



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本 (11) 證書號數：TW I667230 B

(45) 公告日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21) 申請案號：104135342

(51) Int. Cl. : *C07D277/56 (2006.01)*
C07D417/14 (2006.01)
C07D495/10 (2006.01)
A61K31/427 (2006.01)
A61K31/454 (2006.01)
A61K31/541 (2006.01)

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 28 日

C07D417/06 (2006.01)
C07D487/08 (2006.01)
A61K31/426 (2006.01)
A61K31/4439 (2006.01)
A61K31/4709 (2006.01)

(30) 優先權：2014/10/30 美國 62/072,563

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

(72) 發明人：高伯格 史蒂芬 GOLDBERG, STEVEN (US)；凡卡泰森 哈里哈蘭 VENKATESAN, HARIHARAN (IN)；塔尼斯 維吉尼亞 TANIS, VIRGINIA (US)；金索 歐拉夫 KINZEL, OLAF (DE)；蓋格 克里斯欽 GEGE, CHRISTIAN (DE)；史堤內克 克里斯多夫 STEENECK, CHRISTOPH (DE)；克萊曼 傑洛 KLEYMANN, GERALD (DE)；賀夫曼 湯瑪斯 HOFFMANN, THOMAS (DE)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56) 參考文獻：

WO 2013/178362A1

審查人員：陳世芹

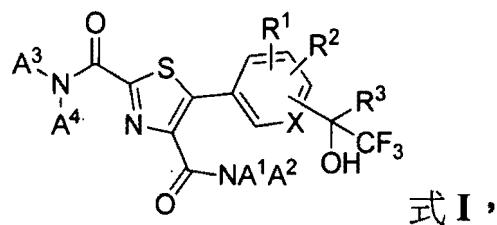
申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 221 頁

(54) 名稱

用作 ROR γ T 調節劑之三氟甲基醇TRIFLUOROMETHYL ALCOHOLS AS MODULATORS OF ROR γ T

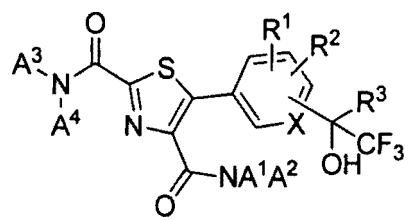
(57) 摘要

本發明包含式 I 之化合物

其中：X、A¹、A²、A³、A⁴、R¹、R²、及 R³ 係定義於說明書中。

本發明亦包含一種治療或改善症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係類風濕性關節炎或乾癬。本發明亦包含一種藉由投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之至少一種化合物來調節哺乳動物中之 ROR γ T 活性的方法。

The present invention comprises compounds of Formula I.

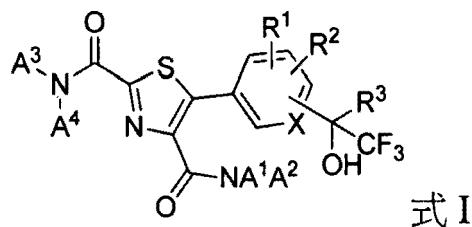


Formula I

wherein: X, A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², and R³ are defined in the specification.

The invention also comprises a method of treating or ameliorating a syndrome, disorder or disease, wherein said syndrome, disorder or disease is rheumatoid arthritis or psoriasis. The invention also comprises a method of modulating ROR γ t activity in a mammal by administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1.

特徵化學式：



式 I

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用作ROR γ t調節劑之三氟甲基醇

TRIFLUOROMETHYL ALCOHOLS AS MODULATORS OF ROR γ t

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為核受體 ROR γ t 之調節劑的經取代之噁唑化合物、其醫藥組成物以及其使用方法。更具體而言，該 ROR γ t 調節劑可用於預防、治療或改善 ROR γ t 媒介之發炎症候群、病症或疾病。

【先前技術】

【0002】 視網酸(Retinoic acid)相關的核受體 γ t (ROR γ t)為一種只在免疫系統之細胞中表現的核受體，並且為驅動 Th17 細胞分化之關鍵轉錄因子。Th17 細胞為 CD4 $^{+}$ 細胞的一個子集，該等 Th17 細胞之表面上表現 CCR6 以媒介該等 Th17 細胞至發炎部位之遷移，並且依賴 IL-23 對 IL-23 受體的刺激以進行細胞之維持及擴展。Th17 細胞產生幾種促炎性細胞介素 (proinflammatory cytokines)，包括 IL-17A、IL-17F、IL-21 及 IL-22 (Korn, T., E. Bettelli 等人(2009). 「IL-17 and Th17 Cells.」 *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.)，促炎性細胞介素刺激組織細胞產生一組發炎趨化激素、細胞介素及金屬蛋白酶，並促進顆粒球之徵集(Kolls, J. K. and A. Linden (2004). 「Interleukin-17 family members and inflammation.」 *Immunity* 21(4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James 等人(2004). 「Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis」 *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9)。已顯示 Th17 細胞在自體免疫發炎反應的幾種模型中為主要致病群，包括膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)及實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE) (Dong, C. (2006). 「Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells.」 *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein 等人(2006). 「Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway.」 *Trends Immunol* 27(1): 17-23.)。ROR γ t 缺陷小鼠是健

康小鼠且能正常繁殖，但顯示 Th17 細胞於活體外之分化減弱、活體內之 Th17 細胞群顯著減少、以及對 EAE 的易感性下降(Ivanov, II, B. S. McKenzie 等人(2006). 「The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 $+$ T helper cells.」 Cell 126(6): 1121-33.)。IL-23 (一種 Th17 細胞存活所需之細胞介素) 缺陷小鼠無法產生 Th17 細胞，並對 EAE、CIA 及發炎性腸道疾病(IBD)具有抗性(Cua, D. J., J. Sherlock 等人(2003). 「Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain.」 Nature 421(6924): 744-8. ; Langrish, C. L., Y. Chen 等人(2005). 「IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation.」 J Exp Med 201(2): 233-40 ; Yen, D., J. Cheung 等人(2006). 「IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6.」 J Clin Invest 116(5): 1310-6.)。與這些發現一致的是，抗 IL23 特異性單株抗體在鼠疾病模型中阻斷類乾癬發炎的發展(Tonel, G., C. Conrad 等人「Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis.」 J Immunol 185(10): 5688-91)。

【0003】 在人類中，許多觀察結果都支持 IL-23/Th17 途徑在發炎疾病的致病機制中所扮演的角色。IL-17 係由 Th17 細胞產生的關鍵細胞介素，其在各種過敏性和自體免疫疾病中的表現升高(Barczyk, A., W. Pierzchala 等人(2003). 「Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine.」 Respir Med 97(6): 726-33. ; Fujino, S., A. Andoh 等人(2003). 「Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease.」 Gut 52(1): 65-70. ; Lock, C., G. Hermans 等人(2002). 「Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis.」 Nat Med 8(5): 500-8. ; Krueger, J. G., S. Fretzin 等人「IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis.」 J Allergy Clin Immunol 130(1): 145-154 e9.)。此外，人類基因研究顯示 Th17 細胞表面受體 IL-23R 及 CCR6 的基因多型性與 IBD、多發性硬化症(MS)、類風濕性關節炎(RA)及乾癬的易感性有關(Gazouli, M., I. Pachoula 等人「NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn's disease.」 World J

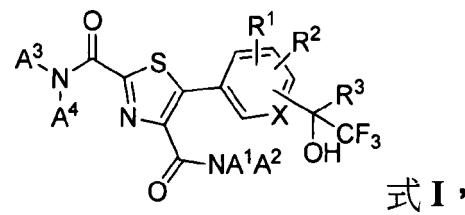
Gastroenterol 16(14): 1753-8., Nunez, C., B. Dema 等人(2008). 「IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?」 Genes Immun 9(4): 289-93. ; Bowes, J. and A. Barton 「The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies.」 Discov Med 10(52): 177-83 ; Kochi, Y., Y. Okada 等人 「A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.」 Nat Genet 42(6): 515-9. 。

【0004】 優特克單抗(Ustekinumab) (Stelara®) (一種同時阻斷 IL-12 及 IL-23 的抗 p40 單株抗體) 已核准用於治療具有中度至重度斑塊型乾癬 (plaque psoriasis) 且為光療或全身治療之候選者的成年患者 (18 歲以上)。目前，臨床上也正在發展用於乾癬之僅特異性靶向 IL-23 之單株抗體以更具選擇性地抑制 Th17 子集(Garber K. (2011). 「Psoriasis: from bed to bench and back」 Nat Biotech 29, 563–566) ，進一步暗示經 IL-23 及 ROR γ t 驅動之 Th17 途徑在此疾病中扮演著重要的角色。最近的第二期臨床試驗結果強力支持此假設，因為抗 IL-17 受體與抗 IL-17 兩種治療性抗體在慢性乾癬病患中皆證實具有高度效力(Papp, K. A., 「Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis.」 N Engl J Med 2012 366(13): 1181-9. ; Leonardi, C., R. Matheson 等人 「Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis.」 N Engl J Med 366(13): 1190-9.)。抗 IL-17 抗體亦證實在 RA 及眼色素層炎的早期試驗中具有臨床相關反應 (Hueber, W., Patel, D.D., Dryja, T., Wright, A.M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M.H., Durez, P., Tak, P.P., Gomez-Reino, J.J., Foster, C.S., Kim, R.Y., Samson, C.M., Falk, N.S., Chu, D.S., Callanan, D., Nguyen, Q.D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. Sci Transl Med 2, 5272.) 。

【0005】 上面所有證據皆支持藉由調節 ROR γ t 活性來抑制 Th17 途徑為治療免疫媒介之發炎疾病的有效策略。

【發明內容】

【0006】 本發明包含式 I 之化合物。



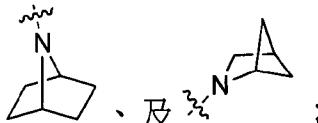
其中

X 為 CH、CR¹、或 N；

A¹ 為 C₍₁₋₂₎烷基；

A² 為環丁基、或 C₍₁₋₄₎烷基，其中該 C₍₁₋₄₎烷基係可選地經 OCH₃ 或至多三個氟原子取代；

或者 A¹ 及 A² 與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群組



的環：吖唑基(azetidinyl)、哌啶基、吡咯啶基、及

其中該環係可選地經至多三個獨立選自由下列所組成之群組的取代基

取代：F、CF₃、CH₃、-CN、及 CH₂OH；

R¹ 為 Cl、C(CH₃)₃、CH₂CH₃、OCF₃、CF₃、OCH(CH₃)₂、CHF₂、OCHF₂、OCH₃、F、CH₃、或-CN；

R² 為 H、F、或 Cl；

或 R¹ 及 R² 可與其所附接之苯基一起形成萘基、或喹啉基；

R³ 為 CF₃、或 CH₂CH₃；

A³ 為 H

A⁴ 為 H、C₍₁₋₅₎烷基、

；其中該 C₍₁₋₅₎烷基係可選地經一至兩個獨立選自 COOH、CONH₂、-CN、及 OH 的取代基取代；

或者 A^3 及 A^4 可與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群

組的環：

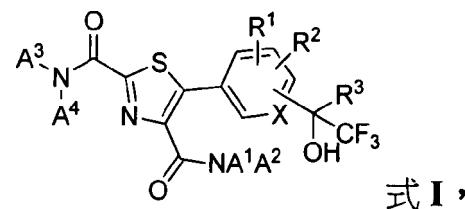
以及其醫藥上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0007】 本發明包含式 I 之化合物。



其中

X為CH、CR¹、或N；

A^1 為 $C_{(1-2)}$ 烷基；

A^2 為環丁基、或 $C_{(1-4)}$ 烷基，其中該 $C_{(1-4)}$ 烷基係可選地經 OCH_3 或至多三個氟原子取代；

或者 A^1 及 A^2 與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群組

的環：吖唑基(azetidinyl)、哌啶基、吡咯啶基、及  ;

其中該環係可選地經至多三個獨立選自由下列所組成之群組的取代基

取代：F、 CF_3 、 CH_3 、-CN、及 CH_2OH ；

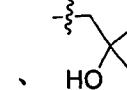
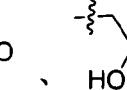
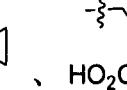
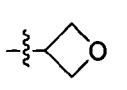
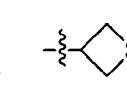
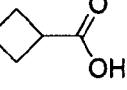
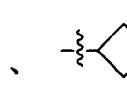
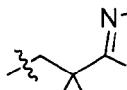
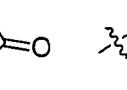
R^1 為 Cl 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 CH_2CH_3 、 OCF_3 、 CF_3 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHF_2 、 OCHF_2 、 OCH_3 、F、 CH_3 、或-CN；

R^2 為 H、F、或 Cl；

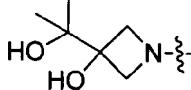
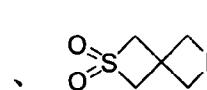
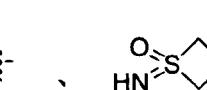
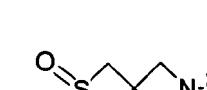
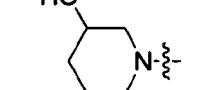
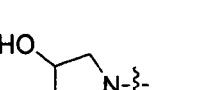
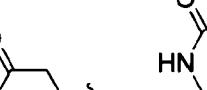
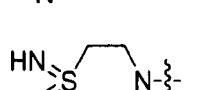
或 R^1 及 R^2 可與其所附接之苯基一起形成萘基、或噁啉基；

R^3 為 CF_3 、或 CH_2CH_3 ；

A^3 為 H

A^4 為 H、 $\text{C}_{(1-5)}$ 烷基、、、、、
、、、、、
、、或；其中該 $\text{C}_{(1-5)}$ 烷基係可選地經一至兩個獨立選自 COOH 、 CONH_2 、-CN、及 OH 的取代基取代；

或者 A^3 及 A^4 可與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群

組的環：、、、
、、、、、及
；

以及其醫藥上可接受之鹽。

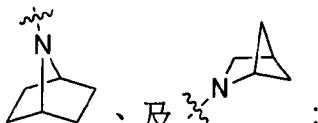
【0008】 在本發明之另一實施例中：

X 為 CH 、 CR^1 、或 N ；

A^1 為 $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基；

A^2 為環丁基、或 $C_{(1-4)}$ 烷基，其中該 $C_{(1-4)}$ 烷基係可選地經 OCH_3 或至多三個氟原子取代；

或者 A^1 及 A^2 與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群組



的環：吖唑基(azetidinyl)、哌啶基、吡咯啶基、及

其中該環係可選地經至多三個獨立選自由下列所組成之群組的取代基

取代： F 、 CF_3 、 CH_3 、 $-CN$ 、及 CH_2OH ；

R^1 為 Cl 、 $C(CH_3)_3$ 、 CH_2CH_3 、 OCF_3 、 CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 OCH_3 、 F 、或 CH_3 ；

R^2 為 H 、 F 、或 Cl ；

或 R^1 及 R^2 可與其所附接之苯基一起形成萘基、或喹啉基；

R^3 為 CF_3 、或 CH_2CH_3 ；

A^3 為 H

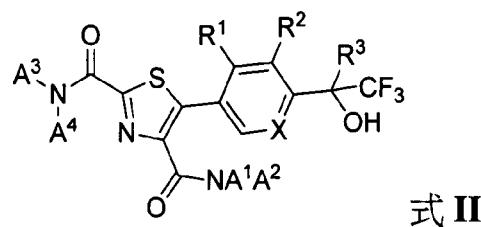
A^4 為 H 、 $C_{(1-5)}$ 烷基、、、、、、、；其中該 $C_{(1-5)}$ 烷基係可選地經一至兩個獨立選自 $CONH_2$ 、 $-CN$ 、及 OH 的取代基取代；

或者 A^3 及 A^4 可與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群

組的環：、、、、、、及；

以及其醫藥上可接受之鹽。

【0009】 本發明之另一實施例為式 II 之化合物：



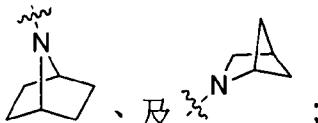
其中

X 為 CH、CR¹、或 N；

A¹ 為 C₍₁₋₂₎烷基；

A² 為環丁基、或 C₍₁₋₄₎烷基，其中該 C₍₁₋₄₎烷基係可選地經 OCH₃ 或至多三個氟原子取代；

或者 A¹ 及 A² 與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群組



的環：吖唑基(azetidinyl)、哌啶基、吡咯啶基、及

其中該環係可選地經至多三個獨立選自由下列所組成之群組的取代基

取代：F、CF₃、CH₃、-CN、及 CH₂OH；

R¹ 為 Cl、C(CH₃)₃、CH₂CH₃、OCF₃、CF₃、OCH(CH₃)₂、CHF₂、OCHF₂、OCH₃、F、或 CH₃；

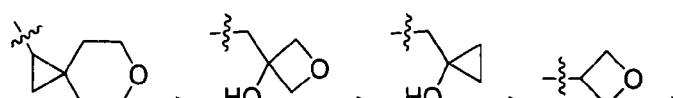
R² 為 H、F、或 Cl；

或 R¹ 及 R² 可與其所附接之苯基一起形成萘基、或喹啉基；

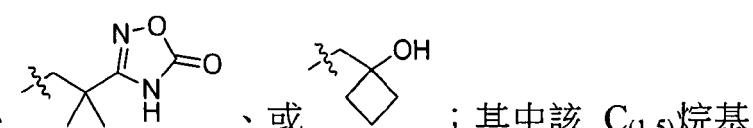
R³ 為 CF₃、或 CH₂CH₃；

A³ 為 H

A⁴ 為 H、C₍₁₋₅₎烷基、

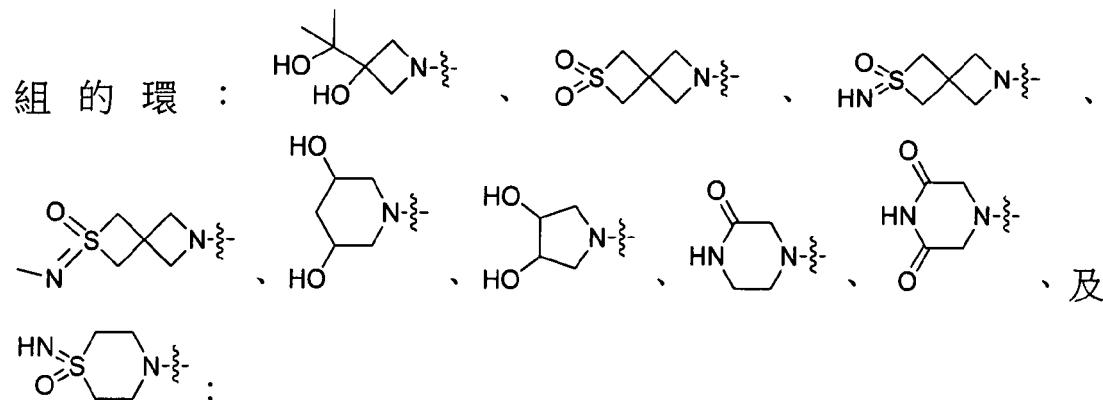


- $\text{C}_2\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2$ 、或 - $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、



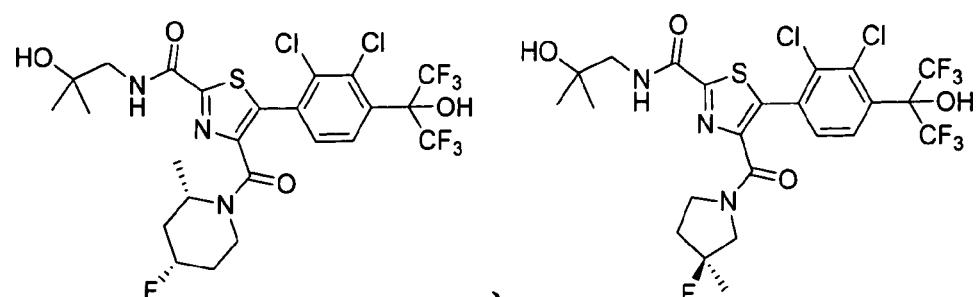
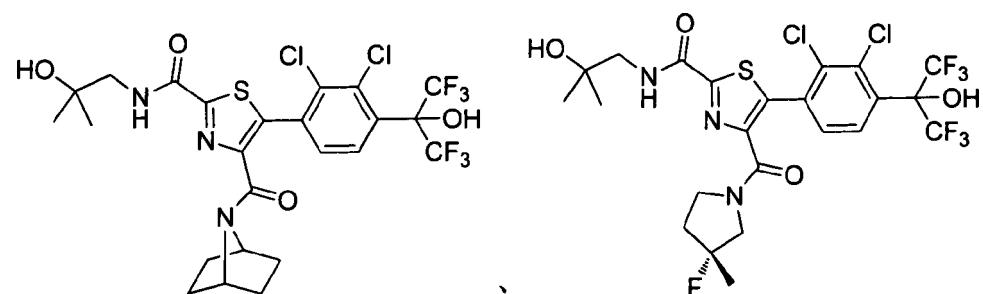
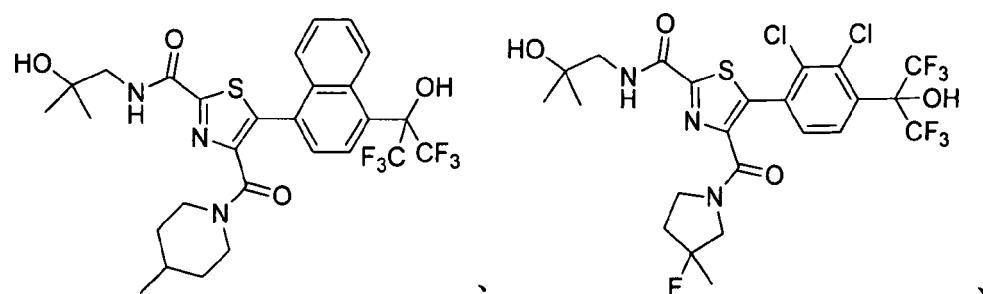
；其中該 C₍₁₋₅₎烷基係可選地經一至兩個獨立選自 CONH₂、-CN、及 OH 的取代基取代；

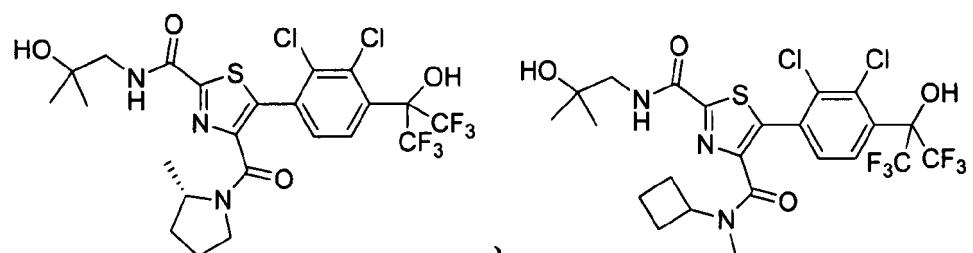
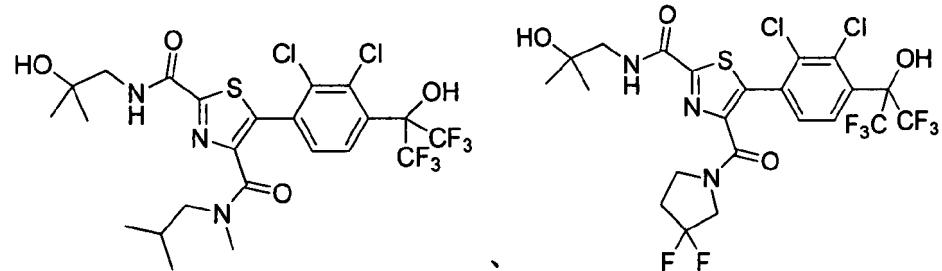
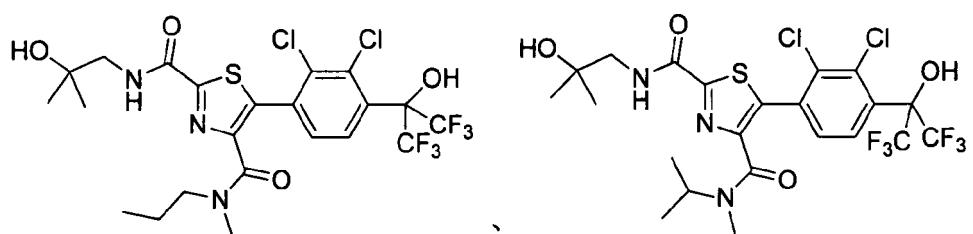
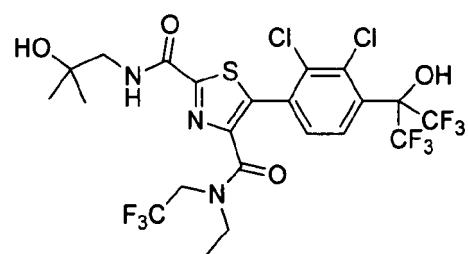
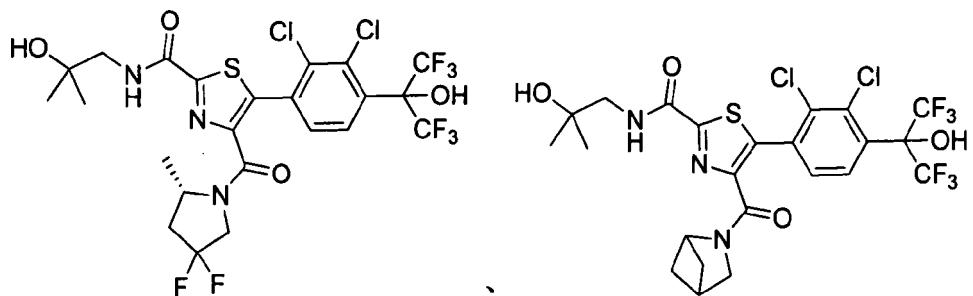
或者 A^3 及 A^4 可與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群

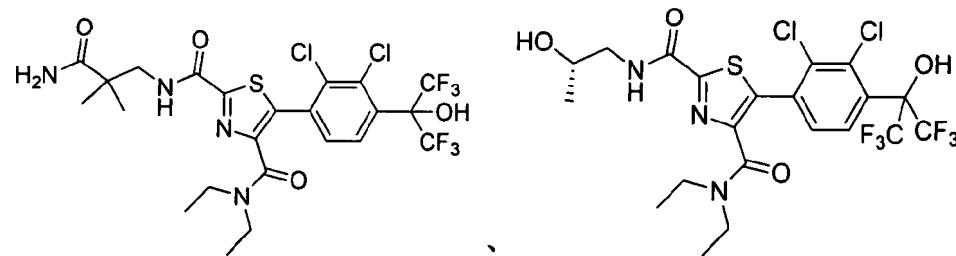
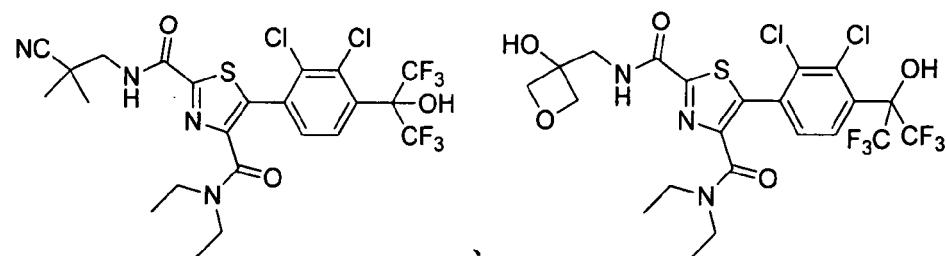
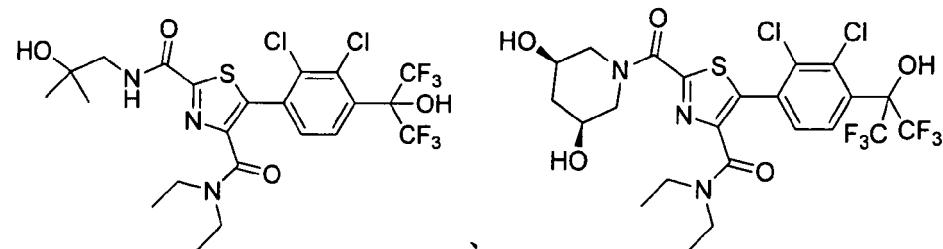
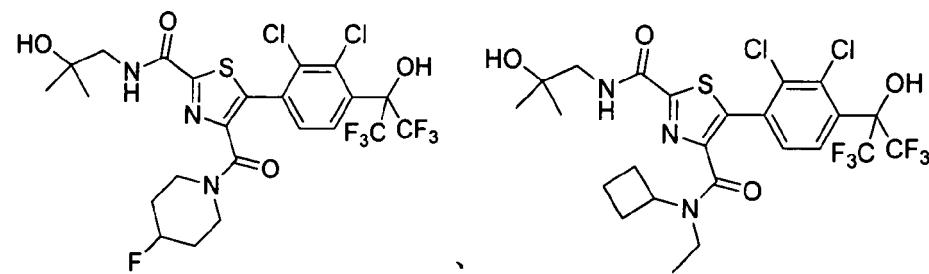
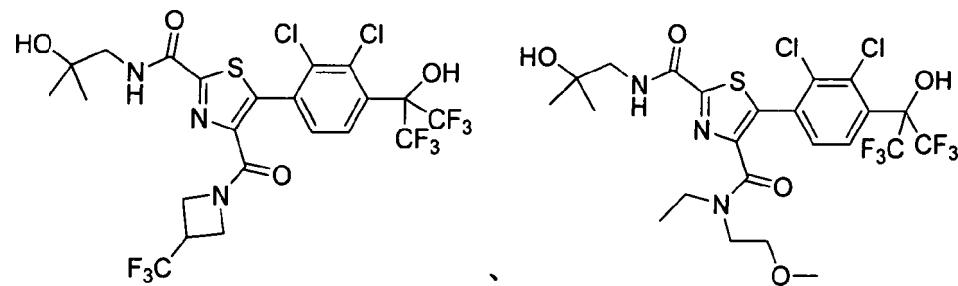


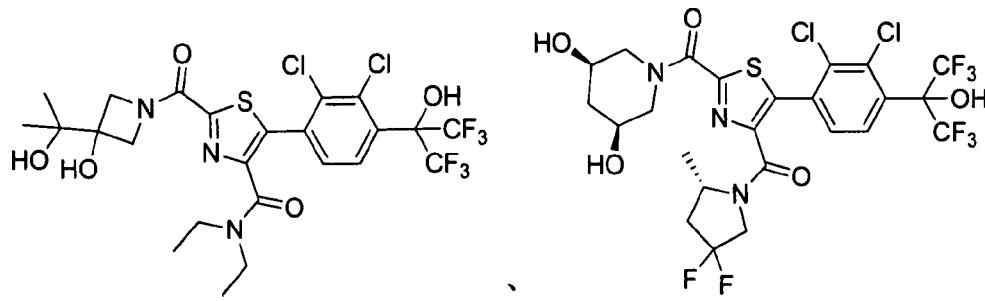
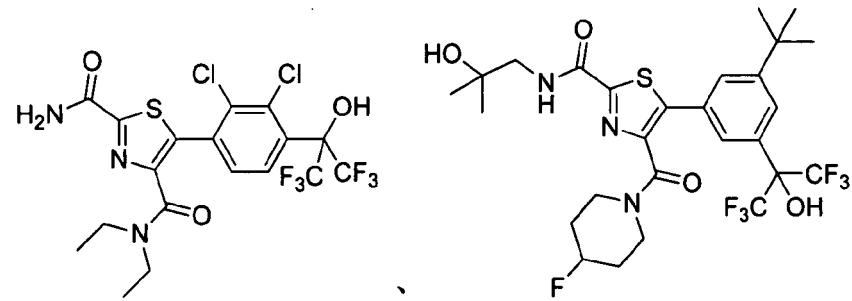
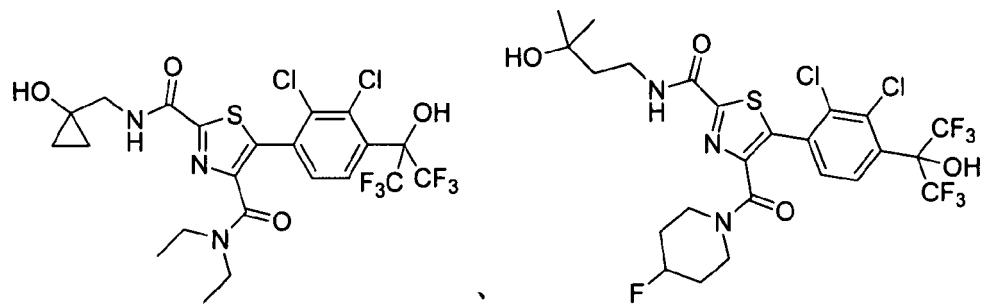
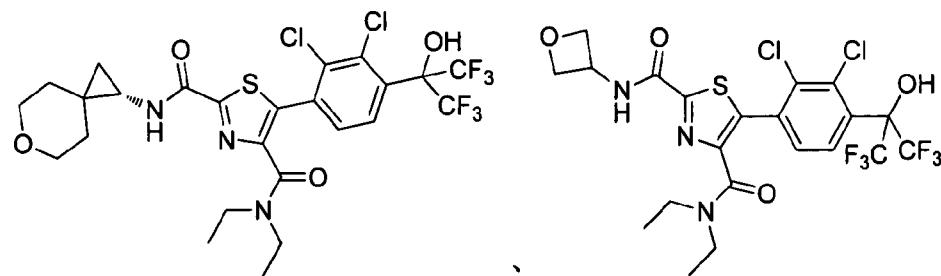
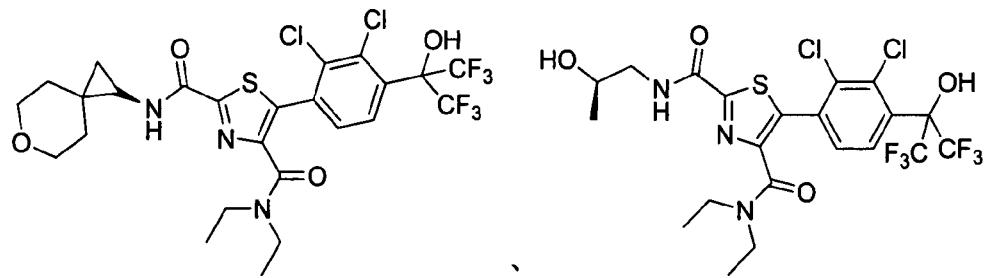
以及其醫藥上可接受之鹽。

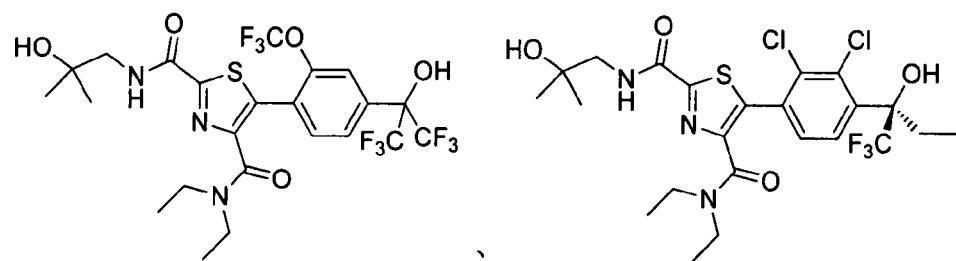
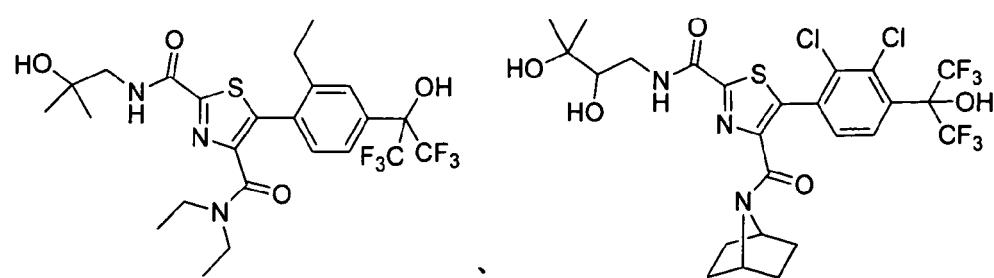
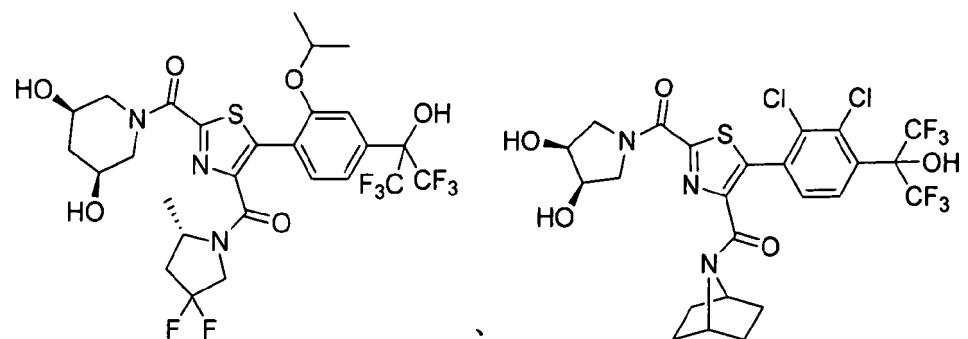
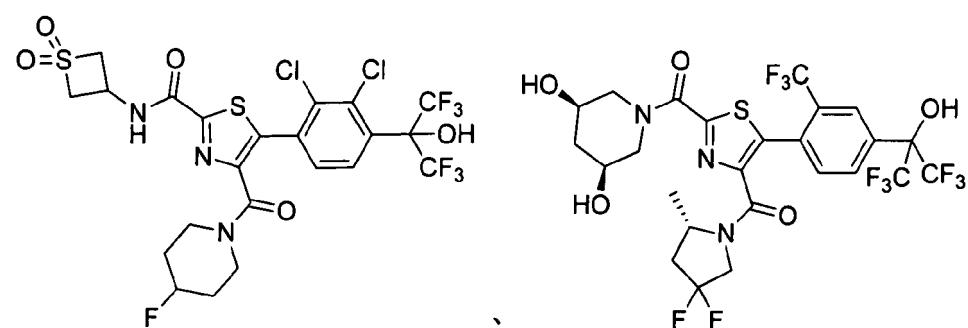
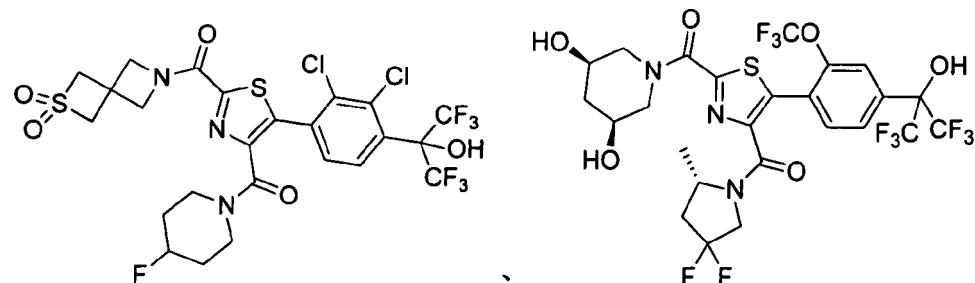
【0010】 本發明之另一實施例為選自由下列所組成之群組的化合物：

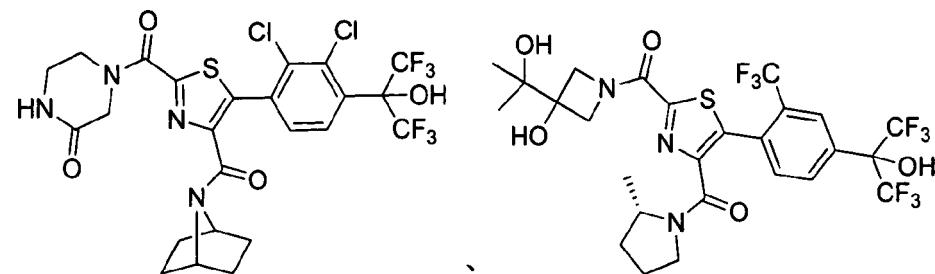
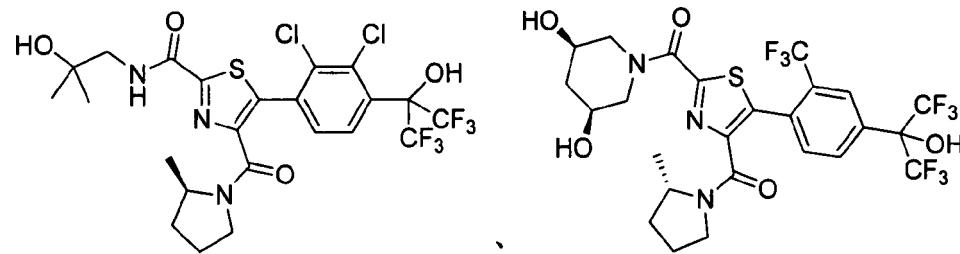
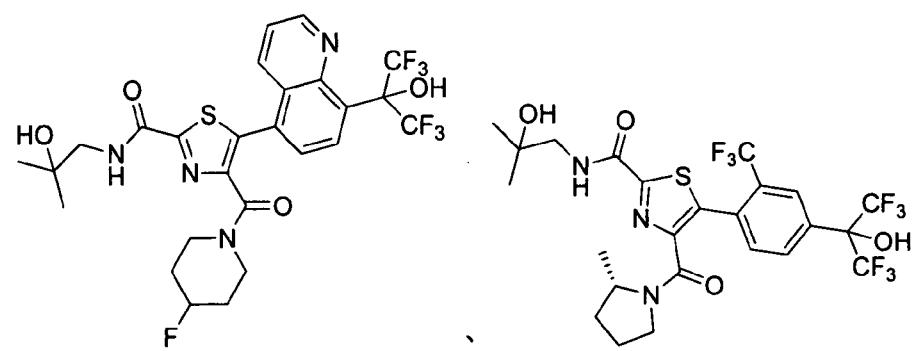
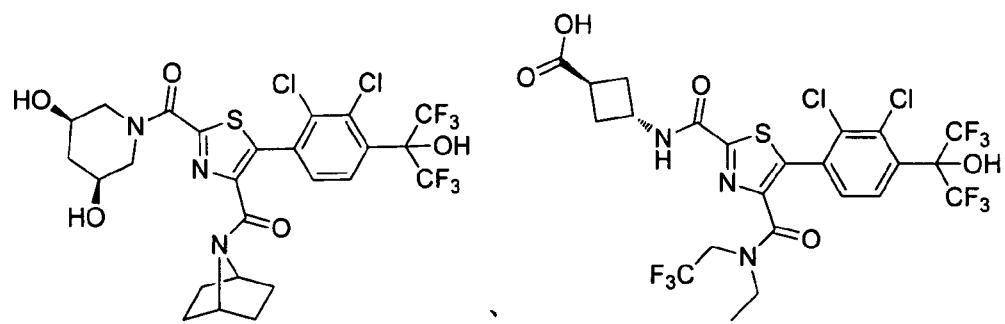
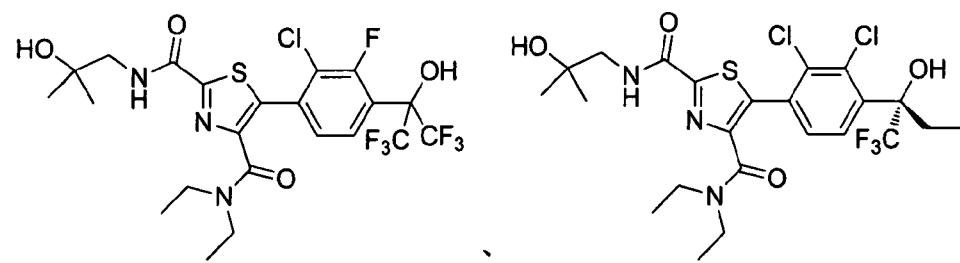


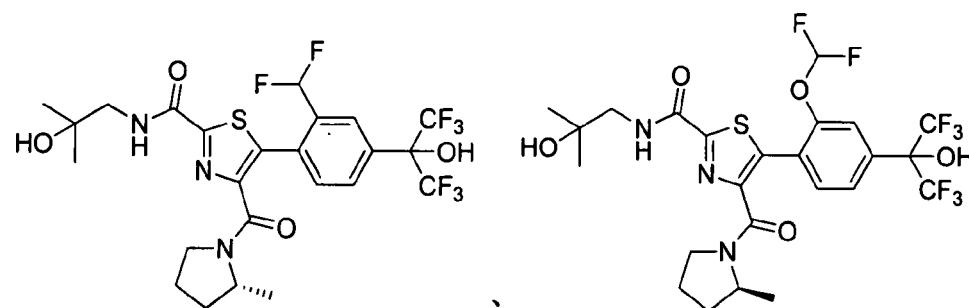
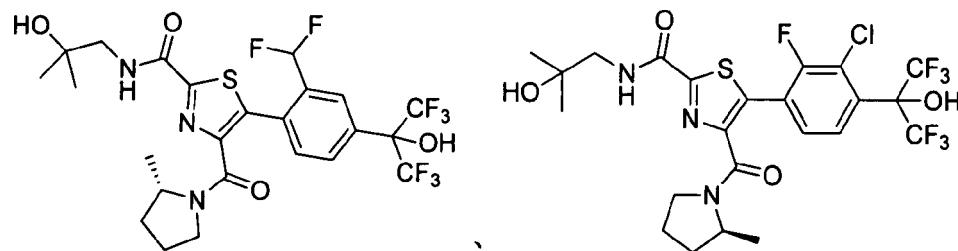
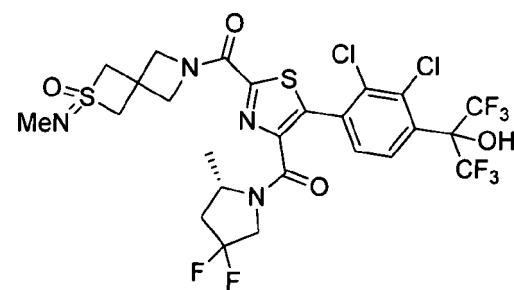
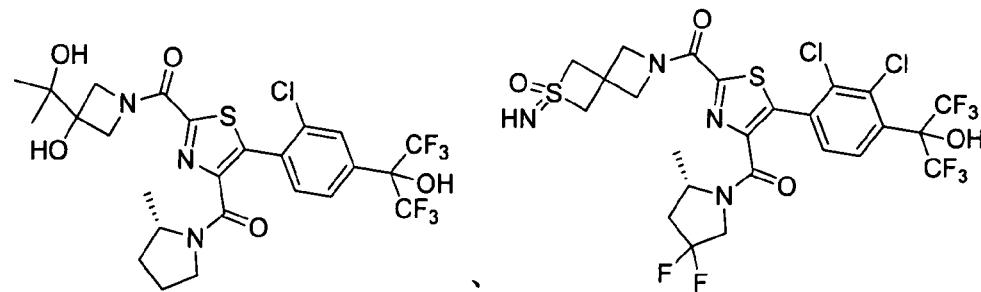
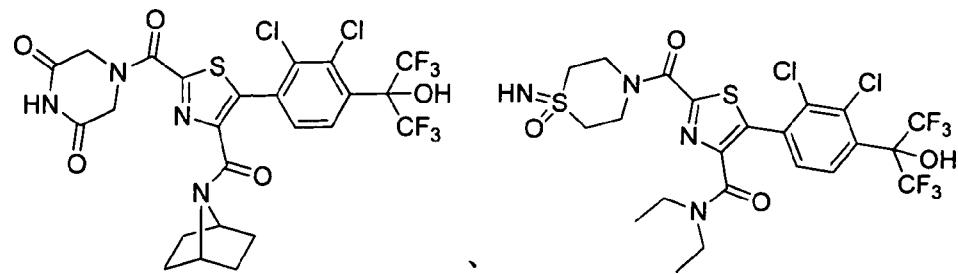


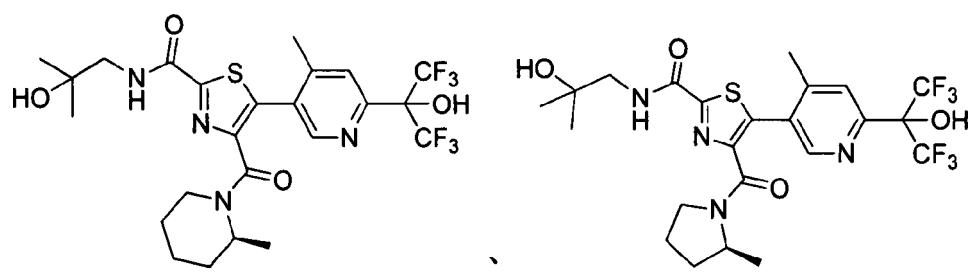
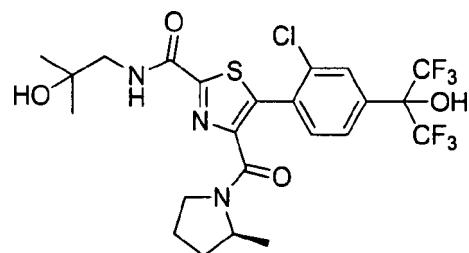
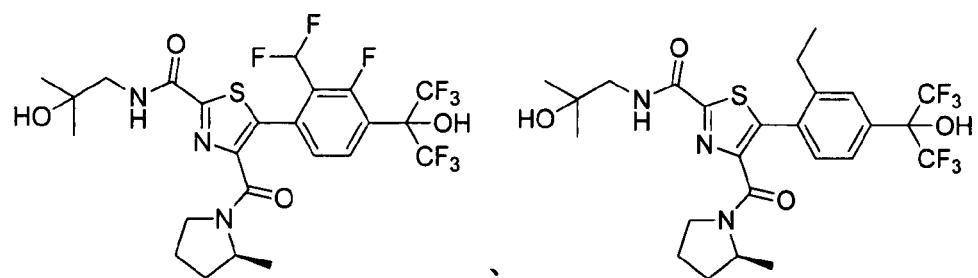
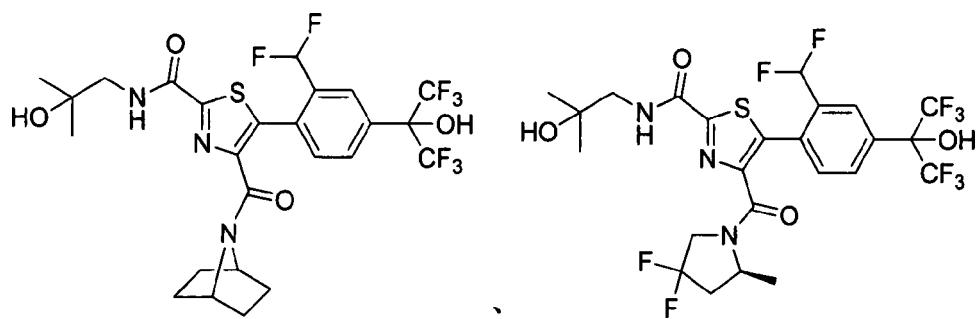
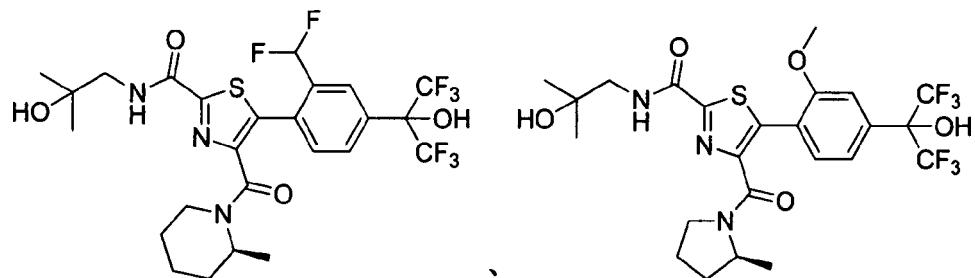


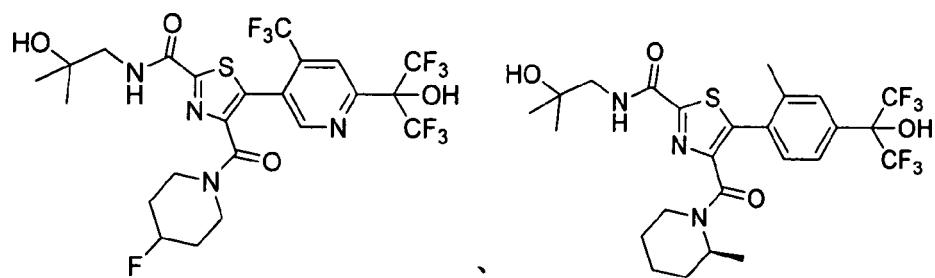
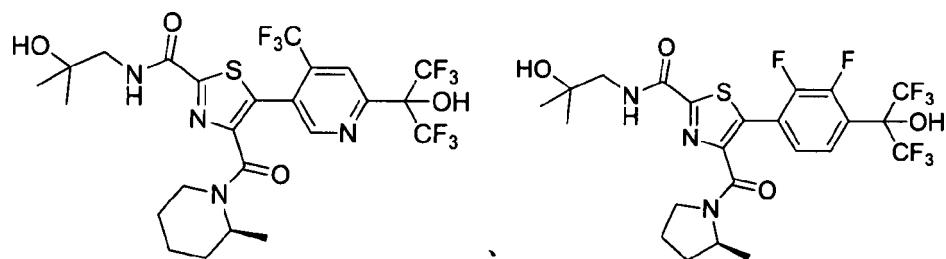
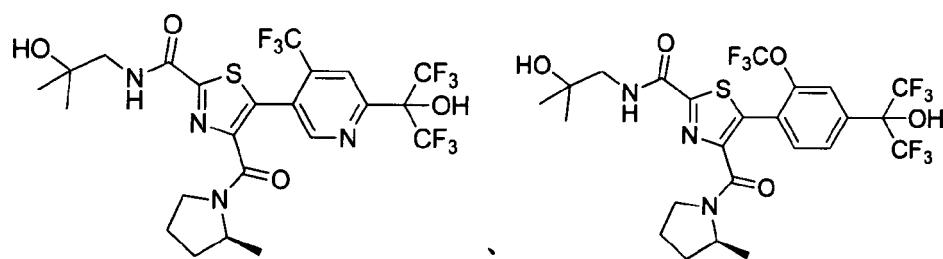
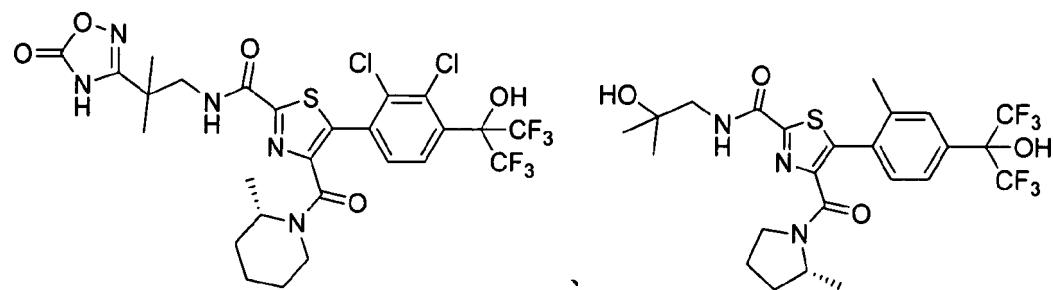
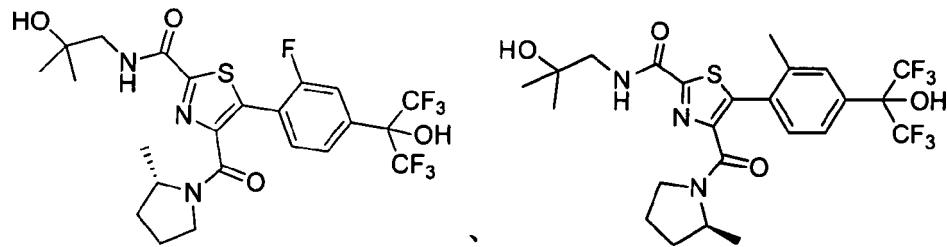


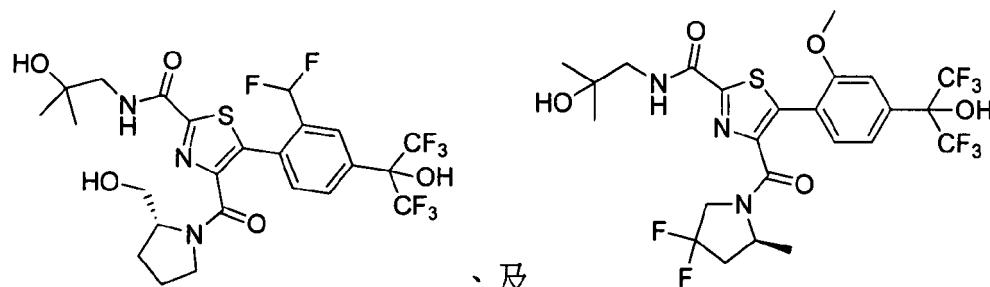
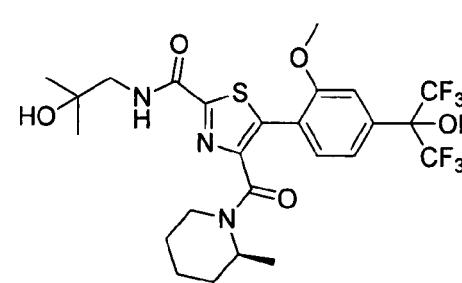
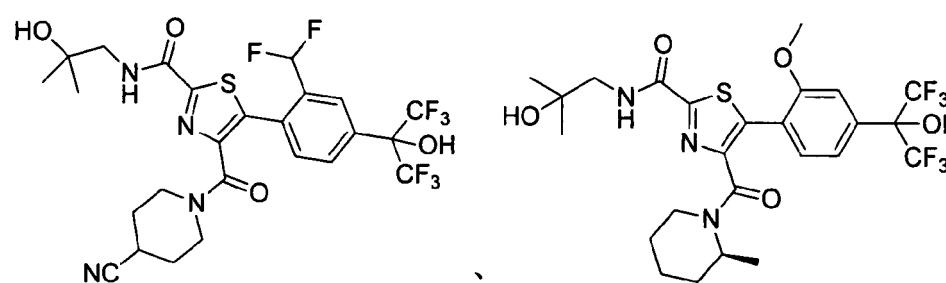
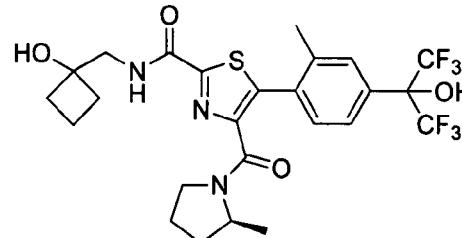
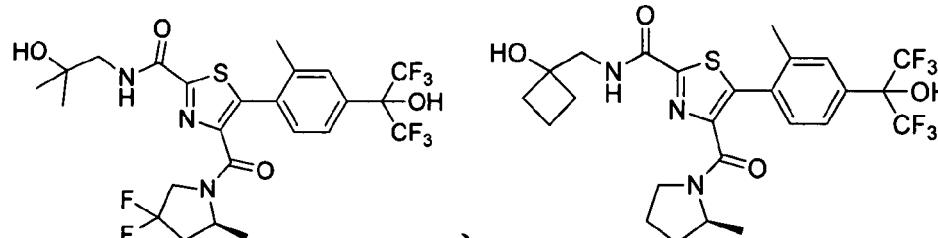
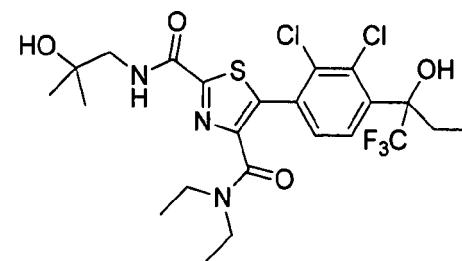
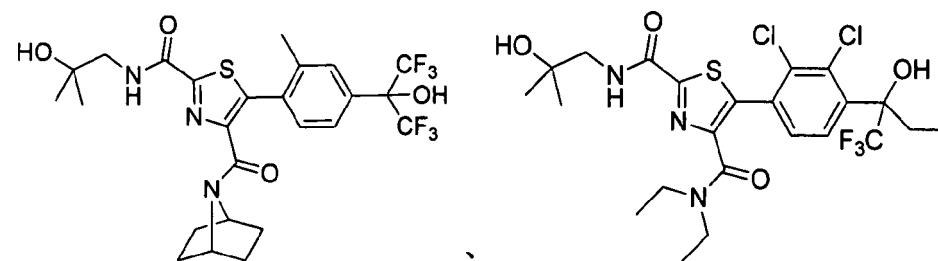




