



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948784 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098113294

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D213/82 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/23 日本 2008-113135

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：吉田雅都 YOSHIDA, MASATO (JP)；坂內信貴 SAKAUCHI, NOBUKI (JP)；佐藤步 SATO, AYUMU (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 208 頁

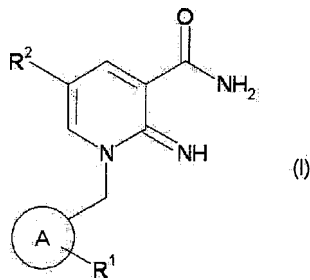
(54)名稱

亞胺吡啉衍生物及其用途

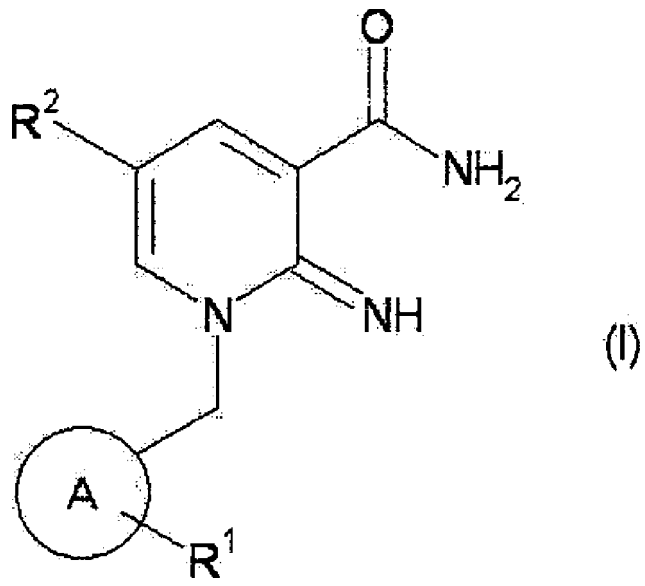
IMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明之目的在於提供具有 α_1D 腎上腺素受體拮抗作用之亞胺吡啉衍生物化合物，其係適用於作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑。本發明提供下式所示之化合物或其鹽：



式中各符號係如說明書中所定義。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200948784 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：098113294

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D213/82 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P13/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/23 日本 2008-113135

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：吉田雅都 YOSHIDA, MASATO (JP)；坂內信貴 SAKAUCHI, NOBUKI (JP)；佐藤步 SATO, AYUMU (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 208 頁

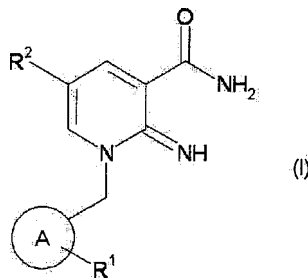
(54)名稱

亞胺吡啶衍生物及其用途

IMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明之目的在於提供具有 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用之亞胺吡啶衍生物化合物，其係適用於作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑。本發明提供下式所示之化合物或其鹽：



式中各符號係如說明書中所定義。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具有絕佳選擇性 α_{1D} 腎上腺素受體(後文中亦簡稱為 α_{1D} 受體)拮抗作用且適用於作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑的亞胺吡啶衍生物，以及有關具有 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用之化合物的篩選方法。

【先前技術】

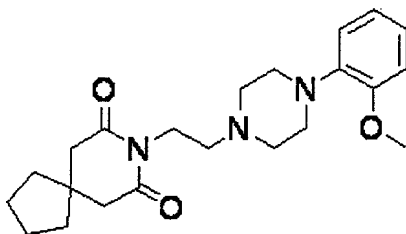
α_1 腎上腺素受體廣泛分佈於心血管系統、下泌尿道等，且與交感神經反應活性有關。由於 α_1 受體與例如高血壓、心肌肥大以及排尿困難等病理之間的關係已被提出，因此 α_1 受體已長時間引起注意，且已多方嘗試研發治療藥物。近年來，已清楚 α_1 阻斷劑對於攝護腺肥大(benign prostatic hypertrophy; BPH)相關之排尿困難具有效用。故結合其市場銷售性，又再度引起廣大關注(非專利文件 1)。

α_1 受體基因係選殖自 80 年代晚期至 90 年代初期，且已釐清其存在三種亞型，為 α_{1A} 、 α_{1B} 以及 α_{1D} 。其中，已證實 α_{1D} 受體表現於某些組織中，例如，血管、腦部、脊髓、胃腸道、膀胱、腎臟等。雖然 α_{1D} 受體之生理學功能仍未闡明，但由於 α_{1D} 受體所在位置相當廣泛，因此 α_{1D} 受體拮抗劑可提供作為多種疾病之治療藥物。

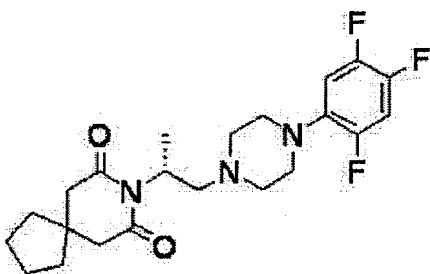
已證實 α_{1D} 受體於膀胱、薦椎(sacral cord)之副交感神經核等的分佈高於其他亞型(非專利文件 2、3)，因此推測 α_{1D} 受體與尿液儲存有強烈關聯。事實上，已有報導指出

α_{1D} 剔除小鼠之膀胱容量與單一排尿量顯著增加(非專利文件 4)。近期之報導已證明 α_{1D} 受體 mRNA 於 BPH 患者與 BPH 模式動物之膀胱內的表現量增加(非專利文件 5 與 6)，且自 BPH 患者所分離之膀胱肌肉可能經由 α_{1D} 受體等而顯現提升之收縮功能(非專利文件 7)，因此推測表現於膀胱之 α_{1D} 受體與 BPH 之病理可能有關。基於前文，預期 α_{1D} 受體拮抗劑可作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑。

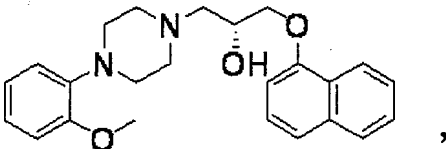
關於展現 α_{1D} 受體拮抗作用之化合物的實例，非專利文件 8 揭示了下式所示之化合物



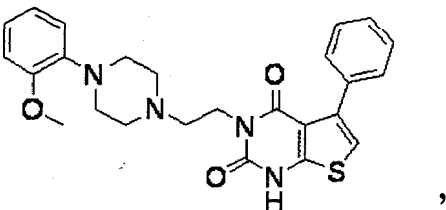
專利文件 1 揭示了下式所示之化合物



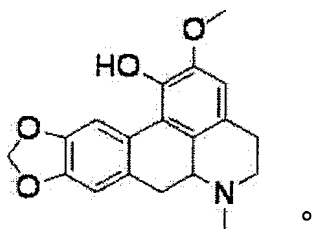
專利文件 2 揭示了下式所示之化合物



專利文件 3 揭示了下式所示之化合物

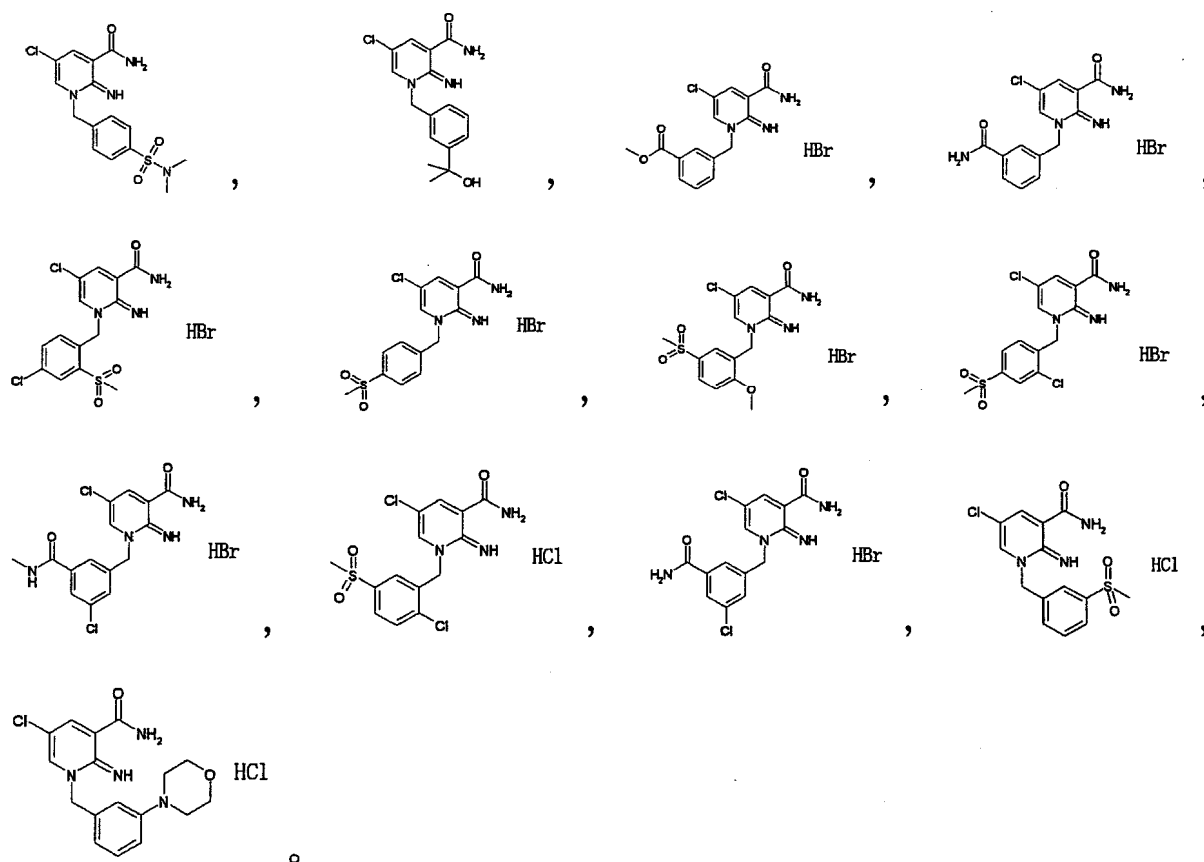


以及非專利文件 9 揭示了下式所示之化合物



此外，關於亞胺吡啶衍生物，彼等揭示於專利文件 4 至 7 與非專利文件 10 至 32 者為已知。

專利文件 8 揭示下式所示之化合物



引文清單

專利文獻

專利文件 1：W000/04012

專利文件 2：US3997666

專利文件 3：W000/04027

專利文件 4 : DD 263759

專利文件 5 : EP47977

專利文件 6 : DD106377

專利文件 7 : JP-B-48-40544

專利文件 8 : W008/050732

非專利文獻

非專利文件 1 : Yakugaku Zasshi 126, 187-198, 2006

非專利文件 2 : Molecular Brain Research 63, 254-261,
1999

非專利文件 3 : J. Urol. 160: 937-943., 1998

非專利文件 4 : J. Urol. 174: 370-4., 2005

非專利文件 5 : J. Urol. 170: 649-653., 2003

非專利文件 6 : J. Urol. 167: 1513-1521., 2002

非專利文件 7 : J. Urol. 173: 657-61., 2005

非專利文件 8 : Eur. J. Pharmacol., 272, (1995), R5-R6

非專利文件 9 : Eur. J. Pharmacol., 445, (2002), 21-29

非專利文件 10 : Heteroatom Chemistry (2004), 15(4),
293-299

非專利文件 11 : Latvijas Kimijas Zurnals (1995), (3-4),
109-113

非專利文件 12 : Arzneimittel-Forschung (1995), 45(9),
957-62

非專利文件 13 : Journal of the Chinese Chemical Society
(Taipei, Taiwan)(1993), 40(2), 181-7

非專利文件 14 : Zhurnal Strukturnoi Khimii (1988),
29(5), 169-72

非專利文件 15:Latvijas PSR Zinatnu Akademi jas Vestis,
Kimi jas Serija (1986), (4), 471-8

非專利文件 16:Latvijas PSR Zinatnu Akademi jas Vestis,
Kimi jas Serija (1985), (3), 351-8

非專利文件 17:Latvijas PSR Zinatnu Akademi jas Vestis,
Kimi jas Serija (1985), (2), 200-5

○ 非專利文件 18 : Tetrahedron (1980), 36(6), 785-9

非專利文件 19 : Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil
B: Anorganische Chemie, Organische Chemie (1980), 35B
(4), 490-3

非專利文件 20 : Tetrahedron (1979), 35(21), 2591-3

非專利文件 21 : Fette, Seifen, Anstrichmittel (1980),
82(2), 82-6

○ 非專利文件 22 : Tetrahedron (1979), 35(6), 809-12

非專利文件 23 : Journal of Chemical Society of Japan
(1978), (5), 730-6

非專利文件 24 : Tetrahedron Letters (1977), (15),
1333-6

非專利文件 25:Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)
(1976), 318(5), 705-30

非專利文件 26 : Zeitschrift fuer Chemie (1973), 13(9),
342-3

非專利文件 27 : Journal of Chemical Society [Section] C: Organic (1971), (10), 1892-5

非專利文件 28 : Angewandte Chemie, International Edition in English (1971), 10(1), 68-70

非專利文件 29 : Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1969), 17(11), 2209-16

非專利文件 30 : Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1966), 14(8), 861-6

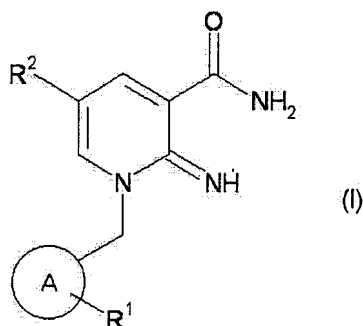
非專利文件 31 : Doklady Akademii Nauk SSSR (1949), 66, 647-50

非專利文件 32 : Ann. (1925), 443, 272-309

【發明內容】

本發明之目的在於提供適用於作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑的化合物。

鑑於前述情況，本發明人已進行深入研究並發現下式所示之化合物(後文中簡稱為化合物(I))或其鹽，基於其特殊之化學結構而具有 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用：



式中

環A-為具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基

之芳族環基，

R^1 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團，式中 R^3 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之胺基，以及 n 為 0 至 2 之整數，

(2) 視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基，

(3) 視需要具有取代基之胺甲醯基，

(4) 經視需要具有取代基之胺甲醯基取代之胺基，

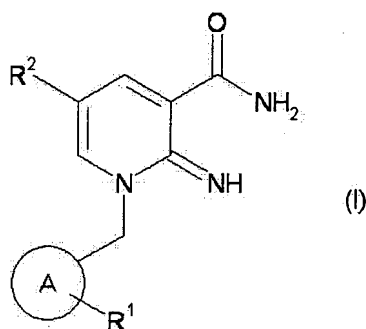
(5) 烷氧基羰基，以及

(6) 經羥基取代之烷基，以及

R^2 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要具有取代基之烴基、醯基、視需要具有取代基之雜環基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之羥基、或視需要具有取代基之巯基。本發明人基於該發現而完成了本發明。

因此，本發明係有關

[1] 一種下式所示之化合物或其鹽：



式中

環 A- 為具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基之芳族環基，

R^1 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團，式中 R^3 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之胺基，以及 n 為 0 至 2 之整數，

(2) 視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基，

(3) 視需要具有取代基之胺甲醯基，

(4) 經視需要具有取代基之胺甲醯基取代之胺基，

(5) 烷氧基羰基，以及

(6) 經羥基取代之烷基，以及

R^2 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要具有取代基之烴基、醯基、視需要具有取代基之雜環基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之羥基、或視需要具有取代基之巯基，

但限制條件為排除下列化合物：

5-氯-1-{4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

3-{[3-(胺基羰基)-5-氯-2-亞胺基吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酸甲酯，

1-[3-(胺基羰基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-2-亞胺基-1-[4-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-2-亞胺基-1-[2-甲氧基-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-{3-氯-5-[(甲基胺基)羰基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[2-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

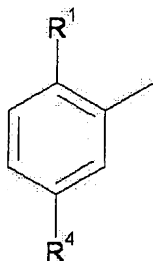
1-[3-(胺基羰基)-5-氯苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-2-亞胺基-1-[3-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，以及

5-氯-2-亞胺基-1-(3-嗎福林-4-基苯甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺；

[2] 如前述第[1]項之化合物，其中，環 A-為下式所示之

基團

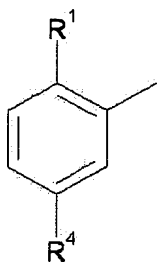


式中

R¹係如前述第[1]項所定義，以及

R^4 為鹵素原子或視需要具有取代基之烷基；

[3] 如前述第[1]項之化合物，其中，環 A-為下式所示之基團



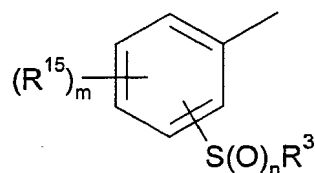
式中

R^1 係如前述第[1]項所定義，以及

R^4 為鹵素原子或視需要具有取代基之烷基，以及

R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

[4] 如前述第[1]項之化合物，其中，環 A-為下式所示之基團



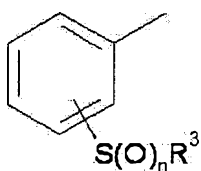
式中

R^{15} 為(1)鹵素原子，(2)視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或(3)視需要具有取代基之烷基，

m 為 0 至 2 之整數，以及

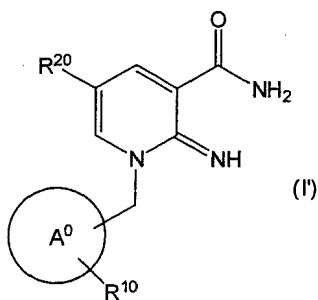
其他符號係如前述第[1]項所定義；

[5] 如前述第[4]項之化合物，其中，環 A-為下式所示之基團



式中各符號係如前述第[1]項所定義；

[6] 一種下式所示之化合物(後文中簡稱為化合物(I'))或其鹽



式中

○ 環 A^0 為具有至少一個取代基 R^{10} 且視需要復具有其他取代基之芳族環基，

R^{10} 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^{30}$ 表示之基團，式中 R^{30} 為視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基，以及 n 為 0 至 2 之整數，

(2) 烷氧基羰基胺基，

(3) 烷基磺醯基胺基，以及

(4) 烷基羰基胺基，以及

○ R^{20} 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要具有取代基之烴基、醯基、視需要具有取代基之雜環基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之羥基、或視需要具有取代基之巰基；

[7] 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽；

[8] 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽；

[9] 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽；

[10] 5-氯-1-[2-(乙基磺醯基)-5-氯苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽；

[11] 5-氯-1-(5-氯-2-胺磺醯基苯甲基)-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽；

[12] 5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽；

[13] 一種前述第[1]項之化合物或前述第[6]項之化合物之前藥；

[14] 一種藥劑，係包含前述第[1]項之化合物或其前藥、或前述第[6]項之化合物或其前藥；

[15] 如前述第[14]項之藥劑，其為 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗劑；

[16] 如前述第[14]項之藥劑，其為下泌尿道疾病之預防或治療劑；

[17] 一種用於預防或治療哺乳動物之下泌尿道疾病的方法，係包括對該哺乳動物投予治療有效量之前述第[1]項之化合物或其前藥、或前述第[6]項之化合物或其前藥；

[18] 一種前述第[1]項之化合物或其前藥、或前述第[6]項之化合物或其前藥之用途，係用於製造下泌尿道疾病之預防或治療劑；等。

本發明之有利功效

本發明化合物(I)具有絕佳選擇性 α_{1D} 腎上腺素受體拮

抗作用，且係適用於作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑。

【實施方式】

(本發明之詳細說明)

本發明係於下文中詳細說明。

於式(I)中，環 A-所表示之「具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基之芳族環基」的「芳族環基」之實例包括芳基以及 5 員或 6 員芳族雜環基。

芳基之實例包括 C_{6-14} 芳基，例如，苯基、1-或 2-萘基、1-、2-或 5-蒽基等。

5 員或 6 員芳族雜環基之實例包括除了碳原子外，復含有 1 至 4 個選自氮原子、硫原子與氧原子之雜原子的 5 員或 6 員芳族雜環基(例如，呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咕基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、噻啶基、吡吡基、三吡基等)。

該「芳族環基」較佳為 C_{6-14} 芳基，特佳為苯基。

該「芳族環基」具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基。

R^1 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團，式中 R^3 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之胺基，以及 n 為 0 至 2 之整數，

- (2) 視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基，
- (3) 視需要具有取代基之胺甲醯基，
- (4) 經視需要具有取代基之胺甲醯基取代之胺基，
- (5) 烷氧基羰基，以及
- (6) 經羰基取代之烷基。

R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的「烴基」之實例包括直鏈或環狀烴基(例如，烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、芳烷基等)。其中，較佳為具有 1 至 16 個碳原子之直鏈或環狀烴基等。

烷基之實例包括 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)等。

烯基之實例包括 C_{2-6} 烯基(例如，乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基等)等。

炔基之實例包括 C_{2-6} 炔基(例如，乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-己炔基等)等。

環烷基之實例包括 C_{3-7} 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等)等。

芳基之實例包括 C_{6-14} 芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蒎基等)等。

芳烷基之實例包括 C_{7-16} 芳烷基(例如，苯基- C_{1-6} 烷基，諸如苯甲基、苯乙基、二苯基甲基、2,2-二苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等；萘基- C_{1-6} 烷基，

諸如 1-萘基甲基、2-萘基甲基等；二苯基-C₁₋₄烷基等)等。

當「烴基」為烷基、烯基或炔基時，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基所取代：

(1) 鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)，

(2) 硝基，

(3) 氰基，

(4) 羥基，

(5) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C₁₋₆ 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基、氟甲氧基等)，

(6) C₆₋₁₄ 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基等)，

(7) C₇₋₁₆ 芳烷基氧基(例如，苯甲基氧基、苯乙基氧基、二苯基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苯基乙基氧基、3-苯基丙基氧基、4-苯基丁基氧基、5-苯基戊基氧基等)，

(8) 巰基，

(9) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C₁₋₆ 烷硫基(例如，甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙基硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等)，

(10) C₆₋₁₄ 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基等)，

(11) C₇₋₁₆ 芳烷基硫基(例如，苯甲基硫基、苯乙基硫基、二苯基甲基硫基、1-萘基甲基硫基、2-萘基甲基硫基、2,2-

二苯基乙基硫基、3-苯基丙基硫基、4-苯基丁基硫基、5-苯基戊基硫基等)，

(12) 胺基，

(13) 單- C_{1-6} 烷基胺基(例如，甲胺基、乙胺基等)，

(14) 單- C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等)，

(15) 單- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，苯甲基胺基等)，

(16) 二- C_{1-6} 烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基等)，

(17) 二- C_{6-14} 芳基胺基(例如，二苯基胺基等)，

(18) 二- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，二苯甲基胺基等)，

(19) 甲醯基，

(20) C_{1-6} 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)，

(21) C_{6-14} 芳基-羰基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)，

(22) 羧基，

(23) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)，

(24) C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基等)，

(25) 胺甲醯基，

(26) 硫代胺甲醯基(thiocarbamoyl)，

(27) 單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)，

(28) 二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如，二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)，

- (29) C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如, 苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等),
- (30) C_{1-6} 烷基磺醯基(例如, 甲基磺醯基、乙基磺醯基等),
- (31) C_{6-14} 芳基磺醯基(例如, 苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等),
- (32) C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如, 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等),
- (33) C_{6-14} 芳基亞磺醯基(例如, 苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等),
- (34) 甲醯胺基,
- (35) C_{1-6} 烷基-羰基胺基(例如, 乙醯基胺基等),
- (36) C_{6-14} 芳基-羰基胺基(例如, 苯甲醯胺基、萘甲醯胺基等),
- (37) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(例如, 甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等),
- (38) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(例如, 甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等),
- (39) C_{6-14} 芳基磺醯基胺基(例如, 苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等),
- (40) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如, 乙醯氧基、丙醯氧基等),
- (41) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如, 苯甲醯基氧基、萘基羰基氧基等),
- (42) C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基(例如, 甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等),

(43) 單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如, 甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等),

(44) 二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如, 二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等),

(45) C_{6-14} 芳基-胺甲醯基氧基(例如, 苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等),

(46) 除了碳原子以及一個氮原子外, 視需要復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 7 員飽和環狀胺基(例如, 吡咯啉-1-基、N-哌啶基、哌啶-1-基、N-嗎福林基、N-硫代嗎福林基、六氫吡啶-1-基等),

(47) 除了碳原子外, 復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 10 員芳族雜環基(例如, 2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]咪唑基、3-苯并[b]咪唑基等),

(48) C_{1-3} 伸烷基二氧基(例如, 亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等),

(49) C_{3-7} 環烷基(例如, 環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等)等。

此外, 當前述之「烴基」為環烷基、芳基或芳烷基時,

其可視需要經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列之取代基所取代：

(1) 鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)，

(2) 硝基，

(3) 氰基，

(4) 羥基，

(5) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基、氟甲氧基等)，

(6) C_{6-14} 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基等)，

(7) C_{7-16} 芳烷基氧基(例如，苯甲基氧基、苯乙基氧基、二苯基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苯基乙基氧基、3-苯基丙基氧基、4-苯基丁基氧基、5-苯基戊基氧基等)，

(8) 巰基，

(9) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙基硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等)，

(10) C_{6-14} 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基等)，

(11) C_{7-16} 芳烷基硫基(例如，苯甲基硫基、苯乙基硫基、二苯基甲基硫基、1-萘基甲基硫基、2-萘基甲基硫基、2,2-二苯基乙基硫基、3-苯基丙基硫基、4-苯基丁基硫基、5-

苯基戊基硫基等)，

(12) 胺基，

(13) 單- C_{1-6} 烷基胺基(例如，甲胺基、乙胺基等)，

(14) 單- C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等)，

(15) 單- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，苯甲基胺基等)，

(16) 二- C_{1-6} 烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基等)，

(17) 二- C_{6-14} 芳基胺基(例如，二苯基胺基等)，

(18) 二- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，二苯甲基胺基等)，

(19) 甲醯基，

(20) C_{1-6} 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)，

(21) C_{6-14} 芳基-羰基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)，

(22) 羧基，

(23) C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)，

(24) C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基等)，

(25) 胺甲醯基，

(26) 硫代胺甲醯基，

(27) 單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)，

(28) 二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如，二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)，

(29) C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基、1-萘基胺

甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)，

(30) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{1-6} 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基、三氟甲基磺醯基等)，

(31) C_{6-14} 芳基磺醯基(例如，苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)，

(32) C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)，

○ (33) C_{6-14} 芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)，

(34) 甲醯胺基，

(35) C_{1-6} 烷基-羰基胺基(例如，乙醯基胺基等)，

(36) C_{6-14} 芳基-羰基胺基(例如，苯甲醯胺基、萘甲醯胺基等)，

(37) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(例如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等)，

○ (38) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(例如，甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等)，

(39) C_{6-14} 芳基磺醯基胺基(例如，苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)，

(40) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基等)，

(41) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如，苯甲醯基氧基、萘基羰基氧基等)，

(42) C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基(例如，甲氧基羰基氧基、乙氧

基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)，

(43) 單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如，甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)，

(44) 二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如，二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)，

(45) C_{6-14} 芳基-胺甲醯基氧基(例如，苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)，

(46) 除了碳原子以及一個氮原子外，視需要復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 7 員飽和環狀胺基(例如，吡咯啉-1-基、N-哌啶基、哌啶-1-基、N-嗎福林基、N-硫代嗎福林基、六氫吡啶-1-基等)，

(47) 除了碳原子外，復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 10 員芳族雜環基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]咪唑基、3-苯并[b]咪唑基等)，

(48) C_{1-3} 伸烷基二氧基(例如，亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等)，

(49) C_{3-7} 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等)，

(50) 視需要具有 1 至 3 個選自 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等)，

(51) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{2-6} 烯基(例如，烯丙基、異丙烯基、異丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等)，

(52) C_{2-6} 炔基(例如，炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基等)，

(53) 單- C_{3-7} 環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基、環丁基胺甲醯基等)，

(54) 除了碳原子外，復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 10 員雜環基-羰基(例如，4-嗎福林基羰基等)，

(55) 側氧基(oxo)等。

R^3 所表示之「視需要具有取代基之胺基」的實例包括以 $-NR^5R^6$ 表示之基團，其中 R^5 與 R^6 為相同或不同，且各自為氫原子、視需要具有取代基之烴基、視需要具有取代基之雜環基或醯基。

R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」相似者。

R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的「雜

環基」之實例包括

含有 1 至 4 個選自氮原子(視需要經氧化)、氧原子、硫原子(視需要經單-或二-氧化)等雜原子的 3 至 8 員雜環基(較佳為 5 員或 6 員雜環基); 以及

自含有 1 至 4 個選自氮原子(視需要經氧化)、氧原子、硫原子(視需要經單-或二-氧化)等雜原子的 3 至 8 員雜環(較佳為 5 員或 6 員雜環)與苯環或含有 1 至 4 個選自氮原子(視需要經氧化)、氧原子、硫原子(視需要經單-或二-氧化)等雜原子的 3 至 8 員雜環(較佳為 5 員或 6 員雜環)所形成之稠合環衍生而得之基團, 較佳為自含有 1 至 4 個選自氮原子(視需要經氧化)、氧原子、硫原子(視需要經單-或二-氧化)等雜原子的 3 至 8 員雜環(較佳為 5 員或 6 員雜環)與苯環所形成之稠合環衍生而得之基團。

該雜環基之具體實例包括氮丙啶基(例如, 1-或 2-氮丙啶基)、吡啶基(例如, 1-或 2-吡啶基)、吡啶基(例如, 2-、3-或 4-吡啶基)、四氫吡啶基(例如, 1-、2-或 3-四氫吡啶基)、全氫吡啶基(例如, 1-、2-、3-或 4-全氫吡啶基)、氮雜環辛基(例如, 1-、2-、3-、4-或 5-氮雜環辛基)、吡咯基(例如, 1-、2-或 3-吡咯基)、吡嗪基(例如, 1-、3-、4-或 5-吡嗪基)、咪唑基(例如, 1-、2-、4-或 5-咪唑基)、三唑基(例如, 1, 2, 3-三唑-1-、4-或-5-基、1, 2, 4-三唑-1-、3-、4-或 5-基)、四唑基(例如, 四唑-1-、2-或 5-基)、呋喃基(例如, 2-或 3-呋喃基)、噻吩基(例如, 2-或 3-噻吩基)、其硫原子經氧化之噻吩基(例如, 2-或 3-噻吩基-1, 1-

二氧化物)、噁唑基(例如, 2-、4-或 5-噁唑基)、異噁唑基(例如, 3-、4-或 5-異噁唑基)、噁二唑基(例如, 1, 2, 3-噁二唑-4-或 5-基、1, 2, 4-噁二唑-3-或 5-基、1, 2, 5-噁二唑-3-基、1, 3, 4-噁二唑-2-基)、噻唑基(例如, 2-、4-或 5-噻唑基)、異噻唑基(例如, 3-、4-或 5-異噻唑基)、噻二唑基(例如, 1, 2, 3-噻二唑-4-或 5-基、1, 2, 4-噻二唑-3-或 5-基、1, 2, 5-噻二唑-3-基、1, 3, 4-噻二唑-2-基)、吡咯啉基(例如, 1-、2-或 3-吡咯啉基)、吡啉基(例如, 2-、3-或 4-吡啉基)、其氮原子經氧化之吡啉基(例如, 2-、3-或 4-吡啉基-N-氧化物)、嗒吡基(例如, 3-或 4-嗒吡基)、其一個或兩個氮原子經氧化之嗒吡基(例如, 3-、4-、5-或 6-嗒吡基-N-氧化物)、嘧啉基(例如, 2-、4-或 5-嘧啉基)、其一個或兩個氮原子經氧化之嘧啉基(例如, 2-、4-、5-或 6-嘧啉基-N-氧化物)、吡嗪基、哌啉基(例如, 1-、2-、3-或 4-哌啉基)、哌嗪基(例如, 1-或 2-哌嗪基)、吡喃基(例如, 3H-吡喃-2-、3-、4-、5-、6-或 7-基)、吡喃基(例如, 2-、3-或 4-吡喃基)、硫代吡喃基(例如, 2-、3-或 4-硫代吡喃基)、其硫原子經氧化之硫代吡喃基(例如, 2-、3-或 4-硫代吡喃基-1, 1-二氧化物)、嗎福林基(例如, 2-、3-或 4-嗎福林基)、硫代嗎福林基、喹啉基(例如, 2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基)、異喹啉基、吡啶并[2, 3-d]嘧啉基(例如, 吡啶并[2, 3-d]嘧啉-2-基)、際啉基諸如 1, 5-、1, 6-、1, 7-、1, 8-、2, 6-或 2, 7-際啉基等(例如, 1, 5-際啉基-2-或 3-基)、噻吩并[2, 3-d]吡啉基(例如, 噻

吩并[2,3-d]吡啶-3-基)、吡啶并喹啉基(例如,吡啶并[2,3-d]喹啉-2-基)、吡啶基(例如,2H-吡啶-2-或3-基)、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]咪唑基、3-苯并[b]咪唑基等。

