

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

日本

2000年06月30日 特願2000-198074 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

技術範疇

本發明係關於新穎的5員環化合物或其鹽以及其之醫藥用途。更詳細言之，本發明係關於能結合於L-蘇(threo)-3-(3,4-二羥基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]絲胺酸吡咯啶鹽胺在身體中之特異性結合部位，因而能抑制嗜酸性球及淋巴球等白血球之浸潤，藉此在治療各種炎症上有用的新穎5員環化合物或其鹽以及其之醫藥組合物。

先前技術

支氣管性氣喘中之呼吸困難之實驗模型，係採用使體質特異性氣喘患者吸入過敏原而引起即時型氣喘反應(IAR)之方法。亦即若使體質特異性氣喘患者吸入過敏原，則約20分鐘後發生氣喘反應(支氣管攣縮)，約2小時後回復至原來狀態。其後，若繼續觀察引起即時型氣喘反應之患者，約半數之病例於6~10小時後再度引起支氣管攣縮，此被命名為遲發性氣喘反應(LAR)(Booji-Noord, H. et al., J Allergy Clin. Immunol., 48, 344-354, 1971)。在遲發型氣喘中，雖然支氣管攣縮反應長時間持續並伴隨肺部之過度膨脹，但藉由類固醇可以強力抑制該反應。從此點可以認識到上述藉由過敏原誘引之支氣管性氣喘為類固醇依存性，且為重症支氣管性氣喘之呼吸困難之重要臨床模型。即時型反應為藉IgE抗體活性化肥大細胞而引起之I型過敏；而遲發型反應被認為是T淋巴球及嗜酸性球引起之過敏(嗜酸性球性炎症)。已明白此等即時型及遲發型反應在過敏性鼻癌及皮膚炎中會發生(奧平博一，medicina, 34, 200-

五、發明說明 (2)

203 (1997))。又，曾報告在支氣管性氣喘患者中，若藉過敏原引起遲發型氣喘反應，則嗜酸性球會聚集於肺部 (DeMonchy, J.G., et al., Am. Rev. Respir. Dis., 131, 373-376 (1985))。由於在多數支氣管性氣喘患者之血液及喀痰中見到嗜酸性球增多，在因氣喘而死亡之患者之肺組織中見到顯著數目之嗜酸性球浸潤，以及在患者之支氣管壁及黏液栓中見到主要鹼性蛋白質(MBP)(為來自嗜酸性球之組織傷害性蛋白質)沉積等，可知來自嗜酸性球之產物在伴隨遲發型氣喘發作之呼吸道上皮傷害上扮有重要角色 (Filley, W.V., et al., Lancet. 2 (8288), 11-6 (1982))。

現在支氣管性氣喘之發病概念，被認定係基於單純可逆的支氣管攣縮至慢性炎症性疾病等，其治療方法亦隨發病原因而改變。1995年美國國家心肺血液學會(NIH/NHLBI)及WHO發表管理及預防氣喘之全球策略(GINA)，其成為治療支氣管患者之國際治療指南。如前述，直至相當近期，仍認為支氣管性氣喘為與IgE抗體相關之I型過敏疾病，其之發病機制係以肥大細胞之角色為中心，依此而進行治療藥之開發。但現在，如同在NIH/NHLBI之見解中所見，支氣管性氣喘被定位為呼吸道之炎症性疾病，並認定支氣管性氣喘為「慢性上皮剝離性嗜酸性球浸潤性支氣管炎」，係藉由以嗜酸性球/T淋巴球為中心之炎症細胞所形成之呼吸道炎症(三澤美和，日藥理雜誌，111，193-194 (1998)。在上述GINA中，主要採用過去之歐美治療方針，使用抗炎症劑中之吸入性類固醇劑作為第一選擇藥物。在

五、發明說明(3)

日本亦沿用此方針，設定以吸入性類固醇作為氣喘治療之基本之指南(牧野莊平監修，日本過敏學會，過敏性疾病治療指南，p.3-65，生命科學醫藥(1995))。

類固醇劑，雖一直被定位為係對於重症支氣管氣喘及體質特異性皮膚炎之唯一特效藥，但在強力作用之同時，亦併發副作用(高血壓、糖尿病、肥胖、免疫抑制、白內障、精神障害及皮膚萎縮等)。吸入性類固醇劑，雖係為了減輕如上述之全身性副作用而被開發，但要證明吸入性投與之類固醇劑不會循環至全身有困難，因此對於類固醇劑固有之副作用之擔心無法消除。最近，在歐美吸入性類固醇劑引起之副作用一直被報告，美國FDA目前藉由夾送警告文書，警告有關支氣管性氣喘治療用之吸入性類固醇劑及過敏性鼻癌治療用之點鼻類固醇劑之副作用危險性而進行指導(Konig, P., Allergol. Int., 49, 1-6 (2000))。

如上述，嗜酸性球對於病灶部之浸潤，不限於在支氣管氣喘方面，在過敏性皮膚炎及鼻炎等遲發型反應發病及惡化上亦扮演重要角色。但是，藉由抑制嗜酸性球之浸潤及活化而治療支氣管性氣喘以及過敏疾病之特效藥僅有類固醇劑，在醫療現場一直期望有能取代類固醇、副作用少且可以口服之抗炎症劑。例如，就嘗試開發抑制嗜酸性球性炎症之藥劑言之，能中和間白素5(間白素5會引起嗜酸性球前驅細胞增殖及分化以及使成熟嗜酸性球之生存期延長)之抗體(抗IL-5中和抗體)(Garlisi, C.G., Pulm. Pharmacol. Ther., 12, 81-85 (1999))，對嗜酸性球有特異性之接著因

五、發明說明(4)

子VLA-4 (極遲抗原4)之低分子量抑制劑(Haworth, D., et al., Br. J. Pharmacol., 126, 1751-1760 (1999))以及CCR3(為引起嗜酸性球移行之嗜酸性球特異性化學增活激素eotaxin之受體)之拮抗劑(Wells, T.N.C., et al., Inflammation Res., 48, 353-62, (1999))雖曾被檢討,但無一能取代類固醇劑。

另一方面,已知L-蘇-3-(3,4-二羥基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]絲胺酸吡咯啶醯胺有抑制嗜酸性球移行之作用(Sugasawa, T. and Morooka, S., Recent Advances in Cellular and Molecular Biology, 3, 223-227, Peeters Press, Leuven, Belgium (1992); Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252 (1997); WO98/26065)。該L-蘇-3-(3,4-二羥基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]絲胺酸吡咯啶醯胺在身體中之特異性結合部位,為受體樣之膜蛋白質,亦被稱為SMBS蛋白質(SMBP)(Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 267, 21244-21252 (1997), WO 98/26065)。

因此,若藉由與該SMBS蛋白質結合而抑制嗜酸性球移行,則可以進行氣喘等過敏疾病之治療。

發明之揭示

本發明之課題為提供一種能有效抑制嗜酸性球及淋巴球等白血球之浸潤而在可作為各種炎症之治療劑之化合物以及含有其之醫藥。

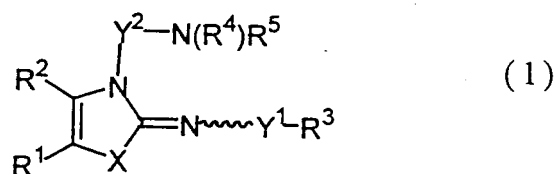
本發明者為解決上述課題,反覆深入研究,發現在大鼠

五、發明說明 (5)

肺膜中亦表現SMBS，該發現與其有L-蘇-3-(3,4-二羥基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]絲胺酸吡咯啉鹽胺 $[^{125}\text{I}]$ 結合性質之報告相符，而構築出新穎的遲發性反應發病之抑制測試方法，藉由利用該方法篩選各種化合物，發現某種5員環化合物會與SMBS結合，以及抑制嗜酸性球及淋巴球等白血球之浸潤，本發明至此於焉完成。

本發明如下述。

[1]一種式(1)表示之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽，或者彼等之原藥：



[X表示氧原子或硫原子；

R¹表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之單環式或二環式雜環基；

R²表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式或二環式雜環基或-CON(R⁶)R⁷；

R⁶表示氫原子、或經取代或未經取代之烷基；

R⁷表示經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式雜環基或經取代或未經取代之烷基；或者-N(R⁶)R⁷亦可表示環亞胺基；

五、發明說明 (6)

Y^1 表示單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CSNH}(\text{CH}_2)_n-$ 、或 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n-$ ；

n 表示 0 至 5 之整數；

波線意味(E)或(Z)配位；

R^3 表示氫原子、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式雜環基、經取代或未經取代之二環式雜環基或經取代或未經取代之環烷基；

Y^2 表示經取代或未經取代之伸烷基或伸烯基；

R^4 表示氫原子、經取代或未經取代之烷醯基、經取代或未經取代之烷基、 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CSN}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ 、環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式雜環基、或 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ ；

R^5 表示氫原子、或經取代或未經取代之烷基；又 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 亦可以表示環亞胺基；

R^8 表示經取代或未經取代之烷基、環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之單環式雜環基。 R^9 表示經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之單環式雜環基。 R^{10} 表示環烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之單環式雜環基。 R^{11} 表示氫原子或烷基。 R^{12} 表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳羰基、或經取代或未經取代之

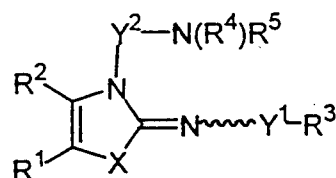
五、發明說明 (7)

單環式雜環基；或者 $-N(R^{11})R^{12}$ 亦可以表示環亞胺基。 R^{13} 表示氫原子或烷基。 R^{14} 表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之芳羰基、或經取代或未經取代之單環式雜環基；或者 $-N(R^{13})R^{14}$ 亦可以表示環亞胺基。

R^{15} 表示氫原子或烷基。 R^{16} 表示氫原子、或經取代或未經取代之烷基；或者 $-N(R^{15})R^{16}$ 亦可以表示環亞胺基]。

[2] [1]記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中在 Y^1 為單鍵之場合， $-N(R^4)R^5$ 非為胺基、二烷胺基及乙醯胺基。

[3] [1]記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中該5員環化合物由下列結構式表示：



[X表示氧原子或硫原子。

R^1 表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之二環式雜環基。

R^2 表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之二環式雜環基。

Y^1 表示單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、 $-CO(CH_2)_n-$ 、或 $-SO_2(CH_2)_n-$ (n 表示0至5之整數)。

波線意味(E)或(Z)配位。

五、發明說明(8)

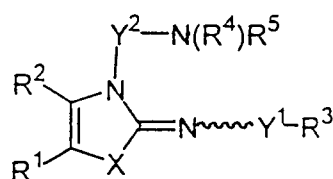
R^3 表示經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式5員或6員雜環基、或經取代或未經取代之二環式雜環基。

Y^2 表示經取代或未經取代之伸烷基或伸烯基。

R^4 表示氫原子、烷醯基、芳醯基、經取代或未經取代之烷

基、烷基胺甲醯基、烷氧羰基、烷胺硫羰基、烷磺醯基、或經取代或未經取代之芳磺醯基；以及 R^5 表示氫原子、或經取代或未經取代之烷基]。

[4] [1] 記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中該5員環化合物由下列結構式表示：



[X 表示氧原子或硫原子。

R^1 表示氫原子，烷基，被羥基、鹵素原子或胺基取代之烷基，芳基，

被選自下列者所組成群中之一種或2種以上基取代之芳基：烷氧基、被鹵素原子取代之烷氧基、羥基、鹵素原子、氰基、胺基、單或二(烷基)胺基、可另外含有氧原子或氮原子以作為構成環之雜原子之5員或6員環亞胺基、硝基、烷基、被鹵素原子或羥基取代之烷基、環烷基、被環烷基取代之烷基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、羧基、烷氧

五、發明說明(9)

羰基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二(烷基)胺甲醯基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、胺磺醯基、烷胺磺醯基、二(烷基)胺磺醯基、芳基、以及被烷基、烷氧基、鹵素原子或羥基取代之芳基，

含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之5員或6員雜環與苯環稠合而成之二環式雜環基，或者被從烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基中選出之基取代之二環式雜環基，該二環式雜環基由含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之5員或6員雜環與苯環稠合而成；

R^2 表示氮原子，烷基，被從羥基、鹵素原子或胺基選出之基取代之烷基，芳基，

被選自下列者所組成群中之一種或2種以上基取代之芳基：烷氧基、被鹵素原子取代之烷氧基、羥基、鹵素原子、氰基、胺基、單或二(烷基)胺基、可另外含有氧原子或氮原子以作為構成環之雜原子之5員或6員環亞胺基、硝基、烷基、被鹵素原子或羥基取代之烷基、環烷基、被環烷基取代之烷基、亞甲二氧基、仲乙二氧基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二(烷基)胺甲醯基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、胺磺醯基、烷胺磺醯基、二(烷基)胺磺醯基、芳基、以及被烷基、烷氧基、鹵素原子或羥基取代之芳基；

含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之5員或6員雜環與苯環稠合而成之二環式雜環基；或者被從烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基中選出之基取代之二環式雜

五、發明說明 (10)

環基，該二環式雜環基由含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之5員或6員雜環與苯環稠合而成。

Y^1 表示單鍵，直鏈或分枝鏈 C_1-C_5 伸烷基，被羥基、鹵素原子或胺基取代之直鏈或分枝鏈 C_1-C_5 伸烷基， $-CO(CH_2)_n-$ ，或者 $-SO_2(CH_2)_n-$ (n 表示0~5之整數)。

R^3 表示芳基；

被選自下列者所組成群中之一種或2種以上基取代之芳基：烷氧基、被鹵素原子取代之烷氧基、羥基、鹵素原子、氰基、胺基、單或二(烷基)胺基、硝基、烷基、被鹵素原子或羥基取代之烷基、環烷基、被環烷基取代之烷基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、羧基、烷氧羰基、胺甲醯基、烷基胺甲醯基、二(烷基)胺甲醯基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、胺磺醯基、烷胺磺醯基、二(烷基)胺磺醯基、芳基、以及被烷基、烷氧基、鹵素原子或羥基取代之芳基；

含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之單環式5員或6員雜環基；

被從烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基中選出之基取代且含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之單環式5員或6員雜環基；

含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之5員或6員雜環與苯環稠合而成之二環式雜環基，或者被從烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基中選出之基取代之二環式雜環基，該二環式雜環基由含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之5員或6員雜環與苯環稠合而成；

五、發明說明 (11)

Y^2 表示直鏈或分枝鏈 C_2-C_5 伸烷基：

被從羥基、烷氧基、鹵素原子、胺基及烷醯胺基中選出之基取代之直鏈或分枝鏈 C_2-C_5 伸烷基，或者直鏈或分枝鏈 C_3-C_5 伸烯基。

R^4 表示氫原子，烷醯基，芳醯基，烷基，被從羥基、烷氧基、鹵素原子及胺基中選出之基取代之烷基，烷胺甲醯基，烷氧羰基，烷胺硫羰基，烷磺醯基，芳磺醯基或被烷基取代之芳磺醯基；以及

R^5 表示氫原子，烷基，或被從羥基、鹵素原子及胺基中選出之基取代之烷基]。

[5] [1]~[4]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中X為硫原子。

[6] [1]~[5]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中 R^1 為氫原子。

[7] [1]~[6]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中 R^2 為經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式或二環式雜環基、 $-\text{CON}(R^6)R^7$ 、或經取代或未經取代之雜環羰基。

[8] [1]~[6]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中 R^2 為經取代或未經取代之芳基。

[9] [1]~[8]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中 Y^1 為經取代或未經取代之伸烷基、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n-$ 、

五、發明說明 (12)

-CSNH(CH₂)_n-、或 -COO(CH₂)_n-。

[10] [1]~[8]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中Y¹為單鍵、-CO-、-SO₂-、-CONH-、或 -COO-。

[11] [1]~[8]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中Y¹為單鍵或-CO-。

[12] [1]~[11]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中R³為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之單環式雜環基。

[13] [1]~[12]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中波線意味(Z)配位。

[14] [1]~[13]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中Y²為伸乙基或三亞甲基。

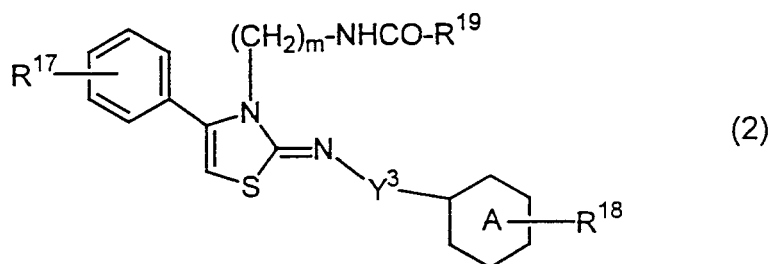
[15] [1]~[14]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中R⁴為經取代或未經取代之烷醯基、經取代或未經取代之烷基、經取代或未經取代之烷胺甲醯基、經取代或未經取代之烷胺硫羰基、或經取代或未經取代之烷氧羰基。

[16] [1]~[14]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中R⁴為經取代或未經取代之烷醯基、經取代或未經取代之烷基、或經取代或未經取代之烷胺甲醯基。

[17] [1]~[15]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中R⁵為氫原子。

五、發明說明 (13)

[18] [1]記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中該5員環化合物由下列結構式表示：



[環A表示苯環或吡啶環；m表示2或3。

Y^3 表示單鍵或羰基。

R^{17} 為1或2個，各獨立選自鹵素原子、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、嗎福啉基或亞甲二氧基。

R^{18} 為1或2個，各獨立選自鹵素原子、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基或羥基。

R^{19} 表示 C_1 - C_4 烷基，被羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、單或二(C_1 - C_4 烷基)胺基、嗎福啉基或羧基取代之 C_1 - C_4 烷基， C_1 - C_4 烷胺基，或者被羥基、 C_1 - C_4 烷氧基、單或二(C_1 - C_4 烷基)胺基、嗎福啉基或羧基取代之 C_1 - C_4 烷胺基]。

[19] [18]記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中在 Y^3 為單鍵之場合， R^{19} 非為甲基。

[20] [18]記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥，其中環A為苯環時，(i) Y^3 為單鍵且 R^{19} 為 C_1 - C_4 烷胺基，或者(ii) Y^3 為羰基且 R^{19} 為 C_1 - C_4 烷基。

[21] 一種醫藥，其包含[1]~[20]之任一者記載之5員環化合

五、發明說明 (14)

物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥。

[22] 一種白血球浸潤抑制劑，其含有[1]~[20]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥。

[23] 一種炎症治療劑，其含有[1]~[20]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥。

[24] 一種自體免疫性炎症或過敏性炎症之治療劑，其含有[1]~[20]之任一者記載之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽或者彼等之原藥。

實施發明之最佳形態

在整本說明書中，各取代基之用與具有下列意義。

「烷基」，例如為甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、2-丁基、3-甲基-2-丁基、1,1-二甲基乙基、正戊基及正己基等。

「經取代烷基」中之取代基例如為羥基、鹵素原子、胺基、單或二(烷基)胺基、羧基、烷氧羰基、烷氧基、胺甲醚基、單或二(烷基)胺甲醚基、環亞胺基、烷氧烷氧基、羥烷氧基、羧烷氧基、烷醚氧基、芳氧基、芳基、芳羰胺基、芳胺基、芳烷胺基、烷醚胺基、烷硫基、環烷基、芳烷氧基、芳烷基(烷基)胺基、芳磺醚基、烷磺醚基、胺甲醚烷氧基、單或二(烷基)胺甲醚基烷氧基、芳磺醚胺基、芳胺甲醚胺基等(其中所列舉之烷基，亦可被烷氧基、烷氧羰基、羧基、二烷胺基或羥基取代；其中所列舉之芳基，亦可被烷基、烷氧基、鹵素原子或羥基取代)。從彼等中選擇一個或者二個以上(可相同或相異)。例如被相同或相異之1~3個

五、發明說明 (15)

(以1~2個為較佳)上述取代基取代之烷基。對於 R^4 中經取代之烷基，其之特佳取代基例如為羥基、烷氧基、單或二(烷基)胺基、嗎福啉基、羧基、烷氧烷氧基、羥烷氧基及羧烷氧基等。

「被鹵素原子或羥基取代之烷基」，例如為被氟、氯、溴及碘等鹵素原子或羥基中之1~3個取代之直鏈或分枝鏈 C_1 - C_6 烷基，具體而言，氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、溴甲基、氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氟-1-丙基、3-氟-2-丙基、4-氟-1-丁基、4-氟-2-丁基、3-氟甲基-2-丙基、1,1-二(氟甲基)乙基、5-氟-1-戊基、6-氟-1-己基、羥甲基、2-羥乙基、1-羥乙基、2-羥基-1-丙基、2,3-二羥基-1-丙基、4-羥基-1-丁基、5-羥基-1-戊基及6-羥基-1-己基等。

「烷氧基」例如為直鏈或分枝鏈 C_1 - C_6 烷氧基，具體而言為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、正戊氧基及正己氧基等。

「經取代之烷氧基」中之取代基，例如為在經取代烷基中列舉之取代基。

「經鹵素取代之烷氧基」，例如為被氟、氯、溴及碘等鹵素原子中之1~3個取代之直鏈或分枝鏈 C_1 - C_6 烷氧基，具體而言為氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、2-氟乙氧基、3-氟丙氧基及4-氟丁氧基等。

「烷胺基」例如為被直鏈或分枝鏈 C_1 - C_6 烷基取代之胺

五、發明說明 (16)

基，具體而言為甲胺基、乙胺基、正丙胺基、2-丙胺基、正丁胺基、2-丁胺基、1-甲基丙胺基、1,1-二甲基乙胺基、正戊胺基及正己胺基等。

「二烷基胺基」例如為被2個直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基取代之胺基，具體而言為二甲胺基、二乙胺基、甲基乙基胺基、二正丙胺基及二正丁胺基等。

「鹵素原子」例如為氟、氯、溴及碘，以氟、氯及溴為較佳。

「環烷基」例如為 C_3-C_8 環烷基，具體而言為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基等。

「經取代之環烷基」中之取代基，例如為烷基、烷氧基及羥基等。

「環烷基烷基」例如為被 C_3-C_8 環烷基取代之直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基，具體而言為環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及環己基丙基等。

「烷氧羰基」例如為直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷氧羰基，具體而言為甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、2-丙氧羰基、正丁氧羰基、2-丁氧羰基、1-甲基丙氧羰基、1,1-二甲基乙氧羰基、正戊氧羰基及正己氧羰基等。

「烷醯基」例如為直鏈或分枝鏈 C_1-C_7 烷醯基，具體而言為甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、戊醯基、特戊醯基、己醯基及庚醯基等。

「經取代之烷醯基」中之取代基例如為在經取代烷基中列舉之取代基，以羥基、烷氧基、環亞胺基、羧基、烷氧

五、發明說明 (17)

烷氧基、羧烷氧基、烷氧羰基、烷醯氧基、芳氧基、芳基、芳羰胺基、芳胺基、胺基、單或二(烷基)胺基、芳烷胺基、芳醯胺基、烷醯胺基、烷硫基及鹵素原子等為較佳。特佳之取代基為羥基、烷氧基、二(烷基)胺基、嗎福啉基及羧基等。可從彼等中任意選擇1~3個取代基取代，較佳用1~2個取代基取代。

「烷胺甲醯基」，例如為被直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基取代之胺甲醯基，具體而言為甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、正丙基胺甲醯基、2-丙基胺甲醯基、正丁基胺甲醯基、2-丁基胺甲醯基、3-甲基-2-丙基胺甲醯基、1,1-二甲基乙基胺甲醯基、正戊基胺甲醯基及正己基胺甲醯基等。

「二烷胺甲醯基」，例如為被2個直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基取代之胺甲醯基，具體而言為二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基、二正丙基胺甲醯基及二正丁基胺甲醯基等。

「烷硫基」，例如為直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷硫基，具體而言為甲硫基、乙硫基、正丙硫基、2-丙硫基、正丁硫基、2-丁硫基、1-甲基丙硫基、1,1-二甲基乙硫基、正戊硫基及正己硫基等。

「烷亞磺醯基」，例如為直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基亞磺醯基，具體而言為甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、2-丙基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基、2-丁基亞磺醯基、1-甲基丙亞磺醯基、1,1-二甲基乙基亞磺醯基、正戊基亞磺醯基及正己基亞磺醯基等。

五、發明說明 (18)

「烷磺醯基」，例如為直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷磺醯基，具體而言為甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、2-丙基磺醯基、正丁基磺醯基、2-丁基磺醯基、1-甲基丙磺醯基、1,1-二甲基乙磺醯基、正戊磺醯基及正己磺醯基等。

「烷胺磺醯基」，例如為直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷胺磺醯基，具體而言為甲胺磺醯基、乙胺磺醯基、正丙胺磺醯基、2-丙胺磺醯基、正丁胺磺醯基、2-丁胺磺醯基、1-甲基丙胺磺醯基、1,1-二甲基乙胺磺醯基、正戊胺磺醯基及正己胺磺醯基等。

「二烷胺磺醯基」，例如被2個直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基取代之胺磺醯基，具體而言為二甲胺磺醯基、二乙胺磺醯基、乙基甲基胺磺醯基、二正丙胺磺醯基及二正丁胺磺醯基等。

「烷胺硫羰基」被直鏈或分枝鏈 C_1-C_6 烷基取代之胺硫羰基，具體而言為甲胺硫羰基、乙胺硫羰基、正丙胺硫羰基、正丁胺硫羰基、正戊胺硫羰基及正己胺硫羰基等。

「伸烷基」例如為直鏈或分枝鏈之 C_1-C_6 伸烷基，具體而言為亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、甲基伸乙基、2-甲基三亞甲基、2,2,-二甲基三亞甲基及六亞甲基等。在 Y^2 中之「伸烷基」之較佳例子為直鏈或分枝鏈之 C_2-C_6 伸烷基，以直鏈或分枝鏈之 C_2-C_4 伸烷基為更佳，以伸乙基及三亞甲基為特佳。

「經取代之伸烷基」中之取代基，例如為羥基、烷氧基、鹵素原子、胺基及烷醯胺基等，可被從其中任意選出

五、發明說明 (19)

之1~3個取代基取代，較佳被1~2個取代基取代。具體而言，經取代之伸烷基例如為2-羥基三亞甲基等。

「伸烯基」例如為直鏈或分枝鏈之 C_3 - C_6 伸烯基，具體而言為伸丙烯基、伸丁烯基、2-伸丁烯基、伸戊烯基、2-伸戊烯基及3-伸戊烯基等。

「芳基」例如為 C_6 - C_{10} 芳基，具體而言為苯基及萘基等，以苯基為較佳。

「經取代之芳基」中之取代基例如為烷基、烷氧基、被鹵素原子取代之烷氧基、羥基、環亞胺基、單環式雜環基、鹵素原子、羧基、氰基、胺基、單或二(烷基)胺基、硝基、被鹵素原子或羥基取代之烷基、環烷基、環烷基烷基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、烷氧羰基、胺甲醯基、單或二(烷基)胺甲醯基、烷硫基、烷亞磺醯基、烷磺醯基、胺磺醯基、烷胺磺醯基、二(烷基)胺磺醯基、芳基、以及被從烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基中所選出之取代基取代之芳基。較佳之取代基為烷基、烷氧基、被鹵素原子取代之烷氧基、羥基、環亞胺基、單環式雜環基、鹵素原子、被鹵素原子或羥基取代之烷基及亞甲二氧基等。特佳之取代基為烷基、烷氧基、被鹵素取代之烷氧基、羥基、環亞胺基、鹵素原子及亞甲二氧基等。在 R^1 ， R^2 及 R^3 中，經取代芳基中之取代基之較佳例子為烷氧基、二(烷基)胺基、被鹵素原子取代之烷氧基、環亞胺基、鹵素原子、被鹵素原子或羥基取代之烷基及亞甲二氧基等。特佳之取代基為 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、嗎福啉基、鹵素原子及亞甲二氧基

五、發明說明 (20)

等。此等取代基，可以1~3個相同或相異之取代基在芳基上進行取代，較佳以1~2個進行取代。

「被從烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基中所選出之取代基取代之芳基」例如為被從甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、2-丁基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、正戊基及正己基等直鏈或分枝鏈之 C_1 - C_6 烷基，甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、正戊氧基及正己氧基等直鏈或分枝鏈之 C_1 - C_6 烷氧基，氟、氯、溴及碘等鹵素原子以及羥基中選出之1種或2種以上之取代基(較佳為1~3個相同或相異之取代基，更佳為1~2個取代基)取代之 C_6 - C_{10} 芳基(例如苯基及萘基)。具體而言，例如為4-甲基苯基、2-甲基苯基、4-(正丙基)苯基、4-(2-丙基)苯基、4-(正丁基)苯基、4-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-(正丙氧基)苯基、4-(正丁氧基)苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氯苯基、4-羥基苯基及2-羥基苯基等。

「環亞胺基」，例如為亦可另外含有作為環構成雜原子之氧原子或氮原子之5員或6員環亞胺基等。具體而言，例如為吡咯啉基、六氫吡啶基及嗎福啉基等。 $-N(R^6)R^7$ 中之環亞胺基，亦可為含有作為環構成雜原子之氧原子或氮原子之5員或6員環亞胺基與苯環稠合而成之稠合環。此等環亞胺基之例子例如為苯并六氫吡啶基、苯并吡咯啉基及苯并嗎福啉基等。

「單環式雜環基」例如為含有1~3個選自氮原子、氧原子

五、發明說明 (21)

及硫原子中之雜原子(但不同時含有氧原子及硫原子)之5員或6員雜環基，具體而言，例如為噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基、異呋唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基及答吡基等芳香族雜環基，以及二氧雜環戊烷、哌喃基及二氧雜環己烷基等非芳香族雜環基。以芳香族雜環基為較佳。以吡啶基為特佳。

「二環式雜環基」例如為含有1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子(但不同時含有氧原子及硫原子)之5員或6員雜環與苯環稠合而成之稠合環基。具體而言例如為苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑基、酞嗪基及喹喔啉等。

「經取代之單環式雜環基」及「經取代之二環式雜環基」中之取代基例如為烷基、烷氧基、鹵素原子及羥基等。此等取代基，可以相同或相異之1~3個取代基在單環式雜環基上進行取代，較佳以1~2個取代基進行取代。

「芳醯基」例如為C₇-C₁₁芳醯基，具體而言，例如為苄醯基及萘甲醯基。

「原藥」係指在身體內被水解後會再生成本發明之5員環化合物之化合物。在本發明之原藥中，包含用本技藝人士已知之所有製造原藥之方法製造之化合物。例如，本發明之5員環化合物具有羧基或胺基等之場合，將此等基衍生成在身體內容易被水解之酯基或醯胺基等之化合物可作為原藥。5員環化合物具有羧基之場合，原藥例如為將該羧基衍生成甲基及乙基等烷基，甲氧甲基、乙氧乙基、2-甲氧乙

五、發明說明 (22)

基、2-甲氧基乙氧甲基等烷氧烷基，特戊醯氧甲基、乙醯氧甲基、環己基乙醯氧甲基、1-甲基環己基氧甲基等醯氧甲基，乙氧羰氧基-1-乙基等烷氧基羰烷基，以及環己氧羰氧基-1-乙基等環烷氧基羰烷基等之化合物。在5員環化合物具有胺基之場合，原藥例如為將該胺基衍生成乙醯胺基之化合物。

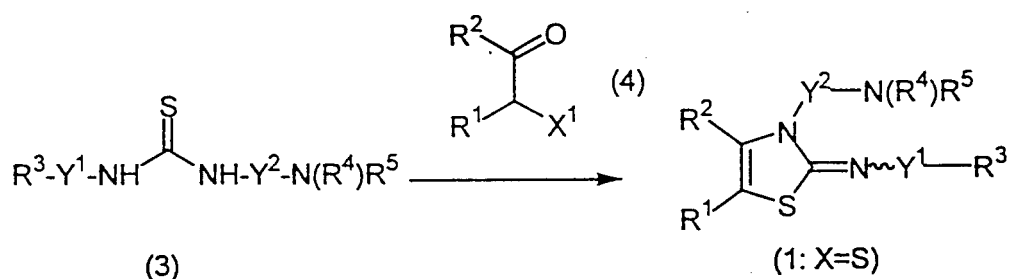
本發明之式(1)之5員環化合物為醫藥上允許之鹽。醫藥上允許之鹽例如為酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽例如為鹽酸鹽、氫溴酸鹽及硫酸鹽等無機酸鹽，檸檬酸鹽、草酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽及順丁烯二酸鹽等有機酸鹽；鹼加成鹽例如為鈉鹽及鈣鹽等無機鹼鹽，葡甲胺鹽及多(羥甲胺基)甲烷鹽等有機鹼鹽。

本發明之化合物在具有不對稱碳或具有含不對稱碳之取代基之場合，存在光學異構體。本發明包含其各個異構體之混合物及被單離之異構體。本發明亦包含5員環化合物或其醫藥上允許之鹽之水合物等媒合物。

本發明之式(1)之5員環化合物可以按照下述方法製造。

製造方法1

X為硫原子之化合物(1)以下述方法製造：



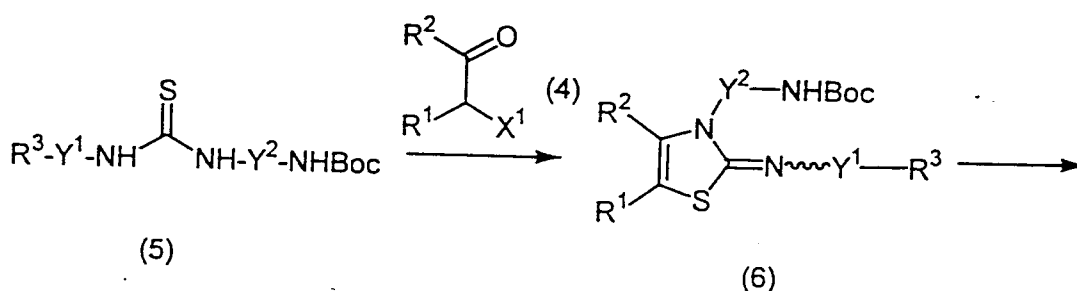
五、發明說明 (23)

[式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， Y^1 及 Y^2 具有與上述相同之意義； X^1 表示氯原子及溴原子等鹵素原子]。

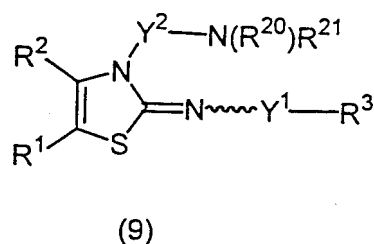
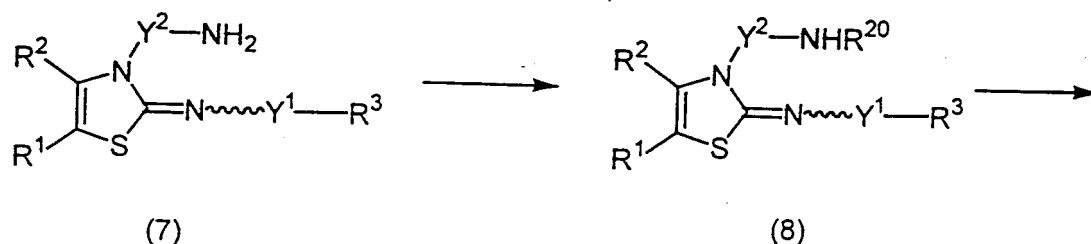
藉由硫脲化合物(3)與 α -鹵素化合物(4)在溶劑中，於鹼存在或不存在下反應，得到X為硫原子之化合物(1)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。作為鹼者，例如為三乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等有機鹼，以及碳酸鉀及碳酸鈉等無機鹼。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

製造方法2

X為硫原子之化合物(1)以下述方法製造。本製造方法在導入 R^4 及 R^5 之時需要保護基之場合有效。作為保護基者，雖可使用通常使用之胺基保護基，但下文使用2-甲基2-丙氧羰基來說明。



五、發明說明 (24)



[式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， Y^1 ， Y^2 及 X^1 具有與上述相同之意義； R^{20} 表示經取代或未經取代之烷醯基、經取代或未經取代之烷基， $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{11})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CSN}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ 、環烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之單環式雜環基及 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 等； R^{21} 表示經取代或未經取代之烷基等；Boc表示2-甲基-2-丙氧羰基；以及 R^8 ， R^9 ， R^{10} ， R^{11} ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} ， R^{15} 及 R^{16} 具有與上述者相同之意義]。

硫脲化合物(5)與 α -鹵素化合物(4)在溶劑中，於鹼存在或不存在下反應，得到化合物(6)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇、2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及THF等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。作為鹼者，

五、發明說明 (25)

例如為三乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等有機胺，以及碳酸鉀及碳酸鈉等無機鹼。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

接下來，化合物(6)於酸存在下，在溶劑中藉由脫保護而得到化合物(7)。作為酸者，例如為鹽酸等無機酸，以及三氯乙酸等有機酸。作為溶劑者，例如為乙醚、THF及二氧雜環己烷等醚類溶劑，以及二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑等。反應溫度在0°C至溶劑之沸點之範圍內選擇。

化合物(7)，與對應之鹵代烷基、酯、鹽基氯、酸酐、氯甲酸酯、磺鹽基、磺酸酯、異氰酸酯或異硫氰酸酯等化合物，於鹼存在或不存在下，在溶劑中反應，可以得到化合物(8)。此等化合物之具體例子例如為經取代或未經取代之烷鹽鹵化物、經取代或未經取代之芳鹽鹵化物、經取代或未經取代之烷基鹵化物、烷胺甲鹽基鹵化物、鹵代甲酸烷酯、烷磺鹽鹵化物、經取代或未經取代之芳磺鹽鹵化物、烷基羧酸酐、芳基羧酸酐、烷基羧酸烷酯、芳基羧酸烷酯、烷異氰酸酯及烷異硫氰酸酯等。作為溶劑者例如為乙醚及THF等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲鹽基胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。作為鹼者例如為三乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等有機胺，以及碳酸鉀及碳酸鈉等無機鹼。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

使化合物(8)於鹼存在下，在溶劑中，與 $R^{21}-X^2$ 表示之化

五、發明說明 (26)

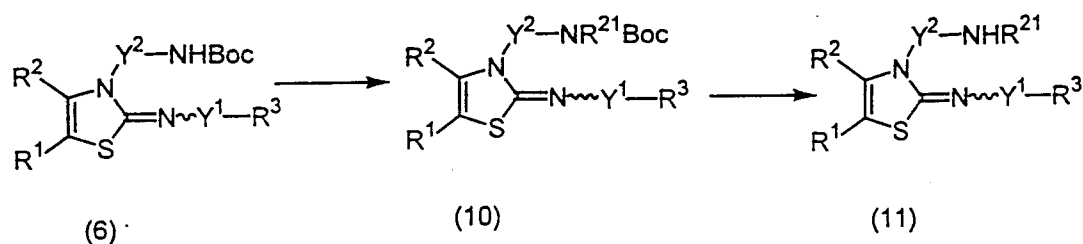
合物(R^{21} 與上述者同義；以及 X^2 表示氯原子及溴原子等鹵素原子)反應，得到化合物(9)。作為溶劑者例如為乙醚及THF等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。作為鹼者例如為三乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶等有機胺，以及碳酸鉀及碳酸鈉等鹼金屬碳酸鹽，氫化鈉及氫化鉀等氫化鹼金屬，以及二異丙胺化鋰等。反應溫度在 0°C 至溶劑之沸點之範圍內選擇。

在化合物(7)與化合物(8)之反應中，可以使用羧酸作為反應試劑。在該場合，使用N,N'-二環己基碳化二亞胺及1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺等作為縮合劑。

製造方法3

X為硫原子之化合物(1)以下述方法製造：

五、發明說明 (27)



