



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202313593 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

- (21)申請案號：111120776 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 03 日
- (51)Int. Cl. : C07D405/12 (2006.01) A61K31/443 (2006.01)
A61P29/00 (2006.01)
- (30)優先權：2021/06/04 美國 63/196,946
- (71)申請人：美商維泰克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)
美國
- (72)發明人：普林 羅柏特 PULLIN, ROBERT (GB)；艾特賽巴里亞 伊 賈迪 哥卡
ETXEBARRIA I JARDI, GORKA (ES)；史塔摩 狄恩 STAMOS, DEAN (US)；史
奇密德特 依凡 SCHMIDT, YVONNE (DE)；逢迪洛 喬瑟夫 PONTILLO, JOSEPH
(CA)；湯森 史帝芬 安卓 THOMSON, STEPHEN ANDREW (US)；蕭 大衛
馬修 SHAW, DAVID MATTHEW (GB)；阿麥德 納迪亞 AHMAD, NADIA
(GB)；卡爾瓦羅 梅爾麗斯 利迪爾 CARVALHO MEIRELES, LIDIO (US)；斯凱
拉特 沙菈 SKERRATT, SARAH (GB)；哈迪達 儒雅 莎拉 S HADIDA RUAH,
SARA S. (US)；紐伯特 堤摩希 唐諾 NEUBERT, TIMOTHY DONALD (US)；
赫里 丹尼斯 詹姆士 HURLEY, DENNIS JAMES (US)；周 競蘭 ZHOU,
JINGLAN (US)；杜倫 史蒂芬 約翰 DURRANT, STEVEN JOHN (GB)；貝克
伊莉莎白 瑪莉 BECK, ELIZABETH MARY (GB)；雷 克里斯多福 WRAY,
CHRISTOPHER (GB)；維若妮 安妮莎 尼薩瑞里 VIRANI, ANISA NIZARALI
(KE)；諾斯 基里 NORTH, KIRI (GB)；達德 詹姆士 DODD, JAMES (GB)；歐
唐諾 麥可 愛德華 O'DONNELL, MICHAEL EDWARD (GB)；加藍 巴拉維
GALAN, BHAI RAVI (GB)；尼格特爾 拉諾 馬塞勒斯 KNEGTEL, RONALD
MARCELLUS (NL)；楚迪克 愛娃 伊沃那 CHUDYK, EWA IWONA (GB)；平
德 瓊安 路易斯 PINDER, JOANNE LOUISE (GB)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：6 共 280 頁

(54)名稱

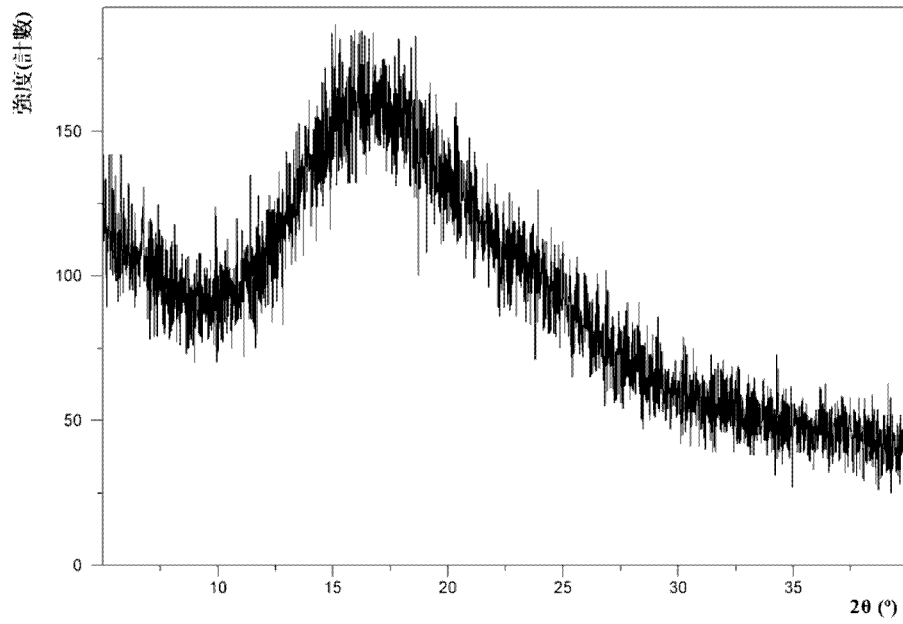
作為鈉通道調節劑之N—(羥基烷基(雜)芳基)四氫吡喃甲醯胺

(57)摘要

本發明提供化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其可用作鈉通道之抑制劑。本發明亦提供包含該等化合物或醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，以及使用該等化合物、醫藥學上可接受之鹽及醫藥組合物治療各種病症、包括疼痛之方法。

