

# 發明專利說明書

200400035

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P2106766

※申請日期：P21.3.26

※IPC 分類：A61K537/5; C07D413/02

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

## 貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約翰 吉第錄

PETER JOHN GIDDINGS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE,

GREENFORD, MIDDLESEX, UB6 ONN, UNITED KINGDOM

國籍：(中文/英文)

英國

UNITED KINGDOM

## 參、發明人：(共 15 人)

## 姓 名：(中文/英文)

1. 瑞秋 安 安克里夫  
RACHAEL ANN ANCLIFF
2. 卡洛琳 瑪麗 庫克  
CAROLINE MARY COOK
3. 柯林 大衛 艾爾德  
COLIN DAVID ELDRED
4. 保羅 馬汀 高爾  
PAUL MARTIN GORE

## 住居所地址：(中文/英文)

1. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
2. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
3. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
4. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM

## 國 籍：(中文/英文)

1. 英國 UNITED KINGDOM
2. 英國 UNITED KINGDOM
3. 英國 UNITED KINGDOM
4. 英國 UNITED KINGDOM

姓 名：(中文/英文)

- 5. 李 安德魯 哈理森  
LEE ANDREW HARRISON
- 6. 馬汀 亞利斯塔 海耶斯  
MARTIN ALISTAIR HAYES
- 7. 西蒙 汀比 何德森  
SIMON TEANBY HODGSON
- 8. 鄧肯 布魯斯 傑德  
DUNCAN BRUCE JUDD

住居所地址：(中文/英文)

- 5. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
- 6. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
- 7 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
- 8 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

- 5 英國 UNITED KINGDOM
- 6. 英國 UNITED KINGDOM
- 7 英國 UNITED KINGDOM
- 8 英國 UNITED KINGDOM

## 姓 名：(中文/英文)

9. 蘇珊 艾蓮 奇林  
SUZANNE ELAINE KEELING
10. 筱 昆 勒威爾  
XIAO QING LEWELL
11. 蓋爾 米爾斯  
GAIL MILLS
12. 葛瑞米 麥可 羅伯森  
GRAEME MICHAEL ROBERTSON

## 住居所地址：(中文/英文)

9. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
10. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
11. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
12. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM

## 國 籍：(中文/英文)

9. 英國 UNITED KINGDOM
- 10 英國 UNITED KINGDOM
11. 英國 UNITED KINGDOM
- 12 英國 UNITED KINGDOM



## 姓 名：(中文/英文)

13. 史蒂芬 史瓦森  
STEPHEN SWANSON
14. 安德魯 約翰 渥克  
ANDREW JOHN WALKER
15. 馬克 威金森  
MARK WILKINSON

## 住居所地址：(中文/英文)

- 13 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
14. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM
15. 英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克林公司  
GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM

## 國 籍：(中文/英文)

13. 英國 UNITED KINGDOM
14. 英國 UNITED KINGDOM
15. 英國 UNITED KINGDOM

**肆、聲明事項：**

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 英國；2002 年 03 月 28 日；0207434.2

2. 英國；2003 年 01 月 24 日；0301608.6

3

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國；2002 年 03 月 28 日；0207434.2

2. 英國；2003 年 01 月 24 日；0301608.6

3

4.

5

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關新穎化合物、其製備方法、含有該等化合物之醫藥調配物及其用於治療之用途。

### 【先前技術】

發炎是組織受傷或微生物入侵的主要反應，發炎係以白血球黏附至內皮、白血球滲出、且白血球於組織內部活化為特徵。白血球活化可能導致有毒物種(例如超氧陰離子)的產生，以及顆粒產物(例如過氧化酶及蛋白酶)的釋放。循環之白血球包括嗜中性細胞、嗜伊紅細胞、嗜鹼性細胞、單核細胞及淋巴細胞。不同形式的發炎涉及不同類型的浸潤白血球，特定情況係藉由組織內部黏附分子、細胞分泌素、及趨化因子表現調節。

白血球的主要功能係為宿主防禦對抗的入侵有機體例如細菌及寄生蟲。一旦組織受傷或受感染，則發生一連串接連的反應，造成局部召集白血球由血循環進入患部。白血球的召集係控制來允許有序地摧毀與吞噬外來細胞或死細胞，接著為組織修護，以及發炎浸潤液消退。但慢性發炎狀態下，白血球的召集經常不適當，浸潤的消退未能適當控制，發炎反應造成組織破壞。有逐漸增多證據顯示氣喘的特徵性支氣管發炎，代表一種特化形式之細胞媒介免疫，其中由T-助手2 (Th2)淋巴細胞釋放的細胞分泌素產物例如IL-4及IL-5，協調粒狀細胞的積聚及活化，特別係作用於嗜伊紅細胞，而作用於嗜鹼性細胞的程度較低。經由釋

放之胞毒性鹼性蛋白質、發炎前期媒介因子以及氧自由基，嗜伊紅細胞造成黏膜損傷，而啟動支氣管過敏的潛在反應機轉。因此，阻斷Th2細胞及嗜伊紅細胞的召集以及活化可能對氣喘具有抗炎性質。此外，嗜伊紅細胞可能也與其它疾病類型有關，該等疾病例如鼻炎、濕疹、激躁性腸徵候群及寄生蟲感染。

化學激素為一大類涉及淋巴細胞行動以及召集的小型蛋白質(相關綜論可參考Luster, 新英格醫藥期刊, 338, 436-445 (1998))。化學激素係由多種細胞所釋放，且作用來引誘以及活化多種細胞類型，包括嗜伊紅細胞、嗜鹼性細胞、嗜中性細胞、巨噬細胞、T及B淋巴細胞。根據接近細胞激素蛋白之胺基端的兩個保留半胱胺酸殘基間之間隔分類，可分兩大類化學激素亦即CXC-( $\alpha$ )及CC-( $\beta$ )化學激素。化學激素結合至屬於G蛋白質偶合七個穿膜領域蛋白質家族的特定細胞表面受體(相關綜論請參考Luster, 1998)。化學激素受體活化所導致之多項反應中包括造成胞內鈣升高、細胞形狀改變、細胞黏附因子表現增加、脫去顆粒化以及促進細胞的遷移(趨化作用)。

至今為已經識別出CC化學激素受體，其中對本發明特別重要的受體為CC化學激素受體-3 (CCR-3)，該受體主要表現於嗜伊紅細胞，但也表現於嗜鹼性細胞、肥大細胞及Th2細胞。作用於CCR-3之化學激素例如RANTES、MCP-3及MCP-4已知可召集及活化嗜伊紅細胞。特別令人感興趣者為伊紅趨素以及伊紅趨素-2，伊紅趨素以及伊紅趨素-2可特

異性結合至CCR-3。CCR-3化學激素之侷限化及其功能，指示CCR-3化學激素於過敏病如氣喘病的發展上扮演中心要角。如此，CCR-3特別表現於全部涉及發炎性過敏反應的主要細胞類別。作用於CCR-3之化學激素係回應於發炎的刺激而產生，其作用作召集此等細胞類別至發炎部位，於該發炎部位造成此等細胞類別的活化(例如Griffiths等人，實驗醫學期刊，179，881-887 (1994)，Lloyd等人，實驗醫學期刊，191，265-273 (2000))。此外，抗CCR-3單株抗體可完全抑制伊紅趨素與嗜伊紅細胞的交互作用(Heath, H.等人，臨床研究期刊99 (2)，178-184 (1997))；而CCR-3特定化學激素、伊紅趨素之抗體，伊紅趨素抗體於氣喘之動物實驗模式，可降低支氣管過敏及肺臟之嗜伊紅細胞增多(Gonzalo等人，實驗醫學期刊，188，157-167 (1998))。如此，有多重證據指示CCR-3受體拮抗劑極為可能用於治療某種範圍發炎疾病具有治療用途。

化學激素及其受體除了於發炎病症扮演要角外，化學激素及其受體也在傳染病上扮演某種角色。哺乳動物細胞巨病毒、疱疹病毒及水痘病毒可表現化學激素受體同系物，該化學激素受體同系物可經由人類CC化學激素如RANTES及MCP-3受體活化(相關綜論參考Wells及Schwartz，流行生物技術觀點，8，741-748，1997)。此外，人類化學激素受體如CXCR-4、CCR-5及CCR-3可作為哺乳類細胞受到微生物感染如人類免疫缺乏病毒(HIV)感染的共同受體。如此，化學激素受體拮抗劑包括CCR-3拮抗劑可用於阻斷可表現

CCR-3之細胞受到HIV感染，或可用於防止因病毒例如細胞巨病毒操控免疫細胞反應。

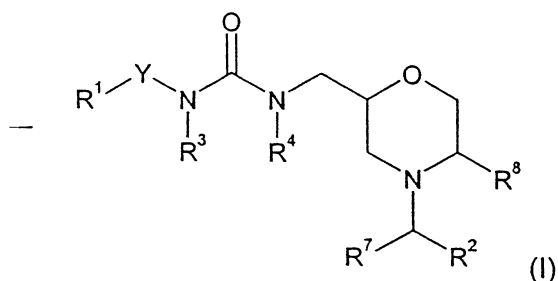
國際專利申請公告案WO 01/24786 (鹽野義公司)揭示某些糖尿病治療用之芳基及雜芳基衍生物。WO 00/69830 (托利派(Torrey Pines)分子研究所)揭示某些二氮雜環狀化合物，以及含該等化合物之存庫供生物篩檢之用。WO 00/18767 (紐洛吉(Neurogen)公司)揭示某些哌啶衍生物作為多巴胺D4受體拮抗劑。美國專利6,031,097及WO 99/21848 (紐洛吉公司)揭示某些胺基異喹啉衍生物作為多巴胺受體配位子。WO 99/06384 (雷克達堤(Recordati)化學工業公司)揭示可用於治療下尿路神經肌肉功能異常之哌啶衍生物。WO 98/56771 (仙靈(Schering Aktiengesellschaft)公司)揭示某些哌啶衍生物可用作為抗炎劑。WO 97/47601 (優西托米(Yoshitomi)製藥工業公司)揭示某些稠合雜環族化合物可作用為多巴胺D-受體阻斷劑。WO 96/39386 (仙靈公司)揭示某些哌啶衍生物可用作為神經激素拮抗劑。WO 96/02534 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH)揭示某些可用於控制螺旋菌之哌啶硫吡啶類。WO 95/32196 (默沙東公司)揭示某些用作為5-HT<sub>1D</sub>- $\alpha$ 拮抗劑之哌啶、哌啶及四氫吡啶衍生物。美國專利5,389,635 (E.I.杜邦公司)揭示某些可用作為升壓素-II拮抗劑之經取代咪唑類。歐洲專利申請公開案0 306 440 (仙靈公司)揭示某些用作為心血管藥劑之咪唑衍生物。

#### 【發明內容】

今日發現一類新穎化合物其為CCR-3拮抗劑。此等化合物

可阻斷嗜伊紅細胞遷移/趨化性，因而具有抗炎性質。此等化合物可能具有治療效果，特別於疾病中提供避免因嗜伊紅細胞、嗜鹼性細胞、肥大細胞及Th2-細胞誘生組織傷害的保護效果，該等疾病中牽涉此等細胞類別，特別可用於治療過敏病，包括(但非限制性)支氣管氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎。

如此，根據本發明之一方面，提供式(I)化合物：



其中：

$R^1$ 表示經取代或未經取代之雜芳基；

Y表示  $-(CR_{na}R_{nb})_n-$ ；

$R_{na}$ 及 $R_{nb}$ 各自分別為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

n為0至5之整數；

$R^2$ 表示未經取代或經取代之芳基或未經取代或經取代之雜芳基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^7$ 表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^8$ 表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

及其鹽及溶劑化物；

但下列化合物除外；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(吡啶-3-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲；

5-({[(4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基)甲基]胺基)羰基]-胺基}甲基)菸鹼鹽胺；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-5-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-4-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(5-甲基異噁唑-3-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(噻吩-2-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(2-噻吩-2-基乙基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲基胺基)甲基]-2-呋喃基}甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(3-甲氧基異噻唑-5-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲；



N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]脲；

2-({[(4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)羰基]-胺基}-甲基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯；

N-[(5-胺基-1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)-嗎啉-2-基]甲基}脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲基胺基)-甲基]噻吩-2-基}甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲；

N-{[3-(4-氯苄基)異噁唑-5-基]甲基}-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-嗎啉-2-基]甲基}脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)-脲，以及；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-{[3-(4-甲氧基苄基)-異噁唑-5-基]甲基}脲。

雜芳基  $R^1$  例如包括苯并呋喃基、苯并咪唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡嗪基、四唑基、三唑基、嘮二唑基、異嘮唑基、嘮唑基及吡唑基。當  $R^1$  為經取代之雜芳基時，適當取代基包括甲醯胺基；嗎啉基  $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-8}$  環烷基  $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-8}$  環烷基  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基；芳基； $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基；全鹵  $C_{1-6}$  烷基；氰基  $C_{1-6}$  烷基；羧基； $R^5R^6NC(O)-$ ，其中  $R^5$  及  $R^6$  各自分別表示氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^5$  及  $R^6$  表示  $-(CH_2)_p-$  基，其中  $p$  為 3 至 7 之整數，故  $R^5$  及  $R^6$  連同其附接之氮原子共同形成一個 4 至 8-員雜環基環，該雜環基環可含有另一個選自 N 及 O 之雜原子； $C_{3-8}$  環烷基胺基羰基；胺基； $C_{1-6}$  烷基磺醯基胺基； $C_{1-6}$  烷基羰基； $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷氧羰基；未經取代之雜芳基；經以  $C_{1-6}$  烷基、鹵原子、 $C_{1-6}$  烷氧基或羥基取代之雜芳基；鹵原子； $C_{1-6}$  烷氧基；硝基； $C_{1-6}$  烷基磺醯基；羥基； $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷硫基；(一-及二- $C_{1-6}$  烷基)胺基  $C_{0-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  烷基羰基胺基。

當  $R^1$  經以未經取代或經取代之雜芳基取代時，該雜芳基例如包括異嘮唑基、三唑基及嘮二唑基。

$R^1$  適合為未經取代之苯并咪唑基、未經取代之苯并呋喃基、未經取代或經取代之咪唑基、未經取代或經取代之吡啶基、未經取代或經取代之嘧啶基、未經取代或經取代之異嘮唑基、未經取代或經取代之吡嗪基、未經取代或經取代之四唑基、未經取代或經取代之三唑基、未經取代或經取代之吡唑基、未經取代或經取代之呋喃基、未經取代或

經取代之噻唑基、未經取代或經取代之噻吩基、未經取代或經取代之嘮二唑基或未經取代或經取代之嘮唑基。

當  $R^1$  為經取代之咪唑基時，適當取代基包括芳基及  $C_{1-6}$  烷基。

當  $R^1$  為經取代之吡啶基時，適當取代基包括胺基羰基。

當  $R^1$  為經取代之嘧啶基時，適當取代基包括胺基、羥基及  $C_{1-6}$  烷基。

當  $R^1$  為經取代之異嘮唑基時，適當取代基包括芳基、 $C_{3-8}$  環烷基  $C_{1-6}$  烷基胺基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基及  $R^5R^6NC(O)-$  其中  $R^5$  及  $R^6$  各自分別表示氫或  $C_{1-6}$  烷基。

當  $R^1$  為經取代之四唑基時，適當取代基包括  $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  環烷基  $C_{1-6}$  烷基、全鹵  $C_{1-6}$  烷基、氰基  $C_{1-6}$  烷基及  $C_{1-6}$  烷基。

當  $R^1$  為經取代之三唑基時，適當取代基包括甲醯胺基、胺基及  $C_{1-6}$  烷基。

當  $R^1$  為經取代之嘮二唑基時，適當取代基包括全鹵  $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷氧羰基； $R^5R^6NC(O)-$  其中  $R^5$  及  $R^6$  各自分別表示氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^5$  及  $R^6$  可表示  $-(CH_2)_p-$  基，其中  $p$  為 3 至 7 之整數，或  $R^5$  及  $R^6$  連同其附接之氮原子共同形成一個 4 至 8-員雜環基，該雜環基環含有一個氧原子； $R^5R^6NC(O)-$  其中  $R^5$  及  $R^6$  各自分別表示氫或  $C_{1-6}$  烷基，或  $R^5$  及  $R^6$  可表示  $-(CH_2)_p-$  基，其中  $p$  為 3 至 7 之整數，或  $R^5$  及  $R^6$  連同其附接之氮原子共同形成一個 4 至 8-員雜環基； $C_{3-8}$  環烷基胺基羰基以及經以  $C_{1-6}$  烷基取代之異嘮唑基。

當 $R^1$ 為經取代之吡唑基時，適當取代基包括 $C_{1-6}$ 烷基羰基及 $C_{1-6}$ 烷基。

當 $R^1$ 為經取代之呋喃基時，適當取代基包括未經取代或經取代之雜芳基、羧基； $C_{1-6}$ 烷氧羰基； $R^5R^6NC(O)$ -其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基。

當 $R^1$ 為經取代之噻唑基時，適當取代基包括羧基； $C_{1-6}$ 烷氧羰基； $R^5R^6NC(O)$ -其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基。

當 $R^1$ 為經取代之噻吩基時，適當取代基包括羧基； $C_{1-6}$ 烷氧羰基； $R^5R^6NC(O)$ -其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基。

更適合， $R^1$ 為3-甲鹽胺基-1,2,4-三唑-5-基、5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(N,N-二乙胺基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基胺基甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、呋喃-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)呋喃-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-三唑-5-基)呋喃-2-基、4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)呋喃-2-基、咪唑-2-基、1-甲基咪唑-5-基、咪唑-4-基、3-(環丙基甲基胺基羰基)異噁唑-5-基、3-(N-吡咯啶羰基)異噁唑-5-基、4-甲氧羰基噁唑-2-基、4-乙基胺基羰基噁唑-2-基、4-環丙基甲基胺基羰基噁唑-2-基、4-甲基胺基羰基噁唑-2-基、4-(N-吡咯啶羰基)噁唑-2-基、4-異丙基胺基羰基噁唑-2-基、1-甲基羰基吡唑-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-胺基羰基吡啶-3-基、4-胺基嘧啶-5-基、4-羥基-2-甲基嘧啶-5-基、1-甲基四唑-5-

基、2-甲氧羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧羰基甲基四唑-5-基、  
 2-環丙基甲基四唑-5-基、1-環丙基甲基四唑-5-基、2-乙基  
 四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-第三丁基四唑-5-基、5-三  
 氟甲基四唑-2-基、2-氰基甲基四唑-5-基、1-氰基甲基四唑  
 -5-基、2-異丁基四唑-5-基、1-異丁基四唑-5-基、4-(異丙基  
 胺基羰基)噻吩-2-基、4-(甲基胺基羰基)噻吩-2-基、4-(乙基  
 胺基羰基)噻吩-2-基、2-(異丙基)四唑-5-基、1,2,3-三唑-4-  
 基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲  
 基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧羰基  
 -1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-  
 乙基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基異噁唑-3-  
 基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、  
 2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、吡咩-2-基、3-甲基異噁唑-5-基、  
 1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯啉-N-羰基)-  
 1,2,4-噁二唑-5-基、3-(異丙基胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、  
 5-(乙基胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-3-基、3-(環丙基胺基羰  
 基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(異丙基(甲基)胺基羰基)-1,2,4-噁  
 二唑-5-基、1-異丙基四唑-5-基、四唑-5-基、3-胺基-1,2,4-  
 三唑-5-基、5-甲基異噁唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、2-甲基  
 胺基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-乙基胺基羰基-1,3,4-噁二唑  
 -5-基、2-(異丙基胺基羰基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-羧基呋喃  
 -5-基、2-(乙氧羰基)呋喃-5-基、2-(甲基胺基羰基)呋喃-5-  
 基、2-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、2-(異丙基胺基羰基)呋喃  
 -5-基、1-甲基吡唑-3-基、吡唑-3-基、3-甲基吡唑-5-基、3-(乙

氧羰基)異噁唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、3-(甲基胺基羰基)  
 呋喃-5-基、3-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(異丙基胺基羰  
 基)呋喃-5-基、3-(甲基胺基羰基)異噁唑-5-基、3-(乙基胺基  
 羰基)異噁唑-5-基、3-(二甲基胺基羰基)異噁唑-5-基、3-(異  
 丙基胺基羰基)異噁唑-5-基、4-(甲基胺基羰基)噻唑-2-基、  
 4-(乙基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(二甲基胺基羰基)噻唑-2-  
 基、4-(異丙基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氧羰基)噻唑-2-  
 基、4-羧基噻唑-2-基、2-(甲基胺基羰基)噻吩-5-基、2-(乙  
 基胺基羰基)噻吩-5-基、2-(異丙基胺基羰基)噻吩-5-基、  
 2-(甲基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(乙基胺基羰基)噻吩-4-基、  
 2-(異丙基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(甲氧羰基)噻吩-4-基、2-  
 羧基噻吩-4-基、2-(甲氧羰基)噻吩-5-基、2-羧基噻吩-5-基、  
 3-(乙氧羰基)呋喃-5-基、3-羧基呋喃-5-基、苯并呋喃-3-基、  
 苯并咪唑-2-基或3-(1,3,4-噁二唑-2-基)呋喃-5-基。

$R_{na}$ 及 $R_{na}$ 適合皆為氫。

$n$ 適合為0、1或2。

$n$ 較佳為1或2。

$R^3$ 及 $R^4$ 適合皆為氫，

當 $R^2$ 為芳基時，範例包括苯基。

當 $R^2$ 為經取代之芳基時，適當取代基包括氰基，全鹵 $C_{1-6}$   
 烷基、鹽胺基、鹵原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧羰基、一-及二-  
 -( $C_{1-6}$ 烷基)胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷基磺鹽基、  
 羥基、 $C_{1-6}$ 烷氧基 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、一-及二-( $C_{1-6}$ 烷基)  
 胺基及 $C_{1-6}$ 烷基羰基胺基。

當  $R^2$  為雜芳基時，例如包括硫苯基。

當  $R^2$  為經取代之雜芳基時，適當取代基包括氰基，全鹵  $C_{1-6}$  烷基、鹽胺基、鹵原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基、一-及二- $(C_{1-6}$  烷基)胺基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、硝基、 $C_{1-6}$  烷基磺鹽基、羥基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、一-及二- $(C_{1-6}$  烷基)胺基及  $C_{1-6}$  烷基羰基胺基。

$R^2$  適合為未經取代或經取代之苯基或未經取代或經取代之硫苯基。

當  $R^2$  為經取代之苯基時，適當取代基包括鹵原子，特別為氯或氟。一

當  $R^2$  為經取代之硫苯基時，適當取代基包括鹵原子特別為氯。

$R^2$  更適合為經以氯或氟取代之苯基，或  $R^2$  為經以氯取代之硫苯基。

$R^2$  較佳為 3-氯-4-氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、2-氯噻吩-5-基或 4-氟苯基。

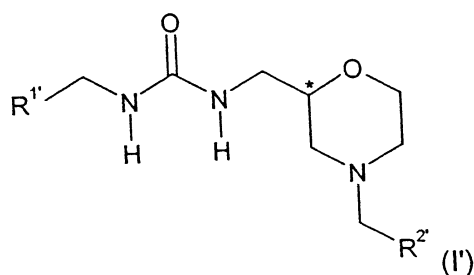
$R^7$  適合為氫或甲基。

$R^7$  更適合為氫。

$R^8$  適合為氫或甲基。

$R^8$  更適合為氫。

存在有一類式 (I) 化合物為式 (I') 化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1'}$  為未經取代或經取代之雜芳基，以及

$R^{2'}$  為經鹵原子取代之苯基。

$R^{1'}$  適合為未經取代或經取代之呋喃基、未經取代或經取代之吡唑基、未經取代或經取代之四唑基、未經取代或經取代之三唑基、未經取代或經取代之噁二唑基、未經取代或經取代之吡嗪基、未經取代或經取代之噻嗪基、未經取代或經取代之硫苯基或未經取代或經取代之異噁唑基。

$R^{1'}$  較佳為 1-甲基四唑-5-基、2-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧基羰基甲基四唑-5-基、2-環丙基甲基四唑-5-基、1-環丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-第三丁基四唑-5-基、5-三氟甲基四唑-2-基、2-氰基甲基四唑-5-基、1-氰基甲基四唑-5-基、2-異丁基四唑-5-基、1-異丁基四唑-5-基、4-(異丙基胺基羰基)噻吩-2-基、4-(甲基胺基羰基)噻吩-2-基、4-(乙基胺基羰基)噻吩-2-基、2-(異丙基)四唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基異噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、吡嗪-2-基、3-甲基異噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯啉-N-羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(異丙基胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(乙基胺基羰基)-1,2,4-噁二



唑-3-基、3-(環丙基胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(異丙基(甲基)胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、1-異丙基四唑-5-基、四唑-5-基、2-胺基-1,3,4-三唑-5-基、5-甲基異噁唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、2-甲基胺基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-乙基胺基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(異丙基胺基羰基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-羧基呋喃-5-基、2-(乙氧羰基)呋喃-5-基、2-(甲基胺基羰基)呋喃-5-基、2-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、2-(異丙基胺基羰基)呋喃-5-基、吡唑-3-基、3-甲基吡唑-5-基、3-(乙氧羰基)異噁唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、3-(甲基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(異丙基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(甲基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(異丙基胺基羰基)呋喃-5-基、4-(甲基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(乙基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(二甲基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(異丙基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氧羰基)噻唑-2-基、4-羧基噻唑-2-基、2-(甲基胺基羰基)噻吩-5-基、2-(乙基胺基羰基)噻吩-5-基、2-(異丙基胺基羰基)噻吩-5-基、2-(甲基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(乙基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(異丙基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(甲氧羰基)噻吩-4-基、2-羧基噻吩-4-基、2-(甲基羰基)噻吩-5-基、2-羧基噻吩-5-基、3-(乙氧羰基)呋喃-5-基或3-羧基呋喃-5-基。

$R^{2'}$  適合為經以氯或氟取代之苯基或經以氯取代之硫苯

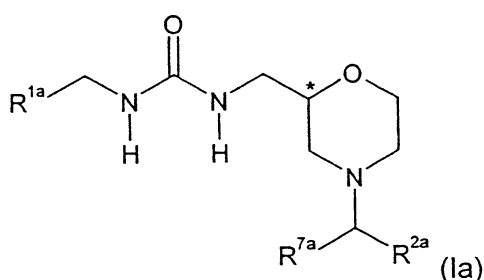
基。

較佳  $R^{2'}$  為 2-氯噻吩-5-基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、4-氟苯基或 3-氯-4-氟苯基。

於標示記號「\*」位置之立體化學適合為 (S)。

如此，提供一種式 (I') 化合物或其鹽。

存在有一類式 (I) 化合物為式 (Ia) 化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1a}$  為未經取代或經取代之 C 鏈結四唑基；

$R^{2a}$  為經取代之苯基，及

$R^{7a}$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基。

C 鏈結四唑基之適當取代基為  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧羰基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  環烷基  $C_{1-6}$  烷基或氰基  $C_{1-6}$  烷基。

$R^{1a}$  適合為 2-異丙基四唑-5-基、1-異丙基四唑-5-基、四唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、1-甲基四唑-5-基、2-甲氧羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧羰基甲基四唑-5-基、2-環丙基甲基四唑-5-基、1-環丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-第三丁基四唑-5-基、2-氰基甲基四唑-5-基、1-氰基甲基四唑-5-基、2-異丁基四唑-5-基或 1-異丁基四唑-5-基。

苯基之適當取代基為鹵原子，適合為氟及氯。

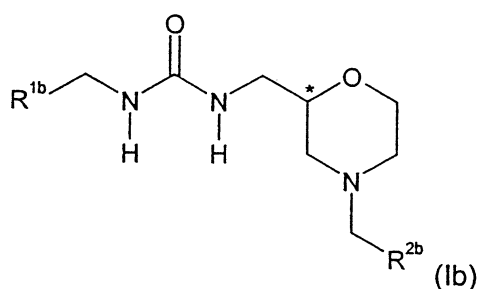
$R^{2a}$ 適合為3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基或3,4-二氟苯基。

