



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201718480 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105127959

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07C381/00 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07D213/04 (2006.01)

C07D241/08 (2006.01)

C07D295/033(2006.01)

C07D305/08 (2006.01)

C07D309/04 (2006.01)

A61K31/17 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/351 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/4409(2006.01)

A61K31/495 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2015/08/31 日本

2015-170013

(71)申請人：東麗股份有限公司 (日本) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)

日本

(72)發明人：筒井英之 TSUTSUI, HIDEYUKI (JP)；沖村慶一 OKIMURA, KEIICHI (JP)；宇田川秀二 UDAGAWA, SYUJI (JP)；戒能美枝 KAINO, MIE (JP)；目黑裕之 MEGURO, HIROYUKI (JP)；關谷由美子 SEKIYA, YUMIKO (JP)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 101 頁

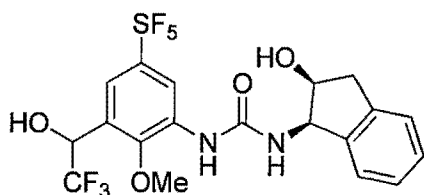
(54)名稱

尿素衍生物及其用途

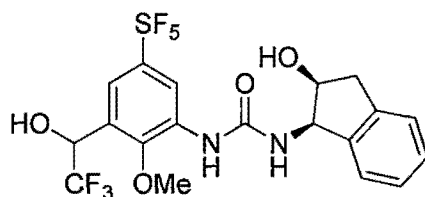
UREA DERIVATIVES AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明係以提供對盤狀結構域受體 1(discoidin domain receptor 1)具有抑制活性的化合物為目的。本發明係提供下式所代表的尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽。



特徵化學式：



201718480

發明摘要

※ 申請案號：105127959

※ 申請日：105. 8. 31

※IPC 分類：C07C 381/00 (2006.01)

C07D 205/04, 213/64, 241/68 (2006.01)

295/633, 305/68, 309/64 (2006.01)

A61K 31/17, 31/337, 31/351 (2006.01)

31/397, 31/449 (2006.01)

31/495, 31/5377 (2006.01)

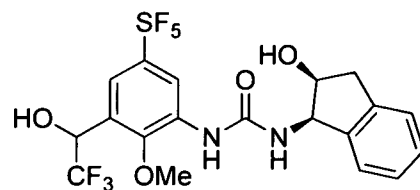
【發明名稱】(中文/英文)

尿素衍生物及其用途

UREA DERIVATIVES AND USE THEREOF

【中文】

本發明係以提供對盤狀結構域受體 1(discoidin domain receptor 1)具有抑制活性的化合物為目的。本發明係提供下式所代表的尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽。



【英文】

無。

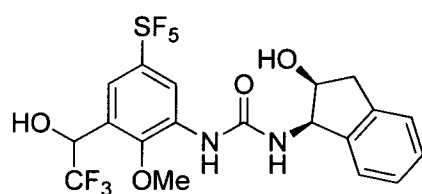
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

尿素衍生物及其用途

UREA DERIVATIVES AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】本發明係關於尿素衍生物及其用途。

【先前技術】

【0002】盤狀結構域受體 1(discoidin domain receptor 1)(以下，DDR1)係藉由為配位體的不溶性膠原蛋白而被活性化的受體型酪胺酸激酶，各自於細胞外具有具膠原蛋白結合能力的盤狀結構域、於細胞內具有受體型酪胺酸激酶結構域(非專利文獻 1 及 2)。

【0003】已報告 DDR1 之活性化促進了細胞的浸潤・轉移或生存(非專利文獻 3~5)。於臨床，已報告於非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、神經膠瘤及乳癌中 DDR1 之表現為亢進，於非小細胞肺癌，已報告表現亢進與預後不良的相關性及與細胞浸潤的相關性(非專利文獻 6~9)。

【0004】已報告藉由利用 RNA 干擾而將 DDR1 減量(knockdown)，而肺癌細胞之骨轉移被壓抑(非專利文獻 6)及大腸癌之腫瘤生成能力降低(非專利文獻 10)。

【0005】就對 DDR1 具有抑制活性的化合物而言，已報告例如：3-(2-(吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)乙炔基)苄醯胺衍生物(專利文獻 1 及非專利文獻 11)、4-((4-乙基哌啶基)

甲基)-3-三氟甲基苄醯胺衍生物(非專利文獻 12)及 4-哌啶基甲基-3-三氟甲基苄醯胺衍生物(專利文獻 2 及 3)。

【0006】另一方面，就具有尿素骨架的化合物而言，例如，作為具有 p38MAPK 抑制活性的化合物，已報告 2,3-二氫-1H-茚-2-基脲衍生物(專利文獻 4)，又，作為具有對 FLT3(類 Fms 酪胺酸激酶 3(Fms-like tyrosine kinase 3))及 VEGFR2(血管內皮增殖因子受體 2(vascular endothelial growth factor receptor 2))之抑制活性的化合物，已報告五氟硫烷基(pentafluorosulfanyl)苯基尿素衍生物(專利文獻 5)。

先前技術文獻

專利文獻

【0007】

專利文獻 1 國際公開第 2012/000304 號

專利文獻 2 國際公開第 2013/161851 號

專利文獻 3 國際公開第 2013/161853 號

專利文獻 4 國際公開第 2011/040509 號

專利文獻 5 國際公開第 2012/094451 號

非專利文獻

【0008】

非專利文獻 1 Vogel 等人，British Journal of Cancer，2007 年，第 96 卷，p.808-814

非專利文獻 2 Vogel 等人，Cellular Signalling，2006 年，第 18 卷，p.1108-1116

非專利文獻 3 Vogel 等人，FASEB Journal，1999 年，第 13 卷，p.S77-S82

非專利文獻 4 Valiathan 等人，Cancer Metastasis Review，2012 年，第 31 卷，p.295-321

非專利文獻 5 Vogel 等人，Molecular Cell，1997 年，第 1 卷，p.13-23

非專利文獻 6 Valencia 等人，Clinical Cancer Research，2012 年，第 18 卷，p.969-980

非專利文獻 7 Barker 等人，Oncogene，1995 年，第 10 卷，p.569-575

非專利文獻 8 Yamanaka 等人，Oncogene，2006 年，第 25 卷，p.5994-6002

非專利文獻 9 Miao 等人，Medical Oncology，2013 年，第 30 卷，p.626

非專利文獻 10 Hung-Gu 等人，Journal of Biological Chemistry，2011 年，第 286 卷，p.17672-17681

非專利文獻 11 Ding 等人，Journal of Medicinal Chemistry，2013 年，第 56 卷，p.3281-3295

非專利文獻 12 Gray 等人，ACS Chemical Biology，2013 年，第 8 卷，p.2145-2150

【發明內容】

發明概要

發明所欲解決的課題

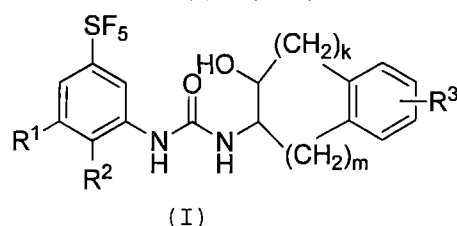
【0009】然而，迄今於具有尿素骨架的化合物中，尚未報告具有對 DDR1 的抑制活性的化合物。

【0010】因此，本發明係以提供對 DDR1 具有抑制活性的化合物為目的。

用以解決課題之手段

【0011】本發明者們為了達成上述課題而專心檢討的結果，發現新穎的尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽，具有對 DDR1 的抑制活性(以下，DDR1 抑制活性)，遂而完成本發明。

【0012】亦即，本發明係提供以下之通式(I)所示的尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽。



[式中，k 及 m 各自獨立地表示 0 或 1， R^1 表示氫原子或 3-胺基吡咯啶基甲基、或者 1~4 個氫原子各自獨立地可經鹵素原子或羥基取代的碳數 1~3 之烷基， R^2 表示氫原子、鹵素原子、4-吡啶基、4-羥基-1-哌啶基、4-咪啉基、3-側氧-1-哌啶基、四氫-4-哌喃基、(2-羥乙基)(甲基)胺基、(2-乙醯氧基乙基)(甲基)胺基或 $R^4-(CH_2)_n-O-$ 、或者 1~3 個氫原子各自獨立地可經羥基或甲氧基取代的苯基， R^3 表示氫原子或鹵素原子，n 表示 0 或 1， R^4 表示甲基、苯基、N-乙醯基-3-吡啶基、N-甲磺醯基-3-吡啶基或 3-氧吡啶基]。

【0013】於上述之通式(I)所示的尿素衍生物，較佳為 k 及 m 係一者為 1，另一者為 0。

【0014】此情形，可期待高的 DDR1 抑制活性。

【0015】又，於上述之通式(I)所示的尿素衍生物，較佳為 R^1 為氫原子或羥甲基， R^2 為 4-吡啶基、3-側氧-1-哌嗪基或 R^4O- ， R^3 為氫原子或氟原子， R^4 為甲基、N-乙醯基-3-吡嗪基、N-甲磺醯基-3-吡嗪基或 3-氧吡嗪基。

【0016】此情形，可期待較高的 DDR1 抑制活性。

【0017】再者，於上述之通式(I)所示的尿素衍生物，更佳為 R^1 為氫原子或羥甲基， R^2 為 4-吡啶基、3-側氧-1-哌嗪基或 R^4O- ， R^3 為氫原子或氟原子， R^4 為甲基、N-乙醯基-3-吡嗪基、N-甲磺醯基-3-吡嗪基或 3-氧吡嗪基， k 及 m 係一者為 1，另一者為 0。

【0018】此情形，可期待更高的 DDR1 抑制活性。

【0019】又本發明係提供一種 DDR1 之抑制劑，其含有上述之通式(I)所示的尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽作為有效成分。

發明效果

【0020】本發明之尿素衍生物及其藥理學上可容許的鹽係具有高 DDR1 抑制活性，可使用作為 DDR1 之抑制劑。

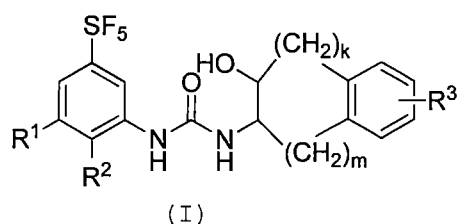
【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

用以實施發明之形態

【0021】本發明之尿素衍生物其特徵係以下列通式(I)所示。



[式中， k 及 m 各自獨立地表示 0 或 1， R^1 表示氫原子或 3-胺基吡咯啉基甲基、或者 1~4 個氫原子各自獨立地可經鹵素原子或羥基取代的碳數 1~3 之烷基， R^2 表示氫原子、鹵素原子、4-吡啶基、4-羥基-1-哌啶基、4-咪啉基、3-側氧-1-哌啶基、四氫-4-哌喃基、(2-羥乙基)(甲基)胺基、(2-乙醯氧基乙基)(甲基)胺基或 $R^4-(CH_2)_n-O-$ 、或者 1~3 個氫原子各自獨立地可經羥基或甲氧基取代的苯基， R^3 表示氫原子或鹵素原子， n 表示 0 或 1， R^4 表示甲基、苯基、 N -乙醯基-3-吡啶基、 N -甲磺醯基-3-吡啶基或 3-氧吡啶基]。

【0022】於本說明書中所使用的下列用語，只要未特別指明，係如下述之定義。

【0023】「鹵素原子」係意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

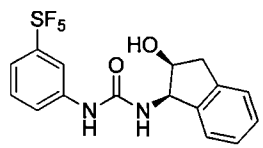
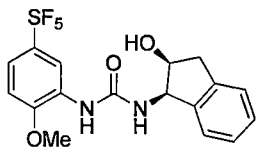
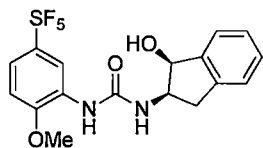
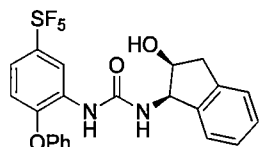
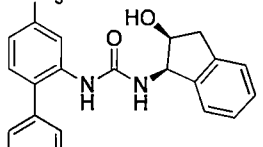
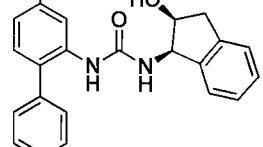
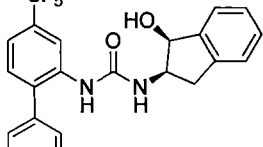
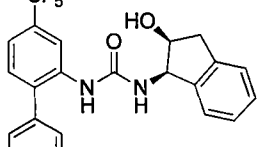
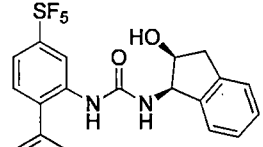
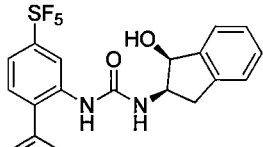
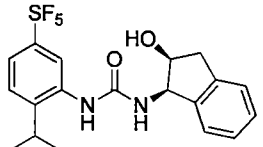
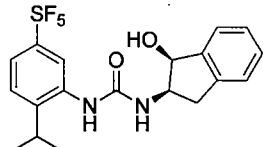
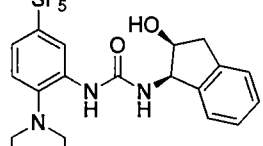
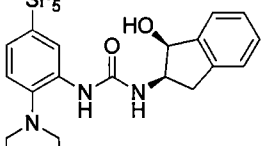
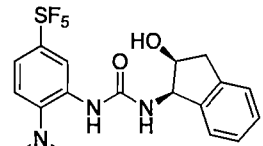
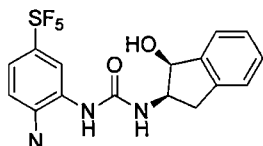
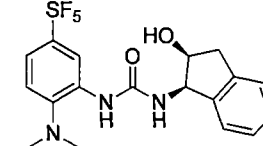
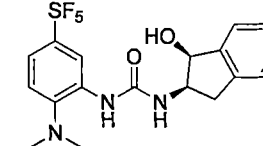
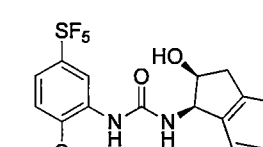
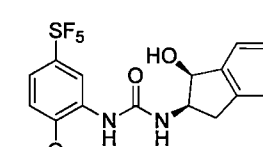
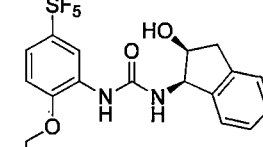
【0024】「碳數 1~3 之烷基」係意指甲基、乙基、1-丙基或異丙基。

【0025】「1~4 個氫原子各自獨立地可經鹵素原子或羥基取代的碳數 1~3 之烷基」係意指上述之碳數 1~3 之烷基的 1~4 個氫原子各自獨立地可經鹵素原子或羥基取代的基，例如可列舉：甲基、乙基、1-丙基、異丙基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、1-羥乙基或 2-羥乙基。

【0026】「1~3 個氫原子各自獨立地可經羥基或甲氧基取代的苯基」係意指苯基之 1~3 個氫原子各自獨立地可經羥基或甲氧基取代的基，例如可列舉：2-羥基苯基、4-羥基苯基或 4-甲氧基苯基。

【0027】雖將上述之通式(I)所示的尿素衍生物之較佳化合物的具體例示於表 1，但本發明並未被限定於此等。

【 0028 】 表 1-1

結構式	結構式	結構式
		
		
		
		
		
		
		

【 0029 】 表 1-2

結構式	結構式	結構式

【 0030 】 上述之通式 (I) 所示的尿素衍生物 (以下，尿素衍生物 (I)) 有存在光學異構物或非鏡像異構物的情形，但不僅包含單一異構物，亦包含外消旋體及非鏡像異構物混合物。

【0031】又本發明係包含尿素衍生物(I)之前藥或其藥理學上可容許的鹽。尿素衍生物(I)之前藥係指在活體內酵素性或化學性地被轉換為尿素衍生物(I)的化合物。尿素衍生物(I)之前藥的活性本體為尿素衍生物(I)，但尿素衍生物(I)之前藥本身可具有活性。

【0032】就尿素衍生物(I)之前藥而言，例如可列舉尿素衍生物(I)之羥基經烷基化、磷酸化或硼酸化的化合物。此等之化合物可按照周知之方法，由尿素衍生物(I)而合成。

【0033】又，尿素衍生物(I)之前藥亦可為以周知文獻(「醫藥品之開發」，廣川書店，1990年，第7卷，p.163~198及Progress in Medicine，第5卷，1985年，p.2157~2161)所記載的生理的條件而被變換為尿素衍生物(I)者。

【0034】尿素衍生物(I)係可經同位素標識，就經標識的同位素而言，例如可列舉： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{18}O 及/或 ^{125}I 。

【0035】就尿素衍生物(I)之「藥理學上可容許的鹽」而言，例如可列舉：鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或磷酸鹽等之無機酸鹽；或者草酸鹽、丙二酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、戊二酸鹽、苦杏仁酸鹽、酞酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽或桂皮酸鹽等之有機酸鹽，但較佳為鹽酸鹽、硫酸鹽、氫溴酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯甲酸鹽或甲磺酸鹽。

【0036】尿素衍生物(I)或其藥理學上可容許的鹽可為無水物，形成水合物等之溶劑合物亦無妨。於此，就溶劑合物而言，藥理學上可容許的溶劑合物為較佳。藥理學上可容許的溶劑合物係水合物或非水合物之任一者皆無妨，但水合物為較佳。就構成溶劑合物的溶劑而言，例如可列舉：甲醇、乙醇或 n-丙醇等之醇系溶劑、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷或水。

