



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102379 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099111900

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/08 (2006.01)

C07D403/08 (2006.01)

C07D401/08 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/17 美國

61/170,225

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72)發明人：張旭慶 ZHANG, XUQING (CN)；霍夫格 海瑟 HUFNAGEL, HEATHER RAE
(US)；隋治華 SUI, ZHIHUA (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 181 頁

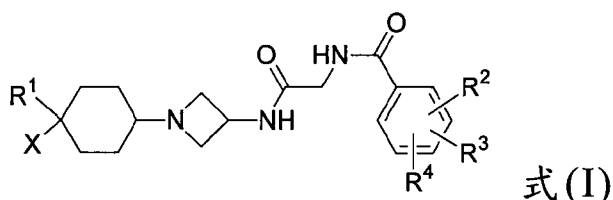
(54)名稱

C C R 2 之經 4-吡啶基-1-雜原子連結-環己烷拮抗劑

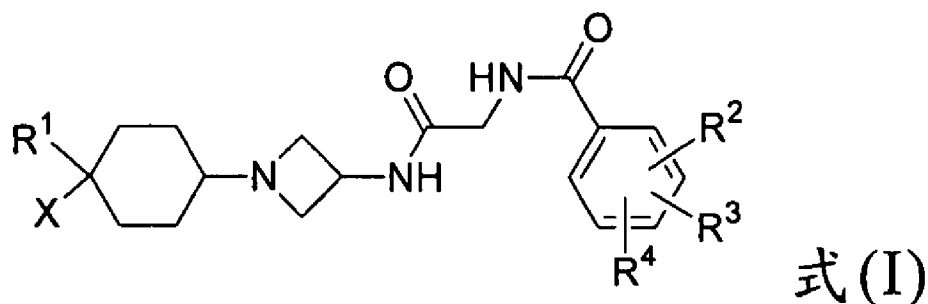
4-AZETIDINYL-1-HETEROATOM LINKED-CYCLOHEXANE ANTAGONISTS OF CCR2

(57)摘要

本發明包含式(I)之化合物。



其中：X、R¹、R²、R³及R⁴如說明書中所定義。本發明亦包含一種預防、治療或緩解一症狀、異常或疾病之方法，其中該症狀、異常或疾病係第二型糖尿病、肥胖症及氣喘病。本發明亦包含一種抑制哺乳動物體內 CCR2 活性之方法，此方法係投予治療有效劑量至少一式(I)之化合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201102379 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：099111900

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/08 (2006.01)

C07D403/08 (2006.01)

C07D401/08 (2006.01)

A61K31/4427(2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/17 美國

61/170,225

(71)申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72)發明人：張旭慶 ZHANG, XUQING (CN)；霍夫格 海瑟 HUFNAGEL, HEATHER RAE
(US)；隋治華 SUI, ZHIHUA (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 181 頁

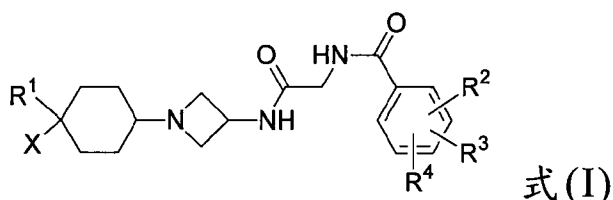
(54)名稱

C C R 2 之經 4-吡啶基-1-雜原子連結-環己烷拮抗劑

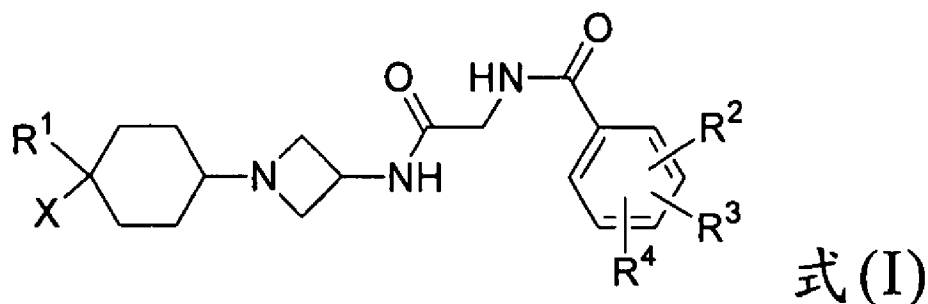
4-AZETIDINYL-1-HETEROATOM LINKED-CYCLOHEXANE ANTAGONISTS OF CCR2

(57)摘要

本發明包含式(I)之化合物。



其中：X、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如說明書中所定義。本發明亦包含一種預防、治療或緩解一症狀、異常或疾病之方法，其中該症狀、異常或疾病係第二型糖尿病、肥胖症及氣喘病。本發明亦包含一種抑制哺乳動物體內 CCR2 活性之方法，此方法係投予治療有效劑量至少一式(I)之化合物。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代的二哌啶化合物，其為趨化(chemoattractant)細胞介素受體 2(CCR2)之拮抗劑，本發明亦關於此類化合物之藥學組合物，以及其使用方法。更明確地說，此 CCR2 拮抗劑係經取代的哌啶基丙烯醯胺類化合物，可用於預防、治療或緩解 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病。

【先前技術】

CCR2 係 GPCR 受體家族之成員，眾所知的為趨化激素(chemokine)受體，且由單核白血球與記憶 T-淋巴球表現。CCR2 的訊號傳遞涉及了磷脂酶(PLC β 2)、蛋白質激酶(PKC)以及脂質激酶 (PI-3 激酶) 的活化作用。

趨化細胞介素 (即趨化激素) 為相對小之蛋白質 (8-10 kD)，其刺激細胞的移行。趨化激素家族係劃分為四個次家族，此劃分係基於第一個與第二個高度保留的半胱胺酸間之胺基酸殘基的數目。

單核白血球趨化蛋白質-1(MCP-1)是 CC 趨化激素次家族之成員 (其中 CC 代表具有相鄰之第一個與第二個半胱胺酸的次家族)，且結合至細胞-表面之趨化激素受體 2(CCR2)。MCP-1 為強力之趨化因子，其在結合至 CCR2 後，媒介單核白血球與淋巴球向發炎部位移行 (即趨化性)。MCP-1 也表現於心肌細胞、血管內皮細胞、纖維母細胞、軟骨細胞、平滑肌細胞、間質細胞(mesangial cells)、肺泡細胞、T-淋巴球、巨噬細胞及類似物。

在單核白血球進入發炎組織並分化為巨噬細胞後，單核白血球的分化作用提供許多前炎性調節物的第二來源，包括腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、介白素-1(IL-1)、IL-8 (CXC 趨化激素次家族之成員，其中 CXC 代表第一個與第二個半胱氨酸間有一個胺基酸殘基)、IL-12、花生四烯酸代謝物(例如，PGE₂ 與 LTB₄)、氧衍生的自由基、基質金屬蛋白酶以及補體成分。

慢性發炎疾病之動物模式研究已顯示，藉由拮抗劑抑制 MCP-1 與 CCR2 間的結合，可壓制發炎反應。這表示 MCP-1 與 CCR2 間的交互作用係牽連(參見 Rollins B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2:198; and Dawson J, et al., Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2003 Feb. 7 (1):35-48)) 於發炎疾病病理學例如牛皮癬、眼色素層炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、多發性硬化症、克隆氏症、腎炎、器官同種異體移植排斥、纖維化肺、腎功能不足、第二型糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病視網膜炎、糖尿病微血管病變、結核病、結節病、侵襲性葡萄球菌症、白內障手術後之炎症、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、過敏性氣喘、牙周病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病變、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄、再灌注異常、腎小球性腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴

球白血病、慢性骨髓性白血病、多發骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病以及膀胱、乳房、子宮頸、結腸、肺、攝護腺以及胃部的癌症。

藉由 MCP-1 拮抗劑(MCP-1 之抗體或可溶性之不活化片段)抑制單核白血球移行，已顯示可抑制關節炎、氣喘與眼色素炎的發展。在 MCP-1 與 CCR2 兩者基因均剔除(KO)的小鼠顯示，單核白血球浸潤至發炎損傷處的現象明顯降低。此外，這類 KO 小鼠對於實驗性之過敏性腦脊髓炎(EAE，一種人類 MS 的模式)、蟑螂過敏原誘發的氣喘、動脈粥狀硬化及眼色素層炎的發展具有抗性。類風濕性關節炎與克隆氏症的病者在以 TNF- α 拮抗劑(例如，單株抗體與可溶的受體類)治療期間可獲得改善，該拮抗劑的劑量程度係相對於 MCP-1 表現及浸潤巨噬細胞數目之下降。

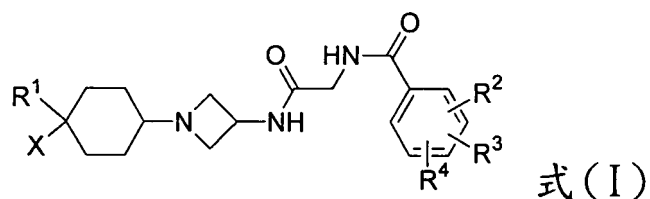
MCP-1 係與季節性及慢性過敏性鼻炎之致病機轉有關，且出現在大部分塵蟎過敏患者之鼻黏膜中。MCP-1 亦發現於體外誘發嗜鹼性白血球釋放組織胺。在過敏狀態期間，過敏原與組織胺均顯示可觸發(即，往上調節)帶有過敏性鼻炎者之鼻黏膜中的 MCP-1 以及其他趨化激素表現，這建議著在此類病患中存在有正向反饋迴路。

人們對於小分子 CCR2 拮抗劑仍有需求，以供預防、治療或緩解 CCR2 媒介之發炎症狀、異常或疾病，其係導因於 MCP-1 誘發單核白血球及淋巴球移行至發炎部位。

全部此處所引用之文件均以參照方式併入本文中。

【發明內容】

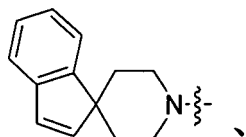
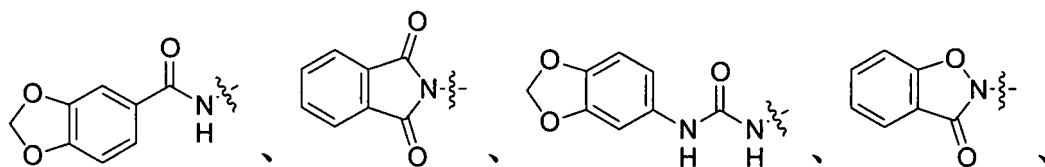
本發明包含式(I)之化合物。



其中：

X 係 H、F、OH 或 NH_2 ；

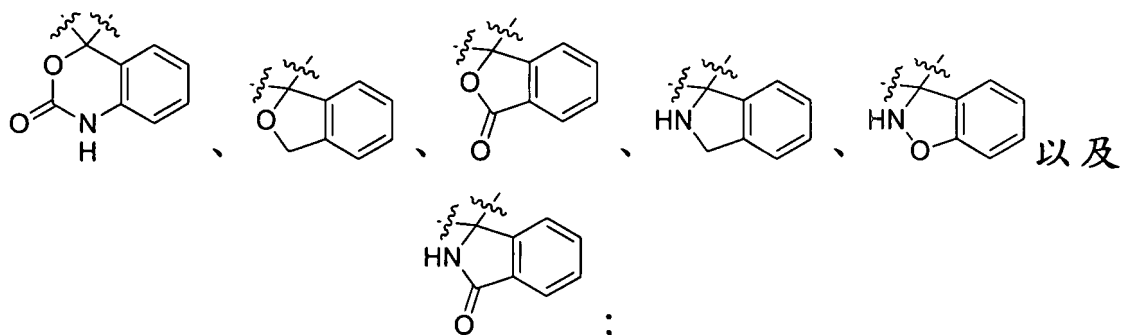
R^1 係



-O-苯并異噻唑吡啶基、-O-苯并異噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-苯并噁唑基、-O-苯并呋喃基、-O-吲哚基、-O-苯并咪唑基、-O-吡啶基、-O-呋喃基、-O-咪唑基、-O-噁唑基、-O-異噁唑基、-O-噻吩基、-O-苯并噻吩基、-O-噻唑基、-O-異噻唑基、-O-噻吡啶基、-O-吡嗪基、-O-吡咯基、-O-苯并[1,3]二氧代基(dioxolyl)、-O-嘧啶基、吲哚

-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基、吡唑-1-基、吡咯-1-基、噻吩-1-基或吡咯-1-基；

或者， R^1 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



其中任何 R^1 基群可以至多兩個甲基團或一個選自以下組成之群組的取代基所取代： $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(3-6)}$ 環烷基、 OCH_2CF_3 、 OCH_2Ph 、F、I、CN、Cl、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2CN 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2CF_3 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基OH、 $Si(CH_3)_3$ 、 $\equiv\text{---}$ 、 $(CH_3)_3Si\text{---}\equiv$ 、 SCH_3 、 $S(O)CH_3$ 、 SO_2CH_3 、吡咯烷基、OH、 NH_2 、 $NHCN$ 、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHC(O)CF_3$ 、 $NHC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $NHCO_2H$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $NHCOC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)}\text{烷基}$ 以及 Br；

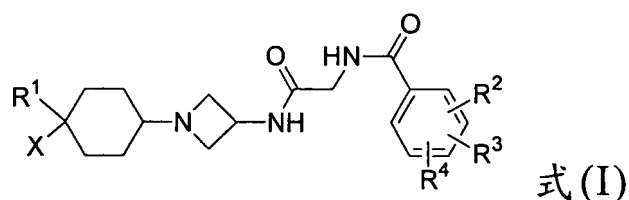
R^2 係 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 NO_2 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、CN、F、Cl、Br、 CF_3 、環烷基、雜環基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ ；

R^3 係 H、F、Cl、 CF_3 或 $OC_{(1-4)}$ 烷基；或者， R^2 及 R^3 可與其連接之苯基一起形成一苯并[1,3]二氧代基、2,3-二氫-苯并呋喃基或 2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛基群；

R^4 為 H、 $OC_{(1-4)}$ 烷基或 F；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明包含式(I)化合物：

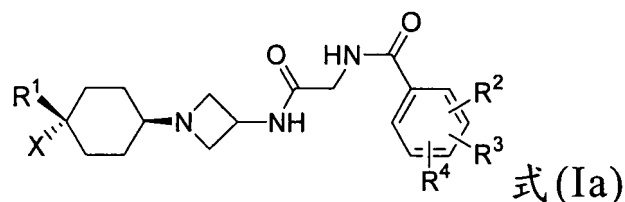


式(I)

其中 X、 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 係如上述所定義；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明另一實施例包含式(Ia)化合物：

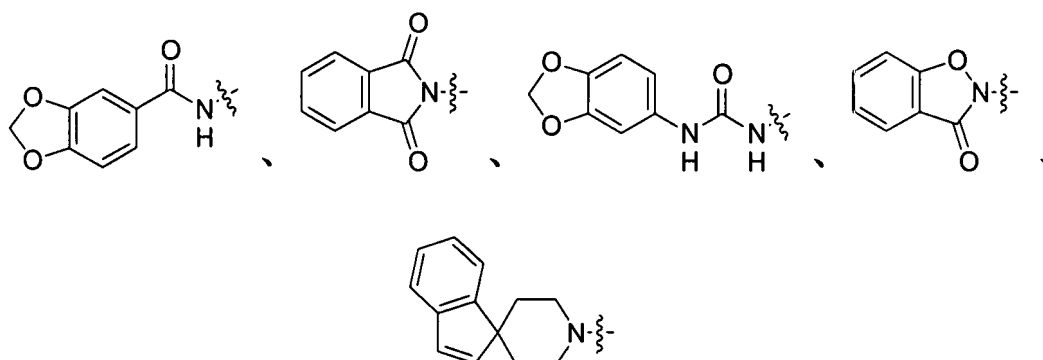


其中 X、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 如上式(I)所定義。

本發明之另一實施例包含式(1)及/或式(Ia)之化合物，其中：

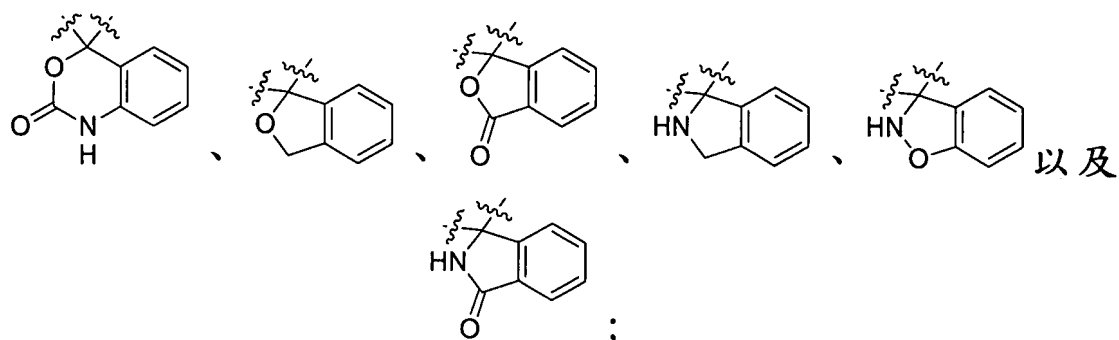
X 係 H、F 或 OH；

R¹ 係



-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-苯并呋喃基、-O-吡啶基、-O-苯并咪唑基、-O-吡啶基、-O-呋喃基、-O-咪唑基、-O-噻唑基、-O-異噻唑基、-O-噻吩基、-O-苯并噻吩基、-O-噻唑基、-O-異噻唑基、-O-噻吩基、-O-吡啶基、-O-吡咯基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-噻啶基、噻啶-1-基、-O-噻啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、噻啶酮-1-基、噻啶-1-基、噻啶-1-基、噻吩-1-基、噻吩-1-基、噻吩-1-基 1 或吡咯-1-基；其中該-O-噻啶基係任選地由 Br、F、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；其中該咪唑-1-基係任選地由至多兩個 CH₃ 基取代；其中該吡啶酮-1-基或該-O-噻啶可任選地由 Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、C₍₁₋₄₎烷基、F、I 或 OC₍₁₋₄₎烷基取代；其中該噻啶酮-1-基係任選地由 Br、F、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；且其中該噻啶-1-基係任選地由 F、I、≡[⋈]-、(CH₃)₃Si—≡[⋈]-或 C₍₁₋₄₎烷基取代；

或者， R^1 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



R^2 為 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 NO_2 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、吡咯啶基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ ；

R^3 係 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 或 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ ；或者， R^2 及 R^3 與其連接之苯一起形成一苯并[1,3]二氧代基團；

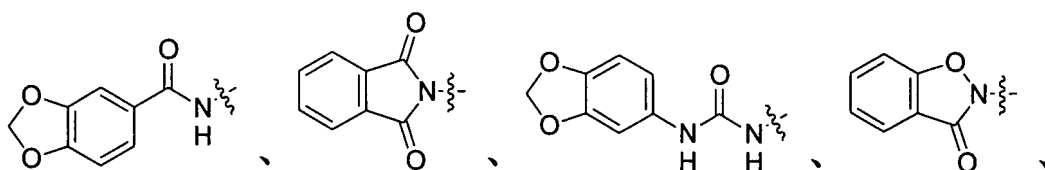
R^4 為 H 、 OCH_3 或 F ；

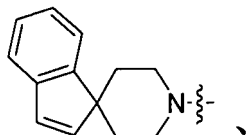
以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

X 係 H 或 F ；

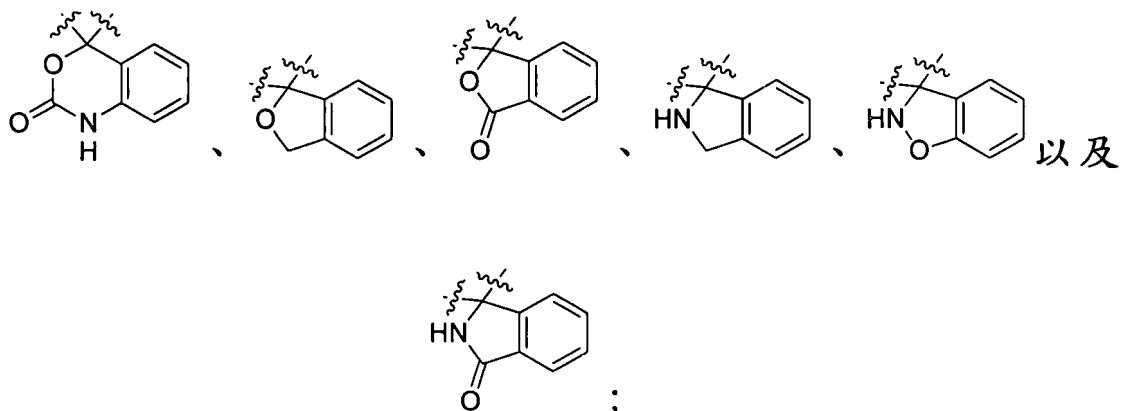
R^1 係





-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噁唑基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、吡啶-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基或吡啶-1-基，其中該-O-吡啶基係任選地由 Br、F、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；其中該咪唑-1-基係任選地由至多兩個 CH₃ 基取代；其中該吡啶酮-1-基係任選地由 Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、C₍₁₋₄₎烷基、F 或 OC₍₁₋₄₎烷基取代；其中該嘧啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任選地由 Br、F、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；且其中該吡啶-1-基係隨選由 F、 $\equiv$ 、(CH₃)₃Si $\equiv$ 或 C₍₁₋₄₎烷基取代；

或者，R¹ 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



R² 係 NH₂、NO₂、NHCH₂CH₂OH、N(CH₃)₂、N(SO₂CH₃)₂、CN、F、Cl、Br、CF₃、吡啶基、吡咯烷基或 OCH₃；

R^3 係 H、F、Cl、 CF_3 或 OCH_3 ；或者， R^2 及 R^3 可從其附加苯基處結合以形成一苯并[1,3]二氧代基團；

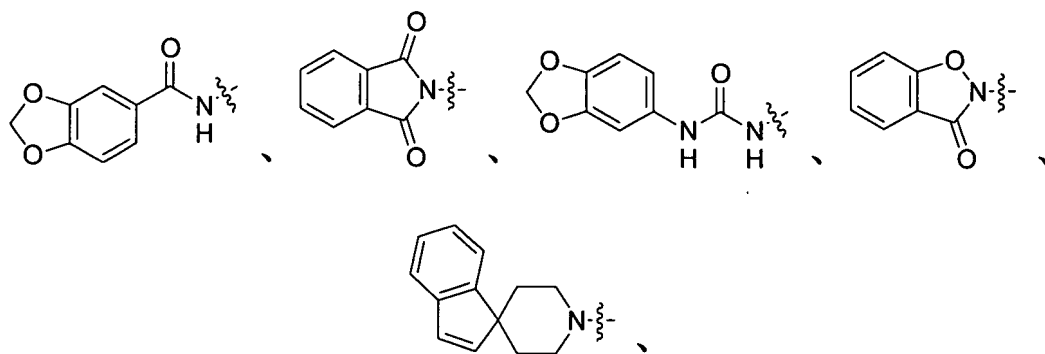
R^4 係 H 或 F；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

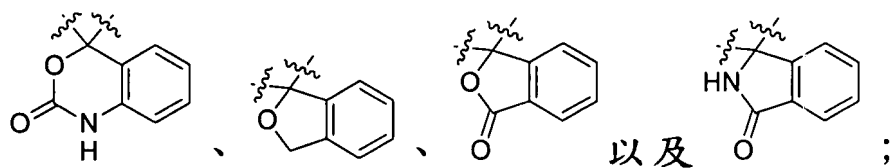
X 係 H；

R^1 係



-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噁唑基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、吡啶-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基或吡啶-1-基、其中該-O-吡啶基係任選地由 $OC_{(1-4)}$ 烷基或 $C_{(1-4)}$ 烷基取代；其中該咪唑-1-基係任選地由至多兩個 CH_3 基取代；其中該吡啶酮-1-基係任選地由 Cl、OH、CN、 CF_3 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、F 或 $OC_{(1-4)}$ 烷基取代；其中該嘧啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任選地由 Br 取代；且其中該吡啶-1-基係任選地由 F、 $\equiv$ 、 $(CH_3)_3Si-\equiv$ 或 $C_{(1-4)}$ 烷基取代；

或者， R^1 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



R^2 係 F、Br、 CF_3 、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、吡咯烷基、吡啶基、 OCH_3 ；

R^3 係 H；

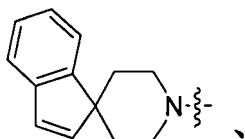
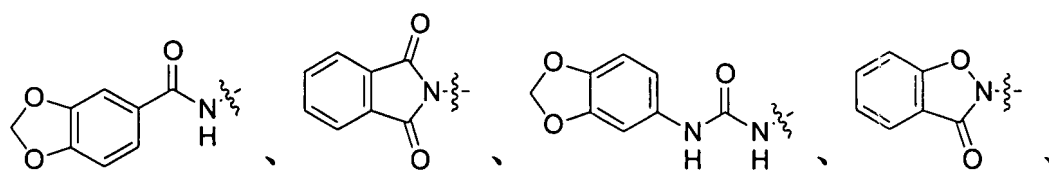
R^4 係 H；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

X 係 H；

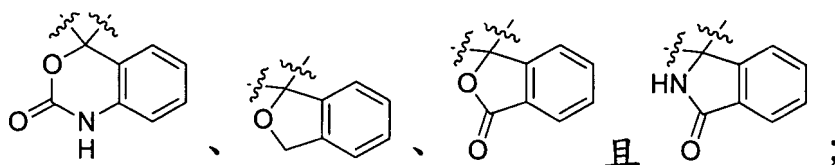
R^1 係



-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噁唑基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、呋唑-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-

基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基或吡唑-1-基，其中該-O-吡啶基係任選地由 OCH_3 或 CH_3 取代；其中該咪唑-1-基係任選地由至多兩個 CH_3 基取代；其中該吡啶酮-1-基係任選地由 Cl 、 OH 、 CN 、 CF_3 、 CH_3 、 F 或 OCH_3 取代；其中該嘧啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任選地由 Br 取代；且其中該吡唑-1-基係隨選由 F 、 $\text{—}\ddot{\text{C}}\text{—}$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{Si—}\ddot{\text{C}}\text{—}$ 或 CH_3 取代；

或者， R^1 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



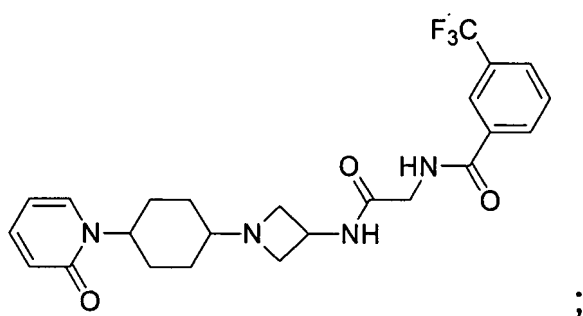
R^2 係 CF_3 ；

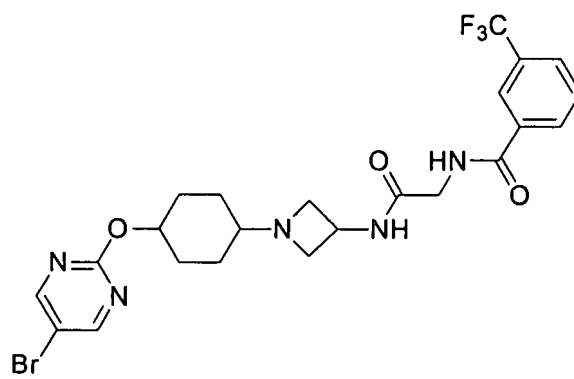
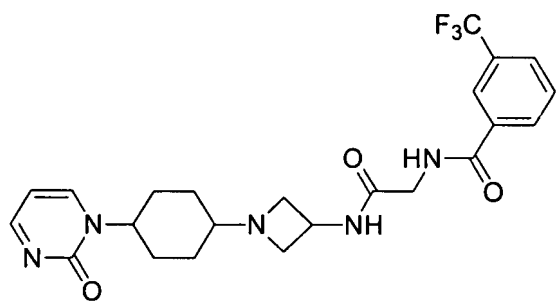
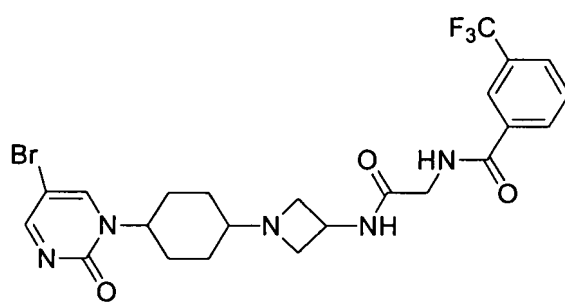
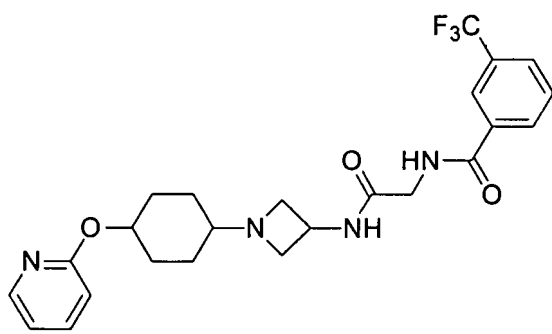
R^3 係 H ；

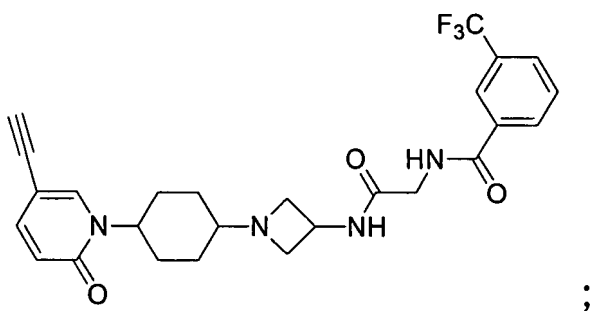
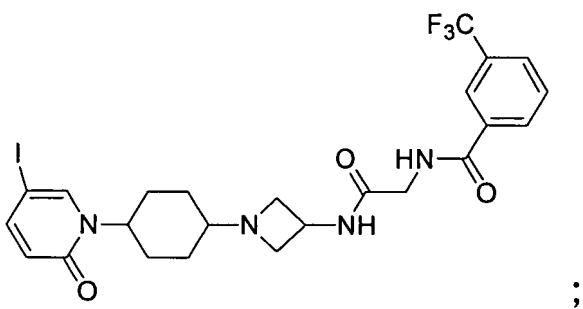
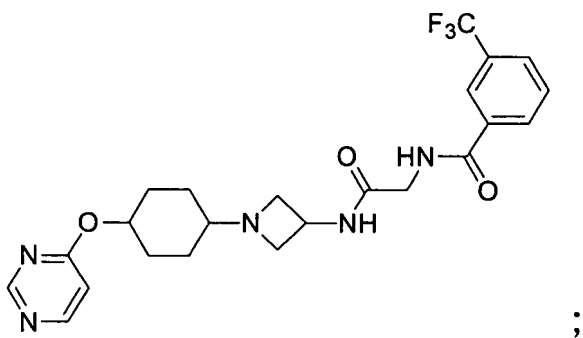
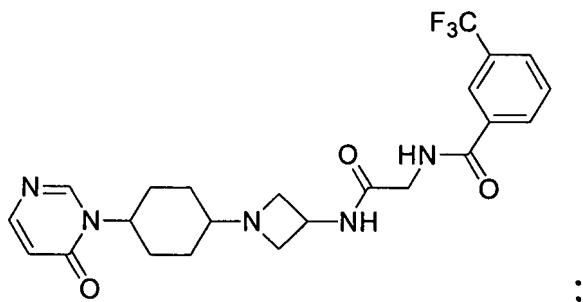
R^4 係 H ；

