

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

2-醯胺噻唑衍生物或其鹽

2-Acylaminothiazole derivative or salt thereof

【技術領域】

[0001] 本發明係關於醫藥組成物，特別為作為與藉由毒蕈鹼 M₃ 受體的膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之治療用醫藥組成物的有效成分為有用之 2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽。

【先前技術】

[0002] 下泌尿道的重要功能在於集尿與排尿，此等為藉由膀胱與尿道之協調作用進行調節。即，於集尿時藉由膀胱平滑肌會鬆弛，尿道括約肌之收縮，可維持尿道阻力之較高狀態而保持禁尿禁狀態。另一方面，於排尿時，於膀胱平滑肌呈收縮之同時，尿道平滑肌為鬆弛，外尿道括約肌之收縮亦受到抑制。於下泌尿道之障礙，有於集尿時無法保持尿之膀胱過動症等集尿障礙、與尿道阻力之增加或膀胱收縮力之降低所引起的排尿時無法充分排出尿之排尿障礙。此兩種障礙亦會發現同時發生。

[0003] 排尿障礙為係由排尿時的膀胱收縮力之降低或尿道阻力之增加而被誘發，會引起排尿困難、排尿時的

S

用力、尿路之減弱、排尿時間之延長、殘尿增加、排尿效率降低等。排尿時的膀胱收縮力降低稱為低活動膀胱或無收縮膀胱等。作為降低該排尿時膀胱收縮力之要因，已知有年齡的增長、糖尿病、前列腺肥大、帕金森氏病或多發性硬化症發性等神經疾病、脊髓損傷、骨盤內手術之神經障礙等（Reviews in Urology, 15: pp. 11-22（2013））。

[0004] 作為引起排尿時膀胱收縮之機制，已知與毒蕈鹼受體刺激之關連性。即，於排尿時支配膀胱之副交感神經的骨盤神經會興奮，自神經末端釋出乙醯膽鹼。所釋出之乙醯膽鹼與存在於膀胱平滑肌之毒蕈鹼受體結合，引起膀胱平滑肌之收縮（Journal of Pharmacological Sciences, 112: pp. 121-127（2010））。毒蕈鹼受體在現今分類為 M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5 之 5 種類亞型，於膀胱平滑肌中與收縮關連的亞型係以 M_3 為主（Pharmacological Reviews, 50: pp. 279-290（1998）、The Journal of Neuroscience, 22: pp. 10627-10632（2002））。

[0005] 作為對於排尿時膀胱收縮力降低之治療藥，已知有非選擇的毒蕈鹼受體刺激藥之胺甲醯甲膽鹼氯化物或膽鹼酯酶阻斷藥之雙吡己胺溴化物。然而，這些藥劑中，已知有腹瀉、腹痛、發汗等膽鹼激動性之副作用。又，作為嚴重副作用有表現膽鹼激動性危險性之情況，故在使用上必須要注意（Uburechido（註冊商標）錠 5 mg 藥品說明書、鳥居藥品股份有限公司、Besacholine（註冊商標）散 5% 藥品說明書、Eisai 股份有限公司）。

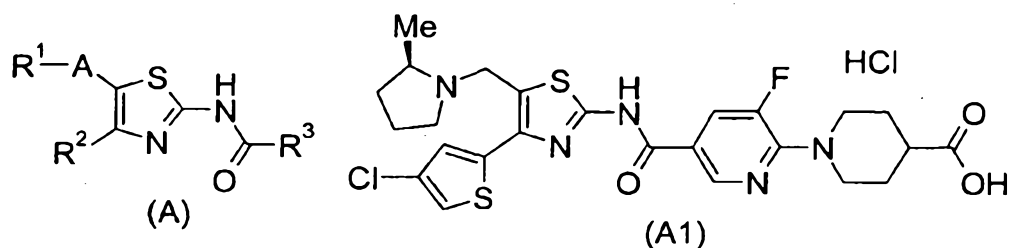
一方面，作為引起尿道阻力增加之原因，已有廣為已知的因前列腺肥大所引起的排尿障礙，此係以藉由前列腺組織之結節性肥大而引起尿道之部分閉塞為特徵。現今腎上腺素 α_1 受體拮抗藥已作為因前列腺肥大所引起的排尿障礙之治療藥而使用（*Pharmacology*, 65: pp. 119-128 (2002)）。一方面，對於不是因為前列腺肥大所引起的排尿障礙的腎上腺素 α_1 受體拮抗藥之有效性，與對於因前列腺肥大所引起的排尿障礙的有效性相比較為不明瞭（*Journal of Pharmacological Sciences*, 112: pp. 121-127 (2010)）。

且，對於因為膀胱收縮力降低或尿道阻力增加所引起的排尿障礙，有時會產生排尿後之殘尿。殘尿增加或造成有效膀胱容量之降低，進而引起頻尿等膀胱過動症症狀或稱為腎積水之嚴重症狀。

對於造成排尿時的膀胱收縮力降低或尿道阻力增加之這些膀胱・尿道系統疾病或此症狀之更有效治療藥受到期待。

[0006] 於專利文獻 1 中記載含有實施例 315 所揭示的下式 A1 之化合物的下述一般式 (A) 所示化合物具有介著人類 c-myeloproliferative leukemia virus type P (c-Mpl) 之 Ba/F3 細胞增殖作用，且具有血小板增多活性。

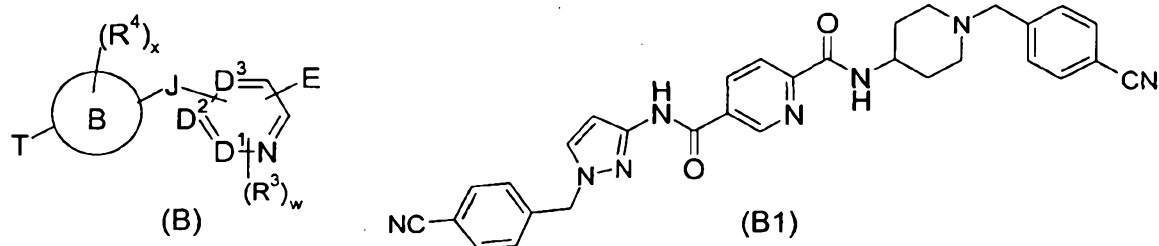
【化 1】



(式中 R^3 表示可被取代之芳香族雜環等。其他記號參照該公報)。

[0007] 專利文獻 2 中記載含有作為化合物 38 揭示的下式 B1 的化合物之下述一般式 (B) 所示化合物具有 AMPK 經路之活性化作用。

【化 2】



(式中環 B 表示雜伸芳基等，J 表示 $-NR^{13}C(O)-$ 等， D^1 、 D^2 及 D^3 表示 N、CH 等，E 表示 $-NR^1R^2$ 等。其他記號參照該公報)。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

[0008]

[專利文獻 1]國際公開第 2005/007651 號手冊

[專利文獻 2]國際公開第 2012/016217 號手冊

【發明內容】

[發明所要解決之課題]

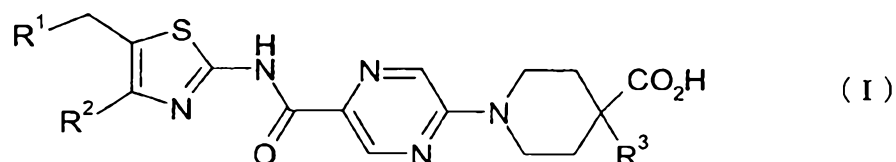
[0009] 本發明為提供一種醫藥組成物，特別為作為與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防或治療用醫藥組成物的有效成分為有用之化合物。

[解決課題之手段]

[0010] 本發明者們發現吡嗪-2-羰基胺基於第 2 位取代之噻唑衍生物為優良毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑，可作為與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防及/或治療劑為有用而完成本發明。

即本發明係關含有式 (I) 的化合物或其鹽、以及式 (I) 的化合物或其鹽、及賦形劑之醫藥組成物。

【化 3】



(式中，

R^1 為 $-N(-R^{11})$ ($-R^{12}$)、或可被取代之環狀胺基，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可被取代之 C_{1-6} 烷基、或可被取代之 C_{3-8} 環烷基，

R^2 為可被取代之芳基、可被取代之單環式芳香族雜環、或可被取代之二環式芳香族雜環，及

R^3 為 -H、-OH、-O- (C₁₋₆ 烷基)、或鹵素)

且，無特別記載時，本說明書中之化學式中的記號若使用在其他化學式時，相同記號表示相同意思。

[0011] 又，前述專利文獻 1 中並無揭示式 (A) 之化合物中， R^3 為吡嗪基的具體化合物，有關對毒蕈鹼受體之作用或對於膀胱·尿道系統疾病之作用亦無揭示且無記載。

且，前述專利文獻 2 中並無揭示式 (B) 之化合物中，環 B 為噻唑之具體化合物，有關對毒蕈鹼受體之作用或對膀胱·尿道系統疾病之作用亦無揭示且無記載。

[0012] 又，本發明係關於含有式 (I) 之化合物或其鹽的醫藥組成物，特別關於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防或治療用醫藥組成物。且，該醫藥組成物包含與藉由含有式 (I) 的化合物或其鹽之與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防或治療劑。

又，本發明係關於使用與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關膀胱·尿道系統疾病預防或治療用醫藥組成物之製造的式 (I) 之化合物或其鹽之使用、使用於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病預防或治療之式 (I) 的化合物或其鹽之使用、使用於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病預防或

治療之式 (I) 的化合物或其鹽、及由將式 (I) 之化合物或其鹽的有效量投與於對象者所成之與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・尿道系統疾病預防或治療方法。且所謂「對象」為必須進行該預防或治療之人類或其他動物，作為某態樣之必須進行該預防或治療之人類。

[發明之效果]

[0013] 式 (I) 之化合物或其鹽可作為毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑，而作為與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・尿道系統疾病之預防及/或治療劑使用。

【圖式簡單說明】

[0014]

[圖 1]圖 1 表示實施例 8 之化合物的粉末 X 線衍射圖。

[圖 2]圖 2 表示實施例 206 之化合物的粉末 X 線衍射圖。

[圖 3]圖 3 表示實施例 207 之化合物的粉末 X 線衍射圖。

【實施方式】

[實施發明之形態]

[0015] 以下詳細說明本發明。

所謂正變構調節劑為，藉由對與配體結合部位相異的

S

另外變構部位進行結合，主要引起受體之結構變化，使激動劑與受體之結合力增加，具有變化激動劑之訊息水準的作用之化合物。在活體內，正變構調節劑其自身並未顯示激動劑作用，而增強內因性激動劑之作用。作為與激動劑比較之正變構調節劑的優點，可舉出（1）由顯示內因性激動劑刺激依賴性作用增強，可避開副作用、（2）由與配體結合部位以外進行結合，具有得到較高亞型選擇性之可能性、（3）不容易產生在激動劑可見到的脫敏作用等（*Pharmacological Reviews*, 63: pp. 59-126（2011））。

[0016] 本說明書中，所謂毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑，表示增強藉由激動劑刺激依賴性或神經刺激依賴性毒蕈鹼 M_3 受體的作用之化合物。藉此，僅於排尿時之膀胱收縮增強作用受到期待，可有用作為排尿障礙所引起的各種症狀之改善劑。又，藉由如此排尿時之特異性作用，可期待迴避因胺甲醯甲膽鹼氯化物或雙吡己胺溴化物所引起的已知來自膽鹼激動性的副作用。又，因毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑可提高排尿時之膀胱收縮力，故亦可期待對尿道阻力增加為原因之排尿障礙的效果。藉由這些排尿障礙之改善可減少殘尿，且使有效膀胱容量增大，並可期待集尿功能之改善以及腎障礙之回避。如此毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑可被期待作為與藉由毒蕈鹼 M_3 受體之膀胱收縮相關的膀胱・尿道系統疾病之預防及/或治療劑為有用。本發明者們新發現作為該調節劑發揮作用之化合物而完成本發明。

[0017] 本說明書中，

作為「與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關之膀胱·尿道系統疾病」，例如為低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動、神經因性膀胱、尿道鬆弛不全、排尿肌-外尿道括約肌協調不全、膀胱過動症、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前列腺肥大、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎及尿道結石等中之排尿障礙或集尿障礙，較佳為低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動及神經因性膀胱中之排尿障礙或集尿障礙。

所謂「烷基」為含有直鏈狀的烷基及分支狀的烷基。因此，所謂「 C_{1-6} 烷基」為直鏈狀或分支狀之碳數為 1~6 的烷基，具體可舉出甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基、*sec*-丁基、*tert*-丁基、*n*-戊基或 *n*-己基。作為其中態樣可舉出甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、異丁基、*sec*-丁基或 *tert*-丁基。

所謂「環烷基」為飽和烴環基。因此，「 C_{3-8} 環烷基」為環員數 3~8 的飽和烴環基，具體可舉出環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。作為其中態樣，可舉出環丙基、環丁基、環戊基或環己基，作為其他態樣為環丙基。

所謂「芳基」為 C_{6-14} 的單環至三環式芳香族烴環基。具體可舉例出苯基、萘基、四氫萘基、茛滿基或茛基。作為其中態樣為苯基。

[0018] 所謂「單環式芳香族雜環」，作為環構成原

5

子為具有選自氮原子、氧原子、及硫原子所成群之 1~4 個雜原子的環員數 5~7 之單環式芳香族雜環基。具體可舉例出吡咯、吡唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基或吡嗪基。作為其中態樣為噻吩或噻唑基，作為其他態樣為噻吩。

所謂「二環式芳香族雜環」，上述單環式芳香族雜環為與苯環或者單環式芳香族雜環進行縮合之二環式芳香族雜環基，包含該一部分經氫化的環基。具體可舉例出吲哚基、異吲哚基、吡啶基、苯並三唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基、呋喃並吡啶、噻吩並吡啶基、吲哚啉基、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、二氫呋喃並吡啶或二氫噻吩並吡啶基。作為其他態樣為二氫苯並呋喃基。

[0019] 所謂「飽和雜環」，作為環構成原子為具有選自氮原子、氧原子、及硫原子所成群之 1~4 個雜原子，可由低級伸烷基進行交聯，且作為環構成原子之硫原子亦可被氧化之 3~8 員飽和環基。

所謂「環狀胺基」，前述飽和雜環中，於構成該環之氮原子上具有結合鍵之基，具體可舉例出吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、氮雜環庚烷-1-基、氮雜環辛烷-1-基、嗎啉-4-基、硫代嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、1,4-

二氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧氮雜環庚烷-4-基或 1,4-硫氮雜卓-4-基。作為其中態樣為吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基或嗎啉-4-基。作為其他態樣為吡咯烷-1-基或哌啶-1-基。

[0020] R^1 中之環狀胺基亦可與該環狀胺基形成螺環。作為此時的環狀胺基，具體可舉例出 2-氧雜-6-氮雜螺〔3.5〕壬烷-6-基、2,6-二氮雜螺〔3.5〕壬烷-6-基、2-硫雜-6-氮雜螺〔3.5〕壬烷-6-基、2-氧雜-8-氮雜螺〔4.5〕癸烷-8-基、6-氧雜-9-氮雜螺〔4.5〕癸烷-9-基或 3-氧雜-9-氮雜螺〔5.5〕十一烷-9-基等。

[0021] 所謂「鹵素」表示氟、氯、溴或碘。作為其中態樣為氟、氯或溴，作為其他態樣為氟或氯。

[0022] 本說明書中，所謂「可被取代」表示無取代、或者具有取代基 1~5 個者。且，具有複數個取代基時，這些取代基可為相同或彼此相異。

[0023] 作為「可被取代之環狀胺基」、「可被取代之 C_{1-6} 烷基」、「可被取代之 C_{3-8} 環烷基」、「可被取代之芳基」、「可被取代之單環式芳香族雜環」及「可被取代之二環式芳香族雜環」中可被許可之取代基，例如下述 G 群之取代基。作為其他態樣為下述 G 群中，(a)~(g) 及 (m)~(o) 所記載之取代基。

G 群

(a) 可由選自 -OH、-O- (C_{1-6} 烷基)、-CN、-SO₂- C_{1-6} 烷基

5

及鹵素所成群之 1 個以上的基所取代之 C_{1-6} 烷基、

(b) $-OH$ 、

(c) $-O-$ (可由選自 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基及鹵素所成群之 1 個以上的基所取代之 C_{1-6} 烷基)、

(d) C_{3-8} 環烷基、

(e) $-O-(C_{3-8} \text{ 環烷基})$ 、

(f) 鹵素、

(g) $-CN$ 、

(h) $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、

(i) $-CO_2-C_{1-6}$ 烷基及 $-COOH$ 、

(j) $-CO-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-CO-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 及 $-CONH_2$ 、

(k) $-CO-C_{1-6}$ 烷基、

(l) $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 及 $-SO_2NH_2$ 、

(m) $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 及 $-NH_2$ 、

(n) 飽和雜環、及

(o) $-O-$ 飽和雜環。

作為「可被取代之環狀胺基」中之取代基，可進一步舉出氧代基 ($=O$)。

[0024] 作為 R^1 中之「可被取代之環狀胺基」中可被許可之取代基的態樣，其為前述 G 群中，(a) ~ (d)、(f) 及 (g) 所示取代基。

作為其他態樣為下述 G1 群所示取代基。

G1 群

可由選自 -OH、-O- (C₁₋₆ 烷基) 及鹵素所成群之 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基；-O- (C₁₋₆ 烷基)；C₃₋₈ 環烷基；鹵素；及 -CN。

作為進一步另一態樣為可由選自 -OH、-O- (C₁₋₆ 烷基) 及鹵素所成群之 1~3 個相同或相異的取代基所取代的 C₁₋₆ 烷基。

又作為進一步另一態樣為可由選自 -O- (C₁₋₆ 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基。

又作為進一步其他態樣為可由 1~3 個相同或相異的 -O- (C₁₋₆ 烷基) 所取代之 C₁₋₆ 烷基。

又作為進一步其他態樣為 C₁₋₆ 烷基。

又作為進一步其他態樣為甲基或乙基。

[0025] 作為 R¹² 中「可被取代之 C₁₋₆ 烷基」之可被許可的取代基之態樣為，前述 G 群中 (b) ~ (o) 所示取代基。

作為其他態樣為 C₃₋₈ 環烷基、-O- (C₁₋₆ 烷基)、-O- (C₃₋₈ 環烷基)、鹵素、-CN 或環狀胺基。

作為其他態樣為 -O- (C₁₋₆ 烷基)。

[0026] 作為 R¹² 中「可被取代之 C₃₋₈ 環烷基」之可被許可的取代基之態樣為，前述 G 群之 (a) ~ (c)、(f) 及 (g) 所示取代基。

作為其他態樣為可由 $-O-$ (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基。

[0027] 作為 R^2 中「可被取代之芳基」之可被許可的取代基之態樣為，前述 G 群中，(a) ~ (c)、(f)、(g) 及 (m) ~ (o) 所示取代基。

作為其他態樣為下述 G2 群所示取代基。

G2 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、 $-O-$ (可由選自鹵素及 $-O-$ (C_{1-6} 烷基) 所成群之 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基)、 $-O-$ 飽和雜環、鹵素、 $-N$ (C_{1-6} 烷基)₂、 $-NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-NH_2$ 及環狀胺基。

作為進一步其他態樣為下述 G21 群所示取代基。

G21 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、 $-O-$ (可由選自鹵素及 $-O-$ (C_{1-6} 烷基) 所成群之 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基)、 $-O-$ 飽和雜環、鹵素、 $-N$ (C_{1-6} 烷基)₂ 及環狀胺基。

又作為進一步其他態樣為下述 G22 群所示取代基。

G22 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、 $-O-$

(可由選自鹵素及 -O- (C₁₋₆ 烷基) 所成群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 C₁₋₆ 烷基)、鹵素及 -N (C₁₋₆ 烷基)₂。

又作為進一步其他態樣為下述 G23 群所示取代基。

G23 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C₁₋₆ 烷基、-O- (可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C₁₋₆ 烷基)、鹵素及 -N (C₁₋₆ 烷基)₂。

又作為進一步其他態樣為下述 G24 群所示取代基。

G24 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C₁₋₆ 烷基、-O- (C₁₋₆ 烷基) 及鹵素。

又作為進一步其他態樣為下述 G25 群所示取代基。

G25 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C₁₋₆ 烷基及 -O- (C₁₋₆ 烷基)。

又作為進一步其他態樣為三氟甲基及甲氧基。

[0028] 作為 R² 中「可被取代之單環式芳香族雜環」及「可被取代之二環式芳香族雜環」之可被許可的取代基之態樣為，前述 G 群之 (a) ~ (c)、(f)、(g) 及 (m) ~ (o) 所示取代基。

作為其他態樣為下述 G3 群所示取代基。

G3 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、-O-（可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基）、鹵素、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NH(C_{1-6} 烷基)、-NH₂ 及環狀胺基。

作為進一步其他態樣為下述 G31 群所示取代基。

G31 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、-O-（可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基）及鹵素。

作為進一步其他態樣為下述 G32 群所示取代基。

G32 群

可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基及鹵素。

又作為進一步其他態樣為鹵素。

又作為進一步其他態樣為氯。

[0029] 式 (I) 之化合物或其鹽之態樣如以下所示。

(1) R^1 為可由選自 G 群及氧代基的 1~5 個取代基所取代之環狀胺基，或 R^1 為 -N(- R^{11})(- R^{12}) 之化合物或其鹽。

作為其他態樣， R^1 為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基及嗎啉-4-基所成群的環狀胺基，或為-N ($-R^{11}$) ($-R^{12}$)，該環狀胺基為可由選自 G1 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可由-O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基、或可由-O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基所取代的 C_{3-8} 環烷基之化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣， R^1 為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基及嗎啉-4-基所成群的環狀胺基，或-N ($-R^{11}$) ($-R^{12}$)，該環狀胺基為可由選自-O- (C_{1-6} 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可由-O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，或-N ($-R^{11}$) ($-R^{12}$)，該環狀胺基為可由選自-O- (C_{1-6} 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可由-O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基的化合物或其鹽。

[0030] (1-1) R^1 為可由選自 G 群及氧代基的 1~5

5

個相同或相異的取代基所取代之環狀胺基的化合物或其鹽。

作為其他態樣， R^1 為可由選自 G1 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之環狀胺基的化合物或其鹽。

作為其他態樣， R^1 可為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、及嗎啉-4-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基可由選自 G 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代的化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣， R^1 為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、及嗎啉-4-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由選自 G1 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^1 為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基及嗎啉-4-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基可由選自 -O- (C_{1-6} 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由選自 -O- (C_{1-6} 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由選自 1~3 個相同或相異的 -O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基所取

代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為由 C_{1-6} 烷基所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由選自甲基及乙基所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之化合物或其鹽。

[0031] (1-2) R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ， R^{11} 為甲基、乙基、*n*-丙基、或異丁基之化合物或其鹽。

(1-3) R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ， R^{12} 為可由 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 取代之 C_{1-6} 烷基、或可由 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 所取代之 C_{1-6} 烷基所取代之 C_{3-8} 環烷基的化合物或其鹽。

作為其他態樣， R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ， R^{12} 為由 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 所取代之 C_{1-6} 烷基的化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣， R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ， R^{12} 為 2-甲氧基乙基之化合物或其鹽。

[0032] (1-4) 前述 (1-2) 及 (1-3) 所記載之任意組合的化合物或其鹽。

[0033] (2) R^2 為可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之芳基、可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之單環式芳香族雜環、或可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之二環式芳香族雜環的化合物或其鹽。

作為其他態樣， R^2 為可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基、可由選自 G 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩、可由選自 G 群的 1~2 個相同或相異的取代基所取代之噻唑基、或可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 2,3-二氫-1-苯並呋喃基之化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣， R^2 為可由選自 G2 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基、可由選自 G3 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩、可由選自 G3 群之 1~2 個相同或相異的取代基所取代之噻唑基或可由選自 G3 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 2,3-二氫苯並呋喃基的化合物或其鹽。

又，作為進一步其他態樣， R^2 為苯基或噻吩，該苯基為可由選自 G21 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩為可由選自 G32 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自 G22 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1~3 個相同或相異的鹵素所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^2 為苯基或噻吩，該苯基為可由選自 G24 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1~3 個相同或相異的鹵素所取代之化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自 G25 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1~3 個相同或相異的鹵素所取代的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自三氟甲基及甲氧基所成群的 1~2 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1 個氯所取代的化合物或其鹽。

[0034] (2-1) R^2 可由選自 G 群之 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

作為其他態樣為 R^2 可由選自 G2 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G21 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G22 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G23 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G24 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G25 群的 1

5

～3 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自三氟甲基及甲氧基所成群的 1～2 個相同或相異的取代基所取代之苯基的化合物或其鹽。

(2-2) R^2 為可由選自 G 群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩的化合物或其鹽。

作為其他態樣為 R^2 為可由選自 G3 群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩的化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G31 群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣為 R^2 為可由選自 G32 群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^2 為可由 1～3 個相同或相異的鹵素所取代之噻吩的化合物或其鹽。

又作為進一步其他態樣， R^2 為可由 1 個氯所取代之噻吩的化合物或其鹽。

(3) R^3 為 -H、-OH、甲氧基或氟之化合物或其鹽。

作為其他態樣， R^3 為 -H、-OH 或氟之化合物或其鹽。

作為進一步其他態樣， R^3 為 -H 之化合物或其鹽。

[0035] (4) 前述 (1)、(1-1) 或 (1-4) 所記載之任一態樣、(2)、(2-1) 或 (2-2) 所記載之任一態樣、及、(3) 所記載之任一態樣的組合之化合物或其

鹽。

[0036] (4-1) R^1 為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、及嗎啉-4-基所成群的環狀胺基，或-N ($-R^{11}$) ($-R^{12}$)，該環狀胺基為可由選自 G1 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為 -O- (C_{1-6} 烷基) 可由取代之 C_{1-6} 烷基、或可由 -O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基所取代之 C_{3-8} 環烷基，

R^2 為可由選自 G2 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基、可由選自 G3 群之 1~3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩、可由選自 G3 群之 1~2 個相同或相異的取代基所取代之噻唑基或可由選自 G3 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 2,3-二氫苯並呋喃基，

R^3 為 -H、-OH、甲氧基或氟之化合物或其鹽。

[0037] (4-2) R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自 G21 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩為可由選自 G32 群之 1~3 個相同或相異的取代基所取代之上述 (4-1) 記載的化合物或其鹽。

[0038] (4-3) R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，或-N ($-R^{11}$) ($-R^{12}$)，該環狀胺基為可由選自 -O- (C_{1-6} 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^{12} 為可由 -O- (C_{1-6} 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基，

R^2 為苯基或噻吩，該苯基為可由選自 G22 群的 1~5 個相

5

同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1～3 個相同或相異的鹵素所取代，

R^3 為 -H、-OH 或氟之上述（4-2）記載的化合物或其鹽。

[0039] （4-4） R^1 為選自咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由 1～3 個相同或相異的 -O-（ C_{1-6} 烷基）所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^2 為苯基或噻吩，該苯基為可由選自 G24 群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1～3 個相同或相異的鹵素所取代，

R^3 為 -H 之上述（4-3）記載的化合物或其鹽。

[0040] （4-5） R^1 為選自咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為由 C_{1-6} 烷基所取代，

R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自 G25 群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1～3 個相同或相異的鹵素所取代之上述（4-4）記載的化合物或其鹽。

[0041] （4-6） R^1 為選自咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由選自甲基及乙基所成群的 1～3 個相同或相異的取代基所取代，

R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自三氟甲基及甲氧基所成群的 1～2 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1 個氯所取代之上述（4-5）記載的化合物或其鹽。

[0042] （4-7） R^2 為可由選自三氟甲基及甲氧基所成群的 1～2 個相同或相異的取代基所取代之苯基的上述

(4-6) 記載之化合物或其鹽。

[0043] (4-8) R^2 為可由 1 個氯所取代之噻吩的上述 (4-6) 記載之化合物或其鹽。

[0044] (4-9) R^1 為可由選自 G 群及氧代基的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之環狀胺基，

R^2 為可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基、可由選自 G 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩、可由選自 G 群的 1~2 個相同或相異的取代基所取代之噻唑基、或可由選自 G 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 2,3-二氫-1-苯並呋喃基，

R^3 為 -H、-OH、甲氧基或氟之化合物或其鹽。

[0045] (4-10) R^2 為可由選自 G 群的 1~5 個取代基所取代之苯基的上述 (4-9) 記載的化合物或其鹽。

[0046] (4-11) R^2 為可由選自 G 群的 1~3 個取代基所取代之噻吩的上述 (4-9) 記載的化合物或其鹽。

[0047] (4-12) R^1 可由選自吡咯烷-1-基或哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基可由選自 -O- (C_{1-6} 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^2 可由選自 G23 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基，

R^3 為 -H 之上述 (4-10) 記載的化合物或其鹽。

[0048] 作為包含於本發明之具體化合物的例子，可舉出以下化合物或其鹽。

1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [4-丙氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- (5- { [4- (4-氯-2-噻吩) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(4- [4-異丙氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-丙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- (5- { [4- (3-氯-5-氟-4-甲氧基苯基) -5- { [(2S) -2- (乙氧基甲基) 吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(5- { [(2S) -2- (乙氧基甲基) 吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [3-氟-4-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- (5- { [4- (3,5-二氯-4-甲氧基苯基) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [3-氟-5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-丙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- [5- ({ 5- [(2-異丙基吡咯烷-1-基) 甲基] -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基] 哌啶-4-羧酸、

1- (5- { [4- (4-氯-2-噻吩) -5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸、及

1- { 5- [(4- [4-乙氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸。

[0049] 包含於本發明之具體化合物的例子中，作為另外態樣可舉出以下化合物或其鹽。

1- { 5- [(4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- (5- { [4- (4-氯-2-噻吩) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4-

5

[3-氟-5-(三氟甲基)苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、及
 1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸。

[0050] 式 (I) 之化合物中，藉由取代基的種類，存在互變異構物或幾何異構物。本說明書中，式 (I) 的化合物有時僅記載異構物的其中一形態，本發明亦包含該以外之異構物、異構物經分離者、或彼等混合物。

又，式 (I) 之化合物中，有著具有不對稱碳原子或軸不對稱之情況，依據此存在光學異構物。本發明亦包含式 (I) 之化合物的光學異構物經分離者、或者這些混合物。

[0051] 且，本發明亦包含式 (I) 所示化合物的製藥學上被許可的前體藥。所謂製藥學上被許可之前體藥為，在藉由加溶劑分解或生理學的條件下，具有轉換為胺基、羥基、羧基等基的化合物。作為形成前體藥之基，例如可舉出 Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) 或「醫藥品之開發」(廣川書店、1990年)第7卷 分子設計 163-198 所示基。

[0052] 又，所謂式 (I) 之化合物的鹽，又式 (I) 之化合物的製藥學上可被許可之鹽，藉由取代基之種類，有形成酸加成鹽或與鹼之鹽的情況。具體而言可舉出與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸，或甲

酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、天門冬胺酸、麩胺酸等有機酸之酸加成鹽、與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼、甲基胺、乙基胺、乙醇胺、賴胺酸、鳥胺酸等有機鹼的鹽、與乙醯亮胺酸等各種胺基酸及胺基酸衍生物之鹽或銨鹽等。

[0053] 且本發明亦包含式 (I) 之化合物及其鹽的各種水合物或溶劑合物、及結晶多形之物質。又本發明亦包含種種以放射性或非放射性同位體標識之化合物。

[0054]

(製造法)

式 (I) 的化合物及其鹽為可利用依據該基本結構或者取代基種類的特徵，使用種種公知合成法而製造。此時，藉由官能基種類，在將該官能基自原料到中間體之段階，取代為適當保護基（可容易轉化為該官能基之基）時有效的製造技術。作為如此保護基，例如可舉出 P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis（第 4 版、2006 年）」所示保護基等，可配合這些反應條件做適宜選擇使用即可。在如此方法中，導入該保護基進行反應後，可視必要除去保護基後得到所望化合物。

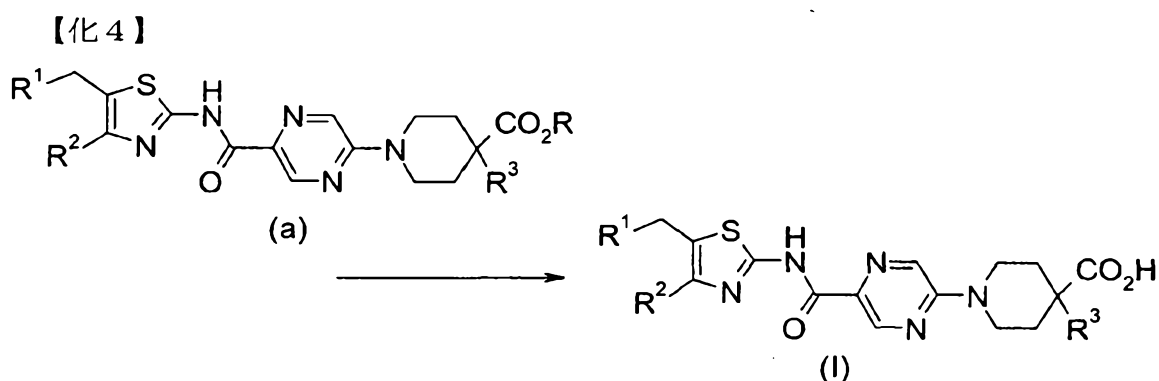
又，式 (I) 的化合物之前體藥與上述保護基同樣地，在自原料至中間體的段階導入特定基，或者使用所得

5

之式 (I) 的化合物，進一步進行反應後而製造。反應為使用一般的酯化、醯胺化、脫水等、斯業者公知之方法進行。

以下說明式 (I) 的化合物之代表性製造法。各製法可參照在該說明所記載的參考文獻進行。且，本發明的製造法並未限定於以下所示例子。

[0055]



(式中，R 表示低級烷基或苯甲基。以下同樣)。

本反應為將式 (a) 的化合物進行脫保護，製造本發明化合物之式 (I) 的化合物之方法。

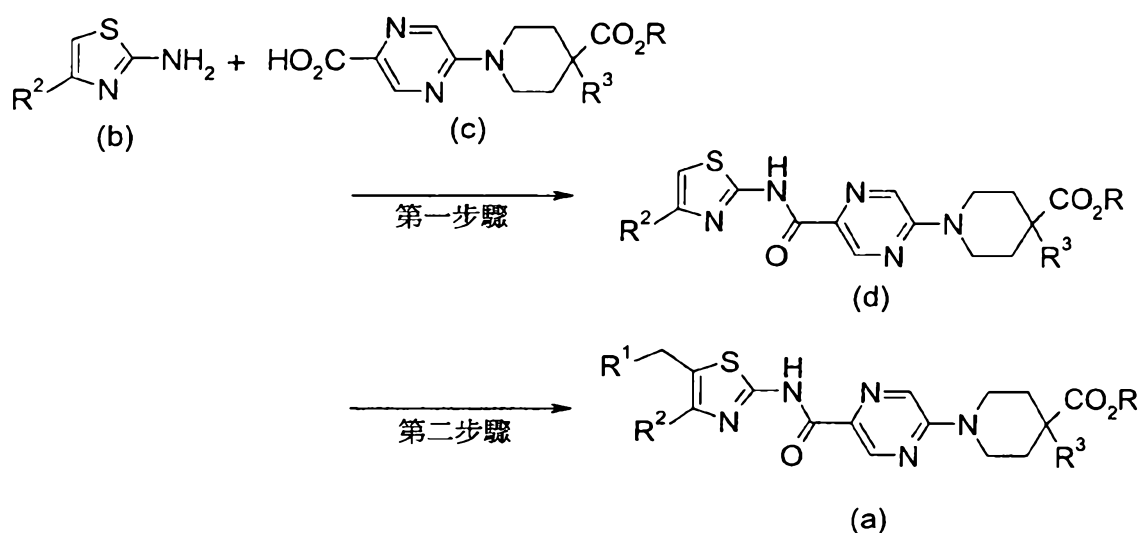
本反應為，使用式 (a) 的化合物與脫保護試藥之當量或者一方過剩量，在對反應為惰性之溶劑中或無溶劑下，自冷卻下至加熱迴流下一般進行 0.1 小時至 5 天攪拌。或者 R 為苯甲基時，本反應為將式 (a) 的化合物在氫環境下，可使用金屬觸媒施予氫化反應而進行。作為其中所使用的溶劑之例子，並無特別限定，可舉出甲醇、乙醇、n-丙醇等醇類、二甲基甲醯胺 (DMF) 或四氫呋喃等。又，藉由做成上述溶劑與水之混合溶劑，可適合進行

反應。作為脫保護試藥之例子，雖無特別限定，可舉出氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液等鹼、鹽酸、三氟乙酸等酸。又，作為可使用於氫化條件時的金屬觸媒，可舉出鈀載持碳、氫氧化鈀等。

[0056]

(原料合成 1-1)

【化 5】



[0057]

(第一步驟)

本步驟為藉由將式 (b) 的化合物與式 (c) 的化合物施予醯胺化反應後得到式 (d) 的化合物之步驟。

該反應中，使用式 (b) 的化合物與式 (c) 的化合物之等量或者一方過剩量，將這些混合物在縮合劑之存在下，對反應為惰性之溶劑中，自冷卻下至加熱下，較佳為 -20℃ ~ 150℃ 中，一般進行 0.1 小時 ~ 5 天攪拌。作為此所使用的溶劑之例子，並無特別限定，可舉出苯、甲苯或者二甲苯等芳香族烴類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或者氯

仿等鹵化烴類、二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、環戊基甲基醚等醚類、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷（DMSO）、乙酸乙酯、乙腈或水、及彼等混合物。作為縮合劑之例子，可舉出 1-（3-二甲基胺基丙基）-3-乙基碳二亞胺、二環己基碳二亞胺、1,1'-羰基二咪唑、二苯基磷酸疊氮化物、氧氯化磷、O-（苯並三唑-1-基）-N,N,N',N'-四甲基脲鎗 四氟硼酸鹽，但未限定於此等。使用添加劑（例如 1-羥基苯並三唑）時有時有利於反應。在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或者 N-甲基嗎啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或者氫氧化鉀等無機鹼之存在下進行反應時，可使反應圓滑地進行，故為有利情況。又，將反應混合物藉由微波照射進行加熱時，因反應可圓滑地進行故為有利情況。

又，將羧酸（c）轉換為反應性衍生物後，與胺（b）進行反應之方法亦可使用。作為羧酸之反應性衍生物的例子，可舉出與氧氯化磷、氯化亞砷等鹵化劑進行反應所得之酸鹵化物、與氯甲酸異丁酯等進行反應所得之混合氯甲酸酐、與 1-羥基苯並三唑等進行縮合所得之活性酯等。這些反應性衍生物與化合物（b）之反應可在鹵化烴類、芳香族烴類、醚類等對反應為惰性之溶劑中，冷卻下～加熱下，較佳為 $-20^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ 下進行。

〔文獻〕

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional

Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991 年

日本化學會編「實驗化學講座（第 5 版）」16 卷（2005 年）（丸善）

[0058]

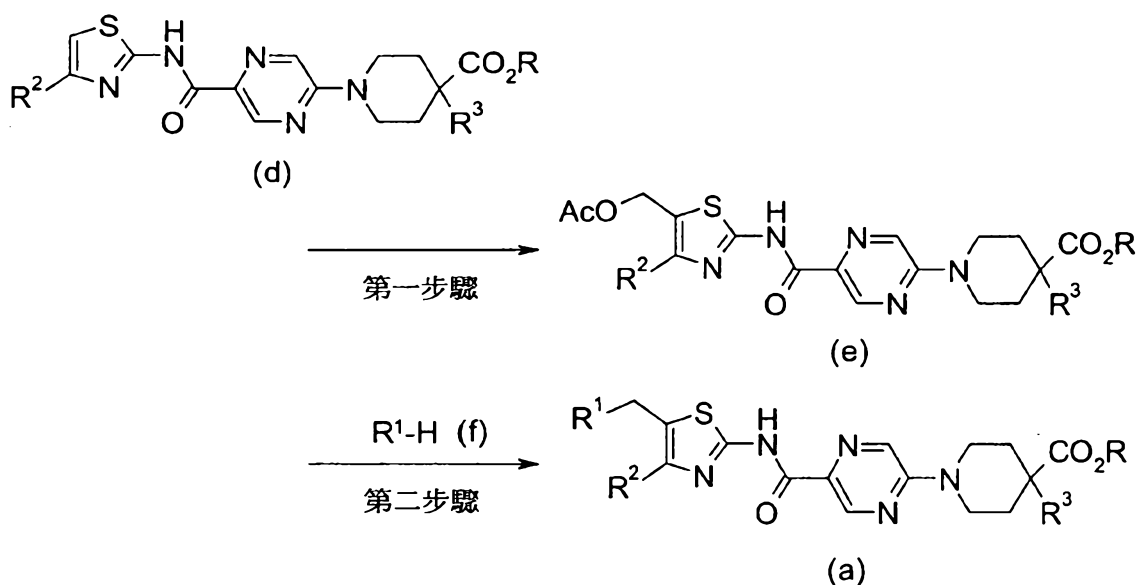
（第二步驟）

本步驟為使用曼尼希（Mannich）反應，於式（d）的化合物的噻唑第 5 位導入胺基甲基，製造式（a）的化合物之步驟。可使用 Albertson, N.F. : Journal of American Chemistry 1948, 70, 669.或 Bhargava, P. N.; Sharma, S. C. ; Bulletin of the Chemical Society of Japan 1965, 38, 909.所示方法、或者採用依據此的方法。

