發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96145231

※ 申請日期：96.11.28

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
C07D 513/02 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎之MCH受體拮抗劑

NOVEL MCH RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美國禮來大藥廠

ELI LILLY AND COMPANY

代表人：（中文/英文）

羅倫斯 T 威爾區

WELCH, LAWRENCE T.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心

LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, INDIAN 46285, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 5 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 凱文　馬修　賈汀爾
   GARDINIER, KEVIN MATTHEW
2. 大衛 約瑟夫 賈爾曼
   GARMENE, DAVID JOSEPH
3. 艾瑞克 詹姆斯 漢柏
   HEMBRE, ERIK JAMES
4. 麥可 布魯納夫斯
   BRUNAVS, MICHAEL
5. 海倫 珍 塞克利
   SZEKERES, HELEN JANE

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 美國　U.S.A.
4. 英國　U.K.
5. 英國　U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年12月14日；60/870,011

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥領域，尤其係關於治療肥胖症及與肥胖症相關之疾病。更特定言之，本發明係關於適用於治療、預防或改善肥胖症及相關疾病之黑色素濃集激素(MCH)之選擇性拮抗劑。

【先前技術】

與野生型對照物相比，過度表現MCH之轉殖基因小鼠略肥胖，且MCH-/-與MCHR1-/-小鼠之特徵在於降低之體重增加。在無MCHR1(MCHR1 null)之小鼠中不存在MCH誘發之體重增加及暴食。非肽小分子MCHR1拮抗劑削弱由MCH刺激之食物攝取。前述事實支持以作為MCHR1之有效拮抗劑之化合物來治療肥胖症及相關疾病之假設。

PCT申請案第WO 2003/033476A1號揭示據報導適用作MCH受體之拮抗劑之化合物。PCT申請案第WO 2003/033480A1號揭示據報導適用作MCH受體之拮抗劑之化合物。PCT申請案WO 2006/066174A1揭示適用於治療、預防或改善與肥胖症及相關疾病相關之症狀之化合物。

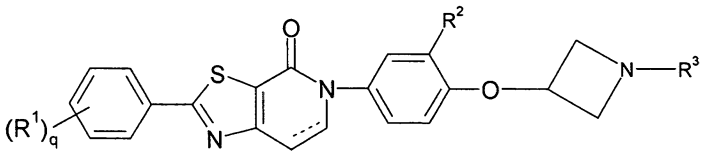
目前針對肥胖症之治療未證實對所有患者且在持續時段內有效。該等治療之實例包括各種非處方食慾抑制劑、各種飲食方案及/或鍛煉。因此，存在對於適用於治療、預防及/或改善肥胖症之影響之新型及/或改良之治療有效藥劑的需求。

MCHR1之拮抗劑將預期適用於治療或預防肥胖症及相

關疾病。存在發現MCHR1之有效拮抗劑之需求。亦存在發現相對於MCHR2而言與MCHR1選擇性結合之化合物之需求。亦存在發現具有比先前技術化合物改良之安全性概況之MCHR1拮抗劑的需求。本發明提供用於治療肥胖症及相關疾病之具有改良安全性概況之該等有效、選擇性MCHR1拮抗劑。

【發明內容】

本發明係關於一種式I化合物



(I)

其中：

"-----"不存在或視情況為一鍵；

q為1或2；

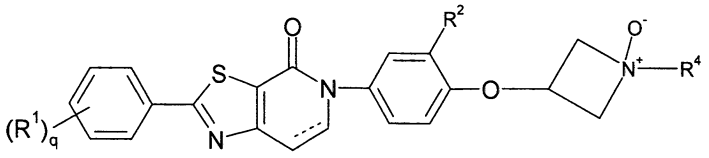
R^1係獨立地選自氫、-C_1-C_2烷基、鹵基、羥基、-C_1-C_2鹵烷基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-O-C_3-C_4環烷基及-OC_1-C_2鹵烷基；

R^2係選自由氫、-C_1-C_3烷基、羥基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-C_1-C_2鹵烷基、-OC_1-C_2鹵烷基及鹵基組成之群；

R^3係選自由氫、-C_1-C_4烷基、-C_2-C_4鹵烷基、-C_2-C_4烷基OH、-C_3-C_6環烷基、-CH_2C_3-C_6環烷基、-C_2-C_4烷基-O-C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-CH_2-噻唑、苯基、苄基、四氫硫哌喃基及四氫哌喃基組成之群，

其中該環烷基、四氫硫哌喃基、四氫哌喃基及噻唑基視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基、羥基、C_1-C_2烷基及-C_1-C_2鹵烷基組成之群之基團取代；或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

本發明亦係關於一種式II化合物



(II)

其中：

"-----"不存在或視情況為一鍵；

q為1或2；

R^1係獨立地選自氫、-C_1-C_2烷基、鹵基、羥基、-C_1-C_2鹵烷基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-O-C_3-C_4環烷基及-OC_1-C_2鹵烷基；

R^2係選自由氫、-C_1-C_3烷基、羥基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-C_1-C_2鹵烷基、-OC_1-C_2鹵烷基及鹵基組成之群；

R^4係選自由-C_1-C_4烷基、-C_2-C_4烷基OH及-C_3-C_6環烷基組成之群，其中該環烷基視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基及-C_1-C_2烷基組成之群之基團取代；或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

本發明亦係關於包含式I或式II化合物之醫藥組合物。

本發明亦係關於一種用於治療或預防有需要之患者之肥胖症的方法，其中此治療或預防包含向該患者投與治療有

效量之式I或式II化合物以及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明亦係關於一種用於治療由黑色素濃集激素造成或加劇之疾病之選擇性拮抗與MCHR1受體之結合的方法。

本發明提供式I或式II化合物作為食慾抑制劑及/或作為減重劑的用途。

本發明係關於式I或式II化合物用於製造供治療肥胖症及相關疾病之藥物的用途。

本發明係關於一種用於療法中之式I或式II化合物。

【實施方式】

就如本文中所揭示及/或主張之本發明之目的而言，以下術語定義於下。

術語"C_1-C_2烷基"係指甲基或乙基或其基團。

如本文中所用之術語"C_1-C_4烷基"係指具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈脂族鏈，其包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基及正丁基。除非另外說明，否則術語"烷基"意謂C_1-C_4烷基。

如本文中所用之術語"C_3-C_6環烷基"係指具有3至6個碳原子且不具有雙鍵之環狀烴基。C_3-C_6環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

術語"C_1-C_2鹵烷基"係指經一個、兩個或三個鹵素原子取代之C_1-C_2烷基。C_1-C_2鹵烷基之實例包括(但不限於)三氟甲基及氯乙基。

術語"C_1-C_4鹵烷基"係指經一個、兩個或三個鹵素原子取

代之C_1-C_4烷基。C_1-C_4鹵烷基之實例包括(但不限於)三氟甲基、氯乙基及2-氯丙基。

術語"C_2-C_4鹵烷基"係指經一個、兩個或三個鹵素原子取代之C_2-C_4烷基。C_2-C_4鹵烷基之實例包括(但不限於)三氟乙基、氯乙基及2-氯丙基。

術語"C_1-C_3烷氧基"係指經由氧基鍵連接之C_1-C_3烷基部分，亦即-OC_1-C_3烷基。C_1-C_3烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基。

如本文中所用之術語"C_2-C_4烷基OH"係指由OH基終止之具有指定數目之碳原子的取代基。舉例而言，C_2-烷基OH為-CH_2CH_2OH。

術語"鹵基"係指氟基、氯基、溴基及碘基。

術語"-OC_1-C_2鹵烷基"係指在一個或兩個碳原子上具有鹵素取代基之C_1-C_2烷氧基(亦即-OC_1-C_2烷基)。

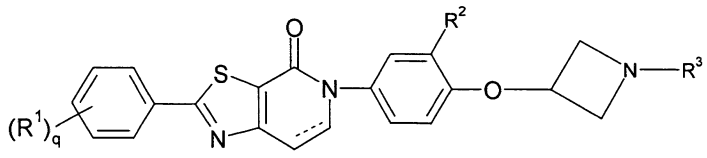
如本文中所用，術語"治療"包括抑制、減輕、改善、減緩、終止或逆轉病理狀況或其續發症之進程或嚴重性。

如本文中所用之術語"預防"係指降低式I或式II化合物之接受者將遭受或發展本文中所述之任何病理狀況或其續發症之可能性。

如本文中所用，術語"治療有效量"意謂足以治療或預防本文中所述之病狀或其不利效應之式I或式II化合物的量；或足以拮抗MCHR1受體以達成本發明之目的之式I或式II化合物的量。

如本文中所用之術語"與肥胖症相關之疾病"及"相關疾

病"係指由肥胖狀況造成、加劇、誘發或與其相關之此等症狀、疾病或病狀。此等疾病、病狀及/或症狀包括(但不限於)進食障礙(貪食症、神經性厭食症等)、糖尿病、糖尿病性併發症、糖尿病性視網膜病、性/生殖病症、抑鬱症、焦慮症、高血壓、腦出血、充血性心臟衰竭、睡眠障礙、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、中風、高脂質血症、高三甘油脂血症、高血糖症及高脂蛋白血症。臨時優先權申請案U.S. S/N 60/870,011揭示一種下式之化合物



其中：

"-----"視情況為一鍵以形成雙鍵；

q為0、1、2或3；其中苯環上的其他位置具有氫原子；

R^1係獨立地選自氫、C_1-C_4烷基、鹵基、羥基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基、-O-C_3-C_6環烷基及-OC_1-C_4鹵烷基；

R^2係選自由C_1-C_4烷基、羥基、-OC_1-C_4烷基、氰基、C_1-C_4鹵烷基、-OC_1-C_4鹵烷基及鹵基組成之群；

R^3係選自由氫、C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_2-C_4烷基OH、C_3-C_6環烷基及C_2-C_4烷基-O-C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基組成之群，其中該環烷基視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基及C_1-C_4鹵烷基組成之群之基團取代；或其醫藥學上可接受之鹽。

某些式I或式II化合物亦可以醫藥學酸加成鹽之形式存

在。酸加成鹽通常係藉由使等量酸(以氮原子上之可用鹼性自由電子對之莫耳數計，或對其微過量)與本發明之鹼化合物反應而形成。通常將加成鹽產物分離為結晶產物。結晶可自發發生或可藉由冷卻及/或播晶種來促進。熟習此項技術者已知醫藥學上可接受之鹽及用於製備其之常用方法。參見(例如)P. Stahl等人，Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use (VCHA/Wiley-VCH, 200)；S. M. Berge等人，"Pharmaceutical Salts" Journal of Pharmaceutical Sciences，第66卷，第1期，1977年1月。

較佳本發明化合物

某些本發明化合物尤其有趣且較佳。以下列表列出較佳化合物之若干基團。

較佳R^1基團

較佳R^1基團係獨立地選自由氫、鹵基、羥基、-C_1-C_2鹵烷基、-C_1-C_3烷氧基、-O-C_3-C_4環烷基及-OC_1-C_2鹵烷基組成之群。更佳R^1為氯基、氟基、甲氧基、環丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或氰基。最佳R^1基團為氯基。

較佳R^2

較佳R^2基團係選自由氫、-OC_1-C_2烷基、氰基、-OC_1-C_2鹵烷基及鹵基組成之群。更佳R^2基團係選自由氫、甲氧基(-OMe)、氰基、氟基及氯基組成之群。最佳R^2為甲氧基。

較佳R^3基團

較佳R^3基團係獨立地選自由氫、-C_1-C_4烷基、-CH_2環丙基、-CH_2C_3-C_4環烷基及-C(O)C_1-C_2烷基組成之群，其中該

等烷基及環烷基視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基、羥基、-C_3-C_4環烷基、-C_1-C_2烷基及-C_1-C_2鹵烷基組成之群之基團取代。更佳為選自由氫、甲基、環丙基及環丁基組成之群之R^3基團。

較佳R^4基團

較佳R^4基團為甲基、乙基、環丁基或環戊基。更佳地，R^4為甲基或環丁基。

較佳本發明化合物為式I化合物，其中：

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1或2；

R^2為氫、氯基、-CN或-OCH_3；且

R^3為氫、-CH_3、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、異丙基、環丙基、-CH_2環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經一個或兩個獨立地選自由氟基、甲基及環丁基組成之群之基團取代。

亦較佳為式I化合物，其中：

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1；

R^2為H、-CN或-OCH_3；且

R^3為氫、-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經選自由氟基、羥基及甲基組成之群之基團取代。

亦較佳為式I化合物，其中：

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1；

R^2為氯基或-OCH_3；且

R^3為氫、-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經選自由氟基、羥基及甲基組成之群之基團取代。

亦較佳為式I化合物，其中：

R^1為氯基、氟基、甲氧基或三氟甲基；

q為1；

R^2為-OCH_3或氰基；且

R^3為氫、-CH_3、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經選自由氟基、羥基及甲基組成之群之基團取代。

亦較佳為式I化合物，其中：

R^1為氯基；

q為1；

R^2為H、OCH_3；且

R^3為氫、-CH_3、環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經選自由氟基、羥基及甲基組成之群之基團取代。

亦較佳為式I化合物，其中：

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1或2；

R^2為H、-CN或-OCH_3；且

R^3為氫、-CH_3、-CH_2CH_2OH、-CH_2CH_2F、-CH_2CHF_2、

異丙基、環丙基、-CH_2環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經一個或兩個獨立地選自由氟基及甲基組成之群之基團取代。

亦較佳為式I化合物，其中：

R^1為氯基；

q為1；

R^2為H、-OCH_3；且

R^3為氫、-CH_3、環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經選自由氟基、羥基及甲基組成之群之基團取代。

亦較佳為式II化合物，其中：

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1；

R^2為-CN或-OCH_3；且

R^4為CH_3。

亦較佳為式II化合物，其中：

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1；

R^2為-OCH_3；且

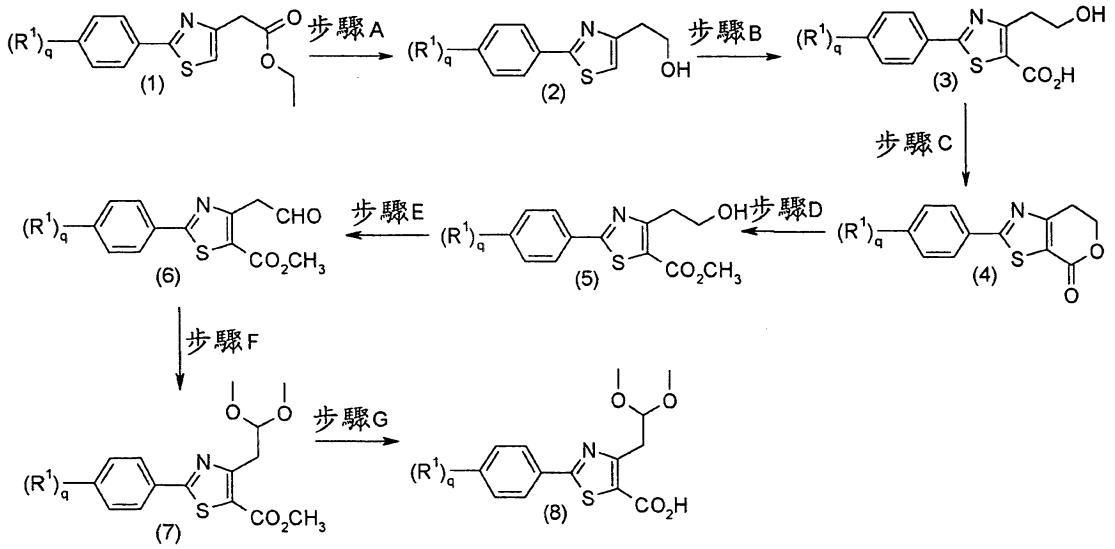
R^4為CH_3。

式(I)或式(II)化合物可由此項技術中已知之多種程序及下文所述之程序來製備。然而，以下論述並非意欲以任何方式來限制本發明之範疇。舉例而言，所述各途徑之具體合成步驟可以不同方式組合或連同來自不同流程之步驟來

