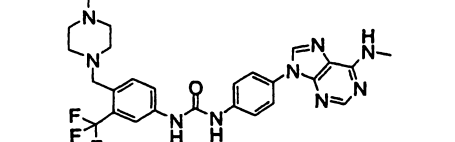
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 16 |  | 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-2-溴苯基-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 138 |
| 17 |  | 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-溴基-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 氫 氯酸鹽 | 實例 139 |
| 18 |  | 1-[4-(6-胺基-8-(2-甲氧基乙基)-嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 140 |
| 19 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 141 |
| 20 |  | 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-碘基-6-(甲胺基)嘧啶-9-基]苯基]脲 | 實例 142 |

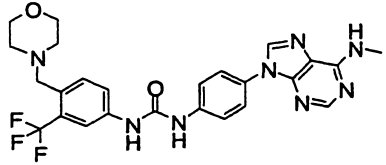
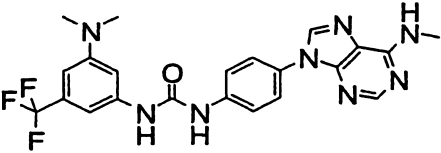
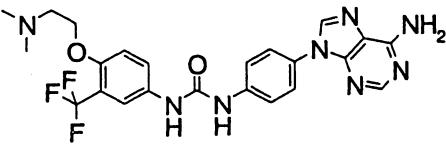
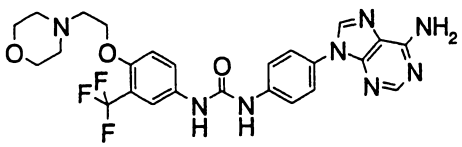
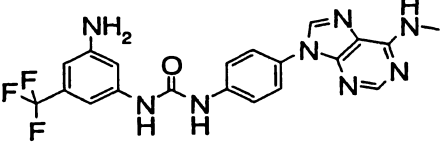
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 21 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-甲氧基-6-(甲胺基)噻吩-9-基]苯基]脲 | 實例 143 |
| 22 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-乙氧基-6-(甲胺基)噻吩-9-基]苯基]脲 | 實例 144 |
| 23 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[8-(2-甲氧基乙氧基)-6-(甲胺基)噻吩-9-基]苯基}脲 | 實例 145 |
| 24 |  | 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[8-(2-二甲胺基-乙氧基)-6-(甲胺基)噻吩-9-基]苯基}脲 | 實例 146 |
| 25 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噻吩-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 147 |

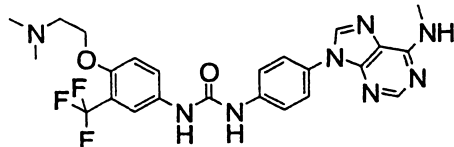
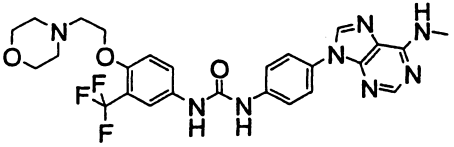
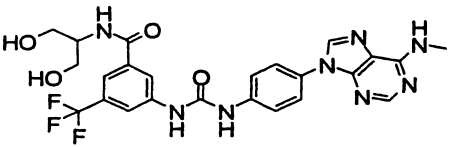
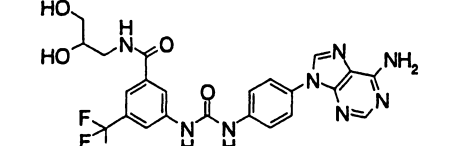
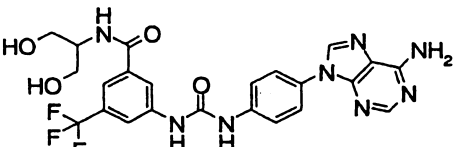
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 26 |  | 1-[4-(6-(胺基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 148 |
| 27 |  | 1-[4-(6-(胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 149 |
| 28 |  | 1-[4-(6-(胺基-8-乙烯基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 150 |
| 29 |  | 1-[4-(6-(胺基嘌呤-9-基)苯基)-3-(3-二甲胺基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 151 |
| 30 |  | 1-(3-二甲胺基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 152 |

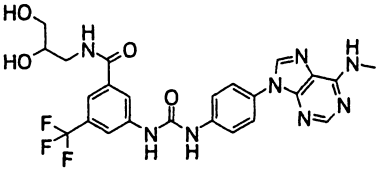
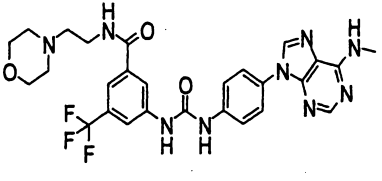
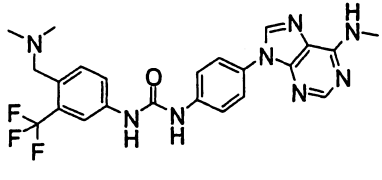
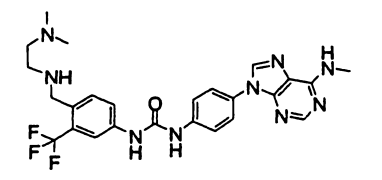
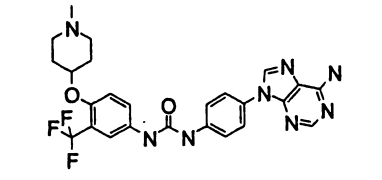
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|------------|
| 31 |  | 1-[4-(4- 氟基 - 咪唑 並 [4,5-c] 吡 啶 -1- 基) 苯 基]-3-[3-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基 甲 基)-5-(三 氟 甲 基) 苯 基]脲 | 實 例 153 |
| 32 |  | 1-[4-(6-(胺 基 -8- 乙 基 噻 吩 -9- 基) 苯 基)-3-[3-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基 甲 基)-5-(三 氟 甲 基) 苯 基]脲 | 實 例 154 |
| 33 |  | 1-(4-{3-[3-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基 甲 基)-5-(三 氟 甲 基) 苯 基]脲 基 } 苯 基)-1H-咪 唑 並 [4,5-c] 吡 啶 -4- 甲 醯 胺 | 實 例 155 |
| 34 |  | 1-[4-(6-(甲 胺 基) 噻 吩 -9- 基) 苯 基]-3-[4-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基)-3-(三 氟 甲 基) 苯 基]脲 | 實 例 156 |
| 35 |  | 1-[4-(6-胺 基 噻 吩 -9- 基) 苯 基]-3-{4-[(2- 二 甲 胺 基 乙 基)-甲 胺 基]-3-(三 氟 甲 基) 苯 基 }脲 | 實 例 157 |

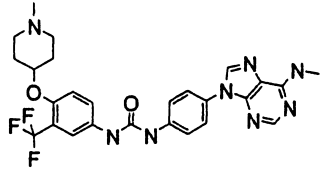
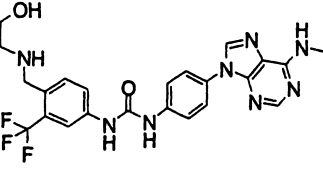
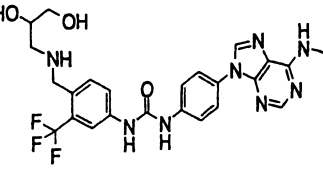
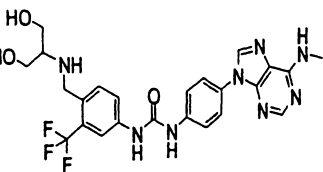
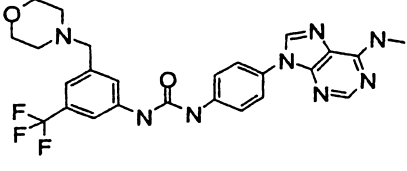
| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 36 |  | 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-二甲胺基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 158 |
| 37 |  | 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 159 |
| 38 |  | 3-{3-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]脲基}-N-(2-二甲胺基乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺 | 實例 160 |
| 39 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 161 |
| 40 |  | N-(2-二甲胺基乙基)-3-{3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲基}-5-(三氟甲基)苯醯胺 | 實例 162 |

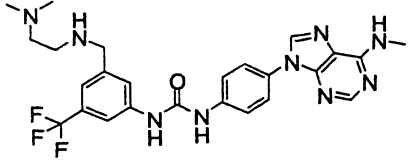
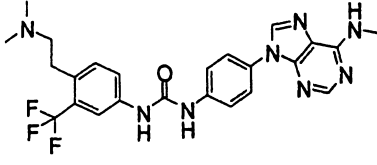
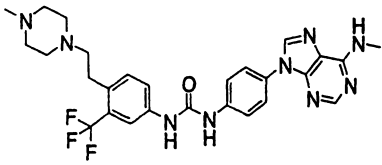
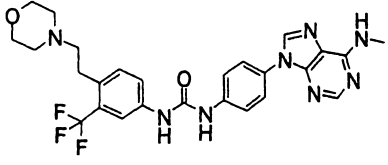
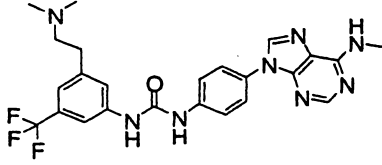
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 41 |  | 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 163 |
| 42 |  | 1-(4-二甲胺基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 164 |
| 43 |  | 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-(3-溴基-5-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 165 |
| 44 |  | 1-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 166 |
| 45 |  | 1-(4-羥甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 167 |
| 46 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 168 |

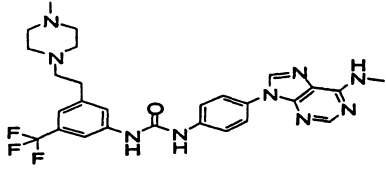
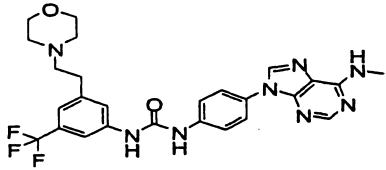
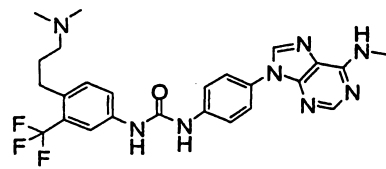
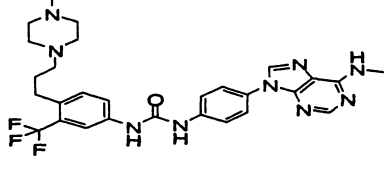
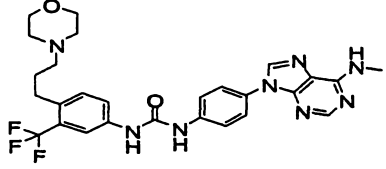
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 47 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-嗎啉-4-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 169 |
| 48 |  | 1-(3-二甲基氨基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 170 |
| 49 |  | 1-[4-(6-胺基噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 171 |
| 50 |  | 1-[4-(6-胺基噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 172 |
| 51 |  | 1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 173 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 52 |  | 1-[4-(2-二甲氨基乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲氨基)噁唞-9-基)苯基]脲 | 實例 174 |
| 53 |  | 1-[4-(6-(甲氨基)噁唞-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 175 |
| 54 |  | N-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)-3-{3-[4-(6-(甲氨基)噁唞-9-基)苯基]脲基}-5-(三氟甲基)苯醯胺 | 實例 176 |
| 55 |  | 3-{3-[4-(6-氨基噁唞-9-基)苯基]脲基}-N-(2,3-二羥基丙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺 | 實例 177 |
| 56 |  | 3-{3-[4-(6-氨基噁唞-9-基)苯基]脲基}-N-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺 | 實例 178 |

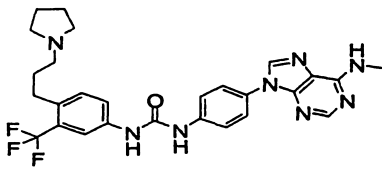
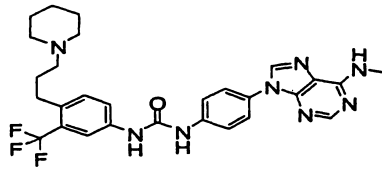
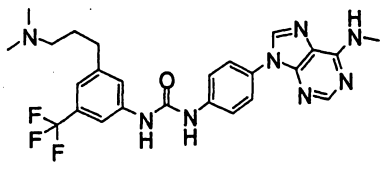
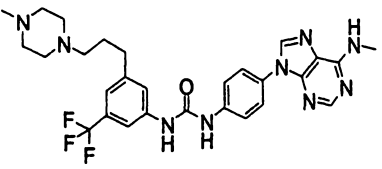
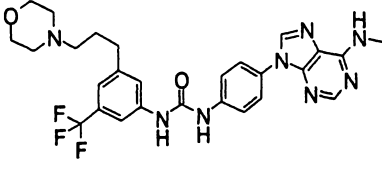
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 57 |  | N-(2,3-二羥基丙基)-3- {3-[4-(6-(甲胺基)噁吩- 9-基)苯基]脲基}-5-(三 氟甲基)苯醯胺 | 實例 179 |
| 58 |  | 3-{3-[4-(6-(甲胺基)噁 吩-9-基)苯基]脲基}-N- (2-嗎啉-4-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺 | 實例 180 |
| 59 |  | 1-(4-二甲胺基甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4- (6-(甲胺基)噁吩-9-基) 苯基]脲 | 實例 181 |
| 60 |  | 1-{4-[(2-二甲胺基-乙胺 基)-甲基]-3-(三氟甲基) 苯基}-3-[4-(6-(甲胺基) 噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 182 |
| 61 |  | 1-[4-(6-胺基噁吩-9-基) 苯基]-3-[4-(1-甲基-哌 啶-4-基氧基)-3-(三氟 甲基)苯基]脲 | 實例 183 |

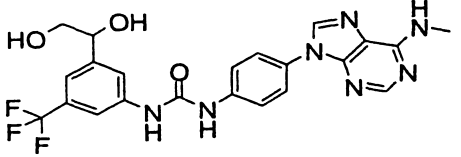
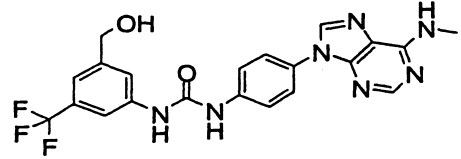
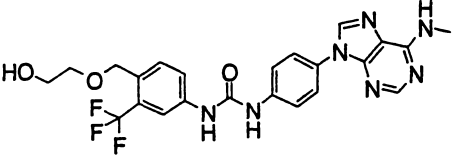
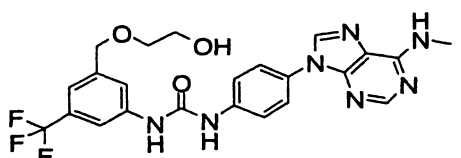
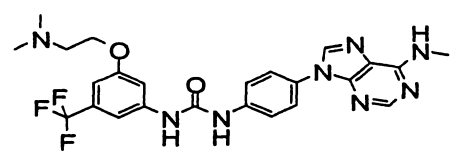
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 62 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 184 |
| 63 |  | 1-{4-[(2-羥基-乙胺基)-甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | |
| 64 |  | 1-{4-[(2,3-二羥基-丙胺基)-甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | |
| 65 |  | 1-{4-[(2-羥基-1-羥基-乙胺基)-甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | |
| 66 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(3-嗎啉-4-基-甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | |

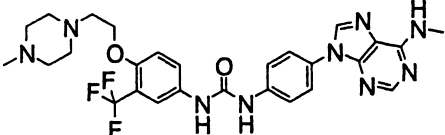
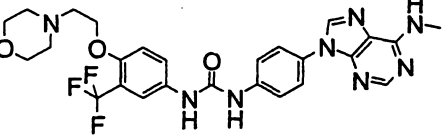
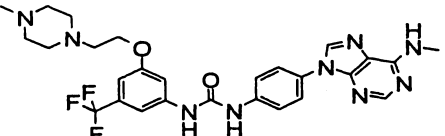
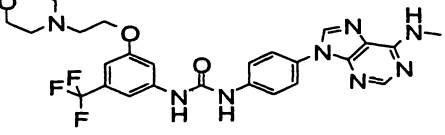
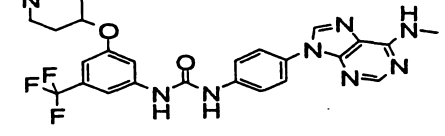
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 67 |  | 1-{3-[(2-二甲胺基-乙胺基)-甲基]-5-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | |
| 68 |  | 1-[4-(2-二甲胺基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 185 |
| 69 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-3-(三氟甲基)苯基}脲 | 實例 186 |
| 70 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基)-乙基]-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 187 |
| 71 |  | 1-[3-(2-二甲胺基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 188 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 72 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘍嗪-9-基)苯基]-3-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-5-(三氟甲基)苯基}脲 | 實例 189 |
| 73 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘍嗪-9-基)苯基]-3-[3-(2-嗎啉-4-基)-乙基]-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 190 |
| 74 |  | 1-[4-(3-二甲胺基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘍嗪-9-基)苯基]脲 | 實例 191 |
| 75 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘍嗪-9-基)苯基]-3-{4-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-3-(三氟甲基)苯基}脲 | 實例 192 |
| 76 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘍嗪-9-基)苯基]-3-[4-(3-嗎啉-4-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 193 |

(81)

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 77 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 194 |
| 78 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(3-哌啉-1-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 195 |
| 79 |  | 1-[3-(3-二甲胺基-丙基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | |
| 80 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-5-(三氟甲基)苯基}脲 | |
| 81 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[3-(3-嗎啉-4-基-丙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 82 |  | 1-[3-(1,2-二羥基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁唞-9-基)苯基]脲 | |
| 83 |  | 1-(3-羥甲基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)噁唞-9-基)苯基]脲 | |
| 84 |  | 1-[4-(2-羥基-乙氧基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁唞-9-基)苯基]脲 | |
| 85 |  | 1-[3-(2-羥基-乙氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁唞-9-基)苯基]脲 | |
| 86 |  | 1-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁唞-9-基)苯基]脲 | 實例 196 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 87 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙氧基]-3-(三氟甲基)苯基}脲 | |
| 88 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | |
| 89 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-5-(三氟甲基)苯基}脲 | |
| 90 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | |
| 91 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 197 |

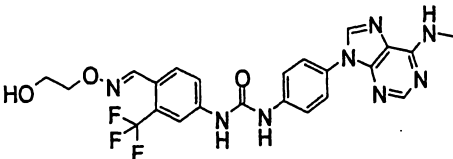
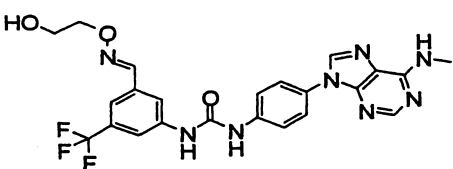
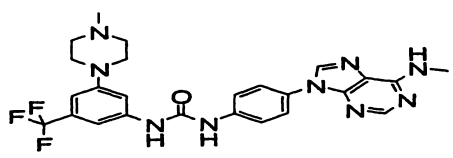
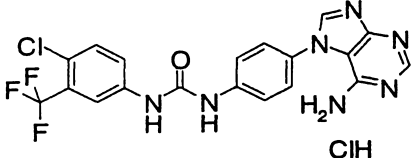
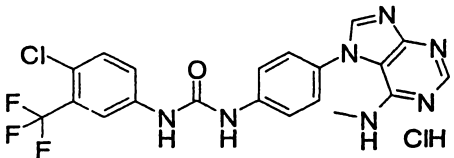
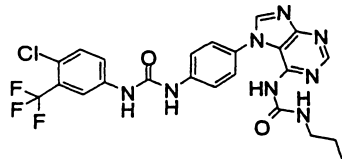
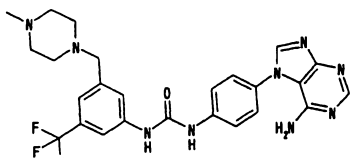
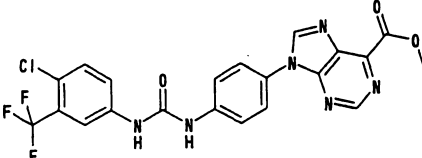
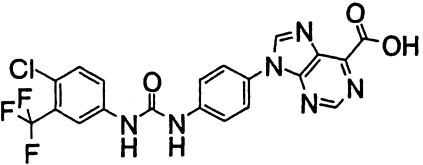
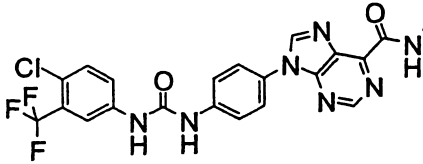
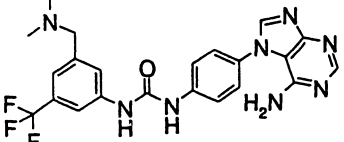
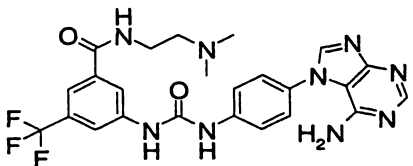
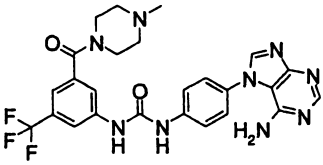
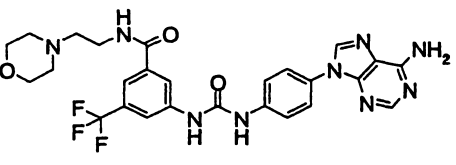
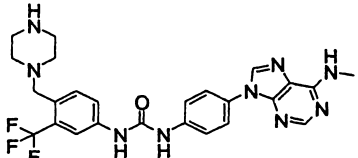
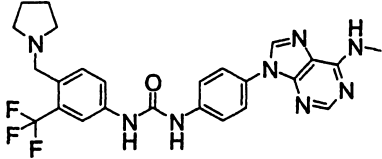
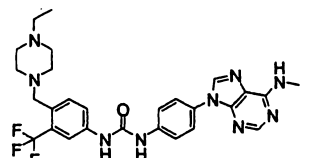
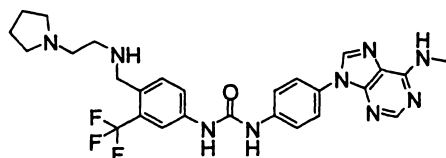
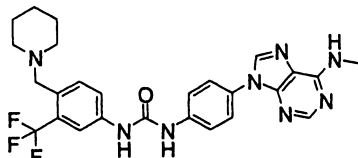
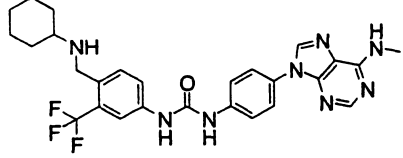
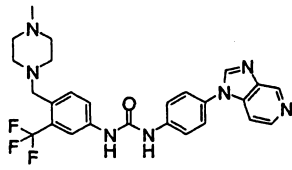
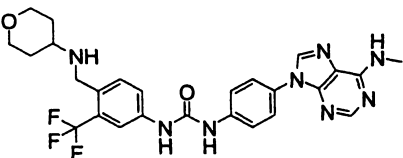
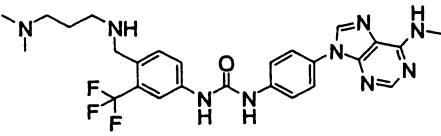
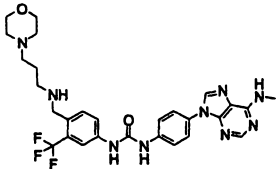
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|----------|
| 92 |  | 1-{4-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | |
| 93 |  | 1-{3-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-5-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | |
| 94 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | |

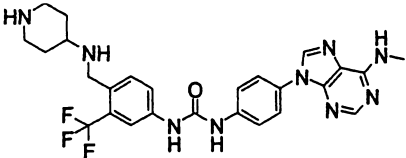
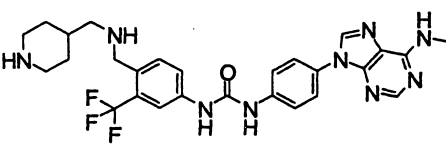
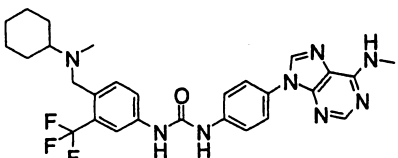
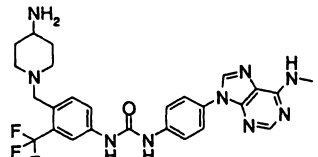
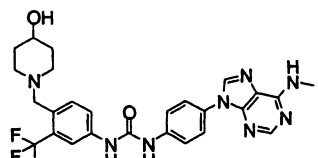
表 3

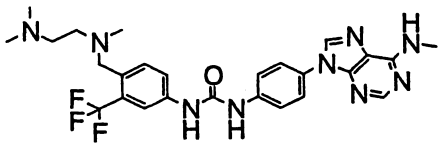
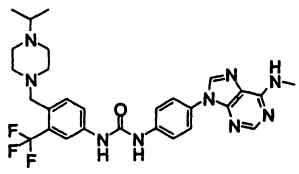
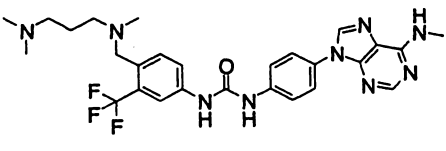
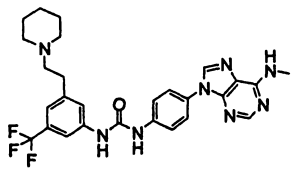
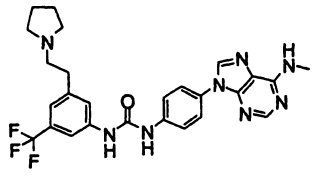
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|---|---|---|-----------|
| 1 |  | 1-[4-(6-胺基嘧呤-7-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽 | 實例 198 |
| 2 |  | 1-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧呤-7-基)苯基]脲 氫氯酸鹽 | 實例 199 |
| 3 |  | 1-(7-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-7H-嘧呤-6-基)-3-丙基脲 | 實例 200 |
| 4 |  | 1-[4-(6-胺基嘧呤-7-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 201 |
| 5 |  | 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘧呤-6-羧酸甲酯 | 實例 202 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 6 |  | 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯基 }-9H-嘌呤-6-羧酸 | 實例 203 |
| 7 |  | 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三 氟甲基)苯基)脲基]苯基 }-9H-嘌呤-6-羧酸甲酯 胺 | 實例 204 |
| 8 |  | 1-[4-(6-氨基嘌呤-7-基) 苯基]-3-(3-二甲胺基甲 基-5-三氟甲基-苯基)脲 | 實例 205 |
| 9 |  | 3-{3-[4-(6-氨基嘌呤-7- 基)苯基]脲基}-N-(2-二 甲胺基)乙基)-5-(三氟 甲基)苯醯胺 | 實例 206 |
| 10 |  | 1-[4-(6-氨基嘌呤-7-基) 苯基]-3-[3-(4-甲基-哌 嗪-1-羰基)-5-(三氟甲 基)苯基]脲 | 實例 207 |
| 11 |  | 3-{3-[4-(6-氨基嘌呤-9- 基)苯基]脲基}-N-(2-嗎 啉-4-基-乙基)-5-(三氟 甲基)苯醯胺 | 實例 208 |

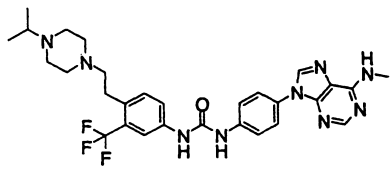
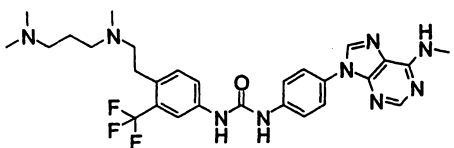
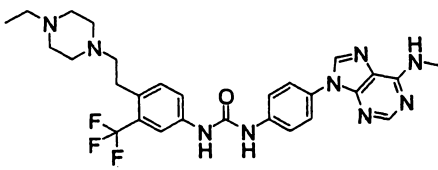
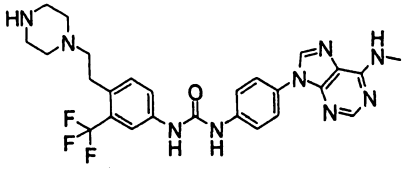
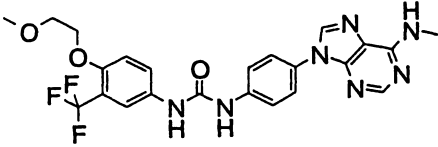
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 12 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-哌嗪-1-基-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 209 |
| 13 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-吡咯啉-1-基-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 210 |
| 14 |  | 1-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 211 |
| 15 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{4-[(2-吡咯啉-1-基乙胺基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}脲 | 實例 212 |
| 16 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-哌啶-1-基-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 213 |

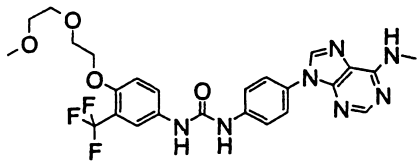
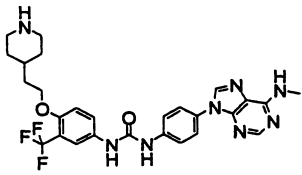
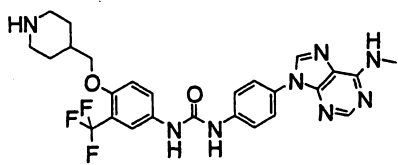
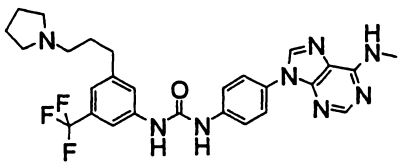
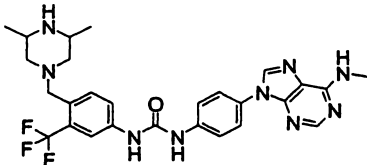
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 17 |  | 1-(4-(環己胺基)甲基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 214 |
| 18 |  | 1-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 215 |
| 19 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{4-(四氫吡喃-4-基胺基)-甲基}-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 216 |
| 20 |  | 1-{4-[(3-(二甲胺基)丙胺基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 217 |
| 21 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{4-[(3-嗎啉-4-基-丙胺基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}脲 | 實例 218 |

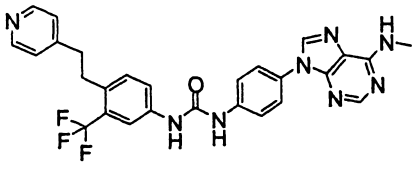
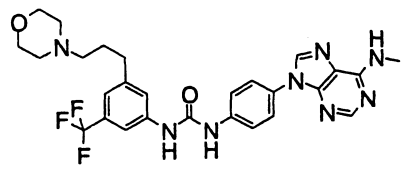
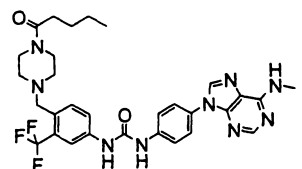
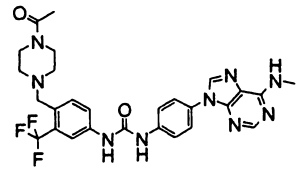
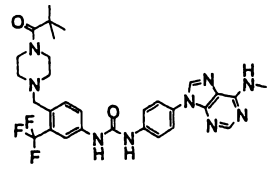
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 22 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(哌啶-4-基-胺甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 219 |
| 23 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-{(哌啶-4-基甲基)胺基}甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 220 |
| 24 |  | 1-{4-[(環己基-甲胺基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 221 |
| 25 |  | 1-[4-(4-胺基-哌啶-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 222 |
| 26 |  | 1-[4-(4-羥基-哌啶-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 223 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 27 |  | 1-(4-{{(2-(二甲氨基)-乙基)-甲胺基}-甲基}}-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 224 |
| 28 |  | 1-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 225 |
| 29 |  | 1-(4-{{(3-(二甲氨基)-丙基)-甲胺基}-甲基}}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 | 實例 226 |
| 30 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-[3-(2-哌嗪-1-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 227 |
| 31 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 228 |

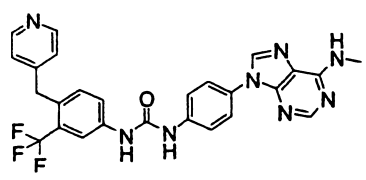
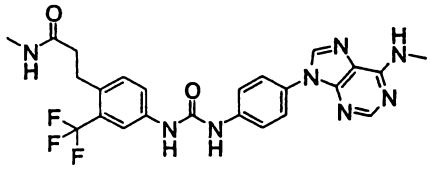
| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|-----|--|-----------|
| 32 | | 1-[4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 229 |
| 33 | | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 230 |
| 34 | | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 231 |
| 35 | | 1-{4-[2-(環己基-甲胺基)乙基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 232 |
| 36 | | 1-(4-{2-[(2-(二甲胺基)-乙基)-甲胺基]-乙基}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 233 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 37 |  | 1-{4-[2-(4-異丙基-哌嗪-1-基)乙基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 234 |
| 38 |  | 1-(4-{2-[(3-(二甲胺基)-丙基)-甲胺基]-乙基}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 235 |
| 39 |  | 1-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)乙基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 236 |
| 40 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 237 |
| 41 |  | 1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 238 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 42 |  | 1-{4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)乙氧基]-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 239 |
| 43 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 240 |
| 44 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(哌啶-4-基-甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 241 |
| 45 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(3-吡咯啶-1-基-丙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 242 |
| 46 |  | 1-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 | 實例 243 |

| | 結構式 | 化合物名 | 實例 號碼 |
|----|---|---|-----------|
| 47 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 244 |
| 48 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[3-(3-嗎啉-4-基-丙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 245 |
| 49 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(4-戊醯哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲 | 實例 246 |
| 50 |  | 1-[4-(4-乙醯-哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 247 |
| 51 |  | 1-{4-[4-(2,2-二甲基丙醯)-哌嗪-1-基-甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲 | 實例 248 |

(95)

| | 結構式 | 化合物名 | 實例號碼 |
|----|---|--|-----------|
| 52 |  | 1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-吡啶-4-基甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲 | 實例 249 |
| 53 |  | N-甲基-3-(4-{3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲基}-2-(三氟甲基)苯基)丙醯胺 | 實例 250 |

現將解釋本發明化合物之製法。此外，當已定義之基團於進行下述製法之狀況下會遭遇不期望之化學轉換作用時，則可使用將功能基團保護及去保護之方法。其中，在保護基團之選擇及去保護基團之操作方面，可採用 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Second Edition, John Wiley & Sons, 1991)中所述之方法，且其可根據本發明之反應狀況予以適當使用。此外，如有需要，則可變換置入取代基之反應步驟之順序。在式(1)所代表之化合物之製法方面，可考慮各種不同之方法且化合物可藉使用慣用之有機合成方法予以合成，例如，化合物可藉以下列方法作為代表性方法而製成。

代表性製法

(96)

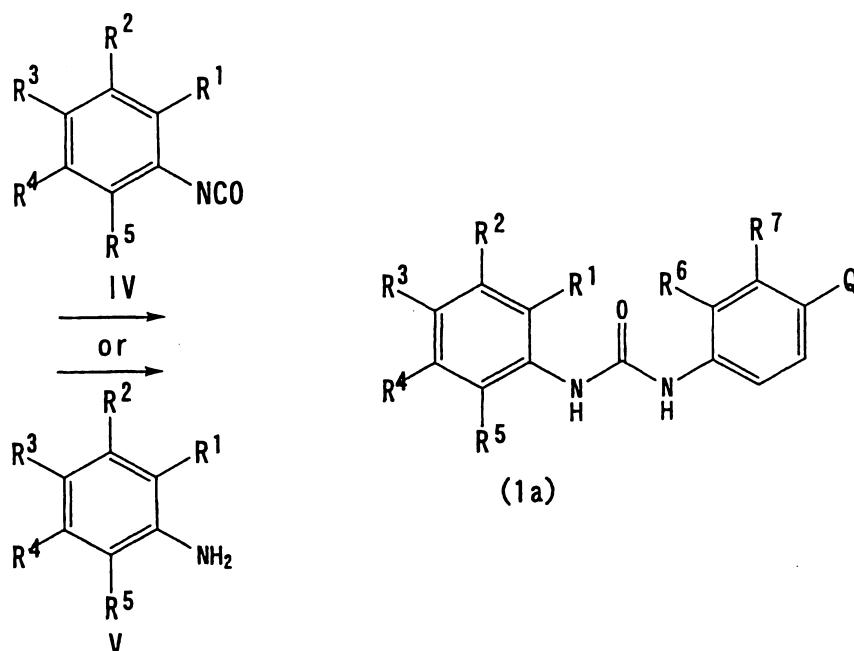
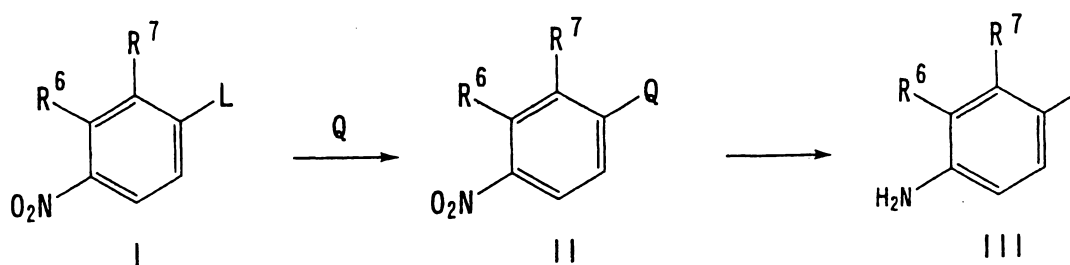
製法 1

本發明式(1)所代表之化合物可，例如，根據下列方法製成，但本發明化合物之製法並不只限定於此。本發明化合物均為文獻中未曾述及之新穎化合物，但可藉使用已知之化學技術製成。此外，製備中所用之原料化合物方面，可使用市售之化合物或者如有需要，則可根據慣用之方法製得。另外，反應步驟 1 至 4 及其說明中， R_1 至 R_7 ， Q ， Z_1 ， Z_2 ， W ， Ra ， Rb ， Ra' ， Rb' ， Rc ， Rc' ， Rd 及 Rd' 乃與上述式(1)中所定義者相同。此外， L 為消去基團諸如鹵素原子，甲磺醯氧基團及對位-甲苯磺醯氧基團，且 PG 為保護基團諸如 C_1-C_6 烷羰基團包括乙醯基團， C_1-C_6 烷氧羰基團包括特丁氧羰基團，芳基 C_1-C_6 烷羰基團包括卞氧羰基團及三(C_1-C_6 烷基)甲矽烷基團包括特丁基甲基甲矽烷基團。

1. 供合成當 Z_1 及 Z_2 均為 H 之式(1a)化合物之一般方法

(97)

反應步驟 1



4-雜芳基硝基苯衍生物 (II) 可藉已知文件 [Ichikawa, J. et al., J. Org. Chem., Vol.61(8), 2763-2769, 1996] 中所述之方法或類同之方法製成。根據此法，可令硝基苯衍生物 (I) 與雜芳基衍生物 Q 於適當鹼 (例如，氫化鈉，碳酸鉀或丁醇鉀) 之存在下，於適當溶劑 [例如 DMF (二甲基甲醯胺) 或 DMSO (二甲亞碸)] 中起反應以得 4-雜芳基硝基苯衍生物 (II)。將所得之 4-雜芳基硝基苯 (II) 予以離析及純化，而後藉已知之方法 (例如催化性還原作用) 還原成 4-雜芳基苯胺衍生物 (III)。藉令所得 4-雜芳基苯胺衍生物 (III) 與異氰酸芳酯衍生物 (IV) 於適當溶劑 (例如二氯甲烷或四氫呋喃) 中

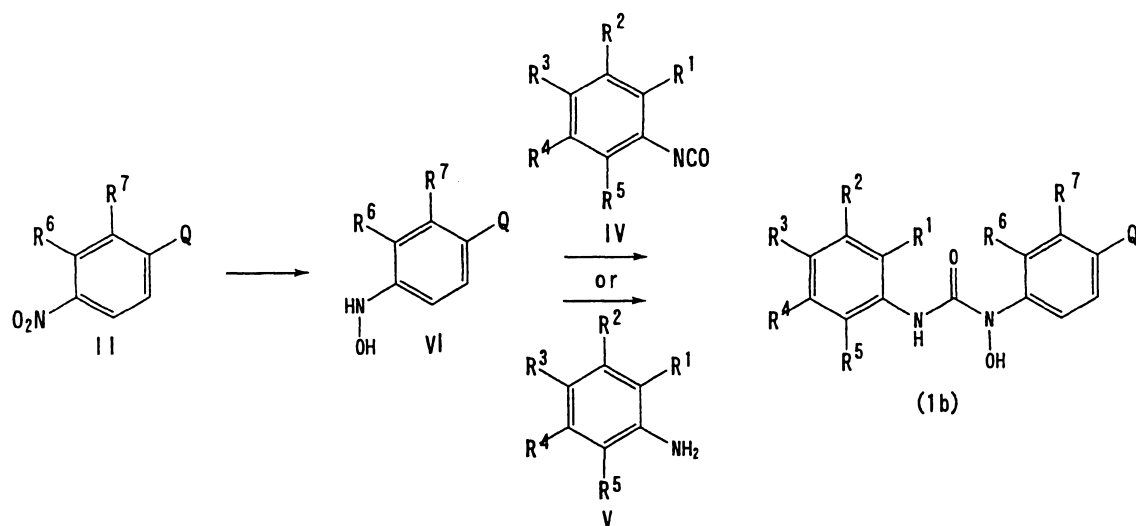
(98)

起反應，則可得式(1a)所代表之化合物。異氰酸芳酯衍生物(IV)可藉使用市售之試劑或藉使用已知文件 [Knolker, H. J. et al., *Angew. Chem. Int., Ed, Engl.*, Vol. 34(22), 2497-2500, 1995]中所述之方法或類同之方法輕易獲得。化合物(1a)可藉使用已知文件 [Nicolaou, K. C. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122(12), 2966-2967, 2000; Macor, J. E. et al., *Tetrahedron Lett.*, Vol. 40(14), 2733-2736, 1999;及 Kitteringham. J. et al., *Synth. Commun.*, Vol. 30(11), 1937-1943, 2000]中所述之方法或類同之方法製成。亦即，式(1a)所代表之化合物可藉令 4-雜芳基苯胺衍生物(III)與苯胺衍生物(V)於適當溶劑[例如，二氯甲烷，THF(四氫呋喃)等]中，於銻鍵結形成試劑(例如羰基二咪唑，光氣，二光氣，三光氣或氯甲酸對位-硝基苯酯)及鹼[例如吡啶，三甲胺或亨尼格氏(Hunig's)鹼(N,N-二異丙基乙胺)]之存在下起反應而得。

2. 供合成當 Z_1 為 H 且 Z_2 為 OH 之式(1b)化合物之一般方法

(99)

反應步驟 2

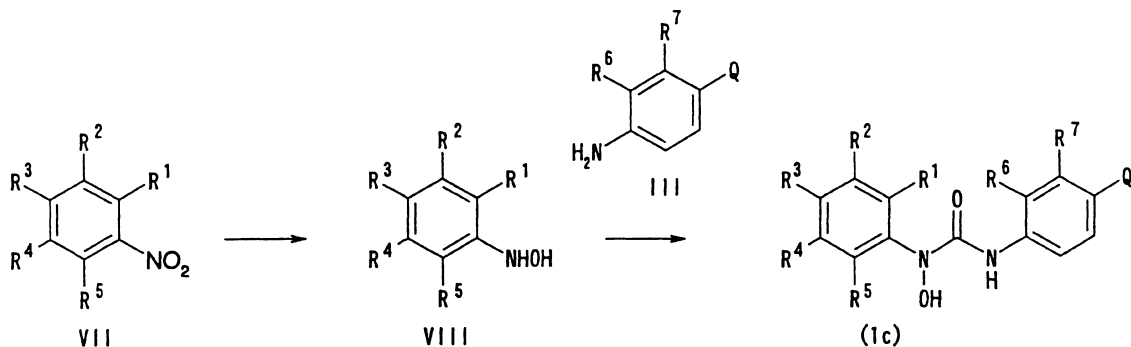


反應步驟 2 中，乃將反應步驟 1 中所得之 4-雜芳基硝基苯衍生物 (II) 予以離析，純化，而後藉使用已知文件 (Panetta, C. A. et al., *J. Org. Chem.*, Vol. 34, 2773, 1969) 中所述之已知方法或類同之方法予以還原成 4-雜芳基苯基脛胺衍生物 (VI)。藉使用與反應步驟 1 相同之方法令所得 4-雜芳基苯基脛胺衍生物 (VI) 與異氰酸芳酯衍生物 (IV) 起反應，則可得式 (1b) 所代表之化合物。此外，式 (1b) 所代表之化合物亦可藉使用已知文件 [Nicolaou, K. C. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122(12), 2966-2967, 2000; Macor, J. E. et al., *Tetrahedron Lett.*, Vol. 40(14), 2733-2736, 1999; 及 Kitteringham, J. et al., *Synth. Commun.*, Vol. 30(11), 1937-1943, 2000] 中所述之方法或類同之方法而由 4-雜芳基苯基脛胺衍生物 (VI) 及苯胺衍生物 (V) 中製成。

3. 供合成當 Z_1 為 OH 且 Z_2 為 H 之式 (1c) 化合物之一般方法

(100)

反應步驟 3



硝基苯衍生物 (VII) 可藉使用市售之試劑或藉使用已知之方法 (例如芳族硝化反應) 輕易獲得。硝基苯衍生物 (VII) 係使用與反應步驟 2 相同之方法還原成苯基羥胺衍生物 (VIII)。藉使用與反應步驟 2 相同之方法令所得苯基羥胺衍生物 (VIII) 與 4-雜芳基苯胺衍生物 (III) 起反應，則可得式 (1c) 所代表之化合物。

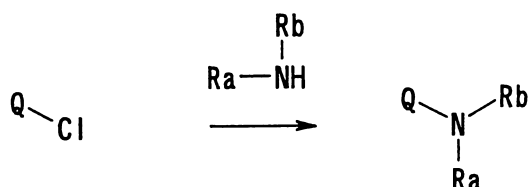
4. 雜芳基團 Q 上之取代基 W 之功能基團轉換作用

反應步驟 1 至 3 中之化合物 (1a) 至 (1c) 可使用已知之有機化學技術藉將雜芳基團上之功能基團 W 進行功能基團轉換作用而予以更進一步衍生化。藉將反應步驟中之原材料 Q 中及階段 (II) 中間體中之相同功能基團進行轉換，而後進行反應步驟 1 至 3，則亦可得衍生物。如有需要，可在功能基團轉換作用之時，使用已知方法進行適當保護基團 (例如乙醯，特丁氧羰基，卞氧羰基或特丁基二甲基甲矽烷基) 之保護或去保護技術。

本發明中所用之功能基團轉換作用之代表性實例方面

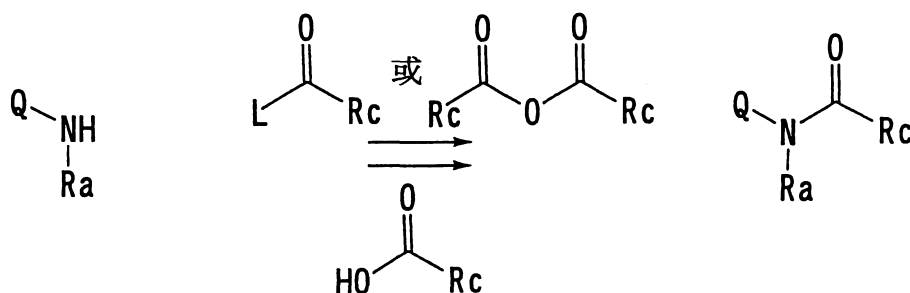
，乃提供一般形式之反應法 4-1 至 4-7。

反應步驟 4-1



反應步驟 4-1 為將雜芳基團上之氯轉換成胺基團之反應步驟。標的化合物可藉令經氯取代之雜芳基化合物與氨，一級胺或二級胺於溶劑缺乏下或於適當溶劑(例如甲醇，乙醇或異丙醇)中起反應而得。