[0059]

（原料合成 1-2）

【化 6】



[0060]

5

(第一步驟)

本步驟為於式 (d) 的化合物之噻唑第 5 位導入乙醯氧基甲基，製造式 (e) 的化合物之步驟。對於式 (d) 的化合物，在乙酸溶劑下，使甲醛水溶液或者對甲醛作用，在室溫至加熱下、或者可在室溫至迴流下進行。且取代乙酸溶劑，可在鹵化烴類、芳香族烴類、醚類等對反應為惰性之溶劑中，加入乙酸使其進行反應。又，亦可進一步添加乙酸酐而進行反應。

[0061]

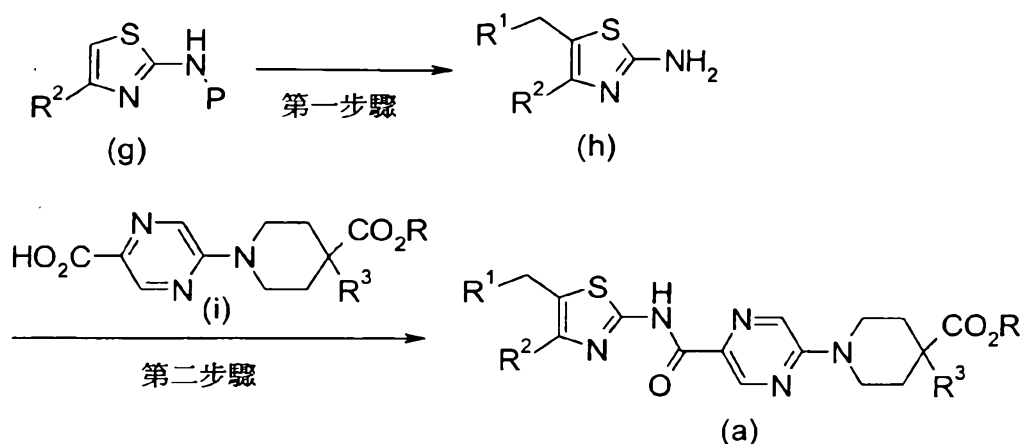
(第二步驟)

本步驟為在鹼性條件下，對於式 (e) 的化合物，藉由式 (f) 的化合物之求核取代反應，製造式 (a) 的化合物之步驟。求核取代反應為對於式 (e) 的化合物，在鹵化烴類、芳香族烴類、醚類、酯類、乙腈、DMF、DMSO 等對反應為惰性之有機溶劑中，於三乙基胺、二異丙基乙基胺等有機鹼、及/或碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、碳酸氫鈉等無機鹼存在下，可藉由使式 (f) 的化合物作用而進行。且，欲加速反應，可加入二甲基胺基吡啶等觸媒。又，取代有機鹼/或無機鹼，亦可使用過剩的式 (f) 的化合物。反應可在冷卻至室溫下，室溫下至加熱下，室溫下至迴流下進行。

[0062]

(原料合成 2)

【化 7】



(式中，P 表示保護基，例如乙醯基)。

(第一步驟)

本步驟為將式 (g) 的化合物進行曼尼希反應後，藉由脫保護反應製造式 (h) 的化合物之步驟。曼尼希反應與原料合成 1-1 之第二步驟相同。繼續之胺基的保護基之 P 的脫保護可參照先述之 Greene 及 Wuts 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第 4 版、John Wiley & Sons Inc、2006 年實施。

[0063]

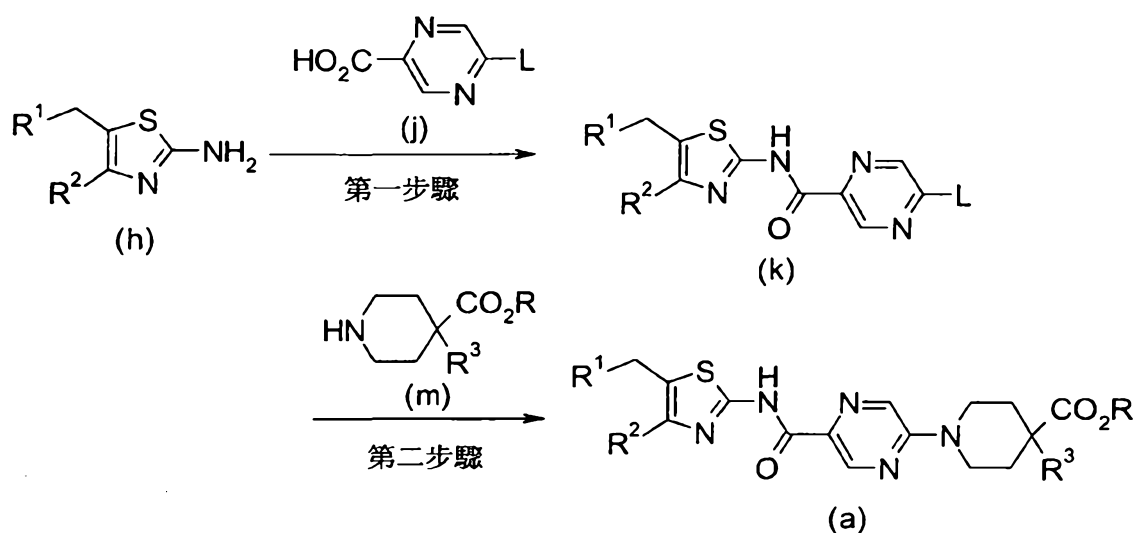
(第二步驟)

本步驟為藉由式 (h) 的化合物與式 (i) 的化合物之醯胺化反應而製造式 (a) 的化合物之步驟。反應條件與原料合成 1-1 之第一步驟相同。

[0064]

(原料合成 3)

【化8】



(式中， L 表示脫離基，例如為氯)。

[0065]

(第一步驟)

本步驟為藉由式 (h) 的化合物與式 (j) 的化合物之醯胺化反應而製造式 (k) 的化合物之方法。反應條件與原料合成 1-1 之第一步驟相同。

[0066]

(第二步驟)

本步驟為藉由式 (k) 的化合物與式 (m) 的化合物之反應，製造式 (a) 的化合物之步驟。

該反應為使用化合物 (k) 與化合物 (m) 之等量或者一方為過剩量，將這些混合物在對反應為惰性之溶劑中，或在無溶劑下，冷卻下至加熱迴流下，較佳為 0°C 至 80°C 中，一般進行 0.1 小時 ~ 5 天攪拌。作為此所使用的溶劑之例子，並無特別限定，可舉出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類、二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙

烷等醚類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞碲、乙酸乙酯、乙腈、N-甲基吡咯烷酮及這些混合物。在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或者 N-甲基嗎啉等有機鹼、或碳酸鉀、碳酸鈉或者氫氧化鉀等無機鹼之存在下進行反應時，有利於反應圓滑進行。

〔文獻〕

S. R. Sandler 及 W. Karo 著、「Organic Functional Group Preparations」、第 2 版、第 1 卷、Academic Press Inc.、1991 年

日本化學會編「實驗化學講座（第 5 版）」14 卷（2005 年）（丸善）。

[0067] 式（I）的化合物係以游離化合物、其鹽、水合物、溶劑合物、或者結晶多形之物質形式經分離、純化。式（I）的化合物之鹽可施予常法之造鹽反應而製造。

分離、純化可使用萃取、分級結晶化、各種分級層析法等一般化學操作進行。

各種異構物可藉由選擇適當原料化合物而製造，或者利用異構物間之物理化學的性質的差進行分離。例如光學異構物可藉由消旋體之一般光學分割法（例如使用導出與光學活性鹼或酸之非對映體鹽的分級結晶化或手性管柱等之層析法等）獲得，又亦可自適當光學活性之原料化合物

S

製造出。

[0068] 式 (I) 的化合物之藥理活性可藉由以下試驗進行確認。

試驗例 1：毒蕈鹼 M₃ 受體正變構調節劑活性之評估

a) 人類毒蕈鹼 M₃ 受體表現載體之構築

將人類毒蕈鹼 M₃ 受體基因 (GenBank 註冊商標 : NM_000740.2) 導入於表現載體 pcDNA3.1TM (Life Technologies) 。

b) 人類毒蕈鹼 M₃ 受體安定表現細胞之構築

將人類毒蕈鹼 M₃ 受體表現載體導入 CHO-K1 細胞 (ATCC 號碼 : CCL-61) 。導入為使用基因導入試藥 Lipofectoamine (註冊商標) 2000 試藥 (Life Technologies) ，依據添付說明書進行。於含有 2 mM 麩胺酸、10%牛胚胎血清、2.0 mg/mL Geneticin (註冊商標) (Life Technologies) 之 alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium (α -MEM) 中培養 4 週細胞，取得藥劑耐性克隆。

c) 細胞內 Ca²⁺ 濃度之測定

將上述 b) 所得之細胞於實驗前日，懸浮於含有 2 mM 麩胺酸、10%牛胚胎血清、0.2 mg/mL Geneticin (註冊商標) 之 α -MEM，分注至 $1.2 \sim 1.5 \times 10^4$ 細胞/格的 384 格板 (型號 355962、BD Biosciences)，在 37°C，5% CO₂ 下進行一晚培養。將培養基取代為含有載入緩衝液 (3.1 μ M Fluo 4-AM (同仁化學研究所) 之分析緩衝液

(漢克斯平衡鹽溶液 (HBSS) 、 1 g/L BSA 、 20 mM HEPES (pH7.5) 、 2.5 mM 丙磺舒)) ，在室溫靜置約 2 小時。其後，以裝有分析緩衝液之洗板機 ELx405™ (BIO-TEK Instrument) 進行細胞洗淨，並組裝於細胞內 Ca^{2+} 濃度測定系統 (FLIPR^{tetra} (註冊商標) 、 Molecular Device) 。將預先以分析緩衝液各溶解之被驗物質 (最終濃度 1 或 10 μM) 及卡巴膽鹼 (Sigma 、最終濃度 0.0024 nM-100 μM) 裝於 FLIPR^{tetra} (註冊商標) 。在裝置內將被驗物質添加於細胞中，於約 5 分鐘後，將卡巴膽鹼添加於細胞中，測定藉由卡巴膽鹼之細胞內 Ca^{2+} 濃度上昇 (激起波長 470-495 nm ，螢光波長 515-575 nm) 。

毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑活性係將藉由被驗物質往卡巴膽鹼濃度反應曲線之低濃度側位移作為指標。即，將藉由卡巴膽鹼之濃度反應曲線的卡巴膽鹼反應之最小值作為 0% ，將卡巴膽鹼反應之最大值作為 100% ，以 Logistic 回歸法顯示 50% 反應之卡巴膽鹼的濃度作為 EC_{50} 值算出，將在被驗物質非存在下之卡巴膽鹼的 EC_{50} 值除以在被驗物質存在下之 EC_{50} 值而求得。例如在被驗物質非存在下之卡巴膽鹼的 EC_{50} 值為 0.1 μM ，在被驗物質存在下之卡巴膽鹼的 EC_{50} 值為 0.01 μM 時，該值為 10 ，表示該被驗物質係將卡巴膽鹼濃度反應曲線往低濃度側位移 10 倍。如後述表中，於 10 μM (倍位移) 之欄表示添加被驗物質之最終濃度 10 μM 時的值，於 1 μM (倍位移) 之欄表示添加被驗物質之最終濃度 1 μM 時的值。

S

[0069]

試驗例 2：人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用之評估

人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用以以下方法進行測定。

作為正面控制使用前述式 A1 所示專利文獻 1 中作為實施例 315 所揭示的 1- (5- { [4- (4-氯-2-噻吩) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基] 胺基甲醯基 } -3-氟吡啶-2-基) 哌啶-4-羧酸 鹽酸鹽。且該化合物如專利文獻 1 之表 1 所揭示，已知具有良好人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用。

a) 人類 c-Mpl 受體表現載體之構築

將人類 c-mpl 受體基因 (GenBank 註冊商標：M90102.1)，導入於表現載體 pEF-BOS (Nucleic Acids Res. 18, 5322, 1990)。

b) 人類 c-Mpl 受體安定表現細胞之構築

將人類 c-Mpl 受體之表現載體導入於 Ba/F3 細胞 (理研 BRC：RCB0805)。於導入使用電穿孔法。將 pEF-BOS-c-mpl (10 μ g)、pSV2bsr (1 μ g、科研製藥) 及 Ba/F3 細胞 1×10^7 個放入於間隙寬度 0.4 cm 之比色皿，以 Gene Pulser (註冊商標) (BioRad) 在 1.5 kV (25 μ F) 之條件下進行電穿孔。將細胞在含有 0.5% WEHI condition media (BD Biosciences)、10%牛胚胎血清之 RPMI-1640 培養基中進行 3 天培養後，以進一步添加 10 μ g/mL 殺稻瘟素 (Blasticidin) 之 RPMI-1640 培養基進行 30 天細

胞，取得藥劑耐性克隆。

c) 細胞增殖作用之測定

將上述 b) 所得之細胞已含有 0.5% WEHI condition media、10%牛胚胎血清之 RPMI-1640 培養基中進行培養後使用。於實驗前日，將溶解於分析用培養基（含有 10%牛胚胎血清之 RPMI-1640 培養基）之被驗物質（最終濃度 100 nM-10 μ M）添加於 384 格板（型號 781185、Greiner bio-one）。將培養基取代為分析用培養基之細胞，於預先添加被驗物質之 384 格板中，以 1×10^4 細胞/格分注，在 37°C、5% CO₂ 下進行一晚培養。於實驗日在 384 格板之各格中添加 Cell counting kit（同仁化學研究所）之溶液，在 37°C、5% CO₂ 進行約 5 小時培養。其後將各格之吸光度（吸光波長 450 nm）使用 Safire²™（TECAN）進行測定，作為細胞數之指標。又作為負面控制，準備未添加被驗物質之格子。

將未添加被驗物質之格子的吸光度作為 0%，將正面控制在添加至最終濃度 1 μ M 時的吸光度作為 100%，自添加被驗物質時的吸光度算出細胞增殖率（%）。藉由所得之結果，以 Logistic 回歸法表示 30%增殖之被驗物質濃度作為 EC₃₀ 值而算出。

[0070] 將本發明的幾個實施例化合物之毒蕈鹼 M₃ 受體正變構調節劑活性（倍位移）、及人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用（EC₃₀ 值、nM）合併於表 1。但 Ex 表示後述實施例號碼（以下相同）。

[0071]

[表 1]

Ex.	試験例1		試験例2
	10 μ M (倍位移)	1 μ M (倍位移)	EC ₃₀ (nM)
1	187	11	>10000
2	253	12	>10000
3	260	19	4800
4	186	31	350
11	91	15	>10000
19	151	10	>10000
20	361	15	>10000
21	116	14	>10000
27	340	26	>10000
38	126	14	>10000
69	114	10	>10000
84	184	17	>10000
92	131	11	>10000
115	245	10	>10000
125	128	20	>10000
128	533	64	8400
129	464	109	770
133	209	36	1100
142	110	15	380
146	201	18	820
150	213	17	>10000
152	251	24	580
156	269	19	>10000
158	128	9	>10000
179	373	34	>10000
188	246	12	>10000
196	186	38	380
197	100	20	1800
200	97	10	>10000
203	203	16	>10000
204	207	25	>10000

[0072] 又，試驗例 1 中，進行本試驗之多數實施例化合物在添加 10 μM 時，將卡巴膽鹼濃度反應曲線幾乎位移至將近 100 倍或此以上低濃度側，在 1 μM 添加時將卡巴膽鹼濃度反應曲線位移至將近 10 倍或此以上低濃度側。又，對於幾項實施例化合物，確認在化合物單獨時未使細胞內 Ca^{2+} 濃度產生變化，故確認這些化合物不具有毒蕈鹼 M_3 受體激動劑活性。

[0073] 又，對於試驗例 2，確認進行本試驗之多數實施例化合物不具有或顯示較弱的人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用。作為本發明化合物之其中一態樣，人類 c-Mpl 導入 Ba/F3 細胞增殖作用之 EC_{30} 值為 0.3 μM 以上，較佳為 1 μM 以上，更佳為 10 μM 以上之化合物。

[0074]

試驗例 3：摘出大鼠膀胱經壁電氣刺激誘發收縮中之作用

作為活體外中之神經刺激依賴性膀胱收縮之作用，將摘出大鼠膀胱之經壁電氣刺激誘發收縮中的本發明實施例化合物之作用以以下方法進行測定。即，由自 Spraque-Dawley (SD) 系雌性大鼠 (日本 SLC) 所摘出之膀胱，製作出寬約 2 mm、長約 10 mm 之縱走方向膀胱標本。將製作之膀胱標本懸垂於裝滿 Krebs-Henseleite 液 10 mL 之組織浴中。Krebs-Henseleite 液以 95% O_2 、5% CO_2 通氣，保溫於 37°C。以初期張力 1 g，安定化後以 60 mM KCl 引起 2 次收縮。以 Krebs-Henseleite 液洗淨標本並安定化後，以電氣刺激裝置 (日本光電) 在 20 V (刺激頻度 8

Hz、脈衝寬度 0.3 m 秒、刺激時間 10 秒）進行經壁電氣刺激引起收縮。重複間隔 2 分鐘之經壁電氣刺激，調整電壓至收縮高藉由 20 V 之收縮反應的約 50%。藉由經壁電氣刺激之收縮安定後，添加預先溶解於 100%二甲基亞砷之被驗物質 10 μ L（最終濃度 3，10，30 μ M）。被驗物質在低濃度之收縮反應為安定後，再累積投與下次濃度。反應介著 PowerLab（註冊商標）（AD Instruments 公司）由個人電腦讀取，以 LabChart（註冊商標）（AD Instruments 公司）進行解析。算出各收縮反應之反應下面積（area under curve、AUC），將被驗物質處置前之值作為 100%，算出被驗物質處置後之摘出膀胱收縮增強率（% of pre）。

[0075] 藉由式（I）的化合物之幾項實施例化合物 10 μ M 的摘出膀胱收縮增強率如表 2 所示。

又，進行本試驗之實施例化合物皆在無電氣刺激的狀態下無引起收縮，確認在化合物單獨下並未顯示膀胱收縮作用。

[0076]

[表 2]

Ex.	摘出膀胱收縮增強率(% of pre)
1	132
4	180
19	124
69	152
84	140
92	132
115	121
156	135
158	125
179	120
188	128
196	125

[0077] 由上述得知進行本試驗之實施例化合物對於摘出大鼠膀胱，在化合物單獨下並未顯示收縮作用，但確認具有增強經壁電氣刺激誘發收縮之作用。

[0078]

試驗例 4：麻醉大鼠骨盤神經電氣刺激誘發膀胱內壓上昇中之作用

作為活體內中之神經刺激依賴性膀胱收縮的作用，將使用大鼠的骨盤神經電氣刺激誘發膀胱內壓上昇中之本發明的實施例化合物之作用以以下方法測定。即，使用 SD 系雌性大鼠（日本 SLC），在戊巴比妥麻醉（50 mg/kg ip）下，將下腹部由正中線切開。將兩側尿管進行結紮切斷後，將膀胱內壓測定用套管（PE-50）藉由外尿道口插入於膀胱內並以夾子固定。介著插入於膀胱內之套管，注入約 200 μL 之生理食鹽水後，將另一方連接壓力轉換器

測定膀胱內壓。於實體顯微鏡觀察下剝離膀胱旁邊的骨盤神經，留置神經刺激用電極（Unique Medical）。於腹腔內裝滿礦物油（MP BIOMEDICALS）。手術後經安定期間後，使用電氣刺激裝置（日本光電）將骨盤神經進行電氣刺激（刺激頻度 8 Hz、脈衝寬度 0.3 m 秒、刺激時間 10 秒），引起膀胱內壓上昇。一邊調整電壓，一邊間隔 2 分鐘重複進行電氣刺激，調整電致至膀胱內壓之上昇幅度為 10 V 刺激時之約 50~70%。其後重複進行 10 分鐘間隔的電氣刺激，進行 3 次以上的經電氣刺激之膀胱內壓上昇並安定後，將被驗物質（投與量 3 mg/kg）留置於靜脈內，以導管進行 1 mL/kg 容量之投與，被驗物質對於膀胱內壓上昇之作用經 1 小時測定。被驗物質溶解於含有 10% 二甲基亞砷、10% 聚氧乙烯蓖麻油之水中。

反應為介著 PowerLab（註冊商標）由個人電腦讀取，以 LabChart（註冊商標）進行解析。算出各膀胱內壓上昇之 AUC，將被驗物質處置前 3 次平均值作為 100%，算出被驗物質處置後之膀胱內壓上昇率（% of pre），在化合物投與後 1 小時之間的最大作用作為被驗物質之作用。

[0079] 將式（I）的化合物之幾項實施例化合物以 3 mg/kg 進行投與時之膀胱內壓上昇率（% of pre）表示於表 3。

[0080]

[表 3]

Ex.	膀胱內壓上昇率(% of pre)
4	184
115	131
156	130

[0081] 又，本試驗中經評估之前述實施例化合物皆為未賦予電氣刺激之狀態下未引起膀胱內壓上昇，確認在化合物單獨下不會顯示膀胱內壓上昇作用。

[0082] 由上述確認到，表 3 所記載之實施例化合物對於麻醉大鼠，在化合物單獨下未顯示膀胱內壓上昇作用，但具有增強骨盤神經電氣刺激誘發膀胱內壓上昇之作用。

[0083] 如上述各試驗之結果所示，確認式 (I) 的化合物具有毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑活性，又對於活體外增強神經刺激依賴性膀胱收縮，對於活體內異增強神經刺激依賴性膀胱內壓上昇。因此，式 (I) 的化合物可使用於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關的膀胱・尿道系統疾病，特別為膀胱・尿道系統疾病中之排尿障礙或集尿障礙的預防或治療上。例如可使用於低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動、神經因性膀胱、尿道鬆弛不全、排尿肌-外尿道括約肌協調不全、膀胱過動症、頻尿、夜間頻尿、尿失禁、前列腺肥大、間質性膀胱炎、慢性前列腺炎及尿道結石等中之排尿障礙或集尿障礙的預防或治療。特別可使用於低活動膀胱、低緊張性膀

胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動及神經因性膀胱中之排尿障礙或集尿障礙之預防或治療。

且式 (I) 的化合物因在化合物單獨下未顯示對毒蕈鹼 M_3 受體之激動劑作用而具有神經刺激依賴性膀胱收縮增強作用，故可迴避既存藥劑被報告之來自膽鹼激動性之副作用，因可得到安全性更優良的治療藥。

[0084] 含有式 (I) 的化合物或其鹽之 1 種或 2 種以上作為有效成分之醫藥組成物，可藉由使用該領域中一般使用的賦形劑，即可使用藥劑用賦形劑或藥劑用担體等，藉由一般所使用的方法調製。

投與可藉由錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等以經口投與、或關節內、靜脈內、肌肉內等注射劑、塞劑、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼付劑、經黏膜液劑、經黏膜貼付劑、吸入劑等之非經口投與中任一形態進行。

[0085] 作為使用於經口投與之固體組成物，可使用錠劑、散劑、顆粒劑等。對於這些固體組成物，可將 1 種或 2 種以上之有效成分與至少 1 種惰性賦形劑混合。組成物可依據常法，可含有惰性添加劑，例如可含有滑澤劑或崩壞劑、安定化劑、溶解輔助劑。錠劑或丸劑可視必要以糖衣或胃溶性或者腸溶性物質之薄膜進行包膜。

使用於經口投與之液體組成物含有藥劑上可被許可之乳濁劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或酏劑等，含有一般使用的惰性稀釋劑，例如純化水或乙醇。該液體組成物除惰

S

性稀釋劑以外，亦可含有如可溶化劑、濕潤劑、懸浮劑之輔助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

[0086] 使用於非經口投與之注射劑為含有無菌水性或非水性溶液劑、懸浮劑或乳濁劑。作為水性溶劑，例如含有注射用蒸餾水或生理食鹽液。作為非水性溶劑，例如如乙醇之醇類。如此組成物可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑或溶解輔助劑。這些例如通過細菌保留濾器進行過濾、藉由殺菌劑之添加或照射使其無菌化。又，製造這些無菌固體組成物，於使用前再溶解或懸浮於無菌水或無菌之注射用溶劑後使用。

[0087] 作為外用劑，包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、凝膠劑、貼付劑、噴霧劑、乳液劑等。含有一般使用的軟膏基劑、乳液基劑、水性或非水性液劑、懸浮劑、乳劑等。

[0088] 吸入劑或經鼻劑等經黏膜劑使用固體、液體或半固體狀者，依據過去公知方法可製造。例如可添加公知賦形劑，或進一步可適宜地添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、滑澤劑、安定劑或增黏劑等。投與可使用適當吸入或吹送裝置。例如使用計量投與吸入裝置等公知裝置或噴霧器，可將化合物以單獨方式或作為經處方之混合物粉末方式投與，或者可與醫藥學上可被許可之載體組合後作為溶液或懸浮液進行投與。乾燥粉末吸入器等可使用單次或多次投與使用者，或可利用含有乾燥粉末或粉末之膠囊。或者亦可為使用適當驅出劑，例如使用氯氟烷烴或

二酸化碳等較佳氣體的加壓氣膠噴霧等形態。

[0089] 一般經口投與之情況為，1 天投與量對體重而言約 0.001~100 mg/kg，較佳為 0.1~30 mg/kg，更佳為 0.1~10 mg/kg，將此可分為 1 次或者 2 次~4 次進行投與。進行靜脈內投與時，1 天投與量為對體重而言為約 0.0001~10 mg/kg 為適當，分為 1 天 1 次~複數次投與。又，作為經黏膜劑，對於體重而言約 0.001~100 mg/kg 分為 1 天 1 次~複數次投與。投與量可考慮到症狀、年齡、性別等對各情況做適宜決定。

[0090] 雖依投與途徑、劑形、投與部位、賦形劑或添加劑種類而不同，本發明之醫藥組成物為 0.01~100 重量%，作為其中一態樣為含有 0.01~50 重量%之有效成分的 1 種或此以上之式 (I) 的化合物或其鹽。

[0091] 式 (I) 的化合物可與考慮為對前述式 (I) 的化合物顯示有效性的疾病之種種治療劑或預防劑併用。該併用可同時投與，或各別連續，或者以所望時間間隔下進行投與。同時投與製劑可為配合劑亦可為各別製劑化。

[實施例]

[0092] 以下依據實施例，更詳細說明式 (I) 的化合物之製造法。且，本發明並未限定於下述實施例所記載的化合物。又，原料化合物之製法各以製造例表示。又，式 (I) 的化合物之製造法並未僅限定於以下所示具體實施例之製造法，式 (I) 的化合物可藉由組合此等製造法，

S

或者使用斯業者所熟知的方法製造。

[0093] 且，本說明書中對於化合物之命名有時使用 ACD/Name（註冊商標、Advanced Chemistry Development, Inc.）等命名軟體。

[0094] 又，對於實施例、製造例及後述表中，有時使用以下簡稱。

PE_x：製造例號碼、Ex：實施例號碼、PSyn：以同樣方法所製造之製造例號碼、Syn：以同樣方法所製造之實施例號碼、No.：化合物號碼、Str：化學結構式（Me：甲基、Et：乙基、nPr：n-丙基、iPr：異丙基、cPr：環丙基、nBu：n-丁基、iBu：異丁基、Boc：tert-丁氧基羰基、Ac：乙醯基、Z：苯甲氧基羰基、Ts：4-甲基苯基磺醯基）、DATA：物理化學的數據、ESI⁺：質量分析中之 m/z 值（離子化法 ESI、若無特別說明時 $[M+H]^+$ ）、ESI⁻：質量分析中之 m/z 值（離子化法 ESI、若無特別說明時 $[M-H]^-$ ）、APCI/ESI⁺：APCI/ESI-MS（大氣壓化學離子化法 APCI、APCI/ESI 表示 APCI 與 ESI 同時測定。若無特別說明時 $[M+H]^+$ ）、EI：質量分析中之 m/z 值（離子化法 EI、若無特別說明時 $[M]^+$ ）、CI⁺：質量分析中之 m/z 值（離子化法 CI、若無特別說明時 $[M+H]^+$ ）、m.p.：熔點、NMR（DMSO-d₆）：DMSO-d₆ 中之 ¹H-NMR 中的波峰之 δ （ppm）、s：一重線（光譜）、d：二重線（光譜）、t：三重線（光譜）、q：四重線（光譜）、br：寬廣線（光譜）（例：brs）、m：多

重線（光譜）。且，結構式中之 HCl 表示各化合物為一鹽酸鹽，2HCl 表示各化合物為二鹽酸鹽，以及 3HCl 表示各化合物為三鹽酸鹽。

[0095] 又，簡便上將濃度 mol/L 以 M 表示。例如 1M 氫氧化鈉水溶液表示 1mol/L 之氫氧化鈉水溶液。

[0096] 且，將以以下條件所測定而得知 DSC 曲線之起始溫度作為熔點，記載於下述表中。

DSC 測定為使用 TA Instruments DSC Q20，測定溫度範圍：室溫～300℃、昇溫速度：10℃/min、氮流量：50 mL/min 之條件下，使用鋁製取樣鍋進行。

[0097] 粉末 X 線衍射為使用，RINT-TTRII，管球：Cu，管電流：300 mA，管電壓：50 kV，取樣寬：0.020°，掃描速度：4°/min，波長：1.54056Å，測定衍射角範圍（2θ）：2.5～40°之條件下進行測定。

且粉末 X 線衍射光譜對於數據性質上、結晶相同性認定上，以結晶格子間隔或全體性圖型為重要，衍射角及衍射強度會依結晶成長之方向、粒子尺寸、測定條件而多少有變化，故必須嚴密分析。

[0098]

製造例 1

於 1-〔4-羥基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（1 g）之乙腈（10 mL）溶液中，加入 1-溴丙烷（0.90 mL）、碳酸鉀（1.7 g）及四丁基銨碘化物（180 mg），在室溫下攪拌一晚。將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣

S

以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-〔4-丙氧基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（1.16 g）之油狀物。

[0099]

製造例 2

將 1-〔4-羥基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（1 g）、碘乙烷（1.19 mL）、碳酸銨（1.92 g）及 N,N-二甲基甲醯胺（15 mL）之混合物在 60℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-〔4-乙氧基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（1.1 g）之固體。

[0100]

製造例 3

於 1-〔4-羥基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（1 g）之四氫呋喃（10 mL）溶液中，加入 2-丙醇（0.46 mL）、二乙基偶氮二羧酸酯 40% 甲苯溶液（2.3 mL）及三苯基膦（1.55 g），在室溫下攪拌一晚。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-〔4-異丙氧基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（1.05 g）之油狀物。

[0101]

製造例 4

在氬環境下，混合鋅末（1.86 g）、溴化鈷（II）（520 mg）及乙腈（20 mL），加入三氟乙酸（0.14 mL），在室溫進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物中，加入 1-溴-3-甲氧基-5-（三氟甲氧基）苯（4.61 g）之乙腈（10 mL）溶液及乙酸酐（1.93 mL），在室溫進行 5 小時攪拌。於反應混合物中添加 1 M 鹽酸，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-〔3-甲氧基-5-（三氟甲氧基）苯基〕乙酮（2.29 g）之油狀物。

[0102]

製造例 5

混合 1-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（15 g）與四氫呋喃（270 mL），加入苯基三甲基銨三溴化物（28.42 g），在室溫進行 30 分鐘攪拌。將析出之不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。混合所得之殘渣與乙醇（260 mL），加入硫脲（6.81 g），在 80℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水、1 M 氫氧化鈉水溶液及乙酸乙酯。將有機層以 1 M 氫氧化鈉水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 4-〔4-甲

5

氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (16.18 g) 之固體。

[0103]

製造例 6

混合 5-氯吡嗪-2-羧酸 (3.00 g)、N,N-二甲基甲醯胺 (30 mL)、乙基哌啶-4-羧酸酯 (5.83 mL) 及二異丙基乙基胺 (6.50 mL)，在 80°C 進行一夜攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將混合物以檸檬酸水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將所得之固體以二異丙基醚洗淨，並乾燥後得到 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡嗪-2-羧酸 (3.96 g) 之固體。

[0104]

製造例 7

於 4-[4-丙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (1.27 g)、5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡嗪-2-羧酸 (1.29 g) 及吡啶 (20 mL) 之混合物中，將氧氯化磷 (0.44 mL) 在 -10°C 滴落，於同溫下進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入乙酸乙酯及檸檬酸水溶液並溶解不溶物後，加入矽膠並攪拌。將不溶物過濾分離，分離濾液之水層並以乙酸乙酯進行萃取。合併有機層，加入鹼性矽膠並攪拌後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。於殘渣加入二異丙基醚並進行攪拌，過濾取出固體，經乾燥得到乙基 1-[5-(4-[4-丙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-

1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯
(1.38 g) 之固體。

[0105]

製造例 8

在氬環境下，於 1-tert-丁基 3-乙基 3-甲基 哌啶-1,3,3-三羧酸酯 (2.35 g) 之四氫呋喃 (28 mL) 溶液中將 3 M 氫化硼鋰 / 四氫呋喃溶液 (19.87 mL) 在內溫 -5℃ 以下添加，進行 30 分鐘攪拌後，在 60℃ 進行 20 小時攪拌。冰冷反應混合物，加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿-甲醇) 進行純化，得到 tert-丁基 3,3-雙 (羥基甲基) 哌啶-1-羧酸酯 (1.22 g)。

[0106]

製造例 9

混合 4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-胺 (500 mg)、四氫呋喃 (10 mL)、5- [4- (乙氧基羰基) 哌啶-1-基] 吡嗪-2-羧酸 (560 mg)、O- (苯並三唑-1-基) -N,N,N',N'-四甲基脲鎗 四氟硼酸鹽 (645 mg) 及二異丙基乙基胺 (0.69 mL)，在微波照射下於 145℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將混合物以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下

S

濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，將所得之固體以二異丙基醚洗淨，經乾燥後得到乙基 1-〔5-（〔4-〔3-甲氧基-5-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（704 mg）之固體。

[0107]

製造例 10

混合 5-〔〔（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4-〔3-甲基-5-（三氟甲氧基）苯基〕-1,3-噻唑-2-胺（1.75 g）、5-氯吡嗪-2-羧酸（1.13 g）、N-〔〔〔（1Z）-1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基〕胺基〕氧基〕（嗎啉-4-基）伸甲基〕-N-甲基甲烷鉍 六氟磷酸酯（3.1 g）、二噁烷（20 mL）及二異丙基乙基胺（2.43 mL），在室溫進行 1 小時攪拌，於反應混合物加入乙酸乙酯。將混合物以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 5-氯-N-〔5-〔〔（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4-〔3-甲基-5-（三氟甲氧基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕吡嗪-2-羧醯胺（1.71 g）。

[0108]

製造例 11

混合 5-氯吡嗪-2-羧酸（15.0 g）與乙酸乙酯（200 mL），加入氯化亞砷（30 mL）及 N,N-二甲基甲醯胺

(0.28 mL)，在 55-60℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，加入甲苯並濃縮之操作進行 2 次。

混合 4-〔4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基〕-1,3-噻唑-2-胺 (19.96 g) 與環戊基甲基醚 (200 mL)，於該混合物中將先前所得之殘渣的環戊基甲基醚 (40 mL) 溶液在 10℃ 以下滴落後，將反應混合物升溫至室溫後進行 5 小時攪拌。冰冷反應混合物，將水 (600 mL) 在 15℃ 以下滴入後在室溫下攪拌一晚。析出過濾取出固體，以甲基乙基酮洗淨後乾燥，得到 5-氯-N-〔4-〔4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕吡嗪-2-羧醯胺 (29 g) 之固體。

[0109]

製造例 12

混合 5-〔4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基〕吡嗪-2-羧酸 (895 mg)、N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL)、O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽 (1.34 g) 及二異丙基乙基胺 (1.10 mL)，進行 10 分鐘攪拌。在氮環境下，混合 4-〔3,5-雙(三氟甲基)苯基〕-1,3-噻唑-2-胺 (1.0 g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL)，冰冷下加入氫化鈉 (154 mg)，進行 10 分鐘攪拌後，加入先前調製之反應混合物，於 80℃ 加熱並進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在 120℃ 進行加熱，進一步進行 1 小時攪拌後，加入 4-〔3,5-雙(三氟甲基)苯基〕-1,3-噻唑-2-胺 (0.72 g)，在同溫下進一步進行 2 小時攪拌。將反應

5

混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將混合物以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-乙酸乙酯）進行純化。於所得之殘渣中加入二異丙基醚，將所得之固體過濾取出，經乾燥後得到乙基 1-〔5-（〔4-〔3,5-雙（三氟甲基）苯基〕-1,3-噁唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（167 mg）之固體。

[0110]

製造例 13

混合 4-〔4-氯-3-（三氟甲基）苯基〕-5-〔（3-甲氧基-3-甲基哌啶-1-基）甲基〕-1,3-噁唑-2-胺（80 mg）、5-〔4-（乙氧基羰基）哌啶-1-基〕吡嗪-2-羧酸（64 mg）、N-〔（〔（1Z）-1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基〕胺基〕氧基）（嗎啉-4-基）伸甲基〕-N-甲基甲烷銨 六氟磷酸酯（101 mg）、二異丙基乙基胺（0.082 mL）及二噁烷（1.2 mL），微波照射下在 80℃ 進行 30 分鐘攪拌。減壓下將反應混合物進行濃縮，將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（氯仿-己烷）及鹼性矽膠管柱層析法（乙酸乙酯-己烷）進行純化。將所得之固體以乙酸乙酯-己烷洗淨，經乾燥得到乙基 1-〔5-（〔4-〔4-氯-3-（三氟甲基）苯基〕-5-〔（3-甲氧基-3-甲基哌啶-1-基）甲基〕-1,3-噁唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（71 mg）之固體。

[0111]

製造例 14

混合 4-〔3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基〕-1,3-噻唑-2-胺 (500 mg)、N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL)、5-〔4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基〕吡嗪-2-羧酸 (764 mg)、N-〔〔〔(1Z)-1-氰基-2-乙氧基-2-氧代基亞乙基〕胺基〕氧基〕 (嗎啉-4-基) 伸甲基〕-N-甲基甲烷鎂六氟磷酸酯 (1.17 g)、二異丙基乙基胺 (0.94 mL)，微波照射下在 150℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將混合物以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，將所得之殘渣以二異丙基醚洗淨，經乾燥後得到乙基 1-〔5-〔4-〔3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯 (476 mg) 之固體。

[0112]

製造例 15

混合 4-〔4-氯-3-(三氟甲基)苯基〕-1,3-噻唑-2-胺 (748 mg)、5-〔4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基〕吡嗪-2-羧酸 (500 mg)、N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL)、O-(7-氯雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎂四氟硼酸鹽 (1.02 g) 及二異丙基乙基胺 (0.93 mL)，在 100℃ 進行一夜攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將

S

混合物以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-乙酸乙酯）進行純化，將所得之殘渣以二異丙基醚進行洗淨，經乾燥後得到乙基 1-〔5-（〔4-〔4-氯-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（294 mg）之固體。

[0113]