$R^{7a}$ 適合為氫或甲基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為S或RS。

如此，提供一種式(Ia)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Ib)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1b}$ 為未經取代或經取代之三唑基，及

$R^{2b}$ 為經取代之苯基。

三唑基之適當取代基為 $C_{1-6}$ 烷基、胺基及甲醯胺基。

$R^{1b}$ 適合為1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、3-胺基-1,2,4-三唑-5-基或3-甲醯胺基-1,2,4-三唑-5-基。

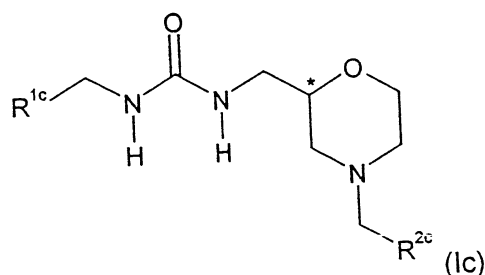
苯基之適當取代基為鹵原子，適合為氯。

$R^{2a}$ 適合為3,4-二氯苯基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為S。

如此，提供一種式(Ib)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Ic)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1c}$  為未經取代或經取代之𪗇二唑基，以及

$R^{2c}$  為經取代之苯基。

𪗇二唑基之適當取代基為  $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷氧羰基；(一-及二- $C_{1-6}$  烷基)胺基羰基；經取代之異𪗇唑基其中適當取代基為  $C_{1-6}$  烷基，較佳為甲基；雜環基羰基，適合為吡咯啶基羰基；雜環基  $C_{1-6}$  烷基，適合為嗎啉-4-基甲基以及  $C_{3-8}$  環烷基胺基羰基。

$R^{1c}$  適合為 5-甲基-1,2,4-𪗇二唑-3-基、3-乙氧羰基-1,2,4-𪗇二唑-5-基、3-甲基胺基羰基-1,2,4-𪗇二唑-5-基、3-乙基胺基羰基-1,2,4-𪗇二唑-5-基、5-(5-甲基異𪗇唑-3-基)-1,2,4-𪗇二唑-3-基、5-甲基胺基羰基-1,2,4-𪗇二唑-3-基、5-乙基胺基羰基 1,2,4-𪗇二唑-3-基、2-甲基-1,3,4-𪗇二唑-5-基、1,2,4-𪗇二唑-5-基、3-(吡咯啶-1-基羰基)-1,2,4-𪗇二唑-5-基、3-異丙基胺基羰基-1,2,4-𪗇二唑-5-基、3-環丙基胺基羰基-1,2,4-𪗇二唑-5-基、3-(N-甲基-N-異丙基胺基羰基)-1,2,4-𪗇二唑-5-基、2-乙基胺基羰基-1,3,4-𪗇二唑-5-基、2-異丙基-1,3,4-𪗇二唑-5-基、2-甲基-1,3,4-𪗇二唑-5-亞甲基、2-甲基胺基羰基-1,3,4-𪗇二唑-5-基、2-三氟甲基-1,3,4-𪗇二唑

-5-基、2-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(N,N-二乙基胺基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基或2-乙基胺基甲基-1,3,4-噁二唑-5-基。

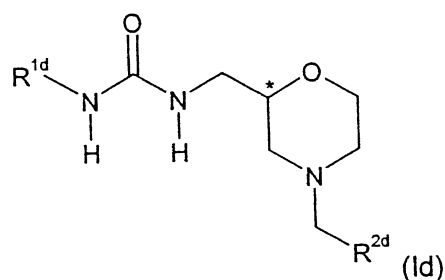
苯基之適當取代基為鹵原子，適合為氟及氯。

$R^{2c}$ 適合為3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、4-氯苯基或3-氯-4-氟苯基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為S。

如此，提供一種式(Ic)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Id)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1d}$ 為未經取代之吡咩基或未經取代或經取代之吡唑基，未經取代或經取代之咪唑基，未經取代或經取代之吡啶基，經取代之嘧啶基，其中該吡咩基、吡唑基、咪唑基、吡啶基及嘧啶基部分可藉亞甲基或伸乙基鍵聯選擇性地鍵聯至式(Id)化合物之殘基，以及

$R^{2d}$ 為經取代之苯基。

吡唑基之適當取代基為 $C_{1-6}$ 烷基。

$R^{1d}$ 適合為吡咩-2-基亞甲基、1-甲基吡唑-4-基亞甲基、1-甲基吡唑-3-基亞甲基、吡唑-3-基亞甲基、3-甲基吡唑-5-基

亞甲基、咪唑-2-基亞甲基、1-甲基咪唑-5-基亞甲基、咪唑-4-伸乙基、1-甲基羰基吡唑-3-基亞甲基、吡啶-4-伸乙基、吡啶-2-伸乙基、吡啶-3-伸乙基、3-胺基羰基吡啶-5-基亞甲基、4-胺基嘧啶-5-基亞甲基、2-甲基-4-羥基嘧啶-5-基亞甲基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基亞甲基或吡啶-3-基亞甲基。

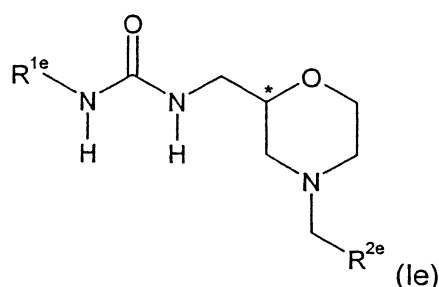
苯基之適當取代基為鹵原子，適合為氯。

$R^{2d}$ 適合為3,4-二氯苯基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為S或RS。

如此，提供一種式(Id)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Ie)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1e}$ 為經取代之異𪗇唑基或經取代之𪗇唑基，或經取代之𪗇唑基，其中該異𪗇唑基、𪗇唑基及𪗇唑基可藉亞甲基鍵聯選擇性地鍵聯至式(Ie)化合物殘基，以及

$R^{2e}$ 為經取代之苯基或經取代之硫苯基。

異𪗇唑基之適當取代基為雜環基羰基、苯基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧羰基以及(一-及二- $C_{1-6}$ 烷基)胺基羰基。

噻唑基之適當取代基為羧基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基以及(一-及二-C<sub>1-6</sub>烷基)胺基羰基。

呋唑基之適當取代基為雜環基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基、(一-及二-C<sub>1-6</sub>烷基)胺基羰基及C<sub>3-8</sub>環烷基C<sub>1-6</sub>烷基胺基羰基。

R<sup>1e</sup>適合為3-甲基異呋唑-5-基亞甲基、5-甲基異呋唑-3-基亞甲基、3-乙氧羰基異呋唑-5-基亞甲基、3-甲基胺基羰基異呋唑-5-基亞甲基、3-乙基胺基羰基異呋唑-5-基亞甲基、3-(N,N-二甲基胺基)羰基異呋唑-5-基亞甲基、3-異丙基胺基羰基異呋唑-5-基亞甲基、4-甲基胺基羰基噻唑-2-基亞甲基、4-乙基胺基羰基噻唑-2-基亞甲基、4-(N,N-二甲基胺基)羰基噻唑-2-基亞甲基、4-異丙基胺基羰基噻唑-2-基亞甲基、4-乙氧羰基噻唑-2-基亞甲基、4-羧基噻唑-2-基亞甲基、3-環丙基甲基胺基羰基異呋唑-5-基亞甲基、3-(N-吡咯啉基羰基)異呋唑-5-基亞甲基、4-甲氧羰基呋唑-2-基亞甲基、4-乙基胺基羰基呋唑-2-基亞甲基、4-環丙基甲基胺基羰基呋唑-2-基亞甲基、4-甲基胺基羰基呋唑-2-基亞甲基、4-(N-吡咯啉基羰基)呋唑-2-基亞甲基、4-異丙基胺基羰基噻吩-2-基亞甲基、3,5-二甲基異呋唑-4-基或5-甲基-3-苯基呋唑-4-基亞甲基。

苯基之適當取代基為氯及氟。

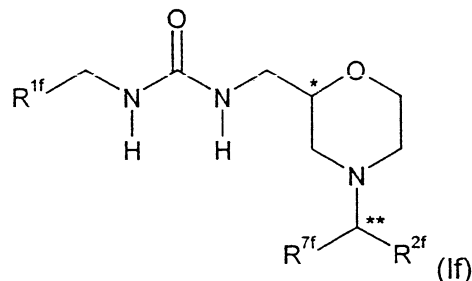
硫苯基之適當取代基為氯。

R<sup>2e</sup>適合為3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基或2-氯噻吩-5-基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為RS或S。

如此，提供一種式(Ie)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(If)化合物之較佳次基團



其中：

R<sup>1f</sup>為未經取代或經取代之呋喃基或經取代之硫苯基；

R<sup>2f</sup>為經取代之苯基，以及

R<sup>7f</sup>為氫或C<sub>1-6</sub>烷基。

呋喃基之適當取代基為未經取代之雜芳基，適合為呋二唑基、經以C<sub>1-6</sub>烷基取代之雜芳基、經以甲基取代之適當呋二唑基或三唑基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基及(一-及二-C<sub>1-6</sub>烷基)胺基羰基。

硫苯基之適當取代基為(一-及二-C<sub>1-6</sub>烷基)胺基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基及羧基。

R<sup>1f</sup>適合為3-(1,3,4-呋二唑-2-基)呋喃-5-基、呋喃-2-基亞甲基、4-(3-甲基-1,2,4-呋二唑-5-基)呋喃-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-三唑-5-基)呋喃-2-基、4-(2-甲基-1,3,4-呋二唑-5-基)呋喃-2-基、2-羧基呋喃-5-基、2-乙氧羰基呋喃-5-基、2-甲基胺基羰基呋喃-5-基、2-乙基胺基羰基呋喃-5-基、2-異丙基胺基羰基呋喃-5-基、3-甲基胺基羰基呋喃-5-基、3-乙基胺基羰基呋喃-5-基、3-異丙基胺基羰基呋喃-5-基、2-甲基



胺基羰基噻吩-5-基、2-乙基胺基羰基噻吩-5-基、2-異丙基胺基羰基噻吩-5-基、2-甲基胺基羰基噻吩-4-基、2-乙基胺基羰基噻吩-4-基、2-異丙基胺基羰基噻吩-4-基、2-甲氧羰基噻吩-4-基、2-羧胺噻吩-4-基、2-甲氧羰基噻吩-5-基、2-羧基噻吩-5-基、2-乙氧羰基呋喃-5-基、3-羧基呋喃-5-基、3-異丙基胺基羰基噻吩-5-基、3-乙基胺基羰基噻吩-5-基或3-甲基胺基羰基噻吩-5-基。

苯基之適當取代基為氯及氟。

$R^{2f}$  適合為3,4-二氯苯基或3,4-二氟苯基。

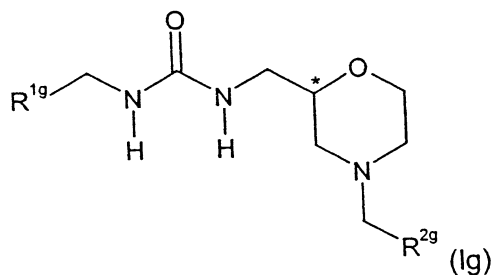
$R^{7f}$  適合為氫或甲基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為RS或S。

於標示「\*\*」記號位置之立體化學適合為RS、R或S。

如此，提供一種式(If)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Ig)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1g}$  為未經取代或經取代之N-鍵聯四唑基或未經取代或經取代之N-鍵聯咪唑基，以及

$R^{2g}$  為經取代之苯基。

N-鍵聯四唑基之適當取代基為全鹵 $C_{1-6}$ 烷基。

N-鍵聯咪唑基之適當取代基為苯基。

$R^{1g}$ 適合為5-三氟甲基四唑-2-基、2-苯基咪唑-1-基亞甲基或咪唑-1-基亞甲基。

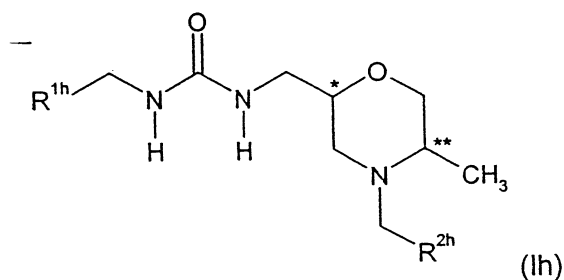
苯基之適當取代基為鹵原子，適合為氟及氯。

$R^{2g}$ 適合為3,4-二氟苯基或3,4-二氯苯基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為S或RS。

如此，提供一種式(Ig)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Ih)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1h}$ 為經取代之呋喃基，以及

$R^{2h}$ 為經取代之苯基。

呋喃基之適當取代基為 $C_{1-6}$ 烷基胺基羰基。

$R^{1h}$ 適合為4-甲基胺基羰基呋喃-2-基。

苯基之適當取代基為氯。

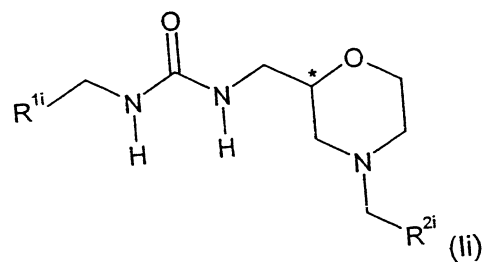
$R^{2h}$ 適合為3,4-二氯苯基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為S或R。

於標示「\*\*」記號位置之立體化學適合為R。

如此，提供一種式(Ih)化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式(I)化合物為式(Ii)化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1i}$  為未經取代之苯并呋喃基或未經取代之苯并咪唑基，  
以及

$R^{2g}$  為經取代之苯基。

$R^{1i}$  適合為未經取代之苯并呋喃基或未經取代之苯并咪唑基。

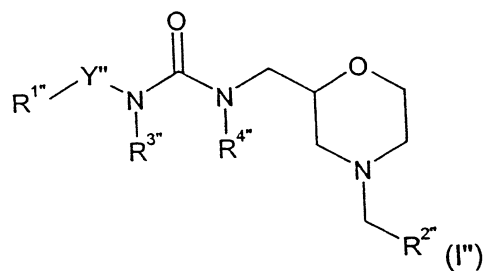
苯基之適當取代基為氯。

$R^{2i}$  適合為 3,4-二氯苯基。

於標示「\*」記號位置之立體化學適合為 RS。

如此，提供一種式 (Ii) 化合物或其鹽或溶劑化物。

存在有一類式 (I) 化合物為式 (I'') 化合物之較佳次基團



其中：

$R^{1''}$  表示經取代或未經取代之雜芳基；

$Y''$  為  $-(CR_{na''}R_{nb''})_n-$ ；

$R_{na}$  及  $R_{nb}$  各自分別為氫或  $C_{1-6}$  烷基；

$n$  為 1 至 5 之整數；

$R^{2'}$  表示未經取代或經取代之芳基或未經取代或經取代之雜芳基；

$R^{3'}$  及  $R^{4'}$  各自分別表示氫或  $C_{1-6}$  烷基；

及其鹽及溶劑化物；

但下列化合物除外；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(吡啶-3-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-三氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲；

5-({[({[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)羰基]-胺基}甲基)菸鹼鹽胺；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-5-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-4-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(5-甲基異噁唑-3-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(噻吩-2-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(2-噻吩-2-基乙基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲基胺基)]

甲基]-2-呋喃基}甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(3-甲氧基異噻唑-5-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]脲；

2-({[(4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)羰基]-胺基}-甲基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯；

N-[(5-胺基-1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基]-N'-{[4-(3,4-二氯苄基)-嗎啉-2-基]甲基}脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲基胺基)-甲基]噻吩-2-基}甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲；

N-{[3-(4-氯苄基)異噁唑-5-基]甲基}-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-嗎啉-2-基]甲基}脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-

四唑-5-基)甲基]脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)-脲，以及；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-{[3-(4-甲氧基苄基)-異噁唑-5-基]甲基}脲。

本發明之適當化合物為實施例1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、32、33、34、35、36、38、40、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、74、75、76、77、78、79、93、95、97、98、99、101、104、106、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、139、141、142、146、150、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、169、170、171、181及182。

本發明之較佳化合物為實施例1、2、7、8、9、10、11、12、16、18、19、21、24、36、38、43、44、45、49、50、55、56、57、58、59、60、61、62、63、66、67、74、75、76、77、78、79、97、99、101、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、153、154、155、157、159、160、161、163、164、169、170、171及182。

本發明之更佳化合物為實施例2、10、12、16、19、21、

24、38、50、55、56、57、60、61、62、63、74、75、97、108、110、111、112、113、114、115、116、153、155、159、164、169、170、171及182。

本發明之特佳化合物為實施例2、12、16、19、38、50、55、56、57、60、61、74、75、97、111、113、114、115、116、159、170及182。

適當式(I)化合物之鹽包括生理可接受之鹽，以及非生理可接受之鹽，但可用於製備式(I)化合物及其生理可接受之鹽。若所適當，酸加成鹽可衍生自無機酸或有機酸例如氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、丁二酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、巴母酸鹽(pamoates)、甲烷磺酸鹽、甲酸鹽或三氟乙酸鹽。

適當鹽例如為生理可接受之鹽。

溶劑化物例如包括水合物。

某些式(I)化合物可含有對掌原子及/或多鍵，因而可以一或多種立體異構形式存在。本發明化合物涵蓋全部式(I)化合物之立體異構物，包括幾何異構物及光學異構物，無論是否為個別立體異構物或呈其包括外消旋改性之混合物。

通常較佳式(I)化合物係呈單一對映異構物或非對映異構物形式。

某些式(I)化合物可呈數種互變異構形式之一存在。須了解本發明涵蓋全部式(I)化合物之互變異構物，包括呈個別互變異構物或其混合物。

述及「芳基」表示單環及雙環碳環芳香族環如萘基及苯基，特別為苯基。

任何芳基之適當取代基包括1至5個且適合1至3個取代基選自氰基、全鹵烷基、鹽胺基、鹵原子、烷基、烷氧羰基、一-及二-(烷基)胺基羰基、烷氧基、硝基、烷基磺鹽基、羥基、烷氧基烷基、烷硫基、一-及二-(烷基)胺基及烷基羰基胺基組成的組群。

述及「雜芳基」表示含有1-4個選自氮、氧及硫之雜原子之單環及雙環雜環芳香族環。雜環芳香族環例如包括呋啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、硫苯基、呋喃基、吡嗪基、四唑基、三唑基、呋二唑基、異呋唑基及吡唑基。

任何雜芳基之適當取代基包括1至5個且適合1至3個取代基選自下列組成的組群：胺基羰基；甲鹽胺基；嗎啉基烷基；環烷基烷基；環烷基烷基胺基羰基；芳基；烷氧羰基烷基；全鹵烷基；氰基烷基；羧基； $R^5R^6NC(O)-$ ，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基，或 $R^5$ 及 $R^6$ 表示 $-(CH_2)_p-$ 基其中 $p$ 為3至7之整數，故連同其附接之氮原子共同形成一個4至8-員雜環基環，該雜環基環可另含有一個選自N及O之雜原子；環烷基胺基羰基；胺基；烷基磺鹽基胺基；烷基羰基；烷基；烷氧羰基；未經取代之雜芳基；經以烷基、鹵原子、烷氧基或羥基取代之雜芳基；鹵原子；烷氧基；硝基；烷基磺鹽基；羥基；烷氧基烷基；烷硫基；(一-及二-烷基)胺基 $C_{0-6}$ 烷基以及烷基羰基胺基。



述及「烷基」包括對應烷基之直鏈及分支鏈脂肪族異構物，適合含有至多6個碳原子。

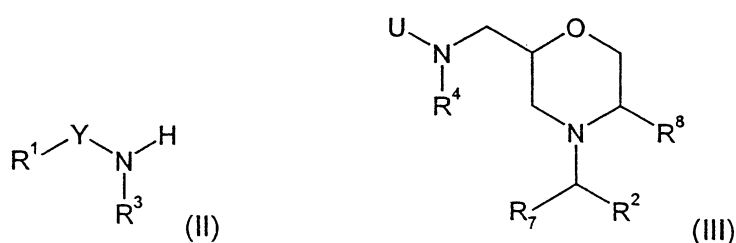
述及「環烷基」包括適合含3-8個碳原子之飽和環脂環。任何環烷基之適當取代基包括烷基、鹵原子及羥基。

述及「雜環基」表示含2至6個適合3至5個碳原子以及1至3個選自氮、氧及硫之雜原子之單環雜環脂肪族環。雜環族環例如包括吡啶基、嗎啉基及吡咯啉基。任何雜環基之適當取代基包括環烷基羰基、胺基羰基、烷基磺醯基胺基、烷基羰基、環烷基胺基羰基、烷基、烷氧羰基、烷基胺基羰基、鹵原子、烷氧基、硝基、烷基磺醯基、羥基、烷氧基烷基、烷硫基、一-及二-(烷基)胺基以及烷基羰基胺基。

述及「鹵素」或「鹵原子」表示碘、溴、氯或氟，特別為氟及氯。

式(I)化合物及其鹽及溶劑化物可經由後述方法製備，該等方法構成本發明之另一方面。

如此提供一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含式(II)化合物與式(III)化合物反應：



其中：

$R^1$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^2$ 係如前文對式(I)之定義以及  
 $U$ 為脲生成基；

以及隨後若有所需，進行下列選擇性步驟之一或多項步驟：

- (i) 將式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物；
- (ii) 去除任何所需保護基；
- (iii) 製備如此生成之化合物之鹽或溶劑化物。

脲生成基衍生物自一種反應劑之基團，該反應劑可將羰基及離去基導入胺基化合物。脲生成基例如為咪唑基羰基及氯羰基，且當 $R^4$ 為氫時，可使用4-硝基苯氧基羰基。其衍生之反應劑分別為1,1'-羰基二咪唑、光氣及4-硝基苯基氯甲酸酯。適當脲生成基為4-硝基苯氧羰基。

典型地，式(II)化合物及式(III)化合物於適當溶劑脲生成基如有機溶劑如N,N-二甲基甲醯胺於周圍溫度如18-25°C使用適當鹼如第三級胺如N,N-二異丙基乙基胺處理。

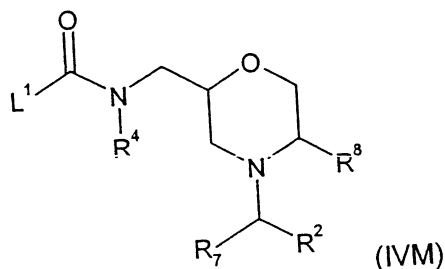
另外提供一種製備式(I)化合物之方法，其中 $R^7$ 表示氫，該方法包含式(IV)化合物其中 $R^7$ 為氫與式 $R^1-Y-NCO$ 化合物，其中 $R^1$ 及Y定義如前反應以及隨後若有所需，進行下列選擇性步驟之一或多項步驟：

- (i) 將式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物；
- (ii) 去除任何所需保護基；
- (iii) 製備如此生成之化合物之鹽或溶劑化物。

典型地，式(IV)化合物其中 $R^7$ 為氫與式 $R^1-Y-NCO$ 化合物係於適當惰性溶劑如二氯甲烷存在下，於適當溫度如周圍溫度反應。

也提供一種製備式(I)化合物之方法，該方法包含式(IVM)

## 化合物



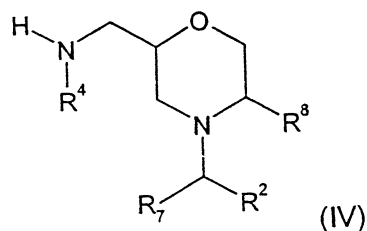
其中  $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$  及  $R^8$  定義如前，以及  $L^1$  為與樹脂結合之離去基，例如與聚苯乙烯樹脂結合典型為與梅利菲 (Merrifield) 樹脂結合之 4-硫苯氧基，與式 (II) 化合物反應，以及隨後若有所需，進行下列選擇性步驟之一或多項步驟：

- (i) 將式 (I) 化合物轉成另一種式 (I) 化合物；
- (ii) 去除任何所需保護基；
- (iii) 製備如此生成之化合物之鹽或溶劑化物。

典型地，式 (IVM) 化合物與式 (II) 化合物於適當溶劑如 1-甲基-2-吡咯啉酮存在下反應，以及例如於 600 瓦微波爐加熱例如 3-10 分鐘時間。適當溶劑例如為二氯甲烷，然後加入甲醯基聚苯乙烯樹脂，混合物於周圍溫度震搖 12-18 小時。然後懸浮液倒至酸性固相萃取管柱例如艾索路 (Isolute) SCX 磺酸上，以甲醇洗滌及使用甲醇系氨溶液洗提。然後由鹼性洗提分真空去除溶劑獲得產物。產物藉習知手段純化，例如使用管柱層析術適合為矽膠固相萃取卡匣純化。

式 (IVM) 化合物可藉習知手段而由適當聚苯乙烯樹脂製備，例如揭示於四面體函件 (1998)，39(22)，3631-3634 之習知手段製備。

式(III)化合物可經由式(IV)化合物：



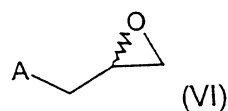
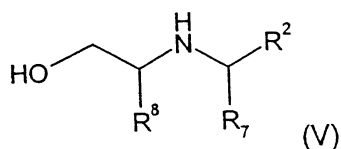
其中 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^2$ 係如前文對式(I)之定義；

與式U-L化合物反應，其中U為如前文定義之脲生成基以及L為離去基。適當離去基為鹵原子如氯。

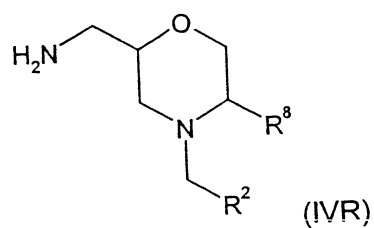
式(IV)化合物與化合物U-L間之反應係於適當溶劑如二氯甲烷，於適當鹼如第三級胺如三乙基胺存在下，於適當溫度例如 $-5^{\circ}\text{C}$ 至 $+5^{\circ}\text{C}$ 範圍之溫度反應適當時間例如3-5小時進行。

其中 $R^4$ 及 $R^7$ 皆為氫之式(IV)化合物可經由反應(a)製備。其中 $R^4$ 及 $R^7$ 皆為氫之式(IV)化合物也可經由反應(b)製備。其中 $R^4$ 為氫或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基以及 $R^7$ 為氫或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基之式(IV)化合物可經由反應(c)製備。式(IV)化合物之S-對映異構物可經由反應(b)製備。

反應(a). 式(V)化合物與式(VI)化合物反應



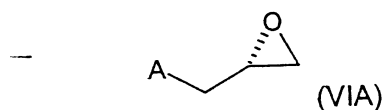
其中 $R^2$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 係如前文對式(I)之定義，以及A為經保護之胺基適合為苯胺甲醯亞胺基，接著將胺基脫去保護獲得式(IV)化合物，其中 $R^4$ 及 $R^7$ 皆為氫，亦即式(IVR)化合物



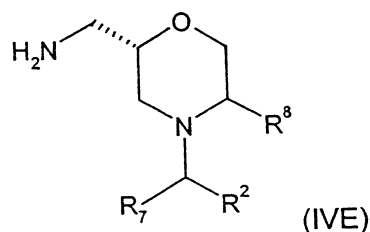
其中 $R^2$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 定義如前，以及選擇性地將所得式(IVR)化合物之對映異構物進行光學分割；

或

反應(b). 如前文定義之式(V)化合物與式(VIA)化合物反應

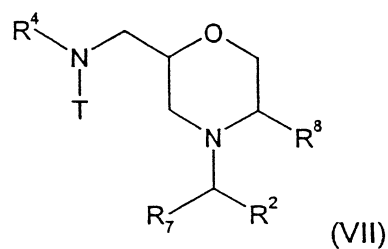


其中A係如前文對式(VI)之定義，接著將胺基脫去保護獲得式(IV)化合物之對應對映異構物，其中 $R^4$ 為氫，亦即式(IVE)化合物



其中 $R^2$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 係如前文定義。

反應(c). 式(VII)化合物水解；



其中T為三氟乙醯基，以及 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^2$ 係如前文式(I)