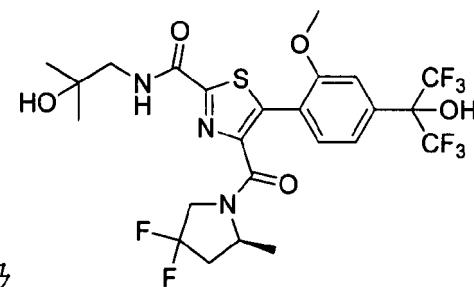








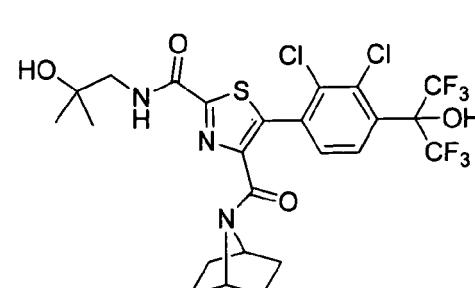
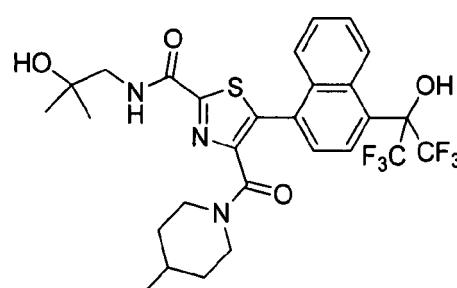
、及

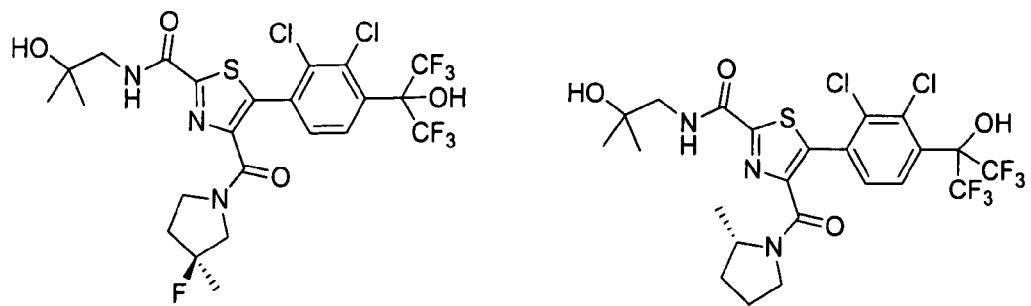
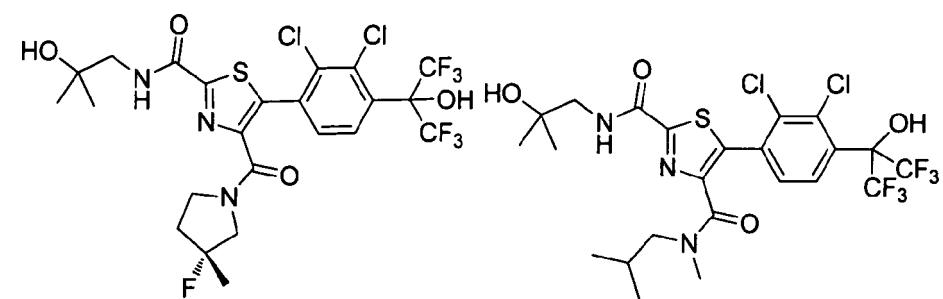
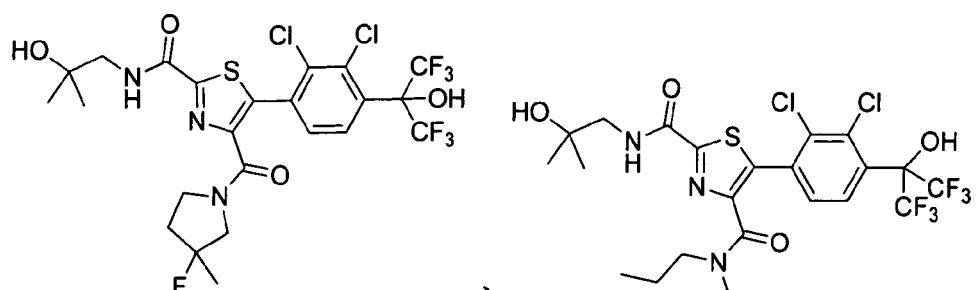
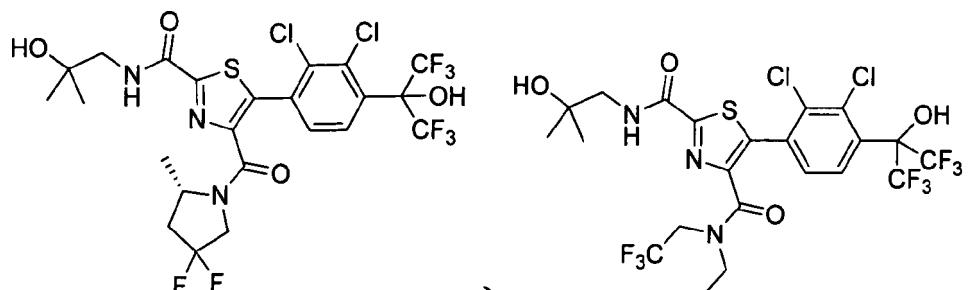
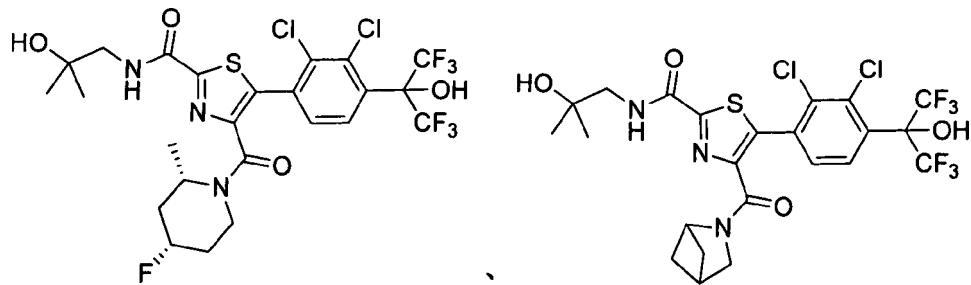


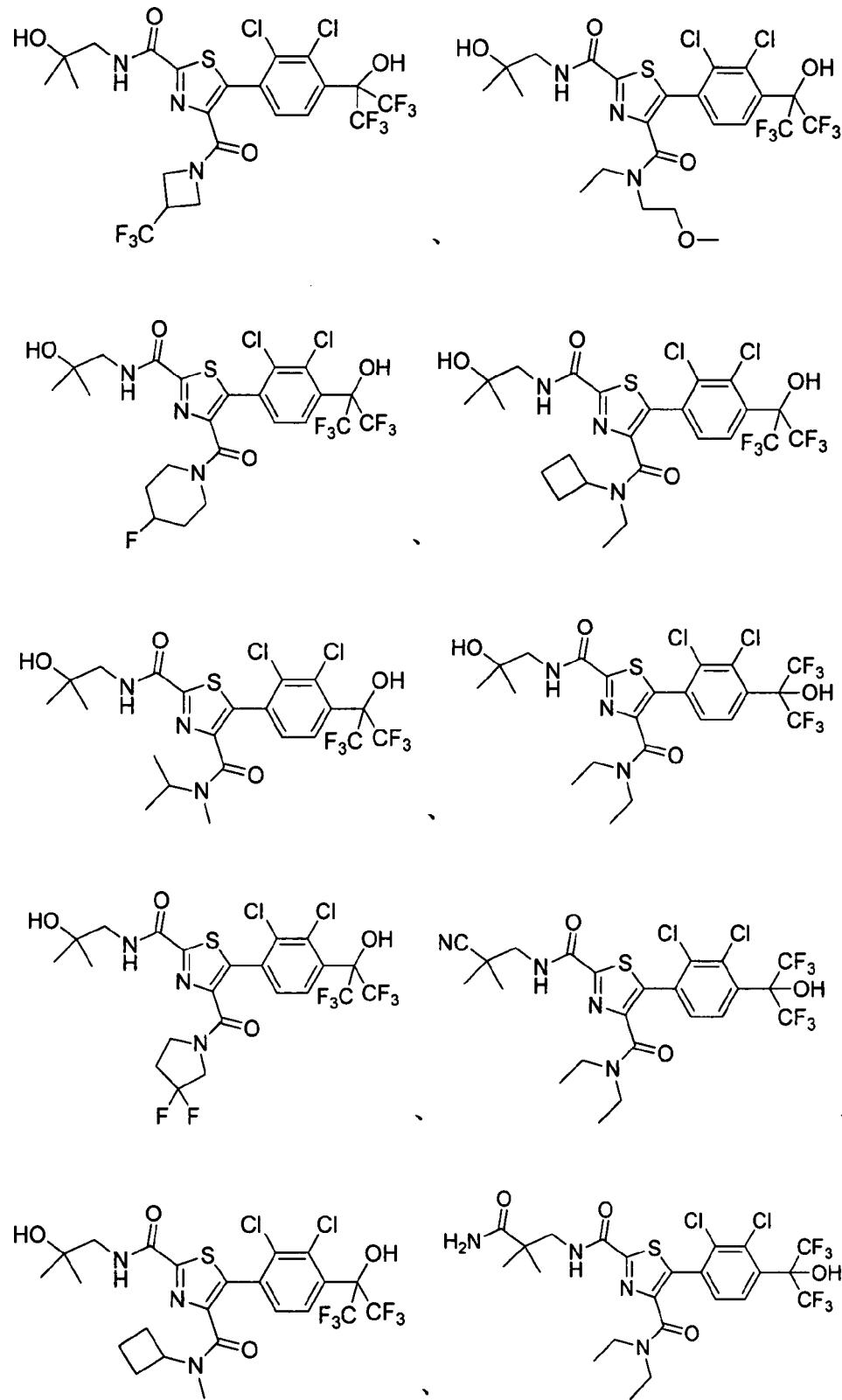
；

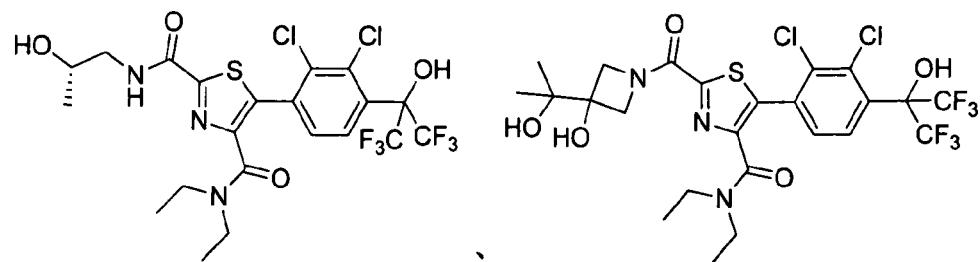
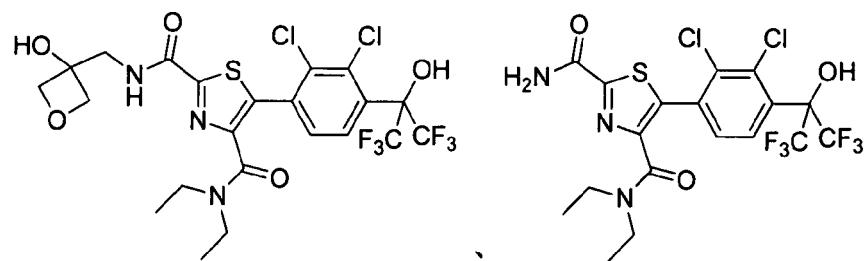
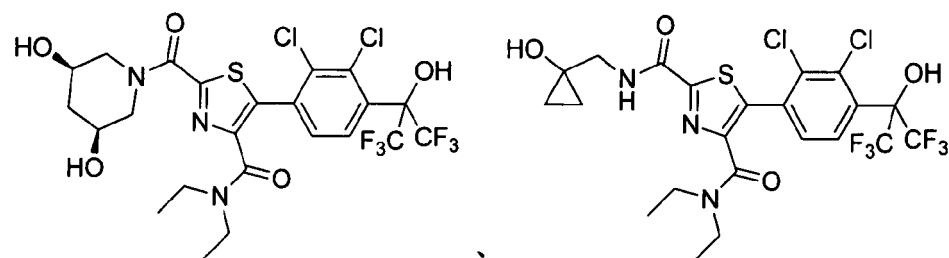
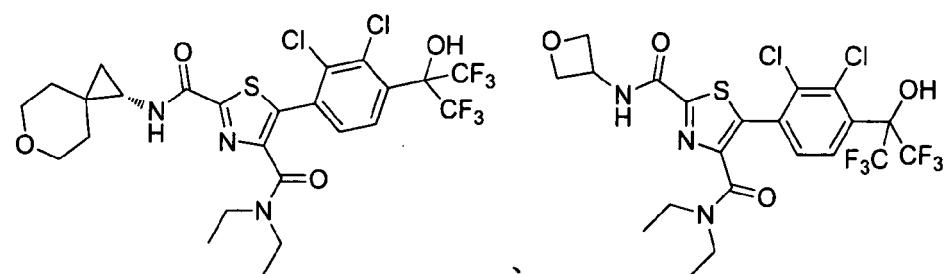
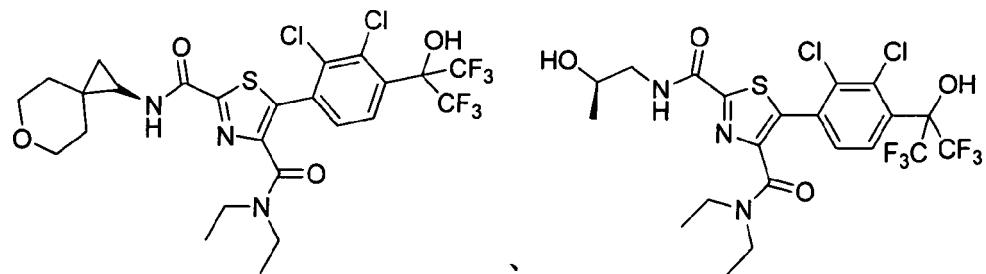
以及其醫藥上可接受之鹽。

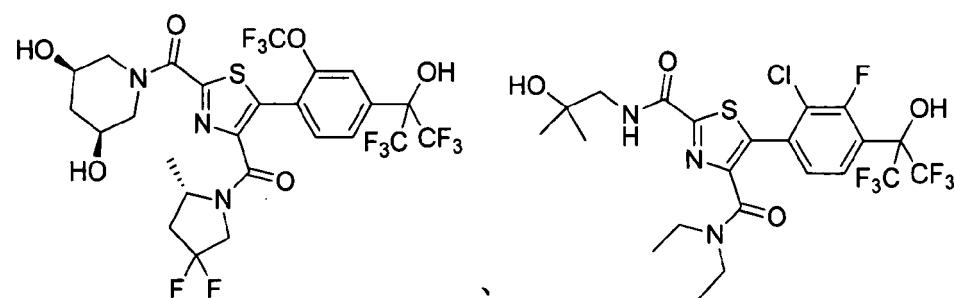
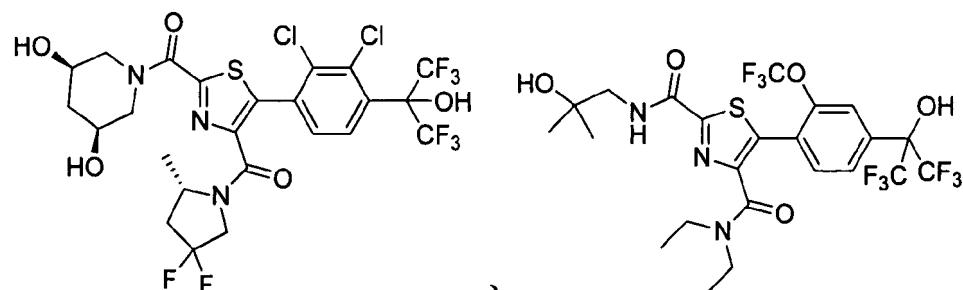
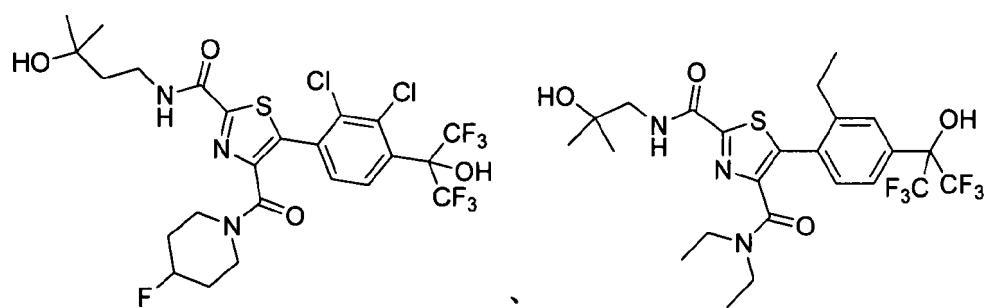
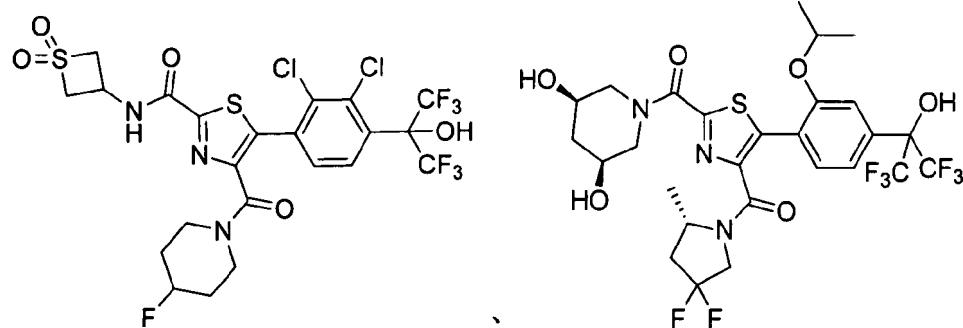
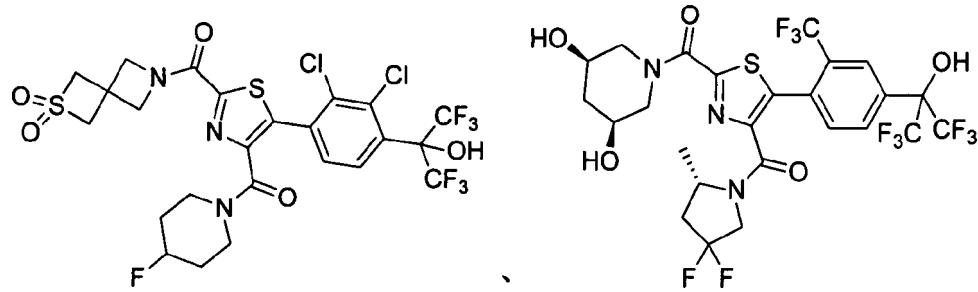
【0011】 本發明之另一實施例為選自由下列所組成之群組的化合物：

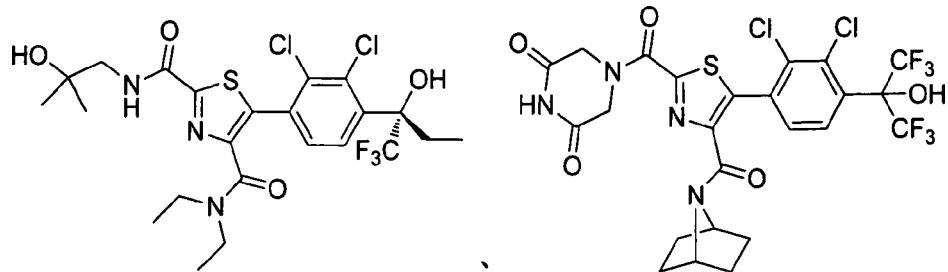
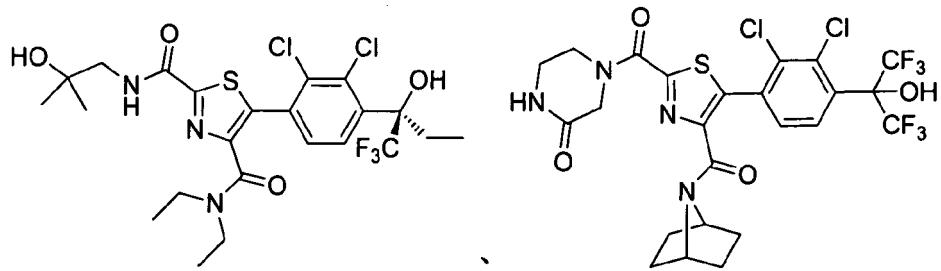
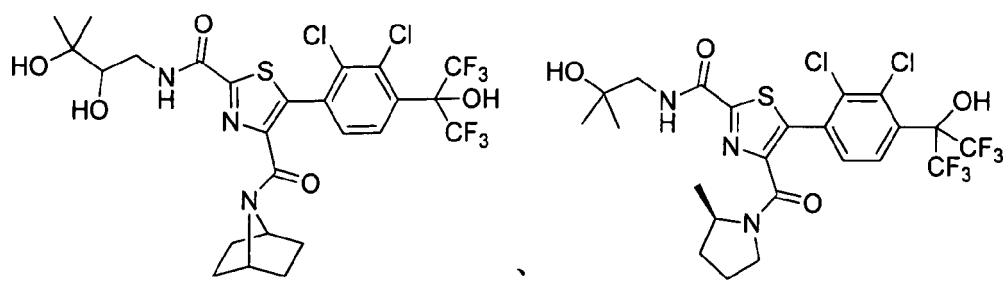
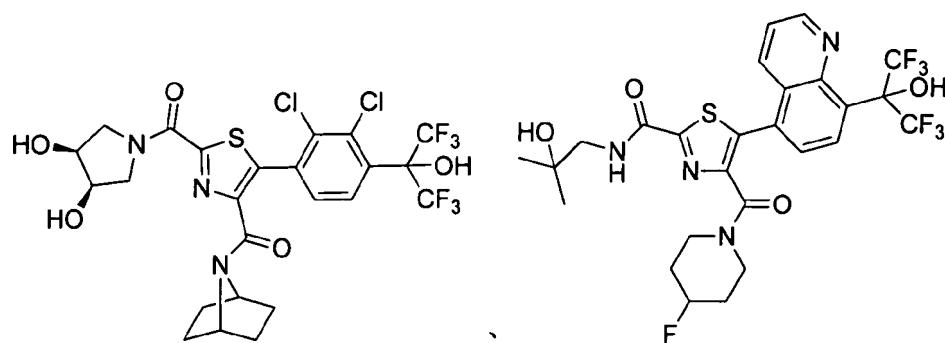
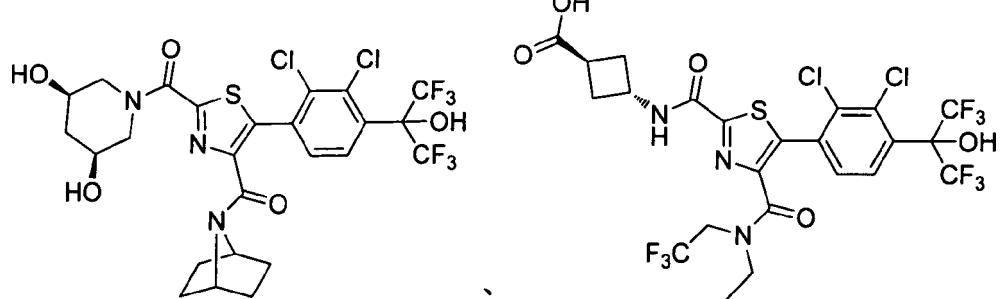


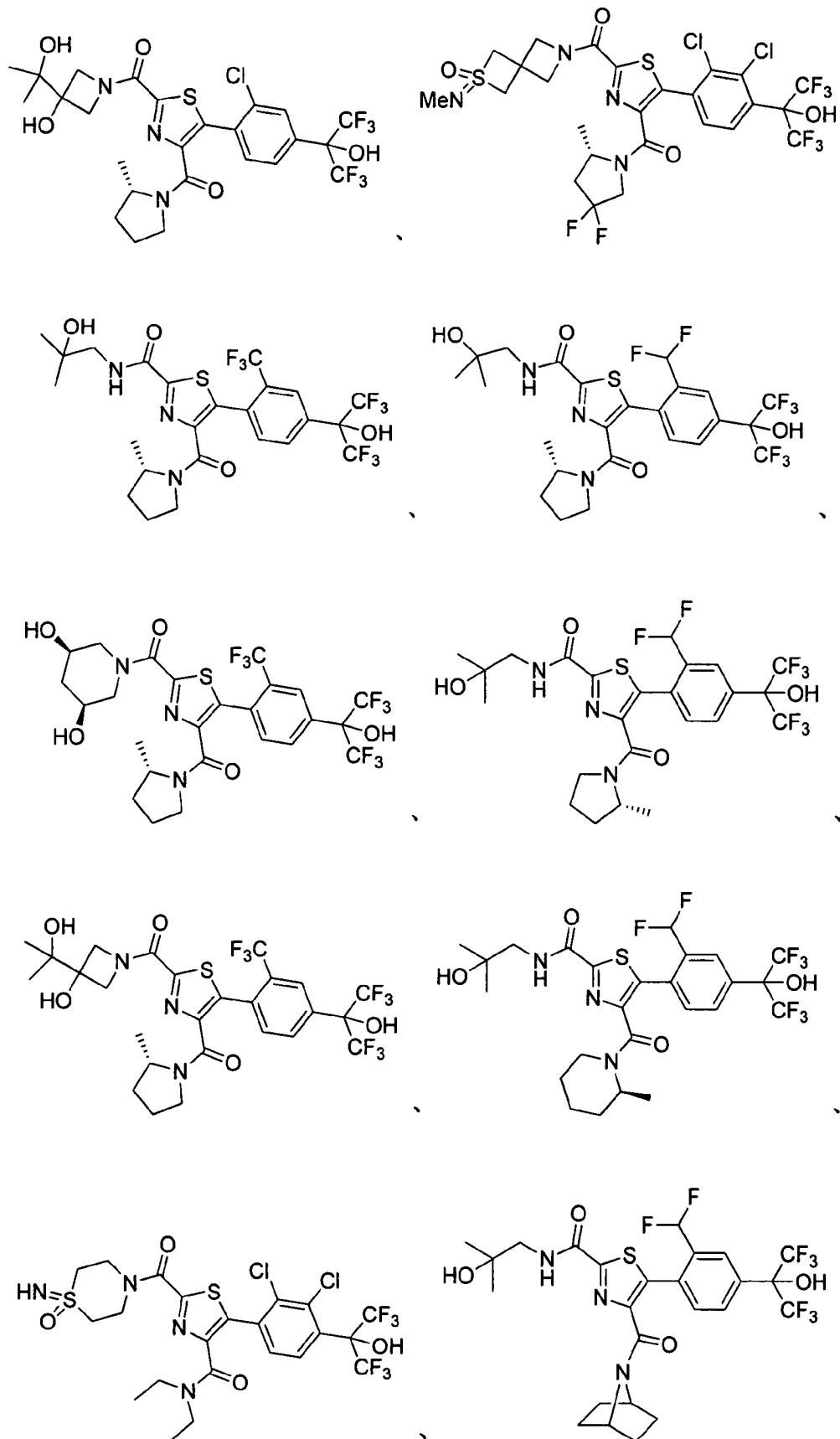


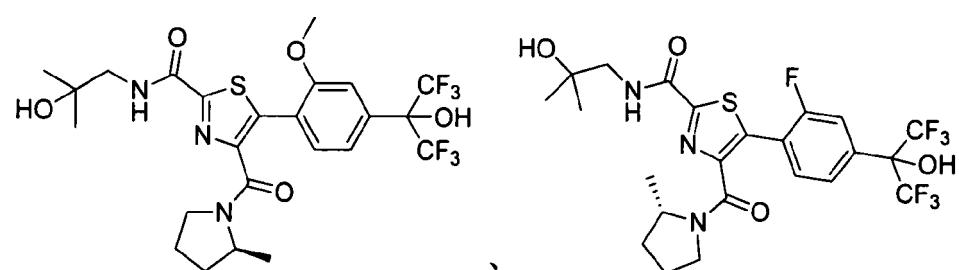
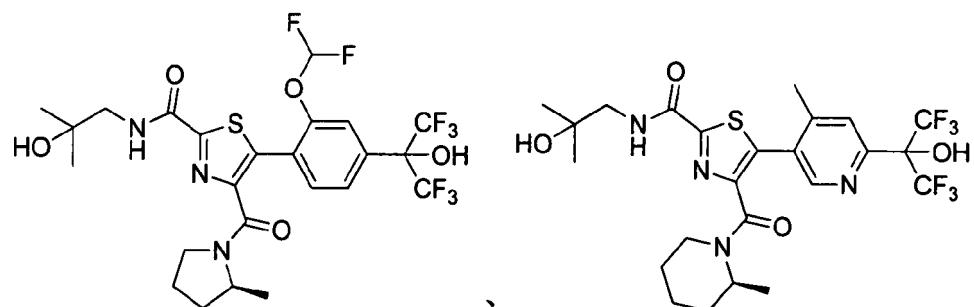
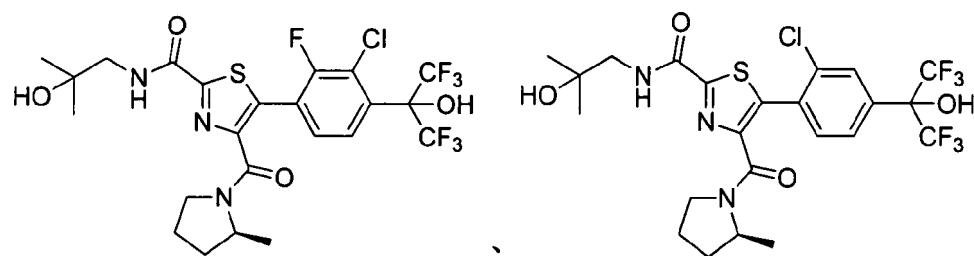
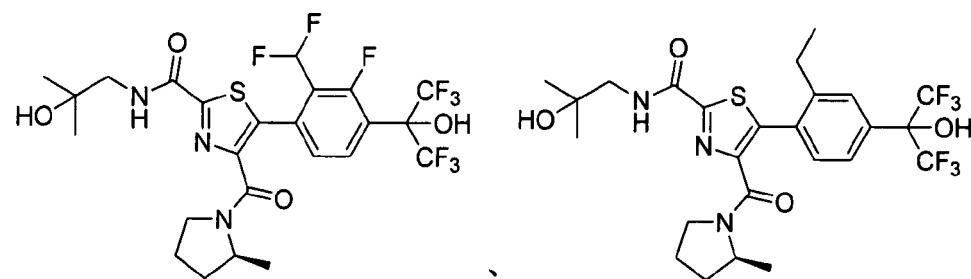
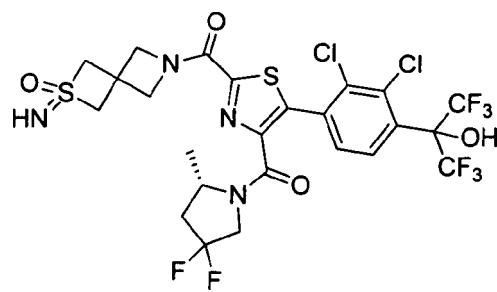


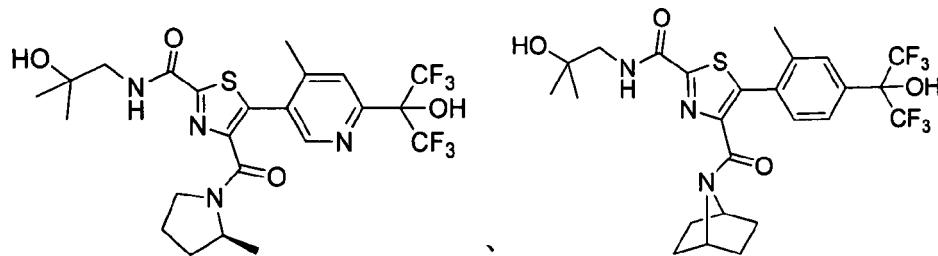
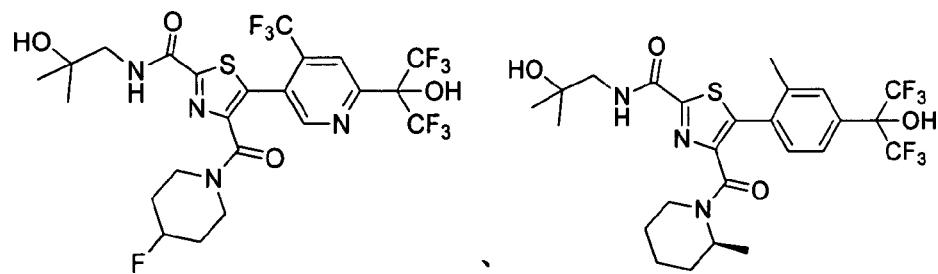
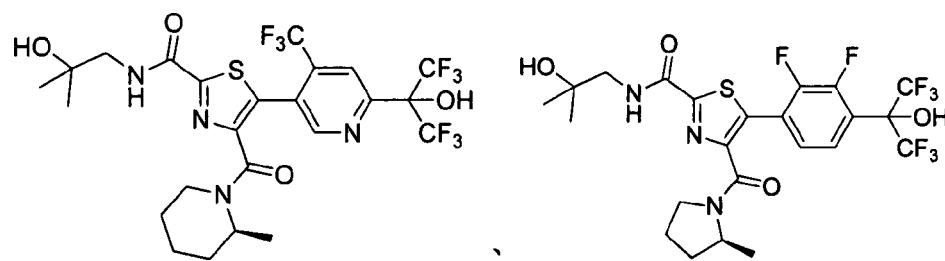
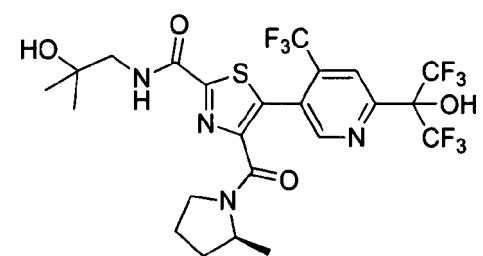
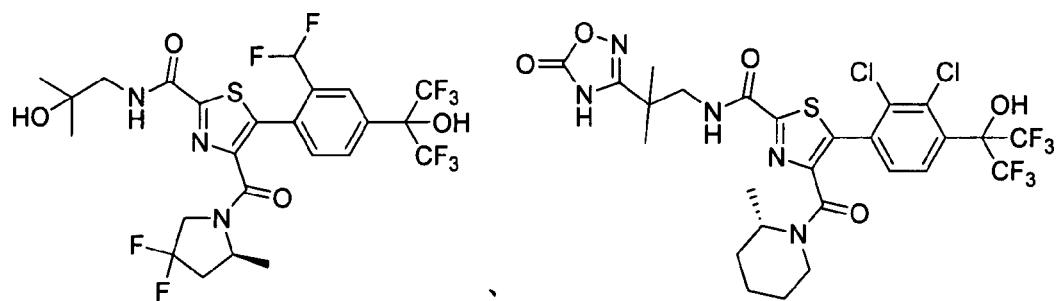


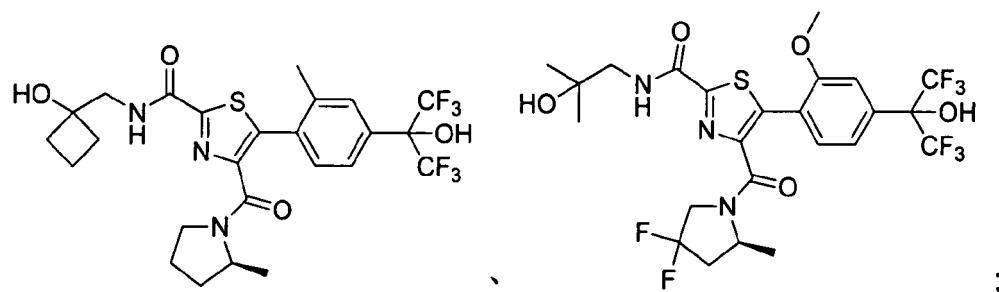
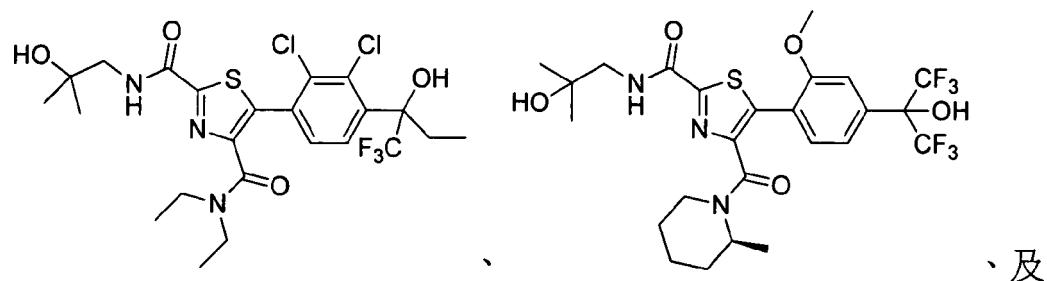
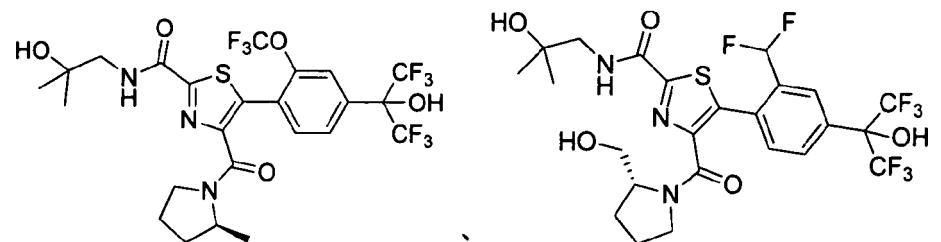
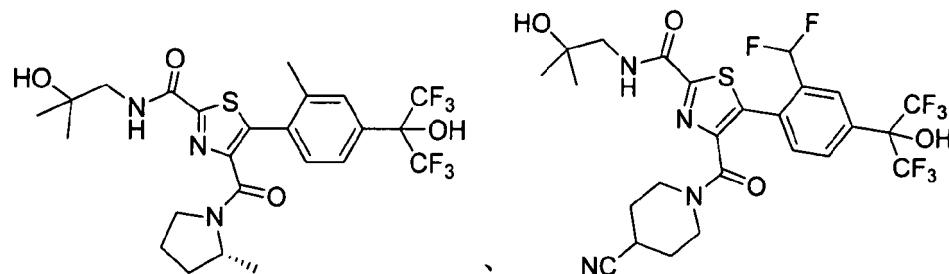
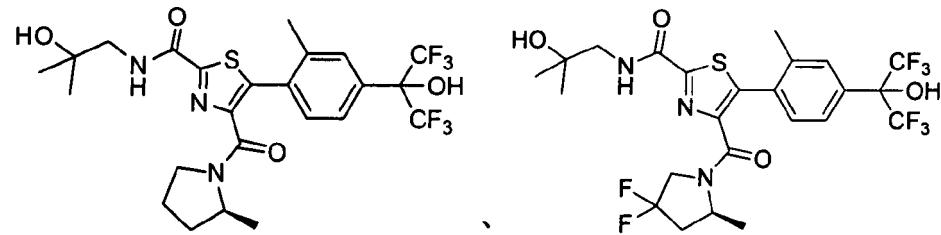






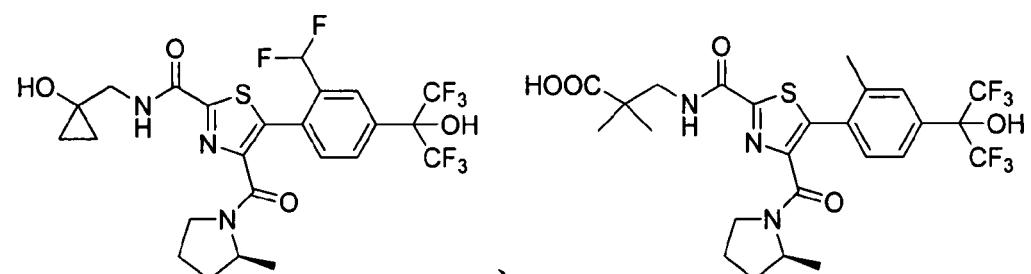
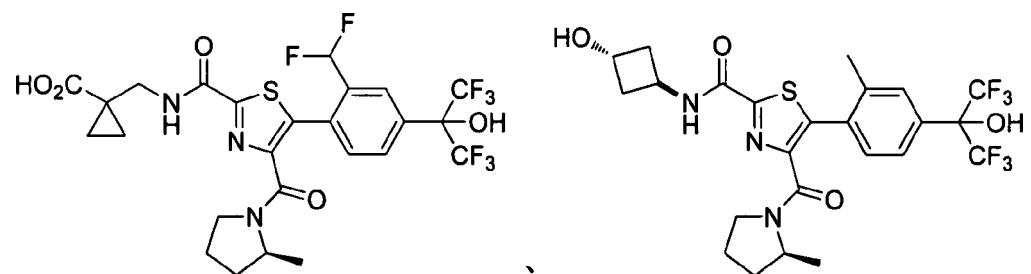
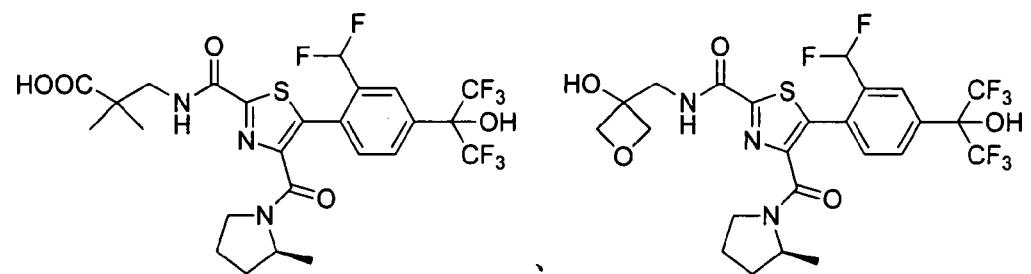
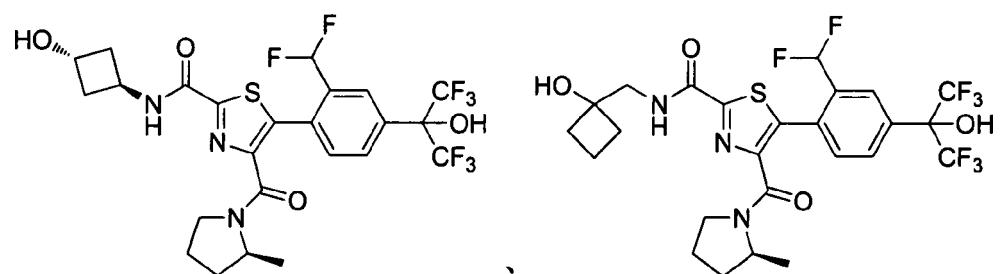
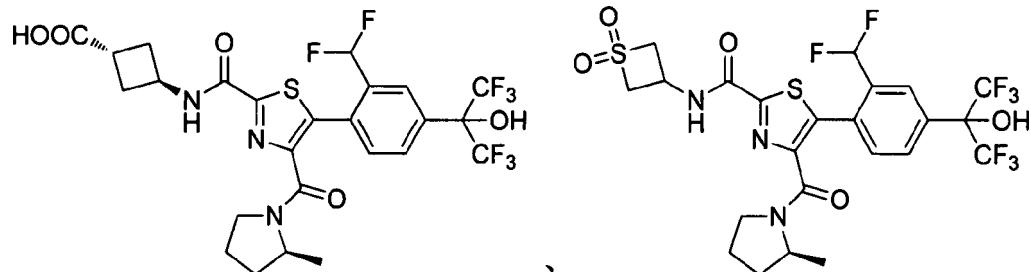


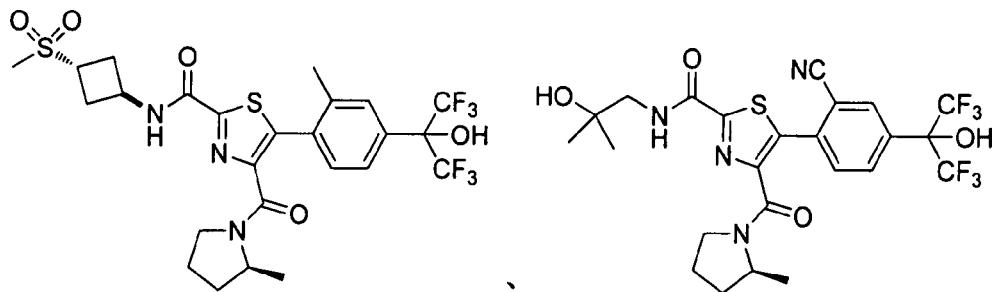
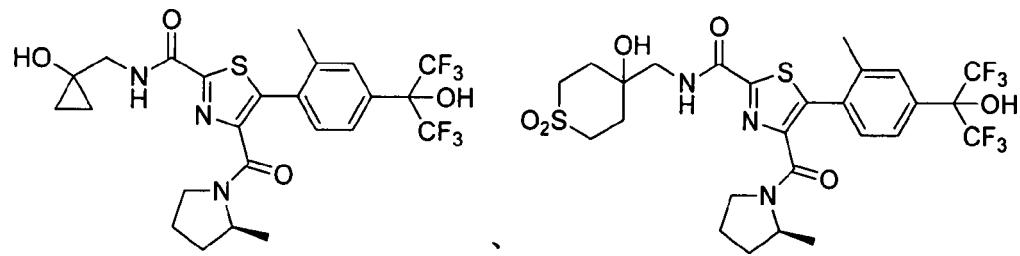
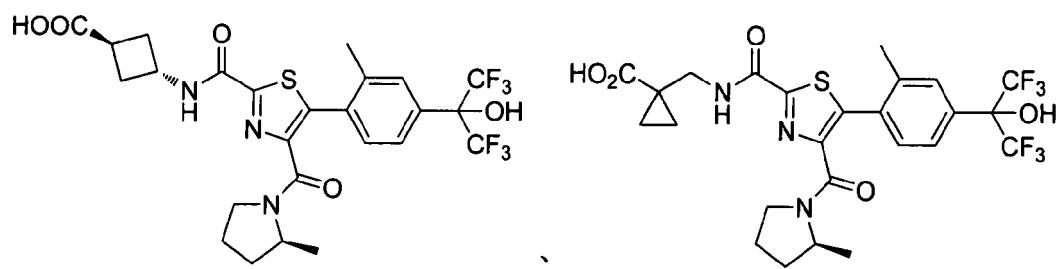
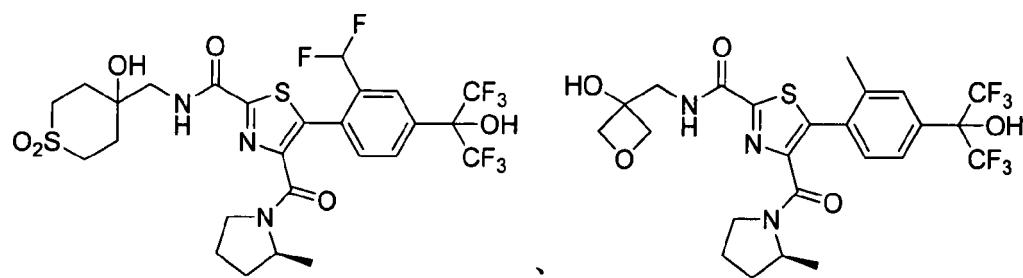
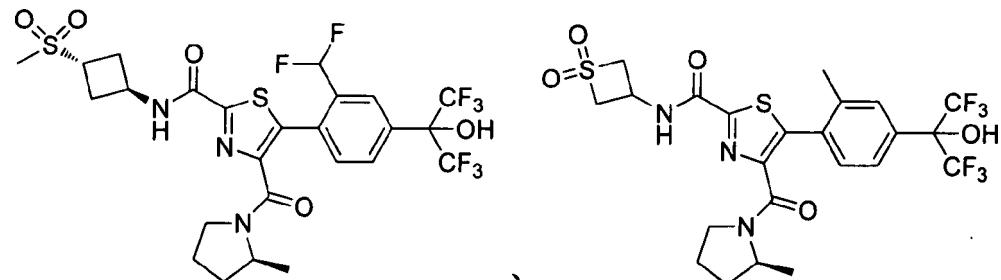


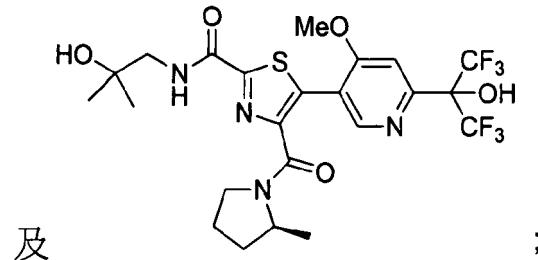


以及其醫藥上可接受之鹽。

【0012】 本發明之另一實施例為選自由下列所組成之群組的化合物：







及

；

以及其醫藥上可接受之鹽。

【0013】 本發明之另一實施例包含式 I 之化合物及醫藥上可接受之載劑。

【0014】 本發明亦提供一種用於預防、治療或改善 ROR γ t 媒介之發炎症候群、病症或疾病的方法，該方法包含向有需要之對象投予有效量之式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0015】 本發明提供一種預防、治療或改善症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：眼部疾病、眼色素層炎、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、克隆氏病(Crohn's Disease)、潰瘍性結腸炎、僵直性脊椎炎、腎炎、器官同種異體移植排斥、肺纖維變性(fibroid lung)、囊腫性纖維化(systic fibrosis)、腎功能不全、糖尿病及糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病視網膜炎、糖尿病微血管病變、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵入性葡萄球菌感染(*staphylococcus*)、白內障手術後發炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性尋麻疹、全身性紅斑性狼瘡、氣喘、過敏性氣喘、抗類固醇性氣喘、嗜中性白血球性氣喘、牙周病、牙周炎、牙齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病(diastolic cardiomyopathy)、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄(restenosis)、再灌注性病症(reperfusion disorder)、腎小球性腎炎、實質腫瘤和癌症、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(Hodgkin's disease)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、肺癌、前列腺癌或胃癌，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0016】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：類風溼性關節炎、乾癬、慢性阻塞性肺部疾病、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏病、及潰瘍性結腸炎。

【0017】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：類風溼性關節炎、乾癬、慢性阻塞性肺部疾病、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、克隆氏病、及潰瘍性結腸炎，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0018】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：發炎性腸道疾病、類風溼性關節炎、乾癬、慢性阻塞性肺部疾病、乾癬性關節炎、僵直性脊椎炎、嗜中性白血球性氣喘、抗類固醇性氣喘、多發性硬化症、及全身性紅斑性狼瘡，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0019】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：類風溼性關節炎及乾癬，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0020】 本發明提供一種在有需要之對象中治療或改善症候群、病症或疾病的方法，該方法包含向該對象投予有效量的式 I 之化合物或其組成物或藥劑與一或多種抗發炎劑或免疫抑制劑之組合療法，其中該症候群、病症或疾病係選自由下列所組成之群組：類風溼性關節炎及乾癬。

【0021】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為類風溼性關節炎，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0022】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為乾癬，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0023】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為慢性阻塞性肺部疾病，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0024】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為乾癬性關節炎，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0025】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為僵直性脊椎炎，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0026】 本發明提供一種治療或改善發炎性腸道疾病的方法，其中該發炎性腸道疾病為克隆氏病，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0027】 本發明提供一種治療或改善發炎性腸道疾病的方法，其中該發炎性腸道疾病為潰瘍性結腸炎，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0028】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為嗜中性白血球性氣喘，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0029】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為抗類固醇性氣喘，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0030】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為多發性硬化症，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0031】 本發明提供一種治療或改善症候群、病症或疾病的方法，其中該症候群、病症或疾病為全身性紅斑性狼瘡，該方法包含向有需要之對象投予有效量的式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0032】 本發明亦關於藉由投予有效量的至少一種式 I 之化合物來調節哺乳動物中之 ROR γ t 活性的方法。

定義

【0033】 與本發明之方法有關的用語「投予(administering)」，係指一種藉由使用式 I 化合物或其形式、組成物或藥劑來治療性地或預防性地預防、治療或改善如本文中所述之症候群、病症或疾病的方法。該等方法包括在療程期間的不同時間投予有效量的該化合物、化合物形式、組成物或藥劑，或者以組合之形式同時投予有效量的該化合物、化合物形式、組成物或藥劑。本發明之方法應被理解為包括所有習知的治療性治療方案。

【0034】 用語「對象(subject)」意指病患，其可為動物、典型為哺乳動物、典型為人類，其為治療、觀察或實驗之目標並具有風險（或易感於）發展與異常 ROR γ t 表現或 ROR γ t 過度表現相關聯之症候群、病症或疾病性），或者為具有伴隨著與異常 ROR γ t 表現或 ROR γ t 過度表現相關聯之症候群、病症或疾病的發炎狀況之病患。

【0035】 用語「有效量(effective amount)」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、醫師或其他的臨床醫師所尋求，而且包括預防、治療或改善欲治療之症候群、病症或疾病的症狀。

【0036】 本文中所使用之用語「組成物(composition)」意欲涵蓋包含特定量之特定成分的產品，以及任何由特定成分以特定量組合所直接或間接形成之產品。

【0037】 用語「烷基(alkyl)」係指直鏈及支鏈且具有至多 12 個碳原子之基團，較佳為至多 6 個碳原子，除非另有指明，並且包括但不限於甲基、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。任何烷基可能可選地經一個 OCH₃、一個 OH 或至多兩個氟原子取代。

【0038】 用語「C_(a-b)」（其中 a 及 b 為整數，其代表指定的碳原子數）係指烷基、烯基、炔基、烷氧基或環烷基，或指基團中的烷基部分，其中烷基出現作為含有 a 至 b 個（含）碳原子之前綴詞根。例如，C₍₁₋₄₎代表含有 1、2、3 或 4 個碳原子之基團。

【0039】 用語「環烷基(cycloalkyl)」係指飽和或部分不飽和之單環或雙環烴環基團，其藉由從單環碳原子上移除一個氫原子而衍生。典型環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基及環辛基。額外實例包括 $C_{(3-6)}$ 環烷基、 $C_{(5-8)}$ 環烷基、十氫萘基及 2,3,4,5,6,7-六氫-1H-茚基。任何環烷基可能可選地經一個 OCH_3 、一個 OH 或至多兩個氟原子取代。

【0040】 本文中所使用之用語「苯硫基(thiophenyl)」意欲描述藉由

從具有以下結構之分子中移除一氫原子而形成之基團：。

醫藥上可接受之鹽

【0041】 醫藥上可接受之酸性/陰離子性鹽包括但不限於：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、依地酸鈣 (calcium edetate)、樟腦磺酸鹽(camsylate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二氫氯化物、依地酸鹽(edetate)、乙二磺酸鹽(edisylate)、丙酸酯十二烷硫酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽(esylate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽(glyceptate)、葡萄糖酸鹽(gluconate)、麩胺酸鹽(glutamate)、羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycolylarsanilate)、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘甲酸鹽(hydroxynaphthoate)、碘化物、2-羥乙磺酸鹽(isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、巴摩酸鹽(pamoate)、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、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclolate)、甲苯磺酸鹽以及三碘化物。有機或無機酸亦包括且不限於：氫碘酸、過氯酸、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、環己磺醯胺酸、醣酸或三氟乙酸。

【0042】 醫藥上可接受之鹼性/陽離子性鹽包括且不限於鋁、2-胺基-2-羥甲基-丙烷-1,3-二醇（亦稱為參(羥基甲基)胺基甲烷、托美滇

(tromethane)或「TRIS」)、氨、苯札辛(benzathine)、三級丁胺、鈣、葡萄糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、碳酸氫膽鹼、氯化膽鹼、環己胺、二乙醇胺、乙二胺、鋰、LiOMe、L-離胺酸、鎂、美古明(meglumine)、NH₃、NH₄OH、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、哌啶、鉀、三級丁氧化鉀、氫氧化鉀(水溶液)、普魯卡因(procaine)、奎寧、鈉、碳酸鈉、2-乙基己酸鈉、氫氧化鈉、三乙醇胺或鋅。

使用方法

【0043】 本發明係關於一種用於預防、治療或改善 ROR γ t 媒介之發炎症候群、病症或疾病的方法，該方法包含向有需要之對象投予有效量之式 I 之化合物或其形式、組成物或藥劑。

【0044】 由於 ROR γ t 係 ROR γ 之 N 端異型體，應瞭解到本發明之化合物為 ROR γ t 調節劑的同時亦可能為 ROR γ 之調節劑。因此，機制描述用語「ROR γ t 調節劑(ROR γ t modulator)」亦意欲涵蓋 ROR γ 調節劑。

【0045】 當本發明之化合物用作 ROR γ t 調節劑時，可投予約 0.5 mg 至約 10 g (較佳在約 0.5 mg 至約 5 g 間) 劑量範圍內的有效量，其為單次或分次的每日劑量。投予之劑量將受到投予途徑、接受者的健康、體重及年齡、治療的頻率以及併用及非相關治療之存在等因素影響。