該「雜環基」視需要所具有之「取代基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要經取代之烴基」的「烴基」(當該烴基為環烷基、芳基或芳烷基時)視需要所具有之取代基相似者。取代基之數目為 1 至 5, 較佳為 1 至 3。

R^5 或 R^6 所表示之「醯基」的實例包括衍生自視需要經取代之羧酸、視需要經取代之羧基羧酸、視需要經取代之磺酸、視需要經取代之亞磺酸等之醯基等, 例如, 以式 $-S(O)_p-R^7$ 表示之基團, 式中 p 為 1 或 2, 以及 R^7 為烴基、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基; 以式 $-COOR^8$ 表示之基團, 式中 R^8 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基; 以式 $-CONR^9R^{10}$ 表示之基團, 式中 R^9 與 R^{10} 為相同或不同, 且各自為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基; 以式 $-SO_2NH-R^{11}$ 表示之基團, 式中 R^{11} 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基; 或以式 $-CO-R^{12}$ 表示之基團, 式中 R^{12} 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之雜環基; 等。

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 或 R^{12} 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」相似者。

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 或 R^{12} 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的實例包括彼等與前述 R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」相似者。

R^3 較佳為

- (1) 氫原子，
- (2) C_{1-6} 烷基，或
- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基。

於另一具體例中， R^3 較佳為

- (1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，
- (2) C_{3-7} 環烷基，
- (3) C_{6-14} 芳基，或
- (4) 視需要經 1 個或 2 個選自下列之取代基取代之胺基：
 - (a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，
 - (b) C_{3-7} 環烷基，以及
 - (c) C_{6-14} 芳基。

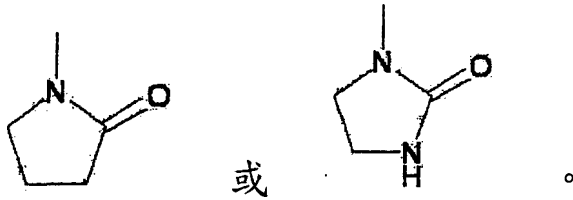
n 為 0 至 2 之整數，較佳 n 為 1 或 2，特佳 n 為 2。

R^1 所表示之「視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基」的「非芳族含氮雜環基」之實例包括 3 至 8 員(較佳為 5 員或 6 員)飽和或不飽和(較佳為飽和)非芳族含氮雜環(脂族含氮雜環)等，例如，四氫吡啶、吡咯啉、咪唑啉、噻唑啉、噁唑啉、哌啉、嗎福林、硫代嗎福林、哌啶等。

該「芳族含氮雜環基」視需要所具有之「取代基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要經取代之烴基」的「烴基」(當該烴基為環烷基、芳基或芳烷基時)視需要

所具有之取代基相似者。取代基之數目為 1 至 5，較佳為 1 至 3。

該「視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基」較佳為



R^1 所表示之「視需要具有取代基之胺甲醯基」的「胺甲醯基」視需要所具有之「取代基」的實例包括彼等與 R^3 所表示之「視需要經取代之烴基」、 R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」等相似者。

取代基之數目為 1 或 2。

該「視需要具有取代基之胺甲醯基」較佳為視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基等)取代之胺甲醯基。

R^1 所表示之「經視需要具有取代基之胺甲醯基取代之胺基」的「胺基」視需要所具有之「視需要具有取代基之胺甲醯基」的實例包括彼等與前述 R^1 所表示之「視需要具有取代基之胺甲醯基」相似者。胺基上之取代基數目為 1 或 2。

該「經視需要具有取代基之胺甲醯基取代之胺基」較佳為胺甲醯基胺基、單-或二- C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基等)-胺甲醯基胺基等。

R^1 所表示之「烷氧基羰基」的實例包括 C_{1-6} 烷氧基-羰基，例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等。

R^1 所表示之「經羥基取代之烷基」的實例包括經 1 至 3 個羥基取代之 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)等。

前述 R^1 中, 較佳者為以 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團, 式中 R^3 為氫原子、視需要具有取代基之羥基或視需要具有取代基之胺基, 以及 n 為 0 至 2 之整數。

此外, 更佳者為以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

R^3 為

- (1) 氫原子,
- (2) C_{1-6} 烷基, 或
- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基, 以及 n 為 1 或 2 之整數。

於另一具體例中, 更佳者為以 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

R^3 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基,
 - (2) C_{3-7} 環烷基,
 - (3) C_{6-14} 芳基, 或
 - (4) 視需要經 1 個或 2 個選自下列之取代基取代之胺基
 - (a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基,
 - (b) C_{3-7} 環烷基, 以及
 - (c) C_{6-14} 芳基, 以及
- n 為 1 或 2 之整數。

R^1 較佳為選自下列之基團：

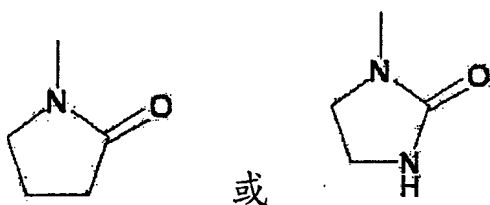
(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

R^3 為

- (1) 氫原子，
- (2) C_{1-6} 烷基，或
- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基，以及 n 為 1 或 2 之整數。

(2)



- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，
- (4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，
- (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及
- (6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

於另一具體例中， R^1 較佳為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

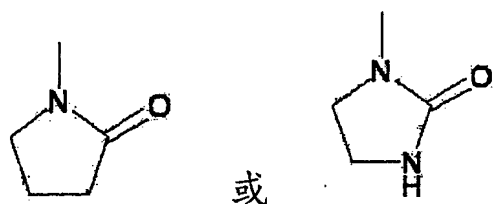
R^3 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，
- (2) C_{3-7} 環烷基，
- (3) C_{6-14} 芳基，或
- (4) 視需要經 1 個或 2 個選自下列之取代基取代的胺

基

(a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，(b) C_{3-7} 環烷基，以及(c) C_{6-14} 芳基，以及 n 為 1 或 2 之整數，

(2)

(3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，(4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及(6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

環 A-所表示之「具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基之芳族環基」的「芳族環基」可視需要於可取代之位置具有除了 R^1 外之其他取代基。該等取代基之實例包括

(1) 鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)，

(2) 硝基，

(3) 氰基，

(4) 羥基，

(5) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊

氧基、己氧基、氟甲氧基等)，

(6) C_{6-14} 芳氧基(例如，苯氧基、萘氧基等)，

(7) C_{7-16} 芳烷基氧基(例如，苯甲基氧基、苯乙基氧基、二苯基甲基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基、2,2-二苯基乙基氧基、3-苯基丙基氧基、4-苯基丁基氧基、5-苯基戊基氧基等)，

(8) 巯基，

(9) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基、二氟甲硫基、三氟甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙基硫基、丁硫基、4,4,4-三氟丁硫基、戊硫基、己硫基等)，

(10) C_{6-14} 芳硫基(例如，苯硫基、萘硫基等)，

(11) C_{7-16} 芳烷基硫基(例如，苯甲基硫基、苯乙基硫基、二苯基甲基硫基、1-萘基甲基硫基、2-萘基甲基硫基、2,2-二苯基乙基硫基、3-苯基丙基硫基、4-苯基丁基硫基、5-苯基戊基硫基等)，

(12) 胺基，

(13) 單- C_{1-6} 烷基胺基(例如，甲胺基、乙胺基等)，

(14) 單- C_{6-14} 芳基胺基(例如，苯胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等)，

(15) 單- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，苯甲基胺基等)，

(16) 二- C_{1-6} 烷基胺基(例如，二甲基胺基、二乙基胺基等)，

(17) 二- C_{6-14} 芳基胺基(例如，二苯基胺基等)，

(18) 二- C_{7-16} 芳烷基胺基(例如，二苯甲基胺基等)，

- (19) 甲醯基，
- (20) C₁₋₆ 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)，
- (21) C₆₋₁₄ 芳基-羰基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)，
- (22) 羧基，
- (23) C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三丁氧基羰基等)，
- (24) C₆₋₁₄ 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基等)，
- (25) 胺甲醯基，
- (26) 硫代胺甲醯基，
- (27) 單-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基(例如，甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)，
- (28) 二-C₁₋₆ 烷基-胺甲醯基(例如，二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基等)，
- (29) C₆₋₁₄ 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)，
- (30) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C₁₋₆ 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基、三氟甲基磺醯基等)，
- (31) C₆₋₁₄ 芳基磺醯基(例如，苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)，
- (32) C₁₋₆ 烷基亞磺醯基(例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)，
- (33) C₆₋₁₄ 芳基亞磺醯基(例如，苯基亞磺醯基、1-萘基亞

磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)，

(34) 甲醯胺基，

(35) C_{1-6} 烷基-羰基胺基(例如，乙醯基胺基等)，

(36) C_{6-14} 芳基-羰基胺基(例如，苯甲醯胺基、萘甲醯胺基等)，

(37) C_{1-6} 烷氧基-羰基胺基(例如，甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、丙氧基羰基胺基、丁氧基羰基胺基等)，

(38) C_{1-6} 烷基磺醯基胺基(例如，甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基等)，

(39) C_{6-14} 芳基磺醯基胺基(例如，苯基磺醯基胺基、2-萘基磺醯基胺基、1-萘基磺醯基胺基等)，

(40) C_{1-6} 烷基-羰基氧基(例如，乙醯氧基、丙醯氧基等)，

(41) C_{6-14} 芳基-羰基氧基(例如，苯甲醯基氧基、萘基羰基氧基等)，

(42) C_{1-6} 烷氧基-羰基氧基(例如，甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、丙氧基羰基氧基、丁氧基羰基氧基等)，

(43) 單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如，甲基胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)，

(44) 二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如，二甲基胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)，

(45) C_{6-14} 芳基-胺甲醯基氧基(例如，苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)，

(46) 除了碳原子以及一個氮原子外，視需要復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5

至 7 員飽和環狀胺基(例如，吡咯啉-1-基、N-哌啶基、哌啶-1-基、N-嗎福林基、N-硫代嗎福林基、六氫吡啶-1-基等)，

(47) 除了碳原子外，復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 10 員芳族雜環基(例如，2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)，

(48) C_{1-3} 伸烷基二氧基(例如，亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等)，

(49) C_{3-7} 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等)，

(50) 視需要具有取代基之烷基(例如，視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等))，

(51) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{2-6} 烯基(例如，烯丙基、異丙烯基、異丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等)，

(52) C_{2-6} 炔基(例如，炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-

戊炔基、3-己炔基等)，

(53) 單- C_{3-7} 環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基、環丁基胺甲醯基等)，

(54) 除了碳原子外，復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的1至4個雜原子之5至10員雜環基-羰基(例如，4-嗎福林基羰基等)等。

除了 R^1 以外之取代基的數目為0至5(較佳為0至3，更佳為1或2)。

除了 R^1 以外之取代基，較佳為

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要具有1至3個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，

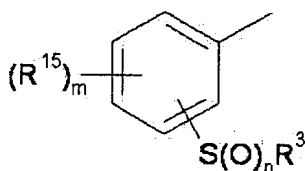
(3) 視需要具有取代基之烷基(例如，視需要具有1至3個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基等)等，

特佳為

(1) 鹵素原子，

(3) 視需要具有取代基之烷基(例如，視需要具有1至3個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基等)等。

環A-較佳為下式所示之基團



式中

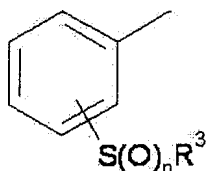
R^{15} 為

(1) 鹵素原子，

(2) 視需要具有1至3個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或

(3) 視需要具有取代基之烷基(例如,視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基等),
 m 為 0 至 2 之整數, 以及
 其他符號係如上文所定義。

環 A-特佳為下式所示之基團



式中各符號係如上文所定義。

於該具體例中, R^3 特佳為

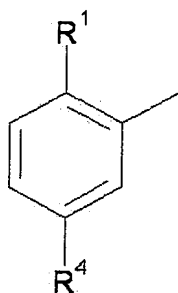
- (1) C_{1-6} 烷基, 或
- (2) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基, 以及
 n 為 1 或 2 之整數。

或者, R^3 特佳為

- (1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基,
- (2) C_{3-7} 環烷基,
- (3) C_{6-14} 芳基, 或
- (4) 視需要經 1 個或 2 個選自下列之取代基取代的胺基
 - (a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基,
 - (b) C_{3-7} 環烷基, 以及
 - (c) C_{6-14} 芳基, 以及

n 為 1 或 2 之整數。

於另一具體例中, 環 A-較佳為下式所示之基團



式中

R^1 係如上文所定義， R^4 為鹵素原子（例如，氟、氯、溴、碘）或視需要具有取代基之烷基（例如，視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基等）。

○ 可有效表現活性之結構為 R^1 鍵結至苯基之 2-位置以及 R^4 鍵結至苯基之 5-位置者。

於該具體例中， R^1 較佳為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

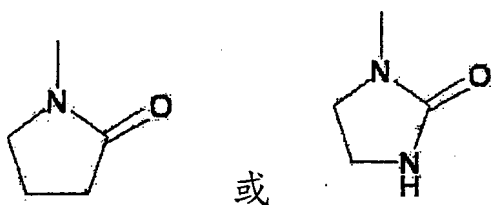
R^3 為

(1) 氫原子，

(2) C_{1-6} 烷基，或

(3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基，以及 n 為 1 或 2 之整數，

(2)



(3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，

(4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，

(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及

(6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

或者， R^1 較佳為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

R^3 為

(1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

(2) C_{3-7} 環烷基，

(3) C_{6-14} 芳基，或

(4) 視需要經 1 個或 2 個選自下列之取代基取代的胺基

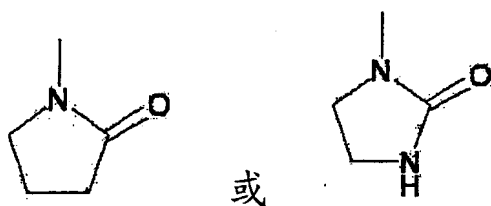
(a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

(b) C_{3-7} 環烷基，以及

(c) C_{6-14} 芳基，以及

n 為 1 或 2 之整數，

(2)



(3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，

(4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，

(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及

(6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

於式(I)中， R^2 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要具

有取代基之烴基、醯基、視需要具有取代基之雜環基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之羥基、或視需要具有取代基之巰基。

R^2 所表示之「鹵素原子」的實例包括氟原子、氯原子、溴原子以及碘原子。

R^2 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」相似者。

R^2 所表示之「醯基」的實例包括彼等與前述 R^5 或 R^6 所表示之「醯基」相似者。該醯基之較佳實例包括 C_{1-7} 烷醯基(例如，甲醯基； C_{1-6} 烷基-羰基，諸如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、己醯基、庚醯基 等；等)、 C_{6-14} 芳基-羰基(例如，苯甲醯基、萘羰基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如，苯氧基羰基)、 C_{7-19} 芳烷基-羰基(例如，苯基- C_{1-4} 烷基羰基，諸如苯甲基羰基、苯乙基羰基、苯基丙基羰基等；萘基- C_{1-4} 烷基羰基，諸如 二苯甲基羰基、萘基乙基羰基等；等)、 C_{7-19} 芳烷基氧基-羰基(例如，苯基- C_{1-4} 烷基氧基羰基，諸如苯甲基氧基羰基等；等)、5 員或 6 員雜環基-羰基或其稠合之雜環基-羰基(例如，含有 1 至 4 個選自氮原子(視需要經氧化)、氧原子、硫原子(視需要經單-或二-氧化)等之雜原子的 5 員或 6 員雜環基-羰基，例如，吡咯基羰基，諸如

2-或 3-吡咯基羰基等；吡唑基羰基，諸如 3-、4-或 5-吡唑基羰基等；咪唑基羰基，諸如 2-、4-或 5-咪唑基羰基等；三唑基羰基，諸如 1, 2, 3-三唑-4-基羰基、1, 2, 4-三唑-3-基羰基等；四唑基羰基，諸如 1H-或 2H-四唑-5-基羰基等；呋喃基羰基，諸如 2-或 3-呋喃基羰基等；噻吩基羰基，諸如 2-或 3-噻吩基羰基等；噁唑基羰基，諸如 2-、4-或 5-噁唑基羰基等；異噁唑基羰基，諸如 3-、4-或 5-異噁唑基羰基等；噁二唑基羰基，諸如 1, 2, 3-噁二唑-4-或 5-基羰基、1, 2, 4-噁二唑-3-或 5-基羰基、1, 2, 5-噁二唑-3-或 4-基羰基、1, 3, 4-噁二唑-2-基羰基等；噻唑基羰基，諸如 2-、4-或 5-噻唑基羰基等；異噻唑基羰基，諸如 3-、4-或 5-異噻唑基羰基等；噻二唑基羰基，諸如 1, 2, 3-噻二唑-4-或 5-基羰基、1, 2, 4-噻二唑-3-或 5-基羰基、1, 2, 5-噻二唑-3-或 4-基羰基、1, 3, 4-噻二唑-2-基羰基等；吡咯啉基羰基，諸如 2-或 3-吡咯啉基羰基等；吡啉基羰基，諸如 2-、3-或 4-吡啉基羰基等；其氮原子經氧化之吡啉基羰基，諸如 2-、3-或 4-吡啉基-N-氧離子基羰基等；嗒吡基羰基，諸如 3-或 4-嗒吡基羰基等；其一個或兩個氮原子經氧化之嗒吡基羰基，諸如 3-、4-、5-或 6-嗒吡基-N-氧離子基羰基等；嘧啶基羰基，諸如 2-、4-或 5-嘧啶基羰基等；其氮原子經氧化之嘧啶基羰基，諸如 2-、4-、5-或 6-嘧啶基-N-氧離子基羰基等；吡嗪基羰基；哌啶基羰基，諸如 2-、3-或 4-哌啶基羰基等；哌吡基羰基；吡啶基羰基，諸如 3H-吡啶-2-或 3-基羰基等；吡喃基羰基，諸如 2-、3-或 4-吡

喃基羰基等；硫代吡喃基羰基，諸如 2-、3-或 4-硫代吡喃基羰基等；喹啉基羰基，諸如 3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基羰基等；異喹啉基羰基；吡啶并[2,3-d]嘓啶基羰基(例如，吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基羰基)；啻啶基羰基，諸如 1,5-、1,6-、1,7-、1,8-、2,6-或 2,7-啻啶基羰基(例如，1,5-啻啶基-2-或 3-基羰基)等；噻吩并[2,3-d]吡啶基羰基(例如，噻吩并[2,3-d]吡啶-3-基羰基)；吡吡并喹啉基羰基(例如，吡吡并[2,3-b]喹啉-2-基羰基)；吡烯基羰基(例如，2H-吡烯-2-或 3-基羰基等)等)、5 員或 6 員雜環基-乙醯基(例如，含有 1 至 4 個選自氮原子(視需要經氧化)、氧原子、硫原子(視需要經單-或二-氧化)等之雜原子的 5 員或 6 員雜環基-乙醯基，諸如 2-吡咯基乙醯基、3-咪唑基乙醯基、5-異噁唑基乙醯基等)等。

該「醯基」係視需要經取代。舉例而言，當該「醯基」為 C_{1-7} 烷醯基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基時，其係視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基所取代：烷基基(例如， C_{1-4} 烷硫基，諸如甲硫基、乙硫基、正丙基硫基、異丙基硫基等；等)、鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘)、烷氧基(例如， C_{1-6} 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、第三丁氧基、正己氧基等；等)、硝基、烷氧基-羰基(例如， C_{1-6} 烷氧基-羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等；等)、烷基胺基(例如，單-或二- C_{1-6} 烷基胺基，諸如甲胺基、乙胺基、正丙基胺基、正丁

基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、正己基胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲基乙基胺基、二-(正丙基)胺基、二-(正丁基)胺基等；等)、烷氧基亞胺基(例如， C_{1-6} 烷氧基亞胺基，諸如甲氧基亞胺基、乙氧基亞胺基、正丙氧基亞胺基、第三丁氧基亞胺基、正己氧基-亞胺基等；等)、以及羥基亞胺基。

當該「醯基」為 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{6-14} 芳氧基-羰基、 C_{7-19} 芳烷基-羰基、 C_{7-19} 芳烷基氧基-羰基、5 員或 6 員雜環基-羰基或其稠合之雜環基-羰基、或 5 員或 6 員雜環基-乙醯基時，其係視需要經 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)選自下列之取代基所取代：烷基(例如， C_{1-6} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等； C_{3-6} 環烷基，諸如環己基等；等)、烯基(例如， C_{2-6} 烯基，諸如烯丙基、異丙烯基、異丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等；等)、炔基(例如， C_{2-6} 炔基，諸如炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基等；等)、烷氧基(例如， C_{1-6} 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、第三丁氧基、正己氧基等；等)、醯基[例如， C_{1-7} 烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、己醯基、庚醯基等； C_{6-14} 芳基-羰基，諸如苯甲醯基、萘羰基等； C_{1-6} 烷氧基-羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等； C_{6-14}

芳氧基-羰基，諸如苯氧基羰基等；C₇₋₁₉ 芳烷基-羰基，諸如苯基-C₁₋₄ 烷基-羰基(例如，苯甲基羰基、苯乙基羰基、苯丙基羰基等)等；C₇₋₁₉ 芳烷基氧基-羰基，諸如苯基-C₁₋₄ 烷基氧基-羰基(例如，苯甲基氧基羰基 等)等；等]、硝基、胺基、羥基、氰基、胺磺醯基、醯基、鹵素原子(例如，氟、氯、溴、碘)、以及烷硫基(C₁₋₄ 烷基硫基，諸如甲硫基、乙硫基、正丙基硫基、異丁基硫基等；等)。

R² 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的實例包括彼等與前述 R⁵ 或 R⁶ 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」相似者。

R² 所表示之「視需要具有取代基之胺基」的實例包括彼等與前述 R³ 所表示之「視需要具有取代基之胺基」相似者。

R² 所表示之「視需要具有取代基之羥基」的實例包括以式 -OR¹³ 表示之基團，式中 R¹³ 為氫原子、視需要具有取代基之羥基、視需要具有取代基之雜環基或醯基。

R¹³ 所表示之「視需要具有取代基之羥基」的實例包括彼等與前述 R³ 所表示之「視需要具有取代基之羥基」相似者。

R¹³ 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的實例包括彼等與前述 R⁵ 或 R⁶ 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」相似者。

R¹³ 所表示之「醯基」的實例包括彼等與前述 R² 所表示之「醯基」相似者。

視需要具有取代基之「巰基」的實例包括以式 $-SR^{14}$ 表示之基團，式中 R^{14} 為氫原子、視需要具有取代基之烴基、視需要具有取代基之雜環基或醯基。

R^{14} 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」相似者。

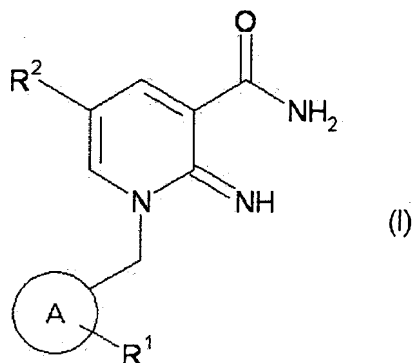
R^{14} 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的實例包括彼等與前述 R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」相似者。

R^{14} 所表示之「醯基」的實例包括彼等與前述 R^2 所表示之「醯基」相似者。

R^2 較佳為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等)，特佳為鹵素原子。

化合物(I)之較佳具體例係顯示於下文中。

(1) 下式所示之化合物



式中

環 A-為 C_{6-14} 芳基(較佳為苯基)或 5 員或 6 員芳族雜環基，

其各自具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基；

R^1 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

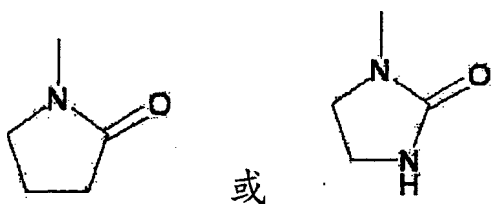
R^3 為

(1) 氫原子，

(2) C_{1-6} 烷基，或

(3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基，以及 n 為 1 或 2 之整數，

(2)



(3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，

(4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，

(5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及

(6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；以及

環 A-除了 R^1 外，視需要復具有 1 個或兩個選自下列之取代基：

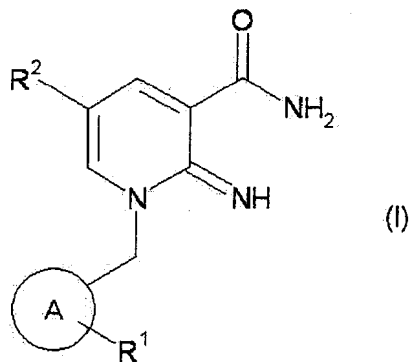
(1) 鹵素原子，

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，以及

(3) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基

的 C₁₋₆ 烷基。

(1') 下式所示之化合物



式中

環 A-為 C₆₋₁₄ 芳基(較佳為苯基)或 5 員或 6 員芳族雜環基，其各自具有至少一個取代基 R¹ 且視需要復具有其他取代基；

R¹ 為選自下列之基團：

(1) 以式 -S(O)_nR³ 表示之基團

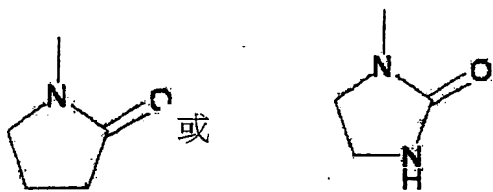
式中

R³ 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基，
- (2) C₃₋₇ 環烷基，
- (3) C₆₋₁₄ 芳基，或
- (4) 視需要經 1 個或兩個選自下列之取代基取代之胺基：
 - (a) 視需要經 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷基，
 - (b) C₃₋₇ 環烷基，以及
 - (c) C₆₋₁₄ 芳基，以及

n 為 1 或 2 之整數，

(2)



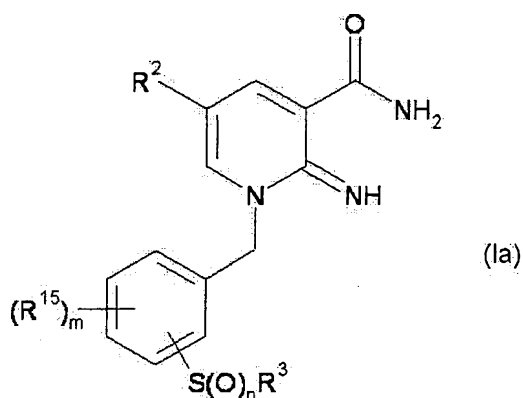
- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，
 (4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，
 (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及
 (6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

○ R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；以及

環 A-除了 R^1 外，視需要復具有 1 個或 2 個選自下列之取代基：

- (1) 鹵素原子，
 (2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，以及
 (3) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基。

(2) 下式所示之化合物



式中

R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為

(1) C_{1-6} 烷基，或

(2) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基；

n 為 1 或 2 之整數；

R^{15} 為

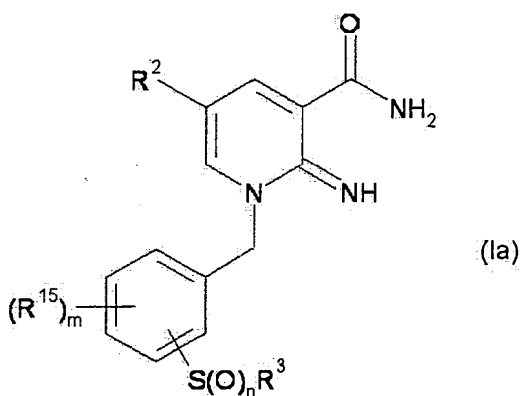
(1) 鹵素原子，

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或

(3) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基；以及

m 為 0 至 2 之整數。

(2') 下式所示之化合物



式中

R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^3 為

(1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

(2) C_{3-7} 環烷基，

(3) C_{6-14} 芳基，或

(4) 視需要經 1 個或兩個選自下列之取代基取代的胺基：

(a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

(b) C_{3-7} 環烷基，以及

(c) C_{6-14} 芳基；以及

n 為 1 或 2 之整數；

R^{15} 為

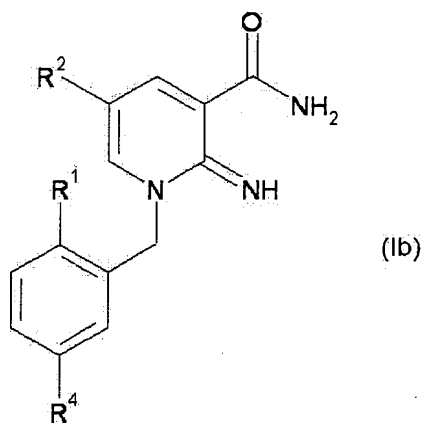
(1) 鹵素原子，

(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或

(3) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基；以及

m 為 0 至 2 之整數。

(3) 下式所示之化合物



式中

R^1 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

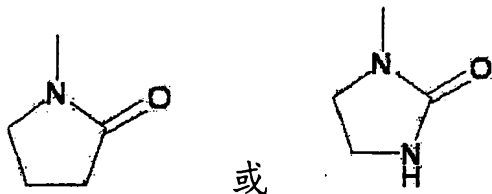
R^3 為

(1) C_{1-6} 烷基，或

(2) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基，以及

n 為 1 或 2，

(2)



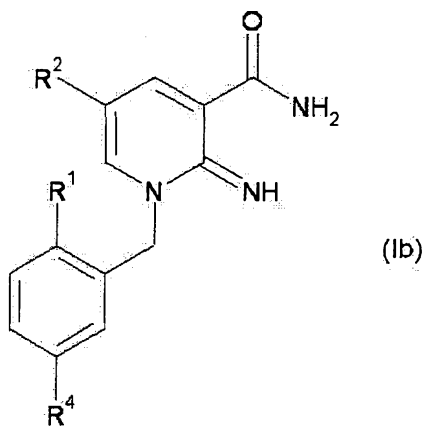
- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，
 (4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，
 (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及
 (6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^4 為

- (1) 鹵素原子，
 (2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或
 (3) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基；以及

R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基。

(3') 下式所示之化合物



式中

R^1 為選自下列之基團：

- (1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團

式中

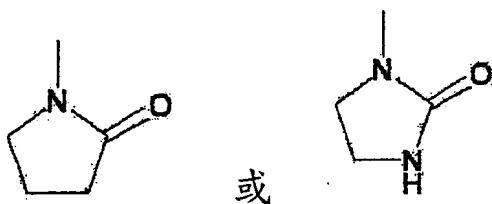
R^3 為

- (1) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，
- (2) C_{3-7} 環烷基，
- (3) C_{6-14} 芳基，或
- (4) 視需要經 1 個或兩個選自下列之取代基取代的胺基：

- (a) 視需要經 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，
- (b) C_{3-7} 環烷基，以及
- (c) C_{6-14} 芳基，以及

n 為 1 或 2 之整數，

(2)



- (3) 視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，
- (4) 胺甲醯基胺基或單-或二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基胺基，
- (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基，以及
- (6) 經羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^4 為

- (1) 鹵素原子，
- (2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或
- (3) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基；以及

R^2 為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基。

化合物(I)中，較佳者為下列化合物及其鹽等：

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 1),

5-氯-2-亞胺基-1-[5-甲基-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 8),

5-氯-1-[3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 12),

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 14),

5-氯-1-[4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 15),

5-氯-1-[5-氯-2-(乙基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 17),

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 18)。

於另一具體例中，較佳者為下列化合物及其鹽等：

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 1),

5-氯-2-亞胺基-1-[5-甲基-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 8),

5-氯-1-[3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 12),

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 14),

5-氯-1-[4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 15),

5-氯-1-[5-氯-2-(乙基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 17),

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 18),

5-氯-1-[2-(乙基磺醯基)-5-氯苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 24),

5-氯-1-(5-氯-2-胺磺醯基苯甲基)-2-亞胺基-1,2-二氫吡

啶-3-甲醯胺(實施例 28),

5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲基]-2-亞胺

基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 35)。

其中,特佳者為下列化合物及其鹽等:

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 1),

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-

二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 14),

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 18),

5-氯-1-[2-(乙基磺醯基)-5-氯苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二

氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 24),

5-氯-1-(5-氯-2-胺磺醯基苯甲基)-2-亞胺基-1,2-二氫吡

啶-3-甲醯胺(實施例 28),

5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲基]-2-亞胺

基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺(實施例 35)。

化合物(I)不包含下列化合物：

5-氯-1-{4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

3-[[3-(胺基羰基)-5-氯-2-亞胺基吡啶-1(2H)-基]甲基]苯甲酸甲酯，

1-[3-(胺基羰基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-2-亞胺基-1-[4-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-2-亞胺基-1-[2-甲氧基-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-{3-氯-5-[(甲基胺基)羰基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-1-[2-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

1-[3-(胺基羰基)-5-氯苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺，

5-氯-2-亞胺基-1-[3-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡

啉-3-甲醯胺，以及

5-氯-2-亞胺基-1-(3-嗎福林-4-基苯甲基)-1,2-二氫吡啉-3-甲醯胺。

當化合物(I)或(I')為鹽形式時，此等鹽之實例包括與無機鹼形成之鹽、銨鹽、與有機鹼形成之鹽、與無機酸形成之鹽、與有機酸形成之鹽、與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽。