之定義以及選擇性地光學分割所得式(IV)化合物之對應對映異構物。

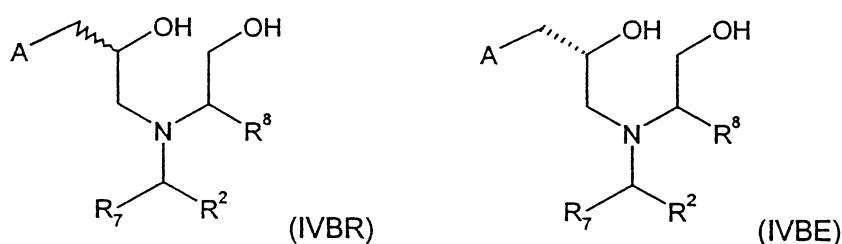
對反應(a)及(b)而言，式(V)化合物與式(VI)或(VIA)化合物之反應中，中間物二醇(IVBR)以及(VIBE)之環化反應典型係於密茲諾布(Mitsunobu)條件下進行如後：

典型地，式(V)化合物與式(VI)或式(VIA)化合物於適當溶劑如四氫呋喃之混合物於適當溫度例如溶劑回流溫度，於惰性氣氛例如氮氣氣氛下攪拌適合攪拌20-24小時。然後加入額外溶劑，混合物經冷卻，適合冷卻至0-5°C。加入適當磷如三苯基磷，混合物攪拌至全部固體溶解為止。適當偶氮化合物如偶氮二羧酸二異丙酯適合以10-15分鐘時段加入其中，同時維持溫度低於7°C。讓混合物放置一段時間，適合2-3小時，然後溫熱，適合溫熱至20-25°C。放置一段時間，適合4-6小時後，又加入磷及偶氮化合物。又放置一段時間，適合20-24小時，反應混合物經濃縮至近乾。適當醇適合為丙-2-醇加入其中，且重複濃縮步驟；然後再重複醇之添加以及濃縮步驟。然後加入額外量醇，混合物適合加熱至65-75°C溫度。經一段適當時間，適合為20-45分鐘後，所得漿液經冷卻，適合冷卻至20-25°C，然後讓其放置，適合放置1.5-3小時，隨後藉過濾分離產物。過濾床以額外醇洗滌然後於35-45°C真空脫水，分別獲得式(IVR)或式(IVE)化合物之經保護形式。

由產物去除保護基典型進行如後。式(IVR)或式(IVE)化合物之保護形式於適當極性溶劑適合為之漿液加熱至升高溫

度適合為70-75°C，然後使用濃無機酸適合為濃硫酸處理。然後混合物於升高溫度適合溶劑之回流溫度加熱一段適合20-24小時時間，隨後反應混合物冷卻至20-25°C，然後以適當非極性溶劑適合為二氯甲烷處理。然後逐滴加入鹼，適合為0.880氮溶液，維持溫度於20-25°C。然後又加入非極性溶劑，然後水相經反應及以額外非極性溶劑萃取。組合有機相以水洗滌，然後蒸發至乾。又加入非極性溶劑及再度蒸發，獲得式(IVR)或式(IVE)化合物。

前述式(IVR)或式(IVE)化合物之保護形式之製備方法也可以二階段進行，其中分離式(IVBR)或式(IVBE)中間化合物：



其中A係如前文對式(VI)及(VIA)之定義，以及R<sup>2</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>係如前文式(I)之定義。

典型地，式(V)化合物及式(VI)或式(VIA)化合物於適當溶劑如四氫呋喃之混合物於適當溫度適合於溶劑之回流溫度，於惰性氣氛適合為氮氣氣氛下攪拌適合攪拌20-24小時。又加入式(V)化合物，混合物於適當溫度適合為溶劑回流溫度，於惰性氣氛適合為氮氣氣氛下攪拌一段適當時間，適合為3-6小時。然後反應混合物經冷卻，適合冷卻至20-25°C，化合物利用加入適當助溶劑適合為二異丙基醚沉

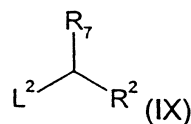
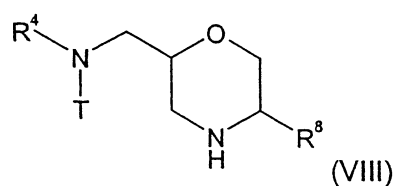
澱。式(IVBR)或式(IVBE)化合物分別藉過濾分離，以另一種助溶劑洗滌及真空脫水。

式(IVR)或式(IVE)之經保護形式隨後由式(IVBR)或式(IVBE)化合物製備，採用之條件類似前文對式(V)與式(VI)或(VIA)化合物間之反應所述條件，但刪除於加入膦化合物及偶氮化合物前之回流時間。

反應(c)典型之進行方式係經由攪拌式(VII)化合物於適當溶劑如甲醇與水之混合物之溶劑之溶液，以及加入適當鹼如碳酸鉀。混合物於適當溫度如20-25°C範圍之溫度攪拌適當時間如16-20小時，接著真空去除有機溶劑。然後加水，混合物以適當有機溶劑如乙酸乙酯萃取。組合有機相以水及飽和水性氯化鈉溶液洗滌，隨後以適當脫水劑如硫酸鈉脫水，過濾及真空蒸發去除溶劑。然後粗產物藉急速層析術純化。

式(IVE)化合物之立體異構物之分離可使用熟諳技藝人士眾所周知之技術進行，例如非對映異構物可使用習知技術分離，該等習知分離技術例如為管柱層析術、製備性高效液相層析術(HPLC)或分選結晶。對映異構物可使用習知技術如對掌管柱層析術、對掌HPLC光學分割或經由非對映異構物鹽之分選結晶光學分割。

式(VII)化合物可經由式(VIII)化合物與式(IX)化合物反應製備

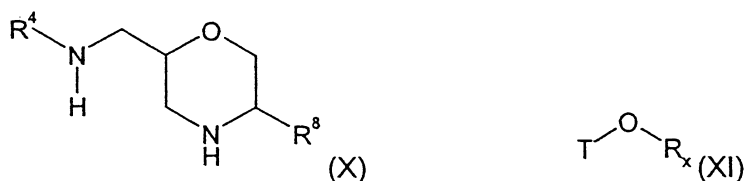




其中：

T、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^2$ 係如前文對式(VII)之定義以及 $L^2$ 為離去基。 $L^2$ 適當離去基為鹵原子如氯。式(VIII)化合物與式(IX)化合物間之反應典型之進行方式係經由將式(VIII)化合物於適當溶劑如N,N-二甲基甲醯胺之溶液於惰性氣氛如氮氣氣氛下攪拌，且加入適當鹼如碳酸鉀及適當活化劑如碘化鈉。式(IX)化合物於適當溶劑如N,N-二甲基甲醯胺之溶液逐滴添加至混合物。然後混合物於適當溫度例如於20-25℃範圍之溫度攪拌一段適當時間例如16-20小時，隨後真空去除揮發性成分。殘餘物分溶於適當溶劑(例如二氯甲烷)與飽和水性鹼(如飽和碳酸鈉水溶液)。然後有機相又以飽和水性鹼及水洗滌，隨後以適當乾燥劑如硫酸鎂脫水，過濾及真空蒸發去除溶劑獲得粗產物。粗產物藉急速層析術純化。

式(VIII)化合物可經由式(X)化合物與式(XI)化合物反應而製備：

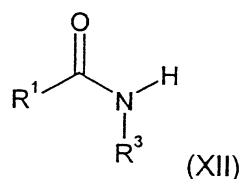


其中 $R^4$ 、 $R^8$ 及T係如前文對式(VII)之定義以及 $R_x$ 為烷基適合為乙基。

式(X)化合物與式(XI)化合物間之反應典型係經由於惰性氣氛如氮氣氣氛下攪拌式(X)化合物於適當有機溶劑(如甲醇)之溶液進行，然後加入式(XI)化合物於適當有機溶劑(如

醚)之溶液。然後混合物於適當溫度例如 20-25°C 溫度攪拌一段適當時間例如 20-40 分鐘，真空去除揮發性成分。然後殘餘物溶解於適當有機溶劑如甲醇，真空去除揮發性成分。

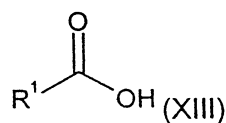
式 (II) 化合物其中 Y 為  $-\text{CH}_2-$  為市售，或可經由使用適當還原劑如鹼金屬硼氫化物或乙硼烷-四氫呋喃錯合物，還原式 (XII) 化合物製備



其中  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^3$  係如前文對式 (I) 之定義。

式 (XII) 化合物之還原典型係使用硼氫化鋰於適當有機溶劑如甲醇與二乙二醇二甲醚之混合物，於升高溫度方便地於選用溶劑之回流溫度進行一段例如 1.5-3 小時時間。

式 (XII) 化合物為已知、市售化合物，或式 (XII) 化合物可經以活化式 (XIII) 化合物接著胺化而製備：

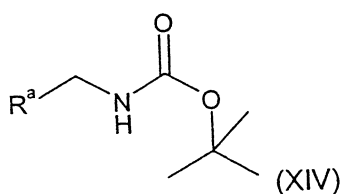


其中  $\text{R}^1$  係如前文對式 (I) 之定義。適當活化劑為以羥基取代較為不穩定之離去基之作用劑。適當活化劑為亞磺醯氯。適當胺化劑為 0.880 氯。

式 (XIII) 化合物之胺化典型係經由於惰性氣氛如氮氣氣氛下，回流加熱式 (XIII) 化合物連同亞磺醯氯經歷一段適當時間如 1-2 小時。藉蒸發去除過量亞磺醯氯後，殘餘物溶解

於適當溶劑如極性有機溶劑如四氫呋喃，以及於周圍溫度如約18-25°C使用0.880氮處理。

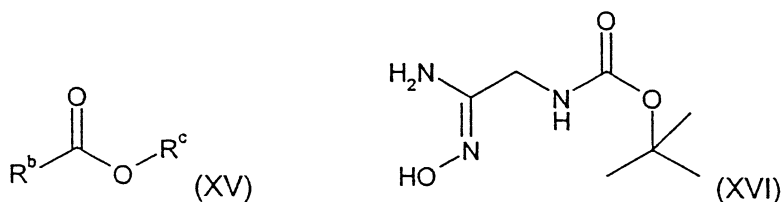
式(II)化合物其中R<sup>1</sup>為取代於5位置之1,2,4-噁二唑-3-基、取代於3位置之1,2,4-噁二唑-5-基或取代於2位置之1,3,4-噁二唑-5-基以及Y為-CH<sub>2</sub>-可經由式(XIV)化合物之脫去保護而製備



其中R<sup>a</sup>為取代於5位置之1,2,4-噁二唑-3-基、取代於3位置之1,2,4-噁二唑-5-基或取代於2位置之1,3,4-噁二唑-5-基。

典型地，式(XIV)化合物溶液係溶解於氯化氫於適當溶劑如1,4-二噁烷之溶液，且於周圍溫度例如18-25°C攪拌一段適當時間如1-2小時。

式(XIV)化合物其中R<sup>a</sup>為1,2,4-噁二唑-3-基可經由式(XV)化合物與式(XVI)化合物反應製備

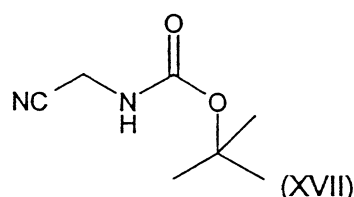


其中R<sup>b</sup>為1,2,4-噁二唑-3-基部分於5位置之所需取代基以及R<sup>c</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基。

典型地，式(XV)化合物及式(XVI)化合物係溶解於適當溶

劑如烷醇如乙醇，加入鹼金屬烷氧化物如乙氧化鈉。反應混合物經加熱，方便地於選用溶劑之回流溫度，以分子篩加熱一段適當時間例如2-3小時。

式(XVI)化合物可由式(XVII)化合物與羥基胺反應而製備。



典型地，式(XVII)化合物與羥基胺之反應係於適當極性溶劑如烷醇如乙醇與水之混合物，於適當鹼如鹼金屬碳酸鹽或碳酸鉀，於升高溫度方便地於選用溶劑之回流溫度進行一段時間例如約2日。

式(V)、(VI)、(VIII)、(IX)化合物、式(X)化合物其中R<sup>8</sup>為氫，(XI)、(XII)、(XIII)、(XV)及(XVII)，及某些式(II)及(VII)為已知、市售化合物及/或可經由使用類似已知程序製備，例如揭示於合成方法參考文獻如J. March，進階有機化學，第3版(1985年)，威利科技公司。式(X)化合物其中R<sup>8</sup>非為氫，可使用WO 02/26722及WO 02/26723揭示之方法製備。

某些式(III)、(IVBR)、(IVBE)化合物被視為新穎。

如此，提供一種化合物，該化合物係選自下列組成的組群：

[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]胺基甲酸第三丁

酯；

C-[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基]-甲基胺；

[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]胺基甲酸4-硝基苯酯；

1-(5-氯甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]脲；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯異構物I；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯異構物II；

C-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺二鹽酸鹽；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟-苄基)-乙基]-嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸第三丁酯；

N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-3-羰基)脲基羧酸第三丁酯；

1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(4-脲基羰基-呋喃-2-基甲基)脲鹽酸鹽，以及

1-[4-(N'-甲醯基-脲基羰基)呋喃-2-基甲基]-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲。

下列化合物也被視為新穎，因而構成本發明之又一方面：

2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙基胺鹽酸鹽；

5-胺基甲基-[1,3,4]呋二唑-2-羧酸甲基醯胺鹽酸鹽；  
 2-胺基甲基呋唑-4-羧酸甲酯；  
 5-[(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)甲基]呋喃-3-羧酸甲醯胺；  
 5-胺基甲基-呋喃-3-羧酸甲基醯胺；  
 [3-(N'-乙醯基-胍基)-3-酮基-丙基]胺基甲酸第三丁酯；  
 [2-(5-甲基-[1,3,4]呋二唑-2-基)乙基]胺基甲酸第三丁酯；  
 5-胺基甲基噻吩-3-羧酸甲基醯胺；  
 5-[(2,2,2-三氟乙醯基胺基)甲基]噻吩-3-羧酸甲醯胺，以及  
 (5-甲基胺基甲醯基-[1,3,4]呋二唑-2-基甲基)胺基甲酸第三  
 丁酯。

前述式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物包括任一種可使用  
 習知程序執行的轉化，但特別該轉化包括將一個 $R^1$ 基轉  
 成另一個 $R^1$ 基。前述轉化可使用任一種適當方法於選用之  
 特定基團決定之條件下進行。如此，一個 $R^1$ 基轉成另一個  
 $R^1$ 基之適當轉化包括：

(a) 將一個 $R^1$ 基其表示經以烷氧羰基取代之雜芳基轉成一  
 個 $R^1$ 基，其表示經以羧基取代之雜芳基；此種轉化可使用  
 適當習知水解程序，例如使用適當水性鹼處理經適當保護  
 之式(I)化合物而製備；

(b) 轉化一個表示經以一個羧基取代之雜芳基之 $R^1$ 基，成  
 為一個表示經以烷基胺基羰基取代之雜芳基之 $R^1$ 基；此種  
 轉化可使用適當習知胺化程序進行，例如於適當胍肽偶合  
 劑存在下，以及若有所需於適當活化劑在下，使用適當胺  
 處理適當經保護之式(I)化合物進行；

- (c) 將一個表示未經取代之雜芳基之 $R^1$ 基轉成一個表示烷化雜芳基之 $R^1$ 基；此種轉化可使用適當習知烷化程序進行，例如於適當鹼存在下，使用烷基鹵處理經適當保護之式(I)化合物進行，以及
- (d) 將一個表示經以烷氧羰基取代之雜芳基之 $R^1$ 基轉成一個表示經以烷基胺基羰基或環烷基胺基羰基或取代之雜芳基或N-雜環基羰基之 $R^1$ 基；此種轉化可使用適當習知程序進行，例如使用胺處理經適當保護之式(I)化合物。
- (e) 將一個表示四唑基之 $R^1$ 基轉成一個表示2-一-、二-或三-鹵甲基-1,3,4-噁二唑之 $R^1$ 基；此種轉化可使用一-、二-或三-鹵乙酐處理經過適當保護之式(I)化合物進行。
- (f) 將一個表示四唑基之 $R^1$ 基轉成一個表示2-(N,N-二烷基胺基)甲基1,3,4-噁二唑之 $R^1$ 基；此種轉化可經由使用氯乙酐處理經適當保護之式(I)化合物，然後使用第二級胺處理所得氯甲基衍生物進行。
- (g) 將一個表示3-呋喃乙基羧酸酯之 $R^1$ 基轉成一個表示3-呋喃-3-(甲基-1,2,4-噁二唑)之 $R^1$ 基；此種轉化之進行方式可經由使用乙醯胺基脒，接著加入分子篩，使用適當鹼如鹼金屬烷氧化物如乙氧化鈉處理。
- (h) 將一個表示 $R^1$ 基其表示經以羧基取代之雜芳基轉成另一個 $R^1$ 基，其表示經以噁二唑基取代之雜芳基；此種轉化可以三步驟進行；首先，羧基與第三丁基甲醯疊氮於適當1-羥基苯并三唑、適當第三級胺如二異丙基乙基胺、及適當肽偶合劑如1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺存

在下反應。其次，第一步驟所得產物與無機酸如鹽酸於適當溶劑如二噁烷之溶液。第三，第二步驟所得產物與原甲酸三乙酯，於適當鹼如三乙基胺及分子篩存在下反應。

或將一個  $R^1$  基其表示經以羧基取代之雜芳基轉成另一個  $R^1$  基，其表示經以三唑基取代之雜芳基；此種轉化可以三步驟進行；首先，羧基與第三丁基甲醯疊氮於適當1-羥基苯并三唑、適當第三級胺如二異丙基乙基胺、及適當肽偶合劑如1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺存在下反應。其次，第一步驟所得產物與無機酸如鹽酸於適當溶劑如二噁烷之溶液。第三，於第二步驟產物加入適當醯亞胺酸鹽如乙醯亞胺酸酯鹽酸鹽。溶液加入適當第三級鹼如三乙基胺及分子篩，如活化4A粉狀分子篩(0.360克)。懸浮液加熱至回流歷18-24小時。混合物經冷卻，去除溶劑獲得粗產物。

(i) 將一個  $R^1$  基其表示經以羧基取代之雜芳基轉成另一個  $R^1$  基，其表示經以噁二唑基取代之雜芳基；此種轉化之進行方式可使用1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽於適當溶劑如1-羥基苯并三唑存在下，於適當第三級鹼如N,N-二異丙基乙基胺存在下處理，接著於微波加熱所得甲醯基胍基羰基化合物與(甲氧基胺基磺醯基)三乙基氫氧化銨。

(j) 將一個表示吡唑基之  $R^1$  基轉成表示1-乙醯基吡唑基之另一個  $R^1$  基；此種轉化可使用適當習知醯化程序進行，例如於適當鹼存在下，使用羧酸酐處理經適當保護之式(I)化



合物進行。

(k) 將一個表示未經取代之四唑基之 $R^1$ 基轉成一個表示經以N-烷基取代之 $R^1$ 基；此種轉化可使用適當習知烷化程序進行，例如經適當保護之式(I)化合物與三氟乙酸、第三丁醇及濃硫酸反應。混合物於周圍溫度攪拌12-18小時，隨後加水，混合物藉加入適當鹼如2M氫氧化鈉溶液鹼化。然後粗產物藉習知手段如固相萃取。

(l) 將一個表示經以胺基取代之雜芳基之 $R^1$ 基轉成表示另一個經以甲醯胺基取代之雜芳基之 $R^1$ 基；此種轉化可經由適當經保護之式(I)化合物與甲酸水溶液於適當溶劑如乙腈於升高溫度反應進行。

前述轉化適合於此處所述任一種中間物進行。

前述任一反應之適當保護基為業界習知使用之保護基。此種保護基之生成及去除方法為適合用於保護分小之習知方法，例如於所述合成方法參考文獻討論之方法，例如P<sup>1</sup>J Kocienski，保護基，(1994)，Thieme。

用於前述任一反應或方法，可使用習知加熱及冷卻方法，例如分別使用電熱夾套及冰/鹽浴槽。若有所需，也可使用習知純化方法例如結晶及管柱層析術。

若屬適當，式(I)化合物之個別異構形式可使用習知程序製備之個別異構物，採用之習知程序例如非對應異構衍生物之分選結晶或對掌高效液相層析術(對掌HPLC)。

化合物之絕對立體化學可使用習知方法如X光結晶術測定。

式(I)化合物之鹽及溶劑化物可根據習知程序製備及分離。

本發明化合物可根據下述檢定分析測試活體外試驗之生物活性：

#### (a) CCR-3結合檢定分析

CCR-3競爭結合SPA(閃爍鄰近檢定分析)用以評比新穎化合物對CCR-3之親和力。由穩定表現CCR-3之K562細胞製備之膜(2.5微克/孔)混合0.25毫克/孔小麥胚芽麵筋SPA株(艾莫森(Amersham))，及於4°C於結合緩衝液(HEPES 50 mM，CaCl<sub>2</sub> 1 mM，MgCl<sub>2</sub> 5 mM，0.5% BSA)培育1.5小時。培育後，加入20 pM [<sup>125</sup>I]嗜伊紅趨化因子(艾莫森)及遞增濃度之化合物，於22°C於96孔板培養2小時，然後於微貝它板計數器上計數。總檢定分析容積為100微升。經由將資料帶入四個參數之邏輯方程式分析競爭結合資料。資料係以至少兩次實驗之平均pIC<sub>50</sub>值(可抑制[<sup>125</sup>I]嗜伊紅趨化因子結合達50%之化合物濃度之負對數值)表示。

#### (b) 嗜伊紅細胞趨化檢定分析

評比化合物用對嗜伊紅細胞趨化作用之抑制效果。嗜伊紅細胞係藉標準CD16細胞耗盡，使用米坦尼(Miltenyi)細胞分離管柱及前述磁性速沛麥斯(Super Macs)磁鐵，而由人周邊血液純化(Motegi & Kita, 1998; 免疫學期刊。161: 4340-6)。細胞再懸浮於RPMI 1640/10% FCS溶液，卡辛(calcein)-AM(分子探針)於37°C培養30分鐘。培養後，嗜伊紅細胞於400g離心5分鐘，於2.2百萬/毫升再懸浮於

RPMI/FCS。然後細胞於遞增濃度化合物(1 pM至30 μ M)存在下，於37℃培育30分鐘。為了控制反應，細胞只與RPMI/FCS共同培育。激動劑嗜伊紅趨化因子(EC<sub>80</sub>濃度)添加至96孔趨化試驗板之下室(5微升過濾器：受體技術)。嗜伊紅細胞(50微升2百萬/毫升細胞)添加至過濾器之頂室，且於37℃培育45分鐘。留在趨化過濾器頂上之細胞經移除，已經遷移的嗜伊紅細胞數目係經由螢光板讀取器上讀取過濾器而定量。化合物對嗜伊紅細胞之趨化作用影響抑制曲線，係經由將資料帶入四參數邏輯方程式分析。使用下式產生功能pK<sub>i</sub>值(fpK<sub>i</sub>)(Lazareno & Birdsall，1995。英國藥理期刊109：1110-9)。

$$fpKi = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[激動劑]}{EC_{50}}}$$

實施例化合物於CCR-3結合及/或嗜伊紅趨化檢定分析試驗(檢定分析(a)及(b))接受試驗。實施例化合物於CCR-3結合及檢定分析試驗，典型具有pIC<sub>50</sub>值於5.0至10.0之範圍。於CCR-3嗜伊紅趨化檢定分析試驗之實施例化合物，具有下表所示fpK<sub>i</sub>值：

| 實施例編號 | fpK <sub>i</sub> |
|-------|------------------|
| 8     | 8.8              |
| 11    | 9.0              |
| 19    | 7.8              |
| 97    | 9.2              |
| 116   | 9.8              |

本發明化合物可能具有優異抗炎效果之潛力例如包括呼吸道疾病如支氣管炎(包括慢性支氣管炎)、支氣管擴張、氣喘(包括過敏原誘生之氣喘反應)、慢性阻塞性肺疾(COPD)、囊狀纖維病性如竇炎及鼻炎。其它相關疾病包括胃腸道疾病如腸發炎疾病包括發炎性腸病(例如克隆氏病或潰瘍性結腸炎)以及曝露於輻射或曝露於過敏原繼發之腸發炎病。

此外，本發明化合物可用於治療腎炎，皮膚疾病如乾癬、濕疹、過敏性皮炎及過敏反應，以及含有發炎成分之中樞神經系統病(例如阿茲海默氏病、腦膜炎、多發性硬化)、HIV及愛滋病性痴呆。

本發明化合物也可用於治療鼻息肉、結膜炎或搔癢。

本發明化合物可能有有益效果之疾病例如另外包括心血管病如動脈粥狀硬化、周邊血管病及特發性嗜伊紅血球過高症候群。其它本發明化合物可能有利的疾病為其它嗜伊紅血球過高病如求格史特洛斯徵候群(Churg-strauss syndrome)。此外，嗜伊紅血球增高常見於寄生蟲病特別蠕蟲感染，因此本發明化合物可用於治療由於疾病造成嗜伊紅血球過高狀態引發的發炎，例如包囊蟲囊(包囊蟲屬(*Echinococcus* sp.))、條蟲感染(條蟲屬(*Taenia* sp.))、血吸蟲(血吸蟲病(*schistosomiasis*))以及線蟲(圓蟲)感染例如：鉤蟲(*Ancylostoma* sp.)、蛔蟲(*Ascaris*)、類圓蟲(*Strongyloides*)、旋毛蟲(*Trichinella*)及特別淋巴絲蟲病包括盤毛絲蟲屬(*Onchocerca*)、布氏絲蟲屬(*Brugia*)、吳氏絲蟲屬(*Wucheria*)

(象皮病)。

本發明化合物也可用作為免疫抑制劑，因此可用於治療自體免疫病例如同種異體組織移植後排斥、類風濕性關節炎及糖尿病。

本發明化合物也可用於抑制腫瘤轉移。

主要感興趣的疾病包括氣喘、慢性阻塞性肺疾(COPD)以及上呼吸道的發炎性疾病包括季節性鼻炎及常年性鼻炎。

主要感興趣的較佳疾病包括氣喘及上呼吸道發炎病涉及季節性鼻炎及常年性鼻炎。

其它主要感興趣的疾病包括胃腸道發炎病，例如發炎性腸病。

熟諳技藝人士須了解此處所述處理或治療可擴充至預防以及已經確立的病情的治療。

如前述，式(I)化合物可用作為治療劑。

如此提供一種式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物用作為活性治療劑，構成本發明之又一方面。

因此也提供一種式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物，用於治療發炎病如氣喘或鼻炎。

根據本發明之另一方面，提供式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物用於製造藥物供治療發炎病例如氣喘或鼻炎。

又另一方面，提供一種治療患有或懷疑患有發炎病如氣喘或鼻炎之人體或動物體之方法，該方法包含投予有效量之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物。

本發明化合物可以任一種方便方式調配供投予。

如此，提供一種醫藥組成物包含式(I)化合物或其生理可接受性鹽或溶劑化物，以及選擇性地包含一或多種生理可接受性稀釋劑或賦形劑。

也提供一種製備此種醫藥調配物之方法，包含混合式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物與一或多種生理可接受性稀釋劑或載劑。