【0046】 對於所屬領域中具有通常知識者亦為顯而易見的是，本發明之化合物或其醫藥組成物的治療有效劑量將隨所欲效果而變化。因此，所欲投予之最佳劑量可由所屬領域中具有通常知識者輕易決定，並且將隨所使用之特定化合物、投予模式、製劑強度、及病況進程而變化。此外，與接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，將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的示例。當然，個別情況下需要較高或較低劑量範圍皆為可行的，該等範圍也包含於本發明之範疇中。

【0047】 式 I 之化合物可經調配為醫藥組成物，其包含任何已知之醫藥上可接受之載劑(carrier)。例示性載劑包括但不限於任何合適溶劑、分散介質、塗層、抗菌和抗真菌劑以及等張劑。亦可為配方組分之例示性賦形劑包含填料、黏合劑、崩散劑及潤滑劑。

【0048】式 I 之化合物之醫藥上可接受之鹽包括習用的無毒性鹽或四級銨鹽，其係形成自無機或有機的酸或鹼。此等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(pivalate)、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、有機鹼之鹽如二環己基氨基鹽、以及胺基酸如精胺酸之鹽。此外，鹼性含氮之基團可經例如鹵化烷基之四級化。

【0049】本發明之醫藥組成物可藉由任何可達成其預期目的之手段來投予。實例包括透過非經腸(parenteral)、皮下、靜脈、肌肉內、腹膜內、經皮、經頰(buccal)或經眼(ocular)途徑投予。替代地或同時地，可透過經口途徑來投予。用於非經腸投予之合適配方包括水溶性形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合錯合物。

【0050】本發明亦包含一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合醫藥上可接受之載劑與任何本發明之化合物。此外，本發明包括藉由混合醫藥上可接受之載劑與任何本發明之化合物所製成之醫藥組成物。

多形體(Polymorph)及溶劑合物

【0051】再者，本發明之化合物可具有一或多種多形體或非晶形式，並且意欲將彼等包括於本發明之範疇中。此外，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。如本文中所使用，用語「溶劑合物(solvate)」意指本發明之化合物與一或多個溶劑分子的物理性締合。此物理性締合包含不同程度的離子性或共價性鍵結，包括氫鍵。在某些情況下可單離該溶劑合物，例如當一或多個溶劑分子係結合於結晶固體之晶格中時。用語「溶劑合物(solvate)」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的實例包括乙醇合物(ethanolate)、甲醇合物(methanolate)及類似者。

【0052】本發明意欲將本發明之化合物的多形體及溶劑合物包括在其範疇內。因此，在本發明的治療方法中，用語「投予(administering)」應

包含使用本發明之化合物或其多形體或溶劑合物來治療、改善或預防本文中所述之症候群、病症或疾病的手段，該手段僅管未經具體揭露，但明顯將被包括於本發明的範疇中。

【0053】 在另一實施例中，本發明係關於一種如式 I 所述之化合物用作為藥劑之用途。

【0054】 在另一實施例中，本發明係關於一種如式 I 所述之化合物在製備用於治療與 ROR γ t 活性升高或異常相關之疾病的藥劑之用途。

【0055】 本發明的範疇包括本發明之化合物的前藥。一般而言，此等前藥將為化合物的功能性衍生物，其可於體內輕易轉換為所需之化合物。因此，在本發明中的治療方法中，用語「投予(administering)」應包含使用具體揭露之化合物，或者使用可能未具體揭露但在投予至病患後在體內轉換為特定化合物之化合物，來治療所述之各種病症。選擇及製備合適前藥衍生物之習用程序係描述於例如「Design of Prodrugs」，Ed.H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

【0056】 此外，所意欲者為在本發明之範疇中，任何元素（尤其是在涉及式 I 之化合物而提及時）應包含該元素的所有同位素及同位素混合物，無論是天然存在或合成產生，無論是具有天然豐度或呈同位素富集形式。例如，提及氫時，其範疇包括 ^1H 、 ^2H (D)、及 ^3H (T)。同樣地，提及碳及氧時，其範疇分別包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 及 ^{16}O 和 ^{18}O 。該等同位素可具放射性或不具放射性。式 I 之放射性標示化合物可包含選自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 及 ^{82}Br 之群組的放射性同位素。較佳地，放射性同位素係選自 ^3H 、 ^{11}C 及 ^{18}F 之群組。

【0057】 本發明的一些化合物可能以阻轉異構物(atropisomer)存在。阻轉異構物係由於相對於單鍵之轉動受阻所產生的立體異構物，其中旋轉的立體應變障壁高到足以讓構型異構物能夠單離出來。應理解的是所有此等構型異構物及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。

【0058】 本發明之化合物具有至少一個立體中心，它們可因此存在為鏡像異構物或非鏡像異構物。應理解的是所有此類異構物以及其混合物皆涵括於本發明的範疇中。

【0059】若用於製備根據本發明之化合物的方法產生立體異構物之混合物，則這些異構物可藉由習用技術如製備型層析法來分離。化合物可經製備為外消旋形式，或是個別之鏡像異構物可透過鏡像選擇合成(enantiospecific synthesis)或離析法(resolution)來製備。化合物可藉由例如標準技術來離析為其組分鏡像異構物，諸如藉由與具光學活性酸（諸如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸）進行鹽形成以形成非鏡像異構物對，接著進行分段結晶(fractional crystallization)與游離鹼再生。化合物亦可藉由形成非鏡像異構酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除掌性助劑而離析。或者，化合物可使用掌性HPLC管柱來離析。

【0060】在任何製備本發明化合物的方法中，對於任何相關分子上的敏感或反應性基團加以保護可能為必要及/或所欲的。此可藉由習用保護基來達成，諸如以下文獻所述者：Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。保護基團可在便利的後續階段中利用該項技術習知的方法去除。

縮寫

【0061】在本文與整個申請案中可能使用下列縮寫。

Ac	乙醯基
br	寬
bu	丁基
cataCXium® A	二(1-金剛烷基)-正丁基膦
CDI	碳酸二咪唑
cy	環己基
d	雙重峰
dba	二亞苄基丙酮
DABCO	1,4-二氮雙環[2.2.2]辛烷
DAST	三氟化二乙胺基硫
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
戴斯-馬丁氧化劑(Dess-Martin Periodinane)	1,1,1-參(乙醯基氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯(benziodoxol)-3-(1H)-酮
dppf	1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺 (Hünig氏鹼)

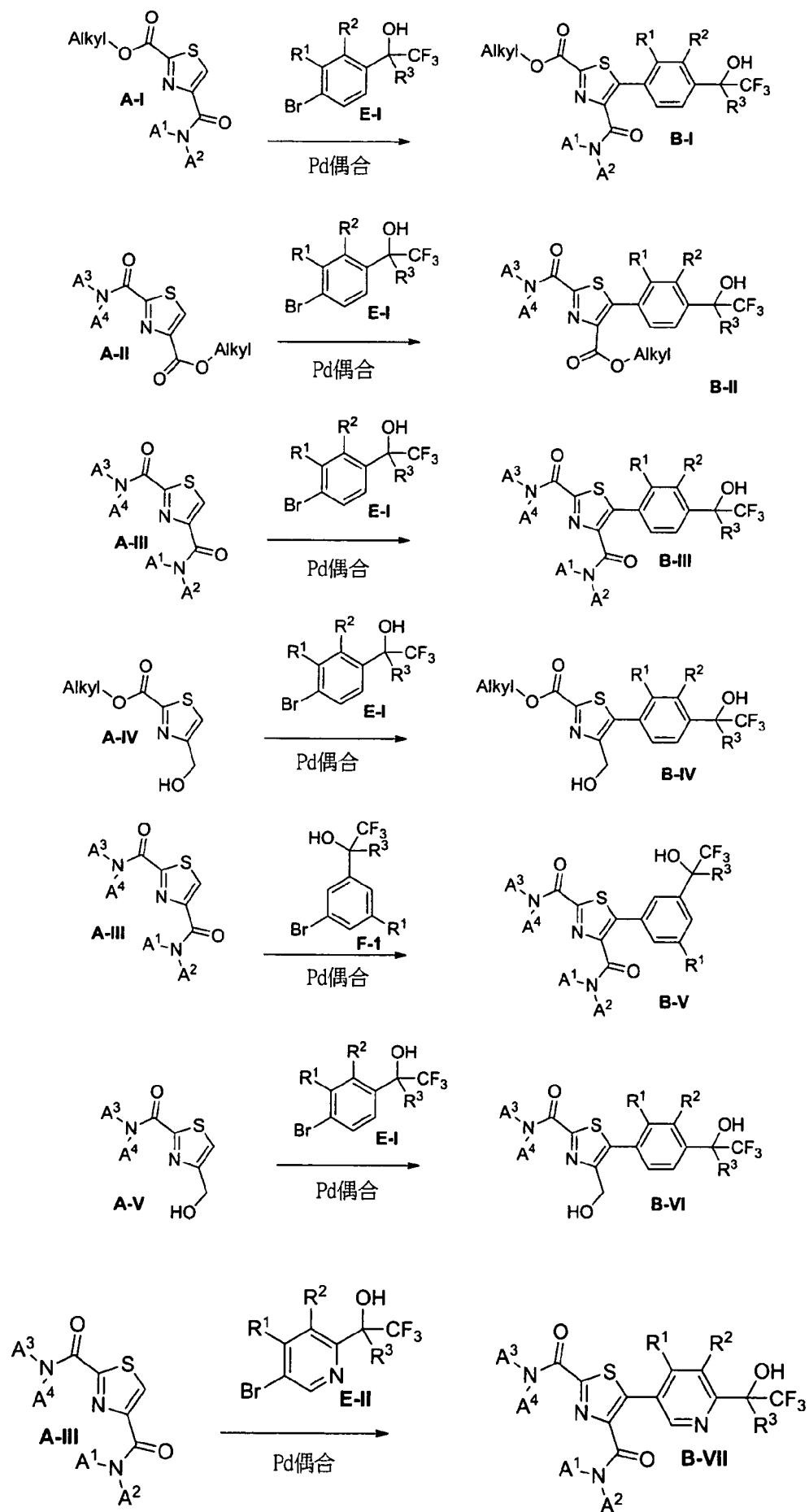
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙醯胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	電灑游離法
Et	乙基
FCC	快速管柱層析法
h	小時
HATU	<i>O</i> -(7-氮苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸鹽
HOBr	1-羥基苯并三唑
HOAt	1-羥基-7-氮苯并三唑
HPLC	高壓液相層析法
Hz	赫茲
IPA	異丙醇
MS	質譜測定法
m	多重峰
<i>m</i> -CPBA	間氯過氧苯甲酸
M	莫耳濃度 (莫耳/公升)
Me	甲基
MPa	百萬帕
NBS	<i>N</i> -溴琥珀醯亞胺
NMR	核磁共振
PE	石油醚
Ph	苯基
Piv	三甲基乙醯基(Me ₃ CCO)
PMB	4-甲氧基苄基
ppm	百萬分點
Psi	磅每平方吋
q	四重峰
rt	室溫
s	單峰
SEMCl	(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷
t	三重峰
<i>t</i> -bu	三級丁基
TBAF	四丁基氟化銨
TEA	三乙胺
TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基自由基(oxidanyl)
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
TMS	三甲基矽基
Ts	甲苯磺醯基

一般方案：

【0062】 本發明中之式 I 之化合物可根據所屬領域中具有通常知識者所習知之一般合成方法來合成。以下的反應方案僅意在代表本發明的實例，絕無意圖作為本發明之限制。

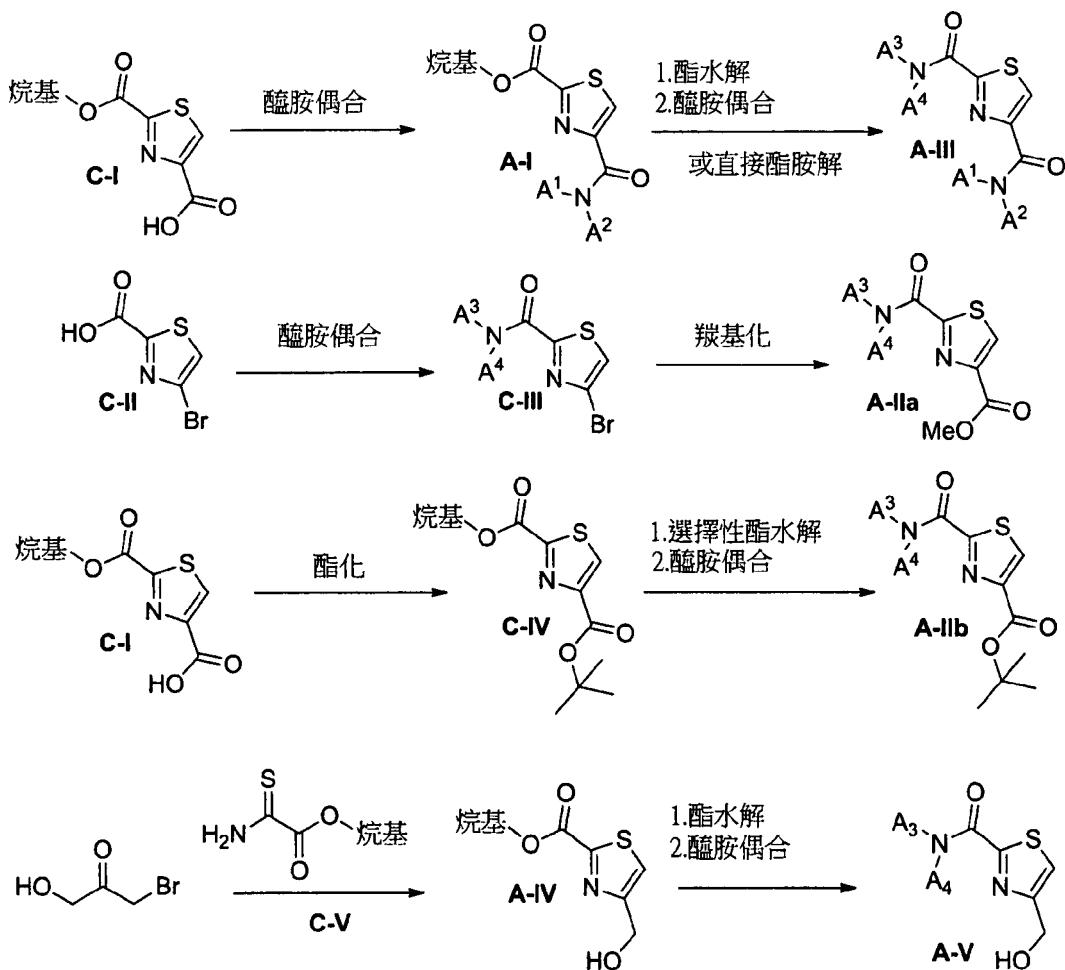
【0063】 本發明之化合物可依據方案 1 至 5 製備。使芳基偶合至式 I 之化合物之噻唑環可藉由於鈀催化存在下使溴-芳基/雜芳基建構單元 (building block) E-I/II 或 F-I 偶合至噻唑衍生物 A-I 至 V 來達成，並且使用適當配位基、溶劑、添加劑及溫度以形成經 5-芳基/雜芳基取代之噻唑 B-I 至 B-VII (方案 1)。噻唑反應物可經酯基團 (A-I、A-II、A-IV)、醯胺基團 (A-I 至 III、A-V) 或烷基 (A-IV 至 V) 之 2-及 4-取代。

方案 1



【0064】 嘧唑衍生物 A-I 至 V 之製備係示於方案 2。A-I 及 A-III 可自 2-(烷氧羰基)嘧唑-4-羧酸起始，藉由醯胺鍵形成及酯水解之標準方法來製備。或者，中間物 A-I 可在適當溶劑中及溫度下與胺進行直接胺解以得出 A-III。嘙唑酯 A-II 可藉由先進行 2-羧基-溴-嘙唑 C-II 之醯胺偶合、接著進行羰基化以得出嘙唑甲酯 A-IIa，或者藉由自 C-I 形成三級丁酯 C-IV、接著在嘙唑環的 2 位處進行選擇性酯水解、然後進行最終醯胺偶合反應以提供 A-IIb。嘙唑衍生物 A-IV 可自 1-溴-3-羥基丙-2-酮及 2-胺基-2-硫酮基乙酸烷基酯(alkyl 2-amino-2-thioxoacetate) C-V 於環縮合步驟中製備。進行 A-IV 之酯水解接著進行醯胺偶合提供中間物 A-V。(方案 2)。

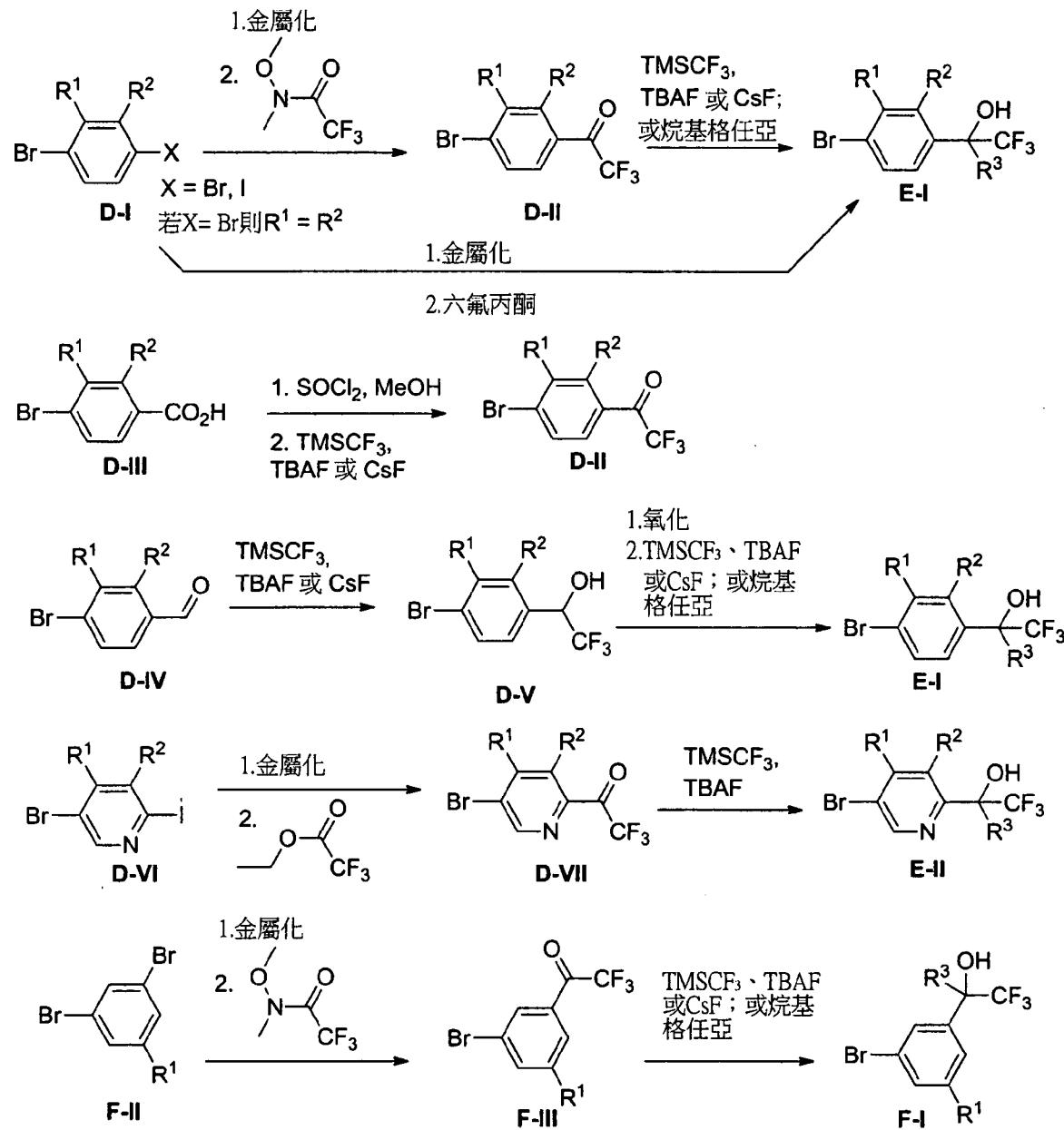
方案 2



【0065】 溴-芳基/雜芳基衍生物 E-I/E-II/F-I 之製備係示於方案 3。1,4-二溴-或 1-溴-4-碘-芳族可用作為金屬化反應之反應物，例如以正丁基

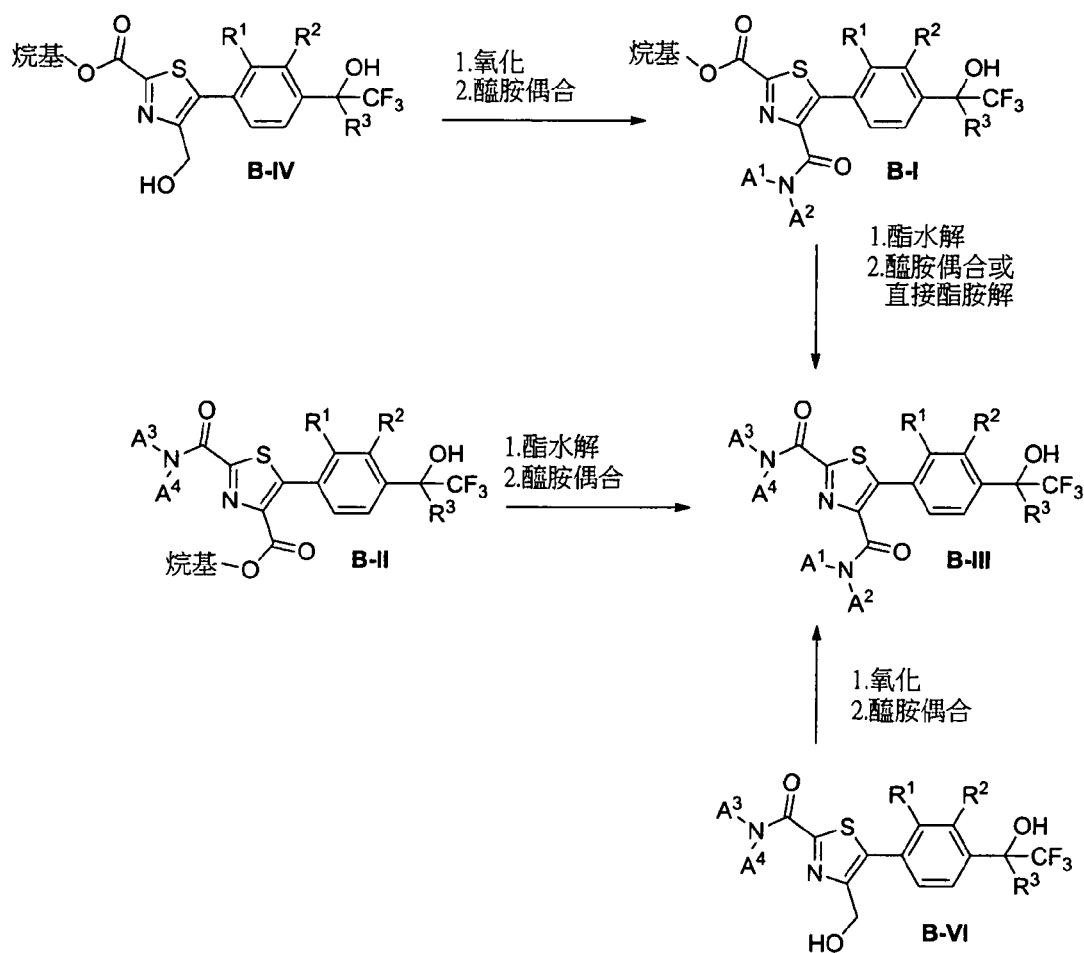
鋰進行鋰化或使用異丙基氯化鎂進行格任亞形成(Grignard formation)。1,4-二溴芳族應具有相同取代基 R^1 及 R^2 。金屬化物種可與三氟乙酸之溫勒伯醯胺(Weinreb amide)反應以形成 1-溴-4-三氟乙醯基衍生物 D-II。或者，金屬化物種可與六氟丙酮反應以直接形成三氟丙酮醇 E-I (其中 R^3 為 CF_3 基團)。三氟甲基醇 E-I 可藉由使 D-II 與 $TMSF_3$ 於氟化物源存在下反應或藉由與烷基格任亞試劑反應來形成。中間物 D-II 亦可藉由使 1-溴-4-烷氧羰基芳族 (其可自對應之 4-溴苯甲酸(D-III)經由使用諸如亞硫醯氯及甲醇之試劑酯化來製備) 與 $TMSF_3$ 於氟化物源存在下反應來形成。或者，中間物 D-II 可藉由自 1-溴-4-甲醯基芳族與 $TMSF_3$ 於氟化物源存在下反應然後進行氧化而形成 (方案 3)。5-溴-2-碘吡啶(D-VI)可用作為金屬化反應 (例如以正丁基-鋰進行鋰化) 之反應物，並且金屬化物種可與三氟乙酸乙酯反應以形成 5-溴-2-三氟乙醯基吡啶衍生物 D-VII。三氟甲基醇 E-II 可藉由使 D-II 與 $TMSF_3$ 於氟化物源存在下反應來形成。1,3-二溴芳基衍生物 F-II 可經金屬化 (例如以正丁基-鋰進行鋰化)，並且後續與三氟乙酸之魏因雷布醯胺反應將形成 1-溴-3-三氟乙醯基衍生物 F-III。三氟甲基醇 F-I 可藉由使 F-III 與 $TMSF_3$ 於氟化物源存在下反應或藉由與烷基格任亞試劑反應來形成。

方案 3



【0066】 得出本發明之式 B-III 之化合物的替代合成途徑係示於方案 4。起始自鈀催化偶合反應之產物 B-IV、B-I 或 B-II (如方案 1 中所示)，羥基甲基中間物 B-IV 可氧化成對應之羧酸，其可用於醯胺偶合反應中以得出中間物 B-I。B-I 及 B-II 皆可藉由先進行酯水解、然後進行醯胺偶合反應而轉變成本發明之化合物 B-III。或者，中間物 B-I 可在適當溶劑中及溫度下與胺進行直接胺解以在一個步驟中得出本發明之化合物 B-III。在另一個替代途徑中，式 B-III 之化合物可自中間物 B-VI 經由氧化、接著醯胺偶合而得 (方案 4)。

方案 4

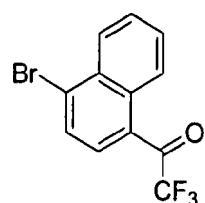


實例

【0067】 本發明之化合物可藉由所屬領域中具有通常知識者所習知之方法來製備。以下的實例僅意在代表本發明的實例，絕無意圖作為本發明之限制。

中間物 1：步驟 a

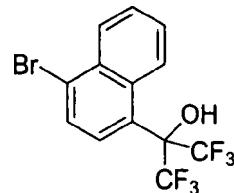
1-(4-溴苯-1-基)-2,2,2-三氟乙酮



【0068】 在-78°C下在氮氣中於 1,4-二溴萘(28.6 g, 100 mmol)在無水 THF (200 mL)中之溶液中加入 *n*-BuLi (2.5 M 在己烷中, 44 mL, 110 mmol)，然後在此溫度下將溶液攪拌 30 分鐘。在-78°C下將所得溶液緩慢加至 2,2,2-三氟-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺(23.5 g, 148 mmol)在無水 THF (250 mL) 中之溶液中，然後將溶液攪拌額外 2 小時。將溶液用 NH₄Cl 水溶液淬熄然後用 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 100/1)以得出呈淺黃色油液之標題化合物。

中間物 1

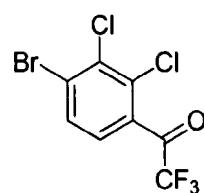
2-(4-溴萘-1-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0069】 在 0°C 下於 1-(4-溴萘-1-基)-2,2,2-三氟乙酮(27.4 g, 90.4 mmol，中間物 1，步驟 a)及 TMSCF₃ (64.1 g, 452 mmol)在無水 THF (250 mL)中之溶液中加入 TBAF (35.9 g, 136 mmol)在無水 THF (350 mL)中之溶液，然後在室溫下將溶液攪拌過夜。將所得溶液用 1 N HCl 水溶液淬熄、用 EtOAc 稀釋然後將兩層分離。將有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 2：步驟 a

1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮



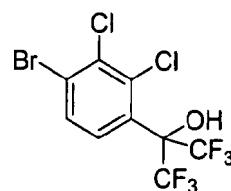
【0070】 在-78°C下在氮氣中於 1-溴-2,3-二氯-4-碘苯(3.52 g, 10.0 mmol)在無水 THF (20 mL)中之溶液中加入 *n*-BuLi (2.5 M 在己烷中, 4.4 mL, 11.0 mmol)，然後在此溫度下將溶液攪拌 30 分鐘。在-78°C下將所得溶液緩慢加至 2,2,2-三氟-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺(2.35 g, 14.8 mmol)在無水 THF (25.0 mL)中之溶液中，然後將溶液攪拌額外 2 小時。將溶液用 NH₄Cl 水溶液淬熄然後用 EtOAc 萃取兩次。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化 (PE/EtOAc = 100/1)以得出呈淺黃色油液之標題化合物。

中間物 2 之替代合成：步驟 a

【0071】 於燒瓶中加入 1-溴-2,3-二氯-4-碘苯(30.0 g, 85.3 mmol)及 THF (240 mL)。將此混合物冷卻至-85 至-78°C，然後將 *i*-PrMgCl•LiCl (78.7 mL, 1.3 M 於 THF 中, 102 mmol)逐滴加入。接著將 2,2,2-三氟-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺(20.1 g, 128 mmol)一次性加入。將混合物回溫至 20 至 25°C 然後攪拌 4 小時。將反應用飽和 NH₄Cl 水溶液(120 mL)淬熄然後用 EtOAc (150 mL)稀釋。將層分離然後將水相進一步用 EtOAc (90 mL)萃取。將合併之有機相接續用水(60 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，然後在真空下濃縮以得出呈棕色固體之標題化合物，其未經進一步純化即使用於下一個步驟中。

中間物 2

2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0072】 在 0°C下於 1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(1.99 g, 6.18 mmol，中間物 2，步驟 a)及 TMSCF₃ (4.38 g, 30.9 mmol)在無水 THF

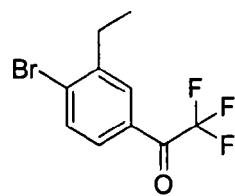
(30 mL)中之溶液中加入 TBAF (2.45 g, 9.27 mmol)在無水 THF (25 mL)中之溶液，然後在室溫下將溶液攪拌過夜。將所得溶液用 1 N HCl 水溶液淬熄、用 EtOAc 稀釋然後將兩層分離。將有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 2 之替代合成

【0073】 於燒瓶中加入 1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(10.0 g, 31.1 mmol，中間物 2，步驟 a)、THF (10 mL)及 TMSCF_3 (22.1 g, 155 mmol)。將此混合物攪拌並冷卻至-15 至-10°C，然後將在 THF (40 mL)中之 TBAF (14.3 g, 46.6 mmol)逐滴加入。接著將反應用 2 N HCl 水溶液(78 mL)淬熄、用 EtOAc (50 mL)稀釋、然後分離。將有機相接續用水(40 mL)與鹽水(40 mL)洗滌，然後在真空下濃縮。將殘餘物溶於庚烷(50 mL)中，然後將 DABCO (1.7 g, 15.2 mmol)一次性加入。將混合物攪拌過夜、過濾、然後將濾餅用庚烷($10 \text{ mL} \times 2$)洗滌。將濾餅用 EtOAc (100 mL)溶解、用 1 N HCl 水溶液($30 \text{ mL} \times 3$)洗滌、然後在真空下濃縮以得出呈棕色液體之標題化合物。

中間物 3：步驟 a

1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮

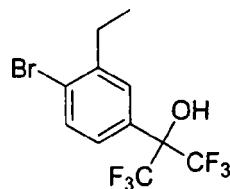


【0074】 在 0°C 下於 4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯(1.0 g, 4.11 mmol)及 TMSCF_3 (901 mg, 6.17 mmol)在無水甲苯(15 mL)中之溶液中緩慢加入 TBAF (65.3 mg, 0.250 mmol)，然後在室溫下將溶液攪拌 20 小時，接著在 50°C 下加熱 1 小時。將所得溶液冷卻至室溫、用 1 N HCl 水溶液淬熄然後

用 EtOAc 稀釋。將有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以得出呈黃色油液之粗製標題化合物。

中間物 3

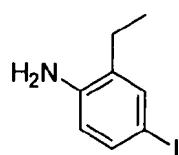
2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0075】 在 0°C 下於 1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(1.63 g, 4.11 mmol)，中間物 3，步驟 a) 及 TMSCF_3 (901 mg, 6.17 mmol) 在無水 THF(10 mL) 中之溶液中緩慢加入 TBAF (65.3 mg, 0.25 mmol)，然後在室溫下將溶液攪拌 5 小時。將所得溶液用 1 N HCl 水溶液淬熄然後用 EtOAc 稀釋。將有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 3 之替代合成：步驟 aa

2-乙基-4-碘苯胺



【0076】 在 0°C 下將碘(46.0 g, 181 mmol)分成數份加至 2-乙基苯胺(20.0 g, 165 mmol)、 NaHCO_3 (24.0 g, 286 mmol)、 MeOH (150 mL) 及 H_2O (150 mL) 之溶液中。將所得混合物攪拌 16 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入水(250 mL)中然後用 EtOAc (300 mL \times 2)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 100/1 至 50/1)以得出標題化合物。

中間物 3 之替代合成：步驟 bb

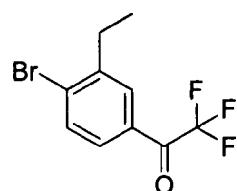
1-溴-2-乙基-4-碘苯



【0077】 將亞硝酸三級丁酯(8.0 g, 78 mmol)逐滴加至由 2-乙基-4-碘苯胺(16 g, 65 mmol，中間物 3，步驟 aa)、對甲苯磺酸單水合物(14.6 g, 77.6 mmol)、四丁基溴化銨(41.7 g, 129 mmol)、 CuBr_2 (13 mg, 0.059 mmol)及乙腈(150 mL)所組成之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時，之後將其倒入水(250 mL)中然後用 EtOAc (300 mL \times 3)萃取。將合併之萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{PE/EtOAc} = 50/1$ 至 $10/1$)以得出標題化合物。

中間物 3 之替代合成：步驟 cc

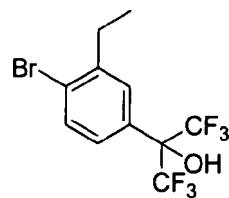
1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮



【0078】 在-78°C 下將 $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (5.9 mL, 1.3 M 於 THF 中, 7.7 mmol)逐滴加至 1-溴-2-乙基-4-碘苯(2.0 g, 6.4 mmol，中間物 3，步驟 bb)及無水 THF (30 mL)之溶液中。在-78°C 下將所得混合物攪拌 10 分鐘接著用 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(2.0 g, 13 mmol)處理。在 N_2 中將所得混合物攪拌 16 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入水(50 mL)中然後用 EtOAc (50 mL \times 2)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{PE/EtOAc} = 100/1$ 至 $50/1$)以得出標題化合物。

中間物 3 之替代合成

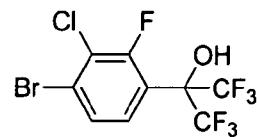
2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0079】 在-15°C 下將四丁基氟化銨(32 mL, 1 M 在 THF 中, 32 mmol)逐滴加至 1-(4-溴-3-乙基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(6.0 g, 21 mmol, 中間物 3, 步驟 cc)、三甲基(三氟甲基)矽烷(15.2 g, 107 mmol)、及無水 THF (100 mL)之溶液中。將所得混合物攪拌 16 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入水(100 mL)中然後用 EtOAc (200 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 100/1 至 50/1)以得出標題化合物。

中間物 3/1

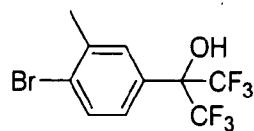
2-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0080】 標題化合物係如針對中間物 3 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 4-溴-3-氯-2-氟苯甲酸甲酯取代 4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯。

中間物 3/2

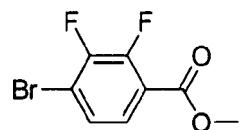
2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0081】 標題化合物係如針對中間物 3 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯取代 4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯。

中間物 3/3：步驟 a

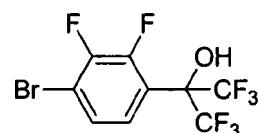
4-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯



【0082】 於 4-溴-2,3-二氟苯甲酸(10.6 g, 44.7 mmol)在 MeOH (80 mL) 中之溶液中逐滴加入 SOCl_2 (10 mL, 137 mmol)。在 80°C 下將混合物攪拌 2 小時接著在真空中將溶劑移除。將殘餘物溶於 EtOAc (200 mL) 中、用水(2 \times 200 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(EtOAc/PE , 1/1)以提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 3/3

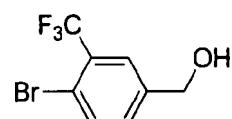
2-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0083】 標題化合物係如針對中間物 3 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 4-溴-2,3-二氟苯甲酸甲酯（中間物 3/3，步驟 a）取代 4-溴-3-乙基苯甲酸甲酯。

中間物 4：步驟 a

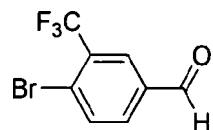
(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇



【0084】 在 0°C 下在 N₂ 中於 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(2.0 g, 7.1 mmol)在 THF (20 mL) 中之溶液中加入 LiAlH₄ (403 mg, 10.6 mmol)。在加入後，在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。在 0°C 下將反應混合物用水(0.4 mL)、15% NaOH 水溶液(0.4 mL) 及水(1.2 mL)淬熄。將混合物過濾然後將濾液濃縮至乾以得出粗製標題化合物，其未經進一步純化即使用於下一個步驟中。

中間物 4：步驟 b

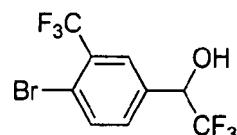
4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛



【0085】 在 0°C 下於(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)甲醇(1.5 g, 粗製，中間物 4，步驟 a)在 DCM (10 mL) 中之溶液中加入戴斯-馬丁氧化劑(3.7 g, 8.82 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)稀釋然後用 DCM (10 mL × 3)萃取。將合併之有機相以無水 Na₂SO₄ 乾燥然後濃縮至乾以得出粗製標題化合物，其未經進一步純化即使用於下一個步驟中。

中間物 4：步驟 c

1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙醇

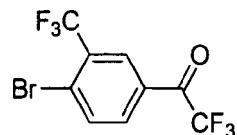


【0086】 在 0°C 下於 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛(1.5 g, 粗製，中間物 4，步驟 b)在 THF (15 mL) 中之溶液中加入 TMSCF₃ (1.30 g, 9.15 mmol) 及 CsF (90 mg, 0.59 mmol)。在加入後，在室溫下將反應攪拌過夜。於反應混合物中加入 1 N HCl 水溶液(10 mL)然後在室溫下將所得混合物攪拌 30 分

鐘。將混合物倒入水(30 mL)中然後用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 4：步驟 d

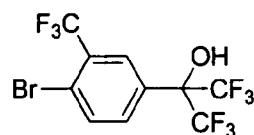
1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮



【0087】 在 0°C 下於 1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙醇(900 mg, 2.78 mmol, 中間物 4, 步驟 c)在 DCM (20 mL) 中之溶液中加入戴斯-馬丁氧化劑(1.8 g, 4.17 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)稀釋然後用 DCM (15 mL × 3)萃取。將合併之有機相以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 50/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 4

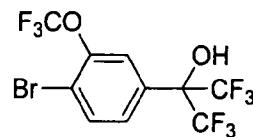
2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0088】 在 0°C 下於 1-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(800 mg, 2.49 mmol, 中間物 4, 步驟 d)在 THF (6 mL) 中之溶液中加入 TMSCF_3 (723 mg, 4.98 mmol) 及 CsF (38 mg, 0.25 mmol)。在加入後，在室溫下將反應攪拌過夜。於反應混合物中加入 1 N HCl 水溶液(10 mL)然後將所得混合物攪拌 30 分鐘。將混合物倒入水(30 mL)中然後用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾，以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 4/1

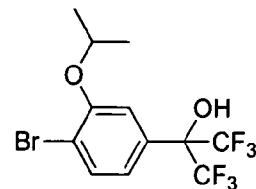
2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0089】 標題化合物係如針對中間物 4 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 4-溴-3-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯取代 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

中間物 4/2

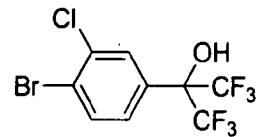
2-(4-溴-3-異丙氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0090】 標題化合物係如針對中間物 4 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 4-溴-3-(異丙氧基)苯甲酸甲酯取代 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。

中間物 4/3

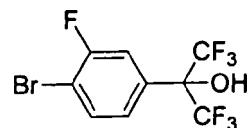
2-(4-溴-3-氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0091】 標題化合物係如針對中間物 4 所述者製備，並且在步驟 c 中使用 4-溴-3-氯苯甲醛取代 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛來起始。

中間物 4/4

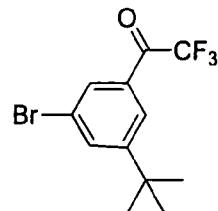
2-(4-溴-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0092】 標題化合物係如針對中間物 4 所述者製備，並且在步驟 c 中使用 4-溴-3-氟苯甲醛取代 4-溴-3-(三氟甲基)苯甲醛來起始。

中間物 5：步驟 a

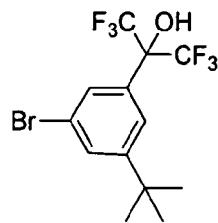
1-(3-溴-5-(三級丁基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮



【0093】 在-78°C 下在氮氣中於 1,3-二溴-5-(三級丁基)苯(5.84 g, 20.0 mmol)在無水 THF (60 mL)中之溶液中加入 *n*-BuLi (2.5 M 在 THF 中, 10.0 mL, 25.0 mmol)，然後將溶液攪拌 40 分鐘。接著，在此溫度下將 2,2,2-三氟-*N*-甲氧基-*N*-甲基-乙醯胺(3.93 g, 25.0 mmol)緩慢加入然後使溶液回溫至室溫並攪拌過夜。將所得混合物用 NH₄Cl 水溶液淬熄然後用 EtOAc (× 2) 萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC (PE) 及接著 prep-HPLC 純化以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 5

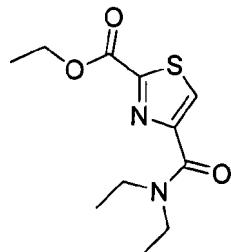
2-(3-溴-5-(三級丁基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0094】 在室溫下在氮氣中於 1-(3-溴-5-(三級丁基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(3.77 g, 12.2 mmol; 中間物 5, 步驟 a)及(三氟甲基)三甲基矽烷(2.33 mL, 15.0 mmol)在無水 DME (50 mL)中之溶液中加入無水 CsF (60.8 mg, 0.40 mmol) , 然後在室溫下將混合物攪拌 3 小時。接著將另外一份 TMSCF₃ (1.00 mL, 6.44 mmol)加入然後將混合物另外攪拌 2 小時、用 2 N HCl 水溶液稀釋、在室溫下攪拌 18 小時然後用 EtOAc (x 2)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC (PE/EtOAc = 10/1)及接著製備型 HPLC 純化以得出呈無色油液之標題化合物。

中間物 6：步驟 a

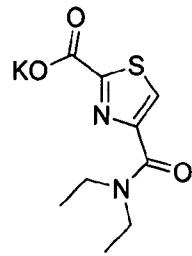
4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0095】 在室溫下將 2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(3.60 g, 1.79 mmol)、二乙胺(5.6 mL, 54.0 mmol)及 HATU (8.17 g, 2.15 mmol)在 DMF (20.0 mL)中之溶液攪拌過夜。將所得溶液濃縮至乾然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1)以得出呈棕色油液之標題化合物。

中間物 6：步驟 b

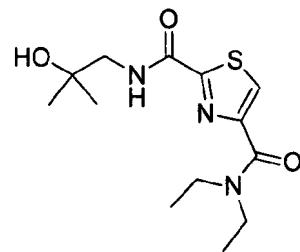
4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸鉀



【0096】 於 4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯(2.56 g, 10.0 mmol, 中間物 6, 步驟 a)在 EtOH (25 mL)及 H₂O (5 mL)的混合物中之溶液中加入 KOH (1.12 g, 20.0 mmol), 然後在室溫下將混合物攪拌 3 小時。將溶液濃縮至乾, 然後將殘餘物用 Et₂O 研製、過濾然後在真空下乾燥以得出呈黃色固體之粗製標題化合物。

中間物 6

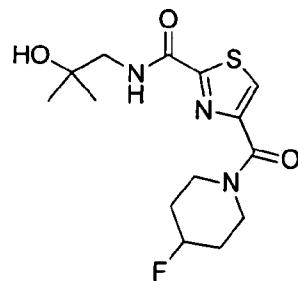
N⁴,N⁴-二乙基-N²-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0097】 在室溫下將 4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸鉀(2.71 g, 10.0 mmol, 中間物 6, 步驟 b)、1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(981 mg, 11.0 mmol)、HATU (4.20 g, 11.0 mmol)及 DIPEA (2.58 g, 20.0 mmol)在 DCM (50 mL)中之混合物攪拌 3 小時。將混合物倒入水中然後用 DCM 萃取。將有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾, 然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 3/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 6/1

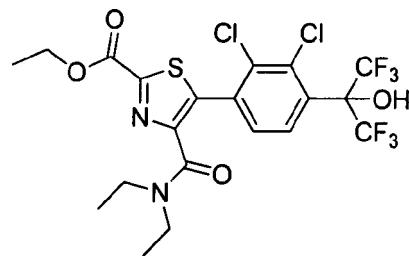
4-(4-氟哌啶-1-羧基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0098】 標題化合物係如針對中間物 6 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 4-氟哌啶取代二乙胺。

中間物 7：步驟 a

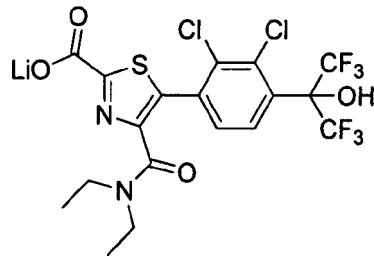
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噁唑-2-羧酸乙酯



【0099】 在氰氣中在 115°C (內部溫度) 下將 4-(二乙基胺甲醯基)噁唑-2-羧酸乙酯(720 mg, 2.80 mmol, 中間物 6, 步驟 a)、2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(1.0 g, 2.6 mmol, 中間物 2)、KOAc (501 mg, 5.10 mmol)、Pd(OAc)₂ (115 mg, 0.512 mmol) 及 PPh₃ (267 mg, 1.02 mmol) 在 DMF (10.0 mL) 中之溶液加熱過夜接著冷卻至室溫。將溶液分配在 EtOAc 及 H₂O 之間，然後將層分離。將有機相用 H₂O 及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 4/1)以得出呈淡黃色油液之標題化合物。

中間物 7

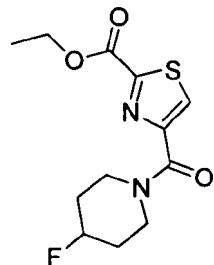
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噁唑-2-羧酸鋰



【0100】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯(1.14 g, 2.01 mmol, 中間物 7, 步驟 a)在 MeOH (2 mL)、 THF (10 mL)及 H_2O (2 mL)的混合物中之溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (186 mg, 4.42 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌 16 小時。將所得溶液濃縮至乾、用 Et_2O 研製然後在真空下乾燥以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 8：步驟 a

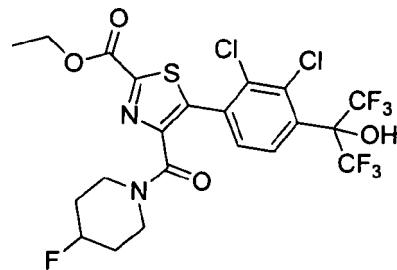
4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0101】 在室溫下將 2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(2.01 g, 10.0 mmol)、4-氟哌啶鹽酸鹽(1.54 g, 11.0 mmol)、HATU (4.18 g, 11.0 mmol)及 DIPEA (3.87 g, 30.0 mmol)在 DMF (30 mL)中之溶液攪拌過夜。將所得溶液用 H_2O 稀釋然後用 EtOAc (\times 3)萃取。將合併之有機層連續用 H_2O (\times 3)及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{PE/EtOAc} = 8/1$)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 8：步驟 b

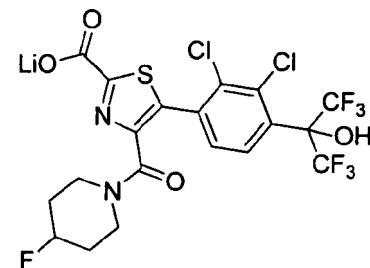
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0102】 在 90°C 下將 4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(286 mg, 1.00 mmol, 中間物 8, 步驟 a)、2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(392 mg, 1.00 mmol, 中間物 2)、PPh₃ (300 mg, 1.14 mmol) 及 Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 0.041 mmol) 在 DMF (5 mL) 中之溶液加熱過夜，之後冷卻至室溫。將所得溶液分配在 EtOAc 及 H₂O 之間，然後將層分離。將有機相用 H₂O 及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 8

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸鋰

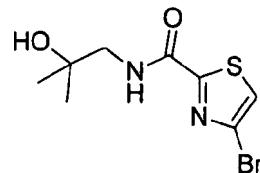


【0103】 在 0°C 下於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(1.2 g, 2.0 mmol, 中間物 8, 步驟 b)在 MeOH/H₂O (10 mL/1 mL) 中之溶液中加入 LiOH (169 mg, 4.02 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌 3 小時、濃縮至乾然後懸浮於 Et₂O 中。在室溫下

將混合物攪拌 1 小時、過濾、用 Et_2O 洗滌然後在真空下乾燥，以得出呈棕色固體之標題化合物。

中間物 9：步驟 a

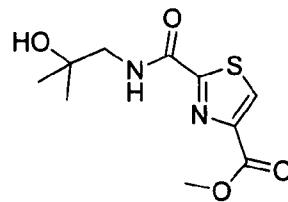
4-溴-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0104】 在室溫下於 4-溴噻唑-2-羧酸(50 g, 240 mmol)在 DMF (350 mL)中之溶液中加入 HOBr (38.9 g, 288 mmol)，接著加入 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇(23.5 g, 270 mmol)。將混合物冷卻至 0°C，然後將 EDCI (69.0 g, 360 mmol)及 TEA (72.8 g, 720 mmol)加入。在室溫下將混合物攪拌 15 小時，接著濃縮至乾。將殘餘物用 EtOAc 稀釋，然後用飽和 NaHCO_3 水溶液接著用鹽水洗滌。將有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{PE}/\text{EtOAc} = 4/1$)以得出呈淺黃色固體之標題化合物。

中間物 9：步驟 b

2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸甲酯

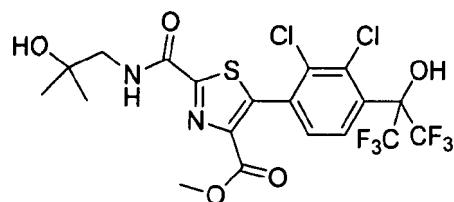


【0105】 於 4-溴-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺(46.0 g, 165 mmol，中間物 9，步驟 a)及 TEA (49.9 g, 494 mmol)在 MeOH (1000 mL)中之溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.0 g, 6.8 mmol)。在回流下在一氧化碳氛圍(5 MPa)中將混合物加熱過夜。在冷卻至室溫後，將混合物分配在 DCM 及飽和 NaHCO_3 水溶液之間。將有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至

乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 4/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 9：步驟 c

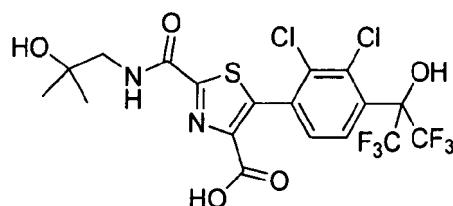
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸甲酯



【0106】 將 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(2.71 g, 6.96 mmol)，中間物 2)、2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸甲酯(1.0 g, 3.9 mmol)，中間物 9，步驟 b)、KOAc (760 mg, 7.74 mmol)、Pd(OAc)₂ (87 mg, 0.39 mmol)及 PPh₃ (1.11 g, 4.26 mmol)在 DMF (15 mL)中之溶液用氮氣沖洗 5 分鐘接著在 115°C 下攪拌過夜。將所得溶液冷卻至室溫、濃縮至乾然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 4/1)以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 9

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸

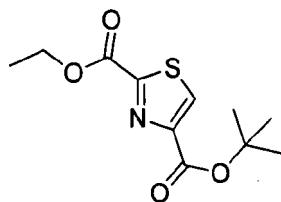


【0107】 在 0°C 下於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸甲酯(31.0 g, 54.7 mmol)，中間物 9，步驟 c)在 MeOH/H₂O (300 mL/30 mL) 中之溶液中加入 KOH

(6.10 g, 109 mmol)。在室溫下將所得溶液攪拌過夜然後濃縮至乾。將水(100 mL)加入，在0°C下用1 N HCl水溶液將pH調整至1至2，然後將混合物用EtOAc萃取。將有機層分離、用鹽水洗滌、以無水Na₂SO₄乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由prep-HPLC純化以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物10：步驟a

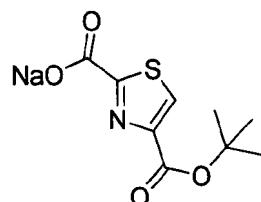
4-三級丁基2-乙基噻唑-2,4-二羧酸酯



【0108】 在冰水浴中將2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(14.4 g, 70.0 mmol)在三級丁醇(127 mL, 1.33 mol)及吡啶(38.9 mL, 481 mmol)中之溶液冷卻至0°C。將對甲苯磺醯氯(31.3 g, 164 mmol)一次性加入，然後在室溫下將反應攪拌約7天。將所得溶液用水及飽和K₂CO₃水溶液稀釋然後攪拌30分鐘，生成暗棕色雙相混合物。將水層用Et₂O(×3)萃取。將合併之有機層連續用飽和K₂CO₃水溶液(×2)及鹽水洗滌、以無水Na₂SO₄乾燥、過濾、濃縮至乾，然從藉由FCC在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1至4/1)以得出呈淡棕色固體之標題化合物。

中間物10：步驟b

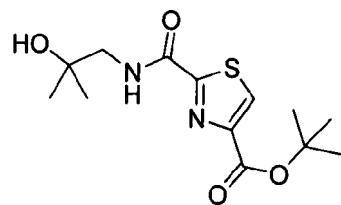
4-(三級丁氧基羰基)噻唑-2-羧酸鈉



【0109】 將 4-三級丁基 2-乙基噻唑-2,4-二羧酸酯(13.7 g, 53.2 mmol, 中間物 10, 步驟 a)在四氫呋喃(200 mL)中之溶液用 2 M 氢氧化鈉水溶液(50 mL)處理, 然後在 50°C 下將所得暗紅棕色溶液加熱 2 小時。將所得混合物冷卻至室溫然後濃縮至乾以得出呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 10

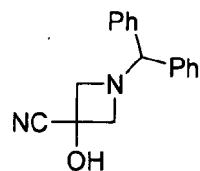
2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0110】 在室溫下將 4-(三級丁氧基羰基)噻唑-2-羧酸鈉(13.7 g, 53.2 mmol, 中間物 10, 步驟 b)、1-胺基-2-甲基-丙-2-醇(6.24 g, 70.0 mmol)、DIPEA (20.6 g, 160 mmol)及 HATU (28.0 g, 76.0 mmol)在 DMF (500 mL)中之溶液攪拌過夜。將所得溶液濃縮至乾然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 6/1)以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 11：步驟 a

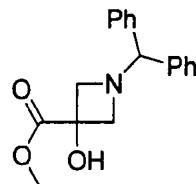
1-二苯甲基-3-羥基吖唑-3-腈



【0111】 在室溫下於 1-二苯甲基吖唑-3-酮(1.2 g, 5.0 mmol)在 THF (10 mL)及水(10 mL)的混合物中之溶液中加入 NaHCO₃ (0.84 g, 10.0 mmol)及 KCN (0.4 g, 5 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 小時，接著倒入水(30 mL)中然後用 EtOAc (30 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 20/1)以得出呈無色油液之標題化合物。

中間物 11：步驟 b

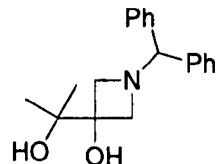
1-二苯甲基-3-羥基吖唑-3-羧酸甲酯



【0112】 在 0°C 下於 1-二苯甲基-3-羥基吖唑-3-腈(1.0 g, 4.2 mmol, 中間物 11, 步驟 a)在 MeOH (25 mL) 中之溶液中逐滴加入濃 HCl (10 mL)。在 80°C 下將混合物攪拌 3 小時然後濃縮至乾以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 11：步驟 c

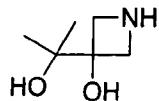
1-二苯甲基-3-(2-羥基丙-2-基)吖唑-3-醇



【0113】 在 0°C 下於 1-二苯甲基-3-羥基吖唑-3-羧酸甲酯(0.80 g, 2.7 mmol, 中間物 11, 步驟 b)在 THF (8 mL) 中之溶液中逐滴加入 CH_3MgCl (3.6 mL, 11 mmol, 3 M 在乙醚中)。在加入後，在室溫下將反應混合物攪拌過夜。將混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液(30 mL)淬熄然後用 EtOAc (30 mL \times 2)萃取。將合併之有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 1/1)以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 11

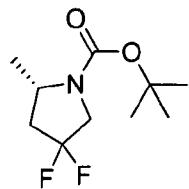
3-(2-羥基丙-2-基)吖唑-3-醇



【0114】 於 1-二苯甲基-3-(2-羥基丙-2-基)吖噃-3-醇(0.3 g, 1 mmol, 中間物 11, 步驟 c)在 MeOH (30 mL)中之溶液中加入 Pd/C (0.2 g, 0.19 mmol)。在室溫下在 50 Psi 的氫氣中將所得混合物攪拌過夜。將混合物過濾通過 Celite® 墊，然後將固體用甲醇洗滌。將合併之濾液濃縮至乾以提供呈黃色油液之標題化合物。

中間物 12：步驟 a

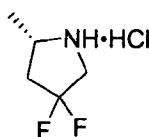
(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羧酸三級丁酯



【0115】 在氮氛圍中，在冰冷卻下將 DAST (0.60 mL, 4.4 mmol)加至 (S)-2-甲基-4-側氧吡咯啶-1-羧酸三級丁酯(420 mg, 2.10 mmol)在 DCM (5.0 mL)中之攪拌溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時然後用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬熄。將分離之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 70/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 12

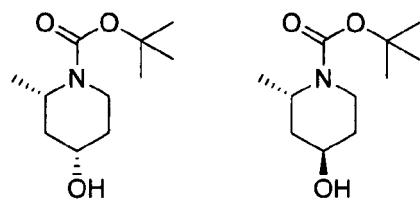
(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽



