

# 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：97103520

A61K 31/421 2006.01,

※申請日期：97.1.30

※IPC 分類

C07D 263/28 2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 25/00 2006.01,

作為 TAAR1 配位體之新穎 2-胺基嘮唑啉

A61P 3/00 2006.01,

NOVEL 2-AMINOXAZOLINES AS TAAR1 LIGANDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯·史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 基多 蓋利

GALLEY, GUIDO

2. 卡崔 葛洛克 賓登

ZBINDEN, KATRIN GROEBKE

3. 羅傑 諾克羅斯

NORCROSS, ROGER

4. 亨利 史托德

STALDER, HENRI

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 瑞士 SWITZERLAND

3. 英國 U.K.

4. 瑞士 SWITZERLAND



**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. 歐洲專利機構；2007 年 02 月 02 日；07101681.0

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】

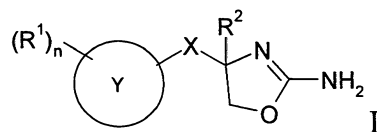
☐ 不須寄存生物材料者：

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】

本發明係關於下式化合物或藥學上適當酸加成鹽於藥劑製造上之用途



其中

$R^1$  為氫、氘、氚、低碳烷基、低碳烷氧基、被鹵素取代之低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷氧基、鹵素、視情況被鹵素取代之苯基，或為苯基氧基、苄基、苄氧基、-COO-低碳烷基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-O-低碳烷基、NH-環烷基、環烷基或四氫呋喃-4-基氧基，其中關於  $n > 1$  之取代基可為相同或不同；

X 為鍵結、-CHR-、-CHRCHR'-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCHR-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>N(R)CH<sub>2</sub>-、環烷基-CH<sub>2</sub>-或 SiRR'-CH<sub>2</sub>-；

R/R' 可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

Y 為苯基、萘基、硫苯基、吡啶基、環烷基、1,2,3,4-四氫-萘-2-基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸圜烯-6-基或苯并[1,3]二氧伍圜烯-5-基；

n 為 0, 1, 2 或 3；

o 為 2 或 3；

該藥劑係用於治療相關於微量胺有關聯受體之生物學功

能之疾病，該疾病為抑鬱、焦慮病症、兩極病症、注意力不足活動過度病症、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經病學疾病、巴金森氏病、神經變性病症、阿耳滋海默氏病、癲癇、偏頭痛、物質濫用與代謝病症、進食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、脂血症障礙、能量消耗與同化作用之病症、體溫等穩性之病症與功能障礙、睡眠與廿四小時節律之病症及心血管病症。

本發明包括所有外消旋混合物、所有其相對應對掌異構物及/或光學異構物。

此外，式I化合物之所有互變異構形式亦被本發明所涵蓋。

### 【先前技術】

2-胺基嘮唑啉類係於文獻中被描述為對腎上腺素能受體具有良好親和力之高血壓劑，或在關於製備醫藥活性劑之方法中作為中間物，例如在EP 0 167 459, US 4,311,840, DE 2,253,555, Tetrahedron (2001), 57(1), 195-200 中，或在 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(2), 313-316 中。

目前已發現式I化合物具有對微量胺有關聯受體(TAAR)之良好親和力，尤其是對TAAR1。該化合物可用於治療抑鬱、焦慮病症、兩極病症、注意力不足活動過度病症(ADHD)、壓力相關病症，精神病症，譬如精神分裂症，神經病學疾病，譬如巴金森氏病，神經變性病症，譬如阿耳滋海默氏病，癲癇、偏頭痛、高血壓，物質濫用與代謝病症，譬如進食病症，糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、脂血

症障礙、能量消耗與同化作用之病症、體溫等穩性之病症與功能障礙、睡眠與廿四小時節律之病症及心血管病症。

已被報告關於可結合至腎上腺素能受體之化合物(WO02/076950、WO97/12874或EP 0717 037)之一些生理作用(意即心血管作用、低血壓、鎮靜作用之誘發)，在以治療如上述中樞神經系統疾病為目的之藥劑之情況中，可被認為是不期望之副作用。因此，一般期望獲得對於TAAR1受體相對於腎上腺素能受體具有選擇性之藥劑。本發明之目的係証實對於TAAR1受體勝過腎上腺素能受體之選擇性，特別是相對於人類及大白鼠 $\alpha 1$ 與 $\alpha 2$ 腎上腺素能受體之良好選擇性。

古典生物源胺類(血清素、正腎上腺素、腎上腺素、多巴胺、組織胺)係在中樞與末梢神經系統中扮演作為神經遞質之重要角色[1]。其合成與儲存，以及其降解與釋出後之再吸收，係經緊密地調節。已知於生物源胺類含量上之平衡缺失係負責在許多病理學症狀下之經改變腦部功能[2-5]。第二種內源胺化合物，所謂微量胺類(TA)，關於結構、新陳代謝作用及亞細胞定位，係顯著地與古典生物源胺類重疊。TA包括對-酪胺、 $\beta$ -苯基乙胺、色胺及對羥苯- $\beta$ -羥乙胺，且其係在通常比古典生物源胺類較低之含量下，存在於哺乳動物神經系統中[6]。

其調節功能障礙已被連結至各種精神病學疾病，例如精神分裂症與抑鬱[7]，及關於其他症狀，例如注意力不足活動過度病症、偏頭痛、巴金森氏病、物質濫用及進食病症

[8,9]。

長久以來，TA-專一受體已僅以人類及其他哺乳動物之CNS中之解剖學上不連續高親和力TA結合位置為基礎而被假設[10,11]。因此，咸認TA之藥理學作用係經過古典生物源胺類之習知機制所媒介，藉由無論是觸發其釋出，抑制其再吸收，或經由與其受體系統之"交叉反應"[9,12,13]。此觀點係隨著GPCR新穎族群之數種成員，微量胺有關聯受體(TAAR)之最近確認而顯著地改變[7,14]。在人類中有9種TAAR基因(包括3種擬基因)，而在老鼠中有16種基因(包括1種擬基因)。TAAR基因未含有插入序列(有一個例外，TAAR2含有1個插入序列)，且係彼此緊鄰地被定位於相同染色體片段上。受體基因之種系發生關係，與深入GPCR藥效基團類似性比較及藥理學數據一致，係指出此等受體會形成三種不同亞族群[7,14]。TAAR1係在人類與齧齒動物之間高度地保守四種基因(TAAR1-4)之第一個亞組中。TA係經由 $G\alpha$ 使TAAR1活化。TA之調節功能障礙係經証實會助長各種疾病之病原學，例如抑鬱、精神病、注意力不足活動過度病症、物質濫用、巴金森氏病、偏頭痛、進食病症、代謝病症，因此TAAR1配位體具有治療此等疾病之高可能性。

因此，增加關於微量胺有關聯受體之知識，有廣泛興趣。所使用之參考資料：

- 1 Deutch, A.Y. 與 Roth, R.H. (1999)神經遞質. 基礎神經科學 (第2版) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. 及 Squire, L.R. 編著), 第193-234頁, 大學出版社;

- 2 Wong, M.L. 與 Licinio, J. (2001) 抑鬱之研究與治療途徑. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351 ;
- 3 Carlsson, A. 等人 (2001) 在精神分裂症中於單胺類，麩胺酸酯及 GABA 間之交互作用：新証據. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260 ;
- 4 Tuite, P. 與 Riss, J. (2003) 在巴金森氏病之藥理學治療上之最近發展. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352 ,
- 5 Castellanos, F.X. 與 Tannock, R. (2002) 注意力不足/活動過度病症之神經科學：對內表現型之搜尋. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628 ;
- 6 Usdin, Earl ; Sandler, Merton 編輯者. 精神藥理學系列, 第1卷：微量胺類與腦部. [美國神經心理藥理學學院第14屆年會研究組會刊, San Juan, Puerto Rico] (1976) ;
- 7 Lindemann, L. 與 Hoener, M. (2005) 被新穎 GPCR 族群激勵之微量胺類上之再生. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281 ;
- 8 Branchek, T.A. 與 Blackburn, T.P. (2003) 微量胺受體作為新穎治療劑之標的：傳說，神話及事實. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97 ;
- 9 Premont, R.T. 等人 (2001) 追蹤難以捉摸胺類之軌跡. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475 ;
- 10 Mousseau, D.D. 與 Butterworth, R.F. (1995) 在人類腦部中之高親和力 [3H] 色胺結合位置. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291 ;
- 11 McCormack, J.K. 等人 (1986) 在大白鼠與狗中樞神經系統中之色胺結合位置之自體射線照片定位. *J. Neurosci.* 6,

94-101；

- 12 Dyck, L.E. (1989) 於單胺氧化酶抑制劑存在與不存在下一些內源微量胺類自大白鼠紋狀體切片之釋出. *Life Sci.* 44, 1149-1156；
- 13 Parker, E.M. 與 Cubeddu, L.X. (1988) 苯異丙胺、苯基乙胺及相關藥物對多巴胺射流、多巴胺吸收及氯苯咪唑啉(mazindol)結合之比較作用. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210；
- 14 Lindemann, L. 等人 (2005) 微量胺有關聯受體形成在結構上與功能上不同之新穎 G 蛋白質偶合受體之亞族群. *Genomics* 85, 372-385。

### 【發明內容】

本發明之目的為式 I 化合物及其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療相關於微量胺有關聯受體之生物學功能之疾病，落在式 I 範圍內之新穎特定化合物，其製造，及以根據本發明化合物為基礎之藥劑，以控制或預防疾病，譬如抑鬱、焦慮病症、兩極病症、注意力不足活動過度病症、壓力相關病症，精神病症，譬如精神分裂症，神經病學疾病，譬如巴金森氏病，神經變性病症，譬如阿耳滋海默氏病，癲癇、偏頭痛，物質濫用與代謝病症，譬如進食病症，糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、脂血症障礙、能量消耗與同化作用之病症、體溫等穩性之病症與功能障礙、睡眠與廿四小時節律之病症及心血管病症。

使用本發明化合物之較佳適應徵係為抑鬱、精神病、巴

金生氏病、焦慮及注意力不足活動過度病症 (ADHD)。

於本文中使用的"低碳烷基"一詞係表示飽和直鏈或分枝鏈基團，含有1至7個碳原子，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異-丁基、2-丁基、第三-丁基等。較佳烷基為具有1-4個碳原子之基團。

於本文中使用的"低碳烷氧基"一詞係表示其中烷基殘基係如上文定義，且其係經由氧原子連接之基團。

於本文中使用的"被鹵素取代之低碳烷基"一詞係表示如上文定義之烷基，其中至少一個氫原子係被鹵素置換，例如  $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  等。

"鹵素"一詞表示氯、碘、氟及溴。

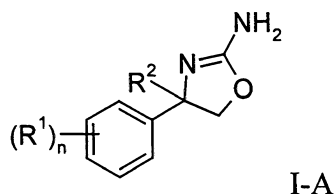
"環烷基"一詞為次烷基環，含有3至6個碳環原子。

"藥學上可接受之酸加成鹽類"一詞，係包含與無機及有機酸類之鹽，該酸類譬如鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、醋酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸等。

下文所提及之化合物對如上述之用途係為特殊、新穎且較佳。

較佳式I化合物為其中X為鍵結者。

此式I組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基，被一或多個鹵原子取代：





$R^1$  為鹵素，對於  $n > 1$ ，鹵原子可為相同或不同；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

$n$  為 1、2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，例如

(S)-4-(2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3,4-二氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,3,4-三氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-溴基-2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,4,5-三氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,3,5-三氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

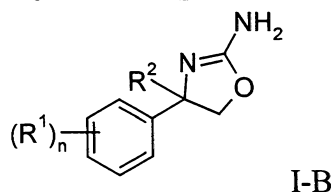
(S)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(-)-(R)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(-)-(R)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(2-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或  
 (S)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

得自此組群之進一步較佳化合物為以下者，其中 Y 為被  
 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$  或  $\text{OCH}_2$ -苯基取代之苯基，



$\text{R}^1$  為  $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$  或  $\text{OCH}_2$ -苯基；

$\text{R}^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

n 為 1、2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

(RS)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (S)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-苄氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (S)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

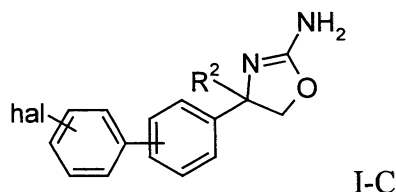
(S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

得自此組群之進一步較佳化合物為以下者，其中 Y 為被  
 苯基取代之苯基，其係視情況被鹵素取代：



$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

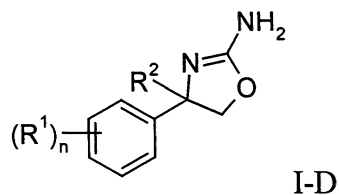
或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

(RS)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(RS)-4-(4'-氯-聯苯-4-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

得自此組群之進一步較佳化合物為以下者，其中 Y 為被  
 鹵素與  $CF_3$ 、鹵素與  $CH_3$ 、鹵素與環烷基，或被鹵素與  $OCH_3$   
 取代之苯基，



$R^1$  為鹵素與  $CF_3$ ，或為鹵素與  $CH_3$ ，或為鹵素與環烷基，  
 或為鹵素與  $OCH_3$ ；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

$n$  為 1、2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

(RS)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(-)-(R)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-

基胺

(S)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基

胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

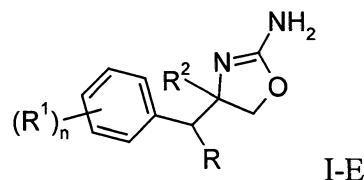
(S)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為CHR。

得自此組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基：



R<sup>1</sup> 為鹵素、CF<sub>3</sub>或CH<sub>3</sub>，

R<sup>2</sup> 為氫、苯基或低碳烷基；

R 可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

n 為1或2；

或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

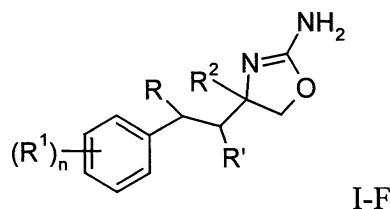
(S)-4-(2-氯-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(RS)-4-(2-氟基-5-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為CH<sub>2</sub>CHR'。

得自此組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基，



R<sup>1</sup> 為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、被鹵素取代之低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷氧基，或為鹵素，其中關於n > 1之取代基可為相同或不同；

R/R' 可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

R<sup>2</sup> 為氫、苯基或低碳烷基；

n 為 0, 1, 2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

(R)-4-苄乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-苄乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-甲基-4-苄乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-苄乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

((S)-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



(S)-4-[2-(3-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(2-鄰-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(2-間-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(2-對-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(R)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-{2-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-乙基}-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,3-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-苯基-丁基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

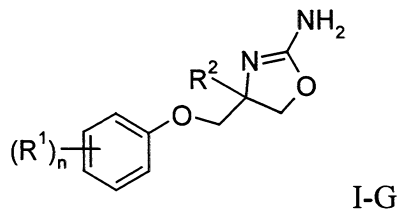
(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

- (S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-氟苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-((S)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-((R)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-氯基-6-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氯基-4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氯基-5-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或
- (S)-4-[2-(5-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為OCH<sub>2</sub>。  
且Y為苯基。



R<sup>1</sup> 為低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷基或鹵素，其中關於n > 1之取代基可為相同或不同；

R<sup>2</sup> 為氫、苯基或低碳烷基；

n 為 0, 1, 2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

(S)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-溴-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

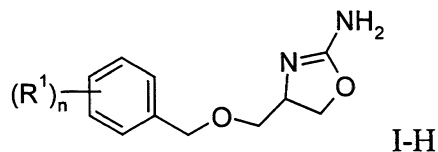
(S)-4-(3-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(2-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為CH<sub>2</sub>OCHR。

得自此組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基：



R<sup>1</sup> 為氫或鹵素；

n 為 0 或 1；

或藥學上適當酸加成鹽，例如下列化合物

(S)-4-苄氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為 $-(CH_2)_3-$ 。

得自此組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基，

例如下列化合物

(S)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(R)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 或 $-CH_2SCH_2-$ 。

得自此組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基，例如下列化合物

(R)-4-苯基硫基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(R)-4-苯磺醯基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(R)-4-苄基硫基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(R)-4-(4-氯苯基硫基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

-較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X為 $-CH_2N(R)CH_2-$ 、環烷基- $CH_2-$ 或 $SiRR'-CH_2-$ ；

得自此組群之較佳化合物為以下者，其中Y為苯基，例如下列化合物

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丙基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丁基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(1-苯基-環丙基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(R)-4-[(二甲基-苯基-矽烷基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

- 較佳式I化合物係進一步為以下者，其中X係描述於上文，且Y為萘基、吡啶基、環己基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸園烯或1,2,3,4-四氫萘。

(RS)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-萘-1-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(R)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-萘-2-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

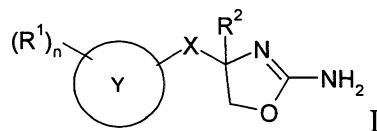
(S)-4-[2-(3-氟-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(2-環己基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

本發明之進一步具體實施例為下式化合物



其中

$R^1$  為氫、氘、氚、低碳烷基、低碳烷氧基、被鹵素取代之低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷氧基、鹵素、視情況被鹵素取代之苯基，或為苯基氧基、苄基、苄氧基或-COO-低碳烷基；

X 為鍵結、-CHR- 或 -CHRCH<sub>2</sub>-；

R 為氫或低碳烷基；

R<sup>2</sup> 為氫或低碳烷基；

Y 為芳基、雜芳基、1,2,3,4-四氫-萘-2-基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基或苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基；

n 為 0, 1, 2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，惟以下除外

(S)-4-苯基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺，

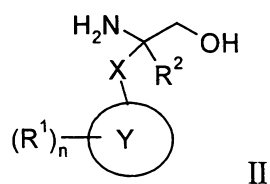
(R)-4-苯基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺，

(S)-4-苄基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺，及

(RS)-4-苯乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。

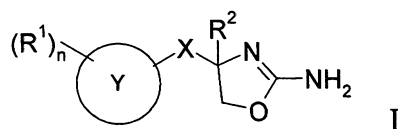
本發明式 I 化合物及其藥學上可接受之鹽可藉此項技藝中已知之方法製備，例如藉由下文所述之方法，此方法包括

a) 使下式化合物



與溴化氰反應

成為下式化合物



其中定義均如上述，或

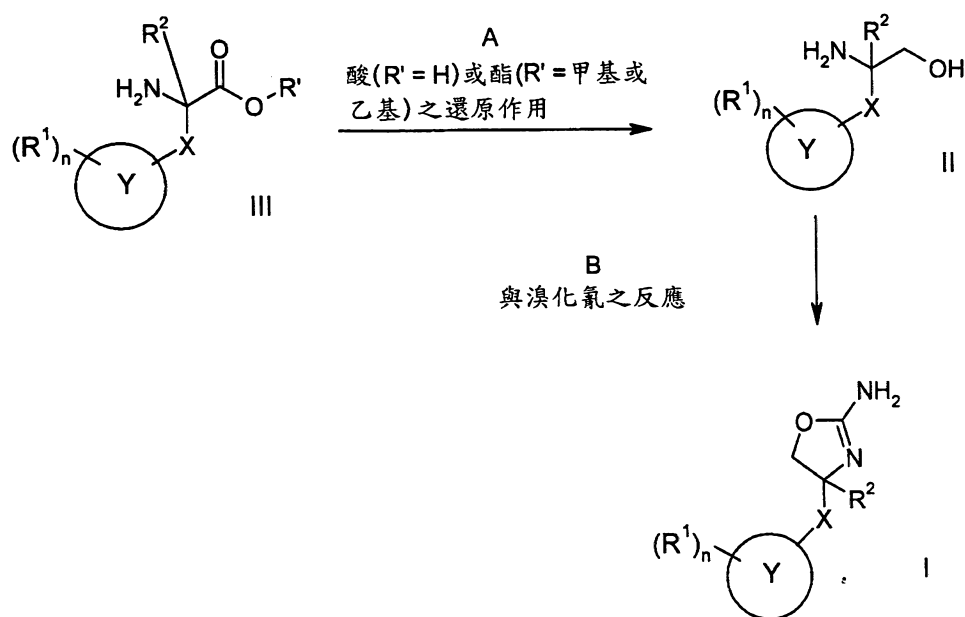
若需要，則使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之酸加成鹽類。

本發明式I化合物之製備可以連續或會聚合成途徑進行。本發明化合物之合成係示於下文圖式1-9中。進行所形成產物之反應與純化所需要之技術係為熟諳此藝者所已知。於下文方法說明中所使用之取代基與指標係具有前文所予之意義，除非有相反指示。

更詳言之，式I化合物可藉由下文所示之方法，藉由實例中所示之方法，或類似方法製成。關於個別反應步驟之適當反應條件係為熟諳此藝者所已知。但是，反應順序不限於圖式1至9中所顯示者，依起始物質及其個別反應性而定，反應步驟之順序可自由地改變。起始物質係為無論是市購可得，或可藉由類似下文所示方法之方法，藉由說明文中或實例中引用之參考資料所述之方法，或此項技藝中已知之方法製備。

### 一般程序

圖式1



步驟A：酸基 ( $R' = H$ ) 之還原作用可經由以  $LiAlH_4$ 、



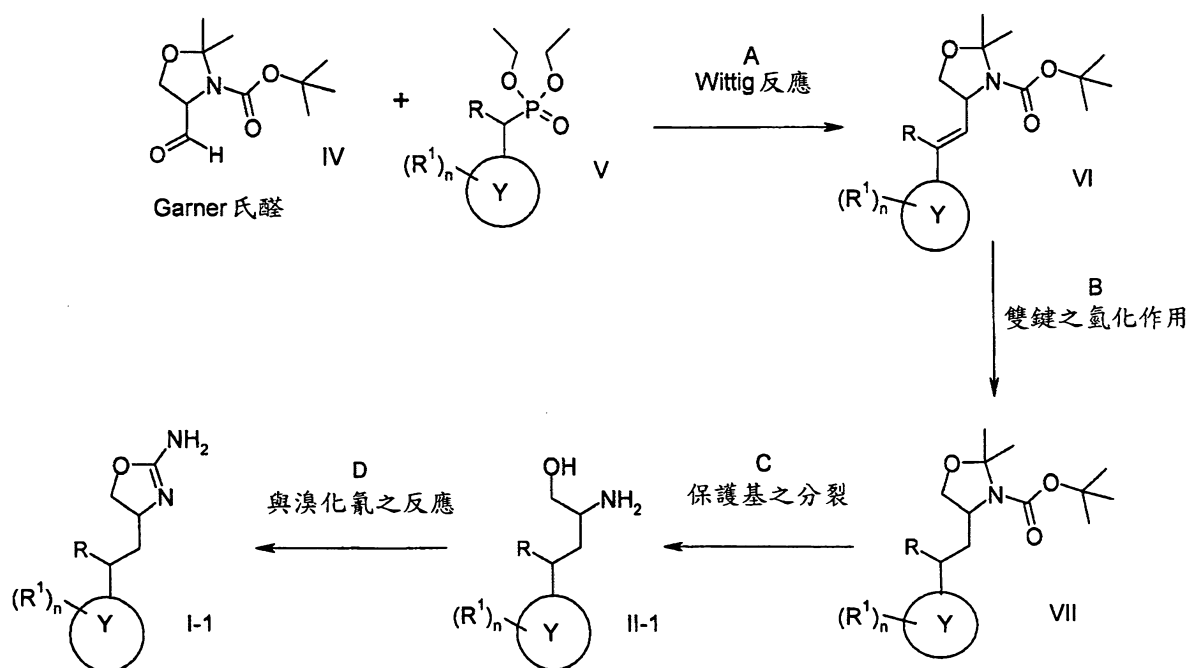
$\text{BH}_3$ -THF、 $\text{BH}_3$ - $\text{Me}_2\text{S}$  複合物，於  $\text{BF}_3$ -醚化物或 Red-Al 存在下，在溶劑中，譬如 1,2-二甲氧基乙烷、THF、乙醚或甲苯，於室溫  $\rightarrow$  回流下處理 1-24 小時而達成。或者，酸基 ( $\text{R}' = \text{H}$ ) 之還原作用可經由以  $\text{LiBH}_4$ ，於  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  存在下，在溶劑中，譬如甲醇，於  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  室溫下處理 1-24 小時而達成。

酯基 ( $\text{R}' =$  甲基或乙基) 之還原作用可經由以  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4$  或 Red-Al，在適當溶劑中，譬如 1,2-二甲氧基乙烷、THF、乙醚、甲苯、 $\text{MeOH}$  或  $\text{EtOH}$ ，於  $-78^\circ\text{C} \rightarrow$  回流下處理 1-24 小時而達成。

對於酸類與酯類之較佳條件為  $\text{LiAlH}_4$ ，在 THF 中，於室溫下過夜，或  $\text{LiBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ ，在甲醇中，於  $0^\circ\text{C} \rightarrow$  室溫下過夜。

**步驟 B:** 胺基醇之環化成其相應之 2-胺基嘮啶，可經由以溴化氰，於作為溶劑之 THF 與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在  $0^\circ\text{C}$  至室溫下處理過夜而達成。

圖式 2



**步驟 A：**於 Garner 氏醛 IV 與苄基取代之磷酸二乙酯 V 間之 Wittig 反應，可利用鹼，譬如 NaH、KOtBu、NaOMe、NaOEt、n-BuLi、LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、LDA，於溶劑中，譬如 THF、二氧陸圓、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、苯、甲苯或其混合物，在  $-78^{\circ}\text{C}$  -  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下，歷經 15 分鐘 - 8 小時達成，而若適當，則視情況添加冠狀醚，以供亞烷基化合物產生，然後使亞烷基化合物與羰基化合物在相同溶劑中，於 0 與  $80^{\circ}\text{C}$  間之溫度下縮合 1-24 小時。或者，可將此鹼羰基化合物與鹼及選用冠狀醚同時添加至反應混合物中，而無需在  $-78^{\circ}\text{C}$  -  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下預先形成亞烷基化合物。

較佳條件為亞烷基化合物形成係在  $0^{\circ}\text{C}$  下，使用作為鹼之正-丁基鋰在己烷中之溶液，與作為溶劑之 1,2-二甲氧基乙烷，在  $0^{\circ}\text{C}$  下使磷酸酯反應 5 分鐘，然後於回流下與羰基成份縮合過夜。

**步驟B:** 烯烴之還原作用可藉由氫化作用，使用氫，在正常或高壓下，或藉由轉移氫化作用，使用甲酸銨或環己二烯作為氫來源，以觸媒，譬如  $\text{PtO}_2$ 、Pd-C 或阮尼鎳，於溶劑中達成，譬如 MeOH、EtOH、 $\text{H}_2\text{O}$ 、二氧陸園、THF、HOAc、EtOAc、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、DMF 或其混合物。或者，烯烴之還原作用可藉由 Mg，於 MeOH 中，或藉由  $\text{LiAlH}_4$ ，於 THF 或乙醚中達成。

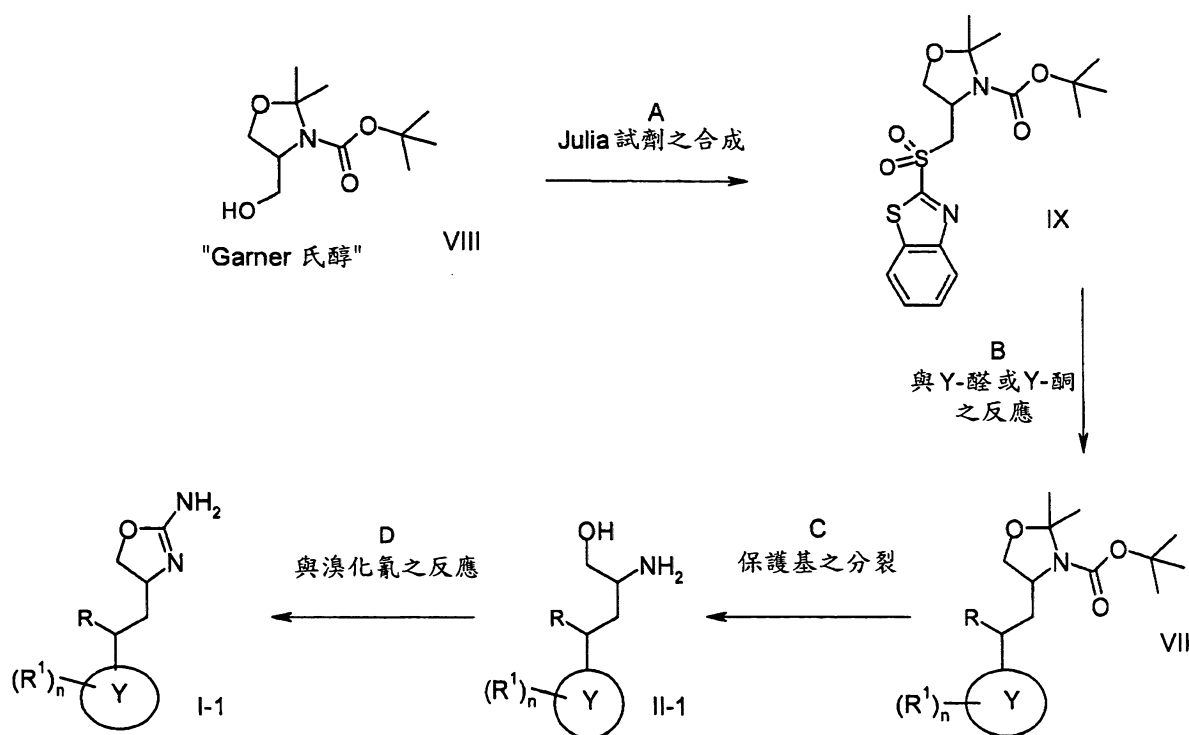
較佳條件為氫化作用，於作為觸媒之 Pd/C 存在下，以 EtOH 作為溶劑。

**步驟C:** 胺基醇保護基之同時分裂可以礦酸，譬如 HCl、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ，或有機酸，譬如  $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ 、HOAc 或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、THF、MeOH、EtOH 或  $\text{H}_2\text{O}$ ，在 0 至  $60^\circ\text{C}$  下達成。

較佳條件為 2N HCl，在 EtOH 中，於回流下，歷經 1-3 小時，或 4N HCl，在二氧陸園中，於室溫下過夜。

**步驟D:** 胺基醇之環化成其相應之 2-胺基嘮唑啉，可經由以溴化氰，於作為溶劑之 THF 與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在  $0^\circ\text{C}$  至室溫下處理過夜而達成。

圖式 3



**步驟A：** Julia 試劑(苯并噻唑-2-磺醯基衍生物) IX 自 "Garner 氏醇" VIII 之合成，係按文獻(Dandanpani, S. 等人，有機化學期刊 **2005**, 70(23), 9447) 中所述達成。

**步驟B：** 於 Y-醛或酮與苯并噻唑磺醯基化合物間之 Julia 反應可利用鹼，譬如 LiHMDS、NaHMDS、KHMDS、LDA、KOtBu、DBU，於溶劑中，譬如 THF、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷、DMF 或其混合物，在  $-100^{\circ}\text{C}$  - 室溫之溫度下歷經 15 分鐘 - 8 小時而達成，以供陰離子產生，然後使亞烷基化合物與羰基化合物於相同溶劑中，在  $-100^{\circ}\text{C}$  與室溫間之溫度下縮合 1-24 小時。

較佳條件為使用 LiHMDS，在  $-78^{\circ}\text{C}$  下，於 THF 中之陰離子產生，及在相同條件下，與羰基成份之後續縮合。

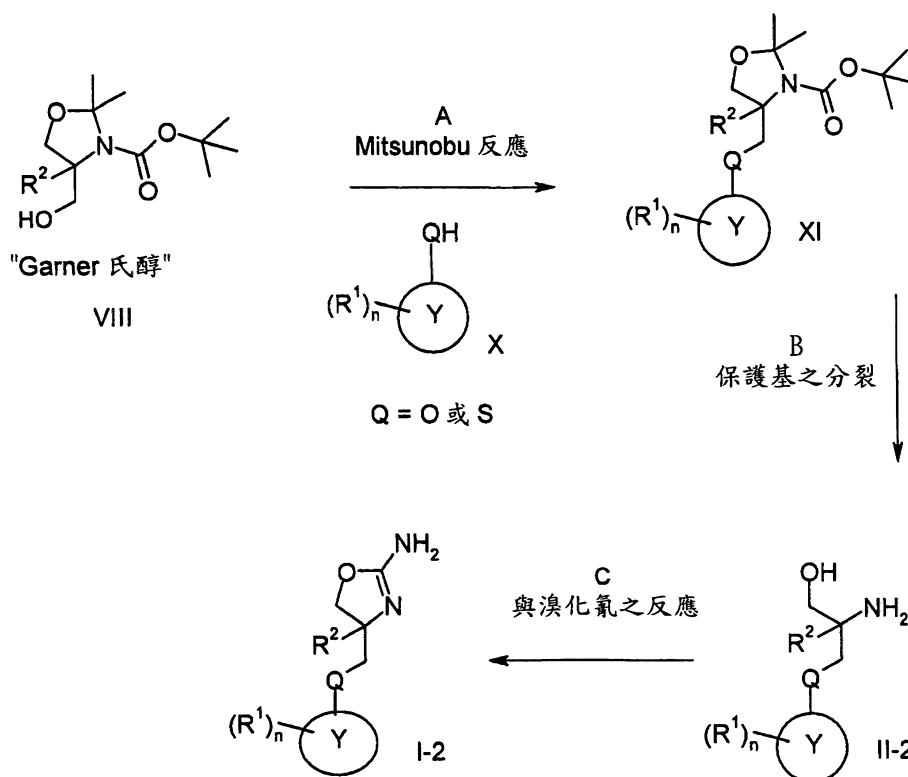
**步驟C：** 胺基醇保護基之同時分裂可以磺酸，譬如 HCl、

$\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ，或有機酸，譬如  $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ 、 $\text{HOAc}$  或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{THF}$ 、 $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$  或  $\text{H}_2\text{O}$ ，在 0 至  $60^\circ\text{C}$  下達成。

較佳條件為  $2\text{N HCl}$ ，在  $\text{EtOH}$  中，於回流下，歷經 1-3 小時，或  $4\text{N HCl}$ ，在二氧陸園中，於室溫下過夜。

**步驟 D：**胺基醇之環化成其相應之 2-胺基呋唑啉，可經由以溴化氰，於作為溶劑之  $\text{THF}$  與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在  $0^\circ\text{C}$  至室溫下處理過夜而達成。

圖式 4



**步驟 A：**"Garner 氏醇" VIII 與酚衍生物 X 或硫酚衍生物 X 之 Mitsunobu 反應可利用膈，譬如三苯膈，與偶氮二羧酸酯試劑，譬如偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯或偶氮