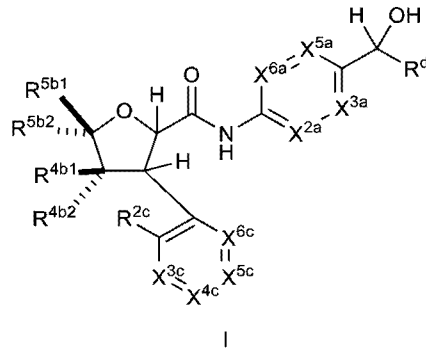
Compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as inhibitors of sodium channels are provided. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the compounds or pharmaceutically acceptable salts and methods of using the compounds, pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutical compositions in the treatment of various disorders, including pain.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

作為鈉通道調節劑之N-(羥基烷基(雜)芳基)四氫呋喃甲醯胺

【英文發明名稱】

N-(HYDROXYALKYL (HETERO)ARYL) TETRAHYDROFURAN
CARBOXAMIDES AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

【中文】

本發明提供化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其可用作鈉通道之抑制劑。本發明亦提供包含該等化合物或醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，以及使用該等化合物、醫藥學上可接受之鹽及醫藥組合物治療各種病症、包括疼痛之方法。

【英文】

Compounds, and pharmaceutically acceptable salts thereof, useful as inhibitors of sodium channels are provided. Also provided are pharmaceutical compositions comprising the compounds or pharmaceutically acceptable salts and methods of using the compounds, pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutical compositions in the treatment of various disorders, including pain.

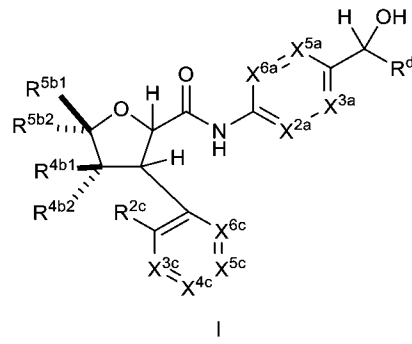
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為鈉通道調節劑之N-(羥基烷基(雜)芳基)四氫呋喃甲醯胺

【英文發明名稱】

N-(HYDROXYALKYL (HETERO)ARYL) TETRAHYDROFURAN
CARBOXAMIDES AS MODULATORS OF SODIUM CHANNELS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 疼痛係一種保護機制，其使健康動物避免組織損傷且防止對受損組織進一步損傷。然而，在許多情況下，疼痛持續存在以致超出其效用，或患者將受益於對疼痛之抑制。神經病性疼痛係一種由感覺神經損傷引起之慢性疼痛形式(Dieleman, J.P.等人，Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): 第681-688頁)。神經病性疼痛可分成兩種類別：由神經之全身性代謝損傷引起之疼痛及由個別神經損傷引起之疼痛。代謝性神經病變包括疱疹後神經病變、糖尿病性神經病變及藥物誘發性神經病變。個別神經損傷適應症包括截斷術後疼痛、手術後神經損傷性疼痛及神經卡壓性損傷，如神經病性背痛。

【0002】 電壓閘控鈉通道(Na_v)涉及疼痛信號傳導。 Na_v 為電子信號傳導之生物介體，此乃因其介導多種可激發細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動作電位之快速上行衝程。該等通道在正常生理學中之作用的證據、由鈉通道基因突變引起之病理學狀態、動物模型中之臨床前研究及已知的鈉通道調節劑之臨床藥理學均表明 Na_v 在疼痛感覺中之

