

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97122782

※ 申請日期：97.6.19

※IPC 分類：

C07D 413/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之噁唑啉酮類及其用途

SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES AND THEIR USE

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 7/02

(2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

拜耳保健股份有限公司

BAYER HEALTHCARE AG

代表人：(中文/英文)

1. 弗蘭克/BURKERT, FRANK

2. 費迪南德/KOEHLER, FERDINAND

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國利佛可生城拜耳工業區 D51368

51368 Leverkusen, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/Germany

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅蘇珊/ROEHRIG, SUSANNE

2. 黑特爾/HAERTER, MICHAEL

3. 葛諾特/GNOTH, MARK JEAN

4. 德根斐/DEGENFELD, GEORGES

5. 笛特利/DITTRICH-WENGENROTH, ELKE

6. 布安亞/BUCHMUELLER, ANJA

7. 艾史文/ALLERHEILIGEN, SWEN

8. 裴柏恩/PERZBORN, ELISABETH

9. 蓋德斯/GERDES, CHRISTOPH

10.史勒摩/SCHLEMMER, KARL-HEINZ

11.阿卡巴/AKBABA, METIN

國 籍：(中文/英文)

1.-10 皆為德國/GERMANY

11.為土耳其/TURKEY

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2007 年 6 月 20 日；10 2007 028 320.4

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

10.史勒摩/SCHLEMMER, KARL-HEINZ

11.阿卡巴/AKBABA, METIN

國 籍：(中文/英文)

1.-10 皆為德國/GERMANY

11.為土耳其/TURKEY

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2007 年 6 月 20 日；10 2007 028 320.4

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎之經取代之噁唑啉酮類、其製法、其供治療及/或預防疾病之用途及其供製備藥劑以治療及/或預防疾病(特別是栓塞性血栓疾病)之用途。

【先前技術】

血液凝結乃生物體之保護機制，其有助於迅速且可靠地「封住」血管壁上之缺陷；因此，可避免血液流失或保持最小程度之血液流失。血管受傷後之止血主要由凝結系統達成，其中引起血漿蛋白質諸酵素級聯複雜反應。此過程中牽扯許多血液凝結因子，各個該等因子，於活化下，分別將下一個不具活性之前驅物轉化為其活性型。於級聯反應終止時，出現可溶性血纖維蛋白原轉化為不溶性血纖維蛋白，導致形成血塊。於血液凝結中，傳統上區分為終止於接合反應途徑(joint reaction path)之內在與外在系統。於此，由酶原因子 X 形成之 Xa 因子，由於使兩個凝結途徑結合，而具有關鍵角色。經活化之絲胺酸蛋白酶 Xa 使凝血酶原裂解為凝血酶；就此，該形成之凝血酶將血纖維蛋白原裂解為血纖維蛋白；隨後血纖維蛋白單體之交聯造成血塊之形成，因而止血。此外，凝血酶為血小板聚集之強力觸發劑，對止血亦有相當貢獻。

止血受複雜調控機制之支配；凝血系統未經控制之活化或活化過程有缺陷之抑制作用可能導致血管((動脈、靜

脈、淋巴管))中形成局部血栓或栓塞；此可能導致栓塞性血栓疾病。此外，高凝血狀態可能-全身性地-於消耗性凝血病情形下，造成瀰漫性血管內凝血。此外於微血管病變溶血性貧血、體外循環系統(例如血液透析)、以及假心臟瓣膜等情形下可能遭遇栓塞性血栓併發症。

於工業化國家中，栓塞性血栓疾病係發病與死亡最常見之原因 [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5th edition, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia]。

先前技藝中已知之抗凝血劑，亦即用於抑制或防止血液凝結之物質，具有各種屢見之重大缺點。因此，於實施上，業界發現栓塞性血栓疾病之有效治療或預防方法相當困難且未令人滿意。

有關栓塞性血栓疾病之治療與預防，首先係使用非經腸或經皮下投與之肝素。低分子量肝素由於具有較為有利之藥物動力學性質，近來偏愛喜用者漸增；然而，其同樣未能避免下文敘述之肝素療法之已知缺點。例如，肝素經口投與不具效力，且只具較短之半衰期。由於肝素同時抑制血液凝結級聯反應中之數種因子，因此其作用不具選擇性。此外，存在流血之高風險，特別是可能發生腦出血及胃腸道出血，因此造成血小板減少、藥物性禿髮或骨質疏鬆症 [Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch [Clinical Dictionary], 257th edition, 1994, Walter de Gruyter Verlag, page 610, 關鍵字“heparin”；Römpp Lexikon Chemie

[Römpp Chemical Encyclopaedia], Version 1.5, 1998, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 關鍵字“heparin”]。

5 第二類抗凝血劑為維生素 K 拮抗劑；彼等包括，例如，1,3-二氫茚二酮類，惟尤其是例如沃法令(warfarin)、
10 苯丙香豆素、雙羥香豆素及未具選擇性地抑制肝臟中一些
15 依賴維生素 K 的凝血因子各種產物合成之其他香豆素衍
20 生物等化合物。然而，由於作用機制，活性很慢才開始(潛
伏期至作用開始為 36 至 48 小時)。該等化合物可經口投
與；然而，由於具出血之高風險及治療指標狹窄而需要複
雜之個別調整及病患觀察 [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson *et al.*, “Oral anticoagulants: Mechanism of action,
clinical effectiveness, and optimal therapeutic range” *Chest* 2001, 119, 8S-21S ; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen *et al.*,
“Managing oral anticoagulant therapy” *Chest* 2001, 119,
22S-38S ; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther *et al.*,
“Interactions of warfarin with drugs and food” *Ann. Intern. Med.* 1994, 121, 676-683]。

最近，有一種治療及預防栓塞性血栓疾病之新穎治療
方法被敘述。此新穎治療法之目標為抑制 Xa 因子。根據
Xa 因子於血液凝結級聯反應中扮演之核心角色，其乃抗
凝血活性化合物最重要標的之一者 [J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203 ; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, “Recent advances in the status and
targets of antithrombotic agents” *Drugs Fut.* 2002, 27,

669-683 ; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, “Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning” *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 264-271 ; U.J. Ries, W. Wiene, “Serine proteases as targets for antithrombotic therapy” *Drugs Fut.* **2003**, *28*, 355-370 ; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, “New anticoagulant therapy” *Annu. Rev. Med.* **2005**, *56*, 63-77 ; A. Casimiro-Garcia *et al.*, “Progress in the discovery of Factor Xa inhibitors” *Expert Opin. Ther. Patents* **2006**, *15*, 119-145]。

於此，頃已證實於動物模式中，胜肽與非胜肽類之各種化合物均為有效之 Xa 因子抑制劑。迄今，大量之直接 Xa 因子抑制劑為已知 [J.M. Walenga, W.P. Jeske, D. Hoppensteadt, J. Fareed, “Factor Xa Inhibitors: Today and beyond” *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2003**, *4*, 272-281 ; J. Ruef, H.A. Katus, “New antithrombotic drugs on the horizon” *Expert Opin. Investig. Drugs* **2003**, *12*, 781-797 ; M.L. Quan, J.M. Smallheer, “The race to an orally active Factor Xa Inhibitor: Recent advances” *Curr. Opin. Drug Discovery & Development* **2004**, *7*, 460-469]。為非胜肽、低分子量 Xa 因子抑制劑之罈唑啉酮類見述於 WO 01/47919。

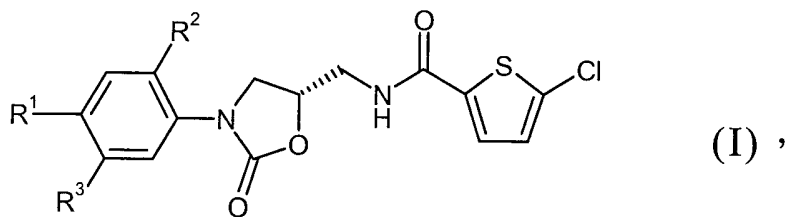
就抗血栓藥劑而言，其治療寬度具核心重要性：抑制凝血治療活性劑量與可能發生出血劑量間之差異應儘可能地大，俾使於最小風險概況下達到最大治療活性。抗血栓活性化合物之治療寬度取決於投與藥劑後當天期間內

5 活性化合物之血漿濃度變化；可使用峰谷比 (peak-to-trough ratio，亦即於治療間隔終了，投與藥劑後最大濃度與最小濃度間之比率) 予以衡量。就最適當之口服抗血栓藥劑而言，此峰谷比應儘可能地小，俾使避免於最大濃度減少時發生出血；及最小濃度夠高而確保整個治療間隔期間之抗血栓活性。

10 因此，本發明之目的在於提供新穎之替代化合物，其具有用於控制人類及動物疾病(特別是栓塞性血栓疾病)之可相較或較佳活性及寬廣治療視窗。

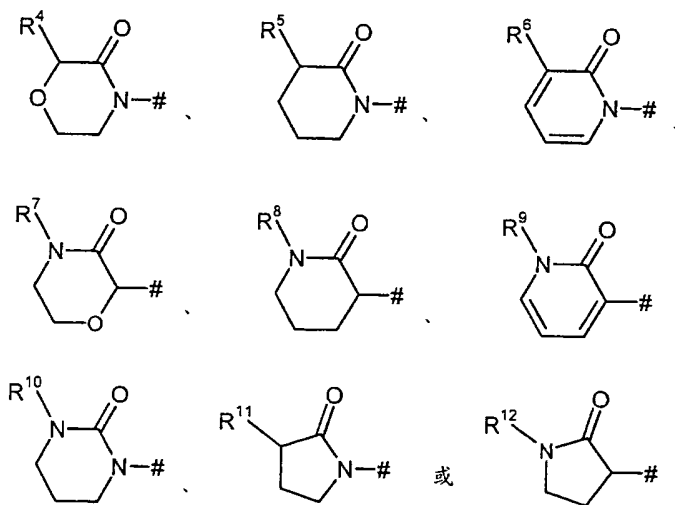
【發明內容】

本發明提供具下式之化合物



式中

R¹ 代表具下式之基團



其中

為與苯環之連接點；

R⁴ 代表氫或 C₁-C₃-烷基，

其中烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁵ 代表氫、羥基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或 C₃-C₆-環烷基氧基，

其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁶ 代表氫、羥基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或 C₃-C₆-環烷基氧基，

其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁷ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁸ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁹ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R¹⁰ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取

代：羥基、 C_1-C_3 -烷基氧基與 C_3-C_6 -環烷基氧基；

R^{11} 代表氫、羥基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷基氧基或 C_3-C_6 -環烷基氧基，

其中烷基與烷基氧基可被選自下述組群之取代基取

代：羥基、 C_1-C_3 -烷基氧基與 C_3-C_6 -環烷基氧基；

R^{12} 代表氫、 C_1-C_3 -烷基或 C_3-C_6 -環烷基，

其中 C_2-C_3 -烷基可被選自下述組群之取代基取

代：羥基、 C_1-C_3 -烷基氧基與 C_3-C_6 -環烷基氧基；

R^2 代表氟、氯、氰基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R^3 代表氫、氯、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基或甲氧甲基；

及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物。

根據本發明之化合物係式(I)化合物及其鹽、溶劑合物與鹽之溶劑合物；由式(I)涵蓋之具下文諸式之化合物及其鹽、溶劑合物與鹽之溶劑合物；及由式(I)涵蓋之下述例示具體實例之化合物及其鹽、溶劑合物與鹽之溶劑合物(若由式(I)涵蓋之下述化合物非已為鹽、溶劑合物及鹽之溶劑合物)。

視其結構而定，根據本發明之化合物可呈立體異構物型(鏡像異構物、非鏡像異構物)存在。因此，本發明包含該等鏡像異構物或非鏡像異構物及其各別混合物。從該等鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物中，可以已知方法單離出立體異構性一致之成分。

若根據本發明之化合物呈現非鏡像異構物型，則本發

明涵蓋所有非鏡像異構物型。

於本發明說明書中，較佳之鹽為根據本發明化合物生理上可接受之鹽。本發明亦涵蓋其本身不適用於醫藥用途，惟可用於，例如，單離或純化根據本發明化合物之鹽。

5 根據本發明化合物生理上可接受之鹽包括無機酸、羧酸與磺酸之酸加成鹽，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸與苯甲酸等之鹽。

10 根據本發明化合物生理上可接受之鹽亦包括習知鹼之鹽，舉例而言，其實例及較佳者為，鹼金屬鹽(例如鈉鹽與鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽與鎂鹽)及衍生自氨或具有1至16個碳原子之有機胺[舉例而言，其實例及較佳者為，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇，普魯卡因(15 procaine)、二苄基胺、N-甲基嗎啉、精胺、離胺、仲乙二胺與N-甲基哌啶]之銨鹽。

20 於本發明說明書中，溶劑合物乃呈固體或液體狀態、與溶劑分子配位形成錯合物等形式之根據本發明化合物。水合物為與水配位之特定形式溶劑合物。於本發明說明書中，較佳之溶劑合物為水合物。

再者，本發明亦包含根據本發明化合物之前驅藥物。「前驅藥物」一詞包含其本身可具生物活性或不具活性，惟於用於生物體內期間，即轉化(例如代謝或水解)為根據

本發明化合物之化合物。

於本發明說明書中，除非另行說明，否則諸取代基具有下述意義：

5 烷基本身及烷氧基中之「烷基」代表一般具有 1 至 3 個(較佳為 1 或 2 個)碳原子之直鏈烷基，其實例及較佳者為甲基、乙基與正丙基；

烷氧基代表，其實例及較佳者為甲氧基、乙氧基與正丙氧基；

10 環烷基代表一般具有 3 至 6 個(較佳為 3 至 5 個)碳原子之環烷基，其實例及較佳者為環丙基、環丁基、環戊基與環己基；

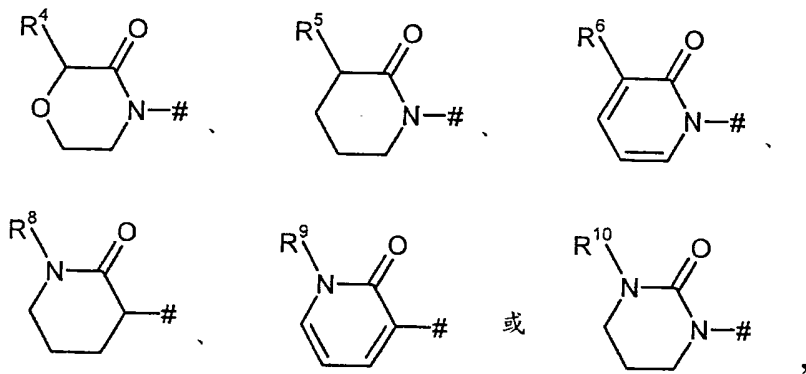
環烷氧基代表一般具有 3 至 6 個(較佳為 3 至 5 個)碳原子之環烷氧基，其實例及較佳者為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基與環己氧基。

15 於可代表 R^1 基團之諸式中，以#標記之線段終端並非碳原子或 CH_2 基團，而係與 R^1 連接之原子鍵結之一部分。

位於碳原子之符號*意指該化合物有關此碳原子之組態係呈純鏡像異構物型存在，於本發明說明書中，擬被瞭解為意指大於 90% 之鏡像異構物過量(> 90% ee)。

20 較佳者為式(I)化合物中

R^1 代表具下式之基團



其中

為與苯環之連接點；

R⁴ 代表氫；

5 R⁵ 代表氫、羥基、C₁-C₃-烷基或 C₁-C₃-烷氧基，
其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取
代：羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

R⁶ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₁-C₃-烷氧基，
其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取
10 代：羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

R⁸ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，
其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取
代：羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

15 R⁹ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，
其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取
代：羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

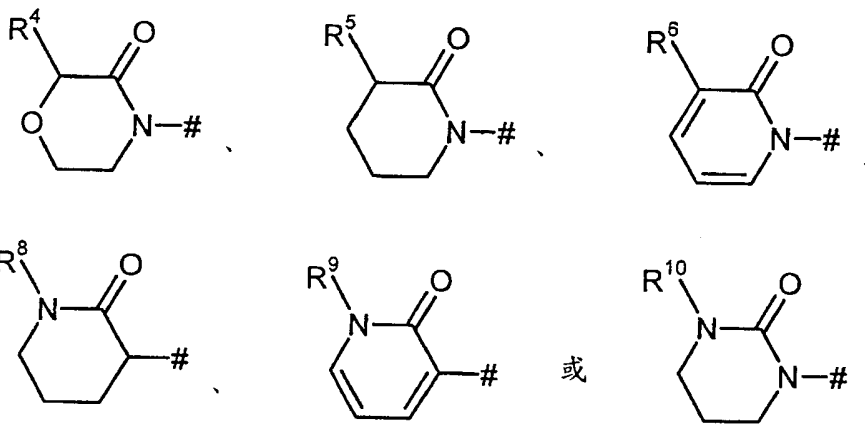
R¹⁰ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，
其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取
代：羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

20 R² 代表氟或氯；

R^3 代表氫、甲基或甲氧甲基者；
及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物。

較佳者亦為式(I)化合物中

R^1 代表具下式之基團



其中

為與苯環之連接點；

R^4 代表氫；

R^5 代表氫、羥基或羥甲基；

R^6 代表氫、甲基、羥甲基、2-羥乙-1-基或 2-羥乙-1-氧基；

R^8 代表氫或甲基；

R^9 代表氫或甲基；

R^{10} 代表甲基、乙基或 2-羥乙-1-基；

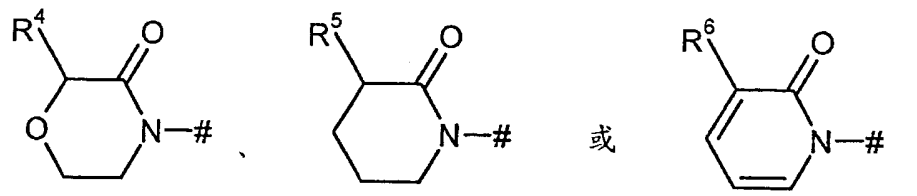
R^2 代表氟或氯；

R^3 代表氫或甲基者；

及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物。

較佳者亦為式(I)化合物中

R^1 代表具下式之基團



其中

為與苯環之連接點；

R⁴ 為氫；

5 R⁵ 為氫、羥基或羥甲基；

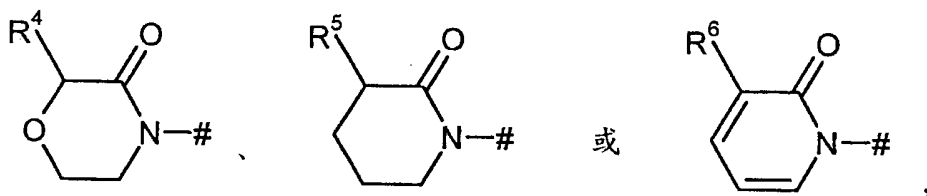
R⁶ 為羥甲基或 2-羥乙-1-氧基；

R² 為氟或氯；

R³ 為氫或甲基者；

及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物。

10 較佳者亦為式(I)化合物中，R¹代表具下式之基團



其中

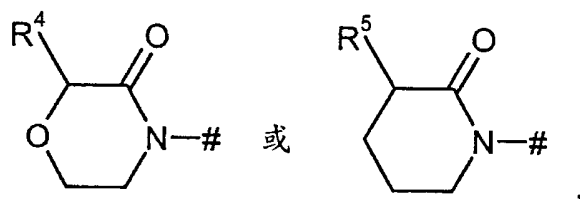
為與苯環之連接點；

R⁴ 代表氫；

15 R⁵ 代表氫、羥基或羥甲基；

R⁶ 代表羥甲基、2-羥乙-1-基或 2-羥乙-1-氧基者。

較佳者亦為式(I)化合物中，R¹代表具下式之基團



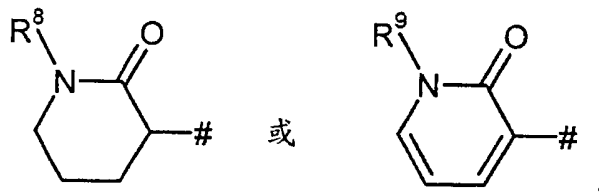
其中

為與苯環之連接點；

R^4 代表氫；

R^5 代表氫、羥基或羥甲基者。

5 較佳者亦為式(I)化合物中， R^1 代表具下式之基團



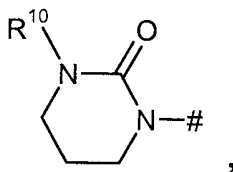
其中

為與苯環之連接點；

R^8 代表氫或甲基；

10 R^9 代表氫或甲基者。

較佳者亦為式(I)化合物中， R^1 代表具下式之基團



其中

15 # 為與苯環之連接點；

R^{10} 代表甲基、乙基或 2-羥乙-1-基者。

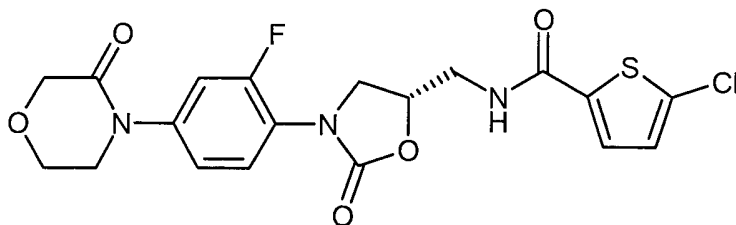
較佳者亦為式(I)化合物中， R^2 代表氟或氯者。

特佳者為式(I)化合物中， R^2 代表氟者。

較佳者亦為式(I)化合物中， R^3 代表氫者。

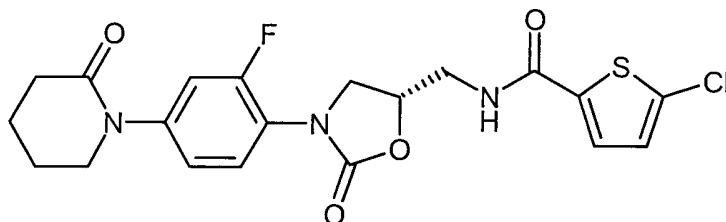
20 較佳者亦為式(I)化合物中， R^2 代表氟及 R^3 代表氫者。

特佳者亦為具下式之化合物，5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺：



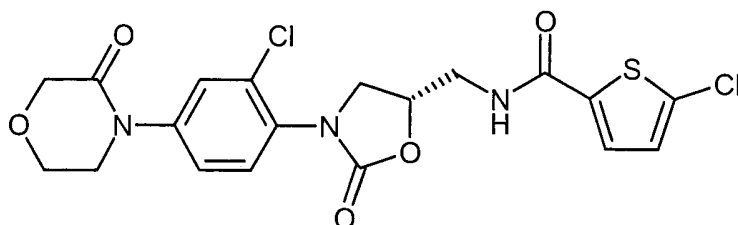
5 及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物；此化合物敘述於實例 1。

特佳者亦為具下式之化合物，5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(2-酮基哌啶-1-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺：



10 及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物；此化合物敘述於實例 11。

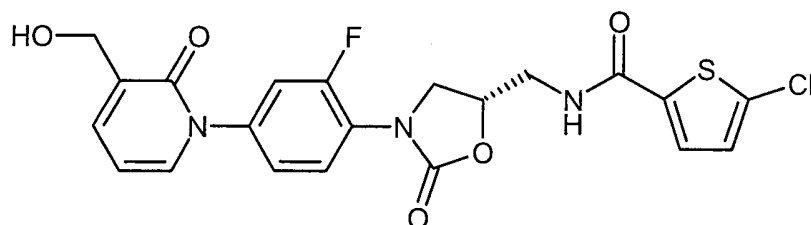
15 特佳者亦為具下式之化合物，5-氯-N-({(5S)-3-[2-氯-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺：



及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物；此化合物敘述於

實例 12。

特佳者亦為具下式之化合物，5-氯-N-{[(5S)-3-{2-氟-4-[3-(羥甲基)-2-酮基吡啶-1(2H)-基]苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺：



5

及其鹽、其溶劑合物與其鹽之溶劑合物；此化合物敘述於實例 22。

各別組合或基團之較佳組合中指定之特定基團界定，與諸基團之各別指定組合無關，亦可被其他組合之基團界定替換。

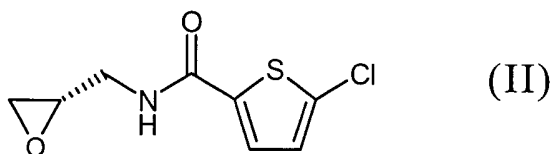
10

非常特佳者為二或多個上述較佳範圍之組合。

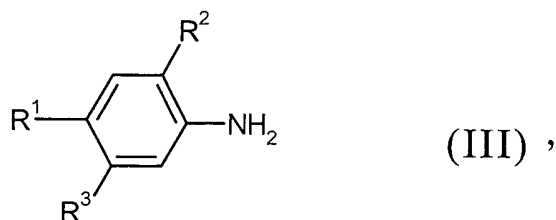
本發明進一步提供用於製備式(I)化合物、或其鹽、溶劑合物或鹽之溶劑合物之方法，其中

15

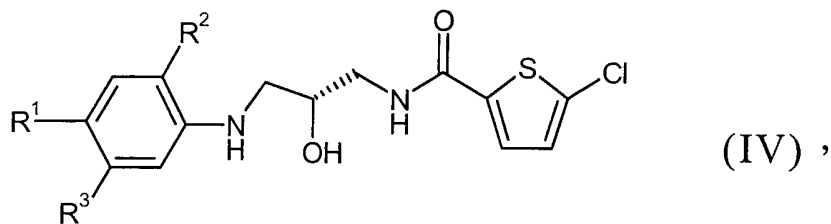
[A] 於第一步驟中，使具下式之化合物



與具下式之化合物反應



式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義，
得到具下式之化合物

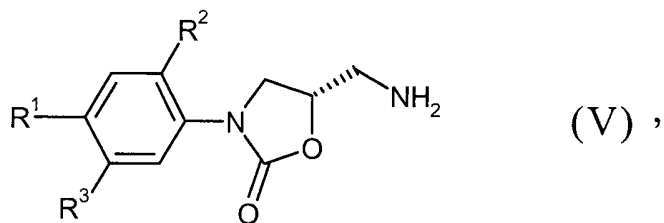


式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義，

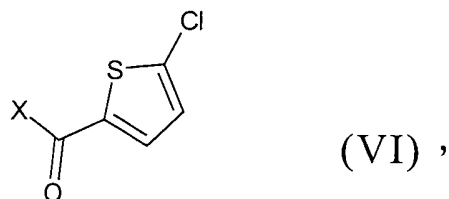
5 及，第二步驟中，於光氣或光氣對等物[舉例而言，如，
羰基二咪唑(CDI)]存在下，使此化合物環化，得到式(I)化
合物；

或

10 [B] 使具下式之化合物



式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義，
與具下式之化合物反應



15 式中

X 代表鹵素(較佳為溴或氯)、或羥基。

於製程中若羥基被保護，例如被矽烷基保護基保護，
則彼等保護基可於方法[A]或[B]終止後，使用熟習此項技

藝人士已知之方法[例如利用於溶劑中(舉例而言，如，四氫呋喃)與氟化四丁銨反應之方法]予以去除。

5 該等鹽之游離鹼，舉例而言，可利用使用添加鹼之乙腈/水梯度之逆相管柱層析法，特別是使用 RP18 Phenomenex Luna C18(2)管柱及以二乙胺為鹼，或使該等鹽溶於有機溶劑中並以鹼性鹽例如碳酸氫鈉之水性溶液萃取之方法製得。

10 本發明進一步提供用於製備式(I)化合物或其溶劑合物之方法，其中係利用添加鹼之層析法使化合物之鹽或化合物之鹽之溶劑合物轉化為彼等化合物。

方法[A]第一步驟之反應通常於惰性溶劑中，路易氏酸(Lewis acid)存在下，較佳為於室溫至溶劑回流溫度之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

