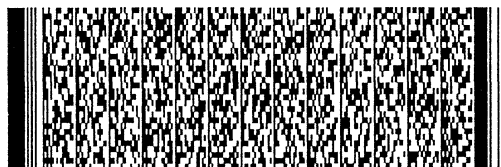


申請日期： P2.8.4	IPC分類
申請案號： P2121742	C07D277/20, A61K31/425

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 200410951

一、 發明名稱	中文	M <sub>3</sub> 蕁毒鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑
	英文	M <sub>3</sub> muscarinic acetylcholine receptor antagonists
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	1. 藍戴拉 2. 貝理察 3. 布傑克
	姓名 (英文)	1. Dramane I LAINE 2. Richard BELL 3. Jakob BUSCH-PETERSEN
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 美國賓州帕納希市斯威德路709號 2. 英國賀特福郡史提芬市古諾斯林路 3. 美國賓州帕納希市斯威德路709號
	住居所 (英文)	1. 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, U.S.A. 2. Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, U.K. 3. 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, U.S.A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. Glaxo Group Limited
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, UK
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. David Roberts



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共4人)	姓名 (中文)	4. 帕麥克
	姓名 (英文)	4. Michael R PALOVICH
	國籍 (中英文)	4.
	住居所 (中文)	4. 美國賓州帕納希市斯威德路709號
	住居所 (英文)	4. 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406, U. S. A.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



## 一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
美國 US	2002/08/06	60/401,756	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張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

日期：

四、有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得,不須寄存。

## 五、發明說明(1)

### 發明領域

本發明係關於新穎的噻唑苯胺化合物、醫藥組成物、其製法及其在治療 M<sub>3</sub> 蕁毒鹼乙醯膽鹼受體居間影響的疾病之用途。

5

### 發明背景

在末梢及中樞神經系統中從膽鹼能神經元釋出的乙醯膽鹼經由與主要兩種乙醯膽鹼受體之菸鹼及蕁毒鹼乙醯膽鹼受體作用而影響許多不同的生物歷程，蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChRs)屬於 G-蛋白質偶合的受體總科其  
10 有七個跨膜區，mAChRs 有稱為 M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> 之五種副型且各是獨特基因之產物，這五個副型各顯示獨特的藥理性質，蕁毒鹼乙醯膽鹼受體廣泛分布在脊椎動物器官，且這些受體同時可居間影響抑制性及激發性作用，例如在見於氣道、膀胱及胃腸道之平滑肌中，M<sub>3</sub> mAChRs 居  
15 間影響收縮回應，其回顧請參見(1)。

蕁毒鹼乙醯膽鹼受體功能障礙經在多種不同的病理生理狀態中發現，例如在氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)，發炎情形導致供應肺平滑肌副交感神經損失抑制性 M<sub>2</sub> 蕁毒鹼乙醯膽鹼自發受體功能，造成迷走神  
20 經刺激後增加乙醯膽鹼釋放，此 mAChRs 功能障礙導致經由 M<sub>3</sub> mAChRs 增加刺激居間影響之氣道過度反應。同樣地，在發炎性腸疾(IBD)中的胃腸道發炎導致 M<sub>3</sub> mAChRs-居間影響的過度蠕動(3)，由於膀胱過度收縮之失禁也經證明是經由 M<sub>3</sub> mAChRs 增加刺激居間影響，



## 五、發明說明(2)

因此鑑定副型-選擇性 mAChR 拮抗劑可在這些 mAChR-居間影響的病症中作為醫療劑使用。

雖然有許多證據支持抗-蕁毒鹼受體治療用於治療多種疾病狀態之用途，相當少的抗-蕁毒鹼化合物在臨床上使用，據此，存在需求可在 M<sub>3</sub> mAChRs 造成阻滯之新穎的化合物，與增加 M<sub>3</sub> mAChRs 之刺激相關的情形例如氣喘、COPD、IBD 及尿失禁，將受益於是 mAChRs 結合的抑制劑之化合物。

### 發明概述

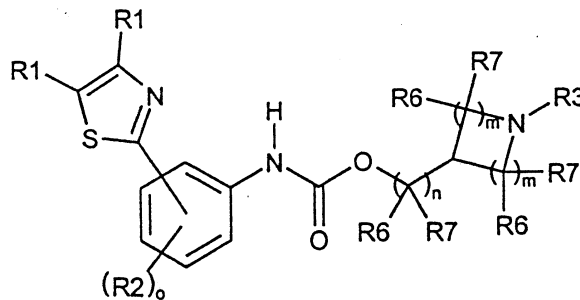
10 本發明提供治療蕁毒鹼乙醯膽鹼受體(mAChR)居間影響的病症之治療方法，其中乙醯膽鹼結合至 M<sub>3</sub> mAChR 且該方法包括用藥有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。

15 本發明也關於在對其有需要之哺乳動物中抑制乙醯膽鹼結合至其受體之方法，其包括將有效量之式(I)化合物用藥至上述哺乳動物。

本發明也提供新穎的式(I)化合物及含式(I)化合物與醫藥載劑或稀釋劑之醫藥組成物。

可在本發明中使用的式(I)化合物是由下列結構代

20 表：



(I)

-4-

## 五、發明說明 (3)

其中：

- R1 是獨立地選自包括氫、鹵基、 $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、芳基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基芳基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基芳基、環烷基、 $\text{C}_{1-5}$  烷基環烷基、雜芳基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基雜芳基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基雜芳基、雜環基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基雜環基及  $\text{C}_{2-4}$  烯基雜環基，其當可行時，可視需要經獨立地選自包括鹵基、硝基、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、胺基、單或二- $\text{C}_{1-4}$  烷基取代的胺、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、羥基、 $\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_6\text{R}_7$  及  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_a$  之取代基取代；或兩個  $\text{R}_1$  基一起可形成 5 至 6 員飽和或不飽和的環；且其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基可視需要經取代；
- R2 是選自包括氫、鹵基、硝基、氰基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、鹵基取代之  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、疊氮化物、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_a$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OR}_a$ 、羥基、羥基取代之  $\text{C}_{1-4}$  烷基、芳基、芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、芳氧基、芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、芳基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、雜芳基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、雜環基、雜環基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、雜環基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $\text{C}_{2-10}$  烯基  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $\text{C}_{2-10}$

## 五、發明說明 (4)

烯基  $C(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$ 、 $C_{2-10}$  烯基

$C(O)OR_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ 、

$(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$ 、 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ 、

$(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$  及  $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ；或兩

- 5 個  $R_2$  基一起可形成 5 至 6 員飽和或不飽和的環；且其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基可視需要經取代；

$R_3$  是獨立地選自包括氫、 $C_{1-5}$  烷基、芳基、 $C_{1-4}$  烷基芳基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  烯基芳基、 $C_{1-5}$  烷基環烷基、環烷

- 10 基、環烷基  $C_{1-5}$  烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜芳基  $C_{2-4}$  烯基、雜環基、雜環基  $C_{1-4}$  烷基及雜環基  $C_{2-4}$  烯基，其可視需要獨立地經鹵基、硝基、鹵基取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基、胺基、單或二- $C_{1-4}$  烷基取代的胺、 $OR_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、羥基、

- 15  $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_mR_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、

$C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2NR_6R_7$  及  $NHS(O)_2R_a$  之取代基取代；

$R_4$  及  $R_5$  是獨立地選自包括氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基

- 20  $C_{1-4}$  烷基、雜環基、及雜環基  $C_{1-4}$  烷基；或  $R_4$  及  $R_5$  一起與和其連接的氮形成 5 至 7 員環，其視需要可含選自 O、N 及 S 之其他雜原子；

$R_6$  及  $R_7$  是獨立地選自包括氫、 $C_{1-4}$  烷基、雜芳基、芳基、環烷基及烷基  $C_{1-4}$  雜烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  可一起形成

## 五、發明說明 (5)

5 至 7 員環，該環視需要可含選自氧、氮或硫之其他雜原子，且該環可視需要經取代；

$R_8$  是氫或  $C_{1-4}$  烷基；

$R_9$  是氫或  $C_{1-4}$  烷基；

5  $R_{10}$  是  $C_{1-10}$  烷基  $C(O)_2R_8$ ；

$R_{11}$  是選自包括氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜環基及視需要經取代之雜環基  $C_{1-4}$  烷

10 基；

$R_a$  是選自包括烷基、芳基、芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜環基、 $COOR_a$  及雜環基  $C_{1-4}$  烷基，其全都可視需要經取代；

$n$  是 0 至 5 之整數；

15  $m$  是 0 至 5 之整數；

$o$  是 1 至 4 之整數；

$q$  是 0 或 1 至 10 之整數；

$s$  是 1 至 3 之整數；

$t$  是 0 或 1 或 2 之整數；

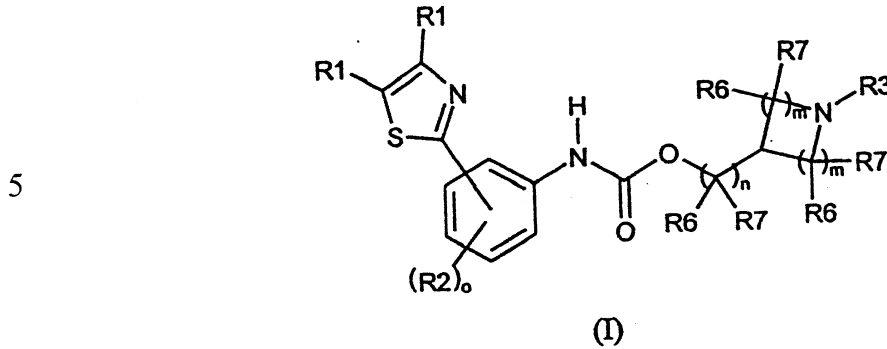
20  $m'$  是 0 或 1 或 2 之整數。

發明之詳細說明

本發明係關於新穎的噻唑苯胺化合物、醫藥組成物、其製法及其在治療  $M_3$  蕈毒鹼乙醯膽鹼受體居間影響的疾病之用途。

## 五、發明說明(6)

在本發明之一個較佳具體實施例中，該化合物是下列式(I)：



其中：

噻唑是鄰位於氮；

10 R1 是選自包括鹵基、C<sub>1-5</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>；

R2 是選自包括氫、C<sub>1-5</sub> 烷基、芳基、鹵基、羥基及烷氧基；

R3 是獨立地選自包括氫、C<sub>1-5</sub> 烷基、環烷基、環烷基 C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 烯基芳基、環烷基 C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>1-4</sub> 烷基芳基，其可視需要獨立地經選自包括鹵基、硝基、鹵基取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、胺基、單或二-C<sub>1-4</sub> 烷基取代的胺、OR<sub>a</sub>、C(O)R<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、

OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、羥基、NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>a</sub>、S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub>、

C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、C(O)OH、C(O)OR<sub>a</sub>、S(O)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 及

20 NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> 之取代基取代；

R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 是選自包括氫及 C<sub>1-4</sub> 烷基；或 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 可一起形成 5 至 7 員環，該環視需要可含選自氧、氮或硫之其他雜原子，且該環可視需要經取代；

n 是 1 或 2；且獨立地

## 五、發明說明 (7)

m 是 1 或 2。

合適 R1 是獨立地選自包括氫、鹵基、 $\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、

- 5  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_a$ 、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、芳基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基芳基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基芳基、環烷基、 $\text{C}_{1-5}$  烷基環烷基、雜芳基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基雜芳基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基雜芳基、雜環基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基雜環基及  $\text{C}_{2-4}$  烯基雜環基，其當可行時，可視需要經獨立地選自包括鹵基、硝基、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、胺基、單或
- 10 二- $\text{C}_{1-4}$  烷基取代的胺、 $\text{OR}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{NR}_a\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、羥基、 $\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_a$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_6\text{R}_7$  及  $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_a$  之取代基取代；或兩個 R1 基一起可形成 5 至 6 員飽和或不飽和的環；且其中烷基、芳基、芳烷
- 15 基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基可視需要經取代。

- 合適 R2 是選自包括氫、鹵基、硝基、氰基、 $\text{C}_{1-10}$  烷基、 $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、鹵基取代之  $\text{C}_{1-10}$  烷氧基、疊氮化物、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_a$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OR}_a$ 、羥基、
- 20 羥基取代之  $\text{C}_{1-4}$  烷基、芳基、芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、芳氧基、芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、芳基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、雜芳基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、雜環基、雜環基  $\text{C}_{1-4}$  烷基、雜環基  $\text{C}_{2-10}$  烯基、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $\text{C}_{2-10}$  烯基  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、 $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ 、

## 五、發明說明 (8)

$(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ 、 $S(O)_3R_8$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ 、 $C_{2-10}$  烯基  $C(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$ 、 $C_{2-10}$  烯基  $C(O)OR_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ 、 $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{13}$ 、 $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ 、

- 5  $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$  及  $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$ ；或兩個  $R_2$  基一起可形成 5 至 6 員飽和或不飽和的環；且其中烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳基烷基、雜環基、雜環基烷基可視需要經取代。

合適  $R_3$  是獨立地選自包括氫、 $C_{1-5}$  烷基、芳基、

- 10  $C_{1-4}$  烷基芳基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  烯基芳基、 $C_{1-5}$  烷基環烷基、環烷基、環烷基  $C_{1-5}$  烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜芳基  $C_{2-4}$  烯基、雜環基、雜環基  $C_{1-4}$  烷基及雜環基  $C_{2-4}$  烯基，其可視需要獨立地經鹵基、硝基、鹵基取代之  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基、胺基、單或二- $C_{1-4}$  烷基取代
- 15 的胺、 $OR_a$ 、 $C(O)R_a$ 、 $NR_aC(O)OR_a$ 、 $OC(O)NR_6R_7$ 、羥基、 $NR_9C(O)R_a$ 、 $S(O)_mR_a$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OR_a$ 、 $S(O)_2NR_6R_7$  及  $NHS(O)_2R_a$  之取代基取代。

- 合適  $R_4$  及  $R_5$  是獨立地選自包括氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜環基、及雜環基  $C_{1-4}$  烷基；或  $R_4$  及  $R_5$  一起與和其連接的氮形成 5 至 7 員環，其視需要可含選自 O、N 及 S 之其他雜原子。
- 20

合適  $R_6$  及  $R_7$  是獨立地選自包括氫、 $C_{1-4}$  烷基、雜

## 五、發明說明(9)

芳基、芳基、環烷基及烷基  $C_{1-4}$  雜烷基；或  $R_6$  及  $R_7$  可一起形成 5 至 7 員環，該環視需要可含選自氧、氮或硫之其他雜原子，且該環可視需要經取代。

合適  $R_8$  是氫或  $C_{1-4}$  烷基。

5 合適  $R_9$  是氫或  $C_{1-4}$  烷基。

合適  $R_{10}$  是  $C_{1-10}$  烷基  $C(O)_2R_8$ 。

合適  $R_{11}$  是選自包括氫、視需要經取代之  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳基  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基

10  $C_{1-4}$  烷基、視需要經取代之雜環基及視需要經取代之雜環基  $C_{1-4}$  烷基。

合適  $R_a$  是選自包括烷基、芳基、芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜芳基、雜芳基  $C_{1-4}$  烷基、雜環基、 $COOR_a$  及雜環基  $C_{1-4}$  烷基，其全都可視需要經取代。

15 合適  $n$  是 0 至 5 之整數； $m$  是 0 至 5 之整數； $o$  是 1 至 4 之整數； $q$  是 0 或 1 至 10 之整數； $s$  是 1 至 3 之整數； $t$  是 0 或 1 或 2 之整數； $m'$  是 0 或 1 或 2 之整數。

全部含芳基、雜芳基及雜環基的部份可視需要根據  
20 下文定義經取代。

在本文使用的名詞”含芳基、雜芳基及雜環基的部份”係指環及烷基，或視需要包括烯基環，例如芳基、芳烷基及芳基烯基環，名詞”部份”及”環”可交互使用。

本文使用時，除非特別定義，”視需要經取代”係指



## 五、發明說明 (10)

此基例如鹵基例如氟、氯、溴或碘；羥基；羥基取代之  
 $C_{1-10}$  烷基； $C_{1-10}$  烷氧基，例如甲氧基或乙氧基；  
 $S(O)_m \cdot C_{1-10}$  烷基其中  $m'$  是 0、1 或 2，例如甲硫基、甲  
 亞磺醯基或甲磺醯基；胺基、單及二-取代之胺基，例  
 5 如  $NR_4R_5$  基； $NHC(O)R_4$ ； $C(O)NR_4R_5$ ； $C(O)OH$ ；  
 $S(O)_2NR_4R_5$ ； $NHS(O)_2R_{20}$ ， $C_{1-10}$  烷基，例如甲基、乙  
 基、丙基、異丙基或第三丁基；鹵基取代之  $C_{1-10}$  烷  
 基，例如  $CF_3$ ；視需要經取代之芳基，例如苯基，或視  
 需要經取代之芳烷基，例如苄基或苯乙基，視需要經取  
 10 代之雜環基、視需要經取代之雜環基烷基、視需要經取  
 代之雜芳基、視需要經取代之雜芳基烷基，其中這些芳  
 基、雜芳基或雜環基部份可視需要經鹵基；羥基；羥基  
 取代之烷基； $C_{1-10}$  烷氧基； $S(O)_m \cdot C_{1-10}$  烷基；胺基、單  
 及二-取代之烷基胺基例如  $NR_4R_5$  基； $C_{1-10}$  烷基或鹵基  
 15 取代之  $C_{1-10}$  烷基例如  $CF_3$  取代一或二次。

合適的藥學上可接受之鹽類為從事此藝者所熟知且  
 包括無機及有機酸例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、  
 甲磺酸、乙磺酸、醋酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、乳  
 酸、草酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、苯甲酸、水楊  
 20 酸、苯基醋酸及扁桃酸之鹼性鹽類，此外，式(I)化合物  
 之藥學上可接受的鹽類也可用藥學上可接受之陽離子形  
 成，合適的藥學上可接受之陽離子為從事此藝者所熟知  
 且包括鹼金屬、鹼土金屬、銨及四級銨陽離子。

在本文中使用的下列名詞係指：

## 五、發明說明 (11)

•”鹵基”-全部鹵素，也就是氯、氟、溴及碘。

•”C<sub>1-10</sub> 烷基”或”烷基”-含 1 至 10 個碳原子之直鏈及支鏈基，除非鏈長另外限制，包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基等。

•”環烷基”在本文中使用时係指環狀基，較宜是 3 至 8 個碳，包括但不限於環丙基、環戊基、環己基等。

•”烯基”在本文中使用时在每次出現時係指含 2-10 個碳原子之直鏈及支鏈基，除非鏈長另外限制，包括但不限於乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。

•”芳基”-苯基及萘基。

•”雜芳基”(本身或在任何組合，例如”雜芳氧基”或”雜芳基烷基”)-5-10 員芳族環系統其中一或多個環含一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子，例如但不限於吡咯、吡唑、咪唑、噻吩、喹啉、異喹啉、喹啉、吡啶、嘧啶、嘓啶、四唑、噻唑、噻二唑、三唑、咪唑或苯並咪唑。

•”雜環基”(本身或在任何組合，例如”雜環基烷基”)-飽和或部份不飽和 4-10 員環系統其中一或多個環含一或多個選自 N、O 或 S 之雜原子，例如但不限於吡啶、六氫吡啶、六氫吡啶、嗎福啉、四氫吡喃、硫嗎福啉或咪唑啶。

•”芳烷基”或”雜芳烷基”或”雜環基烷基”在本文中使

## 五、發明說明 (12)

用時係指上述定義之 C<sub>1-10</sub> 烷基連接至也在本文定義之芳基、雜芳基或雜環基，除非另外說明。

• ”亞磺醯基”-對應硫化物之氧化物 S(O)，名詞”硫基”係指硫化物，且名詞”磺醯基”係指完全氧化的 S(O)<sub>2</sub> 基。

• ”其中兩個 R1 基(或兩個 R2 基)可一起形成 5 或 6 員飽和或不飽和的環”在本文中使用时係指形成芳族環系統例如萘，或是苯基連接至 6 員部份飽和或不飽和環例如 C<sub>6</sub> 環烯基也就是己烯或 C<sub>5</sub> 環烯基例如環戊烯。

10 代表性式(I)化合物包括：

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 {2-[4-(1,1-二氟-甲基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

(2-噻唑-2-基-苯基)-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；含 2,2,2-三氟-醋酸之化合物

20 [2-(4-丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸(2R,6R)-2,6-二甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-異丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

## 五、發明說明 (13)

[2-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-溴-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

5 [2-(4-異丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-環丙基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

10 [2-(4-環丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-環丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 [2-(4-氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(1,1-二氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

20 {2-[4-(2-氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(2,2-二氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲氧基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

## 五、發明說明 (14)

[2-(4-羥基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(1-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

5 {2-[4-((R)-1-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(2-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

10 [2-(4-胺基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[5-氟-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-4-羥基-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸(2R,6S)-2,6-二甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

20 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

## 五、發明說明 (15)

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

5 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸-4-氟-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸-1-丁基-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-5-甲基胺基甲醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲  
10 酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(5-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 [2-(4-乙醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(2-苄氧基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基胺基甲醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫  
20 吡啶-4-基甲酯

2-[2-(六氫吡啶-4-基甲酯基胺基)-苯基]-噻唑-4-羧酸乙酯

[2-(4-二甲胺基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

## 五、發明說明 (16)

[2-(4-苯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

5 [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-4-氟-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

4-{{{[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

4-{{{[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

4-{{{[4-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

4-{{{[3-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

15 4-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

3-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

4-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

3-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

4-[4-(4-氟-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1-環己基甲基-1-甲基-六氫吡啶鎂

## 五、發明說明 (17)

4-[3-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1-環己基甲基-1-甲基-六氫吡啶鎘

4-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1,1-二甲基六氫吡啶鎘；及

5 4-[3-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1,1-二甲基六氫吡啶鎘；

或其藥學上可接受的鹽。

在本發明中使用的較佳化合物包括：

[2-(4-溴-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

10 [2-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(1,1-二氟-甲基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 [2-(4-氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯。

在本發明中使用的較佳化合物也包括：

[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

20 (2-噻唑-2-基-苯基)-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；含

2,2,2-三氟-醋酸之化合物

[2-(4-丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸(2R,6R)-2,6-二甲



## 五、發明說明 (18)

基-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-異丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-

5 基甲酯

[2-(4-溴-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-異丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

10 [2-(4-環丙基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-環丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 [2-(4-環丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(1,1-二氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

20 {2-[4-(2-氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(2,2-二氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲氧基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-

## 五、發明說明 (19)

4-基甲酯

[2-(4-羥基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(1-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡

5 啶-4-基甲酯

{2-[4-((R)-1-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(2-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

10 [2-(4-胺基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[5-氟-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-4-羥基-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-

15 4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸(2R,6S)-2,6-二甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

20 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-2,6-

## 五、發明說明 (20)

二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-2,6-

二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-1-苄

5 基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸-4-氟-六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸-1-丁基-六氫吡啶-4-基甲酯

10 [2-(4-甲基-5-甲基胺基甲醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(5-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

15 [2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

[2-(4-乙醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

{2-[4-(2-苄氧基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

20 [2-(4-甲基胺基甲醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

2-[2-(六氫吡啶-4-基甲酯基胺基)-苯基]-噻唑-4-羧酸乙酯

[2-(4-二甲胺基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡

## 五、發明說明 (21)

啶-4-基甲酯

[2-(4-苯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯

[2-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-

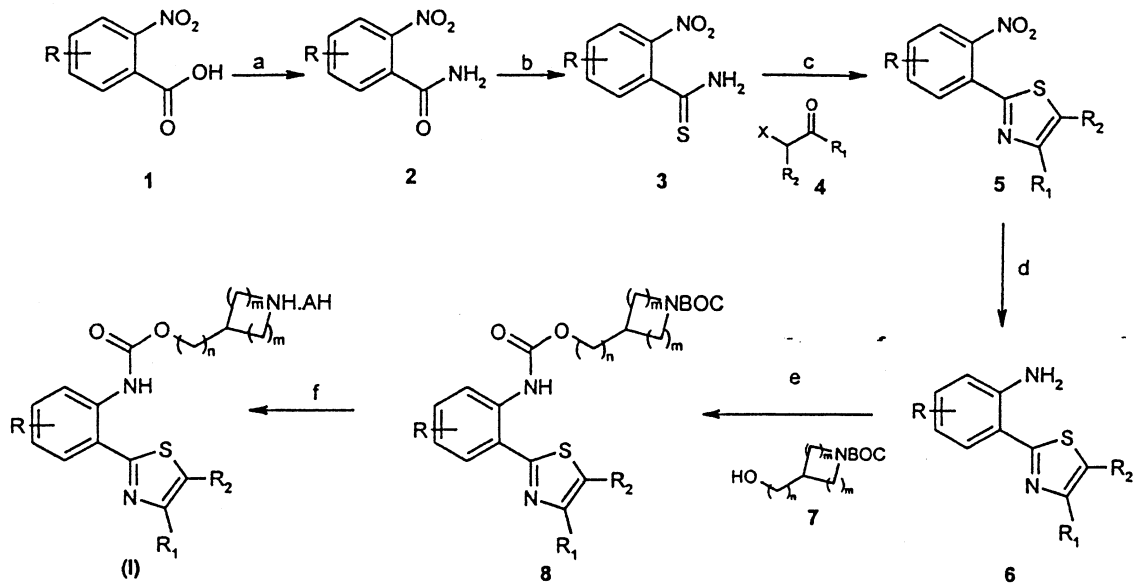
5 基甲酯；及

[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-4-氟-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-  
基甲酯。

製備方法

式(I)化合物可經由施行合成方法獲得，其中部份在  
10 下列圖示中說明，提供於這些圖示之合成是可用於生產  
含多種不同 R 之式(I)化合物，進行反應之  $R_1$ ，係使用  
經適當保護之取代基，使達到與其中列出的反應相容，  
在彼等情形中的後續去除保護，則得到具有一般揭示的  
本質之化合物，一旦噻唑核經建立後，經由施行熟知於  
15 此向技藝之官能基轉化技術，可以製備這些式之其他化  
合物，雖然顯示的圖示只有一種式(I)化合物，此僅是用  
於說明之目的。

## 五、發明說明 (22)



試劑及情形：a) CDI,  $\text{NH}_3$ , MeOH; b) Lawesson's 試劑, 甲苯, 迴流; c) 迴流, 乙醇; d)  $\text{H}_2$ , Pd/C MeOH; e) 三光氣, DIPEA, 7; f) 三氟醋酸

15

圖示 1

所要的式(I)化合物可從圖示 1 之揭示製備, 使用熟知於此項技藝之標準方法例如碳化二咪唑(CDI)在甲醇系氨中可從對應的羧酸 1 製備碳醯二胺 2, 使用熟知於此項技藝之標準試劑例如商業化供應的 Lawesson's 試劑可從對應的碳醯二胺 2 製備芳基硫醯胺 3, 在有機溶劑例如乙醇中使硫醯胺 3 與適當的  $\alpha$ -鹵基甲基酮 4 反應而得到硝基-芳基噻唑 5, 使用熟知於此項技藝之標準還原方法例如催化氫化可從對應的硝基-芳基噻唑 5 製備苯胺 6, 在有機溶劑例如 THF 中依序使經適當保護之

## 五、發明說明 (23)

胺基醇 7 與三光氣反應，隨後與苯胺 6 反應而得到胺基甲酸酯衍生物 8，使用標準情形例如在二氯甲烷中用三氯醋酸處理，將保護基去除後得到式(I)之標的化合物。

5 如果所要的  $\alpha$ -鹵基甲基酮 4 無法得自商業化供應，其可根據圖示 2 之揭示製備，使用熟知於此項技藝之標準情形例如在適當有機溶劑例如甲醇中的溴，可將商業化供應的甲基酮 9 轉化成  $\alpha$ -溴甲基酮 4。