【0037】尿素衍生物(I)能以基於源自其基本骨架或取代基之種類的特徵之適當方法來製造。另外，於此等化合物之製造所使用的起始物質與試藥能一般性地購得或能以周知之方法製造。

【0038】尿素衍生物(I)以及於其製造所使用的中間體及起始物質係可藉由周知之手段而單離純化。就單離純化用之周知手段而言，例如可列舉：溶劑萃取、再結晶或層析。

【0039】尿素衍生物(I)於含有光學異構物或立體異構物的情形，可藉由周知之方法，而獲得呈單一化合物之各自的異構物。就周知之方法而言，例如可列舉：結晶化、酵素離析(enzymatic resolution)或掌性層析。

【0040】於以下記載的製造方法之各反應，原料化合物具有羥基、胺基或羧基的情形，可於此等之基導入保護基，反應後因應必要可藉由將保護基脫保護而獲得目的化合物。

【0041】就羥基之保護基而言，例如可列舉：三苯甲基、碳數 7~10 之芳烷基(例如，苄基)或取代矽烷基(例

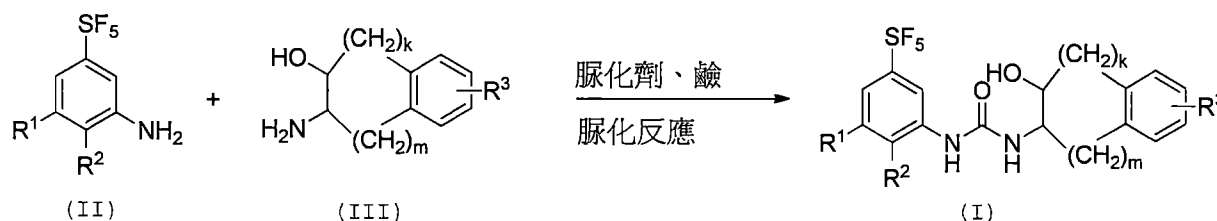
如，三甲基矽烷基、三乙基矽烷基或三級丁基二甲基矽烷基)。

【0042】就胺基之保護基而言，例如可列舉：碳數 2~6 之烷基羰基(例如，乙醯基)、苄醯基、碳數 2~8 之烷氧基羰基(例如，三級丁氧基羰基或苄氧基羰基)、碳數 7~10 之芳烷基(例如，苄基)或酞醯基。

【0043】就羧基之保護基而言，例如可列舉：碳數 1~6 之烷基(例如，甲基、乙基或三級丁基)或碳數 7~10 芳烷基(例如，苄基)。

【0044】保護基之脫保護係依保護基之種類而異，但可按照周知之方法(例如，Greene, T.W., 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, Wiley-Interscience 公司)或依據其之方法來進行。

【0045】尿素衍生物(I)係例如如流程圖 1 所示，可於脲化劑及鹼存在下，藉由苯胺衍生物(II)與胺基醇衍生物(III)之脲化反應而獲得。



流程圖 1

[式中，R¹~R³ 係與上述之定義相同]。

【0046】上述之胺基醇衍生物(III)係可因應必要購入呈光學活性體或外消旋體者。又，亦能以周知之方法或按照其之方法來製造。

【0047】胺基醇衍生物(III)之中， k 為 0， m 為 1 的衍生物係例如可藉由文獻(Tetrahedron Letters，1993 年，第 34 卷(52)，p.8399-8402；藥學雜誌，1979 年，第 99 卷(11)，p.1111-1115；Tetrahedron: Asymmetry，1995 年，第 6 卷(7)，p.1535-1538 等)記載之方法來製造，再者藉由依文獻(Tetrahedron: Asymmetry，1995 年，第 6 卷(7)，p.1535-1538 等)記載之方法使用光學活性的酸而進行光學離析(optical resolution)，亦可獲得光學活性體之胺。就於此所使用的光學活性的酸而言，例如可列舉：乳酸、酒石酸、2-苯基丙酸或苦杏仁酸等之羧酸；麩胺酸或天冬胺酸等之酸性胺基酸或者樟腦磺酸等之磺酸，藉由因應化合物而適當選擇酸，可獲得應滿足的結果。

【0048】於脲化反應所使用的胺基醇衍生物(III)之量，相對於苯胺衍生物(II)，係 0.5~10 當量為較佳，1~3 當量為更佳。

【0049】就於脲化反應所使用的脲化劑而言，例如可列舉：氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯、氯甲酸苯酯或氯甲酸 *p*-硝基苯酯等之氯甲酸酯衍生物；三光氣、光氣、*N,N'*-羰基二咪唑或者 *N,N'*-二琥珀鹽亞胺基碳酸酯，但較佳為氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯、氯甲酸苯酯或氯甲酸 *p*-硝基苯酯等之氯甲酸酯衍生物或者三光氣。

【0050】於脲化反應所使用的脲化劑之量，相對於苯胺衍生物(II)，係 0.1~100 當量為較佳，0.3~30 當量為更佳。

【0051】就於脲化反應所使用的鹼而言，例如可列舉：三乙基胺或二異丙基乙基胺等之有機鹼；碳酸氫鈉或碳酸鉀等之無機鹼；氫化鈉、氫化鉀或氫化鈣等之氫化金屬化合物；甲基鋰或丁基鋰等之烷基鋰；六甲基二矽基胺基鋰(lithium hexamethyldisilazide)或二異丙基胺基鋰(lithium diisopropylamide)等之胺化鋰(lithium amide)或者彼等之混合物，但較佳為三乙基胺或二異丙基乙基胺等之有機鹼。

【0052】於脲化反應所使用的鹼之量，相對於苯胺衍生物(II)，係 1~100 當量為較佳，2~30 當量為更佳。

【0053】就於脲化反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或二甲基亞砷等之非質子性極性溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑；乙酸乙酯或乙酸丙酯等之酯系溶劑；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑；乙腈或丙腈等之腈系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑或者乙腈或丙腈等之腈系溶劑。

【0054】脲化反應之反應溫度係 -40°C ~ 200°C 為較佳， -20°C ~ 150°C 為更佳。

【0055】脲化反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 30 分鐘~30 小時為較佳。

【0056】於脲化反應所使用的苯胺衍生物(II)之反應開始時的濃度係 1mmol/L~1mol/L 為較佳。

【0057】於脲化反應所使用的苯胺衍生物(II)係可購得，但亦能以周知之方法來製造。

【0058】苯胺衍生物(II)係例如如流程圖 2 所示，可藉由硝基苯衍生物(IV)之還原反應而獲得。



流程圖 2

[式中， R^1 及 R^2 係與上述之定義相同]。

【0059】就還原反應而言，例如可列舉：於氫氣環境下，於鈀、鎳或鉑等之金屬觸媒存在下之催化氫化反應；利用氫化鋰鋁、氫化硼二甲基硫醚錯合物或氫化硼四氫呋喃錯合物等之氫化金屬試藥之氫化物還原反應；或者於酸存在下，利用鋅、鐵或錫等之金屬觸媒之單電子還原反應，但較佳為於氫氣環境下，於鈀、鎳或鉑等之金屬觸媒存在下之催化氫化反應或者於酸存在下，利用鋅、鐵或錫等之金屬觸媒之單電子還原反應等。

【0060】就於催化氫化反應所使用的金屬觸媒而言，例如可列舉：鈀、鎳、鉑或其碳負載體。

【0061】於催化氫化反應所使用的金屬觸媒之量，相對於硝基苯衍生物(IV)，係 0.001~5 當量為較佳，0.01~1 當量為更佳。

【0062】就於催化氫化反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：甲醇或乙醇等之醇系溶劑；乙腈或丙腈等之腈系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺等之非質子性極性溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑；乙酸乙酯或乙酸丙酯等之酯系溶劑；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為甲醇或乙醇等之醇系溶劑。

【0063】於催化氫化反應所使用的氫氣之壓力係 1~10 大氣壓為較佳，1~3 大氣壓為更佳。

【0064】催化氫化反應之反應溫度係 0~200℃為較佳，0~100℃為更佳。

【0065】催化氫化反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 1~72 小時為較佳。

【0066】就於單電子還原反應所使用的酸而言，例如可列舉：乙酸、鹽酸或氯化銨。

【0067】就於單電子還原反應所使用的金屬觸媒而言，例如可列舉：鋅、鐵、錫或其鹵化物。

【0068】於單電子還原反應所使用的金屬觸媒之量，相對於硝基苯衍生物(IV)，係 0.1~100 當量為較佳，1~50 當量為更佳。

【0069】就於單電子還原反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：鹽酸或乙酸等

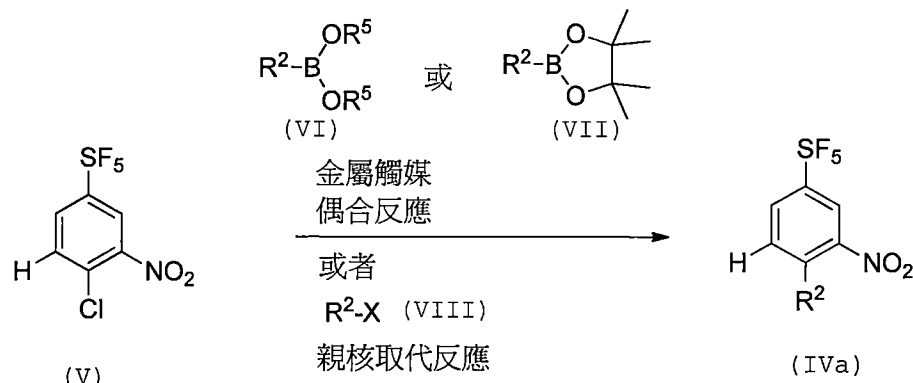
之酸性溶劑；甲醇或乙醇等之醇系溶劑；乙腈或丙腈等之腈系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺或 N,N-二甲基乙醯胺等之非質子性極性溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑；乙酸乙酯或乙酸丙酯等之酯系溶劑；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為鹽酸或乙酸等之酸性溶劑或者甲醇或乙醇等之醇系溶劑。

【0070】單電子還原反應之反應溫度係 0~200℃為較佳，0~100℃為更佳。

【0071】單電子還原反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 1~72 小時為較佳。

【0072】於還原反應所使用的硝基苯衍生物(IV)之反應開始時的濃度係 1mmol/L~1mol/L 為較佳。

【0073】上述之硝基苯衍生物(IV)之中，R¹為氫原子的硝基苯衍生物(IVa)係例如如流程圖 3 所示，於金屬觸媒存在下，可藉由 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)、與硼酸衍生物(VI)衍生物或嘔哪醇硼烷(pinacolborane)衍生物(VII)之偶合反應或者藉由 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)之利用親核劑(VIII)的親核取代反應而獲得。



流程圖 3

[式中， R^2 係與上述之定義相同， R^5 各自獨立地表示氫原子或碳數 1~3 之烷基，X 表示氫原子、鈉原子、鉀原子或鋰原子]。

【0074】於偶合反應及親核取代反應所使用的 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)係可購得。又，亦能以周知之方法或按照其之方法來製造。

【0075】於偶合反應所使用的硼酸衍生物(VI)及噁哪醇硼烷衍生物(VII)係可購得。又，亦能以周知之方法或按照其之方法來製造。

【0076】於偶合反應所使用的硼酸衍生物(VI)及噁哪醇硼烷衍生物(VII)之量，相對於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)，係 0.5~20 當量為較佳，1~3 當量為更佳。

【0077】就於偶合反應所使用的金屬觸媒而言，例如可列舉：肆三苯基膦鈀(0)、參(二亞苺基丙酮)二鈀(0)或雙(二亞苺基丙酮)鈀(0)等之 0 價鈀錯合物觸媒，但較佳為肆三苯基膦鈀(0)。

【0078】於偶合反應所使用的金屬觸媒之量，相對於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)，係 0.001~10 當量為較佳，0.01~1 當量為更佳。

【0079】偶合反應係可依要求而使用鹼。就所使用的鹼而言，例如可列舉：氫氧化鈉或碳酸鈉等之無機鹼；三級丁醇鈉或三級丁醇鉀等之金屬烷氧化物；乙酸鈉或乙酸鉀等之羧酸鹽等或者其水溶液，但較佳為氫氧化鈉或碳酸鈉等之無機鹼或其水溶液。

【0080】於偶合反應所使用的鹼之量，相對於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)，係 0.5~100 當量為較佳，1~30 當量為更佳。

【0081】就於偶合反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：苯或甲苯等之芳香族烴系溶劑；甲醇或乙醇等之醇系溶劑；乙腈或丙腈等之腈系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或二甲基亞砷等之非質子性極性溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑；乙酸乙酯或乙酸丙酯等之酯系溶劑；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為苯或甲苯等之芳香族烴系溶劑、甲醇或乙醇等之醇系溶劑或者彼等之混合溶劑。

【0082】偶合反應之反應溫度係 0~300℃為較佳，20~200℃為更佳。

【0083】偶合反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 1~48 小時為較佳。

【0084】偶合反應所使用的 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)之反應開始時的濃度係 1mmol/L~1mol/L 為較佳。

【0085】於親核取代反應所使用的親核劑(VIII)係可購得。又，亦能以周知之方法或按照其之方法來製造。

【0086】於親核取代反應所使用的親核劑(VIII)之量，相對於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)，係 0.5~20 當量為較佳，1~3 當量為更佳。

【0087】親核取代反應係可依要求而使用鹼。就所使用的鹼而言，例如可列舉：氫化鈉、碳酸氫鈉或碳酸鉀等之無機鹼；三乙基胺、二異丙基乙基胺或吡啶等之有機鹼或者彼等之混合物。

【0088】於親核取代反應所使用的鹼之量，相對於2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)，係0.5~20當量為較佳，1~3當量為更佳。

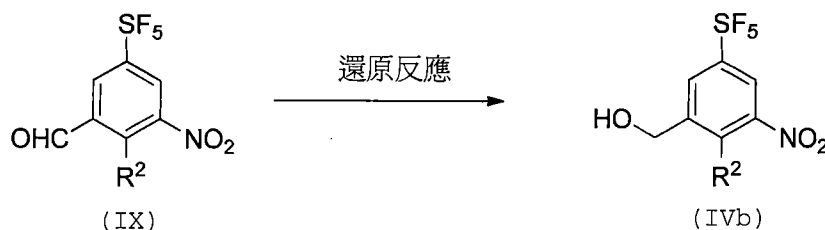
【0089】就於親核取代反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：甲醇或乙醇等之醇系溶劑；乙腈或丙腈等之腈系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或二甲基亞砷等之非質子性極性溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或1,4-二噁烷等之醚系溶劑；乙酸乙酯或乙酸丙酯等之酯系溶劑；二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為甲醇或乙醇等之醇系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或二甲基亞砷等之非質子性極性溶劑；或者二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或1,4-二噁烷等之醚系溶劑。

【0090】親核取代反應之反應溫度係-20℃~200℃為較佳，0~150℃為更佳。

【0091】親核取代反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但1~30小時為較佳。

【0092】於親核取代反應所使用的2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(V)之反應開始時的濃度係1mmol/L~1mol/L為較佳。

【0093】上述之硝基苯衍生物(IV)之中， R^1 為羥甲基的硝基苯衍生物(IVb)係例如如流程圖 4 所示，可藉由 3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物(IX)之還原反應而獲得。



流程圖 4

[式中， R^2 係與上述之定義相同]。

【0094】就於還原反應所使用的還原劑而言，例如可列舉：氫化鋰鋁或氫化二異丁基鋁等之鋁系還原劑或者硼氫化鈉或硼氫化鋰等之硼系還原劑，但較佳為硼氫化鈉或硼氫化鋰等之硼系還原劑。

【0095】於還原反應所使用的還原劑之量，相對於 3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物(IX)，係 0.2~20 當量為較佳，1~10 當量為更佳。

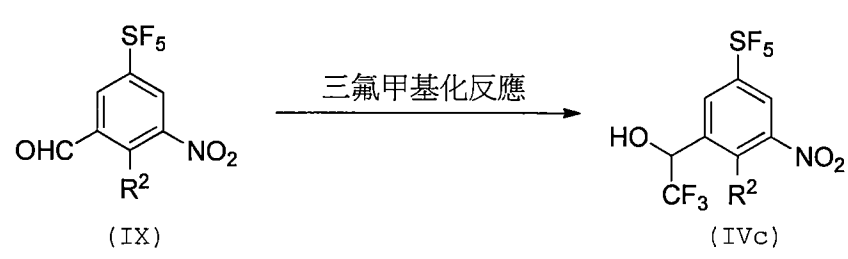
【0096】就於還原反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：甲醇、乙醇、異丙醇或三級丁醇等之醇系溶劑；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或二甲基亞磺等之非質子性極性溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為甲醇、乙醇、異丙基或三級丁基等之醇系溶劑。

【0097】還原反應之反應溫度係-78℃~200℃為較佳，-20℃~100℃為更佳。

【0098】還原反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但1~30小時為較佳。

【0099】於還原反應所使用的3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物(IX)之反應開始時的濃度係1mmol/L~1mol/L為較佳。

【0100】上述之硝基苯衍生物(IV)之中，R¹為2,2,2-三氟-1-羥乙基的硝基苯衍生物(IVc)係例如如流程圖5所示，可藉由上述之3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物(IX)之三氟甲基化反應而獲得。



流程圖 5

[式中，R²係與上述之定義相同]。

【0101】就三氟甲基化反應所使用的三氟甲基化劑而言，例如可列舉：溴化三氟甲基或三甲基(三氟甲基)矽烷，但較佳為三甲基(三氟甲基)矽烷。

【0102】三氟甲基化反應所使用的三氟甲基化劑之量，相對於3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物(IX)，係0.5~10當量為較佳，0.5~5當量為更佳。

