

# 發明專利說明書 200400180

(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：9-112873

※申請日期：92.5.13

※IPC 分類：C07B235/02；  
A61K31/4184

壹、發明名稱：(中文/英文)

苯并咪唑衍生物

BENZIMIDAZOLE DERIVEATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

萬有製藥股份有限公司(萬有製藥株式会社)

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

長坂健二郎/Kenjiro NAGASAKA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都中央區日本橋本町二丁目 2 番 3 號

國籍：(中文/英文)

日本/Japan

參、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 小林健介/Kensuke KOBAYASHI

2. 高橋博文/Hirobumi TAKAHASHI

3. 川元博/Hiroshi KAWAMOTO

4. 加藤哲也/Tetsuya KATO

5. 伊藤智/Satoru ITOH

6. 吉住隆/Takashi YOSHIKUMI

7. 岡本收(岡本収)/Osamu OKAMOTO

住居所地址：(中文/英文)

1. ~ 7. 日本國茨城縣つくば市(筑波市)大久保 3 番地

萬有製藥株式会社 つくば研究所内

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 7. 日本/Japan

### 肆、聲明事項：

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

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 2002.05.14 特願 2002-138143

2. 日本 2002.08.30 特願 2002-254039

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

住居所地址：(中文/英文)

1. ~ 7. 日本國茨城縣つくば市(筑波市)大久保 3 番地

萬有製藥株式会社 つくば研究所内

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 7. 日本/Japan

### 肆、聲明事項：

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

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 2002.05.14 特願 2002-138143

2. 日本 2002.08.30 特願 2002-254039

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### (一)發明所屬技術領域

本發明係關於新穎苯并咪唑衍生物，此等化合物展現致痛酞 (nociceptin) 結合至致痛酞受器 ORL1 (類鴉片受器 1, Opioid receptor-like-1 receptor) 之一種拮抗性，且有用於作為抗疾病所伴隨之疼痛之止痛劑，例如癌症性疼痛、手術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性風濕症、慢性疼痛及神經痛；抗對麻醉性止痛劑 (以嗎啡為代表) 有抗藥性之緩和劑；抗對麻醉性止痛劑 (以嗎啡為代表) 有依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；在老化之認知受損及癡呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；在注意力缺乏之發展性認知異常、過動失調及學習失能之治療劑；精神分裂症之一種療法；神經變性疾病 (以帕金森氏症及舞蹈症為代表) 之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症 (diabetes insipidus) 之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；低血壓之一種療法等。

### (二)先前技術

致痛酞 (為孤啡肽 FQ (orphanin FQ) 之相同物質) 為一種具有相似於類鴉片胜肽結構之含有 17 個胺基酸單位之胜肽，致痛酞在抗感受傷害刺激之反應上、食慾刺激活性、減緩空間學習能力之活性、抗典型鴉片催動劑之止痛性作用之拮抗性、多巴胺釋放抑制作用、水利尿作用、血管擴張作用及全身性血壓降低作用上具有增強活性，且其被認

為參與透過致痛酞受器 ORL1 之疼痛、食慾及記憶學習之腦內控制 [cf. Nature, 377, 532 (1995); Society for Neuroscience, 22, 455 (1996); NeuroReport, 8, 423 (1997); Eur. J. Neuroscience, 9, 194 (1997); Neuroscience, 75, 1 (1996); ibid., 333; Life Sciences, 60, PL15 (1997); ibid., PL141; Proceedings for National Academy of Sciences, 94, 14858 (1997)]。

此外，已知其在其中致痛酞受器 ORL1 之表現被抑制之摘除鼠中會減少嗎啡耐受性或改進記憶及學習能力， [cf. Neuroscience Letters, 237, 136 (1997); Nature, 394, 577 (1998)]。

致痛酞本身誘導類似於在嗎啡成癮觀察到之戒毒徵狀，且非勝肽致痛酞受器拮抗劑會改進嗎啡抗藥性、依賴性及類似戒毒癥狀之症狀已被報告 [cf. Psychopharmacology, 151, 344-350 (2000); Journal of Neuroscience, 20, 7640 (2000)]。

在另一方面，致痛酞蛋白質先驅物缺陷鼠被報告顯示類似焦慮之行為並對壓力反應改變 [cf. Proceedings for National Academy of Sciences, 96, 10444 (1999)]。

因此可特定抑制致痛酞對致痛酞受器 ORL1 之結合之物質有用於作為抗伴隨疼痛之疾病之止痛劑，例如癌症性疼痛、手術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性風濕症、慢性疼痛及神經痛；抗對以嗎啡為代表之麻醉性止痛劑有依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；在老化時認知受損及癡呆/健忘之治療或預防劑；腦血管疾病及

阿茲海默氏症；在注意力缺乏之發展性認知異常、高血壓及學習失能之治療劑；精神分裂症之一種療法；神經變性疾病（以帕金森氏症及舞蹈症為代表）之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；高血壓之一種療法等。

可特定抑制致痛酞對致痛酞受器 ORL1 之結合之物質已被描述，例如國際公開案 W099/36421A、W099/59997A、W000/14067A 及 W000/27815A；EPO 公開案 EP963987A2 及 EP970957A1，然而，此等公開案中並無關於具有苯并咪唑環之化合物。

此外，EP 0254322 及 EP 0370381 揭示類似本發明之苯并咪唑衍生物化合物，但此等公開案中揭示之化合物並不具有 1) 一種在苯并咪唑骨架結構之 2-位置上之特定性脂肪族羰基或脂環醯胺基，及 / 或 2) 一種在該結構之 6-位置上之含氮雜環，其確實不同於本發明。

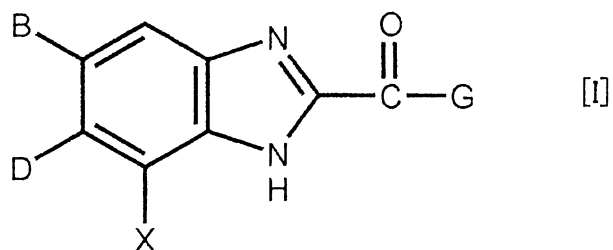
### (三)發明內容

#### 發明揭示

我們專心研發抑制致痛酞對致痛酞受器 ORL1 之結合之化合物，因此，我們現今發現一種新穎苯并咪唑衍生物，其結構特徵具有 1) 在苯并咪唑骨架結構之 2-位置上之脂肪族羰基或脂環醯胺基及 2) 在相同結構之 6-位置上之含氮雜環，其具有致痛酞對致痛酞受器 ORL1 結合之拮抗性，因此，對致痛酞受器之高選擇性及無副作用之極佳適合於醫藥的物理性質；且其作為各種與致痛酞受器有關疾病之治療劑是

有效的，因而完成本發明。

因此，本發明提供以一般式 [I] 代表之苯并咪唑衍生物

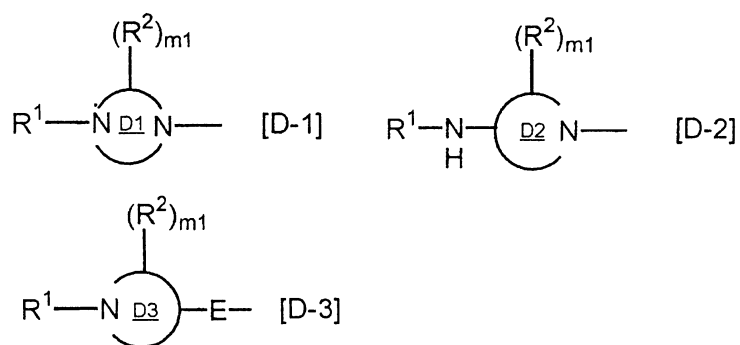


[其中

X 代表氫或鹵素，

B 代表鹵素、氰基或選擇經氟取代之低級烷基，

D 代表選自由下列式 [D-1]、[D-2] 及 [D-3] 組成之基



其中

$R^1$  代表氫或可選擇經至少一個取代基取代之低級烷基，該取代基選自鹵素、羥基、低級烷氧基及低級環烷基組成之取代基；

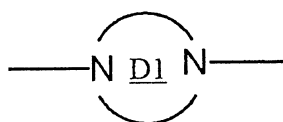
$R^2$  可為相同或不同，在  $m_1$  為 2 處，其結合至脂肪族含氮雜環 D1、D2 或 D3 之可選擇的碳原子上，且代表可選擇經取代之低級烷基，該取代基選自鹵素、羥基、可選擇經氟基取代之低級烷氧基、低級烷羰基、羧基、低級烷氧基羰基、

胺甲醯基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基，  
或

$R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $C_2-C_4$ 伸烷基，該伸烷基可選擇經選自鹵素、羥基、低級烷氧基、低級環烷基、低級烷氧基羰基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基之取代基取代，

$m1$ 為0或1或2之整數，

$E$ 代表結合鍵、 $-NR-$ 或 $-O-$ ，其中 $R$ 代表氫、甲基或乙基，



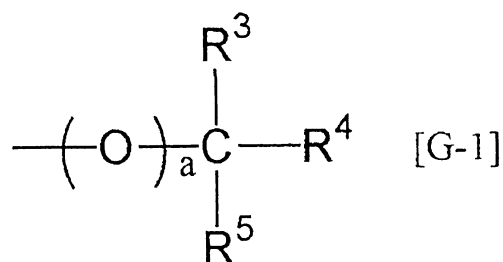
(下文有時指稱為"D1環")代表具有2個氮原子之5-10員單或雙環脂肪族含氮雜環；

且



(下文有時分別指稱為"D2環"及"D3環")各代表具有1個氮原子之3-10員單或雙環脂肪族含氮雜環；

$G$ 代表式[G-1]之基團





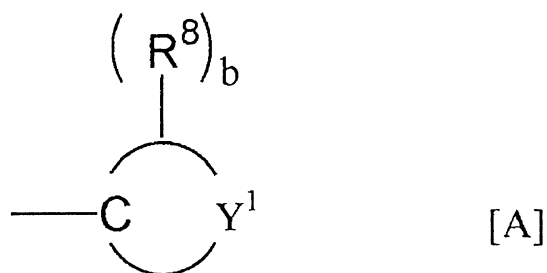
其中

a 為 0 或 1，

$R^3$  代表氫、自下列  $\alpha$  組成之基中選出之取代基，或可選擇經選自相同  $\alpha$  選出之取代基所取代之低級烷基，

$R^4$  及  $R^5$  可為相同或不同，且各自代表氫、自  $\alpha$  組成之基中選出之取代基，或可選擇經選自  $\alpha$  組成之取代基所取代之低級烷基或低級環烷基，或

$R^4$  及  $R^5$  一起，與其結合之碳原子，形成可選擇具有一個選自氮及氧之雜原子之 3-10 員脂肪族之下列式 [A]



其中 b 為 0 或 1-4 之整數，

其中 b 為 2-4 時， $R^8$  可為相同或不同，且結合至脂肪族環上之任一原子，各自代表選自  $\alpha$  組成之取代基或可選擇經選自  $\alpha$  組成之取代基所取代之低級烷基，或兩個  $R^8$  一起形成 -NH-C(O)-O-CH<sub>2</sub>- 或 酮基，

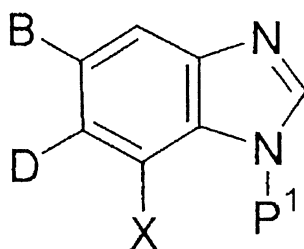
$Y^1$  代表 -CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>9</sup>- 或 -O-，其中  $R^9$  代表選自氫、可選擇經氟取代之低級烷基、低級烷羰基、低級烷氧基羰基、低級烷磺醯基、胺甲醯基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基；

[ $\alpha$  取代基]

鹵素、羥基、胺基、單-低級烷基胺基、二-低級烷基胺基、可選擇經氟取代之低級烷氧基、低級烷氧基羰基、(低級烷氧基羰基)胺基、(低級烷氧基羰基)低級烷基胺基、羧基、低級烷基羰基、低級烷基羰氧基、(低級烷基羰基)胺基、(低級烷基羰基)低級烷基胺基、胺甲醯基、單-低級烷基胺甲醯基、二-低級烷基胺甲醯基、胺甲醯基胺基、單-低級烷基胺甲醯基胺基、二-低級烷基胺甲醯基胺基、(單-低級烷基胺甲醯基)低級烷基胺基、(二-低級烷基胺甲醯基)低級烷基胺基、胺甲醯氧基、單-低級烷基胺甲醯氧基、二-低級烷基胺甲醯氧基、低級烷磺醯基、低級烷磺醯基胺基、胺磺醯基、單-低級烷基胺磺醯基、二-低級烷基胺磺醯基、胺磺醯基胺基、(單-低級烷基胺磺醯基)胺基、(二-低級烷基胺磺醯基)胺基、(單-低級烷基胺磺醯基)低級烷基胺基、(二-低級烷基胺磺醯基)低級烷基胺基、可選擇經低級烷基取代之苯基，及可選擇經低級烷基取代之四唑基或嘧二唑基]；

或其醫藥上容許鹽。

本發明亦提供一種一般式 [I] 代表之化合物之製造方法，其包含將一般式代表之化合物

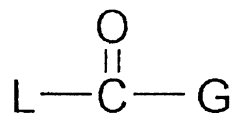


[其中

P' 為保護基；

B、D及X具有前述定義所提供之相同意義，在D基團中存有羥基或羧基時，其亦可選擇被保護]，

與下式所代表之化合物縮合



[其中

L為脫離基；

G具有前述定義之相同字意]，

在鹼存在下，自所形成之含有此等保護基之化合物中移除保護基。

此外本發明提供含有一般式[I]代表之化合物之醫藥組成物及含有一般式[I]代表之化合物作為活性成分之致痛劑受器拮抗劑。

在本發明說明書中，

"鹵素"例如可被稱為氟、氯、溴或碘原子。

"低級烷基"包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>直線烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>分支烷基，具體例為甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新戊基、第三-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基，1-乙基丙基，正-己基、異己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基等基。

"低級環烷基"包括  $C_3$ - $C_6$ 環烷基，具體例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

"酮基"表示在有機化合物之碳原子上形成羰基( $C=O$ )之基，例如，以  $R^8$  為例，兩個  $R^8$  及碳原子一起形成羰基。

"可選擇經氟取代之低級烷基"包括低級烷基或低級烷基之一部分或全部氫經氟原子取代，若為後者，即該經氟取代之低級烷基，例如，可指名為氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基等。

"可選擇經氟取代之低級烷氧基"包括其中低級烷基或經氟取代之低級烷基與氧原子結合，低級烷氧基之具體例為甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第三-丁氧基及正-戊氧基；亦為經氟基取代之低級烷氧基，例如可指名為氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及1,2-二氟甲氧基。

"單-低級烷基胺基"為胺基( $-NH_2$ )之一個氫原子經低級烷基取代，具體例為甲基胺基、乙基胺基、正-丙基胺基、異丙基胺基、正-丁基胺基、第二-丁基胺基、第三-丁基胺基等基。

"二-低級烷基胺基"為胺基( $-NH_2$ )之二個氫原子各自經低級烷基取代，具體例為二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基、二-正-丙基胺基、甲基-正-丙基胺基、二異丙基胺基等基。

"低級烷氧基羰基"為羰基( $-CO-$ )結合至低級烷氧基而形成之基，包括  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基，具體例為甲氧羰基、乙氧

羰基，正-丙氧羰基、異丙氧羰基、正-丁氧羰基、異丁氧羰基、第三-丁氧羰基，正-戊氧羰基等基。

"(低級烷氧羰基)胺基"為由胺基(-NH<sub>2</sub>)結合低級烷氧羰基而形成之基，包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧羰基胺基，具體例為甲氧羰基胺基、乙氧羰基胺基、正-丙氧羰基胺基、異丙氧羰基胺基、正-丁氧羰基胺基、異丁氧羰基胺基、第三-丁氧羰基胺基、正-戊氧羰基胺基等基。

"(低級烷氧羰基)低級烷基胺基"為其中之烷氧羰基，取代氫，而結合至單-低級烷基胺基之氮原子上之基，具體例為(甲氧羰基)甲基胺基、(乙氧羰基)甲基胺基、(正-丙氧羰基)甲基胺基等基。

"低級烷羰基"為由羰基(-CO-)結合至低級烷基所形成之基，包括C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基，具體例為乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基等基。

"低級烷羰基胺基"為胺基(-NH<sub>2</sub>)之其中一個氫原子經低級烷羰基取代，具體例包括乙醯胺基、丙醯基胺基、異丁醯基胺基、戊醯基胺基、異戊醯基胺基、三甲基乙醯基胺基等基。

"(低級烷羰基)低級烷基胺基"為在單-低級烷基胺基之氮上氫原子經低級烷羰基取代，具體例包括(甲基羰基)甲基胺基、(乙基羰基)甲基胺基、(正-丙基羰基)甲基胺基等基。

"低級烷羰氧基"為由氧原子結合至低級烷羰基所形成之基，具體例包括乙醯氧基、丙醯氧基、戊醯氧基、異戊醯氧基、三甲基乙醯氧基等基。

"單-低級烷基胺甲醯基"為胺甲醯基(-CONH<sub>2</sub>)中1個氫原子經低級烷基取代之基，具體例包括甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、正-丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、正-丁基胺甲醯基，第二-丁基胺甲醯基、第三-丁基胺甲醯基等基。

"二-低級烷基胺甲醯基"為胺甲醯基(-CONH<sub>2</sub>)中2個氫原子經低級烷基取代之基，具體例包括二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲基胺甲醯基、二-(正-丙基)胺甲醯基、甲基(正-丙基)胺甲醯基、二異丙基胺甲醯基等基。

"單-低級烷基胺甲醯基胺基"為胺基(-NH<sub>2</sub>)中之氫原子經單-低級烷基胺甲醯基取代，具體例包括甲基胺甲醯基胺基、乙基胺甲醯基胺基、正-丙基胺甲醯基胺基、異丙基胺甲醯基胺基、正-丁基胺甲醯基胺基、第二-丁基胺甲醯基胺基、第三-丁基胺甲醯基胺基等基。

"二-低級烷基胺甲醯基胺基"胺基(-NH<sub>2</sub>)中之1個氫原子經二-低級烷基胺甲醯基取代，具體例包括二甲基胺甲醯基胺基、二乙基胺甲醯基胺基、二(正-丙基)胺甲醯基胺基、二異丙基胺甲醯基胺基、二(正-丁基)胺甲醯基胺基、二(第二-丁基)胺甲醯基胺基、二(第三-丁基)胺甲醯基胺基等基。

"(單-低級烷基胺甲醯基)低級烷基胺基"為單-低級烷基胺基之氮上氫原子經單-低級烷基胺甲醯基取代，具體例包括(單-甲基胺甲醯基)甲基胺基、(單-乙基胺甲醯基)甲基胺基、[單-(正-丙基)胺甲醯基]甲基胺基等基。

"(二-低級烷基胺甲醯基)低級烷基胺基"為單-低級烷基胺基之氮上氫原子經二-低級烷基胺甲醯基取代，具體例包

括(二甲基胺甲醯基)甲基胺基、(二乙基胺甲醯基)甲基胺基、[二-(正-丙基)胺甲醯基]甲基胺基等基。

"單-低級烷基胺甲醯氧基"為其中氧原子結合至低級烷基胺甲醯基之基，具體例包括甲基胺甲醯氧基、乙基胺甲醯氧基、正-丙基胺甲醯氧基、異丙基胺甲醯氧基、正-丁基胺甲醯氧基、第二-丁基胺甲醯氧基、第三-丁基胺甲醯氧基等基。

"二-低級烷基胺甲醯氧基"為其中氧原子結合至二-低級烷基胺甲醯基之基，具體例包括二甲基胺甲醯氧基二、乙基胺甲醯氧基、乙基甲基胺甲醯氧基、二(正-丙基)胺甲醯氧基、甲基(正-丙基)胺甲醯氧基、二異丙基胺甲醯氧基等基。

"低級烷磺醯基"為磺醯基( $-\text{SO}_2$ )結合至低級烷基之基，具體例包括甲基磺醯基、乙基磺醯基、正-丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正-丁基磺醯基、第二-丁基磺醯基、第三-丁基磺醯基等基。

"低級烷磺醯基胺基"為胺基( $-\text{NH}_2$ )中1個氫原子經低級烷磺醯基取代之基，具體例包括甲基磺醯基胺基、乙基磺醯基胺基、正-丙基磺醯基胺基、異丙基磺醯基胺基、正-丁基磺醯基胺基、第二-丁基磺醯基胺基、第三-丁基磺醯基胺基等基。

"單-低級烷基胺磺醯基"為胺磺醯基( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )中之1個氫原子經低級烷基取代之基，具體例包括單甲基胺磺醯基、單乙基胺磺醯基、單(正-丙基)胺磺醯基、單異丙基胺磺醯

基、單(正-丁基)胺磺醯基、單(第二-丁基)胺磺醯基、單(第三-丁基)胺磺醯基等基。

"二-低級烷基胺磺醯基"為胺磺醯基( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )中2個氫原子經低級烷基取代之基，具體例包括二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、二(正-丙基)胺磺醯基、二異丙基胺磺醯基、二(正-丁基)胺磺醯基、二(第二-丁基)胺磺醯基、二(第三-丁基)胺磺醯基等基。

"(單-低級烷基胺磺醯基)胺基"為胺基( $-\text{NH}_2$ )中1個氫原子經單-低級烷基胺磺醯基取代之基，具體例包括(單甲基胺磺醯基)胺基、(單乙基胺磺醯基)胺基、[單(正-丙基)胺磺醯基]胺基、(單異丙基胺磺醯基)胺基、[單(正-丁基)胺磺醯基]胺基、[單(第二-丁基)胺磺醯基]胺基、[單(第三-丁基)胺磺醯基]胺基等基。

"(二-低級烷基胺磺醯基)胺基"為胺基( $-\text{NH}_2$ )中1個氫原子經二-低級烷基胺磺醯基取代之基，具體例包括(二甲基胺磺醯基)胺基、(二乙基胺磺醯基)胺基、(乙基甲基胺磺醯基)胺基、[二(正-丙基)胺磺醯基]胺基、[甲基(正-丙基)胺磺醯基]胺基、(二異丙基胺磺醯基)胺基等基。

"(單-低級烷基胺磺醯基)低級烷基胺基"為單-低級烷基胺基之氮上氫原子經單-低級烷基胺磺醯基取代之基，具體例包括(單甲基胺磺醯基)甲基胺基、(單乙基胺磺醯基)甲基胺基、[單(正-丙基)胺磺醯基]甲基胺基等基。

"(二-低級烷基胺磺醯基)低級烷基胺基"為單-低級烷基胺基之氮上氫原子經二-低級烷基胺磺醯基取代之基，具體



例包括(二甲基胺磺醯基)甲基胺基、(二乙基胺磺醯基)甲基胺基、[二(正-丙基)胺磺醯基]甲基胺基等基。

"3至10員單-或二-環含一個氮原子之含氮脂肪族雜環"之例，可指名為氮雜環丁烷環、吡咯啉環、哌啉環、己亞甲基亞胺環、庚亞甲基亞胺環等。

"5至10員單-或二-環含二個氮原子之含氮脂肪族雜環"之例，可指名為哌啶環、2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷環、1,4-二氮庚環、2,5-二氮雙環[2.2.2]辛烷環、1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷環、3,4,5,6-四氫吡咯-[3,4-C]-2(1H)吡咯環、十氫[1,6]噻啉環等。

在"可選擇具有選自氮及氧之雜原子之3-至10-員脂環基"為脂肪環中之3至10環員之一或二個環員可經氮或氧取代之脂肪族環，具體例包括環丙烷環、環丁烷環、環戊烷環、環己烷環、氮雜環丁烷環、哌咯啉環、哌啉環、哌啶環、己亞甲基亞胺環、庚亞甲基亞胺環、高哌啶環、2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷環、1,4-二氮庚環、2,5-二氮雙環[2.2.2]辛烷環、1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷環、四氫咪喃環、四氫哌喃環、嗎啉環等。

"可選擇經低級烷基取代之苯基"包括苯基及可經一或二個低級烷基取代之苯基，經低級烷基取代之苯基之例，可指名為甲苯甲醯基、苊基等。

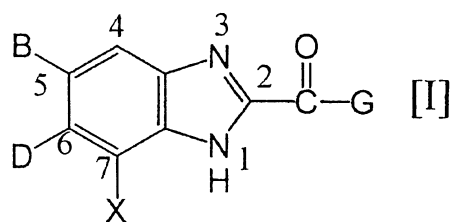
"可選擇經低級烷基取代之四唑基或嘮二唑基"，例如可指名為四唑基、嘮二唑基、甲基四唑基、乙基四唑基、甲基嘮二唑基、乙基嘮二唑基等。