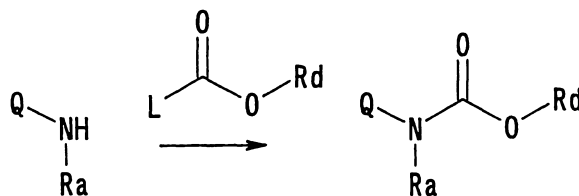
反應步驟 4-2



反應步驟 4-2 為將雜芳基團上之胺基團予以醯化以得醯胺衍生物之步驟。標的化合物可藉令經胺基取代之雜芳基化合物與羧酸化鹵或羧酸酐於適當鹼，例如亨尼格氏鹼 [N,N-二異丙基乙胺]，三乙胺，吡啶或 DMAP(二甲胺基吡啶)之存在下起反應而得。標的化合物亦可藉令經胺基取代之雜芳基化合物與羧酸以及脫水縮合劑及輔劑起反應而製成。脫水縮合劑方面，可採用 HATU[(O-(7-氮雜苯並三

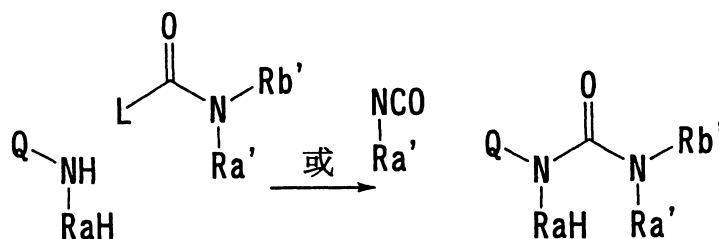
唑-1-基)-N,N,N,N-四甲錄六氟磷酸鹽)，EEDQ(2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉)，PyBOP[(苯並三唑氧基三吡咯啉基磷=六氟磷酸鹽)，PyBrOP[(溴基參(吡咯啉基)-磷=六氟磷酸鹽)，DDC(二環己基碳化二亞胺)，EDC(1-乙基-3-(3,3'-二甲胺基丙基碳化二亞胺)等。輔劑方面，可採用HOSu((N-羥基琥珀醯亞胺)，HOAT(1-羥基-7-氮雜苯並三唑)，HOBt(1-羥基-苯並三唑)。作為鹼方面，則可加入三乙胺，亨尼格鹼(N,N-二異丙基乙胺)等。

反應步驟 4-3



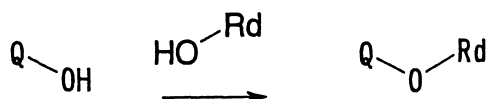
反應步驟 4-3 為將雜芳基團上之胺基團予以氧羰基化以得胺基甲酸酯衍生物之步驟。標的化合物可藉令經胺基取代之雜芳基化合物與氯甲酸烷酯於適當鹼[例如亨尼格氏鹼(N,N-二異丙基乙胺)，三乙胺，吡啶或 DMAP(二甲胺基吡啶)等]之存在下起反應而得。

反應步驟 4-4



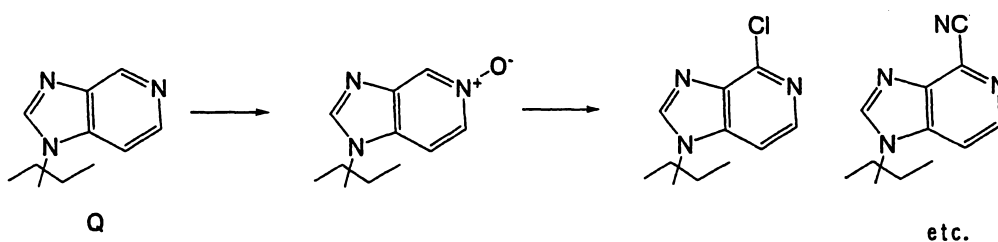
反應步驟 4-4 為將雜芳基團上之胺基團予以胺基甲醯化以得脲衍生物之步驟。標的化合物可藉令經胺基取代之雜芳基化合物與胺基甲醯氯或異氰酸酯於適當鹼 [例如亨尼格氏鹼 (N,N-二異丙基乙胺), 三乙胺, 吡啶或 DMAP(二甲胺基吡啶)等] 之存在下起反應而得。

反應步驟 4-5



反應步驟 4-5 為將雜芳基團上之羥基團予以烷基化以得烷氧基衍生物之步驟。標的化合物可藉將經羥基取代之雜芳基化合物及與羥基團相一致之醇進行已知之 Mitsunobu 反應, 亦即以適當磷化合物 (例如三苯膦或三正丁膦) 與適當偶氮化合物 [例如 DEAD(偶氮二羧酸二乙酯) 或 TMAD(1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺))] 之任何組合形式形成。

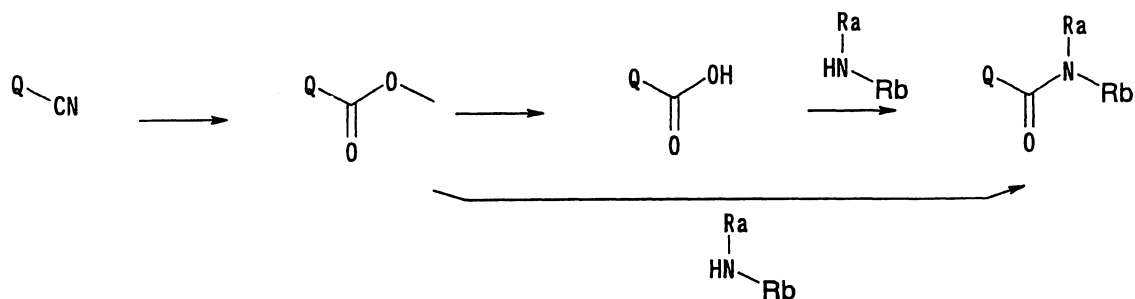
反應步驟 4-6



反應步驟 4-6 為當雜芳基團 Q 為咪唑並 [4,5-c] 吡啶時, 將作為取代基 W 之氯原子或氰基團等置入之步驟。咪

唑並 [4,5-c] 吡啶可根據已知文件 (Mizuno, Y. et al., Chem. Pharm. Bull., Vol. 12(8), 866-873, 1964) 中所述之方法及類同之方法於適當之酸溶劑 (例如乙酸) 中，且使用適當之氧化劑 (例如過氧化氫) 而氧化成咪唑並 [4,5-c] 吡啶 5-氧化物。親核劑諸如氯原子或氰基團等可藉使用文件 (Humana et al., Yakugaku Zasshi, Vol. 120(2), 206-223, 2000) 中所述之 Reissert 法或類似法或藉類同之方法而置入咪唑並 [4,5-c] 吡啶中。

反應步驟 4-7



反應步驟 4-7 為將雜芳基團上之氰基團經由羧酸酯而轉換成甲醯胺之步驟。藉將經氰基取代之雜芳基化合物於適當溶劑 (例如甲醇) 中，以適當鹼 (例如甲醇鈉) 或酸 (例如甲醇氫氰酸) 處理，則可將氰基團轉換成羧酸甲酯。藉將羧酸甲酯水解成羧酸，而後如同反應步驟 4-2 中所述之法令羧酸與相關之胺以及脫水縮合劑及輔劑起反應，即可製得甲醯胺。甲醯胺衍生物可以單一步驟之方式藉令羧酸甲酯衍生物與相關之胺於適當之溶劑 (例如甲醇) 中進行交換反應而得。

原料之合成

本發明化合物之一部分原料為新穎之化合物且這些化合物可以與合成已知原料相同之方法或使用熟知技藝者已知之方法輕易合成。

本發明式(1)化合物之製法之一實例乃示於上，但上述反應步驟中所示之標題化合物之離析/純化方法則可藉採用一般之化學操作諸如萃取法，濃縮法，蒸餾法，結晶法，過濾法，再結晶法及各種不同之層析型式進行。

本發明之化合物及其製藥學上可接受性鹽包括式(1)所代表之化合物之所有立體異構體[例如，對映體及非對映異構體(包括順式及反式-幾何異構體)]，上述異構體之消旋體及上述異構體之其它混合物。

此外，本發明之化合物及其製藥學上可接受性鹽可以數個互變異構體形式，例如以烯醇及亞胺形式，酮基及烯胺形式以及彼等之混合物形式存在。互變異構體可以於溶液中之互變異構體混合物形式存在，且互變異構體中之一者普遍為固態形式。本發明化合物包括所有之互變異構體。

當有關本發明之化合物以游離形式獲得時，彼等可根據慣用之方法轉換成鹽，水合物或溶劑化物。

此外，當有關本發明之化合物以化合物之鹽，水合物或溶劑化物形式獲得時，彼等可根據慣用之方法轉換成游離形式。

有關本發明之化合物或其製藥學上可接受性鹽乃具有

優良之 Ras 抑制作用及血管生成抑制作用及優越之內部安定性及水溶性，故有用以作為供擇自癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病之疾病所用之預防劑或醫療劑(尤其是醫療劑)。此外，本發明化合物亦有用以作為供固狀癌之轉移/浸潤用之預防劑或醫療劑(尤其是醫療劑)。

這些方法包括將有效製藥學量之含本發明中所揭示之化合物或其製藥學上可接受性鹽之製藥學組成物投服予有此治療需求或具有此疾病或於此病態下之病患。

當本發明之製藥學組成物以作為供擇自癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病之疾病所用之預防劑或醫療劑使用時，可採用之投服法包括經口，直腸部，非經腸部(靜脈內，肌內及皮下)，腦池內，陰道內，腹內，膀胱內及局部(滴劑，粉末，軟膏，凝膠或乳油)投服或採用吸入方式(口腔或鼻噴霧)。投服形式可採用，例如，片劑，膠囊，顆粒，粉末，丸劑，水性或非水性口服溶液或懸浮液以及填入適於供再細分至每一劑量內之容器中之非經腸部溶液。此外，投服形式可予調整以供各種不同投服方法所用包括可調整釋外型配方諸如皮下植入物。

上述製藥學製劑可藉已知方法使用添加劑諸如賦形劑，潤滑劑(塗料)，結合劑，崩解劑，安定劑，矯味劑及稀釋劑而製得。

賦形劑方面，可採用澱粉諸如澱粉，馬鈴薯澱粉及玉

米澱粉，乳糖，晶狀纖維素，磷酸氫鈣等。

塗料方面，可採用，例如乙基纖維素，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，蟲膠，滑石，棕櫚蠟，石蠟等。

結合劑方面，可採用，例如聚乙炔基吡咯酮，聚乙二醇及與賦形劑相同之化合物。

作為崩解劑方面，可採用，例如與賦形劑相同之化合物及化學改良式澱粉纖維素諸如交聯纖維素鈉，羧甲基澱粉鈉及交聯聚乙炔基吡咯酮。

作為安定劑方面，可採用，例如對位-羥基苯甲酸酯諸如對位-羥基苯甲酸甲酯及對位-羥基苯甲酸丙酯等；醇類諸如氯丁醇，苧醇及苯乙醇等；氯化苧烷銨；酚類諸如酚及甲酚等；乙汞硫代水楊酸鈉；脫氫乙酸；及山梨酸。

作為矯味劑方面，可採用，例如常用之甜味，酸味，香料等。

此外，作為供製備液體及溶液用之溶劑方面，可使用，例如，乙醇，酚，氨基甲酚，純化水，蒸餾水等。

作為表面活化劑或乳化劑方面，可採用，例如縮聚山梨醇油酸酯 80，聚乙二醇 40 硬脂酸酯，月桂基聚乙二醇等。

當本發明之製藥學組成物以作為供擇自癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病之疾病所用之預防劑或醫療劑使用時，本發明化合物或其製藥學組成物之使用量乃依疾病狀態，年齡，體重，相對健康狀態，有否服用其它藥物及投服方法等而變化。例如，供口服

藥所用之有效成分(本發明式(1)所代表之化合物)之一般每日劑量最好為每公斤體重 0.1 至 1,000 毫克，尤其每公斤體重 0.1 至 400 毫克。正常體重之成年人之每日劑量最好在 10 至 800 毫克範圍間。供非經腸部用藥方面，每日劑量最好為每公斤體重 0.1 至 1,000 毫克，尤其每公斤體重 10 至 800 毫克。這些劑量最好依疾病之狀態而每日投服一次或分成數次投服。

實例

本發明將藉由實例而更詳盡地說明，但本發明並未只限定於這些實例中。

此外，NMR 分析係使用 JOEL JNM-EX 270 (270 MHz) 或 JNM GSX 400 (400 MHz) 進行，且 NMR 資料係以 ppm (百萬分之份： δ) 顯示並提及供樣品溶劑用之氘鎖信號。質譜資料係藉使用 JOEL JMS-DX 300 或 JMS-SX/SX 102 或經由使用備有 Agilent Technologies Agilent 100 梯度高效態層析之 Finnigan micromass Navigator 獲得。旋光率則係使用鈉 D-線 (sodium D-line) 測量。

有機合成反應中，可使用市售之試劑而不必更進一步純化。所謂“室溫”乃意指約 20 至 25°C 範圍。除非另有指定，否則所有之限水反應均使用旋轉蒸發器進行。

化合物之製備中，如有需要，可將功能基團以保護基團加以保護，且於製得經保護標的化合物之後，再將保護基團移除。保護基團之選擇及去保護基團之操作方面，可

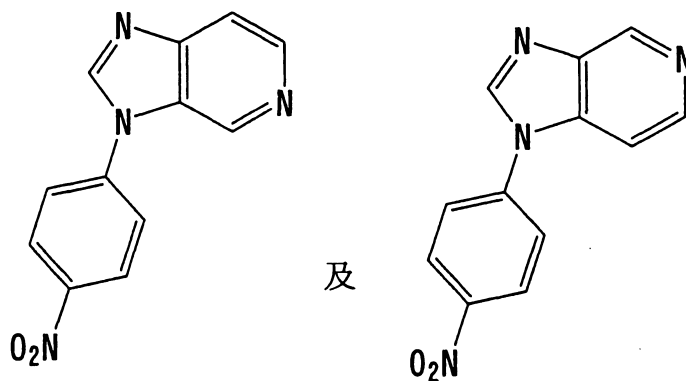
根據 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (Second Edition, John Wiley & Sons, 1991)中所述之方法進行。

實例 1

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基苯基)脲(表 1, 化合物第 1 號)之合成

步驟 A

3-(4-硝基)-3H-咪唑並[4,5-c]-吡啶及 1-(4-硝基)-1H-咪唑並[4,5-c]-吡啶之製備



令 119 毫克 (1.00 毫莫耳) 咪唑並 [4,5-c]-吡啶溶於 3 毫升二甲基甲醯胺中，再將 138 毫克 (1.00 毫莫耳) 碳酸鉀及 141 毫克 (1.00 毫莫耳) 4-氟硝基苯加入，而後將混合物溶液於 80°C 下攪拌二小時。繼而將溶液以 10 毫升水稀釋，再將所形成之沉澱物藉過濾法收集，以水清洗，並予真空乾燥。再將所得粗製產物藉矽膠柱 (Si-10, Kusano 有限公司之產品，柱 30 公分，二氯甲烷：甲醇 = 15：1) 予以分

離，即分別得黃色固狀之 18.9 毫克 (8 %) 3-(4-硝苯基)-3H-咪唑並 [4,5-c]-吡啶及 66.6 毫克 (28 %) 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c]-吡啶。

3-(4-硝苯基)-3H-咪唑並 [4,5-c]-吡啶

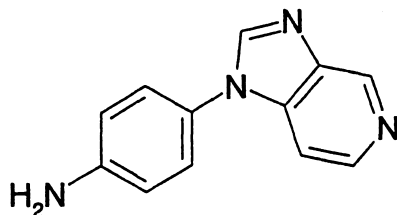
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.77 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J=1.0, 5.6$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.51 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J=1.0, 5.6$ Hz), 9.03 (1H, s)

1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c]-吡啶

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.51 (1H, dd, $J=1.0, 5.6$ Hz), 7.72 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.50 (2H, d, $J=9.9$ Hz), 8.59 (1H, dd, $J=1.0, 5.6$ Hz), 9.24 (1H, s)

步驟 B

4-(咪唑並 [4,5-c]-吡啶-1-基)苯胺之製備

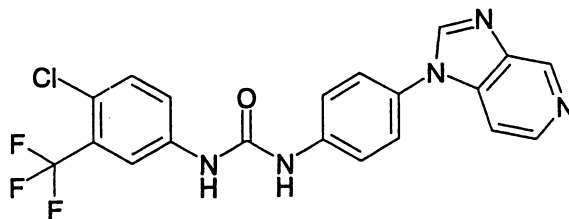


令 33 毫克 (0.1237 毫莫耳) 步驟 A 所製之 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c]-吡啶溶於 20 毫升甲醇中，再將溶液於 5 毫克 10 % 鈹碳上，於氫氣層中，於室溫下，於常壓下攪

拌一小時。藉過濾法移除鈰碳後，將溶劑於減壓下蒸餾，再將所得產物真空乾燥，即得白色固狀之 4-(咪唑並[4,5-c]-吡啶-1-基)苯胺。此產物乃用於步驟 C 中而不必更進一步純化。

步驟 C

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)脲(表 1, 化合物第 1 號)之製備



令步驟 B 所製之 4-(咪唑並[4,5-c]-吡啶-1-基)苯胺溶於 10 毫升二氯甲烷中，再將 30 毫克(0.137 毫莫耳)異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將溶劑於減壓下蒸餾，再將所得粗製產物由乙酸乙酯中予以再結晶，即得 35.0 毫克(51 %)無色晶狀之 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)脲(表 1, 化合物第 1 號)。

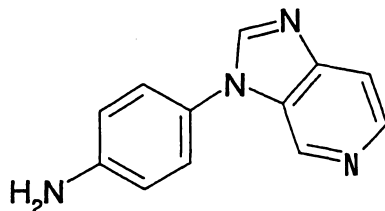
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.62-7.76 (7H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.70 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s) ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 431.9 (M+H)

實例 2

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-3-基)脲(表 1, 化合物第 2 號)

步驟 A

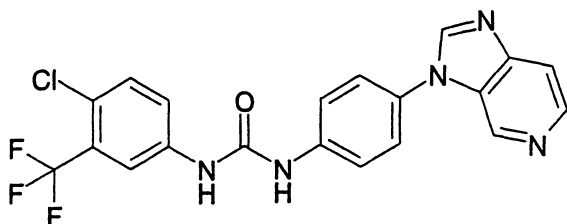
4-(咪唑並[4,5-c]-吡啶-3-基)苯胺之製備



令 15.9 毫克 (0.066 毫莫耳) 實例 1 步驟 A 所製之 4-硝基苯基-3H-咪唑並[4,5-c]-吡啶溶於 10 毫升甲醇中, 再將溶液於 5 毫克 10% 鈹碳上, 於氫氣層中, 於室溫下, 於常壓下攪拌一小時。藉過濾法移除鈹碳後, 將溶劑於減壓下蒸餾, 再將餘留物真空乾燥, 即得白色固狀之 4-(咪唑並[4,5-c]-吡啶-3-基)苯胺。此產物乃用於步驟 B 中而不必更進一步純化。

步驟 B

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-3-基)脲(表 1, 化合物第 2 號)之製備

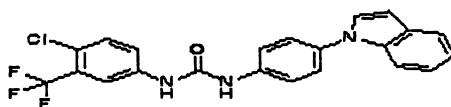


令步驟 A 所製之 4-(咪唑並[4,5-c]-吡啶-3-基)苯胺溶於 10 毫升二氯甲烷中，再將 14.2 毫克(0.064 毫莫耳)異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將溶劑於減壓下蒸餾，再將所得粗製產物由乙酸乙酯中予以再結晶，即得 20.2 毫克(73 %)無色晶狀之 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-3-基苯基)脲(表 1，化合物第 2 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.63-7.80 (7H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.77 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.29 (1H, s) ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 431.9 (M+H)

實例 3

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-吡啶-1-基苯基)脲(表 1，化合物第 3 號)之製備



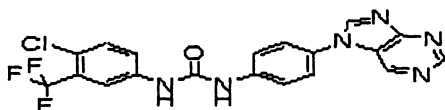
標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由吡啶，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.68 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.03-7.20 (7H, m), 7.50 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60-7.70 (7H, m), 8.14 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 9.06 (1H, s), 9.24 (1H, s) ESI (LC-MS

正離子模式) m/z 431.9 (M+H)

實例 4

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-噁吩-7-基苯基)脲 (表 1, 化合物第 4 號) 之製備



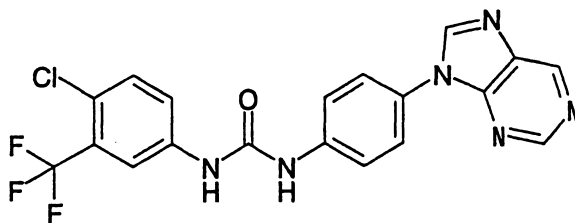
標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由噁吩，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.62-7.67 (3H, m), 7.73 (3H, s), 8.12 (1H, m), 9.08 (2H, d, $J=5.3$ Hz), 9.21 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 433 (M+H)

實例 5

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-噁吩-9-基苯基)脲 (表 1, 化合物第 5 號) 之製備



標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由噁吩，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

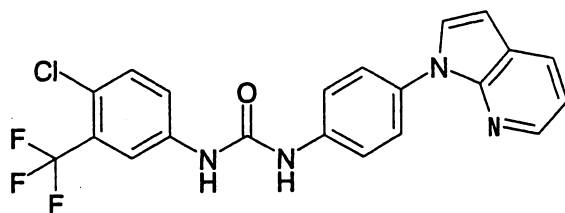
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.63 (

2H, m), 7.85 (4H, dd, J=23.8, 11.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.39 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 433 (M+H)

實例 6

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-吡咯並[2,3-b]吡啶-1-基苯基)脲(表 1, 化合物第 6 號)

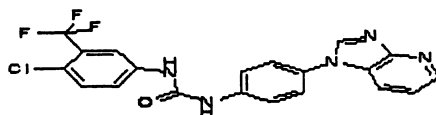


標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由吡咯並[2,3-b]吡啶，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.70 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.9, 4.8 Hz), 7.58-7.66 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.7 Hz), 8.04-8.13 (2H, m), 8.30 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.22 (1H, s) ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 431 (M+H)

實例 7

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基苯基)脲(表 1, 化合物第 7 號)



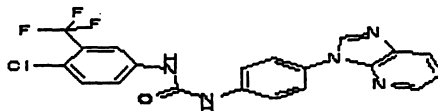
標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由咪唑並 [4,5-b]吡啶，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.39 (1H, dd, $J=4.6, 7.9$ Hz), 7.60-7.70 (4H, m), 7.85 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.13 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.43 (2H, m), 8.85 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.25 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 432 ($M+H$)

實例 8

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並 [4,5-b]吡啶-3-基苯基)脲(表 1, 化合物第 8 號)



標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由咪唑並 [4,5-b]吡啶，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

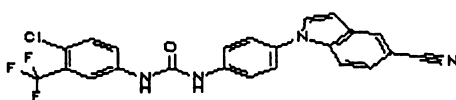
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.37 (1H, dd, $J=4.9, 8.2$ Hz), 7.60-7.75 (6H, m), 8.05 (1H, dd, $J=1.3, 7.9$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz),

8.51 (1H, dd, J=1.7, 5.0 Hz), 8.81 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.28 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 432 (M+H)

實例 9

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氰基吡啶-1-基)苯基]脲(表 1, 化合物第 9 號)



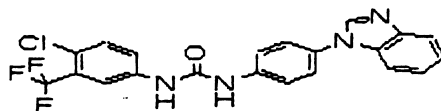
標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由 5-氰基吡啶，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.85 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.50-7.56 (3H, m), 7.60-7.72 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.21 (1H, d, J=0.7 Hz), 9.12 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 455 (M+H)

實例 10

1-(4-苯並咪唑-1-基苯基)-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 1, 化合物第 10 號)



標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由苯並咪唑，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.28-7.33 (2H, m), 7.55-7.80 (8H, m), 8.14 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 8.51 (1H, s), 9.14 (1H, s), 9.28 (1H, s)

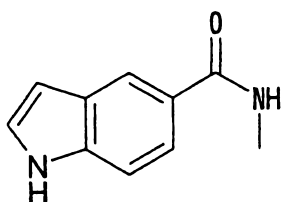
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 431 (M+H)

實例 11

1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-5-羧酸甲醯胺(表 1, 化合物第 11 號)

步驟 A

1H-吡啶-5-羧酸甲醯胺之製備



令 750 毫克 (9.3 毫莫耳) 40 % 甲胺，477 毫克 (3.1 毫莫耳) 苯並三唑-1-醇水合物及 713 毫克 (3.8 毫莫耳) (3-二甲胺基丙基)-乙基碳化二亞胺氫氨酸鹽溶於 5 毫升 N,N-二甲

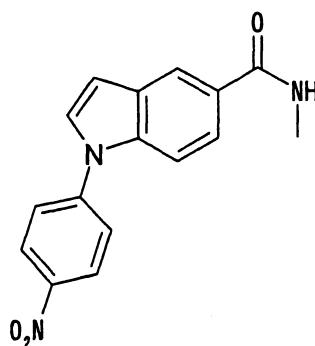
基甲醯胺中，再將溶液於室溫下攪拌三小時，而後將溶劑於減壓下蒸餾。繼而令所得餘留物溶於乙酸乙酯中並以飽碳酸氫鈉溶液(50 毫升，兩次)及飽和鹽水(50 毫升)依序清洗。再將有機層乾燥而後濃縮，即得 397 毫克(73 %)粗製產物 1H-吲哚-5-羧酸甲醯胺。此產物乃用於下一反應中而不必更進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.01 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 6.20 (1H, br.s), 6.59 (1H, br.s), 7.20-7.22 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.64 (1H, br.s),

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 175 (M+H)

步驟 B

1-(4-硝苯基)-1H-吲哚-5-羧酸甲醯胺之製備



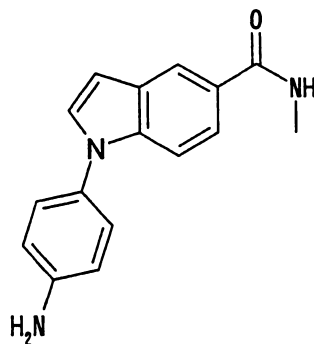
標題化合物可依與實例 1 步驟 A 相同之方法，由 1H-吲哚-5-羧酸甲醯胺及 4-氟硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.84 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.80 (

2H, s), 7.90-8.00 (3H, m), 8.24 (1H, s), 8.42-8.50 (3H, m)

步驟 C

1-(4-胺苯基)-1H-吲哚-5-羧酸甲醯胺之製備



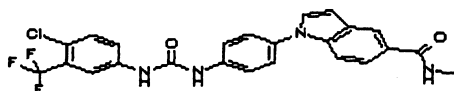
標題化合物可依與實例 1 步驟 B 相同之方法，由 1-(4-硝苯基)-1H-吲哚-5-羧酸甲醯胺中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270.MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.95 (3H, d, $J=4.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.86 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=1.6, 8.5$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 8.34 (1H, br.s),

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 266 (M+H)

步驟 D

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吲哚-5-羧酸甲醯胺(表 1, 化合物第 11 號)之製備

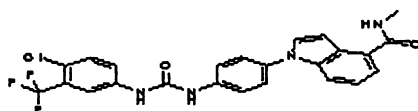


標題化合物可依與實例 1 步驟 C 相同之方法，由 1-(4-胺苯基)-1H-吡啶-5-羧酸甲醯胺及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.81 (3H, d, $J=4.3$ Hz) , 6.79 (1H, d, $J=3.3$ Hz) , 7.50-7.55 (3H, m) , 7.63-7.75 (6H, m) , 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz) , 8.20 (1H, d, $J=0.7$ Hz) , 8.38 (1H, q, $J=4.3$ Hz) , 9.09 (1H, s) , 9.24 (1H, s) ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 487 ($M+H$)

實例 12

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-4-羧酸甲醯胺(表 1, 化合物第 12 號)



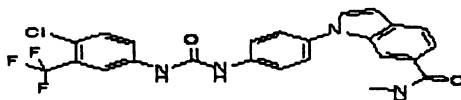
標題化合物可藉使用與實例 11 相同之技術，由 1H-吡啶-4-羧酸，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.84 (3H, d, $J=4.3$ Hz) , 7.09 (1H, d, $J=3.3$ Hz) , 7.23 (1H, dd, $J=8.3, 7.6$ Hz) , 7.47-7.53 (3H, m) , 7.60-7.75 (6H, m) , 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz) , 8.29 (1H, t, $J=4.3$ Hz) , 9.08 (1H, s) , 9.24 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 487.2 (M+H)

實例 13

1- { 4- [3- (4- 氯基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲基] 苯基 } - 1H- 吡
啶 - 6- 羧酸甲醯胺 (表 1 , 化合物第 13 號)



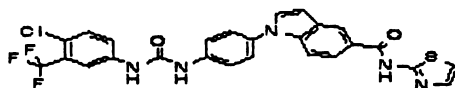
標題化合物可藉使用與實例 11 相同之技術，由 1H-
吡啶 - 6- 羧酸，4- 氯硝基苯及異氰酸 4- 氯基 - 3- (三氟甲基)
苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.88 (3H
， d , $J=4.3$ Hz) , 6.73 (1H , d , $J=3.0$ Hz) , 7.55 (2H
， d , $J=8.9$ Hz) , 7.60-7.76 (7H , m) , 8.00 (1H , s)
， 8.14 (1H , d , $J=2.3$ Hz) , 8.40 (1H , t , $J=4.3$ Hz)
， 9.10 (1H , s) , 9.26 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 487.0 (M+H)

實例 14

1- { 4- [3- (4- 氯基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲基] 苯基 } - 1H- 吡
啶 - 5- 羧酸噁唑 - 2- 基醯胺 (表 1 , 化合物第 14 號)



標題化合物可藉使用與實例 11 相同之技術，由 1H-

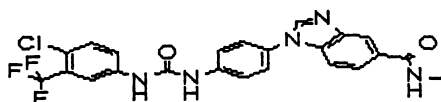
吡啶-4-羧酸，4-氟硝基苯，2-胺基噻唑及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.52 (1H, s) , 7.12 (1H, d, J=4.3 Hz) , 7.39-7.40 (2H, m) , 7.60-7.75 (7H, m) , 7.85 (1H, d, J=8.6 Hz) , 8.16 (1H, s) , 8.31 (1H, s) , 9.23 (1H, s) , 9.39 (1H, s) , 11.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 556 (M+H)

實例 15

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-羧酸甲醯胺(表 1, 化合物第 15 號)



標題化合物可藉使用與實例 11 相同之技術，由 1H-苯並咪唑-5-羧酸，4-氟硝基苯，2-胺基噻唑及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.82 (3H, d, J=2.7 Hz) , 7.76-7.90 (8H, m) , 8.17 (1H, br.d, J=1.0 Hz) , 8.30 (1H, s) , 8.50 (1H, br.s) , 8.61 (1H, s) , 9.45 (1H, br.s) , 9.60 (1H, br.s)

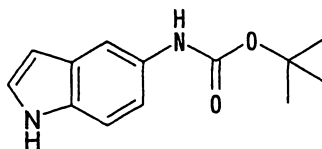
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 488 (M+H)

實例 16

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]-2-氟苯基}-1H-吡啶-5-基)胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 16 號)

步驟 A

(1H-吡啶-5-基)胺基甲酸特丁酯之製備

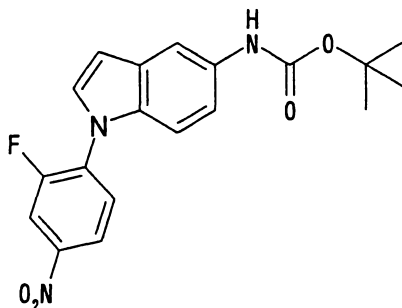


令 2.64 克 (20 毫莫耳) 5-胺基吡啶溶於 100 毫升甲醇中，再將 4.15 毫升 (30 毫莫耳) 三乙胺及 5.23 克 (24 毫莫耳) Boc_2O 加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌六小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，令餘留物以乙酸乙酯 (200 毫升) 及水 (100 毫升) 分佈，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗。繼而將有機層乾燥而後於減壓下濃縮，令餘留物分佈於乙酸乙酯 (200 毫升) 與水 (100 毫升) 間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗。繼而將有機層乾燥而後於減壓下濃縮，再將餘留物藉矽膠柱 (Wako Gel C200: 300 克，正己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1) 予以純化，即得 4.38 克 (94 %) 白色固狀之 (1H-吡啶-5-基) 胺基甲酸特丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.43 (9H, s), 6.38 (1H, br.s), 6.29-6.33 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J=2.3, 8.9$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.61 (1H, br.s)

步驟 B

[1-(2-氟基-4-硝基)-1H-吡咯-5-基]胺基甲酸特丁酯之製備

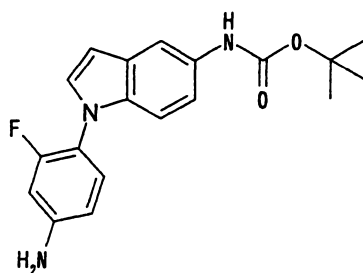


標題化合物可依與實例 1 步驟 A 相同之方法，由(1H-吡咯-5-基)胺基甲酸特丁酯及 3,4-二氟硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.49 (9H, s), 6.74 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.29 (2H, s), 7.62 (1H, t, $J=3.3$ Hz), 7.82 (1H, br.s), 7.96 (1H, dd, $J=8.6, 8.7$ Hz), 8.23-8.29 (1H, m), 9.23 (1H, s), 9.26 (1H, br.s)

步驟 C

[1-(4-胺基-2-氟苯基)-1H-吡咯-5-基]胺基甲酸特丁酯之製備

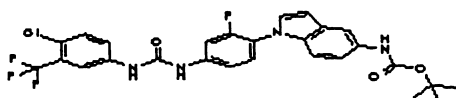


標題化合物可依與實例 1 步驟 B 相同之方法，由 [1-(2-氟基-4-硝苯基)-1H-吡啶-5-基]胺基甲酸特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.49 (9H, s), 6.40-6.58 (4H, m), 7.04-7.20 (4H, m), 7.69 (1H, br.s)

步驟 D

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]-2-氟苯基}-1H-吡啶-5-基)胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 16 號)之製備



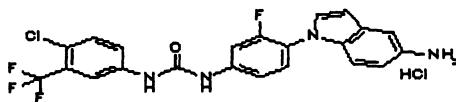
標題化合物可依與實例 1 步驟 C 相同之方法，由 [1-(4-氨基-2-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]胺基甲酸特丁酯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.58 (9H, s), 6.60 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=0.8$, 9.2 Hz), 7.42-7.54 (2H, m), 7.62-7.78 (4H, m), 8.12 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.33 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 563.0 (M+H)

實例 17

1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 17 號)



令 104 毫克 (0.18 毫莫耳) 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]-2-氟苯基}-1H-吡啶-5-基)胺基甲酸特丁酯溶於 2 毫升乙酸乙酯中, 再將 2 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液加入, 而後將混合物溶液於室溫下攪拌 1 小時。繼而將反應溶液濃縮, 再將所得產物以乙酸乙酯碾磨, 即得 80 毫克 (86 %) 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)-3-氟苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 17 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.80 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.67 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J=13.2$ Hz), 8.14 (1H, s), 9.74 (1H, br.s), 9.78 (1H, br.s), 10.00 (2H, br.s)

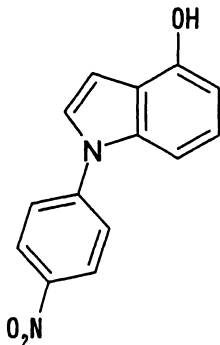
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 463.2 (M+H)

實例 18

乙酸 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-4-基酯(表 1, 化合物第 18 號)

步驟 A

1-(4-硝基)-1H-吲哚-4-醇之製備

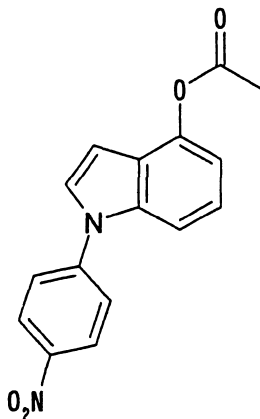


標題化合物可依與實例 1 步驟 A 相同之方法，由 1H-吲哚-4-醇及 4-硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.11-6.14 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J=0.7, 7.6$ Hz), 6.59 (1H, br.s), 7.06-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 8.20-8.28 (2H, m), 11.45 (1H, br.s)

步驟 B

乙酸 1-(4-硝基)-1H-吲哚-4-基酯之製備

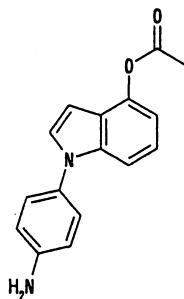


令 387 毫克 (1.52 毫莫耳) 1-(4-硝苯基)-1H-吡啶-4-醇溶於 8 毫升二氯甲烷中，再將 0.186 毫升 (2.00 毫莫耳) 乙酸酐及 0.318 毫升 (2.28 毫莫耳) 三乙胺加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而令反應溶液分佈於二氯甲烷 (50 毫升) 與飽和氯化銨水性溶液 (20 毫升) 間並以飽和氯化鈉溶液清洗，再將有機層乾燥而後於減壓下濃縮，即得乙酸 1-(4-硝苯基)-1H-吡啶-4-基酯。產物乃用於下一反應中而不必更進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.66 (3H, s), 6.47-6.49 (1H, m), 6.97-7.07 (3H, m), 7.16-7.41 (3H, m), 8.12-8.22 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=8.6$ Hz)

步驟 C

乙酸 1-(4-胺苯基)-1H-吡啶-4-基酯之製備



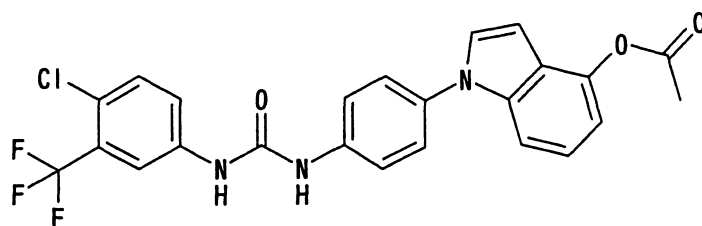
標題化合物可依與實例 1 步驟 B 相同之方法，由乙酸 1-(4-硝苯基)-1H-吡啶-4-基酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.65 (3H, s), 3.59 (2H, s), 6.65-6.71 (5H, m), 7.05-7.16 (

1H, m), 7.20 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J=5.5 Hz)

步驟 D

乙酸 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-4-基酯之製備



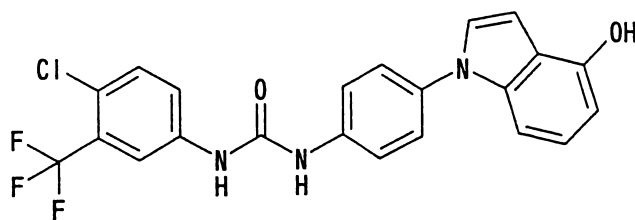
標題化合物可依與實例 1 步驟 C 相同之方法，由乙酸 1-(4-胺苯基)-1H-吡啶-4-基酯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.66 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.75 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.28 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.60 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=4.1 Hz), 8.11 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.12 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 488 (M+H)

實例 19

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-羥基吡啶-1-基)苯基]脲(表 1, 化合物第 19 號)



令 60 毫克 (0.12 毫莫耳) 乙酸 1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吲哚-4-基酯溶於 3 毫升四氫呋喃中，再將 1 毫升 1N 氫氧化鈉水性溶液加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌二小時。繼而將反應溶液以 1N 氫氨酸中和並以乙酸乙酯萃取。而後將有機層以飽和水性氯化鈉溶液清洗，乾燥而後於減壓下濃縮，再將所得餘留物由乙酸乙酯中予以再結晶，即得 17 毫克 (31 %) 白色固狀之 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-羥基吲哚-1-基)苯基]脲 (表 1，化合物第 19 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.21 (1H, br), 6.48 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.63 (1H, s), 6.89 (4H, s), 6.95-7.02 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=3.0$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 8.11 (1H, s), 9.12 (1H, s), 11.24 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 446 (M+H)

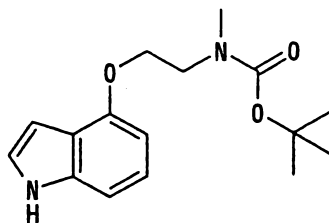
實例 20

[2-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吲哚-4-基氧基)乙基]甲基胺基甲酸特丁酯 (表 1，化

物第 20 號)

步驟 A

[2-(1H-吡啶-4-基氧基)乙基]-甲基胺基甲酸特丁酯之
製備



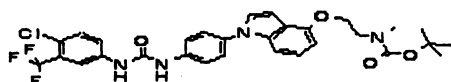
令 200 毫克 (1.51 毫莫耳) 1H-吡啶-4-醇及 527 毫克 (3.00 毫莫耳) 2-羥乙基甲基胺基甲酸特丁酯溶於 50 毫升四氫呋喃中，再將 1.51 毫升 (3.00 毫莫耳) 偶氮二羧酸二乙酯 40 % 甲苯溶液及 788 毫克 (3.00 毫莫耳) 三苯膦加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液濃縮，而後分佈於乙酸乙酯與飽和氯化銨水性溶液間。再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥及濃縮，繼而將所得餘留物藉矽膠柱 (50 克，正己烷：乙酸乙酯 = 2：1) 予以純化，即得 433 毫克 (99 %) 黏滯油狀形式之 [2-(1H-吡啶-4-基氧基)乙基]-甲基胺基甲酸特丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.48 (9H, s), 3.06 (3H, s), 3.70 (2H, br.s), 4.52 (2H, br.s), 6.50 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 6.63 (1H, t, $J=2.1$ Hz), 7.02-7.15 (3H, m), 8.19 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 291 (M+H)

步驟 B

[2-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-4-基氧基)乙基]甲基胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 20 號)



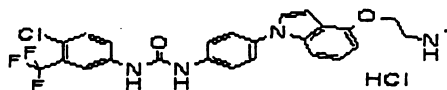
標題化合物可藉使用與實例 1 相同之技術，由[2-(1H-吡啶-4-基氧基)乙基]-甲基胺基甲酸特丁酯，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.38 (9H, d, $J=11.3$ Hz), 2.94 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 3.63 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.22 (2H, br), 6.63 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 6.65 (1H, br), 7.10 (2H, d, $J=4.5$ Hz), 7.48 (3H, m), 7.63-7.70 (4H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.12 (1H, br), 9.30 (1H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 603 ($M+H$)

實例 21

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[4-(2-甲胺基乙氧基)吡啶-1-基]苯基}脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 21 號)



令 200 毫克 (0.33 毫莫耳) [2-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三

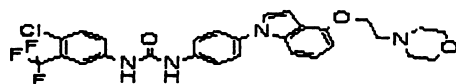
氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-4-基氧基)乙基]甲基胺基甲酸特丁酯溶於 5 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液中，再將溶液於室溫下攪拌 14 小時。而後將反應溶液於減壓下濃縮，繼而將所得餘留物以乙酸乙酯碾磨，即得 110 毫克 (66 %) 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[4-(2-甲胺基乙氧基)吡啶-1-基]苯基}脲 氫氨酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.71 (3H, t, $J=5.4$ Hz), 3.42 (2H, br.s), 4.39 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J=6.8, 1.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.08-7.17 (2H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.65-7.70 (4H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.48 (1H, s), 9.74 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 503 (M+H)

實例 22

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-1-基]苯基}脲 (表 1, 化合物第 22 號)



標題化合物可藉依與實例 20 相同之方法，由 1H-吡啶-4-醇，2-嗎啉-4-基乙醇，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

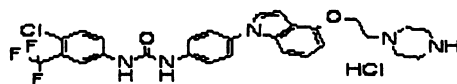
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.68 (4H

, t, J=4.6 Hz) , 2.94 (2H, t, J=5.4 Hz) , 3.76 (4H, t, J=4.6 Hz) , 4.32 (2H, t, J=5.4 Hz) , 6.58 (1H, t, J=4.1 Hz) , 6.70 (1H, s) , 6.77 (1H, d, J=3.2 Hz) , 6.81 (1H, s) , 7.12 (2H, d, J=4.9 Hz) , 7.19 (1H, d, J=3.2 Hz) , 7.43-7.51 (5H, m) , 7.63 (1H, d, J=7.3 Hz) , 7.73 (1H, d, J=2.4 Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式 m/z 559 (M+H)

實例 23

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[4-(2-哌嗪-1-基乙氧基)吡啶-1-基]苯基}脲(表 1, 化合物第 23 號)



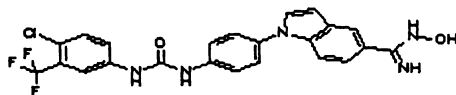
標題化合物可藉依與實例 20 及實例 21 相同之方法，由 1H-吡啶-4-醇，4-(2-羥乙基)哌嗪-1-羧酸特丁酯，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.10-3.80 (10H, br.s) , 4.53 (2H, br.s) , 6.68 (1H, dd, J=6.8, 1.6 Hz) , 6.80 (1H, d, J=3.5 Hz) , 7.08-7.18 (2H, m) , 7.48 (2H, d, J=8.7 Hz) , 7.53 (1H, d, J=2.9 Hz) , 7.65-7.70 (4H, m) , 8.14 (1H, d, J=2.1 Hz) , 9.42 (1H, s) , 9.66 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 558 (M+H)

實例 24

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒(表 1, 化合物第 24 號)



令 91 毫克 (0.20 毫莫耳) 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氨基吡啶-1-基)苯基]脲溶於 10 毫升乙醇中, 再將 109 微升 (0.79 毫莫耳) 三乙胺及 55 毫克 (0.79 毫莫耳) 氫氰酸羥胺加入, 而後將混合物溶液加熱及迴流 5 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮, 再令所得餘留物分佈於乙酸乙酯與水間, 而後將有機層以飽氯化鈉溶液清洗。再將有機層乾燥而後於減壓下濃縮, 繼而將所得餘留物由甲醇中予以再結晶, 即得 51.6 毫克 (53 %) 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒(表 1, 化合物第 24 號)。

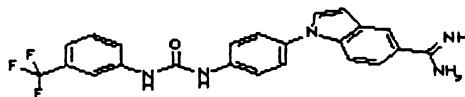
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.78 (2H, br.s), 6.72 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.45-7.68 (10H, m), 7.96 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.0.8 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.47 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 488.5 (M+H)

實例 25

1-{4-[3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-吡啶-5-甲

脒 (表 1, 化合物第 25 號)



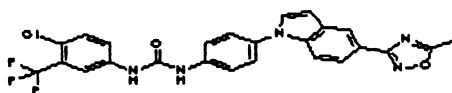
令 12 毫克 (0.025 毫莫耳) 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脒基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒溶於 10 毫升甲醇中, 再令溶液於 10 % 鈀碳上, 於氫氣層中, 於室溫下接受氫化催化性還原作用 14 小時。藉膜濾器移除鈀碳後, 將濾液於減壓下濃縮, 再將所得產物以乙醚碾磨, 即得 3 毫克 (25 %) 1-{4-[3-(3-(三氟甲基)苯基)脒基]苯基}-1H-吡啶-5-甲脒 (表 1, 化合物第 25 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.90-6.98 (1H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.85 (8H, m), 8.03 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.62 (0.5H, s), 8.79 (0.5H, s), 8.93 (0.5H, s), 9.09 (0.5H, s), 9.24 (0.5H, s), 9.34 (0.5H, s), 9.38 (0.5H), 9.47 (0.5H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 438 (M+H)