與無機鹼形成之鹽的較佳實例包括鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等鹼土金屬鹽；銨鹽等。

與有機鹼形成之鹽的較佳實例包括與三甲胺、三乙胺、吡啉、甲吡啉、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基伸乙基二胺等形成之鹽。

與無機酸形成之鹽的較佳實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽。

與有機酸形成之鹽的較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽。

與鹼性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽。與酸性胺基酸形成之鹽的較佳實例包括與天冬胺酸，麩胺酸等形成之鹽。其中，較佳者為醫藥上可接受之鹽。

化合物(I)或(I')可為水合物，且水合物、非水合物、溶劑合物以及非溶劑合物皆涵蓋於本發明之範圍內。

化合物(I)或(I')可使用同位素(例如, ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等予以標記。

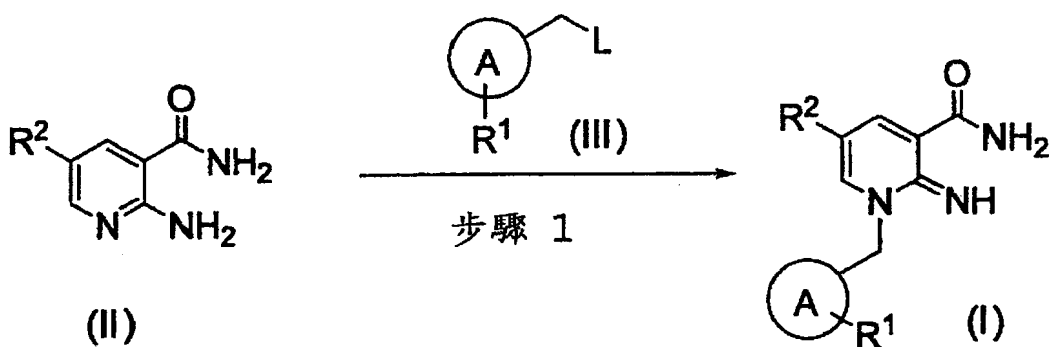
化合物(I)或(I')亦可呈氘轉化形式(deuterium conversion form),其中係將 ^1H 轉化為 $^2\text{H}(\text{D})$ 。

當化合物(I)或(I')具有不對稱中心時,則可能存在異構物,例如,鏡像異構物、非鏡像異構物等。此等異構物及其混合物皆涵蓋於本發明之範圍內。當存在構形異構物時,此等異構物及其混合物亦涵蓋於本發明化合物(I)之範圍內。

本發明化合物(I)或其鹽之製法將於下文中說明。

化合物(I)可依據下述方法A或其類似方法製造。下述製法中,各步驟的起始原料化合物可呈鹽形式使用,且此等鹽之實例包括彼等與化合物(I)之鹽類相似者。

[方法A]



於此方法中,使用作為起始原料的式(II)所示之化合物可依據本身已知之方法或其類似方法製造,例如,於 J. Org. Chem., (1954), 19, 1633, Tetrahedron. Lett., (1994), 35(32), 5775 中所描述之方法等。

於此方法中,使用作為起始原料的式(III)所示之化合

物(式中，L 為離去基，環 A-與 R¹ 係如上文所定義)可為市售之產品，其可直接使用或於單離及純化後使用，或可依據本身已知之方法或其類似方法製造。

(步驟 1)

舉例而言，化合物(I)可藉由使化合物(II)與化合物(III)反應而製造。

L 所表示之「離去基」的實例包括鹵素原子(例如，氯原子、溴原子、碘原子等)、經取代之磺醯氧基(例如，C₁₋₆ 烷基磺醯氧基，諸如甲烷磺醯氧基、乙烷磺醯氧基等；C₆₋₁₄ 芳基磺醯氧基，諸如苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等；C₇₋₁₆ 芳烷基磺醯氧基，諸如苯甲基磺醯氧基等；等)等，而特佳者為鹵素原子。

此反應通常是在對反應呈惰性之溶劑中進行。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；酮類，諸如丙酮等；腈類，諸如乙腈等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；以及其混合溶劑。

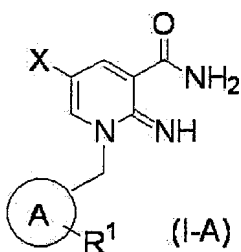
相對於每 1 莫耳之化合物(II)，化合物(III)之使用量通常為約 1 至約 5 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應通常是在約 0°C 至約 200°C，較佳在約 20°C 至約 150°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.5 小時至約

60 小時。

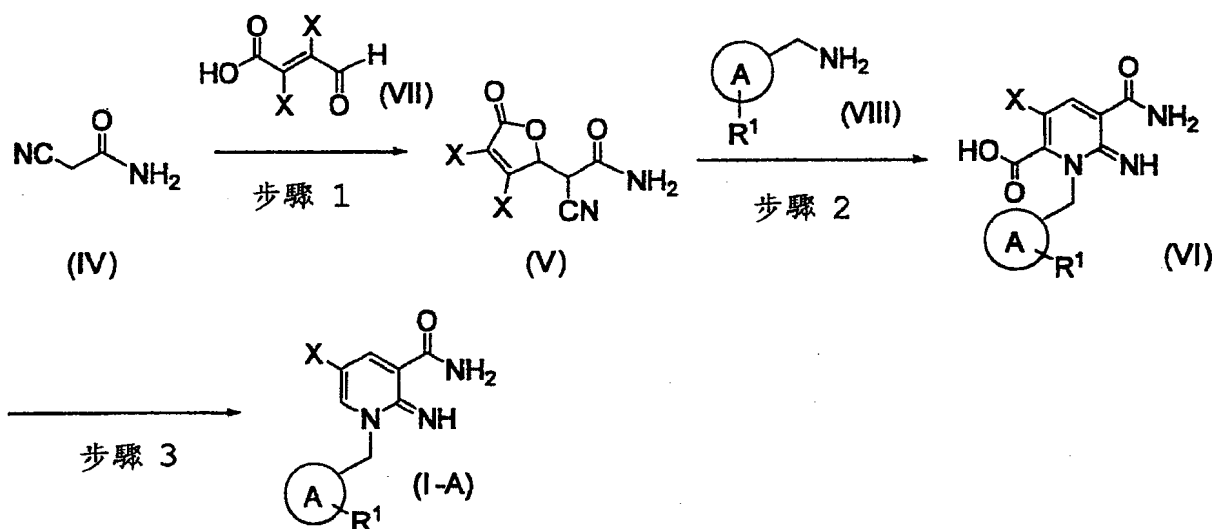
藉此所獲得之化合物(I)可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

化合物(I)中，下式所示之化合物(後文中簡稱為化合物(I-A))可依據下述方法 B 或其類似方法製造



式中 X 為鹵素原子，且其他符號係如上文所定義。下述製法中，各步驟的起始原料化合物可呈鹽形式使用，且此等鹽之實例包括彼等與化合物(I)之鹽類相似者。

[方法 B]



於此方法中，使用作為起始原料的式(IV)所示之化合物與式(VIII)所示之化合物可為市售之產品，其可直接使用或於單離及純化後使用，或可依據本身已知之方法或其類似方法製造。

於此方法中，使用作為起始原料的式(VII)所示之化合物可依據本身已知之方法或其類似方法製造，例如，於 J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1909 中所描述之方法等。

(步驟 1)

此步驟為於鹼存在下將化合物(IV)與醛(VII)(其中 X 為鹵素原子)反應以產生化合物(V)之步驟。

X 所表示之「鹵素原子」的實例包括氯原子、溴原子、碘原子等。

此反應通常是在對反應呈惰性之溶劑中進行。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。

相對於每 1 莫耳之化合物(IV)，鹼之使用量通常為約 1 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

相對於每 1 莫耳之化合物(IV)，醛(VII)之使用量通常為約 1 至約 5 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；亞砜類，諸如二

甲亞砜(DMSO)等；水；以及其混合溶劑。

此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約0.5小時至約60小時。

藉此所獲得之化合物(V)可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

(步驟 2)

此步驟為於鹼存在下使化合物(V)與胺(VIII)於惰性溶劑中環化以產生化合物(VI)之步驟。

相對於每1莫耳之化合物(V)，胺(VIII)之使用量通常為約1至約10莫耳，較佳為約1至約3莫耳。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；有機金屬類，諸如正丁基鋰、二異丙胺鋰(LDA)等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。

相對於每1莫耳之化合物(V)，鹼之使用量通常為約1至約10莫耳，較佳為約1至約3莫耳。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲

基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；酮類，諸如丙酮等；腈類，諸如乙腈等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；水；以及其混合溶劑。

此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約0.1小時至約60小時。

藉此所獲得之化合物(VI)可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。此外，化合物(VI)可不經單離及純化而以反應混合物形式用於下一步驟(步驟3)。(步驟3)

此步驟為使式(VI)所示之化合物進行去羧基反應以產生化合物(I-A)之步驟。於此去羧基反應中，可使用已知之去羧基反應。舉例而言，可使用下述方法，諸如：加熱；使用酸或鹼並視需要輔以加熱；等。此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；腈類，諸如乙腈等；有機酸類，諸如乙酸、三氟乙酸等；水；以及其混合溶劑。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。酸之實例包括無機酸類，諸如鹽酸、硫酸、氫溴酸等；有機酸類，諸如乙酸、三氟乙酸等；等。

相對於每 1 莫耳之化合物(VI)，鹼或酸之使用量通常為約 1 至約 100 莫耳，較佳為約 1 至約 10 莫耳。

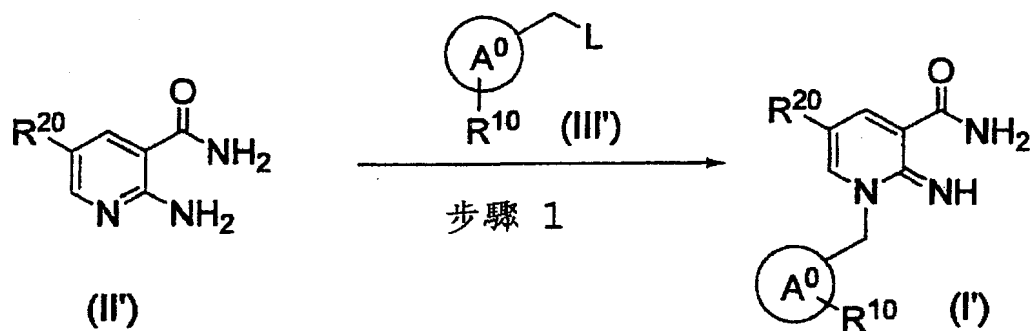
此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.1 小時至約 60 小時。

藉此所獲得之化合物(I-A)可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

本發明化合物(I')或其鹽之製法係於下文中說明。

化合物(I')可依據下述方法 A 或其類似方法製造。下述製法中，各步驟的起始原料化合物可呈鹽形式使用，且此等鹽之實例包括彼等與化合物(I')之鹽類相似者。

[方法 A']



於此方法中，使用作為起始原料的式(II')所示之化合物可依據本身已知之方法或其類似方法製造，例如，於 J. Org. Chem., (1954), 19, 1633, Tetrahedron. Lett., (1994), 35(32), 5775 中所描述之方法等。

於此方法中，使用作為起始原料的式(III')所示之化合物(式中，L 為離去基，環 A-與 R¹ 係如上文所定義)可為市售之產品，其可直接使用或於單離及純化後使用，或可依據本身已知之方法或其類似方法製造。

(步驟 1)

舉例而言，化合物(I')可藉由將化合物(II')與化合物(III')反應而製造。

L 所表示之「離去基」的實例包括鹵素原子(例如，氯原子、溴原子、碘原子等)、經取代之磺醯氧基(例如，C₁₋₆ 烷基磺醯氧基，諸如甲烷磺醯氧基、乙烷磺醯氧基等；C₆₋₁₄ 芳基磺醯氧基，諸如苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等；C₇₋₁₆ 芳烷基磺醯氧基，諸如苯甲基磺醯氧基等；等)等，而特佳者為鹵素原子。

此反應通常是在對反應呈惰性之溶劑中進行。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進

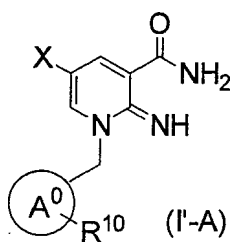
行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；酮類，諸如丙酮等；腈類，諸如乙腈等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；以及其混合溶劑。

相對於每 1 莫耳之化合物(II')，化合物(III')之使用量通常為約 1 至約 5 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應通常是在約 0°C 至約 200°C，較佳在約 20°C 至約 150°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.5 小時至約 60 小時。

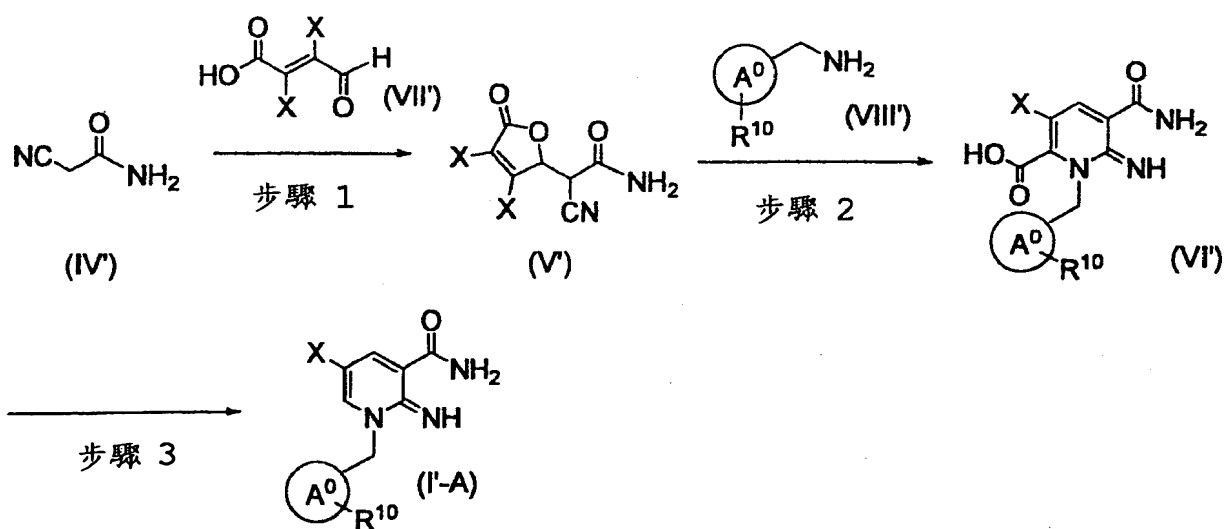
藉此所獲得之化合物(I')可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

化合物(I')中，下式所示之化合物(後文中簡稱為化合物(I'-A))可依據下述方法 B 或其類似方法製造



式中 X 為鹵素原子，且其他符號係如上文所定義。下述製法中，各步驟的起始原料化合物可呈鹽形式使用，且此等鹽之實例包括彼等與化合物(I')之鹽類相似者。

[方法 B']



於此方法中，使用作為起始原料的式(IV')所示之化合物與式(VIII')所示之化合物可為市售之產品，其可直接使用或於單離及純化後使用，或可依據本身已知之方法或其類似方法製造。

於此方法中，使用作為起始原料的式(VII')所示之化合物可依據本身已知之方法或其類似方法製造，例如，於 J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1909 中所描述之方法等。
(步驟 1)

此步驟為於鹼存在下將化合物(IV')與醛(VII)(其中 X 為鹵素原子)反應以產生化合物(V')之步驟。

X 所表示之「鹵素原子」的實例包括氯原子、溴原子、碘原子等。

此反應通常是在對反應呈惰性之溶劑中進行。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三

丁醇鉀等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。

相對於每 1 莫耳之化合物(IV')，鹼之使用量通常為約 1 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

相對於每 1 莫耳之化合物(IV')，醛(VII')之使用量通常為約 1 至約 5 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；水；以及其混合溶劑。

此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.5 小時至約 60 小時。

藉此所獲得之化合物(V')可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

(步驟 2)

此步驟為於鹼存在下使化合物(V')與胺(VIII')於惰性溶劑中環化以產生化合物(VI')之步驟。

相對於每 1 莫耳之化合物(V)，胺(VIII')之使用量通常為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧

化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；有機金屬類，諸如正丁基鋰、二異丙胺鋰(LDA)等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。

相對於每 1 莫耳之化合物(V')，鹼之使用量通常為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；酮類，諸如丙酮等；腈類，諸如乙腈等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；水；以及其混合溶劑。

此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.1 小時至約 60 小時。

藉此所獲得之化合物(VI')可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。此外，化合物(VI)可不經單離及純化而以反應混合物形式用於下一步驟(步驟 3)。

(步驟 3)

此步驟為使式(VI')所示之化合物進行去羧基反應以產生化合物(I'-A)之步驟。於此去羧基反應中，可使用已知之去羧基反應。舉例而言，可使用下述方法，諸如：加熱；使用酸或鹼並視需要輔以加熱；等。此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；腈類，諸如乙腈等；有機酸類，諸如乙酸、三氟乙酸等；水；以及其混合溶劑。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。酸之實例包括無機酸類，諸如鹽酸、硫酸、氫溴酸等；有機酸類，諸如乙酸、三氟乙酸等；等。

相對於每1莫耳之化合物(VI')，鹼或酸之使用量通常為約1至約100莫耳，較佳為約1至約10莫耳。

此反應通常是在約-50°C至約200°C，較佳在約-10°C至約100°C進行。此反應之反應時間通常為約0.1小時至約60小時。

藉此所獲得之化合物(I'-A)可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

於合成目標化合物與起始原料之各個反應中，當起始化合物具有胺基、羧基或羥基作為取代基時，此等基團可使用胍肽化學等常用之保護基予以保護。於此情況下，可視需要於反應後移除此等保護基以獲得目標化合物。

此等保護基包括，例如，於 Wiley-Interscience 出版，Theodara W. Greene、Peter G. M. Wuts 編輯之“Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)”中所描述之保護基。

胺基之保護基的實例包括甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)、苯基羰基、C₁₋₆ 烷基-氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基等)、芳氧基羰基(例如，苯氧基羰基等)、C₇₋₁₀ 芳烷基-羰基(例如，苯甲基氧基羰基等)、苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、酞醯基等，其可分別具有取代基。此等取代基之實例包括鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、C₁₋₆ 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基、丁基羰基等)、硝基等。取代基之數目為 1 至 3 個。

羧基之保護基的實例包括 C₁₋₆ 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基等)、苯基、三苯甲基、矽烷基等，其可分別具有取代基。此等取代基之實例包括鹵素原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、甲醯基、

C₁₋₆ 烷基-羰基(例如, 乙醯基、丙醯基、丁基羰基等)、硝基等。取代基之數目為 1 至 3 個。

羥基-保護基之實例包括 C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基等)、苯基、C₇₋₁₀ 芳烷基(例如, 苯甲基等)、甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基(例如, 乙醯基、丙醯基等)、芳氧基羰基(例如, 苯氧基羰基等)、C₇₋₁₀ 芳烷基-羰基(例如, 苯甲基氧基羰基等)、吡喃基、呋喃基、矽烷基等, 其可分別具有取代基。此等取代基之實例包括鹵素原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₇₋₁₀ 芳烷基、硝基等。取代基之數目為 1 至 4 個。

此等保護基可藉由已知之方法或於 Wiley-Interscience 出版, Theodara W. Greene、Peter G. M. Wuts 編輯之“Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)”中所描述之方法等或其類似方法移除。例如, 可使用以酸、鹼、還原、紫外線照射、胼、苯基胼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹等處理之方法。

於上述方法中, 當化合物(I)或化合物(I')化合物以游離化合物形式獲得時, 其可根據習知方法與下列各者形成鹽, 例如: 無機酸(例如, 鹽酸、硫酸、氫溴酸等)、有機酸(例如, 甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸等)、無機鹼(例如, 鹼金屬類, 諸如鈉、鉀等; 鹼土金屬類, 諸如鈣、鎂等; 鋁; 銨等)或有機鹼(例如, 三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙

醇胺、三乙醇胺、二環己胺、N, N'-二苯甲基伸乙基二胺等)等。當化合物(I)(或化合物(I'))以鹽形式獲得時，其亦可根據習知方法轉化為游離化合物或其他鹽。

此外，於上述各反應中，當起始化合物形成鹽時，該化合物可呈鹽形式使用。舉例而言，此等鹽包括彼等例示為化合物(I)(或化合物(I'))之鹽者。

藉由此等方法所製備之化合物(I)(或化合物(I'))可利用典型之分離方法(例如，再結晶、蒸餾、層析等)予以單離及純化。

當化合物(I)(或化合物(I'))包括光學異構物、立體異構物、位向異構物(regioisomer)及旋轉異構物時，此等異構物亦涵蓋於化合物(I)(或化合物(I'))之範圍內，且可根據本身已知之合成及分離方法(例如，濃縮、溶劑萃取、管柱層析、再結晶等)以單一產物形式獲得。舉例而言，當化合物(I)(或化合物(I'))具有光學異構物時，自此化合物所分離之光學異構物亦涵蓋於化合物(I)(或化合物(I'))中。

光學異構物可藉由本身已知之方法製備。詳言之，可使用光學活性之合成中間產物，或根據習知方法使最終消旋產物進行光學解析，以獲得光學異構物。

光學解析方法可為本身已知之方法，例如，分段再結晶法、對掌管柱法、非鏡像異構物法等。

1) 分段再結晶法

此方法係先與光學活性化合物(例如，(+)-杏仁酸、(-)-杏仁酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、

(-)-1-苯乙胺、辛可寧(cinchonine)、(-)-辛可尼汀(cinchonidine)、馬錢子鹼(brucine)等)形成消旋物鹽，然後再利用分段再結晶法以及視需要之中和步驟來將該消旋物鹽分離，以製得游離之光學異構物。

2) 對掌管柱法

此方法係將消旋物或其鹽施加至光學異構物分離用管柱(對掌管柱)以使其分離。於液相層析之情況下，舉例而言，係將光學異構物混合物施加至對掌管柱(例如，ENANTIO-OVM(Tosoh 公司製造)、CHIRAL 系列(Daicel 化學工業公司製造)等)，並單獨使用或混合使用水、各種緩衝劑(例如，磷酸鹽緩衝劑)及有機溶劑(例如，乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺等)予以展開，以分離該光學異構物。於氣相層析之情況下，舉例而言，係使用對掌管柱(例如，CP-Chirasil-DeX CB(GL Sciences 公司製造)等)進行分離。

3) 非鏡像異構物法

此方法係藉由與光學活性試劑進行化學反應，將消旋混合物製備成為非鏡像異構物混合物，並利用典型之分離方法(例如，分段再結晶法、層析法等)等將其製成單一物質，再進行化學處理(例如，水解等)以分離光學活性試劑部分，從而獲得光學異構物。舉例而言，當化合物(I)(或化合物(I'))於分子內含有羥基、或一級或二級胺基時，可使該化合物與光學活性有機酸(例如，MTPA[α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸]、(-)-甲氧乙酸等)等進行縮合反

應，以分別得到酯化合物或醯胺化合物之非鏡像異構物。當化合物(I)(或化合物(I'))具有羧酸時，可使此化合物與光學活性胺或光學活性醇試劑進行縮合反應，以分別得到醯胺化合物或酯化合物之非鏡像異構物。所分離之非鏡像異構物係藉由酸水解或鹼水解轉化為原始化合物之光學異構物。

化合物(I)(或化合物(I'))可呈結晶形式。

化合物(I)(或化合物(I'))之結晶可藉由本身已知之結晶法經由化合物(I)(或化合物(I'))之結晶作用予以製備。

結晶方法之實例包括溶液結晶法、蒸汽結晶法、熔融結晶法等。

「溶液結晶法」典型為藉由改變與化合物之溶解度有關的各種因素(溶劑組成、pH、溫度、離子強度、氧化還原狀態等)或溶劑用量，而使不飽和狀態轉換為過飽和狀態之方法。詳言之，該方法為例如：濃縮法、冷移除法(cold removing method)、反應法(擴散法、電解法)、水熱生長法、熔化法(flux method)等。所使用之溶劑的實例包括芳族烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如，二氯甲烷、氯仿等)、飽和烴類(例如，己烷、庚烷、環己烷等)、醚類(例如，乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等)、腈類(例如，乙腈等)、酮類(例如，丙酮等)、亞砒類(例如，二甲亞砒等)、醯胺類(例如，N,N-二甲基甲醯胺等)、酯類(例如，乙酸乙酯等)、醇類(例如，甲醇、乙醇、異丙基醇

等)、水等。此等溶劑可單獨使用或以適當比率(例如, 1:1 至 1:100 (容積比)) 組合兩種或更多種使用。視需要, 亦可使用種晶。

「蒸汽結晶法」為例如: 蒸發法(密閉管法、氣流法)、氣相反應法、化學輸送法等。

「熔融結晶法」為例如: 正常凝固法(Czochralski 法、溫度梯度法及 Bridgman 法)、區域熔融法(區熔致勻法及浮區法)、特殊生長法(VLS 法及液相磊晶法)等。

結晶法之較佳實例包括於 20 至 120°C 之溫度, 將化合物(I)(或化合物(I'))溶於適當之溶劑(例如, 醇類, 諸如甲醇、乙醇等; 等)中, 然後使所得溶液之溫度冷卻至不高於溶解溫度(例如, 0 至 50°C, 較佳為 0 至 20°C)之方法等。

藉此所得之化合物(I)(或化合物(I'))的結晶可藉由, 例如, 過濾法等予以單離。

至於所得結晶之分析方法, 通常是使用 X 光粉末繞射之結晶分析法。此外, 關於結晶取向(crystal orientation)的測定法, 亦可述及機械法、光學法等。

於上述製法中所製得之化合物(I)(或化合物(I'))的結晶(下文中簡稱為「本發明結晶」)具有高純度、高品質與低吸濕性, 即使於常態條件下長期保存後亦不變質, 且具有極為優越之安定性。該結晶亦具優越之生物性質(例如, 活體內動力學性質(吸收、分佈、代謝、排出)、功效表現等), 因此為極有用之藥劑。

於本說明書中, 熔點意指使用, 例如, 微熔點設備

(Yanako, MP-500D)或 DSC(微差掃描熱分析)裝置(SEIKO, EXSTAR 6000)等所測得者。

化合物(I)(或化合物(I'))之前藥係指一種化合物,其於活體內之生理條件下,基於酵素、胃酸等之反應而轉化為化合物(I)(或化合物(I'))者,換言之,係指一種化合物,其藉由酵素之氧化作用、還原作用、水解作用等而轉化為化合物(I)(或化合物(I'));以及一種化合物,其基於胃酸等之水解作用等而轉化為化合物(I)者(或化合物(I'))。化合物(I)(或化合物(I'))之前藥可為經由將化合物(I)(或化合物(I'))中之胺基進行醃化、烷化或磷酸化而得之化合物(例如,經由將化合物(I)(或化合物(I'))中之胺基進行廿碳醃化、丙胺醃化、戊胺基羰基化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、特戊醃氧基甲基化及第三丁基化等而得之化合物);經由將化合物(I)(或化合物(I'))中之羥基進行醃化、烷化、磷酸化或硼酸化(boration)而得之化合物(例如,經由將化合物(I)(或化合物(I'))中之羥基進行乙醃化、棕櫚醃化、丙醃化、特戊醃化、丁二醃化、反丁烯二醃化、丙胺醃化、二甲基胺基甲基羰基化等而得之化合物);經由將化合物(I)(或化合物(I'))中之羧基進行酯化或醃胺化而得之化合物(例如,經由將化合物(I)(或化合物(I'))中之羧基進行乙酯化、苯酯化、羧基甲酯化、二甲基胺基甲酯化、特戊醃氧基甲酯化、乙氧羰基氧基乙酯化、酞基(phthalidyl)酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-

二氧雜環戊烯-4-基)甲酯化、環己氧基羰基乙酯化及甲基醯胺化等而得之化合物)等。此等化合物中之任一者皆可藉由本身已知之方法從化合物(I)(或化合物(I'))製得。

化合物(I)(或化合物(I'))之前藥亦可為在生理條件下轉化為化合物(I)(或化合物(I'))之化合物，諸如彼等在 IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, 1990, Published by HIROKAWA SHOTEN 中所描述者。

化合物(I)、其鹽與其前藥以及化合物(I')、其鹽與其前藥，於後文中皆簡稱為「本發明化合物」。

本發明化合物具有絕佳之 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用。具體而言，本發明化合物為具有選擇性 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用之化合物。此處之「選擇性 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用」意指相對於 α_{1A} 腎上腺素受體存在至少 10 倍或更高之拮抗活性，以及相對於 α_{1B} 腎上腺素受體存在至少 10 倍或更高之拮抗活性。由於本發明化合物具有選擇性 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用，因此可減輕被視為是由 α_{1A} 受體與 α_{1B} 受體之拮抗作用所引起的血壓下降作用等。因此，認為本發明化合物可提供具有極少副作用之藥劑。

此外，由於本發明化合物顯現低毒性(例如，心臟毒性(例如，人類 ether-a-go-go 相關基因(HERG)抑制活性)、磷脂代謝症(phospholipidosis; PLsis)、急性毒性、慢性毒性、基因毒性、生殖毒性)、藥物-藥物交互作用、致癌

性、光毒性等)，因此其可安全地投予至哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人類等)。

再者，本發明化合物具有絕佳之藥物動力學性質(例如，吸收性、清除率等)。

基於 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用，本發明化合物係適用於作為預防或治療哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人類等)體內與 α_{1D} 腎上腺素受體相關之任何疾病的藥物，例如：

(1) 下泌尿道疾病(包括具有如下所述之下泌尿道症狀的所有疾病，例如，膀胱過動症、良性攝護腺肥大、間質性膀胱炎、慢性攝護腺炎等)、貯尿症狀(日間頻尿症、夜尿症、尿急症、尿失禁、應力性尿失禁、急迫性尿失禁、混合性尿失禁、遺尿症、夜間遺尿、持續性尿失禁、其他尿失禁、膀胱感覺增加、膀胱感覺降低或膀胱感覺消失等)、排尿症狀(小便無力(或尿流慢)、小便分叉(或尿流分叉)、尿流濺散、小便中斷(或尿流中斷)、排尿延遲(或小便躊躇)、排尿用力(或排尿費力)、尿末滴尿(或尿末餘滴)等)、排尿後症狀(殘尿感、尿後滴瀝等)、性交引起之症狀(性交疼痛、陰道乾燥、尿失禁等)、骨盆腔臟器脫垂引起之症狀(異物感、腰痛等)、生殖器官疼痛或下泌尿道疼痛(膀胱痛、尿道疼痛、陰部疼痛(pudendalgia)、陰道疼痛、陰囊疼痛、會陰疼痛、骨盆腔疼痛等)、生殖器官或泌尿道疼痛症候群(膀胱痛症候群、尿道疼痛症候群、陰部疼痛症候群、陰道疼痛症候群、陰囊疼痛症候群、會陰疼痛症候群、

骨盆腔疼痛症候群等)、引起下泌尿道功能異常之症狀症候群(膀胱過動症候群、引起膀胱出口阻塞之下泌尿道症狀等)、多尿、尿路結石(輸尿管、尿道)等],

(2) 代謝疾病[例如, 糖尿病(胰島素依賴型糖尿病、糖尿病併發症、糖尿病視網膜病變、糖尿病微血管病變、糖尿病神經病變等)、葡萄糖耐受異常、肥胖症、良性攝護腺肥大、性功能障礙等],

(3) 中樞神經系統疾病[例如, 神經退化性疾病(例如, 阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、唐氏症(Down's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症(Huntington chorea)、

糖尿病神經病變、多發性硬化症等)、精神疾病(例如, 精神分裂症、憂鬱症、狂躁症、焦慮性精神官能症、強迫性精神官能症、恐慌症、癲癇、酒精依賴、藥物依賴、焦慮症、焦慮精神狀態、情感異常、循環性情感疾病、神經興奮症、自閉症、昏厥、成癮、低性慾等)、中樞神經系統及周邊神經失調(例如, 頭部創傷、脊椎創傷、腦水腫、感覺功能失調、感覺功能異常、自律神經功能失調、自律神經功能異常、鞭抽式頸部損傷(whiplash injury)等)、記憶力失調(例如, 老年癡呆症、失憶症、腦血管性癡呆症等)、腦血管失調(例如, 腦出血、腦梗塞等及其後遺症或併發症、無症狀之腦血管意外、短暫性腦缺血發作、高血壓腦病變、血腦障壁失調等)、腦血管失調之復發及後遺症(例

如，神經症狀、精神症狀、主觀症狀、日常生活活動失調等)、腦血管閉塞後之中樞神經系統功能不足、腦循環或腎循環之自主調節能力的失調或異常等]、睡眠失調，

(4) 生殖器功能不全疾病[例如，男性勃起功能障礙、精液異常、女性生殖器功能不全等]，

(5) 胃腸疾病[例如，腸躁症、發炎性腸道疾病、潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、由脲酶陽性螺旋革蘭氏陰性菌(例如，幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)等)

所引起之異常(例如，胃炎、胃潰瘍等)、胃癌、胃造口術後失調、消化不良、食道潰瘍、胰臟炎、結腸息肉、膽結石、痔瘡、消化性潰瘍、情境性迴腸炎、暴食症、便秘、腹瀉、腹鳴等]，