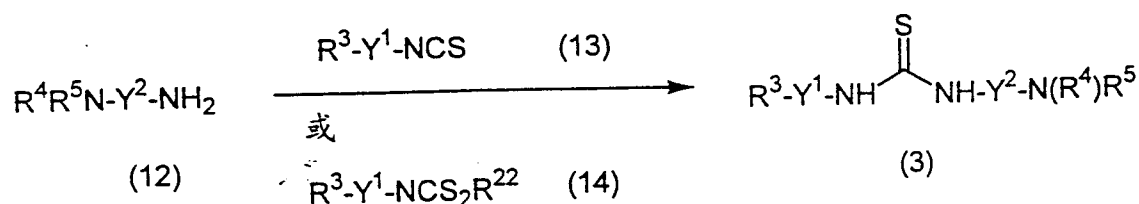
[式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^{21} ， Y^1 ， Y^2 及Boc具有與上述相同之意義]。

將化合物(6)在溶劑中，於鹼存在下，與 $R^{21}-X^2$ 表示之化合物(R^{21} 具有與上述相同之意義，以及 X^2 為氯原子及溴原子等鹵素原子)反應，得到化合物(10)。作為溶劑者，例如為乙醚及THF等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。作為鹼者，例如為氫化鈉及氫化鉀等氫化金屬，以及二異丙胺化鋰等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

化合物(10)，在溶劑中，於酸存在下，藉由脫保護得到化合物(11)。作為酸者，例如為鹽酸等無機酸，三氟乙酸等有機酸。作為溶劑者，例如為乙醚、THF及二氧雜環己烷等醚類溶劑，以及二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑等。反應溫度在0°C至溶劑之沸點之範圍內選擇。

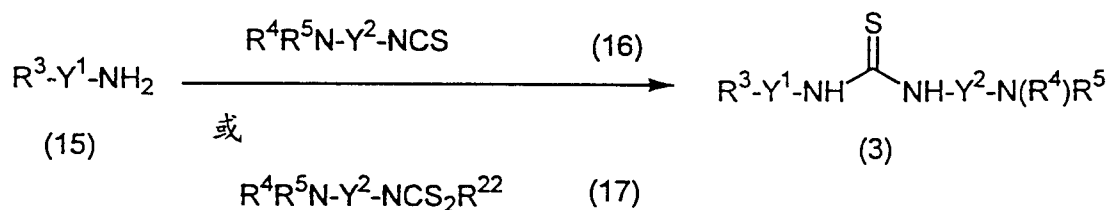
在上述製造方法1~3中使用之原料化合物如下述製造。

五、發明說明 (28)



[式中， R^3 ， R^4 ， R^5 ， Y^1 及 Y^2 具有與上述相同之意義； R^{22} 表示烷基]。

使胺化合物(12)與異氰酸酯化合物(13)或二硫替胺基甲酸酯(14)在溶劑中反應，可以得到硫脲化合物(3)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。



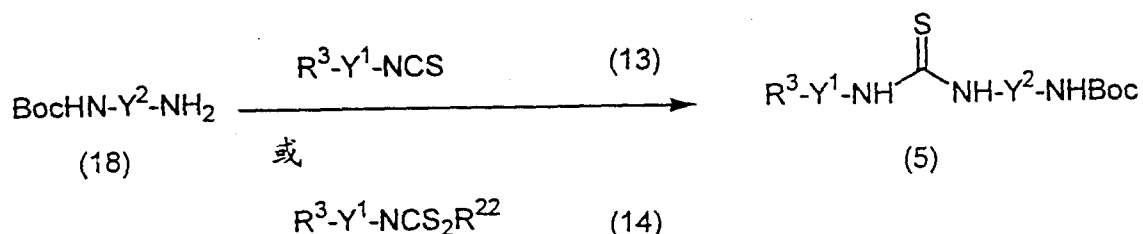
[式中， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^{22} ， Y^1 及 Y^2 具有與上述相同之意義]。

使胺基化合物(15)與異氰酸酯化合物(16)或二硫替胺基甲酸酯(17)在溶劑中反應，可以得到硫脲化合物(3)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵

五、發明說明 (29)

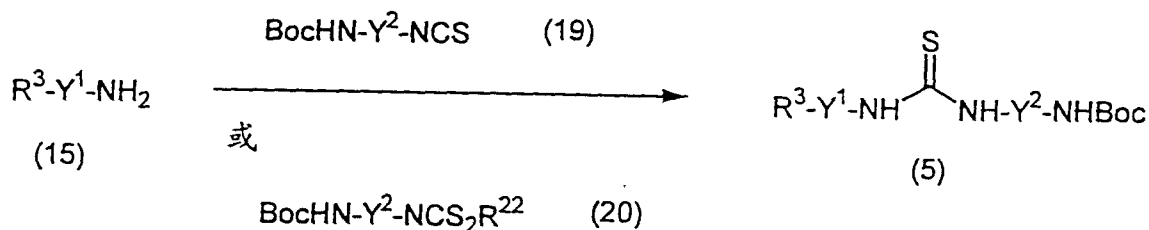
化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

用2-甲基-2-丙氧羰基保護之硫脲化合物(5)以下述方法得到。



[式中， R^3 ， R^{22} ， Y^1 ， Y^2 及Boc具有與上述相同之意義]。

使胺基化合物(18)與異氰酸酯化合物(13)或二硫替胺基甲酸酯(14)在溶劑中反應，可以得到硫脲化合物(5)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。



[式中， R^3 ， R^{22} ， Y^1 ， Y^2 及Boc具有與上述相同之意義]。

五、發明說明 (30)

使胺基化合物(15)與異氰酸酯化合物(19)或二硫替胺基甲酸酯(20)在溶劑中反應，可以得到硫脲化合物(5)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

異氰酸酯化合物(13)，(16)及(19)可從市售產品得到，或從對應之胺基化合物得到，例如可以依照Synlett. 1997, 773-774 ; J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540 ; 或J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574等文獻記載之方法合成。又，依照Synth. Commun. 1997, 27, 751-756 ; 或Indian, J. Chem., 1998, 1153-1156等文獻記載之方法，可以從羧酸合成。

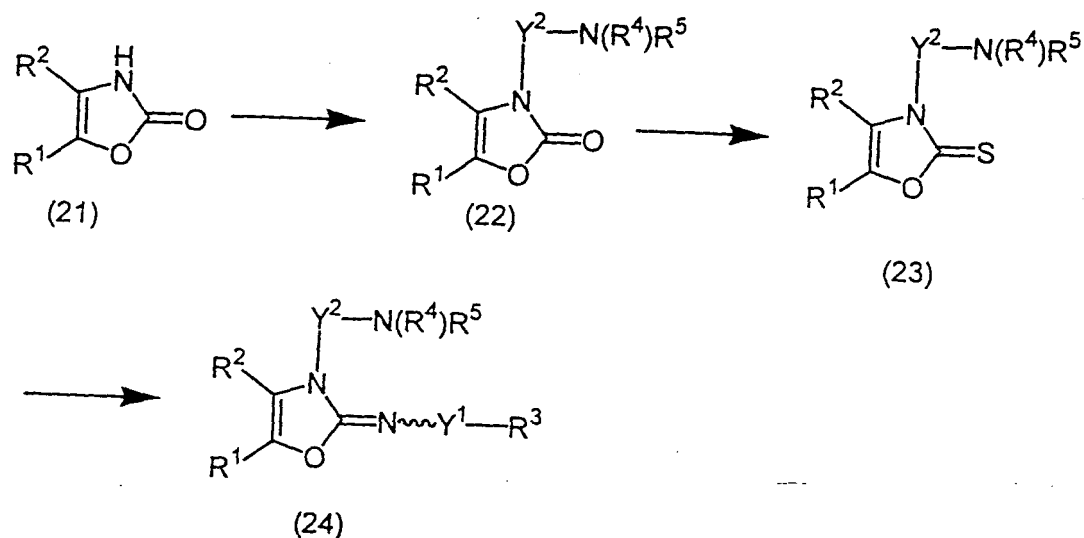
二硫替胺基甲酸酯化合物(14)，(17)及(20)可從市售產品得到，或從對應之胺基化合物得到，例如可以依照J. Chem. Soc. 1956, 1644-1649 ; 或Syn. Commun. 1984, 537-546等文獻記載之方法合成。

α -鹵素化合物(4)可從市售產品得到，或從對應之酮化合物得到，例如可以依照J. Med. Chem. 1987, 1497-1502 ; Tetrahedron Lett. 1998, 4987-4990 或Acta Chim. Scand. 1986, B40, 700-702等文獻記載之方法得到。

製造方法4

五、發明說明 (31)

X為氧原子之化合物(1)以下述方法製造：



[式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， Y^1 及 Y^2 具有與上述相同之意義]。

使式(21)化合物在溶劑中，於鹼存在下，與式 $\text{R}^4(\text{R}^5)\text{N}-\text{Y}^2-\text{X}^3$ 表示之化合物[R^4 ， R^5 及 Y^2 具有與上述相同之意義， X^3 表示氯原子及溴原子等鹵素原子]反應，可以得到化合物(22)。作為溶劑者，例如為乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。作為鹼者，例如為氫化鈉及氫化鉀等氫化金屬等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

化合物(22)與硫化磷等硫化試劑反應，可以得到化合物(23)。作為溶劑者，例如為乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶

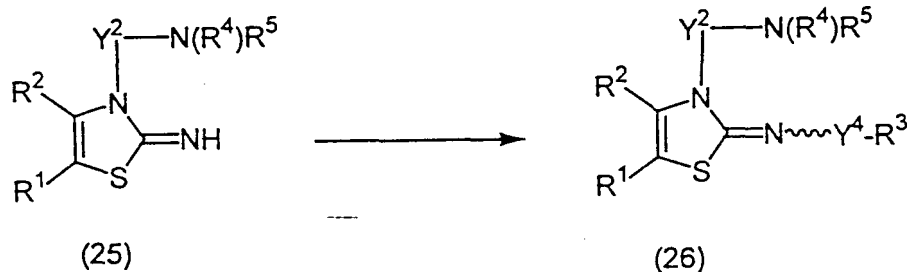
五、發明說明 (32)

劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

接下來，將化合物(23)在溶劑中，與 $R^3-Y^1-NH_2$ 表示之化合物(R^3 及 Y^1 具有與上述者相同之意義)反應，可以得到化合物(24)。作為溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，二氯甲烷、二氯乙烷及氯仿等鹵化烴溶劑，二甲基甲醯胺等非質子性溶劑，以及甲苯等芳香族溶劑等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

製造方法5

X為硫原子之化合物(1)以下述方法製造：

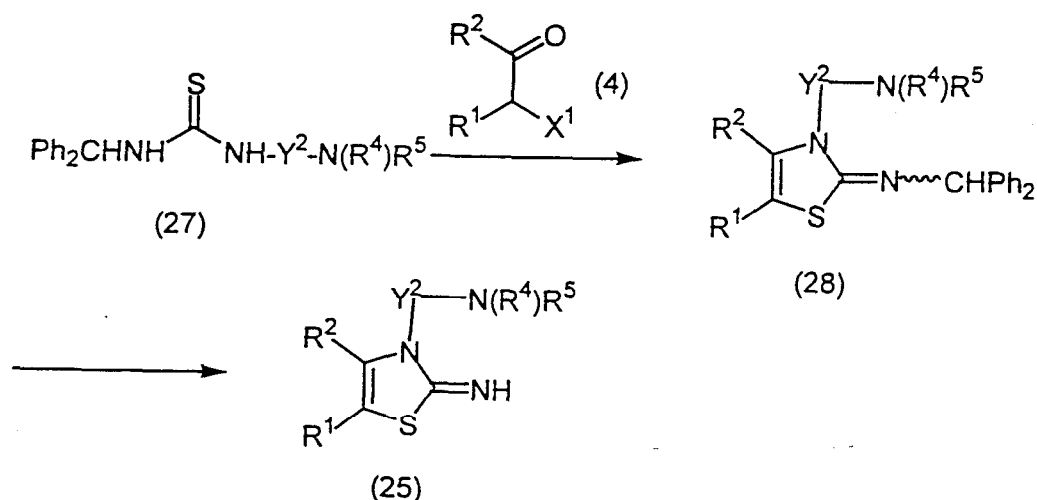


[式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 及 Y^2 具有與上述相同之意義， Y^4 表示經取代或未經取代之伸烷基、 $-CO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CONH(CH_2)_n-$ 、 $-CSNH(CH_2)_n-$ 或 $-COO(CH_2)_n-$]

使亞胺化合物(25)，與對應之鹵代烷基、酯、醯基氯、酸酐、氯甲酸酯、磺醯氯、磺酸酯、異氰酸酯或異硫氰酸酯等化合物，於鹼存在或不存在下，在溶劑中反應，可以

五、發明說明 (33)

得到化合物(26)。本反應以與化合物(8)之合成方法同樣地實施。



[式中， R^1 ， R^2 ， R^4 ， R^5 ， Y^2 及 X^1 具有與上述相同之意義]

在上述反應中，使用以作為保護基之二苯甲基保護之硫脲化合物(27)例示化合物(25)之製造方法。與製造方法1同樣地，藉由被保護之硫脲化合物(27)與 α -鹵素化合物(4)反應，可以得到化合物(28)，藉著在溶劑中利用酸觸媒之作用而將保護基脫除，可以得到化合物(25)。作為酸者，例如為鹽酸、氫溴酸及硫酸等無機酸，以及甲磺酸等磺酸。作為溶劑者，例如為乙醚及四氫呋喃(THF)等醚類溶劑，甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙酸以及水等。反應溫度在室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。

實行上述反應之時，如需要可以使用保護及脫保護之技術。關於保護及脫保護之技術，在T. W. Greene and P. G.

五、發明說明 (34)

M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1991, JOHN WILEY & SONS, INC.) 文獻中被詳細記載。

形成5員環化合物之後，可以將官能基變換為其他官能基。在該變換中，通常可以使用有機化學所用之方法。此等方法，例如被記載於下文者。

[實驗化學講座] 19-26卷 (1992年，丸善)

[精密有機合成] (1983年，南江堂)

Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. 1-9 (John Wiley & Sons)

Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1-9 (1991, Pergamon Press)

Comprehensive Organic Transformations (1989, VCH Publishers)

Survey of Organic Synthesis, Vol. 1-2 (1970, 1977, John Wiley & Sons)

具體而言，可以將酯基、羧基、醯胺基、羥基與醚基等相互變換，亦可以將鹵素原子變更為胺基，將胺基變更為脲基。

本發明之5員環化合物(1)或供製造其之中間體可以用通常之方法精製。又，本發明之5員環化合物(1)或供製造其之中間體中存在異構物之場合，可以同樣地精製，例如藉層析及再結晶等精製。作為再結晶溶劑者，例如為甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚等醚類溶劑，乙酸乙酯等酯類溶劑，甲苯等芳香族溶劑，丙酮等酮類溶劑、己烷等

五、發明說明 (35)

烴類溶劑或彼等之混合溶劑等。

得到純光學異構物之方法例如為光學解析法。光學解析法，在本發明化合物或其中間體具有胺基等鹼性取代基之場合，例如有將本發明化合物或其中間體在不活性溶劑(例如甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚等醚類溶劑，乙酸乙酯等酯類溶劑，甲苯等芳香族烴類溶劑及乙腈等，以及彼等之混合溶劑)中，與光學活性酸(例如扁桃酸、N-苄氧基丙胺酸及乳酸等單元羧酸類，酒石酸、鄰-二亞丙基酒石酸及蘋果酸等二元羧酸類，以及樟腦磺酸及溴樟腦磺酸等磺酸類)形成鹽之方法。在本發明化合物或其中間體具有羧基等酸性取代基之場合，採用與光學活性胺(例如 α -苯乙胺、醃、奎尼丁、辛可尼丁(Cinchonidine)、辛可寧(conchonine)及番木鱉鹼等有機胺類)形成鹽之方法。在上述光學解析法中，形成鹽之溫度例如從室溫至溶劑之沸點之範圍內選擇。為提高光學純度，一般期望將溫度提高至溶劑之沸點附近。在濾取析出之鹽之前，視情況加以冷卻，可以提高產率。光學活性酸或胺之使用量，相對於基質在約0.5~約2.0當量之範圍內。以1當量左右為較佳。需要時，將結晶在不活性溶劑(例如甲醇、乙醇及2-丙醇等醇類溶劑，乙醚等醚類溶劑，乙酸乙酯等酯類溶劑，甲苯等芳香族烴類溶劑及乙腈等，以及彼等之混合溶劑)中再結晶，可以得到高純度之光學活性鹽。需要時，將得到之鹽用酸或鹼以通常之方法處理，可以得到游離體。

本發明之式(1)5員環化合物或其鹽或者彼等之原藥可以

五、發明說明 (36)

作為醫藥，尤其具有抑制嗜酸性球及淋巴球等白血球浸潤之作用。因此，可以作為自體免疫疾病性炎症、過敏性炎症、急性炎症及其他細胞浸潤性炎症性疾病之治療劑。其中，自體免疫疾病性炎症例如為風濕症、多發性硬化症、炎症性腸疾病及I型糖尿病等。過敏性炎症例如為支氣管氣喘、炎症性腸疾病、過敏性鼻炎、過敏性皮膚炎、蕁麻疹及過敏性結腸炎等。本發明之5員環化合物對於支氣管性氣喘，尤其是遲發性氣喘有用。急性炎症例如為炎症性肺疾病等。其他之炎症性疾病例如為嗜酸性球增多症、嗜酸性球性血管炎、嗜酸性球性肉芽腫、移植排斥及腫瘤轉移等。作為抗炎症劑使用之場合，可以與作為炎症性疾病治療劑之類固醇劑併用，如此其之治療效果將增強，且可以使副作用強之類固醇劑減量或停用。作為抗過敏性疾病治療劑之場合，可以與抗過敏劑(化學傳遞物質釋離抑制劑、抗組織胺劑、抗白三烯劑及抗血栓素劑等)併用，針對支氣管性氣喘之支氣管擴張劑(茶鹼等黃嘌呤製劑，以及 β 刺激劑)以及抗膽鹼劑。作為風濕症等自體免疫疾病之治療劑之場合，可以與環化加氧酶(COX)抑制劑等非類固醇系抗炎症劑併用。

本發明之5員環化合物或其鹽或者彼等之原藥可以經口或非經口投與。在經口投與之場合，可以通常使用之投與形態投與。非經口途徑，可以局部投與劑、注射劑、經皮劑及經鼻劑等形式投與。口服劑或直腸投與劑例如為膠囊劑、錠劑、丸劑、散劑、扁囊劑、栓劑及液劑等。注射劑

五、發明說明 (37)

例如為無菌溶液或懸浮液等。局部投與劑例如為乳膏、軟膏、洗劑及經皮劑(通常之貼片劑及基質劑)等。

上述劑型，可以使用醫藥上允許之賦形劑及添加劑，用通常之方法作成製劑。醫藥上允許之賦形劑及添加劑例如為載劑、黏合劑、香料、緩衝劑、增黏劑、著色劑、安定劑、乳化劑、分散劑、助懸劑及防腐劑等。

醫藥上允許之載劑例如為碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、砂糖、乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、西黃耆膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟及可可油脂等。

膠囊劑，可以藉由將本發明化合物與醫藥上允許之載劑一起裝入膠囊中而製成。可將本發明化合物與醫藥上允許之賦形劑混合在一起，或在無賦形劑下，裝入膠囊中。扁囊劑以同樣之方法製造。

散劑，藉由與醫藥上允許之散劑之基劑一起製劑化而製成。作為基劑者例如為滑石粉、乳糖及澱粉等。滴劑係藉由水性或非水性之基劑與一種或以上醫藥允許之擴散劑、助懸劑及溶解劑等一起製劑化。

注射用溶液例如為溶液、懸浮液及乳劑等，例如水溶液及水-伸丙二醇溶液等。液劑可以含有水，亦可用聚乙二醇或/及丙二醇之溶液形式製造。適於經口投與之液劑，係將本發明之化合物加至水中，然後視需要添加著色劑、香料、安定化劑、甘味劑、溶解劑及增黏劑等而製造。或者適於經口投與之液劑，係藉由將本發明之化合物與分散劑一起加至水中增黏而製造。作為增黏劑者，例如為醫藥上

五、發明說明 (38)

允許之天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或公知之助懸劑等。

作為局部投與劑者，例如為上述液劑，以及乳膏、氣化噴霧劑、噴霧劑、粉劑、洗劑及軟膏等。上述局部投與劑係藉由本發明之化合物與通常使用之醫藥上允許之稀釋劑及載體混合而製造。軟膏劑及乳膏劑，係藉由將增黏劑及/或膠化劑加至水性或油性基劑中並製劑化而得到。該基劑例如為水、液體石蠟以及植物油(花生油及蓖麻子油等)。增黏劑例如為軟石蠟、硬脂酸鋁、鯨蠟硬脂酸醇、丙二醇、聚乙二醇、羊毛脂、氫化羊毛脂及蜜蠟等。

洗劑，可以將一種或以上之醫藥允許安定劑、助懸劑、乳化劑、擴散劑、增黏劑、著色劑及香料等加至水性或油性基劑中。

局部投與劑，需要時亦可含有羥基安息香酸甲酯、羥基安息香酸丙酯、氯甲酚及氯苄烷銨等防腐劑，以及抑菌劑。

又，本發明之化合物可作成液劑噴霧劑、散劑或滴劑經鼻投與。

投與量以及投與次數雖視年齡、體重及投與形態而異，但在經口投與之場合，成人每日通常在約1~約1000毫克之範圍，較佳在約2~約500毫克之範圍，特佳在約5~約100毫克之範圍，可一次投與或分成數次投與。在投與注射劑之場合，在約0.1~約300毫克之範圍，較佳在約1~約200毫克之範圍，投與1次或分成數次投與。

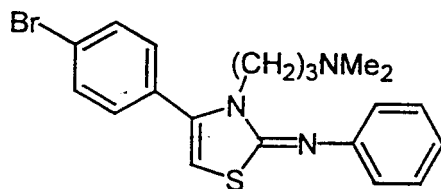
五、發明說明 (39)

實例

接下來雖列舉實例具體說明本發明，但本發明非限於此。

實例 1

N-{4-(4-溴苯基)-3-[3-(二甲胺基)丙基]亞噻唑-2(3H)-基} 苯胺



將下述參考例3得到之 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-苯硫脲 (800毫克)，2-溴-4'-溴苯乙酮(1.09公克)與乙醇(30毫升)之混合物，於氮氛圍氣下回流加熱。9小時後，將反應混合物減壓濃縮，在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉溶液並用氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析(氯仿：甲醇(50：1))精製。從異丙醇中結晶，得到標題化合物(830毫克)。

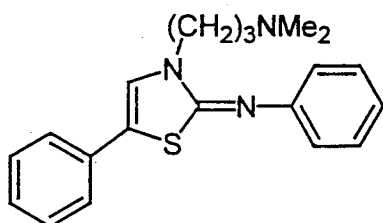
熔點：110-111°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.79 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.0$), 3.92 (2H, t, $J=7.0$), 5.74 (1H, s), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4$)。

五、發明說明 (40)

實例2

N-{3-[3-(二甲胺基)丙基]-5-苯基亞噻唑-2(3H)-基}苯胺



使用下述參考例3得到之 N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-苯硫脲(650毫克)，2-溴-2-苯基乙醛(600毫克)以及N,N-二甲基甲醯胺(11毫升)，進行與實例1相同之反應，得到標題化合物(497毫克)。

熔點：84-86°C

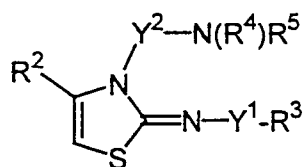
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.01 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.37 (2H, t, J=6.8), 3.98 (2H, t, J=6.8), 6.97 (1s, s), 7.03-7.38 (10H, m)。

實例3~7

藉與實例1同樣之方法，使各種α-溴酮與硫脲反應，得到表1所示之化合物。

五、發明說明 (41)

表 1

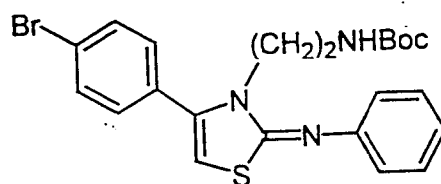


實例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	產率	熔點°C
3	苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	86%	56-58
4	4-甲氧基苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	100%	63-65
5	4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NMe ₂	58%	126-128
6	4-溴苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	41%	127-128
7	4-溴苯基	苄醯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂	34%	100-102

實例 8

N-[3-(2-胺乙基)-4-(4-溴苯基)噻唑-2(3H)-基]苯胺

(1) 2-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]乙基胺基甲酸第三丁酯



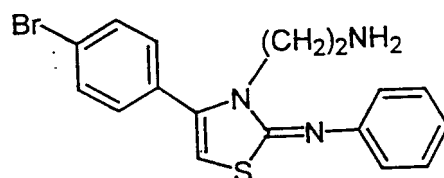
將參考例 1 得到之 2-[(苯胺基硫羰基)胺基]乙基胺基甲酸第三丁酯(1.5 公克)，2-溴-4'-溴苯乙酮(1.55 公克)，碳酸鉀(772 毫克)與 N,N-二甲基甲醯胺(38 毫升)之混合物，在氮氣圍氣下，於 80°C 加熱攪拌。2 小時後，將反應混合物減壓濃縮，在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉溶液並用氯仿萃取。有

五、發明說明 (42)

機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析(用正己烷-乙酸乙酯(9:1))精製。從異丙醇中結晶，得到標題化合物(2.41公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (9H, s), 3.38 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J=5.5$), 5.77 (1H, s), 5.91 (1H, m), 7.05-7.12 (3H, m), 7.28-7.38 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$)。

(2)N-[3-(2-胺乙基)-4-(4-溴苯基)亞噻唑-2(3H)-基]苯胺



將2-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]乙基胺基甲酸第三丁酯(1.5公克)，三氟乙酸(10毫升)與水(5毫升)之混合物在室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉溶液並用氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥並藉減壓蒸餾除去溶劑。加正己烷使之結晶，得到標題化合物(937毫克)。

熔點：58-61°C

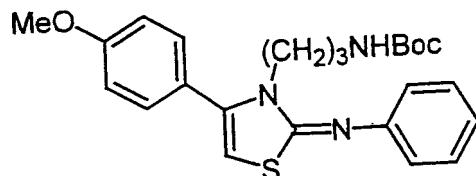
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.93 (2H, t, $J=6.6$), 3.87 (2H, t, $J=6.6$), 5.76 (1H, s), 7.04-7.08 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$)。

實例9

N-[3-(3-胺丙基)-4-(4-甲氧基苯基)-亞噻唑-2(3H)-基]苯胺

五、發明說明 (43)

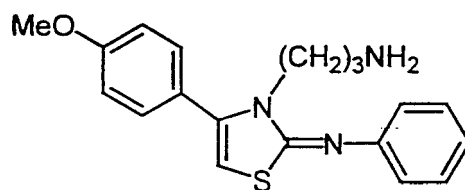
(1) 3-[4-(4-甲氧苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸第三丁酯



使用參考例4得到之3-[(苯胺基硫羰基)胺基]丙基胺基甲酸第三丁酯(309毫克)，2-溴-4'-甲基苯乙酮(252毫克)，碳酸鉀(339毫克)與乙醇(8毫升)，進行與實例8(1)同樣之反應，得到標題化合物(429毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (9H, s), 1.64 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.6$), 5.74 (1H, s), 5.87 (1H, m), 6.97-7.37 (9H, m)。

(2) N-[3-(3-胺丙基)-4-(4-甲氧苯基)-亞噻唑-2(3H)-基]苯胺



將3-[4-(4-甲氧苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸第三丁酯(400毫克)與4N鹽酸-二氧雜環己烷溶液(8毫升)之混合物在室溫攪拌2小時。藉減壓蒸餾除去溶劑，在殘餘物中加入乙醚並濾出不溶性鹽，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(379毫克)。

五、發明說明 (44)

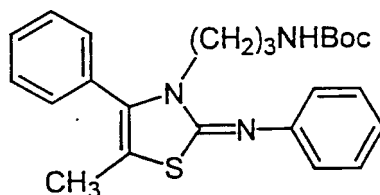
熔點：215-218°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 芳胺體): δ 1.70 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=6.6$), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J=6.6$), 5.70 (1H, s), 6.94-7.10 (5H, m), 7.26-7.36 (4H, m)。

實例10

N-[3-(3-胺丙基)-5-甲基-4-苯基亞噻唑-2(3H)-基]苯胺

(1)3-[5-甲基-4-苯基-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸第三丁酯

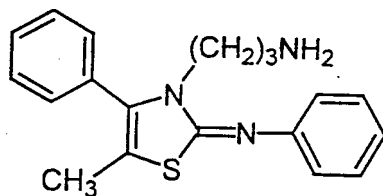


將參考例4得到之3-[(苯胺基硫羰基)胺基]丙基胺基甲酸第三丁酯(300毫克), 2-溴-苯丙酮(227毫克)與乙醇(8毫升)之混合物, 在氮氣圍氣下回流加熱。2小時後, 將反應混合物減壓濃縮, 在殘餘物中添加飽和碳酸氫鈉溶液並用氯仿萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後, 用硫酸鈉乾燥並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析(用正己烷-乙酸乙酯(8:2))精製, 得到標題化合物(389毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.54 (2H, m), 1.91 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J=6.4$), 6.04 (1H, m), 7.02-7.49 (10H, m)。

(2)N-[3-(3-胺丙基)-5-甲基-4-苯基亞噻唑-2(3H)-基]苯胺

五、發明說明 (45)



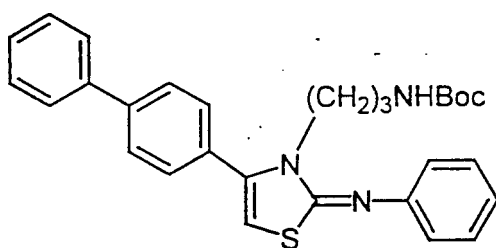
使用3-[5-甲基-4-苯基-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸第三丁酯(370毫克)與4N鹽酸-二氧雜環己烷溶液(4毫升)，進行與實例9(2)相同之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(327毫克)。

熔點：240-243°C

實例11

N-[3-(3-胺丙基)-4-(1,1-聯苯-4-基)亞噻唑-2(3H)-基]苯胺

(1)3-[4-(1,1-聯苯-4-基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸第三丁酯

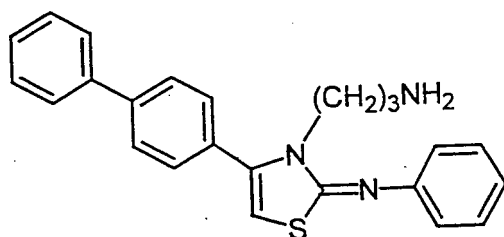


使用參考例4得到之3-(苯胺硫羰胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(200毫克)，2-溴-4'-苯基苯乙酮(197毫克)與乙醇(4毫升)，進行與實例10(1)同樣之反應，得到標題化合物(275毫克)。

五、發明說明 (46)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 1.69 (2H, m), 3.11 (2H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.4$), 5.84 (1s, s), 5.87 (1H, m), 7.04-7.18 (3H, m), 7.33-7.48 (7H, m), 7.50-7.70 (4H, m)。

(2)N-[3-(3-胺丙基)-4-(1,1'-聯苯-4-基)噻唑-2(3H)-基] 苯胺



將3-[4-(1,1'-聯苯-4-基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基] 丙基胺基甲酸第三丁酯(233毫克)與4N鹽酸-二氧雜環己烷 溶液(2毫升)之混合物在室溫攪拌1小時。將水加至反應混 合物中並用乙醚洗淨。將飽和碳酸氫鈉水溶液加至水層中 使其成為鹼性，並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗 淨後，用硫酸鈉乾燥，藉減壓蒸餾除去溶劑，得到標題化 合物(185毫克)。

熔點：50-54°C

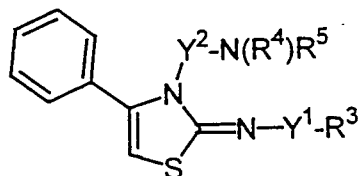
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.74 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.6$), 4.02 (2H, t, $J=6.6$), 5.81 (1H, s), 7.04-7.11 (3H, m), 7.33-7.47 (7H, m), 7.48-7.69 (4H, m)。

實例12~149

藉由與實例8~10或11同樣之方法，使各種 α -溴酮與硫脲 反應，得到表2~表12所示之化合物。

五、發明說明 (47)

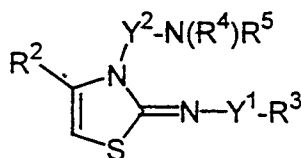
表 2



實例	Y¹-R³	Y²-N(R⁴)R⁵	產率	熔點°C
12	苯基	(CH₂)₃NH₂	68%(鹽酸鹽)	251-254
13	2-甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	93%(鹽酸鹽)	260-261
14	3-甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	86%(鹽酸鹽)	228-231
15	4-甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	97%(鹽酸鹽)	252-254
16	2,5-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	72%(鹽酸鹽)	240-244
17	3,5-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	60%(鹽酸鹽)	226-228
18	2,4-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	61%(鹽酸鹽)	243-246
19	3,4-二甲氧基苯基	(CH₂)₃NH₂	63%(鹽酸鹽)	233-236
20	2-氯苯基	(CH₂)₃NH₂	86%(鹽酸鹽)	249-251
21	4-氯苯基	(CH₂)₃NH₂	69%(鹽酸鹽)	255-258
22	4-氟苯基	(CH₂)₃NH₂	67%(鹽酸鹽)	250-252
23	2-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	35%(鹽酸鹽)	208-211
24	3-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	73%(鹽酸鹽)	208-210
25	4-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	30%(鹽酸鹽)	212-216
26	苯基	CH₂CH(OH)- CH₂NH₂	69%	油狀物
27	苯基	(CH₂)₂CH- (OH)CH₂NH₂	84%	油狀物
28	苄基	(CH₂)₃NH₂	27%(鹽酸鹽)	65-67

五、發明說明 (48)

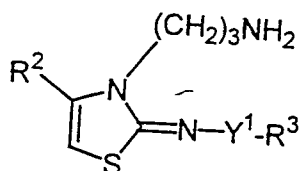
表 3



實例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	產率	熔點°C
29	2-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (鹽酸鹽)	170- 174
30	2-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	60% (鹽酸鹽)	156- 162
31	2-甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	96%(鹽酸鹽)	222- 225
32	3-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	70%(鹽酸鹽)	197- 200
33	3-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	89%(鹽酸鹽)	234- 237
34	3-甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	98%(鹽酸鹽)	240- 241
35	4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	99%(鹽酸鹽)	220- 222
36	4-甲氧苯基	2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	82%(鹽酸鹽)	218- 220
37	4-甲氧苯基	3-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	80%(鹽酸鹽)	223- 225
38	4-甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	91%(鹽酸鹽)	255- 257
39	4-甲氧苯基	2,4- 二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	100%(鹽酸鹽)	248- 250
40	4-甲氧苯基	2,5- 二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	89%(鹽酸鹽)	249- 250
41	4-甲氧苯基	3,4,5- 三甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	68%(鹽酸鹽)	237- 238
42	4-甲氧苯基	2-羥基苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	53%(鹽酸鹽)	154- 158

五、發明說明 (49)

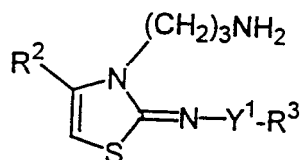
表 4



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
43	4-甲氧苯基	3-羥基苯基	86%(鹽酸鹽)	170-174
44	4-甲氧苯基	4-羥基苯基	100% (鹽酸鹽)	261-262
45	4-甲氧苯基	3,4-(亞甲二氧)苯基	86%(鹽酸鹽)	248-250
46	4-甲氧苯基	4-氟苯基	100% (鹽酸鹽)	250-256
47	4-甲氧苯基	5-甲氧基- 2-吡啶基	100% (鹽酸鹽)	83-88
48	4-甲氧苯基	苄基	51%(鹽酸鹽)	油狀物
49	4-甲氧苯基	苯乙基	18%(鹽酸鹽)	205-208
50	4-甲氧苯基	3-苯基丙基	8%(鹽酸鹽)	油狀物
51	4-甲氧苯基	4-吡啶基甲基	41%(鹽酸鹽)	無晶形
52	4-甲氧苯基	2-(4-吡啶基) 乙基	27%(鹽酸鹽)	129-132
53	4-(甲硫)苯基	4-氟-2,5-二甲氧 苯基	58%(鹽酸鹽)	240-241
54	3,4-二甲氧苯基	苯基	100% (鹽酸鹽)	256-258
55	3,4-二甲氧苯基	3-甲氧苯基	97%(鹽酸鹽)	218-220
56	3,4-二甲氧苯基	4-甲氧苯基	100% (鹽酸鹽)	246-247
57	3,4-二甲氧苯基	2,4-二甲氧苯基	97%(鹽酸鹽)	235-238
58	3,4-二甲氧苯基	3,4-(亞甲二氧)苯基	69%(鹽酸鹽)	243-245
59	3,4-二甲氧苯基	4-氟苯基	62%(鹽酸鹽)	240-244

五、發明說明 (50)

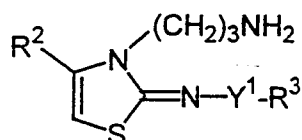
表 5



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
60	3,4,5-三甲氧 苯基	苯基	96%(鹽酸鹽)	135-139
61	3,4,5-三甲氧 苯基	4-甲氧苯基	97%(鹽酸鹽)	233-235
62	3,4,5-三甲氧 苯基	2,4-二甲氧苯基	86%(鹽酸鹽)	233-236
63	3,4,5-三甲氧 苯基	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	87%(鹽酸鹽)	230-233
64	3,4,5-三甲氧 苯基	4-氟苯基	76%(鹽酸鹽)	232-233
65	4-(甲磺醯)苯基	苯基	87%(鹽酸鹽)	156-160
66	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	苯基	61%(鹽酸鹽)	226-228
67	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2-甲氧苯基	90%(鹽酸鹽)	248-251
68	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	3-甲氧苯基	100% (鹽酸鹽)	247-250
69	3,4-(亞甲二氧基)苯 基	4-甲氧苯基	37%(鹽酸鹽)	256-259

五、發明說明 (51)

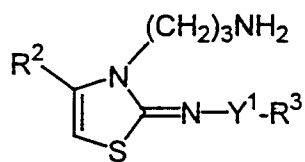
表 6



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
70	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2,4-二甲氧苯基	70% (鹽酸鹽)	220-224
71	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	3,4,5-三甲氧 苯基	55% (鹽酸鹽)	66-70
72	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2,3-(亞甲二氧基) 苯基	74% (鹽酸鹽)	230-232
73	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	62% (鹽酸鹽)	242-245
74	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2-甲氧基-4,5-(亞甲 二氧)苯基	100% (鹽酸鹽)	248-251
75	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2-甲氧基-4-(三氟甲 氧基)苯基	69% (鹽酸鹽)	237-238
76	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2-(三氟甲氧基)苯基	98% (鹽酸鹽)	233-236
77	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-(三氟甲氧基)苯基	82% (鹽酸鹽)	232-234
78	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-氯-2-甲氧基-苯基	82% (鹽酸鹽)	254-256
79	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯 基	93% (鹽酸鹽)	235-237

五、發明說明 (52)

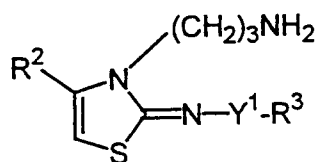
表 7



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
80	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2,4-二氯-6-甲氧苯 基	76%(鹽酸鹽)	172-176
81	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-氯-2,6-二甲氧苯 基	98%(鹽酸鹽)	174-178
82	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-氯-2-甲氧基-5-甲 基苯基	89%(鹽酸鹽)	210-213
83	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-硝基-2-甲氧苯基	70%(鹽酸鹽)	226-228
84	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-甲基苯基	84%(鹽酸鹽)	252-253
85	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-(三氟甲基)-苯基	56%(鹽酸鹽)	209-212
86	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2-溴-4-(三氟甲氧 基)苯基	80%(鹽酸鹽)	154-159
87	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-溴-2-(三氟甲氧 基)苯基	12%(鹽酸鹽)	244-246
88	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-氟苯基	74%(鹽酸鹽)	225-226
89	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	3,4-二氟苯基	35%(鹽酸鹽)	216-218