實例 26

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-1-基]苯基}脒 (表 1, 化合物第 26 號)



令 10.5 毫克 (0.022 毫莫耳) 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟

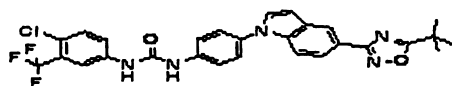
甲基)苯基)脲基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒溶於 0.2 毫升吡啶中，再將 10 毫克(0.098 毫莫耳)乙酸酐加入，而後將混合物溶液於 80°C 下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，而後將所得餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (Varian 之產品，1 克，二氯甲烷：甲醇 = 20：1) 予以純化，即得 4.1 毫克(37%)1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-1-基]苯基}脲(表 1，化合物第 26 號)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3ODO) δ (ppm) : 2.68 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.55-7.68 (5H, m), 7.87 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.37 (1H, d, $J=1.3$ Hz),

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 512.0 (M+H)

實例 27

1-{4-[5-(5-特丁基-[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-1-基]苯基}-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 1，化合物第 27 號)



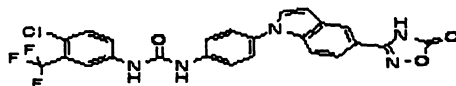
標題化合物可藉使用與實例 26 相同之技術，由 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒及特戊酸酐中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.44 (9H, s) , 6.63 (1H, d, $J=3.3$ Hz) , 7.13 (1H, d, $J=3.0$ Hz) , 7.20-7.40 (7H, m) , 7.50 (1H, dd, $J=2.3, 8.5$ Hz) , 7.58 (1H, d, $J=2.3$ Hz) , 7.62 (1H, br.s) , 7.78 (1H, dd, $J=1.7, 8.6$ Hz) , 8.36 (1H, d, $J=1.3$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 28

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[5-(5-合氧基-4,5-二氫基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]脲}苯基]脲(表 1, 化合物第 28 號)



標題化合物可藉使用與實例 26 相同之技術，由 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-羥基-1H-吡啶-5-甲脒及氯甲酸乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 6.84 (1H, d, $J=3.2$ Hz) , 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz) , 7.65-7.71 (6H, m) , 7.77 (1H, d, $J=3.2$ Hz) , 8.14-8.16 (2H, m) , 9.13 (1H, s) , 9.26 (1H, s)

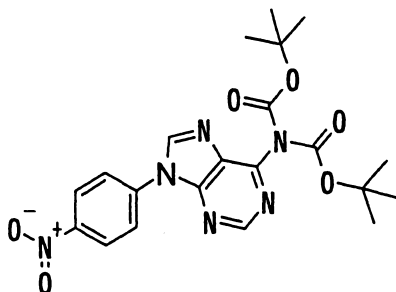
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 514.0 (M+H)

實例 29

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲(表 1, 化合物第 29 號)

步驟 A

6-二特丁氧羰胺基-9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤之製備



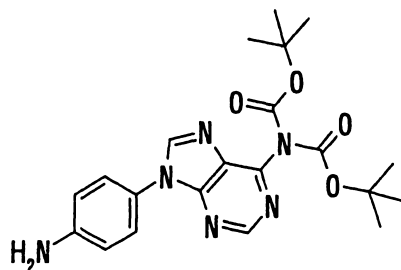
令 4.05 克 (30.3 毫莫耳) 腺嘌呤溶於 100 毫升二甲亞碸中，再將 3.5 克 (31.0 毫莫耳) 特丁醇鉀及 5.0 克 (35.0 毫莫耳) 4-氟硝基苯加入，而後將混合物溶液於 80℃ 下攪拌三小時。繼而將溶液以 200 毫升水稀釋，再將所形成之沉澱物藉過濾法收集，以水清洗及真空乾燥。令所得產物 (6.66 克) 溶於 20 毫升二甲亞碸中，再將 17.1 克 (78.0 毫莫耳) 及 0.35 克 (2.86 毫莫耳) 4-二甲胺基吡啶加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌六小時。令反應溶液分佈於乙酸乙酯與飽和氯化鈉溶液間，再將有機層更進一步以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥及於減壓下濃縮。再將餘留物藉矽膠柱 (Wako Gel C-200 : 300 克，正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) 予以分離，即得 7.86 克 (57 %) 白色固狀之 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 1.56 (9H, s), 8.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.45-8.52 (3H, m), 8.98 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 457 (M+H)

步驟 B

9-(4-胺苯基)-6-二特丁氧羰胺基-9H-嘌呤之製備

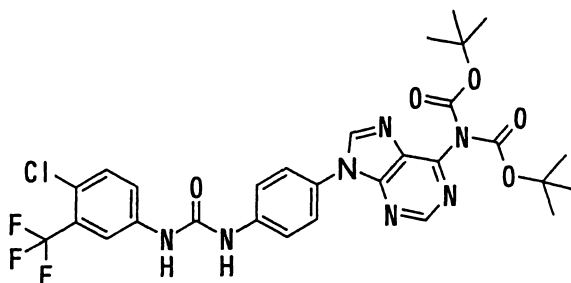


標題化合物可藉使用與實例 1 步驟 B 相同之技術，由 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤中合成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 427 (M+H)

步驟 C

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲(表 1，化合物第 29 號)之製備



標題化合物可藉使用與實例 1 步驟 C 相同之技術，由 9-(4-胺苯基)-6-二特丁氧羰胺基-9H-嘌呤及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

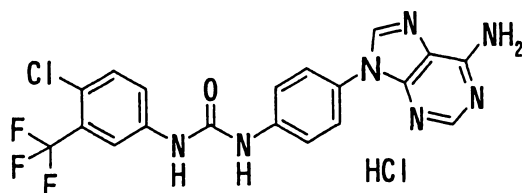
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.41 (

18H, s), 7.65-7.86 (6H, m), 8.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.28 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 648 (M+H)

實例 30

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽 (表 1, 化合物第 30 號)



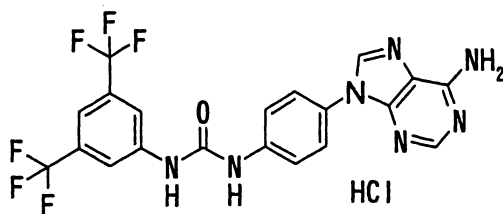
令 32 毫克 (0.049 毫莫耳) 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲溶於 3 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液中, 再將溶液於室溫下攪拌三小時。將反應溶液濃縮後, 將餘留物以乙醚碾磨, 即得 22 毫克 (定量) 白色固狀之 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽 (表 1, 化合物第 30 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.65 (2H, s), 7.71 (4H, s), 8.14 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.76 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

實例 31

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(3,5-雙-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 31 號)

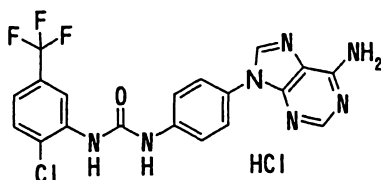


標題化合物可藉使用與實例 29 及 30 相同之方法，由異氰酸 3,5-雙-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.65 (2H, s), 7.70-7.77 (3H, m), 8.14 (2H, s), 8.54 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.88 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 482 (M+H)

實例 32

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(2-氯基-5-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 32 號)



標題化合物可藉使用與實例 29 及 30 相同之方法，由異氰酸 2-氯基-5-(三氟甲基)苯酯中合成。

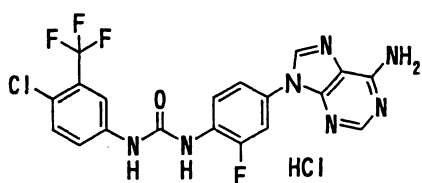
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.29 (1H, dd, $J=2.0$, 8.3 Hz), 7.70-7.77 (5H, m), 8.48 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.80 (1H, s),

8.86 (1H, s) , 10.19 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

實例 33

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)-2-氟苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 33 號)



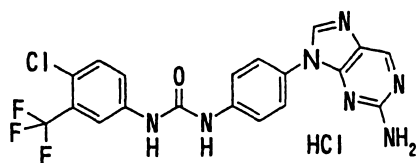
標題化合物可藉使用與實例 29 及 30 相同之方法，由腺嘌呤，2,4-二氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.43-7.60 (4H, m) , 7.96 (1H, d, $J=2.0$ Hz) , 8.14 (1H, d, $J=5.6, 8.0$ Hz) , 8.43 (2H, s) , 8.62 (1H, s) , 9.95 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 466 (M+H)

實例 34

1-[4-(2-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 34 號)



標題化合物可藉使用與實例 29 及 30 相同之方法，由 2-胺基嘌呤，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.65-7.73 (6H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.73 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.46 (1H, s), 9.65 (1H, s)

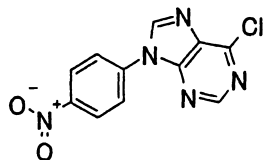
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

實例 35

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-甲氧基乙胺基)-嘌呤-9-基]苯基}脲 氫氯酸鹽(表 1, 化合物第 35 號)

步驟 A

6-氨基-9-(4-硝基苯基)-9H-嘌呤之製備



標題化合物可依與實例 1 步驟 A 相同之方法，由 2-氨基嘌呤及 4-氟硝基苯中合成。

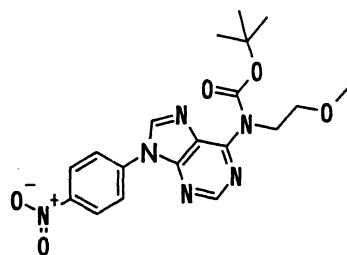
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.27-8.33

(2H , m) , 8.51-8.56 (2H , m) , 8.95 (1H , s) , 9.32 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 276 (M+H)

步驟 B

(2-甲氧基乙基)-[9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺基甲酸特丁酯之製備



令 100 毫克 (0.36 毫莫耳) 6-氨基-9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤溶於 1 毫升異丙醇中，再將 400 毫克 (5.3 毫莫耳) 2-甲氧基乙胺加入，而後將混合物溶液於 80°C 下攪拌四小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，而後令其分佈於乙酸乙酯與飽和氯化鈉溶液間。再將有機層更進一步以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥及於減壓下濃縮。令所得餘留物溶於 1 毫升二甲基甲醯胺中，再將 4 毫克 (0.525 毫莫耳) 二碳酸二丁酯及 114 毫克 (0.035 毫莫耳) 4-二甲胺基吡啶加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，再將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (5 克，正己烷：乙酸乙酯 = 1：1) 予以純化，即得 118 毫克 (72 %) (2-甲氧基乙基)-[9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺基甲酸特丁酯。

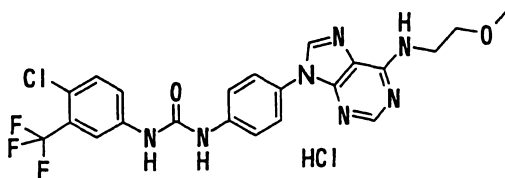
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.50 (9H , s

) , 3.25 (3H , s) , 3.65 (2H , t , J=5.7 Hz) , 3.70 (2H , br.s) , 7.96 (1H , s) , 8.27-8.33 (2H , m) , 8.49-8.52 (2H , m) , 8.85 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 315 (M+H)

步驟 C

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-甲氧基乙胺基)-嘌呤-9-基]苯基}脲 氫氨酸鹽 (表 1, 化合物第 35 號) 之製備



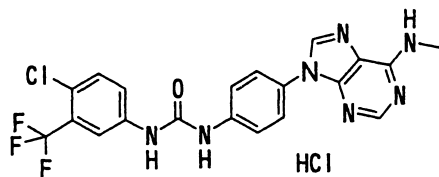
標題化合物可藉與實例 1 及實例 30 之步驟 B 及 C 相同之方法，由(2-甲氧基乙基)-[9-(4-硝基)-9H-嘌呤-6-基]胺基甲酸特丁酯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

¹H-NMR (270 MHz , DMSO-d₆) δ (ppm) : 3.29 (3H , s) , 3.59 (2H , br.s) , 3.73 (2H , br.s) , 7.60-7.80 (7H , m) , 8.13 (1H , s) , 8.40 (1H , br.s) , 8.72 (1H , br.s) , 9.50 (1H , br.s) , 9.70 (1H , br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 506 (M+H)

實例 36

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(甲胺基)-噻吩-9-基]苯基}脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 36 號)

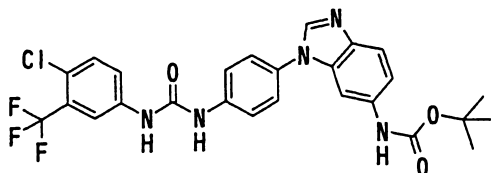


標題化合物可藉使用與實例 35 相同之方法，由 6-氨基噻吩，甲胺，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.54 (3H, s), 7.60-7.80 (7H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.73 (1H, s), 9.52 (1H, s), 9.72 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 462 M+H)

實例 37

(3-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-3H-苯並咪唑-5-基)胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 37 號)



標題化合物可藉使用與實例 16 相同之方法，由 6-氨基-1H-苯並咪唑，二碳酸二特丁酯，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

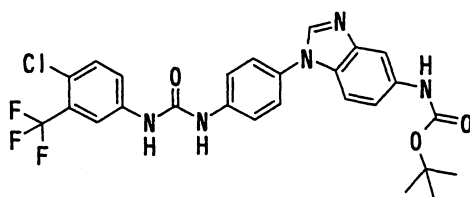
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 6.87 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J=1.9$, 8.6 Hz)

, 7.34-7.50 (7H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.9Hz), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 546 (M+H)

實例 38

(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-基)氨基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 38 號)



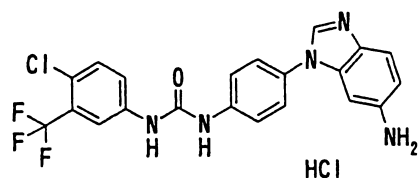
標題化合物可藉使用與實例 16 相同之方法，由 6-氨基-1H-苯並咪唑，二碳酸二特丁酯，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 7.37-7.50 (2H, m), 7.55-7.70 (6H, m), 7.88 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.42 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.34 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 546 (M+H)

實例 39

1-[4-(6-氨基苯並咪唑-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 39 號)



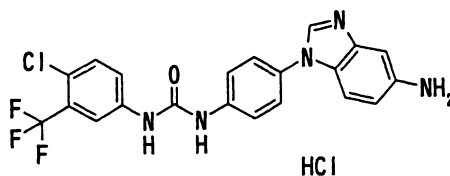
標題化合物可藉使用與實例 17 相同之方法，由(3-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-3H-苯並咪唑-5-基)胺基甲酸特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.79 (2H, br.s), 7.20-7.27 (2H, m), 7.60-7.82 (7H, m), 8.14 (1H, s), 9.39 (1H, s), 9.96 (1H, s), 10.11 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 446 (M+H)

實例 40

1-[4-(6-氨基苯並咪唑-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 40 號)



標題化合物可藉使用與實例 17 相同之方法，由(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-基)胺基甲酸特丁酯中合成。

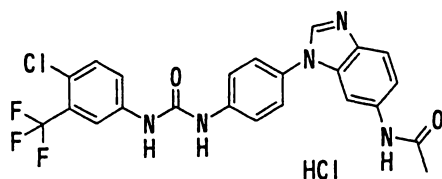
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.23 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.63-7.77 (7H, m)

, 8.13 (1H, s), 9.32 (1H, s), 9.85 (1H, s),
10.00 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 446 (M+H)

實例 41

N-(3-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-3H-苯並咪唑-5-基)乙醯胺(表 1, 化合物第 41 號)



令 40 毫克 (0.083 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基苯並咪唑-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽溶於 2 毫升二氯甲烷與 1 毫升吡啶之混合溶液中, 再將 0.016 毫克 (0.16 毫莫耳) 乙酸酐加入, 而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮, 令餘留物分佈於乙酸乙酯與飽和氯化銨水性溶液間。再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗, 乾燥及於減壓下濃縮。而後將餘留物以正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 2 碾磨, 即得 28 毫克 (70%) 白色固狀之 N-(3-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-3H-苯並咪唑-5-基)乙醯胺(表 1, 化合物第 41 號)。

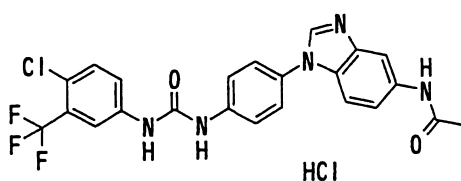
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.04 (3H, s), 7.32 (1H, dd, $J=1.6, 8.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.62-7.70 (5H, m), 8.11 (2H, dd, $J=2.0, 8.9$ Hz), 9.39 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.28 (1H

, s), 10.05 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 488 (M+H)

實例 42

N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-基)乙醯胺(表 1, 化合物第 42 號)



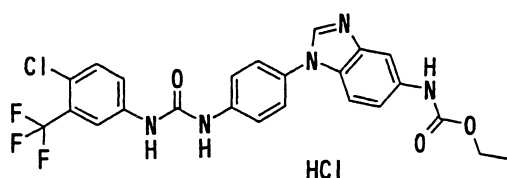
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之方法，由 1-[4-(5-胺基苯並咪唑-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及乙酸酐中合成。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.07 (3H, s), 7.41-7.55 (2H, m), 7.62-7.70 (6H, m), 8.12 (2H, dd, J=2.0, 5.9 Hz), 8.45 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.98 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 488 (M+H)

實例 43

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-基)胺基甲酸乙酯(表 1, 化合物第 43 號)



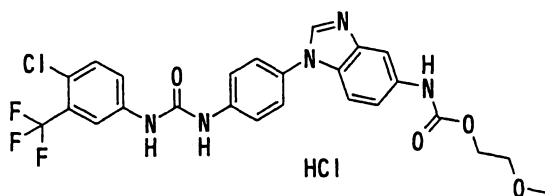
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之方法，由 1-[4-(5-胺基苯並咪唑-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及氯甲酸乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.27 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.41-7.70 (7H, m), 7.91 (1H, s), 8.11-8.13 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 9.13 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.63 (0.5H, s), 9.99 (0.5H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 518 (M+H)

實例 44

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-苯並咪唑-5-基)胺基甲酸 2-甲氧基乙酯(表 1, 化合物第 44 號)



標題化合物可藉使用與實例 41 相同之方法，由 1-[4-(5-胺基苯並咪唑-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及氯甲酸甲氧基乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.27 (3H, s), 3.57 (2H, m), 4.22 (2H, m), 7.41-7.70 (7H, m), 7.92 (1H, s), 8.11-8.13 (2H, m), 8.45 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 9.13 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.76 (0.5H, s), 9.99 (0.5H, s)

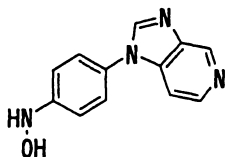
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 548 ($M+H$)

實例 45

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)脲(表 1, 化合物第 45 號)

步驟 A

N-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)羥基胺之製備

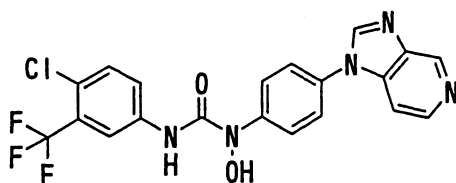


令 40 毫克 (0.167 毫莫耳) 實例 1 步驟 A 所得之 1-(4-硝基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶溶於 3 毫升二噁烷中, 再將 40 毫克鋅粉及 1 毫升飽和氯化銨水性溶液加入, 而後將混合物溶液於室溫下強烈攪拌一小時。繼而令反應溶液分佈於乙酸乙酯與水間。再將有機層以氯化鈉溶液清洗, 乾燥而後於減壓下濃縮, 即得粗製產物 N-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)羥基胺。此產物乃用於下一反應中而不必更進一步純化。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 227 (M+H)

步驟 B

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)脲(表 1, 化合物第 45 號)之製備

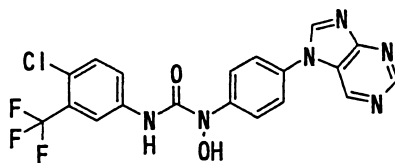


令步驟 A 所得 37 毫克 N-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)羥基胺溶於 5 毫升二氯甲烷中，再將 41 毫克(1.84 毫莫耳)異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將反應溶液油濃縮，而後令餘留物分佈於乙酸乙酯與飽和氯化銨水性溶液間。再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥及於減壓下濃縮。繼而將餘留物以正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 碾磨，即得 12 毫克(16 %)白色固狀之 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)脲(表 1, 化合物第 45 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.62-7.76 (7H, m) , 8.14-8.43 (2H, m) , 8.55 (1H, m) , 8.98 (1H, m) , 10.00 (1H, s) , 11.10 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-噁吩-7-基苯基)脲(表 1, 化合物第 46 號)



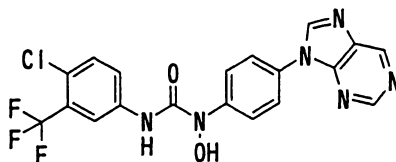
標題化合物可藉使用與實例 45 相同之方法，由噁吩，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.65 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 7.82 (4H, dd, $J=25.3, 13.0$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=9.2, 3.7$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.08 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 9.24 (1H, s), 10.0 (1H, s), 11.06 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 449 (M+H)

實例 47

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-噁吩-9-基苯基)脲(表 1, 化合物第 47 號)



標題化合物可藉使用與實例 45 相同之方法，由噁吩，4-氟硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

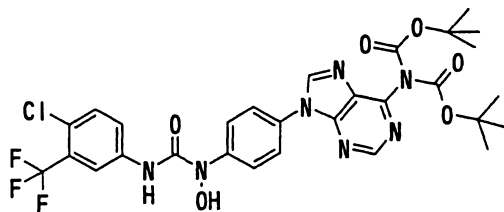
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.66 (

1H, d, J=8.9 Hz), 7.88 (4H, dd, J=20.3, 12.8 Hz),
 , 8.05 (1H, dd, J=8.9, 2.3 Hz), 8.33 (1H, d, J=2.3
 Hz), 9.02 (2H, d, J=1.3 Hz), 9.92 (1H, s), 9.96
 (1H, s), 11.0 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 449 (M+H)

實例 48

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}-3-羥基脲(表 1, 化合物第 48 號)



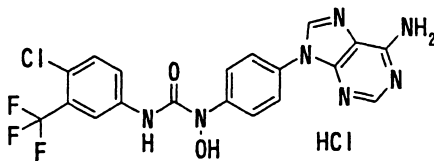
標題化合物可藉使用與實例 45 相同之方法，由 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.50 (9H, s), 7.44 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.9, 3.0 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.2 (1H, s), 8.48 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.83 (1H, s), 9.43 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 664 (M+H)

實例 49

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 氫氯酸鹽(表 1, 化合物第 49 號)



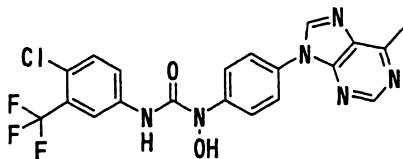
標題化合物可藉使用與實例 30 相同之方法, 由 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}-3-羥基脲中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.65 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.80 (4H, dd, $J=15.9, 9.3$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.05 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 464 (M+H)

實例 50

3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-[4-(6-(甲基嘌呤-9-基)苯基)脲(表 1, 化合物第 50 號)



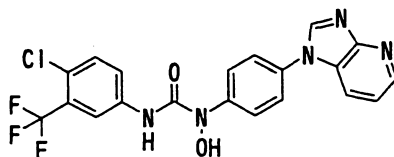
標題化合物可藉使用與實例 45 相同之方法, 由 6-甲基嘌呤, 4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.80 (3H, s) , 7.65 (1H, d, $J=8.9$ Hz) , 7.87 (4H, dd, $J=8.5, 7.6$ Hz) , 8.05 (1H, dd, $J=8.6, 2.6$ Hz) , 8.34 (1H, d, $J=2.6$ Hz) , 8.85 (1H, s) , 8.98 (1H, s) , 9.98 (1H, s) , 11.01 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 463 (M+H)

實例 51

3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-(4-咪唑並[4,5-b]吡啶-1-基-苯基)脲(表 1, 化合物第 51 號)



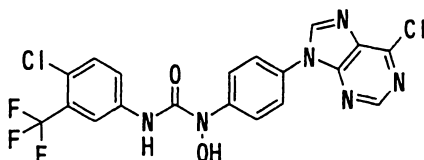
標題化合物可藉使用與實例 45 相同之方法，由咪唑並[4,5-b]吡啶，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.40 (1H, dd, $J=3.2, 4.8$ Hz) , 7.66 (1H, d, $J=9.2$ Hz) , 7.83 (2H, d, $J=8.8$ Hz) , 7.93 (2H, d, $J=8.8$ Hz) , 8.06 (1H, d, $J=7.6$ Hz) , 8.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz) , 8.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz) , 8.45 (1H, d, $J=4.8$ Hz) , 8.90 (1H, s) , 9.98 (1H, s) , 10.99 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

實例 52

1-[4-(6-氯基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲(表 1, 化合物第 52 號)



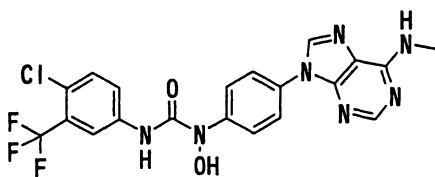
標題化合物可藉使用與實例 45 相同之方法，由 6-氯基嘌呤，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.65 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.88 (4H, d), 8.04 (1H, dd, $J=8.5$, 2.3 Hz), 8.32 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.85 (1H, s), 9.12 (1H, s), 10.01 (1H, s), 11.03 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 483 (M+H)

實例 53

3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 1, 化合物第 53 號)



令 30 毫克 (0.062 毫莫耳) 1-[4-(6-氯基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲溶於 2 毫升 40% 甲胺中，再將溶液於室溫下攪拌 18 小時。而後將反應溶

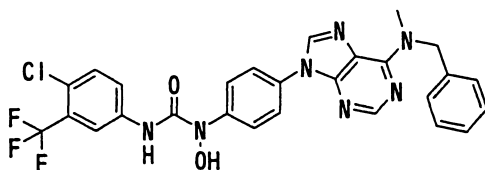
液於減壓下濃縮，繼而將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (1 克，乙酸乙酯：甲醇 = 10：1) 予以純化，即得 3.21 毫克 (11 %) 3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲 (表 1，化合物第 53 號)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.15 (3H, br.s), 7.67 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82 (4H, m), 8.06 (1H, dd, $J=8.2, 2.5$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.56 (1H, s), 9.96 (1H, s), 10.98 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 478 (M+H)

實例 54

1-{4-[6-(苄基-甲胺基)嘧啶-9-基]苯基}-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 (表 1，化合物第 54 號)



標題化合物可藉使用與實例 53 相同之技術，由 1-[4-(6-氯基嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲及苄基甲胺中合成。

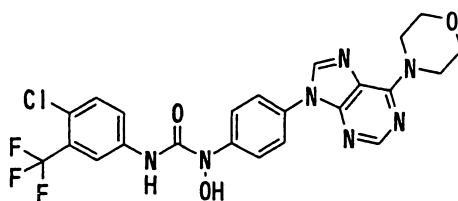
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.27 (3H, s), 7.26-7.32 (5H, m), 7.38 (1H, d, $J=13.4$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=12.8$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J=13.4, 2.6$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=12.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.7$

Hz) , 7.89 (1H , s) , 8.15 (1H , s) , 8.39 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 568 (M+H)

實例 55

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-3-[4-(6-(嗎啉-4-基)噁唞-9-基)苯基]脲(表 1, 化合物第 55 號)



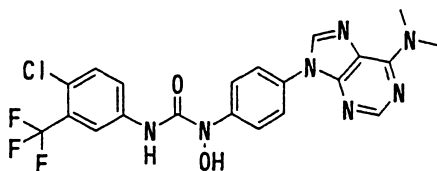
標題化合物可藉使用與實例 53 相同之技術，由 1-[4-(6-氯基噁唞-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲及嗎啉中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.77 (4H , t , J=4.8 Hz) , 4.27 (4H , br) , 7.65 (1H , d , J=8.9 Hz) , 7.82 (4H , s) , 8.03 (1H , dd , J=8.9 , 2.6 Hz) , 8.32 (2H , d , J=2.5 Hz) , 8.61 (1H , s) , 9.97 (1H , s) , 10.98 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 534 (M+H)

實例 56

3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-[4-(6-二甲胺基-噁唞-9-基)苯基]-1-羥基脲(表 1, 化合物第 56 號)



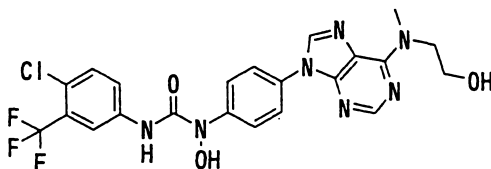
標題化合物可藉使用與實例 53 相同之技術，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲及二甲胺中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.51 (6H, br), 7.67 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.82 (4H, m), 8.06 (1H, dd, $J=8.2, 2.5$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.56 (1H, s), 9.96 (1H, s), 10.98 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 492 (M+H)

實例 57

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-3-(4-{6-[(2-羥乙基)-甲胺基]嘌呤-9-基}苯基)脲(表 1, 化合物第 57 號)



標題化合物可藉使用與實例 53 相同之技術，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲及 2-甲胺基乙醇中合成。

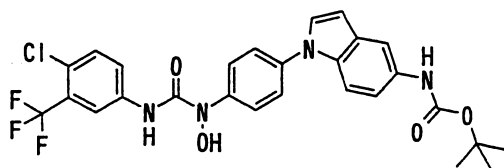
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.71 (2H, br), 4.80 (1H, br), 7.66 (1H, d, $J=8.9$ Hz),

7.82 (4H, m), 8.05 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 8.27 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.56 (1H, s), 9.97 (1H, s), 10.99 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 522 (M+H)

實例 58

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 58 號)



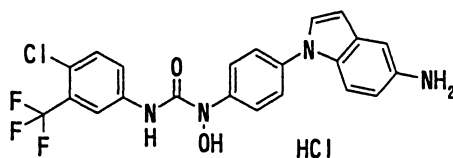
標題化合物可藉使用與實例 53 相同之技術，由(1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.56 (9H, s), 6.57 (2H, d, J=2.7 Hz), 6.88-7.01 (2H, br), 7.15-7.70 (9H, m), 7.83 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 561 (M+H)

實例 59

1-4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 59 號)

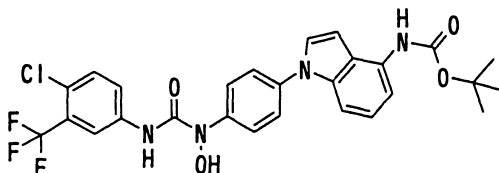


標題化合物可藉使用與實例 17 相同之技術，由 (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯中合成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 461 (M+H)

實例 60

(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-4-基)-胺基甲酸特丁酯 (表 1, 化合物第 60 號)



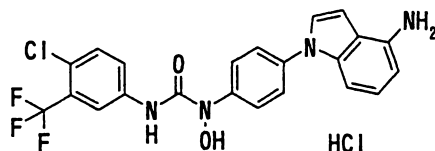
標題化合物可藉使用與實例 45 相同之技術，由 4-氨基吡啶，二碳酸二特丁酯，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.55 (9H, s), 6.52 (1H, br), 6.71 (1H, s), 7.04-7.56 (6H, m), 7.65 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.30 (1H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 505 (+H)

實例 61

1-4-(4-氨基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基脲 氫氯酸鹽(表 1, 化合物第 61 號)



標題化合物可藉使用與實例 17 相同之技術，由(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-4-基)-胺基甲酸特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.85 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J=9.0, 2.8$ Hz), 9.95 (1H, s), 11.02 (1H, br)

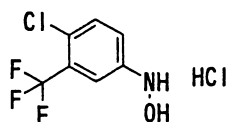
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 461 (M+H)

實例 62

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}-1-羥基脲(表 1, 化合物第 62 號)

步驟 A

N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氯酸鹽之製備

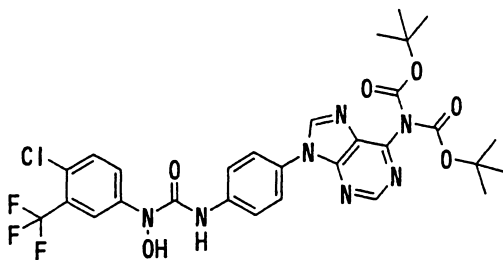


令 4.51 克 (20 毫莫耳) 2-氯基-5-硝基三氟甲基苯溶於 21 毫升乙醇中，再將藉令 3.8 克鋅粉及 420 毫克氯化銨溶於 5 毫升水中所得之溶液加入，而後將混合物溶液於 70°C 下攪拌一小時。繼而將藉由過濾法移除不可溶物後所得之反應溶液濃縮，再令餘留物分佈於水與乙酸乙酯間，而後將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗。再將有機層乾燥，而後於減壓下濃縮，繼而將 30 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液加至所得餘留物中，再將所形成之白色沉澱物藉過濾法收集，以乙酸乙酯清洗及真空乾燥，即得 3.08 克 (63 %) N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氯酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.10 (1H, dd, $J=2.6, 8.5$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz) 7.55 (3H, br.s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 249 (M+H)

步驟 B

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}-1-羥基脲(表 1, 化合物第 62 號)之製備



令 100 毫克 (2.35 毫莫耳) 實例 29 步驟 B 所製 9-(4-胺
 苯基)-6-二特丁氧羰胺基-9H-嘌呤溶於 6 毫升二氯甲烷中
 ，再將 28 毫克 (0.94 毫莫耳) 三光氣一次加入，而後將
 0.042 毫升 (2.42 毫莫耳) 亨尼格氏 (Hunig's) 鹼接續加入，
 再將所得溶液於室溫下攪拌五分鐘。繼而將溶於 0.123 毫
 升亨尼格氏 (Hunig's) 鹼及 4 毫升二氯甲烷中之 64 毫克
 (2.59 毫莫耳) N-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氯酸
 鹽逐滴加至所形成之漿液中，再將所得溶液於室溫下攪拌
 一小時。而後將反應溶液於減壓下濃縮，繼而令餘留物分
 佈於乙酸乙酯 (100 毫升) 與水 (100 毫升) 間，再將有機層以
 飽和氯化鈉溶液清洗。而後將有機層乾燥而後於減壓下濃
 縮，再將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (5 克，正己烷：
 乙酸乙酯 = 1 : 1) 予以純化，即得 57 毫克 (37 %) 1-(4-氨
 基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-
 基]苯基}-1-羥基脛)。

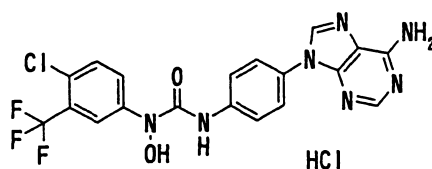
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50 (18H
 , s) , 6.80 (1H, m) , 7.39 (1H, d, $J=9.0$ Hz) , 7.48
 (1H, d, $J=9.2$ Hz) , 7.62 (4H, dd, $J=26.1, 8.9$ Hz)
 , 7.82 (1H, s) , 8.03 (1H, m) , 8.15 (1H, s) ,
 8.22 (1H, s) , 8.28 (1H, s) , 8.74 (1H, br) , 8.88

(1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 664 (M+H)

實例 63

1-4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 63 號)



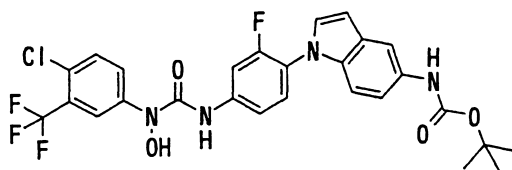
標題化合物可藉使用與實例 30 相同之技術，由 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(二特丁氧羰胺基)嘌呤-9-基]苯基}-1-羥基脲)中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.38 (1H , d , $J=8.6$ Hz) , 7.66-7.78 (4H , m) , 7.95 (3H , d , $J=6.9$ Hz) , 8.20 (1H , d , $J=2.7$ Hz) , 8.55 (1H , d , $J=2.6$ Hz) , 8.83 (1H , d , $J=4.3$ Hz) , 9.86 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 464 (M+H)

實例 64

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]-2-氟苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 64 號)



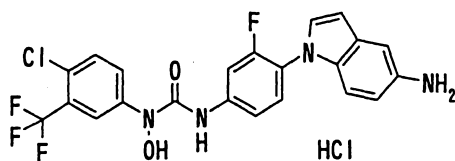
標題化合物可藉使用與實例 62 相同之技術，由 N-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氨酸鹽及 [1-(4-氨基-2-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]-胺基甲酸特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.52 (9H, s), 6.60 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.55 (1H, t, $J=8.9$ Hz), 7.68-7.78 (3H, m), 7.85-7.95 (2H, m) 8.18 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.19 (1H, s), 10.00 (1H, s), 11.19 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 523.03 (M+H-t-Bu)

實例 65

3-4-(5-氨基吡啶-1-基)-3-氟苯基]-1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-脛基脲(表 1, 化合物第 65 號)



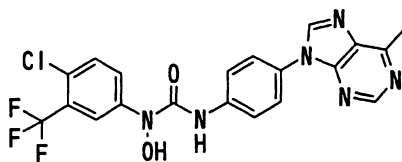
標題化合物可藉使用與實例 30 相同之技術，由 (1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-脛基-脲基]-2-氟苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.81 (1H, d, $J=2.8$ Hz) , 7.16 (1H, d, $J=2.4, 8.8$ Hz) , 7.32 (1H, d, $J=9.6$ Hz) , 7.55 (1H, t, $J=8.8$ Hz) , 7.67 (2H, d, $J=2.0$ Hz) , 7.73-7.76 (2H, m) , 7.93 (2H, d, $J=11.2$ Hz) , 8.19 (1H, d, $J=2.4$ Hz) , 10.04 (1H, s) , 10.09 (2H, br.s) , 11.27 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 463.2 ($M+H$)

實例 66

3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-1-[4-(6-甲基-噁嗪-9-基)苯基]脲(表 1, 化合物第 66 號)



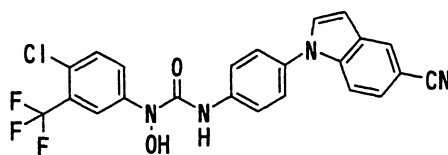
標題化合物可藉使用與實例 62 相同之技術，由 N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽，6-甲基噁嗪及 4-氯硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.79 (3H, s) , 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz) , 7.81-7.98 (5H, m) , 8.19 (1H, d, $J=2.7$ Hz) , 8.83 (1H, s) , 8.90 (1H, s) , 9.86 (1H, s) , 11.12 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 463 ($M+H$)

實例 67

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氰基吡啶-1-基)苯基]-1-羥基脲(表 1, 化合物第 67 號)



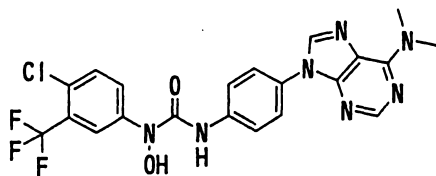
標題化合物可藉使用與實例 62 相同之技術，由 N-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脞胺 氫氨酸鹽，5-氰基吡啶及 4-氟硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.84 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.89-7.96 (3H, m), 8.20 (2H, m), 9.96 (1H, s), 11.11 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 471.1 (M+H)

實例 68

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-二甲胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-羥基脞(表 1, 化合物第 68 號)



標題化合物可藉使用與實例 62 相同之技術，由 N-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脞胺 氫氨酸鹽及 [9-(4-胺苯基)-

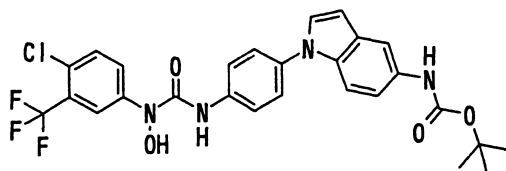
9H-嘌呤-6-基]-二甲胺中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.70 (1H, d, $J=9.2$ Hz) , 7.80 (4H, dd, $J=30.0, 8.9$ Hz) , 7.91 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz) , 8.19 (1H, d, $J=2.7$ Hz) , 8.27 (1H, s) , 8.52 (1H, s) , 9.83 (1H, s) , 11.12 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 492 (M+H)

實例 69

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯(表 1, 化合物第 69 號)



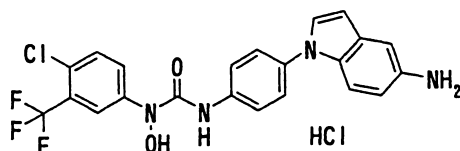
標題化合物可藉使用與實例 62 相同之技術，由 N-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲胺 氫氨酸鹽，(1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯及 4-氯硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.53 (9H, s) , 6.59 (1H, d, $J=3.3$ Hz) , 7.11 (1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz) , 7.30 (1H, d, $J=3.3$ Hz) , 7.35-7.48 (4H, m) , 7.64 (2H, d, $J=6.6$ Hz) , 7.70 (1H, br) , 7.87 (1H, dd, $J=8.9, 2.7$ Hz) , 8.08 (1H, d, $J=2.7$ Hz) , 8.55 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 561 (M+H)

實例 70

1-4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 70 號)



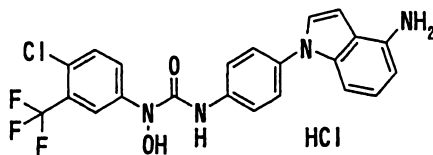
標題化合物可藉使用與實例 30 相同之技術，由(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.78 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.18 (1H, dd, $J=8.9, 2.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.55-7.80 (3H, m), 7.88 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.80 (1H, s), 10.11 (1H, br), 11.16 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 461 (M+H)

實例 71

1-4-(4-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 71 號)



標題化合物可藉使用與實例 70 相同之技術，由 N-(4-

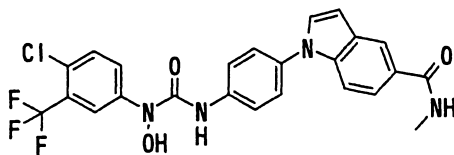
氨基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氨酸鹽，4-胺基吡啶，二碳酸二特丁酯及 4-氟硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.84 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.77-7.84 (2H, m), 7.89 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.80 (1H, s), 11.12 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 461 (M+H)

實例 72

(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脛基]苯基}-1H-吡啶-5-羧酸甲醯胺(表 1, 化合物第 72 號)



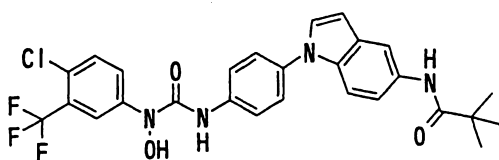
標題化合物可藉使用與實例 62 相同之技術，由 N-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氨酸鹽，1-(4-胺苯基)-1H-吡啶-5-羧酸甲醯胺中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.82 (3H, d, $J=4.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.53-7.58 (3H, m), 7.68-7.74 (3H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.20 (2H, m), 8.37 (1H, q, $J=4.3$ Hz), 9.83 (1H, s), 11.12 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 503.5 (M+H)

實例 73

N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-2,2-二甲基丙醯胺(表 1, 化合物第 73 號)



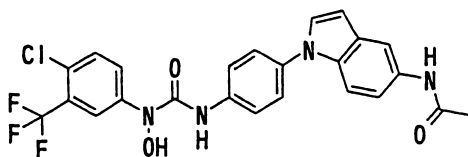
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-氨基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及特戊酸酐中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.23 (9H, s), 6.62 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.12 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 545 (M+H)

實例 74

N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-乙醯胺(表 1, 化合物第 74 號)



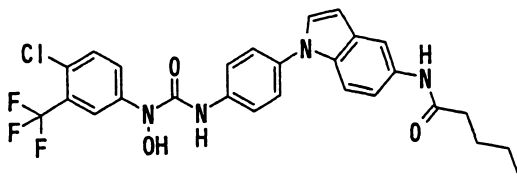
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及乙酸酐中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.04 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=9.3$, 2.0 Hz), 7.35-7.65 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.83 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=9.2$, 2.7 Hz), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.78 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 503 (M+H)

實例 75

N-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-戊醯胺(表 1, 化合物第 75 號)



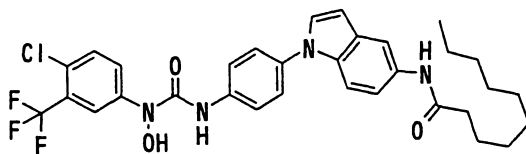
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及正戊醯胺中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.90 (3H , q , $J=5.1$ Hz) , 1.31 (2H , m) , 1.61 (2H , m) , 2.31 (1H , t , $J=6.5$ Hz) , 2.76 (1H , t , $J=5.5$ Hz) , 6.62 (1H , d , $J=3.3$ Hz) , 7.29 (1H , dd , $J=8.9$, 2.0 Hz) , 7.46 (1H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.55 (2H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.58 (1H , d , $J=3.3$ Hz) , 7.70 (2H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.74 (1H , d , $J=2.1$ Hz) , 7.78 (1H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.94 (1H , d , $J=2.6$ Hz) , 8.00 (1H , d , $J=2.6$ Hz) , 9.65 (1H , s) , 9.77 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 545 ($M+H$)

實例 76

N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-5-基)-吡啶-1-基)-癸醯胺(表 1, 化合物第 76 號)



標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-氨基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及正癸醯氨中合成。

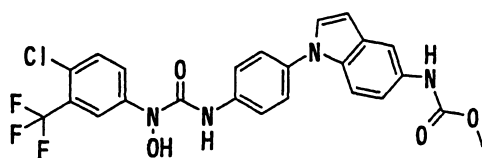
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.89 (3H , t , $J=6.3$ Hz) , 1.27 (14H , br) , 2.32 (2H , d , $J=8.0$ Hz) , 6.61 (1H , d , $J=3.3$ Hz) , 7.06-7.31 (5H , m) , 7.35-7.50 (3H , m) , 7.71 (1H , d , $J=2.3$ Hz) , 7.75 (

1H, s), 7.78 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.81 (1H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 615 (M+H)

實例 77

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸甲酯(表 1, 化合物第 77 號)



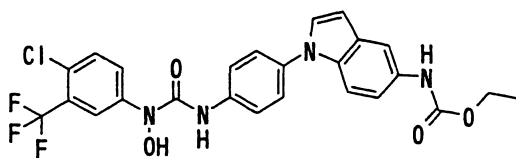
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及氯甲酸甲酯中合成。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.71 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.75 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.15-7.30 (5H, m), 7.36 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.51 (1H, s), 7.68-7.72 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.93 (1H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 519 (M+H)

實例 78

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸乙酯(表 1, 化合物第 78 號)



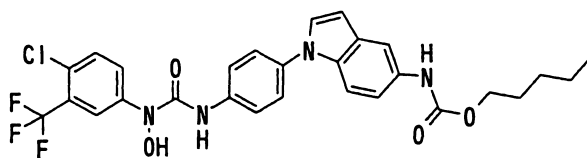
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及氯甲酸乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=8.9$, 2.0 Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=8.2$, 2.3 Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.6$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 533 (M+H)

實例 79

(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸正戊酯(表 1, 化合物第 79 號)



標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及氯甲酸正戊酯中合成。

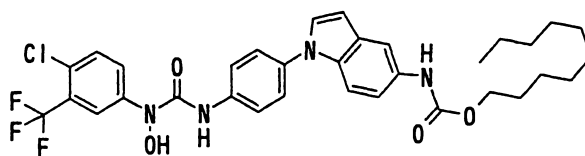
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.91 (3H,

t, J=6.6 Hz), 1.32 (4H, m), 1.62 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.61 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.70 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.16-7.35 (6H, m), 7.37 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.72 (1H, br), 7.75 (1H, s), 7.95 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 557 (M+H)

實例 80

(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸癸酯(表 1, 化合物第 80 號)