二羧酸二-第三-丁酯，於溶劑中，譬如 THF，在 50°C -70°C 之溫度下，歷經 1-18 小時而達成。

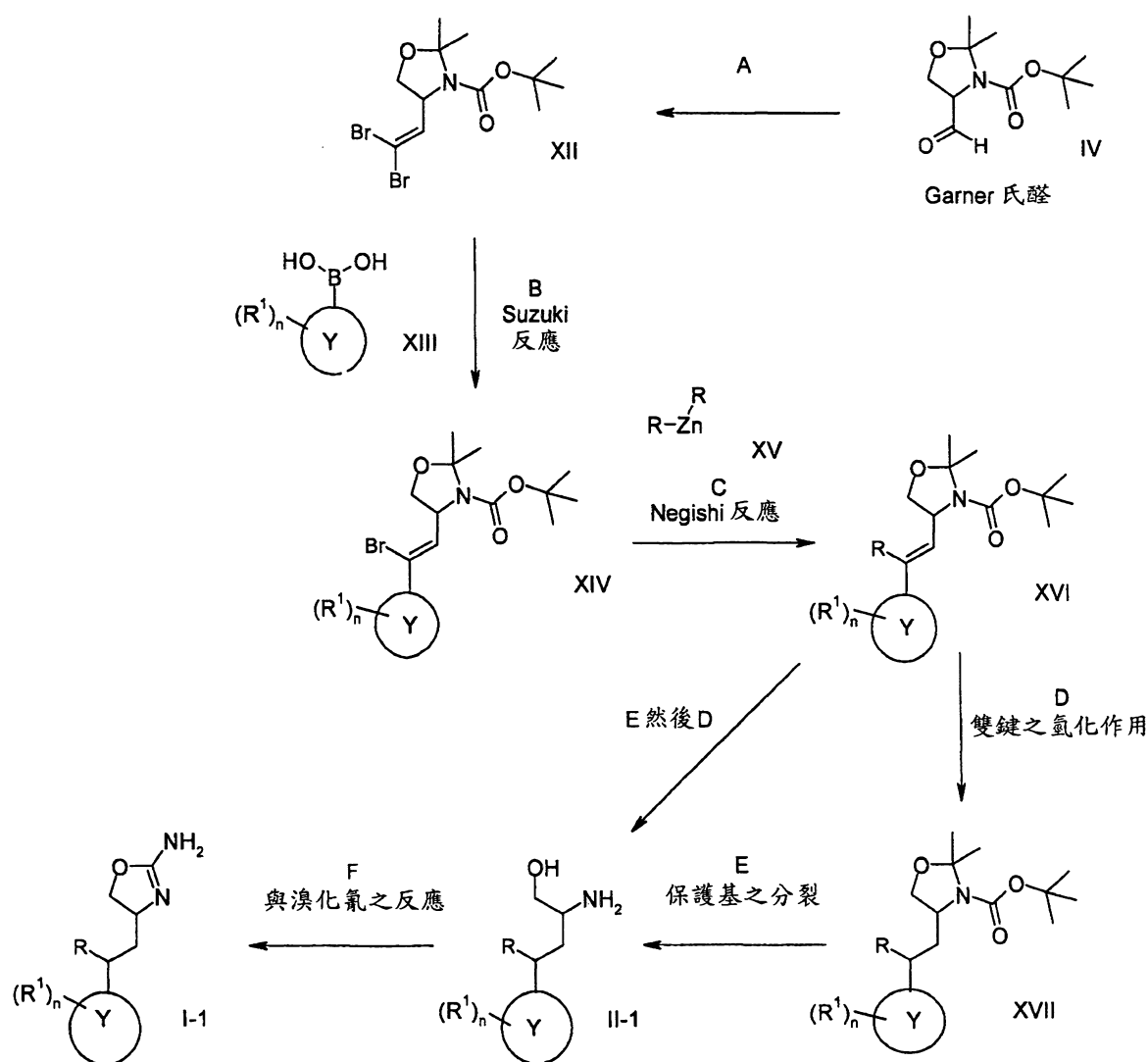
較佳條件為三苯膦與偶氮二羧酸二-第三-丁酯，於 THF 中，在 60°C 下，歷經 16 小時。

**步驟 B:** 胺基醇保護基之同時分裂可以礦酸，譬如 HCl、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ，或有機酸，譬如  $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ 、HOAc 或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、THF、MeOH、EtOH 或  $\text{H}_2\text{O}$ ，在 0 至 60°C 下達成。

較佳條件為 2N HCl，在 EtOH 中，於回流下，歷經 1-3 小時，或 4N HCl，在二氧陸園中，於室溫下過夜。

**步驟 C:** 胺基醇之環化成其相應之 2-胺基嘮啶，可經由以溴化氰，於作為溶劑之 THF 與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在 0°C 至室溫下處理過夜而達成。

圖式 5



**步驟A:** Garner氏醛IV之轉化成二溴-烯烴衍生物XII，可利用溴化劑，譬如四溴化碳，於磷存在下，譬如三苯磷，在氯化溶劑中，譬如二氯甲烷，於0°C與室溫間之溫度下達成。

**步驟B:** 二溴-烯烴衍生物XII與芳基二羥基硼烷XIII之Suzuki反應，可使用鈀觸媒，譬如參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，於磷譬如參(2-呋喃基)磷，與鹼譬如碳酸鈉水溶液存在下，在溶劑中，譬如THF、二氧陸圓、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、苯、甲苯或其混合物，於50°C - 100°C之溫度下，歷經

1-18 小時達成。

**步驟 C:** 溴-烯烴衍生物 XIV 與二烷基鋅試劑 XV 之 Negishi 反應，可使用鈀觸媒，譬如雙(三-第三-丁基膦)二鈀(0)，於溶劑中，譬如 THF、二氧陸園、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、苯、甲苯或其混合物，在 20°C - 100°C 之溫度下，歷經 1-18 小時達成。較佳條件為 THF-甲苯混合物，在室溫下。

**步驟 D:** 烯烴之還原作用可藉由氫化作用，使用氫，在正常或高壓下，或藉由轉移氫化作用，使用甲酸銨或環己二烯作為氫來源，以觸媒，譬如 PtO<sub>2</sub>、Pd-C 或阮尼鎳，於溶劑中達成，譬如 MeOH、EtOH、H<sub>2</sub>O、二氧陸園、THF、HOAc、EtOAc、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、DMF 或其混合物。或者，烯烴之還原作用可藉由 Mg，於 MeOH 中，或藉由 LiAlH<sub>4</sub>，於 THF 或乙醚中達成。

關於 R<sup>1</sup> ≠ 氯之較佳條件為氫化作用，於作為觸媒之 Pd/C 存在下，以 EtOH 作為溶劑。

關於 R<sup>1</sup> = 氯之較佳條件為氫化作用，於作為觸媒之 Pt/C 存在下，以 EtOH 作為溶劑。

**步驟 E:** 胺基醇保護基之同時分裂可以礦酸，譬如 HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 或 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>，或有機酸，譬如 CF<sub>3</sub>COOH、CHCl<sub>2</sub>COOH、HOAc 或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、THF、MeOH、EtOH 或 H<sub>2</sub>O，在 0 至 60°C 下達成。

較佳條件為 2N HCl，在 EtOH 中，於回流下，歷經 1-3 小時，或 4N HCl，在二氧陸園中，於室溫下過夜。

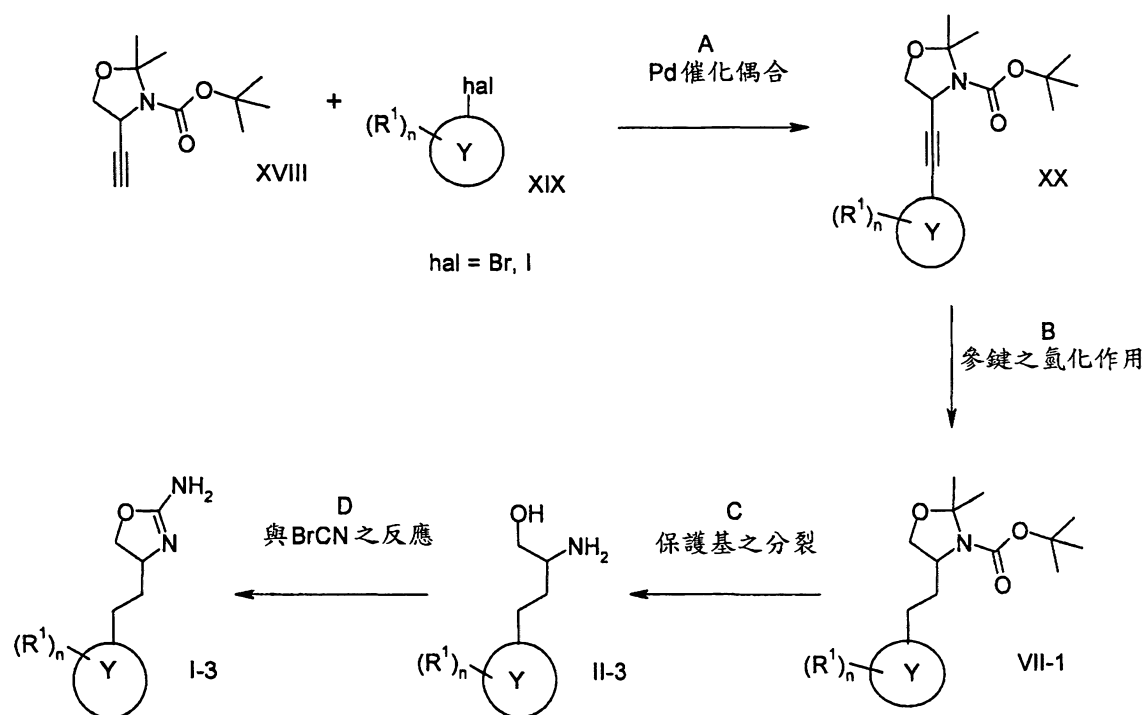
**步驟 D 與 E** 亦可以相反順序進行，在此情況中，典型上係



使氫化步驟之立體化學優先性逆轉。

**步驟F:** 胺基醇之環化成其相應之2-胺基噁唑啉，可經由以溴化氰，於作為溶劑之THF與作為鹼之 $K_2CO_3$ 中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在 $0^\circ C$ 至室溫下處理過夜而達成。

圖式 6



**步驟A:** 4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-四氫噁唑-3-羧酸酯 XVIII (Dickson, H. D. 等人 *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45(29), 5597-5599 ; Pietruszka, J. 等人 *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3219-3229) 與芳基或雜芳基溴化物或碘化物 XIX，於鈀與銅(I)鹽存在下，在溶劑譬如二氧陸圓、四氫呋喃、苯、三乙胺或其類似物中之偶合。

較佳條件為使用碘化銅(I)與氯化雙(三苯膦)鈀(II)，以三乙胺作為溶劑，在室溫下。

**步驟B:** 炔烴 XX 之還原作用可藉由氫化作用，使用氫，

在正常或高壓下，或藉由轉移氫化作用，使用甲酸銨或環己二烯作為氫來源，以觸媒，譬如  $\text{PtO}_2$ 、 $\text{Pd-C}$  或阮尼鎳，於溶劑中達成，譬如  $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、二氧陸園、THF、 $\text{HOAc}$ 、 $\text{EtOAc}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、DMF 或其混合物。或者，炔烴之還原作用可藉由  $\text{Mg}$ ，於  $\text{MeOH}$  中，或藉由  $\text{LiAlH}_4$ ，於 THF 或乙醚中達成。

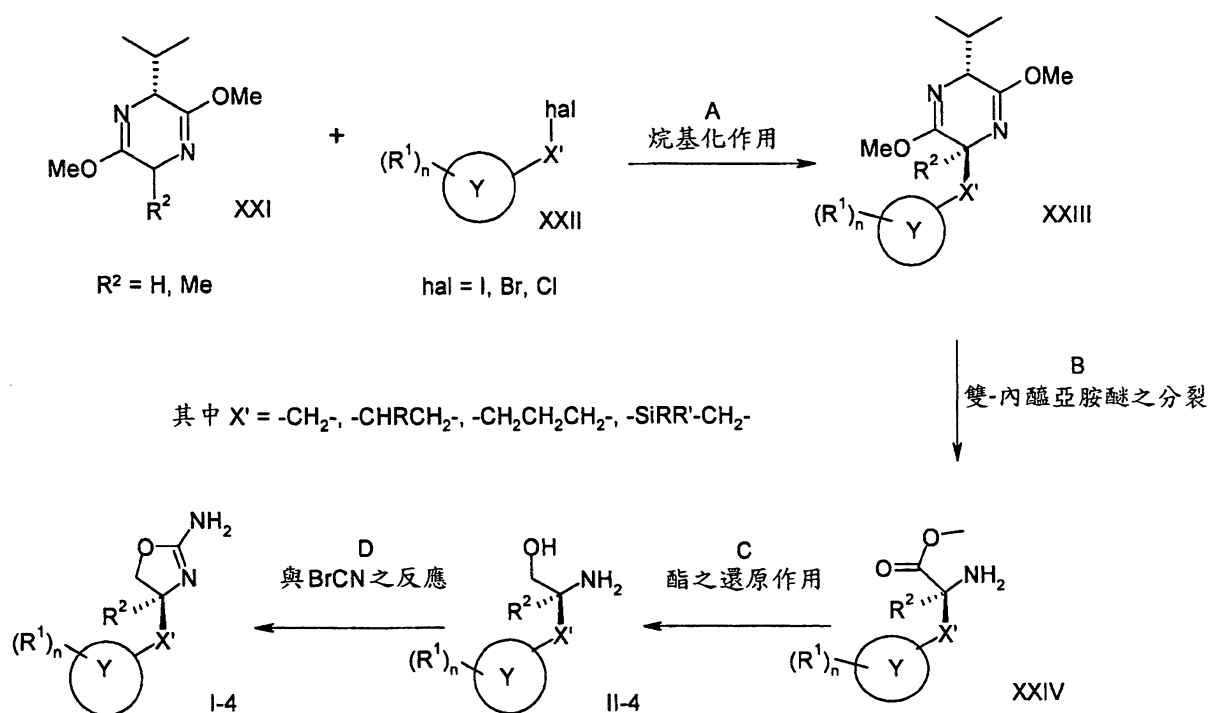
較佳條件為轉移氫化作用，使用甲酸銨，於作為觸媒之  $\text{Pd/C}$  存在下，以  $\text{MeOH}$  作為溶劑。

**步驟C：**胺基醇保護基之同時分裂可以礦酸，譬如  $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$  或  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ，或有機酸，譬如  $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{CHCl}_2\text{COOH}$ 、 $\text{HOAc}$  或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、THF、 $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$  或  $\text{H}_2\text{O}$ ，在 0 至  $60^\circ\text{C}$  下達成。

較佳條件為  $2\text{N HCl}$ ，在  $\text{EtOH}$  中，於回流下，歷經 1-3 小時，或  $4\text{N HCl}$ ，在二氧陸園中，於室溫下過夜。

**步驟D：**胺基醇之環化成其相應之 2-胺基嘮唑啉，可經由以溴化氰，於作為溶劑之 THF 與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在  $0^\circ\text{C}$  至室溫下處理過夜而達成。

圖式 7



**步驟A：**雙-內醯亞胺醚 XXI (亦稱為 "Schollkopf 氏對掌性輔助劑") 以適當鹼，譬如正-丁基-鋰或第三-丁基-鋰，於適當有機溶劑譬如四氫呋喃中，在低溫下之去質子化作用，接著添加有機鹵化物 XXII，並反應數小時，會導致產物 XXIII (Vassiliou, S. 等人 *Synlett* **2003**, 2398-2400; Schollkopf, U. *Topics Curr. Chem.* **1983**, 109, 65)。

較佳條件為使用第三-丁基鋰與有機碘化物，於四氫呋喃中，在 -78°C 下，並使混合物達到室溫過夜。

**步驟B：**雙-內醯亞胺醚產物 XXIII 在酸性條件下，使用礦酸，譬如 HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 或 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>，或有機酸，譬如 CF<sub>3</sub>COOH、CHCl<sub>2</sub>COOH、HOAc 或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如乙腈、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、THF、MeOH、EtOH 或 H<sub>2</sub>O，在 0 至 60°C 下之分裂。

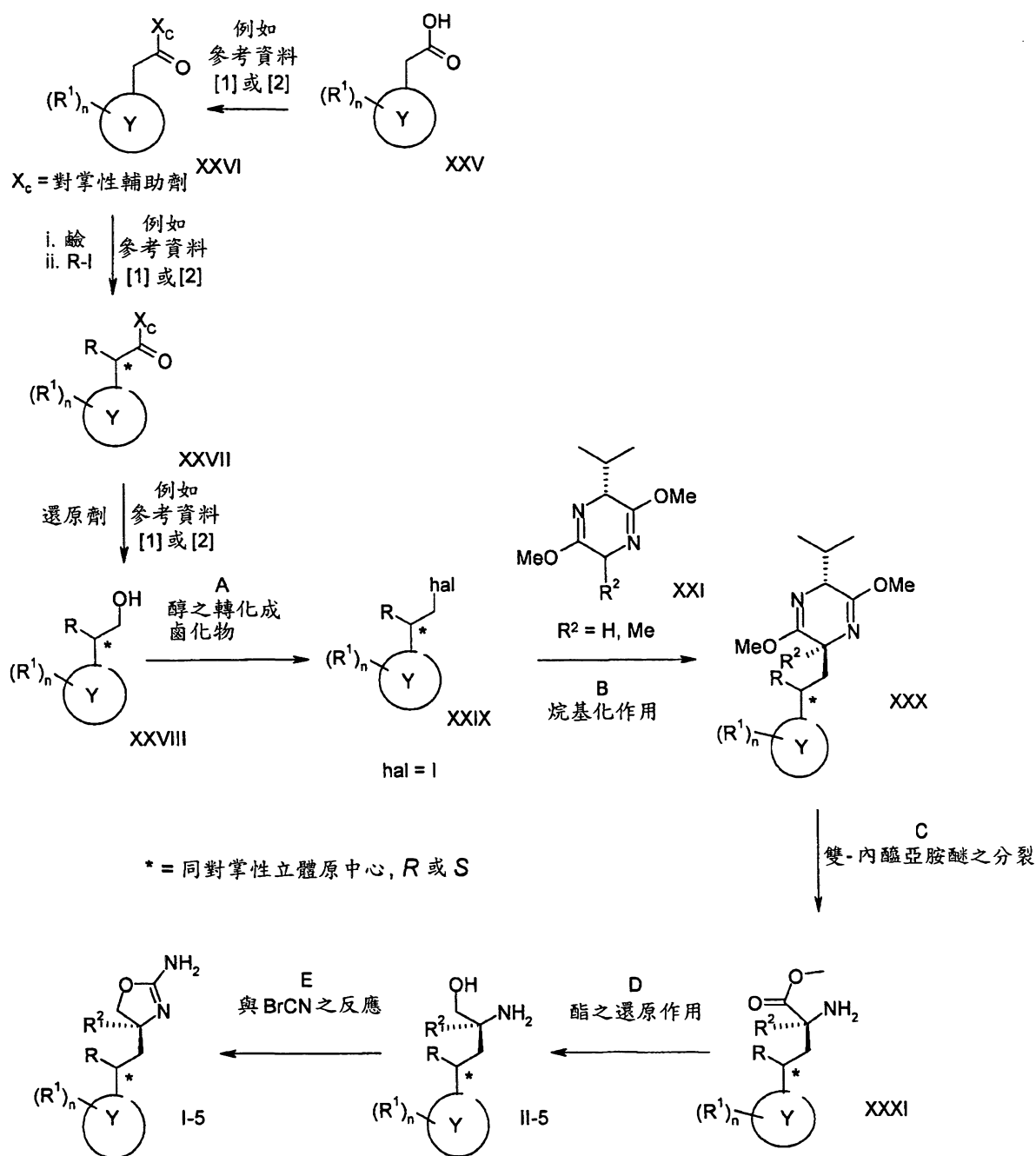
較佳條件為 10% 三氟醋酸，於水與乙腈 (1:3) 之混合物中，在 40°C 下過夜。

**步驟 C:** 酯 XXIV 之還原作用可經由以  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4$  或 Red-Al，於適當溶劑中，譬如 1,2-二甲氧基乙烷、THF、乙醚、甲苯、MeOH 或 EtOH，在 -78°C  $\rightarrow$  回流下，處理 1-24 小時而達成。

關於酸類與酯類之較佳條件為  $\text{LiAlH}_4$ ，於 THF 中，在室溫下過夜。

**步驟 D:** 胺基醇 II-4 之環化成其相應之 2-胺基嘮啉 I-4，可經由以溴化氰，於作為溶劑之 THF 與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在 0°C 至室溫下處理過夜而達成。

圖式 8



式 XXVIII 之同對掌性醇類可藉由化學文獻中所報告之多種方法製備，例如自式 XXV 羧酸類開始，並使用 Evans 等人 (參考資料 [1]) 或 Meyers 等人 (參考資料 [2]) 之操作法。根據此等程序，引進對掌性輔助劑，譬如 Evans 噁唑啉酮輔助劑 (參考資料 [1]) 或 Meyers 假麻黃鹼衍生之輔助劑 (參考資料 [2])，

係獲得式 XXVI 同對掌性醯基化合物。醯基化合物 XX 以適當鹼之烯醇化作用，接著以烷基鹵化物處理，係獲得式 XXVII 化合物。對掌性輔助劑之還原性移除於是獲得式 XXVIII 同對掌性醇類。

[1] Evans, D. A. 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739。

[2] Meyers, A. G 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-5611。

**步驟 A:** 同對掌性醇 XXVIII 可使用包含咪唑、三苯膦及碘之試劑系統，於二氯甲烷中 (Muller, P 與 Bloea, C. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 483-494)，或以氯化對-甲苯磺醯/吡啶與碘化鈉，於丙酮中之相繼處理 (Taber, D. F. 等人 *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 196-199)，被轉化成其相應之烷基碘化物 XXIX。

較佳條件為使用咪唑、三苯膦及碘，於二氯甲烷中。

**步驟 B:** 雙-內醯亞胺醚 XXI (亦稱為 "Schollkopf 氏對掌性輔助劑") 以適當鹼，譬如正-丁基-鋰或第三-丁基-鋰，於適當有機溶劑譬如四氫呋喃中，在低溫下之去質子化作用，接著添加對掌性烷基碘化物 XXIX，並反應數小時，會導致產物 XXX (Vassiliou, S. 等人 *Synlett* **2003**, 2398-2400; Schollkopf, U. *Topics Curr. Chem.* **1983**, *109*, 65)。

較佳條件為使用正-丁基鋰，在 -78°C 下，並使混合物達到室溫過夜。

**步驟 C:** 雙-內醯亞胺醚產物 XXX 在酸性條件下，使用礦酸，譬如 HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 或 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>，或有機酸，譬如 CF<sub>3</sub>COOH、CHCl<sub>2</sub>COOH、HOAc 或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如乙腈、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、THF、MeOH、EtOH 或 H<sub>2</sub>O，在 0 至 60°C 下之

分裂。

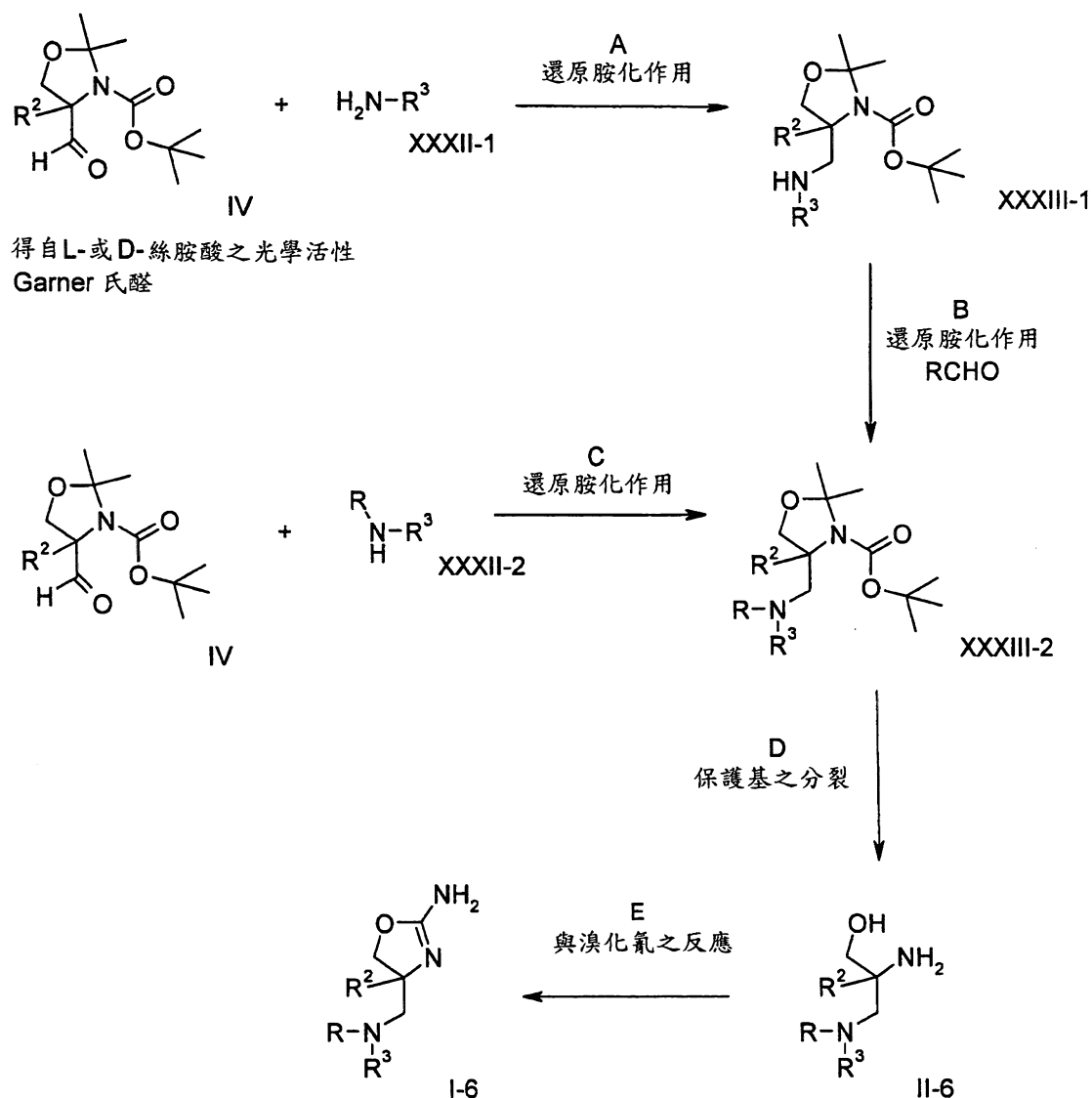
較佳條件為 10% 三氟醋酸，於水與乙腈 (1:3) 之混合物中，在室溫下過夜。

**步驟 D:** 酯 XXXI 之還原作用可經由以  $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4$  或 Red-Al，於適當溶劑中，譬如 1,2-二甲氧基乙烷、THF、乙醚、甲苯、MeOH 或 EtOH，在  $-78^\circ\text{C}$   $\rightarrow$  回流下處理 1-24 小時而達成。

關於酸類與酯類之較佳條件為  $\text{LiAlH}_4$ ，於 THF 中，在室溫下過夜。

**步驟 E:** 胺基醇 II-5 之環化成其相應之 2-胺基嘮唑啉 I-5，可經由以溴化氰，於作為溶劑之 THF 與作為鹼之  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在  $0^\circ\text{C}$  至室溫下處理過夜而達成。

圖式 9



**步驟 A：** 光學活性 Garner 氏醛 ( $R^2 = \text{H}$ ；得自 L-或 D-絲胺酸；Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth.* **1998**, IX, 300) 或  $\alpha$ -甲基取代之 Garner 氏醛 ( $R^2 = \text{甲基}$ ；得自 L-或 D- $\alpha$ -甲基絲胺酸；Avenoza, A. 等人 *Tetrahedron Asymm.* **2001**, 12, 949) 以式 XXXII-1 一級胺化合物之還原胺化作用，可藉由還原劑，譬如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、



$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  或  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ，在溶劑中，譬如  $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、THF、二氧陸園或其混合物，於活化質子酸譬如  $\text{HCl}$  或羧酸，或活化路易士酸譬如  $\text{ZnCl}_2$  或  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  存在下，在  $-10$  至  $60^\circ\text{C}$  之溫度下，歷經 1-40 小時而達成。

較佳條件為化合物 XXXII-1 與化合物 IV 於  $\text{MeOH}$  中，在  $60^\circ\text{C}$  下加熱過夜，接著以  $\text{NaBH}_4$ ，於  $\text{MeOH}$  中，在室溫下處理。

**步驟 B:** 式 XXXIII-1 化合物之烷基化成式 XXXIII-2 化合物，可經由以適當醛  $\text{RCHO}$ ，於還原劑存在下，譬如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  或  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ，在溶劑中，譬如  $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、THF、二氧陸園或其混合物，於活化質子酸譬如  $\text{HCl}$  或羧酸，或活化路易士酸譬如  $\text{ZnCl}_2$  或  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  存在下，在  $-10$  至  $60^\circ\text{C}$  之溫度下，處理 1-40 小時而達成。

**步驟 C:** 式 XXXIII-2 化合物之製備可替代地藉由式 XXXIII-2 二級胺化合物與 Garner 氏醛(得自 L- 或 D-絲胺酸；Garner, P.; Park, J.M. *Org. Synth.* **1998**, IX, 300)，於還原劑存在下，譬如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  或  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ，在溶劑中，譬如  $\text{MeOH}$ 、 $\text{EtOH}$ 、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、THF、二氧陸園或其混合物，於活化質子酸譬如  $\text{HCl}$  或羧酸，或活化路易士酸譬如  $\text{ZnCl}_2$  或  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  存在下，在  $-10$  至  $60^\circ\text{C}$  之溫度下，歷經 1-40 小時之還原胺化作用而達成。

較佳條件為  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  與  $\text{ZnCl}_2$ ，於  $\text{MeOH}$  中，在室溫 -  $40^\circ\text{C}$  下過夜。

**步驟D：**式XXXIII-2化合物之胺基醇保護基之同時分裂可以礦酸，譬如HCl、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>或H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>，或有機酸，譬如CF<sub>3</sub>COOH、CHCl<sub>2</sub>COOH、HOAc或對-甲苯磺酸，於溶劑中，譬如CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、THF、MeOH、EtOH或H<sub>2</sub>O，在0至60℃下達成。

較佳條件為2N HCl，在EtOH中，於回流下，歷經1-3小時，或4N HCl，在二氧陸園中，於室溫下過夜。

**步驟E：**胺基醇II-6之環化成其相應之2-胺基嘮唑啉I-6，可經由以溴化氰，於作為溶劑之THF與作為鹼之K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中，在室溫下處理過夜，或經由以溴化氰，於作為溶劑之甲醇與作為鹼之醋酸鈉中，在0℃至室溫下處理過夜而達成。

#### 化合物之單離與純化

本文中所述化合物與中間物之單離及純化，若需要，可藉任何適當分離或純化程序達成，例如過濾、萃取、結晶化作用、管柱層析法、薄層層析法、厚層層析法、預備之低或高壓液相層析法或此等程序之組合。適當分離與單離程序之特定說明可參考下文製備與實例得到。但是，其他相當分離或單離程序當然亦可使用。對掌性式I化合物之外消旋混合物可使用對掌性HPLC分離。

#### 式I化合物之鹽

式I化合物為鹼性，且可被轉化成相應之酸加成鹽。此轉化係經由以至少化學計量之適當酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，與有機酸類，譬如醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯

二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸等處理而達成。典型上，係使自由態鹼溶於惰性有機溶劑中，譬如乙醚、醋酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇等，並將酸添加在類似溶劑中。溫度係被保持在0°C與50°C之間。所形成之鹽係自然地沉澱，或可以較低極性溶劑帶出溶液。

鹼性式I化合物之酸加成鹽可經由以至少化學計量當量之適當鹼處理，被轉化成其相應之自由態鹼，該適當鹼譬如氫氧化鈉或鉀、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氨等。

式I化合物及其藥學上可使用之加成鹽係具有有價值之藥理學性質。明確言之，已發現本發明化合物對微量胺有關聯受體(TAAR)，尤其是TAAR1，具有良好親和力。

此等化合物係根據後文所予之試驗進行研究。

### 物料與方法

#### TAAR表現質粒與經安定地轉染細胞系之建構

關於表現質粒之建構，係將人類、大白鼠及老鼠TAAR1之編碼順序基本上按Lindemann等人所述[14]，自基因組DNA放大。將擴大高真實性PCR系統(Roche Diagnostics)與1.5 mM  $Mg^{2+}$ 一起使用，並按照製造者說明書，使經純化之PCR產物無性繁殖至pCR2.1-TOPO無性繁殖載體(Invitrogen)中。使PCR產物次代無性繁殖至pIRESneo2載體(BD Clontech, Palo Alto, California)中，並將表現載體在引進細胞系中之前經順序確認。

HEK293細胞(ATCC #CRL-1573)係基本上按Lindemann等人

(2005)所述進行培養。關於經安定地轉染細胞系之產生，係將 HEK293 細胞以含有 TAAR 編碼順序之 pIRESneo2 表現質粒(上述)，使用帶脂胺(Lipofectamine) 2000 (Invitrogen)，根據製造者說明書轉染，並於轉移感染後 24 小時，將培養基補充 1 毫克/毫升 G418 (Sigma, Buchs, Switzerland)。於約 10 天之培養期間後，將無性繁殖系單離，擴大，並按照製造者提供之非乙醯化作用 EIA 程序，以 cAMP Biotrak 酶免疫檢測(EIA)系統(Amersham)測試關於對微量胺類(所有化合物均購自 Sigma)之回應性。將顯示安定  $EC_{50}$ ，歷經 15 繼代培養期間之單株細胞系，使用於所有後續研究。

#### 細胞膜製劑與放射配位體結合

將在匯合下之細胞以未具有  $Ca^{2+}$  與  $Mg^{2+}$ ，而含有 10 mM EDTA 之冰冷磷酸鹽緩衝之鹽水沖洗，並藉由於  $4^{\circ}C$  下，在 1000 rpm 下離心 5 分鐘而被粒化。然後，將丸粒以冰冷磷酸鹽緩衝之鹽水洗滌兩次，並使細胞丸粒藉由浸沒在液態氮中而立即冷凍，且儲存於  $-80^{\circ}C$  下，直到使用為止。接著，使細胞丸粒懸浮於含有 10 mM EDTA 之 20 毫升 HEPES-NaOH (20 mM), pH 7.4 中，並在 10,000 rpm 下，以 Polytron (PT 3000, Kinematica) 均化 10 秒鐘。使勻漿於  $4^{\circ}C$  下，在 48,000x 克下離心 30 分鐘，並使丸粒再懸浮於含有 0.1 mM EDTA 之 20 毫升 HEPES-NaOH (20 mM), pH 7.4 (緩衝劑 A) 中，且在 10,000 rpm 下，以 Polytron 均化 10 秒鐘。然後，使勻漿於  $4^{\circ}C$  下，在 48,000x 克下離心 30 分鐘，並使丸粒再懸浮於 20 毫升緩衝劑 A 中，且在 10,000 rpm 下以 Polytron 均化 10 秒鐘。蛋白質濃度係藉由

Pierce 之方法 (Rockford, IL) 測定。接著，使勻漿於 4°C 下，在 48,000x 克下離心 10 分鐘，再懸浮於 HEPES-NaOH (20 mM), pH 7.0 中，每毫升包含  $\text{MgCl}_2$  (10 mM) 與  $\text{CaCl}_2$  g 蛋白質，及在 200 下之 (2 mM) (緩衝劑 B)，在 10,000 rpm 下，以 Polytron 均化 10 秒鐘。

結合檢測係於 4°C 下，在 1 毫升之最後體積中，並使用 30 分鐘之培養時間進行。在等於經計算  $K_d$  值為 60 nM 之濃度下，使用放射配位體 [ $^3\text{H}$ ]-外消旋 -2-(1,2,3,4-四氫 -1-萘基)-2-二氫咪唑，以獲得約 0.1% 總添加放射配位體濃度下之結合，及表示大約 70-80% 總結合之專一性結合。非專一性結合係被定義為於適當未標識配位體 (10  $\mu\text{M}$ ) 存在下所結合 [ $^3\text{H}$ ]-外消旋 -2-(1,2,3,4-四氫 -1-萘基)-2-二氫咪唑之量。競爭配位體係在廣範圍濃度 (10 pM- 30  $\mu\text{M}$ ) 中測試。在此檢測中之最後二甲亞砷濃度為 2%，且其不會影響放射配位體結合。各實驗均重複進行。藉由經過已在聚乙炔亞胺 0.3% 中預先浸泡至少 2 小時之 UniFilter-96 板 (Packard 儀器公司) 與玻璃濾器 GF/C 之快速過濾，並使用 Filtermate 96 細胞採集器 (Packard 儀器公司)，使所有培養終止。然後，將管件與濾器以 1 毫升液份之冷緩衝劑 B 洗滌 3 次。不使濾器乾燥，並浸泡在 Ultima 金 (45 微升 / 井，Packard 儀器公司) 中，且結合放射活性係藉由 TopCount 微板閃爍計數器 (Packard 儀器公司) 計數。