【0103】三氟甲基化反應係可依要求而使用氟化物鹽。就使用的氟化物鹽而言，例如可列舉：氟化鈉或氟

化鉀等之鹼金屬鹽或者氟化四甲基銨或氟化四 n-丁基銨等之銨鹽，但較佳為氟化四 n-丁基銨等之銨鹽。

【0104】三氟甲基化反應所使用的氟化物鹽之量，相對於 3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物 (IX)，係 0.01~2 當量為較佳，0.05~1 當量為更佳。

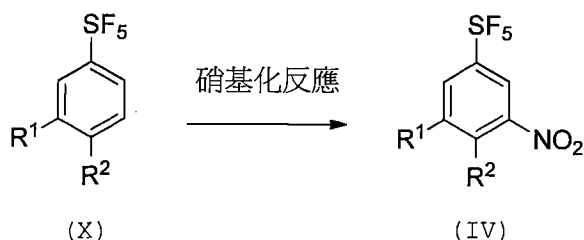
【0105】就三氟甲基化反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：四氫呋喃、1,4-二噁烷或乙二醇二甲基醚等之醚系溶劑；苯或甲苯等之芳香族烴系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為四氫呋喃、1,4-二噁烷或乙二醇二甲基醚等之醚系溶劑。

【0106】三氟甲基化反應之反應溫度係 -78°C ~ 50°C 為較佳， -30°C ~ 30°C 為更佳。

【0107】三氟甲基化反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 30 分鐘~30 小時為較佳。

【0108】三氟甲基化反應所使用的 3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物 (IX) 之反應開始時的濃度係 1mmol/L ~ 1mol/L 為較佳。

【0109】上述之硝基苯衍生物 (IV) 係例如如流程圖 6 所示，可藉由五氟硫烷基苯衍生物 (X) 之硝基化反應而獲得。



流程圖 6

[式中， R^1 及 R^2 係與上述之定義相同]。

【0110】就硝基化反應所使用的硝基化劑而言，例如可列舉：濃硝酸或發煙硝酸等之硝酸類或四氟硼酸硝鎘(nitronium tetrafluoroborate)等之硝鎘鹽，但較佳為濃硝酸或發煙硝酸等之硝酸類。

【0111】硝基化反應所使用的硝基化劑之量，相對於五氟硫烷基苯衍生物(X)，係 0.5~20 當量為較佳，0.5~10 當量為更佳。

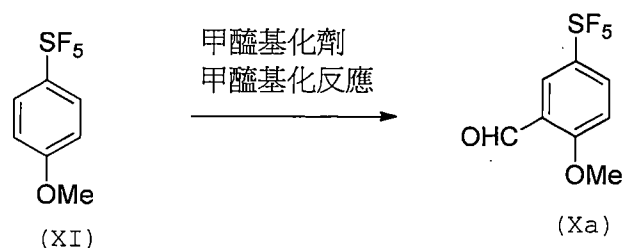
【0112】就硝基化反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：濃硫酸或乙酸酐等之酸溶劑或者二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑，但較佳為濃硫酸或乙酸酐等之酸溶劑。

【0113】硝基化反應之反應溫度係 -20°C ~ 200°C 為較佳， 0°C ~ 100°C 為更佳。

【0114】硝基化反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 1~72 小時為較佳。

【0115】硝基化反應所使用的五氟硫烷基苯衍生物(X)之反應開始時的濃度係 1mmol/L ~ 1mol/L 為較佳。

【0116】上述之五氟硫烷基苯衍生物(X)之中， R^1 為甲醯基、 R^2 為甲氧基之 3-甲醯基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯(Xa)係例如如流程圖 7 所示，於酸存在下，可藉由 4-五氟硫烷基苯甲醚(XI)之甲醯基化反應而獲得。



流程圖 7

【0117】甲醯基化反應所使用的 4-五氟硫烷基苯甲醚 (XI) 係可購得。又，亦能以周知之方法或按照其之方法來製造。

【0118】甲醯基化反應所使用的甲醯基化劑，例如可列舉：二氯甲基甲基醚、二氯甲基乙基醚或二氯甲基異丙基醚等之二鹵甲基烷基醚衍生物或者二甲基甲醯胺或 N-甲醯基哌啶等之甲醯胺衍生物，但較佳為二氯甲基甲基醚、二氯甲基乙基醚或二氯甲基異丙基醚等之二鹵甲基烷基醚衍生物。

【0119】甲醯基化反應所使用的甲醯基化劑之量，相對於 4-五氟硫烷基苯甲醚 (XI)，係 0.5~20 當量為較佳，1~5 當量為更佳。

【0120】就甲醯基化反應所使用的酸而言，例如可列舉：三氯化鋁、四氯化錫、四氯化鈦或三氟化硼等之路易士酸或者氧氯化磷或氧溴化磷等之磷化合物，但較佳為三氯化鋁、四氯化錫、四氯化鈦或三氟化硼等之路易士酸。

【0121】甲醯基化反應所使用的酸之量，相對於 4-五氟硫烷基苯甲醚 (XI)，係 0.5~20 當量為較佳，1~5 當量為更佳。

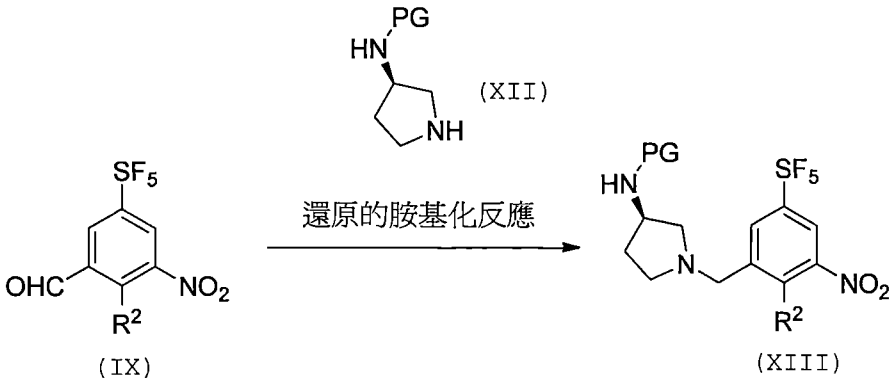
【0122】就甲醯基化反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應所使用的試藥種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或四氯化碳等之鹵素系溶劑；或者四氫呋喃、二乙基醚、1,4-二噁烷或乙二醇二甲基醚等之醚系溶劑，但較佳為二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷或四氯化碳等之鹵素系溶劑。

【0123】甲醯基化反應之反應溫度係 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 為較佳， $-30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 為更佳。

【0124】甲醯基化反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 10 分鐘~30 小時為較佳。

【0125】甲醯基化反應所使用的 4-五氟硫烷基苯甲醯 (XI) 之反應開始時的濃度係 $1\text{mmol/L}\sim 1\text{mol/L}$ 為較佳。

【0126】硝基苯衍生物 (XIII) 係例如如流程圖 8 所示，可藉由上述之 3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物 (IX) 與 3-胺基吡咯啉衍生物 (XII) 之還原的胺基化反應而獲得。



流程圖 8

[式中，PG 表示保護基， R^2 係與上述之定義相同]。

【0127】還原的胺基化反應所使用的 3-胺基吡咯啉衍生物(XII)之量，相對於上述之 3-甲醯基-5-五氟硫烷基硝基苯衍生物(IX)，係 0.5~10 當量為較佳，1~3 當量為更佳。

【0128】就還原的胺基化反應所使用的還原劑而言，例如可列舉：氫化鋰鋁、硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)或三乙醯氧基硼氫化鈉(sodium triacetoxymorohydride)，但較佳為三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0129】還原的胺基化反應所使用的還原劑之量，相對於 3-胺基吡咯啉衍生物(XII)，係 0.5~10 當量為較佳，1~3 當量為更佳。

【0130】就還原的胺基化反應所使用的反應溶劑而言，雖可因應使用的還原劑的種類而適當選擇，但只要不抑制反應則未被特別限定，例如可列舉：甲醇或乙醇等之醇系溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷或 1,4-二噁烷等之醚系溶劑；二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷等之氯系溶劑或者彼等之混合溶劑，但較佳為甲醇或乙醇等之醇系溶劑。

【0131】還原的胺基化反應之反應溫度係 -78°C ~ 200°C 為較佳， 0°C ~ 100°C 為更佳。

【0132】還原的胺基化反應之反應時間，雖可因應反應溫度等之條件而適當選擇，但 1~30 小時為較佳。

【0133】還原的胺基化反應所使用的 3-胺基吡咯啉衍生物(XII)之反應開始時的濃度係 1mmol/L ~ 1mol/L 為較佳。

【0134】本發明之 DDR1 抑制劑之特徵為含有尿素衍生物(I)或其藥理學上可容許的鹽作為有效成分。

【0135】「DDR1 之抑制劑」係意指抑制 DDR1 之激酶活性的化合物。

【0136】尿素衍生物(I)或其藥理學上可容許的鹽由於具有 DDR1 抑制活性，可期待作為對於下述疾病的治療藥：基於該作用機制而可期待病態之改善或症狀之寬解的疾病，例如癌症。

【0137】「癌症」係指例如可列舉：咽頭癌、喉頭癌、舌癌、非小細胞肺癌、乳癌、食道癌、胃癌、大腸癌、子宮癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肝臟癌、胰臟癌、膽囊癌、膽管癌、腎臟癌、腎盂輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、惡性黑色素瘤、甲狀腺癌、神經骨肉瘤、軟骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、血管肉瘤、纖維肉瘤、神經膠瘤、白血病或惡性淋巴瘤、神經母細胞瘤、骨髓瘤或腦腫瘤。

【0138】尿素衍生物(I)或其藥理學上可容許的鹽具有 DDR1 抑制活性係可使用活體外試驗來評價。就活體外試驗而言，例如可列舉：利用定量被磷酸化的基質量或被消費的 ATP 量之評價 DDR1 激酶活性的方法 (Analytical Biochemistry, 1999 年, 第 269 卷, p.94-104), 及評價對 DDR1 之結合的方法 (Journal of Biomolecular Screening, 2009 年, 第 14 卷, p.924-935)。更具體而言，作為評價 DDR1 之激酶活性的方法，例如可列舉：使 DDR1 之細胞內結構域的純化蛋白質、基質胜肽及 ATP 混合而反應，並將被磷酸化的基質胜肽定量的方法。被

磷酸化的基質胜肽係例如可藉由使用預先以生物素或螢光物質標識的基質胜肽，而利用螢光共振能量轉移之測定來加以定量。

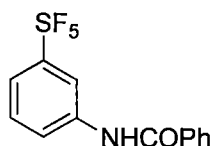
[實施例]

【0139】以下，使用實施例及參考例而詳細地說明本發明，但本發明並未受限於此等。

【0140】另外，關於在實施例化合物之合成所使用的化合物中無合成法之記載者，係使用市售之化合物。NMR數據中所示的溶劑名係表示測定所使用的溶劑。又，400MHzNMR 譜係使用 JNM-AL400 型核磁共振裝置(日本電子公司)或 JNM-ECS400 型核磁共振裝置(日本電子公司)而測定。化學位移係以四甲基矽烷為基準，以 δ (單位：ppm)表示，訊號係各自以 s(單峰)、d(雙重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(寬峰)、dd(雙重雙重峰)、dt(雙重三重峰)、ddd(雙重雙重雙重峰)、dq(雙重四重峰)或 tt(三重三重峰)表示。ESI-MS 譜係使用 Agilent Technologies 1200 系列，G6130A(Agilent Technology 製)來測定。溶劑係全部使用市售者。急速層析係使用 YFLC W-prep2XY(山善公司)。微波合成裝置係使用 AntonPaar 公司製 Monowave300。

【0141】尿素衍生物(I)之原料及中間體係以下列之參考例記載的方法合成。另外，關於在參考例化合物之合成所使用的化合物中無合成法之記載者，係使用市售之化合物。

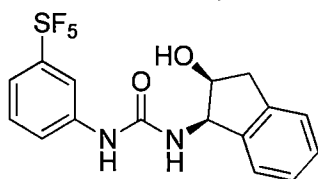
【0142】(參考例 1)3-五氟硫烷基苯基胺基甲酸苯酯之合成：



將 3-五氟硫烷基苯胺 (438mg, 2.00mmol) 溶解於四氫呋喃 (5mL)，並添加碳酸氫鈉 (252mg, 3.00mmol)、氯甲酸苯酯 (251μL, 2.00mmol)。於室溫攪拌 16 小時後，於反應混合物中添加 1M 鹽酸作成酸性，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物 (685mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.18-7.20 (2H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.37 (1H, brs), 7.39-7.45 (3H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.96 (1H, s).

【0143】(實施例 1) 1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(3-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



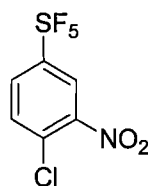
於 3-五氟硫烷基苯基胺基甲酸苯酯 (290mg, 0.816mmol) 之四氫呋喃 (5mL) 溶液中添加 (1R,2S)-1-胺基-2-氫茚醇 (indanol) (121mg, 0.816mmol)、三乙基胺 (455μL, 3.26mmol)。加熱回流 2 小時後，冷卻至室溫。於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗

生成物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，將獲得的固體以二乙基醚洗淨，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 1 之化合物)(184mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.89(1H, dd, $J=16.7, 4.0\text{Hz}$), 3.16(1H, dd, $J=16.7, 5.2\text{Hz}$), 4.58(1H, m), 5.29(1H, m), 5.49(1H, brs), 6.91(1H, brs), 7.10-7.26(3H, m), 7.30-7.52(4H, m), 7.80(1H, m).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 395.

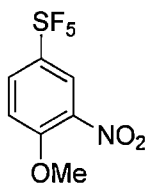
【0144】(參考例 2)2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：



於 4-五氟硫烷基氯苯(5.00g, 21.0mmol)之濃硫酸(10mL)懸浮液中，添加發煙硝酸(10mL)。於室溫攪拌 18 小時後，於反應混合物中添加冰，並以氯仿萃取。將有機層乾燥、濃縮，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(5.94g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.71(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.92(1H, dd, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

【0145】(參考例 3)2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

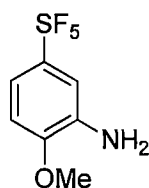


冰冷下，於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯 (2.96g, 10.4mmol) 之四氫呋喃 (30mL) 溶液中，添加甲醇鈉 (28% 甲醇溶液, 2.41g, 12.5mmol)。於室溫攪拌 2 小時後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以己烷洗淨，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (2.54g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.04 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.94 (1H, dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 280$.

【0146】(參考例 4) 2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

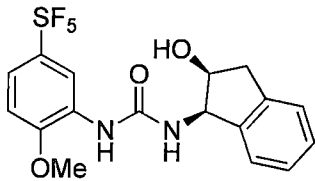


於 10 重量%鈀-碳 (50 重量%含水, 50mg) 之乙醇 (3mL) 懸浮液中添加 2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯 (511mg, 1.83mmol)。於氫氣環境下，於室溫攪拌 5 小時後，過濾觸媒。將殘渣以二氯甲烷洗淨、濃縮，獲得呈淡褐色固體之標題化合物 (451mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.90 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=9.1, 2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 250$.

【0147】(實施例 2)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

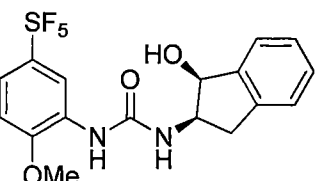


冰冷下，於 2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺(118mg，0.470mmol)之二氯甲烷(3mL)溶液中添加三光氣(47.0mg，0.158mmol)、三乙基胺(66μL，0.47mmol)，並攪拌 1 小時。接著添加(1R,2S)-1-胺基-2-氫茚醇(71mg，0.47mmol)、三乙基胺(132μL，0.950mmol)。於室溫攪拌 16 小時後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物(以下，實施例 2 之化合物)(82.9mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm)：2.07(1H, brs), 2.95(1H, dd, J=16.5, 2.2Hz), 3.21(1H, dd, J=16.5, 5.2Hz), 3.92(3H, s), 4.69(1H, brs), 5.36(2H, m), 6.85(1H, d, J=9.0Hz), 7.05(1H, brs), 7.35-7.40(2H, m), 8.75(1H, d, J=2.7Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺：425.

【0148】(實施例 3)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

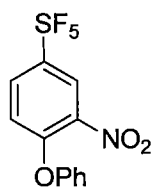


冰冷下，於 2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺 (546mg, 2.19mmol) 之二氯甲烷 (20mL) 溶液中添加三光氣 (106mg, 0.358mmol)、三乙基胺 (150 μ L, 1.08mmol) 並攪拌 1 小時。接著添加 (1S,2R)-2-胺基-1-氫茛醇 (241mg, 1.08mmol)、三乙基胺 (749 μ L, 11.0mmol)。於室溫攪拌 16 小時後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析 (氯仿/甲醇) 純化，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (以下，實施例 3 之化合物) (327mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.42 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=16.0, 6.7\text{Hz}$), 3.24 (1H, dd, $J=16.0, 7.3\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.53-4.60 (1H, m), 5.11 (1H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, brs), 7.20-7.32 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{Na}]^+ : 447, [\text{M}-\text{H}]^- : 423.$

【0149】 (參考例 5) 2-苯氧基-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：



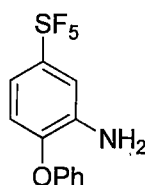
冰冷下，於氫化鈉 (55 重量%於礦物油, 65mg, 1.5mmol) 之四氫呋喃 (2mL) 懸浮液中添加酚 (103mg, 1.10mmol)，攪拌 30 分鐘後，添加 2-氯-5-五氟硫烷基硝

基苯 (283mg, 1.00mmol)。於室溫攪拌 3 小時後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈黃色油狀物之標題化合物 (327mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.99 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.46 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 342$.