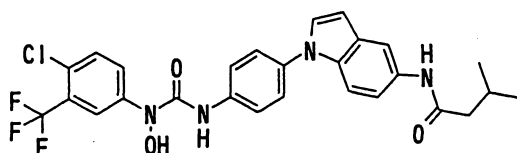
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及氯甲酸正癸酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.89 (3H, m), 1.30 (14H, br), 1.61 (2H, m), 4.03 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.60 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J=9.0, 2.0 Hz), 7.17-7.36 (6H, m), 7.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66-7.75 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.92 (1H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 645 (M+H)

實例 81

N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3-甲基丁醯胺(表 1, 化合物第 81 號)



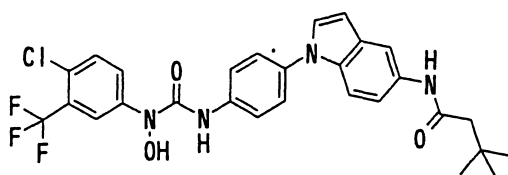
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-氨基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及異戊醯氨中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.95 (6H, d, $J=6.3$ Hz) , 2.12 (1H, m) , 2.21 (2H, m) , 6.62 (1H, d, $J=2.3$ Hz) , 7.29 (1H, d, $J=8.9$ Hz) , 7.45-7.95 (7H, m) , 8.00 (1H, d, $J=2.0$ Hz) , 8.19 (1H, d, $J=2.7$ Hz) , 9.75 (2H, d, $J=5.9$ Hz) , 11.08 (1H, s) ,

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 545 (M+H)

實例 82

N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3,3-二甲基丁醯胺(表 1, 化合物第 82 號)



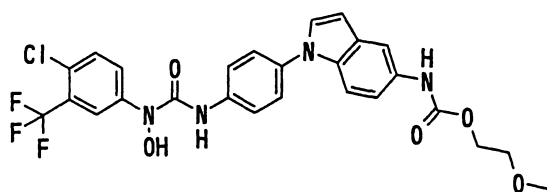
標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吲哚-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及特丁基乙醯氨中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.03 (9H, s), 2.20 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 9.69 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 559 (M+H)

實例 83

(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吲哚-5-基)-胺基甲酸 2-甲氧基乙酯(表 1, 化合物第 83 號)

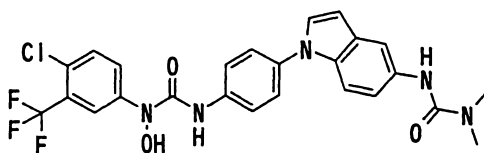


標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及氯甲酸 2-甲氧基乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.28 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 4.21 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78 (1H, br), 7.85 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J=8.9, 2.3$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.58 (1H, br), 9.75 (1H, s), 11.10 (1H, s),
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 563 (M+H)

實例 84

3-(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3,3-二甲基脲(表 1, 化合物第 84 號)



標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及 N,N-二甲基胺基甲醯氯中合成。

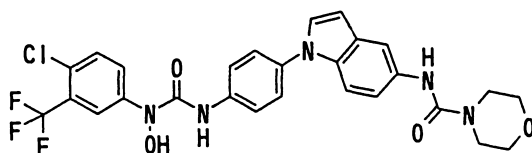
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.92 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.66 (1H, br), 6.38 (1H, d,

$J=3.0$ Hz) , 6.56 (2H , dd , $J=8.6$, 2.0 Hz) , 6.76 (1H , d , $J=2.0$ Hz) , 7.26 (1H , d , $J=8.6$ Hz) , 7.43 (1H , d , $J=3.3$ Hz) , 7.50 (2H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.65 (2H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.75 (1H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.99 (1H , d , $J=2.3$ Hz) , 9.55 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 532 (M+H)

實例 85

嗎啉-4-羧酸(1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基-脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-醯胺(表 1 , 化合物第 85 號)



標題化合物可藉使用與實例 41 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及 4-嗎啉基-胺基甲醯氨中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.41 (4H , m) , 3.63 (4H , m) , 6.58 (1H , d , $J=2.1$ Hz) , 7.22 (1H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.40-7.78 (6H , m) , 7.85 (2H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.96 (1H , d , $J=8.9$ Hz) , 8.19 (1H , d , $J=2.0$ Hz) , 8.45 (1H , s) , 9.78 (1H , s) , 11.08 (1H , s)

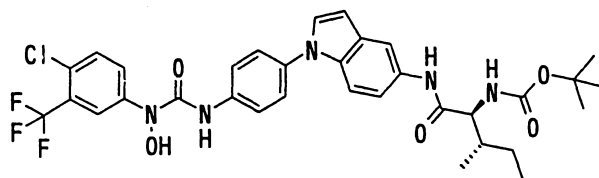
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 574 (M+H)

實例 86

(2S,3S)-2-胺基-3-甲基戊酸(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-醯胺(表 1, 化合物第 86 號)

步驟 A

[1-{1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基}-胺基甲醯]- (2S,3S)-2-甲基丁基]胺基甲酸特丁酯之製備

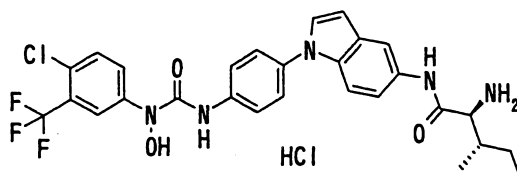


令 80 毫克(0.16 毫莫耳) 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽溶於 0.2 毫升甲醇及 2.0 毫升二氯甲烷之混合溶液中，再將 59 毫克(0.18 毫莫耳)特丁氧羰基-L-異白胺酸 N-羥基琥珀醯亞胺酯及 0.5 毫升吡啶加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 15 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，而後令餘留物分佈於乙酸乙酯與水間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗。而後將有機層乾燥而後於減壓下濃縮，再將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠(2 克，正己烷：乙酸乙酯 = 1：1)予以純化，即得 15.0 毫克(14 %)白色固狀之[1-{1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基}-胺基甲醯]- (2S,3S)-2-甲基丁基]胺基甲酸特丁酯

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 674 (M+H)

步驟 B

(2S,3S)-2-胺基-3-甲基戊酸(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-醯胺(表 1, 化合物第 86 號)之製備



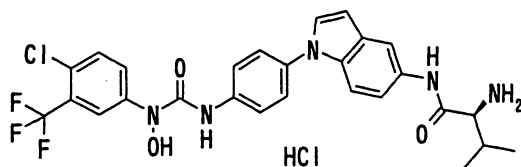
令 15.0 毫克 (14 %) [1-{1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基}-胺基甲醯]- (2S,3S)-2-甲基丁基]胺基甲酸特丁酯溶於 2 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液中，再將溶液於以冰冷卻之狀況下攪拌一小時。而後將反應溶液於減壓下濃縮，繼而將餘留物以乙醚碾磨，即得 7.0 毫克 (17 %) 白色固狀之 (2S,3S)-2-胺基-3-甲基戊酸(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-醯胺(表 1, 化合物第 86 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.85-1.03 (6H, m), 1.63 (1H, m), 1.95 (1H, br), 3.85 (1H, br), 6.68 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.32-7.95 (8H, m), 8.21 (1H, m), 9.73 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 10.53 (1H, br), 11.19 (1H, d, $J=3.3$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 574 (M+H)

實例 87

(S)-2-胺基-N-(1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲基]苯基}-1H-吡啶-5-基)-3-甲基丁醯胺(表 1, 化合物第 87 號)



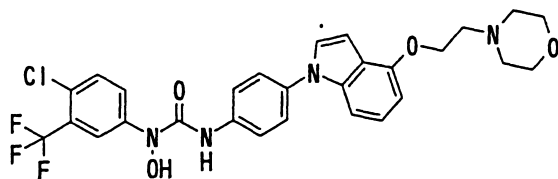
標題化合物可藉使用與實例 86 相同之技術，由 1-[4-(5-胺基吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-羥基脲 氫氨酸鹽及特丁氧羰基-L-纈胺酸 N-羥基琥珀醯亞胺酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.02 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 2.22 (1H, m), 3.83 (1H, br), 6.69 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8.9, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.75-7.95 (7H, m), 8.20 (1H, s), 8.27 (2H, br), 9.75 (1H, br), 10.55 (1H, br), 11.17 (1H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 560 (M+H)

實例 88

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羥基-3-{4-[4-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)吡啶-1-基]苯基}脲(表 1, 化合物第 88 號)

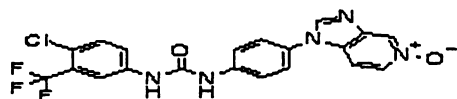


標題化合物可藉使用與實例 62 相同之方法，由 N-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脛胺 氫氨酸鹽，1H-吡啶-4-醇，2-(嗎啶-4-基)乙醇及 4-氟硝基苯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.55 (4H, br), 2.80 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.60 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 4.25 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 6.66 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.50 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 9.79 (1H, s), 11.10 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 575 (M+H)

實例 89

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氧基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脛(表 1, 化合物第 89 號)之合成



令 540 毫克 (1.25 毫莫耳) 實例 1 所製 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)脛溶於 10 毫升乙酸中，再將 3 毫升 30% 過氧化氫水性溶液加入，而後將混合物溶液於 50°C 下攪拌一天。繼而將溶劑於減壓

下蒸餾，再將餘留物藉矽膠柱 (Si-10, Kusano 有限公司之產品，柱 30 公分，二氯甲烷：甲醇 = 9：1 至 4：1) 予以分離，即得 282 毫克 (53 %) 白色固狀之 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氧基-咪唑並 [4,5-c] 吡啶-1-基)苯基]脲 (表 1, 化合物第 89 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.60-7.78 (7H, m), 8.13-8.15 (2H, m), 8.77 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 9.20 (1H, s), 9.29 (1H, s)

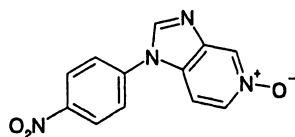
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

實例 90

1-[4-(4-氨基-咪唑並 [4,5-c] 吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 (表 1, 化合物第 90 號) 之合成

步驟 A

1-(4-硝基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶 5-氧化物之製備



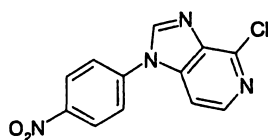
令 483 毫克 (2.01 毫莫耳) 實例 1 步驟 A 所製 1-(4-硝基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶溶於 15 毫升乙酸中，再將 2 毫升 30 % 過氧化氫水性溶液加入，而後將混合物溶液於 50°C 下攪拌 14 小時。繼而將溶劑於減壓下蒸餾，再將所

得餘留物藉矽膠柱 (Si-10, Kusano 有限公司之產品, 柱 30 公分, 二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 予以分離, 即得 298 毫克 (57 %) 淺黃色固狀之 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶 5-氧化物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.80 (1H, dd, $J=0.6, 7.2$ Hz), 8.05 (2H, m), 8.20 (1H, dd, $J=1.7, 7.0$ Hz), 8.45 (2H, m), 8.87 (1H, s), 8.97 (1H, s)

步驟 B

4-氨基-1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶之製備



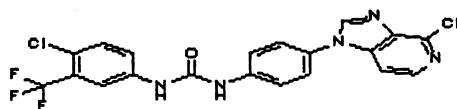
令 42 毫克 (0.164 毫莫耳) 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶 5-氧化物溶於 5 毫升磷醯氯中, 再將溶液於 80°C 下攪拌 14 小時。而後將過量之試劑於減壓下蒸餾, 再令餘留物分佈於乙酸乙 (10 毫升 \times 2) 與碳酸氫鈉水性溶液 (10 毫升) 間。繼而將結合之有機層以飽和氯化鈉溶液清洗, 於無水硫酸鈉上乾燥而後於減壓下濃縮。再將餘留物藉矽膠柱 (Si-10, Kusano 有限公司之產品, 柱 30 公分, 二氯甲烷 : 甲醇 = 19 : 1) 予以分離, 即得 45 毫克 (定量) 淺黃色固狀之 4-氨基-1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.48 (1H, d, $J=5.6$ Hz) , 8.05 (2H, m) , 7.70-7.80 (3H, m) , 8.30 (1H, s) , 8.36 (1H, d, $J=5.6$ Hz) , 8.56 (2H, m)

ESI (LC-MS 正離子模式 m/z 275 (M+H)

步驟 C

1-[4-(4-氯基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 1, 化合物第 90 號)之製備



令 41 毫克 (0.150 毫莫耳) 步驟 B 所製 4-氯基-1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶溶於 50 %乙酸中, 再將 42 毫克 (0.75 毫莫耳) 鐵粉加入, 而後將混合物溶液於 50°C 下攪拌一小時。繼而將溶劑蒸餾, 再令所得餘留物分佈於乙酸乙酯 (10 毫升 \times 2) 與碳酸氫鈉水性溶液 (10 毫升) 間。繼而將結合之有機層以飽和氯化鈉溶液清洗, 於無水硫酸鈉上乾燥而後於減壓下濃縮以得粗製產物 1-(4-胺苯基)-4-氯基咪唑並-1H-[4,5-c]吡啶。令未更進一步純化之粗製產物溶於 10 毫升二氯甲烷中, 再將 31 毫克 (0.15 毫莫耳) 異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯加入, 而後將混合物溶液於室溫下攪拌二小時。繼而將溶劑於減壓下蒸餾, 再將所得餘留物藉矽膠柱 (Si-10, Kusano 有限公司之產品, 柱 30 公

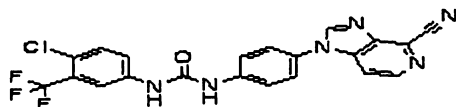
分，二氯甲烷：甲醇 = 19：1)予以分離，而後將所粗製產物由甲醇中予以再結晶，即得 44 毫克(63 %)無色晶狀之 1-[4-(4-氨基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 1，化合物第 90 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.60-7.67 (5H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.23 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.79 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 467 (M+H)

實例 91

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-氨基咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲(表 1，化合物第 91 號)



令 112 毫克(0.25 毫莫耳)實例 89 所製 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(5-氧基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲溶於 10 毫升乙腈中，再將 104 微升(0.75 毫莫耳)三甲基甲矽烷基氫及 20 微升(0.75 毫莫耳)1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳烯加入，而後將混合物溶液於 80°C 下攪拌六小時。繼而將溶劑於減壓下濃縮，再將餘留物藉矽膠柱(Si-10, Kusano 有限公司之產品，柱 30 公分，二氯甲烷：甲醇 = 9：1 至 4：1)予以分離，即得 15 毫克(15 %)白

色固狀 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-氰基咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲(表 1, 化合物第 91 號)。

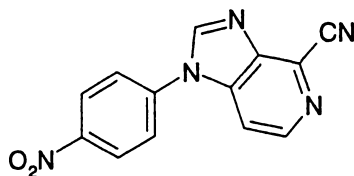
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.62-7.67 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.99 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.29 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 457 (M+H)

實例 92

1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸(2-(二甲氨基)乙基)醯胺(表 1, 化合物第 92 號)

步驟 A

1-(4-硝基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-腈之製備



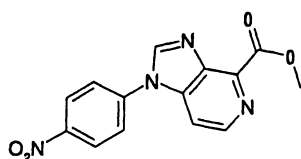
令 100 毫克實例 90 步驟 A 所製 1-(4-硝基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶 5-氧化物溶於 1 毫升二甲基甲醯胺及 2 毫升二噁烷之混合溶劑中, 再將 310 微升(0.78 毫莫耳)三甲基甲矽烷基氰及 144 微升(0.78 毫莫耳)N,N-二甲基胺基甲醯氮加入, 而後將混合物溶液於 90°C 下攪拌 14 小時。繼

而將溶劑蒸餾，再令餘留物分佈於乙酸乙酯(10 毫升 × 2)與碳酸氫鈉水性溶液(10 毫升)間。而後將結合之有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，而後於減壓下濃縮。再將餘留物以乙酸乙酯碾磨，即得 78 毫克(75 %)淺黃色固狀之 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-腈。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 8.07-8.13 (2H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.47-8.53 (2H, m), 8.67 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 9.20 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 266 (M+H)

步驟 B

1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯之製備



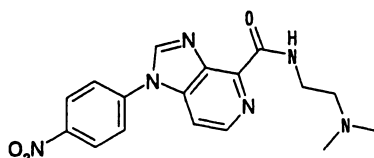
令 74 毫克(0.28 毫莫耳)步驟 A 所製 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-腈溶於 10 毫升甲醇中，再將 2 毫升 4N 氯化氫二噁烷溶液加入，而後將混合物溶液於加熱狀況下邊攪拌邊迴流四小時。繼而將溶劑於減壓下蒸餾，再令餘留物分佈於乙酸乙酯(10 毫升 × 2)與碳酸氫鈉水性溶液(10 毫升)間。而後將結合之有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，於無水硫酸鈉上乾燥，而後於減壓下濃縮。再將溶劑蒸餾，而後將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠(2 克，二氯

甲烷：甲醇 = 30：1) 予以純化，即得 34 毫克 (41 %) 白色固狀之 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶-4-羧酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.17 (3H, s), 7.70-7.80 (3H, m), 8.40 (1H, s), 8.52-8.57 (2H, m), 8.72-8.74 (1H, d, $J=6.3$ Hz)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 299 (M+H)

步驟 C

1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶-4-羧酸 (2-(二甲胺基)乙基) 醯胺之製備



令 11 毫克 (0.037 毫莫耳) 實例 B 所製 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶-4-羧酸甲酯溶於 5 毫升甲醇中，再將 100 微升 N,N-二甲基乙二胺加入，而後將溶液邊攪拌邊於加熱狀況下迴流二小時。繼而將溶劑於減壓下蒸餾，再將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (1 克，二氯甲烷：甲醇 = 30：1 至 4：1) 予以純化，即得 7.3 毫克 (51 %) 白色固狀之 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並 [4,5-c] 吡啶-4-羧酸 (2-(二甲胺基)乙基) 醯胺。

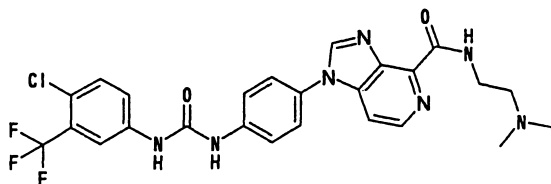
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.30 (6H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 3.73 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.73-7.77 (2H, m),

8.39 (1H, s), 8.50-8.54 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.90 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 355 (M+H)

步驟 D

1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸(2-(二甲胺基)乙基)醯胺(表 1, 化合物第 92 號)之製備



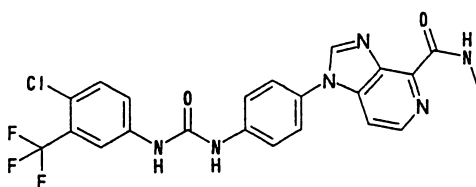
標題化合物可藉使用與實例 1 步驟 B 及 C 相同之方法，由 1-(4-硝基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸(2-(二甲胺基)乙基)醯胺及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.39 (6H, s), 2.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 7.50-7.70 (4H, m), 7.73-7.77 (3H, m), 8.04 (1H, m), 8.54 (1H, m), 8.66 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 546 (M+H)

實例 93

1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲醯胺(表 1, 化合物第 93 號)



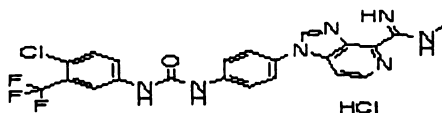
標題化合物可藉使用與實例 92 步驟 C 及 D 相同之方法，由 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-羧酸甲酯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.39 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 7.62-7.80 (7H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.83 (1H, s), 9.02 (1H, br.q, $J=4.6$ Hz), 9.21 (1H, s), 9.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 489 (M+H)

實例 94

1-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-甲脒 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 94 號)



令 12 毫克(0.026 毫莫耳)實例 91 所製 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(4-氯基咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]脲溶於 5 毫升甲醇中，再將一滴(催化量)甲醇鈉之甲醇溶液加入，而後將溶液於室溫下攪拌六小時。繼而將反應溶

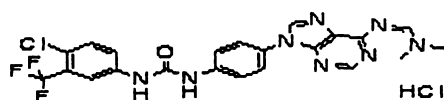
液以一滴乙酸中和，而後將 50 微升二甲胺 40 % 甲醇溶液加入，再將混合物溶液更進一步於室溫下攪拌 14 小時。而後將溶劑於減壓下蒸餾，再將餘留物藉逆相高壓液態層析法 (C18 柱，乙腈：水 = 55：45，0.05 % 三氟乙酸) 予以分離。繼而將含有標的產物之溶離份濃縮，再以氫氨酸取代三氟乙酸，即得 4.2 毫克 (30 %) 1-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-N-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-甲脒 氫氨酸鹽 (表 1，化合物第 94 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.20 (3H, d, $J=5.2$ Hz), 7.63-7.8 (6H, m), 8.05 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 9.16 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.73 (1H, s), 9.86 (1H, s), 9.89 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 457 (M+H)

實例 95

N'-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-N,N-二甲基甲醯胺 氫氨酸鹽 (表 1，化合物第 95 號)



令 463 毫克 (0.953 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基-嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽溶於 10 毫升吡啶中，再將 455 毫克 (3.83 毫莫耳) 二甲基甲醯胺縮二

甲醇加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 16 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，而後將餘留物以乙酸乙酯碾磨，再藉過濾法收集並予真空乾燥。令白色固狀物溶於 10 毫升甲醇及 4N 氫氯酸中，而後於減壓下濃縮。再將餘留物以乙酸乙酯碾磨，藉過濾法收集，繼而真空乾燥，即得 580 毫克(定量)白色固狀之 N'-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-N,N-二甲基甲醯胺氫氯酸鹽(表 1，化合物第 95 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.30 (3H, s), 3.45 (3H, s), 4.30 (1H, br.s), 7.60-7.80 (6H, q, $J=7.2$ Hz), 8.14 (1H, m), 8.75 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.63 (1H, s), 10.09 (1H, s), 10.83 (1H, s)

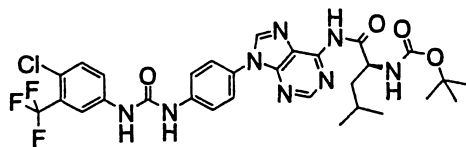
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 503 (M+H)

實例 96

(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氯酸鹽(表 1，化合物第 96 號)

步驟 A

[1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基羰基)-3-甲基丁基]胺基甲酸特丁酯之製備

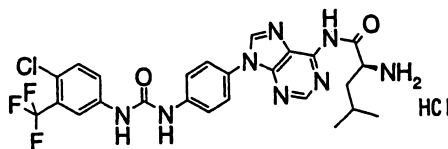


令 300 毫克 (0.620 毫莫耳) 1-[4-(6-胺基-噁吩-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽溶於 15 毫升四氫呋喃中，再將 771 毫克 (3.10 毫莫耳) 特丁氧羰基-L-白胺酸，1.60 克 (3.10 毫莫耳)(苯並三唑基氧基)三吡咯啉基-磷 六氟磷酸鹽 (PyBOP) 及 0.54 毫升 (3.10 毫莫耳) 亨尼格氏 (Hunig's) 鹼加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三天。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，而後令餘留物分佈於乙酸乙酯與水間。再將有機相以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥，繼而於減壓下濃縮。再將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (10 克，乙酸乙酯) 予以純化，即得 320 毫克 (78 %) 白色固狀之 [1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基羰基)-3-甲基丁基]胺基甲酸特丁酯。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 661 (M+H)

步驟 B

(S)-2-胺基-4-甲基-戊酸 9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 (表 1，化合物第 96 號) 之製備



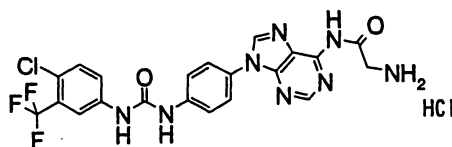
令 310 毫克 (0.47 毫莫耳) [1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)羰基)-3-甲基丁基]氨基甲酸特丁酯溶於 5 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液中，再將溶液於室溫下攪拌二小時。而後將反應溶液於減壓下濃縮，再將餘留物以乙酸乙酯碾磨，藉過濾法收集，繼而真空乾燥，即得 280 毫克 (定量) (S)-2-氨基-4-甲基-戊酸 9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 (表 1，化合物第 96 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.90 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 0.96 (3H, d, $J=4.0$ Hz), 1.60-1.65 (1H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 4.40 (1H, br.s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.30-8.37 (3H, m), 8.75 (1H, s), 8.93 (1H, br.s), 9.38 (1H, br.s), 9.55 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 561 (M+H)

實例 97

2-氨基-N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)乙醯胺 氫氨酸鹽 (表 1，化合物第 97 號)



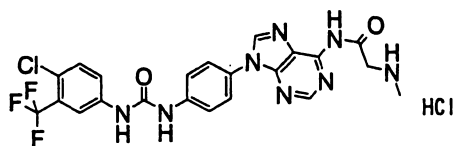
標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-

(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲
 氨酸鹽及特丁氧羰基-甘胺酸中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.17 (2H, m), 7.65-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.20-8.25 (3H, m), 8.75 (1H, s), 8.92 (1H, s)
 ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 505 (M+H)

實例 98

N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-
 嘌呤-6-基)-2-甲胺基乙醯胺 氨酸鹽 (表 1, 化合物第 98
 號)

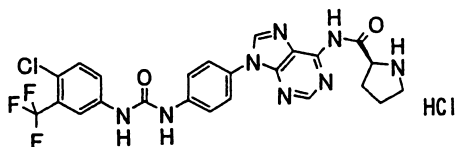


標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲
 氨酸鹽及特丁氧羰基-肌胺酸中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.30 (3H, br.s), 4.87 (2H, br.s), 7.65-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.87 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.48 (1H, br.s), 9.53 (1H, br.s), 9.67 (1H, br.s)
 ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 519 (M+H)

實例 99

(S)-2-吡咯啉-2-羧酸 9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 99 號)



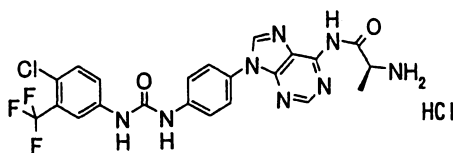
標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及特丁氧羰基-L-脯胺酸中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.53-2.58 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 3.83-3.85 (1H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 7.64-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.77 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.95 (1H, br.s), 9.55 (1H, br.s), 9.77 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 545 (M+H)

實例 100

(S)-2-胺基-N-9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)丙醯胺 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 100 號)



標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-

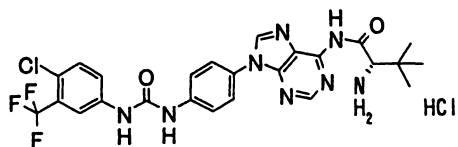
(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲
 氫氨酸鹽及特丁氧羰基-L-丙胺酸中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.54 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 4.4 (1H, br.s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.30-8.37 (3H, m), 8.79 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.95 (1H, br.s), 9.52 (1H, br.s), 9.72 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 519 (M+H)

實例 101

(S)-2-氨基-N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3,3-二甲基丁醯胺 氫氨酸鹽 (表 1, 化合物第 101 號)



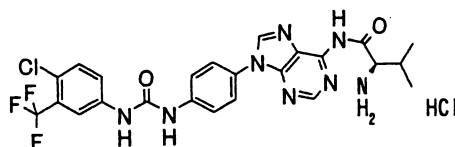
標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及特丁氧羰基-L-特丁基甘胺酸中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.00 (9H, s), 4.40 (1H, br.s), 7.65-7.80 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.30-8.37 (3H, m), 8.80 (1H, s), 8.92 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 561 (M+H)

實例 102

(R)-2-胺基-N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-甲基丁醯胺 氫氯酸鹽(表 1, 化合物第 102 號)



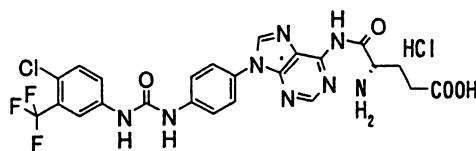
標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氯酸鹽及特丁氧羰基-D-纈胺酸中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.07 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.13 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.30-2.35 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 7.66-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.30-8.40 (3H, m), 8.79 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.51 (1H, br.s), 9.70 (1H, br.s), 11.48 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 547 (M+H)

實例 103

(S)-4-胺基-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲醯)丁酸 氫氯酸鹽(表 1, 化合物第 103 號)



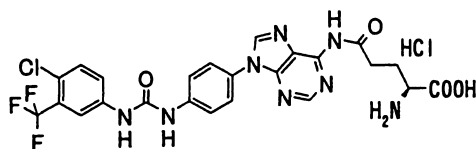
標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫酸鹽及特丁氧羰基-L-穀胺酸 5-特丁酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.53-2.58 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 3.83-3.85 (1H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 7.64-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.92 (1H, s), 9.33 (1H, br.s), 9.47 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 577 (M+H)

實例 104

(S)-2-氨基-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酰)丁酸 氫酸鹽(表 1, 化合物第 104 號)

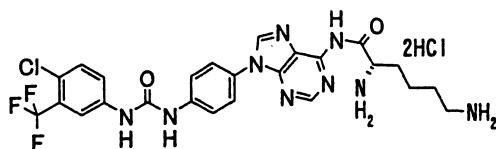


標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫酸鹽及特丁氧羰基-L-穀胺酸 1-特丁酯中合成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 577 (M+H)

實例 105

(S)-2,6-二氨基己酸 (9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 (表 1, 化合物第 105 號)

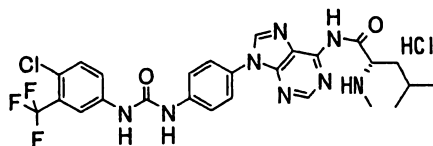


標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及特丁氧羰基-L-賴胺酸中合成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 575 (M+H)

實例 106

(S)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酸 (9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 氫氨酸鹽 (表 1, 化合物第 106 號)

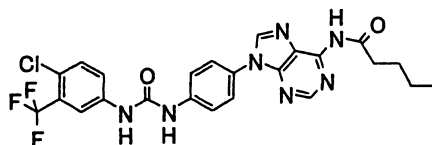


標題化合物可藉使用與實例 96 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及 N-甲基-特丁氧羰基-L-白胺酸中合成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 575 (M+H)

實例 107

戊酸 (9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 (表 1, 化合物第 107 號)



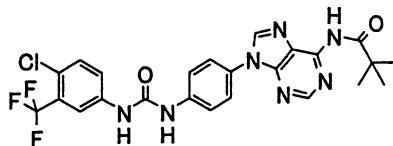
令 30 毫克 (0.062 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽溶於 3 毫升吡啶中，再將 35 毫克 (0.186 毫莫耳) 戊酸酐及 8 毫克 (0.062 毫莫耳) 4-(N,N-二甲胺基)吡啶加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，而後令餘留物分佈於乙酸乙酯與水間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥及濃縮。繼而將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠 (1 克，乙酸乙酯) 予以純化，即得 22.2 毫克 (56 %) 白色固狀之戊酸 (9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)醯胺 (表 1, 化合物第 107 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.37 (2H, m), 1.61 (2H, m), 2.59 (2H, m), 7.64-7.83 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.27 (1H, br.s), 10.73 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 532 (M+H)

實例 108

N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-
 嘌呤-6-基)-2,2-二甲基丙醯胺(表 1, 化合物第 108 號)



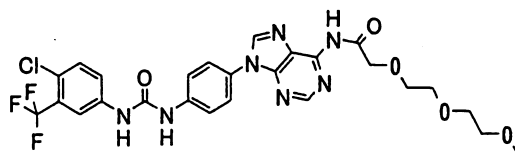
標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及特戊酸酐中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.30 (9H, s), 7.60-7.82 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.76 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.24 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 532 (M+H)

實例 109

N-9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-
 嘌呤-6-基)-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙醯胺(表 1, 化合物第 109 號)



標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)

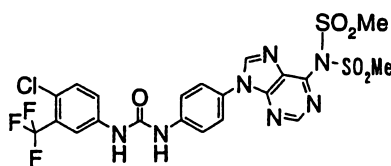
脲 氫氨酸鹽及 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙醯氯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.20 (2H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.55-3.65 (4H, m), 4.69-4.75 (2H, m), 4.37 (3H, s), 7.64-7.84 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.73 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.25 (1H, br.s), 9.39 (1H, br.s), 10.45 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 608 ($M+H$)

實例 110

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(二甲磺醯胺基)噁嗪-9-基]苯基}脲(表 1, 化合物第 110 號)



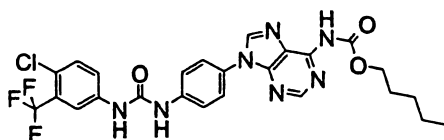
標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基噁嗪-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及甲磺醯氯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.93 (6H, s), 7.62-7.91 (6H, m), 8.14 (1H, br.s), 8.40 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 8.83-8.86 (2H, m), 9.05 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.32 (1H, br.s), 9.45 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 604 (M+H)

實例 111

(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-
嘌呤-6-基)氨基甲酸戊酯(表 1, 化合物第 111 號)



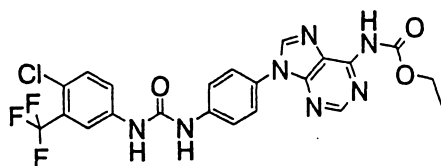
標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及氨基甲酸戊酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.90 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.32-1.36 (4H, m), 1.66 (2H, dd, $J=6.6, 7.3$ Hz), 4.14 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.60-7.80 (6H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.67 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.38 (1H, br.s), 9.49 (1H, br.s), 10.58 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 562 (M+H)

實例 112

(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-
嘌呤-6-基)氨基甲酸乙酯(表 1, 化合物第 112 號)



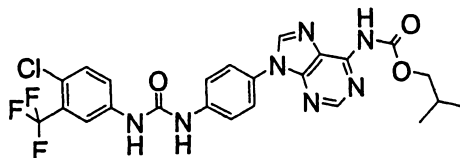
標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及氯甲酸乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.28 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 4.19 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 7.62-7.82 (6H, m), 8.15 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.68 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.32 (1H, br.s), 9.45 (1H, br.s), 10.58 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 520 (M+H)

實例 113

(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘧啶-6-基)胺基甲酸異丁酯(表 1, 化合物第 113 號)



標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及氯甲酸戊酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.97 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.95 (1H, m), 3.95 (2H, d, $J=6.6$

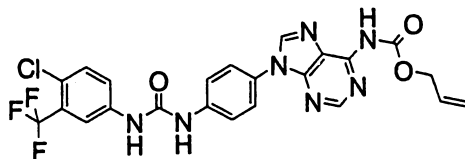
214

Hz) , 7.62-7.82 (6H , m) , 8.18 (1H , br.s) , 8.67 (1H , s) , 8.80 (1H , s) , 9.17 (1H , br.s) , 9.29 (1H , br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 548 (M+H)

實例 114

(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸烯丙酯(表 1, 化合物第 114 號)



標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及氯甲酸烯丙酯中合成。

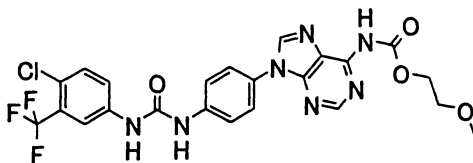
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.69 (2H , d , $J=5.3$ Hz) , 5.27 (1H , dd , $J=2.0$, 10.5 Hz) , 5.44 (1H , dd , $J=2.0$, 15.5 Hz) , 6.00 (1H , m) , 7.62-7.82 (6H , m) , 8.17 (1H , d , $J=2.3$ Hz) , 8.68 (1H , s) , 8.83 (1H , s) , 9.49 (1H , br.s) , 9.60 (1H , br.s , 10.84 (1H , br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 532 (M+H)

實例 115

(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-

嘧啶-6-基)胺基甲酸 2-甲氧基乙酯(表 1, 化合物第 115 號)



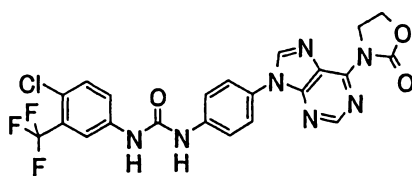
標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法, 由 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及氯甲酸 2-甲氧基乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.29 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 4.28 (2H, d, $J=4.6$ Hz), 7.62-7.82 (6H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.68 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.15 (1H, br.s), 9.25 (1H, br.s), 10.78 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 550 (M+H)

實例 116

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-合氧基-噁唑啉-3-基)嘧啶-9-基]苯基}脲(表 1, 化合物第 116 號)



標題化合物可藉使用與實例 107 相同之方法, 由 1-[4-(6-胺基嘧啶-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及氯甲酸 2-氯乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.90 (

2H, t, J=5.3 Hz), 4.43 (2H, t, J=5.3 Hz), 7.62-7.82 (6H, m), 8.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.69 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.17 (1H, br.s), 9.29 (1H, br.s)

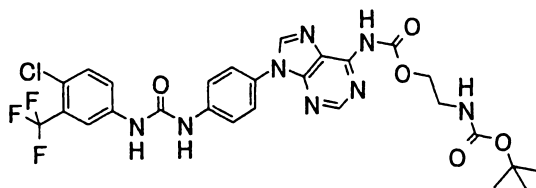
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 518 (M+H)

實例 117

(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸 2-(甲胺基)-乙酯 氫氨酸鹽(表 1, 化合物第 117 號)

步驟 A

(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸 2-(特丁氧羰胺基)乙酯之製備



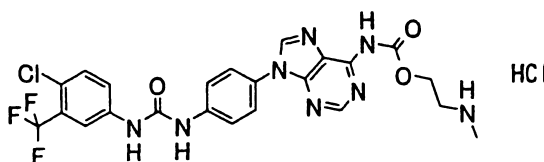
令 110 毫克(0.62 毫莫耳)(2-羥乙基)-甲基氨基甲酸特丁酯及 108 微升(0.62 毫莫耳)亨尼格氏(Hunig's)鹼溶於 3 毫升二氯甲烷中, 再將 74 毫克(0.248 毫莫耳)三光氣一次加入, 而後將混合物溶液攪拌 15 分鐘。繼而將藉令 30 毫克(0.062 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽溶於 3 毫升吡啶中所得之溶液加入, 再將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。而後將反

應溶液於減壓下濃縮，再令餘留物分佈於乙酸乙酯與水間，繼而將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，乾燥及濃縮。再將餘留物藉 Megabond Elute 矽膠(1 克，甲醇：乙酸乙酯 = 1：30)予以純化，即得 13 毫克(33 %)白色固狀之(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸 2-(特丁氧羰胺基)乙酯。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 649 (M+H)

步驟 B

(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸 2-(甲胺基)-乙酯 氫氨酸鹽(表 1，化合物第 117 號)之製備



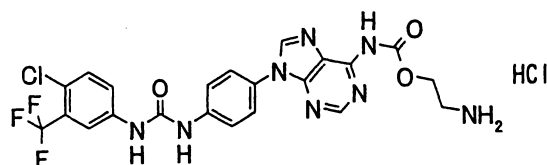
令 13 毫克(0.02 毫莫耳)(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸 2-(特丁氧羰胺基)乙酯溶於 2 毫升 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液中，再將溶液於室溫下攪拌二小時。而後將反應溶液於減壓下濃縮，繼而將餘留物以正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 碾磨，藉過濾法收集及真空乾燥，即得 1.7 毫克(16 %)白色固狀之(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸 2-(甲胺基)-乙酯 氫氨酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.85 (3H

, br.s) , 4.37 (2H, t, J=5.3 Hz) , 7.62-7.81 (6H, m) , 8.08 (1H, br.s) , 8.14 (1H, s) , 8.71 (1H, s) , 8.88 (1H, s) , 9.60 (1H, br.s) , 9.82 (1H, br.s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 549 (M+H)

實例 118

(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-
嘌呤-6-基)胺基甲酸 2-胺基乙酯 氫氨酸鹽(表 1, 化合物
第 118 號)



標題化合物可藉使用與實例 117 相同之方法，由 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及(2-羥乙基)胺基甲酸特丁酯中合成。

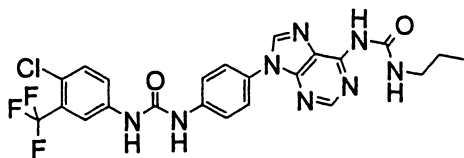
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.19 (2H, m) , 3.85 (3H, br.s) , 4.37 (2H, t, J=5.3 Hz) , 7.62-7.81 (6H, m) , 8.08 (1H, br.s) , 8.14 (1H, s) , 8.71 (1H, s) , 8.88 (1H, s) , 9.60 (1H, br.s) , 9.82 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 535 (M+H)

實例 119

1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-

9H-嘌呤-6-基)-3-丙基脲(表 1, 化合物第 119 號)

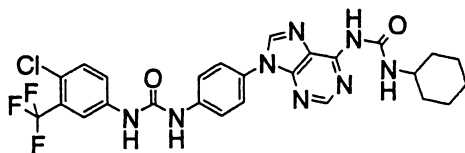


令 300 毫克 (0.62 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽溶於 10 毫升吡啶中, 再將 1.58 克 (18.6 毫莫耳) 異氰酸丙酯加入, 而後將混合物溶液於 50°C 下攪拌八小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮, 而後令餘留物分佈於乙酸乙酯與水間, 再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗, 乾燥及濃縮。繼而將餘留物以正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 碾磨, 藉過濾法收集及真空乾燥, 即得 210 毫克 (64 %) 白色固狀之 1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-丙基脲 (表 1, 化合物第 119 號)。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.96 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.56 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.25 (2H, m), 7.62-7.79 (6H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.45 (1H, br.s), 9.59 (1H, br.s), 9.68 (1H, br.s), 9.72 (1H, br.s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 533 (M+H)

實例 120

1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-環己基脲(表 1, 化合物第 120 號)



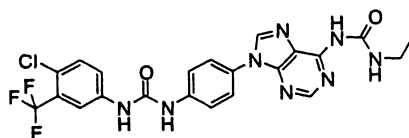
標題化合物可藉使用與實例 119 相同之技術，由 1-[4-(6-胺基嘔呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及異氰酸環己酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.35 (6H, m), 1.70 (2H, m), 1.90 (2H, m), 3.67 (1H, m), 7.65-7.83 (6H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.47 (1H, br.s), 9.61 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 537 (M+H)

實例 121

1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘔呤-6-基)-3-乙基脲(表 1, 化合物第 121 號)



標題化合物可藉使用與實例 119 相同之技術，由 1-[4-(6-胺基嘔呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽及異氰酸乙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.17 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.30 (2H, m), 7.62-7.80 (6H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H

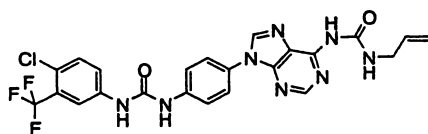
221

, s), 9.15 (1H, br.s), 9.26 (1H, br.s), 9.39 (1H, br.s), 9.66 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 519 (M+H)

實例 122

1-烯丙基-3-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-脲(表 1, 化合物第 122 號)



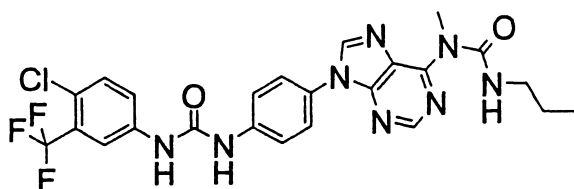
標題化合物可藉使用與實例 119 相同之技術，由 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及異氰酸烯丙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.95 (2H, m), 5.13 (3H, d, $J=10.0$ Hz), 5.24 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 6.95 (1H, m), 7.62-7.80 (6H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.59 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.15 (1H, br.s), 9.25 (1H, br.s), 9.55 (1H, br.s), 9.78 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 531 (M+H)

實例 123

1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-1-甲基-3-丙基脲(表 2, 化合物第 1 號)

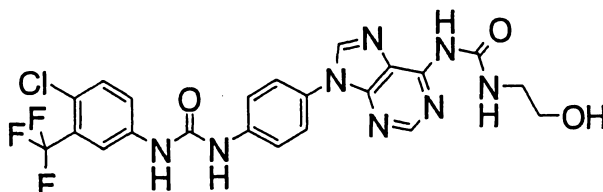


標題化合物可藉使用與實例 119 相同之技術，由 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 氫氨酸鹽及異氰酸丙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.54 (2H, m), 3.22 (1H, q, $J=7.9$ Hz), 3.84 (3H, s), 7.60-7.80 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.61 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.01 (1H, t, $J=5.6$ Hz)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 547 (M+H)

實例 124

1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-3-(2-羥乙基)脲(表 2, 化合物第 2 號)



令 50 毫克(0.09 毫莫耳) 1-烯丙基-3-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-脲溶於 3 毫升四氫呋喃及 1 毫升水之混合溶液中，再將 19 微升 0.1M 四氧化鐵水性溶液及 81 毫克(0.19 毫莫耳)高碘酸鈉

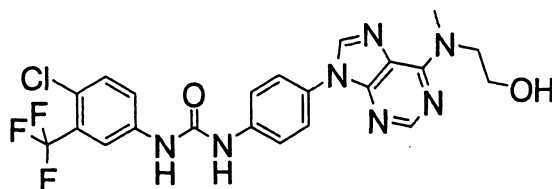
加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，再令其分佈於乙酸乙酯與水間。而後將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。令餘留物溶於 2 毫升乙醇中，再將 5 毫克 (0.13 毫莫耳) 氫硼化鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。繼而將反應溶液濃縮，再藉矽膠柱 (二氯甲烷：甲醇 = 9：1) 予以純化，即得 5 毫克 (13 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.30 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.86 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.60-7.80 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.52 (1H, m), 9.69 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 535 (M+H)

實例 125

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-{6-[(2-羥乙基)-甲胺基]噁吩-9-基}苯基)脲 (表 2, 化合物第 3 號)

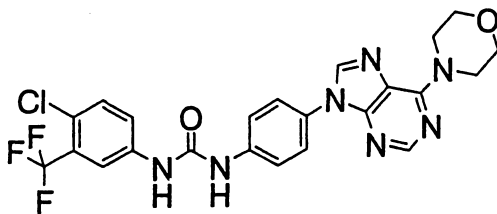


標題化合物可藉使用與實例 35 相同之技術，由 6-氯基噁吩，2-(甲胺基)乙醇，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.30 (5H, m), 3.78 (2H, m), 4.78 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 7.60-7.80 (6H, m), 8.13 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.16 (1H, m), 9.29 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 506 (M+H)

實例 126

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-嗎啉-4-基-噻吩-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 4 號)



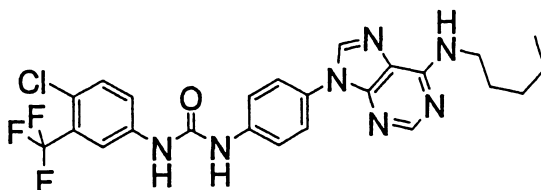
標題化合物可藉使用與實例 35 相同之技術，由 6-氯基噻吩，嗎啉，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.74 (4H, m), 4.28 (4H, m), 7.60-7.80 (6H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.29 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 517 (M+H)

實例 127

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[6-(戊胺基)-噻吩-

9-基]苯基]脲(表 2, 化合物第 5 號)



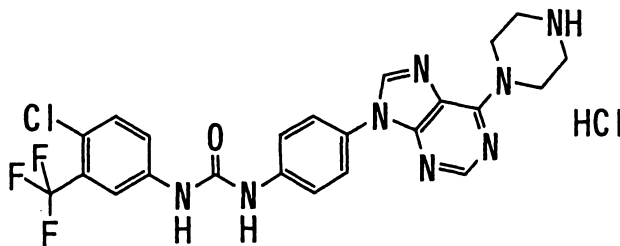
標題化合物可藉使用與實例 35 相同之技術, 由 6-氨基嘧啶, 正戊胺, 4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.32 (4H, m), 1.61 (2H, m), 3.49 (2H, m), 7.60-7.80 (6H, m), 7.98 (1H, br.s), 8.13 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.16 (1H, m), 9.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 518 (M+H)