一般式 [I] 代表之苯并咪唑衍生物之 "醫藥上容許鹽" 可為於醫藥上可容許之習用鹽，例如，在式 [I] 化合物中具有胺基處，酸加成鹽在胺基上；或其具有包括哌啶環之鹼性雜環，酸加成鹽在該鹼性雜環；或當一般式 (I) 化合物具有羧基時，鹼加成鹽在羧基上。

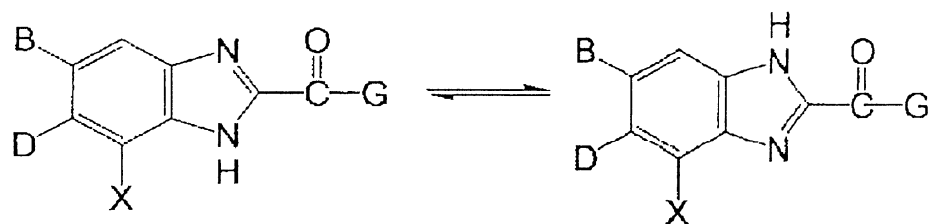
作為酸加成鹽，例如，無機酸鹽，如可指名為鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽及過氯酸鹽；有機酸鹽，如順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽及三氟乙酸鹽；及磺酸鹽，如甲烷磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽及 p-甲苯磺酸鹽。

作為鹼加成鹽，例如，鹼金屬鹽，如可指名為鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，如鈣鹽及鎂鹽；銨鹽；有機胺鹽，如三甲基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普羅卡因 (procaine) 鹽及 N,N'-二苄基伸乙基二胺鹽。

於下文中進一步詳細解釋本發明之苯并咪唑衍生物，參照具體例，在本說明書中，苯并咪唑骨幹之位置數如下式。



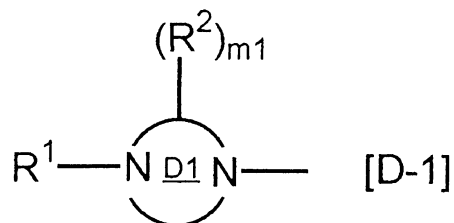
具有異構物之一般式 [I] 所代表之化合物以具有平衡關係之式 [b] 為代表，此化合物亦包含於本發明中。



在一般式 [I] 所代表之化合物中，X 以氫或鹵素為特別較佳，且 B 以氯、氰基或甲基為特別較佳。

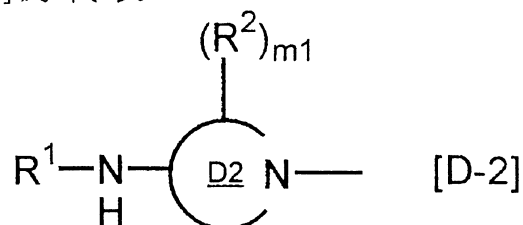
D 代表選自下列 1) 至 3) 之基：

1) 基以式 [D-1] 為代表



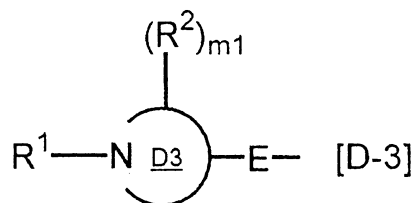
[其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m1$  及 D1 環具有前述定義之相同意義]；

2) 基以式 [D-2] 為代表



[其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $m1$  及 D2 環具有前述定義之相同意義]；

3) 基以式 [D-3] 為代表



[其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、E、 $m1$  及 D3 環具有前述定義之相同意義]。

在上式 [D-1] 至 [D-3] 中，如具體之  $R^1$  例如為氫、甲基、

乙基、異丙基、2-氟乙基、3-氟丙基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、環丙基甲基、2,2-二甲基-2-羥基乙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、(1-羥基環丙基)甲基等，其中以甲基、乙基、2-羥基乙基、2-氟乙基、2-甲氧基乙基及異丙基為較佳。且  $R^2$  較佳例為甲基、乙基、羥基甲基、氟甲基。

此外， $R^1$  及  $R^2$  一起形成  $C_2-C_4$  伸烷基之例，1,2-二亞甲基、1,3-三亞甲基、1,4-四亞甲基等，其伸烷基可選擇經選自鹵素、羥基、低級烷氧基、低級環烷基、低級烷氧基羰基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基組成之取代基所取代，此  $R^1$  及  $R^2$  一起形成  $C_2-C_4$  伸烷基之例，較佳結合至相互緊鄰原子，且以 1,3-三亞甲基為特佳。

下標文字  $m_1$  為 0、1 或 2，且在  $m_1$  為 0 時，氫結合至 D1-D3 環而非  $R_2$ ，當  $R^1$  及  $R^2$  一起形成  $C_2-C_4$  伸烷基時， $m_1$  為 1 或 2，式 [D-1] 代表基之具體例為

1,4-哌啶-1-基 (下文指稱為 "哌啶-1-基")、4-甲基哌啶-1-基、4-乙基哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、4-(環丙基甲基)哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基、4-(3-羥基丙基)哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基、4-(2-甲基-2-羥基丙基)哌啶-1-基、4-[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]哌啶-1-基、4-甲基-3-(羥基甲基)哌啶-1-基、3-甲基哌啶-1-基、4-甲基-3-甲基哌啶-1-基、4-乙基-3-甲基哌啶-1-基、4-異丙基-3-甲基哌啶-1-基、4-環丙基甲基-3-甲基哌啶-1-基、4-乙基-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)-2-甲

基哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)-3-甲基哌啶-1-基、4-(3-羥基丙基)-3-甲基哌啶-1-基、4-(2-甲基-2-羥基丙基)-3-甲基哌啶-1-基、4-[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]-3-甲基哌啶-1-基、4-甲基-5-(羥基甲基)-3-甲基哌啶-1-基、3-(羥基甲基)哌啶-1-基、3,5-二甲基哌啶-1-基、1,4-二氮庚環-1-基、4-甲基-1,4-二氮庚環-1-基、4-乙基-1,4-二氮庚環-1-基、4-異丙基-1,4-二氮庚環-1-基、4-環丙基甲基-1,4-二氮庚環-1-基、4-(2-羥基乙基)-1,4-二氮庚環-1-基、4-(3-羥基丙基)-1,4-二氮庚環-1-基、4-(2-甲基-2-羥基丙基)-1,4-二氮庚環-1-基、4-[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]-1,4-二氮庚環-1-基、2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基、5-(2-羥基乙基)-2,5-二氮雙環[2.2.1]庚烷-2-基、1,4-二氮雙環[3.2.1]辛烷-4-基、4-(1-羥基環丙基)甲基哌啶-1-基、4-(1-羥基環丙基)甲基-2-甲基哌啶-1-基、2,4-二甲基哌啶-1-基、2,2-二甲基-4-乙基哌啶-1-基、1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基等。

式[D-2]代表基之具體例為：

3-胺基-氮雜環丁-1-基、3-胺基-己亞甲基亞胺-1-基、4-胺基-己亞甲基亞胺-1-基、4-(甲基胺基)哌啶-1-基、4-(乙基胺基)哌啶-1-基、4-(異丙基胺基)哌啶-1-基、4-(環己基甲基胺基)哌啶-1-基、4-((2-羥基乙基)胺基)哌啶-1-基、3-(甲基胺基)哌啶-1-基、3-(乙基胺基)哌啶-1-基、3-(異丙基胺基)哌啶-1-基、3-(環己基甲基胺基)哌啶-1-基、3-((2-羥基乙基)胺基)哌啶-1-基、3-(甲基胺基)吡咯啶-1-基、3-(乙基

胺基)吡咯啉-1-基、3-(異丙基胺基)吡咯啉-1-基、3-(環己基甲基胺基)吡咯啉-1-基、3-((2-羥基乙基)胺基)吡咯啉-1-基等。

式[D-3]代表基之具體例為：

吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、哌啉-2-基、哌啉-3-基、哌啉-4-基(下文可指為"4-哌啉基")、1-乙基哌啉-4-基、1-異丙基哌啉-4-基、1-(環丙基甲基)哌啉-4-基、1-(2-羥基乙基)哌啉-4-基、1-(3-羥基丙基)哌啉-4-基、1-(2-甲基-2-羥基丙基)哌啉-4-基、1-[2-羥基-1-(羥基甲基)乙基]哌啉-4-基、1-乙基吡咯啉-3-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯啉-3-基、[1-(2-甲氧基乙氧基)吡咯啉-3-基](甲基)胺基、[1-(2-甲氧基乙基)吡咯啉-3-基]氧基、1-甲基哌啉-4-基等。

作為[D]基時，以彼等式[D-1]代表者為較佳，特別是

4-甲基哌啉-1-基、4-乙基哌啉-1-基、4-異丙基哌啉-1-基、4-(2-氟乙基)哌啉-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌啉-1-基、4-乙基-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啉-1-基、2,4-二甲基哌啉-1-基、4-(1-羥基環丙基)甲基哌啉-1-基、4-(1-羥基環丙基)甲基-2-甲基哌啉-1-基、2,2-二甲基-4-乙基哌啉-1-基及1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基為較佳。尤其，以4-甲基哌啉-1-基、4-乙基哌啉-1-基、4-(2-氟乙基)哌啉-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌啉-1-基、4-乙基-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啉-1-基、4-(2-羥基乙

基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基及1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基為特別有利的。

在一般式[I]所代表之化合物中式[G-1]所代表之基，較佳之 $R^3$ 為氫、甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1-甲氧基-1-甲基乙基、4-甲基戊基、2-羥基丙基、2-甲氧基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、2-(甲氧基羰基胺基)乙基、2-乙醯氧基丙基、1-乙基-2-羥基-2-甲基丙基、1-乙基-1-羥基丙基、2,2-二甲基-1-酮丙基、2-羥基-1,2-二甲基丙基、2-甲氧基-1,2-二甲基丙基、2-胺基-2-甲基丙基、羥基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羥基乙基、1,1-二甲基-1-羥基甲基、(二甲基胺基)甲基、(二異丙基胺基)甲基、1,3-二甲基-3-羥基丁基、1,3-二甲基-3-甲氧基丁基、2-(甲烷磺醯胺基)乙基、氟、氯、羥基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙基羰基、二甲基胺基、二乙基胺基、二異丙基胺基、甲氧基羰基、苯基、甲苯甲醯基、四唑基、甲基四唑基、噁二唑基、甲基噁二唑基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、第三-丁氧基羰基胺基、甲氧基乙基、氰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及(甲氧基羰基胺基)甲基。

$R^4$ 或 $R^5$ 為氫、甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1-甲氧基-1-甲基乙基、4-甲基戊基、2-羥基丙基、2-甲氧基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、2-(甲氧基羰基胺基)乙基、2-乙醯氧基丙基、1-乙基-2-羥基-2-甲基

丙基、1-乙基-1-羥基丙基、2,2-二甲基-1-酮基丙基、2-羥基-1,2-二甲基丙基、2-甲氧基-1,2-二甲基丙基、2-胺基-2-甲基丙基、羥基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-羥基乙基、1,1-二甲基-1-羥基甲基、(二甲基胺基)甲基、(二異丙基胺基)甲基、1,3-二甲基-3-羥基丁基、1,3-二甲基-3-甲氧基丁基、2-(甲烷磺醯胺基)乙基、氟、氯、羥基、甲氧基、乙氧基、乙醯基、乙基羰基、二甲基胺基、二乙基胺基、二異丙基胺基、甲氧基羰基、苯基、甲苯甲醯基、四唑基、甲基四唑基、嘮二唑基、甲基嘮二唑基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、第三-丁氧基羰基胺基、甲氧基乙基、氰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基羰基胺基)甲基、環丁基、環戊基及環己基為較佳。

在  $R^4$  及  $R^5$  一起形成脂肪族環基與其結合之碳原子合併之脂肪族環中，較佳為環丁烷環、環戊烷環、環己烷環、四氫呋喃環、四氫吡喃環、吡啶環及吡咯啉環。

$R^8$  較佳為甲基、乙基、羥基、乙醯基、乙醯胺基、正-甲基乙醯胺基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、甲烷磺醯胺基、甲基胺基、甲基胺基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、三甲基乙醯基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基、胺甲醯基、(二甲基胺基)羰基、[(二乙基胺基)羰基]、苯基、甲苯甲醯基、四唑基、2-甲基四唑基、1,3,4-嘮二唑基、2-甲基-1,3,4-嘮二唑基、2-吡咯啉酮-1-基及氰基。

因此，式 [G-1] 代表基之具體例為 1-甲基乙基、2-二甲基胺基-1,1-二甲基乙基、2-二甲基胺基-2-甲基乙基、2-二甲



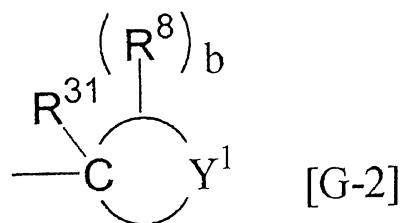
基胺基 -1-甲基乙基、2-二甲基胺基 -2,2-二甲基乙基、2-(二異丙基胺基)乙基、2,2-二甲基-2-羥基乙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-乙氧基-1-(乙氧基甲基)乙基、2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基、1-乙基丙基、1-(甲氧基羰基)丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、1-乙醯基-2-酮基丙基、1-[(第三-丁基胺基)羰基]丙基、第三-丁基、1,1-二甲基丙基、1,1-二甲基丁基、2-乙基丁基、3-胺基-3-甲基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、3-甲氧基-1,3-二甲基丁基、3-甲氧基丁基、1,3,3-三甲基丁基、3-羥基-2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基-2-酮基丁基、1-乙基-3-甲基-3-羥基丁基、2-乙基-2-羥基丁基、2-乙基-3-羥基-3-甲基丁基、3-乙醯氧基-1,1-二甲基丁基、3-羥基-1,1-二甲基丁基、3-羥基-1,3-二甲基丁基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-1-甲基丁基、2,4-二甲基-4-甲氧基戊基、3-乙基-3-羥基戊基、5-甲基己基、1-甲基乙氧基、1-乙基丙氧基、2-甲基丙氧基、1,1-二甲基丙氧基、3-甲氧基羰基胺基-1,1-二甲基丙基、3-甲烷磺醯胺基-1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、環戊基甲基、2-環戊基乙基、2-(1-羥基環戊基)乙基、環己基甲基、環己基乙基、2-(1-羥基環己基)乙基、1,1-雙(甲氧基甲基)乙基、1-甲基-1-(p-甲苯甲醯基)乙基等。

其中  $R^4$  及  $R^5$  一起形成式 [A] 之脂肪族環取代基 [G-1] 與其結合之碳原子之合併具體例為環丁基、1-甲基環丁基、3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基、環戊基、1-甲基環戊基、環己基、1-甲基環己基、4-酮基環己基、4-乙醯胺基-1-甲基環己基、4-(N-甲基乙醯胺基)-1-甲基環己基、4-(乙醯胺

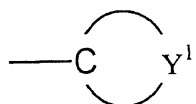
基)環己基、4-甲烷磺醯胺基-1-甲基環己基、4-(甲基胺基)羰基-1-甲基環己基、4-(甲氧基羰基)環己基、4-(乙氧基羰基胺基)環己基、4-羥基環己基、4-羥基-4-甲基環己基、1,4-二甲基-4-羥基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲氧基甲基環己基、4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基、4-(甲氧基羰基胺基)環己基、4-(異丙氧基羰基胺基)環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-乙基環己基、4-乙氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-羥基-1-甲基環己基、4-(2-吡咯啉酮-1-基)-1-甲基環己基、4-(1-甲基四唑-3-基)-1-甲基環己基、4-(2-甲基四唑-5-基)-1-甲基環己基、4-(2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)-1-甲基環己基、4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基環己基、1-甲基吡咯啉-3-基、1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-基、1-(甲氧基羰基)吡咯啉-3-基、1-甲基哌啶-4-基、1-(乙氧基羰基)哌啶-4-基、1-(甲氧基羰基)哌啶-4-基、1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基、1-(乙基磺醯基)哌啶-4-基、1-乙醯基哌啶-4-基、1-(乙氧基羰基)哌啶-4-基、1-三甲基乙醯基哌啶-4-基、1-([(二乙基胺基)羰基])哌啶-4-基、1-甲基哌啶-3-基、1-(甲氧基羰基)哌啶-3-基、1-甲氧基羰基-4-甲基哌啶-4-基、1-乙氧基羰基-4-甲基哌啶-4-基、1,4-噁螺[4,5]癸烷-8基、7-甲基-3-噁-1-氮雜螺[4,5]癸烷-2-酮-7-基、四氫-2H-哌喃-4-基、四氫-2H-哌喃-4-基甲基、4-甲基-四氫-2H-哌喃-4-基、4-乙基-四氫-2H-哌喃-4-基等。

式[G-1]之此等取代基中，為下列a)及b)基群，尤其以下列c)基群為較佳：

a) 式 [G-2]



[其中

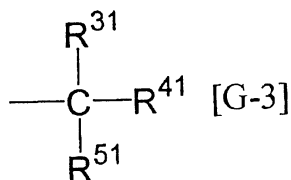


代表一個可選擇具有選自氮及氧之雜原子之 3-至 10-員脂肪族環，

$\text{R}^{31}$  代表可選擇經選自先前  $\alpha$  列表之取代基所取代之低級烷基，且

$\text{Y}^1$ 、 $\text{R}^8$  及  $b$  具有先前定義之相同意義]；

b) 式 [G-3]

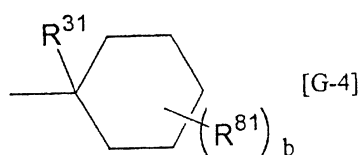


[其中

$\text{R}^{31}$  具有上文相同意義，且

$\text{R}^{41}$  及  $\text{R}^{51}$  可為相同或不同，且各自具有相同於  $\text{R}^{31}$  之意義]；

c) 式 [G-4]



[其中

$R^{81}$ 代表選自該  $\alpha$  列表之取代之，或可選擇以選自  $\alpha$  列表之取代基取代之低級烷基，且

$R^{31}$ 及  $b$ 具有上文相同意義]。

在式[G-3]或[G-4]中：較佳之  $R^{31}$ 、 $R^{41}$ 或  $R^{61}$ 為，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、1,1-二甲基丙基、2-(甲氧基羰基胺基)乙基、甲氧基甲基及2-(甲烷磺醯胺基)乙基； $R^{81}$ 之較佳例包括甲基、乙基、羥基、乙醯基、乙醯胺基、正-甲基乙醯胺基、甲基磺醯基、乙基磺醯基、甲烷磺醯胺基、甲基胺基、甲基胺基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、三甲基乙醯基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基、胺甲醯基、(二甲基胺基)羰基及(二乙基胺基)羰基，且

$b$ 較佳為1或2。

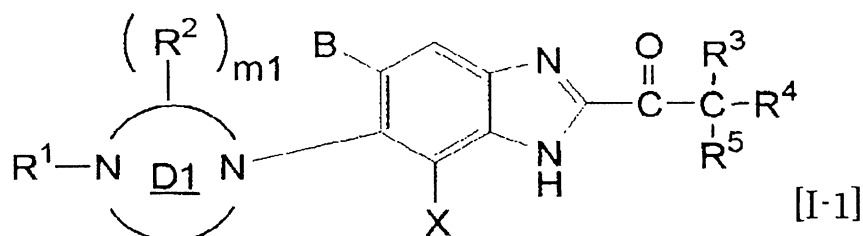
因此， $G$ 較佳為4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-乙基環己基、2,2-二甲基丙基、第三-戊基、1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-基、4-羥基-1-甲基環己基、1,4-二甲基-4-羥基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲氧基甲基環己基、4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基、4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基、4-(1-甲基四唑-3-基)-1-甲基環己基、4-(2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基)-1-甲基環己基、4-(1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基環己基、4-乙醯胺基-1-甲基環己基、4-(正-甲基乙醯胺基)-1-甲基環己基、4-甲烷磺醯胺基-1-甲基環己基、4-[(甲基胺基)羰基]-1-甲基環己基、3-甲氧基羰基胺基-1,1-二甲

基丙基、3-甲烷磺醯胺基-1,1-二甲基丙基、3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基、7-甲基-3-噁-1-氮雜螺[4,5]癸-2-酮-7-基及1,1-雙(甲氧基甲基)乙基。

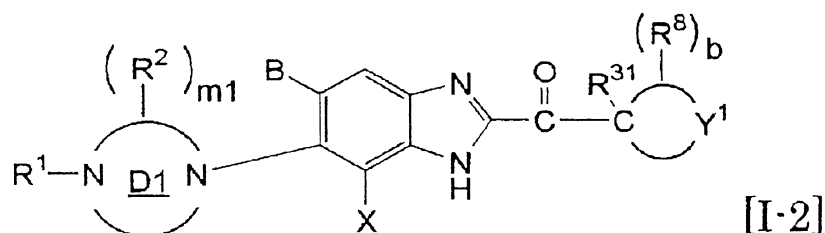
在彼等較佳 G 基中，尤其以 4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-乙基環己基、1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-基、4-羥基-1-甲基環己基、1,4-二甲基-4-羥基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲氧基甲基環己基、4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基、4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基、4-(1-甲基四唑-3-基)-1-甲基環己基、4-乙醯胺基-1-甲基環己基、4-[(甲基胺基)羰基]-1-甲基環己基、3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基及 1,1-雙(甲氧基甲基)乙基為有利的。

一般式 [I] 代表之化合物中，彼等較佳者為下列，在下列結構式中，標誌及符號如上述之相同意義：

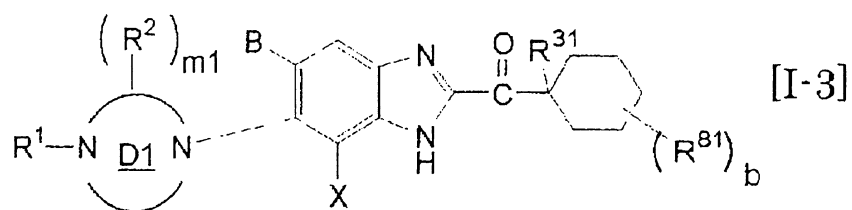
a1) 一般式 [I-1] 代表之化合物



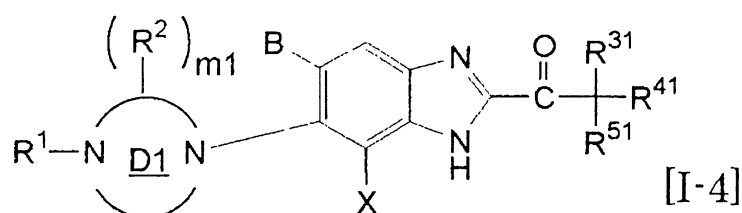
a2) 一般式 [I-2] 代表之化合物



a3) 一般式 [I-3] 代表之化合物



a4) 一般式 [I-4] 代表之化合物



a5) 上述 a1) 至 a4) 之化合物，其中 X 為氫或氟；

a6) 上述 a1) 至 a5) 之化合物，其中 B 為氯、氰基或甲基；

a7) 上述 a1) 至 a6) 之化合物，其中對應取代基 D 之取代基選自 4-甲基哌啶-1-基、4-乙基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基、4-乙基-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基及 1,4-二氮雙環 [4.3.0] 壬烷-4-基；

a8) 上述 a3) 之化合物，其中對應取代基 G 之取代基選自 4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-乙基環己基、4-羥基-1-甲基環己基、1,4-二甲基-4-羥基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲氧基甲基環己基、4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基、4-(1-甲基四唑-3-基)-1-甲基環己基、4-乙醯胺基-1-甲基環己基及 4-[(甲基胺基)羰基]-1-甲基環己基。

尤其在上述一般式 [I-2] 至 [I-4] 代表之化合物中，特別是

彼等一般式 [I-3]，展現對致痛酞受器之高選擇性及絕佳拮抗性，歸因於能夠結合至其他受器而極少作用於中樞神經系統之功能，在活體中絕佳代謝性質，無心功能及肝功能之副作用，及作為藥物之絕佳性質。此外，當其作為藥物對中樞系統引起。此等化合物展現絕佳腦內移轉；當其以口服給藥時，展現絕佳活體內有效濃度之維持。

由一般式 [I]代表之化合物如下列表：

實施例	結構式	實施例	結構式
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	



實施例	結構式	實施例	結構式
19		28	
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25		34	
26		35	
27		36	

實施例	結構式	實施例	結構式
37		46	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	
42		51	
43		52	
44		53	
45			

由一般式 [I] 代表之化合物，下列為特佳者：

- 5-氯-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑，
- 6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，
- 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑，
- 6-[4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，
- 5-氯-2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑，
- 2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑，
- 5-氯-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑，
- 2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑，
- 6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-(4-甲基四氫-哌喃-4-羰基)苯并咪唑，
- 6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，
- 5-氯-2-[(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己基羰基]-6-(4-乙基哌啶-1-基)苯并咪唑，
- 5-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基-胺基-