10



試劑及情形：Br<sub>2</sub>, MeOH

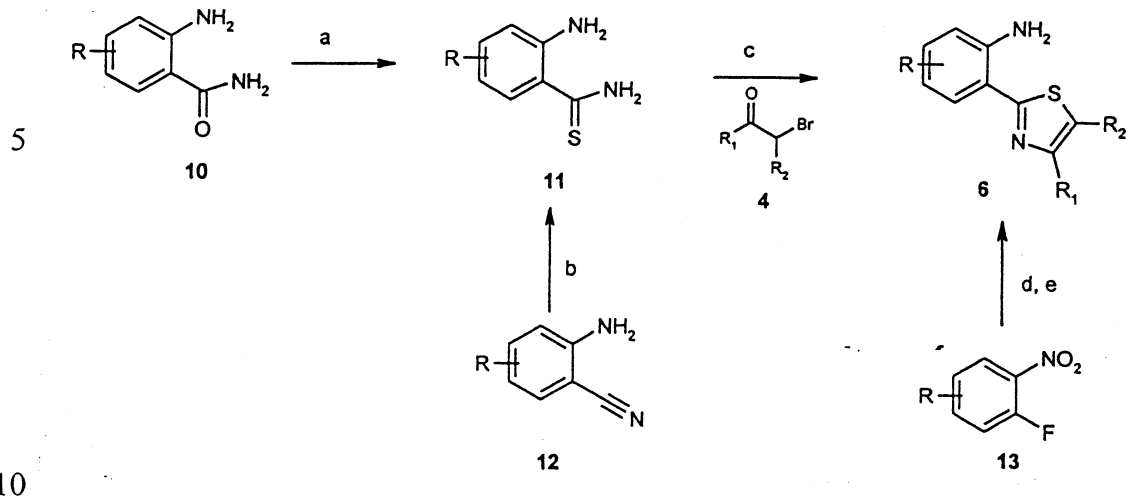
圖示 2

15 或者是，苯胺 6 可從圖示 3 之揭示製備，在有機溶劑例如甲苯中，經由與 Lawesson's 試劑在迴流下反應，可將鄰位經取代之碳醯二胺苯胺 10 轉化成對應的硫醯胺 11，在有機溶劑例如乙醇中，使硫醯胺 11 與  $\alpha$ -鹵基甲基酮 4 反應而得到苯胺-噻唑衍生物 6，根據文獻

20 中已知的方法(J. Heterocycl. Chem. 1974, 11(5), 747-750)，經由使鄰-氰基苯胺 12 與硫化氫氣體反應也可製備硫醯胺 11，製備苯胺 6 也可經由使鄰-硝基氟苯 13 與 2-鋰化噻唑衍生物反應，隨後使用熟知於此項技藝之標準情形例如在合適有機溶劑例如乙醇中的催化氫化將硝

## 五、發明說明 (24)

基還原。

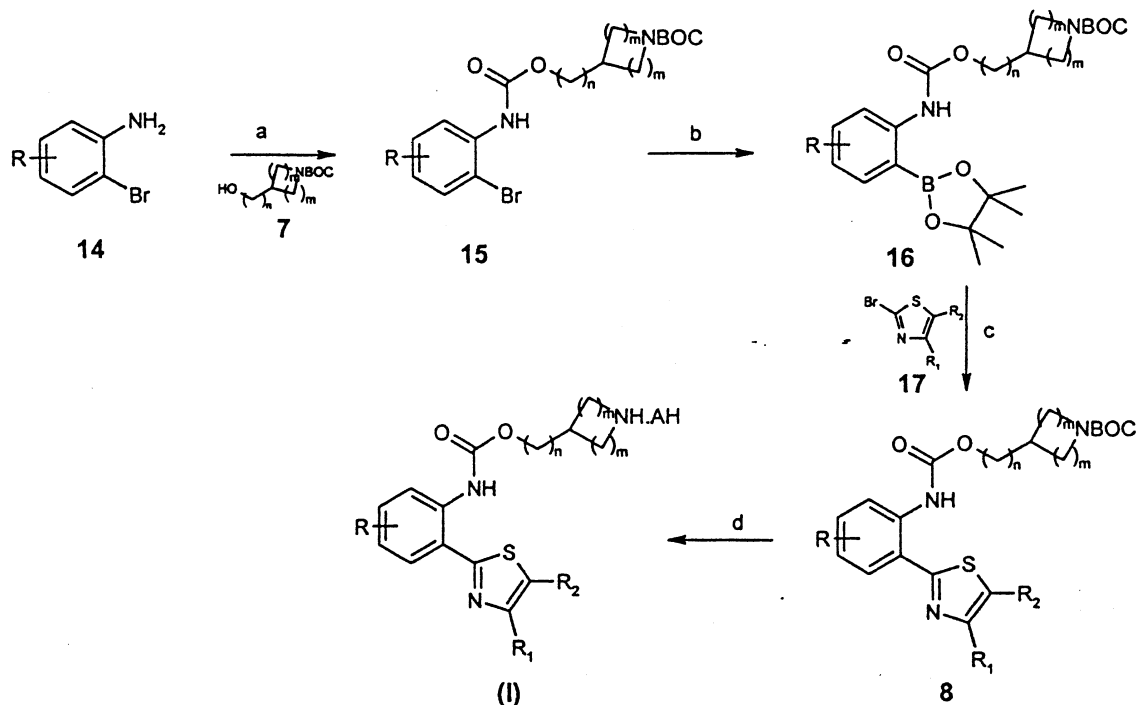


試劑及情形：a) Lawesson's 試劑，甲苯，迴流；b) H<sub>2</sub>S；c) 乙醇，迴流；d) 4-經取代之噻唑，nBuLi；e) H<sub>2</sub>, Pd/C

圖示 3

- 15 所要的式(I)化合物也可從圖示 4 之揭示製備，在有機溶劑例如 THF 中依序使經適當保護之胺基醇 7 與三光氣反應，隨後與溴苯胺 14 反應而得到胺基甲酸酯衍生物 15，根據文獻中的方法(J. Org. Chem. 2000, 65, 9268-9271)，使雙(頻哪醇基)二硼在催化量之氯化鈣(II)存在下反應，得到硼酸酯 16，硼酸酯 16 與 2-溴噻唑衍生物 17 經由鈣(0)居間影響的偶合得到胺基甲酸酯衍生物 8，使用標準情形例如在二氯甲烷中用三氟醋酸處理，將保護基去除後得到式(I)之標的化合物。
- 20

## 五、發明說明 (25)



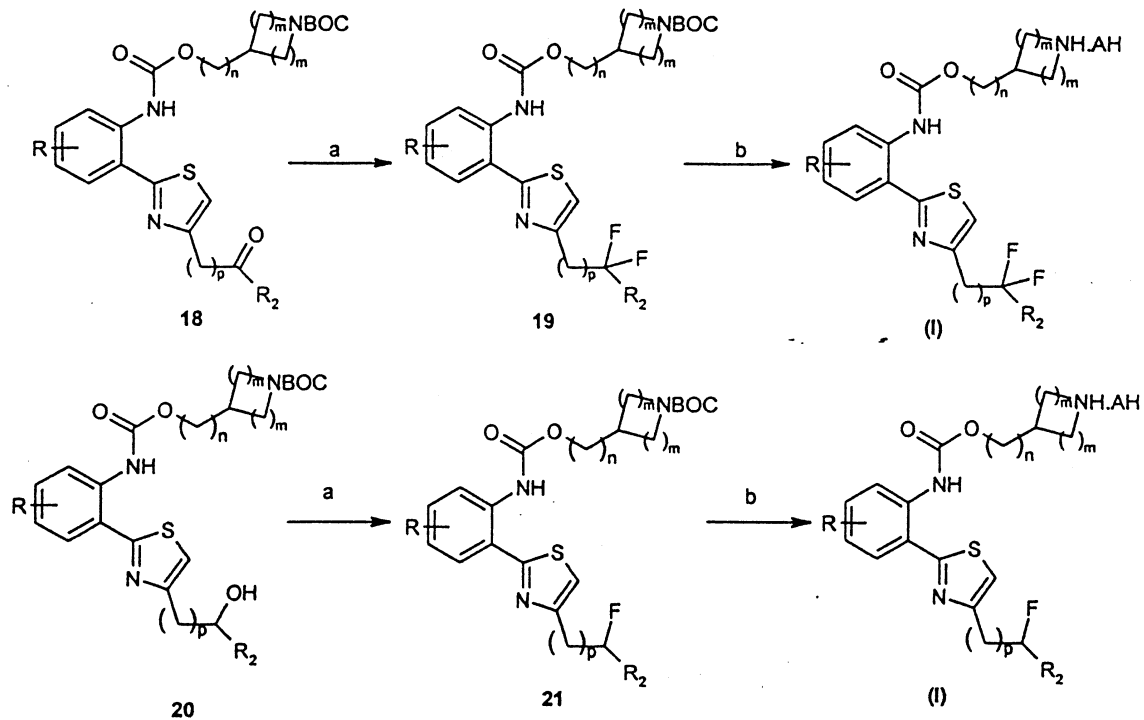
試劑及情形：a)三光氣，DIPEA，7；b) PdCl<sub>2</sub>(dppf)，KOAc，DME，雙(頻哪醇基)二硼；c) 17，Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，DME，NEt<sub>3</sub>，15 水；d) H<sub>2</sub>，Pd/C MeOH；e)三氟醋酸

圖示 4

所要的式(I)化合物也可根據圖示 5 之揭示將中間物官能基化而製備，在有機溶劑例如 DCM 中，使酮或醛 18 或醇 20 與氟化劑例如二乙胺基硫三氟化物(DAST)反應而得到對應的二氟衍生物 19 或單氟衍生物 20，使用標準情形例如在二氯甲烷中用三氟醋酸處理，將在 19 或 20 上的保護基去除後得到式(I)之標的化合物。



## 五、發明說明 (26)



試劑及情形：a) DAST, DCM; b) 三氟醋酸

圖示 5

15

合成實例

現將參照下列實例說明本發明，其僅作為說明且不能構成本發明範圍之限制，全部溫度是以 $^{\circ}\text{C}$ 表示，薄層層析法(t.l.c.)是在矽膠上進行，且管柱層析法是在矽膠上進行(快速管柱層析法使用 Merck 9385，除非另外說

20 明)，LC/MS 是在下列情形下進行：

管柱：3.3 公分 x 4.6 毫米 ID，3 微米 ABZ+PLUS

流速：3 毫升/分鐘

注射體積：5 微升

溫度：室溫

## 五、發明說明 (27)

溶劑：A. 0.1%甲酸+10 毫莫耳濃度醋酸銨

B. 95%乙腈+0.05%甲酸

梯度：	時間	A%	B%
	0.00	100	0
	0.70	100	0
	4.20	0	100
	5.30	0	100
	5.50	100	0

GC 是在下列情形下進行：

## 5 化學游離

儀器 HP5973MSD

管柱如同上述

梯度 80 至 320 在每分鐘 50 度

氣體流速每分鐘 50 毫升

## 10 操作時間 10 分鐘

化學游離碰撞氣體-氦(化學游離儀器 HP5973MSD)

管柱 30 米 x0.25 毫米 HP5

梯度 80 至 320 在每分鐘 50 度

氣體流速每分鐘 50 毫升

## 15 操作時間 10 分鐘

化學游離碰撞氣體-氦(另外說明除外)

$^1\text{H-NMR}$  (以下稱為"NMR")光譜是使用 Bruker DPX 400 光譜儀在 400 MHz 記錄，裂峰表示為：s=單裂峰，

## 五、發明說明 (28)

d=雙裂峰, t=三裂峰, q=四裂峰, m=多裂峰且 br 表示寬訊號, Sat.表示飽和的溶液, eq 表示試劑相對於主要反應物之莫耳當量數。

中間物 1

5 2-胺基苯硫醯胺

將硫化氫氣體(18 克)以氣泡通過 2-胺基苄腈(31.48 克)及三乙胺(32 毫升)在吡啶(160 毫升)之溶液經 75 分鐘, 將混合物攪拌 18 小時並將溶劑蒸發, 將殘留物在環己烷(300 毫升)中碾製並過濾, 得到標題化合物之黃色固體(37.95 克)。

NMR ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 9.75 (1H, br s, NH), 9.32 (1H, br s, NH), 7.15 (1H, dd, CH), 7.05 (1H, ddd, CH), 6.70 (1H, dd, CH), 6.52 (1H, ddd, CH), 6.16 (2H, br s, NH<sub>2</sub>)。

## 15 中間物 2

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將氯丙酮(1.3 毫升)添加至 2-胺基苯硫醯胺(2.0 克)在乙醇(100 毫升)之溶液並將溶液在迴流下加熱 18 小時, 將溶劑蒸發並將殘留物分配在二氯甲烷(3x50 毫升)及飽和的碳酸氫鈉溶液(50 毫升), 將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並將溶劑蒸發, 將殘留物經由層析法在矽膠上純化, 用在環己烷中的 15%二氯甲烷流洗, 得到標題化合物之深紅色固體(0.86 克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.37 分鐘 MH<sup>+</sup> 191。

## 五、發明說明 (29)

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(替代途徑)

將正丁基鋰(1.6 莫耳濃度於己烷, 31.5 毫升)逐滴添加至 4-甲基噻唑(5 克)在無水 THF (50 毫升)在 $-78^{\circ}\text{C}$ 及氮氣壓下之溶液經 15 分鐘, 並在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1.5 小時, 加入在 THF (10 毫升)之 2-硝基氟苯(7.5 克)經 10 分鐘並將混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌 0.5 小時, 然後使其溫熱至室溫並攪拌 2 小時, 使混合物分配在水及醋酸乙酯並將有機層分離, 用鹽水清洗並乾燥( $\text{MgSO}_4$ )及蒸發, 將粗物質在矽膠上層析, 用環己烷/醋酸乙酯 10:1 流洗後得到 10 橙棕色油, 將粗物質(1.28 克)在乙醇(60 毫升)及含在二噁烷中的 HCl (4 莫耳濃度; 1.75 毫升)之水(20 毫升)中經由鈀觸媒(10%在碳上; 0.5 克)氫化過夜, 將觸媒過濾並將溶劑蒸發, 使殘留物分配在飽和的碳酸氫鈉及醋酸乙酯, 將有機層用鹽水清洗並乾燥( $\text{MgSO}_4$ ), 將溶劑蒸發後得到棕色油, 將其在矽膠上層析, 用環己烷/醋酸乙酯 1:1 流洗後得到標題化合物之黃色固體(0.54 克)。  
MS  $\text{MH}^+$  191 (熱霧化)。

中間物 3

2-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺

20 將 3-溴-1,1,1-三氟丙酮(0.98 毫升)添加至 2-胺基苯硫醯胺(1.2 克)在乙醇(50 毫升)之溶液並將混合物在  $70^{\circ}\text{C}$  加熱 22 小時, 將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化, 用環己烷/二氯甲烷 1:1 流洗, 得到標題化合物之黃色固體(0.98 克)。

## 五、發明說明 (30)

MS MH<sup>+</sup> 245 (熱霧化)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.63 (1H, s, CH), 7.61 (1H, dd, CH), 7.22 (1H, ddd, CH), 6.77 (1H, dd, CH), 6.72 (1H, ddd, CH), 6.03 (2H, br s, NH<sub>2</sub>)。

## 5 中間物 4

2-(4-環丙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將溴甲基環丙基酮(CAS 29276-75-0; 3.09 克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(2.2 克)在乙醇(50 毫升)之溶液並將混合物在 70°C 加熱 22 小時，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠  
10 上經由層析法純化，用環己烷/二氯甲烷 3:1 至在二氯甲烷中的甲醇(5%)流洗，得到標題化合物之乳色固體(1.17 克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.59 (1H, dd, 芳族 CH), 7.14 (1H, ddd, 芳族 CH), 6.725 (1H, s, 芳族 CH), 6.68 (2H, m, 芳族 2xCH), 6.08 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 2.07 (1H, m, CH), 0.94 (4H, m, 2xCH<sub>2</sub>)。

## 中間物 5

2-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 2-溴乙醯苯(CAS 70-11-1; 239 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在乙醇(10 毫升)之溶液並將混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 6 小時，冷卻至室溫並將固體過濾，將固體分配在碳酸氫鈉(8%)及氯仿，將有機層分離並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發後得到標題化合物之淡黃色固體(128 毫克)。

## 五、發明說明 (31)

LC/MS ESI  $R_T$  3.88 分鐘  $MH^+$  253。

中間物 6

2-(4-噻吩-3-基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 1-溴乙醯基-3-噻吩(CAS 1468-82-2; 205 毫克)添  
5 加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在二甲基甲醯胺(10 毫升)  
之溶液並將混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 16 小時，冷  
卻至室溫並將固體過濾，將固體分配在碳酸氫鈉(8%)及  
二氯甲烷，將有機層分離並經由層析法(Varian Mega  
Bond Elut®, Si, 5 克)純化，用環己烷/二氯甲烷(2:1)流  
10 洗，得到標題化合物之米黃色固體(100 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.81 分鐘  $MH^+$  259。

中間物 7

2-(4-第三丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 1-溴-3,3-二甲基-2-丁酮(CAS 5469-26-1; 179 毫  
15 克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在二甲基甲醯胺  
(10 毫升)之溶液並將混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 16  
小時，冷卻至室溫並將固體過濾，將固體分配在碳酸氫  
鈉(8%)及二氯甲烷，將有機層分離並經由層析法(Varian  
Mega Bond Elut®, Si, 5 克)純化，用環己烷/二氯甲烷  
20 (2:1)流洗，得到標題化合物之黃色油(175 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.86 分鐘  $MH^+$  233。

中間物 8

2-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 3-溴-2-丁酮(CAS 814-75-5; 151 毫克)添加至 2-

## 五、發明說明 (32)

胺基苯硫醯胺(152 毫克)在二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液並將混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 16 小時，冷卻至室溫並將固體過濾，將固體分配在碳酸氫鈉(8%)及二氯甲烷，將有機層分離並經由層析法(Varian Mega Bond Elut®, Si, 5 克)純化，用環己烷/二氯甲烷(2:1)流洗，得到標題化合物之黃色固體(74 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.59 分鐘 MH<sup>+</sup>=205。

中間物 9

2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

10 將 1-溴-2-丁酮(CAS 816-40-0; 180 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液並將混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 3 小時，將混合物用在乙醇中的 5%二乙胺在 50°C 淬火 2 小時，冷卻至室溫，加入碳酸氫鈉(8%)並用二氯甲烷萃取，將有機層

15 分離，用環己烷(1:3)稀釋並經由層析法(Varian Mega Bond Elut®, Si, 5 克)純化，用環己烷/二氯甲烷(逐步梯度)流洗，得到標題化合物之黃色油(150 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.44 分鐘(沒有離子化良好)。

中間物 10

20 2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 2-溴-丙醛(CAS 19967-57-8; 165 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在無水乙醚(10 毫升)之溶液，加入三乙胺(200 微升)並將混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 6 小時，加入水並用二氯甲烷萃取混合物，將有機層

## 五、發明說明 (33)

分離，經由  $MgSO_4$  乾燥，過濾並蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage Flash 40i<sup>TM</sup>，矽膠)純化，用醋酸乙酯(1:10 後 3:10)流洗，得到未環化的物質，將殘留物溶解在濃 HCl (4 毫升)並在 60°C 加熱 3 小時，冷卻至室溫並

5 用碳酸氫鈉溶液(8%)鹼化，將產物萃取至二氯甲烷，經由  $MgSO_4$  乾燥，過濾並將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Varian Mega Bond Elut®, Si, 5 克)純化，用環己烷/二氯甲烷(1:1)流洗，得到標題化合物之黃色油(66 毫克)。

10 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.37 分鐘(沒有離子化良好)。

MS 熱霧化 MH<sup>+</sup>=191。

中間物 11

2-(4-異丙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 1-溴-3-甲基-2-丁酮(CAS 19967-55-6; 164 毫克)

15 添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在乙醇(10 毫升)之溶液，將溶液在 80°C 及氮氣壓下加熱 5 小時，將溶劑蒸發並將殘留物溶解在 DCM，用碳酸氫鈉溶液(8%)、半飽和的鹽水溶液清洗，並經由  $MgSO_4$  乾燥，將混合物過濾，將溶劑蒸發並將殘留物經由層析法(Varian Mega

20 Bond Elut®, Si, 5 克)純化，用環己烷/二氯甲烷(1:2)流洗，得到標題化合物(138 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.70 分鐘 MH<sup>+</sup> 219。

中間物 12

2-(4-丙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺



## 五、發明說明 (34)

將 1-溴-戊-2-酮(CAS 817-71-0; 976 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(714 毫克)在乙醇(50 毫升)之溶液，將反應混合物在 80°C 攪拌 4 小時後在室溫攪拌 16 小時，形成白色懸浮液，將溶劑蒸發並使殘留物分配在二氯甲烷(30 毫升)及 2 當量濃度碳酸氫鈉(40 毫升)，將水層用二氯甲烷(40 毫升 x2)萃取，將合併的有機萃取液用水(30 毫升)及鹽水(30 毫升)清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物經由層析法(Varian Mega Bond Elut®, Si, 10 克)純化，用 15%二氯甲烷/環己烷流洗，得到標題化合物之黃色油(626 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.72 分鐘 MH<sup>+</sup> 219。

Tlc SiO<sub>2</sub> (環己烷/醋酸乙酯 2:1) R<sub>f</sub> 0.5。

中間物 13

2-(4-戊基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(A)及 2-(5-丁基-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(B)

將 1-溴-庚-2-酮(CAS 16339-93-8; 1.9 克；其中混含 40%之 3-溴-庚-2-酮；CAS 51134-59-9)添加至 2-胺基苯硫醯胺(1.73 克)在無水乙醇(60 毫升)之溶液，將反應混合物在 80°C 攪拌 3.5 小時後在室溫攪拌 16 小時，將溶劑蒸發並使殘留物分配在二氯甲烷(40 毫升)及 2 當量濃度碳酸氫鈉(40 毫升)，將合併的有機萃取液用水(60 毫升)及鹽水(60 毫升)清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發後得到標題化合物(A)及(B)之混合物之黃色油(1.4 克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz; δ) 7.61 (1H, dd, CH), 7.15 (1H,

## 五、發明說明 (35)

ddd, CH), 6.78-6.68 (3H, m, 3xCH), 6.10 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 2.78 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.8-1.2 (6H, m, 3xCH<sub>2</sub>), 0.94 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

(B) 2.35 (3H, 噻唑 CH<sub>3</sub>)。

## 5 中間物 14

2-(4-丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 1-溴-己-2-酮(CAS 26818-07-5; 1.1 克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(800 毫克)在無水乙醇(50 毫升)之溶液，將反應混合物在 80°C 攪拌 4 小時後在室溫攪拌 5 天，

- 10 將溶劑蒸發並使殘留物分配在二氯甲烷(40 毫升)及 2 當量濃度碳酸氫鈉(40 毫升)，將合併的有機萃取液用水(50 毫升)及鹽水(50 毫升)清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物經由層析法(Varian Mega Bond Elut®, Si, 10 克)純化，用 0-15%二氯甲烷/環己烷流洗，得到標題
- 15 化合物之黃色油(677 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.58 分鐘 MH<sup>+</sup> 233。

Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷) R<sub>f</sub> 0.65。

## 中間物 15

2-(2-胺基苯基)-N,4-二甲基-1,3-噻唑-5-醯胺

- 20 將 1-溴-己-2-酮(CAS 4116-10-3; 550 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(411 毫克)在無水乙醇(20 毫升)之溶液，將所得的黃色溶液在 80°C 攪拌 4 小時後在室溫攪拌 18 小時，將形成的白色懸浮液在減壓下過濾，在真空將過濾液濃縮，將所得的橙色油分配在二氯甲烷(40 毫升)及

## 五、發明說明 (36)

2 當量濃度碳酸氫鈉(40 毫升)，將水層用二氯甲烷(40 毫升 x2)萃取，將合併的有機萃取液用水(80 毫升)及鹽水(80 毫升)清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，濃縮後留下黃色油，將其經由 Biotage Flash 40i<sup>TM</sup>，矽膠純化，用 1:1 環己烷/

5 醋酸乙酯流洗，得到標題化合物之黃色油(45 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.89 分鐘  $\text{MH}^+$  248。

Tlc  $\text{SiO}_2$  (醋酸乙酯/環己烷，1:1)  $R_f$  0.5。

中間物 16

2-{4-[2-(苄氧基)乙基]-1,3-噁唑-2-基}苯胺

10 將 4-苄氧基-1-溴-2-丁酮(7.1 克)及 2-胺基苯硫醯胺(4 克)在 DMF (50 毫升)之溶液在 80°C 加熱 3 小時，冷卻至室溫後，使反應混合物分配在乙醚(500 毫升)及水(100 毫升)，將水層用乙醚(2x150 毫升)萃取，將有機萃取液合併，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )並蒸發後得到油性殘留物，將其

15 其在矽膠上經由快速層析法純化，用己烷/醋酸乙酯 4:1 流洗，得到標題化合物之無色油(2.0 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.88 分鐘  $\text{MH}^+$  311。

中間物 17

[2-(2-胺基苯基)-1,3-噁唑-4-基]醋酸乙酯

20 將 4-溴乙醯基醋酸乙酯(2.7 克)及 2-胺基苯硫醯胺(2 克)在 DMF (25 毫升)之溶液在 80°C 加熱 2 小時後冷卻至室溫，然後使反應混合物分配在乙醚(150 毫升)及水(200 毫升)，將水層分離，用乙醚(150 毫升)萃取後用 0.5 當量濃度氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 8 並再度用乙醚

## 五、發明說明 (37)

(150 毫升)萃取，將有機萃取液合併，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發後得到油性殘留物，將其在矽膠上經由快速層析法純化，用己烷/醋酸乙酯 4:1 流洗，得到標題化合物之無色油(1.46 克)。

5 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.39 分鐘 MH<sup>+</sup> 263.1。

中間物 18

2-硝基苯硫醯胺

將鄰-硝基苯硫醯胺(10 克)及 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二噁-2,4-二磷烷-2,4-二硫化物(1.5 克)在甲苯(150 毫  
10 升)之混合物在迴流下加熱 2 小時後冷卻至室溫，然後將矽膠(Merck 9385)加入反應混合物並將溶劑蒸發，將預先吸附在矽膠上的所得殘留物經由快速層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 3:1 流洗，得到標題化合物之黃色固體(7.9 克)。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.15 (1H, dd, 芳族 CH), 7.78 (1H, br s, NH<sub>2</sub>), 7.65 (1H, dt, 芳族 CH), 7.57-7.51 (2H, m, 芳族 CH), 7.09。

中間物 19

[2-(2-硝基苯基)-1,3-噁唑-4-基]醋酸乙酯

20 將 2-硝基苯硫醯胺(1 克)及溴乙醯基醋酸乙酯(1.15 克)在 DMF (10 毫升)之溶液在 80°C 加熱 2 小時後冷卻至室溫，然後使混合物分配在水(100 毫升)及乙醚(200 毫升)，將水層分離並用乙醚(100 毫升)萃取，將合併的有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發，將殘留物在矽膠上經由快速

## 五、發明說明 (38)

層析法純化，用環己烷-醋酸乙酯 3/1 流洗，得到標題化合物(1.15 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.21 分鐘  $MH^+$  293。

中間物 20

5 [2-(2-硝基苯基)-1,3-噁唑-4-基]乙醛

在[2-(2-硝基苯基)-1,3-噁唑-4-基]醋酸乙酯(150 毫克)於二氯甲烷(3 毫升)在 $-78^\circ\text{C}$ 之溶液中加入二異丁基氫化銨在甲苯中的 1 莫耳濃度溶液(0.77 毫升)經 10 分鐘，將反應混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 攪拌 2 小時後加入甲醇(1 毫升)並使其溫熱至室溫，加入酒石酸鉀鈉之飽和水溶液(3 毫升)並將所得的混合物在室溫攪拌 2 小時，然後使反應混合物分配在乙醚(200 毫升)及水(150 毫升)，將水層分離並用乙醚(50 毫升)萃取，將合併的有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )並蒸發後得到標題化合物(130 毫克)。