實例 128

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[6-哌嗪-1-基-嘧啶-9-基]苯基]脲 氫氨酸鹽(表 2, 化合物第 6 號)



標題化合物可藉使用與實例 35 相同之技術, 由 6-氨基嘧啶, 哌嗪, 4-氟硝基苯及異氰酸 4-氨基-3-(三氟甲基)

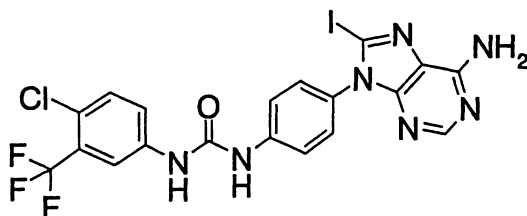
苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.50 (4H, m), 5.16 (4H, m), 7.60-7.78 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.66 (1H, s), 9.28 (1H, br.s), 9.52 (1H, m), 9.69 (1H, s), 9.74 (1H, s), 9.89 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 517 (M+H)

實例 129

1-[4-(6-胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 7 號)



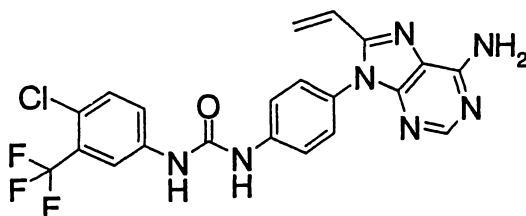
令 300 毫克 (0.67 毫莫耳) 1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲懸浮於 18 毫升四氫呋喃中，再將懸浮液冷卻至 -70°C 。而後將 3 毫升二異丙基胺化鋰之四氫呋喃溶液 (1.8M) 逐滴加入。繼而邊攪拌邊將懸浮液之溫度於二小時期間升至 0°C 。將懸浮液再度冷卻至 -70°C ，再將 350 毫克 (1.38 毫莫耳) 碘加入，而後將懸浮液攪拌 1 小時。繼而將 100 微升乙酸加至反應溶液中，再將反應溶液濃縮，而後藉矽膠柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 予以純化，即得 243 毫克 (63 %) 黃色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.37 (2H, d, $J=8.9$ Hz) , 7.45 (2H, s) , 7.65-7.70 (4H, m) , 8.02 (1H, s) , 8.14 (1H, s) , 9.19 (1H, s) , 9.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 574 ($M+H$)

實例 130

1-[4-(6-胺基-8-乙炔基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 8 號)



令 158 毫克 (0.28 毫莫耳) 1-[4-(6-胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲溶於 2 毫升二甲基甲醯胺中, 再將 262 毫克 (0.82 毫莫耳) 乙炔基三丁錫及 20 毫克 (0.01 毫莫耳) 肆三苯膦鈀加入, 而後將混合物溶液於 95°C 下攪拌三小時。繼而將反應溶液濃縮, 再藉矽膠柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 予以純化, 即得 122 毫克 (93 %) 白色固狀之標的產物。

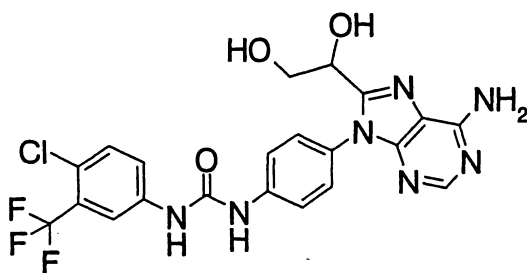
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 5.60 (1H, dd, $J=0.1, 11.1$ Hz) , 6.27 (1H, dd, $J=0.1, 17.5$ Hz) , 6.25 (1H, dd, $J=11.1, 17.5$ Hz) , 7.37 (2H, d, $J=8.9$ Hz) , 7.45 (2H, s) , 7.65-7.70 (4H, m) , 8.05

(1H , s) , 8.14 (1H , s) , 9.19 (1H , s) , 9.30 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 474 (M+H)

實例 131

1- { 4- [6- 胺基 - 8- (1, 2- 二羥基乙基) 嘌呤 - 9- 基] 苯基 } - 3- (4- 氨基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲 (表 2 , 化合物第 9 號)



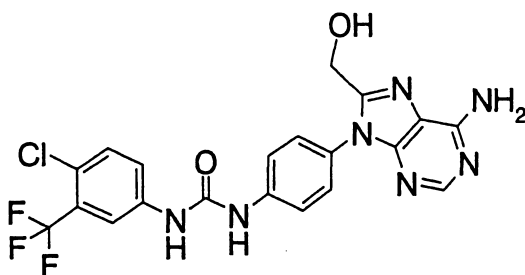
令 20 毫克 (0.04 毫莫耳) 1- [4- (6- 胺基 - 8- 乙炔基 嘌呤 - 9- 基) 苯基] - 3- (4- 氨基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲溶於 1 毫升四氫呋喃中，再將 20 微升 0.1M 四氧化鐵水性溶液及 143 微升 3 % 過氧化氫水性溶液加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，再藉矽膠柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 9 : 1) 予以純化，即得 16.4 毫克 (77 %) 白色晶狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.70 (1H , m) , 3.80 (1H , m) , 4.58 (1H , m) , 4.76 (1H , m) , 5.58 (1H , m) , 7.27 (2H , s) 7.42 (2H , d , $J=8.9$ Hz) , 7.65-7.70 (4H , m) , 8.05 (1H , s) , 8.15 (1H , s) , 9.20 (1H , s) , 9.30 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 508 (M+H)

實例 132

1-[4-(6-氨基-8-(羥甲基)嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 10 號)



令 20 毫克 (0.04 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基-8-甲醯嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲溶於 4 毫升四氫呋喃及 1 毫升水之混合溶液中，再將 20 微升 0.1M 四氧化鐵水性溶液及 40 毫克 (0.19 毫莫耳) 高碘酸鈉水性溶液加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，再令其分佈於乙酸乙酯與水間。而後將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。令餘留物溶於 2 毫升甲醇中，再將 5 毫克 (0.13 毫莫耳) 氫硼化鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。繼而將反應溶液濃縮，再藉矽膠柱 (二氯甲烷：甲醇 = 9：1) 予以純化，即得 13.4 毫克 (66%) 白色晶狀之標的產物。

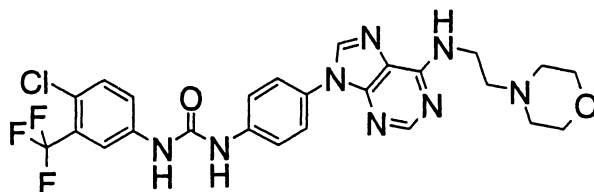
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.53 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 5.48 (1H, t, $J=5.2$ Hz), 7.29 (2H, s), 7.46 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.65-7.70 (4H, m)

, 8.08 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.34 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 478 (M+H)

實例 133

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[6-(2-嗎啉-4-基-乙胺基)噁吩-9-基]苯基}脲(表 2, 化合物第 11 號)



標題化合物可藉使用與實例 35 相同之技術，由 6-氯基噁吩，2-嗎啉-4-基乙胺，4-氯硝基苯及異氰酸 4-氯基-3-(三氟甲基)苯酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.44 (4H, m), 2.60 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 4.78 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 7.60-7.80 (6H, m), 8.13 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.14 (1H, m), 9.29 (1H, s)

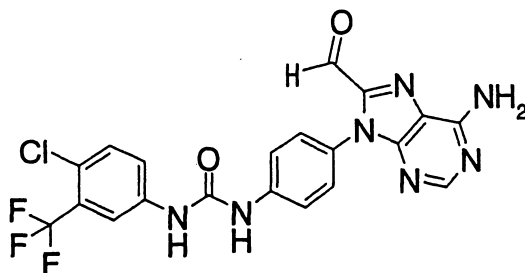
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 561 (M+H)

實例 134

1-[4-(6-胺基-8-二甲胺基甲基-噁吩-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 12 號)

步驟 A

1-[4-(6-胺基-8-甲醯嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲之製備

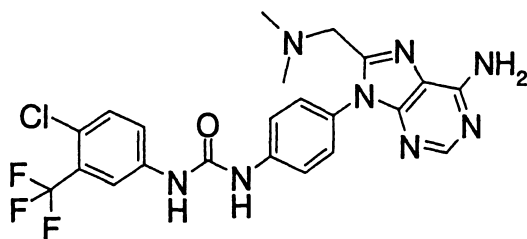


令 20 毫克 (0.04 毫莫耳) 1-[4-(6-胺基-8-乙炔基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲溶於 4 毫升四氫呋喃及 1 毫升水之混合溶液中，再將 20 微升 0.1M 四氧化鐵水性溶液及 40 毫克 (0.19 毫莫耳) 高碘酸鈉水性溶液加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，再藉矽膠柱 (二氯甲烷：甲醇 = 9：1) 予以純化，即得 18 毫克 (90 %) 白色晶狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 476 (M+H)

步驟 B

1-[4-(6-胺基-8-二甲胺基甲基-嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 (表 2，化合物第 12 號) 之製備



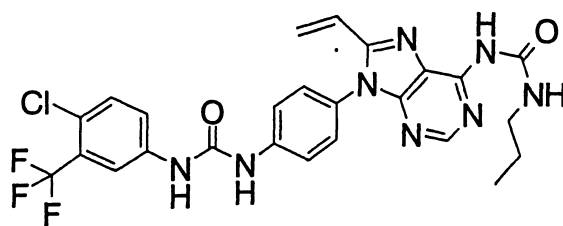
令 15 毫克 (0.03 毫莫耳) 1-[4-(6-胺基-8-甲醯噁唞-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲溶於 1 毫升甲醇中，再將 15 微升乙酸及 0.1 毫升 (0.20 毫莫耳) 2N 二甲胺加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。繼而將 10 毫克 (0.26 毫莫耳) 氰基氫硼化鈉更進一步加至溶液中，再將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。而後將反應溶液濃縮，令其分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下乾燥，繼而藉矽膠柱 (乙酸乙酯：甲醇 = 9：1) 予以純化，即得 3.45 毫克 (19 %) 白色晶狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (6H, s), 5.44 (2H, s), 7.45-7.47 (4H, m), 7.61-7.67 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, s), 9.79 (1H, s), 9.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 505 (M+H)

實例 135

1-(9-{4-[3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-乙炔基-9H-噁唞-6-基)-3-丙基脲 (表 2, 化合物第 13 號)



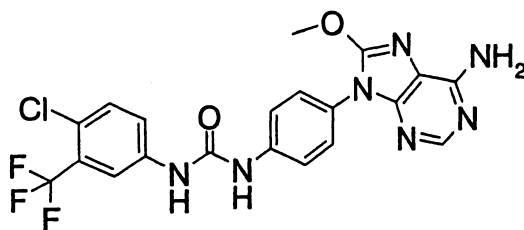
標題化合物可藉使用與實例 119 相同之技術，由 1-[4-(6-胺基-8-乙烯基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及異氰酸丙酯中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.56 (1H, m), 3.24 (2H, m), 5.76 (1H, dd, $J=1.8, 12.7$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J=1.8, 15.1$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J=12.7, 15.1$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.65-7.70 (4H, m), 8.15 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.39 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 559 (M+H)

實例 136

1-[4-(6-胺基-8-甲氧基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 14 號)



令 25 毫克(0.04 毫莫耳) 1-[4-(6-胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲溶於 2 毫升甲醇

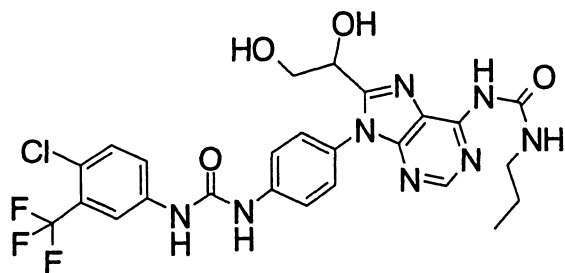
中，再將 5.6 毫克 (0.10 毫莫耳) 甲醇鈉加入，而後將混合物溶液邊攪拌邊迴流 14 小時。繼而將反應溶液濃縮，再藉矽膠柱 (二氯甲烷：甲醇 = 9：1) 予以純化，即得 7 毫克 (34 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.11 (3H, s), 6.90 (2H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.65-7.74 (4H, m), 8.01 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.25 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 478 (M+H)

實例 137

1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-(1,2-二羥基乙基)-9H-嘌呤-6-基)-3-丙基脲 (表 2, 化合物第 15 號)



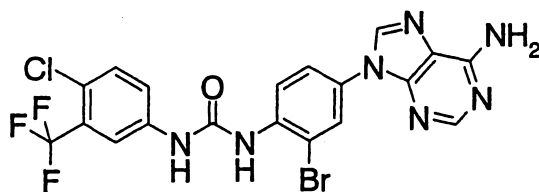
標題化合物可藉使用與實例 131 相同之技術，由 1-(9-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-8-乙炔基-9H-嘌呤-6-基)-3-丙基脲中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.93 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.56 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.64 (1H, m), 4.84

(1H , t , J=6.0 Hz) , 5.70 (1H , d , J=6.0 Hz) , 7.45
 (2H , d , J=8.9 Hz) , 7.65-7.70 (4H , m) , 8.18 (1H ,
 d , J=2.4Hz) , 8.46 (1H , s) , 9.25 (1H , d , J=6.0 Hz
) , 9.35-9.45 (2H , m) , 9.50 (1H , s)
 ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 593 (M+H)

實例 138

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)-2-溴苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 16 號)



令 1 克 (2.23 毫莫耳) 1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲及 0.8 克 (9.75 毫莫耳) 乙酸鈉溶於 30 毫升乙酸中，而後將 0.7 克 (4.38 毫莫耳) 溴逐滴加至溶液中，再將混合物溶液於 50°C 下攪拌一小時。繼而將 40 毫升水加至反應溶液中，再將沉積之產物藉過濾法收集，並由乙醇中予以再結晶，即得 1.095 克 (93 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.43 (2H , s) , 7.65 (1H , d , J=1.3 Hz) , 7.91 (1H , dd , J=2.6 , 8.9 Hz) , 8.13 (1H , s) , 8.20-8.23 (2H , m) , 8.29 (1H , d , J=2.3 Hz) , 8.42 (1H , s) , 8.62 (1H , s) , 9.96 (1H , s)

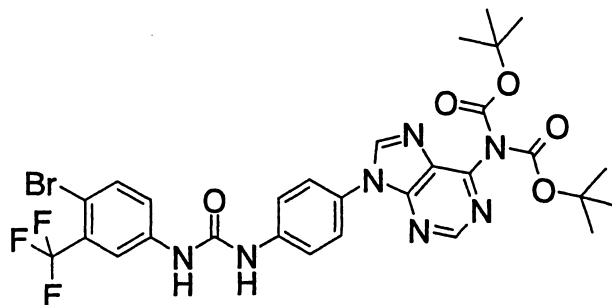
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 529 (M+H)

實例 139

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽 (表 2, 化合物第 17 號)

步驟 A

1-[4-(6-二-(特丁氧羰基)-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)脲之製備



令 73 毫克 (0.30 毫莫耳) 4-溴基-3-(三氟甲基)苯胺溶於 0.2 毫升二氯甲烷中，再將 52 毫克 (0.32 毫莫耳) 1,1'-羰基-1H-咪唑加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將 126 毫克 (0.30 毫莫耳) 6-二-特丁氧羰基-9-(4-胺苯基)-1H-嘌呤之 0.5 毫升二氯甲烷溶液加入，再將混合物溶液攪拌 24 小時。而後將反應溶液濃縮，令其分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。而後將產物由乙酸乙酯中予以再結晶，即得白色晶狀之標的產物。

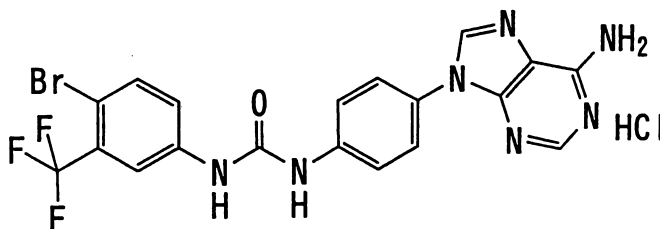
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.41 (

1.8H, s), 7.58 (2H, m), 7.70 (3H, m), 7.82 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.27 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 692, 694 (M+H)

步驟 B

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 2, 化合物第 17 號)之製備



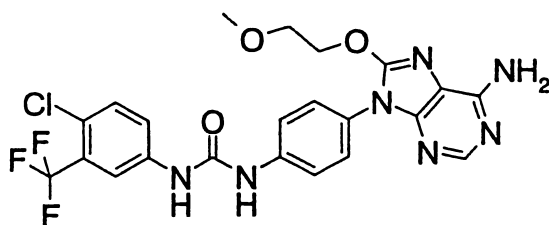
令 25 毫克 1-[4-(6-二-(特丁氧羰基)-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)脲溶於 1 毫升三氟乙酸中，再將溶液於室溫下攪拌二小時。而後將反應溶液於減壓下濃縮及以飽和碳酸氫鈉溶液中中和，再將晶狀物藉過濾法收集並以大量水清洗。令晶狀物溶於氯化氫甲醇溶液中，於減壓下濃縮而後以乙酸乙酯碾磨，即得 9.66 毫克白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.57 (2H, m), 7.69 (4H, s), 7.79 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.46 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.72 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 493 (M+H)

實例 140

1-[4-(6-胺基-8-(2-甲氧基乙氧基)-嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 18 號)



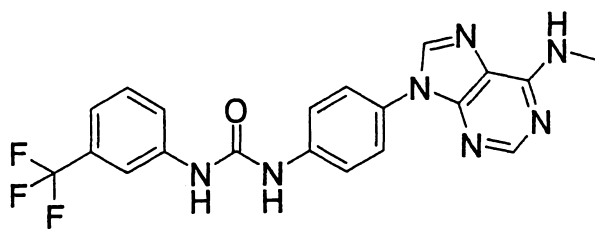
標題化合物可藉使用與實例 136 相同之技術，由 1-[4-(6-胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽及 2-甲氧基乙醇中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.28 (3H, s), 3.69 (2H, m), 4.63 (2H, m), 6.93 (2H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.60-7.70 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 522 (M+H)

實例 141

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 19 號)

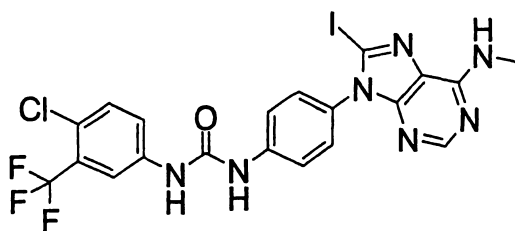


標題化合物可藉使用與實例 29 及 30 相同之技術，由 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯及 3-三氟甲基苯胺中合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.00 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.50-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.84 (1H, br.s), 8.03 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.13 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 428 (M+H)

實例 142

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-碘基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲(表 2, 化合物第 20 號)



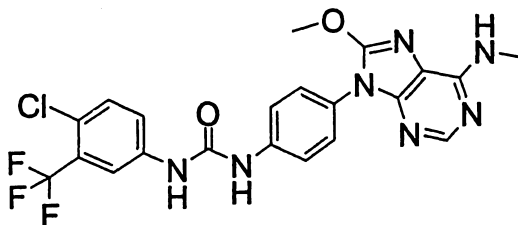
標題化合物可藉使用與實例 129 相同之技術，由 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.97 (3H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.65-7.72 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.31 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 588 ($M+H$)

實例 143

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-甲氧基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲(表 2, 化合物第 21 號)



標題化合物可藉使用與實例 136 相同之技術，由 1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-碘基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲及甲醇中製成。

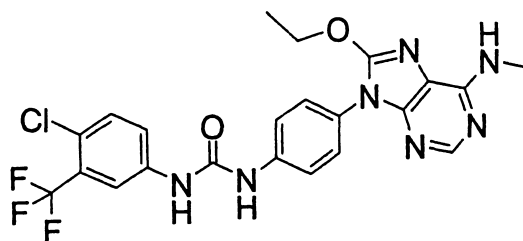
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.97 (3H, s), 7.45 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.59-7.67 (4H, m), 8.09 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.13 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.25 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 492 ($M+H$)

實例 144

1-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-乙氧基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲

基)嘌呤-9-基]苯基]脲(表 2, 化合物第 22 號)



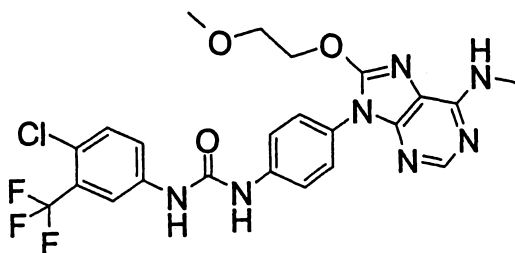
標題化合物可藉使用與實例 136 相同之技術, 由 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-碘基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲及乙醇中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.38 (3H, t, $J=5.3$ Hz), 2.97 (3H, s), 4.55 (2H, q, $J=5.3$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60-7.70 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 506 (M+H)

實例 145

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[8-(2-甲氧基乙氧基)-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲(表 2, 化合物第 23 號)



標題化合物可藉使用與實例 136 相同之技術, 由 1-

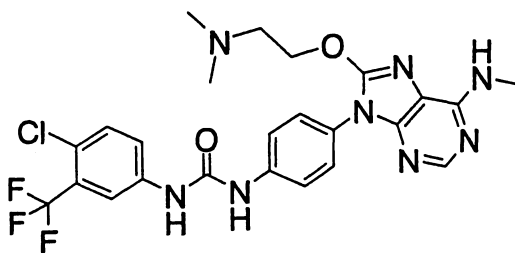
(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-碘基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲及 2-甲氧基乙醇中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.97 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.69 (2H, m), 4.63 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.60-7.70 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.26 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 536 (M+H)

實例 146

1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-{4-[8-(2-二甲胺基-乙氧基)-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲 (表 2, 化合物第 24 號)



標題化合物可藉使用與實例 136 相同之技術，由 1-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-[8-碘基-6-(甲胺基)嘌呤-9-基]苯基]脲及 2-(二甲胺基)乙醇中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.17 (6H, s), 2.64 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 2.98 (3H, s), 4.57 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.27 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.58-7.65 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.12 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.26 (1H, s)

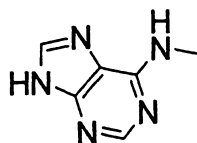
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 549 (M+H)

實例 147

1-[4-(6-(甲胺基)嘔哈-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 25 號)

步驟 A

甲基-(9H-嘔哈-6-基)胺之製備



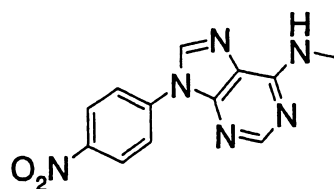
令 12.5 克 (79 毫莫耳) 6-氯基嘔哈溶於 20 毫升 40 % 甲胺甲醇溶液及 20 毫升乙醇中, 再將溶液密封於管中, 而後於管中於 120°C 下攪拌四小時。繼而將反應溶液濃縮, 及以水碾磨, 於濾器上收集, 以水清洗, 而後真空乾燥, 即得 10.78 克 (90 %) 白色固狀甲基-(9H-嘔哈-6-基)胺。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.98 (3H, br.s), 7.58 (1H, br.s), 8.06 (1H, s), 8.19 (1H, br.s), 12.89 (1H, br.s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 150 (M+H)

步驟 B

甲基-[9-(4-硝苯基)-9H-嘔哈-6-基]胺之製備



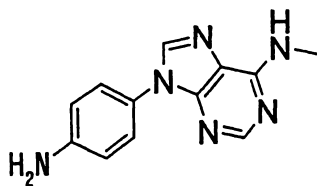
令 10.78 克 (80 毫莫耳) 甲基-(9H-嘌呤-6-基)胺溶於 120 毫升二甲亞碸中，以己烷清洗後，將 1.98 克 (82.5 毫莫耳) 氫化鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。繼而將 13.0 克 (92 毫莫耳) 4-氟硝基苯逐滴加入，再將所得溶液於 80°C 下攪拌二小時。而後將反應溶液以 300 毫升水稀再將沉積之晶狀物於濾器上收集，以 100 毫升水其後 500 毫升甲醇清洗，再予真空乾燥，即得 16.14 克 (83 %) 黃色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.98 (3H, br.s), 7.98 (1H, br.s), 8.30-8.50 (5H, m), 8.81 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 271 (M+H)

步驟 C

[9-(4-硝基基)-9H-嘌呤-6-基]-甲胺之製備



令 13.0 克 (48 毫莫耳) 甲基-[9-(4-硝基基)-9H-嘌呤-6-基]胺懸浮於 1000 毫升甲醇中，再將 1.8 克 10 % 鈹碳加入

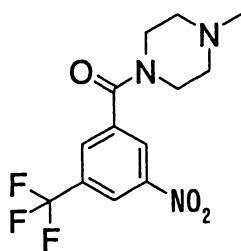
，而後將懸浮液於氫氣層中於 60°C 下攪拌六小時。繼而將鈀碳藉賽力特矽藻土過濾法移除，再將產物於減壓下濃縮，而後將所得粗製產物藉矽膠柱(乙酸乙酯：甲醇 = 9：1)予以純化，即得 8.2 克(70%)淺黃色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.98 (3H, br.s), 5.38 (2H, s), 6.37 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 241 (M+H)

步驟 D

(3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮之製備



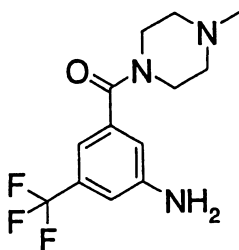
令 5.0 克(21 毫莫耳)3-三氟甲基-5-硝基苯甲酸懸浮於 50 毫升二氯甲烷中，再將 4.3 克(34 毫莫耳)草醯氯加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，令其溶於 70 毫升二氯甲烷中，而後邊於以冰冷卻之狀況下邊將 70 毫升 1-甲基哌嗪之二氯甲烷溶液逐滴加入。再將有機層以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮，即得 6.77 克(定量)標的產物

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.35 (3H, s) , 2.15-2.60 (4H, m) , 3.43 (2H, br.s) , 3.83 (2H, br.s) , 8.02 (1H, s) , 8.45 (1H, s) , 8.55 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 318 ($\text{M}+\text{H}$)

步驟 E

(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮之製備



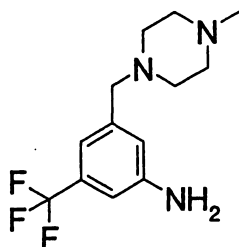
令 6.77 克 (21 毫莫耳) (3-硝基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮溶於 50 毫升甲醇中，再將 400 毫克 10 % 鈀碳加入，而後將混合物溶液於氫氣層中於常壓下於室溫下攪拌三小時。繼而將催化劑藉過濾法移除，而後將濾液於減壓下濃縮，再將餘留物由己烷及乙醚中予以再結晶，即得 6.14 克 (定量) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.32 (3H, s) , 2.25-2.60 (4H, m) , 3.43 (2H, br.s) , 3.78 (2H, br.s) , 3.98 (2H, br.s) , 6.83 (1H, s) , 6.91 (1H, s) , 6.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 288 (M+H)

步驟 F

3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺之製備



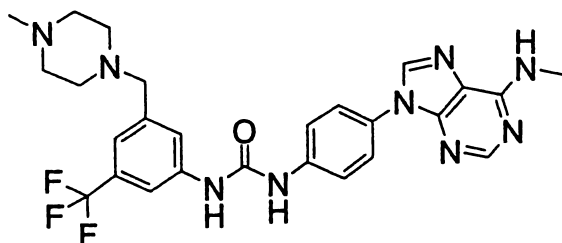
令 6.14 克 (21 毫莫耳) (3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮溶於 50 毫升四氫呋喃中，再將 65 毫升甲硼烷四氫呋喃錯合物 (1N 四氫呋喃溶液) 加入，而後將混合物溶液邊攪拌邊迴流六小時。繼而將 60 毫升濃氫氟酸逐滴加入，再將混合物溶液於室溫下攪拌 12 小時。而後將反應溶液以固態碳酸鈉中和並以乙醚萃取。繼而將萃取液以水及飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮，再將餘留物由己烷及乙醚中予以再結晶，即得 1.76 克 (30 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.23 (3H, s), 2.35-2.50 (8H, m), 3.43 (2H, s), 3.82 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.9$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 274 (M+H)

步驟 G

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 25 號)之製備



令 608 毫克 (2.12 毫莫耳) 3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺溶於 2 毫升二氯甲烷中, 再將 380 毫克 (2.34 毫莫耳) 1,1'-羰基雙-1H-咪唑於以冰冷卻之狀況下加入, 而後將混合物溶液於室溫下攪拌三小時。繼而將 520 毫克 (2.16 毫莫耳) [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲胺及 4 毫升二甲基甲醯胺加入, 而後將混合物溶液更進一步於 40 °C 下攪拌四小時。令藉將反應溶液濃縮後所得之餘留物分佈於水與乙酸乙酯間, 再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。繼而將產物由乙酸乙酯中予以再結晶, 即得 742 毫克 (62 %) 白色晶狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 2.25-2.45 (8H, m), 2.95-3.05 (3H, br.s), 3.53 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.81 (1H, br.s), 7.91 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.15 (1H, s)

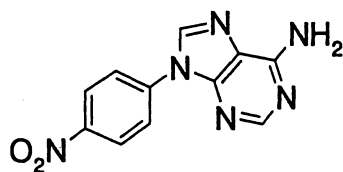
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 540 (M+H)

實例 148

1-[4-(6-(胺基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 26 號)

步驟 A

[9-(4-硝基)-9H-嘌呤-6-基]胺之製備

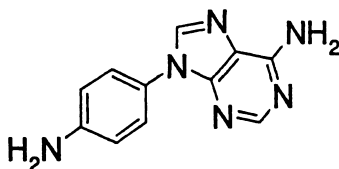


令 4.05 克 (30.0 毫莫耳) 腺嘌呤溶於 100 毫升二甲亞砜中，再將 3.5 克 (31.0 毫莫耳) 特丁醇鉀及 5.0 克 (35.0 毫莫耳) 4-氟硝基苯加入，而後將混合物溶液於 80°C 下攪拌三小時。繼而將溶液以 200 毫升水稀釋，再將所形成之沉澱物藉過濾法收集，以 100 毫升水及 30 毫升甲醇依此序清洗，而後真空乾燥，即得 7.2 克 (84 %) 標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.53 (2H, br.s), 8.28 (1H, s), 8.32 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.84 (1H, s)

步驟 B

[9-(4-甲苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺之製備



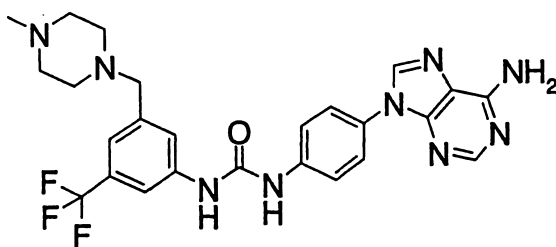
令 13.1 克 (51 毫莫耳) [9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺懸浮於 1000 毫升甲醇中，再將 1.0 克 10 % 鈀碳加入，而後將混合懸浮液於 60°C 下於氫氣層中攪拌 22 小時。繼而將鈀碳藉賽力特矽藻土過濾法移除，再將濾液以 3 升熱甲醇清洗。而後將甲醇溶液於減壓下濃縮，再將所形成之產物藉矽膠柱 (乙酸乙酯：甲醇 = 8：1) 予以純化，即得淺黃色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.45 (2H, s), 6.70 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.30 (2H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.34 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 227 (M+H)

步驟 C

1-[4-(6-(胺基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲 (表 2, 化合物第 26 號) 之製備



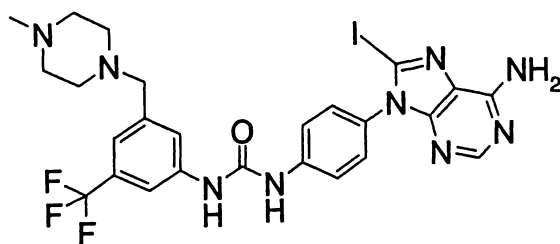
標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 G 相同之技術，由 3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 2.30-2.45 (8H, m), 3.52 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.15 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 526 (M+H)

實例 149

1-[4-(6-(胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 27 號)



標題化合物可藉使用與實例 129 相同之技術，由 1-[4-(6-(胺基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲中製成。

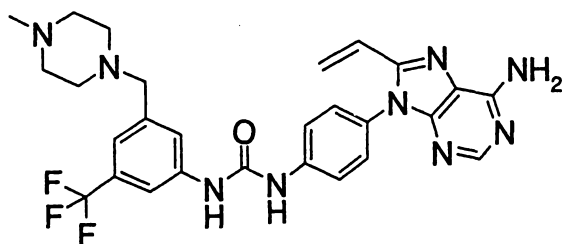
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.17 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, m), 3.53 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.44 (2H, br.s)

, 7.56 (1H, s), 7.68 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.01 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.20 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 652 (M+H)

實例 150

1-[4-(6-(胺基-8-乙烯基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 28 號)



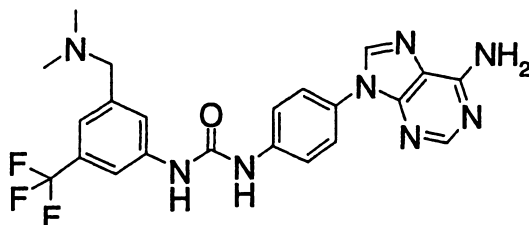
標題化合物可藉使用與實例 130 相同之技術，由 1-[4-(6-(胺基-8-碘基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, m), 3.53 (2H, s), 5.61 (1H, dd, J=0, 11.6 Hz), 6.28 (1H, dd, J=0.1, 17.2 Hz), 6.55 (1H, dd, J=11.6, 17.2 Hz), 7.23 (1H, s), 7.35-7.40 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.93 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.09 (1H, s), 9.20 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 552 (M+H)

實例 151

1-[4-(6-(胺基嘌呤-9-基)苯基)-3-(3-二甲胺基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 29 號)



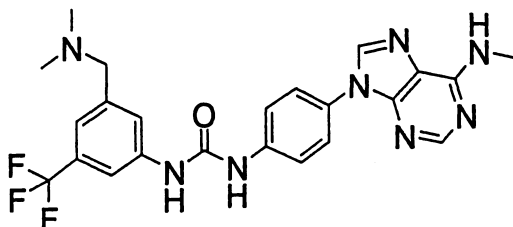
標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 G 相同之技術，由 3-(二甲胺基)-5-(三氟甲基)苯胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.19 (6H, s), 3.46 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.36 (2H, s), 7.59 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.52 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.13 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 471 (M+H)

實例 152

1-(3-二甲胺基甲基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 30 號)



標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 G 相同之技術，由 3-(二甲胺基)甲基-5-(三氟甲基)苯胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲胺中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.19 (6H, s), 2.95 (3H, s), 3.46 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.81 (1H, br.s), 7.88 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, s)

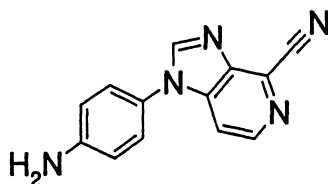
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 471 (M+H)

實例 153

1-[4-(4-氰基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 31 號)

步驟 A

1-(4-胺苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-腈之製備



令 240 毫克 (0.9 毫莫耳) 1-(4-硝苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-腈溶於 100 毫升甲醇中，再將 170 毫克 10 % 鈹

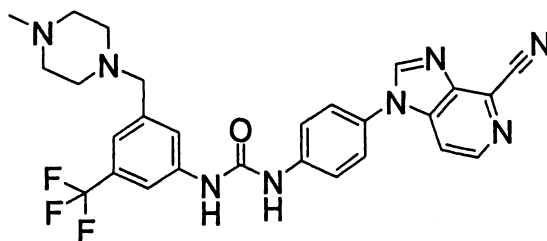
碳加入，而後將混合物溶液邊攪拌邊於氫氣層中迴流一小時。繼而將鈀碳藉賽力特矽藻土過濾法移除，再將反應溶液於減壓下濃縮，而後將所得粗製產物藉矽膠柱(二氯甲烷：甲醇 = 40：1)予以純化，即得 65 毫克(30 %)淺黃色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 5.57 (2H, s), 6.74 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.84 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 236 (M+H)

步驟 B

1-[4-(4-氰基-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 31 號)之製備



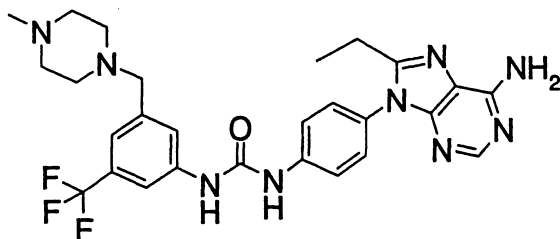
標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 G 相同之技術，由 3-(二甲胺基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺及 1-(4-胺苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-腈中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, m), 3.53 (2H, s), 7.24 (1H

, s), 7.55 (1H, s), 7.66 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.59 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.99 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.10 (1H, s), 9.19 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 535 (M+H)

實例 154

1-[4-(6-(胺基-8-乙基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 32 號)



令 20 毫克 (0.1 毫莫耳) 1-[4-(6-(胺基-8-乙基嘌呤-9-基)苯基)-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲溶於 3 毫升甲醇中, 再將 10 毫克 10% 鈀碳加入, 而後將混合物溶液邊攪拌邊於氫氣層中迴流一小時。繼而將鈀碳藉過濾法移除, 再將反應溶液於減壓下濃縮, 而後將所得粗製產物以乙醚碾磨, 即得 18 毫克 (90%) 淺黃色固狀之標的產物。

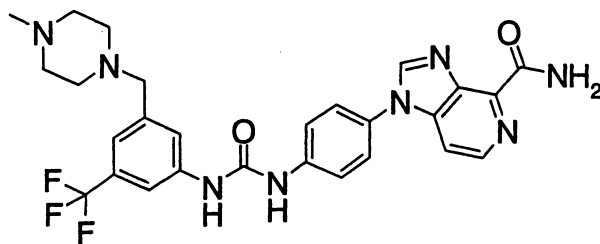
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.21 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.16 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, m), 2.73 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.53 (2H, s), 7.16 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.56

(1H , s) , 7.68 (2H , d , J=8.9 Hz) , 7.93 (1H , s) ,
8.03 (1H , s) , 9.07 (1H , s) , 9.21 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 155

1-(4-{3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲基}苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]吡啶-4-甲醯胺(表 2, 化合物第 33 號)



令 40 毫克 (0.07 毫莫耳) 1-[4-(4-氟基-咪唑並 [4,5-c] 吡啶 -1-基) 苯基]-3-[3-(4-甲基哌嗪 -1-基甲基)-5-(三氟甲基) 苯基] 脲溶於 1 毫升二甲亞砷中, 再將 40 微升 (0.35 毫莫耳) 30 % 過氧化氫水性溶液及 21 毫克 (0.15 毫莫耳) 碳酸鉀加入, 而後將混合物溶液於 50°C 下攪拌一小時。繼而令反應溶液分佈於乙酸乙酯與水間, 再將有機層以水及飽和氯化鈉溶液依此序清洗。而後將粗製產物藉矽膠柱 (二氯甲烷 : 甲醇 = 10 : 1) 予以純化, 即得 19 毫克 (45 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H , s) , 2.30-2.50 (8H , m) , 3.53 (2H , s) , 7.24 (1H , s) , 7.56 (1H , s) , 7.65 (2H , d , J=8.9 Hz) , 7.74

(2H , d , J=8.9 Hz) , 7.79 (1H , d , J=5.3 Hz) , 7.86
 (1H , s) , 7.93 (1H , s) , 8.50 (1H , d , J=5.3 HZ)
 , 8.62 (1H , s) , 8.84 (1H , s) , 9.10 (1H , s) , 9.20
 (1H , s)

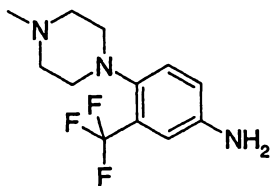
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 553 (M+H)

實例 156

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 34 號)

步驟 A

4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺之製備



令 300 毫克 (1.44 毫莫耳) 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯溶於 10 毫升二甲基甲醯胺中，再將 287 毫克 (2.88 毫莫耳) 4-甲基哌嗪及 792 毫克 (5.76 毫莫耳) 碳酸鉀加入，而後將混合物溶液邊強烈攪拌邊於 70°C 下加熱三小時。冷卻後，將反應溶液倒至飽和碳酸氫鈉溶液中並以乙酸乙酯萃取，繼而將萃取液以飽和氯化鈉溶液清洗，所得之有機層乃用以作為接續催化性還原作用中之基質。將 10 毫克 10% 鈀碳加至有機層中，再將混合物於室溫下於氫氣層中於常壓下

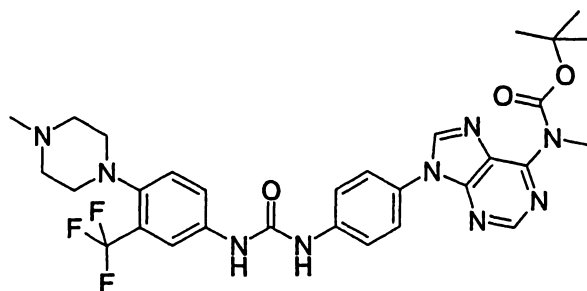
攪拌 16 小時。而後將催化劑藉過濾法移除，再將濾液濃縮，繼而藉矽膠柱層析法予以純化，即得 350 毫克 (94 %) 棕色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.32 (3H, s), 2.51 (2H, br), 2.88 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.71 (2H, br), 6.80 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 260 (M+H)

步驟 B

甲基-9-(4-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-8-基]胺基甲酸特丁酯之製備



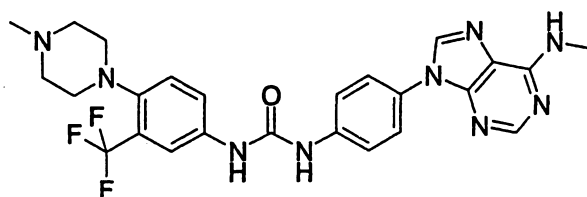
令 100 毫克 (0.39 毫莫耳) 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺及 69 毫克 (4.25 毫莫耳) 1,1'-羰基雙-1H-咪唑溶於 1 毫升二氯甲烷中，再將混合物溶液於室溫下攪拌 16 小時。而後將藉令 92 毫克 (4.25 毫莫耳) 實例 36 所製 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯溶於 2 毫升二氯甲烷中所得之溶液加至反應溶液中，再將混合物溶液於室溫下攪拌 20 小時。繼而將反應溶液濃縮，再將餘留物藉矽膠層析法予以純化，即得 78 毫克 (72 %) 白色固

狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 626 (M+H)

步驟 C

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 34 號)之製備



令 54 毫克 (0.086 毫莫耳) 甲基-9-(4-{3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-6-基]胺基甲酸特丁酯溶於 1 毫升三氟乙酸中，再將溶液於室溫下攪拌一小時。而後將反應溶液濃縮，繼而令其溶於乙酸乙酯中並以飽和碳酸氫鈉溶液清洗，而後以飽和氯化鈉溶液清洗，於無水硫酸鎂上乾燥並予濃縮，再將所得餘留物以乙酸乙酯及己烷之混合溶劑固化，並以己烷清洗，即得 38 毫克 (83 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.20 (3H, s), 2.43 (2H, br), 2.80 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 2.98 (2H, br), 7.50 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.04 (1H, s)

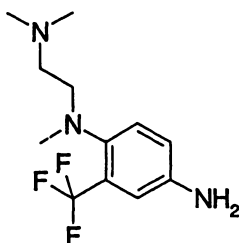
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 526 (M+H)

實例 157

1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-{4-[(2-二甲胺基乙基)-甲胺基]-3-(三氟甲基)苯基}脲(表 2, 化合物第 35 號)

步驟 A

N^1 -(2-(二甲胺基)乙基)- N^1 -甲基-2-(三氟甲基)苯-1,4-二胺之製備



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 A 相同之技術藉由 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯及 N,N,N'-三甲基乙二胺中獲得中間體，再接續將硝基團還原而合成。

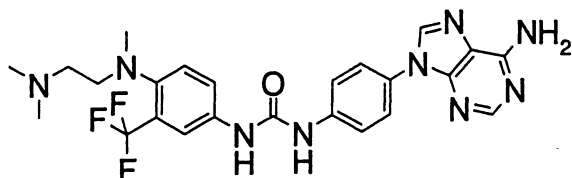
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.20 (6H, s), 2.26-2.35 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.84-2.98 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=8.0, 2.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 262 (M+H)

步驟 B

1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-{4-[(2-二甲胺基乙基

)-甲胺基]-3-(三氟甲基)苯基}脲(表 2, 化合物第 35 號)之製備



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術, 藉令 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤及 N¹-(2-(二甲胺基)乙基-N¹-甲基-2-(三氟甲基)苯-1,4-二胺)形成脲鍵結, 而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.17 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.61 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.32-8.20 (7H, m), 8.25 (1H, s), 9.00 (1H, s)

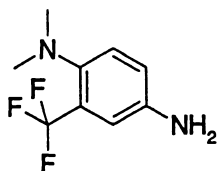
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 514 (M+H)

實例 158

1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-二甲胺基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 36 號)

步驟 A

N¹,N¹-二甲基-2-(三氟甲基)苯-1,4-二胺之製備

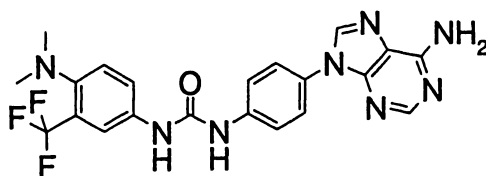


標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 A 相同之技術，藉由 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯及二甲胺中獲得中間體，再接續將硝基團還原而合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.62 (6H, s), 3.70 (2H, br), 6.80 (1H, dd, $J=8.6, 2.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.6$ Hz)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 262 (M+H)

步驟 B

1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-二甲胺基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 36 號)之製備



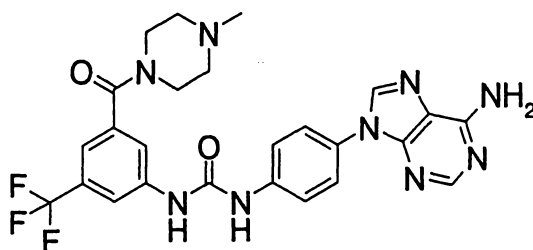
標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤及 N^1, N^1 -二甲基-2-(三氟甲基)苯-1,4-二胺形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.61 (6H, s), 7.37 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60

(1H, d, J=2.3 Hz) , 7.65 (2H d, J=8.8 Hz) , 7.76 (2H, d, J=8.8 Hz) , 7.90 (1H, d, J=2.3 Hz) , 8.20 (1H, s) , 8.51 (1H, s) , 8.99 (2H, s) ,
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 457 (M+H)

實例 159

1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 37 號)



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤及(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.21 (3H, s) , 2.31 (2H, br.s) , 2.37 (2H, br.s) , 3.22-3.34 (2H, m) , 3.63 (2H, br.s) , 7.30 (1H, s) , 7.38 (2H, s) , 7.67 (2H, d, J=8.9 Hz) , 7.69 (1H, s) , 7.79 (1H, d, J=8.9 Hz) , 8.02 (1H, s) , 8.20 (1H, s) , 8.53 (1H, s) , 9.24 (1H, s) , 9.35 (1H, s)

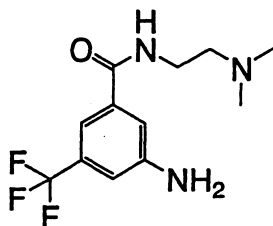
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 457 (M+H)