五、發明說明 (53)

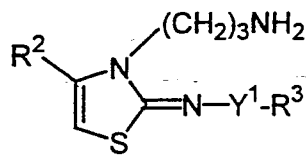
表 8



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
90	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2,4-二氟苯基	45%(鹽酸鹽)	244-246
91	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2,4,6-三氟苯基	100% (鹽酸鹽)	232-234
92	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	4-氟-2-硝基苯基	72%(鹽酸鹽)	225-229
93	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	2,4-二氯苯基	91%(鹽酸鹽)	166-173
94	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	5-異噻啉基	86%(鹽酸鹽)	255-259
95	3,4-(亞甲二氧基) 苯基	8-噻啉基	78%(鹽酸鹽)	182-184
96	4-(三氟甲氧)苯基	2-甲氧基-4-(三氟甲 氧基)苯基	82%(鹽酸鹽)	137-139
97	4-(三氟甲氧)苯基	2-甲氧基-4-硝基苯 基	53%(鹽酸鹽)	100-104
98	4-(三氟甲氧)苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯 基	59%(鹽酸鹽)	84-88
99	4-(甲磺醯基)-苯基	4-甲氧苯基	59%(鹽酸鹽)	243-245

五、發明說明 (54)

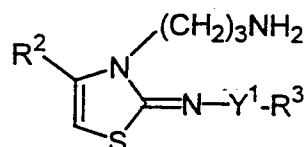
表 9



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
100	4-氟苯基	苯基	73%(鹽酸鹽)	234-237
101	4-氟苯基	3-甲氧苯基	93%(鹽酸鹽)	227-230
102	4-氟苯基	4-甲氧苯基	59%(鹽酸鹽)	252-254
103	4-氟苯基	2,4-二甲氧苯基	100% (鹽酸鹽)	108-112
104	4-氟苯基	3,4,5-三甲氧苯基	90% (鹽酸鹽)	無晶形
105	4-氟苯基	2-甲氧-4,5-(亞甲二 氧)苯基	60% (鹽酸鹽)	243-244
106	4-氟苯基	4-氯-2-甲氧苯基	100%(鹽酸 鹽)	199-202
107	4-氟苯基	4-氯-2-甲氧-5- 甲苯基	51% (鹽酸鹽)	228-230
108	4-氟苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯 基	86% (鹽酸鹽)	221-223
109	4-氟苯基	4-硝基-2-甲氧苯基	60% (鹽酸鹽)	68-73
110	4-氟苯基	2-(三氟甲氧基)苯基	100% (鹽酸鹽)	238-241
111	4-氟苯基	4-(三氟甲氧基)苯基	68% (鹽酸鹽)	226-228

五、發明說明 (55)

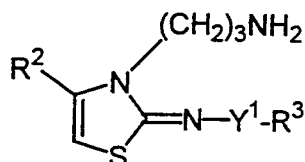
表 10



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
112	4-氟苯基	4-甲基苯基	70%(鹽酸鹽)	254-256
113	4-氟苯基	4-(三氟甲基)苯基	15%(鹽酸鹽)	218-219
114	4-氟苯基	2-氟苯基	64%(鹽酸鹽)	244-246
115	4-氟苯基	3-氟苯基	68%(鹽酸鹽)	235-237
116	4-氟苯基	4-氟苯基	57%(鹽酸鹽)	241-244
117	4-氟苯基	2,4,6-三氟苯基	100% (鹽酸鹽)	256-259
118	4-氟苯基	3,4-二氟苯基	27%(鹽酸鹽)	228-230
119	4-氟苯基	2,4-二氟苯基	81%(鹽酸鹽)	235-237
120	4-氟苯基	4-氟-2-硝基苯基	61%(鹽酸鹽)	184-190
121	4-氟苯基	2,4-二氯苯基	97%(鹽酸鹽)	232-234
122	4-氟苯基	2-吡啶基	91%	油狀物
123	4-氯苯基	苯基	91%(鹽酸鹽)	230-232
124	4-氯苯基	2-吡啶基	89%	82-85
125	4-氯苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	84%	145-148
126	4-氯苯基	5-甲基-2-吡啶基	83%	125-127

五、發明說明 (56)

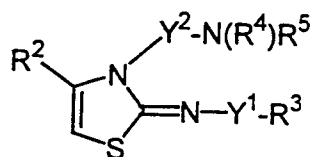
表 11



實例	R ²	Y ¹ -R ³	產率	熔點°C
127	4-氯苯基	苯乙基	29%(鹽酸鹽)	187-189
128	4-氯苯基	3-苯基丙基	36%	油狀物
129	4-氯苯基	3-吡啶甲基	47%(鹽酸鹽)	86-90
130	4-氯苯基	4-吡啶甲基	61%	油狀物
131	3,4-二氯苯基	苯基	70%(鹽酸鹽)	195-197
132	4-溴苯基	苯基	53%(鹽酸鹽)	241-242
133	4-硝基苯基	苯基	90%(鹽酸鹽)	222-224
134	4-溴苯基	苯磺酰基	45%(鹽酸鹽)	125-130
135	4-(甲氧羰基)-苯基	苯基	95%(鹽酸鹽)	161-165
136	2-萘基	苯基	89%	油狀物
137	4-羥基苯基	苯基	56%(鹽酸鹽)	250-252
138	4-(甲硫基)苯基	苯基	99%(鹽酸鹽)	190-193
139	4-(甲硫基)苯基	4-甲氧苯基	89%(鹽酸鹽)	250-252
140	4-(甲硫基)苯基	2,4-二甲氧苯基	98%(鹽酸鹽)	244-246
141	4-(甲硫基)苯基	2,5-二甲氧苯基	92%(鹽酸鹽)	238-241

五、發明說明 (57)

表 12



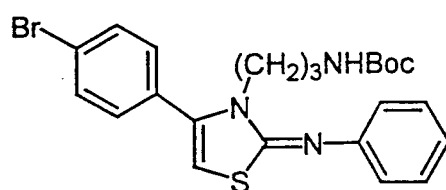
實例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	產率	熔點 °C
142	3,4-二甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (鹽酸鹽)	231- 233
143	3,4-(亞甲二氧)苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	76% (鹽酸鹽)	210- 211
144	4-氟苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	100% (鹽酸鹽)	224- 236
145	4-(甲磺醯基)苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂	84% (鹽酸鹽)	220- 222
146	4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₄ NH ₂	77%	127- 129
147	4-溴苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₄ NH ₂	67%	93- 95
148	4-溴苯基	3-吡啶基	(CH ₂) ₄ NH ₂	82%	無晶 形
149	4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₅ NH ₂	95%	油狀 物

五、發明說明 (58)

實例150

N-{4-(4-溴苯基)-3-[(3-甲胺基)丙基]噻唑-2(3H)-基}苯胺

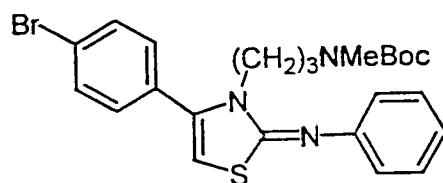
(1)3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸第三丁酯



使用參考例4得到之3-(苯胺硫羰胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(3公克)，2-溴-4'-溴苯乙酮(2.97公克)，碳酸鉀(2.01公克)與N,N-二甲基甲醯胺(75毫升)，進行與實例8(1)相同之反應，得到標題化合物(2.90公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41(9H, s), 1.65 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.93 (2H, t, $J=6.6$), 5.73 (1H, m), 5.79 (1H, s), 7.04-7.14 (3H, m), 7.24-7.37 (4H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.4$)。

(2)3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯



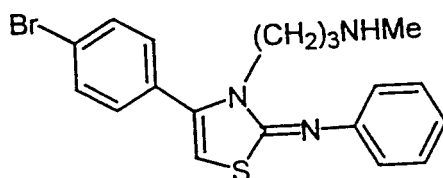
將3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺

五、發明說明 (59)

基甲酸第三丁酯(250毫克)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)，在氮氫圍氣下及在冰浴中，添加氫化鈉(26毫克，60%油性分散液)並攪拌15分鐘。將反應混合物加至甲基碘(41微升)中並回升至室溫及攪拌6小時。將水加至反應混合物中並用乙醚萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析(正己烷：乙酸乙酯(10：1))精製，得到為無色油之標題化合物(249毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.72 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J=7.5$), 5.76 (1H, s), 7.03-7.08 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.4$), 7.34 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$)。

(3)N-{4-(4-溴苯基)-3-[3-(甲胺基)丙基]噻唑-2(3H)-基}苯胺



使用3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯(200毫克)，進行與實例8(2)相同之反應，得到標題化合物(149毫克)。

熔點：143-148°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.84 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.61 (2H, t, $J=6.8$), 3.92 (2H, t, $J=6.8$), 5.80 (1H, s), 7.05-

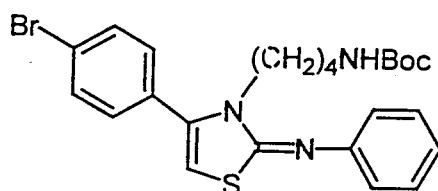
五、發明說明(60)

7.10 (3H, m), 7.26 (2H, d, J=8.4), 7.36 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=8.4)。

實例151

N-{4-(4-溴苯基)-3-[4-(甲胺基)丁基]噻唑-2(3H)-基}苯胺

(1)4-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丁基胺基甲酸第三丁酯

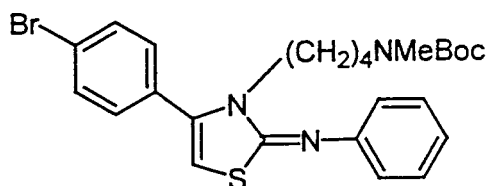


使用參考例21得到之4-(苯胺硫羰胺基)丁基胺基甲酸第三丁酯(1.5公克)，2-溴-4'-溴苯乙酮(1.42公克)，碳酸鉀(962毫克)與N,N-二甲基甲醯胺(35毫升)，進行與實例8(1)相同之反應，得到為無晶形之標題化合物(2.1公克)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.36-1.40 (11H, m), 1.67 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7.5), 4.90 (1H, m), 5.75 (1H, s), 7.03-7.09 (3H, m), 7.25 (2H, d, J=8.4), 7.34 (2H, m), 7.59 (2H, d, J=8.4)。

(2)4-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丁基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

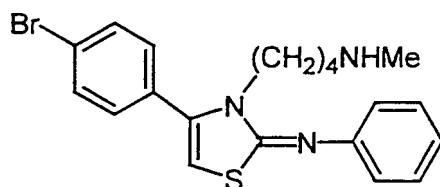
五、發明說明 (61)



使用4-[4-(4-溴苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丁基胺基甲酸第三丁酯(250毫克)，進行與實例150(2)同樣之反應，得到為無色油之標題化合物(205毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29-1.50 (11H, m), 1.59 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J=6.8$), 5.75 (1H, s), 7.03-7.07 (3H, m), 7.25 (2H, d, $J=8.4$), 7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$)。

(3)N-{4-(4-溴苯基)-3-[4-(甲胺基)丁基]亞噻唑-2(3H)-基}苯胺



使用上述(2)得到之化合物(205毫克)，進行與實例8(2)相同之反應，得到標題化合物(158毫克)。

熔點：56-57°C

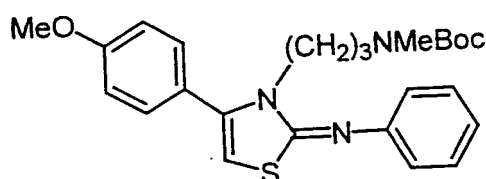
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.0$), 3.82 (2H, t, $J=7.5$), 5.76 (1H, s), 7.05-7.09 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J=8.4$), 7.35 (2H, m), 7.59 (2H, d, $J=8.4$)。

五、發明說明 (62)

實例152

N-{4-(4-甲氧苯基)-3-[3-(甲胺基)丙基]亞噻唑-2(3H)-基} 苯胺

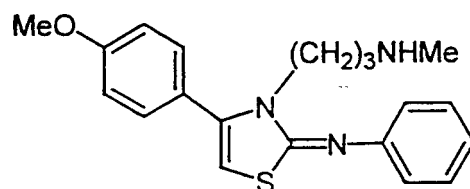
(1)3-[4-(4-甲氧苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基 (甲基)胺基甲酸第三丁酯



使用實例9(1)之方法得到之3-[4-(4-甲氧苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸第三丁酯(1.4公克)，進行與實例150(2)同樣之反應，得到為無色油之標題化合物(740毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (9H, s), 1.86 (2H, m), 2.71 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.82 (2H, t, $J=7.5$), 3.86 (3H, s), 5.69 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8$), 7.04-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m)。

(2)N-{4-(4-甲氧苯基)-3-[3-(甲胺基)丙基]亞噻唑-2(3H)-基} 苯胺



使用上述(1)得到之化合物(74毫克)，進行與實例9(2)相

五、發明說明 (63)

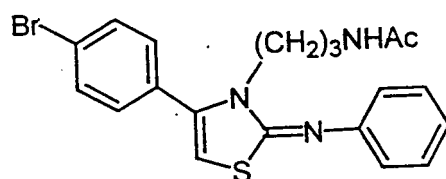
同之反應，得到為鹽酸鹽之標題化合物(750毫克)。

熔點：143-146°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 自由體): δ 1.77 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=6.8$), 3.86 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J=7.0$), 5.69 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8$), 7.02-7.09 (3H, m), 7.26-7.37 (4H, m)。

實例153

N-{3-[4-(4-溴苯基)-2-苯基亞胺基噻唑-3(2H)-基]丙基}乙
醯胺



將實例132得到之N-[3-(3-胺丙基)-4-(4-溴苯基)-亞噻
唑-2(3H)-基]苯胺鹽酸鹽(730毫克)及三乙胺(0.77毫升)溶
於N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)，在氮氛圍氣下以及在冰浴
中，滴入無水乙酸。於同溫攪拌2小時後，將飽和碳酸氫鈉
水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用
飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去
溶劑。將殘餘物從異丙醇中結晶，得到標題化合物(580毫
克)。

熔點：155-157°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.66 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.24 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J=6.4$), 5.81 (1H, s), 7.05-7.12

五、發明說明 (64)

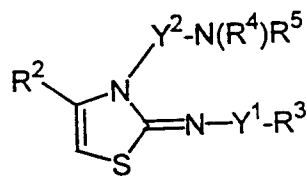
(3H, m), 7.12-7.40 (5H, m), 7.61 (2H, d, J=8.4)。

實例154-167

藉與實例153相同之方法，使各種胺基化合物與乙酸酐反應，得到表13所示之化合物。

五、發明說明 (65)

表 13

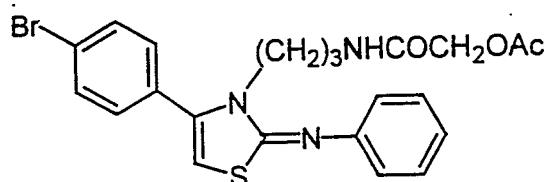


實例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	產率	熔點°C
154	4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NHAc	88%	97-98
155	4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	72%	143-145
156	4-甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	137-138
157	4-甲氧苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	138-139
158	4-甲氧苯基	2,5-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	100%	油狀物
159	4-甲氧苯基	3,4,5-三甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	84%	138-140
160	4-甲氧苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHAc	50%	144-146
161	3,4-二甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	87-90
162	3,4,5-三甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	86%	143-145
163	4-甲氧苯基	4-吡啶甲基	(CH ₂) ₃ NHAc	28%	118-123
164	3,4-(亞甲二氧)苯基	2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	79%	166-169
165	4-氟苯基	2-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	85%	159-160
166	4-氟苯基	3-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	81%	140-141
167	4-氟苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc	89%	157-158

五、發明說明 (66)

實例168

乙酸[2-({3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯基亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)-2-酮乙基]酯



將實例132得到之胺基化合物(1.21公克)與三乙胺(800毫克)懸浮於四氫呋喃(15毫升)，在氮氣圍氣及室溫下滴加乙醯氧乙醯氯(466毫克)，於同溫攪拌30分鐘後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(97:3)]精製，得到標題化合物(1.1公克)。

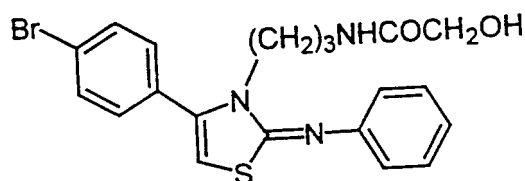
熔點：156-159°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.56 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.35 (2H, m), 3.90 (2H, t, $J=6.1$), 4.46 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.00-7.10 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.4$), 7.34 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4$), 8.01 (1H, t, $J=5.9$)。

實例169

N-{3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯基亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-羥基乙醯胺

五、發明說明 (67)



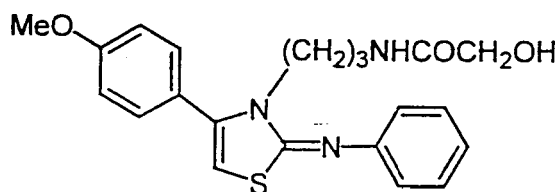
將上述實例168得到之化合物(1.1公克)，5%氫氧化鈉水溶液(2毫升)與甲醇(15毫升)之混合物在室溫攪拌30分鐘。將反應混合物減壓濃縮。將水加至殘餘物中並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，然後藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿：甲醇(99：1)]精製，得到標題化合物(923毫克)。

熔點：185-186°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.70 (2H, m), 2.52 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.88-3.95 (4H, m), 5.81 (1H, s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26 (2H, d, $J=8.4$), 7.34 (2H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.4$), 7.68 (1H, m)。

實例170

2-羥基-N-{3-[4-(4-甲氧苯基)-2-(苯基亞胺基)-噻唑-3(2H)-基]丙基}乙醯胺



使用藉實例9之方法得到之N-[3-(3-胺丙基)-4-(4-甲氧苯基)-亞噻唑-2(3H)-基]苯胺鹽酸鹽(1.2公克)，依照實例168

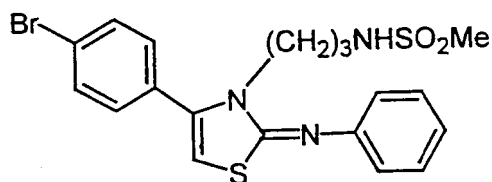
五、發明說明 (68)

及實例169之方法進行反應，得到為油狀物之標題化合物(1.1公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.69 (2H, m), 2.74 (1H, t, $J=5.5$), 3.31 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.89=3.94 (4H, m), 5.75 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J=8.8$), 7.05-7.111 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m), 7.74 (1H, m)。

實例171

N-{3-[4-(4-溴苯基)-2-苯基亞胺基噻唑-3(2H)-基]丙基}甲磺醯胺



將實例132得到之胺基化合物(1.21公克)及三乙胺(800毫克)懸浮於四氫呋喃(15毫升)，在氮氛圍氣及室溫下滴加甲磺醯氯(391毫克)，於同溫攪拌30分鐘後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿：甲醇(97：3)]精製，得到標題化合物(1.04公克)。

熔點：128-134°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.69 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.13 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.0$), 5.84 (1H, s), 6.66 (1H, m), 7.06-7.13 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.2$), 7.36 (2H,

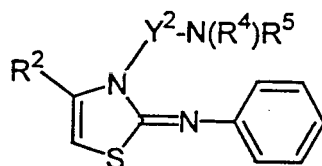
五、發明說明 (69)

m), 7.61 (2H, d, J=8.2)。

實例172-174

藉與實例171相同之方法，使以實例132或實例9之方法得到之胺化合物與甲磺醯氯或對-甲苯磺醯氯反應，得到表14所示之磺醯胺化合物。

表14

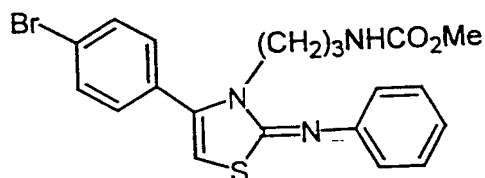


實例	R²	Y²-N(R⁴)R⁵	產率	熔點°C
172	4-甲氧苯基	(CH₂)₃NHCO₂Me	43%	179-181
173	4-甲氧苯基	(CH₂)₃NHTs	46%	128-130
174	4-溴苯基	(CH₂)₃NHTs	95%	137-141

Ts表示甲苯磺醯基

實例175

3-[4-(4-溴苯基)-2-(苯基亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸甲酯



將實例132得到之胺化合物(1.21公克)及三乙胺(800毫克)懸浮於四氫呋喃(15毫升)，然後在氮氛圍氣及室溫下滴加

五、發明說明(70)

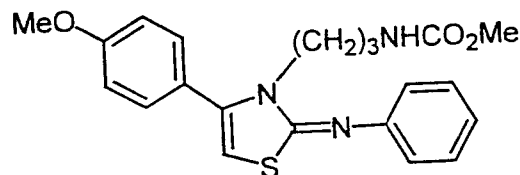
氯甲酸甲酯(322毫克)。於同溫攪拌30分鐘後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿：甲醇(95：5)]精製，得到標題化合物(1.05公克)。

熔點：132-134°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.62 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J=6.4$), 5.77 (1H, s), 6.02 (1H, m), 7.03-7.10 (3H, m), 7.21-7.37 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.4$)。

實例176

3-[4-(4-甲氧苯基)-2-(苯基亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸甲酯



使用實例9之方法得到之胺基化合物(1.2公克)，藉與實例175相同之方法得到標題化合物(698毫克)。

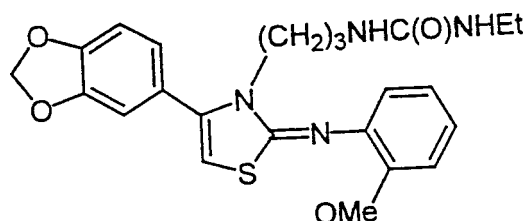
熔點：106-108°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.61 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J=6.3$), 5.73 (1H, s), 6.11 (1H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.6$), 7.04-7.12 (3H, m), 7.26-7.38 (4H, m)。

五、發明說明 (71)

實例177

N-{3-[2-(2-甲氧苯基)-4-(3,4-亞甲二氧苯基)亞胺噻唑-3(2H)-基]丙基}-N'-乙脲



將實例67得到之胺基化合物(200毫克)及三乙胺(0.13毫升)溶於N,N-二甲基甲醯胺(4毫升)，然後在氮氛圍氣下及在冰浴中滴加異氰酸乙酯(38微升)。於同溫攪拌1.5小時後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物從乙醚中結晶，得到標題化合物(147毫克)。

熔點：134-136°C

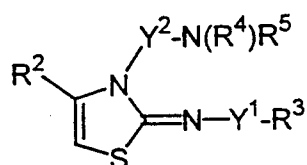
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.02 (3H, t, J=7.2), 1.54 (2H, m), 3.09-3.16 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.04 (2H, t, J=6.1), 4.29 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.05 (2H, s), 6.44 (1H, m), 6.83-6.86 (3H, m), 6.99-7.26 (4H, m)。

實例178~183

藉與實例177相同之方法，使以實例9，實例79或實例108之方法得到之胺化合物與異氰酸乙酯或異硫氰酸乙酯反應，得到表15所示之脲及硫脲化合物。

五、發明說明 (72)

表 15

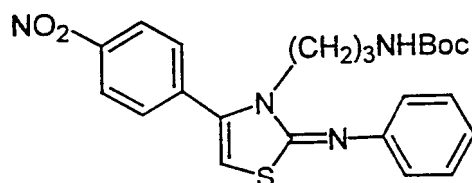


實例	R ²	Y¹-R ³	Y²-N(R ⁴)R ⁵	產率	熔點 °C
178	4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH-C(O)NHEt	83%	126-132
179	3,4-(亞甲二氧)苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH-C(O)NHEt	70%	155-160
180	4-氟苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHC(O)NHEt	62%	152-156
181	4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NHC(S)NHEt	100%	180-183
182	3,4-(亞甲二氧)苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHC(S)NHEt	82%	175-177
183	4-氟苯基	4-氯-2,5-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHC(S)NHEt	76%	185-186

實例 184

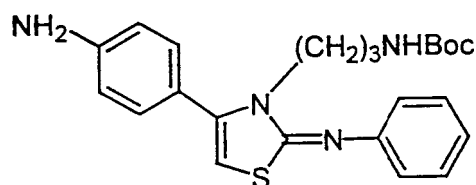
(1) 3-[4-(4-硝基苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺
基甲酸第三丁酯

五、發明說明 (73)



將參考例4得到之3-(苯胺硫脲胺基)丙胺基甲酸第三丁酯(6.2公克)，2-溴-4'-硝基苯乙酮(4.9公克)與乙醇(50毫升)之混合物在氮氛圍氣下回流加熱。1小時後，將反應混合物冷卻，濾出生成之結晶，得到為氫溴酸鹽之標題化合物(8.84公克)。

(2)3-[4-(4-胺基苯基)-2-(苯亞胺基)噻唑-3(2H)-基]丙基胺基甲酸第三丁酯



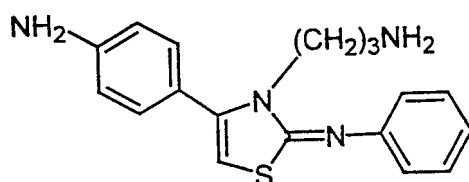
將上述(1)得到之化合物(1公克)，10%鈀/活性碳(200毫克)與甲醇(50毫升)之混合物在室溫及常壓下氫化。3小時後，將反應混合物用矽藻土過濾，以及將濾液減壓濃縮。將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘餘物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥以及藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿：甲醇(98：2)]精製，得到標題化合物(640毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (9H, s), 1.63 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.86 (2H, brs), 3.94 (2H, t, $J=6.6$), 5.70 (1H,

五、發明說明 (74)

s), 5.96 (1H, m), 6.71 (2H, d, J=8.6), 7.02-7.36 (7H, m)。

(3)4-[4-(胺基苯基)-3-(3-胺基丙基)-亞噻唑-2-基]苯胺

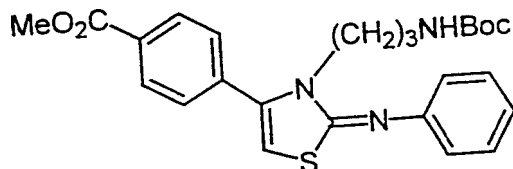


上述(2)得到之化合物(640毫克)，藉與實例9(2)相同之方法反應，得到標題化合物(550毫克)。

熔點：254-257°C

實例185

(1)4-{3-[3-(第三丁氧羰基)胺基]丙基-2-(苯亞胺基)-2,3-二氫噻唑-4-基}苄酸甲酯



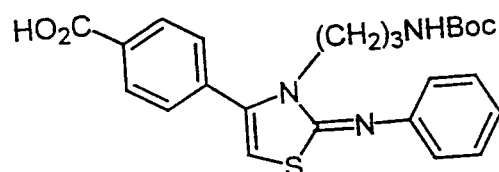
使用參考例4得到之3-(苯胺硫羰胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(6.19公克)，2-溴-4'-(甲氧羰基)苯乙酮(5.14公克)及甲醇(51毫升)，進行與實例10(1)相同之反應，得到標題化合物(8.84公克)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.40 (9H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.96-4.00 (5H, m), 5.71 (1H, m), 5.87 (1H, s), 7.05-7.38 (5H, m), 7.47 (2H, d, J=8.3), 8.13

五、發明說明 (75)

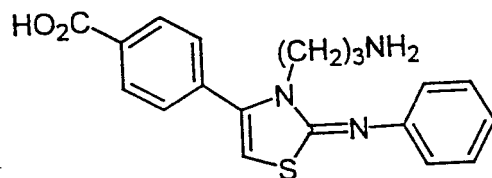
(2H, d, J=8.3)。

(2)4-{3-[3-(第三丁氧羰基)胺基]丙基-2-(苯亞胺基)-2,3-二氫噻唑-4-基}安息香酸



將上述(1)得到之化合物(4.68公克)，1N-氫氧化鈉水溶液(15毫升)與甲醇(30毫升)之混合物回流加熱2小時。將反應混合物減壓濃縮，將10%檸檬酸水溶液加至殘餘物中，濾出生成之個體，得到標題化合物(3.85公克)。

(3)4-[3-(3-胺基丙基)-2-(苯亞胺基)-2,3-二氫噻唑-4-基]安息香酸



使用上述(2)得到之化合物(300毫克)，進行與實例9(2)相同之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(250毫克)。

熔點：248-252°C

在下述實例中，構造之確認藉NMR及LC/MS進行。

LC/MS之機器及條件如下述。

API 150EX (PE SCIEX公司)

離子化法：ESI

五、發明說明 (76)

電壓：40 eV

管柱：Mightysil RP-18 GP(關東化學)

流速：3.5毫升/分鐘

檢出波長：220 nm

分析條件(A液：0.05%三氟乙酸水溶液；B液：0.035%三
氟乙酸乙腈溶液)

A法：0.0分鐘(B液濃度：10%)→0.5分鐘(B液濃度：10%)
→4.2分鐘(B液濃度：99%)。

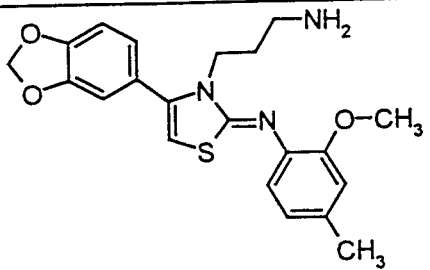
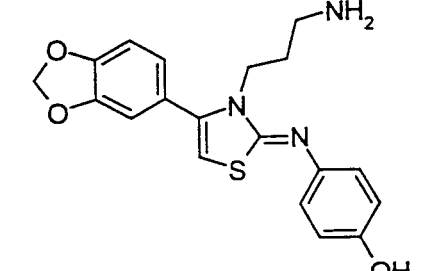
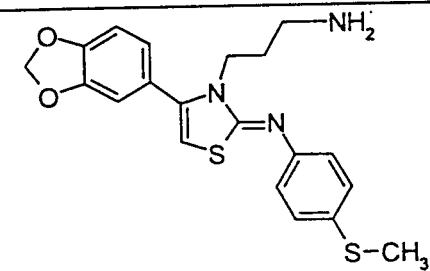
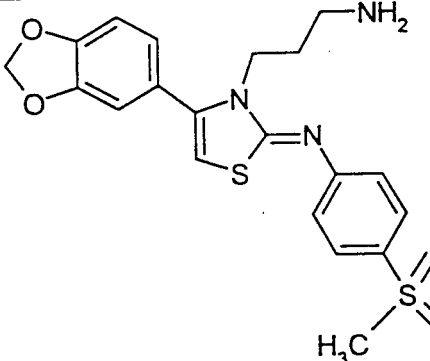
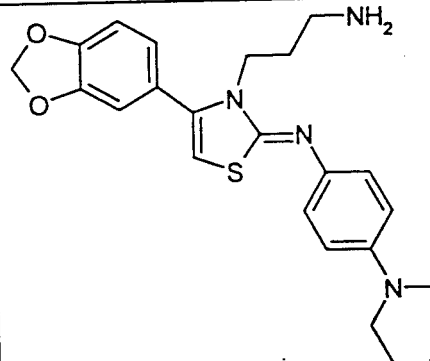
B法：0.0分鐘(B液濃度：40%)→0.5分鐘(B液濃度：40%)
→4.2分鐘(B液濃度：99%)。

實例186-207

藉由與實例10或11同樣之方法，使各種 α -溴酮與硫脲反
應，得到表16所示之化合物。

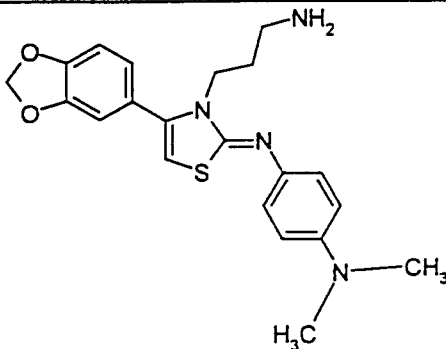
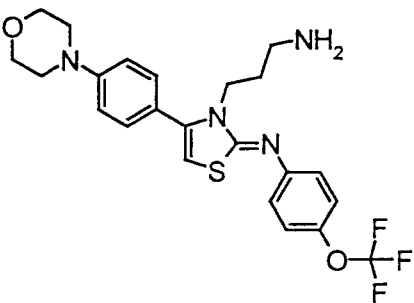
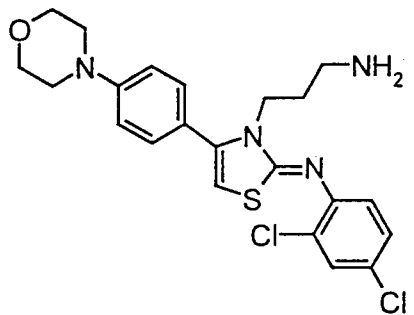
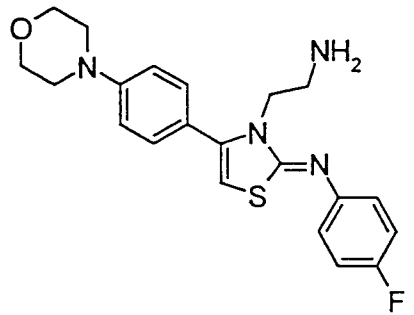
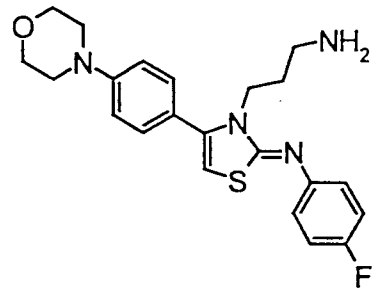
五、發明說明(77)

表 16(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
186		397	398	A	2.97
187		369	370	A	2.55
188		399	400	A	3.04
189		431	432	A	3.04
190		438	439	A	2.79

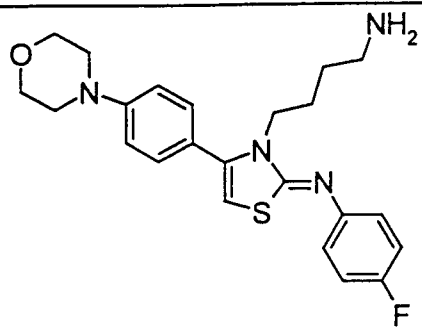
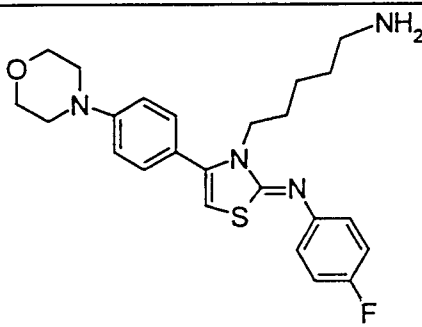
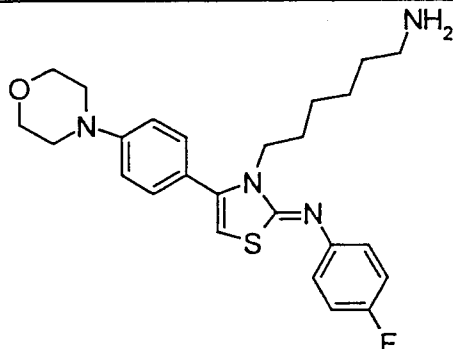
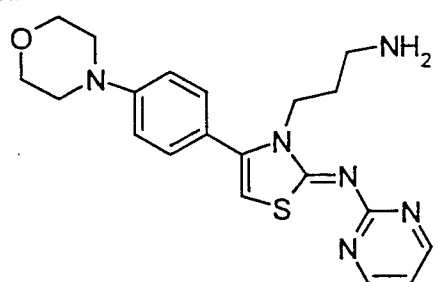
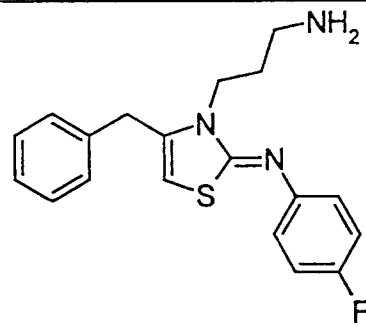
五、發明說明(78)

表16(之2)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
191		396	397	A	2.70
192		478	479	A	3.35
193		462	463	A	3.70
194		398	399	A	3.08
195		412	413	A	2.88

五、發明說明 (79)

表 16(之3)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
196		426	427	A	2.90
197		440	441	A	2.94
198		454	455	A	3.02
199		396	397	A	3.16
200		341	342	A	2.96

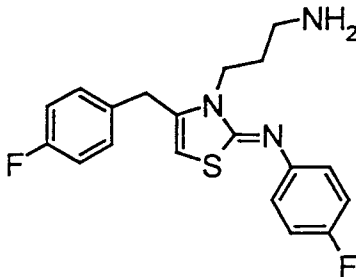
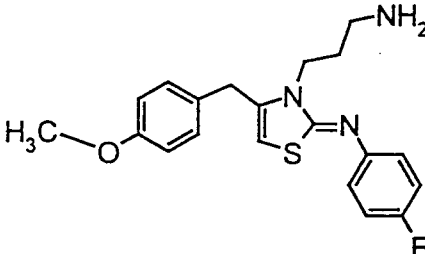
五、發明說明 (80)

表 16(之 4)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
201		425	426	A	2.90
202		401	402	A	2.68
203		409	410	A	2.84
204		392	393	A	2.87
205		419	420	A	2.49

五、發明說明 (81)

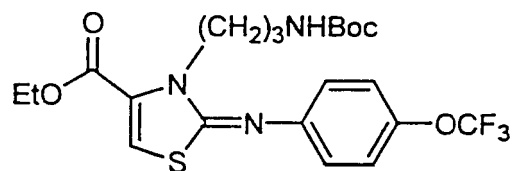
表 16(之5)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)
206		359	360	A	3.04
207		371	372	A	3.01

實例208

N-[3-(3-胺丙基)-4-[(苄氧)甲基]亞噻唑-2(3H)-基]-4-(三
氟甲氧)苯胺

(1)3-{3-[(第三丁氧)胺基]丙基}-2-{[4-(三氟甲氧)苯基]亞
胺基}-2,3-二氫噻唑-4-羧酸乙酯

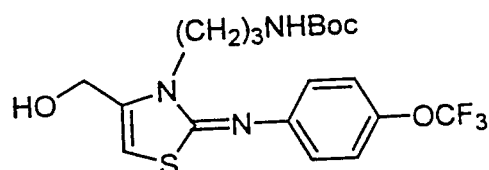


使用參考例40得到之3-{[4-(三氟甲氧)苯胺硫羰]胺基}丙
胺基甲酸第三丁酯(10.0公克)，2-溴丙酮酸乙酯(3.29毫升)
及乙醇(50毫升)，進行與實例10(1)相同之反應，用矽膠管

五、發明說明 (82)

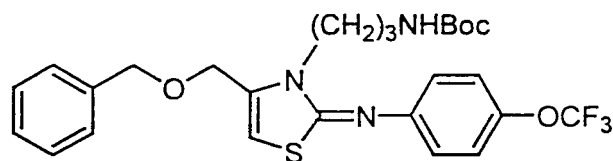
柱層析[正己烷-乙酸乙酯(5:1)]精製，得到為白固體之標題化合物(7.71公克)。

(2) 3-[4-(羥甲基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亞胺基}噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸第三丁酯



