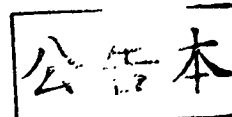


# 發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96144311

WO 2006/012775

※ 申請日期： 961122

※IPC 分類： ~~G02B~~ A61K 31/426 (2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

製備2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮衍生物之新穎方法

NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-IMINO-THIAZOLIDIN-4-ONE DERIVATIVES

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商艾克泰聯製藥有限公司  
ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 法蘭克 夏格  
SCHAGER, FRANK
2. 馬利安 布洛斯基  
BOROVSKY, MARIAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士艾奇威爾市吉瓦貝街16號  
GEWERBESTRASSE 16, 4123 ALLSCHWIL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

### 三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 斯戴凡 阿貝雷  
ABELE, STEFAN
2. 馬汀 波利  
BOLLI, MARTIN
3. 恭德 許密特  
SCHMIDT, GUNTHER

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 瑞士 SWITZERLAND
3. 德國 GERMANY

#### 四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 專利合作條約；2006年11月23日；PCT/IB2006/054409

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備式(I)及(II)之2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮化合物之新方法且亦關於如所指之式(II)化合物。本發明之式(II)化合物可用作製備通式(II)之四氫噻唑-4-酮衍生物之中間物，該等衍生物係描述於WO 2005/054215中。此等通式(II)化合物係描述於WO 2005/054215中用作免疫抑制劑。

## 六、英文發明摘要：

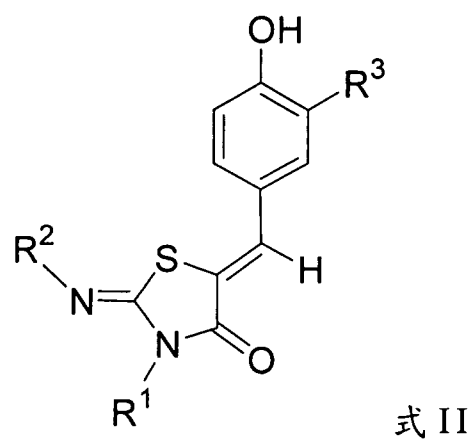
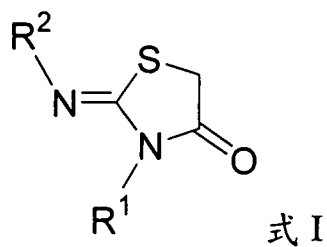
The present invention relates to a new process for the preparation of 2-imino-thiazolidin-4-one compounds of the Formula (I) and (II) and to compounds of Formula (II) as such. The present compounds of Formula (II) can be used as intermediates in the preparation of thiazolidin-4-one derivatives of the General Formula (II), said derivatives being described in WO 2005/054215. These compounds of General Formula (II) are described in WO 2005/054215 to act as immunosuppressive agents.

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



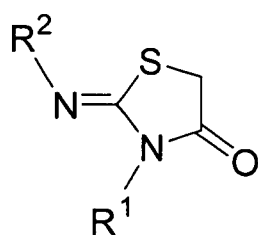
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備式(I)及(II)之2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮化合物之新方法且亦關於如所指之式(II)化合物。本發明之式(II)化合物可用作製備通式(II)之四氫噻唑-4-酮衍生物之中間物，該等衍生物係描述於公開號為 WO 2005/054215 之 PCT 專利申請案中。此等通式(II)化合物係描述於 WO 2005/054215 中用作免疫抑制劑。

### 【發明內容】

在第一態樣中，本發明係關於一種製備式(I)化合物之新方法：



式(I)

其中

$R^1$  表示視情況經單取代、二取代或三取代之苯基，其中該等取代基係獨立地選自  $C_{1-7}$  烷基及鹵素；且

$R^2$  表示  $C_{1-7}$  烷基；

該方法包含使式  $R^1-N=C=S$  化合物(其中  $R^1$  係如關於式(I)所定義)與式  $R^2-NH_2$  化合物(其中  $R^2$  係如關於式(I)所定義)反應，隨後與溴-乙醯溴及吡啶鹼反應。

較佳地，以上方法係在不分離及/或純化中間物下進

行，該等中間物諸如在結構1化合物與結構2化合物反應後所產生之硫脲中間物。

較佳地，本文中所述之製備方法中所用之吡啶鹼為吡啶、二甲基吡啶或三甲基吡啶，較佳為吡啶。

較佳地，使用以上方法來製備式(I)化合物，其中 $R^1$ 表示視情況經 $C_{1-7}$ 烷基(諸如尤其係甲基)或鹵素單取代之苯基且 $R^2$ 表示 $C_{1-7}$ 烷基(諸如尤其係丙基、異丙基或丁基)。

更佳地，使用以上方法來製備式(I)化合物，其中 $R^1$ 表示視情況經甲基或氯基單取代之苯基，且 $R^2$ 表示丙基、異丙基或丁基。

尤其較佳地，使用以上方法來製備選自由下列各物組成之群之式(I)化合物：

2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

3-苯基-2-[(Z)-丙基亞胺基]-四氫噻唑-4-酮，

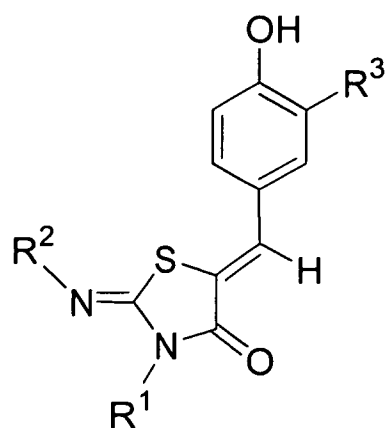
2-[(Z)-正丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮，

2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮及

2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮。

在另一態樣中，本發明係關於一種製備式(II)化合物之方法：



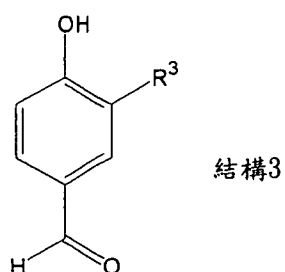
式(II)

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 係如關於上式(I)所定義；且

$R^3$ 表示氫、羥基、 $C_{1-7}$ 烷氧基或鹵素；

該方法包含根據上述程序製備式(I)化合物且使該式(I)化合物與結構3化合物反應：



結構3

其中 $R^3$ 係如關於上式(II)所定義。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種製備如上所述之式(II)化合物之方法，其中較佳在高溫下，尤其係在 $40^{\circ}\text{C}$ 與 $80^{\circ}\text{C}$ 之間，較佳在 $55^{\circ}\text{C}$ 之溫度下，在乙酸及鹼(尤其為乙酸鈉)之存在下，使式(I)化合物與結構3化合物反應。該反應亦可在胺(諸如吡咯啉或哌啉)的存在下，在非極性溶劑(諸如甲苯或苯)中進行。