主要作用(Rush, A.M.及T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $Na_v1.8$ Sodium Channels*. *Mol. Interv.*, 2007. **7**(4): 第192-195頁; England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* **17** (12), 第1849-1864頁(2008); Krafte, D. S.及Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* **8** (1), 第50-56頁(2008))。Na_v介導多種可激發細胞類型(例如神經元、骨骼肌細胞、心肌細胞)之動作電位之快速上行衝程, 且因此涉及此等細胞中之信號傳導之起始(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, 第三版(Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。由於Na_v在神經元信號之起始及傳播中所起的作用, 降低Na_v電流之拮抗劑可預防或降低神經信號傳導, 且已將Na_v通道視為在觀察到過渡興奮之條件下降低疼痛之可能目標(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O.及Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **7** (2), 第144-158頁(2008))。已鑑別出若干臨床上可用之止痛藥為Na_v通道之抑制劑。局部麻醉藥(諸如利多卡因(lidocaine))藉由抑制Na_v通道來阻斷疼痛, 且亦提出經證實可有效降低疼痛之其他化合物(諸如卡馬西平(carbamazepine)、拉莫三秦(lamotrigine)及三環抗抑鬱劑)係藉由鈉通道抑制來起作用(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* **6**增刊A, 第3-9頁(2002); Wang, G. K., Mitchell, J.及Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* **222** (2), 第79-90

頁(2008))。

【0003】 Na_v 形成電壓閘控離子通道超家族之子族且包含名為 $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$ 之9種同種型。九種同種型之組織定位不同。 $\text{Na}_v1.4$ 為骨骼肌之主要鈉通道，且 $\text{Na}_v1.5$ 為心肌細胞之主要鈉通道。 $\text{Na}_v 1.7$ 、 1.8 及 1.9 主要位於周圍神經系統，而 $\text{Na}_v 1.1$ 、 1.2 、 1.3 及 1.6 係在中樞與周圍神經系統中發現之神經元通道。九種同種型之功能行為類似，但其電壓依賴性及動力學行為之細節不同(Catterall, W. A., Goldin, A. L.及Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* **57** (4), 第397頁(2005))。

【0004】 在其發現後，將 $\text{Na}_v1.8$ 通道鑑別為用於鎮痛之可能目標(Akopian, A.N., L. Sivilotti及J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): 第257-262頁)。此後，已顯示 $\text{Na}_v1.8$ 係一種鈉電流載體，其維持小型背根神經節(DRG)神經元中之動作電位產生(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): 第10277-10290頁)。 $\text{Na}_v1.8$ 涉及受損神經元中之自發性產生，如促成神經病性疼痛之彼等自發性產生(Roza, C.等人, The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): 第921-926頁；Jarvis, M.F.等人, A-803467, a potent and selective $\text{Na}_v1.8$ sodium channel blocker, attenuates

neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. **104**(20): 第8520-8525頁 ; Joshi, S.K.等人 , Involvement of the TTX-resistant sodium channel $Na_v1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): 第75-82頁 ; Lai, J.等人 , Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $Na_v1.8$. *Pain*, 2002. **95**(1-2): 第143-152頁 ; Dong, X.W.等人 , Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): 第812-821頁 ; Huang, H.L.等人 , Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyperexcitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. **4**: 第33頁 ; Black, J.A.等人 , Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): 第644-653頁 ; Coward, K.等人 , Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): 第41-50頁 ; Yiangou, Y.等人 , SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. **467**(2-3): 第249-252頁 ; Ruangsri, S.等人 , Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($Na_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* **286**(46): 第39836-39847頁)。表現 $Na_v1.8$ 之小型DRG神經元包括涉及疼痛信號傳導之疼痛感受器。 $Na_v1.8$ 在背根神經節之小型神經

元中介導大振幅的動作電位(Blair, N.T.及B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): 第10277-10290頁)。Nav1.8係疼痛感受器中之快速反覆動作電位及受損神經元之自發性活動所必需的。(Choi, J.S.及S.G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* **106**(6): 第3173-3184頁；Renganathan, M., T.R. Cummins及S.G. Waxman, Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): 第629-640頁；Roza, C.等人，The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): 第921-926頁)。在去極化或受損DRG神經元中，Nav1.8似乎為過度興奮之驅動因子(Rush, A.M.等人，A single sodium channel mutation produces hyper-or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21): 第8245-8250頁)。在一些動物疼痛模型中，已顯示DRG中之Nav1.8 mRNA表現水準增加(Sun, W.等人，Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): 第359-375頁；Strickland, I.T.等人，Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): 第564-572頁；Qiu, F.