製備其他式(I)或式(II)化合物。以下流程中各步驟之產物可由習知方法來回收，該等方法包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨、結晶及其類似方法。

如本文中所用，以下術語具有所示含義："MeOH"係指甲醇；"EtOH"係指乙醇；"EtOAc"係指乙酸乙酯；"DMF"係指二甲基甲醯胺；"DMSO"係指二甲亞碸；"TFA"係指三氟乙酸；"Et_2O"係指乙醚；"THF"係指四氫呋喃；"LDA"係指二異丙基醯胺鋰；"n-BuLi"係指正丁基鋰；"p-TsOH"係指對甲苯磺酸；"*tert*-BuOK"係指第三丁醇鉀；"DIBAL"係指氫化二異丁基鋁；"TEMPO"係指2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基，自由基；"DEAD"係指偶氮二甲酸二乙酯；"DIAD"係指偶氮二甲酸二異丙酯；"tBOC"或"Boc"係指第三丁氧基羰基；"TLC"係指薄層層析；且"HPLC"係指高效液相層析。

流程1



可根據如流程1中所述之反應來進行式(8)之中間物之形成。適當式(8)化合物為其中$(R^1)_q$係如對於式I所定義之化合物。

在流程1步驟A中，式(1)之噻唑乙酸酯被還原為式(2)之噻唑乙醇。對於熟習此項技術者將顯而易見，存在眾多適用於此轉化中之還原劑，諸如$LiAlH_4$、$NaBH_4$、$LiBH_4$及其類似物。較佳方法在約-80℃至60℃之溫度下於非質子性溶劑(諸如醚、甲苯或較佳為THF)中使用DIBAL。

在流程1步驟B中，式(2)之噻唑經羧化以形成式(3)之噻唑甲酸。舉例而言，該噻唑(2)在約-80℃至-70℃之溫度下於THF或乙醚中經2至3當量之適合鹼(諸如LDA、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰或較佳為正丁基鋰)處理約2至4小時。隨後用CO_2氣體於THF或乙醚中之溶液處理所得二價陰離子以獲得式(3)之噻唑甲酸。

在步驟C中，式(3)之噻唑甲酸在無水條件下脫水形成式(4)之噻唑內酯。舉例而言，式(3)之羧酸於無水甲苯或苯中之溶液經酸催化劑(諸如對甲苯磺酸)處理且將其加熱至回流歷時4至24小時以使其環化為式(4)之內酯。使用迪安-斯脫克分水器(Dean-Stark trap)藉由在水產生時將其移除來加速反應。

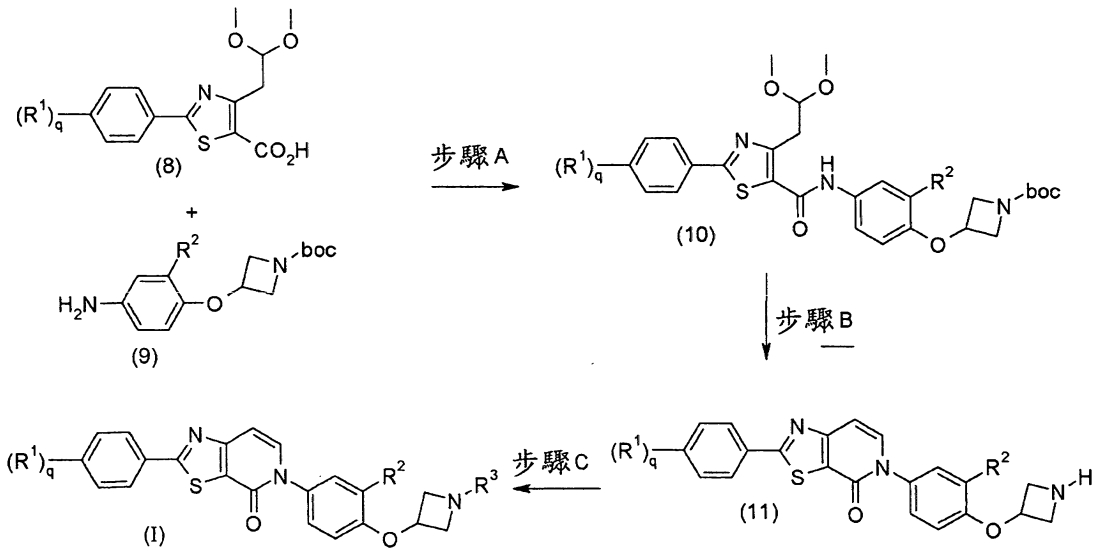
在流程1步驟D中，在甲醇存在下使用無機酸(諸如濃硫酸)將式(4)之噻唑內酯轉酯化為式(5)之酯醇。隨後，在步驟E中，將式(5)之醇氧化為式(6)之醛。熟習此項技術者將瞭解存在眾多用於此氧化之方法。較佳方法在溴化鉀、次

氯酸鈉及碳酸氫鈉存在下於惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中使用TEMPO。

在流程1步驟F中，將式(6)之醛轉化為式(7)之縮醛。存在熟習此項技術者可用之多種用於縮醛形成之方法。較佳條件使用在MeOH中之具有原甲酸三甲酯之酸性離子交換樹脂。在步驟G中，在適合極性溶劑(諸如乙醇)中使用無機鹼(諸如氫氧化鈉)將式(7)之縮醛-酯水解為式(8)之酸。

易於瞭解，可使用此項技術中熟知且瞭解之程序由與本文中所述方法類似之方法來製備式(1)化合物。舉例而言，藉由用鹵基乙醯乙酸酯來環化硫代醯胺而製備式(1)化合物。若非市售，則硫代醯胺易於使用此項技術中已知之方法自經取代苯甲醯胺來製備，諸如以魯森試劑(Lawesson's reagent)或五硫化磷來製備。

流程2



可根據流程2中所述之方法來進行式(I)化合物之形成。適當式(8)化合物為其中$(R^1)_q$係如式(I)中所定義之化合物

且適當式(9)化合物為其中R^2係如式(I)中所定義之化合物。

在流程2步驟A中，式(8)之酸經式(9)之胺醯化。熟習此項技術者將充分瞭解，存在多種可用於羧酸之醯化之方法。較佳方法在胺(諸如二異丙基乙胺)存在下於惰性溶劑(諸如二氯甲烷、乙腈或較佳為THF)中使用1-羥基苯并三唑水合物及1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽。

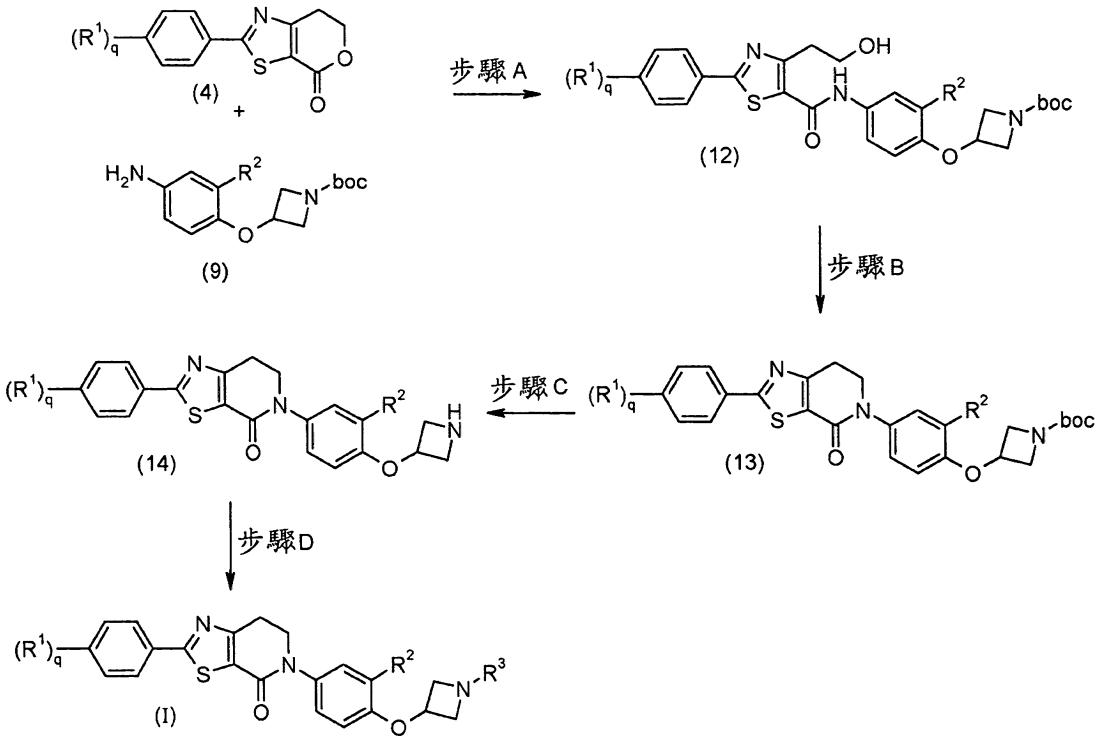
在流程2步驟B中，式(10)之噻唑-醯胺經歷分子內環化形成式(11)之噻唑-吡啶酮，其中伴隨失去tBOC保護基，以得到N-未經取代吖丁啶。環化係在無機酸(諸如濃HCl)存在下於惰性溶劑(諸如乙醇)中進行且在該溶劑之回流溫度下將其加熱1至24小時。

式(11)之N-未經取代吖丁啶(其自身同時為本發明之目的之所需產物)亦可經取代以獲得其他本發明化合物。舉例而言，在流程2步驟C中，使用氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉以甲醛、丙酮、環丁酮或其他醛及酮來還原性烷基化未經取代吖丁啶(11)。亦以縮酮或縮醛(諸如[(1-乙氧基環丙基)氧基三甲基矽烷或2,5-二羥基-1,4-二噁烷)來還原性烷基化吖丁啶(11)。可使用此項技術中已知之程序視情況取代該等酮、醛、縮酮或縮醛。另外，以視情況經取代醯氯、氯甲酸酯或活化羧酸(諸如三氟丙醯氯或乙醯氯)來醯化吖丁啶(11)。

易於瞭解，可由本文中所述或此項技術中已知之方法及

程序來製備式(9)化合物。舉例而言，藉由用市售3-羥基-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯進行氟硝基苯或氯硝基苯之親核性芳族取代來製備式(9)化合物。隨後將硝基還原為胺得到苯胺(9)。

流程3



可根據流程3中所述之方法來進行式(I)化合物之形成。適當式(4)化合物為其中$(R^1)_q$係如式(I)中所定義之化合物且適當式(9)化合物為其中R^2係如式(I)中所定義之化合物。

在流程3步驟A中，使用典型Weinreb方案(Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. Tetrahedron Letters, 1977, 48, 4171-4174)將式(4)之噻唑內酯與式(9)之胺反應以形成式(12)之醯胺。舉例而言，將胺(9)溶解於非質子性溶劑

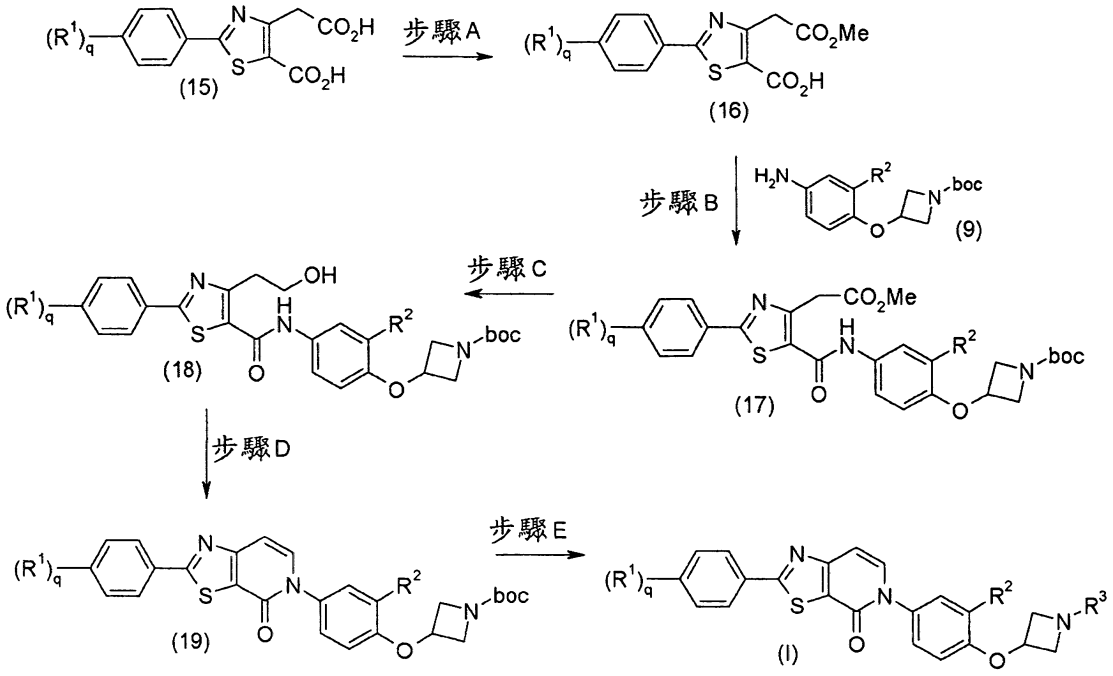
(諸如CH_2Cl_2或較佳為甲苯)中，且使其經三甲基鋁於甲苯中之2 M至2.5 M溶液處理。將所得溶液在約0℃至室溫之溫度下攪拌約5至60分鐘，且隨後用式(4)之噻唑內酯處理之。將所得溶液在介於約室溫與110℃之間的範圍內攪拌約3至24小時，以得到式(12)之醯胺。

在流程3步驟B中，使用Mitsunobu條件(Maligres, P. E. 等人，*J. Het. Chem.* 2003, *40*(2), 229-241)來環化式(12)之噻唑醯胺以形成式(13)之噻唑內醯胺。舉例而言，用三烷基膦或三芳基膦(諸如Me_3P、Ph_3P或較佳為Bu_3P)及偶氮二甲酸二烷酯(諸如DEAD或DIAD)來處理式(12)之醯胺。在惰性溶劑(諸如甲苯、CH_2Cl_2或較佳為THF)中進行反應。