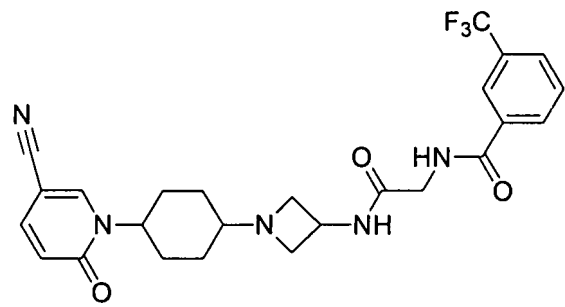
以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例為一化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：

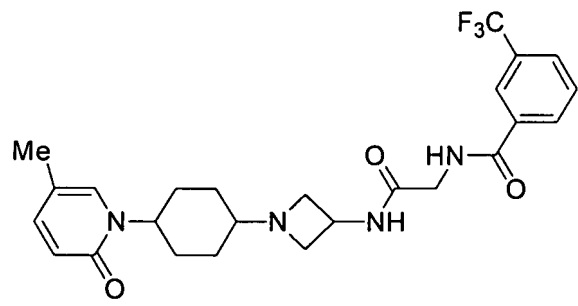




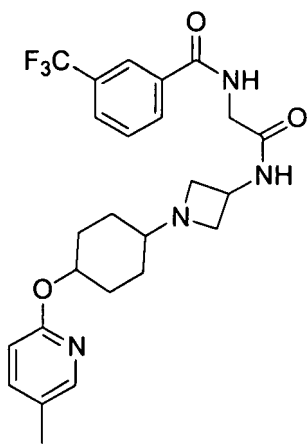




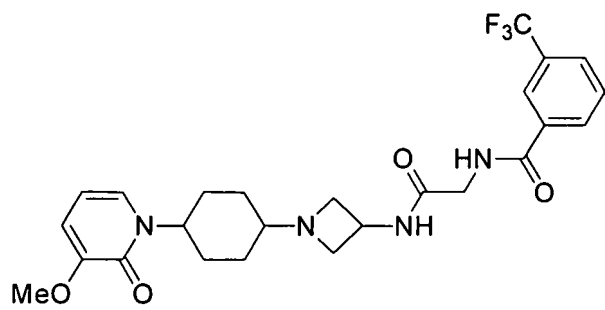
;



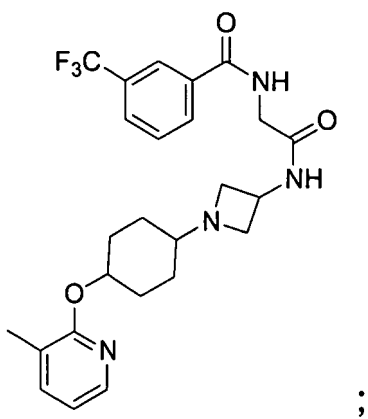
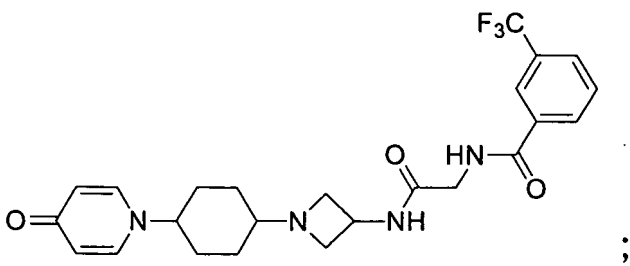
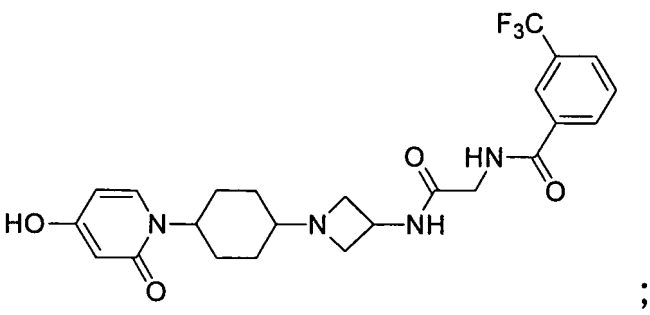
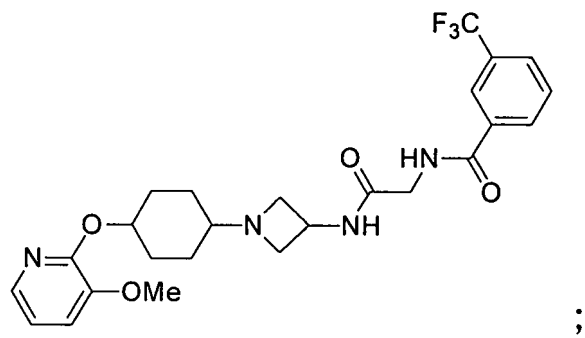
;

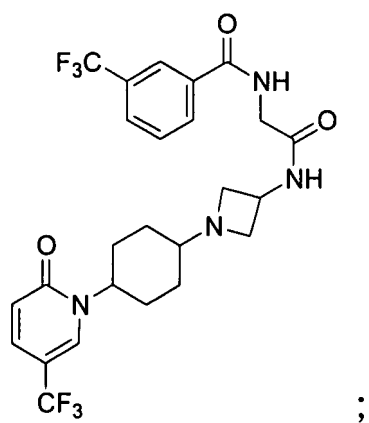
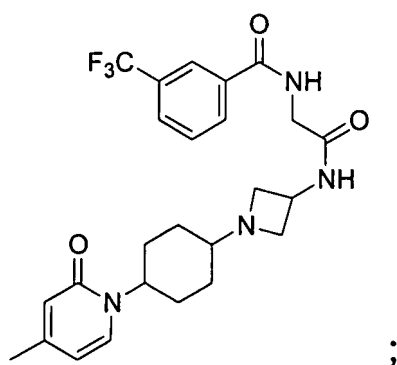
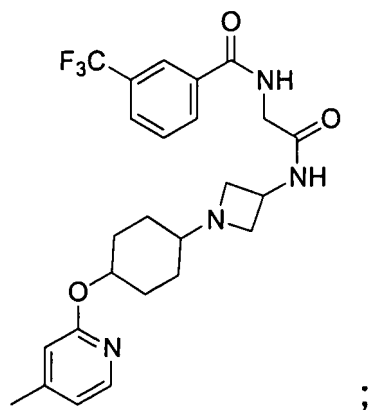
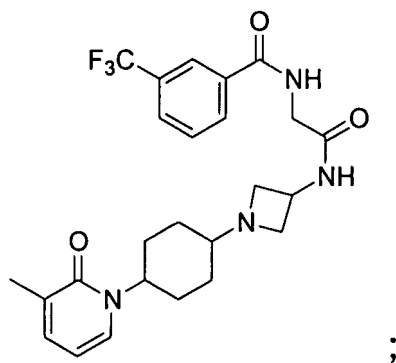


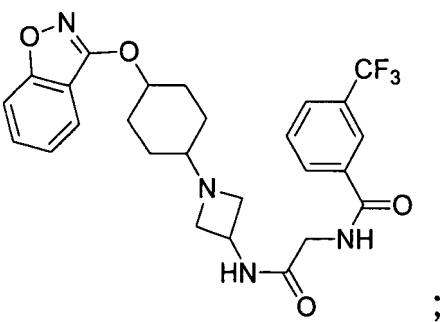
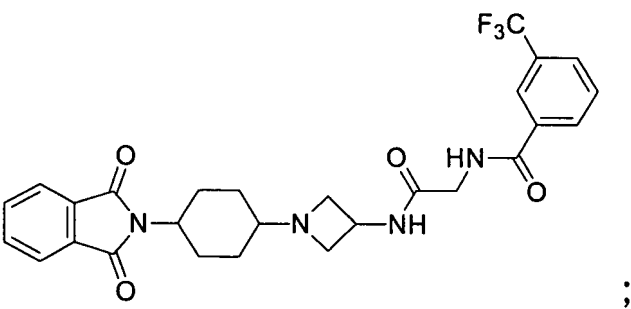
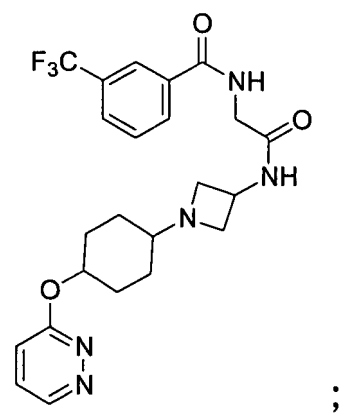
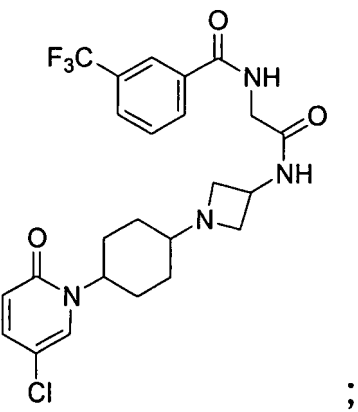
;

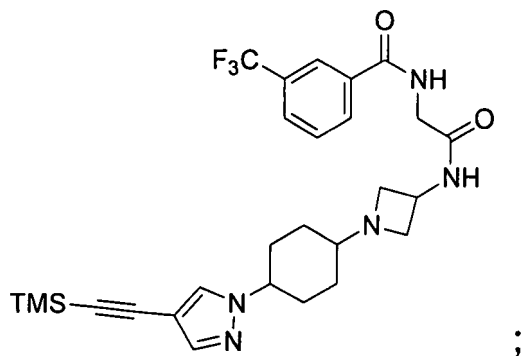
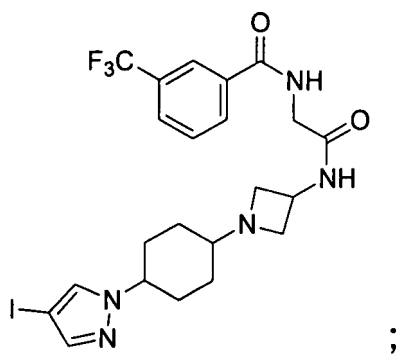
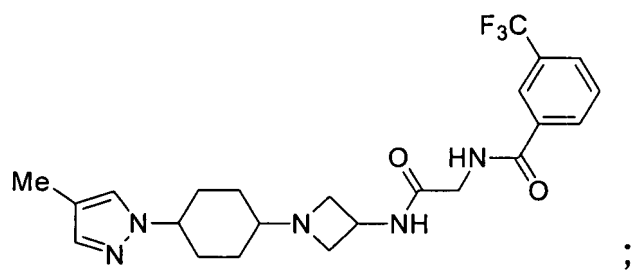
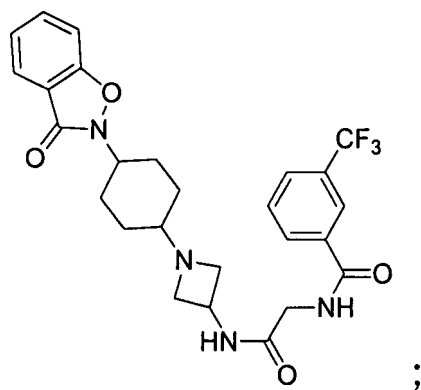


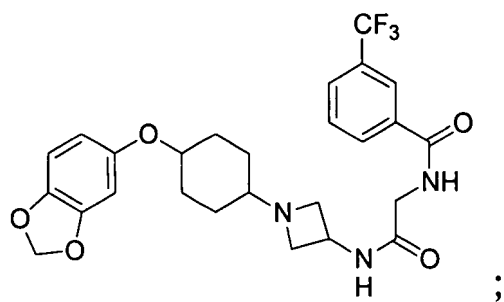
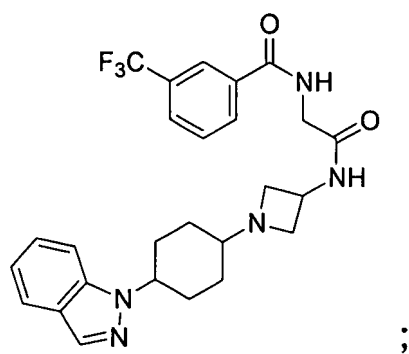
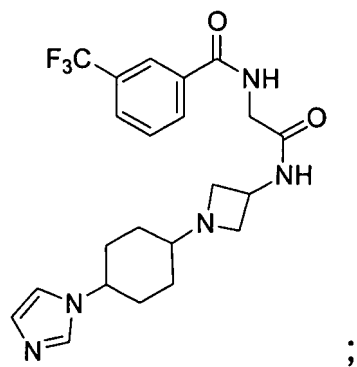
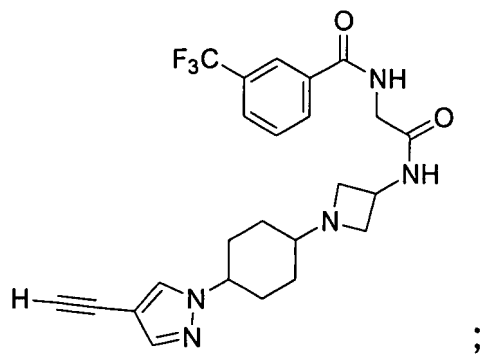
;

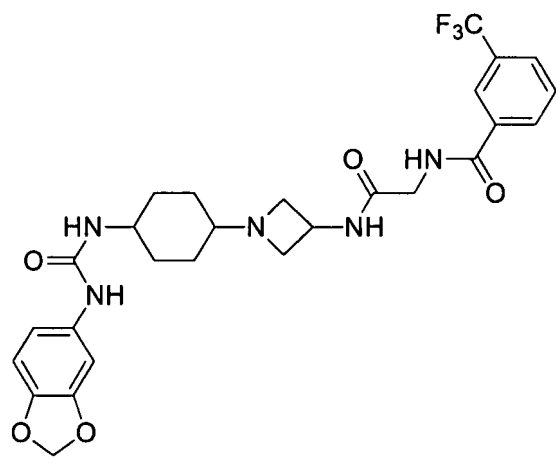
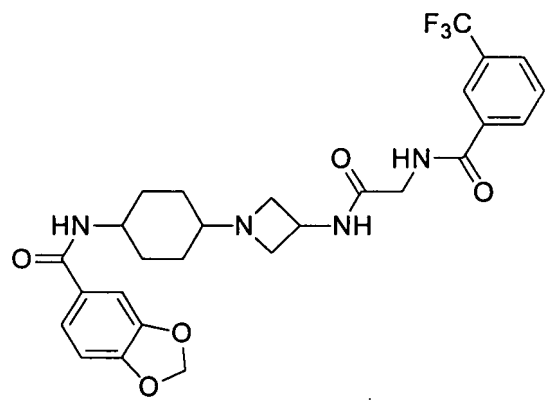
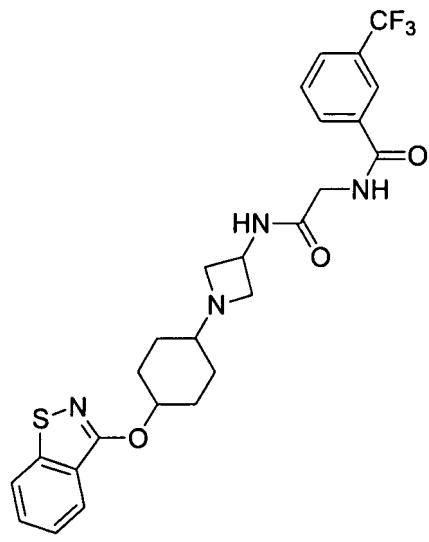


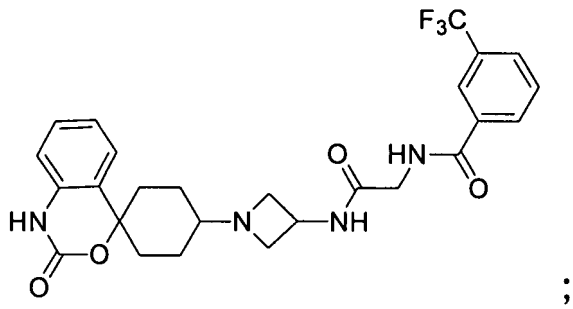
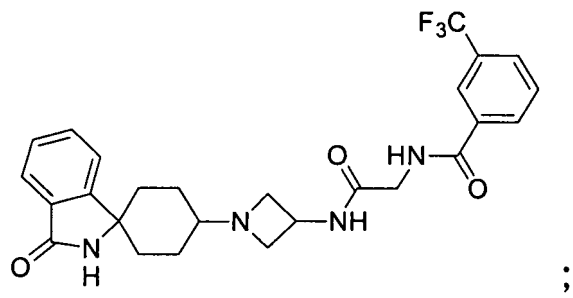
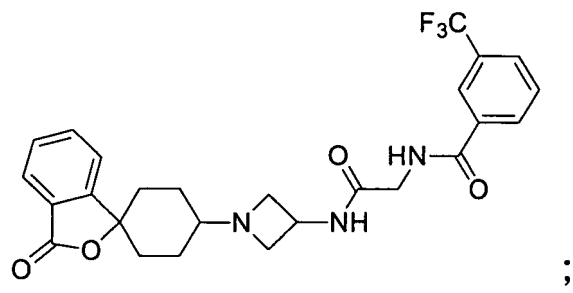
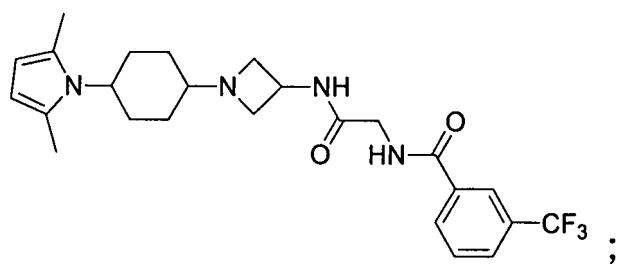


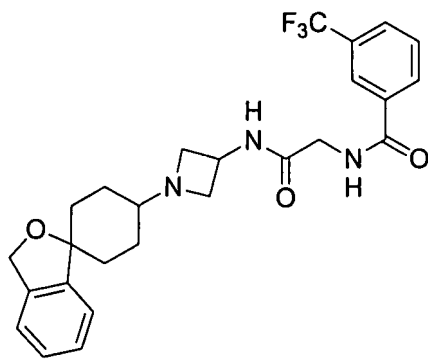






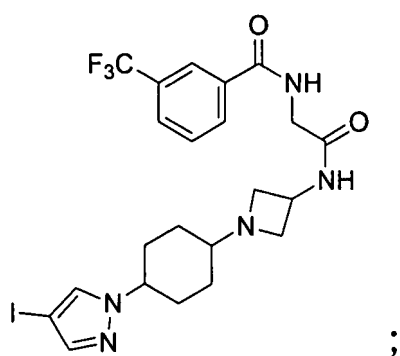
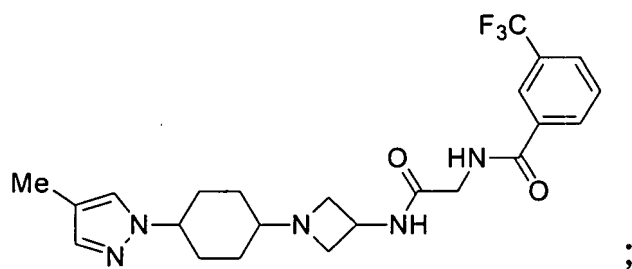


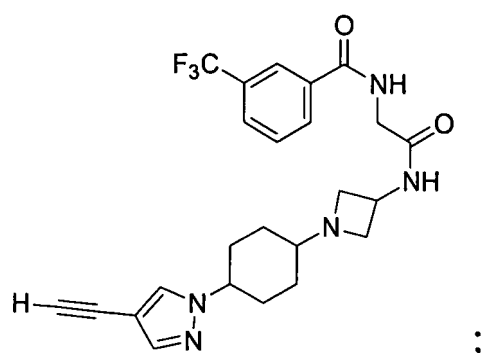
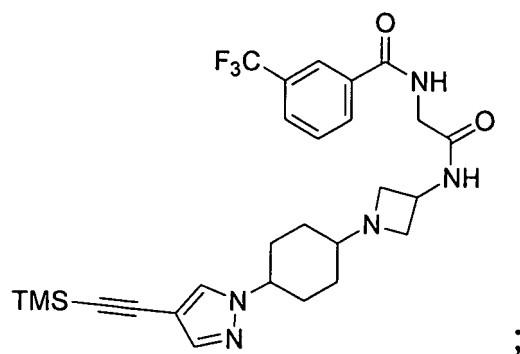




及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

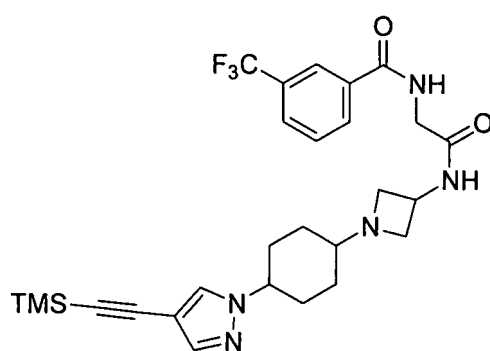
本發明另一實施例係一化合物，此化合物係選自以下組成之群組：





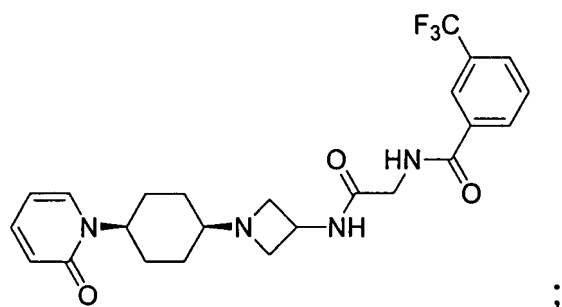
及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例為一化合物，其係

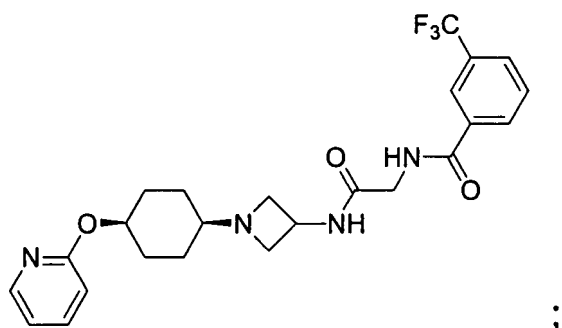


及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

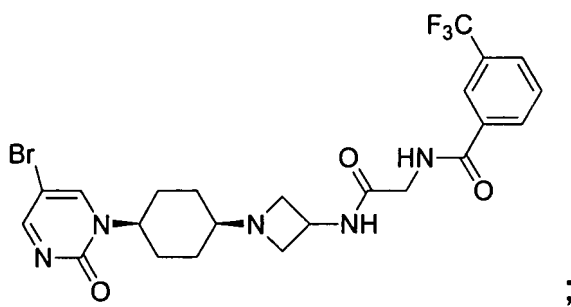
本發明之另一實施例為一化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



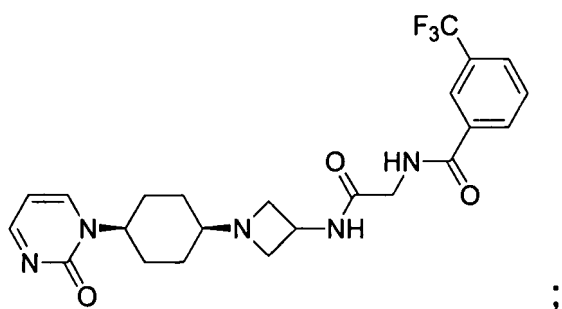
;



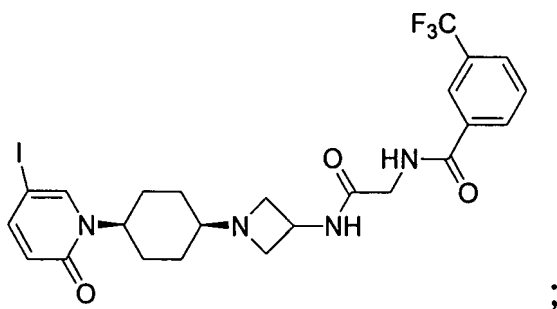
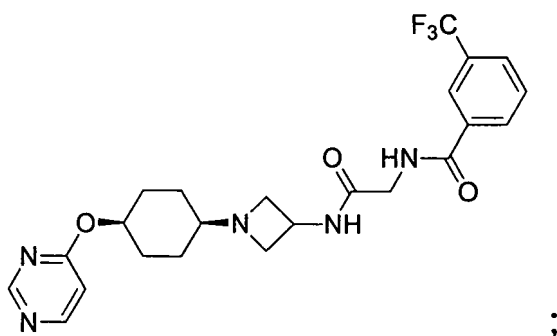
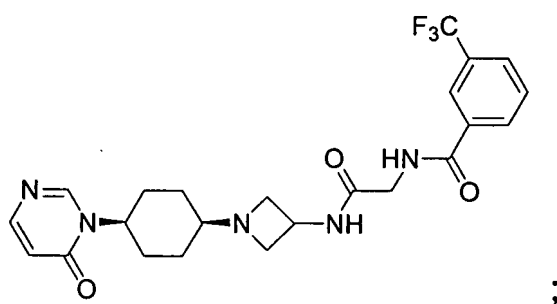
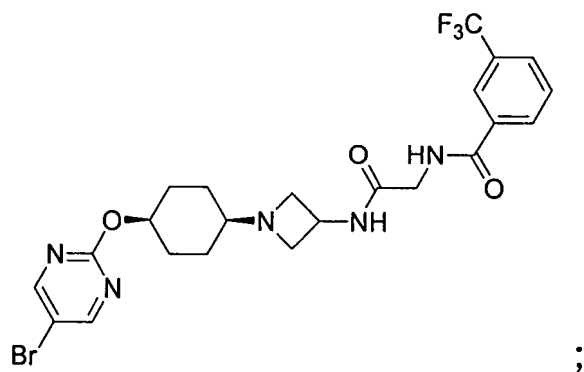
;

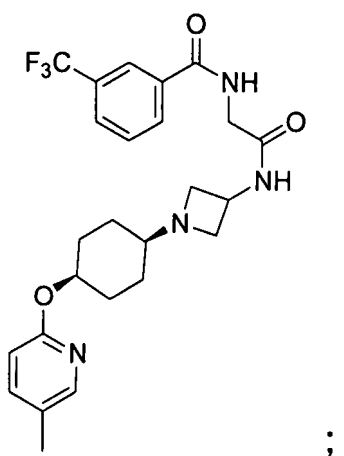
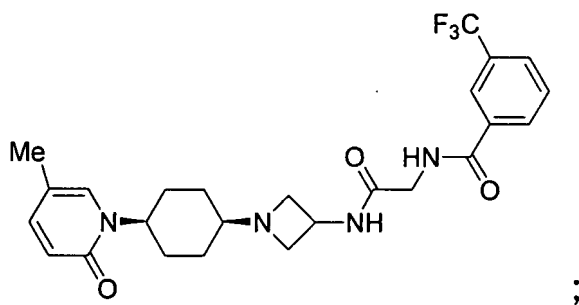
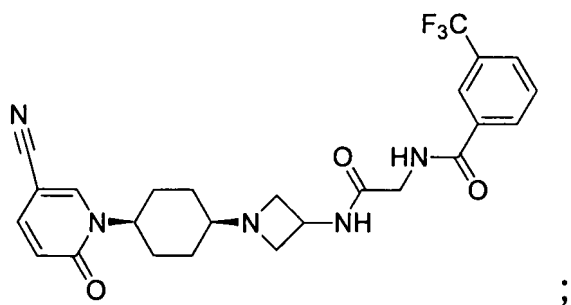
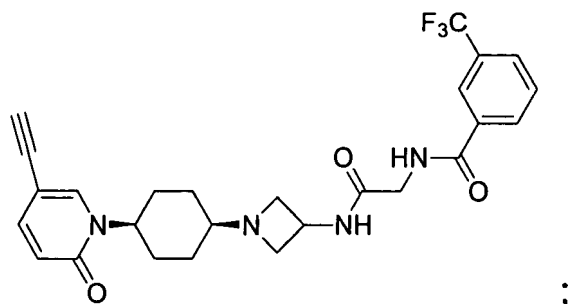


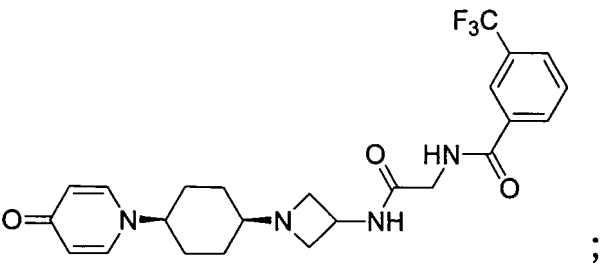
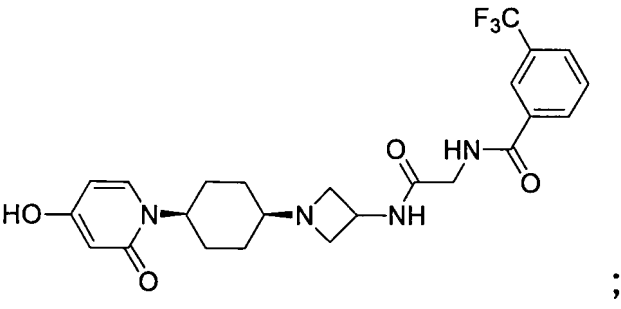
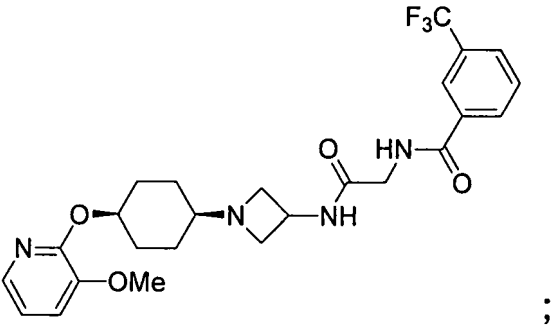
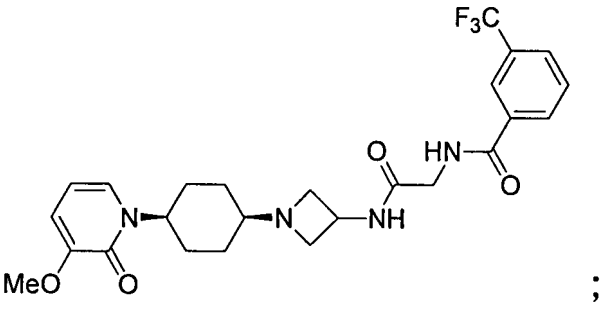
;

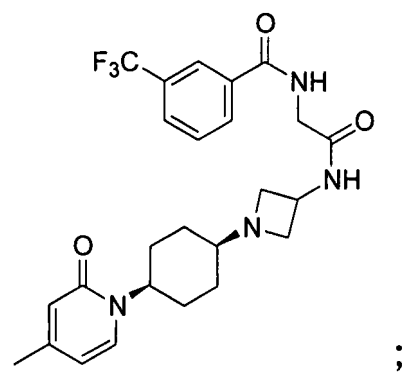
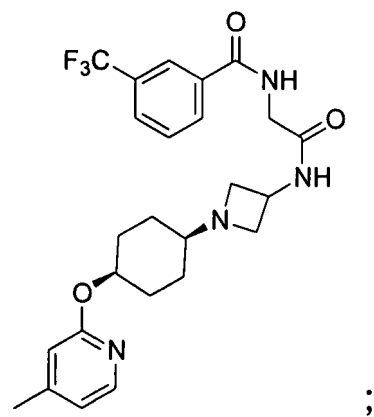
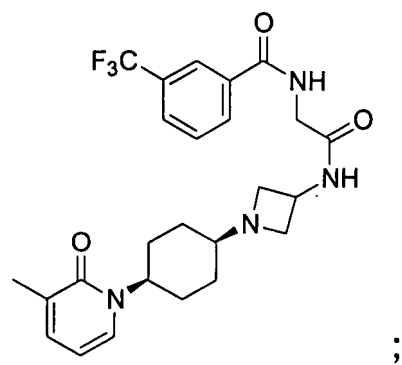
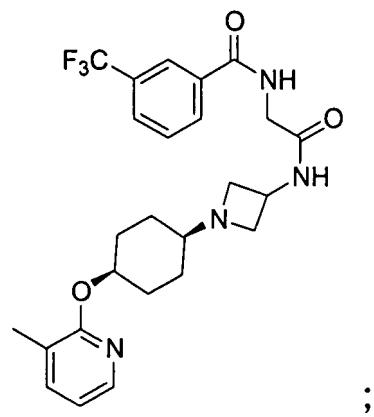


