

發明專利說明書 200524898

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93118692

※申請日期：93.6.25

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

C07D⁴⁰¹/₁₂, ⁴⁰³/₁₄, ⁴⁰⁵/₁₂
²⁴¹/₀₄**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

A61K³¹/₄₉₆,
A61P¹¹/₀₆, ¹⁹/₀₂, ⁹/₁₀

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 慕里斯 雷蒙 佛斯裘爾 芬萊

FINLAY, MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE

2. 大衛 華特森

WATERSON, DAVID

住居所地址：(中文/英文)

1.-2.均英國雀薛爾郡麥克萊斯菲德市亞德利公園區阿斯特捷利康亞德利研發部

ASTRAZENECA R&D ALDERLEY, ALDERLEY PARK,

MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 4TG, UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1.-2.均英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2003年06月27日；0301922-1

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關可用於抑制金屬蛋白酶之某種N-羥基甲醯胺衍生物、其製備方法、含其之醫藥組合物及其治療用途。

本發明化合物為一或多種金屬蛋白酶酵素之抑制劑。

【先前技術】

金屬蛋白酶為蛋白酶(酵素)之超族群，其已知數量於近年來戲劇性地驟增。基於結構及功能性考量，該等酵素以分類為族群及次族群，如N.M Hooper(1994) FEBS Letters 354:1-6所述。金屬蛋白酶實例包含基質金屬蛋白酶(MMP)如膠原酶(MMP1、MMP8、MMP13)、明膠酶(MMP2、MMP9)、基質裂解素(MMP3、MMP10、MMP11)、基質裂解蛋白(MMP7)、金屬彈性酶(MMP12)、enamelysin(MMP19)、MT-MMPs(MMP14、MMP15、MMP16、MMP17)；reprolysin或adamalysin或MDC族群，其包含分泌素減能酶及sheddases如TNF轉化酵素(ADAM10及TACE)；蝦紅素族群，其包含酵素如原膠原加工蛋白酶(PCP)；及其他金屬蛋白酶如凝集酶、內皮素轉化酵素族群及血管緊張素轉化酵素族群。

金屬蛋白酶相信在多血質生理疾病過程中具重要性，其涉及組織再造如胚胎發展、骨骼形成及經期期間之子宮再造。此係基於金屬蛋白酶使廣範圍之基質物質如膠原、蛋白多糖及纖維黏連蛋白斷裂之能力。金屬蛋白酶亦相信在生物重要細胞調節物如腫瘤壞死因子(TNF)之處理或分泌

中及生物重要細胞膜蛋白質如低親和性IgE受體CD23之轉譯前蛋白分解處理或脫落中具重要性(更完全之列舉參見N.M. Hooper等人(1997)生物化學期刊, 321:265-279)。

金屬蛋白酶已與許多疾病病況有關聯。抑制一或多種金屬蛋白酶活性在該等疾病病況中有充分效益, 例如: 各種發炎及過敏疾病如關節發炎(尤其是風濕性關節炎、骨關節炎及痛風)、胃腸道發炎(尤其發炎性腸疾病、結腸潰瘍及胃炎)、皮膚發炎(尤其是牛皮癬、溼疹、皮膚炎); 腫瘤遷移或侵入; 與細胞外基質之未受控制退化有關之疾病如骨關節炎; 骨耗損疾病(如骨質疏鬆症及配吉氏(Paget's)疾病); 與迷亂血管形成相關之疾病; 與糖尿病、牙週疾病(如齒齦炎)、角膜潰瘍、皮膚潰瘍、術後病況(如結腸接通術)極表醚傷口癒合有關之增進之膠原再造; 中樞及末梢神經系統之脫髓鞘疾病(如多發性硬化); 阿茲海默氏疾病; 在心血管疾病中所觀察之細胞外基質再造如再阻塞及動脈硬化; 及慢性阻塞性肺疾病、COPD(其中與MMP12有關聯)。

數種金屬蛋白酶抑制劑為已知; 不同類之化合物對抑制各種金屬蛋白酶可能具有不同程度之效力及選擇性。本發明人已發現新一類之化合物, 其為金屬蛋白酶之抑制劑且特別可抑制膠原酶3(亦稱為MMP-13)。本發明化合物具有有效之效力及/或藥物動力學性質。

膠原酶3(MMP13)最初自衍生自乳房腫瘤之c DNA庫選殖而得[J.M.P. Freije等人(1994)生物化學期刊 269(24): 16766-

16773]。自廣範圍組織之RNAs之PCR-RNA分析顯示膠原酶3(MMP13)表現限制在乳房癌瘤，因為其並未於乳房纖維腺瘤、正常或休眠乳腺體、胎盤、肝臟、子宮、前列腺或腮腺或乳房癌細胞株(T47-D、MCF-7及ZR75-1)中發現到。此觀察之後已於轉形之表皮角質細胞[N. Johansson等人(1997)細胞生長分化. 8(2):243-250]、鱗狀細胞癌瘤[N. Johansson等人(1997)美國病理學期刊. 151(2):499-508]及表皮腫瘤[K. Airola等人., (1997)J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231]中偵測到膠原酶3(MMP13)。該等結果提示膠原酶3(MMP13)由轉形表皮細胞所分泌且可能涉及與遷移有關之細胞外基質退化及細胞基質相互作用，尤其見於侵入性乳房癌損害及皮膚癌瘤形成之惡性表皮生長。

近來報導之數據暗示膠原酶3(MMP13)在其他結締組織之重組中扮演重要角色。例如與膠原酶3(MMP13)受質特異性及對II形膠原降解之偏好相符[P.G. Mitchell等人(1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768；V. Knauper等人(1996)升化期刊 271:1544-1550]，膠原酶3(MMP13)已假定在靈長類成骨作用及骨架再造期間[M. Stahle-Backdahl等人(1997) Lab. Invest. 76(5):717-728；N. Johansson等人(1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397]、於破壞之關節疾病如風濕性關節炎及骨關節炎[D. Wernicke等人(1996) 風濕學期刊 23:590-595；P.G. Mitchell等人(1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768；O. Lindy等人(1997)關節炎風濕 40(8):1391-1399]；及於腰骨替補之無菌鬆弛期間扮演一

角色[S. Imai等人(1998)J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701-710]。膠原酶3(MMP13)亦與慢性成人牙周病有牽連因其分布於慢性發炎之人類黏膜齒齦組織表皮之故[V. J. Uitto等人(1998)美國病理學期刊 152(6): 1489-1499]及與慢性傷口中膠原基質之再造有牽連[M. Vaalamo等人(1997) J. Invest. Dermatol. 109(1):96-101]。

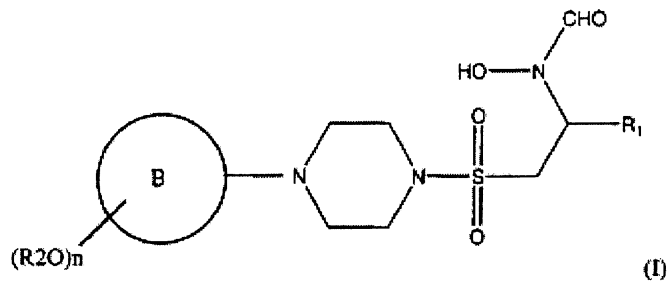
可抑制金屬蛋白酶尤其是膠原酶3(MMP13)作用之化合物述於WO 00/12478、WO 00/75108及WO 01/62742。該等所報導之抑制劑中包含經芳基/雜芳基哌啶磺醯基甲基取代之N-羥基甲醯胺化合物，其中該芳基經數種可能之取代基取代，尤其包含烷氧基及芳氧基。並未揭示此化合物中之烷氧基或芳氧基本身又可經取代。

經取代之烷氧基或芳氧基芳基/雜芳基哌啶磺醯基甲基取代之N-羥基甲醯胺化合物作為基質金屬蛋白酶之抑制劑包含於WO 99/38843之一般揭示中。所揭示之烷氧基之數種可能取代基為鹵素。但並未揭示此種經烷氧基取代之化合物且確實特別揭示之N-羥基甲醯胺化合物僅為N-{1S-[4-(4-氯苯基)哌啶-1-磺醯基甲基]-2-甲基丙基}-N-羥基甲醯胺。

本發明者已發現其中取代基為本身又經一或多個氟基取代之烷氧基之經取代芳基或雜芳基哌啶磺醯基甲基取代之N-羥基甲醯胺為特別有利之金屬蛋白酶抑制劑，尤其是膠原酶3(MMP13)之抑制劑且具有所需之活性輪廓。

【發明內容】

本發明第一目的係提供式(I)之化合物：



或其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物，

其中環B代表具有6個環原子之單環芳基環或具有達6個環原子且含一或多個環雜原子之單環雜芳基環，其中各該雜環原子為氮；

R2代表選自C1-6烷基或芳基之基，該基經一或多個氟基取代；

n為1、2或3；及

R1代表選自C1-6烷基、C5-7環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C1-6烷基-芳基、C1-6烷基-雜芳基、C1-6烷基-環烷基或C1-6烷基-雜環烷基之視情況經取代之基。

本文所用之"芳基"意指具有含達10個環原子之一或兩個環之芳族碳環基如苯基或萘基。其中較好為單環芳族碳環基，此稱為"單環芳基環"。此時較好芳基環具有6個環原子，此經詳加敘述。

"雜芳基"代表具有達10個原子尤其是達6個環原子且包括一或多個可相同或不同之選自N、O及S之環雜原子之芳族環系統。實例包含吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基及吡嗪基。氮雜原子若需要可經

取代且亦可呈N-氧化物。硫原子可為S、S(O)或S(O₂)態。當期望單環雜芳族系統時，稱為"單環雜芳基環"且期望該雜芳基環具有小於10之最大數量環原子時，此經詳加敘述。當期望環雜原子為N、S或O之一時，或該雜芳基環包括特定組合之一個以上之環雜原子時，例如各為相同雜原子時，經特別指出。

"鹵素"一詞包含氟、氯、溴及碘，且尤其是氟。

除非另有說明，單獨或組合使用時之"C1-6烷基"一詞代表含1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、戊基、己基等。"C1-4烷基"將了解據此意指含1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。

"環烷基"一詞意指具有5、6或7個碳原子之飽和脂環基且包含例如環戊基及環己基。雜環烷基環意指包括一或多個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之5、6或7員環，且包含例如哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基。

"視情況經取代"在本文中用以代表在任何適宜可能位置經特定基或諸基之視情況取代。

適宜地，環B為具有6個環原子之單環芳族苯基或具有達6個環原子且含一至四個氮環原子之單環雜芳基環如吡啶基或嘧啶基、三吡基或四吡基。

當環B為雜芳基環時，較好為含一至四個氮環原子之6-員環，甚至更好為含一或兩個氮環原子之6-員環如吡啶基

或嘧啶基。

一較佳具體例中，環B為苯基環。

另一較佳具體例中，環B為含一或兩個氮環原子之6-員雜芳基環。環B之一較佳值為吡啶基，尤其2-吡啶基。環B之特佳值為嘧啶基，尤其是2-嘧啶基。

R2可為具有達10個環原子之芳基，尤其是含6個環原子之經一或多個氟基取代之單環芳基(如苯基)，但較好為經一或多個氟基取代之C1-6烷基尤其是C1-4烷基(如甲基且特別是乙基)。

較好R2經一至五個氟基尤其是經三或四個氟基取代。

一較佳具體例中，R2為經三或四個氟基取代之C1-6烷基，尤其為C1-4烷基。

R2之一較佳值為CF₂CHF₂。

另一特佳具體例中，R2為CH₂CF₃。

合適地，n為1或2且較好為1。較好環B上之取代基R₂O-在環接合位置之對位。

R1宜為視情況經取代之基，係選自C1-4烷基(如甲基或乙基)、具有6個環原子之芳基(如苯基)、包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之5至6員雜環烷基環(如哌啶基或四氫吡喃基)或其中雜芳基具有達6個環原子且包括一或兩個選自N、O及S之環雜原子之C1-4烷基-雜芳基(如烷基嘧啶基或烷基吡啶基)。