【0116】 在 0°C 下於(S)-4,4-二氟-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(250 mg, 1.13 mmol, 中間物 12, 步驟 a)在 1,4-二噁烷(1,4-dioxane) (2 mL)中之溶液中加入 HCl 在 1,4-二噁烷(4 M, 5.0 mL, 20.0 mmol)中之溶液，然後在室溫下將混合物攪拌 1 小時，然後濃縮至乾以得出呈紅色固體之標題化合物。

中間物 13：步驟 a

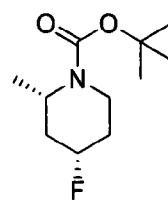
(2S,4S)-4-羥基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯及(2S,4R)-4-羥基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯



【0117】 在 0°C 下於(S)-2-甲基-4-側氧哌啶-1-羧酸三級丁酯(4.0 g, 19 mmol)在 EtOH (40 mL)中之溶液中加入 NaBH4 (1.04 g, 28.1 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌 1.5 小時、濃縮至乾然後藉由 FCC 在矽膠上純化 (PE/EtOAc = 4/1)以得出呈無色油液之(2S, 4S)異構物及呈無色油液之(2S, 4R)異構物。

中間物 13：步驟 b

(2S,4S)-4-氟-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯

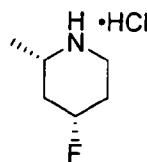


【0118】 在-78°C 下於(2S, 4R)-4-羥基-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(200 mg, 0.930 mmol, 中間物 13, 步驟 a)在 DCM (5 mL)中之溶液中緩慢加入 DAST (225 mg, 1.40 mmol)，然後在-78°C 下將溶液攪拌 1 小時，接著

緩慢回溫至室溫並在室溫下攪拌過夜，在 0°C 下用飽和 NaHCO_3 水溶液淬熄，然後用 DCM 萃取。將有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 20/1)以得出呈無色油液之標題化合物。

中間物 13

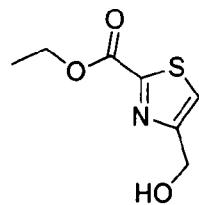
(2*S*,4*S*)-4-氟-2-甲基哌啶鹽酸鹽



【0119】 在 0°C 下於(2*S*, 4*S*)-4-氟-2-甲基哌啶-1-羧酸三級丁酯(70 mg, 0.32 mmol, 中間物 13, 步驟 b)在 Et_2O (5 mL)中之溶液中加入 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (15 mL, 2 M)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時然後濃縮至乾，以得出呈灰白色固體之標題化合物。

中間物 14：步驟 a

4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯

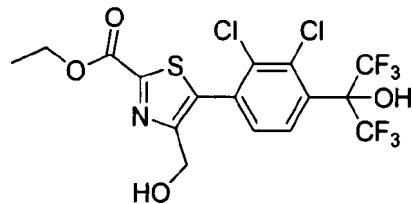


【0120】 在 50°C 下將 1-溴-3-羥基丙-2-酮(3.0 g, 20 mmol)在無水二噁烷(100 mL)中之混合物用 2-氨基-2-硫酮基乙酸乙酯(ethyl 2-amino-2-thioxoacetate) (2.7 g, 20 mmol)處理 2 小時，接著在 50°C 下濃縮至乾以產出乾黃色固體。將粗產物溶於飽和 Na_2CO_3 水溶液(150 mL)及水(150 mL)中。將水層用 EtOAc (6×50 mL)萃取。接著用濃 HCl 水溶液將水層酸化至 $\text{pH} = 2$ ，導致沉澱物形成。將此懸浮液用 EtOAc (3×50 mL)萃取。將萃取物

匯集、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出呈紅棕色固體之標題化合物。

中間物 14：步驟 b

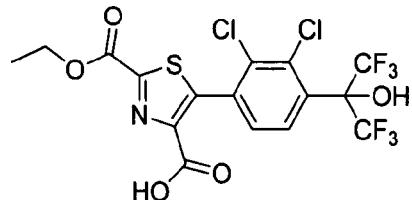
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0121】 於 4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.78 mmol, 中間物 14, 步驟 a)在 DMF (10 mL)中之溶液中加入 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(335 mg, 0.86 mmol, 中間物 2)、 KOAc (153 mg, 1.56 mmol)、 PPh_3 (225 mg, 0.86 mmol)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (35 mg, 0.16 mmol)，然後在 110°C 下在 N_2 中將混合物攪拌過夜。一旦冷卻至室溫，將混合物倒入水(50 mL)中然後用 EtOAc (20 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{PE/EtOAc} = 5/1$)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 14：步驟 c

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸

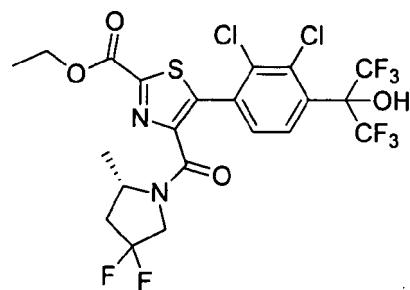


【0122】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯(150 mg, 0.30 mmol; 中間物 14, 步驟 b)在

CH_3CN (3 mL)及 H_2O (1.5 mL)中之溶液中加入碘苯二乙酸酯(339 mg, 1.05 mmol)及 TEMPO (47 mg, 0.30 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌 5 小時、濃縮至乾然後用 EtOAc (10 mL \times 2)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 14

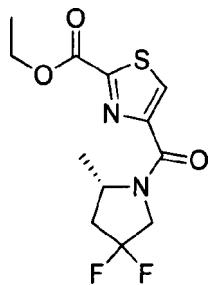
(S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0123】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(100 mg, 0.19 mmol; 中間物 14，步驟 c)在 DMF (5 mL)中之溶液中加入*(S)*-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽(31 mg, 0.19 mmol; 中間物 12)、TEA (30 mg, 0.29 mmol)及 HATU (148 mg, 0.473 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌過夜。將混合物倒入水(25 mL)中然後用 EtOAc (10 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化($\text{PE}/\text{EtOAc} = 5/1$)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 15：步驟 a

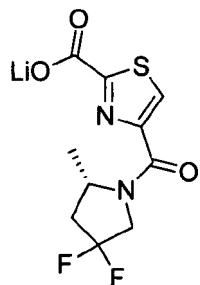
(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0124】 於 2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(689 mg, 3.43 mmol)及(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽(540 mg, 3.43 mmol, 中間物 12)在 DMF (10 mL) 中之溶液中加入 TEA (693 mg, 6.86 mmol) 及 HATU (2.6 g, 6.9 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水(60 mL)中然後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 15：步驟 b

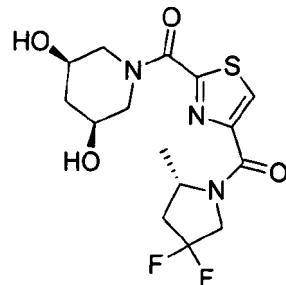
(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸锂



【0125】 於(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(500 mg, 1.6 mmol, 中間物 15, 步驟 a)在 MeOH (4 mL) 及水(2 mL)中之溶液中加入 LiOH·H₂O (36 mg, 0.86 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮至乾以得出標題化合物，其未經進一步純化即直接使用於下一個步驟中。

中間物 15

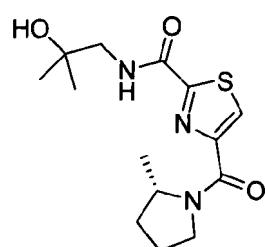
((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-羧基)噻唑-4-基)甲酮



【0126】 於(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酸鋰(400 mg, 粗中間物 15, 步驟 b)及(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽(215 mg, 1.4 mmol)在 DMF (6 mL)中之溶液中加入 TEA (212 mg, 2.10 mmol)及 HATU (1.0 g, 2.8 mmol)。在室溫下將混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水(50 mL)中然後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 50/1)以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 15/1

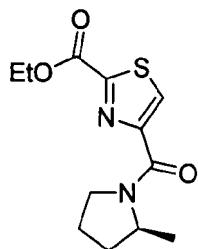
(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0127】 標題化合物係如針對中間物 15 所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽，並且在最終步驟中使用 1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

中間物 15/1 之替代合成：步驟 a

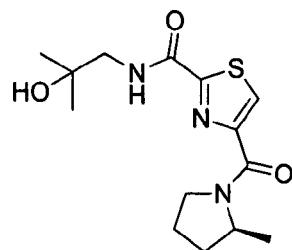
(S)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0128】 在 0°C 下將在 2-甲基四氫呋喃(10 mL)中之(S)-2-甲基吡咯啶(14.0 g, 164 mmol)加入 2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(38.7 g, 192 mmol)在 2-甲基四氫呋喃(320 mL)中之混合物中。接著，將 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三噁三隸 2,4,6-三氫(2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinane 2,4,6-trioxide) (140 mL, 220 mmol)加入，接著將 DIPEA (57.0 mL, 331 mmol)加入。在攪拌 2 小時後，將混合物倒入 300 mL 的飽和碳酸氫鈉水溶液中。將層分離然後將水層用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 MgSO₄ 乾燥然後濃縮，以提供呈棕黃色固體之標題化合物。

中間物 15/1 之替代合成：步驟 b

(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺

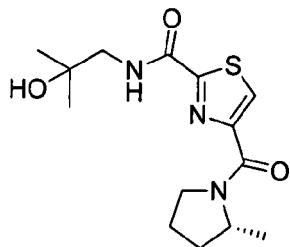


【0129】 將 EtOH (440 mL)加至(S)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(40.0 g, 149 mmol, 中間物 15/1, 步驟 a)及 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇(42.4 g, 475 mmol)的混合物中。在室溫下將混合物攪拌 16 小時，接著濃縮至乾。將殘餘物用 EtOAc 稀釋然後用水洗滌。將水層用 EtOAc (5 ×) 萃取然後將合併之有機物用飽和 NaCl 水溶液洗滌、以無水 MgSO₄ 乾燥、過濾通過 Celite®、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(0 至 10% MeOH 在

DCM 中)以得出呈淺黃色油液之標題化合物。用二乙醚研製產物而提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 15/2

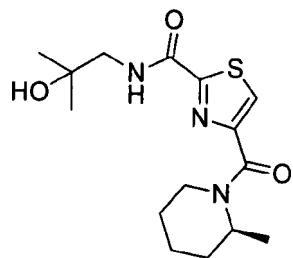
(R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0130】 標題化合物係如中間物 15/1 之替代合成中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(R)-2-甲基吡咯啶取代(S)-2-甲基吡咯啶。

中間物 15/3

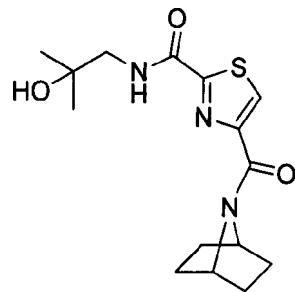
(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0131】 標題化合物係如中間物 15/1 之替代合成中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基哌啶取代(S)-2-甲基吡咯啶。用二乙醚研製產物而提供呈白色固體之標題化合物。

中間物 15/4

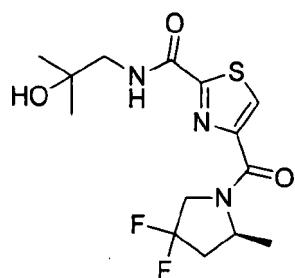
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0132】 標題化合物係如中間物 15/1 之替代合成中所述者製備，並且在步驟 a 中使用 7-氮雙環[2.2.1]庚烷取代(S)-2-甲基吡咯啶。

中間物 15/5

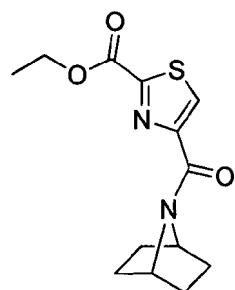
(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0133】 標題化合物係如中間物 15/1 之替代合成中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽（中間物 12）取代(S)-2-甲基吡咯啶。

中間物 16：步驟 a

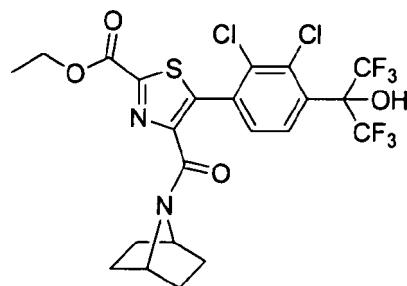
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0134】 於 2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸(500 mg, 2.48 mmol)在 DMF (5 mL)中之溶液中加入 7-氮雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(365 mg, 4.73 mmol)、TEA (376 mg, 3.73 mmol)及 HATU (1.9 g, 4.97 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌過夜、倒入水(25 mL)中然後用 EtOAc (10 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈淺黃色固體之標題化合物。

中間物 16

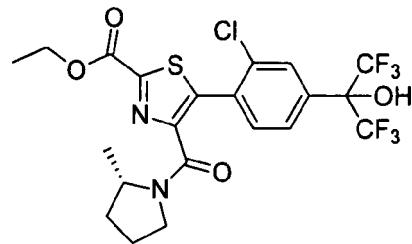
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0135】 於 4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(500 mg, 1.78 mmol; 中間物 16, 步驟 a)在 DMF (10 mL)中之溶液中加入 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(770 mg, 1.96 mmol; 中間物 2)、 KOAc (350 mg, 3.57 mmol)、 PPh_3 (510 mg, 1.96 mmol)、及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (80 mg, 0.36 mmol)，然後在 110°C 下在 N_2 中將混合物攪拌過夜。在冷卻至室溫後，將混合物倒入水(50 mL)中然後用 EtOAc (20 mL × 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)，接著以 prep-HPLC 純化以得出呈黃色油液之標題化合物。

中間物 16/1

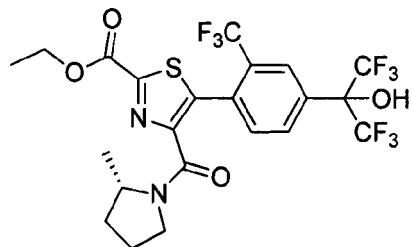
(S)-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0136】 標題化合物係如針對中間物 16 所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代 7-氮雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽，並且在最終步驟中使用 2-(4-溴-3-氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4/3）取代 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

中間物 16/2

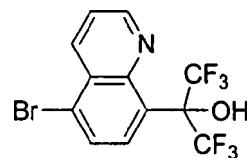
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0137】 標題化合物係如針對中間物 16 所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代 7-氮雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽，並且在最終步驟中使用 2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4）取代 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

中間物 17

2-(5-溴喹啉-8-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0138】 在 4°C 下於 8-溴喹啉-5-羧酸甲酯(212 mg, 0.800 mmol)及三甲基(三氟甲基)矽烷(0.35 mL, 2.4 mmol)在 THF (4 mL) 中之混合物中加入 CsF (28 mg, 0.18 mmol)。在 4°C 下將混合物攪拌並讓其回溫至室溫。在攪拌 2.5 天後，將 1.0 N HCl 水溶液加入然後將水層用二氯甲烷萃取。將合併之有機相以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由快速管柱層析法(矽膠, 10-40% EtOAc 在己烷中)純化以得出標題化合物。

中間物 18：步驟 a

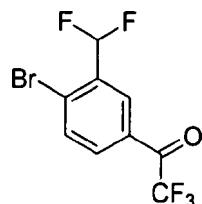
1-溴-2-(二氟甲基)-4-碘苯



【0139】 在 0°C 下將 DAST (77.8 g, 482 mmol) 加至 2-溴-5-碘苯甲醛 (100 g, 322 mmol) 及 DCM (1 L) 的溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，之後用冰/水(1 L)淬熄然後用 DCM (800 mL × 3) 萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 50/1)以得出標題化合物。

中間物 18：步驟 b

1-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮

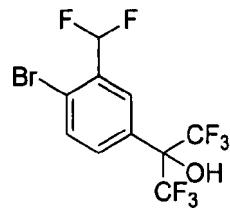


【0140】 在 -78°C 下將 $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (194 mL, 1.3 M 於 THF 中, 252 mmol) 逐滴加至 1-溴-2-(二氟甲基)-4-碘苯(70.0 g, 210 mmol, 中間物 18, 步驟 a) 及無水 THF (200 mL) 之溶液中。在 -78°C 下將所得混合物攪拌 30 分鐘接著用 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(49.5 g, 315 mmol) 處理。在 -78°C

下在 N_2 中將所得混合物攪拌 1 小時，之後用飽和 NH_4Cl 水溶液(600 mL)淬熄然後用 $EtOAc$ ($800\text{ mL} \times 3$)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化 ($PE/EtOAc = 10/1$ 至 $4/1$)以得出標題化合物。

中間物 18

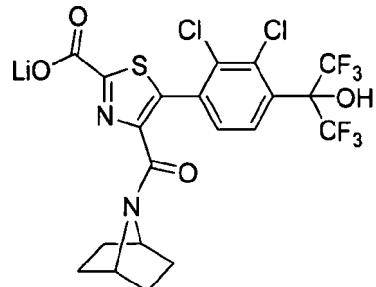
2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0141】 在-15°C 下將四丁基氟化銨(470 mL, 1 M 在 THF 中, 470 mmol)逐滴加至 1-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(95.0 g, 313 mmol, 中間物 18, 步驟 b)、三甲基(三氟甲基)矽烷(223 g, 1.6 mol)、及無水 THF (100 mL)之溶液中。在-15°C 至-10°C 下將所得混合物攪拌 30 分鐘，然後攪拌 2 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後用 2 N HCl 水溶液(400 mL)淬熄然後用 $EtOAc$ ($800\text{ mL} \times 3$)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化 ($PE/EtOAc = 100/1$ 至 $20/1$)以得出標題化合物。

中間物 19

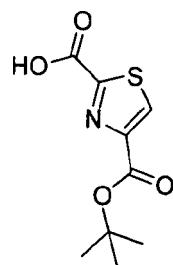
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羧酸鋰



【0142】 於 4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.17 mmol, 中間物 16)在 MeOH (2 mL) 中之溶液中加入 LiOH•H₂O (11 mg, 0.26 mmol) 及 H₂O (2 mL)。在加入後，在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮以得出呈黃色固體之標題化合物，其未經進一步純化即使用於下一個步驟中。

中間物 20：步驟 a

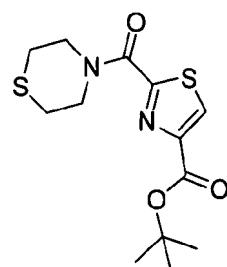
4-(三級丁氧基羰基)噻唑-2-羧酸



【0143】 於 4-三級丁基 2-乙基噻唑-2,4-二羧酸酯(165 mg, 0.64 mmol, 中間物 10, 步驟 a)在 EtOH (5 mL) 中之溶液中加入 LiOH 水溶液(1 mL, 0.5 N) 然後在室溫下將溶液攪拌過夜。接著將溶劑移除、用 2 N HCl 水溶液將殘餘物調整至 pH < 2，然後用 EtOAc (3 ×) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 20：步驟 b

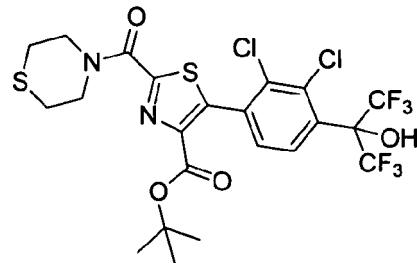
2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0144】 在室溫下將 4-(三級丁氧基羰基)噻唑-2-羧酸(127 mg, 0.55 mmol, 中間物 20, 步驟 a)、HATU (314 mg, 0.83 mmol)及 DIPEA (177 mg, 1.38 mmol)在 DMF (8 mL)中之溶液攪拌 1 小時，接著將硫代嗎福林 (thiomorpholine) (68 mg, 0.66 mmol)加入然後將混合物攪拌過夜、用水稀釋然後用 EtOAc (x 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 7/1)以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 20：步驟 c

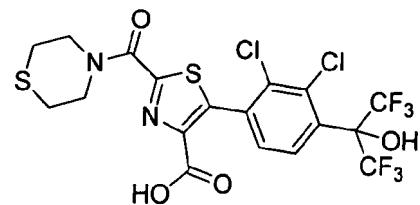
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0145】 在 Ar 中於 2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯(139 mg, 0.44 mmol, 中間物 20, 步驟 b)、2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(189 mg, 0.48 mmol, 中間物 2)及 Na_2CO_3 (117 mg, 1.10 mmol)在 DMF (5 mL)中之溶液中加入 PPh_3 (115 mg, 0.438 mmol)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14 mg, 0.06 mmol)，然後在 120°C 下將溶液攪拌過夜。在冷卻至室溫後，將混合物用水稀釋然後用 EtOAc 萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 8/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 20

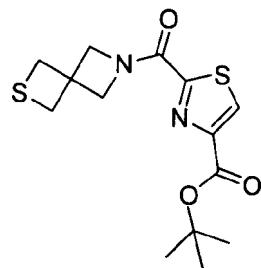
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸



【0146】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯(185 mg, 0.296 mmol, 中間物 20, 步驟 c)在 HCl (3 mL, 4 N 在 1,4-二噁烷中)中之溶液攪拌 1 小時，然後濃縮至乾以得出呈棕色固體之標題化合物。

中間物 20/1：步驟 a

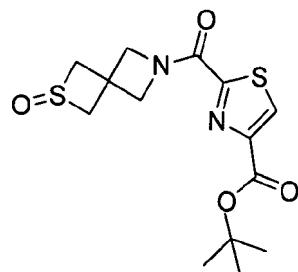
2-(2-硫-6-氨基螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



標題化合物係如針對中間物 20、步驟 a 及 b 所述者製備，並且在步驟 b 中使用 2-硫-6-氨基螺[3.3]庚烷取代硫代嗎福林。

中間物 20/1：步驟 b

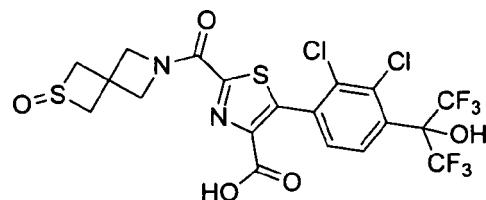
2-(2-氨基-2-硫-6-氨基螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0147】 在 0°C 下於 2-(2-硫-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯(471 mg, 1.45 mmol, 中間物 20/1, 步驟 a)在 DCM (20 mL) 中之溶液中加入 *m*-CPBA (249 mg, 1.45 mmol, 85 %)，然後在室溫下將混合物攪拌過夜。將混合物用 NaHSO₃ 淚、用 NaHCO₃ 水溶液洗滌，然後用 EtOAc 萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以得出呈黃色固體之標題化合物。

中間物 20/1

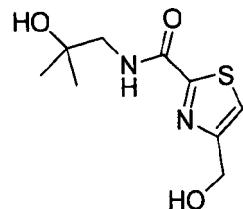
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(2-氧橋-2-硫-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-羧酸



【0148】 標題化合物係如針對中間物 20、步驟 c 及最終步驟所述者製備，並且在步驟 c 中使用 2-(2-氧橋-2-硫-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯（中間物 20/1、步驟 b）取代 2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯。

中間物 21：步驟 a

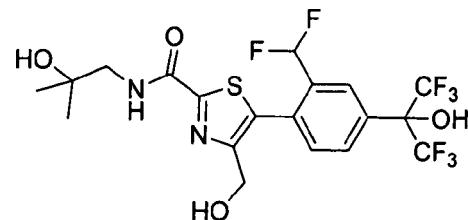
N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺



【0149】 標題化合物係如針對中間物 10、步驟 b 及最終步驟所述者製備，並且使用 4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯取代 4-三級丁基 2-乙基噻唑-2,4-二羧酸酯。

中間物 21：步驟 b

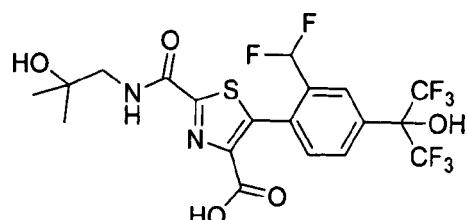
5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺



【0150】 在氫氣中在 105 °C 下將 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(373 mg, 1.00 mmol, 中間物 18), *N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺(401 mg, 1.00 mmol, 中間物 21, 步驟 a)、 K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (45 mg, 0.20 mmol)、 $PCy_3 \cdot HBF_4$ (73 mg, 0.20 mmol) 及 PivOH (13 mg, 0.13 mmol) 在 DMA (5.0 mL) 中之溶液加熱過夜。將混合物冷卻至室溫、分配在 EtOAc 及水之間，然後將層分離。將有機層用水及鹽水洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 2/1)，接著藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 21

5-(2-二氟甲基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸

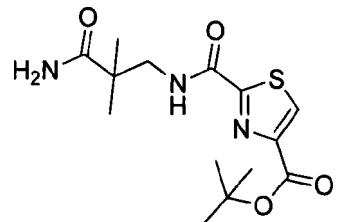


【0151】 標題化合物係如針對中間物 14、步驟 c 所述者製備，並且使用 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(2-羥基-2-

甲基丙基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 21、步驟 b）取代 5-(2,3-二氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯。

中間物 22：步驟 a

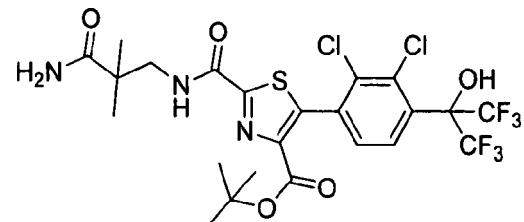
2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0152】 標題化合物係如針對中間物 20、步驟 b 所述者製備，並且使用 3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺取代硫代嗎福林。

中間物 22：步驟 b

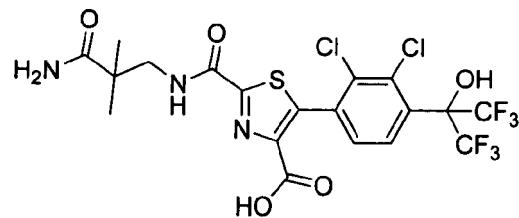
2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)胺甲醯基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0153】 標題化合物係如針對中間物 20、步驟 c 所述者製備，並且使用 2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯(中間物 22, 步驟 a)取代 2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯。

中間物 22

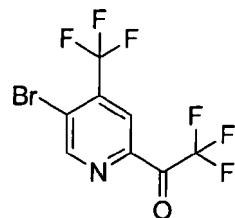
2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)胺甲醯基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-4-羧酸



【0154】 標題化合物係如針對中間物 20 之合成所述者製備，並且使用 2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)胺甲醯基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯（中間物 22、步驟 b）取代 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸三級丁酯。

中間物 23：步驟 a

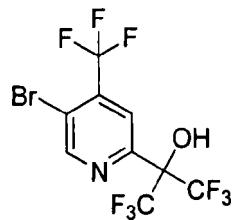
1-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙酮



【0155】 將 5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)吡啶(3.5 g, 9.95 mmol)在甲苯(30 mL)中之溶液冷卻至-78°C。接著，將 *n*-BuLi (4.14 mL, 9.95 mmol, 2.5 M 在 THF 中)加入，然後在-78°C下將所得混合物攪拌 30 分鐘。接著將 2,2,2-三氟乙酸乙酯(1.7 g, 11.94 mmol)加入，然後在-78°C下將混合物攪拌 1 小時。將混合物藉由加入飽和 NH₄Cl 水溶液(5 mL)來淬熄、用鹽水稀釋然後用 EtOAc (2 × 30 mL)萃取。將有機層合併、用鹽水洗滌、以無水 MgSO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(EtOAc/PE = 1/50 至 1/20)以提供呈黃色油液之標題化合物。

中間物 23

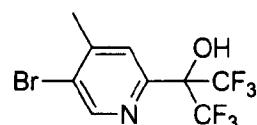
2-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0156】 將 1-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙醇(1.2 g, 3.73 mmol, 中間物 23, 步驟 a)及 TMSCF_3 (2.65 g, 18.64 mmol)在無水 THF (20 mL)中之溶液冷卻至-10°C。接著，將 TBAF (974 mg, 3.73 mmol)在 THF (10 mL)中之溶液加入，接著立即將 1 N HCl 水溶液(6 mL)加入。在室溫下將所得混合物攪拌 10 分鐘。接著將混合物在飽和 NaHCO_3 水溶液(10 mL)及 EtOAc (20 mL)之間分配。將水層進一步用 EtOAc (20 mL)萃取，接著將有機層合併、用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE)以得出呈白色固體之標題化合物。

中間物 23/1

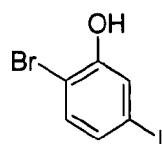
2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0157】 標題化合物係如針對中間物 23 所述者製備，並且在步驟 a 中使用 5-溴-2-碘-4-甲基吡啶取代 5-溴-2-碘-4-(三氟甲基)吡啶。

中間物 24：步驟 a

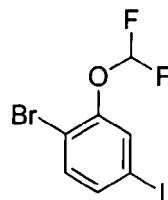
2-溴-5-碘苯酚



【0158】 在 0°C 下將由三溴硼烷(52.8 g, 211 mmol)及 DCM (200 mL) 所組成之溶液逐滴加至 1-溴-4-碘-2-甲氧苯(33.0 g, 105 mmol)及 DCM (200 mL) 之溶液。將所得混合物攪拌 16 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入水(500 mL)中然後用 DCM (450 mL × 3) 萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、然後濃縮至乾以得出粗製標題產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 2/1)以得出標題化合物。

中間物 24：步驟 b

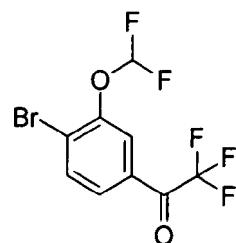
1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-碘苯



【0159】 將三氟甲烷磺酸二氟甲酯(40 g, 200 mmol)逐滴加至 2-溴-5-碘苯酚(29.0 g, 97.0 mmol, 中間物 24, 步驟 a)、KOH 水溶液(228 mL, 8 M, 1.82 mol)、及 MeCN (250 mL) 之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時，之後將其倒入水(1 L)中然後用 DCM (800 mL × 3) 萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出標題化合物。

中間物 24：步驟 c

1-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮

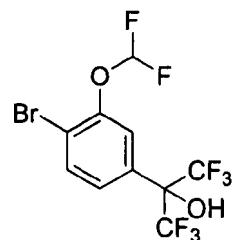


【0160】 在 -78°C 下將 $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (62 mL, 1.3 M 於 THF 中, 81 mmol) 逐滴加至 1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-碘苯(24 g, 67 mmol, 中間物 24, 步驟

b)及無水 THF (200 mL)之溶液中。在-78°C 下將所得混合物攪拌 10 分鐘接著用 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(13 g, 81 mmol)處理。在-78°C 下將所得混合物攪拌 4 小時，之後在-10°C 至 5°C 下用 MeOH (5 mL)淬熄。接著在 20°C 下將所得混合物攪拌 5 分鐘，之後將其倒入飽和 NH₄Cl 水溶液(200 mL)中然後用 EtOAc (250 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，其未經進一步純化即使用於下一個步驟中。

中間物 24

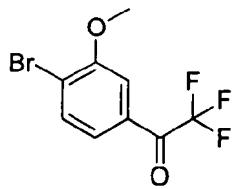
2-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0161】 在-15°C 下將四丁基氟化銨(94 mL, 1 M 在 THF 中, 94 mmol)逐滴加至 1-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酮(20 g, 63 mmol, 中間物 24, 步驟 c)、三甲基(三氟甲基)矽烷(44.6 g, 314 mmol)、及無水 THF (100 mL)之溶液中。在-15°C 至-10°C 下將所得混合物攪拌 30 分鐘，然後攪拌 1 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後用 2 N HCl 水溶液(160 mL)淬熄然後用 EtOAc (250 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由使用 Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 50 mm × 10 μm 管柱之製備型 HPLC 純化 (沖提液：40% 至 80% (v/v) 的 CH₃CN 及 H₂O，且含 0.05% NH₃)。將純餾分收集然後在真空下將揮發物移除。將殘餘物懸浮於水(10 mL)中、將混合物冷凍、接著將其凍乾至乾以得出標題化合物。

中間物 25：步驟 a

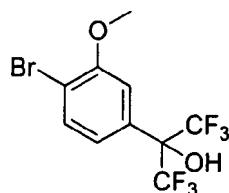
1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙酮



【0162】 在-65°C下將 *i*-PrMgCl•LiCl (74 mL, 1.3 M 於 THF 中, 96 mmol)逐滴加至 1-溴-4-碘-2-甲氧苯(25 g, 80 mmol)及無水 THF (200 mL)之溶液中。在-65°C下將所得混合物攪拌 30 分鐘接著用 2,2,2-三氟-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙醯胺(25.1 g, 160 mmol)處理。在 N₂ 中將所得混合物攪拌 18 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入飽和 NH₄Cl 水溶液(200 mL)中然後用 EtOAc (100 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其用 PE (50 mL)研製。將懸浮液藉由真空過濾單離，然後將濾餅用 PE (10 mL)洗滌。在減壓下進一步乾燥固體而得出標題化合物。

中間物 25

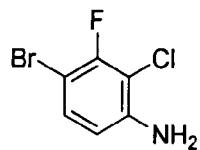
2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0163】 在-15°C下將四丁基氟化銨(37 mL, 1 M 在 THF 中, 37 mmol)逐滴加至 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2,2,2-三氟乙酮(7.0 g, 25 mmol, 中間物 25, 步驟 a)、三甲基(三氟甲基)矽烷(17.6 g, 124 mmol)、及無水 THF (100 mL)之溶液中。將所得混合物攪拌 1.5 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後用 2 N HCl 水溶液(150 mL)淬熄然後用 EtOAc (150 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 2/1)以得出標題化合物。

中間物 26：步驟 a

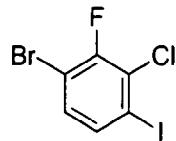
4-溴-2-氯-3-氟苯胺



【0164】 將 NBS (42.8 g, 240 mmol) 加至 2-氯-3-氟苯胺(35.0 g, 240 mmol) 在 DMF (200 mL) 中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時，之後將其倒入水(300 mL)中然後用 EtOAc (500 mL × 3) 萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 5/1)以得出標題化合物。

中間物 26：步驟 b

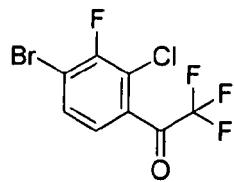
1-溴-3-氯-2-氟-4-碘苯



【0165】 在 0°C 下將由 NaNO_2 (24.6 g, 357 mmol)、 KI (71.0 g, 428 mmol)、及 H_2O (300 mL) 所組成之溶液逐滴加至 4-溴-2-氯-3-氟苯胺(32.0 g, 143 mmol, 中間物 26, 步驟 a)、對甲苯磺酸單水合物(86.0 g, 499 mmol)、及乙腈(400 mL)之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時，之後將其倒入水(500 mL)中然後用 EtOAc (500 mL × 3) 萃取。將合併之萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 5/1)以得出標題化合物。

中間物 26：步驟 c

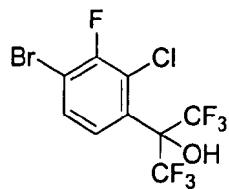
1-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮



【0166】 在-78°C下將 *i*-PrMgCl•LiCl (41 mL, 1.3 M 於 THF 中, 45 mmol)逐滴加至 1-溴-3-氯-2-氟-4-碘苯(15 g, 45 mmol, 中間物 26, 步驟 b)及無水 THF (150 mL)之溶液中。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘接著用 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(14 g, 89 mmol)處理。在 N₂ 中將所得混合物攪拌 4 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入水(250 mL)中然後用 EtOAc (300 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 50/1 至 5/1)以得出標題化合物。

中間物 26

2-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0167】 在-15°C下將四丁基氟化銨(83.5 mL, 1 M 在 THF 中, 83.5 mmol)逐滴加至 1-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮(17 g, 56 mmol, 中間物 26, 步驟 c)、三甲基(三氟甲基)矽烷(39.6 g, 278 mmol)、及無水 THF (100 mL)之溶液中。在-15°C下將所得混合物攪拌 0.5 小時，然後攪拌 16 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後將其倒入水(150 mL)中然後用 EtOAc (200 mL × 2)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 100/1 至 50/1)以得出不純之產物，將其藉由使用 Phenomenex Synergi Max-RP 250 × 80 mm × 10 μm 管柱之製備型 HPLC 進一步純化 (沖提液：44%至 74% (v/v)的 CH₃CN 及 H₂O，且含 0.1% TFA)。將純餾分合併然後在真空

下將揮發物移除。將殘餘物再溶於 H_2O (100 mL)中、使用固體 NaHCO_3 將所得溶液調整至 $\text{pH} = 8$ 然後用 DCM (100 mL \times 3) 萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出標題化合物。

中間物 27：步驟 a

1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝苯



【0168】 在 0°C 下將 DAST (40.0 g, 248 mmol) 加至 2-氟-3-硝苯甲醛 (30.0 g, 177 mmol) 及 DCM (300 mL) 的溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時，之後用冰/水 (500 mL) 淬熄然後用 DCM (500 mL \times 3) 萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出標題產物。

中間物 27：步驟 b

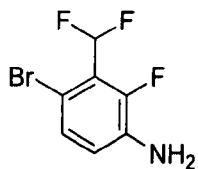
3-(二氟甲基)-2-氟苯胺



【0169】 將 Fe (62 g, 1.1 mol) 加至 1-(二氟甲基)-2-氟-3-硝苯 (33.0 g, 105 mmol, 中間物 27, 步驟 a)、 NH_4Cl (5.90 g, 110 mmol)、 EtOH (400 mL)、及 H_2O (100 mL) 之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 6 小時。將懸浮液過濾通過 Celite® 之墊，然後將該墊用 EtOH (50 mL) 洗滌。將濾液濃縮至乾以得出標題化合物。

中間物 27：步驟 c

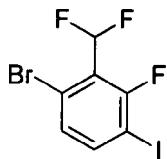
4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯胺



【0170】 在 0°C 下將 NBS (32.0 g, 180 mmol) 加至 3-(二氟甲基)-2-氟苯胺(30.5 g, 155 mmol, 中間物 27, 步驟 b) 及 DMF (150 mL) 之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時，之後將其倒入水(300 mL)中然後用 DCM (300 mL × 4) 萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 5/1)以得出標題化合物。

中間物 27：步驟 d

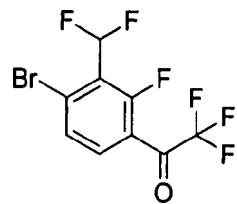
1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-4-碘苯



【0171】 在 0°C 下將 NaNO_2 (8.60 g, 125 mmol)、 KI (20.8 g, 125 mmol)、及 H_2O (75 mL) 之溶液逐滴加至 4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯胺(10 g, 42 mmol, 中間物 27, 步驟 c)、對甲苯磺酸單水合物(18.0 g, 105 mmol)、及 乙腈(200 mL) 之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 4 小時，之後將其倒入水(100 mL)中然後用 EtOAc (200 mL × 3) 萃取。將合併之萃取物用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(200 mL × 3) 及鹽水(200 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 5/1)以得出標題化合物。

中間物 27：步驟 e

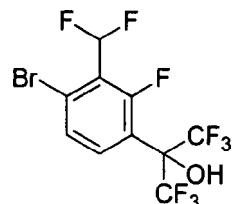
1-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮



【0172】 在-78°C下將 *i*-PrMgCl•LiCl (6.0 mL, 1.3 M 在 THF 中, 7.8 mmol)逐滴加至 1-溴-2-(二氟甲基)-3-氟-4-碘苯(2.0 g, 5.7 mmol, 中間物 27, 步驟 d)及無水 THF (20 mL)之溶液中。在-78°C下將所得混合物攪拌 10 分鐘接著用 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(1.4 g, 8.9 mmol)處理。在-78 °C下將所得混合物攪拌 1 小時，然後在 N₂ 中攪拌 2 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後用飽和 NH₄Cl 水溶液(50 mL)淬熄然後用 EtOAc (60 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 4/1)以得出標題化合物。

中間物 27

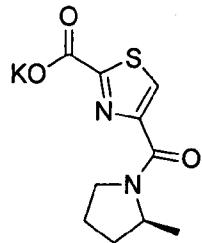
2-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0173】 在-15°C下將四丁基氟化銨(7 mL, 1 M 在 THF 中, 7 mmol)逐滴加至 1-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮(1.5 g, 4.7 mmol, 中間物 27, 步驟 e)、三甲基(三氟甲基)矽烷(3.4 g, 24 mmol)、及無水 THF (20 mL)之溶液中。在-15°C至-10°C下將所得混合物攪拌 30 分鐘，然後攪拌 1 小時並且使其逐漸回溫至室溫，之後用 2 N HCl 水溶液(16 mL)淬熄然後用 EtOAc (50 mL × 3)萃取。將合併之有機萃取物以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾以得出粗產物，將其藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 10/1 至 6/1)以得出標題化合物。

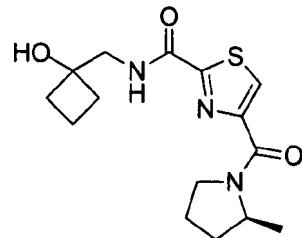
中間物 28：步驟 a

(S)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸鉀



【0174】 將 *t*-BuOK (13.8 g, 123 mmol) 加至由(S)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(30.0 g, 112 mmol, 中間物 15/1, 步驟 a)、THF (160 mL) 及 H₂O (40 mL) 所組成之溶液。在 60°C 下將所得混合物攪拌 2 小時。在減壓下將 THF 移除然後將殘餘物用 H₂O (100 mL) 稀釋，然後用二氯甲烷(50 mL × 2)萃取。使用乾冰/丙酮將水層冷凍，接著凍乾至乾以得出標題化合物。

中間物 28

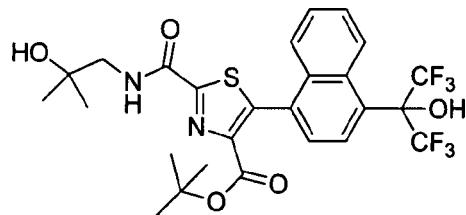
(S)-*N*-((1-羥基環丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺

【0175】 將 EDCI (4.9 g, 26 mmol) 加至由 1-(胺基甲基)環丁醇(1.3 g, 13 mmol)、(S)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸鉀(3.6 g, 13 mmol, 中間物 28, 步驟 a)、HOBr (3.5 g, 26 mmol)、DIPEA (6.9 mL, 39 mmol)、及 THF (100 mL) 所組成之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 16 小時，之後用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。將混合物用 H₂O (50 mL) 及鹽水(30 mL)洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、然後濃縮至乾。將殘餘物藉由使用 Phenomenex Synergi Max-RP 250 mm × 50 mm × 10 μm 管柱之製備型 HPLC 純化 (沖提液：5% 至 45% (v/v) 的 CH₃CN 及 H₂O，且含 0.225% HCOOH)，然後將純

餾分收集然後濃縮至乾。將殘餘物懸浮於水(10 mL)中、使用乾冰/丙酮將混合物冷凍、接著將其凍乾至乾以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 1：步驟 a

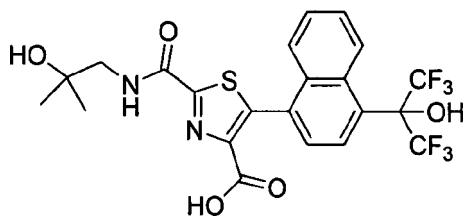
5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯



【0176】 將 2-(4-溴萘-1-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(600 mg, 2.00 mmol, 中間物 1)、2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯(746 g, 2.00 mmol, 中間物 10)、KOAc(392 mg, 4.00 mmol)、Pd(OAc)₂(100 mg, 0.445 mmol)及 PPh₃(524 mg, 2.00 mmol)在 DMF(10 mL)中之溶液用氮氣沖洗 5 分鐘接著在 120°C 下攪拌過夜。將所得溶液冷卻至室溫、濃縮至乾，然後殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈黃色固體之標題化合物。

實例 1：步驟 b

5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸

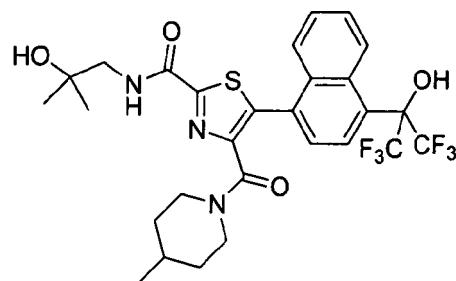


【0177】 於 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸三級丁酯(200 mg, 0.338 mmol, 實例 1, 步驟 a)在 MeOH(2 mL)中之溶液中加入 HCl 在 MeOH(3 M, 2 mL, 6.00 mmol)

中之溶液，然後在室溫下將溶液攪拌 1 小時。將所得溶液濃縮至乾。將殘餘物用己烷研製然後在真空下乾燥以提供呈白色固體之標題化合物。

實例 1

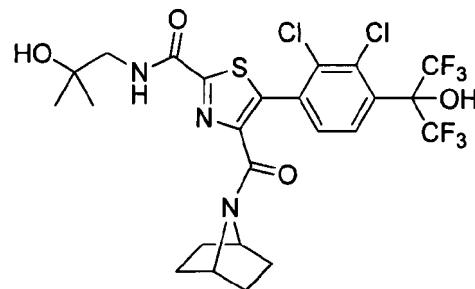
5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)萘-1-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(4-甲基哌啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0178】 在室溫下將 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)萘-1-基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸(179 mg, 0.337 mmol, 實例 1, 步驟 b)、4-甲基-哌啶(45 mg, 0.45 mmol)、DIPEA (129 mg, 1.00 mmol) 及 HATU (122 mg, 0.321 mmol) 在 DMF (3.0 mL) 中之溶液攪拌過夜。將所得溶液用水稀釋然後用 EtOAc (× 3) 萃取。將合併之有機層接續用水 (× 3) 及鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 9.13-9.10 (m, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.44-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.29-1.28 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 1H), 0.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.47-0.44 (m, 1H), -0.22-0.26 (m, 1H). MS (ESI): m/z 618.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

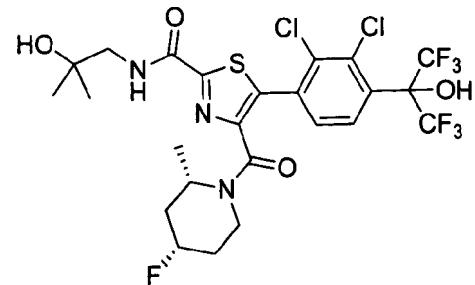
實例 2

4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羧基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0179】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸(200 mg, 0.36 mmol, 中間物 9)、7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽(54 mg, 0.40 mmol)、DIPEA (139 mg, 1.08 mmol)及 HATU (164 mg, 0.43 mmol)在 DMF (5 mL)中之溶液攪拌過夜然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.80-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97-1.40 (m, 8H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): m/z 634.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

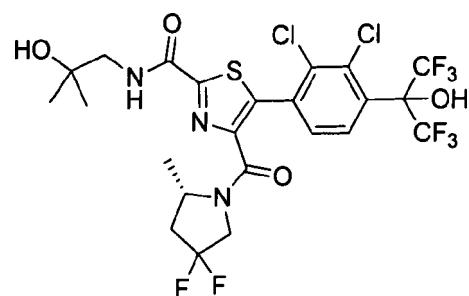
實例 2/1 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-((2S,4S)-4-氟-2-甲基哌啶-1-羧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0180】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用(2S,4S)-4-氟-2-甲基哌啶鹽酸鹽（中間物 13）取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 旋轉異構體之混合物): δ ppm 7.73-7.52 (m, 2H), 5.34-3.94 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.38-3.21 (m, 1H), 2.22-1.42 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.29-0.88 (m, 5H). MS (ESI): m/z 654.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

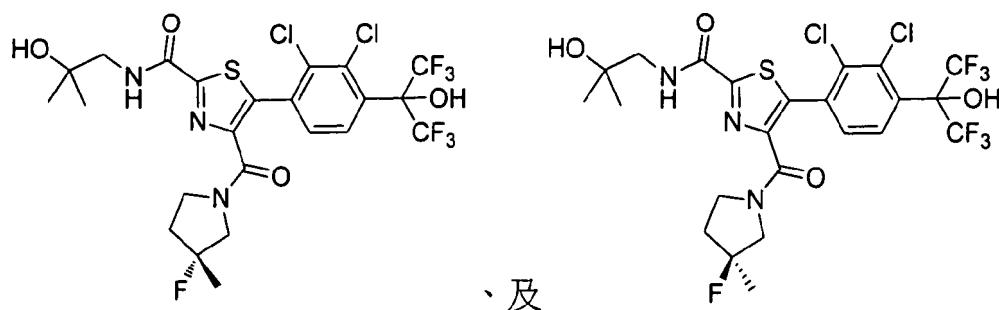
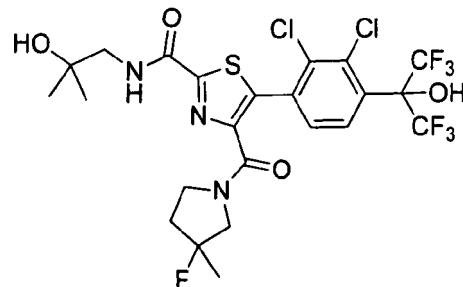
實例 2/2 : (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4,4-二

氟-2-甲基吡咯啶-1-羧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噁唑-2-羧醯胺



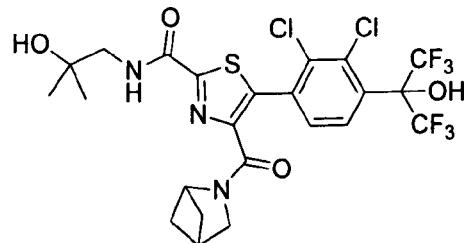
【0181】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用(*S*)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽（中間物 12）取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 旋轉異構體之混合物): δ ppm 7.73 (br s, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 5.49-3.42 (m, 5H), 2.63-1.93 (m, 3H), 1.38-1.25 (m, 10H).
MS (ESI): m/z 658.0 [M+H]⁺。

實例 2/3a、實例 2/3b 及實例 2/3c：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(3-氟-3-甲基吡咯啶-1-羧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噁唑-2-羧醯胺



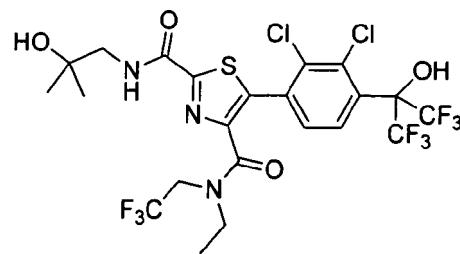
【0182】 標題化合物（實例 2/3a）係如實例 2 中所述者製備，並且使用 3-氟-3-甲基吡咯啶取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。外消旋物實例 2/3a 係藉由掌性 HPLC (Chiralpak ID 4.6 × 150 mm 管柱；相：己烷/IPA = 9:1；流率：1.0 mL/分鐘； $w = 254$ nM； $T = 35^\circ\text{C}$) 來分離以得出兩個鏡像異構物。第一個沖提異構物為實例 2/3b： ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 旋轉異構體之混合物): δ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 3.82-3.41 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.05-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 6H). MS: m/z 640.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。第二個沖提異構物為實例 2/3c： ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 旋轉異構體之混合物): δ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 3.82-3.41 (m, 6H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.05-1.51 (m, 5H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): m/z 640.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/4：4-(2-氮雙環[2.1.1]己烷-2-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



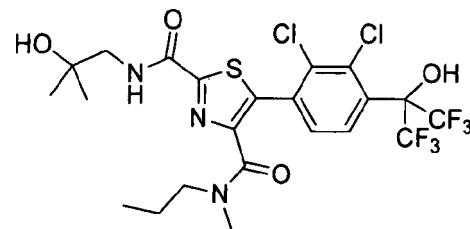
【0183】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 2-氮雙環[2.1.1]己烷取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 旋轉異構體之混合物): δ ppm 7.76 (br s, 1H), 7.65-7.51 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.52-3.45 (m, 6H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 3H), 1.38-1.31 (m, 7H), 1.08-1.06 (m, 1H). MS (ESI): m/z 620.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/5：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4 -乙基- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)- N^4 -(2,2,2-三氟乙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



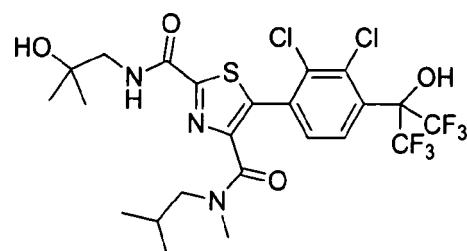
【0184】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*-乙基-2,2,2-三氟乙胺取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.74-7.47 (m, 3H), 5.51 (br s, 1H), 4.24-3.38 (m, 6H), 1.89 (br s, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.18-1.13 (m, 3H). MS (ESI): m/z 664.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/6：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)- N^4 -甲基- N^4 -丙基噻唑-2,4-二羧醯胺



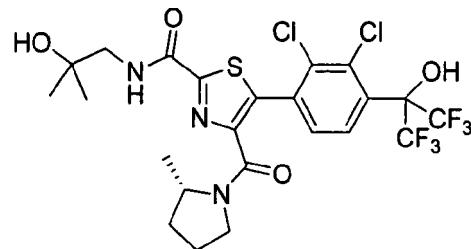
【0185】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*-甲基丙-1-胺取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.62-7.51 (m, 3H), 5.53 (br s, 1H), 3.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.83-0.74 (m, 3H). MS (ESI): m/z 610.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/7：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)- N^4 -異丁基- N^4 -甲基噻唑-2,4-二羧醯胺



【0186】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*,2-二甲基丙-1-胺取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.78-7.53 (m, 3H), 5.70 (br s, 1H), 3.48 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1.3H), 2.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.7H), 2.93 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.93-1.65 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.77-0.71 (m, 6H). MS (ESI): m/z 624.1 [M+H]⁺。

實例 2/8 : (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺

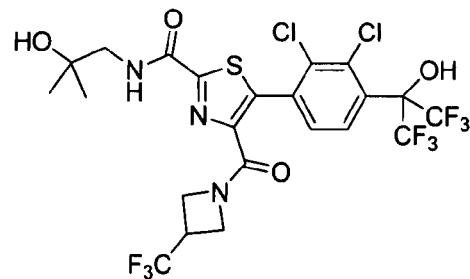


【0187】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用(S)-2-甲基吡咯啶取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.73-7.50 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 5H), 2.10-1.50 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 622.1 [M+H]⁺。

實例 2/8 之替代合成

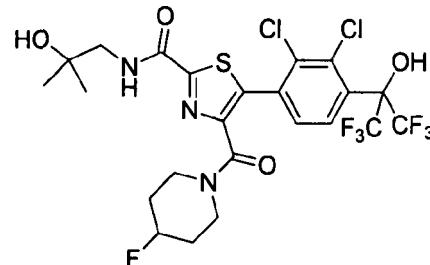
【0188】 標題化合物係如實例 15 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 2/9 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(3-(三氟甲基)吖唑-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



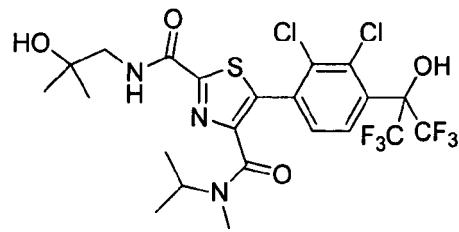
【0189】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 3-(三氟甲基)吖唑取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.85-7.60 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): m/z 662.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/10：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噁唑-2-羧醯胺



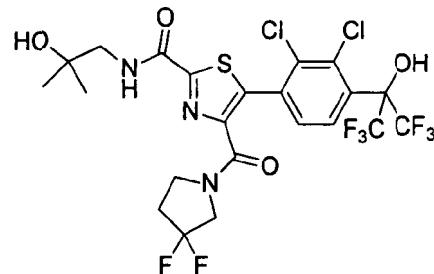
【0190】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 4-氟哌啶取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.46-8.42 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93-4.76 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.70-3.40 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.74-1.40 (m, 4H), 1.13 (s, 6H). MS (ESI): m/z 640.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/11：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)- N^4 -異丙基- N^4 -甲基噁唑-2,4-二羧醯胺



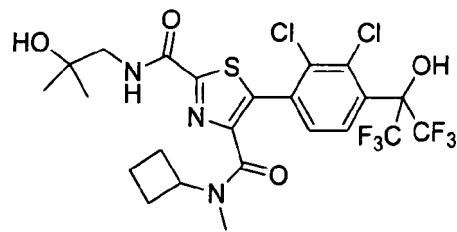
【0191】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*-甲基丙-2-胺取代 7-氨基-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.80-7.50 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.80-4.65 (m, 0.46 H), 3.90-3.80 (m, 0.54 H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.84 (s, 1.62H), 2.65 (s, 1.38H), 1.31 (s, 6H), 1.06-1.04 (d, J = 6.6 Hz, 6H). MS (ESI): m/z 610.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/12：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



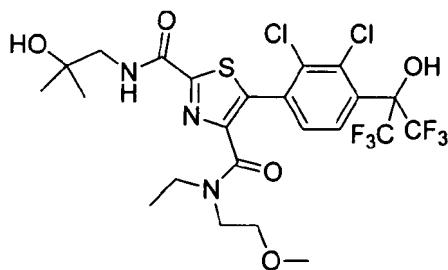
【0192】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 3,3-二氟吡咯啶取代 7-氨基-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.79-7.61 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 1.32 (s, 6H). MS (ESI): m/z 644.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/13： N^4 -環丁基-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)- N^4 -甲基噻唑-2,4-二羧醯胺



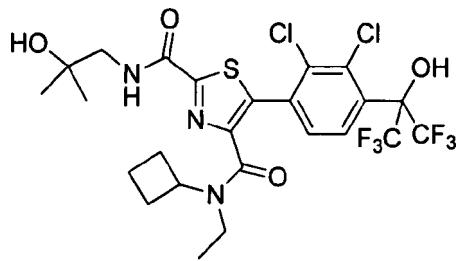
【0193】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*-甲基環丁胺取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.72-7.63 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.84-4.75 (m, 0.25 H), 4.21-4.15 (m, 0.75 H), 3.48-3.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.97 (s, 2.25H), 2.79 (s, 0.75H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 3H), 1.31 (s, 6H). MS (ESI): m/z 622.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/14：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*⁴-乙基-*N*²-(2-羥基-2-甲基丙基)-*N*⁴-(2-甲氧基乙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



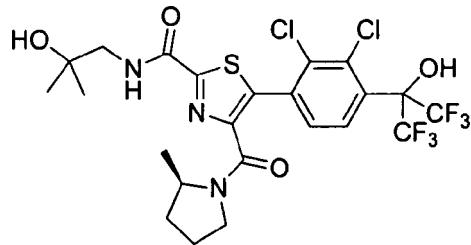
【0194】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*-乙基-2-甲氧基乙胺取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.74-7.54 (m, 3H), 5.40 (br s, 1H), 3.60-3.45 (m, 7H), 3.37-3.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.23-1.06 (m, 3H). MS (ESI): m/z 640.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 2/15：*N*⁴-環丁基-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*⁴-乙基-*N*²-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0195】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用 *N*-乙基環丁胺取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.66-7.50 (m, 3H), 4.07-3.21 (m, 4H), 2.09-1.48 (m, 7H), 1.34 (s, 6H), 1.26-1.15 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 3H). MS (ESI): m/z 636.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