等人，Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, **512**(2): 第61-66頁)。

【0005】 本發明人已發現，由於(例如)較差之治療窗(例如由於缺少Nav同種型選擇性、低功效及/或其他原因)，一些電壓閘控鈉通道抑制劑作為治療劑具有侷限性。因此，業內仍需要開發選擇性電壓閘控鈉通道抑制劑，諸如選擇性Nav1.8抑制劑。

【發明內容】

【0006】 在一態樣中，本發明係關於本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含該化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

【0008】 在另一態樣中，本發明係關於抑制個體中之電壓閘控鈉通道之方法，其係藉由向該個體投與該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物來實施。

【0009】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之多種疾病、病症或疾患或減輕其嚴重程度之方法，其係藉由向該個體投與該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物來實施，該等疾病、病症或疾患包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如拇囊尖腫切除術疼痛、赫尼亞縫合術(herniorrhaphy)疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群(Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽及心律不整。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖1繪示非晶形化合物1之XRPD圖案特徵。

圖2繪示非晶形化合物7之XRPD圖案特徵。

圖3繪示非晶形化合物8之XRPD圖案特徵。

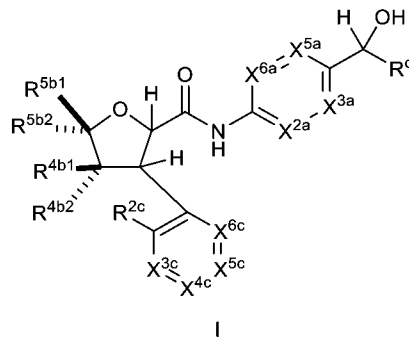
圖4繪示呈結晶形式之化合物16之XRPD圖案特徵。

圖5繪示非晶形化合物21之XRPD圖案特徵。

圖6繪示非晶形化合物35之XRPD圖案特徵。

【實施方式】

【0011】 在一態樣中，本發明係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X^{2a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{2a}$ ；

X^{3a} 為 N 或 N^+ - O^- ；

X^{5a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{5a}$ ；

X^{6a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{6a}$ ；

R^d 為 $(CH_2)_m(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ ；

m 、 n 及 p 各自獨立地為 0 或 1；

R^e 為 H、OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 鹵烷氧基；

R^{2a} 及 R^{6a} 各自獨立地為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^{5a} 為H、鹵基、 CH_2OH 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^{4b1} 及 R^{4b2} 各自獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^{5b1} 及 R^{5b2} 各自獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

X^{3c} 為N或C- R^{3c} ；

X^{4c} 為N或C- R^{4c} ；

X^{5c} 為N或C- R^{5c} ；

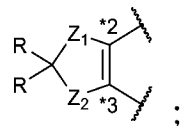
X^{6c} 為N或C- R^{6c} ；

R^{2c} 為H、OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基或 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ 環烷基)，其中該環烷基視情況經1-2個鹵基取代；

L^1 為鍵或O；

L^2 為鍵或 C_1 - C_6 伸烷基；

R^{3c} 為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；或 X^{3c} 為C- R^{3c} ，且 R^{2c} 及 R^{3c} 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



Z_1 及 Z_2 各自獨立地為O或 CH_2 ；

每一R獨立地為H或鹵基；

R^{4c} 為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 鹵烷氧基；

R^{5c} 為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；且

R^{6c} 為 H、鹵基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

限制條件為 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{5a} 及 X^{6a} 中不超過兩者為 N 或 N^+-O^- ；且