較好R1為包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之視情況經取代之5至6員雜環烷基環或具有達6

個環原子且包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之在該雜芳基上視情況取代之C1-4烷基-雜芳基。

一較佳具體例中，R1未經取代。

一較佳具體例中，R1為四氫吡喃基，尤其是4-四氫吡喃基。

另一較佳具體例中，R1為C2-3烷基-嘓啶基，其在嘓啶基環上視情況經取代。

R1之一較佳值為2-嘓啶基-CH₂CH₂-。R1之另一較佳值為2-嘓啶基-CH₂CH₂CH₂-。

R1之適宜視情況取代基包含一或多個獨立選自NO₂、CF₃、CN、鹵素、C1-4烷基、羧基(C1-4)烷基、環烷基、-OR₄、-SR₄、經-OR₄、SR₄(及其氧化類似物)取代之C1-4烷基、NR₄、N-Y-R₄或C1-4烷基-Y-NR₄之基，其中R₄為氫、C1-6烷基、芳基、雜芳基或C1-6烷基-芳基，其各獨立視情況經鹵素、NO₂、CN、CF₃、C1-6烷基、-S-C1-6烷基、-SO-C1-6烷基、-SO₂-C1-6烷基或C1-6烷氧基取代；且Y係選自-SO₂-及-CO-。

當式(I)中R1經取代時，其較好經一或兩個可相同或不同之選自C1-4烷基、鹵素、CF₃及CN之取代基取代。較佳之取代基為鹵素，尤其氟。較好當R1經取代時，其為單取代。式(I)化合物中當R1經取代時R1之一較佳值為5-F-2-嘓啶基-CH₂CH₂-。

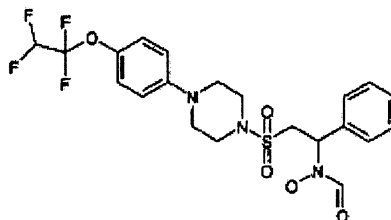
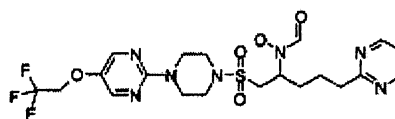
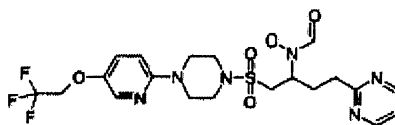
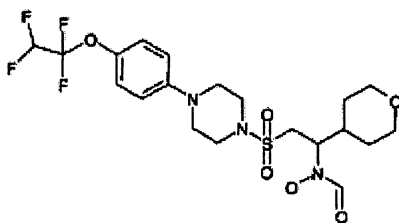
需了解本發明化合物中由R1及/或R2所形成之環上取代

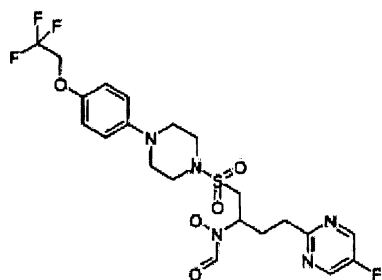
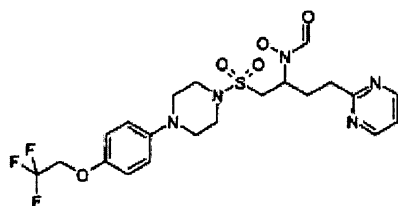
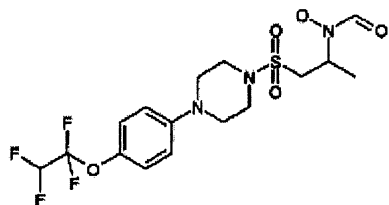
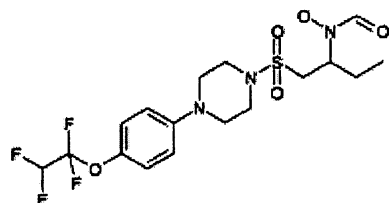
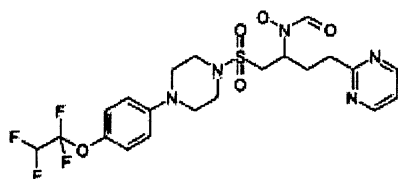
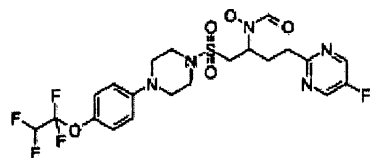
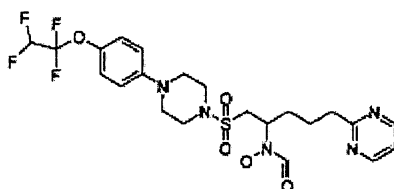
基之數目及性質將選擇成避免立體上不期望之組合。

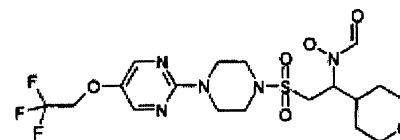
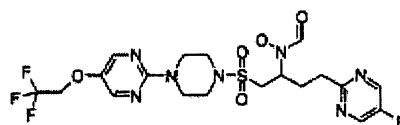
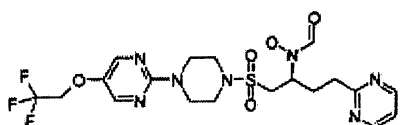
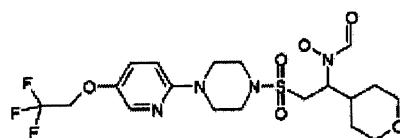
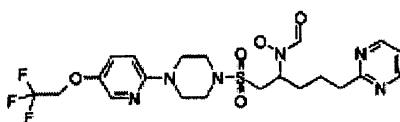
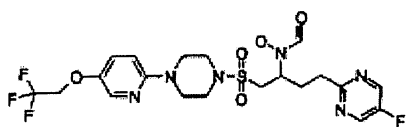
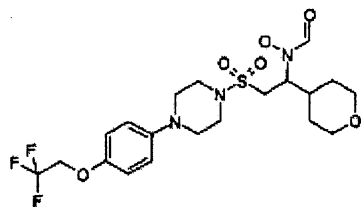
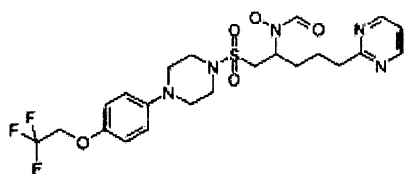
依據本發明之一較佳群化合物中，R₂為C₁-6烷基，其經1至5個氟基取代；n為1；環B為苯基、吡啶基或嘧啶基且R₁為包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之視情況經取代之5至6員雜環烷基環或具有達6個環原子且包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之在該雜芳基環上視情況取代之C₁-4烷基-雜芳基。

此群內之本發明特佳化合物為其中R₁未經取代或經鹵素尤其經氟取代者。

特定化合物包含：







當本發明之化合物含一或多個不對稱之經取代碳原子時，本發明包含所有立體異構物，包含對映異構物及非對映異構物，及其混合物包含消旋混合物。亦包含其互變體

及其混合物。

消旋物可使用已知程序分離成個別對映異構物(參見高等有機化學：第3版：作者J March, p104-107)。適宜之程序包含藉由消旋物與對掌性助劑反應形成非對映異構衍生物，接著藉例如層析使該非對映異構物分離接著斷裂該助劑物種。

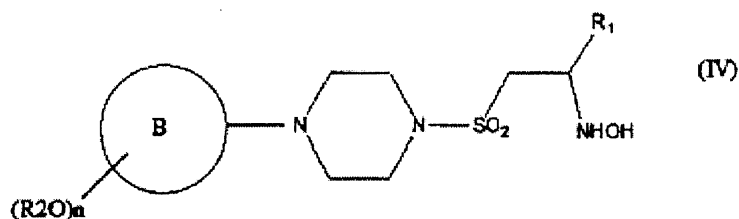
不欲受最初決定所限制，相信本例中，該活性對映異構物具有S立體化學性。此係基於與絕對組態已確定之相關化合物之比較。據此，該S-結構顯示於下列實例之結構式中。然而需了解本發明任何化合物之消旋物可藉上述方法解析成個別對映異構物且更具活性之對映異構物接著可藉適宜分析鑑定，而不需決定絕對組態。

本發明化合物可提供為醫藥可接受性鹽。適宜醫藥可接受性鹽包含鹼鹽如鹼金屬鹽例如鈉、鹼土金屬鹽如鈣或鎂鹽、有機胺鹽例如三乙胺、嗎啉、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、普卡因、二苄基胺、N,N-二苄基乙胺或胺基酸例如離胺酸。另一方面，當本化合物足夠鹼性時，適宜鹽類包含酸加成鹽如甲烷磺酸鹽、富馬酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽及與磷酸及硫酸所形成之鹽。

式(I)化合物之適宜前藥為在體內可水解形成式(I)化合物之化合物。該等可藉習知方法製備。

本發明進一步提供製備上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之方法，其包括：

使式(IV)之適當羥基胺基化合物：



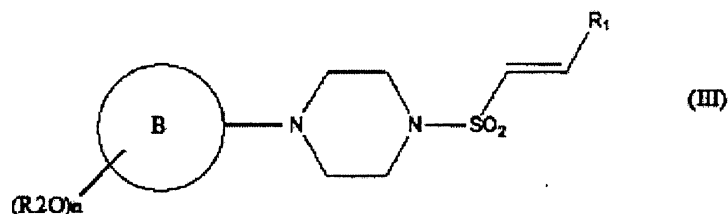
(其中 R_2 、 n 、環 B 及 R_1 如式 (I) 之定義)，藉適當混合酸酐甲醯化而轉化成式 (I) 化合物；

且隨後若需要：

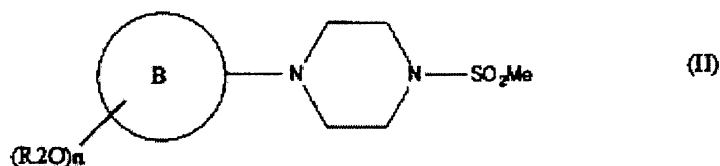
使所得該化合物轉化成本發明之其他化合物及/或形成該化合物之醫藥可接受性鹽或前藥或溶劑化物。

該甲醯化方法宜藉由使式 (IV) 化合物與自甲酸與乙酸酐反應所製備之混合酸酐反應而進行。該反應宜在有機酸如甲酸存在下進行。該反應較好在適宜惰性溶劑或稀釋劑如二氯甲烷 (DCM) 或四氫呋喃中，在例如 0°C 至 50°C 之溫度範圍進行。

式 (IV) 化合物可自式 (III) 之對應烯製備：



(其中 R_2 、 n 、B 及 R_1 如式 (I) 之定義)，其本身之製備可自對應之式 (II) 化合物：

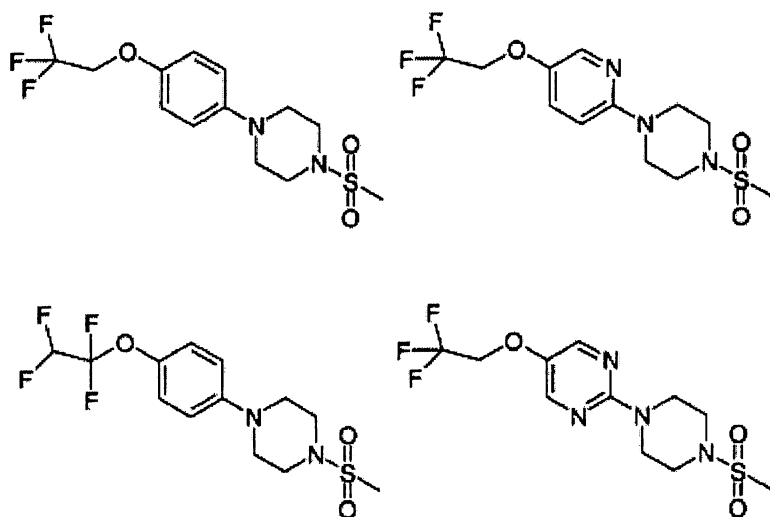


(其中 R_2 、 n 及環 B 如式 (I) 之定義)，藉與式 $R_1\text{CHO}$ 之適當化

合物(其中R1如式(I)之定義)反應或藉與適當酯反應獲得酮,接著還原成對應醇並脫水。需了解式(III)化合物可呈E-或Z-異構物或兩者之混合物。式(III)所示之結構不欲暗示限制於繞著該雙鍵之任何特定幾何異構化。

式(III)與(IV)化合物可使用已知技術藉類似上述WO 00/12478、WO 00/75108及WO 01/62742所述方法製備。某些該等化合物之製備方法實例見於隨後實例。

式(II)、(III)及(IV)化合物為新穎且形成本發明又一目的。式(II)之特定化合物包含:



該等化合物之製備方法實例見於隨後實例。

式(I)化合物可使用本技藝習知之標準程序轉化成另一式(I)化合物。

需了解式(I)化合物之製備可包含在各種階段加入及移除一或多種保護基。官能基之保護及去保護作用述於"有機化學之保護基",由J.W.F. McOmie所編輯,Plenum出版(1973)及"有機合成之保護基"第2版,T.W. Greene及P.G.M.