實例 160

3-{3-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]脲基}-N-(2-二甲胺基乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 2, 化合物第 38 號)

步驟 A

3-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺之製備



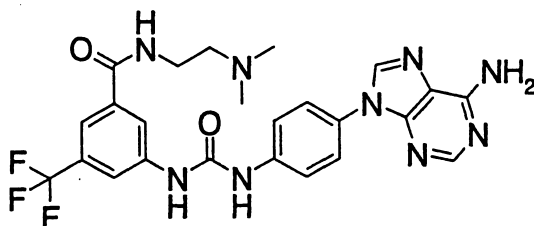
標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 D 及 E 相同之技術, 藉使用 N,N-二甲基乙二胺將 3-三氟甲基-5-硝基苯甲酸予以醯胺化, 而後進行催化性還原作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.31 (6H, s), 2.57 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.31 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 275 (M+H)

步驟 B

3-{3-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]脲基}-N-(2-二甲胺基乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 2, 化合物第 38 號)之製備



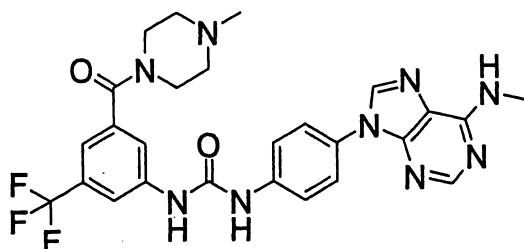
標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤及 3-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.19 (6H, s), 2.34-2.50 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 7.37 (2H, s), 7.68 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.66 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 9.20 (1H, s), 9.41 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 524 (M+H)

實例 161

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 39 號)



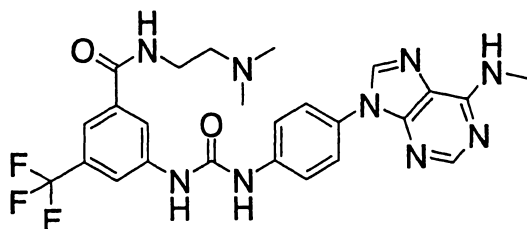
標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯及 (3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, br, s), 2.54 (2H, br, s), 3.14 (3H, br, s), 3.50 (2H, s), 3.79 (2H, br, s), 7.35 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s),

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 162

N-(2-二甲胺基乙基)-3-{3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲基}-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 2, 化合物第 40 號)



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯及 3-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

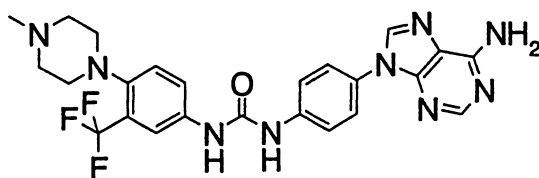
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.18 (6H

, s), 2.32-2.46 (2H, m), 2.99 (3H, br.s), 3.22-3.42 (2H, m), 7.69 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.74-7.89 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.09-8.20 (1H, m), 9.30 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 542 (M+H)

實例 163

1-[4-(6-胺基嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 41 號)



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術, 藉令 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺及 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤形成脲鍵結, 而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

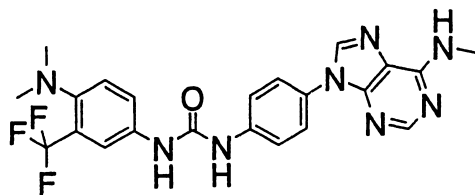
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.23 (3H, s), 2.83 (4H, t, J=4.5 Hz), 7.35-7.93 (7H, m), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.03 (2H, br)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 512 (M+H)

實例 164

1-(4-二甲胺基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌

啞-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 42 號)



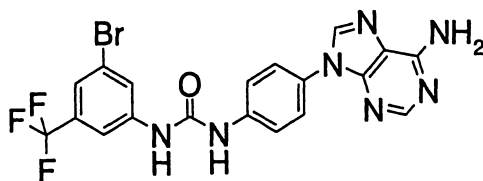
標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術, 藉令 N^1, N^1 -二甲基-2-(三氟甲基)苯-1,4-二胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-啞-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結, 而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.61 (6H, s), 2.99 (3H, br), 7.02 (1H, br), 7.50-7.91 (7H, m), 8.28 (1H, br), 8.50 (1H, s), 9.00 (2H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 471 (M+H)

實例 165

1-[4-(6-胺基啞-9-基)苯基]-3-(3-溴基-5-(三氟甲基)苯基)脲(表 2, 化合物第 43 號)



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術, 藉令 3-溴基-5-(三氟甲基)苯胺及 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-啞形成脲鍵結, 而後以三氟乙酸進行

去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 7.53 (1H, s), 7.70-7.74 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.60 (1H, m), 9.82 (1H, s)

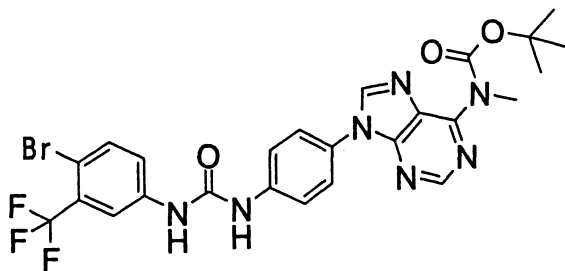
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 492 (M+H)

實例 166

1-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲基)咪唑-6-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 44 號)

步驟 A

(9-{4-[3-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-咪唑-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯之製備



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 相同之技術，藉令 4-溴基-3-(三氟甲基)苯胺及 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-咪唑形成脲鍵結而得。

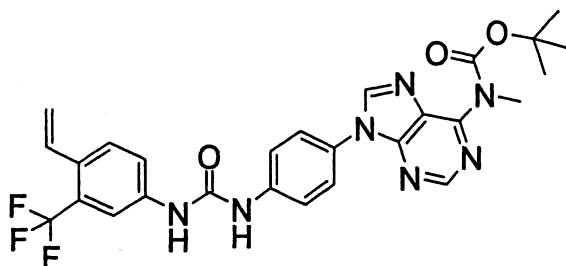
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.45 (9H, s), 3.30 (3H, s), 7.65-7.80 (6H, m), 8.14 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.17

(1H , m) , 9.27 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 606 , 608 (M+H)

步驟 B

甲基-(9-{4-[3-(3-三氟甲基-4-乙烯基苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-胺基甲酸特丁酯之製備



令 900 毫克 (1.48 毫莫耳) (9-{4-[3-(4-溴基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯溶於 10 毫升 1-甲醇及 680 微升二異丙胺中，再將 330 毫克 (2.46 毫莫耳)(三氟基)乙烯基硼酸鉀及 70 毫克 (0.09 毫莫耳)二氫基雙三苯膦鈣加入，而後將混合物溶液於 80°C 下於氬氣層中攪拌七小時。繼而將反應溶液濃縮，令餘留物分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。繼而將產物藉矽膠柱(乙酸乙酯)予以純化，即得 618 毫克 (75 %)白色晶狀之標的產物。

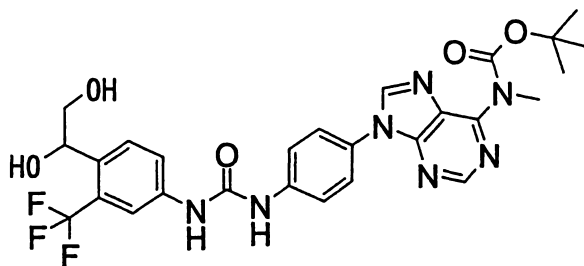
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.46 (9H , s) , 3.40 (3H , s) , 5.40 (1H , d , J=11.9 Hz) , 5.86 (1H , d , J=17.1 Hz) , 5.40 (1H , dd , J=11.9 , 17.1 Hz) , 7.60-7.80 (6H , m) , 8.02 (1H , d , J=2.6 Hz) , 8.79 (1H , s) , 8.91 (1H , s) , 9.12 (1H , s)

, 9.20 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

步驟 C

[9-(4-{3-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基]-甲基-胺基甲酸特丁酯之製備

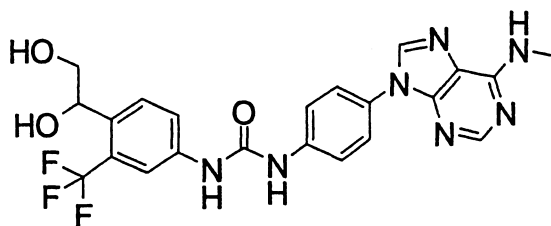


令 100 毫克 (0.18 毫莫耳) 甲基-(9-{4-[3-(3-三氟甲基-4-乙炔基苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-胺基甲酸特丁酯溶於 2 毫升四氫呋喃中，再將 200 微升 0.1M 四氧化鐵水性溶液及 400 微升 30% 過氧化氫水性溶液加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而令反應溶液分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。而後將產物藉矽膠柱 (乙酸乙酯) 予以純化，即得 39 毫克 (36%) 白色晶狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 588 (M+H)

步驟 D

1-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲基胺基)嘌呤-6-基)苯基]脲 (表 2, 化合物第 44 號) 之製備



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 C 相同之技術，藉使用三氟乙酸將 [9-(4-{3-[4-(1,2-二羥基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基-胺基甲酸特丁酯予以去保護而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.99 (3H, s), 3.39 (2H, m), 4.84 (2H, m), 5.44 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 7.55-7.70 (4H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.85 (1H, br.s), 7.95 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.07 (1H, s)

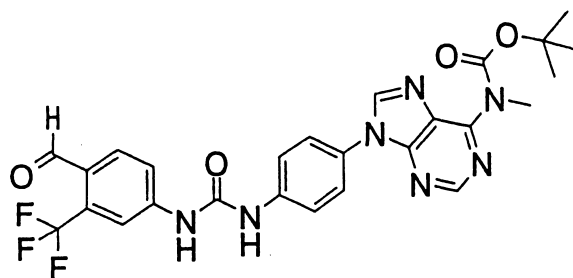
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 488 (M+H)

實例 167

1-(4-羥甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-6-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 45 號)

步驟 A

(9-{4-[3-(4-甲醯-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯之製備



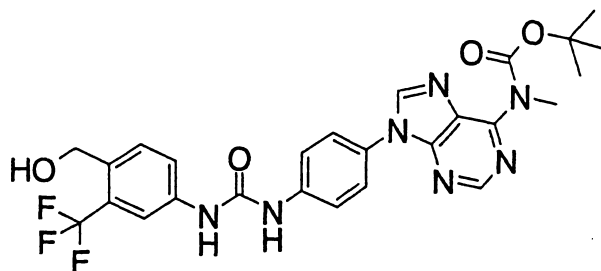
令 324 毫克 (0.59 毫莫耳) 甲基-(9-{4-[3-(3-三氟甲基-4-乙烯基苯基)胺基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-胺基甲酸特丁酯溶於 10 毫升四氫呋喃及 5 毫升水之混合溶液中，再將 200 微升 0.1M 四氧化鐵水性溶液及 510 毫克 (2.38 毫莫耳) 高碘酸鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 14 小時。繼而令反應溶液分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉液清洗及於減壓下濃縮。而後將產物藉矽膠柱 (己烷：乙酸乙酯 = 1：2) 予以純化，即得 243 毫克 (75 %) 白色晶狀之標題產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.44 (9H, s), 3.40 (3H, s), 7.70-7.82 (5H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.79 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.68 (1H, s), 10.14 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 556 (M+H)

步驟 B

(9-{4-[3-(4-羥甲基-3-(三氟甲基)苯基)胺基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯之製備

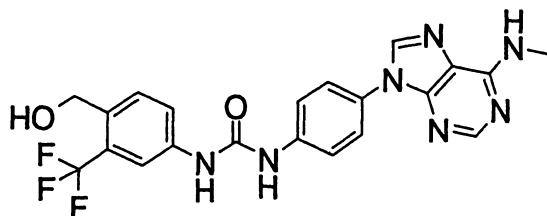


令 25 毫克 (0.05 毫莫耳) (9-{4-[3-(4-甲醯-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯溶於 2 毫升甲醇中，再將 10 毫克 (0.26 毫莫耳) 氫硼化鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。繼而將反應溶液濃縮，再藉矽膠柱 (乙酸乙酯) 予以純化，即得 24 毫克白色晶狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 558 (M+H)

步驟 C

1-(4-羥甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-6-基)苯基]脲 (表 2，化合物第 45 號) 之製備



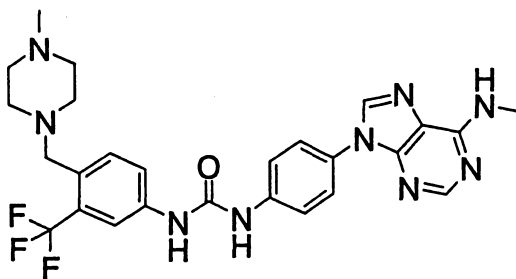
標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 C 相同之技術，藉使用三氟乙酸將 (9-{4-[3-(4-二羥甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯予以去保護而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.99 (3H

, s), 4.49 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.40 (1H, t, J=5.0 Hz), 7.60-7.70 (4H, m), 7.78 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.85 (1H, br.s), 7.95 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.07 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 458 (M+H)

實例 168

1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 46 號)



令 40 毫克 (0.07 毫莫耳) (9-{4-[3-(4-甲醯-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁吩-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯溶於 2 毫升乙醇中, 再將 15 微升乙酸及 20 毫克 (0.20 毫莫耳) 1-甲基哌嗪加入, 而後將混合物溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。繼而將 10 毫克 (0.26 毫莫耳) 氰基氫硼化鈉更進一步加至反應溶液中, 再將所得溶液於室溫下攪拌一小時。而後將反應溶液濃縮並令其分佈於水與乙酸乙酯間, 再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗, 於減壓下濃縮, 繼而藉矽膠柱 (乙酸乙酯: 甲醇 = 4: 1) 予以純化。令所得中間體溶於 1 毫升三氟乙酸中, 再攪拌一小時。而後將反應溶液濃縮並令其分佈於飽和碳酸氫鈉溶液與乙酸乙酯間, 再

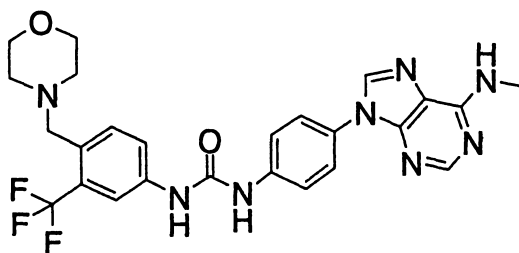
將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗，於減壓下濃縮，並藉以乙酸乙酯碾磨而予以純化，即得 27.4 毫克 (70 %) 白色固狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, m), 2.99 (3H, s), 3.53 (2H, s), 7.55-7.70 (4H, m), 7.79 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.81 (1H, br.s), 7.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.30 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 540 ($M+H$)

實例 169

1-[4-(6-(甲胺基)噁唞-9-基)苯基]-3-(4-嗎啉-4-基-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲 (表 2, 化合物第 47 號)



標題化合物可藉使用與實例 168 相同之技術，由嗎啉及 (9-{4-[3-(4-甲醯-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-噁唞-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.40 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.61 (4H, m), 7.55-7.70 (4H, m), 7.79 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.81

(1H , br.s) , 7.95 (1H , d , J=1.8 Hz) , 8.30 (1H , s) , 8.50 (1H , s) , 9.03 (1H , s) , 9.09 (1H , s)

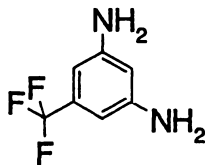
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 527 (M+H)

實例 170

1-(3-二甲胺基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-6-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 48 號)

步驟 A

5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺之製備

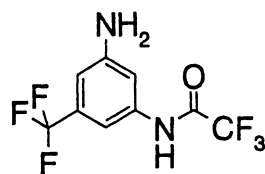


令 500 毫克 (2.12 毫莫耳) 3,5-二硝基三氟甲基苯溶於 10 毫升乙酸乙酯及 1 毫升甲醇之混合溶劑中, 再將 20 毫克 10 % 鈀碳加入, 而後將混合物溶液於室溫下於氫氣層中於常壓下攪拌 20 小時。繼而將催化劑藉過濾法移除, 再將濾液濃縮及乾燥, 即得 380 毫克 (100 %) 棕色油狀標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 177 (M+H)

步驟 B

N-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟基乙醯胺之製備

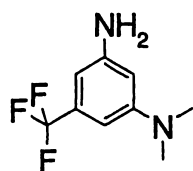


令 370 毫克 (2.10 毫莫耳) 5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺及 0.25 毫升 (3.15 毫莫耳) 吡啶溶於二氯甲烷中，再將溶液於冰浴上冷卻。而後將 0.293 毫升 (2.10 毫莫耳) 三氟乙酸酐徐緩加至此溶液中，繼而於彼溫下將混合物溶液攪拌一小時。而後將反應溶液倒至水中並以乙酸乙酯萃取，繼而將萃取液藉矽膠柱層析法予以純化，即得 138 毫克 (25 %) 淺黃色油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 273 (M+H)

步驟 C

N,N-二甲胺基-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺之製備



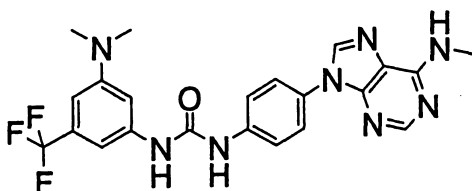
令 150 毫克 (0.55 毫莫耳) N-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟基乙醯胺，0.076 毫升 (0.9 毫莫耳) 37 % 甲醛水性溶液及 0.05 毫升乙酸溶液溶於 3 毫升甲醇中，再將 47 毫克 (0.74 毫莫耳) 氰基氫硼化鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 15 小時。繼而將反應溶液倒至水中並以乙酸乙酯萃取，而後將萃取液以飽和氯化鈉溶液清洗

並予濃縮，再令餘留物溶於 6 毫升四氫呋喃中。將 10 毫升飽和碳酸氫鈉溶液加至此溶液中，再將混合物溶液於 50 °C 下加熱 20 小時。而後將反應溶液倒至水中並以乙酸乙酯萃取，再將萃取液於無水硫酸鎂上乾燥並予濃縮，繼而將餘留物藉矽膠柱層析法予以純化，即得 100 毫克 (89 %) 棕色油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 205 (M+H)

步驟 D

1-(3-二甲胺基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-6-基)苯基]脲(表 2，化合物第 48 號)之製備



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 [9-(4-胺基-苯基)-9H-嘧啶-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯及 N,N-二甲基-5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.96 (6H, s), 6.58 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.29 (1H, br), 8.51 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.98 (1H, s)

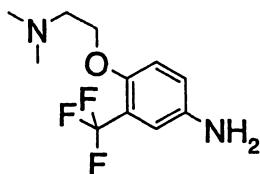
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 471 (M+H)

實例 171

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-二甲氨基乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 49 號)

步驟 A

4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺之製備



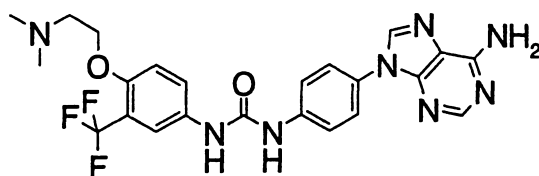
令 256 毫克(2.87 毫莫耳)2-二甲氨基乙醇溶於 6 毫升二甲基甲醯胺中，再將 42 毫克(1.05 毫莫耳)氫化鈉加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌 10 分鐘，繼而將 200 毫克(0.96 毫莫耳)2-氟基-5-硝基三氟甲基苯加入並將混合物溶液於 50°C 下加熱二小時。而後將反應溶液倒至飽和氯化銨水性溶液中並以乙酸乙酯萃取，再將萃取液以飽和氯化鈉溶液清洗。將 20 毫克 10% 鈹碳及 2 毫升甲醇加至有機層中，再將混合物溶液於室溫下於氫氣層中於常壓下攪拌 16 小時。過濾後，將濾液濃縮，再將餘留物藉矽膠柱層析法予以純化，即得 230 毫克(97%)黃色油狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.34 (6H, s), 2.74 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.07 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 6.70-6.90 (3H, m)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 249 (M+H)

步驟 B

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-二甲氨基乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 49 號)之製備



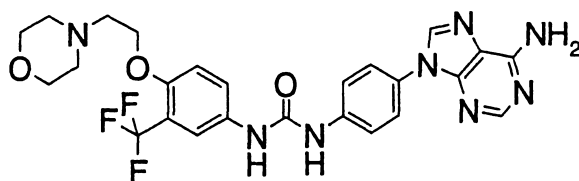
標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術, 藉令 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤及 4-(2-(二甲氨基)乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺形成脲鍵結, 而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.31 (6H, s), 2.76 (2H, m), 4.18 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.37 (2H, s), 7.59 (2H, dd, $J=9.6, 2.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.19 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 501 (M+H)

實例 172

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 50 號)



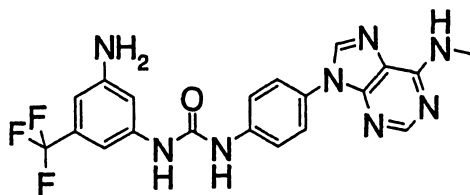
標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，藉令由 2-氟基三氟甲基苯及 4-(2-羥乙基)-嗎啉中所製得之 4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺與 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.76 (2H, br), 3.58 (4H, br), 4.19 (2H, br), 7.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (2H, s), 7.56 (1H, dd, $J=8.8$, 2.5 Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.97 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 543 (M+H)

實例 173

1-(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 51 號)



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技

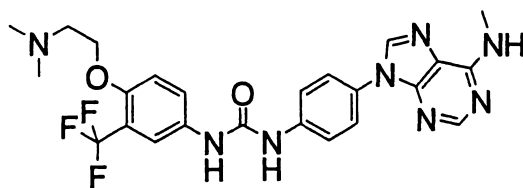
術，藉令 5-(三氟甲基)苯-1,3-二胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，而後進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.99 (3H, br), 5.59 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.88 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 443 ($M+H$)

實例 174

1-[4-(2-二甲胺基乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲 (表 2, 化合物第 52 號)



標題化合物可藉使用與實例 156 步驟 B 及 C 相同之技術，藉令 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯及 4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

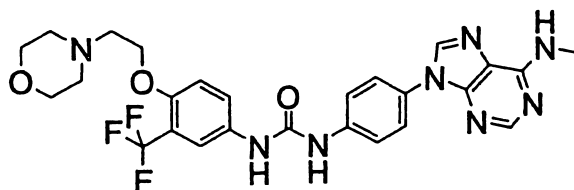
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.26 (6H, s), 2.69 (2H, m), 2.99 (3H, br), 4.16 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=9.6, 2.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.77 (

2H, d, J=9.1 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.28 (1H, br), 8.50 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 515 (M+H)

實例 175

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 53 號)



標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，藉令由 2-氟基三氟甲基苯及 4-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺中所製得之 4-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯胺與 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.74 (2H, m), 2.99 (3H, br), 3.54 (4H, t, J=4.3 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s)

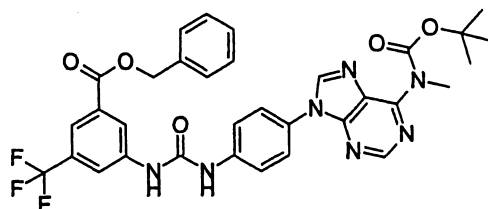
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 557 (M+H)

實例 176

N-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)-3-{3-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]脲基}-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 2, 化合物第 54 號)

步驟 A

3-(3-{4-[6-(特丁氧羰基-甲胺基)噁吩-9-基]苯基}脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸苄酯之製備



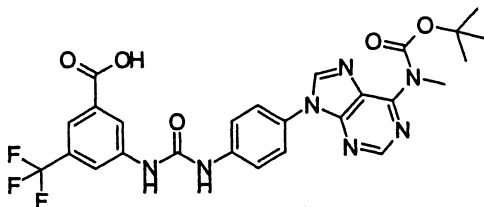
將 143 毫克 (0.71 毫莫耳) 氯甲酸對位-硝苯酯徐緩加至 201.7 毫克 (0.59 毫莫耳) 二氯甲烷 (1 毫升) / 吡啶 [95.7 微升 (0.59 毫莫耳)] 溶液中，再將混合物溶液於以冰冷卻之狀況下攪拌 1.5 小時。而後將 192.5 毫克 (0.65 毫莫耳) 3-胺基-5-三氟甲基苯甲酸苄酯之 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (1 毫升) 加至此反應溶液中，繼而將混合物溶液於迴流狀況下攪拌 24 小時。而後將二氯甲烷加至反應溶液中，再將混合物溶液以水清洗及於硫酸鈉上乾燥，繼而將溶劑於減壓下蒸餾。而後將所得餘留物藉矽膠柱層析法 (正己烷：乙酸乙酯 = 1：1 至 1：3) 予以純化，即得 229.3 毫克 (59 %) 淺黃色無定形之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.54 (9H, s) , 3.59 (3H, s) , 5.35 (2H, s) , 7.26-7.51 (9H, m) , 7.93 (1H, s) , 8.05 (1H, s) , 8.12 (1H, s) , 8.16 (1H, s) , 8.19 (1H, s) , 8.35 (1H, s) , 8.77 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 662 ($M+H$)

步驟 B

3-(3-{4-[6-(特丁氧羰基-甲胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸之製備



令 229.3 毫克 (0.349 毫莫耳) 3-(3-{4-[6-(特丁氧羰基-甲胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸苄酯溶於甲醇 (2 毫升) 中，再將 22 毫克 10 % 鈹碳加入，而後將混合物溶液於室溫下於氫氣層中攪拌二小時。繼而將催化劑藉過濾法移除，再將溶劑於減壓下蒸餾，即得 188.6 毫克 (95 %) 白色固狀之標的產物。

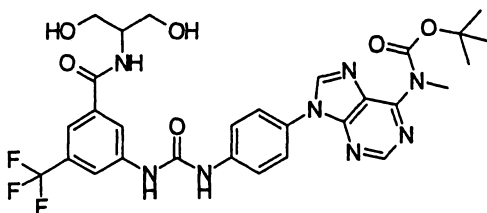
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.43 (9H, s) , 3.14 (3H, s) , 7.73 (1H, d, $J=9.1$ Hz) , 7.79 (1H, s) , 7.82 (2H, d, $J=9.1$ Hz) , 8.21 (1H, s) , 8.28 (1H, s) 8.79 (1H, s) , 8.92 (1H, s) , 9.24 (1H

, s), 9.46 (1H, s), 13.52 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 572 (M+H)

步驟 C

[9-(4-{3-[3-(2-羥基-1-羥甲基-乙基胺基甲醯)-5-三氟甲基-苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基-胺基甲酸特丁酯之製備



令 60 毫克 (0.105 毫莫耳) 3-(3-{4-[6-(特丁氧羰基-甲基胺基)嘌呤-9-基]苯基}脲基)-5-(三氟甲基)苯甲酸溶於二氯甲烷 (3.5 毫升) 中，再將 54.9 微升 (0.63 毫莫耳) 草醯氯徐緩加入，而後將混合物溶液於迴流下攪拌 1.5 小時。繼而將溶劑於減壓下由反應溶液中蒸餾，再令所得餘留物溶於四氫呋喃 (0.75 毫升) 中。將所製得之四氫呋喃溶液逐滴加至 28.7 毫克 (0.315 毫莫耳) 2-胺基-1,3-丙二醇之甲醇 (0.5 毫升)/四氫呋喃 (0.25 毫升) 溶液中，再將所得溶液於室溫下攪拌 1.5 小時。而後將溶劑於減壓下由反應溶液中蒸餾，再將所得餘留物藉矽膠柱層析法 (二氯甲烷：甲醇 = 20：1 至 5：1) 予以純化，即得 40.8 毫克 (60 %) 白色固狀之標的產物。

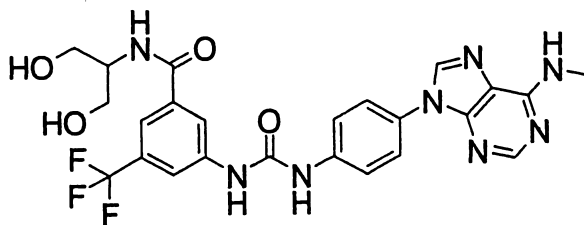
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.49 (9H,

s) , 3.49 (3H , s) , 3.66-3.85 (4H , m) , 4.11-4.27 (1H , m) , 7.71 (2H , d , J=9.5 Hz) , 7.75 (2H , d , J=9.5 Hz) , 7.82 (1H , s) , 8.08 (2H , s) , 8.67 (1H , s) , 8.75 (1H , s) ,

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 645 (M+H)

步驟 D

N-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)-3-{3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲基}-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 2, 化合物第 54 號)之製備



將 40.8 毫克 (0.063 毫莫耳) [9-(4-{3-[3-(2-羥基-1-羥甲基-乙基)胺基甲醯]-5-三氟甲基-苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基-胺基甲酸特丁酯加至 1 毫升三氟乙酸中, 再將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。而後將溶劑於減壓下由反應溶液中蒸餾, 再令所得餘留物溶於甲醇 (1 毫升) 及水 (60 微升) 中, 繼而將 43.7 毫克 (0.315 毫莫耳) 碳酸鉀加入, 再將混合物溶液於室溫下攪拌 1.5 小時。而後將水加至反應溶液中, 再將所得固狀物藉過濾法收集並於減壓下乾燥, 即得 32 毫克 (93 %) 白色固狀之標的產物。

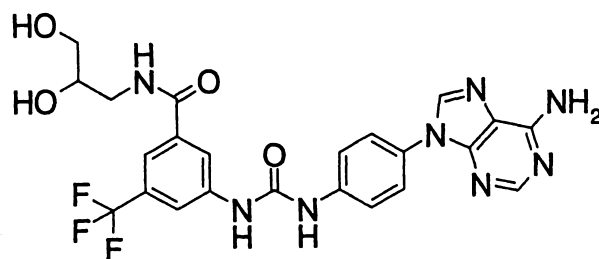
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , CD_3OD) δ (ppm) : 3.14 (3H ,

br.s) , 3.69-3.82 (4H , m) , 4.13-4.29 (1H , m) , 7.66 (2H , d , J=9.0 Hz) , 7.71 (2H , d , J=9.0 Hz) , 7.82 (1H , s) , 8.08 (2H , s) , 8.27 (1H , s) , 8.30 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 545 (M+H)

實例 177

3-{3-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]脲基}-N-(2,3-二羥基丙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 2, 化合物第 55 號)



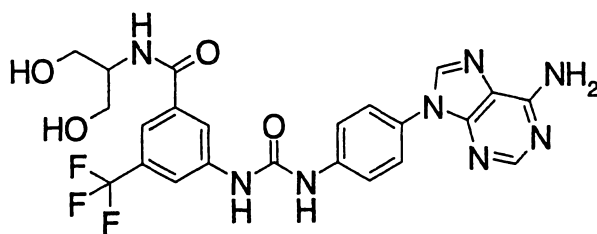
標題化合物可藉使用與實例 176 相同之技術，藉令 3-氨基-5-三氟甲基苯甲酸苄酯及 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-氨基苯基)-9H-嘌呤形成脲鍵結，將苄基團藉催化性還原作用移除，最後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.06-3.28 (2H , m) , 3.28-3.50 (2H , m) , 3.58-3.74 (1H , m) , 4.60 (1H , d , J=5.8 Hz) , 4.85 (1H , d , J=4.9 Hz) , 7.38 (2H , s) , 7.68 (2H , d , J=9.0 Hz) , 7.79 (2H , d , J=9.0 Hz) , 7.83 (1H , s) , 8.07 (1H , s) , 8.17 (1H , s) , 8.20 (1H , s) , 8.53 (1H , s) , 8.68 (1H , s) , 9.19 (1H , s) , 9.39 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 531 (M+H)

實例 178

3- { 3- [4- (6- 胺基 嘌呤 - 9- 基) 苯基] 脲基 } - N- (2- 羥基 - 1- 羥甲基 - 乙基) - 5- (三氟甲基) 苯醯胺 (表 2 , 化合物第 56 號)



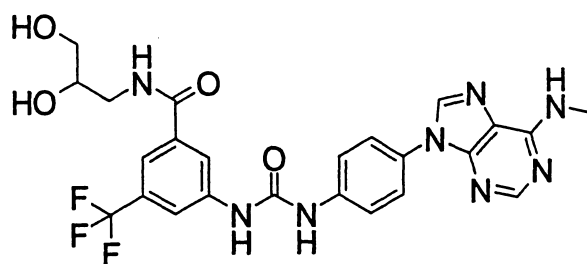
標題化合物可藉使用與實例 176 相同之技術，藉令 3- 胺基 - 5- 三氟甲基苯甲酸苄酯及 6- 二特丁氧羰胺基 - 9- (4- 胺基苯基) - 9H- 嘌呤形成脲鍵結，將苄基團藉催化性還原作用移除，以 2- 胺基 - 1,3- 丙二醇進行醯胺化作用，最後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.74 (4H , d , $J=5.8$ Hz) , 4.20 (1H , t , $J=5.8$ Hz) , 7.66 (2H , d , $J=9.1$ Hz) , 7.71 (2H , d , $J=9.1$ Hz) , 7.81 (1H , s) , 8.08 (2H , s) , 8.22 (1H , s) , 8.36 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 531 (M+H)

實例 179

N- (2,3- 二羥基丙基) - 3- { 3- [4- (6- (甲胺基) 嘌呤 - 9- 基) 苯基] 脲基 } - 5- (三氟甲基) 苯醯胺 (表 2 , 化合物第 57 號)



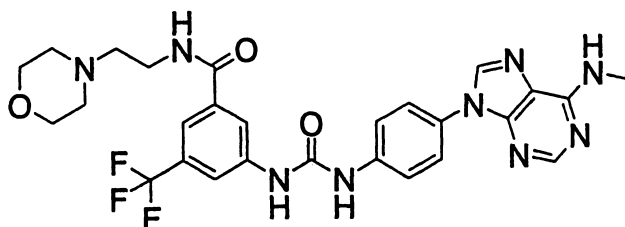
標題化合物可藉使用與實例 176 相同之技術，藉令 3-氨基-5-三氟甲基苯甲酸苄酯及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，將苄基團藉催化性還原作用移除，以 1-胺基-2,3-丙二醇進行醯胺化作用，最後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.99 (1H, br.s), 3.11-3.56 (4H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.68 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 9.12 (1H, s), 9.31 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 545 (M+H)

實例 180

3-{3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲基}-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺 (表 2, 化合物第 58 號)



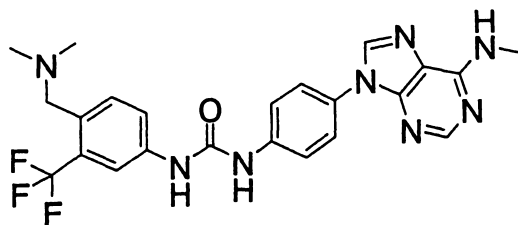
標題化合物可藉使用與實例 176 相同之技術，藉令 3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸苄酯及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，將苄基團藉催化性還原作用移除，以 2-嗎啉-4-基-乙胺進行醯胺化作用，最後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.48-2.61 (4H, m), 2.63 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.14 (3H, br.s), 3.57 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.72 (4H, t, $J=4, 7$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.09 (2H, s), 8.27 (1H, s), 8.31 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 584 (M+H)

實例 181

1-(4-二甲胺基甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 59 號)



標題化合物可藉使用與實例 168 相同之技術，由二甲胺及 (9-{4-[3-(甲醯-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯中製成。

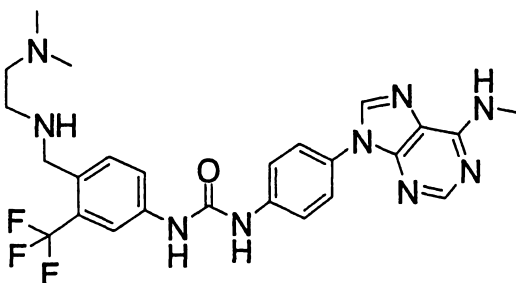
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.23 (6H

, s), 2.99 (3H, s), 3.48 (2H, s), 7.60-7.70 (4H, m), 7.76 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.85 (1H, br.s), 7.95 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 485 (M+H)

實例 182

1-{4-[(2-二甲胺基-乙胺基)-甲基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 60 號)



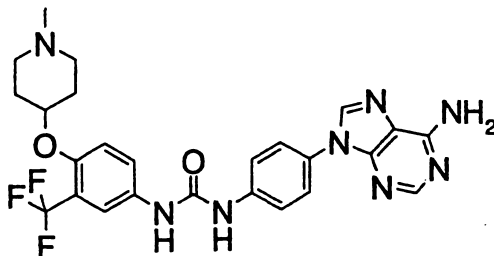
標題化合物可藉使用與實例 168 相同之技術，由 N,N-二甲基乙二胺及(9-{4-[3-(4-甲醯-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-9H-嘌呤-6-基)-甲基-胺基甲酸特丁酯中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.14 (6H, s), 2.31 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.55 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.99 (3H, s), 3.80 (2H, s), 7.55-7.70 (4H, m), 7.79 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (1H, br.s), 7.95 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.30 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.15 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 528 (M+H)

實例 183

1-[4-(6-氨基嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 61 號)



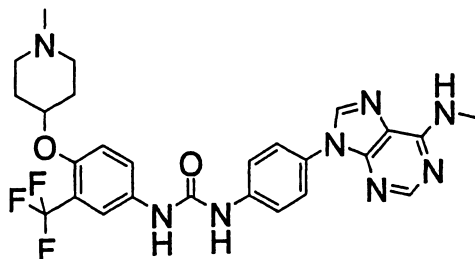
標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，藉令由 2-氟基三氟甲基苯及 4-羥基-1-甲基哌啶中所製得之 4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯胺與 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.68 (2H, br.s), 1.88 (2H, br), 2.20 (3H, br), 4.52 (1H, br), 7.26 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.37 (2H, s), 7.56 (2H, dd, $J=2.5, 9.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 527 (M+H)

實例 184

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 62 號)



標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，藉令由 2-氟基三氟甲基苯及 4-羥基-1-甲基哌啶中所製得之 4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-3-(三氟甲基)苯胺與 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，而後以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.70 (2H, br), 1.89 (2H, br), 2.55 (3H, br), 2.63 (4H, br), 2.99 (3H, br), 4.53 (1H, br), 7.25 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.56 (2H, dd, $J=2.5, 8.8\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 (M+H)

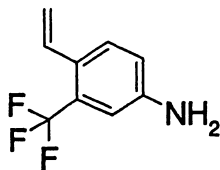
實例 185

1-[4-(2-二甲胺基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 68 號)

297

步驟 A

3-三氟甲基-4-乙烯基苯胺之製備

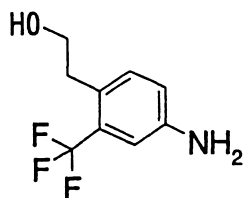


令 4.0 (16.7 毫莫耳) 4-溴基-3-(三氟甲基)苯胺溶於 20 毫升異丙醇，10 毫升水及 5 毫升特丁胺中，再將 4.0 克 (29.9 毫莫耳)(三氟基)乙烯基硼酸鉀及 300 毫克 (0.37 毫莫耳) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot 2$ 二氯甲烷錯合物加入，而後將混合物溶液於氬氣層中，於 80°C 下攪拌 20 小時。繼而將反應溶液濃縮，再令餘留物分佈於水與乙酸乙酯間，而後將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。再將產物藉矽膠柱(正己烷：乙酸乙酯 = 6：1)予以純化，即得 2.475 克 (79 %) 淺黃色油狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.84 (2H, s), 5.20 (1H, dd, $J=1.8, 10.9$ Hz), 5.56 (1H, d, $J=17.1$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J=10.9, 17.1$ Hz), 6.88-7.04 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 188 (M+H)

步驟 B

4-(2-羥乙基)-3-(三氟甲基)苯胺之製備



令 2.47 克 (13.2 毫莫耳) 3-三氟甲基-4-乙炔基苯胺溶於 10 毫升無水四氫呋喃中，再將 2.75 毫升 (30.0 毫莫耳) 甲硼烷·二甲基硫錯合物於氫氣層中逐滴加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌四小時。繼而將 5 毫升 1N 氫氧化鈉水性溶液及 3 毫升 30% 過氧化氫水性溶液加入，再將混合物溶液於 0°C 下攪拌一小時。而後將反應溶液濃縮，令餘留物分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。繼而將產物藉矽膠柱 (正己烷：乙酸乙酯 = 2:1) 予以純化，即得 1.3 克 (48%) 淺黃色油狀之標的產物。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.90 (2H, t, $J=5.7$ Hz) , 3.70-3.80 (4H, m) , 6.86 (1H, dd, $J=2.6, 8.2$ Hz) , 6.91 (1H, m) , 7.15 (1H, d, $J=8.2$ Hz)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 206 (M+H)

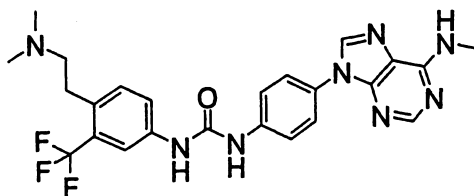
步驟 C

[9-(4-{3-[4-(2-羥乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基-胺基甲酸特丁酯之製備

s) , 3.60 (3H , s) , 3.82 (2H , s) , 7.17 (1H , d , J=8.4 Hz) , 7.34-7.52 (4H , m) , 7.62 (1H , d , J=8.4 Hz) , 7.71 (1H , s) , 8.06 (1H , s) , 8.10 (1H , s) , 8.15 (1H , s) , 8.77 (1H , s) , 9.69 (1H , s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 570 (M+H)

步驟 E

1-[4-(2-二甲胺基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(二甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 68 號)之製備



令 25 毫克 (0.04 毫莫耳) 甲基-[9-(4-{3-[4-(2-合氧基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲基}苯基)-9H-嘌呤-6-基]-胺基甲酸特丁酯溶於 1 毫升乙醇中, 再將 10 微升乙酸及 0.1 毫升 (0.20 毫莫耳) 2N 二甲胺加入, 而後將混合物溶液於室溫下攪拌 30 分鐘。繼而將 7 毫克 (0.11 毫莫耳) 氰基氫硼化鈉更進一步加至所得溶液中並將混合物溶液於室溫下攪拌一小時。再將反應溶液濃縮, 將 0.5 毫升三氟乙酸加入並將混合物於室溫下攪拌一小時。而後將反應溶液濃縮, 而標的產物係藉逆相 HPLC (Wako Pure Chemicals 之產品, Combi ODS, 28 毫米 x 50 毫米, 0.05 % 乙腈-水, 30 毫升 / 分鐘) 獲得。將含有標的產物之溶離份濃縮, 而後令其溶於甲醇中並藉加入胺基矽膠 R 66030 B (Silicycle 之產品)

予以中和，而後將固狀物藉過濾法移除，再將濾液濃縮，即得 15 毫克 (52 %) 標題化合物。

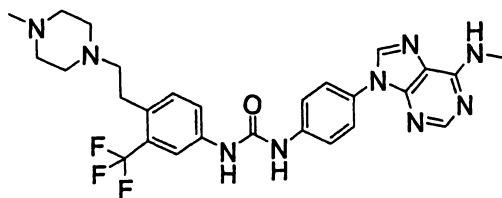
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.36 (6H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 3.14 (3H, br.s), 7.38 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56-7.73 (5H, m), 7.87 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 499 (M+H)

實例 186, 187 及 230 至 237 化合物可藉使用與實例 185 相同之技術製成。

實例 186

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-3-(三氟甲基)苯基}脲 (表 2, 化合物第 69 號)

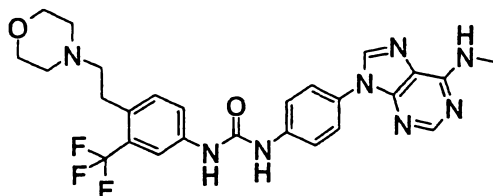


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.55 (3H, s), 2.60-3.00 (12H, m), 3.15 (3H, br.s), 7.39 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.58-7.72 (5H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 187

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-嗎啶-4-基)-乙基]-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 70 號)



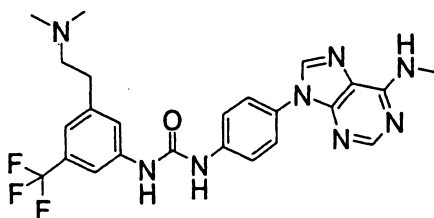
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.33-2.59 (6H, s), 2.76-2.89 (2H, m), 3.16 (3H, br.s), 3.49 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.83 (1H, br.s), 7.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.32 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 ($M+H$)

實例 188 至 190, 227 及 228 化合物可藉使用與實例 185 相同之技術, 由 5-溴基-3-(三氟甲基)苯胺中製成。

實例 188

1-[3-(2-二甲胺基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 71 號)

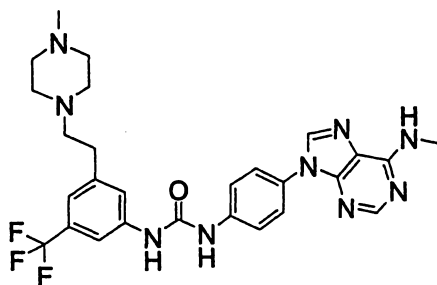


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.19 (6H, s), 2.50 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 2.99 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.06 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 499 (M+H)

實例 189

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-5-(三氟甲基)苯基}脲(表 2, 化合物第 72 號)



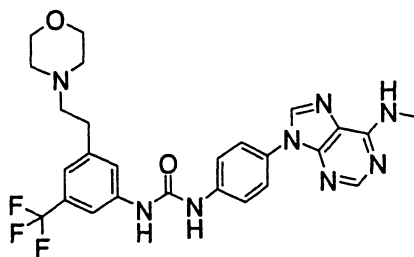
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.32 (3H), 2.30-2.50 (8H, m), 2.55 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 2.99 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.06 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 190

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(2-嗎啶-4-基)]

-乙基]-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 73 號)



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.32 (4H, s), 2.54 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 2.81 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 2.99 (3H, s), 3.57-3.59 (4H, m), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.08 (1H, s)

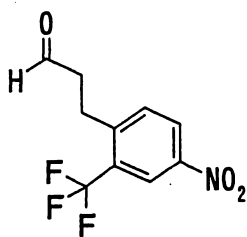
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 (M+H)

實例 191

1-[4-(3-二甲胺基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 74 號)

步驟 A

3-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-丙醛之製備

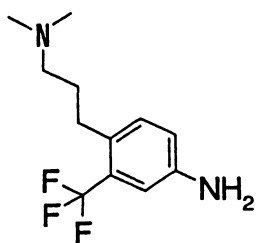


令 50 毫克 (0.19 毫莫耳) 4-溴基-3-(三氟甲基)硝基苯溶於 3 毫升二甲基甲醯胺中, 再將 33 毫克 (0.56 毫莫耳)

烯丙醇，43 毫克(0.19 毫莫耳)四溴基銨化溴，2.1 毫克(5 毫耳 %)乙酸鈣及 52 微升三乙胺加入，而後將混合物溶液於氫氣層中於 90°C 下攪拌二小時。繼而令反應溶液分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。繼而將產物藉矽膠柱(正己烷：乙酸乙酯 = 5：1)予以純化，即得 78 毫克(79 %)淺黃色油狀之標的產物。