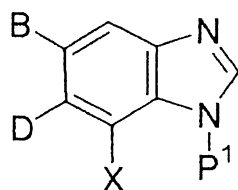
1-甲氧基甲基環己基羰基]苯并咪唑，

•6-[(S)-1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-

1-甲氧基甲基-4-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，

•6-(4-乙基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑。

本發明提供之一般式 [I] 化合物可由縮合一般式

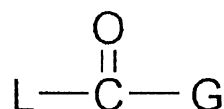


[其中

P<sup>1</sup>代表保護基；

B、D及X具有如前文定義之相同意義；且其中D含有羥基或羧基，其亦可選擇被保護]，

與一般式



[其中

L代表脫離基；

G具有如前文定義之相同意義]，

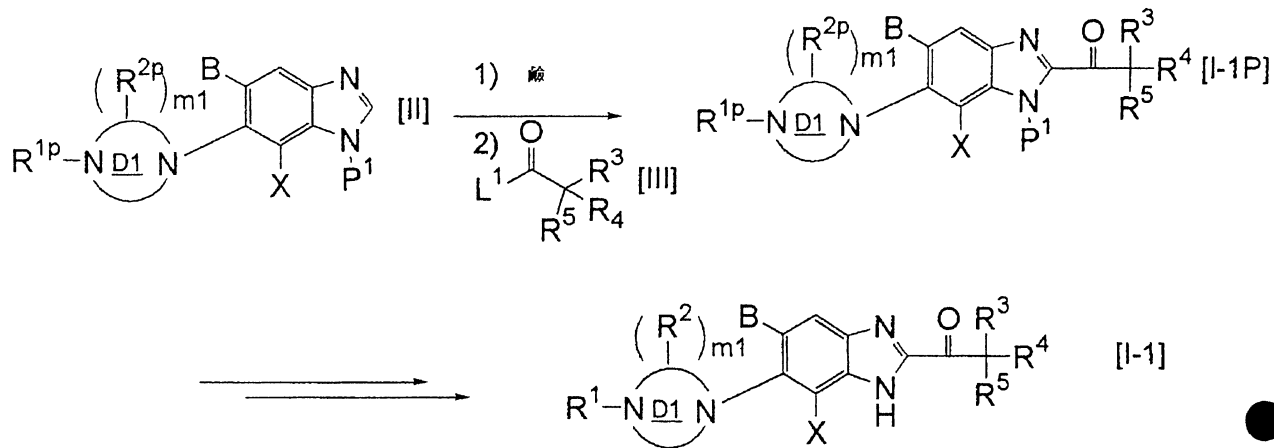
在鹼存在下，移除其中含有保護基所形成之化合物之保護基而製備。更具體而言，其可由縮合下列製造方法 1-5 中任一者來製備，可單獨或適當合併。

#### 製造方法 1

此為如下列反應圖解 I，用來生產一般式 [I-1] 化合物之方

法：

反應圖解 I



[在式中，

R<sup>1p</sup>具有相同於R<sup>1</sup>之意義或代表經受保護羥基取代之低級烷基；

R<sup>2p</sup>具有相同於R<sup>2</sup>之意義或代表經受保護羥基或受保護羧基取代之低級烷基；

P<sup>1</sup>代表咪唑胺-保護基；

L<sup>1</sup>代表脫離基，如氫、鹵素、-OR、-N(R)、(OR)等，此處R代表低級烷基；

B、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、m<sub>1</sub>及D1環具有前文相同定義]。

步驟 1-1：自一般式 [II] 化合物生產一般式 [I-1P] 之化合物

此步驟包含，例如於指定時間內在有機溶劑中將一般式 [II] 化合物與鹼混合，加入一般式 [III] 化合物之生成溶液並執行其與一般式 [II] 之縮合反應，而產生一般式 [I-1P] 化合

物。

此有機溶劑，例如，可使用二甲基醚、二乙基醚、四氫呋喃及1,4-二噁烷、苯、甲苯、己烷等。

此等鹼，例如可使用正-丁鋰、第二-丁鋰、第三-丁鋰、二異丙基醯胺鋰、四甲基哌啶鋰等。於每莫耳之一般式[II]化合物中，其一般使用量之範圍為0.9-5.0莫耳，較佳為1.1-3.0莫耳。

一般式[II]化合物與鹼混合之溫度正常在 $-100^{\circ}\text{C}$ - $0^{\circ}\text{C}$ 之間，較佳為 $-78$ 至 $-10^{\circ}\text{C}$ 間，且混合時間可為約10-120分鐘，較佳為約10-90分鐘。

於生成之反應液體中，連續加入一般式[III]化合物，被加入之化合物之量在範圍0.9-5.0莫耳之間，較佳為1.1-3.0莫耳，於每莫耳之一般式[II]化合物中。

在一般式[III]化合物與一般式[II]化合物反應之溫度正常在範圍 $-100^{\circ}\text{C}$ 至室溫間，較佳為 $-78$ - $20^{\circ}\text{C}$ 。且適當反應時間為約1-20小時，較佳為約1-3小時。

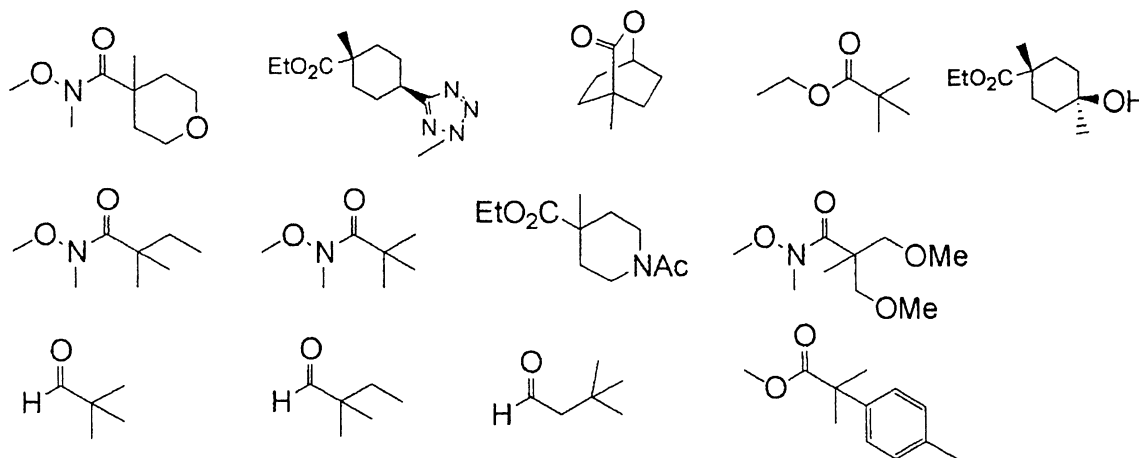
反應後，一般式[I-1P]化合物可自含有該化合物之反應液體分離，需要時，可以就本身而言已知之純化方式來處理液體，如液體-液體提取、管柱色層分析等。

步驟1-2：一般式[I-1P]化合物之去保護

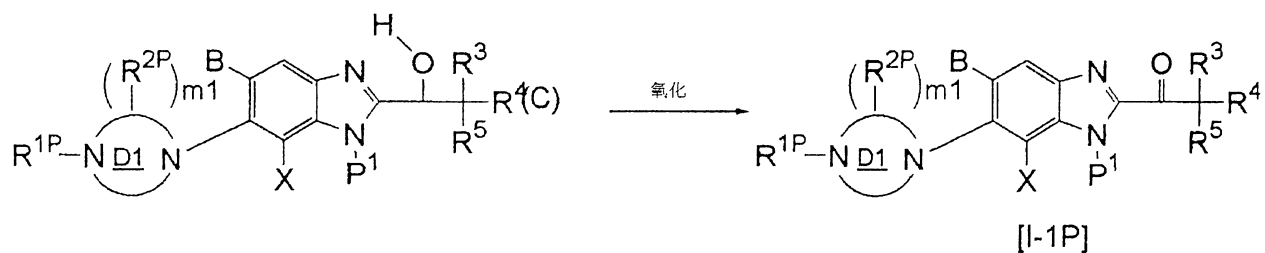
在一般式[I-1P]之生成化合物中 $\text{R}^{1\text{P}}$ 及/或 $\text{R}^{2\text{P}}$ 被保護處，經由移除該保護基並亦移除保護基 $\text{P}^1$ ，可獲得一般式[I-1]化合物，即，在一般式[II]化合物中 $\text{R}^1$ 為經羥基取代之低級烷基，或 $\text{R}^2$ 為經羥基取代低級烷基或經羧基取代低級烷基，

在事先執行生產步驟 1-1 時，每一該羥基及或羧基可以適當保護基保護，咪唑胺亦可經保護基 P<sup>1</sup> 保護，依據步驟 1-1 獲得一般式 [I-1P] 化合物後，移除所有保護基以提供對應之一般式 [I-1] 化合物，個別保護基之選擇、其導入及移除可以就本身而言已知之方法完成。例如以文獻中描述之方法，如 Protective groups in Organic Synthesis, T. W. Green, John Wiley & Sons (1981)，於下所述之製造方法 3 中說明保護基 P<sup>1</sup>。由於，當 P<sup>1</sup> 為三甲基甲矽烷基乙氧基甲基時，其可以氟離子（氟化四丁銨）、含水三氟乙酸或 2N-氫氨酸等輕易移除。

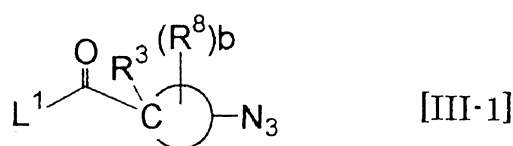
例如，可使用下列一般式 [III] 化合物。



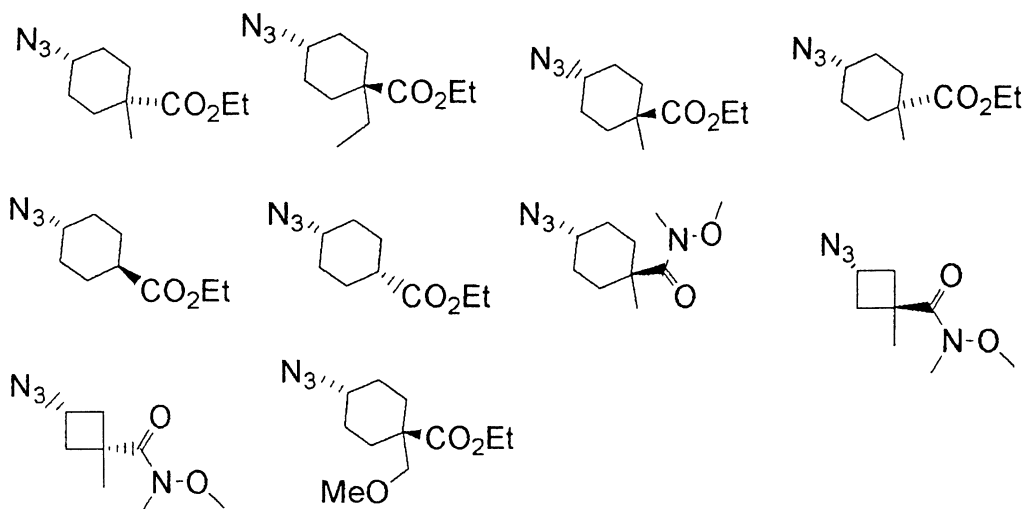
因此，當一般式 [III] 化合物中 L<sup>1</sup> 為氫時，下列一般式 (C) 化合物透過製造方法 1 而獲得，藉由使用氧化劑如二氧化鎂、二氯鉻酸吡錠等之就本身而言已知之氧化方法以氧化羥基，而將此化合物轉化成對應之一般式 [I-1P] 化合物。



其亦可能使用，一般式 [III] 化合物，式 [III-1] 之疊氮化物衍生物，



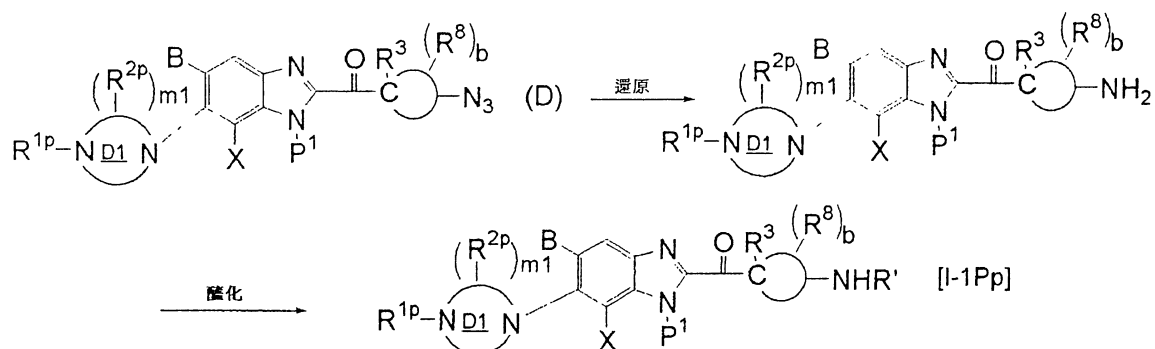
如彼等下列式



基於使用此等一般式 [III] 化合物之疊氮化物衍生物執行該製造方法 1-1，而獲得下列一般式 (D) 化合物，透過如下之下列反應圖解 1A，其可轉變成對應之下列一般式 [I-1Pp] 化合物。



反應圖解 1A



[在式中，

R'代表低級烷基羰基、低級烷氧基羰基等；

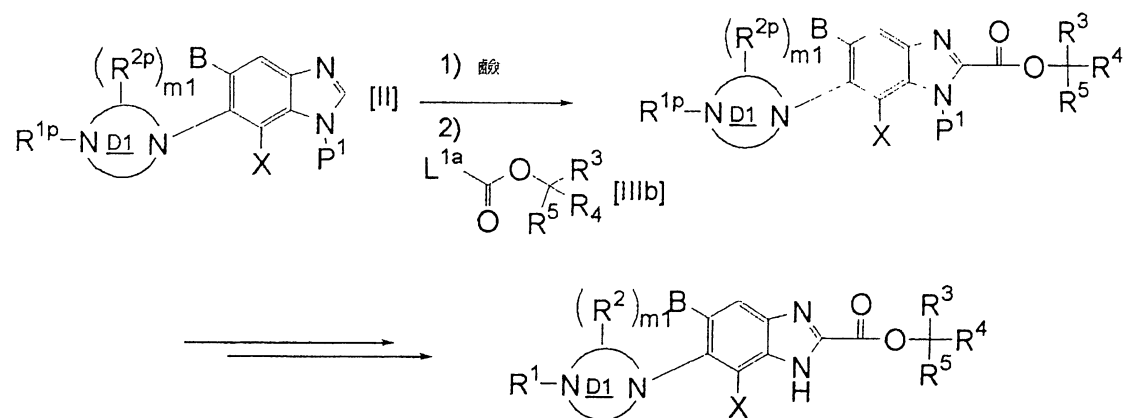
B、X、R<sup>1P</sup>、R<sup>2P</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、P<sup>1</sup>、b、m1及D1環相同於前文定義]。

即，經由步驟1)縮合具有一般式[III-1]代表之疊氮基之化合物與一般式[II]化合物以形成一般式(D)化合物之疊氮化物化合物，2)還原該疊氮化物化合物之疊氮基位以形成胺衍生物，及3)藉由醯化反應，導入所欲取代基(R')至所形成之胺，衍生出所欲之一般式[I-1Pp]化合物。

### 製造方法 2

其中 a=1 之一般式 [I] 可經由執行製造方法 1 而獲得，但使用一般式 [IIIb] 化合物來取代一般式 [III]，如下列反應圖解 2：

反應圖解 2



[其中

$\text{L}^{1a}$ 代表氯、氰基、低級烷氧基等；

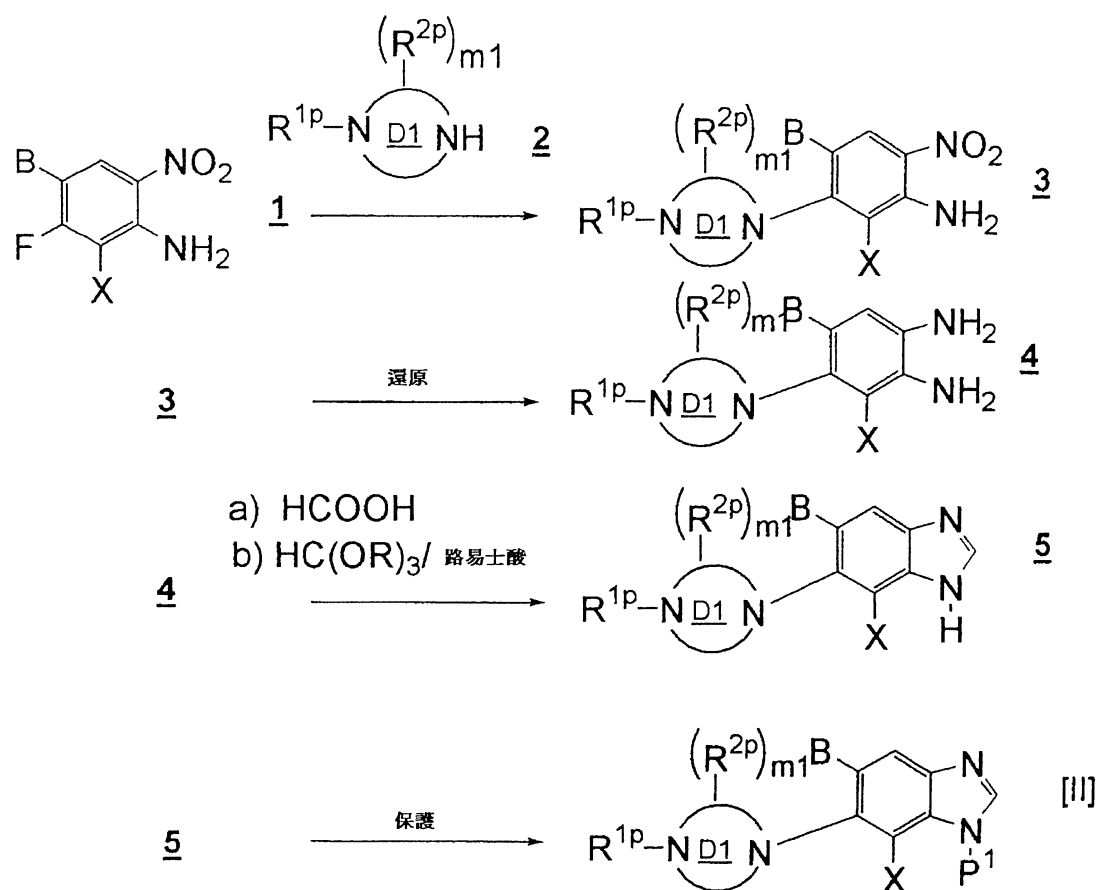
$\text{B}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^{1p}$ 、 $\text{R}^{2p}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{P}^1$ 、 $m_1$ 及 $\text{D1}$ 環表示相同於先前定義之意義]。

製造方法2依照製造方法1之方式進行，使用相似於彼等描述於製造方法1之反應條件，此處， $\text{P}^1$ 較佳為吡咯啉甲基、二甲基胺基甲基、三甲基甲矽烷基乙氧基甲基等。

### 製造方法3

可在製造方法1及2中作為起始材料之彼等一般式[II]代表之化合物可例如以下列反應圖解3製備：

### 反應圖解3



[其中 B、X、R<sup>1p</sup>、R<sup>2p</sup>、P<sup>1</sup>、m<sub>1</sub>及 D1環代表相同於前述定義]。

### 步驟 3-1：自化合物 1 合成化合物 3

化合物 1 與化合物 2 反應以形成化合物 3，此反應可在鹼性化合物存在下之反應溶劑中執行，此反應溶劑可使用，例如鹵化烴如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等；脂肪族烴如正-庚烷、正-己烷等；芳香族烴如苯、甲苯、二甲苯等；醇類如甲醇、乙醇、異丙醇、環己醇等；醚類如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙二醇二乙基醚等；酯類如乙酸甲酯、乙酸乙酯等；及非質子溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷等。作為鹼性化合物者，可使用，

例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鋰、三乙基胺、二異丙基乙基胺等。

化合物 2 之使用率一般可在 0.9-5.0 莫耳之範圍間，較佳為 0.95-3.0 莫耳，於每莫耳之化合物 1 中。鹼性化合物之使用率一般可在 0.9-20 莫耳之範圍間，較佳為 0.95-5.0 莫耳，於每莫耳之化合物 1 中。

一般適當反應溫度在 0-200℃ 之範圍間，較佳為 60-180℃，且反應在此反應條件下正常約 2-20 小時會終止。

#### 步驟 3-2：自化合物 3 合成化合物 4

藉由還原化合物 3 之硝基，形成具有胺基之對應化合物 4，作為還原方法者，例如，1) 以過渡金屬如鐵、錫等與氫氰酸或氰化鉍之組合物來還原，2) 催化還原，或，3) 可使用還原劑如氫硫化鈉、硫化鉍等。

在以過渡金屬如鐵、錫等與氫氰酸或氰化鉍之組合物（下文指稱為“過渡金屬還原”）來還原時，一般可使用過渡金屬之範圍在 3-20 莫耳間，較佳為 10-15 莫耳，於每莫耳之化合物 3 中。且氫氰酸或氰化鉍之量一般在 2-10 莫耳之範圍間，較佳為 2.5-7 莫耳，於每莫耳之化合物 3 中。

作為過渡金屬還原之反應溶劑，例如為惰性溶劑，例醇類如甲醇、乙醇或異丙醇；醚類如二甲基醚、二乙基醚、二異丙基醚、二丁基醚、二甲氧基乙烷、二噁烷、四氫呋喃或乙二醇二乙基醚；脂肪族烴如戊烷、己烷、庚烷或環己烷；或芳香族烴如苯或甲苯；且此等溶劑與水之混合溶劑可被使用。

在過渡金屬還原中，反應溫度正常在 0-150°C 之範圍間，較佳為 60-130°C，且反應時間之範圍可自約 30 分鐘至 5 小時。

催化劑亦有用於經由催化還原轉化化合物 3 至化合物 4 之時，例如，碳上含鈀、鈀-礬土、氧化白金、鈦、銻、雷內-鎳 (Raney-nickel) 等，此等催化劑一般可被使用在 0.1-2 重量份之範圍，較佳為 0.1-0.5 重量份，於每 100 重量份之化合物 3 中。

氫氣壓力在催化還原下可為 1-6 大氣壓，較佳為 1-4 大氣壓，作為反應溶劑者，可使用彼等上述之任何溶劑。

反應溫度在催化還原之一般範圍在 0-100°C，較佳為 10-40°C，且反應時間可約 1-8 小時。

在化合物 3 被轉化成化合物 4 時，使用還原劑，還原劑之量一般在 1-20 莫耳間，較佳為 1-10 莫耳，於每莫耳之化合物 3 中。

作為反應溶劑者，可使用彼等上述列舉者，反應溫度正常在 0-150°C 間，較佳為 20-120°C，且反應時間通常可為 1-24 小時。

### 步驟 3-3：自化合物 4 合成化合物 5

此反應可被執行，例如以下列方法 a) 或 b)：

- a) 在有機溶劑中或在無溶劑時將化合物 4 與甲酸反應之方法，或
- b) 化合物 4 與原甲酸三烷酯  $[\text{HC}(\text{OR})_3]$ /路易士酸系統反應之方法。

a) 與甲酸反應之方法：

化合物 5 經由化合物 4 與甲酸在有機溶劑或無溶劑下反應而獲得，甲酸之量一般為 0.9 至大的過量莫耳，較佳為 0.9 莫耳至足以作為溶劑功用之量，於每莫耳之化合物 4 中。反應溫度正常範圍在 10-150°C 間，較佳為 50-120°C，且反應時間可約 20 分鐘 - 5 小時。

作為有機溶劑，可使用醚類如二乙基醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷等；含氯溶劑如二氯甲烷、氯仿等，及甲苯、苯等。