較佳化合物係於老鼠或大白鼠中對 TAAR1 顯示  $K_i$  值 ( $\mu\text{M}$ ) 在  $< 0.01 \mu\text{M}$  之範圍內，如下表中所示。

| 實 例     | Ki ( $\mu$ M)<br>老 鼠 /<br>大 白 鼠 | 實 例 | Ki ( $\mu$ M)<br>老 鼠 /<br>大 白 鼠 | 實 例 | Ki ( $\mu$ M)<br>老 鼠 /<br>大 白 鼠 |
|---------|---------------------------------|-----|---------------------------------|-----|---------------------------------|
| 4       | 0.0012                          | 147 | 0.0041                          | 255 | 0.0074                          |
| 5       | 0.0021                          | 149 | 0.0019                          | 256 | 0.0006                          |
| 6       | 0.0038                          | 150 | 0.0009                          | 257 | 0.0074                          |
| 7       | 0.0083                          | 151 | 0.001                           | 259 | 0.0088                          |
| 8       | 0.0058                          | 153 | 0.0083                          | 260 | 0.0013                          |
| 9       | 0.0034                          | 154 | 0.0034                          | 263 | 0.0023                          |
| 10      | 0.0025                          | 156 | 0.0064                          | 265 | 0.0009                          |
| 12      | 0.008                           | 158 | 0.0068                          | 266 | 0.0016                          |
| 14      | 0.0005                          | 159 | 0.001                           | 267 | 0.0011                          |
| 16      | 0.0048                          | 160 | 0.0028                          | 269 | 0.0083                          |
| 17      | 0.0057                          | 161 | 0.0062                          | 270 | 0.0016                          |
| 18      | 0.0022                          | 162 | 0.0025                          | 271 | 0.0013                          |
| 19      | 0.0018                          | 163 | 0.0037                          | 272 | 0.0013                          |
| 20      | 0.0009                          | 165 | 0.0012                          | 273 | 0.0095                          |
| 21 (S)  | 0.0008                          | 166 | 0.0047                          | 274 | 0.0011                          |
| 22      | 0.0011                          | 168 | 0.0006                          | 277 | 0.0016                          |
| 29 (S)  | 0.0054                          | 169 | 0.0014                          | 281 | 0.0019<br>大 白 鼠                 |
| 31      | 0.0022                          | 170 | 0.0011                          | 284 | 0.0028<br>大 白 鼠                 |
| 32      | 0.0029                          | 172 | 0.0019                          | 285 | 0.0045<br>大 白 鼠                 |
| 33      | 0.0007                          | 174 | 0.0006                          | 287 | 0.0027<br>大 白 鼠                 |
| 34      | 0.0011                          | 176 | 0.002                           | 289 | 0.0017                          |
| 35      | 0.0033                          | 178 | 0.0004                          | 291 | 0.0008                          |
| 36      | 0.0034                          | 180 | 0.0088                          | 292 | 0.0035                          |
| 37b (S) | 0.0087                          | 184 | 0.0063                          | 293 | 0.0062                          |
| 39a (S) | 0.0025                          | 185 | 0.005                           | 294 | 0.0038                          |

|          |        |     |        |     |                 |
|----------|--------|-----|--------|-----|-----------------|
| 48       | 0.0002 | 186 | 0.0045 | 295 | 0.0082          |
| 49       | 0.0054 | 187 | 0.0021 | 296 | 0.0004          |
| 60       | 0.0047 | 188 | 0.0038 | 298 | 0.0004          |
| 63       | 0.0086 | 189 | 0.0008 | 299 | 0.0042          |
| 73       | 0.0089 | 190 | 0.0008 | 301 | 0.0023          |
| 78       | 0.0064 | 192 | 0.0019 | 302 | 0.0017          |
| 80 (S)   | 0.0008 | 193 | 0.0043 | 303 | 0.0011          |
| 80 (R)   | 0.0083 | 194 | 0.0073 | 304 | 0.0033          |
| 81 (S)   | 0.0064 | 195 | 0.0018 | 306 | 0.0027          |
| 82 (S,S) | 0.0080 | 196 | 0.0066 | 308 | 0.0009          |
| 82 (S,R) | 0.0016 | 198 | 0.002  | 310 | 0.009<br>大 白 鼠  |
| 84       | 0.0017 | 199 | 0.0093 | 311 | 0.0042<br>大 白 鼠 |
| 85       | 0.0011 | 201 | 0.0002 | 313 | 0.005<br>大 白 鼠  |
| 86       | 0.0008 | 202 | 0.0017 | 314 | 0.003<br>大 白 鼠  |
| 88       | 0.001  | 203 | 0.0039 | 315 | 0.0016<br>大 白 鼠 |
| 89       | 0.0013 | 206 | 0.0032 | 316 | 0.0003<br>大 白 鼠 |
| 91       | 0.0006 | 210 | 0.0014 | 318 | 0.002<br>大 白 鼠  |
| 101      | 0.0034 | 211 | 0.0024 | 321 | 0.0014<br>大 白 鼠 |
| 103      | 0.0004 | 212 | 0.0068 | 322 | 0.002<br>大 白 鼠  |
| 105      | 0.0007 | 213 | 0.003  | 326 | 0.001           |
| 107      | 0.004  | 215 | 0.0024 | 328 | 0.0052          |
| 109      | 0.0014 | 216 | 0.002  | 330 | 0.0008          |
| 110      | 0.0018 | 217 | 0.0015 | 332 | 0.0061          |
| 111      | 0.0011 | 219 | 0.0009 | 333 | 0.0021          |

|     |        |     |        |     |        |
|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| 112 | 0.0012 | 220 | 0.0084 | 337 | 0.0034 |
| 113 | 0.0016 | 221 | 0.0022 | 338 | 0.0031 |
| 114 | 0.0021 | 222 | 0.0048 | 340 | 0.002  |
| 115 | 0.001  | 223 | 0.0059 | 341 | 0.0046 |
| 116 | 0.0012 | 224 | 0.0063 | 342 | 0.0045 |
| 118 | 0.003  | 225 | 0.0062 | 343 | 0.0028 |
| 119 | 0.0026 | 226 | 0.0054 | 344 | 0.0025 |
| 120 | 0.0014 | 227 | 0.0081 | 348 | 0.0036 |
| 122 | 0.0034 | 228 | 0.004  | 349 | 0.0023 |
| 124 | 0.0044 | 229 | 0-003  | 350 | 0.0064 |
| 127 | 0.0003 | 231 | 0.0025 | 351 | 0.0024 |
| 129 | 0.0029 | 232 | 0.0006 | 353 | 0.0014 |
| 131 | 0.0024 | 234 | 0.0093 | 354 | 0.0003 |
| 132 | 0.0007 | 235 | 0.001  | 355 | 0.0043 |
| 133 | 0.0022 | 236 | 0.002  | 356 | 0.0043 |
| 135 | 0.0009 | 237 | 0.0025 | 357 | 0.0068 |
| 136 | 0.0038 | 238 | 0.003  | 358 | 0.0084 |
| 137 | 0.0025 | 240 | 0.0032 | 359 | 0.0021 |
| 138 | 0.0012 | 242 | 0.0072 | 364 | 0.0020 |
| 139 | 0.0019 | 243 | 0.0094 | 365 | 0.0029 |
| 140 | 0.001  | 244 | 0.0057 | 367 | 0.001  |
| 141 | 0.0027 | 246 | 0.0055 | 369 | 0.0009 |
| 142 | 0.0018 | 248 | 0.0029 | 370 | 0.0037 |
| 143 | 0.0007 | 249 | 0.0075 | 371 | 0.0096 |
| 144 | 0.0012 | 250 | 0.0022 | 374 | 0.0006 |
| 145 | 0.0026 | 251 | 0.0086 | D   | 0.001  |
| 146 | 0.0041 | 252 | 0.0008 |     |        |

式I化合物與式I化合物之藥學上可接受鹽可作為藥劑使用，例如呈醫藥製劑形式。醫藥製劑可以經口方式投藥，例如呈片劑、塗層片劑、糖衣錠、硬與軟明膠膠囊、溶液、



乳化液或懸浮液形式。但是，投藥亦可以直腸方式達成，例如呈栓劑形式，或以非經腸方式，例如呈注射溶液形式。

式I化合物可以藥學上惰性、無機或有機載劑處理，以製造醫藥製劑。例如，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等，可作為此種載劑用於片劑、塗層片劑、糖衣錠及硬明膠膠囊。供軟明膠膠囊用之適當載劑，係為例如植物油、蠟類、脂肪類、半固體與液體多元醇等。但是，依活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況中，經常不需要載劑。用於製造溶液與糖漿之適當載劑，係為例如水、多元醇、甘油、植物油等。供栓劑用之適當載劑，係為例如天然或硬化油類、蠟類、脂肪類、半液體或液體多元醇等。

再者，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、安定劑、潤濕劑、乳化劑、增甜劑、著色劑、矯味劑、用以改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有又其他治療上有價值之物質。

含有式I化合物或其藥學上可接受鹽及治療上惰性載劑之藥劑，亦為本發明之一項目的，其製造方法亦然，其包括將一或多種式I化合物及/或藥學上可接受之酸加成鹽類，及若需要時則使用一或多種其他治療上有價值之物質，伴隨著一或多種治療上惰性之載劑，製成蓋倫投藥形式。

根據本發明之最佳適應徵係為以下者，其包括中樞神經系統病症，例如治療或預防抑鬱、精神病、巴金森氏病、焦慮及注意力不足活動過度病症(ADHD)。

劑量可在寬廣範圍內改變，且於各特定情況中當然必須對個別需要量作調整。在口服投藥之情況中，對成人之劑量可從每天約 0.01 毫克改變至約 1000 毫克之通式 I 化合物，或其相應量之藥學上可接受鹽。日服劑量可以單一劑量或以分離劑量投予，且此外，當發現有需要時，亦可超過此上限。

#### 片劑配方(濕式造粒)

| 項目 | 成份          | 毫克/片劑 |       |        |        |
|----|-------------|-------|-------|--------|--------|
|    |             | 5 毫克  | 25 毫克 | 100 毫克 | 500 毫克 |
| 1. | 式 I 化合物     | 5     | 25    | 100    | 500    |
| 2. | 無水乳糖 DTG    | 125   | 105   | 30     | 150    |
| 3. | Sta-Rx 1500 | 6     | 6     | 6      | 30     |
| 4. | 微晶性纖維素      | 30    | 30    | 30     | 150    |
| 5. | 硬脂酸鎂        | 1     | 1     | 1      | 1      |
|    | 總計          | 167   | 167   | 167    | 831    |

#### 製造程序

1. 將項目 1, 2, 3 及 4 混合，並以純水粒化。
2. 在 50°C 下使顆粒乾燥。
3. 使顆粒通過適當研磨設備。
4. 添加項目 5，並混合三分鐘；在適當壓機上壓縮。

#### 膠囊配方

| 項目 | 成份      | 毫克/膠囊 |       |        |        |
|----|---------|-------|-------|--------|--------|
|    |         | 5 毫克  | 25 毫克 | 100 毫克 | 500 毫克 |
| 1. | 式 I 化合物 | 5     | 25    | 100    | 500    |
| 2. | 含水乳糖    | 159   | 123   | 148    | ---    |
| 3. | 玉米澱粉    | 25    | 35    | 40     | 70     |

|    |      |     |     |     |     |
|----|------|-----|-----|-----|-----|
| 4. | 滑石   | 10  | 15  | 10  | 25  |
| 5. | 硬脂酸鎂 | 1   | 2   | 2   | 5   |
|    | 總計   | 200 | 200 | 300 | 600 |

### 製造程序

1. 將項目 1、2 及 3 在適當混合器中混合 30 分鐘。
2. 添加項目 4 與 5，並混合 3 分鐘。
3. 充填至適當膠囊中。

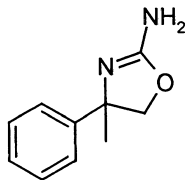
### 【實施方式】

### 實驗

下述實例係說明本發明但並非意欲限制其範圍。

#### 實例 1

#### (RS)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-2-胺基-2-苯基-丙-1-醇

在室溫下，於 2-胺基-2-苯基-丙酸 (488 毫克) 在 THF (10 毫升) 中之經攪拌且冷卻之懸浮液內，在氫大氣下分次添加  $\text{LiAlH}_4$  (244 毫克)。移除冰浴，然後在室溫下持續攪拌 20 小時。使混合物於冰浴中冷卻，以 5 毫升 THF 稀釋，並連續且小心地添加  $\text{H}_2\text{O}$  (0.23 毫升)、4N NaOH (0.23 毫升) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (0.92 毫升)。於室溫下攪拌 30 分鐘後，過濾混合物，並以 THF 洗滌濾餅。濃縮濾液。使粗產物藉管柱層析純化 (矽膠；梯度液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)，而得 2-胺基-2-苯基-丙-1-醇 (266 毫克)，為無色黏稠油。MS (ISP): 152.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

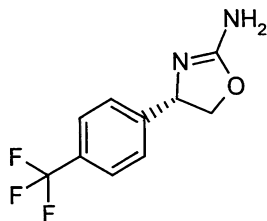
## b) (RS)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-𤝵唑-2-基胺

於 2-胺基-2-苯基-丙-1-醇 (266 毫克) 與  $K_2CO_3$  (292 毫克) 在 THF (5 毫升) 中之經攪拌且冷卻 ( $0^\circ C$ ) 之混合物內，在氫大氣下添加溴化氫 (292 毫克) 在 THF (5 毫升) 中之溶液。移除冰浴，並在室溫下持續攪拌 18 小時。使混合物 (白色懸浮液) 溶於 EtOAc/ $H_2O$  1:1 中。以 EtOAc 逆萃取水相。以鹽水洗滌合併之有機物質，以  $MgSO_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 (矽膠；梯度液： $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/MeOH$  9:1)，而得 4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-𤝵唑-2-基胺 (204 毫克)，為白色固體。MS (ISP)：177.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 1，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

## 實例 2

## (S)-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𤝵唑-2-基胺

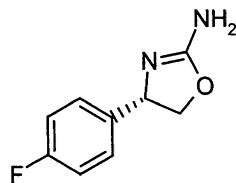


得自 L-4-(三氟甲基)苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP)：231.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 3

## (S)-4-(4-氟苯基)-4,5-二氫-𤝵唑-2-基胺

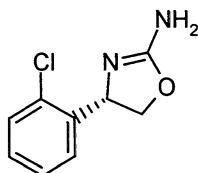


得自 L-4-氯苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 180.9 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 4

(S)-4-(2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

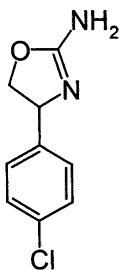


得自 L-2-氯苯基甘胺酸。淡黃色固體。

MS (ISP) : 197.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 5

(RS)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

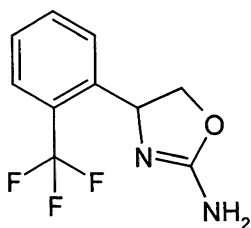


得自 DL-4-氯苯基甘胺酸。淡黃色固體。

MS (ISP) : 197.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 6

(RS)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

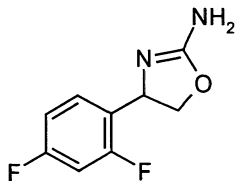


得自 DL-2-(三氟甲基)苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 231.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 7

(RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

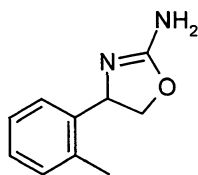


得自 DL-2,4-二氟苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 198.9 ( $[M+H]^+$ )

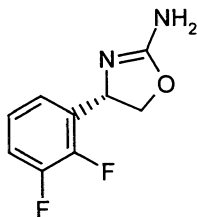
## 實例 8

(RS)-4-鄰-甲基苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

得自 (RS)- $\alpha$ -胺基-(2-甲基苯基)醋酸。灰白色固體。MS (ISP) : 177.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 9

(S)-4-(2,3-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

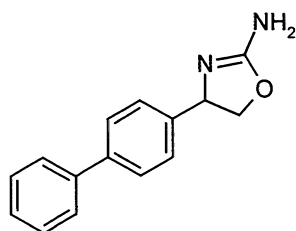


得自 L-2,3-二氟苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 199.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 10

(RS)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

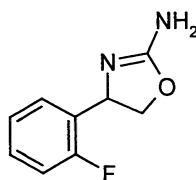


得自 (RS)-胺基-聯苯-4-基-醋酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 239.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 11

(RS)-4-(2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

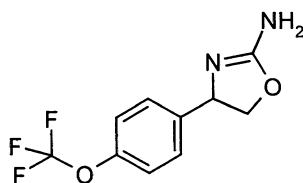


得自 DL-2-氟苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 180.9 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 12

(RS)-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

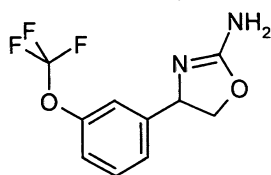


得自 DL-4-(三氟甲氧基)苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 247.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 13

(RS)-4-(3-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

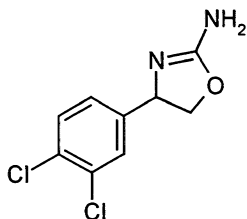


得自 DL-3-(三氟甲氧基)苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 247.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 14

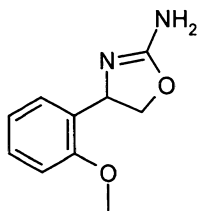
(RS)-4-(3,4-二氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 DL-3,4-二氯苯基甘胺酸。灰白色固體。MS (ISP): 231.1  
 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 15

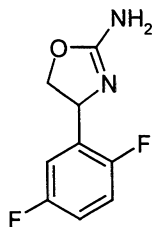
(RS)-4-(2-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 DL-2-甲氧基苯基甘胺酸。灰白色固體。  
 MS (ISP): 193.4 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 16

(RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

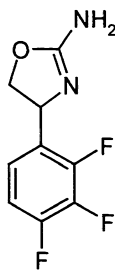


得自 DL-2,5-二氟苯基甘胺酸。灰白色固體。  
 MS (ISP): 199.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 17

(RS)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



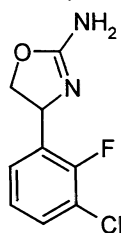


得自 DL-2,3,4-三氟苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 217.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 18

(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

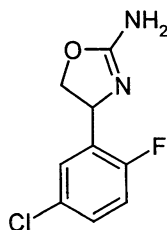


得自 DL-3-氯基-2-氟苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 215.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 19

(RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

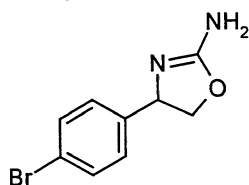


得自 DL-5-氯基-2-氟苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 215.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 20

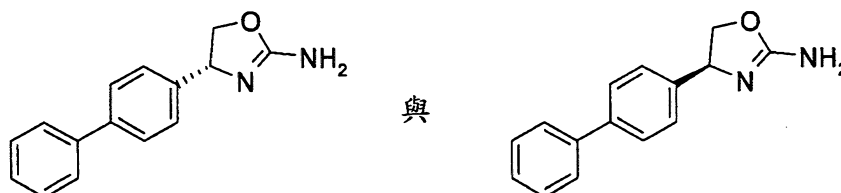
(RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 DL-4-溴苯基甘胺酸。灰白色固體。MS (ISP): 243.1  
 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 21

(S)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (R)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

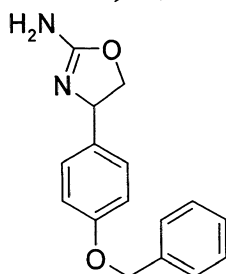


將 (RS)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 10) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離, 而產生 (S)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 239.3 ( $[M+H]^+$ )) 與 (R)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 239.3 ( $[M+H]^+$ ))。

類似實例 1, 且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成:

### 實例 22

(RS)-4-(4-苄氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

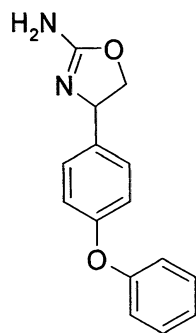


得自 (RS)-胺基-(4-苄氧基-苯基)-醋酸甲酯。白色固體。

MS (ISP): 269.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 23

(RS)-4-(4-苯氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

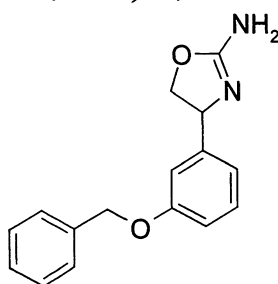


得自 (RS)-胺基-(4-苯氧基-苯基)-醋酸甲酯。白色固體。

MS (ISP) : 255.4 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 24

(RS)-4-(3-苄氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

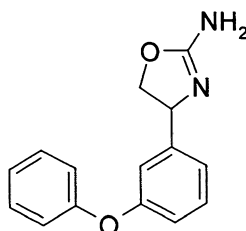


得自 (RS)-胺基-(3-苄氧基-苯基)-醋酸甲酯。白色固體。

MS (ISP) : 269.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 25

(RS)-4-(3-苯氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (RS)-胺基-(3-苯氧基-苯基)-醋酸甲酯。白色固體。

MS (ISP) : 255.4 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 26

(S)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (R)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

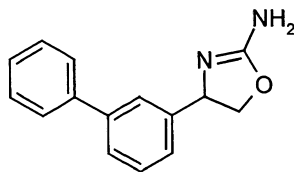


將 (RS)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 1) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離, 而產生 (S)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 177.3 ( $[M+H]^+$ )) 與 (R)-4-甲基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 177.4 ( $[M+H]^+$ ))。

類似實例 1, 且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成:

#### 實例 27

(RS)-4-聯苯-3-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

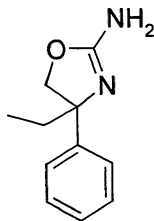


得自 (RS)-胺基-聯苯-3-基-醋酸。灰白色固體。

MS (ISP): 239.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 28

(RS)-4-乙基-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



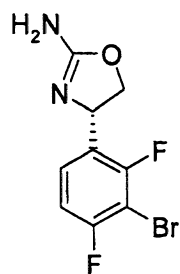
得自 (RS)-2-胺基-2-苯丁酸。灰白色固體。

MS (ISP): 191.3 ( $[M+H]^+$ )

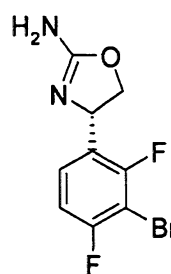
#### 實例 29

(S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (R)-4-(3-溴

## 基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



與



## a) (RS)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

使鋰二異丙基胺在 THF 中之溶液 (2M, 5.05 毫升) 冷卻至  $-55^{\circ}\text{C}$ , 並以 THF (6 毫升) 中之 (RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (667 毫克, 實例 7) 處理。將反應混合物在  $-55^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時, 然後以 1,2-二溴乙烷 (0.58 毫升) 逐滴處理。使反應混合物溫熱至室溫, 接著於室溫下攪拌過夜。以  $\text{H}_2\text{O}$  使其淬滅, 並以 EtOAc 萃取。使有機層以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ; 梯度液:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5), 而得 (RS)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (61 毫克), 為淡黃色固體。

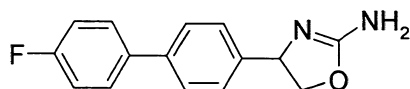
MS (ISP): 279.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

## b) (S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (R)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離, 而產生 (S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 279.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )) 與 (R)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 279.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

## 實例 30

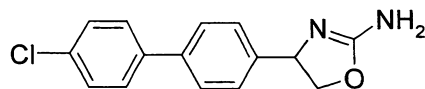
## (RS)-4-(4'-氟-聯苯-4-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



在室溫下，於 (RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (80 毫克；實例 20) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (4 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氬大氣下添加  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (24 毫克)、10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (1 毫升) 及 4-氟苯基二羥基硼烷 (186 毫克)。將混合物加熱至  $85^\circ\text{C}$ ，並在該溫度下持續攪拌 18 小時。使深褐色混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 稀釋，並以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌。以 EtOAc 逆萃取水相。將合併之有機物質以  $\text{H}_2\text{O}$  與鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ；梯度液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)，而得 (RS)-4-(4'-氟-聯苯-4-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (46 毫克)，為灰白色固體。MS (ISP)：257.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

## 實例 31

## (RS)-4-(4'-氯-聯苯-4-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

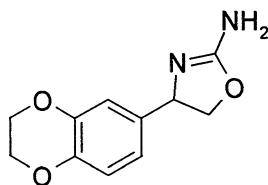


類似實例 30，使 (RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 4-氯苯基二羥基硼烷反應，而得 (RS)-4-(4'-氯-聯苯-4-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。灰白色固體。MS (ISP)：273.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

類似實例 1，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

## 實例 32

(RS)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

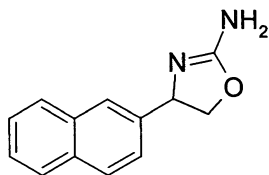


得自 (RS)-胺基-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基)-醋酸。  
灰白色固體。

MS (ISP): 221.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 33

(RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

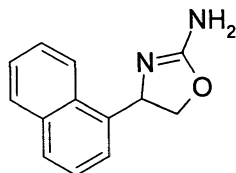


得自 (RS)-胺基-萘-2-基-醋酸。淡黃色固體。

MS (ISP): 213.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 34

(RS)-4-萘-1-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

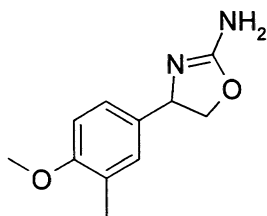


得自 (RS)-胺基-萘-1-基-醋酸。淡黃色固體。

MS (ISP): 213.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 35

(RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

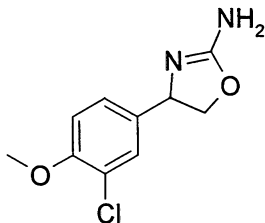


得自 (RS)-胺基-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-醋酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 207.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 36

(RS)-4-(3-氯基-4-甲氧基苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

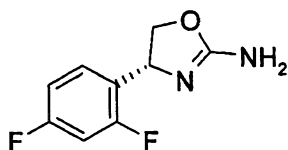


得自 (RS)-胺基-(3-氯基-4-甲氧基苯基)醋酸。灰白色固體。

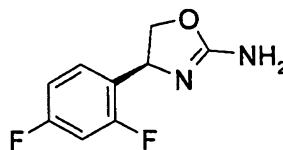
MS (ISP) : 227.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 37

(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (R)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



與

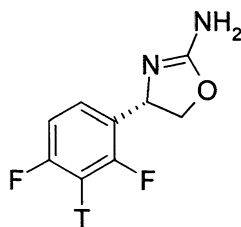


將 (RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 7) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而產生 (S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (淡黃色固體；MS (ISP) : 199.1 ( $[M+H]^+$ )) 與 (R)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體；MS (ISP) : 199.1 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 38

(S)-4-(2,4-二氟-3-[ $^3H$ ]-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺





將 (S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (3.5 毫克；實例 29.b) 在 EtOAc (1 毫升) 中之溶液以 1.2 毫克 10% 鈀/炭 (1.2 毫克) 與三乙胺 (20 微毫升) 處理，於氬氣體及室溫下攪拌 1 小時。藉真空轉移移除揮發性物質，並將 5 毫升乙醇/水 9:1 以三份添加至反應燒瓶中。於短暫攪拌後，藉真空轉移移除揮發性物質。將反應燒瓶自氬化作用裝置移除，並使殘留物懸浮於乙醇中。使此懸浮液經過 0.45 微米 PTFE 濾器渦形裝置 ( $\phi = 13$  毫米) 過濾，並將濾器以乙醇沖洗 5x，使濾液蒸發至約 0.5 毫升，然後於二氯甲烷與水加上 10% 碳酸鈉之間作分液處理。在以二氯甲烷第二次萃取後，使有機相以碳酸鉀脫水乾燥。過濾，蒸發，溶於甲苯中，及蒸發，以移除殘留三乙胺，提供粗產物，使其溶於 50 毫升乙醇中。總活性為 229 mCi。使一半粗產物藉 HPLC 純化 (管柱：XTerra RP-18 5 微米 10 x 150 毫米；流動相：A/B = 65:35；A：100 mM 碳酸銨 pH = 10 + 5% 乙腈；B：乙腈；流率：5 毫升/分鐘；UV：220 毫微米)。使 HPLC-溶離液蒸發至其體積之約一半，然後，如上述於二氯甲烷與水加上 10% 碳酸鈉之間作分液處理。最後，使經純化之產物溶於 25 毫升乙醇中。總活性為 98.29 mCi，且根據個別放射-HPLC 與放射-TLC，放射化學純度為 100% 與 98%。根據質量光譜法，專一活性為 17.5 Ci/莫耳。對掌異構物純度係超過 99%，根據 HPLC (管柱：Chiralpak

AD 10 微米 4.6 x 250 毫米；流動相：正-庚烷中之 10% 乙醇；  
流率：1 毫升/分鐘；UV：220 毫微米)。

### 實例 39

(S)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與(R)-4-鄰-甲苯基-4,5-二  
氫-噁唑-2-基胺

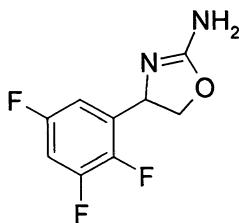


將(RS)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 8)藉對掌性  
HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而產生(S)-4-鄰-  
甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(淡黃色固體；MS (ISP)：177.1  
([M+H]<sup>+</sup>)) 與(R)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(淡黃色固  
體；MS (ISP)：177.1 ([M+H]<sup>+</sup>))。

類似實例 1，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製  
成：

### 實例 40

(RS)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

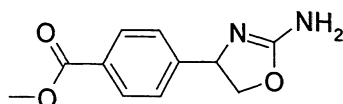


得自 2,4,5-三氟-DL-苯基甘胺酸。白色固體。

MS (ISP)：217.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

### 實例 41

(RS)-4-(2-胺基-4,5-二氫-噁唑-4-基)-苯甲酸甲酯

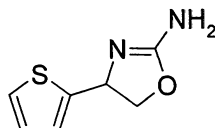


得自 (RS)-4-(胺基-甲氧羰基-甲基)-苯甲酸甲酯。白色固體。

MS (ISP): 221.13 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 42

(RS)-4-噻吩-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

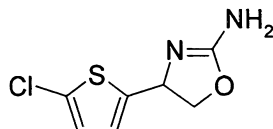


得自 DL- $\alpha$ -胺基噻吩-2-醋酸甲酯鹽酸鹽。灰白色固體。

MS (ISP): 169.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 43

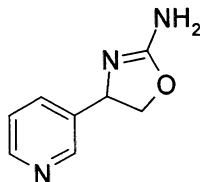
(RS)-(4-(5-氯-噻吩-2-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (RS)-胺基-(5-氯-噻吩-2-基)-醋酸甲酯鹽酸鹽。灰白色固體。MS (ISP): 203.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 44

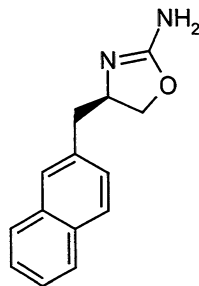
(RS)-4-吡啶-3-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (RS)-3-吡啶基-胺基醋酸鹽酸鹽。淡黃色固體。

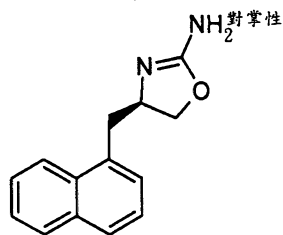
類似實例 1，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

#### 實例 45

**(R)-4-萆-2-基 甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基 胺**

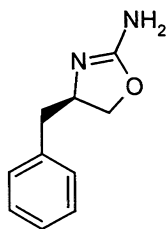
得自 (R)-2-胺基-3-萆-2-基-丙酸。淡黃色黏稠油。

MS (ISP) : 227.4 ( $[M+H]^+$ )

**實例 46****(R)-4-萆-1-基 甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基 胺**

得自 (R)-2-胺基-3-萆-1-基-丙酸。淡黃色黏稠油。

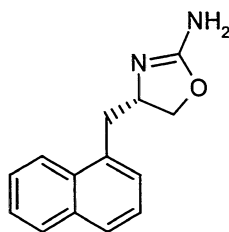
MS (ISP) : 227.4 ( $[M+H]^+$ )

**實例 47****(R)-4-苺基-4,5-二氫-噁唑-2-基 胺**

得自 D-苺丙胺酸。淡黃色固體。

MS (ISP) : 177.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 48****(S)-4-萆-1-基 甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基 胺**

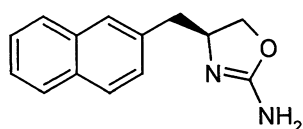


得自 (S)-2-氨基-3-萘-1-基-丙酸。灰白色固體。

MS (ISP): 227.4 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 49

(S)-4-萘-2-基-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

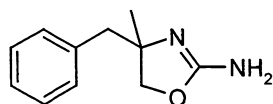


得自 (S)-2-氨基-3-萘-2-基-丙酸。淡黃色非晶質固體。

MS (ISP): 227.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 50

(RS)-4-苄基-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

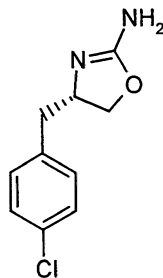


得自  $\alpha$ -甲基-DL-苯丙胺酸。無色黏稠油。

MS (ISP): 191.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 51

(S)-4-(4-氯-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

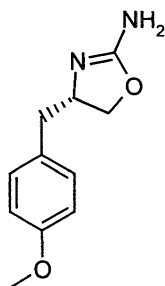


得自 L-4-氯苯基丙胺酸。淡黃色黏稠油。

MS (ISP): 211.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 52

(S)-4-(4-甲氧基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

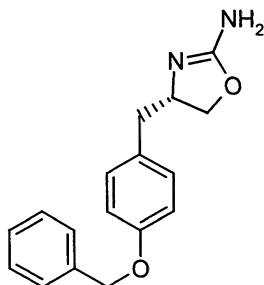


得自 L-4-對甲氧基苯丙胺酸。灰白色固體。

MS (ISP): 207.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 53

(S)-4-(4-苄氧基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

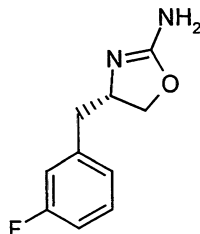


得自 L-4-苄氧基苯丙胺酸。灰白色固體。

MS (ISP): 283.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 54

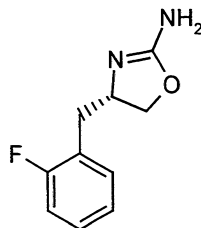
(S)-4-(3-氟-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 L-3-氟苯丙胺酸。淡黃色非晶質固體。

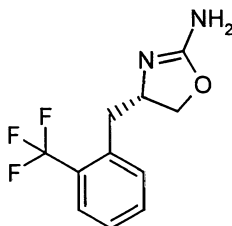
MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 55

**(S)-4-(2-氟-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

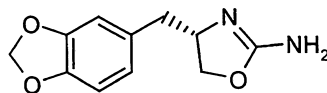
得自 L-2-氟苯丙胺酸。淡黃色非晶質固體。

MS (ISP) : 195.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 56****(S)-4-(2-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

得自 L-2-三氟甲基苯丙胺酸。淡黃色固體。

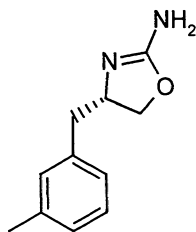
MS (ISP) : 245.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 57****(S)-4-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

得自 (S)-2-胺基-3-苯并[1,3]二氧伍園烯-5-基-丙酸。淡黃色非晶質固體。

MS (ISP) : 221.3 ( $[M+H]^+$ )