15 惰性溶劑為，例如，極性質子惰性溶劑，舉例而言，如，乙腈、丁腈、二氯甲烷或氯仿；較佳者為乙腈。

路易氏酸為，例如，過氯酸鎂、三氟甲磺酸鎂(III)、或三氯化鋁；較佳者為過氯酸鎂。

20 方法[A]第二步驟之反應通常於惰性溶劑中，鹼存在下，較佳為於室溫至溶劑回流溫度之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

惰性溶劑為，例如，極性質子惰性溶劑，舉例而言，如，乙腈或丁腈。

鹼為，例如，強三級胺鹼，舉例而言，如，4-*N,N*-二甲胺基吡啶。

較佳者為以 N,N' -羰基二咪唑為碳酸對等物，添加 4- N,N -二甲胺基吡啶為鹼之反應。

5 方法[B]中，若 X 為鹵素，則該反應通常於惰性溶劑中，適當時於鹼存在下，較佳為 -30°C 至 50°C 之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

惰性溶劑為，例如，四氫呋喃、二氯甲烷、吡啶、二噁烷或二甲基甲醯胺，較佳者為四氫呋喃或二氯甲烷。

鹼為，例如，三乙胺、二異丙基乙胺或 N -甲基嗎啉；較佳者為二異丙基乙胺。

10 方法[B]中，若 X 為羥基，則該反應通常於惰性溶劑中，脫水劑存在下，適當時於鹼存在下，較佳為 -30°C 至 50°C 之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

15 惰性溶劑為，例如，鹵化烴如二氯甲烷或三氯甲烷；烴例如苯、硝基甲烷、二噁烷、二甲基甲醯胺或乙腈；亦可使用彼等溶劑之混合物。特佳者為二氯甲烷或二甲基甲醯胺。

20 此處，適當脫水劑為，例如，碳化二亞胺類，舉例而言，如， N,N' -二乙基-、 N,N' -二丙基-、 N,N' -二異丙基-、 N,N' -二環己基碳化二亞胺、 N -(3-二甲胺基異丙基)- N' -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)、 N -環己基碳化二亞胺- N' -丙氧基甲基-聚苯乙烯(PS-碳化二亞胺)；或羰基化合物，例如羰基二咪唑；或 1,2-噁鎧化合物例如 3-硫酸 2-乙基-5-苯基-1,2-噁鎧或過氯酸 2-第三丁基-5-甲基異噁鎧；或醯胺基化合物，例如 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉、或丙烷膦

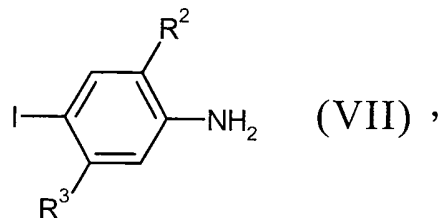
5 酸酐、或氯甲酸異丁酯、或雙(2-酮基-3-噁唑啉基)磷醯氯或六氟磷酸苯并三唑基氧基-三(二甲胺基)磷、或六氟磷酸 *O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鎳(HBTU)、四氟硼酸 2-(2-酮基-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基鎳(TPTU)或六氟磷酸 *O*-(7-吡-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基鎳(HATU)、或 1-羥基苯并三唑(HOBt)、或六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)磷(BOP)、或 *N*-羥基琥珀醯亞胺、或彼等與鹼之混合物。

10 鹼為，例如，鹼金屬碳酸鹽，舉例而言，如，碳酸鈉或碳酸鉀、或碳酸氫鈉或碳酸氫鉀；或有機鹼，例如三烷胺類如三乙胺、*N*-甲基嗎啉、*N*-甲基哌啶、4-二甲胺基吡啶或二異丙基乙胺。

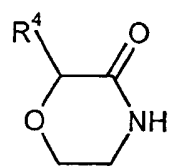
與 HATU 或與 EDC 之縮合反應較佳為於 HOBt 存在下進行。

15 式(II)與(VI)化合物係已知化合物或可利用已知方法以對應之起始物質合成。

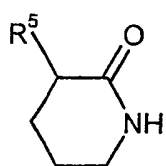
式(III)中 R^1 經由氮原子連接於苯基環之化合物係已知化合物，或者可利用使具下式之化合物



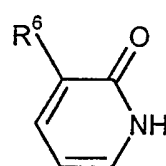
20 式中 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義與具下式之化合物反應予以製備



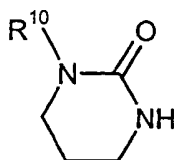
(VIIIa)



(VIIIb)

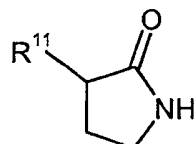


(VIIIc)



(VIIIId)

或



(VIIIe)

式中 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 與 R^{11} 具有上文指定之意義。

5

該反應通常於惰性溶劑中，銅(I)鹽、鹼與二胺配位體存在下，較佳為 60°C 至溶劑回流溫度之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

惰性溶劑為，例如，質子惰性溶劑如甲苯、二噁烷、四氫呋喃或二甲基甲醯胺；較佳者為二噁烷。

10

銅(I)鹽為，例如，碘化銅(I)、氯化銅(I)或氧化銅(I)；較佳者為碘化銅(I)。

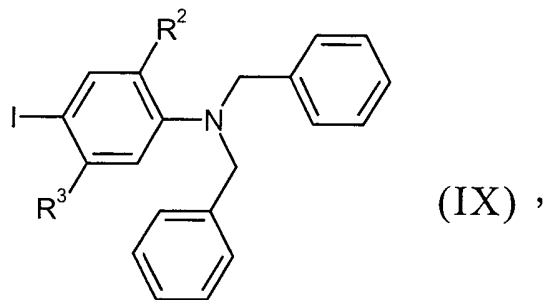
鹼為，例如，磷酸鉀、碳酸鉀或碳酸鈉；較佳者為磷酸鉀。

15

二胺配位體為，例如，1,2-二胺類，例如 N,N' -二甲基伸乙二胺或 1,2-二胺基環己烷；較佳者為 N,N' -二甲基伸乙二胺。

式(VII)、(VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIIIId)與(VIIIe)等化合物係已知化合物或可利用已知方法以對應之起始物質合成。

於替代方法中，上述合成中之式(VII)化合物可由具下式之化合物替換

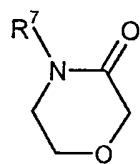


式中 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義。

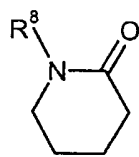
5 隨後使用熟習此項技藝人士已知之反應條件進行苜基基團之氫解反應，得到式(III)化合物；反應實例敘述於實施例中。

式(IX)化合物係已知化合物或可利用已知方法以對應之起始物質合成。

10 式(III)中 R^1 基團為飽和及經由碳原子連接於苜基環之化合物係已知化合物，或可，於第一步驟中，使具下式之化合物

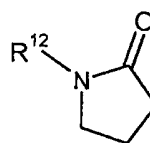


(VIII f)



(VIII g)

或



(VIII h)

式中 R^7 、 R^8 與 R^{12} 具有上文指定之意義

15 與強鹼和鋅鹽反應；

及，於第二步驟中，未先行單離下，使該中間體與式(IX)化合物和鈀錯合物反應；

又，於第三步驟中，使用熟習此項技藝人士已知之反應條

件進行氫解反應移除苄基基團予以製備。

第一步驟反應通常於惰性溶劑中，較佳為 -30°C 至 0°C 之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

5 第二步驟反應通常於惰性溶劑中，較佳為室溫至溶劑回流溫度之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

此二反應步驟之惰性溶劑為，例如，醚類如四氫呋喃、二噁烷或 1,2-二甲氧乙烷；適當時呈與烴類(舉例而言，如，己烷)之混合物；較佳者為四氫呋喃。

10 強鹼為，例如，第二丁基鋰、第三丁基鋰、二異丙基胺化鋰或六甲基二矽烷基胺化鋰；較佳者為第二丁基鋰。

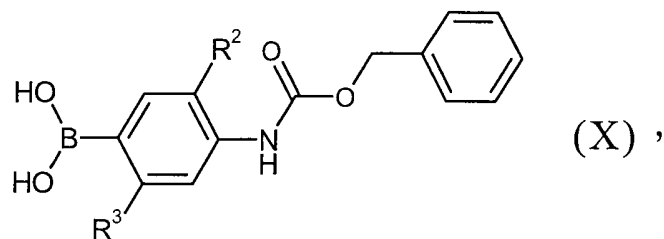
鋅鹽為，例如，氯化鋅。

15 鈹錯合物係以鈹化合物與配位體於原處形成。適當之鈹化合物為，例如，乙酸鈹(II)、氯化鈹(II)、氯化雙(三苯膦)鈹(II)、肆(三苯膦)鈹(0)、雙(二亞苄基丙酮)鈹(0)；較佳者為雙(二亞苄基丙酮)鈹(0)。

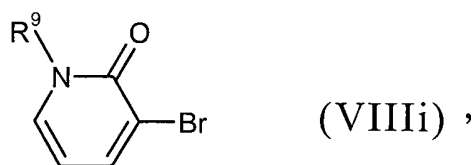
配位體為，例如，2-二環己膦-2'-(*N,N*-二甲胺基)聯苯、聯萘或 *N*-雜環碳烯配位體；較佳者為 2-二環己膦-2'-(*N,N*-二甲胺基)聯苯。

20 式(VIII f)、(VIII g)與(VIII h)等化合物係已知化合物或可利用已知方法以對應之起始物質合成。

式(III)中 R^1 基團不飽和及經由碳原子連接於苯基環之化合物係已知化合物，或可，於第一步驟中，使具下式之化合物



式中 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義
與具下式之化合物反應



式中 R^9 具有上文指定之意義；

及，於第二步驟中，移除苄基氧羰基保護基，製得式(III)化合物。

第一步驟反應通常於惰性溶劑中，適當時於少量水存在下，於鹼與鈣觸媒存在下，以及，適當時，於配位體存在下，較佳為 40°C 至溶劑回流溫度之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

惰性溶劑為，例如，醚類如四氫呋喃、二噁烷或 1,2-二甲氧乙烷；較佳者為 1,2-二甲氧乙烷。

鹼為，例如，碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣；較佳者為 2 莫耳濃度碳酸鈉水溶液。

鈣化合物為，例如，乙酸鈣(II)、氯化鈣(II)、氯化雙(三苯膦)鈣(II)、肆(三苯膦)鈣(0)；較佳者為肆(三苯膦)鈣(0)。

配位體為，例如，對水解反應穩定之膦配位體，例如三苯膦。

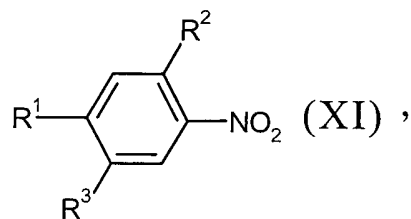
第二步驟反應通常於惰性溶劑中，酸存在下，較佳為

0°C 至室溫之溫度範圍內，於大氣壓力下進行。

惰性溶劑/酸混合物為，例如，鹽酸之二噁烷溶液或三氟乙酸之二氯甲烷溶液；較佳者為室溫下，鹽酸之二噁烷溶液。

5 式(X)與(VIIIi)化合物係已知化合物或可利用已知方法以對應之起始物質合成。

於替代方法中，式(III)化合物可利用使下式化合物之硝基還原予以製備



10

式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有上文指定之意義。

此反應通常於惰性溶劑中，使用還原劑，較佳為室溫至溶劑回流溫度之溫度範圍內，於大氣壓力至 3 巴下進行。

還原劑為，例如，披鈹活性碳與氫、二氯化錫或三氯化鈦；較佳者為披鈹活性碳與氫或二氯化錫。

15

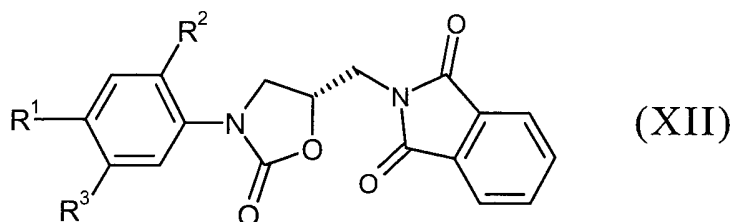
惰性溶劑為，例如，醚類如二乙醚、甲基第三丁基醚、1,2-二甲氧乙烷、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚；醇類如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇；烴類如苯、二甲苯、甲苯、己烷、環己烷或礦物油餾份或其他溶劑例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、乙腈或吡啶；較佳之溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇或，於二氯化錫情形下之二甲基甲醯胺。

20

式(XI)化合物係已知化合物或可利用已知方法以對應之起始物質合成。

式(V)化合物係已知化合物或可利用移除下式化合物中之酞醯亞胺保護基予以製備

5

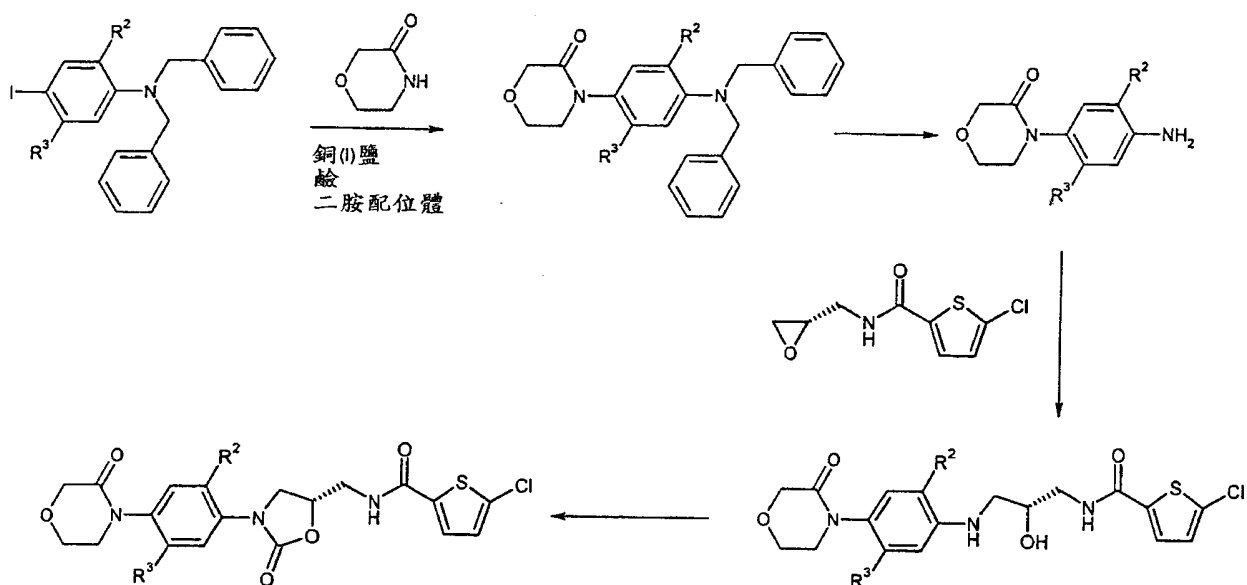


式中 R¹、R² 與 R³ 具有上文指定之意義。

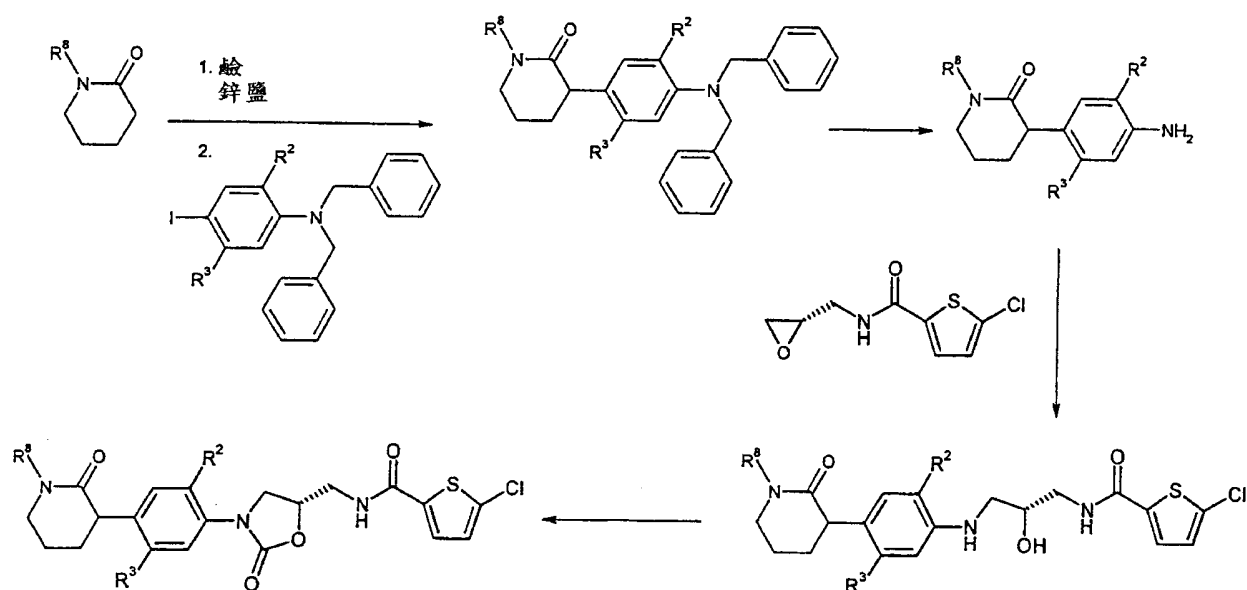
10 此反應通常使用水性甲胺溶液或胍水合物之乙醇溶液，較佳為使用水性甲胺溶液，於溶劑回流溫度，大氣壓力下進行。

式(XII)化合物係已知化合物，可由方法[A]敘述之對應環氧化物製備或可利用已知方法以對應起始物質合成。根據本發明化合物之製備可利用下述合成反應圖式說明：

反應圖式 1



反應圖式 2



5

根據本發明之化合物具有不可預知之有用藥理活性譜。

因此彼等適用於作為藥劑以治療及/或預防人類及動

物疾病。

根據本發明化合物係血液凝結 Xa 因子作用之抑制劑，特別可作為抗凝血劑用。

5 此外，根據本發明之化合物具有有利之物理化學性質及有利於其治療應用之治療寬譜。

本發明進一步提供使用根據本發明化合物治療及/或預防疾病(較佳為栓塞性血栓疾病及/或栓塞性血栓併發症)之用途。

10 「栓塞性血栓疾病」於本發明中之意義為特別是例如 ST 段上升(STEMI)與非 ST 段上升(non-STEMI)心肌梗塞、穩定型心絞痛、不穩定型心絞痛、冠狀動脈介入(例如氣球擴張術或冠狀動脈分流術)後之再閉塞與再狹窄、周邊動脈阻塞性疾病、肺動脈栓塞、深部靜脈栓塞與腎靜脈栓塞、短暫缺血性發作以及血栓性與栓塞性血栓中風等疾病。

15 因此，根據本發明之物質亦適用於預防及治療具有急性、間歇性或持續性心律不整(舉例而言，如，心房纖維顫動)病患、進行心律電轉復(cardioversion)者、此外具有心瓣膜疾病或具有人工心瓣膜病患之心臟性血栓性栓塞，舉例而言，如，腦缺血、中風及全身性血栓性栓塞與缺血。

20 此外於微血管病變溶血性貧血、體外循環系統(例如血液透析)及假心臟瓣膜等情形下可能遭遇栓塞性血栓併發症。

又，根據本發明化合物亦適用於預防及/或治療動脈粥樣硬化性血管疾病及炎性疾病[例如運動組織(locomotor

apparatus)之風濕性疾病]，此外亦用於預防及/或治療阿滋海默症(Alzheimer's disease)。再者，根據本發明之化合物可用於抑制腫瘤生長及形成轉移、用於微血管病變、老年性黃斑病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病腎病變與其他微脈管疾病以及用於預防及治療栓塞性血栓併發症，舉例而言，如，針對腫瘤病患，特別是接受重大手術介入或化學-或放射治療者之靜脈血栓性栓塞。

再者，根據本發明化合物亦適用於預防及/或治療肺動脈高血壓。

「肺高壓症」一詞包含特定形式之肺高壓；可述及之實例為肺部動脈高血壓、與左側心臟疾病相關之肺高壓症、與肺部疾病及/或組織缺氧相關之肺高壓症及由於慢性血栓性栓塞之肺高壓症(CTEPH)。

「肺部動脈高血壓」一詞包含特定形式之例如由世界衛生組織(WHO)裁定之肺高壓症(*Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, Venice 2003*)。

肺部動脈高血壓包含自發性肺部動脈高血壓(IPAH，亦被正式稱為原發性肺高壓症)、常見肺部動脈高血壓(FPAH)及與膠原酶、先天性體循環-肺循環分流缺陷、HIV感染、特定藥物與醫藥劑之攝入相關，與其他病症(甲狀腺病症、肝醣儲積症、Morbus Gaucher、遺傳性毛細管擴張、血紅素病變、骨髓增殖性疾病、脾切除)相關，與具有顯著靜脈/毛細管分佈病症(例如肺靜脈阻塞病症與肺-毛細管血管瘤症、以及新生兒持續性肺高壓症)相關之關連性肺部

動脈高血壓(APAH)。

與左側心臟疾病相關之肺高壓症包含不健全之左心房或心室及二尖瓣或主動脈瓣膜缺損。

5 與肺部疾病及/或組織缺氧相關之肺高壓症包含慢性阻塞性肺部疾病、間歇性肺部疾病、睡眠呼吸中止症候群、肺泡換氣不足、慢性高山症及與生俱來之缺陷。

由於慢性血栓性栓塞之肺高壓症(CTEPH)包含肺動脈近端栓塞性血栓閉塞、肺動脈末梢栓塞性血栓閉塞及非血栓性肺動脈栓塞(腫瘤、寄生物、異物)。

10 本發明進一步提供使用 Xa 因子抑制劑製備藥劑以治療及/或預防與類肉瘤症、X 型組織細胞症及淋巴血管瘤相關之肺高壓症之用途。

又，根據本發明之物質亦適用於治療肺臟及肝臟纖維變性。

15 再者，根據本發明化合物亦適用於治療及/或預防敗血症(sepsis 或 septicaemia)、全身性炎性症候群(SIRS)、敗血性器官功能障礙、敗血性器官衰竭與多重器官衰竭、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、敗血性休克、DIC (瀰漫性血管內凝血或消耗性凝血病)及/或敗血性器官衰竭。

20 「敗血症」係界定為出現感染及全身性炎性反應症候群(下文稱為“SIRS”)。SIRS 之發生與感染有關，惟亦與例如受傷、灼傷、休克、手術、缺血、胰臟炎、復活(reanimation)或腫瘤等其他狀況相關連。1992 年 ACCP/SCCM Consensus

Conference Committee (Crit Care Med 1992 ; 20:864-874) 之界定敘述診斷“SIRS”必須之診斷症狀與測量參數(例如體溫變化、脈搏增加、呼吸困難及血液檢驗結果有變化)。後來 2001 年 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 國際敗血症界定會議本質上維持所有規範，僅微調細節(Levy et al., Crit Care Med 2003 ; 31:1250-1256)。

敗血症期間，凝血系統可能產生全身性之活化(瀰漫性血管內凝血或消耗性凝血病變，下文稱為“DIC”)，伴隨於各種器官中形成小血栓及續發性出血併發症。再者，可能產生內皮細胞傷害，伴隨血管滲透性增加及流體與蛋白質滲入管外腔增加。敗血症進展時，可能產生器官衰竭(例如腎衰竭、肝衰竭、呼吸衰竭、中樞神經缺損及/或心血管衰竭)或多重器官衰竭。「敗血性休克」係指需要治療之低血壓發作，該低血壓促成進一步之器官損害並與預後惡化相關。

病原體可為細菌(革蘭氏陰性及革蘭氏陽性)、真菌、病毒及/或真核生物。入口點或初級感染可能為，例如，肺炎、尿道感染或腹膜炎。感染可，惟不必然，與菌血症相關。

DIC 及/或 SIRS 可能於敗血症期間發生，惟亦可能為手術、腫瘤疾病、灼傷或其他傷害之結果。DIC 中，凝血系統於傷害的內皮細胞表面、異物表面或受傷之血管外組織大量活化。結果，於各種器官之小血管中有凝結物，伴隨相關之組織缺氧及接續之器官功能障礙。繼發性地，

消耗凝血因子(例如 X 因子、凝血酶原與血纖維蛋白原)及血小板，降低血液凝結能力及可能導致嚴重出血。

5 敗血症療法包括，首先，例如利用操作性地病灶重建及抗生作用相應地消除感染病因；其次，包括受侵襲器官系統之暫時性加強醫療援助。此疾病各階段之療法見述於，例如，下述文獻：Dellinger et al., Crit Care Med 2004;32:858-873。關於 DIC，沒有有效療法被證明。

10 本發明進一步提供包含根據本發明化合物及一或多種進一步活性化合物之藥劑，該藥劑特別是用於治療及/或預防上述病症。供組合用之例示及較佳活性化合物為：

- 抗生素療法

各種呈計算療法(calculated therapy) (微生物診斷出現前)或呈特效療法(specific therapy)之抗生素或抗真菌藥劑組合物均適當。

- 15
- 輸液(fluid)療法

例如晶體輸液或懸浮體輸液

- 血管加壓素

例如去甲腎上腺素類、多巴胺類或血管加壓素

- 影響肌力療法

20 例如多巴酚丁胺

- 皮質類固醇類

例如氫基可體松、或氫基可體松

- 重組人類活化蛋白 C

Xigris

- 血液產物
例如紅血球濃縮物、血小板濃縮物、紅血球生成素或新鮮冷凍血漿
- 5 • 於敗血症誘發的急性肺傷害(ALI)或急性呼吸窘迫症候群(ARDS)情形下之人工換氣
例如容許性高碳酸血症、降低單一次呼吸量(tidal volumes)
- 10 • 鎮靜、止痛及神經肌肉阻斷劑
鎮靜：例如苯甲二氮草、氯羥去甲安定(lorazepam)、咪達唑侖(midazolam)或丙泊酚(propofol)；類鴉片劑：例如芬太尼(fentanyl)、氫嗎啡酮、嗎啡、哌替啶(meperidine)或瑞芬太尼(remifentanyl)；NSAIDs：例如酮咯酸(ketorolac)、布洛芬(ibuprofen)或乙醯胺基酚；神經肌肉阻斷劑：例如潘可羅寧(pancuronium)。
- 15 • 葡萄糖調控
例如胰島素、葡萄糖
- 腎臟替代方法
例如連續性靜-靜脈血液濾過或間歇性血液透析；低劑量多巴胺供保護腎臟用
- 20 • 抗凝血劑
例如用於預防血栓形成或用於腎臟替代方法，例如未分段之肝素、低分子量肝素、類肝素、水蛭素、比伐盧定(bivalirudin)或阿加曲班(argatroban)。
- 碳酸氫鹽療法

- 壓力性潰瘍預防

例如 H₂-受體抑制劑、制酸劑。

此外，根據本發明化合物亦可用於預防活體外凝血，
例如用於保存血液及血漿產物；用於清潔/預處理導尿管與
5 其他醫藥助劑及儀器；用於塗覆活體內或活體外用醫藥助
劑及儀器之合成表面或用於包含 Xa 因子之生物試樣。

本發明進一步提供使用根據本發明化合物治療及/或
預防病症(特別是上述病症)之用途。

本發明進一步提供使用根據本發明化合物製備藥劑
10 以治療及/或預防病症(特別是上述病症)之用途。

本發明進一步提供用於治療及/或預防病症(特別是上
述病症)之方法，該方法包括使用抗凝血有效量之根據本發
明之化合物。

本發明進一步提供用於預防試管內血液凝結(特別是
15 庫血或含 Xa 因子之生物試樣)之方法，該方法之特徵為添
加抗凝血有效量之根據本發明之化合物。

本發明進一步提供含下述組成之組合物：

- A) 式(I)化合物以及
- B) 其他醫藥活性化合物，特別是血小板聚集抑制劑、抗
20 凝血劑、血纖維蛋白溶解劑、降血脂物質、冠狀動脈
治療劑及/或血管擴張劑。