在另一態樣中，本發明係關於一種製備式(II)化合物之

方法，其中  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  係如上所定義，該方法包含使式  $R^1-N=C=S$  化合物 (其中  $R^1$  係如關於式 (I) 所定義) 與式  $R^2-NH_2$  化合物 (其中  $R^2$  係如關於式 (I) 所定義) 反應，隨後與溴-乙醯溴及吡啶鹼 (諸如尤其係吡啶) 反應以獲得式 (I) 化合物 (尤其其中式 (I) 化合物之製備係在不分離及 / 或純化中間物的情況下進行)，隨後與結構 3 化合物 (其中  $R^3$  係如上所定義) 反應，其特徵為式 (I) 化合物未經分離及 / 或純化，亦即 (例如) 無進行任何萃取水性處理及濃縮至乾燥。

在一較佳實施例中，本發明係關於一種製備如上一段所述之式 (II) 化合物之方法，其中式 (I) 化合物之製備係在二氯甲烷的存在下進行，隨後改變溶劑以使得與結構 3 化合物之反應較佳在高溫下，尤其係在  $40^\circ\text{C}$  與  $80^\circ\text{C}$  之間，較佳係  $55^\circ\text{C}$  之溫度下，在溶劑乙酸中且在鹼 (尤其係乙酸钠) 的存在下進行。與結構 3 化合物之反應亦可在非極性溶劑 (諸如甲苯或苯) 中，在胺 (諸如吡咯啉或哌啉) 之存在下進行。

較佳地，使用以上方法來製備式 (II) 化合物，其中  $R^1$  表示視情況經  $C_{1-7}$  烷基 (諸如尤其係甲基) 或鹵素單取代之苯基， $R^2$  表示  $C_{1-7}$  烷基 (諸如尤其係丙基、異丙基或丁基) 且  $R^3$  表示氫、 $C_{1-7}$  烷氧基 (諸如尤其係甲氧基) 或鹵素。

更佳地，使用以上方法來製備式 (II) 化合物，其中  $R^1$  表示視情況經甲基或氯基單取代之苯基， $R^2$  表示丙基、異丙基或丁基且  $R^3$  表示氫、甲氧基或氯基。

尤其較佳地，使用以上方法來製備選自由下列各物組成之群之式 (II) 化合物：

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯-苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮及

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮。

亦尤其較佳地，使用以上方法來製備選自由下列各物組成之群之式(II)化合物：

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮及

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮。

在另一態樣中，本發明係關於式(II)化合物，其中：

$R^1$ 表示視情況經單取代、二取代或三取代之苯基，其中該等取代基係獨立地選自  $C_{1-7}$  烷基及鹵素；

$R^2$ 表示  $C_{1-7}$  烷基；且

$R^3$ 表示氫、羥基、 $C_{1-7}$  烷氧基或鹵素。

在一較佳實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中：

$R^1$ 表示視情況經  $C_{1-7}$  烷基(諸如尤其係甲基)或鹵素單取代之苯基；

$R^2$ 表示  $C_{1-7}$  烷基(諸如尤其係丙基、異丙基或丁基)；且

$R^3$ 表示氫、 $C_{1-7}$  烷氧基(諸如尤其係甲氧基)或鹵素。

在一尤其較佳實施例中，本發明係關於式(II)化合物，其中  $R^1$ 表示視情況經甲基或氯基單取代之苯基， $R^2$ 表示丙基、異丙基或丁基且  $R^3$ 表示氫、甲氧基或氯基。

在一更特定之實施例中，本發明係關於選自由下列各物組成之群之式(II)化合物：

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯-苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，及

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮。

使用使酚烷基化之標準方法，如在諸如乙醇之溶劑中在諸如氫化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀或第三丁醇鉀之鹼的存在下與適當烷基鹵化物、甲苯磺酸烷酯或三氟甲磺酸烷酯反應，可將本文中所述之式(II)化合物轉化為專利申請案 WO 2005/054215 中所述之通式(II)化合物。

上文或下文中所提及關於式(I)、式(II)或結構3化合物之任一者(若適當且有利)應理解為亦指該化合物之鹽。

本文中所使用之術語 C<sub>1-7</sub> 烷基意謂具有一至七個碳原子

之飽和、直鏈或支鏈基團。關於 $R^2$ 所使用之 $C_{1-7}$ 烷基較佳為正丙基、異丙基或正丁基。

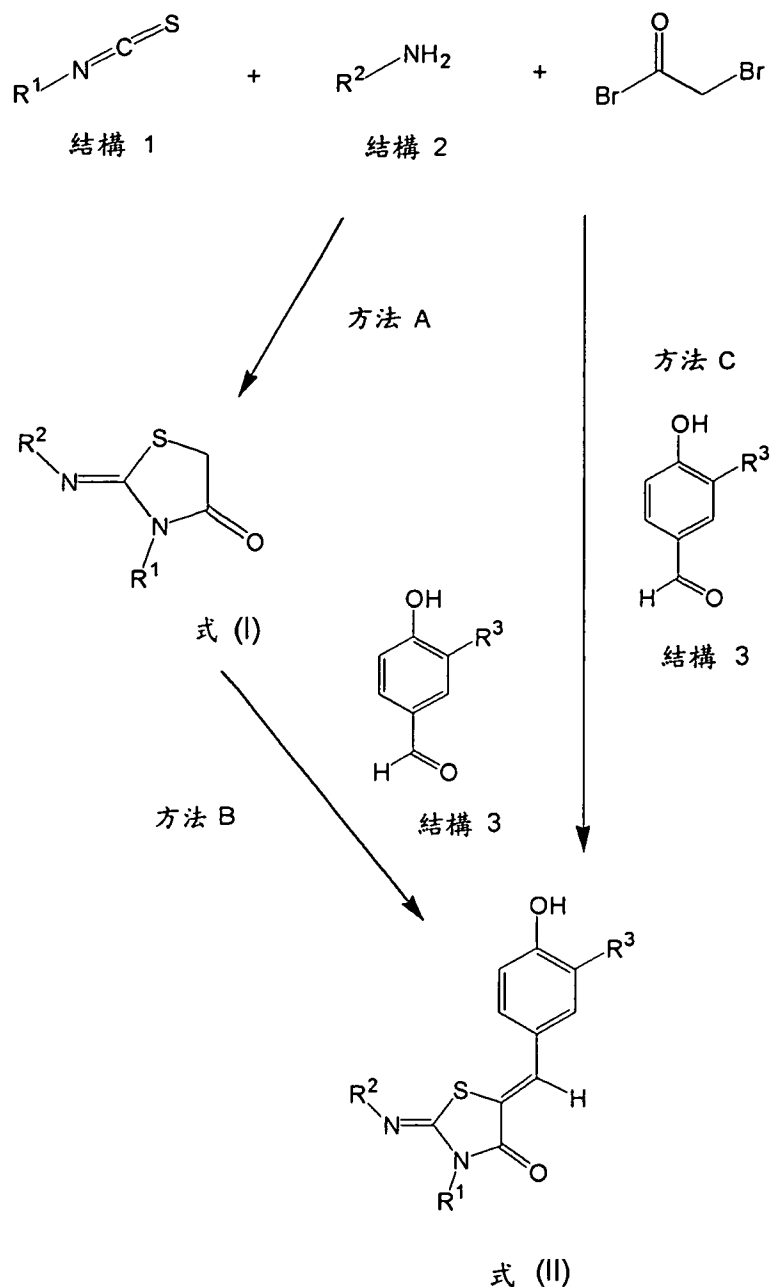
本文中所使用之術語 $C_{1-7}$ 烷氧基意謂R-O-基，其中R為 $C_{1-7}$ 烷基。