限制條件為 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 及 X^{6c} 中不超過一者為 N。

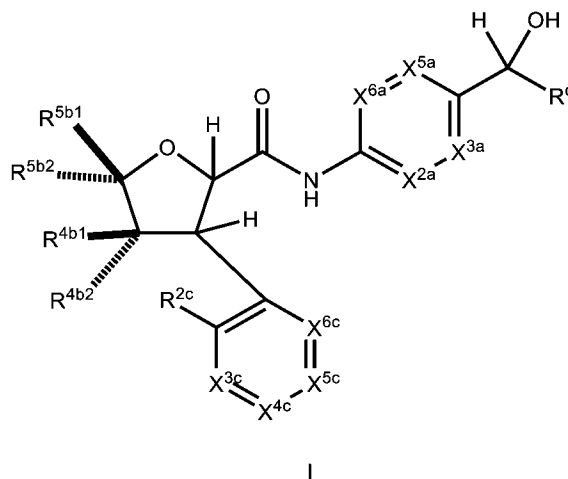
【0012】 出於本發明之目的，化學元素係根據元素週期表(Periodic Table of the Elements), CAS版，Handbook of Chemistry and Physics，第75版來鑑別。另外，有機化學之一般原理闡述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 及「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版，編輯：Smith, M.B. 及 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001，其全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0013】 如本文所用，術語「本發明之化合物」係指如本文所闡述之式(I)化合物及其全部實施例(例如式(I-A)等)，以及表A中所鑑別之化合物。

【0014】 如本文所闡述，本發明之化合物包含多個可變基團(例如 R^1 、 X^{3a} 、 R^{5b} 等)。如熟習此項技術者將認識到，本發明所設想之基團之組合係引起形成穩定或化學上可行的化合物之彼等組合。在此背景中，術語「穩定」係指當出於本文所揭示之一或多個目的而經受各條件以容許化合物產生、偵測及較佳地其回收、純化及使用時，該等化合物並不發生實質性變化。在一些實施例中，穩定化合物或化學上可行之化合物係當在無水分或其他化學反應性條件存在下，在40°C或更低的溫度保持至少一週時不發生實質性變化之化合物。

【0015】 對本文所繪示之化學結構之理解意欲為熟習此項技術者對其之理解。舉例而言，關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)， X^{2a} 與 X^{3a} 係由單

鍵連結， X^{5a} 與 X^{6a} 係由雙鍵連結，且 X^{4c} 與 X^{5c} 係由單鍵連結，但該等基團之間的鍵可由化學結構中之原子標記遮蔽。使用不同的ChemDraw樣式，式(I)可如下繪製以顯示所討論之鍵：



此外，化學結構中之繪示為「 CF_3 」或「 F_3C 」之取代基係指三氟甲基取代基，與化學結構中出現之繪示無關。

【0016】 如本文所用，術語「鹵基」意指F、Cl、Br或I。

【0017】 如本文所用，術語「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和度且具有指定碳原子數之直鏈或具支鏈烴鏈基團，其藉由單鍵與分子之其餘部分連接。舉例而言，「 C_1 - C_6 烷基」係具有一至六個碳原子之烷基。

【0018】 如本文所用，術語「烯基」係指僅由碳原子及氫原子組成、含有一或多個碳-碳雙鍵且具有指定碳原子數之直鏈或具支鏈烴鏈基團，其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。舉例而言，「 C_2 - C_6 烯基」係具有二至六個碳原子之烯基。

【0019】 如本文所用，術語「環烷基」係指穩定、非芳香族、單環或雙環(稠合、橋接或螺環)飽和烴基，其僅由碳原子及氫原子組成、具有指定碳環原子數且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。舉例而言，「 C_3 - C_8 環

烷基」係具有三至八個碳原子之環烷基。

【0020】如本文所用，術語「鹵烷基」係指具有指定碳原子數之烷基，其中該烷基之一或多個氫原子由鹵基置換。舉例而言，「C₁-C₆鹵烷基」係具有一至六個碳原子之烷基，其中該烷基之一或多個氫原子由鹵基置換。

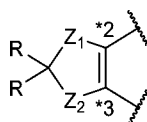
【0021】如本文所用，術語「烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a為具有指定碳原子數之烷基。舉例而言，「C₁-C₆烷氧基」係式-OR_a之基團，其中R_a為具有一至六個碳原子之烷基。

【0022】如本文所用，術語「鹵烷氧基」係指具有指定碳原子數之烷氧基，其中烷基之一或多個氫原子由鹵基置換。

【0023】如本文所用，術語「伸烷基」係指二價、直鏈或具支鏈烴鏈基團，其僅由碳原子及氫原子組成、不含不飽和度且具有指定碳原子數，其藉由兩個單鍵連接至分子之其餘部分。舉例而言，「C₁-C₆伸烷基」係具有一至六個碳原子之伸烷基。