本發明之「組合物」欲被瞭解為不僅包括包含所有成
分之投與形式(所謂固定組合物)及包含互相分離的諸成分
之組合包裝，亦包括同時或不同時間點投與之用於預防及

/或治療相同疾病之諸成分；亦可將二或多種活性化合物互相組合，彼等即成為二-或多-成分組合物。

組合物之各別活性化合物為文獻上已知之化合物，彼等多數係市售可得。

5 血小板聚集抑制劑為，例如，乙醯基水楊酸(舉例而言，如，阿斯匹靈)、塞氯匹定(ticlopidin) (ticlid)、氯吡格雷(clopidogrel) (plavix)與普拉格雷(prasugrel)；

或整合蛋白拮抗劑，舉例而言，如，醣蛋白-IIb/IIIa拮抗劑，舉例而言，如，阿昔單抗(abciximab)、伊替巴泰(eptifibatide)、替羅非班(tirofiban)、拉米非班(lamifiban)、來達非班(lefradafiban)與夫雷非班(fradafiban)。

10

抗凝血有效物質(抗凝血劑)為，例如，肝素(UFH)、低分子量肝素(NMH)，舉例而言，如，亭扎肝素(tinzaparin)、舍托肝素(certoparin)、帕肝素(panaparin)、那屈肝素(nadroparin)、阿地肝素(ardeparin)、依諾肝素(enoxaparin)、瑞肝素(reviparin)、達肝素(dalteparin)、達那肝素(danaparoid)、

15

AVE 5026 (Sanofi-Aventis, *Company Presentation* 2008, February 12)、

20

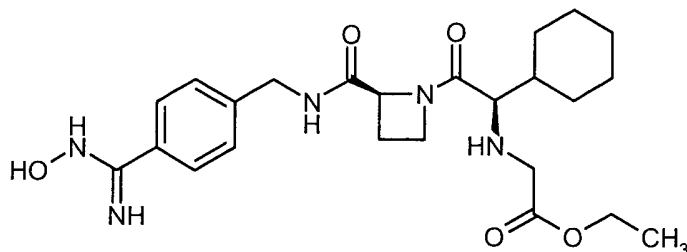
M118 (Momenta Pharmaceuticals Inc., *Press Release* 2008, February 14)、

ORG42675 (Organon International Inc., *Company World Wide Website* 2007, April)、

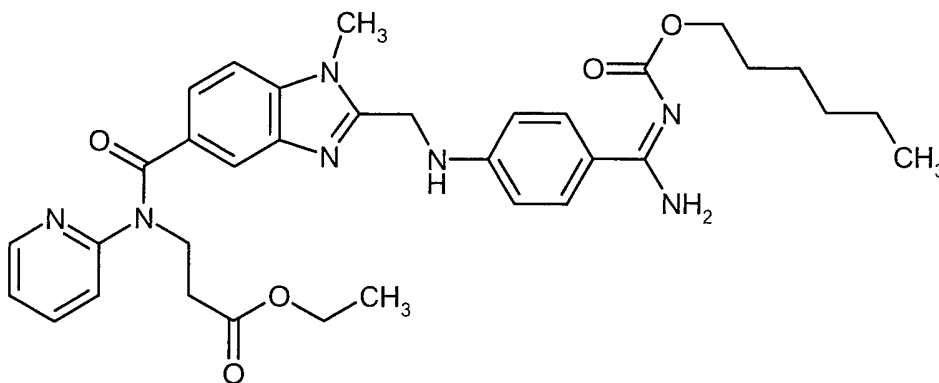
與直接凝血酶抑制劑(DTI)。

直接凝血酶抑制劑為，例如：

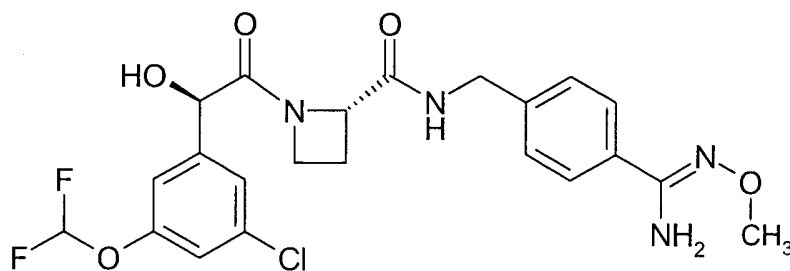
- **Exanta (ximelagatran)**



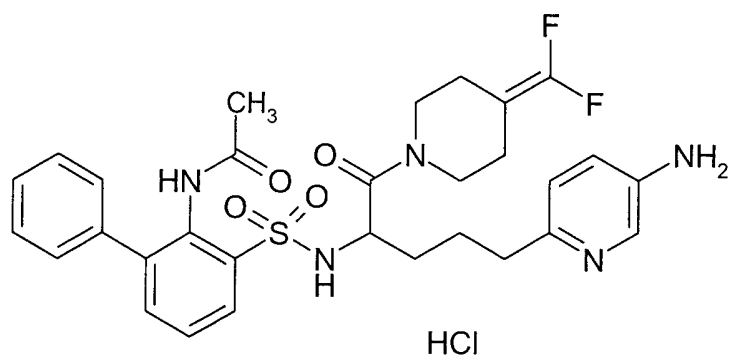
- **Rendix (dabigatran)**



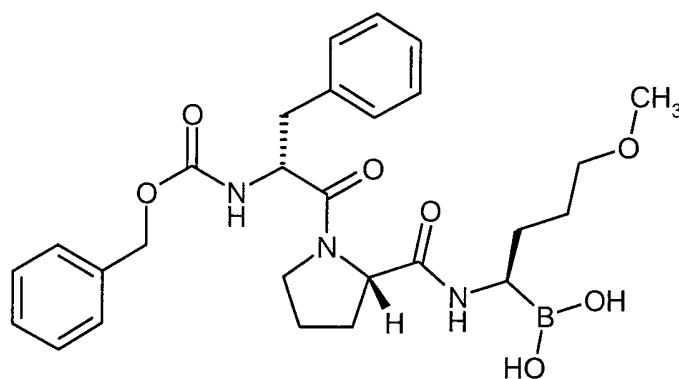
- **AZD-0837** [AstraZeneca Annual Report 2006, 19 March 2007]



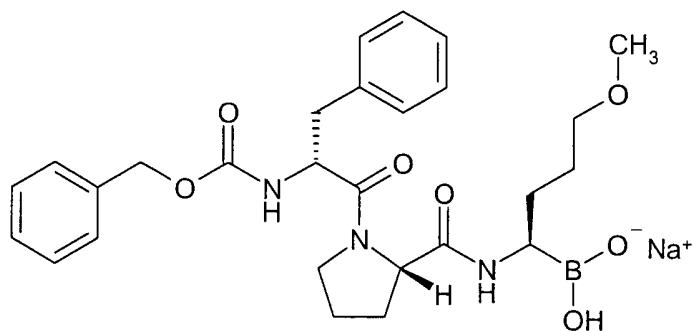
- **SSR-182289A** [J. Lorrain *et al.* *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003, 304, 567-574; J-M Altenburger *et al.* *Bioorg.Med.Chem.* 2004, 12, 1713-1730]



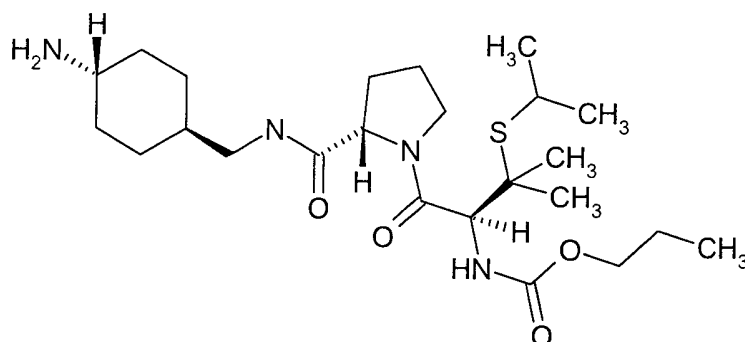
- **TGN-167** [S. Combe *et al. Blood* **2005**, *106*, abstract 1863 (ASH 2005)]
- *N*-[(苄氧基)羰基]-*L*-苯基丙胺基-*N*-[(1*S*)-1-(二羧基)-4-甲氧丁基]-*D*-脯氨酸酰胺 [WO 2005/084685]



- **TGN-255** (flovagatran)



- **Sofigatran** [*WHO Drug Information* 2007, 21, 77]



- **MCC-977** [Mitsubishi Pharma website pipeline 2006, 25. July 2006]
- **MPC-0920** [Press Release: “Myriad Genetics Begins Phase 1 Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920”, Myriad Genetics Inc, 02. May 2006]

血纖維蛋白溶酶原活化劑(血栓溶解劑/血纖維蛋白溶解劑)為，例如，組織血纖維蛋白溶酶原活化劑(t-PA)、鏈激酶、瑞替普酶(reteplase)與尿激酶。

降血脂物質為，特別是 HMG-CoA (3-羥基-3-甲基戊二醯基-輔酶 A)還原酶抑制劑，舉例而言，如，洛伐他汀(lovastatin)(mevacor; US 4,231,938)、辛伐他汀(simvastatin)(zocor ; US 4,444,784)、普拉伐他汀(pravastatin)(pravachol ; US 4,346,227)、氟伐他汀(fluvastatin)(lescol ; US 5,354,772)與阿托伐他汀(atorvastatin)(lipitor ; US 5,273,995)。

冠狀動脈治療劑/血管擴張劑為，特別是 ACE (血管收

縮素轉化酵素)抑制劑，舉例而言，如，卡托普利(captopril)、利辛普利(lisinopril)、恩納比爾拉(enalapril)、雷米普利(ramipril)、西拉普利(cilazapril)、貝那普利(benazepril)、福辛普利(fosinopril)、喹那普利(quinapril)與培哌普利(perindopril)；或 AII (血管收縮素 II)受體拮抗劑，舉例而言，如，恩布沙坦(embusartan) (US 5,863,930)、洛沙坦(losartan)、纈沙坦(valsartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)與替米沙坦(temisartan)；或 β -腎上腺素能受體拮抗劑，舉例而言，如，卡維地洛(carvedilol)、阿普洛爾(alprenolol)、比索洛爾(bisoprolol)、乙丁醯心安(acebutolol)、壓平樂(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、卡替洛爾(carteolol)、美多心安(metoprolol)、萘羥心安(nadolol)、噴布洛爾(penbutolol)、心得靜(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)與噻嗎洛爾(timolol)；或 α -1-腎上腺素能受體拮抗劑，舉例而言，如，哌唑辛(prazosine)、布納唑辛(bunazosine)、多沙唑辛(doxazosine)與替拉唑辛(terazosine)；或利尿劑，舉例而言，如，雙氫氯噻吡、速尿(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(torasemide)、阿米洛利(amiloride)與雙胍屈吡(dihydralazine)；或鈣通道封阻劑，舉例而言，如，異博停(verapamil)與帝俠鎮(diltiazem)；或二氫吡啶衍生物，舉例而言，如，尼非地平(nifedipine) (Adalat)與尼群地平(nitrendipine) (Bayotensin)；或硝基製劑，舉例而

言，如，5-單硝酸異山梨酯、二硝酸異山梨酯與三硝酸甘油酯；或導使環狀鳥嘌呤核苷單磷酸鹽(cGMP)增加之物質，舉例而言，如，可溶性鳥嘌呤核苷酸環化酶激發劑(WO 98/16223、WO 98/16507、WO 98/23619、WO 00/06567、
5 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 00/21954、WO 00/66582、WO 01/17998、WO 01/19776、WO 01/19355、WO 01/19780、WO 01/19778、WO 07/045366、WO 07/045367、WO 07/045369、WO 07/045370、WO 07/045433)。

10 本發明另外係有關一種藥劑，其包含至少一種根據本發明之化合物，通常加上一或多個惰性、無毒、醫藥上適當之賦形劑；及有關其用於上述目的之用途。

本發明進一步提供一種藥劑，其包含根據本發明化合物及一或多種供上述組合物用之其他活性化合物，特別是
15 用於治療及/或預防上述病症者。

根據本發明化合物可於全身及/或局部發生作用；欲達此目的，彼等可以適當方式，舉例而言，如，利用經口、非經腸、經肺、鼻、舌下、舌、頰、直腸、皮膚、經皮、結膜、耳朵等途徑或呈植入物或支架投與。

20 根據本發明化合物可呈適用於彼等投與途徑之投與形式投與。

適用於經口投與者為根據先前技藝作用及迅速遞送根據本發明化合物及/或呈改造式樣之投與形式，彼等含有呈結晶及/或非晶及/或溶解形式之根據本發明化合物，舉

例而言，如，錠劑(未包衣或包衣錠劑，例如具有腸衣塗層或不溶或以延緩及控制釋放根據本發明化合物之方式溶解之塗層)、於口中迅速崩解之錠劑、或薄膜/雙層扁片、薄膜/凍乾物、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖衣錠劑、粒劑、丸粒、粉劑、乳液、懸浮液、氣溶膠或溶液。

非經腸投與可免除吸收步驟(例如靜脈內、動脈內、心臟內、脊椎內或腰髓內)或包含吸收(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮膚或經腹膜內)而進行。適用於非經腸投與之投與形式為，尤其是，以溶液、懸浮液、乳液、凍乾物或無菌粉劑等形式供注射與輸注用之製劑。

適用於其他投與途徑者為，例如，供吸入用(尤其是粉劑吸入器、噴霧器)之醫藥形式、鼻滴劑、溶液或噴霧液；經舌、舌下或頰投與用之錠劑、薄膜/雙層扁片或膠囊、栓劑、耳用或眼用製劑、陰道膠囊、水性懸浮液(塗劑、振盪混合物)、凍乾懸浮液、軟膏、霜劑、經皮治療系(例如貼片)、乳汁、糊狀物、泡沫物、撒粉、植入物或支架。

以經口或非經腸投與較佳，尤其是經口投與。

根據本發明化合物可轉化為前述諸投與形式；此可以本質上已知方法，利用與惰性、無毒、醫藥上適當之賦形劑混合而進行。彼等賦形劑包括，尤其是，載劑(例如微晶纖維素、乳糖、甘露糖醇)、溶劑(例如液體聚乙二醇類)、乳化劑與分散劑或潤濕劑(例如十二基硫酸鈉、聚氧山梨聚糖油酸酯)、黏合劑(例如聚乙烷基吡咯啉酮)、合成與天然聚合物(例如白蛋白)、安定劑(例如抗氧化劑舉例而言，

如，抗壞血酸)、顏料(例如無機色料舉例而言，如，氧化鐵類)及遮掩用調味料及/或香料。

5 一般已證明有利於投與之非經腸投與量為每公斤體重約 0.001 至 5 毫克，較佳為約 0.01 至 1 毫克，以達成有效結果；經口投與時之劑量為每公斤體重約 0.01 至 100 毫克，較佳為約 0.01 至 20 毫克，非常特佳為 0.1 至 10 毫克。

10 然而，適當時可能需要偏離上述劑量，特別是取決於體重、投與途徑、對活性成分之個別反應、製劑性質及進行投與的時間與間隔。因此，若干情形下，少於前述最小量即足夠；而於其他情形下，則必須超過所述量之上限。於投與較大劑量時，以分割彼等成為一天多個各別劑量為適當。

15 茲於下文以例示具體實例說明本發明；惟本發明不受限於彼等實例。

除非另行說明，否則下文試驗及實施例中之百分比數據為重量百分比；份數為重量份。液體/液體溶液之溶劑比率、稀釋比率於各情形下為容積比。

20 【實施方式】

A. 實例

縮寫表

TLC	薄層色析法
DCI	直接化學游離法(於 MS 中)

DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EDC	<i>N'</i> -(3-二甲胺基丙基)- <i>N</i> -乙基碳化二亞胺 x HCl
ee	鏡像異構物過量
ESI	電噴灑游離法(於 MS 中)
HATU	六氟磷酸 <i>O</i> -(7-吡-苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> - 四甲基鎳
HPLC	高壓、高效能液體層析法
LC-MS	液體層析法-結合質譜法
MS	質譜法
NMR	核磁共振光譜術
RP	逆相(於 HPLC 中)
R_t	駐留時間(於 HPLC 中)
THF	四氫呋喃

LC-MS 及 HPLC 方法

方法 1: 儀器: 備有 DAD 檢測之 HP 1100; 管柱: Kromasil 100 RP-18, 60 毫米 x 2.1 毫米, 3.5 微米; 移動相 A: 5 毫升過氯酸(70%強度)/升水, 移動相 B: 乙腈; 梯度: 0 分鐘 2% B → 0.5 分鐘 2% B → 4.5 分鐘 90% B → 6.5 分鐘 90% B → 6.7 分鐘 2% B → 7.5 分鐘 2% B; 流速: 0.75 毫升/分鐘; 管柱溫度: 30°C; UV 檢測: 210 奈米。

方法 2: 儀器: 備有 DAD 檢測之 HP 1100; 管柱:

Kromasil 100 RP-18，60 毫米 x 2.1 毫米，3.5 微米；移動相 A：5 毫升過氯酸(70%強度)/升水，移動相 B：乙腈；梯度：0 分鐘 2% B → 0.5 分鐘 2% B → 4.5 分鐘 90% B → 9 分鐘 0% B → 9.2 分鐘 2% B → 10 分鐘 2% B；流速：0.75 毫升/分鐘；管柱溫度：30°C；UV 檢測：210 奈米。

方法 3: MS 儀器類型：Micromass ZQ；HPLC 儀器類型：Waters Alliance 2795；管柱：Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 毫米 x 4 毫米；移動相 A：1 升水 + 0.5 毫升 50%強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 0.5 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 90% A → 2.5 分鐘 30% A → 3.0 分鐘 5% A → 4.5 分鐘 5% A；流速：0.0 分鐘 1 毫升/分鐘、2.5 分鐘/3.0 分鐘/4.5 分鐘 2 毫升/分鐘；烘箱：50°C；UV 檢測：210 奈米。

方法 4: MS 儀器類型：Micromass ZQ；HPLC 儀器類型：HP 1100 Series；UV DAD；管柱：Phenomenex Gemini 3 μ 30 毫米 x 3.00 毫米；移動相 A：1 升水 + 0.5 毫升 50%強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 0.5 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 90%A → 2.5 分鐘 30%A → 3.0 分鐘 5%A → 4.5 分鐘 5%A；流速：0.0 分鐘 1 毫升/分鐘、2.5 分鐘/3.0 分鐘/4.5 分鐘 2 毫升/分鐘；烘箱：50°C；UV 檢測：210 奈米。

方法 5: 儀器：備有 HPLC Agilent 系列 1100 之 Micromass Quattro LCZ；管柱：Phenomenex Gemini 3 μ 30 毫米 x 3.00 毫米；移動相 A：1 升水 + 0.5 毫升 50%強度

甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 0.5 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 90%A → 2.5 分鐘 30%A → 3.0 分鐘 5%A → 4.5 分鐘 5%A；流速：0.0 分鐘 1 毫升/分鐘、2.5 分鐘/3.0 分鐘/4.5 分鐘 2 毫升/分鐘；烘箱：50°C；UV 檢測：208- 400 奈米。

5

方法 6：儀器：備有 HPLC Agilent 1100 系列之 Micromass Platform LCZ；管柱：Thermo HyPURITY Aquastar 3 μ 50 毫米 x 2.1 毫米；移動相 A：1 升水 + 0.5 毫升 50%強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 0.5 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 5.5 分鐘 10% A；烘箱：50°C；流速：0.8 毫升/分鐘；UV 檢測：210 奈米。

10

方法 7：儀器：備有 DAD 檢測之 HP 1100；管柱：Kromasil 100 RP-18，60 毫米 x 2.1 毫米，3.5 微米；移動相 A：5 毫升過氯酸(70%強度)/升水，移動相 B：乙腈；梯度：0 分鐘 2% B → 0.5 分鐘 2% B → 4.5 分鐘 90% B → 15 分鐘 90% B → 15.2 分鐘 2% B → 16 分鐘 2% B；流速：0.75 毫升/分鐘；管柱溫度：30°C；UV 檢測：210 奈米。

15

方法 8：MS 儀器類型：Waters ZQ；HPLC 儀器類型：Waters Alliance 2795；管柱：Phenomenex Onyx Monolithic C18，100 毫米 x 3 毫米；移動相 A：1 升水 + 0.5 毫升 50%強度甲酸，移動相 B：1 升乙腈 + 0.5 毫升 50%強度甲酸；梯度：0.0 分鐘 90%A → 2 分鐘 65%A → 4.5 分鐘 5%A → 6 分鐘 5%A；流速：2 毫升/分鐘；烘箱：40°C；UV 檢測：

20

210 奈米。

5 方法 9: 儀器: Micromass GCT, GC6890; 管柱: Restek RTX-35MS, 30 米 x 250 微米 x 0.25 微米; 固定氮氣流: 0.88 毫升/分鐘; 烘箱: 60°C; 入口: 250°C; 梯度: 60°C (維持 0.30 分鐘), 50°C/分鐘 → 120°C, 16°C/分鐘 → 250°C, 30°C/分鐘 → 300°C (維持 1.7 分鐘)。

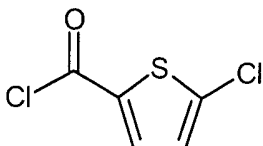
10 方法 10: 儀器: Micromass GCT, GC6890; 管柱: Restek RTX-35, 15 米 x 200 微米 x 0.33 微米; 固定氮氣流: 0.88 毫升/分鐘; 烘箱: 70°C; 入口: 250°C; 梯度: 70°C, 30°C/分鐘 → 310°C (維持 3 分鐘)。

15 方法 11: 管柱: GROM-SIL 120 ODS-4 HE, 10 微米, 250 毫米 x 30 毫米; 流速: 50 毫升/分鐘; 移動相及梯度設計: 乙腈/0.1%甲酸水溶液 10:90 (0-3 分鐘), 乙腈/0.1%甲酸水溶液 10:90 → 95:5 (3-27 分鐘), 乙腈/0.1%甲酸水溶液 95:5 (27-34 分鐘), 乙腈/0.1%甲酸水溶液 10:90 (34-38 分鐘); 溫度: 22°C; UV 檢測: 254 奈米。

起始物質

實例 1A

20 5-氯噻吩-2-羧基氯



添加 137 毫升(1.57 莫耳)草醯二氯至 51.2 克(0.315 毫莫耳) 5-氯噻吩-2-甲酸之 307 毫升二氯甲烷懸浮液中。添

加 2 滴 DMF 後，於室溫攪拌此混合物 15 小時。接著於旋轉式蒸發器上去除溶劑及過量草醯氯，減壓蒸餾其殘留物。此產物於 74-78°C 及 4-5 毫巴壓力下煮沸；如此得到 50.5 克(87%理論值)油狀物，置於冰箱中貯藏即固化。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.79 (d, 1H), 7.03 (d, 1H)。

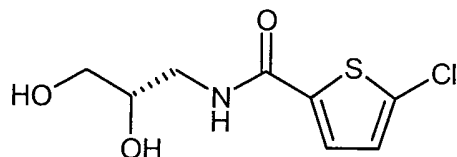
GC/MS (方法 9): $R_t = 5.18$ 分鐘。

MS (EI+, m/z): 180/182/184 ($2\ ^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) M^+ 。

10 實例 2A

N-((S)-2,3-二羥丙基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺

(得自: C.R. Thomas, Bayer HealthCare AG, DE-10300111-A1 (2004).)



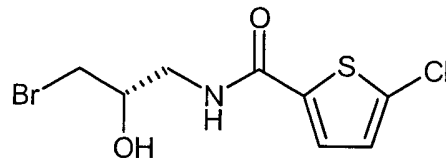
15 於 13-15°C，首先裝填 461 克(4.35 莫耳)碳酸氫鈉與 350 克(3.85 莫耳) (2S)-3-胺基丙-1,2-二醇鹽酸鹽至 2.1 升水中，然後添加 950 毫升 2-甲基四氫呋喃。於 15-18°C 冷卻下，兩小時期間內，逐滴添加於 180 毫升甲苯中之 535 克(2.95 莫耳) 5-氯-噻吩-2-羰基氯(得自實例 1A 之化合物)

20 至該混合物中。後續處理為，分離各相，以多個步驟總共添加 1.5 升甲苯於有機相。以吸濾法過濾分離沉澱產物，以乙酸乙酯洗滌，乾燥；如此得到 593.8 克(92%理論值)產物。

實例 3A

N-((S)-3-溴-2-羥丙基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺

(得自 :C.R. Thomas, Bayer HealthCare AG, DE-10300111-A1 (2004).)