本文中所使用之術語鹵素意謂氟基、氯基、溴基或碘基，較佳為氯基。

### 【實施方式】

根據本發明，式(I)及(II)化合物係藉由以下所給出之方法製造。一般而言，其係根據以下概述於一般反應流程中之一般反應次序製備。

一般反應流程：



根據一般反應流程，式(II)化合物係根據方法B藉由(例如)在諸如乙酸之溶劑中，在高溫下且在諸如乙酸鈉之鹼的存在下使式(I)化合物與結構3化合物反應來製備。所需式(I)化合物係根據方法A藉由在諸如二氯甲烷之溶劑中使結構1之異硫氰酸酯相繼地與結構2之胺、溴-乙醯溴及吡啶鹼反應來製備。或者，式(II)化合物可根據方法C在不分離及/或純化式(I)化合物的情況下製備，以便在諸如二氯

甲烷之溶劑中使結構1之異硫氰酸酯相繼地與結構2之胺、溴-乙醯溴及吡啶鹼反應，隨後(例如)在諸如乙酸之溶劑中在高溫下且在諸如乙酸钠之鹼的存在下添加結構3之醛。結構1、2及3之化合物可購得的或可根據熟習此項技術者已知之程序製備。

### 實例

以下實例說明本發明。

所給出之所有溫度均為外部溫度且係以 $^{\circ}\text{C}$ 陳述。化合物係藉由如下方式表徵： $^1\text{H}$ -NMR(400 MHz)或 $^{13}\text{C}$ -NMR(100 MHz)(Bruker；化學位移係以相對於所使用之溶劑之ppm給出；多重性：s=單峰、d=雙峰、t=三重峰、p=五重峰、hex=六重峰、hept=七重峰、m=多重峰、br=寬峰，偶合常數係以Hz給出)；LC-MS(具有HP 1100二元泵及DAD之Finnigan Navigator，管柱：4.6×50 mm, Zorbax SB-AQ, 5  $\mu\text{m}$ , 120 Å，梯度：水中5-95%乙腈，1 min，使用0.04%三氟乙酸，流速：4.5 mL/min)， $t_{\text{R}}$ 係以分鐘給出。熔點係於Büchi熔點裝置B540上量測且未經校正。

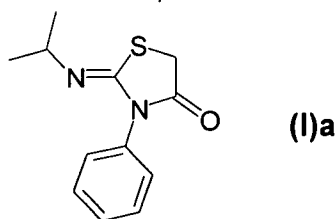
縮寫：

|                |          |
|----------------|----------|
| DMSO           | 二甲亞碸     |
| h              | 小時       |
| LC-MS          | 液相層析-質譜法 |
| min            | 分鐘       |
| m.p.           | 熔點       |
| $t_{\text{R}}$ | 滯留時間     |

### 製備式(I)之2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮之典型程序(方法A)

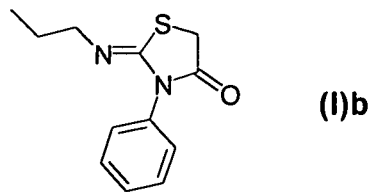
在 20°C 下於結構 1 之芳基異硫氰酸酯 (14.8 mmol) 於二氯甲烷 (20 mL) 中之溶液中逐份添加結構 2 之烷基胺 (14.8 mmol)。將溶液在 20°C 下攪拌 15 min。使溶液冷卻至 0°C。小心地添加溴-乙醯溴 (1.287 mL, 14.8 mmol) 使得溫度不升至 5°C 以上。在 0°C 下攪拌反應混合物 15 min。在 0°C 下，於反應混合物中添加吡啶 (2.453 mL, 30.3 mmol)。再攪拌混合物 15 min。使混合物溫至 20°C。將反應混合物以水 (10 mL) 洗滌。以二氯甲烷 (10 mL) 萃取水層。將有機層合併且在減壓下蒸發以得到式 (I) 之 2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮。

#### 支架 1：



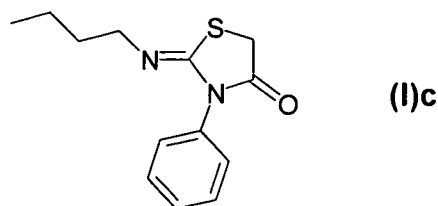
2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係如方法 A 中所述製備。LC-MS:  $t_R$  = 0.58 min,  $[M+1]^+ = 235$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.47 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.53 (hept,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 1.15 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 135.2, 129.0, 128.5, 128.0, 125.8, 53.8, 32.6, 23.2。