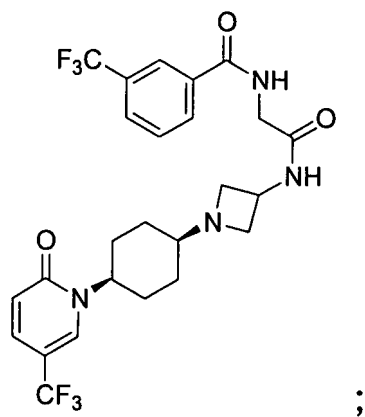
;



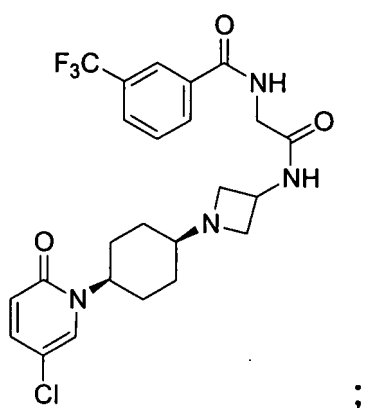




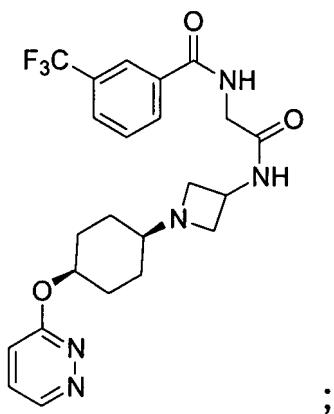




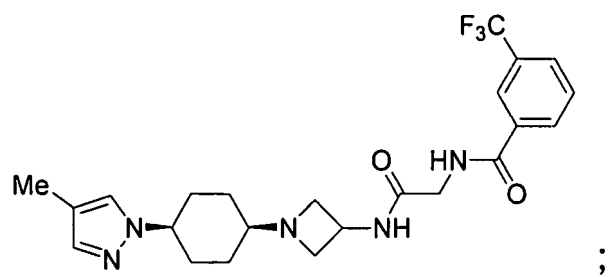
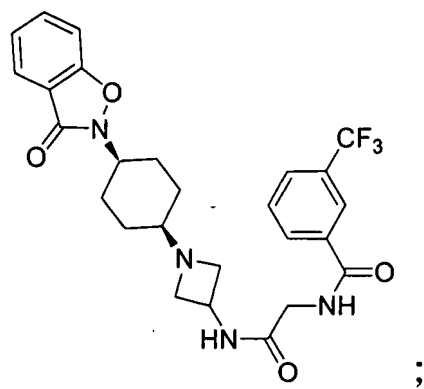
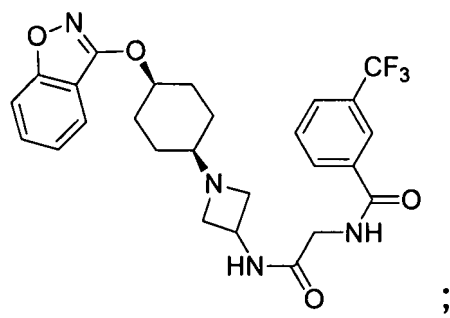
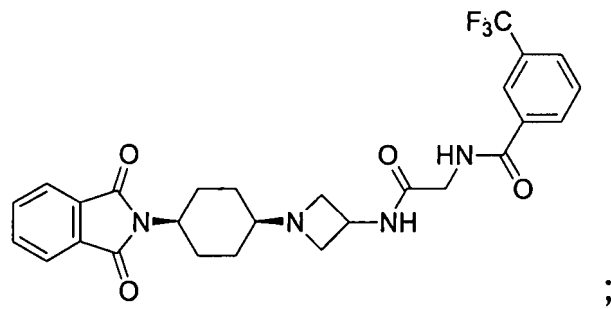
;

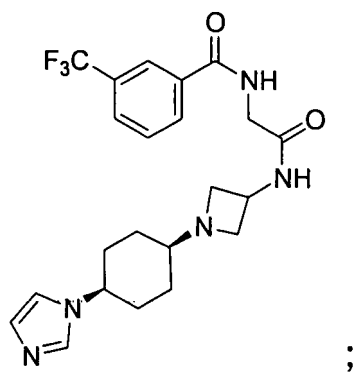
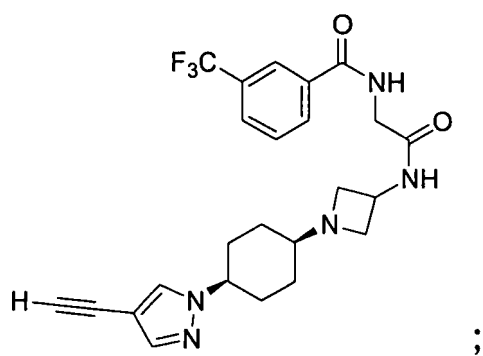
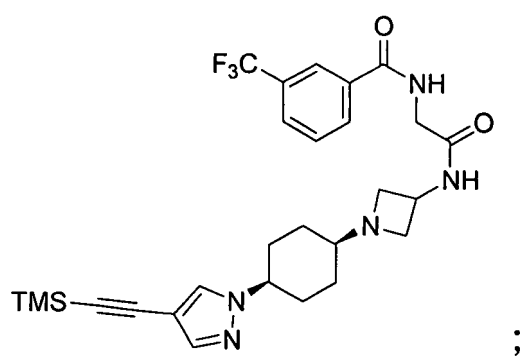
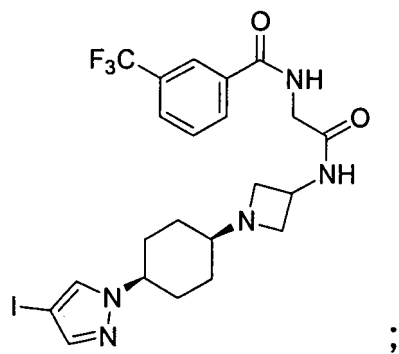


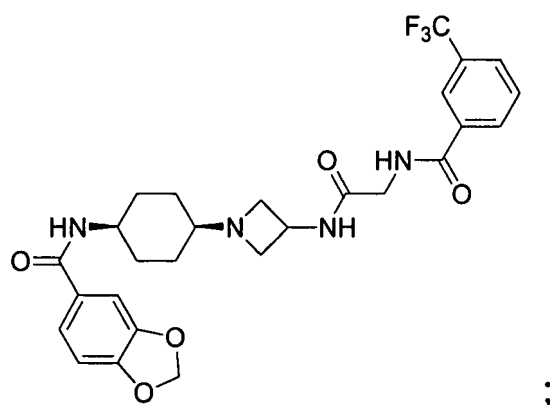
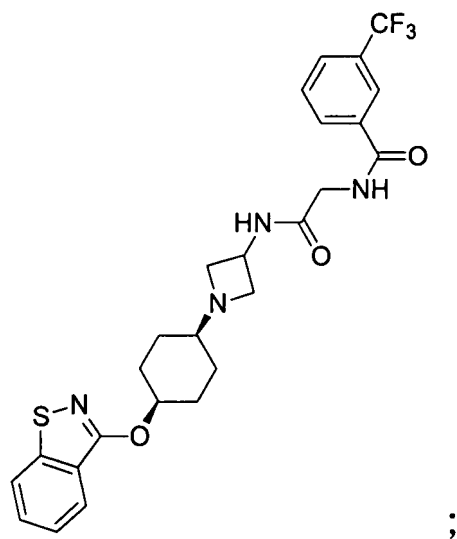
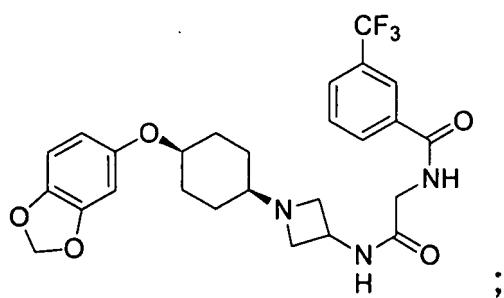
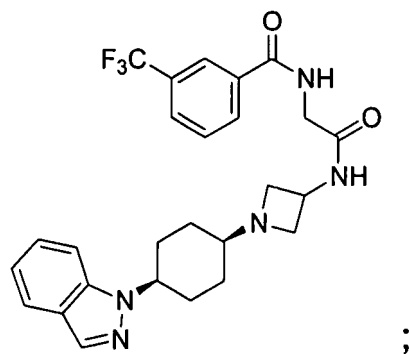
;

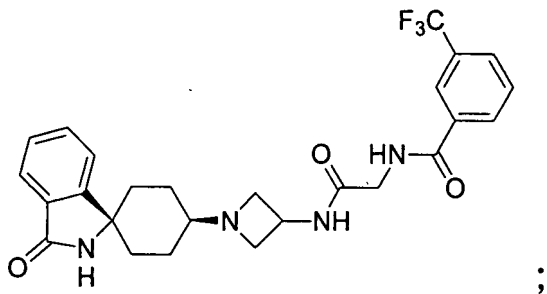
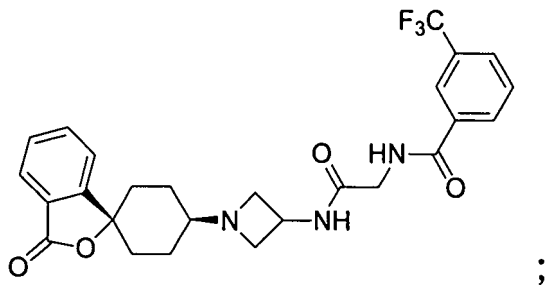
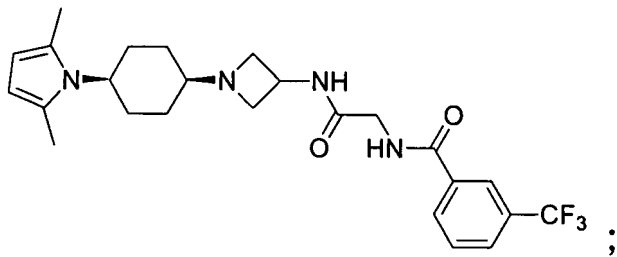
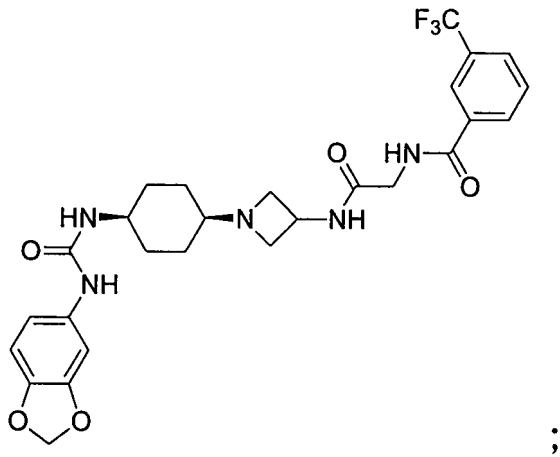


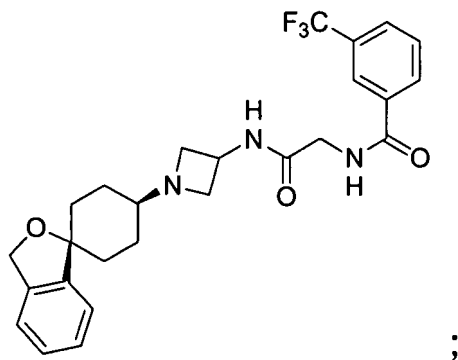
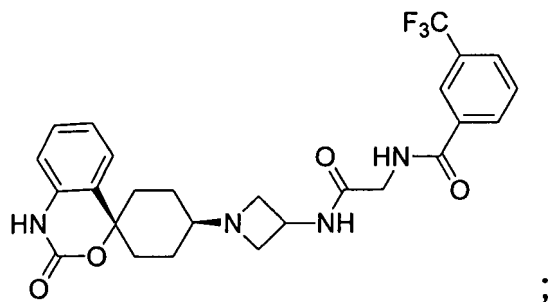
;





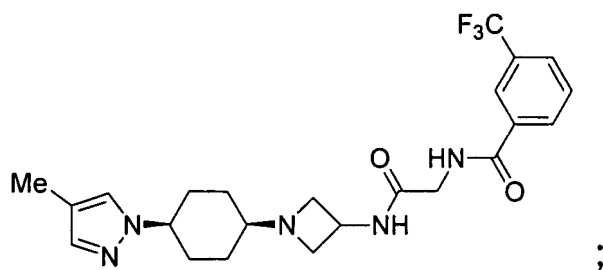


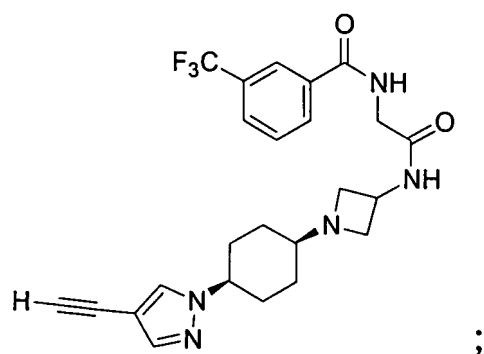
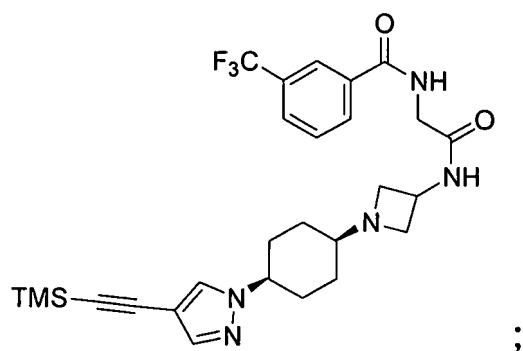
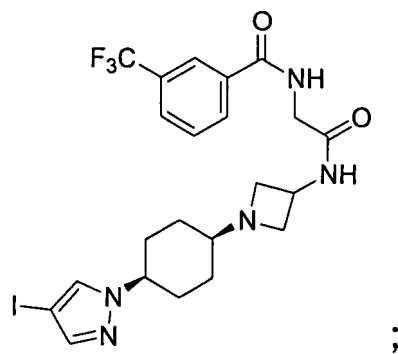




及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

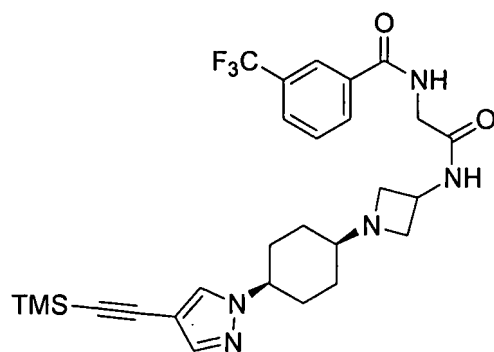
本發明另一實施例係一化合物，此化合物係選自以下組成之群組：





及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例為一化合物，其係



及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明另一實施例係一藥學組合物，包含式(I)及/或式(Ia)之化合物及一藥學上可接受之載體。

本發明之另一實施例為藥學組合物，其包含列於本說明書中實例部分之化合物以及藥學上可接受之載體。

本發明亦提供一種方法，用以預防、治療或緩解CCR2 媒介之症狀、異常或疾病，包含投予有需要之對象治療有效劑量之式(I)及/或式(Ia)化合物或其化合物型式、組合物或藥劑。在本發明之一實施例中，該 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病係為發炎症狀、異常或疾病。

本發明亦提供一種方法，用以預防、治療或緩解CCR2 媒介的炎症性症狀、異常或疾病，其中該症狀、異常或疾病係關於 MCP-1 升高表現或 MCP-1 過度表現，或為一種伴隨上述症狀、異常或疾病而來之發炎狀態，其與 MCP-1 升高表現或 MCP-1 過度表現或 MCP-1 過度表現有關，此方法包含投予有需要之對象治療有效劑量之式(I)及/或式(Ia)化合物或其化合物型式、組合物或藥劑。

本發明亦提供一種方法，用以預防、治療或緩解症狀、異常或疾病，其中該症狀、異常或疾病係選自以下組成之群組：慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、眼部疾患、葡萄膜炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、乾癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、腎炎、器官同種異體移植排斥、肺纖維化、腎功能不全、第二型糖尿病及糖尿病併發症、糖尿病腎病變、肥胖症、體重異常、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病性微血管病、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、敏感性結膜炎、慢性蕁麻疹、氣喘病、過敏性氣喘病、牙周疾病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、擴張型心肌症、心肌梗塞、心肌炎、慢性心臟衰竭、血管狹窄、血管再狹隘、再灌流疾患、腎小球腎炎、固態瘤及癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、前列腺癌及胃癌，此方法包含投予有需要之對象治療有效劑量之式(I)及/或式(Ia)化合物或其化合物型式、組合物或藥劑。

在一實施例中，本發明提供一種方法，用以預防、治療或緩解一症狀、異常或疾病，其中該症狀、異常或疾病係選自以下組成之群組：眼部疾患、類風濕性關節炎、乾癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、慢性阻塞性肺部疾病、過敏性鼻炎、氣喘病、過敏性氣喘病及牙周疾病，此方法包含投予有需要之對象一治療有效劑量之式(I)及/或式(Ia)化合物或其化合物型式、組合物或藥劑。

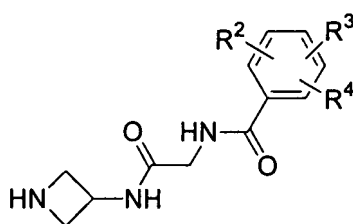
本發明亦關於抑制哺乳動物身上 CCR2 活性之方法，其係藉由服用一有效劑量之至少一式(I)及/或式(Ia)化合物。

於另一實施例中，本發明關於一種製品，其係經由任何實例 1 至實例 41 之方法所製造者。

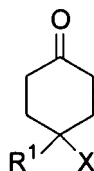
於另一實施例中，本發明關於一種化合物，其為實例 1-41 中任一者之較低極性異構物。

於另一實施例中，本發明關於一種化合物，其為實例 29 之較低極性異構物。

在另一實施例中，本發明亦關於一種製備式(I)化合物的方法，其係包含於還原劑存在下，將式(V)化合物



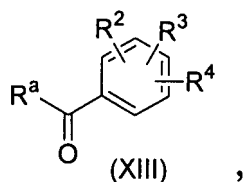
與式(VI)化合物



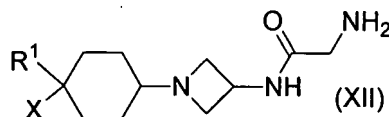
反應，以提供式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明關於藉由上述方法所製造的製品。

在另一實施例中，本發明關於製備式(I)化合物之方法，其係包含於 HOBt/EDCI 或 Et₃N 存在下，將式(XIII)化合物



其中 R_a 係 OH 或 Cl，與式(XII)化合物



反應，以提供該式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明關於藉由上述方法所製造的製品。

於另一實施例中，本發明關於利用 hCCR2 基因替換鼠 (knock-in mice)取得用於氣喘病治療之小分子 CCR2 拮抗劑。

於另一實施例中，本發明關於利用 hCCR2 基因替換鼠 (knock-in mice)取得用於肥胖症治療之小分子 CCR2 拮抗劑。

於另一實施例中，本發明關於利用 hCCR2 基因替換鼠 (knock-in mice)取得實例 46 所述之小分子 CCR2 拮抗劑。

於另一實施例中，本發明關於利用 hCCR2 基因替換鼠 (knock-in mice) 取得實例 47 所述之小分子 CCR2 拮抗劑。

於另一實施例中，本發明關於利用 hCCR2 基因替換鼠 (knock-in mice) 取得實例 48 所述之小分子 CCR2 拮抗劑。

定義

術語「烷基」係指線性和支鏈且至多有 12 個碳原子之基，較佳為至多有 6 個碳原子，除非另有指明，其包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

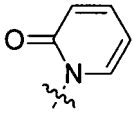
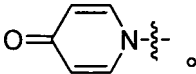
術語「 $C_{(a-b)}$ 」(其中 a 與 b 為整數，係為碳原子之指定數目) 係指烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基之基或指基的烷基部分，其中烷基係作為前綴字根，其兼容含有由 a 到 b 個碳原子。例如， $C_{(1-4)}$ 表示含有 1、2、3 或 4 個碳原子之基。

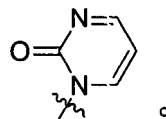
術語「環烷基」係指飽和或部分不飽和之單環或雙環烴環基，其衍生自由單環碳原子上移除一氫原子。典型環烷基基元包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基以及環辛基。額外的例子包括 $C_{(3-8)}$ 環烷基、 $C_{(5-8)}$ 環烷基、 $C_{(3-12)}$ 環烷基、 $C_{(3-20)}$ 環烷基、十氫萘基與 2,3,4,5,6,7-六氫-1H-茚基。

術語「雜環基」係指飽和或部分不飽和之單環環烷基環之基，其中由 1 至 3 個環碳原子係經雜原子所替換，該雜原子係選自由 N、O 或 S。該雜原子可存在於任何容許之氧化態。該自由基可衍生自由碳或氮原子上移除一氫原子。典型之雜環基自由基包括但不限於 2*H*-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啉基、1,3-二氧雜環戊烷基(1,3-二氧戊烷基)、2-咪唑啉基（亦稱為 4,5-二氫-1*H*-咪唑基）、吡唑啉基、2-吡唑啉基、吡唑啉基、四唑基、哌啉基、1,4-二氧雜環己烷基(1,4-二氧基)、嗎啉基、1,4-二硫雜環己烷基(1,4-dithianyl)、硫嗎啉基、哌嗪基(piperazinyl)、氮雜環庚烷基(azepanyl)、六氫-1,4-二氮雜環庚烯基(hexahydro-1,4-diazepinyl)及類似物。

術語「雜芳族」或「雜芳基」係指 5 至 7 員單或 8 至 10 員雙環芳族環系，其包含一至四個選自 N、O 或 S 之雜原子，其中氮和硫原子可存在於任何容許之氧化態。實例包括，但不僅限於苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋唑基、呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異呋唑基、呋唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啉基、嘧啉基、吡咯基、喹啉基、噻唑基及噻吩基。

術語「雜原子」是指氮原子、氧原子或硫原子，其中該氮和硫原子可存在於任何容許之氧化態。

術語「吡啶酮-1-基」是指官能基， 且 。



術語「嘧啶酮-1-基」是指官能基

術語「酮基」係指官能基 $\text{C}=\text{O}$ 。

本發明化合物的鹽類當使用於藥品中時，係指無毒性之「藥學上可接受的鹽類」。FDA 已認可之藥學上可接受的鹽形式(參考 *International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Jan, 66(1), p1)包括藥學上可接受的酸性/陰離子性或鹼性/陽離子性鹽。

於本說明書中，雖然化合物描述為通常藉由矽膠管柱分離，但亦可使用製備型薄層層析法或者高或低壓液相層析法。當透過矽膠型分離介質沖提化合物時，普遍認為最低極性化合物會較高極性化合物先沖提出來。此，術語「較低極性異構物」係指首先由矽膠型分離介質沖提出來之異構物。

縮寫

下列縮寫會使用於本文與整個申請案中。

BOC 或 B	三級丁氧基羰基
Bu	丁基
DAST	三氟化二乙胺硫
DCC	二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷

DMF	二甲基甲醯胺
EDCI	1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)碳二亞胺
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
DIEA	二異丙基乙胺
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
HOBt	羥基苯并三唑
IPA	異丙醇
Me	甲基
Ms	甲磺酸酯
M.S.	分子篩
OAc	乙酸酯
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
PPh ₃	三苯基膦
iPr	異丙基
PyBrop	六氟磷酸溴-參-吡咯啶鎂
RT 或 rt	室溫
TBAF	四丁基氟化銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Ts	甲苯磺酸酯

藥學上可接受之酸鹽/陰離子鹽包括但不限於醋酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、重酒石酸鹽、溴化物、依地酸鈣、右旋樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依托酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、穀氨酸鹽、對羥乙醯氨基苯砷酸鹽、己基間苯二酚鹽、海巴明鹽、氫溴化物、氫氯化物、羥基萘甲酸苯酯、碘化物、乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次醋酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽以及三碘化物。有機或無機酸亦包括但不限於氫碘酸、高氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羥乙基磺酸、草酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

藥學上可接受之鹼鹽/陽離子鹽包括但不限於鋁、2-氨基-2-羥基甲基-丙烷-1,3-二醇(又稱為三(羥甲基)胺基甲烷三羥甲基甲胺或「TRIS」)、氨、苯乍生、叔丁胺、鈣、葡萄糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普魯卡因、膽鹼、碳酸氫膽鹼、氯化膽鹼、環己基胺、二乙醇胺、乙二胺、鋰、LiOMe、L-離胺酸、鎂、葡甲胺、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲基-D-葡萄糖胺、吡啶、鉀、叔丁醇鉀、氫氧化鉀(水性)、普魯卡因、奎寧、鈉、碳酸鈉、鈉-2-乙基己酸(SEH)、氫氧化鈉、三乙醇胺或鋅。

使用方法

本發明係一種預防、治療或緩解 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病之方法，此方法包含投予有需要之對象一有效劑量之式(I)及/或式(Ia)化合物或其化合物型式、組合物或藥劑。

式(I)及/或式(Ia)化合物適用症狀、異常或疾病之實例包括眼部疾患、葡萄膜炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、乾癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、腎炎、器官同種異體移植排斥、肺纖維化、腎功能不全、第一型糖尿病、第二型糖尿病及糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病性微血管病、過重、肥胖症、肥胖症相關胰島素抗性、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、敏感性結膜炎、慢性蕁麻疹、氣喘病、過敏性氣喘病、牙周疾病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、擴張型心肌症、心肌梗塞、心肌炎、慢性心臟衰竭、血管狹窄、血管再狹隘、再灌流疾患、腎小球腎炎、固態瘤及癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓癌、霍奇金氏病、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、前列腺癌及胃癌。

術語「投予」在本發明之方法中係指一種使用式(I)及/或式(Ia)化合物或其化合物型式、組合物或藥劑以治療性或預防性預防、治療或緩解一種症狀、異常或疾病

的方法。這類方法包括在療程的不同時期或於組合型態下同時，投予有效量的所述化合物、其化合物型式、組合物或藥劑。本發明方法應理解為包括所有已知的治療處理方案。

術語「對象」係指患者，其可為動物，典型地為哺乳類動物，典型地為人類，其為治療、觀察或實驗之標的。於本發明中之一面向，該對象為具有風險於（或容易）發展症狀、異常或疾病，該症狀、異常或疾病與升高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關，或該對象為發炎狀態之患者，該發炎狀態伴隨著與升高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關的症狀、異常或疾病。

術語「治療有效量」意指在組織系統、動物或人類中，引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，其為研究者、獸醫師、醫師或其他的臨床師所尋求，而包括能預防、治療或緩解欲治療之症狀、異常或疾病的徵狀。

術語「眼色素層炎」通常係指任何牽涉到眼睛之炎症疾病。葡萄膜炎依據發炎部位不同，可分為臨床不同子類(該類病患百分比)：前眼(51%)、中眼(13%)、後眼(20%)或泛葡萄膜炎(16%)且根據病因，可分為急性(16%)、復發(26%)或慢性(58%)。那些屬於前段眼色素層炎(19%)者，不管是否有積極的治療，終究會發展成不可彌補之視覺損傷，例如單側失明(9%)、雙側失明(2%)或單側或雙側視覺障礙(8%)，大部分的眼色素層炎係先天性的，但已知的肇因包括感染（例如，弓形蟲病、細胞巨大性病毒及類似者）或全身性炎症及/或自體免疫疾

病(例如，幼年型 RA、HLA-B27-相關的脊椎前移病變、類肉瘤病及類似者)之成分導致的罹病。(HLA-B27：人類白血球抗原 B*27-係 I 類表面抗原，其係藉由在染色體 6 上之主要組織相容性複合體(MHC)之 B 位點而編碼，並表現對 T 細胞的微生物抗原。HLA-B27 與一些特定自體免疫疾病如血清陰性脊椎關節病變(seronegative spondyloarthropathies)有強烈相關性。)

做為 CCR2 抑制劑時，本發明化合物投予之有效劑量介於約 0.5 mg 至約 10 g，較佳者為約 0.5 mg 至約 5 g，每日單劑或多劑。投予之劑量會受到下列因素影響：投予途徑、受藥者的健康、體重及年齡、治療的頻率以及同時及無關之處理的存在。

下列情況對於熟悉該項技術者亦為顯而易見，即本發明化合物或其藥學組合物的治療有效劑量會根據所欲效果而變化。因此，最佳投予劑量可由熟悉該項技術者迅速決定，並可依特定化合物之使用、投予模式、製劑強度以及病情進程而變化。此外，與受治療之特定對象相關的因素，包括對象年齡、體重、飲食及投予時間，會導致需要將劑量調整至適當的治療水準。因此，上述劑量為平均情況下的示範性說明。當然，在個別情況下會需要較高或較低劑量，此亦包含於本發明之範疇中。

式(I)及/或式(Ia)之化合物可製成包含任何已知醫藥上可接受載體之藥學組合物。示範性載體包括但不限於任何適當的溶劑、分散介質、塗層、抗菌和抗真菌劑以及等張劑。亦可為調配物成分的示範性賦型劑包括填料、黏合劑、崩散劑以及潤滑劑。

式(I)及/或式(Ia)化合物之藥學上可接受鹽類包括習知無毒鹽類或以無機或有機酸或鹼形成之四級銨鹽。這些酸加成鹽的例子包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、十二烷基硫酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽以及酒石酸鹽。鹼鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉鹽和鉀鹽、鹼土金屬鹽包括鈣鹽和鎂鹽、與有機鹼之鹽如雙環己胺鹽以及與胺基酸之鹽如精胺酸。此外，鹼性含氮之基團可用如鹵化烷基加以四級化。

本發明之藥學組合物可藉由任何可達到其預期之目的手段而投予。實例包括透過非經腸的(parenteral)、皮下、靜脈、肌肉內、腹膜內、經皮、經口(buccal)或經眼(ocular)之途徑而投予。投予可透過口服途徑為交替地或同時地進行。適宜的非經腸投予之調配物包括水溶性型式之活性化合物的水溶液，例如水溶性鹽、酸性溶液、鹼溶液、葡萄糖水溶液、等張碳水化合物溶液以及環糊精包含錯合物。

本發明亦包含一種製造藥學組合物的方法，其包含將藥學上可接受之載體與本發明之任何化合物混合。此外，本發明包括透過混合本發明化合物與藥學上可接受之載體而製成之藥學組合物。在此所述，術語「組成物」涵蓋包含特定含量之特定成分的產品，以及由特定含量之特定成分的混合物所直接或間接形成之產品。

多形體(Polymorph)及溶劑合物

再者，本發明化合物可具有一種或多種的多形體或非晶型結晶形式，其意欲包含於本發明之範疇中。此外，這些化合物可形成溶劑合物，例如與水(即水合物)或與常見的有機溶劑。在此所述，術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一或多個溶劑分子的物理性結合。此物理性結合涉及不同程度的離子或共價鍵結，包括氫鍵。在一些特別的狀況下，可分離該溶劑合物，例如，當一個或多個溶劑分子係結合於該結晶固體之晶格中時。術語「溶劑合物」意欲涵括溶液相和可單離之溶劑合物兩者。非限定之合適溶劑合物實例包括，乙醇合物(ethanolates)、甲醇合物(methanolates)及類似物。

本發明之範疇意欲包含本發明化合物的多形體以及溶劑合物。因此，於本發明中的治療方法，術語「投予」應包含使用本發明化合物或其多形體或溶劑合物來治療、緩解或預防此處所述之症狀、異常或疾病，僅管未特別揭露，然本發明的範疇中顯然包含其多形體或溶劑合物。

於另一實施例中，本發明關於一種實例或式(I)及/或式(Ia)所述且用為藥物之化合物。

於另一實施例中，本發明關於一種化合物之使用，此化合物為實例或式(I)及/或式(Ia)所述者，且用於製備一種治療與升高或過當 CCR 活性相關之疾病的藥物。

本發明的範疇包含本發明化合物的前驅藥物。通常而言，此前驅藥物為該化合物的功能性衍生物，其可迅速於體內轉換為所需之化合物。因此，在本發明中的治療方法中，術語「投予」應包含使用特定揭露之化合物

或未特定揭露之化合物來治療不同的疾病，而該未特定揭露之化合物可於投予病患後，於體內轉變為特定之化合物。選擇及製備適宜之前驅藥物衍生物的傳統程序已描述於如“Design of Prodrugs”, Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

若根據本發明化合物具有至少一個掌性中心，則它們可因此存在為鏡像異構物。若化合物具有兩個或以上的掌性中心，則它們可額外存在為非鏡像異構物。應理解的是所有此類異構物以及其混合物都包含於本發明的範疇中。

若根據本發明化合物的製備方法提供立體異構物的混合物，則這些異構物可透過傳統技術如製備型層析法來分離。該化合物可製備為消旋形式，或是個別之鏡像異構物可透過鏡像選擇合成(enantiospecific synthesis)或解析法(re 溶液)來製備。舉例來說，化合物可藉由標準技術，例如以光學活性酸(例如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸)藉由鹽形成而形成非鏡像異構物對，接著分段結晶與游離鹼再生，而解析為其成分的鏡像異構物。該化合物亦可藉由形成非鏡像異構物的酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除該掌性助劑(chiral auxiliary)而解析。或者，該化合物可使用掌性 HPLC 管柱解析。

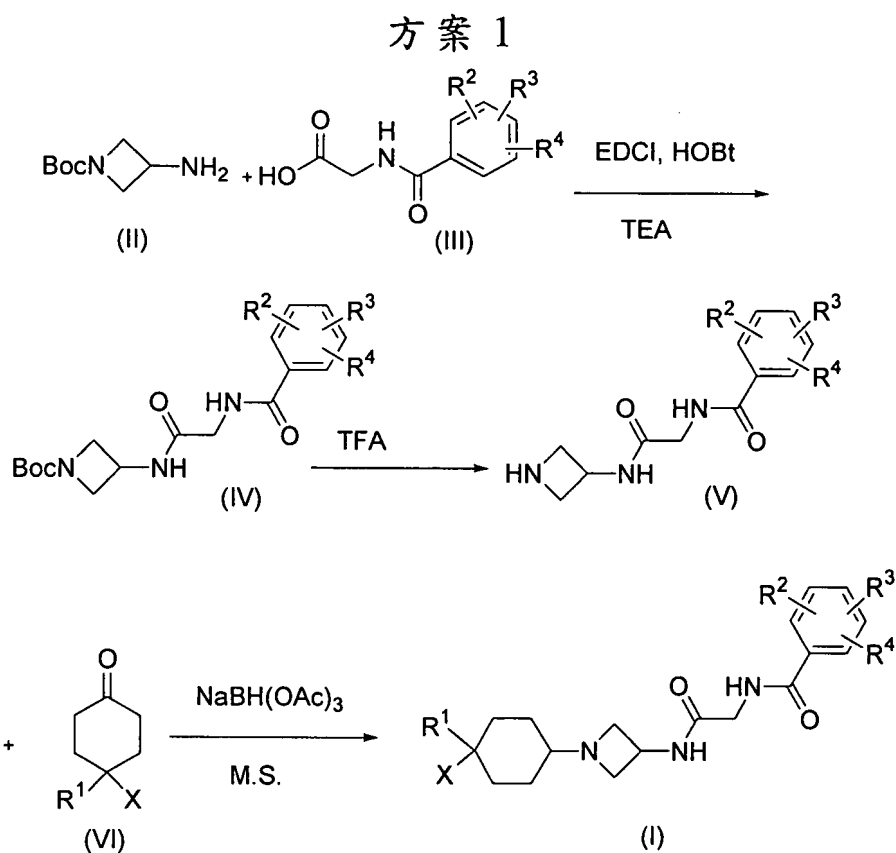
在任何製備本發明化合物的方法中，可能必須及/或理想為保護任何相關分子上之敏感性或反應性基團。此可以透過傳統的保護基團的方式而達成，如描述於下列文獻者：*Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W.