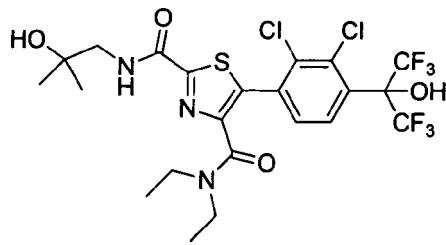
實例 2/16：(*R*)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-基)噻唑-2-羧醯胺



【0196】 標題化合物係如實例 2 中所述者製備，並且使用(*R*)-2-甲基吡咯啶取代 7-氮-雙環[2.2.1]庚烷鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 7.74-7.50 (m, 3H), 5.51 (br s, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 5H), 2.11-1.50 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 622.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

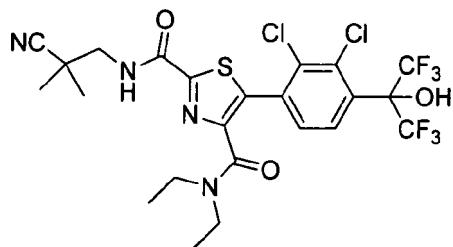
實例 3

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



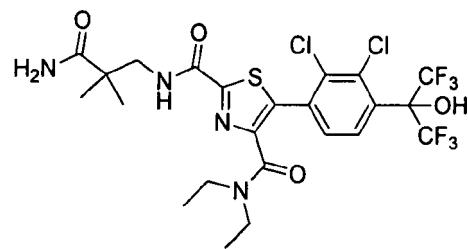
【0197】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸鋰(142 mg, 0.26 mmol, 中間物 7)、1-胺基-2-甲基-丙-2-醇(27.6 mg, 0.310 mmol)、DIPEA (101 mg, 0.783 mmol) 及 HATU (118 mg, 0.310 mmol) 在 DMF (5.0 mL) 中之溶液攪拌過夜。將所得溶液濃縮至乾，然後殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.75 (br s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.25-3.22 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.12-1.05 (m, 6H). MS (ESI): m/z 610.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 3/1： N^2 -(2-氰基-2-甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4,N^4 -二乙基噻唑-2,4-二羧醯胺



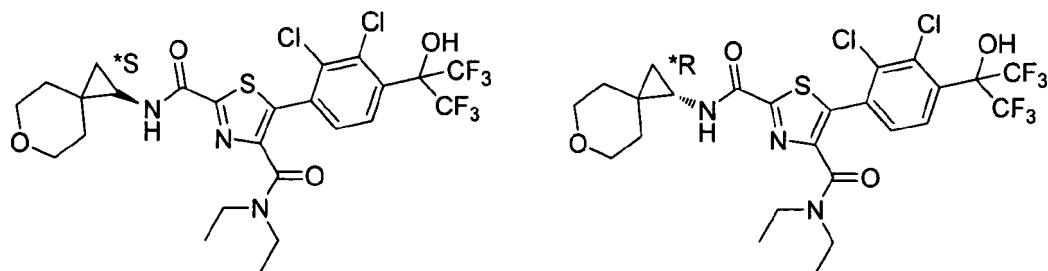
【0198】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用 3-胺基-2,2-二甲基丙腈取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ ppm 9.23-9.15 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.35-3.18 (m, 4H), 1.33 (s, 6H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 619.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 3/2： N^2 -(3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4,N^4 -二乙基噻唑-2,4-二羧醯胺



【0199】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用 3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.91-7.90 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.56-7.26 (m, 1H), 5.80 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.18-1.07 (m, 6H). MS (ESI): m/z 637.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

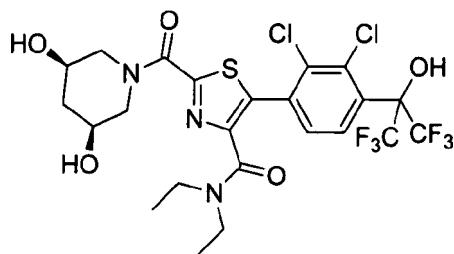
實例 3/3a 及實例 3/3b：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(6-氧螺[2.5]辛-1-基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0200】 外消旋標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用 6-氧螺[2.5]辛-1-胺取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。外消旋物係藉由掌性 HPLC (Chiralpak AD-H 管柱，己烷:EtOH:二乙胺 = 90/10/0.2) 來分離以得出兩個分離的鏡像異構物。第一個沖提鏡像異構物為實例 3/3a： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.75-7.65 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 1H). MS (ESI): 648.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。第二個沖提鏡像異構物為實例 3/3b： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.80-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H),

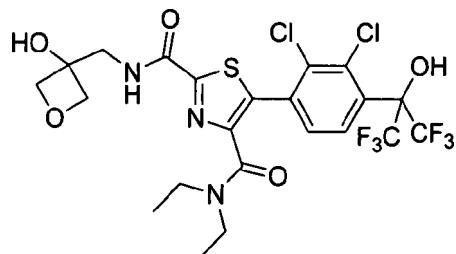
2.85-2.81 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 3H), 1.08-0.95 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 1H). MS (ESI): 648.0 m/z [M+H]⁺ 。

實例 3/4 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((3*R*,5*S*)-3,5-二羥基哌啶-1-羧基)-*N,N*-二乙基噻唑-4-羧醯胺



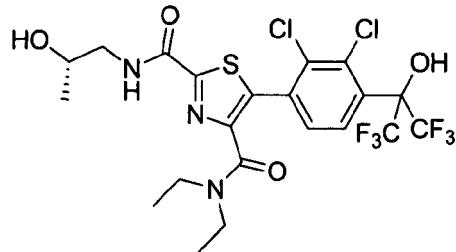
【0201】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用(3*R*,5*S*)-哌啶-3,5-二醇取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.74 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 1H), 4.18 (m, 3H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 6H). MS (ESI): m/z 638.0 [M+H]⁺ 。

實例 3/5 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N⁴,N⁴*-二乙基-*N²*-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)噻唑-2,4-二羧醯胺



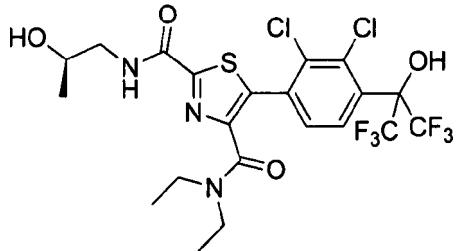
【0202】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用 3-(胺基甲基)氧雜環丁烷-3-醇取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.80-7.74 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.60-4.58 (m, 2H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 6H). MS (ESI): m/z 624.0 [M+H]⁺ 。

實例 3/6 : (S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基-N²-(2-羥基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



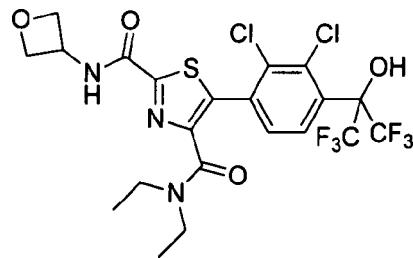
【0203】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用(S)-1-胺基丙-2-醇取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.76-7.54 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 6H). MS (ESI): 596.1 m/z [M+H]⁺。

實例 3/7 : (R)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基-N²-(2-羥基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



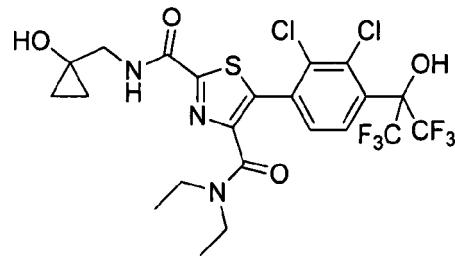
【0204】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用(R)-1-胺基丙-2-醇取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.76-7.54 (m, 3H), 5.49 (br s, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.46-3.18 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 6H). MS (ESI): 596.0 m/z [M+H]⁺。

實例 3/8 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基-N²-(氧雜環丁烷-3-基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0205】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用氫雜環丁烷-3-胺取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.75-7.72 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 6H). MS (ESI): m/z 594.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

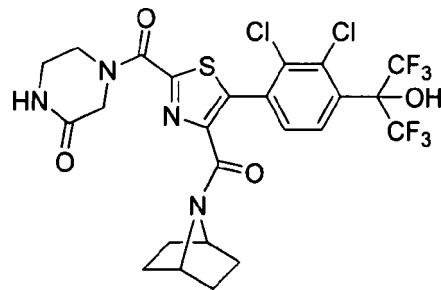
實例 3/9 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(1-羥基環丙基)甲基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0206】 標題化合物係如實例 3 中所述者製備，並且使用 1-(胺基甲基)環丙醇取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.75-7.66 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.06 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.72-0.68 (m, 2H). MS (ESI): m/z 608.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 3/10

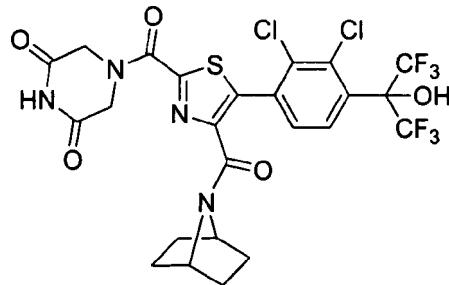
4-(4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羰基)哌啶-2-酮



【0207】 標題化合物係使用如實例 3 所述之程序而製備自 4-(7-氨基雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羧酸鋰 (中間物 19)，並且使用哌啶-2-酮(piperazin-2-one)取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.00 - 7.71 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.61-4.40 (m, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.85 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.67-1.40 (m, 8H). MS (ESI): m/z 645.5 [M+H] $^+$ 。

實例 3/11

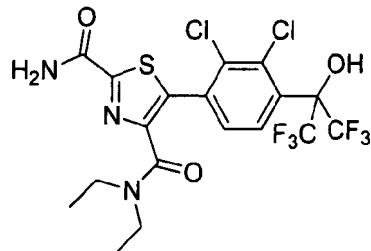
4-(4-(7-氨基雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羥基)哌啶-2,6-二酮



【0208】 標題化合物係使用如實例 3 所述之程序而製備自 4-(7-氨基雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羧酸鋰 (中間物 19)，並且使用哌啶-2,6-二酮取代 1-胺基-2-甲基-丙-2-醇。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 11.52 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.91-7.60 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 1.69-1.55 (m, 4H), 1.55-1.42 (m, 4H). MS (ESI): m/z 658.9 [M+H] $^+$ 。

實例 4

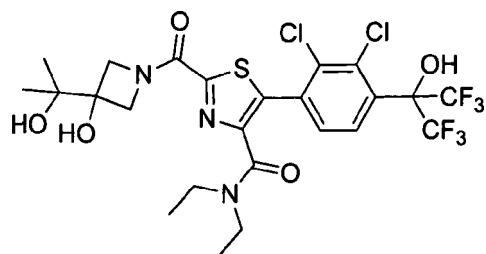
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基噻唑-2,4-二羧醯胺



【0209】 在高壓釜中在 80°C 下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.35 mmol, 中間物 7, 步驟 a)在 NH₃ 在乙醇(4 M, 5.0 mL, 20.0 mmol)中之溶液中的混合物攪拌過夜。將所得溶液冷卻至室溫、濃縮至乾，然後殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 8.20-7.65 (br s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.31-3.47 (m, 4H), 1.04-1.17 (m, 6H). MS (ESI): m/z 538.0 [M+H]⁺。

實例 5

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(3-羥基-3-(2-羥基丙-2-基)吖唑-1-羰基)噻唑-4-羧醯胺

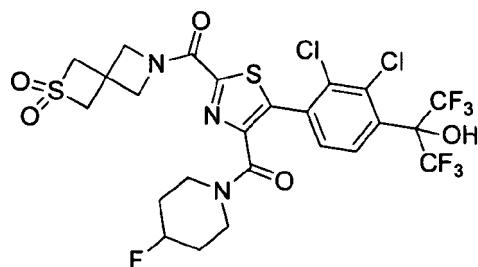


【0210】 於 3-(2-羥基丙-2-基)吖唑-3-醇(50 mg, 0.38 mmol, 中間物 11)在 MeOH (10 mL)中之溶液中加入 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯(216 mg, 0.381 mmol, 中間物 7, 步驟 a)及 K₂CO₃ (105 mg, 0.761 mmol)。在加入後，在室溫下將混合物攪拌 12 小時。將混合物倒入水(30 mL)中然後用 EtOAc (20 mL × 3)萃

取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)，接著藉由 prep-HPLC (0.05% TFA 作為添加劑) 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ ppm 8.11-7.49 (m, 2H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.56-3.38 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 9H), 1.09 (m, 3H). MS (ESI): m/z 651.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 6

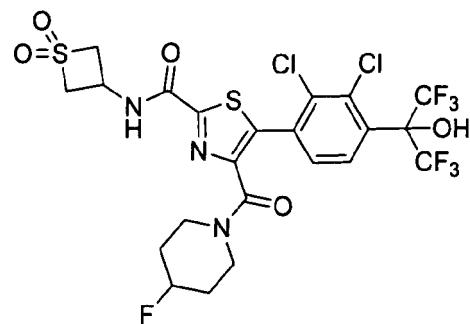
(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(2,2-二氧橋-2-硫-6-氨基螺[3.3]庚烷-6-羧基)噻唑-4-基)(4-氟哌啶-1-基)甲酮



【0211】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羧基)噻唑-2-羧酸鋰(339 mg, 0.61 mmol, 中間物 8)在 DCM (10 mL) 中之溶液中加入 DIPEA (314 mg, 2.44 mmol) 及 HOAt (331 mg, 2.44 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘，接著將 2-硫-6-氨基螺[3.3]庚烷 2,2-二氧草酸酯(117 mg, 0.61 mmol)加入然後在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。接著將 HATU (466 mg, 1.22 mmol)加入，然後在室溫下將混合物攪拌過夜、用 H_2O 稀釋然後用 DCM 萃取。將有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)，接著藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ ppm 7.93 (br s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 4.97-4.75 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 6H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.86-1.74 (m, 4H). MS (ESI): m/z 698.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

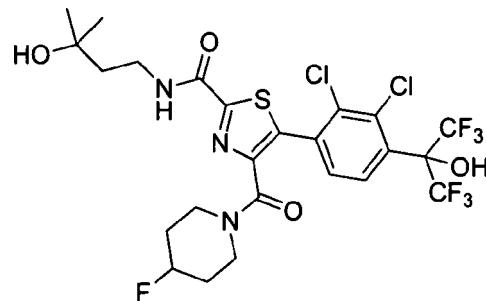
實例 6/1 : 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(1,1-二氧

橋硫雜環丁烷-3-基)-4-(4-氟哌啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0212】 標題化合物係如實例 6 中所述者製備，並且使用 3-胺基硫雜環丁烷 1,1-二氫取代 2-硫-6-氮-螺[3.3]庚烷 2,2-二氫草酸酯。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 3H), 3.34 (s, 2H), 1.83-1.63 (m, 4H). MS (ESI): m/z 672.0 [M+H]⁺。

實例 6/2：5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羧基)-N-(3-羥基-3-甲基丁基)噻唑-2-羧醯胺

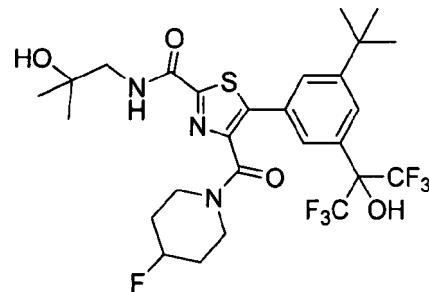


【0213】 標題化合物係如實例 6 中所述者製備，並且使用 4-胺基-2-甲基丁-2-醇取代 2-硫-6-氮-螺[3.3]庚烷 2,2-二氫草酸酯。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 8.08-8.03 (m, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.99-5.70 (br s, 1H), 4.81 (d, J = 47.4 Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.64 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 4H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI): m/z 654.0 [M+H]⁺。

§

實例 7

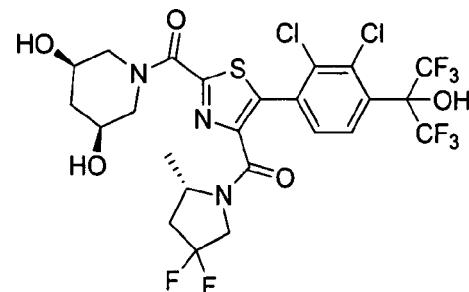
5-(3-(三級丁基)-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4-氟哌啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0214】 在室溫下在氮氣中於 4-(4-氟哌啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺(263 mg, 0.8 mmol, 中間物 6/1)、2-(3-溴-5-(三級丁基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(335 mg, 0.87 mmol; 中間物 5)、PPh₃ (230 mg, 0.87 mmol)及 KOAc (157 mg, 1.6 mmol)在 DMF (15 mL)中之溶液中加入 Pd(OAc)₂ (37 mg, 0.16 mmol)。接著在 110°C 下將混合物加熱過夜、冷卻至室溫然後過濾。將濾餅用 EtOAc 洗滌。將有機層用水、鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化，接著藉由 prep-TLC (DCM/MeOH = 1/1)純化以得出呈白色固體之標題化合物。
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.85-7.81 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.80 (br s, 1H), 4.84-4.67 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 1.92-1.54 (m, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.29-1.25 (m, 6H). MS (ESI): m/z 628.2 [M+H]⁺。

實例 8

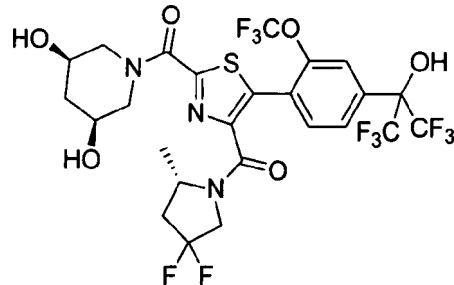
(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((3R,5S)-3,5-二羥基哌啶-1-羰基)噻唑-4-基)((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



【0215】 在室溫下將(S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.16 mmol, 中間物 14)、(3R, 5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽(25 mg, 0.16 mmol)及 K_2CO_3 (49 mg, 0.36 mmol)在 MeOH (5 mL)中之溶液攪拌過夜、倒入水(50 mL)中，然後用 EtOAc (20 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 9.17 (br s, 1H), 7.87-7.65 (m, 2H), 5.19-4.87 (m, 3H), 4.40-3.54 (m, 6H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.73-2.45 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.35 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 1.29-1.21 (m, 3H). MS (ESI): m/z 685.7 [M+H] $^+$ 。

實例 9

((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羥基哌啶-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-基)甲酮

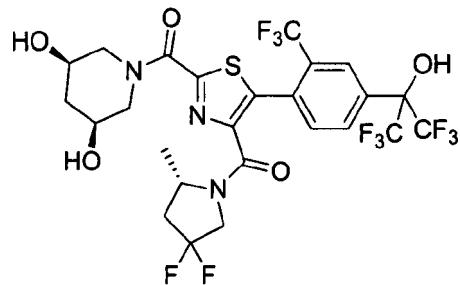


【0216】 於 2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(200 mg, 0.49 mmol, 中間物 4/1)及((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)(2-((3R,5S)-3,5-二羥基哌啶-1-羰基)噻唑-4-基)甲酮(148 mg, 0.38 mmol, 中間物 15)在 DMF (6 mL)中之溶液中加入 $KOAc$ (74 mg, 0.76 mmol)、 PPh_3 (199 mg, 0.759 mmol)及 $Pd(OAc)_2$ (85 mg, 0.38 mmol)。在加入後，在 $110^\circ C$ 下在 N_2 中將反應混合物攪拌過夜。將反應混合物倒入水(20 mL)中然後用 EtOAc (10 mL \times 3)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 9.29 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H),

7.71-7.69 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 5.13-4.89 (m, 2H), 4.46-4.31 (m, 2H), 4.12-3.84 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.41-1.14 (m, 4H). MS (ESI): m/z 701.7 [M+H]⁺。

實例 9/1

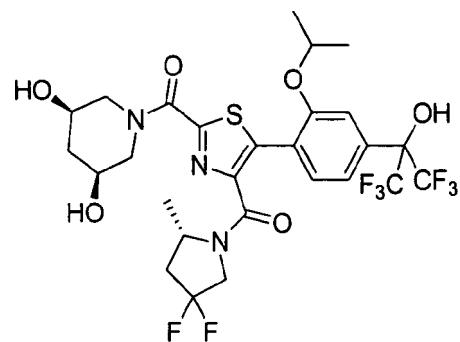
*((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)(2-((3*R*,5*S*)-3,5-二羟基哌啶-1-羧基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)甲酮*



【0217】 標題化合物係如實例 9 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4）取代 2-(4-溴-3-(三氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.33 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 5.15-4.91 (m, 2H), 4.44-4.34 (m, 1H), 4.30-4.02 (m, 2H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.35-2.05 (m, 3H), 1.41-1.30 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 3H). MS (ESI): m/z 685.7 [M+H]⁺。

實例 9/2

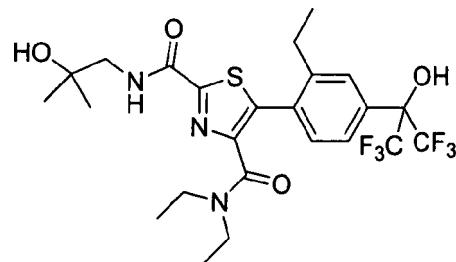
*((S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)(2-((3*R*,5*S*)-3,5-二羟基哌啶-1-羧基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-异丙氧基苯基)噻唑-4-基)甲酮*



【0218】 標題化合物係如實例 9 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-3-異丙氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4/2）取代 2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ ppm 8.92 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 5.12-4.93 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.36-2.05 (m, 3H), 1.46-1.17 (m, 10H), 1.06-1.04 (m, 1H). MS (ESI): m/z 675.8 [M+H] $^+$ 。

實例 9/3

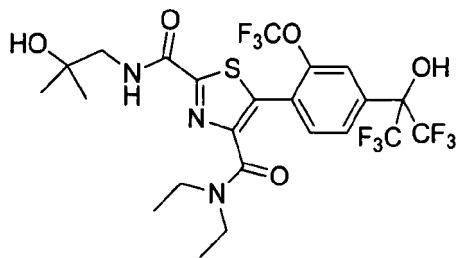
N^4,N^4 -二乙基-5-(2-乙基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0219】 標題化合物係如實例 9 中所述者製備，並且起始自 N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺（中間物 6）及 2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3）。 ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.69-7.64 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.21-1.16 (m, 3H), 0.99-0.91 (m, 6H). MS (ESI): m/z 570.1 [M+H] $^+$ 。

實例 9/4

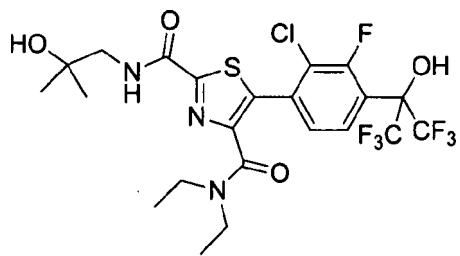
N^4,N^4 -二乙基-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺



【0220】 標題化合物係如實例 9 中所述者製備，並且起始自 N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺（中間物 6）及 2-(4-溴-3-三氟甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4/1）。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.76-7.58 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 3.55-3.44 (m, 4H), 3.22-3.11 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.18-1.03 (m, 6H). MS (ESI): m/z 626.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 9/5

5-(2-氯-3-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)- N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺

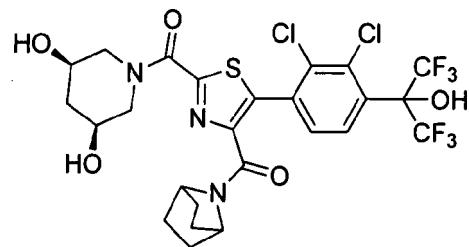


【0221】 標題化合物係如實例 9 中所述者製備，並且起始自 N^4,N^4 -二乙基- N^2 -(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺（中間物 6）及 2-(4-溴-3-氯-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/1）。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ ppm 7.76-7.72 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.50-3.38 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.11-1.00 (m, 6H). MS (ESI): m/z 594.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 10

(4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-

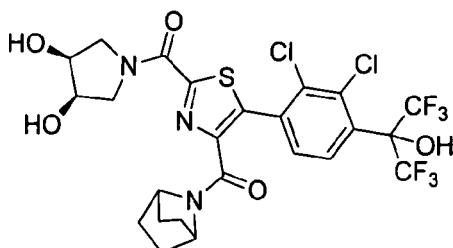
基)苯基)噻唑-2-基)((3*R*,5*S*)-3,5-二羥基哌啶-1-基)甲酮



【0222】 將 4-(7-氨基雙環[2.2.1]庚烷-7-羧基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-羧酸乙酯(200 mg, 338 μ mol; 中間物 16)、(3*R*,5*S*)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽(50 mg, 0.33 mmol)及 K_2CO_3 (102 mg, 744 μ mol)在 MeOH (10 mL)中之溶液在室溫下攪拌過夜、倒入水(50 mL)中，然後用 EtOAc (20 mL \times 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、濃縮至乾，然後藉由 prep-HPLC 純化以得出呈黃色固體之標題化合物。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.02-7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.25-5.14 (m, 2H), 5.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.98 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 8H), 1.39-1.31 (m, 1H). MS (ESI): m/z 661.7 [M+H]⁺。

實例 10/1

(4-(7-氨基雙環[2.2.1]庚烷-7-羧基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-2-基)((3*S*,4*R*)-3,4-二羥基吡咯啶-1-基)甲酮

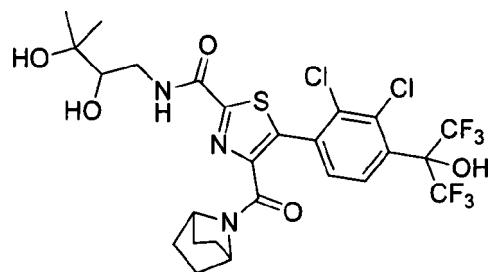


【0223】 標題化合物係使用如實例 10 所述之程序製備，並且使用(3*S*,4*R*)-吡咯啶-3,4-二醇鹽酸鹽取代(3*R*,5*S*)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ ppm 9.20 (br s, 1H), 8.03-7.83 (m, 1H), 7.65 (d, J =

8.0 Hz, 1H), 5.12-5.04 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.25-4.10 (m, 3H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 8H). MS (ESI): m/z 647.7 [M+H]⁺。

實例 10/2

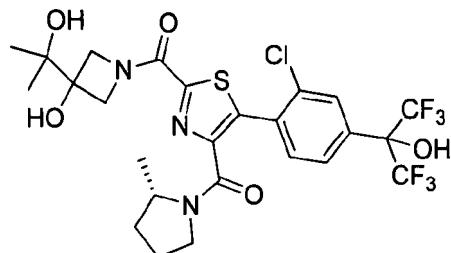
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2,3-二羥基-3-甲基丁基)噻唑-2-羧醯胺



【0224】 標題化合物係使用如實例 10 所述之程序製備，並且使用 1-胺基-3-甲基丁烷-2,3-二醇取代(3*R*,5*S*)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.59-8.56 (m, 1H), 7.98-7.62 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 1.52-1.36 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). MS (ESI): m/z 663.7 [M+H]⁺。

實例 10/3

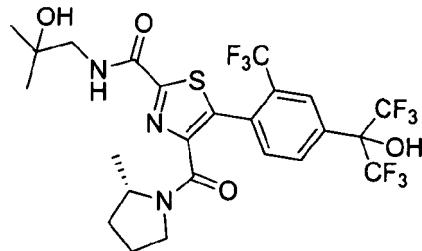
(S)-(5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(3-羥基-3-(2-羥基丙-2-基)吖唑-1-羰基)噻唑-4-基)(2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



【0225】 標題化合物係使用如實例 10 所述之程序製備，並且起始自 *(S)*-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧酸乙酯（中間物 16/1），且使用 3-(2-羥基丙-2-基)呡唑-3-醇（中間物 11）取代 *(3R,5S)*-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。 ^1H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 4.51-4.38 (m, 2H), 4.18-4.16 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.14-1.57 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 9H). MS (ESI): m/z 630.1 [M+H]⁺。

實例 10/4

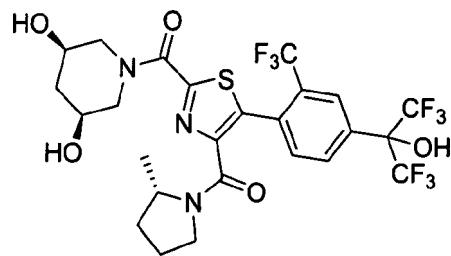
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺



【0226】 標題化合物係使用如實例 10 所述之程序製備，並且起始自 *(S)*-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧酸乙酯（中間物 16/2），且使用 1-胺基-2-甲基丙-2-醇取代 *(3R,5S)*-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。 ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 4.44-4.12 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.08-1.53 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.19-1.15 (m, 3H). MS (ESI): m/z 622.2 [M+H]⁺。

實例 10/5

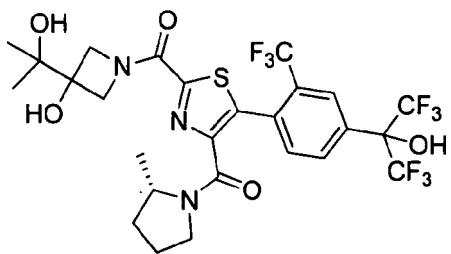
((3R,5S)-3,5-二羥基哌啶-1-基)(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-((*S*)-2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-基)甲酮



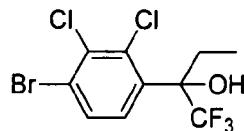
【0227】 標題化合物係使用如實例 10 所述之程序製備，並且起始自 (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酸乙酯 (中間物 16/2)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 8.09-8.04 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 1H), 5.53-5.17 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.69-3.45 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.20-1.74 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 2H). MS (ESI): m/z 650.1 [M+H]⁺。

實例 10/6

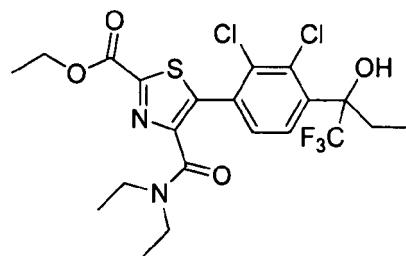
(S)-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-2-(3-羟基-3-(2-羟基丙-2-基)吖唑-1-羧基)噻唑-4-基)(2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



【0228】 標題化合物係使用如實例 10 所述之程序製備，並且起始自 (S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-(三氟甲基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酸乙酯 (中間物 16/2)，且使用 3-(2-羟基丙-2-基)吖唑-3-醇 (中間物 11) 取代(3R, 5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ ppm 8.06-8.00 (m, 2H), 7.77-7.31 (m, 1H), 5.94-5.89 (m, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.77-3.58 (m, 3H), 2.00 -1.88 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 9H). MS (ESI): m/z 664.2 [M+H]⁺。

實例 11：步驟 a**2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1-三氟丁-2-醇**

【0229】 在-30°C下在 N₂ 氛圍中於 1-(4-溴-2,3-二氯苯基)-2,2,2-三氟乙酮(2.0 g, 6.2 mmol, 中間物 2, 步驟 a)在 THF (20 mL)中之溶液中逐滴加入乙基氯化鎂(4.50 mL, 2.8 M 在 THF 中, 12.6 mmol), 然後在室溫下將混合物攪拌 5 小時。在 0°C 下將溶液用 NH₄Cl 水溶液稀釋, 然後用 EtOAc (× 2)萃取。將合併之有機層用 H₂O 及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾, 然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 30/1)以得出呈黃色固體之標題化合物。

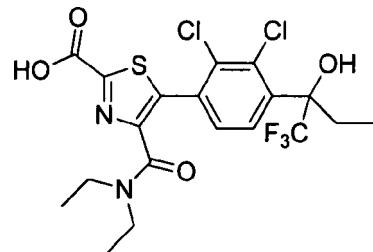
實例 11：步驟 b**5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯**

【0230】 將 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1-三氟丁-2-醇(2.0 g, 5.7 mmol, 實例 11, 步驟 a)、4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯(1.4 g, 5.7 mmol, 中間物 6, 步驟 a)、KOAc (1.1 g, 11.4 mmol)、Pd(OAc)₂ (650 mg, 2.9 mmol)及 PPh₃ (760 mg, 2.9 mmol)在 DMF (10 mL)中之溶液用 N₂ 沖洗 5 分鐘, 接著在 110°C 下攪拌過夜。將所得溶液冷卻至室溫、用 H₂O 稀釋然後用 EtOAc (× 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃

縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 11：步驟 c

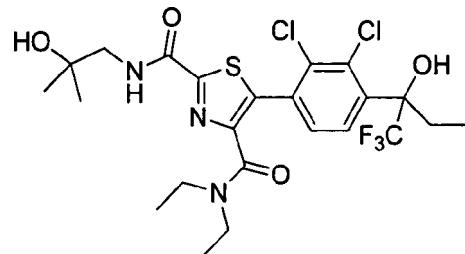
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸



【0231】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸乙酯(1.0 g, 2.0 mmol, 實例 11, 步驟 b)在 EtOH (5 mL) 及 H₂O (1 mL)的混合物中之溶液中加入 KOH (213 mg, 3.80 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌 3 小時。將溶液濃縮至乾，然後將殘餘物溶於 H₂O 中。在以冰浴冷卻下，用 2 N HCl 水溶液將 pH 調整至約 5。接著將混合物用 EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用 H₂O 及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以得出呈黃色固體之標題化合物。

實例 11a

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基-N²-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺 (外消旋物)

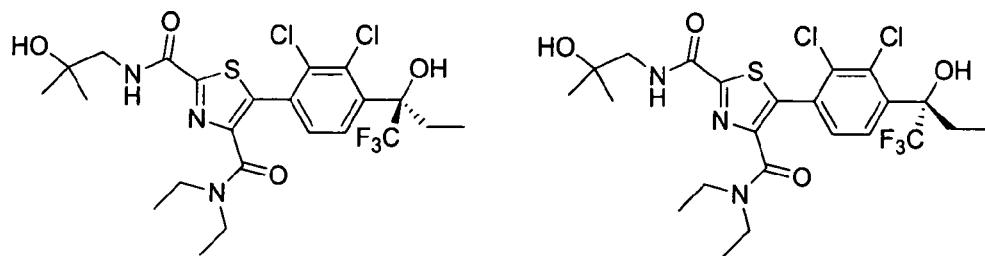


【0232】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-4-(二乙基胺甲醯基)噻唑-2-羧酸(600 mg, 1.2 mmol, 實例 11, 步驟 c)、1-胺

基-2-甲基-丙-2-醇(118 mg, 1.33 mmol)、HATU (916 mg, 2.41 mmol)及 DIPEA (311 mg, 2.41 mmol)在 DCM (5 mL)中之混合物攪拌 3 小時。將混合物倒入 H₂O 中然後用 DCM (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層用水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 3/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 11b 及實例 11c：

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基-N²-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺 (分離之單獨鏡像異構物)

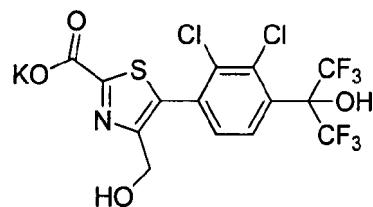


【0233】 將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1-三氟-2-羥基丁-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二乙基-N²-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2,4-二羧醯胺 (外消旋物, 實例 11a) 藉由掌性 SFC (管柱 : Chiralpak IE, 5 μ M 4.6 × 250 mm, 沖提液 : CO₂/MeOH 80:20, (0.2% DEA), 管柱溫度 40.1°C) 分離以得出兩個分離之鏡像異構物。第一個沖提鏡像異構物為實例 11b : ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.07-1.00 (m, 6H), 0.92-0.87 (m, 3H). MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]⁺。第二個沖提鏡像異構物為實例 11c : ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.07-1.00 (m, 6H), 0.92-0.87 (m, 3H). MS (ESI): m/z 570.1 [M+H]⁺。

實例 12 : 步驟 a

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧

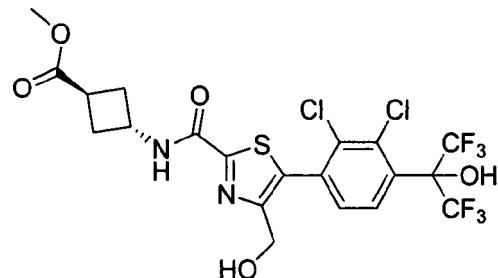
酸鉀



【0234】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯(2.08 g, 4.17 mmol, 中間物 14, 步驟 b)及 KOH (468 mg, 8.35 mmol)在 MeOH (25 mL)及 H₂O (5.0 mL)的混合物中之溶液攪拌過夜、濃縮至乾、懸浮於 Et₂O 中、過濾、然後在真空下乾燥以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 12：步驟 b

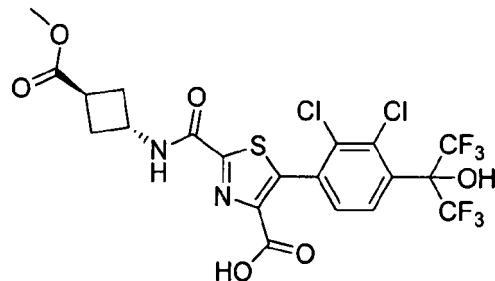
反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷羧酸甲酯



【0235】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸鉀(1.16 g, 2.00 mmol, 實例 12, 步驟 a)、反-3-胺基-環丁烷羧酸甲酯鹽酸鹽(398 mg, 2.40 mmol)、DIPEA (645 mg, 5.00 mmol)及 HATU (736 mg, 2.00 mmol)在 DMF (15 mL)中之溶液攪拌過夜、濃縮至乾、用水稀釋然後用 EtOAc 萃取三次。將合併之有機層接續用水洗滌三次及用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 2/1 至 1/2)以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 12：步驟 c

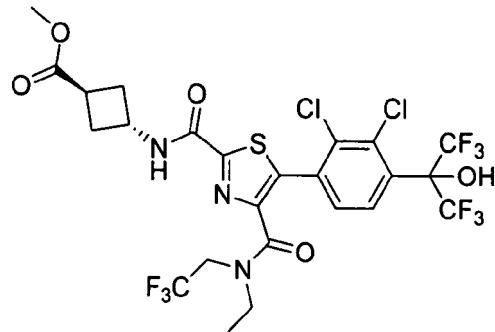
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((反-3-(甲氧基羰基)環丁基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸



【0236】 於反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷羧酸甲酯(558 mg, 0.960 mmol, 實例 12, 步驟 b)在 MeCN (10 mL)及 H₂O (5.0 mL)中之溶液中加入碘苯二乙酸酯(1.28 g, 4.0 mmol)及 TEMPO (151 mg, 0.966 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌 5 小時、濃縮至乾、然後用 EtOAc (× 3)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 1/2)以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 12：步驟 d

反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷羧酸甲酯

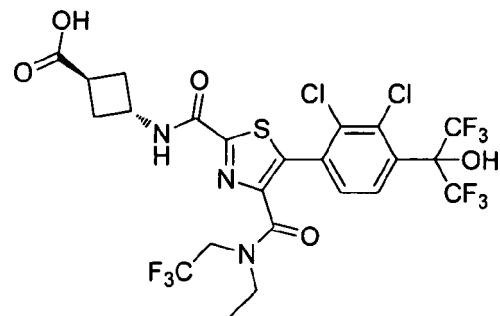


【0237】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((反-3-(甲氧基羰基)環丁基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸(249 mg, 0.418 mmol, 實例 12, 步驟 c)、乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺鹽酸鹽(81.8 mg, 0.500

mmol)、DIPEA (258 mg, 2.00 mmol) 及 HATU (160 mg, 0.42 mmol) 在 DMF (3.0 mL) 中之溶液攪拌過夜、濃縮至乾，然後藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 12

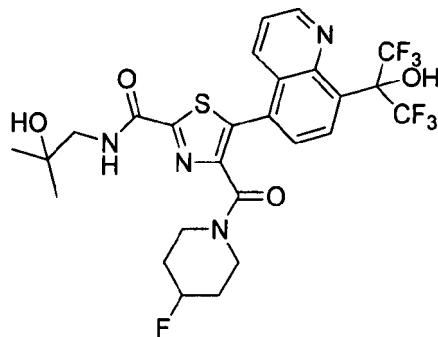
反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷羧酸



於反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷-羧酸甲酯(141 mg, 0.200 mmol, 實例 12, 步驟 d)在混合溶劑(THF/MeOH/H₂O, 1/1/1, 10 mL)中之溶液中加入 LiOH·H₂O (33.6 mg, 0.802 mmol), 然後在室溫下將混合物攪拌過夜、用 1 N HCl 水溶液調整至 pH = 2 接著用 EtOAc 稀釋。將所得混合物用
水及鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 7.70 (br s, 1H), 7.51-7.36 (m, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.61-3.37 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 3H). MS (ESI): m/z 690.0 [M+H]⁺。

實例 13

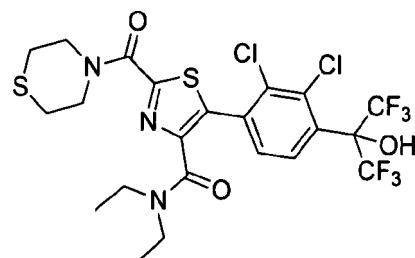
4-(4-氟哌啶-1-羰基)-5-(8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)喹啉-5-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0238】 將 2-(5-溴喹啉-8-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(30 mg, 0.080 mmol, 中間物 17)、4-(4-氟哌啶-1-羧基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噁唑-2-羧醯胺(26 mg, 0.079 mmol, 中間物 6/1)、Pd(OAc)₂ (6.0 mg, 0.027 mmol)、RuPhos (14 mg, 0.030 mmol)、KOAc (16 mg, 0.16 mmol)及三甲基乙酸(3.0 mg, 0.029 mmol)在丁腈(1 mL)中之混合物藉由鼓泡 N₂通過溶液 5 分鐘來除氣。接著將容器密封然後在 115°C 下加熱 15 小時。在將反應冷卻至室溫後，將混合物濃縮然後藉由 FCC 在矽膠上純化(0-100% EtOAc 在己烷中)及接著藉由 prep-HPLC (10 - 95% CH₃CN 在 H₂O 中, 0.1% TFA)純化以得出標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 4.6, 8.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 47.5 Hz, 1H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.53 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.19-3.33 (m, 3H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.37-1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.84-1.08 (m, 1H). MS (ESI): m/z 623.2 [M+H]⁺。

實例 14：步驟 a

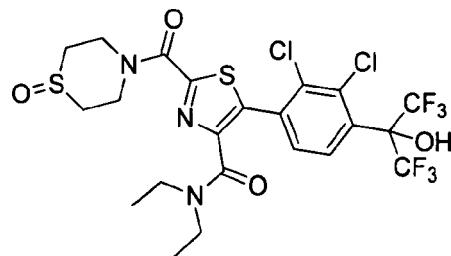
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(硫代嗎福林-4-羧基)噁唑-4-羧醯胺



【0239】 在室溫下將 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸(147 mg, 0.258 mmol, 中間物 20)、HATU (148 mg, 0.389 mmol)、及 DIPEA (84 mg, 0.65 mmol)在 DMF (3 mL)中之溶液攪拌 1 小時，接著將二乙胺(23 mg, 0.31 mmol)加入，然後將混合物攪拌過夜。將混合物用水稀釋然後用 EtOAc ($\times 3$)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 3/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 14：步驟 b

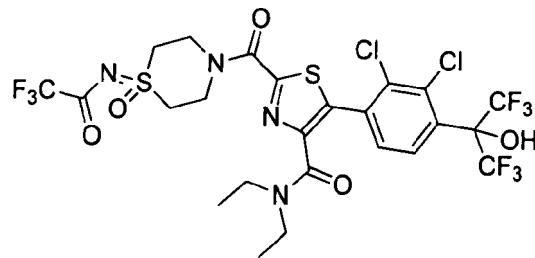
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧橋硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧醯胺



【0240】 在 0°C 下於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧醯胺(122 mg, 0.195 mmol, 實例 14, 步驟 a)在 DCM (10 mL)中之溶液中加入 *m*-CPBA (39 mg, 0.20 mmol, 85%)，然後在室溫下將混合物攪拌過夜。將混合物用 NaHSO_3 水溶液淬熄、用 NaHCO_3 水溶液稀釋，然後用 EtOAc ($\times 3$)萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以得出呈黃色固體之標題化合物。

實例 14：步驟 c

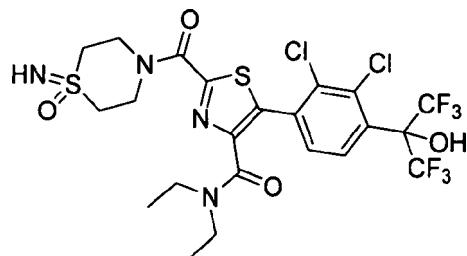
5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧橋-1-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧醯胺



【0241】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧橋硫代嗎福林-4-羧基)噻唑-4-羧醯胺(108 mg, 0.169 mmol, 實例 14, 步驟 b)、2,2,2-三氟乙醯胺(38 mg, 0.34 mmol)、MgO (27 mg, 0.68 mmol) 及 Rh₂(OAc)₄ (8 mg, 20 μmol) 在 DCM (8 mL) 中之溶液中加入 PhI(OAc)₂ (82 mg, 0.26 mmol)，然後在 40°C 下將混合物攪拌 6 小時。將所得混合物用水稀釋，然後用 EtOAc 萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(PE/EtOAc = 5/1)以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 14

5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-亞胺基-1-氧橋硫代嗎福林-4-羧基)噻唑-4-羧醯胺

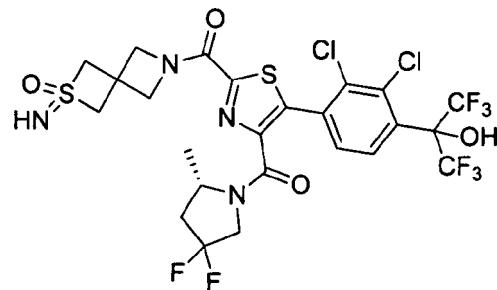


【0242】 於 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N,N-二乙基-2-(1-氧橋-1-((2,2,2-三氟乙醯基)亞胺基)硫代嗎福林-4-羧基)噻唑-4-羧醯胺(82 mg, 0.11 mmol, 實例 14, 步驟 c)在 MeOH (4 mL) 中之溶液中加入 K₂CO₃ (38 mg, 0.28 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌 2 小時、用水稀釋、然後用 EtOAc (× 3) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾，然後將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 7.71 (br s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02-4.99 (m, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.40-4.36

(m, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 6H), 3.70 (s, 1H), 1.12-1.04 (m, 6H). MS (ESI): m/z 655.0 [M+H]⁺。

實例 14/1

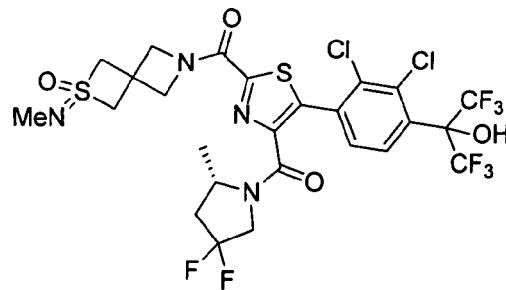
(S)-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(2-亞胺基-2-氧橋-2-硫-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



【0243】 標題化合物係如實例 14、步驟 a、c 及最終步驟中所述者製備，並且在步驟 a 中使用 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(2-氧橋-2-硫-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-羧酸（中間物 20/1）取代 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(硫代嗎福林-4-羰基)噻唑-4-羧酸以及使用(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽（中間物 12）取代二乙胺。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ ppm 7.95-7.87 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 2H), 4.51-4.31 (m, 8H), 4.22-4.12 (m, 1H), 2.71-2.66 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 3H). MS (ESI): m/z 715.0 [M+H]⁺。

實例 14/2

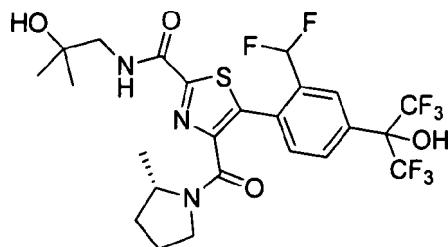
(S)-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(2-甲基亞胺基-2-氧橋-2-硫-6-氮螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮



【0244】 於(*S*)-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(2-亞胺基-2-氧橋-2-硫-6-氨基螺[3.3]庚烷-6-羰基)噻唑-4-基)(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-基)甲酮(81 mg, 0.11 mmol, 實例 14/1)在 DMF (4 mL) 中之溶液中加入 K_2CO_3 (23 mg, 0.17 mmol) 及 MeI (26 mg, 0.17 mmol)，然後在室溫下將混合物攪拌過夜，接著用水稀釋然後用 EtOAc 萃取三次。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ ppm 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.01-4.90 (m, 2H), 4.54-4.27 (m, 6H), 4.04-3.95 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H). MS (ESI): m/z 729.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 15

(*S*)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺

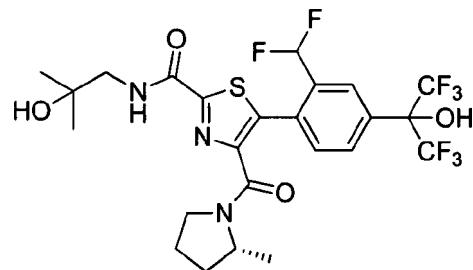


【0245】 在氮氣中於燒瓶內倒入(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺(2.0 g, 6.42 mmol, 中間物 15/1)、2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(2.63 g, 7.06 mmol, 中間物 18)、 K_2CO_3 (1.78 g, 12.84 mmol)、三甲基乙酸(0.26 g, 2.57 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ×

CHCl₃ (0.50 g, 0.48 mmol)、cataCXium® A (0.35 g, 0.96 mmol) 及正丁腈 (30 mL)。在 100–105°C 下將所得溶液攪拌 16.5 小時。接著將反應混合物冷卻至室溫、用 H₂O (30 mL) 稀釋、然後將水相用 EtOAc (30 mL) 萃取。在真空下將合併之有機層濃縮，然後將粗產物藉由 FCC 在矽膠上純化 (EtOAc/己烷 = 1/2 至 2/1) 以得出呈灰白色固體之標題化合物。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1H), 7.07–6.76 (m, 1H), 4.55–4.11 (m, 1H), 3.70–3.41 (m, 4H), 2.16–1.89 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 1H), 1.63–1.55 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 1.18–1.12 (dd, J = 16.1, 6.4 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 604.1 [M+H]⁺。

實例 15/1

(R)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺

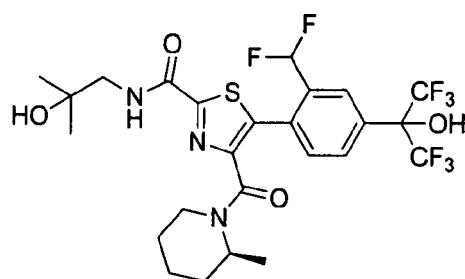


【0246】 將已經用氫氣吹掃 45 分鐘的正丁腈 (2 mL) 加至 (R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺 (150 mg, 0.482 mmol, 中間物 15/2)、2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (0.17 g, 0.46 mmol, 中間物 18)、K₂CO₃ (0.27 g, 1.95 mmol) 及三甲基乙酸 (0.025 g, 0.241 mmol) 之混合物中。將所得混合物進一步用氫氣吹掃 25 分鐘。接著在室溫下在氮氣中將 Pd((*t*-Bu)₃P)₂ (0.025 g, 0.048 mmol) 加入，然後將混合物用氮氣吹掃 2 分鐘。接著在 100°C 下將混合物加熱 19 小時、冷卻至室溫，然後過濾通過 Celite®。將濾餅用 EtOAc 洗滌，然後將有機層用飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌。將有機層以無水 MgSO₄ 乾燥、過濾、濃縮至乾、然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化 (0 至 60% EtOAc 在 DCM 中) 以得出標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ ppm 8.08 (s, 1H),

7.83 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.64-7.43 (m, 2H), 6.97-6.64 (m, 1H), 4.93 (s, 0.3 H), 4.89 (s, 0.7 H), 4.31-4.1 (m, 1H), 3.58-3.33 (m, 4H), 2.07-1.49 (m, 5H), 1.32 (s, 6H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 604.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 15/2

(S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺

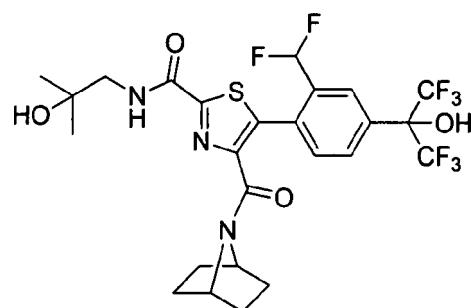


【0247】 將已經用氮氣吹掃 1 小時的正丁腈(2 mL)加至(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺(63 mg, 0.19 mmol, 中間物 15/3)、2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100 mg, 0.268 mmol, 中間物 18)、 K_2CO_3 (0.12 g, 0.87 mmol)及三甲基乙酸(0.009 g, 0.088 mmol)之混合物中。將混合物用氮氣吹掃 20 分鐘。接著在室溫下在氮氣中將 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.7 mg, 0.04 mmol)及二-(1-金剛烷基)-N-丁基膦(14.8 mg, 0.041 mmol)加入，然後將混合物用氮氣吹掃 1 分鐘。在 100°C 下將混合物加熱 3 天、冷卻至室溫，然後過濾通過 Celite®。將濾餅用 EtOAc 洗滌然後將有機層用飽和 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌、以無水 MgSO_4 乾燥、過濾、濃縮至乾、然後將殘餘物藉由 FCC 在矽膠上純化(0 至 60% EtOAc 在 DCM 中)以提供標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95-6.73 (m, 1H), 4.82 (s, 0.5H), 4.54 (s, 1H), 4.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.5H), 3.83 (s, 0.5H), 3.48 (dd, $J = 6.4$, 1.7 Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 0.5H), 2.88 (t, $J = 13.3$ Hz, 0.5H), 2.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 0.5H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.28-1.18

(m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.5H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1.5H) 0.86-0.78 (m, 1H).
MS (ESI): m/z 617.7 [M+H]⁺。

實例 15/3

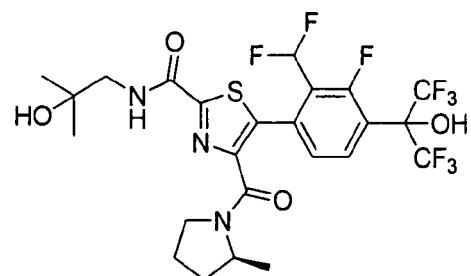
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0248】 標題化合物係如實例 15/1 中所述者製備，並且使用 4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/4）取代(R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 8.13-8.07 (m, 1H), 7.88-7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI): m/z 615.6 [M+H]⁺。

實例 15/4

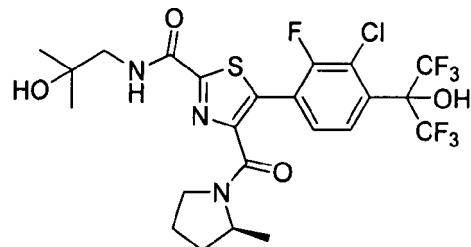
(S)-5-(2-(二氟甲基)-3-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0249】 標題化合物係如實例 15/1 中所述者製備，並且使用(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 27）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 8.00-7.91 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 18.2, 8.4 Hz, 1H), 6.97-6.74 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 0.3H), 4.24-4.15 (m, 0.7H), 3.62-3.41 (m, 4H), 2.12-1.84 (m, 4H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 621.6 [M+H]⁺。

實例 15/5

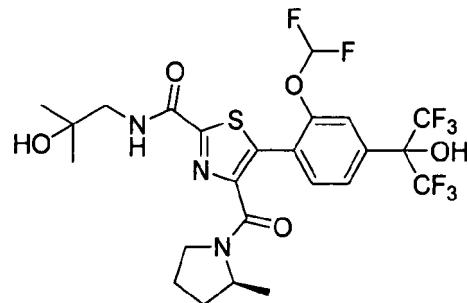
(S)-5-(3-氯-2-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0250】 標題化合物係如實例 15/1 中所述者製備，並且使用(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-2-氯-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 26）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 7.60-7.56 (m, 3H), 4.37-4.27 (m, 0.8H), 4.17-4.11 (m, 0.2H), 3.74-3.35 (m, 4H), 2.16-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 605.5 [M+H]⁺。

實例 15/6

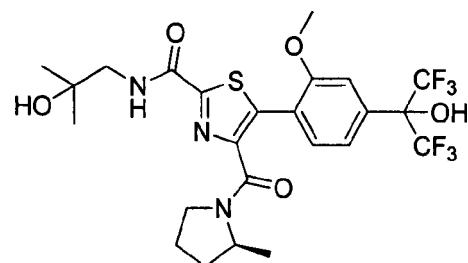
(*S*)-5-(2-(二氟甲氧基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺



【0251】 標題化合物係如實例 15/2 中所述者製備，並且使用(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-(二氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 24）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7.64-7.53 (m, 4H), 6.70-6.42 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 0.7H), 4.12-4.09 (m, 0.3H), 3.64-3.58 (m, 0.7H), 3.55-3.35 (m, 3.3H), 2.12-2.05 (m, 0.7H), 2.04 (s, 0.7H), 1.99-1.92 (m, 0.6H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 619.6 [M+H]⁺。

實例 15/7

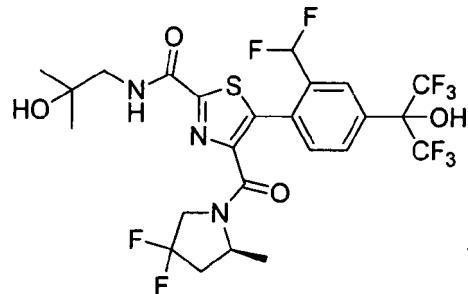
(*S*)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺



【0252】 標題化合物係如實例 15/2 中所述者製備，並且使用(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 25）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ ppm 7.69-7.65 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 0.3H), 3.65-3.45 (m, 0.7H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 0.5H), 3.05-3.00 (m, 0.5H), 2.26 (s, 0.7H), 2.21 (s, 0.3 H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 583.6 [M+H]⁺。

實例 15/8

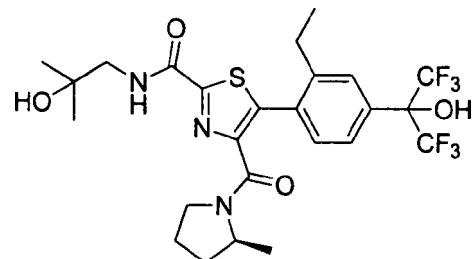
(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0253】 標題化合物係如實例 15/1 中所述者製備，並且使用(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/5）取代(R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 8.12-8.04 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 6.87-6.63 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 0.3H), 4.5-4.47 (m, 0.7H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.93 (q, *J* = 12.0 Hz, 0.7H), 3.84-3.77 (m, 0.3H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.21-2.01 (m, 1H), 1.87 (s, 0.7H), 1.78 (s, 0.3H), 1.34 (s, 6H), 1.33-1.29 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 1H). MS (ESI): m/z 639.6 [M+H]⁺。