在步驟C中，將式(13)之tBOC噻唑內醯胺吖丁啶去保護為式(14)之未經取代吖丁啶。用於移除tBOC基團之常見去保護條件為熟習此項技術者所熟知且可見於T. W. Green及P. G. M. Wuts在"Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330中之本文中。較佳條件在室溫至約90℃下於正丙醇之溶劑中使用三氟乙酸或另一選擇為37%鹽酸。

如流程3步驟D中所示，式(14)之未經取代吖丁啶(其自身同時為本發明之目的之所需產物)亦可以與流程2步驟C中所述方式類似之方式經取代以獲得其他本發明化合物。

流程4



可根據流程4中所述之方法來進行用於形成式(I)化合物之另一途徑。

在流程4步驟A中，將式(15)之噻唑基二甲酸選擇性酯化為式(16)之噻唑基酯-酸。酯化條件在約50℃至溶劑之回流溫度之溫度下於無機酸(諸如硫酸)存在下使用醇系溶劑(諸如甲醇)。

在流程4步驟B中，式(16)之噻唑基酯-酸經式(9)之胺醯化以得到式(17)之噻唑基酯-醯胺。熟習此項技術者將瞭解存在多種可用於羧酸之醯化之方法。較佳方法在有機胺(諸如N-甲基嗎啉)存在下於惰性溶劑(諸如THF)中使用1-丙烷膦酸環酐作為偶合試劑。

在步驟C中，將式(17)之酯-醯胺還原為式(18)之烷基羥基-醯胺。熟習此項技術者將瞭解存在多種將酯還原為醇之方法，諸如氫化鋰鋁、氫化二異丁基鋁、硼烷-甲硫醚

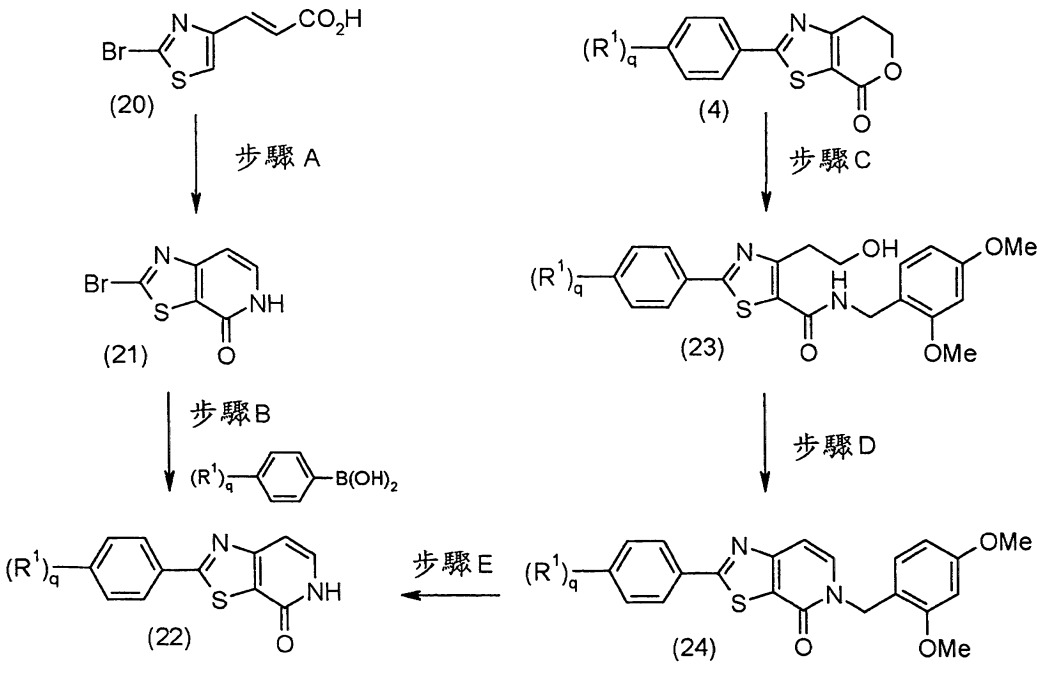
錯合物或硼氫化鋰。較佳條件在惰性溶劑(諸如THF)中使用硼氫化鋰。

在流程4步驟D中，將式(18)之烷基羥基醯胺環化為式(19)之噻唑-吡啶酮。首先使用三氧化硫吡啶複合物將醇氧化為甲醛，隨後用醯胺將其當場環化以形成吡啶酮。反應在室溫至約100℃下於惰性溶劑(諸如DMSO)中進行。

在步驟E中，使用先前關於流程3步驟D所述之方法將式(19)之噻唑-吡啶酮吖丁啶去保護。將所得未經取代吖丁啶進一步反應以得到式(I)中所述之本發明化合物，如先前關於流程2步驟C所述。

易於瞭解，可由本文中所述或此項技術中已知之方法及程序來製備式(15)化合物。舉例而言，3-側氧基-戊二酸二乙酯可經硫醯氯氯化且隨後與硫代苯甲醯胺反應，以得到2-苯基-4-乙氧基羰基甲基-噻唑-5-甲酸乙酯。隨後將二乙酯水解為式(15)之二酸。

流程5



可根據如流程5中所述之反應來進行式(22)之中間物之形成。適當式(22)化合物為其中$(R^1)_q$係如對於式I所定義之化合物。

在流程5步驟A中，3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸(20)轉化為醯基疊氮化物，其隨後經歷Curtius重排為異氰酸酯，該異氰酸酯環化為式(21)之溴噻唑并吡啶酮。在惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中以乙二醯氯便利地產生酸氯化物。蒸發後，在溶劑混合物(諸如水/丙酮/二噁烷或THF)中將酸氯化物與疊氮化鈉反應以得到醯基疊氮化物。處理之後，將醯基疊氮化物在Dowtherm® A及二噁烷中加熱至約180℃至250℃之高溫歷時約30分鐘至4小時。異氰酸酯當場形成且經歷與噻唑之分子內反應以形成式(21)之溴噻唑并吡啶酮。

在步驟B中，在鈴木(Suzuki)交叉偶合反應中將式(21)之溴噻唑并吡啶酮與苯基硼酸反應以得到式(22)之苯基噻唑并吡啶酮。熟習此項技術者將瞭解存在多種適用於促進該等交叉偶合反應之條件。反應條件使用適合溶劑，諸如其中添加乙醇及水之二噁烷、甲苯或二甲氧基乙烷。添加無機鹼(諸如碳酸鈉或碳酸鉀)之溶液。反應在約70℃至100℃之溫度下於惰性氣氛下在鈀催化劑(諸如肆三苯基膦鈀(0))存在下發生約8至24小時。

或者，式(22)之苯基噻唑并吡啶酮可如步驟C、步驟D及步驟E中所示獲自式(4)之內酯。

在流程5步驟C中，式(4)之內酯係以流程3步驟A所述之

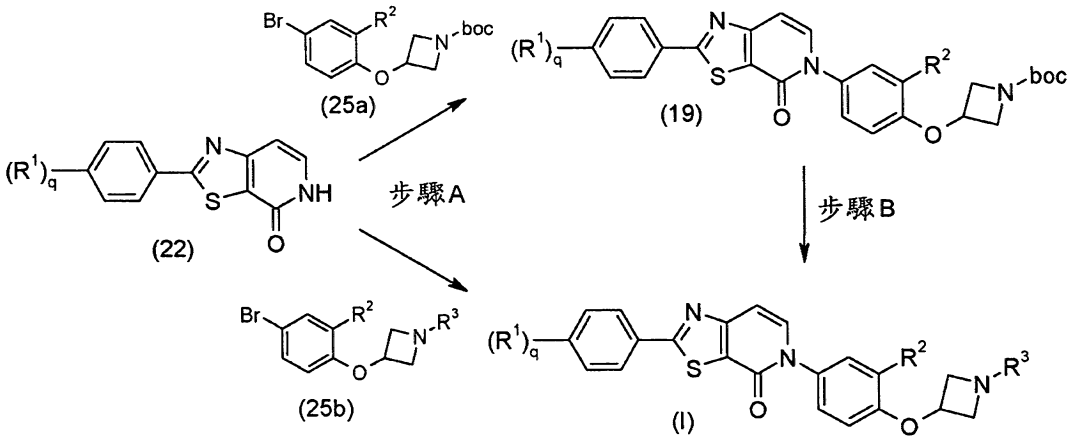
Weinreb方案與2,4-二甲氧基苄胺反應以得到式(23)之噻唑-醯胺。

在步驟D中，將式(23)之醯胺環化為式(24)之苄基噻唑并吡啶酮。使用1-羥基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]碘氧雜環戊-3-酮將醇氧化為醛且隨後將該醛與醯胺反應。反應在40℃至溶劑之回流溫度之溫度下於惰性溶劑(諸如乙酸乙酯)中發生。

在步驟E中，在50℃至100℃之溫度下使用純TFA移除2,4-二甲氧基苄基保護基以獲得式(22)之噻唑并吡啶酮。

應瞭解可由本文中所述或此項技術中已知之方法及程序來製備式(20)之溴噻唑。舉例而言，2-溴噻唑-4-甲醛可在維蒂希(Wittig)反應中以甲基(三苯基亞磷烷基)乙酸酯擴展為丙烯酸甲酯，接著將其水解以獲得式(20)之溴噻唑丙烯酸。

流程6

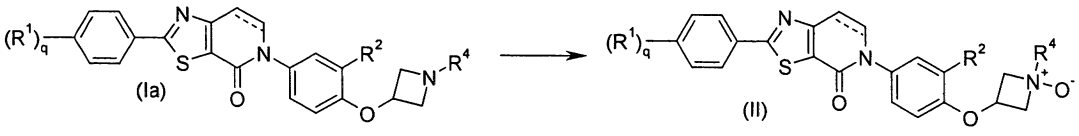


流程6中所述為利用式(22)之苯基噻唑并吡啶酮獲得式(I)化合物之又一途徑。

在流程6步驟A中，式(22)之苯基噻唑并吡啶酮與式(25a)或式(25b)之溴苯偶合以得到式(19)或式(I)之噻唑并吡啶酮。反應在其中添加無機鹼(諸如碳酸銫)之惰性溶劑(諸如THF或較佳為二噁烷)中發生。在對稱二甲基乙二胺存在下使用銅催化劑(諸如碘化銅(I))。將反應物在約70℃至溶劑之回流溫度之溫度下加熱。

在步驟B中，應瞭解式(19)之經保護吖丁啶可如先前(諸如在流程3步驟C及步驟D中)所述易於轉化為式(I)之最終產物。

流程7



可根據流程7中所述之方法形成式(II)化合物，其中R^4係如對於式(II)所定義。

使用間氯過氧苯甲酸在惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中氧化式(Ia)之吖丁啶形成式(II)之吖丁啶N-氧化物。

使用^{125}I-MCH結合性及功能性GTPγ^{35}S結合性檢定來證實本發明化合物作為MCHR1拮抗劑之效能。熟習此項技術者能夠使用本文中之程序或相關技藝所揭示之程序來進行^{125}I-MCH結合性及功能性GTPγ^{35}S結合檢定。有關結合檢定可參見(例如)Macdonald, D.等人，2000之"黑色素濃集激素/受體複合物之分子特性：涉及結合性與活化作用之關鍵性殘基判別法(*Molecular characterization of the*

melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation)"。Mol Pharmacol 58, 217-225。有關GTPγS功能性檢定可參見(例如)Gao, X.等人，2004之"標記銪之黑色素濃集激素類似物：測定與黑色素濃集激素受體1及2結合性之配位體(*Europium-labeled melanin-concentrating hormone analogues: Ligands for measuring binding to melanin-concentrating hormone receptors 1 and 2)"*。Anal Biochem 328, 187-195。

用於該等檢定中之所有配位體、放射性配位體、溶劑及試劑很容易自商業來源取得或很容由熟習此項技術者製備。採用自經人類MCHR1(Swiss-Prot寄存編號Q99705)轉染之AV-12細胞分離之膜進行^{125}I-MCH結合性及功能性GTPγ^{35}S結合檢定，用於證實本文中所揭示化合物作為MCHR1拮抗劑之效用。使用閃爍親近技術，於競爭性結合檢定中，採用^{125}I-MCH、本發明化合物及純系43膜分析化合物與MCHR1之結合性。藉由使用電子製表軟體將濃度-反應數據擬合為4參數模式(最大反應、最小反應、Hill係數、IC_{50})來決定IC_{50}值(定義為將^{125}I-MCH之特異性結合降低50%時所需測試化合物濃度)。使用如由Cheng等人(*Biochem. Pharmacol.*, 22: 3099-3108 (1973))所述之Cheng-Prusoff近似法，自IC_{50}值來計算K_i值。在本文中所揭示之結合檢定中，所例舉之化合物展示小於1 μM之Ki值。特定言之，實例37之化合物之平均MCHR1 K_i值約4 nM。因

此，本發明化合物可有效作為有效MCHR1拮抗劑。

使用閃爍親近檢定藉由量測測試化合物抑制GTPγ^{35}S與自表現人類MCHR1之AV-12細胞分離之膜的MCH刺激結合之能力來評估MCH活性之功能性拮抗作用。藉由使用電子製表軟體將濃度-反應資料擬合為4參數模式(最大反應、最小反應、Hill係數、IC_{50})來測定IC_{50}值(定義為將MCH刺激GTPγ^{35}S結合降低50%所需之測試化合物之濃度)。在由Schild分析核實競爭性拮抗作用之後，使用如由Leff及Dougal(*Trends Pharmacol. Sci.* (1993) 14: 110-112)所述之Cheng-Prusoff近似法之修改自各拮抗劑之IC_{50}值及MCH之EC_{50}(獨立測定)來計算K_b值。在本文中所揭示之功能性檢定中，例示性化合物展示小於1 μM之K_b值。特定言之，實例28之化合物展示約6 nM之MCHR1 Kb值。因此，本發明化合物可有效作為有效MCHR1拮抗劑。

為證實活體內功效，藉由經口管飼將本發明化合物投與重450-500 g之飲食誘發之肥胖雄性Long-Evans大鼠(Harlan, IN)。將動物個別圈養於具有顛倒12小時明亮/黑暗循環(黑暗10:00/22:00)之溫度調節室(24℃)中。可隨意獲得水及食物(Teklad 95217, Harlan, WI)。在3天內在黑暗時段開始之前每天一次在媒劑(其由水中之10%阿拉伯膠及0.15%糖精組成)中經口投與化合物。在3天時段內每天量測食物攝取及體重。與媒劑對照物相比，劑量為10 mg/Kg之實例29之化合物產生約7公克之平均體重降低。結果展示本發明化合物適用於治療肥胖症。

作為MCHR1結合之拮抗劑，本發明化合物適用於治療其中MCHR1受體已證實起作用之人類及非人類(尤其伴侶)動物之病狀或與MCH之作用相關之疾病。本發明化合物可用於治療或預防之疾病、病症或病狀包括在本文中及在PCT申請案WO 2007/066174中所揭示之疾病。本發明化合物亦可與用於治療、預防及/或改善肥胖症及相關疾病之其他經批准治療劑組合使用。以此形式，本發明化合物增強該等經批准組合治療之積極作用，同時由於該等組合化合物之較低劑量之潛在需求將副作用降至最低。該等組合療法可個別或以組合調配物形式遞送。可與式I或式II化合物組合使用之化合物之實例包括減重劑(Meridia™、Xenical™)、降膽固醇劑(諸如洛伐他汀(lovastatin)、斯伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)及阿托伐他汀(atorvastatin))、葡萄糖量控制或調節劑、大麻鹼CB-1拮抗劑化合物(諸如利莫納班(rimonabant))及其類似物。