5

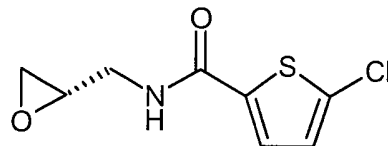
10

21-26°C 下，於 30 分鐘期間內，添加 301.7 毫升溴化氫之 33% 強度乙酸溶液至 100 克 (0.423 莫耳) 得自實例 2A 化合物之 250 毫升冰乙酸懸浮液中。接著添加 40 毫升乙酸酐，此反應混合物於 60-65°C 攪拌三小時。20-25°C 下，於 30 分鐘期間內，接著添加 960 毫升甲醇。回流攪拌此反應混合物 2.5 小時，然後於 20-25°C 隔夜。後續處理為，於約 95 毫巴減壓蒸餾去除溶劑；添加 50 毫升正丁醇與 350 毫升水於殘留懸浮液中。以吸濾法過濾分離沉澱產物，以水洗滌，乾燥；如此得到 89.8 克 (71% 理論值) 產物。

15

實例 4A

5-氯-N-[(2S)-環氧乙烷-2-基甲基]噻吩-2-甲醯胺



20

添加 155 克 (1.12 莫耳) 碳酸鉀粉末至 50 克 (0.167 莫耳) 得自實例 3A 化合物之 500 毫升無水 THF 溶液中，於室溫攪拌此混合物 3 天。然後通過矽藻土層以吸濾法過濾分離該等無機鹽，洗滌濾餅兩次，每次使用 100 毫升 THF，室

溫下，於旋轉式蒸發器上濃縮濾液；如此得到 36 克(81%
理論值)產物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.81 (t, 1H), 7.68 (d,
1H), 7.19 (d, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H),
5 3.10-3.06 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H)。

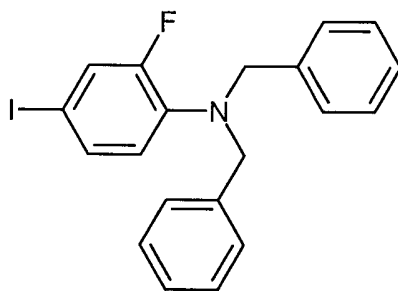
HPLC (方法 1): $R_t = 3.52$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 218/220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 235/237
($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

10

實例 5A

N,N-二苄基-2-氟-4-碘苯胺



於 100 毫升水與 200 毫升二氯甲烷之混合物中，回流
加熱 24.37 克(0.103 莫耳) 2-氟-4-碘苯胺、31.8 毫升(0.267
15 莫耳)苄基溴、23.98 克(0.226 莫耳)碳酸鈉與 1.9 克(5.14
毫莫耳)碘化四正丁銨六天。冷卻至室溫後，分離各相。其
有機相以水及飽和氯化鈉溶液洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。
過濾後，於旋轉式蒸發器上去除溶劑。所得殘留物通過矽
藻土以吸濾法過濾予以純化，使用環己烷作為移動相；如
20 此得到 35 克(82%理論值)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.48 (1H, dd),

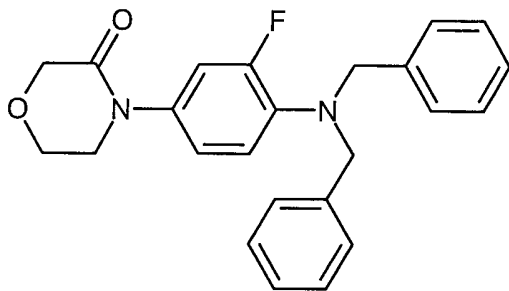
7.32-7.21 (m, 11H), 6.69 (dd, 1H), 4.33 (s, 4H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 5.87$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 418 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

5 實例 6A

4-[4-(二苄基胺基)-3-氟苯基]嗎啉-3-酮



使 1.5 克(3.59 毫莫耳)得自實例 5A 之化合物溶於 20
 毫升無水二噁烷中，接續添加 0.45 克(4.49 毫莫耳)嗎啉
 10 酮、137 毫克(0.719 毫莫耳)碘化銅(I)、1.53 克(7.19 毫莫
 耳)磷酸鉀與 153 微升(1.44 毫莫耳) *N,N'*-二甲基伸乙二
 胺。重複施加些微真空並以氫氣排氣，使回流裝置呈惰
 性；回流加熱反應混合物 15 小時。其後，令混合物冷卻
 至室溫。加水，以乙酸乙酯萃取此混合物；其有機萃取液
 15 相繼以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。此萃取液以無水硫酸鎂
 乾燥，然後過濾，濾液於減壓下去除溶劑。其殘留物通過
 矽膠以吸濾法過濾予以純化，使用環己烷/乙酸乙酯 1:1 作
 為移動相；如此得到 1.38 克(98%理論值)標題化合物。

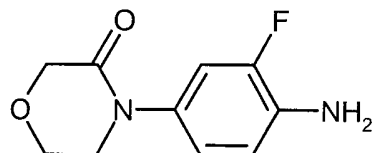
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 9H),
 20 7.26-7.20 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.15 (s,
 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.55 (dd, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 4.78$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 7A

5 4-(4-胺基-3-氟苯基)嗎啉-3-酮



方法 1:

10 使 700 毫克(1.79 毫莫耳)得自實例 6A 之化合物溶於 70 毫升乙醇中，添加 95 毫克披鈹活性碳(10%)。於室溫及 1 巴氫壓下，使混合物進行氫化反應一小時。然後通過少量矽藻土過濾去除觸媒，於旋轉式蒸發器上濃縮濾液；如此得到 378 毫克(95%理論值)標題化合物。

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.04 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.17 (s, 寬峰, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.62 (dd, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 0.93$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 211 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 228 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

方法 2:

20 氫氣下，回流攪拌 29.6 克(125 毫莫耳) 2-氟-4-碘苯胺、15.8 克(156 毫莫耳, 1.25 當量)嗎啉-3-酮[J.-M. Lehn, F. Montavon, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1566-1583]、9.5 克(50 毫莫耳, 0.4 當量)碘化銅(I)、53.1 克(250 毫莫耳, 2 當量)

5 磷酸鉀與 8.0 毫升(75 毫莫耳, 0.6 當量) *N,N'*-二甲基伸乙二胺於 300 毫升二噁烷中之懸浮液隔夜。冷卻至室溫後, 通過矽藻土層過濾反應混合物, 其殘留物以二噁烷洗滌。減壓濃縮合併之濾液; 此粗產物利用急驟層析法純化(矽膠 60, 二氯甲烷/甲醇 100:1 → 100:3); 如此得到 24 克(74% 理論值)標題化合物。

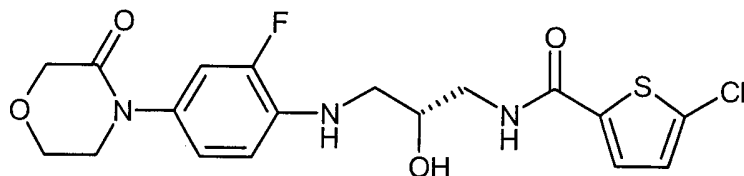
LC-MS (方法 4): $R_t = 0.87$ 分鐘;

MS (ESIpos): $m/z = 211 [M+H]^+$;

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.05$ (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H)。

實例 8A

15 5-氯-*N*-[(2*R*)-3-{{[2-氟-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]-噻吩-2-甲醯胺



20 添加 600 毫克(2.69 毫莫耳)過氯酸鎂至 376 毫克(1.79 毫莫耳)得自實例 7A 產物與 429 毫克(1.97 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物之 10 毫升乙腈溶液中, 於室溫攪拌此混合物 15 小時。添加水, 以乙酸乙酯萃取此混合物; 其有機萃取液相繼以水及飽和氯化鈉溶液洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥。過濾後, 於旋轉式蒸發器上去除溶劑。其殘留物利用製備性 HPLC 純化(方法 11); 如此得到 503 毫克(64%理論

值)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.61 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 5.33 (t, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.39-3.22 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H)。

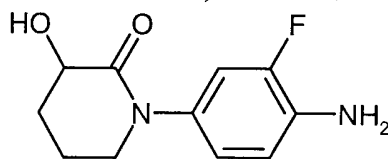
HPLC (方法 1): $R_t = 3.75$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 428/430 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 445/447 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

10

實例 9A

外消旋-1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-羥基哌啶-2-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，以 823 毫克(3.47 毫莫耳)2-氟-4-碘苯胺與 500 毫克(4.34 毫莫耳)消旋性 3-羥基哌啶(CAS No. 116908-80-6)製得 703 毫克(90%理論值)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.93 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.11 (s, 寬峰, 2H), 5.10 (d, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 1H)。

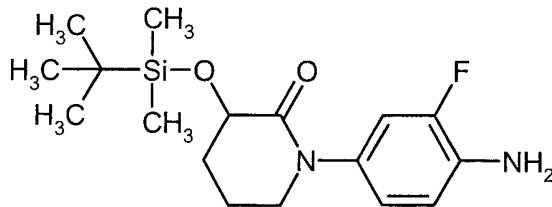
LC/MS (方法 3): $R_t = 0.82$ 分鐘。

MS (ES $^+$, m/z): 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20

實例 10A

外消旋-1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}哌啶-2-酮



5 添加 543 毫克(3.60 毫莫耳)第三丁基二甲基矽烷基氯
與 306 毫克(4.50 毫莫耳)咪唑至 673 毫克(3.00 毫莫耳)得
自實例 9A 化合物之 10 毫升無水 DMF 溶液中，於室溫攪
拌此混合物。兩小時後，於旋轉式蒸發器上除大部分
DMF，使殘留物混於二氯甲烷中，以水洗滌；以無水硫酸
10 鎂乾燥，過濾，使用旋轉式蒸發器予以濃縮，得到 963 毫
克(95%理論值)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.91 (dd, 1H), 6.77
(dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.10 (s, 寬峰, 2H), 4.18 (dd, 1H),
3.59-3.52 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H),
1.97-1.91 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s,
15 3H), 0.05 (s, 3H)。

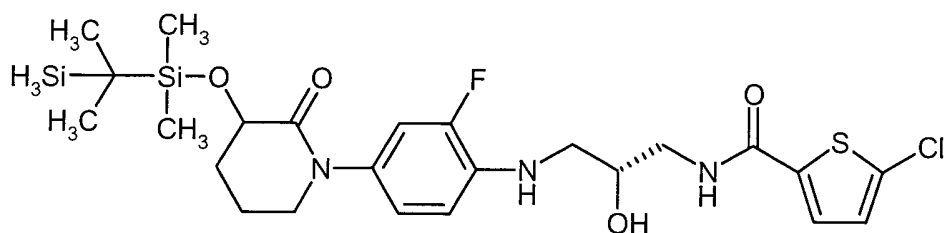
LC/MS (方法 4): $R_t = 2.71$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 339 (M+H) $^+$ 。

20 **實例 11A**

5-氯-N-[(2R)-3-{[4-(3-{[二甲基(1-甲基-1-矽烷基乙基)矽
烷基]氧基}-2-酮基哌啶-1-基)-2-氟苯基]胺基}-2-羥丙基]

噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



5 類似於實例 8A 敘述之方法，以 960 毫克(2.84 毫莫耳)得自實例 10A 產物與 679 毫克(3.12 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 902 毫克(57%理論值)標題化合物。

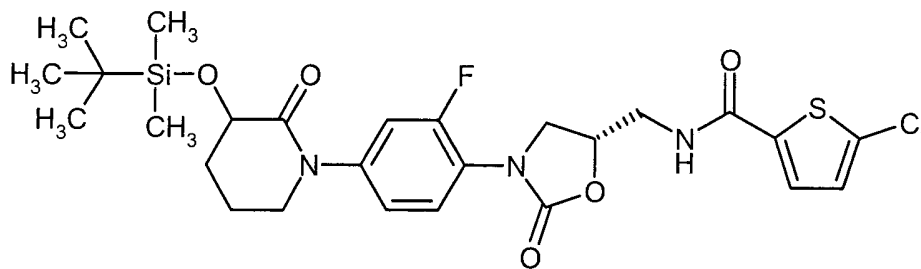
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.61 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.27 (t, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.19 (dd, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H)。

15 HPLC (方法 1): $R_t = 5.18$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 556/558 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$ 。

實例 12A

20 N -({(5S)-3-[4-(3-{{第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基}-2-酮基哌啶-1-基)-2-氟苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基}甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



類似於實例 1 敘述之方法，以 879 毫克(1.58 毫莫耳)得自實例 11A 化合物與 512 毫克(3.16 毫莫耳)羰基二咪唑製得 675 毫克(73%理論值)標題化合物；反應時間 15 小時。

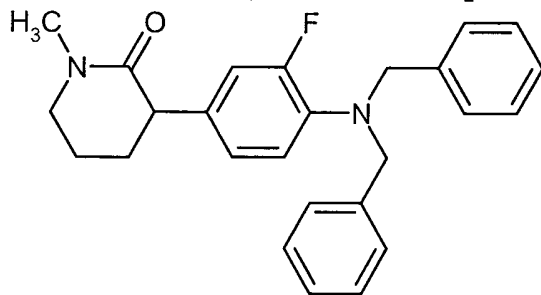
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.01-1.79 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H)。

10 HPLC (方法 3): $R_t = 2.84$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 599/601 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 13A

15 外消旋-3-[4-(二苄基胺基)-3-氟苯基]-1-甲基哌啶-2-酮



0°C 下，緩緩添加 5.14 毫升(7.19 毫莫耳)第二丁基鋰之 1.4 莫耳濃度環己烷溶液至 895 毫克(7.91 毫莫耳) *N*-甲

基哌啶-2-酮之 16 毫升無水 THF 溶液中。添加結束後，於 0°C 攪拌混合物 30 分鐘。然後緩緩添加 15.8 毫升二氯化鋅之 0.5 莫耳濃度 THF 溶液。於 0°C 再經 30 分鐘後，藉助於注射器，將此烯醇化鋅溶液移入另一含 1.50 克(3.60 毫莫耳)之 103 毫克(0.180 毫莫耳)雙(二亞苄基丙酮)鈹(0) 與 106 毫克(0.270 毫莫耳)2-二環己磷-2'-(*N,N*-二甲胺基)聯苯之 8 毫升無水 THF 溶液之燒瓶中。回流加熱反應混合物 19 小時。接著於旋轉式蒸發器上去除 THF，使殘留物混於乙酸乙酯中，相繼以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，使用旋轉式蒸發器予以濃縮，此產物於矽膠上利用急驟層析法純化，使用環己烷/乙酸乙酯 1:1 作為移動相；如此得到 1.12 克(78%理論值)標題化合物。

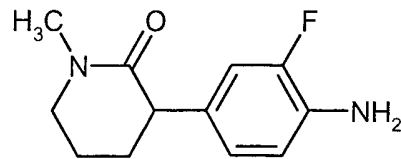
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.46 (dd, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H, 部分被水的訊號遮掩), 2.83 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 3H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 4.88$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 403 (M+H) $^+$ 。

實例 14A

外消旋-3-(4-胺基-3-氟苯基)-1-甲基哌啶-2-酮



類似於實例 7A 敘述之方法，以 1.097 克(2.72 毫莫耳)得自實例 13A 之化合物製得 605 毫克(99%理論值)標題化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.77 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.93 (s, 寬峰, 2H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 3H)。

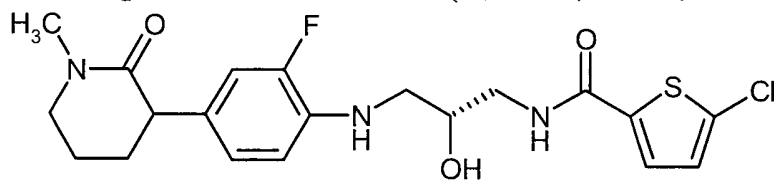
HPLC (方法 1): $R_t = 2.68$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 223 (M+H) $^+$ 。

10

實例 15A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-4-(1-甲基-2-酮基哌啶-3-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]-噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



15 類似於實例 8A 敘述之方法，以 600 毫克(2.70 毫莫耳)得自實例 14A 之產物與 646 毫克(2.97 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 758 毫克(64%理論值)標題化合物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.60 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.07 (t, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 3H), 3.33-3.23 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩),

3.18-3.12 (m, 1H), 3.03-2.98 (m, 1H), 2.85 (s, 3H),
2.01-1.94 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 3H)。

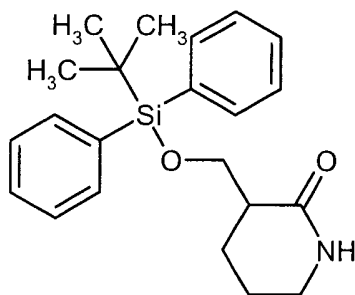
HPLC (方法 1): $R_t = 3.82$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 440/442 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) $(\text{M}+\text{H})^+$, 457/459
($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

5

實例 16A

外消旋-3-({[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)哌啶-2-
酮



10

相繼添加 3.16 克(46.5 毫莫耳)咪唑與 11 毫升(42.6 毫
莫耳)第三丁基(二苯基)矽烷基氯(逐滴添加)至 5.0 克(38.7
毫莫耳)消旋性 3-羥基-甲基哌啶-2-酮(CAS No. 25219-43-6)
之 40 毫升 DMF 溶液中。於室溫攪拌三小時後，添加約 400
15 毫升水，此混合物以乙酸乙酯萃取三次。合併之有機萃取
液相繼以飽和氯化銨溶液、水及飽和氯化鈉溶液洗滌。以
無水硫酸鎂乾燥後，過濾混合物，濾液於減壓下去除溶
劑。所得殘留物通過矽膠以吸濾法過濾予以純化，使用環
己烷/乙酸乙酯 20:1 \rightarrow 1:1 作為移動相；如此得到 9.43 克
20 (66%理論值)標題化合物。

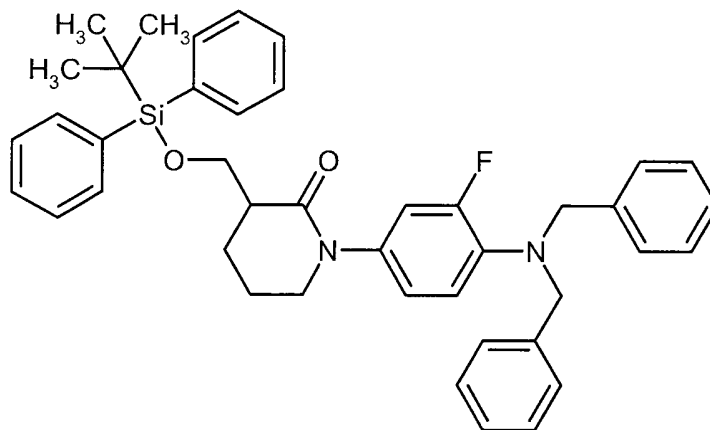
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.69-7.65 (m, 4H),

7.42-7.34 (m, 6H), 5.82 (s, 寬峰, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.04 (s, 9H)。
HPLC (方法 3): $R_t = 2.79$ 分鐘。

5 MS (ESIpos, m/z): 368 (M+H)⁺。

實例 17A

外消旋 -3-({[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-1-[4-(二苄基胺基)-3-氟苯基]哌啶-2-酮



10

類似於實例 6A 敘述之方法，以 1.0 克(2.40 毫莫耳)得自實例 5A 之化合物與 1.1 克(3.0 毫莫耳)得自實例 16A 之化合物製得 1.31 克(83%理論值)標題化合物。

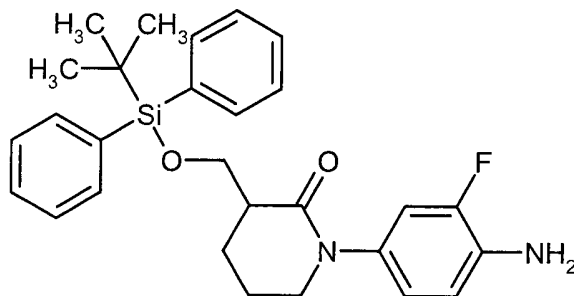
15

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.62-7.60 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 7.32-7.28 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.03 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.57-3.53 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。
LC/MS (方法 2): $R_t = 6.88$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 657 (M+H)⁺。

實例 18A

5 外消旋-1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-({[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)哌啶-2-酮



類似於實例 7A 敘述之方法，以 1.256 克(1.91 毫莫耳)得自實例 17A 化合物製得 869 毫克(95%理論值)標題化合物。

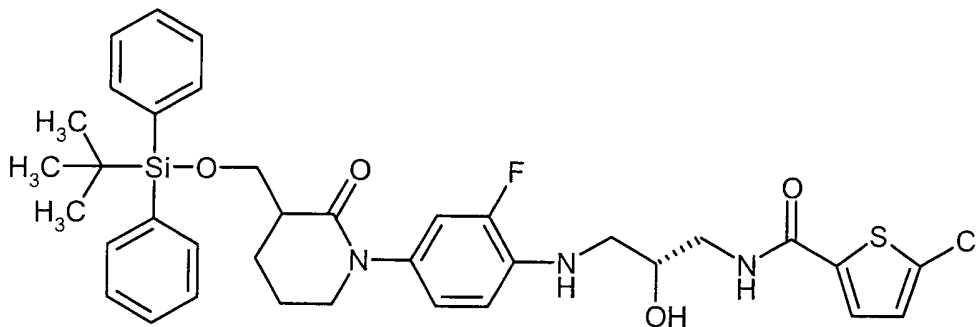
10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.65-7.63 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.87 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.09 (s, 寬峰, 2H), 4.05 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。

15 HPLC (方法 7): R_t = 5.37 分鐘。

MS (DCI, NH₃, m/z): 477 (M+H)⁺。

實例 19A

20 N-[(2R)-3-({4-[3-({[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2-酮基哌啶-1-基]-2-氟苯基}-胺基)-2-羥丙基]-5-氯噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



類似於實例 8A 敘述之方法，以 854 毫克(1.79 毫莫耳)得自實例 18A 之產物與 429 毫克(1.97 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 785 毫克(63%理論值)標題化合物；反應時間 2 天。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.62 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.17 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.28 (t, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。

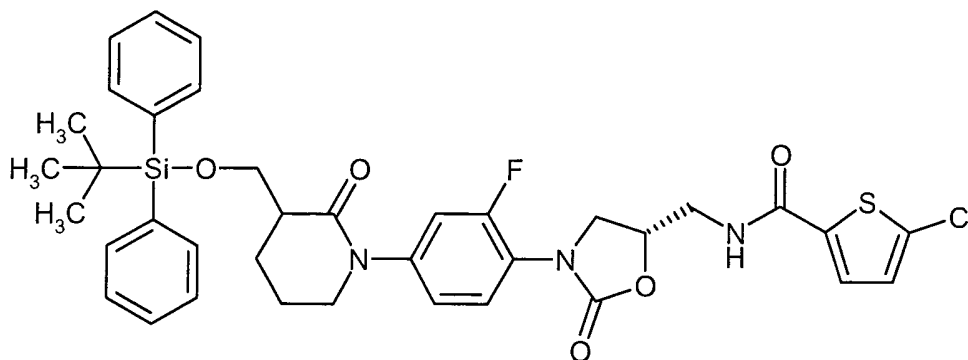
HPLC (方法 2): $R_t = 5.76$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 694/696 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

15

實例 20A

N-{[(5S)-3-{4-[3-({[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}甲基)-2-酮基哌啶-1-基]-2-氟苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基]甲基}-5-氯噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



類似於實例 1 敘述之方法，以 763 毫克(1.10 毫莫耳)得自實例 19A 之化合物與 356 毫克(2.20 毫莫耳)羰基二咪唑製得 577 毫克(73%理論值)標題化合物；反應時間 36 小時。

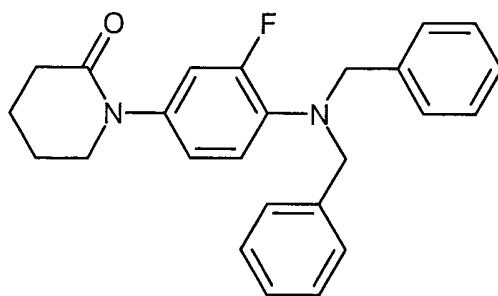
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 7H), 7.27 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.67-3.59 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 5.78$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 720/722 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 21A

1-[4-(二苄基氨基)-3-氟苯基]哌啶-2-酮



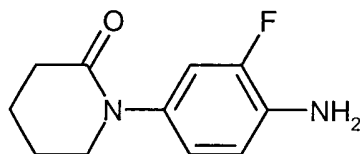
類似於實例 6A 敘述之方法，以 1.50 克(3.59 毫莫耳)得自實例 5A 之化合物與 445 毫克(4.49 毫莫耳) δ -戊內醯胺製得 1.33 克(95%理論值)標題化合物；反應時間 24 小時。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.32-7.28 (m, 8H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.52 (dd, 2H), 2.33 (dd, 2H), 1.83-1.75 (m, 4H)。

LC/MS (方法 1): $R_t = 4.92$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 389 (M+H) $^+$ 。

實例 22A

1-(4-胺基-3-氟苯基)哌啶-2-酮



類似於實例 7A 敘述之方法，以 1.293 克(3.33 毫莫耳)得自實例 21A 之化合物製得 692 毫克(99%理論值)標題化合物。

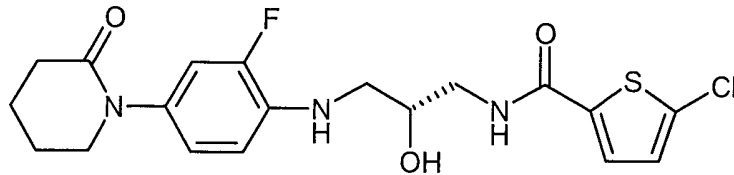
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.91 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.09 (s, 寬峰, 2H), 3.49 (dd, 2H), 2.32 (dd, 2H), 1.84-1.76 (m, 4H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 2.66$ 分鐘。

MS (DCI, NH₃, m/z): 209 (M+H) $^+$, 226 (M+NH₄) $^+$ 。

實例 23A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-4-(2-酮基哌啶-1-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 8A 敘述之方法，以 682 毫克(3.27 毫莫耳)得自實例 22A 之產物與 784 毫克(3.60 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 1.22 克(87%理論值)標題化合物。

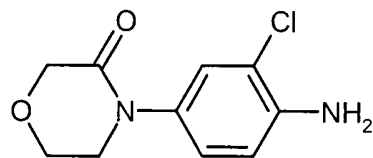
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.60 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.14 (d, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.50 (dd, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.32 (dd, 2H), 1.84-1.76 (m, 4H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.90$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 426/428 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$ 。

實例 24A

4-(4-胺基-3-氯苯基)嗎啉-3-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，以 500 毫克(1.97 毫莫耳) 2-氯-4-碘苯胺與 249 毫克(2.46 毫莫耳)嗎啉酮製得 410 毫克(92%理論值)標題化合物。

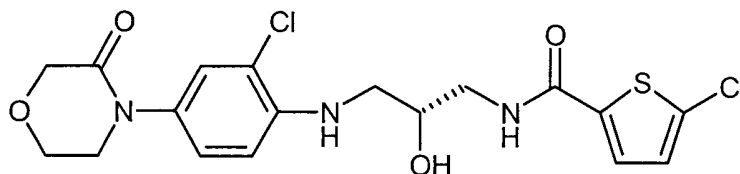
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.22 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.41 (s, 寬峰, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.61 (dd, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 2.48$ 分鐘。

5 MS (DCI, NH_3 , m/z): 227/229 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 244/246 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 25A

10 5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氯-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]-噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 8A 敘述之方法，以 400 毫克(1.77 毫莫耳)得自實例 24A 之產物與 422 毫克(1.94 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 424 毫克(54%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

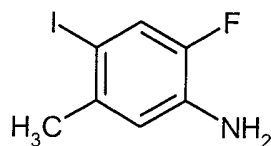
15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.67 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.35 (t, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.26-3.20 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.84$ 分鐘。

20 MS (ES $^+$, m/z): 444/446/448 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 26A

2-氟-4-碘-5-甲基苯胺



5 於溫度 0°C 下，使 1.0 克(7.99 毫莫耳) 2-氟-3-甲基苯
 胺與 1.34 克(15.98 毫莫耳)碳酸氫鈉於各為 5 毫升之二氯
 甲烷與甲醇之混合物中之懸浮液抽真空三次，至溶劑開始
 沸騰為止，並以氫氣排氣。然後，逐滴添加(約 5 分鐘期間
 內) 3.12 克(7.99 毫莫耳) 二氯碘酸(+I)苄基三乙銨(*J.M.*
 10 *Tour et al., Org.Lett. 3(7), 991-992 (2001).*)之 5 毫升二氯甲
 烷溶液。接著於室溫攪拌反應混合物 30 分鐘；氣體緩緩
 逸出。然後添加 20 毫升水，分離有機相，以無水硫酸鈉
 乾燥，過濾，使用旋轉式蒸發器進行濃縮。此粗產物通過
 矽膠以吸濾法過濾予以純化，使用環己烷/乙酸乙酯 4:1 作
 為移動相；如此得到 1.75 克(84%理論值)液體。

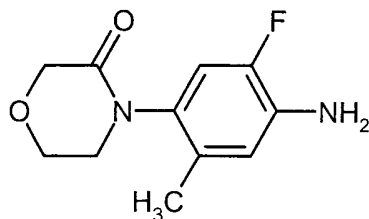
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.34 (d, 1H), 6.73 (d,
 1H), 5.23 (s, 寬峰, 2H), 2.19 (s, 3H)。

LC/MS (方法 4): $R_t = 2.27$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 252 (M+H) $^+$ 。

20 **實例 27A**

4-(4-胺基-5-氟-2-甲基苯基)嗎啉-3-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，以 250 毫克(0.996 毫莫耳)得自實例 26A 之化合物與 242 毫克(2.39 毫莫耳)嗎啉酮製得 163 毫克(68%理論值)標題化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.91 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.12 (s, 寬峰, 2H), 4.15 (2H), 3.92 (2H), 有關水之寬峰訊號, 1.97 (s, 3H)。

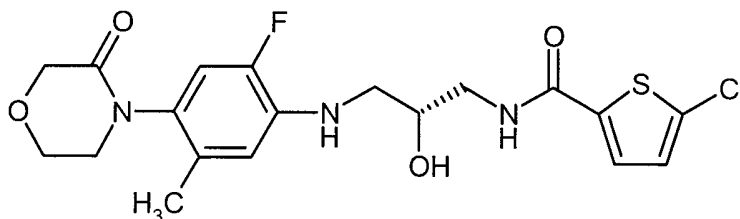
HPLC (方法 1): $R_t = 1.40$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 242 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

10

實例 28A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-5-甲基-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]噻吩-2-甲醯胺