(6) 炎性或過敏性疾病[例如，過敏性鼻炎、結膜炎、胃腸過敏、花粉熱、過敏反應、皮膚炎、皰疹、牛皮癬、支氣管炎、咳痰、視網膜病變、手術後及受傷後發炎、腫大、咽喉炎、膀胱炎、腦膜炎、炎性眼疾等]，

(7) 骨關節病變疾病[例如，類風濕關節炎(慢性類風濕關節炎)、變形性關節炎、類風濕性脊髓炎、骨質疏鬆症、細胞異常生長、骨折、再骨折、軟骨病、骨質缺乏、骨質貝西氏症(osseous Behcet's disease)、僵直性脊髓炎、由膝關節變形所導致之關節組織破壞及其類似疾病等]，

(8) 呼吸疾病[例如，寒症、肺炎、氣喘、肺動脈高壓症、肺栓塞/肺閉塞、肺類肉瘤症、肺結核、間質性肺炎、矽肺病、成人呼吸窘迫症候群、慢性阻塞性肺病、咳嗽等]，

(9) 傳染性疾病 [HIV 傳染性疾病、由巨細胞病毒、流行性感
感冒病毒、皰疹病毒等所引起之病毒傳染性疾病、立克次
體傳染性疾病、細菌傳染性疾病、性傳染病、肺囊蟲肺炎、
幽門螺旋桿菌傳染性疾病、全身性真菌傳染性疾病、結核
病、侵襲性葡萄球菌傳染性疾病、急性病毒性腦炎、急性
細菌性腦膜炎、AIDS 腦炎、敗血病、敗血症、重症敗血症、
敗血性休克、內毒素休克、中毒性休克症候群等]，

(10) 癌症 [例如，原發性、轉移性或再發性乳癌、前列腺
癌、胰臟癌、胃癌、肺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌、
肛門癌)、食道癌、十二指腸癌、頭頸部癌(舌癌、咽癌、
喉癌)、腦瘤、神經鞘瘤、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肝
癌、腎癌、結腸癌、子宮癌(子宮體癌、子宮頸癌)、卵巢
癌、膀胱癌、皮膚癌、血管瘤、惡性淋巴瘤、惡性黑色素瘤、
甲狀腺癌、骨瘤、血管纖維瘤、視網膜肉瘤、陰莖癌、兒
科實體癌(solid cancer in childhood)、卡波西氏肉瘤
(Kaposi's sarcoma)、由 AIDS 所引起之卡波西氏肉瘤、上
頷竇腫瘤、纖維組織細胞瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、
脂肪肉瘤、子宮肌瘤、骨母細胞瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、
癌性間皮腫瘤、腫瘤例如白血病、何杰金氏症(Hodgkin's
disease)等]，

(11) 循環疾病 [例如，急性冠狀動脈症候群(例如，急性心
肌梗塞、不穩定性心絞痛等)、周邊動脈阻塞、雷諾氏症
(Raynaud's disease)、伯格氏症(Buerger disease)、冠
狀動脈介入治療(冠狀動脈氣球擴張術(PTCA)、定向冠狀動

脈粥樣瘤塊切除術(DCA)、置放支架等)後再狹窄、冠狀動脈繞道手術後再狹窄、其他周邊動脈介入治療(血管修復術、粥樣瘤塊切除術、置放支架等)或繞道手術後再狹窄、缺血性心臟病(例如，心肌梗塞、心絞痛等)、心肌炎、間歇性跛行症、腔隙性腦梗塞、動脈硬化症(例如，動脈粥狀硬化等)、心臟衰竭(急性心臟衰竭、伴隨充血之慢性心臟衰竭)、心律不整、動脈粥狀硬化斑塊進展、血栓塞、低血壓等]，

(13) 自體免疫疾病[例如，膠原病、全身性紅斑性狼瘡、硬皮病、多處動脈炎、重症肌無力、多發性硬化、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、貝塞特氏病(Behcet's disease)等]，

(14) 肝病[例如，肝炎(包括慢性肝炎)、肝硬化、間質肝病等]，

(15) 胰臟病[例如，胰臟炎(包括慢性胰臟炎)等]，

(16) 腎臟病[例如，腎臟炎、腎絲球腎炎、腎絲球硬化症、腎衰竭、血栓性微血管病、洗腎併發症、器官失調包括因放射線引起之腎病、糖尿病腎病等]，

(17) 內分泌疾病[例如，愛迪森氏症(Addison's disease)、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)，黑色素細胞瘤、原發性皮質醛酮症等]，

(18) 其他疾病，例如：

(a) 移植排斥[例如，移植後排斥、移植後紅血球過多症、高血壓、器官失調及/或血管肥大、移植物抗宿主疾病等]，

- (b) 血及/或血成分之特徵異常[例如，血小板凝集增加、紅血球變形異常、白血球黏著增加、血液黏稠性增加、紅血球過多症、血管紫斑病、自體免疫溶血性貧血、瀰漫性血管凝血症候群(DIC)、多發性脊髓病等]，
- (c) 婦科疾病[例如，更年期障礙、妊娠中毒、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、卵巢疾病、乳房疾病、經前症候群、骨盆腔臟器脫垂(例如，陰道前壁脫垂、陰道頂部脫垂、陰道後壁脫垂、子宮脫垂等)、因骨盆底肌衰弱造成器官自正常位置脫垂所引起之其他疾病(例如，脫肛等)等]，
- (d) 皮膚疾病[例如，蟹足腫、血管瘤、乾癬、搔癢症等]，
- (e) 眼部疾病 [例如，青光眼、高眼壓症等]，
- (f) 耳鼻喉科疾病[例如，梅尼爾氏症(Menuel syndrome)、耳鳴、味覺失調、眩暈、失衡、吞嚥困難等]，
- (g) 因環境及/或職業因素導致的疾病(例如，放射線疾病、因紫外線·紅外線·雷射光導致的疾病、高空病等)，
- (h) 運動失調、僵直、震顫、運動損傷、運動不能(akinesia)，
- (i) 慢性疲勞症候群，
- (j) 嬰兒猝死症候群，
- (k) 呃逆，
- (l) 造成心悸、眩暈、胃灼熱等之疾病。

於此等疾病中，本發明化合物特別適用於作為下泌尿道疾病(例如，膀胱過動症、應力性尿失禁、攝護腺肥大等)之改善劑，以及此等下泌尿道疾病之預防或治療藥物。

包含本發明化合物之製劑可為任何固體製劑，例如，粉末、顆粒、錠劑、膠囊、口腔崩解片等；以及任何液體製劑，例如，糖漿、乳液、注射劑等。

本發明化合物之預防或治療劑可依據所欲製造之製劑形式由任何習知方法製造，例如，摻混、揉合、造粒、製錠、塗覆、滅菌、乳化等。關於該等製劑之製造，舉例而言，可參考日本藥典中有關醫藥製劑的一般規則之各項內容。此外，本發明製劑可調配成含有活性成分以及生物可分解聚合物化合物之緩釋型製劑。緩釋型製劑可依據於 JP-A-9-263545 中所描述之方法製造。

於本發明製劑中，本發明化合物的含量係隨製劑形式而變化，但相對於整體製劑，一般為 0.01 至 100 重量%，較佳為 0.1 至 50 重量%，更佳為 0.5 至 20 重量%。

當本發明化合物用於上述醫藥產品時，其可單獨使用，或藉由習知方法與適當之醫藥上可接受之載劑混合使用，該載劑為例如，賦形劑(例如，澱粉、乳糖、蔗糖、碳酸鈣、磷酸鈣等)、黏結劑(例如，澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、結晶纖維素、褐藻酸、明膠、聚乙烯吡咯啉酮等)、潤滑劑(例如，硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石等)、崩解劑(例如，羧甲基纖維素鈣、滑石等)、稀釋劑(例如，注射用水、生理食鹽水等)以及視需要之添加劑(例如，安定劑、保存劑、著色劑、香味劑、助溶劑、乳化劑、緩衝劑、等張劑等)等。本發明化合物可調配為固體製劑，例如，粉末、細粒、顆粒、錠劑、膠囊等；

或調配為液體製劑，例如，注射劑等；且可經由口服或非口服方式投藥。於此情況下，較佳係製備為注射劑。本發明化合物亦可呈非口服製劑形式投予而用於局部投藥（例如，肌肉注射劑、皮下注射劑、器官或關節注射劑等；固體製劑，例如，植入劑、顆粒、粉末等；液體製劑，例如，懸浮液等；軟膏等）等。

舉例而言，為了製造注射劑，需將本發明化合物與下列者一起製備為水性懸浮液：分散劑（例如，界面活性劑，諸如 Tween 80、HCO-60 等；多醣類，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鈉、玻尿酸等；聚山梨醇酯等）、保存劑（例如，對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯等）、等張劑（例如，氯化鈉、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖等）、緩衝劑（例如，碳酸鈣等）、pH 調整劑（例如，磷酸鈉、磷酸鉀等）等，藉以獲得實用之注射製劑。此外，亦可將化合物(I)與植物油（例如，芝麻油、玉米油等或其混合物）及磷脂（例如，卵磷脂等）或三中鏈脂肪酸甘油酯（例如，miglyol 812 等）一起分散，以得到實用注射劑用之油狀懸浮液。

本發明之預防或治療劑亦可與其他藥劑一起使用。

與本發明化合物相混合或組合之藥物（後文中簡稱為組合藥物）包括下列者：

(1) 其他下泌尿道疾病（包括具有下泌尿道症狀為代表性症狀之任何疾病）之預防或治療劑：腎上腺素 $\alpha 1$ 受體阻斷劑（例如，坦索羅辛(tamsulosin)、烏拉地爾(urapidil)、萘哌地爾(Naftopidil)、西羅多辛(silodosin)、多沙唑嗪

(doxazosin)、阿夫唑嗪(alfuzosin)等)、抗膽鹼藥物(例如，奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、達非那新(darifenacin)、托特羅定(tolterodine)、索非那新(solifenacin)、替米維林(temiverine)、曲司氯銨(trospium chloride)及其鹽等)、NK-1 受體拮抗劑(例如，阿瑞匹坦(aprepitant)、卡索匹坦(casopitant)、LY686017 等)、腎上腺素 $\beta 3$ 受體促效劑(例如，索拉卑供(solabegron)、YM-178、KRP-204、KUC-7483、MN-246、CL-316243 等)、TRPV1 受體促效劑(例如，樹脂毒素(resiniferatoxin)、辣椒素製劑等)、TRPV1 受體拮抗劑(例如，SB-705498、NGD-8243 等)、肉毒桿菌毒素製劑(例如，BTX-A 等)、腎上腺素 $\alpha 1$ 受體促效劑(例如，鹽酸麻黃鹼(ephedrine hydrochloride)、鹽酸米多君(midodrine hydrochloride)等)、腎上腺素 $\beta 2$ 受體促效劑(例如，克倫特羅(clenbuterol)等)、正腎上腺素上升抑制物質、正腎上腺素與血清素上升抑制物質(例如，度洛西汀(duloxetine)等)、三環類抗憂鬱藥(例如，鹽酸丙咪嗪(imipramine hydrochloride)等)、平滑肌興奮劑(例如，鹽酸希利美林(celimeverine hydrochloride)等)、雌性激素藥物(例如，結合型動情素(普力馬林(premarin))、雌三醇等)等。

(2) 糖尿病治療劑

胰島素製劑(例如，從牛或豬胰臟萃取之動物胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母菌經由基因工程技術合成之人類

胰島素製劑；胰島素鋅；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素之片段或衍生物(例如，INS-1 等)等)、胰島素增敏劑(例如，皮利酮鹽酸鹽(pioglitazone hydrochloride)、曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)或其順丁烯二酸鹽、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011 等)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、埃米利他(emiglitate)等)、雙胍類(例如，苯乙雙胍(phenformin)、二甲雙胍(metformin)、丁福明(buformin)等)、磺醯脲類(例如，甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齊特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列美脲(glimepiride)等)及其他胰島素促分泌素(例如，瑞格列奈(repaglinide)、西列格列奈(senaglinide)、米格列奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物、GLP-1、那格列奈(nateglinide)等)、二肽酶IV抑制劑(例如，NVP-DPP-278、PT-100、P32/98 等)、 β 3 促效劑(例如，CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ-40140 等)、澱粉素促效劑(例如，普蘭林肽(pramlintide)等)、磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如，釩酸等)、葡萄糖新生抑制劑(例如，肝糖磷解酶抑制劑；葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、肝糖拮抗劑等)，SGLT(鈉-葡萄糖共運送子)抑制劑(例如：T-1095 等)等。

(3) 糖尿病併發症治療劑

醛糖還原酶抑制劑(例如,托瑞司他(tolresta)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zenarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非達司他(SNK-860)、咪鈉司他(ARI-509)、CT-112等)、神經營養因子(例如,NGF、NT-3等)、AGE抑制劑(例如,ALT-945、匹馬吉定(pimagedine)、派拉他沙辛(pyratoxathine)、溴化N-苯醯噻唑鎊(ALT-766)、EXO-226等)、活性氧清除劑(例如,硫辛酸(thioctic acid)等)、腦部血管擴張劑(例如,泰必利(tiapuride)等)等。

(4) 抗高脂血症藥劑

抑制膽固醇合成之他汀(Statin)化合物(例如,普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西伐他汀(cerivastatin)或其鹽(例如,鈉鹽等)等)、具有三酸甘油酯降低作用之鯊烯合成酶抑制劑或纖維酸酯(fibrate)化合物(例如,苯扎貝特(bezafibrate)、氯貝丁酯(clofinrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate)等)等。

(5) 低血壓藥劑

血管緊縮素轉化酶抑制劑(例如,卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、地拉普利(delapril)等)、血管緊縮素 II 拮抗劑(例如,氯沙坦(losartan)、坎地沙坦酯(candesatan cilexetil)等)、鈣離子拮抗劑(例

如，馬尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、氫
 氣地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平
 (nicardipine)等)、可尼丁(clonidine)等。

(6) 抗肥胖藥劑

作用於中樞神經系統的抗肥胖藥物(例如，右芬氟拉明
 (dexfenfluramine)、芬氟拉明(fenfluramine)、芬他命
 (phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非帕蒙
 (anfepramone)、右旋苯丙胺(dexamphetamine)、嗎吲哚
 (mazindol)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、氯苄雷
 司(clobenzorex)等)、胰臟脂肪酶抑制劑(例如，奧利司他
 (orlistat)等)、 β_3 促效劑(例如，CL-316243、
 SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140等)、厭食胜
 肽(anorectic peptide)(例如，瘦素(leptin)、CNTF(毛狀
 神經營養因子)等)、膽囊收縮素促效劑(例如，林替曲特
 (linitript)、FPL-15849等)、血清素 2C 受體促效劑(例
 如，APD-356、SCA-136、ATHX-105、WAY-163909、YM-348)
 等。

(7) 利尿劑

黃嘌呤衍生物(例如，可可鹼水楊酸鈉(theobromine
 sodium salicylate)、可可鹼水楊酸鈣(theobromine
 calcium salicylate)等)、噻嗪類製劑(例如，乙噻嗪
 (ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯噻嗪
 (trichlormethiazide)、氫氯噻嗪
 (hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪

(hydroflumethiazide)、苄基氫氯噻嗪
 (benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪
 (penflutizide)、泊利噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪
 (methyclothiazide) 等)、抗醛固酮製劑(例如，螺內酯
 (spironolactone)、氯苯蝶啶(triamterene)等)、碳酸酐
 酶抑制劑(例如，乙醯唑胺(acetazolamide)等)、氯苯磺醯
 胺製劑(例如，氯噻酮(chlorthalidone)、美呔西特
 (mefruside)、吲達帕胺(indapamide)等)、阿佐塞米
 (azosemide)、異山梨酯(isosorbide)、依他尼酸
 (ethacrynic acid)、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼
 (bumetanide)、呔塞米(furosemide)等。

(8) 化學治療劑

烷化劑(例如，環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷
 酰胺(ifosamide)等)、代謝拮抗劑(例如，氮甲喋呤
 (methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)等)、抗腫
 瘤抗生素(例如，絲裂黴素(mitomycin)、阿黴素
 (adriamycin)等)、源自植物之抗腫瘤藥劑(例如，長春花
 新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(taxol)
 等)、西伯拉丁(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、依托泊
 苷(etoposide)等。其中，較佳為5-氟尿嘧啶衍生物諸如
 氟鐵龍(Furtulon)及新-氟鐵龍(Neo-Furtulon)。

(9) 免疫治療藥劑

源自微生物或細菌之成分(例如，胞壁醯二肽衍生物
 (muramyl dipeptide derivative)、必西班牙尼(Picibanil)

等)、免疫增強劑多醣類(例如：香菇多醣(lentinan)、裂褶菌多醣(schizophyllan)、雲芝多醣(krestin)等)、基因工程細胞激素(例如，干擾素、介白素(IL)等)、群落刺激因子(顆粒球群落刺激因子、紅血球生成素等)等。其中，較佳為 IL-1、IL-2、IL-12 等。

(10) 經認定可於動物模式或臨床應用上改善惡病質之治療劑

黃體激素衍生物(例如，醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))[Journal of Clinical Oncology, vol.12, pp.213-225, 1994]、甲氧氯普胺(metoclopramide)藥品、四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)藥品(上述文獻係應用於此二種藥品)、肥胖代謝改善劑(例如，二十碳五烯酸(eicosapentanoic acid))[British Journal of Cancer, vol.68, pp.314-318, 1993]、生長荷爾蒙、IGF-1 以及抗惡病質引發因子之抗體(例如，TNF- α 、LIF、IL-6 及抑瘤素 M(oncostatin M))。

(11) 抗發炎藥劑

類固醇(例如，地塞美松(dexamethasone))、玻尿酸鈉(sodium hyaluronate)、環氧化酶抑制劑(例如，吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、洛索洛芬(loxoprofen)、美洛昔康(meloxicam)、安吡昔康(ampiroxicam)、塞來考昔(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)等)等。

(12) 其他各種藥劑

醣化抑制劑(例如,ALT-711等)、神經再生促進藥物(例如, Y-128、VX853、波沙泰德(prosaptide)等)、作用於中樞神經系統之藥物(例如,抗憂鬱劑,諸如地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、丙米嗪(imipramine)、氟西汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、多塞平(doxepin)等)、抗痙攣劑(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、卡馬西平(carbamazepine))、抗心律不整藥物(例如,美西律(mexiletine))、乙醯膽鹼受體配位體(例如,ABT-594)、內皮素受體拮抗劑(例如,ABT-627)、單胺攝取抑制劑(例如,曲馬多(tramadol))、吲哚胺攝取抑制劑(例如,氟西汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine))、麻醉藥品止痛劑(例如,嗎啡)、GABA受體促效劑(例如,加巴噴丁(gabapentin))、GABA攝取抑制劑(例如,噻加賓(tiagabine))、 α_2 受體促效劑(例如,可尼丁(clonidine))、局部止痛劑(例如,辣椒素)、蛋白質激酶C抑制劑(例如,LY-333531)、抗焦慮藥物(例如,苯二氮平(benzodiazepines))、磷酸二酯酶抑制劑(例如,西地那非(sildenafil))、多巴胺受體促效劑(例如,阿撲嗎啡(apomorphine))、多巴胺受體拮抗劑(例如,氟哌啶醇(haloperidol))、血清素受體促效劑(例如,枸橼酸坦度螺酮片(tandospirone citrate)、舒馬曲坦(sumatryptan))、血清素受體拮抗劑(例如:鹽酸賽庚啶(cyproheptadine hydrochloride)、奧丹西隆(ondansertron))、血清素攝取抑制劑(例如,馬來酸氟伏

沙明(flvoxamine maleate)、氟西汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、睡眠誘發藥物(例如，三唑侖(triazolam)、唑吡坦(zolpidem))、抗膽鹼劑、 α_1 受體阻斷劑(例如，坦索羅辛(tamsulosin))、肌肉鬆弛劑(例如，貝可芬(baclofen)等)、鉀離子通道開放劑(例如，尼可地爾(nicorandil))、鈣離子通道阻斷劑(例如，硝苯地平(nifedipine))、阿滋海默症之預防或治療劑(例如，多奈哌齊(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine))、帕金森氏症之治療劑(例如，L-多巴(L-dopa))、多發性硬化症之預防或治療劑(例如，干擾素 β -1a)、組織胺 H1 受體抑制劑(例如，鹽酸異丙嗪(promethazine hydrochloride))、質子泵抑制劑(例如，蘭索拉唑(lansoprazole)、奧美拉唑(omeprazole))、抗血栓劑(阿斯匹靈(aspirin)、西洛他唑(cilostazol))、NK-2受體拮抗劑、HIV 感染之治療劑(沙奎那維(saquinavir)、齊多夫定(zidovudine)、拉脈優錠(lamivudine)、奈韋拉平(nevirapine))、慢性阻塞性肺病之治療劑(沙美特羅(salmeterol)、溴化硫托品(thiotropium bromide)、西洛司特(cilomilast))等。

抗膽鹼劑包括，例如，阿托品(atropine)、東莨菪鹼(scopolamine)、後馬托品(homatropine)、托吡卡胺(tropicamide)、環戊通(cyclopentolate)、丁溴東莨菪鹼(butylscopolamine bromide)、溴丙胺太林(propantheline bromide)、溴甲貝那替秦

(methylbenactyzium bromide)、溴美噴酯(mepenzolate bromide)、黃酮哌酯(flavoxate)、哌崙西平(pirenzepine)、溴化異丙托品(ipratropium bromide)、苯海索(trihexyphenidyl)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙維林(propiverine)、達非那新(darifenacin)、托特羅定(tolterodine)、替米維林(temiverine)、曲司氯銨(trospium)或其鹽(例如, 硫酸阿托品(atropine sulfate)、氫溴酸東莨菪鹼(scopolamine hydrobromide)、氫溴酸後馬托品(homatropine hydrobromide)、鹽酸環戊通(cyclopentolate hydrochloride)、鹽酸黃酮哌酯(flavoxate hydrochloride)、鹽酸哌崙西平(pirenzepine hydrochloride)、鹽酸苯海索(trihexyphenidyl hydrochloride)、鹽酸奧昔布寧(oxybutynin hydrochloride)、酒石酸托特羅定(tolterodine tartrate)等)等, 較佳為奧昔布寧、丙維林、達非那新、托特羅定、替米維林、曲司氯銨或其鹽(例如, 鹽酸奧昔布寧、酒石酸托特羅定等)。此外, 可使用乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如, 地斯的明(distigmine)等)等。

NK-2 受體拮抗劑包括, 例如, 哌啶衍生物, 諸如 GR159897、GR149861、SR48968 (沙瑞度坦(saredutant))、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281 等; 全氫異吲哚(perhydroisindole)衍生物,

諸如 RPR-106145 等；喹啉衍生物，諸如 SB-414240 等；吡咯并嘧啶衍生物，諸如 ZM-253270 等；偽胜肽衍生物，諸如 MEN11420(奈帕道特(nepadutant))、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474 等；以及其他，諸如 GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627；或其鹽等。

就組合使用而言，本發明化合物與組合藥物之投藥時間並無限制，可將本發明化合物或其醫藥組成物以及組合藥物或其醫藥組成物於相同時間或不同時間投予至投藥對象。組合藥物之劑量可依據臨床使用之劑量而決定，且可依據投藥對象、投藥途徑、疾病、組合等而適當地選擇。

組合藥物之投藥方式並無特別限制，且本發明化合物與組合藥物僅須於投藥時加以組合。此種投藥方式之實例包括下列各者：

(1)投予藉由同時處理本發明化合物或其醫藥組成物以及組合藥物所獲得之單一製劑；(2)經由相同投藥途徑同時投予個別製造之本發明化合物或其醫藥組成物以及組合藥物或其醫藥組成物之兩種製劑；(3)經由相同投藥途徑以交錯方式投予個別製造之本發明化合物或其醫藥組成物以及組合藥物或其醫藥組成物之兩種製劑；(4)經由不同投藥途徑同時投予個別製造之本發明化合物或其醫藥組成物以及組合藥物或其醫藥組成物之兩種製劑；(5)經由不同投藥途徑以交錯方式(例如，以下述順序投藥：先投予本發明化合物或其醫藥組成物再投予組合藥物或其醫藥組成物；或以相

反順序投藥)投予個別製造之本發明化合物或其醫藥組成物以及組合藥物或其醫藥組成物之兩種製劑；等。

於本發明之組合藥劑中，本發明化合物與組合藥物之混合比例可依據投藥對象、投藥途徑、疾病等而適當地選擇。

舉例而言，於本發明之組合藥劑中，本發明化合物之含量係隨製劑形式而變化，且以整體製劑為基準計，通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

於本發明之組合藥劑中，雖然組合藥物之含量係隨製劑形式而變化，但以整體製劑為基準計，通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

於本發明之組合藥劑中，雖然添加劑(例如，載劑等)之含量係隨製劑形式而變化，但以整體製劑為基準計，通常為約 1 至 99.99 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

本發明化合物與組合藥物之個別製劑可以相似含量使用。

雖然劑量係隨本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽的種類、投藥途徑、症狀、患者之年齡等而變化，但舉例而言，當本發明化合物以口服方式投予至患有應力性尿失禁之成人患者時，該劑量為約 0.005 至 50 mg/kg 體重/日，較佳為約 0.05 至 10 mg/kg 體重/日，更佳為約 0.2 至 4 mg/kg 體重/日，該劑量可分為約 1 至 3 份投予。

當本發明之醫藥組成物為緩釋型製劑時，劑量係隨本發明化合物之種類與含量、劑型、藥物釋放之持續時間、投藥之對象動物(例如，哺乳動物，諸如人類、大鼠、小鼠、貓、狗、兔、牛、豬等)以及投藥目的而變化。就非口服投藥而言，舉例來說，係設計為在一週內自投藥製劑釋放約 0.1 至約 100 mg 之本發明化合物。

可設定組合藥物之劑量以不使其產生副作用問題。組合藥物之每日劑量係隨欲投予對象之症狀嚴重程度、年齡、性別、體重與敏感性、投藥之時間與間隔、醫藥製劑之性質、配方與種類、活性成分之種類等而變化，且並無特別限制。於口服投藥之情況下，就組合藥物之每日劑量而言，相對於哺乳動物之每 1 公斤體重，通常為約 0.001 至 2000 mg，較佳為約 0.01 至 500 mg，更佳為約 0.1 至 100 mg，該劑量可一天一次投予或一天分為 2 至 4 份投予。

在投予本發明之組合藥物時，可於相同時間投予本發明化合物，或者可先投予組合藥物再投予本發明化合物，反之亦然。於交錯投藥之情況下，時間間隔係隨欲投予之活性成分、配方及投藥途徑而變化。舉例而言，若先投予組合藥物，則本發明化合物可於投予組合藥物 1 分鐘至 3 日，較佳 10 分鐘至 1 日，更佳 15 分鐘至 1 小時後投予。若先投予本發明化合物，則組合藥物可於投予本發明化合物 1 分鐘至 1 日，較佳 10 分鐘至 6 小時，更佳 15 分鐘至 1 小時後投予。

本發明之醫藥組成物具有低毒性，而可安全使用。特

別地，由於下列所示之實施例化合物在口服投藥後有優異的吸收性，而可有利於作為口服製劑。

實施例

本發明係藉由參照參考例、實施例、配製例以及實驗例而詳述。然而，本發明並不限於實施例，且可在不悖離本發明之範疇情況下加以改變。

使用 Bruker 所製造之 AV-400M (400 MHz)、AVANCE 300 (300 MHz) 和 AVANCE II 300 (300 MHz) 測量 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜，使用四甲基矽烷作為內標準，且所有 δ 值以百萬分之一 (ppm) 表示。除非另行註明，所示之混合溶劑的數值為個別溶劑的體積混合比率。除非另行註明，% 表示重量%。本說明書中之室溫 (周圍溫度) 係約 10°C 至約 35°C 的溫度。

除非另行註明，參考例和實施例中之管柱層析法的溶析係在以薄層層析法 (TLC) 觀察下進行。至於 TLC 之觀察，則使用 Merck 所製造之 60F254 或 FUJI SILYSIA 所製造之 TLC(NH) 作為 TLC 片，而且使用用於管柱層析法之溶析溶劑之溶劑作為溶析液。至於檢測，則採用 UV 檢測器。使用 Merck 所製造之矽膠 60 (70 至 230 網目) 作為管柱層析用矽膠，使用 FUJI SILYSIA 所製造之矽膠 (COMATOREX NH) 作為鹼性矽膠。

敘述中所使用的其他縮寫表示下列者。

s : 單峰

d : 雙峰

t : 三峰

q : 四峰

dd : 雙雙峰

br : 寬闊峰

J : 耦合常數

Hz : 赫芝

CDCl_3 : 氘代氯仿

^1H NMR : 質子核磁共振

參考例 1

2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺

將黏氯酸(15.1 g)和 2-氯乙醯胺(7.53 g)溶於甲醇(53.6 ml)，且在冰冷卻及攪拌下滴入 2.5N 氫氧化鈉水溶液(53.6 ml)。使混合物升溫至室溫，並且進一步於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物倒入含有冰水之 1N 鹽酸，使甲醇於減壓下蒸發，並且以乙酸乙酯萃取混合物。萃取物以飽和鹽水清洗，且以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物於乙醇-二異丙醚結晶，獲得呈淺褐色結晶之標題化合物(3.74 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.84 (1 H, d, $J=3.2$ Hz), 5.91 (1 H, d, $J=4.0$ Hz), 7.85 (1 H, br. s.), 8.03 (1 H, br. s.).

實施例 1

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於 0°C，在 5-氯-2-(甲基磺基)苯甲酸甲酯(3.0 g)之乙酸乙酯溶液(200 ml)中，添加間氯過氧苯甲酸(8.53g，含水：和光純化股份有限公司(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))。將混合物於室溫攪拌 5 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=1:3)純化，獲得 5-氯-2-(甲基磺基)苯甲酸甲酯(2.67 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.35 (3 H, s), 3.99 (3 H, s), 7.55-7.77 (2 H, m), 8.07 (1 H, d, $J=8.48$ Hz).

(步驟 2)於 0°C，在步驟 1 中所得之甲基 5-氯-2-(甲基磺基)苯甲酸甲酯(2.65 g)之四氫呋喃-乙醇(50 ml+5 ml)溶液中，添加氫硼化鋰(348 mg)。將混合物於 60°C 攪拌 2 小時，以冰處理，並以乙酸乙酯萃取。依序以 1N 鹽酸及飽和鹽水清洗萃取物，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=2:1)純化殘留物，獲得[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]甲醇(2.1 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.93 (1 H, t, $J=6.69$ Hz), 3.16 (3 H, s), 4.94 (2 H, d, $J=6.78$ Hz), 7.49 (1 H, dd, $J=8.38, 2.17$ Hz), 7.61 (1 H, d, $J=1.88$ Hz), 7.98 (1 H, d, $J=8.29$ Hz).

(步驟 3)將三苯基膦(1.19 g)懸浮於乙腈中(50 ml)，添加溴(0.24 ml)，並將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。在反應混合物中添加步驟 2 所得之[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]甲

醇(1 g)之乙腈(10 ml)溶液。將混合物於 70°C 攪拌 3 小時，以水處理，並以乙酸乙酯萃取。依序以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗萃取物，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠層析法(乙酸乙酯:己烷=1:3)純化所得之殘留物，獲得 2-(溴甲基)-4-氯-1-(甲基磺醯基)苯(0.46 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.25 (3 H, s), 5.02 (2 H, s), 7.49 (1 H, dd, $J=8.52, 2.08$ Hz), 7.58 (1 H, d, $J=2.27$ Hz), 8.01 (1 H, d, $J=8.33$ Hz).

(步驟 4)將步驟 3 中所得之 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(210 mg)和 2-(溴甲基)-4-氯-1-(甲基磺醯基)苯(450 mg)之 DMF 溶液(5 ml)於 100°C 攪拌 3 小時。讓混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，並過濾收集析出之結晶。將所得之結晶溶於碳酸氫鈉水溶液，並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=1:1→3:1)純化殘留物。將所得之黃色固體溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液。於減壓下蒸發溶劑，殘留物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，獲得標題化合物(30 mg)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.42 (3 H, s), 5.84 (2 H, s), 7.15 (1 H, d, $J=1.88$ Hz), 7.78 (1 H, dd, $J=8.48, 1.88$ Hz), 8.07 (1 H, d, $J=8.48$ Hz), 8.24 (1 H, s), 8.63-8.75 (3 H, m), 9.67 (2 H, s).

實施例 2

5-氯-2-亞胺基-1-[3-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

於室溫，在 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.0 g)於甲醇(10 ml)之懸浮液中，添加 1-[3-(甲基亞磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(1.8 g)和三乙胺(2.4 ml)之甲醇(5 ml)溶液，並且將混合物於 50°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加乙酸(5 ml)，並將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物以乙酸乙酯、1N 氫氧化鈉水溶液以及碳酸氫鈉水溶液分配，以及將有機層以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7:3→1:0)純化殘留物。在所得之黃色油中添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(270 mg)。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.76 (3 H, s), 5.66 (2 H, s), 7.40 (1 H, d, J=7.7 Hz), 7.52-7.79 (3 H, m), 8.21 (1 H, br. s.), 8.68 (2 H, br. s.), 8.84 (1 H, br. s.), 9.52 (2 H, br. s.).