**實例 58****(S)-4-(3-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

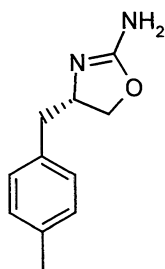


得自 L-3-甲基苯丙胺酸。黃色非晶質固體。

MS (ISP) : 191.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 59

(S)-4-(4-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

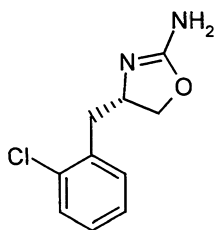


得自 L-4-甲基苯丙胺酸。淡黃色固體。

MS (ISP) : 191.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 60

(S)-4-(2-氯-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



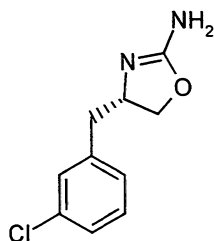
得自 L-2-氯苯基丙胺酸。淡黃色油。

MS (ISP) : 211.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 61

(S)-4-(3-氯-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



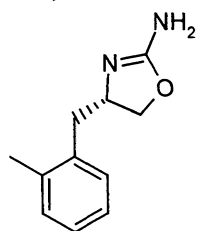


得自 L-3-氯苯基丙胺酸。淡黄色油。

MS (ISP): 210.9 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 62

(S)-4-(2-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

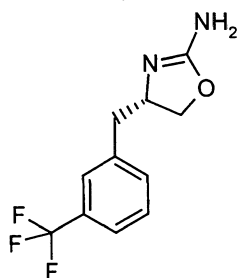


得自 L-2-甲基苯丙胺酸。黄色油。

MS (ISP): 191.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 63

(S)-4-(3-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

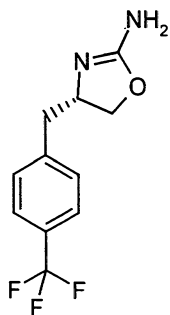


得自 L-3-三氟甲基苯丙胺酸。黄色油。

MS (ISP): 245.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 64

(S)-4-(4-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

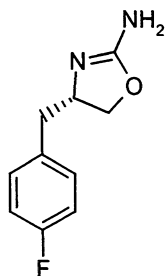


得自 L-4-三氟甲基苯丙胺酸。黃色油。

MS (ISP) : 245.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 65

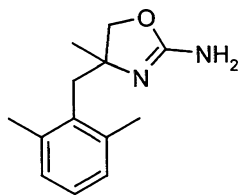
(S)-4-(4-氟-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 L-4-氟苯丙胺酸。黃色油。MS (ISP) : 195.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 66

(RS)-4-(2,6-二甲基-苄基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

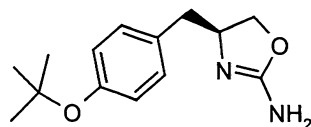


得自 (RS)-2-胺基-3-(2,6-二甲基-苄基)-2-甲基-丙酸鹽酸鹽。  
白色固體。

MS (ISP) : 219.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 67

(S)-4-(4-第三-丁氧基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

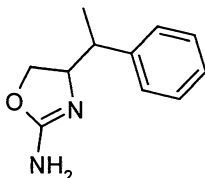


得自 L-4-第三-丁氧基苯丙胺酸。淡黃色固體。

MS (ISP) : 249.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 68

4-(1-苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

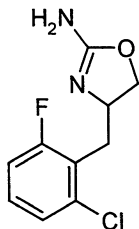


得自 2-胺基-3-苯基丁酸鹽酸鹽。灰白色固體。

MS (ISP) : 191.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 69

(RS)-4-(2-氯基-6-氟-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

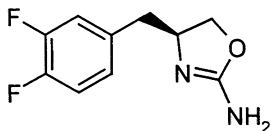


得自 DL-2-氯基-6-氟苯丙胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 229.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 70

(S)-4-(3,4-二氟-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

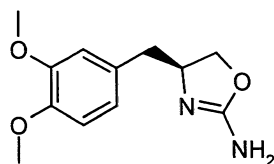


得自 L-3,4-二氟苯基丙胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 213.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 71

(S)-4-(3,4-二甲氧基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

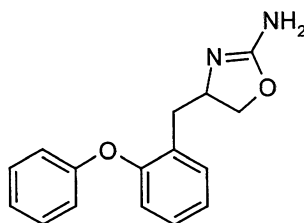


得自 L-3,4-二甲氧基苯丙胺酸。淡黃色膠質。

MS (ISP) : 237.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 72

(RS)-4-(2-苯氧基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

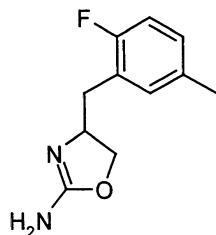


得自 DL-2-苯氧基苯丙胺酸。無色油。

MS (ISP) : 269.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 73

(RS)-4-(2-氟基-5-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

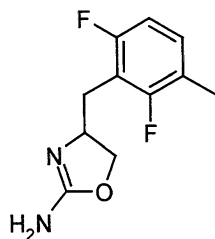


得自 DL-2-氟基-5-甲基苯丙胺酸。淡黃色黏稠油。

MS (ISP) : 209.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 74

(RS)-4-(2,6-二氟-3-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

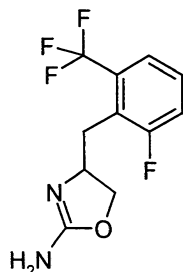


得自 DL-2,6-二氟-3-甲基苯丙胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 227.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 75

(RS)-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

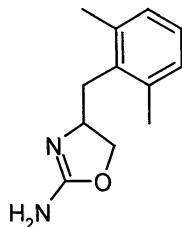


得自 DL-2-氟基-6-三氟甲基苯丙胺酸。淡黃色黏稠油。

MS (ISP) : 263.0 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 76

(RS)-4-(2,6-二甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

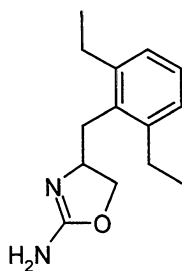


得自 DL-2,6-二甲基苯丙胺酸。白色固體。

MS (ISP) : 205.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 77

(RS)-4-(2,6-二乙基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



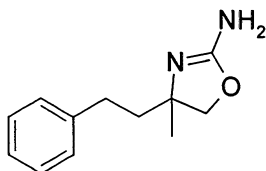
得自 DL-2,6-二乙基苯丙胺酸。灰白色非晶質固體。

MS (ISP) : 233.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例1，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

### 實例 78

#### (RS)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

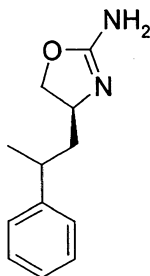


得自 (RS)-2-胺基-2-甲基-4-苯基-丁酸。灰白色固體。

MS (ISP): 205.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 79

#### (S)-4-(2-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (S)-2,2-二甲基-4-((E)-2-苯基-丙烯基)-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯

使 1-苯基乙基膦酸二乙酯 (2.35 毫升) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (15 毫升) 中之溶液在氬大氣下冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ ，並以正-丁基鋰溶液 (5.9 毫升；1.6M，在己烷中) 逐滴處理。將反應混合物在  $0^{\circ}\text{C}$  下攪拌 5 分鐘，然後以 (R)-4-甲醯基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯 (1.5 克) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (15 毫升) 中之溶液逐滴處理。使溶液溫熱至室溫，接著回流過夜。於冷卻至室溫後，以水使混合物淬滅，並以 EtOAc 萃取。使有機層以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉管柱層析

(SiO<sub>2</sub>；梯度液：環己烷->環己烷/EtOAc 1:1)單離，獲得(S)-2,2-二甲基-4-((E)-2-苯基-丙烯基)-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯(720毫克)，為淡黃色黏稠油。

MS (ISP)：318.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**b) (S)-2-胺基-4-苯基-戊烷-1-醇**

將(S)-2,2-二甲基-4-((E)-2-苯基-丙烯基)-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯(700毫克)在EtOH (30毫升)與CHCl<sub>3</sub>(15毫升)中之溶液以10% Pd/C (200毫克)處理，並以氣瓶氫化過夜。濾出觸媒，以EtOH洗滌，及濃縮。使殘留物溶於EtOH (10毫升)中，並以2N HCl (15毫升)處理。將混合物加熱至100℃，歷經90分鐘，然後濃縮。使殘留物溶於1N NaOH中，並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4:1萃取。使有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>；梯度液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>->CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)，而得(S)-2-胺基-4-苯基-戊烷-1-醇(342毫克)，為灰白色蠟狀固體。

MS (ISP)：180.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

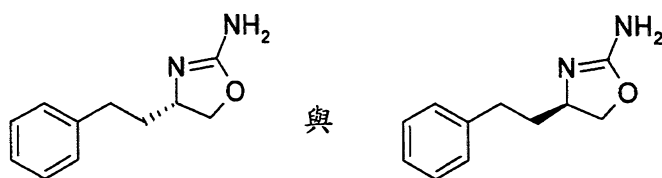
**c) (S)-4-(2-苯基-丙基)-4,5-二氫-呔啶-2-基胺**

類似實例1b，使(S)-2-胺基-4-苯基-戊烷-1-醇與溴化氰反應，而得(S)-4-(2-苯基-丙基)-4,5-二氫-呔啶-2-基胺。灰白色蠟狀固體。

MS (ISP)：205.1 ([M+H]<sup>+</sup>)

**實例 80**

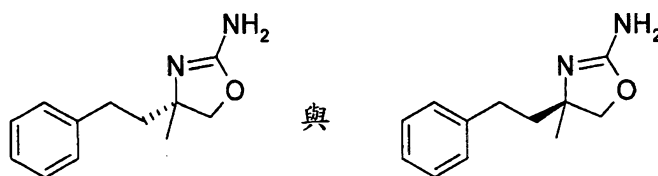
**(S)-4-苯乙基-4,5-二氫-呔啶-2-基胺與(R)-4-苯乙基-4,5-二氫-呔啶-2-基胺**



將 (RS)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而產生 (S)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體；MS (ISP): 191.3 ( $[M+H]^+$ )) 與 (R)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體；MS (ISP): 191.3 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 81

(S)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (R)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

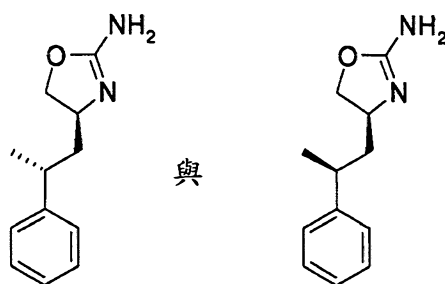


將 (RS)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 75) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而產生 (S)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體；MS (ISP): 205.3 ( $[M+H]^+$ )) 與 (R)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體；MS (ISP): 205.1 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 82

(S)-4-((R)-2-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (S)-4-((S)-2-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

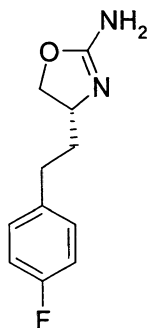




將 (S)-4-(2-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 79.c) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離, 而產生 (S)-4-((R)-2-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 205.1 ( $[M+H]^+$ )) 與 (R)-4-((S)-2-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體; MS (ISP): 205.3 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 83

#### (R)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (S)-4-(苯并噻唑-2-基硫基-甲基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯

於 (R)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯 (1.36 克; CAS 108149-65-1)、2-巯基苯并噻唑 (1.48 克) 及三苯膦 (2.32 克) 在 THF (80 毫升) 中之經攪拌且冷卻 ( $0^{\circ}\text{C}$ ) 之溶液內, 在氬大氣下添加偶氮二羧酸二乙酯 (4.1 毫升; 在甲苯中之 40% 溶液)。將混合物 (立即轉變成黃色懸浮液, 慢慢溫熱至室溫) 攪拌 18 小時過夜, 然後以 EtOAc 稀釋, 並以飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液洗滌。以 EtOAc 逆萃取水相。以鹽水洗滌合併之有機物

質，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ；梯度液：環己烷  $\rightarrow$  環己烷/ $\text{EtOAc}$  85:15)，而得 (S)-4-(苯并噻唑-2-基硫基-甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯 (2.0 克)，為淡黃色黏稠油。

**b) (S)-4-(苯并噻唑-2-磺醯基甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯**

在  $0^\circ\text{C}$  下，於 (S)-4-(苯并噻唑-2-基硫基-甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯 (2.0 克) 在二氯甲烷 (80 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氬大氣下以一份添加 3-氯過苯甲酸 (2.29 克)。將混合物 (慢慢溫熱至室溫) 攪拌過夜。以 10% 亞硫酸氫鈉水溶液 (80 毫升)、飽和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液及鹽水洗滌混合物，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗產物藉管柱層析 ( $\text{SiO}_2$ ；梯度液：環己烷  $\rightarrow$  環己烷/ $\text{EtOAc}$  3:2) 單離，獲得 (S)-4-(苯并噻唑-2-磺醯基甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯 (1.64 克)，為白色固體。MS (ISP): 413.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**c) (R)-4-[(E)-2-(4-氟苯基)-乙烯基]-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯**

於 (S)-4-(苯并噻唑-2-磺醯基甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯 (0.484 毫克) 在 THF (12 毫升) 中之經攪拌且冷卻 ( $-78^\circ\text{C}$ ) 之溶液內，在氬大氣下慢慢添加  $\text{LiHMDS}$  在 THF 中之 1M 溶液 (1.1 毫升)。使混合物溫熱至  $-40^\circ\text{C}$ ，並在該溫度下持續攪拌 30 分鐘。使混合物再一次冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ ，然後，經由注射器慢慢添加 4-氟基苯甲醛 (0.112 克) 在 THF (3 毫升) 中之溶液。在  $-78^\circ\text{C}$  下持續攪拌 2 小時，接著，使反應混合物

慢慢溫熱至 0°C。藉由添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (15 毫升) 與  $\text{H}_2\text{O}$  (15 毫升) 使混合物淬滅，並以 EtOAc 萃取。以 EtOAc 逆萃取水相。以鹽水洗滌合併之有機物質，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ；梯度液：環己烷  $\rightarrow$  環己烷/EtOAc 85:15)，而得 (R)-4-[(E)-2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯 (0.201 克)，為無色黏稠油。MS (ISP)：322.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**d) (R)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯**

在室溫下，於 (R)-4-[(E)-2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯 (0.205 克) 在乙醇 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氬大氣下添加 10% Pd/C (20 毫克)。將混合物在室溫及氬大氣下攪拌 3 小時。濾出觸媒，並使濾液濃縮，獲得 (R)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯 (0.195 克)，為淡褐色黏稠油。MS (ISP)：324.5 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**e) (R)-2-胺基-4-(4-氟苯基)-丁-1-醇**

在室溫下，於 (R)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯 (190 毫克) 在二氧陸園 (3.5 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氬大氣下添加二氧陸園中之 4M HCl 溶液 (1.47 毫升)。將混合物攪拌 16 小時。濃縮混合物。使粗產物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ；梯度液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)，而得 (R)-2-胺基-4-(4-氟苯基)-丁-1-醇 (78 毫克)，為灰白色固體。MS (ISP)：184.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

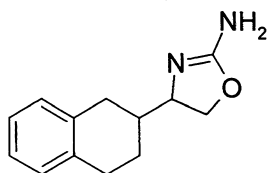
**f) (R)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呔啶-2-基胺**

類似實例 1b，使 (R)-2-胺基-4-(4-氟苯基)-丁-1-醇與溴化氰反應，而得 (R)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。白色固體。MS (ISP)：209.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 1，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

#### 實例 84

(RS)-4-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



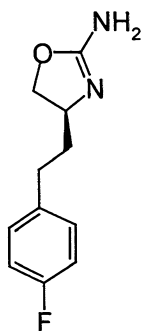
得自 (RS)-胺基-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-醋酸。灰白色固體。

MS (ISP)：217.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83，自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯開始，並使用個別苯甲醛製成：

#### 實例 85

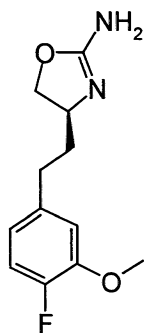
(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-氟基苯甲醛。白色固體。MS (ISP)：209.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 86

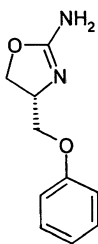
(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-氟基-3-甲氧基苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 239.3  
([M+H]<sup>+</sup>)

### 實例 87

#### (R)-4-苯氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (R)-2,2-二甲基-4-苯氧基甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯

於(R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3,4-二氫噁唑羧酸第三-丁酯(400 毫克；CAS 108149-63-9)在THF (20 毫升)中之經攪拌溶液內，添加酚(197 毫克)、三苯膦(573 毫克)及偶氮二羧酸二-第三-丁酯(488 毫克)。將所形成之黃色溶液在 70°C 下攪拌 18 小時過夜，然後在真空中濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>；梯度液：庚烷/EtOAc 100:0->70:30)，而得(R)-2,2-二甲基-4-苯氧基甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯(336 毫克，63%)，為無色黏稠油。MS (ISP): 308.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

#### b) (S)-2-胺基-3-苯氧基-丙-1-醇

在室溫下，於(R)-2,2-二甲基-4-苯氧基甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯(300 毫克)在二氧陸圓(5 毫升)中之經攪拌溶液

內，在氬大氣下添加二氧陸園中之4M HCl溶液(2.44毫升)。將混合物攪拌16小時。濃縮混合物。使殘留物再懸浮於飽和碳酸鈉水溶液中，並將混合物以醋酸乙酯萃取兩次。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗產物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ；梯度液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)，而得(S)-2-胺基-3-苯氧基-丙-1-醇(108毫克，66%)，為白色固體。MS (ISP)：168.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

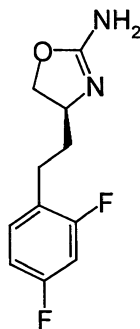
**c) (R)-4-苯氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1b，使(S)-2-胺基-3-苯氧基-丙-1-醇與溴化氰反應，而得(R)-4-苯氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。無色膠質。MS (ISP)：193.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

類似實例 83，自(S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯開始，並使用個別苯甲醛製成：

**實例 88**

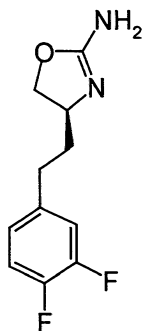
**(S)-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



得自 2,4-二氟-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP)：227.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**實例 89**

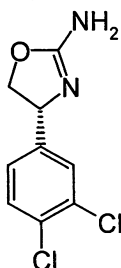
**(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



得自 3,4-二氟-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 227.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 90

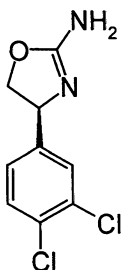
#### (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 14) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離, 而得 (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 91

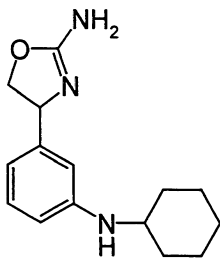
#### (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 14) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離, 而得 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 92

## (RS)-4-(3-環己胺基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



## a) (RS)-第三-丁氧羰基胺基-(3-環己胺基-苯基)-醋酸甲酯

將(3-胺基-苯基)-第三-丁氧羰基胺基-醋酸甲酯(165毫克，CAS 180081-34-9)在MeOH (5毫升)中之溶液於氬大氣下以環己酮(0.07毫升)、氯化鋅(321毫克)及NaBH<sub>3</sub>CN (111毫克)處理，並在40℃下攪拌過夜。蒸餾出MeOH。使殘留物溶於EtOAc與H<sub>2</sub>O中。以EtOAc逆萃取水相。以水洗滌合併之有機物質，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠；梯度液：環己烷->環己烷/EtOAc 14:1)，而得(RS)-第三-丁氧羰基胺基-(3-環己胺基-苯基)-醋酸甲酯(200毫克，94%)，為黏稠無色油。

MS (ISP): 363.4 ([M+H]<sup>+</sup>)

## b) (RS)-胺基-(3-環己胺基-苯基)-醋酸甲酯

將(RS)-第三-丁氧羰基胺基-(3-環己胺基-苯基)-醋酸甲酯(200毫克)在二氧陸圓(5毫升)中之溶液以二氧陸圓中之4M HCl (2.76毫升)處理，並在室溫下攪拌過夜，然後濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠；梯度液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>->CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)，而得(RS)-胺基-(3-環己胺基-苯基)-醋酸甲酯(126毫克，87%)，為淡黃色黏稠油。



MS (ISP): 263.0 ( $[M+H]^+$ )

c) (RS)-2-胺基-2-(3-環己胺基-苯基)-乙醇

將(RS)-胺基-(3-環己胺基-苯基)-醋酸甲酯(120毫克)在THF(1毫升)中之溶液於氬大氣下以氯化鋰(78毫克)、硼氫化鈉(68毫克)及EtOH(1.8毫升)處理，並在室溫下攪拌過夜。過濾混合物。以EtOH洗滌殘留物。濃縮濾液。使殘留物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。藉過濾移除固體。濃縮濾液。將粗產物藉管柱層析(矽膠；梯度液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>->CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)單離，而得(RS)-2-胺基-2-(3-環己胺基-苯基)-乙醇(87毫克，65%)，為無色黏稠油。

MS (ISP): 235.3 ( $[M+H]^+$ )

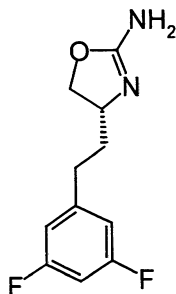
d) (RS)-4-(3-環己胺基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1.b，使(RS)-2-胺基-2-(3-環己胺基-苯基)-乙醇轉化成標題化合物。無色黏稠油。

MS (ISP): 235.3 ( $[M+H]^+$ )

實例 93

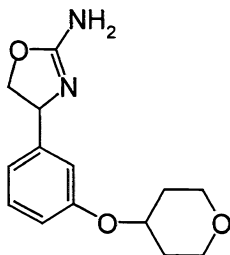
(R)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



類似實例 83，標題化合物係自(R)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯與3,5-二氟苯甲醛開始而製成。灰白色固體。MS (ISP): 227.4 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 94

(RS)-4-[3-(四氫-呋喃-4-基氧基)-苯基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-(第三-丁氧羰基胺基-[3-(四氫-呋喃-4-基氧基)-苯基]-醋酸甲酯

將(RS)-第三-丁氧羰基胺基-(3-羥基-苯基)-醋酸甲酯(CAS 526217-60-7)在THF (10毫升)中之溶液於氬大氣下以四氫-呋喃-4-醇(0.24毫升)、三苯膦(649毫克)及偶氮二羧酸二-第三-丁酯(570毫克)處理，並在室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠；梯度液：環己烷->環己烷/EtOAc 1:1)，而得(RS)-第三-丁氧羰基胺基-[3-(四氫-呋喃-4-基氧基)-苯基]-醋酸甲酯(884毫克，82%)，為黏稠淡黃色油。

MS (ISP): 366.3 ( $[M+H]^+$ )

b) (RS)-4-[3-(四氫-呋喃-4-基氧基)-苯基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

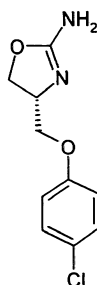
類似實例 92.b、1.a 及 92.d，使(RS)-第三-丁氧羰基胺基-[3-(四氫-呋喃-4-基氧基)-苯基]-醋酸甲酯轉化成標題化合物。淡黃色固體。

MS (ISP): 263.0 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 87 製成以下化合物：

## 實例 95

(R)-4-(4-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

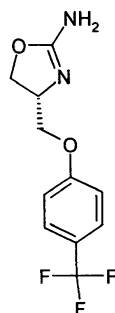


得自 (R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯  
與 4-氯酚。白色固體。

MS (ISP): 229.2 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 227.2 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 96

(R)-4-(4-三氟甲基-苯氧基甲基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

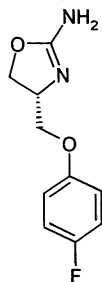


得自 (R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯  
與 4-(三氟甲基)-酚。白色固體。

MS (ISP): 261.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 97

(R)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

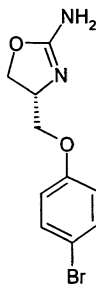


得自 (R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯  
與 4-氟基酚。白色固體。

MS (ISP): 211.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 實例 98

(R)-4-(4-溴-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

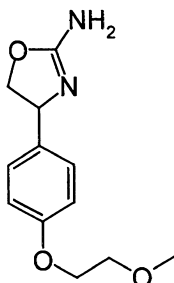


得自 (R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 4-溴酚。白色固體。

MS (ISP): 273.0 ( $[\{^8\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 271.0 ( $[\{^7\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 實例 99

(RS)-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-第三-丁氧羰基胺基-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-醋酸甲酯

將 (RS)-第三-丁氧羰基胺基-(4-羥基-苯基)-醋酸甲酯 (500 毫克, CAS 143323-49-3) 在 DMF (4 毫升) 中之溶液於氬大氣下以 2-溴乙基甲基醚 (0.34 毫升)、碳酸鉍 (695 毫克) 及碘化四丁基銨 (66 毫克) 處理, 並在室溫下攪拌過夜。然後以  $\text{H}_2\text{O}$  使其淬滅, 並以 EtOAc 萃取。以水洗滌有機物質, 以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化 (矽膠; 梯度液: 環己烷  $\rightarrow$  環己烷/EtOAc 4:1), 而得 (RS)-第三-丁氧羰基胺

基-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-醋酸甲酯(434毫克, 72%), 為黏稠無色油。

MS (ISP): 340.4 ( $[M+H]^+$ )

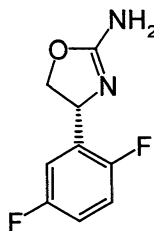
**b) (RS)-4-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 92.b、1.a 及 92.d, 使 (RS)-第三-丁氧羰基胺基-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-醋酸甲酯轉化成標題化合物。白色固體。

MS (ISP): 237.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 100**

**(R)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

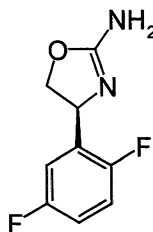


將 (RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 16) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離, 而得 (R)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。淡黃色固體。

MS (ISP): 199.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 101**

**(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



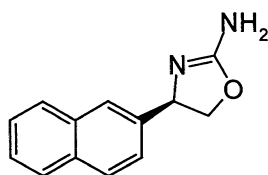
將 (RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 16) 藉對

掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而得 (S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。淡黃色固體。

MS (ISP): 199.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 102

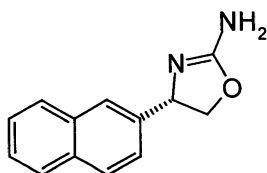
(R)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 33) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (R)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 103

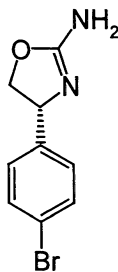
(S)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 33) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (S)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-) -對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 104

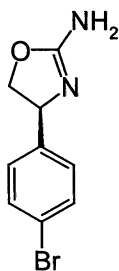
(R)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 20) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (R)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(R)-對掌異構物。灰白色固體。  
MS (ISP): 241.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 105

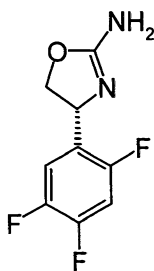
#### (S)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 20) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (S)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(S)-對掌異構物。灰白色固體。  
MS (ISP): 241.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 106

#### (R)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (R)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 2,4,5-三氟-DL-苯基甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 217.1 ( $[M+H]^+$ )

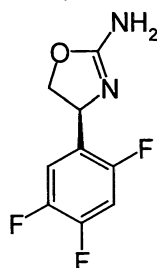
**b) (R)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

將 (RS)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 20) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD，異丙醇/庚烷 = 10:90) 分離，而得 (R)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP) : 217.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 107**

**(S)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



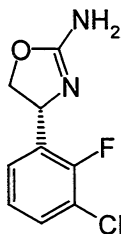
將 (RS)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 106) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD，異丙醇/庚烷 = 10:90) 分離，而得 (S)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP) : 217.4 ( $[M+H]^+$ )

**實例 108**

**(R)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



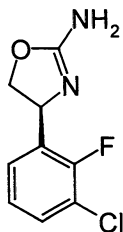


將 (RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 18) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 異丙醇/庚烷 = 1:9) 分離, 而得 (R)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 215.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 109

(S)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



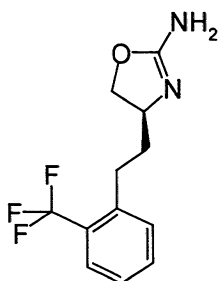
將 (RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 18) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 異丙醇/庚烷 = 1:9) 分離, 而得 (S)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 215.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83, 自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯開始, 並使用個別苯甲醛製成:

### 實例 110

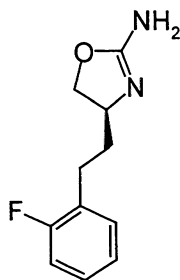
(S)-4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 2-三氟甲基苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 259.0 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 111

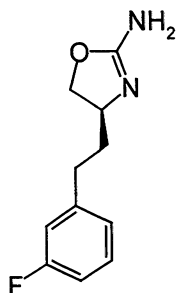
(S)-4-[2-(2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 2-氟基苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 209.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 112

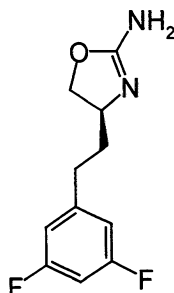
(S)-4-[2-(3-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3-氟基苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 209.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 113

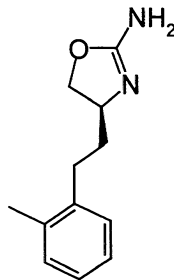
(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3,5-二氟苯甲醛。白色固體。MS (ISP) : 227.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 114

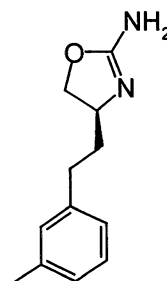
(S)-4-(2-鄰-甲基苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 鄰-甲基苯基醛。灰白色固體。MS (ISP) : 205.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 115

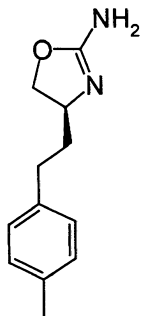
(S)-4-(2-間-甲基苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 間-甲基苯基醛。灰白色固體。MS (ISP) : 205.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 116

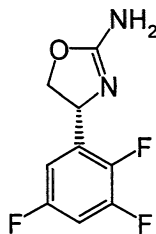
(S)-4-(2-對-甲基苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 對-甲基苯基醛。灰白色固體。MS (ISP) : 205.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 117

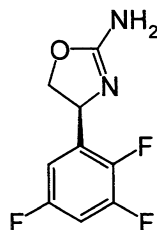
(R)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 40) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 異丙醇/庚烷 = 10:90) 分離, 而得 (R)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 217.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 118

#### (S)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

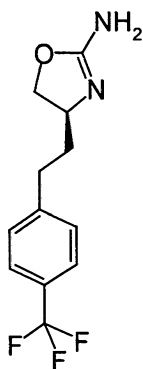


將 (RS)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 40) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 異丙醇/庚烷 = 10:90) 分離, 而得 (S)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 217.4 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83, 自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯開始, 並使用個別苯甲醛製成:

### 實例 119

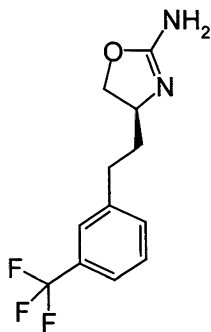
#### (S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-三氟甲基苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 259.1  
 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 120

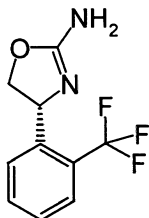
(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3-三氟甲基苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 259.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 121

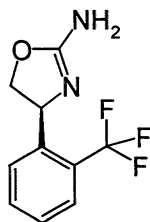
(R)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 40)  
 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 異丙醇/庚烷 = 5:95) 分離, 而得  
 (R)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構  
 物。灰白色固體。MS (ISP): 231.4 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 122

(S)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

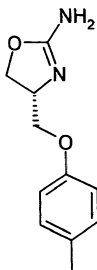


將 (RS)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 40) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 異丙醇/庚烷 = 5:95) 分離, 而得 (S)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。 (+)-對掌異構物。灰白色固體。MS (ISP): 231.4 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 87 製成以下化合物:

## 實例 123

(R)-4-對-甲苯氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



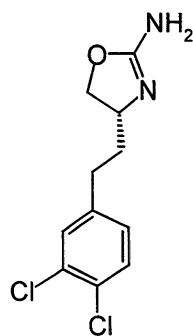
得自 (R)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 4-甲基酚。白色固體。

MS (ISP): 207.1 ( $[M+H]^+$ ).