#### 支架 2：



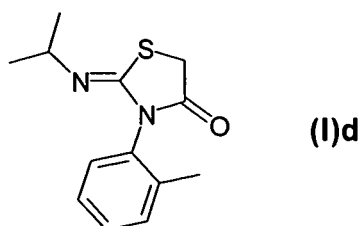
3-苯基-2-[(Z)-丙基亞胺基]-四氫噻唑-4-酮係如方法A中所述製備。LC-MS:  $t_R=0.60$  min,  $[M+1]^+=235$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51-7.36 (m, 3H), 7.28-7.24 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.27 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.60 (hex,  $J=7.0$  Hz, 2H), 0.91 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 135.1, 129.2, 128.7, 128.0, 121.0, 54.2, 32.7, 23.5, 11.8。

支架3：



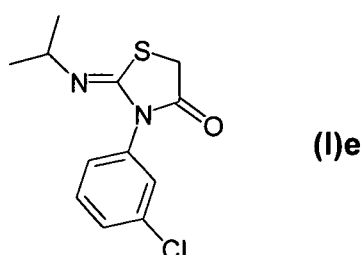
2-[(Z)-正丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係如方法A中所述製備。LC-MS:  $t_R=0.69$  min,  $[M+1]^+=249$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.48 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.32 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.58 (p, 2H), 1.35 (sex,  $J_1=7.2$ , 2H), 0.93 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.3, 135.1, 129.2, 128.7, 128.0, 121.0, 52.2, 32.7, 32.3, 20.5, 13.9。

支架4：



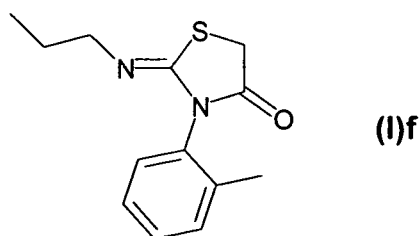
2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法A獲得。LC-MS:  $t_R=0.67$  min,  $[M+1]^+=249$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.28 (m, 3H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.51 (hept,  $J=6.4$  Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (d, 3 H), 1.11 (d, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1, 136.1, 134.6, 131.1, 129.2, 128.6, 126.9, 53.9, 32.6, 23.4, 23.3, 17.6。

支架 5 :



2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮係如方法A中所述製備。LC-MS:  $t_R=0.76$  min,  $[M+1]^+=269$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.20 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.51 (hept,  $J=6.2$  Hz, 1H), 1.15 (d, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.0, 136.2, 134.4, 129.9, 128.7, 128.5, 126.4, 53.9, 32.5, 23.3。

支架 6 :



2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法A獲得。

LC-MS:  $t_R=0.67$  min,  $[M+1]^+=249$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.26 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.90 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.1, 136.1, 134.5, 131.1, 129.4, 128.6, 127.1, 54.4, 32.6, 23.6, 17.6, 11.8。

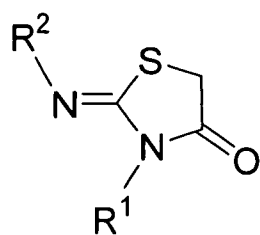
表 1：合成式(I)之2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮之結果概述

| 支架 | 化合物  | 產率[%] | 異構體比率 <sup>a)</sup> | 根據LC-MS之式(I)化合物純度[面積%] <sup>b)</sup> |
|----|------|-------|---------------------|--------------------------------------|
| 1  | (I)a | 79    | 95.0 : 5.0          | 78.5                                 |
| 2  | (I)b | 53    | 91.5 : 8.5          | 85.4                                 |
| 3  | (I)c | 74    | 93.0 : 7.0          | 89.0                                 |
| 4  | (I)d | 73    | 97.0 : 3.0          | 93.6                                 |
| 5  | (I)e | 77    | 96.6 : 3.4          | 90.1                                 |
| 6  | (I)f | 72    | 95.5 : 4.5          | 85.4                                 |

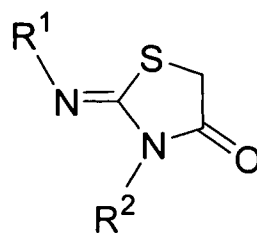
a)藉由  $^1\text{H-NMR}$  測定

b)於 230 nm 下

上表 1 中所給出之異構體比率係指如  $^1\text{H-NMR}$  所測定之主要式(I)區位異構體與次要式(III)區位異構體的比率。



式(I)



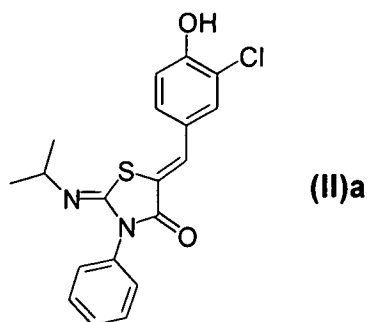
式(III)

式(I)化合物與結構3化合物 Knoevenagel 縮合得到式(II)化合物之典型程序(方法B)

將式(I)之2-亞胺基-四氫噻唑-4-酮(4.27 mmol)、結構3之4-羥基-苯甲醛(4.27 mmol)及乙酸鈉(700 mg, 8.54 mmol)

於乙酸(10 mL)中之溶液在60℃下攪拌15 h。將懸浮液冷卻至20℃且過濾。將吸濾器(nutsche)上之濾餅以水與乙酸之混合物(5 mL, 1/1 [v]/[v])洗滌。將產物在減壓下乾燥。

實例 1：



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法B獲得。

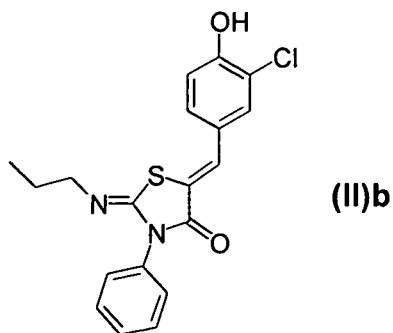
LC-MS :  $t_R=1.02$  min,  $[M+1]^+=373$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO) :  $\delta$  10.9 (s br, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.55 (hept,  $J=6.2$  Hz, 1H), 1.10 (d,  $J=6.2$  Hz, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO) :  $\delta$  166.0, 155.2, 146.1, 135.9, 132.4, 130.4, 129.3, 128.9, 128.8, 126.3, 121.0, 119.1, 117.7, 54.8, 24.0 ;

m.p. : 270℃。

實例 2：



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法B獲得。

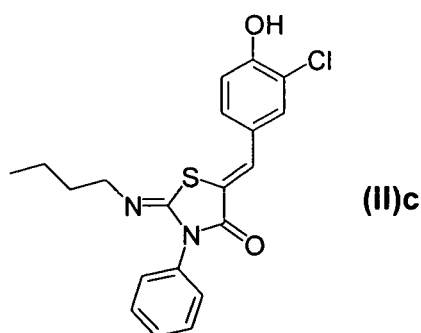
LC-MS :  $t_R=1.01$  min,  $[M+1]^+=373$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO) :  $\delta$  10.2 (s br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 3.29 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.54 (hex,  $J=7.3$ , 2H), 0.86 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  166.1, 155.2, 147.8, 135.9, 132.4, 130.3, 129.3, 128.9, 128.8, 126.3, 121.0, 119.2, 117.7, 54.7, 23.8, 12.2;