實施例 3

5-氯-1-[3-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

於 100°C，將 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(200 mg)和 4-(溴甲基)-2-氯-1-(甲基磺醯基)苯(430 mg)之 DMF(3 ml)溶液攪拌 4 小時。讓混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，並過濾收集析出之結晶。將所得之結晶溶於 1N 氫氧化鈉溶液，

並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，並以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=9:1→1:0)純化殘留物。將所得之黃色固體溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(65 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.38 (3 H, s), 5.68 (2 H, s), 7.45 (1 H, d), 7.78 (1 H, d, $J=1.13$ Hz), 8.04 (1 H, d, $J=8.29$ Hz), 8.22 (1 H, s), 8.58-8.73 (2 H, m), 8.82 (1 H, d, $J=1.32$ Hz), 9.55 (2 H, s).

實施例 4

5-氯-2-亞胺基-1-[3-(甲基胺磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於 0°C ，在 40%甲基胺甲醇溶液(5 ml)中添加 3-氯基苯磺醯氯(0.88 g)，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，添加飽和鹽水，並以乙酸乙酯萃取混合物。於減壓下蒸發溶劑。在殘留物之乙醇溶液(10 ml)中添加 10%鈦碳粉末(0.46 g)，並且將混合物於氫氣氛圍(1 atm)下攪拌過夜。使溶液通過矽藻土(celite)過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物，獲得呈無色油之 3-(胺基甲基)-N-甲基苯磺醯胺(0.38 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.70 (2 H, br. s.), 2.68 (3 H, d, $J=4.9$ Hz), 3.86 (2 H, s), 4.88 (1 H, br. s.), 7.39-7.62 (2 H, m), 7.76 (1 H, dt, $J=7.5, 1.6$ Hz), 7.89

(1 H, s).

(步驟 2)於室溫，在 2-氰基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(0.28 g)和步驟 1 中所得之 3-(胺基甲基)-N-甲基苯磺醯胺(0.36 g)之乙醇(10ml)懸浮液中，添加碳酸鉀(0.25 g)，並將混合物於 70°C 攪拌過夜。使反應溶液通過矽藻土過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3→1:0)純化殘留物。在所得之黃色油中添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(76 mg)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.42 (3 H, d, J=5.3 Hz), 5.68 (2 H, br. s.), 7.50 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.54-7.71 (2 H, m), 7.71-7.85 (2 H, m), 8.21 (1H, br. s.), 8.70 (2 H, br. s.), 8.86 (1 H, br. s.), 9.53 (2 H, br. s.).

實施例 5

5-氯-2-亞胺基-1-[3-(二甲基胺磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於 0°C，在 2M 二甲基胺甲醇溶液(3.7 ml)中添加 3-氯基苯磺醯氯(1.5 g)，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，添加飽和鹽水，並且以乙酸乙酯萃取混合物。於減壓下蒸發溶劑。在殘留物之乙醇溶液(10 ml)中添加 10%鈀碳粉末(0.79 g)，並且將混合物於氫氣氛圍(1 atm)下攪拌過夜。使溶液過濾通過矽藻土。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物，獲得呈無色油之 3-(胺基甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺

(1.0 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.32-2.61 (2 H, m), 2.73 (6 H, s), 4.02 (2 H, s), 7.45-7.56 (1 H, m), 7.66 (2 H, dd, $J=9.1, 7.8$ Hz), 7.79 (1 H, br. s.).

(步驟 2)於室溫，在 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(0.73 g)和步驟 1 中所得之 3-(胺基甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺(1.0 g)之乙醇(10 ml)懸浮液中添加碳酸鉀(0.65 g)，並且將混合物於 70°C 攪拌過夜。使反應溶液通過矽藻土過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3 \rightarrow 1:0)純化。在所得之黃色油中添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(306 mg)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.61 (6 H, s), 5.70 (2 H, s), 7.56 (1 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.63-7.78 (2 H, m), 7.83 (1 H, br. s.), 8.21 (1 H, br. s.), 8.67 (2 H, d, $J=2.1$ Hz), 8.89 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 9.55 (2 H, br. s.).

實施例 6

1-[3-溴-4-(甲基磺醯基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(300 mg)和 2-溴-4-(溴甲基)-1-(甲基磺醯基)苯(860 mg)之 DMF 溶液(5 ml)於 100°C 攪拌 6 小時。讓混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，並過濾收集析出之結晶。將所得之結晶溶於 1N 氫氧化鈉溶液，並

以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，並以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=9:1→乙酸乙酯:甲醇=9:1)純化殘留物。將所得之黃色固體溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(195 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.38 (3 H, s), 5.66 (2 H, s), 7.47 (1 H, d, $J=8.33$ Hz), 7.95 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, $J=8.33$ Hz), 8.22 (1 H, s), 8.67 (2 H, s), 8.82 (1 H, s), 9.53 (2 H, s).

實施例 7

1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-5-甲基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

在 2-胺基-5-甲基菸鹼醯胺(100 mg)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(3 ml)中添加 2-(溴甲基)-4-氯-1-(甲基磺醯基)苯(220 mg)，並且將混合物於 100°C 攪拌 4 小時。讓混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，並過濾收集析出之結晶。將所得之結晶溶於 1N 氫氧化鈉溶液，並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。將溶劑於減壓下蒸發。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=5:1→乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化殘留物。將所得之黃色固體溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶以獲得標題化合物(45 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.21 (3 H, s), 3.42 (3 H, s), 5.81 (2 H, s), 6.98 (1 H, d, $J=1.88$ Hz), 7.80 (1 H, dd, $J=8.48, 2.07$ Hz), 8.05-8.16 (3 H, m), 8.51 (1 H, d, $J=1.70$ Hz), 8.60 (1 H, s), 9.32 (2 H, s).

實施例 8

5-氯-2-亞胺基-1-[5-甲基-2-(甲基磺醯基)苯基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於室溫，在 1-[5-甲基-2-(甲基硫基)苯基]甲胺鹽酸鹽(8.0 g)和三乙胺(7.95 g)之四氫呋喃溶液(200 ml)中，添加二碳酸二第三丁酯(di-*t*-butyl dicarbonate)(12.85 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 6 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(300 ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸(24.2 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 14 小時，並以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(50 ml)，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(20 ml)，並且將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，以及於減壓下濃縮而獲得結晶。以乙醚清洗所得之結晶，獲得呈固體之 1-[5-甲基-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(6.50 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42 (3 H, s), 3.30 (3

H, s), 4.38 (2 H, s), 7.49 (1 H, dd, $J=8.10, 0.94$ Hz), 7.64 (1 H, s), 7.88 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 8.52 (3 H, s).

(步驟 2) 將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺 (2.49 g)、步驟 1 中所得之 1-[5-甲基-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽 (3.0 g) 以及碳酸鉀 (4.4 g) 在乙醇 (30 ml) 中於 80°C 攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯：己烷=4：1) 純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液 (5 ml)，並使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物 (1.26 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.35 (3 H, s), 3.37 (3 H, s), 5.83 (2 H, s), 6.80 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 8.24 (1 H, s), 8.63 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.67-8.79 (2 H, m), 9.63 (2 H, s).

實施例 9

5-氟-2-亞胺基-1-[2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1) 將 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲腈 (10 g) 和甲硫醇鈉 (4.08 g) 之混合物在 N,N-二甲基甲醯胺 (30 ml) 中於 80°C 攪拌 14 小時。將反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。萃取物依序以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗，

並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，獲得呈固體之 2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲腈(7.71 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.61 (3 H, s), 7.37 (1 H, d, $J=8.48$ Hz), 7.74 (1 H, dd, $J=8.48, 1.51$ Hz), 7.82 (1 H, s).

(步驟 2)於 0°C ，在氫化鋰鋁(1.61 g)之四氫呋喃(250 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)苯甲腈(7.7 g)。將混合物於室溫攪拌 2 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理，無機物通過矽藻土濾除。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)，並使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，獲得 1-[2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.28 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.61 (3 H, s), 4.11 (2 H, d, $J=4.54$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=8.33$ Hz), 7.74 (1 H, d, $J=8.33$ Hz), 7.81 (1 H, s), 8.48 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[2-(甲基硫基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.27 g)和三乙胺(3.35 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(5.42 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 12 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(200 ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸(10.2 g, 含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌

3 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(100 ml)，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(10 ml)，並且將混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘以，以，並於減壓下濃縮而獲得結晶。以乙酸乙酯清洗所得之結晶，獲得呈固體之 1-[2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺鹽酸鹽(2.96 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.42 (3 H, s), 4.53 (2 H, s), 8.04-8.15 (1 H, m), 8.22 (2 H, d, $J=9.09$ Hz), 8.58 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.69 g)和步驟 3 中所得之 1-[2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺鹽酸鹽(2.5 g)碳酸鉀(2.98 g)在乙醇(30 ml)中於 80°C 攪拌 16 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(5 ml)，並使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，再結晶以獲得標題化合物(1.0 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.48 (3 H, s), 5.92 (2 H, s), 7.37 (1 H, s), 8.12 (1 H, dd, $J=8.19, 1.04$ Hz), 8.25 (1 H, s), 8.31 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 8.63 (1 H,

d, $J=2.26$ Hz), 8.72 (2 H, d, $J=2.26$ Hz), 9.69 (2 H, s).

實施例 10

1-[5-溴-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 5-溴-2-氯苯甲醛(15.4 g)及甲硫醇鈉(5.85 g)在 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)中於 60°C 攪拌 30 分鐘。反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。萃取物依序以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 5-溴-2-(甲基硫基)苯甲醛(11.1 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.50 (3 H, s), 7.22 (1 H, d, $J=8.67$ Hz), 7.63 (1 H, dd, $J=8.48, 2.26$ Hz), 7.92 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 10.22 (1 H, s).

(步驟 2)將步驟 1 中所得之 5-溴-2-(甲基硫基)苯甲醛(11.0 g)和 O-甲基羥基胺 鹽酸鹽(4.37 g)於室溫在吡啶(30 ml)中攪拌 14 小時。將反應溶液以水處理，並且以乙酸乙酯萃取。依序以 1N 鹽酸(二次)及飽和鹽水清洗萃取物，並以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，獲得 5-溴-2-(甲基硫基)苯甲醛 O-甲基肼(11.9 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.43 (3 H, s), 4.00 (3 H, s), 7.18 (1 H, d, $J=8.71$ Hz), 7.43 (1 H, dd, $J=8.52, 2.46$ Hz), 7.90 (1 H, d, $J=2.27$ Hz), 8.46 (1 H, s).

(步驟 3)於 0°C，在步驟 2 中所得之 5-溴-2-(甲基硫基)苯

甲醛 0-甲基肟(11.8 g)之四氫呋喃(200 ml)溶液中，添加四氫呋喃-硼烷(113.4 ml, 1M 四氫呋喃溶液)。將混合物於 80°C 攪拌 3 小時，並且以冰處理，添加 1N 鹽酸(200 ml)。將混合物於 90°C 攪拌 1 小時，並且在混合物中添加乙酸乙酯。將分離之水層以 8N 氫氧化鈉溶液鹼化，並且以乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)，過濾收集所得之析出物，並以乙酸乙酯清洗，獲得 1-[5-溴-2-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(7.25 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 (3 H, s), 4.05 (2 H, s), 7.35 (1 H, d, $J=8.48$ Hz), 7.59 (1 H, dd, $J=8.48$, 2.26 Hz), 7.66-7.76 (1 H, m), 8.47 (3 H, s).

(步驟 4)於室溫，在步驟 3 中所得之 1-[5-溴-2-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(6.25 g)和三乙胺(4.72 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(7.62 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 14 小時，以水處理，並以乙酸乙酯萃取。依序以 1N 鹽酸及飽和鹽水清洗萃取物，並且以硫酸鎂乾燥清洗。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物於室溫時溶於乙酸乙酯(200 ml)，並且添加間氯過氧苯甲酸(14.4 g, 含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 4 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=2：1)純化殘留物。

將所得之殘留物溶於甲醇(100 ml)，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)，並且將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，以及於減壓下濃縮而獲得結晶。以乙酸乙酯清洗所得之結晶，獲得呈固體之 1-[5-溴-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(5.85 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.35 (3 H, s), 4.43 (2 H, s), 7.91 (2 H, s), 8.09 (1 H, s), 8.60 (3 H, s).

(步驟 5) 將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.95 g)、將步驟 4 所得之 1-[5-溴-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.0 g)以及碳酸鉀(3.45 g)於 80°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=4:1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶以獲得標題化合物(0.9 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.41 (3 H, s), 5.84 (2 H, s), 7.26 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 7.86-8.04 (2 H, m), 8.24 (1 H, s), 8.56-8.76 (3 H, m), 9.65 (2 H, s).

實施例 11

5-氯-2-亞胺基-1-[5-甲氧基-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1) 將 2-氯-5-甲氧基苯甲腈(10 g)和甲硫醇鈉(5.1 g)

之混合物於 60°C 在 N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中攪拌 3 小時。將反應溶液以水處理，並且以乙酸乙酯萃取。依序以 1N 鹽酸、碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水清洗萃取物，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 5-甲氧基-2-(甲基硫基)苯甲腈 (8.3 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.52 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 7.02-7.11 (1 H, m), 7.13 (1 H, d, $J=3.03$ Hz), 7.37 (1 H, d, $J=8.71$ Hz).

(步驟 2)於 0°C，在氫化鋰鋁(2.1 g)之四氫呋喃(200 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 5-甲氧基-2-(甲基硫基)苯甲腈(8.27 g)。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物進一步於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，並且以乙酸乙酯清洗所得之結晶，獲得 1-[5-甲氧基-2-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(8.45 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.40 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.12 (2 H, s), 6.86-7.03 (1 H, m), 7.13-7.27 (1 H, m), 7.43 (1 H, d, $J=8.67$ Hz), 8.51 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[5-甲氧基-2-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(6.0 g)和三乙胺(5.53 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(8.94 g)。

將混合物於相同的溫度攪拌 4 小時以，以水處理，並以乙酸乙酯萃取。依序以 1N 鹽酸及飽和鹽水清洗萃取物，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯 (200 ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸 (16.83 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 20 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯：己烷=1：1) 純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇 (100 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液 (15 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮而獲得結晶。以乙酸乙酯清洗所得之結晶，獲得呈固體之 1-[5-甲氧基-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽 (5.5 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.27 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.40 (2 H, s), 7.19 (1 H, dd, $J=8.90, 2.46$ Hz), 7.41 (1 H, s), 7.92 (1 H, d, $J=8.71$ Hz), 8.56 (3 H, s).

(步驟 4) 於 85°C，將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺 (2.33 g)、步驟 3 中所得之 1-[5-甲氧基-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽 (3.0 g) 以及碳酸鉀 (4.12 g) 於乙醇 (30 ml) 中攪拌 16 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯) 純化殘留物。將所得之

殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(4 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(1.7 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.35 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 5.80 (2 H, s), 6.42 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 7.24 (1 H, dd, $J=8.85, 2.45$ Hz), 8.03 (1 H, d, $J=8.85$ Hz), 8.23 (1 H, s), 8.59 (1 H, s), 8.69 (2 H, s), 9.63 (2 H, s).

實施例 12

5-氯-1-[3-氯-5-(甲基磺基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲酰胺 鹽酸鹽

(步驟 1)，將 3-溴-5-氯苯甲腈(4.0 g)、甲硫醇鈉(1.42 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 mg)、Xantphos(106 mg)以及 N,N-二異丙基乙胺(4.78 g)之混合物於 90°C 在甲苯(100 ml)中攪拌 9 小時。將反應混合物以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：20)純化殘留物，獲得呈固體之 3-氯-5-(甲基磺基)苯甲腈(2.6 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.51 (3 H, s), 7.33-7.35 (1 H, m), 7.36 (1 H, t, $J=1.60$ Hz), 7.39 (1 H, t, $J=1.79$ Hz).

(步驟 2)於 0°C，在氫化鋰鋁(0.79 g)之四氫呋喃(200 ml)懸浮液中添加步驟 1 中所得之 3-氯-5-(甲基磺基)苯甲腈

(3.2 g)。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(5 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，並且以乙酸乙酯清洗所得之結晶，獲得 1-[3-氯-5-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.8 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.52 (3 H, s), 4.00 (2 H, s), 7.31 (1 H, t, $J=1.79$ Hz), 7.36 (1 H, s), 7.41 (1 H, s), 8.51 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[3-氯-5-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.6 g)和三乙胺(2.35 g)之四氫呋喃(100 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(3.8 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 4 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(100 ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸(7.15 g，含水：和光純化股份有限公司。將混合物於相同的溫度攪拌 2 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇(70 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(10 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘，並且於減壓下濃縮而獲得結晶。將所得之結晶以乙酸乙酯清洗，獲得呈固體之 1-[3-氯-5-(甲基磺基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.41 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.30 (3 H, s), 4.17 (2 H, s), 8.01 (2 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.09 (1 H, d, $J=1.32$ Hz), 8.55 (3 H, s).

(步驟 4) 將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.68 g)、步驟 3 中所得之 1-[3-氯-5-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.2 g)以及碳酸鉀(2.97 g)於 85°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(0.63 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.31 (3 H, s), 5.65 (2 H, s), 7.78 (1 H, t, $J=1.70$ Hz), 7.92 (1 H, t, $J=1.51$ Hz), 8.03 (1 H, t, $J=1.70$ Hz), 8.21 (1 H, s), 8.65 (1 H, s), 8.67 (1 H, d, $J=2.07$ Hz), 8.83 (1 H, d, $J=2.07$ Hz), 9.56 (2 H, s).

實施例 13

5-氯-1-[3-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1) 將 3-溴-5-氯苯甲腈(10.0 g)、甲硫醇鈉(3.85 g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (229 mg)、Xantphos(289 mg)以及 N,N-二異丙基乙胺(12.9 g)之混合物於 90°C 在甲苯(100 ml)中攪拌

9 小時。將反應混合物以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：19)純化殘留物，獲得呈固體之 3-氟-5-(甲基硫基)苯甲腈(6.2 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.51 (3 H, s), 7.04-7.19 (2 H, m), 7.23-7.28 (1 H, m).

(步驟 2)於 0°C，在氫化鋰鋁(1.41 g)之四氫呋喃(300 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 3-氟-5-(甲基硫基)苯甲腈(6.2 g)。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，獲得 1-[3-氟-5-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.96 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.52 (3 H, s), 4.01 (2 H, s), 7.12 (1 H, s), 7.15 (1 H, s), 7.28 (1 H, s), 8.51 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[3-氟-5-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.58 g)和三乙胺(4.46 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(7.22 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 4 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(200

ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸(13.6 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 2 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(70 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮以獲得呈固體之 1-[3-氟-5-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.76 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.29 (3 H, s), 4.18 (2 H, s), 7.80 (1 H, d, $J=1.32$ Hz), 7.83 (1 H, d, $J=1.51$ Hz), 8.00 (1 H, s), 8.62 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(2.04 g)、步驟 3 中所得之 1-[3-氟-5-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.5 g)以及碳酸鉀(3.6 g)之混合物於 85°C 在乙醇(50 ml)中攪拌 20 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(0.7 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.30 (3 H, s), 5.68 (2 H, s), 7.58 (1 H, d, $J=9.80$ Hz), 7.79-7.89 (2 H, m),

8.21 (1 H, s), 8.66 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 8.82 (1 H, s), 9.57 (2 H, s).

實施例 14

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 5-氯-2-氟苯甲腈(5.0 g)和甲硫醇鈉(2.48 g)之混合物於於 60°C 在 N,N-二甲基甲醯胺(20 ml)中攪拌 1 小時。將反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑以獲得 5-氯-2-(甲基硫基)苯甲腈(5.7 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.55 (3 H, s), 7.20-7.28 (1 H, m), 7.49 (1 H, dd, $J=8.33, 2.27$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J=2.27$ Hz).

(步驟 2)於 0°C，在氫化鋰鋁(1.41 g)之四氫呋喃(300 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 5-氯-2-(甲基硫基)苯甲腈(5.7 g)。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物進一步於室溫攪拌 1 小時，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(10 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，獲得 1-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(5.11 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.52 (3 H, s), 4.06 (2 H, s), 7.38-7.50 (2 H, m), 7.58 (1 H, d, $J=2.27$ Hz), 8.49 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(5.11 g)和三乙胺(4.61 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中添加二碳酸二第三丁酯(6.47 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 2 小時以，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(200 ml)，並且於 0°C 添加間氯過氧苯甲酸(5.62 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 2 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=2：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(100 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(10 ml)，混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘，並且於減壓下濃縮以獲得呈固體之 1-[5-氯-2-(甲基亞磺基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.81 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (3 H, s), 4.15 (2 H, s), 7.74 (1 H, dd, $J=8.48, 2.07$ Hz), 7.83 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, $J=8.48$ Hz), 8.62 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(2.04 g)、步驟 3 中所得之 1-[5-氯-2-(甲基亞磺基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.5 g)以及碳酸鉀(3.59 g)於 85°C 在乙醇(40 ml)中攪拌 14 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯-四氫呋喃之混合溶劑萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。使溶

劑於減壓下蒸發。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，並過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(0.4 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.85 (3 H, s), 5.56-5.76 (2 H, m), 6.99 (1 H, d, $J=1.88$ Hz), 7.73 (1 H, dd, $J=8.38, 1.98$ Hz), 8.00 (1 H, d, $J=8.48$ Hz), 8.22 (1 H, s), 8.64-8.72 (2 H, m), 8.74 (1 H, s), 9.63 (2 H, s).

實施例 15

5-氯-1-[4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將三苯基膦(2.38 g)懸浮於乙腈(30 ml)中，添加溴(0.47 ml)，並將混合物攪拌 30 分鐘。在反應混合物中添加[4-氯-3-(甲基磺醯基)苯基]甲醇(2.0 g)，並且將混合物於 85°C 攪拌 8 小時，以碳酸氫鈉水溶液處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化所得之殘留物，獲得 4-(溴甲基)-1-氯-2-(甲基磺醯基)苯(1.23 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.29 (3 H, s), 4.49 (2 H, s), 7.43-7.72 (2 H, m), 8.17 (1 H, d, $J=2.07$ Hz).

(步驟 2)將 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(4.84 mg)和步驟 1 中所得之 4-(溴甲基)-1-氯-2-(甲基磺醯基)苯(1.2 g)之 DMF

(10 ml) 溶液於 90°C 攪拌 20 小時。讓混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，並過濾收集析出之結晶。將所得之結晶溶於 1N 氫氧化鈉溶液，並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物。將所得之黃色固體溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(2 ml)，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(160 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.39 (3 H, s), 5.63 (2 H, s), 7.60 (1 H, dd, $J=8.29, 2.26$ Hz), 7.79 (1 H, d, $J=8.29$ Hz), 8.12 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 8.20 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.63 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 8.83 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 9.49 (2 H, s).

實施例 16

5-氯-1-[4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(3.0 g)、1-[4-氯-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺鹽酸鹽(3.67 g)以及碳酸鉀(5.29 g)之混合物於 85°C 在乙醇(50 ml)中攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=4:1)純化殘留物。將所得之黃色固體溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(4 ml)。

將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(1.22 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.47 (3 H, s), 5.82 (2 H, s), 7.10 (1 H, dd, $J=8.71, 4.92$ Hz), 7.51-7.63 (1 H, m), 7.91 (1 H, dd, $J=8.33, 2.65$ Hz), 8.24 (1 H, s), 8.63 (1 H, d, $J=1.89$ Hz), 8.71 (2 H, d, $J=1.89$ Hz), 9.64 (2 H, s).

實施例 17

5-氯-1-[5-氯-2-(乙基磺基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲酰胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 5-氯-2-氯苯甲腈(5.83 g)和乙硫醇鈉(3.47 g)之混合物於 N,N -二甲基甲酰胺(50 ml)中於室溫攪拌 14 小時。將反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，獲得 5-氯-2-(乙基磺基)苯甲腈(7.4 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36 (3 H, t, $J=7.44$ Hz), 3.04 (2 H, q, $J=7.41$ Hz), 7.32-7.38 (1 H, m), 7.44-7.50 (1 H, m), 7.59 (1 H, d, $J=2.26$ Hz).

(步驟 2)於 0°C ，在氫化鋰鋁(1.7 g)之四氫呋喃(300 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 5-氯-2-(乙基磺基)苯甲腈(7.4 g)之四氫呋喃(20 ml)溶液。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物進一步於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙

酯溶液(15 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，獲得 1-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(5.89 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (3 H, t, $J=7.19$ Hz), 3.00 (2 H, q, $J=7.19$ Hz), 4.10 (2 H, s), 7.39-7.56 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, $J=1.89$ Hz), 8.50 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(5.0 g)和三乙胺(4.25 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(5.5 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 14 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(200 ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸(12.9 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 2 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(100 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮，獲得呈固體之 1-[5-氯-2-(乙基磺基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.81 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (3 H, t, $J=7.19$ Hz), 3.43 (2 H, q, $J=7.19$ Hz), 4.41 (2 H, s), 7.78 (1 H, d, $J=8.71$ Hz), 7.95 (2 H, d, $J=8.71$ Hz), 8.58 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(1.81 g)、步驟 3 中所得之 1-[5-氯-2-(乙基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.5 g)以及碳酸鉀(3.19 g)於 85°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯-四氫呋喃之混合溶劑萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(4 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(1.3 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (3 H, t, $J=7.25$ Hz), 3.51 (2 H, q, $J=7.35$ Hz), 5.80 (2 H, s), 7.19 (1 H, d, $J=1.88$ Hz), 7.78 (1 H, dd, $J=8.48, 1.88$ Hz), 8.01 (1 H, d, $J=8.48$ Hz), 8.23 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, $J=2.07$ Hz), 8.65-8.72 (2 H, m), 9.64 (2 H, s).

實施例 18

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(3.0 g)、1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.67 g)以及碳酸鉀(5.29 g)於 85°C 在乙醇(50 ml)中攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層

析法(乙酸乙酯:己烷=4:1)純化。將所得之黃色固體溶於甲醇,並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(5 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶,過濾收集析出之結晶,並再結晶而獲得標題化合物(1.14 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.42 (3 H, s), 5.86 (2 H, s) 6.99 (1 H, dd, $J=9.98, 2.45$ Hz), 7.46-7.62 (1 H, m), 8.14 (1 H, dd, $J=8.85, 5.65$ Hz), 8.24 (1 H, s), 8.71 (3 H, s), 9.68 (2 H, s).

實施例 19

1-[4-溴-3-(甲基磺醯基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(373 mg)和 1-溴-4-(溴甲基)-2-(甲基磺醯基)苯(1.07 g)之 DMF(5 ml)溶液於 90°C 攪拌 24 小時。讓混合物冷卻至室溫,添加乙酸乙酯,過濾收集析出之結晶。將所得之結晶溶於 1N 氫氧化鈉溶液,並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗,並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=4:1)純化。將所得之黃色固體溶於甲醇,添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(2 ml),過濾收集析出之結晶,並再結晶而獲得標題化合物(310 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.40 (3 H, s), 5.62 (2 H, s), 7.49 (1 H, dd, $J=8.29, 2.26$ Hz), 7.95 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 8.14 (1 H, d, $J=2.26$ Hz), 8.21 (1 H, s) 8.57-8.71 (2 H, m), 8.84 (1 H, d, $J=2.07$ Hz), 9.52 (2

H, s).

實施例 20

5-氯-1-[4-氯-3-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二
氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將三苯基磷(3.21 g)懸浮於乙腈(50 ml)中，添加
溴(0.64 ml)，以及混合物攪拌 30 分鐘。在反應混合物中
添加[4-氯-3-(甲基磺醯基)苯基]甲醇(2.5 g)，並且將混
合物於 85°C 攪拌 20 小時，以碳酸氫鈉水溶液處理，並以
乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以無水硫
酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠層析法(乙酸乙
酯：己烷=1：1)純化所得之殘留物，獲得 4-(溴甲基)-1-
氯-2-(甲基磺醯基)苯(1.64 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.24 (3 H, s), 4.49 (2
H, s), 7.19-7.31 (1 H, m), 7.62-7.74 (1 H, m), 7.99
(1 H, dd, $J=6.50, 2.35$ Hz).

(步驟 2)將步驟 1 中所得之 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(685 mg)
和 4-(溴甲基)-1-氯-2-(甲基磺醯基)苯(1.6 g)之 DMF(10
ml)溶液於 90°C 攪拌 24 小時。讓混合物冷卻至室溫，並且
添加甲醇和乙酸乙酯，並過濾收集析出之結晶。將所得之
結晶溶於 1N 氫氧化鈉溶液，並且以乙酸乙酯萃取該溶液。
有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸
發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷
=4：1)純化。將所得之黃色固體溶於甲醇，添加 4N HCl-
乙酸乙酯溶液(2 ml)，過濾收集析出之結晶，並再結晶而

獲得標題化合物(510 mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.36 (3 H, s), 5.62 (2 H, s), 7.51-7.65 (1 H, m), 7.67-7.78 (1 H, m), 7.98 (1 H, dd, $J=6.44, 2.27$ Hz), 8.21 (1 H, s), 8.64 (2 H, d, $J=2.27$ Hz), 8.85 (1 H, d, $J=2.27$ Hz), 9.53 (2 H, s).

實施例 21

5-氯-1-{5-氯-2-[(1-甲基乙基)磺基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲磺胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 5-氯-2-氟苯甲腈(6.0 g)和丙烷-2-硫醇鈉(4.16 g)之混合物於室溫在 N,N -二甲基甲磺胺(30 ml)中攪拌 18 小時。將反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物依序以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，獲得 5-氯-2-[(1-甲基乙基)磺基]苯甲腈(7.26 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34 (6 H, d, $J=6.82$ Hz), 3.48-3.60 (1 H, m), 7.40-7.51 (2 H, m), 7.62 (1 H, d, $J=2.27$ Hz).

(步驟 2)於 0°C ，在氫化鋰鋁(1.56 g)之四氫呋喃(250 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 5-氯-2-[(1-甲基乙基)磺基]苯甲腈(7.25 g)之四氫呋喃(50 ml)溶液。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物進一步於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-

乙酸乙酯溶液(15 ml)，並且於減壓下蒸發溶劑。將所得之固體以二異丙醚-乙酸乙酯之混合溶劑清洗，獲得 1-{5-氯-2-[(1-甲基乙基)硫基]苯基}甲胺 鹽酸鹽(6.57 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (6 H, d, $J=6.59$ Hz), 3.38-3.52 (1 H, m), 4.16 (2 H, s), 7.42-7.50 (1 H, m), 7.54-7.60 (1 H, m), 7.68-7.75 (1 H, m), 8.62 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫在步驟 2 中所得之 1-{5-氯-2-[(1-甲基乙基)硫基]苯基}甲胺 鹽酸鹽(6.3 g)和三乙胺(5.06 g)之四氫呋喃(200 ml)溶液中添加二碳酸二第三丁酯(7.09 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 3 小時以，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(250 ml)，並於室溫添加間氯過氧苯甲酸(14.2 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 14 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=2：3)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(50 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮。使殘留物於甲醇-二異丙醚中結晶，獲得 1-{5-氯-2-[(1-甲基乙基)磺基]苯基}甲胺 鹽酸鹽(5.0 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (6 H, d, $J=6.78$ Hz), 3.51-3.63 (1 H, m), 4.40 (2 H, s), 7.78 (1 H, dd,

$J=8.57, 2.17$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J=8.67$ Hz), 7.97-8.02 (1 H, m), 8.59 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(2.07 g)、步驟 3 中所得之 1-{5-氯-2-[(1-甲基乙基)磺醯基]苯基}甲胺 鹽酸鹽(3.0 g)以及碳酸鉀(3.65 g)於 85°C 在乙醇(50 ml)中攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(1.56 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (6 H, d, $J=6.82$ Hz), 3.63-3.93 (1 H, m), 5.78 (2 H, s), 7.25 (1 H, d, $J=1.89$ Hz), 7.78 (1 H, dd, $J=8.52, 2.08$ Hz), 7.98 (1 H, d, $J=8.33$ Hz), 8.25 (1 H, s), 8.60 (1 H, s), 8.72 (2 H, s), 9.67 (2 H, s).

實施例 22

5-氯-1-[2-(乙基磺醯基)-5-甲基苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 2-氟-5-甲基苯甲腈(7.5 g)和乙硫醇鈉(4.9 g)之混合物於 N,N-二甲基甲醯胺(30 ml)中於室溫攪拌 3 小時。將反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸

發溶劑，獲得 2-(乙基硫基)-5-甲基苯甲腈(8.57 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.32 (3 H, t, $J=7.35$ Hz), 2.35 (3 H, s), 3.01 (2 H, q, $J=7.41$ Hz), 7.28-7.38 (2 H, m), 7.42-7.47 (1 H, m).