【0150】(參考例 6) 2-苯氧基-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

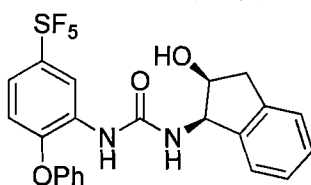


按照與參考例 4 相同之方法，自 2-苯氧基-5-五氟硫烷基硝基苯 (325mg, 0.95mmol)，獲得呈淡褐色油狀物之標題化合物 (287mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.06 (2H, brs), 6.76 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.01-7.06 (3H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.35-7.40 (2H, m).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 312$.

【0151】(實施例 4) 1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(3-五氟硫烷基-6-苯氧基苯基)脲之合成：

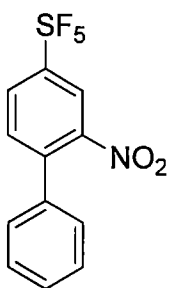


按照與實施例 2 相同之方法，自 2-苯氧基-5-五氟硫烷基苯胺(286mg, 0.920mmol)，獲得呈淡黃色非晶形之標題化合物(以下，實施例 4 之化合物)(361mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.16(1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 2.85(1H, dd, $J=16.6, 2.0\text{Hz}$), 3.10(1H, dd, $J=16.6, 5.2\text{Hz}$), 4.55(1H, brs), 5.27(1H, dd, $J=8.0, 5.1\text{Hz}$), 5.61(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.02(2H, m), 7.18-7.28(5H, m), 7.36-7.40(3H, m), 8.84(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 487.

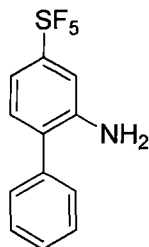
【0152】(參考例 7)3-五氟硫烷基-6-苯基硝基苯之合成：



於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(100mg, 0.353mmol)、肆三苯基膦鈹(0)(12.2mg, 0.0106mmol)、苯基硼酸(55.9mg, 0.458mmol)之甲苯(1.9mL)溶液中，添加乙醇(0.3mL)、2M 碳酸鈉水溶液(1.9mL)。於 100℃攪拌 15 小時後，將反應混合物放冷，進行分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(99.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 7.30-7.34(2H, m), 7.46-7.48(3H, m), 7.59(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00(1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

【0153】(參考例 8)3-五氟硫烷基-6-苯基苯胺之合成：

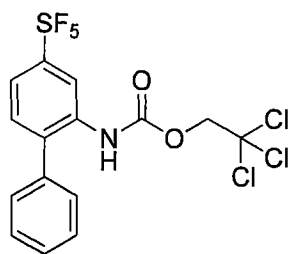


按照與參考例 4 相同之方法，自 3-五氟硫烷基-6-苯基硝基苯(98.0mg, 0.301mmol)，獲得呈橙色油狀物之標題化合物(85mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.95(2H, s), 7.13-7.17(3H, m), 7.38-7.50(5H, m).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 296.

【0154】(參考例 9)3-五氟硫烷基-6-苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



於 3-五氟硫烷基-6-苯基苯胺(85.0mg, 0.288mmol)之四氫呋喃溶液(1.0mL)中，添加二異丙基乙基胺(75 μL , 0.43mmol)、氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯(51 μL , 0.37mmol)。於室溫攪拌 17 小時後，於反應混合物中添加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己

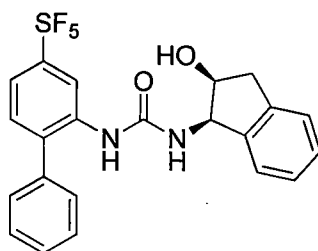
烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (124mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.81(2H, s), 6.90(1H, s), 7.36-7.39(3H, m), 7.49-7.59(4H, m), 8.60(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.

mp 87.0-118.0°C.

【0155】(實施例 5)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(3-五氟硫烷基-6-苯基苯基)脲之合成：



於 3-五氟硫烷基-6-苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (60.0mg, 0.127mmol)之乙腈(1.0mL)溶液中，添加二異丙基乙基胺(44 μ L, 0.25mmol)、(1R,2S)-1-胺基-2-氫茚醇(30.4mg, 0.191mmol)。於 80°C攪拌 14 小時後，將反應混合物放冷，並以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以 1M 鹽酸、飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，藉由將獲得的目的物以二乙基醚/環己烷(=1/1)作漿料洗淨而獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 5 之化合物)(40.2mg)。

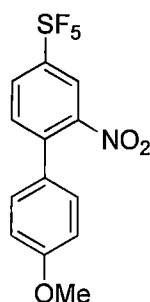
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.88(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 2.88(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.15(1H, dd, $J=16.6$, 5.4Hz), 4.59(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 5.11(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$),

5.26(1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.45(1H, s), 7.22-7.30(5H, m), 7.35-7.37(2H, m), 7.42-7.51(4H, m), 8.69(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$).

MS(ESI)[$M+H$]⁺ : 471.

mp 226.3-228.6°C.

【0156】(參考例 10)2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

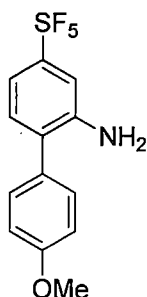


按照與參考例 7 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(300mg, 1.06mmol)及 4-甲氧基苯基硼酸(209mg, 1.38mmol)，獲得呈黃色固體之標題化合物(314mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 3.86(3H, s), 6.97-7.00(2H, m), 7.24-7.27(2H, m), 7.57(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96(1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

mp 83.6-84.2°C.

【0157】(參考例 11)2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：



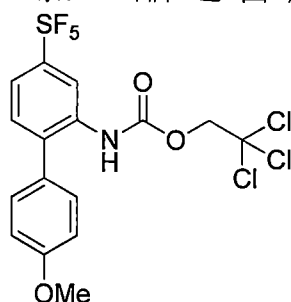
按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基硝基苯 (310mg, 0.873mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物 (268mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.99-7.01 (2H, m), 7.12-7.17 (3H, m), 7.34-7.36 (2H, m).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.

mp 105.5-107.9°C.

【0158】(參考例 12) 2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：

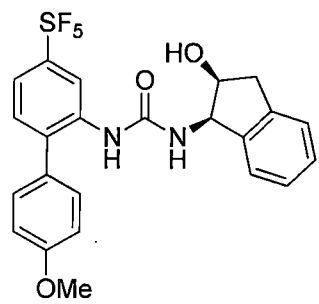


按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯胺 (265mg, 0.815mmol)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (434mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.89 (3H, s), 4.82 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.05-7.07 (2H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$), 8.58 (1H, s).

mp 85.8-95.2°C.

【0159】(實施例 6) 1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



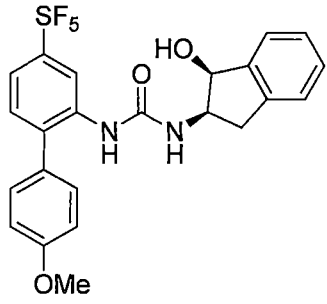
按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (75.0mg，0.150mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 6 之化合物)(75mg)。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ(ppm) : 2.87(1H, dd, J=16.5, 1.3Hz), 3.12(1H, dd, J=16.5, 5.0Hz), 3.84(3H, s), 4.54(1H, dt, J=5.0, 1.5Hz), 5.17(1H, d, J=5.1Hz), 7.04-7.06(2H, m), 7.17-7.22(4H, m), 7.34-7.37(3H, m), 7.52(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.54(1H, d, J=2.2Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 501.

mp220.5-222.0℃.

【0160】(實施例 7)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



於 2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (75.0mg，0.150mmol)之乙腈 (1mL)溶液中，添加二異丙基乙基胺 (52μL，0.30mmol)、(1S,2R)-2-

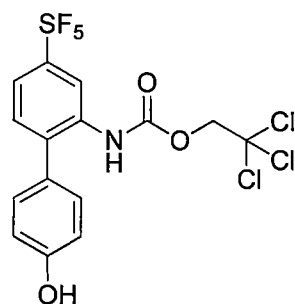
胺基-1-氫茛醇(33.5mg, 0.225mmol)。於 100℃ 攪拌 22 小時後，將反應混合物放冷，並以乙酸乙酯萃取。將有機層依序以 1M 鹽酸、飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 7 之化合物)(69.4mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.84(1H, dd, $J=15.6, 7.8\text{Hz}$), 3.13(1H, dd, $J=15.4, 7.3\text{Hz}$), 3.85(3H, s), 4.39(1H, dt, $J=7.4, 5.6\text{Hz}$), 4.96(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.04-7.06(2H, m), 7.19-7.27(3H, m), 7.30-7.34(3H, m), 7.38(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(ESI)[M-H] $^-$: 499.

mp 185.5-187.1℃.

【0161】(參考例 13)2-(4-羥基苯基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



將 2-(4-甲氧基苯基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(160mg, 0.320mmol)之二氯甲烷(1.5mL)溶液冷卻至 -78℃。添加三溴化硼(1.0M 二氯甲烷溶液, 1.1mL, 1.1mmol)，並於冰冷下，攪拌 2 小時。將反應混合物再度冷卻至 -78℃ 後，依序添加甲醇、水。將反應混

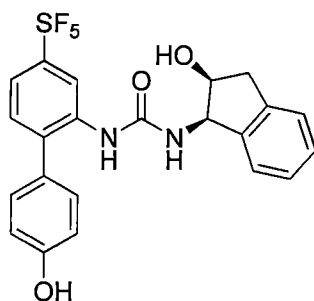
合物升溫至室溫後，以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(127mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.82(2H, s), 5.05(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 6.90(1H, s), 6.98-7.00(2H, m), 7.24-7.26(2H, m), 7.31(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 8.58(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 486.

mp 181.3-182.6°C.

【0162】(實施例 8)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(2-(4-羥基苯基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

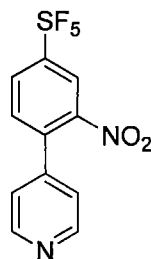


按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(4-羥基苯基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(75.0mg, 0.154mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物(以下，實施例 8 之化合物)(75mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.88(1H, dd, $J=16.5, 1.3\text{Hz}$), 3.12(1H, dd, $J=16.5, 4.8\text{Hz}$), 4.54(1H, dt, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$), 5.18(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.90-6.92(2H, m), 7.18-7.28(6H, m), 7.33(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 8.51(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 487.

【0163】(參考例 14)2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

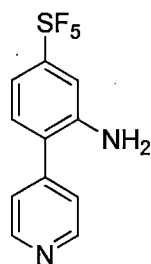


按照與參考例 7 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯 (500mg, 1.76mmol) 及 4-吡啶基硼酸 (325mg, 2.64mmol)，獲得呈黑色油狀物之標題化合物 (56.6mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 7.24-7.25(2H, m), 7.57(1H, d, J=8.5Hz), 8.08(1H, dd, J=8.5, 2.2Hz), 8.41(1H, d, J=2.2Hz), 8.73-8.75(2H, m).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 327.

【0164】(參考例 15)2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

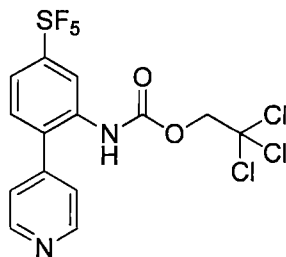


按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基硝基苯 (150mg, 0.460mmol)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (64.8mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 3.98(2H, brs), 7.16-7.22(3H, m), 7.38-7.40(2H, m), 8.72-8.74(2H, m).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 297.

【0165】(參考例 16)2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基苯基
胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



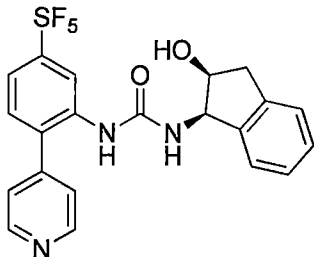
按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(4-吡啶基)-5-五
氟硫烷基苯胺(65.0mg，0.219mmol)，獲得呈無色固體之
標題化合物(31.7mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.82(2H, s),
7.31-7.37(3H, m), 7.64(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.53(1H, s),
8.72-8.80(2H, m).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 471.

mp 166.4-169.0°C.

【0166】(實施例 9)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-
茚-1-基)-3-(2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(4-吡啶基)-5-五
氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(15.0mg，
0.0320mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實
施例 9 之化合物)(12.7mg)。

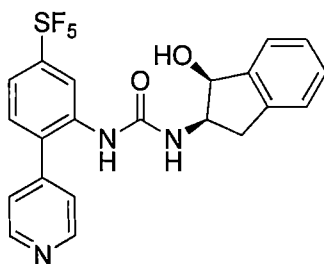
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.88(1H, dd,
 $J=16.3, 1.8\text{Hz}$), 3.12(1H, dd, $J=16.3, 5.0\text{Hz}$), 4.53(1H, dt,

$J=5.0, 1.4\text{Hz}$), $5.15(1\text{H}, \text{d}, J=5.0\text{Hz})$, $7.14-7.23(4\text{H}, \text{m})$, $7.46(1\text{H}, \text{d}, J=8.6\text{Hz})$, $7.53-7.55(2\text{H}, \text{m})$, $7.63(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6, 2.3\text{Hz})$, $8.54(1\text{H}, \text{d}, J=2.3\text{Hz})$, $8.66-8.67(2\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 472$.

$\text{mp} 227.9-229.3^\circ\text{C}$.

【0167】(實施例 10)1-((1*S*,2*R*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茚-2-基)-3-(2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



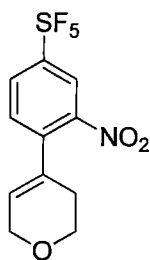
按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(4-吡啶基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (15.0mg, 0.0320mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 10 之化合物)(11.4mg)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta(\text{ppm}) : 2.82(1\text{H}, \text{dd}, J=15.6, 7.5\text{Hz})$, $3.13(1\text{H}, \text{dd}, J=15.4, 7.2\text{Hz})$, $4.35-4.40(1\text{H}, \text{m})$, $4.96(1\text{H}, \text{d}, J=5.4\text{Hz})$, $7.20-7.25(3\text{H}, \text{m})$, $7.41(2\text{H}, \text{dd}, J=16.8, 7.7\text{Hz})$, $7.49-7.51(2\text{H}, \text{m})$, $7.60(1\text{H}, \text{dd}, J=8.6, 2.3\text{Hz})$, $8.53(1\text{H}, \text{d}, J=2.3\text{Hz})$, $8.65-8.66(2\text{H}, \text{m})$.

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 472$.

$\text{mp} 237.4-238.1^\circ\text{C}$.

【0168】(參考例 17)2-(3,6-二氫-2*H*-嘓喃-4-基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

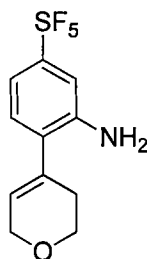


於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(500mg, 1.76mmol)、肆三苯基磷鈹(0)(102mg, 0.0883mmol)、3,6-二氫-2H-吡喃-4-硼酸噁哪醇(481mg, 2.29mmol)之甲苯(9mL)溶液中, 添加乙醇(1.4mL)2M 碳酸鈉水溶液(9mL)。於 100℃ 攪拌 20 小時後, 將反應混合物放冷, 進行分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後, 乾燥、濃縮, 將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化, 獲得呈黃色油狀物之標題化合物(566mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.35(2H, dt, $J=4.9$, 2.3Hz), 3.94(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.29(2H, q, $J=2.8\text{Hz}$), 5.75(1H, s), 7.46(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=8.5$, 2.2Hz), 8.31(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 332.

【0169】(參考例 18)2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成:



於 2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-5-五氟硫烷基硝基苯(565mg, 1.71mmol)之四氫呋喃(8.5mL)溶液中, 添加乙醇(8.5mL)、水(2.8mL)、氯化銨(457mg, 8.54mmol)、鐵

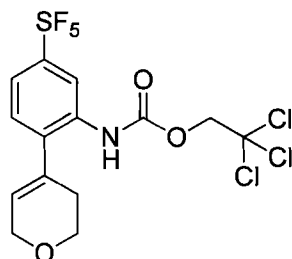
粉(1.91g, 34.1mmol)。於 80℃攪拌 6 小時後，再添加濃鹽酸(1.4mL)、鐵粉(4.75g, 85.1mmol)。於 80℃攪拌 13 小時後，將反應混合物放冷，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(256mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.35-2.40(2H, m), 3.94(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.98(2H, brs), 4.30(2H, q, $J=2.8\text{Hz}$), 5.87-5.89(1H, m), 7.07(3H, m).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 302.

mp 133.6-137.2℃.

【0170】(參考例 19)2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



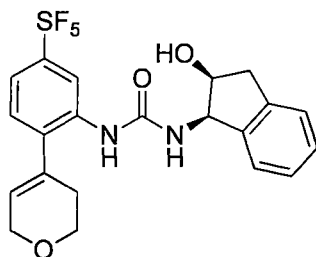
按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯胺(250mg, 0.830mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(333mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.35-2.39(2H, m), 3.96(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.34(2H, q, $J=2.8\text{Hz}$), 4.86(2H, s), 5.90-5.92(1H, m), 7.11(1H, s), 7.22(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.50(1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 8.49(1H, s).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 476.

mp 153.9-156.0℃.

【0171】(參考例 20)1-(2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)脲之合成：



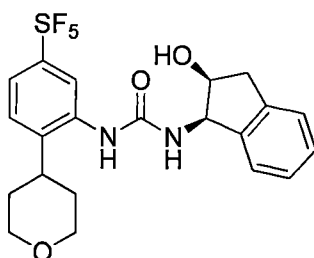
按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-5-五氟硫烷基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (150mg, 0.315mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物 (128mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.37-2.42 (2H, m), 2.92 (1H, dd, $J=16.5, 1.6\text{Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J=16.5, 5.0\text{Hz}$), 3.94 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.29 (2H, q, $J=2.8\text{Hz}$), 4.58 (1H, dt, $J=5.0, 1.7\text{Hz}$), 5.22 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.87-5.89 (1H, m), 7.19-7.31 (5H, m), 7.46 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 477$.

mp 208.8-211.1 $^\circ\text{C}$.