在治療非人類非伴侶動物時，本發明化合物適用於降低體重增加及/或改良進料利用效率及/或增加偏瘦身體質量。

在投藥之前較佳將式I或式II化合物調配為單位劑型。因此，本發明之又一實施例為一種包含式I或式II化合物及醫藥載劑之醫藥調配物。

本發明之醫藥調配物係使用熟知且易於獲得之成份由已知程序來製備。在製備本發明之調配物時，活性成份(式I

或式II化合物)通常將與載劑混合或由載劑稀釋或封閉於載劑中，載劑可為液體、錠劑、膠囊、藥囊、紙或其他容器之形式。當載劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，其充當活性成份之媒劑、賦形劑或介質。因此，組合物可為錠劑、丸劑、散劑、口含劑、藥囊、扁膠劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(作為固體或於液體介質中)、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌包裝散劑之形式。

熟習此項技術者瞭解用於製備各種標準調配物之方法、試劑及條件或可在無不當實驗之情況下評估此資訊。本發明之組合物可經調配以在投與患者後提供活性成份之迅速、持續或延遲釋放。

所投與之具體劑量係由圍繞各情況之特定情形決定。該等情形包括投藥途徑、患者之先前病史、待治療之病理狀況或症狀、待治療之病狀/症狀之嚴重性及接受者之年齡及性別。然而，應瞭解所投與之治療劑量將由醫師根據相關情形或由非人類接受者之獸醫來確定。

通常，式I或式II化合物之有效最小每日劑量為每公斤約0.1 mg至約0.5 mg。有效最大劑量為每公斤約1 mg至約5 mg。適於特定接受者之確切劑量係由主治醫師根據患者之特定情形作出決定。亦可根據"劑量滴定"接受者之醫學技術中之標準操作；亦即，初始投與低劑量之化合物，且逐漸增加劑量直至觀測到所需治療效應來確定適當劑量。

可由多種途徑(包括口服、經直腸、經皮、皮下、局

部、靜脈內、肌肉內或鼻內途徑)來投與該等化合物。較佳投藥途徑為口服。

實例

不加進一步詳述，使用前述描述，咸信熟習此項技術者可最大程度地實施本發明。提供以下製備及實例以更詳細地描述本發明。其意欲說明且無論如何並非以任何方式限制本發明。一般技術者易於獲得試劑及起始物質或其可易於由一般技術者合成。熟習此項技術者將迅速瞭解對實例中所述程序之適當變更。本發明化合物之名稱係由ChemDraw Ultra®版本7.0.1提供。

製備1

[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯

將4-氯硫代苯甲醯胺(74.0 g，431.1 mmol)溶解於EtOH(470 mL)中且用乙基-4-氯乙醯乙酸酯(58.0 mL，70.1 g，426.0 mmol)處理。在回流下將所得溶液機械攪拌2小時。冷卻至室溫，添加水(1000 mL)，且用Et_2O(2000 mL，隨後2×500 mL)萃取。將有機溶液合併且用鹽水(950 mL)洗滌。在真空中濃縮以得到油狀物，其在靜置後固化(121.8 g)。將粗製物質自異丙醇/水再結晶以得到標題化合物(107.3 g，產率為89%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 282.1 $[M+1]^+$。

製備2

2-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇

將[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯(107.4 g，381.2

mmol)溶解於THF(800 mL)中且冷卻至0-5℃。經約3.5小時緩慢添加DIBAL(1.0 M，於THF中，800 mL，800 mmol)，同時保持溫度低於5℃。在添加完成後，將所得溶液溫熱至室溫且機械攪拌隔夜。將該溶液冷卻至0-5℃且緩慢添加額外DIBAL(150 mL)，同時保持溫度低於5℃。在室溫下攪拌2.5小時，隨後冷卻至0-5℃且經5小時用羅謝爾鹽(Rochelle's salt)飽和水溶液(2900 mL)緩慢中止，同時保持溫度低於10℃。用EtOAc(2×3300 mL)萃取混合物。將有機溶液合併且在真空中濃縮以得到油狀物(112.9 g)。將該油狀物溶解於甲苯(600 mL)中且在真空中濃縮，隨後重複。將殘餘物在真空中乾燥6小時以得到重107.4 g(110%)之殘餘物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 240.1 $[M+1]^+$。

製備3

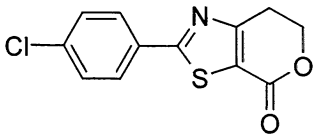
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-甲酸

將2-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇(毛重107 g，淨重91 g，380 mmol)溶解於THF(1210 mL)中且冷卻至約-75℃。在真空下抽空冷卻溶液且三次填充氮。經約4小時緩慢添加*n*-BuLi(1.6 M，於己烷中，530 mL，848 mmol)，同時保持溫度低於-70℃。經3.5小時經由套管將該紅紫色溶液緩慢添加至含有已經CO_2氣體(約390 g)飽和之-75℃THF之燒瓶中，同時保持溫度低於-60℃。向所得棕色漿液中饋入額外CO_2氣體(約355 g)且隨後使該漿液升至室溫，同時機械攪拌隔夜。用1 N HCl(3000 mL)中止反應，冷卻至16℃且藉由過濾收集沈澱物。用己烷(1400 mL)沖洗固體且在

真空下乾燥以得到81.3 g(75%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 284.0 $[M+1]^+$。

製備4

2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-哌喃并[4,3-d]噻唑-4-酮



將2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-甲酸(81.2 g，286.2 mmol)與p-TsOH單水合物(32.0 g，168.2 mmol)及甲苯(1200 mL)混合。將漿液加熱至回流，在此期間固體溶解。將所得棕褐色溶液機械攪拌2小時，使用迪安-斯脫克分水器收集水(21 mL)。將該溶液冷卻至室溫且添加$NaHCO_3$飽和水溶液(1700 mL)及EtOAc(1700 mL)。將有機溶液分離，隨後用EtOAc(2×1700 mL)來萃取水層。將有機溶液合併，用鹽水(1700 mL)洗滌，且在真空中濃縮以得到固體。將該固體與CH_2Cl_2(500 mL)混合且在真空中濃縮且重複兩次以得到60.1 g(79%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 266.0 $[M+1]^+$。

製備5

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯

將2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-哌喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(500 g，1882 mmol)溶解於MeOH(5 L)中且添加濃硫酸(31 mL)。在55℃下將溶液攪拌15小時，隨後溫熱至66℃且再持續攪拌

4.5小時。將該溶液冷卻至45℃且在真空中濃縮至一半體積。繼續將漿液冷卻至20℃。藉由過濾分離沈澱物且用冷MeOH來洗滌固體。在真空下將固體(420.5 g)乾燥隔夜。將濾液濃縮至約600 mL，過濾且用冷MeOH洗滌，以獲得更多固體(40.7 g)。使用10% EtOAc/CH_2Cl_2作為溶離劑，藉由急驟層析來純化粗製物質，以得到總共(442 g，80%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (dt, J=8.8, 4.7 Hz, 2H), 7.43 (dt, J=8.7, 4.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.32 (bs, 1H)。

製備6

2-(4-氯-苯基)-4-(2-側氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯

將2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯(100 g，336 mmol)溶解於CH_2Cl_2(2 L)中且用溴化鉀(4.0 g，33.6 mmol)及TEMPO(1.1 g，7.0 mmol)處理。將溶液冷卻至-10℃且添加次氯酸鈉溶液(1 L，0.25 M水溶液)及碳酸氫鈉水溶液(1 L，1.4 M)。在0℃下將所得漿液攪拌15分鐘且隨後用水(3.2 L)及CH_2Cl_2(1.3 L)稀釋。移除有機溶液且用CH_2Cl_2(1.3 L)萃取水相。將有機溶液合併且用鹽水(1.3 L)洗滌，隨後乾燥、過濾且濃縮以得到(91.5 g，92%)標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.86 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.90 (dt, J=8.4, 4.4 Hz, 2H), 7.43 (dt, J=8.6, 4.4 Hz, 2H), 4.32 (d, J=1.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)。

製備7

2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯

將2-(4-氯-苯基)-4-(2-側氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯(96.4 g，308 mmol)、Dowex™ 50X8離子交換樹脂(33.3 g)及原甲酸三甲酯(147 mL)混合於MeOH(670 mL)中。在室溫下將漿液攪拌隔夜。經由矽藻土柱塞過濾且用MeOH(3×300 mL)沖洗。在0℃下將濾液攪拌2小時且隨後濃縮至約250 mL之體積。藉由過濾來收集固體，用冷MeOH沖洗且在室溫下乾燥隔夜以獲得88.2 g(84%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 342.0 $[M+1]^+$。

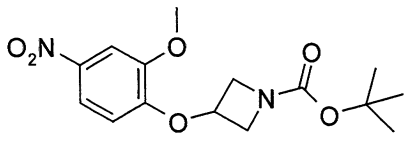
製備8

2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸

將2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯(3.6 g，10.5 mmol)混合於EtOH(40 mL)中且隨後添加2 M NaOH(6.8 mL)。將漿液機械攪拌隔夜且隨後在真空中濃縮。將固體溶解於水(40 mL)中，冷卻至0℃，且用1 N HCl(13 mL)將pH值調節至5-6。將漿液攪拌15分鐘，收集沈澱物，且用水(4×20 mL)洗滌固體。在真空烘箱中將固體乾燥隔夜，以得到3.3 g(96%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 326.0 $[M-1]^-$。

製備9

3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯



在氮氣下將1-氟-2-甲氧基-4-硝基-苯(118 g，689 mmol)及3-羥基-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(125 g，724 mmol)溶解於THF(800 mL)中且冷卻至0℃。向上述溶液中逐滴添加*tert*-BuOK(1 L)之1 M THF溶液。添加完成後，在0℃下將該深棕色溶液攪拌30分鐘且隨後經10分鐘時段用水(1 L)稀釋。將混合物攪拌5分鐘，隨後用第三丁基甲基醚萃取兩次。將有機溶液合併且用鹽水(2×700 mL)洗滌，隨後乾燥且濃縮。在真空中於45℃下將固體乾燥20小時，以獲得216 g(95%)呈黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.47 (d, 1H, *J*=8.5), 6.30 (d, 1H, *J*=2.6), 6.17 (dd, 1H, *J*=2.4, 8.5), 4.76 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

藉由基本上遵循如製備9中所述之程序來製備下表中之硝基化合物(製備10至製備13)。

製備	產物(化學名稱)	NMR
10	3-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.05 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.38 (dd, 2H, *J*=2.7, 9.5), 3.96 (bd, 2H), 1.43 (s, 9H)。
11	3-(2-氰基-4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.6 (d, 1H, *J*=2.7), 8.45 (dd, 1H, *J*=6.5, 9.2), 7.08 (d, 1H, *J*=9.2), 5.24 (m, 1H), 4.42 (dd, 2H, *J*=2.5, 9.5), 4.0 (bd, 2H), 1.43 (s, 9H)。
12	3-(2-氯-4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.31 (d, 1H, *J*=2.8), 8.16 (dd, 1H, *J*=6.2, 9.1), 6.96 (d, 1H, *J*=8.9), 5.16 (m, 1H), 4.39 (dd, 2H, *J*=2.9, 9.3), 3.96 (bd, 2H), 1.43 (s, 9H)。

13	3-(4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.2 (d, 2H, *J*=9.2), 6.96 (d, 2H, *J*=9.3), 5.08 (m, 1H), 4.36 (dd, 2H, *J*=2.4, 9.4), 3.91 (dd, 2H, *J*=6.6, 9.7), 1.42 (s, 9H)。

製備14

3-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

將3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(210 g，639 mmol)溶解於THF(630 mL)中且用MeOH(1680 mL)轉移至含有經甲苯預濕潤之10%鈀/碳之不鏽鋼槽中。在Parr震盪器上將混合物氫化2.5小時。藉由經矽藻土過濾移除催化劑且用MeOH沖洗固體。在真空中濃縮濾液，且隨後將殘餘物與庚烷一起共蒸發三次(每次500 mL)，以獲得190 g(99%)呈棕褐色固體狀之標題化合物，其立即用於下一反應中。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.48 (d, 1H, *J*=8.5), 6.30 (d, 1H, *J*=2.6), 6.17 (dd, 1H, *J*=2.4, 8.5), 4.77 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

藉由基本上遵循如製備14中所述之程序來製備下表中之苯胺化合物(製備15及製備16)。

製備	產物(化學名稱)	NMR
15	3-(4-胺基-2-氟-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.56 (t, 1H, *J*=8.8), 6.42 (dd, 1H, *J*=10.1, 12.8), 6.30 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.0 (dd, 2H, *J*=6.3, 10.4), 3.53 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H)。

16	3-(4-胺基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.57 (dd, 4H, *J*=9.3, 18), 4.74 (m, 1H), 4.2 (dd, 2H, *J*=3.5, 10.2), 3.94 (dd, 2H, *J*=5.9, 10.2), 3.43 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H)。

製備17

3-(4-胺基-2-氰基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

將3-(2-氰基-4-硝基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(1 g，3.13 mmol)溶解於無水EtOH(12.53 mL)中。添加飽和NH_4Cl溶液(3.77 mL，17.28 mmol)及鋅(2.2 g，19.15 mmol)。加熱至回流歷時1小時。用水(50 mL)中止混合物且經由矽藻土過濾。將混合物用pH=7緩衝液中和且用CH_2Cl_2(2×20 mL)萃取。將有機層合併且用水(30 mL)洗滌。乾燥、過濾且濃縮有機溶液。使用0-50% EtOAc/己烷作為溶離劑，藉由急驟層析來純化粗製物質，以得到660 mg(72%)所需產物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.85 (d, 1H, *J*=3), 6.78 (dd, 1H, *J*=6.1, 8.7), 6.44 (d, 1H, *J*=9), 4.82 (m, 1H), 4.24 (dd, 2H, *J*=3.0, 9.6), 4.02 (dd, 2H, *J*=5.8, 9.8), 3.53 (bs, 2H), 1.42 (s, 9H)。

藉由基本上遵循如製備17中所述之程序來製備下表中之苯胺化合物。

製備	產物(化學名稱)	NMR
18	3-(4-胺基-2-氯-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.72 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.20 (dd, 2H, *J*=4.4, 10.4), 4.02 (dd, 2H, *J*=6.2, 10.6), 3.48 (bs, 2H), 1.42 (s, 9H)。