類似實例 83, 自個別苯甲醛開始而製成:

## 實例 124

(R)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

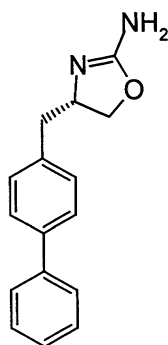


得自 3,4-二氯苯甲醛。無色膠質。MS (ISP) : 259.0 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 1，且自個別胺基酸開始而製成：

### 實例 125

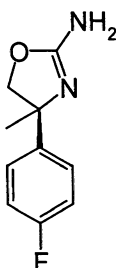
#### (S)-4-聯苯-4-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-2-胺基-3-苯基-丙酸。灰白色固體。MS (ISP) : 253.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 126

#### (S)-4-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-4-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 2-(4-氟苯基)丙胺酸。白色固體。

MS (ISP) : 195.3 ( $[M+H]^+$ )

## b) (S)-4-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

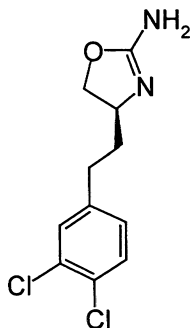
將(RS)-4-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 2:8) 分離，而得(S)-4-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 195.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83，且自(S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯與個別苯甲醛開始而製成：

## 實例 127

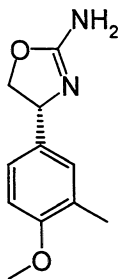
## (S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3,4-二氯苯甲醛。黏稠無色油。MS (ISP): 259.0 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 128

## (R)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將(RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 35)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得(R)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌

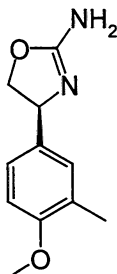


異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 206.9 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 129

(S)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

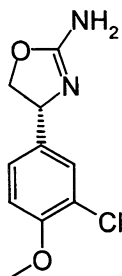


將 (RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 35) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (S)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 207.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 130

(R)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

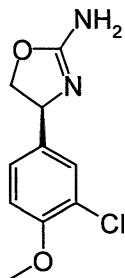


將 (RS)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 36) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (R)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 227.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 131

(S)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



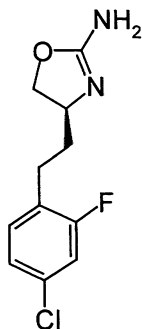
將 (RS)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 36) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而得 (S)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 227.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83，自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯開始，並使用個別苯甲醛製成：

## 實例 132

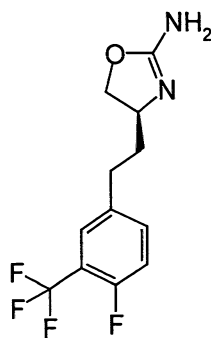
(S)-4-[2-(4-氯基-2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-氯基-2-氟基苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 243.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 133

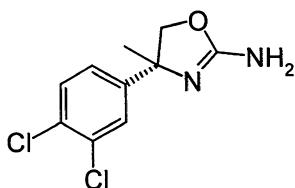
(S)-4-[2-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-氟基-3-三氟甲基-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP):  
277.0 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 134

#### (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-2-胺基-2-(3,4-二氯-苯基)-丙酸鹽酸鹽

使 5-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-四氫咪唑-2,4-二酮 (3.0 克；CAS 52715-57-8) 在 3N NaOH (30 毫升) 中之溶液回流過夜。使反應混合物冷卻至 0°，然後藉由逐滴添加濃 HCl 達到 pH 1。過濾所形成之白色漿液。將固體以 H<sub>2</sub>O 廣泛地洗滌，在真空中乾燥，再懸浮於 EtOH (25 毫升) 中，藉過濾收集，以 EtOH 與乙醚洗滌，及在真空中乾燥，而得 (RS)-2-胺基-2-(3,4-二氯-苯基)-丙酸鹽酸鹽 (1.35 克，27%)，為灰白色固體。

MS (ISP): 266.9 ( $[M+Na]^+$ )

#### b) (RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，使 (RS)-2-胺基-2-(3,4-二氯-苯基)-丙酸鹽酸鹽轉化成標題化合物。灰白色固體。

MS (ISP): 244.9 ( $[M+H]^+$ )

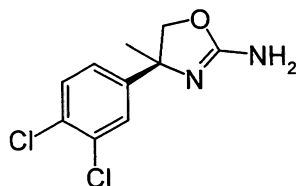
## c) (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將(RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而得(R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 245.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 135

## (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

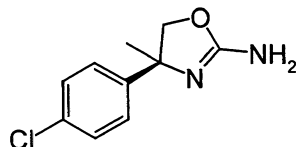


將(RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而得(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+)–對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 245.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 136

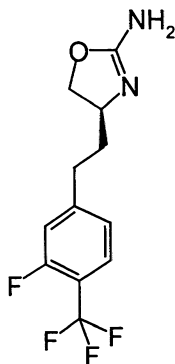
## (S)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



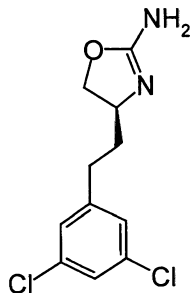
類似實例 126，使(RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丙酸轉化成(RS)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺，接著，將其藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得(S)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。灰白色固體。MS (ISP):

211.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83，自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯開始，並使用個別苯甲醛製成：

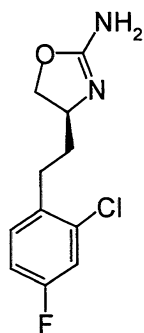
**實例 137****(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺**

得自 3-氟基-4-三氟甲基-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP):

277.0 ( $[M+H]^+$ )**實例 138****(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺**

得自 3,5-二氯-苯甲醛。淡黃色固體。MS (ISP): 259.0 ( $[M+H]^+$ )

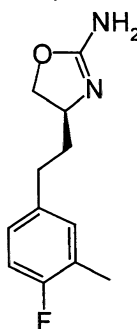
**實例 139****(S)-4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺**



得自 2-氯基-4-氟-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 243.3  
 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 140

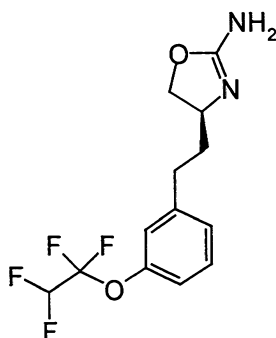
(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-氟基-3-甲基-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 223.3  
 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 141

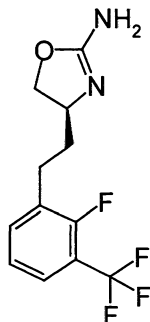
(S)-4-{2-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-乙基}-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯甲醛。無色油。MS (ISP): 307.0  
 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 142

(S)-4-[2-(2-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

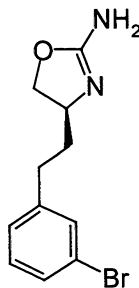


得自 2-氟基-3-三氟甲基-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP):

277.0 ( $[M+H]^+$ )

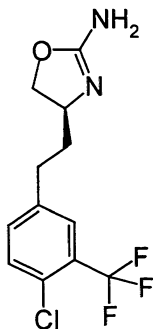
## 實例 143

(S)-4-[2-(3-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

得自 3-溴-苯甲醛。灰白色蠟狀固體。MS (ISP): 269.0 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 144

(S)-4-[2-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



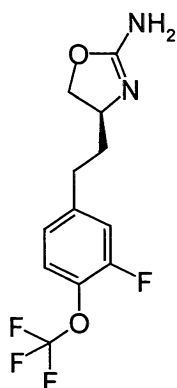
得自 4-氯基-3-三氟甲基-苯甲醛。無色黏稠油。MS (ISP):

293.0 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 145

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-

基胺

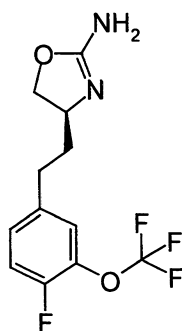


得自 3-氟基-4-三氟甲氧基-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP):  
293.0 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 146

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-

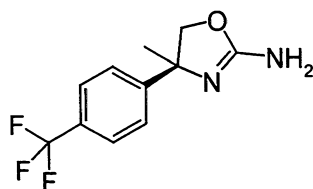
基胺



得自 4-氟基-3-三氟甲氧基-苯甲醛。黏稠無色油。MS (ISP):  
293.0 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 147

(S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺





**a) (RS)-(5-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-四氫咪唑-2,4-二酮**

將 2-(三氟甲基)苯乙酮 (4.0 克) 在 EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (60 毫升) 中之溶液於氫大氣下以碳酸銨 (10.21 克) 與 NaCN (1.25 克) 處理。將反應混合物加熱至 60°C，並攪拌 3 小時。使其冷卻至 0°C，並藉由逐滴添加 3N HCl (約 80 毫升) 使溶液達到酸性 pH。然後，使 N<sub>2</sub> 起泡經過此溶液，歷經 90 分鐘，以移除殘留 HCN。藉由蒸餾移除 EtOH 與部份水。將殘留水溶液以 EtOAc 萃取。使粗產物藉管柱層析純化 (矽膠；梯度液：環己烷 → 環己烷/EtOAc 3:7)，而得 5-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-四氫咪唑-2,4-二酮 (3.14 克，57%)，為灰白色固體。

MS (ISP): 276.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

**b) (RS)-2-胺基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸**

類似實例 134.a，使 5-甲基-5-(4-三-氟基甲基-苯基)-四氫咪唑-2,4-二酮轉化成 (RS)-2-胺基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸。

MS (ISP): 234.1 ([M+H]<sup>+</sup>)

**c) (RS)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1，使 (RS)-2-胺基-2-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸轉化成標題化合物。灰白色固體。

MS (ISP): 245.3 ([M+H]<sup>+</sup>)

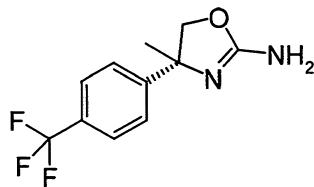
**d) (S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

將 (RS)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD，EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而得 (S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。淡黃色固體。

MS (ISP): 245.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 148

(R)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



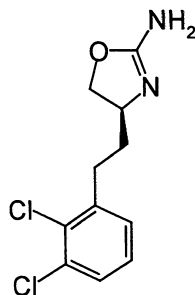
將 (RS)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 147) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而得 (R)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) - 對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 245.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83，自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯開始，並使用個別苯甲醛製成：

#### 實例 149

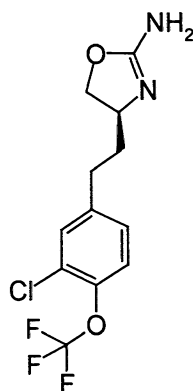
(S)-4-[2-(2,3-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 2,3-二氯-苯甲醛。淡黃色固體。MS (ISP): 259.0 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 150

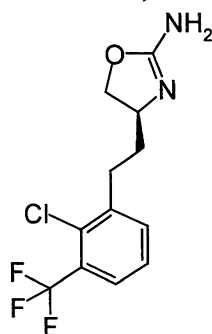
(S)-4-[2-(3-氯基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3-氯基-4-三氟甲氧基-苯甲醛。淡黃色黏稠油。MS (ISP): 309.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 151

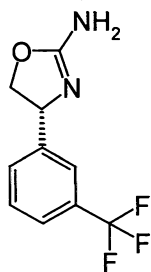
(S)-4-[2-(2-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 2-氯基-3-三氟甲基-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 293.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 152

(R)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 2-(3-三氟甲基-苯基)-DL-甘胺酸。灰白色固體。

MS (ISP) : 231.3 ( $[M+H]^+$ )

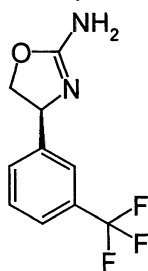
b) (R)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將(RS)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得(R)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 231.4 ( $[M+H]^+$ )

實例 153

(S)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

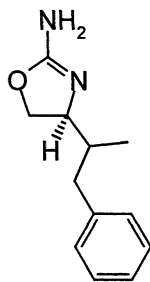


將(RS)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得(S)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 231.1 ( $[M+H]^+$ )

實例 154

(S)-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (R)-4-(1-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-

### 羧酸第三-丁酯

使(R)-4-乙醯基-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(2.80克, CAS 167102-63-8)在THF(40毫升)中之溶液於氬大氣下冷卻至0°C,並以苄基氯化鎂溶液(1M,在乙醚中,34.5毫升)逐滴處理。將反應混合物在室溫下攪拌過夜,然後,以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50毫升)使反應淬滅,並以EtOAc萃取。將有機層以H<sub>2</sub>O與鹽水洗滌,以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥,過濾,及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠;梯度液:環己烷→環己烷/EtOAc 3:1),而得(R)-4-(1-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(3.45克, 89%),為灰白色蠟狀固體。

MS (ISP): 336.4 ([M+H]<sup>+</sup>)

#### b) (S)-2-胺基-3-甲基-4-苯基-丁-1-醇

使(R)-4-(1-羥基-1-甲基-2-苯基-乙基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(0.50克)在THF(25毫升)中之經攪拌溶液於氬大氣下冷卻至-78°C,並以THF中之1M鋰-雙-(三甲基矽烷基)胺(1.79毫升)逐滴處理。使溶液溫熱至室溫。然後添加氯基硫代羧基甲酸苯酯(0.3毫升)。於室溫下攪拌2小時後,以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液使反應混合物淬滅,並以EtOAc萃取。將有機層以鹽水洗滌,以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥,及濃縮,而得粗製(R)-2,2-二甲基-4-(1-甲基-1-苯氧基硫代羧基氧基-2-苯基-乙基)-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯,為淡黃色油,將其使用於下一反應步驟,無需進一步純化。

將粗製(R)-2,2-二甲基-4-(1-甲基-1-苯氧基硫代羧基氧基-2-

苯基-乙基)-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯(700毫克)在甲苯(5毫升)中之溶液於氬大氣下以2,2'偶氮雙(2-甲基丙腈)(122毫克)與氬化三-N-丁基錫(0.79毫升)處理。使反應混合物回流30分鐘，然後冷卻至室溫，接著藉管柱層析直接純化(矽膠，梯度液：環己烷->環己烷/EtOAc 10:1)，而得(S)-2,2-二甲基-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯(279毫克，59%)，為淡黃色蠟狀固體。MS (ISP): 318.3 ( $[M+H]^+$ )

將(S)-2,2-二甲基-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯(250毫克)在二氧陸圜中之4M HCl (2毫升)內之溶液於室溫下攪拌過夜。濃縮反應混合物。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠；梯度液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>->CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)，而得(S)-2-胺基-3-甲基-4-苯基-丁-3-烯-1-醇(122毫克，87%)，為淡黃色油。MS (ISP): 177.9 ( $[M+H]^+$ )

使(S)-2-胺基-3-甲基-4-苯基-丁-3-烯-1-醇(115毫克)在EtOH (5毫升)中之溶液於10% Pd/C (10毫克)存在下，在常壓(氣瓶)下氬化過夜。過濾反應混合物，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠；梯度液：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>->CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)，而得(S)-2-胺基-3-甲基-4-苯基-丁-1-醇(57毫克，49%)，為淡黃色油，MS (ISP): 180.3 ( $[M+H]^+$ )

#### c) (S)-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-4,5-二氫-呔啶-2-基胺

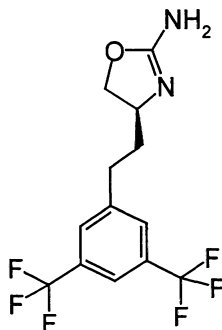
類似實例1b，使(S)-2-胺基-3-甲基-4-苯基-丁-1-醇與溴化氬反應，而得(S)-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-4,5-二氫-呔啶-2-基胺。灰白色非晶質固體。

MS (ISP): 205.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 83，自 (S)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯開始，並使用個別苯甲醛製成：

### 實例 155

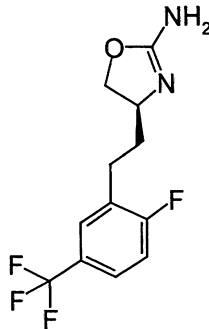
(S)-4-[2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呔唑-2-基胺



得自 3,5-雙-三氟甲基-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 327.3  
([M+H]<sup>+</sup>)

### 實例 156

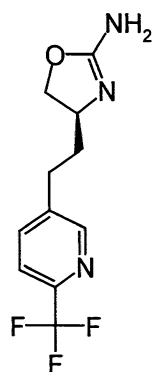
(S)-4-[2-(2-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呔唑-2-基胺



得自 2-氟基-5-三氟甲基-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 277.0  
([M+H]<sup>+</sup>)

### 實例 157

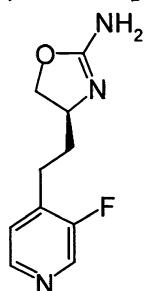
(S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-乙基]-4,5-二氫-呔唑-2-基胺



得自 6-(三氟甲基)吡啶-3-羧醛。無色膠質。MS (ISP): 260.3  
 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 158

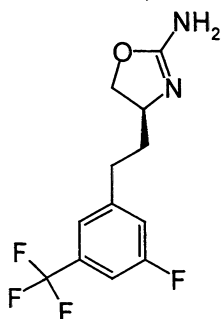
(S)-4-[2-(3-氟吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3-氟-異菸鹼醛。淡黃色固體。MS (ISP): 210.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 159

(S)-4-[2-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

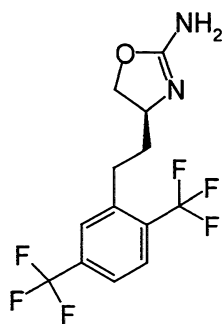


得自 3-氟基-5-三氟甲基-苯甲醛。無色黏稠油。MS (ISP):  
 277.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 160

(S)-4-[2-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

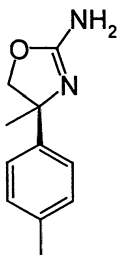




得自 2,5-雙-三氟甲基-苯甲醛。無色黏稠油。MS (ISP): 327.1  
 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 161

#### (S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 DL-2-(4-甲基苯基)丙胺酸。白色固體。

MS (ISP): 191.3 ( $[M+H]^+$ )

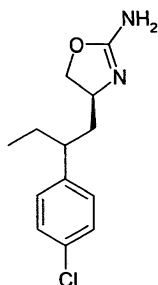
#### b) (S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 191.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 162

#### (S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (S)-4-(2,2-二溴-乙 烯基)-2,2-二 甲基-四 氫 呔 唑-3-羧 酸 第 三-丁 酯**

於(R)-4-甲 醯 基-2,2-二 甲基-四 氫 呔 唑-3-羧 酸 第 三-丁 酯(4.30 克；CAS 95715-87-0)與 三 苯 膦(9.15 克)在 二 氯 甲 烷(100 毫 升) 中 之 經 攪 拌 且 冷 卻(0°C)之 溶 液 內，分 次 添 加 四 溴 化 碳(6.94 克)。將 混 合 物 於 0°C 下 攪 拌 20 分 鐘，然 後 在 室 溫 下 2 小 時。使 混 合 物 於 真 空 中 濃 縮 至 約 20 毫 升，接 著 以 己 烷(100 毫 升) 稀 釋，及 在 真 空 中 濃 縮 至 一 半 體 積。將 殘 留 物 於 0°C 下 攪 拌 15 分 鐘，然 後，過 濾 混 合 物，並 使 濾 液 在 真 空 中 濃 縮，而 得(S)-4-(2,2-二 溴-乙 烯基)-2,2-二 甲基-四 氫 呔 唑-3-羧 酸 第 三-丁 酯(6.18 克，92%)，為 無 色 油。MS (EI): 330.9 ( $[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 328.9 ( $[\{^{81}\text{Br}^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ), 326.9 ( $[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$ ).

**b) (S)-4-[(Z)-2-溴 基-2-(4-氯 苯 基)-乙 烯基]-2,2-二 甲基-四 氫 呔 唑-3-羧 酸 第 三-丁 酯**

於(S)-4-(2,2-二 溴-乙 烯基)-2,2-二 甲基-四 氫 呔 唑-3-羧 酸 第 三-丁 酯(3.6 克)在 二 氧 陸 圓(48 毫 升)中 之 經 攪 拌 溶 液 內，添 加 4-氯 苯 基 二 羥 基 硼 烷(1.75 克)、參(二 苯 亞 甲 基 丙 酮)二 鉀(0) (290 毫 克)、參(2-呔 喃 基)膦(326 毫 克)及 碳 酸 鈉 水 溶 液(18.7 毫 升，1M 溶 液)。將 混 合 物 在 50°C 下 攪 拌 90 分 鐘。以 醋 酸 乙 酯 稀 釋 混 合 物，並 以 飽 和 鹽 水 洗 滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫 水 乾 燥，過 濾，

及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ; 梯度液: 庚烷/EtOAc), 而得(S)-4-(苯并噻唑-2-磺基甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(1.77克, 45%), 為淡黃色油。MS (ISP): 420.0 ( $[\{^3\text{7Cl}^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 418.0 ( $[\{^3\text{7Cl}^{79}\text{Br}, ^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 416.0 ( $[\{^3\text{5Cl}^{79}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**c) (S)-4-[(E)-2-(4-氯苯基)-丁-1-烯基]-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯**

於(S)-4-[(Z)-2-溴基-2-(4-氯苯基)-乙烯基]-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(1.04克)在THF (8毫升)中之經攪拌溶液內, 添加雙(三-第三-丁基膦)二鈹(0) (64毫克)與二乙鋅(4.99毫升, 在甲苯中之1.1M溶液)。將混合物於室溫下攪拌90分鐘, 然後以醋酸乙酯稀釋, 並以飽和鹽水洗滌, 以 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ; 梯度液: 庚烷/EtOAc), 而得(S)-4-[(E)-2-(4-氯苯基)-丁-1-烯基]-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(824毫克, 90%), 為無色油。MS (ISP): 368.5 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 366.5 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**d) (E)-(S)-2-胺基-4-(4-氯苯基)-己-3-烯-1-醇**

在室溫下, 於(S)-4-[(E)-2-(4-氯苯基)-丁-1-烯基]-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(820毫克)在二氧陸園(8毫升)中之經攪拌溶液內, 添加二氧陸園中之4M HCl溶液(11.2毫升)。將混合物在 $35^\circ\text{C}$ 下攪拌3.5小時。然後, 以醋酸乙酯稀釋混合物, 並藉由添加2N氫氧化鈉水溶液使呈鹼性。分離液相, 且以飽和鹽水洗滌有機相, 以硫酸鈉脫水乾燥, 及

在真空中濃縮，獲得(E)-(S)-2-胺基-4-(4-氯苯基)-己-3-烯-1-醇(524毫克，定量)，為黃色油。MS (ISP): 228.2 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 226.2 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**e) (S)-2-胺基-4-(4-氯苯基)-己烷-1-醇**

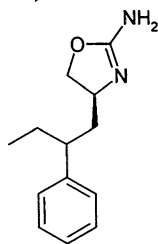
在室溫下，於(E)-(S)-2-胺基-4-(4-氯苯基)-己-3-烯-1-醇(0.52克)在乙醇(30毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下添加5% Pt/C (180毫克)。將混合物在室溫及氬大氣下攪拌16小時。濾出觸媒，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ；梯度液：庚烷/EtOAc)，而得(S)-2-胺基-4-(4-氯苯基)-己烷-1-醇(主要為一種差向立體異構物)(0.157克，30%)，為無色油。MS (ISP): 230.3 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 228.2 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**f) (S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1b，使(S)-2-胺基-4-(4-氯苯基)-己烷-1-醇與溴化氰反應，而得(S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(主要為一種差向立體異構物)。無色油。MS (ISP): 255.2 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 253.2 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**實例 163**

**(S)-4-(2-苯基-丁基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



**a) (S)-4-((Z)-2-溴基-2-苯基-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯**

類似實例 162b，使(S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁

唑-3-羧酸第三-丁酯與苯基二羥基硼烷反應，而得(S)-4-((Z)-2-溴基-2-苯基-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。淡黃色結晶性固體。

**b) (S)-2,2-二甲基-4-((E)-2-苯基-丁-1-烯基)-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯**

類似實例 162c，使(S)-4-((Z)-2-溴基-2-苯基-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯與二乙鋅反應，而得(S)-2,2-二甲基-4-((E)-2-苯基-丁-1-烯基)-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。無色油。MS (ISP): 332.3 ( $[M+H]^+$ ).

**c) (E)-(S)-2-胺基-4-苯基-己-3-烯-1-醇**

類似實例 162d，使(S)-2,2-二甲基-4-((E)-2-苯基-丁-1-烯基)-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯與氯化氫反應，而得(E)-(S)-2-胺基-4-苯基-己-3-烯-1-醇。黃色結晶性固體。

**d) (S)-2-胺基-4-苯基-己烷-1-醇**

在室溫下，於(E)-(S)-2-胺基-4-苯基-己-3-烯-1-醇(1.0克)在甲醇(50毫升)中之經攪拌溶液內，在氫大氣下添加10% Pd/C(278毫克)。將混合物在室溫及氫大氣下攪拌30分鐘。濾出觸媒，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化( $SiO_2$ ；梯度液：二氯甲烷/甲醇)，而得(S)-2-胺基-4-苯基-己烷-1-醇(主要為一種差向立體異構物)(0.81克，80%)，為無色油。MS (ISP): 194.4 ( $[M+H]^+$ ).

**e) (S)-4-(2-苯基-丁基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺**

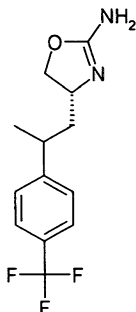
類似實例 1b，使(S)-2-胺基-4-苯基-己烷-1-醇與溴化氰反應，而得(S)-4-(2-苯基-丁基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺(主要為一種

差向立體異構物)。白色結晶性固體。MS (ISP): 219.4 ( $[M+H]^+$ ).

類似實例 163 製成以下化合物：

#### 實例 164

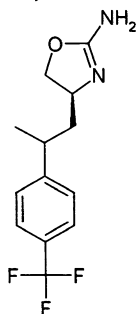
(R)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (R)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.3 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實例 165

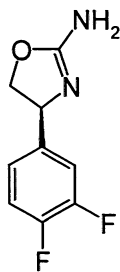
(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.3 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實例 166

(S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (RS)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1，標題化合物係得自 DL-3,4-二氟苯基甘胺酸。  
灰白色固體。

MS (ISP): 199.3 ( $[M+H]^+$ )

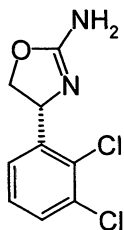
**b) (S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

將 (RS)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 199.1 ( $[M+H]^+$ )

**實例 167**

**(R)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



**a) (RS)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1，標題化合物係得自 DL-胺基-(2,3-二氯-苯基)-醋酸。淡黃色固體。

MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

**b) (R)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

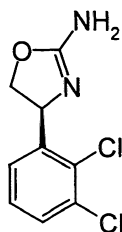
將 (RS)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性

HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (R)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 168

(S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

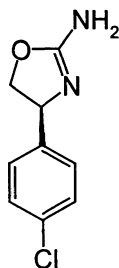


將 (RS)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 231.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 169

(S)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



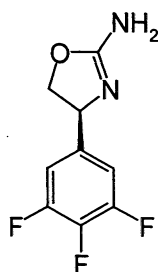
類似實例 1，標題化合物係得自 (S)-4-氯苯基甘胺酸。淡黃色固體。

MS (ISP): 197.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 170

(S)-4-(3,4,5-三氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺





a) (RS)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 3,4,5-三氟-DL-苯基甘胺酸。  
淡黃色固體。

MS (ISP): 217.4 ( $[M+H]^+$ )

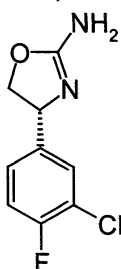
b) (S)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (S)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。無色黏稠油。

MS (ISP): 217.3 ( $[M+H]^+$ )

實例 171

(R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 3-氯基-4-氟-DL-苯基甘胺酸。淡黃色蠟狀固體。

MS (ISP): 215.1 ( $[M+H]^+$ )

b) (R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

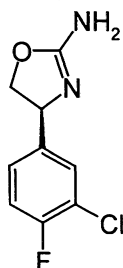
將 (RS)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性

HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 215.4 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 172

#### (R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

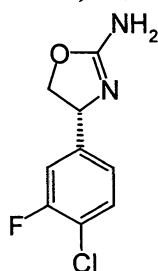


將 (RS)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 215.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 173

#### (R)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 4-氯基-3-氟-DL-苯基甘胺酸。黃色蠟狀固體。

MS (ISP): 215.1 ( $[M+H]^+$ )

#### b) (R)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

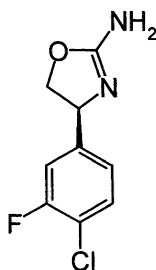
將 (RS)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性

HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (R)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(R)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 215.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 174

(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

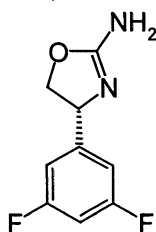


將 (RS)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(S)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 215.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 175

(R)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 1，標題化合物係得自 3,5-二氟-DL-苯基甘胺酸。黃色固體。

MS (ISP): 199.1 ( $[M+H]^+$ )

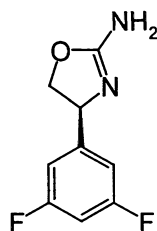
b) (R)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-(3,5-二 氟 - 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺 藉 對 掌 性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/ 庚 烷 15:85) 分 離, 而 得 (R)-4-(3,5-二 氟 - 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺。(-)-對 掌 異 構 物。淡 黃 色 固 體。

MS (ISP): 199.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實 例 176

(S)-4-(3,5-二 氟 - 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺

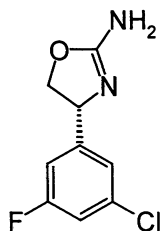


將 (RS)-4-(3,5-二 氟 - 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺 藉 對 掌 性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/ 庚 烷 15:85) 分 離, 而 得 (S)-4-(3,5-二 氟 - 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺。(+) - 對 掌 異 構 物。白 色 固 體。

MS (ISP): 199.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實 例 177

(R)-4-(3-氯 基 -5-氟 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺



a) (RS)-4-(3-氯 基 -5-氟 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺

類 似 實 例 1, 標 題 化 合 物 係 得 自 3-氯 基 -5-氟 -DL-苯 基 甘 胺 酸。蠟 狀 黃 色 固 體。

MS (ISP): 215.3 ( $[M+H]^+$ )

b) (R)-4-(3-氯 基 -5-氟 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺

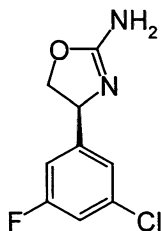
將 (RS)-4-(3-氯 基 -5-氟 苯 基 )-4,5-二 氫 - 呋 唑 -2-基 胺 藉 對 掌 性

HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (R)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。淡黃色固體。

MS (ISP): 215.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 178

(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

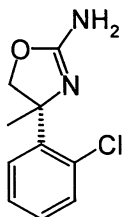


將 (RS)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:85) 分離，而得 (S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。淡黃色固體。

MS (ISP): 215.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 179

(R)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 147，標題化合物係自 2'-氯苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 211.1 ( $[M+H]^+$ )

b) (R)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

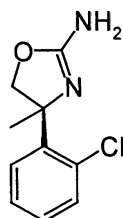
將 (RS)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性

HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (R)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(–)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 211.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 180

(S)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



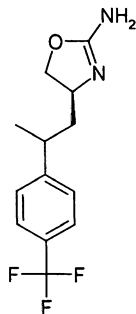
將 (RS)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+)–對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 211.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 165，惟氫化作用與去除保護步驟之順序係被逆轉而製成：

### 實例 181

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



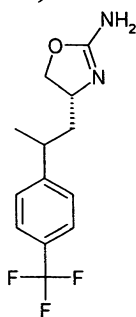
經由相繼以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物，其係不同於實例 165 中製成之主要差向立體異構物。無色非晶質固體。MS (ISP):

273.4 ( $[M+H]^+$ ).

類似實例 164，惟氫化作用與去除保護步驟之順序係被逆轉而製成：

### 實例 182

(R)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

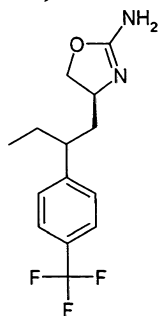


經由相繼以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (R)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物，其係不同於實例 164 中製成之主要差向立體異構物。無色油。MS (ISP)：273.1 ( $[M+H]^+$ ).

類似實例 184，惟氫化作用與去除保護步驟之順序係被逆轉而製成：

### 實例 183

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



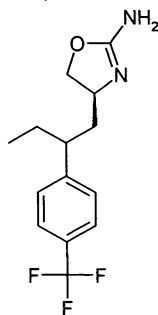
經由相繼以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-

丁酯。主要為一種差向立體異構物，其係不同於實例 184 中製成之主要差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 287.1 ( $[M+H]^+$ ).

類似實例 163 製成以下化合物：

#### 實例 184

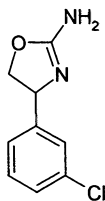
(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-4,5-二氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 287.1 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實例 185

(RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



##### a) (RS)-2-胺基-2-(3-氯苯基)-乙醇

於硼氫化鋰在 THF 中之經攪拌溶液 (10.5 毫升，2M 溶液) 內，在氬大氣下逐滴添加氯基三甲基矽烷 (5.34 毫升)。使所形成之懸浮液冷卻至 0°C，並分次添加胺基-(3-氯苯基)-醋酸 (2.0 克)。移除冰浴，然後在室溫下持續攪拌 16 小時。藉由逐滴添加甲醇 (15 毫升) 使混合物淬滅，接著在真空中濃縮。



使殘留物懸浮於醋酸乙酯中，並以 2N NaOH 水溶液洗滌。分離液相，且以醋酸乙酯萃取水相。使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得 (RS)-2-胺基-2-(3-氯苯基)-乙醇 (1.84 克，定量)，為黃色黏稠油。MS (ISP): 174.2 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 172.2 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

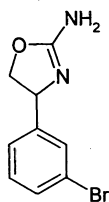
**b) (RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1.b，經由以溴化氫與碳酸鉀處理，使 (RS)-2-胺基-2-(3-氯苯基)-乙醇轉化成 (RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。白色固體。MS (ISP): 199.0 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 197.0 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 185，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

**實例 186**

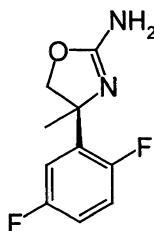
**(RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



得自 (RS)-2-胺基-2-(3-溴苯基)-醋酸。白色固體。MS (ISP): 243.2 ( $[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 241.1 ( $[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**實例 187**

**(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



## a) (RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 147，標題化合物係自 2',3',6'-三氟苯乙酮(在氫化鋰鋁還原作用期間，失去鄰位氟原子之一)開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

## b) (S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

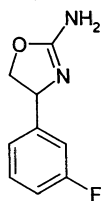
將 (RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) 對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 186，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

## 實例 188

## (RS)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

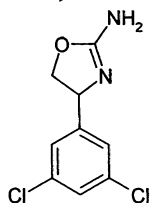


得自 (RS)-2-胺基-2-(3-氟苯基)-醋酸。白色固體。

MS (ISP): 181.1 ( $[M+H]^+$ ).

## 實例 189

## (RS)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

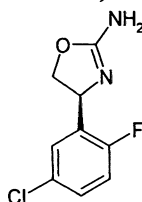


得自 (RS)-2-胺基-2-(3,5-二氯苯基)-醋酸。白色固體。

MS (ISP): 235.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 233.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 231.2 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 190

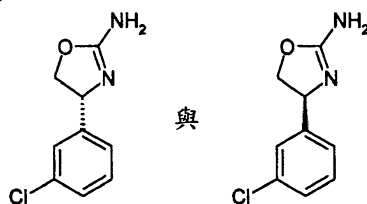
#### (+)-(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 19) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離, 而產生 (+)-(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 217.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 215.1 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )).

### 實例 191 與 192

#### (-)-(R)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 與 (+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

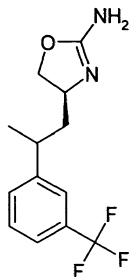


將 (RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 185) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離, 而產生 (-)-(R)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (淡黃色固體; MS (ISP): 199.0 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 197.0 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (淡黃色固體; MS (ISP): 199.0 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 197.0 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )).

類似實例 163 製成以下化合物:

## 實例 193

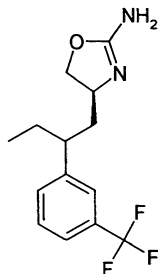
(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.3 ( $[M+H]^+$ ).

## 實例 194

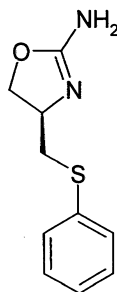
(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 287.1 ( $[M+H]^+$ ).

## 實例 195

(R)-4-苯基硫基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (R)-2-胺基-3-苯基硫基-丙酸甲酯鹽酸鹽**

於 S-苯基-L-半胱胺酸 (5.0 克，25.4 毫莫耳) 在甲醇 (50 毫升) 中之溶液內，添加氯化乙醯 (2.7 毫升，38 毫莫耳)，並使混合物回流過夜。蒸發溶劑，並使殘留物自醋酸乙酯/甲醇 (3:1) 再結晶，而產生白色固體 (3.81 克，61%)。MS (ISP): 211.9 ( $[M+H]^+$ ).