製造例 16

混合 4-〔3-甲基-5-（三氟甲氧基）苯基〕-1,3-噻唑-2-胺（5.68 g）、吡啶（17 mL）及乙酸酐（7.8 mL），在 60℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將混合物以水、1 M 鹽酸及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將所得之固體以二異丙基醚進行洗淨，經乾燥後得到 N-〔4-〔3-甲基-5-（三氟甲氧基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕乙醯胺（6.21 g）之固體。

[0114]

製造例 17

於乙基 1-〔5-（〔4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（2.0 g）中加入乙酸（50 mL）及 36% 甲醛水溶液（1.5 mL），在 100℃ 進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物加入乙酸酐（0.71 mL），於同溫下進一步進行 1.5 小時

攪拌後，再度加入乙酸酐（0.71 mL），進行 0.5 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，於殘渣加入乙醇進行攪拌。過濾取出所生成的固體，經乾燥後得到乙基 1-〔5-（〔5-（乙醯氧基甲基）-4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（1.77 g）之固體。

[0115]

製造例 18

混合乙基 1-〔5-（〔4-〔3-甲氧基-5-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（1.87 g）、乙酸（8 mL）、36% 甲醛水溶液（2.69 mL）及乙酸酐（3.30 mL），於微波照射下在 150℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，於殘渣加入水及飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-乙酸乙酯）進行純化，將所得之固體以二異丙基醚進行洗淨，經乾燥後得到乙基 1-〔5-（〔5-（乙醯氧基甲基）-4-〔3-甲氧基-5-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（705 mg）之固體。

[0116]

製造例 19

於乙基 1-〔5-（〔4-〔4-丙氧基-3-（三氟甲基）苯

5

基 } -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (1.38 g) 中加入乙酸 (35 mL) 、 乙酸酐 (1.2 mL) 及 36% 甲醛水溶液 (0.98 mL) ， 在 100℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿-乙酸乙酯) 進行純化。將所得之殘渣溶解於吡啶 (14 mL) ， 加入乙酸酐 (1.4 mL) ， 在室溫進行 2 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿-乙酸乙酯) 進行純化，將所得之固體在乙酸乙酯-二異丙基醚混合溶劑中攪拌，過濾取出後經乾燥後得到乙基 1- [5- ({ 5- (乙醯氧基甲基) -4- [4-丙氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (771 mg) 之固體。

[0117]

製造例 20

混合乙基 1- [5- ({ 4- [4-氯-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (1.15 g) 、 乙酸 (12.0 mL) 、 36% 甲醛水溶液 (2.0 mL) 及乙酸酐 (2.5 mL) ， 在微波照射下，於 150℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣加入吡啶 (8 mL) 及乙酸酐 (2.5 mL) ， 在室溫進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下進行濃縮，於殘渣中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將所得之固體以氯仿-乙酸乙酯混合

溶劑洗淨，經乾燥後得到乙基 1-〔5-（{5-（乙醯氧基甲基）-4-〔4-氯-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基}胺基甲醯基）吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（564 mg）之固體。

[0118]

製造例 21

混合 5-氯-N-〔4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕吡嗪-2-羧醯胺（4.27 g）、乙酸（50 mL）、36%甲醛水溶液（4.0 mL）及（2R）-2-乙基吡咯烷鹽酸鹽（7.0 g），在 90℃ 進行 1 小時攪拌後，加入二氯乙烷（50 mL）並進行一夜攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下濃縮，於所得之殘渣中加入乙酸乙酯。將混合物以 1 M 氫氧化鈉水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。於所得之殘渣中加入乙酸乙酯，將不溶物過濾分離後，將濾液減壓下濃縮，將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化。將所得之固體以己烷洗淨，經乾燥後得到 5-氯-N-〔5-〔〔（2R）-2-乙基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕吡嗪-2-羧醯胺（954 mg）之固體。

[0119]

製造例 22

混合乙基 1-〔5-（{4-〔4-（二甲基胺基）-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基}胺基甲醯基）吡嗪-2-

5

基〕哌啶-4-羧酸酯（200 mg）、乙酸（3 mL）、36%甲醛水溶液（0.14 mL）及（2R）-2-甲基吡咯烷 L-（+）-酒石酸鹽（425 mg），在微波照射下於 110℃ 進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物中加入飽和碳酸氫鈉水溶液並中和，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以 1 M 氫氧化鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到乙基 1-〔5-〔（4-〔4-（二甲基氨基）-3-（三氟甲基）苯基〕-5-〔〔（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕氨基甲酰基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（110 mg）之固體。

[0120]

製造例 23

混合乙基 1-〔5-（〔5-（乙酰氧基甲基）-4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕氨基甲酰基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（2.5 g）、（2R）-2-乙基吡咯烷鹽酸鹽（690 mg）、二異丙基乙基胺（1.42 mL）及 N,N-二甲基甲酰胺（25 mL），在 90℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾不溶物，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法（氯仿-乙酸乙酯）進行純化後，得到乙基 1-〔5-〔（5-〔〔（2R）-2-乙基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-

基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基} 哌啶-4-羧酸酯 (2.28 g)。

[0121]

製造例 24

於乙基 1- [5- ({ 5- (乙醯氧基甲基) -4- [4-氯-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基] 哌啶-4-羧酸酯 (160 mg) 之四氫呋喃 (1.6 mL) 溶液，加入 (2R)-2-甲基吡咯烷鹽酸鹽 (64 mg) 及二異丙基乙基胺 (0.18 mL)，在微波照射下於 150℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到乙基 1- { 5- [(4- [4-氯-3- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (117 mg) 之油狀物。

[0122]

製造例 25

於苯甲基 (2S)-2- (2-甲氧基丙烷-2-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (650 mg) 之乙醇 (6.5 mL) 溶液，加入 10% 鈹載持碳 (50% 含水、150 mg)，於 1 氣壓氫環境下在室溫進行 1 小時攪拌。將不溶物過濾分離，於濾液中加入 4 M 氯化氫/二噁烷溶液 (2 mL)，減壓下濃縮。將殘渣經一夜乾燥後得到 (2S)-2- (2-甲氧基丙烷-2-基) 吡咯烷 鹽酸鹽 (438 mg) 之固體。

[0123]

製造例 26

5

於 *tert*-丁基 (2R)-2-乙基吡咯烷-1-羧酸酯 (3.41 g) 之二噁烷 (25 mL) 溶液，加入 4 M 氯化氫/二噁烷溶液 (25 mL)，在室溫進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，於殘渣加入二乙基醚並攪拌。過濾取出析出之固體，經乾燥後得到 (2R)-2-乙基吡咯烷 鹽酸鹽 (2.1 g) 之固體。

[0124]

製造例 27

混合 N-(5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)乙醯胺 (3.05 g)、乙醇 (20 mL) 及 6 M 氫氧化鈉水溶液 (12 mL)，在微波照射下於 120℃ 進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-胺 (1.75 g) 之油狀物。

[0125]

製造例 28

於 2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-4-[3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑 (280 mg) 之乙醇 (2.5 mL) 及水 (0.84 mL) 之混合物，加入羥基胺 鹽酸鹽

(828 mg) 及三乙基胺 (0.55 mL) ，於微波照射下在 130℃ 進行 30 分鐘攪拌。將乙醇在減壓下餾去，於殘渣加入水，以氯仿進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 及矽膠管柱層析法 (氯仿-甲醇) 進行純化，得到 4- [3-甲氧基-4- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-胺 (113 mg) 之固體。

[0126]

製造例 29

在氬環境下，於 *tert*-丁基 3,3-雙 (羥基甲基) 哌啶-1-羧酸酯 (0.9 g) 之四氫呋喃 (18 mL) 溶液中將 2.69 M *n*-丁基鋰/四氫呋喃溶液 (1.39 mL) 在 -5℃ 以下加入，進行 20 分鐘攪拌。於反應混合物將氯化甲苯磺醯基 (0.7 g) 之四氫呋喃 (4.5 mL) 溶液在 -5℃ 以下滴入，進行 40 分鐘攪拌。於所得之混合物中加入 2.69 M *n*-丁基鋰/四氫呋喃溶液 (1.43 mL) ，進行 30 分鐘攪拌後，於 60℃ 進行加熱，進一步進行 1 小時攪拌。冰冷反應混合物，加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 *tert*-丁基 2-氧雜-6-氮雜螺 [3.5] 壬烷-6-羧酸酯 (436 mg) 。

[0127]

5

製造例 30

於 (3R)-四氫呋喃-3-醇 (1.0 g) 之 N-甲基吡咯烷酮 (20 mL) 溶液，冰冷下加入 60% 油性氫化鈉 (430 mg)，於同溫下進行 10 分鐘攪拌。於反應混合物中滴入 1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (2.0 g) 之 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 溶液，將混合物在冰冷下進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 1-{4-[(3R)-四氫呋喃-3-氧基]-3-(三氟甲基)苯基}乙酮 (1.84 g) 之油狀物。

[0128]

製造例 31

將 1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (2.0 g)、吡咯烷 (10 mL)、碳酸鉀 (2.0g) 及乙腈 (3.0 mL) 之混合物在 80°C 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 1-[4-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)苯基]乙酮 (2.5 g) 之油狀物。

[0129]

製造例 32

於 2- (2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) -4- [3-氟-4- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑 (300 mg) 之四氫呋喃 (2.4 mL) 溶液，加入鈉甲氧化物 (60 mg) ，在微波照射下於 100℃ 進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入鈉甲氧化物 (90 mg) ，於微波照射下在 130℃ 進行 1 小時攪拌，進一步加入鈉甲氧化物 (150 mg) 後在微波照射下於 150℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 2- (2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基) -4- [3-甲氧基-4- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑 (289 mg) 之油狀物。

[0130]

製造例 33

混合 4- (5-氯-3-噻吩) -1,3-噻唑-2-胺 (4.30 g) 、二氯甲烷 (80 mL) 及二異丙基乙基胺 (4.2 mL) ，冰冷下加入三氟乙氯甲酸酐 (4.2 mL) ，升溫至室溫後進行 1 小時攪拌。將反應混合物以氯仿稀釋，以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，將所得之固體以己烷洗淨，經乾燥後得到 N- [4- (5-氯-3-噻吩) -1,3-噻唑-2-基] -2,2,2-三氟乙醯胺 (5.56 g) 之固體。

[0131]

製造例 34

於 4- [3-氟-4- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-胺

5

(600 mg) 之 甲 苯 (3.6 mL) 溶 液 ， 加 入 己 烷 -2,5-二 酮 (0.32 mL) 及 p-甲 苯 磺 酸 (44 mg) ， 在 微 波 照 射 下 於 170℃ 進 行 30 分 鐘 攪 拌 。 將 反 應 混 合 物 在 減 壓 下 濃 縮 ， 於 殘 渣 加 入 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 ， 以 乙 酸 乙 酯 進 行 萃 取 。 將 有 機 層 以 飽 和 氯 化 鈉 水 溶 液 洗 淨 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 進 行 乾 燥 後 ， 將 不 溶 物 過 濾 分 離 ， 將 濾 液 在 減 壓 下 濃 縮 。 將 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 法 (己 烷 -乙 酸 乙 酯) 進 行 純 化 ， 得 到 2-(2,5-二 甲 基 -1H-吡 咯 -1-基) -4-[3-氟 -4-(三 氟 甲 基) 苯 基] -1,3-噻 唑 (634 mg) 之 固 體 。

[0132]

製 造 例 35

於 (2-甲 基 吡 咯 烷 -2-基) 甲 醇 (300 mg) 之 四 氫 呋 喃 (3 mL) 溶 液 ， 在 室 溫 加 入 二 tert-丁 基 二 碳 酸 酯 (0.85 g) 之 四 氫 呋 喃 (1.5 mL) 溶 液 ， 在 室 溫 進 行 3 天 攪 拌 後 ， 於 反 應 混 合 物 加 入 1 M 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 (1.8 mL) ， 於 室 溫 進 行 2 小 時 攪 拌 。 於 反 應 混 合 物 中 加 入 水 ， 以 乙 酸 乙 酯 進 行 萃 取 。 將 有 機 層 以 飽 和 氯 化 鈉 水 溶 液 洗 淨 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 進 行 乾 燥 後 ， 將 不 溶 物 過 濾 分 離 ， 將 濾 液 在 減 壓 下 濃 縮 。 將 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 法 (己 烷 -乙 酸 乙 酯) 進 行 純 化 ， 得 到 tert-丁 基 2-(羥 基 甲 基) -2-甲 基 吡 咯 烷 -1-羧 酸 酯 (396 mg) 之 油 狀 物 。

[0133]

製 造 例 36

於 2-[(2S) -吡 咯 烷 -2-基] 丙 烷 -2-醇 鹽 酸 鹽 (1.0

g) 之二氯乙烷 (15 mL) 溶液，加入三乙基胺 (2.52 mL)，以水冷卻，加入氯碳酸苯甲基 (1.29 mL) 後，升溫至室溫後進行 2 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，於殘渣加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到苯甲基 (2S) -2- (2-羥基丙烷-2-基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (1.01 g) 之油狀物。

[0134]

製造例 37

混合 N- [4- (5-氯-3-噻吩) -1,3-噻唑-2-基] -2,2,2-三氟乙醯胺 (5.56 g) 、 (2R) -2-甲基吡咯烷 (3.36 g) 、乙酸 (60 mL) 及 36% 甲醛水溶液 (2.75 mL) ，在 60°C 進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。混合所得之殘渣與乙醇 (60 mL) 、6 M 氫氧化鈉水溶液 (15 mL) ，在 90°C 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 4- (5-氯-3-噻吩) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-胺 (2.28 g) 。

S

[0135]

製造例 38

混合 1-〔4-羥基-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（3.0 g）、N,N-二甲基甲醯胺（36 mL）及水（3.6 mL），加入氯（二氟）乙酸鈉（5.76 g）及碳酸鉀（7.2 g），在 100℃ 進行 3 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-〔4-（二氟甲氧基）-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（3.80 g）之油狀物。混合 1-〔4-（二氟甲氧基）-3-（三氟甲基）苯基〕乙酮（3.80 g）與四氫呋喃（50 mL），加入苯基三甲基銨三溴化物（5.66 g），在室溫進行 45 分鐘攪拌。將析出之不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。混合殘渣與乙醇（50 mL），加入硫脲（1.47 g），在 80℃ 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水（30 mL）、1 M 氫氧化鈉水溶液（30 mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。於殘渣加入二異丙基醚，將混合物在減壓下濃縮後，再次加入二異丙基醚及己烷，過濾取出所生成的固體，經乾燥後得到 4-〔4-（二氟甲氧基）-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-胺（3.48 g）之固體。

[0136]

製造例 39

混合 3-溴-5-(三氟甲氧基)酚 (4.84 g)、N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL)、碳酸鉀 (3.12 g) 及碘化甲基 (2.35 mL)，於室溫進行 2 小時攪拌。於反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 1-溴-3-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯 (4.61 g) 之油狀物。

[0137]

製造例 40

於苯甲基 (2S)-2-(2-羥基丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (1.0 g)、Proton sponge (註冊商標) (2.44 g) 及二氯甲烷 (15 mL) 之混合物，冰冷下加入三甲基氧鎢四氟硼酸鹽 (1.77 g)，升溫至室溫後進行一夜攪拌。將不溶物過濾分離，於濾液加入水及 10%檸檬酸水溶液，以氯仿進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到苯甲基 (2S)-2-(2-甲氧基丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 (664 mg) 之油狀物。

[0138]

製造例 41

於二異丙基胺 (5.05 mL) 之四氫呋喃 (30 mL) 溶

S

液，在氬環境下，於 -78°C 加入 2.66 M *n*-丁基鋰/己烷溶液（12.86 mL），進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物將 1-*tert*-丁基 3-乙基 哌啶-1,3-二羧酸酯（4.0 g）之四氫呋喃（20 mL）溶液經 10 分鐘滴入，進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物將碘化甲基（1.455 mL）之四氫呋喃（10 mL）溶液經 10 分鐘滴入，將所得之混合物經 1 小時升溫至 0°C ，於同溫進行 30 分鐘攪拌後，再升溫至室溫，進行 3 小時攪拌。於反應混合物加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-*tert*-丁基 3-乙基 3-甲基哌啶-1,3-二羧酸酯（3.29 g）之油狀物。

[0139]

製造例 42

在氬環境下，將 55%油性氫化鈉（126 mg）之四氫呋喃（3 mL）懸浮液水冷後，加入 *tert*-丁基 3-（羥基甲基）-3-甲基哌啶-1-羧酸酯（442 mg）之四氫呋喃（2 mL）溶液，在室溫進行 5 分鐘攪拌後，在 60°C 進行 30 分鐘攪拌。冰冷反應混合物，加入碘化甲基（0.3 mL）後，升溫至室溫，進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法

(己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 tert-丁基 3-(甲氧基甲基)-3-甲基哌啶-1-羧酸酯 (414 mg) 之油狀物。

[00140]

製造例 43

混合 N-{4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基} 乙醯胺 (2.84 g)、乙酸 (20 mL)、36% 甲醛水溶液 (3.6 mL) 及乙酸酐 (4.40 mL)，在微波照射下於 170°C 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將所得之固體以甲醇洗淨，經乾燥後得到白色固體。

混合所得之固體與 N-甲基吡咯烷酮 (20 mL)、(2R)-2-甲基吡咯烷 (608 mg) 及二異丙基乙基胺 (2.45 mL)，在 100°C 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 N-(4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基) 乙醯胺 (1.38 g) 之固體。

[0141]

製造例 44

混合 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (3.0 g)、乙基胺基(硫酮) 乙酸酯 (2.10 g) 及乙醇 (45 mL)，進行 15 小時加熱迴流。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下濃縮。於殘渣加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (50 mL) 及水 (50 mL)，以

5

乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到乙基 4-（三氟甲基）-1,3-噻唑-2-羧酸酯（2.19 g）之油狀物。於乙基 4-（三氟甲基）-1,3-噻唑-2-羧酸酯（2.07 g）之乙醇（50 mL）溶液，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液（30 mL），於 50°C 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1 M 鹽酸（30 mL）及水（100 mL），以氯仿-異丙醇混合溶劑進行萃取。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮後得到固體。於所得之固體中加入己烷，藉由傾析法除去溶劑後，將固體經乾燥後得到 4-（三氟甲基）-1,3-噻唑-2-羧酸（832 mg）之固體。

[0142]

製造例 45

於 4-（三氟甲基）-1,3-噻唑-2-羧酸（790 mg）中滴入氯化亞砷（4.0 mL）、二氯甲烷（6 mL）及 N,N-二甲基甲醯胺（1 滴），在 40°C 進行 2 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，進行 2 次之甲苯共沸後，減壓下進行乾燥。於氯化鎂（382 mg）及甲苯（12 mL）之混合物中加入丙二酸二甲基（0.55 mL）及三乙基胺（1.3 mL），將混合物於室溫進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物中滴入先前所得之殘渣的甲苯（3 mL）溶液，在室溫進行 16 小時攪拌。於反應混合物慢慢加入 6 M 鹽酸（5 mL）後，加

入水（30 mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣溶解於二甲基亞碲（4 mL）及水（0.4 mL），於 160°C 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫後，加入水（30 mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-〔4-（三氟甲基）-1,3-噻唑-2-基〕乙酮（498 mg）之油狀物。

[0143]

製造例 46

於 *tert*-丁基（2S）-2-（羥基甲基）吡咯烷-1-羧酸酯（17 g）、三乙基胺（17.66 mL）、1-甲基-1H-咪唑（10.05 mL）之二氯甲烷（255 mL）溶液，冰冷下加入氯化 *p*-甲苯磺醯基（17.71 g），於同溫下進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入水，以二氯甲烷進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 *tert*-丁基（2S）-2-（〔〔（4-甲基苯基）磺醯基〕氧基〕甲基）吡咯烷-1-羧酸酯（29.51 g）之油狀物。

[0144]

製造例 47

5

於碘化銅 (I) (9.4 g) 及二乙基醚 (180 mL) 之混合物，將約 1 M 甲基鋰/二乙基醚溶液 (100 mL) 在內溫 0-5°C 下經 30 分鐘滴入，滴入後進行 15 分鐘攪拌。於反應混合物將 *tert*-丁基 (2S) -2- ({ [(4-甲基苯基) 磺醯基] 氧基 } 甲基) 吡咯烷-1-羧酸酯 (7.0 g) 之二氯甲烷 (30 mL) 溶液在內溫保持 5°C 以下經 20 分鐘滴入後，在室溫進行 2.5 小時攪拌。於反應混合物滴入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化，得到 *tert*-丁基 (2R) -2-乙基吡咯烷-1-羧酸酯 (3.52 g) 之油狀物。

[0145]

製造例 48

在氬環境下，於二異丙基胺 (10.09 mL) 之四氫呋喃 (60 mL) 溶液，在 -78°C 加入 2.69 M *n*-丁基鋰/己烷溶液 (25.43 mL)，於同溫進行 15 分鐘攪拌後，升溫至 -20°C 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物再度冷卻至 -78°C，將 1-*tert*-丁基 3-乙基 哌啶-1,3-二羧酸酯 (8.0 g) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液經 20 分鐘滴入，升溫至 -20°C 後進行 30 分鐘攪拌。將所得之混合物冷卻至 -78°C，將氯碳酸甲基 (5.98 mL) 之四氫呋喃 (16 mL) 溶液經 15 分鐘滴入後，升溫至室溫後進行 2 小時攪拌。於反應混合物中滴入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽

和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1-tert-丁基 3-乙基 3-甲基哌啶-1,3,3-三羧酸酯（5.63 g）之油狀物。

[0146]

製造例 92

於 5-氯-N- { 4- [4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 吡嗪-2-羧醯胺（29 g）與 N-甲基吡咯烷酮（150 mL）之混合物中，加入二異丙基乙基胺（18 mL）及乙基哌啶-4-羧酸酯（14 mL），於室溫進行 2 小時攪拌。冰冷反應混合物，加入水，於室溫進行 1 小時攪拌。過濾取出固體，經乾燥後得到乙基 1- [5-（ { 4- [4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基）吡嗪-2-基] 哌啶-4-羧酸酯（36.85 g）之固體。

[0147]

製造例 209

將 1- [4-氟-3-（三氟甲基）苯基] 乙酮（3.75 g）及二甲基胺（2 M 四氫呋喃溶液、22.3 mL）之混合物，在微波照射下於 110℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化。於所得之化合物中加入二甲基胺（2 M 四氫呋喃溶液、15 mL），在微波照射下於 130℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到 1- [4-（二甲

S

基胺基)-3-(三氟甲基)苯基]乙酮(2.89 g)。

[0148] 與製造例 1~48、92 及 209 之方法同樣地製造出後述表所示製造例 49~91、93~208 及 210~212 的化合物。製造例化合物之結構、物理化學性數據及製造法如表 4~表 36 所示。

[0149]

實施例 1

於乙基 1-{5-[(5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[4-丙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}哌啶-4-羧酸酯(159 mg)之二噁烷(2 mL)溶液，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液(2 mL)，在 60℃ 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1 M 鹽酸使其中和，以氯仿進行萃取，減壓下進行濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法(氯仿-甲醇)進行純化，得到淡黃色固體。

將所得之固體溶解於二噁烷(2 mL)，加入 4 M 氯化氫/二噁烷溶液(0.25 mL)，將析出固體於乙腈中攪拌後過濾取出，經乾燥後得到 1-{5-[(5-{[(2R)-2-乙基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[4-丙氧基-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽(132 mg)之固體。

[0150]

實施例 2

混合乙基 1-[5-(5-(乙醯氧基甲基)-4-[3-甲

氧基-5-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}胺基甲醯基)吡嗪-2-基}哌啶-4-羧酸酯(100 mg)、N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)、(2R)-2-甲基哌啶鹽酸鹽(45 mg)及二異丙基乙基胺(0.115 mL)，於 100°C 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋。將所得之混合物以水、飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯)進行純化。將所得之殘渣與乙醇(2 mL)及四氫呋喃(1 mL)混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液(0.83 mL)，在 50°C 進行 20 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，1 M 鹽酸(0.83 mL)及加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣與乙酸乙酯混合，加入 4 M 氯化氫/乙酸乙酯溶液(0.3 mL)，減壓下濃縮。將所得之固體以乙酸乙酯洗淨，乾燥後得到 1-{5-[(4-[3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基]-5-{[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)胺基甲醯基]吡嗪-2-基}哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽(56 mg)之固體。

[0151]

實施例 3

混合 5-氯-N-(5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-4-[3-甲基-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-

5

基) 吡嗪-2-羧醯胺 (170 mg)、N-甲基吡咯烷酮 (3 mL)、乙基 4-氟哌啶-4-羧酸酯 (120 mg)、二異丙基乙基胺 (0.23 mL)，於 70°C 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋。將混合物以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

將所得之殘渣與乙醇 (4 mL) 及四氫呋喃 (2 mL) 混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (1.7 mL)，於 50°C 進行 20 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入 1 M 鹽酸 (1.7 mL) 及水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣與乙酸乙酯混合，加入 4 M 氯化氫/乙酸乙酯溶液 (0.5 mL)，減壓下濃縮。將所得之固體以乙酸乙酯洗淨，並乾燥後得到 4-氟-1- { 5- [(5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [3-甲基-5- (三氟甲氧基) 苯基] -1,3-噁唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽 (116 mg) 之固體。

[0152]

實施例 4

混合乙基 1- (5- { [4- (4-氯-2-噁吩) -1,3-噁唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸酯 (26.27 g)、乙酸 (545 mL)、36% 甲醛水溶液 (16.98 mL) 及

(2R)-2-甲基吡咯烷 L-(+)-酒石酸鹽 (51.71 g)，在 110°C 進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下濃縮，將殘渣以乙酸乙酯稀釋。將混合物以碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。

將所得之殘渣與乙醇 (450 mL) 混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (150 mL)，在 70°C 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及 1 M 鹽酸 (150 mL)，過濾取出經析出之固體，以水洗淨後，減壓下乾燥。將所得之固體與乙酸乙酯混合，加入過剩量 4 M 氯化氫/乙酸乙酯溶液，在室溫進行 1 小時攪拌。過濾取出固體，經乾燥後得到 1-(5-{[4-(4-氯-2-噻吩)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-基]胺基甲醯基}吡嗪-2-基)哌啶-4-羧酸二鹽酸鹽 (23 g) 之固體。

[0153]

實施例 5

混合 4-(5-氯-3-噻吩)-5-{[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]甲基}-1,3-噻唑-2-胺 (300 mg) 與二氯甲烷 (6 mL)，加入 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡嗪-2-羧酸 (347 mg)、N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (240 mg)、4-(二甲基胺基)吡啶 (35 mg)，在 40°C 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室

S

溫，以乙酸乙酯稀釋。以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，經過濾，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）及鹼性矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化。將所得之殘渣與乙醇（4 mL）及四氫呋喃（2 mL）混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液（3 mL），於 50°C 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及 1 M 鹽酸（3 mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將所得之固體以二異丙基醚洗淨。將所得之固體與乙酸乙酯混合，加入 4 M 氯化氫/乙酸乙酯溶液（1 mL），減壓下濃縮。將所得之固體以乙酸乙酯洗淨，經乾燥後得到 1-〔5-〔〔4-〔5-氯-3-噻吩〕-5-〔〔（2R）-2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸 二鹽酸鹽（143 mg）之固體。

[0154]

實施例 6

混合乙基 1-〔5-〔〔4-〔4-甲氧基-3-（三氟甲基）苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯（1.45 g）、乙酸（10 mL）、36% 甲醛水溶液（1.50 mL）及乙酸酐（1.8 mL），在微波照射下於 170°C 進行 30 分鐘攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，於殘渣加入水及飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯進行萃取。將

有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（氯仿-乙酸乙酯）進行純化。將所得之殘渣與 N,N-二甲基甲醯胺（15 mL）、N-（2-甲氧基乙基）-2-甲基丙烷-1-胺鹽酸鹽（685 mg）及二異丙基乙基胺（1.4 mL）混合，於 100℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯。將混合物以水及飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，將所得之固體以二異丙基醚洗淨。將所得之固體與乙醇（5 mL）混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液（2.8 mL），在 60℃ 進行 15 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及 1 M 鹽酸（2.8 mL），以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將所得之固體以二異丙基醚洗淨，經乾燥後得到 1- { 5- [(5- { [異丁基 (2-甲氧基乙基) 胺基] 甲基 } -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸（224 mg）之固體。

[0155]

實施例 7

於 tert-丁基 2-氧雜-6-氮雜螺 [3,5] 壬烷-6-羧酸酯（110 mg）之二氯甲烷（1.1 mL）溶液，冰冷下加入三氟

5

乙酸 (0.30 mL)，升溫至室溫後進行 2 小時攪拌。將反應混合物於減壓下濃縮後得到 2-氧雜-6-氮雜螺〔3,5〕壬烷三氟乙酸鹽。所得之 2-氧雜-6-氮雜螺〔3,5〕壬烷三氟乙酸鹽不進行進一步純化下使用於以下步驟。

於乙基 1-〔5-〔5-〔乙醯氧基甲基〕-4-〔4-甲氧基-3-〔三氟甲基〕苯基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯 (118 mg) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (2.4 mL) 溶液中，加入二異丙基乙基胺 (0.33 mL) 及先前合成之 2-氧雜-6-氮雜螺〔3,5〕壬烷三氟乙酸鹽，於 100°C 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，於殘渣加入水，過濾取出所生成的固體，乾燥後以鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。於所得之殘渣 (66 mg) 之乙醇 (2 mL) 溶液中，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.29 mL)，在 60°C 進行 1 小時攪拌。於反應混合物中加入 1 M 鹽酸並中和，加入水、飽和氯化鈉水溶液及氯仿，使用三相分離器 (International Sorbent Technology 公司) 分離有機層，減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法 (氯仿-甲醇) 進行純化，將所得之固體以乙醇洗淨，經乾燥後得到 1-〔5-〔4-〔4-甲氧基-3-〔三氟甲基〕苯基〕-5-〔2-氧雜-6-氮雜螺〔3,5〕酮-6-基甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸 (52 mg) 之固體。

[0156]

實施例 8

於乙基 1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (21.6 g) 與乙醇 (216 mL) 之混合物中，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (74 mL) ，於 50~55℃ 中進行 1.5 小時攪拌。於反應混合物中進一步加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (36 mL) ，於同溫進行 2 小時攪拌。同溫下於反應混合物加入乙酸 (6.5 mL) 之混合物的 pH 調整為 5~6，加入水 (106 mL) ，在 55℃ 進行一夜攪拌。將混合物冷卻至室溫，過濾取出固體。

混合所得之固體與乙醇 (80 mL) ，加熱迴流下使其溶解。冷卻至室溫後，過濾取出經析出之固體，再度加入乙醇 (80 mL) 進行 1 小時加熱迴流後，冷卻至室溫。過濾取出經析出之固體，經乾燥後得到 1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸 (12.78 g) 之結晶。

在實施例 8 所得之結晶為在粉末 X 線衍射於 2θ (°) 5.0、7.1、10.0、11.0、11.8、12.0、15.6、17.1、20.4、23.1、24.9 及 26.8 附近具有波峰者。

[0157]

實施例 103

於乙基 1- [5- ({ 5- (乙醯氧基甲基) -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基)

S

吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (110 mg) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (2.2 mL) 之混合物中，加入 (3-甲基哌啶-3-基) 甲醇鹽酸鹽 (65 mg) 及二異丙基乙基胺 (0.16 mL)，於 100°C 進行 1.5 小時攪拌。將反應混合物在減壓下濃縮，將殘渣以矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯) 進行純化。將所得之化合物與乙醇 (1.8 mL) 混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (0.35 mL)，在 60°C 進行 1 小時攪拌。於反應混合物加入 1 M 鹽酸並中和後，減壓下濃縮。於殘渣加入水及氯仿，使用三相分離器 (International Sorbent Technology 公司) 分離有機層，減壓下濃縮。將所得之固體以乙醇/二異丙基醚洗淨，過濾取出並乾燥後得到 1- { 5- [(5- { [3- (羥基甲基) -3-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸 (36 mg)。

[0158]

實施例 107

將乙基 1- [5- ({ 5- (乙醯氧基甲基) -4- [4- (嗎啉-4-基) -3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基 } 胺基甲醯基) 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (300 mg)、(2R)-2-丙基吡咯烷鹽酸鹽 (150 mg)、二異丙基乙基胺 (0.40 mL) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (5.0 mL) 之混合物在 100°C 下進行 2 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水，以乙酸乙酯進行萃取。將有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾

液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化，得到固體（200 mg）。將所得之化合物與四氫呋喃（5 mL）及乙醇（5 mL）混合，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液，在 60℃ 進行 1 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下濃縮。將殘渣以 ODS 矽膠管柱層析法（乙腈-水）進行純化。於所得之固體中混合己烷（20 mL），過濾取出固體並乾燥後得到 1- { 5- [(4- [4- (嗎啉-4-基) -3- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-丙基吡咯烷-1-基] 甲基 } -1,3-噁唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸鈉（190 mg）。

[0159]

實施例 141

混合乙基 1- (5- { [4- (4-氯-2-噁吩) -1,3-噁唑-2-基] 胺基甲醯基 } 吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸酯（200 mg）、乙酸（4 mL）、36% 甲醛水溶液（0.113 mL）及 2-乙基吡咯烷（208 mg），在 90℃ 進行 3 小時攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，減壓下濃縮。將殘渣以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 氫氧化鈉水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗淨。將有機層以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將殘渣以矽膠管柱層析法（己烷-乙酸乙酯）進行純化。混合所得之化合物與乙醇（4 mL），加入四氫呋喃（2 mL）及 1 M 氫氧化鈉水溶液（2.10 mL），於 50℃ 進行 20 分鐘攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，加入水及 1 M 鹽酸（2.10 mL），以乙酸乙酯

5

進行萃取。將有機層以水及飽和氯化鈉水溶液進行洗淨，以無水硫酸鎂進行乾燥後，將不溶物過濾分離，將濾液在減壓下濃縮。將所得之固體以二異丙基醚洗淨，過濾取出並乾燥後得到 1-〔5-〔4-〔4-氯-2-噻吩〕-5-〔(2-乙基吡咯烷-1-基)甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸 (129 mg)。

[0160]

實施例 206

於乙基 1-〔5-〔4-〔4-氯-2-噻吩〕-5-〔(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸酯 (695 mg) 與乙醇 (5 mL) 及四氫呋喃 (5 mL) 之混合物中，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (5 mL)，於 50℃ 進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入乙酸 (0.29 mL)，減壓下濃縮後，加入水 (5 mL)。將混合物在 50℃ 進行 3 小時攪拌後冷卻至室溫，進行一夜攪拌後過濾取出析出之固體。混合所得之固體與乙醇 (4 mL)，在 80℃ 進行 30 分攪拌。將混合物冷卻至室溫後進行 18 小時攪拌。過濾取出固體並乾燥後得到 1-〔5-〔4-〔4-氯-2-噻吩〕-5-〔(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸 (567 mg) 之結晶。

在實施例 206 所得之結晶為以粉末 X 線衍射於 2θ (°) 4.8、6.6、9.1、10.3、13.3、14.5、15.7、17.2、18.3、19.0、24.7 及 26.0 附近具有波峰者。

[0161]

實施例 207

於乙基 1- { 5- [(4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸酯 (987 mg) 與乙醇 (5 mL) 之混合物中，加入 1 M 氫氧化鈉水溶液 (5 mL) ，於 50℃ 進行 30 分鐘攪拌。於反應混合物加入乙酸 (0.29 mL) 及水。將混合物在 50℃ 進行 3 小時攪拌後，冷卻至室溫，進行一夜攪拌後，過濾取出析出之固體。混合所得之固體與乙醇 (4 mL) ，在 80℃ 進行 3 小時攪拌。將混合物冷卻至室溫後進行 3 天攪拌。過濾取出經析出之固體，得到 1- { 5- [(4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸 (275 mg) 之結晶。

在實施例 207 所得之結晶為以粉末 X 線衍射於 2θ (°) 4.7、7.5、9.6、10.4、13.7、16.9、17.1、18.0、18.3、19.2、20.1 及 25.9 附近具有波峰者。

[0162] 與實施例 1~8 之方法同樣下，製造出後述表所示之實施例 9~205 的化合物。將實施例化合物之結構如各表 37~表 81 所示，將物理化學性數據及製造法如各表 82~表 97 所示。

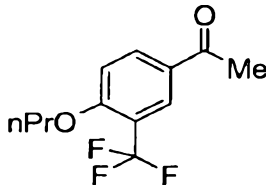
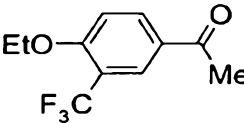
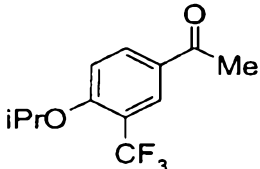
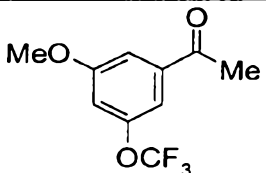
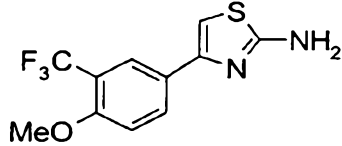
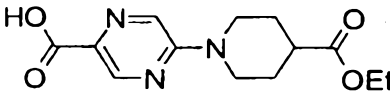
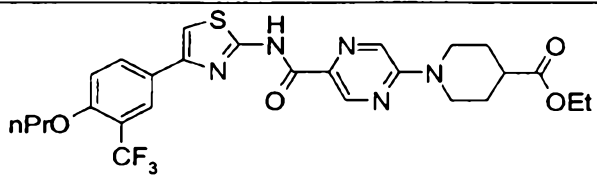
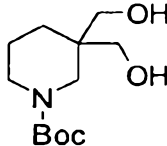
[0163] 又，於表 98~表 113 表示式 (I) 的化合物之其他化合物的結構。這些可使用上述製造例或實施例所記

5

載的方法、及對斯業者而言為已知的方法、或這些變法而容易製造。

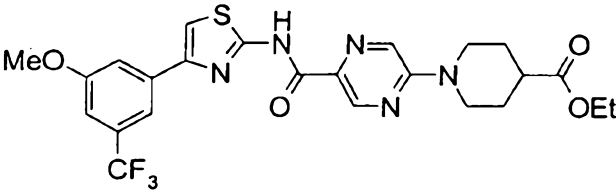
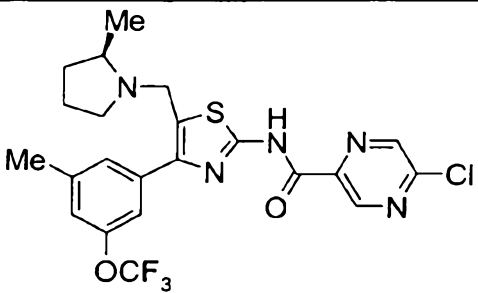
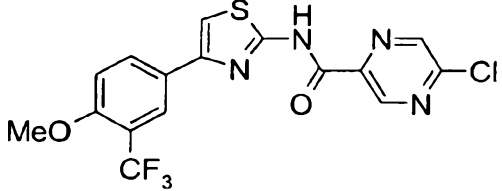
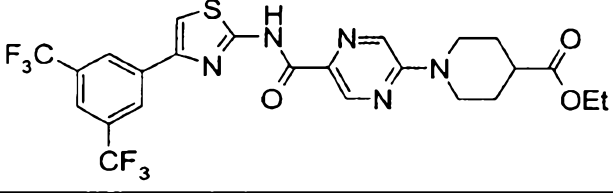
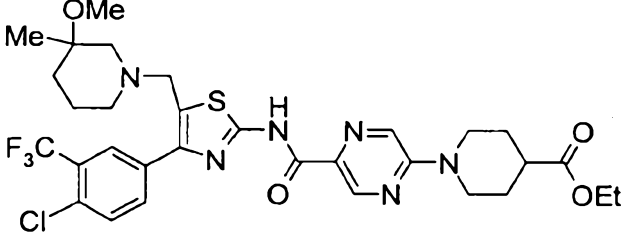
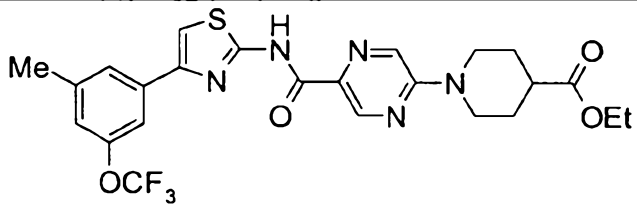
[0164]