m.p. :  $200^\circ\text{C}$ 。

實例3：



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法B獲得。

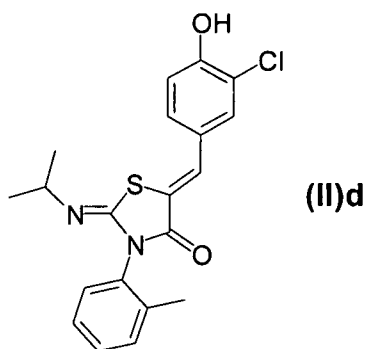
LC-MS :  $t_R=1.05$  min,  $[M+1]^+=387$ ;

$^1\text{H}$ -NMR (氘化DMSO) :  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.15 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 3.33 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$ -NMR (氘化DMSO):  $\delta$  166.0, 155.4, 147.7, 135.9, 132.5, 130.3, 129.4, 128.95, 128.86, 128.2, 126.2, 121.0, 119.1, 117.7, 52.7, 32.7, 20.4, 14.2;

m.p. : 192°C。

#### 實例 4 :



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法B獲得。

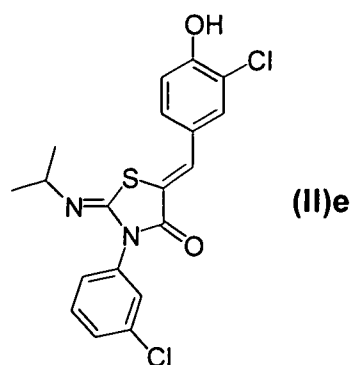
LC-MS :  $t_R=1.04$  min,  $[M+1]^+=387$ ;

$^1\text{H}$ -NMR (氘化DMSO) :  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.55 (hept,  $J=6.0$  Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.10 (d,  $J=5.9$  Hz, 3H), 1.08 (d, 3H);

$^{13}\text{C}$ -NMR (氘化DMSO):  $\delta$  165.8, 155.3, 145.3, 136.3, 135.2, 132.5, 131.1, 130.4, 129.50, 129.46, 129.0, 127.3, 126.2, 121.1, 119.0, 117.7, 54.9, 24.1, 24.0, 17.6;

m.p. : 252°C .

實例 5 :



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯-苯基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法B獲得。

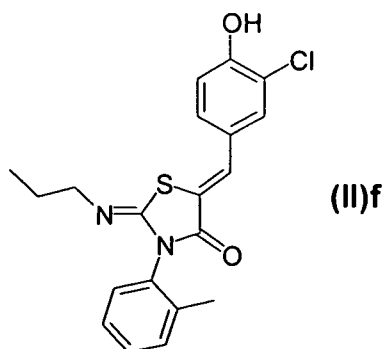
LC-MS :  $t_R$ =1.07 min,  $[M+1]^+=407$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO) :  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.68-7.67 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.55 (hept,  $J=6.0$  Hz, 1H), 1.10 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  165.9, 155.5, 145.9, 137.2, 133.3, 132.5, 130.9, 130.4, 129.05, 129.01, 128.9, 127.9, 126.1, 121.1, 118.8, 117.8, 54.8, 24.0;

m.p. : 272°C .

實例 6 :



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-

甲基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法B獲得。

LC-MS :  $t_R=1.03$  min,  $[M+1]^+=387$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO) :  $\delta$  11.0 (s br, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 4H), 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.84 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  165.8, 155.3, 147.0, 136.3, 135.2, 132.5, 131.1, 130.3, 129.53, 129.50, 129.0, 127.3, 126.2, 121.1, 119.0, 117.8, 54.8, 23.9, 17.6, 12.2;

m.p. :  $199^\circ\text{C}$ 。

表2：根據方法B產生式(II)化合物之Knoevenagel反應結果之概述

| 實例 | 化合物   | 產率[%] | 根據LC-MS之式(II)化合物純度[面積%] <sup>a)</sup> |
|----|-------|-------|---------------------------------------|
| 1  | (II)a | 71    | 100                                   |
| 2  | (II)b | 77    | 100                                   |
| 3  | (II)c | 84    | 100                                   |
| 4  | (II)d | 73    | 100                                   |
| 5  | (II)e | 60    | 100                                   |
| 6  | (II)f | 69    | 100                                   |

a)於254 nm下

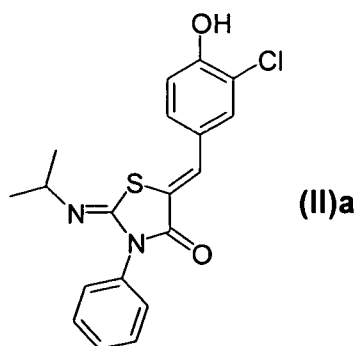
製備式(II)之Knoevenagel產物之典型一鍋式程序(方法C)

在 $20^\circ\text{C}$ 下於結構1之芳基異硫氰酸酯(14.8 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐份添加結構2之烷基胺(14.8 mmol)。在 $20^\circ\text{C}$ 下攪拌溶液15 min。使溶液冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 。小心地添加溴-乙醯溴(1.287 mL, 14.8 mmol)使得溫度不升至 $5^\circ\text{C}$ 以上。在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌反應混合物15 min。在 $0^\circ\text{C}$ 下，於

反應混合物中添加吡啶(2.453 mL, 30.3 mmol)。再攪拌混合物 15 min。使混合物溫至 20°C。進行處理中控制來測定式(I)與(III)區位異構體之比率。在減壓下移除二氯甲烷。於殘餘物中添加結構 3 之 4-羥基-苯甲醛(14.8 mmol)、乙酸鈉(2.427 g, 29.6 mmol)及乙酸(20 mL)。在 60°C 下攪拌反應混合物 15 h。使懸浮液冷卻至 20°C 且添加水(20 mL)。過濾懸浮液。將吸濾器上之濾餅以水與乙酸之混合物(10 mL, 1/1 [v]/[v])洗滌。將產物在減壓下乾燥。