15 LC/MS ESI  $R_T$  2.49 分鐘  $MH^+$  249.3。

中間物 21

## ⑧-4-(1-羥基乙基)-2-(2-硝基苯基)-1,3-噁唑

將正丁基鋰在甲烷中的 1.6 莫耳濃度溶液(93.6 毫升)添加至在 $-70^\circ\text{C}$ 在 THF (30 毫升)中的二異丙胺(20.5 毫升)，將所得的渾濁溶液在該溫度攪拌 20 分鐘，然後緩慢加入氯醋酸(7.0 克)在 THF (70 毫升)之溶液經 70 分鐘，整個添加過程中使溫度保持在介於 $-60^\circ\text{C}$ 及 $-70^\circ\text{C}$ ，在 $-70^\circ\text{C}$ 再攪拌 1 小時後，將陰離子性的溶液經由導管小心轉移至(R)-乳酸甲酯在 THF (50 毫升)在 $0^\circ\text{C}$ 之溶

## 五、發明說明 (39)

液，完成添加後，反應容器內部溫度下降至 $-10^{\circ}\text{C}$ ，然後將反應混合物冷卻至 $-70^{\circ}\text{C}$ 並在該溫度攪拌 30 分鐘後小心用醋酸(15 毫升)淬火，緩慢溫熱至室溫經 16 小時，使白色稠漿分配在醋酸乙酯(300 毫升)及水(200 毫升)，將水層分離並用醋酸乙酯(200 毫升)萃取，將合併的有機萃取液用飽和的碳酸氫鈉水溶液(2x100 毫升)清洗，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )並蒸發後得到油性殘留物(1.4 克)。

將如此所得的醯基氯添加至 2-硝基苯硫醯胺(1 克)在 DMF (30 毫升)之溶液並將所得的溶液在  $80^{\circ}\text{C}$  攪拌 2 小時後冷卻至室溫，將反應混合物用乙醚(300 毫升)稀釋並用水(100 毫升)清洗，將水層用乙醚(2x150 毫升)再度萃取，將合併的有機萃取液蒸發後得到粗油，然後經由兩個連續的快速管柱層析法純化，用醋酸乙酯/環己烷 1:3 並增加極性至純醋酸乙酯流洗，得到標題化合物之黃色油(583 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.82 分鐘(沒有離子化良好)。

NMR ( $d^6$ DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.96 (1H, d, 芳族 CH), 7.88 (1H, d, 芳族 CH), 7.79 (1H, t, 芳族 CH), 7.72 (1H, t, 芳族 CH), 7.59 (1H, s, 噻唑 CH), 5.42 (1H, d, OH), 4.80 (1H, p, CHOH), 1.36 (3H, d,  $\text{CH}_3$ )。

中間物 22

4-(2,2-二氟乙基)-2-(2-硝基苯基)-1,3-噻唑

將[2-(2-硝基苯基)-1,3-噻唑-4-基]乙醛(130 毫克)及(二乙胺基)硫三氟化物(0.131 毫升)於二氯甲烷(1 毫升)

## 五、發明說明 (40)

之溶液在室溫中攪拌 2 小時 20 分鐘，然後加入更多的 (二乙胺基) 硫三氟化物 (0.05 毫升) 並將溶液在室溫攪拌 2 小時，然後將反應混合物用二氯甲烷 (100 毫升) 稀釋並用飽和的碳酸氫鈉水溶液 (50 毫升) 清洗，將水層分

5 離，用二氯甲烷 (50 毫升) 萃取，將合併的有機萃取液乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 並蒸發，將所得的粗物質經由快速層析法純化，用醋酸乙酯/己烷 1:3 流洗，得到標題化合物之無色油 (72 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.24 分鐘 MH<sup>+</sup> 271。

## 10 中間物 23

2-[4-(2,2-二氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺

在 4-(2,2-二氟乙基)-2-(2-硝基苯基)-1,3-噻唑 (68.5 毫克) 及 10% 在碳上的氫氧化鈣 (130 毫克) 於乙醇 (3 毫升) 之混合物中加入氫氣經 3 小時，經由矽藻土將觸媒過濾

15 並將過濾液蒸發，得到標題化合物之黃色油 (46.5 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.40 分鐘 MH<sup>+</sup> 241.3。

## 中間物 24

2-(2-胺基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

20 在 2-胺基苯硫醯胺 (1.01 克) 於無水 DMF (12.5 毫升) 之溶液中逐滴加入溴丙酮酸乙酯 (1.10 克)，將溶液在 80 °C 攪拌 1.5 小時，使所得的混合物冷卻並分配在醋酸乙酯 (3x50 毫升) 及水 (50 毫升)，將合併的有機層蒸發並將殘留物經由快速層析法純化，用己烷：醋酸乙酯 (9:1) 流

## 五、發明說明 (41)

洗，得到標題化合物(657 毫克)。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.47 (1H, s, 芳族 CH), 7.58 (1H, d, 芳族 CH), 7.18 (1H, dd, 芳族 CH), 7.10 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.82 (1H, d, 芳族 CH), 6.62 (1H, dd, 芳族 CH), 4.34

5 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 1.33 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

中間物 25

2-(2-胺基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸

將 2-(2-胺基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(198 毫克)經由加熱至 50°C 溶解在乙醇(15 毫升)，加入水(1 毫升)及氫氧化鉀(225 毫克)並將懸浮液 54°C 攪拌 3 小時，將混合物蒸發並分配在水(25 毫升)及醋酸乙酯(25 毫升)，用氫氯酸(2 當量濃度，水溶液)將水層酸化至 pH 1，再加入醋酸乙酯(25 毫升)將沈澱物溶解，將液層分離並將水層用醋酸乙酯(2x25 毫升)再度萃取，將合併的有機層用鹽水(25 毫升)清洗並蒸發至乾，將固體用醋酸乙酯碾製，得到標題化合物(245 毫克，含氯化鈉雜質)。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.39 (1H, s, 芳族 CH), 7.59 (1H, br d, 芳族 CH), 7.17 (1H, br t, 芳族 CH), 7.12 (2H, br s, NH<sub>2</sub>), 6.84 (1H, d, 芳族 CH), 6.62 (1H, 芳族 CH)。

20 中間物 26

2-(2-胺基苯基)-N-甲基-1,3-噻唑-4-醯胺

將 2-(2-胺基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸(140 毫克)、WSCDI (112 微升)、羥基苯並三唑(90.2 毫克)在四氫呋喃(2 毫升)之懸浮液在 20°C 及氮氣壓下攪拌 45 分鐘後



## 五、發明說明 (42)

加入甲胺(2 莫耳濃度於四氫呋喃, 335 微升), 將混合物在 20°C 攪拌 2 小時後用二氯甲烷(20 毫升)稀釋, 將此混合物用氫氯酸(2 莫耳濃度, 20 毫升)、碳酸氫鈉(1 莫耳濃度, 20 毫升)清洗並將有機層蒸發後得到標題化合物(11 毫克), 用碳酸氫鈉(70 毫升)將水性氫氯酸層鹼化至 pH 8 並用二氯甲烷(3x20 毫升)萃取, 將合併的有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發, 得到標題化合物(60.3 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.89 分鐘 MH<sup>+</sup> 234。

## 10 中間物 27

2-(4-環丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 2-溴-1-環丁基乙酮(CAS 編號 128312-69-6, 354 毫克)在無水乙醇(5 毫升)之溶液逐滴添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在無水乙醇(5 毫升)之溶液, 並將所得的混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 3 小時, 加入數滴濃氫氯酸並將混合物再加熱 2 小時, 將溶劑去除將殘留物分配在碳酸氫鈉(8%)及醋酸乙酯, 將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並將溶劑蒸發, 使用環己烷(x3)及二氯甲烷(x3)作為流洗液將殘留物純化(Varian Mega Bond Elut®), 將適當的流洗份在真空濃縮, 得到標題化合物(198 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.0 分鐘 MH<sup>+</sup> 231。

## 中間物 28

2-(4-環己基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

## 五、發明說明 (43)

將 2-溴-1-環己基乙酮(CAS 編號 56077-28-2, 354 毫克)在無水乙醇(5 毫升)之溶液逐滴添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在無水乙醇(5 毫升)之溶液，並將所得的混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 6 小時，將溶劑去除將殘留物分配在碳酸氫鈉(8%)及醋酸乙酯，將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並將溶劑蒸發，使用環己烷(x3)及二氯甲烷(x3)作為流洗液將殘留物純化(Varian Mega Bond Elut®, Si)，得到標題化合物(167 毫克)。

10 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.21 分鐘 MH<sup>+</sup> 259。

中間物 29

2-(4-環戊基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 2-溴-1-環戊基乙酮(CAS 編號 52423-62-8, 191 毫克)在無水乙醇(5 毫升)之溶液逐滴添加至 2-胺基苯硫醯胺(152 毫克)在無水乙醇(5 毫升)之溶液，並將所得的混合物在 80°C 及氮氣壓下加熱 6 小時，將溶劑去除將殘留物分配在碳酸氫鈉(8%)及醋酸乙酯，將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並將溶劑蒸發，使用環己烷(x3)及二氯甲烷(x3)作為流洗液將殘留物純化(Varian Mega Bond Elut®, Si)，得到標題化合物(60 毫克)。

20 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.05 分鐘 MH<sup>+</sup> 245。

中間物 30

1-溴-3-環丙基丙酮

## 五、發明說明 (44)

在緩慢及穩定流下將溴(0.58 毫升)添加至 1-環丙基丙酮[可從文獻方法製備，例如揭示在 Yoshio Ueno et al, Tetrahedron Lett. (1982), 23(25), 2577-80](1.1052 克)在無水甲醇(9 毫升)在 $-10^{\circ}\text{C}$ 之溶液，使溶液溫熱至 $7^{\circ}\text{C}$ 並

5 攪拌 40 分鐘，然後加入氫氯酸(1 莫耳濃度在乙醚，0.25 毫升)並將混合物在 $5-10^{\circ}\text{C}$ 攪拌 3.5 小時，在反應中逐滴加入硫代硫酸鈉水溶液(1 莫耳濃度，6 毫升)直到發生脫色，隨後加入水(2 毫升)，將反應萃取至乙醚(x2)並將合併的有機層用飽和的碳酸氫鈉水溶液及鹽水

10 清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空蒸發後得到標題化合物之淡黃色油(1.1 克)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 3.96 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 2.56 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 1.03 (1H, m, CH), 0.61 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0.18 (2H, m,  $\text{CH}_2$ )。

## 15 中間物 31

2-[4-(環丙基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺

將在無水乙醇(14 毫升)之 1-溴-3-環丙基丙酮(500 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(430 毫克)在無水乙醇(14 毫升)之溶液，將混合物在 $80^{\circ}\text{C}$ 及氮氣壓下攪拌 6.5 小

20 時，冷卻至室溫並在真空蒸發，使殘留物分配在醋酸乙酯(x2)及飽和的碳酸氫鈉水溶液，將合併的有機層用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空濃縮，將油經由 Varian Mega Bond Elut®(Si, 10 克)純化，用在環己烷中的 0-6%二氯甲烷流洗，得到標題化合物之黃色

## 五、發明說明 (45)

油(248 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.88 分鐘 MH<sup>+</sup> 231。

中間物 32

1-溴-4-甲基戊-2-酮

- 5 在緩慢及穩定流下將溴(0.77 毫升)添加至 4-甲基-2-戊酮(1.5 克)在無水甲醇(12 毫升)在-10°C 之溶液，使溶液溫熱至 7°C 並攪拌 1 小時，在溶液中逐滴加入硫代硫酸鈉水溶液直到發生脫色，隨後加入飽和的碳酸氫鈉水溶液直到中和化，將反應萃取至乙醚(x2)並將合併的有機層用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空蒸發後得到標題化合物之無色油(2.1 克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 3.88 (2H, s, CH<sub>2</sub>Br), 2.54 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2.18 (1H, m, CH), 0.93 (6H, d, 2xCH<sub>3</sub>)。

中間物 33

- 15 2-(4-異丁基-1,3-噁唑-2-基)苯胺

- 將在無水乙醇(14 毫升)之 1-溴-4-甲基戊-2-酮(500 毫克)添加至 2-胺基苯硫醯胺(426 毫克)在無水乙醇(14 毫升)之溶液，將混合物在 80°C 及氮氣壓下攪拌 5 小時，冷卻至室溫並在真空蒸發，使殘留物分配在醋酸乙酯(x2)及飽和的碳酸氫鈉水溶液，將合併的有機層用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空濃縮，將油經由 Varian Mega Bond Elut®(Si, 10 克)純化，用環己烷後用在環己烷中的 0-3% 二氯甲烷流洗，得到標題化合物之黃色油(560 毫克)。

## 五、發明說明 (46)

LC/MS ESI  $R_T$  4.02 分鐘  $MH^+$  233。

中間物 34

(R)-2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺

- 5 在(R)-4-(1-羥基乙基)-2-(2-硝基苯基)-1,3-噻唑(100 毫克)及 10%在碳上的氫氧化鈣(80 毫克)於乙醇(4 毫升)之混合物中加入氫氣經 3 小時，經由矽藻土將觸媒過濾，將過濾液蒸發後得到標題化合物之棕色油(83.3 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.93 分鐘(沒有離子化良好)。

- 10 NMR ( $d^6$  DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.60 (1H, d, 芳族 CH), 7.14 (1H, t, 芳族 CH), 7.03 (1H, s, 噻唑 CH), 6.76-6.67 (2H, m, 芳族 2xCH), 6.04 (2H, br s,  $NH_2$ ), 5.01 (1H, q, CHOH), 2.53 (1H, br s, OH), 1.60 (3H, d,  $CH_3$ )。

中間物 35

- 15 4-氟-2-硝基苯硫醯胺

- 將 4-氟-2-硝基苯硫醯胺(1.42 克)及 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二噻二磷烷-2,4-二硫化物(2.11 克)及甲苯(30 毫升)之混合物在迴流及氫氣壓下加熱 3 小時，將冷卻後的混合物濃縮並將殘留物從醋酸乙酯(35 毫升)吸附在 20 矽膠(Merck 7734, 24 毫升)，將所得的矽膠以固體施加在 Biotage Flash™ 矽膠管(90 克)，用醋酸乙酯-環己烷(梯度 1:19 至 3:7)流洗，得到標題化合物之橙色晶體(869 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.45 分鐘  $MH^+$  199。

## 五、發明說明 (47)

## 中間物 36

5-氟-2-硝基苯醯胺

將 5-氟-2-硝基苯甲酸(10 克)及 1,1-羰基二咪唑(9.5 克)在 THF (90 毫升)之溶液在室溫下攪拌 1.5 小時，加入 2 莫耳濃度甲醇系氨(40 毫升)並將所得的溶液再攪拌 18 小時，將溶劑蒸發，然後加入醋酸乙酯(150 毫升)及水(150 毫升)，將水層分離並用醋酸乙酯(150 毫升)萃取，將有機液合併，經由  $MgSO_4$  乾燥，蒸發後留下黃色油，將其經由快速管柱層析法用 2:1 己烷/醋酸乙酯流洗純化，得到標題化合物之黃色固體(2.49 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  1.02 分鐘(沒有離子化良好)。

Tlc  $SiO_2$  (1:1 醋酸乙酯/己烷)  $R_f$  0.24。

## 中間物 37

5-氟-2-硝基苯硫醯胺

在 2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二噁-2,4 二磷烷-2,4-二硫化物(2.1 克)於甲苯(30 毫升)之溶液中，加入 5-氟-2-硝基苯醯胺在甲苯(20 毫升)之溶液，將反應混合物在迴流下加熱 2 小時，然後冷卻至室溫，加入 DCM (100 毫升)並將粗殘留物蒸發在矽膠上，將殘留物經由快速管柱層析法(固體填充)純化，用己烷/醋酸乙酯 4:1 流洗並增加極性至純醋酸乙酯，蒸發後得到標題化合物之黃色固體(2.17 克)。

LC  $R_T$  2.42 分鐘(沒有離子化良好)。

Tlc  $SiO_2$  (1:1 醋酸乙酯/己烷)  $R_f$  0.42。

## 五、發明說明 (48)

## 中間物 38

2-(4-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑

將 1-氟-2-丙酮(420 微升)在氮氣壓下逐滴添加至 4-  
5 氟-2-硝基苯硫醯胺(869 毫克)於乙醇(16 毫升)之攪拌溶  
液並將溶液在迴流下加熱 6 小時，將溶液蒸發，加入 1  
莫耳濃度碳酸鈉水溶液(25 毫升)，用醋酸乙酯(2x25 毫  
升)萃取，將合併、乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )的有機萃取液蒸發，將  
殘留物從醋酸乙酯(20 毫升)吸附在矽膠(Merck 7734, 6  
10 克)上，將所得的矽膠施加在 Biotage Flash™ 矽膠管(40  
克)，用醋酸乙酯-環己烷(1:9)流洗，得到標題化合物之  
乳色晶體(781 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.21 分鐘  $\text{MH}^+$  239。

## 中間物 39

4-乙基-2-(5-氟-2-硝基苯基)-1,3-噻唑

15 在 5-氟-2-硝基苯硫醯胺(1.17 克)於 DMF (20 毫升)  
之溶液中加入 1-溴-2-丁酮並將反應在迴流下加熱 1.5 小  
時，使反應混合物冷卻並分配在乙醚(100 毫升)及水  
(100 毫升)，將水層用乙醚(100 毫升)萃取，然後用  
NaOH 鹼化至 pH 8 並用乙醚(100 毫升)萃取，將有機層  
20 合併，經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥，蒸發後留下粗黃色油，將油  
經由快速管柱層析法用 4:1 己烷/醋酸乙酯流洗純化，得  
到標題化合物之黃色油(1.48 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.23 分鐘  $\text{MH}^+$  253。

## 中間物 40

## 五、發明說明 (49)

4-乙基-2-(5-羥基-2-硝基苯基)-1,3-噻唑

在 4-乙基-2-(5-羥基-2-硝基苯基)-1,3-噻唑(0.9 克)於 DMSO (5 毫升)之溶液中加入 NaOH (1.3 克)在 DMSO 水溶液(275 毫升; 10%(v/v)H<sub>2</sub>O)之溶液, 將反應混合物在 5 迴流下加熱 1.5 小時後冷卻至室溫, 將反應混合物蒸發後留下粗白色固體, 將其經由快速管柱層析法用 3:1 己烷/醋酸乙酯流洗純化, 得到標題化合物之白色固體(0.8 克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.19 分鐘 MH<sup>+</sup> 251。

## 10 中間物 41

5-氟-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺

將 2-(4-氟-2-硝基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑(781 毫克)於乙醇(20 毫升)之溶液中加入預氫化的 10% Pd/C (50% 在水中的糊漿)(300 毫克)於乙醇(35 毫升)之懸浮液, 在 15 23°C 及大氣壓力下氫化至停止氫氣消耗(230 毫升後), 將觸媒過濾(hyflo)並將過濾液蒸發, 得到標題化合物之乳色晶體(600 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.62 分鐘 MH<sup>+</sup> 209。

## 中間物 42

20 2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟苯胺

將 4-乙基-2-(5-氟-2-硝基苯基)-1,3-噻唑(0.2 克)於乙醇(2.5 毫升)之溶液添加至真空下在碳上的溼 Pd(OH)<sub>2</sub>, 將反應混合物放在氫氣下並在室溫攪拌 1 小時, 將所得的粗物質經由 Celite®過濾並蒸發, 留下標



## 五、發明說明 (50)

題化合物之黃色油(168 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.70 分鐘  $MH^+$  223。

中間物 43

2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)-4-羥基苯胺 GW697266X

- 5 將 4-乙基-2-(5-羥基-2-硝基苯基)-1,3-噻唑(0.2 克)於乙醇(2.5 毫升)之溶液添加至真空下在碳上的溼  $Pd(OH)_2$ ，將反應混合物放在氫氣下並在室溫攪拌 1 小時，將所得的粗物質經由 Celite® 過濾並蒸發，留下標題化合物之白色固體(0.17 克)。

- 10 LC/MS ESI  $R_T$  2.94 分鐘  $MH^+$  221。

中間物 44

3-溴-4-氧六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 15 在 4-氧六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(7.11 克)於乙醚(140 毫升)之溶液加入 5,5-二溴巴比士酸(5 克)，將混合物放在室溫及氫氣壓下攪拌 3 天，將反應過濾，將過濾液蒸發並將固體在 230-400 篩目矽膠上經由快速管柱層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 5:1 流洗，得到標題化合物之白色固體(6.98 克)。

- 20  $C_{10}H_{16}BrNO_3 \cdot 0.25H_2O$  元素分析：C, 42.29; H, 5.88; N, 4.96, 實驗值：C, 42.52; H, 5.61; N, 5.02。

中間物 45

2-(2-胺基苯基)-6,7-二氫[1,3]噻唑並[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸第三丁酯

將 3-溴-4-氧六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(177 毫克)於

## 五、發明說明 (51)

無水乙醇(5 毫升)之溶液添加至 2-胺基苯硫醯胺(97 毫克)於無水乙醇(5 毫升)之溶液，將混合物放在 80°C 及氮氣壓下攪拌 2.25 小時後冷卻至室溫，加入三乙胺(0.355 毫升)，將反應在真空蒸發並將殘留物分配在醋酸乙酯(x2)及水，將合併的有機層用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空蒸發，將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut®(Si, 5 克)純化，用在環己烷中的 0-90%二氯甲烷流洗，得到標題化合物之黃色殘留物(41 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.92 分鐘 MH<sup>+</sup> 332。

## 10 中間物 46

2-(5,6-二氫-4H-環戊[d][1,3]噻唑-2-基)苯胺

將 2-氯環戊酮(779 毫克)於無水乙醇(32 毫升)之溶液添加至 2-胺基苯硫醯胺(1 克)於無水乙醇(32 毫升)之溶液，將混合物放在 80°C 及氮氣壓下攪拌 2 小時後冷卻至室溫並再攪拌 18 小時，將反應在真空蒸發並將殘留物分配在醋酸乙酯(x2)及飽和的碳酸氫鈉水溶液，將合併的有機層用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空蒸發，將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut®(Si, 10 克)純化，用在環己烷中的 0-60%二氯甲烷流洗，得到標題化合物之深黃色固體(104 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.72 分鐘 MH<sup>+</sup> 217。

## 中間物 66

4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將三乙胺(48 毫升)添加至 4-(羥基甲基)六氫吡啶(20

## 五、發明說明 (52)

克)在無水二氯甲烷(100 毫升)在氮氣壓下之溶液，逐滴加入二碳酸二第三丁酯(42.4 克)在無水二氯甲烷(50 毫升)之溶液並將混合物在室溫攪拌 18 小時，將溶劑去除並將殘留物分配在水(100 毫升)及醋酸乙酯(100 毫升)，

5 將有機萃取液用水、氫氯酸(2 莫耳濃度)及鹽水清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在真空乾燥，得到標題化合物之白色固體(31.4 克)。

MS MH+ 216, (熱霧化)。

中間物 67

10 (2R,6R)-2,6-二甲基-4-亞甲基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將第三丁醇鉀(0.83 克)一次整份添加至甲基三苯基溴化磷(93.1 克)在無水 THF (20 毫升)在 0°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 20 分鐘，然後在 0°C 加入

15 (2R,6R)-2,6-二甲基-六氫吡啶酮-1-羧酸第三丁酯(CAS 146337-38-4) (1.33 克)在無水 THF (5 毫升)之溶液經 3 分鐘，將混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後使其溫熱至室溫並攪拌 16 小時，將混合物分配在水(50 毫升)及醋酸乙酯(3x50 毫升)，將合併的有機萃取液乾燥

20 (MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物經由 Biotage Flash™ 矽膠純化，用環己烷/醋酸乙酯 20:1 流洗，得到標題化合物之無色油(0.7 克)。

Tlc (環己烷/醋酸乙酯 20:1) R<sub>f</sub> 0.20。

中間物 68

(2R,6R)-4-(羥基甲基)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-羧酸第三

## 五、發明說明 (53)

丁酯

將硼烷(1 莫耳濃度於 THF, 12 毫升)逐滴添加至 2-甲基-2-丁烯(92.6 毫升)在 0°C 及氮氣壓下之溶液, 將溶液在 0°C 攪拌 1 小時, 然後在 0°C 逐滴加入(2R,6R)-2,6-二甲基-4-亞甲基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(684 毫克)在無水 THF (5 毫升)之溶液, 將混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時, 然後在室溫攪拌 3 小時, 然後依序加入水(0.5 毫升)、甲醇(6 毫升)及氫氧化鈉溶液(2 莫耳濃度, 6 毫升), 將混合物再度冷卻至 0°C, 然後逐滴加入過氧化氫(27%, 2.6 毫升)經 2 分鐘並將混合物在室溫攪拌 16 小時, 用 HCl (2 莫耳濃度, 約 6 毫升)將混合物酸化至 pH 4 後用碳酸鈉(2 莫耳濃度, 約 10 毫升)將混合物鹼化至 pH 12, 將混合物用醋酸乙酯(3x20 毫升)萃取, 將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 將溶劑蒸發後得到標題化合物之無色油(0.7 克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 4.20 (1H, m, CH), 3.84 (1H, m, CH), 3.52 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.02 (1H, m, CH), 1.75-1.54 (2H, m, CH<sub>2</sub> EQ+AX), 1.48 (9H, s, 3xCH<sub>3</sub>), 1.28 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.20 (4H, d+br d, CH<sub>3</sub>+CH EQ), 0.91 (1H, dd, CH AX)。

## 中間物 69

反-1-苄基-2,6-二甲基-4-亞甲基六氫吡啶

將第三丁醇鉀(0.27 克)一次整份添加至甲基三苄基溴化磷(1.01 克)在無水 THF (10 毫升)在 0°C 及氮氣壓下

## 五、發明說明 (54)

之溶液，將混合物攪拌 20 分鐘，然後在 0°C 加入反-2,6-二甲基-1-(苄基甲基)-4-六氫吡啶酮(CAS 198211-14-2) (0.41 克)在無水 THF (5 毫升)之溶液經 3 分鐘，將混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後使其溫熱至室溫並攪拌 5 16 小時，將混合物分配在水(50 毫升)及醋酸乙酯(3x50 毫升)，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 9:1 流洗，得到標題化合物之無色油(0.4 克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.39 (2H, br d, 芳族 2xCH),  
10 7.29 (2H, br t, 芳族 2xCH), 7.19 (1H, br t, 芳族 CH), 4.68 (2H, s, 2xCH), 3.92, 3.45 (2H, 2xd, CH<sub>2</sub>), 2.92 (2H, m, 2xCH), 2.30 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 1.96 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 0.99 (6H, d, 2xCH<sub>3</sub>)。

中間物 70

15 [(2 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲醇

將硼烷(1 莫耳濃度於 THF, 3.72 毫升)逐滴添加至 2-甲基-2-丁烯(0.8 毫升)在 0°C 及氮氣壓下之溶液，將溶液在 0°C 攪拌 1 小時，然後在 0°C 逐滴加入反-1-苄基-2,6-二甲基-4-亞甲基六氫吡啶(200 毫克)在無水 THF (2 20 毫升)之溶液，將混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後在室溫攪拌 3 小時，然後依序加入水(0.1 毫升)、甲醇(2 毫升)及氫氧化鈉溶液(2 莫耳濃度, 1.9 毫升)，將混合物再度冷卻至 0°C，然後逐滴加入過氧化氫(27%, 0.8 毫升)經 2 分鐘並將混合物在室溫攪拌 16 小時，用 HCl (2

## 五、發明說明 (55)

莫耳濃度，約 2 毫升)將混合物酸化至 pH 4 後用碳酸鈉 (2 莫耳濃度，約 3 毫升)將混合物鹼化至 pH 12，將混合物用醋酸乙酯(3x15 毫升)萃取，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發後得到標題化合物之無色油