[表 4]

PEx	PSyn	Str	DATA
1	1		ESI+: 247
2	2		ESI+: 233
3	3		ESI+: 247
4	4		ESI+: 235
5	5		ESI+: 275
6	6		ESI-: 278
7	7		ESI+: 564
8	8		ESI+: 246

[0165]

[表 5]

PEx	PSyn	Str	DATA
9	9		ESI+: 536
10	10		ESI+: 512
11	11		ESI+: 415
12	12		ESI+: 574
13	13		ESI+: 681
14	14		ESI+: 536

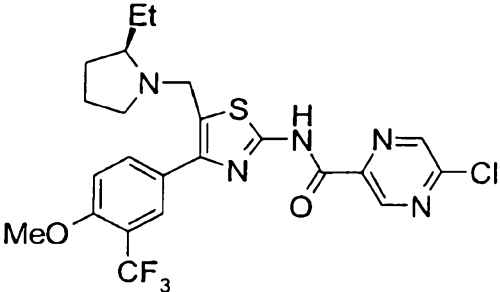
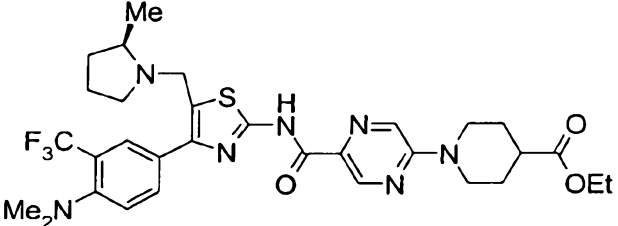
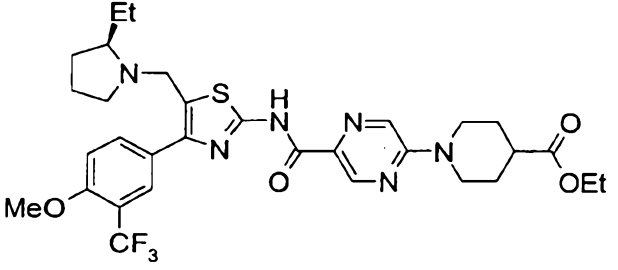
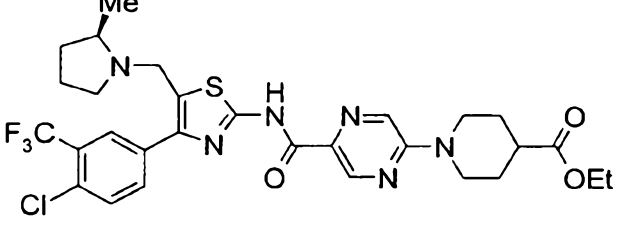
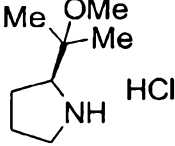
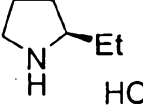
[0166]

[表 6]

PEx	PSyn	Str	DATA
15	15		ESI+: 540
16	16		ESI+: 317
17	17		ESI+: 608
18	18		ESI+: 608
19	19		ESI+: 636
20	20		ESI+: 612, 614

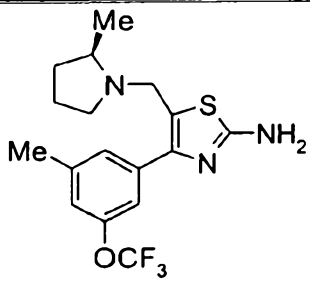
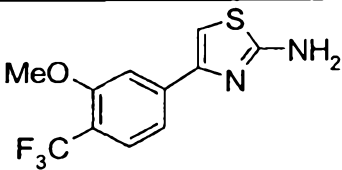
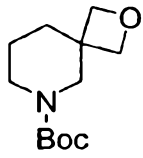
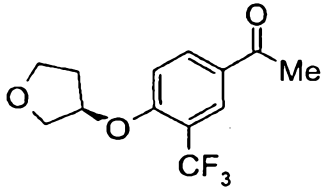
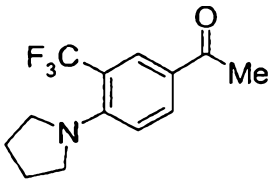
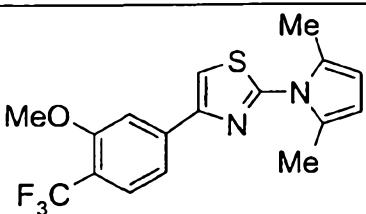
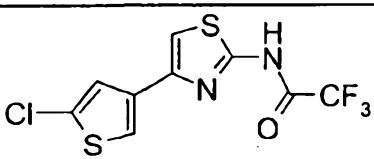
[0167]

[表 7]

PEx	PSyn	Str	DATA
21	21		ESI+: 526
22	22		ESI+: 646
23	23		ESI+: 647
24	24		ESI+: 637 , 639
25	25		ESI+: 144
26	26		ESI+: 100

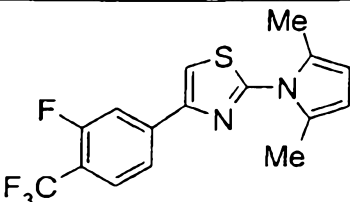
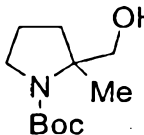
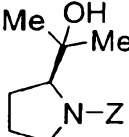
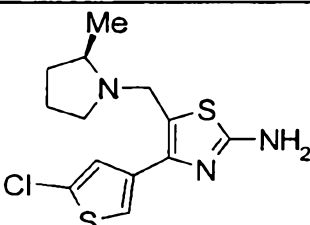
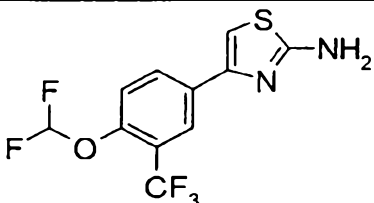
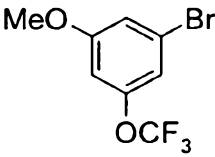
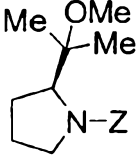
[0168]

[表 8]

PEX	PSyn	Str	DATA
27	27		ESI+: 372
28	28		ESI+: 275
29	29		ESI+: 228
30	30		EI: 274
31	31		ESI+: 258
32	32		ESI+: 353
33	33		ESI+: 313

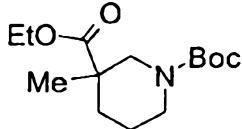
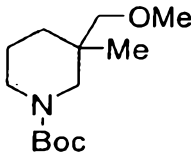
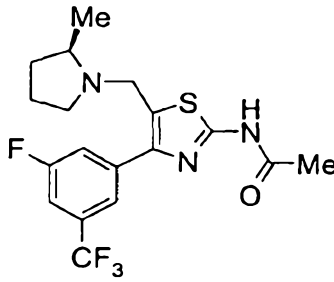
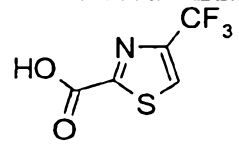
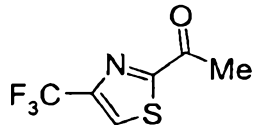
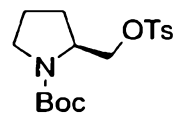
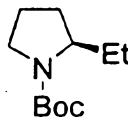
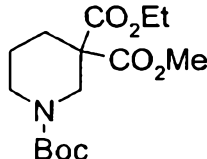
[0169]

[表 9]

PEx	PSyn	Str	DATA
34	34		ESI+: 341
35	35		ESI+: 216
36	36		ESI+: 264
37	37		ESI+: 314
38	38		ESI-: 309
39	39		NMR-DMSO-d6: 3.82 (3H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m)
40	40		ESI+: 278

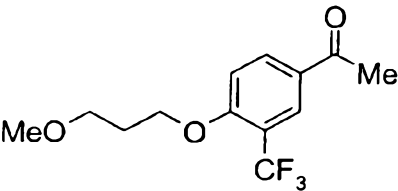
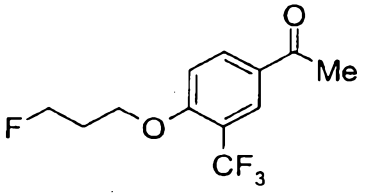
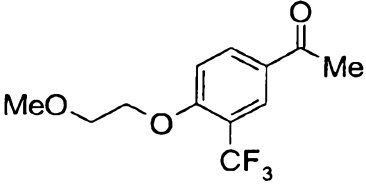
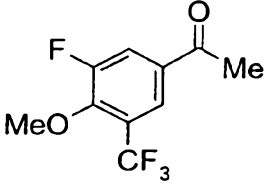
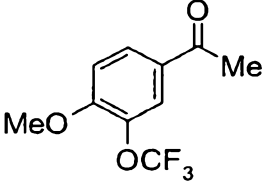
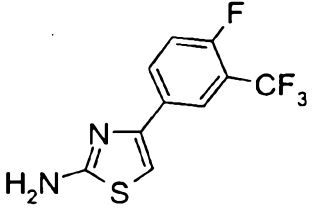
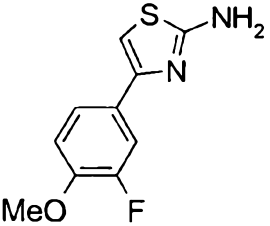
[0170]

[表 10]

PEx	PSyn	Str	DATA
41	41		ESI+: 272
42	42		ESI+: 244
43	43		ESI+: 402
44	44		ESI-: 196
45	45		EI: 195
46	46		ESI+: 378 [M+Na]+
47	47		ESI+: 200
48	48		ESI+: 316

[0171]

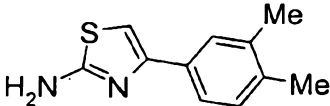
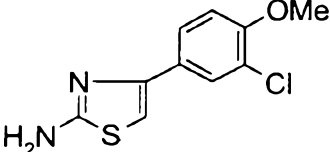
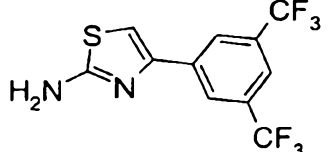
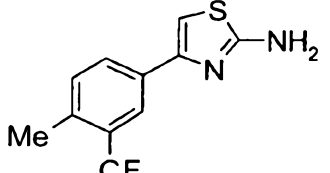
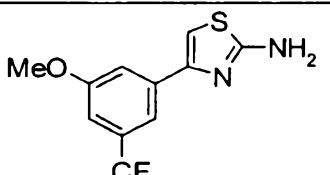
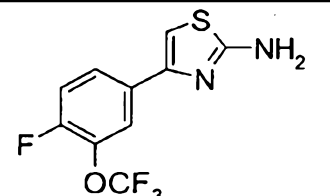
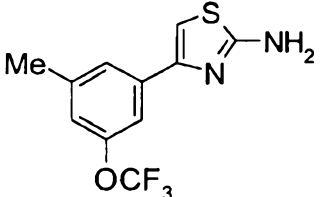
[表 11]

PEx	PSyn	Str	DATA
49	1		ESI+: 277
50	3		ESI+: 265
51	3		ESI+: 263
52	4		ESI+: 237
53	4		ESI+: 235
54	5		ESI+: 263
55	5		ESI+: 225

5

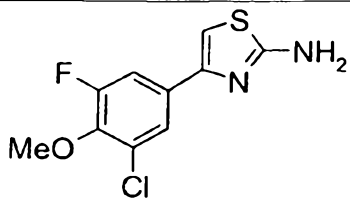
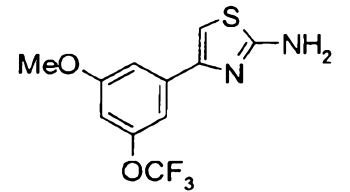
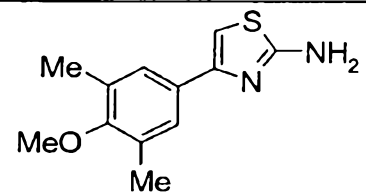
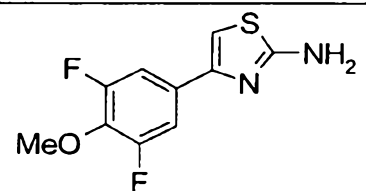
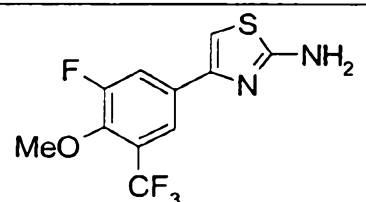
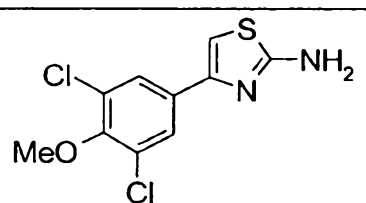
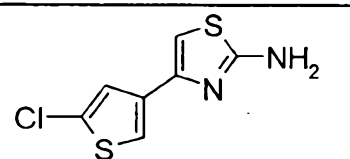
[0172]

[表 12]

PEx	PSyn	Str	DATA
56	5		ESI+: 205
57	5		ESI+: 241
58	5		ESI+: 313
59	5		ESI+: 259
60	5		ESI+: 275
61	5		ESI+: 279
62	5		ESI+: 275

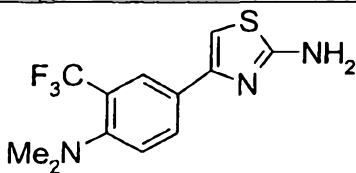
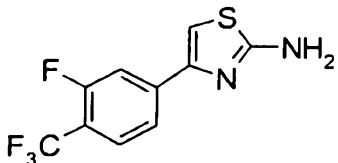
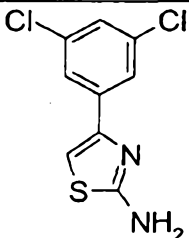
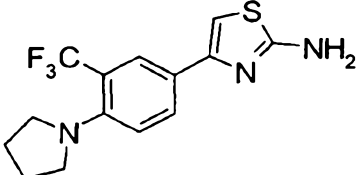
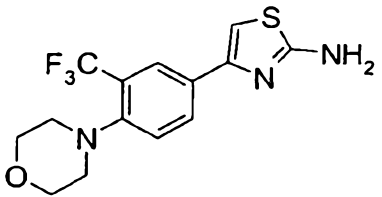
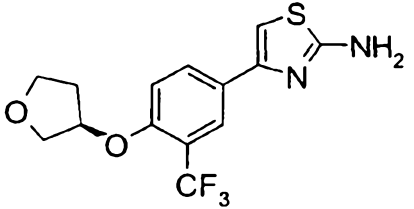
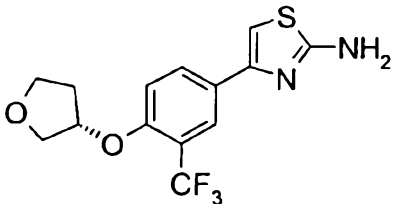
[0173]

[表 13]

PEx	PSyn	Str	DATA
63	5		ESI+: 259
64	5		ESI+: 291
65	5		ESI+: 235
66	5		ESI+: 243
67	5		ESI+: 293
68	5		ESI+: 275
69	5		ESI+: 217

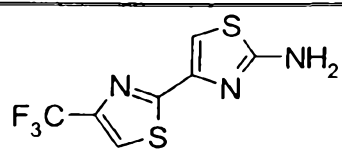
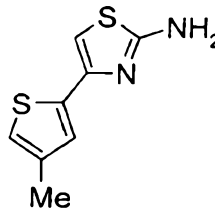
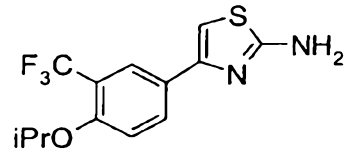
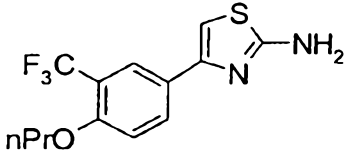
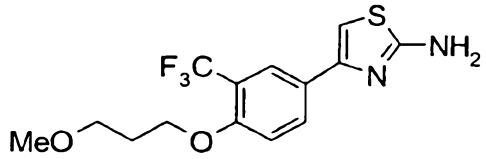
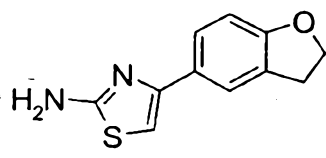
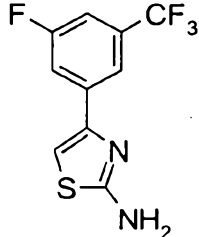
[0174]

[表 14]

PEx	PSyn	Str	DATA
70	5		ESI+: 288
71	5		ESI+: 263
72	5		ESI+: 245 , 247
73	5		ESI+: 314
74	5		ESI+: 330
75	5		ESI+: 331
76	5		ESI+: 331

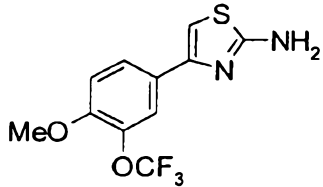
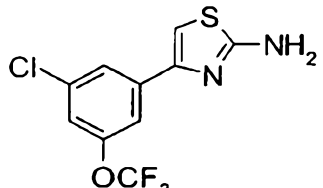
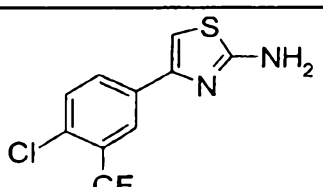
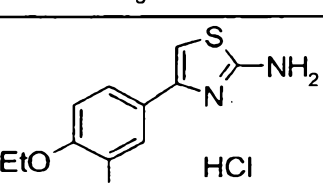
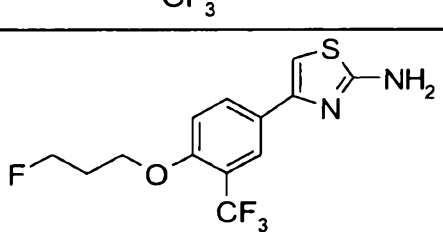
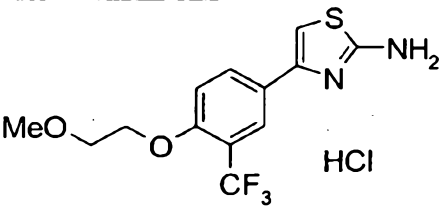
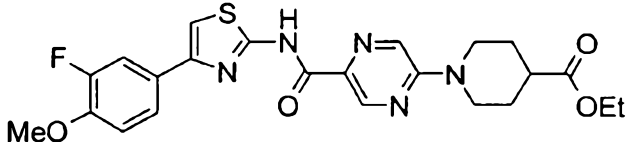
[0175]

[表 15]

PEx	PSyn	Str	DATA
77	5		ESI+: 252
78	5		ESI+: 197
79	5		ESI+: 303
80	5		ESI+: 303
81	5		ESI+: 333
82	5		ESI+: 219
83	5		ESI+: 263

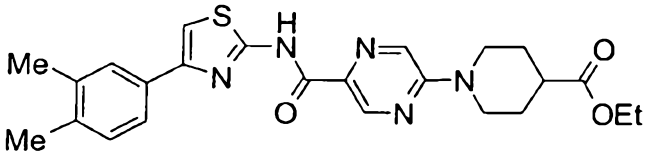
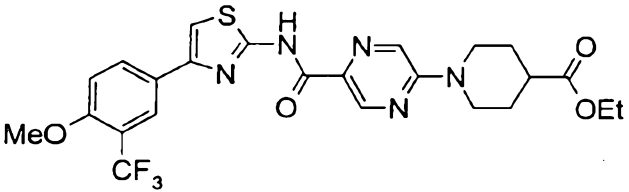
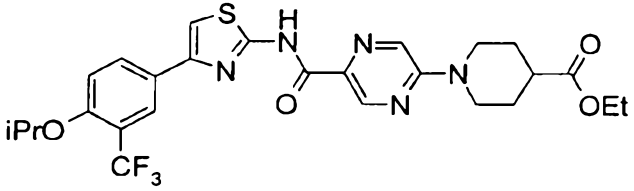
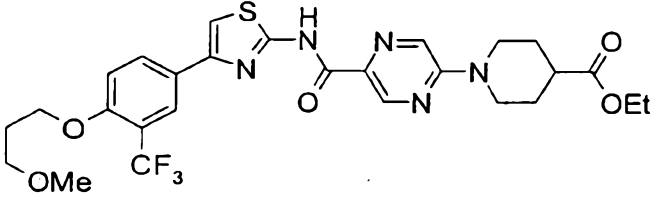
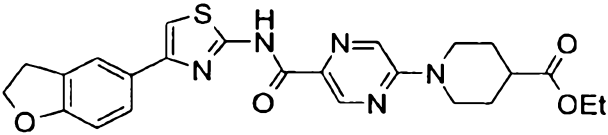
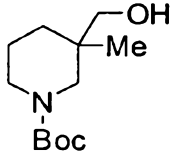
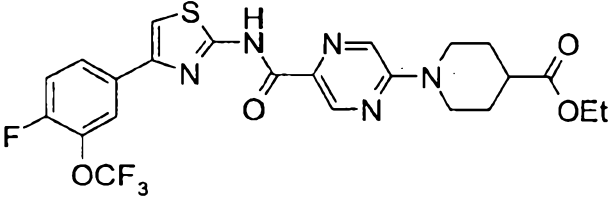
[0176]

[表 16]

PEx	PSyn	Str	DATA
84	5		ESI+: 291
85	5		ESI+: 295
86	5		ESI+: 279 , 281
87	5	 HCl	ESI+: 289
88	5		ESI+: 321
89	5	 HCl	ESI+: 319
90	7		ESI+: 486

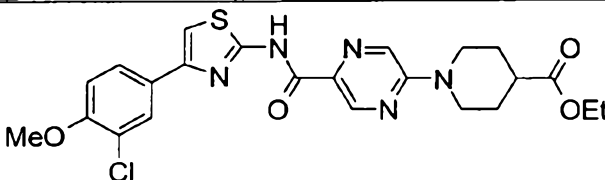
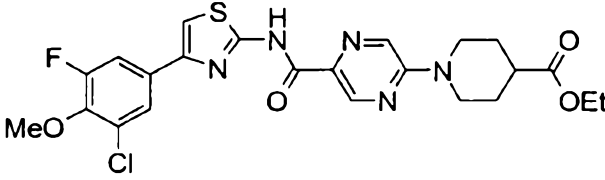
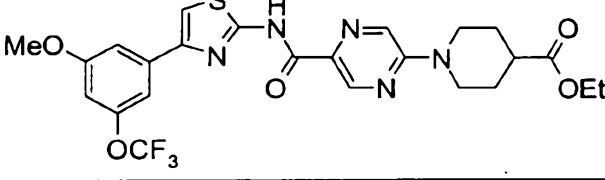
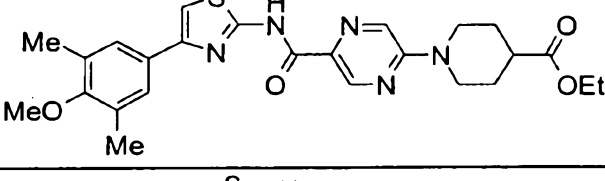
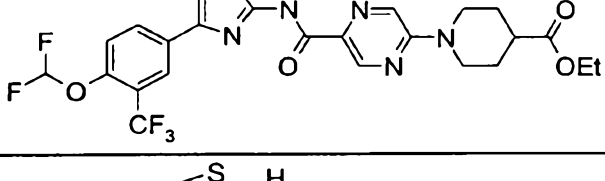
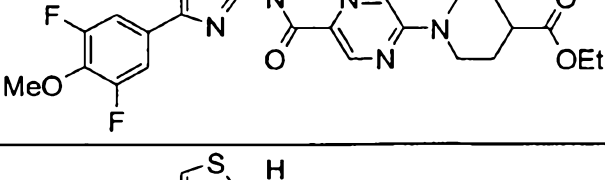
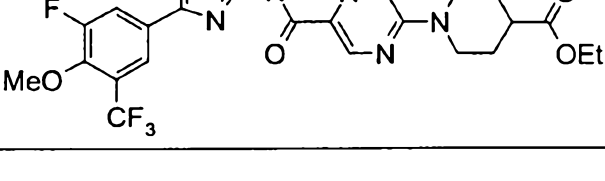
[0177]

[表 17]

PEx	PSyn	Str	DATA
91	7		ESI+: 466
92	92		ESI+: 536
93	7		ESI+: 564
94	7		ESI+: 594
95	7		ESI+: 480
96	8		ESI+: 230
97	9		ESI+: 540

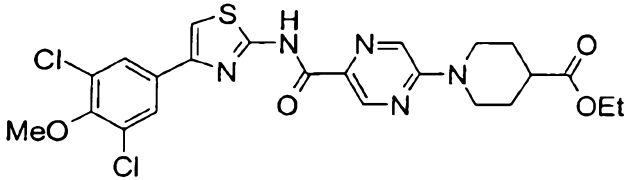
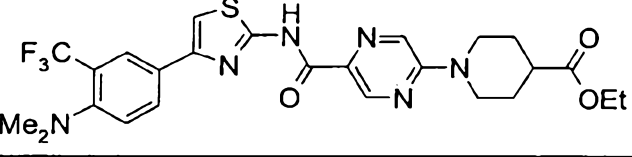
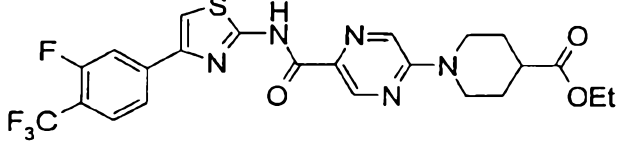
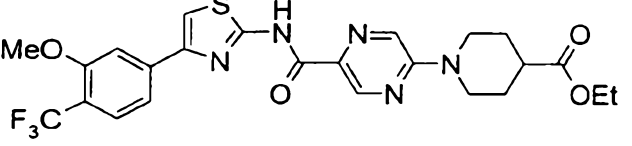
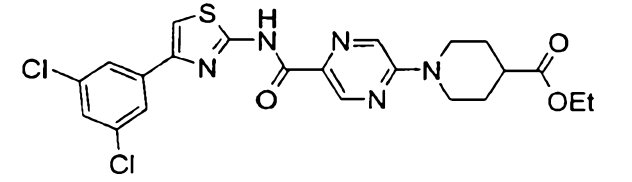
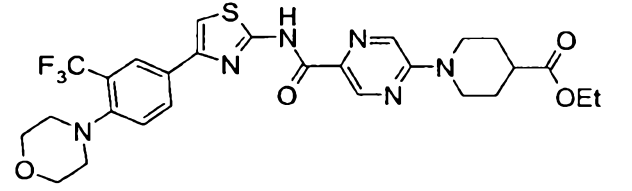
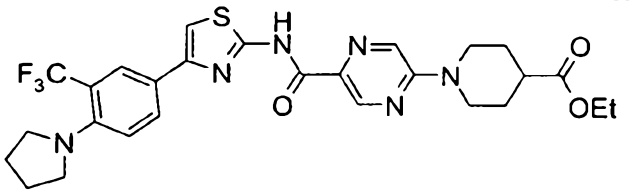
[0178]

[表 18]

PEX	PSyn	Str	DATA
98	9		ESI+: 502
99	9		ESI+: 520
100	9		ESI+: 552
101	9		ESI+: 496
102	9		ESI+: 572
103	9		ESI+: 504
104	9		ESI+: 554

[0179]

[表 19]

PEX	PSyn	Str	DATA
105	9		ESI+: 536
106	9		ESI+: 549
107	9		ESI+: 524
108	9		ESI+: 536
109	9		ESI+: 506 , 508
110	9		ESI+: 591
111	9		ESI+: 575

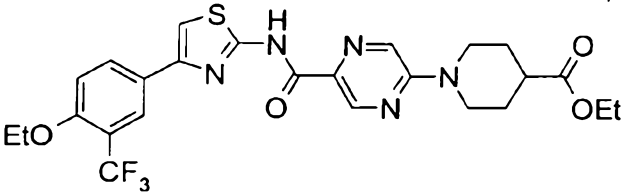
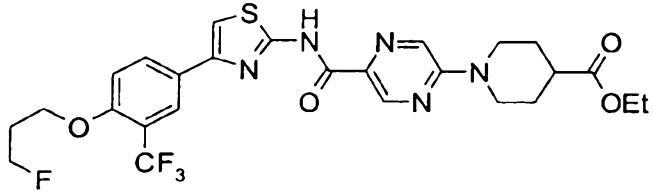
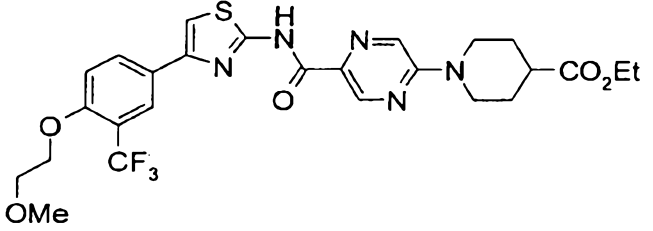
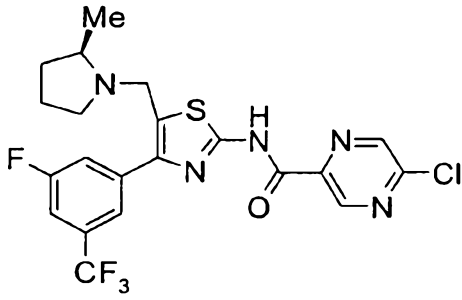
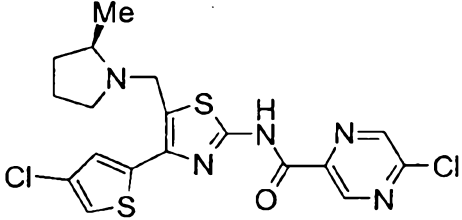
[0180]

[表 20]

PEX	PSyn	Str	DATA
112	9		ESI+: 592
113	9		ESI+: 592
114	9		ESI+: 513
115	9		ESI+: 458
116	9		ESI+: 552
117	9		ESI+: 478 , 480
118	9		ESI+: 524

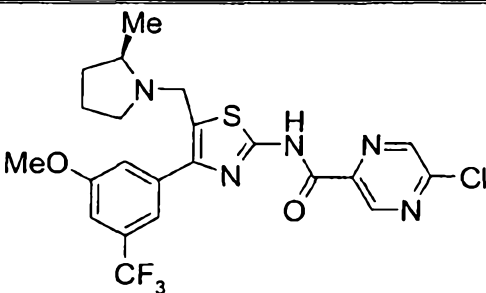
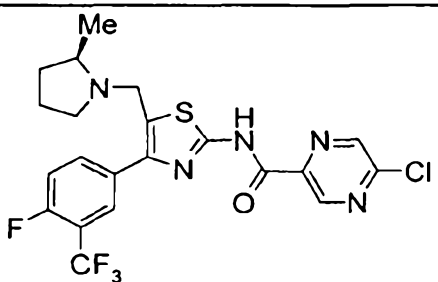
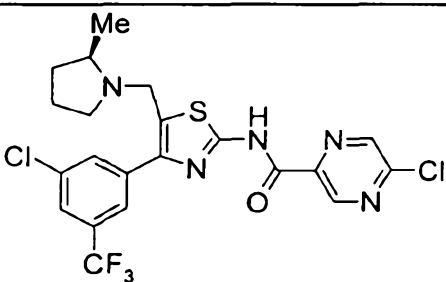
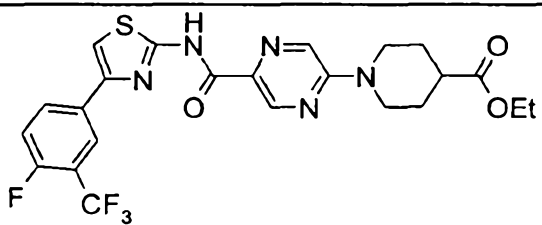
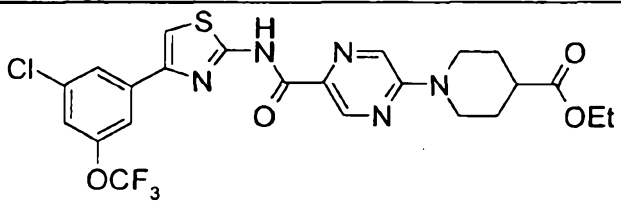
[0181]

[表 21]

PEx	PSyn	Str	DATA
119	9		ESI+: 550
120	9		ESI+: 582
121	9		ESI+: 580
122	10		ESI+: 500
123	10		ESI+: 454

[0182]

[表 22]

PEx	PSyn	Str	DATA
124	10		ESI+: 512
125	10		ESI+: 500
126	10		ESI+: 516, 518
127	14		ESI+: 524
128	15		ESI+: 556

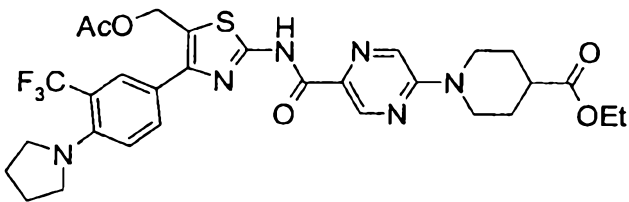
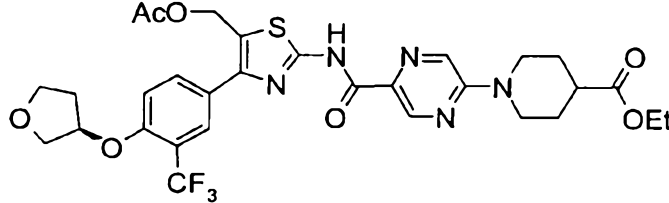
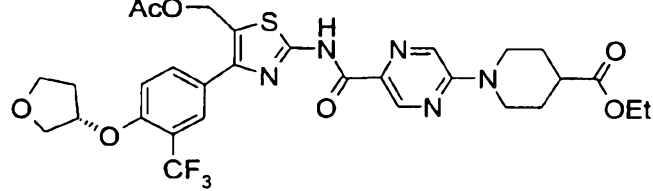
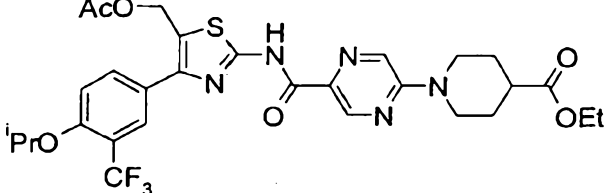
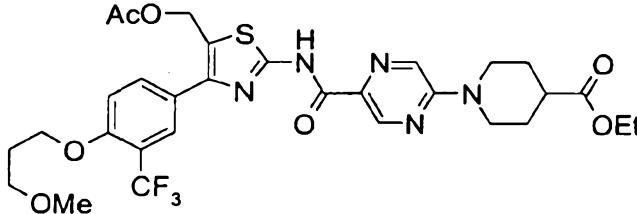
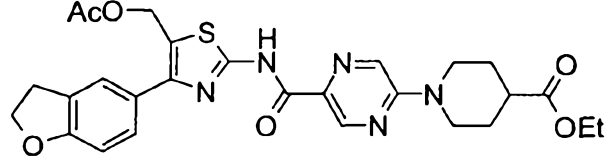
[0183]

[表 23]

PEx	PSyn	Str	DATA
129	15		ESI+: 520
130	16		ESI+: 305
131	16		ESI+: 259
132	16		ESI+: 317
133	16		ESI+: 305
134	16		ESI+: 321
135	17		ESI+: 576

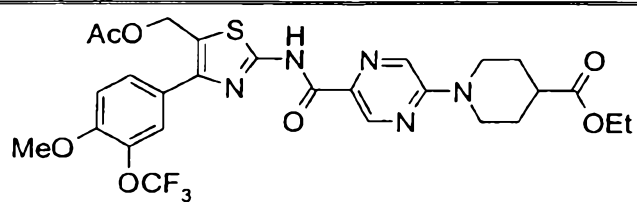
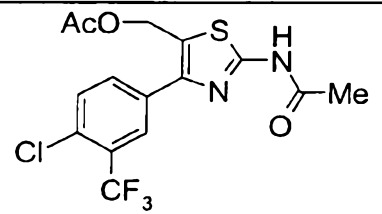
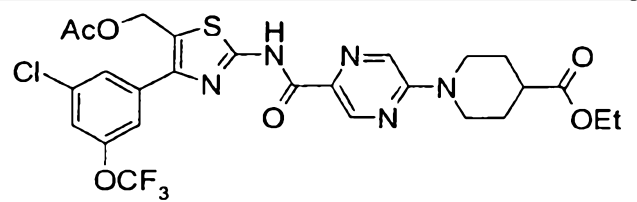
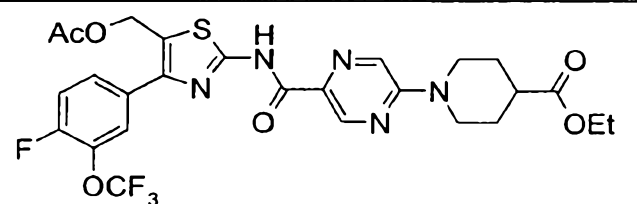
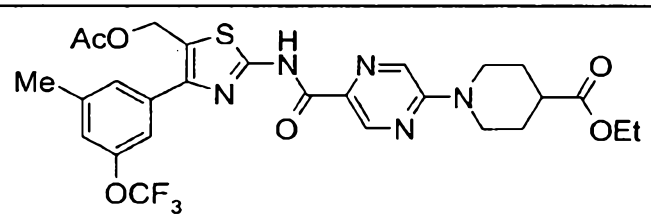
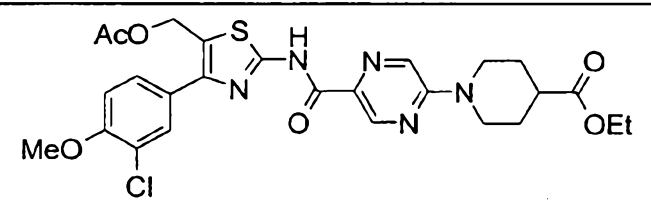
[0184]

[表 24]

PEX	PSyn	Str	DATA
136	17		ESI+: 647
137	17		ESI+: 664
138	17		ESI+: 664
139	17		ESI+: 636
140	17		ESI+: 666
141	17		ESI+: 552

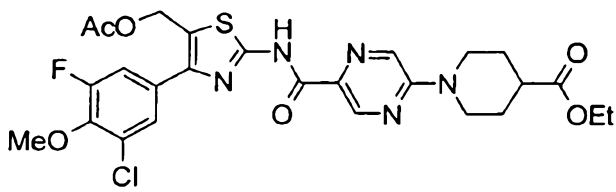
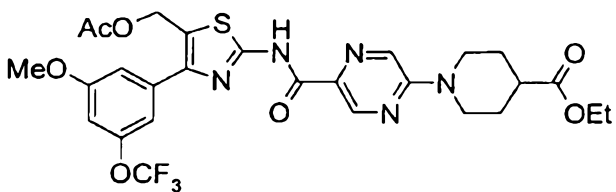
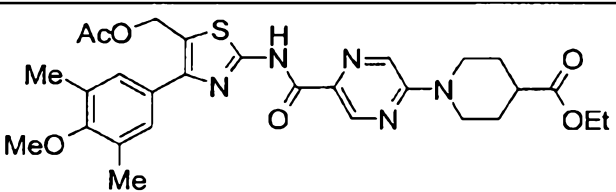
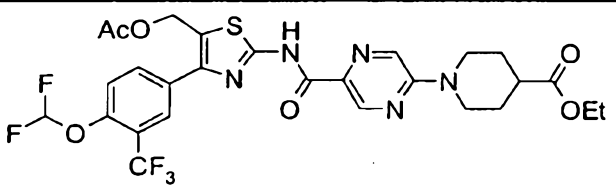
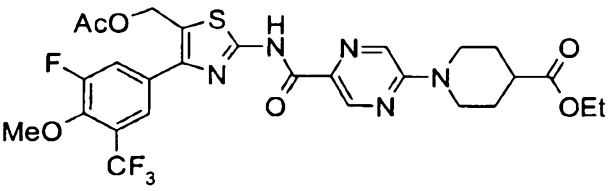
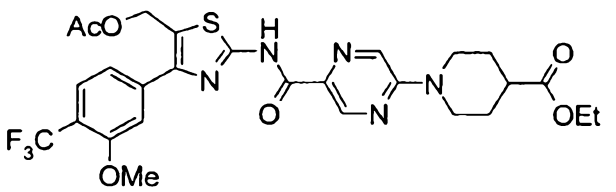
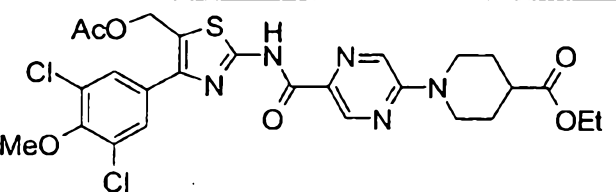
[0185]