在替代方法 C' 中，進行如以上關於方法 C 所述之相同程序，例外為以下變化：在高溫下(55-65°C)，在周圍壓力下移除大部分二氯甲烷。替代在與結構 3 之苯甲醛反應後使懸浮液冷卻至 20°C 及添加水，在減壓下及 75-85°C 下移除更多溶劑且在 60°C 下添加水(20 mL)。接著過濾懸浮液且將吸濾器上之濾餅以水與乙酸之混合物(10 mL)洗滌，視情況隨後以水(10 mL)洗滌。接著將產物在 20-75°C 下在減壓下乾燥。

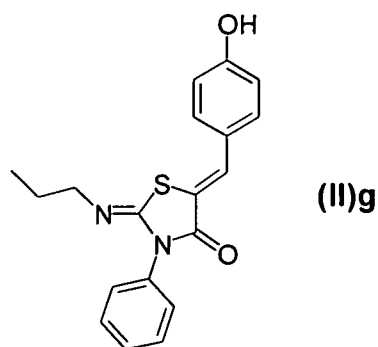
實例 7：



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法 C 獲得。

關於分析數據參見實例1。

實例8：



5-(4-羥基-苯-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

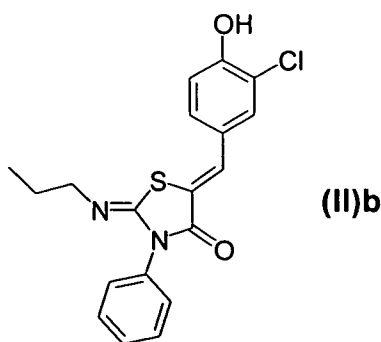
LC-MS:  $t_R$ =0.93 min,  $[M+1]^+=339$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  10.2 (s br, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 3.29 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.54 (hex,  $J=7.3$ , 2H), 0.86 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  166.3, 159.9, 148.2, 136.0, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 125.0, 117.3, 116.8, 54.6, 23.8, 12.2;

m.p. : 232°C。

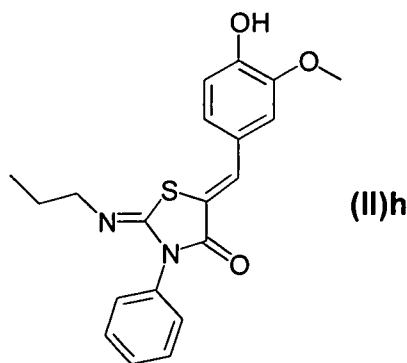
實例9：



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

關於分析數據參見實例2。

實例 10：



5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

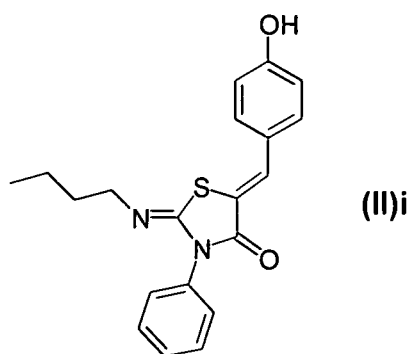
LC-MS:  $t_R=0.95$  min,  $[M+1]^+=369$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化 DMSO):  $\delta$  9.84 (s br, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3 H), 3.30 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.54 (hex,  $J=7.3$ , 2H), 0.86 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化 DMSO):  $\delta$  166.2, 149.4, 148.4, 135.9, 130.7, 129.4, 129.0, 128.8, 125.4, 123.9, 121.0, 117.5, 116.7, 115.1, 56.2, 54.5, 23.8, 12.2;

m.p. :  $173^\circ\text{C}$ 。

實例 11：



5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

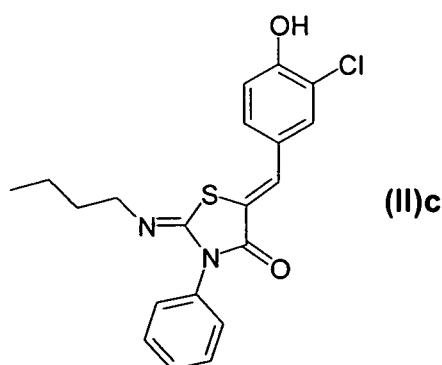
LC-MS:  $t_R=0.98$  min,  $[M+1]^+=353$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  10.2 (s br, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=8.3$  Hz, 2H), 3.33 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  166.3, 159.9, 148.1, 136.0, 132.6, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 125.0, 117.3, 116.7, 52.7, 32.7, 20.4, 14.2;

m.p. : 228°C。

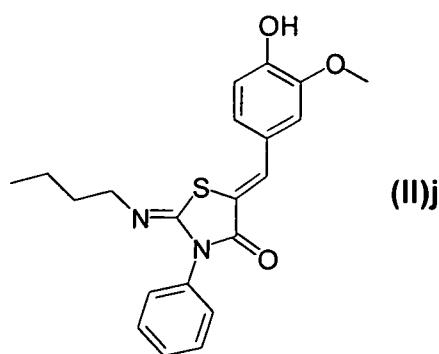
實例 12 :



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

關於分析數據參見實例3。

實例 13：



5-(4-羥基-3-甲氧基-苧-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

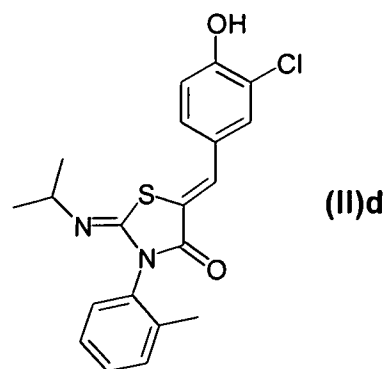
LC-MS:  $t_R=0.99$  min,  $[M+1]^+=383$ ;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  9.86 (s br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.34 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 1.54-1.46 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  166.2, 149.4, 148.4, 148.1, 136.0, 130.6, 129.3, 129.0, 128.8, 125.5, 123.9, 117.5, 116.7, 115.1, 56.2, 52.6, 32.6, 20.3, 14.2;