5 (0.272 克)。

MS 實驗值 MH<sup>+</sup> 234 (熱霧化)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.39 (2H, br d, 芳族 2xCH), 7.29 (2H, br t, 芳族 2xCH), 7.21 (1H, br t, 芳族 CH), 3.94 (1H, br d, 0.5xCH<sub>2</sub>), 3.48-3.38 (3H, 2xd, 0.5CH+CH<sub>2</sub>),

10 3.02 (1H, m, CH), 2.87 (1H, m, CH), 1.90 (1H, m, CH), 1.64 (1H, br d, CH EQ), 1.42 (1H, br m, CH AX), 1.10-1.05 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.95, 0.90 (6H, 2xd, 2xCH<sub>3</sub>)。

中間物 71

順-1-苄基-2,6-二甲基-4-亞甲基六氫吡啶

15 將第三丁醇鉀(1.91 克)一次整份添加至甲基三苄基溴化磷(7.14 克)在無水 THF (50 毫升)在 0°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 20 分鐘，然後在 0°C 加入順-2,6-二甲基-1-(苄基甲基)-4-六氫吡啶酮(CAS 198211-15-3) (2.931 克)在無水 THF (10 毫升)之溶液經 2 分鐘，將

20 混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後使其溫熱至室溫並攪拌 16 小時，將混合物分配在水(50 毫升)及醋酸乙酯(3x50 毫升)，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用乙醚流洗，得到標題化合物之無色油(2.6 克)。

## 五、發明說明 (56)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.39 (2H, br d, 芳族 2xCH),  
 7.29 (2H, br t, 芳族 2xCH), 7.19 (1H, br t, 芳族 CH), 4.62  
 (2H, s, 2xCH), 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.65 (2H, m, 2xCH),  
 2.17 (2H, dd, CH<sub>2</sub>), 2.05 (2H, br t, CH<sub>2</sub>), 1.10 (6H, d,  
 5 2xCH<sub>3</sub>)。

中間物 72

[(2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲醇異  
 構物 2 (A)及[(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-  
 4-基]甲醇異構物 2 (B)

- 10 將硼烷(1 莫耳濃度於 THF, 25.6 毫升)逐滴添加至  
 2-甲基-2-丁烯(5.4 毫升)在 0°C 及氮氣壓下之溶液, 將溶  
 液在 0°C 攪拌 1 小時, 然後在 0°C 逐滴加入順-1-苄基-  
 2,6-二甲基-4-亞甲基六氫吡啶(1.3 克)在無水 THF (10 毫  
 升)之溶液, 將混合物在 0°C 攪拌 0.5 小時, 然後在室溫  
 15 攪拌 3 小時, 然後依序加入水(0.7 毫升)、甲醇(13 毫升)  
 及氫氧化鈉溶液(2 莫耳濃度, 0.5 毫升), 將混合物再度  
 冷卻至 0°C, 然後逐滴加入過氧化氫(27%, 5.5 毫升)經  
 2 分鐘並將混合物在室溫攪拌 16 小時, 用 HCl (2 莫耳  
 濃度, 約 10 毫升)將混合物酸化至 pH 4 後用碳酸鈉(2  
 20 莫耳濃度, 約 20 毫升)將混合物鹼化至 pH 12, 將混合  
 物用醋酸乙酯(3x50 毫升)萃取, 將合併的有機萃取液乾  
 燥(MgSO<sub>4</sub>), 將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析  
 法純化, 用二氯甲烷/乙醇/氨 300:8:1 流洗, 得到標題  
 化合物(A)之無色油(0.461 克)。

## 五、發明說明 (57)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.38 δ (2H, br d, CH<sub>s</sub>), 7.30 δ (2H, br t, CH<sub>s</sub>), 7.20 δ (1H, br t, 芳族 CH), 3.80 δ (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.60 δ (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2.82 δ (2H, m, 2xCH), 1.98 δ (1H, m, CH), 1.62-1.50 δ (4H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 1.02 δ (6H, d, 2xCH<sub>3</sub>)。

及標題化合物(B)之無色油(134 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.38 δ (2H, br d, CH<sub>s</sub>), 7.34 δ (2H, br t, CH<sub>s</sub>), 7.18 δ (1H, br t, 芳族 CH), 3.80 δ (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.43 δ (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2.55 δ (2H, m, 2xCH), 1.70 δ (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 1.14-1.00 δ (8H, d+m, 2xCH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub> AX)。

中間物 80

4-({[(2-[4-甲基-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

15 將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 186 毫克)及二異丙基乙基胺(0.12 毫升)於無水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(128 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(164 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(0.12 毫升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 10 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 10 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法



## 五、發明說明 (58)

(Biotage Flash™)純化，用環己烷/醋酸乙酯(10:1)流洗，  
得到標題化合物之白色固體(205 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.29 分鐘 MH<sup>+</sup> 432。

中間物 81

5 4-({[(2-[4-三氟甲基-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於  
10 無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-三氟甲基-1,3-噁唑-2-基)苯胺(55 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，  
15 在混合物中加入 5 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 5 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage Flash™)純化，用環己烷/醋酸乙酯(4:1)流洗，得到標題  
化合物之黃色固體(63 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.08 分鐘 MH<sup>+</sup> 486。

20 中間物 82

4-({[(2-[4-環丙基-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 370 毫克)及二異丙基乙基胺(0.24 毫升)於

## 五、發明說明 (59)

無水 THF (5 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(256 毫克)於無水 THF (3 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-環丙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(371 毫克)於無水 THF (5 毫升)並含二異丙基乙基胺(0.24 毫升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 10 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 10 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法 (Biotage Flash™, 矽膠, 90 克)純化，用環己烷/醋酸乙酯(6:1)流洗，得到標題化合物之白色固體(380 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.37 分鐘 MH<sup>+</sup> 458。

中間物 83

4-({[(2-[4-苯基-1,3-噻唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(67 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 4 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 4 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage Flash™, 矽

## 五、發明說明 (60)

膠，40克)純化，用環己烷/醋酸乙酯(10:1)流洗，得到標題化合物之米黃色固體(74毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.62 分鐘  $MH^+$  494。

中間物 84

5 4-({[(2-[4-噁噁-3-基-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-噁噁-3-基-1,3-噁唑-2-基)苯胺(68 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 4 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 4 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由  $MgSO_4$  乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage Flash™, 矽膠，40 克)純化，用環己烷/醋酸乙酯(10:1)流洗，得到標題化合物之灰色固體(101 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.59 分鐘  $MH^+$  500。

20 中間物 85

4-({[(2-[4-第三丁基-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無

## 五、發明說明 (61)

水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-第三丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(62 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 4 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 4 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage Flash™, 矽膠, 40 克)純化，用環己烷/醋酸乙酯(10:1) 10 流洗，得到標題化合物之米無色油(70 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.54 分鐘 MH<sup>+</sup> 474。

中間物 86

4-{{([2-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羧基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

15 將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(54 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 4 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 4 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage

20

## 五、發明說明 (62)

Flash™, 矽膠, 40 克) 純化, 用環己烷/醋酸乙酯(10:1) 流洗, 得到標題化合物之白色固體(55 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.34 分鐘 MH<sup>+</sup> 446。

中間物 87

5 4-{{[2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液, 將混合物攪拌 1 小時, 然後逐滴加入 2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(49 毫克)於無水 THF (1 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液, 將混合物在室溫攪拌 16 小時, 在混合物中加入 5 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 5 毫升水, 攪拌 0.5 小時, 然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 將溶劑蒸發, 將殘留物經由層析法(Biotage Flash™, 矽膠, 40 克)純化, 用醋酸乙酯/環己烷(1:6)流洗, 得到標題化合物之白色固體(80 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.26 分鐘 MH<sup>+</sup> 446。

20 中間物 88

4-{{[2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 72 毫克)及二異丙基乙基胺(87 微升)於無

## 五、發明說明 (63)

水 THF (1 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(50 毫克)於無水 THF (2 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(64 毫克)於無水 THF (2 毫升)並含二異丙基乙基胺 (87 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 5 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 5 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage Flash™, 矽膠, 40 克)純化，用醋酸乙酯/環己烷(1:10)流洗，得到標題化合物之白色固體(97 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.30 分鐘 MH<sup>+</sup> 432。

中間物 89

4-[[([2-(4-異丙基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 48 毫克)及二異丙基乙基胺(50 微升)於無水 THF (2 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(33 毫克)於無水 THF (2 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1 小時，然後逐滴加入 2-(4-異丙基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(49 毫克)於無水 THF (2 毫升)並含二異丙基乙基胺(50 微升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在混合物中加入 4 毫升飽和的碳酸氫鈉溶液及 4 毫升水，攪拌 0.5 小時，然後萃取至二氯甲烷並經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，將溶劑蒸發，將殘留物經由層析法(Biotage

## 五、發明說明 (64)

Flash™, 矽膠, 40 克) 純化, 用環己烷/醋酸乙酯(90:10) 流洗, 得到標題化合物之白色固體(57 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.39 分鐘 MH<sup>+</sup> 460。

中間物 90

5 4-({[2-[4-(乙酯基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 87 毫克)及二異丙基乙基胺(74 微升)於四氫呋喃(2 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(39.7 毫克)於四氫呋喃(2 毫升)在 5°C 之溶液經 2-3 分鐘, 攪拌 90 分鐘後, 加入 2-(2-胺基苯基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(100 毫克)及二異丙基乙基胺(74 微升)於四氫呋喃(2 毫升)在 5°C 之溶液經 30 秒, 使混合物溫熱至 20°C 並再攪拌 5 小時, 將混合物蒸發並經由快速層析法(SiO<sub>2</sub>, 己烷/醋酸乙酯(6:1))純化, 得到標題化合物(132 毫克)。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) 11.55 (1H, br s, NH), 8.50 (1H, d, 芳族 CH), 8.14 (1H, s, 芳族 CH), 7.73 (1H, dd, 芳族 CH), 7.44 (dt, 芳族 CH), 7.08 (1H, dt, 芳族 CH), 4.43 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 4.13 (2H, br s, CH<sub>2</sub>), 4.08 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2.72 (2H, br t, CH<sub>2</sub>), 1.91 (1H, m, CH), 1.82 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 1.58 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.46 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>), 1.43 (3H, t, CH<sub>3</sub>), 1.26 (2H, qd, CH<sub>2</sub>)。

中間物 91

20 4-({[2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]

## 五、發明說明 (65)

氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 將二異丙基乙基胺(133 微升)及 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 157.5 毫克)於四氫呋喃(3 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(71.2 毫克)
- 5 於四氫呋喃(3 毫升)在 3°C 之溶液經 5 分鐘，經 90 分鐘後，將 2-(2-胺基苯基)-4-(羥基甲基)-1,3-噻唑(149.6 毫克)及二異丙基乙基胺(133 微升)於四氫呋喃(3 毫升)之溶液添加至冷卻的溶液(0-5°C)經 5 分鐘，將所得的溶液在 0-5°C 攪拌 1 小時後使其溫熱至 20°C 並在氮氣壓下再
- 10 攪拌 18 小時，將混合物蒸發並分配在碳酸鈉(1 莫耳濃度，30 毫升)及醋酸乙酯(3x30 毫升)，將合併的有機層用水(30 毫升)清洗並將水用醋酸乙酯(30 毫升)逆萃取，將合併的有機層經由硫酸鎂乾燥並蒸發，得到標題化合物(296 毫克)。
- 15 NMR (DMSO, 400 MHz,  $\delta$ ) 11.5 (1H, br s, NH), 8.25 (1H, d, 芳族 CH), 7.94 (1H, dd, 芳族 CH), 7.63 (1H, s, 芳族 CH), 7.53 (1H, td, 芳族 CH), 7.24 (1H, td, 芳族 CH), 4.70 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.06 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 4.01 (2H, b m, CH<sub>2</sub>), 2.78 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.90 (1H, m, CH), 1.73 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 1.45 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>), 1.32 (1H, br dd, CH), 1.17 (2H, br qd, CH<sub>2</sub>)。
- 20

中間物 93

4-[(2-[(4-[(甲胺基)羰基]-1,3-噻唑-2-基}苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將二異丙基乙基胺(55 微升)及 4-(羥基甲基)六氫吡



## 五、發明說明 (66)

啖-1-羧酸第三丁酯(CAS No. 123855-51-6; 65.3 毫克)於  
 四氫呋喃(2 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(30 毫克)於  
 四氫呋喃(2 毫升)在 0-5°C 之溶液經 10 分鐘，經 90 分鐘  
 後，將 2-(2-胺基苯基)-N-甲基-1,3-噻唑-4-醯胺(70.8 毫  
 5 克)及二異丙基乙基胺(55 微升)於四氫呋喃(2 毫升)之溶  
 液添加至冷卻的溶液(0-5°C)經 10 分鐘，將所得的溶液  
 在 0-5°C 攪拌 1 小時後使其溫熱至 20°C 並在氮氣壓下再  
 攪拌 3 天，將混合物蒸發並分配在碳酸鈉(1 莫耳濃度，  
 30 毫升)及醋酸乙酯(3x30 毫升)，將合併的有機層用檸  
 10 檬酸(0.5 莫耳濃度，30 毫升)清洗並將其用醋酸乙酯(30  
 毫升)逆萃取，將合併的有機層用碳酸鈉(1 莫耳濃度，  
 20 毫升)清洗並將其用醋酸乙酯(30 毫升)逆萃取，將合  
 併的有機層經由硫酸鎂乾燥，蒸發並使用快速層析法純  
 化，用己烷：醋酸乙酯(2:1)流洗，得到標題化合物(18  
 15 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz,  $\delta$ ) 11.2 (1H, br s, NH), 8.42 (1H,  
 d, 芳族 CH), 8.13 (1H, s, 芳族 CH), 7.75 (1H, dd, 芳族 CH),  
 7.47 (1H, dt, 芳族 CH), 7.11 (dt, 芳族 CH), 6.99 (1H, br d,  
 NH), 4.16 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.10 (3H, br d, CH<sub>3</sub>), 3.01 (2H, d,  
 20 CH<sub>2</sub>), 2.73 (2H, br t, CH<sub>2</sub>), 1.88 (1H, m, CH), 1.76 (2H, br  
 d, CH<sub>2</sub>), 1.46 (9H, s, 3CH<sub>3</sub>)。

中間物 94

2-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基)胺基甲酸三氟醋  
 酸六氫吡啶-4-基甲酯

## 五、發明說明 (67)

將 4-({[(2-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(8.5 毫克)溶解在三氟醋酸(1 毫升)並加入水(0.1 毫升), 溶液經 5 分鐘後形成懸浮液, 在 20°C 攪拌 90 分鐘後蒸乾, 得到

5 標題化合物(10.6 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, δ) 11.8 (1H, br s, NH), 9.05 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 8.39 (1H, d, 芳族 CH), 8.32 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 7.74 (1H, dd, 芳族 CH), 7.41 (dt, 芳族 CH), 7.23 (1H, s, 芳族 CH), 7.09 (1H, dt, 芳族 CH), 4.64 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.12  
10 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.52 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 3.48 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.99 (2H, br q, CH<sub>2</sub>), 2.05 (3H, br d, CH<sub>3</sub>), 1.69 (2H, br q, CH<sub>2</sub>)。

中間物 95

4-{{[(2-(4-丙基-1,3-噁唑-2-基)苯基)胺基]羰基]氧基}甲  
15 基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(680 毫克)及二異丙基乙基胺(1.65 毫升)於無水 THF (10 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(284 毫克)於無水 THF (5 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液, 將混合物攪拌 3 小時, 然後逐滴加入 2-(4-丙基-1,3-噁唑-2-基)苯胺(626 毫克)於無水 THF (5 毫升)之溶液, 將混合物在室溫攪拌 16 小  
20 時, 在反應中加入水(10 毫升)及醋酸乙酯(10 毫升), 將水層用醋酸乙酯(10 毫升)萃取, 將合併的有機層用鹽水(15 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 將溶劑蒸發並將殘留物

## 五、發明說明 (68)

經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup> 在矽膠上純化，用 10% 二氯甲烷/環己烷及 10% 醋酸乙酯流洗，得到標題化合物之白色固體(1.068 克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.40 分鐘 MH<sup>+</sup> 460。

5 Tlc SiO<sub>2</sub> (環己烷/醋酸乙酯 1:8) R<sub>f</sub> 0.19。

中間物 96

4-{{[2-(4-戊基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯及 4-{{[2-(5-丁基-4-甲基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-

10 1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(723 毫克)及二異丙基乙基胺(1.75 毫升)於無水 THF (10 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(302 毫克)於無水 THF (5 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 1.5 小時，

15 然後逐滴加入 2-(4-戊基-1,3-噁唑-2-基)苯胺及 2-(5-丁基-4-甲基-1,3-噁唑-2-基)苯胺之混合物(760 毫克)於無水 THF (5 毫升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 7 天，在反應中加入水(10 毫升)及醋酸乙酯(10 毫升)，將水層用醋酸乙酯(10 毫升)萃取，將合併的有機層用鹽水(20 毫

20 升)清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由快速管柱層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 8:1 流洗，得到標題化合物之黃色油(1.1 克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.65 分鐘 MH<sup>+</sup> 488。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.52 分鐘 MH<sup>+</sup> 488。

## 五、發明說明 (69)

Tlc SiO<sub>2</sub> (環己烷/醋酸乙酯 8:1) R<sub>f</sub> 0.16。

中間物 97

4-[[([2-(4-丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 5 將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(690 毫克)及二異丙基乙基胺(1.5 毫升)於無水 THF (10 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(288 毫克)於無水 THF (5 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 3 小時，然後逐滴加入 2-(4-丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(677 毫克)於
- 10 無水 THF (5 毫升)之溶液，將混合物在室溫攪拌 16 小時，在反應中加入水(10 毫升)及醋酸乙酯(10 毫升)，將水層用醋酸乙酯(10 毫升)萃取，將合併的有機層用鹽水(15 毫升)清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物
- 15 經由 Buotage Flash™ 在矽膠上純化，用二氯甲烷隨後用醋酸乙酯流洗，得到標題化合物之淡黃色粉末(660 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.11 分鐘 MH<sup>+</sup> 474。

Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷) R<sub>f</sub> 0.1。

中間物 98

- 20 4-[[([2-{4-甲基-5-[(甲胺基)羰基]-1,3-噻唑-2-基}苯基]胺基]羰基)氧基]甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(43 毫克)及二異丙基乙基胺(0.095 毫升)於無水 THF (3 毫升)之混合物逐滴添加至三光氣(16 毫克)於無水 THF (5 毫升)在

## 五、發明說明 (70)

0-5°C及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌3小時，然後逐滴加入2-(2-胺基苯基)-N,4-二甲基-1,3-噻唑-5-醯胺(45毫克)於無水THF(35毫升)之溶液，將混合物在室溫攪拌16小時，在反應中加入水(5毫升)及醋酸乙酯(8  
5 毫升)，將水層用醋酸乙酯(8毫升)萃取，將合併的有機層用鹽水(10毫升)清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，將溶劑蒸發並將殘留物使用 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup>10 克矽膠固相萃取筒用 1:1 醋酸乙酯/環己烷作為流洗液純化，將物質在矽膠上經由 Buotage Flash<sup>™</sup>在矽膠上用 1:1 環己烷/醋酸  
10 乙酯純化，得到標題化合物之黃色油(50毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.81 分鐘  $\text{MH}^+$  487。

Tlc  $\text{SiO}_2$  (環己烷/醋酸乙酯 1:1)  $R_f$  0.23。

中間物 99

4-[([(2-{4-[2-(苄氧基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}苯基)胺基]  
15 羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將二異丙基乙基胺(0.57毫升)添加至三光氣(320毫克)於無水THF(2.5毫升)在0-5°C及氮氣壓下之溶液，攪拌2分鐘後，加入4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三  
20 丁酯(694毫克)於無水THF(3毫升)之溶液並將所得的混合物在0-5°C攪拌2小時30分鐘，然後依序加入2-{4-[2-(苄氧基)乙基]-1,3-噻唑-2-基苯胺}(1克)於無水THF(7毫升)之溶及二異丙基乙基胺(0.57毫升)，將如此所得的混合物在室溫攪拌16小時後分配在醋酸乙酯(200毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(150毫升)，將水層

## 五、發明說明 (71)

分離，用醋酸乙酯(100 毫升)萃取，將有機萃取液合併，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發，將所得的殘留物經由快速管柱層析法純化，用己烷/醋酸乙酯 4:1 流洗，得到標題化合物之淡黃色固體(1.27 克)。

5 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.47 分鐘 MH<sup>+</sup> 552.3。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 4:1) R<sub>f</sub> 0.18。

中間物 100

4-({[2-(4-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 10 在草醯氯(0.136 毫升)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液中在-78°C 加入 DMSO (0.259 毫升)，在該溫度攪拌 1 小時後，逐滴加入 4-({[2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基]胺基}羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(465 毫克)於二氯甲烷(4 毫升)之溶液，經 30 分鐘後，加入
- 15 三乙胺(1 毫升)並將所得的溶液在-78°C 攪拌 1 小時後使其緩慢溫熱至室溫，將反應混合物分配在二氯甲烷(50 毫升)及水(20 毫升)，將有機層分離，用 0.5 莫耳濃度氫氯酸(20 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，蒸發後得到標題化合物之白色固體(450
- 20 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.78 分鐘 MH<sup>+</sup> 446.5。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 1:1) R<sub>f</sub> 0.44。

中間物 101

4-({[2-[4-(二氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基]胺基}羰基]

## 五、發明說明 (72)

氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-{{[2-(4-甲醯基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(150 毫克)於二氯甲烷(0.5 毫升)之溶液中在 0°C 加入(二乙胺基)硫三氟化物(0.065 毫升), 在室溫攪拌 18 小時後, 將反應混合物分配在二氯甲烷(40 毫升)及水(10 毫升), 將水層分離並用二氯甲烷(10 毫升)萃取, 將合併的有機萃取液用飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸發後得到粗物質, 將其經由快速層析法純化, 用醋酸乙酯/己烷 3:1 流洗, 得到標題化合物之白色固體(85 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.93 分鐘 MH<sup>+</sup> 467.5。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 1:1) R<sub>f</sub> 0.57。

中間物 102

15 4-({[2-[4-(氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基]胺基}羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-({[2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基]胺基}羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(150 毫克)於二氯甲烷(0.5 毫升)之溶液中在 0°C 加入(二乙胺基)硫三氟化物(0.046 毫升), 在室溫攪拌 3 小時 20 分鐘後, 再度加入(二乙胺基)硫三氟化物(0.015 毫升), 攪拌 16 小時後, 將反應混合物分配在二氯甲烷(40 毫升)及水(10 毫升), 將水層分離並用二氯甲烷(10 毫升)萃取, 將合併的有機萃取液用飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)清洗

## 五、發明說明 (73)

並乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸發後得到粗物質, 將其經由快速層析法純化, 用醋酸乙酯/己烷 3:1 流洗, 得到標題化合物之白色固體(47 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.90 分鐘 MH<sup>+</sup> 450.0。

5 Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 1:1) R<sub>f</sub> 0.55。

中間物 103

4-(((2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-(((2-(4-甲醯基-1,3-噁唑-2-基)苯基}胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(150 毫克)於 THF (3 毫升)在 -78°C 之溶液中加入甲基氯化鎂在 THF 之 3 當量濃度溶液(0.27 毫升), 將所得的溶液攪拌並使其溫熱至室溫經 16 小時, 用水(1 毫升)淬火後, 將混合物分配在二氯甲烷(200 毫升)及水(50 毫升), 將有機層  
10 分離, 用飽和的碳酸氫鈉水溶液清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>),  
15 蒸發後得到標題化合物之淡黃色固體(135 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.77 分鐘 MH<sup>+</sup> 462.6。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 1:1) R<sub>f</sub> 0.34。

中間物 104

20 (R)-4-(((2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將二異丙基乙基胺(0.23 毫升)添加至三光氣(128 毫克)於無水 THF (3 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液, 攪拌 10 分鐘後, 加入 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三



## 五、發明說明 (74)

丁酯(282 毫克)於無水 THF (5 毫升)之溶液並將所得的  
 混合物在 0-5°C 攪拌 1 小時，然後依序加入(R)-2-[4-(1-  
 羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺(330 毫克)於無水 THF (5  
 毫升)之溶液及二異丙基乙基胺(0.23 毫升)，將如此所得  
 5 的混合物在室溫攪拌 16 小時後分配在醋酸乙酯(150 毫  
 升)及水(50 毫升)，將水層分離，用醋酸乙酯(100 毫升)  
 萃取，將有機萃取液合併，用飽和的碳酸氫鈉水溶液  
 (20 毫升)清洗，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發，將所得的殘留物  
 經由快速管柱層析法純化，用己烷/醋酸乙酯 3:1 流洗，  
 10 得到標題化合物之白色固體(475 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.87 分鐘 MH<sup>+</sup> 462.6。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 1:1) R<sub>f</sub> 0.34。

中間物 105

4-{[2-(4-乙醯基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]

15 甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在草醯氣(0.024 毫升)於二氯甲烷(2 毫升)之溶液中  
 在-78°C 加入 DMSO (0.041 毫升)，在該溫度攪拌 1 小時  
 後，逐滴加入 4-({[2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]  
 苯基]胺基}羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯  
 20 (83 毫克)於二氯甲烷(1.5 毫升)之溶液，經 15 分鐘後，  
 加入三乙胺(0.18 毫升)並將所得的溶液在-78°C 攪拌 1 小  
 時後使其緩慢溫熱至室溫經 3 小時，將反應混合物分配  
 在二氯甲烷(50 毫升)及水(20 毫升)，將有機層分離，用  
 0.5 莫耳濃度氫氯酸(20 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液

## 五、發明說明 (75)

(20 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸發後得到標題化合物之白色固體(85 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.92 分鐘 MH<sup>+</sup> 460.6。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 1:1) R<sub>f</sub> 0.58。

## 5 中間物 106

4-({[2-[4-(1,1-二氟乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-({[2-(4-乙醯基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(81 毫克)於二  
 10 氯甲烷(1 毫升)之溶液中加入(二乙胺基)硫三氟化物  
 (0.45 毫升), 在室溫攪拌 24 小時後, 再度加入(二乙胺  
 基)硫三氟化物(0.45 毫升), 攪拌 4 天後, 將反應混合物  
 分配在二氯甲烷(50 毫升)及水(10 毫升), 將水層分離並  
 用二氯甲烷(20 毫升)萃取, 將合併的有機萃取液用飽和  
 15 的碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸發  
 後得到粗物質, 將其經由快速層析法純化, 用醋酸乙酯  
 /己烷 3:1 流洗, 得到標題化合物之淡黃色固體(40 毫  
 克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.11 分鐘 MH<sup>+</sup> 480.2。

## 20 中間物 107

4-({[2-[4-(2-乙氧基-2-氧乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將二異丙基乙基胺(0.57 毫升)添加至三光氣(320 毫  
 克)於無水 THF (2.5 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液,

## 五、發明說明 (76)

攪拌 2 分鐘後，加入 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(698 毫克)於無水 THF (6 毫升)之溶液並將所得的混合物在 0-5°C 攪拌 1 小時，然後依序加入[2-(2-胺基苯基)-1,3-噻唑-4-基]醋酸乙酯(0.85 克)於無水 THF (5 毫升)

- 5 之溶液及二異丙基乙基胺(0.57 毫升)，將如此所得的混合物在室溫攪拌 16 小時後分配在醋酸乙酯(200 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(150 毫升)，將水層分離，用醋酸乙酯(100 毫升)萃取，將有機萃取液合併，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)並蒸發，將所得的殘留物經由快速管柱層析法
- 10 純化，用己烷/醋酸乙酯 4:1 流洗，得到標題化合物之淡黃色固體(0.92 克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.12 分鐘 MH<sup>+</sup> 504.3。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 4:1) R<sub>f</sub> 0.11。