[表 25]

PEx	PSyn	Str	DATA
142	17		ESI+: 624
143	18		ESI+: 393
144	18		ESI+: 628
145	18		ESI+: 612
146	18		ESI+: 608
147	18		ESI+: 574

[0186]

[表 26]

PEX	PSyn	Str	DATA
148	18		ESI+: 592
149	18		ESI+: 624
150	18		APCI/ESI+: 568
151	18		ESI+: 644
152	18		ESI+: 626
153	18		ESI+: 608
154	18		ESI+: 608

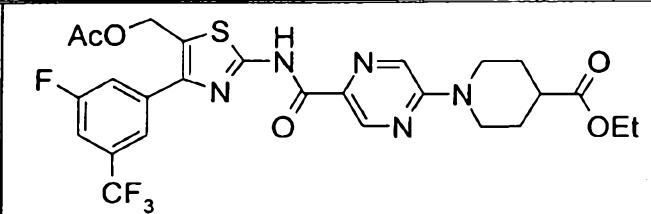
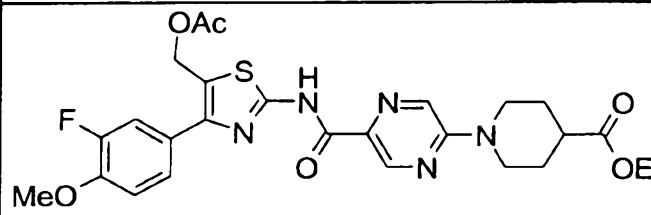
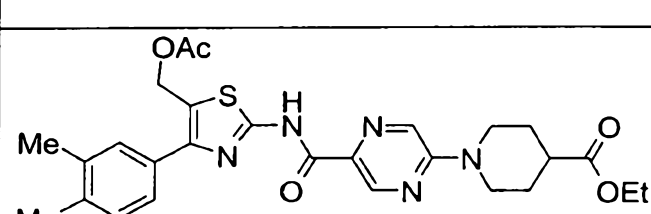
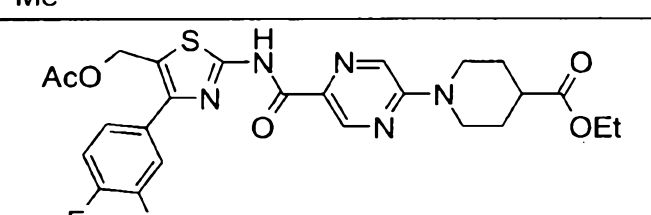
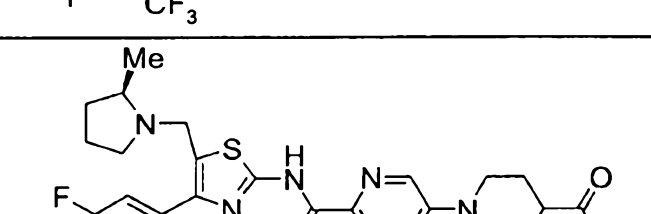
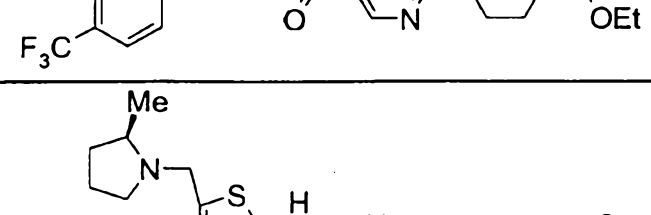
[0187]

[表 27]

PEx	PSyn	Str	DATA
155	18		ESI+: 389
156	18		ESI+: 331
157	18		ESI+: 389
158	18		ESI+: 393 , 395
159	18		ESI+: 578 , 580
160	18		ESI+: 663

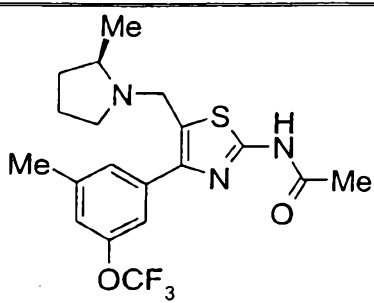
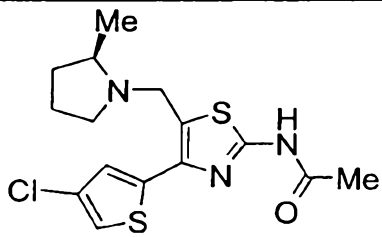
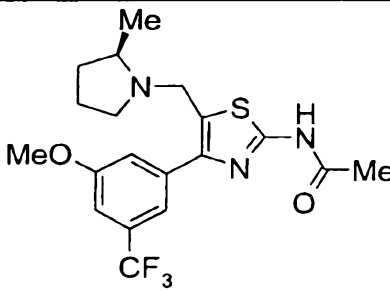
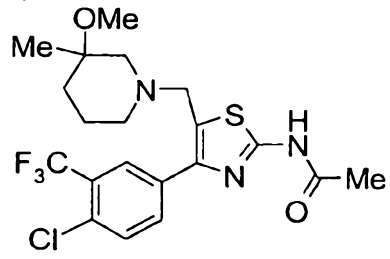
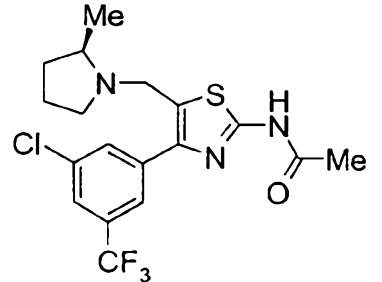
[0188]

[表 28]

PEX	PSyn	Str	DATA
161	18		ESI+: 596
162	19		APCI/ESI+: 558
163	19		ESI+: 538
164	20		ESI+: 596
165	22		ESI+: 621
166	22		ESI+: 633

[0189]

[表 29]

PEx	PSyn	Str	DATA
167	23		ESI+: 414
168	23		ESI+: 356
169	23		ESI+: 414
170	23		ESI+: 462
171	23		ESI+: 418 , 420

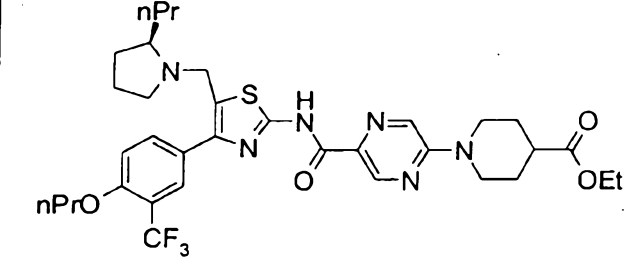
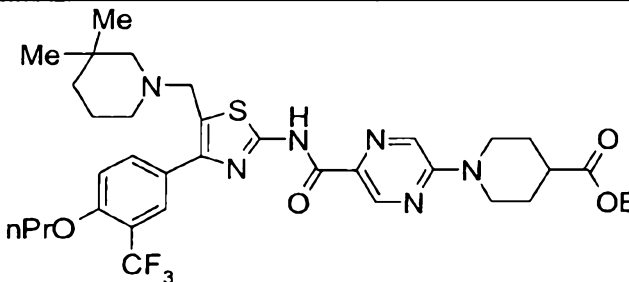
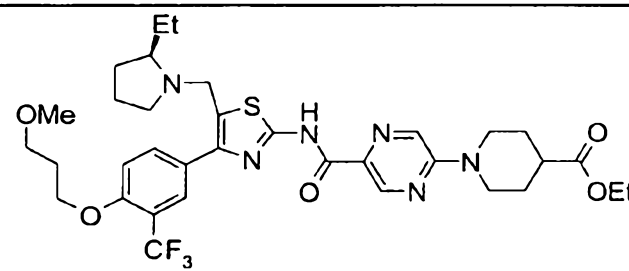
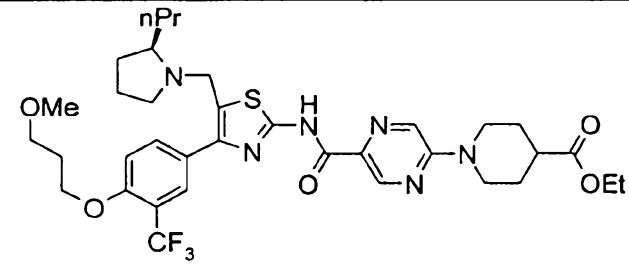
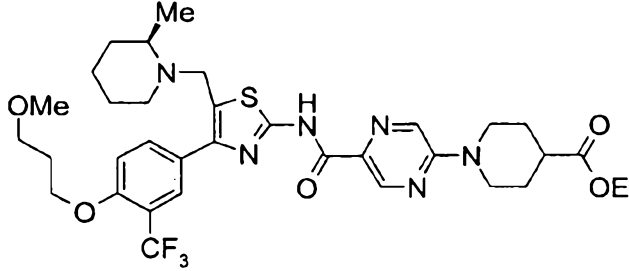
[0190]

[表 30]

PEx	PSyn	Str	DATA
172	23		ESI+: 675
173	23		ESI+: 689
174	23		ESI+: 675
175	23		ESI+: 689
176	23		ESI+: 675

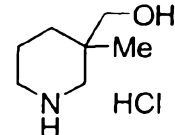
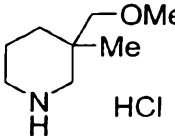
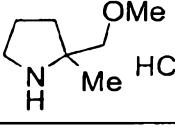
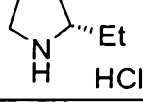
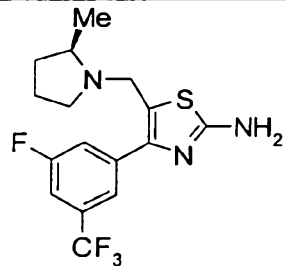
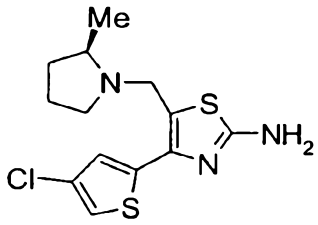
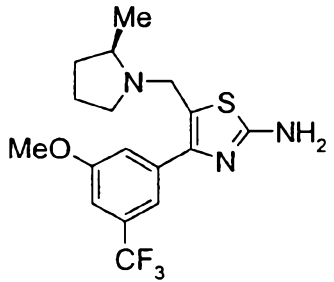
[0191]

[表 31]

PEX	PSyn	Str	DATA
177	23		ESI+: 689
178	23		ESI+: 689
179	23		ESI+: 705
180	23		ESI+: 719
181	23		ESI+: 705

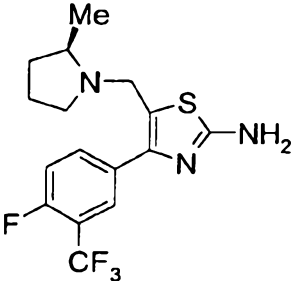
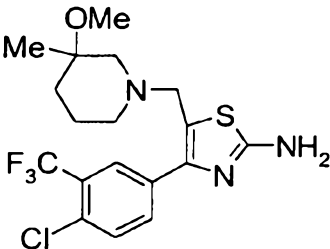
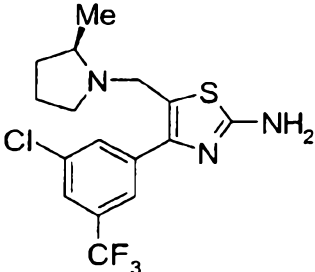
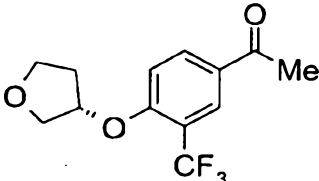
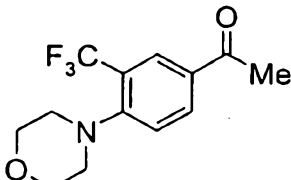
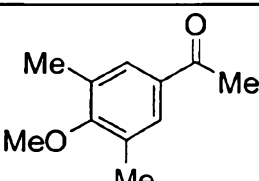
[0193]

[表 33]

PEx	PSyn	Str	DATA
188	26		ESI+: 130
189	26		ESI+: 144
190	26		ESI+: 130
191	26		ESI+: 100
192	27		ESI+: 360
193	27		ESI-: 312
194	27		ESI+: 372

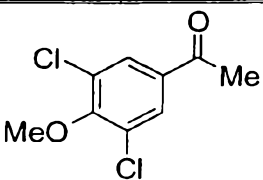
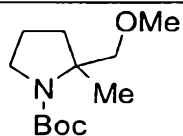
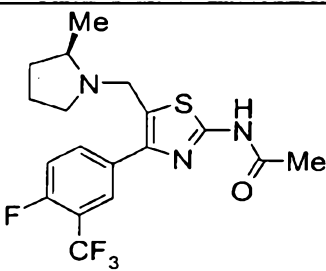
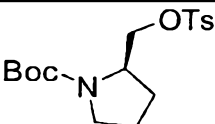
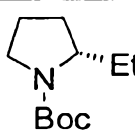
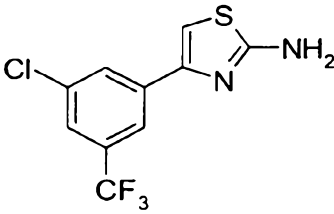
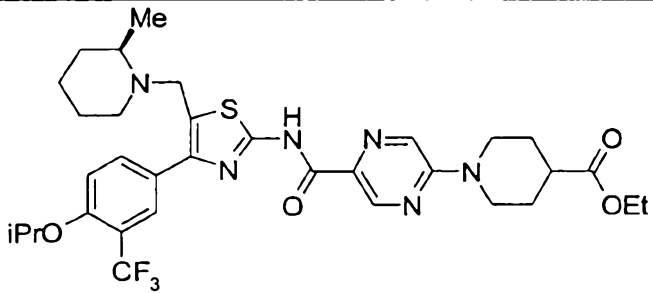
[0194]

[表 34]

PEx	PSyn	Str	DATA
195	27		ESI+: 360
196	27		ESI+: 420
197	27		ESI+: 376 , 378
198	30		EI: 274
199	31		ESI+: 274
200	39		ESI+: 179

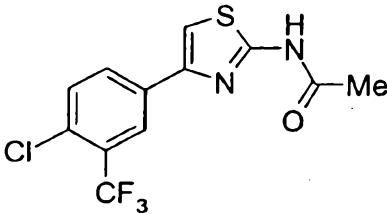
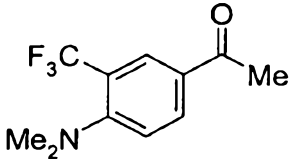
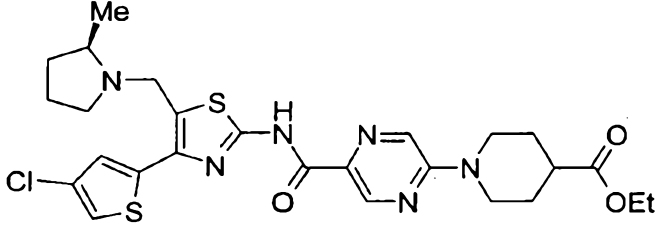
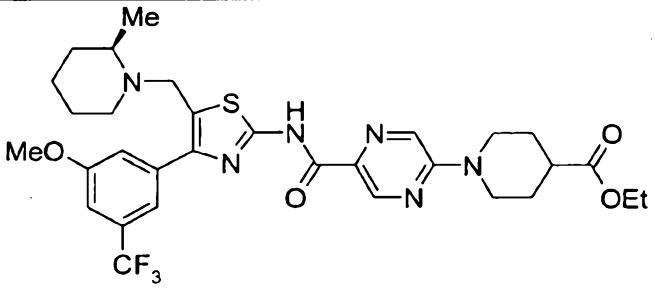
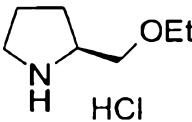
[0195]

[表 35]

PEx	PSyn	Str	DATA
201	39		ESI+: 219
202	40		ESI+: 230
203	43		ESI+: 402
204	46		ESI+: 356
205	47		CI+: 200
206	5		ESI+: 279
207	23		ESI+: 675

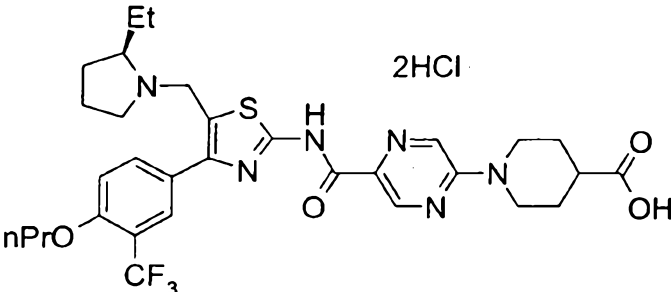
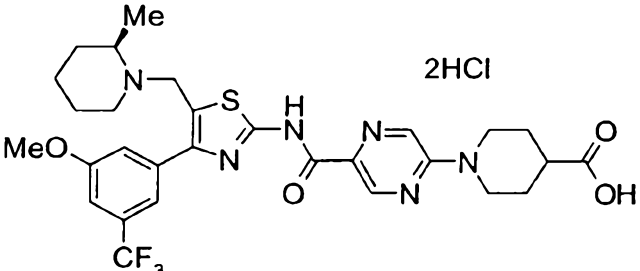
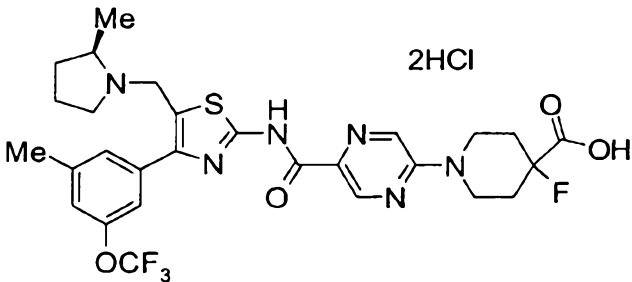
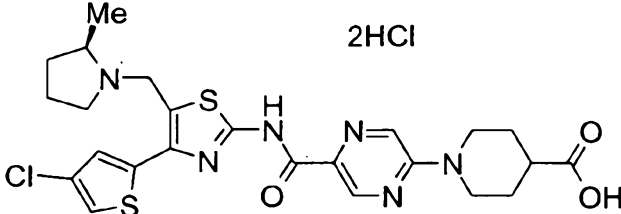
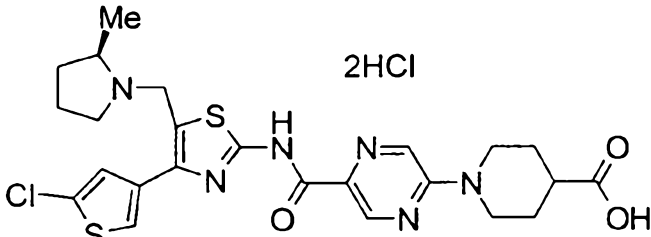
[0196]

[表 36]

PEx	PSyn	Str	DATA
208	16		ESI+: 321
209	209		ESI+: 232
210	21		ESI-: 573, 575
211	23		ESI+: 647
212	26		ESI+: 130

[0197]

[表 37]

Ex	Str
1	
2	
3	
4	
5	

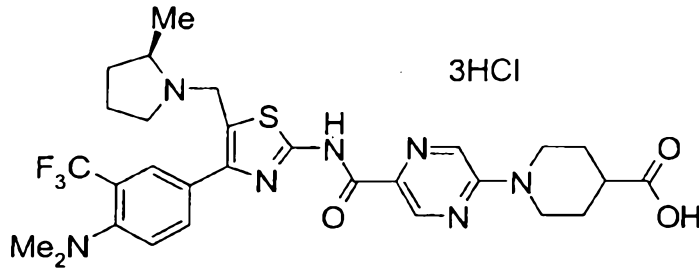
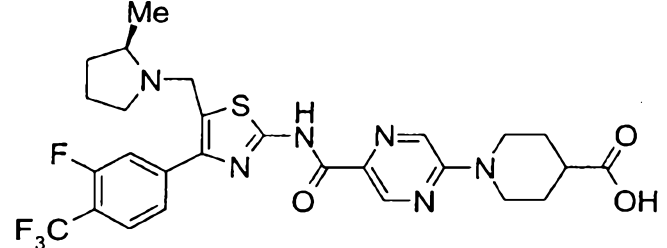
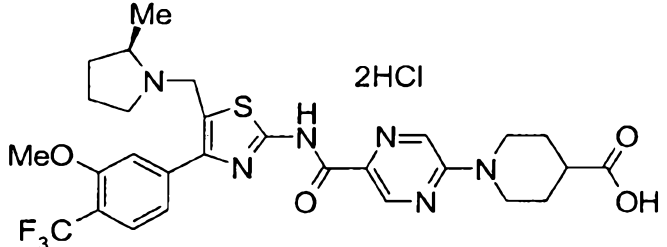
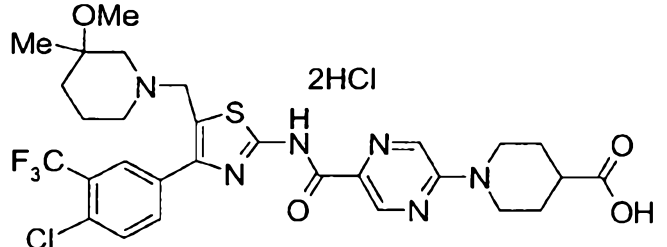
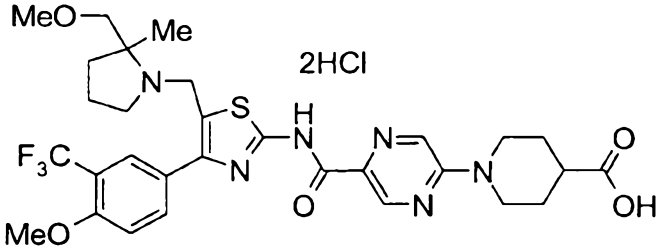
[0198]

[表 38]

Ex	Str
6	
7	
8	
9	2HCl
10	2HCl

[0199]

[表 39]

Ex	Str
11	 <chem>CN1CCCC1C2=NC(=C(NC(=O)c3nc(N4CCCCC4C(=O)O)nc3)S=C2c5ccc(cc5C(F)(F)F)N(C)C</chem> 3HCl
12	 <chem>CN1CCCC1C2=NC(=C(NC(=O)c3nc(N4CCCCC4C(=O)O)nc3)S=C2c5ccc(cc5C(F)(F)F)F</chem>
13	 <chem>CN1CCCC1C2=NC(=C(NC(=O)c3nc(N4CCCCC4C(=O)O)nc3)S=C2c5ccc(cc5C(F)(F)F)OC</chem> 2HCl
14	 <chem>CN1CCCC1C2=NC(=C(NC(=O)c3nc(N4CCCCC4C(=O)O)nc3)S=C2c5ccc(cc5C(F)(F)F)Cl</chem> 2HCl
15	 <chem>CN1CCCC1C2=NC(=C(NC(=O)c3nc(N4CCCCC4C(=O)O)nc3)S=C2c5ccc(cc5C(F)(F)F)OC</chem> 2HCl

[0200]

[表 40]

Ex	Str
16	 <chem>CCCC(F)Oc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)CN(C)C(=O)N3C=NC(=C3)N4CCN(CC4)C(=O)O.Cl.Cl</chem>
17	 <chem>CC(C)Oc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)CN(C)C(=O)N3C=NC(=C3)N4CCN(CC4)C(=O)O.Cl.Cl</chem>
18	 <chem>CC(C)Oc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)CN(C)C(=O)N3C=NC(=C3)N4CCN(CC4)C(=O)O.Cl.Cl</chem>
19	 <chem>CCCC(F)Oc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)CN(C)C(=O)N3C=NC(=C3)N4CCN(CC4)C(=O)O.Cl.Cl</chem>

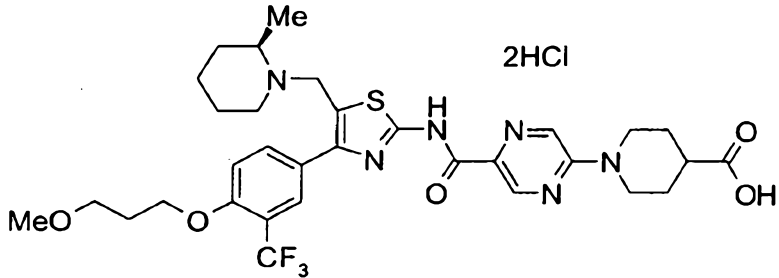
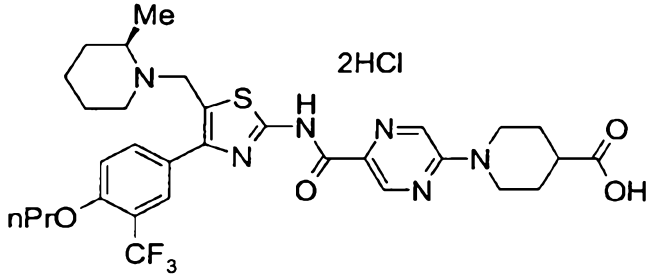
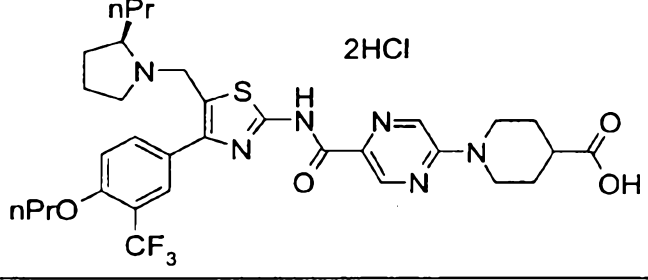
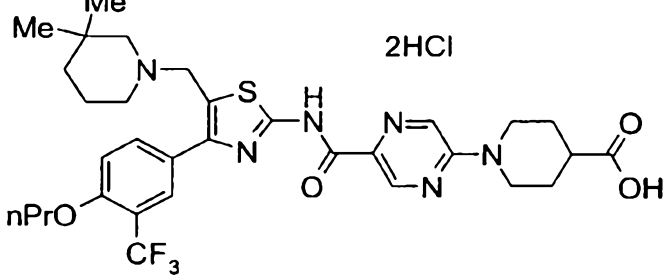
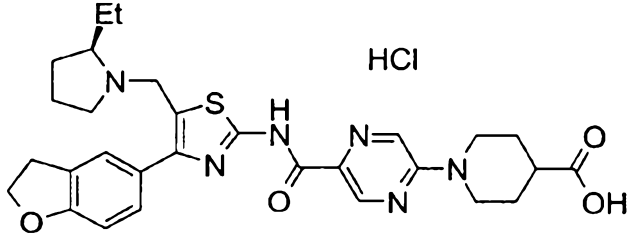
[0201]

[表 41]

Ex	Str
20	2HCl
21	2HCl
22	2HCl
23	2HCl

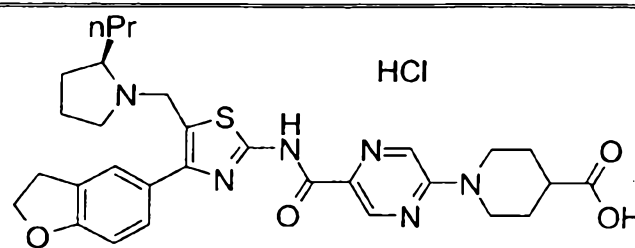
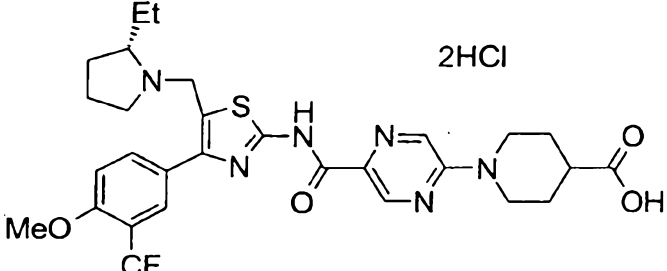
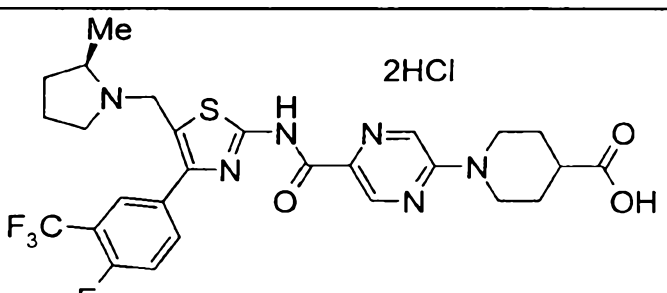
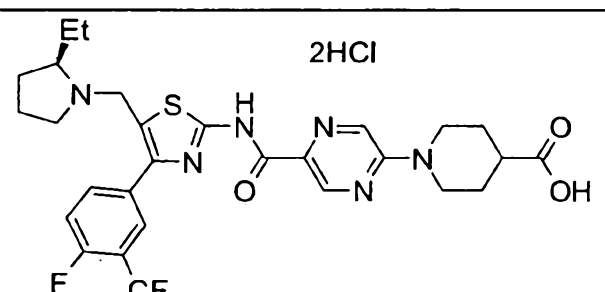
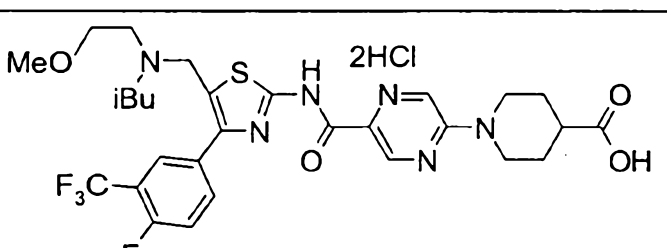
[0202]

[表 42]

Ex	Str
24	
25	
26	
27	
28	

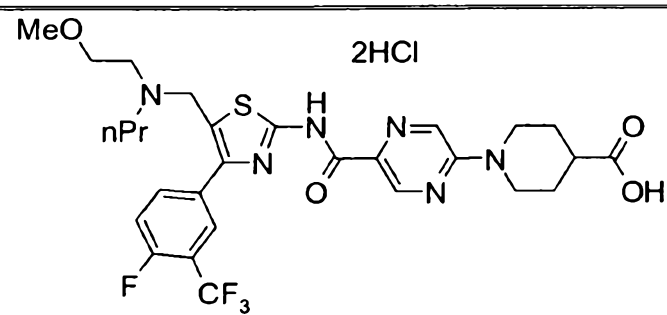
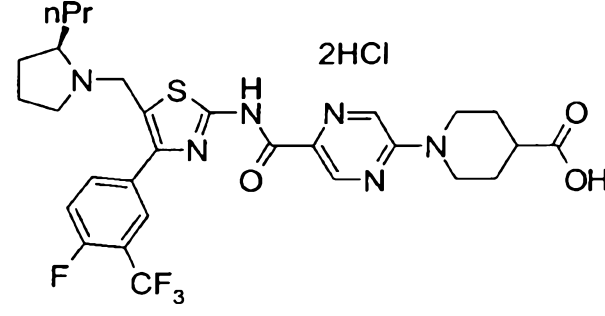
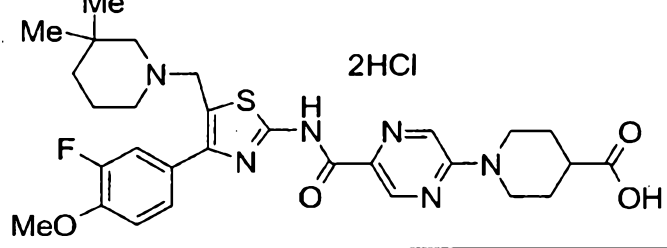
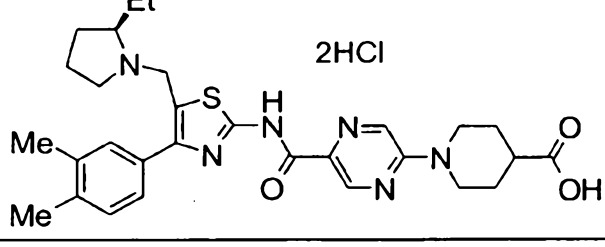
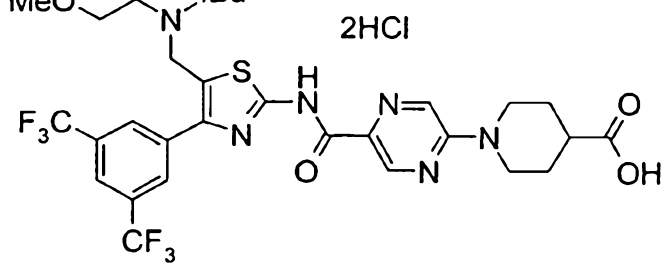
[0203]

[表 43]

Ex	Str
29	 <chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N3)C4CCCC4C(=O)O)c5cc6ccccc6o5)C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8</chem> HCl
30	 <chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N3)C4CCCC4C(=O)O)c5cc(OC)c(C(F)(F)F)cc5</chem> 2HCl
31	 <chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N3)C4CCCC4C(=O)O)c5cc(C(F)(F)F)c(F)cc5</chem> 2HCl
32	 <chem>CC1(CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N3)C4CCCC4C(=O)O)c5cc(F)c(C(F)(F)F)cc5</chem> 2HCl
33	 <chem>CC(C)CN(C1CCCC1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N3)C4CCCC4C(=O)O)c5cc(C(F)(F)F)c(F)cc5</chem> 2HCl

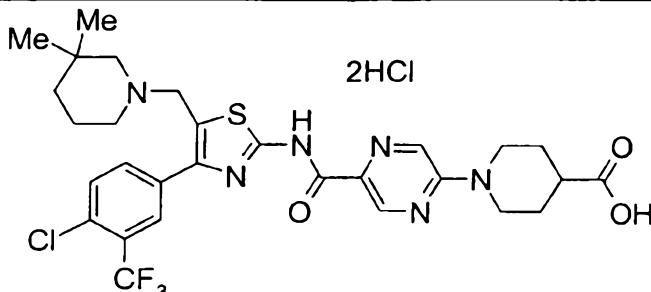
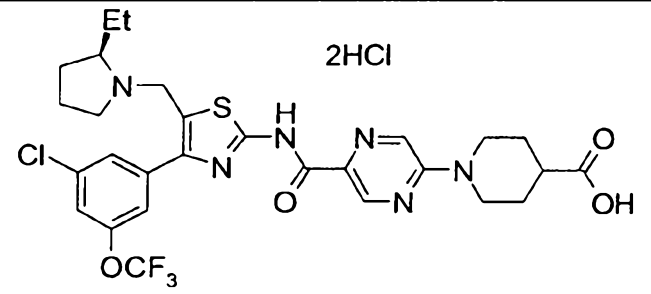
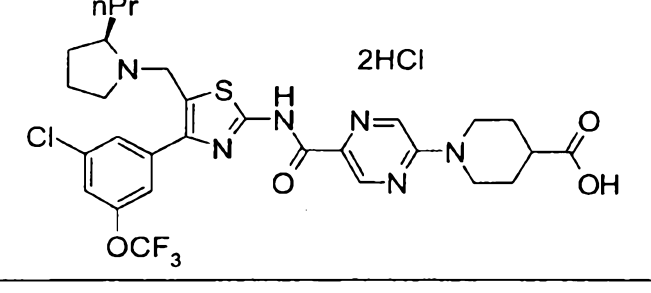
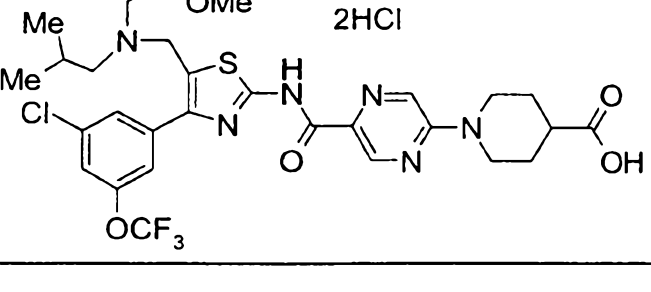
[0204]

[表 44]

Ex	Str
34	
35	
36	
37	
38	

[0205]

[表 45]

Ex	Str
39	 <chem>CC1(C)CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(C4)C(=O)O)cnc3)c(Cc5cc(Cl)cc(C(F)(F)F)c5)s2.ClCl</chem>
40	 <chem>CC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(C4)C(=O)O)cnc3)c(Cc5cc(Cl)cc(OC(F)(F)F)c5)s2.ClCl</chem>
41	 <chem>CCCN[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(C4)C(=O)O)cnc3)c(Cc5cc(Cl)cc(OC(F)(F)F)c5)s2.ClCl</chem>
42	 <chem>CC(C)(C)CN(COC)C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3nc(N4CCN(C4)C(=O)O)cnc3)c(Cc5cc(Cl)cc(OC(F)(F)F)c5)s2.ClCl</chem>

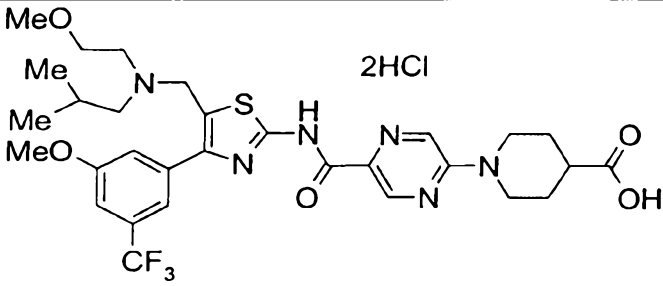
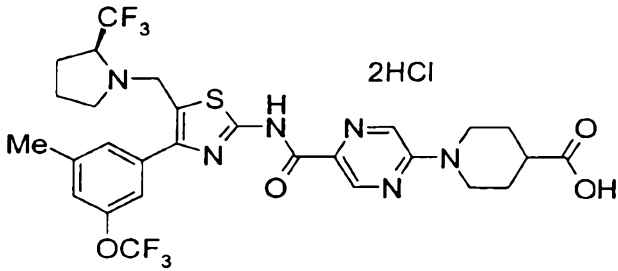
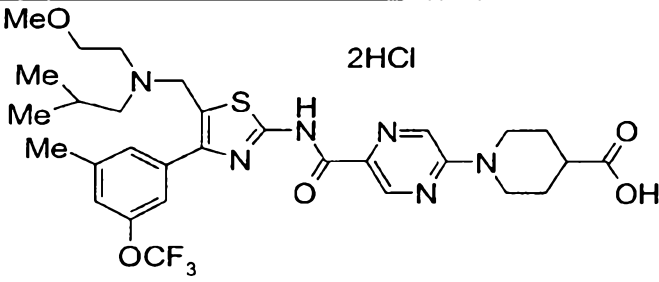
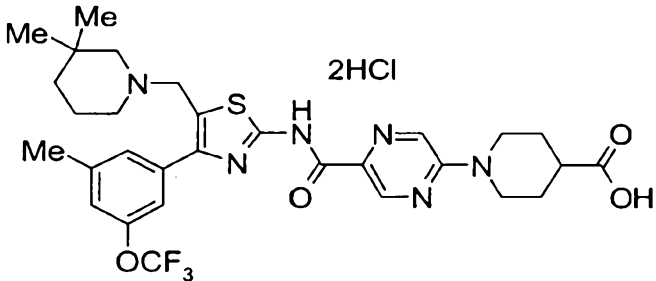
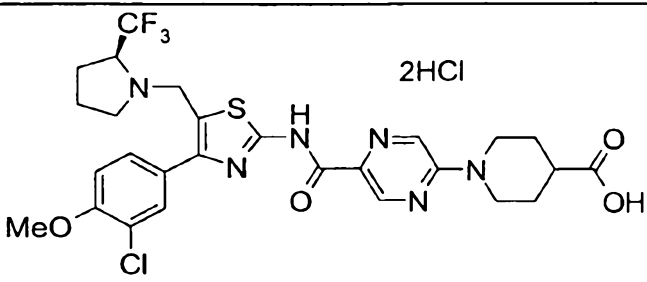
[0206]