【0024】如本文所用，術語「視情況經取代」係指未經取代或經隨後鑑別之取代基取代之基團。舉例而言，「視情況經1-2個鹵基取代」之基團未經取代、經1個鹵基取代或經2個鹵基取代。

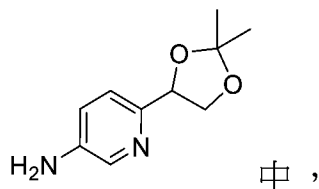
【0025】如本文所用，以下結構中之「*2」及「*3」分別指示R^{2c}及R^{3c}基團所連接之碳原子。



【0026】除非另外指定，否則本發明之化合物(不論藉由化學名稱還是化學結構鑑別)包括藉由本文所提供之化學名稱及化學結構鑑別之化合物的所有立體異構物(例如鏡像異構物及非鏡像異構物)、雙鍵異構物(例

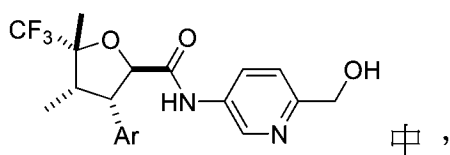
如(*Z*)及(*E*))、構形異構物及互變異構物。另外，單一立體異構物、雙鍵異構物、構形異構物及互變異構物，以及立體異構物、雙鍵異構物、構形異構物及互變異構物之混合物均在本發明之範疇內。

【0027】如本文所用，在任何化學結構或式中，連接至化合物之立體異構中心之非粗體直鍵，諸如在



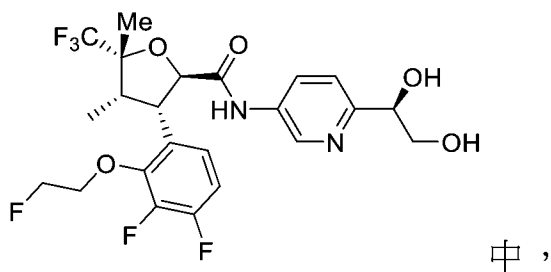
表示該立體異構中心之構形未指定。該化合物在該立體異構中心處可具有任何構形或構形之混合物。

【0028】如本文所用，在任何化學結構或式中，連接至化合物之立體異構中心之粗體或散列直鍵，諸如在



表示立體異構中心相對於與粗體或散列直鍵所連接之其他立體異構中心之相對立體化學。

【0029】如本文所用，在任何化學結構或式中，連接至化合物之立體異構中心之粗體或散列楔形鍵，諸如在



表示立體異構中心之絕對立體化學，以及立體異構中心相對於粗體或散列楔形鍵所連接之其他立體異構中心之相對立體化學。

【0030】如本文所用，前綴「*rac-*」在與手性化合物結合使用時係指化合物之外消旋混合物。在具有「*rac-*」前綴之化合物中，化學名稱中之(*R*)-及(*S*)-指定符反映化合物之相對立體化學。

【0031】如本文所用，前綴「*rel-*」在與手性化合物結合使用時係指絕對構形未知之單一鏡像異構物。在具有「*rel-*」前綴之化合物中，化學名稱中之(*R*)-及(*S*)-指定符反映化合物之相對立體化學，但不一定反映化合物之絕對立體化學。倘若給定立體異構中心之相對立體化學未知，則不提供立體化學指定符。在一些情況下，一些立體異構中心之絕對構形係已知的，而其他立體異構中心僅已知相對構形。在該等情況下，與絕對構形已知之立體異構中心相關之立體化學指定符標有星號(*)，例如(*R**)-及(*S**)-，而與絕對構形未知之立體異構中心相關之立體化學指定符未經標記。與絕對構形未知之立體異構中心相關之未經標記之立體化學指定符反映彼等立體異構中心相對於絕對構形未知之其他立體異構中心之相對立體化學，但不一定反映相對於絕對構形已知之立體異構中心之相對立體化學。

【0032】如本文所用，當提及本發明之化合物時，術語「化合物」係指除了在分子之組成原子中可能存在同位素變化以外，具有一致化學結構之分子集合。術語「化合物」包括此類分子之集合，而與含有該分子集合之既定樣品之純度無關。因此，術語「化合物」包括呈純形式、呈與一或多種其他物質之混合物(例如溶液、懸浮液、膠體或醫藥組合物，或劑型)形式或呈水合物、溶劑合物或共晶體形式的此類分子之集合。