【0172】(實施例 11)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)苯基)脲之合成：

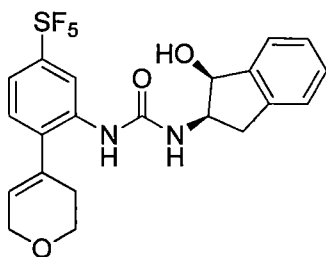


於 1-(2-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茛-1-基)脲 (60.0mg, 0.126mmol)之甲醇(4.0mL)溶液中，添加 10 重量%鈹-碳(50 重量%含水, 12mg)，於氫氣環境下，於室溫攪拌 2 小時。過濾觸媒後，將濾液濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，藉由將獲得的目的物以二乙基醚/環己烷(1/1)作漿料洗淨，獲得呈無色非晶形之標題化合物(以下，實施例 11 之化合物)(47.6mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.72-1.82(2H, m), 2.30(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 2.84(1H, dd, $J=16.6, 2.0\text{Hz}$), 3.03-3.16(2H, m), 3.46-3.54(2H, m), 4.02-4.07(2H, m), 4.53-4.56(1H, m), 5.27(1H, dd, $J=8.3, 5.1\text{Hz}$), 5.58(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.81(1H, s), 7.20-7.28(4H, m), 7.34(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 479$.

【0173】(參考例 21)1-(2-(3,6-二氫-2H-嘧喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)脲之合成：



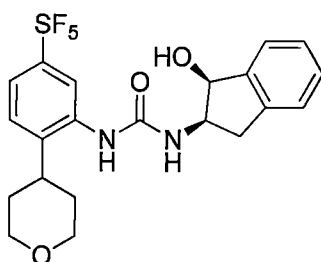
按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-5-五氟硫烷基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (150mg, 0.315mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物 (130mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.35-2.38 (2H, m), 2.92 (1H, dd, $J=15.6, 7.6\text{Hz}$), 3.19 (1H, dd, $J=15.5, 7.2\text{Hz}$), 3.93 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.28 (2H, q, $J=2.7\text{Hz}$), 4.44 (1H, dt, $J=7.3, 5.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.84-5.86 (1H, m), 7.21-7.29 (4H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 8.49 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(ESI)[M-H] $^-$: 475.

mp 200.1-202.0 $^\circ\text{C}$.

【0174】(實施例 12) 1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(四氫-2H-嘓喃-4-基)苯基)脲之合成：



按照與實施例 11 相同之方法，自 1-(2-(3,6-二氫-2H-嘓喃-4-基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)脲 (60.0mg, 0.126mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物 (以下，實施例 12 之化合物) (35.4mg)。

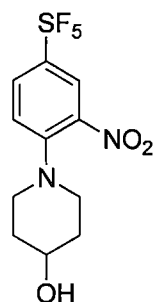
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.68-1.82 (4H, m), 2.94 (1H, dd, $J=15.5, 7.4\text{Hz}$), 3.07-3.12 (1H, m), 3.21 (1H,

dd, $J=15.6$, 7.1Hz), $3.59(2\text{H}, \text{dt}, J=11.6, 2.3\text{Hz})$, $4.03-4.07(2\text{H}, \text{m})$, $4.46(1\text{H}, \text{dt}, J=7.2, 5.7\text{Hz})$, $5.02(1\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz})$, $7.24-7.28(3\text{H}, \text{m})$, $7.41-7.46(2\text{H}, \text{m})$, $7.52(1\text{H}, \text{dd}, J=8.8, 2.4\text{Hz})$, $8.21(1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz})$.

MS(ESI)[M-H]⁻ : 477.

mp $219.9-221.9^{\circ}\text{C}$.

【0175】(參考例 22)2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：



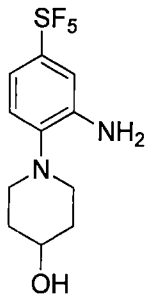
於 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯 (300mg , 1.06mmol) 之二甲基亞砷 (2mL) 溶液中，添加三乙基胺 ($221\mu\text{L}$, 1.59mmol)、4-羥基哌啶 (139mg , 1.38mmol)。於 50°C 攪拌 4 小時後，於反應混合物中添加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈黃色固體之標題化合物 (346mg)。

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)\delta(\text{ppm})$: $1.50(1\text{H}, \text{d}, J=3.7\text{Hz})$, $1.72-1.78(2\text{H}, \text{m})$, $2.00-2.07(2\text{H}, \text{m})$, $3.02-3.08(2\text{H}, \text{m})$, $3.36-3.41(2\text{H}, \text{m})$, $3.99(1\text{H}, \text{dt}, J=7.6, 3.8\text{Hz})$, $7.10(1\text{H}, \text{d}, J=9.0\text{Hz})$, $7.76(1\text{H}, \text{dd}, J=9.0, 2.7\text{Hz})$, $8.20(1\text{H}, \text{d}, J=2.7\text{Hz})$.

MS(ESI)[M+H]⁺ : 349.

mp $96.9-98.4^{\circ}\text{C}$.

【0176】(參考例 23)2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

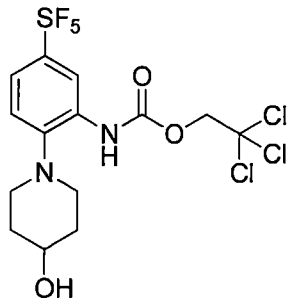


按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基硝基苯(345mg, 0.991mmol)，獲得呈紅色非晶形之標題化合物(314mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.67-1.76(2H, m), 2.03-2.06(2H, m), 2.70-2.74(2H, m), 3.13-3.18(2H, m), 3.86-3.90(1H, m), 4.06(2H, s), 6.96(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08-7.11(2H, m).

$\text{MS(ESI)}[\text{M}+\text{H}]^+$: 319.

【0177】(參考例 24)(2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



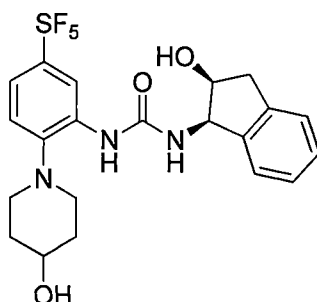
按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯胺(314mg, 0.986mmol)，獲得呈淡紅色非晶形之標題化合物(390mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.78-1.81(2H, m), 2.04-2.10(2H, m), 2.75-2.79(2H, m), 3.06-3.11(2H, m),

3.95(1H, s), 4.87(2H, s), 7.17(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 8.50(1H, s).

MS(ESI)[$M+H$] $^{+}$: 493.

【0178】(實施例 13)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

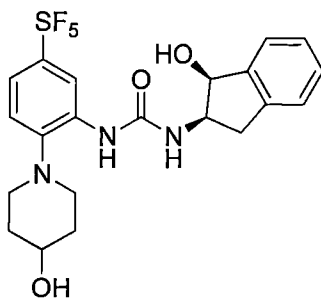


按照與實施例 5 相同之方法，自(2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(190mg, 0.385mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物(以下，實施例 13 之化合物)(134mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.77-1.84(2H, m), 2.00-2.01(2H, m), 2.73-2.81(2H, m), 2.91-2.95(1H, m), 3.08-3.18(3H, m), 3.77-3.81(1H, m), 4.60(1H, dt, $J=5.1, 1.9\text{Hz}$), 5.24(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 7.22-7.28(5H, m), 7.40(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(ESI)[$M+H$] $^{+}$: 494.

【0179】(實施例 14)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

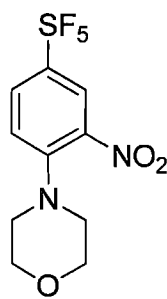


按照與實施例 7 相同之方法，自(2-(4-羥基哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (190mg, 0.385mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (以下，實施例 14 之化合物)(163mg)。

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ(ppm): 1.77-1.83(2H, m), 1.99-2.00(2H, m), 2.73-2.76(2H, m), 2.96(1H, dd, J=15.6, 7.8Hz), 3.06-3.09(2H, m), 3.19(1H, dd, J=15.6, 7.3Hz), 3.76-3.82(1H, m), 4.46(1H, dt, J=7.6, 5.6Hz), 5.02(1H, d, J=5.4Hz), 7.23-7.28(4H, m), 7.37(1H, dd, J=8.8, 2.7Hz), 7.42(1H, d, J=6.8Hz), 8.57(1H, d, J=2.7Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺: 494.

【0180】(參考例 25)2-(咪啉-4-基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

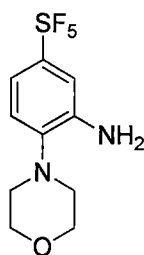


按照與參考例 22 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(100mg, 0.353mmol)及咪啉(40μL, 0.46mmol)，獲得呈橙色油狀物之標題化合物(118mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.16(4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.86(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 7.10(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$), 8.22(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 335$.

【0181】(參考例 26)2-(咪啉-4-基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：



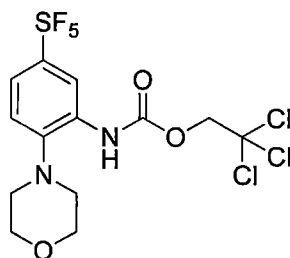
按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(咪啉-4-基)-5-五氟硫烷基硝基苯(118mg, 0.353mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(95.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.94(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.86(4H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.08(2H, s), 6.97(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12(2H, dt, $J=10.1, 3.5\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 305$.

mp 152.8-155.0°C.

【0182】(參考例 27)(5-五氟硫烷基-2-(咪啉-4-基)苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



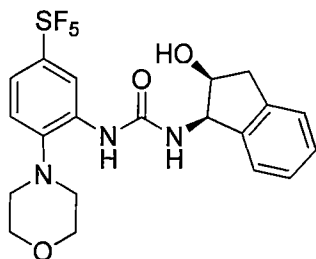
按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(咪啉-4-基)-5-五氟硫烷基苯胺(95.0mg, 0.312mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(146mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.91(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.90(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 7.20(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.88(1H, s), 8.53(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.

mp 103.3-105.4 $^\circ\text{C}$.

【0183】(實施例 15)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(咪啉-4-基)苯基)脲之合成：



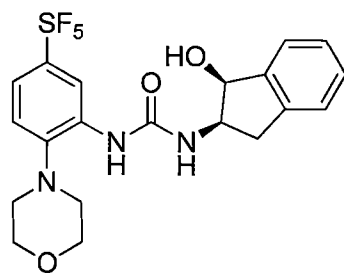
按照與實施例 5 相同之方法，自(5-五氟硫烷基-2-(咪啉-4-基)苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(135mg, 0.281mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 15 之化合物)(115mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.09(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 2.88-2.90(4H, m), 2.96(1H, dd, $J=16.7, 2.6\text{Hz}$), 3.22(1H, dd, $J=16.5, 5.2\text{Hz}$), 3.84(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.70(1H, dq, $J=10.2, 2.5\text{Hz}$), 5.34(1H, dd, $J=7.8, 5.1\text{Hz}$), 5.43(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26-7.29(3H, m), 7.36(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.41(1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 8.69(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.

mp 192.6-194.0 $^\circ\text{C}$.

【0184】(實施例 16)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(咪啉-4-基)苯基)脲之合成：

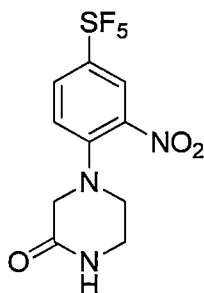


按照與實施例 7 相同之方法，自(5-五氟硫烷基-2-(咪啉-4-基)苯基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(145mg, 0.302mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物(以下，實施例 16 之化合物)(145mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.04(1H, s), 2.89(4H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 2.96(1H, dd, $J=16.1, 6.6\text{Hz}$), 3.36(1H, dd, $J=16.0, 7.2\text{Hz}$), 3.87(4H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 4.58-4.64(1H, m), 5.16(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.46(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.26-7.35(3H, m), 7.39(1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$), 7.44-7.46(2H, m), 8.65(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 480$.

【0185】(參考例 28)2-(3-側氧哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

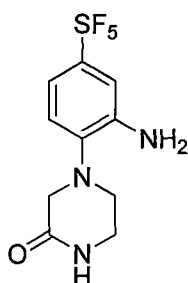


按照與參考例 22 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯 (300mg, 1.06mmol) 及 2-哌啶酮 (138mg, 1.38mmol)，獲得呈黃色固體之標題化合物的粗生成物 (345mg)。未將獲得的粗生成物進一步純化，而實施下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.40 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.56-3.59 (2H, m), 3.91 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.

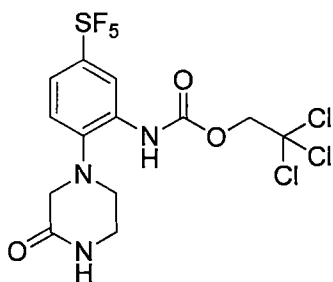
【0186】(參考例 29) 2-(3-側氧哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：



按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(3-側氧哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基硝基苯 (345mg, 0.993mmol)，獲得呈黃色固體之標題化合物的粗生成物 (353mg)。未將獲得的粗生成物進一步純化，而實施下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 3.12 (1.8H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.27-3.32 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$).

【0187】(參考例 30)2-(3-側氧哌咁-1-基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：

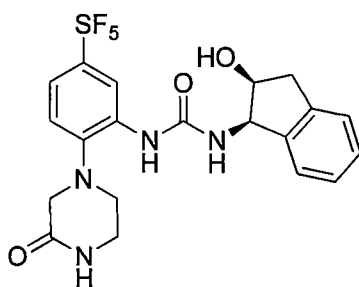


按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(3-側氧哌咁-1-基)-5-五氟硫烷基苯胺 (353mg, 1.11mmol)，獲得呈橙色非晶形之標題化合物 (152mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 3.19(2H, t, J=5.4Hz), 3.52-3.55(2H, m), 3.66(2H, s), 4.88(2H, s), 6.36(1H, brs), 7.19(1H, d, J=8.8Hz), 7.51(1H, dd, J=8.9, 206Hz), 7.74(1H, s), 8.58(1H, s).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 492.

【0188】(實施例 17)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(3-側氧哌咁-1-基)苯基)脲之合成：



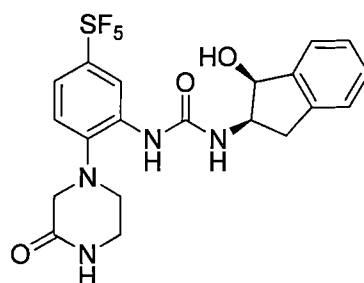
按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(3-側氧哌咁-1-基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (75.0mg, 0.152mmol)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (以下，實施例 17 之化合物) (32.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.81(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.04-3.14(3H, m), 3.33-3.36(2H, m), 3.41(2H, s), 4.46(1H, dd, $J=8.5, 3.4\text{Hz}$), 5.13(1H, dd, $J=8.8, 4.9\text{Hz}$), 5.19(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.18-7.25(4H, m), 7.29(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=8.9, 2.8\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.00(1H, s), 8.52(1H, s), 8.88(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS(ESI)}[\text{M}+\text{H}]^+ : 493$.

mp 245.3-246.9°C.

【0189】(實施例 18)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(3-側氧哌啶-1-基)苯基)脲之合成：



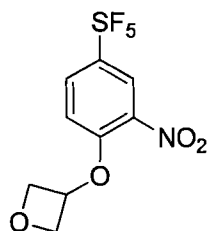
按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(3-側氧哌啶-1-基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (75.0mg, 0.152mmol)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (以下，實施例 18 之化合物)(39.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.81(1H, dd, $J=15.5, 7.2\text{Hz}$), 3.05-3.11(3H, m), 3.33-3.36(2H, m), 3.38(2H, s), 4.30-4.37(1H, m), 4.90(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 5.49(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.24-7.28(4H, m), 7.37(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.41(1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.55(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.01(1H, s), 8.47(1H, s), 8.86(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS(ESI)[M-H]⁻: 491.

mp 222.5-240.0°C.

【0190】(參考例 31) 2-(氧呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

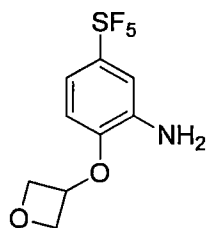


於 3-氧呔醇 (oxetanol) (94.0mg, 1.27mmol) 之四氫呋喃 (1mL) 溶液中，添加氫化鈉 (55 重量 % 於礦物油，69.2mg, 1.59mmol)。於室溫攪拌 30 分鐘後，於反應混合物中添加 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯 (300mg, 1.06mmol)。於室溫攪拌 4 小時後，於反應混合物中添加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，獲得呈橙色油狀物之標題化合物 (340mg)。未將獲得的粗生成物進一步純化，而實施下一步驟。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.72-4.75 (2H, m), 5.03-5.07 (2H, m), 5.52-5.57 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.1Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.1, 2.8Hz), 8.39 (1H, d, J=2.8Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺: 322.

【0191】(參考例 32) 2-(氧呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

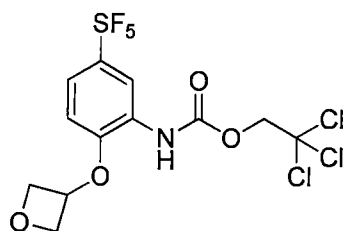


按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(氧呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基硝基苯(340mg, 1.06mmol)，獲得呈茶色油狀物之標題化合物(305mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.03(2H, brs), 4.76-4.79(2H, m), 4.99-5.03(2H, m), 5.24-5.29(1H, m), 6.30(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05(1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.