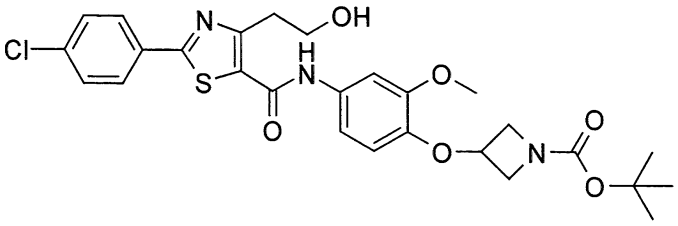
製備19

3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

在氮氣氛下將2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸(147 g，448 mmol)、3-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(120 g，402 mmol)及1-羥基苯并三唑水合物(75 g，490 mmol)溶解於THF(1.2 L)中且冷卻至約10℃。經2分鐘用二異丙基乙胺(117 mL，673 mmol)逐滴處理上述溶液，同時將溫度保持在介於10℃至15℃之間。向該溶液中添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(93 g，489 mmol)且在室溫下攪拌19小時。將溶液冷卻至0℃且用水(1.2 L)稀釋。藉由過濾收集沈澱物且用水(5×700 mL)濕磨。在50℃下於真空下將棕褐色固體乾燥3天，以獲得219 g(90%)標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.03 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, *J*=2.4), 7.42 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H, *J*=2.4, 8.6), 6.57 (d, 1H, *J*=8.6), 4.86 (m, 1H), 4.84 (t, 1H, *J*=5.7), 4.26 (dd, 2H, *J*=6.7, 10.6), 4.08 (dd, 2H, *J*=4.3, 10.6), 3.90 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.37 (d, 2H, *J*=5.5), 1.43 (s, 9H)。

製備20

3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將3-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(9.1 g，30.9 mmol)溶解於甲苯(100 mL)中且用三甲基鋁(22.0 mL，2.0 M，於甲苯中)處理。在室溫下將該深紅色溶液攪拌1小時且添加固體2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-哌喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(7.97 g，30.0 mmol)。將該溶液溫熱至50℃且攪拌2小時。冷卻至室溫且用飽和羅謝爾鹽溶液(5 mL)緩慢中止。在鼓泡平息後，添加額外羅謝爾鹽溶液(30 mL)且強烈攪拌2小時。分離有機相且用CH_2Cl_2(2×50 mL)萃取水相。將有機部分合併且用飽和羅謝爾鹽溶液(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。乾燥、過濾且濃縮有機溶液。使用5% MeOH(2 M NH_3)/CH_2Cl_2作為溶離劑，藉由急驟層析來純化粗製物質，以得到橙色固體。藉由用1:1 CH_2Cl_2:乙醚濕磨將該物質進一步純化，接著過濾以得到12.77 g(76%)呈白色固體狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 558.2 $[M-1]^-$。

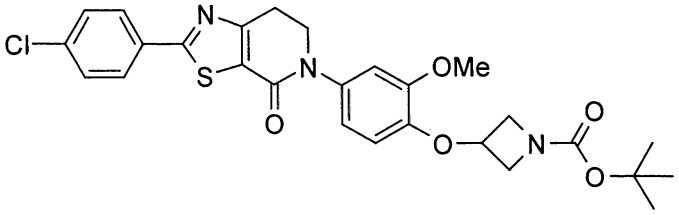
藉由基本上遵循如製備20中所述之程序來製備下表中之醇-醯胺化合物(製備21至製備25)。

製備	產物(化學名稱)	ES/MS m/z
21	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 530.2 $[M+1]^+$

22	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-氟-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 548 $[M+1]^+$
23	3-(2-氯-4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 564 $[M+1]^+$
24	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-氰基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 553 $[M-1]^-$
25	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	544.8 $(M+1)^+$

製備26

3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯



在室溫下將3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(9.1 g，30.9 mmol)溶解於THF(100 mL)中且用三正丁基膦(6.2 mL，24.8 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(5.0 g，24.7 mmol)來處理。在50℃下將溶液攪拌5小時，隨後冷卻至室溫且在真空中濃縮至¼體積。用乙醚(100 mL)稀釋黃色混合物且藉由過濾來收集淺黃色粉末，用額外乙醚(50 mL)洗滌。在真空中乾燥固體以獲得9.7 g(79%)呈淺黃色固體

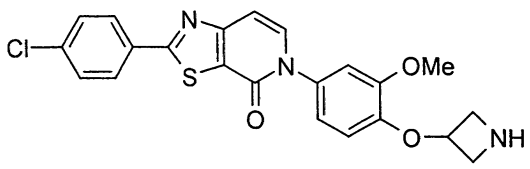
狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 542.2 $[M+1]^+$, 564.2 $[M+Na]^+$。

藉由基本上遵循如製備26中所述之程序來製備下表中之內醯胺化合物(製備27至製備31)。

製備	產物(化學名稱)	ES/MS m/z
27	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-氰基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 537 $[M+1]^+$
28	3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 546 $[M+1]^+$
29	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-氟-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 530 $[M+1]^+$
30	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	(^{35}Cl) 512 $[M+1]^+$
31	3-{4-[2-(4-氟-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	470 [M-56 (第三丁基)]$^+$1

實例1

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



將3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

(18.9 g，31.28 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(19.7 g，103.56 mmol)溶解於無水甲苯(460 mL)中且在95℃下機械攪拌隔夜。將反應混合物冷卻且添加1 N NaOH。在室溫下將混合物強烈攪拌1小時。用CH_2Cl_2(2×700 mL)來萃取水層。將有機部分合併，用鹽水(700 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以得到13.0 g(85%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 440.0 $[M+1]^+$。

實例1a

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(208 g，344 mmol)混合於EtOH(2.2 L)中且用濃HCl(208 mL)處理。將混合物加熱至回流歷時1小時且隨後冷卻至0℃。藉由過濾收集固體且用冰冷Et_2O(4×500 mL)沖洗。在真空下於55℃下將固體乾燥兩天，以得到159 g(97%)呈灰白色固體狀之標題化合物。^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ: 9.37 (s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, *J*=7.6), 7.66 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, *J*=7.5), 7.05 (d, 1H, *J*=7.3), 7.01 (dd, 1H, *J*=2.5, 8.7), 6.92 (d, 1H, *J*=8.6), 5.09 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

製備32

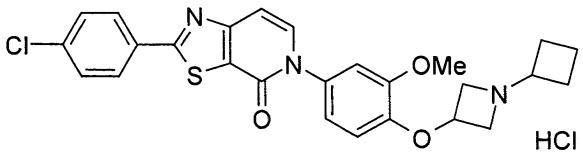
3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-氟-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

將3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-氟-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(260 mg，0.474 mmol)溶解於無水DMSO(3.16 mL)中，接著添加三乙胺(0.125 mL，0.901 mmol)。將混合物冷卻至15℃且逐份添加三氧化硫吡啶複合物(133 mg，0.820 mmol)。攪拌約2小時。(註：可需要額外Pyr*SO_3，直至起始物質被消耗)。用水(10 mL)中止混合物且用CH_2Cl_2(2×25 mL)萃取。乾燥、過濾且濃縮至乾。

將粗製物質再溶解於CH_2Cl_2(1.9 mL)中且添加TFA(0.558 mL，7.38 mmol)，且攪拌直至根據TLC(1:1 EtOAc/己烷)判定反應完成。用水(10 mL)及5 N NaOH溶液將混合物中止至pH=8-10。用CH_2Cl_2(2×25 mL)萃取水層。乾燥、過濾且濃縮為白色固體。用Et_2O濕磨以得到46 mg(22%)棕褐色固體。ES/MS m/z (^{35}Cl) 428.0 $[M+1]^+$。

實例2

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽



方法1：將3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(18.9 g，31.28 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(19.7 g，103.56 mmol)溶解於無水甲苯(460 mL)中且在95℃下機械

攪拌隔夜。冷卻反應混合物且添加1 N NaOH。在室溫下將混合物強烈攪拌1小時。用CH_2Cl_2(2×700 mL)萃取水層。將有機部分合併，用鹽水(700 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液以得到13.0 g (85%) 5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮。ES/MS m/z 440.0 (^{35}Cl) $[M+1]^+$。

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(300 mg，0.680 mmol)及環丁酮(76 μL，1.02 mmol)溶解於無水1,2-二氯乙烷(6.66 mL)中。充分混合且添加三乙醯氧基硼氫化鈉(500 mg，2.26 mmol)。在室溫下攪拌隔夜。添加1 N NaOH溶液且用CH_2Cl_2(2×10 mL)萃取。將有機部分合併且用水(2×5 mL)洗滌。用Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用於CH_2Cl_2中之0-10% 2 N NH_3/MeOH梯度藉由矽膠層析來純化粗製物質。收集所需溶離份且經由減壓移除溶劑。將物質再溶解於$CHCl_3$中且添加1 N HCl溶液(約300 μL)。經由減壓移除溶劑且在真空中於室溫下乾燥隔夜，以得到161 mg(44%)標題化合物。ES/MS m/z 494.0 (^{35}Cl) $[M+1]^+$。

方法2：

將3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(15.6 g，28.9 mmol)溶解於$CHCl_3$(156 mL)及MeOH(156 mL)中。添加濃HCl水溶液(6 mL，79.2 mmol)。在55℃至60℃下將所得溶液加熱隔夜。將反應物冷卻至室溫。在5℃至10℃下

添加環丁酮(12 g，171.2 mmol)。隨後逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(43.6 g，205.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。用Na_2CO_3(210 mL)於水(300 mL)中之溶液緩慢中止反應以使混合物為pH=8。添加水(90 mL)及$CHCl_3$(120 mL)且過濾。收集濾液且用水(150 mL)洗滌有機層。在真空中濃縮以得到11.2 g(78%)呈白色固體狀之標題化合物。

實例3

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將分子篩(100 mg，3A型)、5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.00 g，2.27 mmol)及[(1-乙氧基環丙基)氧基]三甲基矽烷(688.3 μL，3.41 mmol)及乙酸(651.3 μL，11.37毫莫耳)混合於無水甲醇(11 mL)中且將混合物回流3小時。將反應物冷卻至室溫，隨後添加氰基硼氫化鈉(376 mg，5.68毫莫耳)且緩慢溫熱至40℃歷時1小時。將混合物冷卻且添加1 N NaOH溶液，隨後用$CHCl_3$(3×25 mL)萃取水層。將有機層用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。使用於$CHCl_3$中之0-10% 2 N NH_3/MeOH梯度由矽膠層析來純化粗製物質。收集所需溶離份且經由減壓移除溶劑。將所得物質再溶解於$CHCl_3$中且添加1 N HCl/Et_2O溶液(2.27 mL)。移除溶劑且在真空下乾燥以得到408 mg(35%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 480.0 $[M+1]^+$。

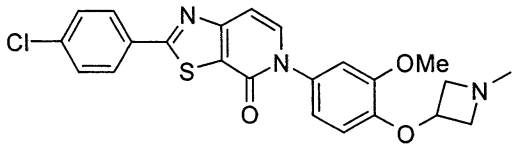
實例4

5-[4-(1-乙醯基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(75 mg，0.171 mmol)及三乙胺(52.5 μL，0.376 mmol)溶解於無水CH_2Cl_2(700 μL)中。冷卻至0℃且添加乙醯氯(13.4 μL，0.188 mmol)。使其溫熱至室溫隔夜。添加1 N HCl溶液且用CH_2Cl_2(3×5 mL)萃取。將有機部分合併且用水(2×5 mL)洗滌。將有機層用Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由HPLC(具有5 μm 30×75 mm XBridge C18管柱；溶離劑：34%水(具有添加至pH=10之10 mM NH_4HCO_3/乙腈(等度))來純化所得殘餘物以得到39 mg(48%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 481.8 $[M+1]^+$。

實例5

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮鹽酸鹽(20 g，42.0 mmol)於甲醇(600 mL)中之混合物冷卻至15℃。添加乙酸(12.1 mL，211.6 mmol)及氰基硼氫化鈉(7 g，111 mmol)。向稠混合物中添加甲醛(10.2 mL，136.45 mmol，呈於水中之溶液形式)且在室溫下攪拌15小時。將混合物冷卻至5℃，添

加$NaHCO_3$飽和水溶液(320 mL)，且在室溫下將混合物攪拌1小時。用$CHCl_3$(3×1 L)萃取混合物。將有機溶液合併且用鹽水洗滌，隨後乾燥、過濾且濃縮。將殘餘物溶解於$CHCl_3$(240 mL)中且用第三丁基甲基醚(700 mL)稀釋。藉由過濾收集沈澱物且用額外第三丁基甲基醚沖洗固體。在真空下於室溫下將固體乾燥5小時，以獲得5.4 g(81%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

實例5a

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(106 g，234 mmol)溶解於$CHCl_3$(2.1 L)中且將溶液冷卻至15℃。經10分鐘向上述溶液中逐滴添加HCl(140 mL，2 M乙醚溶液)。將混合物攪拌1小時且用第三丁基甲基醚(2 L)稀釋。藉由過濾收集沈澱物且用第三丁基甲基醚(3×660 mL)洗滌固體。將固體在室溫下於真空下乾燥4天以得到115 g(100%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

實例5b

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，反丁烯二酸鹽

在100℃下將2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(638 mg，1.41 mmol)溶解於1,4-二噁烷中。向上述溶液中添加反丁

烯二酸溶液(5.64 mL，1.41 mmol，0.25 M水溶液)。將所得溶液在100℃下攪拌5分鐘，隨後在50℃下攪拌1小時。用氮氣流將該溶液濃縮至¾體積。將混合物溫熱至高達100℃，直至所有固體溶解，隨後緩慢冷卻至-10℃。藉由過濾收集白色沈澱物且用冷二噁烷(10 mL)洗滌固體。在室溫下將固體乾燥歷時整個週末，以獲得500 mg(62%)呈精細白色粉末狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

實例5b之替代性途徑

步驟1：2-氯-3-側氧基-戊二酸二乙酯

將3-側氧基-戊二酸二乙酯(1122 g，5.327 mol)溶解於CH_2Cl_2(3 L)中且冷卻至-9℃。經3小時向上述溶液中緩慢添加硫醯氯(374 g，2.69 mol)於CH_2Cl_2(3 L)中之溶液。完成後，經4小時添加第二批含硫醯氯(374 g，2.69 mol)之CH_2Cl_2(3 L)溶液。將所得冷卻溶液攪拌1小時，隨後溫熱至室溫且攪拌隔夜。將溶液在冰浴中冷卻且緩慢添加水(8 L)。攪拌15分鐘，隨後分離各層。再用CH_2Cl_2萃取水層。將有機相合併且用飽和$NaHCO_3$(3 L)洗滌。乾燥且濃縮有機溶液以獲得1370 g(105%)呈無色油狀之標題化合物。不加進一步純化而在下一反應中原樣使用該物質。ES/MS m/z (^{35}Cl) 235 $[M-1]^-$。

步驟2：2-(4-氯-苯基)-4-乙氧基羰基甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

將2-氯-3-側氧基-戊二酸二乙酯(1370 g，5.50 mol)溶解於EtOH(8.5 L)中且添加4-氯-硫代苯甲醯胺(885 g，5.00

mol)。將混合物加熱至75℃且機械攪拌5.5小時。將混合物冷卻至45℃，隨後緩慢添加水(3.5 L)且攪拌隔夜。收集黃色沈澱物且用50% EtOH/水(4 L)洗滌固體。在烘箱中乾燥以獲得1505 g(81%)標題化合物。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7.90 (d, 2H, J=7.4), 7.41 (d, 2H, J=7.4), 4.34 (q, 2H, J=6.8), 4.24 (s, 2H), 4.19 (q, 2H, J=7.4), 1.36 (t, 3H, J=6.8), 1.27 (t, 3H, J=6.8)。