中間物 108

- 15 4-({[(2-[4-(2-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 在 4-({[(2-[4-(2-乙氧基-2-氧乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (822 毫克)於 THF (10 毫升)之溶液中加入硼氫化鋰(35 毫克)，在室溫攪拌 6 小時後，再度加入硼氫化鋰(35 毫克)並將所得的混合物在室溫攪拌 15 小時，然後加入甲醇(10 毫升)並將混合物攪拌 10 分鐘，將溶劑蒸發並將殘留物分配在醋酸乙酯(150 毫升)及水(50 毫升)，將水層分離，用醋酸乙酯(50 毫升)萃取，將有機萃取液合
- 20

## 五、發明說明 (77)

併，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發成淡黃色固體(765毫克)，將一部份此固體(610毫克)經由快速管柱層析法純化，用醋酸乙酯/環己烷 1:1 流洗，得到標題化合物之白色固體(515毫克)。

- 5 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.84 分鐘 MH<sup>+</sup> 462.2。

中間物 109

4-({[(2-[4-(2-氟乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 在 4-({[(2-[4-(2-羥基乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(68毫克)於二氯甲烷(0.5毫升)之溶液中加入(二乙胺基)硫三氟化物(0.40毫升)，在室溫攪拌 6 小時 10 分鐘後，再度加入(二乙胺基)硫三氟化物(0.40毫升)及二氯甲烷(0.5毫升)，將所得的溶液在室溫攪拌 21 小時後，將反應混合物用二氯甲烷(100毫升)稀釋並用飽和的碳酸氫鈉水溶液(50毫升)清洗，將水層分離並用二氯甲烷(100毫升)萃取，將有機萃取液合併，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並蒸發後得到粗油，將其經由快速層析法純化，用醋酸乙酯/環己烷 4:1 流洗，得到標題化合物之淡黃色固體(57毫克)。

- 20 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.15 分鐘 MH<sup>+</sup> 464.2。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 4:1) R<sub>f</sub> 0.20。

中間物 110

4-({[(2-[4-(2,2-二氟乙基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

## 五、發明說明 (78)

將二異丙基乙基胺(0.034 毫升)添加至三光氣(19 毫克)於無水 THF (0.2 毫升)在 0-5°C 之溶液，攪拌 5 分鐘後，加入 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(41.1 毫克)於無水 THF (0.5 毫升)之溶液並將所得的混合物攪拌 1 小時 25 分鐘，然後依序加入 2-[4-(2,2-二氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺於 THF (0.5 毫升)之溶液及二異丙基乙基胺(0.034 毫升)，將如此所得的混合物從 0°C 至室溫攪拌 16 小時，然後將反應混合物分配在醋酸乙酯(30 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(20 毫升)，將水層分離，用醋酸乙酯(20 毫升)萃取，將有機萃取液合併，乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)並蒸發，將粗殘留物經由快速管柱層析法純化，用醋酸乙酯/環己烷 1:3 流洗，得到標題化合物固體 (42 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.20 分鐘 MH<sup>+</sup> 482.5。

15 中間物 111

4-{{([2-(4-環丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 176 毫克)及 N,N-二異丙基乙基胺(439 微升)於無水四氫呋喃(3 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(122 毫克)於無水四氫呋喃(7 毫升)在氮氣壓下之冷卻(0 °C)溶液，將所得的溶液在室溫攪拌 1.5 小時後再度冷卻至 0°C，加入 2-(4-環丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(188 毫克)於無水四氫呋喃(1 毫升)之溶液並將混合物在室溫攪拌

## 五、發明說明 (79)

16 小時，加入水且經 4 小時後將混合物用醋酸乙酯萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，將溶劑去除並將殘留物在矽膠上經由快速管柱層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 8:1 流洗，得到標題化合物之黃色油，其放置後固化(285 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.56 分鐘  $\text{MH}^+$  472。

中間物 112

4-[[([2-(4-環己基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

10 將 2-(4-環己基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(155 毫克)及 N,N-二異丙基乙基胺(314 微升)於無水四氫呋喃(2 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(94 毫克)於無水四氫呋喃(5 毫升)在氮氣壓下之冷卻( $0^\circ\text{C}$ )溶液並將溶液在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 10 分鐘，加入 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

15 (CAS 編號 123855-51-6, 129 毫克)於無水四氫呋喃(1 毫升)之溶液並將所得的溶液在  $70^\circ\text{C}$  加熱 3 天，加入碳酸氫鈉(8%)/水 1:1 及二氯甲烷並將所得的混合物激烈攪拌 1.5 小時，將反應混合物分配在兩相並將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，將溶劑去除並將殘留物在矽膠上經由快速管柱層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯(9:1)作為流洗液，得到標題化合物(63 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.75 分鐘  $\text{MH}^+$  500。

中間物 113

4-[[([2-(4-環戊基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]

## 五、發明說明 (80)

甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 54 毫克)及 N,N-二異丙基乙基胺(130 微升)於無水四氫呋喃(2 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(38 毫克)於無水四氫呋喃(4 毫升)在氮氣壓下之冷卻(0°C)溶液，將所得的溶液在室溫攪拌 1.5 小時後再度冷卻至 0°C，加入 2-(4-環戊基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(60 毫克)於無水四氫呋喃(1 毫升)之溶液並將混合物在室溫攪拌 3 天，加入碳酸氫鈉(8%)/水 1:1 及二氯甲烷並將所得的混合物激烈攪拌 1.5 小時，將反應混合物分配在兩相並將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，將溶劑去除並將殘留物在矽膠上經由快速管柱層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 9:1 流洗，得到標題化合物之白色固體(26 毫克)。

15 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.79 分鐘 MH<sup>+</sup> 486。

中間物 114

4-(((2-[4-(環丙基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 231 毫克)及二異丙基乙基胺(0.375 毫升)於無水 THF (7.5 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(160 毫克)於無水 THF (7.5 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物在室溫攪拌 1 小時後再度冷卻至 0-5°C，加入 2-[4-(環丙基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯胺(248 毫克)於無水

## 五、發明說明 (81)

THF (7.5 毫升)含二異丙基乙基胺(0.187 毫升)之溶液並將混合物在室溫攪拌 18 小時，在反應中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)並用二氯甲烷(x3)萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾  
5 並在真空蒸發，將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup> (Si, 10 克)純化，用在環己烷中的 0-65%二氯甲烷且隨後用 100%二氯甲烷流洗，得到標題化合物之白色固體 (162 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.55 分鐘 MH<sup>+</sup> 472。

10 中間物 115

4-{{[2-(4-異丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 187 毫克)及二異丙基乙基胺(0.304 毫升)  
15 於無水 THF (6 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(130 毫克)於無水 THF (6 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物在室溫攪拌 1 小時後再度冷卻至 0-5°C，加入 2-(4-異丁基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(203 毫克)於無水 THF (6 毫升)含二異丙基乙基胺(0.152 毫升)之溶液並將混合物在  
20 室溫攪拌 72 小時，在反應中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)並用二氯甲烷(x3)萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空蒸發，將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup> (Si, 10 克)純化，用在環己烷中的 0-65%二氯甲烷且隨後用 100%二



## 五、發明說明 (82)

氯甲烷流洗，得到標題化合物之白色固體(148 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.69 分鐘  $MH^+$  474。

中間物 116

5 2-{2-[(1-(第三丁酯基)六氫吡啶-4-基]甲氧基}羰基)胺基]苯基}-6,7-二氫[1,3]噻唑並[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 26.6 毫克)及二異丙基乙基胺(0.043 毫升)於無水 THF (1 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(18.5 毫克)於無水 THF (1 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液，將混合物在室溫攪拌 1 小時後再度冷卻至 0-5°C，加入 2-(2-胺基苯基)-6,7-二氫[1,3]噻唑並[5,4-c]吡啶-5(4H)-羧酸第三丁酯(41 毫克)於無水 THF (2 毫升)含二異丙基乙基胺(0.022 毫升)之溶液並將混合物在室溫攪拌 20 小時，在反應中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液並用二氯甲烷(x2)萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空蒸發，將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup> (Si, 1 克)純化，用在環己烷中的 0-90% 二氯甲烷流洗，得到標題化合物之淡黃色殘留物(27 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.56 分鐘  $MH^+$  573。

中間物 117

4-[(2-(5,6-二氫-4H-環戊[d][1,3]噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基]氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

## 五、發明說明 (83)

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 104 毫克)及二異丙基乙基胺(0.168 毫升)於無水 THF (5 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(72 毫克)於無水 THF (5 毫升)在 0-5°C 及氮氣壓下之溶液, 將混合物在室溫攪拌 1 小時後再度冷卻至 0-5°C, 加入 2-(5,6-二氫-4H-環戊[d][1,3]噻唑-2-基)苯胺(104 毫克)於無水 THF (5 毫升)含二異丙基乙基胺(0.084 毫升)之溶液並將混合物在室溫攪拌 20 小時, 在反應中加入飽和的碳酸氫鈉水溶液並用二氯甲烷(x2)萃取, 將合併的有機萃取液用鹽水清洗, 經由無水硫酸鎂乾燥, 過濾並在真空蒸發, 將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut® (Si, 5 克)純化, 用在環己烷中的 0-90%二氯甲烷流洗, 得到標題化合物之淡黃色固體(162 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.55 分鐘 MH<sup>+</sup> 458。

15 中間物 118

4-[(2-溴苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 2.5 克)於無水四氫呋喃(10 毫升)之溶液逐滴添加至三光氣(1.69 克)於無水四氫呋喃(80 毫升)在氮氣壓下之冷卻(0°C)溶液, 逐滴加入 N,N-二異丙基乙基胺(3 毫升)並將所得的溶液在室溫攪拌 1.5 小時後再度冷卻至 0°C, 加入鄰-溴苯胺(2 克)及 N,N-二異丙基乙基胺(3 毫升)於無水四氫呋喃(10 毫升)之溶液並將混合

## 五、發明說明 (84)

物在室溫攪拌 3 天，加入水及碳酸氫鈉(8%)且經 1 小時後將混合物用二氯甲烷萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，將溶劑去除並將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化，用環己烷/醋酸乙酯 10:1 流

5 洗，得到標題化合物(2.3 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  3.80 分鐘  $\text{MH}^+$  413, 415。

中間物 119

4-[[([2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

10 將雙(頻哪醇基)二硼(623 毫克)於無水二甲氧基乙烷(2 毫升)之溶液添加至 4-[[([2-溴苯基]胺基}羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯之溶液，加入醋酸鉀(602 毫克)及 1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(167 毫克)並將所得的混合物在 80°C 加熱 16 小時，將混合物分

15 配在鹽水及二氯甲烷並將合併的有機萃取液乾燥

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並在真空濃縮後得到棕色油，用環己烷/醋酸乙酯 7:1 作為流洗液純化此殘留物(Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup>)，得到標題化合物之無色油(454 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.21 分鐘  $\text{MH}^+$  461。

20 中間物 120

4-[[([2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 2-溴噻唑(0.59 毫升)添加至 4-[[([2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六

## 五、發明說明 (85)

氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.0 克)於無水二甲氧基乙烷(20 毫升, 用活化的氧化鋁預先處理)之溶液, 依序加入三乙胺(0.92 毫升)及肆(三苯膦基)鈀(0)(254 毫克)及水(2 毫升), 將所得的反應混合物在 88°C 加熱 16 小時, 使反應冷卻後, 在真空濃縮並將殘留物分配在鹽水及醋酸乙酯, 將合併的有機萃取液乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並將溶劑去除後得到油, 將其在矽膠上經由管柱層析法純化, 用環己烷/醋酸乙酯(6:1)流洗, 得到標題化合物之無色油(120 毫克)。

10 LC/MS ESI  $R_T$  4.17 分鐘  $\text{MH}^+$  418。

溴中間物

4-{{([2-(4-溴-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 2,4-二溴噁唑(CAS 編號 4175-77-3, 150 毫克)添加至 4-{{([2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(251 毫克)於無水二甲氧基乙烷(10 毫升)之溶液, 加入碳酸鈉之 2 當量濃度水溶液(1.8 毫升)並將氮氣氣泡通入反應混合物經 15 分鐘, 加入肆(三苯膦基)鈀(0)(143 毫克)並將所得的反應混合物在 88°C 加熱 16 小時, 使反應冷卻後, 在真空濃縮並將殘留物分配在醋酸乙酯(150 毫升)及水(30 毫升), 將有機層分離, 乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並將溶劑去除後得到油, 將其在矽膠上經由管柱層析法純化, 用環己烷/醋酸乙酯(9:1)流洗, 得到標題化合物之無色油

## 五、發明說明 (86)

(101 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.25 分鐘  $MH^+$  496,  $M+2H^+$  498。

氯中間物

4-{{[2-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}

5 六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 2,4-二氯噻唑(CAS 編號 4175-76-2, 114 毫克)添加至 4-{{[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(300 毫克)於無水二甲氧基乙烷(12 毫升)之溶液, 加入碳酸鈉

10 之 2 當量濃度水溶液(2.2 毫升)並將氮氣氣泡通入反應混合物經 15 分鐘, 加入肆(三苯膦基)鈀(0)(170 毫克)並將所得的反應混合物在 88°C 加熱 16 小時, 使反應冷卻後, 在真空濃縮並將殘留物分配在醋酸乙酯(150 毫升)及水(50 毫升), 將有機層分離, 乾燥( $Na_2SO_4$ )並將溶劑

15 去除後得到油, 將其在矽膠上經由管柱層析法純化, 用環己烷/醋酸乙酯(4:1)流洗, 得到標題化合物之無色油(150 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.16 分鐘  $MH^+$  452。

中間物 125

20 4-氟-4-[2-({2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)-2-氧基乙基]六氫吡啶-1-羧酸苄酯

將三光氣(39 毫克)一次整份添加至 1-六氫吡啶羧酸-4-氟-4-(羥基甲基)-苯基甲酯(CAS240400-84-4)(70 毫克)及二異丙基乙基胺(68 毫克)於無水 THF (5 毫升)在 0

## 五、發明說明 (87)

°C 及氮氣壓下之溶液，使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時，一次整份加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(50 毫克)並將混合物攪拌 16 小時，然後分配在水(10 毫升)及醋酸乙酯(3x10 毫升)，將合併的有機萃取液用鹽水(10 5 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用己烷/醋酸乙酯 3:1 流洗，得到標題化合物之無色油(101 毫克)。

Tlc SiO<sub>2</sub> (己烷/醋酸乙酯 3:1) R<sub>f</sub> 0.2。

中間物 126

- 10 (2R,6R)-2,6-二甲基-4-[[([2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯異構物 1(A)及(2S,6S)-2,6-二甲基-4-[[([2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯異構物 2(B)

- 15 將三光氣(117)添加至(2R,6R)-4-(羥基甲基)-2,6-二甲基六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(192 毫克)及二異丙基乙基胺(0.27 毫升)於無水 THF (4 毫升)在室溫及氮氣壓下之溶液，將混合物攪拌 2 小時，然後逐滴加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(150 毫克)於無水 THF (1 毫升)之
- 20 溶液並將混合物攪拌 16 小時，將反應混合物分配在水(15 毫升)及醋酸乙酯(3x15 毫升)，將合併的有機萃取液用鹽水(20 毫升)清洗並乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用己烷/醋酸乙酯 8:1 流洗，得到標題化合物混合物之無色固體(205 毫克)。

## 五、發明說明 (88)

LC/MS ESI  $R_T$  4.55 分鐘  $MH^+$  460。

在 chiralcel OD 15 毫升/分鐘，波長 215 毫微米(2% 乙醇/庚烷)分離外消旋異構物，得到標題化合物(A)之無色固體(60 毫克)：

5 5048-樣本解離在 CHIRALCEL OD-H

製造商 DIACEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD

管柱大小 0.46 公分內徑 x25 公分

管柱編號 ODHOCE-IF029

流洗液 2%乙醇/庚烷

10 流速 1 毫升/分鐘

溫度室溫

波長 215 毫微米

注射體積 15 微升

滯留時間 30.97 分鐘

15 及標題化合物(B)之無色固體(50 毫克)：

滯留時間 35.23 分鐘

中間物 128

4-{{([5-氟-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羧基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

20 將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(CAS 編號 123855-51-6, 614 毫克)及 N,N-二異丙基乙基胺於無水 THF (5 毫升)之溶液在氮氣壓下逐滴添加至三光氣 (280 毫克)於無水 THF (5 毫升)在 0-5°C 之溶液，將此混合物添加至 5-氟-2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(594 毫克)

## 五、發明說明 (89)

及 N,N-二異丙基乙基胺(522 微升)於無水 THF (5 毫升) 在氮氣壓下之溶液，將混合物在 0°C 攪拌 3 小時，然後在 23°C 攪拌 16 小時，將混合物蒸發，加入飽和的碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)並用二氯甲烷(6x80)萃取，將合併、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)的有機萃取液蒸發，將殘留物從溫熱的 THF (40 毫升)吸附至矽膠上，將其填充至 Biotage Flash™ 矽膠管柱(40 克)，用醋酸乙酯-環己烷(4:96 至 14:86)梯度流洗，得到標題化合物之白色晶體。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.41 分鐘 MH<sup>+</sup> 450。

## 10 中間物 129

4-({[2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-4-氟]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在三光氣(75 毫克)於無水 THF (2.5 毫升)在 0°C 之溶液中加入二異丙基乙基胺(132 微升)及 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(165 毫克)並將反應混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時，加入 2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-4-氟苯胺(168 毫克)於無水 THF (2.5 毫升)之溶液及二異丙基乙基胺(132 微升)並將反應混合物在室溫攪拌 17 小時，將反應混合物用醋酸乙酯(50 毫升)稀釋並用飽和的碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)清洗，將水層分離並用醋酸乙酯(50 毫升)萃取，將有機層合併，經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，蒸發後留下粗黃色固體，將其經由快速管柱層析法用 4:1 己烷/醋酸乙酯流洗液純化，蒸發後得到標題化合物之黃色固體(321 毫克)。



## 五、發明說明 (90)

LC/MS ESI  $R_T$  4.49 分鐘  $MH^+$  464。

Tlc  $SiO_2$  (醋酸乙酯/己烷 1:1)  $R_f$  0.51。

中間物 130

4-({[2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)-4-羥基]苯基}胺基)羰

5 基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在三光氣(76 毫克)於無水 THF (2.5 毫升)在 0°C 之溶液中加入二異丙基乙基胺(134 微升)及 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(165 毫克)並將反應混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時，加入 2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)-4-羥基

10 苯胺(170 毫克)於無水 THF (2.5 毫升)之溶液及二異丙基乙基胺(134 微升)並將反應混合物在室溫攪拌 17 小時，將反應混合物用醋酸乙酯(50 毫升)稀釋並用飽和的碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)清洗，將水層分離並用醋酸乙酯萃取，將有機層合併，經由  $MgSO_4$  乾燥，過濾並蒸發在

15 矽膠上，將粗物質經由快速管柱層析法(乾式填充)用 4:1 己烷/醋酸乙酯流洗液純化，得到標題化合物之白色固體(250 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  4.33 分鐘  $MH^+$  462。

Tlc  $SiO_2$  (醋酸乙酯/己烷 1:1)  $R_f$  0.49。

20 實例 1

2-(1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

將三氟醋酸(0.2 毫升)添加至 4-({[2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁

## 五、發明說明 (91)

酯(117 毫克)於二氯甲烷(2 毫升)之溶液並將所得的溶液在室溫攪拌 3.5 小時，將溶劑去除後得到黃色油，將其施加至 HPLC 自動製備系統並用 30%至 60%乙腈/水流洗，得到標題化合物之白色固體(30 克)。

5 LC/MS ESI  $R_T$  2.40 分鐘  $MH^+$  318。

NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 11.8 (1H, br s, NH), 9.37 (1H, br s, NH), 8.85 (1H, br s, NH), 8.43 (1H, br d, CH), 7.90 (1H, d, CH), 7.78 (1H, dd, CH), 7.41 (1H, ddd, CH), 7.33 (1H, d, CH), 7.09 (1H, ddd, CH), 4.10 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.48 (2H, br d,  $CH_2$ eq), 2.92 (2H, br m,  $CH_2$ ax), 2.12-1.98 (3H, m+br d,  $CH_2$ + $CH_2$ eq), 1.67 (2H, br m,  $CH_2$ ax)。

## 實例 2

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

15 將 4-({[(2-[4-甲基-1,3-噻唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(165 毫克)於無水二氯甲烷(8 毫升)及三氟醋酸(0.5 毫升)之溶液在室溫及氮氣壓下攪拌 4 小時，用 8%碳酸氫鈉溶液鹼化並用二氯甲烷萃取 3 次，將合併的有機萃取液經由  $MgSO_4$  乾

20 燥，將溶劑蒸發並將殘留物經由層析法(Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup>, Si, 5 克)純化，用甲醇/二氯甲烷/氨(90:10:1)流洗後得到殘留物，將其溶解在甲醇/二氯甲烷(1:10)混合物並加入 1 當量濃度在乙醚之 HCl (0.5 毫升)，將溶劑蒸發後得到標題化合物之白色固體(80 克)。

## 五、發明說明 (92)

LC/MS ESI  $R_T$  2.72 分鐘  $MH^+$  332。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.8 (1H, br s, NH), 8.43 (1H, br d, CH), 7.73 (1H, dd, CH), 7.38 (1H, ddd, CH), 7.04 (1H, ddd, CH), 6.87 (1H, s, CH), 4.05 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.13 (2H, dt, 2xCHeq), 2.64 (2H, ddd, 2xCHax), 2.51 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.88 (1H, m, CH), 1.78 (2H, br d, 2xCHeq.), 1.25 (2H, dq, 2xCHax.)。

## 實例 3

2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲

10 酯鹽酸鹽

將 4-({[(2-[4-乙基-1,3-噻唑-2-基]苯基)胺基]羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(78 毫克)於甲醇(0.5 毫升)及二氯甲烷(4 毫升)之溶液在室溫及氮氣壓下與 1 當量濃度在乙醚之 HCl (1 毫升)攪拌 16 小時，將溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之乳色固體(54 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.59 分鐘  $MH^+$  346。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.28 (1H, br d, CH), 7.87 (1H, dd, CH), 7.50-7.45 (2H, ddd+s, 2xCH), 7.18 (1H, ddd, CH), 4.03 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.28 (2H, br d, 2xCHeq.), 2.93-2.78 (4H, br t+q, 2xCHax.+ $CH_2$ ), 1.98 (1H, m, CH), 1.85 (2H, br d, 2xCHeq.), 1.43 (2H, dq, 2xCHax.), 1.33 (3H, t,  $CH_3$ )。

## 實例 4

## 五、發明說明 (93)

2-(4-丙基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

在 4-[[([2-(4-丙基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(442 毫克)於醋酸乙酯(10 毫升)及甲醇(2 毫升)之溶液中在 0°C 加入在乙醚中的 1.0 莫耳濃度氫氯酸(6.5 毫升)，然後將混合物在室溫攪拌 16 小時，將溶劑蒸發，並將殘留物用醋酸乙酯/乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之淡黃色粉末(352 克)。

- 10 NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.9 (1H, br s, NH), 9.05 (1H, br s, NH), 8.70 (1H, br s, NH), 8.26 (1H, br d, CH), 7.86 (1H, dd, CH), 7.50-7.45 (2H, ddd+s, 2xCH), 7.16 (1H, ddd, CH), 4.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.27 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 2.88 (2H, br t, CH<sub>2</sub> AX), 2.78 (1H, m, CH), 1.88-1.73 (4H, br d+m, 2xCH<sub>2</sub>), 1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.96 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.77 分鐘 MH<sup>+</sup> 360。

Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷/甲醇/氨 20:2:1) R<sub>f</sub> 0.4。

## 實例 5

20 2-(4-異丙基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

將 4-[[([2-(4-異丙基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(57 毫克)於甲醇(1 毫升)及二氯甲烷(5 毫升)之溶液與在乙醚中的 1 當量濃度 HCl (1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時，將

## 五、發明說明 (94)

溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之乳色固體(41 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.82 分鐘  $MH^+$  360。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 12.0 (1H, br s, NH), 8.90, 5 8.55 (2H, 2xv. br s,  $N^+H_2$ ), 8.28 (1H, br d, CH), 7.86 (1H, dd, CH), 7.48, 7.45 (2H, ddd+s, 2xCH), 7.16 (1H, ddd, CH), 4.04 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.28 (2H, br d, 2xCHeq), 3.12 (1H, m, CH), 2.88 (2H, br t, 2xCHax), 1.97 (1H, m, CH), 1.34 (6H, d, 2x $CH_3$ )。

## 10 實例 6

2-[4-(環丙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基氨基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

將 4-({[2-[4-環丙基-1,3-噻唑-2-基]苯基}氨基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(345 毫克)於無 15 水二氯甲烷(11 毫升)及甲醇(1 毫升)之溶液與在乙醚中的 1 當量濃度 HCl (2 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時，將溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之黃色固體(254 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.78 分鐘  $MH^+$  358。

20 NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.25 (1H, br d, CH), 7.83 (1H, dd, CH), 7.50-7.43 (2H, s+ddd, 2xCH), 7.15 (1H, ddd, CH), 4.04 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.30 (2H, br d, 2xCHeq.), 2.89 (2H, ddd, 2xCHax.), 2.18 (1H, m, CH), 1.98 (1H, m, CH), 1.88 (2H, br d, 2xCHeq), 1.43 (2H, br q, 2xCHax), 1.05-

## 五、發明說明 (95)

0.92 (4H, 2xm, 2xCH<sub>2</sub>)。

## 實例 7

2-(4-丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯鹽酸鹽

5 將 4-{{{[2-(4-丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(660 毫克)於醋酸乙酯(10 毫升)之溶液用在乙醚中的 1 莫耳濃度氫氯酸(3 毫升)處理，將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時，再度加入氫氯酸(6 毫升)並將混合物再攪拌 16 小時，將混合  
10 物濃縮並將所得的殘留物用 5:1 乙醚/醋酸乙酯碾製，得到標題化合物之黃色粉末(443 毫克)。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.9 (1H, br s, NH), 9.01 (1H, vbr s, NH), 8.67 (1H, br s, NH), 8.29 (1H, br d, CH), 7.86 (1H, dd, CH), 7.50-7.45 (2H, ddd+s, 2xCH), 7.16 (1H, ddd, CH), 4.03 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.27 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 2.88 (2H, m, CH<sub>2</sub>, AX), 2.80 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.00 (1H, m, CH), 1.85 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 1.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.45 (2H, m, CH<sub>2</sub> AX), 1.38 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.93 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷/甲醇/氨 20:2:1) R<sub>f</sub> 0.44。

## 20 實例 8

2-(4-第三丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-  
基甲酯鹽酸鹽

將 4-{{{[2-(4-第三丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(70 毫克)於

## 五、發明說明 (96)

甲醇(0.5 毫升)及二氯甲烷(5 毫升)之溶液與在乙醚中的 1.0 當量濃度 HCl (1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時，將溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之黃色固體(43 毫克)。

5 LC/MS ESI  $R_T$  2.77 分鐘  $MH^+$  374。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 12.1 (1H, br s, NH), 8.30 (1H, br d, CH), 7.86 (1H, dd, CH), 7.50-7.45 (2H, ddd+s, 2xCH), 7.16 (1H, ddd, CH), 4.03 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.28 (2H, br d, 2xCHeq.), 2.88 (2H, br t, 2xCHax.), 1.95 (1H, m, CH), 1.85 (2H, br d, 2xCHeq.), 1.48-1.35 (11H, m+s, 2xCHax)。

## 實例 9

2-(4-環丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

15 將三氟醋酸(0.3 毫升)添加至 4-[[([2-(4-環丁基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(285 毫克)於二氯甲烷(3 毫升)之溶液並將所得的溶液在室溫攪拌 2.5 小時，將溶劑去除並將殘留物在真空乾燥過夜，得到標題化合物之黃色固體(274 毫

20 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.78 分鐘  $MH^+$  372。

NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 12.1 (1H, br s, NH), 8.51 (1H, br s, NH), 8.36 (1H, br d, CH), 7.74 (1H, dd, CH), 7.41 (1H, ddd, CH), 7.09 (1H, ddd, CH), 6.88 (1H, s, CH), 4.11