(步驟 2)於 0°C ，在氫化鋁鋁(2.2 g)之四氫呋喃(300 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 2-(乙基硫基)-5-甲基苯甲腈(8.56 g)之四氫呋喃溶液(30 ml)。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物進一步於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，並且從乙醇-二異丙醚再結晶，獲得 1-[2-(乙基硫基)-5-甲基苯基]甲胺 鹽酸鹽(8.02 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.19 (3 H, t, $J=7.35$ Hz), 2.31 (3 H, s), 2.91 (2 H, q, $J=7.28$ Hz), 4.10 (2 H, s), 7.21 (1 H, dd, $J=7.91, 1.32$ Hz), 7.37 (1 H, s), 7.41 (1 H, d, $J=7.91$ Hz), 8.47 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，將步驟 2 中所得之 1-[2-(乙基硫基)-5-甲基苯基]甲胺 鹽酸鹽(6.0 g)和三乙胺(5.58 g)之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(7.82 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 13 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(250 ml)，並且於室溫添加間氯過氧苯甲酸(15.6 g, 含水：

和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 3 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇(70 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(15 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮而獲得結晶。將所得之結晶以乙酸乙酯清洗，獲得 1-[2-(乙基磺醯基)-5-甲基苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.65 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (3 H, t, $J=7.35$ Hz), 2.43 (3 H, s), 3.30-3.41 (2 H, m), 4.35 (2 H, s), 7.50 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 7.64 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, $J=8.10$ Hz), 8.43 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(2.35g)、步驟 3 中所得之 1-[2-(乙基磺醯基)-5-甲基苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.0 g)以及碳酸鉀(4.15 g)於 85°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 20 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯-四氫呋喃之混合溶劑萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(4 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(0.55 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (3 H, t, $J=7.25$

Hz), 2.36 (3 H, s), 3.46 (2 H, q, J=7.22 Hz), 5.78 (2 H, s), 6.84 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, J=8.10 Hz), 7.89 (1 H, d, J=7.91 Hz), 8.25 (1 H, s), 8.59 (1 H, d, J=2.07 Hz), 8.70 (1 H, s), 8.72 (1 H, s), 9.61 (2 H, s).

實施例 23

5-氯-2-亞胺基-1-[2-(甲基磺基)-5-(三氟甲氧基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲酰胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 2-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲腈(6.55 g)和甲硫醇鈉(2.46 g)之混合物於室溫在 N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)中攪拌 3 小時。將反應溶液以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。於 0°C，於所得殘留物之四氫呋喃(20 ml)溶液中添加氫化鋰鋁(1.45 g)之四氫呋喃(250 ml)懸浮液。將混合物於室溫攪拌 2 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物進一步於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(10 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，獲得 1-[2-(甲基磺基)-5-(三氟甲氧基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.3 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.55 (3 H, s), 4.10 (2 H, s), 7.34-7.46 (1 H, m), 7.48-7.57 (2 H, m), 8.50 (3 H, s).

(步驟 2)於室溫，在步驟 1 中所得之 1-[2-(甲基磺基)-5-(三氟甲氧基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(3.94 g)和三乙胺(2.91 g)

之四氫呋喃(150 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(4.08 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 3 小時，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(150 ml)，並且於室溫時添加間氯過氧苯甲酸(8.88 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 1 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇(80 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(10 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮以獲得呈固體之 1-[2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲氧基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.96 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.39 (3 H, s), 4.48 (2 H, s), 7.71 (1 H, d, $J=9.09$ Hz), 7.85 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, $J=8.71$ Hz), 8.58 (3 H, s).

(步驟 3)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(1.6 g)、步驟 2 中所得之 1-[2-(甲基磺醯基)-5-(三氟甲氧基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.5 g)以及碳酸鉀(2.83 g)在乙醇(30 ml)中於 85°C 攪拌 24 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙

酸乙酯溶液(4 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(1.36 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.44 (3 H, s), 5.86 (2 H, s), 7.06 (1 H, d, J=2.07 Hz), 7.70 (1 H, d, J=9.42 Hz), 8.21 (1 H, d, J=8.67 Hz), 8.24 (1 H, s), 8.69 (3 H, s), 9.68 (2 H, s).

實施例 24

5-氯-1-[2-(乙基磺基)-5-氟苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲酰胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於 90°C 和氮氣氛圍下，將 2-溴-5-氟苯甲腈(5.0 g)、乙硫醇鈉(2.31 g)、Pd₂(dba)₃(114 mg)、Xantphos (145 mg)以及 N,N-二異丙基乙胺(6.46 g)之混合物於甲苯(100 ml)中攪拌 9 小時。將反應混合物以 1N 鹽酸處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：19)純化，獲得呈固體之 2-(乙基磺基)-5-氟苯甲腈(1.81 g)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 (3 H, t, J=7.19 Hz), 3.01 (2 H, q, J=7.19 Hz), 7.16-7.29 (1 H, m), 7.31-7.42 (1 H, m), 7.43-7.70 (1 H, m).

(步驟 2)於 0°C，在氫化鋰鋁(0.45 g)之四氫呋喃(100 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 2-(乙基磺基)-5-氟苯甲腈(1.8 g)。將混合物於室溫攪拌 3 小時，並且以硫酸鈉 10 水合物處理。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘，通過矽藻

土而濾除無機物。使濾液於減壓下濃縮。將殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，以及使溶劑於減壓下濃縮。殘留物於乙醇-二異丙醚結晶，獲得 1-[2-(乙基硫基)-5-氟苯基]甲胺 鹽酸鹽(0.93 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (3 H, t, $J=7.38$ Hz), 2.93 (2 H, q, $J=7.45$ Hz), 4.16 (2 H, s), 7.22-7.31 (1 H, m), 7.48 (1 H, dd, $J=10.03, 2.84$ Hz), 7.58 (1 H, dd, $J=8.71, 5.68$ Hz), 8.56 (3 H, s).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之 1-[2-(乙基硫基)-5-氟苯基]甲胺 鹽酸鹽(0.92 g)和三乙胺(0.84 g)之四氫呋喃(50 ml)溶液中，添加二碳酸二第三丁酯(1.18 g)。將混合物於相同的溫度攪拌 3 天，以 1N 鹽酸處理，並以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯(100 ml)，並且於室溫時添加間氯過氧苯甲酸(2.35 g，含水：和光純化股份有限公司)。將混合物於相同的溫度攪拌 4 小時，並且以碳酸氫鈉水溶液處理。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=2：3)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇(10 ml)，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)。將混合物於 60°C 攪拌 1 小時，並且於減壓下濃縮，獲得呈固體之 1-[2-(乙基磺基)-5-氟苯基]甲胺 鹽酸鹽(0.63 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.13 (3 H, t, $J=7.25$

Hz), 3.42 (2 H, q, $J=7.35$ Hz), 4.43 (2 H, s), 7.47 - 7.63 (1 H, m), 7.77 (1 H, d, $J=10.17$ Hz), 8.02 (1 H, dd, $J=8.85, 5.65$ Hz), 8.61 (3 H, s).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.43 g)、步驟 3 中所得之 1-[2-(乙基磺醯基)-5-氟苯基]甲胺 鹽酸鹽(0.55 g)以及碳酸鉀(0.75 g)於 85°C 在乙醇(15 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉溶液處理，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(0.19 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (3 H, t, $J=7.35$ Hz), 3.44-3.61 (2 H, m), 5.82 (2 H, s), 7.03 (1 H, dd, $J=9.89, 2.54$ Hz), 7.44-7.64 (1 H, m), 8.07 (1 H, dd, $J=8.85, 5.65$ Hz), 8.23 (1 H, s), 8.68 (3 H, d, $J=1.88$ Hz), 9.67 (2 H, s).

實施例 25

5-氯-1-[5-氯-2-(二甲基胺磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)在冰冷卻下，在 2N 二甲基胺甲醇溶液(7.51 ml)之甲醇溶液(15 ml)中，滴入 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氯化苯磺醯氯(2.12 g)之四氫咪喃(5 ml)懸浮液。使混合物

升溫至室溫，並且攪拌 3 小時。以水抑止反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物，獲得呈白色固體之 N-[5-氯-2-(二甲基胺磺醯基)苯甲基]乙醯胺(1.77 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.98 (3H, s), 2.82 (6H, s), 4.66 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.45 (1H, br. s.), 7.40 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

(步驟 2)於室溫，在步驟 1 中所得之 N-[5-氯-2-(二甲基胺磺醯基)苯甲基]乙醯胺(1.77 g)之乙醇溶液(20 ml)中，添加 6N 鹽酸(20 ml)。將混合物於攪拌下迴流加熱 3 小時，並且於 80°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑。過濾收集殘留物，並且以乙醚清洗，獲得呈白色固體之 2-(胺基甲基)-4-氯-N,N-二甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽(1.61 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.75 (6H, s), 4.36 (2H, br. s.), 7.72 (1H, dd, $J=8.6, 2.0$ Hz), 7.82-7.90 (1H, m), 7.91-8.05 (1H, m), 8.67 (3H, br. s.).

(步驟 3)於 50°C ，在 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.50 g)之甲醇(10 ml)懸浮液中，添加步驟 2 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氯-N,N-二甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽(0.85 g)和三乙胺(0.58 ml)之甲醇(5 ml)溶液，並且將混合物於室溫攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加乙酸(5 ml)，並且將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。

於減壓下蒸發溶劑，以 1N 鹽酸萃取殘留物，萃取出物以乙酸乙酯清洗。將水層以 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化，並且將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3→1:0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且於甲醇-乙酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物(0.43 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.80 (6H, s), 5.70 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.23 (1H, br. s.), 8.47 (1H, d), 8.68-8.90 (2H, m), 9.59 (2H, br. s.).

實施例 26

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基胺磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 25 的步驟 1 和 2 之方法，從 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氯苯磺醯氯、甲基胺之四氫呋喃溶液以及 6N 鹽酸獲得 2-(胺基甲基)-4-氯-N-甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.47 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 4.40 (2H, br. s.), 7.71 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.07 (1H, br. s.), 8.32 - 8.68 (3H, m).

(步驟 2)將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃

-2-基)乙醯胺(0.50 g)、步驟 1 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氯-N-甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽(0.81 g)以及碳酸鉀(0.88 g)於 70°C 在乙醇(10 ml)中攪拌過夜。使反應溶液通過矽藻土過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3→1:0)純化殘留物。將 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)添加至所得之黃色油中,過濾收集析出之結晶,並再結晶而獲得標題化合物(10 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.49 (3H, d, $J=1.9$ Hz), 5.91 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=8.5, 2.1$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.24 (1H, br. s.), 8.31 (2H, br. s.), 8.67 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.73 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 9.68 (2H, br. s.).

實施例 27

5-氯-1-[2-(環戊基磺基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 2-巰基苯甲酸甲酯(7.0 g)、碘化環戊烷(10.6 g)和碳酸鉀(7.48 g)之四氫呋喃-N,N-二甲基甲醯胺(100 ml+10 ml)溶液於 70°C 攪拌 3 小時。將反應混合物倒入水中,並且以乙酸乙酯萃取混合物。依序以 1N 鹽酸及飽和鹽水清洗反應混合物,以硫酸鎂乾燥,並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠層析法(乙酸乙酯:己烷=1:4)純化所得之殘留物,獲得呈油狀之 2-(環戊基硫基)苯甲酸甲酯(9.5 g)。將所得之 2-(環戊基硫基)苯甲酸甲酯(5.0 g)溶於乙酸乙酯(150 ml),並且於 0°C 添加間氯過氧苯甲酸

(11.5g, 含水:和光純化股份有限公司)。將混合物於室溫攪拌 0.5 小時, 並且以硫代硫酸鈉水溶液抑止反應。將有機層以碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水清洗, 以硫酸鎂乾燥, 並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=1:4)純化殘留物, 獲得 2-(環戊基磺醯基)苯甲酸甲酯(4.11 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.58-1.71 (2H, m)
1.79-1.97 (4H, m) 2.06-2.21 (2H, m) 3.97 (3H, s)
4.10-4.30 (1H, m) 7.57-7.72 (3H, m) 7.99-8.12 (1H, m).

(步驟 2)於 0°C , 在步驟 1 中所得之 2-(環戊基磺醯基)苯甲酸甲酯(4.1 g)之四氫呋喃-乙醇(100 ml+10 ml)溶液中, 添加氫硼化鋰(500 mg)。將混合物於 60°C 攪拌 3 小時, 以 1N 鹽酸抑止反應, 並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗, 以硫酸鎂乾燥, 並且過濾。於減壓下蒸發溶劑, 獲得[2-(環戊基磺醯基)苯基]甲醇(3.1 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.57-1.72 (2H, m)
1.75-1.96 (4H, m) 1.98-2.18 (2H, m) 3.20 (1H, s)
3.52-3.76 (1H, m) 4.90 (2H, s) 7.44-7.69 (3H, m) 7.98
(1H, dd, $J=7.82$, 1.22 Hz).

(步驟 3)將三苯基膦(1.19 g)懸浮於乙腈(50 ml), 添加溴(0.24 ml), 並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將步驟 2 中所得[2-(環戊基磺醯基)苯基]甲醇(3.1 g)之乙腈溶液(10 ml)添加至反應混合物中。將混合物於 80°C 攪拌 16 小時, 倒入碳酸氫鈉水溶液中, 並且以乙酸乙酯萃取。將萃

取物以飽和鹽水清洗，以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠層析法(乙酸乙酯：己烷=1：5)純化所得之殘留物，獲得呈油狀之 2-(溴甲基)-2-(環戊基磺醯基)苯(0.95 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.59-1.73 (2H, m) 1.77-1.97 (4H, m) 1.99-2.17 (2H, m) 3.84-4.02 (1H, m) 5.07 (2H, s) 7.40-7.54 (1H, m) 7.56-7.67 (2H, m) 8.01 (1H, d, $J=7.72$ Hz).

(步驟 4)將步驟 3 中所得之 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(200 mg) 和 1-(溴甲基)-2-(環戊基磺醯基)苯(530 mg)之 DMF 溶液(5 ml)於 90°C 攪拌 20 小時。使混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，過濾收集析出之結晶。使所得之結晶溶於碳酸氫鈉水溶液，並且以乙酸乙酯-四氫呋喃溶液之混合溶劑萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=3：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(0.5 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶，過濾收集析出之結晶，並再結晶而獲得標題化合物(70 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.46-2.05 (8H, m) 3.98-4.20 (1H, m) 5.84 (2H, s) 6.98-7.08 (1H, m) 7.61-7.76 (2H, m) 7.95-8.08 (1H, m) 8.25 (1H, s) 8.63 (1H, d, $J=1.88$ Hz) 8.65-8.75 (2H, m) 9.60 (2H, s).

實施例 28

5-氯-1-(5-氯-2-胺磺醯基苯甲基)-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.29 g)、2-(胺基甲基)-4-氯苯磺醯胺 鹽酸鹽(0.42 g)以及碳酸鉀(0.52 g)於 70°C 在乙醇(10 ml)中攪拌過夜。使反應溶液通過矽藻土過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3→1:0)純化殘留物。將 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)添加至所得之黃色油中,過濾收集析出之結晶,並再結晶而獲得標題化合物(30 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.81 (2H, s), 7.07-7.34 (1H, m), 7.66-7.79 (1H, m), 7.81-7.94 (1H, m), 7.95-8.06 (1H, m), 8.17-8.35 (1H, m), 8.37-8.54 (1H, m), 8.58-8.73 (2H, m), 9.55 (2H, br. s.).

實施例 29

5-氯-1-(5-氯-2-胺磺醯基苯甲基)-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)在冰冷卻下,在氯磺酸(50 ml)中每次少量添加 N-(3-氯苯甲基)乙醯胺(11.8 g)。使混合物升溫至室溫,並且於 70°C 攪拌 3 小時。將反應混合物倒入冰水中以抑止,並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗,以無水硫酸鎂乾燥,並且過濾。將溶劑於減壓下蒸發,獲得呈白色固體之 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氯苯磺醯氯(14.1 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.03 (3H, s), 4.83 (2H,

d, $J=6.4$ Hz), 6.28 (1H, br. s.), 7.19 (1H, ddd, $J=9.3$, 7.0, 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, $J=9.1$, 2.7 Hz), 8.12 (1H, dd, $J=8.7$, 5.3 Hz).

(步驟 2) 在冰冷卻下，在 8N 氨甲醇溶液 (2 ml) 於甲醇 (15 ml) 之溶液中，滴入步驟 1 中所得之 2-[(乙醯基胺基) 甲基]-4-氟苯磺醯氯 (1.34 g) 之四氫呋喃 (5 ml) 懸浮液，並且使混合物升溫至室溫，以及攪拌 1 小時。以水抑止反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯) 純化殘留物，獲得呈白色固體之 N-(5-氟-2-胺磺醯基苯甲基) 乙醯胺 (1.34 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.96 (3H, s), 4.68 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=10.2$, 2.6 Hz), 7.28 (1H, td, $J=8.5$, 2.8 Hz), 7.52-7.63 (2H, m), 7.92 (1H, dd, $J=8.8$, 5.7 Hz), 8.45 (1H, t, $J=6.1$ Hz).

(步驟 3) 於室溫，在步驟 2 中所得之 N-(5-氟-2-胺磺醯基苯甲基) 乙醯胺 (2.7 g) 之乙醇 (20 ml) 溶液中添加鹽酸 (10 ml)，混合物於攪拌下迴流加熱 3 小時，接著於 80°C 過夜。於減壓下蒸發溶劑。過濾收集殘留物，並且以乙醚清洗，獲得呈白色固體 2-(胺基甲基)-4-氟苯磺醯胺 鹽酸鹽 (1.49 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.43 (2H, d, $J=3.8$ Hz), 7.46 (1H, td, $J=8.5$, 2.7 Hz), 7.59 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.70-7.88 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J=8.7$, 5.7 Hz), 8.55

(3H, br. s.).

(步驟 4) 將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺 (1.0 g)、步驟 3 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氟苯磺醯胺 鹽酸鹽 (1.23 g) 以及碳酸鉀 (1.76 g) 於 70°C 在乙醇 (20 ml) 中攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯:己烷=7:3→1:0) 純化殘留物。在所得之黃色油中添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液 (1 ml, 過濾收集析出之結晶, 並再結晶而獲得標題化合物 (68 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.91 (2H, br. s.), 6.96 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.49 (1H, td, $J=8.5, 2.6$ Hz), 7.87 (2H, br. s.), 8.05 (1H, dd, $J=8.9, 5.7$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.49-8.65 (1H, m), 8.72 (2H, br. s.), 9.64 (2H, br. s.).

實施例 30

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基胺磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1) 依照實施例 29 的步驟 2 和 3 之方法, 使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯、甲基胺之四氫咪喃溶液以及鹽酸而合成 2-(胺基甲基)-4-氟-N-甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.46 (3H, d, $J=4.9$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=5.7$ Hz), 7.48 (1H, td, $J=8.3, 2.7$ Hz), 7.58-7.68 (1H, m), 7.90-8.04 (2H, m), 8.51 (3H, br.

s.)

(步驟 2)於室溫，在 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(0.90 g)之甲醇(10 ml)懸浮液中，添加步驟 1 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氟-N-甲基苯磺醯胺鹽酸鹽(1.17 g)和三乙胺(1.6 ml)之甲醇(5 ml)溶液，並且將混合物於 50°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加乙酸(5 ml)，並且將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物以 1N 鹽酸萃取，並且以乙酸乙酯清洗萃取物。將水層以 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化，混合物分配於乙酸乙酯，並且以硫酸鈉乾燥有機層。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且於甲醇-乙酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物(0.74 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.47 (3H, d), 5.92 (2H, s), 6.98 (1H, dd, $J=9.9, 2.4$ Hz), 7.47 (1H, td, $J=8.4, 2.5$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 8.09-8.35 (2H, m), 8.55-8.88 (3H, m), 9.68 (2H, br. s.).

實施例 31

5-氯-1-[2-(二甲基胺磺醯基)-5-氟苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 29 的步驟 2 和 3 之方法，使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯、二甲基胺之四氫呋喃溶液

以及鹽酸而合成 2-(胺基甲基)-4-氟-N,N-二甲基苯磺醯胺鹽酸鹽。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.74 (6H, s), 4.37 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 7.50 (1H, td, $J=8.3, 2.7$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J=10.2, 2.7$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J=9.1, 5.7$ Hz), 8.69 (3H, br. s.).

(步驟 2)於室溫，在 2-氟基-2-(3,4-二氟-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(1.0 g)之甲醇(10 ml)懸浮液中添加步驟 1 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氟-N,N-二甲基苯磺醯胺鹽酸鹽(1.37 g)和三乙胺(1.6 ml)之甲醇(5 ml)溶液，並且將混合物於 50°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加乙酸(5 ml)，並且將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，以 1N 鹽酸萃取殘留物，並且以乙酸乙酯清洗萃取物。將水層以 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化，將混合物分配於乙酸乙酯，並且有機層以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)。將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.11 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.79 (6H, s), 5.70 (2H, s), 7.14 (1H, dd, $J=10.0, 2.4$ Hz), 7.51 (1H, td, $J=8.4, 2.6$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J=8.9, 5.7$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.51 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.71 (2H, s), 9.54 (2H, br.

s.)

實施例 32

2-[(3-胺甲醯基-5-氯-2-亞胺基吡啶-1(2H)-基)甲基]-4-氯苯甲酸甲酯 氫溴酸鹽

(步驟 1)於室溫，在 4-氯-2-甲基苯甲酸(5.0 g)之甲醇(40 ml)溶液中添加濃硫酸。將混合物於 70°C 攪拌 3 小時，以 1N 氫氧化鈉中和，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析法(乙酸乙酯：己烷=1：19→3：7)純化殘留物，獲得呈油狀之 4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(5.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.58 (3H, s) 3.88 (3H, s) 7.14-7.30 (2H, m) 7.83-7.92 (1H, m).

(步驟 2)將 N-溴琥珀醯亞胺(6.33 g)、2,2'-偶氮雙(異丁腈)(0.27 g)以及步驟 1 中所得之 4-氯-2-甲基苯甲酸甲酯(5.05 g)之乙酸第三丁酯(80 ml)溶液於 90°C 攪拌過夜。讓混合物冷卻至室溫，倒入碳酸氫鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠層析法(乙酸乙酯：己烷=0：1 至 3：17)純化殘留物，獲得呈白色固體之 4-氯-2-溴甲基苯甲酸甲酯(6.05 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.94 (3H, s) 4.91 (2H, s) 7.35 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz) 7.47 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

(步驟 3)將步驟 2 中所得之 2-胺基-5-氯菸鹼醯胺(202 mg)

和 4-氯-2-溴甲基苯甲酸甲酯(470 mg)之 DMF(5 ml)溶液於 90°C 攪拌過夜。讓混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯，過濾收集析出之結晶。將所得之結晶於乙醇和乙酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物(78 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.90 (3H, s) 5.79 (2H, s) 6.92 (1H, d, $J=1.9$ Hz) 7.63 (1H, dd, $J=1.9, 8.5$ Hz) 8.08 (1H, d, $J=8.5$ Hz) 8.21 (1H, s) 8.52-8.72 (3H, m) 9.12-9.78 (2H, m).

實施例 33

5-氯-1-[5-氯-2-(嗎福林-4-基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)在冰冷卻下，在嗎福林(0.36 ml)和三乙胺(0.58 ml)之甲醇(15 ml)溶液中滴入 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氯苯磺醯氯(1.00 g)之四氫呋喃(5 ml)懸浮液，並且使混合物升溫至室溫，攪拌 1 小時。以飽和鹽水抑止反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物以矽膠層析法(乙酸乙酯)純化。將所得之油溶於乙醇(20 ml)，添加鹽酸(10 ml)，將混合物於攪拌下迴流加熱 9 小時。於減壓下蒸發溶劑，過濾收集殘留物，並且以乙酸乙酯清洗，獲得呈白色固體之 1-[5-氯-2-(嗎福林-4-基磺醯基)苯基]甲胺鹽酸鹽(0.58 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.02 (1H, t), 3.07 (3H, t), 3.66 (3H, t), 3.78 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 4.34 (0.6H,

s), 4.37 (1.4H, s), 7.18-7.30 (0.3H, m), 7.34 (0.3H, dd, $J=9.7, 2.7$ Hz), 7.53 (0.7H, td, $J=8.5, 2.6$ Hz), 7.75 (0.7H, dd, $J=10.2, 2.6$ Hz), 7.83 (0.3H, dd, $J=8.6, 6.1$ Hz), 7.96 (0.7H, dd, $J=8.9, 5.7$ Hz), 8.57 (3H, br. s.).

(步驟 2)於室溫，在 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.36 g)之甲醇(10 ml)懸浮液中添加步驟 1 中所得 1-[5-氟-2-(嗎福林-4-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(0.58 g)和三乙胺(0.65 ml)之甲醇(5 ml)溶液，並且將混合物於 50°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加乙酸(5 ml)，並且將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，以 1N 鹽酸萃取殘留物，並且以乙酸乙酯清洗萃取物。將水層以 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化，混合物分配於乙酸乙酯，有機層以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.17 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.01-3.20 (2H, m), 3.12 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 3.69 (2H, br. s.), 3.67 (2H, d, $J=5.1$ Hz), 5.70 (2H, s), 7.13 (1H, dd, $J=10.0, 2.4$ Hz), 7.53 (1H, td, $J=8.4, 2.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J=8.9, 5.7$ Hz), 8.23 (1H, br. s.), 8.53 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.72

(2H, br. s.), 9.55 (2H, br. s.).

實施例 34

5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基咪唑啉-1-基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啉-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)使用 2-溴-5-氯苯甲腈和咪唑啉-2-酮，依照實施例 35 的步驟 1 至 3 的相同的方法，獲得 1-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]咪唑啉-2-酮 鹽酸鹽。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.44 (2H, t, $J=7.8$ Hz) 3.86 (2H, t, $J=7.8$ Hz) 3.91 (2H, q, $J=5.8$ Hz) 7.18 (1H, br. s.) 7.41 (1H, d, $J=8.4$ Hz) 7.47 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz) 7.70 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 8.38 (3H, br. s.).

(步驟 2)使用步驟 1 中所得之 1-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]咪唑啉-2-酮 鹽酸鹽，依照實施例 33 的步驟 2 的相同的方法，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.39-3.57 (2H, m) 3.82-3.98 (2H, m) 5.46 (2H, s) 7.17 (1H, s) 7.31 (1H, s) 7.47-7.60 (2H, m) 8.19 (1H, s) 8.58-8.75 (3H, m) 9.25-9.66 (2H, m).

實施例 35

5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啉-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於室溫和氮氣氛圍下，在 2-溴-5-氯苯甲腈(15.0 g)、吡咯啉-2-酮(7.90 ml)和碳酸鈉(45.2 g)之 1,4-二噁烷溶液(139 ml)中添加參(二-苯亞甲基丙酮)二鈣(1.59 g)

和 4,5-雙(聯苯基磷基)-9,9-二甲基黃嘌呤(2.0 g)，並且將混合物迴流加熱 3 小時。讓混合物冷卻至室溫，並且以乙酸乙酯和水萃取。有機層通過矽藻土加以過濾，並且以乙酸乙酯清洗。以硫酸鈉乾燥濾液，並經過濾。於減壓下蒸發溶劑。將所得之殘留物以管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：10→1：1)純化，獲得呈黃色結晶之 5-氯-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲腈(12.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.24-2.31 (2H, m) 2.62 (2H, t, $J= 8.0$ Hz), 3.94 (2H, t, $J= 6.8$ Hz) 7.39 (1H, d, $J= 9.2$ Hz) 7.60 (1H, dd, $J= 2.4, 8.8$ Hz) 7.67 (1H, d, $J= 2.4$ Hz).

(步驟 2)於 0°C ，在步驟 1 中所得之 5-氯-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲腈(5.0 g)和氯化鎳 6 水合物(0.54 g)之甲醇溶液(227 ml)中緩緩添加硼氫化鈉(4.29 g)，並且將混合物攪拌 10 分鐘。緩慢添加水(50 ml)以抑止反應。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物以乙酸乙酯和水萃取，並且以乙酸乙酯萃取水層三小時。將有機層合併，以飽和鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二氯甲烷(150 ml)，在此溶液中添加二碳酸二第三丁酯(5.15 ml)之二氯甲烷(40 ml)溶液，並且於室溫添加三乙胺(7.82 ml)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時，並且以 5%鹽酸(10 ml)和水(50 ml)抑止。將有機層以水及飽和鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：10→1：5)

純化，獲得[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲基]胺基甲酸第三丁酯(2.70 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (9H, s) 2.11-2.14 (2H, m) 2.44-2.48 (2H, m) 3.63-3.66 (2H, m) 4.03-4.08 (2H, m) 5.54 (1H, br. s.) 6.98-7.01 (1H, m) 7.15-7.18 (1H, m) 7.34-7.35 (1H, m).

(步驟 3)於 0°C ，在步驟 2 中所得之[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)苯甲基]胺基甲酸第三丁酯(2.70 g)之乙酸乙酯溶液(83 ml)中添加 4N HCl-二噶烷溶液(7.27 ml)，並且將混合物於室溫攪拌過夜。過濾收集經純化之白色結晶，並且以乙酸乙酯清洗，獲得 1-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]吡咯啉-2-酮 鹽酸鹽(1.20 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.14 (2H, quintet, $J= 3.6$ Hz) 2.48 (2H, t, $J= 7.8$ Hz) 3.81 (2H, t, $J= 7.0$ Hz) 3.87 (2H, q, $J= 5.8$ Hz) 7.43 (1H, d, $J= 8.4$ Hz) 7.53 (1H, dd, $J= 2.4, 8.4$ Hz) 7.77 (1H, d, $J= 2.4$ Hz) 8.41 (3H, br. s.).

(步驟 4)使用步驟 3 中所得之 1-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]吡咯啉-2-酮 鹽酸鹽，依照實施例 33 的步驟 2 中相同的方法，獲得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.06-2.21 (2H, m) 2.38-2.52 (2H, m) 3.81 (2H, t, $J= 6.8$ Hz) 5.35 (2H, s) 7.29 (1H, d, $J= 2.3$ Hz) 7.46-7.61 (2H, m) 8.20 (1H, s) 8.48-8.67 (3H, m) 9.18-9.51 (2H, m).

實施例 36

5-氟-1-[5-氟-2-(哌啶-1-基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 29 的步驟 2 和 3 之方法，使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯、哌啶以及鹽酸而合成 1-[5-氟-2-(哌啶-1-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.32-1.90 (6H, m), 2.88-3.13 (4H, m), 4.36 (2H, br. s.), 7.49 (1H, td, $J=8.3, 2.7$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J=10.2, 2.7$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 8.62 (3H, br. s.).

(步驟 2)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.0 g)、步驟 1 中所得之 1-[5-氟-2-(哌啶-1-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(1.58 g)以及碳酸鉀(1.76 g)之乙醇(10 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且於甲醇-乙酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物(0.75 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.49 (2H, br. s.), 1.59 (4H, br. s.), 3.12 (4H, t, $J=5.0$ Hz), 5.71 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J=9.8, 2.4$ Hz), 7.51 (1H, td, $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J=8.9, 5.7$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.48

(1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.68-8.85 (2H, m), 9.55 (2H, br. s.).

實施例 37

5-氯-1-[5-氯-2-(苯基胺磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 33 的步驟 1 之方法，使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯胺、苯胺、三乙胺以及鹽酸而合成 2-(胺基甲基)-4-氟-N-苯基苯磺醯胺 鹽酸鹽。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.23 (2H, s), 6.09-6.72 (2H, m), 6.83 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 6.90-7.03 (2H, m), 7.11 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.23 (1H, td, $J=8.5, 2.7$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=10.2, 2.7$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J=8.7, 6.1$ Hz).

(步驟 2)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.26 g)、步驟 1 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氟-N-苯基苯磺醯胺 鹽酸鹽(0.37 g)以及碳酸鉀(0.45 g)之乙醇(20 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3 \rightarrow 1：0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.12 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6.03 (2H, br. s.), 7.02 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.07-7.16 (1H, m), 7.16-7.24 (2H,

m), 7.24-7.40 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.24 (1H, s), 8.50 (1H, br. s.), 8.70 (2H, br. s.), 9.69 (2H, br. s.), 10.84 (1H, br. s.).

實施例 38

5-氟-1-[5-氟-2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啉-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 29 的步驟 2 和 3 之方法，使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯、吡咯啉以及鹽酸而合成 1-[5-氟-2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.83 (4H, dt, $J=6.6$, 3.4 Hz), 3.20 (4H, dd, $J=9.2$, 4.3 Hz), 4.38 (2H, s), 7.49 (1H, td, $J=8.5$, 2.6 Hz), 7.72 (1H, d, $J=10.0$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=8.9$, 5.8 Hz), 8.61 (3H, br. s.).

(步驟 2)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.87 g)、步驟 1 中所得之 1-[5-氟-2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(1.15 g)以及碳酸鉀(1.54 g)之乙醇(10 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.20 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.74-1.93 (4H, m),

3.22-3.30 (4H, m), 5.70 (2H, s), 7.17 (1H, dd, $J=9.7$, 2.5 Hz), 7.50 (1H, td, $J=8.4$, 2.5 Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.9$, 5.7 Hz), 8.23 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.69 (2H, d, $J=2.1$ Hz), 9.50 (2H, br. s.).