將氫化鋰鋁(1.0公克)懸浮於四氫呋喃(200毫升)，在氮氛圍氣下及冰浴中，滴加上述(2)得到之化合物(3.0公克)之四氫呋喃(100毫升)溶液，1小時後，在反應混合物中加入水以破壞過剩的氫化鋰鋁，然後添加10N氫氧化鈉水溶液，將生成之流漿用硫酸鈉乾燥後，將濾液減壓濃縮，得到標題化合物(2.61公克)。

(3) 3-[4-[(苄氧)甲基]-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亞胺基}噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸第三丁酯

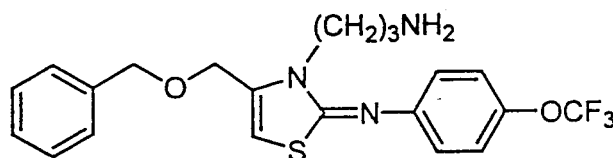


將上述(2)得到之化合物(313毫克)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)中，在氮氛圍氣下及在冰浴中，添加氫化鈉(56毫克，60%油性分散液)並攪拌30分鐘。將苄基溴(179毫克)加至反應混合物中並回到室溫攪拌1小時。將反應混

五、發明說明 (83)

合物於冰冷卻下注入10%檸檬酸水溶液中，並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(5:1)]精製，得到為油之標題化合物(137毫克)。

(4)N-[3-(3-胺丙基)-4-[(苄氧)甲基]亞噻唑-2(3H)-基]-4-(三氟甲氧)苯胺

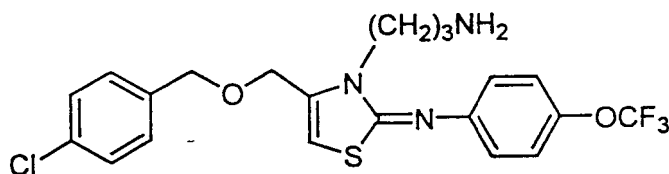


使用上述(3)得到之化合物(137毫克)，進行與實例9(2)相同之反應，得到為鹽酸鹽之標題化合物(133毫克)。

LC/MS: 438 (MH⁺)，保持時間3.52分鐘(條件A)。

實例209

N-[3-(3-胺丙基)-4-[(4-氯苄基)氧]甲基]亞噻唑-2(3H)-基]-4-(三氟甲氧)苯胺



使用實例208(2)得到之化合物(313毫克)及4-氯苄基溴(216毫克)，進行與實例208(3)及(4)同樣之反應，得到標題化合物(152毫克)之鹽酸鹽。

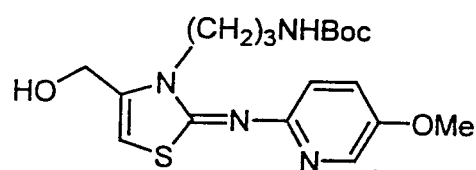
LC/MS: m/z = 472 (MH⁺)，保持時間3.72分鐘(條件A)。

五、發明說明 (84)

實例210

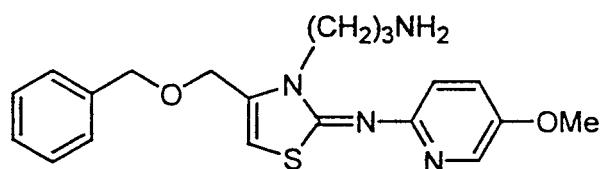
N-[3-(3-胺丙基)-4-[(苄氧基)甲基]亞噻唑-2(3H)-基]-5-甲氧基-2-吡啶胺

(1) 3-[4-(羥甲基)-2-[(5-甲氧基-2-吡啶基)亞胺]噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸第三丁酯



將參考例62得到之3-[(5-甲氧基-2-吡啶胺硫羰)胺基]丙胺基甲酸第三丁酯(10.0公克)，進行與實例208(1)及(2)同樣之反應，得到為淡黃色固體之標題化合物(4公克)。

(2) N-[3-(3-胺丙基)-4-[(苄氧基)甲基]亞噻唑-2(3H)-基]-5-甲氧基-2-吡啶胺



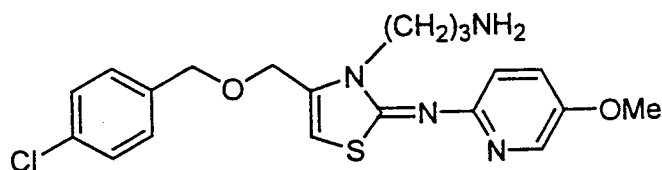
使用上述(1)得到之化合物(283毫克)，進行與實例208(3)及(4)同樣之反應，得到標題化合物(128毫克)之鹽酸鹽。

LC/MS: $m/z = 385 (MH^+)$ ，保持時間2.99分鐘(條件A)。

實例211

N-[3-(3-胺丙基)-4-[(4-氯苄基)氧]甲基]亞噻唑-2(3H)-基]-5-甲氧基-2-吡啶胺

五、發明說明 (85)



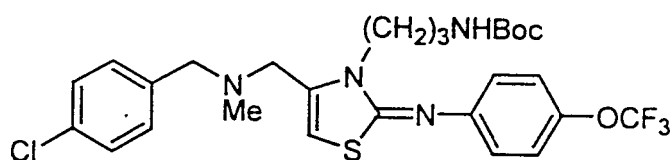
使用實例210(1)得到之化合物(276毫克)，進行與實例208(3)及(4)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(92毫克)。

LC/MS : $m/z = 419(MH^+)$ ，保持時間3.21分鐘(條件A)。

實例212

N-[3-(3-胺丙基)-4-{[(4-氯苄基)(甲基)胺基]甲基}亞噻唑-2(3H)-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺

(1)3-[4-{[(4-氯苄基)(甲基)胺基]甲基}-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]胺基}噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸第三丁酯

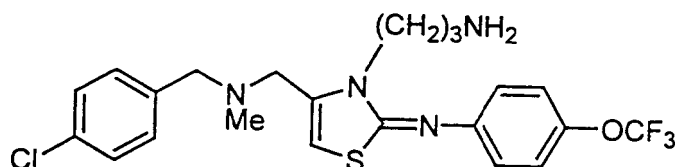


將實例208(2)得到之化合物(300毫克)以及三乙胺(101毫克)溶於四氫呋喃(30毫升)，於冰冷卻下滴加甲磺醯氯(115毫克)並於同溫攪拌1.5小時後，將N-甲基-4-氯苄胺(1.04公克)滴加於反應混合物中並再攪拌1小時。將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥以及藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(2:1)]精製，得到為油狀

五、發明說明 (86)

物之標題化合物(83毫克)。

(2)N-[3-(3-胺丙基)-4-{[(4-氯苄基)(甲基)胺基]甲基}亞噻唑-2(3H)-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺

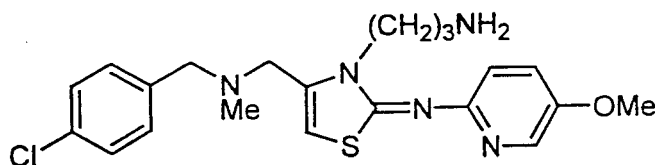


使用上述(1)得到之化合物(80毫克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(83毫克)。

LC/MS : $m/z = 485(MH^+)$ ，保持時間3.43分鐘(條件A)。

實例213

N-[3-(3-胺丙基)-4-{[(4-氯苄基)(甲基)胺基]甲基}亞噻唑-2(3H)-基]-5-甲氧基-2-吡啶胺



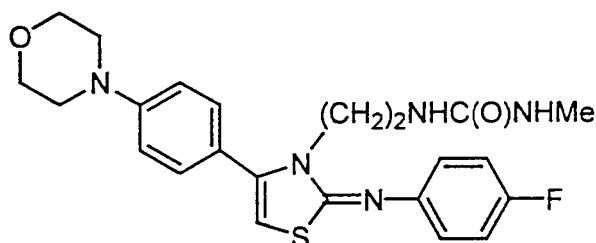
使用實例210(1)得到之化合物(200毫克)，進行與實例212同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(145毫克)。

LC/MS : $m/z = 432(MH^+)$ ，保持時間2.83分鐘(條件A)。

實例214

N-甲基-N'-{2-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]乙基}脲

五、發明說明 (87)



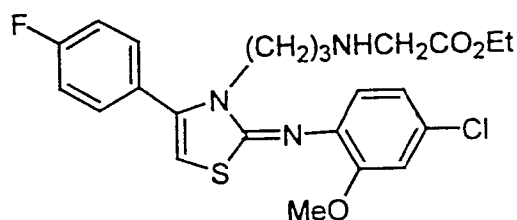
使用實例194得到之胺化合物(25公克，鹽酸鹽)，異氰酸甲酯(3.1公克)及三乙胺(50毫升)，進行與實例177同樣之反應，然後從甲醇結晶化，得到標題化合物(12.93公克)。

熔點：191-194°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.66 (3H, d, $J=4.7$), 3.24 (4H, t, $J=4.8$), 3.43 (2H, m), 3.86-3.89 (6H, m), 5.10-5.60 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J=8.8$), 7.03-7.05 (4H, m), 7.27 (2H, dd, $J=1.9$, $J=8.2$)。

實例215

N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)-噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸乙酯



將實例106得到之化合物(25公克，游離胺)及三乙胺基(9.78毫升)溶於四氫呋喃(250毫升)，在冰冷卻下經40分鐘滴加溴乙酸乙酯(7.21毫升)之四氫呋喃(60毫升)溶液。之後

五、發明說明 (88)

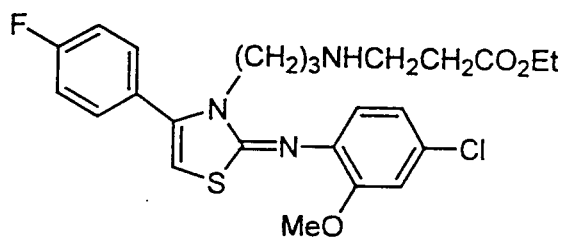
於室溫攪拌一夜後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(30:1)]而精製，得到為油狀物之標題化合物(24.7公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J=7.2$), 1.77 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=6.8$), 3.26 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, t, $J=7.2$), 4.13 (2H, q, $J=7.2$), 5.75 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.14 (2H, dd, $J=8.4$, $J=8.6$), 7.37 (2H, dd, $J=5.3$, $J=8.6$)。

LC/MS: $m/z = 478(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.61分鐘(條件A)。

實例216

N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯亞胺基)]-4-(4-氯苯基)-噻唑-3(2H)-基]丙基}- β -丙胺酸乙酯



將實例106得到之化合物(1.74公克，游離胺)溶於乙醇(10毫升)中，於冰冷卻下經15分鐘滴加丙烯酸乙酯(0.48毫升)之乙醇(30毫升)溶液。於室溫攪拌一夜後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(30:1)]而精製，得到為油狀物

五、發明說明 (89)

之標題化合物(1.87公克)：

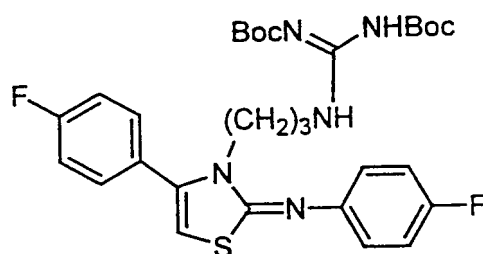
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J=7.2$), 1.77 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=6.8$), 2.57 (2H, t, $J=6.8$), 2.77 (2H, t, $J=6.8$), 3.83 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J=7.2$), 4.09 (2H, q, $J=7.2$), 5.76 (1H, s), 6.90-6.97 (3H, m), 7.14 (2H, dd, $J=8.6$, $J=8.6$), 7.36 (2H, dd, $J=5.3$, $J=8.6$)。

LC/MS : $m/z = 492(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.60分鐘(條件A)。

實例217

N-{3-[4-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脒

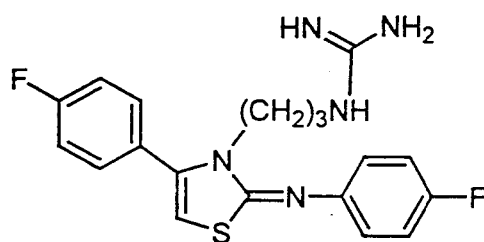
(1)N,N"-二-第三丁氧羰基-N'-{3-[4-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脒



將實例116得到之化合物(837毫克，游離胺)溶於乙醇(10毫升)中，於氮氣圍氣下，於室溫添加1,3-貳(第三丁氧羰基)-2-甲基異硫脒(639毫克)並攪拌7小時。將反應混合物減壓濃縮，將殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(5:1)]而精製，得到標題化合物(1.12公克)。

(2)N-{3-[4-(4-氟苯基)-2-[(4-氟苯基)亞胺基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脒

五、發明說明 (90)

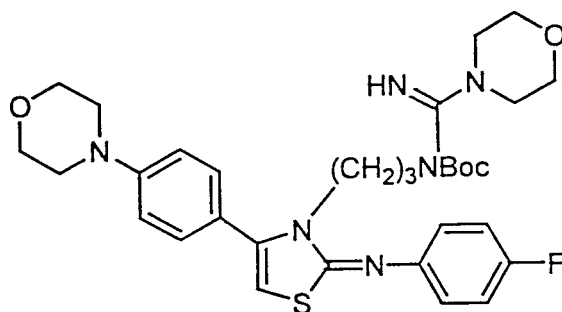


使用上述(1)得到之化合物(1.12公克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(905毫克)。
LC/MS : $m/z = 388(MH^+)$ ，保持時間2.81分鐘(條件A)。

實例218

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-4-嗎福啉羧醯亞胺鹽

(1)3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基[亞胺基(嗎福啉基)甲基]胺基甲酸第三丁酯

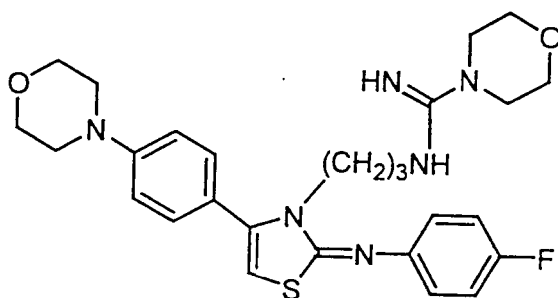


將實例195得到之化合物(522毫克，鹽酸鹽)懸浮於四氫呋喃(30毫升)中，在氮氛圍氣下及於室溫，加入藉Katritzky, A.R.等人之方法(J. Org. Chem., 2000, 65, 8080-8082)合成之1-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)-1-嗎福啉甲亞胺(1.16公克)並攪拌一夜。將10%碳酸鈉水溶液加至反

五、發明說明(91)

應混合物中並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物溶於四氫呋喃(30毫升)，於氮氛圍氣及室溫下，加入二碳酸二第三丁酯(240毫克)並於室溫攪拌6小時。將反應混合物減壓濃縮，殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(95:5)]精製，得到為無晶形之標題化合物(540毫克)。

(2) N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-4-嗎福啉羧醯亞胺醯胺

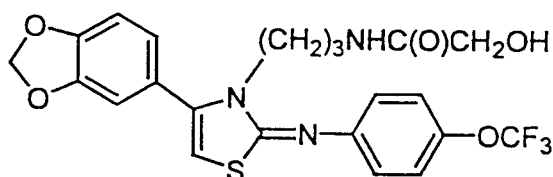


使用上述(1)得到之化合物(535毫克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(467毫克)。

LC/MS: $m/z = 525 (MH^+)$ ，保持時間2.98分鐘(條件A)。

實例219

N-{3-[4-(1,3-苯并二氧戊環-5-基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亞胺基}噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-羥基乙醯胺



五、發明說明 (92)

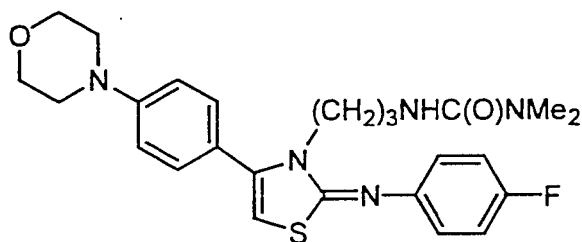
在實例77得到之化合物(600毫克，游離胺)，2-羥基乙酸(156毫克)，1-羥基苯并三唑一水合物(315毫克)與N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之混合物中，加入1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(394毫克)，並在室溫下攪拌一夜。將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物從異丙醇中結晶，得到標題化合物(458毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.67 (2H, m), 3.00 (2H, m), 3.71 (2H, d, $J=5.7$), 3.81 (2H, t, $J=7.9$), 5.41 (1H, t, $J=5.7$), 6.11 (2H, s), 6.18 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$), 7.01-7.11 (4H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.4$), 7.71 (1H, m)。

LC/MS : $m/z = 496(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.49分鐘(條件A)。

實例220

N'-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-N,N-二甲基脲



用組合手法合成。亦即，在實例195得到之化合物(游離胺)之四氫呋喃溶液(45.3微莫耳/毫升)1毫升中，加入三乙

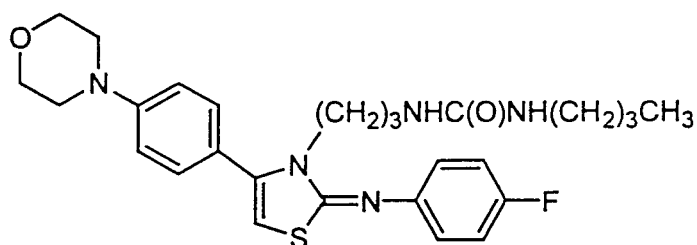
五、發明說明 (93)

胺之四氫呋喃溶液(118微莫耳/毫升)(500微升)及N,N-二甲基胺甲醯氯之四氫呋喃溶液(58.9微莫耳/毫升)1毫升，並於室溫攪拌6小時。在反應混合物中，加入參胺樹脂(Argonaut公司製)約10毫克及異氰酸酯樹脂(Argonaut公司製)約20毫克，並於室溫攪拌一夜。將反應混合物過濾，將濾出物用氯仿(1毫升)洗淨二次後，將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)及水(2毫升)接續洗淨二次。將有機層通過裝入硫酸鎂之濾器，用氯仿(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮，得到標題化合物(18毫克)。

LC/MS: $m/z = 484(MH^+)$ ，保持時間3.29分鐘(條件A)。

實例221

N-丁基-N'-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脲



用組合的手法合成。亦即，在實例195得到之化合物(游離胺)之四氫呋喃溶液(45.3微莫耳/毫升)1毫升中，加入異氰酸正丁酯之四氫呋喃溶液(58.9微莫耳/毫升)1毫升，並於室溫攪拌6小時。在反應混合物中，加入參胺樹脂(Argonaut公司製)約10毫克及異氰酸酯樹脂(Argonaut公司製)約20毫克，並於室溫攪拌一夜。將反應混合物過濾，

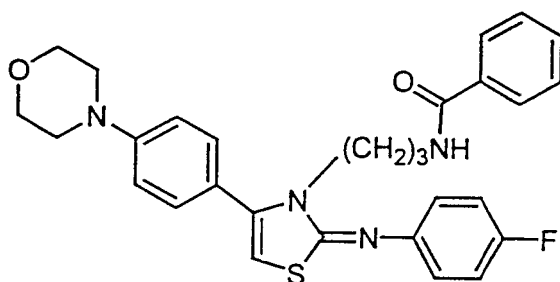
五、發明說明 (94)

將濾出物用氯仿(1毫升)洗淨二次後，將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)洗淨，然後用水(2毫升)洗淨二次。將有機層通過裝入硫酸鎂之濾器，用氯仿(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮，得到標題化合物(22毫克)。

LC/MS : $m/z = 512(MH^+)$ ，保持時間3.649分鐘(條件A)。

實例222

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}苄醯胺



用組合手法合成。亦即，在實例195得到之化合物(游離胺)之四氫呋喃溶液(45.3微莫耳/毫升)1毫升中，加入安息香酸之四氫呋喃溶液(58.9微莫耳/毫升)(1毫升)，1-羥基苯并三唑一水合物之四氫呋喃溶液(118微莫耳/毫升)500微升，以及1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽之四氫呋喃懸浮液(118微莫耳/毫升)500微升，並於室溫攪拌一夜。在反應混合物中，加入氯仿(2.5毫升)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)洗淨，然後用水(2毫升)洗淨二次。將有機層通過裝入硫酸鎂之濾器，用氯仿(1毫升)回洗二次，然後

五、發明說明 (95)

將濾液濃縮，得到標題化合物(23毫克)。

LC/MS : $m/z = 517(MH^+)$ ，保持時間3.55分鐘(條件A)。

實例223-312

下文，使用對應之胺基化合物進行反應，得到表17所示之化合物。

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

表 17(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
223		489	490	A	3.40	153
224		463	464	A	4.02	153
225		508	509	A	3.31	168
226		558	559	B	2.73	153

五、發明說明 (97)

表 17(之2)

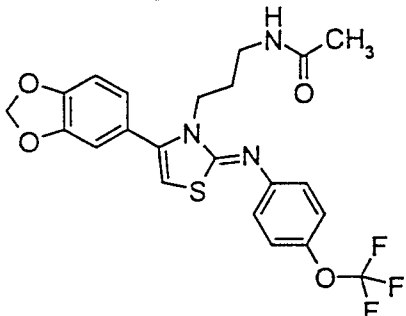
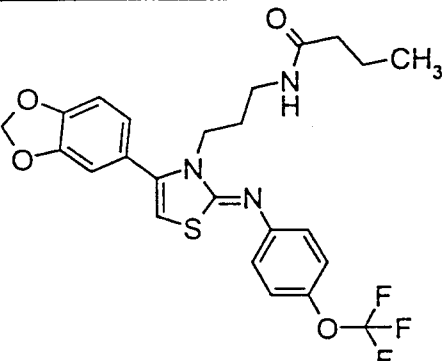
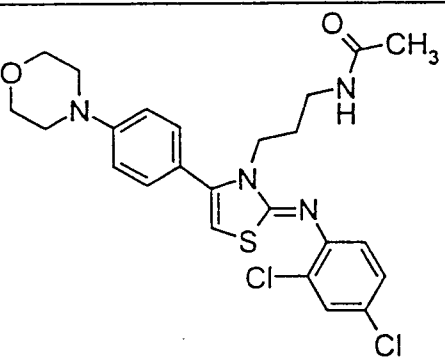
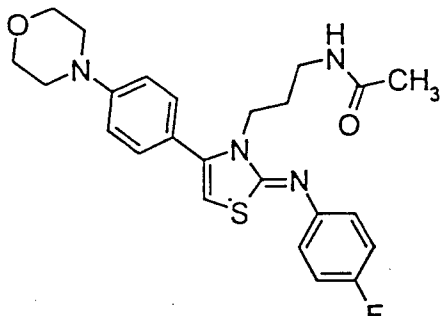
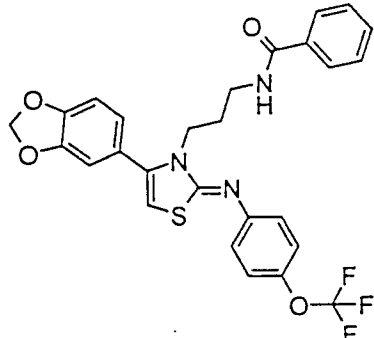
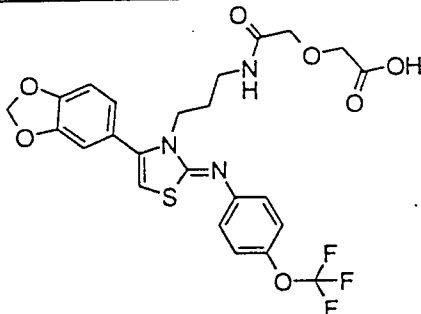
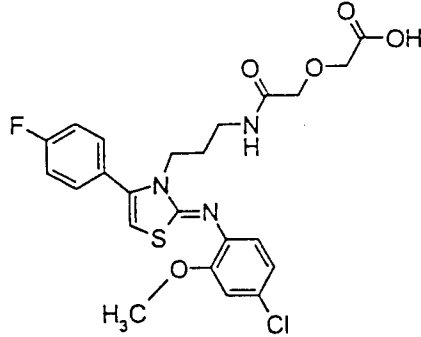
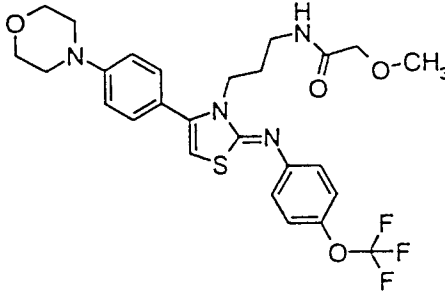
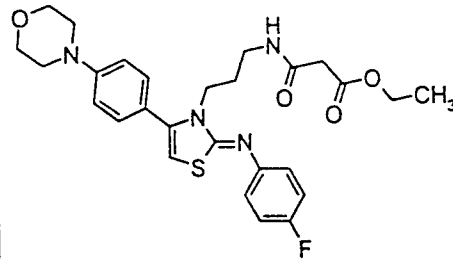
實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
227		479	480	A	3.56	153
228		507	508	A	3.83	168
229		504	505	A	3.91	153
230		454	455	A	3.18	222

表17(之3)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
231		482	483	A	3.52	222
232		510	511	A	3.75	222
233		509	510	A	3.70	168
234		551	552	A	3.82	168

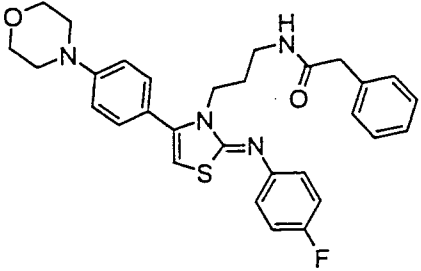
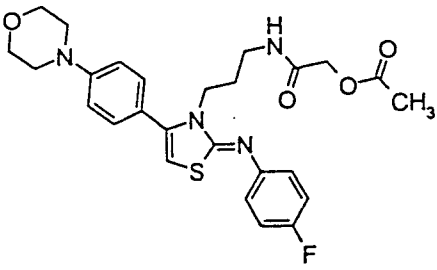
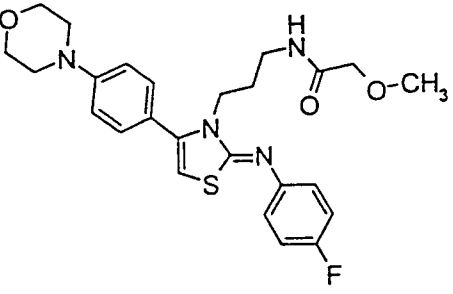
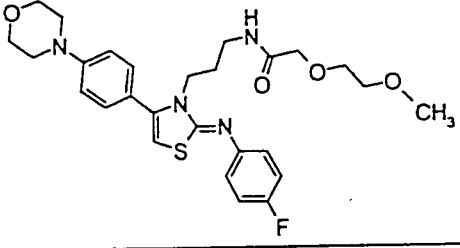
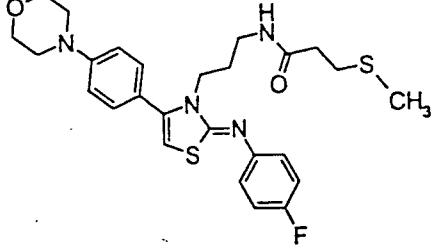
五、發明說明(99)

表 17(之 4)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
235		541	542	A	3.95	168
236		553	554	A	3.54	153
237		507	508	A	3.34	153
238		550	551	A	3.67	168
239		526	527	A	3.41	220

五、發明說明 (100)

表 17(之5)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
240		530	531	A	3.66	220
241		512	513	A	3.30	220
242		484	485	A	3.27	222
243		528	529	A	3.30	222
244		514	515	A	3.51	222

五、發明說明 (101)

表 17(之6)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
245		497	498	A	2.95	222
246		546	547	A	3.68	222
247		573	574	A	3.46	222
248		510	511	A	3.40	175
249		463	464	A	3.75	175

五、發明說明 (102)

表 17(之7)

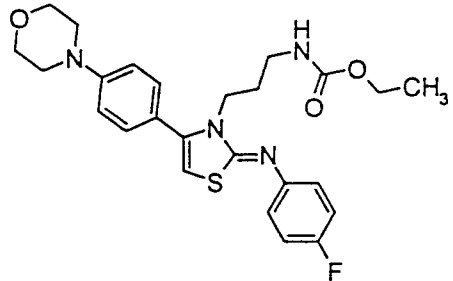
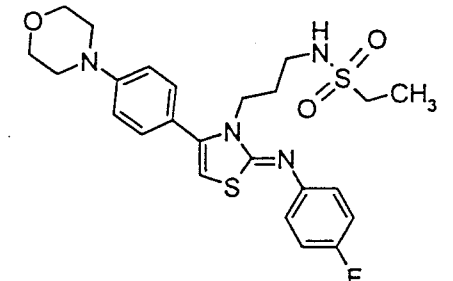
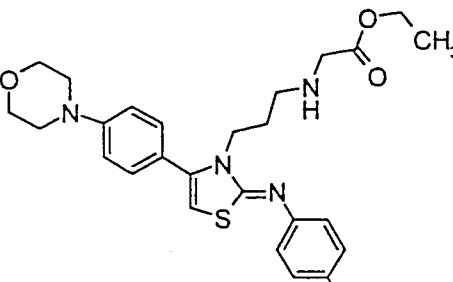
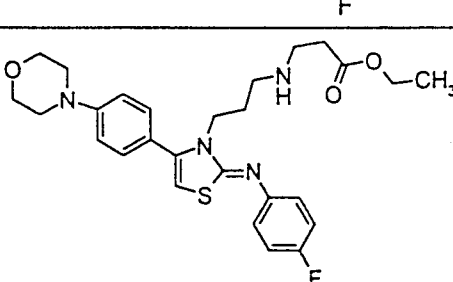
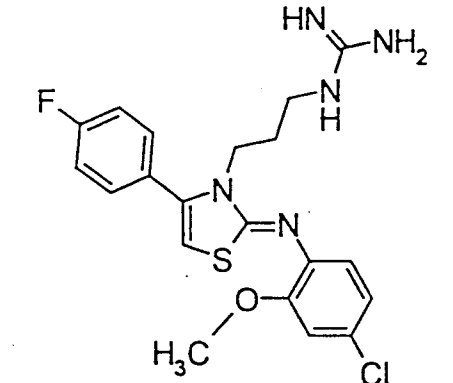
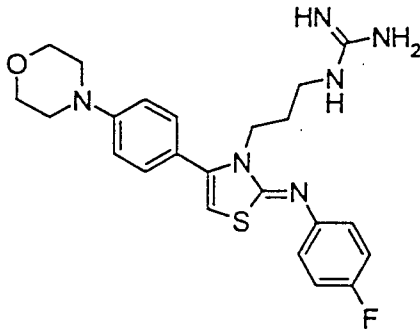
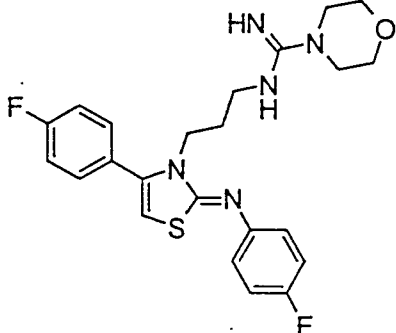
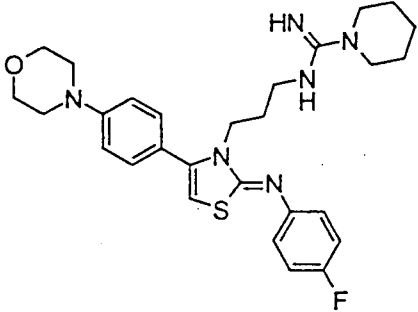
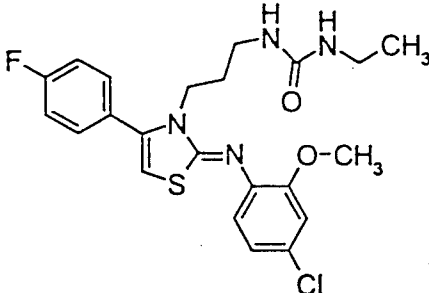
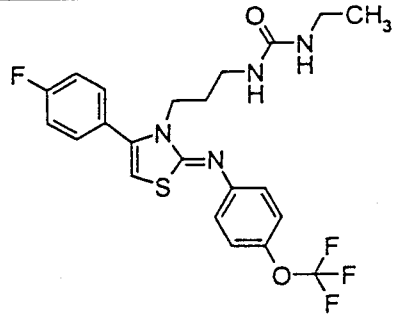
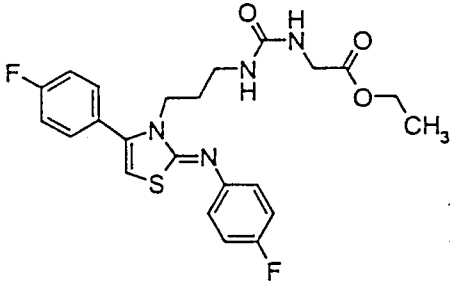
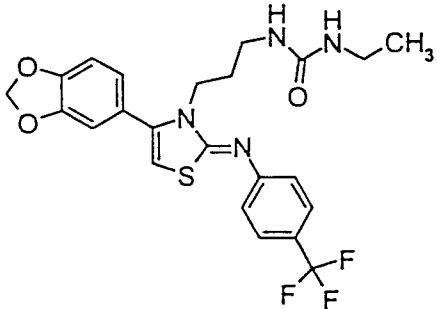
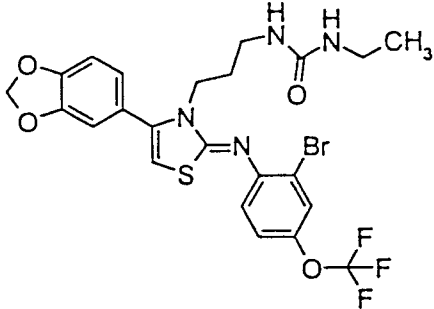
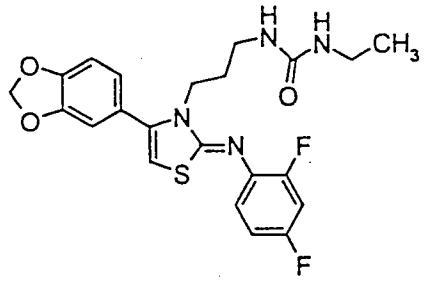
實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
250		484	485	A	3.52	220
251		504	505	A	3.38	220
252		498	499	A	3.14	215
253		512	513	A	3.16	216
254		433	434	A	3.10	217

表 17(之 8)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	參考實例
255		454	455	A	2.90	217
256		457	458	A	2.94	218
257		522	523	A	3.13	218
258		462	463	A	3.49	177

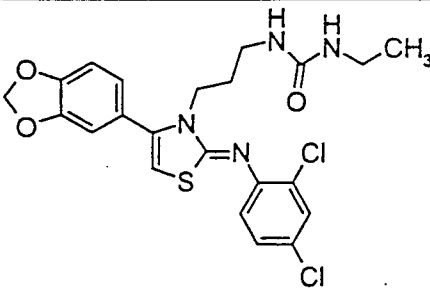
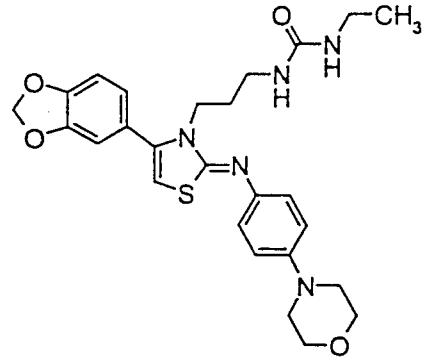
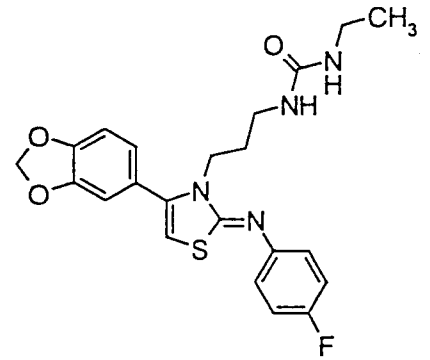
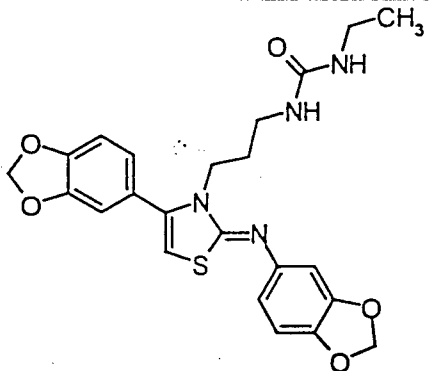
五、發明說明 (104)

表 17(之 9)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
259		482	483	A	3.69	177
260		474	475	A	3.39	177
261		492	493	A	3.74	177
262		586	587	B	2.81	177
263		460	461	A	3.42	177

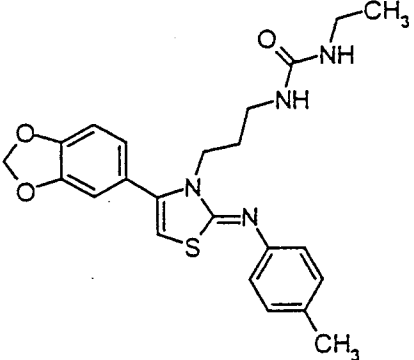
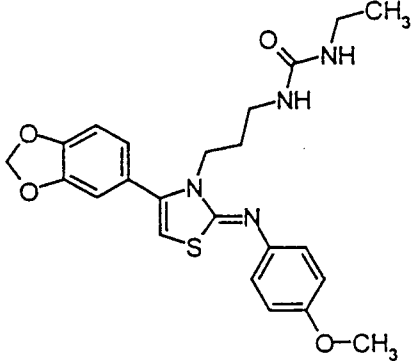
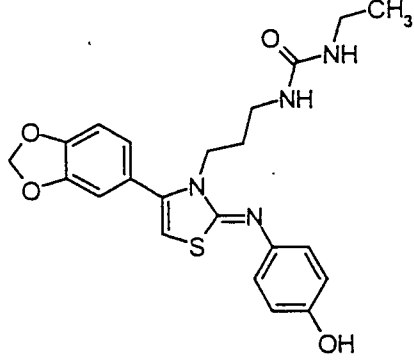
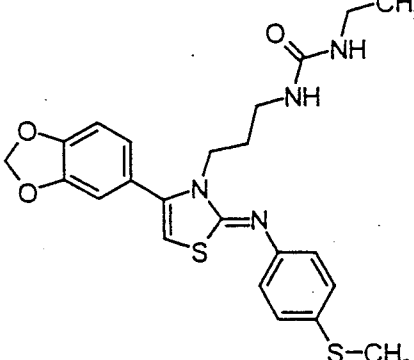
五、發明說明 (105)

表 17(之 10)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
264		492	493	A	4.02	177
265		509	510	A	3.21	177
266		442	443	A	3.26	177
267		468	469	A	3.24	177