## 五、發明說明 (97)

(2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.69 (1H, m, CH), 3.54 (2H, br d, CH<sub>2</sub>eq), 2.99 (1H, br m, CH<sub>2</sub>ax), 2.45-2.32 (1H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 2.15-2.02 (4H, m, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>eq), 1.97 (1H, m, CH), 1.61 (2H, brm, CH<sub>2</sub>ax)。

## 5 實例 10

2-(4-戊基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(A)及 2-(5-丁基-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(B)

在 4-{{([2-(4-戊基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.1 克)於二氯甲烷(15 毫升)之溶液中在 0°C 加入在乙醚中的 1.0 莫耳濃度氫氯酸(4 毫升), 將混合物在室溫攪拌 16 小時, 再度加入在乙醚中的氫氯酸(7 毫升)並將混合物再攪拌 16 小時, 將溶劑去除並將所得的殘留物在矽膠上經由快速管柱層析法純化, 用 50:2:1 二氯甲烷:甲醇:氯溶液流洗, 隨後經由質量主導的 HPLC 純化, 得到標題化合物(A)之白色粉末(168 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.81 分鐘 MH<sup>+</sup> 387。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz; δ) 12.0 (1H, br s, NH), 8.50 (1H, br s, NH), 8.42 (1H, br d, CH), 7.74 (1H, br d, CH), 7.40 (1H, br t, CH), 7.08 (1H, br t, CH), 6.88 (1H, s, CH), 7-4.5 (1H, v br s, NH), 4.10 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.42 (2H, br d, CH<sub>2</sub>EQ), 2.91-2.78 (4H, m, CH<sub>2</sub>AX+CH<sub>2</sub>), 2.10-1.94 (3H, br d+m, CH<sub>2</sub>EQ+CH), 1.85-1.75 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.63 (2H, m,



## 五、發明說明 (98)

CH<sub>2</sub>AX), 1.40-1.30 (4H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 0.91 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

及標題化合物(B)之淡黃色膠體(53 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 4.18 分鐘 MH<sup>+</sup> 387。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz; δ ) 12.0 (1H, br s, NH), 8.48 (1H,

5 br s, NH), 9-6 (1H, v br s, NH), 8.38 (1H, br d, CH), 7.65

(1H, br d, CH), 7.35 (1H, br t, CH), 7.03 (1H, br t, CH),

4.10 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.44 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 2.88 (2H, br t,

CH<sub>2</sub>AX), 2.75 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.1-1.93

(3H, br d+m, CH<sub>2</sub>EQ+CH), 1.70-1.58 (4H, m,

10 CH<sub>2</sub>AX+CH<sub>2</sub>), 1.40 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.95 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

實例 11

2-(4-異丁基-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基  
甲酯

在 4-[[{[2-(4-異丁基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}羰  
15 基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(148 毫克)於無  
水二氯甲烷(3 毫升)之溶液中加入氫氯酸(在乙醚中的 1  
莫耳濃度; 1.5 毫升), 將反應在室溫及氫氣壓下攪拌 2  
小時, 然後加入甲醇(0.5 毫升)使促進溶解, 加入氫氯  
酸(在乙醚中的 1 莫耳濃度; 1 毫升)並將混合物在室溫  
20 下攪拌 16 小時, 倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液並用醋酸  
乙酯(x2)萃取, 將合併的有機層用鹽水清洗, 經由無水  
硫酸鎂乾燥, 過濾並在真空蒸發, 將殘留物經由 Varian  
Mega Bond Elut<sup>®</sup> (Si, 1 克)純化, 用在環己烷中的 0-50%  
醋酸乙酯、二氯甲烷及最後二氯甲烷:甲醇:氫溶液

## 五、發明說明 (99)

(9:1:0.1)流洗，得到標題化合物之白色固體(79 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.13 分鐘 MH<sup>+</sup> 374。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz; δ ) 11.95 (1H, br s, NH), 8.44

(1H, br d, CH), 7.72 (1H, dd, CH), 7.38 (1H, ddd, CH),

5 7.05 (1H, ddd, CH), 6.85 (1H, s, CH), 4.02 (2H, d, CH<sub>2</sub>),

3.15 (2H, br d, CH<sub>2</sub> eq), 2.70-2.60 (4H, d+ddd, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>

ax.), 2.20 (1H, m, CH), 1.95-1.75 (4H+H<sub>2</sub>O, br s+m+br d,

NH+CH+CH<sub>2</sub> eq.), 1.28 (2H, dq, CH<sub>2</sub> ax.), 0.97 (6H, d,

2xCH<sub>3</sub>)。

## 10 實例 12

2-[4-(環丙基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡  
啶-4-基甲酯

在 4-({[2-[4-(環丙基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺  
基]羧基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(80 毫克)

15 於無水二氯甲烷(5 毫升)之溶液中加入氫氯酸(在乙醚中  
的 1 莫耳濃度; 1 毫升)，將反應在室溫及氮氣壓下攪拌

30 分鐘，然後加入無水甲醇(0.5 毫升)使促進溶解並將

混合物再攪拌 2.5 小時，加入氫氯酸(在乙醚中的 1 莫耳  
濃度; 1 毫升)並將反應在室溫下攪拌 18 小時，將反應

20 倒入飽和的碳酸氫鈉水溶液並用醋酸乙酯(x2)萃取，將

合併的有機層用鹽水清洗，經由無水硫酸鎂乾燥，過濾

並在真空蒸發，將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup>

(Si, 1 克)純化，用在環己烷中的 0-30%醋酸乙酯、二氯

甲烷及最後二氯甲烷:甲醇:氮溶液(9:1:0.1)流洗，得到

## 五、發明說明 (100)

標題化合物之白色殘留物(57 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.69 分鐘  $MH^+$  372。

NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 11.95 (1H, br s, NH), 8.45

(1H, dd, CH), 7.73 (1H, dd, CH), 7.39 (1H, ddd, CH), 7.05

5 (1H, ddd, CH), 6.95 (1H, s, CH), 4.04 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.18

(2H, br d,  $CH_2$  eq.), 2.73 (2H, d,  $CH_2$ ), 2.65 (2H, ddd,  $CH_2$

ax.), 1.88 (1H, m, CH), 1.81 (2H, br d,  $CH_2$  eq.), 1.30 (2H,

dq,  $CH_2$  eq.), 1.15 (1H, m, CH), 0.58 (2H, m,  $CH_2$ ), 0.30

(2H, m,  $CH_2$ )。

## 10 實例 13

2-(4-環戊基-1,3-噻唑-2-基)苯基氨基甲酸六氫吡啶-4-基  
甲酯三氟醋酸鹽

將三氟醋酸(0.5 毫升)添加至 4-[[([2-(4-環戊基-  
1,3-噻唑-2-基)苯基]氨基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-

15 羧酸第三丁酯(26 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液並將

所得的溶液在室溫攪拌 2.5 小時，將溶劑去除並將殘留  
物與甲苯及甲醇共同蒸發，得到標題化合物之淡黃色固  
體(25 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.86 分鐘  $MH^+$  386。

20 NMR ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.9 (1H, br s, NH), 8.55

(1H, br s, NH), 8.29 (1H, br d, CH), 8.23 (1H, brs, NH),

7.68 (1H, dd, CH), 7.50-7.45 (2H, ddd+s, 2xCH), 7.16 (1H,

ddd, CH), 4.04 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.35-3.22 (3H, m,  $CH_2$ +CH-

訊號經水遮蓋), 2.90 (2H, br m,  $CH_2$ ax), 2.11 (1H, m,

## 五、發明說明 (101)

CH<sub>2</sub>), 1.95 (1H, m, CH), 1.85 (2H, br d, CH<sub>2</sub>eq), 1.81-1.63 (6H, m, CH<sub>2</sub>rest), 1.39 (2H, brm, CH<sub>2</sub>ax)。

## 實例 14

2-(4-環己基-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基

5 甲酯三氟醋酸鹽

將三氟醋酸(0.5 毫升)添加至 4-[[([2-(4-環己基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(63 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液並將所得的溶液在室溫攪拌 2.5 小時，將溶劑去除並將殘留  
10 物與甲苯及甲醇共同蒸發，得到標題化合物之淡黃色固體(63 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.94 分鐘 MH<sup>+</sup> 400。

NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz; δ) 12.0 (1H, br s, NH), 8.55 (1H, br m, NH), 8.30 (1H, br d, CH), 8.25 (1H, brs, NH),  
15 7.85 (1H, dd, CH), 7.48 (1H, ddd, CH), 7.42 (1H, s, CH), 7.15 (1H, ddd, CH), 4.04 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.30 (2H, br d, CH<sub>2</sub>eq), 2.90 (2H, br m, CH<sub>2</sub>ax), 2.79 (1H, tt, CHax), 2.08 (1H, br d, CH<sub>2</sub>eq), 1.97 (1H, m, CH), 1.90-1.70 (5H, m, CH<sub>2</sub>eq+0.5CH<sub>2</sub>eq), 1.58-1.35 (6H, m, 3xCH<sub>2</sub>ax), 1.22 (1H,  
20 qt, 0.5CH<sub>2</sub>ax)。

## 實例 15

2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯鹽酸鹽

將 4-[[([2-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基)羰基)

## 五、發明說明 (102)

氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(74 毫克)於甲醇  
(0.5 毫升)及二氯甲烷(5 毫升)之溶液與在乙醚中的 1.0  
當量濃度 HCl (1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時，  
將溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之乳

5 色固體(43 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.78 分鐘  $MH^+$  394。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.45-8.40 (2H, brd+s, 2xCH),  
8.15 (2H, dd, 2xCH), 8.06 (1H, dd, CH), 7.67-7.59 (3H, m,  
3xCH), 7.55 (1H, ddd, CH), 7.31 (1H, ddd, CH), 4.20 (2H,  
10 d,  $CH_2$ ), 3.40 (2H, br d, 2xCHeq.+ $H_2O$ ), 3.02 (2H, ddd,  
2xCHax.), 2.15 (1H, m, CH), 2.00 (2H, br d, 2xCHeq.),  
1.58 (2H, dq, 2xCHax.)。

## 實例 16

15 2-(4-噁唵-3-基-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-  
基甲酯鹽酸鹽

將 4-{{{[2-(4-噁唵-3-基-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}  
羧基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(101 毫克)於  
甲醇(0.5 毫升)及二氯甲烷(5 毫升)之溶液與在乙醚中的  
1.0 當量濃度 HCl (1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小  
20 時，將溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物  
之乳色固體(69 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.74 分鐘  $MH^+$  400。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.07 (1H, br d, CH), 7.90 (1H,  
s, CH), 7.74 (1H, dd, CH), 7.69 (1H, dd, CH), 7.50 (1H,

## 五、發明說明 (103)

dd, CH), 7.48 (1H, dd, CH), 7.28 (1H, ddd, CH), 6.97 (1H, ddd, CH), 3.48 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.04 (2H, br d, 2xCH<sub>eq</sub>), 2.68 (2H, br t, 2xCH<sub>ax</sub>), 1.80 (1H, m, CH), 1.65 (2H, br d, 2xCH<sub>wq</sub>), 1.22 (2H, dq, 2xCH<sub>ax</sub>)。

## 5 實例 17

2-[(2-{4-[(二甲胺基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]六氫吡啶三氟醋酸鹽

將 4-[(2-{4-[(二甲胺基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(30 毫克)溶解於三氟醋酸(1 毫升)並加入水(0.1 毫升), 將溶液在 20°C 攪拌 2.5 小時, 蒸發並在真空乾燥過夜, 得到標題化合物(28.9 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 12.55 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 11.3 (1H, s, NH), 9.50 (1H, br d, NH<sup>+</sup>), 8.90 (1H, br d, NH<sup>+</sup>), 8.45 (1H, br d, 芳族 CH), 7.76 (1H, dd, 芳族 CH), 7.69 (1H, s, 芳族 CH), 7.47 (1H, dt, 芳族 CH), 7.12 (1H, dt, 芳族 CH), 4.48 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.16 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.51 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 2.98 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 2.91 (6H, s, 2CH<sub>3</sub>), 1.99 (1H, m, CH), 1.94-1.75 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>)。

## 20 實例 18

2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

將 4-([(2-[4-(羥基甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基)胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(84 毫克)懸

## 五、發明說明 (104)

浮於氫氯酸(1 莫耳濃度在乙醚中, 5 毫升)並攪拌 4 小時, 蒸乾後得到標題化合物(61 毫克)。

NMR ( $D_2O$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 7.77 (1H, dd, 芳族 CH), 7.64 (1H, br d, 芳族 CH), 7.47 (1H, s, 芳族 CH), 7.46 (1H, dt, 芳族 CH), 7.29 (1H, br t, 芳族 CH), 4.68 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.94 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.38 (2H, br d,  $CH_2$ ), 2.93 (2H, br t,  $CH_2$ ), 1.90 (1H, m, CH), 1.86 (2H, br d,  $CH_2$ ), 1.40 (2H, br q,  $CH_2$ )。

## 實例 19

10 2-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噁唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

將 4-({[({2-[4-(甲氧基甲基)-1,3-噁唑-2-基]苯基}胺基)羧基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(8.5 毫克)溶解於三氟醋酸(1 毫升)並加入水(0.1 毫升), 溶液在 5 分鐘後形成懸浮液, 在 20°C 攪拌 90 分鐘, 蒸乾後得到標題化合物(10.6 毫克)。

NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 11.8 (1H, br s, NH), 9.05 (1H, br s,  $NH^+$ ), 8.39 (1H, d, 芳族 CH), 8.32 (1H, br s,  $NH^+$ ), 7.74 (1H, dd, 芳族 CH), 7.41 (dt, 芳族 CH), 7.23 (1H, s, 芳族 CH), 7.09 (1H, dt, 芳族 CH), 4.64 (2H, s,  $CH_2$ ), 4.12 (2H, d,  $CH_2$ ), 3.52 (2H, br d,  $CH_2$ ), 3.48 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.99 (2H, br q,  $CH_2$ ), 2.05 (3H, br d,  $CH_3$ ), 1.69 (2H, br q,  $CH_2$ )。

## 實例 20

## 五、發明說明 (105)

2-{4-[(甲胺基)羰基]-1,3-噁唑-2-基}苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

將 4-[(2-{4-[(甲胺基)羰基]-1,3-噁唑-2-基}苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(17.8 毫克)溶解於三氟醋酸(1 毫升)並加入水(0.1 毫升), 將溶液在 20°C 攪拌 1 小時, 蒸發並在真空乾燥後得到標題化合物(17.8 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.1 (1H, br s, NH), 9.11 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 8.65 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 8.35 (1H, d, 芳族 CH),  
 10 8.13 (1H, s, 芳族 CH), 7.73 (1H, dd, 芳族 CH), 7.48 (dt, 芳族 CH), 7.18 (1H, br q, NH), 7.13 (1H, dt, 芳族 CH), 4.17 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.52 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 3.03 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 2.96 (2H, br q, CH<sub>2</sub>), 2.06 (1H, m, CH), 2.00 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 1.73 (2H, br q, CH<sub>2</sub>)。

## 15 實例 21

2-(2-[[六氫吡啶-4-基甲氧基]羰基]胺基}苯基)-1,3-噁唑-4-羧酸乙酯三氟醋酸鹽

將 4-([(2-[4-(乙酯基)-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基)羰基]氧基}甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(50 毫克)溶解於三氟醋酸(1 毫升)並加入水(0.1 毫升), 將溶液在 20°C 攪拌 1 小時, 蒸發並在真空乾燥, 得到標題化合物(56.8 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.9 (1H, br s, NH), 9.25 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 8.42 (1H, d, 芳族 CH), 8.14 (1H, s, 芳族 CH),



## 五、發明說明 (106)

7.76 (1H, dd, 芳族 CH), 7.49 (1H, br s, NH<sup>+</sup>), 7.48 (dt, 芳族 CH), 7.11 (1H, dt, 芳族 CH), 4.39 (2H, q, CH<sub>2</sub>), 4.19 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.62 (2H, br d, CH<sub>2</sub>), 3.12 (2H, br q, CH<sub>2</sub>), 2.02 (4H, m, 2CH<sub>2</sub>), 1.40 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

## 5 實例 22

2-{4-[2-(苄氧基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

在 4-[(2-{4-[2-(苄氧基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}苯基)胺基]羰基}氧基)甲基]六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(100 毫克)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.13 毫升), 在室溫攪拌 24 小時後, 將溶劑蒸發, 將粗殘留物用乙醚碾製, 蒸發並在真空乾燥後得到標題化合物之棕色固體(114 毫克)。

NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz; δ) 11.87 (1H, s, NH), 8.53 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.26 (1H, d, 芳族 CH), 8.21 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 7.86 (1H, d, 芳族 CH), 7.53 (1H, s, 噻唑 CH), 7.47 (1H, dt, 芳族 CH), 7.32-7.21 (5H, m, 苯基), 7.17 (1H, t, 芳族 CH), 4.51 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.00 (2H, d, OCH<sub>2</sub>六氫吡啶), 3.87 (2H, t, OCH<sub>2</sub>), 3.27 (2H, br d, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.09 (2H, t, 噻唑 CH<sub>2</sub>), 2.92-2.80 (2H, m, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 1.98-1.87 (1H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.82 (2H, br d, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.43-1.31 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.13 分鐘 MH<sup>+</sup> 452.6。

## 實例 23

## 五、發明說明 (107)

2-(4-乙醯基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

在 4-{{([2-(4-乙醯基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(19 毫克)於二  
 5 氯甲烷(0.5 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.05 毫升), 在室溫攪拌 90 分鐘後, 將溶劑蒸發, 將粗油用乙醚碾製, 乾燥後得到標題化合物之白色固體(21 毫克)。

NMR ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.75 (1H, s, NH), 8.65 (1H, s, 噻唑 CH), 8.53 (1H, br s,  $NH^+$ ), 8.25 (1H, d, 芳族  
 10 CH), 7.98 (1H, d, 芳族 CH), 7.55 (1H, t, 芳族 CH), 4.05 (2H, d,  $OCH_2$ ), 3.30 (2H, m,  $CH_2N^+$ ), 2.96-2.83 (2H, m,  $CH_2N^+$ ), 2.67 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.02-1.91 (1H, m, 六氫吡啶環之  $CH_2$ ), 1.90-1.81 (2H, m, 六氫吡啶環之  $CH_2$ ), 1.45-1.32 (2H, m, 六氫吡啶環之  $CH_2$ )。

15 LC/MS ESI  $R_T$  2.56 分鐘  $MH^+$  360.5。

## 實例 24

2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

在 4-({[2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基]胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(41 毫克)  
 20 於二氯甲烷(1 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.07 毫升), 在室溫攪拌 18 小時後, 將溶劑蒸發, 將粗油再度溶解在醋酸乙酯, 用飽和的碳酸氫鈉水溶液及水清洗後乾燥( $MgSO_4$ ), 將溶劑蒸發, 乾燥後得到標題化合物之

## 五、發明說明 (108)

淡黃色固體(33 毫克)。

NMR ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.88 (1H, s, NH), 8.24 (1H, d, 芳族 CH), 7.87 (1H, d, 芳族 CH), 7.54 (1H, s, 噻唑 CH), 7.46 (1H, t, 芳族 CH), 7.17 (1H, t, 芳族 CH), 4.88 (1H, q, CHOH), 4.03-3.98 (2H, m, OCH<sub>2</sub>), 3.12-3.03 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.70-2.57 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 1.88-1.77 (1H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.76-1.67 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.48 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.32-1.03 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

10 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.54 分鐘 MH<sup>+</sup> 362.2。

## 實例 25

(R)-2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基氨基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

15 在(R)-4-({[({2-[4-(1-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}氨基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(150 毫克)於甲醇(3 毫升)之溶液中加入氫氯酸在乙醚中的 1 莫耳濃度溶液(15 毫升), 在室溫攪拌 3 小時後, 將溶劑蒸發, 乾燥後得到標題化合物之淡黃色固體(141 毫克)。

20 NMR ( $d^6$ -DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.79 (1H, s, NH), 8.71 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.36 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.25 (1H, d, 芳族 CH), 7.87 (1H, d, 芳族 CH), 7.54 (1H, s, 噻唑 CH), 7.47 (1H, t, 芳族 CH), 7.17 (1H, t, 芳族 CH), 5.51 (1H, br s, OH), 4.89 (1H, q, CHOH), 4.03 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.32-3.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.94-2.82 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.00-1.91 (1H,

## 五、發明說明 (109)

m,六氫吡啶環之 CH), 1.88-1.82 (2H, m,六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.50 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.32-1.03 (2H, m,六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.55 分鐘 MH<sup>+</sup> 362。

## 5 實例 26

2-[4-(2-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

在 4-({[({2-[4-(2-羥基乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羧基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(100 毫克)

10 於甲醇(1 毫升)之溶液中加入氫氯酸在乙醚中的 1 莫耳濃度溶液(5 毫升), 在室溫攪拌 3 小時後, 將溶劑蒸發, 將粗油用乙醚碾製, 在真空乾燥後得到標題化合物之淡黃色固體(96.2 毫克)。

NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz; δ ) 11.82 (1H, s, NH), 8.85

15 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.48 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.25 (1H, d, 芳族 CH), 7.86 (1H, d, 芳族 CH), 7.48 (1H, s, 噻唑 CH), 7.45 (1H, t, 芳族 CH), 7.17 (1H, t, 芳族 CH), 4.04 (2H, d,

OCH<sub>2</sub>), 3.83 (2H, t, CH<sub>2</sub>OH), 3.32-3.23 (2H, m, CH<sub>2</sub>N),

2.94 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.93-2.82 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.04-1.92 (1H,

20 m,六氫吡啶環之 CH), 1.90-1.82 (2H, m,六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.50-1.46 (2H, m,六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.60 分鐘 MH<sup>+</sup> 362.3。

## 實例 27

2-[4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-

## 五、發明說明 (110)

4-基甲酯鹽酸鹽

將 4-({[(2-[4-三氟甲基-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(60 毫克)於無水二氯甲烷(3 毫升)及甲醇(0.5 毫升)之溶液與氫氯酸  
5 在乙醚中的 1 當量濃度溶液(1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時，將溶劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之黃色固體(38 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.58 分鐘 MH<sup>+</sup> 386。

NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.65 (1H, s, CH), 8.04-7.95  
10 (2H, m, 2xCH), 7.57 (1H, ddd, CH), 7.30 (1H, ddd, CH), 4.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.28 (2H, br d, 2xCH<sub>2</sub>), 2.88 (2H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 1.95 (1H, m, CH), 1.81 (2H, br d, 2xCH<sub>2</sub>), 1.38 (2H, br q, 2xCH<sub>2</sub>)。

## 實例 28

15 2-[4-(二氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

在 4-({[(2-[4-(二氟甲基)-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(85 毫克)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.27 毫升)，  
20 在室溫攪拌 2 小時 45 分鐘後，將溶劑蒸發，將粗油再度溶解在醋酸乙酯並用 0.5 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液及水清洗，將溶劑蒸發，乾燥後得到標題化合物之淡黃色固體(63 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.78 (1H, s, NH), 8.40 (1H,

## 五、發明說明 (111)

d, 芳族 CH), 7.75 (1H, d, 芳族 CH), 7.43 (1H, t, 芳族 CH), 7.36 (1H, s, 噻唑 CH), 7.09 (1H, t, 芳族 CH), 5.50 (2H, d, CH<sub>2</sub>F), 4.11 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.45 (2H, br d, CH<sub>2</sub>N), 2.92 (2H, br t, CH<sub>2</sub>N), 2.08-1.96 (3H, m, 六氫吡啶環之 CH 及 5 CH<sub>2</sub>), 1.74-1.61 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.45 分鐘 MH<sup>+</sup> 367.4。

## 實例 29

2-[4-(氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

10 在 4-({[2-[4-(氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基]羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(45 毫克)於二氯甲烷(2 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.13 毫升), 在室溫攪拌 3 小時後, 將溶劑蒸發, 將粗油再度溶解在醋酸乙酯並用 0.5 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液及水清洗, 將  
15 溶劑蒸發, 乾燥後得到標題化合物之白色固體(46 毫克)。

NMR (d<sup>6</sup>-DMSO, 400 MHz; δ) 11.44 (1H, s, NH), 8.53 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.22 (1H, s, 噻唑 CH), 8.20 (1H, br s, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 8.08 (1H, d, 芳族 CH), 7.94 (1H, d, 芳族 CH), 7.50  
20 (1H, t, 芳族 CH), 7.23 (1H, t, 芳族 CH), 7.16 (1H, t, CF<sub>2</sub>H), 4.00 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.34-3.22 (2H, m, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.93-2.80 (2H, m, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.00-1.87 (1H, m, 六氫吡啶環之 CH), 1.86-1.77 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>), 1.42-1.28 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

## 五、發明說明 (112)

LC/MS ESI  $R_T$  2.43 分鐘  $MH^+$  350.4。

## 實例 30

2-[4-(1,1-二氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

- 5 在 4-({[(2-[4-(1,1-二氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(40 毫克)於二氯甲烷(3 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.21 毫升)，在室溫攪拌 5 小時後，將溶劑蒸發，將粗殘留物再度溶解在醋酸乙酯並用 0.5 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液及水清洗，乾燥( $MgSO_4$ )，將溶劑蒸發後得到淡棕色殘留物，將其進一步經由質量導向之製備性 HPLC 純化，
- 10 得到標題化合物之白色固體(5 毫克)。

NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 11.76 (1H, s, NHCO), 8.54 (1H, s, 六氫吡啶 NH), 8.42 (1H, d, 芳族 CH), 7.74 (1H, d, 芳族 CH), 7.54 (1H, s, 噻唑 CH), 7.43 (1H, t, 芳族 CH), 7.08 (1H, t, 芳族 CH), 4.09 (1H, d,  $OCH_2$ ), 3.45-3.33 (2H, m,  $CH_2N$ ), 2.88-2.75 (2H, m,  $CH_2N$ ), 2.08 (3H, t,  $CH_3CF_2$ ), 2.00-1.90 (3H, m, 六氫吡啶環之 CH 及  $CH_2$ ), 1.69-1.53 (2H, m, 六氫吡啶環之  $CH_2$ )。

15

- 20 LC/MS ESI  $R_T$  2.73 分鐘  $MH^+$  382.5。

## 實例 31

2-[4-(2-氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

在 4-({[(2-[4-(2-氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基}胺基)

## 五、發明說明 (113)

羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(55 毫克)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(0.05 毫升),在室溫攪拌 3 小時後,將溶劑蒸發,將粗油再度溶解在醋酸乙酯並用 0.5 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液及水清洗,

5 將溶劑蒸發,乾燥後得到標題化合物之淡棕色固體(35 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.89 (1H, s, NH), 8.42 (1H, d, 芳族 CH), 7.73 (1H, d, 芳族 CH), 7.40 (1H, t, 芳族 CH), 7.05 (1H, t, 芳族 CH), 7.02 (1H, s, 噻唑 CH), 4.88 (1H, dt, CH<sub>2</sub>F), 4.05 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.24 (2H, dt, 噻唑-CH<sub>2</sub>), 3.21-3.13 (2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.68 (2H, td, CH<sub>2</sub>NH), 1.90-1.60 (3H, m, 六氫吡啶環之 CH 及 CH<sub>2</sub>), 1.37-1.25 (2H, m, 六氫吡啶環之 CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.77 分鐘 MH<sup>+</sup> 364.2。

15 實例 32

2-[4-(2,2-二氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

將 4-({[(2-[4-(2,2-二氟乙基)-1,3-噻唑-2-基]苯基)胺基]羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(46 毫克)及三氟醋酸(0.1 毫升)於二氯甲烷(3 毫升)之溶液在室溫攪拌 2 小時 20 分鐘,將溶劑蒸發,將殘留物用乙醚碾製,在真空乾燥 12 小時後得到標題化合物之淡黃色固體(49 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.45 (1H, s, NH), 8.22 (1H,



## 五、發明說明 (114)

br d, 芳族 CH), 7.90 (1H, dd, 芳族 CH), 7.70 (1H, s, 噻唑  
CH), 7.49 (1H, dt, 芳族 CH), 7.19 (1H, dt, 芳族 CH), 6.41  
(1H, tt, CF<sub>2</sub>H), 4.03 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.46 (2H, dt, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>),  
3.32-3.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>N), 2.89 (2H, bt, CH<sub>2</sub>N), 2.01-1.90