步驟3：4-羧甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-甲酸

將2-(4-氯-苯基)-4-乙氧基羰基甲基-噻唑-5-甲酸乙酯(99 g，280 mmol)溶解於EtOH(500 mL)中且添加2 M NaOH(700 mL，1400 mmol)。將混合物加熱至50℃歷時1.5小時，隨後將該溶液在冰浴中冷卻，且用2.5 M HCl(1 L)處理且攪拌2小時。藉由過濾收集沈澱物，用50% EtOH/水(500 mL)洗滌且隨後用水(1 L)洗滌。在45℃下於真空烘箱中乾燥隔夜以得到80.2 g(95%)標題化合物。^{1}H NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz): δ 13.66 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H, J=8.6), 7.60 (d, 2H, J=8.9), 4.11 (s, 2H)。

步驟4：2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-甲酸

將4-羧甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-甲酸(145 g，482 mmol)混合於MeOH(900 mL)中且用硫酸(1.20 mL，21.68 mmol)處理。將混合物在回流下攪拌隔夜且隨後開始蒸餾MeOH以濃縮溶液。收集約300 mL MeOH且隨後再回流5小時。過濾反應混合物且將濾液在冰浴中冷卻1小時。藉由過濾收集黃色沈澱物且用冷MeOH沖洗。在45℃下於真空

烘箱中將固體乾燥隔夜以得到105 g標題化合物。將上述濾液濃縮為約200 mL體積且收集20 g額外物質。^{1}H NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz): δ 13.72 (br s, 1H), 8.00 (d, 2H, J=8.4), 7.59 (d, 2H, J=8.8), 4.21 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。

步驟5：3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

將1-丙烷膦酸環酐(50%，於EtOAc中)(528.7 g，831.3 mmol)與THF(1110 mL)混合且冷卻至5℃。添加2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-甲酸(185.0 g，593.43 mmol)，接著添加3-(4-胺基-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(192.2 g，914.4 mmol)。經15分鐘逐滴饋入N-甲基嗎啉(99 mL，1247 mmol)且在添加後立即移除冰浴。將反應物加熱至65℃歷時16小時且用水(555 mL)中止。用EtOAc(1110 mL)稀釋且使各層分溶。用飽和碳酸氫鈉(555 mL)及鹽水(555 mL)洗滌。蒸餾有機溶劑直至剩餘小於5% THF，且隨後按需要回添乙酸乙酯，使得至蒸餾結束時溶劑總共為740 mL。在75℃下添加庚烷(230 mL)且在55℃下用可靠產物播晶種。使其冷卻至室溫，過濾且用庚烷-EtOAc(2×100 mL，1:1)沖洗兩次。在40℃下於真空烘箱中乾燥以獲得313.5 g(90%)呈橙棕色固體狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 586 $[M-1]^-$。

步驟6：3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

在惰性氣氛下向燒瓶中饋入硼氫化鋰之2 M THF溶液

(1140 mL，2280 mmol)且應用冰浴冷卻。同時在一獨立容器中將3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(2058 g，3500 mmol)溶解於THF(12.35 L)中。攪動至獲得完全溶解。將此溶液轉移至加料漏斗中且開始向還原劑中進行緩慢液流添加。一旦添加完成，即移除冰浴且攪拌30-90分鐘。藉由添加丙酮(407 g，7008 mmol)來中止反應。在周圍溫度下攪拌30分鐘且添加乙酸乙酯(8230 mL)與水(8230 mL)。分離各層且依次用水(8230 mL)及5%鹽水(8230 mL)將上部之有機層洗滌兩次。藉由按需要添加EtOAc來蒸餾出溶劑，直至小於5%之溶劑組成為THF。將漿液體積減少至6200 mL且添加庚烷(2050 mL)。使漿液再緩慢冷卻回至室溫，過濾沈澱物，用1:1庚烷/乙酸乙酯洗滌且在40℃下於真空烘箱中乾燥至恆重，以獲得標題化合物(88%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 560 $[M+1]^+$。

步驟7：3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

向反應容器中饋入3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-羰基]-胺基}-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(2520 g，4499 mmol)、DMSO(5040 mL)及三乙胺(1932 g，18901 mmol)。將該棕色漿液冷卻至15℃。在一獨立容器中，將三氧化硫-吡啶複合物(2923 g，17997 mmol)溶解於DMSO(12.6 L)中。以保持任何放熱低於22℃之方式將SO_3-吡啶溶液緩慢添加至反應混合物中。添加完

成後，將反應物加熱至65℃歷時16小時。反應完成後，將溫度保持在65℃且以緩慢至中等液流添加水(17.64 L)。在65℃下將所得漿液攪拌90分鐘且在未冷卻之情況下過濾出粗產物。將粗製濾餅用水沖洗兩次，隨後得到濕濾餅，用冰冷甲醇替換洗滌。將MeOH濕濾餅吸乾歷時30分鐘，且隨後將其置回反應容器及於甲醇(20.16 L)中之漿液中。加熱至65℃歷時10分鐘，緩慢冷卻回至室溫，過濾，用甲醇洗滌且在40℃下於真空烘箱中乾燥至恆重，以獲得2192 g (90%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 484 [M-*tert*+1]$^+$。

步驟8：5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

向反應容器中饋入3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(5.00 g，9.26 mmol)及正丙醛(100 mL)且攪拌為稀漿液。在室溫下以一份添加37% HCl(2.0 mL，23.2 mmol)且加熱至65℃歷時16小時。移除熱且冷卻至室溫。過濾且用n-PrOH(10 mL)沖洗以獲得灰白色固體。將濾餅在45℃下於真空烘箱中乾燥至恆重，以獲得4.216 g(96%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 440 [M+1]$^+$。

步驟9：2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將甲醇(480 mL)、3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(60.00 g，111.1 mmol)與氯仿(480 mL)合併。向此

溶液中緩慢添加35% HCl水溶液(28.4 g，277 mmol)。將反應混合物加熱至50℃歷時15小時。將反應混合物冷卻至10℃。在約35℃時出現稠漿液。一旦達到10℃，即添加甲醛(27.33 g，333 mmol)且該稠漿液變稀，同時攪拌2.5小時。以三等份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(76.53 g，361 mmol)且將反應混合物溫熱至室溫。將碳酸鈉溶液饋入反應物中直至pH=8.1且使各層分離。用水(300 mL)洗滌有機層。蒸餾出溶劑直至溶液體積為240 mL且添加回乙酸乙酯(240 mL)以獲得良好漿液。將反應物冷卻至室溫且過濾。用乙酸乙酯(180 mL)沖洗，且在真空下於50℃下乾燥至恆重以獲得45.57 g(91%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

步驟10：2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，反丁烯二酸鹽

藉由加熱至60℃將反丁烯二酸(59.41 g，0.5118 mol)溶解於甲醇/水(1900 mL，1/1)中。在一獨立容器中將2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(200.0 g，0.4406 mol)溶解於甲醇(2000 mL)中且加熱至65℃。儘可能迅速地添加熱反丁烯二酸溶液。使溫度恢復至65℃且保持15分鐘。以0.25℃/min冷卻至25℃且保持1小時。過濾且用甲醇(100 mL)將反應器洗滌兩次，且用甲醇(各250 mL)將濾餅沖洗兩次。在真空下於40℃下乾燥至恆重，以得到223 g(89%)標題化合物。

製備33

3,4-二氟-硫代苯甲醯胺

將3,4-二氟苯甲醯胺(4.95 g，31.5 mmol)溶解於乙醚(70 mL)中且將混合物冷卻至0℃。添加五硫化磷(7.0 g，31.5 mmol)且將混合物溫熱至室溫隔夜。將混合物過濾且濃縮濾液以獲得5.5 g(100%)黃色固體。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.99 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.46 (m, 1H)。

藉由基本上遵循實例5b步驟1至7之替代性途徑中之程序，使用4-三氟甲基-硫代苯甲醯胺及3,4-二氟-硫代苯甲醯胺來製備下表中之噻唑并-吡啶酮化合物。

製備	產物(化學名稱)	ES/MS/m/z
34	3-{2-甲氧基-4-[4-側氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	518.0 $[M-tBu+1]^+$
35	3-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-4-側氧基-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	486.0 $[M-tBu+1]^+$

製備36

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將3-{2-甲氧基-4-[4-側氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，2.27 mmol)溶解於二氯甲烷(12 mL)中且緩慢添加

三氟乙酸(6 mL)。將混合物攪拌1小時且隨後蒸發。用二氯甲烷將殘餘物塗覆於10 g SCX管柱上。用甲醇洗滌該管柱，隨後使用1:1二氯甲烷：2 N氨/甲醇來溶離該物質。濃縮以得到0.909 g(85%)呈白色固體狀之所需產物。MS/ES m/z 474.0 $[M+1]^+$。

藉由基本上遵循製備36中之程序來製備下表中之游離胺化合物。

製備	產物(化學名稱)	ES/MS/m/z
37	5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(3,4-二氟-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	442.0 $[M+1]^+$

實例6

5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.909 g，1.92 mmol)溶解於二氯乙烷(25 mL)中且添加環丁酮(0.502 mL，6.72 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.814 g，3.84 mmol)及乙酸(0.22 mL，3.84 mmol)。將混合物攪拌隔夜，添加飽和碳酸氫鈉，且用二氯甲烷萃取3次。將混合物使用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用於甲醇/二氯甲烷中之2 N氨之0-4.5%梯度經由矽膠層析純化以得到0.400 g(39%)所需產物。MS/ES m/z 528.0 $[M+1]^+$。

藉由基本上遵循實例6中之程序使用適當酮來製備下表

中之化合物。

實例	產物(化學名稱)	ES/MS/m/z或NMR
7	5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(3,4-二氟-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	496.0 $[M+1]^+$
8	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-異丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8.02 (d, 2H, *J*=8.3), 7.48 (d, 2H, J=8.8), 7.40 (d, 1H, J=7.4), 6.97 (d, 1H, J=2.2), 6.90 (dd, 1H, J=2.6, 8.8), 6.74 (d, 1H, J=8.8), 4.81 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 0.98 (d, 6H, J=6.1)。

實例9

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(四氫-哌喃-4-基)-吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(50 mg，0.11 mmol)懸浮於MeOH(5.68 mL)中。添加四氫-4H-哌喃-4-酮(15.7 μL，0.17 mmol)及乙酸(9.8 μL，0.17 mmol)且在室溫下攪拌10分鐘。添加氰基硼氫化鈉(7.1 mg，0.11 mmol)且在室溫下攪拌6小時。將二氯甲烷添加至反應混合物中以溶解固體物質。傾於經MeOH濕潤之2 g SCX2離子交換管柱上且在重力下溶離。在減壓下用MeOH(約3體積)溶離SCX濾筒且棄去。在減壓下以於MeOH：二氯甲烷(1:1)(約5體積)中之7 N

NH_3溶離SCX濾筒且隨後在真空中濃縮。將所得固體溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加於二噁烷溶液(25 μL)中之4 N HCl。蒸發溶劑且將固體懸浮於水中。冷凍乾燥以得到(51 mg，83%)呈白色固體狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 524 $[M+1]^+$。

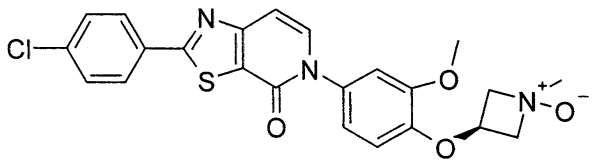
藉由基本上遵循實例9中之程序使用適當醛或酮來製備下表中之化合物(實例10至實例17)。

實例	產物(化學名稱)	ES/MS/m/z
10	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環己基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 522 $[M+1]^+$
11	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環戊基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 508 $[M+1]^+$
12	5-[4-(1-苄基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 530 $[M+1]^+$
13	2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-噻唑-2-基甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 537 $[M+1]^+$
14	2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(四氫-硫哌喃-4-基)-吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 540 $[M+1]^+$
15	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丙基甲基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 494 $[M+1]^+$

16	2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(4,4-二氟-環己基)-吖丁啶-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 558 $[M+1]^+$
17	2-(4-氯苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(2-羥基環己基)吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 538 $[M+1]^+$

實例18a及實例18b

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-1-氧基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，異構體1及異構體2



將2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(402 mg，0.886 mmol)溶解於CH_2Cl_2(9 mL)中且冷卻至0℃。用間氯過氧苯甲酸(190 mg，1.10毫莫耳)來處理溶液。在0℃下將溶液攪拌30分鐘且隨後藉由過濾收集沈澱物且用額外CH_2Cl_2(約10 mL)洗滌且在真空中乾燥。用25% MeOH(2 N NH_3)/CH_2Cl_2溶離藉由急驟層析來純化N-氧化物(順式及反式)之混合物以得到純立體異構體1(220 mg)。濃縮上述濾液且用25% MeOH(2 N NH_3)/CH_2Cl_2溶離藉由急驟層析來純化以得到純立體異構體1(110 mg)及純立體異構體2(47 mg)。將異構體1物質與醚合併且濕磨，隨後在真空下乾燥以得到320 mg。將異構體2與醚濕磨，隨後在真空下乾燥

以得到16 mg。

異構體1；ES/MS m/z (^{35}Cl) 470 $[M+1]^+$；實例18a。

異構體2；ES/MS m/z (^{35}Cl) 470 $[M+1]^+$；實例18b。

實例19

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(2,2-二氟-乙基)-吖丁啶-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將N-甲基-N-甲氧基二氟乙醯胺(1.0 mL，6.97 mmol)溶解於無水THF(6.17 mL)中。將溶液冷卻至0℃且添加氫化二異丁基鋁(1.39 mL，1.39 mmol)。攪拌1小時或直至根據TLC(1:1 EtOAc/己烷，使用$KMnO_4$染色劑來偵測非-uv醛形成)判定完成。向反應混合物中添加5% HCl/EtOH溶液且用1:1 CH_2Cl_2/Et_2O萃取。將有機層合併且用鹽水洗滌。用Na_2SO_4乾燥且過濾。將有機溶劑濃縮至最小量。(註：由於低分子量及可能之高揮發性，勿乾燥醛)。

將該醛溶液添加至5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(350 mg，0.800 mmol)於MeOH(2.65 mL)中之懸浮液中。添加乙酸(0.227 mL，3.98 mmol)且強烈攪拌。添加氰基硼氫化鈉(131.5 mg，2.0 mmol)。在室溫下攪拌隔夜。添加飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)，攪拌30分鐘，且隨後用CH_2Cl_2(2×10 mL)萃取。乾燥、過濾且濃縮有機溶液。使用0-10% MeOH(2 M NH_3)/CH_2Cl_2作為溶離劑藉由急驟層析來純化粗製物質，以得到白色固體。再溶解於$CHCl_3$中且添加HCl/Et_2O(0.320 mL)。將該鹽酸鹽過濾以得到177 mg(41%)