m.p. :  $164^\circ\text{C}$ 。

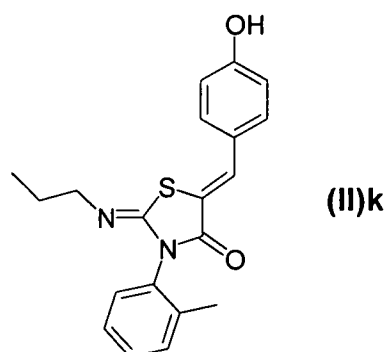
實例 14：



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

關於分析數據參見實例4。

# 實例 15：



5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

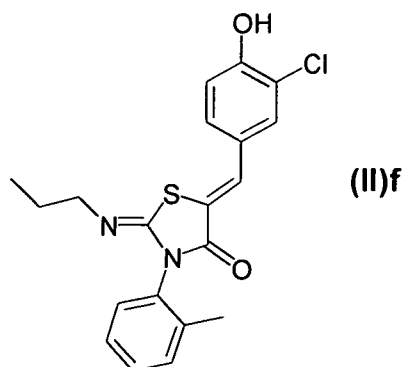
LC-MS:  $t_R$ =0.97 min,  $[M+1]^+$ =353;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  11.1 (s br, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 4H), 6.95 (d,  $J$ =8.3 Hz, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 2H), 0.84 (t,  $J$ =7.3 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (氘化DMSO):  $\delta$  166.0, 159.9, 147.5, 136.3, 135.3, 132.7, 131.1, 130.4, 129.6, 129.4, 127.3, 124.9, 117.2, 116.8, 54.7, 23.9, 17.6, 12.2;

m.p. : 198°C .

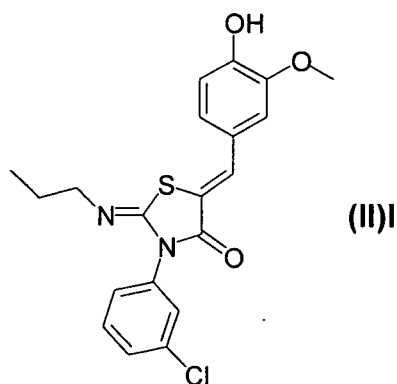
實例 16 :



5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

關於分析數據參見實例6。

實例 17 :



5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮係根據方法C獲得。

LC-MS:  $t_R$ =1.02 min,  $[M+1]^+$ =403;

$^1\text{H-NMR}$  (氘化 DMSO):  $\delta$  9.86 (s br, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$ =7.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (t,  $J$ =6.9 Hz, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 0.87 (t,  $J$ =7.4 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$ -NMR (氘化DMSO):  $\delta$  166.0, 149.5, 148.4, 148.0, 137.2, 133.3, 130.86, 130.80, 129.1, 128.9, 128.0, 125.4, 123.9, 117.5, 116.7, 115.2, 56.2, 54.5, 23.9, 12.2;

m.p. : 200°C。

表3：根據方法C產生式(II)化合物之一鍋式程序之結果

| 實例 | 化合物   | 產率 [%] | 式(I)與(III)中間物異構體之比率 <sup>a)</sup> | 根據LC-MS之式(II)化合物純度[面積%] <sup>b)</sup> |
|----|-------|--------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 7  | (II)a | 88     | 97:3                              | 100                                   |
| 8  | (II)g | 80     | 94:6                              | 100                                   |
| 9  | (II)b | 80     | 94:6                              | 89.0                                  |
| 10 | (II)h | 96     | 93:7                              | 100                                   |
| 11 | (II)i | 82     | 94:6                              | 100                                   |
| 12 | (II)c | 86     | 94:6                              | 97                                    |
| 13 | (II)j | 84     | 94:6                              | 76                                    |
| 14 | (II)d | 83     | 96:4                              | 100                                   |
| 15 | (II)k | 78     | 97:3                              | 94                                    |
| 16 | (II)f | 84     | 97:3                              | 98                                    |
| 17 | (II)l | 84     | 95:5                              | 100                                   |

a) 添加吡啶後，溶劑變為乙酸前於250 nm下藉由LC-MS測定。

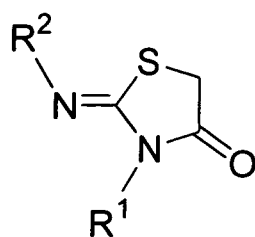
b) 於254 nm下

上表3中所給出之異構體比率係指主要式(I)區位異構體與次要式(III)區位異構體之比率，該等異構體作為製備式(II)化合物之中間物產生。在處理中控制中藉由LC-MS測定異構體比率。

## 十、申請專利範圍：

103年/月9日  
本

## 1. 一種製備式(I)化合物之方法：



式(I)

其中

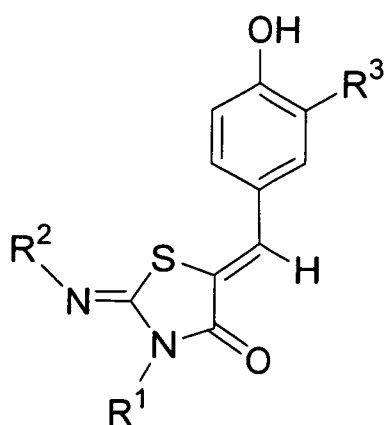
$R^1$ 表示視情況經單取代、二取代或三取代之苯基，其中該等取代基係獨立地選自 $C_{1-7}$ 烷基及鹵素；且

$R^2$ 表示 $C_{1-7}$ 烷基；

該方法包含在二氯甲烷溶劑之存在下，使式 $R^1-N=C=S$ 化合物(其中 $R^1$ 係如關於式(I)所定義)與式 $R^2-NH_2$ 化合物(其中 $R^2$ 係如關於式(I)所定義)反應，隨後與溴-乙醯溴及吡啶鹼反應。

2. 如請求項1之方法，其中不進行中間物之分離及/或純化。
3. 如請求項1或2之方法，其中該吡啶鹼為吡啶。
4. 如請求項1或2之方法，其中 $R^1$ 表示視情況經 $C_{1-7}$ 烷基或鹵素單取代之苯基，且 $R^2$ 表示 $C_{1-7}$ 烷基。
5. 如請求項4之方法，其中 $R^1$ 表示視情況經甲基或氯基單取代之苯基，且 $R^2$ 表示丙基、異丙基或丁基。
6. 如請求項1或2之方法，其係用於製備選自由下列各物組成之群的化合物：

- 2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，  
 3-苯基-2-[(Z)-丙基亞胺基]-四氫噻唑-4-酮，  
 2-[(Z)-正丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，  
 2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮，  
 2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮，及  
 2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮。
7. 如請求項6之方法，其係用於製備2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-鄰-甲苯基-四氫噻唑-4-酮。
8. 一種製備式(II)化合物之方法：



式(II)