本發明化合物例如可調配供經口服、吸入、鼻內、經頰、腸道外或經指腸投藥，較佳供口服投藥。

口服投藥用之錠劑及膠囊劑可含有習知賦形劑例如黏結劑如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨糖醇、西黃蓍膠、澱粉黏質、纖維素或聚乙烷基吡咯啉酮；填充劑例如乳糖、微晶纖維素、糖、玉米澱粉、磷酸鈣或山梨糖醇；潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或矽氧；崩散劑如馬鈴薯澱粉、交聯甲基纖維素鈉或乙醇酸澱粉鈉；或濕潤劑如硫酸月桂酯鈉。錠劑可根據業界已知方法塗覆。

口服液體製劑例如可呈水性或油性懸浮液劑、溶液劑、乳液劑、糖漿劑或酏劑，或可呈乾燥產物，供於使用前以水或其它適當媒劑調配。此種液體製劑含有習知添加劑如懸浮劑如山梨糖醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖漿、明膠、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁明膠或氫化食用脂肪；乳化劑例如卵磷脂、山梨聚糖一油酸酯或阿拉伯膠；非水性媒劑(包括食用油類)例如杏仁油、分餾椰子油、油酯類、丙二醇或乙醇；或保藏劑例如甲基或丙基對-羥基苯甲

酸酯或山梨酸。若屬適當製劑也含有緩衝鹽、矯味劑、著色劑及/或甜味劑(如甘露糖醇)。

供頻用投藥，組成物可呈以習知方式調配之錠劑或頻用錠劑型。

化合物可調配成栓劑例如含有習知栓劑基劑如可可脂或其它三酸甘油酯。

本發明化合物也可藉大劑量注射或連續輸注供腸道外投藥，本發明化合物可呈單位劑型例如安瓿、小瓶、小容積輸注或預先填充注射器；或包裝呈帶有添加保藏劑之多劑量容器。組成物可呈於水性或非水性媒劑之溶液劑、懸浮液劑或乳液劑劑型，可含有調配劑例如抗氧化劑、緩衝劑、抗微生物劑及/或張力調節劑。另外，活性成分可呈粉末形式供於使用前使用適當媒劑如無菌、無熱原水調配。無水固體包裝之製備方式係將無菌粉末以無菌方式注入個別無菌容器內；或將無菌溶液以無菌方式填裝於各容器內然後凍乾。

本發明之化合物及醫藥組成物也可組合其它治療劑使用例如抗組織胺劑、抗膽鹼激性劑、抗發炎劑如皮質類固醇例如富提卡松(fluticasone)丙酸鹽、貝克洛美沙松(beclomethasone)二丙酸鹽、莫美塔松(mometasone)福羅酸鹽(furoate)、(triamcinolone)丙酮化物或布德松奈(budesonide)；或非類固醇抗炎藥(NSAIDs)例如克洛莫萊德(cromoglycate)鈉、內多克洛密(nedocromil)鈉、PDE-4抑制劑、白三烯拮抗劑、iNOS抑制劑、胰蛋白酶及彈力蛋白酶抑制劑、 $\beta$ -2

組合蛋白質拮抗劑及腺苷2a激動劑；或 $\beta$ 腎上腺激性劑如沙美特洛(salmeterol)、沙布它莫(salbutamol)、弗莫特洛(formoterol)、非諾特洛(fenoterol)或特布它林(terbutaline)及其鹽；或抗感染劑如抗生物劑及抗病毒劑。須了解當本發明化合物組合其它通常藉吸入途徑或鼻內途徑投藥的治療劑使用時，結果所得醫藥組成物可藉吸入或鼻內途徑投藥。

本發明化合物之投藥劑量可為例如0.001至500毫克/千克體重，較佳0.01至500毫克/千克體重，更佳0.01至100毫克/千克體重，以及適當頻率例如每日1至4次投予。精確投藥劑量單位係依據治療適應症、病人年齡及病情以及選用的特定投藥途徑決定。

前文說明及後文申請專利範圍，除非另行指示，否則「包含」一詞須了解表示包括所述整體或步驟或該組整體，但不包括任何其它整體或步驟的組群。

本發明將參照下列實施例舉例說明，但非限制性。

為了避免疑惑，表中所示 $R^1$ 之自由鍵表示 $R^1$ 基附接至分子其餘部分之點。

須了解為求清晰，說明例及實施例之化合物係以編號標示例如「說明例3」及「實施例26」。如此編號之實施例化合物之結構式示於表1至9。

## 【實施方式】

### 一般實驗細節

#### 質量導向自動製備性HPLC管柱、條件及洗提劑



質量導向自動製備性高效液相層析術係使用LCABZ + 5微米(5厘米×10毫米內徑)管柱進行，採用梯度洗提，使用兩種溶劑系統，(A) 0.1%甲酸於水，及(B) 95%乙腈及0.5%甲酸於水，流速8毫升分鐘<sup>-1</sup>。質譜術係使用VG平台質譜儀進行，裝配有HP 1100二極體陣列偵測器以及準確分流器。

### LC/MS系統

使用下述液相層析術質譜術(LC/MS)系統：

本系統使用3微米ABZ+PLUS (3.3厘米×4.6毫米內徑)管柱，使用溶劑：A-0.1%v/v甲酸+ 0.077% w/v乙酸銨於水；及B-95:5乙腈：水+ 0.05% v/v甲酸，以每分鐘3毫升之流速洗提。使用下列梯度計畫：100% A 0.7分鐘；A+B混合物，梯度0-100% B經3.5分鐘時間；維持於100% B 1.1分鐘；返回100% A經歷0.2分鐘時間。

LC/MS系統使用微質量質譜儀，帶有電噴霧游離模式正離子及負離子切換，質量80-1000 a.m.u.之範圍。

### 熱噴霧質譜

熱噴霧質譜係於HP 5989A引擎質譜儀測定，採用正離子熱噴霧，來源溫度250℃，探針溫度120℃(煮乾)，190℃(梢端)偵測質量範圍100-850 a.m.u.。化合物注入10微升溶劑混合物，混合物包含65%甲醇及35% 0.05 M水性乙酸銨，流速0.7毫升/分鐘。

### 固相萃取(離子交換)

「SCX」表示艾索路急速SCX-2磺酸固相萃取卡匣。

全部溫度皆以℃表示

說明例說明例 1：2,2,2-三氟-N-(嗎啉-2-基甲基)乙醯胺

於嗎啉-2-基甲基胺(3.1克)於甲醇(70毫升)之經攪拌之溶液內，於氮下加入 $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟乙酸乙酯醚溶液(5毫升於20毫升醚)，該醚溶液已經使用飽和水性碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌及脫水。混合物於22°C攪拌30分鐘，隨後真空去除全部揮發物。殘餘物溶解於甲醇(10毫升)，揮發物再度經真空去除，獲得標題化合物，呈白色鬆脆泡沫體(4.9克)。

熱噴霧質譜  $m/z$  213  $[MH^+]$ 。

說明例 2：N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-2,2,2-三氟乙醯胺

於說明例 1 (3.3克)於N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)之經攪拌溶液內，於氮下加入碳酸鉀(2.46克)及碘化鈉(2.12克)。3,4-二氯苄基氯(2毫升)於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之溶液逐滴添加至混合物。混合物於22°C攪拌18小時，隨後真空去除揮發物。殘餘物分溶於二氯甲烷(100毫升)及飽和水性碳酸鈉溶液(50毫升)。隨後有機相又以飽和水性碳酸鈉溶液(2×50毫升)及水(50毫升)洗滌，接著以硫酸鎂脫水，過濾及真空蒸發去除溶劑，獲得灰黃色油。油藉拜歐提吉(Biotage)急速層析術純化，於90克矽膠卡匣使用25%乙酸乙酯於環己烷洗滌，獲得標題化合物，呈無色油(2.97克)。LC/MS  $R_t$  2.63分鐘，質譜  $m/z$  371  $[MH^+]$ 。

說明例 3：[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺

於說明例 2 (2.97克)於甲醇(15毫升)及水(5毫升)之經攪拌

之溶液內加入碳酸鉀(5.53克)。混合物於22℃攪拌18小時，隨後真空去除甲醇。加水(25毫升)，混合物使用乙酸乙酯(3×30毫升)萃取。組合有機相以水(5毫升)及飽和水性氯化鈉溶液(10毫升)洗滌，隨後以硫酸鎂脫水，過濾及真空蒸發去除溶劑，獲得灰黃色油。油於90克矽膠卡匣，使用75:8:1二氯甲烷/甲醇/0.880氯溶液洗滌，藉拜歐提吉急速層析術純化。所需洗提分經組合，真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物呈無色油(1.85克)。

LC/MS  $R_t$  1.77分鐘，質譜  $m/z$  275 [ $MH^+$ ]。

說明例4：[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺(另一種合成法)

2-[(3,4-二氯苄基)胺基]乙醇(化學摘要編號40172-06-3，0.980克)及2-(環氧乙烷-2-基甲基)-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(1.10克)之混合物於80℃於氮下加熱3小時。所得固體物質使用濃硫酸(1.5毫升)處理，然後於150℃攪拌24小時。混合物以水(100毫升)處理，然後以乙酸乙酯(2×100毫升)洗滌。深色水相使用5M水性氫氧化鈉鹼化至約pH 12，然後以乙酸乙酯(2×100毫升)萃取。合併有機萃取物以水及鹽水洗滌，脫水(硫酸鈉)及真空濃縮，獲得標題化合物，呈褐色油(1.02克)。

質譜  $m/z$  275 ( $MH^+$ )。

說明例5：1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺

說明例3(外消旋混合物，8克)藉製備性對掌PHLC分離成為其單一對映異構物。分離係使用，2吋×22厘米開洛佩克

(Chiralpak) AD 20微米管柱，莫克(Merck)自我填充DAC系統進行，使用95:5:0.1 (v/v)庚烷：絕對乙醇：二乙基胺(流速：55毫升/分鐘經40分鐘時間，紫外光偵測225奈米)洗提；樣本載荷製備：400毫克樣本於20毫升3:2 (v/v)絕對乙醇：系統洗提劑。

標題化合物(2.49克)獲得如後：製備性HPLC駐留時間23.0分鐘。

說明例5：(另一種程序)

說明例7 (1.00克)於水(8.5毫升)之漿液加熱至75°C，然後使用濃硫酸(2.5毫升)逐滴處理。然後混合物回流加熱。23小時，反應混合物冷卻至22°C，然後使用二氯甲烷(6毫升)處理。880氨溶液(7毫升)以冷卻逐滴添加。加入額外二氯甲烷(10毫升)。水相經分離，使用額外量二氯甲烷(10毫升)萃取。合併有機相以水(5毫升)處理然後蒸發至乾。殘餘物再溶解於二氯甲烷，溶劑再度蒸發獲得產物，呈油(662毫克)。

說明例6：1-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺與D-酒石酸生成之鹽1:1

說明例3 (0.613克)溶解於甲醇(12.3毫升)。加入D-酒石酸(0.335克)，漿液回流加熱50分鐘。讓混合物冷卻至0-5°C，藉過濾分離沉澱，獲得標題化合物呈白色固體(0.4克)。

ee：76% ee

對掌分析HPLC (開洛佩克AD管柱，4.6×250毫米，洗提劑50:50:0.1甲醇：乙醇：丁基胺，流速0.5毫升/分鐘，紫外偵測於220奈米)，Rt 8.9分鐘。

說明例 7：2-[4-(3,4-二氯-苄基)-嗎啉-2-基甲基]-異吲哚-1,3-二酮

2-[(3,4-二氯苄基)胺基]乙醇(2.038克)及(S)-2-(環氧乙烷-2-基甲基)-1H-異吲哚-1,3-(2H)-二酮(2.032克)於四氫呋喃(3.3毫升)之混合物經攪拌於氮下回流加熱。21.5小時後又加入四氫呋喃(12.5毫升)，混合物冷卻至3°C。加入三苯基膦(2.793克)，攪拌混合物至全部固體皆溶解為止。然後以12分鐘時間添加偶氮二羧酸二異丙酯(2.1毫升)，溫度維持低於7°C。2.25小時後，讓混合物溫熱至22°C。5.3小時後，又加入三苯基膦(121毫克)及偶氮二羧酸二異丙酯(0.09毫升)。22.5小時後，反應混合物濃縮至淨乾。加入丙-2-醇(12毫升)，重複濃縮，再重複一次。加入額外量丙-2-醇(12毫升)，混合物加熱至70°C。0.5小時後，漿液冷卻至22°C。又經2小時後，藉過濾收集產物。床以丙-2-醇(2×4毫升)洗滌，然後於40°C真空脫水獲得產物(2.662克)。

說明例 8：[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺基甲酸4-硝基苯酯

三乙基胺(0.09毫升)於20°C於氮下以攪拌添加至說明例 3(0.150克，0.545毫莫耳)於二氯甲烷(3毫升)之溶液。溶液冷卻至0°C，逐滴加入氯甲酸4-硝基苯酯(0.121克)於二氯甲烷(1毫升)之溶液。所得混合物於0°C攪拌4小時。讓溶液溫熱至20°C，以鹽水(4毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及真空蒸發濃縮。於矽膠藉拜歐提吉急速層析術純化，使用35%乙酸乙酯於環己烷洗提，獲得標題化合物(0.2克)。

LC-MS : Rt 3.1分鐘。質譜m/z 441 [MH<sup>+</sup>]。

說明例9：[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺基甲酸4-硝基苯酯

說明例9係以類似說明例8之方式由說明例5 (0.225克)及氯甲酸4-硝基苯酯(0.182克)製備，獲得標題化合物(0.2克)。

LC-MS Rt 3.1分鐘。質譜m/z 441 [MH<sup>+</sup>]。

說明例10：[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺

說明例10係以類似說明例5之方式製備。

製備性HPLC駐留時間28.3分鐘

說明例11：[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺基甲酸4-硝基苯酯

說明例11係以類似說明例9之方式，由說明例10及氯甲酸4-硝基苯酯製備。

LC-MS Rt 2.52分鐘。質譜m/z 408 [MH<sup>+</sup>]。

說明例12：[(2S)-4-(3-氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺

說明例12係以類似說明例5之方式製備。

對掌製備性HPLC駐留時間26.1分鐘

說明例13：{(2S)-4-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]嗎啉-2-基}甲基胺

說明例13係以類似說明例5之方式製備。

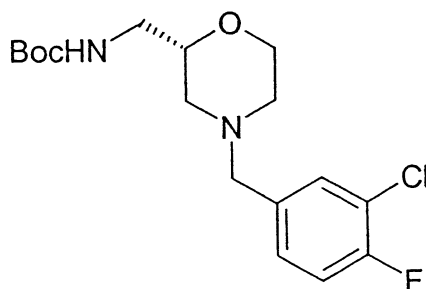
對掌製備性HPLC駐留時間25.2分鐘

說明例14：[(2S)-4-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]嗎啉-2-基]甲基胺基甲酸4-硝基苯酯

說明例14係以類似說明例9之方式，由說明例13及氯甲酸4-硝基苯酯製備。

LC-MS Rt 2.58分鐘。質譜  $m/z$  412  $[MH^+]$ 。

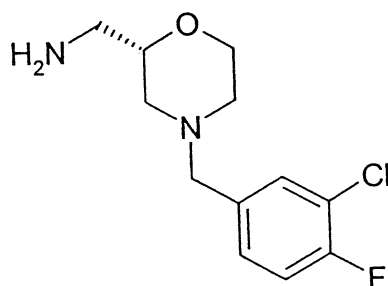
說明例 16：[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]胺基甲酸第三丁酯



(R)-(2-嗎啉基甲基)-胺基甲酸 1,1-二甲酯 [CAS 186202-57-3](0.26 克) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之溶液使用三乙基胺 (0.167 毫升) 及 3-氯-4-氟苄基溴 (0.27 克) 處理。攪拌 18 小時後，混合物藉直接施加至 SCX 離子交換卡匣 (10 克) 純化，使用甲醇接著使用 10% 0.880 氨 / 甲醇洗提。鹼性洗提分經真空蒸發獲得 標題化合物 (0.37 克)，呈無色膠狀物。

LC-MS：Rt 2.46 分鐘。質譜  $m/z$  359  $[MH^+]$ 。

說明例 17：C-[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)-嗎啉-2-基]-甲基胺

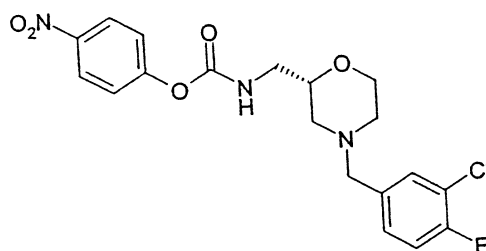


說明例 16 (0.36 克) 於二氯甲烷 (1 毫升) 之溶液使用三氟乙酸 (1 毫升) 處理，讓其放置 1 小時。混合物經真空濃縮，殘餘物分溶於二氯甲烷及水性碳酸氫鈉；分離各相，有機相經

脫水(硫酸鎂)，過濾及真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物 (0.25克)呈無色膠狀物。

LC-MS：Rt=0.70分鐘。質譜m/z 259 [MH<sup>+</sup>]。

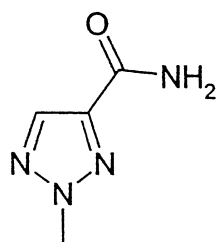
說明例 18：[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]胺基甲酸 4-硝基-苯酯



氯甲酸 4-硝基苯酯(0.102克)於無水二氯甲烷(5毫升)之溶液於0℃使用說明例 17 (0.13克)及三乙基胺(0.070毫升)於無水二氯甲烷(22毫升)之溶液逐滴處理。於室溫攪拌18小時後，混合物經真空濃縮。於矽膠(維利安邦得伊路特(Varian Bond-Elut)卡匣，5克)層析純化，使用乙酸乙酯/環己烷梯度洗提，獲得標題化合物(0.19克)，呈無色油。

LC-MS：Rt=2.66分鐘。質譜m/z 424 [MH<sup>+</sup>]。

說明例 19：2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-羧酸醯胺

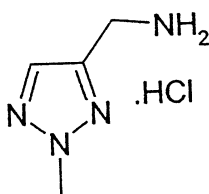


2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸(Bull. Soc. Chim. Fr. (1976) (11-12, Pt.2), 1831-2)(0.127克)於氮下藉攪拌與亞磺醯氯



(2毫升)回流加熱1.75小時。真空蒸發去除過量亞磺醯氯，殘餘物溶解於四氫呋喃(8毫升)。於室溫添加0.880氨(1毫升)至經攪拌之溶液，混合物於室溫隔夜。混合物經真空蒸發至乾，獲得標題化合物，呈白色固體(0.160克)。NMR ( $D_4$ -MeOH)  $\delta$  8.0 (1H, CH); 4.2 (3H, CH<sub>3</sub>)。

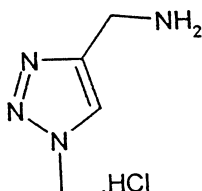
說明例 20：C-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)甲基胺鹽酸鹽



說明例 19 (0.160克)於貳(2-甲氧基乙基)醚(二乙二醇甲醚，5毫升)之溶液使用硼氫化鋰(0.066克)處理，及加熱至回流(油浴155°C)。小心加入甲醇(0.45毫升)，混合物於氮下以攪拌回流加熱2小時。飽和水性氯化氨(0.5毫升)添加至冷混合物，混合物以甲醇(10毫升)稀釋。溶液直接施用至艾索路SCX離子交換卡匣(10克)(使用甲醇預先洗提)，使用甲醇接著使用10% 0.880氨於甲醇洗提。氨於甲醇洗提分蒸發至低容積(約2毫升)，以5N水性鹽酸(1毫升)酸化，真空蒸發至乾，獲得標題化合物，呈白色固體(0.026克)。

NMR ( $D_4$ -MeOH)  $\delta$  7.7 (1H, CH); 4.2 (3H, CH<sub>3</sub>); 4.24 (2H, CH<sub>2</sub>)。

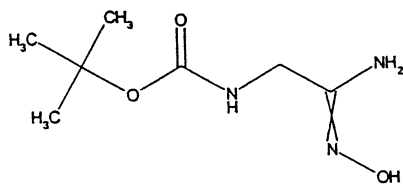
說明例 21：C-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)甲基胺鹽酸鹽



1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺 (Bull. Chem. Soc. Jap. (1972), 45(8), 2577-9)(0.050克)於貳(2-甲氧基乙基)醚(二乙二醇甲醚, 2毫升)之溶液使用硼氫化鋰(0.0264克)處理, 及加熱至回流(油浴155°C)。分成兩份於5分鐘及35分鐘後逐滴加入甲醇(0.18毫升), 混合物於氮下以攪拌回流加熱15小時。飽和水性氯化氫(0.2毫升)添加至冷混合物, 混合物以甲醇(2毫升)稀釋。溶液直接施用至艾索路SCX離子交換卡匣(5克)(使用甲醇預先洗提), 使用甲醇接著使用10% 0.880氫於甲醇洗提。氫於甲醇洗提分蒸發至低容積(約1毫升), 使用4N鹽酸於1,4-二噁烷(1毫升)酸化, 真空蒸發至乾, 獲得標題化合物(0.030克)。

熱噴霧質譜  $m/z$  113  $[MH^+]$ 。

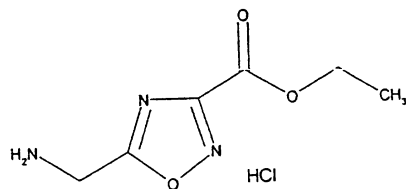
說明例22: (N-羥基胺基甲醯胺醯亞胺基醯基甲基)胺基甲酸第三丁酯



於N-(第三丁氧羰基)-2-胺基乙腈(20.0克)於絕對乙醇(200毫升)之溶液內加入羥基胺(9.0克)及碳酸鉀(17.6克)於水(50毫升)之溶液。溶液回流加熱2日。真空蒸發去除絕對乙醇, 水性殘餘物以乙酸乙酯萃取。真空去除部分溶劑至生成沉澱。懸浮液經冷卻及過濾。殘餘物以乙酸乙酯洗滌, 獲得標題化合物, 呈白色固體(12.84克)。

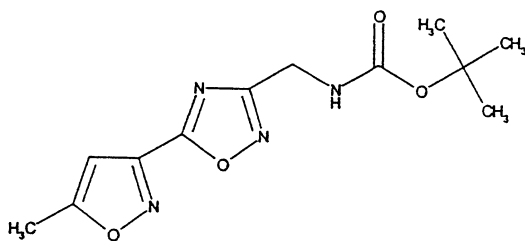
熱噴霧質譜  $m/z$  190  $[MH^+]$ 。

說明例 23：5-胺基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-羧酸乙酯鹽酸鹽



1,2,4-噁二唑-3-羧酸，5-[[[(1,1-二甲基乙氧)羰基]胺基]甲基]乙酯(如有機化學期刊(1995)，60 (10)，3112-20)所述製備(0.408克)溶解於4M鹽酸於二噁烷(10毫升)，溶液於20℃攪拌0.75小時。真空去除溶劑，獲得標題化合物，呈淺褐色固體(0.347克)。 $^1H$  NMR (D6 DMSO, 400 MHz)  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7$  Hz,  $CH_3$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7$  Hz,  $CH_2$ ), 4.58 (2H, s,  $CH_2$ ) 及 9.04 (3H, br s,  $NH_3^+$ )。

說明例 24：[5-(5-甲基-異噁唑-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基]胺基甲酸第三丁酯

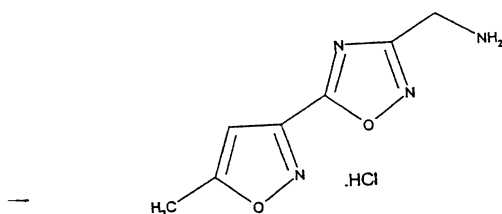


於說明例 22 (0.373克)及5-甲基異噁唑-3-羧酸乙酯(0.305克)於絕對乙醇(6毫升)之溶液內加入乙氧化鈉(21% wt於乙醇溶液，0.186毫升)。溶液內加入預先乾燥之4A粉狀分子篩(0.5克)。懸浮液回流加熱2.5小時。懸浮液經過濾，殘餘物以甲醇(50毫升)洗滌。真空去除溶劑。殘餘物溶解於二氯甲

烷(75毫升)，溶液以2N水性氫氧化鈉(25毫升)，2N鹽酸(25毫升)及水(25毫升)洗滌後，脫水(硫酸鎂)及真空濃縮，獲得標題化合物，呈白色固體(0.250克)。

LC/MS Rt 2.7分鐘  $m/z$  298  $[MNH_4^+]$ 。

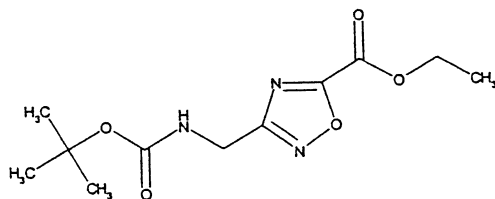
說明例 25：C-[5-(5-甲基-異噁唑-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-  
甲基胺鹽酸鹽



說明例 24 溶解於 4M 鹽酸於二噁烷(3 毫升)，溶液於 20°C 攪拌 1.25 小時。真空去除溶劑，獲得標題化合物，呈白色固體(0.103 克)。

熱噴霧質譜  $m/z$  181  $[MH^+]$ 。

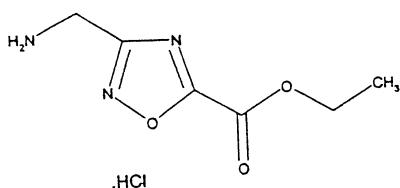
說明例 26：3-(第三丁氧羰基胺基-甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-羧  
酸乙酯



於說明例 22 (1.0 克)於絕對乙醇(9 毫升)及乙氧化鈉(21% wt 於乙醇溶液，0.5 毫升)之溶液內加入草酸二乙酯(2.8 毫升)。加入預先乾燥之 4A 粉狀分子篩(2 克)，懸浮液回流加熱 3.5 小時。懸浮液經過濾，殘餘物以絕對乙醇(20 毫升)洗滌。

真空去除溶劑。殘餘物溶解於二氯甲烷(75毫升)，溶液以飽和水性碳酸氫鈉(25毫升)、2N鹽酸(25毫升)以及水(25毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及真空濃縮獲得標題化合物，呈白色固體(0.418克)。LC/MS Rt 2.65分鐘 m/z 289 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]。

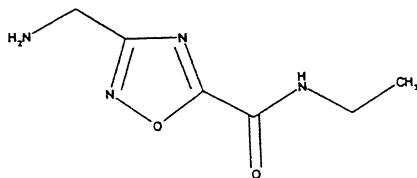
說明例 27：3-胺基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-羧酸乙酯鹽酸鹽



說明例 26溶解於4M鹽酸於二噁烷(6毫升)，溶液於20℃攪拌1.25小時。真空去除溶劑，獲得標題化合物，呈無色膠狀物(0.251克)。

<sup>1</sup>H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 1.34 (3H, t, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>), 4.37 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.45 (2H, q, J=6 Hz, CH<sub>2</sub>)及 8.84 (3H, br s, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)。

說明例 28：3-胺基甲基-[1,2,4]噁二唑-5-羧酸乙醯胺

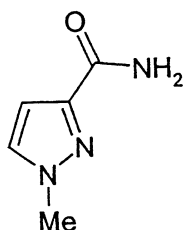


於說明例 27 (0.051克)於絕對乙醇(5毫升)之溶液內，加入乙基胺鹽酸鹽(0.2克)及N,N-二異丙基乙基胺(0.44毫升)。溶液於密封瓶(利艾特瓦(Reactivial™))於室溫攪拌3小時。溶液均等施用於磺酸離子交換卡匣(2×10克艾索路SCX，使用

甲醇前處理)。卡匣使用甲醇洗提，接著使用10% 0.880氬於甲醇洗提，真空蒸發去除鹼性洗提分獲得標題化合物(0.037克)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_6$  DMSO, 400 MHz)  $\delta$  1.10 (3H, t,  $J=6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.25 (2H, 被溶劑所遮掩, q,  $J=6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ) 及 9.41 (3H, br s,  $\text{NH}_3^+$ )。