[表 46]

Ex	Str
43	 <chem>COCCN(CCC1=CN=C(NC(=O)c2ncnc(N1CCCCC2C(=O)O)c3ncnc3)C4=CC(=CC=C4Cl)C5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F</chem> 2HCl
44	 <chem>CCN(CCC1=CN=C(NC(=O)c2ncnc(N1CCCCC2C(=O)O)c3ncnc3)C4=CC(=CC=C4F)C5=CC=C(C=C5)OC(F)(F)F</chem> 2HCl
45	 <chem>COc1cc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)cc1C3=CN=C(NC(=O)c4ncnc(N3CCCCC4C(=O)O)c5ncnc5)C6=CC=CC=C6C(F)(F)F</chem> 2HCl
46	 <chem>COc1cc(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)cc1C3=CN=C(NC(=O)c4ncnc(N3CCCCC4C(=O)O)c5ncnc5)C6=CC=CC=C6C(F)(F)F</chem> 2HCl

[0207]

[表 47]

Ex	Str
47	
48	
49	
50	
51	

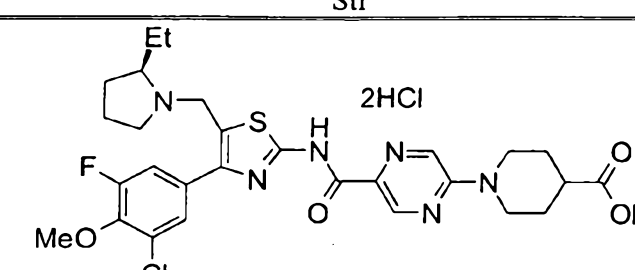
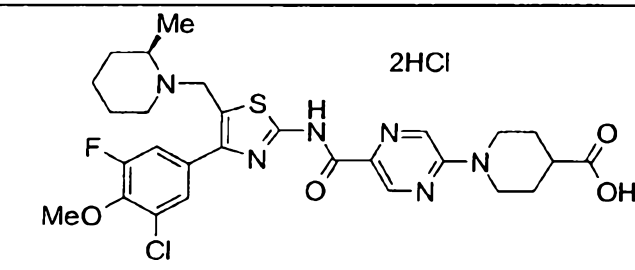
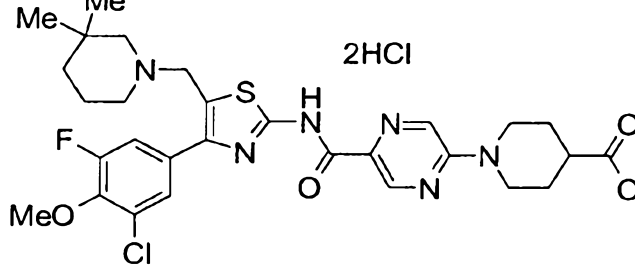
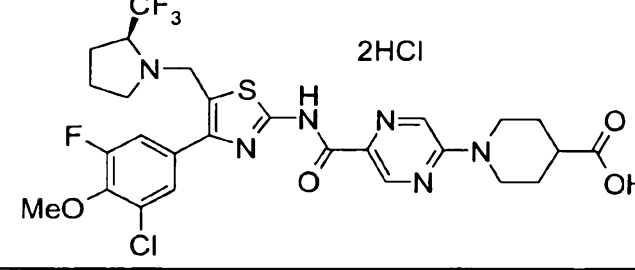
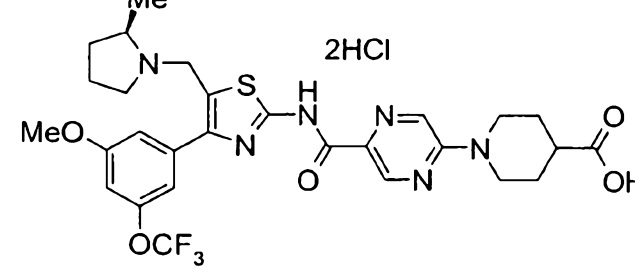
[0208]

[表 48]

Ex	Str
52	
53	
54	
55	
56	

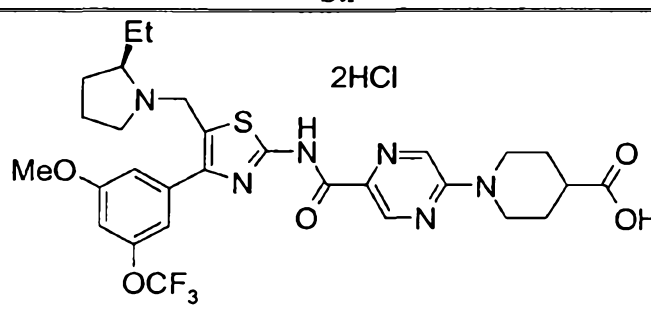
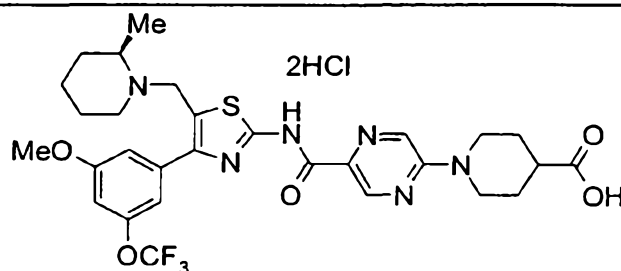
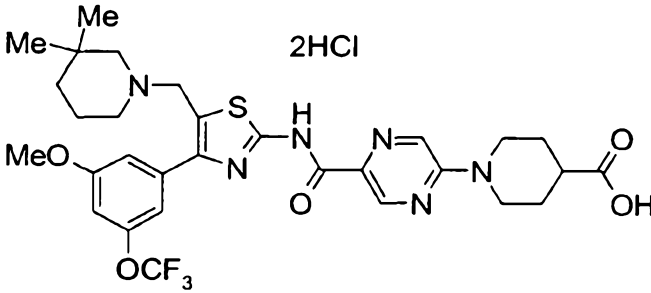
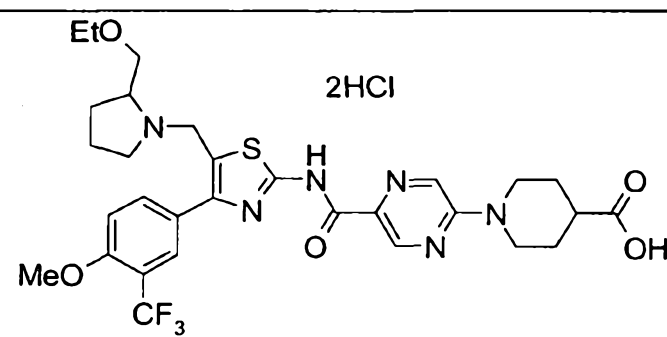
[0209]

[表 49]

Ex	Str
57	
58	
59	
60	
61	

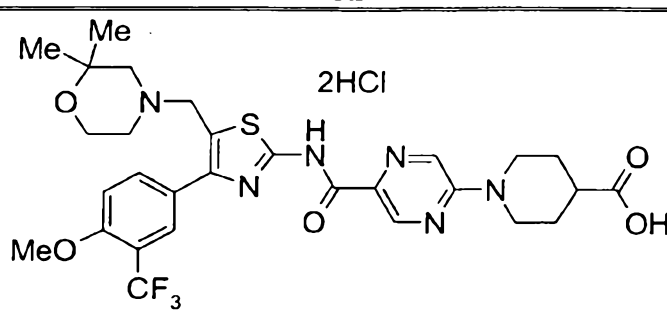
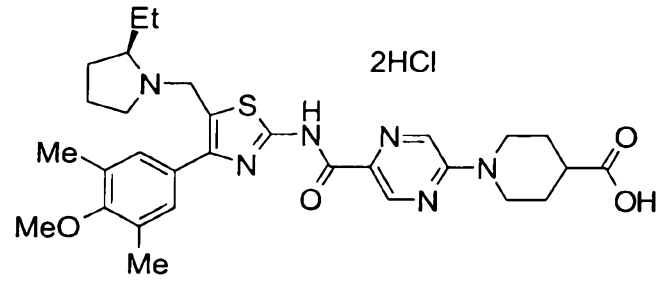
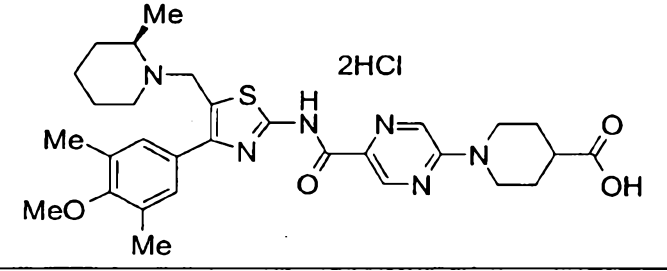
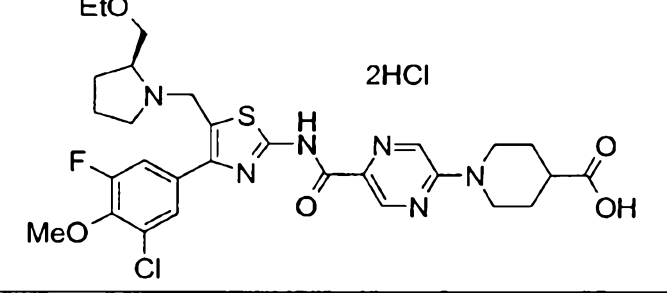
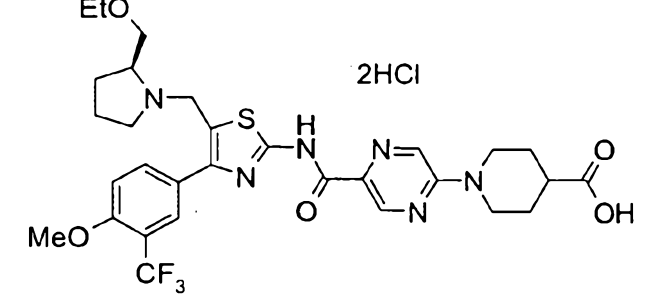
[0210]

[表 50]

Ex	Str
62	
63	
64	
65	

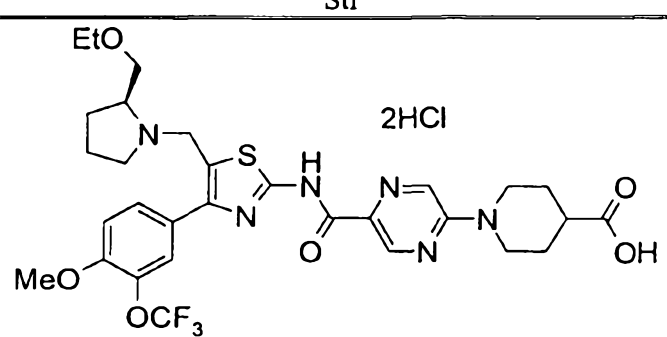
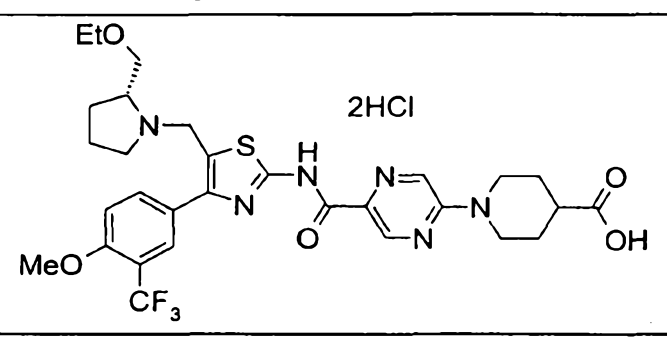
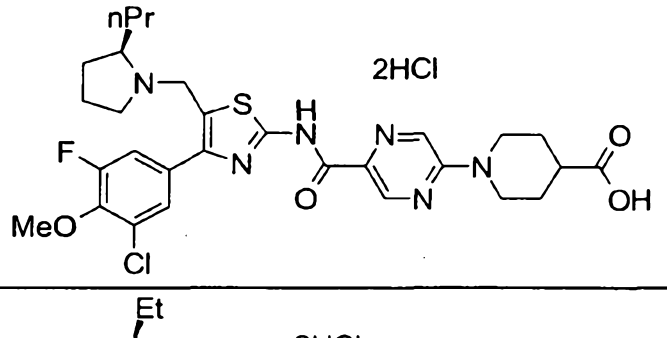
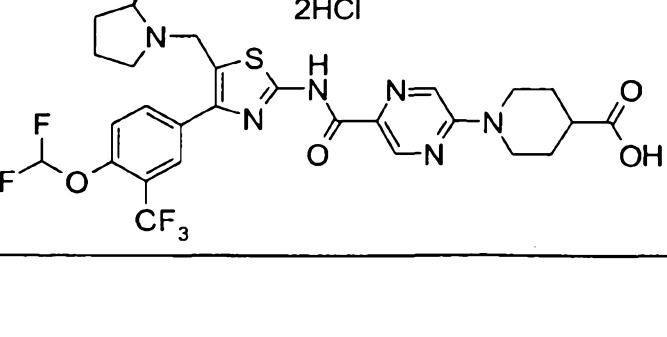
[0211]

[表 51]

Ex	Str
66	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2CN3COC(C)C3)NC(=O)c4ncnc5c4NCCN5C(=O)O.Cl.Cl</chem>
67	 <chem>COc1cc(C)c(OC)cc1C2=NC(=S)N(C2CN3CC[C@H](C3)C)NC(=O)c4ncnc5c4NCCN5C(=O)O.Cl.Cl</chem>
68	 <chem>COc1cc(C)c(OC)cc1C2=NC(=S)N(C2CN3CC[C@H](C3)C)NC(=O)c4ncnc5c4NCCN5C(=O)O.Cl.Cl</chem>
69	 <chem>COc1cc(F)c(Cl)cc1C2=NC(=S)N(C2CN3CC[C@H](C3)COC)NC(=O)c4ncnc5c4NCCN5C(=O)O.Cl.Cl</chem>
70	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2CN3CC[C@H](C3)COC)NC(=O)c4ncnc5c4NCCN5C(=O)O.Cl.Cl</chem>

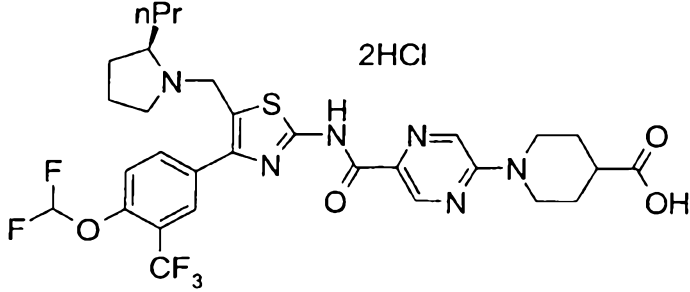
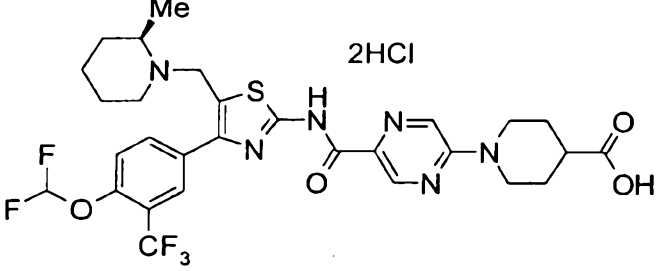
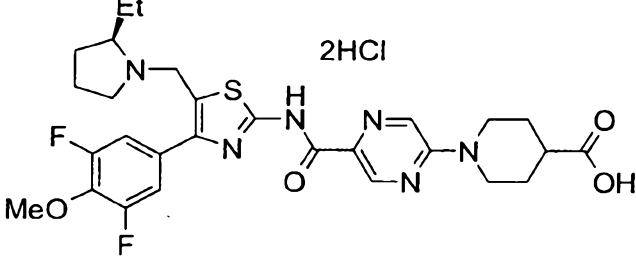
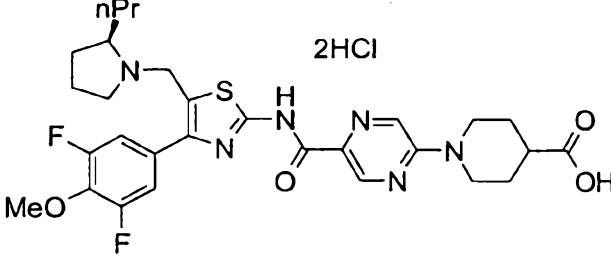
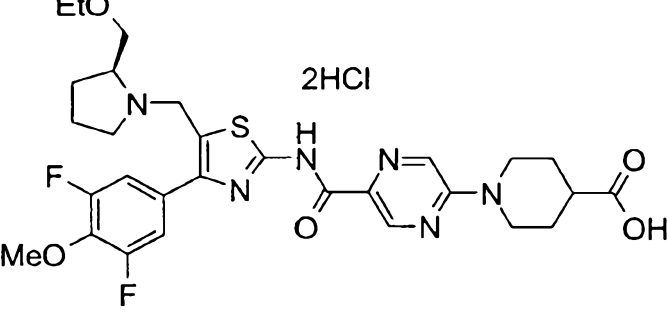
[0212]

[表 52]

Ex	Str
71	
72	
73	
74	

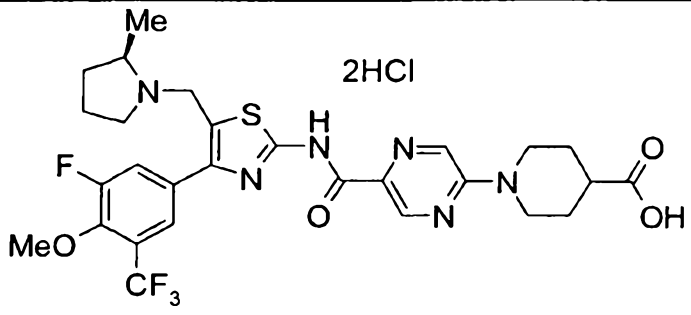
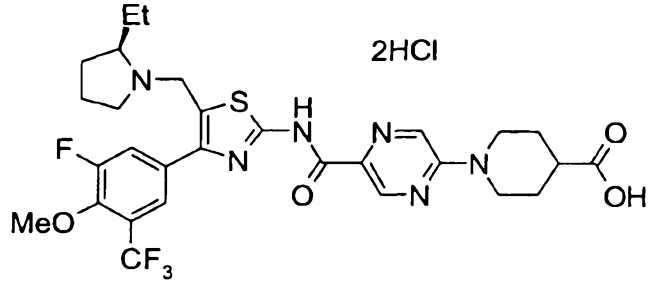
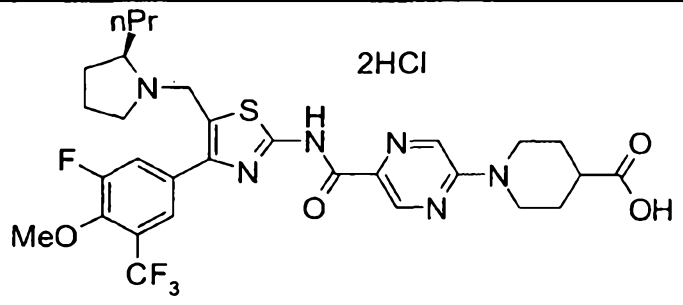
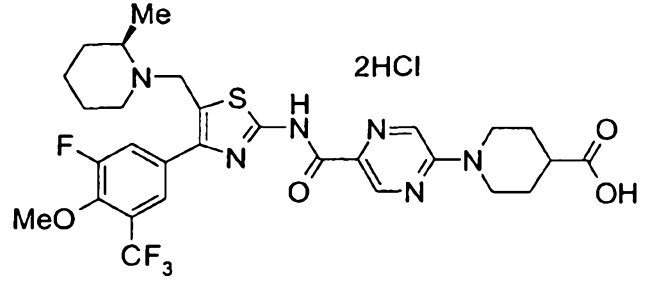
[0213]

[表 53]

Ex	Str
75	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4c3NCCCN4C(=O)O)sc2C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)OC(F)(F)F</chem> 2HCl
76	 <chem>CN1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4c3NCCCN4C(=O)O)sc2C5=CC=C(C=C5)C(F)(F)OC(F)(F)F</chem> 2HCl
77	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4c3NCCCN4C(=O)O)sc2C5=CC(=C(C=C5)OC)F</chem> 2HCl
78	 <chem>CC1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4c3NCCCN4C(=O)O)sc2C5=CC(=C(C=C5)OC)F</chem> 2HCl
79	 <chem>CCOC1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc4c3NCCCN4C(=O)O)sc2C5=CC(=C(C=C5)OC)F</chem> 2HCl

[0214]

[表 54]

Ex	Str
80	
81	
82	
83	

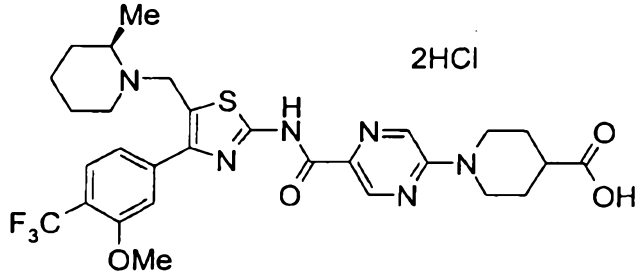
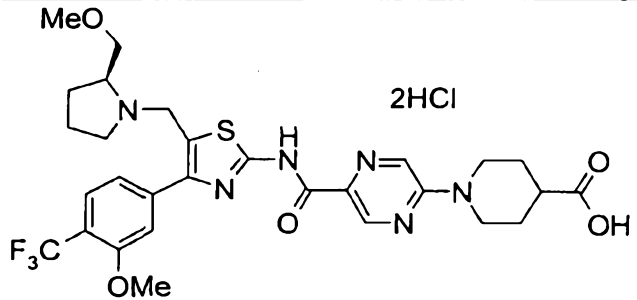
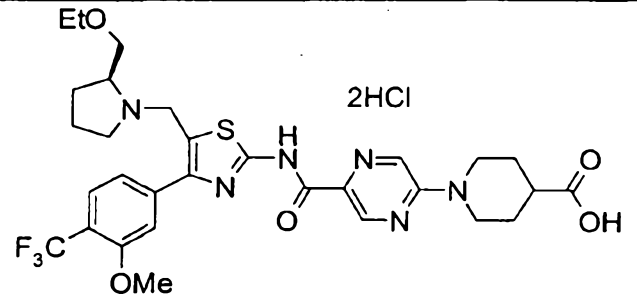
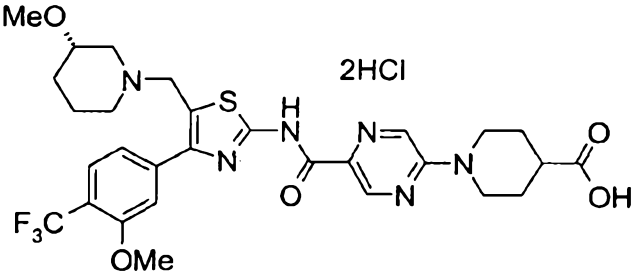
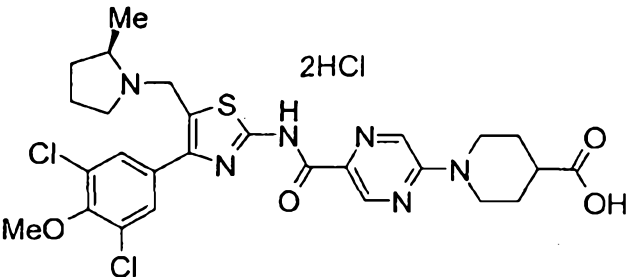
[0215]

[表 55]

Ex	Str
84	 <chem>CCOC1CCCN1Cc2nc3c(nc(=O)n3C(=O)c4nc5c(ncn5N6CCNCC6C(=O)O)c7cccnc7)cc8cc(F)c(F)c(C(F)(F)F)c8</chem> 2HCl
85	 <chem>CCOC1CCCN1Cc2nc3c(nc(=O)n3C(=O)c4nc5c(ncn5N6CCNCC6C(=O)O)c7cccnc7)cc8cc(F)c(F)c(C(F)(F)F)c8</chem> 2HCl
86	 <chem>CCOC1CCCN1Cc2nc3c(nc(=O)n3C(=O)c4nc5c(ncn5N6CCNCC6C(=O)O)c7cccnc7)cc8cc(F)c(F)c(C(F)(F)F)c8</chem> 2HCl
87	 <chem>CCOC1CCCN1Cc2nc3c(nc(=O)n3C(=O)c4nc5c(ncn5N6CCNCC6C(=O)O)c7cccnc7)cc8cc(F)c(F)c(C(F)(F)F)c8</chem> 2HCl

[0216]

[表 56]

Ex	Str
88	
89	
90	
91	
92	

[0217]

[表 57]

Ex	Str
93	 <chem>CC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCCCC4C(=O)O)c3)c2c5ccc(Cl)c(OC)c5.Cl</chem>
94	 <chem>C[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCCCC4C(=O)O)c3)c2c5ccc(Cl)c(OC)c5.Cl</chem>
95	 <chem>COC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCCCC4C(=O)O)c3)c2c5ccc(Cl)c(OC)c5.Cl</chem>
96	 <chem>COC[C@H]1CCN(C1)Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCCCC4C(=O)O)c3)c2c5ccc(Cl)c(OC)c5.Cl</chem>
97	 <chem>COC[C@H]1CCCN1Cc2nc(NC(=O)c3ncnc(N4CCCCC4C(=O)O)c3)c2c5cc(F)c(Cl)c(OC)c5.Cl</chem>

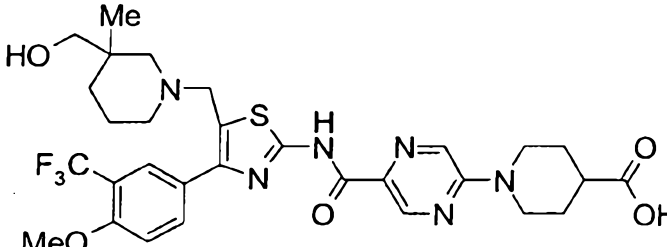
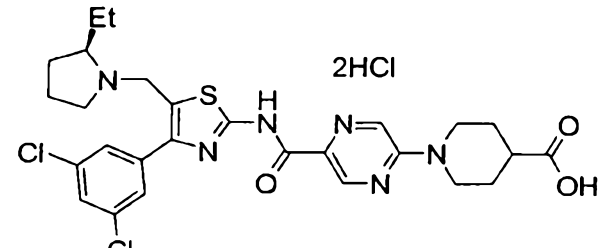
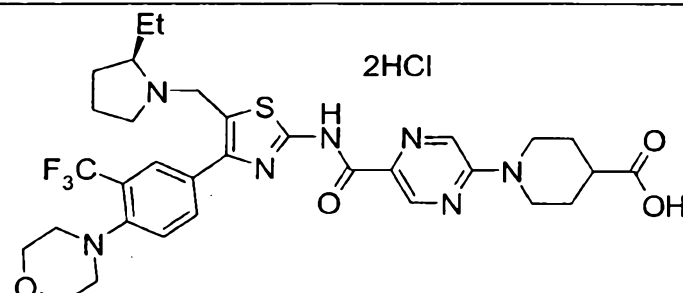
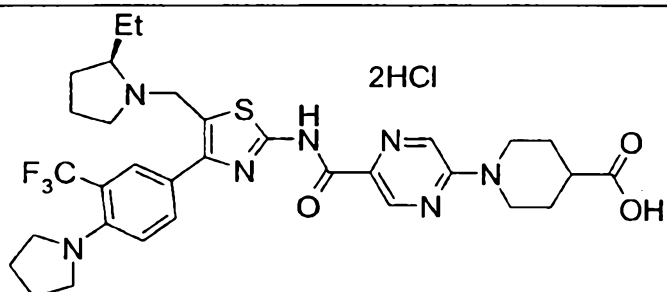
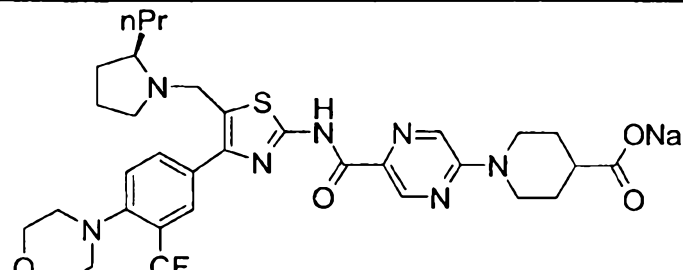
[0218]

[表 58]

Ex	Str
98	
99	
100	
101	
102	

[0219]

[表 59]

Ex	Str
103	
104	
105	
106	
107	

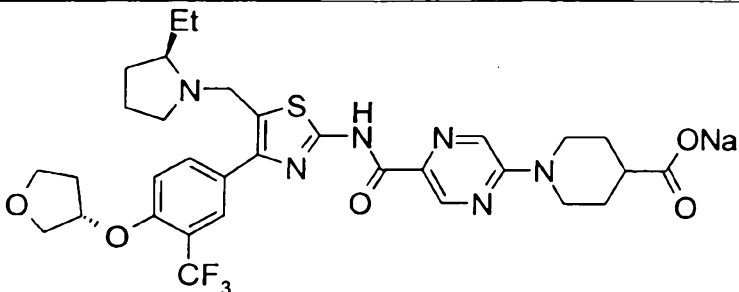
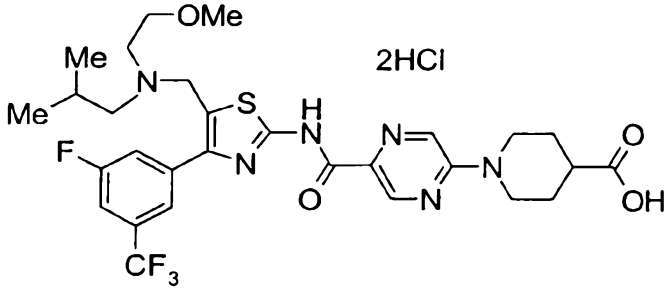
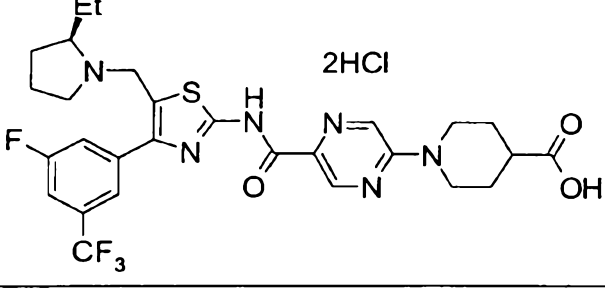
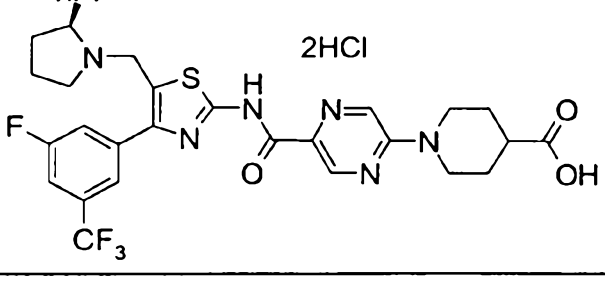
[0220]

[表 60]

Ex	Str
108	
109	
110	
111	
112	

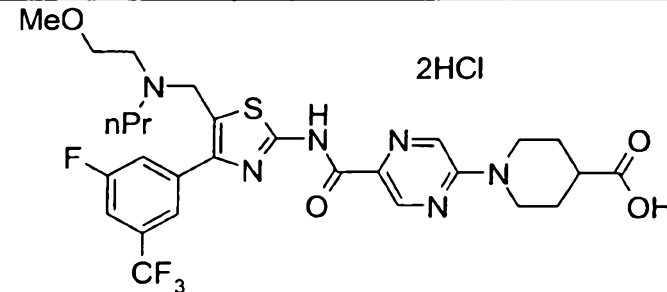
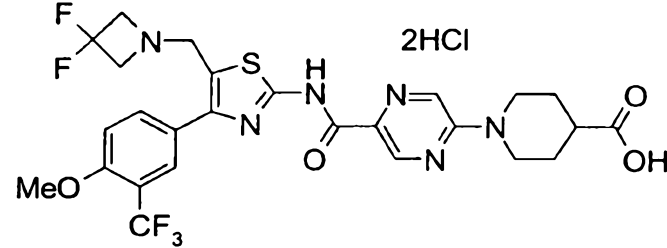
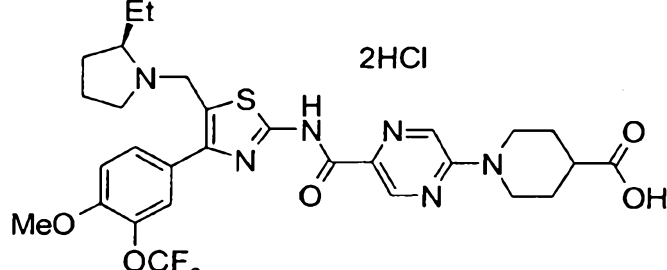
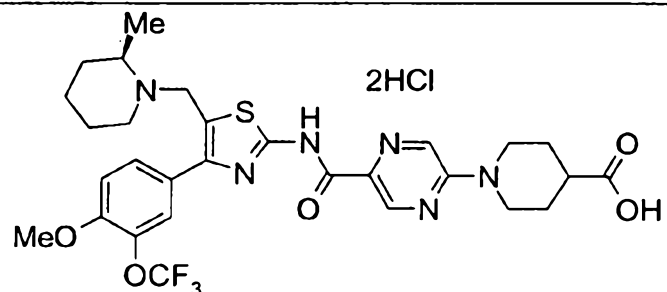
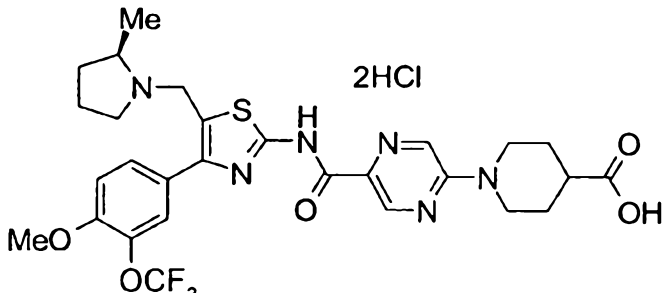
[0221]

[表 61]

Ex	Str
113	
114	
115	
116	

[0222]

[表 62]

Ex	Str
117	
118	
119	
120	
121	

[0223]

[表 63]

Ex	Str
122	2HCl
123	2HCl
124	2HCl
125	2HCl

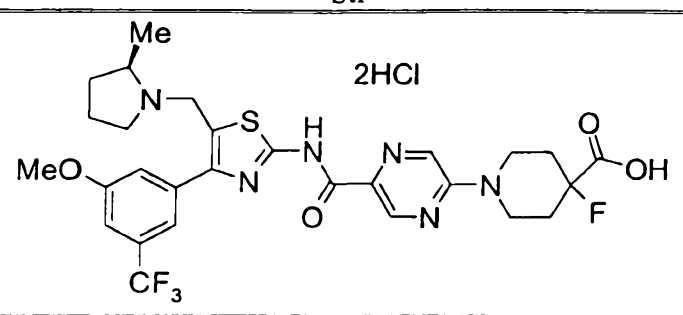
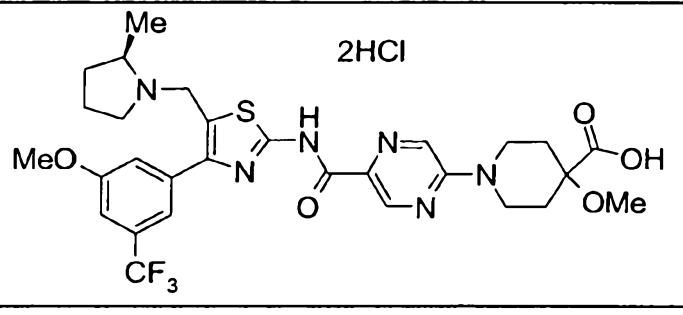
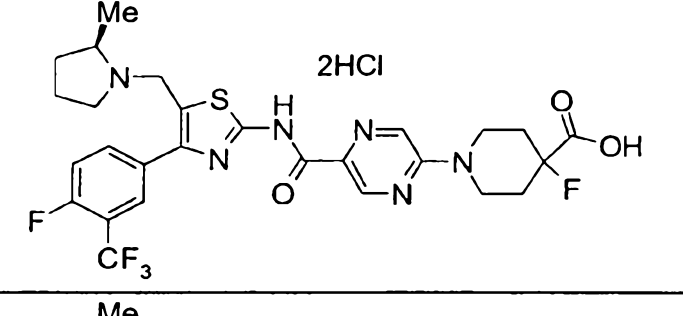
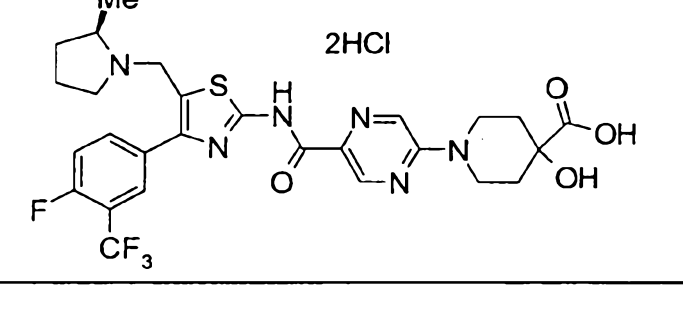
[0224]

[表 64]

Ex	Str
126	Chemical structure 126: A thiazine derivative with a 4-methoxyphenyl group, a 4-methylphenyl group, and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The thiazine ring is substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group.
127	Chemical structure 127: A thiazine derivative with a 4-methoxyphenyl group, a 4-methylphenyl group, and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The thiazine ring is substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group.
128	Chemical structure 128: A thiazine derivative with a 4-fluorophenyl group, a 4-methylphenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.
129	Chemical structure 129: A thiazine derivative with a 4-chlorophenyl group, a 4-methylphenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.
130	Chemical structure 130: A thiazine derivative with a 4-methoxyphenyl group, a 4-methylphenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group. The thiazine ring is also substituted with a 4-methylphenyl group and a 4-(trifluoromethyl)phenyl group.