Wuts, Wiley-Interscience(1991)。

本發明化合物為金屬蛋白酶抑制劑，尤其是膠原酶3(MMP13)之抑制劑且因此顯示可治療受金屬蛋白酶酵素調節之疾病或病況包含上述之關節炎(如骨關節炎)、動脈硬化及慢性阻塞性肺疾病(COPD)。尤其，本發明化合物顯示可治療受膠原酶3(MMP13)調節之疾病或病況。本發明之膠原酶3抑制劑之特別優點為其展現對其他金屬蛋白酶之改良選擇性。

依據又一目的，本發明提供上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、前藥或其溶劑化物於治療人類或動物體之用途。

本發明又提供上述定義之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、前藥或其溶劑化物於製造治療用途之醫藥用途。

需了解"治療"亦包含"預防"，除非另有說明。據此應可了解"治療"及"治療性"一詞。

本發明又另一目的係提供一種治療金屬蛋白酶調節疾病或病況之方法，其包括對溫血動物投予治療有效量之式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物。

需了解投予劑量將視所用化合物、投藥模式、所需治療及所顯示之疾病而異。典型上，可接受日劑量為0.5至75毫克/公斤體重(且較好0.5至30毫克/公斤體重)。此日劑量若需要可分成數次投藥，依據本技藝已知之理論，所接受化合物之精確量及投藥路徑視欲治療病患之體重、年齡及性別而異且隨欲治療之特定疾病病況而異。

式(I)化合物及其醫藥可接受性鹽、前藥及溶劑化物可就其本身使用但一般以與醫藥可接受性佐劑、稀釋劑或載劑組合之醫藥組合物形式使用。

本發明因此又提供一種醫藥組合物，包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物與醫藥可接受性佐劑、稀釋劑或載劑組合。

本發明之醫藥組合物可以對欲治療之疾病病況標準方式投藥，例如經口服、局部、非經腸道、頰內、鼻內、陰道內或直腸投藥或藉吸入投藥。就該等目的而言，本發明化合物可藉本技藝已知方式調配成例如錠劑、膠囊、水性或油性溶液、懸浮液、乳液、乳霜、軟膏、凝膠、鼻噴劑、栓劑、供吸入之微細分散脂粉劑或氣溶膠及非經腸道使用(包含靜脈內、肌肉內或灌注)之殺菌水性或油性溶液或懸浮液或殺菌乳液。

除了本發明化合物以外，本發明之醫藥組合物亦可含有或可與一或多種具有治療一或多種上述疾病病況之價值之醫藥劑共同(同時或依序)投藥。典型上單位劑型將含約1毫克至500毫克之本發明化合物。

本發明化合物之活性及選擇性可使用述於WO 00/12478、WO 00/75108及WO 01/62742所述之適當酵素抑制試驗測定。膠原酶3(MMP13)抑制活性可例如使用下述程序評估：

重組人類 proMMP13 可如 Knauper 等人 [V. Kanuper 等人 (1996) 生物化學期刊 271:1544-1550(1996)] 所述般經表現及

純化。該純化之酵素可如下用以追蹤抑制劑之活性：純化之 proMMP13 使用 1 mM 胺基苯基汞酸 (APMA) 在 21°C 活性 20 小時；該活化之 MMP13 (每次分析為 11.25 奈克) 在 35°C 於分析緩衝液 (0.1 M Tris-HCl, pH 7.5, 含 0.1 M NaCl、20 mM CaCl₂、0.02 mM ZnCl 及 0.05% (w/v) Brij 35) 使用合成受質 7-甲氧基香豆素-4-基乙醯基 .Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二胺基丙醯基 .Ala.Arg.NH₂ 在抑制劑存在或不存在下培育 4-5 小時。藉由測量 λ_{ex} 328 nm 及 λ_{em} 393 nm 之螢光度而測定活性。藉由測量某範圍濃度之活性，可產生結合曲線，由該曲線可測定 IC₅₀，此值為酵素活性被減小 50% 時之抑制劑濃度。

需了解本發明化合物之藥理性質將依據其結構而異，但通常本發明化合物證明藉上述分析測定之膠原酶 3 抑制活性之 IC₅₀ 濃度在 0.01 至 1000 nM 之範圍內。下表顯示對本發明化合物在上述分析中試驗時之代表選擇性之 IC₅₀ 值。

<u>實例編號之化合物</u>	<u>IC₅₀(nM)</u>
2b	0.24
2f	13.0
5	3.6
7a	0.12
7c	0.19
7f	2.8
8b	1.5
8g	4.0

式I化合物可與其他藥物及用於治療其中抑制金屬蛋白酶尤其是膠原酶3(MMP13)具有效益之疾病狀態之療法組合使用。例如，式I化合物可與用以治療風濕性關節炎、氣喘、發炎性腸疾病、多發性硬化、AIDS、敗血性休克、充血性心臟衰竭、缺血性心臟疾病、牛皮癬及前述說明書所述之其他疾病狀態之藥物及療法組合使用。

例如，鑒於其抑制金屬蛋白酶之能力，式I化合物具有治療目前以環氧酶-抑制之非類固醇消炎藥(NSAID)如消炎痛(indomethacin)、酮羅拉(ketorolac)、乙醯基水楊酸、異丁苯丙酸、舒林達(sulindac)、妥滅汀(tolmetin)及比羅肯(piroxicam)治療之某種發炎及非發炎疾病之價值。本發明式I化合物與NSAID之共同投藥導致降低後者藥劑產生治療效果之所需量。因此減少NSAID所產生之不利副作用如胃腸影響。因此依據本發明又一目的係提供一種醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥可接受性鹽與環氧酶抑制之非類固醇消炎藥以及醫藥可接受性稀釋劑或載劑之結合或組合。

式I化合物亦可與消炎藥如酵素5-脂氧酶之抑制劑使用。

式I化合物亦可與抗關節炎藥物如金、胺甲喋呤(methotrexate)、類固醇及青黴胺組合用於治療例如風濕性關節炎之病況及與類固醇組合用於治療例如骨關節炎之病況。

式I化合物亦可與軟骨保護性抗退化及/或修復性藥劑如

代色寧(Diacerhein)、透明質酸調配物如海蘭(Hyalan)、鹵馬龍(Rumalon)、亞特普龍(Arteparon)及葡糖胺鹽如胺催(Antril)一起對退化性疾病例如骨關節炎投藥。

式I化合物可與平喘藥如類固醇、支氣管擴張劑及白三烯拮抗劑組合用以治療氣喘。

尤其，對治療發炎性疾病風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬、發炎性腸疾病、慢性窘迫肺疾病、氣喘及過敏性鼻炎而言，本發明化合物可與藥劑如TNF- α 抑制劑如抗-TNF單株抗體(如雷米卡(Remicade)、CDP-870及D.sub2.E.sub7.)及TNF受體免疫球蛋白分子(如Enbrel.reg.)、非選擇性COX-1/COX-2抑制劑(如比羅肯、代羅芬(diclofenac)、丙酸如納普森(naproxen)、氟比普分(flubiprofen)、分普分(fenoprofen)、酮普分及異丁苯丙酸、滅酸酯如甲滅酸、消炎痛、舒林達、阿普通(apazone)、吡唑酮類如苯基丁脞、水楊酸酯如阿斯匹靈)、COX-2抑制劑(如美羅肯(meloxicam)、色雷可希(celecoxib)、雷分可希(rofecoxib)、瓦代可希(valdecoxib)及托利可希(etoricoxib))、低劑量胺甲喋呤、雷氟醯胺(lefunomide)；希色奈(ciclesonide)；羥基氯奎(hydroxychloroquine)、d-青黴胺、歐雷分(auranofin)或非經腸道或口服金組合使用。

本發明又有關式I化合物與白三烯生物合成抑制劑、5-脂氧酶(5-LO)抑制劑或5-脂氧酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑如奇鹵通(zileuton)；ABT-761；分鹵通(fenleuton)；特普

寧 (tepoxalin) ; Abbott-79175 ; Abbott-85761 ; N-(5-取代之)-噻吩-2-烷基磺醯胺 ; 2,6-二-第三丁基酚胺 ; 甲氧基四氫吡喃如 Zeneca ZD-2138 ; 化合物 SB-210661 ; 吡啶基取代之2-氨基茶化合物如 L-739,010 ; 2-氨基喹啉化合物如 L-746,530 ; 吲哚及喹啉化合物如 MK-591、MK-886及 BAY x 1005之組合。

本發明又有關式I化合物與白三烯 LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4.,及LTE.sub4之選自酚噻吡-3-酮類如 L-651,392之受體拮抗劑 ; 脘基化合物如 CGS-25019c ; 苯并噁胺類如歐托雷特 (ontazolast) ; 苯羧亞磺胺如 BIIL 284/260 ; 及化合物如查非鹵凱 (zafirlukast)、歐鹵凱 (ablukast)、莫特鹵凱 (montelukast)、普鹵凱 (pranlukast)、維鹵凱 (verlukast) (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、艾鹵凱 (iralukast) (CGP 45715A)及 BAY x 7195組合使用。

本發明又有關式I化合物與PDE4抑制劑包含等形PDE4D之抑制劑之組合使用。

本發明又有關式I化合物與抗組織胺H.sub1.受體拮抗劑如色利吡 (cetirizine)、羅他啶 (loratadine)、代羅他啶 (desloratadine)、吩索非他啶 (fexofenadine)、艾特咪唑 (astemizole)、柴拉汀 (azelastine)及氯酚胺 (chlorpheniramine) 組合使用。

本發明又有關式I化合物與胃保護劑H.sub2.受體拮抗劑之組合使用。

本發明又有關式I化合物與 α .sub1.-及 α .sub2.-腎上腺受

體促效劑、血管收縮劑、擬交感神經劑如丙基己丁 (propylhexedrin)；苯腎上腺素、苯基丙醇胺、偽麻黃鹼、納唑啉 (naphazoline) 鹽酸鹽、氧滅催唑啉 (oxymetazoline) 鹽酸鹽、四氫唑啉 (tetrahydrozoline) 鹽酸鹽、希羅滅催啉 (xylometazoline) 鹽酸鹽及乙基去甲麻黃鹼鹽酸鹽組合使用。