步驟 B

4-(3-二甲胺基-丙基)-3-(三氟甲基)苯胺之製備



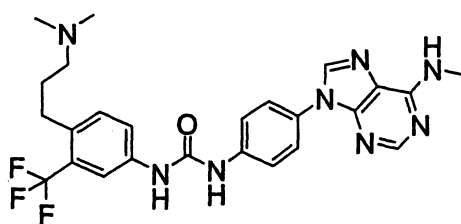
令 100 毫克(0.41 毫莫耳) 3-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-丙醛溶於 6 毫升四氫呋喃中，再將 405 微升(0.81 毫莫耳) 2N 二甲胺甲醇溶液，71 毫克(0.81 毫莫耳)三乙醯氧基氫硼化鈉及 100 微升乙酸加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌過夜。繼而令反應溶液分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗並予濃縮以形成中間體。令此中間體溶於 10 毫升甲醇中，再於 10 毫克鈀/碳(10 %)上於氫氣層中攪拌 20 小時。而後將催化劑藉過濾法移除，再將濾液濃縮，繼而將所得餘留物藉矽膠柱(正己烷：乙酸乙酯 = 5：1)予以純化，即得 109 毫克(定量)淺黃色

油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 247 (M+H)

步驟 C

1-[4-(3-二甲胺基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 74 號)之製備



標題化合物可藉使用與實例 176 以形成脲鍵結，再以三氟乙酸進行去保護作用而得。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.72 (3H, m), 2.27 (6H, s), 2.41 (2H, m), 2.67 (2H, m), 2.99 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.66-7.84 (5H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.08 (1H, s)

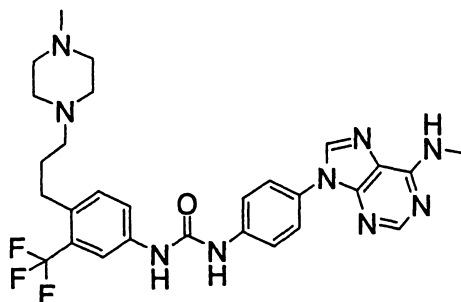
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 513 (M+H)

實例 192 至 195 化合物可藉使用與實例 191 相同之技術製成。

實例 192

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-{4-[3-(4-甲基-哌

噻-1-基)-丙基]-3-(三氟甲基)苯基}脲(表 2, 化合物第 75 號)

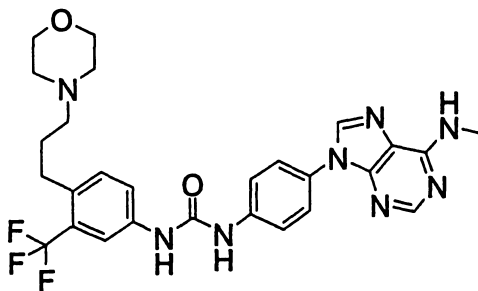


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.72 (2H, m), 2.32 (3H), 2.30-2.50 (8H, m), 2.41 (2H, m), 2.67 (2H, m), 2.99 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.66-7.84 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.08 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 568 (M+H)

實例 193

1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[4-(3-嗎啉-4-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 76 號)

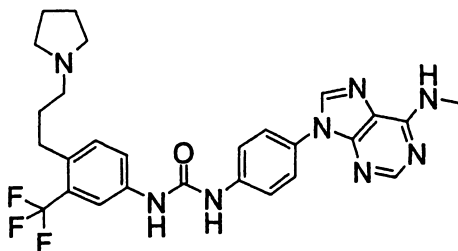


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.90 (2H, m), 2.32 (4H, s), 2.41 (2H, m), 2.67 (2H, m)

) , 2.99 (3H , s) , 3.57-3.59 (4H , m) , 7.41 (1H , d , J=8.7 Hz) , 7.56 (1H , dd , J=2.0 , 8.4 Hz) , 7.66-7.84 (5H , m) , 7.95 (1H , m) , 8.29 (1H , s) , 8.50 (1H , s) , 9.11 (1H , s) , 9.12 (1H , s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 555 (M+H)

實例 194

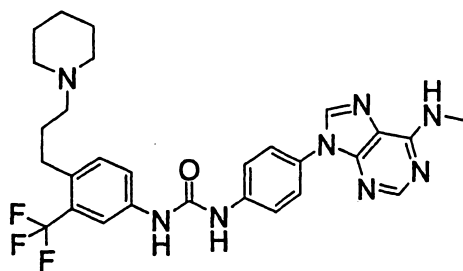
1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2 , 化合物第 77 號)



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.76 (6H , m) , 2.40-2.60 (8H , m) , 2.99 (3H , s) , 7.41 (1H , d , J=8.7 Hz) , 7.56 (1H , dd , J=2.0 , 8.4 Hz) , 7.66-7.84 (5H , m) , 7.95 (1H , m) , 8.29 (1H , s) , 8.50 (1H , s) , 9.08 (1H , s) , 9.09 (1H , s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 539 (M+H)

實例 195

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(3-哌啶-1-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 2 , 化合物第 78 號)

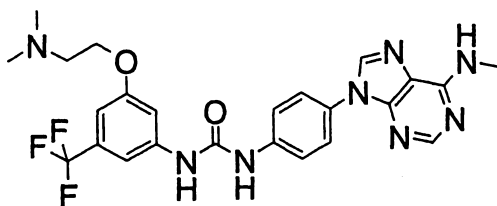


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.40-1.80 (BH, m), 2.40-2.60 (8H, m), 2.99 (3H, s), 7.41 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.66-7.84 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 553 (M+H)

實例 196

1-[3-(2-二甲胺基-乙氧基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 2, 化合物第 86 號)



標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，由 3-氟基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.24 (6H, s), 2.66 (2H, m), 2.99 (3H, s), 4.13 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.85 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.08

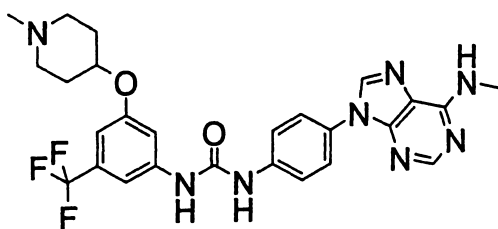
310

(1H, s), 9.11 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 515 (M+H)

實例 197

1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 2, 化合物第 91 號)



標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，由 3-氟基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

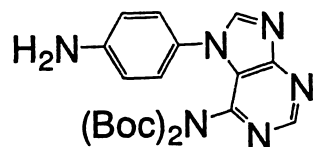
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.70 (2H, m), 2.00-2.10 (5H, m), 2.36 (4H, m), 2.99 (3H, s), 4.53 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.68-7.85 (5H, m), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.10 (1H, s) ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 (M+H)

實例 198

1-[4-(6-胺基噁吩-7-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氨酸鹽(表 3, 化合物第 1 號)

步驟 A

7-(4-胺苯基)-6-二特丁氧羰胺基-7H-嘌呤之製備



標題化合物可藉使用與實例 29 步驟 B 相同之步驟，將實例 29 步驟 A 中製備 6-二特丁氧羰胺基-9-(4-硝苯基)-9H-嘌呤所得之副產物 6-二特丁氧羰胺基-7-(4-硝苯基)-7H-嘌呤予以還原而製成。

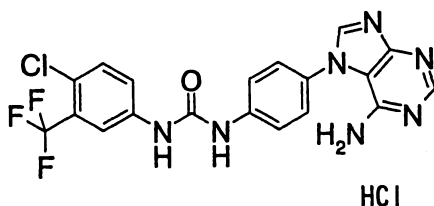
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.29 (18H, s) , 5.59 (2H, s) , 6.66 (2H, d, $J=8.6$ Hz) , 7.12 (2H, d, $J=8.6$ Hz) , 8.84 (1H, s) , 8.98 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 427 ($\text{M}+\text{H}$)

步驟 B

1-[4-(6-胺基嘌呤-7-基)苯基]-3-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)脲 氫氯酸鹽(表 3, 化合物第 1 號)之製備

標題化合物可藉將依與實例 29 步驟 C 相同之步驟所製得之中間體以 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液進行去保護作用而製成。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 7.54 (2H

, d, J=8.9 Hz), 7.63 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=8.9 Hz), 8.73 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.80 (1H, s)

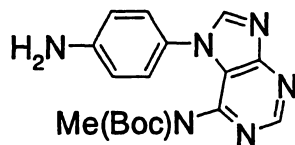
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 448 (M+H)

實例 199

1-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-7-基)苯基]脲 氫氨酸鹽(表 3, 化合物第 2 號)

步驟 A

[7-(4-胺苯基)-7H-嘧啶-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯之製備



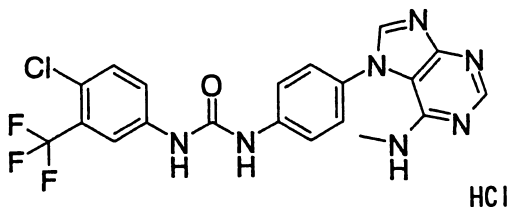
標題化合物可藉使用與實例 29 步驟 B 相同之步驟, 將實例 36 中製備 [9-(4-胺苯基)-9H-嘧啶-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯所得之副產物 [7-(4-硝苯基)-7H-嘧啶-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯予以還原而製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.10 (18H, s), 3.26 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.88 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 341 (M+H)

步驟 B

1-[4-氨基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-7-基)苯基]脲 氫氨酸鹽(表 3, 化合物第 2 號)之製備



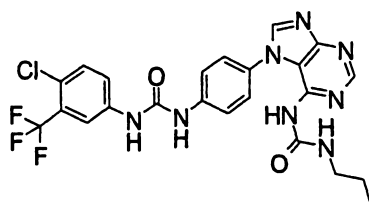
標題化合物可藉將依與實例 29 步驟 C 相同之步驟所製得之中間體以 4N 氯化氫乙酸乙酯溶液進行去保護作用而製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.01 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.55 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.68 (2H, m), 7.78 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.98 (1H, s), 10.08 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 462 (M+H)

實例 200

1-(7-{4-[3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲基]苯基}-7H-嘌呤-6-基)-3-丙基脲(表 3, 化合物第 3 號)



標題化合物可藉使用與實例 119 相同之技術, 由 1-

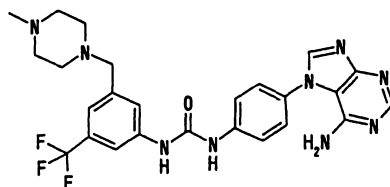
[4-(6-氨基嘌呤-7-基)苯基]-3-(4-氨基-3-(三氟甲基)苯基)脲氫氨酸鹽而製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.83 (3H, t, $J=4.9$ Hz), 1.40 (2H, m), 2.02 (2H, m), 7.55-7.78 (6H, m), 8.20 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.40 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 533 (M+H)

實例 201

1-[4-(6-氨基嘌呤-7-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 4 號)



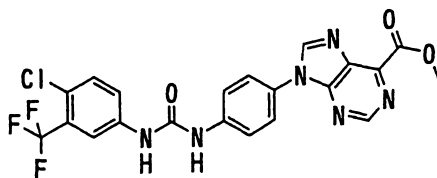
標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 G 相同之技術以令 3-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺與 7-(4-胺苯基)-6-二特丁氧羰胺基-7H-嘌呤形成鍵結，而後以酸進行去保護作用，繼而達成中和作用而製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.16 (3H, s), 2.38 (8H, m), 3.52 (2H, s), 6.12 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.46 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.19 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 526 (M+H)

實例 202

9- { 4- [3- (4- 氯基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲基] 苯基 } - 9H- 嘌呤 - 6- 羧酸甲酯 (表 3 , 化合物第 5 號)

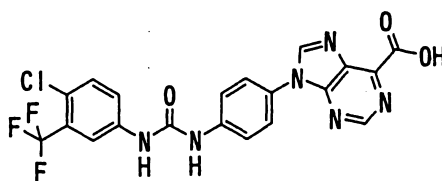


標題化合物可藉使用與實例 92 類同之技術由 6- 氯基嘌呤中製成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 492 (M+H)

實例 203

9- { 4- [3- (4- 氯基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲基] 苯基 } - 9H- 嘌呤 - 6- 羧酸 (表 3 , 化合物第 6 號)



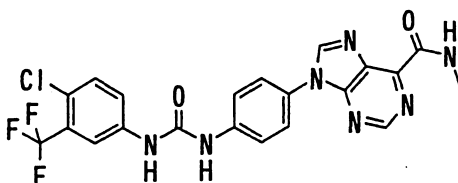
令 45 毫克 (0.092 毫莫耳) 9- { 4- [3- (4- 氯基 - 3- (三氟甲基) 苯基) 脲基] 苯基 } - 9H- 嘌呤 - 6- 羧酸甲酯溶於 3 毫升甲醇中，再將 2 毫升 0.1N 氫氧化鈉水性溶液加入，而後將混合物溶液於室溫下攪拌過夜。繼而將反應溶液以 0.1N 氫氨酸中和，再將沉積之產物以水清洗，即得 30 毫克 (69 %) 淺黃色固狀之標的產物。

316

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 477 (M+H)

實例 204

9- { 4- [3- (4- 氯基 - 3- (三 氟 甲 基) 苯 基) 脲 基] 苯 基 } - 9H- 噻
 吩 - 6- 羧 酸 甲 醯 胺 (表 3 , 化 合 物 第 7 號)

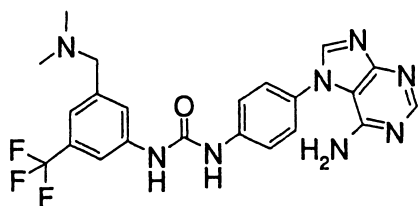


令 30 毫 克 (0.063 毫 莫 耳) 9- { 4- [3- (4- 氯 基 - 3- (三 氟 甲
 基) 苯 基) 脲 基] 苯 基 } - 9H- 噻 吩 - 6- 羧 酸 溶 於 3 毫 升 二 甲 基 甲
 醯 胺 中 , 再 將 10 微 升 40 % 甲 胺 , 17 毫 克 (0.13 毫 莫 耳)
 HATU 及 HOAt (0.13 毫 莫 耳) 加 入 , 而 後 將 混 合 物 溶 液 於
 室 溫 下 攪 拌 過 夜 。 令 反 應 溶 液 分 佈 於 乙 酸 乙 酯 與 水 間 , 再
 將 有 機 層 以 水 及 飽 和 氫 化 鈉 溶 液 依 此 序 清 洗 , 繼 而 於 減 壓
 下 濃 縮 。 再 將 粗 製 產 物 由 乙 酸 乙 酯 中 予 以 再 結 晶 , 即 得 16
 毫 克 (52 %) 白 色 固 狀 之 標 的 產 物 。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 490 (M+H)

實例 205

1- [4- (6- 胺 基 噻 吩 - 7- 基) 苯 基] - 3- (3- 二 甲 胺 基 甲 基 - 5-
 三 氟 甲 基 - 苯 基) 脲 (表 3 , 化 合 物 第 8 號)

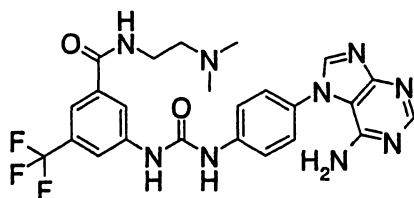


標題化合物可藉使用與實例 201 相同之方法，由實例 151 中所製之 3-(二甲胺基)甲基-5-(三氟甲基)苯胺中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.18 (6H, s), 3.47 (2H, s), 6.12 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.18 (1H, s)
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 471 (M+H)

實例 206

3-{3-[4-(6-胺基嘌呤-7-基)苯基]脲基}-N-(2-二甲胺基)乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 3, 化合物第 9 號)



標題化合物可藉使用與實例 201 相同之方法，由實例 162 中所製之 3-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺中製成。

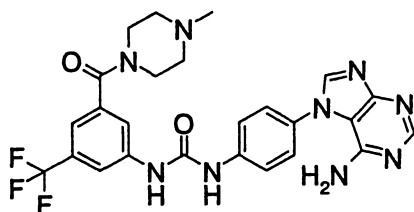
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.22 (

6H, s), 2.39-2.57 (2H, m), 3.15-3.47 (2H, m), 6.12 (2H, bs), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.50 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 528 (M+H)

實例 207

1-[4-(6-胺基嘌呤-7-基)苯基]-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 10 號)



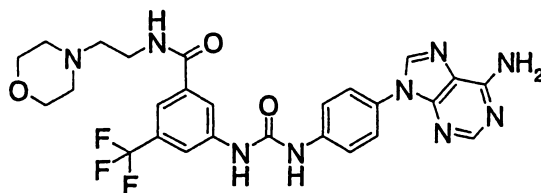
標題化合物可藉使用與實例 201 相同之方法，由實例 161 中所製之(3-胺基-5-(三氟甲基)苯基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.34 (3H, s), 2.47 (2H, bs), 2.54 (2H, bs), 3.49 (2H, bs), 3.80 (2H, bs), 7.37 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.76 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.39 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 540 (M+H)

實例 208

3-{3-[4-(6-胺基嘌呤-7-基)苯基]脲基}-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯醯胺(表 3, 化合物第 11 號)



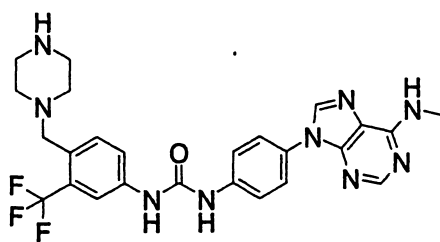
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.39-2.50 (6H, m), 3.35 (2H, m), 3.58 (2H, m), 7.38 (2H, s), 7.68 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.80 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.68 (1H, m), 9.19 (1H, s), 9.39 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 570 (M+H)

實例 209 至 214, 216 至 226, 243, 246, 247 及 248 化合物可依與實例 168 相同之方法, 由相關之胺或其特丁氧羰基-經保護形式中合成。

實例 209

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-7-基)苯基]-3-(4-哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 3, 化合物第 12 號)

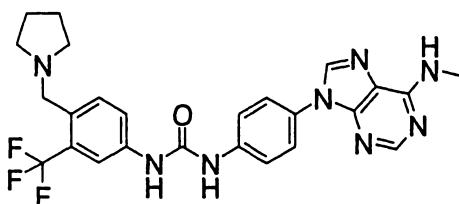


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.42-2.56 (4H, m) , 2.85-2.95 (4H, m) , 3.15 (3H, br.s) , 3.62 (2H, s) , 7.60-7.74 (6H, m) , 7.89 (1H, s) , 8.28 (1H, s) , 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 526 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 210

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-7-基)苯基]-3-(4-吡咯啉-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 3, 化合物第 13 號)



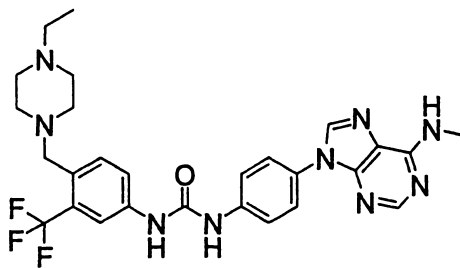
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.64 (4H, s) , 3.41 ((4H, s) , 3.94 (3H, br.s) , 4.60 (2H, s) , 8.36-8.57 (8H, m) , 8.69 (1H, s) , 9.07 (2H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 511 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 211

1-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-

[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 14 號)

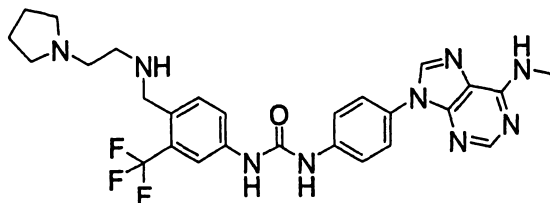


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.25-2.36 (10H, br.s), 2.29 (3H, br.s), 3.62 (2H, s), 7.60-7.71 (4H, m), 7.71-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.24 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 212

1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-{4-[(2-吡咯啉-1-基-乙胺基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}脲(表 3, 化合物第 15 號)

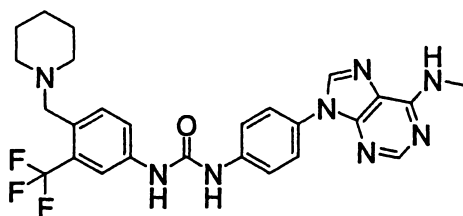


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.81 (4H, br.s), 2.59 (4H, br.s), 2.61-2.81 (4H, m), 3.14 (3H, br.s), 3.90 (2H, s), 7.50-7.75 (6H, m), 7.91 (1H, s), 8.20-8.32 (2H, m)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 213

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-哌啶-1-基甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 3, 化合物第 16 號)

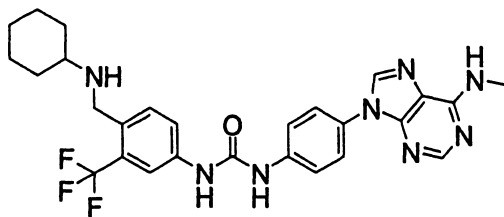


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.43-1.58 (2H, s), 1.58-1.70 (4H, m), 2.50 (4H, br.s), 3.14 (3H, br.s), 3.64 (2H, s), 7.56-7.63 (6H, m), 7.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.28 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 525 (M+H)

實例 214

1-(4-(環己胺基)甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 17 號)



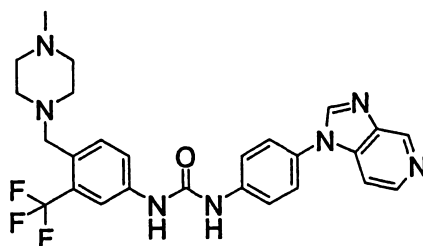
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.10-1.33 (6H, m), 1.54-1.65 (1H, m), 1.75 (2H, br.s),

2.02 ((2H , br.s) , 3.00 (3H , br.s) , 4.11 (2H , br.s) , 7.60-7.89 (8H , m) , 8.06 (1H , s) , 8.29 (1H , s) , 8.51 (1H , s) , 9.31 (1H , s) , 9.43 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 539 (M+H)

實例 215

1-(4-咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基-苯基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 18 號)



標題化合物可藉使用與實例 147 步驟 G 相同之技術，由實例 1 中所製之 4-(咪唑並[4,5-c]吡啶-1-基)苯胺中合成。

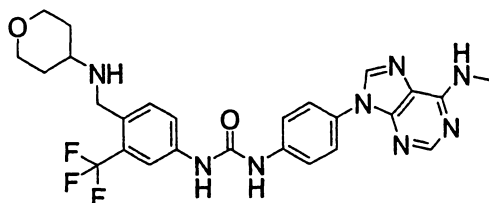
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.17 (3H , s) , 2.25-2.45 (8H , m) , 2.95-3.05 (3H , br.s) , 3.53 ((2H , s) , 7.60-7.75 (7H , m) , 7.99 (1H , s) , 8.42 (1H , s) , 8.69 (1H , s) , 9.06 (1H , s) , 9.13 (1H , s) , 9.15 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 510 (M+H)

實例 216

1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-{4-(四氫吡喃-4-

基胺基)-甲基}-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 19 號)

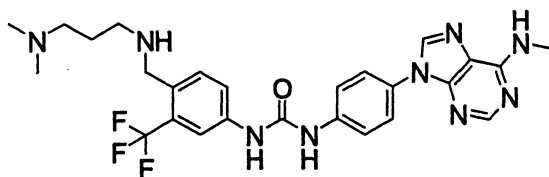


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.27-1.49 (2H, m), 1.76-1.94 (1H, m), 3.00 (3H, br.s), 3.05 (1H, br.s), 3.21-3.31 (2H, m), 3.81-3.92 (2H, m), 3.96 (2H, br.s), 7.60-7.90 (8H, m), 8.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.27 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 (M+H)

實例 217

1-((3-(二(甲)氨基)丙基)氨基)丙基)-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲)氨基)咪唑-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 20 號)



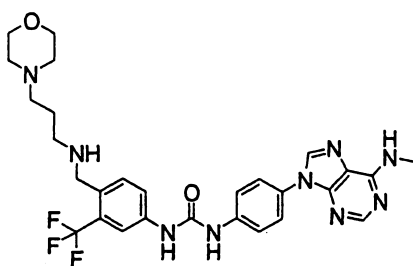
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.80-1.93 (2H, m), 2.61 (6H, s), 2.83-2.96 (4H, m), 3.15 (3H, br.s), 3.99 (2H, s), 7.53-7.78 (6H, m),

7.94 (1H, s) , 8.28 (1H, s) , 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 542 (M+H)

實例 218

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-{4-[(3-嗎啶-4-基-丙胺基)甲基]-3-(三氟甲基)苯基}脲(表 3, 化合物第 21 號)

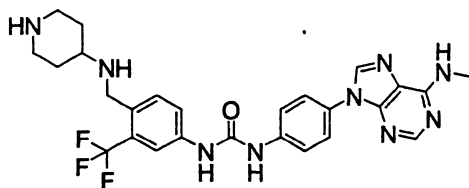


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.84-1.98 (2H, m) , 2.52 (4H, t, $J=4.5$ Hz) , 2.59 (2H, t, $H=6.4$ Hz) , 3.15 (3H, br.s) , 3.17-3.26 (2H, m) , 3.63 (4H, t, $J=4.7$ Hz) , 4.30 (2H, s) , 7.60-7.75 (5H, m) , 7.86 (1H, d, $J=8.6$ Hz) , 8.06 (1H, s) , 8.28 (1H, s) , 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 584 (M+H)

實例 219

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(哌啶-4-基-胺甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 22 號)

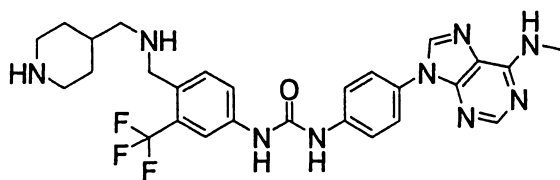


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.57-1.70 (2H, m) , 2.07-2.10 (2H, m) , 2.85-3.07 (1H, m) , 3.15 (3H, br.s) , 3.36-3.47 (2H, m) , 3.94 (2H, s) , 7.60-7.75 (6H, m) , 7.90 (1H, s) , 8.27 (1H, s) , 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 220

1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-(4-{(哌啶-4-基甲基)胺基}甲基)-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 3, 化合物第 23 號)

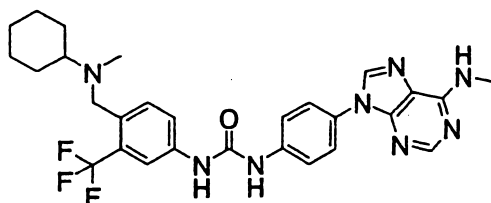


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.22-1.41 (2H, m) , 1.75-1.85 (1H, m) , 2.00 (2H, d, $J=12.8$ Hz) , 2.54 (2H, d, $J=6.9$ Hz) , 2.94 (2H, dt, $J=3.2, 12.8$ Hz) , 3.10-3.19 (3H, m) , 3.31-3.34 (2H, m) , 7.57-7.73 (6H, m) , 7.88 (1H, s) , 8.27 (1H, s) , 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 (M+H)

實例 221

1- { 4- [(環己基 - 甲胺基) 甲基] - 3- (三氟甲基) 苯基 } - 3- [4- (6- (甲胺基) 嘌呤 - 9-基) 苯基] 脲 (表 3 , 化合物第 24 號)

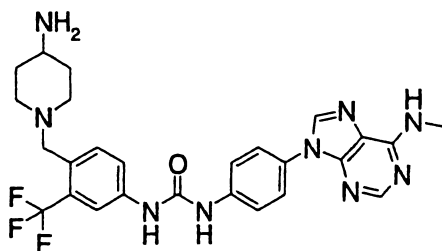


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , CD_3OD) δ (ppm) : 1.11-2.06 (11H , m) , 2.42 (3H , br.s) , 3.14 (3H , br.s) , 4.00 (2H , s) , 7.61-7.77 (6H , m) , 7.96 (1H , s) , 8.28 (1H , s) , 8.30 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 553 (M+H)

實例 222

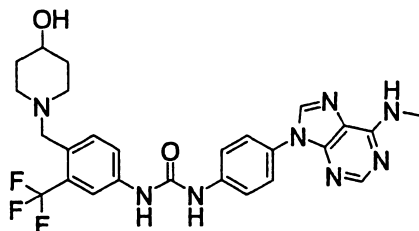
1- [4- (4- 胺基 - 哌啶 - 1-基 - 甲基) - 3- (三氟甲基) 苯基] - 3- [4- (6- (甲胺基) 嘌呤 - 9-基) 苯基] 脲 (表 3 , 化合物第 25 號)



ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 540 (M+H)

實例 223

1-[4-(4-羥基-哌啶-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 26 號)

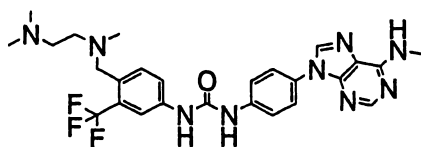


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.31-1.50 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 2.00 (2H, d, $J=10.0$ Hz), 2.60-2.72 (2H, m), 2.99 (3H, br.s), 3.41-3.56 (1H, br.s), 3.51 (2H, s), 4.56 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 7.55-7.91 (7H, m), 7.98 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.17 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 (M+H)

實例 224

1-(4-{{(2-(二甲胺基)-乙基)-甲胺基}-甲基}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 27 號)



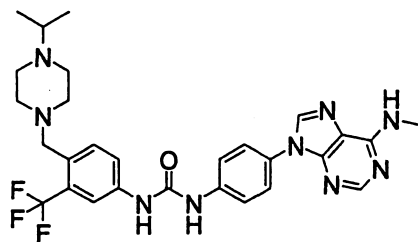
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.26 (3H, s), 2.47 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.82

(2H , t , J=6.8 Hz) , 3.15 (3H , br.s) , 3.67 (2H , s)
 , 7.61-7.78 (6H , m) , 7.87 (1H , d , J=1.6 Hz) , 8.27
 (1H , s) , 8.30 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 542 (M+H)

實例 225

1-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3 , 化合物第 28 號)

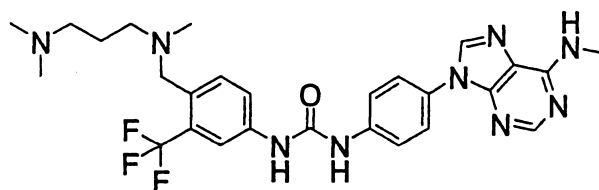


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , CD_3OD) δ (ppm) : 1.21 (3H , s) , 1.24 (3H , s) , 1.23-1.37 (1H , m) , 2.65 (4H , br.s) , 2.94 (4H , br.s) , 3.15 (3H , br.s) , 3.67 (2H , s) , 7.60-7.75 (6H , m) , 7.88 (1H , d , J=1.6 Hz) , 8.27 (1H , s) , 8.30 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 568 (M+H)

實例 226

1-(4-{[(3-(二甲胺基)丙基)-甲胺基]-甲基}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3 , 化合物第 29 號)

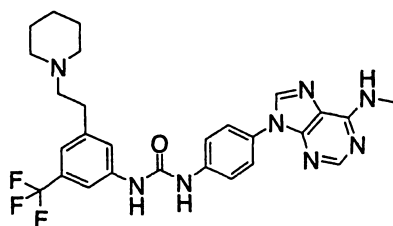


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.80-1.95 (2H, m) , 2.33 (3H, s) , 2.54 (2H, t, $J=6.6$ Hz) , 2.77 (6H, s) , 2.99-3.08 (2H, m) , 3.15 (3H, br.s) , 3.65 (2H, s) , 7.61-7.76 (6H, m) , 7.87 (1H, d, $J=2.2$ Hz) , 8.27 (1H, s) , 8.30 (1H, m)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 556 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 227

1-[4-(6-(甲胺基)噁吩-9-基)苯基]-3-[3-(2-哌啶-1-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 30 號)

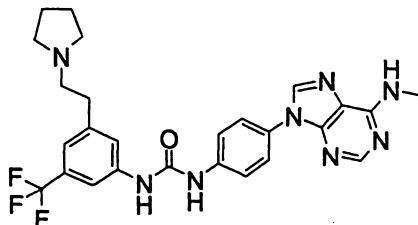


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.39 (2H, m) , 1.50 (4H, m) , 2.40 (4H, m) , 2.50 (2H, m) , 2.80 (2H, t, $J=4.9$ Hz) , 2.99 (3H, s) , 7.20 (1H, s) , 7.46 (1H, s) , 7.65-7.83 (6H, m) , 8.29 (1H, s) , 8.50 (1H, s) , 9.08 (1H, s) , 9.09 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 539 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 228

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 31 號)

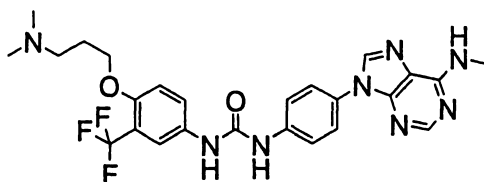


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.70 (4H, s), 2.50 (4H, m), 2.68 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 2.99 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.65-7.83 (6H, m), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.06 (1H, s), 9.08 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 525 (M+H)

實例 229

1-[4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 32 號)



標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術, 由 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

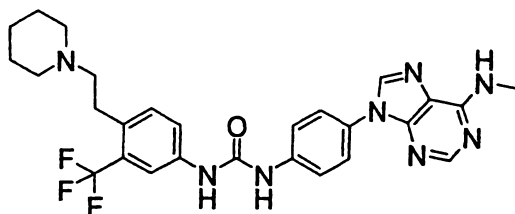
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.85 (2H, m), 2.18 (6H, s), 2.40 (2H, m), 2.99 (3H, s)

, 4.08 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J=9.6, 2.7 Hz), 7.62 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.77 (2H, d, J=9.1 Hz), 7.87 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.28 (1H, br.s), 8.50 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 529 (M+H)

實例 230

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 33 號)

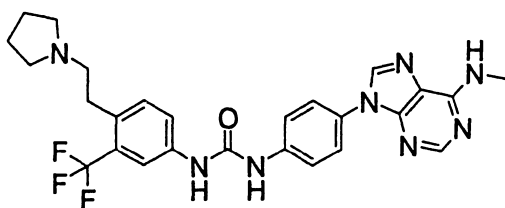


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.50-1.62 (2H, m), 1.65-1.79 (4H, m), 2.69-2.89 (6H, m), 2.95-3.09 (2H, m), 3.14 (3H, br.s), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.57-7.73 (5H, m), 7.88 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 539 (M+H)

實例 231

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 34 號)

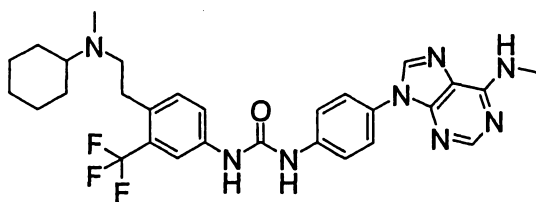


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.83-1.97 (4H, m), 2.77-2.93 (6H, m), 2.99-3.07 (2H, m), 3.15 (3H, br.s), 7.40 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.59-7.72 (5H, m), 7.88 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 525 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 232

1- $\{4-[2-(\text{環己基}-\text{甲胺基})\text{甲基}]-3-(\text{三氟甲基})\text{苯基}\}-3-[4-(6-(\text{甲胺基})\text{嘌呤}-9\text{-基})\text{苯基}]\text{脲}$ (表 3, 化合物第 35 號)

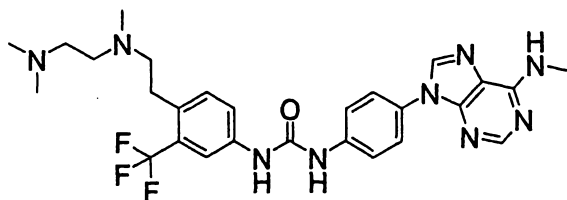


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.23-1.47 (4H, m), 1.51-1.76 (2H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.76-2.85 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.15 (3H, br.s), 7.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60-7.77 (5H, m), 7.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 567 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 233

1-(4-{2-[(2-(二甲胺基)乙基)-甲胺基]-乙基}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 36 號)

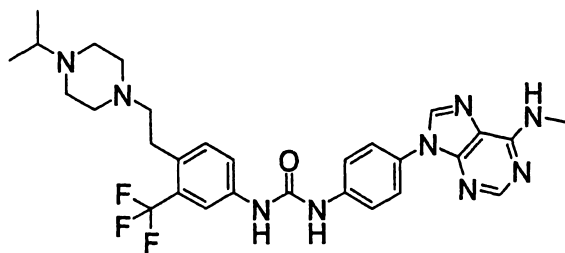


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.41 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.64-2.85 (6H, m), 2.88-3.00 (2H, m), 3.14 (3H, br.s), 7.39 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.60-7.72 (5H, m), 7.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 556 (M+H)

實例 234

1-{4-[2-(4-異丙基-哌嗪-1-基)乙基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 37 號)



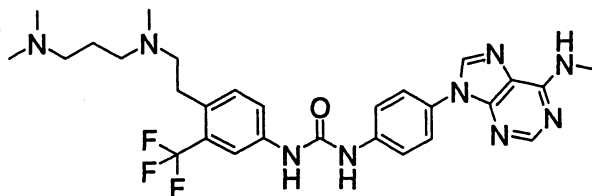
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.26 (3H

, s), 1.29 (3H, s), 2.61-3.24 (13H, m), 3.15 (3H, br.s), 7.39 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.60-7.73 (5H, m), 7.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 582 (M+H)

實例 235

1-(4-{2-[(3-(二甲胺基)-丙基)-甲胺基]-乙基}-3-(三氟甲基)苯基)-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 38 號)

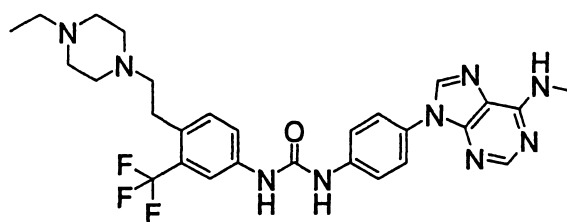


¹H-NMR (270 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.72-1.89 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.48-2.77 (6H, m), 2.52 (6H, s), 2.88-3.00 (2H, m), 3.15 (3H, br.s), 7.39 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.56-7.73 (5H, m), 7.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 570 (M+H)

實例 236

1-{4-[2-(4-乙基-哌嗪-1-基)乙基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 39 號)

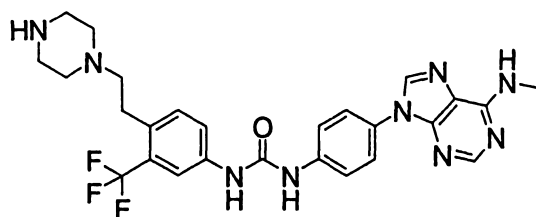


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.12 (3H, t, $J=7.3$ Hz) , 2.46 (2H, q, $J=7.3$ Hz) , 2.50-2.27 (10H, m) , 2.90-3.00 (2H, m) , 3.15 (3H, br.s) , 7.38 (1H, d, $J=8.8$ Hz) , 7.55-7.72 (5H, m) , 7.86 (1H, d, $J=2.3$ Hz) , 8.27 (1H, s) , 8.30 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 568 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 237

1-[4-(6-(甲胺基)嘧啶-9-基)苯基]-3-[4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 40 號)

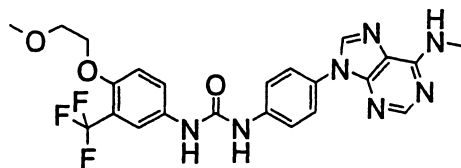


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.55-2.68 (6H, m) , 2.88-3.05 (6H, m) , 3.15 (3H, br.s) , 7.38 (1H, d, $J=8.4$ Hz) , 7.56-7.72 (5H, m) , 7.86 (1H, d, $J=2.3$ Hz) , 8.27 (1H, s) , 8.29 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 540 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 238

1-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 41 號)



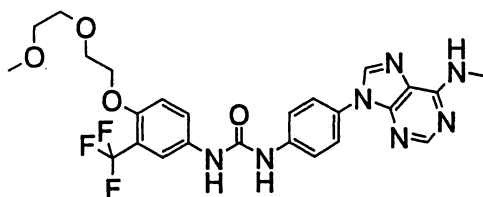
標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術, 由 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.99 (3H, s), 3.68 (2H, m), 4.20 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=9.6, 2.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.77 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.28 (1H, br.s), 8.50 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.96 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 502 (M+H)

實例 239

1-{4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)乙氧基]-3-(三氟甲基)苯基}-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 42 號)



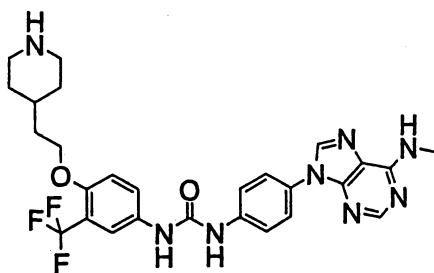
標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術, 由 2-氟

基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 546 (M+H)

實例 240

1-[4-(6-(甲胺基)哌啶-9-基)苯基]-3-[4-(2-哌啶-4-基-乙氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 43 號)

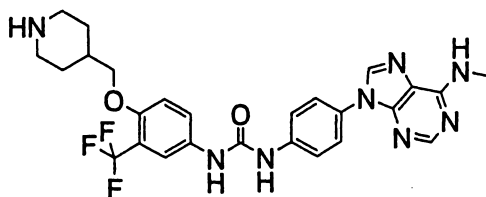


標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，由 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 5555 (M+H)

實例 241

1-[4-(6-(甲胺基)哌啶-9-基)苯基]-3-[4-(哌啶-4-基-甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 44 號)



標題化合物可藉使用與實例 171 相同之技術，由 2-氟基-5-硝基三氟甲基苯中製成。

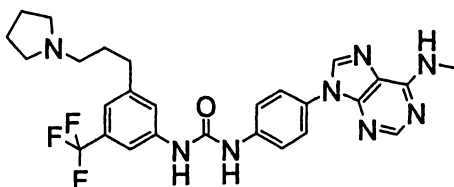
$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.20 (1H

, m) , 1.70-1.90 (4H , m) , 2.99 (3H , s) , 3.01 (4H , m) , 3.68 (2H , m) , 3.90 (2H , m) , 7.24 (1H , d , J=9.6 Hz) , 7.59 (1H , dd , J=9.6 , 2.7 Hz) , 7.62 (2H ,,d , J=9.1 Hz) , 7.77 (2H , d , J=9.1 Hz) , 7.87 (1H , d , J=2.7 Hz) , 8.28 (1H , br.s) , 8.50 (1H , s) , 8.94 (1H , s) , 9.10 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 541 (M+H)

實例 242

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(3-吡咯啉-1-基-丙基)-5-(三氟甲基)苯基]脲(表 3 , 化合物第 45 號)



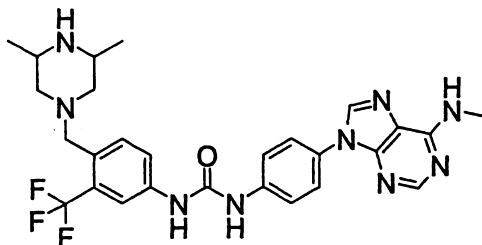
標題化合物可藉使用與實例 191 相同之技術，由 2-溴基-3-(三氟甲基)硝基苯中製成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz , DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.70-1.90 (6H , s) , 2.60-2.70 (8H , m) , 2.99 (3H , s) , 7.21 (1H , s) , 7.48 (1H , s) , 7.65-7.83 (6H , m) , 8.29 (1H , s) , 8.50 (1H , s) , 9.06 (1H , s) , 9.08 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 539 (M+H)

實例 243

1-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-
3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 46 號)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.11 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.82 (1H, t, $J=11.5$ Hz), 2.84 (1H, d, $J=11.5$ Hz), 3.03-3.08 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.60-7.72 (6H, m), 7.88 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.30 (1H, s)

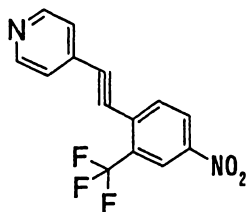
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 554 ($\text{M}+\text{H}$)

實例 244

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 47 號)

步驟 A

4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基-乙炔基)吡啶之製備

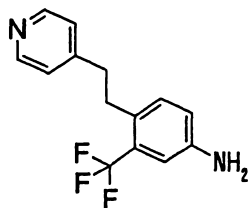


令 1.0 克 (3.7 毫莫耳) 4-溴基-3-(三氟甲基)硝基苯溶於 20 毫升二甲基甲醯胺中，再將 0.02 克 (3.7 毫莫耳) 4-乙炔基吡啶，43 毫克 (3 毫莫耳%) 碘化銅，78 毫克 (3 毫莫耳%) 二氯基雙(三苯膦)鈀及 2.06 毫升 (0.56 毫莫耳) 三乙胺加入，而後將混合物溶液於 50°C 下於氫氣層中攪拌過夜。繼而令反應溶液分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。而後將餘留物藉矽膠柱 (正己烷：乙酸乙酯 = 3：1) 予以純化，即 1.3 克 (定量) 淺黃色油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 239 (M+H)

步驟 B

4-(2-吡啶-4-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯胺之製備

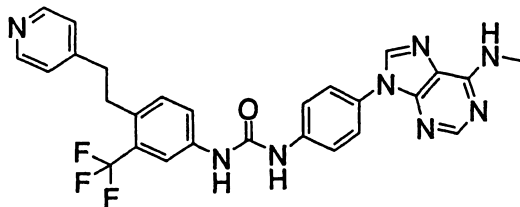


令 1.3 克 (4.45 毫莫耳) 4-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基-乙炔基)吡啶溶於 20 毫升乙醇中，再於 100 毫克 10% 鈀碳上於室溫下於氫氣層中攪拌過夜。而後將催化劑藉過濾法移除，再將濾液濃縮，繼而藉矽膠柱 (正己烷：乙酸乙酯 = 1：2) 予以純化，即得 1.0 克 (85%) 淺黃色油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 266 (M+H)

步驟 C

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(2-吡啶-4-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 47 號)之製備



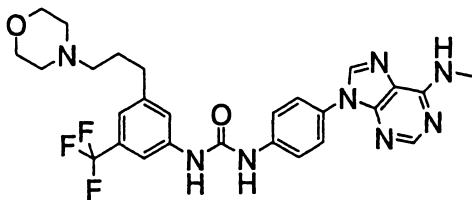
標題化合物可藉使用與實例 176 步驟 A 相同之技術藉令 4-(2-吡啶-4-基-乙基)-3-(三氟甲基)苯胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結, 繼而以三氟乙酸進行去保護作用合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.90-3.10 (5H, m), 3.40 (2H, m), 7.36-7.77 (8H, m), 7.86 (1H, br.s), 7.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.50-8.60 (3H, m), 9.08 (1H, s), 9.10 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 533 (M+H)

實例 245

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[3-(3-嗎啉-4-基-丙基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 48 號)

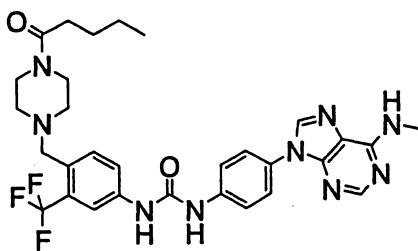


標題化合物可藉使用與實例 191 相同之技術，由 5-溴基-3-(三氟甲基)硝基苯中製成。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 555 (M+H)

實例 246

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-[4-(4-戊醯哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]脲(表 3, 化合物第 49 號)

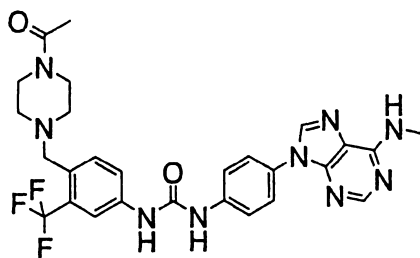


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.88 (3H, t, $J=5.6$ Hz), 1.28 (2H, m), 1.46 (2H, m), 2.30 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.46 (4H, m), 3.56 (2H, s), 7.60-7.71 (4H, m), 7.71-7.90 (3H, m), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.14 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 610 (M+H)

實例 247

1-[4-(4-乙醯-哌嗪-1-基-甲基)-3-(三氟甲基)苯基]-3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲(表 3, 化合物第 50 號)