標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 504.0 $[M+1]^+$。

實例20

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(3,3,3-三氟-丙基)-吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將3,3,3-三氟丙醛(120 mg，1.06 mmol)添加至5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(390 mg，0.89 mmol)於MeOH(2.96 mL)中之懸浮液中。添加乙酸(0.254 mL，4.43 mmol)且強烈攪拌。添加氰基硼氫化鈉(146.6 mg，2.22 mmol)。在室溫下攪拌隔夜。添加飽和$NaHCO_3$(10 mL)且攪拌30分鐘。用CH_2Cl_2(2×10 mL)萃取混合物。將有機層合併且用水(5 mL)洗滌。乾燥、過濾且濃縮有機溶液。使用於庚烷中之0-40% THF(1% NH_3/MeOH)作為溶離劑藉由急驟層析來純化粗製物質，以得到白色固體。再溶解於$CHCl_3$中且添加HCl/Et_2O(0.32 mL)。將該鹽酸鹽過濾以得到37 mg(7%)標題化合物。ES/MS m/z 536.0 (^{35}Cl) $[M+1]^+$。

藉由基本上遵循如實例20中所述之程序來製備下表中之化合物。

實例	產物(化學名稱)	ES/MS m/z
21	2-(4-氯-苯基)-5-[3-氟-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 442 $[M+1]^+$

製備38

3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸甲酯

將2-溴噻唑-4-甲醛(3.00 g，15.62 mmol)溶解於四氫呋喃(52 mL)中且添加甲基(三苯基亞磷烷基)乙酸酯(5.33 g，15.62 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用水稀釋且使用乙醚萃取兩次。將經合併有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用EtOAc/己烷之0-30%梯度經由矽膠層析純化以得到3.13 g(81%)呈白色固體狀之標題化合物。

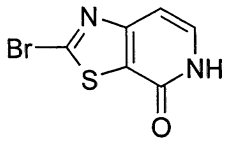
製備39

3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸

將3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸甲酯(5.9 g，23.78 mmol)溶解於四氫呋喃(48 mL)中且添加氫氧化鋰(636 mg，26.16 mmol)於水(10 mL)中之溶液。將混合物攪拌隔夜。將混合物用乙酸乙酯萃取且用水洗滌兩次。以於水中之1 N HCl來酸化水層至混合物之pH值為3-4。將所得白色固體過濾，隨後依次用乙酸乙酯、乙醚及水來洗滌該固體。將白色固體乾燥以得到5.05 g(91%)所需物質。

製備40

2-溴-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



將3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸(2.00 g，8.54 mmol)懸浮於二氯甲烷(17 mL)中且添加乙二醯氯(1.48 mL，17.09 mmol)及2滴二甲基甲醯胺。將混合物在室溫下攪拌2小時且蒸發。將疊氮化鈉(1.67 g，25.63 mmol)溶解於水(12

mL)及丙酮(12 mL)中且冷卻至0℃。將該酸氯化物溶解於1,4-二噁烷(12 mL)中且添加至疊氮化鈉中。將混合物在0℃下攪拌1小時。將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。將經合併有機層用硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到黃色固體。

將Dowtherm® A(20 mL)加熱至230℃且添加於二噁烷(12 mL)中之上述黃色固體。添加完成後，將混合物在230℃下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫且攪拌隔夜。將混合物用乙醚稀釋，過濾所得棕色固體，且用乙醚洗滌三次。將大多數固體用四氫呋喃溶解且過濾出剩餘棕色物質。濃縮且使用甲醇/二氯甲烷之0-10%梯度經由矽膠層析純化以得到0.425 g(產率為22%)呈黃色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.95 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H, *J*=7.1 Hz), 6.82 (d, 1H, *J*=7.1 Hz)。

製備41

2-(4-環丙氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將2-溴-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.218 g，0.934 mmol)溶解於二甲氧基乙烷(5 mL)中，接著添加EtOH(1 mL)及水(1 mL)。添加4-環丙氧基苯基硼酸(如Olofsson, K.等人，WO 2005123673中所述製備)(0.185 g，1.04 mmol)，接著添加2 M Na_2CO_3(1 mL，2 mmol)。使乾燥氬氣鼓泡通過反應混合物15-20分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(33 mg，0.27 μmol)且隨後在氬氣氛下溫熱至85℃。18小時後，將混合物蒸發為漿液。將混合物用水稀釋且攪拌1小

時。將固體過濾且依次用乙醚、水及乙醚洗滌。將固體在室溫下乾燥隔夜以得到呈棕色固體狀之所需物質(0.214 g，80%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.7 (bs, 1H), 8.01 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 7.18 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 6.81 (d, 1H, *J*=6.9 Hz), 3.93 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

藉由基本上遵循如製備41中所述之程序來製備下表中之噻唑吡啶酮。

製備	產物(化學名稱)	ES/MS m/z
42	4-(4-側氧基-4,5-二氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-苯甲腈	254.0 $[M+1]^+$

製備43

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-甲酸2,4-二甲氧基-苄基醯胺

將2,4-二甲氧基苄胺(22.4 g，134.0 mmol)溶解於CH_2Cl_2(300 mL)中且冷卻至0℃。經35分鐘向上述溶液中緩慢添加三甲基鋁溶液(110 mL，220 mmol；2 M，於甲苯中)，同時保持溫度低於10℃。將所得溶液在室溫下攪拌45分鐘且隨後再冷卻至0℃。添加2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-哌喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(52.2 g，120.6 mmol)，隨後使所得漿液溫熱至室溫且攪拌隔夜。將反應物冷卻且經30分鐘用飽和羅謝爾鹽溶液(300 mL)小心中止。添加CH_2Cl_2(750 mL)、水(400 mL)及矽藻土(100 g)且將混合物在室溫下攪拌30分鐘，隨後過濾。收集固體且在35℃下用CH_2Cl_2(1 L)

濕磨3小時，隨後過濾。濃縮濾液以獲得標題化合物(32.2 g)。用第二固體濾餅重複濕磨步驟且獲得另外20 g標題化合物(總產率為90%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H, *J*=8.5), 7.57 (d, 2H, *J*=8.5), 7.15 (d, 1H, *J*=7.9), 6.57 (d, 1H, *J*=2.6), 6.48 (dd, 1H, *J*=2.6, 8.5), 5.34 (t, 1H, *J*=4.3), 4.34 (d, 2H, *J*=6.6), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (t, 3H, *J*=6.6)。

製備44

2-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將2-(4-氯-苯基)-4-(2-羥基-乙基)-噻唑-5-甲酸2,4-二甲氧基-苄基醯胺(19.7 g，45.5 mmol)與EtOAc(400 mL)混合且用1-羥基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]碘氧雜環戊-3-酮(36.0 g，57.8 mmol)處理所得漿液。將混合物在60℃下攪拌1.5小時。添加額外1-羥基-1-側氧基-1H-苯并[d][1,2]碘氧雜環戊-3-酮(18.0 g，28.9 mmol)且將混合物在70℃下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫且隨後用CH_2Cl_2(600 mL)稀釋。過濾混合物且用額外CH_2Cl_2(3×500 mL)洗滌固體。用$NaHCO_3$(4×300 mL)及水(300 mL)洗滌濾液。將有機部分乾燥、過濾且在真空中濃縮。使用0.5% MeOH/CH_2Cl_2作為溶離劑藉由急驟層析來純化粗製物質以得到13.1 g(70%)呈淺黃橙色固體狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, 2H, *J*=8.1), 7.50 (d, 1H, *J*=7.4), 7.45 (d, 2H, *J*=8.8), 7.38 (d, 1H, *J*=8.8), 6.84 (d, 1H, *J*=6.4), 6.46

(m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

製備45

2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將2-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(24.6 g，59.6 mmol)混合於三氟乙酸(143 mL)中且在70℃下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫且在攪拌下添加水(325 mL)及飽和$NaHCO_3$(710 mL)。添加丙酮(180 mL)且在室溫下將所得漿液攪拌1小時。過濾且依次用水(110 mL)及丙酮(110 mL)洗滌固體。在60℃下於真空烘箱中將固體乾燥隔夜。在60℃下將固體用CH_3CN(700 mL)濕磨三次且過濾。在60℃下於真空烘箱中將固體乾燥隔夜，以獲得18.3 g(117%)仍含有鹽雜質之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (s, 1H), 8.12 (d, 2H, *J*=8.2), 7.65 (d, 2H, *J*=8.7), 7.49 (t, 1H, *J*=6.0), 6.91 (1H, *J*=6.6)。

製備46

3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

將氫化鈉(2.77 g，60%(重量/重量)，69.2 mmol)添加至3-羥基-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(10.9 g，62.9 mmol)於二甲亞碸(100 mL)中之溶液中。將混合物攪拌30分鐘且隨後添加3-溴-6-氟苯甲醚(15.5 g，75.5 mmol)。將混合物加熱至65℃隔夜。將混合物冷卻至室溫且隨後將溶液用飽和氯化銨及鹽水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機相用鹽水洗滌5次，隨後經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮且使用乙酸乙酯/己烷之0-45%梯度經由矽膠層析來純化以得到10.4 g(46%)呈

透明油狀之標題化合物。

製備47

3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶

將3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(2.9 g，8.10 mmol)溶解於二氯甲烷(45 mL)中且緩慢添加三氟乙酸(15 mL)。將混合物攪拌1小時且隨後蒸發。用甲醇將殘餘物塗覆於兩個10 g SCX管柱上。用甲醇洗滌管柱，隨後使用2 N氨/甲醇來溶離該物質。濃縮以得到2.09 g(88%)呈透明油狀之標題化合物。

製備48

3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-1-環丁基-吖丁啶

將3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-吖丁啶(1.84 g，7.13 mmol)溶解於二氯乙烷(80 mL)中。添加環丁酮(1.86 mL，25 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(3.02 g，14.3 mmol)及乙酸(0.82 mL，14.3 mmol)。將混合物攪拌隔夜，隨後添加飽和碳酸氫鈉且使用二氯甲烷萃取三次。將經合併有機部分經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用甲醇/二氯甲烷之0-3%梯度藉由矽膠層析純化以得到1.26 g(56%)標題化合物。

製備49

3-(4-溴-苯氧基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

將1-溴-4-氟苯(10.1 g，57.7 mmol)及3-羥基吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(5.0 g，28.9 mmol)合併於THF(144 mL)中且在室溫下攪拌。緩慢添加第三丁醇鉀(75.7 mL，57.7 mmol，1 M，於THF中)。將混合物在70℃下加熱4小時。經由氣相

層析來監控反應完成。將混合物冷卻至室溫且用水中止。用醚稀釋混合物。用飽和NH_4Cl洗滌有機部分。用醚反萃取水相。將經合併有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。使用5-10% EtOAc/己烷藉由急驟層析來純化該物質以得到1.84 g(產率為19%)呈白色固體狀之標題化合物。

實例22

5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-環丙氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-1-環丁基-吖丁啶(0.233 g，0.746 mmol)、2-(4-環丙氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.212 g，0.746 mmol)、碳酸銫(0.486 g，1.49 mmol)及1,4-二噁烷(5 mL)懸浮於燒瓶中。用表面下氮噴射15分鐘。向此混合物中饋入碘化銅(I)(0.057 g，0.298 mmol)，接著饋入對稱-二甲基乙二胺(64 μL，0.596 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至110℃隔夜。

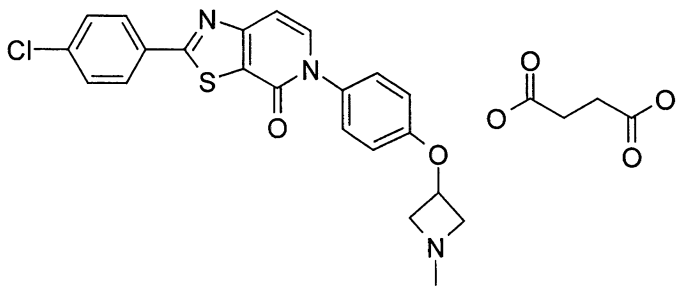
使反應物達到室溫且依次用水及氫氧化銨稀釋。使用二氯甲烷將混合物萃取3次。將經合併有機相使用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。使用4.5% MeOH(2 N NH_3)/CH_2Cl_2藉由急驟層析來純化該物質以得到83 mg(22%)呈白色固體狀之標題化合物。MS/ES m/z 516.0 $[M+1]^+$。

藉由基本上遵循如實例22中所述之程序來製備下表中之噻唑吡啶酮。

實例或製備	產物(化學名稱)	ES/MS m/z
23	4-{5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-4-側氧基-4,5-二氫-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-苯甲腈	485.0 $[M+1]^+$
製備50	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	454.0 [M-*tert*Bu+1]$^+$

實例24

2-(4-氯苯基)-5-(4-(1-甲基吖丁啶-3-基氧基)苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮，琥珀酸鹽



將37% HCl水溶液(0.25 mL，2.94 mmol)添加至3-(4-(2-(4-氯苯基)-4-側氧基噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)苯氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，0.98 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中。將混合物在50℃下加熱2小時。將混合物冷卻至10℃且隨後添加37%甲醛(0.37 mL，4.98 mmol)，接著添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.3 g，5.88 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。用二氯甲烷稀釋混合物。用飽和Na_2CO_3溶液及水洗滌。將有機部分經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。使用5-10% $MeOH/CH_2Cl_2$作為溶離劑藉由急驟層析

來純化粗製物質。

將固體產物溶解於二氯甲烷中。添加丁二酸(1當量)。將溶液攪拌15分鐘且隨後濃縮至乾。用醚過濾固體以得到0.14 g(26%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 424 $[M+1]^+$。

製備51

5-(4-(吖丁啶-3-基氧基)苯基)-2-(4-氯苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

將37% HCl水溶液(0.25 mL，2.94 mmol)添加至3-(4-(2-(4-氯苯基)-4-側氧基噻唑并[5,4-c]吡啶-5(4H)-基)苯氧基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(0.5 g，0.98 mmol)於甲醇(20 mL)及氯仿(20 mL)中之溶液中。將混合物在50℃下加熱2小時。將混合物冷卻至室溫且用二氯甲烷稀釋。用飽和Na_2CO_3溶液及水洗滌混合物。將有機部分經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮以得到0.44 g(97%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 410 $[M+1]^+$。

實例25

2-(4-氯苯基)-5-(4-(1-環丁基吖丁啶-3-基氧基)苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮，鹽酸鹽

將環丁酮(0.4 mL，5.4 mmol)添加至5-(4-(吖丁啶-3-基氧基)苯基)-2-(4-氯苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮(0.44 g，1.08 mmol)於甲醇(54 mL)及乙酸(0.31 mL，5.4 mmol)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌1小時，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.4 g，6.48 mmol)且在室溫下繼續攪拌隔夜。將混合物用二氯甲烷稀釋，隨後用飽和$NaHCO_3$溶液

及水洗滌。將有機部分經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。使用0-10% MeOH/CH_2Cl_2作為溶離劑藉由急驟層析來純化粗製物質。用二氯甲烷將固體溶解且添加1 M HCl/醚(1當量)。將溶液攪拌15分鐘。將固體濃縮且用醚過濾以得到0.31 g(58%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 464 $[M+1]^+$。

實例26

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(2.71 g，5.00 mmol)溶解於CH_2Cl_2(20 mL)中。添加三氟乙酸(5.88 mL，77.79 mmol)。在室溫下攪拌1小時且隨後添加5 N NaOH至pH=8-10。經由真空過濾收集白色/黃色沈澱物且依次用EtOAc及Et_2O洗滌固體。在真空中於約50℃下將固體乾燥隔夜以得到2.21 g(>99%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 442.0 $[M+1]^+$。