實例 15/9

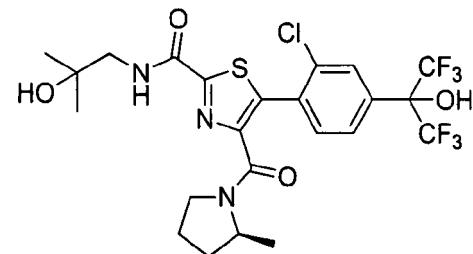
(S)-5-(2-乙基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0254】 標題化合物係如實例 15/2 中所述者製備，並且使用(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-乙基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.7H), 7.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 0.3H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 0.7H), 4.06 (s, 0.3H), 4.02 (s, 0.7H), 3.94-3.92 (m, 0.3H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.24-3.21 (m, 0.5H), 3.11-3.06 (m, 0.5H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.09 (s, 0.7H), 2.02 (s, 0.3H), 2.01-1.95 (m, 0.7H), 1.92-1.86 (m, 0.3H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.21-1.17 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 581.7 [M+H]⁺。

實例 15/10

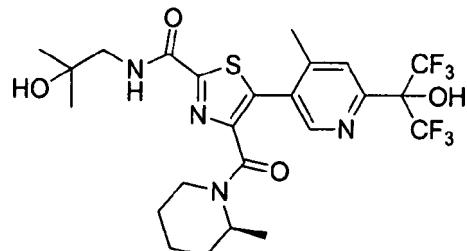
(S)-5-(2-氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0255】 標題化合物係如實例 15/2 中所述者製備，並且使用(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4/3）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ ppm 7.88-7.85 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.30-4.17 (m, 0.7H), 4.10-4.07 (m, 0.3H), 3.60-3.39 (m, 2.7H), 3.40-3.24 (m, 1.3H), 2.34 (s, 0.7H), 2.27 (s, 0.3H), 2.09-1.65 (m, 3H), 1.62-1.57 (m, 0.3H), 1.53-1.46 (m, 0.7H), 1.31 (s, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 587.7 [M+H]⁺。

實例 15/11

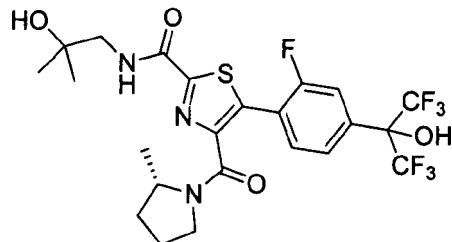
(*S*)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0256】 標題化合物係如實例 15 中所述者製備，並且使用(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/3）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 23/1）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 5.47-5.33 (m, 1H), 5.12-4.65 (m, 1H), 3.69-3.12 (m, 3H), 3.04-2.88 (m, 1H), 2.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.31-1.28 (m, 8H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 583.0 [M+H]⁺。

實例 16

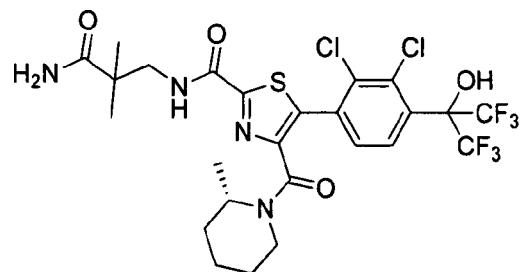
(S)-5-(2-氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺



【0257】 標題化合物係如針對中間物 21、步驟 b 所述者製備，並且使用(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代 N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 4/4）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of rotamers): δ ppm 7.94-7.51 (m, 4H), 4.33-3.24 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.31 (m, 6H), 1.28-0.96 (m, 3H). MS (ESI): m/z 572.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 17：步驟 a

(S)-N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺

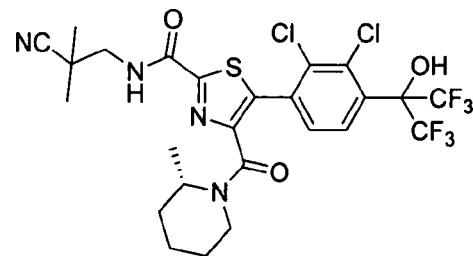


【0258】 標題化合物係如實例 1 所述者製備，並且使用 2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)胺甲醯基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)噻唑-4-羧酸（中間物 22）取代 2-((3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙

基)胺甲醯基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)萘-1-基)噁唑-4-羧酸以及使用(*S*)-2-甲基哌啶取代4-甲基哌啶。

實例 17：步驟 b

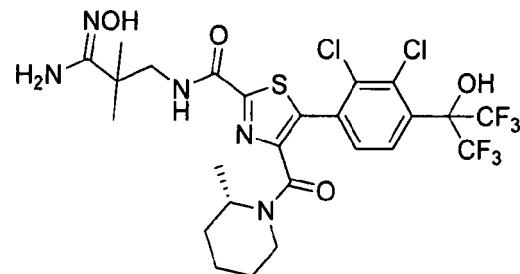
(*S*)-*N*-(2-氯基-2-甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羥基)噁唑-2-羧醯胺



【0259】 在 0°C 下於(*S*)-*N*-(3-胺基-2,2-二甲基-3-側氧丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羥基)噁唑-2-羧醯胺(168 mg, 0.253 mmol, 實例 17，步驟 a)在無水 DCM (10 mL) 中之溶液中加入 TFAA (106 mg, 0.505 mmol)，然後在此溫度下將混合物攪拌 1 小時。將混合物用水淬熄然後用 DCM 萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以得出呈黃色固體之標題化合物。

實例 17：步驟 c

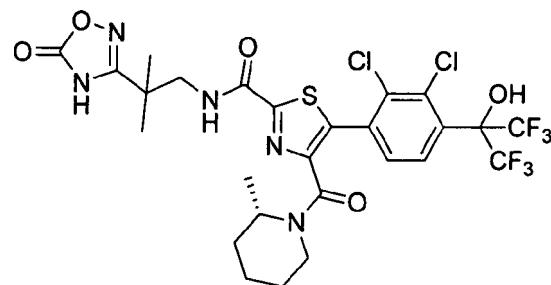
(*S*)-*N*-(3-胺基-3-(羥基亞胺基)-2,2-二甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羥基)噁唑-2-羧醯胺



【0260】 在 65°C 下將 (S)-N-(2-氟基-2-甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺 (152 mg, 0.24 mmol, 實例 17, 步驟 b)、NaOEt (49 mg, 0.72 mmol) 及羥基胺鹽酸鹽 (25 mg, 0.36 mmol) 在 EtOH (5 mL) 中之溶液攪拌過夜。將水加入然後將混合物用 EtOAc 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥然後過濾。將濾液濃縮至乾以得出呈白色固體之標題化合物。

實例 17

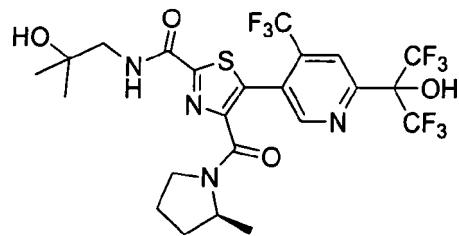
(S)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-甲基-2-(5-側氧-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0261】 在 70°C 下將 (S)-N-(3-胺基-3-(羥基亞胺基)-2,2-二甲基丙基)-5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺 (122 mg, 0.18 mmol, 實例 17, 步驟 c)、NaOEt (61 mg, 0.90 mmol)、CDI (156 mg, 0.90 mmol) 在 EtOH (4 mL) 中之溶液攪拌 72 小時。將水加入然後將混合物用 EtOAc 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化以得出呈白色固體之標題化合物。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ ppm 8.04-7.84 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 4.79-3.48 (m, 4H), 3.15-2.88 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.45-1.03 (m, 11H). MS (ESI): m/z 704.0 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 18

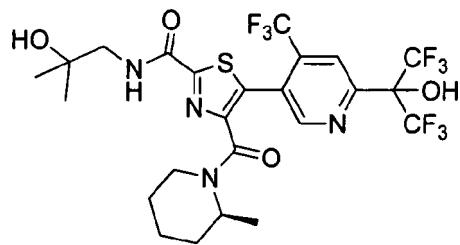
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0262】 於烘箱乾燥之小瓶中加入(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺(87 mg, 0.28 mmol, 中間物 15/1)、2-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100 mg, 0.26 mmol, 中間物 23)、Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.038 mmol)、2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯(RuPhos, 18 mg, 0.038 mmol)、三甲基乙酸(10.5 mg, 0.1 mmol)及K₂CO₃ (60 mg, 0.43 mmol)。將小瓶置於N₂中，接著將丁腈(1.6 mL, 用N₂鼓泡1小時)加入，然後在120°C下將所得混合物攪拌17小時。將混合物冷卻至室溫、過濾通過Celite[®]、用EtOAc洗滌，然後將有機物濃縮至乾。於粗殘餘物中加入2-二環己基膦基-2',6'-二-異丙氧基-1,1'-聯苯(RuPhos, 18 mg, 0.038 mmol)、三甲基乙酸(10.5 mg, 0.1 mmol)、K₂CO₃ (60 mg, 0.43 mmol)及丁腈(1.6 mL)。將混合物用N₂吹掃30分鐘，接著將Pd(OAc)₂ (9 mg, 0.038 mmol)加入，然後將混合物用N₂吹掃2分鐘。在120°C下將混合物攪拌16小時，接著冷卻至室溫、用水(15 mL)淬熄、接著用EtOAc(2 × 20 mL)萃取。將有機物合併、用鹽水洗滌、以Na₂SO₄乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由prep-HPLC純化以提供呈奶油色固體之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.90-8.84 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.73-4.14 (m, 1H), 3.76-3.46 (m, 4H), 2.10-1.70 (m, 4H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.34 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 623.0 [M+H]⁺。

實例 18/1

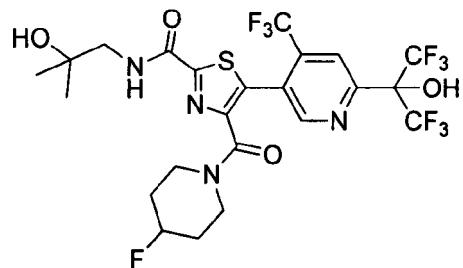
(*S*)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0263】 標題化合物係使用如實例 18 所述之程序製備，並且使用 (*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/3）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.98-8.91 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 4.84-4.33 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 0.5H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.09-2.76 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 0.5H), 1.87-1.43 (m, 7H), 1.33 (s, 6H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). MS (ESI): m/z 636.9 [M+H]⁺。

實例 18/2

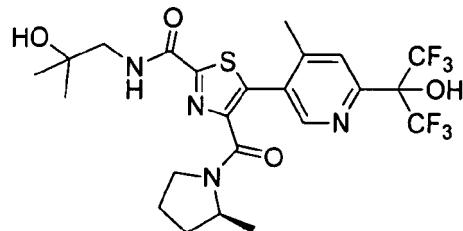
4-(4-氟哌啶-1-羰基)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0264】 標題化合物係使用如實例 18 所述之程序製備，並且使用 4-(4-氟哌啶-1-羰基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 6/1）取代 (*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 6.67 (br s, 1H), 3.9 - 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 4.97-4.82 (m, 1H). MS (ESI): m/z 641.0 [M+H]⁺。

實例 18/3

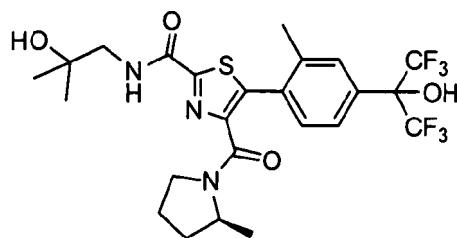
(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-4-甲基吡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0265】 標題化合物係使用如實例 18 所述之程序製備，並且使用 2-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 23/1）取代 2-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.30-3.12 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.41-1.39 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 569.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 19

(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺

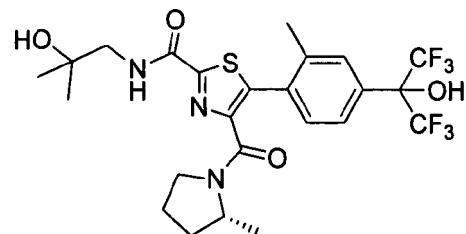


【0266】 於烘箱乾燥之小瓶中加入(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺(92 mg, 0.3 mmol, 中間物 15/1)、2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100 mg, 0.3 mmol, 中間物 3/2)、三甲基乙酸(12 mg, 0.12 mmol)、 K_2CO_3 (164 mg, 1.19 mmol)及丁腈（用 N_2 吹掃

1 小時)。將混合物用 N_2 吹掃 30 分鐘，接著將雙(三-三級丁基膦)鈀(0) (15 mg, 0.03 mmol)加入，然後將混合物用 N_2 吹掃另外 2 分鐘。在 100°C 下將所得混合物攪拌 16.5 小時、冷卻至室溫，然後藉由加入水(15 mL)來淬熄。將混合物用 EtOAc (2×20 mL)萃取，然後將合併之有機層用鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化，然後將產物餾分濃縮至乾。將殘餘物分配在飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(15 mL)及 DCM (15 mL)之間，然後將水層進一步用 DCM (15 mL)萃取。將有機層合併、以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾然後濃縮至乾，以提供呈黃色泡沫之標題化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.67–7.60 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.44–7.40 (m, 1H), 4.25–4.18 (m, 1H), 4.14–3.87 (m, 1H), 3.57–3.03 (m, 4H), 2.40–2.36 (m, 3H), 2.16–1.86 (m, 2H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 1H), 1.47–1.39 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 568.0 [M+H] $^+$ 。

實例 19/1

(R)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺

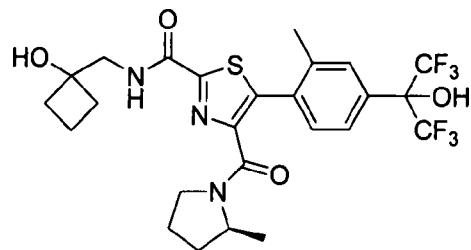


【0267】 標題化合物係使用如實例 19 所述之程序製備，並且使用 (R)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺 (中間物 15/2) 取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.67–7.59 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.46–7.42 (m, 1H), 4.24–3.88 (m, 1H), 3.55–3.06 (m, 4H), 2.41–2.37 (m, 3H), 2.02–1.88 (m, 2H), 1.79–1.71 (m, 1H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 1H), 1.32 (s,

6H), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 568.0 [M+H]⁺。

實例 19/2

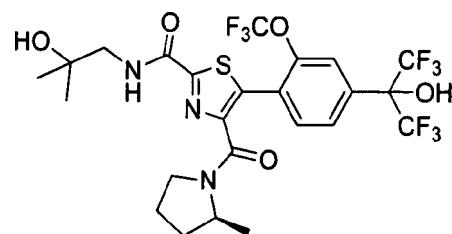
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-((1-羥基環丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0268】 標題化合物係使用如實例 19 所述之程序製備，並且使用 (S)-N-((1-羥基環丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 28）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74-7.63 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 5.04-4.90 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.92-3.47 (m, 3H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.38-2.35 (m, 3H), 2.18-2.06 (m, 4H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 580.0 [M+H]⁺。

實例 20

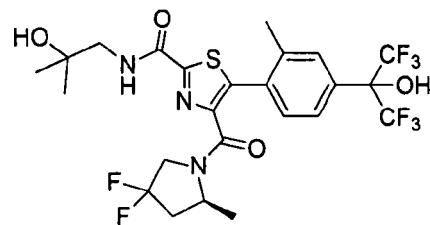
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0269】 於烘箱乾燥之小瓶中加入(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺(82 mg, 0.26 mmol, 中間物 15/1)、2-(4-溴-3-(三氟甲氧基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(110 mg, 0.26 mmol, 中間物 4/1)、Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.052 mmol)、四氟硼酸三環己基鏽(tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate) (19 mg, 0.052 mmol)、三甲基乙酸(3.5 mg, 0.034 mmol)及 K₂CO₃ (72.5 mg, 0.52 mmol)。將小瓶置於 N₂ 中，接著將 DMA (1.6 mL)加入，然後在 100°C 下將所得混合物攪拌 14.5 小時。將混合物冷卻至室溫、過濾通過 Celite[®]、用 EtOAc 洗滌，然後將有機物濃縮至乾。使殘餘物再度經歷反應條件。於殘餘物中加入四氟硼酸三環己基鏽(19 mg, 0.052 mmol)、三甲基乙酸(3.5 mg, 0.034 mmol)及 K₂CO₃ (72.5 mg, 0.52 mmol)。將小瓶置於 N₂ 中，接著將 DMA (1.6 mL)加入，然後在 100°C 下將所得混合物攪拌 16 小時，接著冷卻至室溫、用水(15 mL)淬熄、接著用 EtOAc (2 × 20 mL)萃取。將合併之有機物用鹽水洗滌、以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 prep-HPLC 純化，接著藉由 FCC 在矽膠上純化(0-5% MeOH/DCM)以提供呈淡黃色油液之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 5.27-5.19 (m, 1H), 4.32-4.01 (m, 1H), 3.63-3.36 (m, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 6H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 638.0 [M+H]⁺。

實例 21

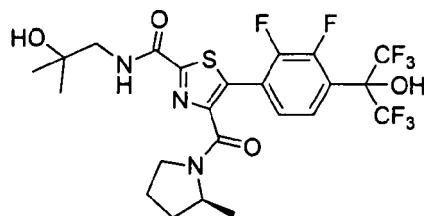
(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0270】 於烘箱乾燥之小瓶中加入(*S*)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羧基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺(113 mg, 0.33 mmol, 中間物 15/5)、2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(100 mg, 0.3 mmol, 中間物 3/2)、Pd(OAc)₂ (13 mg, 0.059 mmol)、二-(1-金剛烷基)-*N*-丁基隸(22.4 mg, 0.059 mmol)、三甲基乙酸(12 mg, 0.12 mmol)及 K₂CO₃ (164 mg, 1.19 mmol)。將小瓶置於 N₂ 中，接著將 DMA (1.9 mL)加入，然後在 100°C 下將所得混合物攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫、過濾通過 Celite®、用 EtOAc 洗滌，然後將有機物濃縮至乾。使殘餘物再度經歷反應條件。於殘餘物中加入 Pd(OAc)₂ (13 mg, 0.059 mmol)、二-(1-金剛烷基)-*N*-丁基隸(22.4 mg, 0.059 mmol)、三甲基乙酸(12 mg, 0.12 mmol)及 K₂CO₃ (164 mg, 1.19 mmol)。將小瓶置於 N₂ 中，接著將 DMA (1.9 mL)加入，然後在 100°C 下將所得混合物攪拌 17.5 小時。將反應混合物冷卻至室溫、用水淬熄、接著用 EtOAc (15 mL)萃取。將水層進一步用 EtOAc (20 mL)萃取。接著將有機物合併、用鹽水洗滌、以 Na₂SO₄ 乾燥、過濾然後濃縮至乾。將殘餘物藉由 *prep*-HPLC 純化，接著藉由 FCC 在矽膠上純化(EtOAc/DCM 0-70%)以提供呈透明無色油液之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.55-4.34 (m, 1H), 4.07-3.66 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.34-1.31 (m, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 604.0 [M+H]⁺。

實例 21/1

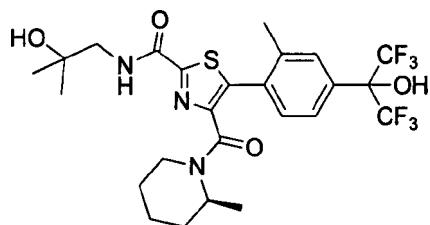
(*S*)-5-(2,3-二氟-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0271】 標題化合物係使用如實例 21 所述之程序製備，並且使用 (S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/1）取代(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-2,3-二氟苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/3）取代 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 7.65-7.52 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.37-4.09 (m, 1H), 3.71-3.34 (m, 4H), 2.14-1.77 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H). MS (ESI): m/z 590.1 [M+H]⁺。

實例 21/2

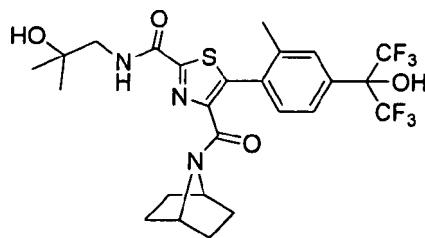
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0272】 標題化合物係使用如實例 21 所述之程序製備，並且使用 (S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/3）取代(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.72-7.65 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 4.89-4.41 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.76-3.15 (m, 3H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS (ESI): m/z 582.0 [M+H]⁺。

實例 21/3

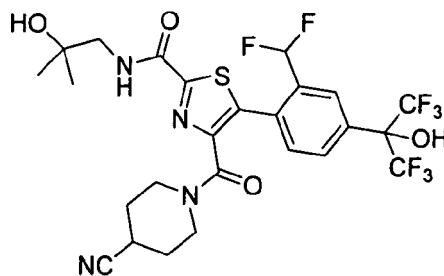
4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺



【0273】 標題化合物係使用如實例 21 所述之程序製備，並且使用 4-(7-氮雙環[2.2.1]庚烷-7-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 15/4）取代(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74-7.69 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.47 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 1.66-1.65 (m, 3H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.11-1.00 (m, 2H). MS (ESI): m/z 580.0 [M+H]⁺。

實例 22

4-(4-氰基哌啶-1-羰基)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺

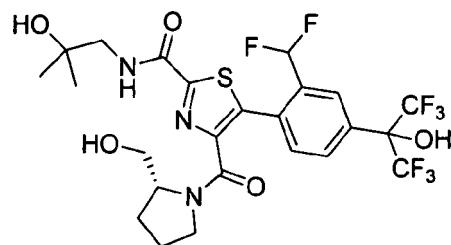


【0274】 標題化合物係如中間物 14、最終步驟中所述者製備，並且使用 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸（中間物 21）取代 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸以及使用哌啶-4-腈取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ ppm 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.79 (t, *J*

= 54.9 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.76-3.38 (m, 6H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 1.82-1.60 (m, 4H), 1.33 (s, 6H). MS (ESI): m/z 629.1 [M+H]⁺。

實例 22/1

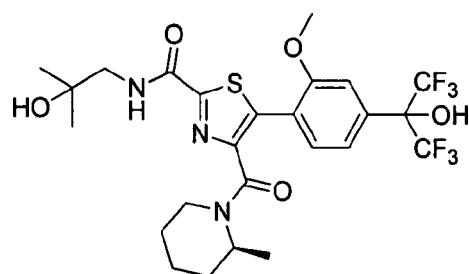
(R)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-(羥基甲基)吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0275】 標題化合物係如中間物 14、最終步驟中所述者製備，並且使用 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-((2-羥基-2-甲基丙基)胺甲醯基)噻唑-4-羧酸（中間物 21）取代 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(乙氧基羰基)噻唑-4-羧酸以及使用 (R)-吡咯啶-2-基甲醇取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, mixture of rotamers): δ ppm 8.07 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 6.72 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.59-1.58 (m, 13H), 1.31 (s, 6H). MS (ESI): m/z 620.1 [M+H]⁺。

實例 23

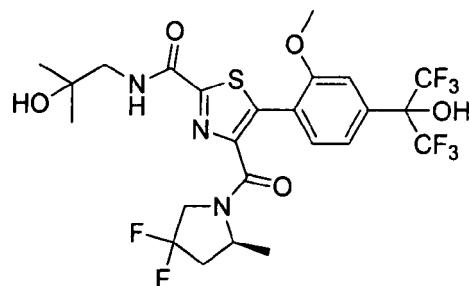
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0276】 標題化合物係如實例 15/2 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇以及使用 2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 0.5H), 4.66 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 0.5H), 3.91 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 0.5H), 3.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 13.7 Hz, 0.5H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 0.5H), 2.31 (s, 0.5H), 1.68-1.41 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 7H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 1.5H), 1.04-0.90 (m, 1.5H), 0.86-0.74 (m, 0.5H), 0.65-0.53 (m, 0.5H)。MS (ESI): m/z 598.2 [M+H]⁺。

實例 24

(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲氧基苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺

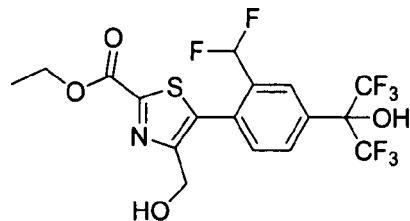


【0277】 標題化合物係如實例 15/2 中所述者製備，並且使用(S)-4-(4,4-二氟-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)噻唑-2-羧醯胺取代 (S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基哌啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.90-3.88 (m, 3H), 3.77-3.57 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 2H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 6H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)。MS (ESI): m/z 620.05 [M+H]⁺。

【0278】 實例 25 至 45 之化合物可依據下述程序來製造。

實例 25：步驟 a

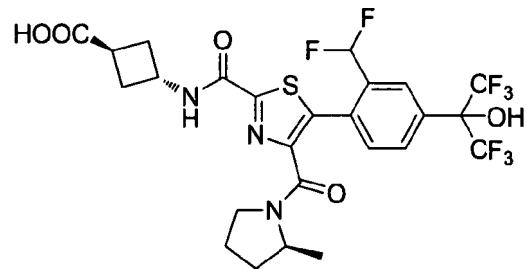
5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0279】 標題化合物可如中間物 14、步驟 b 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 18）取代 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 25

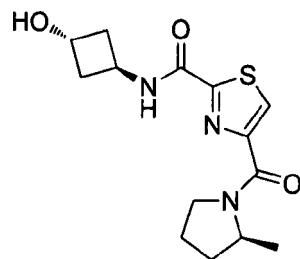
反-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷羧酸



【0280】 標題化合物可如實例 12 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用 5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯（實例 25、步驟 a）取代 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯以及在步驟 d 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺鹽酸鹽。

實例 26：步驟 a

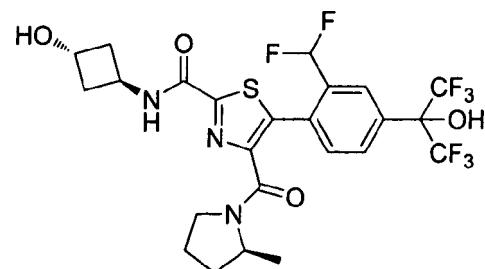
N-(反-3-羥基環丁基)-4-((*S*)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0281】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(*S*)-2-甲基吡咯啶取代(*S*)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用反-3-胺基環丁醇取代(3*R*,5*S*)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 26

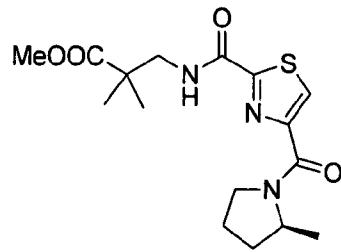
5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-(反-3-羥基環丁基)-4-((*S*)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0282】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用 *N*-(反-3-羥基環丁基)-4-((*S*)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺（實例 26，步驟 a）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺。

實例 27：步驟 a

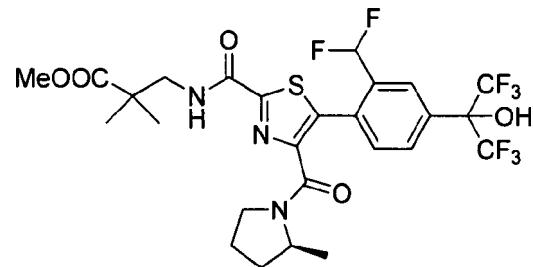
(*S*)-2,2-二甲基-3-(4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺基)丙酸甲酯



【0283】 標題化合物係如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用 3-胺基-2,2-二甲基丙酸甲酯取代(3*R*,5*S*)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 27：步驟 b

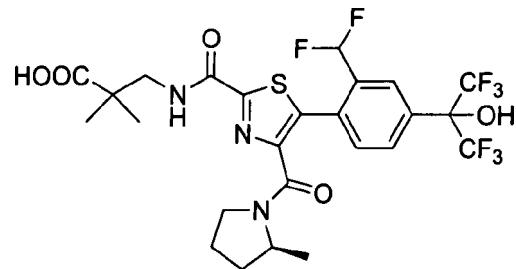
(S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0284】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-2,2-二甲基-3-(4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺基)丙酸甲酯（實例 27，步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。

實例 27

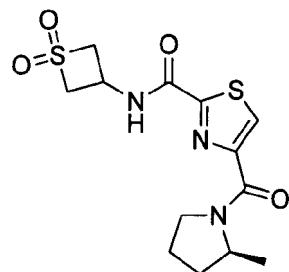
(S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺基)-2,2-二甲基丙酸



【0285】 標題化合物可如實例 12 中所述者製備，並且在最終步驟中使用(S)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯（實例 27、步驟 b）取代反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷-羧酸甲酯。

實例 28：步驟 a

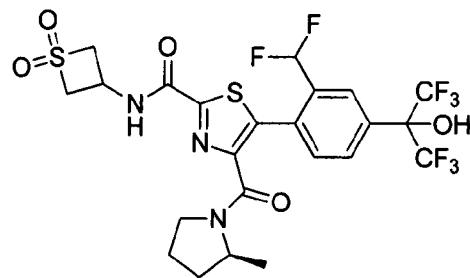
(S)-N-(1,1-二氧橋硫雜環丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噁唑-2-羧醯胺



【0286】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用 3-胺基硫雜環丁烷 1,1-二氧取代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 28

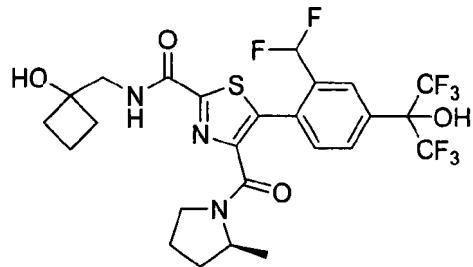
(S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-N-(1,1-二氧桥硫杂环丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0287】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(*S*)-*N*-(1,1-二氧橋硫雜環丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（實例 28，步驟 a）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。

實例 29

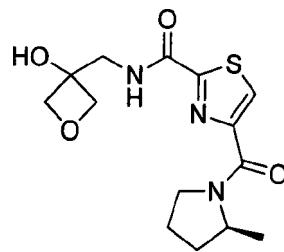
(*S*)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-*N*-((1-羥基環丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0288】 標題化合物可使用如實例 19 所述之程序製備，並且使用(*S*)-*N*-((1-羥基環丁基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（中間物 28）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 18）取代 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 30：步驟 a

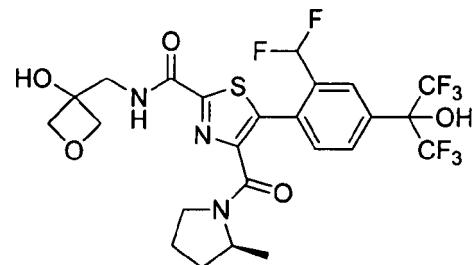
(*S*)-*N*-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0289】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用 3-(胺基甲基)氧雜環丁烷-3-醇取代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 30

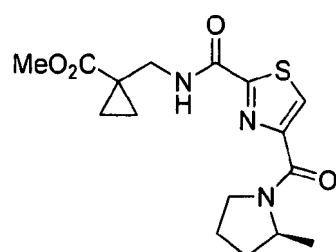
(S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0290】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-N-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（實例 30，步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。

實例 31：步驟 a

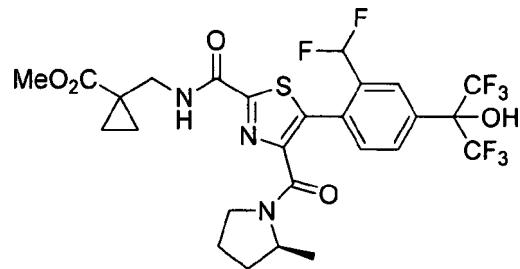
(S)-1-((4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯



【0291】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(*S*)-2-甲基吡咯啶取代(*S*)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用 1-(胺基甲基)環丙烷羧酸甲酯取代(*3R,5S*)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 31：步驟 b

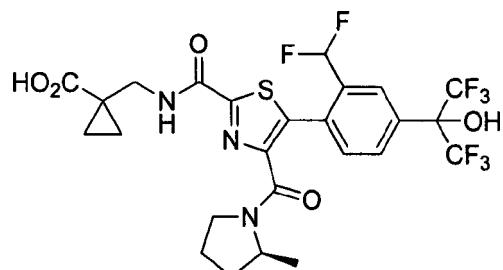
(*S*)-1-((5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯



【0292】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(*S*)-1-((4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯（實例 31，步驟 a）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺。

實例 31

(*S*)-1-((5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺基)甲基)環丙烷羧酸

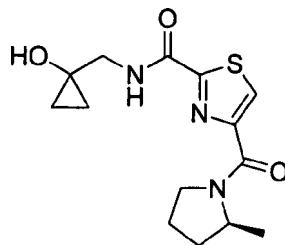


【0293】 標題化合物可如實例 12 中所述者製備，並且在最終步驟中使用(*S*)-1-((5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲

基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯 (實例 31、步驟 b) 取代反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷-羧酸甲酯。

實例 32：步驟 a

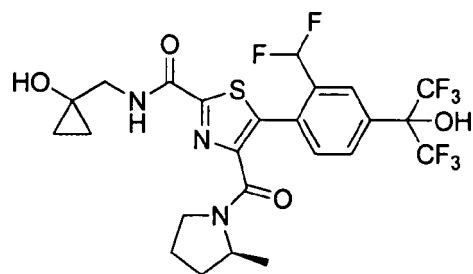
(S)-N-((1-羥基環丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



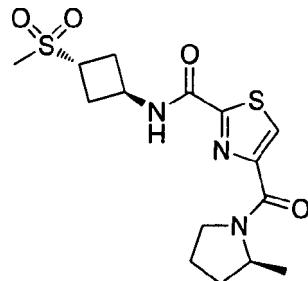
【0294】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用 1-(胺基甲基)環丙醇取代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 32

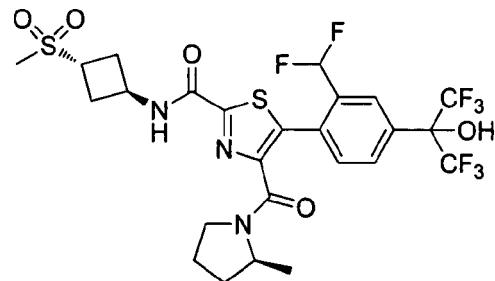
(S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-((1-羥基環丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0295】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-N-((1-羥基環丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺 (實例 32，步驟 a) 取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺。

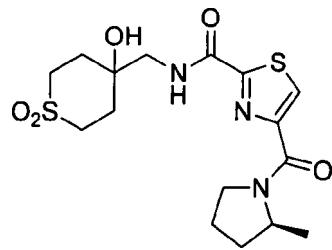
實例 33：步驟 a**4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)-N-(反-3-(甲磺醯基)環丁基)噻唑-2-羧醯胺**

【0296】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及最終步驟中使用反-3-(甲磺醯基)環丁胺取代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 33**5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)-N-(反-3-(甲磺醯基)環丁基)噻唑-2-羧醯胺**

【0297】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用 4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)-N-(反-3-(甲磺醯基)環丁基)噻唑-2-羧醯胺（實例 33、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺。

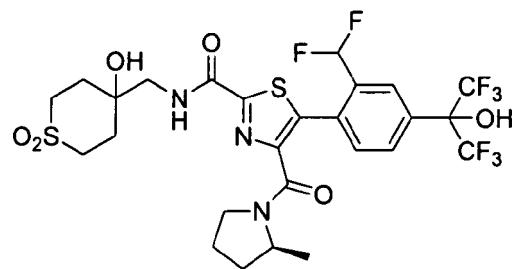
實例 34：步驟 a**(S)-N-((4-羥基-1,1-二氫橋四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺**



【0298】 標題化合物可如中間物 15 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代(S)-4,4-二氟-2-甲基吡咯啶鹽酸鹽以及在最終步驟中使用 4-(胺基甲基)-4-羥基四氫-2H-噻喃 1,1-二氫取代(3R,5S)-哌啶-3,5-二醇鹽酸鹽。

實例 34

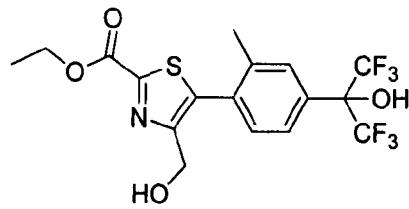
(S)-5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-((4-羥基-1,1-二氫橋四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0299】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-N-((4-羥基-1,1-二氫橋四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（實例 34、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺。

實例 35：步驟 a

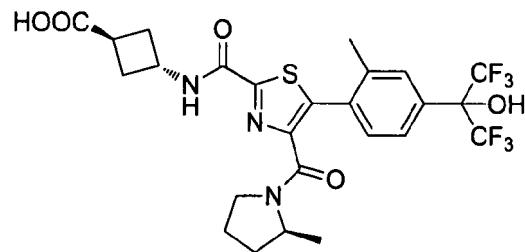
5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯



【0300】 標題化合物可如中間物 14、步驟 b 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-2,3-二氯苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 35

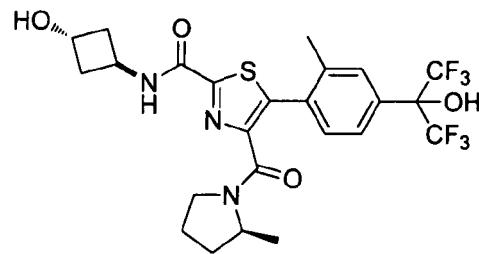
反-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷羧酸



【0301】 標題化合物可如實例 12 中所述者製備，並且在步驟 a 中使用 5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯（實例 35、步驟 a）取代 5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(羥基甲基)噻唑-2-羧酸乙酯以及在步驟 d 中使用(S)-2-甲基吡咯啶取代乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺鹽酸鹽。

實例 36

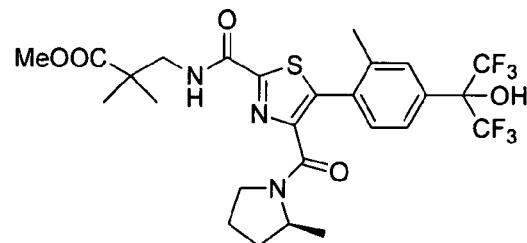
5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-((1r,3S)-3-羥基環丁基)-4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0302】 標題化合物可如實例 26 中所述者製備，並且使用 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 37：步驟 a

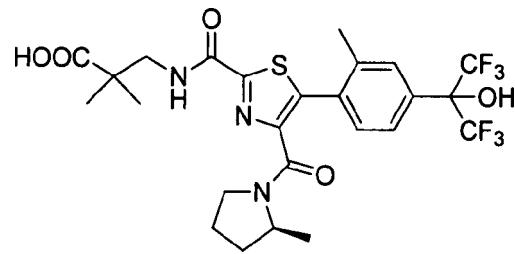
(S)-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯



【0303】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-2,2-二甲基-3-(4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺基)丙酸甲酯（實例 27、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 37

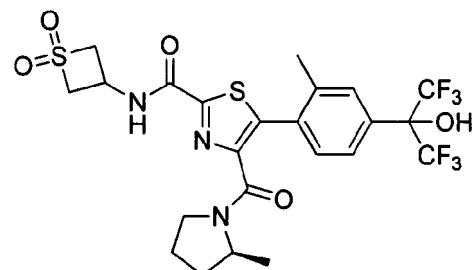
(S)-3-(5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺基)-2,2-二甲基丙酸



【0304】 標題化合物可如實例 12 中所述者製備，並且在最終步驟中使用(*S*)-3-(5-(2-(二氟甲基)-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯（實例 37、步驟 b）取代反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷-羧酸甲酯。

實例 38

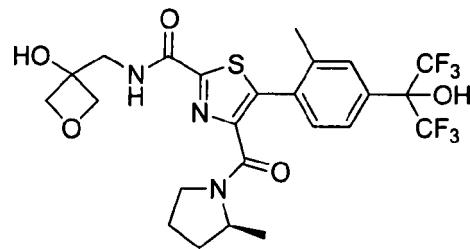
(*S*)-*N*-(1,1-二氧橋硫雜環丁烷-3-基)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0305】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(*S*)-*N*-(1,1-二氧橋硫雜環丁烷-3-基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺（實例 28、步驟 a）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-甲基丙基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 39

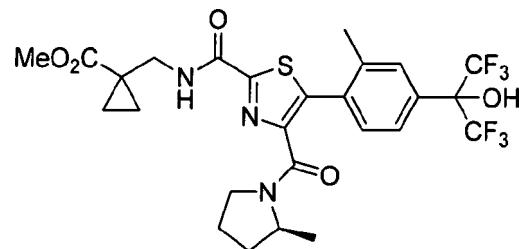
(*S*)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-*N*-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0306】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-N-((3-羥基氧雜環丁烷-3-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酰胺（實例 30、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酰胺以及使用 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 40：步驟 a

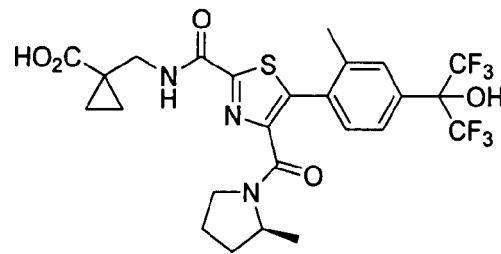
(S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酰胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯



【0307】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-1-((4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酰胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯（實例 31、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酰胺以及使用 2-(4-溴-3-甲基丙基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 40

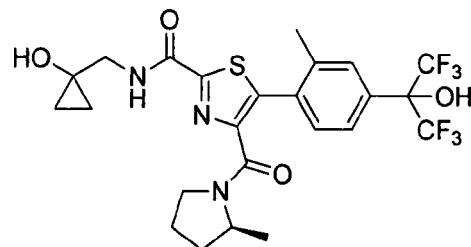
(S)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧酰胺基)甲基)環丙烷羧酸



【0308】 標題化合物可如實例 12 中所述者製備，並且在最終步驟中使用(*S*)-1-((5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺基)甲基)環丙烷羧酸甲酯（實例 40、步驟 a）取代反-3-(5-(2,3-二氯-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-4-(乙基(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基)噻唑-2-羧醯胺基)環丁烷-羧酸甲酯。

實例 41

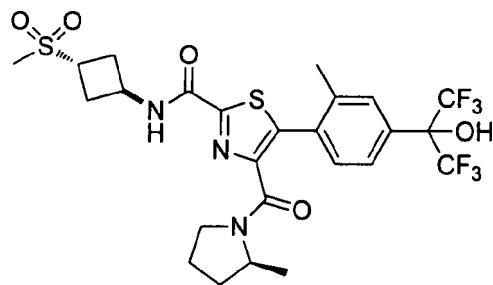
(*S*)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-*N*-(1-羥基環丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0309】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(*S*)-*N*-(1-羥基環丙基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺（實例 32、步驟 a）取代(*S*)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺以及使用2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 42

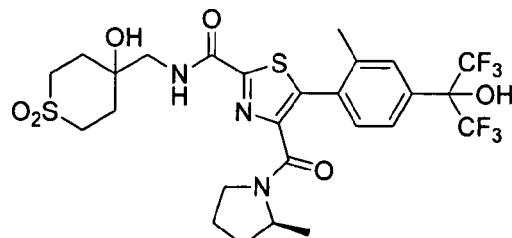
5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-4-((*S*)-2-甲基吡咯啶-1-羰基)-*N*-(反-3-(甲磺醯基)環丁基)噻唑-2-羧醯胺



【0310】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用 4-((S)-2-甲基吡咯啶-1-羧基)-N-(反-3-(甲礦醯基)環丁基)噻唑-2-羧醯胺（實例 33、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-甲基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 43

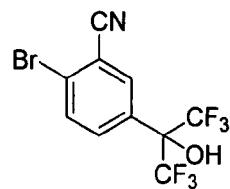
(S)-5-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-2-甲基苯基)-N-((4-羥基-1,1-二氧橋四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺



【0311】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用(S)-N-((4-羥基-1,1-二氧橋四氫-2H-噻喃-4-基)甲基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺（實例 34、步驟 a）取代(S)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羧基)噻唑-2-羧醯胺以及使用 2-(4-溴-3-甲基丙基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（中間物 3/2）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 44：步驟 a

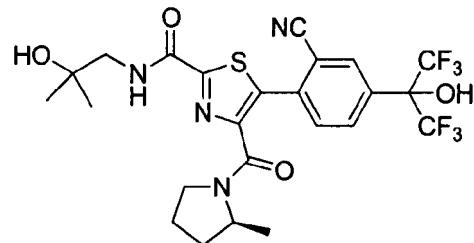
2-溴-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯甲腈



【0312】 標題化合物可如中間物 18 中所述者製備，並且在步驟 b 中使用 2-溴-5-碘苯甲腈取代 1-溴-2-(二氟甲基)-4-碘苯。

實例 44

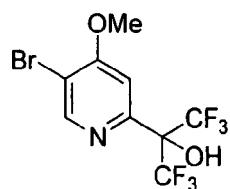
(S)-5-(2-氰基-4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基吡咯啶-1-羰基)噻唑-2-羧醯胺



【0313】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用 2-溴-5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)苯甲腈（中間物 44、步驟 a）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

實例 45：步驟 a

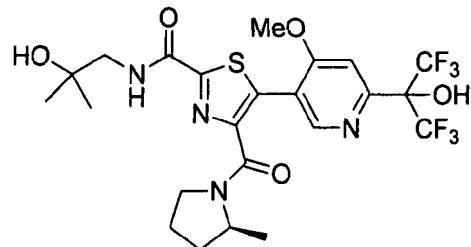
2-(5-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇



【0314】 標題化合物可如中間物 26 中所述者製備，並且在步驟 b 中使用 5-溴-4-甲氧基吡啶-2-胺取代 4-溴-2-氯-3-氟苯胺。

實例 45

(S)-5-(6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羥基丙-2-基)-4-甲氧基呡啶-3-基)-N-(2-羥基-2-甲基丙基)-4-(2-甲基呡咯啶-1-羥基)噻唑-2-羧醯胺



【0315】 標題化合物可如實例 15 中所述者製備，並且使用 2-(5-溴-4-甲氧基呡啶-2-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇（實例 45、步驟 a）取代 2-(4-溴-3-(二氟甲基)苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇。

體外生物數據

ThermoFluor®分析

【0316】 ThermoFluor®係一種基於螢光的檢測方法，其藉由測量配體對蛋白質熱穩定性的效應來估計配體的結合親和力(Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., and Salemme, F. R. (2001) High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery. *J Biomol Screen* 6, 429-40, 及 Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor. *Biochemistry* 44, 5258-66)。這種方法適用於各式各樣的系統，並且透過定量平衡結合常數(K_D)而精密地詮釋理論。

【0317】 ThermoFluor®實驗隨著溫度的穩定上升來監測蛋白質的穩定性，其中平衡結合配體使得解摺疊轉變的中點(T_m)在較高的溫度下發生。這種熔點的位移係以 ΔT_m 表示，其與配體的濃度和親和力成比例關係。化合物的效力可以單一化合物濃度下之 ΔT_m 值或自濃度反應曲線估計之 K_D 值的等級順序來比較。

ROR γ t ThermoFluor®分析建構體

【0318】 在 ThermoFluor®分析中所使用之 ROR γ t 建構體的核苷酸序列編號係基於人類 ROR γ t 轉錄變異體 2，NCBI 登錄號：NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1)的參考序列。編碼野生型人類 ROR γ t 配體結合域(ROR γ t LBD)之核苷酸 850 至 1635 (SEQ ID NO:2)係經選殖至 pHIS1 載體 (一種經修飾之 pET *E. coli* 表現載體(Accelagen, San Diego)，含有符合讀框的 N 端 His 標籤以及位於選殖插入序列上游的 TurboTEV 蛋白酶切割位點(ENLYFQG, SEQ ID NO:3))。在 ThermoFluor®分析中所使用之 ROR γ t 建構體之胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO:4。

【0319】 使用 Janssen Research and Discovery, L.L.C. 透過收購 3-Dimensional Pharmaceuticals, Inc. 所擁有之儀器進行 ThermoFluor® 實驗。使用 1,8-ANS (Invitrogen) 作為螢光染料。將蛋白質及化合物溶液分注到黑色 384 孔的聚丙烯 PCR 微孔盤(Abgene)並以矽油(1 μ L, Fluka, 型號 DC 200)覆蓋以防止蒸發。

【0320】 在所有實驗中，將經條碼編碼之分析盤自動化裝載於恆溫控制之 PCR 型加熱塊上，然後以每分鐘 1°C 的典型升溫率加熱。藉由 UV 光(Hamamatsu LC6)連續照射以測量螢光，該 UV 光係經由光纖提供並過濾通過帶通濾波器 (380 至 400 nm ; >6 OD 臨界值)。整個 384 孔盤之螢光發射係藉由使用經濾光以偵測 500 \pm 25 nm 之 CCD 照相機(Sensys, Roper Scientific)測量光強度來偵測，得到所有 384 孔之同時與獨立讀值。在每個溫度下收集影像，並隨著溫度記錄分析盤給定區域內的像素強度總和。參考孔含有 ROR γ t 但不含化合物，分析條件如下：

0.065 mg/mL ROR γ t

60 μ M 1,8-ANS

100 mM Hepes, pH 7.0

10 mM NaCl

2.5 mM GSH

0.002% Tween-20

【0321】 將計畫化合物分配到預先給藥的母盤中(Greiner Bio-one)，其中化合物係從 10 mM 的高濃度用 100% DMSO 以 1:2 連續稀釋至一系列 12 欄 (欄 12 係參考孔，含有 DMSO 但不含化合物)。使用 Hummingbird 毛細管液相處理儀器(Digilab)將化合物自動化地直接分配到分析盤中 (1x = 46 nL)。在分配化合物後，加入於緩衝液中的蛋白質和染料以達到 3 μ L 的最終分析體積，然後再加入 1 μ L 的矽油。

結合親和力係如先前所述者來估計(Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R., and Todd, M. J. (2005) Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor®. *Biochemistry* 44, 5258-66)，並且使用下列蛋白質解摺疊的熱力學參數：

參考 ROR γ t T_m : 47.8°C

$\Delta H_{(T_m)}$ = 115 kcal/mol

$\Delta C_{p(T_m)}$ = 3 kcal/mol

基於細胞的生物數據

ROR γ t (全長人類) 報導子分析：

【0322】 已經使用三種類似的報導子分析規程 (顯示如下) 來測試 ROR γ t 調節化合物對於由全長人類 ROR γ t 所驅動之轉錄活化的功能活性。所有三者皆提供類似數據並且可以互換使用。

條件 A

【0323】 用於此分析中之細胞係用三種不同之質體來過渡共轉染，一種質體在 CMV 啟動子(NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH 在 pCMV-BD, Stratagene #211342 中)之控制下表現 GAL4-DNA 結合域(DBD)-ROR γ t 融合蛋白質，另兩種為報導質體 (螢火蟲螢光素酶報導子在 GAL4 啟動子控制下(pFR-Luc 2x GAL4)以及 Renilla 螢光素酶報導子在 CMV 啟動子控制下(pRL-CMV, Promega #E2261))。全長編碼序列係用於編碼人類 ROR γ t，即人類 ROR γ t 轉錄變異體 2，NCBI 登錄號：NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1) 之核苷酸 142 至 1635。將 HEK293T 細胞以每孔 35000 個接種至 96 孔盤中之 MEM 培養基 (含有 8.6% FBS) 中。在 18 至 22 小時培養後，藉由使用

含有 170.5 ng 總 DNA/孔 (每孔有 50 ng pCMV-BD-ROR 加上 20 ng 的 pFR-Luc 報導子及 0.5 ng 的 pRL-CMV 報導子加上 100 ng Carrier DNA (Clontech # 630440)) 的 PEI 溶液來進行轉染。在轉染 4 至 6 小時後，在培養基 (最終濃度為 FBS 1.1% 及 DMSO 0.1%) 中將細胞用化合物處理過夜。在過夜 (16 至 20 小時) 培養後，將培養基移除然後將細胞用 20 μ L 1x Passive Lysis Buffer (Promega) 溶解 10 至 15 分鐘。在加入 75 μ L/孔螢火蟲螢光素酶緩衝液、接著加入 75 μ L/孔 Renilla 螢火蟲螢光素酶緩衝液後，使用 BMG LUMIstar OPTIMA 盤式分析儀測量發光值。為了計算化合物對於 ROR γ t 活性之效應，將螢火蟲的值相對於僅 DMSO 的值以及飽和濃度下之參考化合物的值進行正規化，接著進一步相對於 Renilla 信號進行正規化。IC₅₀ 係藉由繪製最終 Renilla 正規化數據相對化合物濃度之變化圖來產生而百分比抑制係相對於 DMSO 對照組來計算。

條件 B

【0324】用於此分析中之細胞係用三種不同之質體來過渡共轉染，一種質體在 CMV 啟動子 (NH₂-Gal4-DBD:RORC-COOH 在 pCMV-BD, Stratagene #211342 中) 之控制下表現 GAL4-DNA 結合域(DBD)-ROR γ t 融合蛋白質，另兩種為報導質體 (螢火蟲螢光素酶報導子在 GAL4 啟動子控制下 (pFR-Luc 2x GAL4) 以及 Renilla 螢光素酶報導子在 CMV 啟動子控制下 (pRL-CMV, Promega #E2261))。全長編碼序列係用於編碼人類 ROR γ t，即人類 ROR γ t 轉錄變異體 2，NCBI 登錄號：NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1) 之核苷酸 142 至 1635。將 HEK293T 細胞以每孔 35,000 個接種至 96 孔盤中之 DMEM 培養基 (含有 10% FBS) 中。在 18 至 22 小時培養後，藉由使用含有 170.5 ng 總 DNA/孔 (每孔有 50 ng pCMV-BD-ROR 加上 20 ng 的 pFR-Luc 報導子及 0.5 ng 的 pRL-CMV 報導子加上 100 ng Carrier DNA (Clontech # 630440)) 的 PEI 溶液來進行轉染。在轉染 4 至 6 小時後，在培養基 (最終濃度為 FBS 1.3% 及 DMSO 0.1%) 中將細胞用化合物處理過夜。在過夜 (16 至 20 小時) 培養後，將培養基移除然後將細胞用 50 μ L Glo Lysis Buffer (Promega) 溶解 10 至 15 分鐘，接著在室溫下用 50 μ L Dual Glo 試劑 (Promega) 培養 10 分鐘。螢火蟲螢光素酶發光值係使用 BMG

Pherastar 盤式分析儀來測量。於每孔中加入 50 μ L Stop and Glo 試劑然後在室溫下培養 10 分鐘。Renilla 發光值係使用 BMG Pherastar 盤式分析儀來測量。為了計算化合物對於 ROR γ t 活性之效應，將螢火蟲的值相對於僅 DMSO 的值以及飽和濃度下之參考化合物的值進行正規化，接著進一步相對於 Renilla 信號進行正規化。IC50 係藉由繪製最終 Renilla 正規化數據相對化合物濃度之變化圖來產生而百分比抑制係相對於 DMSO 對照組來計算。

條件 C

【0325】 用於此分析中之細胞係用三種不同之質體來過渡共轉染，一種質體在 CMV 啟動子(NH2-Gal4-DBD:RORC-COOH 在 pCMV-BD, Stratagene #211342 中)之控制下表現 GAL4-DNA 結合域(DBD)-ROR γ t 融合蛋白質，另兩種為報導質體（螢火蟲螢光素酶報導子在 GAL4 啟動子控制下(pFR-Luc 2x GAL4)以及 Renilla 螢光素酶報導子在 CMV 啟動子控制下(pRL-CMV, Promega #E2261))。全長編碼序列係用於編碼人類 ROR γ t，即人類 ROR γ t 轉錄變異體 2，NCBI 登錄號：NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1) 之核苷酸 142 至 1635。將 HEK293T 細胞以每孔 8750 個細胞接種至 384 孔盤中之 DMEM 培養基（含有 10% FBS）中。在 18 至 22 小時培養後，藉由使用含有 42.6 ng 總 DNA/孔（每孔有 12.5 ng pCMV-BD-ROR 加上 5 ng 的 pFR-Luc 報導子及 0.125 ng 的 pRL-CMV 報導子加上 25 ng Carrier DNA (Clontech # 630440)）的 PEI 溶液來進行轉染。在轉染 4 至 6 小時後，在培養基（最終濃度為 FBS 1.3% 及 DMSO 0.1%）中將細胞用化合物處理過夜。在過夜（16 至 20 小時）培養後，將培養基移除然後將細胞用 20 μ L Glo Lysis Buffer (Promega)溶解 10 至 15 分鐘，接著在室溫下用 20 μ L Dual Glo 試劑(Promega)培養 10 分鐘。螢火蟲螢光素酶發光值係使用 BMG Pherastar 盤式分析儀來測量。於每孔中加入 20 μ L Stop and Glo 試劑然後在室溫下培養 10 分鐘。Renilla 發光值係使用 BMG Pherastar 盤式分析儀來測量。為了計算化合物對於 ROR γ t 活性之效應，將螢火蟲的值相對於僅 DMSO 的值以及飽和濃度下之參考化合物的值進行正規化，接著進一步相對於 Renilla 信號進行正規化。IC50 係藉由繪製最終 Renilla 正規化數據相

對化合物濃度之變化圖來產生而百分比抑制係相對於 DMSO 對照組來計算。

人類 Th17 分析

【0326】 用人類 Th17 分析測試 ROR γ t 調節化合物在有利 Th17 細胞分化的條件下對 CD4 T 細胞生產 IL-17 的影響。總 CD4 $^+$ T 細胞係單離自健康捐贈者的周邊血液單核細胞(PBMC)，單離係使用 CD4 $^+$ T 細胞單離套組 II (Miltenyi Biotec)並按照製造商指示進行。將細胞重新懸浮於添加有 10% 胎牛血清、青黴素、鏈黴素、麴胺酸鹽及 β -巯乙醇的 RPMI-1640 培養基中，並將其加入至 96 孔培養盤中，使每孔每 100 μ L 有 1.5×10^5 個細胞。在每孔中加入於 DMSO 中滴定濃度的 50 μ L 化合物，使最終 DMSO 濃度為 0.2%。培養細胞 1 小時，接著在每孔中加入 50 μ L 的 Th17 細胞分化培養基。在分化培養基中的抗體及細胞介素(R&D Systems)的最終濃度為： 3×10^6 /mL 之抗 CD3/CD28 珠 (利用人類 T 細胞活化/擴增套組(Miltenyi Biotec)製備)、10 μ g/mL 之抗 IL4、10 μ g/mL 之抗 IFN γ 、10 ng/mL 之 IL1 β 、10 ng/mL 之 IL23、50 ng/mL 之 IL6、3 ng/mL 之 TGF β 及 20 U/mL 之 IL2。在 37°C 及 5% CO₂下將細胞培養 3 天。收集上清液，使用 MULTISPOT®細胞介素盤，按照製造商的指示(Meso Scale Discovery)測量培養液中累積的 IL-17。使用 Sector Imager 6000 讀取盤，並從標準曲線外推 IL-17 的濃度。以 GraphPad 測定 IC₅₀。