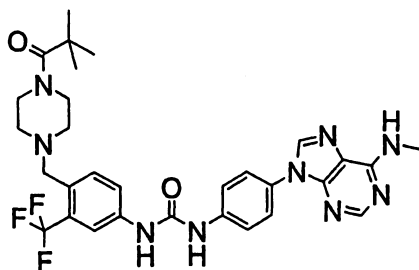


$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.99 (3H , s) , 2.30 (4H , m) , 2.99 (3H , s) , 3.46 (4H , m) , 3.56 (2H , s) , 7.60-7.71 (4H , m) , 7.71-7.90 (3H , m) , 7.99 (1H , s) , 8.29 (1H , s) , 8.50 (1H , s) , 9.04 (1H , s) , 9.14 (1H , s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 568 ($M+H$)

實例 248

1- $\{4-[4-(2,2\text{-二甲基-丙醯})\text{-哌嗪-1-基-甲基}]-3-(\text{三氟甲基})\text{苯基}]-3-[4-(6-(\text{甲胺基})\text{嘌呤-9-基})\text{苯基}]\text{脲}$ (表 3, 化合物第 51 號)



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.02 (9H , s) , 2.30 (4H , m) , 2.99 (3H , s) , 3.46 (4H , m) , 3.56 (2H , s) , 7.60-7.71 (4H , m) , 7.71-7.90 (3H , m) , 7.99 (1H , s) , 8.29 (1H , s) , 8.50 (1H , s) , 9.04 (1H , s) , 9.14 (1H , s)

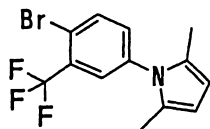
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 610 (M+H)

實例 249

1-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]-3-(4-吡啶-4-基甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲(表 3, 化合物第 52 號)

步驟 A

1-(4-溴基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯之製備



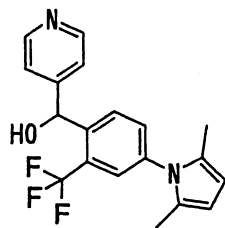
令 3.6 克 (15 毫莫耳) 4-溴基-3-(三氟甲基)苯胺溶於 50 毫升甲苯中，再將 2.06 克 (18 毫莫耳) 2,5-己二酮及 54 毫克 (0.28 毫莫耳) 對位-甲苯磺酸-水合物加入，而後將混合物溶液邊攪拌邊迴流二小時。繼而令反應溶液分佈於飽和碳酸氫鈉溶液與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。而後將所得餘留物藉矽膠柱 (正己烷：乙酸乙酯 = 9：1) 予以純化，即得 4.66 克 (97 %) 淺黃色油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 319 (M+H)

步驟 B

[4-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-2-(三氟甲基)苯基]-吡啶-4-

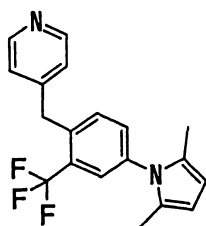
基-甲醇之製備



於 -60°C 下將 1.4 毫升正丁基鋰 (四氫呋喃溶液, 2.44M) 一次加至 1.08 克 1-(4-溴基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯之 12 毫升無水乙醚溶液中, 再將混合物溶液攪拌一小時。而後將 350 毫克 (3.27 毫莫耳) 4-甲醯吡啶之 5 毫升四氫呋喃溶液於 -60°C 下加入, 再邊令溫度於一小時期間升至室溫邊將混合物溶液攪拌。繼而令反應溶液分佈於飽和氯化銨水性溶液與乙酸乙酯間, 再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。而後將所得餘留物藉矽膠柱 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) 予以純化, 即得 754 毫克 (66 %) 淺黃色油狀之標的產物。

步驟 C

4-[4-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-2-(三氟甲基)-苯基]-吡啶之製備

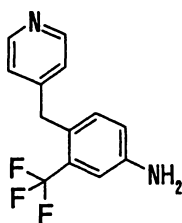


將 450 毫克 (2.52 毫莫耳) 硫羰基二咪唑加至 287 毫克 (0.83 毫莫耳) [4-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-2-(三氟甲基)苯基

] -吡啶 -4-基 -甲醇之 20 毫升無水四氫呋喃溶液中，再將混合物溶液邊攪拌邊迴流三小時。而後將反應於減壓下濃縮，再將餘留物藉矽膠柱(乙酸乙酯)予以純化以得 371 毫克(98 %)硫羰基中間體。將 454 毫克(1.56 毫莫耳)三正丁基鋰化氫加至 254 毫克(0.56 毫莫耳)此中間體之 6 毫升甲苯溶液中，而後將混合物溶液邊攪拌邊迴流二小時。繼而將反應溶液於減壓下濃縮，再將餘留物藉矽膠柱(正己烷：乙酸乙酯 = 1：1)予以純化，即得 234 毫克(87 %)標的產物。

步驟 D

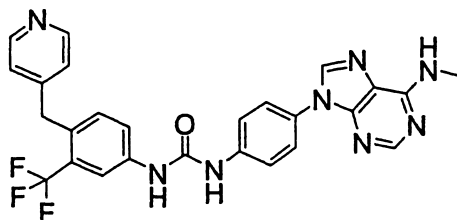
4-(吡啶 -4-基)甲基 -3-(三氟甲基)苯胺之製備



將 191 毫克(2.75 毫莫耳)氫氨酸羥胺及 200 微升三乙胺加至 227 毫克(0.69 毫莫耳) 4-[4-(2,5-二甲基吡咯 -1-基)-2-三氟甲基 -苄基]-吡啶之 10 毫升乙醇溶液中，再將混合物溶液邊攪拌邊迴流 18 小時。而後令反應溶液分佈於飽和碳酸氫鈉溶液與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。繼而將所得餘留物藉矽膠柱(正己烷：乙酸乙酯 = 1：1)予以純化，即得 144 毫克(83 %)淺黃色油狀之標的產物。

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 253 (M+H)

步驟 E



標題化合物可藉使用與實例 176 步驟 A 相同之技術藉令 4-(吡啶-4-基)甲基-3-(三氟甲基)苯胺及 [9-(4-胺苯基)-9H-吡啶-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，繼而以三氟乙酸進行去保護作用合成。

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.00 (3H, s), 4.14 (2H, m), 7.13 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56-7.87 (6H, m), 8.04 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.50-8.60 (3H, m), 9.08 (1H, s), 9.10 (1H, s)

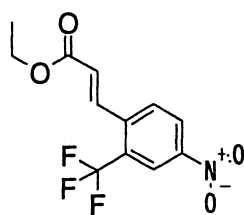
ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 519 (M+H)

實例 250

N-甲基-3-(4-{3-[4-(6-(甲胺基)吡啶-9-基)苯基]脲基}-2-(三氟甲基)苯基)丙醯胺 (表 3, 化合物第 53 號)

步驟 A

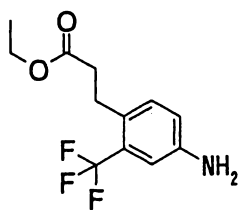
(E)-3-(4-硝基-2-三氟基-苯基)-丙烯酸乙酯之合成



令 1.0 毫克 (3.7 毫莫耳) 4-溴基 -3-(三氟甲基) 硝基苯溶液 10 毫升二甲基甲醯胺中，再將 82 毫克 (0.37 毫莫耳) 乙酸鈣，100 毫克 (0.37 毫莫耳) 三苯膦及 1.1 毫升 (7.9 毫莫耳) 三乙胺加入，而後將混合物溶液於氫氣層中於 100°C 下攪拌二小時。繼而令反應溶液分佈於水與乙酸乙酯間，再將有機層以飽和氯化鈉溶液清洗及於減壓下濃縮。繼而將所得餘留物藉矽膠柱 (正己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1) 予以純化，即得 500 毫克 (49 %) 淺黃色油狀之標的產物。

步驟 B

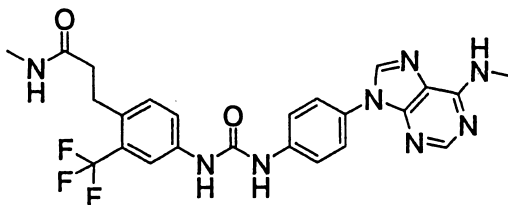
3-(4-胺基 -2-(三氟甲基) 苯基) -丙酸乙酯之製備



令 100 毫克 (3.7 毫莫耳) (E)-3-(4-硝基 -2-三氟基 -苯基) -丙烯酸乙酯溶於 5 毫升乙醇中，再將 10 毫克 10 % 鈣碳加入，而後將混合物溶液於氫氣層中於室溫下攪拌二小時。繼而將催化劑藉過濾法移除，再將反應溶液於減壓下濃縮，即得 90 毫克 (95 %) 淺黃色油狀之標的產物。

步驟 C

N-甲基-3-(4-{3-[4-(6-(甲胺基)嘌呤-9-基)苯基]脲基}-2-(三氟甲基)苯基)丙醯胺(表 3, 化合物第 53 號)之製備



標題化合物可藉使用與實例 176 步驟 A 相同之技術藉令 3-(4-胺基-2-(三氟甲基)苯基)-丙酸乙酯及 [9-(4-胺苯基)-9H-嘌呤-6-基]-甲基胺基甲酸特丁酯形成脲鍵結，而後藉使用與實例 203 相同之技術將酯中間體以氫氧化鋰進行鹼水解作用，藉使用與實例 176 步驟 C 相同之技術將所得之酸予以醯胺化，繼而以三氟乙酸進行去保護作用而得。

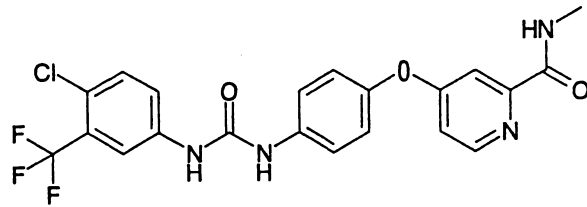
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.35 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.99 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.76 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.70-7.89 (1H, br.s), 7.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.50 (1H, s)

ESI (LC-MS 正離子模式) m/z 513 (M+H)

實例 B-1

RAF-1 酵素抑制試驗

本試驗係測量本發明化合物及已知化合物 (BAY 43-9006) :



之 Raf-1 蛋白抑制活性。酵素反應乃藉將 ^{33}P -磷酸藉由重組 Raf-1 蛋白而置入 MEK-1 蛋白中來測量。活性之測量乃藉製備含有各種不同濃度之本發明化合物或化合物 BAY 43-9006 之二甲亞砷溶液之 50 微升反應溶液 [最終濃度中，反應溶液乃含有 50 毫升 TRIS 鹽酸緩衝液 (pH 7.5)，1mM 二硫代蘇糖醇，100mM 氯化鈉，10mM 氟化鉀，1mM 鈳酸鈉，10mM 氯化鎂，10 μm 腺苷三磷酸 (ATP，含 12580Bq 之 ^{33}P -ATp)，2 微克 GST-MEK1 及 25 毫微克活化型 GST-Raf-1]；將反應溶液保持於 30 $^{\circ}\text{C}$ 下 45 分鐘；將 100 %三氯乙酸以兩倍於反應溶液之量加至反應溶液中以將蛋白質組份沉澱出；將沉澱物於玻璃濾器上復收；再測量復收化合物之放射活性而成。50 %抑制濃度 (IC₅₀) 則由相對於不含樣品之參考物之抑制比率中獲得。

BAY 43-9006 係以 WO 00/42012 之說明 (實例 41) 為基礎而製得。Raf-1 抑制活性之結果乃示於表 4-1 至 4-3 中。

表 4-1

50% 酵素抑制濃度 (IC₅₀ 值) / μ M

| 化合物 | Raf-1 酵素抑制 |
|--------------|------------|
| BAY43-9006 | 0.027 |
| 表 1, 化合物 18 | 0.047 |
| 表 1, 化合物 30 | 0.033 |
| 表 1, 化合物 36 | 0.110 |
| 表 1, 化合物 46 | 0.067 |
| 表 1, 化合物 93 | 0.053 |
| 表 1, 化合物 95 | 0.042 |
| 表 1, 化合物 96 | 0.044 |
| 表 1, 化合物 104 | 0.074 |
| 表 1, 化合物 119 | 0.013 |

表 4-2

50% 酵素抑制濃度 (IC₅₀ 值) / μ M

| 化合物 | Raf-1 酵素抑制 |
|-------------|------------|
| BAY43-9006 | 0.027 |
| 表 2, 化合物 8 | 0.029 |
| 表 2, 化合物 13 | 0.015 |
| 表 2, 化合物 25 | 0.110 |
| 表 2, 化合物 26 | 0.083 |
| 表 2, 化合物 27 | 0.067 |
| 表 2, 化合物 28 | 0.069 |
| 表 2, 化合物 30 | 0.190 |
| 表 2, 化合物 40 | 0.075 |
| 表 2, 化合物 57 | 0.130 |

表 4-3

50% 酵素抑制濃度 (IC₅₀ 值) / μM

| 化合物 | Raf-1 酵素抑制 |
|-------------|------------|
| BAY43-9006 | 0.027 |
| 表 2, 化合物 71 | 0.190 |
| 表 2, 化合物 73 | 0.084 |
| 表 2, 化合物 78 | 0.140 |
| 表 2, 化合物 91 | 0.270 |
| 表 3, 化合物 1 | 0.051 |
| 表 3, 化合物 4 | 0.053 |
| 表 3, 化合物 9 | 0.085 |
| 表 3, 化合物 30 | 0.170 |
| 表 3, 化合物 31 | 0.130 |
| 表 3, 化合物 45 | 0.073 |
| 表 3, 化合物 46 | 0.041 |

如同表 4-1 至 4-3 所述，本發明化合物群具有 Raf-1 酵素抑制活性。

實例 B-2

細胞生長抑制試驗

本試驗係測量本發明化合物及已知化合物 (BAY 43-9006) 之細胞生長抑制活性。

將樣品化合物以二甲亞碲一系列稀釋，而後以不含 Ca²⁺-及 Mg²⁺-之磷酸鹽緩衝生理食鹽水稀釋 1/50，再將其

中之 20 微升倒至 96 孔式盤中。具有 3,000 個細胞/180 微升之細胞懸浮液係使用藉將 10 %胎牛血清加至麥可氏 (McCoy's)5a 培養基中所得之培養基製備以測量人類結腸直腸癌細胞系 HCT 116 之生長抑制作用；使用藉將 10 %胎牛血清，30 微克/毫升靜脈內皮細胞生長輔劑及 50 微克/毫升肝素加至 PRMI 1640 培養基中所得之培養基製備以測量 VEGF 非依賴性人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC，購自 Clonetics) 之生長抑制作用；及使用藉將 20 毫克/毫升 10 %胎牛血清及 20 毫微克/毫升 VEGF 加至 PRMI 1640 培養基中所得之培養基製備以測量 VEGF 依賴性人類臍靜脈內皮細胞 (HUVEC) 之生長抑制作用。每一種細胞懸浮液均以 180 微升/孔之量倒至加有樣品之盤中，再於 5 %二氧化碳保溫器中，於 37°C 下培養。72 小時後，將 20 微升 WST-(HCT 116，Dojin 之產品) 或 WST-1 (HUVEC，Roche diagnostics 之產品) 加至每一孔中，再於 450 nm 下(參考波長：650 nm) 測量吸光度。經由加入樣品化合物者與作為參考組之未加入樣品化合物者之生長抑制比，可計算出樣品化合物之 50 %生長抑制濃度 (IC₅₀)。

本發明之代表性化合物群方面，HCT 116 及 HUVEC (VEGF 非依賴性生長及 VEGF 依賴性生長) 之 IC₅₀ 值乃示於表 5-1 至 5-3 中。

表 5-1
50%生長抑制濃度 (IC₅₀ 值) / μ M

| 化合物 | HUVEC (VEGF 非依賴性) | HUVEC (VEGF 依賴性) | HCT116 |
|--------------|----------------------|---------------------|--------|
| Bay43-9006 | 4.6 | 0.021 | 3.0 |
| 表 1, 化合物 1 | 2.1 | 0.092 | 1.2 |
| 表 1, 化合物 35 | 2.4 | 0.46 | 2.8 |
| 表 1, 化合物 36 | 0.25 | 0.079 | 0.7 |
| 表 1, 化合物 49 | 4.1 | 0.19 | 7.3 |
| 表 1, 化合物 53 | 2.8 | 0.44 | 3.4 |
| 表 1, 化合物 95 | 2.6 | 0.47 | 3.1 |
| 表 1, 化合物 96 | 3.2 | 0.091 | 2.2 |
| 表 1, 化合物 104 | 7.4 | 0.93 | 3.9 |
| 表 1, 化合物 119 | 0.97 | 0.064 | 3.7 |

表 5-2
50%生長抑制濃度 (IC₅₀ 值) / μ M

| 化合物 | HUVEC (VEGF 非依賴性) | HUVEC (VEGF 依賴性) | HCT116 |
|-------------|----------------------|---------------------|--------|
| Bay43-9006 | 4.6 | 0.021 | 3.0 |
| 表 2, 化合物 19 | 1.9 | 0.057 | 1.1 |
| 表 2, 化合物 25 | 1.7 | 0.28 | 1.7 |
| 表 2, 化合物 42 | 5.0 | 0.056 | 1.8 |
| 表 2, 化合物 43 | 3.8 | 0.15 | 1.8 |
| 表 2, 化合物 46 | 0.13 | 0.0025 | 0.24 |
| 表 2, 化合物 47 | 0.70 | 0.029 | 0.90 |
| 表 2, 化合物 48 | 3.7 | 0.28 | 2.4 |
| 表 2, 化合物 52 | 3.8 | 0.27 | 3.8 |
| 表 2, 化合物 53 | 1.7 | 0.65 | 1.9 |

表 5-3
50%生長抑制濃度 (IC₅₀ 值) / μ M

| 化合物 | HUVEC (VEGF 非依賴性) | HUVEC (VEGF 依賴性) | HCT116 |
|-------------|----------------------|---------------------|--------|
| Bay43-9006 | 4.6 | 0.021 | 3.0 |
| 表 2, 化合物 62 | 0.9 | 0.011 | 0.7 |
| 表 2, 化合物 74 | 0.9 | 0.083 | 1.2 |
| 表 2, 化合物 76 | 1.0 | 0.057 | 0.9 |
| 表 3, 化合物 14 | 0.2 | 0.004 | 0.3 |
| 表 3, 化合物 18 | 3.1 | 0.026 | 2.7 |
| 表 3, 化合物 28 | 0.3 | 0.008 | 0.2 |
| 表 3, 化合物 41 | 0.9 | 0.076 | 0.8 |
| 表 3, 化合物 46 | 4.2 | 0.290 | 2.8 |
| 表 3, 化合物 48 | 3.2 | 0.039 | 2.5 |

如同表 5-1 至 5-3 所述，本發明化合物群對人類結腸直腸癌細胞系 HCT 116 具有生長抑制作用。此外，其對人類臍靜脈內皮細胞(HUVEC)亦具有生長抑制作用。

實例 B-3

抗腫瘤試驗

本試驗係測量本發明化合物及已知化合物(BAY 43-9006)之細胞生長抑制活性。

人類結腸直腸癌細胞系 HCT 116 之細胞懸浮液係使用漢克氏(Hank's)均衡化鹽溶液製備。將其 5.0×10^6 由皮下接種至每一隻 Balb/c 裸鼯鼠之腰窩內。當腫瘤之平均體積達 200 至 250 立方毫米時，將樣品化合物每日一次地經口投服達 5 天。腫瘤體積的計算公式為 $0.5 \times (\text{較小直徑})^2 \times (\text{較大直徑})$ ，且腫瘤之生長抑制比係由樣品投服群與參考群之腫瘤生長比計算出。抗腫瘤試驗中之劑量，最後投服日之腫瘤生長抑制比及開始投服後第 7 天之體重減輕程度乃示於表 6-1 及 6-2 中。

表 6-1 抗腫瘤試驗

| 化合物 | 劑量 (毫克/公斤) | 腫瘤抑制比 (%) | 體重減輕比 (%) |
|--------------|---------------|--------------|--------------|
| Bay43-9006 | 100 | 83 | 17.0 |
| 表 1, 化合物 36 | 200 | 81 | 5.9 |
| 表 1, 化合物 93 | 200 | 79 | 6.0 |
| 表 1, 化合物 119 | 200 | 89 | 8.5 |

表 6-2 抗腫瘤試驗

| 化合物 | 劑量 (毫克/公斤) | 腫瘤抑制比 (%) | 體重減輕比 (%) |
|-------------|---------------|--------------|--------------|
| Bay43-9006 | 100 | 83 | 17.0 |
| 表 2, 化合物 25 | 200 | 80 | 2.7 |
| 表 2, 化合物 26 | 200 | 72 | 5.0 |
| 表 2, 化合物 30 | 200 | 131 | 5.7 |

如同表 6-1 及 6-2 中所述，本發明化合物群具有抗腫瘤活性且因體重僅小幅降低而具有安全性。

實例 B-4

測量模擬禁食狀態之腸液之溶解度之方法

將本發明化合物之 2 微升二甲亞碲溶液及化合物 BAY 43-9006 之 2 微升二甲亞碲溶液個別一次地加至 96 孔式盤中，再將模擬禁食狀態之腸液 (pH 6.5) 200 微升 200 微升

地加入，而後將盤於 37°C 下搖動 20 小時。繼而將溶液以膜濾器過濾，再將 101 微升濾液轉移至 UV 盤中，而後將 100 微升乙醇：水 = 2：1 之混合溶液加入。另一方面，將 2 微升二甲亞碲溶液加至含 4 微升二甲亞碲，400 微升乙醇及 200 微升水之溶液中，再將所得溶液 101 微升 101 微升地加至 UV 盤中，而後將含有模擬禁食膽汁之腸液 (pH 6.5) 100 微升 100 微升地加入。繼而以下列公式計算出溶解度。

溶解度 = (樣品溶液-空白組之吸光度) / (標準溶液-空白組之吸光度) × 165 微升

其中

165 微升為標準溶液之濃度。

模擬禁食狀態之腸液之組份

模擬禁食狀態之腸液係根據 E. Galia et al., *Pharm. Res.*, 698, 1998 之方法製備。

將 161 毫克牛磺膽酸，59 毫克 L- α -磷脂醯膽鹼，0.39 克磷酸二氫鉀及 0.77 克氯化鉀加至約 90 毫升水中，再將混合物之 pH 調整至 100 毫升，而後將混合物溶液以膜濾器過濾。

有關本發明代表性化合物群之數值乃示於表 7-1 至 7-3 中。

表 7-1
溶解度試驗

| 化合物 | 溶解度 (微克 / 毫升) |
|--------------|-----------------|
| BAY43-9006 | 10 |
| 表 1, 化合物 21 | 24 |
| 表 1, 化合物 34 | 34 |
| 表 1, 化合物 35 | 24 |
| 表 1, 化合物 36 | 22 |
| 表 1, 化合物 92 | 76 |
| 表 1, 化合物 96 | 102 |
| 表 1, 化合物 109 | 39 |
| 表 1, 化合物 115 | 19 |
| 表 1, 化合物 119 | 39 |

表 7-2
溶解度試驗

| 化合物 | 溶解度 (微克 / 毫升) |
|-------------|-----------------|
| BAY43-9006 | 10 |
| 表 2, 化合物 11 | 38 |
| 表 2, 化合物 12 | 265 |
| 表 2, 化合物 21 | 120 |
| 表 2, 化合物 25 | 158 |
| 表 2, 化合物 26 | 61 |
| 表 2, 化合物 28 | 238 |
| 表 2, 化合物 30 | 105 |
| 表 2, 化合物 32 | 175 |
| 表 2, 化合物 33 | 193 |
| 表 2, 化合物 35 | 149 |
| 表 2, 化合物 39 | 48 |
| 表 2, 化合物 52 | 126 |

表 7-3
溶解度試驗

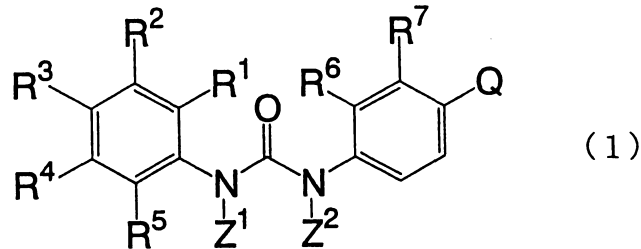
| 化合物 | 溶解度 (微克 / 毫升) |
|-------------|-----------------|
| BAY43-9006 | 10 |
| 表 2, 化合物 62 | 35 |
| 表 2, 化合物 77 | 34 |
| 表 3, 化合物 4 | 219 |
| 表 3, 化合物 15 | 104 |
| 表 3, 化合物 36 | 107 |
| 表 3, 化合物 37 | 193 |
| 表 3, 化合物 38 | 147 |
| 表 3, 化合物 45 | 79 |
| 表 3, 化合物 46 | 23 |

如同表 7-1 至表 7-3 中所述，本發明化合物群於模擬禁食狀態之腸液具有優越之溶解度。

五、中文發明摘要

發明之名稱：雜芳基二苯脲

本發明提供有用以作為對病態血管生成之疾病有效之預防劑及醫療劑之化合物。根據本發明，其提供式(1)所代表之化合物：



[其中

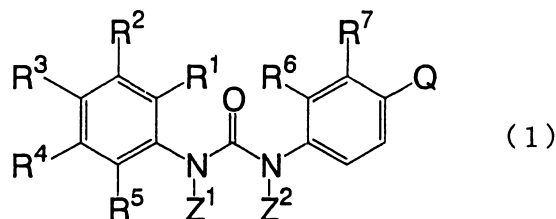
R^1 , R^2 及 R^5 各自擇自氫原子，鹵素原子，可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團及可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團；

R^3 及 R^4 各自擇自氫原子，鹵素原子，可經一或更多羥基團或鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團，可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團及 $-T-(CH_2)_k-V$ ；

六、英文發明摘要

發明之名稱： HETEROARYL PHENYLUREA

The present invention provides a compound useful as a preventive and therapeutic agent effective for diseases with pathologic angiogenesis. According to the present invention, there is provided a compound represented by the formula (1):



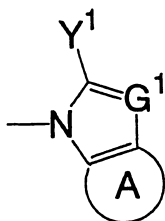
[wherein

R^1 , R^2 and R^5 are each independently selected from a hydrogen atom, a halogen atom, a C_1-C_6 alkyl group which may be substituted with one or more halogen atoms and a C_1-C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more halogen atoms;

五、中文發明摘要

R^6 及 R^7 各自擇自氫原子及鹵素原子；
 Z^1 及 Z^2 各自擇自氫原子，羥基團及 $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$ ；

Q 為下式基團：



(其中

G^1 為 C- Y^2 或 N；

A 環為苯環或 5-至 6-節不飽和雜環；雜環中所存在之氮原子可為 N-氧化物；且 A 環可經一至三個相同或互異之 W 取代基所取代；

Y^1 及 Y^2 各自擇自氫原子，鹵素原子， C_1 - C_6 烷基團， C_2 - C_6 烯基團， C_1 - C_6 烷氧基團，單-或二羥基 C_1 - C_6 烷

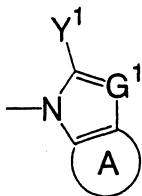
六、英文發明摘要

R^3 and R^4 are each independently selected from a hydrogen atom, a halogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group which may be substituted with one or more hydroxyl groups or halogen atoms, a C_1 - C_6 alkoxy group which may be substituted with one or more halogen atoms and $-(CH_2)_k-V$;

R^6 and R^7 are each independently selected from a hydrogen atom and a halogen atom;

Z^1 and Z^2 are each independently selected from a hydrogen atom, a hydroxyl group and $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$;

Q is a group of the formula:



(wherein

G^1 is C- Y^2 or N;

五、中文發明摘要

基團，C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷氧基團，胺基 C₁-C₆ 烷氧基團，(C₁-C₆ 烷基)C₁-C₆ 烷氧基團，二(C₁-C₆ 烷基)胺基 C₁-C₆ 烷氧基團，C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基團，胺基 C₁-C₆ 烷基團，(C₁-C₆ 烷基)胺基 C₁-C₆ 烷基團，二(C₁-C₆ 烷基)胺基 C₁-C₆ 烷基團，胺基團，(C₁-C₆ 烷基)胺基團及二(C₁-C₆ 烷基)胺基團)]；

其製藥學上可接受性鹽或其前藥。

六、英文發 a ring A is a benzene ring or a 5- to 6-membered unsaturated heterocycle; a nitrogen atom present in the heterocycle may be an N-oxide; and the ring A may be substituted with one to three same or different substituents W;

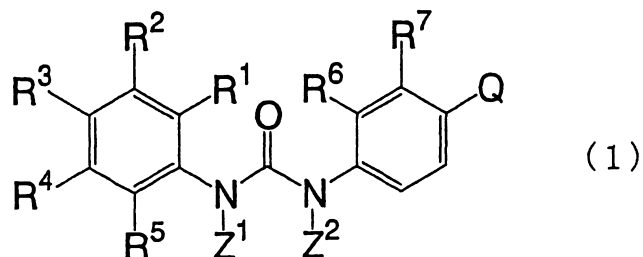
Y¹ and Y² are each independently selected from a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkenyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, a mono- or dihydroxy C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy C₁-C₆ alkoxy group, an amino C₁-C₆ alkoxy group, a (C₁-C₆ alkylamino) C₁-C₆ alkoxy group, a di(C₁-C₆ alkyl)amino C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkoxy C₁-C₆ alkyl group, an amino C₁-C₆ alkyl group, a (C₁-C₆ alkyl)amino C₁-C₆ alkyl group, a di(C₁-C₆ alkyl)amino C₁-C₆ alkyl group, an amino group, a (C₁-C₆ alkyl)amino group and a di(C₁-C₆ alkyl)amino group)],

a pharmaceutically acceptable salt thereof or a prodrug thereof.

(1)

十、申請專利範圍

1. 一種式(1)所代表之化合物：



其中

R^1 , R^2 及 R^5 各自獨立地擇自氫原子, 鹵素原子, 可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團及可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團;

R^3 及 R^4 各自獨立地擇自氫原子, 鹵素原子, 可經一或更多羥基團或鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷基團, 可經一或更多鹵素原子取代之 C_1-C_6 烷氧基團及 $-T-(CH_2)_k-V$;

其中

T 為氧原子或一單鍵; k 為擇自 0 至 4 之整數; 且

V 為可經一或更多 Y^3 取代之 5-至 6-節雜環基團, $-NRaRb$, $-CONRaRb$, $-OC(=O)NRaRb$, $-SO_2NRaRb$, $-N(-Ra)C(=O)NRa'Rb'$, $-N(-Ra)C(=O)ORd$, $-C(=O)ORd$, $-S(=O)_m-Rd$, $-O-Rd$, $-OC(=O)Rc$, $-N(-Ra)C(=O)Rc$, $-N(-Ra)SO_2Rc$, $-C(=NRa)NRa'Rb'$, $-C(=NORa)Rc$ 或 $-C(=O)Rc$;

R^6 及 R^7 各自獨立地擇自氫原子及鹵素原子;

Z^1 及 Z^2 各自獨立地擇自氫原子, 羥基團及 $-O(CHR^{11})OC(=O)R^{12}$;

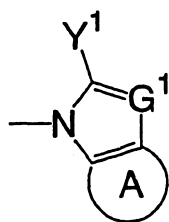
(2)

其中

 R^{11} 為氫原子或 C_1-C_6 烷基團；且

R^{12} 為吡咯啉基團，哌啶基團，嗎啉基團，哌嗪基團，胺基 C_1-C_6 烷基團，單-或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基團，胺基 C_1-C_6 烷胺基團或單-或二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷胺基團；

Q 為下式基團：



其中

 G^1 為 $C-Y^2$ 或 N ；

A 環為苯環或 5-至 6-節不飽和雜環；雜環中所存在之氮原子可為 N -氧化物；且 A 環可經一至三個相同或不同之 W 取代基所取代；

Y^1 及 Y^2 各自獨立地擇自氫原子，鹵素原子， C_1-C_6 烷基團， C_2-C_6 烯基團， C_1-C_6 烷氧基團，單-或二羥基 C_1-C_6 烷基團， C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷氧基團，胺基 C_1-C_6 烷氧基團，(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷氧基團，二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷氧基團， C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基團，胺基 C_1-C_6 烷基團，(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基團，二(C_1-C_6 烷基)胺基 C_1-C_6 烷基團，胺基團，(C_1-C_6 烷基)胺基團及二(C_1-C_6 烷基)胺基團；

W 為鹵素原子，硝基團，氰基團，羥基團， $-NRaRb$

(3)

, $-N=C(-R_c)NR_aR_b$, $-CONR_aR_b$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-SO_2NR_aR_b$, $-N(-R_a)C(=O)NR_a'R_b'$, $-N(-R_a)C(=O)OR_d$, $-N[C(=O)OR_d][C(=O)OR_d']$, $-C(=O)OR_d$, $-S(=O)_m-R_d$, $-O-R_d$, $-OC(=O)R_c$, $-N(-R_a)C(=O)R_c$, $-N[C(=O)R_c][C(=O)R_c']$, $-N(-R_a)SO_2R_c$, $-N(SO_2R_c)(SO_2R_c')$, $-C(=NOR_d)NR_a'R_b'$, $-C(=NR_a)NR_a'R_b'$, $-C(=NOR_a)R_c$, $-C(=O)R_c$, 可經一或更多 Y^3 取代之 C_1-C_6 烷基團, 可經一或更多 Y^3 取代之 C_2-C_7 烯基團, 可經一或更多 Y^3 取代之 C_2-C_7 炔基團, 可經一或更多 Y^3 取代之芳基團或可經一或更多 Y^3 取代之雜芳基團;

R_a , R_a' , R_b , R_b' , R_c , R_c' , R_d 及 R_d' 各自獨立地擇自氫原子, C_1-C_{10} 烷基團, C_3-C_8 環烷基團, C_2-C_8 烯基團, C_2-C_8 炔基團, $-[(C_1-C_6 \text{ 烷撐})-O]_n-(C_1-C_3 \text{ 烷基})$, 四氫吡喃基團, 四氫呋喃基團, 芳基團, 雜芳基團, 含氮之雜環基團(其中位於雜環基團上之氮原子可經 C_1-C_3 烷基團所取代); 或者

R_a 及 R_b , R_a' 及 R_b' , R_a 及 R_d , R_a 及 R_a' , R_a 及 R_c , R_c 及 R_c' 或 R_d 及 R_a' 可在這兩個基團各自的鍵結位置上藉由閉環作用而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環且雜環可經 C_1-C_6 烷基團所取代;

R_a , R_a' , R_b , R_b' , R_c , R_c' , R_d 及 R_d' 可各經一至三個相同或不同之擇自 Y^3 之取代基所取代;

m 為擇自 0 至 2 之整數;

n 為擇自 1 至 4 之整數;

(4)

Y^3 為鹵素， $-NR_xR_y$ ， $-C(=O)OR_z$ ， $-C(=O)R_z$ ， $-OR_z$ ，
 $-C(=O)NR_xR_y$ ， $-OC(=O)NR_xR_y$ ， $-SO_2NR_xR_y$ ， $-N(-R_x)C(=O)NR_x'R_y'$ ，
 $-N(-R_x)C(=O)OR_z$ ， $-S-R_z$ ， $-SO-R_z$ ， $-SO_2-R_z$ ， $-OC(=O)R_z$ ，
 $-NR_xC(=O)R_z$ ， $-C(=NOR_z)NR_x'R_y'$ ， $-C(=NR_x)NR_x'R_y'$ ，
 $-C(=NOR_x)R_z$ ， $-[O-(C_1-C_6 \text{ 烷撐})]_n-O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ，
 $-N(-R_x)-(C_1-C_6 \text{ 烷撐})-O(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-C(=O)R_z$ ， C_1-C_6 烷基團， C_2-C_8 烯基團， C_2-C_8 炔基團，
 芳基團或雜芳基團；

R_x ， R_x' ， R_y ， R_y' 及 R_z 各自獨立地擇自氫原子及 C_1-C_4 烷基團；

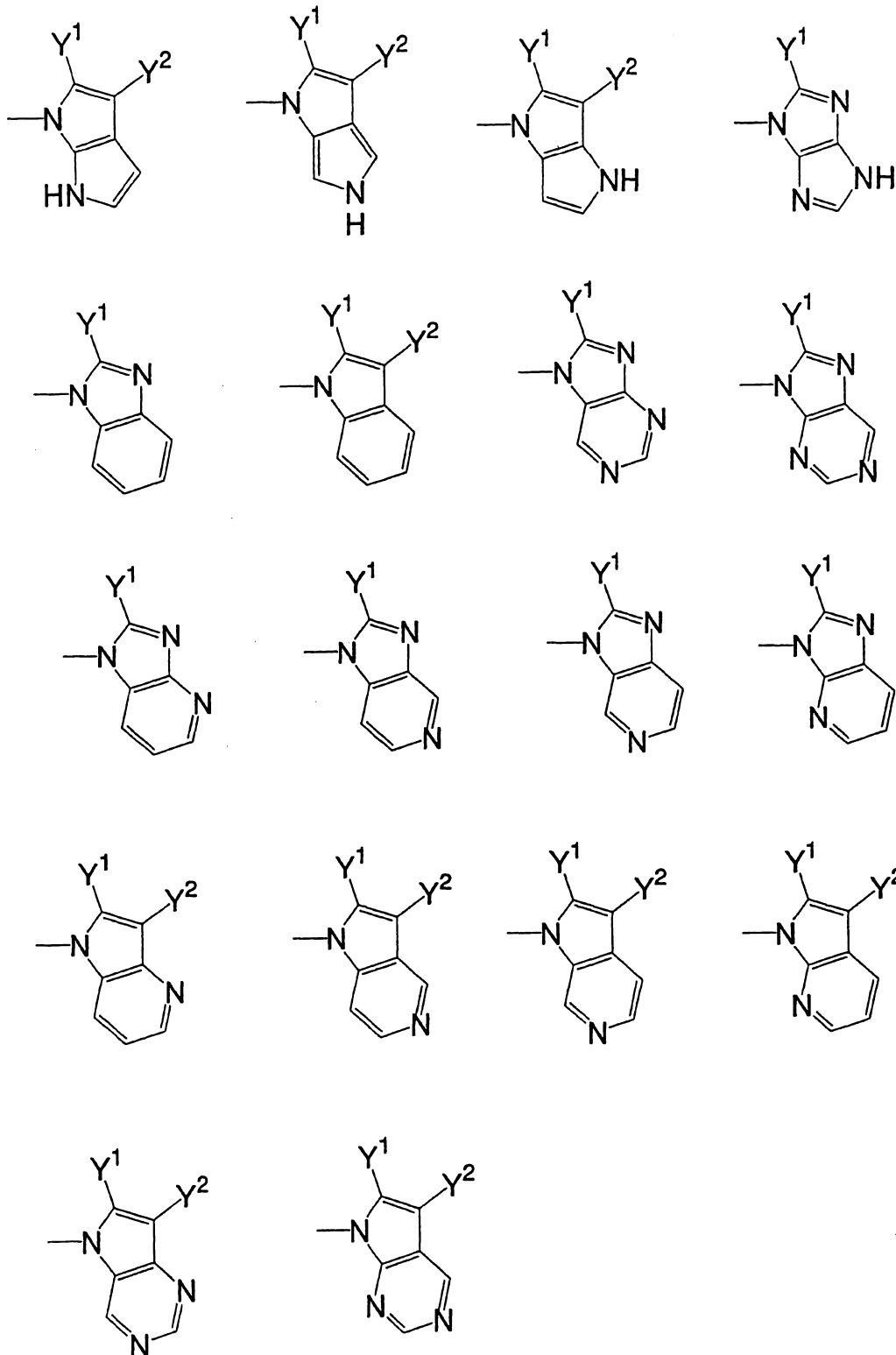
R_x 及 R_y ， R_x 及 R_x' ， R_x 及 R_z 或 R_z 及 R_x' 可在這兩個基團各自的鍵結位置上藉由閉環作用而形成飽和或不飽和 5-至 6-節雜環；

其製藥學上可接受性鹽或其前藥。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，其中 R^2 乃擇自鹵素原子，三氟甲基團及三氟甲氧基團。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，其中 Q 為擇自下列公式之基團：

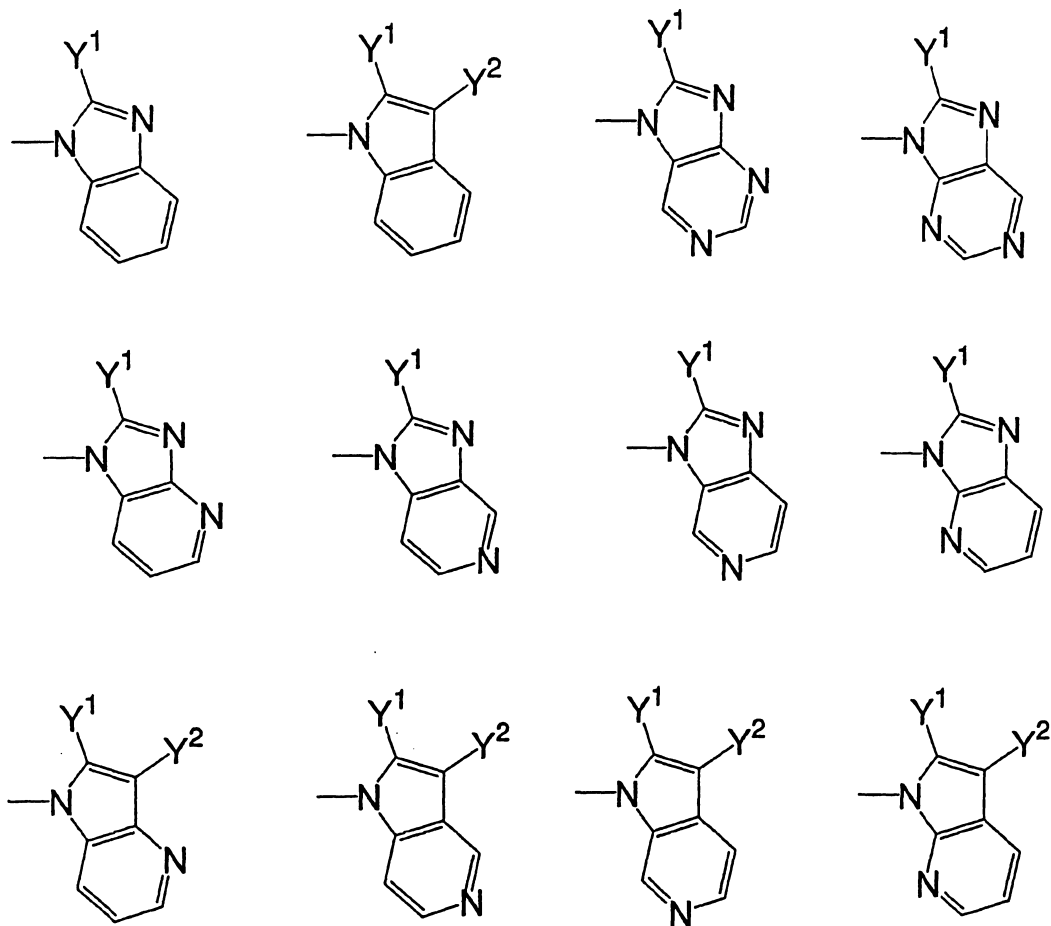
(5)



其可經一至三個相同或不同之 W 取代基所取代。

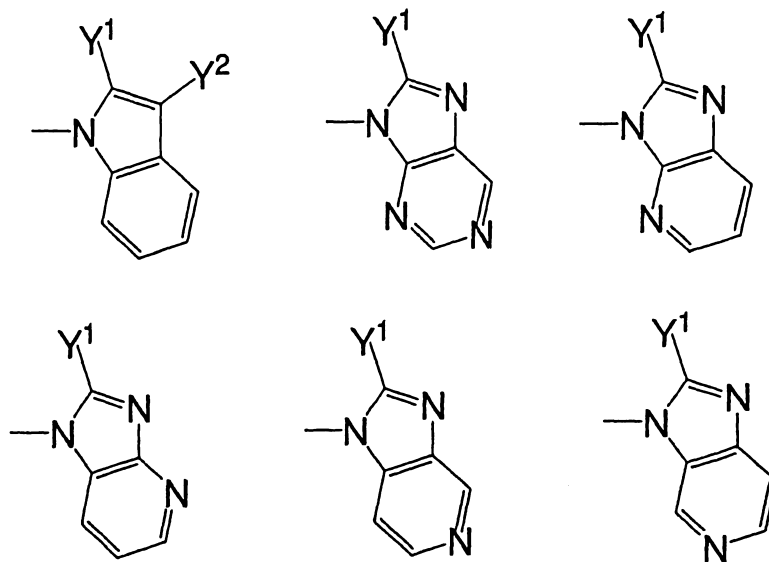
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，其中 Q 為擇自下列公式之基團：

(6)



其可經一至三個相同或不同之 W 取代基所取代。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，其中 Q 為擇自下列公式之基團：



其可經一至三個相同或不同之 W 取代基所取代。

(7)

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，

其中

R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ，及 R^5 各自獨立地擇自氫原子，氟原子，氯原子，溴原子及三氟甲基團；

R^6 及 R^7 為氫原子；且

Z^1 及 Z^2 各自獨立地擇自氫原子及羥基團。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之式(1)所代表之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，

其中

R^1 ， R^2 ， R^5 ， R^6 ， R^7 ， Z^1 ， Z^2 及 Q 乃與申請專利第 1 項中所定義者相同；

R^3 及 R^4 各自獨立地擇自氫原子，鹵素原子， $-NRfRg$ ， $-CONRfRg$ ， $-CH=NORe$ ， C_1-C_6 烷氧基團， C_1-C_6 烷基團 (其中烷基團及烷氧基團可經一或更多之擇自羥基團， C_1-C_6 烷氧基團、鹵素原子及 $-NRfRg$ 之取代基所取代) 及 $-T-(CH_2)_k-V$ ；

T 為氧原子或一單鍵； k 為擇自 0 至 4 之整數；

V 為可經一或更多之擇自羥基團，胺基團， C_1-C_6 烷基團， C_1-C_6 烷氧基團及 C_1-C_6 烷羰基團之取代基所取代之 5-至 6-節雜環基團；

Re 擇自氫原子及 C_1-C_6 烷基團 (其中烷基團可經一至三個擇自羥基團， C_1-C_6 烷氧基團及鹵素原子及 $-NRhRi$ 之取代基所取代)；

(8)

Rf 及 Rg 各自獨立地擇自氫原子，C₁-C₆ 烷基團及烷羰基團(其中烷基團及 C₁-C₆ 烷羰基團可經一至三個擇自羥基團，C₁-C₆ 烷氧基團，鹵素原子及 -NRhRi 之取代基所取代)；

Rh 及 Ri 各自獨立地擇自氫原子及 C₁-C₆ 烷基團(其中烷基可經一至三個擇自羥基團，鹵素原子及 C₁-C₆ 烷氧基團之取代基所取代)；且

Rf 及 Rg 或 Rh 及 Ri 可與 Rf 及 Rg 或 Rh 及 Ri 所鍵結之氮共同形成 4-至 7-節雜環且此雜環可經 C₁-C₆ 烷基團所取代。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥，其具有 Raf 抑制效應及血管生成抑制效應且用以供治療癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病。

9. 一種藥學組成物，其包含申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥以作為活性成分。

10. 一種 Raf 抑制劑或血管生成抑制劑，其包含申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥以作為活性成分。

11. 一種供擇自癌症，牛皮癬，動脈粥狀硬化，慢性類風濕性關節炎及糖尿病之疾病所用之預防劑或醫療劑，其包含申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之化合物，其製藥學上可接受性鹽或其前藥以作為活性成分。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：