實施例 39

5-氯-1-[2-(環丙基胺磺醯基)-5-氟苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1) 將 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯 (1.5 g)、環丙胺 (0.43 ml) 以及三乙胺 (0.87 ml) 之四氫呋喃 (15 ml) 溶液於室溫攪拌 2 小時。以飽和鹽水抑止反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物於甲醇-水中結晶，獲得呈白色固體之 N-[2-(環丙基胺磺醯基)-5-氟苯甲基]乙醯胺 (1.06 g)。

^1H NMR (300 MHz, 氘 FORM- d) δ ppm 0.45-0.64 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.26-2.36 (1H, m), 4.70 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 5.47-5.67 (1H, m), 6.32-6.54 (1H, m), 6.96-7.23 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.98-8.19 (1H, m).

(步驟 2) 於室溫，在步驟 1 所得之 N-[2-(環丙基胺磺醯基)-5-氟苯甲基]乙醯胺 (2.22 g) 之乙醇 (20 ml) 溶液中添加鹽酸 (10 ml)，並且將混合物於 80°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水清洗，並且以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，獲得呈白色固體之 2-(胺基甲基)

-N-環丙基-4-氟苯磺醯胺(0.60 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.42-0.60 (4H, m), 1.64 (3H, br. s.), 2.06-2.17 (1H, m), 4.28 (2H, s), 7.04-7.19 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J=9.3, 5.5$ Hz).

(步驟 3)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.48 g)、步驟 2 中所得之 2-(胺基甲基)-N-環丙基-4-氟苯磺醯胺(0.60 g)以及碳酸鉀(0.85 g)之乙醇(20 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3 \rightarrow 1：0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且於甲醇-乙酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物(0.06 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.46 (2H, d, $J=2.7$ Hz), 0.50-0.61 (2H, m), 2.24 (1H, td, $J=6.5, 2.8$ Hz), 5.83 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=9.7, 2.5$ Hz), 7.51 (1H, td, $J=8.5, 2.7$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 8.23 (1H, br. s.), 8.39 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.67 (2H, d, $J=1.9$ Hz), 9.59 (2H, br. s.).

實施例 40

5-氟-1-[2-(乙基胺磺醯基)-5-氟苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 29 的步驟 1 和 2 之方法，使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯、乙胺以及鹽酸而合成

2-(胺基甲基)-N-乙基-4-氟苯磺醯胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.06 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.87 (2H, q), 4.30 (2H, s), 6.97-7.17 (2H, m), 7.39-7.64 (1H, m), 8.02 (1H, dd, $J=8.4, 6.3$ Hz).

(步驟 2)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫吡喃-2-基)乙醯胺(0.19 g)、步驟 1 中所得之 2-(胺基甲基)-N-乙基-4-氟苯磺醯胺(0.23 g)以及碳酸鉀(0.34 g)之乙醇(10 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3 \rightarrow 1:0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.04 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.05 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.88 (2H, d, $J=1.3$ Hz), 5.80 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J=9.9, 2.2$ Hz), 7.48 (1H, td, $J=8.5, 2.6$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=8.9, 5.7$ Hz), 8.04-8.14 (1H, m), 8.22 (1H, br. s.), 8.48 (1H, s), 8.65 (2H, br. s.), 9.55 (2H, br. s.).

實施例 41

5-氯-2-亞胺基-1-[2-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫吡喃-2-基)乙醯胺(1.8 g)、1-[2-(甲基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽

(1.5 g)以及碳酸鉀(1.8 g)於 80°C 於乙醇(30 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯 溶液(2 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.29 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.41 (3H, s) 5.89 (2H, s) 6.82-7.06 (1H, m) 7.62-7.76 (2H, m) 8.00-8.14 (1H, m) 8.25 (1H, s) 8.63-8.78 (3H, m) 9.63 (2H, s).

實施例 42

5-氟-1-{5-氟-2-[(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)依照實施例 39 的步驟 1 和 2 之方法，使用 2-[(乙醯基胺基)甲基]-4-氟苯磺醯氯、2-甲氧基乙胺、三乙胺以及鹽酸而合成 2-(胺基甲基)-4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.01 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 3.21 (3H, s), 3.31-3.45 (2H, m), 4.28 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz).

(步驟 2)將 2-氟基-2-(3,4-二氟-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.4 g)、步驟 1 中所得之 2-(胺基甲基)-4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯磺醯胺(0.61 g)以及碳酸鉀(0.71

g)之乙醇(10 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。使反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3→1:0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.29 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.96-3.09 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.33-3.42 (2H, m), 5.84 (2H, s), 7.03 (1H, dd, $J=9.9, 2.4$ Hz), 7.47 (1H, td, $J=8.4, 2.5$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.8, 5.7$ Hz), 8.23 (1H, br. s.), 8.27-8.39 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.69 (2H, br. s.), 9.58 (2H, br. s.).

實施例 43

{2-[(3-胺甲醯基-5-氯-2-亞胺基吡啶-1(2H)-基)甲基]-4-氯苯基}胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽

(步驟 1)於室溫，在 2-胺基-5-氯苯甲腈(1.95 g)和二甲基胺基吡啶(20.3 mg)之 N,N -二甲基乙醯胺(15 ml)溶液中滴入氯碳酸甲酯(3.5 ml)，並且將混合物於 90°C 攪拌 5 小時。讓混合物冷卻至室溫，倒入水中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=3:20至 1:4)純化殘留物，獲得呈白色固體之(4-氯-2-氯苯基)胺基甲酸甲酯(1.21 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.83 (3H, s) 7.06-7.21

(1H, m) 7.49-7.58 (2H, m) 8.28 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

(步驟 2)於 0°C，在氯化鎳(0.74 g)、二碳酸二第三丁酯(2.6 ml)和步驟 1 中所得之(4-氯-2-氰苯基)胺基甲酸甲酯(1.21 g)之甲醇(50 ml)溶液中每次少量添加硼氫化鈉(1.52 g)，並且將溶液於室溫攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉，通過矽藻土濾除不溶物。將濾液以乙酸乙酯萃取，並且將有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鈉乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：9 至 2：3)純化殘留物，獲得呈白色固體之(2-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-4-氯苯基)胺基甲酸甲酯(1.25 g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41-1.49 (9H, m) 3.78 (3H, s) 4.21 (2H, d, $J=6.8$ Hz) 4.92-5.09 (1H, m) 7.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz) 7.23-7.29 (1H, m) 7.94 (1H, d, $J=8.7$ Hz) 8.59-8.78 (1H, m).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之(2-{[(第三丁氧基羰基)胺基]甲基}-4-氯苯基)胺基甲酸甲酯(1.25 g)之乙醇溶液(2 ml)中添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(2 ml)，並且將混合物攪拌過夜。過濾收集所得之結晶，於乙醇和乙酸乙酯中再結晶，獲得呈白色固體之甲基[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽(0.85 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.68 (3H, s) 4.00 (2H, s) 7.38-7.54 (2H, m) 7.60 (1H, br. s.) 8.19-8.56 (3H, m) 9.38 (1H, br. s.).

(步驟 4) 將 2-氟基-2-(3, 4-二氯-5-側氧基-2, 5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.0 g)、步驟 3 中所得之[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]胺基甲酸甲酯 鹽酸鹽(2.12 g)和碳酸鉀(1.18 g)於 80°C 在乙醇(10 ml)中攪拌過夜。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於乙醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(2 ml)，並且將混合物於乙醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(42 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.68 (3H, s) 5.36-5.52 (2H, m) 7.12 (1H, d, $J=1.7$ Hz) 7.43-7.59 (2H, m) 8.16-8.27 (1H, m) 8.32-8.44 (1H, m) 8.63 (2H, br. s.) 9.20-9.60 (3H, m).

實施例 44

5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基-1, 3-噁唑啉-3-基)苯甲基]-2-亞胺基-1, 2-二氫吡啉-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1) 在冰冷卻下，在(2-噁唑啉酮(1.23 g)之 N, N-二甲基甲醯胺(20 ml)溶液中添加氫化鈉(0.62 g)，並且將混合物攪拌 5 分鐘。添加 5-氯-2-氟苯甲腈(2.0 g)，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。在反應溶液中添加飽和鹽水，並且以乙酸乙酯萃取混合物。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物從乙

酸乙酯-己烷結晶，獲得呈白色固體之 5-氯-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯甲腈(1.8 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.21 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.57 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.50-7.84 (3H, m).

(步驟 2)於 0°C ，在氯化鎳(1.0 g)、二碳酸二第三丁酯(3.75 ml)以及步驟 1 中所得之 5-氯-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯甲腈(1.8 g)之甲醇(30 ml)溶液中每次少量添加硼氫化鈉(2.14 g)，並且將混合物於室溫攪拌過夜。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉，通過矽藻土濾除不溶物。以乙酸乙酯萃取濾液，並且將有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯-己烷)純化殘留物，獲得呈白色固體之[5-氯-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯甲基]胺基甲酸第三丁酯(2.21 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.45 (9H, s), 3.89-4.05 (2H, m), 4.28 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.45-4.71 (2H, m), 5.24 (1H, br. s.), 7.12-7.20 (1H, m), 7.27-7.36 (1H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

(步驟 3)於室溫，在步驟 2 中所得之[5-氯-2-(2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)苯甲基]胺基甲酸第三丁酯(2.21 g)之甲醇(27 ml)溶液中添加 2N HCl-甲醇溶液(10 ml)，並且將混合物攪拌 3 小時。使反應溶液於減壓下濃縮。過濾收集結晶，並且以乙酸乙酯清洗，獲得呈白色固體之 3-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮 鹽酸鹽(1.30 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.88 (2H, s), 3.48-3.64 (4H, m), 4.05 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.09 (2H, d, $J=1.1$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.93 (2H, br. s.).

(步驟 4)將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.50 g)、步驟 3 中所得之 3-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]-1,3-嘔啶-2-酮 鹽酸鹽(0.67 g)以及碳酸鉀(0.88 g)之乙醇(15 ml)懸浮液於 70°C 攪拌過夜。反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3 \rightarrow 1:0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.29 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.07 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.50 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 5.51 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.52-7.71 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.62-8.72 (2H, m), 9.50 (2H, br. s.).

實施例 45

5-氯-2-亞胺基-1-{2-[(1-甲基乙基)磺醯基]苯甲基}-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(2 g)、1-{2-[(1-甲基乙基)磺醯基]苯基}甲胺鹽酸鹽(2.55 g)和碳酸鉀(2.94 g)於 90°C 在乙醇(50 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂

乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且將混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.46 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.24 (6H, d, $J=6.78$ Hz) 3.74 (1H, quin, $J=6.69$ Hz) 5.81 (2H, s) 7.06 (1H, dd, $J=7.44, 1.22$ Hz) 7.71 (2H, m) 7.99 (1H, dd, $J=7.44, 1.79$ Hz) 8.24 (1H, br. s.) 8.60 (1H, d, $J=2.07$ Hz) 8.63-8.76 (2H, m) 9.60 (2H, br. s.).

實施例 46

5-氯-1-{5-氯-2-[(甲基磺醯基)胺基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)將 2,5-二氟苯甲腈(12.4 g)、甲烷磺醯胺(9.3 g)以及碳酸鉀(13.6 g)之 DMSO (360 ml)懸浮液於 120°C 攪拌過夜。將反應溶液倒入 1N 鹽酸中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。使殘留物從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得呈白色固體之 N -(2-氟基-4-氟苯基)甲烷磺醯胺(6.57 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 3.09 (3H, s), 7.49-7.57 (1H, m), 7.58-7.68 (1H, m), 10.02 (1H, s).

(步驟 2)使用氯化鎳、硼氫化鈉、二碳酸二第三丁酯、2N HCl-甲醇溶液以及步驟 1 中所得之 N -(2-氟基-4-氟苯基)甲烷磺醯胺，依照實施例 44 的步驟 2 和 3 之方法，獲得呈

白色固體之 N-[2-(胺基甲基)-4-氟苯基]甲烷磺醯胺 鹽酸鹽 (1.92 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.02 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.13 (2H, s), 7.31 (1H, dd, $J=8.3, 3.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8.9, 5.5$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J=9.8, 1.7$ Hz), 8.38 (2H, br. s.).

(步驟 3) 將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺 (0.77 g)、步驟 2 中所得之 N-[2-(胺基甲基)-4-氟苯基]甲烷磺醯胺 鹽酸鹽 (1.0 g) 以及碳酸鉀 (1.36 g) 之乙醇 (15 ml) 懸浮液於 70°C 攪拌過夜。將反應溶液通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯：己烷 = 7：3 \rightarrow 1：0) 純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液 (1 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且於甲醇-乙酸乙酯中再結晶，獲得標題化合物 (0.04 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.11 (3H, s), 5.55 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=9.3, 2.7$ Hz), 7.34 (1H, td, $J=8.5, 2.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 5.4$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.64 (2H, br. s.), 9.45 (3H, m).

實施例 47

5-氯-1-{5-氯-2-[(二甲基胺甲醯基)胺基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於室溫，在 2-胺基-5-氯苯甲腈(5.0 g)及二甲基胺基吡啶(0.12 g)之二甲基乙醯胺(25 ml)溶液中滴入氯碳酸苯酯(6.2 ml)，並且將混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並且以乙酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:5→3:7)純化，獲得(4-氯-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯(7.04 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.17-7.33 (3H, m)

7.37-7.49 (3H, m) 7.54-7.63 (2H, m) 8.21-8.30 (1H, m).

(步驟 2)於室溫，在步驟 1 中所得之(4-氯-2-氟苯基)胺基甲酸苯酯(3.0 g)之四氫呋喃(30 ml)溶液中添加 2N 二甲基胺四氫呋喃溶液，並且將混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液中，並且以乙酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1:4→2:3)純化，獲得 3-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二甲基脲(2.33 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.09 (6H, s) 6.92-7.03 (1H, m) 7.45-7.54 (2H, m) 8.27-8.34 (1H, m).

(步驟 3)使用步驟 2 中所得之 3-(4-氯-2-氟苯基)-1,1-二甲基脲(2.33 g)，依照與實施例 43 的步驟 2 中相同的方法，獲得{5-氯-2-[(二甲基胺甲醯基)胺基]苯甲基}胺基甲酸第三丁酯(1.77 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41 (9H, s) 3.07 (6H, s)

4.17 (2H, d, $J= 6.6$ Hz) 4.96-5.13 (1H, m) 7.11 (1H, d, $J= 2.5$ Hz) 7.23 (1H, dd, $J= 8.9, 2.5$ Hz) 7.70 (1H, d, $J= 8.9$ Hz) 8.17-8.32 (1H, m).

(步驟 4)使用步驟 3 中所得之{5-氯-2-[(二甲基胺甲醯基)胺基]苯甲基}胺基甲酸第三丁酯(1.77 g)，依照與實施例 43 的步驟 3 中相同的方法，獲得 3-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]-1,1-二甲基脲 鹽酸鹽(1.18 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.96 (6H, s) 3.88 (2H, q, $J= 5.3$ Hz) 7.25 (1H, d, $J= 8.5$ Hz) 7.42 (1H, dd, $J= 2.5, 8.5$ Hz) 7.59 (1H, d, $J= 2.5$ Hz) 8.10-8.32 (3H, m) 8.42 (1H, s).

(步驟 5)將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.5 g)和步驟 4 中所得之 3-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]-1,1-二甲基脲 鹽酸鹽(1.12 g)於 90°C 在乙醇(5 ml)中攪拌過夜。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=7:3 \rightarrow 1:0)純化。將所得之殘留物溶於乙醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且使混合物於乙醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(46 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.95 (6H, s) 5.41 (2H, s) 7.06 (1H, d, $J= 2.5$ Hz) 7.26 (1H, d, $J= 8.5$ Hz) 7.45 (1H, dd, $J= 2.5, 8.5$ Hz) 8.19 (1H, s) 8.47-8.77 (4H,

m) 9.23-9.77 (2H, m).

實施例 48

5-氯-2-亞胺基-1-{2-[(2-甲基丙基)磺醯基]苯甲基}-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(2.0 g)、1-{2-[(2-甲基丙基)磺醯基]苯基}甲胺 鹽酸鹽(2.69 g)以及碳酸鉀(2.94 g)於 90°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 5 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(1.02 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (6H, d, $J=6.78$ Hz) 2.25 (1H, dt, $J=13.38, 6.69$ Hz) 3.39 (2H, d, $J=6.59$ Hz) 5.84 (2H, br. s.) 6.86-7.07 (1H, m) 7.57-7.80 (2H, m) 7.92-8.11 (1H, m) 8.24 (1H, br. s.) 8.50-8.80 (3H, m) 9.60 (2H, br. s.).

實施例 49

5-氯-2-亞胺基-1-{2-[(2-甲氧基乙基)磺醯基]苯甲基}-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於 0°C 和氮氣氛圍下，在 2-[(2-甲氧基乙基)磺基]苯甲醯胺(12.0 g)之四氫呋喃(122 ml)懸浮液中添加氯化

鋰鋁(13.4 g)。將反應混合物迴流加熱 5 小時，冷卻至 0 °C，並且連續以水(15 ml)和 15%氫氧化鈉水溶液(15 ml)抑止。將混合物通過矽藻土過濾，並且以二氯甲烷清洗。以飽和鹽水清洗濾液，並以硫酸鈉乾燥有機層，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑獲得呈油狀之 1-{2-[(2-甲氧基乙基)硫基]苯基}甲胺(16.0 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.12 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.95 (2H, s), 7.21 (2H, td, $J=7.1, 2.0$ Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.4, 1.4$ Hz).

(步驟 2)於 0°C，在步驟 1 中所得之 1-{2-[(2-甲氧基乙基)硫基]苯基}甲胺(12.0 g)之二氯甲烷溶液(122 ml)中添加三乙胺(8.55 ml)和二碳酸二第三丁酯(26.5 g)。將反應混合物於室溫攪拌 12 小時，並且於減壓下濃縮，將殘留物溶於水(15 ml)和二氯甲烷(150 ml)。使水層分離，並且進一步以二氯甲烷萃取兩次。將所得之有機層合併，以硫酸鈉乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯:己烷=1:5)純化殘留物，獲得呈白色固體之{2-[(2-甲氧基乙基)硫基]苯基}胺基甲酸第三丁酯(16.0 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.44 (9H, s), 3.10 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.43 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.27 (1H, brs), 7.40 (1H, td, $J=7.8, 1.4$ Hz), 7.24 (1H, td, $J=7.5, 2.0$ Hz), 7.35 (1H,

d, $J=7.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=7.8$, 1.4 Hz).

(步驟 3)於室溫，將步驟 2 中所得之{2-[(2-甲氧基乙基)磺基]苯甲基}胺基甲酸第三丁酯(16.0 g)溶於乙酸乙酯(108 ml)，並且添加間氯過氧苯甲酸(27.9 g, 70 至 75w%)。將混合物於相同的溫度攪拌 18 小時，並且以 2N 氫氧化鈉水溶液清洗兩次。以硫酸鈉乾燥有機層，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑以獲得呈白色固體之{2-[(2-甲氧基乙基)磺基]苯甲基}胺基甲酸第三丁酯(15.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.42 (9H, s), 3.21 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.76 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.60 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 5.25 (1H, brs), 7.45-7.49 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=7.6$ Hz).

(步驟 4)將步驟 3 中所得之{2-[(2-甲氧基乙基)磺基]苯甲基}胺基甲酸第三丁酯(15.0 g)溶於乙酸乙酯(91 ml)，並且於 0°C 添加 4N HCl-1,4-二噁烷溶液(34.2 ml)。將混合物於室溫攪拌 12 小時，過濾收集析出之結晶，並以乙酸乙酯清洗，獲得 1-{2-[(2-甲氧基乙基)磺基]苯基}甲胺鹽酸鹽(10.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.08 (3H, s), 3.61-3.64 (2H, m), 3.68-3.71 (2H, m), 4.38 (2H, s), 7.64-7.68 (1H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J=7.6$, 1.2 Hz), 8.48 (3H, brs).

(步驟 5)將 2-氰基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(2.0 g)、步驟 4 中所得之 1-{2-[(2-甲氧基

乙基)磺醯基]苯基}甲胺鹽酸鹽(2.71 g)以及碳酸鉀(2.94 g)於 90°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.38 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.14 (3H, s), 3.69-3.76 (2H, m) 3.79-3.91 (2H, m) 5.86 (2H, br. s.) 6.87-7.15 (1H, m) 7.56-7.79 (2H, m) 7.98-8.09 (1H, m) 8.25 (1H, s) 8.61 (1H, s) 8.67-8.87 (2H, m) 9.59 (2H, br. s.).

實施例 50

5-氯-1-[2-(二甲基胺磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於室溫，在二甲基胺(49.6 ml, 2M 四氫吡喃溶液)和三乙胺(3.46 ml)之混合物中添加 2-氯苯-1-磺醯氯(5.0 g)之四氫吡喃溶液(20 ml)。將混合物於相同的溫度攪拌 2 小時，並且於減壓下濃縮。使殘留物懸浮於水中，並且過濾。將濾出之固體溶於二氯甲烷，以水清洗該溶液，以硫酸鈉乾燥有機層，並過濾。於減壓下蒸發溶劑。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：2)純化殘留物，獲得 2-氯基-N,N-二甲基苯磺醯胺(5.1 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.89 (6H, s), 7.71 (1H, td, $J=7.6, 1.6$ Hz), 7.77 (1H, td, $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.89-7.91 (1H, m), 8.06 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz).

(步驟 2) 將步驟 1 中所得之 2-氟基-N,N-二甲基苯磺醯胺 (9.25 g) 和倫尼鎳 (Raney-nickel) (0.52g) 之甲醇 (220 ml) 溶液於室溫和氫氣氛圍 (50 psi) 下攪拌 17 小時。將反應混合物通過矽藻土過濾，並且於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯 \rightarrow 乙酸乙酯 : 甲醇 = 5 : 1) 純化殘留物。將所得之殘留物溶於乙酸乙酯 (67 ml)，並且於 0°C 添加 4N HCl-1,4-二噁烷溶液 (33.6 ml)。將混合物於室溫攪拌 1 小時，過濾收集析出之結晶，並以乙酸乙酯清洗，獲得 2-(胺基甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽 (7.3 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.75 (6H, s), 4.36 (2H, s), 7.64 (1H, td, $J=7.6, 1.6$ Hz), 7.78 (1H, td, $J=7.5, 1.2$ Hz), 7.85 (2H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 8.66 (3H, brs).

(步驟 3) 將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺 (1.56 g)、步驟 2 中所得之 2-(胺基甲基)-N,N-二甲基苯磺醯胺 鹽酸鹽 (2 g) 以及碳酸鉀 (2.3 g) 於 80°C 在乙醇 (20 ml) 中攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯-四氫咪喃之混合溶劑萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯 : 己烷 = 4 : 1) 純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液 (3 ml)，以及使混合物於甲醇-乙

酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.13 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.80 (6H, s) 5.73 (2H, s) 6.97-7.29 (1H, m) 7.56-7.77 (2H, m) 7.83-7.99 (1H, m) 8.24 (1H, s) 8.47 (1H, d, $J=2.26$ Hz) 8.70 (2H, d, $J=2.07$ Hz) 9.45 (2H, br. s.).

實施例 51

5-氯-2-亞胺基-1-[2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於 0°C ，在吡咯啉(4.92 ml)和三乙胺(6.91 ml)之混合物中，添加 2-氯苯-1-磺醯氯(10.0 g)之四氫呋喃(40 ml)溶液。將混合物於室溫攪拌 2 小時，並且於減壓下濃縮。使殘留物懸浮於水中，並且過濾懸浮液。將濾出之固體溶於二氯甲烷，並且以水清洗溶液。以硫酸鈉乾燥有機層，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=1：2)純化，獲得 2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯甲腈(11.3 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.90-1.93 (4H, m), 3.42-3.45 (4H, m), 7.69 (1H, td, $J=7.5, 1.6$ Hz), 7.76 (1H, td, $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.87-7.89 (1H, m), 8.09 (1H, dd, $J=7.8, 1.6$ Hz).

(步驟 2)將步驟 1 中所得之 2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯甲腈(0.1 g)和倫尼鎳(5 mg)之甲醇(2.2 ml)溶液於室溫和氫氣氛圍(50 psi)下攪拌 19 小時。將反應混合物通過矽藻土過

濾，並且於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯→乙酸乙酯：甲醇=5：1)純化殘留物，獲得 1-[2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基]甲胺(70 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.86 (2H, brs), 1.88-1.93 (4H, m), 3.30-3.34 (4H, m), 4.16 (2H, s), 7.37-7.41 (1H, m), 7.55-7.57 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

(步驟 3)將步驟 2 中所得之 1-[2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基]甲胺(3.88 g)溶於乙酸乙酯(32 ml)，並且於 0°C 添加 4N HCl-1,4-二噁烷溶液(16 ml)。將混合物於室溫攪拌 1 小時，過濾收集析出之結晶，並以乙酸乙酯清洗，獲得 1-[2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(4.07 g)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.80-1.99 (4H, m), 3.20-3.38 (4H, m), 4.37 (2H, s), 7.64 (1H, td, $J=7.5$, 1.2 Hz), 7.77 (1H, td, $J=7.5$, 1.6 Hz), 7.82 (1H, dd, $J=7.6$, 1.2 Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz), 8.63 (3H, brs).

(步驟 4)將 2-氰基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.42 g)、步驟 3 中所得之 1-[2-(吡咯啉-1-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.0 g)以及碳酸鉀(2.08 g)於 90°C 在乙醇(20 ml)中攪拌 8 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯

溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.88 g)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.85 (4H, dt, *J*=6.55, 3.41 Hz) 3.22-3.31 (4H, m) 5.74 (2H, s) 7.12-7.28 (1H, m) 7.60-7.78 (2H, m) 7.89-8.01 (1H, m) 8.24 (1H, s) 8.42 (1H, d, *J*=2.07 Hz) 8.65-8.84 (2H, m) 9.48 (2H, br. s.)

實施例 52

5-氯-2-亞胺基-1-[2-(嗎福林-4-基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.34 g)、1-[2-(嗎福林-4-基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.0 g)以及碳酸鉀(1.97 g)於 90°C 在乙醇(20 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.82 g)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.01-3.19 (4H, m) 3.56-3.78 (4H, m) 5.73 (2H, s) 7.11 (1H, d, *J*=8.29 Hz) 7.59-7.79 (2H, m) 7.88-7.99 (1H, m) 8.24 (1H, s) 8.51 (1H, d, *J*=2.26 Hz) 8.70 (2H, br. s.) 9.49 (2H, br. s.)

實施例 53

5-氯-2-亞胺基-1-[2-(苯基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.31 g)、2-(胺基甲基)-N-苯基苯磺醯胺 鹽酸鹽(2.0 g)以及碳酸鉀(1.93 g)於 90°C 在乙醇(20 ml)中攪拌 20 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯→乙酸乙酯：甲醇=9：1)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.90 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.03 (2H, s) 6.97-7.14 (2H, m) 7.15-7.33 (4H, m) 7.43-7.53 (1H, m) 7.56-7.64 (1H, m) 7.69 (1H, d, $J=7.57$ Hz) 8.25 (1H, br. s.) 8.38 (1H, s) 8.72 (2H, s) 9.67 (2H, br. s.) 10.83 (1H, br. s.).

實施例 54

5-氯-2-亞胺基-1-[2-(苯基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氟基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.38 g)、1-[2-(苯基磺醯基)苯基]甲胺 鹽酸鹽(2.0 g)以及碳酸鉀 (2.03 g)於 90°C 在乙醇(20 ml)中

攪拌 20 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=4：1)純化。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(0.64 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.82 (2H, s) 7.08-7.20 (1H, m) 7.59-7.80 (5H, m) 8.01 (2H, d, $J=7.16$ Hz) 8.09-8.17 (1H, m) 8.24 (2H, d, $J=1.88$ Hz) 8.47-8.76 (2H, m) 9.56 (2H, br. s.).

實施例 55

5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺

將實施例 1 中所得之 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽(0.30 g)溶於 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。過濾收集析出之結晶，獲得標題化合物(0.23 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.49 (3H, s), 5.34 (2H, br. s.), 7.02 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.41 (1H, br. s.), 7.50-7.76 (2H, m), 7.84-8.01 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.24 (1H, br. s.).

實施例 56

5-氯-1-[2-(環丙基胺磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-2-基)乙醯胺(1.49 g)、2-(胺基甲基)-N-環丙基苯磺醯胺 鹽酸鹽(2.0 g)以及碳酸鉀(2.19 g)於 90°C 在乙醇(30 ml)中攪拌 16 小時。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(3 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物(1.29 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.24-0.65 (4H, m) 2.22 (1H, dt, $J=6.72, 3.27$ Hz) 5.87 (2H, d, $J=7.57$ Hz) 7.07 (1H, d, $J=2.65$ Hz) 7.53-7.75 (2H, m) 7.89-8.09 (1H, m) 8.24 (1H, br. s.) 8.42 (2H, br. s.) 8.70 (2H, br. s.) 9.56 (2H, br. s.).

實施例 57

5-氯-1-{5-氯-2-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)使用實施例 47 的步驟 1 中所得之(4-氯-2-氯苯基)胺基甲酸苯酯和 2N 甲基胺四氫呋喃溶液，依照與實施例 47 的步驟 2 相同的方法，獲得 1-(4-氯-2-氯苯基)-3-甲基

脲。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.90 (3H, d, $J=4.9$ Hz) 4.77-4.92 (1H, m) 6.75-6.85 (1H, m) 7.45-7.54 (2H, m) 8.27-8.37 (1H, m).

(步驟 2) 使用步驟 1 中所得之 1-(4-氯-2-氰苯基)-3-甲基脲，依照與實施例 43 的步驟 2 和 3 相同的方法，獲得 1-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]-3-甲基脲 鹽酸鹽。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.66 (3H, s) 3.86-4.22 (2H, m) 6.61-6.90 (1H, m) 7.36 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz) 7.51 (1H, d, $J=2.6$ Hz) 7.70 (1H, d, $J=8.9$ Hz) 8.28 (3H, br. s.) 8.74 (1H, s).

(步驟 3) 將 2-氰基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺 (2.3 g)、步驟 2 中所得之 1-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]-3-甲基脲 鹽酸鹽 (2.45 g) 以及二異丙基乙胺 (5 ml) 於 70°C 在乙醇 (15 ml) 中攪拌過夜。將反應混合物倒入 1N 氫氧化鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯：己烷 = 7:3 \rightarrow 1:0) 純化殘留物。將所得之殘留物溶於乙醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液 (3 ml)，並且使混合物於乙醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，並且再結晶而獲得標題化合物 (0.52 g)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.67 (3H, d, $J=4.5$ Hz) 5.36 (2H, s) 6.61-6.77 (1H, m) 6.87-7.02 (1H, m) 7.41

(1H, dd, $J= 2.3, 8.7$ Hz) 7.57 (1H, d, $J= 9.0$ Hz) 8.21 (1H, br. s.) 8.38-8.71 (4H, m) 9.27-9.78 (2H, m).

實施例 58

5-氯-1-[5-氯-2-(丙醯基氨基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

(步驟 1)於室溫，在 2-胺基-5-氯苯甲腈(5.0 g)和二甲基胺基吡啶(0.12 g)之二甲基乙醯胺(25 ml)溶液中添加丙醯氯(3.4 ml)，並且將混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並且以乙酸乙酯萃取兩次。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。使殘留物於乙醇和二異丙醚中再結晶，獲得 N-(4-氯-2-氯苯基)丙醯胺(5.7 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.28 (3H, t, $J= 7.5$ Hz) 2.50 (2H, q, $J= 7.5$ Hz) 7.47-7.62 (3H, m).

(步驟 2)使用步驟 1 中所得之 N-(4-氯-2-氯苯基)丙醯胺，依照與實施例 43 的步驟 2 和 3 相同的方法，獲得 N-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]丙醯胺 鹽酸鹽。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1.10 (2H, t, $J= 7.6$ Hz) 2.40 (2H, q, $J= 7.6$ Hz) 3.90-4.01 (2H, m) 7.40-7.48 (2H, m) 7.62 (1H, s) 8.33 (3H, br. s.) 9.90 (1H, s).

(步驟 3)將 2-氯基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(1.88 g)、步驟 2 中所得之 N-[2-(胺基甲基)-4-氯苯基]丙醯胺 鹽酸鹽(1.99 g)以及二異丙基乙胺(4.1 ml)之乙醇溶液(15 ml)於 70°C 攪拌過夜。於減壓下

蒸發反應溶劑，將殘留物溶於乙酸乙酯和 1N 氫氧化鈉溶液，並且以乙酸乙酯萃取該溶液。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化。將所得之殘留物以 HPLC 進一步純化。以乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉萃取所得之殘留物。有機層以飽和鹽水清洗，以硫酸鎂乾燥，並且過濾。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於乙醇，並且添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液。過濾收集析出之結晶，並且於乙醇和乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物 (100 mg)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.09 (3H, t, $J=7.5$ Hz) 2.39 (2H, q, $J=7.3$ Hz) 5.43 (2H, s) 7.12 (1H, d, $J=2.3$ Hz) 7.38-7.45 (1H, m) 7.46-7.53 (1H, m) 8.21 (1H, s) 8.54 (1H, br. s.) 8.59-8.72 (2H, m) 9.15-9.71 (2H, m) 9.94-10.13 (1H, m).