表 1

實例#	ThermoFluor®分析， K _d (μ M)	ROR γ t (FL) 報導子分析 A，IC ₅₀ (μ M)	ROR γ t (FL)報 導子分析 A，在 6 μ M 下之抑制%	ROR γ t (FL) 報導子分析 B 或 C，IC ₅₀ (μ M)	ROR γ t (FL)報 導子分析 B 或 C，在 6 μ M 下之抑制%	人類 Th17 分析，IC ₅₀ (μ M)
1	0.0056	0.0070	105**	ND	ND	ND
2	0.0057	0.014	104**	ND	ND	ND
2/1	0.00016	0.014	103**	ND	ND	ND
2/2	0.00022	0.010	101***	ND	ND	ND
2/3a	0.0049	0.050	104**	ND	ND	ND
2/3b	0.0071	0.037	96**	ND	ND	ND
2/3c	0.0055	0.038	99**	ND	ND	ND
2/4	0.0037	0.024	103**	ND	ND	ND

實例#	ThermoFluo r®分析， Kd (μM)	ROR γ t (FL) 報導子分析 A，IC ₅₀ (μM)	ROR γ t (FL)報 導子分析 A，在 6 μM 下之抑制%	ROR γ t (FL) 報導子分析 B 或 C，IC ₅₀ (μM)	ROR γ t (FL)報 導子分析 B 或 C，在 6 μM 下之抑制%	人類 Th17 分析，IC ₅₀ (μM)
2/5	0.00067	0.0049	107**	ND	ND	ND
2/6	0.0031	0.016	104**	ND	ND	ND
2/7	0.00056	0.0080	104**	ND	ND	ND
2/8	0.00030	0.012	103**	0.0026	108**	0.017
2/9	0.027	0.067	103**	ND	ND	ND
2/10	0.013	0.025	105**	ND	ND	ND
2/11	0.0061	0.020	100**	ND	ND	ND
2/12	0.018	0.026	100**	ND	ND	ND
2/13	0.00043	0.010	103***	ND	ND	ND
2/14	0.044	0.083	106	ND	ND	ND
2/15	0.00018	0.0050	106***	ND	ND	ND
2/16	ND	0.43	86**	ND	ND	ND
3	0.0046	0.012	104**	ND	ND	ND
3/1	0.011	0.016	103***	ND	ND	ND
3/2	0.0097	0.020	103**	ND	ND	ND
3/3a	0.017	0.018	100****	ND	ND	ND
3/3b	0.0036	0.0090	104****	ND	ND	ND
3/4	0.010	0.014	100**	ND	ND	ND
3/5	0.050	0.029	100**	ND	ND	ND
3/6	0.022	0.032	103**	ND	ND	ND
3/7	0.034	0.052	102**	ND	ND	ND
3/8	0.038	0.026	100**	ND	ND	ND
3/9	0.019	0.029	102**	ND	ND	ND
3/10	0.024	0.13	97**	ND	ND	ND
3/11	0.068	2.9	26	ND	ND	ND
4	0.41	0.35	87**	ND	ND	ND
5	0.0029	0.022	105**	ND	ND	ND
6	0.0038	0.032	102	ND	ND	ND
6/1	0.0021	0.010	101**	ND	ND	0.042
6/2	0.011	0.041	102**	ND	ND	ND
7	0.0027	0.017	106**	ND	ND	ND
8	0.00015	0.011	102***	ND	ND	ND
9	0.000070	0.010	102**	ND	ND	ND
9/1	0.00011	0.014	103**	ND	ND	0.013
9/2	0.00011	0.033	106**	ND	ND	ND
9/3	0.0080	0.019	104**	ND	ND	ND
9/4	0.0031	0.012	106**	ND	ND	ND
9/5	0.033	0.078	101**	ND	ND	ND
10	0.0021	0.013	103	ND	ND	ND
10/1	0.026	0.12	107	ND	ND	ND
10/2	0.0032	0.018	103**	ND	ND	ND

實例#	ThermoFluo r®分析， Kd (μM)	ROR γ t (FL) 報導子分析 A，IC ₅₀ (μM)	ROR γ t (FL)報 導子分析 A，在 6 μM 下之抑制%	ROR γ t (FL) 報導子分析 B 或 C，IC ₅₀ (μM)	ROR γ t (FL)報 導子分析 B 或 C，在 6 μM 下之抑制%	人類 Th17 分析，IC ₅₀ (μM)
10/3	0.0025	0.032	105	ND	ND	ND
10/4	0.0014	0.020	103**	ND	ND	ND
10/5	0.00083	0.014	106**	ND	ND	ND
10/6	0.0028	0.029	102**	ND	ND	ND
11a	0.59	0.55	78**	ND	ND	ND
11b	0.40	0.33	89**	ND	ND	ND
12	ND	0.049	104	ND	ND	ND
13	0.42	1.1	88	ND	ND	ND
14	0.047	0.28	100	ND	ND	ND
14/1	0.00050	0.015	104**	ND	ND	ND
14/2	0.014	0.032	99**	ND	ND	ND
15	0.0011	0.027	105	0.010	107*	0.047
15/1	0.55	ND	ND	0.35	96	ND
15/2	0.000060	ND	ND	0.0022	91*	ND
15/3	0.0014	ND	ND	0.011	99*	ND
15/4	0.0094	ND	ND	0.054	105	ND
15/5	0.0011	ND	ND	0.015	113	ND
15/6	0.00091	ND	ND	0.024	107*	ND
15/7	0.0017	ND	ND	0.0097	102	ND
15/8	0.00029	ND	ND	0.013	101*	ND
15/9	0.00046	ND	ND	0.0082	96*	ND
15/10	0.00026	ND	ND	0.0079	97*	ND
15/11	0.021	ND	ND	0.051	121*	ND
16	0.0088	0.046	101**	ND	ND	ND
17	0.0000090	0.048	105	ND	ND	ND
18	0.0023	ND	ND	0.012	99	ND
18/1	0.000080	ND	ND	0.014	105	ND
18/2	0.0044	ND	ND	0.076	104	ND
18/3	0.23	ND	ND	0.73	68*	ND
19	0.0021	ND	ND	0.014	107	0.055
19/1	0.49	ND	ND	0.56	79*	ND
20	0.00017	ND	ND	0.016	102**	ND
21	0.00035	ND	ND	0.0052	109*	ND
21/1	0.0087	ND	ND	0.053	107	ND
21/2	0.00021	ND	ND	0.0039	101*	ND
21/3	0.0021	ND	ND	0.015	96*	ND
22	0.11	0.42	99	ND	ND	ND
22/1	0.14	0.91	102	ND	ND	ND
23	0.00029	ND	ND	0.0022	99*	ND
24	0.00084	ND	ND	0.0033	103*	ND

【0327】 表 1 中顯示的所有數據係一個數據點的值或超過一個數據點的平均值。ND：數值未測定。*抑制%係顯示在 3 μM 化合物濃度下，**抑制%係顯示在 2 μM 化合物濃度下，***抑制%係顯示在 0.67 μM 化合物濃度下，****抑制%係顯示在 0.22 μM 化合物濃度下。

【0328】 雖然上述說明書教示本發明的理論並提供實例以作說明之用，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。

【0329】 本文中所引用之全部文件均以引用方式併入本文中。

【符號說明】

無

序列表

<110> 楊森藥廠(Janssen Pharmaceutica NV)

<120> 作為ROR γ t調節劑之三氟甲基醇

<130> PRD3357

<140> 申請案號碼

<141> 目前申請日期 (yyyy-mm-dd)

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3054

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

agagagctag	gtgcagagct	tcaggctgag	gcgctgctga	gagggcctcg	cccccgcctct	60
gccgccagct	gcaccccaact	cctggaccac	cccctgctga	gaaggacagg	gagccaaaggc	120
cggcagagcc	aaggctcagt	catgagaaca	caaattgaag	tgtatcccttg	caaaatctgt	180
ggggacaagt	cgtctgggat	ccactacggg	gttatcacct	gtgaggggtg	caaggccttc	240
ttccgcccga	gccagcgctg	taacgcggcc	tactcctgca	cccgtcagca	gaactgcccc	300
atcgaccgca	ccagccgaaa	ccgatgccag	cactgccgcc	tgcagaaatg	cctggcgctg	360
ggcatgtccc	gagatgttgt	caagttcggc	cgcatgtcca	agaagcagag	ggacagccctg	420
catgcagaag	tgcagaaaca	gctgcagcag	cggcaacagc	agcaacagga	accagtggtc	480
aagacccctc	cagcaggggc	ccaaggagca	gataccctca	cctacacatt	ggggctccca	540
gacgggcagc	tgcccctggg	ctcctcgccct	gacctgcctg	aggcttctgc	ctgtccccct	600
ggccctcctga	aagcctcagg	ctctgggccc	tcatattcca	acaacttggc	caaggcaggg	660
ctcaatgggg	cctcatgccca	cctgaatac	agccctgagc	ggggcaaggc	tgagggcaga	720
gagagcttct	atagcacagg	cagccagctg	accctgacc	gatgtggact	tcgttttgag	780
gaacacagggc	atcctgggct	tgggaaactg	ggacagggcc	cagacagcta	cggcagcccc	840
agtttccgca	gcacacccgga	ggcacccctat	gcctccctga	cagagataga	gcacctggtg	900
cagagcgtct	gcaagtcccta	cagggagaca	tgccagctgc	ggctggagga	cctgctgcgg	960
cagcgctcca	acatcttctc	ccgggaggaa	gtgactggct	accagaggaa	gtccatgtgg	1020
gagatgtggg	aacggtgtgc	ccaccacctc	accgaggcca	ttcagtacgt	ggtggagttc	1080

§

gccaagaggc tctcaggc ttatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaa	1140
gcaggagcaa tggaagtgggt gctgggttagg atgtgccggg cctacaatgc tgacaaccgc	1200
acggtcttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccgagcctt gggctgcagc	1260
gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccctaa gtgccttgca ctttccgag	1320
gatgagattg ccctctacac agcccttggtt ctcatcaatg cccatggcc agggctccaa	1380
gagaaaagga aagtagaaca gctgcagttac aatctggagc tggccttca tcatcatctc	1440
tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaagggaa gcttcggagc	1500
ctgtgttagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttccagc acctccaccc catcgtggc	1560
caagccgctt tccctccact ctacaaggag ctcttcagca ctgaaaccga gtcacccgt	1620
gggctgtcca agtgcacccgtt aagagggact cttgcctct ccctatggcc tgctggccca	1680
cctccctgga ccccggttcca ccctcaccct ttcccttcc catgaaccct ggaggggtgg	1740
ccccaccagc tctttggaaag tgagcagatg ctgcggctgg cttctgtca gcaggccggc	1800
ctggcagtgg gacaatcgcc agaggggtggg gctggcagaa caccatctcc agcctcagct	1860
ttgaccctgtc tcatttccca tattccttca cacccagctt ctggaaggca tgggggtggct	1920
gggatttaaag gacttctggg ggaccaagac atccctcaaga aaacaggggc atccagggt	1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaaagaata agccttigaa	2040
atacctcatt gcatttccct ttgggcttcg gcttggggag atggatcaag ctcagagact	2100
ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagcttaca tttctgcct	2160
ctgccttcct cccagctcag caaggaagta ttgggaccctt ctaccctta cctgggtct	2220
aaccaaaaat ggtatggatg aggtgagag gctggagata attgtttat gggatttggg	2280
tgtgggacta gggtacaatg aaggccaaaga gcatctcaga catagagttt aaactcaa	2340
ctcttatgtc cactttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgtat cagagacaca	2400
tatccatata caggtgaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
atgaacctga cacaatctctt cttatcccttggccacagc ttggaggagc ctagaggcct	2520
cagggaaag tcccaatccctt gaggaccctt cccaaacattt tccatgggtgc tccagttccac	2580
tgtatcttggg tctggggatg tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
aagacccaaag agaaggcagaa gtcgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
ggaggactttt cctggccctgc ccggccagccc tgctctgttt gtggagaagg aagcagatgt	2760
gatcacatca ccccgatcattt gggcaccgctt gactccagca tggaggacac cagggagcag	2820

ggcctgggcc	tgttccccca	gctgtgatct	tgcccagaac	ctctcttggc	ttcataaaaca	2880
gctgtgaacc	ctcccctgag	ggattaacag	caatgatggg	cagtcgtgga	gttggggggg	2940
ttgggggtgg	gattgtgtcc	tctaagggga	cgggttcatc	tgagtaaaca	taaacccaa	3000
cttgtgccat	tctttataaa	atgatttaa	aggcaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa	3054

<210> 2
 <211> 786
 <212> DNA
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2	agcacaccgg	aggcaccccta	tgcctccctg	acagagatag	agcacctggt	gcagagcgtc	60
	tgcaagtcct	acagggagac	atgccagctg	cggctggagg	acctgctgcg	gcagcgctcc	120
	aacatcttct	cccgggagga	agtgactggc	taccagagga	agtccatgtg	ggagatgtgg	180
	gaacgggtgt	cccaccacct	caccgaggcc	attcagtacg	tggtgaggtt	cgcgaagagg	240
	ctctcaggct	ttatggagct	ctgccagaat	gaccagattt	tgcttctcaa	agcaggagca	300
	atggaagtgg	tgctggtag	gatgtgccgg	gcctacaatg	ctgacaaccg	cacggcttt	360
	tttgaaggca	aatacggtgg	catggagctg	ttccgagcct	tgggctgcag	cgagctcatc	420
	agctccatct	ttgacttctc	ccactcccta	agtgccttgc	actttccga	ggatgagatt	480
	gccctctaca	cagcccttgt	tctcatcaat	gcccatcgcc	cagggctcca	agagaaaagg	540
	aaagttagaac	agctgcagta	caatctggag	ctggcctttc	atcatcatct	ctgcaagact	600
	catcgccaaa	gcatcctggc	aaagctgcca	cccaagggga	agcttcggag	cctgtgtagc	660
	cagcatgtgg	aaaggctgca	gatcttccag	cacccacc	ccatcgtggt	ccaagccgct	720
	ttccctccac	tctacaagga	gctcttcagc	actgaaaccg	agtcacctgt	ggggctgtcc	780
	aagtga						786

<210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> TurboTEV蛋白酶切割位點

<400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
 1 5

<210> 4
 <211> 283
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 用於Thermofluor分析之建構體

<400> 4

Met Ala His His His His His Ala Gly Gly Ala Glu Asn Leu Tyr
 1 5 10 15

Phe Gln Gly Ala Met Asp Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu
 20 25 30

Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu
 35 40 45

Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile
 50 55 60

Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu
 65 70 75 80

Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val
 85 90 95

Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn
 100 105 110

Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val
 115 120 125

Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu
 130 135 140

Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu
 145 150 155 160

Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His
 165 170 175

Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn
 第 4 頁

180

185

190

Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln
195 200 205

Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg
210 215 220

Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu
225 230 235 240

Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro
245 250 255

Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser
260 265 270

Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
275 280

I667230

發明摘要

※ 申請案號：104135342

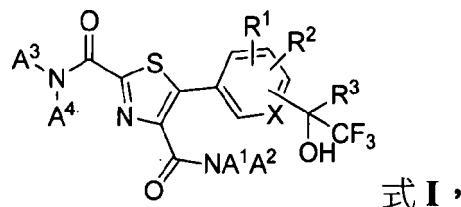
※ 申請日：104年10月28日 ※IPC分類：*C07D 277/56 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)**C07D 417/06 (2006.01)**C07D 417/14 (2006.01)**C07D 487/08 (2006.01)**C07D 495/10 (2006.01)**A61K 31/426 (2006.01)**A61K 31/427 (2006.01)**A61K 31/439 (2006.01)**A61K 31/454 (2006.01)**A61K 31/479 (2006.01)*

【發明名稱】

用作ROR γ t調節劑之三氟甲基醇TRIFLUOROMETHYL ALCOHOLS AS MODULATORS OF ROR γ t

【中文】

本發明包含式 I 之化合物



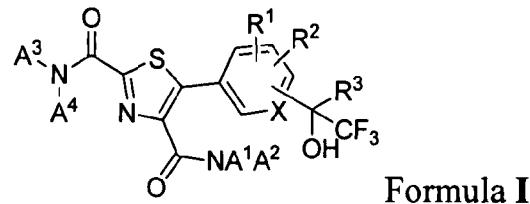
其中：

X、A¹、A²、A³、A⁴、R¹、R²、及 R³係定義於說明書中。

本發明亦包含一種治療或改善症候群、病症或疾病之方法，其中該症候群、病症或疾病係類風濕性關節炎或乾癬。本發明亦包含一種藉由投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項所述之至少一種化合物來調節哺乳動物中之 ROR γ t 活性的方法。

【英文】

The present invention comprises compounds of Formula I.



wherein:

X, A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², and R³ are defined in the specification.

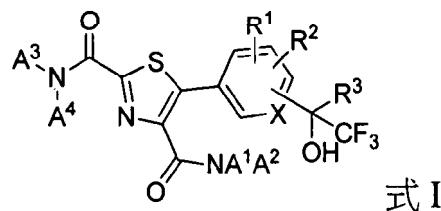
The invention also comprises a method of treating or ameliorating a syndrome, disorder or disease, wherein said syndrome, disorder or disease is rheumatoid arthritis or psoriasis. The invention also comprises a method of modulating ROR γ t activity in a mammal by administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

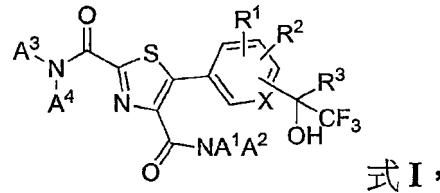
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物以及其醫藥上可接受之鹽：



其中

X 為 CH、CR¹、或 N；

A¹ 為 C₍₁₋₂₎烷基；

A² 為環丁基、或 C₍₁₋₄₎烷基，其中該 C₍₁₋₄₎烷基係可選地經 OCH₃ 或至多三個氟原子取代；

或者 A¹ 及 A² 與其所連接之氮一起形成選自由下列所組成之群組的



環：吖唑基(azetidinyl)、哌啶基、吡咯啶基、及；其中該環係可選地經至多三個獨立選自由下列所組成之群組的取代基取代：F、CF₃、CH₃、-CN、及 CH₂OH；

R¹ 為 Cl、C(CH₃)₃、CH₂CH₃、OCF₃、CF₃、OCH(CH₃)₂、CHF₂、OCHF₂、OCH₃、F、CH₃、或-CN；

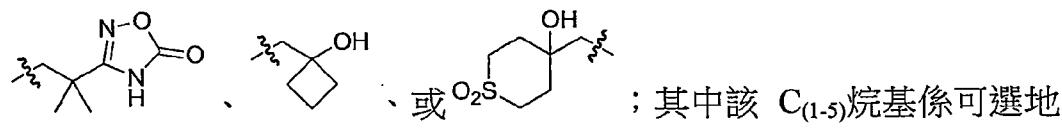
R² 為 H、F、或 Cl；

或 R¹ 及 R² 可與其所連接之苯基一起形成萘基、或喹啉基；

R³ 為 CF₃、或 CH₂CH₃；

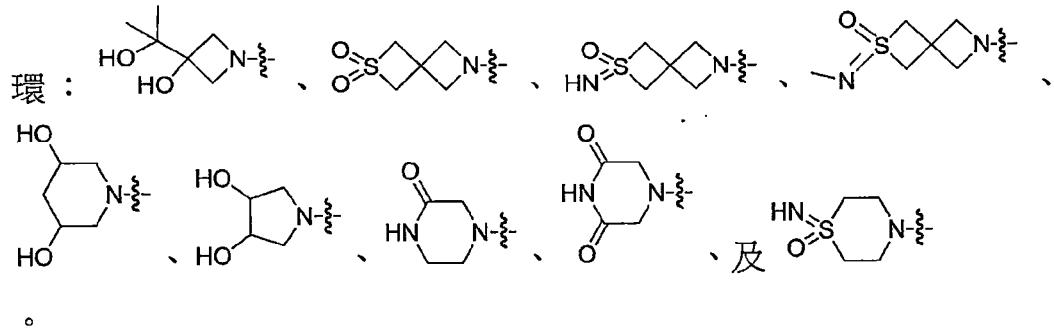
A³ 為 H

A⁴ 為 H、C₍₁₋₅₎烷基、



經一至兩個獨立選自 COOH、CONH₂、-CN、及 OH 的取代基取代；

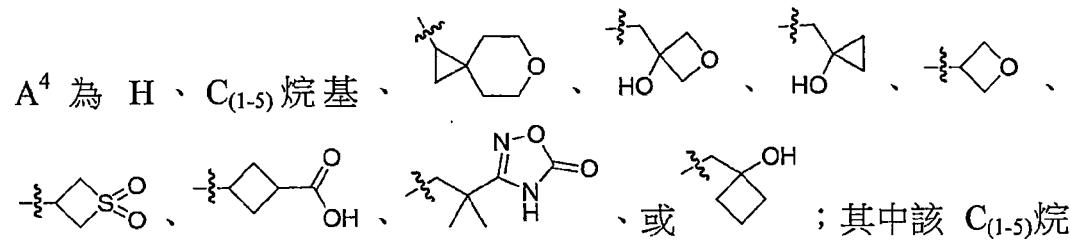
或者 A^3 及 A^4 可與其所附接之氮一起形成選自由下列所組成之群組的



2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其中：

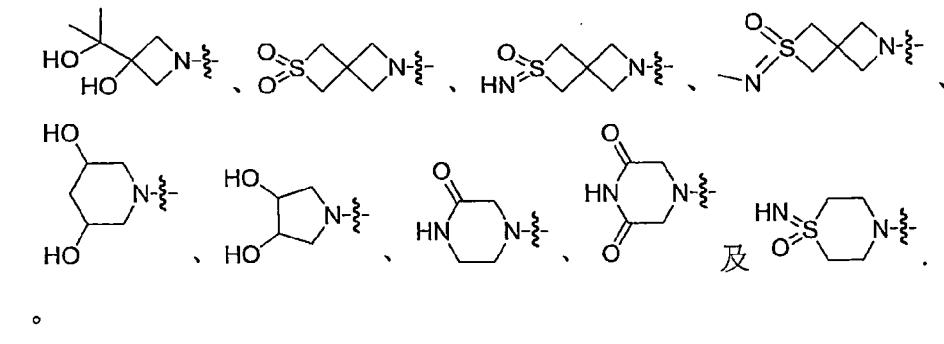
R^1 為 Cl 、 $C(CH_3)_3$ 、 CH_2CH_3 、 OCF_3 、 CF_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 OCH_3 、 F 、或 CH_3 ；

或 R^1 及 R^2 可與其連接之苯基一起形成萘基或噁啉基；

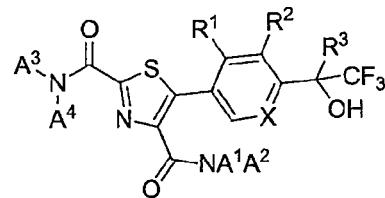


基係可選地經一至兩個獨立選自 CONH₂、-CN、及 OH 的取代基取代；

或 A^3 及 A^4 可與其連接之氮形成選自由下列組成之群組的環：

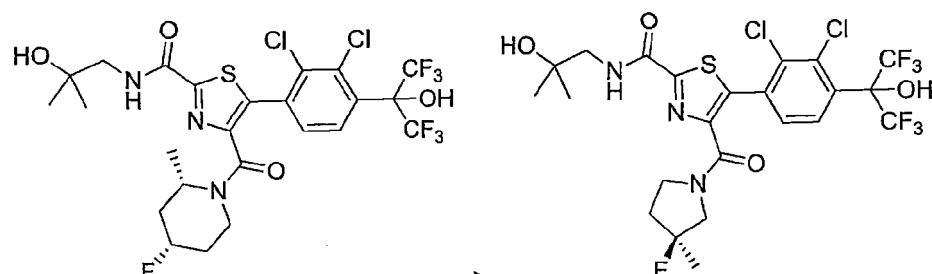
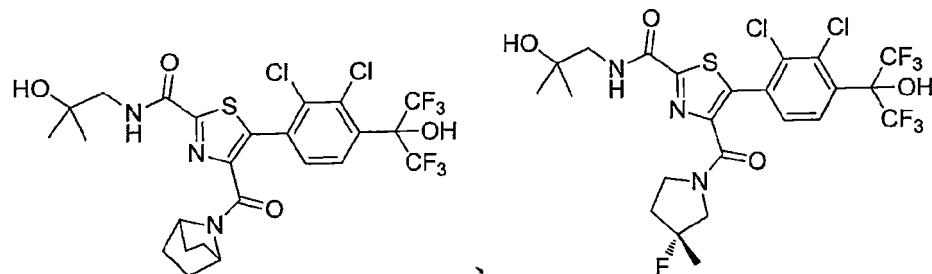
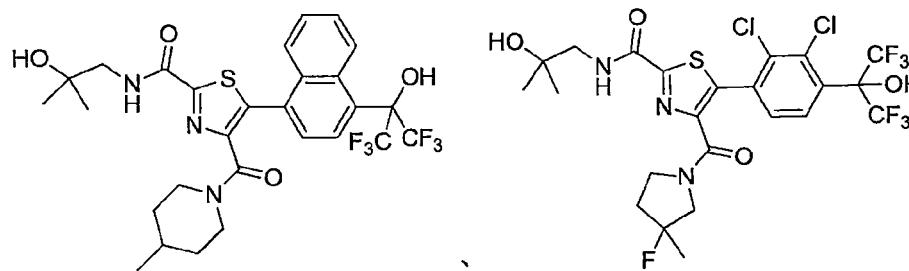


3. 如申請專利範圍第 2 項所述之式 II 之化合物以及其醫藥上可接受之鹽：

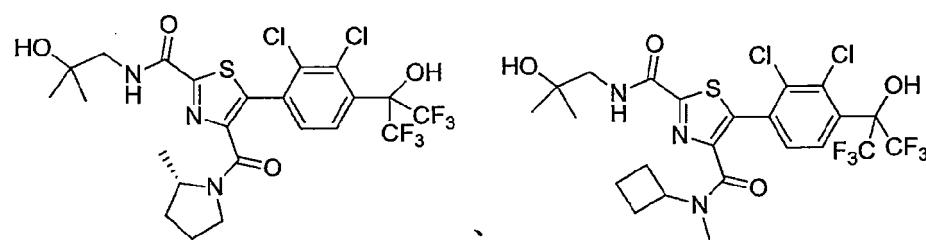
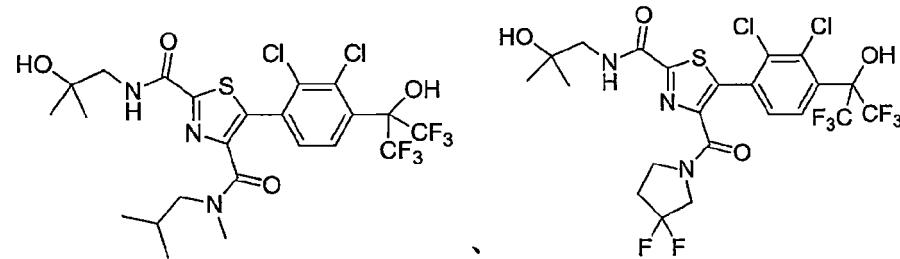
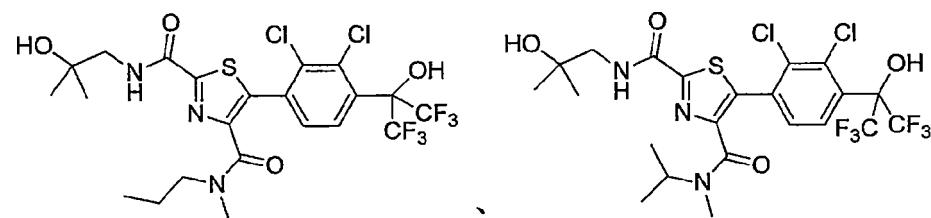
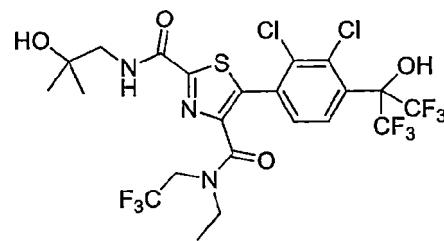
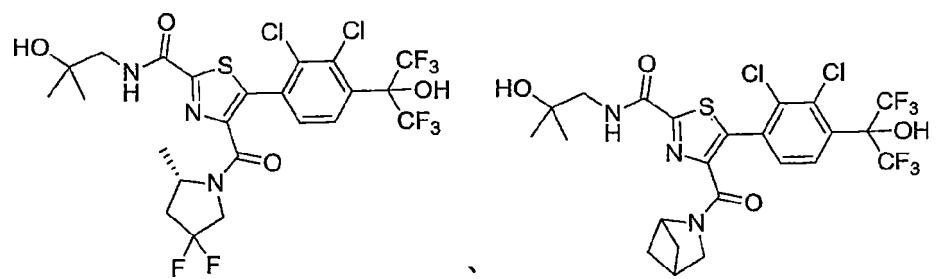


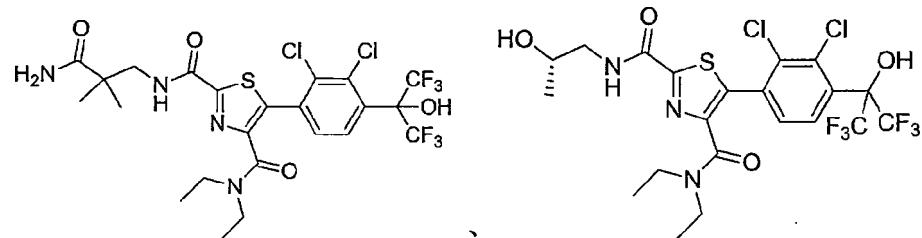
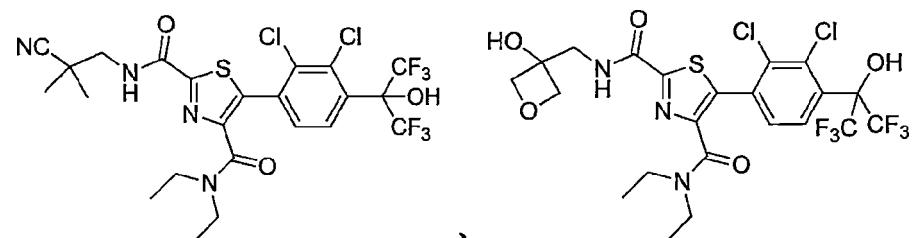
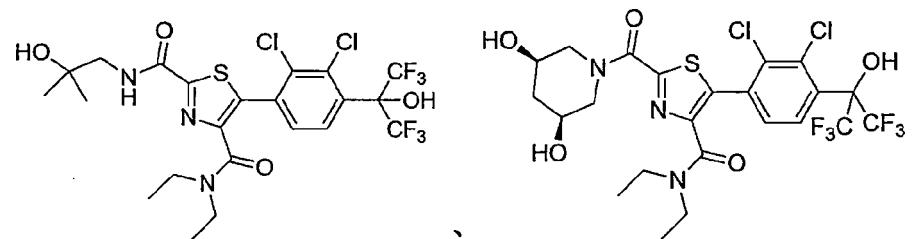
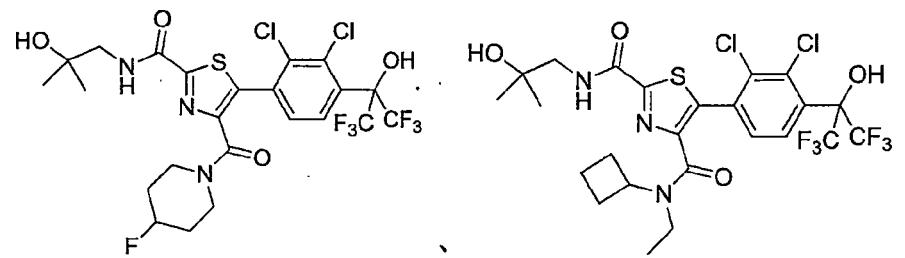
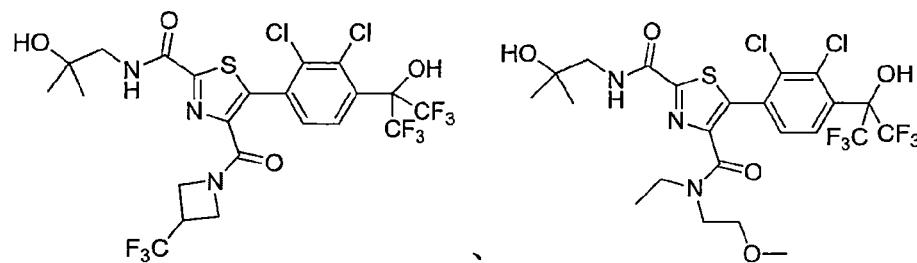
式 II

4. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：

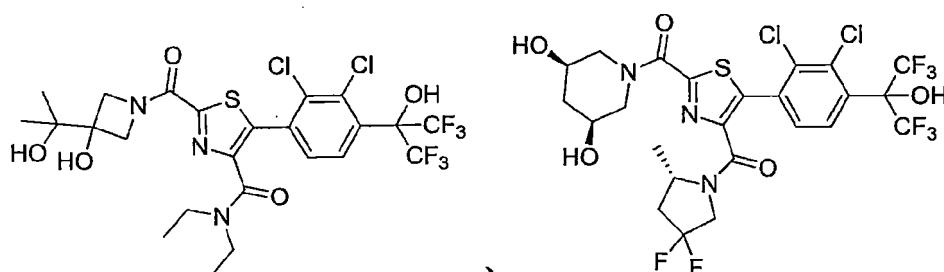
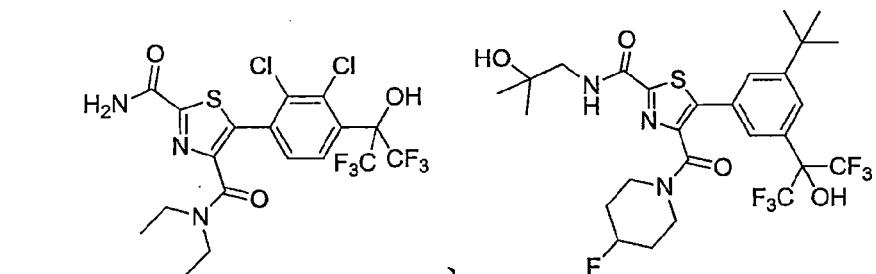
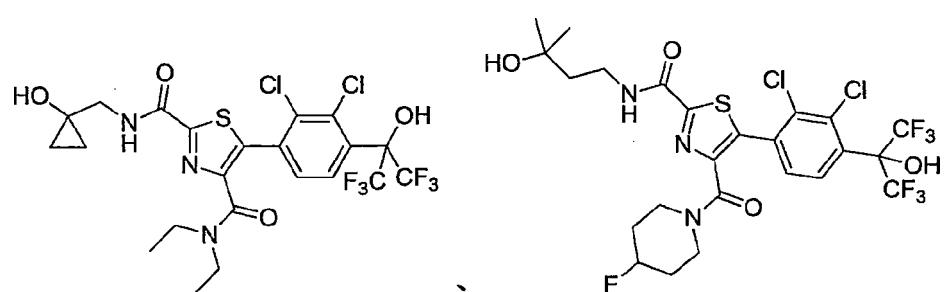
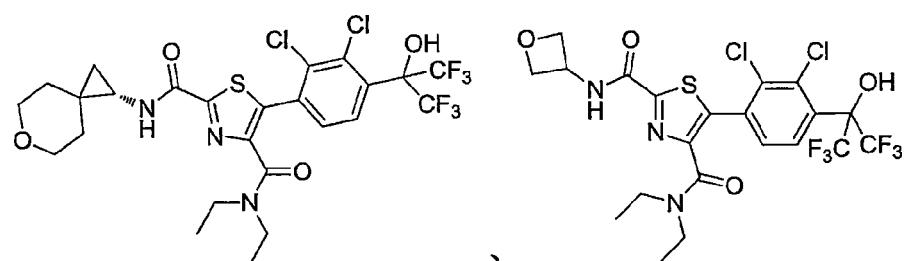
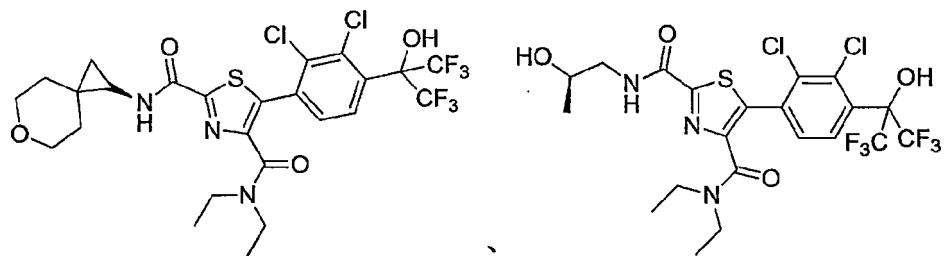


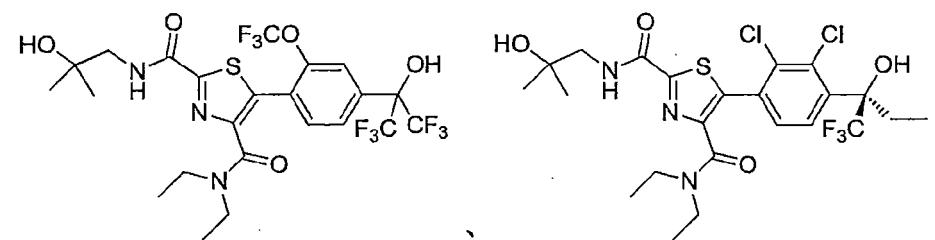
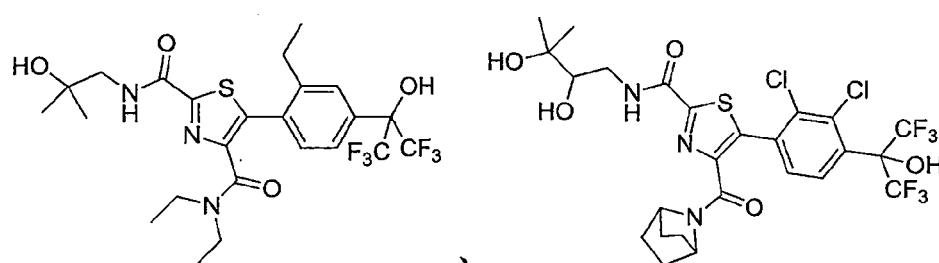
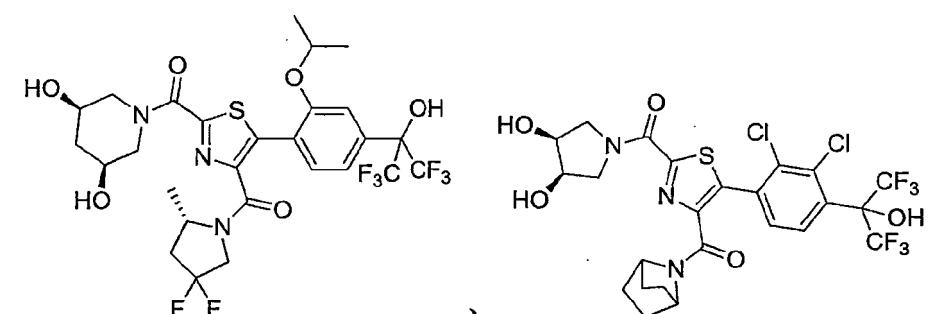
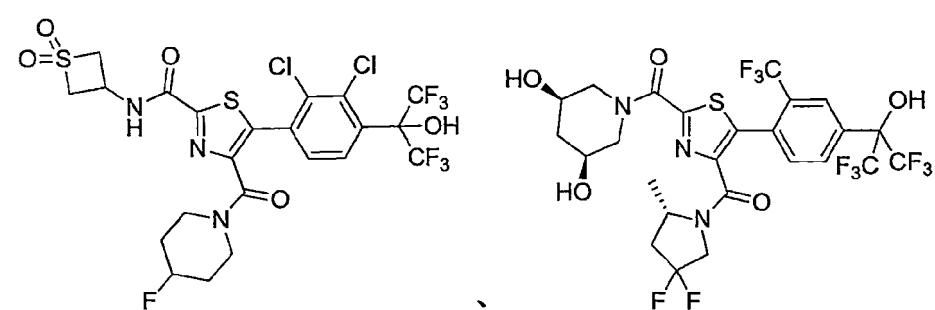
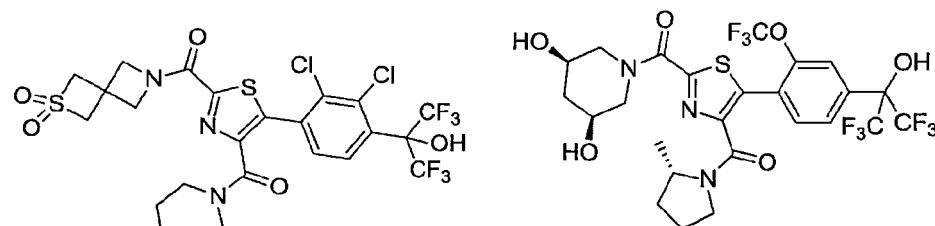
2019年3月27日修正

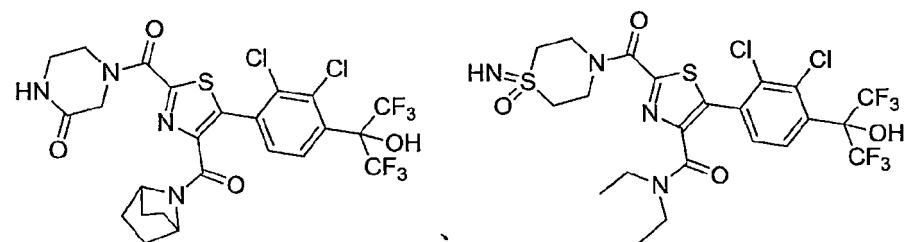
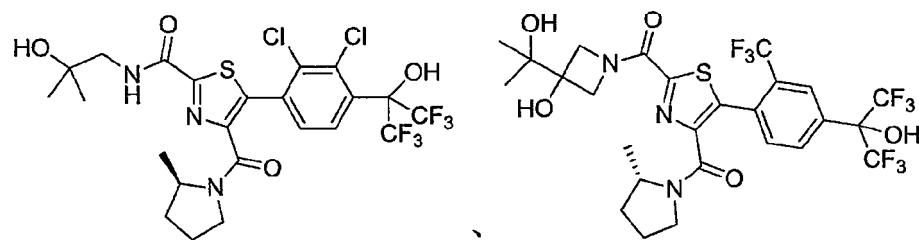
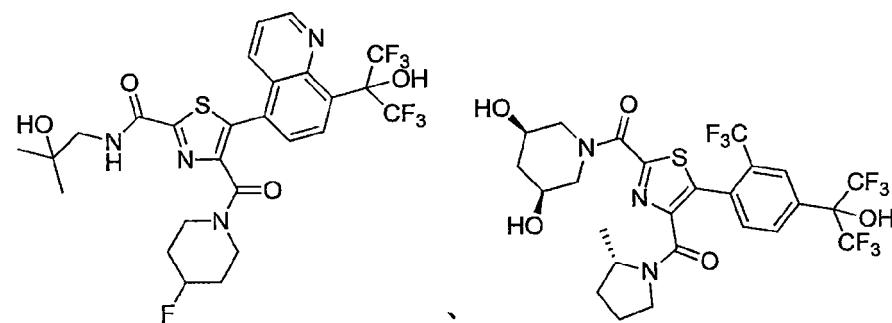
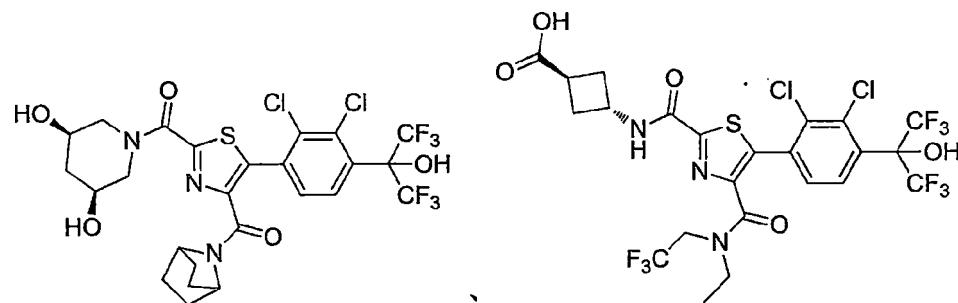
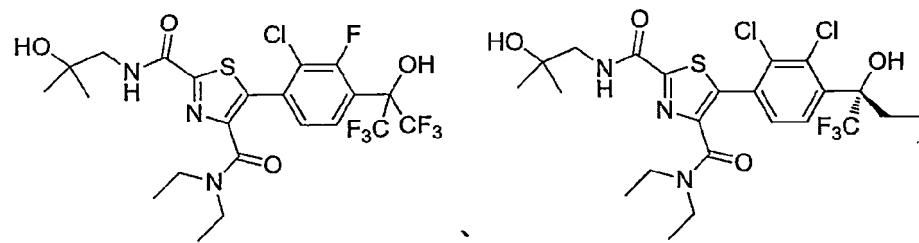


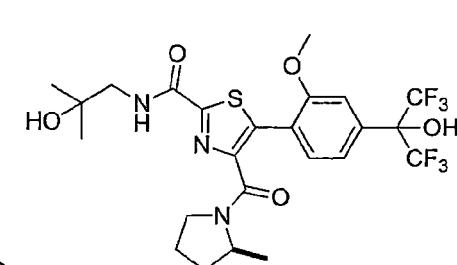
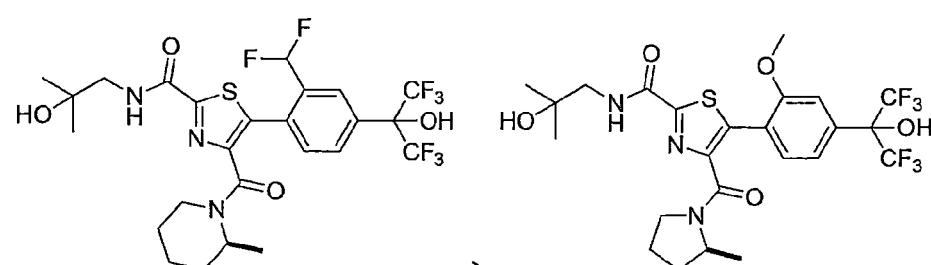
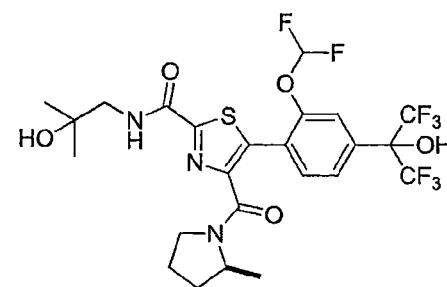
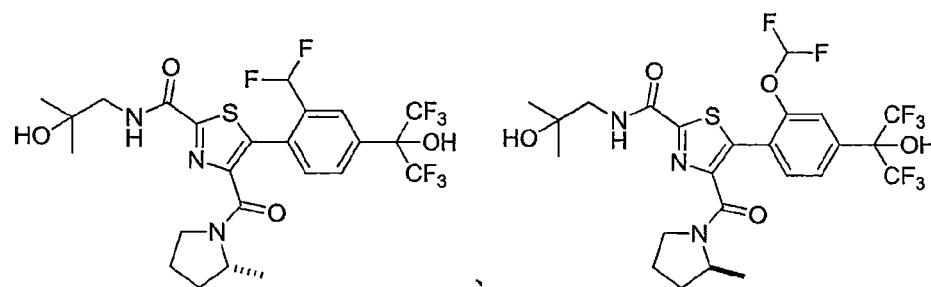
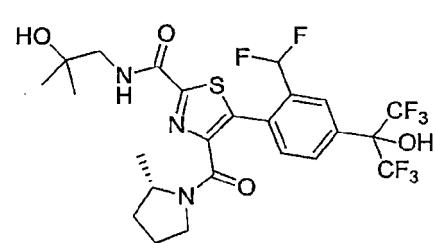
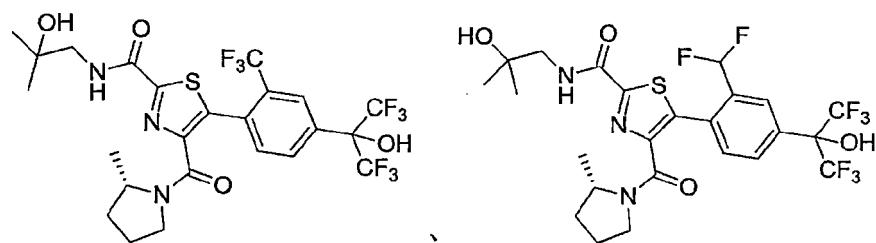
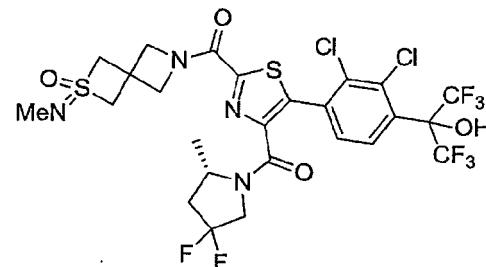
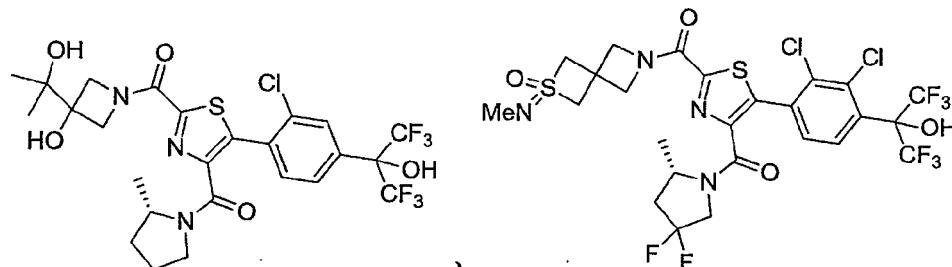
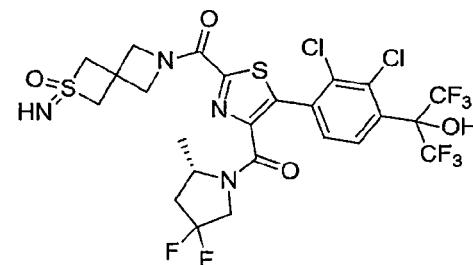
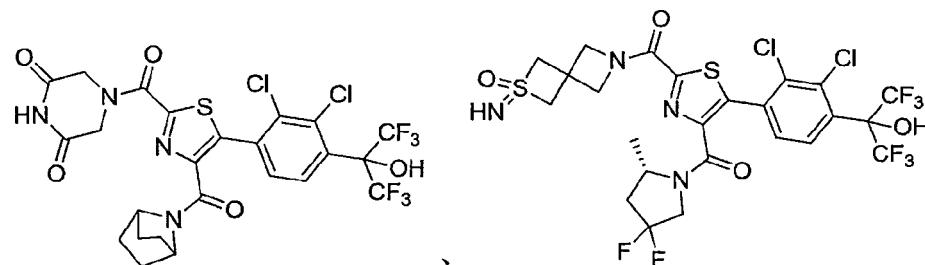


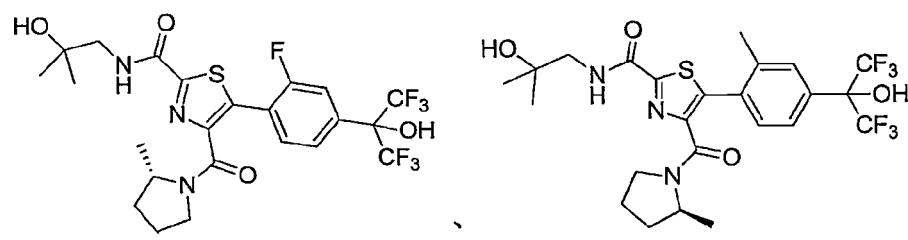
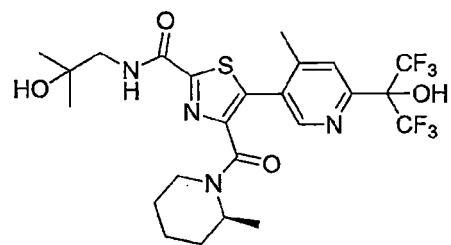
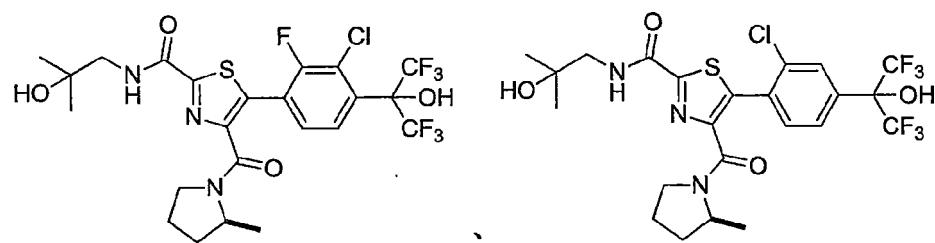
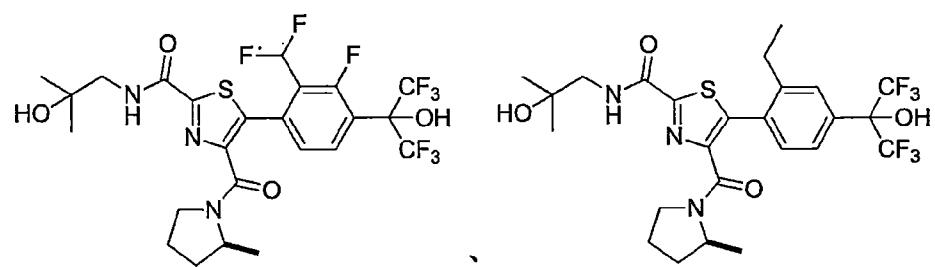
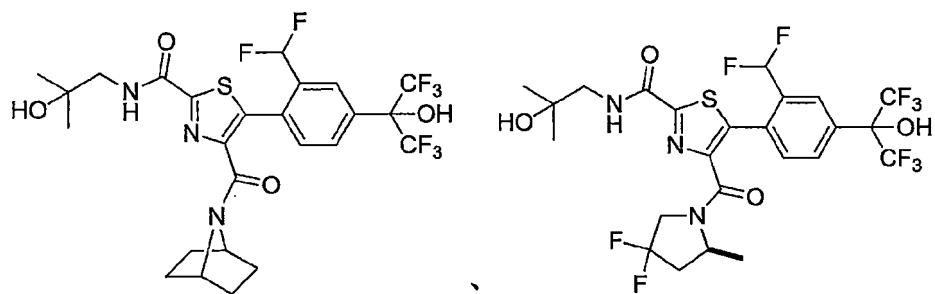
2019年3月27日修正