McOmie, Plenum Press, 1973 ; and T.W. Greene & ; P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991。保護基群可視便利性在一隨後階段中利用本技藝已知方法加以去除。

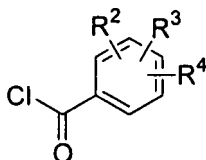
一般反應方案

發明的代表性化合物可依照下述之一般合成方式來合成。式(I)化合物可透過熟悉該項技術者所知的方法來製備。以下的反應方案僅意在代表本發明的實例，並不意欲為本發明之限制。

式(I)化合物可根據方案 1 所概述之製程來製備



方案 1 說明式(I)化合物的合成途徑。將市售可得之氮雜環丁烷(環丁胺 e(II))與酸(III)反應，其中(III)是根據下列文獻所述方法來製備：Ingersoll, A. W. *et. al.*, Organic Syntheses 1932, *XII*, 40-2 替代可經商業管道購得之



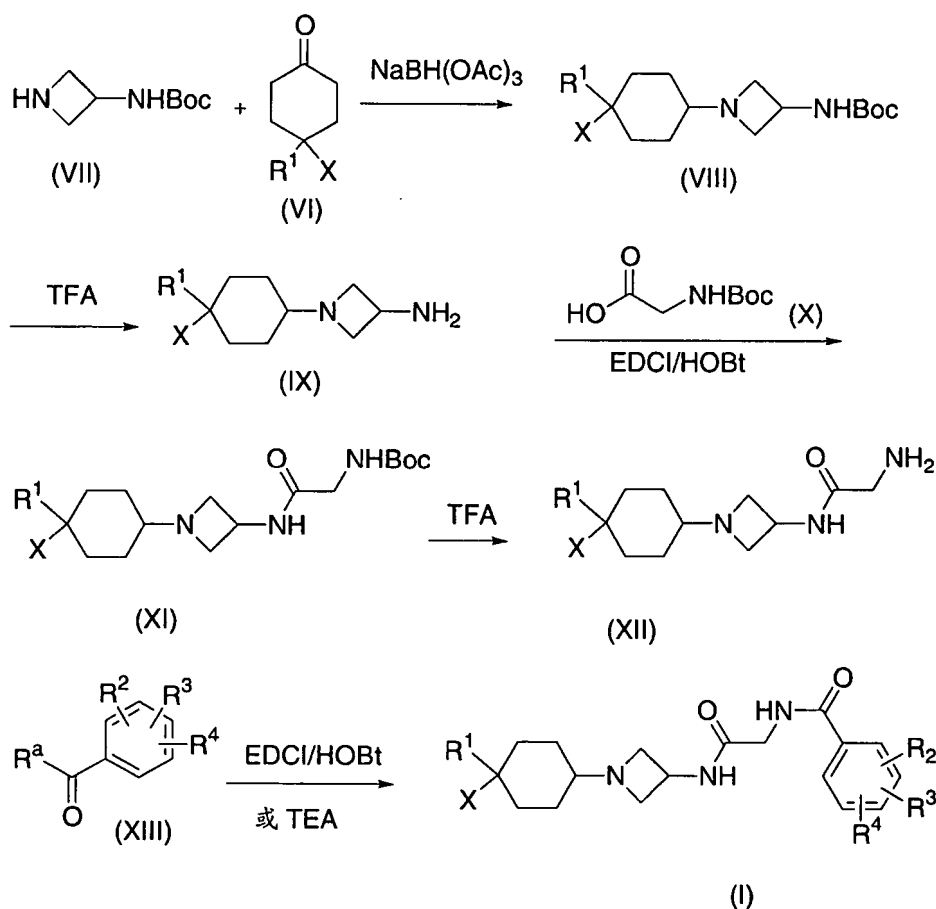
苯并基氯化物，在如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 之耦合試劑的存在下，在如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷之有機溶劑中，溫度介於約 0°C 至約 25°C，以產生對應醯胺(IV)。

將醯胺(IV)用酸如 1N HCl、1N H₂SO₄ 或三氟乙酸處理，並於有機溶劑如二乙基醚、THF、二氯甲烷或二噁烷(二氧 ne)中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生胺(V)。

將胺(V)與經適當取代之酮(VI)反應，並於還原劑如 NaBH₄、NaBH(CN)₃ 或 NaBH(OAc)₃ 存在下，於有機鹼如三乙胺、二乙丙基胺或 N-甲基嗎啉中，含有或不含分子篩且於有機溶劑如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之氮雜環丁烷(I)。

或者，式(I)化合物可根據方案 2 所概述之方法製備。

方案 2



其中 R^a 為 OH 或 Cl

將市售可得的氮雜環丁烷(VII)與經適當取代之酮(VI)反應，並於還原劑如 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、存在下，於有機鹼如三乙胺、二乙基丙基胺或 N-甲基嗎啉中，含有或不含分子篩且於有機溶劑如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之氮雜環丁烷(VIII)。

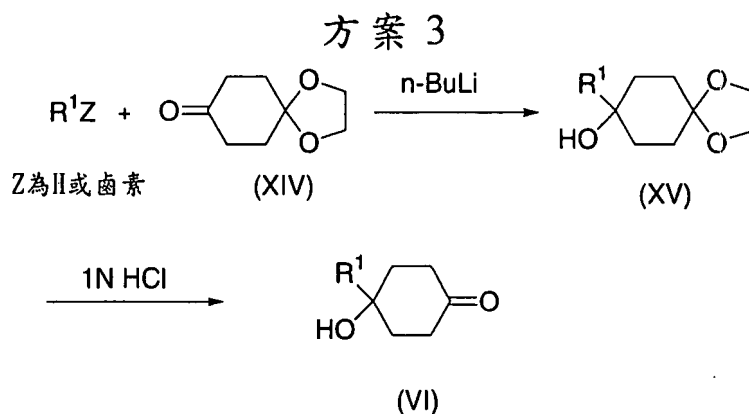
將氮雜環丁烷(VIII)用 1N HCl、1N H_2SO_4 或三氟乙酸處理，並於有機溶劑如二乙基醚、THF、二氯甲烷或二噁烷中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之胺(IX)。

將胺(IX)與酸(X)反應，並於偶合劑如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 存在下，於有機溶劑如 THF、二氯甲烷或 1,2 二氯乙烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之氮雜環丁烷(XI)。

將氮雜環丁烷(XI)用 1N HCl 或 H₂SO₄ 或三氟乙酸處理，並於有機溶劑如二乙基醚、THF、二氯甲烷或二噁烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之胺(XII)。

將胺(XII)與酸(XIII)反應。當 R^a 為 OH 時，該反應係於偶合劑如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 存在下，並在有機溶劑如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行。當 R^a 為氯時，該反應係於有機鹼如三乙胺、二乙基丙基胺或 N-甲基嗎啉存在下，於有機溶劑如 THF，二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之氮雜環丁烷(I)。

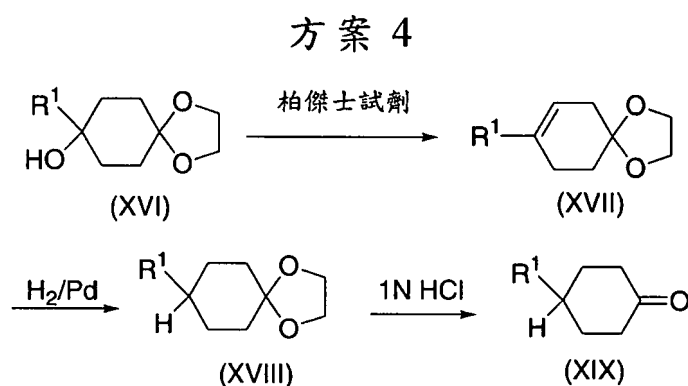
式(I)化合物可衍生自酮(VI)。(VI)的製備係概述於方案 3 中。



將市售可得之芳基鹵化物或芳基烷 R^1Z (其中 R^1 係如式(I)中所定義) 與市售可得之酮(XIV)反應，並在有機金屬劑如 $n\text{-BuLi}$ 、 $i\text{-PrMgBr}$ 或 $i\text{-PrMgCl}$ 存在下，於有機溶劑如醚、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 -78°C 至約 0°C 下進行，以產生相應之縮酮(ketal)(XV)。

將縮酮(XV)用酸如 1N HCl 或 $1\text{N H}_2\text{SO}_4$ 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產相應之酮(VI)。

式(I)化合物可衍生自酮(XIX)。(XIX)之製備係概述於方案 4。

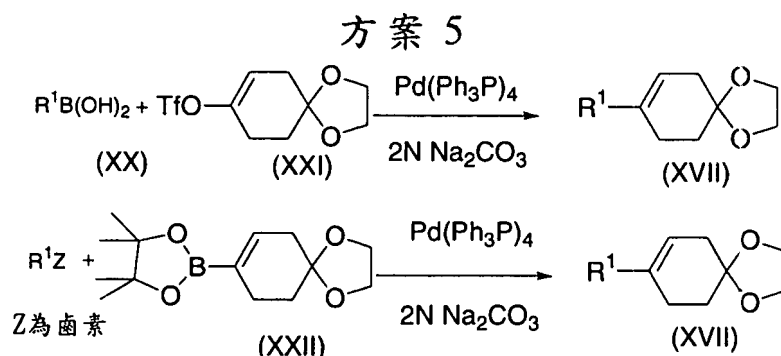


將縮酮(XVI)用脫水劑如柏傑士試劑(Burgess' reagent)處理，並在有機溶劑如醚、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之烯(XVII)。

將烯(XVII)用氫氣處理，並在壓力由約 5 至 50 psi 下且以 5 至 10% Pd/C 催化下，在有機溶劑如甲醇中，在溫度範圍約 25°C 至約 50°C 下進行，以產生相應之烷(XVIII)。

將烷(XVIII)用 1N HCl 或 1N H₂SO₄ 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之酮(XIX)。

此外，化合物(XVII)可根據方案 5 所概述的方法製備。

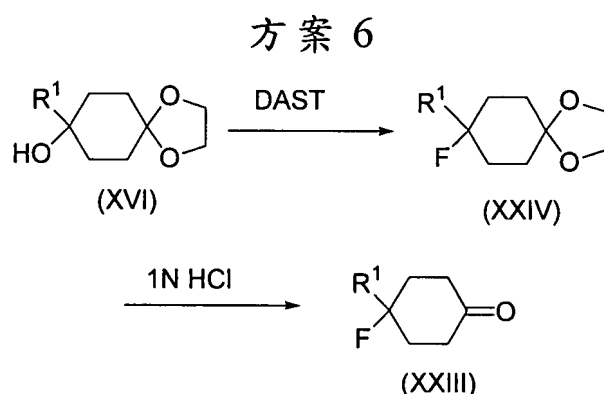


可經商業管道購得之芳基硼酸(XX)，(其中 R¹ 如式(I)所定義)與經由 Pearson, W. *et. al.*, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 9109-9122 方法製成之乙烯基三氟甲磺酸(XXI)在催化劑如 Pd(Ph₃P)₄、PdCl₂(Ph₃P)₂ 或 PdCl₂(dppf)以及鹼如 2N Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 的存在下，於有機溶劑如甲苯、二噁烷或 THF 中進行反應，反應溫度範圍約 80°C 至約 120°C，以產生相應之烯(XVII)。

或者，將市售可得之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物 R¹Z 與乙烯基硼酸酯(boronic ester)(XXII)反應，該乙烯基硼酸酯係根據下列文獻製備：Birch, A.M. *et. al.*, *PCT Int. Appl.* **2006**, WO 2006064189，並於催化劑如 Pd(Ph₃P)₄、PdCl₂(Ph₃P)₂ 或 PdCl₂(dppf)以及鹼如 2N Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 存在下，於有機溶劑如甲苯、二噁烷或

THF 中，於溫度範圍約 80°C 至約 120°C 下進行，以產生相應之烯(XVII)。

式(I)化合物可衍生自酮(XXIII)。酮(XXIII)可根據方案 6 所概述的方法來製備。

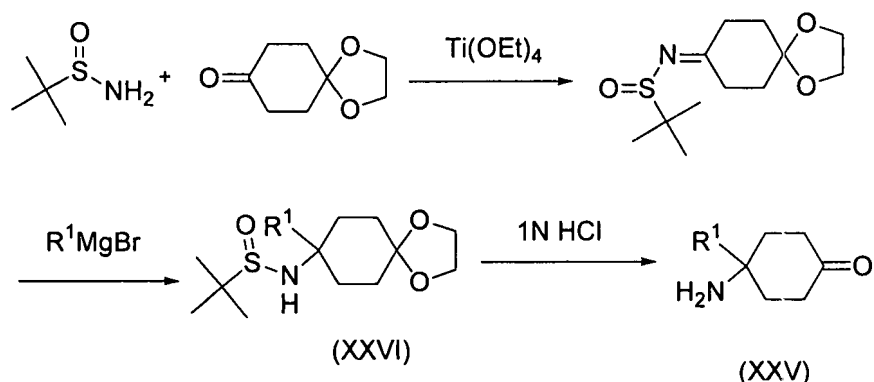


將縮酮(XVI)用氟化劑如 DAST 或三氟磺醯氟化物處理，並在有機溶劑如二氯甲烷、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約-78°C 至約 0°C 下進行，以產生相應之氟化物(XXIV)。

將氟化物(XXIV)用酸如 1N HCl 或 1N H₂SO₄ 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之酮(XXIII)。

式(I)化合物可衍生自酮(XXV)。酮(XXV)可根據方案 7 所概述的方法來製備。

方案 7



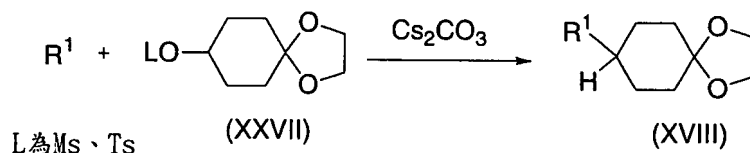
將市售可得之 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸醯胺與市售可得之 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-酮(1,4-二氧-螺環[4.5]癸烷-8-酮)反應，並於偶合劑如 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 或 CuSO_4 存在下，於有機溶劑如二氯甲烷、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 25°C 至約 80°C 下進行，以產生 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-亞基)-醯胺(2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-亞基)-醯胺)。

將 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-亞基)-醯胺用有機金屬劑如 R^1MgBr 或 R^1Li 處理，並於有機溶劑如醚、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 -78°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之磺醯胺(XXVI)。

將磺醯胺(XXVI)用酸如 1N HCl 或 1N H_2SO_4 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之酮(XXV)。

式(I)化合物(其中 R^1 係透過 N 或 O 連結於該環己基環)可根據方案 8 所概述的方法製備。

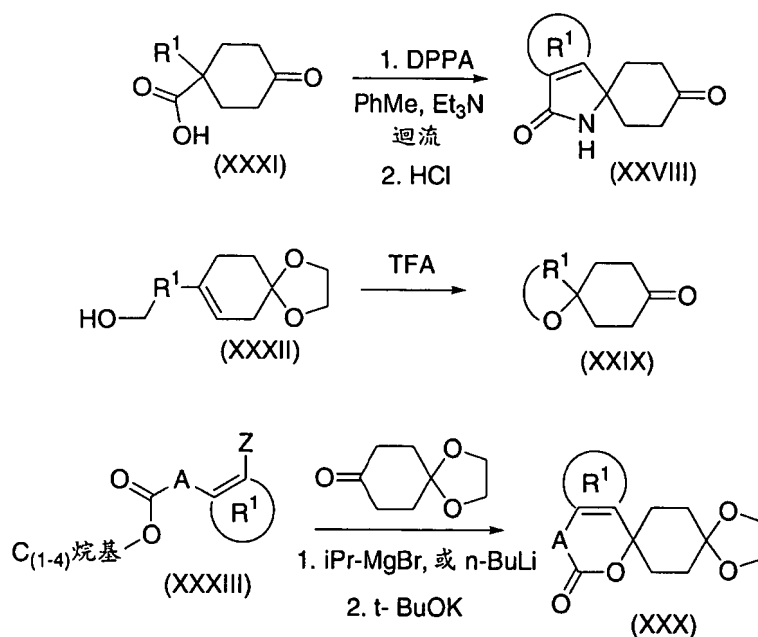
方案 8



將市售可得之經 OH 或 NH 取代的 R^1 與烷基甲磺酸酯或烷基甲磺酸酯 (XXVII) 反應，並於無機鹼如 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 或 NaH 存在下，於有機溶劑如 DMF 或 THF 中，於溫度範圍約 $25^\circ C$ 至約 $80^\circ C$ 下進行，以產生相應之縮酮 (XVIII)。

式(I)之化合物中 R^1 與 X 形成一個五或六元環，此化合物可從化合物 (XXVIII)、(XXIX) 或 (XXX) 製備。式 (XXVIII)、(XXIX) 及 (XXX) 之化合物中 R^1 與 X 形成一個五或六元環，此化合物可從方案 9 之程序製得。

方案 9



其中：

A 係直接鍵或 N；

Z 為 Br 或 I；

DPPA 為疊氮磷酸二苯酯

旋酮環(XXVIII)可透過將式(XXXI)之化合物(其中 R^1 為苯基、取代苯基、雜芳基或取代雜芳基)與疊氮磷酸二苯酯一鹼如三乙基胺，在一如甲苯之溶劑中，以高溫反應後經酸如 HCl 處理。

在另一做法中，將式(XXXII)之羧酮(其中 R^1 為以 CH_2OH 取代之芳基或雜芳基)以濃縮 TFA、HCl、6N H_2SO_4 或甲基酸性硫酸等強酸或甲基酸性硫酸於一如二氯甲烷或氯仿之有機溶劑中處理，溫度介於約 $0^\circ C$ 至約 $25^\circ C$ ，以產生相應之酮(XXXIX)。

最後，為取得式 XXX 之化合物，將具有原酸取代酯或胺基甲酸酯芳之基與雜芳基鹵化物及可經商業管道購得之 1,4-二氧-螺環[4.5]癸烷-8-酮及一金屬化劑(如正丁基鋰或異丙基溴化鎂)反應，溫度介於 $-78^\circ C$ 至約 $0^\circ C$ ，而後以如叔丁氧鉀等鹼處理。精於此技藝者應瞭解，芳基與雜芳基溴化物一般與正丁基鋰配對，且於接近 $-78^\circ C$ 之溫度加入，而芳基與雜芳基碘化物則在靠近 $0^\circ C$ 時，與異丙基溴化鎂更全面反應。

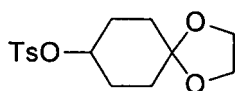
【實施方式】

實例

本發明代表性化合物可依據在此所述一般合成方法加以合成。式(I)化合物可透過熟悉該項技術者所知的方法來製備。以下的實例僅意欲作為本發明的代表性例子，並不意欲為本發明之限制。

實例 1：N-({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

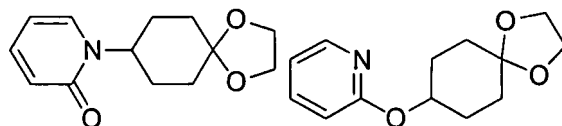
步驟 A：甲苯-4-酸性硫酸 1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基酯



將 1,4-二氧-螺環[4.5]癸烷-8-醇(依據 Kayser, Margaret M. 之方法製備；Clouthier, Christopher M. Journal of Organic Chemistry (2006), 71(22), 8424-8430, 11 g, 70 mmol)的 DCM (100 mL)溶液以 TEA (11 mL, 77 mmol)處理，之後在 0°C 緩慢加入 TsCl (Aldrich, 13.3 g, 70 mmol)。將該反應物在 2 小時內溫熱至室溫。將該溶液分配在 DCM 和水間。有機層以鹽水清洗以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮後產生白色固體，以矽膠管柱在 CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)系統上利用己烷及乙酸乙酯(從 10%乙酸乙酯到 100%乙酸乙酯)純化，而產生白色固態之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.61 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 1.85 (m, 6H), 1.55 (m, 2H)。

步驟 B：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮以及
2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-吡啶



將甲苯-4-酸性硫酸 1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基酯(如上一步驟所製備者, 3.25 g, 10.3 mmol)與 1H-吡啶-2-酮 (Aldrich, 975 mg, 10.3 mmol)之 DMF (10 mL)溶液在 Cs_2CO_3 (Aldrich, 3.36 g, 10.3 mmol)存在下以 80°C 加熱 3 小時後冷卻。將固形物濾出且在真空下去除溶劑。將該殘留物分配在乙酸乙酯和水間。有機層以鹽水清洗, 以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮後以矽膠管柱於 CombiFlash® 系統上利用己烷及乙酸乙酯進行純化(從 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯), 取得標題化合物為白色固體的較低極性官能 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-吡啶及一較高極性官能 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮。

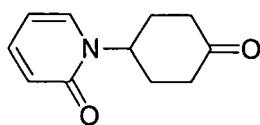
1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 1.90 (m, 8H)。

2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-吡啶

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.95 (s, 4H), 2.01 (m, 6H), 1.75 (m, 2H)。

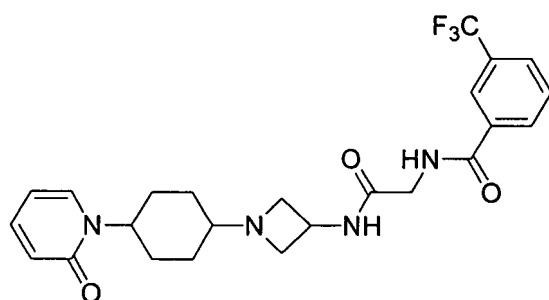
步驟 C : 1-(4-側氧基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮(如前一步驟所製備者, ~ 300 mg, 1.28 mmol)的丙酮(10 mL)溶液以 1N HCl (2 mL)在室溫下處理 4 小時。反應過程利用飽和碳酸氫鈉調整至酸鹼中性。在真空下去除溶劑, 並將殘留物分配在乙酸乙酯和水進行分離間。有機層以鹽水清洗, 以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮以取得白色固體態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 2H), 6.60 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.01 (m, 2H)。

步驟 D : N-($\{1-[4-(2\text{-氧代-2H-吡啶-1-基})\text{-環己基}]\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}\}$ -甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如前一步驟所製備者, 150 mg, 0.79 mmol)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 HCl 鹽(如實例 2 步驟 C 所

製備者，400 mg，1.18 mmol)的 DCM (10 mL)溶液以 TEA (340 μ L，2.40 mmol)處理 10 分鐘後，再以 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Aldrich，510 mg，2.40 mmol)處理 4 小時，反應溫度為室溫。以飽和碳酸氫鈉中止該反應。將該有機層分離且該水層用氯仿/IPA「雞尾酒混合物」(~ 3:1, v/v)萃取三次。將結合的有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮以取得粗產品，並將之以 CombiFlash®系統利用乙酸乙酯及 7N NH_3 之 MeOH 溶液為洗提液進行純化(從純乙酸乙酯到 7N NH_3 之 MeOH 中 5%乙酸乙酯中)以取得兩種固態之標題化合物：一較低極性異構物及一較高極性異構物。

1a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

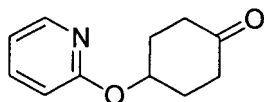
^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (s, br, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

1b：得自矽膠管柱之較低高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

實例 2：N-({1-[4-(吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基
甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

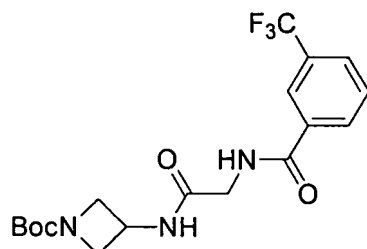
步驟 A：4-(吡啶-2-基氧基)-環己酮



將 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-吡啶(實例 1
步驟 B 所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而
取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H),
7.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, J
= 6.5 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.41 (m, 2H),
2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

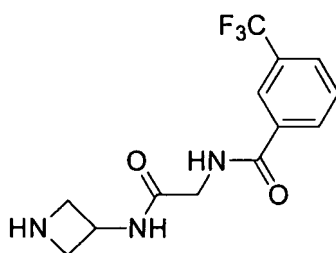
步驟 B：3-[2-(3-三氟甲基-苯并基胺基)-乙醯基胺基]-環丁胺
-1-羧酸叔-丁基酯



將 3-胺基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(AstaTech, 1.2 g, 6.97 mmol)以及(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-乙酸(Bionet Building Blocks, 1.57 g, 6.36 mmol)在室溫下 EDCI(Aldrich, 1.57 g, 6.36 mmol)及 HOBt(Aldrich, 1.22 g, 6.36 mmol)的 DCM 溶液處理四小時。將該反應溶液分配在 DCM 及水間。將有機層以鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮後得到黃色油, 之後藉由使用己烷及乙酸乙酯(由 10%乙酸乙酯至 100%乙酸乙酯)之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱(Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)純化, 而製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟 C : *N*-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺游離鹼、HCl 以及 TFA 鹽



將如上述步驟所製備之 3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(7.5 g, 18.7 mmol)於室溫下溶於在二噁烷(5 mL)及 MeOH (20

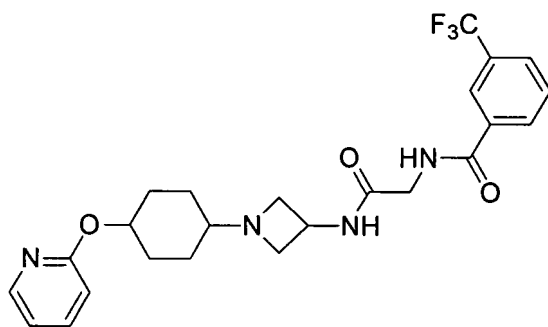
mL)中的 4N HCl。將該反應攪拌額外 4 小時。移除溶劑後，將該殘留物烘乾而製得鹽酸鹽（黃色泡沫）之標題化合物。

將 3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯基氨基)-乙醯基氨基]-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(2.10 g, 5.24 mmol)在室溫下溶於 1:1 之 TFA 與 DCM 之混合溶液(10 mL)中。將該反應攪拌額外 2 小時。移除溶劑後，將該殘留物烘乾而製得含額外 TFA 之 TFA 鹽（無色油）的標題化合物。

將於 MeOH 中的鹽用固體之 Na_2CO_3 處理整夜而得到游離鹼。濾出固體並將該殘餘物烘乾而製得用於示性分析之標題化合物。該 HCl 及 TFA 鹽一般用於進一步的反應。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

步驟 D：N-({1-[4-(吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(吡啶-2-基氧基)-環己酮(步驟 A 所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化製得白色固態之標題化合物。

2a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, br, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

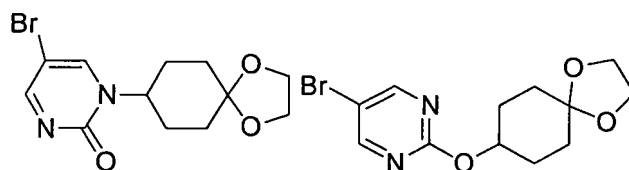
2b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例 3：N-({1-[4-(5-溴-2-氧代-2H-嘧啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：5-溴-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-嘧啶-2-酮及

5-溴-2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嘧啶



從 5-溴-1H-嘧啶-2-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 製成白色固態之標題化合物。

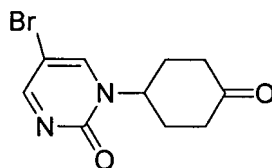
5-溴-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-嘧啶-2-酮

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 1.90 (m, 6H), 1.67 (m, 2H)。

5-溴-2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嘧啶

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (s, 2H), 5.30 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