【0192】(參考例 33)2-(氧呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



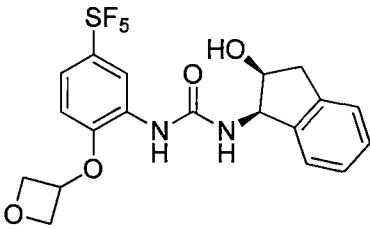
按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(氧呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯胺(308mg, 1.06mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(318mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.82(2H, dd, $J=8.3, 4.9\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 5.03-5.07(2H, m), 5.30-5.35(1H, m), 6.45(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.66(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 466.

mp 167.0-169.0°C.

【0193】(實施例 19)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(氧呔-3-基氧基)苯基)脲之合成：



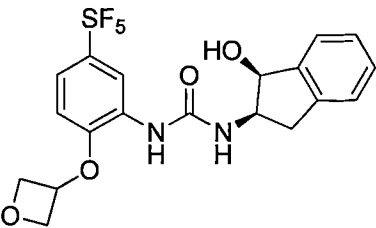
按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(氧呔 -3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (150mg，0.321mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 19 之化合物)(127mg)。

¹H-NMR(400MHz， DMSO-d₆)δ(ppm)： 2.82(1H， d， J=16.1Hz)， 3.07(1H， dd， J=16.1， 4.9Hz)， 4.46(1H， q， J=4.6Hz)， 4.66(2H， dt， J=7.6， 4.8Hz)， 4.97(2H， t， J=6.7Hz)， 5.14(1H， dd， J=8.7， 5.0Hz)， 5.25(1H， d， J=3.9Hz)， 5.41-5.46(1H， m)， 6.76(1H， d， J=9.0Hz)， 7.19-7.26(4H， m)， 7.36(1H， dd， J=9.1， 2.6Hz)， 7.51(1H， d， J=8.8Hz)， 8.61(1H， s)， 8.94(1H， d， J=2.9Hz)。

MS(ESI)[M+H]⁺： 467。

mp112.9-119.8℃。

【 0194 】 (實施例 20)1-((1S,2R)-1-羥基 -2,3-二氫 -1H-茚 -2-基)-3-(5-五氟硫烷基 -2-(氧呔 -3-基氧基)苯基)脲之合成：



按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(氧呔 -3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯

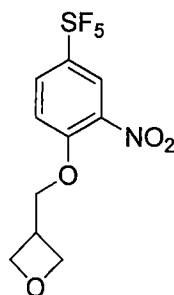
(150mg, 0.321mmol), 獲得呈無色固體之標題化合物(以下, 實施例 20 之化合物)(110mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.82(1H, dd, $J=15.5, 7.0\text{Hz}$), 3.09(1H, dd, $J=15.6, 6.8\text{Hz}$), 4.31-4.38(1H, m), 4.65(2H, dd, $J=7.4, 4.8\text{Hz}$), 4.91-4.98(3H, m), 5.39-5.44(1H, m), 5.57(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.21-7.26(3H, m), 7.32-7.39(3H, m), 8.58(1H, s), 8.89(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M-H}]^-$: 465.

mp239.0-241.5°C.

【0195】(參考例 34)2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成:

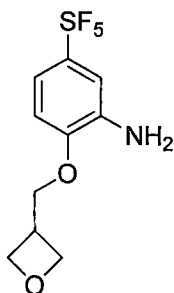


按照與參考例 31 相同之方法, 自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(300mg, 1.06mmol)及 3-氧呔甲醇(112mg, 1.27mmol), 獲得呈橙色油狀物之標題化合物(357mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.48-3.56(1H, m), 4.43(2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 4.55(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.91(2H, dd, $J=7.6, 6.6\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.94(1H, dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M+H}]^+$: 336.

【0196】(參考例 35)2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

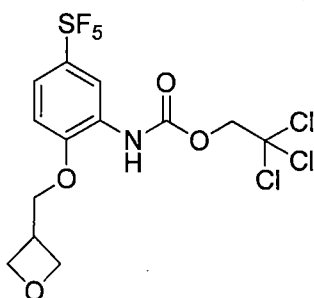


按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基硝基苯(355mg, 1.06mmol)，獲得呈紫色固體之標題化合物(354mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.41-3.51(1H, m), 3.97(2H, brs), 4.27(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 4.59(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.91(2H, dd, $J=7.8, 6.3\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09-7.13(2H, m).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 306$.

【0197】(參考例 36)2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基苯胺(354mg, 1.16mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(378mg)。

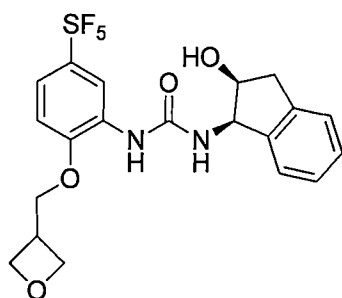
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.45-3.55(1H, m), 4.39(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.55(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.86(2H, s),

4.96(2H, dd, $J=7.7, 6.5\text{Hz}$), 6.94(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.41(1H, s), 7.48(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.60(1H, s).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 480.

mp 130.4-133.3°C.

【0198】(實施例 21)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(氧呔-3-基甲氧基)苯基)脲之合成：

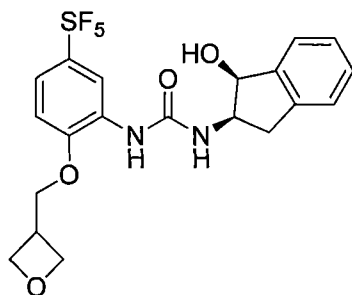


按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (70.0mg, 0.146mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (以下，實施例 21 之化合物)(50.6mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 2.49(1H, dd, $J=16.7, 2.8\text{Hz}$), 2.93(1H, dd, $J=16.8, 6.1\text{Hz}$), 3.35-3.39(1H, m), 3.94(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 4.03(1H, dd, $J=9.8, 3.4\text{Hz}$), 4.18(1H, dd, $J=9.8, 3.2\text{Hz}$), 4.57(1H, dt, $J=10.2, 4.5\text{Hz}$), 4.71(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.89-5.01(3H, m), 5.25(1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.58(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05-7.07(1H, m), 7.17-7.24(3H, m), 7.58(1H, s), 8.79(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 481.

【0199】(實施例 22)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(氧呔-3-基甲氧基)苯基)脲之合成：



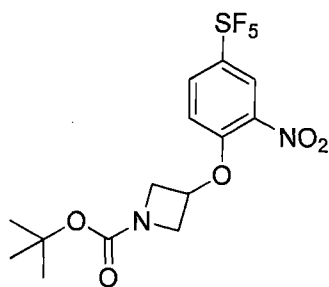
按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(氧呔-3-基甲氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (70.0mg, 0.146mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 22 之化合物)(66.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.54(1H, dd, $J=16.1$, 7.8Hz), 3.04(1H, dd, $J=16.3$, 8.0Hz), 3.38-3.42(1H, m), 3.98(1H, dd, $J=9.8$, 3.4Hz), 4.19(1H, dd, $J=9.8$, 2.9Hz), 4.44-4.52(1H, m), 4.67(1H, s), 4.75(1H, t, $J=6.0$ Hz), 4.90(1H, t, $J=6.1$ Hz), 5.00-5.07(2H, m), 5.18(1H, t, $J=5.9$ Hz), 6.65(1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.71(1H, s), 7.07(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.16(1H, dd, $J=9.0$, 2.7Hz), 7.23-7.29(1H, m), 7.38(1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.45(1H, s), 8.84(1H, d, $J=2.7$ Hz).

MS(ESI)[M-H] $^-$: 479.

mp 157.2-183.6 $^\circ\text{C}$.

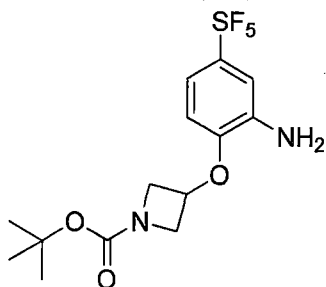
【0200】(參考例 37)2-(1-(三級丁氧基羰基)呋呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：



按照與參考例 31 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(600mg, 2.12mmol)及 1-(三級丁氧基羰基)-3-羥基吡咯(440mg, 2.54mmol)，獲得呈黃色固體之標題化合物(884mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.46(9H, s), 4.11(2H, dd, $J=10.6, 4.0\text{Hz}$), 4.38(2H, ddd, $J=10.0, 6.3, 1.0\text{Hz}$), 5.05(1H, tt, $J=6.5, 2.9\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.92(1H, dd, $J=9.1, 2.8\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

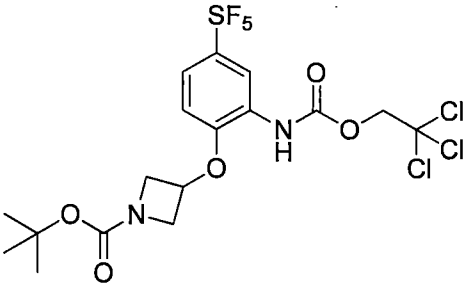
【0201】(參考例 38)2-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯胺之合成：



按照與參考例 4 相同之方法，自 2-(1-(三級丁氧基羰基)吡咯-3-基氧基)-5-五氟硫烷基硝基苯(889mg, 2.12mmol)，獲得呈黃色固體之標題化合物(886mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.45(9H, s), 4.01(2H, brs), 4.01-4.03(2H, m), 4.34(2H, ddd, $J=9.7, 6.3, 1.1\text{Hz}$), 4.94(1H, tt, $J=6.6, 2.9\text{Hz}$), 6.40(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.07(1H, dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$).

【0202】(參考例 39)2-(1-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：

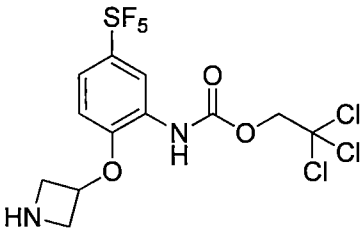


按照與參考例 9 相同之方法，自 2-(1-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯胺 (886mg，2.12mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (938mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.46(9H, s), 4.07-4.11(2H, m), 4.39(2H, ddd, $J=10.0$, 6.3, 0.9Hz), 4.88(2H, s), 5.00(1H, tt, $J=6.3$, 2.9Hz), 6.55(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.39(1H, brs), 7.44(1H, dd, $J=8.8$, 2.5Hz), 8.65(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M-H}]^-$: 563.

【0203】(參考例 40)2-(吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



冰冷下，於 2-(1-(三級丁氧基羰基)吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (500mg，0.884mmol)之二氯甲烷 (3mL)溶液中，添加三氟乙酸 (1.02mL，13.3mmol)。於室溫攪拌 2 小時後，於反

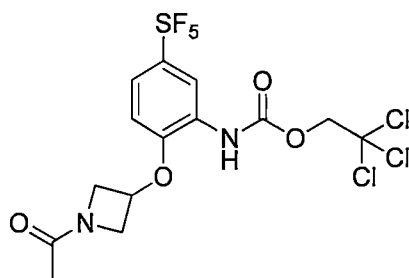
應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，獲得呈無色固體之標題化合物(408mg)。未將獲得的粗生成物進一步純化，而實施下一步驟。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.84-3.88(2H, m), 4.01-4.05(2H, m), 4.87(2H, s), 5.08-5.13(1H, m), 6.59(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.42(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.47(1H, s), 8.63(1H, s).

$\text{MS(ESI)}[\text{M}+\text{H}]^+$: 465.

mp 137.0-140.5°C.

【0204】(參考例 41)2-(1-乙醯基吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



於 2-(吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(130mg, 0.279mmol)之乙酸乙酯(2mL)溶液中，添加吡啶(47.4 μL , 0.586mmol)、乙酸酐(27.7 μL , 0.293mmol)。於室溫攪拌 2 小時後，於反應混合物中添加水，並分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，獲得呈無色固體之標題化合物(137mg)。未將獲得的粗生成物進一步純化，而實施下一步驟。

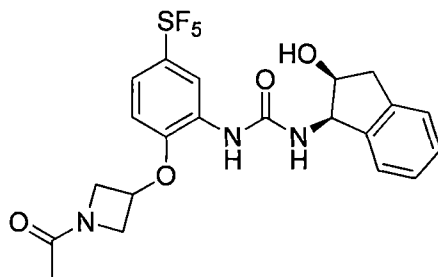
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.94(3H, s), 4.16(1H, dd, $J=9.5, 3.4\text{Hz}$), 4.27(1H, dd, $J=9.5, 3.4\text{Hz}$),

4.47(1H, dd, $J=10.9, 6.7\text{Hz}$), 4.59(1H, dd, $J=9.0, 7.1\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 5.04-5.09(1H, m), 6.57(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.35(1H, s), 7.46(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.66(1H, s).

MS(ESI)[$M+H$] $^{+}$: 507.

mp 226.1-227.4°C.

【0205】(實施例 23)1-(2-(1-乙醯基吡咁-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)脲之合成：

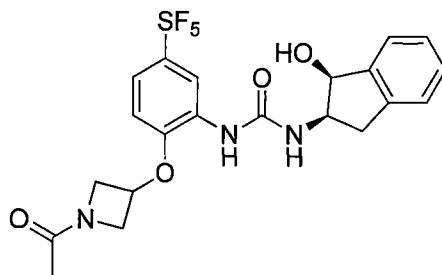


按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(1-乙醯基吡咁-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (65.0mg, 0.128mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (以下，實施例 23 之化合物)(45.3mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.79(3H, s), 2.82(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.07(1H, dd, $J=16.2, 4.8\text{Hz}$), 3.94-3.98(1H, m), 4.17(1H, dt, $J=8.9, 3.3\text{Hz}$), 4.31(1H, dd, $J=10.6, 6.5\text{Hz}$), 4.45(1H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 4.60(1H, dd, $J=9.1, 6.7\text{Hz}$), 5.13-5.20(2H, m), 5.25(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 6.88(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.19-7.25(4H, m), 7.39(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.54(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 8.95(1H, t, $J=2.4\text{Hz}$).

MS(ESI)[$M+H$] $^{+}$: 508.

【0206】(實施例 24)1-(2-(1-乙醯基吡咁-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1*S*,2*R*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茛-2-基)脲之合成：



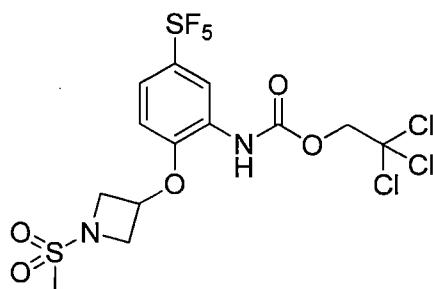
按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(1-乙醯基吡咁-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (65.0mg, 0.128mmol)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (以下，實施例 24 之化合物)(50.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.79(3H, s), 2.81(1H, dd, $J=15.7, 7.0\text{Hz}$), 3.08(1H, dd, $J=15.5, 7.0\text{Hz}$), 3.96(1H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.16(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.29-4.38(2H, m), 4.58(1.0H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.92(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.14-5.17(1H, m), 5.57(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 6.86(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.21-7.26(3H, m), 7.31(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.35-7.39(2H, m), 8.52(1H, s), 8.89(1H, dd, $J=2.8, 1.1\text{Hz}$).

MS(ESI)[M-H] $^-$: 506.

mp249.6-252.4 $^\circ\text{C}$.

【0207】(參考例 42)2-(1-甲磺醯基吡咁-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



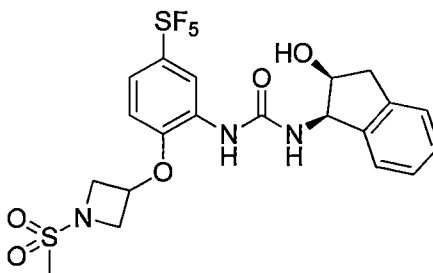
於 2-(吡呖-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(135mg, 0.290mmol)之乙酸乙酯(3mL)溶液中, 添加吡啶(49.2 μ L, 0.609mmol)、甲磺醯氯(23.7 μ L, 0.304mmol)。於室溫攪拌 2 小時後, 於反應混合物中添加水, 並分液。將有機層以飽和食鹽水洗淨後, 乾燥、濃縮, 將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化, 獲得呈無色固體之標題化合物(132mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.95(3H, s), 4.17(2H, dd, $J=9.6, 4.8\text{Hz}$), 4.38(2H, dd, $J=9.9, 6.5\text{Hz}$), 4.88(2H, s), 5.02-5.08(1H, m), 6.57(1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.45(1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.66(1H, s).

MS(ESI)[M-H] $^-$: 541.

mp179.4-181.1 $^\circ\text{C}$.

【0208】(實施例 25)1-(2-(1-甲磺醯基吡呖-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)脲之合成：

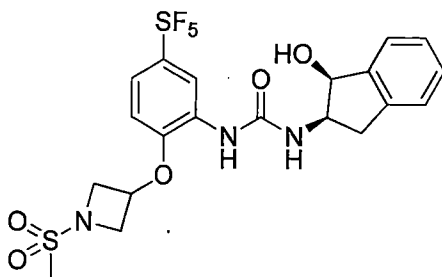


按照與實施例 5 相同之方法，自 2-(1-甲磺醯基吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (60.0mg, 0.110mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (以下，實施例 25 之化合物) (60.0mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.82 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.05-3.10 (1H, m), 3.08 (3H, s), 4.00-4.06 (2H, m), 4.37-4.41 (2H, m), 4.46 (1H, q, $J=4.5\text{Hz}$), 5.12-5.18 (2H, m), 5.28 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.19-7.26 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J=9.1, 3.2\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.51 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 544.