本發明又有關式I化合物與抗膽鹼能藥劑如溴化艾普托平 (ipratropium bromide)；溴化替普平 (tiotropium bromide)；溴化氧托平 (oxitropium bromide)；派忍平 (pirenzepine)；及特忍平 (telenzepine) 組合使用。

本發明又有關式I化合物與 β .sub1.-至 β .sub4.-腎上腺受體促效劑如美他普特醇 (metaproterenol)、異普特醇、異普納啉 (isoprenaline)、歐佈特醇 (albuterol)、沙布莫 (salbutamol)、法莫特醇 (formoterol)、沙美特醇 (salmeterol)、特佈啉 (terbutaline)、歐辛普納啉 (orciprenaline)、甲烷磺酸必妥特醇 (bitolterol messylate) 及比佈醇 (pirbuterol)；或甲基黃嘌呤包含茶鹼及胺基茶鹼；色甘酸鈉；或毒蕈鹼受體 (M1、M2及M3) 拮抗劑之組合使用。

本發明又有關式I化合物與類胰島素生長因子I型 (IGF-1) 擬藥之組合。

本發明又有關式I化合物與具有降低全身性副作用之吸入糖皮質激素如潑尼松 (prednisone)、去氫潑尼松 (prednisolone)、膚尼松 (flunisolide)、縮酮去炎松

(triamcinolone acetonide)、二丙酸貝他美沙松 (beclomethasone dipropionate)、佈他松(budesonide)、二丙酸氟卡松 (fluticasone propionate)及呋喃甲酸莫美他松 (mometasone furoate)之組合。

本發明又有關式I化合物與其他化學激活素受體功能之調節劑如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及CCR11(就C-C族群而言)；CXCR1、CXCR3、CXCR4及CXCR5(就C-X-C族群而言)及CX₃CR1(就C-X₃-C族群而言)之組合使用。

本發明又有關式I化合物與抗病毒劑如Viracept、AZT、艾希瓦(aciclovir)及法莫希瓦(famciclovir)及抗敗血性化合物如Valant之組合使用。

本發明又有關式I化合物與心臟血管藥劑如鈣通道阻斷劑、脂質降低劑如膽固醇合成抑制劑、芳氧芳酸類、β-阻斷劑、Ace抑制劑、血管緊張素-2受體拮抗劑及血小板凝集抑制劑之組合使用。

本發明又有關式I化合物與CNS藥劑抗抑鬱劑(如絲托寧 (sertraline))、抗帕金森氏疾病之藥劑(如代普寧 (deprenyl)、L-多巴、Requip、Mirapex、MAOB抑制劑如色寧 (selegine)及羅莎寧 (rasagiline)、comP抑制劑如Tasmar、A-2抑制劑、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、尼古丁促效劑、多巴胺促效劑及神經元氧化氮合成酶之抑制劑)及抗-阿茲海莫氏疾病之藥物如多尼奇

(donepezil)、塔寧(tacrine)、COX-2抑制劑、丙醯菲啉(propentofylline)或滅氟耐特(metryfonate)之組合使用。

本發明又有關式I化合物與(i)色胺酶抑制劑；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)介白素轉化酵素(ICE)抑制劑；(iv)IMPDH抑制劑；(v)黏著分子抑制劑包含VLA-4拮抗劑；(vi)組織蛋白酶；(vii)MAP激酶抑制劑；(viii)葡萄糖-6磷酸酯脫氫酶抑制劑；(ix)基肽-B.sub1.-及B.sub2.-受體拮抗劑；(x)抗痛風劑如秋水仙鹼；(xi)黃嘌呤氧化酶抑制劑如別嘌呤醇；(xii)促尿酸排泄劑如羧苯磺胺、磺鹽比唑酮(sulfinpyrazone)及苯溴馬酮(benzbromarone)；(xiii)生長激素促泌素；(xiv)轉化生長因子(TGF β)；(xv)血小板衍生之生長因子(PDGF)；(xvi)纖維母細胞生長因子如鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)；(xvii)粒細胞巨噬細胞選殖刺激因子(GM-CSF)；(xviii)辣椒辣素乳霜；(xix)速激肽NK.sub1.及NK.sub3.受體拮抗劑，係選自由NKP-608C；SB-233412(坦尼特(talnetant))；及D-4418所組成之組群；(xx)彈性酶抑制劑，係選自由UT-77及ZD-0892所組成之組群；(xxi)TNF α 轉化酵素抑制劑(TACE)；(xxii)誘發之氮氧化物合成酶抑制劑(iNOS)或(xxiii)表現在TH2細胞上之化學吸引劑受體-同質性分子(CRTH2拮抗劑)之組合使用。

式I化合物亦可與骨牛皮癬劑如羅希分(roloxifene)、多羅希分(droloxifene)、左氟希分(lasofloxifene)或法索莫(fosomax)及免疫抑制劑如FK-506、雷帕黴素(rapamycin)、環孢素、氮硫嘌呤及胺甲喋呤組合使用。

式I化合物亦可與既有之治療骨關節炎之治療劑組合使用。用於組合之適宜藥劑包含標準非類固醇消炎劑(後文稱 NSAID's) 如 比 羅 西 肯 (piroxicam)、代 羅 芬 納 (diclofenac)、丙 酸 類 如 納 普 森 (naproxen)、氟 比 普 分 (flubiprofen)、分 普 分 (fenoprofen)、酮 普 分 及 異 丁 苯 丙 酸、滅 酸 酯 如 甲 滅 酸、消 炎 痛、舒 林 達、阿 普 通 (apazone)、吡 唑 酮 類 如 苯 基 丁 胺、水 楊 酸 酯 如 阿 斯 匹 靈、COX-2 抑 制 劑 如 色 雷 可 希 (celecoxib)、瓦 代 可 希 (valdecoxib)、雷 分 可 希 (rofecoxib) 及 托 利 可 希 (etoricoxib)；止痛及關節內療法如皮質甾類及透明質酸如海蘭(Hyalan)及辛維克(synvisc)及P2X7受體拮抗劑。

式I化合物亦可與治療癌症之既有治療劑組合使用。用於組合之適宜治療劑包含：

(i) 抗增生/抗贅瘤藥物及其組合，如於醫藥腫瘤學所用者如烷化劑(例如順氯氨鉑、環磷醯胺、氮芥、馬芬蘭(melphalan)、瘤可寧(chlorambucil)、布芬蘭(busulphan)及亞硝基尿素)；抗代謝劑(例如抗葉酸酯如氟嘧啶如5-氟尿嘧啶及肽葛氟(tegafur)、雷替催塞(raltitrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、胞嘧啶阿糖苷、羥基尿素、葛希塔濱(gemcitabine)及普利塔賽(paclitaxel)(Taxol[®]))；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素如阿裂黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多索鹵濱(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、艾普鹵濱(epirubicin)、艾多鹵濱(idarubicin)、絲裂黴素-C、達汀黴素(dactinomycin)及米

托黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如類長春鹼如長春新鹼、長春鹼、異常春鹼及vinorelbine及紫杉醇類如紫杉醇及taxotere)；及拓撲異構酶抑制劑(如表鬼白脂素如依托塞(etoposide)及丹寧咁(teniposide)、胺砂辛(amsacrine)、拓普肯(topotecan)及樟腦肽辛(camptothecin))；

(ii)制細胞劑如抗雌激素(例如坦莫分(tamoxifen)、托雷米分(toremifene)、羅希分(raloxifene)、多羅希分(droloxifene)及艾多析分(iodoxyfene))、雌激素受體降低調節劑(例如氟瓦斯特(fulvestrant))、抗雄激素(例如必卡他麥(bicalutamide)、氟他麥(flutamide)、尼鹵他麥(nilutamide)及環丙氯地孕酮乙酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如葛絲啉(goserelin)、盧普啉(leuporelin)及布絲啉(buserelin))、孕激素(例如甲地孕酮)、芳族酶抑制劑(例如胺托唑(anastrozole)、雷托唑(letrozole)、瓦拉唑(vorazole)及塞美催(exemestane))及5 α -還原酶抑制劑如非納特(finasteride)；

(iii)抑制癌細胞侵入之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑如馬力馬特(marimastat)及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化劑受體功能之抑制劑)；

(iv)生長因子功能之抑制劑，例如此抑制劑包含生長因子抗體、生長因子受體抗體(例如抗-erbb2抗體妥舒莫(trastuzumab)[HerceptinTM]及抗-erbb1抗體瑟析莫(cetuximab)[C225])、法呢基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶

抑制劑及絲胺酸-蘇胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族之抑制劑(例如 EGFR 家族酪胺酸激酶抑制劑如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(葛非尼(gefitinib)、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(艾羅尼(erlotinib)、OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))，例如血小板衍生之生長因子家族抑制劑及例如肝細胞生長因子家族之抑制劑；

(v)抗血管生成劑如可抑制血管表皮生長因子效果者(例如抗血管表皮細胞生長因子抗體貝瓦辛莫(bevacizumab)[AvastinTM]、如揭示於國際專利申請號 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及 WO 98/13354之化合物)及藉其他機制作用之化合物(例如林麥(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能之抑制劑及血管素斯達汀(angiotatin))；

(vi)血管損壞劑如可布斯達汀(Combretastatin)A4及揭示於國際專利申請號 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及 WO 02/08213之化合物；

(vii)反意療法例如有關上述標的者，例如 ISIS 2503，一種反-ras反意；

(viii)基因療法包含置換異常基因之方法如異常p53或異常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因導向之酵素前藥療法)方法如使用胞嘧啶脫胺酶、胸嘧啶激酶或細菌硝基還原酶酵

素者及增加病患對化學療法或放射療法容忍度之方法如多藥物抗性基因療法；及

(ix)免疫療法包含例如體外及體內療法以增加病患腫瘤細胞之免疫遺傳學，如以細胞素如介白素2、介白素4或粒細胞-巨噬細胞選殖刺激因子轉染、降低T-細胞活動缺失之方法、使用轉染之免疫細胞之方法如細胞素轉染之樹枝狀細胞、使用細胞素轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗個體基因型抗體之方法。

若調配為固定劑量，則此組合產物利用本文所述劑量範圍內之式I化合物及在其法定認可劑量範圍內之該其他醫藥活性劑。當組合調配物不適當時企圖以依序使用。

雖然式I化合物主要價值為用於溫血動物(包含人類)之治療劑，但其亦可用於需要抑制金屬蛋白酶效果之處。因此，其可作為用於發展新穎生物試驗及尋求新穎藥理試劑之藥理學標準。

【實施方式】

本發明藉下列非限制性實例進一步說明。

相關起始物為市售或可藉文獻所述或熟知化學領域已知或述於本文實例之任何便利方法製造。此外，下表顯示中間物及其在化學摘要中對應註冊號之細節。

	化學摘要註冊號
5-碘-2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]嘧啶	497915-65-8
4-嘧啶-2-基丁酸乙酯	459818-75-8
4-嘧啶-2-基丁醛	260441-10-9

3-嘧啶-2-基丙酸乙酯

459818-76-9

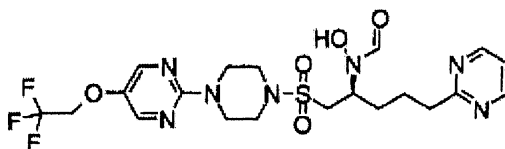
實例中，核磁共振(NMR)光譜在室溫於BRUKER DPX分光計上在場強度400 MHz操作測量，除非另有說明。該光譜參考氘化內標物。質譜(MS)光譜在Micromass MZD(電噴霧)分光計上測量。

使用下列縮寫：

DCM	二氯甲烷
THF	四氫呋喃
LHMDS	六甲基二矽胺鋰
DMSO	二甲基亞砜
TFA	三氟乙酸

實例1

羥基{(1S)-4-嘧啶-2-基-1-[(4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基)磺醯基)甲基]丁基}甲醯胺