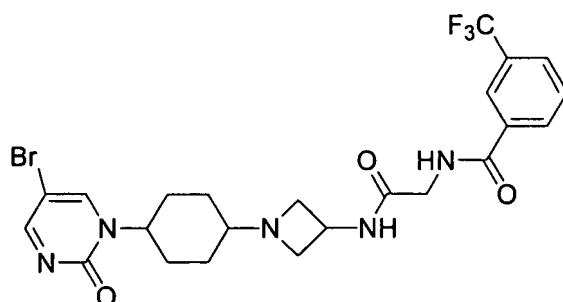
步驟 B：5-溴-1-(4-氧代-環己基)-1H-嘧啶-2-酮



從 5-溴-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-嘧啶-2-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$ ，計算值：271；實測值：272 ($\text{M}+\text{H}$)。

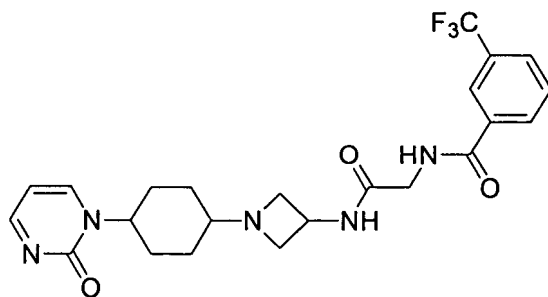
步驟 C: N-({1-[4-(5-溴-2-氧代-2H-嘓啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 5-溴-1-(4-氧代-環己基)-1H-嘓啶-2-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.54 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.96 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)。

實例 4: N-({1-[4-(2-氧代-2H-嘓啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

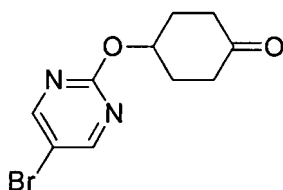


將 N-({1-[4-(5-溴-2-氧代-2H-嘓啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 3 步驟 C 所製備者, ~150 mg, 0.27 mmol)之 MeOH (20 mL)液以 H-Cube®高壓催化加氫反應系統(ThalesNano, Budapest, Hungary)之全氫模式在室溫下利用 10% Pd/C 處理。將結果的溶液濃縮後利用乙酸乙酯及 7N NH₃ 之 MeOH 液為洗提液(從純乙酸乙酯到 5% 7N NH₃ 之 MeOH 液中乙酸乙酯)以 CombiFlash®系統之矽膠管柱純化以取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$, 計算值: 477; 實測值: 478 (M+H)。

實例 5: N-({1-[4-(5-溴-嘓啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

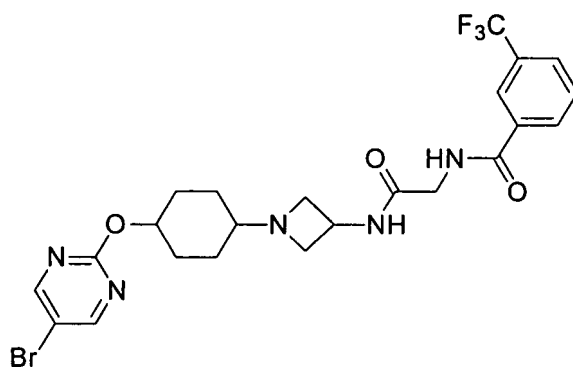
步驟 A: 4-(5-溴-嘓啶-2-基氧基)-環己酮



將 5-溴-2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嘓啶(實例 3 步驟 A 所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 5.38 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

步驟 B : N-($\{1-[4-(5\text{-溴-嘓啶-2-基氧基})\text{-環己基}]\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}\}$ -甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(5-溴-嘓啶-2-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

5a : 得自矽膠管柱之較低極性異構物

^1H NMR (400 MHz, $d_4\text{-MeOH}$) δ 8.45 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.92 (s,

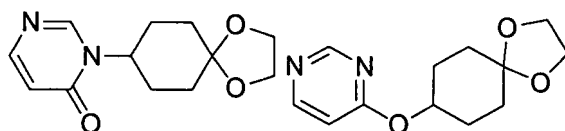
2H), 3.54 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.96 (m, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)。

5b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.55 (m, 2H)。

實例 6：N-({1-[4-(6-氧代-6H-嘧啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3H-嘧啶-4-酮及 4-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嘧啶



從 3H-嘧啶-4-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

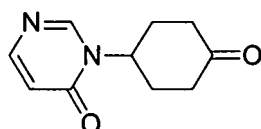
3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3H-嘧啶-4-酮

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 計算值：236；實測值：237 ($\text{M}+\text{H}$)。

4-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嘧啶

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{12}H_{16}N_2O_3$, 計算值 : 236 ; 實測值 : 237 ($M+H$) 。

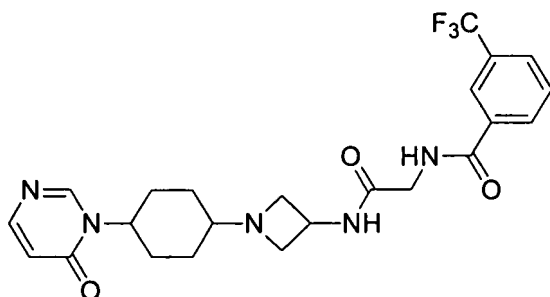
步驟 B : 3-(4-氧代-環己基)-3H-嘓啶-4-酮



將 3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3H-嘓啶-4-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.11 (m, 2H) 。

步驟 C : N-({ 1-[4-(6-氧代-6H-嘓啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基 } - 甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 3-(4-氧代-環己基)-3H-嘓啶-4-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲

基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

6a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

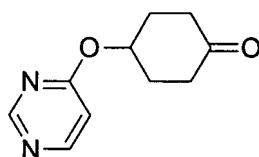
^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, br, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.30 (m, 2H)。

6b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)。

實例 7：N-({1-[4-(嘓啶-4-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基
甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

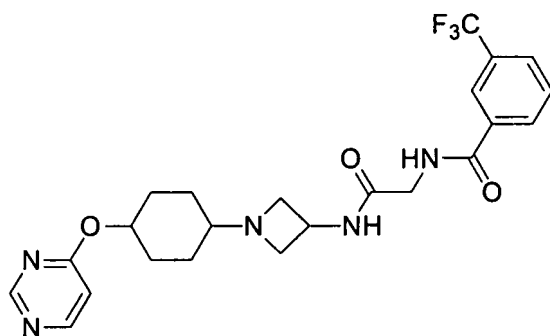
步驟 A：4-(嘓啶-4-基氧基)-環己酮



從 4-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嘓啶(實例 6 步驟 A 所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{10}H_{12}N_2O_2$ ，計算值：192；實測值：193 (M+H)。

步驟 B : N-({1-[4-(嘓啶-4-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(嘓啶-4-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

7a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.55 (s, 1H), 8.38 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.30 (m, $J = 6.0$ Hz,

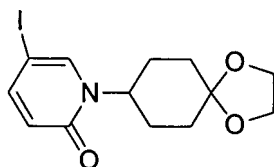
2H), 4.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

p7b：高極性區分

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{23}H_{26}F_3N_5O_3$ ，計算值：477；實測值：478 ($M+H$)。

實例 8：N-({1-[4-(5-碘-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲鹽基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲鹽胺

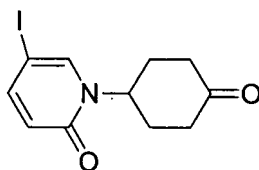
步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-5-碘-1H-吡啶-2-酮



從 5-碘-1H-吡啶-2-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.80 (m, 4H)。

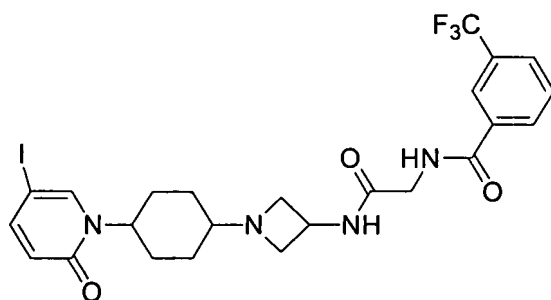
步驟 B：5-碘-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-5-碘-1H-吡啶-2-酮 (如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)。

步驟 C : N-($\{1-[4-(5\text{-碘-2-氧代-2H-吡啶-1-基})\text{-環己基}]\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}\}$ -甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 5-碘-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

8a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

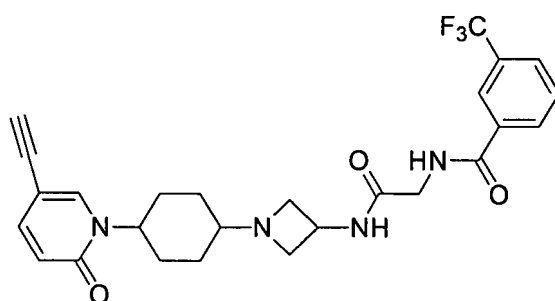
^1H NMR (400 MHz, $d_4\text{-MeOH}$) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.32 (d, $J = 6.5$ Hz,

1H), 4.82 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.75 (m, 4H)。

8b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.05 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。

實例 9：N-({1-[4-(5-乙炔基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

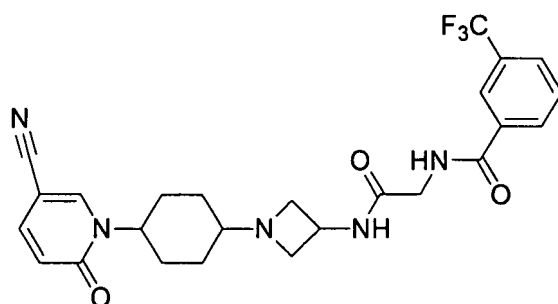


N-({1-[4-(5-碘-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(如實例 8 步驟 C 所製備者, 450 mg, 0.75 mmol)、乙炔基-三甲基-矽烷(Fluka, 100 mg, 1.02 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (Aldrich, 0.02 mmol)、 CuI (Aldrich, 0.02 mmol)與 TEA (1 mL)在室溫氬氣下於 THF (6 mL)中混合。反應作用攪拌

過夜。將固形物濾出並將殘留物分配在水及氯仿/IPA「雞尾酒」(~ 3:1, v/v)間。有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮以取得粗產品，將之以 TBAF (Aldrich, 1.0 N in THF, 2 mL)在室溫下處理 30 分鐘。去除溶劑，並將殘留物以 CombiFlash®系統利用乙酸乙酯和 7N NH_3 之 MeOH 溶液為洗提液(從純乙酸乙酯到 7N NH_3 之 MeOH 溶液中 5%乙酸乙酯)進行純化，以取得黃色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.60 (m, 4H)。

實例 10：N-({1-[4-(5-氟基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

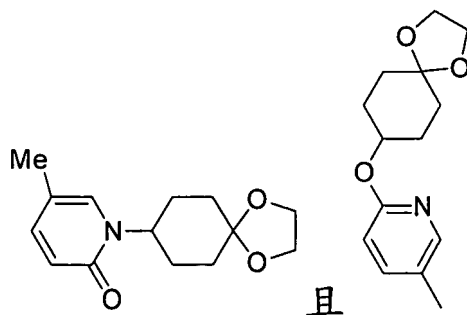


N-({1-[4-(5-碘-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基溶液}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (實例 8 步驟 C 所製備者, 300 mg, 0.5 mmol)、CuCN (Aldrich, 1 mmol)、DMF (4 mL) 在密封管中以 180°C 接受微波輻照 30 分鐘。將固形物濾出, 並將殘留物分配在水與氯仿/IPA「雞尾酒」(~3:1, v/v) 之間。將有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾及濃縮而取得粗產品, 之後利用乙酸乙酯及 7N NH₃ 之 MeOH 液為洗提液(從純乙酸乙酯到 7N NH₃ 之 MeOH 液中 5% 乙酸乙酯)以 CombiFlash® 系統純化, 取得黃色固態之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)。

實例 11：N-({1-[4-(5-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-5-甲基-1H-吡啶-2-酮
及 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-5-甲基-吡啶



從 5-甲基-1H-吡啶-2-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-5-甲基-1H-吡啶-2-酮

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{14}H_{19}NO_3$ 計算值: 249;

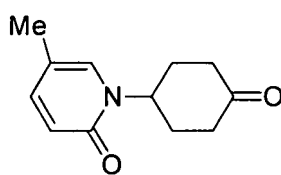
實測值: 250 (M+H)。

2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-5-甲基-吡啶

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{14}H_{19}NO_3$: 249; 實測

值: 250 (M+H)。

步驟 B: 5-甲基-1-(4-側氧基-環己基)-1H-吡啶-2-酮

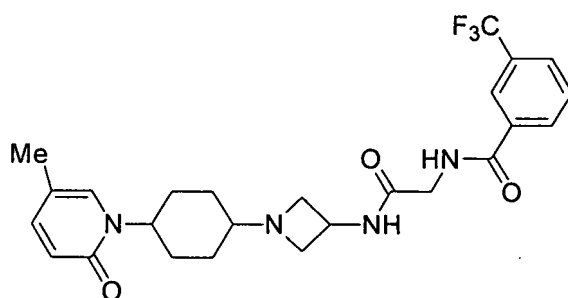


將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-5-甲基-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取白色固態之標題化合物。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.33

(m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (m, 4H)。

步驟 C: N-({1-[4-(5-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

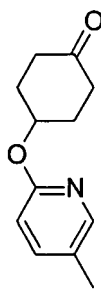


將 5-甲基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

實例 12: N-({1-[4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

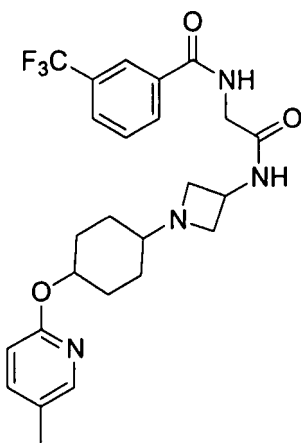
步驟 A：4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己酮



從 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-5-甲基-吡啶 (實例 11 步驟 A 所製備者) 利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{12}H_{15}NO_2$: 205.11 ; 實測值 : 206.6 ($M+H$) 。

步驟 B：N-({1-[4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



從 4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲

基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

12a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

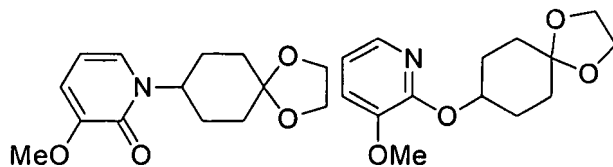
^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.06 - 5.22 (m, 1H), 4.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.84 (br s., 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 1.41 - 1.64 (m, 6H)。

12b：得自矽膠管柱之較低極性異構物

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 6.97 (br.s., 1H), 6.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.81 - 4.98 (m, 1H), 4.41 - 4.66 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.89 - 3.10 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.57 (br.s., 2H), 1.36 - 1.49 (m, 2H)。

實例 13：N-({1-[4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲氧基-1H-吡啶-2-酮及 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-3-甲氧基-吡啶



從 3-甲氧基-1H-吡啶-2-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

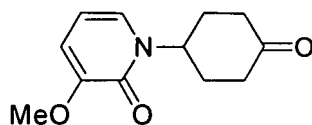
1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲氧基-1H-吡啶-2-酮：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.90 (m, 8H)。

2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-3-甲氧基-吡啶：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

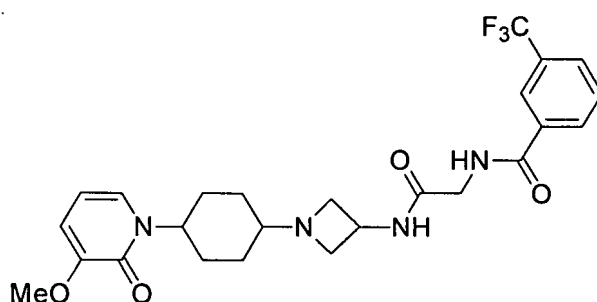
步驟 B：3-甲氧基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲氧基-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.02 (m, 2H)。

步驟 C：N-({1-[4-(3-甲氧基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 3-甲氧基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

13a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.15 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.5$

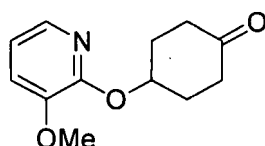
Hz, 2H), 3.15 (s, br, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)。

13b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。

實例 14：N-({1-[4-(3-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：4-(3-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-環己酮

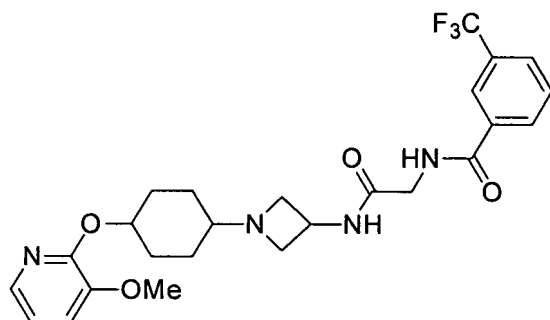


將 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-3-甲氧基-吡啶(實例 13 步驟 A 所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.51 (m,

1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (m, 4H)。

步驟 B：N-({1-[4-(3-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

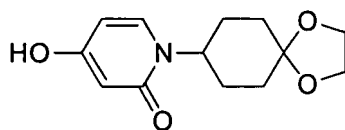


將 4-(3-甲氧基-吡啶-2-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)。

實例 15：N-({1-[4-(4-羥基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

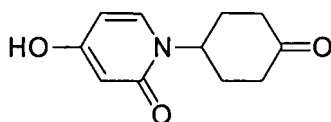
步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-羥基-1H-吡啶-2-酮



從 4-羥基-1H-吡啶-2-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 1.90 (m, 6H), 1.67 (m, 2H)。

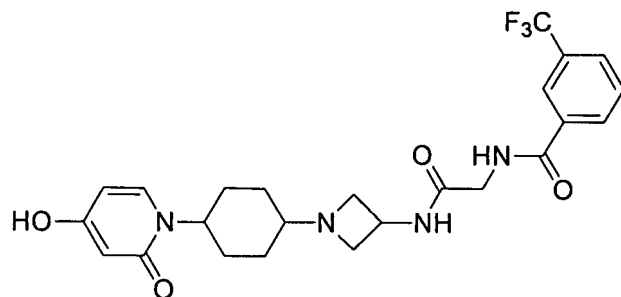
步驟 B：4-羥基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-羥基-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z)：Calcd. 對於 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ，計算值：207；實測值：208 ($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 C：N-({1-[4-(4-羥基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-羥基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

15a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

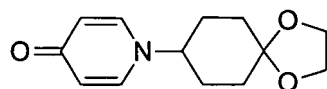
^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.65 (s, br, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

15b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 9.12 (s, br, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H).

實例 16：N-({1-[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲鹽基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲鹽胺

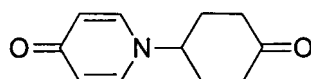
步驟 A：1-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-4-基)-1H-吡啶-2-酮



從吡啶-4-醇(Aldrich)以 t-BuOK (Aldrich)為鹼利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 5.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.65 (m, 2H)。

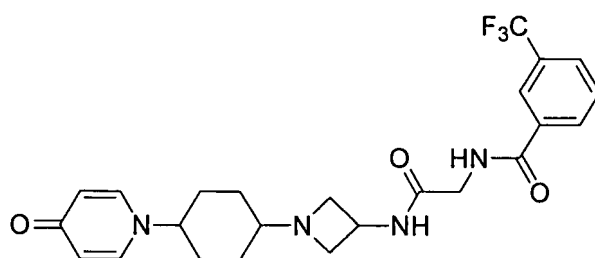
步驟 B：1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-4-酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-4-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ，計算值：191；實測值：192($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 C：N-({1-[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲鹽基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲鹽胺

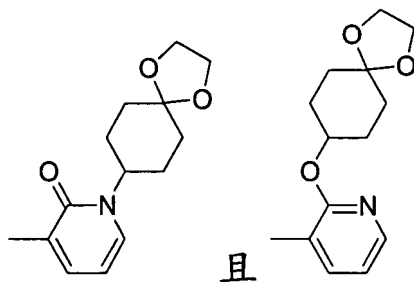


將 1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-4-酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(如實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.65 (m, 2H)。

實例 17：N-({1-[4-(3-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

**步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1H-吡啶-2-酮
及 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-3-甲基-吡啶**



從 2-羥基-3-甲基吡啶(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

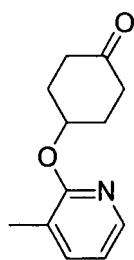
1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1H-吡啶-2-酮

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{14}H_{19}NO_3$: 249.14 ; 實測值 : 250.1 (M+H)。

2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-3-甲基-吡啶

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{14}H_{19}NO_3$: 249.14 ; 實測值 : 250.1 (M+H)。

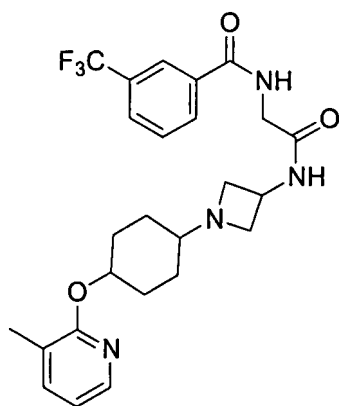
步驟 B : 4-(3-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己酮



將 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-3-甲基-吡啶(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{12}H_{15}NO_2$: 205.11 ; 實測值 : 206.6 (M+H)。

步驟 C : N-($\{1-[4-(3\text{-甲基-吡啶-2-基氧基})\text{-環己基}]\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}\}$ -甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(3-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

17a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.06 - 6.21 (m, 1H), 4.91 (dd, $J = 15.8, 8.7$ Hz, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 1H), 4.14 - 4.23 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.32 (br.s., 1H), 2.14 (s, 3H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.52 - 1.64 (m, 4H)。

17b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

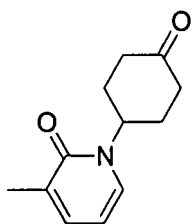
^1H NMR (MeOH) δ : 8.23 (br. s., 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H),

201102379

7.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.91 (br s., 2H), 4.47 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 4.00 - 4.17 (m, 2H), 2.17 - 2.26 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.71 - 1.89 (m, 2H), 1.61 (br.s., 2H), 1.48 - 1.58 (m, 4H)。

實例 18：N-({1-[4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

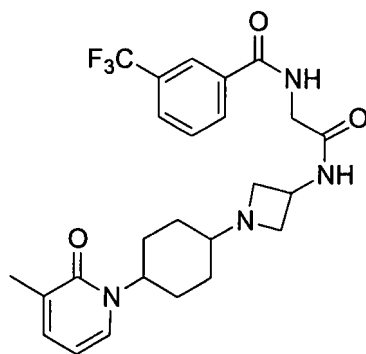
*步驟 A：*3-甲基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-甲基-1H-吡啶-2-酮(實例 17 步驟 A 所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿-d) δ : 2.66 (td, $J = 10.0, 5.3$ Hz, 2H), 2.37 - 2.47 (m, 2H), 2.26 - 2.35 (m, 2H), 2.08 - 2.19 (m, 2H)。

*步驟 B：*N-({1-[4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將甲基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化製得白色固態之標題化合物。

18a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

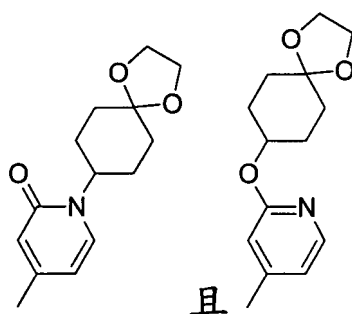
^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.80 (m, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.24 (br.s., 1H), 4.50 (s, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.64 - 3.77 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 8.7, 7.2$ Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98 - 2.11 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 10.6$ Hz, 4H), 1.49 (br.s., 2H)。

18b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (br. s., 1H), 8.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 2H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.73 - 6.89 (m, 1H), 4.96 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.06 (br s, 2H), 3.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 - 2.27 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.34 - 1.54 (m, 2H), 1.12 - 1.30 (m, 2H)。

實例 19：N-({1-[4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-甲基-1H-吡啶-2-酮
及 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-4-甲基-吡啶



從 2-羥基-4-甲基吡啶(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

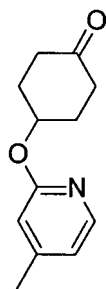
1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-甲基-1H-吡啶-2-酮

ESI-MS (m/z)：Calcd. 對於 $C_{14}H_{21}NO_3$ ：251.15；實測值：252.1 (M+H)。

2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-4-甲基-吡啶

ESI-MS (m/z)：Calcd. 對於 $C_{14}H_{19}NO_3$ ：249.14；實測值：250.1 (M+H)。

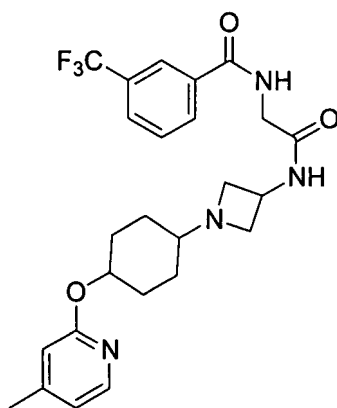
步驟 B：4-(5-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己酮



將 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-4-甲基-吡啶(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z) : Calcd. 對於 $C_{12}H_{15}NO_2$: 205.11 ; 實測值 : 206.6 (M+H)。

步驟 C : N-({1-[4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

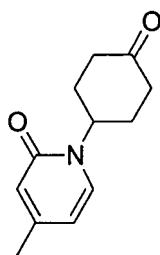


將 4-(4-甲基-吡啶-2-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.95 - 8.00 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 6.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.95 (br s., 1H), 4.47 - 4.66 (m, 1H), 4.16 - 4.26 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.85 - 3.04 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 - 2.18 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.42 - 1.63 (m, 4H)。

實例 20：N-({1-[4-(4-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

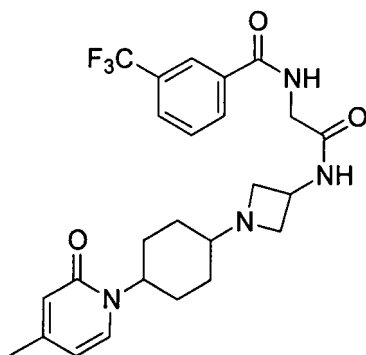
步驟 A：4-甲基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮



1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-甲基-1H-吡啶-2-酮 (實例 19 步驟 A 所製備者) 利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 7.20 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.40 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 14.1, 5.6$ Hz, 2H), 2.49 - 2.58 (m, 2H), 2.24 (br.s., 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H)。

步驟 B : N-({ 1-[4-(4- 甲基-2- 氧代-2H- 吡啶-1- 基)-環己基]-環丁
 胺-3-基胺基甲醯基}- 甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

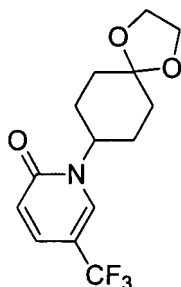


從 4-甲基-1-(4-氧代-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上一
 步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三
 氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步
 驟 D 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 7.2, 1.9 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.74 (m, 1H), 4.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 3.17 (br.s., 2H), 2.53 (br. s., 1H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 - 1.84 (m, 2H), 1.53 - 1.68 (m, 4H)。

實例 21 : N-({ 1-[4-(2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基)-環己
 基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}- 甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

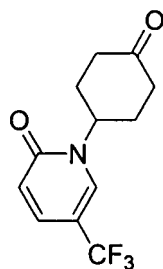
步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-3-三氟甲基-1H-吡啶
-2-酮



從 2-羥基-5-三氟甲基吡啶(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z)：Calcd. 對於 $C_{14}H_{16}F_3NO_3$ ：303.11；
實測值：304 (M+H)。

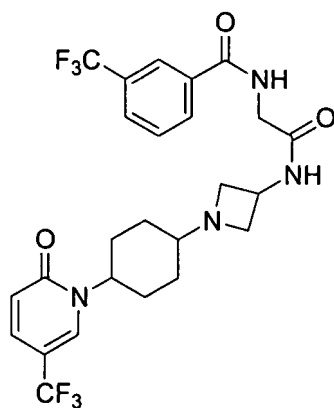
步驟 B：1-(4-氧代-環己基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮



將 1-(4-氧代-環己基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (MeOH) δ : 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.77 - 3.95 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J = 9.5$ Hz, 6H)。

步驟 C: N-($\{1-[4-(2\text{-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基})\text{-環己基}]\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}\}$ -甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 1-(4-氧代-環己基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

21a: 得自矽膠管柱之較低極性異構物，

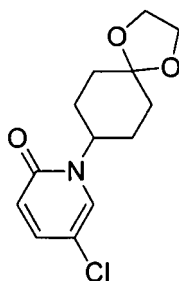
^1H NMR (MeOH) δ : 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 4.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.70 - 3.86 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.52 (br.s., 1H), 1.83 - 1.98 (m, 4H), 1.67 (br. s., 2H), 1.60 (br. s., 2H)。

21b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (MeOH) δ : 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (br s., 1H), 6.64 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 4.45 - 4.56 (m, 1H), 3.62 - 3.74 (m, 2H), 2.96 - 3.15 (m, 2H), 2.25 - 2.35 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 1.89 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.87 (m, 2H), 1.61 - 1.73 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H)。

實例 22：N-({1-[4-(2-氧代-5-三氟甲基-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

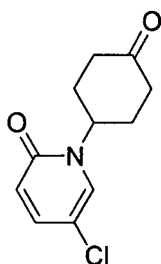
步驟 A：5-氯-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮



從 2-羥基-5-氯吡啶(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 7.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.89 - 5.04 (m, 4H), 1.75 - 1.94 (m, 8H)。

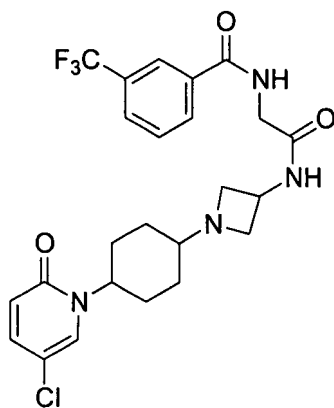
步驟 B：1-(4-氧代-環己基)-5-氯 1-1H-吡啶-2-酮



將 5-氯-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮 (如上一步驟所製備者) 利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{11}H_{12}F_3ClNO_3$: 225.11 ;
實測值: 226.1 (M+H)。

步驟 C: N-({1-[4-(2-氧代-5-氯-2H-吡啶-1-基)-環己基]-環丁胺
-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 1-(4-氧代-環己基)-5-氯-1H-吡啶-2-酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三

氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

22a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

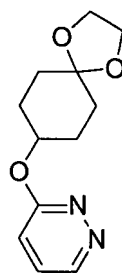
^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.73 - 4.93 (m, 1H), 4.50 - 4.63 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (br.s., 1H), 1.70 - 1.80 (m, 4H), 1.46 - 1.63 (m, 4H)。

22b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.75 - 4.89 (m, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 2H), 2.32 (br.s., 1H), 1.69 - 1.93 (m, 4H), 1.47 - 1.63 (m, 4H)。

實例 23：N-({1-[4-(嗒咩-3-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

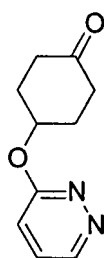
步驟 A：3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嗒咩嗒咩



從嗒吡-3-醇(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (MeOH) δ : 7.90 - 8.04 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.88 - 5.04 (m, 1H), 3.97 (br s, 4H), 2.04 - 2.21 (m, 2H), 1.77 - 1.93 (m, 6H)。

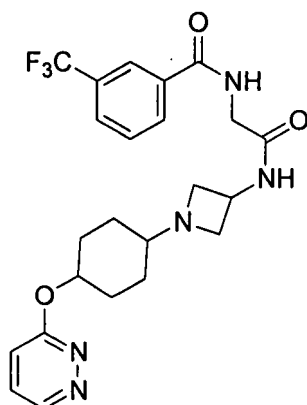
步驟 B：4-(嗒吡-3-基氧基)-環己酮



將 3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-嗒吡(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.27 (m, 1H), 6.97 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.88 - 5.04 (m, 1H), 2.49 - 2.69 (m, 4H), 2.11 - 2.35 (m, 4H)。