**b) (R)-2-胺基-3-苯基硫基-丙-1-醇**

於 (R)-2-胺基-3-苯基硫基-丙酸甲酯鹽酸鹽 (0.50 克，2.0 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，在氬大氣下慢慢添加氫化鋰鋁 (0.153 克，4.0 毫莫耳)，並將混合物於室溫下攪拌過夜。關於處理，添加水 (1.5 毫升) 與 2N 氫氧化鈉溶液 (0.5 毫升)，並將混合物攪拌 30 分鐘。在過濾後，蒸發溶劑，及使殘留物藉管柱層析純化 (管柱：得自 Separtis 之 Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：庚烷/EtOAc = 1:1)，而產生淡黃色油 (0.095 克，26%)；MS (ISP): 183.9 ( $(M+H)^+$ )。

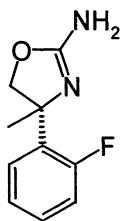
**c) (R)-4-苯基硫基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

於 (R)-2-胺基-3-苯基硫基-丙-1-醇 (0.09 克，0.49 毫莫耳) 與 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.081 克，0.59 毫莫耳) 在 THF (3 毫升) 中之經攪拌混合物內，在氬大氣下，添加溴化氰 (0.062 克，0.59 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌過夜，然後添加醋酸乙酯

與水。將水相以 EtOAc 逆萃取。使合併之有機物質以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化（管柱：得自 Separtis 之 Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：EtOAc/MeOH = 95:5），而產生淡黃色固體（0.026 克，26%）；MS (ISP)：209.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )。

### 實例 196

#### (R)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 147，標題化合物係自 2'-氟-苯乙酮開始而獲得。黏稠無色油。

MS (ISP)：195.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

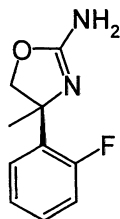
#### b) (R)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD，EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (R)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP)：195.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )

### 實例 197

#### (S)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



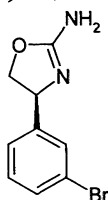
將 (RS)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性

HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) 對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 198

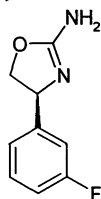
(+)-(S)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 186) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而產生 (+)-(S)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 243.2 ( $[^{81}\text{Br}]\text{M}+H^+$ ), 241.1 ( $[^{79}\text{Br}]\text{M}+H^+$ ))。

### 實例 199

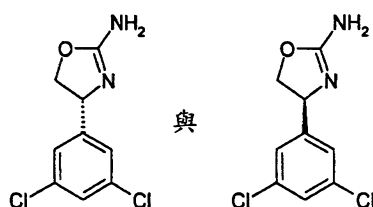
(+)-(S)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 188) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而產生 (+)-(S)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 181.1 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 200 與 201

(-)-(R)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (+)-(S)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

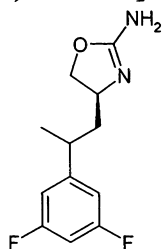


將 (RS)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 189) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 15:85) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 235.1 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 233.1 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 231.2 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 235.1 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 233.1 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 231.2 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

類似實例 163 製成以下化合物：

#### 實例 202

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

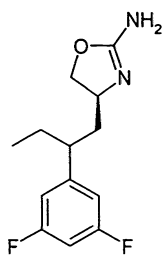


經由相繼以 3,5-二氟苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 241.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

#### 實例 203

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

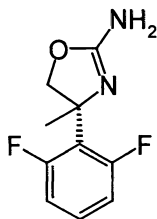




經由相繼以 3,5-二氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 255.3 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實例 204

##### (S)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呔唑-2-基胺



##### a) (RS)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呔唑-2-基胺

類似實例 147，標題化合物係自 2',6'-二氟苯乙酮開始而獲得。白色固體。MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

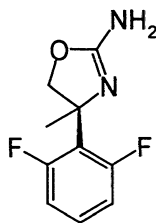
##### b) (S)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呔唑-2-基胺

將 (RS)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呔唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呔唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 205

##### (R)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呔唑-2-基胺

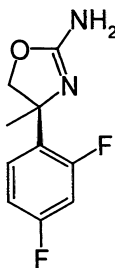


將 (RS)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (R)-4-(2,6-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 206

#### (S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-(2-胺基-2-(2,4-二氟-苯基)-丙酸鹽酸鹽

類似實例 147.a 與 147.b，標題化合物係自 2',4'-二氟苯乙酮開始而獲得。白色固體。

#### b) (RS)-2-胺基-2-(2,4-二氟-苯基)-丙-1-醇

在室溫下，於 THF 中之經攪拌 2M  $\text{LiBH}_4$  溶液 (16.22 毫升) 內，在氬大氣下添加氯基三甲基矽烷 (5.47 毫升)，歷經 2 分鐘。使白色懸浮液冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並分次添加 (RS)-(2-胺基-2-(2,4-二氟-苯基)-丙酸鹽酸鹽 (2.57 克)，歷經 5 分鐘。移除冰浴，並將緊密灰白色懸浮液在室溫下攪拌 20 小時。使混合物再一次冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並以甲醇 (15 毫升) 小心處理。將混合物在室溫

下攪拌 30 分鐘，過濾，及以 MeOH 洗滌濾餅。濃縮濾液。使粗產物藉管柱層析純化(矽膠；梯度液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)，而得 (RS)-2-胺基-2-(2,4-二氟-苯基)-丙-1-醇 (1.47 克，73%)，為無色黏稠油。

MS (ISP): 188.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**c) (RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1.b，使 (RS)-2-胺基-2-(2,4-二氟-苯基)-丙-1-醇轉化成標題化合物。白色固體。

MS (ISP): 213.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

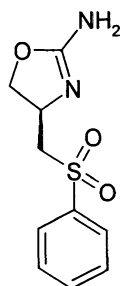
**d) (S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

將 (RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) - 對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 213.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**實例 207**

**(R)-4-苯磺醯基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



**a) (R)-3-苯磺醯基-2-第三-丁氧羰基胺基-丙酸甲酯**

於 (R)-2-胺基-3-苯基磺基-丙酸甲酯鹽酸鹽 (1.0 克，4.0 毫莫耳，實例 195a) 在 1M 重碳酸鹽溶液 (10 毫升) 中之經攪拌懸浮

液內，添加二碳酸二-第三-丁酯(0.969克，4.4毫莫耳)在二氧陸園(10毫升)中之溶液，並將混合物於室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑，且使殘留物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。使合併之有機層脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，並過濾，且冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。然後，在 $0^\circ\text{C}$ 下慢慢添加間-氯過苯甲酸(1.38克，10毫莫耳)，並將混合物在室溫下再攪拌4小時。關於處理，添加飽和亞硫酸鈉溶液(6毫升)與飽和碳酸氫鈉溶液(6毫升)。將混合物再攪拌30分鐘後，將其以醋酸乙酯萃取三次。使合併之有機層脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ，庚烷/ $\text{EtOAc}$  = 1:1)，而產生白色固體(1.068克，78%)；MS (ISP)：344.0 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )；244.0 ( $(\text{M}+\text{H}-\text{BOC})^+$ )。

**b) ((R)-2-苯磺醯基-1-羥甲基-乙基)-胺甲基酸第三-丁酯**

於硼氫化鋰在四氫呋喃中之溶液(2M，1.14毫升，2.28毫莫耳)內，在 $0^\circ\text{C}$ 下慢慢添加(R)-3-苯磺醯基-2-第三-丁氧羰基氨基-丙酸甲酯(0.52克，1.51毫莫耳)在四氫呋喃(3毫升)中之溶液。於室溫下攪拌2.5小時後，添加甲醇(0.5毫升)。使混合物於醋酸乙酯與飽和氯化銨溶液之間作分液處理。使合併之有機層脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ，庚烷/ $\text{EtOAc}$  = 1:1)，而產生白色固體(0.292克，61%)；MS (ISP)：316.0 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )；216.1 ( $(\text{M}+\text{H}-\text{BOC})^+$ )。

**c) (R)-4-苯磺醯基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

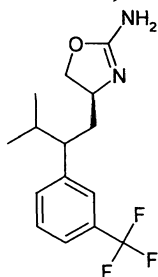
使(R)-2-苯磺醯基-1-羥甲基-乙基)-胺甲基酸第三-丁酯(0.29克，0.92毫莫耳)溶於乙醇(2毫升)中，添加乙醇中之鹽酸(5M，5毫升)，並將混合物在 $60^\circ\text{C}$ 下攪拌3小時。蒸發溶劑，

並使殘留物溶於四氫呋喃(5毫升)中。添加  $K_2CO_3$  (0.326 克，2.36 毫莫耳) 與溴化氰(0.136 克，1.29 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜，然後於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使合併之有機層脫水乾燥( $MgSO_4$ )，過濾，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化( $SiO_2$ ， $EtOAc/MeOH = 95:5$ )，而產生白色固體(0.062 克，28%)；MS (ISP)：241.1 ( $(M+H)^+$ )。

類似實例 163 製成以下化合物：

### 實例 208

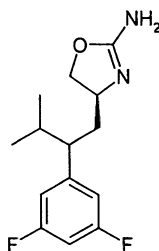
(S)-4-[3-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷與二異丙基鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP)：301.5 ( $[M+H]^+$ )。

### 實例 209

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-3-甲基-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

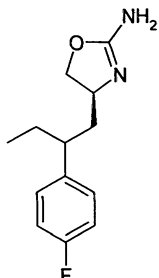


經由相繼以 3,5-二氟苯基二羥基硼烷與二異丙基鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-

丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 269.5 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 210

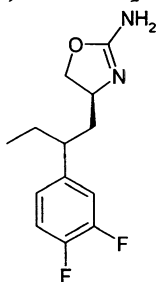
(S)-4-[2-(4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 4-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 237.1 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 211

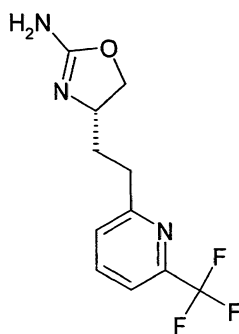
(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 3,4-二氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 255.4 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 212

(S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (S)-2,2-二甲基-4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基乙炔基)-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯

於(4S)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯(0.9克, 4.0毫莫耳)在三乙胺(8毫升)中之溶液內, 添加2-溴基-6-三氟甲基)吡啶(0.9克, 4.0毫莫耳)、碘化銅(I)(0.076克, 0.4毫莫耳)及氯化雙(三苯膦)鉀(II)(0.281克, 0.4毫莫耳), 並將混合物在室溫下攪拌1小時。蒸發溶劑, 添加醚, 並使褐色懸浮液經過矽藻土過濾。蒸發濾液, 及藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ , 庚烷/EtOAc = 1:1), 而產生橘色固體(1.0克, 67.5%); MS (ISP): 371.4 ((M+H)<sup>+</sup>)。

b) (S)-2,2-二甲基-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯

於(S)-2,2-二甲基-4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基乙炔基)-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯(0.58克, 1.56毫莫耳)在甲醇(8毫升)中之溶液內, 添加甲酸鉍(0.983克, 15.6毫莫耳)與鉀/炭(10% Pd, 0.58克)。使混合物回流1小時。於冷卻後, 濾出固體, 蒸發濾液, 並使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ , 庚烷/EtOAc = 7:3), 而產生淡色液體(0.538克, 92%); MS (ISP): 375.5 ((M+H)<sup>+</sup>)。

c) (S)-2-胺基-4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丁-1-醇

使(S)-2,2-二甲基-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-四氫呔

唑-3-羧酸第三-丁酯(0.522克, 1.39毫莫耳)溶於乙醇(2.5毫升)中, 添加乙醇中之鹽酸(5N, 2.5毫升), 並將混合物在60°C下攪拌2小時。蒸發溶劑, 並使殘留物溶於二氯甲烷中。添加氨在甲醇中之溶液(2N, 2毫升), 並使混合物於Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>矽膠上蒸發。層析(管柱: 得自Separtis之Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>; 溶離劑: 醋酸乙酯/MeOH = 90:10), 產生無色液體(0.237克, 73%); MS (ISP): 235.1 ((M+H)<sup>+</sup>)。

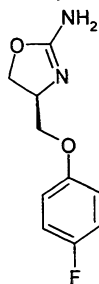
**d) (S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

於(S)-2-胺基-4-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-丁-1-醇(0.224克, 0.96毫莫耳)與K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.198克, 1.43毫莫耳)在THF(7毫升)中之經攪拌混合物內, 在氬大氣下添加溴化氰(0.152克, 1.05毫莫耳)在THF(1毫升)中之溶液。將混合物攪拌18小時, 然後添加水與醋酸乙酯。將有機層以水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥, 並於Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>矽膠上蒸發。層析(管柱: 得自Separtis之Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>; 溶離劑: 醋酸乙酯/MeOH = 90:10), 產生標題化合物, 為灰白色固體(0.096克, 39%); MS (ISP): 260.0 ((M+H)<sup>+</sup>)。

類似實例87製成以下化合物:

**實例 213**

**(S)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



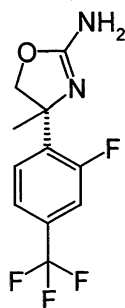


得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯與 4-氟基酚。無色黏稠油。

MS (ISP): 211.1 ( $[M+H]^+$ ).

#### 實例 214

(R)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



a) (RS)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

類似實例 206，標題化合物係自 2'-氟基-4'-(三氟甲基)苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 263.3 ( $[M+H]^+$ )

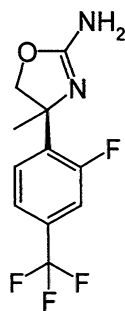
b) (R)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

將 (RS)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 5:95) 分離，而得 (R)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。無色黏稠油。

MS (ISP): 263.0 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 215

(S)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



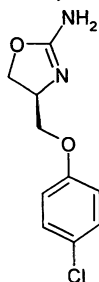
將 (RS)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 5:95) 分離，而得 (S)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。  
(+)-對掌異構物。無色黏稠油。

MS (ISP): 263.0 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 87 製成以下化合物：

#### 實例 216

(S)-4-(4-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



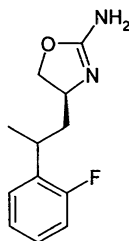
得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 4-氯酚。白色固體。

MS (ISP): 229.3 ( $[^37\text{Cl}]M+H^+$ ), 227.1 ( $[^35\text{Cl}]M+H^+$ ).

類似實例 163 製成以下化合物：

#### 實例 217

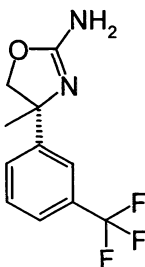
(S)-4-[2-(2-氯苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 2-氟苯基二羥基硼烷與二甲鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。白色結晶性固體。MS (ISP) : 223.3 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 218

#### (R)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺



#### a) (RS)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺

類似實例 206，標題化合物係自 2'-氟基-4'-(三氟甲基)苯乙酮開始而獲得。黏稠無色油。

MS (ISP) : 245.1 ( $[M+H]^+$ )

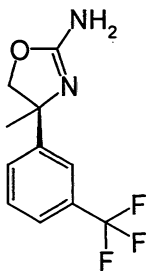
#### b) (R)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺

將 (RS)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 5:95) 分離，而得 (R)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。無色黏稠油。

MS (ISP) : 245.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 219

(S)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

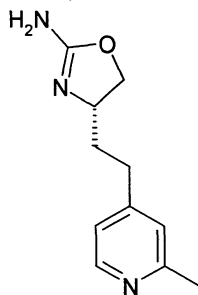


將 (RS)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 5:95) 分離，而得 (S)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。無色黏稠油。

MS (ISP): 245.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 220

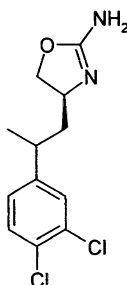
(S)-4-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 206.1 ( $(M+H)^+$ ) 係類似關於實例 212 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 4-溴基-2-甲基吡啶代替 2-溴基-6-三氟甲基)吡啶，以相當之產率獲得。

## 實例 221

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (E)-(S)-2-胺基-4-苯基-己-3-烯-1-醇**

類似實例 162a-d，將 (R)-4-甲醯基-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯相繼以三苯膦/四溴化碳、3,4-二氯苯基二羥基硼烷、二甲鋅及氯化氫處理，而得 (E)-(S)-2-胺基-4-苯基-己-3-烯-1-醇。黃色油。

**b) (S)-2-胺基-4-(3,4-二氯-苯基)-戊烷-1-醇**

在室溫下，於 (E)-(S)-2-胺基-4-苯基-己-3-烯-1-醇 (390 毫克) 在 THF (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氫大氣下添加 10% Pd/C (280 毫克) 與溴化鋅 (36 毫克)。將混合物在室溫及氫大氣下攪拌 16 小時。濾出觸媒，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 (SiO<sub>2</sub>；梯度液：二氯甲烷/甲醇)，而得 (S)-2-胺基-4-(3,4-二氯-苯基)-戊烷-1-醇 (主要為一種差向立體異構物) (69 毫克，18%)，為無色油。MS (ISP): 252.2 ([{<sup>37</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>), 250.2 ([{<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>), 248.1 ([{<sup>35</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>).

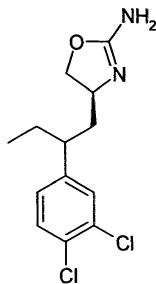
**c) (S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺**

類似實例 1b，使 (S)-2-胺基-4-(3,4-二氯-苯基)-戊烷-1-醇與溴化氰反應，而得 (S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺 (主要為一種差向立體異構物)。無色油。MS (ISP): 277.1 ([{<sup>37</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>), 275.0 ([{<sup>37</sup>Cl<sup>35</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>), 273.1 ([{<sup>35</sup>Cl}M+H]<sup>+</sup>).

類似實例 221 製成以下化合物：

## 實例 222

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

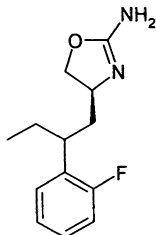


經由相繼以 3,4-二氯苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 291.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 289.0 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 287.1 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 163 製成以下化合物：

## 實例 223

(S)-4-[2-(2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 2-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 237.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 實例 224

(RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (RS)-胺基-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙腈**

於4-氟基-2-(三氟甲基)苯甲醛(5.0克)在甲醇(20毫升)中之經攪拌溶液內，相繼添加氨溶液(28.9毫升，在甲醇中之7M溶液)與原鈦酸四異丙酯(9.0毫升)，並將所形成之混合物在室溫下攪拌1小時。然後逐滴添加氰化三甲基矽烷(3.3毫升)，並於室溫下持續攪拌過夜。將反應混合物傾倒在冰水(400毫升)上，接著，將混合物以醋酸乙酯萃取兩次。以鹽水洗滌合併之有機相，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，而得(RS)-胺基-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙腈(4.48克，81%)，為橘色黏稠油。MS (ISP): 219.1 ( $[M+H]^+$ ).

**b) (RS)-2-胺基-2-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙醯胺鹽酸鹽**

將(RS)-胺基-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙腈(4.47克)在以氯化氫飽和之甲酸(15毫升)中之溶液於室溫下攪拌90分鐘。然後在真空中濃縮混合物，並使殘留物再懸浮於丙酮中，因而形成白色結晶。藉過濾收集結晶，以丙酮洗滌，及在真空中乾燥，而得(RS)-2-胺基-2-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙醯胺鹽酸鹽(1.40克，25%)，為白色固體。MS (ISP): 273.1 ( $[M+H]^+$ ).

**c) (RS)-胺基-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-醋酸**

使2-胺基-2-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙醯胺鹽酸鹽(1.39克)懸浮於5N鹽酸水溶液(15毫升)中，並將混合物於回流下

加熱3小時。然後在真空中濃縮混合物，並使殘留物再懸浮於異丙醇中，且於真空中再一次濃縮。使殘留物溶於水中，並藉由逐滴添加 1N NaOH 水溶液中和，因而慢慢地形成白色結晶。藉過濾收集結晶，及在真空中，於 50°C 下乾燥，而得 (RS)-胺基-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-醋酸 (0.75 克，62%)，為白色固體。MS (ISP): 237.9 ( $[M+H]^+$ ).

**d) (RS)-2-胺基-2-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙醇**

類似實例 185.a，經由以硼氫化鋰與氯基三甲基矽烷處理，使 (RS)-胺基-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-醋酸轉化成 (RS)-2-胺基-2-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙醇。淡黃色油。MS (ISP): 224.3 ( $[M+H]^+$ ).

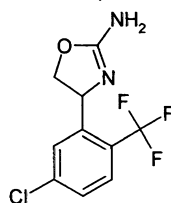
**e) (RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1.b，經由以溴化氰與碳酸鉀處理，使 (RS)-2-胺基-2-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-乙醇轉化成 (RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。白色固體。MS (ISP): 249.1 ( $[M+H]^+$ ).

類似實例 224，且自個別醛開始而製成：

**實例 225**

**(RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



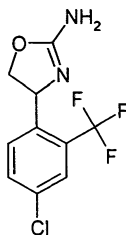
得自 5-氯基-2-(三氟甲基)苯甲醛。灰白色固體。

MS (ISP): 267.1 ( $[^37\text{Cl}]M+H^+$ ), 265.0 ( $[^35\text{Cl}]M+H^+$ ).



## 實例 226

(RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

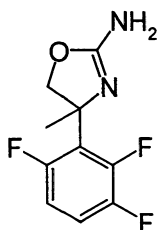


得自 4-氯基-2-(三氟甲基)苯甲醛。白色固體。

MS (ISP): 267.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 265.0 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 實例 227

(RS)-4-甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

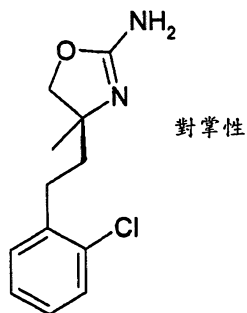


類似實例 206，標題化合物係自 2,3,5-三氟苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 231.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

## 實例 228

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (2S,5R)-2-[2-(2-氯苯基)-乙基]-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2-甲基-2,5-二氫-吡啶

使 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡啶 (1.0

克，5.0 毫莫耳)在四氫呋喃(23 毫升)中之溶液冷卻至  $-70^{\circ}\text{C}$ ，然後添加第三-丁基鋰(1.7M，在戊烷中，3.26 毫升，5.55 毫莫耳)，並將混合物攪拌 1 小時。慢慢添加 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯(1.44 克，6.56 毫莫耳)在四氫呋喃(10 毫升)中之溶液，並將混合物在  $-70^{\circ}\text{C}$  下攪拌過夜。於室溫下，添加飽和氯化銨溶液，並將混合物以醚萃取三次。使合併之有機層脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ，庚烷/EtOAc = 1:1)，而產生橘色固體(1.22 克，72%)；MS (ISP)：337.1；339.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )。

**b) (S)-2-胺基-4-(2-氯苯基)-2-甲基-丁酸甲酯**

於(2S,5R)-2-[2-(2-氯苯基)-乙基]-5-異丙基-3,6-二甲氧基-2-甲基-2,5-二氫-吡嘐(1.22 克，3.62 毫莫耳)在乙腈(12 毫升)中之溶液內，添加水(4 毫升)與三氟醋酸(2 毫升)。將混合物在  $40^{\circ}\text{C}$  下攪拌過夜。添加飽和氯化銨溶液，並將混合物以二氯甲烷萃取三次。使合併之有機層脫水乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，過濾，及蒸發。使殘留物藉管柱層析純化( $\text{SiO}_2$ ，EtOAc/MeOH = 95:5)，而產生無色油(0.46 克，52%)；MS (ISP)：242.1；244.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ )。

**c) (S)-2-胺基-4-(2-氯苯基)-2-甲基-丁-1-醇**

於氫化鋰鋁(0.072 克，1.9 毫莫耳)在四氫呋喃(10 毫升)中之懸浮液內，添加(S)-2-胺基-4-(2-氯苯基)-2-甲基-丁酸甲酯(0.23 克，0.95 毫莫耳)在四氫呋喃(3 毫升)中之溶液，並將混合物攪拌 2 小時。添加硫酸鈉溶液(2M，0.3 毫升)，並使混合物經過矽藻土過濾。蒸發溶劑，及使殘留物藉層析純化(管柱：得自 Separtis 之 Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：醋酸乙酯

/MeOH = 95:5)，而產生無色油 (0.190 克，93%)；MS (ISP)：214.0；216.0 ((M+H)<sup>+</sup>)。

**d) (S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

於 (S)-2-胺基-4-(2-氯苯基)-2-甲基-丁-1-醇 (0.190 克，0.89 毫莫耳) 與 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.155 克，1.12 毫莫耳) 在 THF (10 毫升) 中之經攪拌混合物內，在氬大氣下添加溴化氰 (0.119 克，1.12 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 18 小時，然後添加水與醋酸乙酯。將有機層以水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，並於 Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub> 矽膠上蒸發。層析 (管柱：得自 Separtis 之 Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：醋酸乙酯/MeOH = 90:10)，產生標題化合物，為灰白色固體 (0.070 克，33%)；MS (ISP)：239.2；241.2 ((M+H)<sup>+</sup>)。

類似實例 224，且自個別醛開始而製成：

**實例 229**

**(RS)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

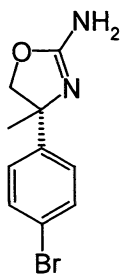


得自 4-甲氧基-2-(三氟甲基)苯甲醛。白色固體。

MS (ISP)：261.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

**實例 230**

**(R)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



a) (RS)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 147，標題化合物係自 4-溴苯乙酮開始而獲得。  
白色固體。

MS (ISP): 255.1 ( $[M+H]^+$ )

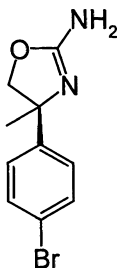
b) (R)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 20:80) 分離，而得 (R)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 255.1 ( $[M+H]^+$ )

實例 231

(S)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

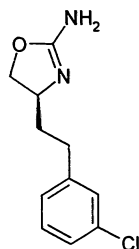


將 (RS)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 20:80) 分離，而得 (S)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 255.2 ( $[M+H]^+$ )

實例 232

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (R)-4-(苯并噁唑-2-基硫基-甲基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯**

類似實例 83a.，得自 (R)-4-羥甲基-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。黃色黏稠油。

**b) (R)-4-(苯并噁唑-2-磺基甲基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯**

類似實例 83b.，得自 (R)-4-(苯并噁唑-2-基硫基-甲基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。灰白色固體。MS (ISP): 413.3 ( $[M+H]^+$ ).

**c) (S)-4-[(E)-2-(3-氯苯基)-乙烯基]-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯**

類似實例 83c.，得自 (R)-4-(苯并噁唑-2-磺基甲基)-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯與 3-氯-苯甲醛。灰白色固體。MS (ISP): 340.2 ( $[^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 338.2 ( $[^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ).

**d) (E)-(S)-2-胺基-4-(3-氯苯基)-丁-3-烯-1-醇**

類似實例 83e.，得自 (S)-4-[(E)-2-(3-氯苯基)-乙烯基]-2,2-二甲基-四氫呔唑-3-羧酸第三-丁酯。灰白色固體。

**e) (S)-2-胺基-4-(3-氯苯基)-丁-1-醇**

在室溫下，於 (E)-(S)-2-胺基-4-(3-氯苯基)-丁-3-烯-1-醇 (155 毫克) 在乙醇 (5 毫升) 中之經攪拌溶液內，在氫大氣下添加 5% Pt/C (16 毫克)。將混合物在室溫及氫大氣下攪拌 20 小時。濾

出觸媒，並使濾液濃縮，獲得(S)-2-胺基-4-(3-氯苯基)-丁-1-醇(102毫克，65%)，為淡黃色油，MS (ISP): 202.2 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 200.2 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

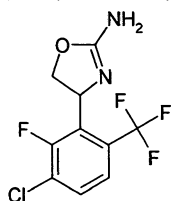
**f) (S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 1b，使(S)-2-胺基-4-(3-氯苯基)-丁-1-醇與溴化氰反應，而得(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。淡黃色黏稠油。MS (ISP): 227.2 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 225.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 224，且自個別醛開始而製成：

**實例 233**

**(RS)-4-(3-氯基-2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

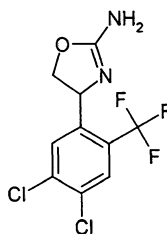


得自 3-氯基-2-氟基-6-(三氟甲基)苯甲醛。白色固體。

MS (ISP): 284.9 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 283.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**實例 234**

**(RS)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



得自 4,5-二氯-2-(三氟甲基)苯甲醛。橘色固體。

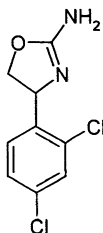
MS (ISP): 303.0 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 301.0 ( $[\{^3\text{7Cl}\}^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 299.0 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 185，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製

成：

### 實例 235

#### (RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

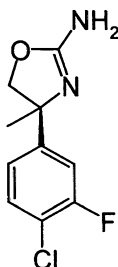


得自胺基-(2,4-二氯-苯基)-醋酸。白色固體。

MS (ISP): 235.1 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 233.1 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 231.2 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 236

#### (S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 206，標題化合物係自 4-溴苯乙酮開始而獲得。  
白色固體。

MS (ISP): 229.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

#### b) (S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

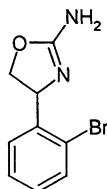
將 (RS)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 5:95) 分離，而得 (S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) - 對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 229.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 185，且自個別胺基酸或胺基酸衍生物開始而製成：

### 實例 237

(RS)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



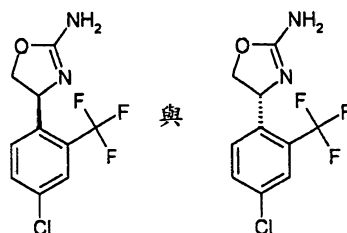
得自胺基-(2-溴苯基)-醋酸。白色固體。

MS (ISP) : 243.1 ( $[^81\text{Br}]M+H^+$ ), 241.1 ( $[^79\text{Br}]M+H^+$ ).

### 實例 238 與 239

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與

(-)-(R)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



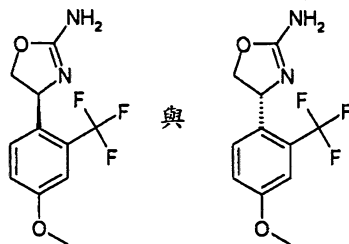
將 (RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 226) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (+)-(S)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP) : 267.1 ( $[^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 265.0 ( $[^{35}\text{Cl}]M+H^+$ )) 與 (-)-(R)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP) : 267.1 ( $[^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 265.0 ( $[^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ))。

### 實例 240 與 241

(+)-(S)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與



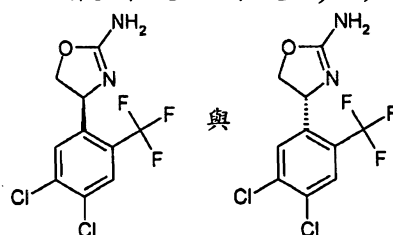
**(-)-(R)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



將(RS)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 229)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生(+)-(S)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(無色膠質; MS (ISP): 261.1 ( $[M+H]^+$ )) 與(-)-(R)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(無色膠質; MS (ISP): 261.1 ( $[M+H]^+$ ))。

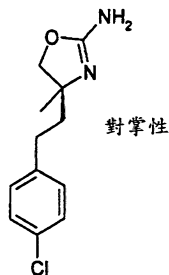
**實例 242 與 243**

**(+)-(S)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與  
(-)-(R)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

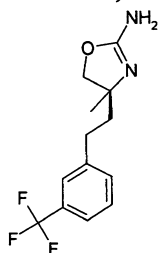


將(RS)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 234)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生(+)-(S)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(白色固體; MS (ISP): 303.0 ( $[{}^3\text{}^7\text{Cl}]M+H^+$ ), 301.0 ( $[{}^3\text{}^7\text{Cl} {}^3\text{}^5\text{Cl}]M+H^+$ ), 299.0 ( $[{}^3\text{}^5\text{Cl}]M+H^+$ )) 與(-)-(R)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(白色固體; MS (ISP): 303.0 ( $[{}^3\text{}^7\text{Cl}]M+H^+$ ), 301.0 ( $[{}^3\text{}^7\text{Cl} {}^3\text{}^5\text{Cl}]M+H^+$ ), 299.0 ( $[{}^3\text{}^5\text{Cl}]M+H^+$ ))。

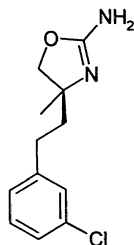
**實例 244**

**(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

標題化合物 MS (ISP): 239.1; 241.2 ((M+H)<sup>+</sup>) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 1-(2-溴-乙基)-4-氯苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

**實例 245****(S)-4-甲基-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

標題化合物 MS (ISP): 273.0 ((M+H)<sup>+</sup>) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 1-(2-碘-乙基)-3-三氟甲基-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

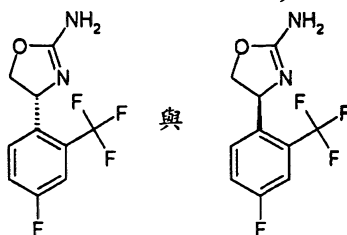
**實例 246****(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

標題化合物 MS (ISP): 239.1; 241.2 ((M+H)<sup>+</sup>) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 1-(2-溴-乙基)-3-氯苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

## 實例 247 與 248

(-)-(R)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

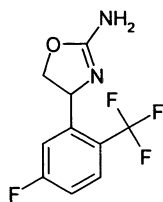


將(RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 224)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生 (-)-(R)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(無色油; MS (ISP): 249.1 ( $[M+H]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(無色油; MS (ISP): 249.1 ( $[M+H]^+$ ))。

類似實例 224, 且自個別醛開始而製成:

## 實例 249

(RS)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

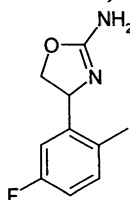


得自 5-氟基-2-(三氟甲基)苯甲醛。淡黃色固體。

MS (ISP): 249.1 ( $[M+H]^+$ ).

## 實例 250

(RS)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

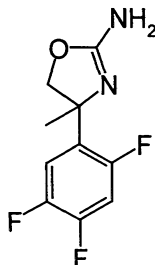


得自 5-氟基-2-甲基-苯甲醛。白色固體。

MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 251

(RS)-4-甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

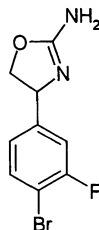


類似實例 206，標題化合物係自 2,4,5-三氟苯乙酮開始而獲得。黏稠無色油。

MS (ISP): 231.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 252

(RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) (RS)-2-胺基-2-(4-溴基-3-氟苯基)-乙醇

類似實例 224a-d，將 4-溴基-3-氟基苯甲醛相繼以氨/原鈦酸四異丙酯/氰化三甲基矽烷、甲酸中之氯化氫、鹽酸及硼氫化鋰/氯基三甲基矽烷處理，而得 (RS)-2-胺基-2-(4-溴基-3-氟苯基)-乙醇。黃色黏稠油。MS (ISP): 236.1 ( $[^81\text{Br}\{M+H\}]^+$ ), 234.1 ( $[^79\text{Br}\{M+H\}]^+$ ).