(製備性 HPLC 的條件)

於下列條件下以製備性 HPLC 進行純化。

儀器：Gilson, Inc. 高產量純化系統

管柱：YMC CombiPrep Hydrosphere C18 HS-340-CC, S-5 μM , 20×50 mm

溶劑：溶液 A；0.1%三氟乙酸水溶液，溶液 B；0.1%三氟乙酸乙腈溶液

梯度循環：0.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，1.10 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)，5.00 分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)，6.40

分鐘(溶液 A/溶液 B=0/100)，6.50 分鐘(溶液 A/溶液 B=95/5)

流速：20 ml/分鐘

檢測方法：UV 220 nm

實施例 59

1-[3-(乙醯基氨基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺 鹽酸鹽

於室溫，在 2-氰基-2-(3,4-二氯-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-2-基)乙醯胺(0.70 g)和 N-[3-(氨基甲基)苯基]胺鹽酸鹽乙醯胺 鹽酸鹽(1.20 g)之甲醇懸浮液(10 ml)中添加三乙胺(1.66 ml)，並且將混合物於 50°C 攪拌過夜。於減壓下蒸發反應溶劑，添加乙酸(10 ml)，並且將混合物於 50°C 攪拌 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，添加乙酸乙酯和飽和碳酸氫鈉水，並且將水層以 1N 氫氧化鈉水溶液鹼化。以乙酸乙酯萃取混合物，並且以硫酸鈉乾燥有機層。於減壓下蒸發溶劑。以鹼性矽膠管柱層析法(乙酸乙酯：己烷=7：3→1：0)純化殘留物。將所得之殘留物溶於甲醇，添加 4N HCl-乙酸乙酯溶液(1 ml)，並且使混合物於甲醇-乙酸乙酯中結晶。過濾收集析出之結晶，於甲醇-乙酸乙酯中再結晶而獲得標題化合物(0.30 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.03 (3H, s), 5.54 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.57-8.71 (2H, m), 8.76 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.43

(2H, br. s.), 10.09 (1H, s).

表 1 之 3 顯示實施例化合物的結構式。

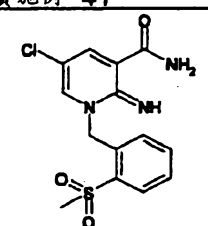
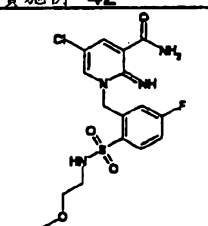
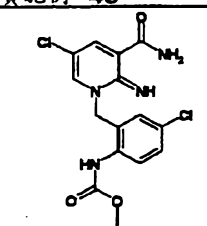
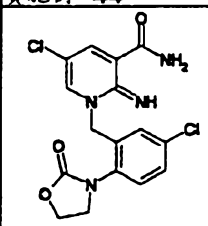
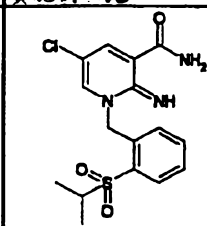
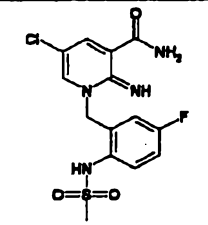
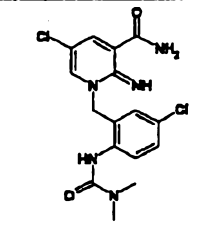
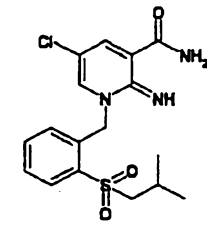
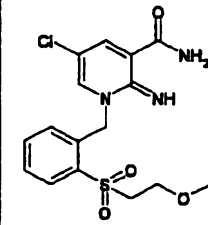
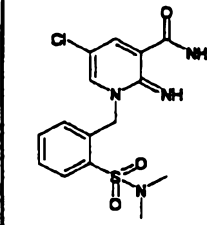
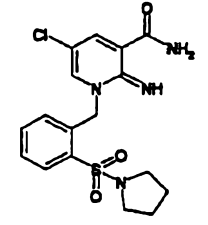
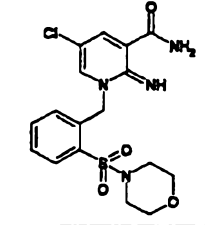
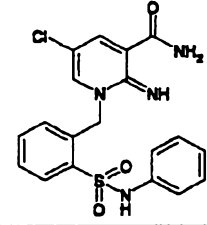
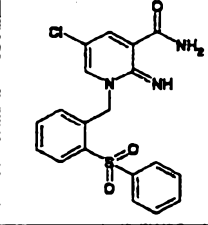
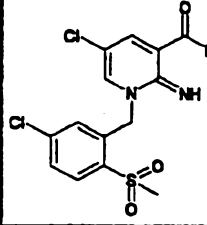
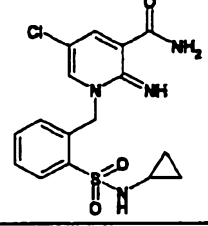
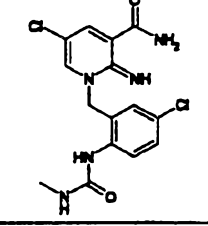
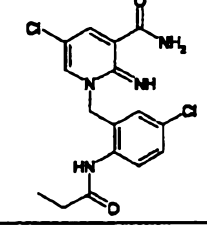
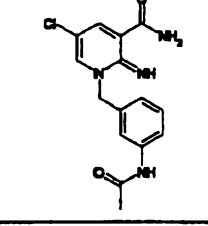
表 1

實施例 1 	實施例 2 	實施例 3 	實施例 4 	實施例 5
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
實施例 6 	實施例 7 	實施例 8 	實施例 9 	實施例 10
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
實施例 11 	實施例 12 	實施例 13 	實施例 14 	實施例 15
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
實施例 16 	實施例 17 	實施例 18 	實施例 19 	實施例 20
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl

表 2

實施例 21 	實施例 22 	實施例 23 	實施例 24 	實施例 25
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
實施例 26 	實施例 27 	實施例 28 	實施例 29 	實施例 30
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
實施例 31 	實施例 32 	實施例 33 	實施例 34 	實施例 35
HCl	HBr	HCl	HCl	HCl
實施例 36 	實施例 37 	實施例 38 	實施例 39 	實施例 40
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl

表 3

實施例 41 	實施例 42 	實施例 43 	實施例 44 	實施例 45 
HCl	HCl	HCl	HCl	HCl
實施例 46 	實施例 47 	實施例 48 	實施例 49 	實施例 50 
409.26 HCl	418.71 HCl	418.34 HCl	420.31 HCl	405.30 HCl
實施例 51 	實施例 52 	實施例 53 	實施例 54 	實施例 55 
HCl	HCl	HCl	HCl	
實施例 56 	實施例 57 	實施例 58 	實施例 59 	
HCl	HCl	HCl	HCl	

試驗例 1

α_{1D} 腎上腺素受體結合抑制活性之測量

基於 Maniatis et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989, 以試劑所添附的實驗指引中所述的方法等進行下述的基因操作方法。

(i) 人類 α_{1D} 腎上腺素受體表現質體之製備

以 PCR 方法從人類肝 cDNA 選殖 α_{1D} 腎上腺素受體基

因。以基因 Amp PCR 系統 9700(Applied Biosystems)，參照 DEBRA A. et al.(J. Pharmacol. Exp. Ther., 272, 134-142(1995))所報導之 α_{1D} 腎上腺素受體基因的鹼基序列而製備之各 50 pmol 之引子組

5' -CCGACGGCCGCTAGCGAGATGACTTTCCGCGATCTCCTGAGCGTC-3' [SEQ ID NO: 1]和

5' -GCTCTGGGTACCTTAAATATCGGTCTCCCGTAGGTTGC-3' [SEQ

ID NO: 2]、200 ng 作為模板之人類腦海馬 cDNA 庫(Takara Shuzo Co., Ltd.)以及 TaKaRa LA-Taq DNA 聚合酶(Takara Shuzo Co., Ltd.)(反應條件：於 94°C，15 秒和 68°C，3.5 分鐘進行 45 次循環)進行 PCR 反應。

以限制酶 NheI(Takara Shuzo Co., Ltd.)和 Kpn I (Takara Shuzo Co., Ltd.)切割以上所得之 PCR 片段，並施予瓊脂糖凝膠電泳上以回收 DNA 片段。利用 DNA Ligation Kit Ver. 2(Takara Shuzo Co., Ltd.)將 DNA 片段與以 NheI 和 Kpn I 切割之動物細胞表現質體 pcDNA3.1/Zeo (Invitrogen)連接，並且以 Escherichia coli JM109 的適能細胞進行轉化，獲得質體，pcDNA3.1/Zeo-Adre α_{1D} 。

(ii)將人類 α_{1D} 腎上腺素受體表現質體導入 CHO-K1 細胞以及製備膜部分

以 0.5 g/L 胰蛋白酶-0.2 g/L EDTA(Invitrogen)使在 150 cm² 培養瓶(Corning Coaster)中於含有 10%牛胎血清 (TRACE SCIENTIFIC)之 HamF12 培養基(Invitrogen)中繼代培養之 CHO-K1 細胞分離，以 D-PBS(-)(Invitrogen)清

洗細胞並且離心(1000 rpm, 5 分鐘)。接著,使用基因 Pulser II(BioRad)於下列條件下將 DNA 導入細胞中。在 0.4 cm 間隔之比色管(BioRad)中添加 1×10^7 個懸浮於 D-PBS(-)(700 μ l)之細胞和 10 μ g 之 pcDNA3.1/Zeo-Adre α_{1D} , 並且於電壓 0.25 kV 之電壓和 960 μ F 之電容下進行電穿孔。在含有 10% 牛胎血清和 250 μ g/mL 之 Zeocin(Invitrogen)之 HamF12 培養基中培養細胞, 並且選出 Zeocin 抗性純系(clome)。

選出複數個 Zeocin 抗性純系, 並且將其於細胞培養瓶(150 cm^2)中培養直到半融合, 並且以下列方法製備細胞膜部分。

以含有 D-PBS(-)之 0.02% EDTA 使半融合型細胞分離, 並且離心回收。將細胞懸浮於膜製備緩衝液(10 mM NaHCO₃ pH 7.4, 蛋白酶抑制劑雞尾酒(Roche))中, 並且於 Polytron 均質機(model PT-3100, KINEMATICA AG)中以 20000 rpm, 每次 20 秒處理 3 次以破壞細胞。在破壞之後, 將細胞以 2000 rpm 離心 10 分鐘, 而獲得含有膜部分之上澄液。使用超速離心機(model L8-70M, rotor 70 Ti, Beckman 儀器)將上澄液以 30000 rpm 離心 1 小時, 獲得含有膜部分之沈澱物。對各個純系所得之膜部分進行以下所示之結合實驗。

以結合分析緩衝液(50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 0.5% BSA, 蛋白酶抑制劑雞尾酒 pH 7.5)稀釋膜部分(20 μ g/well)和作為配位子(ligand)之 [³H]prazosin(2.5 nM, PerkinElmer Lifescience), 將其添加至 96 孔之微盤, 並

且於室溫反應 1 小時。至於非特異性結合之測定，則進一步添加芬妥胺(pentolamine)(Sigma)至 10 μ M。接著，過濾反應混合物，並且使用細胞收集器(PerkinElmer Lifescience)將其轉移至 unifilter GF/C(PerkinElmer Lifescience)。將過濾器以冰冷卻之 50 mM Tris 緩衝液(pH 7.5)清洗 3 次。乾燥過濾器後，在過濾器中添加 MicroScinti 0(PerkinElmer Lifescience)，並且以 TopCount(PerkinElmer Lifescience)測量放射性。依照與上述方法相同之方法，從使用膜部分之結合測定中顯示最優異的 S/B 值(總結合放射性/非特異性結合放射性)的純系製備下述化合物評估用之膜部分。

(iii) 實施例化合物之評估

以結合分析緩衝劑稀釋膜部分(20 g/well)、化合物和 [3 H]prazosin(2.5 nM, PerkinElmer Lifescience)，將其添加至 96 孔之微盤，並且使混合物於室溫反應 1 小時。至於非特異性結合之測定，則進一步添加作為冷配位子之芬妥胺(Sigma)至 10 M。接著，過濾反應混合物，並且使用細胞收集器(PerkinElmer Lifescience)將其轉移至 unifilter GF/C(PerkinElmer Lifescience)。將過濾器以冷卻之 50 mM Tris 緩衝液(pH 7.5)清洗 3 次。在乾燥過濾器後，在過濾器中添加 MicroScinti 0(PerkinElmer Lifescience)，並且以 TopCount(PerkinElmer Lifescience)測量放射性。

以 GlaphPad Prism Ver3.2(GlaphPad Software)計算

用於使 $[^3\text{H}]$ -prazosin 對膜部分化合物的結合量降低至 50% (IC_{50})所需的化合物濃度。

表 4 顯示以上述方法(於 $1\ \mu\text{M}$ 之 α_{1D} 腎上腺素受體結合抑制率)所測得的結果。

表 4

試驗化合物 (實施例編號)	結合抑制率(%)
1	100.0
8	93.5
12	87.5
14	92.0
15	72.8
17	100.0
18	93.5
24	98.4
28	91.2
35	89.0

配方實例 1

(1) 實施例 1 的化合物	10 mg
(2) 乳糖	60 mg
(3) 玉米澱粉	35 mg
(4) 羥基丙基甲基纖維素	3 mg
(5) 硬脂酸鎂	2 mg

使用 10 重量%之羥基丙基甲基纖維素水溶液(0.03 mL, 以羥基丙基甲基纖維素計 3 mg)將實施例 1 中所得之化合物(10 mg)、乳糖(60 mg)以及玉米澱粉(35 mg)之混合物粒化，於 40°C 乾燥並且通過篩網。將所得之顆粒與硬脂酸鎂(2 mg)混合，並且壓製混合物。以糖衣包覆所得之核錠(core tablet)，該糖衣係蔗糖、二氧化鈦、滑石以及阿拉伯膠於水中之懸浮液。以蜂蠟磨光經包覆之錠劑以獲得包衣錠劑。

配方實例 2

(1) 實施例 1 的化合物	10 mg
(2) 乳糖	70 mg
(3) 玉米澱粉	50 mg
(4) 可溶性澱粉	7 mg
(5) 硬脂酸鎂	3 mg

將實施例 1 中所得之化合物(10 mg)和硬脂酸鎂(3 mg)以可溶性澱粉水溶液(0.07 mL, 7 mg 為可溶性澱粉)加以粒化，乾燥，並且與乳糖(70 mg)和玉米澱粉(50 mg)混合。將混合物壓製以獲得錠劑。

產業可利用性

本發明之化合物具有優異的特異性 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用，而且有用於作為預防或治療下泌尿道疾病等之製劑。

本申請案係基於在日本提出申請之專利申請案編號 113135/2008，其內容係以參考方式納入本文中。

200948784

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98/113294

C07D 213/82 (2006.01)

※ 申請日：98.4.22

※IPC 分類：

A61K 31/455 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

亞胺吡啶衍生物及其用途

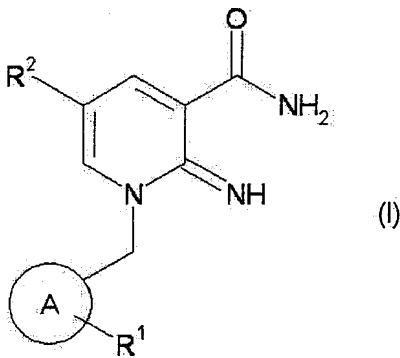
A61P 13/02 (2006.01)

IMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND USE THEREOF

二、中文發明摘要：

本發明之目的在於提供具有 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗作用之亞胺吡啶衍生物化合物，其係適用於作為下泌尿道疾病等之預防或治療劑。

本發明提供下式所示之化合物或其鹽：

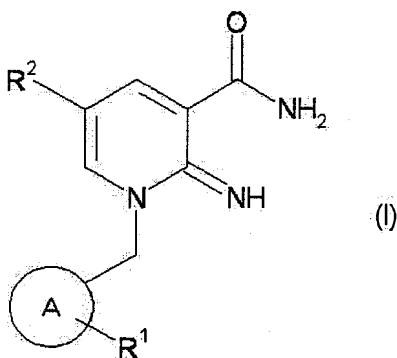


式中各符號係如說明書中所定義。

三、英文發明摘要：

The present invention aims to provide an iminopyridine derivative compound having an α_{1D} adrenergic receptor antagonistic action, which is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of a lower urinary tract disease and the like.

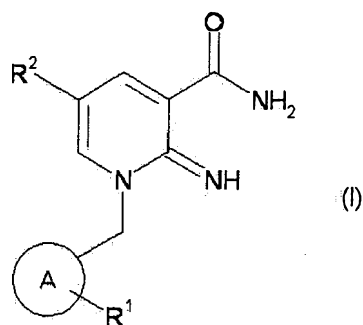
The present invention provides a compound represented by the formula



wherein each symbol is as defined in the specification, or a salt thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種下式所示之化合物或其鹽



式中

環 A-為具有至少一個取代基 R^1 且視需要復具有其他取代基之芳族環基，

R^1 為選自下列之基團：

(1) 以式 $-S(O)_nR^3$ 表示之基團，式中 R^3 為氫原子、視需要具有取代基之烴基或視需要具有取代基之胺基，以及 n 為 0 至 2 之整數，

(2) 視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基，

(3) 視需要具有取代基之胺甲醯基，

(4) 經視需要具有取代基之胺甲醯基取代之胺基，

(5) 烷氧基羰基，以及

(6) 經羥基取代之烷基，以及

R^2 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要具有取代基之烴基、醯基、視需要具有取代基之雜環基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之羥基、或視需要具有取代基之巰基，

但限制條件為排除下列化合物：

5-氯-1-{4-[(二甲基胺基)磺醯基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

3-{[3-(胺基羰基)-5-氯-2-亞胺基吡啶-1(2H)-基]甲基}苯甲酸甲酯,

1-[3-(胺基羰基)苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-1-[4-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-2-亞胺基-1-[4-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-2-亞胺基-1-[2-甲氧基-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-1-[2-氯-4-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-1-{3-氯-5-[(甲基胺基)羰基]苯甲基}-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

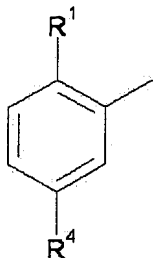
5-氯-1-[2-氯-5-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

1-[3-(胺基羰基)-5-氯苯甲基]-5-氯-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺,

5-氯-2-亞胺基-1-[3-(甲基磺醯基)苯甲基]-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺, 以及

5-氯-2-亞胺基-1-(3-嗎福林-4-基苯甲基)-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺。

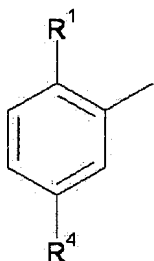
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，環 A- 為下式所示之基團



式中

R¹ 係如申請專利範圍第 1 項所定義，以及
R⁴ 為鹵素原子或視需要具有取代基之烷基。

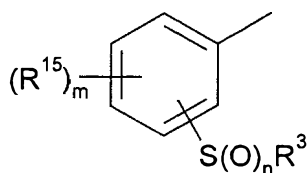
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，環 A- 為下式所示之基團



式中

R¹ 係如申請專利範圍第 1 項所定義，以及
R⁴ 為鹵素原子或視需要具有取代基之烷基，以及
R² 為鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，環 A- 為下式所示之基團



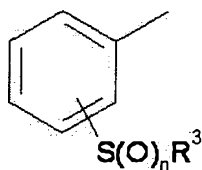
式中

R^{15} 為 (1) 鹵素原子，(2) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷氧基，或 (3) 視需要具有取代基之烷基，

m 為 0 至 2 之整數，以及

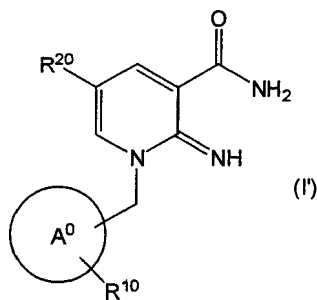
其他符號係如申請專利範圍第 1 項所定義。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中，環 A- 為下式所示之基團



式中各符號係如申請專利範圍第 1 項所定義。

6. 一種下式所示之化合物或其鹽



式中

環 A^0 - 為具有至少一個取代基 R^{10} 且視需要復具有其他取代基之芳族環基，

R^{10} 為選自下列之基團：

- (1) 以式 $-S(O)_nR^{30}$ 表示之基團，式中 R^{30} 為視需要具有取代基之非芳族含氮雜環基，以及 n 為 0 至 2 之整數，
- (2) 烷氧基羰基胺基，
- (3) 烷基磺醯基胺基，以及
- (4) 烷基羰基胺基，以及

R^{20} 為氫原子、鹵素原子、氰基、視需要具有取代基之烴基、醯基、視需要具有取代基之雜環基、視需要具有取代基之胺基、視需要具有取代基之羥基、或視需要具有取代基之巰基。

7. 一種化合物，其係 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽。
8. 一種化合物，其係 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基亞磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽。
9. 一種化合物，其係 5-氯-1-[5-氯-2-(甲基磺醯基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽。
10. 一種化合物，其係 5-氯-1-[2-(乙基磺醯基)-5-氯苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽。
11. 一種化合物，其係 5-氯-1-(5-氯-2-胺磺醯基苯甲基)-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽。
12. 一種化合物，其係 5-氯-1-[5-氯-2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲基]-2-亞胺基-1,2-二氫吡啶-3-甲醯胺或其鹽。
13. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或申請專利範圍第 6 項之化合物之前藥。
14. 一種藥劑，係包含申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥、或申請專利範圍第 6 項之化合物或其前藥。
15. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為 α_{1D} 腎上腺素受體拮抗劑。
16. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為下泌尿道疾病之

預防或治療劑。

17. 一種用於預防或治療哺乳動物之下泌尿道疾病的方法，係包括對該哺乳動物投予治療有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥、或申請專利範圍第 6 項之化合物或其前藥。
18. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其前藥、或申請專利範圍第 6 項之化合物或其前藥之用途，係用於製造下泌尿道疾病之預防或治療劑。

序列表

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 亞胺吡啶衍生物及其用途

<130> 091376

<150> JP2008-113135

<151> 2008-04-23

<160> 2

○ <170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 人類 α -1D 腎上腺素受體基因選殖用引子

<400> 1

ccgacggccg ctagcgagat gactttccgc gatctcctga gcgtc 45

○ <210> 2

<211> 38

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 人類 α -1D 腎上腺素受體基因選殖用引子

<400> 2

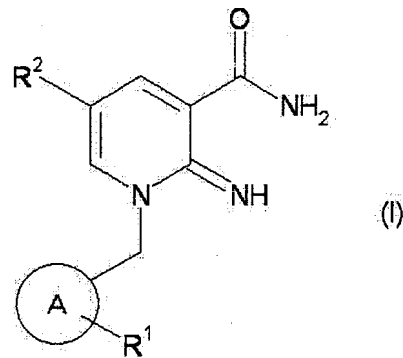
gctctgggta ccttaaataat cggctctcccg taggttgc 38

四、指定代表圖：本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(50) 視需要具有 1 至 3 個選自鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)以及羥基之取代基的 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等)，

(51) 視需要具有 1 至 3 個鹵素原子(例如，氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)之 C_{2-6} 烯基(例如，烯丙基、異丙烯基、異丁烯基、1-甲基烯丙基、2-戊烯基、2-己烯基等)，

(52) C_{2-6} 炔基(例如，炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-戊炔基、3-己炔基等)，

(53) 單- C_{3-7} 環烷基-胺甲醯基(例如，環丙基胺甲醯基、環丁基胺甲醯基等)，

(54) 除了碳原子外，復含有一種或兩種選自氮原子、硫原子與氧原子的 1 至 4 個雜原子之 5 至 10 員雜環基-羰基(例如，4-嗎福林基羰基等)，

(55) 側氧基(oxo)等。

R^3 所表示之「視需要具有取代基之胺基」的實例包括以 $-NR^5R^6$ 表示之基團，其中 R^5 與 R^6 為相同或不同，且各自為氫原子、視需要具有取代基之烴基、視需要具有取代基之雜環基或醯基。

R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」相似者。

R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的「雜

視需要具有取代基之「巰基」的實例包括以式 $-SR^{14}$ 表示之基團，式中 R^{14} 為氫原子、視需要具有取代基之烴基、視需要具有取代基之雜環基或醯基。

R^{14} 所表示之「視需要具有取代基之烴基」的實例包括彼等與前述 R^3 所表示之「視需要具有取代基之烴基」相似者。

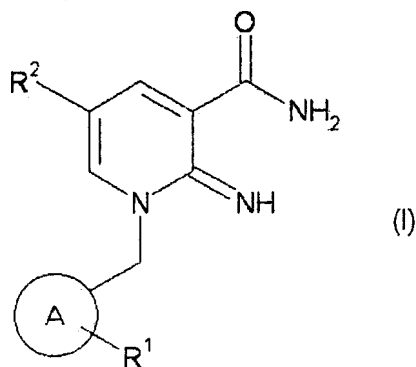
R^{14} 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」的實例包括彼等與前述 R^5 或 R^6 所表示之「視需要具有取代基之雜環基」相似者。

R^{14} 所表示之「醯基」的實例包括彼等與前述 R^2 所表示之「醯基」相似者。

R^2 較佳為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、新戊基、正己基、異己基等)，特佳為鹵素原子。

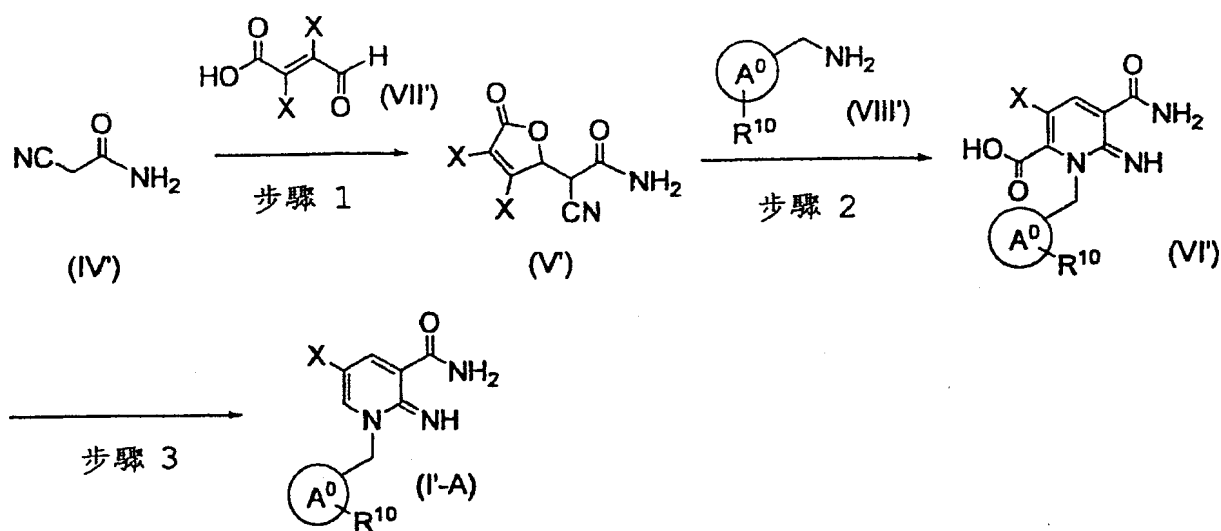
化合物(I)之較佳具體例係顯示於下文中。

(1) 下式所示之化合物



式中

環A-為 C_{6-14} 芳基(較佳為苯基)或5員或6員芳族雜環基，



於此方法中，使用作為起始原料的式(IV')所示之化合物與式(VIII')所示之化合物可為市售之產品，其可直接使用或於單離及純化後使用，或可依據本身已知之方法或其類似方法製造。

於此方法中，使用作為起始原料的式(VII')所示之化合物可依據本身已知之方法或其類似方法製造，例如，於 J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 1909 中所描述之方法等。(步驟 1)

此步驟為於鹼存在下將化合物(IV')與醛(VII')(其中 X 為鹵素原子)反應以產生化合物(V')之步驟。

X 所表示之「鹵素原子」的實例包括氯原子、溴原子、碘原子等。

此反應通常是在對反應呈惰性之溶劑中進行。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三

丁醇鉀等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。

相對於每 1 莫耳之化合物(IV')，鹼之使用量通常為約 1 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

相對於每 1 莫耳之化合物(IV')，醛(VII')之使用量通常為約 1 至約 5 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；水；以及其混合溶劑。

此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.5 小時至約 60 小時。

藉此所獲得之化合物(V')可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。

(步驟 2)

此步驟為於鹼存在下使化合物(V')與胺(VIII')於惰性溶劑中環化以產生化合物(VI')之步驟。

相對於每 1 莫耳之化合物(V')，胺(VIII')之使用量通常為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之鹼的實例包括鹼金屬鹽類，諸如氫氧

化鉀、氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀等；胺類，諸如吡啶、三甲胺、三乙胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)等；金屬烷氧化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；有機金屬類，諸如正丁基鋰、二異丙胺鋰(LDA)等；金屬氫化物類，諸如氫化鈉、氫化鉀等；等。

相對於每 1 莫耳之化合物(V')，鹼之使用量通常為約 1 至約 10 莫耳，較佳為約 1 至約 3 莫耳。

此反應所使用之溶劑並無特別限制，只要可使反應進行即可。溶劑之實例包括芳族烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類，諸如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、二噁烷、乙醚等；醯胺類，諸如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、1-甲基-2-吡咯啉酮等；醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、第三丁醇、甲氧基乙醇等；酮類，諸如丙酮等；腈類，諸如乙腈等；亞砜類，諸如二甲亞砜(DMSO)等；水；以及其混合溶劑。

此反應通常是在約 -50°C 至約 200°C ，較佳在約 -10°C 至約 100°C 進行。此反應之反應時間通常為約 0.1 小時至約 60 小時。

藉此所獲得之化合物(VI')可藉由習知之分離與純化方法來進行單離及純化，例如，濃縮、減壓濃縮、溶劑萃取、結晶、再結晶、相轉移、層析等。此外，化合物(VI')可不經單離及純化而以反應混合物形式用於下一步驟(步驟 3)。

(步驟 3)

C₁₋₆ 烷基-羰基(例如, 乙醯基、丙醯基、丁基羰基等)、硝基等。取代基之數目為 1 至 3 個。

羥基-保護基之實例包括 C₁₋₆ 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基等)、苯基、C₇₋₁₀ 芳烷基(例如, 苯甲基等)、甲醯基、C₁₋₆ 烷基-羰基(例如, 乙醯基、丙醯基等)、芳氧基羰基(例如, 苯氧基羰基等)、C₇₋₁₀ 芳烷基-羰基(例如, 苯甲基氧基羰基等)、吡喃基、呋喃基、矽烷基等, 其可分別具有取代基。此等取代基之實例包括鹵素原子(例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等)、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₇₋₁₀ 芳烷基、硝基等。取代基之數目為 1 至 4 個。

此等保護基可藉由已知之方法或於 Wiley-Interscience 出版, Theodara W. Greene、Peter G. M. Wuts 編輯之“Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)”中所描述之方法等或其類似方法移除。例如, 可使用以酸、鹼、還原、紫外線照射、胼、苯基胼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹等處理之方法。

於上述方法中, 當化合物(I)或化合物(I')以游離化合物形式獲得時, 其可根據習知方法與下列各者形成鹽, 例如: 無機酸(例如, 鹽酸、硫酸、氫溴酸等)、有機酸(例如, 甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、酒石酸等)、無機鹼(例如, 鹼金屬類, 諸如鈉、鉀等; 鹼土金屬類, 諸如鈣、鎂等; 鋁; 銨等)或有機鹼(例如, 三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙

骨盆腔疼痛症候群等)、引起下泌尿道功能異常之症狀症候群(膀胱過動症候群、引起膀胱出口阻塞之下泌尿道症狀等)、多尿、尿路結石(輸尿管、尿道)等，

(2) 代謝疾病[例如，糖尿病(胰島素依賴型糖尿病、糖尿病併發症、糖尿病視網膜病變、糖尿病微血管病變、糖尿病神經病變等)、葡萄糖耐受異常、肥胖症、良性攝護腺肥大、性功能障礙等]，

(3) 中樞神經系統疾病[例如，神經退化性疾病(例如，阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)、唐氏症(Down's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症(Huntington chorea)、

糖尿病神經病變、多發性硬化症等)、精神疾病(例如，精神分裂症、憂鬱症、狂躁症、焦慮性精神官能症、強迫性精神官能症、恐慌症、癲癇、酒精依賴、藥物依賴、焦慮症、焦慮精神狀態、情感異常、循環性情感疾病、神經興奮症、自閉症、昏厥、成癮、低性慾等)、中樞神經系統及周邊神經失調(例如，頭部創傷、脊椎創傷、腦水腫、感覺功能失調、感覺功能異常、自律神經功能失調、自律神經功能異常、鞭抽式頸部損傷(whiplash injury)等)、記憶力失調(例如，老年癡呆症、失憶症、腦血管性癡呆症等)、腦血管失調(例如，腦出血、腦梗塞等及其後遺症或併發症、無症狀之腦血管意外、短暫性腦缺血發作、高血壓腦病變、血腦障壁失調等)、腦血管失調之復發及後遺症(例