#### b) 與原甲酸三烷酯/路易士酸系統反應

經由與原甲酸三烷酯在有機溶劑中，化合物 4 可被轉化成化合物 5，如 p-甲苯磺酸、甲烷磺酸、氟化硼、氯化氫、三氟乙酸等，在路易士酸存在下。

原甲酸三烷酯之例，如原甲酸三甲酯及原甲酸三乙酯，其一般使用範圍為 0.9-2.0 莫耳之間，較佳為 0.95-1.2 莫耳，於每莫耳之化合物 4 中。

只要反應能進行，路易士酸之量並非關鍵的，然而一般範圍為 0.01-1.0 莫耳，尤其是 0.01-0.2 莫耳為較佳，在每莫耳之原甲酸三烷酯中。

反應溫度可正常在 20-150°C 之範圍間，較佳為 50-120°C。亦為有機溶劑時，可使用彼等於上述 a) 之示例。

#### 步驟 3-4: 自化合物 5 合成一般式 [II] 化合物

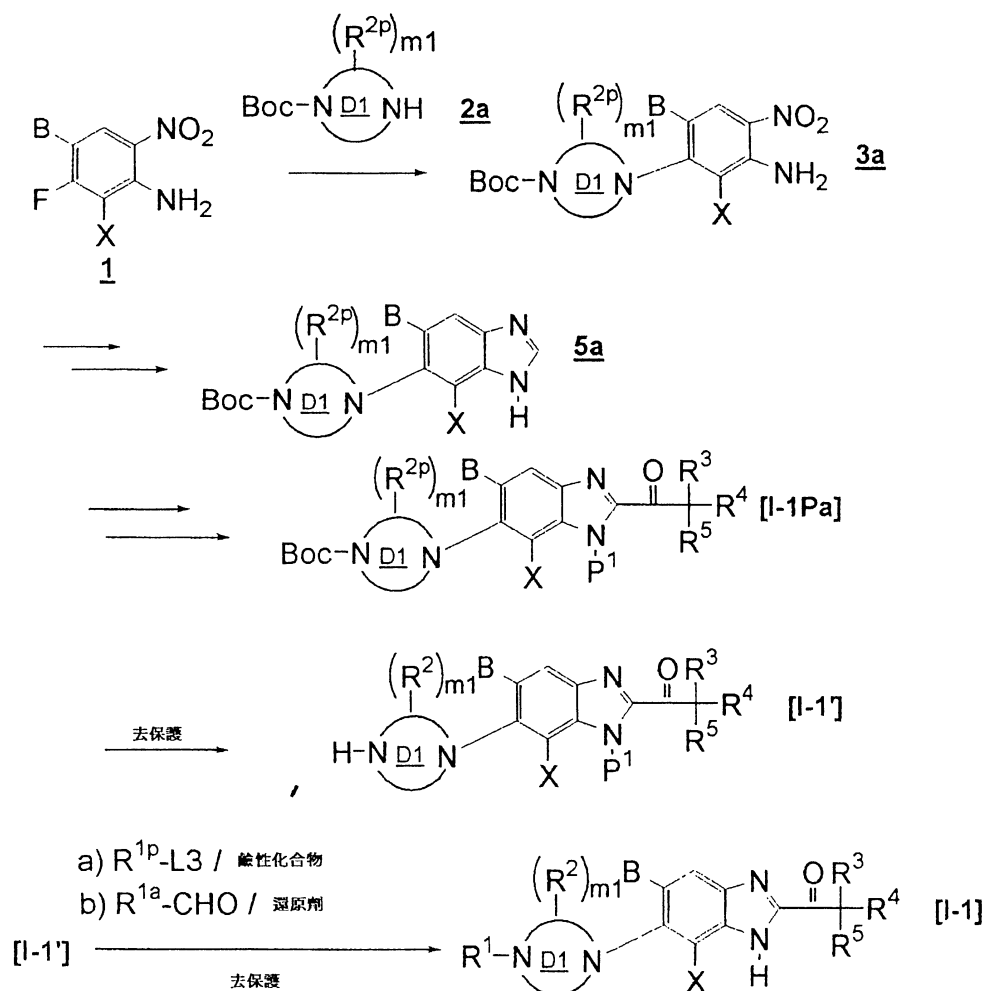
藉由保護基 P<sup>1</sup> 保護化合物 5 之咪唑上的氮原子，而獲得一般式 [II] 化合物，此處適當保護基之選擇及其導入可以就本身而言已知之方法來完成，例如，隨著先前所指之文獻『Protective groups in Organic Synthesis』所述之方法。

具體保護基之例如，2-乙氧基乙基、三烷基甲矽烷基、三甲基甲矽烷基、乙氧基甲基、吡咯啉甲基、二甲基胺基甲基、甲氧基甲基及二烷氧基，其中以三甲基矽烷基、乙氧基甲基及吡咯啉甲基為較佳。

### 製造方法 3a

依據下列圖解反應 3A，藉由在製造方法 3 中使用化合物 2a 取代化合物 2，可獲得化合物 5a，透過遵從製造方法 1 之步驟，此化合物 5a 可直接導致一般式化合物 [I-1] 之對應化合物。

### 反應圖解 3A



[在式中，

$L^3$ 代表脫離基；

$R^{1a}$ 形成呈  $R^{1a}-CH_2-$  之  $R^{1P}$  基；

B、X、 $R^{1P}$ 、 $R^{2P}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $P^1$ 、m1及D1環代表相同於先前所定義之意義]。

化合物 1 及化合物 2a 於步驟 3-1 後反應以提供化合物 3a，化合物 3a 以相似於步驟 3-3 及 3-4 之處理，提供化合物 5a，於作為起始材料之化合物 5a，應用製造方法 1，轉化對應之一般式 [I-1Pa] 化合物，自該一般式 [I-1Pa] 化合物移除 Boc 基而獲得對應之一般式 [I-1'] 化合物。

連續地，一般式 [I-1'] 化合物遭受：

a) 與  $R^{1P}-L^3$ /鹼性化合物之烷化反應，或

b) 與  $R^{1a}CHO$ /還原劑之還原烷化反應，

且最後之保護基  $P^1$  以就本身而言已知之方法而被移除，例如，彼等描述於先前引證文獻，Protective group in Organic Synthesis，以提供對應之一般式 [I-1] 化合物。

a) 與  $R^{1P}-L^3$ /鹼性化合物之烷化反應

作為  $L^3$  脫離基，例如，可使用鹵素如氯、溴、碘等；低級烷基磺醯氧基如甲烷磺醯氧基、三甲烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基等；芳磺醯氧基如 p-甲苯磺醯氧基等；及 1-咪唑基、0-異脲等。

在反應中，一般式 [I-1'] 化合物及式  $R^{1P}-L^3$  化合物在反應溶劑中反應，在鹼性化合物存在下，在必要時，在碘化鉀存在下，提供對應一般式 [I-1] 化合物。



作為反應溶劑者，例如可使用鹵化烴如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷及四氯化碳；烴如正-庚烷及正-己烷；芳香族烴如苯、甲苯及二甲苯；醚如二乙基醚、四氫呋喃及1,4-二噁烷；酯類如乙酸甲酯及乙酸乙酯；及非質子溶劑如N,N-二甲基甲醯胺及二甲基亞胺等。作為鹼性化合物者，可使用例如碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙基胺、二異丙基乙基胺等，尤其是碳酸甲級碳酸鈉為較佳。

式  $R^{1P}-L^3$  之化合物可使用一般範圍在 0.9-1.5 莫耳間之範圍，較佳為 1.05-1.2 莫耳，於每莫耳之一般式 [I-1'] 化合物中，此外，當使用碘化鉀時，其範圍約為 0.1-1 莫耳，較佳為約 0.1-0.5 莫耳，於每莫耳之  $R^{1P}-L^3$  中。

鹼性化合物可以一般範圍在 0.1-5 莫耳之量被使用，較佳為 0.1-2 莫耳，於每莫耳之一般式 [I-1'] 化合物中。

反應溫度可正常在 0-150°C 之範圍間，較佳為 40-90°C，且反應時間可約為 1-24 小時。

#### b) 以 $R^{1a}-CHO$ / 還原劑之還原性烷化反應

在還原劑存在下，一般式 [I-1'] 化合物及式  $R^{1a}-CHO$  在反應溶劑中反應（下文此反應可指稱為‘還原性烷化’）。

在此反應中，在式  $R^{1a}-CHO$  之醛類基團與一般式 [I-1'] 化合物之氮原子形成碳-氮雙鍵（席夫鹼 (Schiff base)），藉由此雙鍵之氫化還原，而形成  $R^{1P}$ 。

作為反應溶劑者，例如可使用，醇類如甲醇、乙醇、丙醇及 2-丙醇；醚類如二乙基醚、四氫呋喃及二噁烷；鹵化烴如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；芳香族烴如苯、甲苯、

氯苯及二甲苯；非質子溶劑，如N,N-二甲基甲醯胺及二甲基亞砷；及此等之混合溶劑。

式  $R^{1a}$ -CHO 化合物一般可以 1-5 莫耳之範圍被使用，較佳為 1-3 莫耳，於每莫耳之一般式 [I-1'] 化合物中。

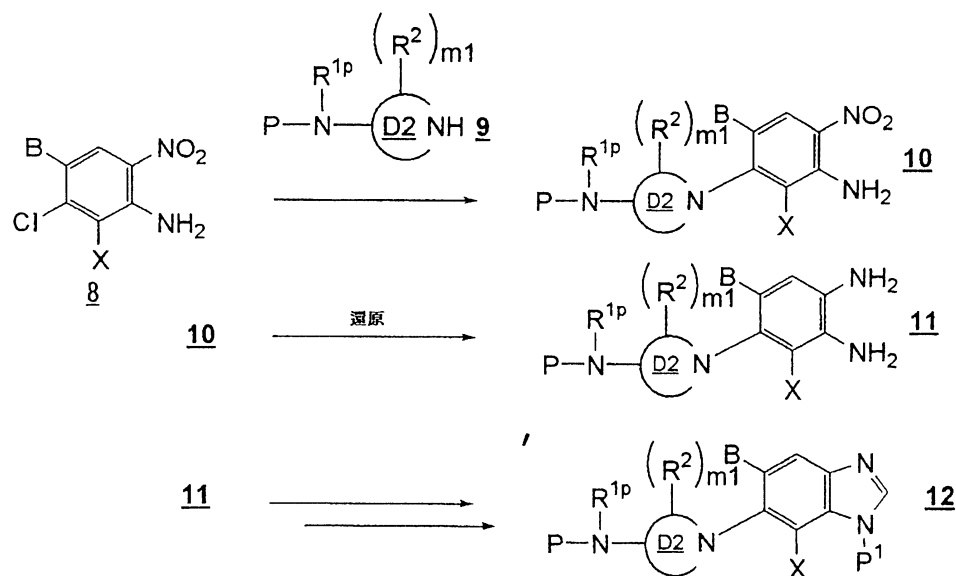
作為還原劑者，例如可使用，氫化氰硼鈉、氫化氰硼鋅、氫化三乙醯氧基硼鈉等，其為一般習用之還原劑，以 1-10 莫耳之量使用，尤其是 1-5 莫耳，於每莫耳之式  $R^{1a}$ -CHO 化合物中。

反應溫度可正常在 0-150°C 之範圍間，較佳為 20-100°C，且反應時間可約為 5 分鐘至 48 小時，較佳為 10 分鐘至 24 小時。

#### 製造方法 4

製造方法 4 可以下列反應圖解 4 說明，並用於生產其中 D 代表式 [D-2] 之一般式 [I] 化合物，。

反應圖解 4



步驟 4-1: 自化合物 8 生產化合物 10

將化合物 8 及化合物 9 以描述於步驟 3-1 之方法縮合，形成化合物 10，在反應中之反應條件及莫耳比率如於步驟 3-1 中所使用者。

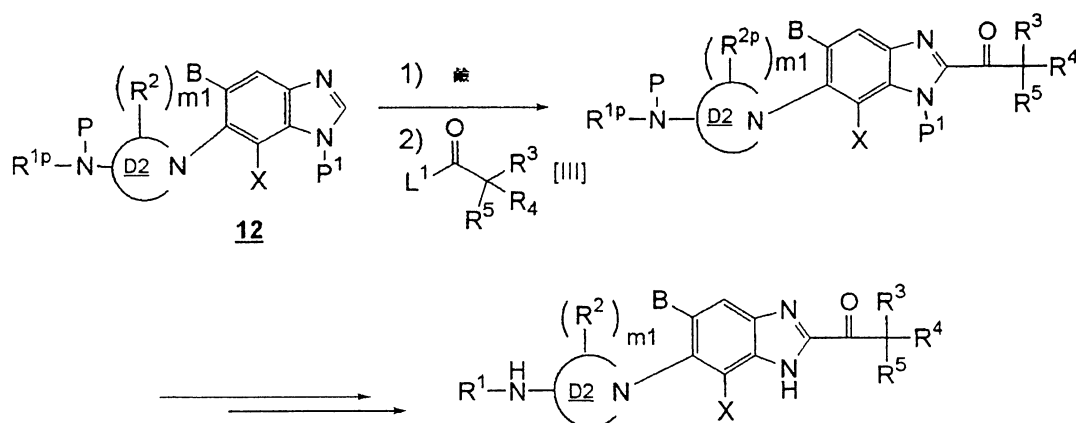
步驟 4-2: 自化合物 10 生產化合物 11

經由描述於步驟 3-2 之方法氫化化合物 10 而還原硝基，形成對應之二胺 11，在反應中之反應條件及莫耳比率如適合於步驟 3-2 中所使用者。

步驟 4-3: 自化合物 11 生產化合物 12

經由使用如步驟 3-3 及 3-4 之方法處理二胺化合物 11 而獲得化合物 12，依據下列反應圖解 4A，相似於製造方法 1，化合物 12 可被轉化成其中 D 為式 [D-2] 之一般式 [I] 化合物，藉由依照描述於製造方法 1 中之方法在咪唑基之 2-位置上導入取代基。

反應圖解 4A



[其中，

B、X、R<sup>1P</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、P、P<sup>1</sup>、m<sub>1</sub>及 D2 環具有先前定義之相同意義]。

在反應圖解4中化合物2之例可為，4-(第三-丁氧基羰基氨基)哌啶、3-(第三-丁氧基羰基氨基)吡咯啶及3-(第三-丁氧基羰基氨基)哌啶。

其中  $a=1$  之一般式 [I] 之化合物可經由上述製造方法4而獲得，藉由使用描述關於製造方法2中之式 [III b] 化合物，取代在上列反應圖解4A中之式 [III] 化合物。

#### 製造方法5

依據下列反應圖解5，此方法在製造其中D為式 [D-3] 之一般式 [I] 之化合物時是有用的：

#### 反應圖解5



透過化合物 13 中硝基之氫化還原形成化合物 14，此處氫化還原可使用金屬催化劑藉由催化還原而被實行，而催化劑為如含鈮之碳、雷內-鎳、白金、銻-礬土催化劑等。此等催化劑之量為 5-50 重量份，較佳為 10-20 重量份，於每 100 重量份之化合物 13 中。氫氣壓範圍可在 1-6 大氣壓間，較佳為 1-4 大氣壓。

作為反應溶劑者，例如為惰性溶劑，例醇類如甲醇、乙醇或異丙醇等；醚類如二甲基醚、二乙基醚、二異丙基醚、二丁基醚、二甲氧基乙烷、二噁烷、四氫呋喃或乙二醇二乙基醚等；脂肪族烴如戊烷、己烷、庚烷或環己烷等；或此等溶劑與水之混合溶劑可被使用。

反應溫度正常在 0-80℃ 之範圍間，較佳為 10-50℃，且反應時間正常為 1 至 6 小時。

#### 步驟 5-2: 自化合物 14 生產化合物 15

藉由例如在氯化氫之甲醇溶液處理化合物將化合物 14 之 Boc 基去保護並乙醯化生成之胺，獲得化合物。該乙醯化可使用就本身而言已知之乙醯化劑，如乙醯基氯、乙醯基溴、乙酐等。

在使用乙酐時，例如，經由 100 重量份之化合物 14 之去保護所獲得之胺溶解於 50-500 重量份之乙酐及 50-3,000 重量份之吡啶，較佳為 100-300 重量份之乙酐及 100-1,000 重量份之吡啶，且在 0-100℃ 之溫度範圍間攪拌溶液，較佳為 10-40℃，於 1-8 小時，提供化合物 15。

#### 步驟 5-3: 化合物 15 生產化合物 16

在反應溶劑中將化合物 15 與 N-氯琥珀醯亞胺 (NCS) 反應而形成化合物 16。

作為反應溶劑者，可使用鹵化烴如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳等，醇類如甲醇、乙醇、異丙醇等；烴溶劑如正-庚烷、正-己烷等；醚溶劑如二乙基醚、四氫呋喃，1,4-二噁烷等；且非質子溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜等。

NCS 之使用比率，一般為 1.0-5.0 莫耳，較佳為 1.1-2.0 莫耳之 NCS 於每莫耳之化合物 15 中，反應溫度正常在 50-200℃ 之範圍，較佳為 70-120℃，且反應時間可約 0.5-2 小時。

在使用 N-溴琥珀醯亞胺取代 NCS 時，獲得對應之經 Br 取代之化合物，亦可經由化合物 16 與氰化鈉、氰化鉀、氰化銅等，而獲得化合物 17。

#### 步驟 5-4：自化合物 16 (或 17) 製造化合物 18

經由其本身與硝化劑之硝化將化合物 16 (或 17) 轉化成化合物 18，水解生成化合物之乙醯基，然後同樣 t-丁氧基羰基化。

化合物 16(或 17) 之硝化可使用就本身而言已知之硝化劑而完成，此硝化劑如發煙硝酸。在硝化反應中可使用之溶劑較佳可依據所使用之個別硝化劑來選擇，例如可為乙酸、乙酐、三氟乙酸、硫酸、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等。

發煙硝酸之使用比率一般可為 5.0-15.0 莫耳，較佳為 3.0-8.0 莫耳，於每莫耳之化合物 16(或 17) 中。反應溫度正常範圍在 0-150℃，較佳為 0-50℃，且反應時間正常約 1-2 小時。

然後經由就本身而言已知之方法來水解在生成化合物中之乙醯基，在此反應中，正常水解使用酸為較佳，然而使用鹼亦為可能的。可使用之鹼例如可為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、甲醇鈉、乙醇鈉等。有用之酸亦可例如為氫氯酸、氫溴酸、硫酸等。

在水解中可使用之溶劑可依據水解之方法來選擇，例如選自甲醇、乙醇、丙醇、四氫呋喃、二噁烷、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、甲酸、乙酸，及前述之混合溶劑。

在水解時之反應溫度正常在 0-150°C，較佳為 50-130°C，且反應時間可正常為 2-24 小時。

連續之乙醯基化胺隨後僅進行第三-丁氧基羰基化，例如製造方法 1 之步驟 1-2，經由以第三-丁氧基羰基化劑處理，以提供化合物 18。

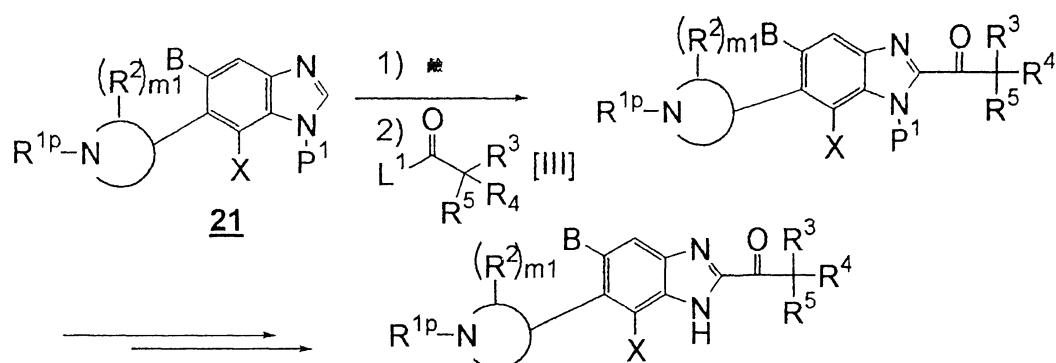
#### 步驟 5-5：自化合物 18 製造化合物 20

以製造方法 3 之步驟 3-2 所述方法將化合物 18 氫化及還原，以轉化成化合物 19，將如此所獲得之化合物 19 經歷步驟 3-3 所述方法之反應，以轉化成化合物 20。

此外，P<sup>1</sup>以步驟 3-4 所述方法被導入化合物 20，然後以製造方法 3A 之方法於此處將 R<sup>1P</sup> 導入，以形成化合物 21，其遭受反應圖解 5A，提供目標化合物。在反應圖解 5A 中，Boc 基以 R<sup>1P</sup> 表示，於需要時可以就本身而言已知之方法，其可於反應後被去保護。



## 反應圖解 5A



[其中

B、X、 $R^{1P}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $L^1$ 、 $P^1$ 及  $m_1$ 具有前述相同意義]。

其中  $a=1$  之一般式 [I] 化合物可由上列製造方法 5 之反應而獲得，使用描述於製造方法 2 之式 [IIIb] 化合物取代上列反應圖解 5A 之式 [III] 化合物。

由彼等前文所述方法獲得之彼等一般式 [I] 化合物可透過本質上已知之純化方法得到改良之純度。作為純化方法者，可使用吸收樹脂如矽膠或礬土，使用離子交換樹脂、液體色層分析、溶劑提取或再結晶作用及其組合之純化等。

本發明之化合物在取代基 G 或取代基 D 上含有非對稱碳原子處，存有光學異構物，在此時，可使用消旋混合物形式之化合物，或每一異構物可以如使用裝有光學活性過濾器之管柱色層分析之方法經光學解析分離。

本發明之化合物可以本質上已知方法被轉化成醫藥容許鹽，相反地，自鹽轉化成自由化合物亦可容易被執行。

本發明之化合物作為醫藥之利用被證實，例如，經由下列藥理學試驗之實施例證實。

藥理學試驗例1(致痛酞受器結合抑制試驗)

將編碼人類致痛酞受器基因之cDNA選殖至表現載體pCR3(Invitrogen)中以製備pCR3/ORL1，其次，使用transfectam (Nippongene)將pCR3/ORL1轉染至CHO細胞中以獲得具有抗性之穩定表現株(CHO/ORL1細胞)以提取1mg/ml G418。自此穩定表現株製備膜碎片以執行受器結合試驗。

將11  $\mu$ g之膜、50 pM [ $^{125}$ I]Tyr $^{14}$ -致痛酞 (Amersham Pharmacia)、1mg小麥胚芽凝集素SPA小珠(PVT基底；Amersham Pharmacia)，及各試驗化合物懸浮於NC緩衝液(50 mM HEPES，10 mM氯化鈉，1 mM氯化鎂，2.5 mM氯化鈣，0.1% BSA，0.025%枯草桿菌素，pH 7.4)並培育於37°C 60分鐘，然後測定放射活性。藉由以本發明之各個化合物結合 [ $^{125}$ I]Tyr $^{14}$ -致痛酞之50%抑制濃度(IC $_{50}$ 值)指出對致痛酞受器之結合活性，其結果顯示於表1中。

表1. 致痛酞受器結合抑制作用

化合物	IC $_{50}$ 值 (nM)
實施例1(2S*)	0.51
實施例2(2S*)	0.20
實施例6(2S*)	0.41
實施例11(2S*)	0.99
實施例15(2S*)	0.19

實施例 24(2S*)	2.10
實施例 27(2S*)	1.90
實施例 39(2S*)	29.00
實施例 47(2S*)	0.22
實施例 51	1.40
實施例 53	0.55

藥理學試驗例 2 (抗經致痛酞激發之 G 蛋白質活化之拮抗性)

穩定表現致痛酞受器 ORL1 之 CHO 細胞被用來調查每一試驗化合物抗經致痛酞激發之 G 蛋白質活化，自 CHO/ORL1 細胞製備膜，將 50 nM 致痛酞、200 pM  $GTP_{\gamma}[^{35}S]$  (NEN)、1.5 mg 小麥胚芽凝集素 SPA 小珠 (Amersham Pharmacia) 及每一試驗化合物混和於 GDP 緩衝液 (20 mM HEPES, 100 mM 氯化鈉, 10 mM 氯化鎂, 1 mM EDTA; 5  $\mu$ M GDP, pH 7.4)，並培育於 25°C 150 分鐘，然後決定其放射活性。以各個試驗化合物抗  $GTP_{\gamma}[^{35}S]$  結合之 50% 抑制濃度 (IC<sub>50</sub> 值) 顯示抗經致痛酞激發之 G 蛋白質活化之拮抗性，其結果顯示於表 2 中。

表 2. 抗經致痛酞激發之 G 蛋白質活化之拮抗性

化合物	IC <sub>50</sub> 值 (nM)
實施例 1(2S*)	0.82
實施例 2(2S*)	0.63
實施例 6(2S*)	0.92
實施例 11(2S*)	0.63
實施例 15(2S*)	0.42
實施例 24(2S*)	2.80