5 (1H, m, 六氫吡啶 CH), 1.86 (2H, br d, 六氫吡啶  
CH<sub>2</sub>), 1.45-1.31 (2H, m, 六氫吡啶 CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.88 分鐘 MH<sup>+</sup> 382.4。

## 實例 33

2-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-

10 基甲酯鹽酸鹽

將 4-{{[2-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰  
基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(55 毫克)於甲  
醇(0.5 毫升)及二氯甲烷(5 毫升)之溶液與在乙醚中的  
1.0 當量濃度 HCl (1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小  
15 時, 將溶劑蒸發, 用乙醚碾製並過濾, 得到標題化合物  
之黃色固體(42 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.60 分鐘 MH<sup>+</sup> 346。

NMR (DMSO, 400 MHz; δ) 8.04 (1H, br d, CH), 7.56 (1H,  
dd, CH), 7.23 (1H, ddd, CH), 6.95 (1H, ddd, CH), 3.85  
20 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.09 (2H, br d, 2xCH<sub>2</sub>eq.), 2.69 (2H, m,  
2xCH<sub>2</sub>ax.), 2.22 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.18 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.78 (1H,  
m, CH), 1.65 (2H, br dt, 2xCH<sub>2</sub>eq.), 1.25 (2H, br q,  
2xCH<sub>2</sub>ax.)。

## 實例 34

## 五、發明說明 (115)

2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

將 4-{{[(2-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基)胺基]羰基}氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(97 毫克)於甲醇(1  
5 毫升)及二氯甲烷(5 毫升)之溶液與在乙醚中的 1.0 當量  
濃度 HCl (1 毫升)在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時，將溶  
劑蒸發，用乙醚碾製並過濾，得到標題化合物之乳色固  
體(77 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.49 分鐘 MH<sup>+</sup> 332。

10 NMR (DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.26 (1H, br d, CH), 7.80 (1H,  
dd, CH), 7.73 (1H, s, CH), 7.46 (1H, ddd, CH), 7.18 (1H,  
ddd, CH), 4.05 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.28 (2H, br d, 2xCH<sub>2</sub>eq.),  
2.87 (2H, br m, 2xCH<sub>2</sub>ax.), 2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub> 被 DMSO 遮  
15 蔽), 2.00 (1H, m, CH), 1.83 (2H, br d, 2xCH<sub>2</sub>eq.), 1.42 (2H,  
br q, 2xCH<sub>2</sub>ax.)。

## 實例 35

2-{4-甲基-5-[(甲胺基)羰基]-1,3-噻唑-2-基}苯基胺基甲  
酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

在 4-{{[(2-{4-甲基-5-[(甲胺基)羰基]-1,3-噻唑-2-基}  
20 苯基)胺基]羰基}氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯  
(50 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液中加入三氟醋酸(2  
毫升)，將混合物在室溫攪拌 2 小時，將溶劑蒸發後留  
下標題化合物之淡黃色泡沫(40 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.7 (1H, s, NH), 9.03 (1H, br

## 五、發明說明 (116)

s, NH), 8.52 (1H, br s, NH), 8.39 (1H, br d, CH), 7.67 (1H, dd, CH), 7.42 (1H, ddd, CH), 7.065 (1H, ddd, CH)[6.95-過量 CF<sub>3</sub>COOH], 6.07 (1H, br q, NH), 4.11 (2H, d, CH<sub>2</sub>),  
 5 3.52 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 3.01 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.0-2.90 (2H, br t, CH<sub>2</sub> AX), 2.70 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.10-1.93 (3H, br m, CH+CH<sub>2</sub> EQ), 1.68 (2H, br m, CH<sub>2</sub> AX)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.49 分鐘 MH<sup>+</sup> 389。

Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷/甲醇/氨 20:2:1) R<sub>f</sub> 0.1。

## 實例 36

10 2-(4,5,6,7-四氫[1,3]噻唑並[5,4-c]吡啶-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

在 2-{2-[(1-(第三丁酯基)六氫吡啶-4-基)甲氧基]羰基)胺基]苯基}-6,7-二氫[1,3]噻唑並[5,4-c]吡啶-5(4H)-  
 15 羧酸第三丁酯(27 毫克)於無水二氯甲烷(2 毫升)之溶液中加入氫氯酸(1 莫耳濃度在乙醚中; 1 毫升), 將反應在室溫及氮氣壓下攪拌 1 小時, 然後加入甲醇(0.5 毫升)促進溶解, 加入氫氯酸(1 莫耳濃度在乙醚中; 1 毫升)並將混合物在室溫攪拌 18 小時, 將反應在真空蒸發並將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup> (Si, 0.5 克)純  
 20 化, 用在環己烷中的 0-100%醋酸乙酯、二氯甲烷及最後二氯甲烷:甲醇:氨溶液(98:2:0.2 至 85:15:1.5)流洗, 得到標題化合物之灰色固體(15 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.16 分鐘 MH<sup>+</sup> 373。

NMR (DMSO, 400 MHz; δ) 11.6 (1H, br s, NH), 8.22 (1H,

## 五、發明說明 (117)

br d, CH), 7.80 (1H, dd, CH), 7.45 (1H, ddd, CH), 7.15 (1H, ddd, CH), 4.10 (1H, br s, NH), 4.00 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.11 (2H, br dt, CH<sub>2</sub> eq.), 3.03 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.75 (2H, br t, CH<sub>2</sub>), 2.68 (2H, ddd, CH<sub>2</sub> ax.), 1.85 (1H, m, CH), 1.72 (2H, br d, CH<sub>2</sub> eq.), 1.26 (2H, dq, CH<sub>2</sub>)。

## 實例 37

2-(5,6-二氫-4H-環戊[d][1,3]噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯

- 10 在 4-{{([2-(5,6-二氫-4H-環戊[d][1,3]噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(162 毫克)於無水二氯甲烷(3 毫升)之溶液中加入氫氯酸(4 莫耳濃度在 1,4-二噁烷中; 1 毫升), 將反應在室溫及氮氣壓下攪拌 15 分鐘, 然後加入甲醇(0.5 毫升)促進溶解,
- 15 將混合物在室溫攪拌 18 小時, 在真空蒸發並將殘留物經由 Varian Mega Bond Elut<sup>®</sup> (Si, 5 克)純化, 用二氯甲烷及隨後二氯甲烷:甲醇:氫溶液(99:1:0.1 至 90:10:1)流洗, 得到標題化合物之白色固體(105 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.00 分鐘 MH<sup>+</sup> 358。

- 20 NMR (DMSO, 400 MHz; δ) 11.4 (1H, br s, NH), 8.23 (1H, br d, CH), 7.82 (1H, br d, CH), 7.45 (1H, ddd, CH), 7.16 (1H, ddd, CH), 4.02 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.18 (2H, br d, CH<sub>2</sub> eq.), 2.96 (2H, br t, CH<sub>2</sub>), 2.88 (2H, br t, CH<sub>2</sub>), 2.75 (2H, ddd, CH<sub>2</sub> ax.), 2.50 (2H, m, CH<sub>2</sub> 被 DMSO 遮蔽), 1.92 (1H, m,

## 五、發明說明 (118)

CH), 1.77 (2H, br d, CH<sub>2</sub> eq.), 1.33 (2H, dq, CH<sub>2</sub> ax.)。

## 實例 38

2-[4-溴-1,3-噁唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯  
三氟醋酸鹽

- 5 將 4-({[(2-[4-溴-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(101 毫克)及三氟醋酸(0.3 毫升)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液在室溫攪拌 6 小時，將溶劑蒸發後，將殘留物在真空乾燥 12 小時，留下標題化合物之淡黃色固體(102 毫克)。

- 10 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.66 分鐘 M+2H<sup>+</sup> 398。

## 實例 39

2-[4-氯-1,3-噁唑-2-基]苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯  
三氟醋酸鹽

- 15 將 4-({[(2-[4-氯-1,3-噁唑-2-基]苯基)胺基]羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(150 毫克)及三氟醋酸(0.5 毫升)於二氯甲烷(7.5 毫升)之溶液在室溫攪拌 16 小時，將溶劑蒸發後，將殘留物在真空乾燥 12 小時，留下標題化合物之淡黃色固體(156 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.72 分鐘 MH<sup>+</sup> 352。

- 20 實例 41

5-氟-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

在 4-({[(5-氟-2-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)苯基)胺基]羰基}氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(300 毫克)於

## 五、發明說明 (119)

二氯甲烷之溶液中在 23°C 加入在 1,4-二噁烷中的 4.0 莫耳濃度氫氯酸(2 毫升)並攪拌 1.5 小時，將混合物蒸發後得到標題化合物之乳色晶體(228 毫克)。

NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz;  $\delta$ ) 7.48-7.39 (2H, m, 2x 芳族 CH),  
5 6.88 (1H, s, 噁唑 CH), 6.66 (1H, m, 芳族 CH), 3.77 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.21 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.77 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.83-1.68 (3H, m, CH&CH<sub>2</sub>), 1.25 (2H, m, CH<sub>2</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.96 分鐘 MH<sup>+</sup> 350。

## 實例 42

10 (2-{4-乙基-1,3-噁唑-2-基}-4-氟)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯三氟醋酸鹽

在 4-({[2-(4-乙基-1,3-噁唑-2-基)-4-氟]苯基}胺基)羰基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(100 毫克)於  
15 DCM 之溶液中加入 10% TFA (33 微升)，將反應混合物在室溫攪拌 5 小時，蒸發後得到標題化合物之黃色固體(110 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.04 分鐘 MH<sup>+</sup> 364。

NMR (d<sup>6</sup> DMSO, 400 MHz;  $\delta$ ) 10.75 (1H, s, NH), 8.55  
(1H, s, NH<sup>+</sup>), 8.18 (1H, s, NH<sup>+</sup>), 8.28 (1H, d, 芳族 CH),  
20 7.73 (1H, dd, 芳族 CH), 7.50 (1H, s, 噁唑 CH), 7.32-7.41 (1H, m, 芳族 CH), 4.12 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.26 (2H, d, 平伏向 CH<sub>2</sub>N), 2.80-2.92 (2H, m, 軸向 CH<sub>2</sub>N), 2.77-2.80 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.90-2.02 (1H, m, 六氫吡啶環之 CH), 1.82 (2H, d, 六氫吡啶環之平伏向 CH<sub>2</sub>), 1.30-1.41 (2H, m, 六氫吡啶環

## 五、發明說明 (120)

之軸向 CH<sub>2</sub>), 1.32 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

## 實例 43

(2-{4-乙基-1,3-噻唑-2-基}-4-羥基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

- 5 在 4-({[2-(4-乙基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟]苯基}胺基)羧基]氧基}甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(100 毫克)於甲醇(2.5 毫升)之溶液中加入在 1,4-二噁烷之 1 莫耳濃度 HCl (2.5 毫升), 將反應混合物在室溫攪拌 1 小時, 蒸發後得到標題化合物之淡黃色固體(81 毫克)。

- 10 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.72 分鐘 MH<sup>+</sup> 362。

NMR (d<sup>6</sup> DMSO, 400 MHz; δ) 10.52 (1H, s, NH), 9.84

(1H, s, OH), 8.73 (1H, s, NH<sup>+</sup>), 8.34 (1H, s, NH<sup>+</sup>), 7.88

(1H, s, 芳族 CH), 7.41 (1H, s, 噻唑 CH), 7.28 (1H, s, 芳族

CH), 7.88 (1H, d, 芳族 CH), 3.96 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.28 (2H,

- 15 d, 平伏向 CH<sub>2</sub>N), 2.80-2.92 (2H, m, 軸向 CH<sub>2</sub>N), 2.73-2.84

(2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.94 (1H, s, 六氫吡啶環之 CH), 1.82 (2H, d,

六氫吡啶環之平伏向 CH<sub>2</sub>), 1.32-1.45 (2H, m, 六氫吡啶環

之軸向 CH<sub>2</sub>), 1.31 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

## 實例 49

- 20 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸(1-丁基六氫吡啶-4-基)甲酯鹽酸鹽

將 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(200 毫克)在室溫下溶解在甲醇(8 毫升), 加入丁醛(0.18 毫升)並將溶液在室溫攪拌 24 小時, 加入硼

## 五、發明說明 (121)

氫化鈉(25 毫克)在水(0.5 毫升)中的溶液並攪拌 30 分鐘，加入更多的水(5 毫升)並將混合物用 2 濃度氫氯酸化至 pH 1，用 8%碳酸氫鈉水溶液中中和並用醋酸乙酯(x3)萃取，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並將溶劑蒸

5 發，將殘留物在矽膠上經由管柱層析法純化，用二氯甲烷/甲醇(2%)流洗，並與在乙醚中的 1.0 莫耳濃度 HCl 溶液形成鹽，得到標題化合物之黃色固體(20 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.79 分鐘 MH<sup>+</sup> 388。

NMR (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz; δ) 7.95 (1H, d, 芳族 CH), 7.7  
10 (1H, d, 芳族 CH), 7.4 (1H, t, 芳族 CH), 7.3 (1H, s, 噻唑  
CH), 7.15 (1H, t, 芳族 CH), 4.0 (2H, d, OCH<sub>2</sub>), 3.55 (2H, d,  
CH<sub>2</sub> 六氫吡啶), 3.0 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.9 (2H, t, 六氫吡啶  
CH<sub>2</sub>), 2.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.95 (3H, bd, CH+CH<sub>2</sub> 六氫吡啶),  
1.65 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.55 (2H, q, CH<sub>2</sub> 六氫吡啶), 1.35 (2H,  
15 m, CH<sub>2</sub>), 0.9 (3H, t, CH<sub>3</sub>)。

實例 50

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[1-{2-[(甲基磺醯基)胺基]乙基}六氫吡啶-4-基]甲酯鹽酸鹽

將三光氣(94 毫克)在室溫下溶解在四氫呋喃(10 毫  
20 升)並將溶液在氮氣壓下攪拌，將其冷卻至 0°C 並加入  
N-[2-[4-(羥基甲基)-1-六氫吡啶基]乙基]磺醯胺(190 毫克)  
及 N,N-二異丙基乙基胺(0.14 毫升)，在 0°C 攪拌 1 小  
時，加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(150 毫克)於無  
水四氫呋喃(4 毫升)之溶液並使反應之溫度到達室溫，



## 五、發明說明 ( 122 )

攪拌 24 小時，過濾並將過濾液濃縮成黃色油，在矽膠上經由管柱層析法純化，用二氯甲烷/甲醇(2%)增加至二氯甲烷/甲醇(5%)流洗，與在乙醚中的 1.0 莫耳濃度 HCl 溶液形成鹽，得到標題化合物之黃色固體(27 毫

5 克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.87 分鐘  $MH^+$  453。

NMR (MeOH- $d_4$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 8.2 (1H, d, 芳族 CH), 7.85 (1H, d, 芳族 CH), 7.5 (1H, t, 芳族 CH), 7.35 (1H, s, 噻唑 CH), 7.2 (1H, t, 芳族 CH), 4.15 (2H, d,  $OCH_2$ ), 3.75 (2H, d, 10  $CH_2$  六氫吡啶), 3.55 (2H, t,  $CH_2$ ), 3.35 (2H, t,  $CH_2$ ), 3.1 (2H, t,  $CH_2$  六氫吡啶), 3.05 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.65 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.1 (3H, m,  $CH_2+CH$  六氫吡啶), 1.7 (2H, q,  $CH_2$  六氫吡啶)。

實例 51

15 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸(4-氟六氫吡啶-4-基)甲酯

將 4-氟-4-[2-({[2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基} 氧基)-2-氧乙基]六氫吡啶-1-羧酸苄酯(100 毫克)於乙醇之溶液經由鈀觸媒(10%，50 毫克)氫化 24 小時，將觸 20 媒過濾並將過濾液蒸發，得到標題化合物之無色固體(43 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.55 分鐘  $MH^+$  350。

NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz;  $\delta$ ) 12.1 (1H, br s, NH), 8.36 (1H, br s, 芳族 CH), 7.75 (1H, dd, 芳族 CH), 7.40 (1H, ddd, 芳族

## 五、發明說明 (123)

CH), 7.09 (1H, ddd, 芳族 CH), 6.90 (1H, d, 芳族 CH), 4.34 (2H, d, [J 21Hz], CH<sub>2</sub>), 3.44 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 3.21 (2H, m, CH<sub>2</sub> AX), 2.50 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.28-2.08 (4H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 1.80 (3H, m, CH<sub>2</sub>+CH), 1.40 (2H, br q, CH<sub>2</sub>)。

## 5 實例 52

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯

將三光氣(39 毫克)在室溫及氮氣壓下添加至[(2 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲醇(61 毫克)及二異丙基乙基胺(0.1 毫升)於無水 THF (5 毫升)之溶液，將混合物攪拌 2 小時，然後逐滴加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(50 毫克)於無水 THF (1 毫升)之溶液並將混合物攪拌 16 小時，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用二氯甲烷/乙醇/氨 400:8:1 流洗，得到標題化合物之無色泡沫(31 毫克)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.90 (1H, br s, NH), 8.42 (1H, br d, 芳族 CH), 7.72 (1H, dd, 芳族 CH), 7.41-7.18 (6H, m, 芳族 6xCH), 7.04 (1H, br t, 芳族 CH), 6.85 (1H, s, 芳族 CH), 4.01 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 3.93, 3.44 (2H, 2xd, CH<sub>2</sub>), 3.02 (1H, m, CH), 2.88 (1H, m, CH), 2.52 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.14 (1H, m, CH), 1.70 (1H, br d, CH EQ), 1.55-1.46 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.15 (1H, t, CH AX), 1.09 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 1.00 (3H, d, CH<sub>3</sub>)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.94 分鐘 MH<sup>+</sup> 450。

## 五、發明說明 (124)

## 實例 53

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-2,6-二  
甲基六氫吡啶-4-基]甲酯

將 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,6  
5  $\beta$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯(31 毫克)在乙  
醇(10 毫克)之溶液經由氧化鈹(10%在碳上, 10 毫克)氫  
化 16 小時, 將觸媒過濾並將過濾液蒸發, 得到標題化  
合物之對掌異構物混合物(2 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.81 分鐘 MH<sup>+</sup> 360。

## 10 實例 54

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-2,6-二  
甲基六氫吡啶-4-基]甲酯鹽酸鹽異構物 1

將乙醚中的 HCl (1 莫耳濃度, 2 毫升)添加至  
(2R,6R)-2,6-二甲基-4-{{[([2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]  
15 胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯異構物  
1 於甲醇(2 毫升)含二氯甲烷(0.5 毫升)之溶液並將混合  
物在室溫攪拌 18 小時, 將溶劑蒸發後得到標題化合物  
之無色固體(65 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.80 分鐘 MH<sup>+</sup> 360。

## 20 樣本解離在 CHIRALCEL OD-H

製造商 DIACEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD

管柱大小 0.46 公分內徑 x25 公分

管柱編號 ODHOCE-IF029

流洗液 10%乙醇/庚烷

## 五、發明說明 (125)

流速 1 毫升/分鐘

溫度室溫

波長 215 毫微米

注射體積 15 微升

5 滯留時間 10.69 分鐘

實例 55

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-2,6-二  
甲基六氫吡啶-4-基]甲酯鹽酸鹽異構物 2

將乙醚中的 HCl (1 莫耳濃度, 2 毫升)添加至

10 (2S,6S)-2,6-二甲基-4-{{[2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基]  
胺基}羰基}氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯異構物  
2 (40 毫克)於甲醇(2 毫升)含二氯甲烷(0.5 毫升)之溶液  
並將混合物在室溫攪拌 18 小時, 將溶劑蒸發後得到標  
題化合物之無色固體(37 毫克)。

15 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.81 分鐘 MH<sup>+</sup> 360。

樣本解離在 CHIRALCEL OD-H

製造商 DIACEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD

管柱大小 0.46 公分內徑 x25 公分

管柱編號 ODHOCE-IF029

20 流洗液 10%乙醇/庚烷

流速 1 毫升/分鐘

溫度室溫

波長 215 毫微米

注射體積 15 微升

## 五、發明說明 (126)

滯留時間=12.21 分鐘

## 實例 56

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯異構物 1

- 5 將三光氣(64 毫克)在室溫及氮氣壓下添加至[(2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲醇異構物 2 (100 毫克)及二異丙基乙基胺(0.15 毫升)於無水 THF (5 毫升)之溶液，將混合物攪拌 2 小時，然後逐滴加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(81 毫克)於無水 THF (1 毫升)之溶液並將混合物攪拌 16 小時，將黃色懸浮液分配在水(10 毫升)及醋酸乙酯(3x10 毫升)，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用二氯甲烷/乙醇/氨 400:8:1 流洗，得到標題化合物之無色固體(61 毫克)。
- 10
- 15 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.04 分鐘 MH<sup>+</sup> 450。  
Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷/乙醇/氨 200:8:1) R<sub>f</sub> 0.2。

## 實例 57

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯異構物 2

- 20 將三光氣(43 毫克)在室溫及氮氣壓下添加至[(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲醇異構物 2(B) (67 毫克)及二異丙基乙基胺(0.10 毫升)於無水 THF (5 毫升)之溶液，將混合物攪拌 2 小時，然後逐滴加入 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯胺(54 毫克)於無水 THF (1 毫

## 五、發明說明 (127)

升)之溶液並將混合物攪拌 16 小時，將黃色懸浮液分配在水(10 毫升)及醋酸乙酯(3x10 毫升)，將合併的有機萃取液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由層析法純化，用二氯甲烷/乙醇/氨 300:8:1 流洗，得

5 到標題化合物之無色固體(76 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 3.07 分鐘 MH<sup>+</sup> 450。

Tlc SiO<sub>2</sub> (二氯甲烷/乙醇/氨 200:8:1) R<sub>f</sub> 0.18。

實例 58

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-

10 2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯異構物 2

將 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯異構物 1 (61 毫克)於乙醇(4 毫升)之溶液經由鈹(10 毫克)氫化 16 小時，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，得到標題化合物之

15 無色固體(43.8 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.80 分鐘 MH<sup>+</sup> 360。

NMR (CDCl<sub>3</sub>/MeOD, 400 MHz;  $\delta$ ) 8.37 (1H, br d, 芳族

CH), 7.74 (1H, dd, 芳族 CH), 7.39 (1H, ddd, 芳族 CH),

7.08 (1H, ddd, 芳族 CH), 6.90 (1H, s, 芳族 CH), 4.28 (2H,

20 d, CH<sub>2</sub>), 3.30 (2H, m, 2xCH), 2.51 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.00-1.85

(4H, m, 2xCH<sub>2</sub>), 1.47 (6H, d, 2xCH<sub>3</sub>)。

實例 59

2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-

2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯異構物 1

## 五、發明說明 (128)

將 2-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸[(2 $\alpha$ ,4  
 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-1-苄基-2,6-二甲基六氫吡啶-4-基]甲酯異構物 2  
 (76 毫克)於乙醇(4 毫升)之溶液經由鈀(10 毫克)氫化 16  
 小時，將觸媒過濾並將過濾液蒸發，將殘留物在矽膠上  
 5 經由層析法純化，用二氯甲烷/乙醇/氬 100:8:1 流洗，  
 得到標題化合物之無色固體(23.5 毫克)。

LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.77 分鐘 MH<sup>+</sup> 360。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz;  $\delta$ ) 11.80 (1H, br s, NH), 8.42  
 (1H, br d, 芳族 CH), 7.72 (1H, dd, 芳族 CH), 7.38 (1H, ddd,  
 10 芳族 CH), 7.04 (1H, ddd, 芳族 CH), 6.86 (1H, br s, 芳族  
 CH), 4.02 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 2.73 (2H, m, 2xCH), 2.52 (3H, s,  
 CH<sub>3</sub>), 1.91 (1H, m, CH), 1.76 (2H, br d, CH<sub>2</sub> EQ), 1.10  
 (6H, d, 2xCH<sub>3</sub>), 0.82 (2H, br q, CH<sub>2</sub> AX)。

中間物 131

15 4-[(4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基)胺  
 基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(147.5 毫  
 克)及二異丙基乙基胺(0.119 毫升)於無水 THF (1.5 毫升)  
 之混合物在 0-5°C 及氬氣壓下逐滴添加至三光氣(67 毫  
 20 克)於無水 THF (1.5 毫升)之溶液，將混合物攪拌 1.5 小  
 時，然後逐滴加入 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-  
 基)苯基胺(150 毫克)於無水 THF (1.5 毫升)之溶液，將  
 混合物在室溫攪拌 16 小時，在反應中加入水(10 毫升)  
 及醋酸乙酯(5 毫升)，將水層用醋酸乙酯(5 毫升)萃取，

## 五、發明說明 (129)

將合併的有機層用鹽水(10 毫升)清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由 Biotage Flash™ 純化, 用二氯甲烷且隨後用醋酸乙酯流洗, 得到標題化合物之淡黃色粉末(280 毫克)。

5 LC/MS ESI  $R_T$  2.69 分鐘  $\text{MH}^+$  460.4。

Tlc  $\text{SiO}_2$  (1:1 己烷:醋酸乙酯)  $R_f$  0.75。

中間物 132

4-{\{([3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基}甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

- 10 將 4-(羥基甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(235 毫克)及二異丙基乙基胺(0.19 毫升)於無水 THF (1.5 毫升)之混合物在 0-5°C 及氮氣壓下逐滴添加至三光氣(108 毫克)於無水 THF (2.0 毫升)之溶液, 將混合物攪拌 1.5 小時, 然後逐滴加入 3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基胺(239 毫克)於無水 THF (1.5 毫升)之溶液, 將混合物在室溫攪拌 16 小時, 在反應中加入水(10 毫升)及醋酸乙酯(5 毫升), 將水層用醋酸乙酯(5 毫升)萃取, 將合併的有機層用鹽水(10 毫升)清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由 Biotage Flash™ 純化, 用二氯甲烷且隨後用醋酸乙酯流洗, 得到標題化合物之淡黃色粉末(501 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.61 分鐘  $\text{MH}^+$  460.4。

Tlc  $\text{SiO}_2$  (1:1 己烷:醋酸乙酯)  $R_f$  0.73。

實例 60



## 五、發明說明 (130)

4-{{([4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-{{([4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(400  
5 毫克)及 2,4-二氯-1,3-噻唑(134 毫克)溶解在乙二醇二甲  
醚(8 毫升)及在水中的 2 莫耳濃度碳酸氫鈉(3 毫升), 通  
入氮氣氣泡超過 10 分鐘後一次整份加入肆(三苯基膦)  
鈀(0) (201 毫克), 將反應混合物在 80°C 加熱 10 小時,  
在反應中加入水(15 毫升)及醋酸乙酯(20 毫升), 將水層  
10 用醋酸乙酯(15 毫升)萃取, 將合併的有機層用鹽水(10  
毫升)清洗並乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 將溶劑蒸發並將殘留物在矽  
膠上經由 Biotage Flash™ 純化, 用二氯甲烷且隨後用醋  
酸乙酯流洗, 得到標題化合物之淡黃色粉末(160 毫  
克)。

15 LC/MS ESI R<sub>T</sub> 2.75 分鐘 MH<sup>+</sup> 452.2。

實例 61

4-{{([3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

將 4-{{([4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(500  
20 毫克)及 2,4-二氯-1,3-噻唑(168 毫克)溶解在乙二醇二甲  
醚(16 毫升)及在水中的 2 莫耳濃度碳酸氫鈉(8 毫升),  
通入氮氣氣泡超過 10 分鐘後一次整份加入肆(三苯基膦)  
鈀(0) (251 毫克), 將反應混合物在 80°C 加熱 10 小時,