【0209】 (實施例 26) 1-(2-(1-甲磺醯基吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基)-3-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)脲之合成：



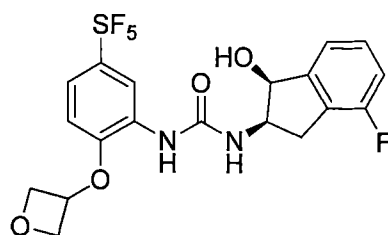
按照與實施例 7 相同之方法，自 2-(1-甲磺醯基吡啶-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (60.0mg, 0.110mmol)，獲得呈無色非晶形之標題化合物 (以下，實施例 26 之化合物) (62.9mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.82 (1H, dd, $J=15.6, 7.0\text{Hz}$), 3.06-3.10 (1H, m), 3.08 (3H, s), 4.02 (2H, dd, $J=9.5, 4.5\text{Hz}$), 4.31-4.40 (3H, m), 4.92 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$),

5.13-5.19(1H, m), 5.60(1Hd, $J=5.0\text{Hz}$), 6.87(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.20-7.28(3H, m), 7.31-7.39(3H, m), 8.50(1H, s), 8.90(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$).

MS(ESI)[M-H]⁻: 542.

【0210】(實施例 27)1-((1S,2R)-4-氟-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(5-五氟硫烷基-2-(氧呔-3-基氧基)苯基)脲之合成：



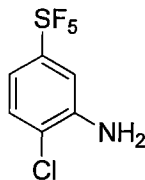
於 2-(氧呔-3-基氧基)-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (100mg, 0.214mmol) 之乙腈 (1mL) 溶液中，添加二異丙基乙基胺 (75 μ L, 0.43mmol)、(1S,2R)-2-胺基-4-氟-1-氫茚醇 (53.7mg, 0.321mmol)。於 100 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 23 小時後，將反應混合物放冷，添加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 27 之化合物)(86.9mg)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.78(1H, dd, $J=15.7, 6.5\text{Hz}$), 3.16(1H, dd, $J=15.9, 7.1\text{Hz}$), 4.37-4.44(1H, m), 4.65(2H, dd, $J=7.3, 6.5\text{Hz}$), 4.94-4.98(3H, m), 5.39-5.45(1H, m), 5.75(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.29-7.35(2H, m), 7.40(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.59(1H, s), 8.89(1H, d, $J=2.9\text{Hz}$).

MS(ESI)[M-H]⁻ : 483.

mp 227.2-229.6°C.

【0211】(參考例 43)2-氯-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

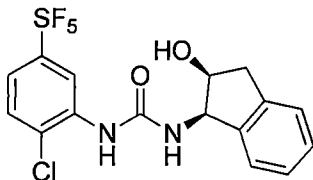


按照與參考例 18 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(322mg, 1.17mmol)，獲得呈淡褐色非晶形之標題化合物(263mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 4.26(2H, brs), 7.05(1H, dd, J=9.1, 2.7Hz), 7.15(1H, d, J=2.7Hz), 7.31(1H, d, J=9.1Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 254.

【0212】(實施例 28)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(2-氯-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

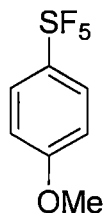


按照與實施例 2 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基苯胺(262mg, 1.03mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 28 之化合物)(221mg)。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ(ppm) : 2.81(1H, d, J=16.1Hz), 3.08(1H, dd, J=16.1, 5.0Hz), 4.49-4.45(1H, m), 5.11(1H, dd, J=8.3, 5.0Hz), 5.24(1H, d, J=4.1Hz), 7.26-7.18(4H, m), 7.47(1H, dd, J=8.5, 2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.5Hz), 8.81(1H, brs), 8.99(1H, d, J=2.7Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 429.

【0213】(參考例 44)4-五氟硫烷基苯甲醚之合成：

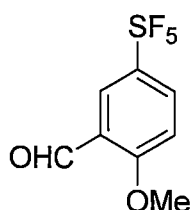


於 4-五氟硫烷基氯苯 (20.0g, 80.3mmol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (100mL) 溶液中，添加甲醇鈉 (13.0g, 240mmol)。於室溫攪拌 1 小時後，於反應混合物中添加水，並以二乙基醚萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷)純化，獲得呈無色油狀物之標題化合物 (16.3g)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 3.85(3H, s), 6.91(2H, d, J=9.6Hz), 7.68(2H, d, J=9.6Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 235.

【0214】(參考例 45)2-甲醯基-4-五氟硫烷基苯甲醚之合成：



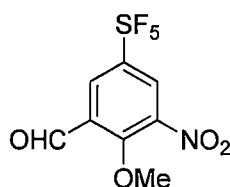
將 4-五氟硫烷基苯甲醚 (1.25g, 5.34mmol) 與二氯甲基甲醚 (1.180mL, 13.35mmol) 之二氯甲烷 (10mL) 溶液冷卻至 -20℃，花費 10 分鐘添加四氯化鈦 (1.46mL, 13.35mmol) 使反應溶液之溫度成為 -20~-22℃。於相同溫度攪拌 30 分鐘後，於反應混合物中添加水，以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗

生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(521mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.02(3H, s), 7.04-7.08(1H, m), 7.90-7.95(1H, m), 8.22-8.24(1H, m), 10.5(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 263.

【0215】(參考例 46)3-甲醯基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：

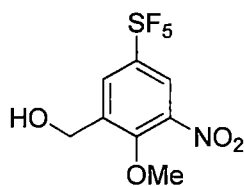


冰冷下，於 2-甲醯基-4-五氟硫烷基苯甲醚(5.00g, 19.3mmol)之濃硫酸(60mL)懸浮液中，添加發煙硝酸(1mL)。於相同溫度攪拌 3 小時後，於反應混合物中添加冰，並以氯仿萃取。將有機層乾燥、濃縮，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(5.28g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.15(3H, s), 8.43-8.47(2H, m), 10.4(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.

【0216】(參考例 47)3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：



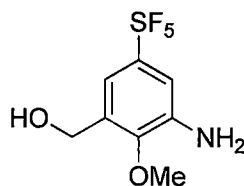
冰冷下，於 3-甲醯基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯(70.0mg, 0.228mmol)之甲醇(2mL)溶液中，添加硼氫化

鈉 (10.4mg, 0.273mmol)。於相同溫度攪拌 1 小時後，於反應溶混合物中添加 1M 鹽酸，以氯仿萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(67mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.97(3H, s), 4.82-4.87(2H, m), 8.12-8.21(2H, m).

MS(ESI)[M+H] $^+$: 310.

【0217】(參考例 48)3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

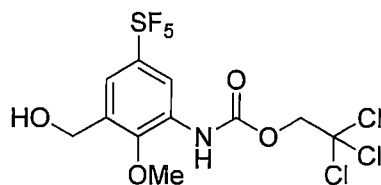


於 3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯 (57.0mg, 0.184mmol) 之甲醇 (1mL) 溶液中，添加氧化鉑 (4.20mg, 0.0184mmol)。於氫氣環境下，攪拌 30 分鐘後，過濾觸媒、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈無色固體之標題化合物 (49mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.82(3H, s), 3.94-4.02(2H, m), 4.71-4.74(2H, m), 7.08-7.12(1H, m), 7.16-7.20(1H, m).

MS(ESI)[M+H] $^+$: 280.

【0218】(參考例 49)3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：

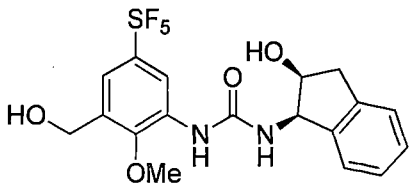


於 3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺 (49.0mg，0.175mmol) 之四氫呋喃 (2mL) 溶液中，添加氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (0.0240mL，0.175mmol)、二異丙基乙基胺 (0.153mL，0.877mmol)。於室溫攪拌 3 小時後，於反應混合物中添加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，藉由無水硫酸鈉而乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化，獲得呈無色固體之標題化合物 (71mg)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.88 (3H, s), 4.77-4.88 (4H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.59-7.62 (1H, m), 8.46-8.58 (1H, m).

MS (ESI) [M+H]⁺ : 455.

【0219】 (實施例 29) 1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

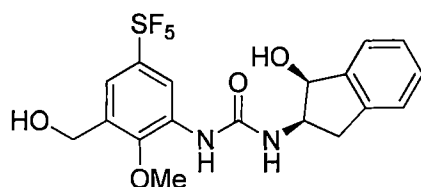


按照與實施例 5 相同之方法，自 3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (20.0mg，0.0440mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物 (以下，實施例 29 之化合物) (14.7mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.83-2.90(1H, m), 3.05-3.13(1H, m), 3.76(3H, s), 4.50-4.55(1H, m), 4.64-4.68(2H, m), 5.16-5.20(1H, m), 7.13-7.27(4H, m), 7.47-7.49(1H, m), 8.68(1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 455$.

【0220】(實施例 30)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：

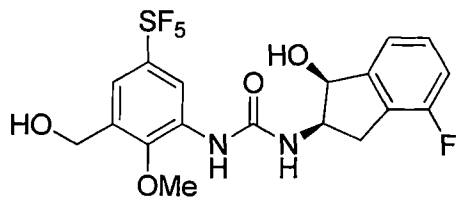


按照與實施例 7 相同之方法，自 3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(20.0mg, 0.0440mmol)，獲得呈無色固體之標題化合物(以下，實施例 30 之化合物)(15.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ (ppm): 2.82-2.90(1H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.73(3H, s), 4.35-4.42(1H, m), 4.62-4.63(2H, m), 4.92-4.95(1H, m), 7.14-7.23(3H, m), 7.35(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.44-7.45(1H, m), 8.63(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+ : 455$.

【0221】(實施例 31)1-((1S,2R)-4-氟-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



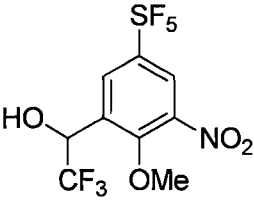
於 3-羥甲基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (20.0mg, 0.0440mmol) 之乙腈 (1mL) 溶液中，添加二異丙基乙基胺 (15.3μL, 0.0880mmol)、(1S,2R)-2-胺基-4-氟-1-氫茛醇 (11.0mg, 0.0660mmol)。於 100℃ 攪拌 6 小時後，將反應混合物放冷，添加水，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析 (氯仿/甲醇) 純化，獲得呈無色固體之標題化合物 (以下，實施例 31 之化合物) (11.2mg)。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.77 (1H, dd, J=15.9, 6.6Hz), 3.15 (1H, dd, J=15.9, 7.1Hz), 3.71 (3H, s), 4.35-4.42 (1H, m), 4.59 (2H, d, J=5.9Hz), 4.96 (1H, t, J=5.1Hz), 5.42 (1H, t, J=5.7Hz), 5.71 (1H, d, J=5.1Hz), 7.09 (1H, t, J=8.5Hz), 7.23 (1H, d, J=7.1Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.40-7.45 (2H, m), 8.70 (1H, s), 8.82 (1H, d, J=2.9Hz).

MS (ESI) [M+H]⁺ : 473

mp 184.6-186.8℃.

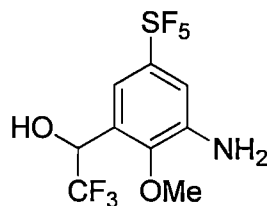
【0222】 (參考例 50) 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯之合成：



冰冷下，於 3-甲醯基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯 (340mg, 1.11mmol) 之四氫呋喃 (3mL) 溶液中，添加三甲基(三氟甲基)矽烷 (0.327mL, 2.21mmol)、氟化四 n-丁基鉍 (1M 四氫呋喃溶液, 0.11mL, 0.11mmol)。將反應混合物於相同溫度攪拌 30 分鐘，並於室溫攪拌 1 小時後，進行濃縮。將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈淡黃色油狀物之標題化合物 (405mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.34 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.97 (3H, s), 5.65-5.59 (1H, m), 8.25 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

【0223】(參考例 51) 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺之合成：

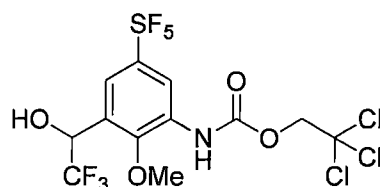


按照與參考例 4 相同之方法，自 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯 (404mg, 1.07mmol)，獲得呈淡黃色固體之標題化合物 (393mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.17 (1H, brs), 3.83 (3H, s), 4.00 (1H, brs), 5.38 (1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.31 (1H, brd, $J=2.4\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.

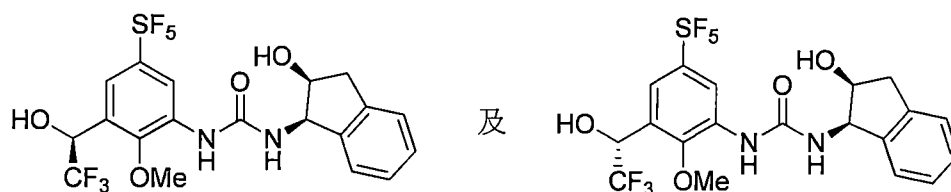
【0224】(參考例 52) 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之合成：



按照與參考例 9 相同之方法，自 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯胺(393mg, 1.13mmol)，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(470mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.16(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 4.81-4.92(2H, m), 5.42-5.48(1H, m), 7.32(1H, brs), 7.76(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.61(1H, brs).

【0225】(實施例 32)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)-3-(3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



按照與實施例 5 相同之方法，自 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(225mg, 0.430mmol)，獲得任一者皆呈無色非晶形之低極性側之標題化合物(以下，實施例 32 之低極性側之化合物)(110mg)及高極性側之標題化合物(以下，實施例 32 之高極性側之化合物)(111mg)。

實施例 32 之低極性側之化合物：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.81(1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.08(1H, dd, $J=16.3, 4.1\text{Hz}$), 3.77(3H, s), 4.47(1H, q, $J=4.1\text{Hz}$), 5.12(1H, dd, $J=8.4, 4.8\text{Hz}$),

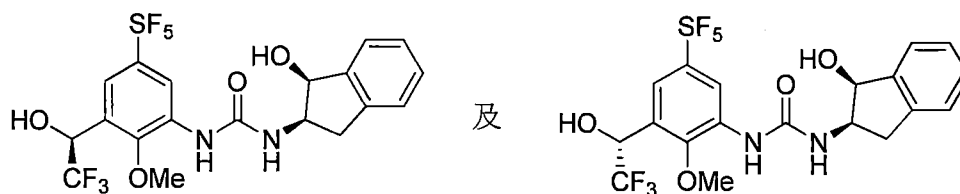
5.24(1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 5.39-5.46(1H, m), 7.17-7.26(5H, m), 7.48-7.51(2H, m), 8.86(1H, brs), 8.97(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$).

實施例 32 之高極性側之化合物：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.81(1H, d, $J=16.3\text{Hz}$), 3.08(1H, dd, $J=16.3, 4.5\text{Hz}$), 3.78(3H, s), 4.47(1H, q, $J=4.2\text{Hz}$), 5.12(1H, dd, $J=8.4, 4.8\text{Hz}$), 5.23(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 5.39-5.46(1H, m), 7.17-7.22(5H, m), 7.49-7.51(2H, m), 8.83(1H, brs), 8.99(1H, d, $J=3.2\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M-H}]^-$: 521.

【0226】(實施例 33)1-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基)脲之合成：



按照與實施例 7 相同之方法，自 3-(2,2,2-三氟-1-羥乙基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苯基胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(233mg, 0.450mmol)，獲得任一者皆呈無色非晶形之低極性側之標題化合物(以下，實施例 33 之低極性側之化合物)(112mg)及高極性側之標題化合物(以下，實施例 33 之高極性側之化合物)(102mg)。

實施例 33 之低極性側之化合物：

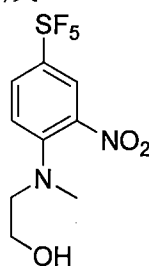
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.81(1H, dd, $J=15.9, 7.0\text{Hz}$), 3.09(1H, dd, $J=15.9, 7.0\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 4.30-4.37(1H, m), 4.92(1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.37-5.43(1H, m), 5.55(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.20-7.25(3H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.47(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.81(1H, brs), 8.97(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

實施例 33 之高極性側之化合物 :

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 2.81(1H, dd, $J=15.9, 6.8\text{Hz}$), 3.11(1H, dd, $J=15.9, 6.8\text{Hz}$), 3.74(3H, s), 4.29-4.36(1H, m), 4.92(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.38-5.42(1H, m), 5.56(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20-7.25(3H, m), 7.36-7.40(2H, m), 7.48(1H, brs), 8.80(1H, brs), 8.96(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M-H}]^- : 521$.

【 0227 】 (參考例 53)2-((4-五氟硫烷基-2-硝基苯基)(甲基)胺基)乙醇之合成 :



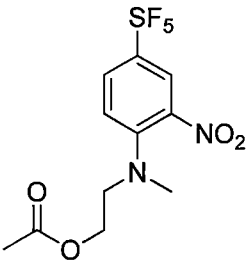
按照與參考例 22 相同之方法，自 2-氯-5-五氟硫烷基硝基苯(300mg, 1.06mmol)，獲得呈橙色油狀物之標題化合物(341mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.92(1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.92(3H, s), 3.54(2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.87(2H, q.

$J=5.4\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, 9.3, 2.7Hz), 8.17(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 323.