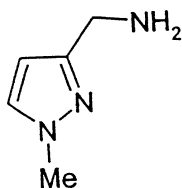
說明例 29：(1-甲基-吡唑-3-羧醯胺)[CAS No. 89179-62-4]



1-H-吡唑-3-羧醯胺[CAS No:33064-36-7] (0.1克)於四氫呋喃(10毫升)及N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)之溶液使用碳酸鉀(0.12克)及甲基碘(0.062毫升)處理，混合物於室溫攪拌3日。混合物以水(50毫升)稀釋及以乙酸乙酯(3×20毫升)萃取。真空蒸發去除水層，固體以乙酸乙酯濕磨；萃取物經真空濃縮，獲得標題化合物(0.08克)，呈無色油，含約10%未反應之起始物料(1-H-吡唑-3-羧醯胺)。

LC-MS：Rt=0.7分鐘。質譜m/z 126 [ $\text{MH}^+$ ]。

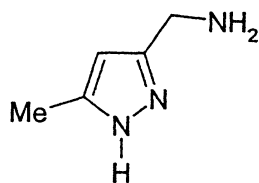
說明例 30：(1-甲基-吡唑-3-甲胺)



說明例 29 (0.08克)於無水四氫呋喃(5毫升)之溶液使用 1M 硼烷/四氫呋喃錯合物於四氫呋喃之溶液(3.5毫升)處理，混合物於 65°C 加熱 18 小時。冷卻時，混合物藉逐滴加入甲醇接著加入 2N 鹽酸小心淬熄。蒸發去除溶劑，殘餘物以三乙基胺調整為鹼性及真空濃縮。混合物溶解於小量甲醇，施用至磺酸 SCX 離子交換卡匣(10克)，以甲醇，接著 10% 0.880 氯於甲醇洗提。真空蒸發去除鹼性洗提分，獲得標題化合物(0.054克)，呈無色油，其也含有約 10% 1H-吡唑-3-甲胺 [CAS No. 37599-58-9]。

$^1\text{H}$  nmr ( $\text{D}_4\text{MeOH}$ ),  $\delta$  3.84 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 3.86 (3H, s, Me); 6.28 (1H, m, Ar); 7.53 (1H, m, Ar)。

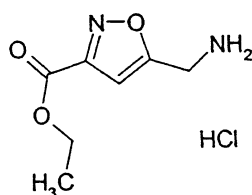
說明例 31：(5-甲基-吡唑-3-甲胺)



說明例 31係以說明例 30之類似方式，由 5-甲基-吡唑-3-羧醯胺 [CAS No. 4027-56-9](0.09克)製備，獲得標題化合物(0.035克)呈白色固體。

$^1\text{H}$  nmr ( $\text{D}_4\text{MeOH}$ ),  $\delta$  2.08 (3H, s, Me); 3.70 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 5.9 (1H, m, Ar)。

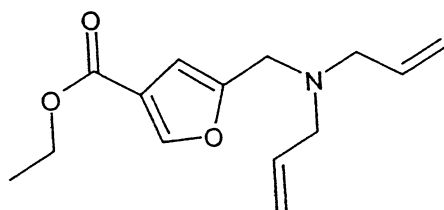
說明例 32：5-胺基甲基-異呔唑-3-羧酸乙酯



於5-(第三丁氧羰基氨基甲基)-異噁唑-3-羧酸乙酯(1.954克)(EP 0451790)於乙醇(15毫升)之經攪拌之溶液內，加入4.0M鹽酸於1,4-噁二烷溶液(23毫升)。混合物於20°C攪拌22小時，真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(1.128克)，呈灰褐色固體。

$^1\text{H}$  nmr (400 MHz, D6 DMSO) 8.86  $\delta$  (3H, br s,  $\text{NH}_3^+$ ) 7.05  $\delta$  (1H, s, CH) 4.41-4.33  $\delta$  (4H, q+br. q,  $2\times\text{CH}_2$ ) 1.32  $\delta$  (3H, t,  $\text{CH}_3$ )。

說明例 33：5-二丙烯基氨基-呋喃-3-羧酸乙酯



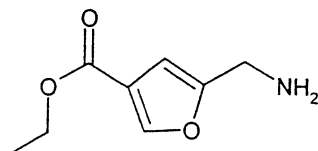
於5-甲醯基-3-呋喃羧酸乙酯(如四面體(1996)，52(12)，4245-56所述製備)(1.61克)於二氯甲烷(20毫升)之溶液內加入二丙烯基胺(1.18毫升)。溶液使用冰醋酸(0.55毫升)，然後以三乙醯氧硼氫化鈉(4.2克)處理。懸浮液於室溫攪拌3.5小時。懸浮液以乙醇(80毫升)處理，於室溫攪拌25分鐘。真空去除溶劑。殘餘物分溶於乙酸乙酯(200毫升)及飽和水性碳酸氫鈉(100毫升)。分離各相，有機相以飽和水性碳酸氫鈉(100毫升)及鹽水(50毫升)洗滌。合併水相以乙酸乙酯(50毫升)萃取。合併有機萃取物經脫水(硫酸鎂)，過濾，真空去除溶劑。殘餘物溶解於甲醇同等施用至SCX磺酸離子交換卡匣(10克 $\times$ 4，使用甲醇前處理)。卡匣以甲醇洗提，接著



以 10% 0.880 氨於甲醇洗提；真空蒸發去除鹼性洗提分，獲得標題化合物，呈流動性油(2.06克)。

LC-MS  $R_t$  1.76分鐘  $m/z$  250  $[MH^+]$ 。

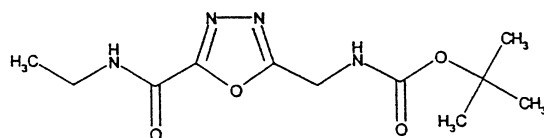
說明例 34：5-胺基甲基-呋喃-3-羧酸乙酯



於說明例 33於二氯甲烷(15毫升)之溶液內加入 N,N-二甲基巴比妥酸(4.49克)。於懸浮液內加入肆(三苯基膦)鈾(0.130克)。混合物於氮下加熱至 35°C 歷 4 小時。又加入定量肆(三苯基膦)鈾(0.150克)，混合物又加熱 2 小時。混合物同等施用至 SCX 磺酸離子交換卡匣(10克×6，以甲醇前處理)。卡匣以甲醇洗提，接著以 10% 0.880 氨於甲醇洗提；真空蒸發去除鹼性洗提分，獲得橙色油。殘餘物於 40 克矽膠卡匣，以 5% 甲醇於氯仿洗提，藉拜歐提吉急速層析術純化，獲得標題化合物，呈黃色油(0.573克)。

熱噴霧質譜  $m/z$  170  $[MH^+]$ 。

說明例 35：(5-乙基胺基甲醯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯

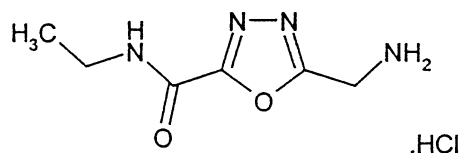


5-[[[(1,1,1-三甲基乙氧基)羰基]胺基]甲基]-1,3,4-噁二唑

-2-羧酸乙酯(如 JOC(1995), 60 (10), 3112-20所述製備)(0.150克)於甲醇(5毫升)之溶液內，加入2.0M乙基胺於四氫呋喃之溶液(3毫升)。溶液於20°C放置1.5小時。使用氮流藉蒸發除溶劑，獲得標題化合物，呈黃色膠狀物(0.139克)。

LC/MS  $R_t$  2.13分鐘  $m/z$  288  $[MNH_4^+]$ 。

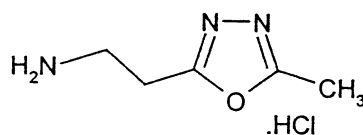
說明例 36：5-胺基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-羧酸乙基胺鹽酸鹽



說明例 35 (0.133克)溶解於4M鹽酸於二噁烷(5毫升)。溶液於20°C放置40分鐘。使用氮氣流藉蒸發去除溶劑獲得標題化合物(0.113克)。

熱噴霧質譜  $m/z$  188  $[MNH_4^+]$ 。

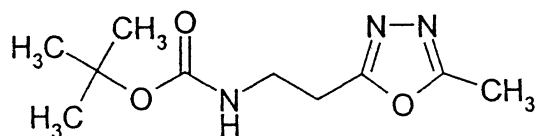
說明例 37：2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙基胺鹽酸鹽



說明例 38溶解於4M鹽酸於二噁烷(5毫升)。溶液於20°C攪拌1小時。真空去除溶劑獲得標題化合物，呈褐色膠狀物(0.348克)。

$^1H$  NMR (D6 DMSO, 400 MHz)  $\delta$  2.60 (3H, s), 3.20 (4H, m), 8.33 (3H, br s)。

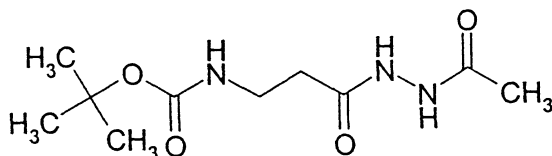
說明例 38：[2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)乙基]胺基甲酸第

三丁酯

於說明例 39 (0.8克)於吡啶(8毫升)之溶液內於0℃加入亞磺醯氯(0.36毫升)。所得懸浮液於0℃攪拌5分鐘，然後讓其以8小時時間溫熱至20℃。部分混合物(6毫升)加熱至120℃歷15-20分鐘。真空去除溶劑，殘餘物藉矽膠SPE (10克)，使用4.1至0.1環己烷對乙酸乙酯純化，獲得標題化合物，呈褐色油(0.387克)。

LC/MS：R<sub>t</sub> 2.26分鐘 m/z 228 [MH<sup>+</sup>]。

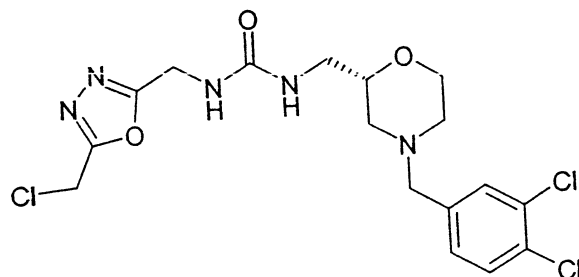
說明例 39：[3-(N'-乙醯基-胼基)-3-酮基-丙基]胺基甲酸第三丁酯



於1,1-羰基二咪唑(2.825克)於無水四氫呋喃(20毫升)之懸浮液內，於0℃以5分鐘時間逐份加入N-第三丁氧羰基-β-丙胺酸(3.379克)。讓懸浮液溫熱至20℃及攪拌15分鐘。所得溶液內加入乙醯胼(1.32克)。混合物於20℃攪拌5小時。真空去除溶劑，殘餘物藉拜歐提吉(90克)純化，使用乙酸乙酯至5%甲醇於氯仿洗提，獲得標題化合物，呈白色固體(1.435克)。

LC-MS：R<sub>t</sub> 1.85分鐘 m/z 246 [MH<sup>+</sup>]。

說明例 40：1-(5-氯甲基-[1,3,4]-噁二唑-2-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]脲

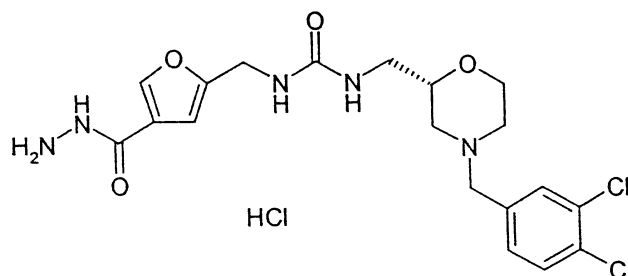


氯乙酐(0.488克)及實施例 31 (0.149克)之混合物於85℃使用空氣冷凝器加熱5小時，然後讓其於20℃放置18小時。褐色固體溶解於乙酸乙酯，使用矽膠SPE卡匣(20克)純化，接序使用乙酸乙酯(200毫升)、乙腈(200毫升)及丙酮(400毫升)洗提。丙酮洗提分經真空濃縮獲得標題化合物(0.061克)，呈褐色膠狀物。

LC/MS：R<sub>t</sub> 2.27分鐘

質譜 m/z 448 [MH<sup>+</sup>]。

說明例 41：1-[4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(4-肼基羰基-呋喃-2-基甲基)脲鹽酸鹽

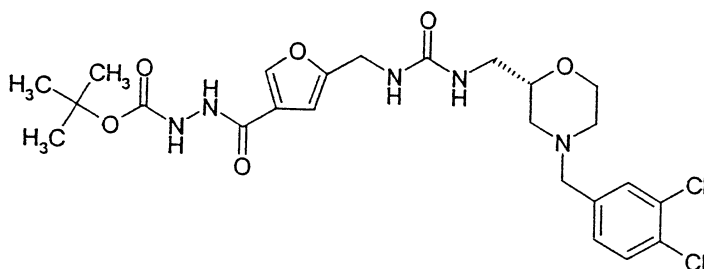


於說明例 42 (0.789克)加入4.0M鹽酸於二噁烷(20毫升)。懸浮液內加入甲醇(20毫升)。溶液於20℃攪拌3小時。真空

去除溶劑獲得標題化合物，呈白色固體(0.97克)。

LC/MS  $R_t$  2.20分鐘  $m/z$  456  $[MH^+]$

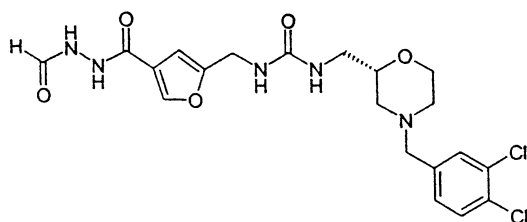
說明例 42： $N'$ -(5-{3-[4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基  
甲基}呋喃-3-羰基)脒羧酸第三丁酯



於實施例 85 (0.777克)於 $N,N$ -二甲基甲醯胺(8毫升)之溶液內加入1-羥基苯并三唑(0.237克)，二異丙基乙基胺(0.255毫升)及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基胺基甲二醯亞胺(0.422克)。溶液於 $20^{\circ}\text{C}$ 攪拌5-10分鐘然後以第三丁基甲醯疊氮(0.233克)處理。溶液於 $20^{\circ}\text{C}$ 攪拌24小時。混合物均等施用於磺酸離子交換卡匣(10克 $\times$ 3艾索路SCX，使用甲醇前處理)。卡匣以甲醇，接著以10% 0.880氮於甲醇洗提。由鹼性洗提分真空蒸發去除溶劑。殘餘物進一步藉矽膠SPE(10克 $\times$ 2)純化，接序使用2:1環己烷：乙酸乙酯、乙酸乙酯、20:1氯仿：甲醇洗提，獲得標題化合物，呈白色固體(0.789克)。

LC-MS  $R_t$  2.54分鐘  $m/z$  556  $[MH^+]$

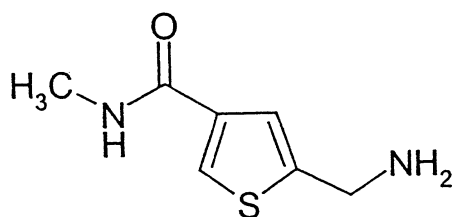
說明例 43：1-[4-( $N'$ -甲醯基-脒基羰基)呋喃-2-基甲基]-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲



於實施例 85 (0.110 克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 毫升) 之溶液內加入 1-羥基苯并三唑 (0.031 克), N,N-二異丙基乙基胺 (0.04 毫升) 及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基胺基甲二醯亞胺鹽酸鹽 (0.044 克)。溶液於 20°C 攪拌 2-3 分鐘, 使用甲醯肼 (25 毫克) 處理。溶液於 20°C 放置 7 日。混合物施用於磺酸離子交換卡匣 (10 克, 艾索路 SCX, 使用甲醇前處理), 以及卡匣以甲醇, 接著以 10% 0.880 氮於甲醇洗提。由鹼性洗提分真空去除溶劑, 獲得標題化合物 (0.123 克)。

LC/MS  $R_t$  2.08 分鐘  $m/z$  484  $[MH^+]$

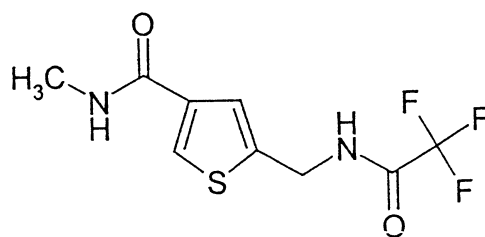
說明例 44: 5-胺基甲基噻吩-3-羧酸甲醯胺



於說明例 45 (0.366 克) 於甲醇 (8 毫升) 之溶液內加入 2M 水性氫氧化鈉 (4 毫升)。溶液於 20°C 放置 3 小時。溶液使用 2M 水性鹽酸中和至 pH 7。中和後之溶液施用於磺酸離子交換卡匣 (10 克 × 3, 艾索路 SCX, 使用甲醇前處理), 卡匣使用甲醇, 接著以 10% 0.880 氮於甲醇洗提。由鹼性洗提分真空去除溶劑, 獲得標題化合物 (0.232 克)。

$^1H$  NMR (D6 DMSO, 400 MHz)  $\delta$  2.75 (3H, d,  $J=4$  Hz), 3.85 (2H, s), 7.3 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.2 (1H, q,  $J=4$  Hz)。

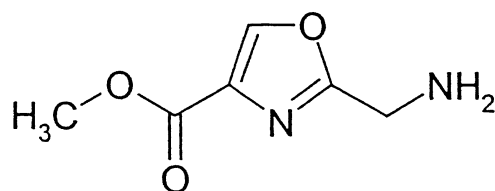
說明例 45: 5-[(2,2,2-三氟乙醯胺基)甲基]-噻吩-3-羧酸甲醯胺



於 N-甲基-3-噻吩羧醯胺(1.12 克)(根據有機化學期刊(1976), 41(23), 3668-74 所述製備)於濃水性硫酸(25 毫升)之懸浮液內, 於 0-5°C 加入 N-(羥甲基)三氟乙醯胺(1.134 克)。懸浮液溫熱至 20°C 及攪拌 2 小時。混合物倒入冰(150 克)及以乙酸乙酯(200 毫升)稀釋。二相混合物以飽和碳酸氫鈉(200 毫升)稀釋, 以碳酸氫鈉(21 克)處理。分離各相, 有機相以飽和碳酸氫鈉(150 毫升×2)洗滌。合併水相以乙酸乙酯(100 毫升)萃取。組合有機萃取物經真空濃縮。殘餘物預先吸收於矽膠, 藉拜歐提吉(90 克)純化, 使用 1:1 至 0:1 環己烷: 乙酸乙酯洗提, 獲得標題化合物, 呈白色固體(0.712 克)。

LC/MS:  $R_t$  2.32 分鐘,  $m/z$  267  $[MH^+]$ 。

說明例 46: 2-胺基甲基呋唑-4-羧酸甲酯

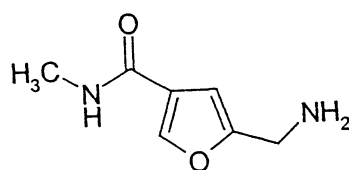


2-(苄氧羰基胺基甲基)呋唑-4-羧酸甲酯(0.439 克)(說明述於勝肽科學期刊(1999), 5(9), 392-398)溶解於乙酸乙酯(13 毫升), 於 20°C 及 1 大氣壓下使用 10% 鈀/碳催化劑(0.20 克)激

烈攪拌氫化4小時。混合物使用西來特過濾助劑過濾，由濾液真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物，呈黃色固體(0.197克)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.20 (1H, s), 4.01 (2H, s), 3.92 (3H, s), 1.71 (2H, br s)

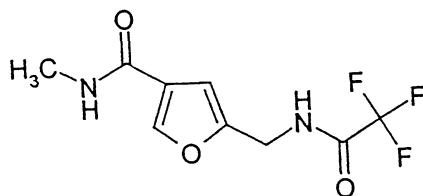
說明例 47：5-胺基甲基-呋喃-3-羧酸甲醯胺



於說明例 48 (0.22克)於甲醇(5毫升)之溶液內於20°C加入2M水性氫氧化鈉(2.5毫升)。溶液於20°C放置2.5小時。溶液使用2M水性鹽酸(約2毫升)酸化，混合物均等施用至磺酸離子交換卡匣(10克×2，艾索路SCX，使用甲醇前處理)。卡匣使用甲醇，接著以10% 0.880氨於甲醇洗提，由鹼性洗提分真空蒸發，獲得標題化合物，呈黃色油(0.116克)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_6$  DMSO, 400 MHz)  $\delta$  2.70 (3H, d,  $J=5$  Hz), 3.65 (2H, s), 6.5 (1H, s), 8.0 (1H, s), 8.1 (1H, m)。

說明例 48：5-[(2,2,2-三氟-乙醯胺基)甲基]呋喃-3-羧酸甲醯胺



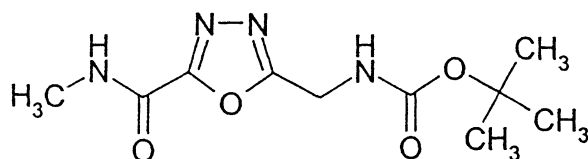
於N-甲基-3-呋喃羧醯胺(0.404克)(如合成通訊(1992)，22(16)，2381-92所述製備)於濃水性硫酸(10毫升)之懸浮液



內，於0-5℃加入N-(羥甲基)-三氟乙醯胺(0.483克)。讓懸浮液溫熱至20℃及攪拌1小時。混合物倒至冰(100克)，使用乙酸乙酯(150毫升)稀釋。分離各相，有機相以飽和碳酸氫鈉(50毫升×2)、鹽水(30毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及過濾。真空去除溶劑獲得黃色固體。殘餘物藉矽膠SPE (10克)純化，使用4:1至1:3環己烷：乙酸乙酯洗提，獲得標題化合物，呈白色固體(0.286克)。

LC/MS Rt 1.9分鐘 m/z 251 [MH<sup>+</sup>]

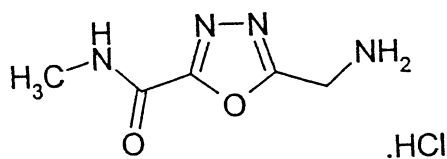
說明例 49：(5-甲基胺基甲醯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)胺基甲酸第三丁酯



於說明例 35之類似方式，由5-[[[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]甲基]-1,3,4-噁二唑-2-羧酸乙酯(以 JOC (1995), 60(10), 3112-20所述)(0.150克)，使用2.0M甲基胺於THF製備。

LC/MS Rt 2.01分鐘 m/z 257 [MH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

說明例 50：5-胺基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-羧酸甲醯胺鹽酸鹽

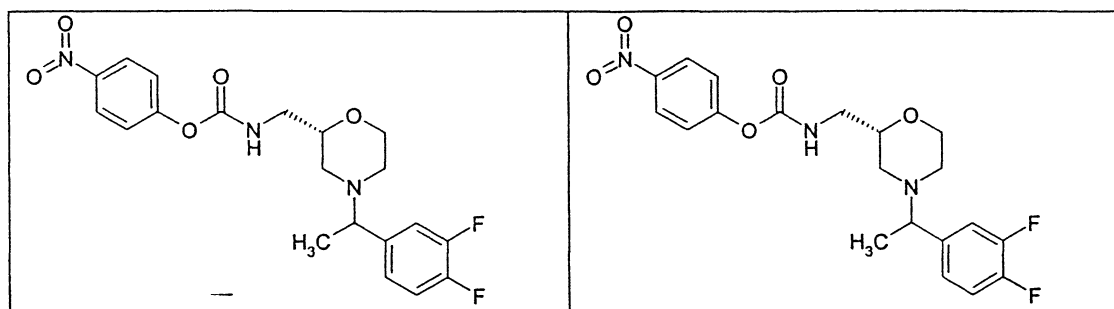


以類似說明例 36之方式，由說明例 49製備。

<sup>1</sup>H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 9.37 (1H, s), 8.99 (3H, br s),

4.48 (2H, s), 2.81 (3H, d)。

說明例 51：{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基-苯酯異構物I，以及說明例 52：{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯異構物II

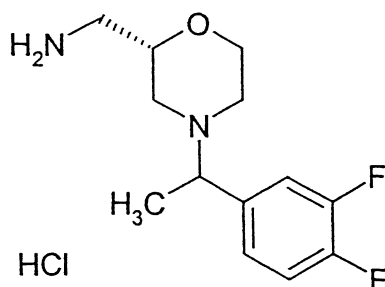


由說明例 53，以類似 {(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺基甲酸4-硝基苯酯異構物I及II (述於WO 02/26723)之類似方式製備。

說明例 51：LC/MS  $R_t$  2.56分鐘  $m/z$  422  $[MH^+]$ 。

說明例 52：LC/MS  $R_t$  2.55分鐘  $m/z$  422  $[MH^+]$ 。

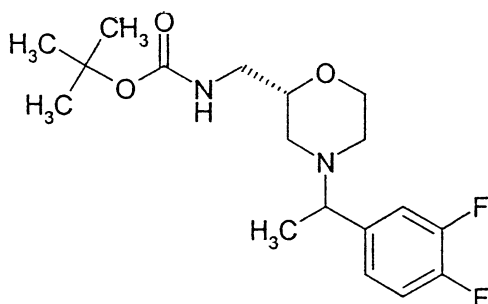
說明例 53：C-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺二鹽酸鹽



以類似 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺二鹽酸鹽(如WO 02/26723所述)之方式，由說明例 54製備。

熱噴霧 MS  $m/z$  357 [ $MH^+$ ]

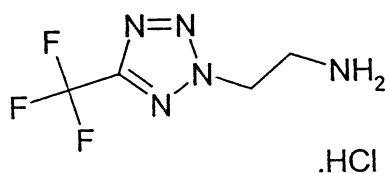
說明例 54: {(2S)-4-[1-(3,4-二氟-苯基)-乙基]-嗎啉-2-基甲基}-  
胺基甲酸第三丁酯



以類似 {(2S)-4-[1-(3,4-二氟苯基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺基甲酸第三丁酯(如 WO 02/026723 所述)之方式，使用(±)-4-(1-溴乙基)-1,2-二氟苯製備。

LC/MS  $R_t$  2.41 分鐘  $m/z$  357 [ $MH^+$ ]。

說明例 55: 2-(5-三氟甲基-四唑-2-基)乙基胺鹽酸鹽



2-溴乙基苯二甲醯亞胺(2.5克)及 5-(三氟甲基)四唑鈉鹽(1.6克)(其製備參考無機化學，(1989)，28(5)，893-7)於無水 DMF (35 毫升)之溶液於 100°C 攪拌 16 小時。溶液倒入冰上，過濾出白色沉澱，脫水及由乙醇/水再結晶獲得 2-[2-(5-三氟甲基-四唑-2-基)-乙基]-異吡啶-1,3-二酮(1.9克)。

熔點 98-99.5°C

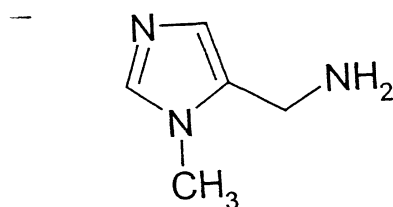
2-[2-(5-三氟甲基-四唑-2-基)-乙基]-異吡啶-1,3-二酮(1.9克)

及胼水合物(0.28毫升)於乙醇(50毫升)之溶液回流15小時，然後蒸發至乾。殘餘物於2N鹽酸(50毫升)加熱1小時，冷卻，過濾，濾液經蒸發獲得黃色固體，固體由乙酸乙酯/乙醚再結晶獲得標題化合物(0.90克)。