於甲酸(114毫升，3.03莫耳)中，在0℃下，添加乙酸酐(28.6毫升，0.303莫耳)且混合物在RT攪拌10分鐘。反應接著再冷卻至0℃並添加至2-(4-{[2-(羥基胺基)-5-嘧啶-2-基戊基]磺醯基}哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(30.6克，60.5毫莫耳)及甲酸(114毫升，3.03莫耳)之THF(600毫升)溶液中。反應回至室溫並攪拌1小時。接著真空移除揮發物且殘留物與甲苯(2x300毫升)共沸。殘留物接著溶於甲

醇(300毫升)中並加熱至40℃歷時1小時。溶液接著冷卻至室溫並真空濃縮。殘留物接著藉快速層析(矽膠，10% MeOH於EtOAc)純化，獲得淺橘色泡沫之消旋化合物(22.94克，43毫莫耳，71%)。

該消旋混合物藉對掌性HPLC使用下述條件分離：

管柱 20 μ m Chiralpak AD, Merck 100 mm

溶離液 MeCN/MeOH 90/10(7分鐘，等濃度) MeCN/MeOH 90/10(逐步)MeCN/MeOH 85/15 (10分鐘，等濃度) MeCN/MeOH 85/15(梯度，1分鐘) MeCN/EtOH 85/15(等濃度，37分鐘)

流速 120毫升/分鐘

使用下列程序獲得結晶態之單一對映異構物。

40克標題化合物與乙醇(50毫升)在室溫攪拌30分鐘。真空移除溶劑，所得固體在丙酮(20毫升)中在室溫攪拌24小時。藉通入氬氣流接著真空移除溶劑。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 373K): 9.39 (br s, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.32 (s, 2H), 8.15 (br s, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.70 (q, 2H), 4.39 (br s, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.47 (dd, 1H), 3.29 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H), 2.91 (m, 2H), 1.75 (m, 4H);

MS (ESI): 534.01 (MH^+);

Mpt 129-133℃。

起始物製備如下：

於5-碘-2-[4-(甲基磺醯基)哌咍-1-基]嘧啶(25.0克，67.9毫莫耳)、苄基醇(125毫升)、1,10-菲繞啉(2.45克，20莫耳

%)及碳酸鉍之攪拌懸浮液中添加碘化亞銅(I)(12.9克, 67.9毫莫耳)且反應加熱至110°C歷時90分鐘接著冷卻至室溫。接著添加DCM(250毫升)且經矽藻土墊濾除不溶物。濾餅以DCM(250毫升)洗滌且DCM濾液以水洗滌。水相接著以更多DCM(500毫升)反萃取, 合併之DCM萃取液以食鹽水(500毫升)洗滌, 脫水(MgSO₄)、過濾並真空濃縮獲得暗棕色泥漿。其接著藉快速層析(矽膠, 50% EtOAc/己烷)純化, 獲得灰白色固體之5-(苄氧基)-2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]嘧啶(14.2克, 40.7毫莫耳, 60%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.20 (s, 2H), 7.49 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.79 (s, 3H);

MS (ESI): 349.08 (MH⁺)。

5-(苄氧基)-2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]嘧啶(57.9克, 0.17毫莫耳)溶於TFA(600毫升)且反應攪拌回流加熱7小時, 接著冷卻至室溫。接著真空移除TFA且殘留物與甲苯(2x300毫升)共沸。所得固體以DCM分散, 濾除, 以乙醚洗滌並脫水獲得淺黃色固體之2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]嘧啶-5-醇(54.4克, 0.15毫莫耳, 88%, TFA鹽)。

¹H NMR (DMSO-D₆): 8.02 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.86 (s, 3H)。

於2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]嘧啶-5-醇(53.5克, 0.145毫莫耳)、K₂CO₃(100.1克, 0.725毫莫耳)之丙酮(1升)攪拌懸浮液中, 添加九氟丁烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(78克, 0.203毫莫耳)且反應加熱至60°C歷時6小時接著冷卻至室溫。反應混

合物接著過濾且濾液蒸發至乾。殘留物分配於DCM(500毫升)及水(500毫升)之間，以DCM(500毫升)萃取，合併之有機物以食鹽水(500毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)，過濾並真空濃縮，獲得灰白色固體之2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(45.3克，0.133莫耳，92%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.15 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.78 (s, 3H);

MS (ESI): 341.08 (MH⁺)。

方法1

於2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(8.05克，23.6毫莫耳)之THF(175毫升)攪拌懸浮液中，在-78℃滴加LHMDS(47.2毫升，47.2毫莫耳)且反應攪拌15分鐘。接著在-78℃添加4-嘧啶-2-基丁酸乙酯(5.5克，28.3毫莫耳)之THF(50毫升)溶液，溫至-20℃並攪拌2小時。反應接著藉添加飽和NH₄Cl溶液(250毫升)驟冷，以EtOAc(2x250毫升)萃取2次，合併之有機物以食鹽水(250毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)，過濾並真空濃縮獲得黃色固體。此接著藉快速層析(矽膠，50% EtOAc/己烷)純化，獲得灰白色固體之5-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)戊-2-酮(9.47克，19.4毫莫耳，82%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.66 (d, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.16 (m, 2H);

MS (ESI): 489.02 (MH^+)。

於5-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)戊-2-酮(9.47克, 19.4毫莫耳)之DCM/MeOH(100毫升/100毫升)之攪拌溶液中, 逐次添加 NaBH_4 (807毫克, 21.3毫莫耳)且反應在室溫攪拌。反應藉添加飽和 NH_4Cl 溶液(250毫升)驟冷且真空移除有機物。水性殘留物接著以EtOAc(2x250毫升)萃取, 合併之有機相以食鹽水(250毫升)洗滌, 脫水(MgSO_4), 過濾並真空濃縮, 獲得白色固體之5-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)戊-2-醇(9.10克, 18.6毫莫耳, 86%)。

MS(ESI): 491.13(MH^+)。

於5-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)戊-2-醇(9.10克, 18.6毫莫耳)、三乙胺(13毫升, 93.0毫莫耳)之DCM(200毫升)在 0°C 攪拌之溶液中, 添加甲烷磺醯氯(2.16毫升, 27.9毫莫耳)。反應在 0°C 攪拌15分鐘, 溫至室溫並攪拌16小時。反應混合物接著以水(200毫升)洗滌且水相以DCM(200毫升)反萃取。合併之DCM萃取液以食鹽水(250毫升)洗滌, 脫水(MgSO_4), 過濾並真空濃縮獲得橘色固體之2-(4-{[(1E)-5-嘧啶-2-基戊-1-烯-1-基]磺醯基}哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(8.79克, 18.6毫莫耳, 100%)。

MS(ESI): 472.49(MH^+)。

於2-(4-{[(1E)-5-嘧啶-2-基戊-1-烯-1-基]磺醯基}哌啶-1-

基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(8.79克, 18.6毫莫耳)之 THF(90毫升)攪拌溶液中, 添加50%之羥基胺水溶液(18毫升)且反應在室溫攪拌2小時。接著添加 NH_4Cl 飽和溶液(200毫升)接著以 EtOAc 萃取2次(2x250毫升), 合併之有機相以食鹽水(250毫升)洗滌, 脫水(MgSO_4), 過濾並真空濃縮, 獲得淺黃色固體之 2-(4-{[2-(羥基胺基)-5-嘧啶-2-基戊基]磺醯基}哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(8.96克, 17.7毫莫耳, 95%)。

MS(ESI): 506.05(MH^+)。

方法2

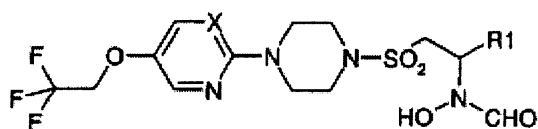
於 2-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(850毫克, 2.50毫莫耳)之 THF(25毫升)攪拌懸浮液中, 在 -78°C 滴加 LHMDs(5.5毫升, 5.5毫莫耳)且反應攪拌15分鐘。接著添加氯磷酸二乙酯(0.4毫升, 2.75毫莫耳)並攪拌15分鐘。此溶液接著以 4-嘧啶-2-基丁醛(413毫克, 2.75毫莫耳)之 THF(5毫升)溶液逐滴處理, 溫至 -20°C 並攪拌1小時。反應接著藉添加飽和 NH_4Cl 溶液(100毫升)驟冷, 以 EtOAc(2x100毫升)萃取2次, 合併之有機物以食鹽水(100毫升)洗滌, 脫水(MgSO_4), 過濾並真空濃縮獲得黃色油。此接著藉快速層析(矽膠, 50% EtOAc/己烷)純化, 獲得黃色固體之 2-(4-{[(1E)-5-嘧啶-2-基戊-1-烯-1-基]磺醯基}哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶(1.13克, 2.39毫莫耳, 96%)。

MS(ESI): 472.49(MH^+)。

此接著經方法1之相同程序操作轉化成2-(4-{[2-(羥基胺基)-5-嘧啶-2-基戊基]磺醯基}哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶且隨後轉化成羥基{(1S)-4-嘧啶-2-基-1-[(4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-基]哌啶-1-基)磺醯基)甲基]丁基}甲醯胺。

實例2

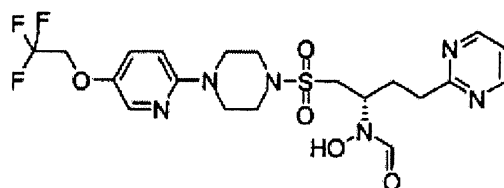
亦製備下列化合物。



編號	X	R1	M+H	使用方法1 或2製備
a	C	2-嘧啶基CH ₂ CH ₂ CH ₂	532.98	2
b	C	2-嘧啶基-5-氟CH ₂ CH ₂	537.10	2
c	C	4-四氫吡喃基	497.02	1
d	N	2-嘧啶基CH ₂ CH ₂	519.88	2
e	N	2-嘧啶基-5-氟CH ₂ CH ₂	537.89	2
f	N	4-四氫吡喃基	498.09	1

實例3

羥基{(1S)-3-嘧啶-2-基-1-[(4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基)磺醯基)甲基]丙基}甲醯胺



於甲酸(54毫升，1.4莫耳)中，在8℃下，添加乙酸酐(11毫升，100毫莫耳)且混合物在RT攪拌10分鐘。該混合酸酐接著再冷卻至8℃並添加至2-[3-(羥基胺基)-4-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁基]嘧啶(16.32克，33.3毫莫耳)之DCM(170毫升)及甲酸(65毫升，1.7莫耳)之預冷卻0℃之溶液中。反應回至室溫並攪拌1小時。接著真空移除揮發物且殘留物與甲苯(2x50毫升)共沸。殘留物接著溶於MeOH/DCM(1:1，250毫升)中並在室溫攪拌隔夜。溶液接著真空濃縮並分配於DCM(250毫升)及飽和NaHCO₃(250毫升)之間。該DCM層接著經矽膠(20克)過濾以5% MeOH/DCM洗滌且真空移除揮發物獲得淺黃色泡沫之消旋標題化合物(15.68克，302毫莫耳，91%)。

該消旋混合物(86.5克)藉對掌性HPLC使用下述條件分離成對映異構物：

管柱 20 µm Chiralpak AD, Merck 100 mm

溶離液 MeCN/MeOH 90/10(17分鐘，等濃度) MeCN/MeOH 90/10(逐步)MeCN/EtOH 85/15 (8分鐘，等濃度) MeCN/EtOH 90/10(梯度，1分鐘) MeCN/EtOH 85/15(等濃度，39分鐘)

流速 120毫升/分鐘

真空濃縮成泡沫。自熱乙醇(430毫升)結晶，過濾且以乙醇及乙醚洗滌。乾燥獲得白色結晶固體之標題化合物(28克，54毫莫耳)。

¹H NMR (DMSO, 373K): 9.41 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 8.07 (s,