15

類似於實例 8A 敘述之方法，以 161 毫克(0.718 毫莫耳)得自實例 27A 之產物與 259 毫克(1.15 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 212 毫克(65%理論值)標題化合物，同時，回收得 27 毫克(17%理論值)得自實例 27A 之化合物；反應時間為 40 小時。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.63 (t, 1H), 7.69 (d,

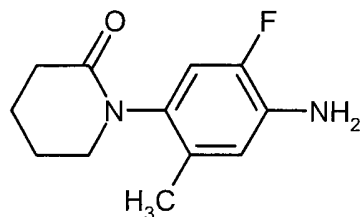
1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.32 (t, 1H),
 5.15 (d, 1H), 4.16-4.16 (m, 2H), 3.94-3.92 (m, 2H),
 3.86-3.79 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 1H), 3.43-3.25 (m, 2H, 部
 分被水的訊號遮掩), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 1H),
 1.98 (s, 3H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.73$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 442/444 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 29A

1-(4-氨基-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-2-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，以 250 毫克(0.996 毫莫耳)得自實例 26A 之化合物與 237 毫克(2.39 毫莫耳) δ -戊內醯胺製得 195 毫克(63%理論值)標題化合物，此化合物儘管利用製備性 HPLC 純化，仍被戊內醯胺污染，其含量僅為 72 莫耳%。

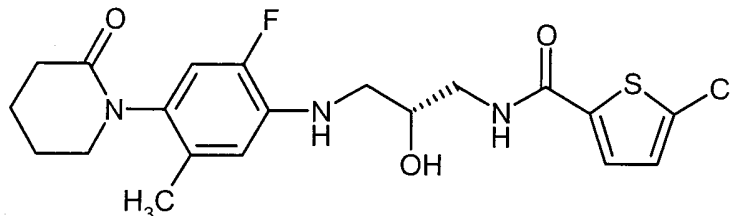
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.80 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.03 (s, 寬峰, 2H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 4H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 2.74$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 240 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 30A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-5-甲基-4-(2-酮基哌啶-1-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]-噻吩-2-甲醯胺



5 類似於實例 8A 敘述之方法，以 192 毫克(0.622 毫莫耳，純度 72%)得自實例 29A 之產物與 207 毫克(0.95 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 191 毫克(70%理論值)標題化合物。

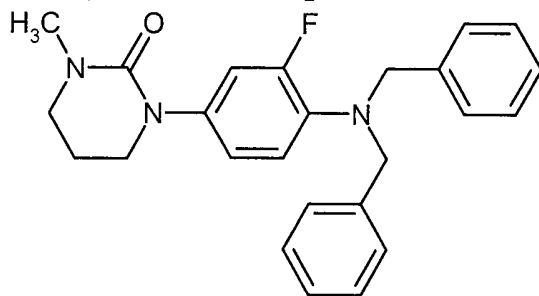
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.64 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.22-5.19 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 有關水之寬峰訊號, 3.08-2.99 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.89$ 分鐘。

15 MS (DCI, NH_3 , m/z): 440/442 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 457/459 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 31A

1-[4-(二苄基胺基)-3-氟苯基]-3-甲基四氫嘧啶-2(1H)-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，使 1.5 克(3.59 毫莫耳)得自實例 5A 之化合物與 0.77 克(6.74 毫莫耳) 1-甲基四氫嘓啶-2(1*H*)-酮(CAS No. 10166-54-8)轉化為 1.28 克(88%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

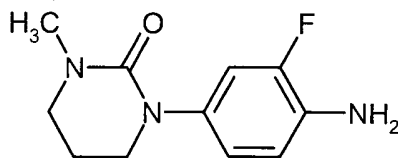
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.32-7.27 (m, 8H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.54 (dd, 2H), 3.28 (dd, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 4.72$ 分鐘。

10 MS (ES+, m/z): 404 (M+H) $^+$ 。

實例 32A

1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-甲基四氫嘓啶-2(1*H*)-酮



15 類似於實例 7A 敘述之方法，以 1.22 克(3.03 毫莫耳)得自實例 31A 之化合物製得 657 毫克(97%理論值)標題化合物。

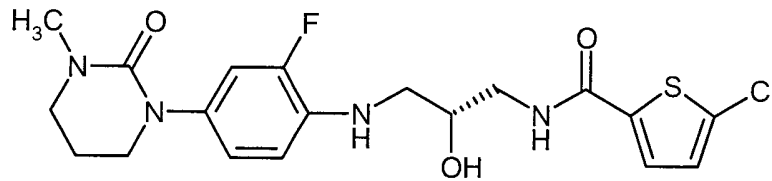
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 6.88 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.97 (s, 寬峰, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.29 (dd, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 2.80 (s, 3H), 2.00-1.95 (m, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 2.67$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 224 (M+H) $^+$ 。

實例 33A

5-氯-N-[(2R)-3-{{2-氟-4-(3-甲基-2-酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基}胺基}-2-羥丙基]噻吩-2-甲醯胺



5

類似於實例 8A 敘述之方法，以 649 毫克(2.91 毫莫耳)得自實例 32A 之產物與 696 毫克(3.198 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 1.15 克(90%理論值)標題化合物；反應時間 6 小時。一些產物(過濾，洗滌及乾燥後為 895 毫克)於反應期間即形成固體沉澱；其餘者利用製備性 HPLC (方法 11)單離。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.62 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.53 (dd, 2H), 3.37-3.23 (m, 4H, 部分被水的訊號遮掩), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H)。

15

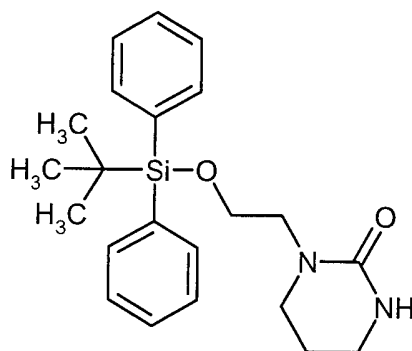
HPLC (方法 1): $R_t = 3.79$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 441/443 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$ 。

20

實例 34A

1-(2-{{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮



5 類似於實例 16A 敘述之方法，使 40.0 克(0.277 莫耳)1-(2-羥乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮(CAS No. 53386-63-3)與 92 毫升(0.361 莫耳)第三丁基二苯基矽烷基氯轉化為 80.11 克(75%理論值)標題化合物；此產物以乙腈再結晶予以純化。

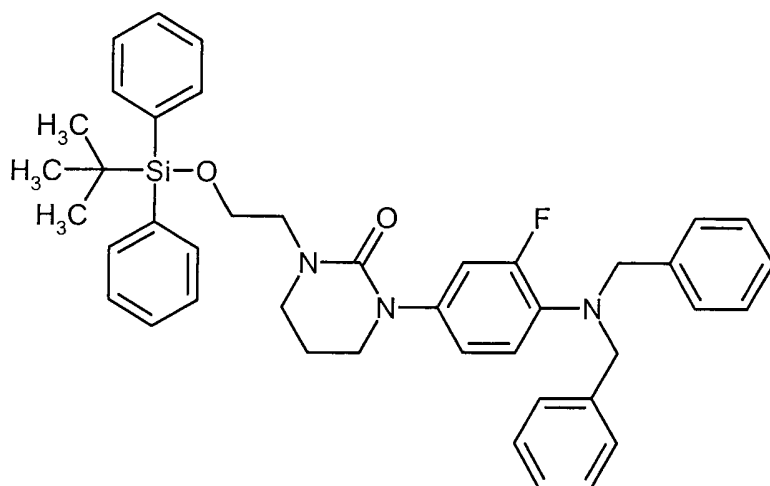
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.63-7.60 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 6H), 6.17 (s, 寬峰, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 5.20$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 35A

15 1-(2-{{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-3-[4-(二苄基胺基)-3-氟苯基]四氫-嘧啶-2(1H)-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，使 1.72 克(4.49 毫莫耳)得自實例 34A 之化合物與 1.5 克(3.59 毫莫耳)得自實例 5A 之化合物轉化為 1.35 克(56%理論值)標題化合物；反應時間 3 天，此粗產物通過矽膠以吸濾法過濾予以純化(使用環己烷/乙酸乙酯 10:1 → 2:1)。

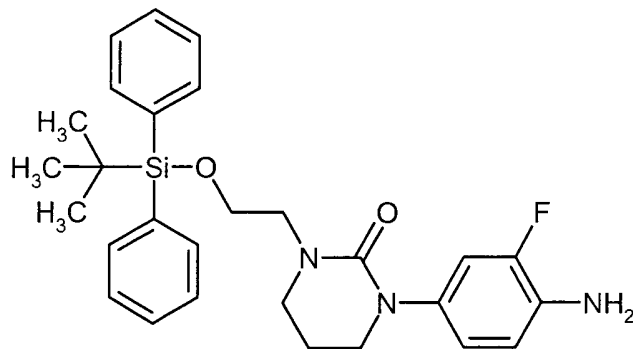
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.63-7.61 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 7.33-7.28 (m, 8H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.75 (dd, 2H), 3.54 (dd, 2H), 3.44-3.40 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 6.87$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 672 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 689 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 36A

1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)四氫嘧啶-2(1H)-酮



類似於實例 7A 敘述之方法，以 1.30 克(1.93 毫莫耳)得自實例 35A 之化合物製得 915 毫克(96%理論值)標題化合物。

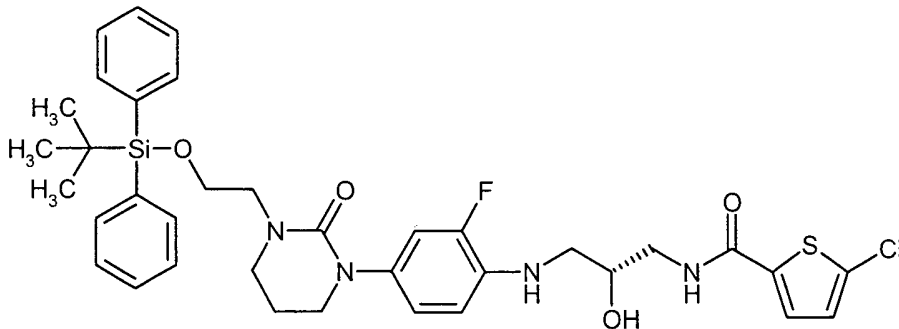
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.64-7.62 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 6H), 6.88 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 4.97 (s, 寬峰, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 5.03$ 分鐘。

10 MS (ES+, m/z): 492 (M+H) $^+$ 。

實例 37A

15 N -[(2R)-3-({4-[3-(2-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-2-酮基四氫嘧啶-1(2H)-基]-2-氟苯基}胺基)-2-羥丙基]-5-氯噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 8A 敘述之方法，以 909 毫克(1.85 毫莫耳)得自實例 36A 之產物與 443 毫克(2.03 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 770 毫克(57%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

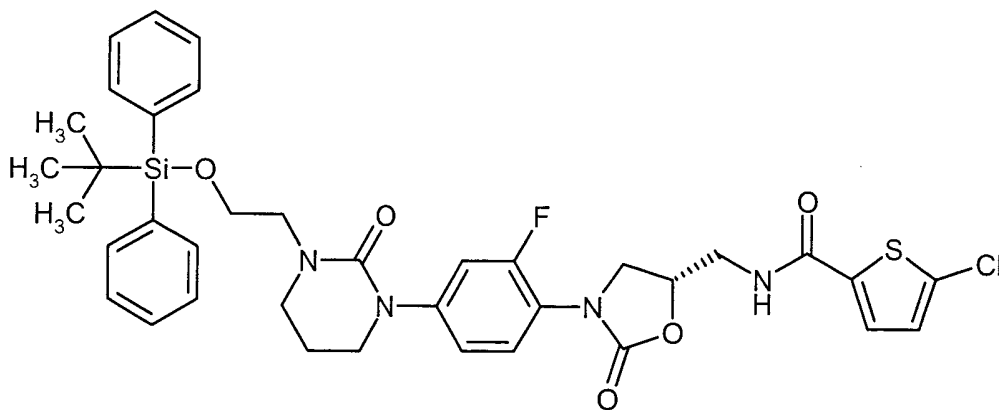
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.61 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 6H), 7.18 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.11 (t, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, 2H), 3.53 (dd, 2H), 3.43-3.41 (m, 4H), 3.38-3.23 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.00 (s, 1H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 5.58$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 709/711 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

15 實例 38A

N-{[(5*S*)-3-{4-[3-(2-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}乙基)-2-酮基四氫嘧啶-1(2*H*)-基]-2-氟苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}-5-氯噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 1 敘述之方法，以 750 毫克(1.06 毫莫耳)得自實例 37A 之化合物與 343 毫克(2.12 毫莫耳)羰基二咪唑製得 628 毫克(81%理論值)標題化合物。

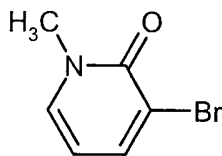
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64-7.62 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 6H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.80-3.75 (m, 3H), 3.67-3.55 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 5.67$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 735/737 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 39A

3-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮



40°C 下，於 60 毫升甲苯中攪拌 5.0 克(28.7 毫莫耳) 3-溴-2-羥基吡啶、17.9 毫升(0.287 莫耳)碘甲烷、1.06 克(2.87 毫莫耳)碘化四正丁銨與 19.9 克(0.144 莫耳)碳酸鉀之混合物 15 小時。接著添加 250 毫升水，以乙酸乙酯萃取反應混合物。其有機萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，於旋轉式蒸發器上去除溶劑，此產物通過矽膠以吸濾法過濾予以單離，使用環己烷/乙酸乙酯 1:1 \rightarrow 1:3 作為移動相；如此得到 4.97 克(92%理論值)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.06 (dd, 1H), 3.61 (s, 3H)。

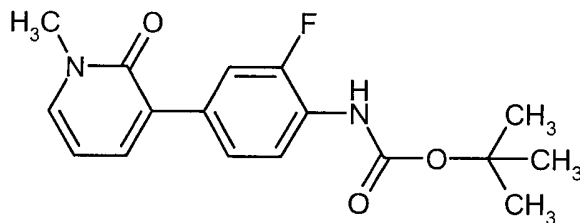
GC/MS (方法 10): $R_t = 5.62$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 187/189 ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) (M) $^+$ 。

5

實例 40A

N-[2-氟-4-(1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)苯基]胺基甲酸 *O*-[第三丁基]酯



10

回流加熱 700 毫克(3.72 毫莫耳)得自實例 39A 之化合物、1044 毫克(4.09 毫莫耳){4[(第三丁氧羰基)胺基]-3-氟苯基}醯酸、4.6 毫升(9.31 毫莫耳)碳酸鈉之 2 莫耳濃度水溶液與 215 毫克(0.186 毫莫耳)肆(三苯膦)鈰(0)於 15 毫升 1,2-二甲氧乙烷中之混合物 15 小時。然後添加水，以乙酸乙酯萃取反應混合物。其有機萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥。過濾後，於旋轉式蒸發器上去除溶劑，此產物通過矽膠以吸濾法過濾予以單離，使用環己烷/乙酸乙酯 5:1 作為移動相；如此得到 933 毫克(79%理論值)標題化合物。

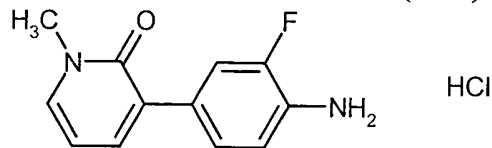
15

20

MS (DCI, NH_3 , m/z): 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 336 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 41A

3-(4-氨基-3-氟苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽



HCl

使 900 毫克(2.83 毫莫耳)得自實例 40A 之化合物懸浮於 75 毫升氯化氫之 4 莫耳濃度二噁烷溶液中。經一段時間後，起始物質完全溶解。三小時後，於旋轉式蒸發器上去除所有高揮發性成分。使所得殘留物懸浮於少量二氯甲烷中，攪拌 30 分鐘，然後過濾分離，乾燥；如此得到 521 毫克(72%理論值)標題化合物。

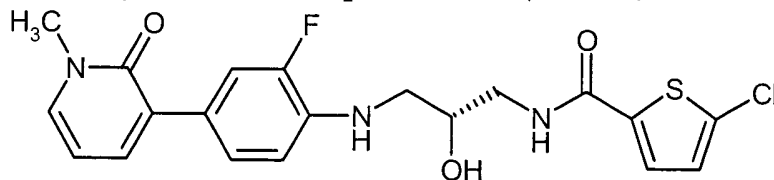
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.71 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 3.49 (s, 3H)。

LC/MS (方法 5): $R_t = 1.33$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 219 (M+H) $^+$ 。

實例 42A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-4-(1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]噻吩-2-甲醯胺



首先，使 400 毫克(1.57 毫莫耳)得自實例 41A 之鹽酸鹽溶於 200 毫升飽和碳酸氫鈉溶液中，將其轉化為游離鹼，隨後以乙酸乙酯萃取；其有機萃取液以無水硫酸鎂乾

燥，過濾，於旋轉式蒸發器上去除溶劑。使以此方式製得之苯胺以類似實例 8A 敘述之方法與 376 毫克(1.73 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物反應，得到 381 毫克(56%理論值)標題化合物。

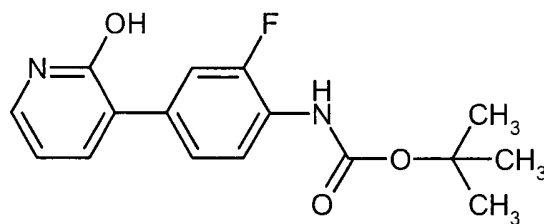
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.64 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.41 (t, 1H), 5.18 (d, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.40-3.24 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H)。

LC/MS (方法 3): $R_t = 1.85$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 436/438 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 43A

15 N -[2-氟-4-(2-羥基吡啶-3-基)苯基]胺基甲酸 O -[第三丁基]酯



類似於實例 40A 敘述之方法，使 618 毫克(3.55 毫莫耳) 3-溴-2-羥基吡啶與 996 毫克(3.91 毫莫耳){4-[(第三丁氧羰基)胺基]-3-氟苯基}-酮酸轉化為 179 毫克(17%理論值)標題化合物；藉由添加水與少量乙酸乙酯於反應混合物中使產物沉澱，過濾，洗滌，乾燥。

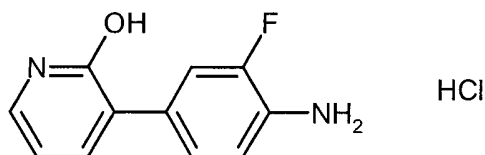
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11.83 (s, 寬峰, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 1.47 (s, 9H)。

LC/MS (方法 1): $R_t = 4.06$ 分鐘。

5 MS (ES+, m/z): 305 (M+H) $^+$ 。

實例 44A

3-(4-氨基-3-氟苯基)吡啶-2-醇鹽酸鹽



10

類似於實例 41A 敘述之方法，使 420 毫克(1.38 毫莫耳)得自實例 43A 之化合物轉化為 255 毫克(82%理論值)標題化合物。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11.78 (寬峰, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H)。

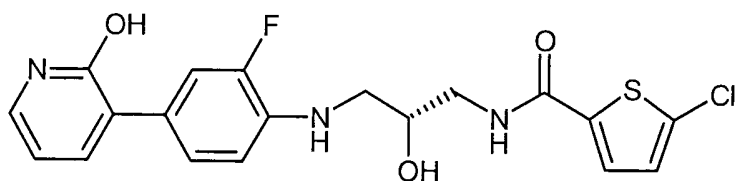
LC/MS (方法 6): $R_t = 2.34$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 205 (M+H) $^+$ 。

20

實例 45A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-4-(2-羥基吡啶-3-基)苯基]氨基}-2-羥丙基]-噻吩-2-甲醯胺



首先，如實例 42A 所述，使 109 毫克(0.453 毫莫耳)得自實例 44A 之鹽酸鹽轉化為游離鹼。接著使以此方式製得之苯胺以類似實例 8A 敘述之方法與 109 毫克(0.498 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物反應，得到 110 毫克(57%理論值)標題化合物

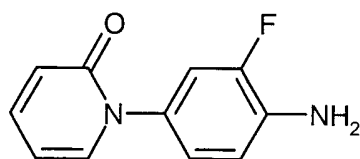
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11.66 (s, 寬峰, 1H), 8.61 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.38 (t, 1H), 5.16 (d, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.77$ 分鐘。

MS (ES $^+$, m/z): 422/424 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 46A

1-(4-胺基-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮



類似於實例 6A 敘述之方法，使 1000.0 毫克(4.22 毫莫耳) 2-氟-4-碘苯胺與 502 毫克(5.27 毫莫耳) 2-羥基吡啶轉化為 817 毫克(95%理論值)標題化合物；此粗產物通過矽膠以吸濾法過濾予以純化(使用二氯甲烷/甲醇 10:1)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.57 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.40 (s, 寬峰, 2H)。

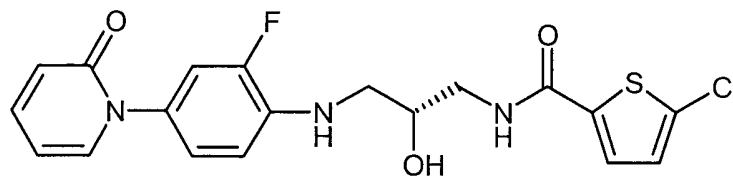
HPLC (方法 1): $R_t = 2.47$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 205 ($M+H$) $^+$ 。

10

實例 47A

5-氯-N-[(2R)-3-{[2-氟-4-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)苯基]胺基}-2-羥丙基]-噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 8A 敘述之方法，以 800 毫克(3.92 毫莫耳)得自實例 46A 之產物與 938 毫克(4.31 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 770 毫克(47%理論值)標題化合物。

20

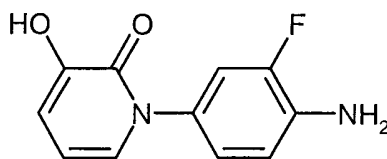
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.62 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.55 (t, 1H), 5.17 (d, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 3.12-3.07 (m, 1H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.84$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 422/424 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 439/441 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

5 實例 48A

1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-羥基吡啶-2(1H)-酮



10 類似於實例 6A 敘述之方法，使 1000.0 毫克(4.22 毫莫耳) 2-氟-4-碘苯胺與 586 毫克(5.27 毫莫耳) 2,3-二羥基吡啶轉化為 290 毫克(31%理論值)標題化合物；此粗產物通過矽膠以吸濾法過濾予以純化(使用二氯甲烷/甲醇 50:0 → 50:1)，結果亦回收 163 毫克(35%理論值) 2,3-二羥基吡啶。

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9.09 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H)。

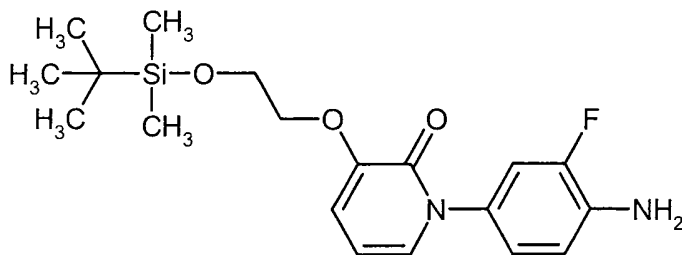
HPLC (方法 1): $R_t = 2.56$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 221 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

實例 49A

1-(4-胺基-3-氟苯基)-3-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙氧基)吡啶-2(1H)-酮



5 添加 359 毫克(2.60 毫莫耳)碳酸鉀至 286 毫克(1.30 毫莫耳)得自實例 48A 產物之 5 毫升無水 DMF 溶液中，於室溫攪拌此混合物 30 分鐘。接著添加 418 微升(1.95 毫莫耳)(2-溴乙氧基)-第三丁基二甲基矽烷。於 60°C 攪拌此反應混合物五小時。冷卻後，添加 20 毫升水，以乙酸乙酯萃取此混合物；其有機萃取液以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，過濾，於旋轉式蒸發器上去除

10 溶劑。此產物於矽膠上利用急驟層析法純化，使用二氯甲烷/甲醇 50:0 → 50:1 作為移動相；如此得到 379 毫克(76% 理論值)標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.13 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.87-6.79 (m, 3H), 6.15 (dd, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

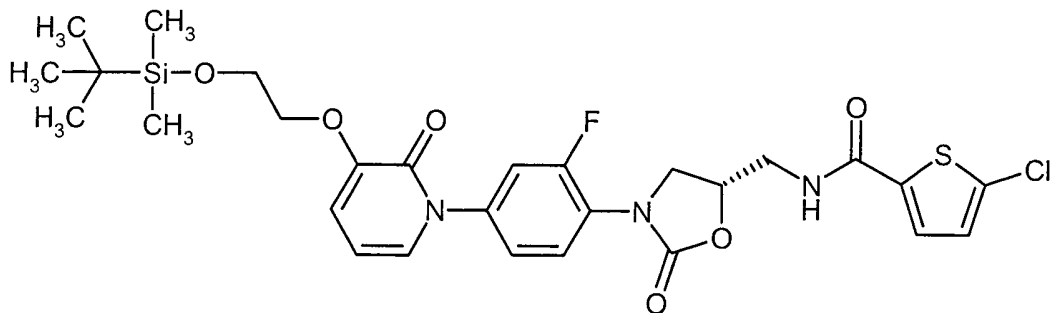
15

LC/MS (方法 8): $R_t = 3.57$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 379 (M+H) $^+$ 。

實例 50A

20 N -[(2R)-3-({4-[3-(2-{{第三丁基(二甲基)矽烷基}氧基}乙氧基)-2-酮基吡啶-1(2H)-基]-2-氟苯基}胺基)-2-羥丙基]-5-氯



類似於實例 1 敘述之方法，以 165 毫克(0.277 毫莫耳)得自實例 50A 之化合物與 90 毫克(0.554 毫莫耳)羰基二咪唑製得 63 毫克(36%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

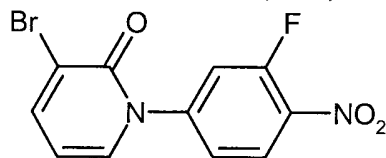
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

LC/MS (方法 8): $R_t = 3.87$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 622/624 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 52A

15 3-溴-1-(3-氟-4-硝基)吡啶-2(1H)-酮



於 0°C ，添加 1.94 克(17.2 毫莫耳)第三丁醇鉀至 2.5 克(14.4 毫莫耳) 3-溴-2-羥基吡啶之 30 毫升無水 DMF 溶液中，於室溫攪拌此混合物 45 分鐘。其後，逐滴添加 2.51

5 克(15.8 毫莫耳) 2,4-二氟硝基苯之 10 毫升無水 DMF 溶液至反應混合物中。於室溫持續攪拌 15 小時。接著添加 120 毫升水，以乙酸乙酯萃取此混合物；其有機萃取液以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鈉乾燥後，過濾混合物，濾液於旋轉式蒸發器上去除溶劑。此粗產物先通過矽膠以吸濾法過濾去除粗糙不純物，使用環己烷/乙酸乙酯 5:1 → 1:1 作為移動相；此產物接著利用製備性 HPLC 予以單離。欲達此目的，使 2.1 克所得粗產物溶於 5 毫升乙腈中，分 10 份進行層析法。

10 層析法：管柱：Kromasil 100C18，5 微米，250 x 20 毫米；流速：25 毫升/分鐘；溫度：40°C；UV 檢測：210 奈米；移動相：水/乙腈 68:32。

如此得到 367 毫克(8%理論值)標題化合物。

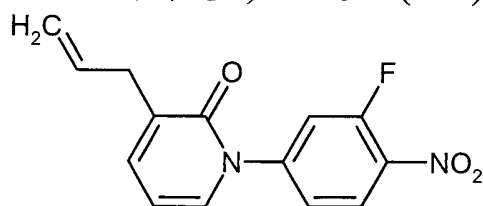
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.31 (dd, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H)。

LC/MS (方法 4): $R_t = 1.93$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 313/315 ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20 實例 53A