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 係如關於請求項1中之式(I)所定義；且

$R^3$ 表示氫、羥基、 $C_{1-7}$ 烷氧基或鹵素；

該方法包含根據如請求項1至3中任一項之方法製備式(I)化合物且使該式(I)化合物與結構3化合物反應：



其中  $R^3$  係如關於上式 (II) 所定義。

9. 如請求項 8 之方法，其中該式 (I) 化合物係在高溫下在乙酸及鹼的存在下與該結構 3 化合物反應。
10. 如請求項 8 之製備式 (II) 化合物之方法，該方法包含使式  $R^1-N=C=S$  化合物 (其中  $R^1$  係如關於請求項 1 中之式 (I) 所定義) 與式  $R^2-NH_2$  化合物 (其中  $R^2$  係如關於請求項 1 中之式 (I) 所定義) 反應，隨後與溴-乙醯溴及吡啶鹼反應以獲得如請求項 1 之式 (I) 化合物，隨後與結構 3 化合物 (其中  $R^3$  係如請求項 8 中所定義) 反應，其特徵為該式 (I) 化合物未經分離及/或純化。
11. 如請求項 10 之方法，其中該式 (I) 化合物之製備係在二氯甲烷的存在下進行，隨後改變溶劑以使得該與結構 3 化合物之反應係在高溫下，在溶劑乙酸中且在鹼的存在下進行。
12. 如請求項 10 或 11 之方法，其中該吡啶鹼為吡啶。
13. 如請求項 8 至 11 中任一項之方法，其中  $R^1$  表示視情況經  $C_{1-7}$  烷基或鹵素單取代之苯基， $R^2$  表示  $C_{1-7}$  烷基，且  $R^3$  表示氫、 $C_{1-7}$  烷氧基或鹵素。
14. 如請求項 13 之方法，其中  $R^1$  表示視情況經甲基或氯基單取代之苯基， $R^2$  表示丙基、異丙基或丁基，且  $R^3$  表示

氫、甲氧基或氯基。

15. 如請求項8至11中任一項之方法，其係用於製備選自由下列各物組成之群之化合物：

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯-苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯

基)-四氫噻唑-4-酮，及

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮。

16. 如請求項8至11中任一項之方法，其係用於製備選自由下列各物組成之群之化合物：

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

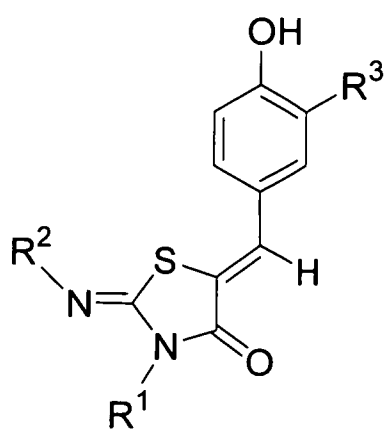
5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-

甲基)-四氫噻唑-4-酮，及

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮。

17. 如請求項8至11中任一項之方法，其係用於製備5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲基)-四氫噻唑-4-酮。

18. 一種式(II)化合物：



式(II)

其中

$R^1$ 表示視情況經單取代、二取代或三取代之苯基，其中該等取代基係獨立地選自 $C_{1-7}$ 烷基及鹵素；

$R^2$ 表示 $C_{1-7}$ 烷基；且

$R^3$ 表示氫、羥基、 $C_{1-7}$ 烷氧基或鹵素。

19. 如請求項18之化合物，其中 $R^1$ 表示視情況經 $C_{1-7}$ 烷基或鹵素單取代之苯基； $R^2$ 表示 $C_{1-7}$ 烷基；且 $R^3$ 表示氫、 $C_{1-7}$ 烷氧基或鹵素。

20. 如請求項19之化合物，其中 $R^1$ 表示視情況經甲基或氯基單取代之苯基， $R^2$ 表示丙基、異丙基或丁基，且 $R^3$ 表示

氫、甲氧基或氯基。

21. 如請求項18至20中任一項之化合物，其係選自由下列各物組成之群：

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-異丙基亞胺基]-3-(3-氯-苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丁基亞胺基]-3-苯基-四氫噻唑-4-酮，

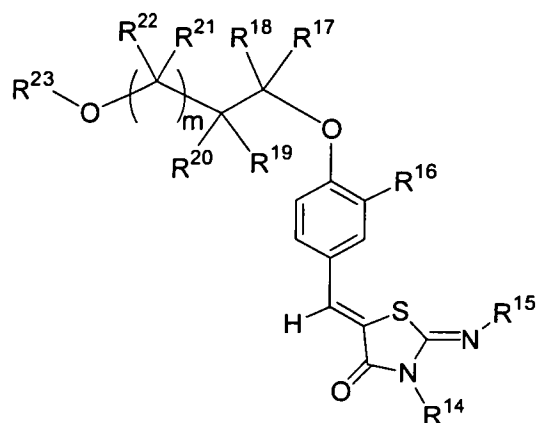
5-(4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯

基)-四氫噻唑-4-酮，及

5-(4-羥基-3-甲氧基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(3-氯苯基)-四氫噻唑-4-酮。

22. 如請求項18至20中任一項之化合物，其係5-(3-氯-4-羥基-苄-(Z)-亞基)-2-[(Z)-丙基亞胺基]-3-(鄰-甲苯基)-四氫噻唑-4-酮。

23. 一種如請求項18之化合物用於製造式(III)化合物之用途，



式(III)

其中

R<sup>14</sup>表示視情況經單取代、二取代或三取代之苯基，其中該等取代基係獨立地選自C<sub>1-7</sub>烷基及鹵素；

R<sup>15</sup>表示C<sub>1-7</sub>烷基；

R<sup>16</sup>表示氫、羥基、C<sub>1-7</sub>烷氧基或鹵素；

R<sup>17</sup>表示氫、羥基、C<sub>1-7</sub>烷基或羥甲基；

R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>21</sup>及R<sup>22</sup>分別表示氫或甲基；

R<sup>20</sup>表示C<sub>1-7</sub>烷基，且當m代表整數1，R<sup>20</sup>另外表示C<sub>1-7</sub>烷氧基、羥基、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>5</sup>或-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>，其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>分

別表示  $C_{1-7}$  烷基；

$R^{23}$  表示氫、 $C_{1-7}$  烷基、羥羰基- $C_{1-7}$  烷基、1-甘油基或  
2-甘油基；及

m 代表整數 0 或 1；

或其醫藥上可接受之鹽。

24. 一種製備如請求項 23 之式 (III) 化合物之方法，其包含如  
請求項 1 至 3 及 8 至 12 中任一項之方法。