1H), 7.99 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.61 (q, 2H), 4.45 (B, 1H), 3.51 (t, 4H), 3.47 (d, 1H), 3.27 (t, 4H), 3.24 (d, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.17 (m, 2H);

MS (ESI): 519 (MH⁺);

Mpt 149-151°C。

起始物製備如下：

1-(5-溴吡啶-2-基)哌啶 (CAS 編號 73406-97-0, 116 克, 479 毫莫耳)、1,10-菲繞啉 (17.3 克, 96 毫莫耳)、碳酸鉀 (312 克, 960 毫莫耳) 及碘化亞銅(I) (91 克, 480 毫莫耳) 之苄基醇 (960 毫升) 之激烈攪拌懸浮液在 120°C 於惰性氣體下攪拌 24 小時, 每一小時又添加數份碘化亞銅(I) (5x91 克)。

冷卻至 40°C 並以 DCM (1 升) 稀釋, 在室溫攪拌 30 分鐘。經矽藻土過濾, 以 DCM (500 毫升) 充分洗滌。溶離份以 NaOH (2 M, 300 毫升) 洗滌, 合併並以 HCl (2 M, 5x1 升) 萃取。合併之酸性萃取液以 DCM (500 毫升) 洗滌, 冷卻至 0°C 並萃取至 DCM (1 升) 中, 以 NaOH (約 46%) 緩慢鹼化至 pH 10。水層又以 DCM (2x500 毫升) 萃取且真空移除揮發物, 獲得黑色液體之 1-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌啶 (104 克, 278 毫莫耳 @ 72wt%, 58%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.0 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.3 (d, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.50 (s, 8H), 1.48 (s, 9H), 3.4 (B, 5H), 3.0 (B, 4H); MS (ESI): 270 (MH⁺)。

1-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]哌啶 (104 克, 278 毫莫耳) 之 CH₂Cl₂ (1.1 升) 在 0°C 攪拌之溶液依序以三乙胺 (94 毫升,

672毫莫耳)及甲烷磺醯氯(31毫升, 400毫莫耳)處理。使反應回至室溫並攪拌3小時。反應接著以DCM(3升)稀釋並以水(1升)、HCl(0.5 M, 2x800毫升)及飽和NaHCO₃(800毫升)洗滌, 以DCM(500毫升)反萃取。合併之有機相接著脫水(MgSO₄), 過濾並真空濃縮, 獲得暗色液體之1-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]-4-(甲基磺醯基)哌啶(120克, 278毫莫耳 @81wt%, 100%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.0 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.2 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.55 (t, 4H), 3.3 (t, 4H), 2.8 (s, 3H);

MS (ESI): 348 (MH⁺)。

1-[5-(苄氧基)吡啶-2-基]-4-(甲基磺醯基)哌啶(120克, 278毫莫耳)溶於TFA(1.3升)且反應加熱回流攪拌3小時, 接著冷卻至室溫。接著真空移除TFA鹽且殘留物與甲苯(2x300毫升)共沸。所得液體以DCM(100毫升)稀釋並以飽和NaHCO₃(700毫升)緩慢中和至pH8。過濾懸浮液, 以水、最小量DCM及乙醚洗滌並脫水獲得褐色固體之6-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]吡啶-3-醇(69克, 270毫莫耳, 97%)。

¹H NMR (DMSO-D₆): 7.7 (d, 1H), 7.1 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.45 (t, 4H), 3.2 (t, 4H), 2.85 (s, 3H);

MS (ESI): 257 (MH⁺)。

於6-[4-(甲基磺醯基)哌啶-1-基]吡啶-3-醇(69克, 270毫莫耳)、K₂CO₃(112克, 810毫莫耳)之丙酮(1.8升)攪拌懸浮

液中，添加九氟丁烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯及/或三氟甲烷2,2,2-三氟乙基酯(總計324毫莫耳)且反應在室溫攪拌18小時。反應混合物接著過濾且濾液蒸發至乾。殘留物萃取於DCM(2.5升，500毫升)及水(1.5升，300毫升)之間，以DCM(500毫升)萃取，脫水(MgSO₄)並過濾。真空濃縮，以EtOH稀釋至低體積，過濾並脫水獲得灰白色固體之1-(甲基磺醯基)-4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶(62克，183毫莫耳，68%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.0 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.6 (t, 4H), 3.35 (t, 4H), 2.8 (s, 3H);

MS (ESI): 340 (MH⁺)。

於1-(甲基磺醯基)-4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶(13.3克，39.2毫莫耳)之THF(200毫升)在-70℃攪拌之懸浮液中，滴加LHMDS(75毫升，75毫莫耳)且反應攪拌20分鐘。接著在-70℃添加3-嘧啶-2-基丙酸乙酯(9.2克，51毫莫耳)之THF(55毫升)溶液，溫至-20℃並攪拌2小時。反應接著藉添加飽和NH₄Cl溶液(250毫升)驟冷，以EtOAc萃取2次(2x250毫升)，合併之有機相以食鹽水(250毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)，過濾並真空濃縮，獲得黃色固體。固體於20%異己烷/乙醚(100毫升)中攪拌20分鐘，過濾並以異己烷洗滌並脫水，獲得灰白色固體之4-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁烷-2-酮(15.2克，32.2毫莫耳，82%)。

¹H NMR (CDCl₃): 8.6 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H),

7.1 (t, 1H), 6.6 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (t, 4H), 3.4 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 3.3 (t, 2H);

MS (ESI): 472 (MH^+)。

於4-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁烷-2-酮(15克, 31.6毫莫耳)之10% MeOH/DCM(300毫升)攪拌溶液中, 逐次添加 NaBH_4 (0.52克, 15.8毫莫耳)且反應在室溫攪拌45分鐘。反應藉添加飽和 NH_4Cl 溶液(100毫升)驟冷, 以水(150毫升)稀釋並以DCM(3x200毫升)萃取, 合併之有機相經脫水(食鹽水, MgSO_4), 過濾並真空濃縮。以乙醚分散, 過濾並脫水獲得乳色固體之4-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁烷-2-醇(13.8克, 29.0毫莫耳, 92%)。

MS(ESI): 476(MH^+)。

於4-嘧啶-2-基-1-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁烷-2-醇(13.7克, 28.8毫莫耳)之DCM(250毫升)在 0°C 攪拌溶液中, 添加甲烷磺醯氯(2.68毫升, 34.6毫莫耳)。反應在 0°C 攪拌20分鐘後, 滴加三乙胺(18.1毫升, 129毫莫耳)。溫至室溫並攪拌16小時。反應混合物接著以DCM(1升)稀釋, 以水(150毫升)洗滌並脫水(食鹽水, MgSO_4), 過濾並真空濃縮。殘留物接著藉快速層析(矽膠, 0-5% MeOH之DCM)純化, 獲得黃色固體之2-[(3E)-4-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁-3-烯-1-基]嘧啶(11.9克, 18.6毫莫耳, 90%)。

MS(ESI) : 458(MH⁺)。

於 2-[(3E)-4-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁-3-烯-1-基]嘧啶(10.9克, 23.7毫莫耳)之 THF(200毫升)攪拌溶液中, 添加 50% 羥基胺水溶液(11毫升)且反應在室溫攪拌 2 小時。接著添加水(100毫升)且接著以 EtOAc(3x100)毫升並脫水(食鹽水, MgSO₄), 過濾並真空濃縮, 獲得淺黃色固體之 2-[3-(羥基胺基)-4-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁基]嘧啶(11.1克, 22.6毫莫耳, 96%)。

MS(ESI) : 491(MH⁺)。

或者, 可如下製備起始物:

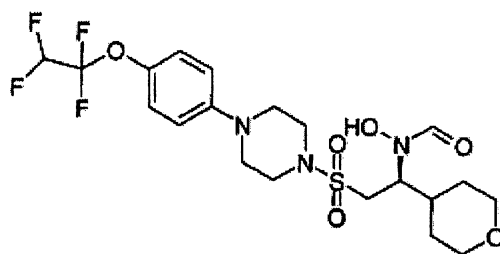
於 1-(甲基磺醯基)-4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶(23克, 67.8毫莫耳, 如上述製備)之 THF(450毫升)在 -65℃ 攪拌之懸浮液中, 滴加 LiHMDS 之 THF 溶液(149毫升, 1.0 M 溶液, 149毫莫耳)。攪拌 30 分鐘。添加氯磷酸二乙酯(11.3毫升, 78毫莫耳)並攪拌 1 小時。溶液以 3-(2-吡啶基)丙醛(12克, 88.1毫莫耳)之 THF(290毫升)溶液逐滴處理, 接著歷時 3 小時溫至 0℃ 後藉羥基胺溶液(41毫升, 50% 水溶液, 680毫莫耳)驟冷。反應在 RT 攪拌 16 小時。反應以飽和 NH₄Cl(250毫升)洗滌, 以乙酸乙酯(250毫升)反萃取。合併之有機萃取液經脫水(食鹽水, MgSO₄), 過濾並真空濃縮。殘留物接著以乙醚分散 1 小時, 過濾並脫水獲得 2-[3-(羥基胺基)-4-({4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基]哌啶-1-基}磺醯基)丁基]嘧啶(31.5克, 64.3毫莫耳, 95%)。

^1H NMR (CDCl_3): 8.65 (d, 2H), 8.0 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 3.55 (m, 6H), 3.4 (t, 4H), 3.2 (t, 2H), 2.9 (d, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.1 (m, 1H);

MS (ESI): 491 (MH^+)。

實例 4

羥基 [(1S)-2-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]甲醯胺



於 1-{[(2S)-2-(羥基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]磺醯基}-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶 (52.9 克, 0.1 莫耳) 之 THF/甲酸 (1 升/20 毫升) 混合溶劑系統中之冰冷卻溶液中, 添加甲酸 (19 毫升) 及乙酸酐 (65 毫升) 之預形成混合物。混合物在室溫攪拌隔夜。接著蒸發溶劑至低體積且殘留物分配於二氯甲烷 (500 毫升) 與飽和碳酸氫鈉溶液之間。分離有機層, 脫水 (MgSO_4), 過濾並濃縮獲得油。此接著於甲醇 (500 毫升) 中攪拌隔夜接著濃縮獲得白色固體之單甲醯化產物。此固體含少量雜質, 因此於二乙醚中攪拌 4 小時後過濾並乾燥獲得羥基 [(1S)-2-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]甲醯胺 (51.41 克, 92%)。

羥基 [(1S)-2-(4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基)磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]甲醯胺(51.4克)溶於熱甲醇(80毫升)中接著使其緩慢冷卻隔夜到達室溫。過濾白色結晶固體並乾燥。此固體接著於異丙醇(190毫升)中攪拌24小時後過濾並在50°C乾燥隔夜。結晶物以二乙醚洗滌並再度乾燥2天。

^1H NMR (DMSO- D_6): 9.95及9.60 (1H, s), 8.30及8.00 (1H, s), 7.15 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.75 (1H, tt), 4.45及3.85 (1H, t), 3.85 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.25 (10H, m), 1.75 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.25 (2H, m);

MS (ESI): 514 (MH^+);

Mpt 175-176°C。

起始物製備如下：

1-溴-4-四氟乙氧基苯 (CAS 編號 68835-05-9, 12克, 0.044 M) 在氬氣下溶於甲苯(250毫升)。添加 N-Boc-哌啶 (CAS 編號 57260-71-6, 9.79克, 0.053 M)、第三丁氧基鈉 (5.93克, 0.062 M)、BINAP(96毫克)及三-二亞苄基丙酮二鈦(96毫克)。在80°C攪拌4小時, 冷卻並濾除不溶物(以甲苯洗滌)。濾液蒸發至乾獲得粗製4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯。產量15.36克(92%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.90 (tt, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 1.50 (s, 9H);