3-烯丙基-1-(3-氟-4-硝基苯基)吡啶-2(1H)-酮



逐滴添加 323 微升(1.73 毫莫耳) 2-烯丙基-4,4,5,5-四
 甲基-1,3,2-二噁硼茂烷至 360 毫克(1.15 毫莫耳)得自實例
 52A 之化合物、349 毫克(2.30 毫莫耳)氟化銫與 42 毫克
 (0.057 毫莫耳)二氯化[1,1'-雙(二苯膦基)雙(環戊二烯基)鐵]
 5 鈰(II)之 6.6 毫升無水 1,2-二甲氧乙烷混合物中；接著於
 80°C 加熱反應混合物 15 小時。冷卻後，添加飽和碳酸氫
 鈉溶液，以乙酸乙酯萃取此混合物；其有機萃取液以無水
 硫酸鎂乾燥；過濾後，於旋轉式蒸發器上蒸發濾液，此產
 物利用製備性 HPLC 單離(方法 11)；如此得到 243 毫克
 10 (77%理論值)標題化合物。

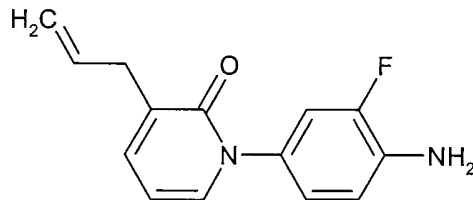
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.29 (dd, 1H), 7.87
 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.35
 (dd, 1H), 6.01-5.90 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.20 (d,
 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 4.13$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 275 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 292 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 54A

3-烯丙基-1-(4-胺基-3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮



回流加熱 237 毫克(0.864 毫莫耳)得自實例 53A 化
 物與 975 毫克(4.32 毫莫耳)氟化錫(II)二水合物之 10 毫升

甲醇混合物兩小時。接著添加 250 毫升水，此混合物使用 1 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液調成鹼性，以乙酸乙酯萃取；其有機萃取液相繼以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥，過濾，於旋轉式蒸發器上去除溶劑，製得 215 毫克(97%理論值)標題化合物。

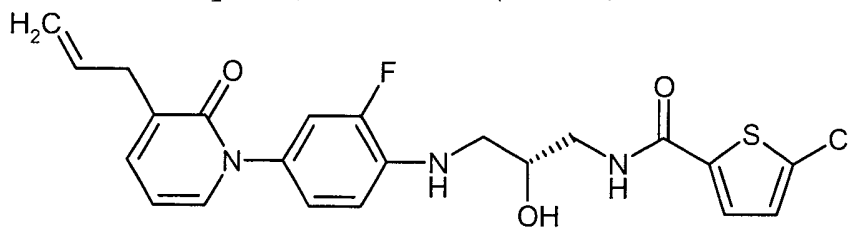
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.45 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.21 (dd, 1H), 6.00-5.89 (m, 1H), 5.35 (s, 寬峰, 2H), 5.12-5.03 (m, 2H), 3.17 (d, 2H)。

LC/MS (方法 3): $R_t = 1.61$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 245 (M+H) $^+$ 。

實例 55A

N-[(2R)-3-{[4-(3-烯丙基-2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2-氟苯基]胺基}-2-羥丙基]-5-氯噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 8A 敘述之方法，以 213 毫克(0.872 毫莫耳)得自實例 54A 之產物與 209 毫克(0.959 毫莫耳)得自實例 4A 之化合物製得 224 毫克(56%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.65 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (dd,

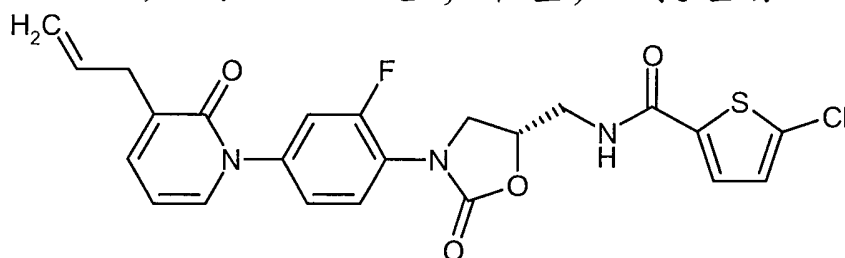
1H), 6.98 (dd, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.56 (t, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.40-3.17 (m, 3H, 部分被水的訊號遮掩), 3.18 (d, 2H), 3.12-3.07 (m, 1H)。

5 HPLC (方法 1): $R_t = 4.27$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 462/464 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 479/481 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 56A

10 N -({(5S)-3-[4-(3-烯丙基-2-酮基吡啶-1(2H)-基)-2-氟苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}-甲基)-5-氯噻吩-2-甲醯胺



15 類似於實例 1 敘述之方法，以 220 毫克(0.476 毫莫耳)得自實例 55A 之化合物與 154 毫克(0.952 毫莫耳)羰基二咪唑製得 120 毫克(52%理論值)標題化合物。

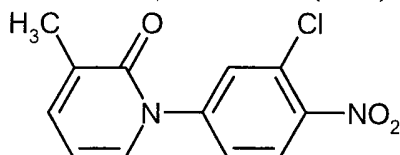
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.19 (d, 2H)。

20 LC/MS (方法 4): $R_t = 2.24$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 488/490 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

實例 57A

3-甲基-1-(3-氯-4-硝基苯基)吡啶-2(1H)-酮



5

類似於實例 52A 敘述之方法，以 500 毫克(4.58 毫莫耳) 2-羥基-3-甲基吡啶與 885 毫克(5.04 毫莫耳) 2-氯-4-硝基苯製得 780 毫克(63%理論值)標題化合物；反應時間兩小時。此產物於矽膠上利用急驟層析法單離，使用環己烷/乙酸乙酯 2:1 作為移動相。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.23 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 2.04 (s, 3H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 4.08$ 分鐘。

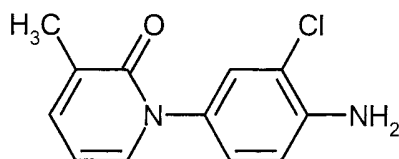
15

MS (DCI, NH_3 , m/z): 265/267 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 282/284 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。

實例 58A

3-甲基-1-(4-胺基-3-氯苯基)吡啶-2(1H)-酮

20



類似於實例 54A 敘述之方法，使 250 毫克(0.94 毫莫耳)得自實例 57A 之產物還原，得到 252 毫克(97%理論值)標題化合物；此反應於乙醇中進行。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 7.42 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 5.59 (s, 寬峰, 2H), 2.01 (s, 3H)。

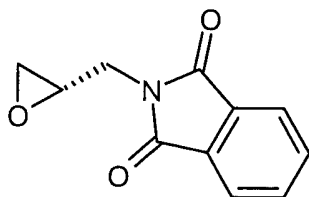
HPLC (方法 1): $R_t = 3.62$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 235/237 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 252/254 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。

10

實例 59A

2-[(2S)-環氧乙烷-2-基甲基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

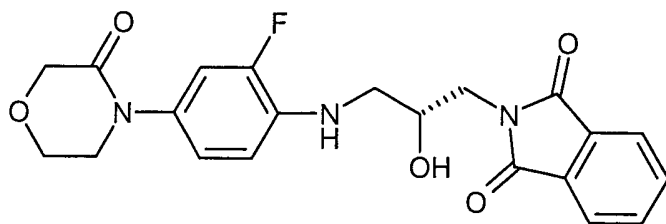


標題化合物係以類似於文獻上已知之方法[A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641]製備。

15

實例 60A

2-[(2R)-3-{{[2-氟-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]胺基}-2-羥丙基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



20

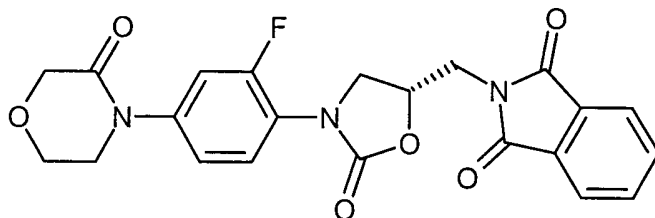
於 75°C，攪拌 24.4 克(116 毫莫耳)得自實例 7A 化合物與 23.5 克(116 毫莫耳，1 當量)得自實例 59A 化合物之 500 毫升 9:1 乙醇與水混合物溶液隔夜。添加額外份數之 7.1 克(35 毫莫耳，0.3 當量)、3.5 克(17 毫莫耳，0.15 當量)與 4.7 克(23 毫莫耳，0.2 當量)得自實例 59A 化合物，每次添加後，即於 75°C 攪拌反應混合物隔夜。減壓濃縮反應混合物；其殘留物以乙腈研製，過濾，減壓乾燥，得到 21.4 克(43%理論值)標題化合物。減壓濃縮合併之母液，其殘留物利用急驟層析法純化(矽膠 60，二氯甲烷/甲醇 100:1 → 100:2)；如此得到另外 7.1 克(14%理論值)標題化合物。

LC-MS (方法 8): $R_t = 2.18$ 分鐘；

MS (ESIpos): $m/z = 414 [M+H]^+$ 。

實例 61A

2-((5*S*)-3-[2-氟-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)-1*H*-異吲哚-1,3(2*H*)-二酮



於 60°C，攪拌 21.4 克(52 毫莫耳)得自實例 60A 之化合物、12.6 克(78 毫莫耳，1.5 當量) 1,1'-羰基二咪唑與 3.2

5 克(26 毫莫耳，0.5 當量) 4-二甲胺基吡啶之 750 毫升四氫呋喃溶液隔夜。冷卻反應混合物後，過濾分離形成之沉澱(所需產物)，減壓乾燥；於濾液中添加另外 1.3 克(10 毫莫耳，0.2 當量) 4-二甲胺基吡啶，於 60°C 再攪拌隔夜。再重複彼等步驟三次，總共得到 17 克(73%理論值)標題化合物。減壓濃縮最後之濾液，其殘留物以乙腈研製，過濾，減壓乾燥，得到另外 5.9 克(25%理論值)標題化合物。

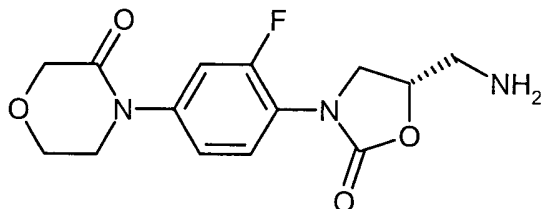
LC-MS (方法 8): $R_t = 2.20$ 分鐘；

MS (ESIpos): $m/z = 440 [M+H]^+$ 。

10

實例 62A

4-{4-[(5*S*)-5-(胺甲基)-2-酮基-1,3-噁唑啉-3-基]-3-氟苯基}嗎啉-3-酮



15

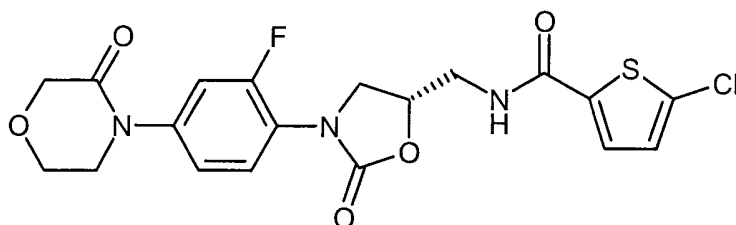
20 添加 43 毫升甲胺(40%強度水溶液，498 毫莫耳，14 當量)至 16.2 克(37 毫莫耳)得自實例 61A 化合物之 220 毫升乙醇溶液中，回流加熱此混合物 45 分鐘。減壓濃縮反應混合物，其殘留物以乙腈研製，過濾，減壓乾燥；如此得到 12 克(95%理論值)標題化合物。

LC-MS (方法 6): $R_t = 1.70$ 分鐘；

MS (ESIpos): $m/z = 310 [M+H]^+$ 。

實施例實例 1

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



5

方法 1:

添加 2.7 毫克(0.022 毫莫耳) 4-二甲胺基吡啶至 478 毫克(1.12 毫莫耳)得自實例 8A 產物與 363 毫克(2.24 毫莫耳)羰基二咪唑之 10 毫升丁腈溶液中，此混合物於 70°C 加熱。三天後，於旋轉式蒸發器上去除溶劑。利用製備性 HPLC (方法 11)使此產物與殘留物單離；如此得到 344 毫克(68%理論值)標題化合物。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.76 (dd, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H)。

15

HPLC (方法 1): $R_t = 3.82$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 471/473 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

20

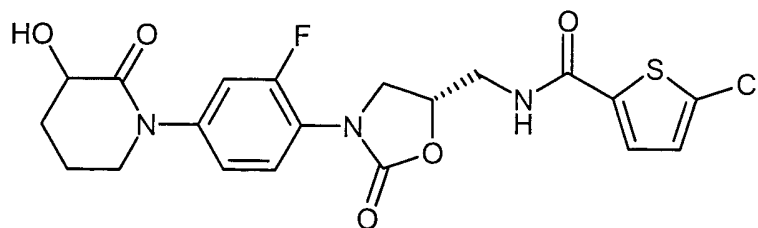
方法 2:

於 0°C，添加 7.9 克(43 毫莫耳，1.2 當量)得自實例 1A

- 之化合物至 11.2 克(36 毫莫耳)得自實例 62A 化合物之 224 毫升吡啶溶液中。30 分鐘後，減壓濃縮反應混合物，使其殘留物混於水及二氯甲烷中。進行相分離後，其水相以二氯甲烷萃取兩次。合併之有機相以水及以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮。其殘留物以二氯甲烷研製，過濾，減壓乾燥，得到 7.4 克(45%理論值)標題化合物。減壓濃縮濾液，其殘留物利用急驟層析法純化(矽膠 60，二氯甲烷/甲醇 100:1 → 100:2)，得到另外 1.9 克(12%理論值)標題化合物。
- 5
- 10 HPLC (方法 2): $R_t = 3.74$ 分鐘；
MS (ESIpos): $m/z = 454 [M+H]^+$ ；
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.94$ (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.67-3.56 (m, 2H)；
- 15 熔點：177°C， $\Delta H 84 \text{ Jg}^{-1}$ 及 183°C， $\Delta H 7 \text{ Jg}^{-1}$ 。

實例 2

- 20 5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(3-羥基-2-酮基哌啶-1-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



於 0°C，添加 1.17 毫升(1.17 毫莫耳) 1 莫耳濃度氟化四正丁銨之 THF 溶液至 648 毫克(1.11 毫莫耳)得自實例 12A 化合物之 20 毫升 THF 溶液中。於室溫一小時後，以水稀釋反應混合物並以乙酸乙酯萃取；其有機萃取液相繼以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，過濾，使用旋轉式蒸發器予以濃縮，所得粗產物利用製備性 HPLC 純化(方法 11)；如此得到 421 毫克(81%理論值)標題化合物。

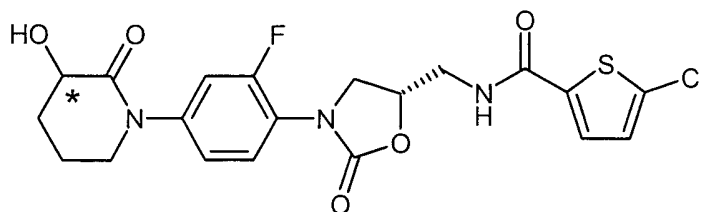
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 1H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.76$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 485/487 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 3

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(3-羥基-2-酮基哌啶-1-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物 1)



製備性規模下，以層析法使得自實例 2 之非鏡像異構物單離成為純非鏡像異構物。欲達此目的，使 390 毫克得自實例 2 之化合物溶於 30 毫升移動相中，分 75 份進行層析法；如此得到 161 毫克(41%理論值)標題化合物(非鏡像異構物 1)及 169 毫克(43%理論值)非鏡像異構物 2。

方法：管柱：Daicel Chiralpak IA-H，5 微米，250 毫米 x 20 毫米；流速：15 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV 檢測：220 奈米；移動相：第三丁基甲基醚/甲醇 1:1。

駐留時間：7.28 分鐘(非鏡像異構物 1)；8.20 分鐘(非鏡像異構物 2)

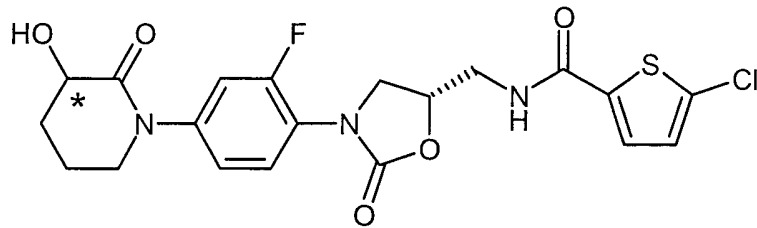
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.72$ 分鐘。

MS (ESIpos, m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 4

5- 氯 - N -({(5S)-3-[2- 氟 -4-(3- 羥基 -2- 酮基 哌 啶 -1- 基) 苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基} 甲基) 噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物 2)



製備性規模下，以層析法使得自實例 2 之非鏡像異構物單離成為純非鏡像異構物。欲達此目的，使 390 毫克得
 5 自實例 2 之化合物溶於 30 毫升移動相中，分 75 份進行層析法；如此得到 169 毫克(43%理論值)標題化合物(非鏡像異構物 2)及 161 毫克(43%理論值)非鏡像異構物 1。

方法：管柱：Daicel Chiralpak IA-H，5 微米，250 毫米 x 20 毫米；流速：15 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV 檢
 10 測：220 奈米；移動相：第三丁基甲基醚/甲醇 1:1。

駐留時間：7.28 分鐘(非鏡像異構物 1)；8.20 分鐘(非鏡像異構物 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 1H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.72$ 分鐘。

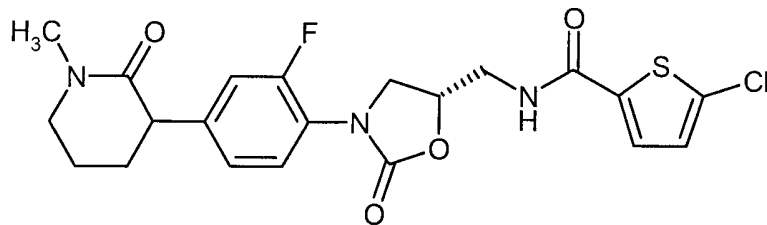
MS (ESIpos, m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20

實例 5

5-氯-N-((5S)-3-[2-氟-4-(1-甲基-2-酮基哌啶-3-基)苯

基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



5

類似於實例 1 敘述之方法，以 730 毫克(1.66 毫莫耳)得自實例 15A 之化合物與 538 毫克(3.32 毫莫耳)羰基二咪唑製得 630 毫克(81%理論值)標題化合物；反應時間 15 小時。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.66-3.54 (m, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H, 部分被水的訊號遮掩), 2.86 (s, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 3H)。

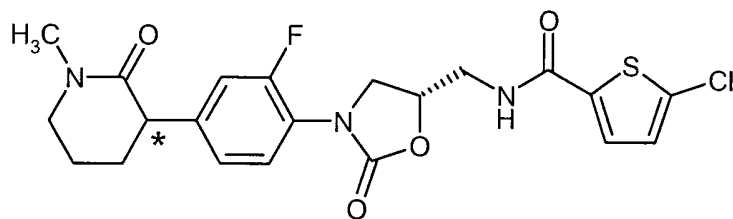
15

HPLC (方法 1): $R_t = 3.98$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 483/485 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 6

20 5-氯-N-((5S)-3-[2-氟-4-(1-甲基-2-酮基哌啶-3-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物 1)



5 製備性規模下，以層析法使得自實例 5 之非鏡像異構物單離成為純非鏡像異構物。欲達此目的，使 432 毫克得自實例 5 之化合物溶於 10 毫升甲醇、10 毫升第三丁基甲基醚與 5 毫升乙腈之混合物中，分十份進行層析法；如此得到 182 毫克(42%理論值)標題化合物(非鏡像異構物 1)及 156 毫克(36%理論值)非鏡像異構物 2。

10 方法：管柱：Daicel Chiralpak IA-H，5 微米，250 毫米 x 20 毫米；流速：15 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV 檢測：220 奈米；移動相：第三丁基甲基醚/甲醇 1:1。

駐留時間：5.91 分鐘(非鏡像異構物 1)；8.81 分鐘(非鏡像異構物 2)

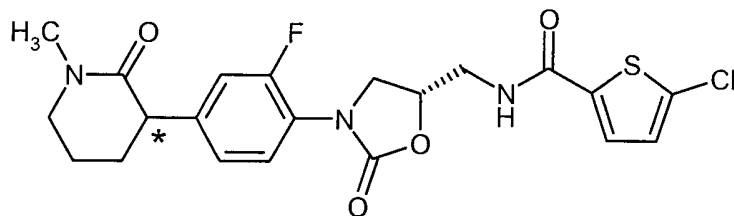
15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 3.65-3.56 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H, 部分被水的訊號遮掩), 2.87 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 3H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.92$ 分鐘。

20 MS (DCI, NH_3 , m/z): 483/485 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 7

5- 氯 -*N*-({(5*S*)-3-[2- 氟 -4-(1- 甲基 -2- 酮基 哌 啶 -3- 基) 苯 基]-2- 酮基 -1,3- 噁 唑 啶 -5- 基 } 甲 基) 噻 吩 -2- 甲 醯 胺 (非 鏡 像 異 構 物 2)



5 製備性規模下，以層析法使得自實例 5 之非鏡像異構物單離成為純非鏡像異構物。欲達此目的，使 432 毫克得自實例 5 之化合物溶於 10 毫升甲醇、10 毫升第三丁基甲基醚與 5 毫升乙腈之混合物中，分十份進行層析法；如此得到 156 毫克(36%理論值)標題化合物(非鏡像異構物 2)及
10 182 毫克(42%理論值)非鏡像異構物 1。

方法：管柱：Daicel Chiralpak IA-H，5 微米，250 毫米 x 20 毫米；流速：15 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV 檢測：220 奈米；移動相：第三丁基甲基醚/甲醇 1:1。

15 駐留時間：5.91 分鐘(非鏡像異構物 1)；8.81 分鐘(非鏡像異構物 2)

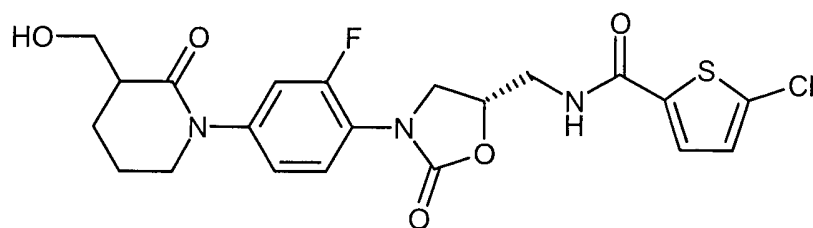
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.65-3.57 (m, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H, 部分被水的訊號遮掩), 2.86 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 3H)。

20 HPLC (方法 1): R_t = 3.92 分鐘。

MS (DCI, NH₃, *m/z*): 483/485 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺。

實例 8

5 5-氯-N-{[(5S)-3-{2-氟-4-[3-(羥甲基)-2-酮基哌啶-1-基]苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)



10 類似於實例 2 敘述之方法，以 533 毫克(0.74 毫莫耳)得自實例 20A 之化合物製得 266 毫克(75%理論值)標題化合物。

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H, 部分被水的訊號遮掩), 2.51-2.44 (m, 1H, 部分被 DMSO 的訊號遮掩), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H)。

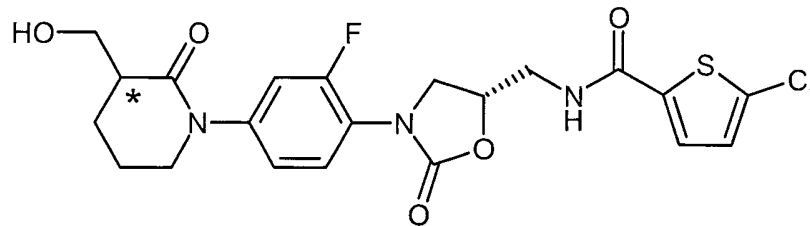
HPLC (方法 2): R_t = 3.80 分鐘。

MS (DCI, NH₃, *m/z*): 499/501 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺。

20 實例 9

5-氯-N-{[(5S)-3-{2-氟-4-[3-(羥甲基)-2-酮基哌啶-1-基]苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物混合物)

異構物 1)



製備性規模下，以層析法使得自實例 8 之非鏡像異構物單離成為純非鏡像異構物。欲達此目的，使 223 毫克得自實例 8 之化合物溶於 20 毫升溶劑中，分 50 份進行層析法；如此得到 105 毫克(47%理論值)標題化合物(非鏡像異構物 1)及 114 毫克(51%理論值)非鏡像異構物 2。

方法：管柱：Daicel Chiralpak IA-H，5 微米，250 毫米 x 20 毫米；流速：15 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV 檢測：220 奈米；移動相：第三丁基甲基醚/甲醇 1:1。

駐留時間：7.14 分鐘(非鏡像異構物 1)；8.05 分鐘(非鏡像異構物 2)

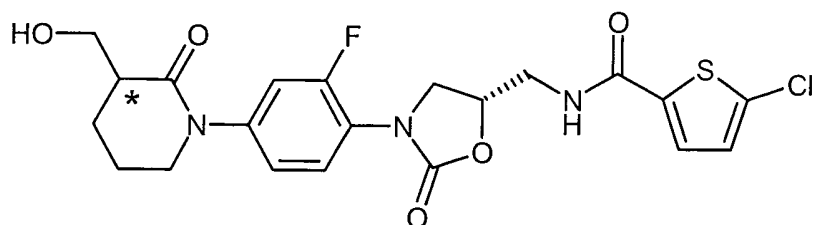
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H, 部分被水的訊號遮掩), 2.51-2.44 (m, 1H, 部分被 DMSO 的訊號遮掩), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 3.75$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 10

5-氯-N-{[(5S)-3-{2-氟-4-[3-(羥甲基)-2-酮基哌啶-1-基]苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺(非鏡像異構物 2)



5 製備性規模下，以層析法使得自實例 8 之非鏡像異構物單離成為純非鏡像異構物。欲達此目的，使 223 毫克得自實例 8 之化合物溶於 20 毫升溶劑中，分 50 份進行層析法；如此得到 114 毫克(51%理論值)標題化合物(非鏡像異構物 2)及 105 毫克(47%理論值)非鏡像異構物 1。

10 方法：管柱：Daicel Chiralpak IA-H，5 微米，250 毫米 x 20 毫米；流速：15 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV 檢測：220 奈米；移動相：第三丁基甲基醚/甲醇 1:1。

駐留時間：7.14 分鐘(非鏡像異構物 1)；8.05 分鐘(非鏡像異構物 2)

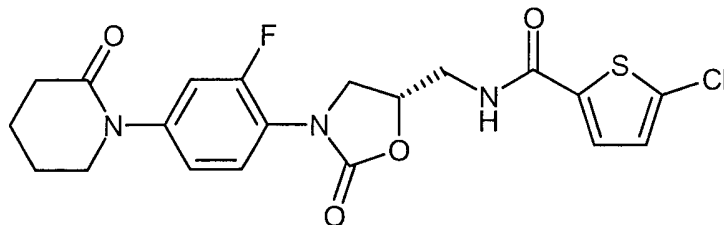
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.11 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.73-3.56 (m, 6H, 部分被水的訊號遮掩), 2.51-2.44 (m, 1H, 部分被 DMSO 的訊號遮掩), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H)。

20 HPLC (方法 2): $R_t = 3.75$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 499/501 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 11

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(2-酮基哌啶-1-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺