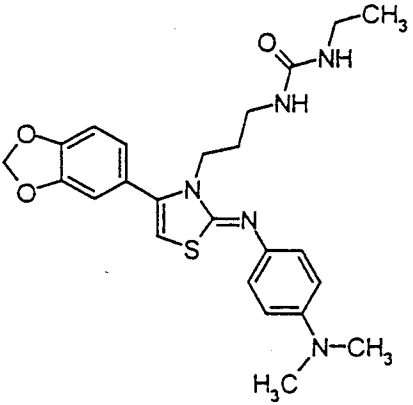
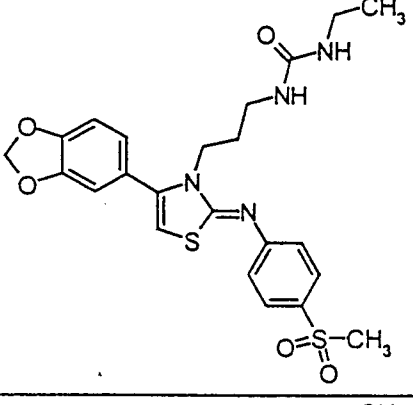
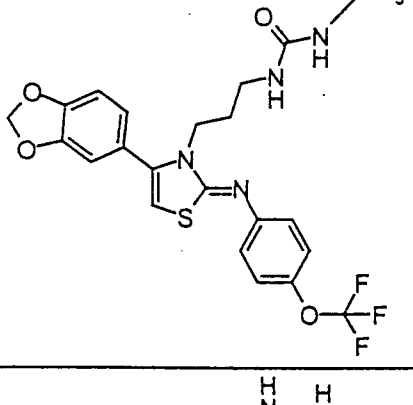
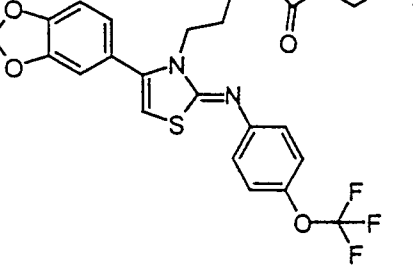
五、發明說明 (106)

表 17(之 11)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
268		438	439	A	3.39	177
269		454	455	A	3.27	177
270		440	441	A	3.00	177
271		470	471	A	3.46	177

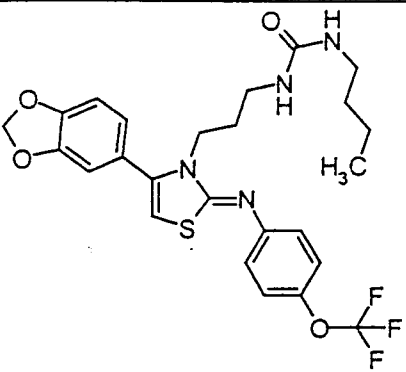
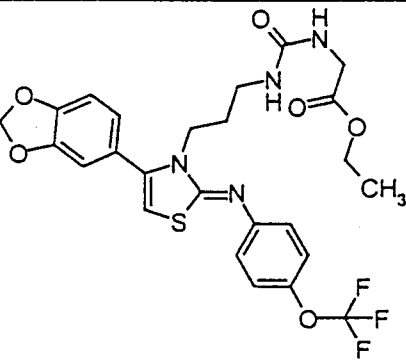
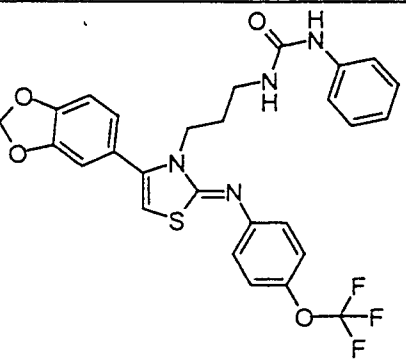
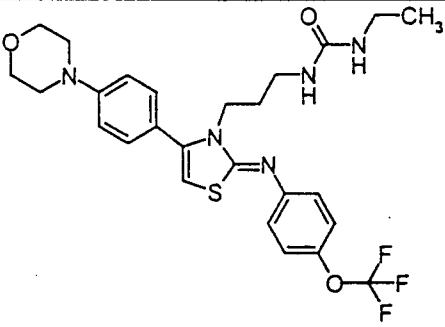
五、發明說明 (107)

表 17(之 12)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
272		467	468	A	3.04	177
273		502	503	A	3.14	177
274		494	495	A	3.56	177
275		508	509	A	3.69	177

五、發明說明 (108)

表17(之13)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
276		536	537	A	3.96	177
277		566	567	A	3.76	177
278		556	557	A	3.98	177
279		549	550	A	3.69	177

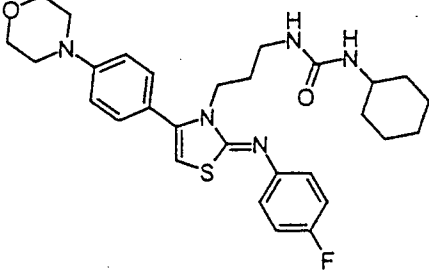
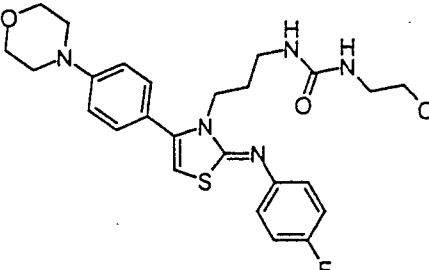
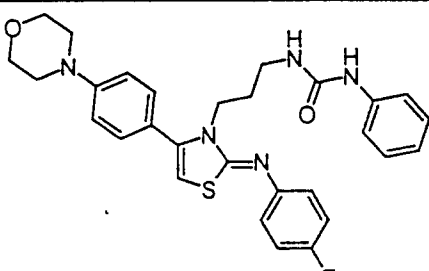
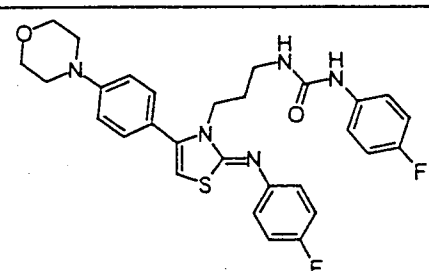
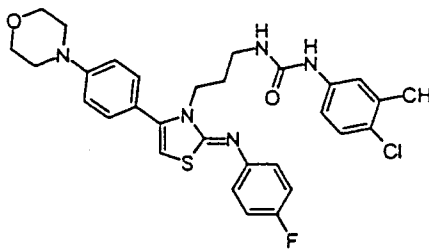
五、發明說明 (109)

表 17(之14)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
280		469	470	A	3.33	177
281		483	484	A	3.29	177
282		541	542	A	3.40	177
283		474	475	A	3.39	177
284		539	540	A	3.98	221

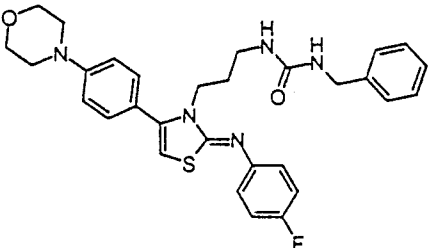
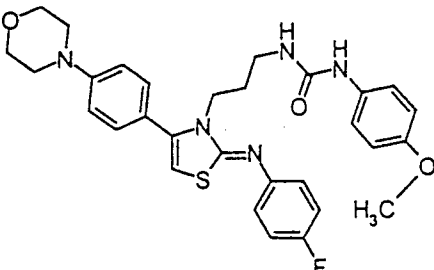
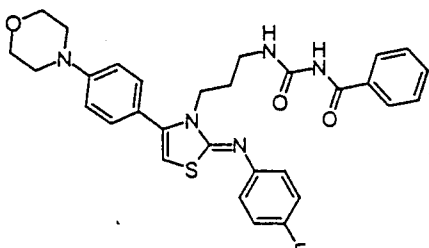
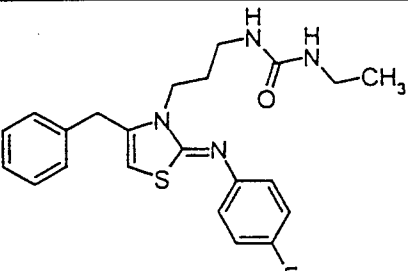
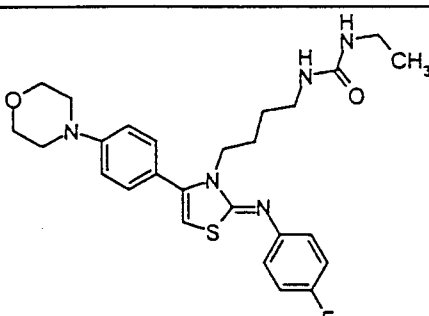
五、發明說明(110)

表 17(之15)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
285		537	538	A	3.79	221
286		517	518	A	3.47	221
287		531	532	A	3.68	221
288		549	550	A	3.73	221
289		579	580	A	3.99	221

五、發明說明 (111)

表 17(之 16)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
290		545	546	A	3.70	221
291		561	562	A	3.60	221
292		559	560	A	3.62	221
293		412	413	A	3.40	221
294		497	498	A	3.42	221

五、發明說明 (112)

表 17(之 17)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
295		511	512	A	3.38	221
296		525	526	A	3.45	221
297		467	468	A	3.13	221
298		496	497	A	3.40	221
299		472	473	A	3.08	221

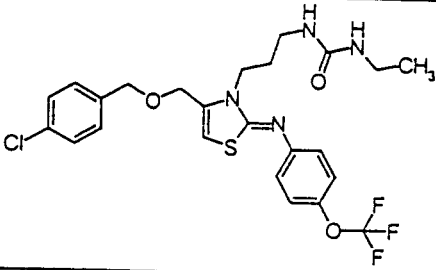
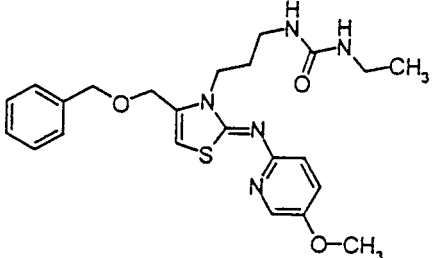
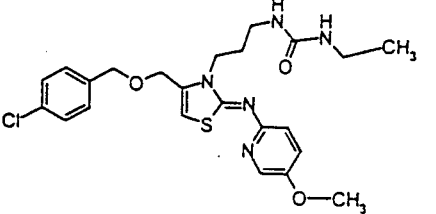
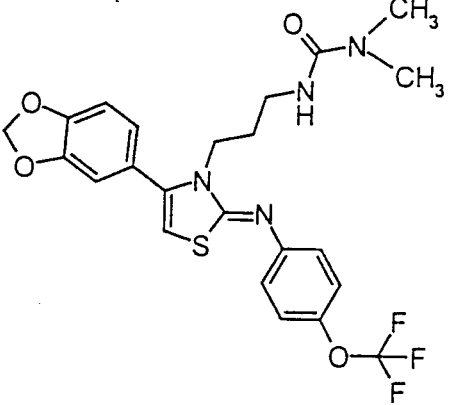
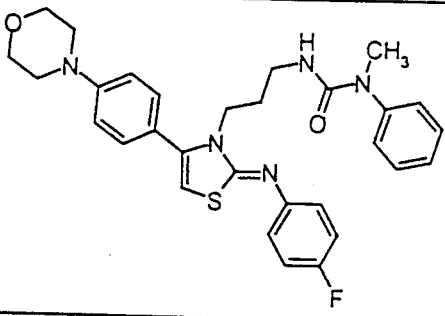
五、發明說明 (113)

表 17(之 18)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
300		480	481	A	3.37	221
301		430	431	A	3.43	221
302		442	443	A	3.43	221
303		555	556	A	3.80	221
304		502	503	A	3.25	221
305		508	509	A	3.85	221

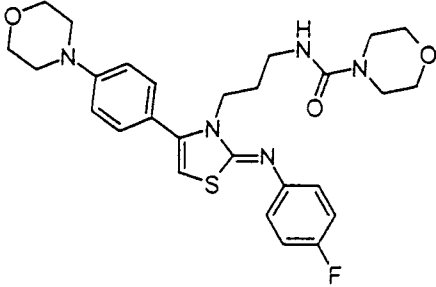
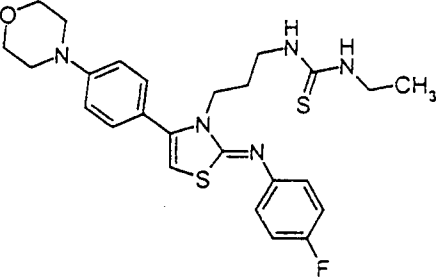
五、發明說明 (114)

表 17(之 19)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
306		542	543	A	3.99	221
307		455	456	A	3.54	221
308		489	490	A	3.74	221
309		508	509	A	3.64	175
310		545	546	A	3.58	220

五、發明說明(115)

表17(之20)

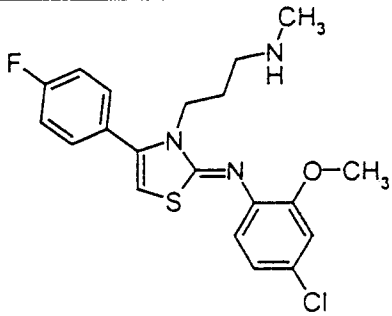
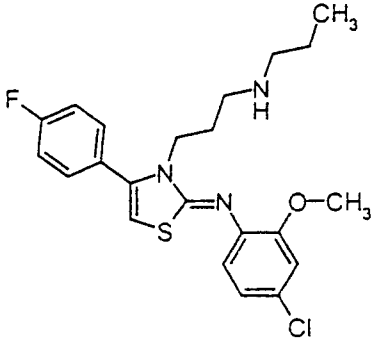
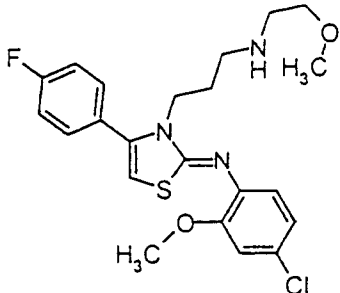
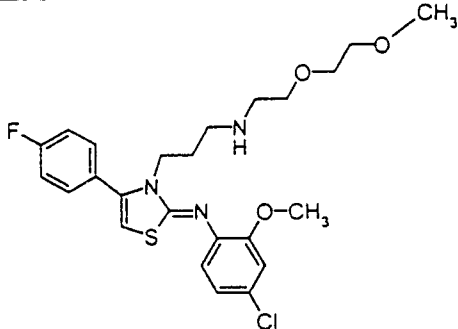
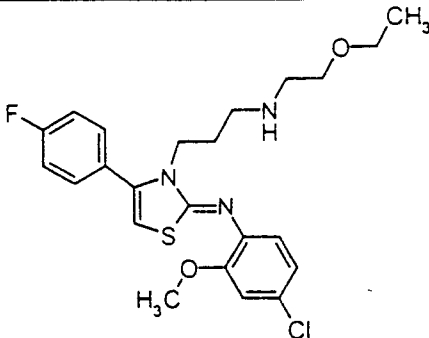
實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持 時間 (分)	參考 實例
311		525	526	A	3.27	220
312		499	500	A	3.46	221

實例313-319

下文，使用以對應之Boc保護之胺基化合物，進行與實例150同樣之反應，得到表18所示之化合物。

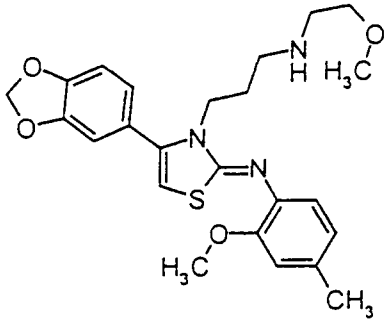
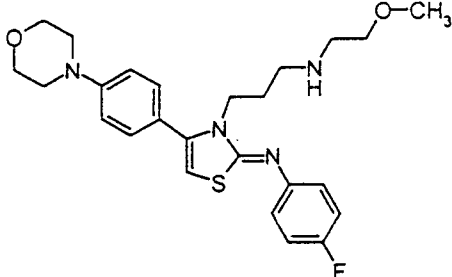
五、發明說明 (116)

表 18(之1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
313		405	406	A	3.24
314		433	434	A	3.49
315		449	450	A	3.41
316		493	494	A	3.42
317		463	464	A	3.55

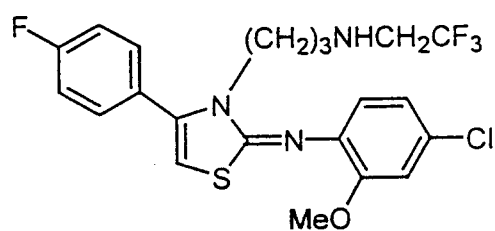
五、發明說明 (117)

表 18(之 2)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
318		455	456	A	3.07
319		470	471	A	3.02

實例 320

4-氯-N-[4-(4-氯苯基)-3-{3-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}
亞噻唑-2(3H)-基]-2-甲氧基苯胺基



在實例 106 得到之化合物(1.0 公克，游離胺)，三乙胺(0.72 毫升)與四氫呋喃(5 毫升)之混合物中加入三氟甲磺酸(2,2,2,-三氟乙基)酯(592 毫克)，並於氮氛圍氣下回流 2 小時後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機

五、發明說明 (118)

層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(85:15)]精製，得到為油狀物之標題化合物(800毫克)。

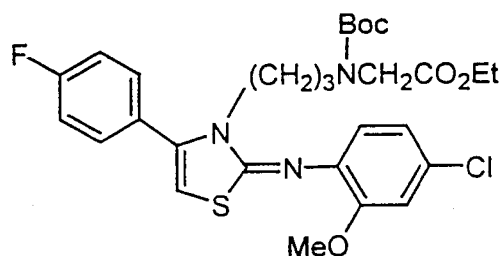
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=6.6$), 3.04 (2H, q, $J=9.5$), 3.82 (3H, s), 3.95 (2H, t, $J=6.8$), 5.77 (1H, s), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15 (2H, dd, $J=8.8$, $J=8.6$), 7.36 (2H, dd, $J=5.3$, $J=8.8$)。

LC/MS: $m/z = 474(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.68分鐘(條件A)。

實例321

2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)乙醇

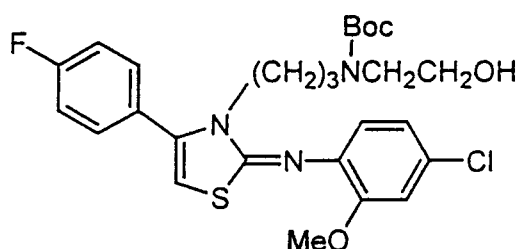
(1)N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸乙酯



在實例215得到之化合物(24.6公克)之四氫呋喃(150毫升)溶液中，加入二碳酸二第三丁酯(11.26公克)，並於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，得到為油狀物之標題化合物(27.7公克)。

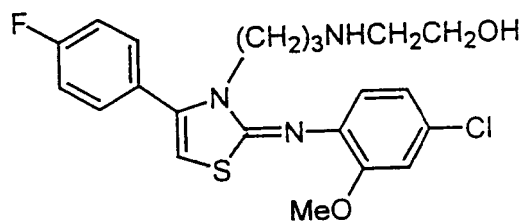
(2)3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基(2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯

五、發明說明 (119)



在上述(1)得到之化合物(3公克)之四氫呋喃(20毫升)溶液中，加入硼氫化鋰(170毫克)，並於室溫攪拌一夜。將水加至反應混合物中後，用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(1:1)]精製，得到為非晶形之標題化合物(2.14公克)。

(3)2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)乙醇



使用上述(2)得到之化合物(850毫克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(758毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.02 (2H, m), 2.89 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J=5.3$), 3.89 (3H, s), 4.20 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=2.2$, $J=8.4$), 7.35-7.44 (4H, m), 7.67 (2H, dd, $J=8.6$, $J=5.3$), 9.10 (2H, brs)。

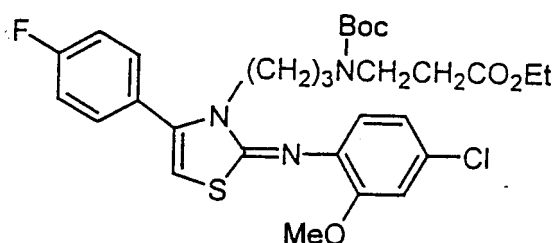
五、發明說明 (120)

LC/MS : $m/z = 436 (MH^+)$, 保持時間 3.18 分鐘 (條件 A)。

實例 322

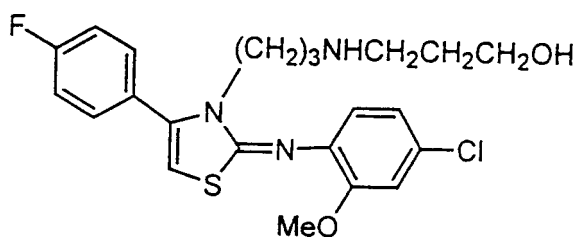
3-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)-1-丙醇

(1) N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸乙酯



使用實例 216 得到之胺基化合物 (1.87 公克) , 藉由與實例 321(1) 同樣之方法 , 得到為油狀物之標題化合物 (2.16 公克)。

(2) 3-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)1-丙醇



使用上述 (1) 得到之化合物 (1.3 公克) , 進行與實例 321(2) 及 (3) 同樣之反應 , 得到為鹽酸鹽形式之標題化合物 (889 毫克)。

五、發明說明 (121)

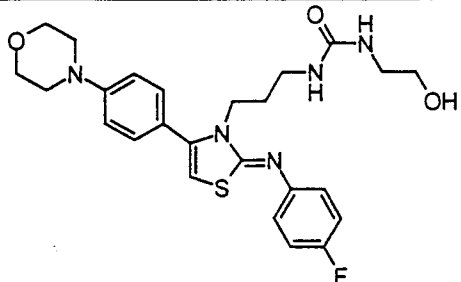
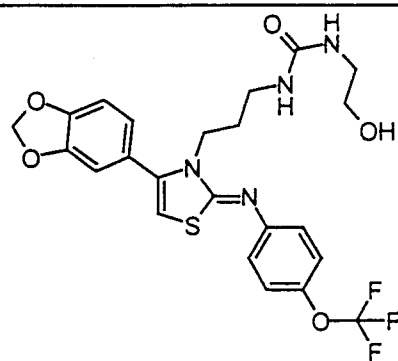
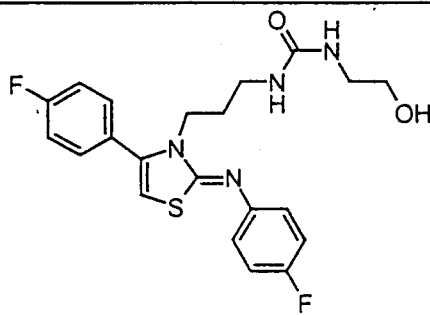
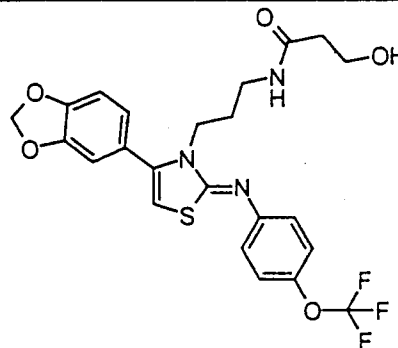
LC/MS : $m/z = 450(MH^+)$, 保持時間3.21分鐘(條件A)。

實例323~326

下文，使用對應之酯類化合物，進行與實例321(2)同樣之反應，得到表19所示之化合物。

五、發明說明 (122)

表 19

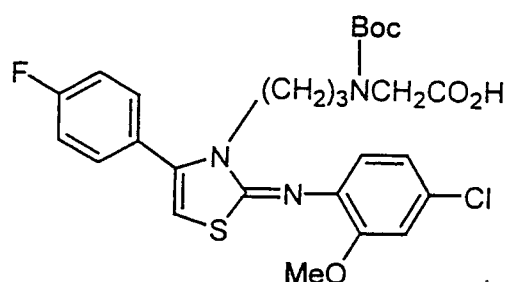
實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
323		499	500	A	3.10
324		524	525	A	3.45
325		432	433	A	3.01
326		509	510	A	3.46

五、發明說明 (123)

實例327

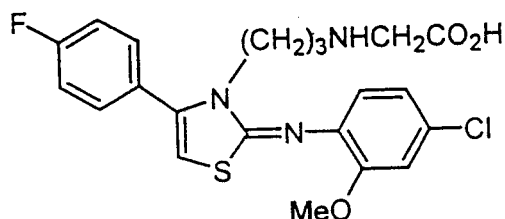
N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸

(1)N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸



在實例321(1)得到之化合物(3公克)之乙醇(5毫升)溶液中，滴加4N-氫氧化鈉水溶液(5毫升)，並於室溫攪拌4小時。將水加至反應混合物中後，用10%檸檬酸水溶液調整成酸性並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，藉減壓蒸餾除去溶劑，得到為泡狀物質之標題化合物(2.92公克)。

(2)N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸



使用上述(1)得到之化合物(665毫克)，進行與實例9(2)同

五、發明說明 (124)

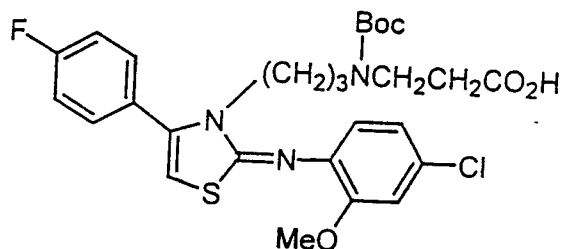
樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(577毫克)。

LC/MS : $m/z = 450(MH^+)$ ，保持時間3.20分鐘(條件A)。

實例328

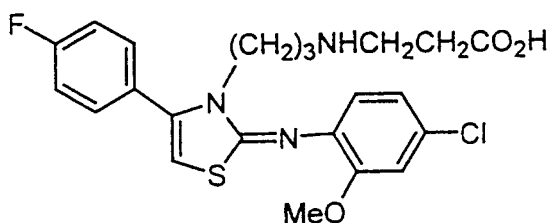
N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸

(1) N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸



使用實例322(1)得到之酯類化合物(850毫克)，進行與實例327(1)同樣之反應，得到為泡狀物質之標題化合物(715毫克)。

(2) N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸



使用上述(1)得到之化合物(700毫克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(588毫克)。

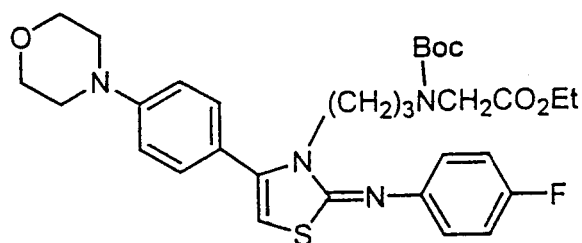
五、發明說明 (125)

LC/MS : $m/z = 464(MH^+)$, 保持時間3.26分鐘(條件A)。

實例329

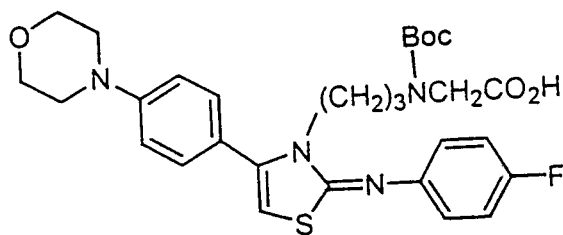
N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸

(1) N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸乙酯



使用實例252得到之胺化合物(3.3公克),藉由與實例321(1)同樣之方法,得到為油狀物之標題化合物(4.1公克)。

(2) N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸

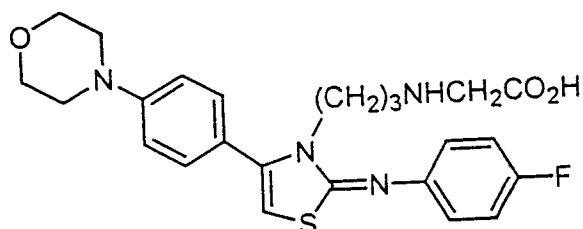


使用上述(1)得到之化合物(4.1公克),進行與實例327(1)同樣之反應,得到為泡狀物質之標題化合物(3.0公克)。

(3) N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻

五、發明說明 (126)

唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸



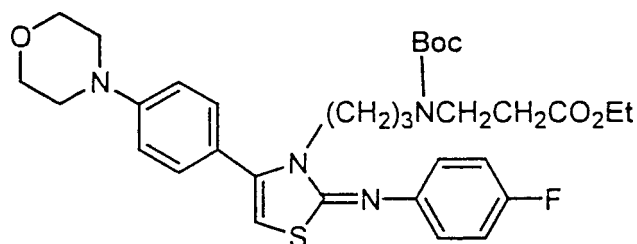
使用上述(2)得到之化合物(30毫克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(31毫克)。

LC/MS : $m/z = 471$ (MH^+)，保持時間2.92分鐘(條件A)。

實例330

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸

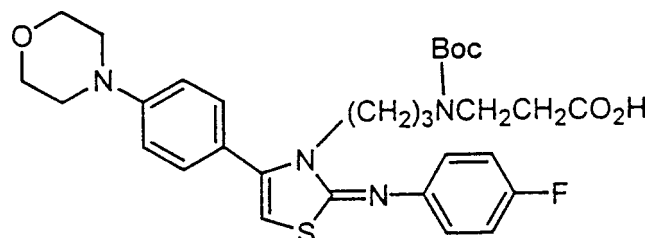
(1)N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸乙酯



使用實例253得到之胺化合物(900毫克)，藉由與實例321(1)同樣之方法，得到為油狀物之標題化合物(1.08公克)。

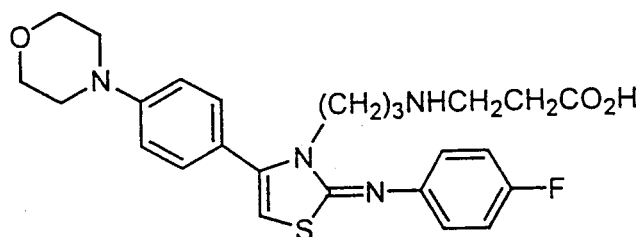
(2)N-(第三丁氧羰基)-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸

五、發明說明 (127)



使用上述(1)得到之化合物(1.08公克)，進行與實例327(1)同樣之反應，得到為泡狀物質之標題化合物(800毫克)。

(3)N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-β-丙胺酸

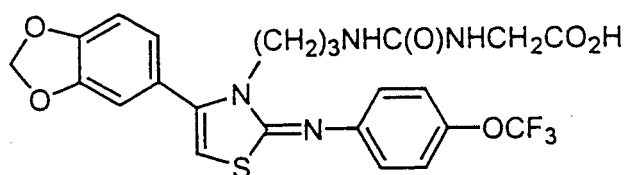


使用上述(2)得到之化合物(300毫克)，進行與實例9(2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(310毫克)。

LC/MS: $m/z = 485 (MH^+)$ ，保持時間3.13分鐘(條件A)。

實例331

N-[(3-[4-(1,3-苯并二氧戊環-5-基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亞胺基}噻唑-3(2H)-基]丙基)胺基]羧基]甘胺酸



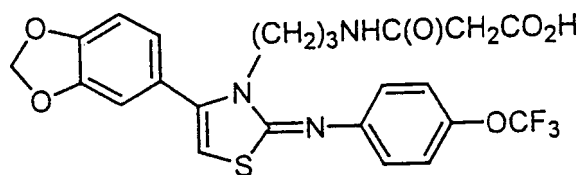
五、發明說明 (128)

使用實例277得到之化合物(800毫克)，進行與實例327(1)同樣之反應，然後從乙酸乙酯中結晶，得到標題化合物(726毫克)。

LC/MS : $m/z = 539$ (MH^+)，保持時間3.50分鐘(條件A)。

實例332

3-({3-[4-(1,3-苯并二氧戊環-5-基)-2-{[4-(三氟甲氧基)苯基]亞胺基}噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)-3-酮基丙酸



使用實例234得到之化合物(800毫克)，進行與實例327(1)同樣之反應，然後從乙酸乙酯中結晶，得到標題化合物(726毫克)。

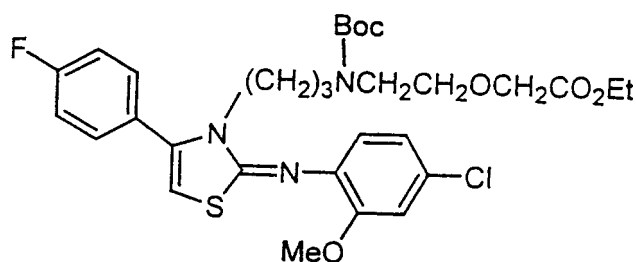
LC/MS : $m/z = 524$ (MH^+)，保持時間3.55分鐘(條件A)。

實例333

[2-({3-[2-[(4-氯-2-甲氧基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)乙氧基]乙酸

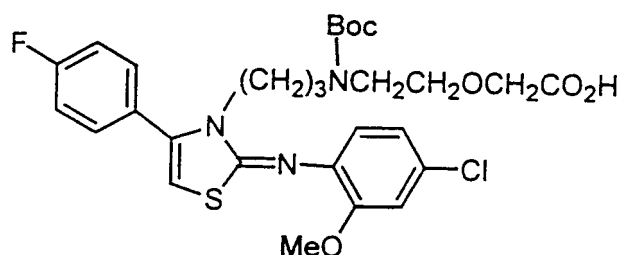
(1)[2-((第三丁氧羰基){3-[2-[(4-氯-2-甲氧基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)乙氧基]乙酸乙酯

五、發明說明 (129)



將實例321(2)得到之化合物(1.1公克)溶於四氫呋喃(20毫升)，在氮氛圍氣下及在冰浴中，分數次添加氫化鈉(410毫克，60%油性分散液)並攪拌30分鐘。將溴乙酸乙酯(0.45毫升)加至反應混合物中，返回室溫並攪拌6小時。在冰冷卻下，將反應混合物注入5%檸檬酸水溶液中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(8:2)]精製，得到為無色油之標題化合物(980毫克)。

(2)[2-((第三丁氧羰基){3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}胺基)乙氧基]乙酸

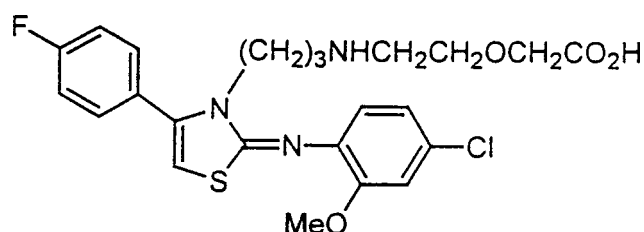


使用上述(1)得到之化合物(950毫克)，進行與實例327(1)同樣之反應，得到為泡狀物質之標題化合物(762毫克)。

(3)[2-((3-[2-[(4-氯-2-甲氧苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻

五、發明說明 (130)

唑-3(2H)-基]丙基}胺基)乙氧基]乙酸

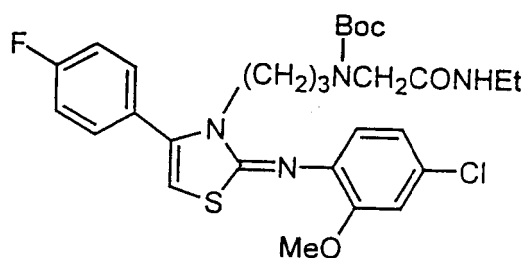


使用上述(2)得到之化合物(750毫克)，進行與實例9 (2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(579毫克)。
LC/MS : $m/z = 494$ (MH^+)，保持時間3.27分鐘(條件A)。

實例334

N^2 -{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘胺鹽胺

(1) N^2 -(第三丁氧羰基)- N^2 -{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基)亞胺基]-4-(4-氟苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘胺鹽胺

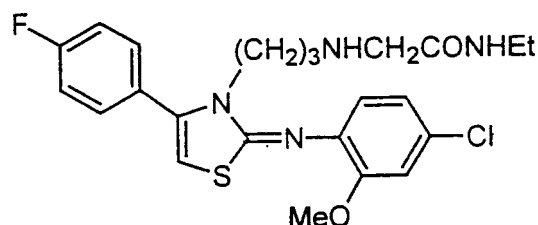


在實例327(1)得到之羧酸化合物(1.0公克)，乙胺鹽酸鹽(297毫克)，1-羥基苯并三唑一水合物(418毫克)，1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(394毫克)與N,N-二甲基甲醯胺(7毫升)之混合物中，滴加N,N-二異丙乙胺

五、發明說明 (131)

(1.27毫升)並於室溫攪拌一夜。將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取，將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(1:1)]精製，得到為泡狀物質之標題化合物(929毫克)。

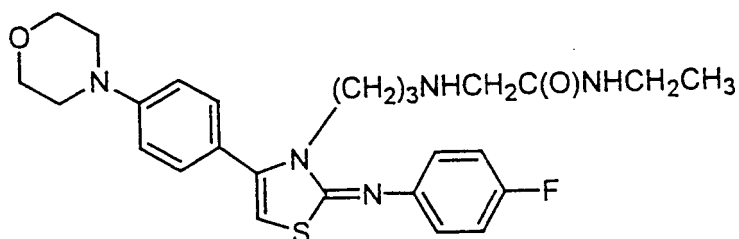
(2) N^2 -{3-[2-[(4-氯-2-甲氧基苯基)亞胺基]-4-(4-氯苯基)噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘胺醯胺



使用上述(1)得到之化合物(900毫克)，進行與實例9 (2)同樣之反應，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(850毫克)。LC/MS: $m/z = 477$ (MH^+)，保持時間3.36分鐘(條件A)。

實例335

N^1 -乙基- N^2 -{3-[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺醯胺



用組合手法合成。亦即，在實例329(2)得到之化合物之

五、發明說明 (132)

二氯甲烷溶液(43.8微莫耳/毫升)1毫升中，加入乙胺鹽酸鹽之N,N-二甲基甲醯胺溶液(35.0微莫耳/毫升)1毫升，二異丙基乙胺之二氯甲烷溶液(35.0微莫耳/毫升)1毫升及碳化二亞胺樹脂之二氯甲烷懸浮液(79.2毫克/毫升，Argonaut公司)1毫升，並於室溫攪拌1夜。將反應混合物過濾，將濾過物用二氯甲烷(1毫升)洗淨二次後，將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)及水(2毫升)接續洗淨二次。將有機層通過裝入硫酸鎂之濾器，用二氯甲烷(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮。將90%三氟乙酸(2毫升)加至殘餘物中並於室溫攪拌2小時後，將混合物濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(2毫升)，加入過剩量之離子交換樹脂(Dowex1-X8，OH型)並於室溫攪拌1小時。將反應混合物過濾，將濾過物用二氯甲烷(1毫升)洗淨2次後，將濾液濃縮，得到標題化合物(6毫克)。

LC/MS： $m/z = 498(MH^+)$ ，保持時間3.01分鐘(條件A)。

實例336-347

下文，藉由與實例334或335同樣之反應，使對應之羧酸化合物與各種胺反應，得到表20所示之化合物。

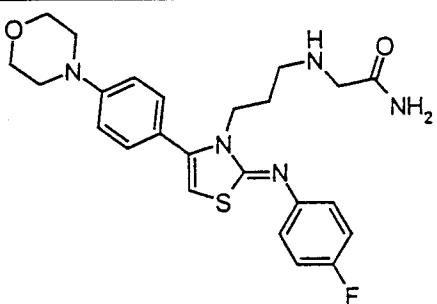
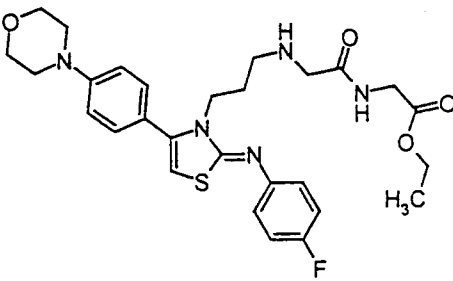
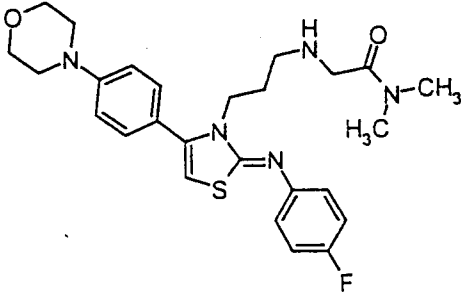
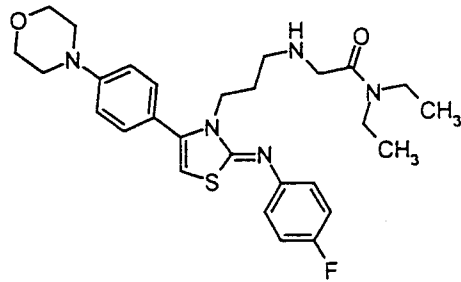
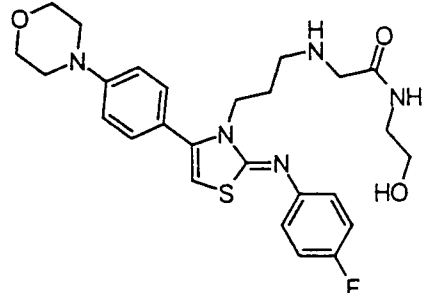
五、發明說明 (133)