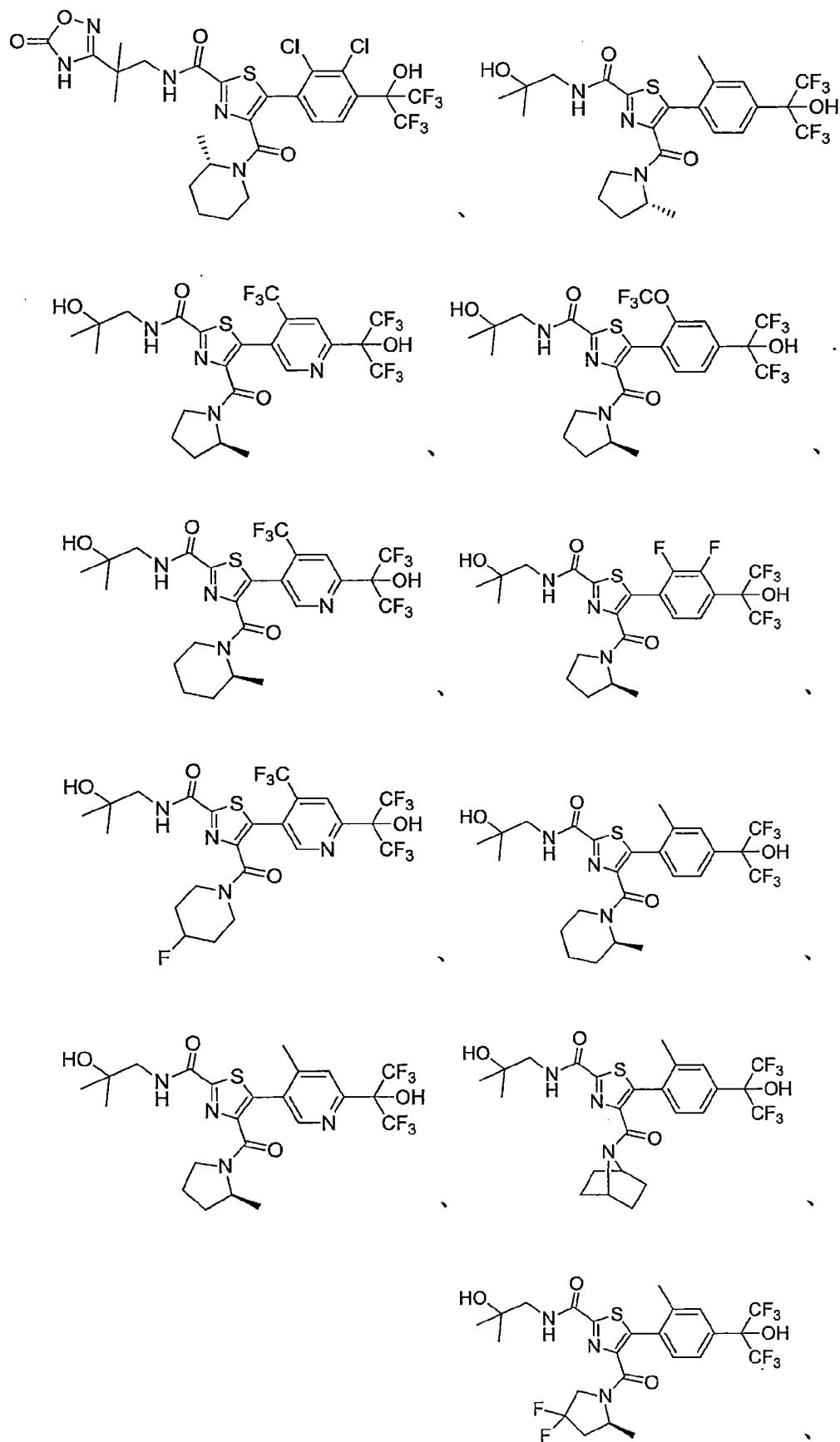


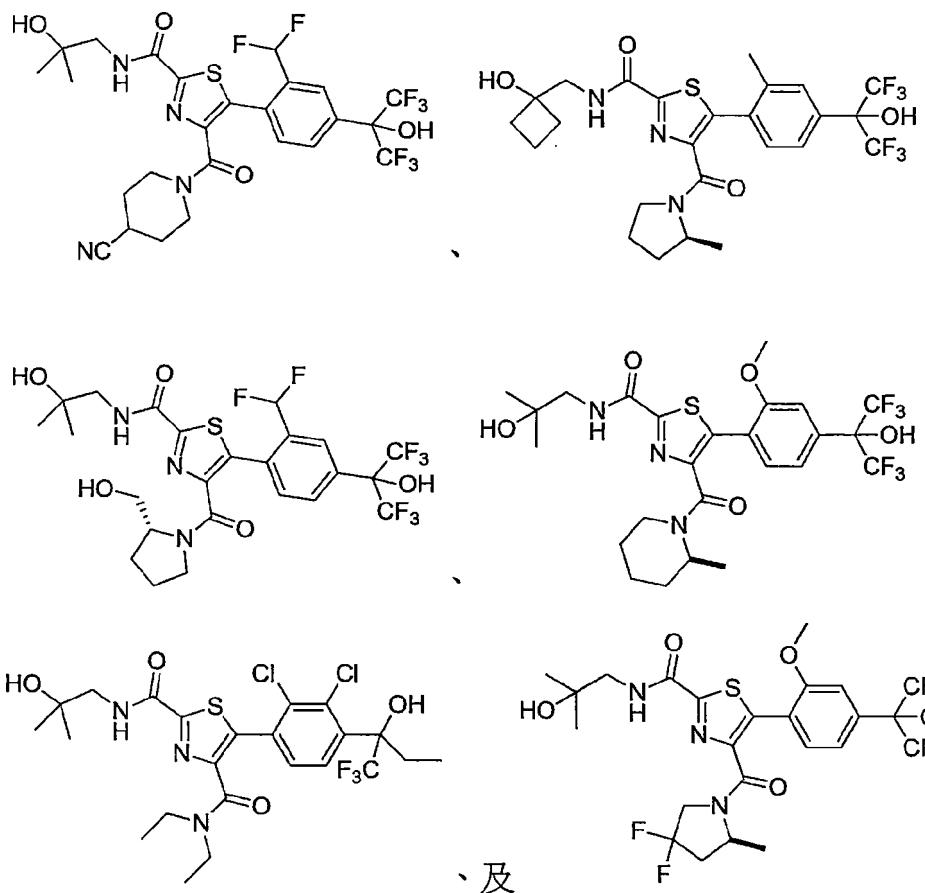




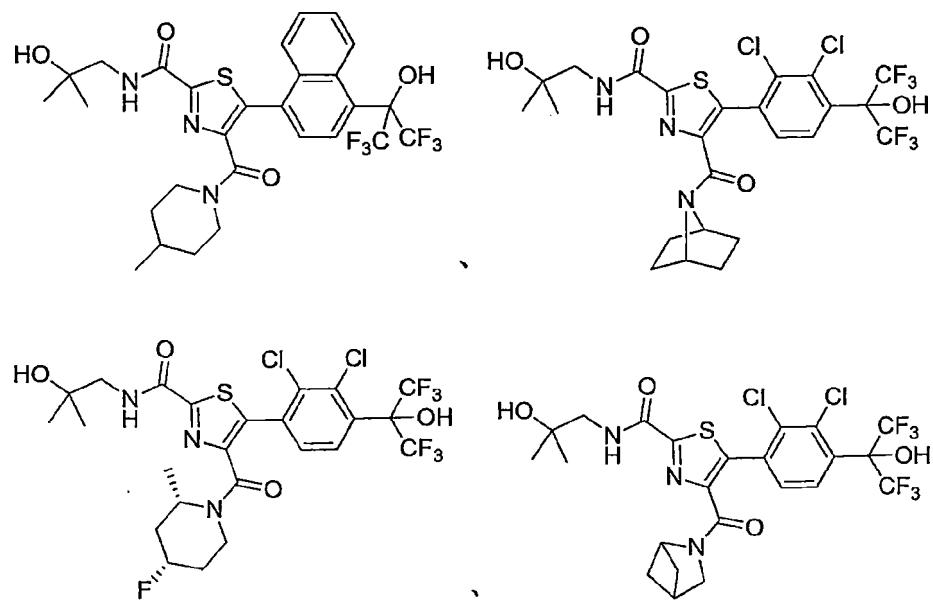


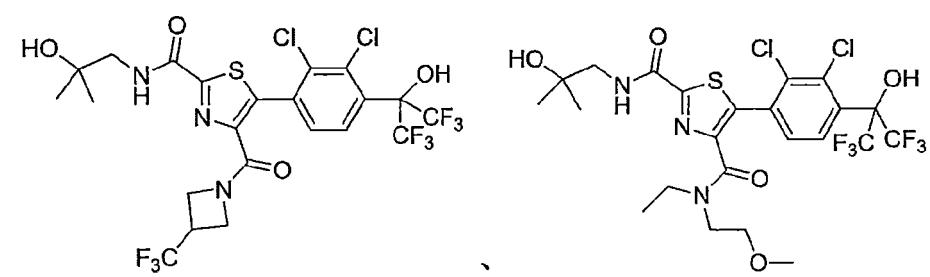
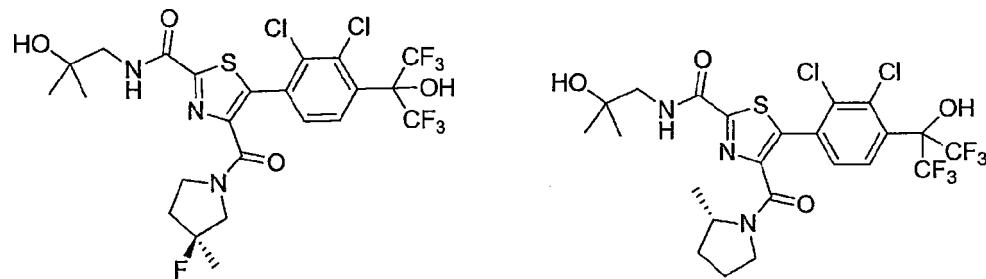
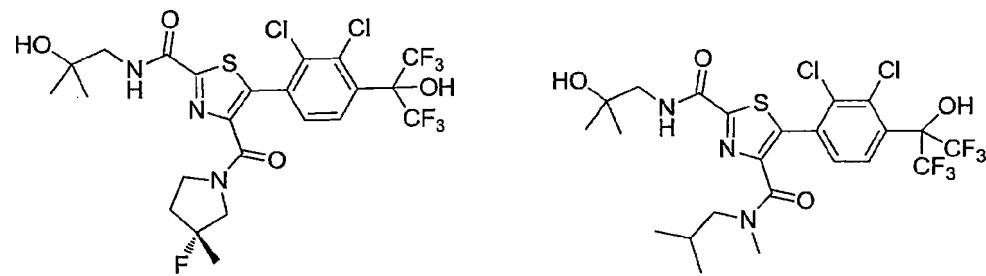
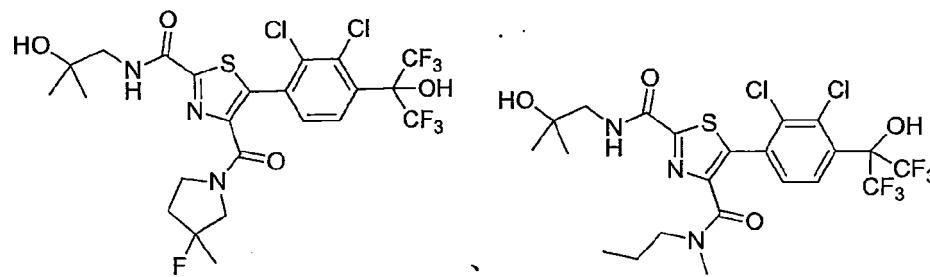
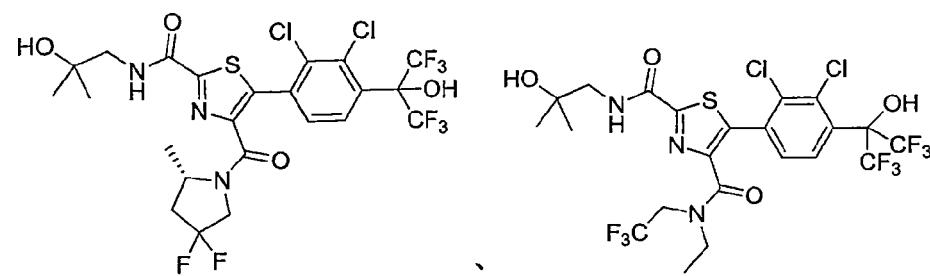


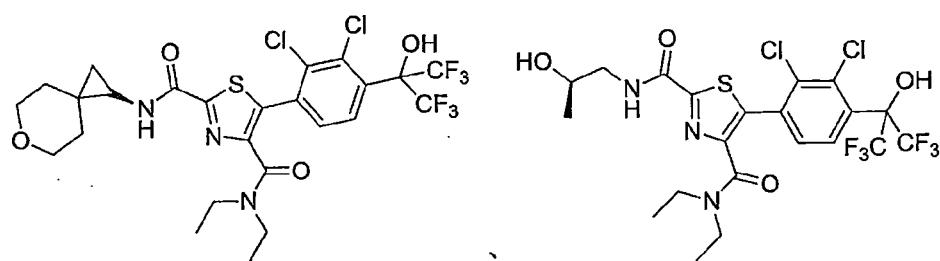
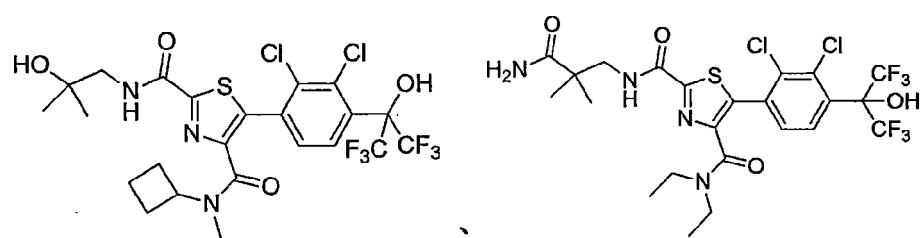
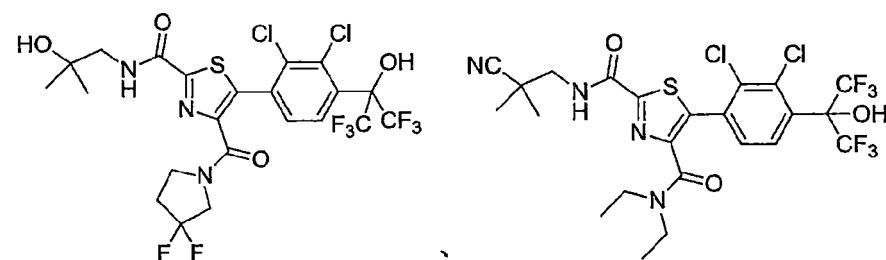
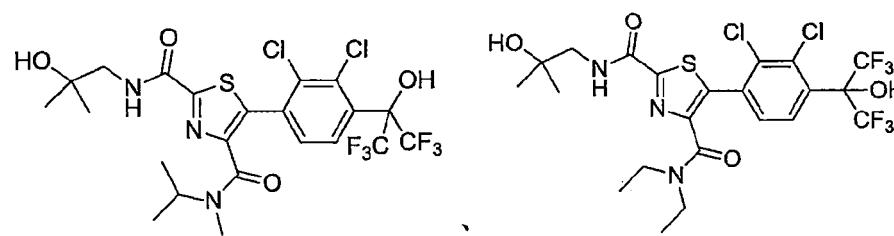
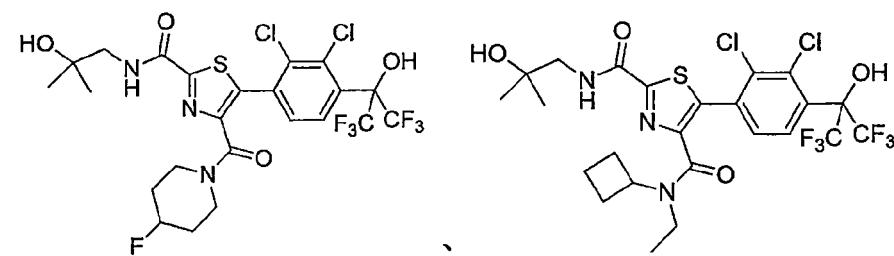


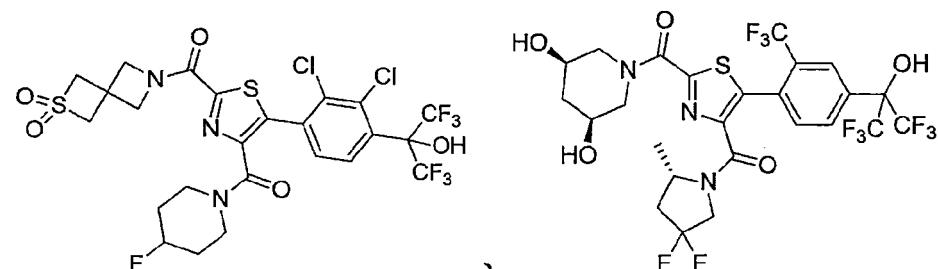
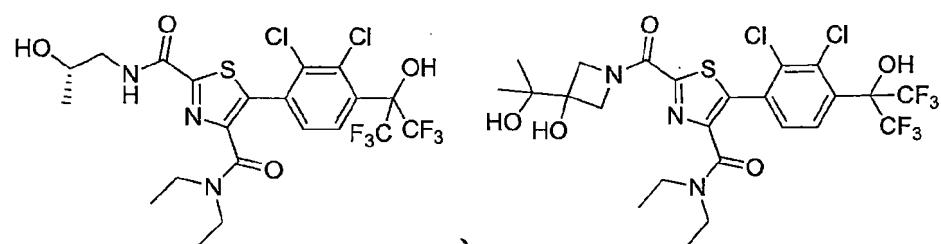
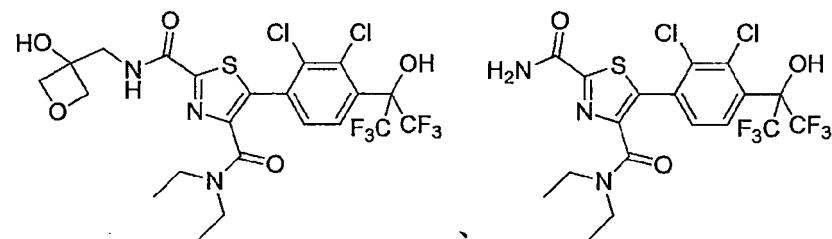
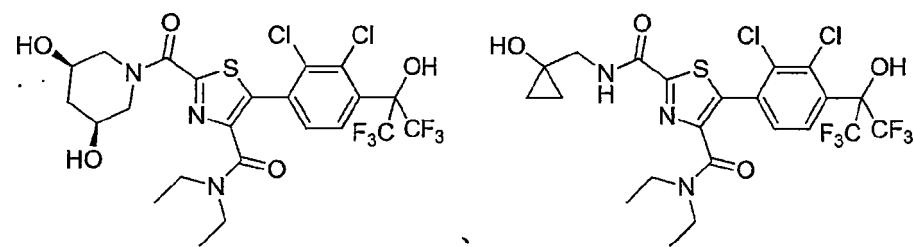
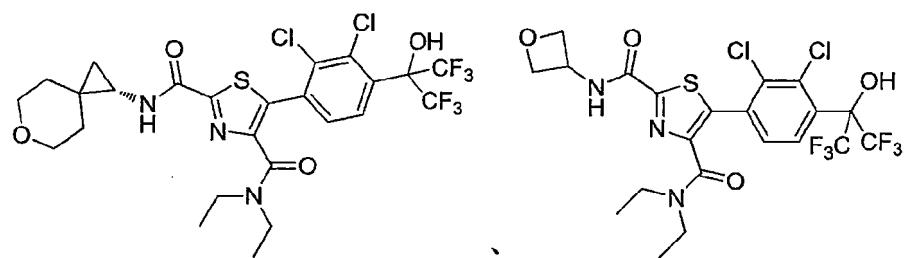


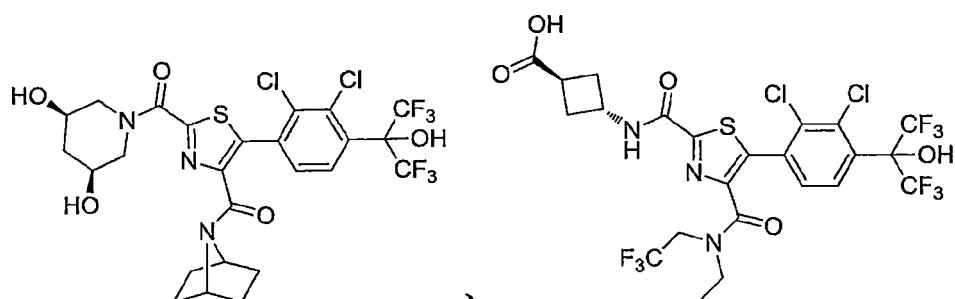
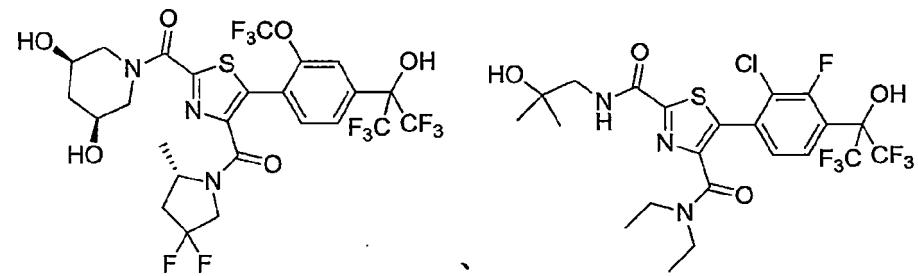
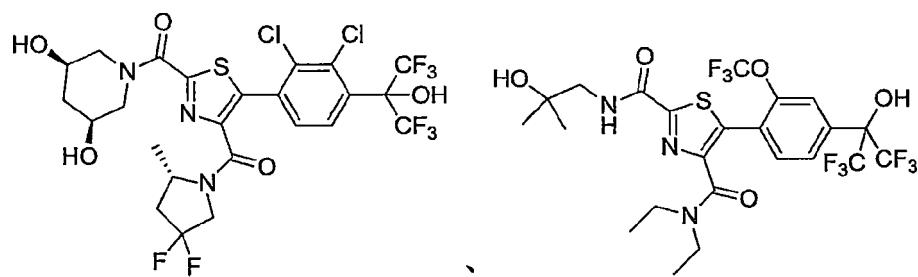
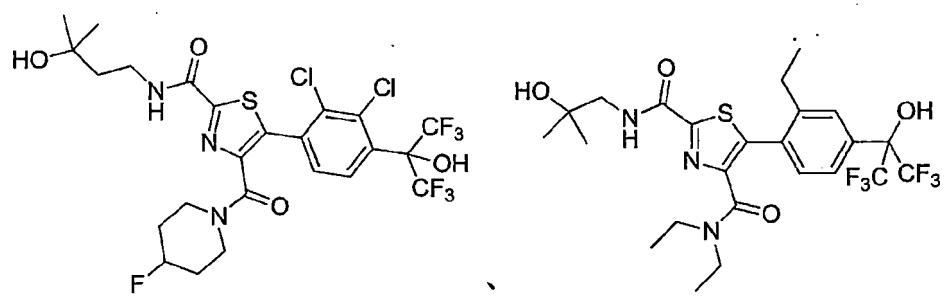
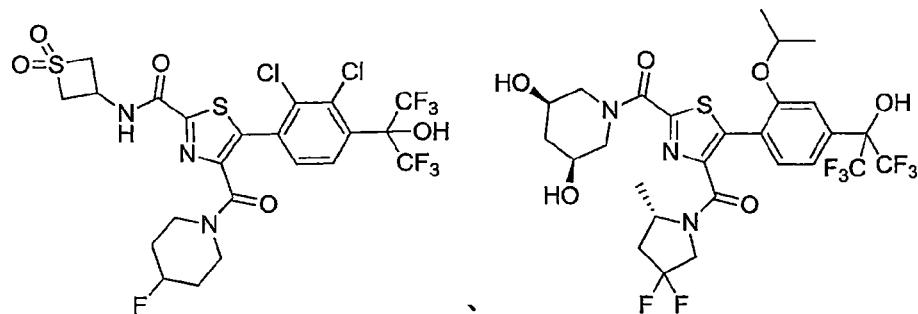
5. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：

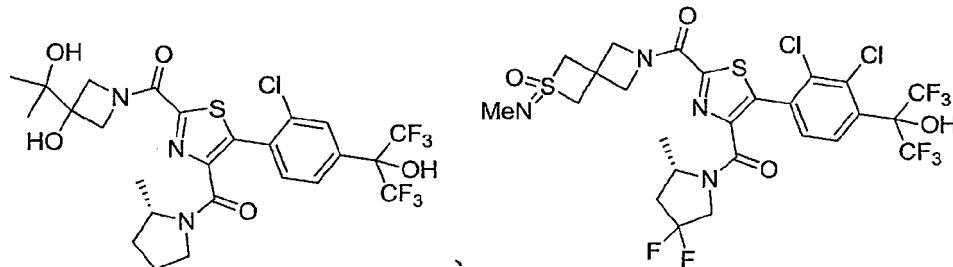
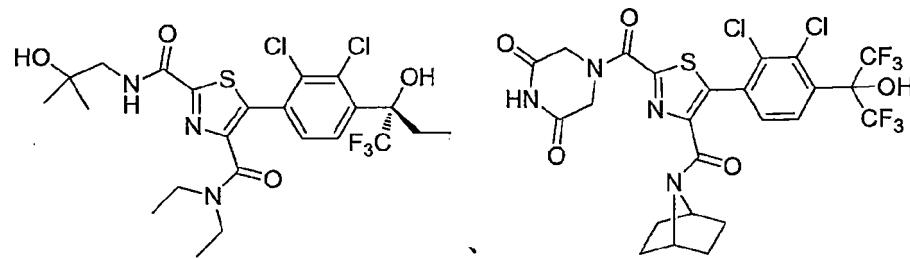
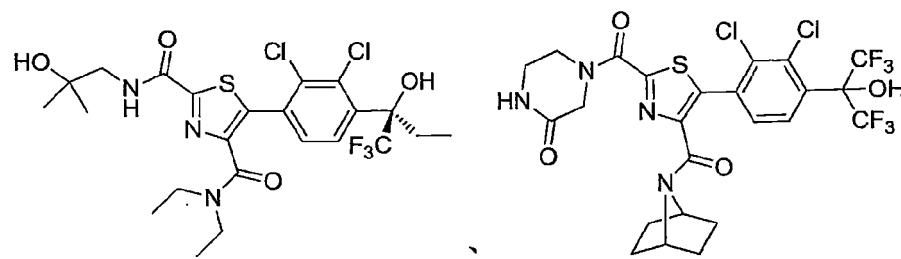
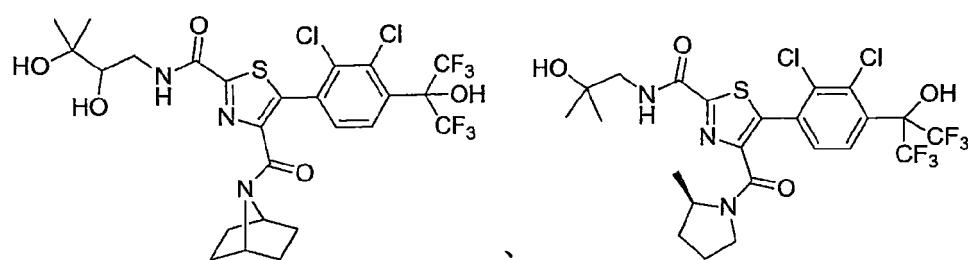
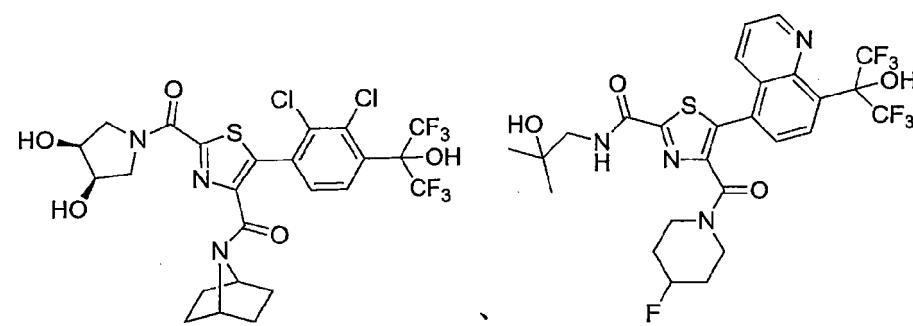


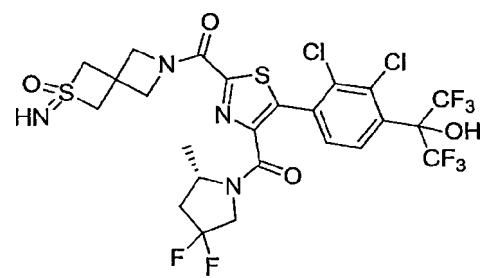
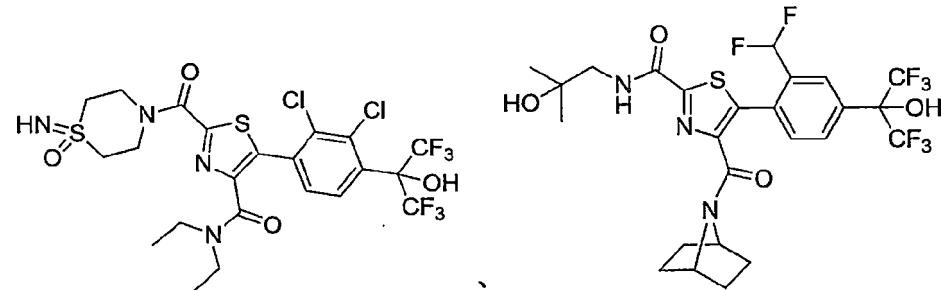
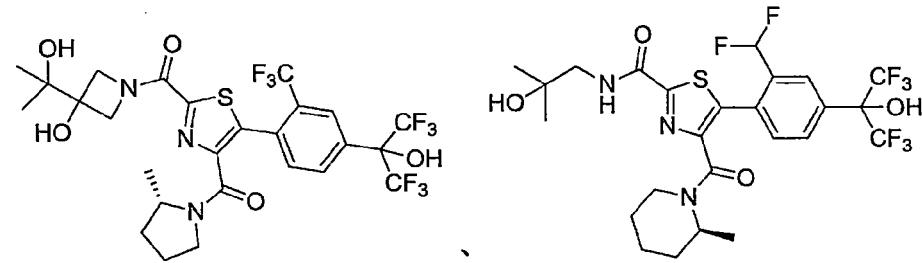
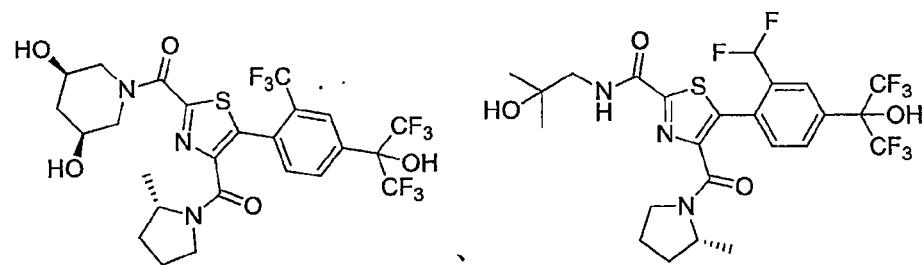
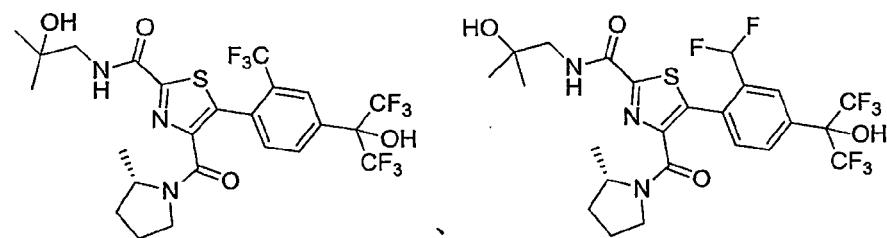


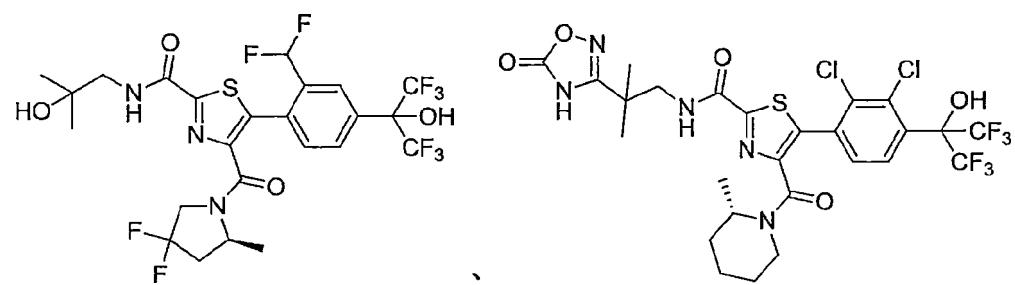
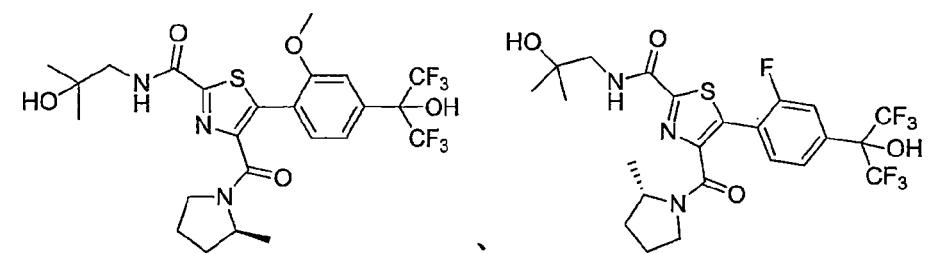
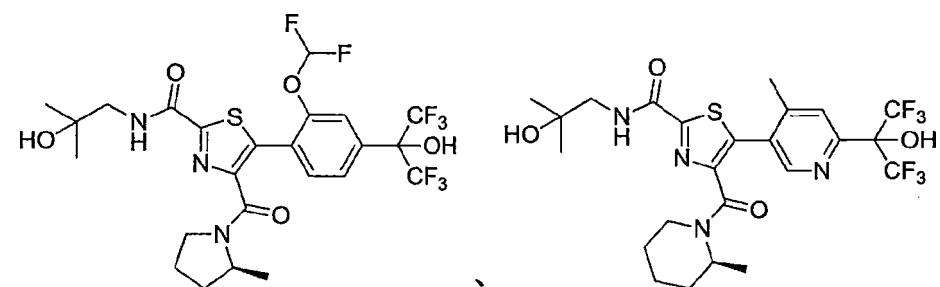
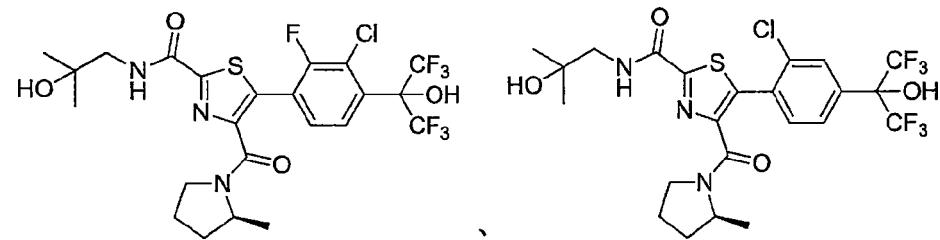
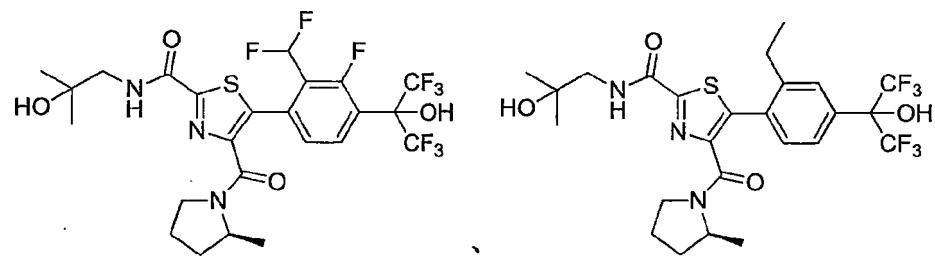


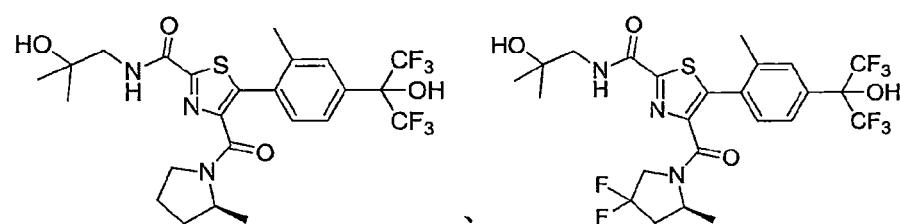
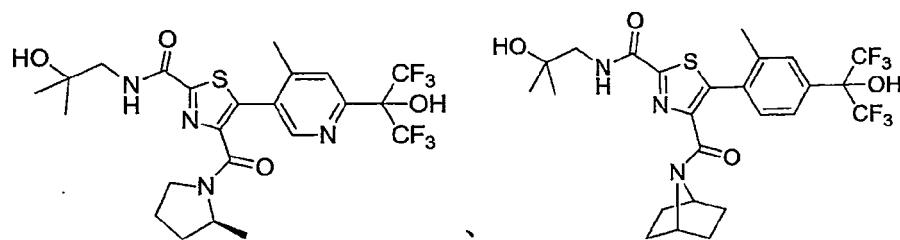
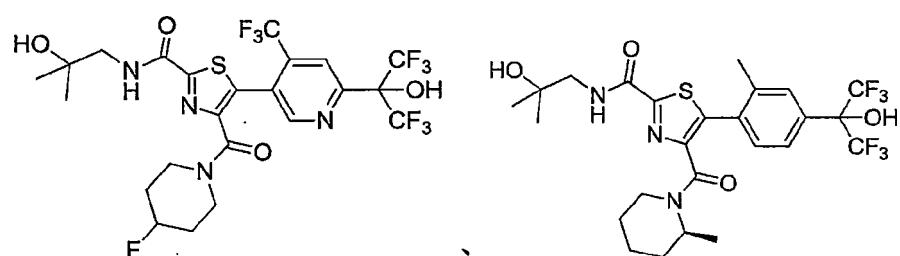
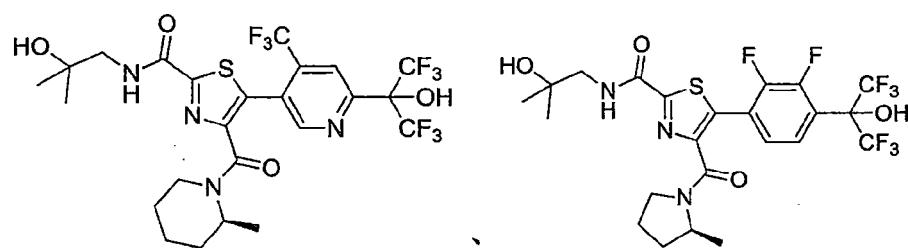
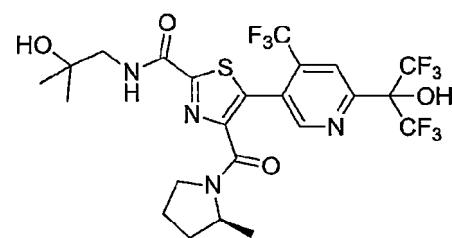


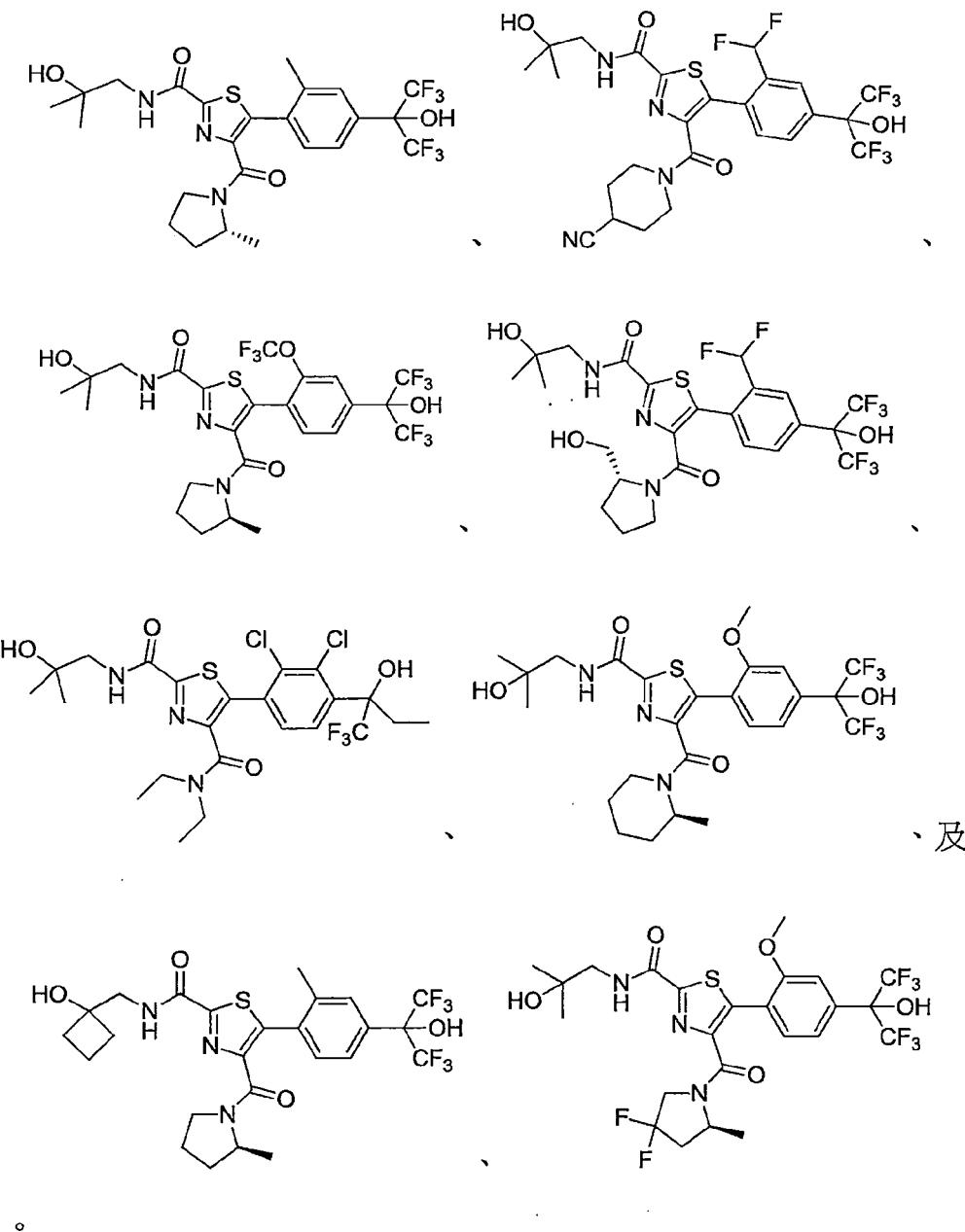




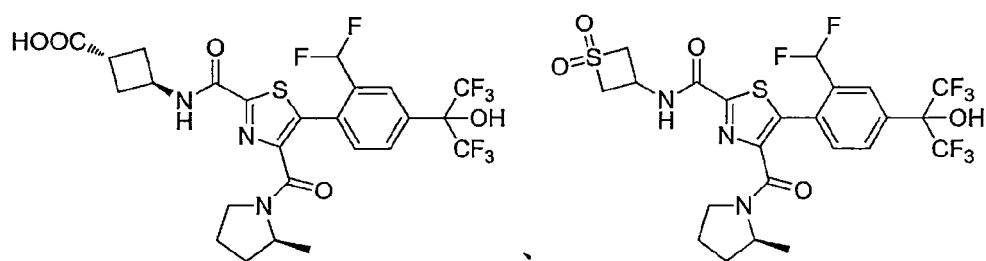




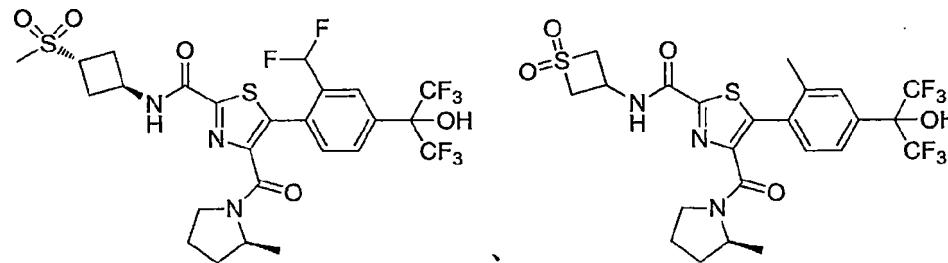
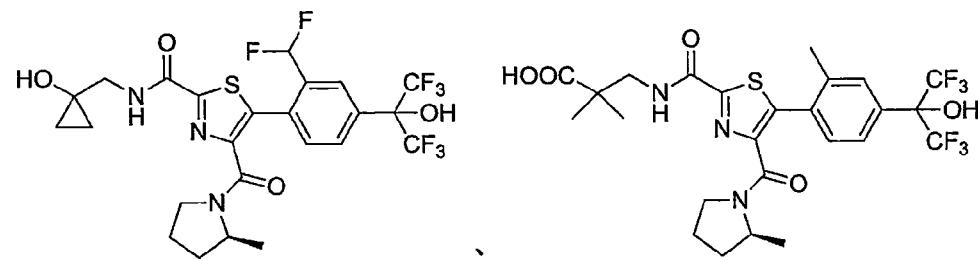
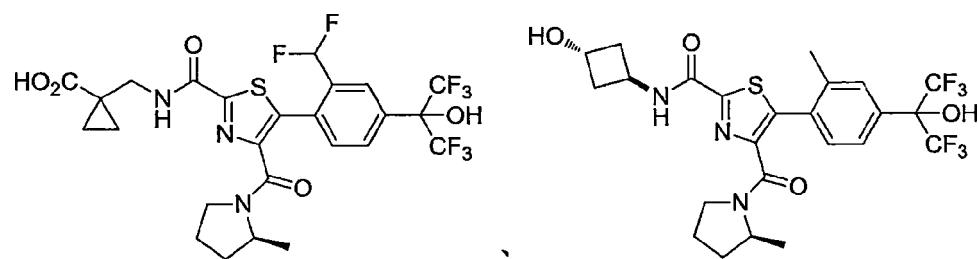
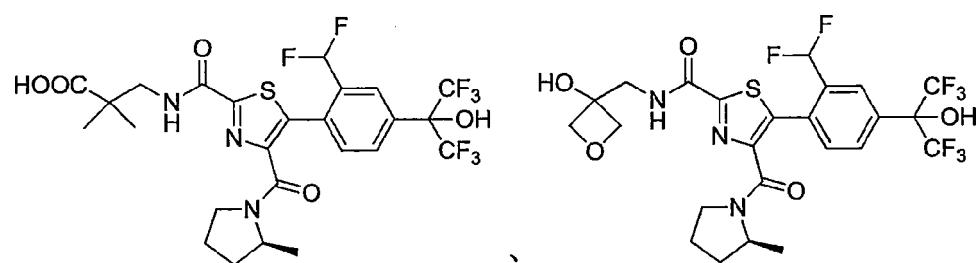
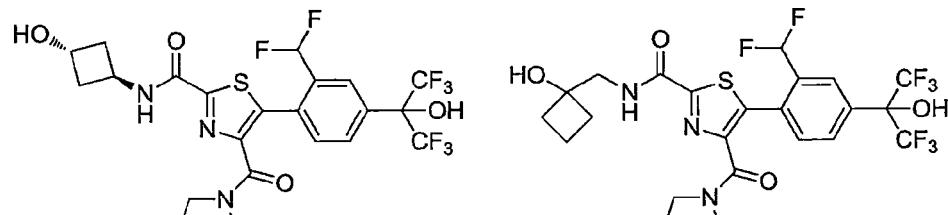


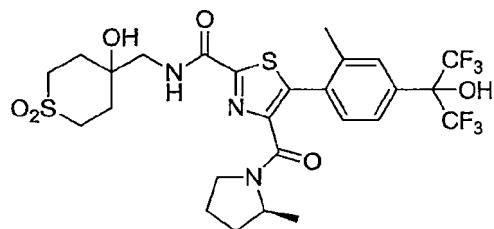
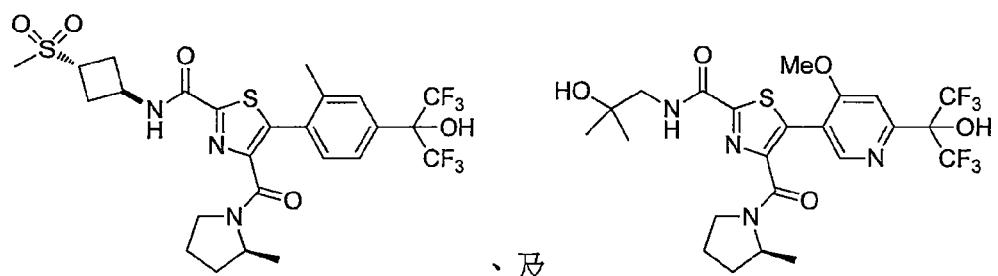
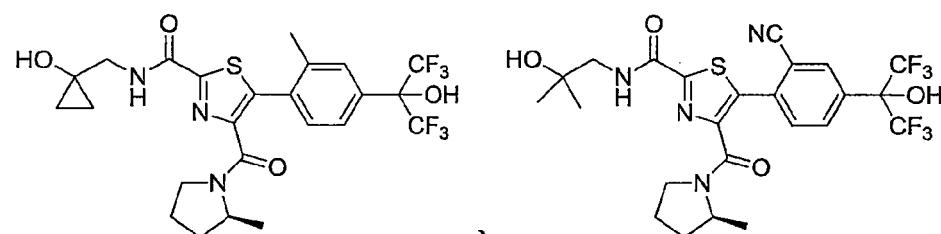
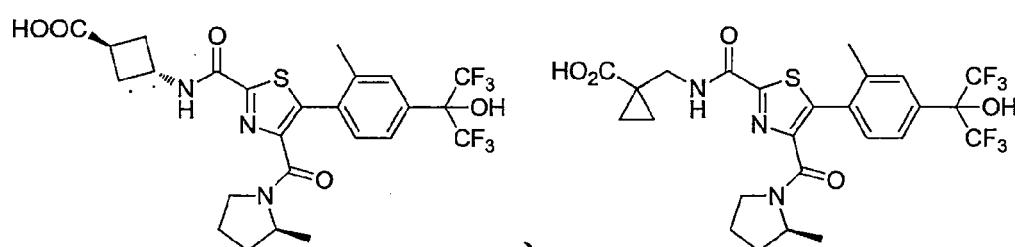
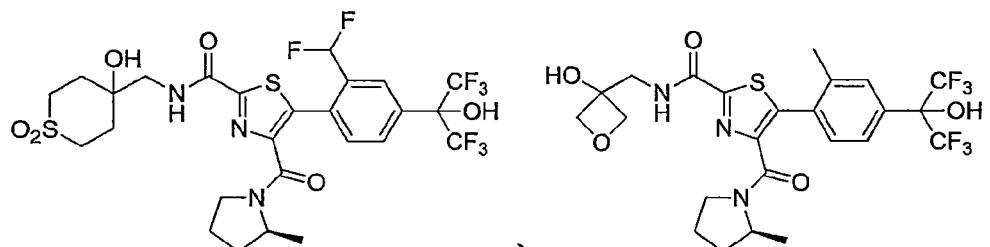


6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其係選自由下列所組成之群組：



2019年3月27日修正

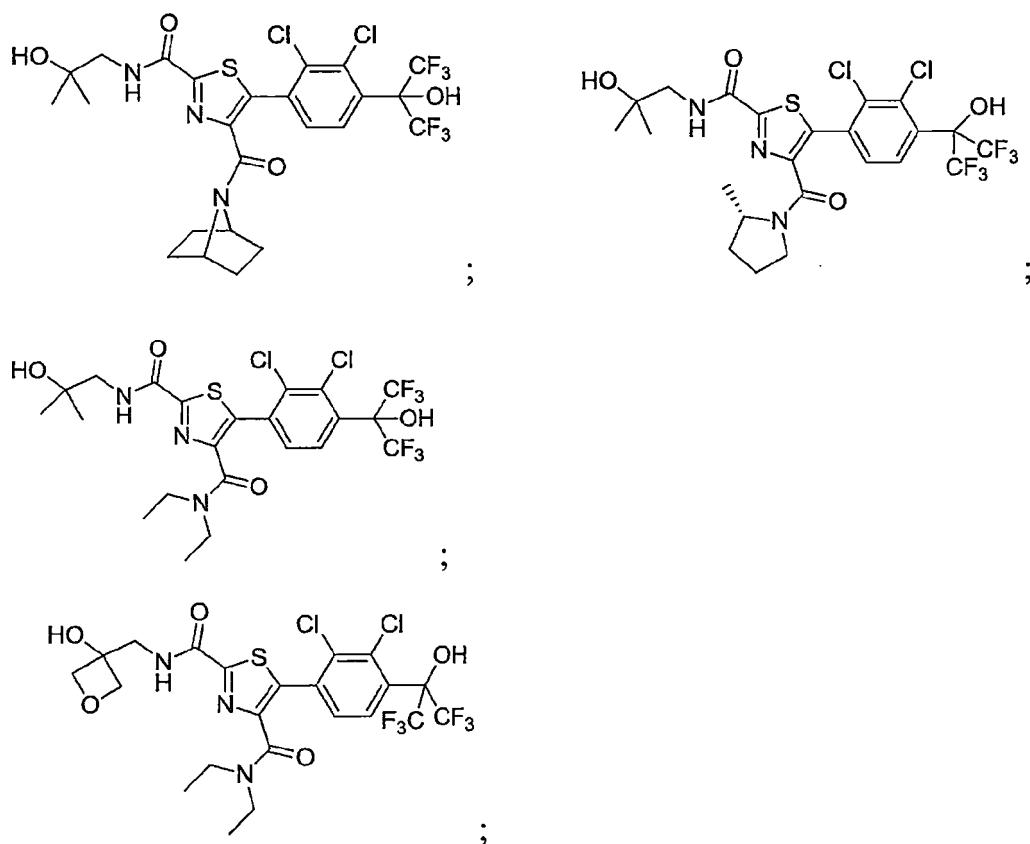


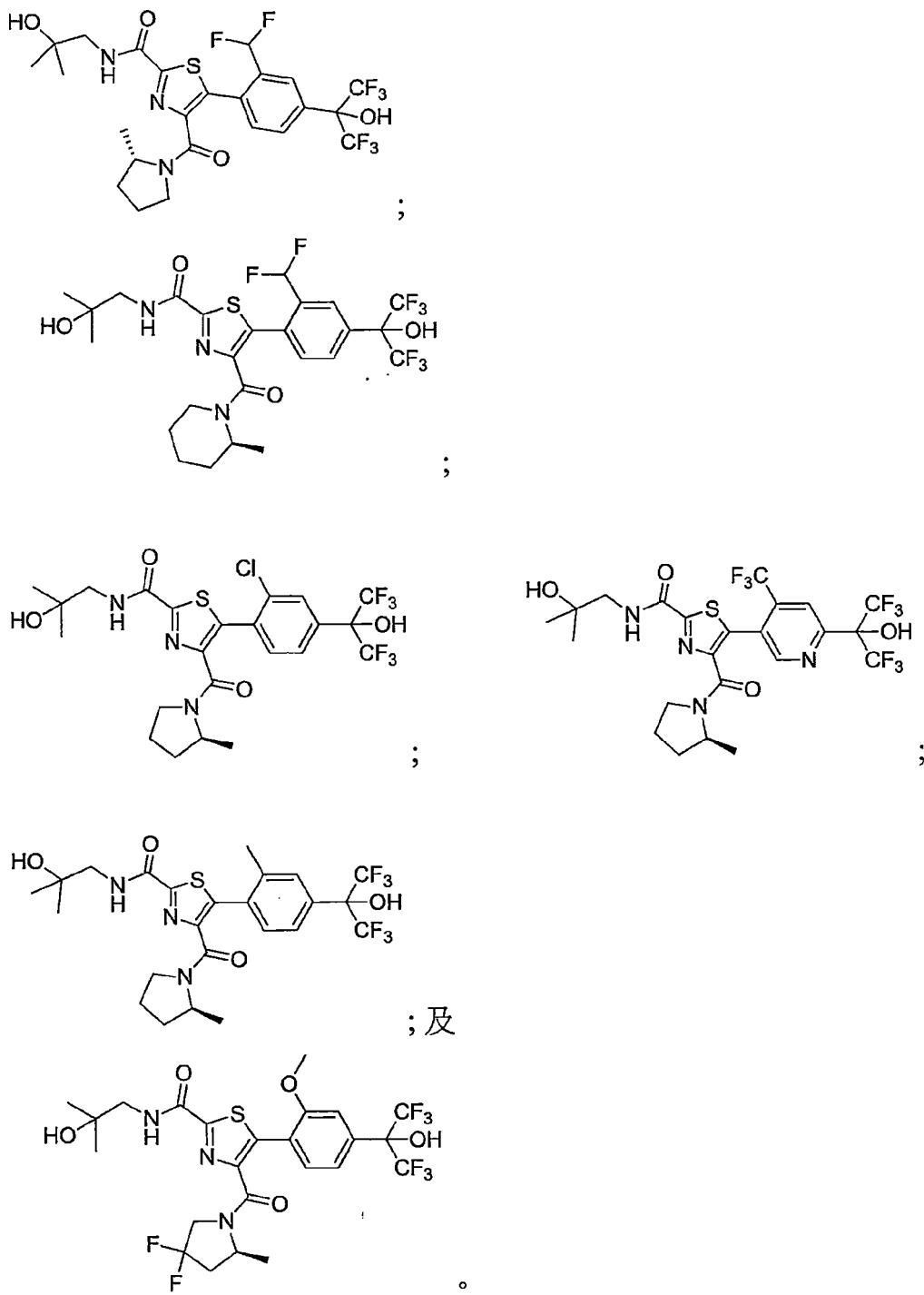


7. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其
醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑。

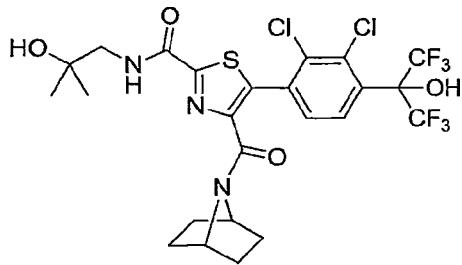
8. 一種醫藥組成物，其係藉由混合如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑而製造。
9. 一種用於製造一醫藥組成物的方法，其包含混合如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑。
10. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽於製造用於治療患有或經診斷有 ROR γ t 媒介之發炎症候群、病症或疾病的對象之藥物的用途。
11. 如申請專利範圍第 10 項所述之用途，其中該疾病係選自由下列所組成之群組：發炎性腸道疾病、類風濕性關節炎、乾癬、慢性阻塞性肺部疾病、乾癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、嗜中性白(neutrophilic)哮喘、類固醇抗性哮喘、多發性硬化症、及全身性紅斑性狼瘡。
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為乾癬。
13. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為類風濕性關節炎。
14. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該發炎性腸道疾病為潰瘍性結腸炎。
15. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該發炎性腸道疾病為克隆氏病(Crohn's disease)。
16. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為多發性硬化症。
17. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為嗜中性哮喘。
18. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為類固醇抗性哮喘。
19. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為乾癬性關節炎。
20. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為關節黏連性脊椎炎。
21. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為全身性紅斑性狼瘡。

22. 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中該疾病為慢性阻塞性肺部疾病。
23. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽或其組成物或藥劑與一或多種抗發炎劑或免疫抑制劑於製造用於治療患有或經診斷有選自由下列所組成之群組的症候群、病症或疾病的對象之藥物的用途：類風濕性關節炎及乾癬。
24. 如申請專利範圍第 5 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其選自由下列組成之群組：

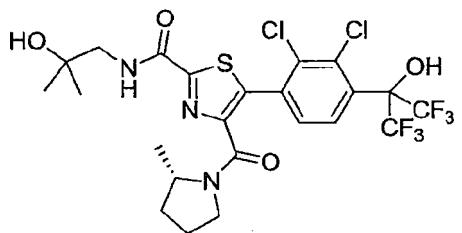




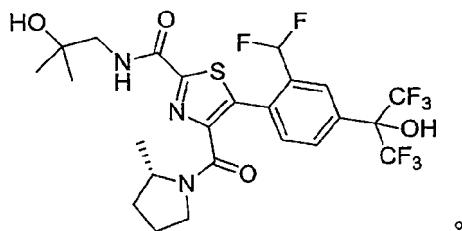
25. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其
係：



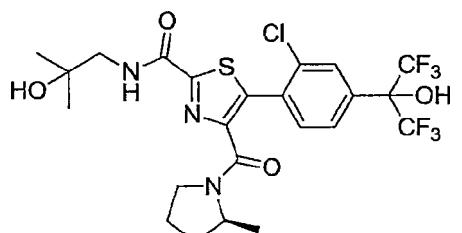
26. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其
係：



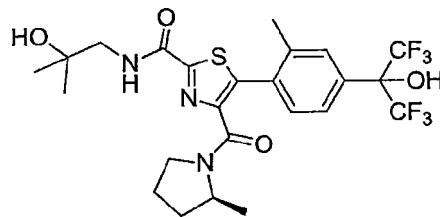
27. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其
係：



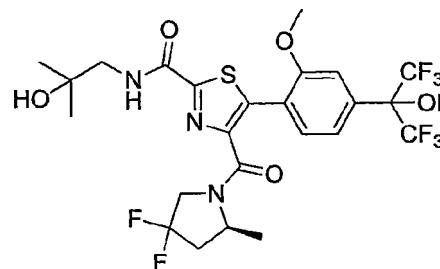
28. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其
係：



29. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其
係：



30. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽，其
係：



31. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其
醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑。
32. 一種醫藥組成物，其藉由混合如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以
及其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑而製得。
33. 一種製造醫藥組成物之方法，其包含混合如申請專利範圍第 24 項所述
之化合物以及其醫藥上可接受之鹽與醫藥上可接受之載劑。
34. 一種如申請專利範圍第 24 項所述之化合物以及其醫藥上可接受之鹽之
用途，其用於製造治療或改善經 ROR γ t 媒介之選自由下列組成之群組
的炎性徵候群、病症或疾病：發炎性腸道疾病、類風濕性關節炎、乾
癬、慢性阻塞性肺病、乾癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎、嗜中性哮
喘、類固醇抗性哮喘、多發性硬化症和全身性紅斑狼瘡。
35. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係乾癬。
36. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係類風濕性關節炎。
37. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述炎性腸病係潰瘍性結腸炎。
38. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述炎性腸病係克隆氏病。
39. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係多發性硬化症。
40. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係嗜中性哮喘。

2019年3月27日修正

41. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係類固醇抗性哮喘。
42. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係乾癬性關節炎。
43. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係關節黏連性脊椎炎。
44. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係全身性紅斑狼瘡。
45. 如申請專利範圍第 34 項之用途，其中所述疾病係慢性阻塞性肺病。