步驟 C : N-({1-[4-(嗒咩-3-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

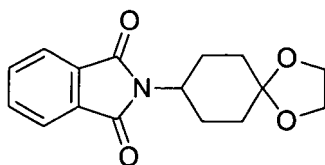


將 4-(嗒咩-3-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化，而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.3, 3.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 9.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.81 - 5.04 (m, 1H), 4.43 - 4.56 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 2.94 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.35 (br.s., 1H), 2.03 - 2.22 (m, 2H), 1.72 - 1.89 (m, 2H), 1.48 - 1.67 (m, 4H)。

實例 24 : N-({1-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

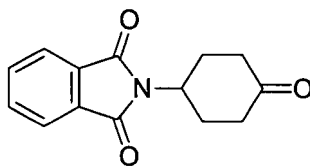
步驟 A : 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-異吲哚-1,3-二酮



從異吲哚-1,3-二酮(Aldrich)以 NaH 為鹼利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.80 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.66 (m, 4H)。

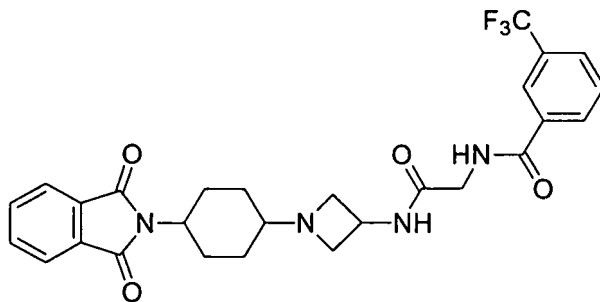
步驟 B：2-(4-氧代-環己基)-異吲哚-1,3-二酮



將 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-異吲哚-1,3-二酮 (如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ 計算值：243；實測值：243($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 C：N-({1-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 2-(4-氧代-環己基)-異吲哚-1,3-二酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

24a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

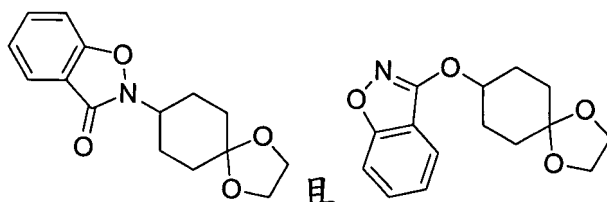
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.46 (m, 4H)。

24b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.75 (m, 3H), 7.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.62 (s, br, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (m, 6H)。

實例 25：N-({1-[4-(2,3-二氫-苯并[d]異喹啉-3-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-苯并[d]異噁唑-3-酮及
3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[d]異噁唑



從苯并異噁唑-3-醇(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序
製得白色固態之標題化合物。

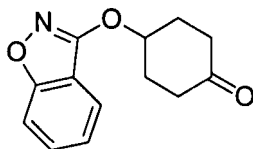
2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-苯并[d]異噁唑-3-酮

^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 - 4.15 (m, 4H), 2.12 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H)。

3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[d]異噁唑

^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.87 - 4.15 (m, 4H), 2.12 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H)。

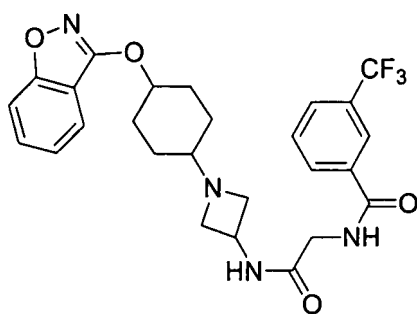
步驟 B：4-(苯并[d]異噁唑-3-基氧基)-環己酮



將 3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[d]異噁唑(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 1H), 5.14 - 5.40 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 2H), 2.41 - 2.55 (m, 4H), 2.27 - 2.35 (m, 2H)。

步驟 C: *N*-($\{1$ -[4-(苯并[d]異噁唑-3-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(苯并[d]異噁唑-3-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)及 *N*-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

25a: 得自矽膠管柱之較低極性異構物，

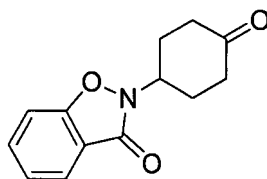
^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.47 - 7.69 (m, 1H), 7.35 - 7.47 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 1H), 4.98 - 5.11 (m, 1H), 4.44 - 4.65 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 2H), 2.09 (td, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.63 - 1.75 (m, 2H), 1.46 - 1.62 (m, 4H)。

25b : 得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 2H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.68 - 4.87 (m, 1H), 4.48 (quin, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.01 - 3.10 (m, 2H), 2.36 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 2.17 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.47 - 1.65 (m, 4H), 1.13 - 1.24 (m, 2H)。

實例 26 : N-({1-[4-(3-氧代-3H-苯并[d]異噁唑-2-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

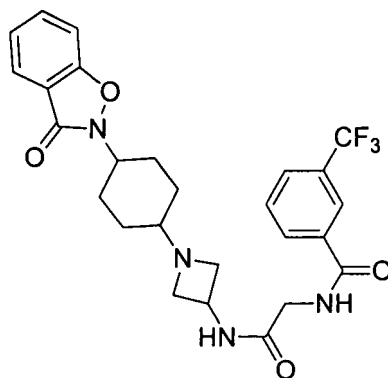
步驟 A : 2-(4-氧代-環己基)-苯并[d]異噁唑-3-酮



將 2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-苯并[d]異噁唑-3-酮(實例 25 步驟 A 所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.85 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 1H), 2.55 - 2.61 (m, 4H), 2.21 - 2.37 (m, 4H)。

步驟 B: *N*-($\{1$ -[4-(3-氧代-3*H*-苯并[d]異噁唑-2-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(苯并[d]異噁唑-3-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 *N*-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

26a: 得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.69 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.53 - 4.70 (m,

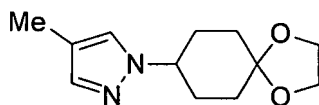
1H), 4.41 - 4.53 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.64 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.47 - 1.58 (m, 2H)。

26b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.08 - 8.21 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 - 7.90 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 2H), 4.53 - 4.70 (m, 1H), 4.41 - 4.53 (m, 2H), 4.13 - 4.22 (m, 2H), 3.53 - 3.75 (m, 2H), 2.98 - 3.12 (m, 1H), 1.95 - 2.12 (m, 2H), 1.76 - 1.93 (m, 2H), 1.16 - 1.32 (m, 2H), 0.87 - 1.09 (m, 2H)。

實例 27：N-({1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲鹽基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲鹽胺

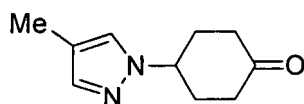
步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-甲基-1H-吡唑



從 3-甲基-吡唑(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

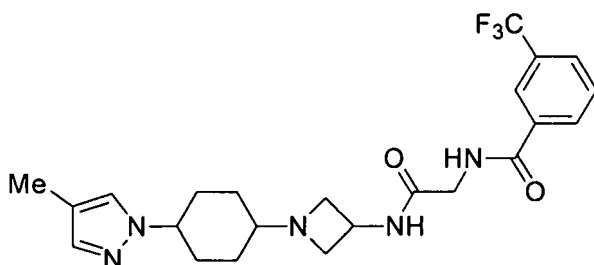
步驟 B : 4-(4-甲基-吡唑-1-基)-環己酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-4-甲基-1H-吡唑 (如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)。

步驟 C : N-({1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(4-甲基-吡唑-1-基)-環己酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化，而取得白色固態之標題化合物。

27a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

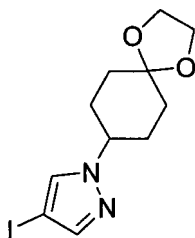
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)。

27b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例 28：N-({1-[4-(4-碘-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

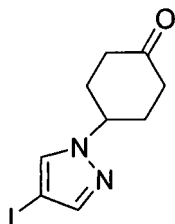
步驟 A：4-碘-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑



從 4-碘-吡唑(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.49 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.90 - 4.00 (m, 4H), 1.98 - 2.20 (m, 4H), 1.82 - 1.95 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 13.1, 4.5 Hz, 2H)。

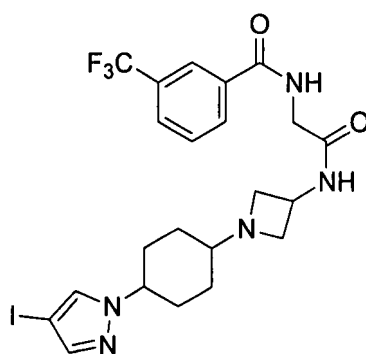
步驟 B : 4-(4-碘-吡唑-1-基)-環己酮



將 4-碘-1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡唑(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿- d) δ : 7.53 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.61 (tt, J = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.65 (m, 4H), 2.37 - 2.46 (m, 2H), 2.20 - 2.35 (m, 2H)。

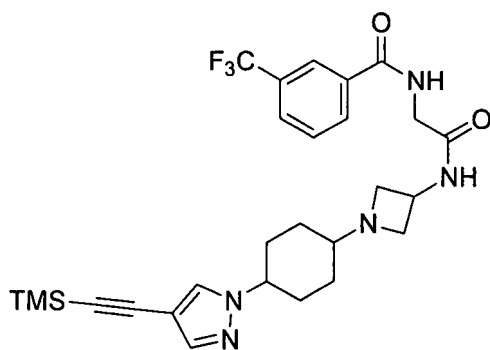
步驟 C : N -($\{1$ -[4-(4-碘-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(4-碘-吡唑-1-基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.45 (quin, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.15 - 4.29 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.32 - 2.43 (m, 1H), 2.02 - 2.28 (m, 2H), 1.75 - 1.88 (m, 2H), 1.45 - 1.74 (m, 4H)。

實例 29：3-三氟甲基-N-({1-[4-(4-三甲基矽烷基乙炔基)-吡唑-1-基]-環己基}-環丁胺-3-基胺基甲醯基)-甲基)-苯甲醯胺



將 N-({1-[4-(4-碘-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 28 所製備者, 120 mg, 0.20 mmol)、TMS-乙炔(Fluka, 20 mg, 0.40 mmol)、 $\text{Pd}(\text{Cl}_2)\text{dppf}$ (Aldrich, 16 mg, 0.02 mmol)、 CuI (Aldrich, 3.8 mg, 0.02 mmol)與 Et_3N (56 μL , 0.40 mmol)

之 DMF (5 mL) 溶液加熱至 80°C 過夜。將反應物以柱層析純化法純化(己烷中 0-100% 乙酸乙酯及 NH_3 之 MeOH)，取得白色固態之標題化合物。

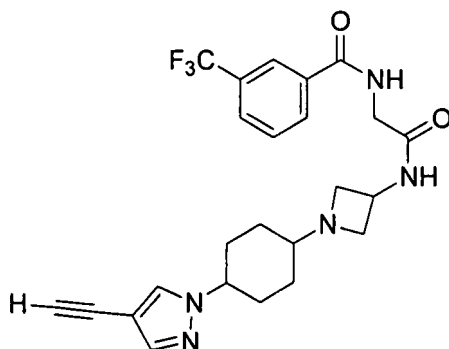
29a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (MeOH) δ : 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.73 (m, 2H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.95 - 4.05 (m, 1H), 3.91 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.14 - 2.25 (m, 1H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.33 - 1.53 (m, 4H), -0.01 (s, 9H)。

29b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (MeOH) δ : 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.13 (br.s., 1H), 3.75 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.29 - 3.40 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.82 (s, 1H), 1.75 (br.s., 2H), 1.54 - 1.66 (m, 2H), 1.51 (br. s., 2H), 1.42 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

實例 30：N-({1-[4-(4-乙炔基-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



在 3-三氟甲基-N-({1-[4-(4-三甲基矽烷基乙炔基-吡唑-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-苯甲醯胺(實例 29 所製備者, 52.5 mg, 0.09 mmol)之 THF (4 mL)溶液中加入 TBAF (Aldrich, 47 mg, 0.18 mmol), 反應物於室溫下攪拌過夜, 之後以柱層析純化法純化(0-100% 乙酸乙酯於含有 7N NH₃ 性 MeOH 液之己烷中), 取得白色固態之標題化合物。

30a: 得自矽膠管柱之較低極性異構物,

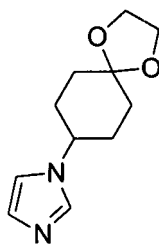
¹H NMR (MeOH) δ : 8.24 (br. s., 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.81 - 7.95 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.64 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (br s, 1H), 2.38 (br.s., 1H), 2.20 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.88 (m, 2H), 1.53 - 1.75 (m, 4H)。

30b: 得自矽膠管柱之較高極性異構物

¹H NMR (MeOH) δ : 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.19 - 4.29 (m, 1H), 3.54 - 3.67 (m, 2H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.31 (br s, 1H), 3.24 - 3.28 (m, 2H), 2.55 (br s., 1H), 2.34 - 2.46 (m, 2H), 1.84 - 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.78 (m, 2H), 1.40 - 1.64 (m, 2H)。

實例 31: {[1-(4-羥基-4-咪唑-1-基-環己基)-環丁胺-3-基胺基甲醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺

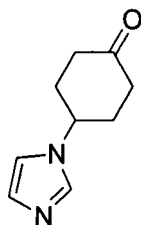
步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-咪唑



在 0°C 咪唑 (Aldrich, 10.0 g, 14.6 mmol) 之 DMF (20 mL) 溶液中加入 NaH (Aldrich, 60% 於礦油 300 mg), 將反應物加熱至室溫, 之後在適用於回流式冷凝器的燒瓶中加熱至 100°C 過夜。將反應物冷卻倒於冰上, 以 EtOAc 萃取並以水清洗。將有機層乾燥 (Na₂SO₄) 後在真空下濃縮, 接著以柱層析純化法純化 (含 NH₃ 之 MeOH 液己烷中 0-50% 乙酸乙酯), 取得黃色油狀之標題化合物。

¹H NMR (MeOH) δ : 7.76 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 2.00 - 2.14 (m, 4H), 1.87 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.69 - 1.82 (m, 2H)。

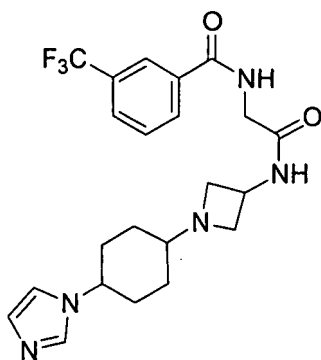
步驟 B：4-咪唑-1-基-環己酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-咪唑(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.87 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.38 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.02 (br. s., 2H), 1.95 (br. s., 2H), 1.76 - 1.94 (m, 2H), 1.53 - 1.74 (m, 2H)。

步驟 C: N-{[1-(4-咪唑-1-基-環己基)-環丁胺-3-基胺基甲醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-咪唑-1-基-環己酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化，以取得白色固態之標題化合物。

31a: 得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H),

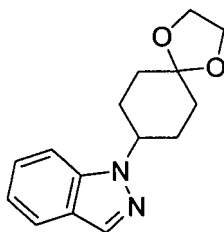
2.43 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.05 - 2.22 (m, 2H), 1.70 - 1.84 (m, 4H), 1.51 - 1.67 (m, 2H)。

31b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 - 7.97 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.88 (br s., 12H), 4.56 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.12 - 3.26 (m, 1H), 2.75 (br. s., 1H), 2.05 - 2.24 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 4H), 1.78 (br. s., 2H), 1.54 - 1.74 (m, 2H)。

實例 32：N- $\{[1-(4\text{-吡啶-1-基-環己基})\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}]\text{-甲基}\}$ -3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶

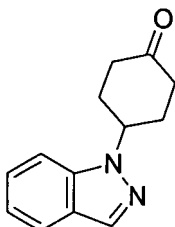


從茚滿(Aldrich)利實例 31 步驟 A 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 7.99 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 - 7.52 (m, 1H), 7.36 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.92 -

4.05 (m, 4H), 2.32 - 2.53 (m, 2H), 2.01 - 2.17 (m, 2H),
1.91 - 2.01 (m, 2H), 1.70 - 1.89 (m, 2H)。

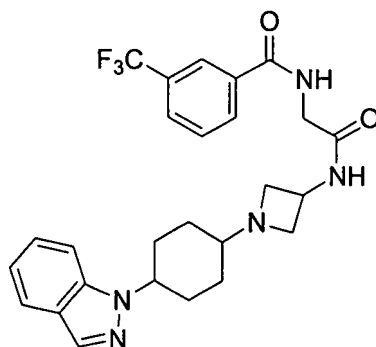
步驟 B：4-吡啶-1-基-環己酮



將 1-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 - 7.54 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.66 - 2.78 (m, 2H), 2.50 - 2.64 (m, 4H), 2.31 - 2.44 (m, 2H)。

步驟 C：N-{[1-(4-吡啶-1-基-環己基)-環丁胺-3-基胺基甲醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-吡啶-1-基-環己酮(如上一步驟所製備者)及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化以取得白色固態之標題化合物。

32a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

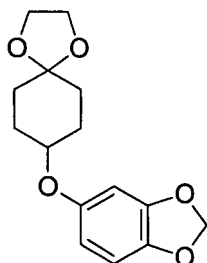
^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.13 (s, 1H), 7.96 - 8.07 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.55 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.36 - 4.49 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.89 - 3.07 (m, 2H), 2.32 - 2.52 (m, 1H), 1.82 (br.s., 4H), 1.74 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.55 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H)。

32b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 - 7.83 (m, 2H), 7.56 - 7.65 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 - 7.19 (m, 1H), 6.57 - 6.72 (m, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.38 - 4.49 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.85 - 3.07 (m, 2H), 2.32 - 2.53 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.76 (br.s., 2H), 1.57 (t, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.20 - 1.43 (m, 2H)。

實例 33：N-({1-[4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

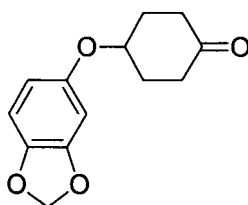
步驟 A：5-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[1,3]二氧雜
環戊烯



從芝麻酚(Aldrich)利用實例 31 步驟 A 之程序取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 6.53 - 6.68 (m, 1H), 6.40 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.16 - 6.31 (m, 1H), 5.57 - 5.69 (m, 2H), 5.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.10 - 2.26 (m, 4H), 1.81 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

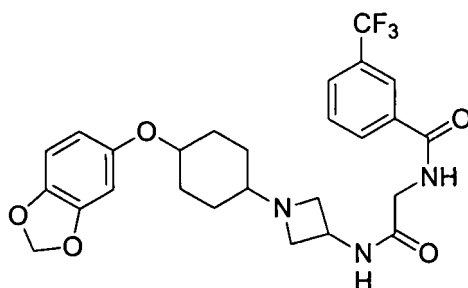
步驟 B：4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-環己酮



將 5-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，而取得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{13}H_{14}O_4$: 234.09; 實測值: 235.01 ($M+H$)。

步驟 C: N-({1-[4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



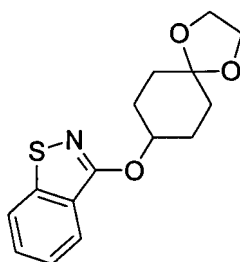
將 4-(苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 2H), 6.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.05 (br s., 2H), 3.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90 - 3.11 (m, 2H), 2.51 (br s., 1H), 2.19 (d, $J = 10.6$ Hz,

2H), 2.10 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H)。

實例 34：N-({1-[4-(苯并[d]異噻唑-3-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲鹽基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲鹽胺

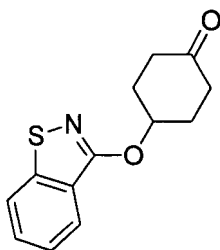
步驟 A：3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[d]異噻唑



從 1,2-苯并異噻唑-3-酮(Aldrich)利用實例 1 步驟 B 之程序製得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (氯仿-d) δ : 7.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 5.29 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.79 - 4.04 (m, 4H), 2.04 - 2.15 (m, 4H), 1.91 - 2.02 (m, 2H), 1.66 - 1.77 (m, 2H)。

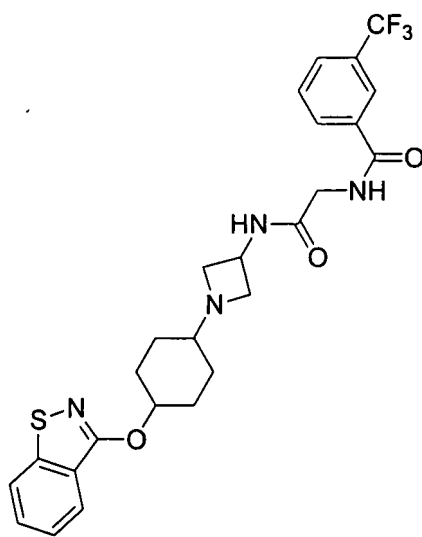
步驟 B：4-(苯并[d]異噻唑-3-基氧基)-環己酮



將 3-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-8-基氧基)-苯并[d]異噻唑(如上一步驟所製備者)利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (CHLOROFORM- d) δ : 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.53 - 5.62 (m, $J = 5.6, 3.1, 3.1, 3.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 - 2.77 (m, 2H), 2.34 - 2.51 (m, 4H), 2.21 - 2.34 (m, 2H)。

步驟 C: *N*-($\{1$ -[4-(苯并[d]異噻唑-3-基氧基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將 4-(苯并[d]異噻唑-3-基氧基)-環己酮(如上一步驟所製備者)及 *N*-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化，以取得白色固態之標題化合物。

34a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

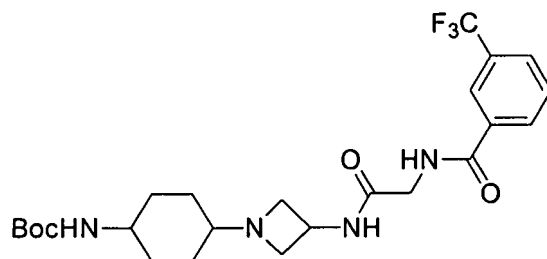
^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 - 7.85 (m, 3H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 4.66 (br s., 1H), 4.42 - 4.57 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 2H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.64 (br.s., 2H), 1.45 - 1.58 (m, 2H)。

34b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 3H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (td, $J = 7.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.41 - 4.60 (m, 1H), 4.08 (br s., 1H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.37 - 3.44 (m, 2H), 2.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 1.59 - 1.73 (m, 2H), 1.45 - 1.59 (m, 2H), 1.13 - 1.26 (m, 2H)。

實例 35：苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-羧酸(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯并基胺基)-乙醯基胺基]-環丁胺-1-基}-環己基)-醯胺

步驟 A：(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯并基胺基)-乙醯基胺基]-環丁胺-1-基}-環己基)-尿酸叔-丁基酯

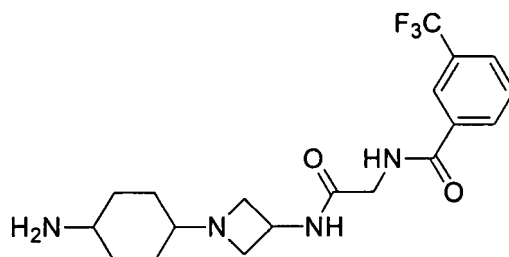


將(4-氧代-環己基)-尿酸叔-丁基酯(Asta)以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

得自矽膠管柱之較低極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, br, 1H), 7.62 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.72 (s, br, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.92 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (m, 2H)。

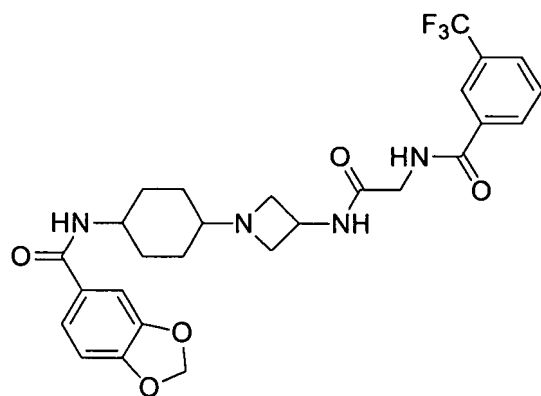
步驟 B：N- $\{[1-(4\text{-氨基-環己基})\text{-環丁胺-3-基胺基甲醯基}]\text{-甲基}\}$ -3-三氟甲基-苯甲醯胺 TFA 鹽



將{4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯并基胺基)-乙醯基胺基]-環丁胺-1-基}-環己基)-尿酸叔-丁基酯(低極性異構物，如前一步驟所製備 5.6 g, 11.2 mmol)之 DCM 10 mL 和 TFA (10 mL)溶液在室溫下攪拌 4 小時。去除溶劑並將殘餘物在真空中乾燥，以取得無色油狀之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{19}H_{25}F_3N_4O_2$ ，計算值：398；實測值：399 ($M+H$)。

步驟 C：苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-羧酸(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯并基胺基)-乙醯基胺基]-環丁胺-1-基}-環己基)-醯胺

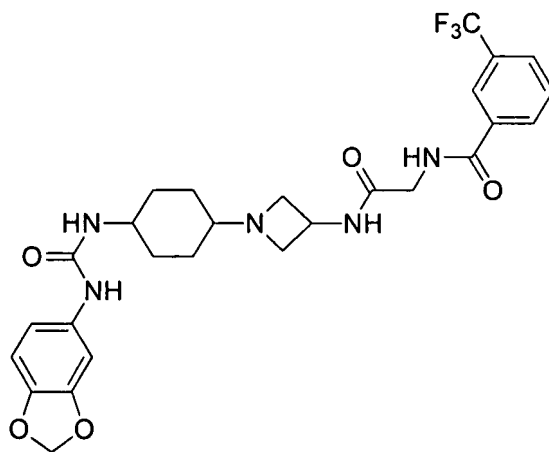


將苯并[1,3]二氧雜環戊烯 e-5-羧基氯化物(Aldrich, 74 mg, 0.404 mmol)加入 0°C N{[1-(4-胺基-環己基)-環丁胺-3-基胺基甲醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺 TFA 鹽(如前一步驟所製備 200 mg, 0.404 mmol)及 TEA (170 μ L, 1.21 mmol)之 DCM (5 mL)溶液。將反應物再攪拌 2 小時，並以飽和碳酸氫鈉淬火。將反應務分配於 DCM 與水之間。將該有機層分離且該水層用氯仿/IPA「雞尾酒混合物」(~ 3 : 1, v/v)萃取三次。將結合有機層以無水

Na₂SO₄ 乾燥、過濾及濃縮而取得粗產品，利用乙酸乙酯及 7N NH₃ 之 MeOH 液為洗提液(從純乙酸乙酯到 7N NH₃ 之 MeOH 液中 5% 乙酸乙酯)以 CombiFlash® 系統進行純化以取得白色固態之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 6H)。

實例 36: N-({1-[4-(3-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-脲基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

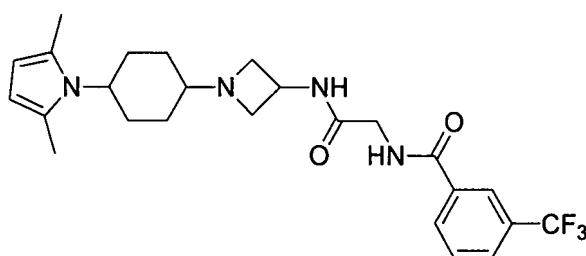


將 5-異氰酸-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯(Aldrich, 50 mg, 0.302 mmol)加入室溫下 N-{{1-[4-(胺基-環己基)-環丁胺-3-基胺基甲醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺 TFA 鹽 (150 mg, 0.302 mmol)及 TEA (127 μL, 0.906 mmol)之

DMF (3 mL) 溶液。將反應物攪拌過夜，並以飽和碳酸氫鈉淬火。之後將反應物分配在 DCM 和水間。將該有機層分離且該水層用氯仿/IPA「雞尾酒混合物」(~ 3:1, v/v) 萃取三次。將結合有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾及濃縮而取得粗產品，利用乙酸乙酯及 7N NH_3 之 MeOH 液為洗提液(從純乙酸乙酯到 7N NH_3 之 MeOH 液中 5% 乙酸乙酯)以 CombiFlash® 系統進行純化而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.22 (m, 2H)。

實例 37：N-({1-[4-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



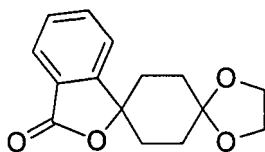
將 N-{{1-[4-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-環己基]-環丁胺-3-基胺基甲醯基}-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺酸鹽(實例 35 步驟 B 所製備者，0.24 g，0.4 mmol)之甲醇(2 mL)溶液加入 DIEA

(Aldrich, 0.21 mL, 1.2 mmol)及丙酮基丙酮(Aldrich, 0.06 mL, 0.5 mmol)。將結果之混合物在室溫下攪拌過夜，並以蒸發方式去除揮發性有機物。將殘餘物溶解於水，以 EtOAc 萃取，以 Na_2SO_4 乾燥。進行過濾及蒸發以取得粗產品，再以柱層析法純化(洗提液：EtOAc)以取得白色固態之順式異構物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (1H, s), 8.00-8.02 (1H, d), 7.79-7.81 (1H, d), 7.58-7.62 (1H, t), 2.23-7.27 (1H, m), 6.72-6.74 (1H, d), 5.73 (2H, s), 4.53-4.58 (1H, m), 4.17-4.18 (2H, d), 3.84-3.90 (1H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 2.25-2.35 (8H, m), 1.37-1.77 (6H, m).
LC/MS: 477.2 [M+H].