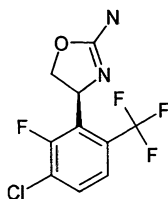
#### b) (RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

於 (RS)-2-胺基-2-(4-溴基-3-氟苯基)-乙醇 (3.26 克) 與醋酸鈉

(2.22 克) 在甲醇(25 毫升)中之經攪拌且冷卻(0°C)之溶液內，逐滴添加溴化氫(1.52 克)在甲醇(10 毫升)中之溶液，歷經 10 分鐘。然後，使混合物溫熱至室溫，並持續攪拌 16 小時。使混合物在真空中濃縮，並使殘留物再懸浮於水中，且藉由添加 1M 氫氧化鈉水溶液使呈鹼性。接著，將混合物以二氯甲烷萃取兩次，並使合併之有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。將殘留物在二氯甲烷中研製，並以醚洗滌所形成之結晶，而得 (RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (1.09 克，30%)，為白色固體。MS (ISP): 261.0 ( $[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 258.9 ( $[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 實例 253

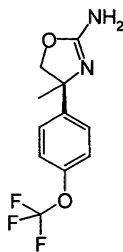
(-)-(S)-4-(3-氯基-2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(3-氯基-2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 233) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, iPrOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (-)-(S)-4-(3-氯基-2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 284.9 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 283.1 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

#### 實例 254

(S)-4-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-4-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 147，標題化合物係自 4'-(三氟甲氧基)苯乙酮開始而獲得。黏稠無色油。

MS (ISP): 261.0 ( $[M+H]^+$ )

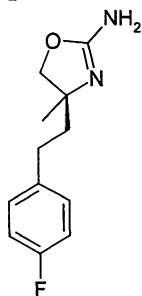
b) (S)-4-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 10:90) 分離，而得 (S)-4-甲基-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) 對掌異構物。黏稠無色油。

MS (ISP): 261.0 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 255

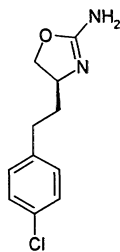
(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 223.3 ( $[M+H]^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 1-(2-溴-乙基)-4-氟基苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

### 實例 256

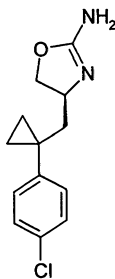
(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 225.3; 227.2 ((M+H)<sup>+</sup>) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咩代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咩，且 1-(2-溴-乙基)-4-氯-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯-苯，以相當之產率獲得。

### 實例 257

#### (S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丙基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



#### a) 1-氯基-4-(1-碘基甲基-環丙基)-苯

於三苯膦(3.45 克，13 毫莫耳)與咪唑(0.90 克，13 毫莫耳)在二氯甲烷(25 毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下慢慢添加碘(3.33 克，13 毫莫耳)與[1-(4-氯苯基)-環丙基]-甲醇(2.00 克，11 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後添加二氯甲烷(75 毫升)，並將混合物以飽和硫代硫酸鈉溶液(100 毫升)與鹽酸(1N，50 毫升)萃取。使有機層以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及蒸發。使殘留物懸浮於醚中，並過濾，以移除不溶性氧化三苯膦。蒸發醚，並使殘留物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>，庚烷/EtOAc = 9:1)，而產生淡黃色油(2.30 克，72%)；MS (EI):

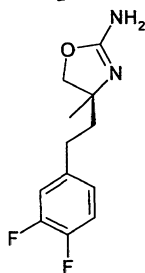
292.0 ( $M^+$ )。

**b) (S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丙基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

標題化合物 MS (ISP): 251.1; 253.1 ( $(M+H)^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咩代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咩，且 1-氯基-4-(1-碘基甲基-環丙基)-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

**實例 258**

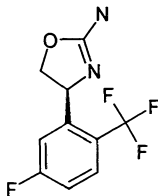
**(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



標題化合物 MS (ISP): 241.1 ( $(M+H)^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 1-(2-碘-乙基)-3,4-二氟苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

**實例 259**

**(+)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



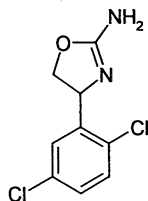
將 (RS)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 249) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, iPrOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (+)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 249.1 ( $[M+H]^+$ ))。



類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

### 實例 260

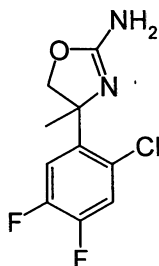
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 2,5-二氯苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 235.0 ( $[\{^3\text{7Cl}\} \text{M}+\text{H}]^+$ ), 233.0 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\} \text{M}+\text{H}]^+$ ), 231.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\} \text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 261

(RS)-4-(2-氯基-4,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

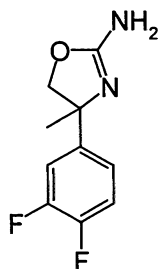


類似實例 206，標題化合物係自 2-氯基-4,5-二氟苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 247.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

### 實例 262

(RS)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

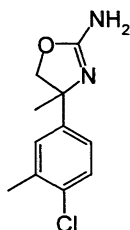


類似實例 206，標題化合物係自 3,4-二氟苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP) : 213.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 263

(RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

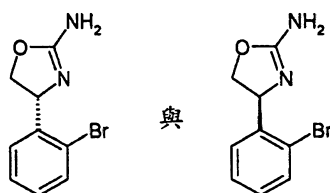


類似實例 206，標題化合物係自 4-氯基-3-甲基苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP) : 225.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 264 與 265

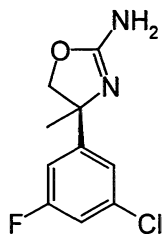
(-)-(R)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (+)-(S)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 237) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, iPrOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP) : 243.1 ( $[\{^8\text{Br}\}M+H]^+$ ), 241.1 ( $[\{^7\text{Br}\}M+H]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP) : 243.1 ( $[\{^8\text{Br}\}M+H]^+$ ), 241.1 ( $[\{^7\text{Br}\}M+H]^+$ ))。

### 實例 266

(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (RS)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 206，標題化合物係自 3'-氯基-5'-氟基苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 229.1 ( $[M+H]^+$ )

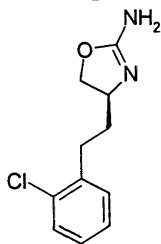
**b) (S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

將 (RS)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 15:850) 分離，而得 (S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 229.1 ( $[M+H]^+$ )

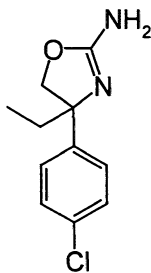
**實例 267**

**(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



標題化合物 MS (ISP): 225.1; 227.1 ( $(M+H)^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咭代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咭，且 1-(2-溴-乙基)-2-氯-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯-苯，以相當之產率獲得。

**實例 268**

**(RS)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-𧄾唑-2-基胺****a) (RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丁腈**

將 4'-氯基苯丙酮(5 克)在 MeOH (20 毫升)中之溶液於氬大氣及室溫下以 MeOH 中之 7M NH<sub>3</sub>(33.9 毫升)處理。然後逐滴添加原鈦酸四異丙酯(10.54 毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著添加氰化三甲基矽烷(3.72 毫升)，並於室溫下持續攪拌過夜。將反應混合物傾倒在冰中，並以 EtOAc 萃取。使有機層以 MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。將粗製 (RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丁腈(4.95 克)使用於下一反應步驟，無需進一步純化。

**b) (RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丁酸鹽酸鹽**

使 (RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丁腈(4.9 克)在 5 HCl (30 毫升)中之溶液回流過夜，然後冷卻至室溫，並以 EtOAc 洗滌。使水層濃縮。將粗製 (RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丁酸鹽酸鹽(3.0 克)使用於下一反應步驟，無需進一步純化。

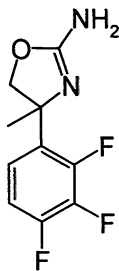
**c) (RS)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-𧄾唑-2-基胺**

類似實例 206.b 與 c，使 (RS)-2-胺基-2-(4-氯苯基)-丁酸鹽酸鹽轉化成標題化合物。白色固體。

MS (ISP): 225.1 ([M+H]<sup>+</sup>)

## 實例 269

(RS)-4-甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

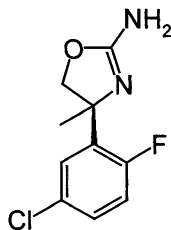


類似實例 206，標題化合物係自 2,3,4-三氟苯乙酮開始而獲得。灰白色固體。

MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 270

(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 206，標題化合物係自 5'-氯基-2'-氟基苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 229.3 ( $[M+H]^+$ )

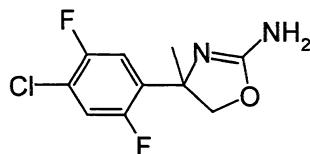
b) (RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 5:95) 分離，而得 (S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) - 對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 229.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 271

(RS)-4-甲基-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (RS)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 147.a，但將反應混合物攪拌過夜代替 3 小時，標題化合物係自 4-氯基-2,5-二氟-苯乙酮開始而獲得。灰白色固體。

MS (ISP): 247.1 ( $[M+H]^+$ )

b) (RS)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

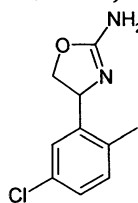
類似實例 206.b 及 206.c，獲得標題化合物。灰白色固體。

MS (ISP): 247.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

## 實例 272

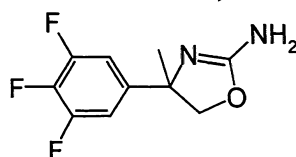
(RS)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 5-氯基-2-甲基苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 213.1 ( $[^37\text{Cl}]M+H^+$ ), 211.1 ( $[^35\text{Cl}]M+H^+$ ).

## 實例 273

(RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

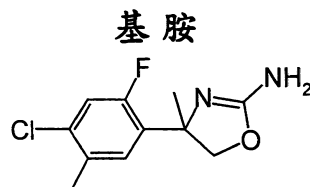


標題化合物係類似實例 268，自 3',4',5'-三氟-苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 231.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 274

(RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-

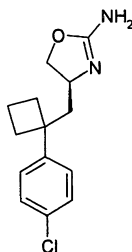


標題化合物係類似實例 268，自 4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 2434.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 275

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丁基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



##### a) 1-氯基-4-(1-碘基甲基-環丁基)-苯

於三苯膦(4.91 克，18.7 毫莫耳)與咪唑(1.28 克，18.7 毫莫耳)在二氯甲烷(40 毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下慢慢添加碘(4.75 克，18.7 毫莫耳)與[1-(4-氯苯基)-環丙基]-甲醇(3.07 克，15.6 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，然後添加二氯甲烷(100 毫升)，並將混合物以飽和硫代硫酸鈉溶液(100 毫升)與鹽酸(1N，50 毫升)萃取。使有機層以  $MgSO_4$  脫水乾燥，及蒸發。使殘留物懸浮於醚中，並過濾，以移

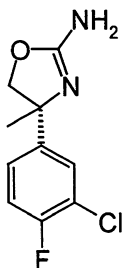
除不溶性氧化三苯膦。蒸發醚，及使殘留物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ，庚烷/EtOAc = 9:1)，而產生無色油 (2.50 克，52%)；MS (EI)：306.0 ( $\text{M}^+$ )；179.0 ( $(\text{M}-\text{I})^+$ )。

**b) (S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丁基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

標題化合物 MS (ISP)：265.0；267.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咭代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咭，且 1-氯基-4-(1-碘基甲基-環丁基)-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

**實例 276**

**(R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



**a) (R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

類似實例 206，標題化合物係自 3-氯基-4-氟-苯乙酮開始而獲得。黏稠無色油。

MS (ISP)：229.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

**b) ((R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

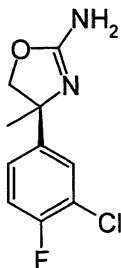
將 (RS)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD，EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。灰白色固體。



MS (ISP): 229.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 277

(R)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



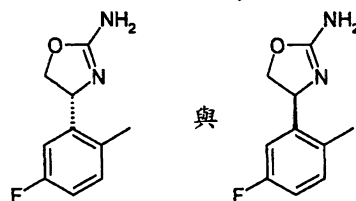
將 (RS)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得 (S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) - 對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP): 229.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 278 與 279

(-)-(R)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與

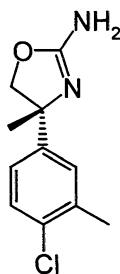
(+)-(S)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 250) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 280

(R)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

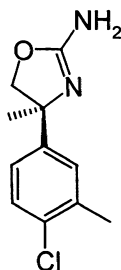


將 (RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 263) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 1:9) 分離，而得 (R)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 225.1 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 281

(S)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

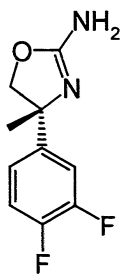


將 (RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 263) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 1:9) 分離，而得 (S)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 225.3 ( $[M+H]^+$ )

#### 實例 282

(R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

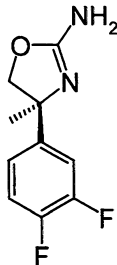


將 (RS)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 262) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 1:9) 分離, 而得 (R)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 213.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 283

(S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



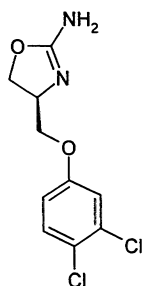
將 (RS)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 262) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 1:9) 分離, 而得 (S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。(+)對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 213.3 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 87 製成以下化合物:

### 實例 284

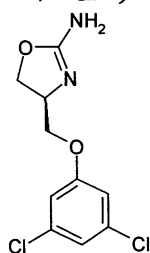
(S)-4-(3,4-二氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呔唑羧酸第三-丁酯與 3,4-二氯酚。白色固體。MS (ISP): 265.0 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 263.0 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 261.0 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 實例 285

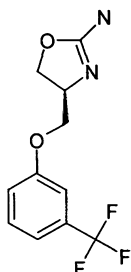
(S)-4-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呔唑羧酸第三-丁酯與 3,5-二氯酚。無色油。MS (ISP): 265.1 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 263.1 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 261.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 實例 286

(S)-4-(3-(三氟甲基)-苯氧基甲基)-4,5-二氫-呔唑-2-基胺

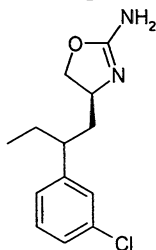


得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呔唑羧酸第三-丁酯與 3-(三氟甲基)酚。無色油。MS (ISP): 261.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 162 製成以下化合物：

## 實例 287

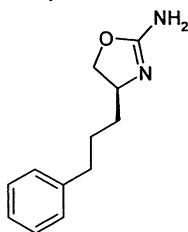
## (S)-4-[2-(3-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 3-氯苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 255.3 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 253.3 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 實例 288

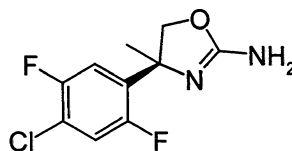
## (S)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 205.1 ( $(\text{M}+\text{H})^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咩代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咩，且 (3-溴-丙基)-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

## 實例 289

## (S)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基

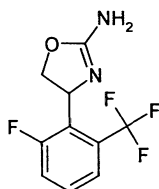
胺(實例 271)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而得標題化合物。(+) - 對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 247.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 252, 且自個別醛開始而製成:

### 實例 290

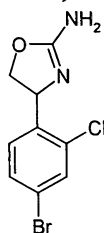
(RS)-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 2-氟基-6-三氟甲基-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 248.9 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 291

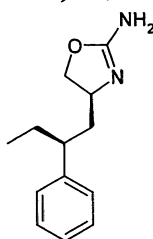
(RS)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-溴基-2-氯-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 278.9 ( $[^{81}\text{Br}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 276.9 ( $[^{81}\text{Br}^{35}\text{Cl}]$  或  $[^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 274.9 ( $[^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ).

### 實例 292

(S)-4-((S)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



**a) (R)-1-碘基甲基-丙基)-苯**

於三苯膦(15.4克，59毫莫耳)與咪唑(3.99克，59毫莫耳)在二氯甲烷(150毫升)中之溶液內，在室溫下分次添加碘(14.9克，50毫莫耳)，其速率係致使反應混合物之溫度不會上升高於30°C。然後於混合物中，添加(R)-2-苯基-丁-1-醇(7.34克，41毫莫耳，CAS 16460-75-6)在二氯甲烷(50毫升)中之溶液，接著，將混合物在室溫下攪拌過夜。然後在真空中濃縮混合物，並使殘留物再懸浮於醚中，且藉過濾收集所形成之結晶。使濾液在真空中濃縮，並將殘留物在庚烷中研製。藉過濾移除所形成之結晶，並在真空中濃縮濾液。使殘留物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>，庚烷/EtOAc)，而產生無色油(6.38克，60%)。

**b) (2R,5S)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-((S)-2-苯基-丁基)-2,5-二氫-吡嘰**

使(R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡嘰(4.25克，23.1毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)中之溶液冷卻至-78°C，然後添加正-丁基鋰(1.6M，在己烷中，15.1毫升，24.2毫莫耳)，並將混合物攪拌1小時。逐滴添加(R)-1-碘基甲基-丙基)-苯(6.30克，24.2毫莫耳)在四氫呋喃(30毫升)中之溶液，歷經30分鐘，並將混合物攪拌過夜，同時，使其從-70°C慢慢溫熱至室溫。藉由添加飽和氯化銨水溶液使反應淬滅，並以醚萃取混合物。分離有機層，以飽和鹽水洗滌，接著以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>，庚烷/EtOAc)，而產生淡黃色油(4.69克，64%)；

MS (ISP): 317.0 ( $[M+H]^+$ )。

**c) (2S,4S)-2-胺基-4-苯基-己酸甲酯**

於三氟醋酸 (3.4 毫升) 在水 (440 毫升) 中之溶液內，在 15 分鐘內，逐滴添加 (2R,5S)-2-異丙基-3,6-二甲氧基-5-((S)-2-苯基-丁基)-2,5-二氫-吡嘐 (4.69 克，14.8 毫莫耳) 在乙腈 (75 毫升) 中之溶液。將混合物於室溫下攪拌過夜，然後藉由添加飽和碳酸鈉水溶液使呈鹼性，並將混合物以醋酸乙酯萃取。分離液相，且將有機相相繼以水，及以飽和鹽水洗滌，接著以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ ，EtOAc/庚烷)，而產生黃色油 (2.78 克，85%)；MS (ISP): 222.1 ( $[M+H]^+$ )。

**d) (2S,4S)-2-胺基-4-苯基-己烷-1-醇**

於氫化鋰鋁 (121 毫克，3.18 毫莫耳) 在四氫呋喃 (8 毫升) 中之懸浮液內，添加 (2S,4S)-2-胺基-4-苯基-己酸甲酯 (320 毫克，1.45 毫莫耳) 在四氫呋喃 (10 毫升) 中之溶液，並將混合物攪拌 16 小時。藉由逐滴添加醋酸乙酯使反應淬滅，然後藉由添加鹽酸酸化至 pH 5，接著藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液使呈鹼性。使混合物溶於醋酸乙酯/四氫呋喃 (1:1) 中，分離液相，並將有機相相繼以水，及以飽和鹽水洗滌。然後，使有機相以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及在真空中濃縮。使殘留物藉層析純化 (管柱：得自 Separtis 之 Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：二氯甲烷/MeOH)，而產生黃色油 (116 毫克，42%)；MS (ISP): 194.4 ( $[M+H]^+$ )。

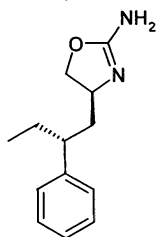
**e) (S)-4-((S)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



於 (2S,4S)-2-胺基-4-苯基-己烷-1-醇 (270 毫克, 1.40 毫莫耳) 與醋酸鈉 (229 毫克, 2.70 毫莫耳) 在甲醇 (20 毫升) 中之經攪拌且冷卻 (0°C) 之溶液內, 逐滴添加溴化氰 (180 毫克, 1.68 毫莫耳) 在甲醇 (2 毫升) 中之溶液, 歷經 10 分鐘。然後, 使混合物溫熱至室溫, 並持續攪拌 16 小時。使混合物在真空中濃縮, 並使殘留物溶於醋酸乙酯中, 且相繼以飽和碳酸氫鈉水溶液, 及以飽和鹽水洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥, 及在真空中濃縮。使殘留物藉層析純化 (管柱: 得自 Separtis 之 Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>; 溶離劑: 庚烷/EtOAc/MeOH), 而產生淡黃色固體。MS (ISP): 219.3 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 實例 293

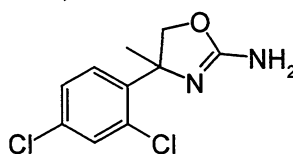
#### (S)-4-((R)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 219.4 ((M+H)<sup>+</sup>) 係類似關於實例 292 所述之程序, 自 (S)-2-苯基-丁-1-醇 (CAS 33442-47-6) 開始, 以相當之產率獲得。無色油。MS (ISP): 219.4 ([M+H]<sup>+</sup>).

### 實例 294

#### (RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

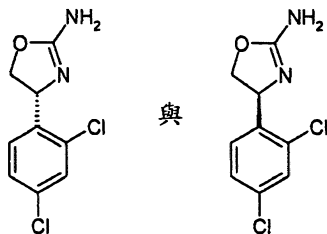


標題化合物係類似實例 268, 自 2',4'-二氯-苯乙酮開始而獲得。灰白色黏稠油。

MS (ISP) : 245.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 295 與 296

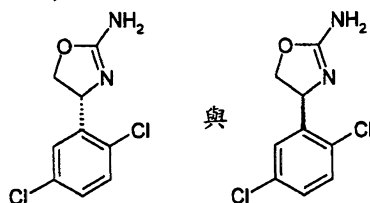
(-)-(R)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與(+)-(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 235)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生(-)-(R)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(白色固體; MS (ISP): 235.0 ( $[{}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 233.0 ( $[{}^{37}\text{Cl}{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ), 231.1 ( $[{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ )) 與(+)-(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(白色固體; MS (ISP): 235.0 ( $[{}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 233.0 ( $[{}^{37}\text{Cl}{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ), 231.1 ( $[{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ))。

### 實例 297 與 298

(-)-(R)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與(+)-(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

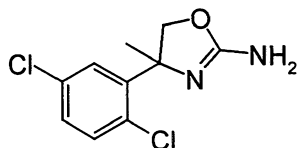


將(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 260)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生(-)-(R)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(白色固體; MS (ISP): 235.0 ( $[{}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 233.0 ( $[{}^{37}\text{Cl}{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ), 231.1 ( $[{}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ))

$M+H]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體 ; MS (ISP) : 235.0 ( $[\{^3\text{7Cl}\}M+H]^+$ ), 233.0 ( $[\{^3\text{7Cl}^3\text{5Cl}\}M+H]^+$ ), 231.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\}M+H]^+$ ))。

### 實例 299

(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

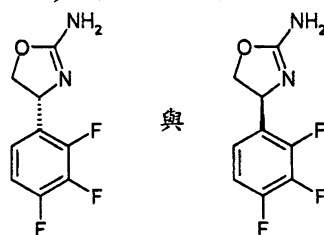


標題化合物係類似實例 271，自 2',5'-二氯-苯乙酮開始而獲得。灰白色黏稠油。

MS (ISP) : 245.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 300 與 301

(-)-(R)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (+)-(S)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

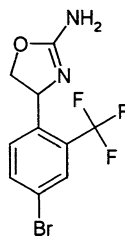


將 (RS)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 17) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體 ; MS (ISP) : 217.3 ( $[M+H]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體 ; MS (ISP) : 217.3 ( $[M+H]^+$ ))。

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

### 實例 302

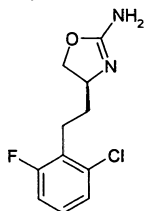
(RS)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 4-溴基-2-三氟甲基-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 311.0 ( $[\{^{81}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 309.1 ( $[\{^{79}\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 303

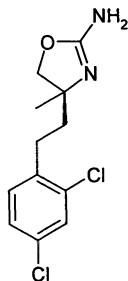
(S)-4-[2-(2-氯基-6-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 243.0; 245.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咩代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咩，且 2-氯基-6-氟基-1-(2-碘-乙基)-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

### 實例 304

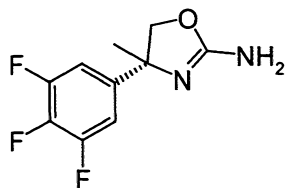
(S)-4-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 273.1; 275.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 2,4-二氯-1-(2-碘-乙基)-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

## 實例 305

(R)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

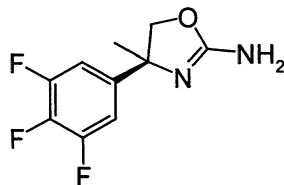


將 (RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 273) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 1:9) 分離, 而得標題化合物。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 306

(S)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

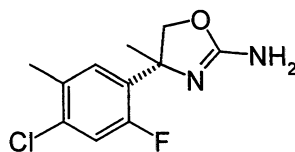


將 (RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 273) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 1:9) 分離, 而得標題化合物。(+) -對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 307

(R)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



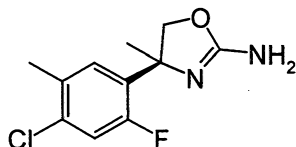
將 (RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 274) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而得標題化合物。(-)-對掌異構物。蠟狀白色固

體。

MS (ISP) : 243.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 308

(S)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

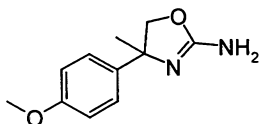


將 (RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 274) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而得標題化合物。(+) - 對掌異構物。蠟狀白色固體。

MS (ISP) : 243.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 309

(RS)-4-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



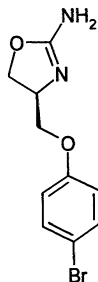
標題化合物係類似實例 271, 自 4-甲氧基-苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP) : 206.9 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 87 製成以下化合物：

### 實例 310

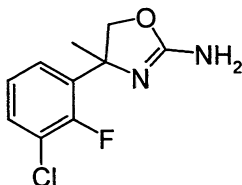
(S)-4-(4-溴-苯氧基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯與 4-溴酚。白色固體。MS (ISP): 273.1 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 271.1 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 311

(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

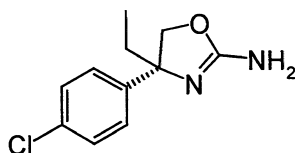


標題化合物係類似實例 268，自 3-氯基-2-氟-苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP): 229.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

### 實例 312

(R)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

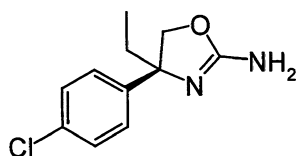


將 (RS)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺 (實例 268) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離，而得標題化合物。(-)-對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 225.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

### 實例 313

(S)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



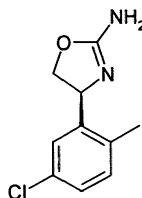
將 (RS)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺 (實例 268)

藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離，而得標題化合物。(+) - 對掌異構物。白色固體。

MS (ISP): 225.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 314

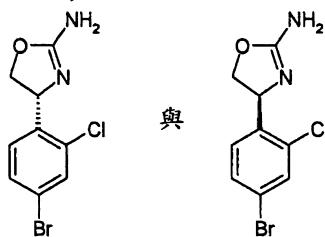
(+) - (S) - 4 - (5 - 氯基 - 2 - 甲基 - 苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺



將 (RS) - 4 - (5 - 氯基 - 2 - 甲基 - 苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺 (實例 272) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (+) - (S) - 4 - (5 - 氯基 - 2 - 甲基 - 苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺 (白色固體；MS (ISP): 213.1 ( $[\{^3\text{7Cl}\}M+H]^+$ ), 211.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\}M+H]^+$ ))。

### 實例 315 與 316

(-) - (R) - 4 - (4 - 溴基 - 2 - 氯苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺 與 (+) - (S) - 4 - (4 - 溴基 - 2 - 氯苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺



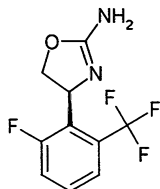
將 (RS) - 4 - (4 - 溴基 - 2 - 氯苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺 (實例 291) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (-) - (R) - 4 - (4 - 溴基 - 2 - 氯苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺 (白色固體；MS (ISP): 278.9 ( $[\{^8\text{1Br}^3\text{7Cl}\}M+H]^+$ ), 276.9 ( $[\{^8\text{1Br}^3\text{5Cl}\}$  或  $^7\text{9Br}^3\text{7Cl}\}M+H]^+$ ), 274.9 ( $[\{^7\text{9Br}^3\text{5Cl}\}M+H]^+$ )) 與 (+) - (S) - 4 - (4 - 溴基 - 2 - 氯苯基) - 4,5 - 二氫 - 噁唑 - 2 - 基胺 (白色固體；MS (ISP): 278.9



( $[\{^81\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 276.9 ( $[\{^81\text{Br}^{35}\text{Cl}$  或  $^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 274.9 ( $[\{^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

### 實例 317

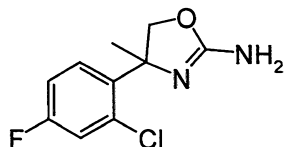
(-)-(S)-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將(RS)-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(實例 290)藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生 (-)-(S)-4-(2-氟基-6-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺(白色固體; MS (ISP): 248.9 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

### 實例 318

(RS)-4-(2-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



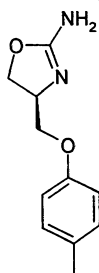
標題化合物係類似實例 206, 自 2-氯基-4-氟-苯乙酮開始而獲得。灰白色固體。

MS (ISP): 229.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

類似實例 87 製成以下化合物:

### 實例 319

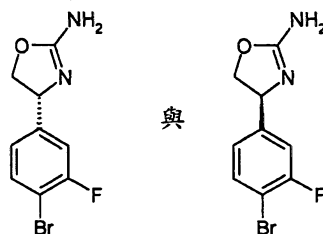
(S)-4-對-甲苯氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯與 4-甲基-酚。白色固體。MS (ISP): 207.3 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 320 與 321

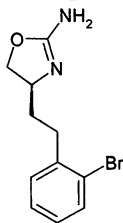
(-)-(R)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺與 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



將 (RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺 (實例 252) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 261.0 ( $[^{81}\text{Br}]M+H^+$ ), 258.9 ( $[^{79}\text{Br}]M+H^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 261.0 ( $[^{81}\text{Br}]M+H^+$ ), 258.9 ( $[^{79}\text{Br}]M+H^+$ ))。

### 實例 322

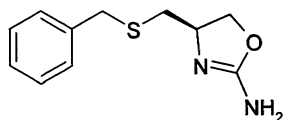
(S)-4-[2-(2-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 191.3 ( $[M-\text{Br}+H]^+$ ); 269.1; 271.1 ( $[M+H]^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡啶代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡啶，且 2-溴基-1-(2-碘-乙基)-苯代替 1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

## 實例 323

(R)-4-苄基硫基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

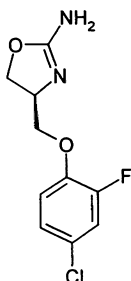


標題化合物 MS (ISP) : 223.2 ( $[M+H]^+$ ) 係類似關於實例 195 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 S-苄基-L-半胱胺酸代替 S-苯基-L-半胱胺酸，以相當之產率獲得。

類似實例 87 製成以下化合物：

## 實例 324

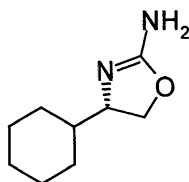
(S)-4-(4-氯基-2-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 4-氯基-2-氟-酚。白色固體。MS (ISP) : 247.2 ( $[^37\text{Cl}]M+H^+$ ), 245.2 ( $[^35\text{Cl}]M+H^+$ ).

## 實例 325

(S)-4-環己基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



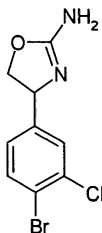
標題化合物係類似實例 1.b，自 (S)-2-胺基-2-環己基-乙醇開始而獲得。白色固體。

MS (ISP) : 169.1 ( $[M+H]^+$ )

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

### 實例 326

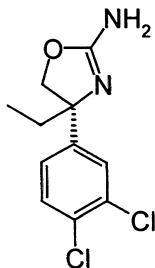
(RS)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



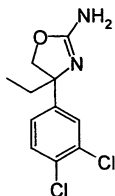
得自 4-溴基-3-氯-苯甲醛。白色固體。MS (ISP)：278.9 ( $[\{^81\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 277.0 ( $[\{^81\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$  或  $[\{^79\text{Br}^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 274.9 ( $[\{^79\text{Br}^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 327

(RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



類似實例 206，標題化合物係自 3,4-二氯苯丙酮開始而獲得。白色固體。

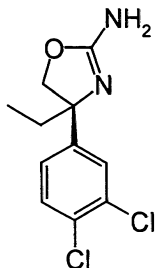
b) (R)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得標題化合物。(-)-對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 259.0 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 328

(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

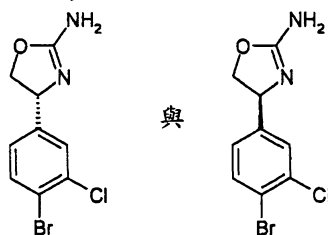


將 (RS)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 1:9) 分離，而得標題化合物。(+) -對掌異構物。灰白色固體。

MS (ISP) : 258.8 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 329 與 330

(-)-(R)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

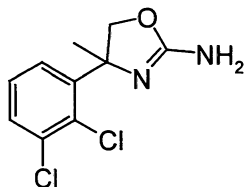


將 (RS)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 326) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP) : 278.9 ( $[^81\text{Br}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 277.0 ( $[^81\text{Br}^{35}\text{Cl}$  或  $^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 274.9 ( $[^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP) : 278.9 ( $[^81\text{Br}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 277.0 ( $[^81\text{Br}^{35}\text{Cl}$  或  $^{79}\text{Br}^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 274.9 ( $[^{79}\text{Br}^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ))

$M+H]^+)$  )。

### 實例 331

(RS)-4-(2,3-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

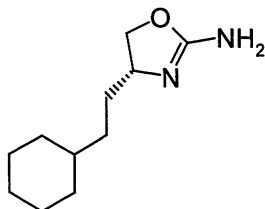


標題化合物係類似實例 271，自 2,3-二氯-苯乙酮開始而獲得。白色固體。

MS (ISP) : 245.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 332

(S)-4-(2-環己基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

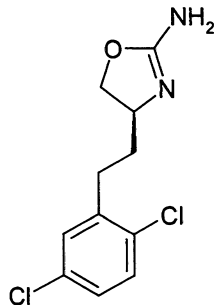


標題化合物係類似實例 1，自 (+)-(S)-2-胺基-4-環己基丁酸乙酯開始而獲得。灰白色固體。

MS (ISP) : 197.1 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 333

(S)-4-[2-(2,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



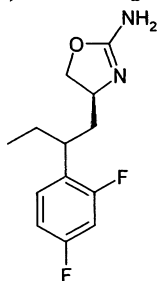
標題化合物 MS (ISP) : 258.9 ; 261.0 ( $[M+H]^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧

基-2-異丙基-吡咩代替(R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲基吡咩，且1-(2-溴-乙基)-2,5-二氯-苯代替1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

類似實例 163 製成以下化合物：

### 實例 334

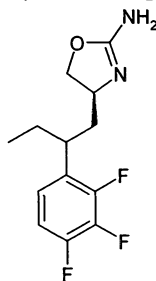
(S)-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 2,4-二氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 255.1 ( $[M+H]^+$ ).

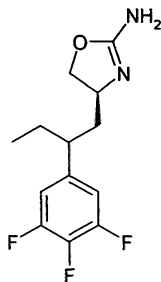
### 實例 335

(S)-4-[2-(2,3,4-三氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



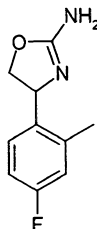
經由相繼以 2,3,4-三氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.1 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 336

**(S)-4-[2-(3,4,5-三氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

經由相繼以 3,4,5-三氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.1 ([M+H]<sup>+</sup>).