MS (ES): 323.0 (MH -第三丁基)。

粗製4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁

酯(15.30克, 0.04 M)溶於DCM(150毫升)並添加THF(30毫升)。混合物在室溫攪拌隔夜, 蒸發至乾並與甲苯共沸。殘留物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間且收集有機相, 以MgSO₄脫水, 過濾並蒸發獲得固體之1-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶(10.97克, 98%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.90 (t, 1H), 3.35 (m, 8H);

MS (ES): 279.0。

1-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶(10.95克, 0.04莫耳)溶於DCM(500毫升)並添加三乙胺(18.5毫升, 0.13莫耳)。混合物冷卻至0°C並添加甲烷磺醯氯(7.4毫升, 0.048莫耳)。使達室溫並攪拌隔。反應混合物以水洗滌且收集有機相, 以MgSO₄脫水, 過濾並蒸發至乾。殘留固體自乙醇結晶獲得白色固體之1-(甲基磺醯基)-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶。產量12.3克(78.5%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.9 (tt, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.3 (m, 4H), 2.8 (s, 3H);

MS (ES): 357.26 (MH⁺)。

1-(甲基磺醯基)-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶(2.85克, 0.008莫耳)溶於無水THF(200毫升)中並在氬氣中冷卻至-10°C。冷卻至30°C下, 添加1.0 M雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰之THF溶液(17.6毫升, 0.0176莫耳)且該混合物添加四氫-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(CAS編號110238-91-0)之THF(2毫升)溶液。此其達室溫並攪拌2小時。反應以飽和NH₄Cl

溶液驟冷並以 H₂O 及乙酸乙酯稀釋。收集有機相，以 MgSO₄ 脫水，過濾並蒸發至乾，獲得粗製 2-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酮(3.64克，97%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 5.90 (tt, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.50 (m, 6H), 3.25 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H);

MS (ES): 469.08 (MH⁺)。

粗製 2-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙酮(3.60克，0.008 M)在周圍溫度下，溶於DCM(120毫升)及甲醇(40毫升)並添加硼氫化鈉(334毫克，0.0088莫耳)。攪拌2小時，添加H₂O(250毫升)並以DCM萃取。收集有機相，以MgSO₄脫水，過濾並蒸發至乾，獲得2-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(3.6克，95%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.90 (tt, 1H), 4.00 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 3H);

MS (ES): 471.08 (MH⁺)。

2-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙醇(3.6克，0.008M)溶於DCM(100毫升)並添加三乙胺(5.58毫升，0.04莫耳)。混合物冷卻至0℃並添加甲烷磺醯氯(0.94毫升，0.012 M)，在室溫攪拌隔

夜。添加水並分離出有機相，以 MgSO_4 脫水，過濾並蒸發至乾獲得1-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-4-{[(E)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]磺醯基}哌啶。產量(3.15克，86.6%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.1 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 5.85 (tt, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.55 (m, 2H);

MS (ES): 452.88 (MH^+)。

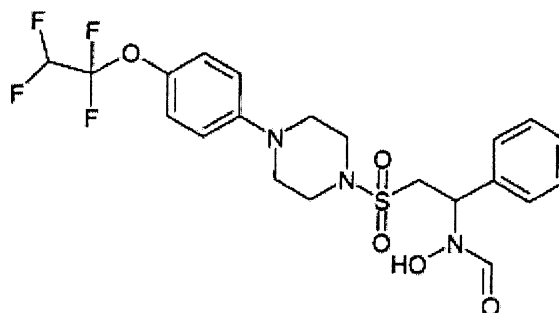
1-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-4-{[(E)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]磺醯基}哌啶(3.13克，0.007莫耳)溶於THF(50毫升)並添加50%羥基胺之 H_2O (12毫升)。在周圍溫度攪拌隔夜，以飽和 NH_4Cl 溶液驟冷並以乙酸乙酯萃取。有機相以 MgSO_4 脫水，過濾並蒸發至乾獲得消旋1-{[2-(羥基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]磺醯基}-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶。此使用AD Chiralpak對掌性製備HPLC管柱並以20%甲醇/乙腈溶離而分離成其對映異構物。第二個離開管柱之化合物獲得所需對映異構物，1-{[(2S)-2-(羥基胺基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)乙基]磺醯基}-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶。

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.2 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.9 (tt, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.5-3.1 (m, 11H), 3.05 (m, 2H), 1.95-1.8 (dd, 2H), 1.6 (d, 2H), 1.35 (m, 2H);

MS (ES): 485.92 (MH^+)。

實例5

經基[1-苯基-2-(4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基)磺醯基)乙基]甲醯胺



使用實例4所述方法製備此化合物。

^1H NMR (CDCl_3): 8.45及8.2 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.15 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.9 (tt, 1H), 5.5 (d, 1H), 3.4 (br s, 4H), 3.3 (s, 2H), 3.15 (br, 4H)。

如下製備中間物1-[(2-苯基乙烯基)磺醯基]-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶：

1-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶(1.39克，0.005莫耳)溶於DCM(250毫升)並添加三乙胺(2.1毫升，0.015莫耳)。冷卻至 0°C 並添加苯乙烯磺醯氯(CAS編號52147-97-4，1.11克，0.0055莫耳)。使達周圍溫度並攪拌隔夜。以 H_2O 洗滌並分離出有機相。以 MgSO_4 脫水，過濾並蒸發至乾獲得油，其藉快速管柱層析(Merck 9385矽膠)純化，以80%異己烷/乙酸乙酯溶離，獲得黃色固體之1-[(2-苯基乙烯基)磺醯基]-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶。產量650毫克(25%)。

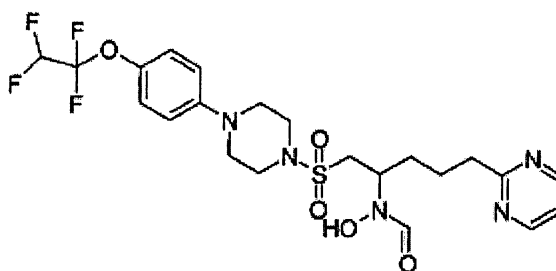
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.5 (m, 3H), 7.4 (m, 3H), 7.15 (d, 2H),

6.9 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 5.85 (tt, 1H), 3.4 (m, 4H), 3.25 (m, 4H);

MS (ES): 445.27 (MH⁺)。

實例 6

羥基 {4-嘧啶-2-基-1-[(4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基)磺醯基)甲基]丁基}甲醯胺



使用實例 4 所述方法製備此化合物。

MS(ES): 550.03(MH⁺)

如下製備中間物 2-[5-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)戊-4-烯-1-基]嘧啶：

1-(甲基磺醯基)-4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶 (356 毫克, 0.001 莫耳) 溶於無水 THF (100 毫升) 中並在氬氣中冷卻至 -10°C。添加 1.0 莫耳雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰之 THF 溶液 (2.2 毫升, 0.0022 莫耳) 並在 -10°C 攪拌 30 分鐘, 接著添加氯磷酸二乙酯 (0.15 毫升, 0.001 莫耳) 並在 -10°C 又攪拌 30 分鐘。添加 2-嘧啶-4-丁醛之無水 THF 溶液 (5 毫升), 混合物在 -10°C 攪拌 60 分鐘且同時在仍冷卻之下以飽和 NH₄Cl 溶液驟冷。接著以 H₂O 及乙酸乙酯稀釋, 收集有機相, 以 MgSO₄ 脫水, 過濾並蒸發至乾獲得油。藉快速管柱層析

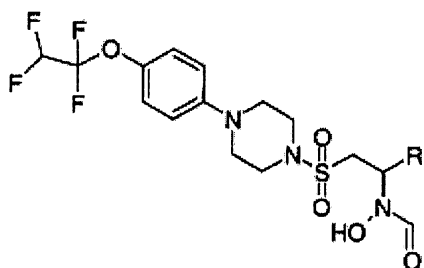
(Merck 9385矽膠)純化，以乙酸乙酯溶離獲得2-[5-({4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}磺醯基)戊-4-烯-1-基]嘧啶。產量230毫克(47%)。

^1H NMR (CDCl_3): 8.8 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.2 (d, 2H), 5.8 (tt, 1H), 4.05 (br, 1H), 3.25 (br, 8H), 3.05 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.4 (m, 2H);

MS (ESI): 489 (MH^+)。

實例 7

亦合成下列化合物：



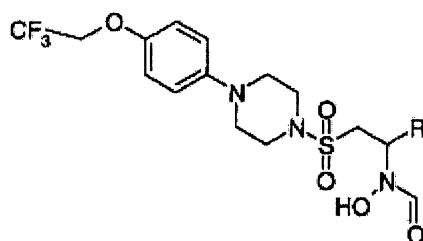
編號	R	消旋物或S對映異構物	MH ⁺	使用實例之方法製備
a	2-嘧啶基CH ₂ CH ₂ CH ₂	S對映異構物	550.00	6I
b	5-F-2-嘧啶基CH ₂ CH ₂	消旋物	554.17	6
c	5-F-2-嘧啶基CH ₂ CH ₂	S對映異構物	553.94	6II
d	2-嘧啶基CH ₂ CH ₂	消旋物	535.98	6
e	2-嘧啶基CH ₂ CH ₂	S對映異構物	535.98	6II
f	乙基	消旋物	457.95	6
g	甲基	消旋物	443.97	6

*I*對映異構物由 OJ Chiral製備 HPLC管柱以甲醇溶離而分離。

*II*對映異構物由 AD Chiralpak製備性 HPLC管柱以 20% 甲醇/乙腈溶離而分離。

實例 8

如前述實例所述製備下列化合物。



編號		R	MH ⁺	使用實例 方法製備
a	消旋物	2-嘧啶基 CH ₂ CH ₂	517.99	6
b	S 對映 異構物	2-嘧啶基 CH ₂ CH ₂	518.12	6I
c	消旋物	5-F-2-嘧啶基 CH ₂ CH ₂	535.88	6
d	S 對映 異構物	5-F-2-嘧啶基 CH ₂ CH ₂	536.00	6II
e	消旋物	2-嘧啶基 CH ₂ CH ₂ CH ₂	531.88	6
f	S 對映 異構物	2-嘧啶基 CH ₂ CH ₂ CH ₂	532.04	6I
g	S 對映 異構物	4-四氫吡喃	496.10	4III

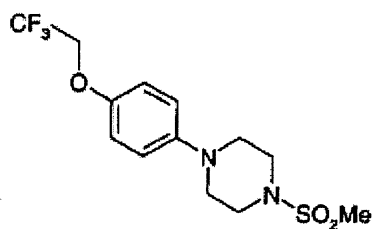
*I*在 Chiralpak AD管柱上以 10%MeOH,MeCN 溶離而分離。

II 在 Chiralpak AD 管柱上以 15% MeOH, MeCN 溶離而分離。

III 在羥基胺階段在 Chiralpak AD 管柱上以 20% MeOH, MeCN 溶離而分離。

該等合成之起始物製備如下：

1-(甲基磺醯基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶



碳酸鉀(22.89克，166毫莫耳)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙基酯(16.0克，69毫莫耳)添加至4-溴酚(9.57克，55毫莫耳)之丙酮(200毫升)溶液中。反應在室溫攪拌隔夜接著過濾並在300毫巴及30℃濃縮移除丙酮。獲得蠟質固體之1-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(>100%產率，因仍存在某些丙酮)。

^1H NMR (DMSO- D_6), δ : 7.50 (2H, d), 7.05 (2H, d), 4.75 (2H, q)。

1-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(14.5克，57毫莫耳)在氫氣中溶於甲苯(250毫升)。添加哌啶-1-甲酸第三丁酯(12.7克，68毫莫耳)、第三丁氧化鈉(7.6克，79.5毫莫耳)、消旋-2,2'-雙(二苯基膦醯基)-1,1'-聯萘(200毫克，0.32毫莫耳)及參(二亞苄基丙酮)二鈹(0)(200毫克，0.2毫莫耳)且反應加熱至80℃歷時4小時。混合物接著冷卻並經矽藻土過