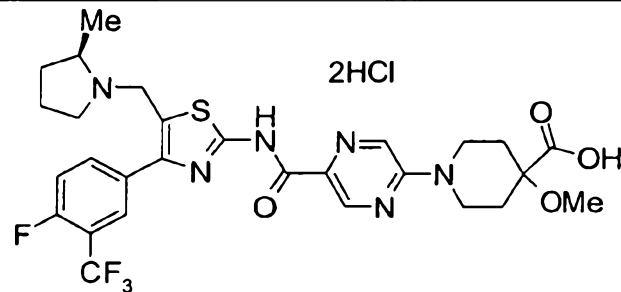
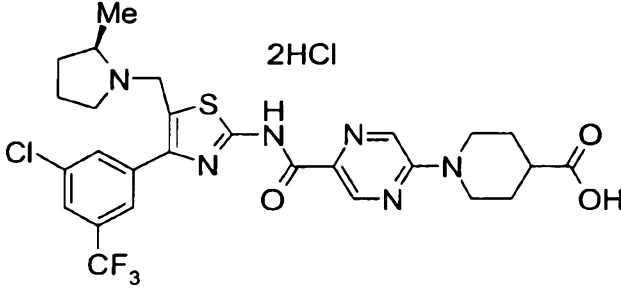
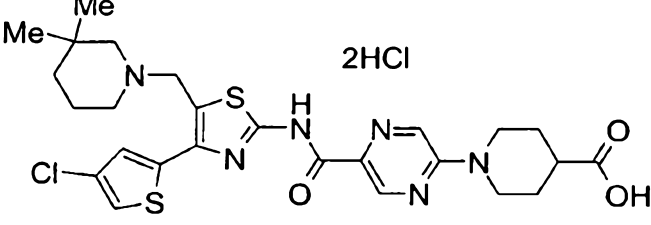
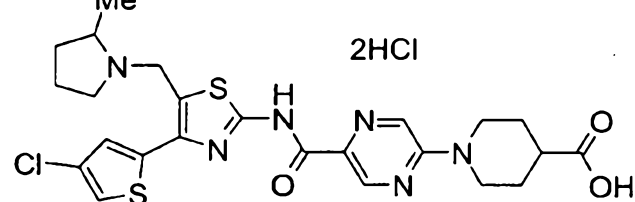
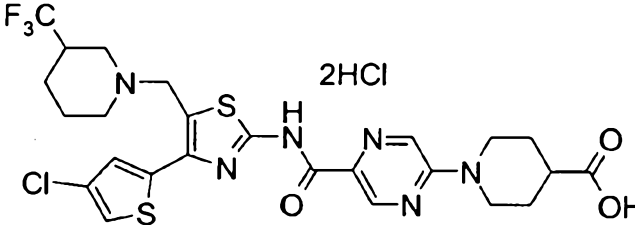
[0225]

[表 65]

Ex	Str
131	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)C3CCN(C3)C4=NC(=O)N(C4)C5=NC=NC6=C5N=CN6C7CCN(C7)C(=O)O</chem> 2HCl
132	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)C3CCN(C3)C4=NC(=O)N(C4)C5=NC=NC6=C5N=CN6C7CCN(C7)C(=O)OC</chem> 2HCl
133	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)C3CCN(C3)C4=NC(=O)N(C4)C5=NC=NC6=C5N=CN6C7CCN(C7)C(=O)O</chem> 2HCl
134	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1C2=NC(=S)N(C2)C3CCN(C3)C4=NC(=O)N(C4)C5=NC=NC6=C5N=CN6C7CCN(C7)C(=O)O</chem> 2HCl

[0226]

[表 66]

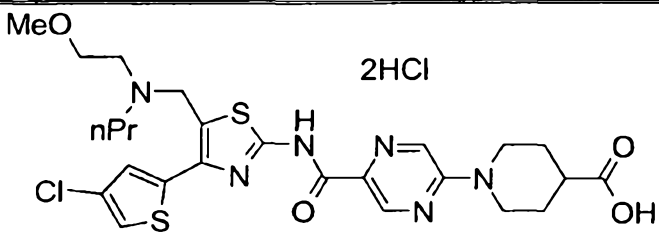
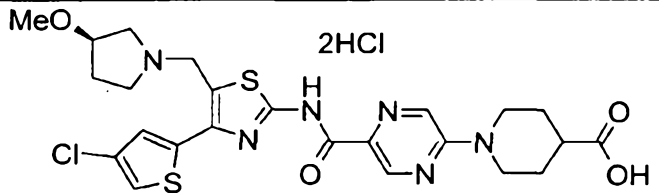
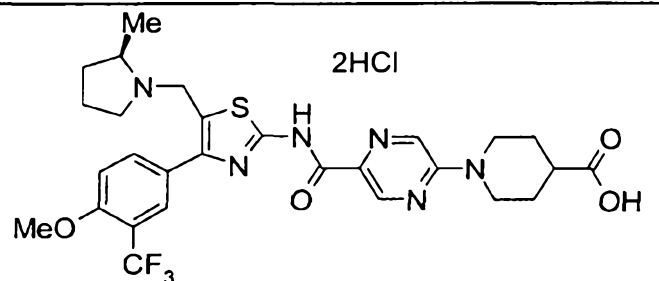
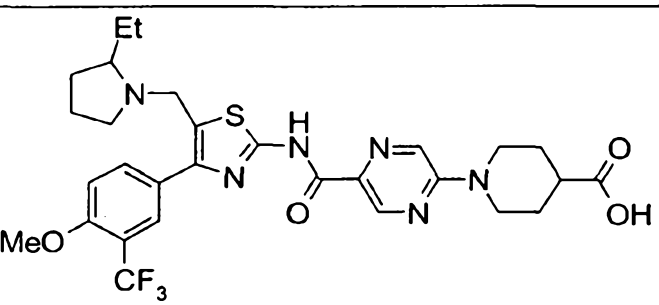
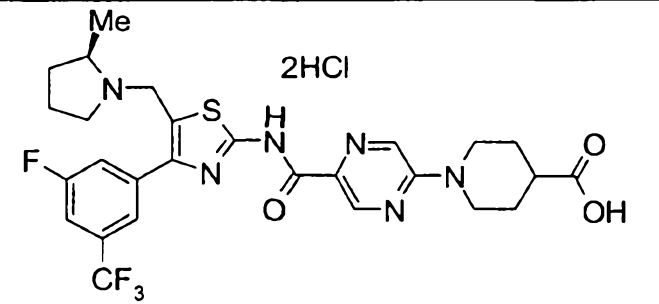
Ex	Str
135	
136	
137	
138	
139	

[表 67]

5

[0228]

[表 68]

Ex	Str
146	
147	
148	
149	
150	

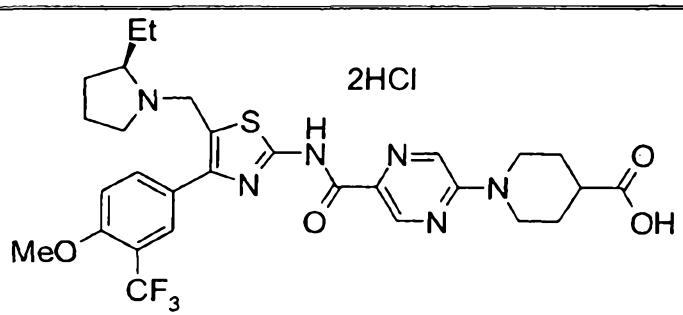
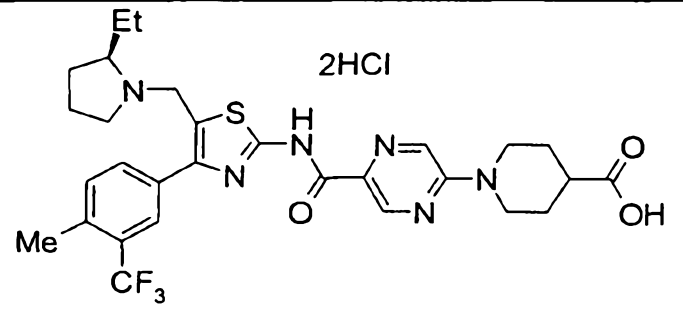
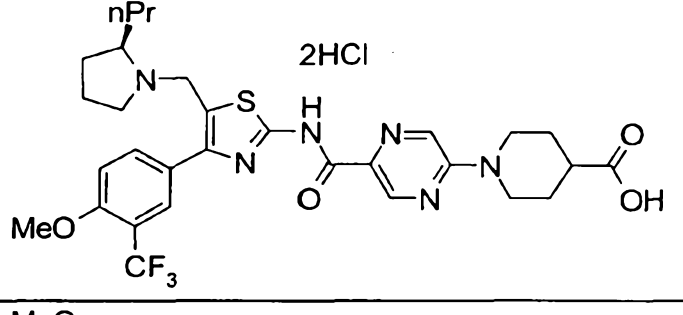
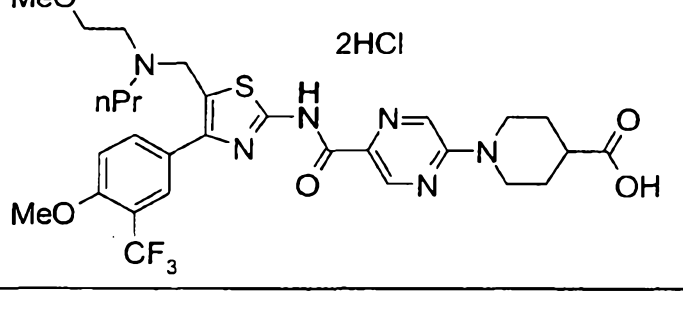
[0229]

[表 69]

Ex	Str
151	 <chem>COc1ccccc1N(Cc2cc3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCN(C6)CC(=O)O)cc4=O)s3cc2c2cc(OC(F)(F)F)cc(Cl)c2)C2CCN2C</chem> 2HCl
152	 <chem>COc1ccccc1N(Cc2cc3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCN(C6)CC(=O)O)cc4=O)s3cc2c2cc(Cl)cs2)C2CCN(C)C2OC</chem> 2HCl
153	 <chem>COc1ccccc1N(Cc2cc3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCN(C6)CC(=O)O)cc4=O)s3cc2c2cc(C)c(C(F)(F)F)c2)C2CCN2C</chem> 2HCl
154	 <chem>COc1ccccc1N(Cc2cc3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCN(C6)CC(=O)O)cc4=O)s3cc2c2cc(Cl)cs2)C7CC8OC7(C)CC8</chem> 2HCl
155	 <chem>COc1ccccc1N(Cc2cc3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCN(C6)CC(=O)O)cc4=O)s3cc2c2cc(Cl)cs2)C2CCN(C)C2C</chem> 2HCl

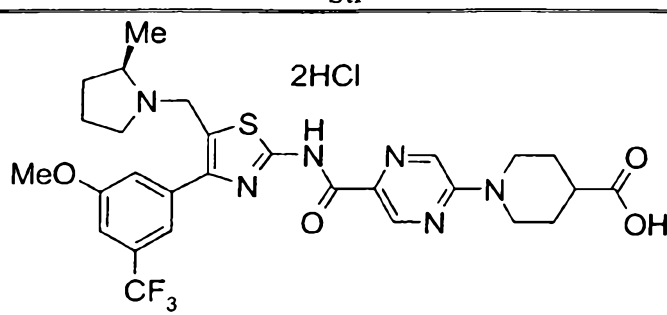
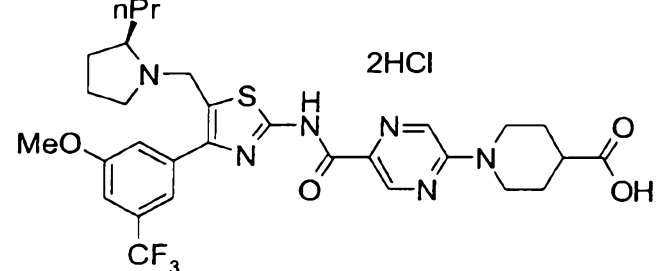
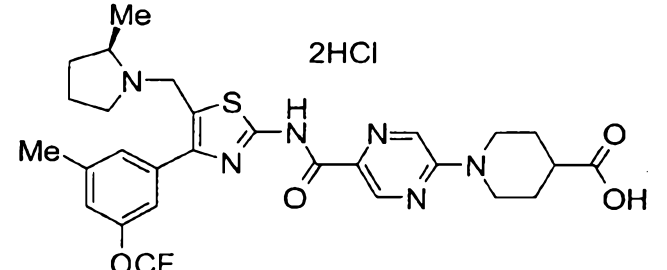
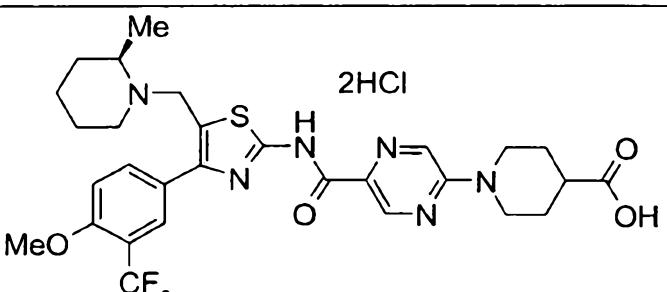
[0230]

[表 70]

Ex	Str
156	
157	
158	
159	

[0231]

[表 71]

Ex	Str
160	
161	
162	
163	

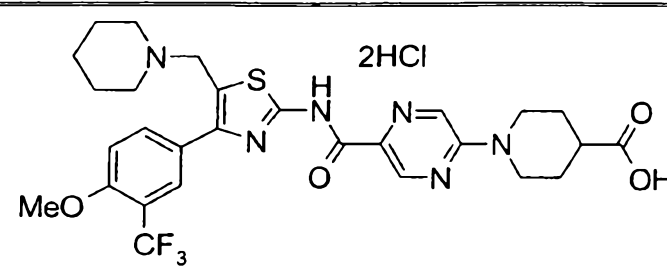
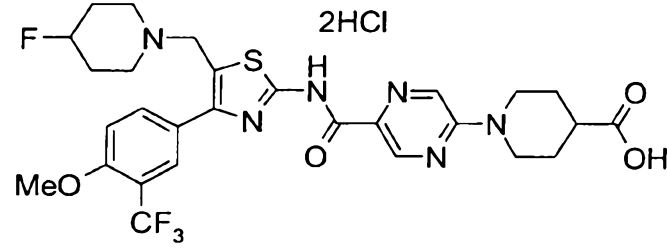
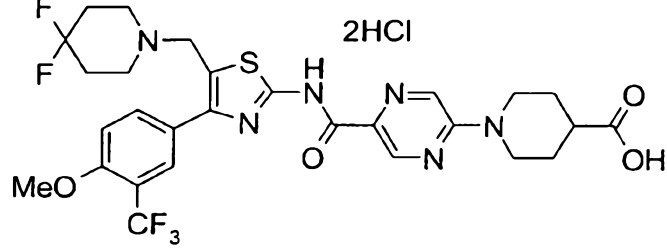
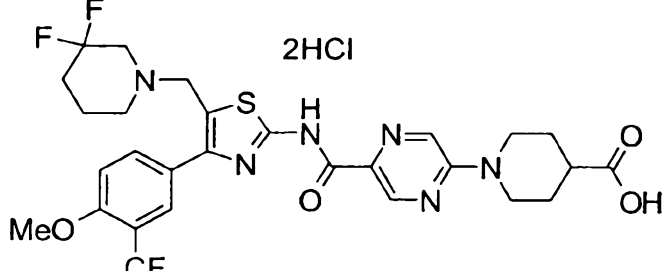
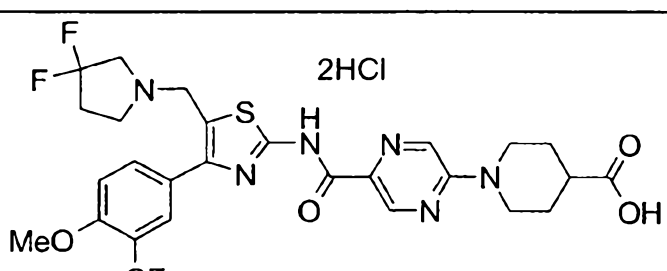
[0232]

[表 72]

Ex	Str
164	2HCl
165	2HCl
166	2HCl
167	2HCl
168	2HCl

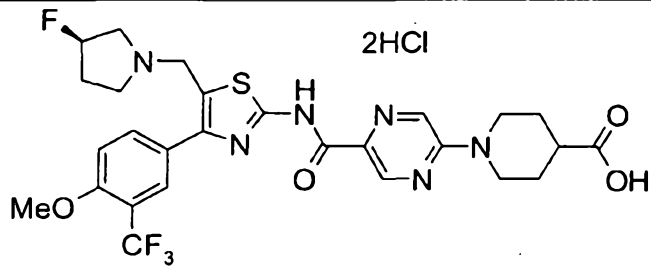
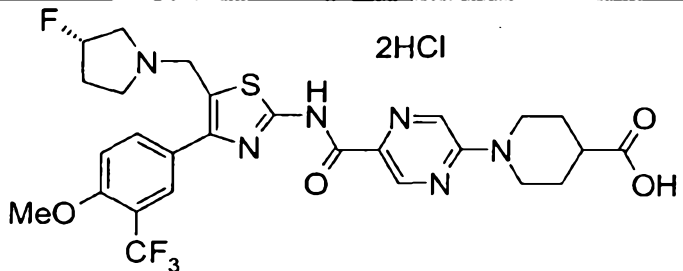
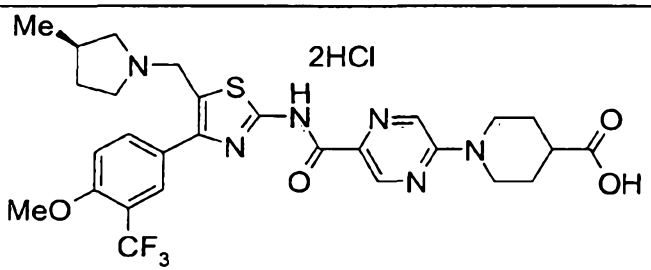
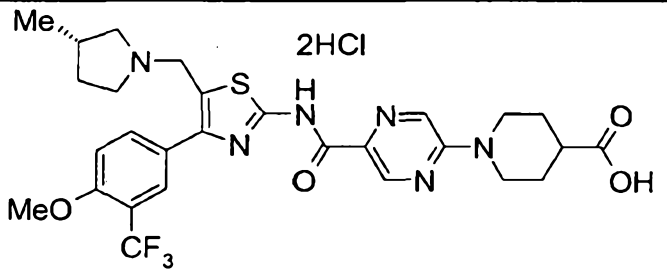
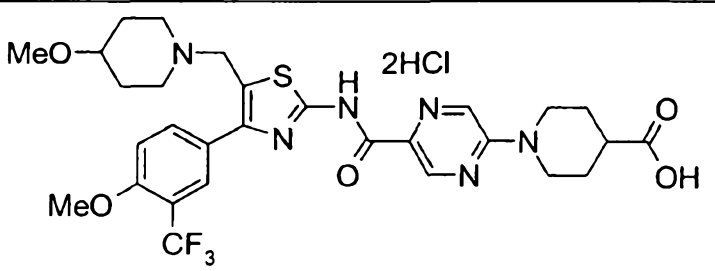
[0233]

[表 73]

Ex	Str
169	
170	
171	
172	
173	

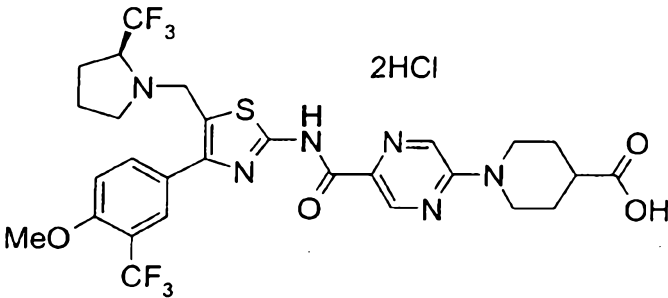
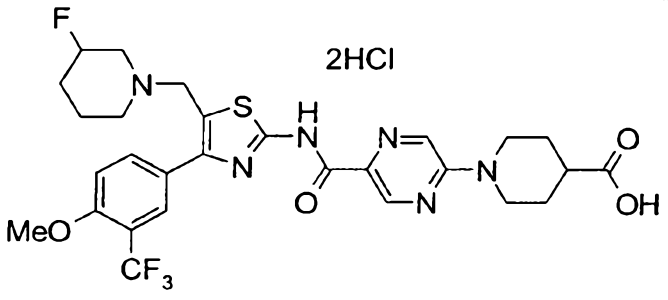
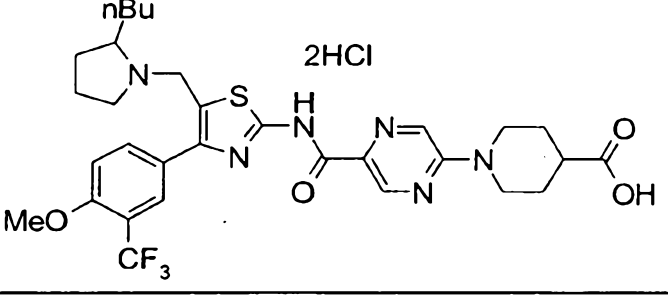
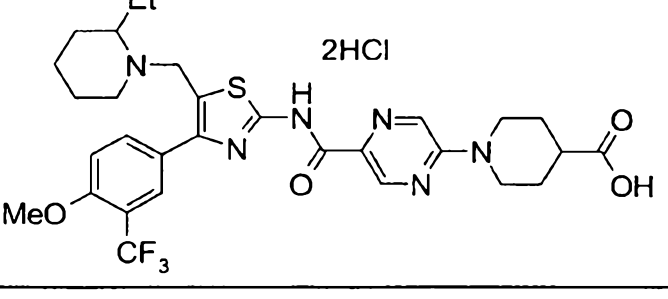
[0234]

[表 74]

Ex	Str
174	
175	
176	
177	
178	

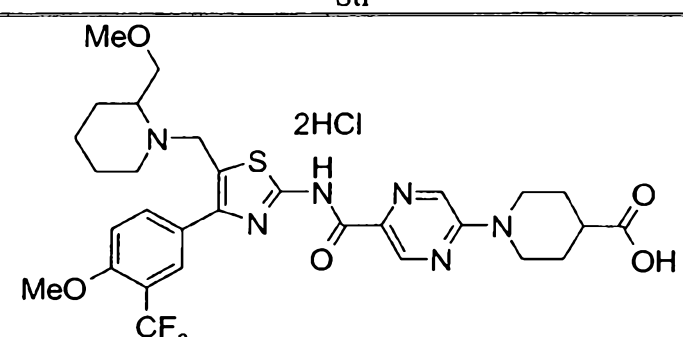
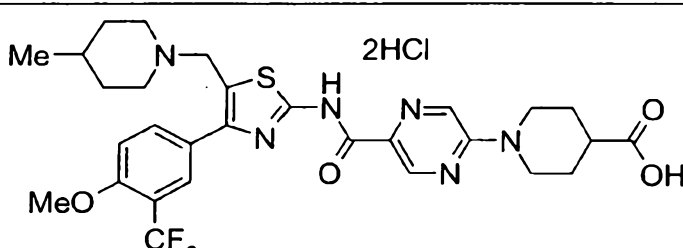
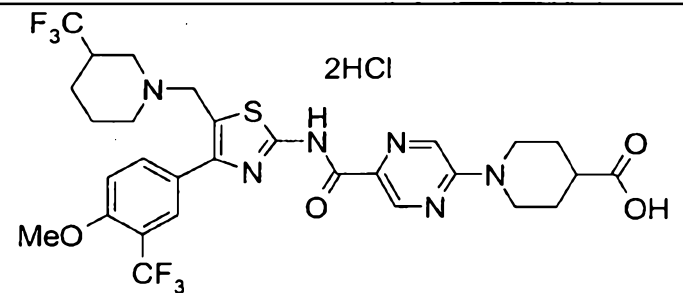
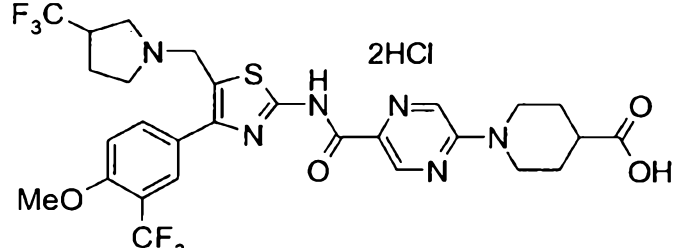
[0235]

[表 75]

Ex	Str
179	
180	
181	
182	

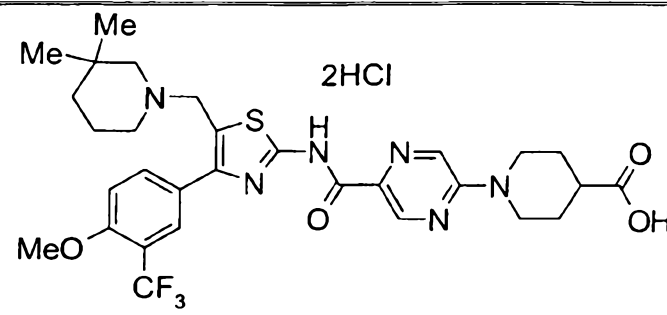
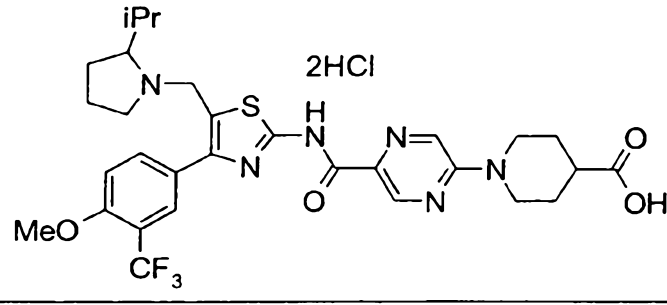
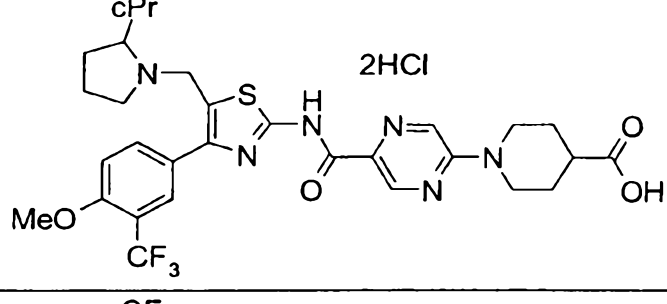
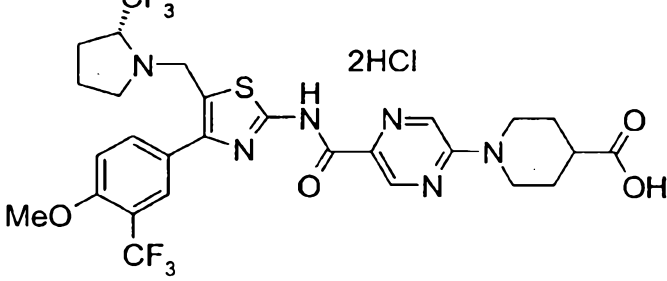
[0236]

[表 76]

Ex	Str
183	
184	
185	
186	

[0237]

[表 77]

Ex	Str
187	
188	
189	
190	

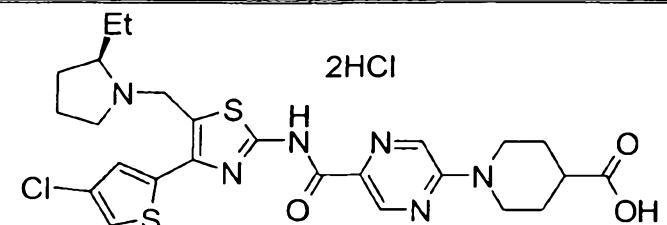
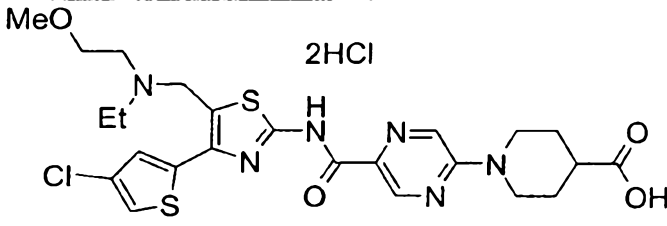
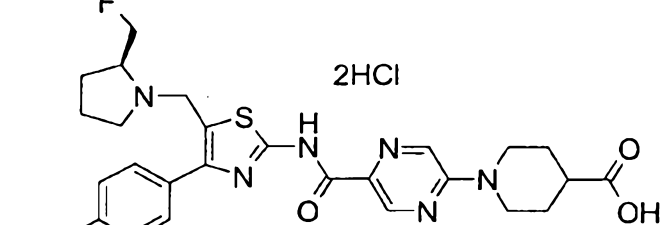
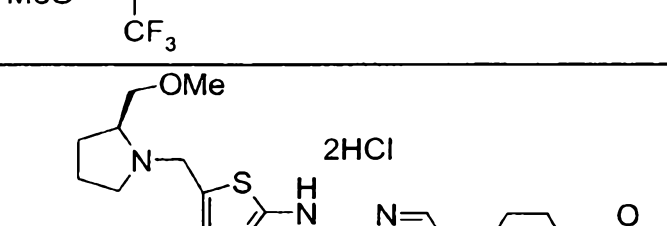
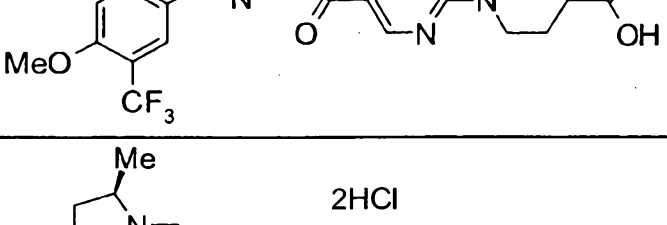
[0238]

[表 78]

Ex	Str
191	 <chem>CC(C)C1CCN(C1)Cc2c(s3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCNCC6C(=O)O)c4=O)nc3c2-c2cc(OC)c(C(F)(F)F)cc2</chem> 2HCl
192	 <chem>CC(C)C1CCN(C1)Cc2c(s3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCNCC6C(=O)O)c4=O)nc3c2-c2cc(OC)c(C(F)(F)F)cc2</chem> 2HCl
193	 <chem>CC(C)C1CCN(C1)Cc2c(s3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCNCC6C(=O)O)c4=O)nc3c2-c2cc(OC)c(C(F)(F)F)cc2</chem> HCl
194	 <chem>CC(C)C1CCN(C1)Cc2c(s3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCNCC6C(=O)O)c4=O)nc3c2-c2cc(OC)c(C(F)(F)F)cc2</chem> 2HCl
195	 <chem>CC(C)C1CCN(C1)Cc2c(s3nc(NC(=O)c4nc5c(ncn5C6CCNCC6C(=O)O)c4=O)nc3c2-c2cc(OC)c(C(F)(F)F)cc2</chem> 2HCl

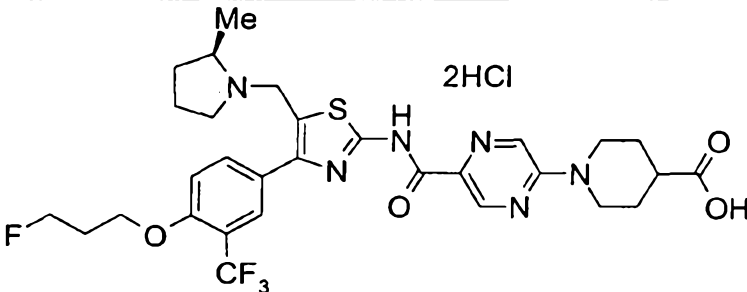
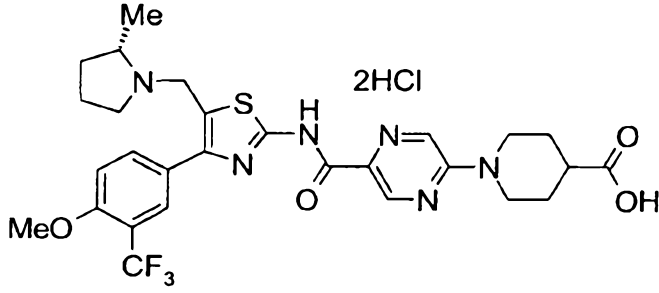
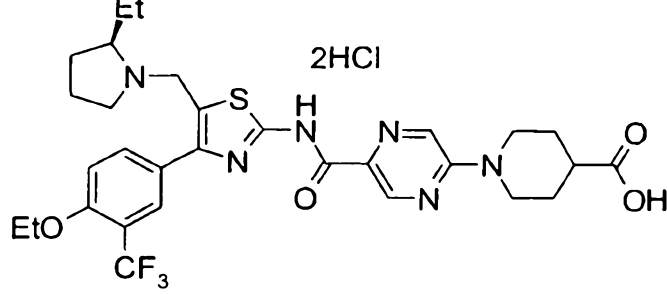
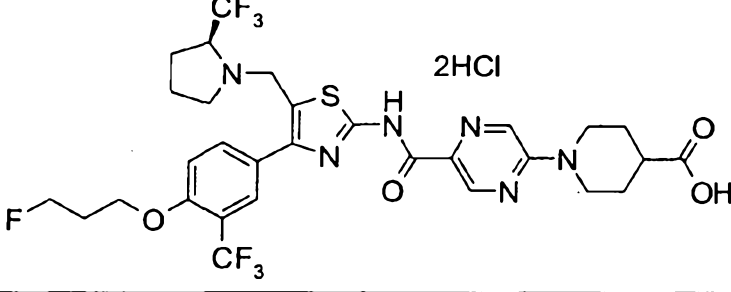
[0239]

[表 79]

Ex	Str
196	
197	
198	
199	
200	

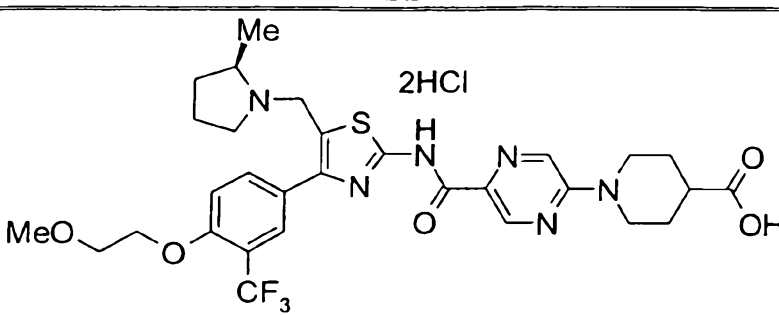
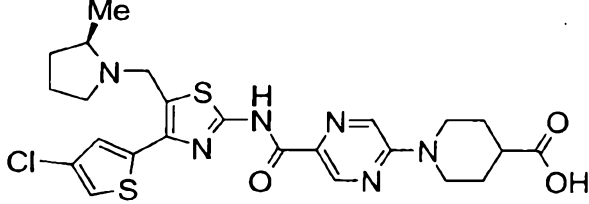
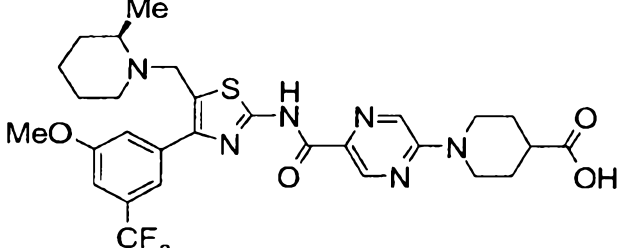
[0240]

[表 80]

Ex	Str
201	
202	
203	
204	

[0241]

[表 81]

Ex	Str
205	 <chem>CC1CCCN1CC2=C(S)N=C(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)C(=O)O)cnc3-c5ccc(cc5)C(F)(F)F)c2-c6ccc(cc6)COCCOC</chem> 2HCl
206	 <chem>CC1CCCN1CC2=C(S)N=C(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)C(=O)O)cnc3-c5ccc(cc5)Cl)c2-c6ccc(cc6)S</chem>
207	 <chem>CC1CCN(C1)CC2=C(S)N=C(NC(=O)c3nc(N4CCN(CC4)C(=O)O)cnc3-c5ccc(cc5)C(F)(F)F)c2-c6ccc(cc6)OC</chem>

[0242]

[表 82]

Ex	Syn	DATA
1	1	ESI+: 647
2	2	ESI+: 619 NMR-DMSO-d6: 1.06-1.35 (3H, m), 1.49-2.00 (10H, m), 2.58-2.72 (2H, m), 3.09-3.29 (4H, m), 3.89-3.93 (3H, m), 4.35-4.49 (3H, m), 4.64-5.21 (3H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.33-10.51 (1H, m), 12.11-12.19 (1H, m)
3	3	ESI+: 623 NMR-DMSO-d6: 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.58-1.71 (1H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 1.97-2.22 (5H, m), 2.44 (3H, s), 3.05-3.18 (1H, m), 3.31-3.45 (3H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 4.44-4.54 (3H, m), 4.72-4.80 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.61 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.56 (1H, brs), 12.17 (1H, s)
4	4	ESI+: 547, 549 NMR-DMSO-d6: 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.53-1.77 (3H, m), 1.89-2.06 (4H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 3.12-3.29 (3H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 4.40-4.48 (2H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.45-10.37 (2H, br), 11.22 (1H, brs), 12.09 (1H, s)
5	5	ESI+: 547
6	6	ESI+: 651
7	7	ESI+: 647
8	8	ESI+: 619 NMR-DMSO-d6: 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.25-1.36 (1H, m), 1.39-1.48 (1H, m), 1.53-1.72 (5H, m), 1.86-1.99 (3H, m), 2.14 (1H, q, J = 8.6 Hz), 2.32-2.41 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.49 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.17 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.38-4.45 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.3 Hz), 11.54 (1H, s), 12.32 (1H, brs) m.p.: 194°C
9	1	ESI+: 641, 643

[0243]

[表 83]

Ex	Syn	DATA
10	1	ESI+:609 , 611
11	1	ESI+:618 NMR-DMSO-d6: 1.35 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.51-1.70 (3H, m), 1.84-2.02 (5H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.76 (6H, s), 3.09-3.29 (3H, m), 3.37-3.58 (2H, m), 3.92-4.90 (6H, m), 7.54 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.54 (1H, brs), 12.11 (1H, s)
12	1	ESI+:593
13	1	ESI+:605
14	1	ESI+:653
15	1	ESI+:649
16	4	APCI/ESI+: 679
17	1	ESI+: 647
18	1	ESI+: 647
19	1	ESI+: 661
20	1	ESI+: 661
21	1	ESI+: 677
22	1	ESI+: 691
23	1	ESI+: 691
24	1	ESI+: 677
25	1	ESI+: 647
26	1	ESI+: 661
27	1	ESI+: 661
28	1	ESI+: 563

[0244]

[表 84]

Ex	Syn	DATA
29	1	ESI+: 577
30	1	ESI+: 619
31	2	ESI-: 591
32	2	ESI-: 605
33	2	ESI-: 637
34	2	ESI-: 623
35	2	ESI-: 619
36	2	ESI-: 581
37	2	ESI-: 547
38	6	ESI+: 689 NMR-DMSO-d6: 0.77-0.87 (6H, m), 1.51-1.64 (2H, m), 1.76-2.00 (3H, m), 2.57-2.91 (3H, m), 3.11-3.33 (7H, m), 3.56-3.68 (2H, m), 3.96-4.49 (4H, m), 4.63-4.72 (2H, m), 8.23-8.28 (1H, m), 8.34-8.38 (2H, m), 8.39-8.41 (1H, m), 8.77-8.80 (1H, m), 9.90 (1H, brs), 12.26 (1H, s)
39	6	ESI+: 637
40	2	ESI+: 639
41	2	ESI+: 653
42	2	ESI+: 671
43	2	ESI+: 657
44	2	ESI+: 609
45	2	ESI+: 659
46	2	ESI+: 633
47	2	ESI+: 651

[0245]

[表 85]

Ex	Syn	DATA
48	2	ESI+: 659
49	2	ESI+: 651
50	2	ESI+: 633
51	2	ESI+: 625
52	2	ESI+: 585
53	2	ESI+: 619
54	2	ESI+: 619
55	2	ESI+: 585
56	2	ESI+: 599
57	2	APCI/ESI+: 603
58	2	APCI/ESI+: 603
59	2	APCI/ESI+: 617
60	2	APCI/ESI+: 643
61	2	ESI+: 621
62	2	ESI+: 635
63	2	ESI+: 635
64	2	ESI+: 649
65	2	ESI+: 649
66	2	ESI+: 635
67	2	ESI+: 579
68	2	ESI+: 579

[0246]

[表 86]

Ex	Syn	DATA
69	2	ESI+: 633 , 635 NMR-DMSO-d6: 1.05 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51-1.71 (3H, m), 1.79-2.02 (4H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.12-3.28 (3H, m), 3.42-3.81 (8H, m), 3.95-3.98 (3H, m), 4.38-4.47 (2H, m), 4.56-4.64 (1H, m), 4.88-4.95 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.45 (1H, brs), 12.10 (1H, s)
70	2	ESI+: 649
71	2	ESI+: 665
72	2	ESI+: 649
73	2	ESI+: 617
74	2	ESI+: 655
75	2	ESI+: 669
76	2	ESI+: 655
77	2	ESI+: 587
78	2	ESI+: 601
79	2	ESI+: 617
80	2	ESI+: 623
81	2	ESI+: 637
82	2	ESI+: 651
83	2	ESI+: 637
84	2	ESI+: 667 NMR-DMSO-d6: 1.03 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.52-1.70 (3H, m), 1.80-2.00 (4H, m), 2.07-2.18 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 3.14-3.27 (3H, m), 3.39-3.56 (3H, m), 3.59-4.00 (5H, m), 4.02-4.04 (3H, m), 4.39-4.47 (2H, m), 4.57-4.65 (1H, m), 4.89-4.96 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 8.07 (1H, dd, J = 12.5, 1.9 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.44 (1H, brs), 12.15 (1H, s)

[0247]