表 20(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
336		504	505	A	3.59
337		520	521	A	3.33
338		462	463	A	3.14
339		492	493	A	3.18

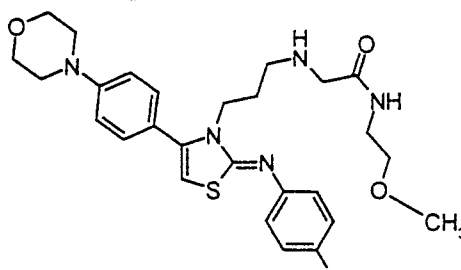
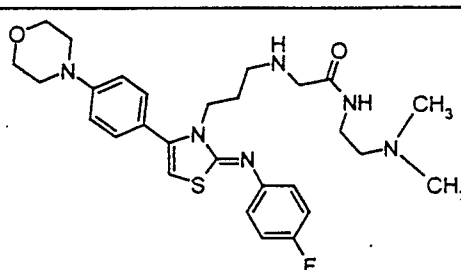
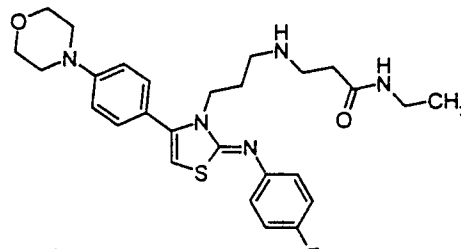
五、發明說明 (34)

表 20(之 2)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
340		469	470	A	2.89
341		555	556	A	3.11
342		497	498	A	2.98
343		525	526	A	3.18
344		513	514	A	2.90

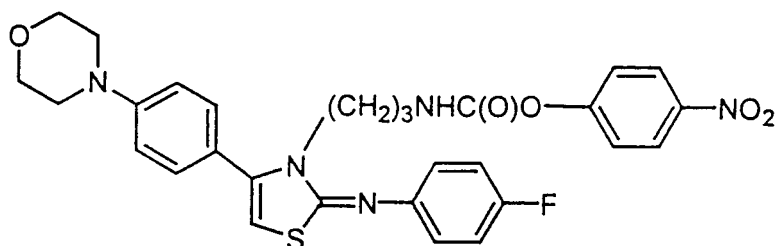
五、發明說明 (35)

表 20(之 3)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
345		527	528	A	2.99
346		540	541	A	2.83
347		511	512	A	3.02

實例 348

3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙胺基甲酸4-硝基苯酯



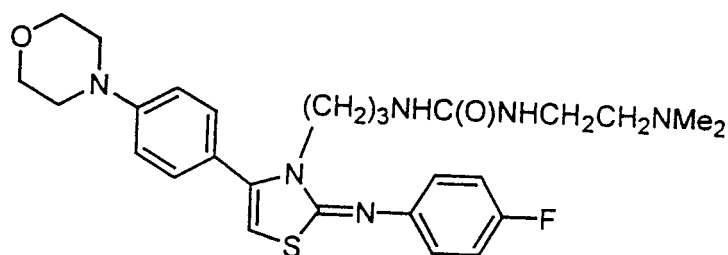
五、發明說明(36)

將實例195得到之化合物(3.0公克，鹽酸鹽)懸浮於四氫呋喃(36毫升)，於氮氛圍氣下及在冰浴中，滴加異丙基乙胺(5毫升)並攪拌30分鐘。將氯甲酸4-硝基苯酯(1.19公克)加至反應混合物中並攪拌3.5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物在正己烷-乙酸乙酯中結晶化，得到標題化合物(2.57公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (2H, m), 3.23-3.30 (6H, m), 3.88 (4H, t, $J=4.9$), 3.99 (2H, t, $J=6.2$), 5.78 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J=8.8$), 7.02-7.10 (4H, m), 7.22=7.29 (5H, m), 8.21 (2H, dd, $J=7.1$, $J=2.0$)。

實例349

N-[2-(二甲胺基)乙基]-N'-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}脲



將實例348得到之化合物(108毫克)溶於二氯甲烷(3毫升)，於氮氛圍氣下及在冰浴中，滴加N,N-二甲基乙二胺(33毫克)並攪拌1小時。將1%氫氧化鈉水溶液加至反應混合物中，並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，

五、發明說明 (37)

用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。得到為淡黃色固體之標題化合物(84毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.66 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.22 (2H, t, $J=7.2$), 3.09-3.19 (4H, m), 3.24 (4H, t, $J=4.8$), 3.87-3.94 (6H, m), 4.68 (1H, t, $J=4.9$), 5.71 (1H, s), 5.94 (1H, m), 6.94 (2H, d, $J=8.8$), 6.98-7.06 (4H, m), 7.26 (2H, dd, $J=7.0$, $J=1.9$)。

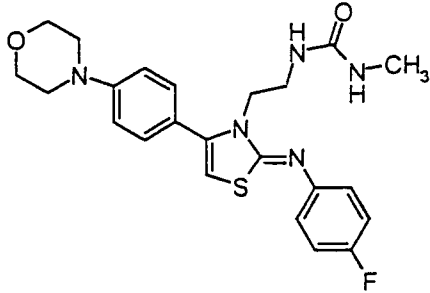
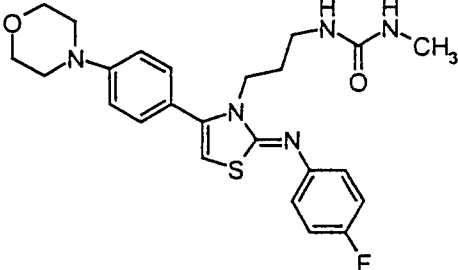
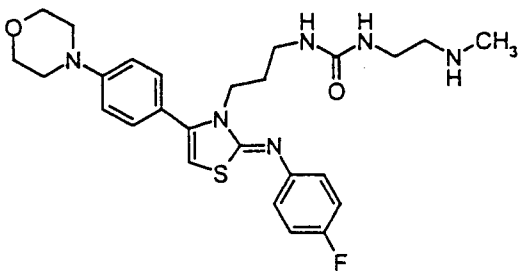
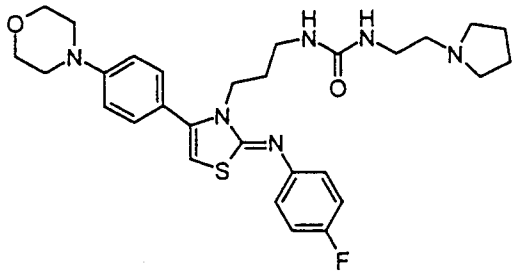
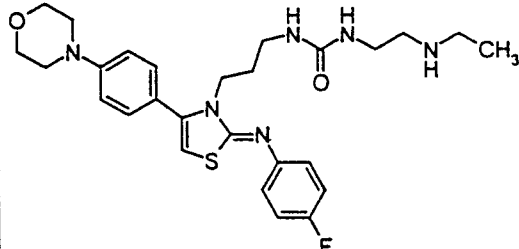
LC/MS: $m/z = 527(\text{MH}^+)$ ，保持時間2.94分鐘(條件A)。

實例350-355

下文，藉由與實例348及349同樣之反應，得到表21所示之化合物。

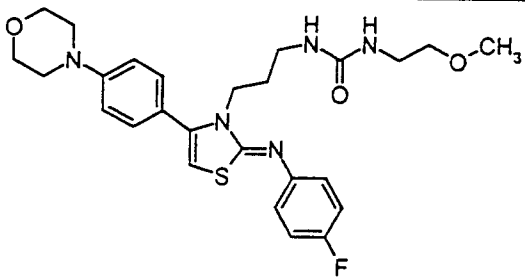
五、發明說明 (38)

表 21(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
350		455	456	A	3.17
351		469	470	A	3.16
352		512	513	A	2.92
353		552	553	A	2.96
354		526	527	A	2.99

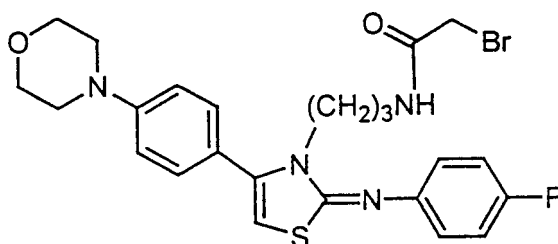
五、發明說明 (139)

表 21(之 2)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)
355		513	514	A	3.26

實例 356

2-溴-N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}乙醯胺

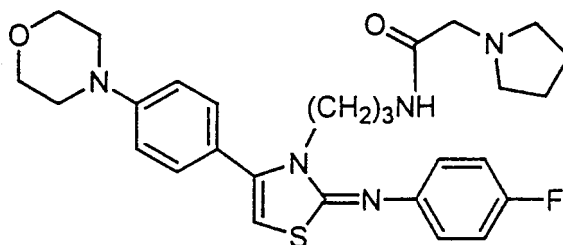


使用實例 195 得到之化合物(2.0 公克，鹽酸鹽)及溴乙醯胺(663 毫克)進行與實例 168 同樣之反應，得到為無晶形之標題化合物(1.2 公克)。

實例 357

N-{3-[2-[(4-氟苯基)亞胺基]-4-[4-(嗎福啉基)苯基]噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-(1-吡咯啶基)乙醯胺

五、發明說明 (140)



將實例356得到之化合物(200毫克)，吡咯啉(0.32毫升)及N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)之混合物於室溫攪拌8小時後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中，然後用乙酸乙酯萃取。有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(97:3)]而精製，得到為油狀物之標題化合物(123毫克)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.56-1.60 (4H, m), 1.70 (2H, m), 2.48 (4H, t, J=5.3), 3.07 (2H, s), 3.15-3.30 (6H, m), 3.86-3.92 (6H, m), 5.69 (1H, s), 6.92-7.06 (6H, m), 7.25 (2H, d, J=7.7), 7.85 (1H, t, J=6.1) °

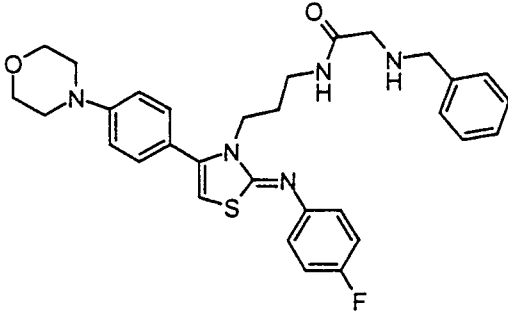
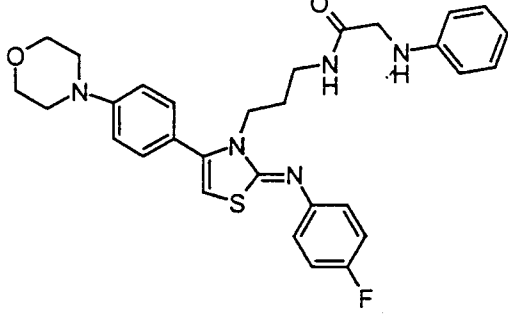
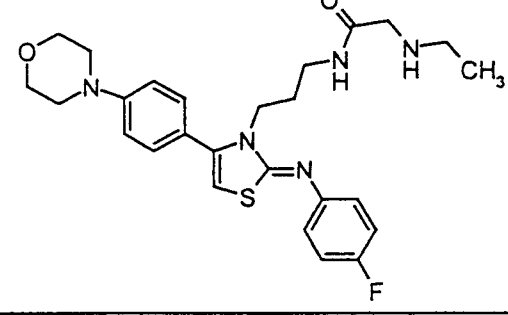
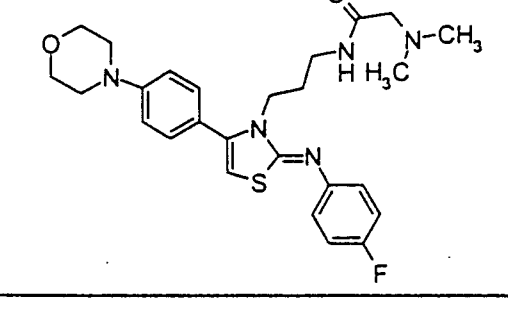
LC/MS : $m/z = 524(MH^+)$, 保持時間2.95分鐘(條件A)。

實例 358-361

下文，藉由與實例357同樣之反應，使實例356得到之化合物與各種胺反應，得到表22所示之化合物。

五、發明說明(141)

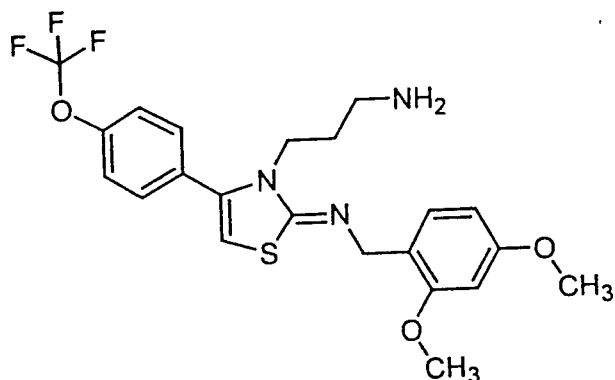
表 22

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)
358		559	560	A	3.14
359		545	546	A	3.63
360		497	498	A	2.92
361		497	498	A	2.92

五、發明說明 (142)

實例362

3-[2-[(2,4-二甲氧苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]-1-丙胺



將參考例90得到之硫脲(3.40公克)，4-(三氟甲氧基)苯乙醯基溴(2.76公克)之乙醇(90毫升)溶液於室溫攪拌22小時後，藉減壓蒸餾除去溶劑，加入飽和碳酸氫鈉水溶液以及用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(4:1)]精製，得到環化體(1.32公克)。將4N鹽酸/二氧雜環己烷(12毫升)加至所得之環化體(1.20公克)中並於室溫攪拌0.5小時後，加入乙醚並濾取，得到為鹽酸鹽形式之標題化合物(0.87公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.86 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J=7.2$), 4.52 (2H, d, $J=5.0$), 6.57 (1H, dd, $J=2.4$, $J=8.4$), 6.64 (1H, d, $J=2.4$), 7.09 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.4$), 7.55 (2H, d, $J=8.6$), 7.71 (2H, d, $J=8.6$), 8.96 (3H, brs), 11.13

五、發明說明 (143)

(1H, m)。

LC/MS : $m/z = 468(MH^+)$ ，保持時間3.18分鐘(條件A)。

實例363-372

藉與實例362或373同樣之方法，得到表23所示之化合物。

五、發明說明 (144)

表 23(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	參考 實例
363		405	406	A	3.05	362
364		441	442	A	3.25	362
365		427	428	A	2.94	362
366		555	556	A	3.92	373
367		559	560	A	4.08	373
368		513	514	A	3.97	373
369		541	542	A	3.78	373

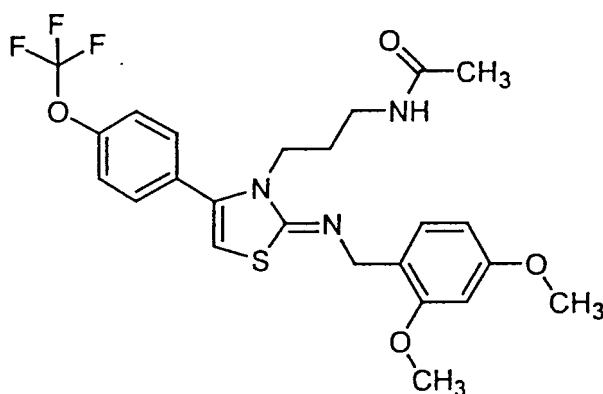
五、發明說明 (145)

表 23(之 2)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考 實例
370		483	484	A	3.68	373
371		511	512	A	3.91	373
372		539	540	A	4.19	373

實例 373

N-{3-[2-[(2,4-二甲氧基苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}乙醯胺



在實例 362 得到之化合物(250 毫克，鹽酸鹽)，三乙胺

五、發明說明(146)

(0.22毫升)與四氫呋喃(3毫升)之混合物中，於冰冷卻下加入乙酸酐(48微升)並攪拌2小時後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[2%甲醇-氯仿]精製，得到標題化合物(230毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (2H, m), 1.53 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.78-3.83 (8H, m), 4.21 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 7.27-7.40 (6H, m)。

LC/MS: $m/z = 510(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.59分鐘(條件A)。

實例374-381

下文，藉由與實例373或382同樣之反應，得到表24所示之化合物。

五、發明說明 (147)

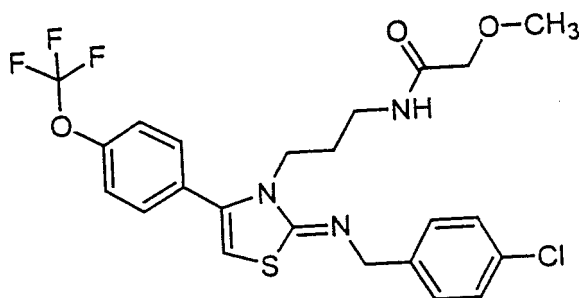
表 2 4

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
374		447	448	A	3.44	373
375		557	558	A	3.8	382
376		543	544	A	3.92	382
377		526	527	A	3.29	382
378		575	576	A	3.96	382
379		602	603	A	3.93	382
380		545	546	A	4.03	382
381		477	478	A	3.54	373

五、發明說明 (148)

實例382

N-{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-甲氧乙醯胺



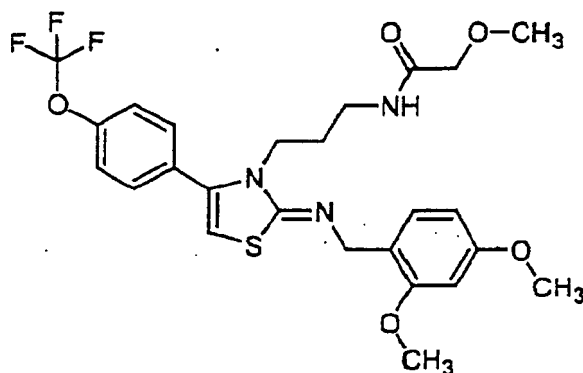
用組合手法合成。亦即，在實例364得到之化合物(游離胺)之四氫呋喃溶液(45.3微莫耳/毫升)1毫升中，加入甲氧乙酸之四氫呋喃溶液(58.9微莫耳/毫升)(1毫升)，1-羥基苯并三唑一水合物之四氫呋喃溶液(118微莫耳/毫升)500微升，以及1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽之四氫呋喃懸浮液(118微莫耳/毫升)500微升，並於室溫攪拌一夜。在反應混合物中，加入氯仿(2.5毫升)，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)及水(2毫升)接續洗淨二次。將有機層通過裝入硫酸鎂之濾器，用氯仿(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮，得到標題化合物。

LC/MS: $m/z = 514(MH^+)$ ，保持時間3.76分鐘(條件A)。

實例383

N-{3-[2-[(2,4-二甲氧苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-甲氧乙醯胺

五、發明說明 (149)



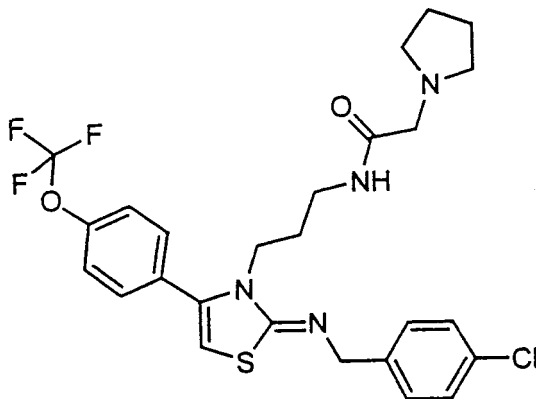
使用實例362得到之化合物(960毫克，鹽酸鹽)及2-甲氧基乙醯氯(0.2毫升)，進行與實例373同樣之反應，得到標題化合物(260毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64 (2H, m), 3.16-3.26 (5H, m), 3.70 (2H, s), 3.76-3.89 (8H, m), 4.29 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.46-6.50 (2H, m), 7.26-7.33 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.8$), 7.48 (1H, m)。

LC/MS : $m/z = 540(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.69分鐘(條件A)。

實例384

N-{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-2-(1-吡咯啉基)乙醯胺



五、發明說明(150)

在實例364得到之化合物(100毫克，鹽酸鹽)，三乙胺(108微升)與四氫呋喃(2毫升)之混合物中，於冰冷卻下加入2-溴乙醯氯(30毫克)並攪拌1小時後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(1:1)]精製，得到反應中間體(82毫克)。在得到之反應中間體(80毫克)，三乙胺(20微升)與四氫呋喃(5毫升)之混合物中加入吡咯啉(0.119毫升)並攪拌1小時後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析[3%甲醇-氯仿]而精製後，鹽化，得到為鹽酸鹽之標題化合物(56毫克)。
LC/MS: $m/z = 553(MH^+)$ ，保持時間3.33分鐘(條件A)。

實例385~401

藉與實例384或402同樣之方法，得到表25所示之化合物。

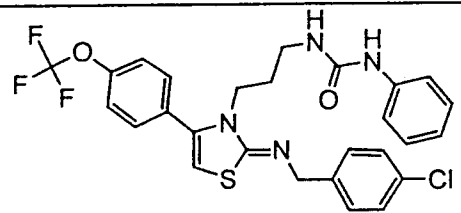
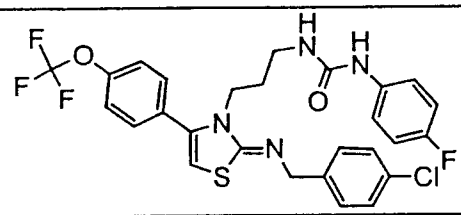
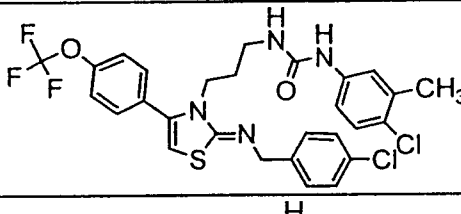
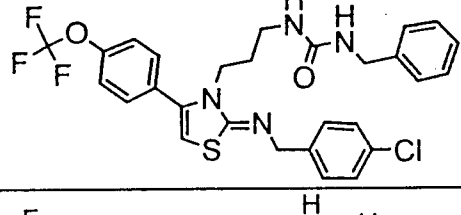
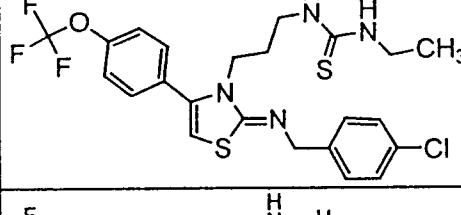
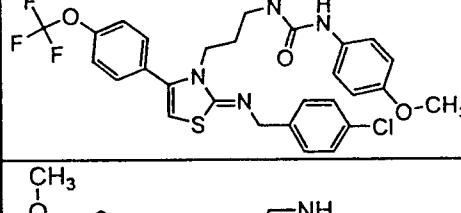
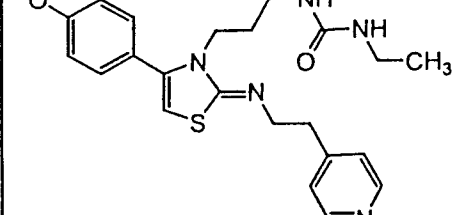
五、發明說明 (151)

表 25(之 1)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
385		588	589	A	3.48	384
386		588	589	A	4.11	402
387		540	541	A	4.06	402
388		568	569	B	2.94	402
389		566	567	A	4.18	402
390		546	547	A	3.95	402
391		570	571	A	3.88	402

五、發明說明(152)

表 25(之 2)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
392		560	561	A	4.09	402
393		578	579	A	4.13	402
394		608	609	B	3.06	402
395		574	575	A	4.1	402
396		528	529	A	3.93	402
397		590	591	A	4.01	402
398		439	440	A	2.46	402

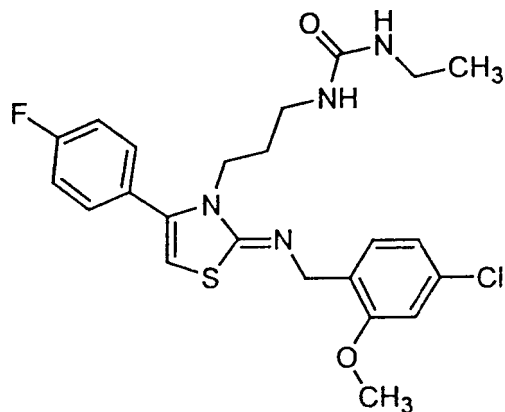
五、發明說明 (153)

表 25(之3)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
399		452	453	A	3.59	402
400		499	500	A	3.41	402
401		425	426	A	2.20	402

實例 402

N-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苄基)亞胺基]-4-(4-氟苄基)-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-N'-乙脲



五、發明說明(154)

在實例363得到之化合物(800毫克，游離胺)之四氫呋喃(5毫升)溶液中，加入異氰酸乙酯(0.16毫升)並攪拌2小時後，藉減壓蒸餾除去溶劑，將異丙醇加至殘餘物中及濾取，得到標題化合物(453毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.94 (3H, t, $J=7.2$), 1.43 (2H, m), 2.93-3.06 (4H, m), 3.33 (1H, m), 3.81 (2H, t, $J=6.2$), 3.85 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.82 (1H, s), 6.06 (1H, m), 6.91 (1H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.1$), 7.13 (2H, dd, $J=8.6$, $J=8.4$), 7.33 (2H, dd, $J=8.6$, $J=5.3$), 7.44 (1H, d, $J=8.1$)。

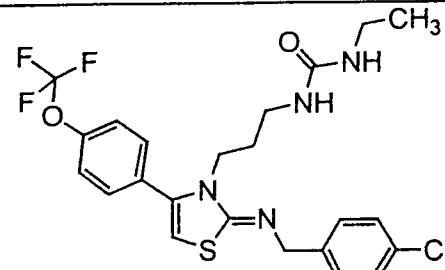
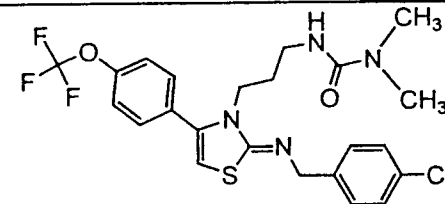
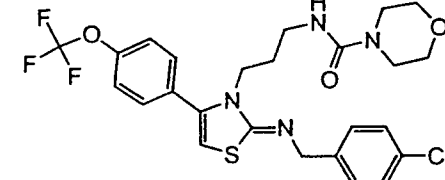
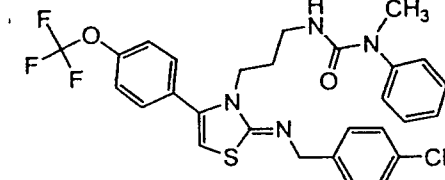
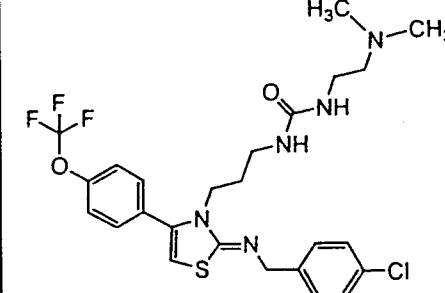
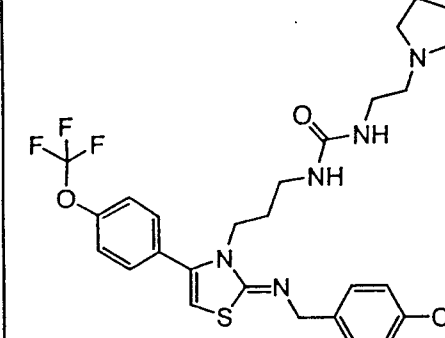
LC/MS: $m/z = 477$ (MH^+), 保持時間3.60分鐘(條件A)。

實例403~408

藉與實例373, 402或409同樣之方法，得到表26所示之化合物。

五、發明說明 (155)

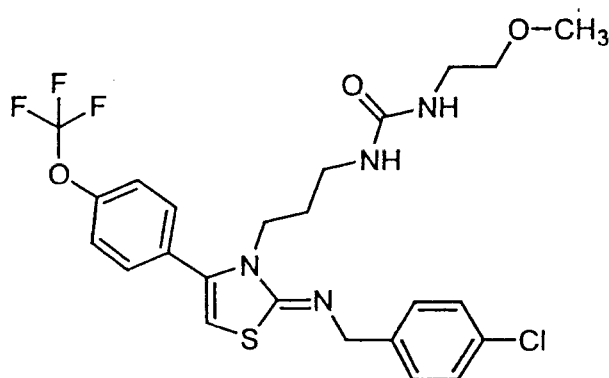
表 2 6

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
403		513	514	A	3.79	402
404		513	514	A	3.79	373
405		554	555	A	3.73	373
406		574	575	A	4.12	373
407		555	556	A	3.29	409
408		581	582	A	3.33	409

五、發明說明 (156)

實例409

N-{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-N'-(2-甲氧乙基)脲



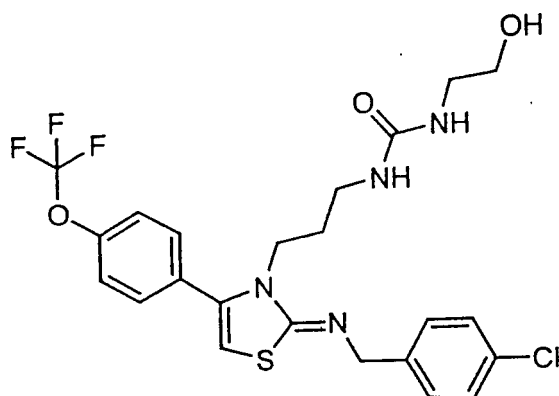
在實例364得到之化合物(1.54公克，鹽酸鹽)，二異丙基乙胺(1.94公克)與四氫呋喃(30毫升)之混合物中，於冰冷卻下加入氯甲酸4-硝基苯酯(1.21公克)並攪拌2小時後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至有機層中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，藉減壓蒸餾除去溶劑，得到反應中間體(1.73公克)。在得到之反應中間體之(100毫克)之二氯甲烷(5毫升)溶液中，加入2-甲氧乙胺(25毫克)並攪拌2小時後，將5%氫氧化鈉水溶液加至反應混合物中並用二氯甲烷萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，以及藉減壓蒸餾除去溶劑。將正己烷-乙酸乙酯(1:1)加至殘餘物中並濾取，得到標題化合物(60毫克)。

LC/MS: $m/z = 543$ (MH^+)，保持時間3.73分鐘(條件A)。

實例410

五、發明說明 (157)

{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}-(2-羥乙基)脲

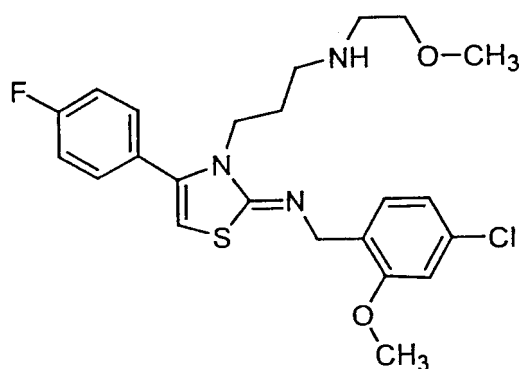


藉與實例409同樣之方法，得到標題化合物。

LC/MS : $m/z = 529$ (MH^+)，保持時間：3.56分鐘(條件A)。

實例411

3-[2-[(4-氯-2-甲氧苄基)亞胺基]-4-(4-氯苄基)-1,3-噻唑-3(2H)-基]-(2-甲氧乙基)-1-丙胺



將實例363得到之化合物依照一般方法Boc化，將所得到之化合物(1.00公克)，氫化鈉(0.24公克)與二甲基甲醯胺(5

五、發明說明 (158)

毫升)之混合物攪拌0.5小時後，加入2-甲氧基乙基溴並攪拌6小時。將10%檸檬酸水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，然後藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析[氯仿-乙酸乙酯(4:1)]精製後，加入4N鹽酸/二氧雜環己烷(2毫升)並於室溫攪拌3小時，然後藉減壓蒸餾除去溶劑。將氨水加至殘餘物中並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，然後藉減壓蒸餾除去溶劑，得到標題化合物(185毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.73 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=6.8$), 2.61 (2H, t, $J=5.1$), 3.28 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J=5.1$), 3.82-3.86 (5H, m), 4.26 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J=1.8$), 6.93 (1H, dd, $J=1.8$, $J=8.1$), 7.12 (2H, dd, $J=8.6$, $J=8.4$), 7.35 (2H, dd, $J=8.6$, $J=5.3$), 7.46 (1H, d, $J=8.1$)。

LC/MS: $m/z = 465$ (MH^+), 保持時間: 3.13分鐘(條件A)。

實例412~416

藉由與實例411相同之方法，得到表27所示之化合物。

五、發明說明(159)

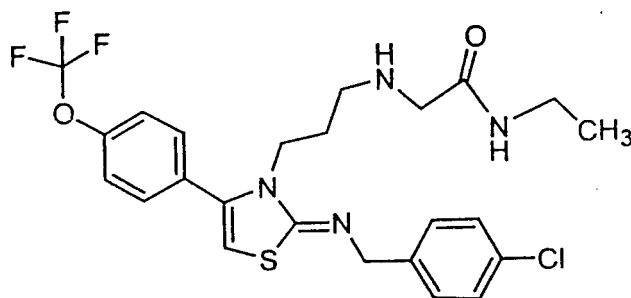
表 2 7

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
412		525	526	A	3.27	411
413		549	550	A	3.73	411
414		499				411
415		527	528	A	3.42	411
416		541	542	A	3.46	411

五、發明說明 (160)

實例417

N^2 -{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}- N^1 -乙基甘胺醯胺



用組合手法合成。亦即，將實例427得到之化合物依照一般方法Boc化，在所得化合物之二氯甲烷溶液(43.8微莫耳/毫升)中，加入乙胺鹽酸鹽之N,N-二甲基甲醯胺溶液(35.0微莫耳/毫升)1毫升，加入二異丙基乙胺之二氯甲烷溶液(35.0微莫耳/毫升)1毫升以及碳化二亞胺樹脂之二氯甲烷懸浮液(79.2毫克/毫升，Argonaut公司製)1毫升，並於室溫攪拌一夜。將反應混合物過濾，將濾過物用二氯甲烷(1毫升)洗淨二次後，將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)洗淨，繼而用水(2毫升)洗淨二次。將有機層通過裝入硫酸鎂之濾器，用氯仿(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮。在殘餘物中加入90%三氟乙酸(2毫升)並於室溫攪拌2小時後，將混合物濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(2毫升)，加入過量之離子交換樹脂(Dowex1-X8，OH型)並於室溫攪拌1小時。將反應混合物過濾，將濾過物用二氯甲烷(1毫升)洗淨二次後，將濾液濃縮，得到標題化合物。

五、發明說明 (161)

LC/MS : $m/z = 527(MH^+)$, 保持時間3.34分鐘(條件A)。

實例418-426

藉著與實例417或427同樣之方法，得到表28所示之化合物。

裝

訂

線

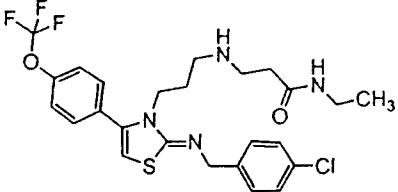
五、發明說明 (162)

表 28(之 1)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
418		498	499	A	3.25	417
419		584	585	A	3.40	417
420		556	557	A	3.25	427
421		526	527	A	3.33	417
422		554	555	A	3.44	417
423		542	543	A	3.23	417
424		556	557	A	3.30	417
425		569	570	A	3.12	417

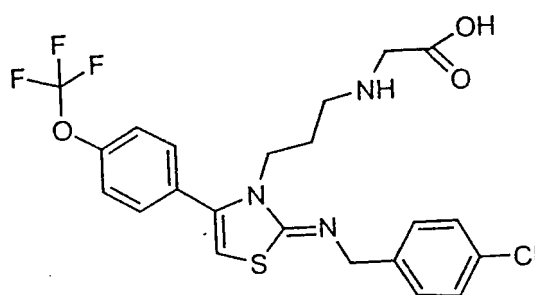
五、發明說明 (163)

表 28(之2)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
426		540	541	A	3.35	417

實例 427

N-{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}甘胺酸



將實例 415 得到之化合物依照一般方法 Boc 化，將所得到之化合物 (1.23 公克)，2N 氫氧化鈉水溶液 (6 毫升) 與乙醇 (6 毫升) 之混合物攪拌 2 小時後，將 10% 檸檬酸水溶液加至殘餘物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，然後藉減壓蒸餾除去溶劑。在殘餘物中加入 4N 鹽酸 / 二氧雜環己烷 (2 毫升) 並於室溫攪拌 3 小時後，加入乙醚並濾取，得到為鹽酸鹽之標題化合物 (148 毫克)。

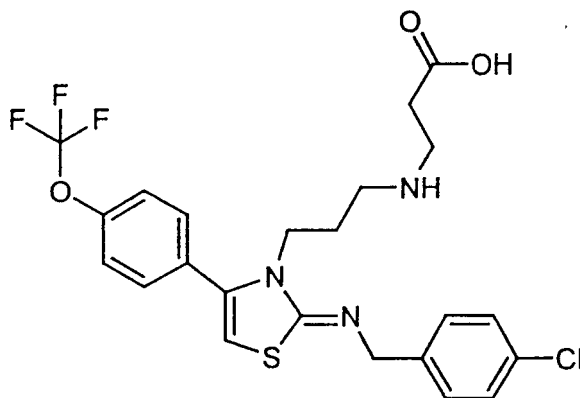
LC/MS : $m/z = 500$ (MH^+)，保持時間：3.31 分鐘 (條件

五、發明說明 (164)

A)。

實例428

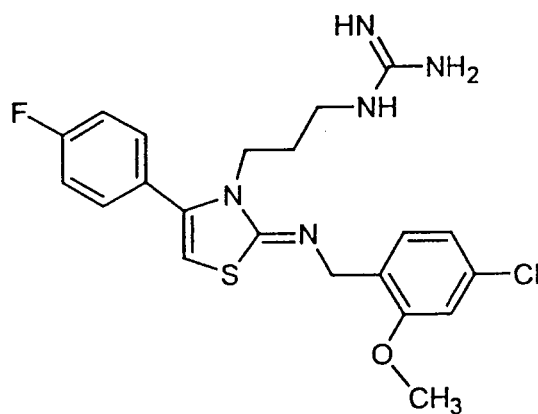
藉由與實例427同樣之方法，得到下述化合物。



LC/MS : $m/z = 514$ (MH^+)，保持時間：3.30分鐘(條件A)。

實例429

N'-{3-[2-[(4-氯-2-甲氧苄基)亞胺基]-4-(4-氯苄基)-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}脒



將實例363得到之化合物(800毫克，游離胺)，1,3-貳(第三丁氧羰基)-2-甲基異硫脒(576毫克)與四氫呋喃(5毫升)之

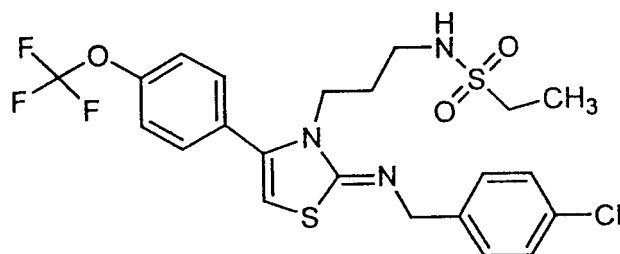
五、發明說明 (165)