實例26a

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(3.33 g，6.16 mmol)溶解於CH_2Cl_2(21 mL)中且添加三氟乙酸(7.25 mL)。在室溫下攪拌1小時且隨後添加1 N NaOH以調節至pH=8-10。用EtOAc(3×50 mL)萃取且用水(2×50

mL)洗滌。經由真空過濾收集灰白色固體(2.15 g，79%)。將一部分粗製物質(300 mg，0.68 mmol)再溶解於$CHCl_3$中且添加4 N HCl/二噁烷溶液(約200 μL)。經由減壓移除有機溶劑至乾以得到316 mg標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 442.0 $[M+1]^+$。

藉由基本上遵循如實例26中所述之程序來製備下表中之游離鹼內醯胺化合物(製備52至製備55)。

製備	產物(化學名稱)	ES/MS m/z
52	2-(吖丁啶-3-基氧基)-5-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯甲腈	^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.0 (d, 2H, *J*=9.0), 7.72 (d, 1H, *J*=2.6), 7.61 (dd, 1H, *J*=6.4 9.0), 7.50 (d, 2H, J=8.6), 6.90 (dd, 1H, *J*=8.9), 5.19 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, *J*=7.0), 3.98 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.28 (m, 2H)。
53	5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-氯-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	(^{35}Cl) 446 $[M+1]^+$
54	5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-氟-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	(^{35}Cl) 430 $[M+1]^+$
55	5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	(^{35}Cl) 412 $[M+1]^+$
56	5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氟-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	426 $[M+1]^+$

實例27

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(3.1 g，7.01 mmol)與無水MeOH(100 mL)混合且用乙酸(4.0 mL，69.8 mmol)及甲醛(1.6 mL，21.30 mmol，呈於水中之溶液形式)處理。將混合物在室溫下攪拌30分鐘且隨後用氰基硼氫化鈉(1.3 g，19.6 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌隔夜且在真空中濃縮。所得殘餘物在CH_2Cl_2(100 mL)與飽和$NaHCO_3$(100 mL)之間分溶。移除有機溶液且用額外CH_2Cl_2(2×100 mL)萃取水相。將有機溶液合併且用水(50 mL)洗滌，隨後乾燥、過濾且在真空中濃縮。使用8% MeOH(2M NH_3)/CH_2Cl_2作為溶離劑藉由急驟層析來純化粗製物質以得到1.6 g(50%)呈黃色固體狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 456 $[M+1]^+$。

實例27a

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(2.1 g，4.6 mmol)溶解於CH_2Cl_2(25 mL)中且用4.0 M HCl(1.3 mL，5.2 mmol，乙醚溶液)處理。將溶液攪拌10分鐘。添加額外乙醚(25 mL)且藉由過濾分離沈澱物。將固體用乙醚洗滌且在真空下乾燥以得到2.08 g(92%)標題化合物。ES/MS m/z

(^{35}Cl) 456 $[M+1]^+$。

實例28

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-異丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.0 g，2.26 mmol)及丙酮(250 μL，3.39 mmol)溶解於無水1,2-二氯乙烷中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.0 g，4.53 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物中添加1 N NaOH溶液且用CH_2Cl_2(2×25 mL)萃取。將有機部分合併且用水(2×25 mL)洗滌。將有機層用Na_2SO_4乾燥，隨後過濾且在真空中濃縮。將粗製黃色固體用Et_2O濕磨且過濾。將固體用Et_2O洗滌若干次且再溶解於$CHCl_3$中。添加1 N HCl/Et_2O溶液(1.5 mL)且在真空中移除溶劑以得到630 mg(53%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 484.2 $[M+1]^+$。

藉由基本上遵循如實例28中所述之程序分別使用適當游離鹼及適當醛來製備下表中之化合物(實例29至實例35)。

實例	產物 (化學名稱)	ES/MS m/z
29	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 496.0 $[M+1]^+$

30	2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 500.2 $[M+1]^+$
31	5-[2-(4-氯-苯基)-4-側氧基-6,7-二氫-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯甲腈，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 451 $[M+1]^+$
32	5-[3-氯-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 460 $[M+1]^+$
33	2-(4-氯-苯基)-5-[3-氟-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 444 $[M+1]^+$
34	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	(^{35}Cl) 426.2 $[M+1]^+$
35	2-(4-氟-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽	440.2 $(M+1)^+$

實例36

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(2-羥基-乙基)-吖丁啶-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(500 mg，1.13 mmol)及2,5-二羥基-1,4-二噁烷(68 mg，1.13 mmol)溶解於無水1,2-二氯乙烷(6.66 mL)中。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(500 mg，2.26 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。向反應混合物中添加1 N NaOH溶液且用CH_2Cl_2(2×25 mL)萃取。將有機部分合併且用水(2×25 mL)洗滌。將有機層用Na_2SO_4乾

燥，過濾且在真空中濃縮。經HPLC(4.6×75 mm XBridge® C18，溶離劑：逆相梯度5-95% MeOH/水、0.1% TFA，於10分鐘內，2 mL/min)純化。將所得物質再溶解於$CHCl_3$中且添加1 N HCl/Et_2O溶液(160 μL)，接著在真空中濃縮以得到65 mg(13%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 486.0 $[M+1]^+$。

實例37

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，鹽酸鹽

將分子篩(60 mg，3A型)、5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.00 g，2.26毫莫耳)、[(1-乙氧基環丙基)氧基]三甲基矽烷(685.2 μL，3.39毫莫耳)及乙酸(648 μL，11.31毫莫耳)混合於無水甲醇(11.4 mL)中。將混合物回流3小時。將混合物冷卻至室溫，添加氰基硼氫化鈉(300 mg，4.53 mmol)且緩慢溫熱至40℃歷時1小時。冷卻混合物且添加1 N NaOH溶液。用$CHCl_3$(3×25 mL)萃取水層。經HPLC(4.6×150 mm Kromasil®矽石，溶離劑：40% THF/庚烷、0.1% N,N'-二甲基乙胺，1 mL/min)純化。將該物質再溶解於$CHCl_3$中且添加1 N HCl/Et_2O溶液(750 μL)。在真空中濃縮溶劑以得到375 mg(34%)標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 482.2 $[M+1]^+$。

實例38

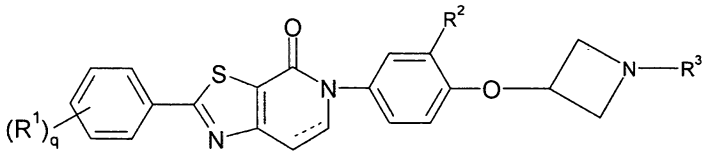
2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(3,3,3-三氟-丙醯基)-吖丁

啶-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

將5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(100 mg，0.226 mmol)及3,3,3-三氟丙醯氯(137 mg，0.905 mmol)溶解於無水吡啶(754.3 μL)中。添加4-*N*,*N*-二甲基吡啶(2.9 mg，0.0226 mmol)且將溶液攪拌隔夜。添加$NaHSO_4$溶液且用EtOAc(2×20 mL)萃取。將有機部分合併且用水(10 mL)洗滌。將有機溶液用Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。使用於己烷中之80% EtOAc等度梯度經矽膠層析來純化粗製物質，以得到88 mg(70%)呈黃色固體狀之標題化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 552.8 $[M+1]^+$。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種式I之黑色素濃集激素拮抗劑化合物：

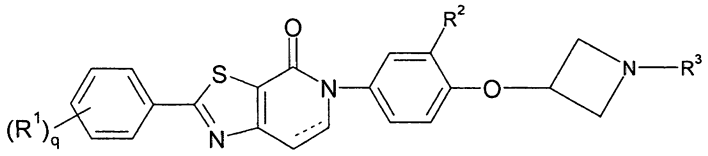


(I)；

其中R^1、q、R^2及R^3係如所定義，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物，其適用於治療、預防或改善與肥胖症及相關疾病相關的症狀。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a melanin concentrating hormone antagonist compound of formula I:

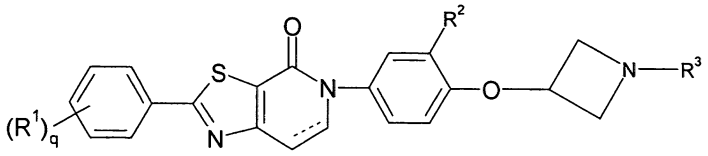


(I);

wherein R^1, q, R^2, and R^3 are as defined, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer or mixture thereof useful in the treating, preventing or ameliorating of symptoms associated with obesity and related diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物



其中

"-----"不存在或視情況為一鍵；

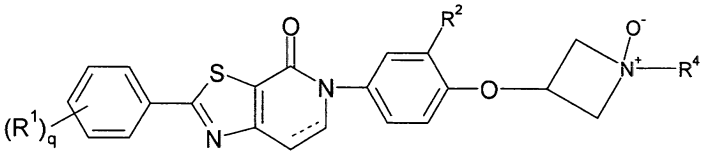
q為1或2；

R^1係獨立地選自氫、-C_1-C_2烷基、鹵基、羥基、-C_1-C_2鹵烷基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-O-C_3-C_4環烷基及-OC_1-C_2鹵烷基；

R^2係選自由氫、-C_1-C_3烷基、羥基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-C_1-C_2鹵烷基、-OC_1-C_2鹵烷基及鹵基組成之群；

R^3係選自由氫、-C_1-C_4烷基、-C_2-C_4鹵烷基、-C_2-C_4烷基OH、-C_3-C_6環烷基、-CH_2C_3-C_6環烷基、-C_2-C_4烷基-O-C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4烷基、-C(O)C_1-C_4鹵烷基、-CH_2-噻唑、苯基、苄基、四氫硫哌喃基及四氫哌喃基組成之群，其中該環烷基、四氫硫哌喃基、四氫哌喃基及噻唑基視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基、羥基、C_1-C_2烷基及-C_1-C_2鹵烷基組成之群之基團取代；或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

2. 一種下式之化合物



其中：

"-----"不存在或視情況為一鍵；

q為1或2；

R^1係獨立地選自氫、-C_1-C_2烷基、鹵基、羥基、-C_1-C_2鹵烷基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-O-C_3-C_4環烷基及-OC_1-C_2鹵烷基；

R^2係選自由氫、-C_1-C_3烷基、羥基、-C_1-C_3烷氧基、氰基、-C_1-C_2鹵烷基、-OC_1-C_2鹵烷基及鹵基組成之群；

R^4係選自由-C_1-C_4烷基、-C_2-C_4烷基OH及-C_3-C_6環烷基組成之群，其中該環烷基視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基及-C_1-C_2烷基組成之群之基團取代；或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

3. 如請求項1之化合物，其中R^1為氯基、氟基、三氟甲基、甲氧基或環丙氧基，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

4. 如請求項1之化合物，其中R^2為H、-OCH_3、F、Cl或氰基，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

5. 如請求項1之化合物，其中R^3係選自由氫、甲基、環丙基、環丁基、-$C(O)CH_2CH_3$、異丙基、-CH_2CH_2OH、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及-$C(O)CH_3$組成之群，或其醫藥

學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

6. 如請求項1之化合物，其中R^3係選自由氫、甲基、環丙基、$-CH_2$環丙基、環丁基、$-C(O)CH_2CH_3$、異丙基、$-CH_2CH_2OH$、氟乙基、2,2-二氟乙基及$-C(O)CH_3$組成之群，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

7. 如請求項1之化合物，其中R^3為氫或C_1-C_3烷基、環丙基、環丁基或異丙基，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

8. 如請求項1之化合物，其中

R^1為氯基、甲氧基、環丙氧基、氟基或三氟甲基；

q為1或2；

R^2為H、-CN或$-OCH_3$；且

R^3為氫、$-CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2F$、$-CH_2CHF_2$、異丙基、環丙基、$-CH_2$環丙基或環丁基，其中該環丙基或環丁基視情況經一個或兩個獨立地選自由氟基及甲基組成之群之基團取代，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

9. 如請求項1之化合物，其中：

R^1為氯基；

q為1；

R^2為H、$-OCH_3$；且

R^3為氫、$-CH_3$、環丙基或環丁基，其中該環丙基或環

丁基視情況經選自由氟基、羥基及甲基組成之群之基團取代，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物。

10. 一種化合物，其係選自由以下各物組成之群：

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

5-[4-(1-乙醯基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-異丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-

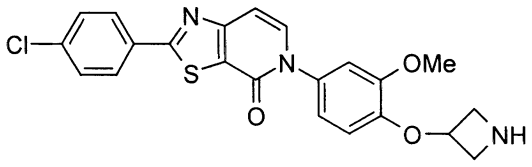
酮；

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(2-羥基-乙基)-吖丁啶-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；及

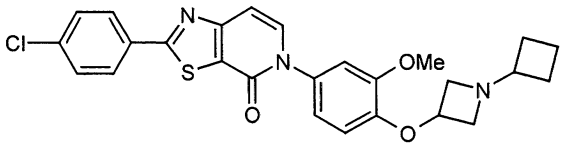
2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(3,3,3-三氟-丙醯基)-吖丁啶-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮。

11. 一種化合物5-[4-(吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



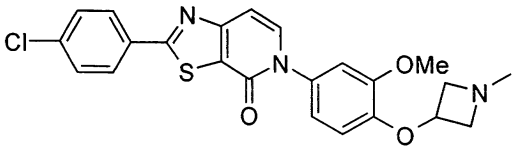
或其醫藥學上可接受之鹽。

12. 一種化合物2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-環丁基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



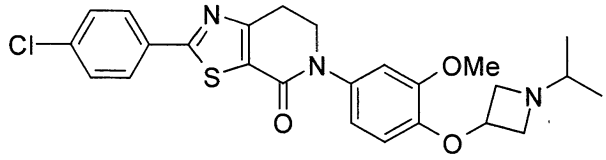
或其醫藥學上可接受之鹽。

13. 一種化合物2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-吖丁啶-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 一種化合物2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-異丙基-吖丁啶-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氫-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



或其醫藥學上可接受之鹽。

15. 如請求項11至14中任一項之化合物，其為反丁烯二酸鹽、鹽酸鹽或草酸鹽。

16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

17. 一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物之用途，其係作為食慾抑制劑。

18. 一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物之用途，其係用於治療肥胖症。

19. 一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物之用途，其係用於治療、預防或改善與肥胖症相關之疾病，該等疾病包括進食障礙、糖尿病、糖尿病性併發症、糖尿病性視網膜病、抑鬱症及焦慮症。

20. 一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、非對映異構體或混合物之用途，其係用於製造藥物。

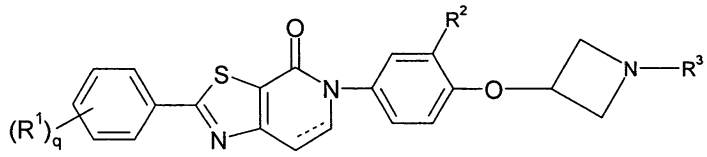
21. 一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療、預防或改善肥胖症症狀之藥物，該等肥胖症症狀包括進食障礙、糖尿病、糖尿病性併發症、糖尿病性視網膜病、抑鬱症及焦慮症。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)