C : H : N分析；實測值；C 22.25，H 3.42，N 30.91；預期者；C 22.08，H 3.24，N 32.19

熔點145-149°C

說明例 56：C-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲基胺



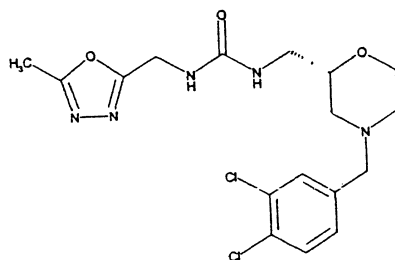
3-甲基-3H-咪唑-4-羧酸鹽胺(17克)(有關其製備參考JP 61178968，CAN 106:33054)置於壓力平衡漏斗，於底部有棉絨塞，連續萃取入氫化鋁鋰(8克)於四氫呋喃(500毫升)之懸浮液歷20小時。小心添加水(15毫升)及四氫呋喃(50毫升)混合物至漏斗。所得沉澱經過濾，濾液經真空濃縮。殘餘油藉蒸餾純化，獲得標題化合物(10.6克)。

沸點118°C / 0.3毫巴。

實施例

合成方法 A

實施例 16：1-[(2S)-4-(3,4-二氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)脲

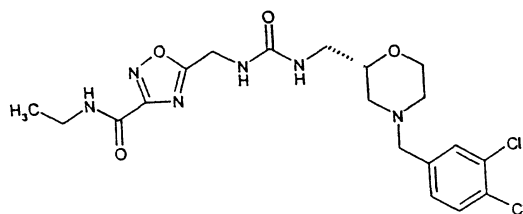


於5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲胺(如專利案DE 3801404所述製備)(0.050克)於無水N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)之溶液內加入N,N-二異丙基乙基胺(0.116毫升)及說明例9 (0.147克)。溶液於室溫攪拌24小時。溶液施加至磺酸離子交換卡匣(10克，艾索路SCX，使用甲醇前處理)，卡匣使用甲醇，接著以10% 0.880氯於甲醇洗提；真空蒸發去除鹼性洗提分，獲得油。殘餘物於矽膠以100:8:1二氯甲烷/乙醇/0.880氯溶液，藉拜歐提吉急速層析術純化獲得黃色油。殘餘物溶解於乙酸乙酯(50毫升)萃取，溶液以2N水性氫氧化鈉(3×20毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及真空濃縮，獲得標題化合物，呈無色油(0.094克)。

LC/MS  $R_t$  2.08分鐘  $m/z$  414  $[MH^+]$ 。

#### 合成方法B (交互轉換)

實施例9：5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}-[1,2,4]噁二唑-3-羧酸乙醯胺

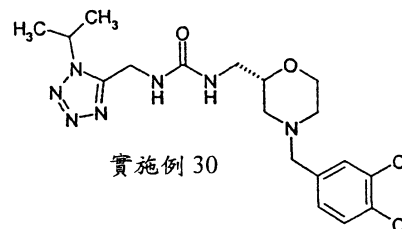
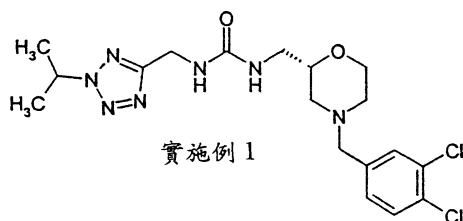


於實施例 7 (0.040 克) 於絕對乙醇(0.7 毫升)之溶液內加入乙基胺鹽酸鹽(0.069 克)，然後加入 N,N-二異丙基乙基胺(0.147 毫升)。懸浮液於密封瓶內於室溫攪拌 18 小時。真空去除溶劑。殘餘物溶解於甲醇，施用至磺酸離子交換卡匣(5 克，艾索路 SCX，使用甲醇前處理)，卡匣使用甲醇，接著以 10% 0.880 氨於甲醇洗提；真空蒸發去除鹼性洗提分，獲得標題化合物(0.038 克)，呈白色固體。

LC/MS  $R_t$  2.29 分鐘  $m/z$  471  $[MH^+]$ 。

#### 合成方法 C (交互轉換)

實施例 1 [1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(2-異丙基-2H-四唑-5-基甲基)脲]及實施例 30 [1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(1-異丙基-1H-四唑-5-基甲基)脲]



於實施例 31 (0.050 克) 於 N,N-二甲基甲醯胺(6 毫升)之經攪拌溶液內加入碳酸鉀(0.040 克)，接著加入 2-碘丙烷(0.0138 毫升)。混合物於 22°C 攪拌 18 小時，隨後施用至 2 克 SCX 離子交換卡匣(使用甲醇前處理)。卡匣使用甲醇洗提，接著使用 10% 0.880 氨溶液於甲醇洗提。第一氨洗提分真空蒸發，殘餘物於矽膠使用 150:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氨溶液，藉拜歐提吉急速層析術進行純化。第一洗提產物之洗

提分經組合，真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(實施例 1)(0.0307克)，呈無色玻璃狀物。

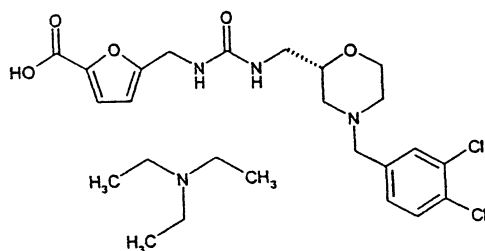
LC/MS：R<sub>t</sub>=2.33分鐘，m/z 442, 444 [MH<sup>+</sup>]。

第二洗提產物之洗提分經組合，真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(實施例 30)(0.0079克)，呈無色玻璃狀物。

LC/MS：R<sub>t</sub>=2.31分鐘，m/z 442, 444 [MH<sup>+</sup>]。

#### 合成方法 D

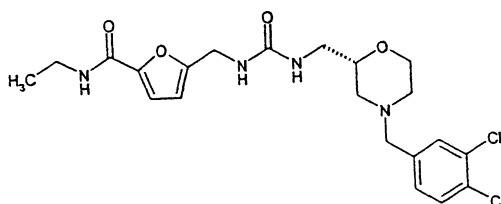
實施例 41: 5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-2-羧酸三乙基胺鹽(交互轉換)



於實施例 42 (0.208克)於甲醇(5.5毫升)之溶液內加入2N氫氧化鈉(1毫升)。溶液於20℃攪拌1.5小時。又加入定量2N氫氧化鈉(1毫升)，溶液又於20℃攪拌2小時。真空蒸發去除溶劑。殘餘物溶解於水(5毫升)，使用2N鹽酸酸化至pH 1。懸浮液施用至磺酸離子交換卡匣(10克，艾索路SCX，使用甲醇前處理)。卡匣以水洗提，接著以10%三乙胺基於甲醇洗提；真空蒸發去除鹼性洗提分，獲得標題化合物，呈無色玻璃狀物(0.195克)。

LC/MS R<sub>t</sub> 2.13分鐘 m/z 442 [MH<sup>+</sup>]。

實施例 44: 5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-2-羧酸乙鹽胺

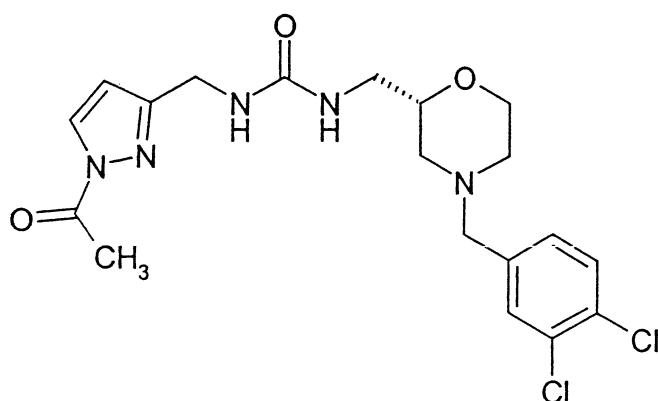


於實施例 41於N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)之溶液內加入1-羥基苯并三唑(0.015克)及乙基胺鹽酸鹽(0.042克)。懸浮液內加入N,N-二異丙基乙基胺(0.09毫升)，然後加入1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽(0.02克)。於室溫攪拌16小時後，又加入定量1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽(0.030克)，乙基胺鹽酸鹽(0.02克)及N,N-二異丙基乙基胺(0.09毫升)。混合物又於室溫攪拌3小時。混合物分溶於乙酸乙酯(60毫升)及2N氫氧化鈉(20毫升)。分離各相，有機相以2N氫氧化鈉(20毫升)及水(20毫升)洗滌，脫水(硫酸鎂)及過濾。真空去除溶劑。殘餘物溶解於甲醇，施至磺酸離子交換卡匣(1克，艾索路SCX，使用甲醇前處理)。卡匣使用甲醇，接著以10% 0.880氨於甲醇洗提。於氮氣流下由鹼性洗提分藉蒸發去除溶劑。殘餘物藉質量導向製備性HPLC純化，獲得標題化合物，呈無色膠狀物(0.0064克)。LC/MS  $R_t$  2.15分鐘  $m/z$  469  $[MH^+]$ 。

#### 合成方法E (交互轉換)

實施例 146：1-(1-乙醯基-1H-吡唑-3-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲





於實施例 47 (10 毫克) 於 4:1 乙腈 : N,N-二甲基甲醯胺 (0.3 毫升) 之溶液內加入吡啶 (0.1 毫升) 及乙酐 (0.024 毫升), 混合物於室溫於氮下攪拌 18 小時。混合物分溶於 10% 水性檸檬酸 (5 毫升) 及氯仿 (5 毫升), 有機層經蒸發獲得無色膠狀物 (4.6 毫克)。藉質量導向製備性 HPLC 純化, 獲得標題化合物, 呈膠狀物 (2.29 毫克)。

LC/MS  $R_t$  2.24 分鐘,  $m/z$  440  $[MH^+]$ 。

#### 合成方法 F

#### 實施例 165 1-[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(2-咪喃-2-基-乙基)脲

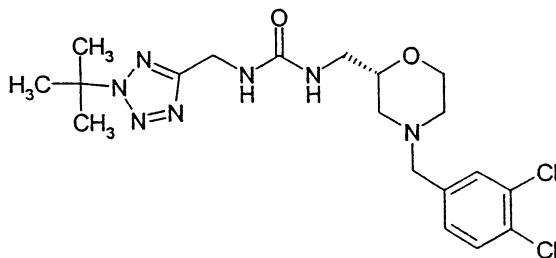
4-硝基苯碳酸 4-{[(聚苯乙烯樹脂)甲基]硫基}苯基酯 (其製備述於四面體函件 (1998), 39(22), 3631-3634, 1.5 克 @ 於 0.99 毫莫耳/克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 之懸浮液與說明例 3 (0.80 克) 於 22°C 共同震搖 1 小時。樹脂經過濾, 以 N,N-二甲基甲醯胺 ( $\times 2$ )、二氯甲烷 ( $\times 3$ ) 及 N,N-二甲基甲醯胺洗滌。樹脂再度與 N,N-二甲基甲醯胺 (15 毫升) 及說明例 3 (0.80 克) 於 22°C 震搖 1 小時, 隨後經過濾, 以 N,N-二甲基甲醯胺 ( $\times 2$ )、二氯甲烷 ( $\times 3$ ) 及醚 ( $\times 2$ ) 洗滌, 及真空脫水, 獲得

中間物樹脂 4-{[(聚苯乙烯樹脂)甲基]硫基}苯基[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基胺基甲酸酯，呈橙色珠狀。此樹脂(50毫克)於試管之樣本內加入2-呋喃-2-基-乙基胺(0.0112克)及1滴1-甲基-2-吡咯啉酮，混合物置於微波爐，以全功率(600瓦)加熱5分鐘。加入二氯甲烷(2毫升)及甲醯基聚苯乙烯樹脂，混合物於22°C震搖18小時。懸浮液倒至1克固相萃取(艾索路SCX磺酸)管柱上，然後管柱以甲醇洗滌，隨後使用10% 0.880氨於甲醇溶液洗提。鹼性洗提分經真空蒸發獲得乳酪狀固體，其進一步經由1克矽膠固相萃取卡匣(維利安邦得伊路特(Varian Bondelut))洗提純化，依次係使用二氯甲烷、醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈及甲醇洗提，獲得標題化合物，呈灰黃色玻璃狀物(0.0052克)。

LC/MS  $R_t$  2.42分鐘，質譜  $m/z$  412  $[MH^+]$ 。

#### 合成方法G (交互轉換)

實施例101：1-(2-第三丁基-2H-四唑-5-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]脲



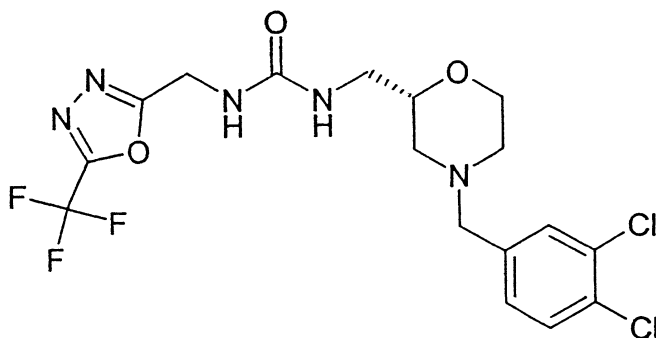
於實施例31 (0.05克)於三氟乙酸(1毫升)經攪拌之溶液內加入第三丁醇(0.019克)及濃硫酸(0.05毫升)。混合物於22°C攪拌16小時，隨後加水(1毫升)，混合物藉加入2M氫氧化鈉

溶液鹼化。以激烈攪拌加入二氯甲烷(5毫升)，混合物使用疏水玻璃料卡匣分離，隨後有機相施用至2克SCX離子交換卡匣(使用甲醇前處理)。卡匣使用甲醇洗提，接著以10% 0.880氯於甲醇溶液洗提。第一氯洗提分經真空蒸發，殘餘物進一步經由通過SPE卡匣(2克，矽)純化，使用一系列溶劑洗提：二氯甲烷(2容積)、氯仿(2容積)、醚(2容積)、乙酸乙酯(2容積)、乙腈(2容積)、丙酮(2容積)及甲醇(2容積)。丙酮洗提分經組合，真空去除溶劑獲得標題化合物(0.0164克)，呈無色玻璃狀物。

LC/MS：R<sub>t</sub>=2.35分鐘，m/z 456 [MH<sup>+</sup>]。

#### 合成方法H (交互轉換)

實施例139：1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(5-三氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)脲



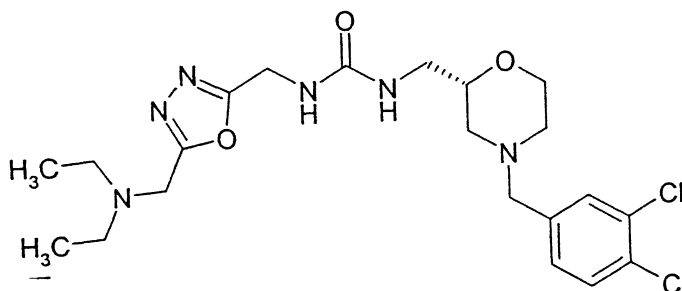
實施例31 (0.050克)於無水氯仿(0.5毫升)之懸浮液於氮下使用三氟乙酐(0.044毫升)處理，混合物於20℃攪拌3小時。又加入一份三氟乙酐(0.018毫升)，又於20℃持續攪拌50分鐘，隨後溶液吹送乾燥，使用甲醇共沸蒸餾兩次。物料藉質量導向自動製備純化，獲得標題化合物(0.010克)，呈澄清無色薄膜。

LC/MS :  $R_t$  2.39分鐘

質譜  $m/z$  468  $[MH^+]$ 。

合成方法I (交互轉換)

實施例 141 : 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(5-二乙基胺基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)脲



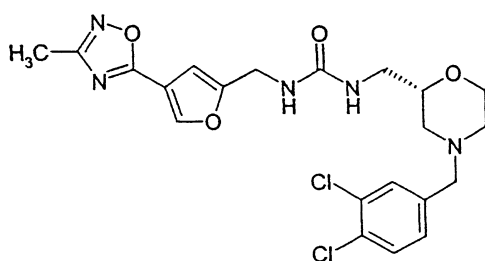
含說明例 40 (0.015克)之小瓶使用二乙基胺(0.3毫升2M於四氫呋喃溶液)、無水四氫呋喃(0.5毫升)及碳酸鉀(0.006克)處理。混合物於20℃攪拌5日，然後吹乾，溶解於5%甲醇/乙酸乙酯，使用SPE卡匣(1克)純化，依次使用5、10、20%甲醇/乙酸乙酯洗提，獲得標題化合物(0.007克)，呈澄清無色薄膜。

LC/MS :  $R_t$  1.88分鐘

質譜  $m/z$  485  $[MH^+]$ 。

合成方法J (交互轉換)

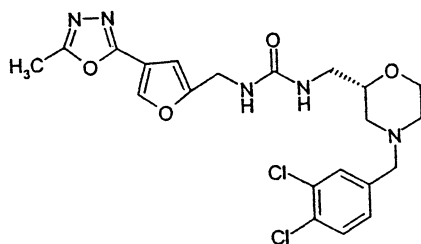
實施例 169 : 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)呋喃-2-基甲基]脲



於實施例84 (0.1克)於乙醇(2毫升)之溶液內加入乙醯胺基脒(根據醫藥化學期刊(1986), 29(11), 2174-83製備)(0.082克)。懸浮液使用活化4A粉狀分子篩(0.360克)處理及攪拌5分鐘。懸浮液內加入21%乙氧化鈉於乙醇(0.156毫升)及回流加熱5小時。混合物使用疏水玻璃料過濾, 殘餘物以甲醇(2毫升)洗滌。濾液分溶於乙酸乙酯(50毫升)及2M水性氫氧化鈉(40毫升)。分離各相, 有機相以2M水性氫氧化鈉(20毫升)、鹽水(20毫升)洗滌, 真空去除溶劑。殘餘物藉質量導向自動製備純化, 獲得標題化合物, 呈白色固體(0.0175克)。LC/MS:  $R_t$  2.46分鐘  $m/z$  480  $[MH^+]$ 。

#### 合成方法K (交互轉換)

實施例171: 1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-[4-(5-甲基-[1,3,4]呋二唑-2-基)呋喃-2-基甲基]脲

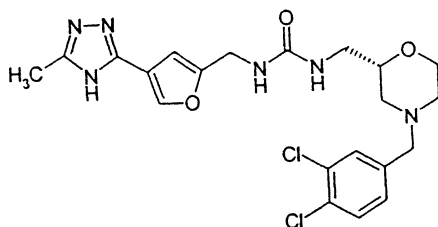


於說明例41 (0.1克)於原甲酸三乙酯(2毫升)及三乙基胺(0.132毫升)之混合物之溶液內, 加入活化4A粉狀分子篩(0.3克)。懸浮液回流加熱19小時。懸浮液經疏水玻璃料過濾。殘餘物以甲醇洗滌, 濾液施用至磺酸離子交換卡匣(10克, 艾索路SCX, 使用甲醇預先處理)。使用甲醇洗提接著使用10% 0.880氯於甲醇洗提, 鹼性洗提分經真空濃縮。殘餘物

進一步藉矽膠 SPE (10克)純化，依次使用乙酸乙酯、20:1氯仿：甲醇及10:1氯仿：甲醇洗提，獲得標題化合物，呈白色固體(0.0067克)。

LC/MS  $R_t$  2.30分鐘  $m/z$  480  $[MH^+]$ 。

實施例 170：1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-[4-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)呋喃-2-基甲基]脲

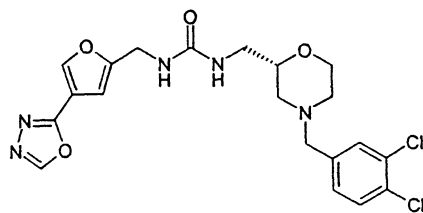


於說明例 41 (0.1克)於乙醇(2毫升)之溶液內加至乙醯亞胺酸乙酯鹽酸鹽(0.112克)。溶液內加入三乙基胺(0.6毫升)及活化4A粉狀分子篩(0.360克)。懸浮液回流加熱20小時。混合物施用至磺酸離子交換卡匣(10克×2，艾索路SCX，使用甲醇預先處理)。使用甲醇洗提接著使用10% 0.880氯於甲醇洗提。由鹼性洗提分經真空去除溶劑。殘餘物進一步藉質量導向自動製備純化，獲得標題化合物，呈灰黃固體(0.0235克)。

LC/MS  $R_t$  2.18分鐘  $m/z$  479  $[MH^+]$ 。

合成方法 L (交互轉換)

實施例 120：1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-[4-[1,3,4]噁二唑-2-基-呋喃-2-基甲基]脲

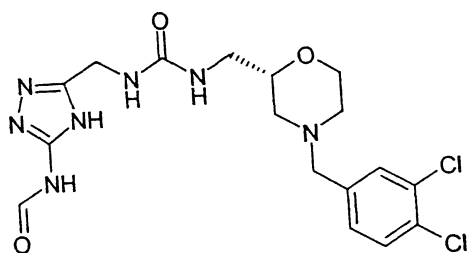


於說明例 43 (0.120 克) 於四氫呋喃(3 毫升)之懸浮液內加入(甲氧羰基胺基磺醯基)三乙基氫氧化銨(0.140 克)。懸浮液使用微波爐(100 瓦)加熱至 120°C 歷 5 分鐘。混合物施用至磺酸離子交換卡匣(10 克, 艾索路 SCX, 使用甲醇預先處理)。使用甲醇洗提接著使用 10% 0.880 氨於甲醇洗提。由鹼性洗提分經真空去除溶劑。殘餘物藉質量導向自動製備純化, 獲得標題化合物, 呈澄清膠狀物(0.007 克)。

LC/MS  $R_t$  2.18 分鐘  $m/z$  466  $[MH^+]$ 。

合成方法 M (交互轉換)

實施例 136 : N-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}-4H-[1,2,4]三唑-3-基)甲醯胺



實施例 32 (19 毫克) 於乙腈及水含 0.05-0.1% 甲酸之混合物之溶液, 於氮流下加熱至溶劑被去除。殘餘物藉質量導向自動製備純化, 獲得標題化合物, 呈白色固體(0.0004 克)。

LC/MS  $R_t$  2.06 分鐘  $m/z$  442  $[MH^+]$ 。

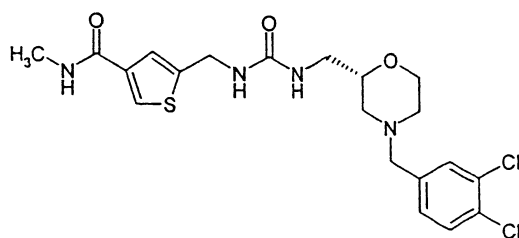
合成方法N

實施例 187：1-[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)脲

於說明例 3 (0.025克)於二氯甲烷(1毫升)之經攪拌溶液內加入4-異氰酸基-3,5-二甲基-異噁唑(0.0188克)。混合物於22℃攪拌18小時，隨後加入參-(2-胺基乙基)胺聚苯乙烯(亞公南(Argonaut)技術公司，0.04克於3.85毫莫耳/克)。持續攪拌72小時，隨後混合物傾倒至1克固相萃取(艾索路SCX磺酸)卡匣上。卡匣以甲醇洗滌，隨後使用10% 0.880氨於甲醇溶液洗提。鹼性洗提分經真空蒸發獲得灰黃色固體。固體經1克矽膠固相萃取卡匣(維利安邦得伊路特)洗提純化，依次係使用二氯甲烷、醚、乙酸乙酯、丙酮、乙腈及甲醇洗提，獲得標題化合物，呈白色固體(0.0337克)。

LC/MS：R<sub>t</sub> 2.36分鐘，m/z 413 [MH<sup>+</sup>]。

實施例 116：5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}-噻吩-3-羧酸甲醯胺



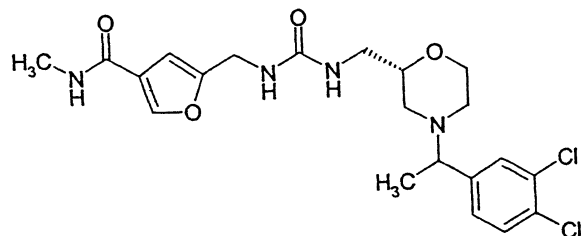
於說明例 44 (0.232克)加入說明例 9(0.662克)及N,N-二異丙基乙基胺(0.27毫升)於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之溶液。溶液於20℃攪拌18小時。混合物分溶於乙酸乙酯(100毫升)及2M水性氫氧化鈉(100毫升)。分離各相，有機相以



2M水性氫氧化鈉(50毫升×2)及鹽水(50毫升×2)洗滌。於有機相生成膠狀物。有機相經脫水(硫酸鎂)，過濾，硫酸鎂以甲醇洗滌溶解凝膠。真空去除溶劑。殘餘物施用至磺酸離子交換卡匣(10克×4，艾索路SCX，使用甲醇前處理)，及卡匣使用甲醇洗提，接著使用10% 0.880氨於甲醇洗提。由鹼性洗提分真空去除溶劑。殘餘物藉拜歐提吉(40克)純化，使用20:1氯仿:甲醇洗提，真空去除溶劑，獲得標題化合物(0.274克)。

LC/MS  $R_t$  2.31分鐘， $m/z$  471  $[MH^+]$ 。

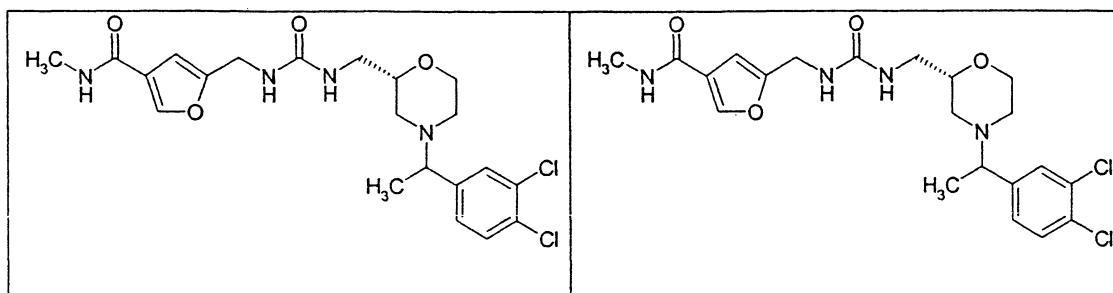
實施例 117：5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-二氯-苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}脲基甲基)呋喃-3-羧酸甲鹽胺



以類似實施例 16 之方式製備，但使用說明例 47 及 {(2S)-4-[1-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸 4-硝基苯酯(如 WO 02/26723 所述製備)。

LC/MS  $R_t$  2.16 分鐘  $m/z$  469  $[MH^+]$ 。

實施例 118：5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-二氯-苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}脲基甲基)呋喃-3-羧酸甲鹽胺異構物 1 及 實施例 119：5-(3-((2S)-4-[1-(3,4-二氯-苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}脲基甲基)呋喃-3-羧酸甲鹽胺異構物 2

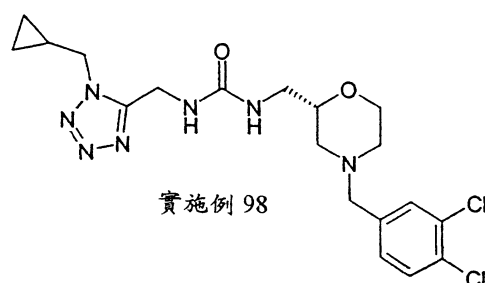
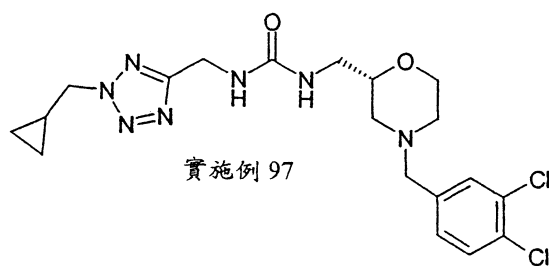


實施例 117 (0.154 克) 係於代爾賽 (Diacel) 開洛佩克 (CHIRALPAK) AD 管柱 (0.46 厘米 × 25 厘米) 分離，使用 15% 乙醇/庚烷於 1 毫升/分鐘<sup>-1</sup>，波長 215 奈米於室溫進行。兩種異構物具有駐留時間分別為 12.8 分鐘及 15.0 分鐘。