## 五、發明說明 (131)

在反應中加入水(15 毫升)及醋酸乙酯(20 毫升)，將水層用醋酸乙酯(15 毫升)萃取，將合併的有機層用鹽水(10 毫升)清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，將溶劑蒸發並將殘留物在矽膠上經由 Biotage Flash™ 純化，用二氯甲烷且隨後用醋酸乙酯流洗，得到標題化合物之淡黃色粉末(300 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  2.77 分鐘  $\text{MH}^+$  452.2。

## 實例 62

10 4-(4-氯-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

在 4-{{{[4-(4-氯-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(120 毫克)於甲醇(10 毫升)之溶液中加入在二噁烷中的 4 莫耳濃度氫氯酸(1 毫升)，將反應混合物在室溫攪拌 16 小時，然後將混合物濃縮並將所得的殘留物在 5:1 乙醚/醋酸乙酯中碾製，得到標題化合物之黃色粉末(100 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  1.58 分鐘  $\text{MH}^+$  352.2。

## 實例 63

20 3-(4-氯-1,3-噁唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽

在 4-{{{[3-(4-氯-1,3-噁唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(300 毫克)於甲醇(10 毫升)之溶液中加入在二噁烷中的 4 莫耳濃度氫氯酸(3 毫升)，將反應混合物在室溫攪拌 16 小時，將反應混合

## 五、發明說明 (132)

物過濾並用二氯甲烷及甲醇清洗，得到標題化合物之黃色粉末(110 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  1.40 分鐘  $MH^+$  352.2。

## 實例 64

5 4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

在 4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(30 毫克)於二氯甲烷(10 毫升)之溶液中在 0°C 加入環己醛(0.01 毫升)並在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後一次  
10 整份加入三乙醯氧基硼氫化鈉(27 毫克)，使反應混合物緩慢溫熱至室溫並攪拌過夜，在反應中加入二氯甲烷(10 毫升)及飽和的  $NaHCO_3$  水溶液(10 毫升)，將水層用醋酸乙酯(15 毫升 x3)萃取，將合併的有機層用鹽水(10 毫升)清洗並乾燥( $Na_2SO_4$ )，將溶劑蒸發後得到標題化合物之白色粉末(21 毫克)。  
15

LC/MS ESI  $R_T$  1.73 分鐘  $MH^+$  448.2。

## 實例 65

20 3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯

在 3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(60 毫克)於二氯甲烷(20 毫升)之溶液中在 0°C 加入環己醛(0.01 毫升)並在 0°C 攪拌 0.5 小時，然後一次整份加入三乙醯氧基硼氫化鈉(27 毫克)，使反應混合物緩慢溫熱至室溫並攪拌過夜，在反應中加入二氯甲烷

## 五、發明說明 (133)

(10 毫升)及飽和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(10 毫升), 將水層用醋酸乙酯(15 毫升 x3)萃取, 將合併的有機層用鹽水(10 毫升)清洗並乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 將溶劑蒸發後得到標題化合物之白色粉末(41 毫克)。

- 5 LC/MS ESI  $R_T$  1.97 分鐘  $\text{MH}^+$  448.2。

## 實例 66

4-[4-(4-氯-噻唑-2-基)苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1-環己基甲基-1-甲基-六氫吡啶鎩鎘

將 4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯(20 毫克)溶解在甲醇(5 毫升)及二氯甲烷(10 毫升)之混合物中, 在室溫下加入甲基碘(1 毫升)及  $\text{NaCO}_3$  (50 毫克), 將反應混合物經由矽藻土過濾, 在室溫攪拌過夜後得到標題化合物之白色粉末(13 毫克)。

- 15 LC/MS ESI  $R_T$  1.82 分鐘  $\text{MH}^+$  462.4。

## 實例 67

4-[3-(4-氯-噻唑-2-基)苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1-環己基甲基-1-甲基-六氫吡啶鎩鎘

將 3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯(18 毫克)溶解在甲醇(5 毫升)及二氯甲烷(10 毫升)之混合物中, 在室溫下加入甲基碘(1 毫升)及  $\text{NaCO}_3$  (50 毫克), 將反應混合物經由矽藻土過濾, 在室溫攪拌過夜後得到標題化合物之白色粉末(10 毫克)。

## 五、發明說明 (134)

LC/MS ESI  $R_T$  1.95 分鐘  $MH^+$  462.4。

實例 68

4-[4-(4-氯-噻唑-2-基)苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1,1-二  
甲基-六氫吡啶鎊

- 5 在 4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(20 毫克)於二氯甲烷(10 毫升)及甲醇(5 毫升)之溶液中在室溫下加入甲基碘(1 毫升)及  $NaCO_3$  (50 毫克)，將反應混合物經由矽藻土過濾，在室溫攪拌過夜後得到標題化合物之白色粉末(11 毫克)。

- 10 LC/MS ESI  $R_T$  1.48 分鐘  $MH^+$  380.2。

實例 69

4-[3-(4-氯-噻唑-2-基)苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1,1-二  
甲基-六氫吡啶鎊

- 15 在 3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯(40 毫克)於二氯甲烷(10 毫升)及甲醇(5 毫升)之溶液中在室溫下加入甲基碘(1 毫升)及  $NaCO_3$  (50 毫克)，將反應混合物經由矽藻土過濾，在室溫攪拌過夜後得到標題化合物之白色粉末(17 毫克)。

LC/MS ESI  $R_T$  1.55 分鐘  $MH^+$  380.4。

20

生物實例

經由下列試管內及活體內功能測試法，測定本發明化合物在  $M_3$  mAChR 之抑制效應：

經由鈣代謝作用分析受體活化之抑制：

根據先前的揭示(4)經由監測活化的受體鈣代謝作

## 五、發明說明 (135)

用，分析 mAChRs 表達在 CHO 細胞之刺激，將穩定表達 M<sub>3</sub> mAChRs 之 CHO 細胞培養在 96 槽黑壁/乾淨底部的培養盤內，經 18 至 24 小時後，抽吸介質並更換成 100 微升負荷介質(含 Earl 氏鹽、0.1% RIA 級 BSA

5 (Sigma, St. Louis MO)及 4 微莫耳濃度 Fluo-3-乙醯氧基甲酯螢光指示劑染料(Fluo-3 AM, Molecular Probes, Eugene, OR)之 EMEM)並在 37°C 培養 1 小時，然後抽吸含染料之介質，更換新的介質(不含 Fluo-3 AM)並將細胞在 37°C 孵育 10 分鐘，然後將細胞清洗 3 次並在 37°C

10 於 100 微升測試緩衝液(0.1%明膠(Sigma)、120 毫莫耳濃度 NaCl、4.6 毫莫耳濃度 KCl、1 毫莫耳濃度 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、25 毫莫耳濃度 NaHCO<sub>3</sub>、1.0 毫莫耳濃度 CaCl<sub>2</sub>、1.1 毫莫耳濃度 MgCl<sub>2</sub>、11 毫莫耳濃度葡萄糖、20 毫莫耳濃度 HEPES (pH 7.4))孵育 10 分鐘，加入 50

15 微升的化合物(最後在測試中是 1x10<sup>-11</sup>-1x10<sup>-5</sup> 莫耳濃度)並將培養皿在 37°C 孵育 10 分鐘，然後將培養皿放入螢光強度板讀取器(FLIPR, Molecular Probes)其中將負荷染料之細胞暴露至從 6 瓦氬氣雷射發出的激發光(488 毫微米)，在速率是 50 微升/秒下經由加入在含 0.1% BSA 之

20 緩衝液中製備的 50 微升乙醯基膽鹼(最後是 0.1-10 毫微莫耳濃度)將細胞活化，監測細胞溶質的鈣濃度變化，在 566 毫微米放射強度下測量鈣代謝作用之變化，放射強度之變化是直接相關於細胞溶質的鈣含量(5)，同時使用冷卻的 CCD 攝影機測量從全部 96 槽之放射螢光，

## 五、發明說明 (136)

每秒收集數據點，然後將此數據繪圖並使用 GraphPad PRISM 軟體分析。

### 美沙膽鹼(methacholine)誘發的支氣管收縮

在醒著、無拘束之 BalbC 小鼠(各組 n=6)測定對美沙膽鹼之氣道回應，使用氣壓體積描記法測量增強的脈動(Penh)，其係經證明與美沙膽鹼之支氣管刺激過程中發生的氣道阻抗變化相關的一種測量(2)，經由鼻內、靜脈注射、腹膜內或口服將小鼠預先用在 50 微升媒劑(10% DMSO)中的 50 微升化合物(0.003-10 微克/小鼠)處理，並放置在體積描記法腔內，放入腔內後，使小鼠平橫 10 分鐘後進行基線 Penh 測量經 5 分鐘，然後用美沙膽鹼之氣溶膠(10 毫克/毫升)刺激小鼠經 2 分鐘，開始施加美沙膽鹼氣溶膠後連續 7 分鐘記錄 Penh，且之後連續 5 分鐘，使用 GraphPad PRISM 軟體分析各小鼠之數據並繪圖。

本發明化合物可用於治療多種適應症，包括但不限於呼吸道疾病例如慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、氣喘、慢性呼吸阻塞、肺纖維病變、肺氣腫及過敏性鼻炎；胃腸道疾病例如應激性腸疾、痙攣性結腸炎、胃十二指腸潰瘍、胃腸抽搐或蠕動亢進、迴腸炎、伴隨胃腸平滑肌系痙攣之疼痛；伴隨排尿疾病之尿道疾病包括神經性頻尿、神經性膀胱、夜遺尿、身心膀胱、與膀胱痙攣或慢性膀胱炎相關的失禁、尿急或頻尿及暈動病。

從事此藝者可以很容易得知本發明化合物之用藥方

## 五、發明說明 (137)

法。

例如經由吸入用於局部輸送至肺之乾粉組成物可存在於例如明膠之膠囊或筒內或例如層狀鋁箔之發泡藥內，供吸入或吹入使用。

- 5 調製物通常含本發明化合物及合適的粉末基質(載劑物質)例如乳糖或澱粉之用於吸入的粉末混合物，較宜使用乳糖，各膠囊或筒通常含 20 微克-10 毫克之式(I)化合物，視需要結合其他醫療活性成份，或者是，本發明化合物可在沒有賦形劑下存在。

- 10 藥劑分散器之種類較宜選自包括貯器乾粉吸入器(RDPI)、多重劑量乾粉吸入器(MDPI)及計量給藥量吸入器(MDI)。

貯器乾粉吸入器(RDPI)係指含有一個合適用於含多重(未計量給藥量)乾粉形式藥劑之貯器形式套件且包括  
15 從貯器計量藥劑給藥量至輸送位置的裝置之吸入器，計量裝置可以例如包括一個量杯，其可從量杯從貯器裝滿藥劑之第一個位置移至計量的藥劑給藥量可供病人吸入的第二個位置。

- 20 多重劑量乾粉吸入器(MDPI)係指合適用於分散乾粉形式藥劑之吸入器，其中該藥劑在多重給藥量包裝內含(或帶有)多重、定義劑量(或其組份)之藥劑，在一個較佳的方面，該載劑有一個發泡藥包裝形式，但其也可包括例如膠囊基質的包裝形式或經由任何合適的方法包括印刷、塗敷及真空閉合將藥劑施加在上面之載劑。



## 五、發明說明 ( 138 )

調製物可以預先計量(例如在 Diskus 見 GB 2242134 或 Diskhaler 見 GB 2178965、2129691 及 2169265)或使用時計量(例如在 Turbuhaler 見 EP 69715), 一個單位劑量裝置之實例是 Rotahaler (見 GB 2064336), Diskus 吸入裝置含一個從底層形成的細長條沿著其表面上有許多凹處, 並有一個密封但是可撕開的蓋層封住並定義許多容器, 各容器內含有式(I)化合物較宜結合乳糖之可吸入的調製物, 較宜該條狀物有足夠的彎曲性可彎成捲狀物, 蓋層及底層較宜有一個前導端部份其彼此不密封且至少其中一個該前導端部份是連接至捲曲裝置, 底層及蓋層之間的密封也較宜延伸至其整個寬度, 蓋層較宜在縱向下從該底層的前端從底層撕開。

在一個方面, 多重劑量包裝是一個發泡藥包裝, 含多個發泡藥供盛裝乾粉形式之藥劑, 發泡藥通常在規則的方式下排列以便容易從其釋出藥劑。

在一個方面, 多重劑量發泡藥包裝含多個發泡藥, 通常在環狀方式下排列在盤形發泡藥包裝內。在另一個方面, 多重劑量發泡藥包裝是長條形, 例如包括一個條狀物或膠布。

多重劑量發泡藥包裝較宜是在兩個可撕開的彼此密封部份之間定義, 美國專利 5,860,419、5,873,360 及 5,590,645 揭示此一般形式之藥劑包裝, 在此方面, 裝置通常提供一個開口處, 其包括一個撕開裝置供撕開組層而取得各藥劑劑量, 合適將該裝置根據使用調整其中

## 五、發明說明 (139)

可撕開的組層是定義沿著其長度之多個藥劑容器之長條層，該裝置上並提供標示裝置供依序標示各容器，更宜將該裝置根據使用調整其中一組層是其中有多個袋子之底層，且另一個組層是蓋層，各袋子及相鄰部份之蓋層

5 定義一個獨立的容器，該裝置有一個驅動裝置供拉引蓋層及底層在開口處分開。

計量給藥量吸入器(MDI)係指一種合適用於分散氣溶膠形式的藥劑之藥劑分散器，其中藥劑是包含在合適盛裝拋射劑基質的氣溶膠藥劑調製物之氣溶膠容器，氣

10 溶膠容器通常提供一個計量閥，例如滑動(slide)閥，用於將氣溶膠形式之藥劑調製物釋放至病人，通常將氣溶膠容器設計成經由閥各次啟動後輸送預先決定劑量之藥劑，此閥可經由握住容器並擠壓閥或握住閥並擠壓容器而打開。

15 當藥劑容器是一個氣溶膠容器時，該閥通常包括一個閥體，其中有一個入口由此供藥劑氣溶膠調製物進入該閥體，有一個出口由此供氣溶膠排出閥體，並有一個打開/關閉機制藉此控制經過該出口之流動。

20 該閥可以是一個滑動閥其中打開/關閉機制包括一個密封環且在密封環後有一個含分散出入口之閥管，閥管可在環內從閥密封至閥打開位置滑動其中閥體內部是經由分散出入口與閥體外部連接。

通常該閥是一個計量閥，計量體積通常從 10 至 100 微升，例如 25 微升、50 微升或 63 微升，合適該閥

## 五、發明說明 (140)

體定義一個計量腔供計量藥劑調製物之量及一個打開/關閉機制藉此控制流將入口至計量腔之流動，較宜該閥體有一個取樣腔經由第二個入口與計量腔連接，該入口是經由一個打開/關閉機制控制因而調整藥劑調製物進

5 入計量腔之流動。

該閥也可包括一個'自由流動的氣溶膠閥'，有一個腔及一個閥管延伸進入腔內並相對於分散及非分散位置之間的腔而移動，閥管有一個組態且腔有一個內部組態，使得計量體積在其間定義且在非分散與分散位置之間

10 間的移動時，閥管依序：(i)使氣溶膠調製物自由流動進入腔內，(ii)定義一個密封的計量體積供加壓閥管外面及腔內面之間的氣溶膠調製物，及(iii)在關閉的計量體積下在腔內移動，沒有降低關閉的計量體積之體積直到計量體積與出口連接因而使得分散計量體積之加壓氣溶

15 膠調製物，此種閥揭示在美國專利 5,772,085，另外也可在鼻內輸送本發明化合物。

為了調製有效的醫藥鼻子組成物，藥劑必須容易輸送至鼻腔之整個部份(標的組織)在此進行其藥理功能，另外，藥劑必須保持與標的組織接觸相當長的時間，藥劑與標的組織的接觸保持愈長，藥劑必須能夠抵抗鼻道

20 內將粒狀物從鼻道去除的力量，此種力量稱為'黏膜清除'，經認為是一種在快速方式下從鼻子去除粒狀物之極有效的方法，例如粒狀物進入鼻子後的 10-30 分鐘內。

## 五、發明說明 (141)

鼻子組成物之其他需要特性是其必須不能含會造成使用者不舒服之成份，有滿意的安定性及上架性質，不含視為對環境有害的成份例如臭氧消耗物。

當用藥至鼻子時，本發明調製物之合適給藥攝生法  
5 是使病人深呼吸至乾淨的鼻腔內，在吸入期間，調製物是施加至一個鼻孔且同時手動壓住另一個鼻孔，此步驟隨後可在另一個鼻孔重複。

施加本發明調製物至鼻道的較佳裝置是經由使用預先擠壓的泵，最宜此預先擠壓的泵是 Valois SA 製造的  
10 VP7 型式，此種泵的優點是直到施加足夠的力量前保證沒有釋出調製物，預先擠壓的泵之另一個優點是直到達到界限壓力可有效霧化噴霧劑前保證不會釋出調製物並將噴霧劑霧化，通常 VP7 模式是使用能盛裝 10-50 毫升調製物之瓶子，各次噴霧通常輸送 50-100 微升之此條  
15 至物，因此，VP7 模式可提供至少 100 次的計量給藥量。

### 鼻子調製物之實例

#### 實例 1：含活性成份之鼻子調製物

用下列成份製備供鼻內輸送之調製物：

	至 100%
活性成份	0.1% w/w
縮聚山梨醇油酸酯八十	0.025% w/w
Avicel RC591	1.5% w/w
葡萄糖	5.0% w/w

## 五、發明說明 (142)

BKC	0.015% w/w
EDTA	0.015% w/w
水	至 100%

總量合適供 120 次噴霧並將調製物填入配備計量閥之瓶子，調整閥使每次噴霧可分散 50 或 100 微升，將此裝置套入鼻子噴霧器(Valois)。

實例 2：含活性成份之鼻子調製物

5 用下列成份製備供鼻內輸送之調製物：

活性成份	0.005% w/w
四丁酚醛	2% w/w
葡萄糖	5% w/w
BKC	0.015% w/w
EDTA	0.015% w/w
水	至 100%

總量合適供 120 次噴霧並將調製物填入配備計量閥之瓶子(塑膠或玻璃)，調整閥使每次噴霧可分散 50 或 100 微升，將此裝置套入鼻子噴霧器(Valois，例如 VP3、VP7 或 VP7D)。

10 實例 3：含活性成份之鼻子調製物

用下列成份製備供鼻內輸送之調製物：

活性成份	0.05% w/w
Triton X-100	5% w/w
葡萄糖	4% w/w
BKC	0.015% w/w

## 五、發明說明 (143)

EDTA	0.015% w/w
水	至 100%

總量合適供 120 次噴霧並將調製物填入配備計量閥之瓶子，調整閥使每次噴霧可分散 50 或 100 微升。

實例 4：含活性成份之鼻子調製物

用下列成份製備供鼻內輸送之調製物：

活性成份	0.05% w/w
四丁酚醛	5% w/w
葡萄糖	5% w/w
BKC	0.015% w/w
EDTA	0.015% w/w
水	至 100%

- 5 總量合適供 120 次噴霧並將調製物填入配備計量閥之瓶子，調整閥使每次噴霧可分散 50 或 100 微升，將此裝置套入鼻子噴霧器(Valois)。

在整份專利說明及下列申請專利範圍中，除非內容另外要求，文字'包含(comprise)'及變化例如'包含

- 10 (comprises)'及'包含(comprising)'當然是指包括所述的事物或步驟或事物群，但是不排除任何其他事物或步驟或事物或步驟群。

全部出版品，包括但不限於此專利說明書中提到的專利及專利申請案，是併於本文供參考，如同各獨立的  
15 出版品是專一且獨立地指出而併於本文供參考以完整說明。

## 五、發明說明（144）

上列敘述完全揭示本發明包括其較佳具體實施例，本文中特定揭示的具體實施例之修改及改良是在下列申請專利範圍內，無須進一步費心，咸信熟諳此藝者使用上述說明可利用本發明至其最完整的程度，因此其中的

5 實例僅是用於說明且不能以任何方式限制本發明之範圍，本發明之具體實施例其中申請專利之獨特性質或優點是定義如下。

10

裝  
訂  
線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

M<sub>3</sub> 蕈毒鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑 )

本發明提供 M<sub>3</sub> 蕈毒鹼乙醯膽鹼受體拮抗劑及其使用方法。

英文發明摘要（發明之名稱：

M<sub>3</sub> MUSCARINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTAGONISTS )

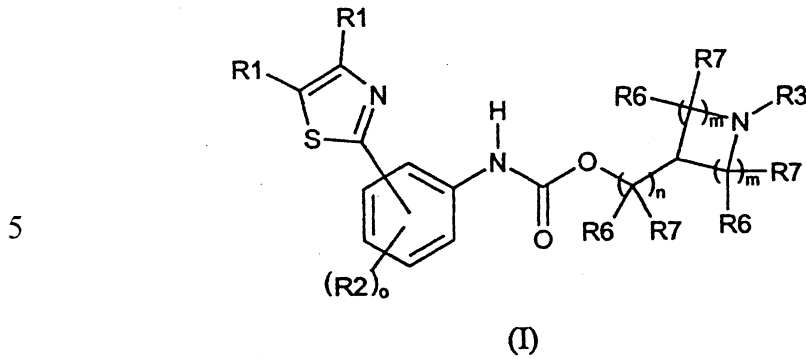
FIELD OF THE INVENTION

M<sub>3</sub> Muscarinic Acetylcholine Receptor Antagonists and methods of using them are provided.



## 六、申請專利範圍

1. 一種根據下式之化合物：



其中：

噻唑是鄰位於氮；

- 10 R1 是選自包括鹵基、C<sub>1-5</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>；  
R2 是選自包括氫、C<sub>1-5</sub> 烷基、芳基、鹵基、羥基及烷氧基；  
R3 是選自包括氫、C<sub>1-5</sub> 烷基、環烷基、環烷基 C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 烯基芳基、環烷基 C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>1-4</sub> 烷基芳基，其可視需要獨立地經選自包括鹵基、硝基、鹵基取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、胺基、單或二-C<sub>1-4</sub> 烷基取代的胺、OR<sub>a</sub>、C(O)R<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、羥基、NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>a</sub>、S(O)<sub>m</sub>·R<sub>a</sub>、C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、C(O)OH、C(O)OR<sub>a</sub>、S(O)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 及  
20 NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> 之取代基取代；  
R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 是選自包括氫及 C<sub>1-4</sub> 烷基；或 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 可一起形成 5 至 7 員環，該環視需要可含選自氧、氮或硫之其他雜原子，且該環可視需要經取代；  
n 是 1 或 2；且獨立地

## 六、申請專利範圍

m 是 1 或 2。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

噻唑是鄰位於氮；

R1 是選自包括鹵基、C<sub>1-5</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>；

5 R2 是選自包括氫、C<sub>1-5</sub> 烷基、芳基、鹵基、羥基及烷氧基；

R3 是選自包括氫、C<sub>1-5</sub> 烷基、環烷基、環烷基 C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 烯基芳基、環烷基 C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>1-4</sub>

10 鹵基取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、胺基、單或二-C<sub>1-4</sub> 烷基取代的胺、OR<sub>a</sub>、C(O)R<sub>a</sub>、NR<sub>a</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、

OC(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、羥基、NR<sub>9</sub>C(O)R<sub>a</sub>、S(O)<sub>m</sub>R<sub>a</sub>、

C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>、C(O)OH、C(O)OR<sub>a</sub>、S(O)<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> 及

NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub> 之取代基取代；

15 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 是選自包括氫及 C<sub>1-4</sub> 烷基；或 R<sub>6</sub> 及 R<sub>7</sub> 可一起形成 5 至 7 員環，該環視需要可含選自氧、氮或硫之其他雜原子，且該環視需要經取代；

n 是 1 或 2；且獨立地

m 是 1 或 2。

20 3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其係選自包括：

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

## 六、申請專利範圍

{2-[4-(1,1-二氟-甲基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

(2-噻唑-2-基-苯基)-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；含  
2,2,2-三氟-醋酸之化合物；

5 [2-(4-丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯；

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸(2R,6R)-2,6-二甲  
基-六氫吡啶-4-基甲酯；

[2-(4-異丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基  
10 甲酯；

[2-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-  
基甲酯；

[2-(4-溴-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯；

15 [2-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯；

[2-(4-異丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基  
甲酯；

[2-(4-環丙基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-  
20 4-基甲酯；

[2-(4-環丙基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基  
甲酯；

[2-(4-環丁基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基  
甲酯；

## 六、申請專利範圍

[2-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

[2-(4-氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

5 {2-[4-(1,1-二氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

{2-[4-(2-氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

10 {2-[4-(2,2-二氟-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

[2-(4-甲氧基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

[2-(4-羥基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

15 {2-[4-(1-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

{2-[4-((R)-1-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

20 {2-[4-(2-羥基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

[2-(4-胺基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

[5-氟-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

## 六、申請專利範圍

- [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-4-羥基-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸(2R,6S)-2,6-二甲基-六氫吡啶-4-基甲酯；
- 5 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6S)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯；
- 10 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯；
- 15 [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫(2R,6R)-1-苄基-2,6-二甲基-吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸-4-氟-六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸-1-丁基-六氫吡啶-4-基甲酯；
- 20 [2-(4-甲基-5-甲基胺基甲醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(5-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；

## 六、申請專利範圍

- [2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-乙醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- 5 {2-[4-(2-苄氧基-乙基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-甲基胺基甲醯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- 10 2-[2-(六氫吡啶-4-基甲酯基胺基)-苯基]-噻唑-4-羧酸乙酯；
- [2-(4-二甲胺基甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-苯基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- 15 [2-(4-噻吩-3-基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-4-氟-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- 20 4-[[([4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯；
- 4-[[([3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁硼烷-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯；
- 4-[[([4-(4-氟-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基)羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯；

## 六、申請專利範圍

- 4-{{[3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基]胺基}羰基)氧基]甲基}六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯；
- 4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽；
- 5 3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯鹽酸鹽；
- 4-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯；
- 3-(4-氯-1,3-噻唑-2-基)苯基胺基甲酸 1-環己基甲基-六氫吡啶-4-基甲酯；
- 10 4-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1-環己基甲基-1-甲基-六氫吡啶鎩；
- 4-[3-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1-環己基甲基-1-甲基-六氫吡啶鎩；
- 15 4-[4-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1,1-二甲基六氫吡啶鎩；及
- 4-[3-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基胺基甲醯基氧基甲基]-1,1-二甲基六氫吡啶鎩；
- 或其藥學上可接受的鹽。
- 20 4.根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中該化合物是選自包括：
- [2-(4-溴-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲酯；
- [2-(4-氯-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲

## 六、申請專利範圍

酯；

[2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基甲  
酯；

{2-[4-(1,1-二氟-甲基)-噻唑-2-基]-苯基}-胺基甲酸六氫  
5 吡啶-4-基甲酯；及

[2-(4-氟甲基-噻唑-2-基)-苯基]-胺基甲酸六氫吡啶-4-基  
甲酯。

5.一種拮抗 M<sub>3</sub> 蕈毒鹼乙醯膽鹼受體之方法，其係將安  
全且有效量根據申請專利範圍第 1 項之化合物用藥至對  
10 其有需要之病人。

6.一種治療疾病或障礙之方法，其中該疾病或障礙是選  
自包括慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、氣喘、慢性呼  
吸阻塞、肺纖維病變、肺氣腫及過敏性鼻炎、應激性腸  
疾、痙攣性結腸炎、胃十二指腸潰瘍、胃腸抽搐或蠕動  
15 亢進、迴腸炎、伴隨胃腸平滑肌系痙攣之疼痛、伴隨排  
尿疾病之尿道疾病、神經性頻尿、神經性膀胱、夜遺  
尿、身心膀胱、與膀胱痙攣或慢性膀胱炎相關的失禁、  
尿急或頻尿及暈動病。

7.一種醫藥調製物，其含根據申請專利範圍第 1 項之化  
20 合物及合適的載劑。

8.一種容器，其含根據申請專利範圍第 1 項之醫藥調製物並配備  
一個計量閥。

9.一種裝置，其適於鼻內輸送醫藥調製物，其中包括一個根據  
申請專利範圍第 8 項之容器。



(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_\_圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