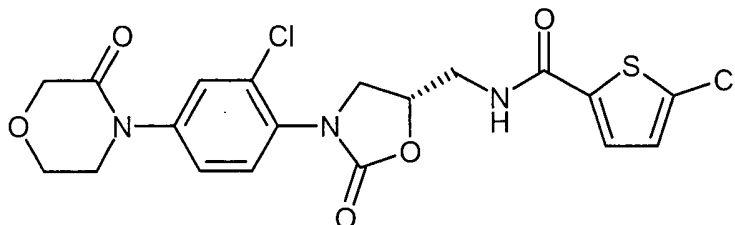


5 類似於實例 1A 敘述之方法，以 1.19 克(2.81 毫莫耳)得自實例 23A 之產物與 911 毫克(5.62 毫莫耳)羰基二咪唑製得 910 毫克(72%理論值)標題化合物；反應時間兩天。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 10 3.66-3.57 (m, 4H), 2.39 (dd, 2H), 1.89-1.79 (m, 4H)。
 HPLC (方法 1): R_t = 3.97 分鐘。
 MS (DCI, NH₃, m/z): 469/471 (³⁵Cl/³⁷Cl) (M+NH₄)⁺。

15

實例 12

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氯-4-(3-酮基嗎啉-4-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



20

類似於實例 1 敘述之方法，使 407 毫克(0.916 毫莫耳)得自實例 25A 之化合物與 297 毫克(1.83 毫莫耳)羰基二咪

唑轉化為 31 毫克(7%理論值)標題化合物。由於經製備性 HPLC 後所得產物溶離份仍不純，因此利用急驟層析法純化此產物(矽膠，二氯甲烷/甲醇 10:1)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.06 (t, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.78-3.72 (m, 3H), 3.71-3.57 (m, 2H)。

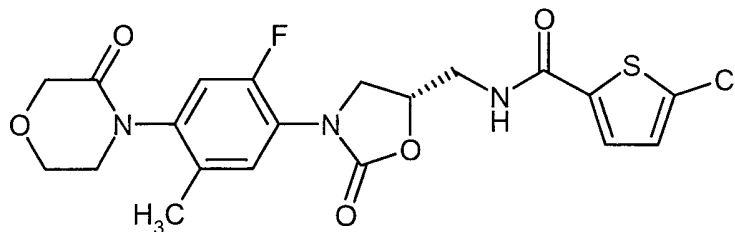
HPLC (方法 1): $R_t = 4.18$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 470/472/474 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

10

實例 13

5- 氯 -*N*-({(5*S*)-3-[2- 氟 -5- 甲基 -4-(3- 酮基嗎啉 -4- 基) 苯基]-2- 酮基 -1,3- 噁唑啉 -5- 基} 甲基) 噻吩 -2- 甲醯胺



15

類似於實例 1 敘述之方法，使 193 毫克(0.437 毫莫耳)得自實例 28A 之化合物與 141 毫克(0.873 毫莫耳)羰基二咪唑轉化為 129 毫克(63%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.20 (寬峰, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.80 (dd, 1H), 3.70 (寬峰, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 3.47 (寬峰, 1H),

2.07 (s, 3H)。

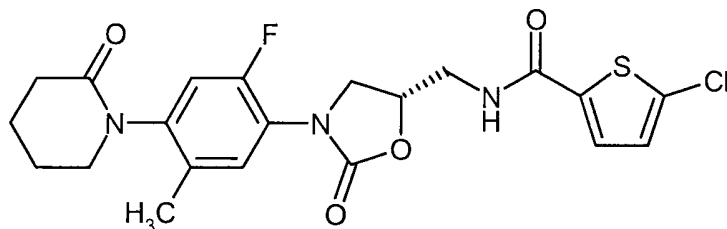
HPLC (方法 1): $R_t = 3.78$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 468/470 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 458/487 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

5

實例 14

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-5-甲基-4-(2-酮基哌啶-1-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



10

類似於實例 1 敘述之方法，使 175 毫克(0.398 毫莫耳)得自實例 30A 之化合物與 129 毫克(0.796 毫莫耳)羰基二咪唑轉化為 126 毫克(64%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H, 部分被水的訊號遮掩), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 4H)。

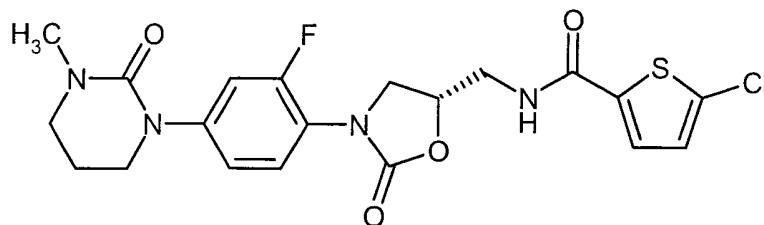
20

HPLC (方法 1): $R_t = 3.95$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 466/468 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 483/485 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺。

實例 15

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(3-甲基-2-酮基四氫嘧啶-1(2H)-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



5 類似於實例 1 敘述之方法，使 879 毫克(1.99 毫莫耳)得自實例 33A 之化合物與 646 毫克(3.99 毫莫耳)羰基二咪唑轉化為 512 毫克(55%理論值)標題化合物；反應時間 40 小時。

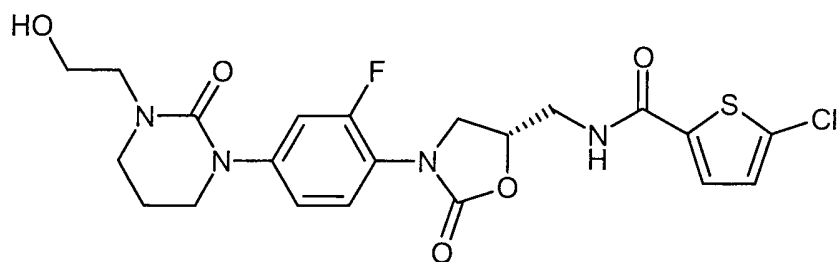
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.97 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08 (t, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.65 (dd, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.32 (dd, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 2.87 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.96$ 分鐘。

15 MS (ES+, m/z): 467/469 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$ 。

實例 16

20 5-氯-N-{{(5S)-3-{{2-氟-4-[[3-(2-羥乙基)-2-酮基四氫嘧啶-1(2H)-基]苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基}噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 2 敘述之方法，以 594 毫克(0.808 毫莫耳)得自實例 38A 化合物製得 340 毫克(85%理論值)標題化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.98 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.76 (dd, 1H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H, 部分被水的訊號遮掩), 2.03-1.98 (m, 2H)。

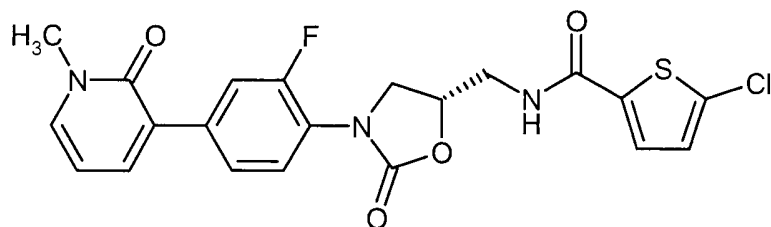
10

HPLC (方法 2): $R_t = 3.77$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 514/516 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 17

15 5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(1-甲基-2-酮基-1,2-二氫吡啶-3-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 1 敘述之方法，使 350 毫克(0.803 毫莫耳)得自實例 42A 之化合物與 260 毫克(1.61 毫莫耳)羰基二咪

唑轉化為 88 毫克(24%理論值)標題化合物。

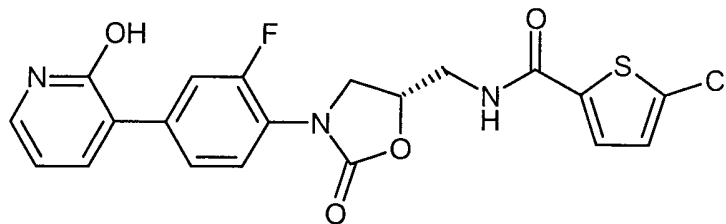
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.00 (t, 1H),
7.81-7.71 (m, 4H), 7.59 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H),
6.35 (dd, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.83 (dd, 1H),
3.69-3.57 (m, 2H), 3.52 (s, 3H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.97$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 462/464 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 18

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(2-羥基吡啶-3-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 1 敘述之方法，使 208 毫克(0.493 毫莫耳)得自實例 45A 之化合物與 160 毫克(0.986 毫莫耳)羧基二咪唑轉化為 121 毫克(55%理論值)標題化合物。

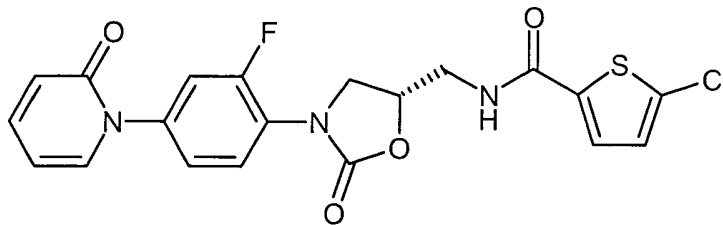
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 11.92 (s, 寬峰, 1H),
9.00 (t, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H),
7.49 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H),
4.90-4.86 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.67-3.58 (m,
2H)。

HPLC (方法 1): $R_t = 3.84$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 448/450 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 19

5-氯-N-({(5S)-3-[2-氟-4-(2-酮基吡啶-1(2H)-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基)噻吩-2-甲醯胺



5 類似於實例 1 敘述之方法，使 750 毫克(1.78 毫莫耳)得自實例 47A 之化合物與 577 毫克(3.56 毫莫耳)羰基二咪唑轉化為 388 毫克(49%理論值)標題化合物。一旦反應終止，加水於反應混合物中，第一部分產物(130 毫克)呈固體沉澱下來。以水後續處理之粗產物經製備性 HPLC (方法 11)後，製得另外部分之產物(258 毫克)。

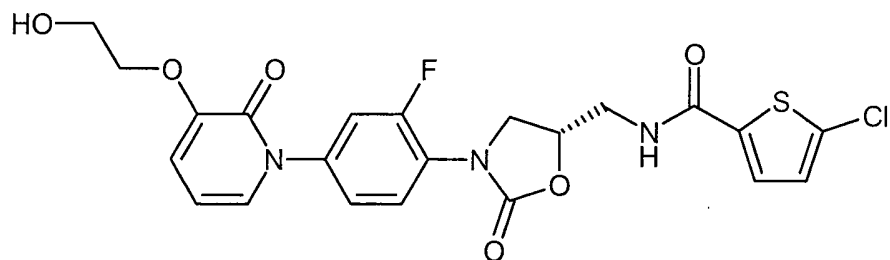
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.00 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H)。

15 HPLC (方法 1): $R_t = 3.84$ 分鐘。

MS (DCI, NH_3 , m/z): 465/467 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

實例 20

20 5-氯-N-{{(5S)-3-{{2-氟-4-[[3-(2-羥乙氧基)-2-酮基吡啶-1(2H)-基]苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基}甲基}噻吩-2-甲醯胺



類似於實例 2 敘述之方法，以 60 毫克(0.096 毫莫耳)得自實例 51A 之化合物製得 34 毫克(69%理論值)標題化合物。

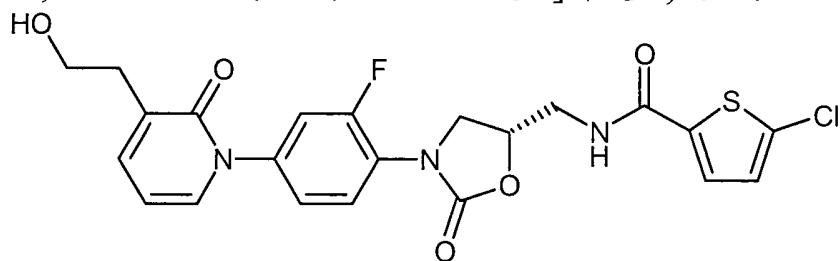
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.87 (dd, 1H), 3.72 (quart, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H)。

10 LC/MS (方法 1): $R_t = 3.75$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 508/510 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($M+H$) $^+$ 。

實例 21

15 5-氯-N-{[(5S)-3-{2-氟-4-[3-(2-羥乙基)-2-酮基吡啶-1(2H)-基]苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啶-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺



添加 1.9 毫升水、92 微升 2.5%強度四氧化鐵之第三丁醇溶液與 235 毫克(1.10 毫莫耳)過碘酸鈉至 179 毫克(0.367 毫莫耳)得自實例 56A 產物之 1.9 毫升 THF 溶液中。於室

溫攪拌反應混合物 15 小時，接著以水稀釋混合物並以二
氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥後，過濾該有機萃取液，
於旋轉式蒸發器上去除溶劑。再使所得殘留物溶於 2 毫升
THF 中，添加 2 毫升水與 14 毫克(0.367 毫莫耳)硼氫化鈉，
5 於室溫攪拌此混合物一小時。接著再一次-如上述-以水稀
釋及以二氯甲烷萃取。所得粗產物首先利用製備性 HPLC
(方法 11)預純化；如此得到 22 毫克呈與得自實例 22 化合
物之混合物之標題化合物(見下文)。此二物質利用製備性
HPLC 彼此分離。欲達此目的，使該 22 毫克溶於 4 毫升乙
10 腈/水 3:1 中，分 4 份進行層析法。

層析法：管柱：Kromasil 100C18，5 微米，250 毫米
x 20 毫米；流速：25 毫升/分鐘；溫度：40°C；UV 檢測：
210 奈米；移動相：水/乙腈 3:1。

如此得到 3.2 毫克(1.8%理論值)標題化合物及 10.2 毫
15 克(5.8%理論值)實例 22 產物(見下文)。

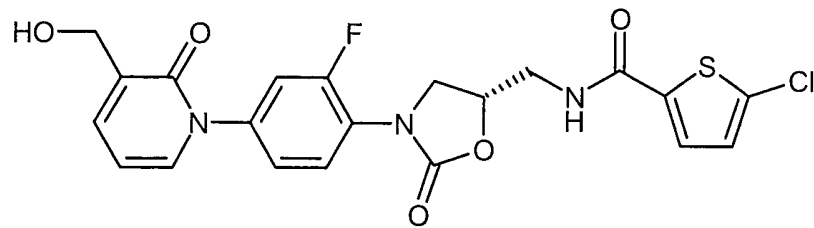
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.70 (d,
1H), 7.62 (dd, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.30
(dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H),
4.58 (t, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H),
20 3.48 (quart, 2H), 2.60 (t, 2H)。

LC/MS (方法 4): $R_t = 1.86$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 492/494 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 22

5-氯-N-{[(5S)-3-{2-氟-4-[3-(羥甲基)-2-酮基吡啶-1(2H)-基]苯基}-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺



標題化合物之製備見述於實例 21。

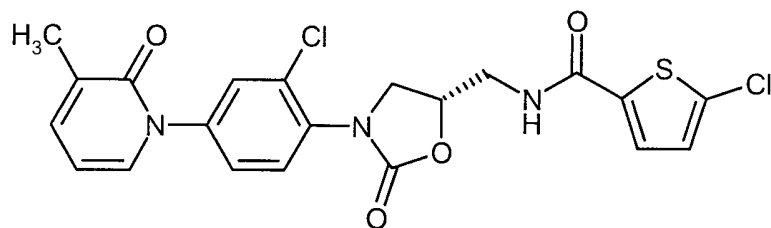
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 8.99 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.18 (t, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.69-3.59 (m, 2H)。

10 LC/MS (方法 4): $R_t = 1.83$ 分鐘。

MS (ES+, m/z): 478/480 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 23

5-氯-N-({[(5S)-3-[2-氯-4-(3-甲基-2-酮基吡啶-1(2H)-基)苯基]-2-酮基-1,3-噁唑啉-5-基]甲基}噻吩-2-甲醯胺



20 添加 328 毫克(1.47 毫莫耳)過氯酸鎂至 230 毫克(0.98 毫莫耳)得自實例 58A 化合物與 235 毫克(1.08 毫莫耳)得自實例 4A 化合物之 5 毫升乙腈溶液中，於室溫攪拌反應混合物 16 小時。接著添加 397 毫克(2.45 毫莫耳)羰基二咪唑

與 12 毫克(0.10 毫莫耳) 4-(二甲胺基)吡啶，繼續於 60°C 攪拌。20 小時後，於旋轉式蒸發器上濃縮反應混合物，此產物利用製備性 HPLC 予以單離(方法 11)；如此得到 106 毫克(20%理論值)標題化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 9.02 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.10 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.73-3.58 (m, 2H)。

HPLC (方法 2): $R_t = 4.17$ 分鐘。

10 MS (DCI, NH_3 , m/z): 495/497/499 (Cl_2 , $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 。

B. 藥理活性評估

15 根據本發明化合物特別可作為血液凝結 Xa 因子之抑制劑用，而不會，或僅在明顯較高之濃度下，抑制例如血纖維蛋白溶酶或胰蛋白酶等其他絲胺酸蛋白酶。

根據本發明化合物之有利藥理性質可利用下述方法測定：

20 a) 試驗說明(試管內)

a.1) Xa 因子抑制作用之測定

a.1.1) 顯色測定法：

使用對人類 Xa 因子(FXa)具專一性的顯色基質之轉化反應測定 FXa 之酵素活性。Xa 因子自顯色基質裂解對硝

基苯胺。彼等測定係如下文所述，於微量測試盤中進行：

使不同濃度之測試物質溶於 DMSO 中，25°C 下，與人類 FXa [0.5 奈莫耳/升溶於 50 毫莫耳/升 Tris 緩衝劑 (C,C,C-參(羥甲基)胺基甲烷)中、150 毫莫耳/升 NaCl、0.1% BSA (牛血清白蛋白)、pH = 8.3] 一起保溫 10 分鐘；使用純 DMSO 作為對照組。然後添加顯色基質 (150 微莫耳/升 Pefachrome[®] FXa，得自 Pentapharm)。於 25°C 經 20 分鐘保溫時間後，測定 405 奈米處之消光數值。比較含測試物質的測試混合物與不含測試物質的對照組混合物之消光數值，從彼等數據計算 IC₅₀ 值。

a.1.2) 螢光測定法：

使用對人類 Xa 因子 (FXa) 具專一性的螢光基質之轉化反應測定 FXa 之酵素活性。FXa 自該胜肽基質裂解胺甲基香豆素，此測定法即測定其螢光。彼等測定係於微量測試盤中進行。

使不同濃度之欲測試物質溶於二甲亞砷中，22°C 下，與人類 FXa [1.3 奈莫耳/升溶於 50 毫莫耳/升 Tris 緩衝劑 (C,C,C-參(羥甲基)胺基甲烷)中、100 毫莫耳/升 NaCl、0.1% BSA (牛血清白蛋白)、pH = 7.4] 一起保溫 15 分鐘。然後添加螢光基質 (5 微莫耳/升 Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC，得自 Bachem)。經 30 分鐘保溫時間後，試樣於波長 360 奈米進行激發，測定 460 奈米處之發光。比較含測試物質的測試批次與不含測試物質 (僅有二甲亞砷，以其取代測試物質之

二甲亞砷溶液)的對照組批次之測定發光數值，從濃度/活性關係計算 IC₅₀ 值。

茲將此試驗之代表性活性數據示於下文表 1：

5

表 1

實例編號	IC ₅₀ [nM]
1	0.9
11	2.2
12	1.8
22	0.9

a.2) 選擇性之測定

a.2.1) 顯色測定法：

10

為了證明選擇性 FXa 抑制作用，乃檢測測試物質對其他人類絲胺酸蛋白酶(例如凝血酶、胰蛋白酶與血纖維蛋白酶)之抑制作用。欲測定凝血酶(75 毫單位/毫升)、胰蛋白酶(500 毫單位/毫升)與血纖維蛋白酶(3.2 奈莫耳/升)之酵素活性時，使彼等酵素溶於 Tris 緩衝劑(100 毫莫耳/升、20 毫莫耳/升 CaCl₂、pH = 8.0)中，與測試物質或溶劑一起保溫 10 分鐘。然後利用添加適當專一性顯色基質(Chromozym 凝血酶[®]、Chromozym 胰蛋白酶[®]與 Chromozym 血纖維蛋白酶[®]；得自 Roche Diagnostics)啓動酵素反應，20 分鐘後，測定 405 奈米處之消光數值。所有測定均於 37°C 進行。比較含測試物質的測試批次與不

15

含測試物質的對照組試樣之消光數值，從彼等數據計算 IC_{50} 值。

a.2.2) 螢光測定法：

5 為了證明諸物質有關 Xa 因子抑制作用之選擇性，乃
檢測測試物質對其他人類絲胺酸蛋白酶(例如凝血酶、胰蛋
白酶與血纖維蛋白溶酶)之抑制作用。欲測定凝血酶(0.06
奈莫耳/升，得自 Kordia)、胰蛋白酶(83 毫單位/毫升，得
自 Sigma)與血纖維蛋白溶酶(0.1 微克/毫升，得自 Kordia)
10 之酵素活性時，使彼等酵素溶於 50 毫莫耳/升 Tris 緩衝劑
(C,C,C-參(羥甲基)胺基甲烷)、100 毫莫耳/升 NaCl、0.1%
BSA (牛血清白蛋白)、5 毫莫耳/升氯化鈣、pH = 7.4)中，
與不同濃度測試物質之二甲亞砷溶液以及不含測試物質
之二甲亞砷保溫 15 分鐘。然後利用添加適當基質(凝血酶
15 為 5 微莫耳/升 Boc-Asp(OBzl)-Pro-Arg-AMC，得自
Bachem；胰蛋白酶為 5 微莫耳/升
Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC，得自 Bachem 及血纖維蛋白溶
酶為 50 微莫耳/升 MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC，得自
Bachem)啟動酵素反應，於 22°C 保溫 30 分鐘後，測定螢
20 光(激發：360 奈米；放射：460 奈米)。比較含測試物質的
測試批次與不含測試物質(僅有二甲亞砷，以其取代測試物
質之二甲亞砷溶液)的對照組批次之測定發光數值，從濃度
/活性關係計算 IC_{50} 值。

a.3) 抗凝血活性測定：

a.3.1) 凝血酶原時間(PT)：

5 測定測試物質於試管內，在人類與兔血漿中之抗凝血活性。欲達此目的，使用 0.11 莫耳濃度檸檬酸鈉溶液作為接受劑，以 1:9 之檸檬酸鈉/血液混合比率抽取血液。抽血完畢後，立即充分混合，於約 2500 g 離心 10 分鐘。以吸
10 管取出上澄液。於不同濃度測試物質或對應溶劑存在下，使用商業測試套組 (Hemoliance[®] RecombiPlastin，得自 Instrumentation Laboratory) 測試凝血酶原時間 (PT，同義字：促凝血酶原激酶時間，快速測試)。測試化合物與血漿於 37°C 一起保溫 3 分鐘。然後利用添加促凝血酶原激酶啓動凝血作用，測定凝血發生之時間；並測定產生雙倍凝血酶原時間之測試物質濃度。

15 a.3.2) 凝血酶原時間(PT)：

根據 Hemker 之凝血酶產生測定法中，凝血酶於凝結血漿中之活性係利用測量基質 I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC，Bachem) 之螢光裂解產物進行測定。該等反應於 20 mM HEPES、60 毫克/毫升 BSA、102 mM CaCl₂ (pH 7.5) 中，37°C 下進行。反應於 Immulon 2HB 透明 U 型底 96 槽盤 (Thermo Electron) 中進行，總容積 100 微升。啓動於缺乏血小板血漿 (PPP) 或富含血小板血漿 (PRP) 中之反應時，係使用得自 Thrombinoscope 之試劑 (PPP 試劑：30 pM 重組組織因子、24 μM 之 HEPES 溶液；
20

PRP 試劑：3 pM 重組組織因子)。同時需要校正劑 (calibrator)，需以其醯胺水解活性計算含未知量凝血酶試樣中之凝血酶活性。該校正劑亦得以針對供血者差異性(不同顏色血漿)、測量儀器差異性、內濾鏡效應(inner filter effect)及基質消耗量校正數據。該測定係使用裝有 390/460 奈米濾鏡對及分配器(dispenser)之得自 Thermo Electron 之螢光計(Fluoroskan Ascent)進行。試驗之實施：溶解凍乾物 (PPP 試劑、PRP 試劑、校正劑)，MTPs 於 37°C 保溫 5 分鐘，製備 FluoCa [每個測定盤 70 微升 I-1140 + 2800 微升 Fluo 緩衝液(20 mM HEPES、102 mM CaCl₂、60 毫克/毫升 BSA，pH 7.5)]，試驗開始進行，沖洗分配器，於系統中裝填 FluoCa，每槽添加 20 微升 FluoCa，每隔 20 秒測量凝血酶產生(或於動物血漿情形下，每隔 10 秒)，試驗進行 120 分鐘。使用螢光標定凝血酶(thrombinoscope)軟體計算凝血酶產生曲線與代表圖形。下述參數被指定：遲滯時間(至凝血酶開始產生之時間)、ttPeak (到達尖峰時間、到達最大濃度時間)、尖峰(最大凝血酶濃度)、ETP (內源凝血酶潛力、曲線下面積)與開始尾部(start tail) (當凝血酶濃度回到 0 之時間點)。

a.4) 內毒素血症小鼠及大鼠中受損凝血作用與器官功能之專一性診斷

a.4.1) 凝血酶/抗凝血酶複合物

凝血酶/抗凝血酶複合物(下文稱為“TAT”)乃利用凝血

活化作用內源形成的凝血酶之計量。TAT 係使用 ELISA 測定法(Enzygnost TAT micro, Dade-Behring)進行測定。血漿以離心法自加檸檬酸鹽之血液獲得。添加 50 微升 TAT 試樣緩衝液至 50 微升血漿中，簡單振盪試樣，於室溫保溫 15 分鐘。以吸濾法過濾分離試樣，各槽以洗滌緩衝液(300 微升/槽)洗滌 3 次。於洗滌期間，輕敲測定盤以去除液體。添加接合溶液(100 微升)，測定盤於室溫保溫 15 分鐘。以吸濾法過濾分離試樣，各槽以洗滌緩衝液(300 微升/槽)洗滌 3 次。然後添加顯色基質(100 微升/槽)，測定盤於暗處，室溫下，保溫 30 分鐘，添加終止溶液(100 微升/槽)，於 492 奈米測量呈現之顏色(Sapphire 盤計讀器)。

a.4.2) 器官功能參數

藉由投與 LPS，測定容許獲取有關各種內部器官功能受限及容許評估測試物質之治療效果之各種參數。進行加檸檬酸鹽血液或，適當時，鋰/肝素血液之離心，從血漿中測定諸參數。典型地，係測定下述參數：肌酸酐、尿素、天冬胺酸胺基轉移酶(AST)、丙胺酸胺基轉移酶(ALT)、總膽紅素、乳酸脫氫酶(LDH)、總蛋白質、總白蛋白與血纖維蛋白原。由該等值可得到有關腎、肝、心血管系統及血管功能之指徵。

a.4.3) 炎症參數

由內毒素觸發之炎性反應程度可由血漿中例如介白

素(1、6、8 與 10)、腫瘤壞死因子 α 或單核細胞化學吸引劑蛋白-1 等炎症傳介物之增加予以檢測。欲達此目的，可使用 ELISAs 或發光材料系統。

5 **b) 抗血栓活性之測定(活體內)**

b.1) 動靜脈分流模式(兔)

10 利用肌內投與 Rompun/Ketavet 溶液(分別為 5 毫克/公斤及 40 毫克/公斤)麻醉禁食兔(品系: Esd: NZW)。根據 C.N. Berry *et al.*敘述之方法[*Semin. Thromb. Hemost.* 1996, 22, 233-241]，於動靜脈分流中啓始血栓形成。欲達此目的，使左頸靜脈與右頸動脈暴露在外。使用長度 10 公分之靜脈導管，利用體外分流連接該二血管。此導管中央與長度 4 公分之另一聚乙烯管(PE 160, Becton Dickenson)連接，該 PE 管內含有已編成環圈以形成血栓形成表面之粗糙尼龍線。維持體外循環 15 分鐘。然後移除分流，立即稱重該具有血栓之尼龍線。開始進行實驗前，已確定尼龍線本身之重量。於建造體外循環前，經由耳靜脈自靜脈內或者使用咽管經口投與測試物質。