實施例 118 呈白色固體 (0.032 克)；LC/MS R<sub>t</sub> 2.11 分鐘 m/z 469 [MH<sup>+</sup>]

實施例 119 呈白色固體 (0.047 克)；LC/MS R<sub>t</sub> 2.11 分鐘 m/z 469 [MH<sup>+</sup>]

實施例 97：1-(2-環丙基甲基-2H-四唑-5-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]-脲以及 實施例 98：1-(1-環丙基甲基-1H-四唑-5-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]-脲



於 實施例 31 (0.063 克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (3 毫升) 之經攪拌溶液內加入碳酸鉀 (0.050 克)，接著加入 (溴甲基) 環丙烷

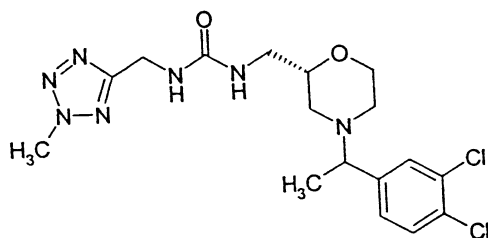
(0.0166 毫升)及碘化鈉(0.026 克)。混合物於 22℃ 攪拌 18 小時，然後於 80℃ 攪拌 18 小時，隨後冷卻，施加至 5 克 SCX 離子交換卡匣(使用甲醇前處理)。卡匣使用甲醇洗提，接著以 10% 0.880 氬於甲醇溶液洗提。第一氬洗提分經真空蒸發，殘餘物於矽膠使用 100:8:1 二氯甲烷/乙醇/0.880 氬溶液洗提，藉拜歐提吉急速層析術純化。第一洗提產物洗提分經合併，真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(實施例 97)(0.0261 克)，呈無色玻璃狀物。

LC/MS:  $R_t=2.32$  分鐘， $m/z$  454  $[MH^+]$ 。

第二洗提產物洗提分經合併，真空蒸發去除溶劑，獲得標題化合物(實施例 98)(0.016 克)，呈無色玻璃狀物。

LC/MS:  $R_t=2.30$  分鐘， $m/z$  454  $[MH^+]$ 。

實施例 91: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脲

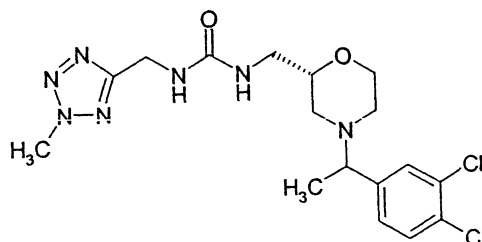


以實施例 16之類似方式製備，但使用 C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-甲基胺及 {(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]嗎啉-2-基} 甲基胺基甲酸 4-硝基苯酯異構物 I(如 WO 02/26723 所述製備)。

LC/MS  $R_t$  2.22 分鐘  $m/z$  428  $[MH^+]$ 。

實施例 93: 1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]嗎啉-2-基甲

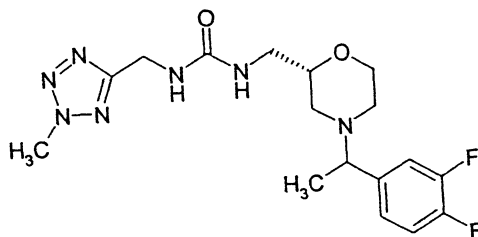
基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脲



以實施例16之類似方式製備，但使用C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-甲基胺及{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺基甲酸4-硝基苯酯異構物II(如WO 02/26723所述製備)。

LC/MS  $R_t$  2.21分鐘  $m/z$  428  $[MH^+]$ 。

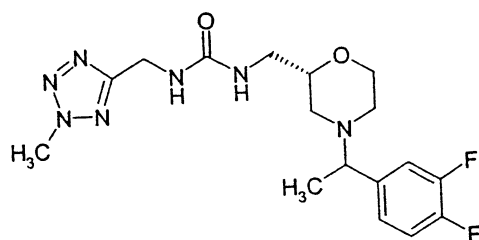
實施例92：1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脲



以實施例16之類似方式製備，但使用C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-甲基胺以及說明例51。

LC/MS  $R_t$  1.94分鐘  $m/z$  396  $[MH^+]$ 。

實施例94：1-{(2S)-4-[1-(3,4-二氯苯基)乙基]嗎啉-2-基甲基}-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基甲基)脲

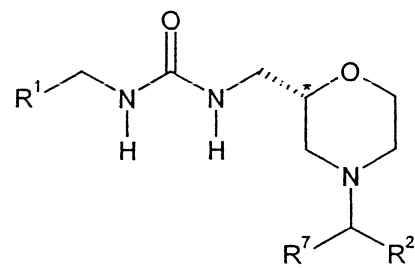


以實施例 16之類似方式製備，但使用 C-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-甲基胺以及說明例 52。

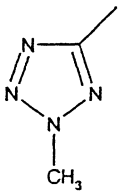
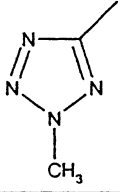
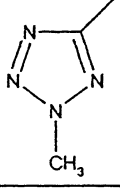
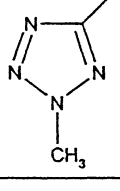
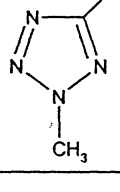
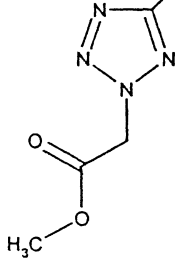
LC/MS  $R_t$  1.91 分鐘  $m/z$  396  $[MH^+]$ 。

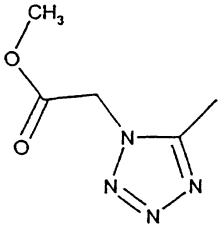
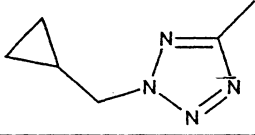
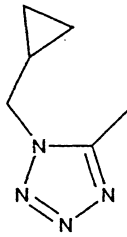
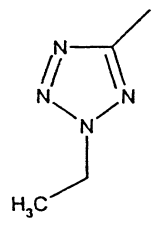
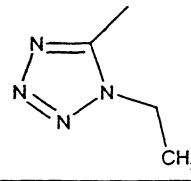
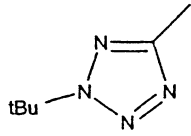
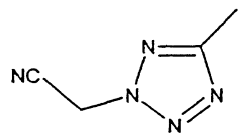
下表說明之其它實施例根據類似此處所述方法製備。

表 1



| 實施例編號 | 合成方法 | $R^1$ | $R^2$       | $R^7$ | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之 $[M+H]^+$ |
|-------|------|-------|-------------|-------|-------------|----------------|-------------------------------------------|
| 1     | C    |       | 3,4-di-ClPh | H     | S           | 442.352        | 442                                       |
| 30    | C    |       | 3,4-di-ClPh | H     | S           | 442.352        | 442                                       |
| 31    | A    |       | 3,4-di-ClPh | H     | S           | 400.27         | 400                                       |
| 51    | A    |       | 3-Cl,4-FPh  | H     | S           | 397.84         | 398                                       |
| 88    | A    |       | 3,4-di-ClPh | H     | RS          | 400.27         | 400                                       |
| 89    | A    |       | 3,4-di-ClPh | H     | RS          | 414.30         | 414                                       |

| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 90    | A    |    | 3,4-di-FPh     | H              | S           | 381.39         | 382                                               |
| 91    | A    |    | 3,4-di-ClPh    | Me<br>(R or S) | S           | 428.33         | 428                                               |
| 92    | A    |   | 3,4-di-FPh     | Me<br>(R or S) | S           | 395.42         | 396                                               |
| 93    | A    |  | 3,4-di-ClPh    | Me<br>(S or R) | S           | 428.33         | 428                                               |
| 94    | A    |  | 3,4-di-FPh     | Me<br>(S or R) | S           | 395.42         | 396                                               |
| 95    | A+C  |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | 472.33         | 472                                               |

| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之分子量<br>(LC/MS)除非另<br>行指示否則為最<br>低質量異構物之<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 96                | A+C              |    | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 472.33                     | 472                                                               |
| 97                | A+C              |    | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 454.36                     | 454                                                               |
| 98                | A+C              |   | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 454.36                     | 454                                                               |
| 99                | A+C              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 428.33                     | 428                                                               |
| 100               | A+C              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 428.33                     | 428                                                               |
| 101               | A+G              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 456.38                     | 456                                                               |
| 104               | A+C              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 439.31                     | 439                                                               |



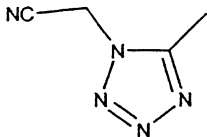
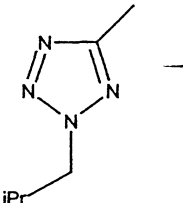
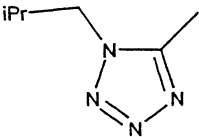
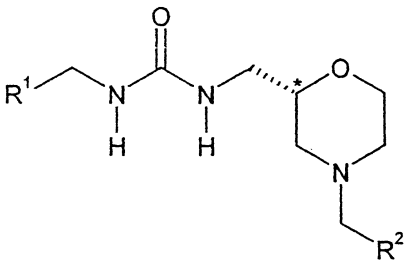
| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計<br>算<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(呈自<br>由態鹼) | 觀<br>察<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(LC/MS)除非另<br>行指示否則為最<br>低質量異構物之<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 105               | A+C              |    | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 439.31                                         | 439                                                                                       |
| 106               | A+C              |   | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 456.38                                         | 456                                                                                       |
| 107               | A+C              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 456.38                                         | 456                                                                                       |

表 2



| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計<br>算<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(呈自<br>由<br>態<br>鹼) | 觀<br>察<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(LC/MS)除<br>非<br>另<br>行<br>指<br>示<br>否<br>則<br>為<br>最<br>低<br>質<br>量<br>異<br>構<br>物<br>之<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2*                | A                |                | 3,4-di-ClPh    | S                   | 399.28                                                 | 399                                                                                                                                               |
| 3*                | A                |                | 3,4-di-ClPh    | S                   | 413.31                                                 | 413                                                                                                                                               |
| 4                 | A                |                | 3,4-di-ClPh    | S                   | 413.31                                                 | 413                                                                                                                                               |
| 5                 | A                |                | 3,4-di-ClPh    | S                   | 413.31                                                 | 413                                                                                                                                               |
| 32                | A                |                | 3,4-di-ClPh    | S                   | 414.30                                                 | 414                                                                                                                                               |

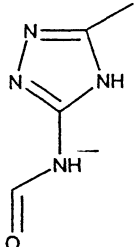
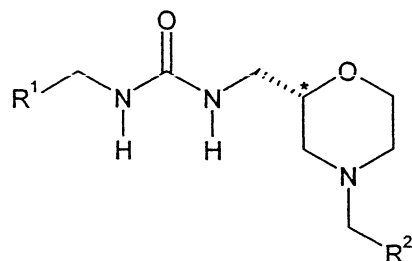
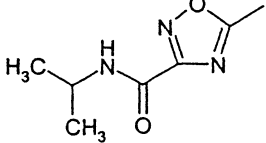
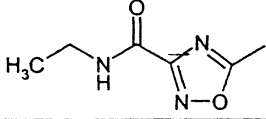
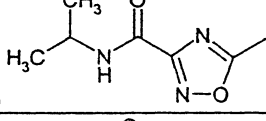
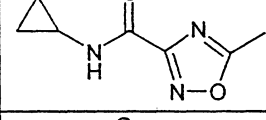
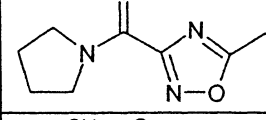
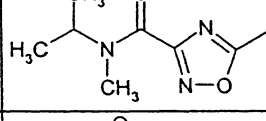
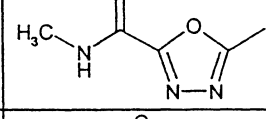
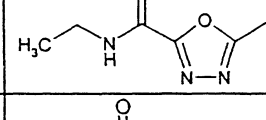
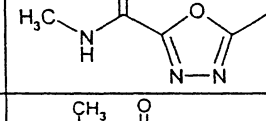
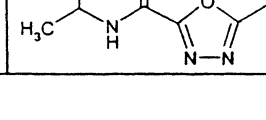
| 實施<br>例<br>編號 | 合成<br>方法 | R <sup>1</sup>                                                                     | R <sup>2</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之<br>分子量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|---------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 136           | A+M      |  | 3,4-diClPh     | S                   | 442.31                     | 442                                                                       |

表 3



| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|----------------|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 6     | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 414.30         | 414                                               |
| 7     | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 472.33         | 472                                               |
| 8     | B    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 457.32         | 457                                               |
| 9     | B    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 471.35         | 471                                               |
| 10    | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 481.34         | 481                                               |

| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|----------------|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 11    | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 457.32         | 457                                               |
| 12    | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 471.35         | 471                                               |
| 13    | A    |                | 3,4-di-FPh     | S           | 448.43         | 449                                               |
| 14    | A    |                | 3-ClPh         | S           | 446.90         | 447                                               |
| 15    | A    |                | 4-FPh          | S           | 430.44         | 431                                               |
| 16    | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 414.30         | 414                                               |
| 21    | A    |                | 3-Cl-4-FPh     | S           | 464.89         | 465                                               |
| 22    | A    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 400.27         | 400                                               |
| 23    | B    |                | 3,4-di-ClPh    | S           | 497.39         | 497                                               |

| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 24    | B    |    | 3,4-di-ClPh    | S           | 485.37         | 485                                               |
| 25    | B    |    | 3,4-di-FPh     | S           | 438.44         | 439                                               |
| 26    | B    |  | 3,4-di-FPh     | S           | 452.47         | 453                                               |
| 27    | B    |  | 3,4-di-FPh     | S           | 450.45         | 451                                               |
| 28    | B    |  | 3,4-di-FPh     | S           | 464.48         | 465                                               |
| 29*   | B    |  | 3,4-di-FPh     | S           | 466.49         | 467                                               |
| 35    | A    |  | 3,4-di-ClPh    | S           | 457.32         | 457                                               |
| 36    | A    |  | 3,4-di-ClPh    | S           | 471.35         | 471                                               |
| 37    | A    |  | 3,4-di-FPh     | S           | 424.41         | 425                                               |
| 38*   | A    |  | 3,4-di-ClPh    | S           | 485.37         | 485                                               |

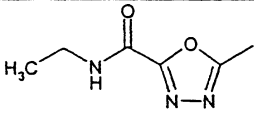
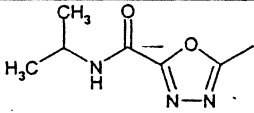
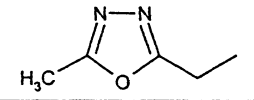
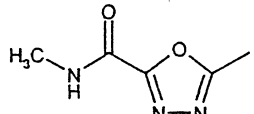
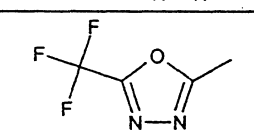
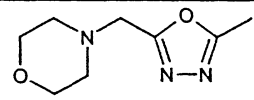
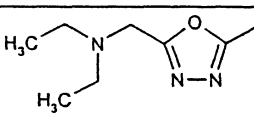
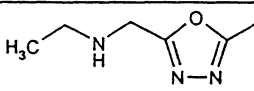
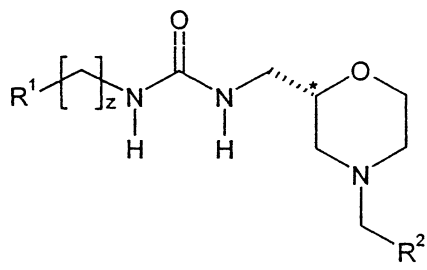
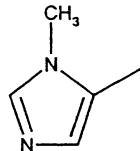
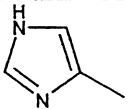
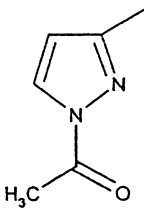
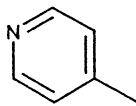
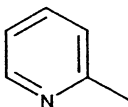
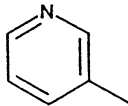
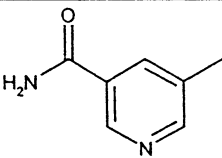
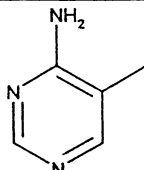
| 實施<br>例<br>編號 | 合成<br>方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之<br>分子量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|---------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 39*           | A        |    | 3,4-di-FPh     | S                   | 438.43                     | 439                                                                       |
| 40*           | A        |    | 3,4-di-FPh     | S                   | 452.46                     | 453                                                                       |
| 137           | A        |   | 3,4-diClPh     | S                   | 428.32                     | 428                                                                       |
| 138           | A+B      |  | 3,4-diClPh     | S                   | 457.32                     | 457                                                                       |
| 139           | A+H      |  | 3,4-diClPh     | S                   | 468.27                     | 468                                                                       |
| 140           | A+I      |  | 3,4-diClPh     | S                   | 499.40                     | 499                                                                       |
| 141           | A+I      |  | 3,4-diClPh     | S                   | 485.42                     | 485                                                                       |
| 142           | A+I      |  | 3,4-diClPh     | S                   | 457.36                     | 457                                                                       |

表 4



| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup> | z | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|----------------|---|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 17    | A    |                | 1 | 3,4-di-ClPh    | S           | 410.31         | 410                                               |
| 34    | A    |                | 1 | 3,4-di-ClPh    | S           | 412.32         | 412                                               |
| 46    | A    |                | 1 | 3,4-di-ClPh    | S           | 412.32         | 412                                               |
| 47    | A    |                | 1 | 3,4-di-ClPh    | S           | 398.30         | 398                                               |
| 48    | A    |                | 1 | 3,4-di-ClPh    | S           | 412.32         | 412                                               |
| 143   | A    |                | 1 | 3,4-diClPh     | RS          | 398.30         | 398                                               |



| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | z | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 144   | A    |    | 1 | 3,4-diClPh     | RS          | 412.32         | 412                                               |
| 145   | A    |   | 2 | 3,4-diClPh     | S           | 412.32         | 412                                               |
| 146   | A+E  |  | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 440.33         | 440                                               |
| 147   | A    |  | 2 | 3,4-diClPh     | S           | 423.35         | 423                                               |
| 148   | A    |  | 2 | 3,4-diClPh     | S           | 423.35         | 423                                               |
| 149   | A    |  | 2 | 3,4-diClPh     | S           | 423.35         | 423                                               |
| 150   | A    |  | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 452.34         | 452                                               |
| 151   | A    |  | 1 | 3,4-diClPh     | RS          | 425.32         | 425                                               |

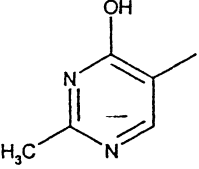
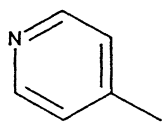
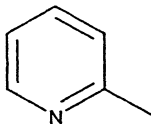
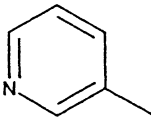
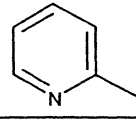
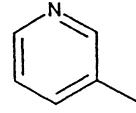
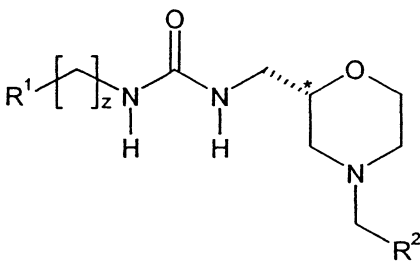
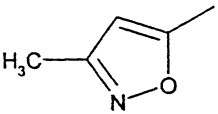
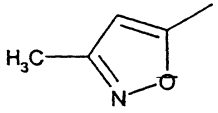
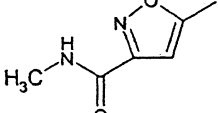
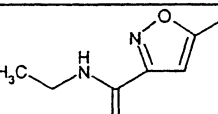
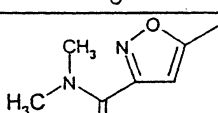
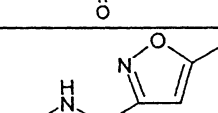
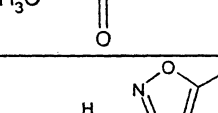
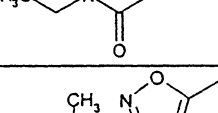
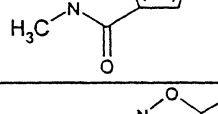
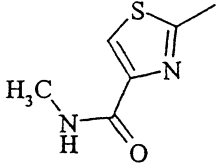
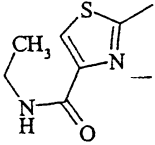
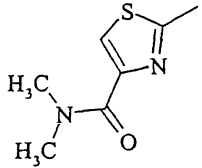
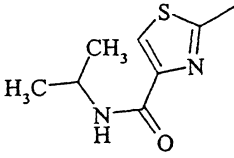
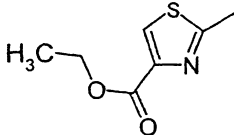
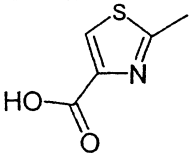
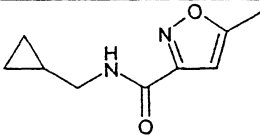
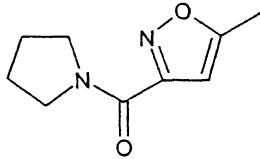
| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法            | R <sup>1</sup>                                                                      | z | R <sup>2</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計<br>算<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(呈自<br>由態鹼) | 觀<br>察<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|---------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 152               | A                           |    | 1 | 3,4-diClPh     | RS                  | 440.33                                         | 440                                                                                           |
| 189               | A<br>(at elevated<br>temp.) |   | 0 | 3,4-diClPh     | RS                  | 395.29                                         | 395                                                                                           |
| 190               | A<br>(at elevated<br>temp.) |  | 0 | 3,4-diClPh     | RS                  | 395.29                                         | 395                                                                                           |
| 191               | A                           |  | 0 | 3,4-diClPh     | RS                  | 395.29                                         | 395                                                                                           |
| 192               | F                           |  | 2 | 3,4-diClPh     | RS                  | 423.35                                         | 423                                                                                           |
| 193               | F                           |  | 2 | 3,4-diClPh     | RS                  | 423.35                                         | 423                                                                                           |

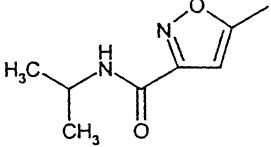
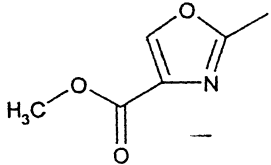
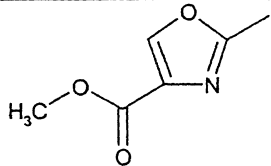
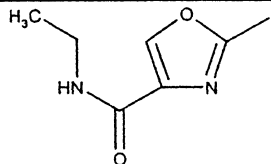
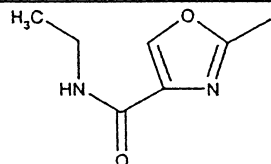
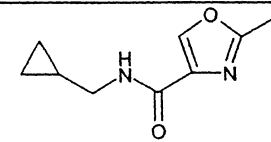
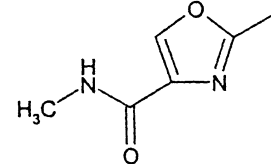
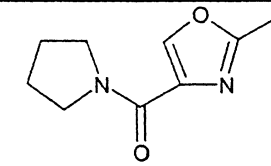
表 5



| 實施<br>例<br>編號 | 合成<br>方法 | R¹ | z | R²          | 於位<br>置(*)<br>之立<br>體化<br>學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之分子量<br>(LC/MS)除非另<br>行指示否則為最<br>低質量異構物之<br>[M+H]⁺ |
|---------------|----------|----|---|-------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------|
| 18            | A        |    | 1 | 3,4-di-ClPh | S                           | 413.31                     | 413                                                   |
| 19            | A        |    | 1 | 3,4-di-FPh  | S                           | 380.40                     | 381                                                   |
| 20            | A        |    | 1 | 3,4-di-ClPh | S                           | 413.31                     | 413                                                   |
| 33            | A        |    | 1 | 3,4-di-FPh  | S                           | 380.40                     | 381                                                   |
| 49            | A        |    | 1 | 3,4-di-FPh  | S                           | 438.44                     | 439                                                   |
| 50            | A        |    | 1 | 3,4-di-ClPh | S                           | 471.34                     | 471                                                   |
| 52            | A        |    | 1 | 3-Cl,4-FPh  | S                           | 396.85                     | 397                                                   |

| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | z | R <sup>2</sup>         | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------------------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 53    | A    |    | 1 | 3-Cl,4-FPh             | S           | 396.85         | 397                                               |
| 54    | A    |    | 1 | 2-chloro-thiophen-5-yl | S           | 384.89         | 385                                               |
| 61    | A+B  |   | 1 | 3,4-di-ClPh            | S           | 456.33         | 456                                               |
| 62    | A+B  |  | 1 | 3,4-di-ClPh            | S           | 470.36         | 470                                               |
| 63    | A+B  |  | 1 | 3,4-di-ClPh            | S           | 470.36         | 470                                               |
| 64    | A+B  |  | 1 | 3,4-di-FPh             | S           | 423.42         | 424                                               |
| 65    | A+B  |  | 1 | 3,4-di-FPh             | S           | 437.45         | 438                                               |
| 66    | A+B  |  | 1 | 3,4-di-FPh             | S           | 437.45         | 438                                               |
| 67    | A+B  |  | 1 | 3,4-di-FPh             | S           | 451.48         | 452                                               |

| 實施<br>例<br>編號 | 合成<br>方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | z | R <sup>2</sup> | 於位<br>置(*)<br>之立<br>體化<br>學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之分子量<br>(LC/MS)除非另<br>行指示否則為最<br>低質量異構物之<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|---------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 68            | A+D      |    | 1 | 3,4-di-FPh     | S                           | 439.48                     | 440                                                               |
| 69            | A+D      |    | 1 | 3,4-di-FPh     | S                           | 453.51                     | 454                                                               |
| 70            | A+D      |  | 1 | 3,4-di-FPh     | S                           | 453.51                     | 454                                                               |
| 71            | A+D      |  | 1 | 3,4-di-FPh     | S                           | 467.54                     | 468                                                               |
| 72            | A        |  | 1 | 3,4-di-FPh     | S                           | 454.50                     | 455                                                               |
| 73            | A+D      |  | 1 | 3,4-di-FPh     | S                           | 426.44                     | 427                                                               |
| 153           | A+B      |  | 1 | 3,4-diClPh     | S                           | 496.40                     | 496                                                               |
| 154           | A+B      |  | 1 | 3,4-diClPh     | S                           | 496.40                     | 496                                                               |

| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | z | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 155   | A+B  |    | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 484.39         | 484                                               |
| 156   | A    |    | 1 | 3,4-diFPh      | S           | 424.41         | 425                                               |
| 157   | A    |   | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 457.32         | 457                                               |
| 158   | A+B  |  | 1 | 3,4-diFPh      | S           | 437.45         | 438                                               |
| 159   | A+B  |  | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 470.36         | 470                                               |
| 160   | A+B  |  | 1 | 3,4-diFPh      | S           | 463.49         | 464                                               |
| 161   | A+B  |  | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 456.33         | 457                                               |
| 162   | A+B  |  | 1 | 3,4-diFPh      | S           | 463.49         | 464                                               |