【0228】(參考例 54)2-((4-五氟硫烷基-2-硝基苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯之合成：

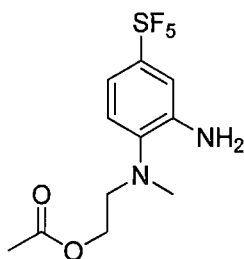


於 2-((4-五氟硫烷基-2-硝基苯基)(甲基)胺基)乙醇 (341mg, 1.06mmol)之乙酸乙酯溶液(2.1mL)中，添加吡啶(0.207mL, 2.54mmol)、乙酸酐(0.121mL, 1.27mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.2mg, 0.010mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。於反應混合液中添加水(5mL)，並以乙酸乙酯(5mL)萃取。將有機層以飽和食鹽水(2mL)洗淨後，乾燥、濃縮後，將獲得的粗生成物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯)純化，獲得呈黃色油狀物之標題化合物(350mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 1.99(3H, s), 2.94(3H, s), 3.56(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.31(2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=9.3$, 2.7Hz), 8.15(1H, d, 2.7Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 365.

【0229】(參考例 55)2-((2-胺基-(4-五氟硫烷基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯之合成：

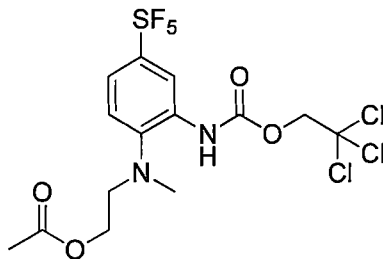


按照與參考例 4 相同之方法，自 2-((4-五氟硫烷基-2-硝基苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯(350mg，0.960mmol)，獲得呈無色油狀物之標題化合物(306mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.03(3H, s), 2.74(3H, s), 3.16(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 4.19(2H, s), 4.22(2H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.00(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08-7.10(2H, m).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.

【0230】(參考例 56)2-((4-(五氟硫烷基)-2-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)胺基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯之合成：



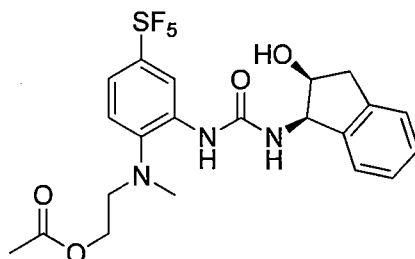
按照與參考例 9 相同之方法，自 2-((2-胺基-(4-五氟硫烷基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯(305mg，0.910mmol)，獲得呈白色固體之標題化合物(447mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.12(3H, s), 2.74(3H, s), 3.12(2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.19(1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.89(2H, s), 7.23(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 8.23(1H, s), 8.63(1H, s).

$\text{MS}(\text{ESI})[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.

mp 51.5-53.0°C.

【0231】(實施例 34) 2-((2-(3-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)脲基)-4-(五氟硫烷基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯之合成：



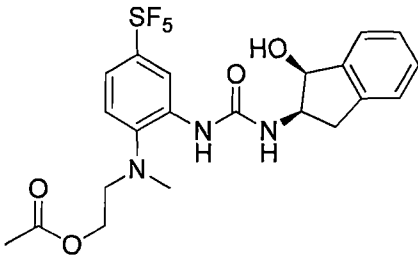
按照與實施例 5 相同之方法，自 2-((4-(五氟硫烷基)-2-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)胺基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯(150mg, 0.294mmol)，獲得呈白色固體之標題化合物(以下，實施例 34 之化合物)(131mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.97(3H, s), 2.34(1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.70(3H, s), 2.97(1H, dd, $J=16.5, 2.0\text{Hz}$), 3.12(2H, dt, $J=14.8, 4.1\text{Hz}$), 3.21(1H, dd, $J=16.5, 5.2\text{Hz}$), 4.20-4.32(2H, m), 4.70-4.72(1H, m), 5.38(1H, dd, $J=7.7, 5.0\text{Hz}$), 5.70(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.70(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23-7.27(3H, m), 7.34-7.37(2H, m), 7.94(1H, s), 8.80(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 510.

mp 139.9-141.1°C.

【0232】(實施例 35) 2-((2-(3-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)脲基)-4-(五氟硫烷基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯之合成：

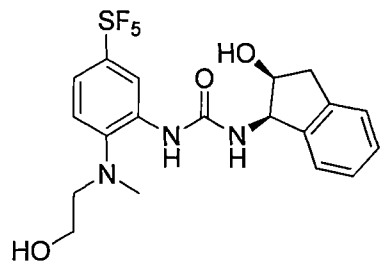


按照與實施例 7 相同之方法，自 2-((4-(五氟硫烷基)-2-(((2,2,2-三氯乙氧基)羰基)胺基)苯基)(甲基)胺基)乙基乙酸酯(150mg，0.294mmol)，獲得呈白色非晶形之標題化合物(以下，實施例 35 之化合物)(135mg)。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)δ(ppm) : 1.99(3H, s), 2.28(1H, d, J=4.5Hz), 2.68(3H, s), 2.96(1H, d, J=15.9, 6.3Hz), 3.08-3.13(sH, m), 3.33(1H, dd, J=15.9, 7.2Hz), 4.18-4.30(2H, m), 4.61-4.68(1H, m), 5.16(1H, t, J=5.2Hz), 5.74(1H, d, J=7.7Hz), 7.13(1H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.35(4H, m), 7.34-7.45(1H, m), 7.85(1H, s), 8.78(1H, d, J=2.7Hz).

MS(ESI)[M+H]⁺ : 510.

【0233】(實施例 36)1-((1R,2S)-2-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-3-(2-((2-羥乙基)(甲基)胺基)-5-(五氟硫烷基)苯基)脲之合成：



於實施例 34 之化合物(118mg，0.232mmol)之甲醇(1.0mL)及四氫呋喃(1.0mL)溶液中，添加 1M 氫氧化鈉水溶液(0.460mL，0.460mmol)，並於室溫攪拌 2 小時 20 分

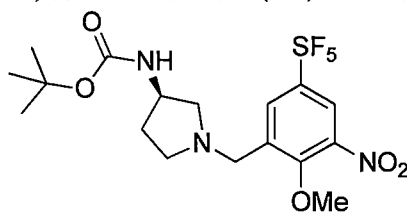
鐘。於反應混合物中添加 1M 鹽酸，將 pH 調整為 7 後，減壓濃縮。將殘渣以乙酸乙酯萃取，將有機層以飽和食鹽水 (5mL) 洗淨後，乾燥、濃縮，將獲得的粗生成物以二乙基醚作漿料洗淨，獲得呈白色固體之標題化合物 (以下，實施例 36 之化合物) (76.9mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.75 (3H, s), 2.92 (1H, dd, $J=16.5, 1.1\text{Hz}$), 3.00-3.06 (2H, m), 3.15 (1H, dd, $J=16.5, 5.0\text{Hz}$), 3.74 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 4.59 (1H, td, $J=5.0, 1.5\text{Hz}$), 5.23 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 7.19-7.27 (4H, m), 7.31 (1H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.

mp 211.1-213.4°C.

【0234】 (參考例 57) (1-(2-甲氧基-5-五氟硫烷基-3-硝苄基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸(R)-三級丁酯之合成：

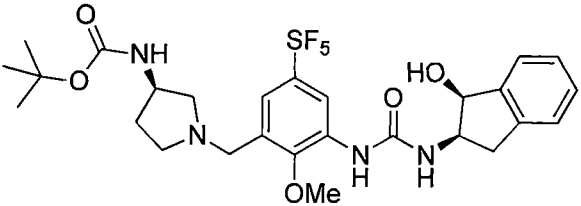


於 3-甲醯基-2-甲氧基-5-五氟硫烷基硝基苯 (100mg, 0.330mmol) 之四氫呋喃 (5mL) 溶液中，添加吡咯啉-3-基胺基甲酸(R)-三級丁酯 (67mg, 0.36mmol)，冰冷下，添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (104mg, 0.49mmol)。升溫至室溫而攪拌一晚後，將反應液濃縮。將獲得的殘渣以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯) 純化，獲得呈無色固體之標題化合物 (163mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.59(9H, s), 1.65(1H, m), 2.29-2.42(2H, m), 2.58-2.67(2H, m), 8.14(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 2.84(1H, m), 3.74(2H, brs), 3.96(3H, s), 4.21(1H, brs), 4.77(1H, brs), 8.09(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

ESI-MS m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 478.

【0235】(參考例 58) (((*R*)-1-(3-(3-((1*S*,2*R*)-1-羥基-2,3-二氫-1*H*-茛-2-基)脲基)-2-甲氧基-5-(五氟硫烷基)苄基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯之合成 :

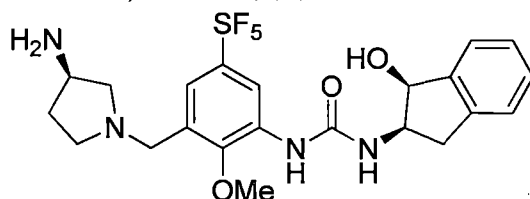


於氫氣環境下，將(1-(2-甲氧基-5-五氟硫烷基-3-硝苄基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸(*R*)-三級丁酯(163mg, 0.330mmol)及氧化鉑(6mg)之乙醇懸浮液於室溫攪拌1小時。以矽藻土(註冊商標)過濾觸媒，將溶液濃縮而獲得粗生成物。將獲得的粗生成物(74mg, 0.17mmol)溶解於二氯甲烷(5mL)，冰冷下，添加三乙基胺(0.046mL, 0.33mmol)及三光氣(16mg, 0.055mmol)。於室溫攪拌1小時後，添加(1*S*,2*R*)-2-胺基-1-氫茛醇(25mg, 0.17mmol)，再於室溫攪拌1小時。於反應液中添加氯化銨水溶液，並以二氯甲烷萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)及製備 TLC(preparative TLC)(氯仿/甲醇)純化，獲得呈無色固體之標題化合物(20mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.42(9H, s), 1.58(1H, m), 2.24-2.32(2H, m), 2.56(2H, m), 2.81(1H, m), 2.91(1H, dd, $J=15.9$, 6.6Hz), 3.29(1H, dd, $J=15.9$, 7.2Hz), 3.62(2H, dd, $J=18.3$, 13.4Hz), 3.76(3H, s), 4.15(1H, brm), 4.55-4.62(1H, m), 4.85(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.11(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.82(1H, brs), 7.26-7.29(3H, m), 7.40-7.44(2H, m), 8.58(1H, brs).

MS(ESI)[$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 623.

【0236】(實施例 37)1-(3-(((R)-3-氨基吡咯啉-1-基)甲基)-2-甲氧基-5-五氟硫烷基苄基)-3-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)脲之合成：



將(((R)-1-(3-(3-((1S,2R)-1-羥基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)脲基)-2-甲氧基-5-(五氟硫烷基)苄基)吡咯啉-3-基)胺基甲酸三級丁酯(32mg, 0.051mmol)溶解於乙酸乙酯(0.5mL)，添加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液(0.5mL)。將反應混合物於室溫攪拌 2 小時後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，並以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、濃縮，將獲得的殘渣以矽膠管柱層析(氯仿/甲醇)及製備 TLC(氯仿/甲醇)純化，獲得呈淡黃色非晶形之標題化合物(10.7mg)(以下，實施例 37 之化合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 1.47(1H, m), 2.33(1H, dd, $J=9.3$, 3.9Hz), 2.44(1H, dd, $J=15.0$, 8.6Hz),

2.66(1H, dd, J=9.3, 6.1Hz), 2.72-2.78(1H, m), 2.90(1H, dd, J=15.9, 6.8Hz), 3.30(1H, dd, J=15.9, 7.2Hz), 3.48(1H, m), 3.62(2H, dd, J=21.1, 13.4Hz), 3.79(3H, s), 4.54-4.61(1H, m), 5.10(1H, d, J=5.4Hz), 5.81(1H, t, J=7.2Hz), 7.20-7.32(4H, m), 7.40(1H, d, J=7.2Hz), 7.43(1H, d, J=2.7Hz), 8.57(1H, d, J=2.7Hz).

【0237】(實施例 38)DDR1 抑制活性評價：

使用 HTRF(註冊商標)KinEASE-TK kit(Cisbio Bioassays 公司)，來評價實施例 1~37 之化合物的 DDR1 抑制活性。

【0238】被驗物質係溶解於二甲基亞砷(以下，DMSO)後，使用於以下之評價。又，被驗物質及各試藥係以激酶緩衝液(Kinase buffer)(Cisbio Bioassays 公司)稀釋而使用，該激酶緩衝液係以 $MgCl_2$ 成爲 5mmol/L、 $MnCl_2$ 成爲 0.5mmol/L、DTT 成爲 0.25mmol/L、補助的酵素緩衝液(Supplemental Enzyme buffer)(Cisbio Bioassays 公司)成爲 50nmol/L 的方式而添加、調製。於 384 孔黑色盤(Corning 公司)中，添加被驗物質(最終 DMSO 濃度 1%)、DDR1 細胞內結構域(最終濃度 5ng/ μ L)(Carna Biosciences 公司)、作爲磷酸供給體的 ATP(最終濃度 25 μ mol/L)(SIGMA 公司)及作爲基質的 TK 受質-生物素(TK Substrate-biotin)(最終濃度 1000nmol/L)(Cisbio Bioassays 公司)，於室溫使其反應 1 小時。反應結束後，添加 TK 抗體-穴狀化合物(TK antibody-cryptate)(Cisbio Bioassays 公司)及鏈黴抗生物素蛋白

-XL665(streptavidin-XL665)(Cisbio Bioassays 公司)，於室溫使其反應 1 小時。另外，準備被驗物質未添加之孔、及 DDR1 細胞內結構域未添加且被驗物質未添加之孔。

【 0239 】 使 用 Multilabel Counter(Envision，PerkinElmer 公司)，測定各孔之螢光強度(激發波長 320nm，測定波長 665nm 及 620nm)，算出比率(665nm 之螢光強度/620nm 之螢光強度)。藉由下式算出被驗物質之各濃度的抑制率(%)。

抑制率(%)=([被驗物質未添加之比率]-[被驗物質之比率])/([被驗物質未添加之比率]-[DDR1 細胞內結構域未添加且被驗物質未添加之比率]) $\times$ 100

【 0240 】 將算出的抑制率使用 Prism 5.04(GraphPad Software, Inc)回歸成 S 形劑量 - 反應(sigmoidal dose-response)，算出被驗物質之 IC₅₀ 值。

【 0241 】 將各被驗物質的 IC₅₀ 值示於表 2。如由表 2 之結果所明示，本發明之尿素衍生物(I)或其藥理學上可容許的鹽係顯示具有高的 DDR1 抑制活性。

【0242】表 2

被驗物質	IC ₅₀ (nmol/L)
實施例 1 之化合物	460
實施例 2 之化合物	169
實施例 3 之化合物	451
實施例 4 之化合物	979
實施例 5 之化合物	374
實施例 6 之化合物	305
實施例 7 之化合物	568
實施例 8 之化合物	182
實施例 9 之化合物	99.8
實施例 10 之化合物	267
實施例 11 之化合物	289
實施例 12 之化合物	898
實施例 13 之化合物	227
實施例 14 之化合物	924
實施例 15 之化合物	246
實施例 16 之化合物	838
實施例 17 之化合物	51.5
實施例 18 之化合物	138
實施例 19 之化合物	55.5
實施例 20 之化合物	166
實施例 21 之化合物	106
實施例 22 之化合物	512
實施例 23 之化合物	31.9
實施例 24 之化合物	102
實施例 25 之化合物	65.6
實施例 26 之化合物	191
實施例 27 之化合物	111
實施例 28 之化合物	464
實施例 29 之化合物	87.9
實施例 30 之化合物	304
實施例 31 之化合物	87.6
實施例 32 之高極性側之化合物	170
實施例 33 之高極性側之化合物	718
實施例 34 之化合物	555
實施例 35 之化合物	884
實施例 36 之化合物	432
實施例 37 之化合物	825

[產業上之可利用性]

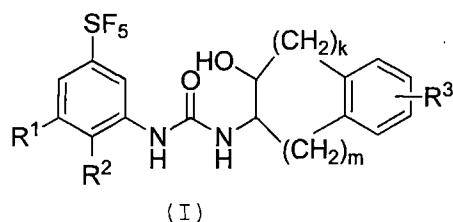
【0243】本發明之尿素衍生物(I)及其藥理學上可容許的鹽由於具有高的 DDR1 抑制活性，可利用作為 DDR1 之抑制劑。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

- 1.一種以下之通式(I)所示的尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽，



[式中，k 及 m 各自獨立地表示 0 或 1， R^1 表示氫原子或 3-胺基吡咯啶基甲基、或者 1~4 個氫原子各自獨立地可經鹵素原子或羥基取代的碳數 1~3 之烷基， R^2 表示氫原子、鹵素原子、4-吡啶基、4-羥基-1-哌啶基、4-咪啉基、3-側氧-1-哌啶基、四氫-4-哌喃基、(2-羥乙基)(甲基)胺基、(2-乙醯氧基乙基)(甲基)胺基或 $R^4-(CH_2)_n-O-$ 、或者 1~3 個氫原子各自獨立地可經羥基或甲氧基取代的苯基， R^3 表示氫原子或鹵素原子，n 表示 0 或 1， R^4 表示甲基、苯基、N-乙醯基-3-吡啶基、N-甲磺醯基-3-吡啶基或 3-氧吡啶基]。

- 2.如請求項 1 之尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽，其中 k 及 m 係一者為 1，另一者為 0。
- 3.如請求項 1 或 2 之尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽，其中 R^1 為氫原子或羥甲基， R^2 為 4-吡啶基、3-側氧-1-哌啶基或 R^4O- ， R^3 為氫原子或氟原子， R^4 為甲基、N-乙醯基-3-吡啶基、N-甲磺醯基-3-吡啶基或 3-氧吡啶基。
- 4.一種盤狀結構域受體 1(discoidin domain receptor 1)之抑制劑，其含有如請求項 1 至 3 中任一項之尿素衍生物或其藥理學上可容許的鹽作為有效成分。