實例 38：

步驟 A：

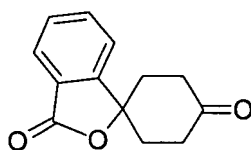


將異丙基溴化鎂(Aldrich, 2.0 M in THF, 10 mL, 20 mmol)緩慢滴加入 0°C 2-碘-苯甲酸甲基酯(Aldrich, 5.00 g, 19.2 mmol)之 THF (20 mL)溶液。添加後，將反應物再攪拌 30 分鐘。於 0°C ，將 1,4-二氧-螺環[4.5]癸烷-8-酮(Aldrich, 3.00 g, 19.2 mmol)之 THF (10 mL)溶液加入反

應混合物。將反應物再攪拌 2 小時，以飽和 NH_4C 溶 1 液淬火並加熱至室溫。在真空中移除溶劑，並將該殘留物分配在乙酸乙酯和水間。有機層以鹽水清洗，以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾及濃縮而取得粗產品黃色固體，之後利用己烷以及乙酸乙酯(從 10% 乙酸乙酯到 100% 乙酸乙酯)以 CombiFlash® 系統上之矽膠管柱進行純化而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.01 (m, 4H)。

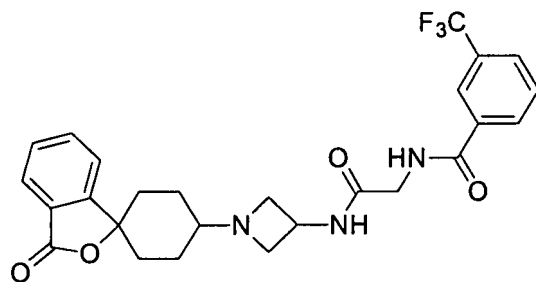
步驟 B：



將實例 38 步驟 A 製得之產品利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基而取得白色固態之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)。

步驟 C：



將實例 38 步驟 B 製得之產品及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

38a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

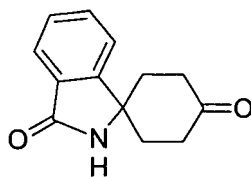
^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

38b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (m, 3H), 7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

實例 39：

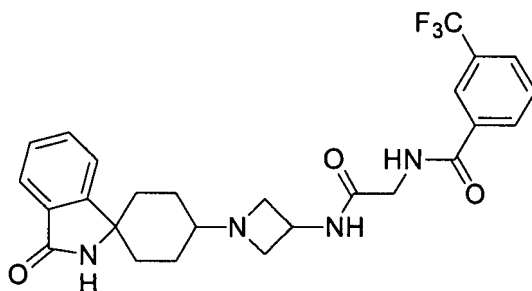
步驟 A：



將 4-氧代-1-苯基-環己烷羧酸(Aldrich, 2.00 g, 9.17 mmol)以 DPPA (Aldrich, 18.3 mmol)及 TEA (2.56 mL, 18.3 mmol)之甲苯(10 mL)溶液於迴流中處理 4 小時。當反應物冷卻至室溫，將 1 N HCl 水溶液(~5 mL)及 THF (5 mL)加入，並將反應物攪拌過夜。將反應物在飽和碳酸氫鈉與 DCM 間分離。有機層以鹽水清洗，以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮以製得黃色固體，而後在 CombiFlash® 系統上以矽膠管柱利用己烷及乙酸乙酯(從 10%乙酸乙酯到 100%乙酸乙酯)純化以取得白色固態之產品化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 4H), 6.56 (s, br, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.45 (m, 2H)。

步驟 B：



將實例 39 步驟 A 之產品以及 N-(環丁胺-3-基胺基甲
 醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)
 利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標
 題化合物。

39a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

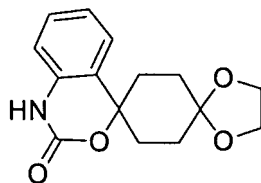
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H),
 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.70 (d,
 $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25
 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.20 (d, $J =$
 4.2 Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.25 (dd, $J = 9.5, 3.0$
 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.35 (s, br, 1H), 2.30 (dd, $J = 9.0,$
 3.5 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

39b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d,
 $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 6.4$ Hz,
 1H), 7.25 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H),
 3.58 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.02 (m,
 2H), 2.43 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (d, $J =$
 7.0 Hz, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

實例 40：

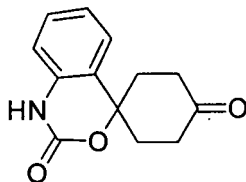
步驟 A：



在 -78°C 下將 $n\text{-BuLi}$ (2.5 N 於己烷中, 19 mL, 46 mmol) 緩慢滴加入 (2-溴-苯基)-尿酸 t -叔-丁基酯 (Aldrich, 5.00 g, 18.5 mmol) 的 THF (25 mL) 溶液。添加後, 在 -78°C 下, 將反應物再攪拌 30 分鐘。將 1,4-二氧-螺環[4.5]癸烷-8-酮 (Aldrich, 2.89 g, 18.5 mmol) 之 THF (10 mL) 溶液加入反應混合物。將反應物再攪拌 2 小時並加熱至室溫。加入固態 $t\text{-BuOK}$ (Aldrich, ~ 4 g, 37 mmol), 並將反應物攪拌過夜。將反應物以飽和 NH_4Cl 溶液淬火。在真空中移除溶劑, 並將該殘留物分配在乙酸乙酯和水間。有機層以鹽水清洗, 以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾及濃縮而取得黃色固體, 之後利用己烷及乙酸乙酯 (從 10% 乙酸乙酯到 100% 乙酸乙酯) 在 CombiFlash® 系統之矽膠管柱上進行純化而取得白色固態之產品化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, br, 1H), 7.25 (dt, $J = 7.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 7.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.98 (m 4H), 2.20 (m, 6H), 1.67 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

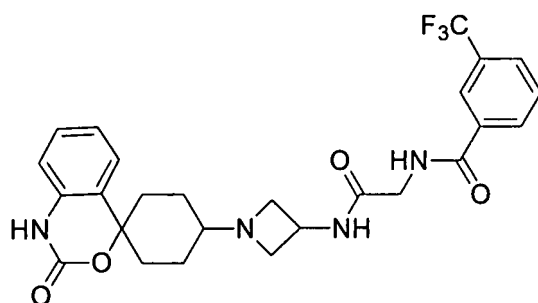
步驟 B :



將上一步驟製得之乙縮醛利用實例 1 步驟 C 之程序脫去保護基，以取得白色固態之產品化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, br, 1H), 7.25 (dt, $J = 7.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.05 (dt, $J = 7.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.21 (m, 2H)。

步驟 C：



步驟 B 之產品及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之產品化合物。

40a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, br, 1H), 8.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H),

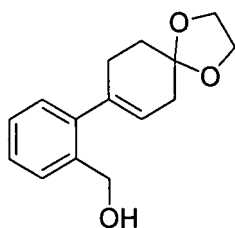
7.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.30~2.15 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

40b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 6H)。

實例 41：N-[(1-3'-H-螺環[環己烯-1,1'-異苯并呋喃]-4-基-環丁胺-3-基胺基甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

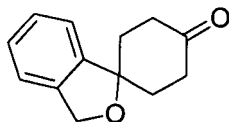
步驟 A：[2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-甲醇



從(2-碘-苯基)-甲醇(Aldrich)利用實例 38 步驟之程序製得白色固態之標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{15}H_{18}O_3$: 246.13; 實測值: 247.0 ($M+H$)。

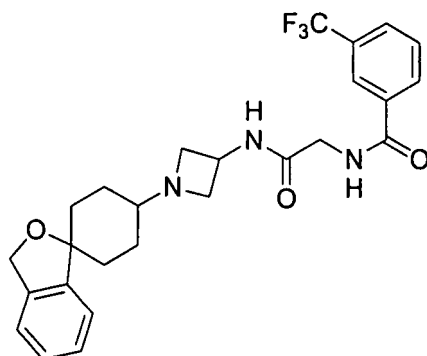
步驟 B: 3'-H-螺環[環己烷-1,1'-異苯并呋喃]-4-酮



在[2-(1,4-二氧-螺環[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-甲醇(1 g, 4.06 mmol, 如上一步驟所製備者)之 DCM (2mL) 溶液中加入 TFA (8 mL) 並在室溫下攪拌 2 小時，之後在真空下去除溶劑以取得標題化合物。

ESI-MS (m/z): Calcd. 對於 $C_{13}H_{14}O_2$: 202.02; 實測值: 202.2 ($M+H$)。

步驟 C: N-[(1-3'-H-螺環[環己烯-1,1'-異苯并呋喃]-4-基-環丁胺-3-基胺基甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將步驟 B 之產品及 N-(環丁胺-3-基胺基甲醯基甲(基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺(實例 2 步驟 C 所製備者)利用

實例 1 步驟 D 之程序還原胺化而取得白色固態之標題化合物。

41a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.08 - 8.19 (m, 1H), 7.97 - 8.07 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.51 - 4.66 (m, 1H), 4.15 - 4.20 (m, 2H), 3.59 - 3.73 (m, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 1.82 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.51 - 1.64 (m, 4H), 1.43 (s, 2H)。

41b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.14 (br. s., 1H), 7.96 - 8.08 (m, 1H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 5.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.48 - 4.60 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.57 - 3.74 (m, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 2H), 1.89 - 2.04 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.49 - 1.62 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)。

實例 42：體外生物數據

將本發明化合物進行各種代表性的生物試驗。

這些試驗的結果是為了以非限制的方式說明本發明。

在 THP-1 細胞中的 MCP-1 受體結合分析從 American Type Culture Collection(Manassas, Va., USA)取得人類單核細胞株 THP-1 細胞。在添加 10%胎牛血清的

RPMI-1640 (RPMI : Roswell Park Memorial Institute Medium-cell culture growth media)中以加濕之 5%CO₂ 氣氛在 37°C 下培養 THP-1 細胞。將細胞密度維持在 0.5×10^6 cells/mL。

THP-1 (以 0.5 nM ¹²⁵I 標記的 MCP-1 培養細胞 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.)在不同濃度的未標記 MCP-1 (R & Dsystems, Minneapolis, Minn.)或實驗化合物存在下，在 96 孔盤中以 30°C 培養 2 小時。將細胞收取至濾盤上、乾燥並加入 20 µL 的 Microscint 20 至各孔中。以 TopCount NXT, Microplate Scintillation & 螢光計數器 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.)進行濾盤計算。所有數值均減去空白值(只含緩衝液時所測得數值)，並將經藥品處理之值與經載體處理之值比較。使用 1 µM 的冷 MCP-1 來作非專一性結合。

表 1 列出本發明之試驗化合物其抑制 MCP-1 結合至 CCR2 的 IC₅₀ 值。當 IC₅₀ 值非針對特定化合物而取得時，其抑制百分比係在試驗濃度為 25 µM 的條件下得出。

表 1

MCP-1 結合 IC₅₀ (µM)之抑制作用

表 1

實例	CCR2 結合(nM)
1a	130
2a	230
3	2,200
4	5,900
5a	24,000

6a	380
7a	2,700
8a	430
9	1,600
10	1,000
11	280
12a	820
13a	100
14	280
15a	5,400
16	7,100
17a	2,860
19a	330
19	66
20	110
21a	6,500
22a	1,100
23	410
24a	680
25a	340
26a	95
27a	170
28	110
29a	21
30a	88
31a	340
32a	510
33	410
34a	290
35	430
36	1,500
37	9,000
38a	920
39a	1,500
40a	2,200
41a	80

實例 43：動物。

使用標的之 129Sv/Evbrd 胚胎幹細胞株注射至 C57BL/6 小鼠中，以產生小鼠 CCR2 剔除/人類 CCR2 基

因替換鼠。*hCCR2* 轉錄(transcript)的表現係藉由定量反轉錄聚合酶鏈鎖反應，在來自同型合子 *hCCR2* 基因替換鼠之脾臟和血液的總 RNA 上進行來確認。回交至 C57BL/6 基因背景係持續進行至第八代。將基因轉殖鼠置於無特定病原體之控溫裝置中，光照週期設定為明暗各 12 小時。小鼠可自由取用水和食物。所進行的實驗過程符合動物照護的研究機構標準，並且已被該機構的動物保護及使用委員會所認可。

實例 44：小鼠體內細胞移行分析。

動物以載體或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服投予 3、10 及 30 mg/kg 的劑量。使動物進行麻醉與剖腹術。將小腸（5 cm 長）的遠端迴圈(distal loop)輕輕地膨出至濕潤之無菌紗布上。將合成之人類 MCP-1（1 mg/100 ml 無菌 PBS）或單獨之 PBS 滴狀投予至該膨出迴圈之漿膜上。將縫合結置於腸繫膜中以標示處理區域的邊界。24 小時之後，犧牲動物並移除腸段以及其鄰近區域。將組織沿著腸繫膜的邊緣打開，用針攤平並將黏膜移除。將剩下的肌肉層放置於 100% EtOH，之後著色並利用 Hanks-Yates 試劑偵測含骨髓過氧化酶免疫細胞。於 10 mpk 每日兩次口服之條件下，若一化合物相較於對照組動物能將細胞遷移抑制 30%，則視為有效。

實例 45：巯乙酸鹽(Thiolycollate)在小鼠中誘發的腹膜炎

動物以載體或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服投予 3、10、30 及 100 mg/kg 的劑量。1 小時後，在動物腹膜內

注射無菌的巰乙酸鹽(25 mL/kg, ip, Sigma)以誘發腹膜炎。動物以載體或 CCR2 拮抗劑每天兩次以口服的方式處理。在第 72 個小時的時間點，以 10 mL 的無菌生理食鹽水灌洗腹腔。用顯微鏡計算腹腔灌洗液中的細胞總數，並在吉姆沙(Giemsa, Hema Tek 200)染色後使用細胞離心塗片分析進行細胞的區分。藉由比較 CCR2 拮抗劑處理小鼠與載體處理小鼠間的白血球數量變化，計算出巰乙酸鹽誘發腹膜炎的抑制百分比。

實例 46：MCP-1-誘發之小鼠呼吸道單核白血球上升

動物以載體或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服投予 3、10 及 30 mg/kg 的劑量。1 小時後，動物經鼻投劑 4 mg 在無菌鹽水中的 MCP-1。動物以載體或 CCR2 拮抗劑每天兩次以口服的方式處理。48 小時後，藉由腹膜內注射麻醉液(Sleepaway-戊巴比妥鈉)使小鼠安樂死。使用 1.4 ml 之含 3 mM EDTA 的冰冷 PBS，進行全支氣管肺泡灌洗(BAL)。用顯微鏡計算全支氣管肺泡灌洗液中的細胞總數，並在吉姆沙(Giemsa, Hema Tek 2000)染色後使用細胞離心塗片分析進行細胞的區分。藉由比較化合物處理小鼠與載體處理小鼠間的全部白血球（包含單核球/巨噬細胞及淋巴球）數量變化，計算出抑制百分比。若抑制百分比達 30%，則認為化合物有效。

實例 47：高油脂飲食在小鼠中誘發的肥胖和胰島素抗性

對 7 週齡動物施以高脂肪飲食 10-24 週，會引發肥胖症，其中約 60%熱量來自脂質(D-12492; Research Diets

Inc.)。在 7 週齡之前，餵食動物標準的顆粒飼料，其中 5% 卡路里是以脂肪提供。以體重和脂肪質量隨機化肥胖動物。肥胖動物以載體或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服 (po bid) 投予 3、10 及 30 mg/kg 的劑量。監測體重及食物攝入量和空腹血糖水準。以 NMR 分析器 (Burker MiniSpec) 決定身體質量。在禁食 3 小時的動物中進行胰島素抗性試驗。在腹膜內高劑量注射 (intraperitoneal bolus injection) 重組之人類胰島素 (1.5 U/kg) 後，在注射之前以及注射後 15、30、45、60、90 及 120 分鐘，以血糖測量儀測量血糖濃度。在整夜 (17 小時) 禁食後，進行葡萄糖耐受試驗。口服投予溶於水中的葡萄糖 (1 g/kg) 後，測量之前以及 15、30、60、90、120 分鐘後的血糖濃度。藉由完整的實驗動物監測系統監測能量消耗分析。以載體或 CCR2 拮抗劑處理 40 天後，藉由 CO₂ 窒息犧牲動物。藉由比較化合物處理小鼠與載體處理小鼠的體重變化，計算出減重百分比。

實例 48：過敏性氣喘的老鼠模式

在第 0 天及第 5 天，藉由腹膜內注射 10 mg 雞蛋白蛋白 (OVA) 使動物過敏，該 OVA 係被吸收至在 100 mL 之磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) 中的 1 mg Imject®。對照組動物則接受 PBS 的腹膜內注射。在第 12、16 及 20 天，藉由吸入超音波噴霧器噴出的 0.5% OVA 霧劑 10 分鐘以刺激 OVA 免疫動物。對照組動物則以相同方式用 PBS 刺激。以 3、10、30 mg/kg 的劑量，從第 9 到 20 天每天兩次以及第 21 天的犧牲前 2 小時一次，投予 OVA 過敏動物。

口服載體（0.5%美多秀(Methocel)）或 CCR2 拮抗劑。每天口服投予一次地塞米松(Dexamethason, 5 mg/kg)以及孟魯司特(Montelukast, 1 mg/kg)。在第 21 天，CCR2 化合物最後一次投劑的 2 小時後，使用 Buxco 全體體積變化描記器測量支氣管對霧化甲基膽鹼(甲膽鹼)的反應性。在第 21 天犧牲動物。收集支氣管肺泡灌洗液(1 mL)並計算全部細胞數。在吉姆沙染色(Hema Tek 2000)後，使用細胞離心塗片分析決定嗜酸性白血球(eosinophils)、淋巴球、單核白血球及嗜中性白血球(neutrophils)的數量。藉由比較化合物處理小鼠與載體處理小鼠，計算出全部 BAL 白血球計數（及嗜酸性白血球計數）的抑制百分比。若抑制達 30%，則認為化合物有效。

雖然本案係以若干用作說明目的之實例，而在上述說明書中教示本發明的理論，但應理解本發明之實際運用涵括所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入於下列申請專利範圍及其均等物之範疇中。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99111900

※申請日：99.4.16

※IPC 分類：C07D 405/08 (2006.01)

C07D 403/08 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

A61K 31/4427

一、發明名稱：(中文/英文)

CCR2 之經 4-吡啶基-1-雜原子連結-環己烷拮抗劑 (2006.01)

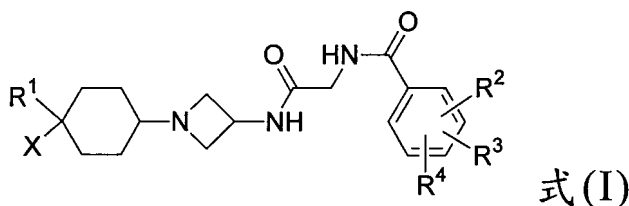
4-AZETIDINYL-1-HETEROATOM LINKED-
CYCLOHEXANE ANTAGONISTS OF CCR2

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

二、中文發明摘要：

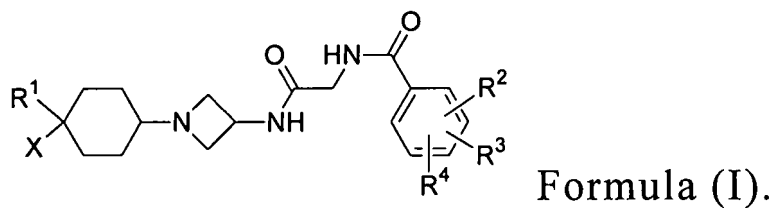
本發明包含式(I)之化合物。



其中：X、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 如說明書中所定義。本發明亦包含一種預防、治療或緩解一症狀、異常或疾病之方法，其中該症狀、異常或疾病係第二型糖尿病、肥胖症及氣喘病。本發明亦包含一種抑制哺乳動物體內 CCR2 活性之方法，此方法係投予治療有效劑量至少一式(I)之化合物。

三、英文發明摘要：

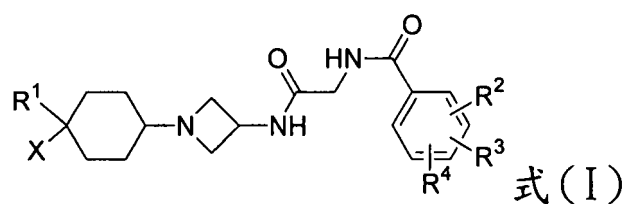
The present invention comprises compounds of
Formula (I).



wherein: X, R¹, R², R³, and R⁴ are as defined in the specification. The invention also comprises a method of preventing, treating or ameliorating a syndrome, disorder or disease, wherein said syndrome, disorder or disease is type II diabetes, obesity and asthma. The invention also comprises a method of inhibiting CCR2 activity in a mammal by administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula (I).

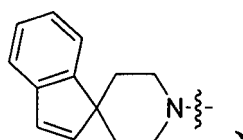
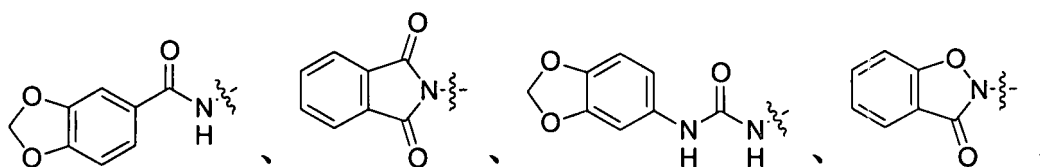
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



X 係 H、F、OH 或 NH₂；

R¹ 係



-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噻唑基、-O-苯并噻唑基、

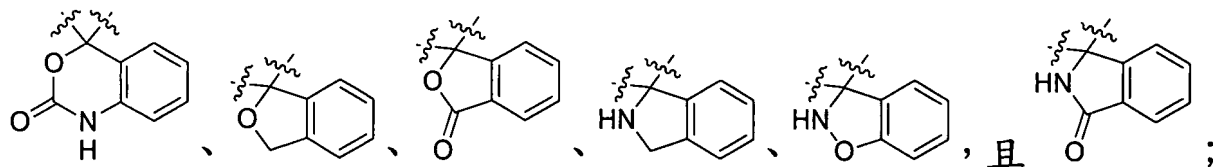
-O-苯并噻唑基、-O-苯并呋喃基、-O-吡啶基、-O-苯并咪唑基、-O-吡啶基、-O-呋喃基、-O-咪唑基、-O-噻唑基、

-O-異噻唑基、-O-噻吩基、-O-苯并噻吩基、-O-噻唑基、-O-異噻唑基、-O-噻吩基、-O-吡啶基、-O-吡咯基、

-O-苯并[1,3]二氧代基(dioxolyl)、-O-嘧啶基、吡啶-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、

吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基、吡唑-1-基、吲哚-1-基、嗒咩-1-基或吡咯-1-基；

或者， R^1 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



其中任一 R^1 基群可以至多兩個甲基團或一個係選自以下組成之群組的取代基所取代： $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(3-6)}$ 環烷基、 OCH_2CF_3 、 OCH_2Ph 、 F 、 I 、 CN 、 Cl 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2CN 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2CF_3 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $Si(CH_3)_3$ 、 $\equiv \frac{1}{2}^-$ 、 $(CH_3)_3Si-\equiv \frac{1}{2}^-$ 、 SCH_3 、 $S(O)CH_3$ 、 SO_2CH_3 、吡咯烷基、 OH 、 NH_2 、 $NHCN$ 、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHC(O)CF_3$ 、 $NHC_{(1-4)}$ 烷基、 $NHCO_2H$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHCOC_{(1-4)}$ 烷基、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)}$ 烷基以及 Br ；

R^2 係 $C_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 NO_2 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、環烷基、雜環基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $OC_{(1-4)}$ 烷基；

R^3 係 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 或 $OC_{(1-4)}$ 烷基；或者， R^2 及 R^3 可與其連接之苯基一起形成一苯并[1,3]二氧代基、2,3-二氫-苯并呋喃基或 2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛(dioxinyl)基；

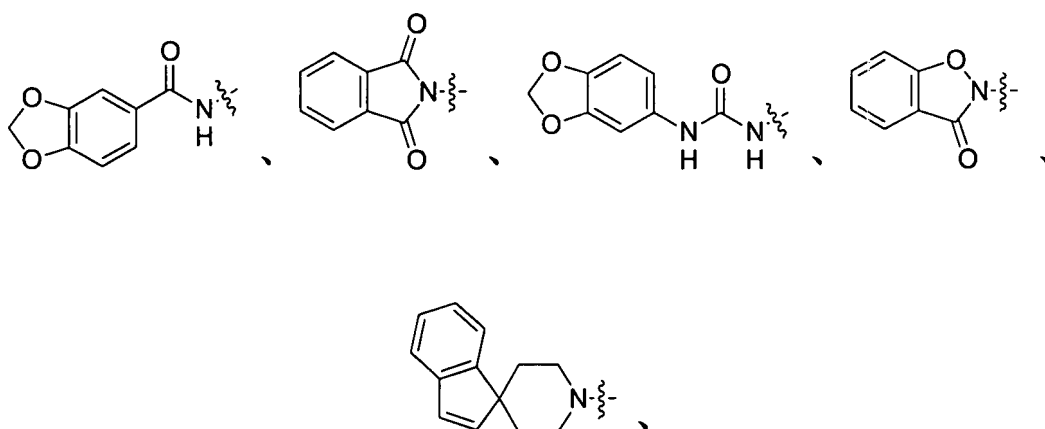
R^4 為 H 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基或 F ；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中：

X 係 H、F 或 OH；

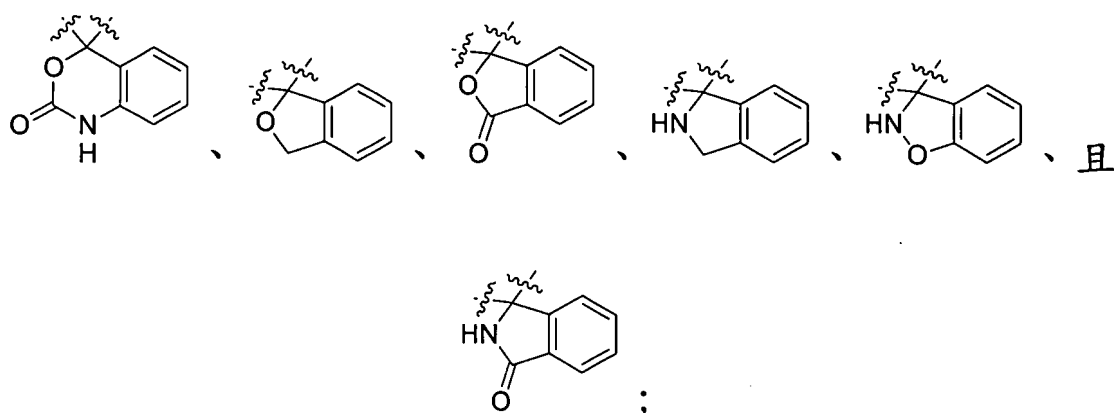
R^1 係



-O-苯并異噻唑吡啶-3-基、-O-苯并異噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-苯并噻唑基、-O-吡啶基、-O-苯并咪唑基、-O-吡啶基、-O-噻吩基、-O-咪唑基、-O-噻唑基、-O-異噻唑基、-O-噻吩基、-O-苯并噻吩基、-O-噻唑基、-O-異噻唑基、-O-噻吩基、-O-吡啶基、-O-吡咯基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、噻唑-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基、噻唑-1-基、噻吩-1-基、噻吩-1-基或吡咯-1-基；其中該-O-吡啶基係任選地以 Br、F、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；其中該咪唑-1-基係任選地以至多兩個 CH₃ 基取代；其中該吡啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任

選地以 Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、C₍₁₋₄₎烷基、F、I 或 OC₍₁₋₄₎烷基取代；其中該嘓啉酮-1-基係任選地以 Br、F、I、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；且其中該吡啶-1-基係任選地以 F、I、 $\equiv\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\equiv\text{C}-$ 或 C₍₁₋₄₎烷基取代；

或者，R¹ 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



R² 為 C₍₁₋₄₎烷基、NH₂、NO₂、NHCH₂CH₂OH、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、N(SO₂CH₃)₂、CN、F、Cl、Br、CF₃、吡咯啉基、OCF₃、OCF₂H、CF₂H 或 OC₍₁₋₄₎烷基；

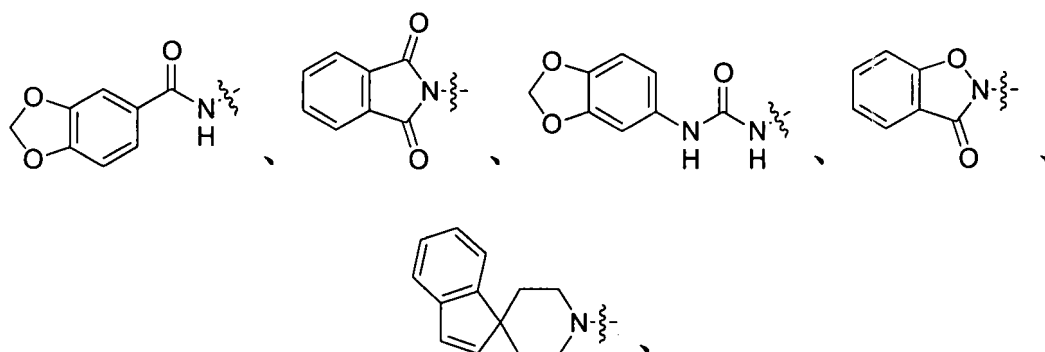
R³ 係 H、F、Cl、CF₃ 或 OC₍₁₋₄₎烷基；或者，R² 及 R³ 可與其連接之苯基一起形成苯并[1,3]二氧代基團；

R⁴ 為 H、OCH₃ 或 F；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

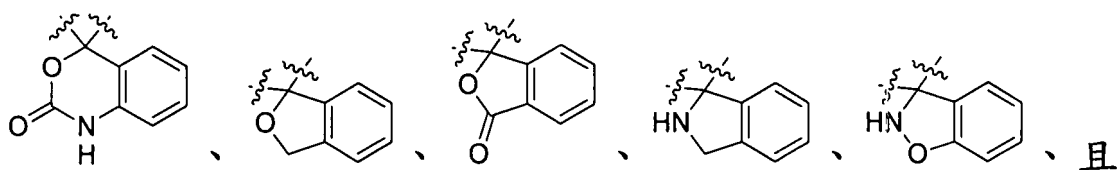
3. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，其中：

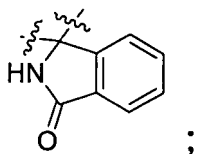
X 係 H 或 F；

R¹ 係

-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噻唑基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、吡啶-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基或吡啶-1-基，其中該-O-吡啶基係任選地以 Br、F、I、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；其中該咪唑-1-基係任選地以至多兩個 CH₃ 基取代；其中該吡啶酮-1-基係任選地以 Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、C₍₁₋₄₎烷基、F 或 OC₍₁₋₄₎烷基取代；其中該嘧啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任選地以 Br、F、Cl、OH、CN、OCF₃、CF₃、OC₍₁₋₄₎烷基或 C₍₁₋₄₎烷基取代；且其中該吡啶-1-基係任選地以 F、 $\equiv\text{C}-$ 、(CH₃)₃Si— $\equiv\text{C}-$ 或 C₍₁₋₄₎烷基取代；

或者，R¹ 及 X 可從其附加碳處結合以形成由以下組成群組之一所選出的環：





R^2 係 NH_2 、 NO_2 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、吡啶基、吡咯烷基或 OCH_3 ；

R^3 係 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 或 OCH_3 ；或者， R^2 及 R^3 可從其附加苯基處結合以形成一苯并[1,3]二氧代基群；

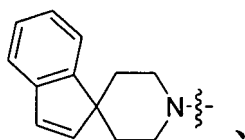
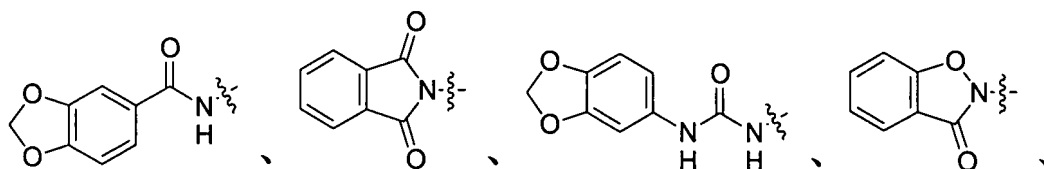
R^4 係 H 或 F ；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中：

X 係 H ；

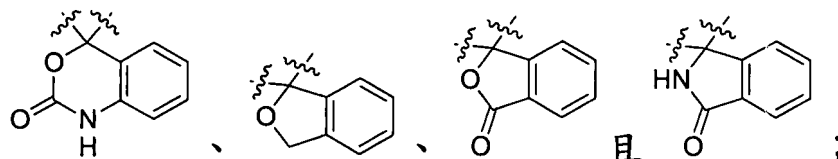
R^1 係



-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噻唑基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、吡啶-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基或吡啶-1-基，其中該-O-吡啶基係任選地以 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基取代；其中該咪唑-1-基係任選地以至多兩個 CH_3 基取代；其中該吡啶

酮-1-基係任選地以 Cl、OH、CN、CF₃、C₍₁₋₄₎烷基、F 或 OC₍₁₋₄₎烷基取代；其中該嘧啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任選地以 Br 取代；且其中該吡唑-1-基係任選地以 F、 $\equiv\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\equiv\text{C}-$ 或 C₍₁₋₄₎烷基取代；

或者，R¹ 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：



R² 係 F、Br、CF₃、NO₂、NH₂、NHCH₂CH₂OH、N(CH₃)₂、N(SO₂CH₃)₂、吡咯烷基、吡啶基、OCH₃；

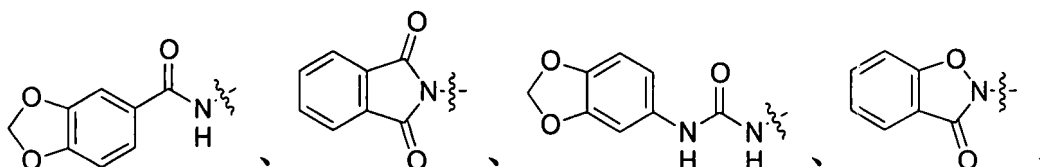
R³ 係 H；

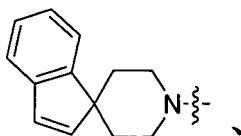
R⁴ 係 H；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之化合物，其中：