實施例 27(2S*)	1.50
實施例 39(2S*)	---
實施例 47(2S*)	0.36
實施例 51	0.65
實施例 53	1.00

### 藥理學試驗例 3: 拮抗性試驗

使用雄性 ICR(CD-1)鼠(重 20-40g)，觀察到以致痛酞催動劑誘導對於運動減退(hypokinesia)(運動之抑制)之拮抗性，即，以具紅外線感測器測量各鼠在 20公分×30公分×20公分之籠子中之運動量，將試驗化合物(1-10mg/kg)溶解於 0.5% 甲基纖維素液體或溶劑，且以皮下給予試驗鼠致痛酞催動劑(0.3-1mg/kg)並測量其在 60 分鐘內之運動量。於對照組鼠，僅給予溶劑。此評估以給予試驗化合物百分比之鼠運動量來表現，在測量時間內，給予致痛酞催動劑組及給予溶劑對照組間運動量之不同處被設定為 100%，因此，發現本發明之彼等試驗化合物展現強的拮抗性。

由上列藥理學試驗之結果可了解，本發明之化合物以極低濃度下拮抗致痛酞受器，並展現對經致痛酞激發之 G 蛋白質活化之拮抗性。因此本發明之化合物有用於作為預防或治療由於致痛酞作用之各種疾病之醫藥藥劑，例如，作為抗伴隨疾病之疼痛之止痛劑，此疼痛如癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性風濕症、慢性疼痛及神經痛；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有耐藥性之緩和劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有依賴性或

抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；對於老化之認知受損及痴呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；注意力缺乏、過動異常及學習失能之發展性認知異常之治療劑；精神分裂症之療法；以帕金森氏症及舞蹈症為代表之神經退行性疾病之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；低血壓之治療等。

尤其是，本發明之化合物作為止痛劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有耐藥性之緩和劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；對於老化之認知受損及痴呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；注意力缺乏、過動異常及學習失能之發展性認知異常之治療劑；精神分裂症之療法及以帕金森氏症及舞蹈症為代表之神經退行性疾病之治療劑係為特別有用的。

本發明之化合物可以口服或非口服給藥，並調配成適合於此等給藥途徑之藥劑形式，可用來作為抗伴隨疾病之疼痛如癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性風濕症、慢性疼痛及神經痛之止痛劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有耐藥性之緩和劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；對於老化之認知受損及痴呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；注意力缺乏、過動異常及學習失能之發展性認知異常之治療劑；

精神分裂症之療法；以帕金森氏症及舞蹈症為代表之神經退行性疾病之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；低血壓之治療等。

臨床上實際使用本發明之化合物時，其可被調配成適合於個體模式之給藥之各種藥劑形式，含有醫藥上容許佐劑。作為佐劑者，可使用在醫藥藥劑領域中之各種習用添加物，例如包括明膠、乳糖、蔗糖、氧化鈦、澱粉、晶體纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧基甲基纖維素、玉米澱粉、微晶體蠟、白色凡士林、偏矽酸鋁鎂、無水磷酸鈣、檸檬酸、檸檬酸三鈉、羥基丙基纖維素、山梨醇、失水山梨糖脂肪酸酯、聚山梨醇酯、蔗糖脂肪酸酯、聚氧基乙烯、硬蓖麻油、聚乙烯基吡咯啉酮、硬脂酸鎂、輕質矽酐、滑石、蔬菜油、苧醇、阿拉伯膠、丙二醇、聚伸烷基二醇、環糊精或羥基丙基環糊精等。

作為醫藥組成物之調配藥劑型式者，可使用固體調配藥劑如藥錠、膠囊、顆粒、粉末及栓劑；液體調配藥劑如糖漿、酏劑及注射液等。此等調配藥劑可依據製藥領域中習用方法而調配，液體調配藥劑可以於使用前立即將其溶解於水或懸浮於水中或其它適當介質之型式。特別是注射液可以為生理食鹽水溶液或葡萄糖溶液之型式，可添加緩衝劑、防腐劑等。

此等調備藥劑可含有以1-100重量%之比率之本發明之一種化合物或多種化合物，較佳為1-60重量%，基於醫藥組成

物總數。此等調配藥劑可進一步含有其它治療上活性化化合物。

在本發明之化合物被可用來作為抗伴隨疾病之疼痛如癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性風濕症、慢性疼痛及神經痛之止痛劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有耐藥性之緩和劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；對於老化之認知受損及痴呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；注意力缺乏、過動異常及學習失能之發展性認知異常之治療劑；精神分裂症之療法；以帕金森氏症及舞蹈症為代表之神經退行性疾病之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；低血壓之治療等時，其給藥劑量或頻率可依據性別、年齡、體重、個別病患之症狀程度及所欲治療效果之種類及範圍而變化。一般而言，口服給藥較佳被調配成每日一次或數次之量為每一成人 0.01-20mg/kg；於非口服給藥時為 0.002-10mg/kg 每日一次或數次。此外，依據個別病患之症狀，給予此藥用來預防之目的亦為可能的。

#### (四)實施方式

執行本發明之最佳模式

下文以工作實施例更具體說明本發明，其可被了解此發明並未限制於彼等工作實施例，除非有具體指明，彼等各種使用於工作實施例之試劑為市場上可取得之貨品。

隨後測量 H-NMR 值，使用四甲基矽烷作為參考物質，亦以 Quattro II (MicroMass Co.)，藉由電子噴灑電離法 (electro spray ionizing method (ESI)) 測量質譜。

#### 製造實施例 1

##### 4-氯-5-氟-2-硝苯胺之製造

###### 1) 4-氯-3-氟苯胺

在 0℃ 下於 96ml 3-氟苯胺於 1000ml 二氯甲烷之溶液中加入 147g 之 N-氯琥珀醯亞胺，並在室溫下攪拌 12 小時。加水至反應溶液後，以氯仿提取此系統。以飽和鹽水洗滌氯仿層，以無水硫酸鎂乾燥並蒸餾除去溶劑。生成之殘餘物在矽膠管柱色層分析中被分離並純化 (己烷/乙酸乙酯 = 5/1)，提供 21g 之標題化合物。

###### 2) 4-氯-5-氟-2-硝苯胺

於 250ml 之三氟乙醚中，依起始順序在 0℃ 下加入 21g 之於上述 1) 中獲得之化合物及 15g 之硝酸鉀，並在室溫攪拌 12 小時。將冰水加入反應溶液，隨後以乙酸乙酯提取。以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，以無水硫酸鎂乾燥，並蒸餾去除溶劑。將生成之殘餘物於 400ml 之甲醇溶液中加入 200ml 之 7% 水溶液碳酸鉀溶液並在室溫下攪拌 30 分鐘。過濾出形成之黃色固體，獲得 26.5g 之標題化合物。

#### 製造實施例 2

5-氯-6-(4-乙基-2-甲基吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-5-(4-乙基-2-甲基吡啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物)



之製造

## 1) 4-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-硝苯胺

於 2.06g 之製造實施例 1 所獲得之化合物之溶液及 2.16g 之 1-乙基-3-甲基哌啶於 30ml 之二甲基亞砷中，加入 3.6ml 之二異丙基乙基胺，並在 140°C 下攪拌 12 小時，將水加至反應液體中，隨後以乙酸乙酯提取，乙酸乙酯層連續以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇=40/1)，以提供 2.70g 之標題化合物。

## 2) 2-胺基-4-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯胺

將 60ml 之四氫呋喃、2.70g 之在上述 1) 中獲得之化合物、2.40g 之氯化銨及 5.00g 之鐵懸浮，並加入 20ml 甲醇及 20ml 水，隨後在 100°C 下攪拌 2 小時。冷卻反應液體至室溫，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以矽藻土 (Celite) 將不溶物過濾出。濾液以乙酸乙酯提取，並以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，以無水硫酸鎂乾燥，蒸餾去除溶劑以提供 2.28g 之標題化合物。

## 3) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

加入十 (10)ml 之甲酸至 2.28g 之在上述 2) 獲得之化合物，隨後在 100°C 下攪拌 1 小時，在減壓下縮合反應液體，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘餘物中，隨後以氯仿提取，以無水硫酸鎂乾燥氯仿層，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇/水溶液氯=100/10/1)，以提供 2.75g 之標題化合物。

4) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於1.50g之在上述3)獲得之化合物於20ml之四氫呋喃溶液中，在0°C下加入323mg之氫化鈉，隨後在相同溫度下攪拌15分鐘。在0°C下於相同溶液中加入1.05g之2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氫，隨後在相同溫度下攪拌30分鐘。反應溶液中加入冰，隨後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，以無水硫酸鎂乾燥，並蒸餾去除溶劑。在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇 = 10/1)，以提供1.77g呈位置異構物混合物之標題化合物。

#### 實施例 1

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑之製造

1) 2-[(1,4-反)-4-疊氮基-1-甲基環己基羰基]-5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及2-[(1,4-反)-4-疊氮基-1-甲基環己基-羰基]-6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於2.53g之於製造實施例2獲得之化合物於20ml之四氫呋喃溶液中，在-78°C氮氣壓下加入6.2ml之1.5N正-丁基鋰-己

烷溶液，隨後在相同溫度下攪拌1小時，在 $-78^{\circ}\text{C}$ 加入2.10g之(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺之生成溶液[此化合物如WO 92/218463所述，由(1,4-反)-4-疊氮基-1-甲基環己烷羧酸製備，且N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽以WO 99/70330所教示之方法製備]於5ml之四氫呋喃溶液中，隨後在室溫下攪拌3小時，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應液體，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，以無水硫酸鎂乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇 = 20/1)，以提供2.00g之呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 2-[(1,4-反)-4-胺基-1-甲基環己基羰基]-5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及2-[(1,4-反)-4-胺基-1-甲基環己基-羰基]-6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於2.00g之在上述1)獲得之化合物於20ml之四氫呋喃溶液中，加入2ml之水及1.62g之三苯基磷，隨後在反流下加熱2小時，在減壓下縮合反應溶液，並在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇/水溶液氨 = 100/5/0.5)，提供呈位置異構物混合物之1.11g標題化合物。

3) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲

矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於含有 1.11g 之獲自上述 2) 之化合物於 10ml 之氯仿溶液中，加入 1.10g 之碳酸鉀及 0.17ml 之甲基氯仿，隨後在室溫下攪拌 1 小時，將水加至反應溶液中然後以氯仿提取，以飽和鹽水洗滌氯仿層，在無水硫酸鎂中乾燥並蒸餾去除溶劑以提供 1.22g 之呈位置異構物混合物之標題化合物。

4) 5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及 5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑

於 10ml 之三氟乙酸及 1ml 之水，加入獲自上述 3) 之 1.22g 之化合物，隨後在室溫下攪拌 3 小時，在減壓下縮合反應液體，並加入 1N 水溶液氫氧化鈉溶液於生成之殘餘物中，隨後以氯仿提取，以飽和鹽水洗滌氯仿層，在無水硫酸鎂中乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇/水溶液氨 = 100/5/0.5) 以提供消旋修飾之標題化合物。

以光學活性管柱 (Daicel Chemical Ind., Ltd., CHIRALPAKAD Column; 0.1% 二乙基胺、己烷/異丙醇=4/1) 將此消旋修飾作光學解析，自較早分率獲得 408mg 之 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑 (2S\*-組態)，且自較後分率獲得 408mg 之相同化合物 (2R\*-組態)，兩者皆呈灰黃色，油狀物質(於隨後實施例中，因為此兩者未經鑑定，前者亦被稱

為 S\*-組態，另一者稱為 2R\*-組態)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, d, J=6.4 Hz),  
1.15 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.45-2.30 (12H, m), 2.36-2.60 (3H, m),  
2.65-3.00 (3H, m), 3.12-3.90 (6H, m), 4.60-4.80 (1H, m),  
7.20-8.00 (2H, m)

ESI-MS 發現值: m/z 476.2 [M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 3

6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物) 之製造

依照製造實施例 2 之步驟進行反應，使用 5-氟-4-甲基-2-硝基苯胺 (以描述於 *J. Chem. Soc.*, 1949, S95-S99 之方法製備)，取代在製造實施例 1 獲得之化合物，提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 2

6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1.4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑及 6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1.4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑之製造

依照實施例 1 之步驟實行此反應，使用獲自製造實施例 3 之化合物取代獲自製造實施例 2 之化合物，以提供呈白色粉末之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.82 (3H, d, J=6.0 Hz),

1.58 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.56 (3H, s), 1.56-1.68 (2H, m),  
 1.72-1.86 (2H, m), 1.98-2.21 (5H, m), 2.28-  
 2.39 (1H, m), 2.41 (3H, s),  
 2.46-2.57 (2H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.89-3.05 (3H, m), .  
 3.24-3.34 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.62 (3H, s), 7.30-  
 7.70 (2H, m)

ESI-MS 發現值 : m/z 456.3 [M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 4

5-氰基-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氰基-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]1-苯并咪唑 (1:1 混合物)之製造

依照製造實施例 2 之步驟時行反應，使用 4-氰基-5-氟-2-硝苯胺 (以描述於 *J. Chem. Soc.*, 1994, 37, 467-475 之方法製備)，取代在製造實施例 1 獲得之化合物，提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 3

5-氰基-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-1-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 5-氰基-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-1-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

1) 5-氰基-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-1-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及 5-氰基-6-

[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑

依照實施例1之步驟實行此反應，使用獲自製造實施例4之化合物取代獲自製造實施例2之化合物，以提供標題化合物。

2) 5-氟基-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及5-氟基-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽

於43mg之每一獲自上述1)化合物於1ml之甲醇溶液中，加入11mg之反丁烯二酸，並在減壓下蒸餾去除溶劑，以提供52mg之標題化合物(2S\*-組態)，及53mg之(2R\*-組態)之相同化合物，兩者呈灰黃色粉末。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.98 (3H, d, J=6.0 Hz),

1.33 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.52 (3H, s), 1.51-1.62 (2H, m), 1.70-

1.81 (2H, m),

1.96-2.20 (4H, m), 2.80-2.92 (1H, m), 3.19-3.20 (2H, m),

3.13 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.32-3.60 (5H, m), 3.58 (3H, s), 6.66 (2H, s),

7.49-7.70 (1H, br), 8.02-8.16 (1H, br)

ESI-MS 發現值: m/z 467.3 [M+H]<sup>+</sup>

製造實施例5

5-氟-6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氟-5-(4-乙基哌啶-1-基)-4-氟-1-[2-(三

甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1混合物)之製造

## 1) 4-氯-3-(4-乙基哌啶-1-基)-2-氟-6-硝苯胺

於 768mg 之 4-氯-2,3-二氟-6-硝苯胺(以描述於 WO 98/56761 或 WO 98/35977 之方法製備)及 629mg 之 1-乙基哌啶於 5ml 之二甲基亞砷溶液中加入 1.00g 之碳酸鉀，隨後在 50°C 下攪拌 2 小時。將水加入反應液體中，隨後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂中乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇 = 50/1)，以提供 704mg 之標題化合物。

## 2) 5-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-5-(4-乙基哌啶-1-基)-4-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物)

依製造實施例 2 之步驟 2)、3) 及 4) 實行反應，使用獲自上述 1) 所獲得之化合物取代製造實施例 2 之步驟 1) 所獲得之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

## 實施例 4

5-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑之製造

依實施例 1 之步驟實行反應，除了彼等獲自製造實施例 5 者以取代製造實施例 2 所獲得者外，並未實行光學解析步驟，得到呈白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz),

1.39-1.56 (5H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.90-2.12 (4H, m),

2.20-3.52 (1H, m), 3.59 (3H, s), 5.10-5.22 (1H, m), 7.28-



7.67(1H,m)

ESI-MS 發現值 :m/z 480.2[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 6

6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-乙基哌啶-1-基)-4-氟-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1混合物)之製造

1) 5-(4-乙基哌啶-1-基)-4-甲基-2-硝苯胺

使用 5-氟-4-甲基-2-硝苯胺取代 4-氯-2,3-二氟-6-硝苯胺以執行相似於製造實施例 5 之步驟 1) 之反應，以提供標題化合物。

2) 3-(4-乙基哌啶-1-基)-2-氟-4-甲基-6-硝苯胺

於 4.20 g 之獲自上述 1) 之化合物及 2.70 g 碳酸氫鈉於 84 ml 之硝基甲烷之懸浮液中，加入 11.3 g 之 N-氟-N'-(氯甲基)三伸乙基二胺雙(四氟硼酸鹽)，隨後在 80 °C 攪拌 2 小時，將飽和碳酸氫鈉水溶液及水加至反應液體，隨後以氯仿提取，以水及飽和鹽水連續洗滌氯仿層，在無水硫酸鎂中乾燥，並蒸餾去除溶劑。在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇 = 10/1)，以提供 1.33 g 之標題化合物。

3) 6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-乙基哌啶-1-基)-4-氟-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1混合物)

依製造實施例 2 之步驟 2)、3) 及 4) 實行反應，使用獲自上述 2) 所獲得之化合物取代製造實施例 2 之步驟 1) 所獲得之化

合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

#### 實施例 5

#### 6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例 1 之步驟實行反應，除了使用獲自製造實施例 6 之化合物取代製造實施例 2 所獲得之化合物外，並未實行光學解析步驟，得到 6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基-胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑。

以相似於實施例 3 之步驟 2) 之方法將相同化合物轉化成其反丁烯二酸鹽，且獲得呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.40 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ),

1.44-1.83 (7H, m), 1.95-2.20 (4H, m), 2.45 (3H, s), 3.00-

3.80 (14H, m),

6.70 H (2H, s), 7.21 (1H, s)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  460.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 製造實施例 7

#### 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-6-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物) 之製造

1) 2-胺基-5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-4-氟苯胺

依製造實施例 2 之步驟 1) 及 2) 實行反應，使用 1-第三-丁氧基羰基-3-甲基哌啶取代 1-乙基-3-甲基哌啶，以提供標題化

合物。

2) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-氯苯并咪唑

於 3.00g 之獲自上述 1) 之化合物及 1.47ml 之原甲酸三乙酯於 90ml 之甲苯溶液中，加入 70mg 之 p-甲苯硫酸單水合物，隨後在 120°C 下攪拌 2 小時，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應溶液中，然後以乙酸乙酯提取，在無水硫酸鎂上乾燥乙酸乙酯層並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷=3/1)，獲得 2.46g 之標題化合物。

3) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-氯-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-6-氯-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1 混合物)

依製造實施例 2 之步驟 4) 實行反應，使用獲自上述 2) 之化合物取代獲自製造實施例 2 之步驟 3) 之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 6

5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

1) 5-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]-6-(2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

依實施例 1 之步驟實行反應，除了使用獲自製造實施例 7 之化合物取代製造實施例 2 所獲得之化合物外，並未實行光學解析步驟，得到標題化合物。

2) 6-{4-[2-(第三-丁基二甲基甲矽烷氧基)乙基]-2-甲基哌啶-1-基}-5-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑

於獲自上述 1) 之 99mg 化合物及 193mg 之 (第三-丁基二甲基甲矽烷氧基) 乙醛於 4ml 之二甲基甲醯胺溶液，加入 93mg 之三乙醯氧氫化硼鈉，隨後在室溫下攪拌 1.5 小時，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應液體，隨後以乙酸乙酯提取，連續以水及飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂中乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物 (乙酸乙酯/己烷 = 2/1)，獲得 76mg 之標題化合物。

3) 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽

於 69mg 之上述 2) 所獲得之化合物中，加入 1ml 之 10% 氯化氫於甲醇之溶液，隨後在室溫下攪拌 2.5 小時，在減壓下縮合反應液體，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至殘餘物中，隨後以氯仿提取，在無水硫酸鎂上乾燥氯仿層，並蒸餾去除溶劑，經分離及純化以預備薄層色層分析 [Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art 5744 (Merck); 氯仿/甲醇/水溶液氫 = 100/10/1]，以提

供呈消旋修飾之 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑。

此消旋修飾以光學活性管柱(Daicel Chemical Ind., Ltd., CHIRALPAK AD Column; 0.1%二乙基胺, 己烷/異丙基醇=4/1)作光學解析, 自較早分率獲得 5-氯-6-(4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑(2S\*-組態), 並自較後分率獲得相同化合物(2R\*-組態), (因為兩者未鑑定, 前者被稱為 2S\*-組態且另一者稱為 2R\*-組態)。上列化合物中每一者被轉化成對應之相似於實施例 3 之步驟 2) 之反丁烯二酸鹽, 以提供呈灰黃色固體之 24mg 之各標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.98(3H, d, J=6 Hz), 1.55(3H, s), 1.62(2H, m), 1.79(2H, m), 2.01-2.22(4H, m), 2.98(1H, m), 3.13(1H, m), 3.30(1H, m), 3.47(1H, m), 3.53-3.72(3H, m), 3.63(3H, s), 3.93(2H, t, J=5 Hz), 7.61(1H, brs), 7.78(1H, brs)

ESI-MS 發現值: m/z 492.3[M+H]<sup>+</sup>

#### 實施例 7

5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

1) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-6-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物)

依製造實施例 1 之步驟 1)、2) 及 3) 實行反應，使用獲自製造實施例 7 之化合物取代製造實施例 2 獲得之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 5-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-6-(2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-(2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物)

於獲自上述 1) 之 230 mg 化合物中加入 6 ml 之甲酸，隨後在室溫下攪拌 2 小時，在減壓下縮合反應液體，並加入飽和水溶液碳酸氫鈉至殘餘物中，隨後以氯仿提取，在無水硫酸鎂上乾燥氯仿層並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物 (氯仿 / 甲醇 = 5/1) 以提供呈位置異構物混合物之 170 mg 標題化合物。

3) 5-氯-6-[4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-5-[4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-

[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於在上述2)獲得之81mg化合物及39mg之甲烷磺酸2-氟乙酯(以本身已知方法自2-氟乙醇及甲烷磺醯氯製備)於3.5ml之二甲基甲醯胺之溶液中，加入39mg之碳酸鉀，隨後在70°C攪拌15小時，將水加入反應液體中，隨後以乙酸乙酯提取，連續以水及飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂中乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 2/1)以提供呈位置異構物混合物之63mg標題化合物。

4) 5-氯-6-[4-(2-氟乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及5-氯-6-[4-(2-氟乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽

將在3)獲得之63mg化合物加入3ml之三氟乙酸及0.5ml之水，隨後在室溫下攪拌5小時，在減壓下縮合反應液體，且將1N水溶液氫氧化鈉溶液加入殘餘物中，隨後以氯仿提取，以飽和鹽水洗滌氯仿層，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸餾去除溶劑，殘餘物以預備薄層色層分析分離及純化(Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art. 5744 (Merck); 氯仿/甲醇/水溶液氫 = 100/10/1)，以提供呈消旋修飾之5-氯-6-[4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑。

此消旋修飾以光學活性管柱(Daicel Chemical Ind., Ltd.,

CHIRALPAK AD Column; 0.1%二乙基胺，己烷/異丙基醇=4/1) 作光學解析，自較早分率獲得5-氯-6-[4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑(2S\*-組態)，並自較後分率獲得相同化合物化合物(2R\*-組態)，(因為兩者未鑑定，前者被稱為2S\*-組態且另一者稱為2R\*-組態)。

上列化合物中每一者被轉化成對應之相似於實施例3之步驟2)之反丁烯二酸鹽，以提供呈灰黃色固體之24mg之各標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.95(3H, d, J=6.2 Hz), 1.55(3H, s), 1.62(2H, m), 1.77(2H, m), 1.98-2.22(4H, m), 2.77(1H, m), 3.06(2H, m), 3.20-3.52(7H, m), 3.52-3.68(1H, m), 3.62(3H, s), 4.72(1H, t, J=4.5 Hz), 7.58(1H, brs), 7.76(1H, brs)

ESI-MS 發現值:m/z 494.4[M+H]<sup>+</sup>

#### 實施例 8

5-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-6-[4-(2-甲氧基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及5-氯-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-6-[4-(2-甲氧基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例7之步驟3)及4)實行反應，使用溴乙基甲基醚取代甲烷磺酸2-氟乙酯，以提供呈灰黃色固體之標題化合物。



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.96 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.55 (3H, s),  
1.62 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.01-2.23 (4H, m), 2.90 (1H, m),  
3.02-3.34 (5H, m), 3.42 (3H, s), 3.42-3.69 (4H, m), 3.62 (3H, s),  
3.75 (2H, t, J=5 Hz), 7.59 (1H, brs), 7.77 (1H, brs)

ESI-MS 發現值: m/z 506.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造實施例 8

6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-氰基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-6-氰基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物) 之製造

依製造實施例 7 之步驟實行反應，使用 4-氰基-5-氟-2-硝基苯胺取代獲自製造實施例 1 之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

#### 實施例 9

5-氰基-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 5-氰基-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

1) 5-氰基-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]-6-(2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