混合物回流3小時後，藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析[正己烷-乙酸乙酯(4:1)]精製，得到反應中間體(529毫克)。在所得反應中間體(1000毫克)中加入4N鹽酸/二氧雜環己烷(20毫升)，於室溫攪拌4小時，然後藉減壓蒸餾除去溶劑。將氨水加至殘餘物中並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析[10%甲醇-氯仿]精製後，得到標題化合物(278毫克)。

LC/MS: $m/z = 448(MH^+)$ ，保持時間3.08分鐘(條件A)。

實例430

N'-{3-[2-[(4-氯苄基)亞胺基]-4-[4-(三氟甲氧基)苄基]-1,3-噻唑-3(2H)-基]丙基}乙磺醯胺



用組合手法合成。亦即，在實例364得到之化合物(游離胺)之四氫呋喃溶液(45.3微莫耳/毫升)1毫升中，加入三乙胺之四氫呋喃溶液(118微莫耳/毫升)(500微升)與乙磺醯氯之四氫呋喃溶液(58.9微莫耳/毫升)1毫升，並於室溫攪拌6小時。在反應混合物中，加入參胺樹脂(Argonaut公司)約10毫克以及異氰酸酯樹脂(Argonaut公司)約20毫克，並於室溫攪拌一夜。將反應混合物過濾，將濾過物用氯仿(1毫

五、發明說明 (166)

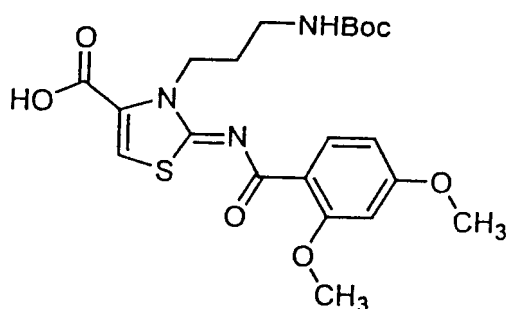
升)洗淨二次後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)及水(2毫升)接續洗淨二次。將有機層通過加入硫酸鎂之濾器，用氯仿(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮，得到標題化合物。

LC/MS: $m/z = 534(MH^+)$ ，保持時間3.88分鐘(條件A)。

實例431

3-(3-胺基丙基)-N-(4-氯苄基)-2-[(2,4-二甲氧苄醯基)亞胺基]-2,3-二氫-1,3-噻唑-4-基-羧醯胺

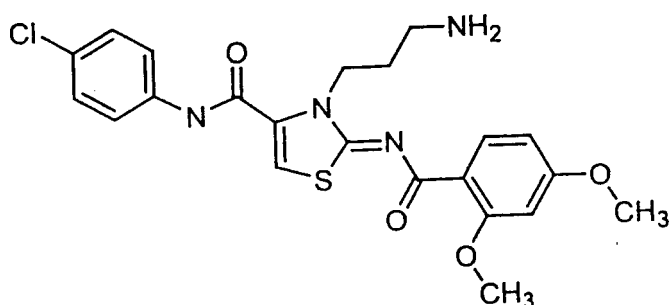
(1)3-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]丙基}-2-[(2,4-二甲氧苄基)亞胺基]-2,3-二氫-1,3-噻唑-4-羧酸



將參考例71得到之硫脲(5.00公克)，2-溴丙酮酸乙酯(1.74毫升)與乙醇(130毫升)之混合物於60°C加熱攪拌後，依照一般方法Boc化，將得到之酯類化合物(2.46公克)依照一般方法加水分解，得到標題化合物。

(2)3-(3-胺丙基)-N-(4-氯苄基)-2-[(2,4-二甲氧苄醯基)亞胺基]-2,3-二氫-1,3-噻唑-4-基-羧醯胺

五、發明說明 (167)



用組合手法合成。亦即，在實例(1)得到之化合物之二氯甲烷溶液(43.8微莫耳/毫升)中，加入4-氯苯胺之二氯甲烷溶液(35.0微莫耳/毫升)1毫升，二異丙基乙胺之二氯甲烷溶液(35.0微莫耳/毫升)1毫升以及碳化二亞胺樹脂之二氯甲烷懸浮液(79.2毫克/毫升，Argonaut公司製)1毫升，並於室溫攪拌一夜。將反應混合物過濾，將濾過物用二氯甲烷(1毫升)洗淨二次後，將濾液用飽和碳酸氫鈉水溶液(2毫升)及水(2毫升)接續洗淨二次。將有機層通過加入硫酸鎂之濾器，用二氯甲烷(1毫升)回洗二次，然後將濾液濃縮。在殘餘物中加入90%三氟乙酸(2毫升)並於室溫攪拌2小時後，將混合物濃縮，得到為三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

LC/MS: $m/z = 475(MH^+)$ ，保持時間3.40分鐘(條件A)。

實例432-445

藉著與實例431，362或373同樣之方法，得到表29所示之化合物。

五、發明說明 (168)

表 29(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
432		481	482	A	3.31	431
433		488	489	A	3.37	431
434		502	503	A	3.45	431
435		497	498	A	3.56	431
436		411	412	A	3.36	362
437		481	482	A	3.52	362

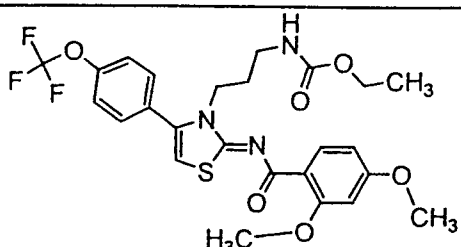
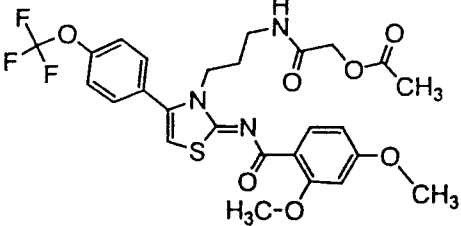
五、發明說明 (169)

表 29(之 2)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
438		419	420	A	3.36	362
439		441	442	A	3.36	362
440		451	452	A	3.66	362
441		411	412	A	3.43	362
442		595	596	A	4.04	373
443		599	600	B	2.6	373

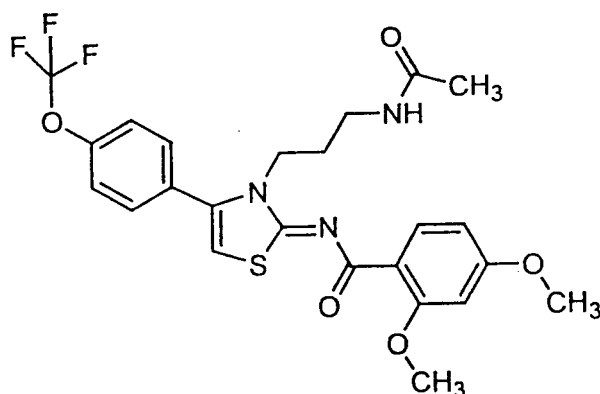
五、發明說明 (170)

表 29(之 3)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
444		553	554	A	4.15	373
445		581	582	A	3.85	373

實例 446

N-[3-[3-(乙醯胺基)丙基]-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-亞噻唑-2(3H)-基]-2,4-二甲氧苄醯胺



將參考例 80 得到之硫脲(1.00 公克)，2-溴-4'-(三氟甲氧基)苯乙酮(0.87 公克)與異丙醇(10 毫升)之混合物於 70°C 攪拌 1 小時後，濾取放冷之固形物(1.32 公克)。在得到之固形物(3.00 公克)中加入 25% 氫溴酸-乙酸(9 毫升)，攪拌 4 小時

五、發明說明 (171)

後，藉減壓蒸餾除去溶劑，將殘餘物用丙酮稀釋及濾取固形物(1.88公克)。將得到之固形物(1.00公克)，三乙胺(0.70毫升)，2,4-二甲氧苄醯氯(0.50公克)及四氫呋喃(7毫升)之混合物於冰冷卻下攪拌0.5小時後，將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥。溶劑藉減壓蒸餾除去，然後將殘餘物從甲苯中結晶，得到標題化合物(0.93公克)。

熔點：131-132°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.61-1.65 (5H, m), 3.07 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.33 (2H, t, $J=6.2$), 6.54-6.57 (3H, m), 6.79 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J=8.1$), 7.43-7.46 (2H, m), 8.11 (1H, dd, $J=7.0$, $J=2.0$)。

LC/MS: $m/z = 524(\text{MH}^+)$ ，保持時間3.72分鐘(條件A)。

實例447~472

藉由與實例373，446或431同樣之方法，得到表30所示之化合物。

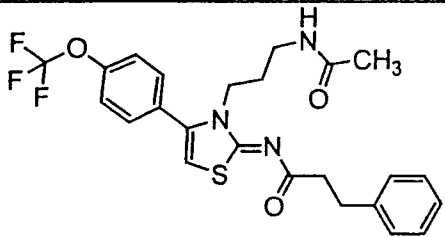
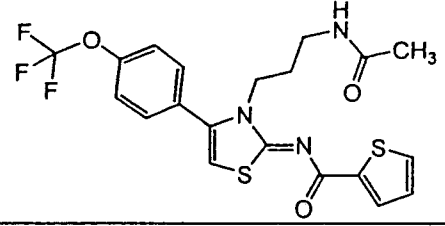
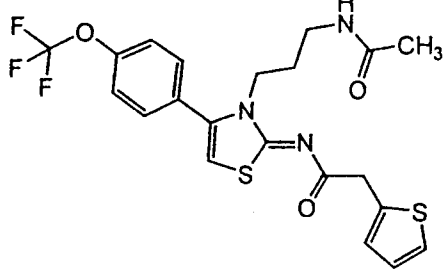
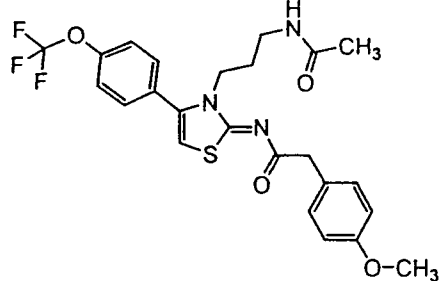
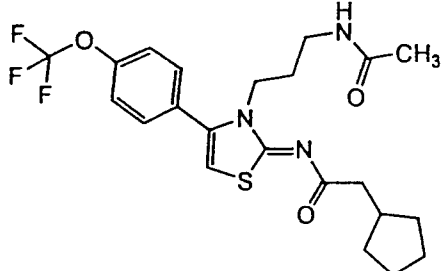
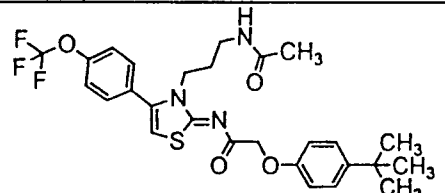
五、發明說明 (172)

表 30(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	參考 實例
447		551	552	A	4	373
448		579	580	B	2.85	373
449		464	465	A	3.32	446
450		515	516	A	4.01	446
451		498	499	A	4.00	446
452		463	465	A	3.36	446
453		462	464	B	2.64	446

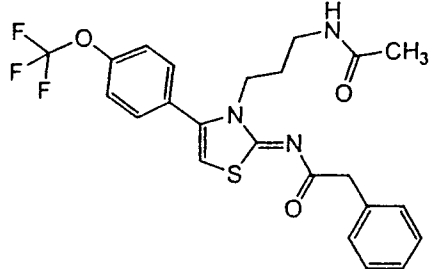
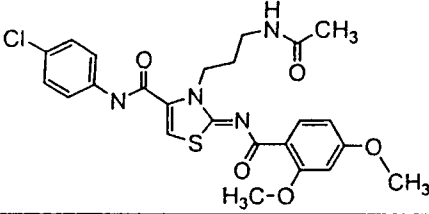
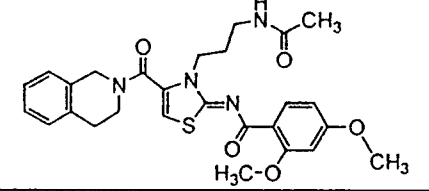
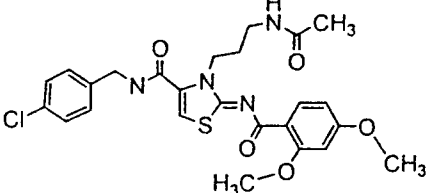
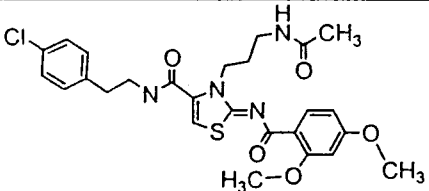
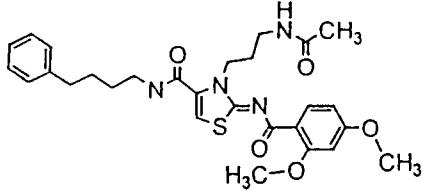
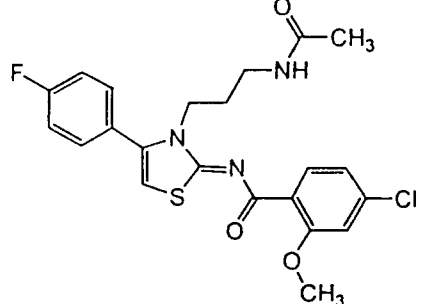
五、發明說明 (173)

表 30(之 2)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
454		491	492	A	4.09	446
455		469	470	B	2.35	446
456		483	484	B	2.06	446
457		507	508	A	4.05	446
458		469	470	A	4.02	446
459		549	550	B	3.75	446

五、發明說明 (174)

表 30(之 3)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
460		477	478	A	4.09	446
461		516	517	A	3.84	431
462		522	523	A	3.61	431
463		530	531	A	3.73	431
464		544	545	A	3.8	431
465		538	540	A	3.89	431
466		461	462	A	3.83	373

五、發明說明 (175)

表 30(之4)

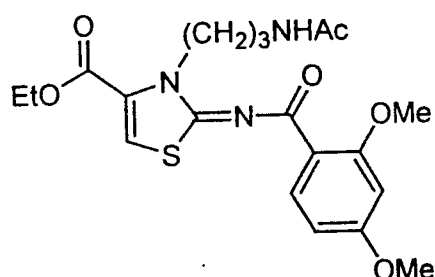
實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
467		523	524	A	4.16	446
468		493	494	B	2.78	446
469		493	494	B	2.67	446
470		497	498	B	3.34	446
471		497	498	B	3.36	446
472		509	510	A	3.77	373

五、發明說明 (176)

實例473

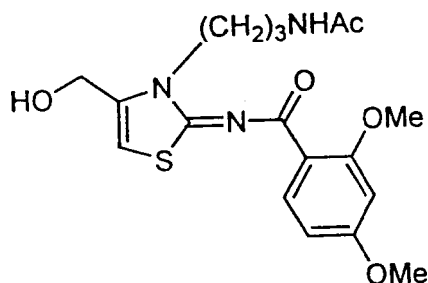
N-[3-[3-(乙醯胺基)丙基]-4-({[(4-甲基苯基)磺醯基]胺基}甲基)-亞噻唑-2(3H)-基]-2,4-二甲氧苄醯胺

(1)3-[3-(乙醯胺基)丙基]-2-[(2,4-二甲氧苄醯基)亞胺基]-2,3-二噻唑-4-羧酸乙酯



將參考例93得到之硫脲(24.64公克)，溴丙酮酸乙酯(10毫升)與乙醇(700毫升)之混合物於氮氣圍氣下，於70°C加熱攪拌。5小時後將反應混合物減壓濃縮，將殘餘物從乙酸乙酯中結晶，得到為氫溴酸鹽之標題化合物(29.36公克)。

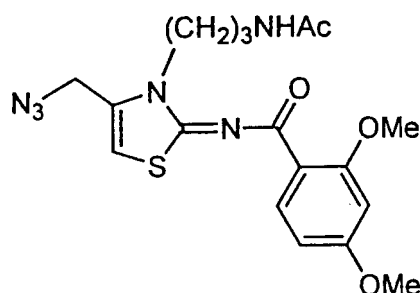
(2)N-[3-[3-(乙醯胺基)丙基]-4-(羥甲基)亞噻唑-2(3H)-基]-2,4-二甲氧苄醯胺



五、發明說明 (177)

在上述(1)得到之氫溴酸鹽游離化得到之酯類化合物(10公克)之四氫呋喃(300毫升)溶液中，添加硼氫化鋰(2.0公克)，在氮氣圍氣下，於室溫攪拌一夜。在冰冷卻下，將10%檸檬酸水溶液加至反應混合物中而將過剩之硼氫化鋰破壞後，用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，然後藉減壓蒸餾除去溶劑，得到標題化合物(8.3公克)。

(3)N-[3-[3-(乙醯胺基)丙基]-4-(疊氮甲基)-亞噻唑-2(3H)-基]-2,4-二甲氧苄醯胺

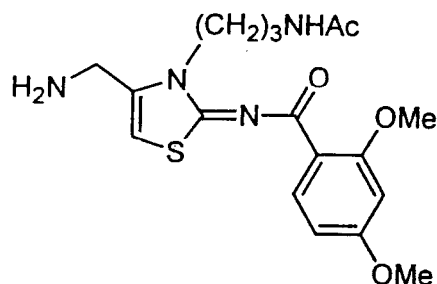


將上述(2)得到之化合物(3.45公克)與三乙胺(976毫克)溶於DMF(35毫升)中，在冰冷卻下滴加甲磺醯氯(0.75毫升)。於同溫攪拌1小時後，將疊氮化鈉(627毫克)添加至反應混合物中，然後再攪拌2小時。將水加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，然後藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(98:2)]精製，得到為油狀物之標題化合物(3.48公克)。

(4)N-[3-[3-(乙醯胺基)丙基]-4-(胺乙基)亞噻唑-2(3H)-

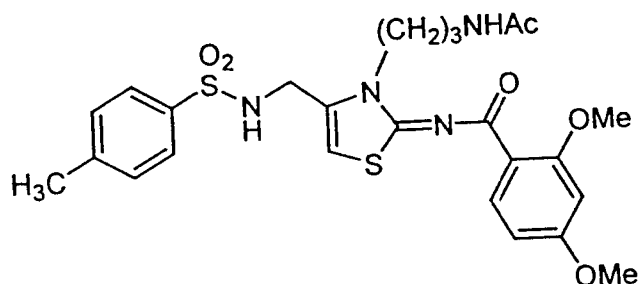
五、發明說明 (178)

基]-2,4-二甲氧苄醯胺



在上述(3)得到之化合物(2.3公克)之乙醇(46毫升)溶液中，添加10%鈀/碳觸媒(230毫克)並於常壓下氫化。4小時後，將反應混合物用矽藻土過濾，並將濾液減壓濃縮。將殘餘物溶於10%檸檬酸水溶液，用氯仿洗淨後，將水層用氨水調成鹼性並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，藉減壓蒸餾除去溶劑，得到為油狀物之標題化合物(3.48公克)。

(5)N-[3-[3-(乙醯胺基)丙基]-4-((4-甲基苯基)磺醯基)胺基}甲基)亞噻唑-2(3H)-基]-2,4-二甲氧苄醯胺



將上述(4)得到之化合物(200毫克)與三乙胺(100毫克)溶於四氫呋喃(5毫升)，於氮氛圍氣下，於室溫添加對-甲苯磺

五、發明說明 (179)

醯氯(117毫克)。2小時後，將10%檸檬酸水溶液加至反應混合物中並用氯仿萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。將殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿-甲醇(97:32)]而精製，得到為非晶形之標題化合物(240毫克)。

LC/MS: $m/z = 547(MH^+)$ ，保持時間3.43分鐘(條件A)。

實例474~542

藉由與實例321，373，382，402，409，411，427，417，429，430或446同樣之方法，得到表31所示之化合物。

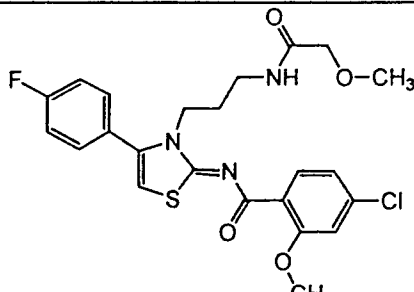
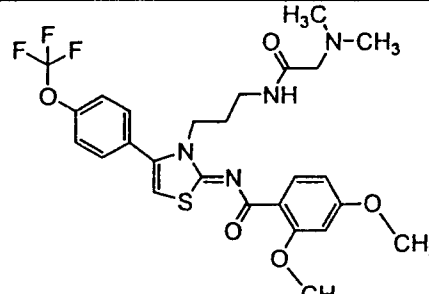
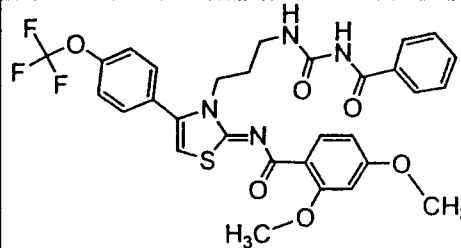
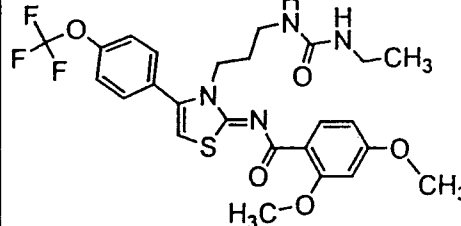
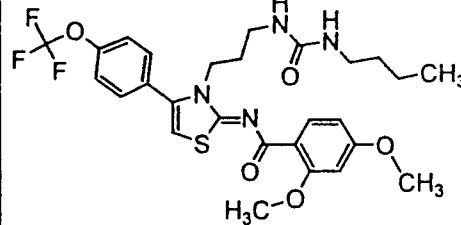
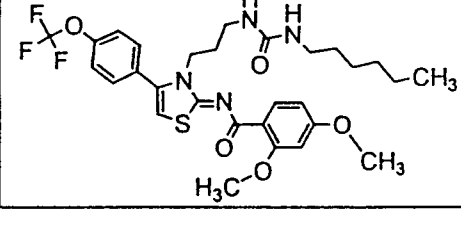
五、發明說明 (180)

表 31(之 1)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
474		553	554	A	3.84	382
475		597	598	A	3.85	382
476		583	584	A	4.03	382
477		566	567	A	3.43	382
478		615	616	B	2.78	382
479		642	643	A	3.96	382
480		585	586	A	4.17	382

五、發明說明 (181)

表31(之2)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
481		492	493	A	3.99	373
482		566	567	A	3.39	382
483		628	629	A	4.18	402
484		552	553	A	3.75	402
485		580	581	A	4.05	402
486		608	609	B	2.85	402

五、發明說明 (182)

表 31(之 3)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
487		606	607	B	2.49	402
488		586	587	A	3.89	402
489		610	611	A	3.84	402
490		600	601	A	4.16	402
491		618	619	A	4.16	402
492		648	649	B	3.14	402

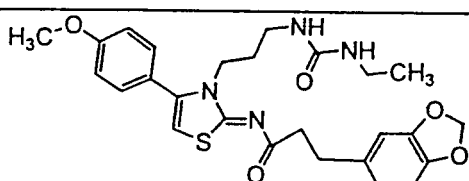
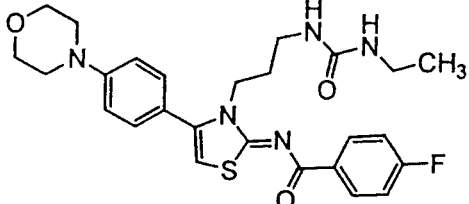
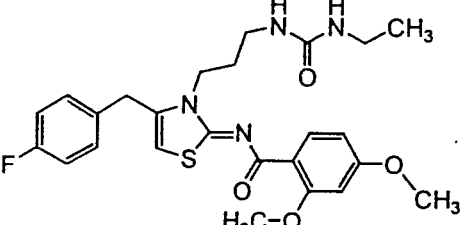
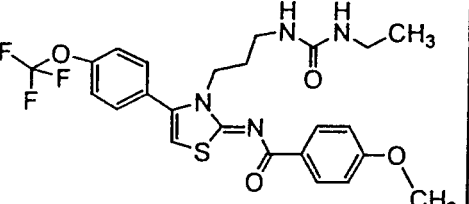
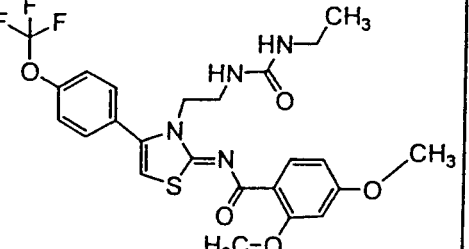
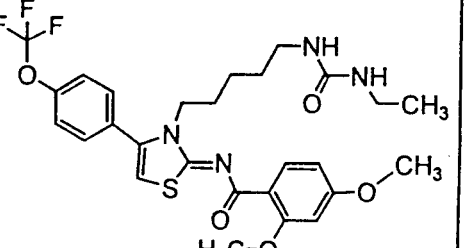
五、發明說明 (183)

表 31(之 4)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
493		614	615	A	4.11	402
494		568	569	A	4.05	402
495		630	631	A	4.05	402
496		490	491	A	3.86	402
497		482	483	A	4.00	402
498		496	497	A	3.63	402

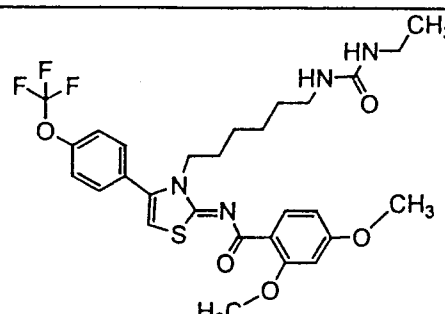
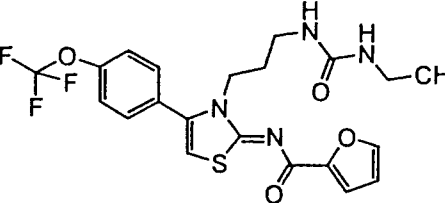
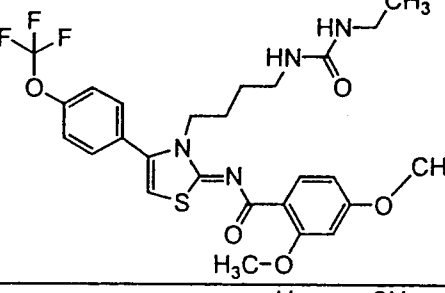
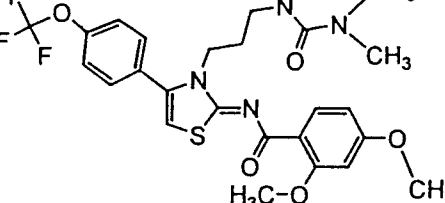
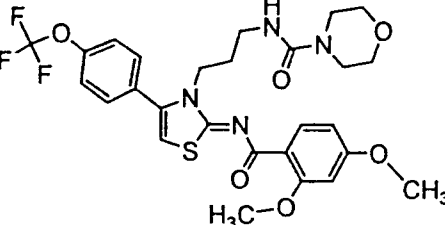
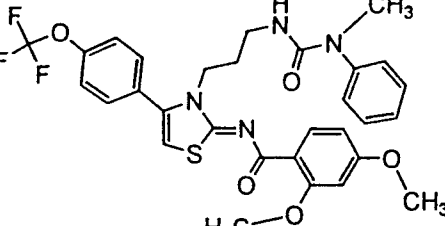
五、發明說明 (184)

表 31(之 5)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
499		510	511	A	4.13	402
500		511	512	A	4.01	402
501		500	501	A	3.53	402
502		522	523	B	2.87	402
503		538	539	A	3.76	402
504		580	581	A	3.84	402

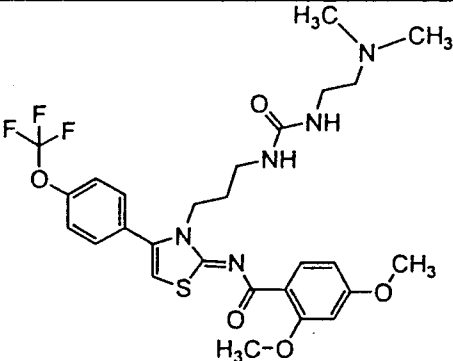
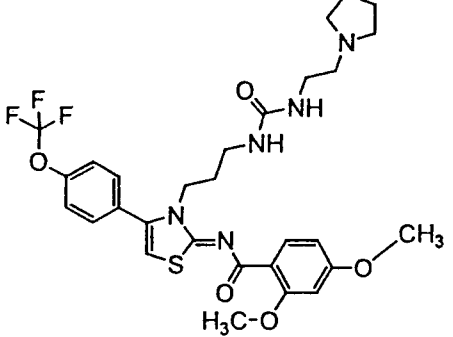
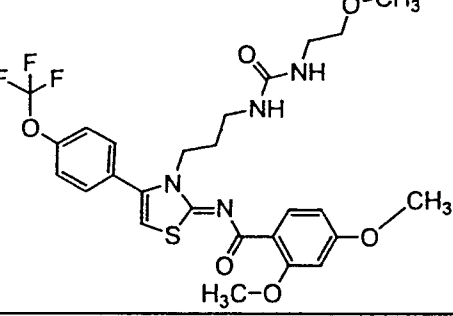
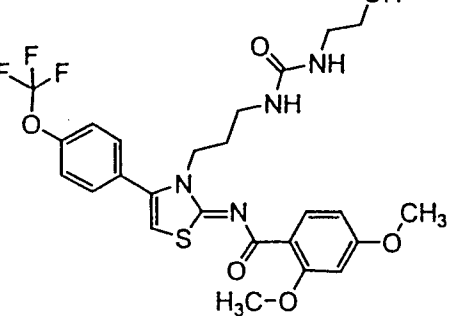
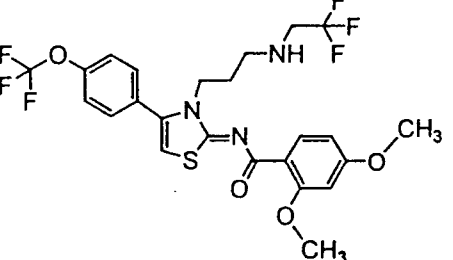
五、發明說明 (185)

表 31(之 6)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
505		594	595	A	3.91	402
506		482	483	A	4.10	402
507		566	567	A	3.78	402
508		552	553	A	3.72	373
509		594	595	A	3.71	373
510		614	615	A	4.14	373

五、發明說明 (186)

表 31(之 7)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
511		595	596	A	3.29	409
512		621	622	A	3.35	409
513		582	583	A	3.70	409
514		569	570	A	3.50	409
515		563	564	A	3.87	411

五、發明說明 (187)

表 31(之 8)

實例編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考實例
516		539	540	A	3.63	411
517		567	568	A	3.75	411
518		525	526	A	3.48	321
519		611	612	A	3.83	411
520		581	582	A	3.80	411

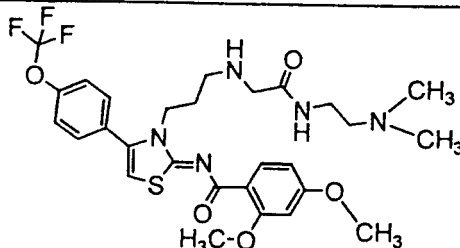
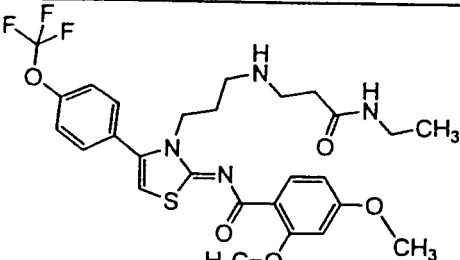
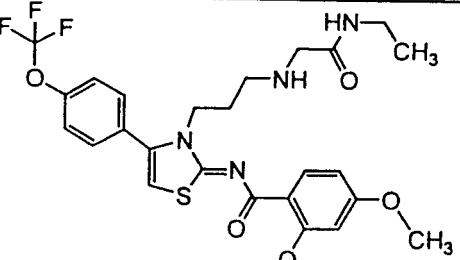
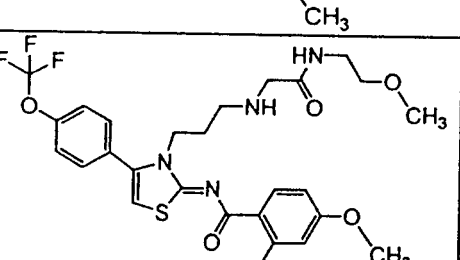
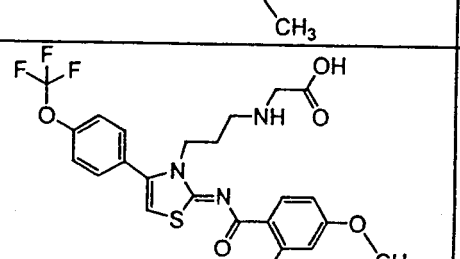
五、發明說明 (188)

表 31(之 9)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間 (分)	參考 實例
521		538	539	A	3.47	417
522		624	625	A	3.71	417
523		596	597	A	3.51	427
524		566	567	A	3.62	417
525		594	595	A	3.79	417
526		582	583	A	3.46	417

五、發明說明 (189)

表 31(之 10)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
527		609	610	A	3.26	417
528		580	581	A	3.62	417
529		566	597	A	3.58	417
530		596	597	A	3.55	417
531		539	540	A	3.52	427

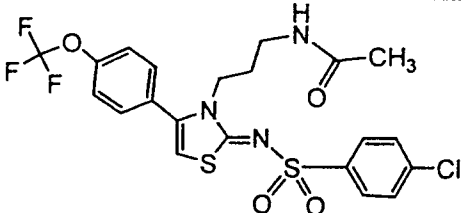
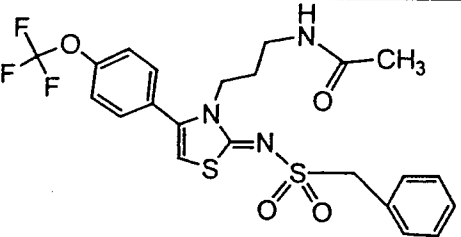
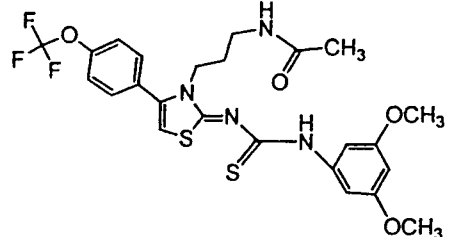
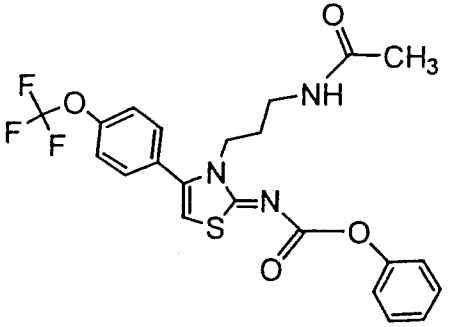
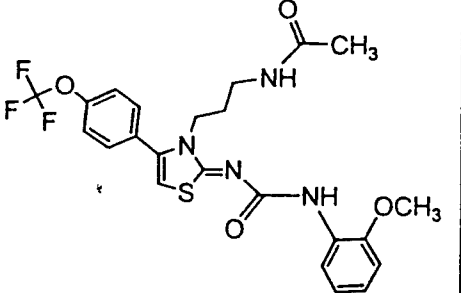
五、發明說明 (190)

表 31(之11)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時間(分)	參考 實例
532		583	584	A	3.55	427
533		553	554	A	3.56	427
534		523	524	A	3.39	429
535		591	592	A	3.70	429
536		573	574	A	4.09	430
537		529	530	A	4.15	446

五、發明說明 (191)

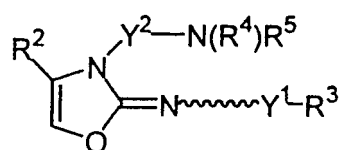
表 31(之 12)

實例 編號	構造	Exact MS	m/z	分析法	保持時 間(分)	參考 實例
538		533	534	B	2.75	446
539		513	514	B	2.09	446
540		554	555	B	3.21	446
541		479	480	B	2.71	446
542		508	509	B	2.63	446

五、發明說明 (192)

將實例157及480得到之化合物之結晶，當用X光進行構造解析時，確認為(Z)體。

化合物(1)中X為氧原子者之較佳例子被例示於下文。



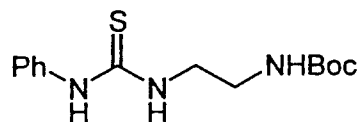
R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂
4-溴苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-甲氧苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-甲氧苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
3,4-(亞甲二氧)苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
3,4-(亞甲二氧)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
3,4-(亞甲二氧)苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(三氟甲氧基)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(三氟甲氧基)苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-(三氟甲氧基)苯基	4-氟-2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-嗎福啉苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NH ₂
4-嗎福啉苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂
4-甲氧苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc

五、發明說明 (193)

3,4-(亞甲二氧)苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
3,4-(亞甲二氧)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
3,4-(亞甲二氧)苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(三氟甲氧)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(三氟甲氧)苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(三氟甲氧)苯基	4-氯-2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
4-(三氟甲氧)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
4-(三氟甲氧)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHMe
4-(三氟甲氧)苯基	4-氯-2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
4-嗎福啉苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NHAc
4-嗎福啉苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHAc
4-嗎福啉苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₂ NHCONHEt
4-嗎福啉苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt
4-嗎福啉苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHCONHEt

參考例 1

2-[(苯胺基硫羰基)胺基]乙基胺基甲酸第三丁酯



在包含2-胺乙基胺基甲酸第三丁酯(1.76毫升)之乙醇(22毫升)溶液中，滴加異硫氰酸酯丙酯(1.5公克)，並在75°C加熱1小時。將反應混合物減壓濃縮，從正己烷中結晶，得到標題化合物(3.25公克)。

五、發明說明 (194)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 3.33 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.21-7.46 (5H, m), 7.72 (1H, brs)。

參考例2~24

藉由與參考例1同樣之方法，使各種異硫氰酸酯與胺化合物反應，得到表32所示之化合物。

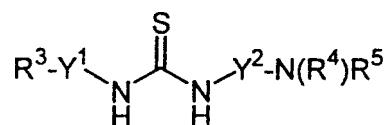
裝

訂

線

五、發明說明 (195)

表 32



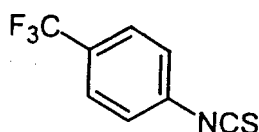
參考例	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
2	苯基	(CH ₂) ₂ NMe ₂
3	苯基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
4	苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
5	2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
6	3-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
7	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
8	2,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
9	2,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
10	3,4-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
11	3,5-二甲氧基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
12	2-氯苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
15	4-氯苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
16	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
17	3-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHBoc
18	3-吡啶基	(CH ₂) ₄ NHBoc
19	苄基	(CH ₂) ₃ NMe ₂
20	苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
21	苯基	(CH ₂) ₄ NHBoc
22	苯基	(CH ₂) ₅ NHBoc
23	苯基	CH ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc
24	苯基	(CH ₂) ₂ CH(OH)CH ₂ NHBoc

五、發明說明 (196)