[表 87]

Ex	Syn	DATA
85	2	ESI+: 649
86	2	ESI+: 619
87	2	ESI+: 633
88	2	ESI+: 619
89	2	ESI+: 635
90	2	ESI+: 649
91	2	ESI+: 635
92	2	ESI+: 605 , 607 NMR-DMSO-d ₆ : 1.41 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.52-1.71 (3H, m), 1.86-2.01 (4H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.08-3.29 (3H, m), 3.39-3.87 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.38-4.51 (3H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 7.82-7.85 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.41 (1H, brs), 12.11 (1H, s)
93	2	ESI+: 619
94	2	ESI+: 619
95	2	ESI+: 635
96	2	ESI+: 635
97	2	ESI+: 619
98	2	ESI+: 623 , 625
99	2	ESI+: 649
100	2	ESI+: 633
101	2	ESI+: 663
102	2	ESI+: 663
103	103	ESI+: 649

[0248]

[表 88]

Ex	Syn	DATA
104	2	ESI+: 589 , 591 NMR-DMSO-d6: 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46-1.74 (4H, m), 1.74-2.01 (4H, m), 2.06-2.24 (1H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 3.00-3.30 (4H, m), 3.40-3.60 (1H, m), 4.20-5.50 (7H, m), 7.74 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.76-7.80 (2H, d, J = 1.9 Hz), 8.37-8.43 (1H, m), 8.75-8.79 (1H, m), 10.40-10.70 (1H, m), 12.15 (1H, s)
105	2	ESI+: 674 NMR-DMSO-d6: 0.76 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48-1.76 (5H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.06-2.22 (1H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.83-3.00 (4H, m), 3.08-3.30 (4H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.66-3.80 (4H, m), 4.00-5.40 (6H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.93-8.05 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.39-10.64 (1H, m), 12.14 (1H, s)
106	2	ESI+: 658
107	107	ESI+: 688 NMR-DMSO-d6: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.15-1.49 (4H, m), 1.49-1.71 (5H, m), 1.76-1.98 (3H, m), 2.08-2.27 (2H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 2.83-2.96 (4H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.10-3.60 (4H, m), 3.66-3.80 (4H, m), 4.15 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.20-4.32 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 1.7, 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.29 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.0 Hz)
108	107	ESI+: 674 NMR-DMSO-d6: 1.09 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.21-1.71 (9H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.72-2.84 (1H, m), 2.85-2.97 (4H, m), 3.10-3.66 (3H, m), 3.66-3.82 (4H, m), 4.08 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.17-4.33 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95-8.07 (1H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.0 Hz)
109	107	ESI+: 660 NMR-DMSO-d6: 1.13 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.30-1.46 (1H, m), 1.48-1.74 (4H, m), 1.77-2.02 (3H, m), 2.10-2.31 (2H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.84-2.97 (4H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.10-3.93 (8H, m), 4.16 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.20-4.38 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.29-8.34 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 1.2 Hz)

[0249]

[表 89]

Ex	Syn	DATA
110	107	ESI+: 689 NMR-DMSO-d6: 0.90 (6H, s), 1.15-1.30 (2H, m), 1.47-1.65 (4H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.96-2.31 (4H, m), 2.31-2.49 (1H, m), 3.00-3.70 (7H, m), 3.75-3.88 (3H, m), 3.97 (1H, dd, J = 4.6, 10.3 Hz), 4.17-4.35 (2H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.1 Hz)
111	107	ESI+: 675 NMR-DMSO-d6: 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.19-1.75 (7H, m), 1.76-2.08 (4H, m), 2.08-2.42 (4H, m), 2.90-3.72 (5H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 3.97 (1H, dd, J = 4.6, 10.3 Hz), 4.13 (1H, d, J = 14.2 Hz), 4.20-4.35 (2H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.9, 8.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.30 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 1.1 Hz)
112	107	ESI+: 689 NMR-DMSO-d6: 0.90 (6H, s), 1.15-1.30 (2H, m), 1.47-1.65 (4H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 1.96-2.31 (4H, m), 2.31-2.49 (1H, m), 3.00-3.70 (7H, m), 3.75-3.88 (3H, m), 3.97 (1H, dd, J = 4.6, 10.3 Hz), 4.17-4.35 (2H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 1.1 Hz)
113	107	ESI+: 675 NMR-DMSO-d6: 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.19-1.75 (7H, m), 1.76-2.08 (4H, m), 2.08-2.42 (4H, m), 2.90-3.72 (5H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 3.97 (1H, dd, J = 4.6, 10.3 Hz), 4.13 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.20-4.35 (2H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 1.9, 8.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.30 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 0.9 Hz)
114	2	ESI+: 639 NMR-DMSO-d6: 0.76-0.92 (6H, m), 1.51-1.64 (2H, m), 1.77-1.88 (1H, m), 1.91-2.00 (2H, m), 2.59-2.92 (3H, m), 3.17-3.33 (7H, m), 3.53-3.93 (4H, m), 4.38-4.49 (2H, m), 4.70 (2H, brs), 7.80-7.91 (3H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.65 (1H, brs), 12.20 (1H, s)
115	2	ESI+: 607 NMR-DMSO-d6: 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51-2.01 (9H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.09-3.28 (4H, m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.86-4.65 (5H, m), 4.72-4.85 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93-8.00 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.80 (1H, brs), 12.18 (1H, s)
116	2	ESI+: 621 NMR-DMSO-d6: 0.83 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.03-1.35 (2H, m), 1.49-1.72 (5H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 2.08-2.21 (1H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.12-3.30 (4H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 4.00-4.89 (6H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.93-7.99 (2H, m), 8.40 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.82 (1H, brs), 12.18 (1H, s)

[0250]

[表 90]

Ex	Syn	DATA
117	2	ESI+: 625 NMR-DMSO-d6: 0.74 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46-1.66 (4H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.85-2.96 (2H, m), 3.16-3.29 (7H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 4.37-5.26 (6H, m), 7.78-7.95 (3H, m), 8.40 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.71 (1H, brs), 12.17 (1H, s)
118	2	ESI+: 613 NMR-DMSO-d6: 1.51-1.65 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.18-4.29 (1H, m), 4.38-4.69 (6H, m), 5.20-7.00 (2H, br), 7.35-7.41 (1H, m), 7.86-8.01 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.75-8.79 (1H, m), 9.80-10.60 (1H, br), 11.98 (1H, s)
119	2	ESI+: 635
120	2	ESI+: 635
121	2	ESI+: 621
122	2	ESI+: 649
123	3	ESI+: 635
124	3	ESI+: 649
125	3	ESI+: 637 NMR-DMSO-d6: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.66 (2H, m), 1.69-1.80 (1H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.98-2.23 (5H, m), 3.08-3.25 (2H, m), 3.30-3.41 (2H, m), 3.45-3.80 (3H, m), 3.97 (3H, s), 4.43-4.57 (3H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.42 (1H, brs), 12.17 (1H, s)
126	3	ESI+: 621
127	3	ESI+: 635
128	3	ESI+: 611 NMR-DMSO-d6: 1.37 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.60-1.72 (1H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 1.98-2.22 (5H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.30-3.58 (4H, m), 3.82-4.36 (2H, m), 4.43-4.55 (3H, m), 4.75-4.83 (1H, m), 7.78-7.84 (1H, m), 7.92-7.99 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.75 (1H, brs), 12.25 (1H, s)

[0251]

[表 91]

Ex	Syn	DATA
129	3	ESI+: 563 , 565 NMR-DMSO-d6: 1.43 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.59-1.77 (3H, m), 1.83-2.03 (4H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 3.12-3.64 (8H, m), 4.27-4.37 (2H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 4.90-4.99 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.23 (1H, brs), 12.14 (1H, s)
130	3	ESI+: 621
131	3	ESI+: 623
132	3	ESI+: 635
133	3	ESI+: 611 NMR-DMSO-d6: 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.58-1.69 (1H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 1.98-2.22 (5H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.30-3.80 (6H, m), 4.42-4.53 (3H, m), 4.73-4.80 (1H, m), 7.64-7.73 (1H, m), 8.06-8.13 (2H, m), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.46 (1H, brs), 12.22 (1H, s)
134	3	ESI+: 609
135	3	ESI+: 623
136	3	ESI+: 609 , 611
137	4	ESI+: 575
138	4	ESI+: 547
139	4	ESI+: 615
140	4	ESI+: 561
141	141	ESI+: 561 , 563 NMR-DMSO-d6: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.28-1.78 (7H, m), 1.87-2.00 (3H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.15-3.36 (2H, m), 3.64 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.19 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.38-4.46 (2H, m), 7.40-7.43 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.55 (1H, s), 12.31 (1H, brs)
142	4	ESI+: 561 , 563 NMR-DMSO-d6: 1.22-2.00 (12H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.76-2.88 (1H, m), 3.10-3.71 (7H, m), 4.38-4.48 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 7.64-7.76 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.08-10.26 (1H, m), 12.12-12.17 (1H, m)

[0252]

[表 92]

Ex	Syn	DATA
143	4	ESI+: 547
144	4	ESI+: 577
145	4	ESI+: 577
146	4	ESI+: 579 , 581 NMR-DMSO-d6: 0.84 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52-1.74 (4H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.17-3.27 (2H, m), 3.28-3.40 (4H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 4.37-5.11 (7H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.53 (1H, brs), 12.14 (1H, s)
147	4	ESI+: 563
148	4	ESI+: 605
149	141	ESI+: 619
150	4	ESI+: 593 NMR-DMSO-d6: 1.36 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.51-1.70 (3H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.12-2.23 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.08-3.27 (3H, m), 3.38-3.80 (4H, m), 4.38-4.54 (3H, m), 4.77-4.85 (1H, m), 7.79-7.85 (1H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.51 (1H, brs), 12.20 (1H, s)
151	4	ESI+: 625
152	4	ESI+: 593 , 595 NMR-DMSO-d6: 0.82-1.00 (6H, m), 1.51-1.65 (2H, m), 1.89-2.06 (3H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 2.79-3.11 (2H, m), 3.16-3.44 (7H, m), 3.56-4.08 (4H, m), 4.38-4.48 (2H, m), 4.73-4.89 (2H, m), 7.57-7.81 (2H, m), 8.38-8.42 (1H, m), 8.74-8.79 (1H, m), 9.84 (1H, brs), 12.15 (1H, s)
153	4	ESI+: 589
154	4	ESI+: 577
155	4	ESI+: 561
156	4	ESI+: 619 NMR-DMSO-d6: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-2.01 (9H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 2.56-2.70 (1H, m), 3.05-3.28 (4H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.07-4.77 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.62 (1H, brs), 12.10 (1H, s)

[0253]

[表 93]

Ex	Syn	DATA
157	4	ESI+: 603
158	4	ESI+: 633 NMR-DMSO-d6: 0.81 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.97-1.11 (1H, m), 1.19-1.32 (1H, m), 1.50-1.66 (5H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.08-3.28 (4H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.03-4.86 (6H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.55 (1H, brs), 12.11 (1H, s)
159	4	ESI+: 637
160	4	ESI+: 605
161	4	ESI+: 633
162	4	ESI+: 605
163	4	ESI+: 619
164	4	ESI+: 619
165	4	ESI+: 649
166	4	ESI+: 649
167	4	ESI+: 630
168	4	ESI+: 591
169	4	ESI+: 605
170	4	ESI+: 623
171	4	ESI+: 641
172	4	ESI+: 641
173	4	ESI+: 627
174	4	ESI+: 609

[0254]

[表 94]

Ex	Syn	DATA
175	4	ESI+: 609
176	4	ESI+: 605
177	4	ESI+: 605
178	4	ESI+: 635
179	4	ESI+: 659 NMR-DMSO-d ₆ : 1.51-1.65 (2H, m), 1.67-2.16 (7H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.51-3.66 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.98-4.05 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.38-4.46 (2H, m), 4.80-6.12 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.75 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.63 (1H, brs)
180	4	ESI+: 623
181	4	ESI+: 647
182	4	ESI+: 633
183	4	ESI+: 649
184	4	ESI+: 619
185	4	ESI+: 673
186	4	ESI+: 659
187	4	ESI+: 633
188	4	ESI+: 633 NMR-DMSO-d ₆ : 0.79 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.86 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.51-2.00 (9H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.12-3.28 (4H, m), 3.31-3.86 (3H, m), 3.97 (3H, s), 4.38-4.47 (2H, m), 4.52-4.62 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.80 (1H, brs), 12.12 (1H, s)
189	4	ESI+: 631
190	4	ESI+: 659

[0255]

[表 95]

Ex	Syn	DATA
191	4	ESI+: 647
192	4	ESI+: 647
193	4	ESI+: 582
194	4	ESI+: 527
195	4	ESI+: 541
196	4	ESI-: 559 NMR-DMSO-d6: 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.50-2.27 (10H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.12-4.00 (7H, m), 4.39-4.48 (2H, m), 4.66-4.75 (1H, m), 4.92-5.00 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.10 (1H, brs), 12.15 (1H, s)
197	4	ESI-: 563 NMR-DMSO-d6: 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.51-1.65 (2H, m), 1.89-2.01 (2H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.15-3.43 (9H, m), 3.66-4.14 (4H, m), 4.37-4.48 (2H, m), 4.70-4.84 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.39-8.41 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.28 (1H, brs), 12.14 (1H, s)
198	4	ESI+: 623 NMR-DMSO-d6: 1.51-2.00 (8H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 2.92-3.53 (5H, m), 3.82-4.35 (5H, m), 4.39-3.69 (4H, m), 4.94-5.12 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84-7.96 (2H, m), 8.38-8.41 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.14 (1H, brs), 12.09 (1H, brs)
199	4	ESI+: 635 NMR-DMSO-d6: 1.52-1.69 (3H, m), 1.80-2.01 (4H, m), 2.06-2.16 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 3.16-3.28 (5H, m), 3.48-3.78 (4H, m), 3.94-4.01 (4H, m), 4.31-4.99 (6H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 8.39-8.40 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.62 (1H, brs), 12.09 (1H, s)
200	4	ESI+: 619 NMR-DMSO-d6: 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.51-1.67 (3H, m), 1.84-1.99 (4H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.07-3.28 (3H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 3.80-4.55 (7H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.79-7.97 (2H, m), 8.38-8.42 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.33 (1H, brs), 12.09 (1H, s)

[0256]

[表 96]

Ex	Syn	DATA
201	4	ESI+: 651 NMR-DMSO-d6: 1.35 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.53-1.68 (3H, m), 1.86-1.99 (5H, m), 2.10-2.23 (3H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 3.07-3.25 (3H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.37-5.01 (7H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92-8.00 (2H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.52 (1H, brs), 12.10 (1H, brs)
202	4	ESI+: 605 NMR-DMSO-d6: 1.34 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.51-1.68 (3H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.07-3.27 (3H, m), 3.37-3.56 (2H, m), 3.62-3.92 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.38-4.52 (3H, m), 4.72-4.79 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95-7.99 (1H, m), 8.37-8.42 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.25 (1H, brs), 12.10 (1H, s)
203	4	ESI+: 633 NMR-DMSO-d6: 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.48-1.66 (4H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.83-1.99 (4H, m), 2.09-2.20 (1H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 3.08-3.28 (4H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.67-4.23 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.37-4.80 (4H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88-7.98 (2H, m), 8.37-8.43 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.37 (1H, brs), 12.10 (1H, s)
204	4	ESI+: 705 NMR-DMSO-d6: 1.49-2.22 (10H, m), 2.38-3.65 (7H, m), 3.98-4.06 (1H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 4.37-4.47 (2H, m), 4.54-4.72 (2H, m), 4.93-6.00 (2H, br), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.99-11.00 (1H, m), 11.62 (1H, s)
205	4	ESI+: 649 NMR-DMSO-d6: 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.51-1.67 (3H, m), 1.84-2.00 (4H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.59-2.69 (1H, m), 3.06-3.27 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.38-3.55 (2H, m), 3.61-3.90 (4H, m), 4.29-4.35 (2H, m), 4.38-4.52 (3H, m), 4.71-4.79 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-7.98 (2H, m), 8.38-8.42 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.33 (1H, brs), 12.10 (1H, s)
206	8	ESI+: 547, 549 NMR-DMSO-d6: 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.34-1.44 (1H, m), 1.52-1.72 (4H, m), 1.90-2.01 (3H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.54-2.68 (2H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.17-3.26 (2H, m), 3.59 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.19 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.37-4.45 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.57 (1H, brs), 12.20-12.45 (1H, br) m.p.: 201°C

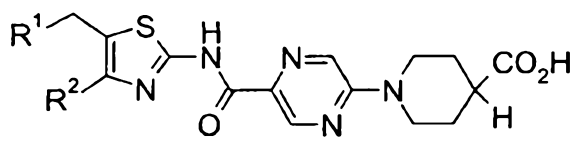
[0257]

[表 97]

Ex	Syn	DATA
207	8	ESI+: 619 NMR-DMSO-d6: 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.25-1.67 (8H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.07-2.14 (1H, m), 2.33-2.68 (2H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.17-3.40 (2H, m), 3.49 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.14 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.38-4.46 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.78 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.75 (1H, s), 11.58 (1H, s), 12.22-12.45 (1H, br) m.p.:136°C

[0258]

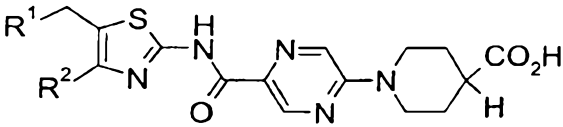
[表 98]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
A1			A8		
A2			A9		
A3			A10		
A4			A11		
A5			A12		
A6			A13		
A7			A14		

[0259]

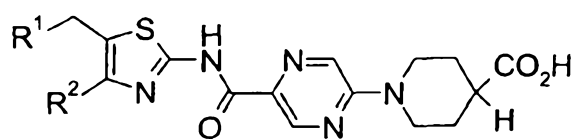
[表 99]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
A15			A23		
A16			A24		
A17			A25		
A18			A26		
A19			A27		
A20			A28		
A21			A29		
A22			A30		

[0260]

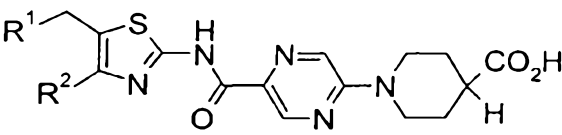
[表 100]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
B1			B8		
B2			B9		
B3			B10		
B4			B11		
B5			B12		
B6			B13		
B7			B14		

[0261]

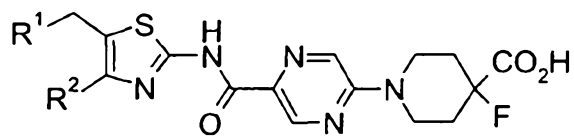
[表 101]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
B15			B23		
B16			B24		
B17			B25		
B18			B26		
B19			B27		
B20			B28		
B21			B29		
B22			B30		

[0262]

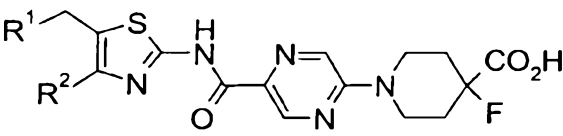
[表 102]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
C1			C8		
C2			C9		
C3			C10		
C4			C11		
C5			C12		
C6			C13		
C7			C14		

[0263]

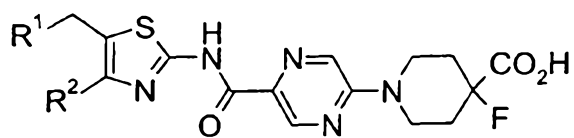
[表 103]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
C15			C23		
C16			C24		
C17			C25		
C18			C26		
C19			C27		
C20			C28		
C21			C29		
C22			C30		

[0264]

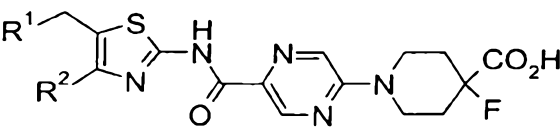
[表 104]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
D1			D8		
D2			D9		
D3			D10		
D4			D11		
D5			D12		
D6			D13		
D7			D14		

[0265]

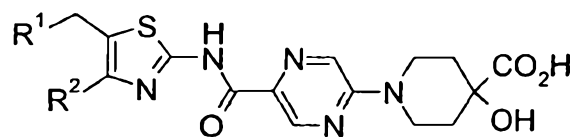
[表 105]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
D15			D23		
D16			D24		
D17			D25		
D18			D26		
D19			D27		
D20			D28		
D21			D29		
D22			D30		

[0266]

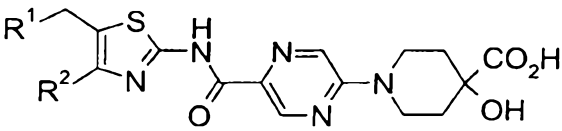
[表 106]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
F1			F8		
F2			F9		
F3			F10		
F4			F11		
F5			F12		
F6			F13		
F7			F14		

[0267]

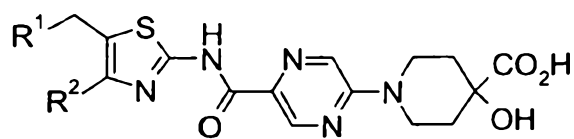
[表 107]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
F15			F23		
F16			F24		
F17			F25		
F18			F26		
F19			F27		
F20			F28		
F21			F29		
F22			F30		

[0268]

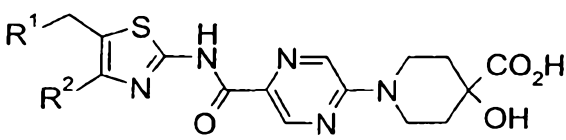
[表 108]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
H1			H8		
H2			H9		
H3			H10		
H4			H11		
H5			H12		
H6			H13		
H7			H14		

[0269]

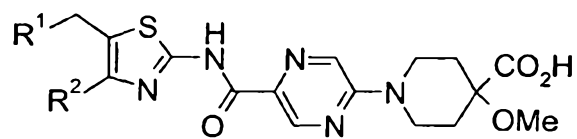
[表 109]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
H15			H23		
H16			H24		
H17			H25		
H18			H26		
H19			H27		
H20			H28		
H21			H29		
H22			H30		

[0270]

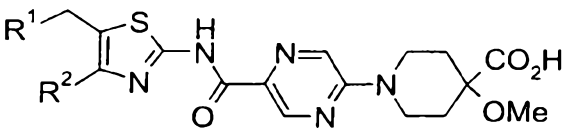
[表 110]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
I1			I8		
I2			I9		
I3			I10		
I4			I11		
I5			I12		
I6			I13		
I7			I14		

[0271]

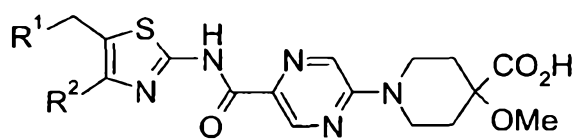
[表 111]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
I15			I23		
I16			I24		
I17			I25		
I18			I26		
I19			I27		
I20			I28		
I21			I29		
I22			I30		

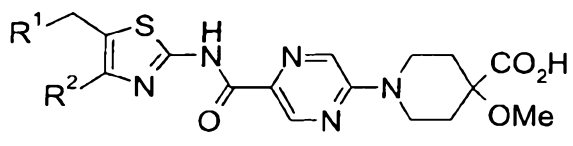
[0272]

[表 112]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
J1			J8		
J2			J9		
J3			J10		
J4			J11		
J5			J12		
J6			J13		
J7			J14		

[0273]
[表 113]



No.	R1	R2	No.	R1	R2
J15			J23		
J16			J24		
J17			J25		
J18			J26		
J19			J27		
J20			J28		
J21			J29		
J22			J30		

[0274]

[產業上之利用可能性]

式 (I) 的化合物或其鹽可作為毒蕈鹼 M_3 受體正變構調節劑，使用於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關的膀胱・尿道系統疾病之預防及/或治療劑。

I647227

發明摘要

※申請案號：103106494

C07D 417/14 (2006.01)

※申請日：103 年 02 月 26 日

※IPC 分類：**A61K 31/497** (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

2-醯胺噻唑衍生物或其鹽

2-Acylaminothiazole derivative or salt thereof

【中文】

本發明係關於提供一種作為集尿障礙、排尿障礙及下尿路系統疾病等治療用醫藥組成物之有效成分有用的化合物。

本發明的解決手段為本發明者們發現吡嗪-2-羰基胺基於第 2 位取代之噻唑衍生物時為優良毒蕈鹼 M₃ 受體正變構調節劑，作為與藉由毒蕈鹼 M₃ 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防及/或治療劑時為有用，而完成本發明。本發明的 2-醯胺基噻唑衍生物或其鹽為可作為與藉由毒蕈鹼 M₃ 受體之膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病，例如低活動膀胱等排尿障礙之預防及/或治療劑使用。

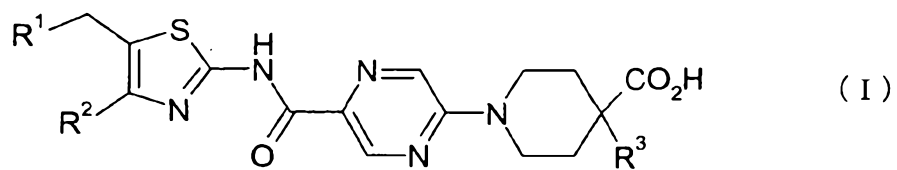
【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



圖式

圖 1

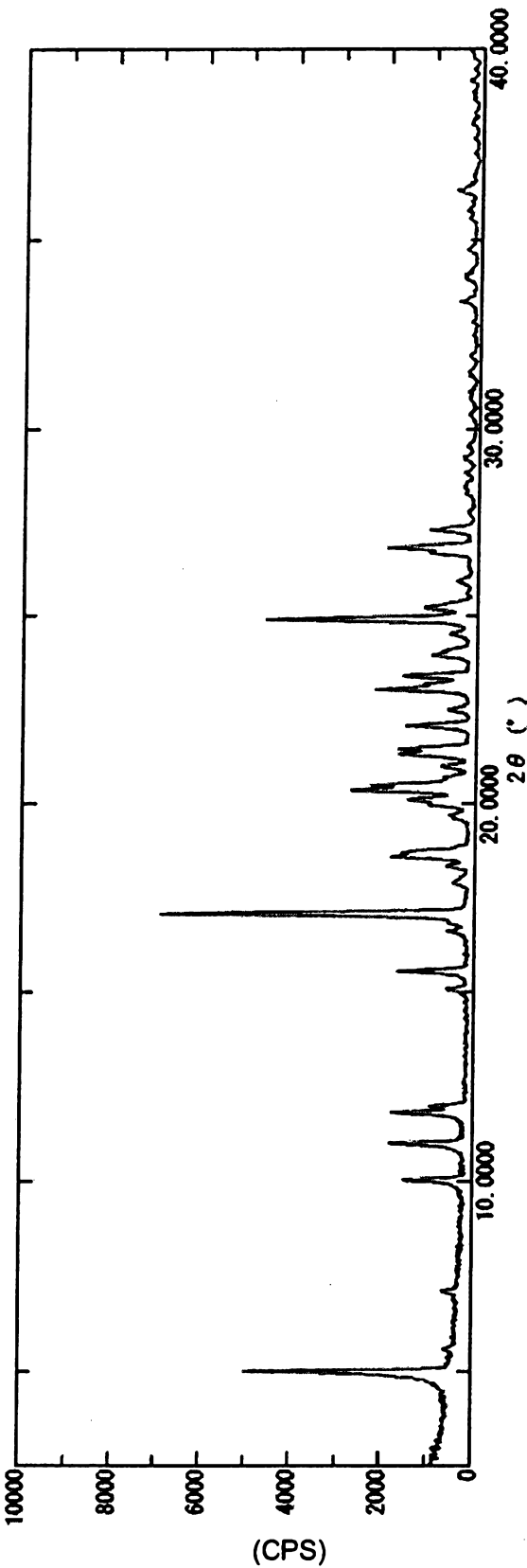


圖 2

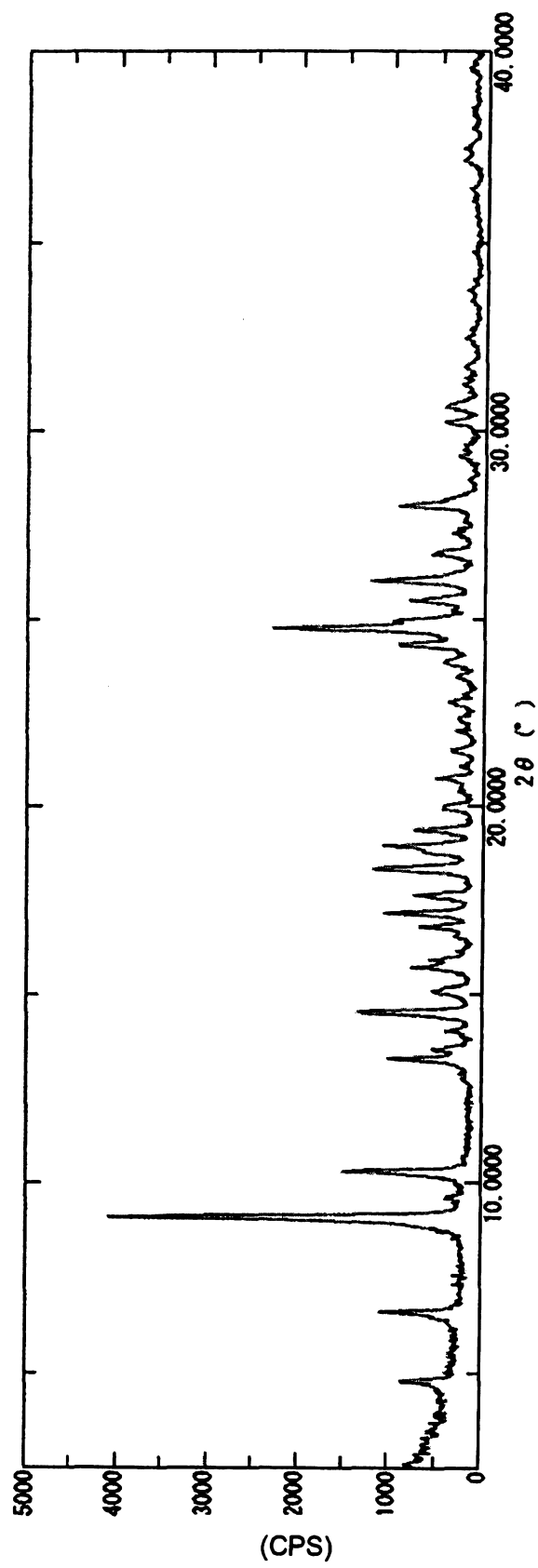
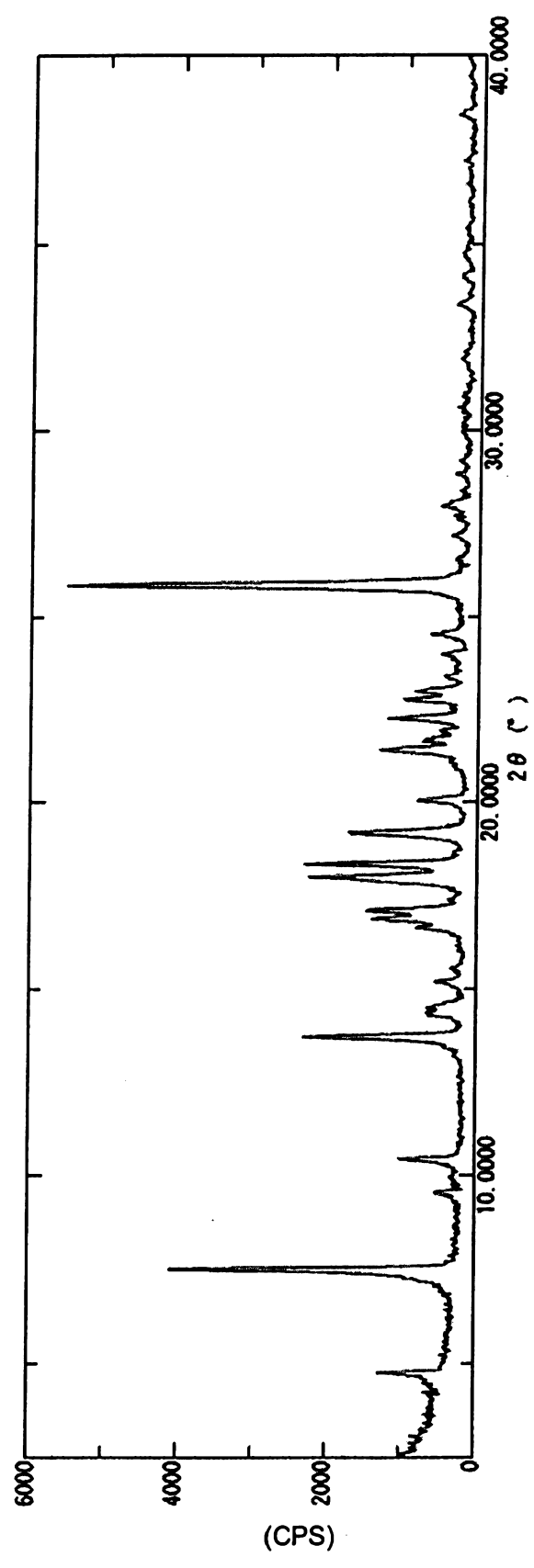
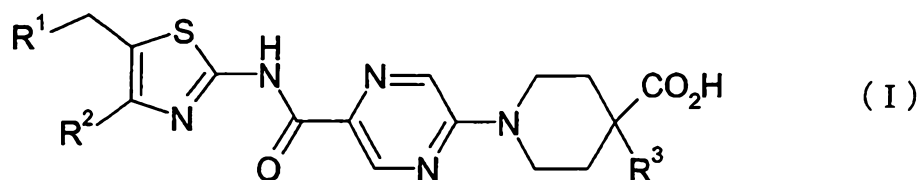


圖 3



申請專利範圍

1. 一種式 (I) 的化合物或其鹽，



式中，

R^1 為 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ 、或可被取代之環狀胺基，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可被取代之 C_{1-6} 烷基、或可被取代之 C_{3-8} 環烷基，

R^2 為可被取代之芳基、可被取代之單環式芳香族雜環、或可被取代之二環式芳香族雜環，及 R^3 為 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、或鹵素。

2. 如請求項 1 之化合物或其鹽，其中 R^1 為選自吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、及嗎啉-4-基所成群之環狀胺基或 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ，該環狀胺基可由選自 G1 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，其中 G1 群為可由選自 $-OH$ 、 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基； $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ； C_{3-8} 環烷基；鹵素；及 $-CN$ 所成群，

R^{11} 為 C_{1-6} 烷基，

R^{12} 為可由 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 所取代之 C_{1-6} 烷基、或可由 $-O-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 所取代之 C_{1-6} 烷基所取代的 C_{3-8} 環烷

基，

R^2 為可由選自 G2 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之苯基、可由選自 G3 群之 1~3 個相同或相異的取代基所取代之噻吩、可由選自 G3 群之 1~2 個相同或相異的取代基所取代之噻唑基或可由選自 G3 群之 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 2,3-二氫苯並呋喃基，

其中 G2 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、-O-（可由選自鹵素及 -O-（ C_{1-6} 烷基）所成群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基）、-O-飽和雜環、鹵素、-N（ C_{1-6} 烷基）₂、-NH（ C_{1-6} 烷基）、-NH₂ 及環狀胺基所成群，

G3 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、-O-（可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基）、鹵素、-N（ C_{1-6} 烷基）₂、-NH（ C_{1-6} 烷基）、-NH₂ 及環狀胺基所成群，

R^3 為 -H、-OH、甲氧基或氟。

3.如請求項 2 之化合物或其鹽，其中 R^2 為苯基或噻吩，該苯基為可由選自 G21 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩為可由選自 G32 群之 1~3 個相同或相異的取代基所取代，其中 G21 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、-O-（可由選自鹵素及 -O-（ C_{1-6} 烷基）所成群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基）、-O-飽和雜環、鹵素、-N（ C_{1-6} 烷基）₂ 及環狀胺基所成群，

G32 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基及鹵素所成群。

4.如請求項 3 之化合物或其鹽，其中 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，或 $-N(-R^{11})(-R^{12})$ ，該環狀胺基為可由選自 $-O-(C_{1-6}$ 烷基) 及鹵素所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^{12} 為可由 $-O-(C_{1-6}$ 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基，

R^2 為苯基或噻吩，該苯基為可由選自 G22 群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩為可由 1~3 個相同或相異的鹵素所取代，其中 G22 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代的 C_{1-6} 烷基、 $-O-($ 可由選自鹵素及 $-O-(C_{1-6}$ 烷基) 所成群的 1~5 個相同或相異的取代基所取代之 C_{1-6} 烷基)、鹵素及 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 所成群， R^3 為 $-H$ 、 $-OH$ 或氟。

5.如請求項 4 之化合物或其鹽，其中

R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基為可由 1~3 個相同或相異的 $-O-(C_{1-6}$ 烷基) 所取代之 C_{1-6} 烷基所取代，

R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自 G24 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1~3 個相同或相異的鹵素所取代，

其中 G24 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基、 $-O-(C_{1-6}$ 烷基) 及鹵素所成群， R^3 為 $-H$ 。

6.如請求項 5 之化合物或其鹽，其中 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基由 C_{1-6} 烷基所取代， R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自 G25 群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1~3 個相同或相異的鹵素所取代，其中 G25 群為可由 1~5 個相同或相異的鹵素所取代之 C_{1-6} 烷基及 -O- (C_{1-6} 烷基) 所成群。

7.如請求項 6 之化合物或其鹽，其中 R^1 為選自吡咯烷-1-基及哌啶-1-基所成群的環狀胺基，該環狀胺基由選自甲基及乙基所成群的 1~3 個相同或相異的取代基所取代， R^2 為苯基或噻吩，該苯基可由選自三氟甲基及甲氧基所成群的 1~2 個相同或相異的取代基所取代，該噻吩可由 1 個氯所取代。

8.如請求項 7 之化合物或其鹽，其中 R^2 為可由選自三氟甲基及甲氧基所成群的 1~2 個相同或相異的取代基所取代之苯基。

9.如請求項 7 之化合物或其鹽，其中 R^2 為可由 1 個氯所取代之噻吩。

10.如請求項 1 之化合物或其鹽，其中化合物為選自下述群的化合物；

1- { 5- [(4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基] 甲基 } -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲鹽基] 吡嗪-2-基 } 哌啶-4-羧酸、

1- (5- { [4- (4-氯-2-噻吩) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯

烷-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸、

1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4- [3-氟-5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸、及

1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸。

11.如請求項 10 的化合物或其鹽，其中該化合物為 1- { 5- [(4- [3-甲氧基-5- (三氟甲基) 苯基] -5- { [(2R) -2-甲基哌啶-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸。

12.如請求項 10 的化合物或其鹽，其中該化合物為 1- (5- { [4- (4-氯-2-噻吩) -5- { [(2R) -2-甲基吡咯烷-1-基〕甲基〕-1,3-噻唑-2-基〕胺基甲醯基〕吡嗪-2-基) 哌啶-4-羧酸。

13.如請求項 10 的化合物或其鹽，其中該化合物為 1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4- [3-氟-5- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸。

14.如請求項 10 的化合物或其鹽，其中該化合物為 1- { 5- [(5- { [(2R) -2-乙基吡咯烷-1-基〕甲基〕-4- [4-甲氧基-3- (三氟甲基) 苯基] -1,3-噻唑-2-基) 胺基甲醯基〕吡嗪-2-基〕哌啶-4-羧酸。

15.一種醫藥組成物，其特徵為含有如請求項 10 之化合物或其鹽、及製藥學上可被許可之賦形劑。

16.如請求項 15 之醫藥組成物，其為使用於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防或治療上。

17.如請求項 15 之醫藥組成物，其為使用於低活動膀胱、低緊張性膀胱、無收縮膀胱、排尿肌低活動或神經因性膀胱中之排尿障礙或集尿障礙之預防或者治療上。

18.一種如請求項 10 之化合物或其鹽的使用，其特徵為使用於製造與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防或者治療用醫藥組成物。

19.一種如請求項 10 之化合物或其鹽，其特徵為使用於與藉由毒蕈鹼 M_3 受體的膀胱收縮相關的膀胱·尿道系統疾病之預防或者治療上。