依實施例 1 之步驟實行反應，除了使用獲自製造實施例 8 之化合物取代獲自製造實施例 2 之化合物，且未執行光學解析步驟，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 5-氟基-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及5-氟基-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽

依實施例6之步驟2)及3)實行反應，但使用在上述1)獲得之化合物取代在實施例6-1)獲得之化合物，以提供呈灰黃色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.01 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.56 (3H, s), 1.55-1.69 (2H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.00-2.26 (4H, m), 2.82-2.95 (1H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.31-3.63 (5H, m), 3.62 (3H, s), 3.88 (2H, d,  $J=6.5$  Hz), 6.71 (2H, s), 6.48-6.80 (1H, brs), 8.05-8.21 (1H, br)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  483.3 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

#### 實施例 10

5-氟基-6-[4-(2-氟乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑及5-氟基-6-[4-(2-氟乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑之製造

1) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-氟基-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-6-氟基-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑

(1:1 混合物)

依實施例 1 之步驟 1)、2) 及 3) 實行反應，使用在製造實施例 8 獲得之化合物取代在製造實施例 2 獲得之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 5-氰基-6-[4-(2-氟乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及 5-氰基-6-[4-(2-氟乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑

依實施例 7 之步驟 2)、3) 及 4) 實行反應，使用在上述 1) 獲得之化合物取代在實施例 7 之步驟 1) 獲得之化合物，以提供呈灰黃色粉末之標題化合物，無轉化成反丁烯二酸鹽。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.52 (3H, s), 1.52-1.64 (2H, m), 1.70-1.82 (2H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.51-2.99 (6H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.37-3.49 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.50 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 4.66 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 7.38-7.52 (1H, br), 8.02-8.20 (1H, br)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  485.3 [M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 9

6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物) 之製造

1) 4-溴-5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-2-硝苯胺

依製造實施例 2 之步驟 1) 實行反應，除了使用 4-溴-5-氟-2-

硝苯胺 (其依 WO94/00124 或 US5514680 所述之方法製備) 取代  
獲自製造實施例 1 之化合物，以及使用 1-第三-丁氧基羰基-3-  
甲基哌啶來取代 1-乙基-3-甲基哌啶，以提供標題化合物。

2) 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-4-甲基-2-硝苯  
胺

於 2.99 g 之獲自上述 1) 之化合物及 405 mg 之四重(三苯基膦)  
鉍於 72 ml 之二甲基甲醯胺之溶液中，加入 2 ml 之四甲基錫，  
隨後在 130 °C 下攪拌 14 小時，將水加入反應液體然後以乙酸  
乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上  
乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化  
殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/4)以提供 1.86 g 之標題化合物。

3) 2-胺基-5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-4-甲基  
苯胺

依製造實施例 2 之步驟 2) 實行反應，使用在上述 2) 獲得之  
化合物取代在製造實施例 2 之步驟 1) 獲得之化合物，以提供  
標題化合物。

4) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-5-甲基-1-[2-(三  
甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰  
基-2-甲基哌啶-1-基)-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基  
甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物)

依製造實施例 7 之步驟 2) 及 3) 實行反應，使用在上述 3) 獲  
得之化合物取代在實施例 7 之步驟 1) 獲得之化合物，以提供  
呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 11

6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲  
氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯  
二酸鹽及 6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-  
[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯  
并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

1) 2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]-5-甲  
基-6-(2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

依實施例 1 之步驟實行反應，除了使用獲自製造實施例 9  
之化合物取代獲自製造實施例 2 之化合物，且不實行光學解  
析步驟，以提供標題化合物。

2) 6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-  
甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁  
烯二酸鹽及 6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-  
[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯  
并咪唑-反丁烯二酸鹽

依實施例 6 之步驟 2) 及 3) 實行反應，使用獲自上述 1) 之化  
合物取代獲自實施例 6 步驟 1) 之化合物，以提供呈灰棕色粉  
末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.92 (3H, d, J = 6.1 Hz),

1.50-1.90 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.95-2.30 (4H, m), 2.45 (3H, s),

2.70-3.80 (9H, m), 3.63 (3H, s), 3.82-3.98 (2H, m), 6.70 (2H, s),

6.85-7.03 (1H, m), 7.30-7.85 (2H, m)

ESI-MS 發現值: m/z 472.4 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 12

6-[4-(2-氟乙基)-(2S\*)-2-甲基 Diperazi 正-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 6-[4-(2-氟乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

1) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物)

依實施例 1 之步驟 1)、2) 及 3) 實行反應，使用獲自製造實施例 9 之化合物取代製造實施例 2 獲得之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 6-[4-(2-氟乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及 6-[4-(2-氟乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽

依實施例 7 之步驟 2)、3) 及 4) 實行反應，使用獲自上述 1) 之化合物取代實施例 7 之步驟 1) 獲得之化合物，以提供呈灰棕色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ),

1.17 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.52-1.90 (4H, m), 1.56 (3H, s),

1.97-2.30(4H,m),2.30-3.70(7H,m),2.44(3H,s),3.55-  
3.70(2H,m),  
3.63(3H,s),4.60-4.77(1H,m),6.72(2H,s),6.85-7.00(1H,m),  
7.30-7.75(2H,m)

ESI-MS 發現值:m/z 474.4[M+H]<sup>+</sup>

實施例 13

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-順)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-順)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟實行反應，使用(1,4-順)-4-疊氮基-1-甲基環己烷羧酸乙酯\*取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺，以提供呈無色油狀物質之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:0.95(3H,d,J=6.0Hz),  
1.16-1.30(4H,m),1.33(3H,t,J=7.3Hz),1.39-1.68(4H,m),  
1.81-2.42(3H,m),2.52-2.81(2H,m),2.82-3.32(6H,m),  
3.41-3.78(5H,m),4.90-5.03(1H,m),7.31-7.96(2H,m)

ESI-MS 發現值:m/z 476.3[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例10

(1,4-順)-4-疊氮基-1'甲基環己烷羧酸乙酯

於156mg之(1,4-反)-4-甲氧基羰基-1-甲基環己烷羧酸乙酯(製備自(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己烷-羧酸乙酯(依描述於 Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 2267-2278之方法製備))

及以目前已知之製造方法製備之氯化甲烷磺醯]於2ml之二甲基甲醯胺溶液中，加入86mg之疊氮化鈉，隨後在80℃下攪拌14小時，將水加至反應液體中，隨後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂中乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/9)以提供161mg之標題化合物。

#### 實施例 14

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-(甲氧基羰基胺基)環己基羰基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-(甲氧基羰基胺基)環己基羰基]苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟實行反應，使用(1,4-反)-4-疊氮基環己烷羧酸乙酯\*取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.81-0.97(3H, m),

1.07-1.83(11H, m), 2.01-2.22(4H, m), 2.39-2.60(2H, m),

2.65-3.00(2H, m), 3.32-3.72(3H, m), 3.66(3H, s), 4.49-

4.61(1H, m),

7.58-7.96(2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  462.3[M+H]<sup>+</sup>

#### 製造實施例 11

(1,4-反)-4-疊氮基環己烷羧酸乙酯之製造

依製造實施例10之步驟實行反應，使用(1,4-順)-4-(甲烷磺醯氧基)環己烷-羧酸乙酯[其製備自(1,4-順)-4-羥基環己



烷羧酸乙酯(以描述於 Tetrahedron Lett., 1994, 35, 5915-5918之方法製備)及以目前已知之製造方法製備之氯化甲烷磺醯]取代(1,4-反)-4-甲烷磺醯氧基-1-甲基環己烷-羧酸乙酯, 以提供標題化合物。

#### 實施例 15

5-氮-2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽  
及 5-氮-2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例1之步驟實行反應, 使用(1,4-反)-4-疊氮基-1-乙基環己烷羧酸乙酯\*取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺, 以提供(2S\*-組態)及(2R\*-組態)之5-氮-2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑。

透過相似於實施例3步驟2)之步驟, 將各該化合物轉化成對應之反丁烯二酸鹽, 並獲得呈灰黃色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.69(3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ),  
 0.99(3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.39(3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.50-1.80(4H, m),  
 1.98-2.37(6H, m), 2.86-3.18(2H, m), 3.18-3.37(4H, m),  
 3.40-3.71(7H, m), 6.71(2H, s), 6.90-7.88(2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  490.3[M+H]<sup>+</sup>

#### 製造實施例 12

(1,4-反)-4-疊氮基-1-乙基環己烷羧酸乙酯之製造

## 1) (1,4-順)-1-乙基-4-羥基環己烷羧酸乙酯

於 1.65 g 之 1-乙基-4-酮基環己烷-羧酸乙酯 (其以描述於 J. Am. Chem. Soc., 1979, 101. 6414-6420 之方法製備) 於 17 ml 之甲醇溶液，在 0°C 下加入 250 mg 之硼氫化鈉，隨後在相同溫度攪拌 35 分鐘。在加水至反應液體後，在減壓下蒸餾去除溶劑，將水加入殘餘物中，隨後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物 (乙酸乙酯 / 己烷 = 1/3)，以提供 648 mg 之標題化合物。

## 2) (1,4-反)-4-疊氮基-1-乙基環己烷羧酸乙酯

依製造實施例 10 之步驟進行反應，使用 (1,4-順)-1-乙基-4-(甲烷磺醯氧基)-環己烷羧酸乙酯 [以目前已知方法製備，自上述 1] 獲得之化合物及氯化甲烷磺醯] 取代 (1,4-反)-4-甲烷磺醯氧基-1-甲基環己烷羧酸乙酯，以提供標題化合物。此外，使用相同步驟，使用 1-甲氧基甲基-4-酮基環己烷羧酸乙酯作為起始物質，可製備乙基 (1,4-反)-4-疊氮基-1-(甲氧基甲基)-環己烷羧酸乙酯。

## 實施例 16

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,3-反)-3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基羰基]苯并咪唑 及 5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,3-反)-3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基羰基]苯并咪唑 之製造

依實施例 1 之步驟進行反應，使用 (1,3-反)-3-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環丁烷-甲醯胺 [製備自 (1,3-反)-3-疊氮基-

1-甲基環丁烷羧酸\*及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽，以目前已知製造方法]取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.80-1.00(3H, m), 1.00-1.30(3H, m),

1.40-1.82(3H, m), 1.99-2.22(3H, m), 2.36-3.00(6H, m),

3.08-3.50(4H, m), 3.67(3H, s), 3.90-4.08(1H, m), 4.78-

4.96(1H, m),

7.16-7.92(2H, m)

ESI-MS 發現值 :  $m/z$  448.3[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 13

#### (1,3-反)-3-疊氮基-1-甲基環丁烷羧酸之製造

##### 1) (1,3-順)-3-苄氧基-1-甲基環丁烷羧酸甲酯

於 4.9 ml 之 1.5 N 二異丙基醯胺鎂-環己烷溶液中，在  $-78^\circ\text{C}$  氮氣壓下加入含有 1.08 g 之 3-(苄氧基)環丁烷羧酸甲酯之 5 ml 四氫呋喃溶液(以描述於 Tetrahedron. 1965, 21, 2749-2769 之方法製備)，隨後在相同溫度攪拌 30 分鐘。另在  $-78^\circ\text{C}$  下加入 0.46 ml 之碘甲烷至溶液中，隨後在室溫下攪拌 30 分鐘，將飽和水溶液氯化銨溶液加至反應液體，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂中乾燥，並蒸餾去除溶劑。以矽膠管柱色層分析分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/30)以提供 360 mg 之標題化合物。

##### 2) (1,3-順)-3-羥基-1-甲基環丁烷羧酸甲酯

將 611 mg 在上述 1) 獲得之化合物於 8 ml 之甲醇溶液中，加

入 100mg 之 10% 鈀於碳之催化劑並在氫氣壓 (1 atm.) 下攪拌 14 小時，自反應溶液過濾出催化劑，在減壓下濃縮濾液，以提供 375mg 之標題化合物。

### 3) (1,3-反)-3-疊氮基-1-甲基環丁烷羧酸甲酯

透過相似於製造實施例 10 之步驟獲得標題化合物，使用 (1,3-順)-3-甲烷磺醯氧基-1-甲基環丁烷羧酸乙酯 [以目前已知方法製備，自在上述 2) 獲得之化合物及氯化甲烷磺醯] 取代 (1,4-反)-4-甲烷磺醯氧基-1-甲基環己烷羧酸乙酯。

### 4) (1,3-反)-3-疊氮基-1-甲基環丁烷羧酸

於 330mg 之上述 3) 獲得之化合物於 3ml 甲醇之溶液中，加入 3ml 之 1N 氫氧化鉀，隨後在回流下加熱 1 小時，加入 6N 氫氨酸至反應液體，然後以氯仿提取，在無水硫酸鎂上乾燥氯仿層並蒸餾去除溶劑，以提供 302mg 之標題化合物。

## 實施例 17

### 5-氮-2-(2,2-二甲基丁基)-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑及 5-氮-2-(2,2-二甲基丁基)-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑之製造

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，使用 N-甲氧基-N,2,2-三甲基丁基醯胺 (由 2,2-二甲基丁酸及 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽以已知方法製備) 取代 (1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.74-0.90 (3H, m),

0.93 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.14 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.48 (6H, s),

2.05-2.22(3H,m),2.34-2.60(3H,m),2.65-3.00(3H,m),

3.10-3.50(2H,m),7.20-8.00(2H,m)

ESI-MS 發現值:m/z 377.1[M+H]<sup>+</sup>

實施例 18

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-三甲基乙醯基苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-三甲基乙醯基苯并咪唑之製備

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，使用N-甲氧基-N-甲基三甲基乙醯胺(其自三甲基乙酸及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽以已知方法製備)取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ:0.93(3H,d,J=6.4Hz),

1.10-1.40(3H,m),1.40-1.58(9H,m),1.90-2.65(4H,m),

2.79-3.55(5H,m),7.20-7.98(2H,m)

ESI-MS 發現值:m/z 363.2[M+H]<sup>+</sup>

實施例 19

5-氯-2-(3,3-二甲基丁基)-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑及5-氯-2-(3,3-二甲基丁基)-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，使用N-甲氧基-N,3,3-三甲基丁基醯胺(其自3,3-二甲基丁酸及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽以已知方法製備)取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈灰黃色油狀物質之標題

化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90-1.40 (15 H, m),

2.05-2.60 (4 H, m), 2.68-3.01 (3 H, m), 3.08-3.60 (4 H, m),

7.20-8.00 (2 H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  377.2 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 20

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-(4-甲基四氫哌喃基-4-羰基)苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-(4-甲基四氫哌喃基-4-羰基)苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，使用 N,4-二甲基-N-甲氧基四氫哌喃-4-甲醯胺 [其製備自 4-甲基四氫哌喃-4-羧酸 (以描述於 WO 99/37644 之已知方法製備) 及 N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽，以目前已知製造方法] 取代 (1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-(4-甲基四氫哌喃基-4-羰基) 苯并咪唑 (2S\*-組態) 及 (2R\*-組態)。

將該各化合物以相似於實施例 3 步驟 2) 之方法轉化成反丁烯二酸鹽，以提供呈灰黃色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.98 (3 H, d,  $J=5.3$  Hz),

1.38 (3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.59 (3 H, s), 1.73-1.88 (2 H, m),

2.60-2.66 (2 H, m), 2.82-2.98 (1 H, m), 3.02-3.33 (5 H, m),

3.49-3.70 (5 H, m), 3.75-3.83 (2 H, m), 6.71 (2 H, s), 7.58 (1 H, brs),

7.78 (1 H, brs)

ESI-MS 發現值 :m/z 405.3[M+H]<sup>+</sup>

實施例 21

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-1-甲基-4-(2-甲基四唑-5-基)環己基羰基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-1-甲基-4-(2-甲基四唑-5-基)環己基羰基]苯并咪唑之製造

依實施例1步驟1)及4)進行反應，使用(1,4-反)-1-甲基-4-(2-甲基四唑-5-基)環己烷羧酸乙酯\*取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺，以提供呈灰黃色粉末之標題化合物

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.90(3H, d, J=6.0 Hz),  
1.15(3H, t, J=7.2 Hz), 1.58(3H, s), 1.95-2.28(9H, m),  
2.36-2.58(3H, m), 2.72-3.04(3H, m), 3.11-3.21(1H, m),  
3.32-3.46(1H, m), 4.33(3H, s), 7.45-7.80(2H, m)

ESI-MS 發現值 :m/z 485.3[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 14

(1,4-反)-1-甲基-4-(2-甲基四唑-5-基)-環己烷羧酸乙酯之製造

1) (1,4-反)-4-氰基-1-甲基環己烷羧酸乙酯

於 2.56 g 之 (1,4-順)-4-甲烷磺醯氧基-1-甲基環己烷羧酸乙酯 [其自 1.80 g 之 (1,4-順)-4-羥基-1-甲基環己烷羧酸乙酯 (以描述於 Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 2267-2278 之方法製備) 及氯化甲烷磺醯，以目前已知方法製備] 於 20 ml 之 DMF，加入 1.00 g 之氰化鈉，隨後在 80 °C 攪拌 3 小時，並在 100 °C 下攪

拌 14 小時，將水加入反應液體，隨後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析分離並純化生成之殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/6)以提供 475mg 之標題化合物。

### 2) (1,4-反)-1-甲基-4-(四唑-5-基)環己烷羧酸乙酯

於上述 1) 獲得之 470mg 化合物於 5ml 甲苯之溶液，加入 235mg 之疊氮化鈉及 605mg 之三乙基胺鹽酸鹽，並在 100°C 下攪拌 3 天，將 5N 氫氨酸加至反應液體，然後以氯仿提取，在無水硫酸鎂上乾燥氯仿層並蒸餾去除溶劑。在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇 = 20/1)，以提供 446mg 之標題化合物。

### 3) (1,4-反)-1-甲基-4-(2-甲基四唑-5-基)-環己烷羧酸乙酯

於 440mg 在上述 2) 獲得之化合物於 5ml 之二甲基甲醯胺溶液中，加入 762mg 之碳酸鈉，並在 60°C 下攪拌 40 分鐘，在室溫下將 0.17ml 之碘甲烷加至反應液體中，並在相同溫度攪拌 14 小時，將水加至反應液體中，隨後以二乙基醚提取，以飽和鹽水洗滌二乙基醚層，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/6)以提供 258mg 之標題化合物。

## 實施例 22

2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-5-氮-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑及 2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-5-氮-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑之製造



依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，使用 1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯\*取代 (1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺，以提供 2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基) 苯并咪唑 (2S\*-組態) 及 (2R\*-組態) 之呈黃色油狀物質。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, d,  $J=6.0$  Hz),

1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.62 (3H, s), 1.73-1.79 (3H, m),

2.11 (3H, s), 2.12-2.19 (1H, m), 2.46-2.96 (8H, m), 3.15-3.43 (4H, m),

3.59-3.70 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.61-7.92 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  446.3 [M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 15

#### 1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯之製造

於 543 mg 之 1-第三-丁氧基羰基-4-甲基哌啶-4-羧基鹽 (以 WO 97/12876 教示之方法製備) 之溶液，加入 8 ml 之 10% 氯化氫於甲醇之溶液，在室溫下攪拌 2 天，並在減壓下蒸餾去除溶劑，將此化合物溶解於 8 ml 之吡啶，另加入 0.38 ml 之乙酐，隨後在室溫下攪拌 3 小時，在減壓下縮合反應液體，加入飽和氯化銨溶液，隨後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物 (乙酸乙酯/己烷 = 3/2) 以提供 256 mg 之標題化合物。

實施例 23

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-順)-4-羥基-

1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-順)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，使用4-甲基-2-噁雙環[2.2.2]辛-3-酮(以敘述於 Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 2267-2278之方法製備)取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92(3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ),  
 1.10-1.80(4H, m), 1.20(3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.54(3H, d,  $J=4.3\text{ Hz}$ ),  
 1.80-2.70(7H, m), 2.70-3.10(4H, m), 3.10-3.32(1H, m),  
 3.32-3.60(1H, m), 3.60-3.87(1H, m), 7.20-8.00(2H, m),  
 10.60-11.40(1H, br)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  419.3[M+H]<sup>+</sup>

實施例 24

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑之製造

1) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-順)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-順)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1混合物)

依實施例步驟1)進行反應，使用4-甲基-2-喹雙環[2,2,2]辛-3-酮取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 2-[(1,4-反)-4-苄醯氧基-1-甲基環己基羰基]-5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及2-[(1,4-反)-4-苄醯氧基-1-甲基環己基-羰基]-6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

在120mg之上述1)所獲得之化合物於4ml之四氫呋喃之溶液中，加入115mg之三苯基膦，依所敘順序加入88mg之偶氮二羧酸二異丙酯及53mg之苯甲酸，隨後在0℃下攪拌10分鐘，加入飽和碳酸氫鈉水溶液至反應液體，然後以乙酸乙酯提取，在無水硫酸鎂上乾燥乙酸乙酯層並蒸餾去除溶劑，以預備薄層色層分析分離及純化殘餘物[Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art 5744 (Merck); 氯仿/甲醇 = 19/1]，以提供75mg之標題化合物。

3) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基-羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於在上述2)獲得之41mg化合物於1ml甲醇之溶液，加入0.2ml之28%甲醇鈉-甲醇溶液，隨後在室溫下攪拌14小時，將水加至反應液體中，隨後以氯仿提取，在無水硫酸鎂上

乾燥氮仿層，並蒸餾去除溶劑，以預備薄層色層分析分離及純化殘餘物 [Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art 5744 (Merck); 氮仿 / 甲醇 = 15/1]，以提供 35mg 之標題化合物。

4) 5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑及 5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑

依實施例 1 步驟 4) 進行反應，使用上述 3) 所獲得之化合物取代實施例 1 之步驟 3) 獲得之化合物，以提供呈黃色油狀物質之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, d, J = 5.9 Hz),

1.17 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.40-2.36 (9H, m), 1.60 (3H, d, J = 3.6 Hz),

2.36-2.65 (3H, m), 2.65-3.05 (3H, m), 3.05-3.34 (1H, m),

3.34-3.60 (1H, m), 3.60-3.90 (1H, m), 7.20-8.00 (2H, m),

10.00-10.50 (1H, br)

ESI-MS 發現值 : m/z 419.3 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 25

6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-三甲基乙醯基  
苯并咪唑 及 6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-三  
甲基乙醯基苯并咪唑之製造

使用在製造實施例 3 獲得之化合物取代彼等獲自製造實施例 2 之化合物，並使用 N-甲氧基-N-甲基三甲基乙醯胺取代 (1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，以提供呈灰黃色油狀物

質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.84 (3 H, d,  $J=6.4$  Hz),  
 1.14 (3 H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.40-1.65 (9 H, m), 1.80-2.10 (1 H, m),  
 2.20-2.60 (6 H, m), 2.70-3.04 (4 H, m), 3.20-3.35 (1 H, m),  
 7.20-7.78 (2 H, m) 10.00-10.22 (1 H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  343.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 26

6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-(4-甲基四氫哌喃基-4-羰基)苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-(4-甲基四氫哌喃-4-羰基)苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

使用在製造實施例3獲得之化合物取代彼等在製造實施例2獲得之化合物，並使用N,4-二甲基-N-甲氧基四氫哌喃-4-甲醯胺取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，依實施例1之步驟1)及4)進行反應，以提供(2S\*-組態)及(2R\*-組態)之6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-5-甲基-2-(4-甲基四氫哌喃基-4-羰基)苯并咪唑。

以相似於實施例3之步驟2)之步驟轉化上述每一化合物成其反丁烯二酸鹽，獲得呈灰黃色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.91 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz),  
 1.39 (3 H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.59 (3 H, s), 1.72-1.88 (2 H, m),  
 2.44 (3 H, s), 2.59-2.70 (2 H, m), 2.81-2.93 (1 H, m),  
 3.02-3.31 (3 H, m), 3.28 (2 H, q,  $J=6.9$  Hz), 3.48-3.63 (5 H, m),  
 3.73-3.82 (2 H, m), 6.71 (2 H, s), 7.45-7.60 (2 H, br)

ESI-MS 發現值 :m/z 385.4[M+H]<sup>+</sup>

實施例 27

2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑及 2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑之製造

使用在製造實施例3獲得之化合物取代在製造實施例2獲得之化合物及1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯，取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，依實施例1步驟1)及4)實行反應，以提供(2S\*-組態)及(2R\*-組態)之2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-6-(4-乙基-2-甲基-哌啶-1-基)-2-甲基苯并咪唑呈黃色油狀物質。

0.84(3H,d,J=6.0Hz),1.15(3H,t,J=7.2Hz),

1.63(3H,d,J=4.5Hz),1.70-1.79(2H,m),

1.97-2.06(2H,m)2.11(3H,s),2.24-2.39(1H,m),

2.42(3H,d,J=6.0Hz),2.46-2.53(2H,m),2.68-2.99(6H,m),

3.11-3.34(3H,m),3.58-3.70(1H,m),4.00-4.08(1H,m),

7.25-7.35(1H,m),7.62-7.69(1H,m)