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

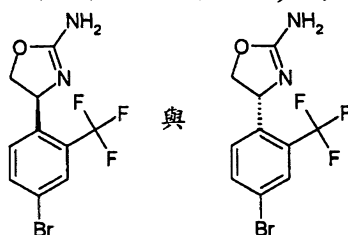
**實例 337****(RS)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**

得自 4-氟基-2-甲基-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 195.1 ([M+H]<sup>+</sup>)

**實例 338 與 339**

**(+)-(S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與**

**(-)-(R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺**



將 (RS)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實

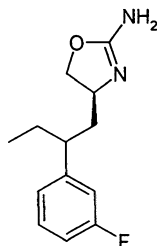


例 302) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (無色黏稠油；MS (ISP): 311.0 ( $[\{^8\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 309.1 ( $[\{^7\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ) 與 (+)-(S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (無色黏稠油；MS (ISP): 311.0 ( $[\{^8\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 309.1 ( $[\{^7\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

類似實例 163 製成以下化合物：

#### 實例 340

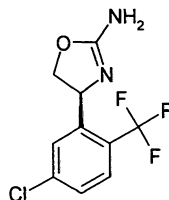
##### (S)-4-[2-(3-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



經由相繼以 3-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 237.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 實例 341

##### (+)-(S)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

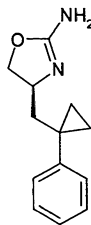


將 (RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 225) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而產生 (-)-(S)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基

胺(灰白色固體；MS (ISP)：267.1 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 265.0 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

### 實例 342

(S)-4-(1-苯基-環丙基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

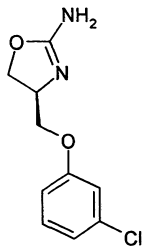


標題化合物 MS (ISP)：217.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 係類似關於實例 257 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (1-苯基-環丙基)-甲醇代替 [1-(4-氯苯基)-環丙基]-甲醇，以相當之產率獲得。

類似實例 87 製成以下化合物：

### 實例 343

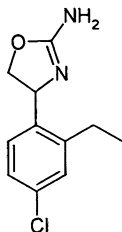
(S)-4-(3-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 3-氯-酚。無色油。MS (ISP)：229.2 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 227.2 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )。

### 實例 344

(RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



## a) 4-氯基-2-乙基-苯甲醛

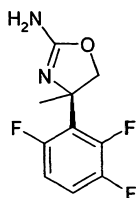
標題化合物係根據合成 1999, 2138-2144 及 WO 2007/085557 中所述之程序，經由相繼以正-丁胺/對-甲苯磺酸與乙基氯化鎂/氯化錳(II)處理，自 4-氯基-2-乙基-苯甲醛開始而獲得。黃色油。

## b) (RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

類似實例 252，標題化合物係自 4-氯基-2-乙基-苯甲醛開始而獲得。淡黃色固體。MS (ISP): 227.1 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 225.1 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

## 實例 345

## (-)-(R)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



## a) (RS)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

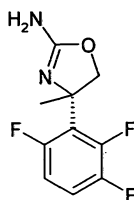
類似實例 206，標題化合物係自 1-(2,3,6-三氟-苯基)-乙酮開始而獲得。白色固體。MS (ISP): 231.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

## b) (-)-(R)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

將 (RS)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, iPrOH/庚烷 = 5:95) 分離，而產生 (-)-(R)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP): 231.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

## 實例 346

## (+)-(S)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

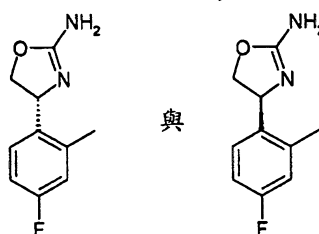


將 (RS)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 345.a) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, iPrOH/庚烷 = 5:95) 分離, 而產生 (+)-(S)-4-甲基-4-(2,3,6-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 231.1 ( $[M+H]^+$ ))。

### 實例 347 與 348

(-)-(R)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

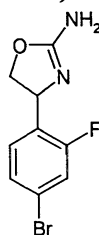


將 (RS)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 337) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離, 而產生 (-)-(R)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 195.1 ( $[M+H]^+$ ))。

類似實例 252, 且自個別醛開始而製成:

### 實例 349

(RS)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

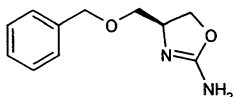


得自 4-溴基-2-氟-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 261.0 ( $[\{^8\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 258.9 ( $[\{^7\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 1 製成以下化合物：

### 實例 350

(S)-4-苄氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

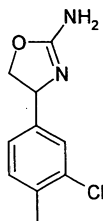


得自 O-苄基-L-絲胺酸甲酯。無色油。MS (ISP): 206.9 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

### 實例 351

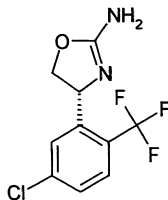
(RS)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 3-氯基-4-甲基-苯甲醛。白色固體。MS (ISP): 213.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 211.0 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 352

(+)-(R)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



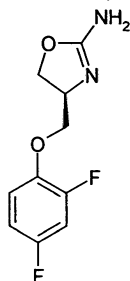
將 (RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 225) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離，而產生 (+)-(R)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (灰白色固體；MS (ISP): 267.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 265.0

( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

類似實例 87 製成以下化合物：

### 實例 353

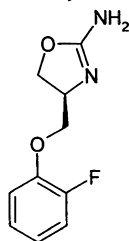
(S)-4-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 2,4-二氟酚。無色油。MS (ISP)：229.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

### 實例 354

(S)-4-(2-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

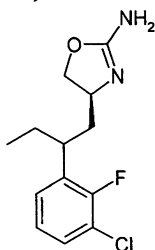


得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫噁唑羧酸第三-丁酯與 2-氟酚。無色油。MS (ISP)：211.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

類似實例 162 製成以下化合物：

### 實例 355

(S)-4-[2-(3-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

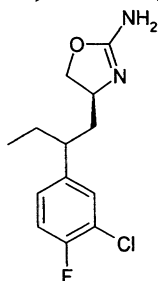


經由相繼以 3-氯基-2-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，

得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.2 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 271.3 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 356

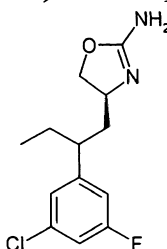
(S)-4-[2-(3-氯基-4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



經由相繼以 3-氯基-4-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 271.1 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 357

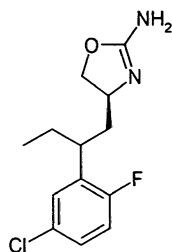
(S)-4-[2-(3-氯基-5-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



經由相繼以 3-氯基-5-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙烯基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.3 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 271.3 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 358

(S)-4-[2-(5-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

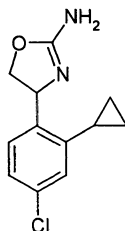


經由相繼以 5-氯基-2-氟苯基二羥基硼烷與二乙鋅處理，得自 (S)-4-(2,2-二溴-乙 烯基)-2,2-二甲基-四氫呔啶-3-羧酸第三-丁酯。主要為一種差向立體異構物。無色油。MS (ISP): 273.1 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 271.1 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 344 製成以下化合物：

### 實例 359

(RS)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-呔啶-2-基胺

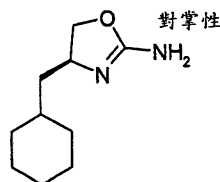


自 4-氯基-2-氟-苯甲醛開始。白色固體。MS (ISP): 239.1 ( $[\{^{37}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 237.1 ( $[\{^{35}\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 1 製成以下化合物：

### 實例 360

(S)-4-環己基甲基-4,5-二氫-呔啶-2-基胺



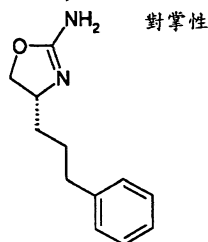
得自 (S)-2-胺基-3-環己基-丙-1-醇。白色非晶質固體。

MS (ISP): 183.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )



## 實例 361

## (R)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

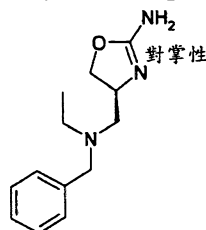


得自 D-2-胺基-5-苯基-戊酸。淡黃色非晶質固體。

MS (ISP): 205.3 ( $[M+H]^+$ )

## 實例 362

## (S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



## a) (S)-4-(苄胺基-甲基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯

在室溫下，於(R)-(-)-4-甲醯基-2,2-二甲基-3-噁唑啉羧酸第三-丁酯(2.0克)在甲醇(20毫升)中之經攪拌溶液內，在氫大氣下添加苄胺(0.935克)，並將混合物在60°C下攪拌過夜。然後，在室溫下添加NaBH<sub>4</sub>(0.495克)，並將混合物再攪拌4小時。使其溶於二氯甲烷與碳酸氫鈉水溶液中。將水相以二氯甲烷逆萃取。使合併之有機物質以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉管柱層析純化(管柱：得自Separtis之Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：庚烷/醋酸乙酯=1:1)，而得(S)-4-(苄胺基-甲基)-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧酸第三-丁酯(1.72克，61%)，為無色油。MS (ISP): 321.1 ( $[M+H]^+$ )

## b) (S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-2,2-二甲基-四氫噁唑-3-羧

### 酸第三-丁酯

在室溫下，於(S)-4-(苄氨基-甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(800毫克)在甲醇(10毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下添加乙醛(0.70毫升)、 $\text{ZnCl}_2$ (1.36克)及 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (0.47克)。使混合物溫熱至 $50^\circ\text{C}$ ，並在該溫度下持續攪拌17小時。使混合物冷卻至室溫，並於氯化銨溶液與二氯甲烷之間作分液處理。使合併之有機層以 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉管柱層析純化(管柱：得自Separtis之Isolute® Flash-NH<sub>2</sub>；溶離劑：庚烷/醋酸乙酯=1:1)，而得(S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(160毫克，18%)，為無色油。MS (ISP): 293.5 ( $[\text{M-tBu+H}]^+$ )

#### c) (S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

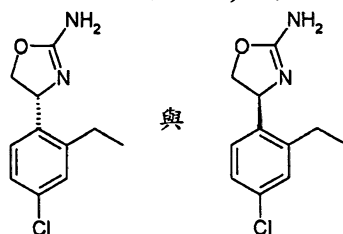
於(S)-4-(苄氨基-甲基)-2,2-二甲基-四氫呋唑-3-羧酸第三-丁酯(155毫克)在乙醇(2毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下添加HCl溶液(5M，在乙醇中；2.0毫升)。將混合物在 $60^\circ\text{C}$ 下攪拌2小時，並濃縮。使殘留物溶於EtOAc中，並以1N NaOH洗滌。將水層以EtOAc逆萃取。以鹽水洗滌合併之有機物質，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥，及濃縮。使殘留物溶於甲醇(2毫升)中，並添加醋酸鈉(79毫克)。於冰冷卻下，添加溴化氰(51毫克)，並持續攪拌18小時。使混合物直接吸附於矽膠上，及藉管柱層析純化(Isolute® SPE Flash NH<sub>2</sub>管柱，胺基丙基-官能基化矽膠；梯度液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)，以提供(R)-4-[(乙基-苄基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺(25毫克，

22%)，為無色油。MS (ISP)：234.3 ( $[M+H]^+$ )

### 實例 363 與 364

(-)-(R)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

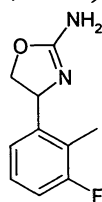


將 (RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 344) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離，而產生 (-)-(R)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP)：227.1 ( $[^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 225.1 ( $[^{35}\text{Cl}]M+H^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體；MS (ISP)：227.1 ( $[^{37}\text{Cl}]M+H^+$ ), 225.1 ( $[^{35}\text{Cl}]M+H^+$ ))。

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

### 實例 365

(RS)-4-(3-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

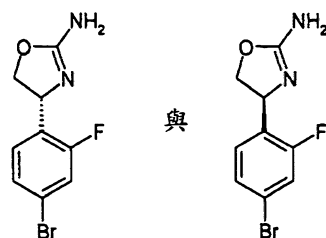


得自 3-氟基-2-甲基-苯甲醛。淡黃色固體。

MS (ISP)：195.3 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 366 與 367

(-)-(R)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與 (+)-(S)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

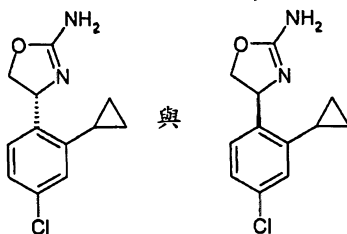


將 (RS)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 349) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離, 而產生 (-)-(R)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 261.0 ( $[\{^8\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 258.9 ( $[\{^7\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 261.0 ( $[\{^8\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 258.9 ( $[\{^7\text{Br}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

#### 實例 368 與 369

(-)-(R)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺與

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

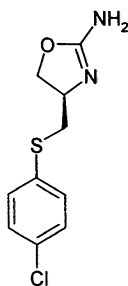


將 (RS)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 359) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 10:90) 分離, 而產生 (-)-(R)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 239.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 237.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 239.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 237.1 ( $[\{^3\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

類似實例 87 製成以下化合物：

#### 實例 370

(R)-4-(4-氯苯基硫基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

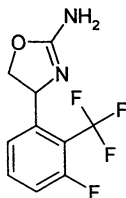


得自 (S)-4-(羥甲基)-2,2-二甲基-3-四氫呋唑羧酸第三-丁酯與 4-氯-硫酚。白色結晶。MS (ISP): 245.2 ( $[\{^3\text{7Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 243.2 ( $[\{^3\text{5Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 252，且自個別醛開始而製成：

### 實例 371

(RS)-4-(3-氟基-2-(三氟甲基)-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

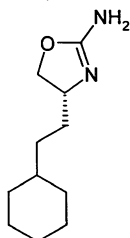


得自 3-氟基-2-(三氟甲基)-苯甲醛。黃色固體。MS (ISP): 249.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

類似實例 332 製成以下化合物：

### 實例 372

(R)-4-(2-環己基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

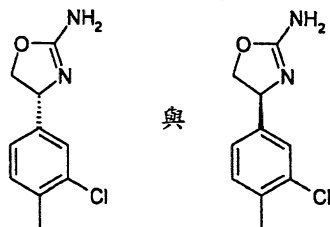


自 (+)-(S)-2-胺基-4-環己基丁酸乙酯開始。白色結晶。MS (ISP): 197.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

### 實例 373 與 374

(-)-(R)-4-(3-氟基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺與

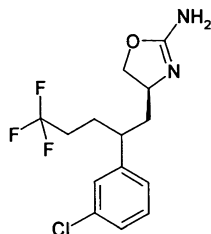
(+)-(S)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



將 (RS)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (實例 351) 藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, EtOH/庚烷 = 20:80) 分離, 而產生 (-)-(R)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 213.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 211.0 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ )) 與 (+)-(S)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (白色固體; MS (ISP): 213.1 ( $[\{^3\text{ }^7\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ), 211.0 ( $[\{^3\text{ }^5\text{Cl}\}\text{M}+\text{H}]^+$ ))。

實例 375

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-5,5,5-三氟-戊基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



a) 外消旋-2-(3-氯苯基)-5,5,5-三氟-戊酸

於間-氯苯基醋酸 (2.38 克, 14 毫莫耳) 在四氫呋喃 (85 毫升) 中之經攪拌溶液內, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下添加鋰二異丙基胺溶液 (31 毫升, 1M, 在 THF 中, 31 毫莫耳)。將混合物攪拌 20 分鐘後, 添加 1-碘基-3,3,3-三氟丙烷 (4.38 克, 20 毫莫耳), 並使混合物溫熱至室溫過夜。添加水 (5 毫升), 接著為 2N 鹽酸 (10 毫升)。將反應混合物以醋酸乙酯萃取兩次。使合併之有機層以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥, 並蒸發, 且使殘留物藉管柱層析純化 ( $\text{SiO}_2$ , 庚烷/EtOAc = 9:1), 而產生無色油 (1.75 克, 47%); MS (EI): 264.9

(M<sup>+</sup>)。

**b) 外消旋-2-(3-氯苯基)-5,5,5-三氟-戊烷-1-醇**

於2-(3-氯苯基)-5,5,5-三氟-戊酸(1.75克，7毫莫耳)在四氫呋喃(40毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下慢慢添加氫化鋁鋁(0.4克，11毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌17小時。關於處理，添加水(1.5毫升)與2N氫氧化鈉溶液(0.5毫升)，並將混合物攪拌30分鐘。在過濾後，蒸發溶劑，並使殘留物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>，庚烷/EtOAc = 1:1)，而產生無色油(1.25克，75%)；MS (EI)：311.0 ((M+OAc)<sup>+</sup>)。

**c) 外消旋-1-氯基-3-(4,4,4-三氟-1-碘基甲基-丁基)-苯**

於三苯膦(1.56克，6.0毫莫耳)與咪唑(0.41克，6.0毫莫耳)在二氯甲烷(16毫升)中之經攪拌溶液內，在氬大氣下慢慢添加碘(1.51克，6.0毫莫耳)與2-(3-氯苯基)-5,5,5-三氟-戊烷-1-醇(1.26克，5.0毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌2小時，然後添加二氯甲烷(50毫升)，並將混合物以飽和硫代硫酸鈉溶液(50毫升)與鹽酸(1N，25毫升)萃取。使有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，並蒸發。使殘留物懸浮於醚中，並過濾，以移除不溶性氧化三苯膦。蒸發醚，及使殘留物藉管柱層析純化(SiO<sub>2</sub>，庚烷/EtOAc = 9:1)，而產生淡黃色液體(1.73克，96%)；(EI)：235.0 ((M-I)<sup>+</sup>)。

**d) (S)-4-[2-(3-氯苯基)-5,5,5-三氟-戊基]-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺**

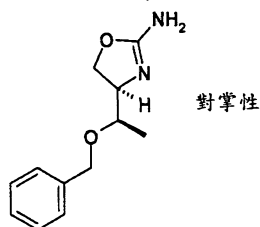
標題化合物 MS (ISP)：321.1 ((M+H)<sup>+</sup>) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咭代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-5-甲

基吡咩，且外消旋-1-氯基-3-(4,4,4-三氯-1-碘基甲基-丁基)-苯代替1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

類似實例1之方式製成以下化合物：

### 實例 376

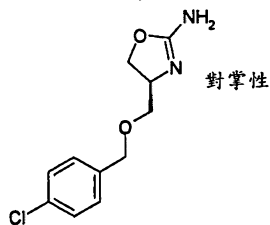
#### (R)-4-((R)-1-苄氧基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 O-苄基-L-蘇胺酸。白色固體。MS (ISP): 221.4 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 377

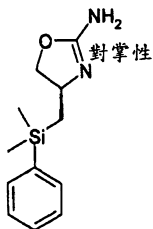
#### (S)-4-(4-氯-苄氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



得自 O-對-氯苄基-L-絲胺酸。淡黃色油。MS (ISP): 241.2 ; 243.3 ( $[M+H]^+$ ).

### 實例 378

#### (R)-4-[(二甲基-苯基-矽烷基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



標題化合物 MS (ISP): 158.2 ( $[M-Ph+H]^+$ ), 235.1 ( $[M+H]^+$ ) 係類似關於實例 228 所述之程序，於步驟 a) 中，使用 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧基-2-異丙基-吡咩代替 (R)-(-)-2,5-二氫-3,6-二甲氧



基-2-異丙基-5-甲基吡啶，且氯基甲基二甲基苯基矽烷代替1-(2-溴-乙基)-2-氯苯，以相當之產率獲得。

### 實例 A-G

此外，下列已知化合物係使用類似上述之程序，以 TAAR1 配位體製成：

A：(S)-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 165035-65-4)

B：(R)-4-苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 165035-66-5)

C：(S)-4-苄基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 856899-65-5)

D：(RS)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 103522-08-3)

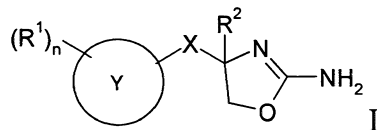
E：4,4-二苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 132798-69-7)

F：(RS)-4-苄氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 103521-92-2)

G：(RS)-4-環己基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺 (CAS 63204-74-0)

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於下式化合物或藥學上適當酸加成鹽於藥劑製造上之用途



其中

$R^1$  為氫、氘、氚、低碳烷基、低碳烷氧基、被鹵素取代之低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷氧基、鹵素、視情況被鹵素取代之苯基，或為苯基氧基、苄基、苄氧基、-COO-低碳烷基、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-O-低碳烷基、NH-環烷基、環烷基或四氫吡喃-4-基氧基，其中關於  $n > 1$  之取代基可為相同或不同；

X 為鍵結、-CHR-、-CHRCHR'-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>OCHR-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-SCH<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>N(R)CH<sub>2</sub>-、-環烷基-CH<sub>2</sub>-或 SiRR'-CH<sub>2</sub>-；

R/R' 可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

Y 為苯基、萘基、硫苯基、吡啶基、環烷基、1,2,3,4-四氫-萘-2-基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基或苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基；

n 為 0, 1, 2 或 3；

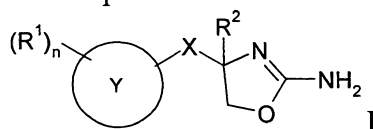
o 為 2 或 3；

該藥劑係用於治療相關於微量胺有關聯受體之生物學功能之疾病，該疾病為抑鬱、焦慮病症、兩極病症、注意力

不足活動過度病症、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經病學疾病、巴金森氏病、神經變性病症、阿耳滋海默氏病、癲癇、偏頭痛、物質濫用與代謝病症、進食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、脂血症障礙、能量消耗與同化作用之病症、體溫等穩性之病症與功能障礙、睡眠與廿四小時節律之病症及心血管病症。

## 六、英文發明摘要：

The invention relates to the use of compounds of formula



wherein

$R^1$  is hydrogen, deuterium, tritium, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkyl substituted by halogen, lower alkoxy substituted by halogen, halogen, phenyl optionally substituted by halogen, or is phenyloxy, benzyl, benzyloxy, -COO-lower alkyl, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-O-lower alkyl, NH-cycloalkyl, cycloalkyl or tetrahydropyran-4-yloxy, wherein the substituents for  $n > 1$  may be the same or different;

X is a bond, -CHR-, -CHRCHR'-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCHR-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R)CH<sub>2</sub>-, -cycloalkyl-CH<sub>2</sub>- or SiRR'-CH<sub>2</sub>-;

R/R' may be independently from each other hydrogen, lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen;

$R^2$  is hydrogen, phenyl or lower alkyl;

Y is phenyl, naphthyl, thiophenyl, pyridinyl, cycloalkyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl or benzo[1,3]dioxol-5-yl;

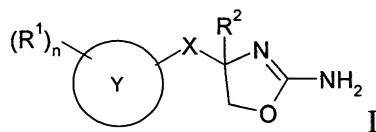
n is 0, 1, 2 or 3;

o is 2 or 3;

or to a pharmaceutically suitable acid addition salt for the manufacture of medicaments for the treatment of diseases related to the biological function of the trace amine associated receptors, which diseases are depression, anxiety disorders, bipolar disorder, attention deficit hyperactivity disorder, stress-related disorders, psychotic disorders, schizophrenia, neurological diseases, Parkinson's disease, neurodegenerative disorders, Alzheimer's disease, epilepsy, migraine, substance abuse and metabolic disorders, eating disorders, diabetes, diabetic complications, obesity, dyslipidemia, disorders of energy consumption and assimilation, disorders and malfunction of body temperature homeostasis, disorders of sleep and circadian rhythm, and cardiovascular disorders.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物或藥學上適當酸加成鹽於藥劑製造上之用途



其中

$R^1$  為氫、氘、氚、低碳烷基、低碳烷氧基、被鹵素取代之低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷氧基、鹵素、視情況被鹵素取代之苯基，或為苯基氧基、苄基、苄氧基、 $-COO-$ 低碳烷基、 $-O-(CH_2)_0-O-$ 低碳烷基、 $NH-$ 環烷基、環烷基或四氫呋喃-4-基氧基，其中關於  $n > 1$  之取代基可為相同或不同；

$X$  為鍵結、 $-CHR-$ 、 $-CHRCHR'-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2OCHR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2N(R)CH_2-$ 、環烷基- $CH_2-$ 或  $SiRR'-CH_2-$ ；

$R/R'$  可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

$Y$  為苯基、萘基、硫苯基、吡啶基、環烷基、1,2,3,4-四氫-萘-2-基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基或苯并[1,3]二氧伍圓烯-5-基；

$n$  為 0, 1, 2 或 3；

$o$  為 2 或 3；

該藥劑係用於治療相關於微量胺有關聯受體之生物學

功能之疾病，該疾病為抑鬱、焦慮病症、兩極病症、注意力不足活動過度病症、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經病學疾病、巴金森氏病、神經變性病症、阿耳滋海默氏病、癲癇、偏頭痛、物質濫用與代謝病症、進食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、脂血症障礙、能量消耗與同化作用之病症、體溫等穩性之病症與功能障礙、睡眠與廿四小時節律之病症及心血管病症。

2. 如請求項1之式I化合物之用途，其中X為鍵結。
3. 如請求項2之式I化合物之用途，其中Y為苯基，被一或多個鹵原子取代。
4. 如請求項3之式I化合物之用途，其中化合物為

(S)-4-(2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,3-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3,4-二氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(-)-(R)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺



(+)-(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (S)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (S)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (-)-(R)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(2-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或  
 (S)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。

5. 如請求項2之式I化合物之用途，其中Y為被 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 或 $\text{OCH}_2$ -苯基取代之苯基。

6. 如請求項5之式I化合物之用途，該化合物為

(RS)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (S)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-苄氧基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基

胺。

7. 如請求項2之式I化合物之用途，其中Y為被苯基取代之苯基，其係視情況被鹵素取代。

8. 如請求項7之式I化合物之用途，該化合物為

(RS)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或

(RS)-4-(4'-氯-聯苯-4-基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。

9. 如請求項2之式I化合物之用途，其中Y為被OCH<sub>3</sub>，或被鹵素與CF<sub>3</sub>、鹵素與CH<sub>3</sub>、鹵素與環烷基，或被鹵素與OCH<sub>3</sub>取代之苯基。

10. 如請求項9之式I化合物之用途，其中化合物為

(RS)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-

基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(-)-(R)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

11. 如請求項1之式I化合物之用途，其中X為CHR，且Y為苯基。

12. 如請求項11之式I化合物之用途，該化合物為

(S)-4-(2-氯-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(RS)-4-(2-氟基-5-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

13. 如請求項1之式I化合物之用途，其中X為CHRCHR'，且Y為苯基。

14. 如請求項13之式I化合物之用途，該化合物為

(R)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-苯乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-

基胺

((S)-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-鄰-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-間-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-對-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-

基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-

基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-{2-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-乙基}-4,5-二氫-呋唑

-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-

## 基 胺

(S)-4-[2-(3-溴 苯基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(4-氯 基 -3-三 氟 甲 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(3-氯 基 -4-三 氟 甲 氧 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(4-氯 基 -3-三 氟 甲 氧 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(2,3-二 氯 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(3-氯 基 -4-三 氟 甲 氧 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(2-氯 基 -3-三 氟 甲 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-(1-甲 基 -2-苯 基 -乙 基)-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(2-氯 基 -5-三 氟 甲 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(3-氯 基 -5-三 氟 甲 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(2,5-雙 -三 氟 甲 基 -苯 基)-乙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(4-氯 苯 基)-丁基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-(2-苯 基 -丁 基)-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(4-三 氟 甲 基 -苯 基)-丙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(4-三 氟 甲 基 -苯 基)-丁基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(3-三 氟 甲 基 -苯 基)-丙基]-4,5-二 氫 -喹 啉 -2-基 胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-氟苯基)-丙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氯苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-((S)-2-苯基-丁基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-((R)-2-苯基-丁基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-氯基-6-氟苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-溴苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-5-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-[2-(5-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

15. 如請求項 1 之式 I 化合物之用途，其中 X 為  $\text{OCH}_2$ ，且 Y 為苯基。

16. 如請求項 15 之式 I 化合物之用途，該化合物為

(S)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-溴-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(2-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

17. 如請求項 1 之式 I 化合物之用途，其中 X 為  $\text{CH}_2\text{OCHR}$ ，且 Y 為苯基，其中化合物為

(S)-4-苄氧基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

18. 如請求項 1 之式 I 化合物之用途，其中 X 為  $-(\text{CH}_2)_3-$ ，且 Y 為苯基，其中化合物為

(S)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(R)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

19. 如請求項 1 之式 I 化合物之用途，其中 X 為  $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ ，且 Y 為苯基，其中化合物為



(R)-4-苯基硫基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-苯磺醯基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-苄基硫基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或

(R)-4-(4-氯苯基硫基甲基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。

20. 如請求項1之式I化合物之用途，其中X為 $-\text{CH}_2\text{N(R)CH}_2-$ 、環烷基 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{SiRR}'-\text{CH}_2-$ ，且Y為苯基，該化合物為

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丙基甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丁基甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(1-苯基-環丙基甲基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或

(R)-4-[(二甲基-苯基-矽烷基)-甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。

21. 如請求項1之式I化合物之用途，其中X係被描述於請求項1中，且Y為萘基、吡啶基、環己基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸圓烯或1,2,3,4-四氫萘，該化合物為

(RS)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸圓烯-6-基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-萘-1-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-萘-2-基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-萘-2-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

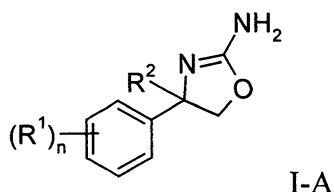
(S)-4-[2-(3-氟-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(2-環己基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

22. 如請求項1之式I化合物，其具有式I-A，



其中

$R^1$  為鹵素，對於  $n > 1$ ，鹵原子可為相同或不同；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

$n$  為1、2或3；

或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(S)-4-(2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,3-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3,4-二氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

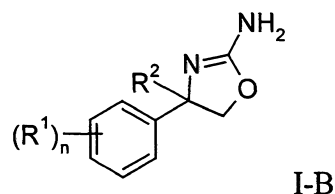
(S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

- (-)-(R)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(2,3,4-三氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (S)-4-甲基-4-(3,4,5-三氯-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (S)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (-)-(R)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(2-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (+)-(S)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺  
 (RS)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或  
 (S)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

23. 如請求項1之式I化合物，其具有式I-B，



$R^1$  為  $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$  或  $OCH_2$ -苯基；

$R^2$  為 氫、苯基或低碳烷基；

$n$  為 1、2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(RS)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-苄氧基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

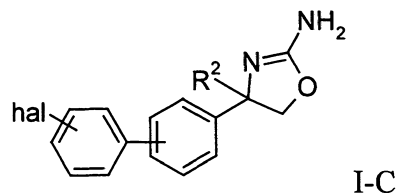
(S)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基

胺。

24. 如請求項1之式I化合物，其具有式I-C，



其中

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

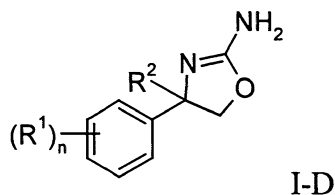
或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(RS)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺或

(RS)-4-(4'-氯-聯苯-4-基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺。

25. 如請求項 1 之式 I 化合物，其具有式 I-D，



其中

R<sup>1</sup> 為鹵素與 CF<sub>3</sub>、鹵素與 CH<sub>3</sub>、鹵素與環烷基，或為鹵素與 OCH<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 為氫、苯基或低碳烷基；

n 為 1、2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，其中化合物為

(RS)-4-(3-氯基-4-甲氧苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(S)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𨮒唑-2-

基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(RS)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(-)-(R)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𨮒唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

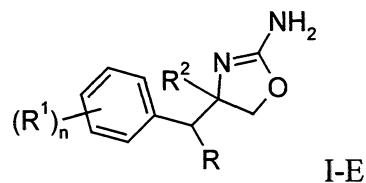
(S)-4-(4-氯基-2-環丙基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或

(S)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺。



26. 如請求項 1 之式 I 化合物，其具有式 I-E，



其中

$R^1$  為鹵素、 $CF_3$  或  $CH_3$ ，

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

$R$  可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

$n$  為 1 或 2；

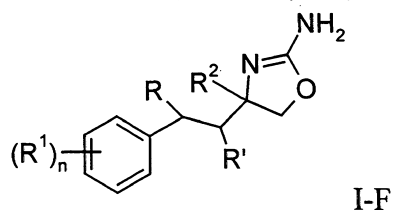
或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(S)-4-(2-氯-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(RS)-4-(2-氟基-5-甲基-苄基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

27. 如請求項 1 之式 I 化合物，其具有式 I-F 化合物，



其中

$R^1$  為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、被鹵素取代之低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷氧基，或為鹵素，其中關於  $n > 1$  之取代基可為相同或不同；

$R/R'$  可互相獨立為氫、低碳烷基或被鹵素取代之低碳烷基；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

n 為 0, 1, 2 或 3 ;

或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(R)-4-苯乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-苯乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-苯乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-

基胺

((S)-4-[2-(2,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-鄰-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-間-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-對-甲苯基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-2-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-

## 基 胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-

## 基 胺

(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-{2-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-乙基}-4,5-二氫-噁唑  
-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-  
基胺

(S)-4-[2-(3-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-  
基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑  
-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑  
-2-基胺

(S)-4-[2-(2,3-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑  
-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-  
基胺

(S)-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-

## 基 胺

(S)-4-[2-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-

## 基 胺

(S)-4-[2-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-苯基-丁基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-((S)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-((R)-2-苯基-丁基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-6-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

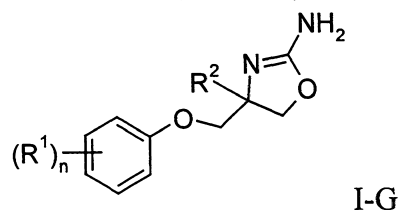
(S)-4-[2-(3-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-5-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-[2-(5-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

28. 如請求項1之式I化合物，其具有式I-G化合物，



其中

$R^1$  為低碳烷基、被鹵素取代之低碳烷基或鹵素，其中關於  $n > 1$  之取代基可為相同或不同；

$R^2$  為氫、苯基或低碳烷基；

$n$  為 0, 1, 2 或 3；

或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(S)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

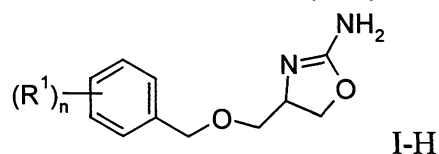
(S)-4-(4-溴-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺或

(S)-4-(2-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺。

29. 如請求項1之式I化合物，其具有式I-H化合物，



其中

$R^1$  為氫或鹵素；

$n$  為0或1；

或藥學上適當酸加成鹽，該化合物為

(S)-4-苄氧基甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺。

30. 如請求項1之式I化合物，其中X為 $-(CH_2)_3-$ ，且Y為苯基，  
該化合物為

(S)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺或

(R)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺。

31. 如請求項1之式I化合物，其中X為 $-SCH_2-$ 、 $-S(O)_2CH_2-$ 、  
 $-CH_2S(O)_2CH_2-$ 或 $-CH_2SCH_2-$ ，且Y為苯基，該化合物為

(R)-4-苯基硫基甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(R)-4-苯磺醯基甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(R)-4-苄基硫基甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺或

(R)-4-(4-氯苯基硫基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

32. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中 X 為  $-\text{CH}_2\text{N(R)CH}_2-$ 、環烷基- $\text{CH}_2-$  或  $\text{SiRR}'\text{-CH}_2-$ ，且 Y 為苯基，該化合物為

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丙基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丁基甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(1-苯基-環丙基甲基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(R)-4-[(二甲基-苯基-矽烷基)-甲基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

33. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中 X 係如請求項 1 中所述，且 Y 為萘基、吡啶基、環己基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧陸園烯或 1,2,3,4-四氫萘，該化合物為

(RS)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-萘-1-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(R)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-萘-2-基甲基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-萘-2-基-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

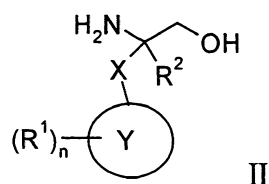
(S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺或

(S)-4-(2-環己基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺。

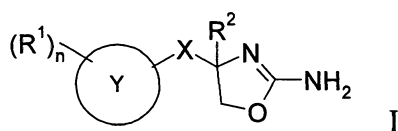
34. 一種製備式I化合物之方法，此方法包括

a) 使下式化合物



與溴化氰反應

成為下式化合物



其中定義均如請求項1中所述，或

若需要則使所獲得之化合物轉化成藥學上可接受之酸  
加成鹽類。

35. 一種藥劑，其含有以下化合物之一

(S)-4-(2-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(2,3-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3,4-二氯苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(3-溴基-2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺



(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,3-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3,5-二氟-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氯苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(S)-4-(2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(RS)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(3-氯苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-溴苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(3,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-3-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2-溴苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-5-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(2,3,4-三氟-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(5-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯基-2,5-二氟-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺

(-)-(R)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,4-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,5-二氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2,5-二氯-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(2,3,4-三氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-甲基-4-(3,4,5-三氯-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(3-氯基-2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯苯基)-4-乙基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(-)-(R)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(4-溴基-2-氯苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2-氯基-4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(4-溴基-3-氟苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯基)-4-乙基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(+)-(S)-4-(4-溴基-3-氯苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴基-2-氟苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-鄰-甲苯基-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(RS)-4-(4-苄氧基-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺  
(S)-4-(2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-𪗇唑-2-基胺

(S)-4-(4-甲氧基-3-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-對-甲苯基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-(3-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-聯苯-4-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4'-氯-聯苯-4-基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(-)-(R)-4-(4,5-二氯-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-3-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-氟基-5-甲基-苯基)-4-甲基-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-溴基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(5-氯基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(+)-(S)-4-(4-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(4-氯基-2-环丙基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-乙基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氟基-2-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(4-氯基-2-环丙基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(3-氟基-2-三氟甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺或

(S)-4-(3-氯基-4-甲基-苯基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-氯-苄基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(S)-4-(3-三氟甲基-苄基)-4,5-二氢-呋唑-2-基胺

(RS)-4-(2-氟基-5-甲基-苄基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-苄乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-苄乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(RS)-4-甲基-4-苄乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-甲基-4-苄乙基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲氧基-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,4-二氟-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氟-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-三氟甲基-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-鄰-甲苄基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-間-甲苄基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-對-甲苄基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(R)-4-[2-(3,4-二氯-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-2-氟苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲基-苄基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-4-氟苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-{2-[3-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-乙基}-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-溴苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟基-3-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,3-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯基-3-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-(1-甲基-2-苯基-乙基)-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-噁唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-(2-苯基-丁基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,5-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氟-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3,4-二氯-苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(3-氯苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氟苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(4-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺

(S)-4-[2-(2-氯苯基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺



(S)-4-[2-(3-氯苯基)-丁基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-((S)-2-苯基-丁基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-((R)-2-苯基-丁基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-氯基-6-氟苯基)-乙基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-4-甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2-溴苯基)-乙基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(2,5-二氯-苯基)-乙基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氯基-4-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(3-氯基-5-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-[2-(5-氯基-2-氟苯基)-丁基]-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3,4-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3,5-二氯-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(4-溴-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-氯-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2,4-二氟-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(2-氟-苯氧基甲基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-苄氧基甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(S)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(R)-4-(3-苯基-丙基)-4,5-二氢-噁唑-2-基胺  
(R)-4-苯基硫基甲基-4,5-二氢-噁唑-2-基胺

- (R)-4-苯磺基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (R)-4-苄基硫基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (R)-4-(4-氯苯基硫基甲基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丙基甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[1-(4-氯苯基)-環丁基甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-(1-苯基-環丙基甲基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[(苄基-乙基-胺基)-甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (R)-4-[(二甲基-苯基-矽烷基)-甲基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (RS)-4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (RS)-4-萘-2-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (RS)-4-萘-1-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (R)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-萘-1-基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-萘-2-基甲基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (RS)-4-(1,2,3,4-四氫-萘-2-基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-萘-2-基-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(3-氟-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺
- (S)-4-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氫-呋唑-2-基胺或
- (S)-4-(2-環己基-乙基)-4,5-二氫-呋唑-2-基胺，

與藥學上可接受之賦形劑。

36. 如請求項 35 之藥劑，其係用於治療抑鬱、焦慮病症、兩極

病症、注意力不足活動過度病症、壓力相關病症、精神病症、精神分裂症、神經病學疾病、巴金森氏病、神經變性病症、阿耳滋海默氏病、癲癇、偏頭痛、物質濫用與代謝病症、進食病症、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖、脂血症障礙、能量消耗與同化作用之病症、體溫等穩性之病症與功能障礙、睡眠與廿四小時節律之病症及心血管病症。

37. 如請求項 36 之藥劑，其含有一或多種如請求項 35 之化合物，用於治療抑鬱、精神病、巴金森氏病、焦慮及注意力不足活動過度病症 (ADHD)。

## 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：