濾獲得粗製 4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯 (32.47 克)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90 (4H, s), 4.30 (2H, q), 3.60 (4H, m), 3.05 (4H, m), 1.45 (9H, s);

m/z (ES) 305 ($\text{MH}^+ - ^t\text{Bu}$)。

粗製 4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲酸第三丁酯 (32.47 克, 約 57 毫莫耳) 溶於 DCM (300 毫升) 並添加 TFA (69 毫升)。反應在室溫攪拌隔夜接著蒸發至乾, 與甲苯共沸。殘留物分配於 DCM 與飽和碳酸氫鈉溶液之間。分離有機相, 脫水 (MgSO_4), 過濾並濃縮獲得固體之 1-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶 (13.48 克, 91%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90 (4H, s), 4.30 (2H, q), 3.30 (8H, m);

MS (ES) 261 MH^+ 。

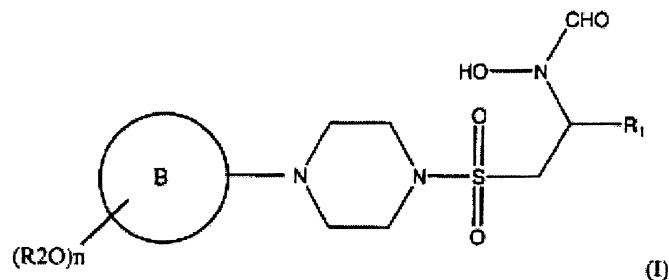
1-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶 (13.48 克, 50 毫莫耳) 溶於 DCM (500 毫升) 並冷卻至 0°C 。添加三乙胺 (29 毫升, 0.2 莫耳), 接著滴加甲烷磺醯氯 (4.2 毫升, 55 毫莫耳)。反應接著溫至室溫並攪拌隔夜後, 藉添加水驟冷。分離層且有機層經脫水 (MgSO_4), 過濾並濃縮。殘留物自熱乙醇再結晶獲得粗製 1-(甲基磺醯基)-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶 (3.3 克, 18%)。

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.90 (4H, s), 4.30 (2H, q), 3.40 (4H, m), 3.20 (4H, m), 2.85 (3H, s);

m/z (ES) 339 MH^+ 。

五、中文發明摘要：

本發明提供式(I)之化合物：



或其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物，

其中環B代表具有6個環原子之單環芳基環或具有達6個環原子且含一或多個環雜原子之單環雜芳基環，其中各該雜環原子為氮；

R2代表選自C1-6烷基或芳基之基，該基係經一或多個氟基取代；

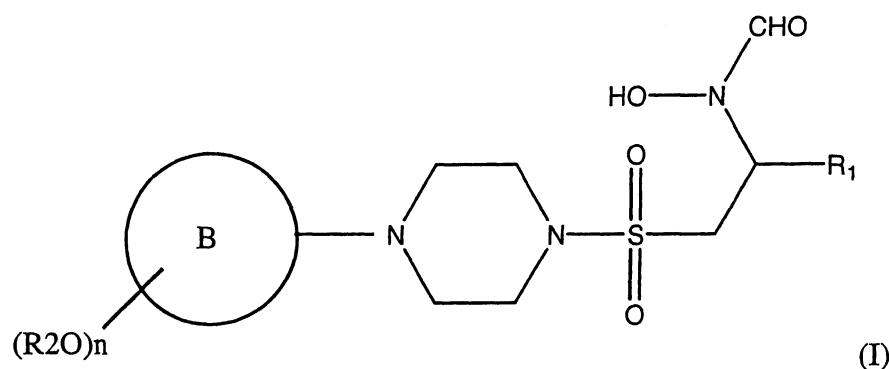
n為1、2或3；及

R1代表選自C1-6烷基、C5-7環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C1-6烷基-芳基、C1-6烷基-雜芳基、C1-6烷基-環烷基或C1-6烷基-雜環烷基之視情況經取代之基。

本發明亦描述其製備方法；含其之醫藥組合物；及其用於治療之用途。

六、英文發明摘要：

The invention provides compounds of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,

wherein ring B represents a monocyclic aryl ring having six ring atoms or a monocyclic heteroaryl ring having up to six ring atoms and containing one or more ring heteroatoms wherein each said heteroatom is nitrogen;

R2 represents a group selected from C1-6 alkyl or aryl, which said group is substituted by one or more fluorine groups;

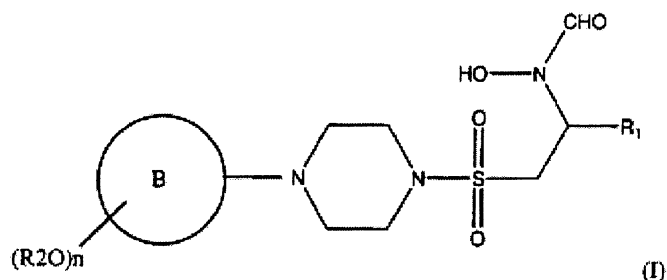
n is 1, 2 or 3; and

R1 represents an optionally substituted group selected from C1-6 alkyl, C5-7 cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, C1-6 alkyl-aryl, C1-6alkyl-heteroaryl, C1-6 alkyl-cycloalkyl or C1-6alkyl-heterocycloalkyl.

Processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; and their use in therapy are also described.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物，



或其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物，

其中環B代表具有6個環原子之單環芳基環或具有達6個環原子且含一或多個環雜原子之單環雜芳基環，其中各該雜環原子為氮；

R2代表選自C1-6烷基或芳基之基，該基係經一或多個氟基取代；

n為1、2或3；及

R1代表選自C1-6烷基、C5-7環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、C1-6烷基-芳基、C1-6烷基-雜芳基、C1-6烷基-環烷基或C1-6烷基-雜環烷基之視情況經取代之基。

2. 如請求項1之化合物，其中環B為具有6個環原子之單環芳基環或具有達6個環原子且含一至四個氮環原子之單環雜芳基環。
3. 如請求項1或2之化合物，其中環B為苯基、吡啶基或嘧啶基。
4. 如前述請求項任一項之化合物，其中R2為經一至五個氟基取代之C1-6烷基。

5. 如前述請求項任一項之化合物，其中R2係經三或四個氟基取代。
6. 如請求項5之化合物，其中R2為- CF_2CHF_2 。
7. 如請求項5之化合物，其中R2為- CH_2CF_3 。
8. 如前述請求項任一項之化合物，其中n為1。
9. 如前述請求項任一項之化合物，其中R1為視情況經取代之基，係選自C1-4烷基、具有6個環原子之芳基、包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之5至6員雜環烷基環或其中雜芳基具有達6個環原子且包括一或兩個選自N、O及S之環雜原子之C1-4烷基-雜芳基。
10. 如請求項9之化合物，其中R1為包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之視情況經取代之5至6員雜環烷基環或具有達6個環原子且包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之在該雜芳基上視情況取代之C1-4烷基-雜芳基。
11. 如請求項9或10之化合物，其中R1未經取代。
12. 如請求項9或10之化合物，其中R1係經一或兩個可相同或不同之選自C1-4烷基、鹵素、 CF_3 及CN之取代基取代。
13. 如請求項12之化合物，其中R1係經氟取代。
14. 如請求項11或13之化合物，其中R1為四氫吡喃基、2-嘧啶基- CH_2CH_2 -、2-嘧啶基- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -或5-F-2-嘧啶基- CH_2CH_2 -。
15. 如請求項1之化合物，其中R2為C1-6烷基，其經1至5個

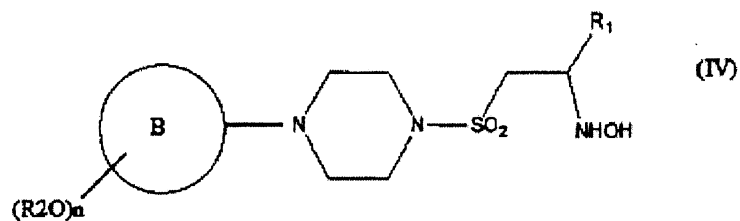
氟基取代；n為1；環B為苯基、吡啶基或嘧啶基且R1為包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之視情況經取代之5至6員雜環烷基環或具有達6個環原子且包括一或兩個可相同或不同且選自N、O及S之環雜原子之在該雜芳基環上視情況取代之C1-4烷基-雜芳基。

16. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物與醫藥可接受性佐劑、稀釋劑或載劑之組合。
17. 一種製備如請求項16之醫藥組合物之方法，其包括使如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物與醫藥可接受性佐劑、稀釋劑或載劑混合。
18. 如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物，係用於治療用途。
19. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之用途，係用於製造供治療受一或多種金屬蛋白酶酵素調節之疾病病況之醫藥。
20. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之用途，係用於製造供治療受膠原酶3調節之疾病病況之醫藥。
21. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之用途，係用於製造供治療阻塞性呼吸道疾病之醫藥。
22. 如請求項21之用途，其中該阻塞性呼吸道疾病為氣喘或

慢性阻塞性肺疾病。

23. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之用途，係用於製造供治療骨關節炎之醫藥。
24. 一種如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之用途，係用於製造供治療動脈硬化之醫藥。
25. 一種治療金屬蛋白酶調節之疾病病況之方法，包括對病患投予治療有效量之如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物。
26. 一種治療風濕性關節炎或骨關節炎之方法，包括對病患投予治療有效量之如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物。
27. 一種治療阻塞性呼吸道疾病之方法，包括對病患投予治療有效量之如請求項1至15中任一項之式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物。
28. 一種製備式(I)化合物、其醫藥可接受性鹽、前藥或溶劑化物之方法，其包括：

使式(IV)之適當羥基胺基化合物：



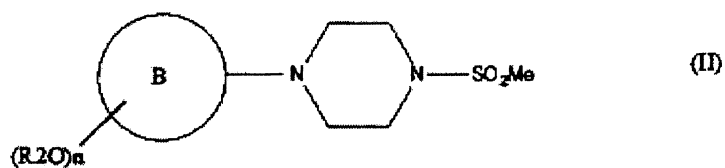
(其中 R2、n、環 B 及 R1 如式(I)之定義)，與適當混合酸酐

經甲醯化而轉化成式(I)化合物；及

隨後視情況進行一或多個下列之步驟：

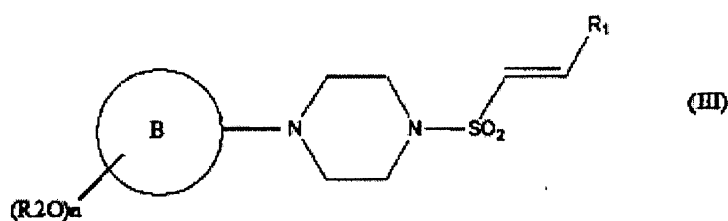
使所得化合物轉化成如本發明之更進一步的化合物及/或形成該化合物之醫藥可接受性鹽或前藥或溶劑化物。

29. 一種式(II)之化合物，



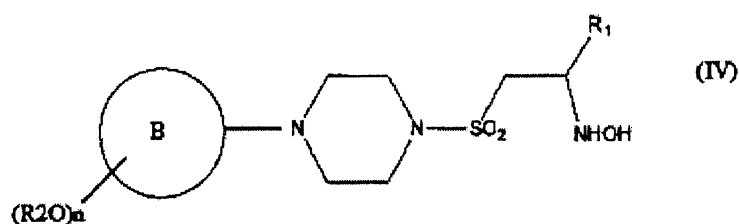
其中R2、n及環B如請求項1之式(I)之定義。

30. 一種式(III)之化合物，



其中R2、n、環B及R1如請求項1之式(I)之定義。

31. 一種式(IV)之化合物，



其中R2、n、環B及R1如請求項1之式(I)之定義。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