ESI-MS 發現值 :m/z 426.4[M+H]<sup>+</sup>

實施例 28

5-氯-2-(3,3-二甲基丁醯基)-6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，除了使用在製造實施例5獲得之化合物取代在製造實施例2獲得之化合物，使用N-

甲氧基-N,3,3-三甲基丁基醯胺取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，且未實行光學解析步驟，以提供呈灰棕色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (9H, s), 1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.20-3.60 (12H, m), 7.30-7.82 (1H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  381.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

實施例 29

5-氯-2-(2,2-二甲基丁基)-6-(4-乙基哌啶-1-基)-7-氟苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，除了使用在製造實施例5獲得之化合物取代彼等在製造實施例2獲得之化合物，使用N-甲氧基-N,2,2-三甲基丁基醯胺取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，且未進行光學解析步驟，提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.47 (6H, s), 2.90-3.60 (12H, m), 7.30-7.80 (1H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  381.1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$

實施例 30

5-氯-2-(2,2-二甲基丁基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑及5-氯-2-(2,2-二甲基丁基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑之製造

1) 5-氯-2-(2,2-二甲基丁基)-6-(2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，除了使用在製造實施

例 7 獲得之化合物取代彼等在製造實施例 2 獲得之化合物，使用 N-甲氧基-N,2,2-三甲基丁基醯胺取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，且未實行光學解析步驟，以提供標題化合物。

2) 5-氯-2-(2,2-二甲基丁醯基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑及 5-氯-2-(2,2-二甲基丁醯基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑

使用上述 1) 獲得之化合物取代實施例 6 之步驟 1) 獲得之化合物，依實施例 6 之步驟 2) 及 3) 進行反應，獲得呈灰黃色油狀物質之標題化合物，未被轉化成其對應之反丁烯二酸鹽。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.60-1.02 (6H, m), 1.48 (6H, s),

2.18 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.22-2.40 (1H, m), 2.50-3.00 (6H, m),

3.14-3.80 (4H, m), 7.20-8.00 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  393.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 31

2-(2,2-二甲基丁醯基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑及 2-(2,2-二甲基丁醯基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑之製造

1) 2-(2,2-二甲基丁醯基)-5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，除了以在製造實施例 9 獲得之化合物取代彼等在製造實施例 2 獲得之化合物，使用 N-甲氧基-N,2,2-三甲基丁基醯胺取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，且未實行光學解析步



驟，以提供標題化合物。

2) 2-(2,2-二甲基丁醯基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑 及 2-(2,2-二甲基丁醯基)-6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑之製造

使用上述 1) 獲得之化合物取代在實施 6 之步驟 1) 獲得之化合物，依實施例 6 之步驟 2) 及 3) 進行，以提供呈灰黃色固體之標題化合物，未轉化成對應之反丁烯二酸鹽。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.92 (6H, m),

1.35-1.60 (6H, m), 2.00-2.25 (3H, m), 2.35-3.02 (1OH, m),

3.20-3.35 (1H, m), 3.67 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.16-7.72 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  373.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 32

6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-三甲基乙醯基苯并咪唑 及 6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-三甲基乙醯基苯并咪唑 之製造

1) 5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)-2-三甲基乙醯基苯并咪唑

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，除了使用在製造實施例 9 獲得之化合物取代彼等在製造實施例 2 獲得之化合物，使用 N-甲氧基-N-甲基三甲基乙醯胺取代 (1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，且未實行光學解析，以提供標題化合物。

2) 6-[4-(2-羥基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-三甲基乙醯基苯并咪唑 及 6-[4-(2-羥基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-三甲基乙醯基苯并咪唑

使用在上述1)獲得之化合物取代實施例6步驟1)之化合物，依實施例6之步驟2)及3)進行反應，以提供成白色固體之標題化合物，未轉化成其對應之反丁烯二酸鹽。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85 (3 H, d,  $J=5.6$  Hz),  
1.40-1.70 (9 H, m), 2.00-2.28 (1 H, m), 2.28-3.10 (10 H, m),  
3.15-3.32 (1 H, m), 3.60-3.80 (2 H, m), 7.20-7.80 (2 H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  359.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 實施例 33

#### 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-(1-吡咯啉羰基)苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，除了使用吡咯啉羰基氯取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺，且未執行光學解析步驟，以提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3 H, d,  $J=6.0$  Hz),  
1.14 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.70-2.30 (5 H, m), 2.30-2.60 (3 H, m),  
2.66-3.50 (5 H, m), 3.81 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.33 (2 H, t,  $J=7.2$  Hz),  
7.00-7.95 (2 H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  376.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 實施例 34

#### 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-(1-哌啶羰基)苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，除了使用哌啶羰基氯取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺

胺，且未實行光學解析步驟，以提供呈無色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.2$  Hz),

1.17 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.21-1.90 (9H, m), 2.40-2.62 (2H, m),

2.75-3.02 (2H, m), 3.12-3.25 (1H, m), 3.32-3.54 (1H, m),

3.73-3.82 (2H, m), 4.53-4.65 (2H, m), 7.32-7.90 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 35

5-氯-2-[(二乙基胺基)羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑之製造

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，除了使用氯化[(二乙基胺基)羰基]取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷-甲醯胺，且未進行光學解析步驟，以提供呈灰黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, d,  $J=6.4$  Hz),

1.15 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.20-1.50 (6H, m), 2.00-2.22 (1H, m),

2.35-2.60 (3H, m), 2.70-3.00 (3H, m), 3.08-3.50 (2H, m),

3.66 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 4.20-4.50 (2H, m), 7.20-8.00 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  378.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 36

5-氯-2-[(二異丙基胺基)羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑之製造

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，除了使用氯化[(二異丙基胺基)羰基]取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧

基環己烷-甲醯胺，且未進行光學解析步驟，以提呈無色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.4$  Hz),

1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.34 (6H, d,  $J=5.2$  Hz),

1.58 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.00-2.30 (1H, m), 2.37-2.70 (3H, m),

2.70-3.08 (3H, m), 3.08-3.80 (3H, m), 6.00-6.25 (1H, m),

7.20-8.00 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  406.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 37

2-[(第三-丁基胺基)羰基]-5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)

苯并咪唑之製造

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，除了使用異氰酸第三-丁酯取代 (1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-正-甲氧基環己烷甲醯胺外，且未進行光學解析步驟，以提供呈灰黃速油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.70-1.02 (3H, m),

1.15 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.59 (9H, s), 2.00-2.22 (1H, m),

2.32-2.60 (3H, m), 2.65-3.02 (3H, m), 3.10-3.60 (2H, m),

7.20-7.80 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  378.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 38

5-氯-2-[(環己基胺基)羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯

并咪唑之製造

依實施例 1 之步驟 1) 及 4) 進行反應，除了使用異氰酸環己

酯取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺外，且未進行光學解析步驟，以提供呈無色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.70-2.30(17H, m),

2.30-2.60(3H, m), 2.70-3.00(3H, m), 3.06-3.50(2H, m),

3.90-4.08(1H, m), 7.20-7.85(2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  404.2[M+H]<sup>+</sup>

實施例 39

5-氯-2-[環己基(甲基)胺基羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，除了使用氯化[[環己基(甲基)胺基]羰基](以描述於 Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 1471-1476之方法製備)取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺外，且未進行光學解析步驟，以提供呈黃色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.83-0.97(3H, m),

1.09-1.21(3H, m), 1.39-1.98(10H, m), 2.11-2.23(1H, m),

2.38-2.62(3H, m), 2.74-3.00(3H, m), 3.09(1.5H, s),

3.13-3.53(2H, m), 3.64(1.5H, s), 4.55-4.68(0.5H, m),

5.61-5.78(0.5H, m), 7.30-7.90(2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  418.2[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 16

5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-碘-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 及 6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-

基)-2-碘-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1  
混合物)之製造

以製造實施例 2 獲得之 207mg 化合物於 4ml 之四氫呋喃之溶液中，在 -78°C 加入 0.48ml 之 1.5 N 正-丁基鋰-己烷溶液，隨後在相同溫度攪拌 70 分鐘，於 171mg 之 N-碘琥珀醯亞胺於 4ml 四氫呋喃之相同溶液中在 -78°C 添加，並在室溫下攪拌 3 小時又 45 分鐘，將 1N 水溶液氫氧化鈉溶液加入反應液體，以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(氯仿/甲醇 = 20/1)以提供 185mg 呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 40

5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[[異丙基(甲基)胺基]羰基]苯并咪唑之製造

1) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[[異丙基(甲基)-胺基]羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[[異丙基(甲基)-胺基]羰基]-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1 混合物)

於在製造實施例 16 獲得之 23mg 化合物於 1ml 之二甲基甲醯胺溶液中，依序連續加入 1mg 之乙酸鈮(II)、2mg 之三苯基磷、0.013ml 之異丙基甲基胺及 11mg 之碳酸氫鈉，隨後於 70°C 之一氧化碳氣壓(1 atm.)下攪拌 4 小時 20 分鐘。加入 1N 水溶液氫氧化鈉溶液至反應液體，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸餾

去除溶劑，在預備薄層色層分析分離及純化殘餘物 [Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art. 5744 (Merck); 氯仿/甲醇 = 10/1]，以提供 18mg 之標題化合物。

2) 5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-[[異丙基(甲基)-胺基]羰基]苯并咪唑

於在上述 1) 獲得之 18mg 化合物於 1ml 之四氫呋喃溶液中，加入 0.5ml 之 1N 氟化四丁基銨-四氫呋喃溶液，隨後在 50°C 攪拌 13.5 小時，將 1N 水溶液氫氧化鈉溶液加入反應液體，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，以預備薄層色層分析分離及純化殘餘物 [Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art. 5744 (Merck); 氯仿/甲醇/水溶液氨 = 200/10/1]，以提供 4mg 呈無色無結晶性物質之標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, d, J = 6.2 Hz),

1.13-1.40 (9H, m), 1.93-2.67 (4H, m), 2.78-3.02 (3H, m),

3.06 (1.5H, s), 3.12-3.56 (2H, m), 3.61 (1.5H, m),

4.93-5.10 (0.5H, m), 6.14-6.32 (0.5H, m), 7.30-7.87 (2H, m)

ESI-MS 發現值 : m/z 378.2 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 41

5-氯-2-[[第三-丁基(甲基)胺基]羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑之製造

依實施例 40 之步驟進行反應，除了使用使用第三-丁基甲基胺取代異丙基甲基胺，以提供呈灰黃色固體油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.80-0.97 (3H, m), 1.15-1.40 (3H, m), 1.55 (9H, s), 1.71-2.11 (2H, m), 2.11-2.42 (1H, m), 2.43-2.71 (2H, m), 2.80-3.28 (3H, m), 3.35-3.70 (1H, m), 3.60 (3H, s), 7.30-7.84 (2H, m)

ESI-MS 發現值 :  $m/z$  392.2 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 42

5-氯-2-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑之製造

依實施例 40 之步驟進行反應，除了使用 N,N,N'-三甲基伸乙基二胺取代異丙基甲基胺，以提供成無色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.92 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.00-2.21 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.37-3.03 (8H, m), 3.20 (3H, s), 3.31-3.55 (1H, m), 3.66-3.85 (1H, m), 4.21-4.43 (1H, m), 7.30-7.78 (2H, m)

ESI-MS 發現值 :  $m/z$  407.2 [M+H]<sup>+</sup>

實施例 43

5-氯-6-(4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基)-2-(異丁氧基羰基)苯并咪唑及 5-氯-6-(4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基)-2-(異丁氧基羰基)苯并咪唑之製造

於 152 mg 之在製造實施例 2 步驟 3) 獲得之化合物及 0.045 ml 之吡咯啉於 2 ml 之乙醇溶液中，加入 0.041 ml 之福馬



林，隨後在反流下加熱4小時，將水加至反應液體中，然後以氯仿提取，在無水硫酸鎂上乾燥氯仿層並蒸餾去除溶劑，在生成殘餘物於2ml四氫呋喃之溶液中，在-78℃加入0.55ml之1.5N 正-丁基鋰-己烷溶液，隨後在相同溫度下攪拌1小時，在-78℃將相同溶液0.107ml之氯甲酸異丁酯，隨後在相同溫度下攪拌30分鐘，連續加入2N氫氯酸及飽和碳酸氫鈉水溶液至反應液體中，隨後以乙酸乙酯提取，在無水硫酸鎂上乾燥乙酸乙酯層，並蒸餾去除溶劑，以預備薄層色層分析分離及純化殘餘物[Kieselgel™ 60F<sub>254</sub>, Art. 5744 (Merck); 氯仿/甲醇/水溶液氨 = 100/10/1]以提供消旋修飾之標題化合物。

以光學活性管柱(Daicel Chemical Ind., Ind., CHIRALPAK AD Column; 0.1%二乙基胺，己烷/異丙醇=9/1)光學解析消旋修飾，自較早分率獲得13mg之5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-2-(異丁氧基羰基)苯并咪唑(2S\*-組態)並自較後分率得到13mg之(2R\*-組態)相同化合物，兩者成無色油狀物質，(因為未鑑定兩者，為了方便，前者稱為2S\*-組態且後者稱為2R\*-組態)。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91(3H, d, J=6.0Hz),  
1.01(6H, d, J=6.8Hz), 1.15(3H, t, J=7.2Hz) 2.00-2.22(2H, m),  
2.38-2.64(3H, m), 2.70-3.50(5H, m), 4.23(2H, d, J=7.2Hz),  
7.20-8.10(2H, m)

ESI-MS 發現值 : m/z 379.1[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 17

5-氯-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-7-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氯-5-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-4-氟-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1混合物)之製造

依製造實施例2之步驟進行反應，使用4-氯-2,3-二氟-6-硝苯胺取代在製造實施例1獲得之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 44

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例1之步驟進行反應，使用在製造實施例17獲得之化合物取代彼等在製造實施例2獲得之化合物，以提供(2S\*-組態)及(2R\*-組態)之5-氯-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑。以相似於實施例3步驟2)之步驟將該化合物轉變成反丁烯二酸鹽，並獲得成白色固體之標題化合物。

$^1\text{HNMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})\delta: 0.95(3\text{H}, \text{d}, J=6.3\text{Hz}),$

$1.36(3\text{H}, \text{t}, J=7.3\text{Hz}), 1.44-1.69(5\text{H}, \text{m}), 1.70-1.86(2\text{H}, \text{m}),$

$1.90-2.26(4\text{H}, \text{m}), 2.66-2.79(1\text{H}, \text{m}), 3.00-3.25(4\text{H}, \text{m}),$

$3.39-3.59(4\text{H}, \text{m}), 3.62(3\text{H}, \text{s}), 3.71-3.87(1\text{H}, \text{m}), 4.86(2\text{H}, \text{s}),$

$6.87-6.99(1\text{H}, \text{m}), 7.50-7.60(1\text{H}, \text{brs})$

ESI-MS 發現值 :m/z 494.3 [M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 18

6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-7-氟-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-4-氟-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1 混合物) 之製造

1) 4-溴-2,3-二氟-6-硝苯胺

於 3.00 g 之 2,3-二氟-6-硝苯胺於 30 ml 之二甲基甲醯胺溶液中，加入 6.14 g 之 N-溴琥珀醯亞胺，隨後在 90°C 下攪拌 1 小時，將水加入反應液體中，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂中乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物 (乙酸乙酯/己烷 = 1/6) 以提供 3.21 g 之標題化合物。

2) 4-溴-3-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-2-氟-6-硝苯胺

依製造實施例 2 之步驟 1) 進行反應，使用在上述 1) 獲得之化合物取代實施例 1 獲得之化合物，並使用 1-第三-丁氧基羰基-3-甲基哌啶取代 1-乙基-3-甲基哌啶，以提供標題化合物。

3) 3-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-2-氟-4-甲基-6-硝苯胺

依製造實施例 9 之步驟 2) 進行反應，使用上述 2) 獲得之化合物取代製造實施例 9 之步驟 1) 獲得之化合物，以提供標題化合物。

4) 6-胺基-3-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-2-氟-4-甲基苯胺

依製造實施例2之步驟2)進行反應，使用在上述3)獲得之化合物取代製造實施例2之步驟1)獲得之化合物，以提供標題化合物。

5) 6-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-7-氟-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及5-(4-第三-丁氧基羰基-2-甲基哌啶-1-基)-4-氟-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

依製造實施例7之步驟2)及3)進行反應，使用上述4)獲得之化合物取代在製造實施例7步驟1)獲得之化合物，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

實施例 45

6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑及6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑之製造

1) 7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基-6-(2-甲基哌啶-1-基)苯并咪唑

依實施例1之步驟1)進行反應，除了以製造實施例18獲得之化合物取代彼等獲自製造實施例2之化合物，且未進行光學解析步驟，以提供標題化合物。

2) 6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑及6-[4-

乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基-羰基]-5-甲基苯并咪唑

於 144 mg 之獲自上述 1) 之化合物及 0.022 ml 之乙醛於 2 ml 之甲醇溶液中，在 0°C 加入 1.3 ml 之預先製備的 0.3 M 之氰硼氫化鈉及氯化鋅 (1:0.5，莫耳分率) 之甲醇溶液，隨後在相同溫度攪拌 15 分鐘，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至反應液體中，然後以乙酸乙酯提取，在無水硫酸鎂上乾燥乙酸乙酯層，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物 (氯仿/甲醇/水溶液氮 = 100/5/0.5) 以提供消旋修飾之標題化合物。

此消旋修飾以光學活性管柱 (Daicel Co., Ltd., CHIRALPAK AD Column; 0.1% 二乙基胺，己烷/乙醇 = 93/7) 解析，獲得較早分率之 21 mg 之 6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑 (2S\*-組態)，較後分率之 20 mg (2R\*-組態) 之相同化合物，兩者皆呈白色固體。(因為兩者未鑑定，為了方便，一個被標示為 2S\*-組態且另一者為 2R\*-組態)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (3H, d,  $J=6.4$  Hz),

1.14 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.20-1.35 (3H, m), 1.42-1.64 (5H, m),

1.80-2.28 (5H, m), 2.30-2.52 (5H, m), 2.68-3.00 (3H, m),

3.20-3.80 (6H, m), 4.60-4.75 (1H, m), 7.00-7.50 (1H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  474.4 [ $M+H$ ] $^+$

實施例 46

2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-6-[4-(2-

甲氧基乙基)-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-6-[4-(2-甲氧基乙基)-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例7之步驟2)、3)及4)進行反應，使用實施例12步驟1)獲得之化合物取代彼等實施例7之步驟1)獲得之化合物，並使用溴乙基甲基醚取代甲烷磺酸2-氟乙酯，以提供呈灰棕色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, d,  $J=6.3$  Hz),  
1.45-1.90 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.90-2.35 (4H, m), 2.45 (3H, s),  
2.60-3.67 (1OH, m), 3.43 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.67-3.85 (2H, m),  
6.70 (2H, s), 6.85-7.08 (1H, brs), 7.30-7.80 (2H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  486.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 47

2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽及2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑-反丁烯二酸鹽之製造

依實施例1之步驟1)進行反應，使用在製造實施例3獲得之化合物取代彼等在製造實施例2獲得之化合物，使用(1,4-反)-4-疊氮基-1-乙基環己烷羧酸乙酯取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供(2S\*-組態)及(2R\*-組態)之2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)環己基

羰基]-6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-5-甲基苯并咪唑，以相似於實施例3步驟2)之步驟將各該化合物轉化成反丁烯二酸鹽，並獲得成白色粉末之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.68 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ),  
0.92 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.40 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.47-1.82 (4H, m),  
1.93-2.38 (6H, m), 2.43 (3H, s), 2.81-3.36 (7H, m),  
3.36-3.70 (4H, m), 3.62 (3H, s), 6.72 (2H, s), 7.52 (2H, brs)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  470.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

實施例 48

5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-(4-甲氧基羰基胺基-2,2-二甲基丁醯基)苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-正-2-(4-甲氧基羰基胺基-2,2-二甲基丁醯基)苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟進行反應，使用4-疊氮基-2,2-二甲基丁酸甲酯\*取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供成無色油狀物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.69-0.96 (5H, m),  
1.14 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.18-1.38 (5H, m), 1.50-2.58 (6H, m),  
2.70-2.97 (3H, m), 3.09-4.62 (7H, m), 7.25-7.96 (2H, m),  
9.32-9.52 (1H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  450.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$

製造實施例 19

4-疊氮基-2,2-二甲基丁酸甲酯之製造

於 1.3 g 之 4-疊氮基-2-甲基丁酸甲酯 (其以描述於

Tetrahedron, 1987, 43, 1811-1822之方法製備)於13ml之四氫呋喃溶液中，於氮氣下在-78℃加入16.7ml之1.5N二異丙基醯胺鋰-環己烷溶液，隨後在相同溫度攪拌30分鐘，在-78℃加入1.6ml之碘甲烷溶劑，隨後在相同溫度攪拌30分鐘，將水加至反應液體中，隨後以二乙基醚提取，以飽和鹽水洗滌二乙基醚層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷=1/30)，以提供406mg之標題化合物。

#### 實施例 49

2-[2,2-雙(甲氧基甲基)丙醯基]-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑及2-[2,2-雙(甲氧基甲基)丙醯基]-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，使用製造實施例3獲得之化合物取代彼等在製造實施例2獲得之化合物，並使用2,2-雙(甲氧基甲基)-N-甲氧基-N-甲基-丙醯胺(其以目前已知方法自2,2-雙(甲氧基甲基)丙酸及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽製備)取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈灰黃色無結晶性物之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.85(3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ),  
1.09-1.20(3H, m), 1.50-1.69(7H, m), 1.90-2.53(5H, m),  
2.70-3.00(3H, m), 3.20-3.34(6H, m), 3.92-4.03(4H, m),  
7.21-7.33(1H, m), 7.60-7.71(1H, m), 9.85-9.98(1H, m)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  403.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 實施例 50



5-氯-6-[4-乙基-(2S\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[2-(p-甲苯基)異丁醯基]苯并咪唑及5-氯-6-[4-乙基-(2R\*)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[2-(p-甲苯基)異丁醯基]苯并咪唑之製造

依實施例1之步驟1)及4)進行反應，使用N-甲氧基-N-甲基-2-(p-甲苯基)異丁基醯胺[其製備自2-(p-甲苯基)異丁酸(以描述於 *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2092-2096之方法製備)及N,O-二甲基羥基胺鹽酸鹽，以目前已知方法]取代(1,4-反)-4-疊氮基-N,1-二甲基-N-甲氧基環己烷甲醯胺，以提供呈白色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86(3H, d,  $J=7.2$  Hz),

1.14(3H, t,  $J=7.2, 14.4$  Hz), 1.84(6H, s), 2.00-2.20(1H, m),

2.27(3H, s), 2.60-3.50(8H, m), 7.05-7.80(6H, m), 9.94(1H, brs)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  439.4[M+H]<sup>+</sup>

製造實施例 20

5-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及6-氯-5-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑(1:1混合物)之製造

1) 4-氯-5-(4-乙基哌啶-1-基)-2-硝苯胺

於20.0g之4,5-二氯-2-硝苯胺及16.0g之1-乙基哌啶於50ml之二甲亞砷溶液中，加入20.0g之碳酸鉀，隨後在120°C攪拌2小時，將水加至反應液體中，隨後以二乙基醚提取，連續以水及飽和鹽水洗滌二乙基醚層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，殘餘物自氯仿-二乙基醚再結晶，以提供20.3g之標題化合物。

2) 5-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-5-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

依製造實施例 2 之步驟 2)、3)及 4)進行反應，使用獲自上述 1)之化合物取代在製造實施例 2 之步驟 1)之化合物，以獲得呈位置異構物混合物之標題化合物。

#### 製造實施例 21

(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己烷-羧酸乙酯之製造

於 4.50 g 之 1-甲基-4-酮基環己烷羧酸乙酯 (以描述於 WO 92/18463 之方法製備)於 100 ml 之四氫呋喃溶液，在 -78 °C 下加入 80 ml 之 0.93 M 甲基溴化鎂-四氫呋喃溶液，隨後在相同溫度下攪拌 25 分鐘，將水加至反應液體中，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物 (乙酸乙酯/己烷 = 1/2)，以提供 1.74 g 之標題化合物。

#### 實施例 51

5-氯-2-[(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己基羰基]-6-(4-乙基哌啶-1-基)苯并咪唑之製造

1) 5-氯-2-[(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己基-羰基]-6-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及 6-氯-2-[(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己基羰基]-5-(4-乙基哌啶-1-基)-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)