參考例25

3-([4-(三氟甲基)苯胺硫羰基]胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯

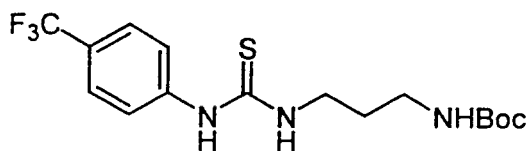
(1)4-(三氟甲基)苯基異硫氰酸酯



使用4-(三氟甲基)苯胺(1.34公克)，硫代光氣(0.73毫升)，碳酸氫鈉(5.1公克)，氯仿(70毫升)及水(140毫升)，依照文獻(Burke, T.R., Jr.; Bajwa, B.S.; Jacobson, A.E.; Rice, K.C.; Streaty, R.A.; Klee, W.A.J. Med. Chem., 1984, 27, 1570-1574)記載之方法進行反應，得到標題化合物(1.62公克)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.33 (2H, d, $J=8.4$), 7.62 (2H, d, $J=8.4$)。

(2)3-([4-(三氟甲基)苯胺基]硫羰基)胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯



藉著與參考例1同樣之方法，使4-(三氟甲基)苯基異硫氰酸酯(1.62公克)與3-(胺丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.39公克)反應，得到為黃色油之標題化合物(2.33公克)。

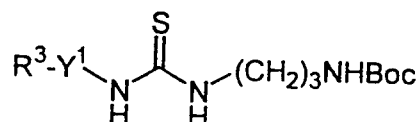
五、發明說明 (197)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35 (9H, s), 1.74 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.4$), 7.56-7.68 (4H, m)。

參考例26~32

藉著與參考例25同樣之方法，使各種苯胺與硫代光氣反應，形成異硫氰酸酯後，與3-(胺丙基)胺基甲酸第三丁酯反應，得到表33所示之硫脲化合物。

表33

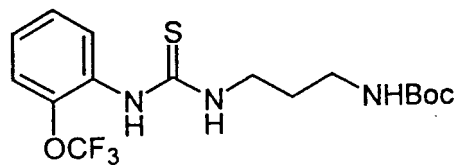


參考例	$\text{Y}^1\text{-R}^3$
26	2-氟苯基
27	3-氟苯基
28	4-氟-2-硝基苯基
29	2-甲氧基-2-硝基苯基
30	2-溴-4-(三氟甲氧基)苯基
31	4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基
32	3,4-(亞甲二氧)苯基

參考例33

3-([2-(三氟甲氧基)苯胺基]硫羰基)胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯

五、發明說明 (198)

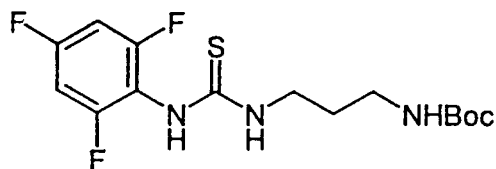


在包含2-(三氟甲氧基)苯胺(1.8公克)及三乙胺(2.9毫升)之四氫呋喃(10毫升)溶液中，於氮氛圍氣下，在冰浴中滴加硫代光氣(0.8毫升)。隨後返回室溫并攪拌2小時。在反應混合物中加入3-(胺基丙基)胺基甲酸第三丁酯(1.39公克)，然後再攪拌2小時。在反應混合物中加入水並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，並藉減壓蒸餾除去溶劑。殘餘物用矽膠管柱層析[氯仿]精製，得到為褐色油之標題化合物(2.9公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (9H, s), 1.72 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.78 (1H, t, $J=6.4$), 7.27-7.54 (6H, m)。

參考例34

3-{[(2,4,6-三氟苯胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯



使用2,4,6-三氟苯胺(1.5公克)，以與參考例33同樣之方法得到標題化合物(1.1公克)。

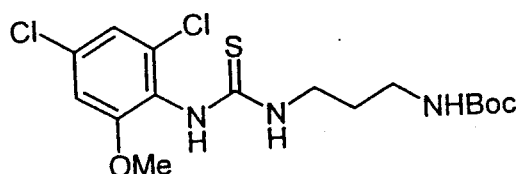
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36 (9H, s), 1.59 (2H, m), 2.91

五、發明說明 (199)

(2H, m), 3.40 (2H, m), 6.83 (1H, m), 7.24 (2H, t, $J=9.0$), 7.90 (1H, brs), 8.90 (1H, brs)。

參考例35

3-{[(2,4-二氯-6-甲氧苯胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯

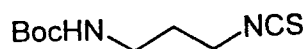


使用2,4-二氯-6-甲氧苯胺基(1.0公克)，以與參考例33同樣之方法得到標題化合物(997毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (9H, s), 1.67 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.71 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=2.2$), 6.97 (1H, brs), 7.06 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J=2.2$)。

參考例36

(1)3-異硫氰酸基丙基胺基甲酸第三丁酯

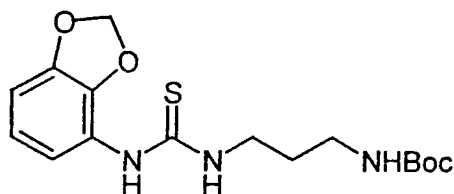


使用3-胺基丙基胺基甲酸第三丁酯(17.4公克)，三乙胺(1.4毫升)，二硫化碳(30.2毫升)及四氫呋喃(100毫升)，依照文獻(Li, G. Tajima; H., Ohtani, T.J. Org. Chem., 1997, 62, 4539-4540)記載之方法，得到標題化合物(15.2公克)。

五、發明說明(200)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.60 (2H, t, $J=6.6$), 4.64 (1H, brs)。

(2){[(2,3-亞甲二氧苯胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯



將用Neville, C.F. et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1991, 259-262記載之方法得到之2,3-亞甲二氧苯胺(698毫克), 異硫氰酸丙基胺基甲酸第三丁酯(1.1公克)與二氧雜環己烷(10毫升)之混合物在氮氛圍氣下, 進行加熱回流。4小時後, 將反應混合物減壓濃縮。將殘餘物從乙醚-正己烷中結晶, 得到標題化合物(803毫克)。

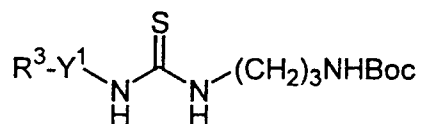
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.71 (2H, m), 4.79 (1H, m), 6.03 (2H, s), 6.71-6.88 (3H, m), 7.12 (1H, m), 7.35 (1H, brs)。

參考例37~57

藉由與參考例36(2)同樣之方法, 使各種苯胺與3-異硫氰酸酯基丙基胺基甲酸第三丁酯反應, 得到表34所示之硫脲化合物。

五、發明說明 (201)

表 34

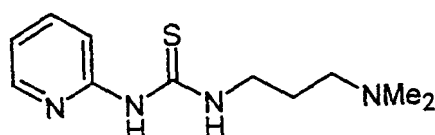


參考例	Y ¹ -R ³
37	2-羥基苯基
38	3-羥基苯基
39	4-羥基苯基
40	4-(三氟甲氧基)苯基
41	2-甲氧基-4,5-(亞甲二氧)苯基
42	2,4-二氯苯基
43	2,4-二氯苯基
44	3,4-二氯苯基
45	4-甲基苯基
46	4-氯-2-甲氧基苯基
47	4-氯-2,5-二甲氧基苯基
48	4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基
49	2-甲氧基-4-(三氟甲氧)苯基
50	4-氯-2,6-二甲氧基苯基
51	苯乙基
52	3-苯基丙基
53	3-吡啶甲基
54	4-吡啶甲基
55	8-喹啉基
56	5-異喹啉基
57	苯磺醯基

五、發明說明 (202)

參考例58

N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-(2-吡啶基)硫脲

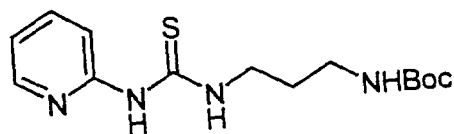


將2-吡啶基二硫替胺基甲酸乙酯(600毫克)，3-(二甲胺基)丙胺(0.38毫升)與乙醇(6毫升)之混合物於氮氛圍氣下，加熱回流。1.5小時後，將反應混合物減壓濃縮，得到為未精製油之標題化合物(786毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.89 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.40 (2H, t, $J=7.0$), 3.76 (2H, m), 6.73 (2H, d, $J=8.3$), 6.96 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)。

參考例59

3-{[(2-吡啶胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯



與參考例58同樣地，使2-吡啶基二硫替胺基甲酸乙酯(1.98公克)與3-胺丙基胺基甲酸第三丁酯(1.74公克)反應，從正-己烷-乙醚中結晶，得到標題化合物(2.78公克)。

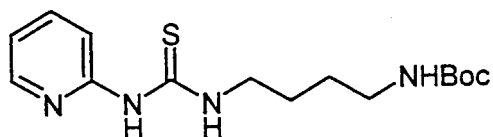
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.89 (2H, m), 3.25

五、發明說明 (203)

(2H, m), 3.84 (2H, m), 5.04 (1H, brs), 6.75 (1H, d, J=8.2), 6.97 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.21 (1H, m), 8.54 (1H, brs), 11.81 (1H, brs)。

參考例60

4-{[(2-吡啶胺基)硫羰基]胺基}丁基胺基甲酸第三丁酯

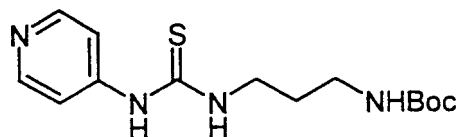


與參考例58同樣地，使2-吡啶基二硫替胺基甲酸乙酯(500毫克)與4-胺丁基胺基甲酸第三丁酯(474毫克)反應，從正-己烷-乙醚中結晶，得到標題化合物(2.78公克)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 1.59-1.80 (4H, m), 3.20 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.63 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=8.4), 6.96 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.19 (1H, m), 8.43 (1H, brs), 11.72 (1H, brs)。

參考例61

3-{[(4-吡啶胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯



使以 Hansen, E.T. ; Peterson, H. J. Synthetic Commun., 1984, 14, 537-546記載之方法得到之4-吡啶基

五、發明說明 (204)

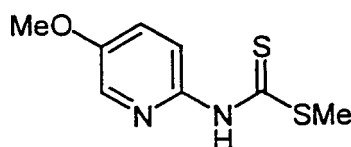
二胺基甲酸甲酯(350毫克)與3-胺丙基胺基甲酸第三丁酯(364毫克)，如同參考例58同樣地反應，得到標題化合物(2.78公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 1.78 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.83 (1H, brs), 7.30 (2H, d, $J=4.8$), 7.97 (1H, brs), 8.52 (2H, d, $J=4.8$)。

參考例62

3-({[(5-甲氧基-2-吡啶基)胺基]硫羰基}胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯

(1)5-甲氧基-2-吡啶基二硫替胺基甲酸甲酯

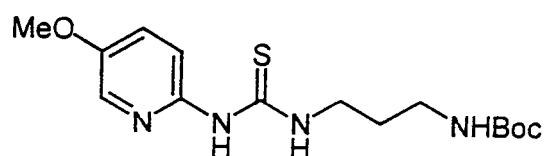


在包含以 Lombardino, J.G.J. Med. Chem. 1981, 24, 39-42)記載之方法得到之2-胺基-5-甲氧基吡啶(1.26公克)及三乙胺(1.48毫升)之四氫呋喃(5毫升)中，滴加二硫化碳(0.61毫升)。在室溫攪拌一夜後，將乙醚加至反應混合物中以及濾取黃色固體。在包含所得固體(1.7公克)之甲醇(6毫升)之懸浮液中滴加甲基碘(0.35毫升)。在室溫攪拌，將生成之結晶濾出，得到標題化合物(993毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.68 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.28 (1H, dd, $J=8.2$, $J=3.1$), 8.08 (1H, d, $J=3.1$), 8.44 (1H, m), 9.69 (1H, brs)。

五、發明說明 (205)

(2)3-({[(5-甲氧基-2-吡啶基)胺基]硫羰基}胺基)丙基胺基
甲酸第三丁酯

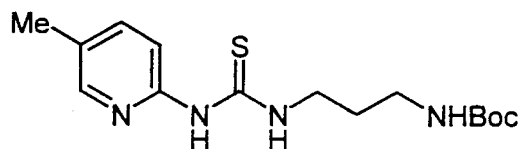


藉由與參考例58同樣之方法，使5-甲氧基-2-吡啶基二硫
替胺基甲酸甲酯(950毫克)與3-胺基丙基胺基甲酸第三丁酯
(772毫克)反應，從正-己基-乙醇結晶，得到標題化合物
(1.51公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 3.24
(2H, m), 3.79-3.85 (5H, m), 5.05 (1H, brs), 6.68 (1H,
d, $J=8.8$), 7.26 (1H, dd, $J=8.8$, $J=2.8$), 7.88 (1H, d,
 $J=2.8$), 8.27 (1H, brs), 11.53 (1H, brs)。

參考例63

3-({[(5-甲氧基-2-吡啶基)胺基]硫羰基}胺基)丙基胺基甲
酸第三丁酯



藉由與參考例62同樣之方法，用5-甲基-2-胺基吡啶(4公
克)進行反應，得到標題化合物(1.47公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.28

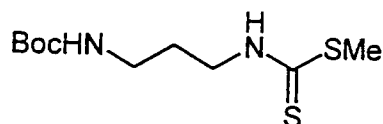
五、發明說明 (206)

(3H, s), 3.24 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.05 (1H, brs), 6.64 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J=7.3), 8.01 (1H, s), 8.27 (1H, m), 11.70 (1H, brs)。

參考例64

3-{[(3,4,5-三甲氧苯胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯

(1)3-{[(甲硫基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯

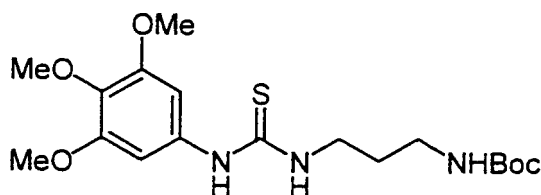


在包含3-胺基丙基胺基甲酸第三丁酯(6公克)與三乙胺(5.03毫升)之四氫呋喃(10毫升)中，滴加二硫化碳(2.07毫升)，然後於室溫攪拌2.5小時。將甲基碘(2.14毫升)滴入反應混合物中，於室溫攪拌0.5小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應混合物中並用乙酸乙酯萃取。將有機層用飽和食鹽水洗淨後，用硫酸鈉乾燥，藉減壓蒸餾除去溶劑，得到為未精製油脂標題化合物(11公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 1.78 (2H, m), 2.63 (3H, s), 3.21 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.80 (1H, brs), 8.30 (1H, brs)。

(2)3-{[(3,4,5-三甲氧苯胺基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯

五、發明說明 (207)

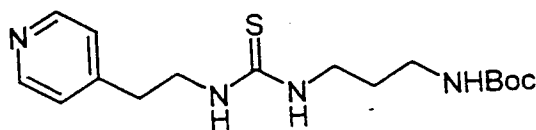


將3-{[(甲胺磺醯基)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯(3公克)，3,4,5-三甲氧苯胺(2.07公克)與二甲苯(20毫升)之混合物在氮氣圍氣下進行加熱回流。9小時後，將反應混合物減壓濃縮，殘餘物用矽膠管柱層析(氯仿-乙酸乙酯(19:1))精製，得到為無晶形之標題化合物(1.46公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (9H, s), 1.73 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (6H, s), 4.79 (1H, brs), 6.48 (2H, s), 7.09 (1H, brs), 7.62 (1H, brs)。

參考例65

3-([(2-(4-吡啶基)乙基)胺基]硫羰基)胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯



使用3-{[(甲胺磺醯)硫羰基]胺基}丙基胺基甲酸第三丁酯(1公克)，4-(2-胺乙基)吡啶(462毫克)及乙醇(10毫升)並以與參考例64同樣之方式令其反應，得到標題化合物(977毫克)。

五、發明說明 (208)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (9H, s), 1.70 (2H, m), 3.92 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.61-3.76 (4H, m), 5.03 (1H, m), 6.61 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=5.6$), 7.19 (1H, m), 8.43 (2H, d, $J=5.6$)。

參考例66~80及93

藉由與參考例1同樣之方法，使各種異硫氰酸酯與胺化合物反應，而合成表35所示之硫脲。

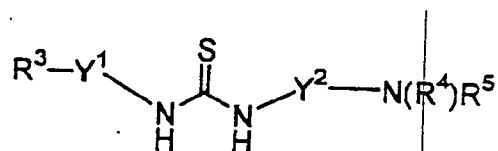
裝

訂

線

五、發明說明 (209)

表 35



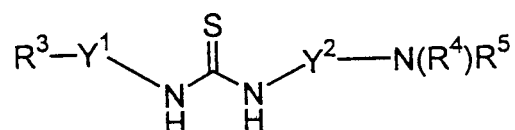
參考例編號	R ³ -Y ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
66	4-氟苄基	(CH ₂) ₂ NHBoc
67	4-氟苄基	(CH ₂) ₄ NHBoc
68	4-氟苄基	(CH ₂) ₅ NHBoc
69	4-氟苄基	(CH ₂) ₆ NHBoc
70	2,4-二甲氧苄醯基	(CH ₂) ₂ NHBoc
71	2,4-二甲氧苄醯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
72	2,4-二甲氧苄醯基	(CH ₂) ₄ NHBoc
73	2,4-二甲氧苄醯基	(CH ₂) ₅ NHBoc
74	2,4-二甲氧苄醯基	(CH ₂) ₆ NHBoc
75	3,4-(亞甲二氧)苄醯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
76	2-呋喃醯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
77	4-氯-2-甲氧苄醯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
78	4-氟苄醯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
79	4-甲氧苄醯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
80	二苯甲基	(CH ₂) ₃ NHAc
93	2,4-二甲氧苄醯基	(CH ₂) ₃ NHAc

五、發明說明(210)

參考例81~92

藉由與參考例36(2)同樣之方法，使各種胺化合物與3-異硫氰酸酯基丙胺基甲酸第三丁酯，而合成表36所示之硫脲。

表36



參考例編號	R ³ -Y ¹	Y ² -N(R ⁴)R ⁵
81	2-甲氧基-4-甲基苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
82	4-(甲硫基)苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
83	4-(甲磺醯基)苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
84	4-(嗎福啉基)苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
85	4-(二甲胺基)苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
86	2-嘓啶基	(CH ₂) ₃ NHBoc
87	2-噻唑基	(CH ₂) ₃ NHBoc
88	5-吡啶基	(CH ₂) ₃ NHBoc
89	4-(2-咪唑基)苯基	(CH ₂) ₃ NHBoc
90	2,4-二甲氧苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
91	4-氯苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc
92	4-氯-2-甲氧苄基	(CH ₂) ₃ NHBoc

五、發明說明 (211)

藥理試驗

試驗例1

使用大鼠肺膜之化合物與受體之結合評價試驗

依照 Sugasawa, T. et al., J. Biol. Chem., 272, 21244-21252 (1997) 記載之方法進行。

大鼠肺膜之調製

從SD系雄性大鼠(供試時7星期大，日本查爾斯河)之摘出肺中除去氣管及血管，切細，然後用冰冷生理食鹽水緩衝液(10 mM Tris鹽酸-154 mM氯化鈉，pH 7.4)洗淨。將其在包含均化用緩衝液(1 mM乙二胺四乙酸(EDTA)，1 mM 4-(2-胺乙基)苯磺醯基氟(AEBSF)，5微克/毫升抑肽酶及5微克/毫升亮肽素)之Tris-生理食鹽水緩衝液中冰冷，同時用Histrion均化(最高速度：1分鐘)。將低速離心(1500 × g，20分鐘，4°C)後之上清液超離心(100000 × g，20分鐘，4°C)，將所得小丸懸浮於Tris-生理食鹽水緩衝液中，並保存於-80°C。蛋白質濃度，以血清白蛋白(BSA)為標準，用Bio-Rad公司製之蛋白質測定套組測定。

配體結合試驗

在蛋白質非吸著性圓底96穴測定平皿(從岩城硝子公司購入)之各四穴中，添加包含1 nM [¹²⁵I]碘氰基吲哚心安(iodocyanopindolol)(從Amersham公司購入)，1.0 μM血清素，20 μM dl-丙醇，10 μM泛胺，1.0 mM抗壞血酸及100微克肺膜之Tris-生理食鹽水緩衝液200微升，藉吸放(pipetting)而混合，並於37°C培育30分鐘。將試驗化合物

五、發明說明 (212)

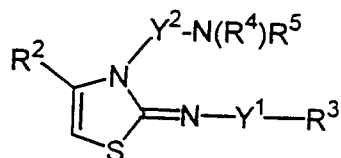
溶於100%二甲基亞砜，並添加2微升(最終DMSO濃度：1%)。又為求得非特異性結含量，添加最終濃度為100 μ M之L-蘇-3-(3,4-二羥基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]絲胺酸吡咯啶醯胺以代替試驗化合物。在多篩選平皿(96穴B玻璃纖維，Millipore Cat. No. MAFB N0B10)中，添加0.3%聚乙亞胺(PEI)/Tris-生理食鹽水緩衝液100微升，並培育30分鐘以上。進行吸引濾過洗淨(添加200微升冰冷Tris-生理食鹽水緩衝液以及吸引)，將在96穴測定平皿上之反應液在多篩選平皿上進行吸引濾過洗淨4次。將多篩選平皿底部之B玻璃纖維濾紙鑽孔，測定濾紙上攫取之 $[^{125}\text{I}]$ 碘氟基吲哚心安之 γ 射線量，將其作為結含量。將DMSO(最終濃度：1%)存在下之結含量作為總結含量，以100 μ M之L-蘇-3-(3,4-二羥基苯基)-N-[3-(4-氟苯基)丙基]絲胺酸吡咯啶醯胺存在下之結含量作為非特異性結含量。從總結含量減去非特異性結含量所得之值為特異性結含量。化合物之結合活性用下列式子算出，試驗化合物之活性，用抑制 $[^{125}\text{I}]$ 碘氟基吲哚心安與大鼠肺膜SMBS之特異性結合之比率表示。

$$\text{試驗化合物之結合活性(\%)} = \left\{ 1 - \frac{(\text{試驗化合物存在下之結含量} - \text{非特異的結含量})}{(\text{總結含量} - \text{非特異的結含量})} \right\} \times 100$$

其結果被示於表37~表39。

五、發明說明 (213)

表 37

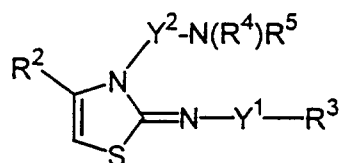


實例化合物之結合活性(試驗濃度30 μM)

實例	R²	Y¹-R³	Y²-N(R⁴)R⁵	結合活性 (30 μM)
1	4-溴苯基	苯基	(CH₂)₃NMe₂	61.3
9	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	79.0
11	4-苯基苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	98.1
12	苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	73.5
15	苯基	4-甲氧苯基	(CH₂)₃NH₂	79.6
18	苯基	2,4-二甲氧苯基	(CH₂)₃NH₂	95.2
21	苯基	4-氯苯基	(CH₂)₃NH₂	71.0
23	苯基	2-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	43.4
27	苯基	苯基	(CH₂)₂CH- (OH)CH₂NH₂	38.7
28	苯基	苄基	(CH₂)₃NH₂	91.9
35	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₂NH₂	90.3
38	4-甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH₂)₃NH₂	110.3
44	4-甲氧苯基	4-羥基苯基	(CH₂)₃NH₂	75.4
45	4-甲氧苯基	3,4-亞甲二氧苯基	(CH₂)₃NH₂	102.7
47	4-甲氧苯基	5-甲氧基-2-吡啶基	(CH₂)₃NH₂	100.5
49	4-甲氧苯基	苯乙基	(CH₂)₃NH₂	101.9

五、發明說明 (214)

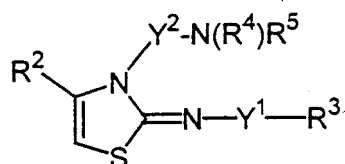
表 38

實例化合物之結合活性(試驗濃度30 μ M)

實例	R ²	Y ¹ -R ³	Y ² -N(R ⁴)R ⁵	結合活性 (30 μ M)
52	4-甲氧苯基	2-(4-吡啶乙基)	(CH ₂) ₃ NH ₂	74.9
54	3,4-二甲氧苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	47.7
65	4-(甲磺醯基)苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	38.3
69	3,4-(亞甲二氧)苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	102.7
76	3,4-(亞甲二氧)苯基	2-(三氟甲氧) 苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	58.4
78	3,4-(亞甲二氧)苯基	4-氯-2-甲氧 苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	116.9
102	4-氟苯基	4-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	84.1
106	4-氟苯基	4-氯-2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	114.4
109	4-氟苯基	4-硝基-2-甲氧苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	107.2
113	4-氟苯基	4-(三氟甲基)苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	85.6
116	4-氟苯基	4-氟苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	94.0
124	4-氯苯基	2-吡啶基	(CH ₂) ₃ NH ₂	67.6
134	4-溴苯基	苯磺醯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	69.2
135	4-(甲氧羰基)苯基	苯基	(CH ₂) ₃ NH ₂	80.1

五、發明說明 (215)

表 39



實例化合物之結合活性(試驗濃度30 μM)

實例	R²	Y¹-R³	Y²-N(R⁴)R⁵	結合活性 (30 μM)
137	4-羥基苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	63.1
138	4-(甲硫)苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	91.3
145	4-(甲磺醯)苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	55.5
152	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NHMe	76.5
153	4-溴苯基	苯基	(CH₂)₃NHAc	89.7
154	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₂NHAc	6.0
156	4-甲氧苯基	4-甲氧苯基	(CH₂)₃NHAc	84.7
164	3,4-(亞甲二氧)苯基	2-甲氧苯基	(CH₂)₃NHAc	61.4
167	4-氟苯基	4-氟苯基	(CH₂)₃NHAc	58.2
169	4-溴苯基	苯基	(CH₂)₃NH- COCH₂OH	58.6
172	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NH- SO₂Me	15.3
173	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NHTs	55.7
176	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NH- C(O)OMe	75.2
178	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NH- C(O)NHEt	82.2
181	4-甲氧苯基	苯基	(CH₂)₃NHC- (S)NHEt	106.0
185	4-羧基苯基	苯基	(CH₂)₃NH₂	13.9

五、發明說明 (216)

試驗例2

豚鼠遲發性氣喘模型中化合物之評價

使用實例1之化合物進行評價。

購入哈特利雄性豚鼠(從日本愛司愛爾喜公司購入)後，預備飼育約1星期，然後在塑膠箱子(4隻/箱)中，用超音波式噴霧器(OMRON NE-U12，條件：最大霧化量，最大風量)使豚鼠吸入及暴露於2%(w/v)卵白蛋白(OA)生理食鹽水5分鐘，然後敏感化(第0日)。於第7日進行同樣之操作。於第14日或第15日，使每隻吸入2%OA 5分鐘，以引起反應(挑釁)。在挑釁1小時前，經由腹膜腔內投與抗組織胺劑之吡拉明(pyramine)順丁烯二酸鹽(溶解於生理食鹽水，10毫克/2毫升/公斤)。將該試驗化合物懸浮於0.5%甲基纖維素(MC)，以及在抗原挑釁前2小時及6小時後，經由腹膜腔內投與100毫克/5毫升/公斤2次。對於對照群，同樣投與0.5%MC。

關於呼吸機能之測定，依照哈特森之方法(Penny A. Hutson et al., Am Rev Respir Dis 1988 137, 548-557)進行解析。在抗原挑釁前(投藥前)及抗原挑釁後5分鐘以及3、17及20小時後測定呼吸機能，用MacLab圖v3.4 (AD Instruments)取得波形，隨後用其解析。計算出特異的呼吸道抵抗性(sGaw)，以其為指標評價呼吸機能之改善程度。將結果示於表40。

五、發明說明(217)

表40

	sGaw的變化率	
	5分鐘	20小時
對照群	$-45.1 \pm 5.8\%$	$-36.7 \pm 4.6\%$
實例1化合物	$-33.8 \pm 6.8\%$	$-14.2 \pm 15.0\%$

如上述表40所示，在對照群中，於抗原挑釁5分鐘後見到sGaw有意義地降低(即時型氣喘反應，IAR)，於17及20小時後，見到sGaw有意義地降低(遲發型氣喘反應，LAR)。

對於剛挑釁後引起之IAR，試驗化合物顯示抑制傾向。對於顯示LAR之20小時值，試驗化合物顯示抑制LAR傾向(sGaw之變化率，對照群： $-36.7 \pm 4.6\%$ ；試驗化合物群： $-14.2 \pm 15.0\%$ ，相當於約60%之抑制率)。

試驗例3

豚鼠呼吸道內白血球浸潤模型中化合物之評價

敏感化，挑釁，吡拉明順丁烯二酸鹽以及藥物之投與，以與試驗2相同之方法進行。

支氣管肺泡洗淨液(BALF)回收於挑釁24小時後進行。亦即將戊巴比妥(50毫克/毫升)以0.5毫升/隻之量投與至腹腔內以進行麻醉，在充分麻醉下切開腹部，切段腹部下降腹大動脈並放血致死。切開橫膈膜，繼而切開頸部使氣管露呈，切開氣管後插入導管，使用5毫升注射器注入5毫升之冰冷生理食鹽水。注入後，使用同一回收液反覆進行注入及吸引3次後，用不銹鋼篩濾過，然後回收於冰上之試管

五、發明說明(218)

中。如此進行2次，將回收液回收於相同之試管中(回收量不滿7毫升者，不採用作為數據)。

回收後，以目測讀取回收量，然後在1500 rpm，4°C 離心3分鐘，丟棄上清液，然後進行低張溶血處理。在1500 rpm，4°C 離心3分鐘後，丟棄上清液，然後將細胞懸浮在包含0.5%BSA之磷酸緩衝液(PBS(-))1毫升中。使用該懸浮液並用自動白血球數測定裝置測定總細胞數。測定後，用現場自轉(sitespin)製作玻片標本，以及用Diff Quick染色套組染色。塗抹玻片用光學顯微鏡觀察，測定300個細胞中之嗜酸性球、中性球、巨噬細胞及淋巴球。將該結果示於表41中。

表41

	總細胞數 ($\times 10^5$)	嗜酸性球 ($\times 10^5$)	淋巴球數 ($\times 10^5$)
生理食鹽水投與群	53.6 $\pm$ 4.6	7.3 $\pm$ 3.2	1.3 $\pm$ 0.3
對照群	102.1 $\pm$ 19.1	38.1 $\pm$ 13.1	3.6 $\pm$ 1.1
實例1之化合物	62.1 $\pm$ 8.6	13.8 $\pm$ 5.1	2.0 $\pm$ 0.6

如上述表41所示，關於總細胞數，見到生理食鹽水投與群與對照群間有意義的上升。相對於該對照群，試驗化合物投與群使總細胞數抑制82%。

關於嗜酸性球，見到生理食鹽水投與群與對照群間有意義的上升。相對於該對照群，試驗化合物投與群使嗜酸性球數抑制79%。

五、發明說明 (219)

關於淋巴球，見到生理食鹽水投與群與對照群間有意義的上升。相對於該對照群，試驗化合物投與群使淋巴球數抑制70%。

試驗例4

藉由與試驗例1相同之方法，使用大鼠肺膜進行合成化合物與受體之結合評價試驗。將該結果示於表42~45。

表42

實例化合物之結合活性(試驗濃度30 μ M)

實例編號	結合活性(30 μ M)
214	99
215	109
216	112
220	101
221	79
222	86
239	50
245	96
246	80
250	98
251	61
257	110
280	99
284	77

五、發明說明 (220)

285	35
288	34
290	98
291	68
295	18
297	75
298	101

表 43

實例化合物之結合活性(試驗濃度 30 μ M)

實例編號	結合活性 (30 μ M)
299	93
302	27
303	23
305	13
307	48
309	100
311	95
312	112
315	115
316	102
329	76
335	101
342	56

五、發明說明 (221)

343	107
344	101
349	100
355	89
357	86
359	82
361	88
362	117
373	90
383	84
384	107
402	79
409	89
411	118
417	113

表 44

實例化合物之結合活性(試驗濃度 30 μ M)

實例編號	結合活性 (30 μ M)
427	100
429	103
430	89
368	100
390	120

五、發明說明 (222)

393	80
396	114
398	37
404	109
405	115
408	121
413	96
423	113
428	103
431	95
446	97
473	33
432	42
435	93
437	106
441	61
444	99
447	89
448	77
449	71
452	84
454	38
458	87

五、發明說明 (223)

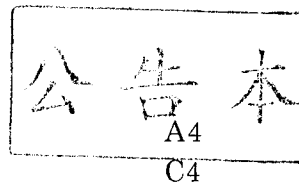
表45

實例化合物之結合活性(試驗濃度30 μ M)

實例編號	結合活性 (30 μ M)
461	42
463	10
482	85
484	97
494	65
496	80
508	102
509	103
520	99
521	74
523	73
531	32
534	87
535	108
536	67

產業上利用之可能性

本發明之5員環化合物或其鹽或者彼等之原藥，會抑制嗜酸性球及淋巴球等白血球浸潤，因此在治療各種炎症上有用。



申請日期	90.6.29
案 號	090115944
類 別	C07D 297/42, 297/56, 417/04, 417/12, 417/14 A61K 31/42, 31/421, A61P 29/40, 37/66, 37/68

(以上各欄由本局填註)

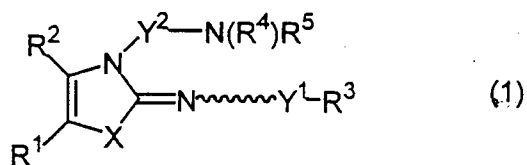
中文說明書替換頁(95年元月)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	噻唑啉衍生物及含其之醫藥組合物
	英 文	THIAZOLINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 藤原 範雄 NORIO FUJIWARA 2. 藤田 一司 HITOSHI FUJITA 3. 安徳 富士雄 FUJIO ANTOKU 4. 菅澤 敏成 TOSHINARI SUGASAWA 5. 川上 肇 HAJIME KAWAKAMI
	國 籍	均日本
	住、居所	1. 日本國大阪府八尾市太田3丁目194-1 2. 日本國大阪府高槻市宮野町9丁目12-703 3. 日本國兵庫縣西宮市丸橋町4-15-610 4. 日本國兵庫縣西宮市若山町8-35-607 5. 日本國兵庫縣西宮市鷺林寺南町16-11
三、申請人	姓 名 (名 稱)	日商大日本住友製藥股份有限公司 DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府中央區道修町2丁目6番8號 6-8, DOSHO-MACHI 2-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA 541-8524 JAPAN
	代 表 人 名 姓	宮武 健次郎 MIYATAKE, KENJIRO

四、中文發明摘要 (發明之名稱：噻唑啉衍生物及含其之醫藥組合物)

下述結構式表示之五員環化合物或其鹽：



[式中：

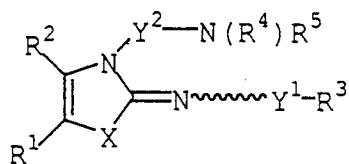
X 表示氧原子或硫原子；

R¹ 表示氫原子、或經取代或未經取代之烷基等；R² 表示氫原子、經取代或未經取代之烷基、或經取代或未經取代之芳基等；

英文發明摘要 (發明之名稱：

THIAZOLINE DERIVATIVES AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITION
CONTAINING THE SAME)

A 5-membered cyclic compound of the formula:



[wherein X is oxygen or sulfur; R¹ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, etc.; R² is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aryl, etc.; Y¹ is a single bond, substituted or unsubstituted alkylene, -CO(CH₂)_n- etc.; the wavy line means (E)- or (Z)-configuration; R³ is substituted or unsubstituted aryl,

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

Y^1 表示單鍵、經取代或未經取代之伸烷基、或
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$ 等；波線表示(E)或(Z)配位；

R^3 表示經取代或未經取代之芳基等；

Y^2 表示經取代或未經取代之伸烷基等；

R^4 表示氫原子、經取代或未經取代之烷醯基、或經取代
 或未經取代之烷基等；

R^5 表示氫原子等]

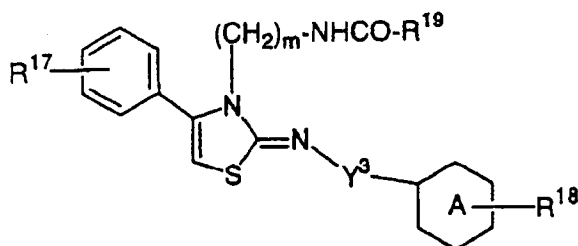
會抑制嗜酸性球及淋巴球等白血球之浸潤，藉此可被用於
 治療各種炎症。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

etc.; Y^2 is substituted or unsubstituted alkylene, etc.; R^4
 is hydrogen, substituted or unsubstituted alkanoyl,
 substituted or unsubstituted alkyl, etc.; R^5 is hydrogen,
 etc.], or a salt thereof, can inhibit the infiltration of
 leukocytes such as eosinophil, lymphocyte, etc., by which
 said compound is useful in the treatment of various
 inflammation diseases.

六、申請專利範圍

1. 一種下式表示之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽：



[環A表示苯環；

m表示2或3；

Y³表示單鍵或羰基；

R¹⁷為1個或2個，獨立選自鹵素原子、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基、嗎福啉基及亞甲二氧基；

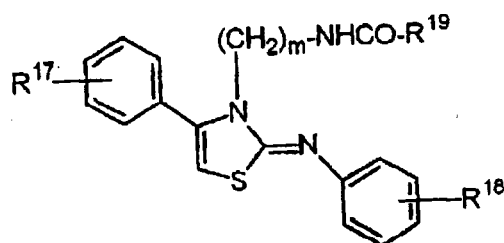
R¹⁸為1個或2個，獨立選自鹵素原子、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基及羥基；

R¹⁹表示C₁₋₄烷基；由羥基、C₁₋₄烷氧基、單或二(C₁₋₄烷基)胺基、嗎福啉基或羧基取代之C₁₋₄烷基；C₁₋₄烷胺基或由羥基、C₁₋₄烷氧基、單或二(C₁₋₄烷基)胺基、嗎福啉基或羧基取代之C₁₋₄烷胺基；

其中Y³表示單鍵時，R¹⁹非為甲基]。

2. 一種下式表示之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽：

六、申請專利範圍



[m表示2或3；

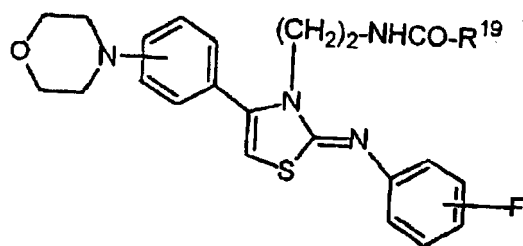
R^{17} 為1個或2個，獨立選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基、嗎福啉基及亞甲二氧基；

R^{18} 為1個或2個，獨立選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷氧基、三氟甲氧基及羥基；

R^{19} 表示 C_{1-4} 烷基；由羥基、 C_{1-4} 烷氧基、單或二(C_{1-4} 烷基)胺基、嗎福啉基或羧基取代之 C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 烷胺基或由羥基、 C_{1-4} 烷氧基、單或二(C_{1-4} 烷基)胺基、嗎福啉基或羧基取代之 C_{1-4} 烷胺基；其中 R^{19} 非為甲基]。

3. 如申請專利範圍第2項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽，其中 R^{19} 表示 C_{1-4} 烷胺基。
4. 如申請專利範圍第1~3項中任一項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽，其中 R^{17} 表示嗎福啉基。
5. 如申請專利範圍第1~3項中任一項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽，其中 R^{18} 表示氟原子。
6. 如申請專利範圍第4項中任一項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽，其中 R^{18} 表示氟原子。
7. 一種下式表示之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽：

六、申請專利範圍



[R¹⁹ 表示 C₁₋₄ 烷胺基]。

8. 一種用於白血球浸潤抑制之醫藥組合物，其係包含申請專利範圍第1~7項中任一項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽作為其有效成份。
9. 一種用於炎症之醫藥組合物，其係包含申請專利範圍第1~7項中任一項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽作為其有效成分。
10. 一種用於自體免疫疾病性炎症或過敏性炎症之醫藥組合物，其係包含申請專利範圍第1~7項中任一項之5員環化合物或其醫藥上允許之鹽作為其有效成分。