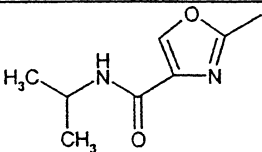
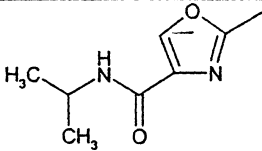
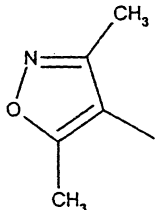
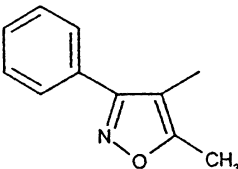
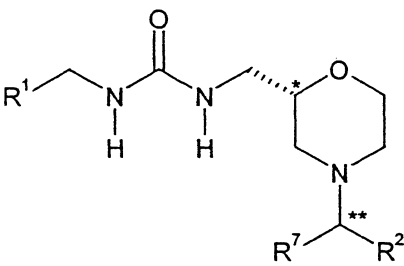
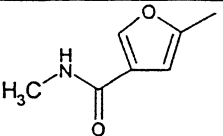
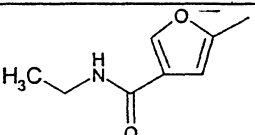
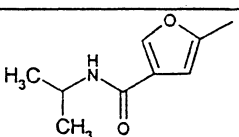
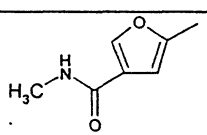
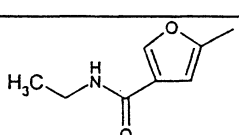
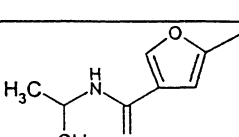
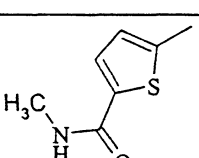
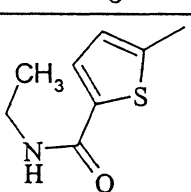
| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | z | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 163   | A+B  |    | 1 | 3,4-diFPh      | S           | 451.48         | 452                                               |
| 164   | A+B  |   | 1 | 3,4-diClPh     | S           | 484.39         | 484                                               |
| 187   | N    |  | 0 | 3,4-diClPh     | RS          | 413.31         | 413                                               |
| 188   | A    |  | 1 | 3,4-diClPh     | RS          | 489.41         | 489                                               |

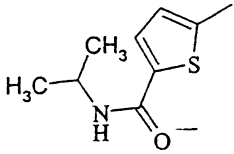
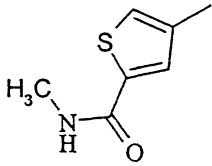
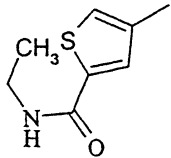
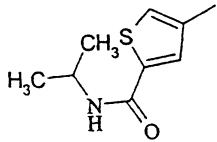
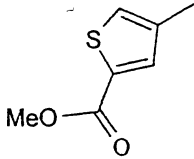
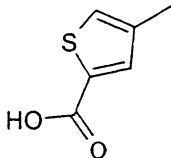
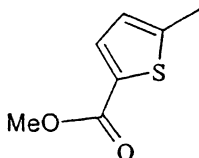
表 6

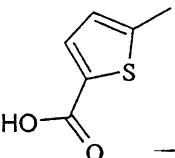
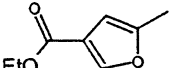
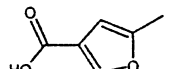
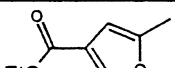
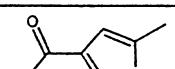
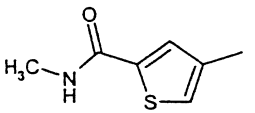
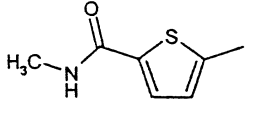
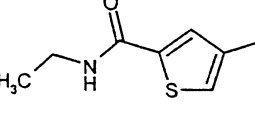


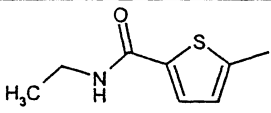
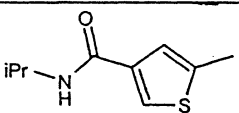
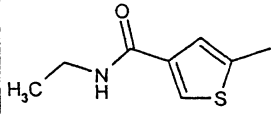
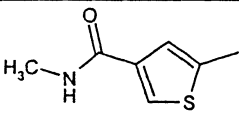
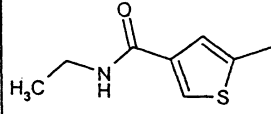
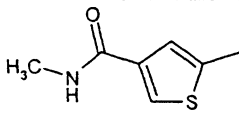
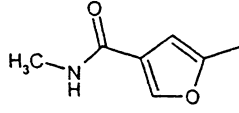
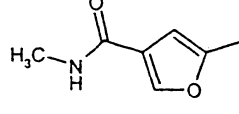
| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 於位置<br>(**)之立<br>體化學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之<br>分子量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 41**              | D                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                    | 442.30                     | 442                                                                       |
| 42                | A                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                    | 470.36                     | 470                                                                       |
| 43                | D                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                    | 455.35                     | 455                                                                       |
| 44                | D                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                    | 469.37                     | 469                                                                       |
| 45                | D                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                    | 483.40                     | 483                                                                       |



| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 於位置(**)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|--------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 55    | A+D  |    | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 455.35         | 455                                               |
| 56    | A+D  |   | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 469.37         | 469                                               |
| 57    | A+D  |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 483.40         | 483                                               |
| 58    | A+D  |  | 3,4-di-FPh     | H              | S           | -            | 422.43         | 423                                               |
| 59    | A+D  |  | 3,4-di-FPh     | H              | S           | -            | 436.46         | 437                                               |
| 60    | A+D  |  | 3,4-di-FPh     | H              | S           | -            | 450.49         | 451                                               |
| 74    | A+D  |  | 3,4-di-FPh     | H              | S           | -            | 438.52         | 439                                               |
| 75    | A+D  |  | 3,4-di-FPh     | H              | S           | -            | 452.52         | 453                                               |

| 實施<br>例<br>編號 | 合成<br>方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 於位置<br>(**)之<br>立體化<br>學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之<br>分子量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|---------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 76            | A+D      |    | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 466.54                     | 467                                                                       |
| 77            | A+D      |   | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 438.52                     | 439                                                                       |
| 78            | A+D      |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 452.52                     | 453                                                                       |
| 79            | A+D      |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 466.54                     | 467                                                                       |
| 80            | A        |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 439.48                     | 440                                                                       |
| 81            | A+D      |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 425.45                     | 426                                                                       |
| 82            | A        |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 439.48                     | 440                                                                       |

| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 於位置<br>(**)之<br>立體化<br>學 | 計<br>算<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(呈自<br>由態鹼) | 觀<br>察<br>得<br>之<br>分<br>子<br>量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 83                | A+D              |    | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 425.45                                         | 426                                                                                           |
| 84                | A                |   | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 470.35                                         | 470                                                                                           |
| 85                | A+D              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 442.30                                         | 442                                                                                           |
| 86                | A                |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 437.44                                         | 438                                                                                           |
| 87                | A+D              |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 409.39                                         | 410                                                                                           |
| 108               | A+D              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 471.41                                         | 471                                                                                           |
| 109               | A+D              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 471.41                                         | 471                                                                                           |
| 110               | A+D              |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 485.44                                         | 485                                                                                           |

| 實施<br>例<br>編號 | 合成<br>方法 | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 於位置<br>(**)之<br>立體化<br>學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之<br>分子量<br>(LC/MS)除<br>非另行指示<br>否則為最低<br>質量異構物<br>之[M+H] <sup>+</sup> |
|---------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 111           | A+D      |    | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 485.44                     | 485                                                                       |
| 112           | A+D      |   | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 466.55                     | 467                                                                       |
| 113           | A+D      |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 452.53                     | 453                                                                       |
| 114           | A+D      |  | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | -                        | 438.50                     | 439                                                                       |
| 115           | A+D      |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 485.44                     | 485                                                                       |
| 116           | A+D      |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | -                        | 471.41                     | 471                                                                       |
| 117           | A+D      |  | 3,4-di-ClPh    | Me             | S                   | RS                       | 469.37                     | 469                                                                       |
| 118           | A+D      |  | 3,4-di-ClPh    | Me             | S                   | R or S                   | 469.37                     | 469                                                                       |

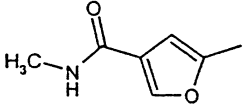
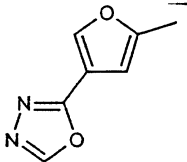
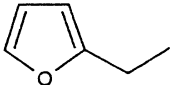
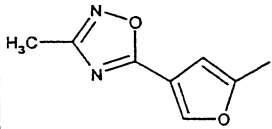
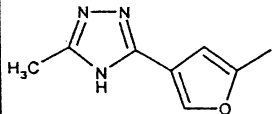
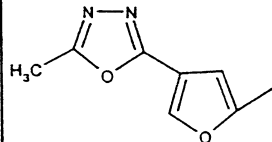
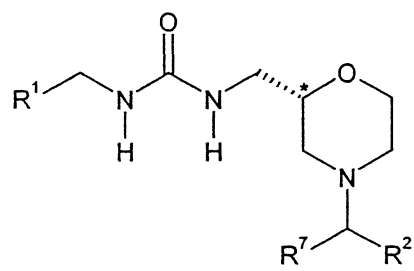
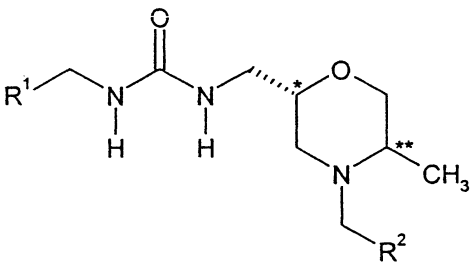
| 實施例編號 | 合成方法  | R <sup>1</sup>                                                                      | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 於位置(**)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|--------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 119   | A+D   |    | 3,4-di-ClPh    | Me             | S           | S or R       | 469.37         | 469                                               |
| 120   | A+D+L |   | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 466.33         | 466                                               |
| 165   | F     |  | 3,4-di-ClPh    | H              | RS          | -            | 412.32         | 412                                               |
| 169   | A+J   |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 480.35         | 480                                               |
| 170   | A+D+K |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 479.37         | 479                                               |
| 171   | A+D+K |  | 3,4-di-ClPh    | H              | S           | -            | 480.35         | 480                                               |

表 7



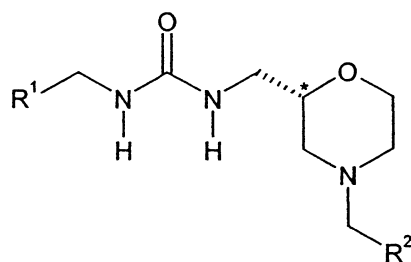
| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>7</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之分子量<br>(LC/MS)除非另<br>行指示否則為最<br>低質量異構物之<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 102               | A                |                | 3,4-di-FPh     | H              | S                   | 449.39                     | 450                                                               |
| 103               | A                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | S                   | 482.30                     | 482                                                               |
| 185               | F                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | RS                  | 488.42                     | 488                                                               |
| 186               | F                |                | 3,4-di-ClPh    | H              | RS                  | 412.32                     | 412                                                               |

表 8



| 實施<br>例<br>編<br>號 | 合<br>成<br>方<br>法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 於位置<br>(*)之立<br>體化學 | 於位置<br>(**)之<br>立體化<br>學 | 計算得<br>之分子<br>量(呈自<br>由態鹼) | 觀察得之分子量<br>(LC/MS)除非另<br>行指示否則為最<br>低質量異構物之<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-------------------|------------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 181               | A                |                | 3,4-di-ClPh    | R                   | R                        | 469.37                     | 469                                                               |
| 182               | A                |                | 3,4-di-ClPh    | S                   | R                        | 469.37                     | 469                                                               |

表 9



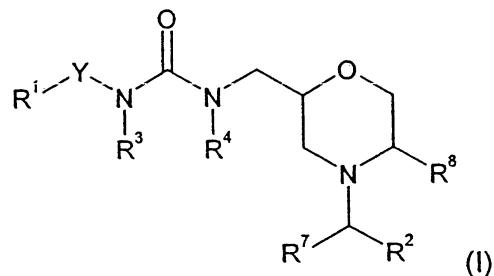
| 實施例編號 | 合成方法 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | 於位置(*)之立體化學 | 計算得之分子量(呈自由態鹼) | 觀察得之分子量(LC/MS)除非另行指示否則為最低質量異構物之[M+H] <sup>+</sup> |
|-------|------|----------------|----------------|-------------|----------------|---------------------------------------------------|
| 183   | F    |                | 3,4-di-ClPh    | RS          | 462.38         | 462                                               |
| 184   | A    |                | 3,4-di-ClPh    | RS          | 448.36         | 448                                               |

於實施例之表 1 至 9 中，須注意實施例 2、3、20、29、38、39、40、138、139 及 189 為甲酸鹽，而實施例 41 及 85 為三乙基胺鹽。



## 伍、中文發明摘要：

式(I)化合物：



其中：

$R^1$ 表示經取代或未經取代之雜芳基；

Y表示  $-(CR_{na}R_{nb})_n-$ ；

$R_{na}$ 及 $R_{nb}$ 各自分別為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

n為0至5之整數；

$R^2$ 表示未經取代或經取代之芳基或未經取代或經取代之雜芳基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^7$ 表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

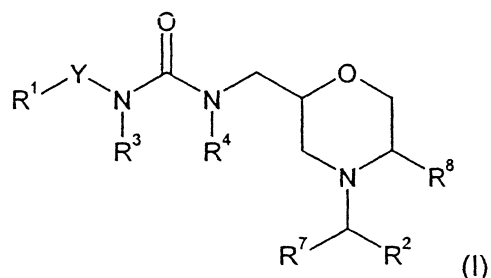
$R^8$ 表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

及其鹽及溶劑化物；

為CCR3拮抗劑，也因此適用於治療。

## 陸、英文發明摘要：

Compounds of formula (I):



wherein:

$R^1$  represents substituted or unsubstituted heteroaryl;

$Y$  represents  $-(CR_{na}R_{nb})_n-$ ;

$R_{na}$  and  $R_{nb}$  are each independently hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl;

$n$  is an integer from 0 to 5;

$R^2$  represents unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl;

$R^3$  and  $R^4$  each independently represent hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl;

$R^7$  represents hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl;

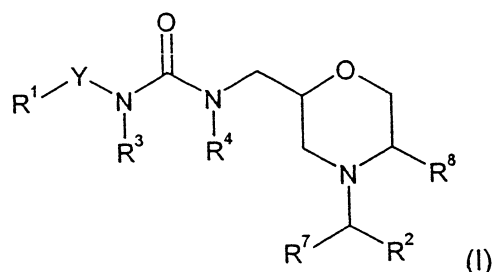
$R^8$  represents hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl;

and salts and solvates thereof;

are CCR3 antagonists and are thus indicated to be useful in therapy.

## 拾、申請專利範圍：

## 1. 一種式(I)化合物：



其中：

$R^1$ 表示經取代或未經取代之雜芳基；

Y表示 $-(CR_{na}R_{nb})_n-$ ；

$R_{na}$ 及 $R_{nb}$ 各自分別為氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

n為0至5之整數；

$R^2$ 表示未經取代或經取代之芳基或未經取代或經取代之雜芳基；

$R^3$ 及 $R^4$ 各自分別表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^7$ 表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^8$ 表示氫或 $C_{1-6}$ 烷基；

及其鹽及溶劑化物；

但下列化合物除外；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(吡啶-3-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]脲；

5-([4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基)胺基)羰基]-胺

基}甲基)菸鹼鹽胺；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-5-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡啶-4-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(5-甲基異噁唑-3-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(噻吩-2-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(2-噻吩-2-基乙基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲基胺基)甲基]-2-呋喃基}甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(3-甲氧基異噻唑-5-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]脲；

2-({[(4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基)甲基]胺基)羰基]-胺基}-甲基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸甲酯；

N-[(5-胺基-1-苄基-1H-吡啶-4-基)甲基]-N'-{[4-(3,4-二氯

苄基)-嗎啉-2-基]甲基}脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-({5-[(二甲基胺基)-甲基]噻吩-2-基}甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(2-呋喃基甲基)脲；

N-{[4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲；

N-{[3-(4-氯苄基)異噁唑-5-基]甲基}-N'-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)-嗎啉-2-基]甲基}脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]脲；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-(1,3-噻唑-2-基甲基)-脲，以及；

N-{[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基]甲基}-N'-{[3-(4-甲氧基苄基)-異噁唑-5-基]甲基}脲。

2. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中R<sup>1</sup>為3-甲醯胺基-1,2,4-三唑-5-基、5-三氟甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(嗎啉-4-基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-(N,N-二乙胺基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基、5-乙基胺基甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、呋喃-2-基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)呋喃-2-基、

4-(3-甲基-1,2,4-三唑-5-基)呋喃-2-基、4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)呋喃-2-基、咪唑-2-基、1-甲基咪唑-5-基、咪唑-4-基、3-(環丙基甲基胺基羰基)異噁唑-5-基、3-(N-吡咯啉羰基)異噁唑-5-基、4-甲氧羰基噁唑-2-基、4-乙基胺基羰基噁唑-2-基、4-環丙基甲基胺基羰基噁唑-2-基、4-甲基胺基羰基噁唑-2-基、4-(N-吡咯啉羰基)噁唑-2-基、4-異丙基胺基羰基噁唑-2-基、1-甲基羰基吡唑-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、5-胺基羰基吡啶-3-基、4-胺基嘧啶-5-基、4-羥基-2-甲基嘧啶-5-基、1-甲基四唑-5-基、2-甲氧羰基甲基四唑-5-基、1-甲氧羰基甲基四唑-5-基、2-環丙基甲基四唑-5-基、1-環丙基甲基四唑-5-基、2-乙基四唑-5-基、1-乙基四唑-5-基、2-第三丁基四唑-5-基、5-三氟甲基四唑-2-基、2-氰基甲基四唑-5-基、1-氰基甲基四唑-5-基、2-異丁基四唑-5-基、1-異丁基四唑-5-基、4-(異丙基胺基羰基)噻吩-2-基、4-(甲基胺基羰基)噻吩-2-基、4-(乙基胺基羰基)噻吩-2-基、2-(異丙基)四唑-5-基、1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-乙氧羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、3-乙基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(5-甲基異噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基胺基羰基-1,2,4-噁二唑-3-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、吡咩-2-基、3-甲基異噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、3-(吡咯啉-N-羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-(異丙

基胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、5-(乙基胺基羰基)-1,2,4-  
 噁二唑-3-基、3-(環丙基胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、  
 3-(異丙基(甲基)胺基羰基)-1,2,4-噁二唑-5-基、1-異丙基  
 四唑-5-基、四唑-5-基、3-胺基-1,2,4-三唑-5-基、5-甲基  
 異噁唑-3-基、1-甲基吡唑-4-基、2-甲基胺基羰基-1,3,4-  
 噁二唑-5-基、2-乙基胺基羰基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(異  
 丙基胺基羰基)-1,3,4-噁二唑-5-基、2-羧基呋喃-5-基、  
 2-(乙氧羰基)呋喃-5-基、2-(甲基胺基羰基)呋喃-5-基、  
 2-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、2-(異丙基胺基羰基)呋喃-5-  
 基、1-甲基吡唑-3-基、吡唑-3-基、3-甲基吡唑-5-基、3-(乙  
 氧羰基)異噁唑-5-基、2-甲基四唑-5-基、3-(甲基胺基羰基)  
 呋喃-5-基、3-(乙基胺基羰基)呋喃-5-基、3-(異丙基胺基  
 羰基)呋喃-5-基、3-(甲基胺基羰基)異噁唑-5-基、3-(乙基  
 胺基羰基)異噁唑-5-基、3-(二甲基胺基羰基)異噁唑-5-基、  
 3-(異丙基胺基羰基)異噁唑-5-基、4-(甲基胺基羰基)噻唑  
 -2-基、4-(乙基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(二甲基胺基羰基)  
 噻唑-2-基、4-(異丙基胺基羰基)噻唑-2-基、4-(乙氧羰基)  
 噻唑-2-基、4-羧基噻唑-2-基、2-(甲基胺基羰基)噻吩-5-  
 基、2-(乙基胺基羰基)噻吩-5-基、2-(異丙基胺基羰基)噻  
 吩-5-基、2-(甲基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(乙基胺基羰基)  
 噻吩-4-基、2-(異丙基胺基羰基)噻吩-4-基、2-(甲氧羰基)  
 噻吩-4-基、2-羧基噻吩-4-基、2-(甲氧羰基)噻吩-5-基、  
 2-羧基噻吩-5-基、3-(乙氧羰基)呋喃-5-基、3-羧基呋喃-5-  
 基、苯并呋喃-3-基、苯并咪唑-2-基或3-(1,3,4-噁二唑-2-

基)呋喃-5-基。

3. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中 $R_{na}$ 及 $R_{nb}$ 皆為氫。
4. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中 $n$ 為0、1或2。
5. 如申請專利範圍第4項之式(I)化合物，其中 $n$ 為1或2。
6. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中 $R^3$ 及 $R^4$ 皆為氫。
7. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中 $R^2$ 為經氯或氟取代之苯基，或 $R^2$ 為經氯取代之硫苯基。
8. 如申請專利範圍第7項之式(I)化合物，其中 $R^2$ 為3-氯-4-氟苯基、3,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、2-氯噻吩-5-基或4-氟苯基。
9. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中 $R^7$ 為氫或甲基。
10. 如申請專利範圍第9項之式(I)化合物，其中 $R^7$ 為氫。
11. 如申請專利範圍第1或2項之式(I)化合物，其中 $R^8$ 為氫或甲基。
12. 如申請專利範圍第11項之式(I)化合物，其中 $R^8$ 為氫。
13. 如申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其係選自實施例。
14. 如申請專利範圍第13項之式(I)化合物，其係選自實施例1、2、3、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、23、24、25、26、27、28、29、32、33、34、35、36、38、40、42、43、44、45、46、47、48、



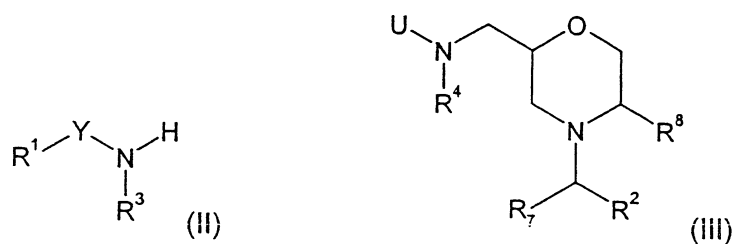
49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、  
62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、74、75、76、  
77、78、79、93、95、97、98、99、101、104、106、108、  
109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、  
120、139、141、142、146、150、153、154、155、156、  
157、158、159、160、161、162、163、164、169、170、  
171、181及182。

15. 如申請專利範圍第13項之式(I)化合物，其係選自實施例  
1、2、7、8、9、10、11、12、16、18、19、21、24、36、  
38、43、44、45、49、50、55、56、57、58、59、60、61、  
62、63、66、67、74、75、76、77、78、79、97、99、101、  
108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、  
118、153、154、155、157、159、160、161、163、164、  
169、170、171及182。

16 如申請專利範圍第13項之式(I)化合物，其係選自實施例  
2、10、12、16、19、21、24、38、50、55、56、57、60、  
61、62、63、74、75、97、108、110、111、112、113、  
114、115、116、153、155、159、164、169、170、171及  
182。

17. 如申請專利範圍第13項之式(I)化合物，其係選自實施例  
2、12、16、19、38、50、55、56、57、60、61、74、75、  
97、111、113、114、115、116、159、170及182。

18. 一種製備如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物之方  
法，該方法包括反應含式(II)化合物與式(III)化合物：



其中：

$R^1$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及 $R^2$ 係如前文對式(I)之定義以及 $U$ 為脲生成基；

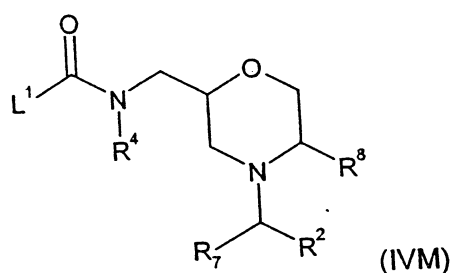
以及隨後，若有所需，進行下列選擇性步驟之一或多項步驟：

- (i) 將式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物；
- (ii) 去除任何所需保護基；
- (iii) 製備如此生成之化合物之鹽或溶劑化物。

19. 一種製備如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物之方法，其中 $R^7$ 表示氫，該方法包括反應式(IV)化合物其中 $R^7$ 為氫與式 $R^1$ - $Y$ - $NCO$ 化合物，其中 $R^1$ 及 $Y$ 定義如前以及隨後，若有所需，進行下列選擇性步驟之一或多項步驟：

- (i) 將式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物；
- (ii) 去除任何所需保護基；
- (iii) 製備如此生成之化合物之鹽或溶劑化物。

20. 一種製備如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物之方法，該方法包括反應式(IVM)化合物



其中 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 及 $R^8$ 定義如前，以及 $L^1$ 為與樹脂結合之離去基，例如與聚苯乙烯樹脂結合典型為與梅利菲(Merrifield)樹脂結合之4-硫苯氧基，與式(II)化合物，以及隨後，若有所需，進行下列選擇性步驟之一或多項步驟：

- (i) 將式(I)化合物轉成另一種式(I)化合物；
  - (ii) 去除任何所需保護基；
  - (iii) 製備如此生成之化合物之鹽或溶劑化物。
21. 如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物，其係作為活性治療劑。
  22. 如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物，其係用於治療發炎疾病例如氣喘或鼻炎。
  23. 一種如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物之用途，其係用於製造治療發炎病情如氣喘或鼻炎之藥劑。
  24. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或溶劑化物，以及選擇性地包含一或多種生理上可接受之稀釋劑或載劑。
  25. 如申請專利範圍第24項之醫藥組合物，其係用於治療患有或懷疑患有發炎症如氣喘或鼻炎之人體或動物體。
  26. 一種選自下列組成之表之化合物：
 

[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]胺基甲酸第三丁酯；

C-[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)-嗎啉-2-基]-甲基胺；

[(2S)-4-(3-氯-4-氟-苄基)嗎啉-2-基甲基]胺基甲酸4-硝基苯酯；

1-(5-氯甲基-[1,3,4]呋二唑-2-基甲基)-3-[(2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉-2-基甲基]脲；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯異構物I；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基甲基}胺基甲酸4-硝基苯酯異構物II；

C-{(2S)-4-[1-(3,4-二氟苄基)乙基]嗎啉-2-基}甲基胺二鹽酸鹽；

{(2S)-4-[1-(3,4-二氟-苄基)-乙基]-嗎啉-2-基甲基}-胺基甲酸第三丁酯；

N'-(5-{3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲基甲基}呋喃-3-羰基)脲基羧酸第三丁酯；

1-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]-3-(4-脲基羰基-呋喃-2-基甲基)脲鹽酸鹽，以及

1-[4-(N'-甲醯基-脲基羰基)呋喃-2-基甲基]-3-[(2S)-4-(3,4-二氯-苄基)嗎啉-2-基甲基]脲。

27. 一種化合物，其係選自下列組成的組群：

2-(5-甲基-[1,3,4]呋二唑-2-基)乙基胺鹽酸鹽；

5-胺基甲基-[1,3,4]呋二唑-2-羧酸甲基醯胺鹽酸鹽；

2-氨基甲基嘧啶-4-羧酸甲酯；

5-[(2,2,2-三氟-乙酯基氨基)甲基]咪唑-3-羧酸甲酯胺；

5-氨基甲基-咪唑-3-羧酸甲酯胺；

[3-(N'-乙酯基-胍基)-3-酮基-丙基]氨基甲酸第三丁酯；

[2-(5-甲基-[1,3,4]嘧二唑-2-基)乙基]氨基甲酸第三丁酯；

5-氨基甲基噻吩-3-羧酸甲酯胺；

5-[(2,2,2-三氟乙酯基氨基)甲基]噻吩-3-羧酸甲酯胺；以及

(5-甲基氨基甲酯基-[1,3,4]嘧二唑-2-基甲基)氨基甲酸第三丁酯。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