15 b.2) 氯化鐵(III)模式(大鼠)

20 利用腹膜內投與硫巴比妥(thiobarbital)-鈉(180 毫克/公斤)麻醉禁食大鼠。以類似 Kurz *et al.*敘述之方法[*Thromb Res.* 1990 Nov 15;60(4):269-80]，於頸動脈觸發動脈血栓形成。欲達此目的，使右頸動脈暴露在外，將流量感測器固

定於血管(圍管探針)。濾紙以 25%強度氯化鐵(III)溶液浸濕，推進該頸動脈下方；若干實驗流程版本係於限定時間後(例如 5 分鐘後)，再將濾紙移除。於建造體外循環前，經由耳靜脈自靜脈內或者使用咽管經口投與測試物質。下述參數被指定：血流開始降低(開始血栓形成)之時間點；血流降低速度(血栓形成速度)；完全閉塞發生及至達完全閉塞之間距。

b.3) 靜脈瘀血模式(大鼠)

於大鼠中，以已建立之靜脈血栓形成模式(亦見 Ref. 1-3 方法)檢測諸物質之抗血栓活性。使用阻止循環與促凝血酶原激酶注射之組合，俾使產生靜脈凝血。使重量 220 克至 260 克之公大鼠(HSD CPB:WU；Harlan Winkelmann)禁食隔夜；惟任意供水。試驗開始之前，利用腹膜內投與甲苯噻吡/氯胺酮混合物(5 毫升/公斤) (Rompun Bayer 12 毫克/公斤，Ketavet Pharmacia & Upjohn GmbH，50 毫克/公斤)麻醉動物。使左頸靜脈與腹腔靜脈暴露在外。將導管推入頸靜脈。於腔靜脈近端及遠端距離 8 至 10 毫米處，將環圈圍繞住腔靜脈，使得隨後可紮緊此段靜脈。欲啓始血栓形成，以 15 秒的時間，將促凝血酶原激酶(Neoplastin Plus, Diagnostica Stago, Roche)注射入頸靜脈(0.5 毫克/公斤之 1 毫升/公斤溶液)。再經 15 秒後，先紮緊近端腔靜脈，接著，於 30 秒後，紮緊遠端腔靜脈。於促凝血酶原激酶注射 15 分鐘後，切除包紮之靜脈段。使血栓暴露在外並

立即稱重。欲檢測之抑制劑(1 毫升/公斤)係於準備之前，經靜脈內投與動物。

b.4) 出血模式(大鼠)

5 使用 Inactin (150-180 毫克/公斤)麻醉重量 300-350 克之禁食公大鼠(品系: HSD CPB:WU)。為了測定出血時間，於開始分流循環後，立即使用刮鬚刀刀片將大鼠尾巴尖端切短 3 毫米。然後將尾巴放置於溫度維持 37°C 之生理食鹽溶液中，自切割後觀察出血情形 15 分鐘。欲測定者為
10 直到停止出血至少 30 秒之時間(最初出血時間)、15 分鐘期間內之總出血時間(累計出血時間)及所收集血紅素經由光度測定之定量失血量

 於建造體外循環及切短尾巴尖端前，在動物清醒時，經由側頸靜脈呈單一輸注劑(bole)或呈帶有隨後持續輸注
15 之輸注劑經靜脈內或使用咽管經口投與測試物質。

b.5) 藥物動力學/藥效學模式(大鼠)

 利用腹膜內投與硫巴比妥-鈉(Inactin) (180 毫克/公斤)麻醉禁食大鼠。將導管(PE 190)推入腹部主動脈中，抽血以測定物質血漿濃度及活體外凝血作用(FXa、PT、aPTT、凝血酶產生測定法等)。諸物質係抽血之前，於不同時間點
20 經口投與。物質投與劑量為 1 及 5 毫克/公斤 p.o.；於各情形下係於稍後之時間點(投與物質後 6 及 10 小時)進行抽血。

c) 溶解度測定法

需要之試劑：

- PBS 緩衝液 pH 7.4：稱量 90.00 克 NaCl p.a. (例如 Merck Art. No. 1.06404.1000)、13.61 克 KH_2PO_4 p.a. (例如 Merck Art. No. 1.04873.1000)與 83.35 克 1N NaOH (例如 Bernd Kraft GmbH Art. No. 01030.4000) 至 1 升量瓶中，於瓶中填充水，攪拌此混合物約 1 小時。
- 乙酸緩衝液 pH 4.6：稱量 5.4 克 乙酸鈉 $\times 3 \text{H}_2\text{O}$ p.a. (例如 Merck Art. No. 1.06267.0500)至 100 毫升量瓶中，使其溶於 50 毫升水中，添加 2.4 克冰乙酸，此混合物以水補足至 100 毫升，檢測 pH，需要時，調至 pH 4.6。
- 二甲亞砷(例如 Baker Art. No. 7157.2500)
- 蒸餾水

校正溶液之製備：

校正溶液貯液之製備：精確稱量約 0.5 毫克活性化合物至 2 毫升 Eppendorf Safe-Lock 管(Eppendorf Art. No. 0030 120.094)中，添加 DMSO 至濃度為 600 微克/毫升(例如 0.5 毫克活性化合物 + 833 微升 DMSO)，旋轉混合物至所有物質均溶入溶液中。

校正溶液 1 (20 微克/毫升)：添加 1000 微升 DMSO 至 34.4 微升貯液中，使混合物均質化。

校正溶液 2 (2.5 微克/毫升)：添加 700 微升 DMSO 至 100 微升貯液中，使混合物均質化。

試樣溶液之製備：

- 5 於 pH 7.4 PBS 緩衝液中溶解度高達 10 克/升之試樣溶液：精確稱量 5 毫克活性化合物至 2 毫升 Eppendorf Safe-Lock 管 (Eppendorf Art. No. 0030 120.094) 中，添加 pH 7.4 PBS 緩衝液至濃度為 5 克/升 (例如 5 毫克活性化合物 + 500 微升 pH 7.4 PBS 緩衝液)。
- 10 於 pH 4.6 乙酸鹽緩衝液中溶解度高達 10 克/升之試樣溶液：精確稱量 5 毫克活性化合物至 2 毫升 Eppendorf Safe-Lock 管 (Eppendorf Art. No. 0030 120.094) 中，添加 pH 4.6 乙酸鹽緩衝液至濃度為 5 克/升 (例如 5 毫克活性化合物 + 500 微升 pH 4.6 乙酸鹽緩衝液)。
- 15 於水中溶解度高達 10 克/升之試樣溶液：精確稱量 5 毫克活性化合物至 2 毫升 Eppendorf Safe-Lock 管 (Eppendorf Art. No. 0030 120.094) 中，加水至濃度為 5 克/升 (例如 5 毫克活性化合物 + 500 微升水)。

20 實施：

以此方式製備之試樣溶液於 20°C，1400 rpm 下，在可調整溫度之振盪器 (例如 Eppendorf Thermomixer comfort Art. No. 5355 000.011 with interchangeable block Art. No. 5362.000.019) 中振盪 24 小時。於各情形下，自彼

等溶液中取出 180 微升並移入至 Beckman Polyallomer 離心管(Art. No. 343621)中。彼等溶液於約 223 000 *g 離心約 1 小時(例如備有 42.2 型 Ti 轉片之 Beckman Optima L-90K 離心器，42 000 rpm)。從各試樣溶液中，移取 100
5 微升上澄液，以所用各別溶劑(水、PBS 緩衝液 7.4 或乙酸鹽緩衝液 pH 4.6)進行 1:5、1:100 與 1:1000 之稀釋。自各稀釋液中，移取試樣至適用於 HPLC 分析之容器中。

分析:

10 利用 RP-HPLC 進行試樣分析。使用於 DMSO 中之測試化合物之兩點校正曲線進行定量。溶解度以毫克/升表示。

分析順序:

- 15
1. 校正溶液 2.5 毫克/毫升
 2. 校正溶液 20 微克/毫升
 3. 試樣溶液 1:5
 4. 試樣溶液 1:100
 5. 試樣溶液 1:1000

20

用於酸之 HPLC 方法:

備有 DAD (G1315A) 之 Agilent 1100、定量泵 (G1311A)、自動取樣器 CTC HTS PAL、除氣裝置(G1322A) 及管柱恆溫器(G1316A)；管柱：Phenomenex Gemini C18，

50 x 2 毫米，5 μ ；溫度：40°C；移動相 A：水/磷酸 pH 2；
移動相 B：乙腈；流速：0.7 毫升/分鐘；梯度：0-0.5 分鐘
85% A、15% B；漸變坡度：0.5-3 分鐘 10% A、90% B；
3-3.5 分鐘 10% A、90% B；漸變坡度：3.5-4 分鐘 85% A、
5 15% B；4-5 分鐘 85% A、15% B。

用於鹼之 HPLC 方法：

備有 DAD (G1315A) 之 Agilent 1100、定量泵
(G1311A)、自動取樣器 CTC HTS PAL、除氣裝置(G1322A)
10 及管柱恆溫器(G1316A)；管柱：VDSoptilab Kromasil 100
C18，60 x 2.1 毫米，3.5 μ ；溫度：30°C；移動相 A：水 +
5 毫升過氯酸/升；移動相 B：乙腈；流速：0.75 毫升/分鐘；
梯度：0-0.5 分鐘 98% A、2% B；漸變坡度：0.5-4.5 分鐘
10% A、90% B；4.5-6 分鐘 10% A、90% B；漸變坡度：
15 6.5-6.7 分鐘 98% A、2% B；6.7-7.5 分鐘 98% A、2% B。

d) 藥物動力學測定(活體內)

欲測定活體內藥物動力學時，使測試物質溶於各種調
配組成物(例如血漿、乙醇、DMSO、PEG400 等)或彼等增
20 溶劑之混合物中，經靜脈內或經口投與威星(Wistar)公或
母大鼠。靜脈內投與係呈快速注射或呈輸注進行。所投與
劑量在 0.1 至 5 毫克/公斤之範圍內。血液試樣係利用導管
抽取或為於高達 26 小時期間不同時間之犧牲血漿
(sacrifice plasma)。使用於血漿中調整之校正試樣，於血漿

中進行測試試樣中的物質之定量測定。存在血漿中之蛋白質利用與乙腈產生沉澱予以去除。然後於 2300 HTLC 系統 (Cohesive Technologies, Franklin, MA, USA) 中，使用逆相管柱，以 HPLC 進行該等試樣之分級分離。該 HPLC 系統經由渦輪式離子噴灑界面連接於 API 3000 Triple Quadropole 質譜儀 (Applied Biosystems, Darmstadt, Germany)。使用經驗證之動力學分析程式分析血漿濃度之經時變化。

10 e) 內毒素血症活性測定(活體內)

使用大鼠或小鼠進行檢驗；於小鼠模式(NMRI, 公鼠)中，經腹膜內注射 50 毫克/公斤 LPS (大腸桿菌血清型 055:B5, Sigma-Aldrich)。於 LPS 注射一小時前，經由尾靜脈進行測試物質之靜脈內、皮下、腹膜內、或使用咽管之經口投與。投與 LPS 四小時後，進行動物麻醉 (Ketavet/Rompun)，手術打開腹部。將檸檬酸鈉溶液(3.2% w/v) (配方：體重克數/ 13 乘以 100 微升)注射入下腔靜脈內，30 秒後，抽取血液試樣(約 1 毫升)。測定該血液中之各種參數，例如細胞血液組成(特別是紅血球、白血球與血小板)、乳酸濃度、凝血活化作用(TAT)或器官功能障礙或器官衰竭等參數及死亡率。

20 f) 大鼠 DIC 試驗所用方法說明

以 250 微克/公斤之劑量，對威星公大鼠進行 LPS (E.

- coli O55 B5, Sigma 製造, 溶於 PBS 中)之靜脈內投與入尾靜脈中(投與容積 2 毫升/公斤)。使測試物質溶於 PEG 400/H₂O 60%/40%中, 於 LPS 注射 30 分鐘前, 進行經口投與(投與容積 5 毫升/公斤)。LPS 注射 1.5 或 4 小時後,
- 5 利用穿刺心臟末端麻醉法(Trapanal[®] 100 毫克/公斤 i.p.)進行動物放血, 製得檸檬酸鹽血漿供測定血纖維蛋白原、PT、TAT 與血小板總數用。視需要, 製得血清供測定肝臟酵素、諸腎臟功能參數及細胞介素用。TNF α 與 IL-6 係使用市售可得之 ELISAs (R&D Systems)進行測定。
- 10 亦可測定器官功能參數, 例如左心室與右心室壓力、動脈壓力、尿排泄、腎臟灌注與血液氣體及酸/鹼狀態。

C. 醫藥組成物之例示具體實例

根據本發明化合物可以下述方法轉化為醫藥製劑:

15

錠劑:

組成物:

100 毫克根據本發明化合物、50 毫克乳糖(單水合物)、50 毫克玉米澱粉(原態)、10 毫克聚乙炔吡咯啉酮(PVP 25) (得自 BASF, Ludwigshafen, Germany)與 2 毫克硬脂酸鎂。

20

錠劑重 212 毫克; 直徑 8 毫米; 曲率半徑 12 毫米。

製備:

以 5% 強度 PVP 之水溶液(m/m)將根據本發明化合物、乳糖與澱粉之混合物顆粒化。乾燥該等顆粒，然後與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。此混合物使用習用錠劑壓合機壓縮(見上文錠劑格式)；作為指引，壓縮所用壓縮力為 15 kN。

5

口服懸浮液：

組成物：

1000 毫克根據本發明之化合物、1000 毫克乙醇(96%)、400 毫克 Rhodigel[®] (黃原糖膠，得自 FMC, Pennsylvania, USA)與 99 克水。

10

10 毫升口服懸浮液相當於 100 毫克根據本發明化合物之單一劑量。

製備：

使 Rhodigel 懸浮於乙醇中，添加根據本發明化合物至懸浮液中；於攪拌下添加水；攪拌此混合物約 6 小時至 Rhodigel 完全膨脹為止。

15

口服液：

組成物：

500 毫克根據本發明化合物、2.5 克聚山梨糖醇酯與 97 克聚乙二醇 400。20 克口服液相當於 100 毫克根據本發明之化合物之單一劑量。

20

製造:

攪拌下，使根據本發明化合物懸浮於聚乙二醇與聚山梨糖醇酯之混合物中。持續攪拌至根據本發明化合物完全溶解為止。

5

i.v. 溶液:

以低於飽和溶解度之濃度，使根據本發明化合物溶於生理上可接受之溶劑中(例如等張氯化鈉溶液、葡萄糖溶液 5%及/或 PEG 400 溶液 30%)。過濾使溶液無菌，將其裝填入無菌及不含熱源之注射容器中。

10

五、中文發明摘要：

本發明係有關新穎之經取代之呋唑啉酮類、其製法、其供治療及/或預防疾病之用途及其供製備藥劑以治療及/或預防疾病(特別是栓塞性血栓疾病)之用途。

5

10

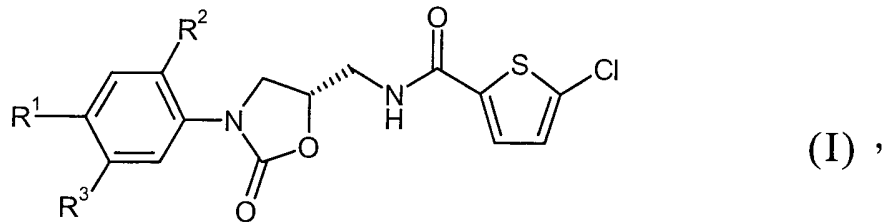
六、英文發明摘要：

The invention relates to novel substituted oxazolidinones, to processes for their preparation, to their use for the treatment and/or prophylaxis of diseases and their use for preparing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular of thromboembolic disorders.

15

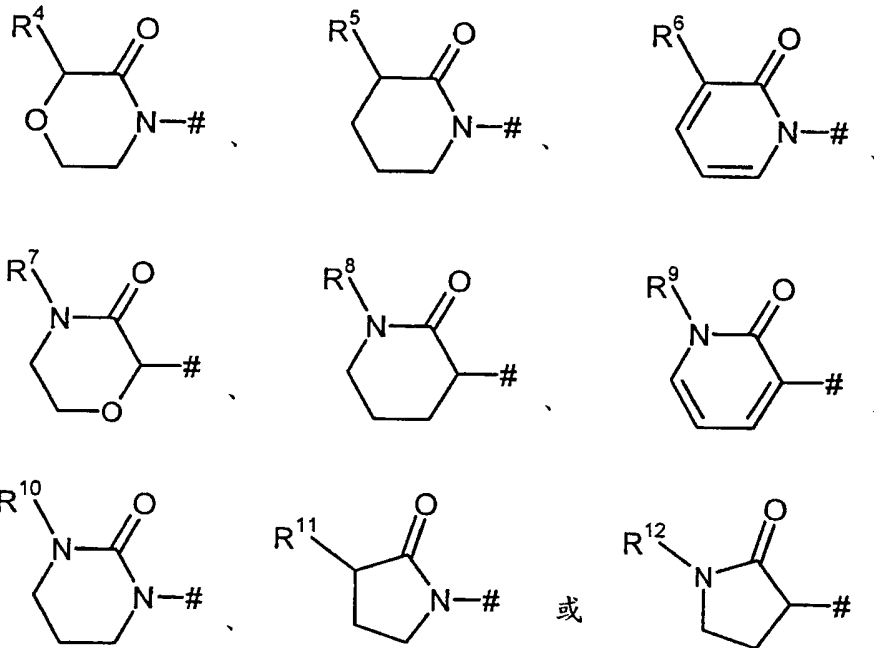
十、申請專利範圍：

1. 一種具下式之化合物



5

式中

R¹ 代表具下式之基團

其中

10

為與苯環之連接點；

R⁴ 代表氫或 C₁-C₃-烷基，

其中烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁵ 代表氫、羥基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或 C₃-C₆-環烷基氧基，

其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

5 R⁶ 代表氫、羥基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或 C₃-C₆-環烷基氧基，

其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁷ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

10 其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R⁸ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

15 R⁹ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R¹⁰ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

20 其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R¹¹ 代表氫、羥基、C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基或 C₃-C₆-環烷基氧基，

其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：羥基、C₁-C₃-烷氧基與 C₃-C₆-環烷基氧基；

R^{12} 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基或 C_3 - C_6 -環烷基，

其中 C_2 - C_3 -烷基可被選自下述組群之取代基取代：
羥基、 C_1 - C_3 -烷氧基與 C_3 - C_6 -環烷基氧基；

R^2 代表氟、氯、氰基、三氟甲基或三氟甲氧基；

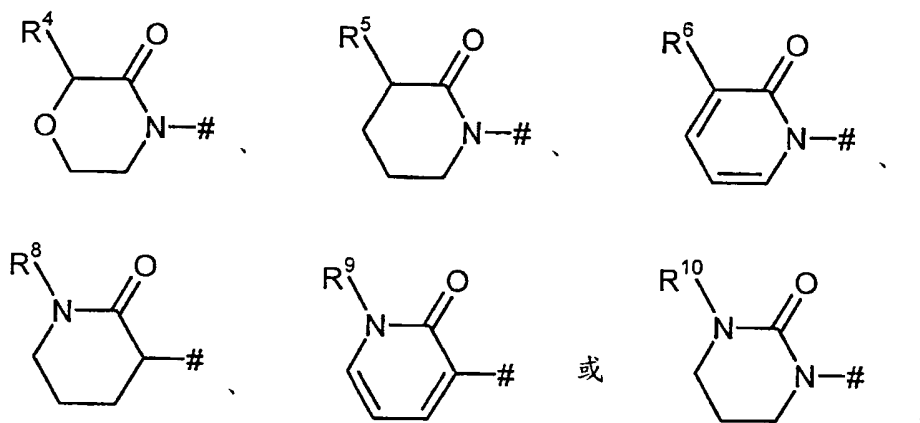
5 R^3 代表氫、氯、甲基、乙基、正丙基、甲氧基、乙氧基
或甲氧甲基；

或其鹽、其溶劑合物或其鹽之溶劑合物之一者。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵為

R^1 代表具下式之基團

10



其中

為與苯環之連接點；

15 R^4 代表氫；

R^5 代表氫、羥基、 C_1 - C_3 -烷基或 C_1 - C_3 -烷氧基，
其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：
羥基與 C_1 - C_3 -烷氧基；

R^6 代表氫、 C_1 - C_3 -烷基或 C_1 - C_3 -烷氧基，

其中烷基與烷氧基可被選自下述組群之取代基取代：
 羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

R⁸ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：
 羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

5

R⁹ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：
 羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

R¹⁰ 代表氫、C₁-C₃-烷基或 C₃-C₆-環烷基，

其中 C₂-C₃-烷基可被選自下述組群之取代基取代：
 羥基與 C₁-C₃-烷氧基；

10

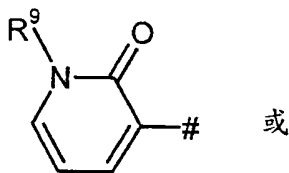
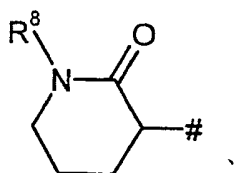
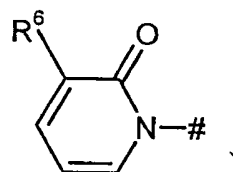
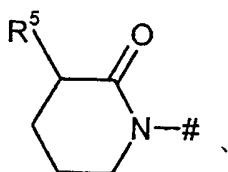
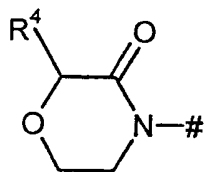
R² 代表氟或氯；

R³ 代表氫、甲基或甲氧甲基；

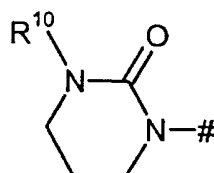
或其鹽、其溶劑合物或其鹽之溶劑合物之一者。

15 3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其特徵為

R¹ 代表具下式之基團



或



其中

為與苯環之連接點；

R⁴ 代表氫；

R⁵ 代表氫、羥基或羥甲基；

R⁶ 代表氫、甲基、羥甲基、2-羥乙-1-基或 2-羥乙-1-
5 氧基；

R⁸ 代表氫或甲基；

R⁹ 代表氫或甲基；

R¹⁰ 代表甲基、乙基或 2-羥乙-1-基；

R² 代表氟或氯；

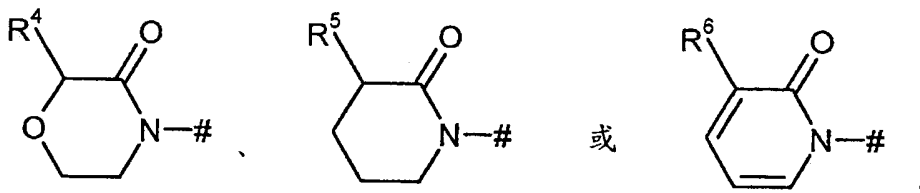
10 R³ 代表氫或甲基；

或其鹽、其溶劑合物或其鹽之溶劑合物之一者。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項之任一項之化合物，其特徵
為

R¹ 代表具下式之基團

15



其中

為與苯環之連接點；

R⁴ 為氫；

20 R⁵ 為氫、羥基或羥甲基；

R⁶ 為羥甲基或 2-羥乙-1-氧基；

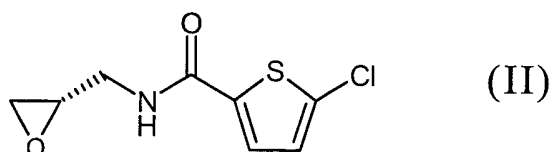
R² 為氟或氯；

R^3 為氫或甲基；

或其鹽、其溶劑合物或其鹽之溶劑合物之一者。

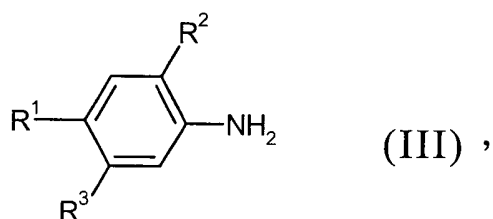
5. 一種用於製備式(I)化合物或其鹽、溶劑合物或其鹽之溶劑合物之方法，其特徵為

5 [A] 於第一步驟中，使具下式之化合物



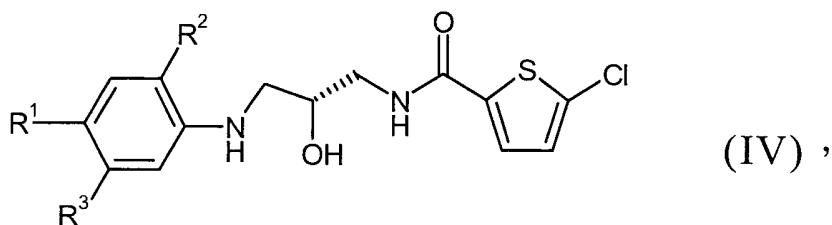
與具下式之化合物反應

10



式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有申請專利範圍第 1 項中指定之意義，
得到具下式之化合物

15

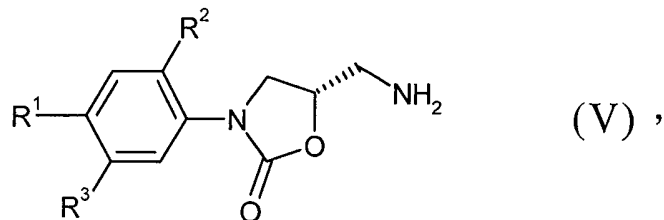


式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有申請專利範圍第 1 項中指定之意義，

及，第二步驟中，於光氣或光氣對等物存在下，使此化合物環化，得到式(I)化合物；

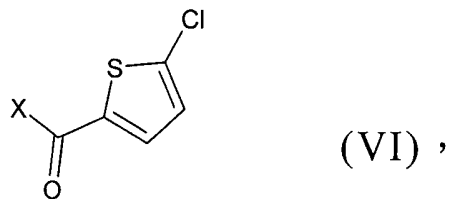
或

[B] 使具下式之化合物



5

式中 R^1 、 R^2 與 R^3 具有申請專利範圍第 1 項中指定之意義，與具下式之化合物反應



10 式中

X 代表鹵素(較佳為溴或氯)、或羥基。

6. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物，係用於治療及/或預防疾病。
7. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物於製備供治療及/或預防疾病之藥劑之用途。
8. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物於製備供治療及/或預防栓塞性血栓疾病之藥劑之用途。
9. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物預防試管內血液凝結之用途。
10. 一種藥劑，係由根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之

15

20

化合物與惰性無毒之醫藥上可接受之輔助劑組成。

11. 一種藥劑，係由根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物與進一步之活性化合物組成。
12. 根據申請專利範圍第 10 或 11 項之藥劑，其係用於治療及/
5 或預防栓塞性血栓疾病。
13. 一種治療及/或預防人類與動物栓塞性血栓疾病之方法，其中係使用抗凝血有效量之至少一種根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物、根據申請專利範圍第 10 至 12 項之任一項之藥劑或根據申請專利範圍第 7 或 8 項製得之
10 藥劑。
14. 一種用於預防試管內血液凝結之方法，其特徵為添加抗凝血有效量之根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物。
15. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物製
15 備供治療及/或預防肺高壓症之藥劑之用途。
16. 一種使用根據申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項之化合物製備供治療及/或預防敗血症、全身性炎性症候群(SIRS)、敗血性器官功能障礙、敗血性器官衰竭與多重器官衰竭、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺傷害(ALI)、敗血性休克、DIC (「瀰漫性血管內凝血」)及/或敗血性器官衰竭之
20 藥劑之用途。
17. 如申請專利範圍第 1 至 4 項之任一項界定之化合物，其係用於栓塞性血栓疾病之治療及/或預防方法。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無