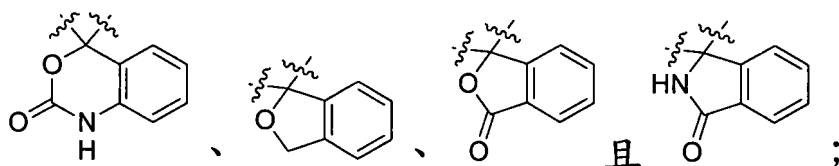
R¹ 係





-O-苯并異噻唑啉-3-基、-O-苯并異噁唑基、-O-苯并[1,3]二氧代基、-O-嘧啶基、吡啶-1-基、-O-吡啶基、咪唑-1-基、吡啶酮-1-基、嘧啶酮-1-基或吡啶-1-基、其中該-O-吡啶基係任選地以 OCH_3 或 CH_3 取代；其中該咪唑-1-基係任選地以至多兩個 CH_3 基取代；其中該吡啶酮-1-基係任選地取代以 Cl 、 OH 、 CN 、 CF_3 、 CH_3 、 F 或 OCH_3 取代；其中該嘧啶酮-1-基或該-O-嘧啶基係任選地以 Br 取代；且其中該吡啶-1-基係任選地以 F 、 $\equiv$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\equiv$ 或 CH_3 取代；

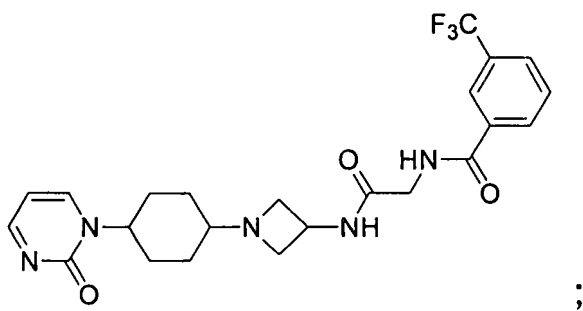
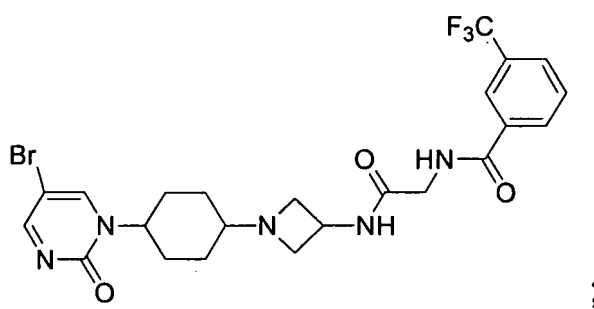
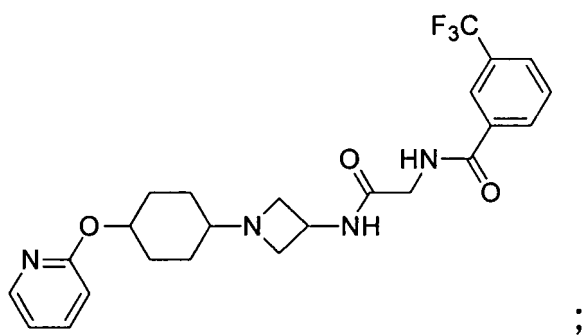
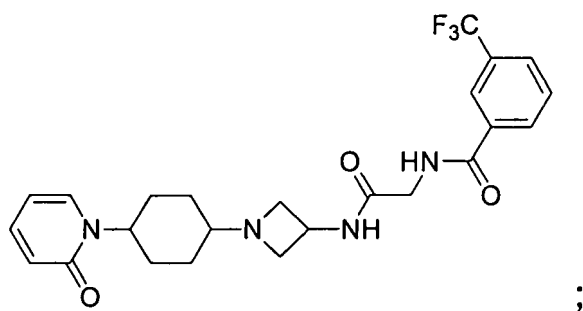
或者， R^1 及 X 可與其連接之碳一起形成由以下組成群組之一所選出的環：

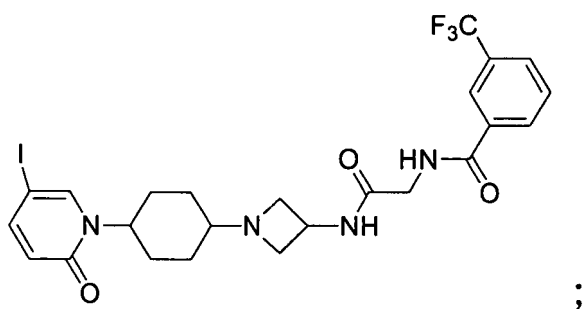
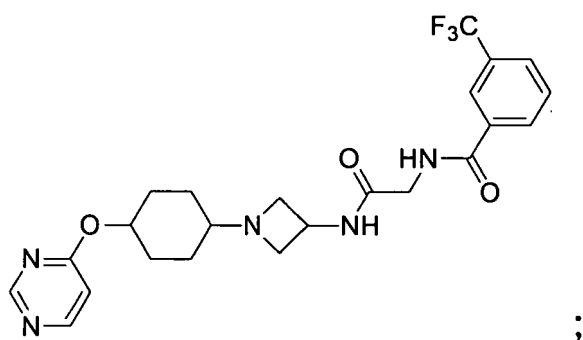
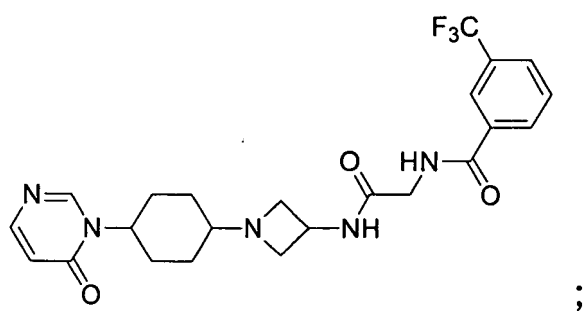
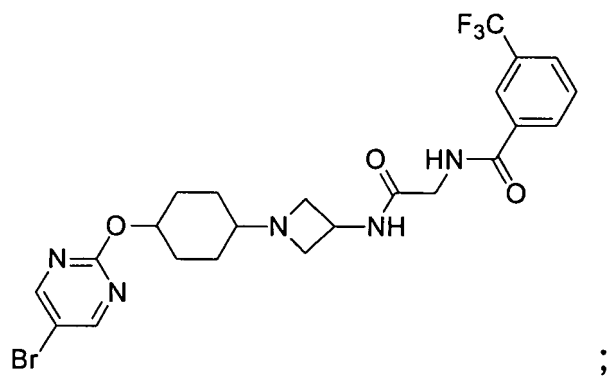


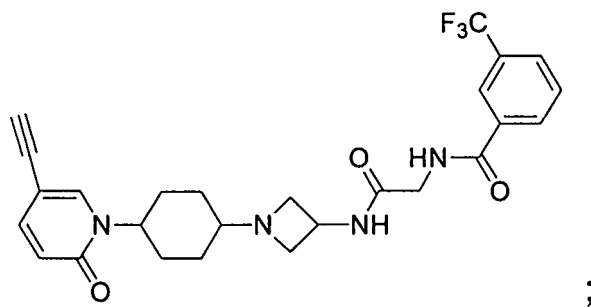
R^2 係 CF_3 ；

以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

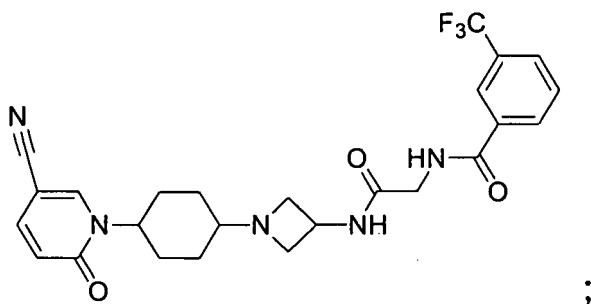
6. 一種化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



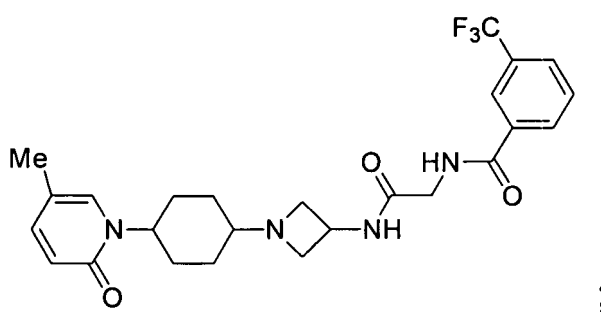




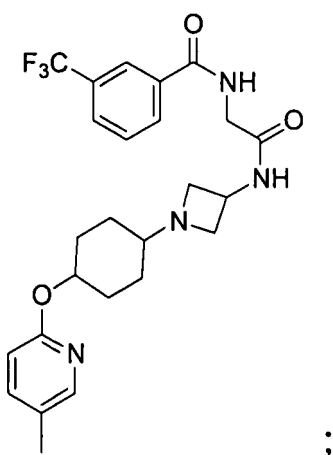
;



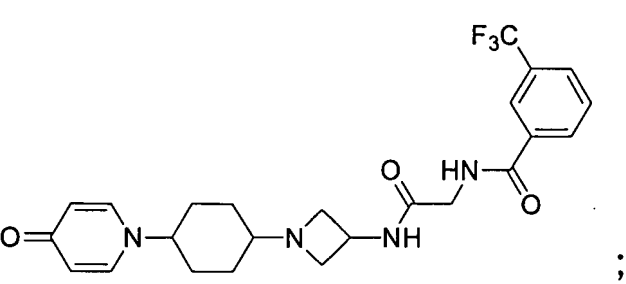
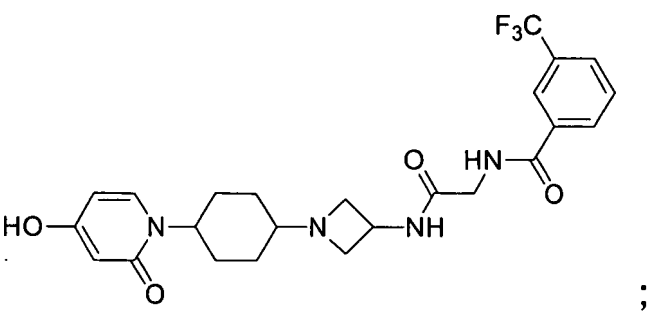
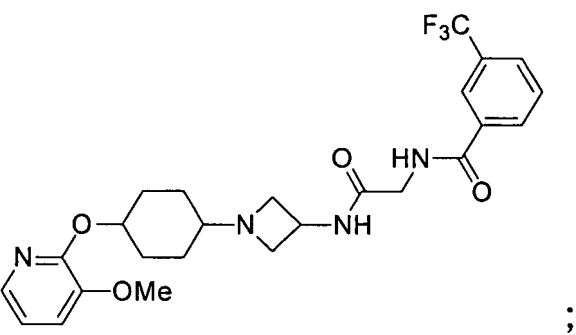
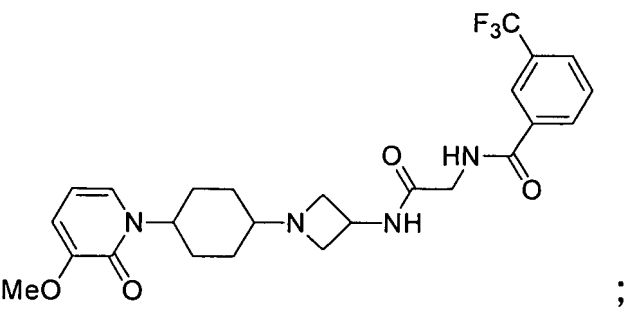
;

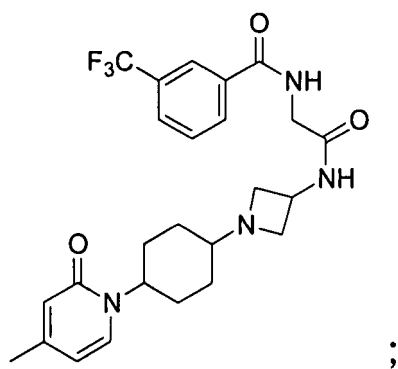
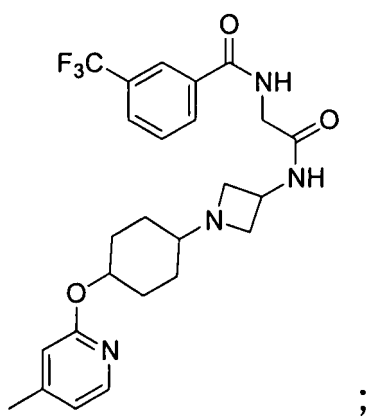
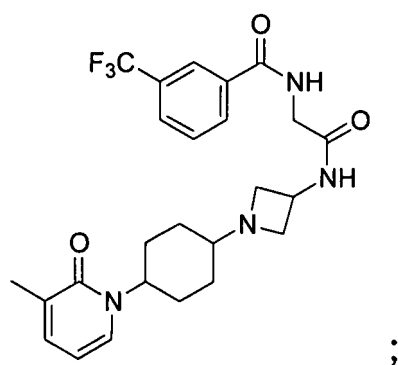
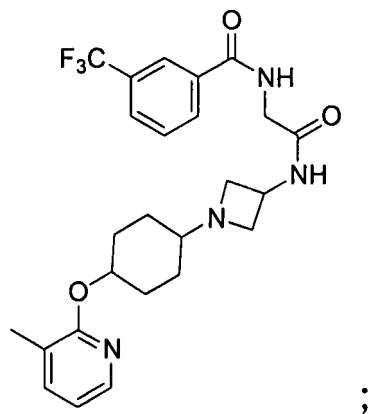


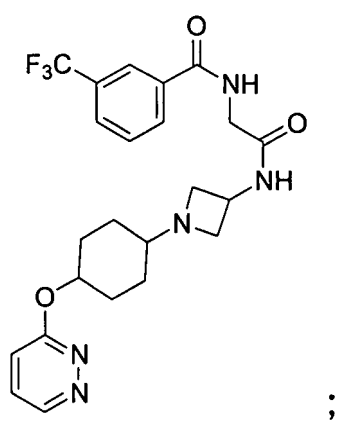
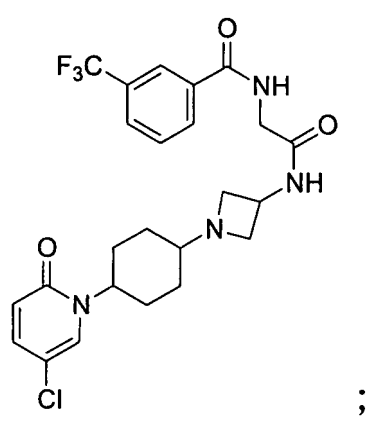
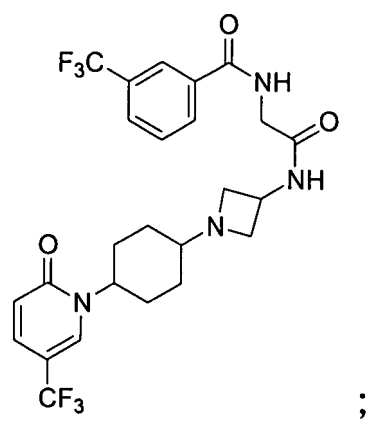
;

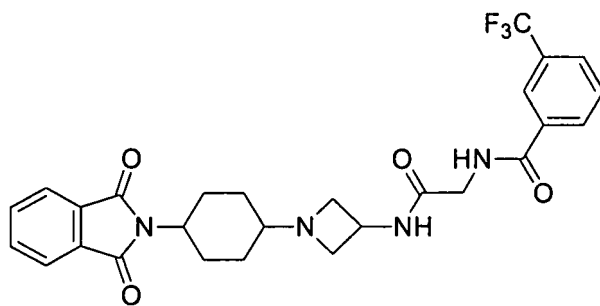


;

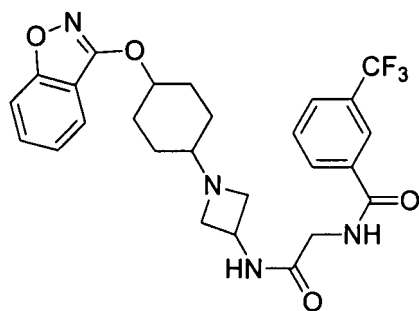




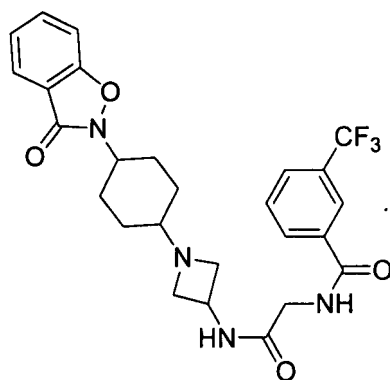




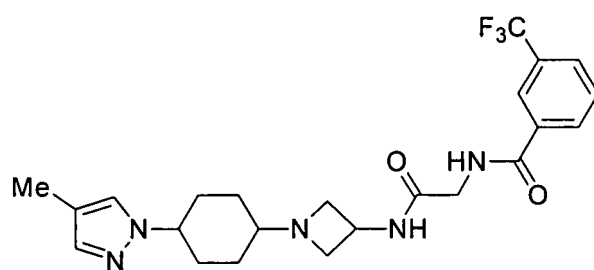
;



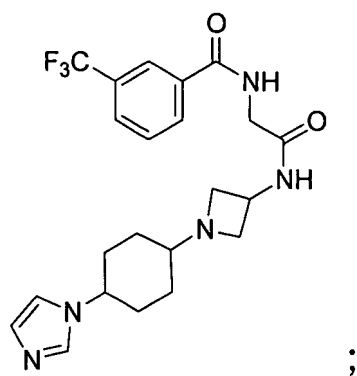
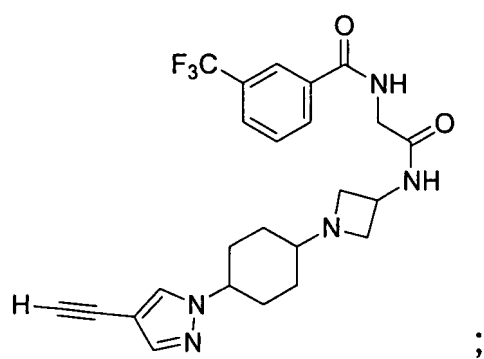
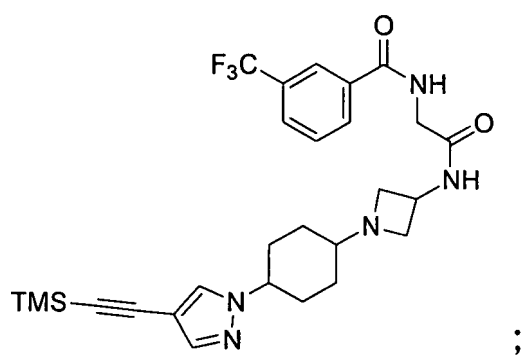
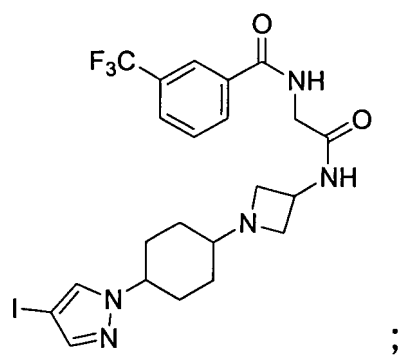
;

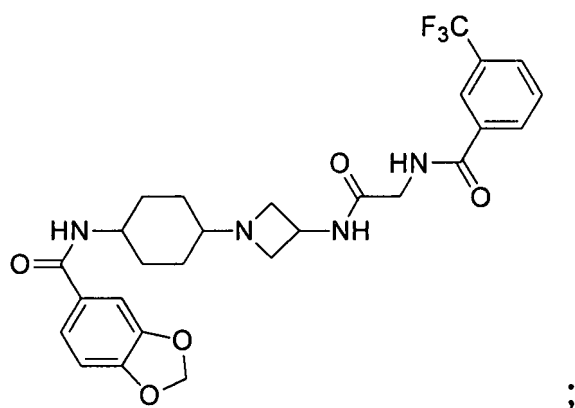
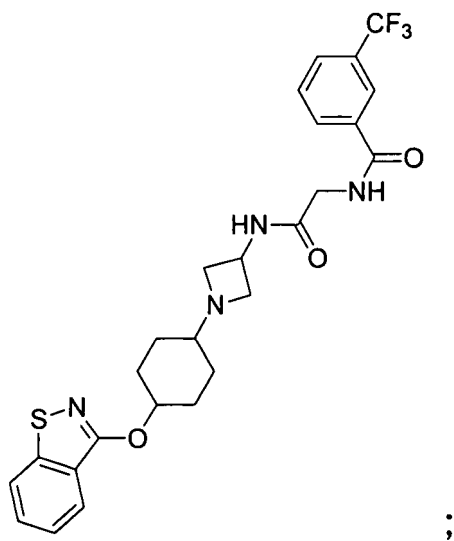
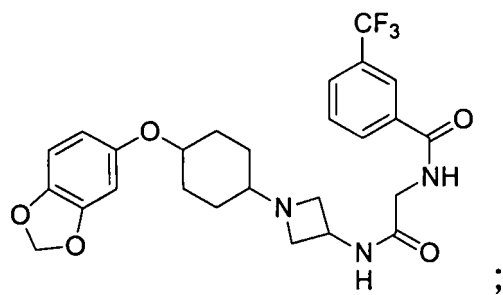
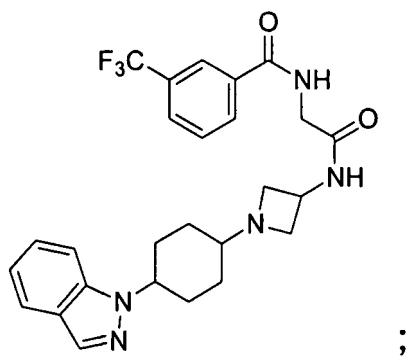


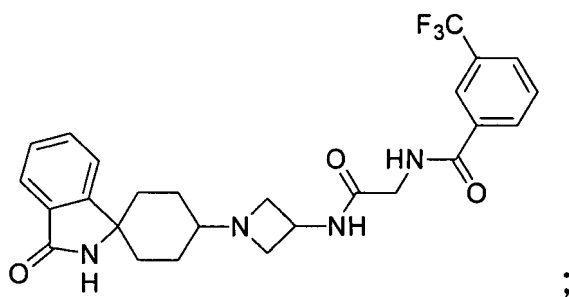
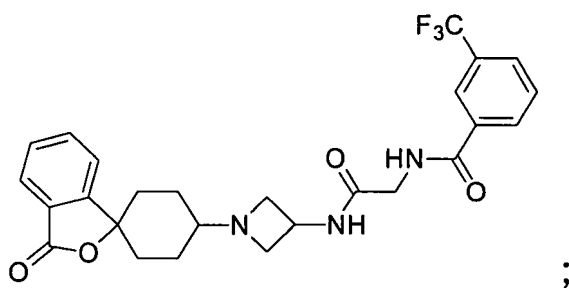
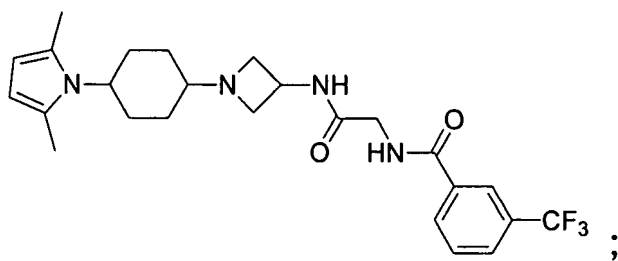
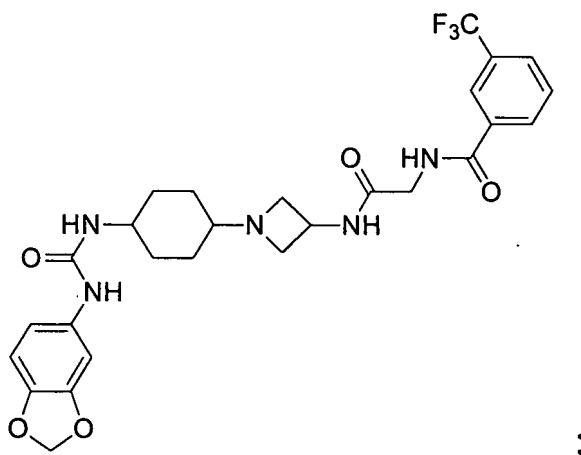
;

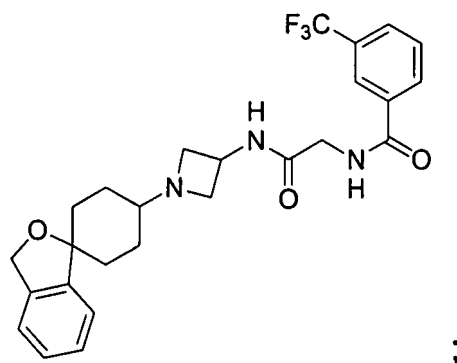
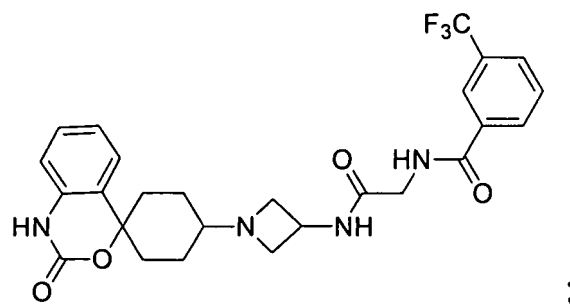


;



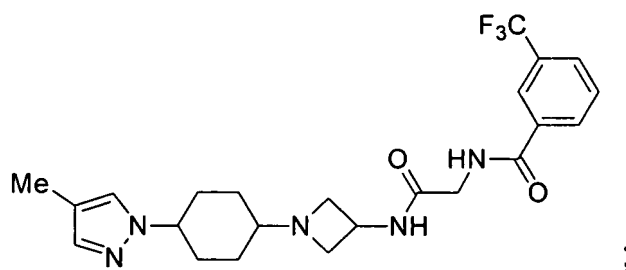


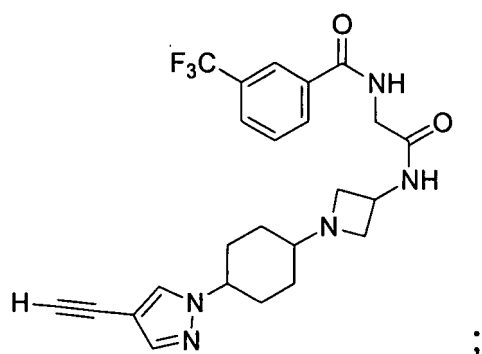
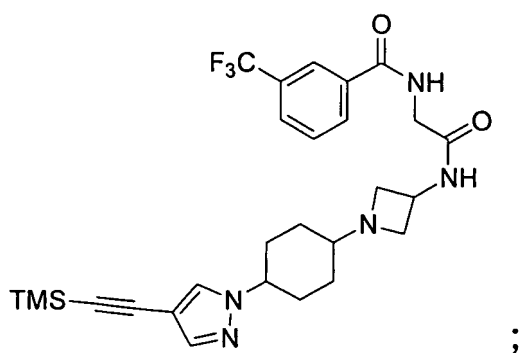
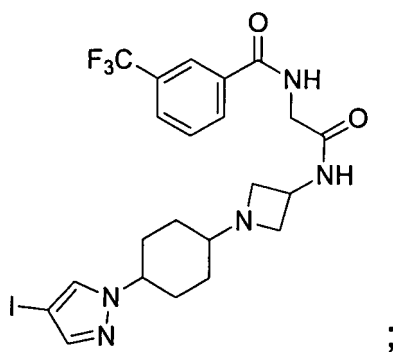




及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

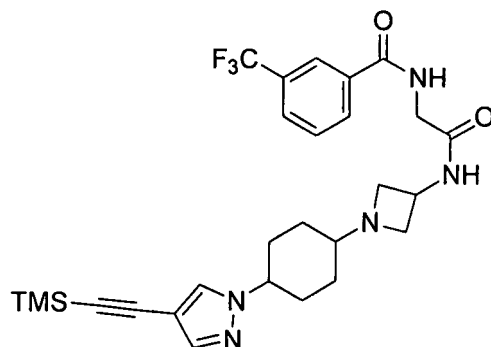
7. 如申請專利範圍第 6 項所述之化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：





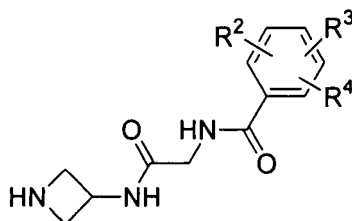
及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之化合物，其為

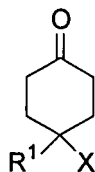


及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

9. 一種藥學組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體。
10. 一種藥學組合物，其係藉由混合如申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體而製造。
11. 一種用於製造藥學組合物的方法，其係包含混合如申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體。
12. 一種用於製備如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其係包含於一還原劑存在下，將式(V)化合物



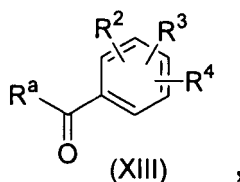
與式(VI)化合物



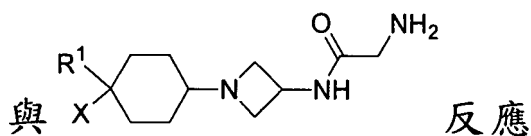
反應，以提供式(I)化合物。

13. 一種製品，其係藉由如申請專利範圍第 12 項之方法而製備。

14. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其係包含於 HOBt/EDCI 或 Et₃N 存在下，將式(XIII)化合物



其中 R_a 係 OH 或 Cl，



以提供該式(I)化合物。

15. 一種製品，其係藉由如申請專利範圍第 14 項之方法而製備。
16. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製備供預防、治療或緩解 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病的藥品之用途。
17. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製備供預防、治療或緩解 CCR2 媒介的炎症性症狀、異常或疾病的藥品之用途，其中該症狀、異常或疾病係與 MCP-1 升高表現或 MCP-1 過度表現有關，或為一伴隨與 MCP-1 升高表現或 MCP-1 過度表現有關之症狀、異常或疾病而來的發炎狀態。
18. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製備供預防、治療或緩解一症狀、異常或疾病的藥品之用途，其中該症狀、異常或疾病係選自以下組成之群組：慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、眼部疾患、葡萄膜炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、乾癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、腎炎、器官同種異體移植排斥、肺纖維化、腎功能不全、第一型糖尿病、第二型糖尿病及糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病性微血管病、過重、肥胖症、肥胖症相關胰島素抗性、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、敏感性結膜炎、慢性蕁

麻疹、氣喘病、過敏性氣喘病、牙周疾病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、擴張型心肌症、心肌梗塞、心肌炎、慢性心臟衰竭、血管狹窄、血管再狹隘、再灌注疾患、腎小球腎炎、固態瘤及癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓癌、霍奇金氏病以及膀胱、乳房、子宮頸、結腸、肺、攝護腺以及胃部的癌症。

19. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化合物用於製備供預防、治療或緩解一症狀、異常或疾病的藥品之用途，其中該症狀、異常或疾病係選自以下組成之群組：第二型糖尿病及糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病性微血管病、肥胖症、氣喘病以及過敏性氣喘病。
20. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物用於製備供治療異常的藥品之用途，該異常係選自第二型糖尿病、肥胖及氣喘所組成之群組。
21. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係為任何實例編號 1 至 41 之較低極性異構物。
22. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其係為實例 29 之較低極性異構物。

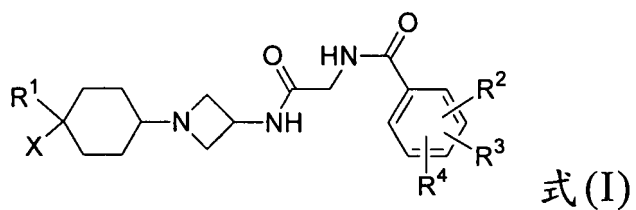
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式(I)