於 4.80 g 之 2,2,6,6-四甲基哌啶於 140 ml 之四氫呋喃溶液

中，在  $-78^{\circ}\text{C}$  氮氣下加入 17.4 ml 之 1.57N 正-丁基鋰-己烷溶液，隨後在  $0^{\circ}\text{C}$  攪拌 15 分鐘，在  $-78^{\circ}\text{C}$  連續加入 2.70 g 在製造實施例 20 獲得之化合物於 7 ml 之四氫呋喃溶液及 1.64 g 之 (1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己烷羧酸乙酯 (製造實施例 21) 於 7 ml 之四氫呋喃溶液，隨後在  $-78^{\circ}\text{C}$  -  $-60^{\circ}\text{C}$  之溫度範圍間攪拌 1 小時，加入飽和碳酸氫鈉水溶液至反應液體，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物 (氯仿/甲醇 = 50/1)，獲得 1.86 g 之呈位置異構物混合物之標題化合物。

2) 5-氯-2-[(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己基羰基]-6-(4-乙基吡啶-1-基)苯并咪唑

於上述 1) 獲得之 2.30 g 化合物中，加入 42 ml 之 1N 氟化四丁基銨-四氫呋喃溶液，並在反流下加熱 4 小時，加入飽和碳酸氫鈉水溶液至反應液體中，然後以乙酸乙酯提取，以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析中分離並純化殘餘物 (氯仿/甲醇/水溶液氮 = 300/10/1)，獲得 1.67 g 之呈黃色固體之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.00-1.30 (2H, m),

1.16 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.19 (3H, s), 1.30-1.92 (7H, m),

2.45-2.85 (6H, m), 2.54 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.98-3.26 (4H, m),

7.10-7.95 (2H, m), 10.02-10.27 (1H, br)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  419.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 製造實施例 22

6-(4-乙基吡啶-1-基)-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑及5-(4-乙基吡啶-1-基)-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)之製造

依製造實施例3之步驟使用1-乙基吡啶取代1-乙基-3-甲基吡啶，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

## 製造實施例 23

6-[(S)-1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基]-5-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基]苯并咪唑及5-[(S)-1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基]-6-甲基-1-[2-(三甲基甲矽烷基)-乙氧基甲基]苯并咪唑 (1:1混合物)之製造

依製造實施例3之步驟進行反應，使用(S)-1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷(其以描述於 *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2311-2320 之方法製備)取代1-乙基-3-甲基吡啶，以提供呈位置異構物混合物之標題化合物。

## 製造實施例 24

(1,4-反)-4-甲基-1-甲氧基甲基-4-三甲基甲矽烷基氧基環己烷羧酸乙酯之製造

## 1) 4-羥基-4-甲基環己烷羧酸乙酯

於25.0g之4-酮基環己烷羧酸乙酯於500ml之二乙基醚溶液中，在-60℃氮氣壓下加入150ml之1.6N 甲基鋰-醚溶液，隨後在-60℃攪拌30分鐘，將水加入反應液體中，然後以乙酸乙酯提取，飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析

上分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/4)，以提供 22.7g 之標題化合物。

2) 4-甲基-4-三甲基甲矽烷基氧基環己烷羧酸乙酯

於 22.7g 之獲自上述 1) 之化合物於 150ml 之二氯甲烷溶液中，在 0°C 氮氣壓下加入 50ml 之三乙基胺及 44ml 之三甲基甲矽烷基-三氟甲烷磺酸鹽，隨後在室溫下攪拌 2 小時，將水加至反應液體，然後以醚提取，以飽和鹽水洗滌醚層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上純化並分離殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/50)，以提供 30.1g 之標題化合物。

3) (1,4-反)-4-甲基-1-甲氧基甲基-4-三甲基-甲矽烷基氧基環己烷羧酸乙酯

於 19.6ml 之二異丙基胺於 500ml 之四氫呋喃溶液中，在 -78°C 氮氣壓下加入 52.4ml 之 1.6N 丁基鋰-己烷溶液，隨後在相同溫度下攪拌 15 分鐘，於溶液中，在 -78°C 加入 30.1g 之在 上述 2) 獲得之化合物於 50ml 之四氫呋喃溶液，隨後在相同溫度下攪拌 30 分鐘，將 10.6ml 之氯甲基甲基醚溶液加入，將溫度提升至 0°C，將水加至反應溶液中，然後以乙酸乙酯提取，連續以水及飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，在無水硫酸鎂上乾燥，並蒸餾去除溶劑，在矽膠管柱色層分析上分離並純化殘餘物(乙酸乙酯/己烷 = 1/50)，以提供 14.2g 之標題化合物。

實施例 52

6-(4-乙基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲

基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑之製造

依實施例 51 之步驟進行反應，使用在製造實施例 22 獲得之化合物取代彼等在製造實施例 20 獲得之化合物，並使用在製造實施例 24 獲得之化合物取代在製造實施例 21 獲得之化合物，以提供呈黃色無結晶性物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10-1.22 (6H, m), 1.39-1.67 (4H, m), 1.67-1.92 (4H, m), 2.43 (1.5H, s), 2.45 (1.5H, s), 2.53 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 2.58-2.79 (4H, m), 2.96-3.05 (4H, m), 3.17 (1.5H, s), 3.18 (1.5H, s), 4.07 (2H, s), 7.12 (0.5H, s), 7.31 (0.5H, s), 7.52 (0.5H, s), 7.66 (0.5H, s), 10.08 (0.5H, bs), 10.16 (0.5H, bs)

ESI-MS 發現值:  $m/z$  429.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 實施例 53

6-[(S)-1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑之製造

依實施例 51 之步驟進行反應，使用製造實施例 23 獲得之化合物取代在製造實施例 22 獲得之彼等化合物，以提供呈無色無結晶性物質之標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, s), 1.38-1.90 (9H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.43 (3/2H, s), 2.45 (3/2H, s), 2.45-2.52 (1H, m), 2.55-2.68 (1H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.83-3.00 (1H, m),

3.06-3.29(5H,m),3.49(3H,s),4.07(2H,s),7.13(1/2H,s),  
7.31(1/2H,s),7.57(1/2H,s),7.68(1/2H,s),10.07(1/2H,brs),  
11.03(1/2H,brs)

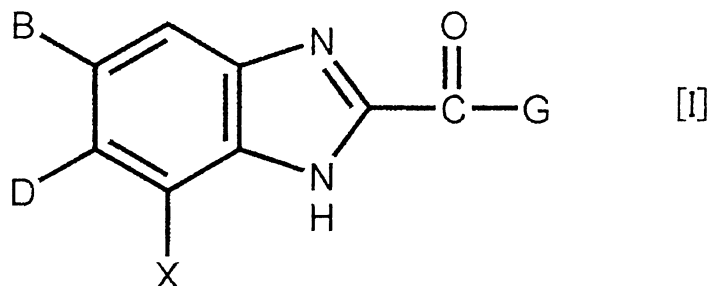
ESI-MS 發現值:m/z 441.3[M+H]<sup>+</sup>

#### 產業利用性

本發明之化合物具有對致痛酞結合至致痛酞受器 ORL1 之拮抗性，且作為抗伴隨疼痛之疾病之止痛劑，如癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性風濕症、慢性疼痛及神經痛之止痛劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有耐藥性之緩和劑；作為抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；對於老化之認知受損及痴呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；注意力缺乏、過動異常及學習失能之發展性認知異常之治療劑；精神分裂症之療法；以帕金森氏症及舞蹈症為代表之神經退行性疾病之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；低血壓之治療等是有用的。

## 伍、中文發明摘要：

本發明提供由一般式 [I] 代表之化合物

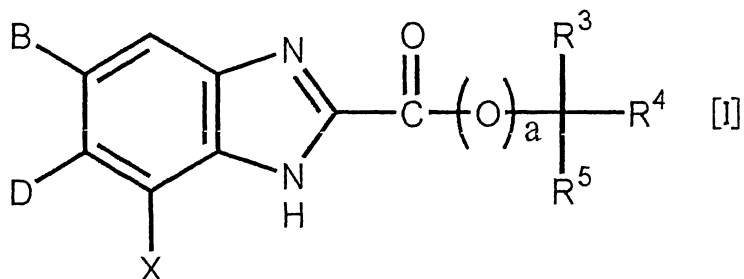


[其中 X 代表氫或鹵素；B 代表鹵素、氰基或可選擇經氟取代之低級烷基；D 代表 3 至 10 員之脂肪族含氮雜環基；R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 可為相同或不同，且各自代表氫、可選擇具有取代基之低級烷基等，且 a 為 0 或 1]。此等化合物展現對致痛酞（nociceptin）受器之高度親和性且因而抑制致痛酞之作用，且有用於作為止痛劑、抗肥胖劑、腦功能增進劑、阿茲海默氏症及痴呆之治療劑，及精神分裂、神經變性疾病、抑鬱症、尿崩症、多尿症、低血壓等之治療劑。



## 陸、英文發明摘要：

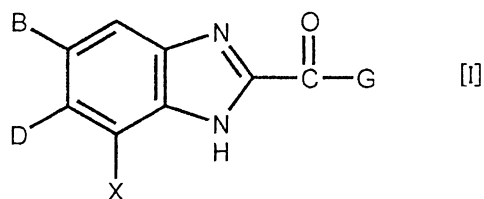
This invention provides compounds which are represented by a general formula [I]



[in which X stands for hydrogen or halogen; B stands for halogen, cyano or optionally fluorine-substituted lower alkyl; D stands for a 3-10 membered aliphatic nitrogen-containing heterocyclic group; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> may be same or different, and each stands for hydrogen, lower alkyl optionally having substituent group(s) and the like; and a is 0 or 1]. These compounds exhibit high affinity to nociceptin receptors and whereby inhibit actions of nociceptin, and are useful as an analgesic, antiobestic, agent for ameliorating brain function, treating agents for Alzheimer's disease and dementia, and therapeutic agents for schizophrenia, neurodegenerative diseases, depression, diabetes insipidus, polyuria, hypotension and the like.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種以一般式 [I] 為代表之苯并咪唑衍生物，

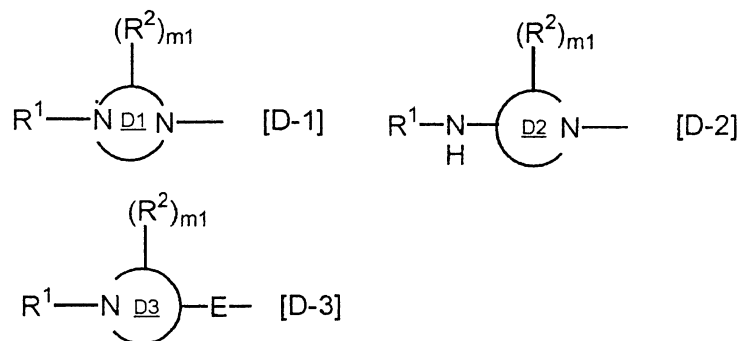


[其中

X 代表氫或鹵素，

B 代表鹵素、氰基或可選擇經氟取代之低級烷基，

D 代表選自由下列式 [D-1]、[D-2] 及 [D-3] 組成之基



其中

$R^1$  代表氫或可選擇經至少一個取代基取代之低級烷基，該取代基選自鹵素、羥基、低級烷氧基及低級環烷基組成之取代基；

$R^2$  可為相同或不同，在  $m_1$  為 2 處，其結合至脂肪族含氮雜環 D1、D2 或 D3 之可選擇的碳原子上，且代表可選擇經取代之低級烷基，該取代基選自鹵素、羥基、可選擇經氟取代之低級烷氧基、低級烷羰基、羧基、低級烷氧基羰基、胺甲醯基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基，或

$R^1$ 及 $R^2$ 一起形成 $C_2-C_4$ 伸烷基，該伸烷基可選擇經選自鹵素、羥基、低級烷氧基、低級環烷基、低級烷氧基羰基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基之取代基取代，

$m_1$ 為0或1或2之整數，

E代表結合鍵、-NR-或-O-，其中R代表氫、甲基或乙基，

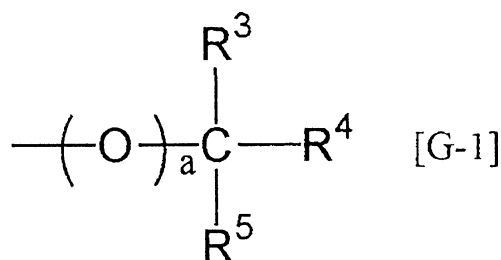


代表具有2個氮原子之5-10員單或雙環脂肪族含氮雜環；



各代表具有1個氮原子之3-10員單或雙環脂肪族含氮雜環；

G代表式[G-1]之基團



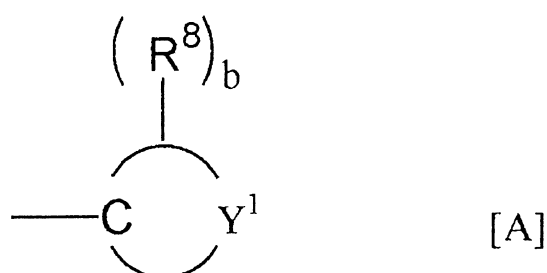
其中

a為0或1，

$R^3$ 代表氫、自下列  $\alpha$  組成之基中選出之取代基，或可選擇經選自相同  $\alpha$  選出之取代基所取代之低級烷基，

$R^4$ 及  $R^5$ 可為相同或不同，且各自代表氫、自  $\alpha$  組成之基中選出之取代基，或可選擇經選自  $\alpha$  組成之取代基所取代之低級烷基或低級環烷基，或

$R^4$ 及  $R^5$ 一起，與其結合之碳原子，形成可選擇具有一個選自氮及氧之雜原子之3-10員脂肪族之下列式[A]



其中  $b$  為 0 或 1-4 之整數，

其中  $b$  為 2-4 時， $R^8$  可為相同或不同，且結合至脂肪族環上之任一原子，各自代表選自  $\alpha$  組成之取代基或可選擇經選自  $\alpha$  組成之取代基所取代之低級烷基，或兩個  $R^8$  一起形成  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-$  或 酮基，

$\text{Y}^1$  代表  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^9-$  或  $-\text{O}-$ ，其中  $R^9$  代表選自氫、可選擇經氟取代之低級烷基、低級烷羰基、低級烷氧基羰基、低級烷磺醯基、胺甲醯基、單-低級烷基胺甲醯基及二-低級烷基胺甲醯基；

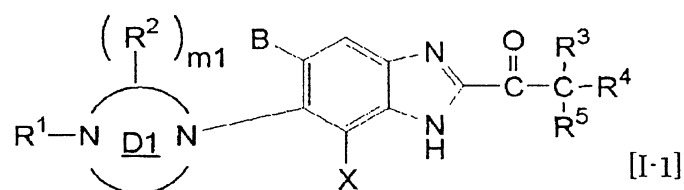
[ $\alpha$  取代基]

鹵素、羥基、胺基、單-低級烷基胺基、二-低級烷基胺基、可選擇經氟取代之低級烷氧基、低級烷氧基羰基、

(低級烷氧基羰基)胺基、(低級烷氧基羰基)低級烷基胺基、羧基、低級烷基羰基、低級烷基羰氧基、(低級烷基羰基)胺基、(低級烷基羰基)低級烷基胺基、胺甲醯基、單-低級烷基胺甲醯基、二-低級烷基胺甲醯基、胺甲醯基胺基、單-低級烷基胺甲醯基胺基、二-低級烷基胺甲醯基胺基、(單-低級烷基胺甲醯基)低級烷基胺基、(二-低級烷基胺甲醯基)低級烷基胺基、胺甲醯氧基、單-低級烷基胺甲醯氧基、二-低級烷基胺甲醯氧基、低級烷磺醯基、低級烷磺醯基胺基、胺磺醯基、單-低級烷基胺磺醯基、二-低級烷基胺磺醯基、胺磺醯基胺基、(單-低級烷基胺磺醯基)胺基、(二-低級烷基胺磺醯基)胺基、(單-低級烷基胺磺醯基)低級烷基胺基、(二-低級烷基胺磺醯基)低級烷基胺基、可選擇經低級烷基取代之苯基，及可選擇經低級烷基取代之四唑基或嘮二唑基]；

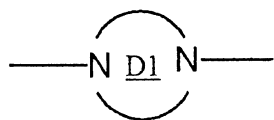
或其醫藥上容許鹽。

2. 一種以一般式 [I-1] 為代表之苯并咪唑衍生物，



[其中

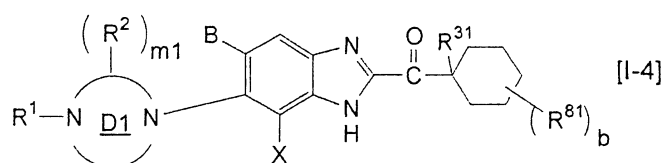
B、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、m1 及



具有如申請專利範圍第 1 項之相同定義]，

及其醫藥上容許鹽。

3. 一種以一般式 [I-4] 為代表之苯并咪唑衍生物，



[其中  $R^{31}$  為可選擇經申請專利範圍第 1 項所列之  $\alpha$  取代基取代之低級烷基， $R^{81}$  為選自該  $\alpha$  取代基之取代基、或可選擇經選自相同  $\alpha$  取代基取代之低級烷基，且

B、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、b、m1 及



具有如申請專利範圍第 1 項之相同定義]，

及其醫藥上容許鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 X 為氫或氟原子。

5. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 B 為氟原子、氟基或甲基。

6. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 D 為選自由下列基組成之基：

4-甲基哌啶-1-基、4-乙基哌啶-1-基、4-異丙基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基、4-乙基-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)-哌啶-1-基、2,4-二甲基哌啶-1-基、4-(1-羥基環丙基)-甲基-哌啶-1-基、4-(1-羥

基環丙基)-甲基-2-甲基哌啶-1-基、2,2-二甲基-4-乙基哌啶-1-基及1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基。

7. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中D為選自由下列基組成之基：

4-甲基哌啶-1-基、4-乙基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)哌啶-1-基、4-乙基-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-氟乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-甲氧基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基、4-(2-羥基乙基)哌啶-1-基及1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基。

8. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中G為選自由下列基組成之基：

4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-乙基環己基、第三-丁基、2,2-二甲基丙基、第三-戊基、1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-基、4-羥基-1-甲基環己基、1,4-二甲基-4-羥基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲氧基甲基環己基、4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基、4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基、4-(1-甲基四唑-3-基)-1-甲基環己基、4-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基)-1-甲基環己基、4-(1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基環己基、4-乙醯胺基-1-甲基環己基、4-(N-甲基乙醯胺基)-1-甲基環己基、4-甲磺醯胺基-1-甲基環己基、4-[(甲基胺基)羰基]-1-甲基環己基、3-甲氧基羰基胺基-1,1-二甲基丙基、3-甲磺醯胺基-1,1-二甲基丙基、3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基、7-甲基-3-喹-1-氮螺[4,5]癸-2-酮-7-基及1,1-雙(甲氧基甲基)

乙基。

9. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其中 G 為選自由下列基組成之基：

4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-乙基環己基、1-乙醯基-4-甲基哌啶-4-基、4-羥基-1-甲基環己基、1,4-二甲基-4-羥基環己基、4-甲氧基羰基胺基-1-甲氧基甲基環己基、4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基、4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基、4-(1-甲基四唑-3-基)-1-甲基環己基、4-乙醯胺基-1-甲基環己基、4-[(甲基胺基)羰基]-1-甲基環己基、3-甲氧基羰基胺基-1-甲基環丁基及 1,1-雙(甲氧基甲基)乙基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之式 [I] 化合物，其選自由下列化合物：

- 5-氯-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑，
- 6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，
- 5-氯-6-[4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑，
- 6-[4-(2-羥基乙基)-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，
- 5-氯-2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)-環己基羰基]-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]苯并咪唑，
- 2-[(1,4-反)-1-乙基-4-(甲氧基羰基胺基)環己基羰基]-6-



[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑，

• 5-氯-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲基環己基羰基]苯并咪唑，

• 2-(1-乙醯基-4-甲基哌啶基-4-羰基)-6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基苯并咪唑，

• 6-[4-乙基-2-甲基哌啶-1-基]-5-甲基-2-(4-甲基四氫-哌喃-4-羰基)苯并咪唑，

• 6-(4-乙基-2-甲基哌啶-1-基)-7-氟-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基胺基-1-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，

• 5-氯-2-[(1,4-反)-1,4-二甲基-4-羥基環己基羰基]-6-(4-乙基哌啶-1-基)苯并咪唑，

• 5-氯-6-(4-乙基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-甲氧基羰基-胺基-1-甲氧基甲基環己基羰基]苯并咪唑，

• 6-[(S)-1,4-二氮雙環[4.3.0]壬烷-4-基]-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑，  
及

• 6-(4-乙基哌啶-1-基)-2-[(1,4-反)-4-羥基-1-甲氧基甲基-4-甲基環己基羰基]-5-甲基苯并咪唑。

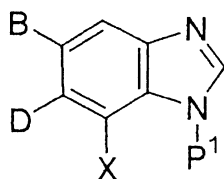
11. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物及醫藥上容許佐劑。

12. 一種致痛酞 (Nociceptin) 受器拮抗劑，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成分。

13. 一種止痛劑；抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有耐藥性之緩和劑；抗對於以嗎啡為代表之麻醉性止痛藥有

依賴性或抗成癮之緩和劑；止痛增強劑；抗肥胖劑或食慾抑制劑；對於老化之認知受損及痴呆/健忘、腦血管疾病及阿茲海默氏症之治療或預防劑；注意力缺乏、過動異常及學習失能之發展性認知異常之治療劑；精神分裂症之治療劑；以帕金森氏症及舞蹈症為代表之神經退行性疾病之治療劑；抗抑鬱劑或情感失調之治療劑；尿崩症之治療或預防劑；多尿症之治療或預防劑；及低血壓之治療劑，其含有如申請專利範圍第 1 項之化合物作為活性成分。

14. 一種製造如申請專利範圍第 1 項之一般式 [I] 為代表之化合物之方法，其包含將下列一般式為代表之化合物

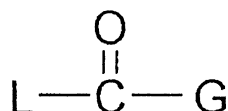


[其中

P<sup>1</sup> 為保護基；

B、D 及 X 具有如申請專利範圍第 1 項定義之相同意義，  
在 D 基團中存有羥基或羧基時，其亦可選擇被保護]，

與下式所代表之化合物縮合



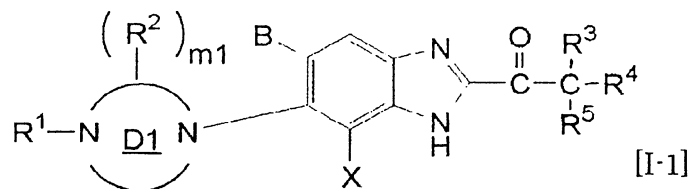
[其中

L 為脫離基；

G 具有如申請專利範圍第 1 項定義之相同意義]，

在鹼存在下，自所形成之含有保護基之化合物中移除保護基。

15. 一種製造一般式 [I-1] 為代表之化合物之方法，



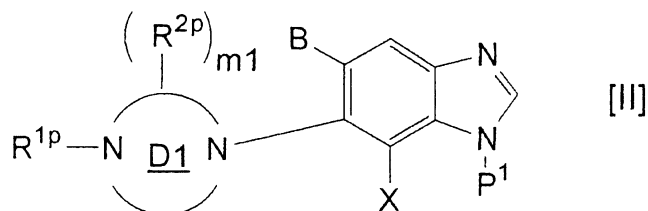
[其中

B、X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、m1 及



具有如申請專利範圍第 1 項之相同定義]，

其包含將下列一般式 [II] 為代表之化合物



[其中

R<sup>1p</sup> 具有相同於 R<sup>1</sup> 之意義或代表經受保護羥基取代之低級烷基；

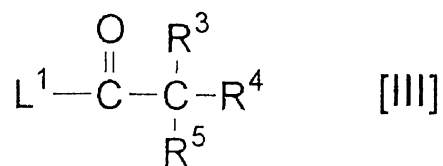
R<sup>2p</sup> 具有相同於 R<sup>2</sup> 之意義或代表經受保護羥基或受保護羧基取代之低級烷基；

P<sup>1</sup> 代表一個保護基；且



具有如申請專利範圍第 1 項之相同定義]，

與一般式 [III] 化合物縮合



[其中

L<sup>1</sup>代表脫離基；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>具有如申請專利範圍第1項之相同意義]，  
在鹼存在下，自所獲得之具有保護基之化合物中移除保護基。

16. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物作為醫藥製劑之用途，其係用於預防、治療或醫治由致痛劑作用引起之各種疾病。
17. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用來生產醫藥製劑之用途。
18. 一種醫藥組成物之製造方法，其包含將申請專利範圍第 1 項之化合物與醫藥上容許佐劑混合。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