【0033】如本文所用，術語「非晶形」係指在分子位置中不具有長程有序性之固體材料。非晶形固體通常為其中分子以隨機方式排列，使得

不存在明確之排列(例如分子堆積)且不存在長程有序性之玻璃或過冷液體。非晶形固體通常為各向同性的，亦即在所有方向上均展現相似性質且不具有確定之熔點。相反，其通常展現出玻璃轉變溫度，該溫度標誌著在加熱時自玻璃狀非晶形狀態至過冷液體非晶形狀態之轉變。舉例而言，非晶形材料係在其X射線粉末繞射(XRPD)圖案中不具有尖銳特徵結晶峰之固體材料(亦即，如藉由XRPD所測定不為結晶)。相反，在其XRPD圖案中出現一個或若干個寬峰(例如暈)。寬峰係非晶形固體之特徵。關於非晶形材料與結晶材料之XRPD之比較，參見US 2004/0006237。在一些實施例中，固體材料可包含非晶形化合物，且該材料之特徵可(例如)在於在其XRPD光譜中缺少尖銳特徵結晶峰(亦即，如藉由XRPD所測定，該材料不為結晶，但為非晶形)。相反，在該材料之XRPD圖案中可出現一個或若干個寬峰(例如暈)。關於非晶形材料與結晶材料之XRPD之代表性比較，參見US 2004/0006237。與純結晶固體之熔融範圍相比，包含非晶形化合物之固體材料之特徵可(例如)在於該固體材料之熔融溫度範圍更寬。亦可使用諸如固態NMR等其他技術來表徵結晶或非晶形式。

【0034】 如本文所用，術語「結晶」係指在晶格中具有特定分子堆積排列之晶體結構(或多晶型物)。結晶形式可藉由一或多種表徵技術彼此鑑別且區別，該(等)技術包括(例如) X射線粉末繞射(XRPD)、單晶X射線繞射及固態核磁共振(例如 ^{13}C 、 ^{19}F 、 ^{15}N 及 ^{31}P SSNMR)。

【0035】 在本說明書及申請專利範圍中，除非另外指定，否則本發明之任何化合物中未明確指示為特定同位素之任何原子意欲表示指定元素之任何穩定同位素。在實例中，倘若在本發明之任何化合物中未將原子明確指示為特定同位素，則未嘗試使該原子富集特定同位素，且因此熟習此

項技術者應理解，此類原子可能大致以指定元素之天然豐度同位素組成存在。

【0036】 如本文所用，當提及同位素時，術語「穩定」意指尚未知曉經歷自發性放射性衰減之同位素。穩定同位素包括(但不限於)不存在 V.S. Shirley 及 C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division*，勞倫斯伯克利實驗室(Lawrence Berkeley Laboratory)，核素表(Table of Nuclides) (1980年1月)中鑑別之衰減模式之同位素。

【0037】 如本文所用，在本說明書及申請專利範圍中，「H」係指氫，且包括氫之任何穩定同位素，亦即 ^1H 及D。在原子指示為「H」之實例中，未嘗試使該原子富集氫之特定同位素，且因此熟習此項技術者應理解，此類氫原子可能大致以氫之天然豐度同位素組成存在。

【0038】 如本文所用，「 ^1H 」係指氕。倘若本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之原子指示為氕，則氕在指定位置處以氕之至少天然豐度濃度存在。

【0039】 如本文所用，「D」、「d」及「 ^2H 」係指氘。

【0040】 在一些實施例中，本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽包括在指定元素之大致天然豐度同位素組成下之各組成原子。

【0041】 在一些實施例中，本發明之化合物及其醫藥學上可接受之鹽包括一或多個原子質量或質量數與指定元素之豐度最高的同位素之原子質量或質量數不同之原子(「同位素標記」之化合物及鹽)。可商業購得且適於本發明之穩定同位素之實例包括(但不限於)氫、碳、氮、氧及磷之同位素，分別例如 ^2H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 及 ^{31}P 。

【0042】 同位素標記之化合物及鹽可以多種有益方式使用，包括作

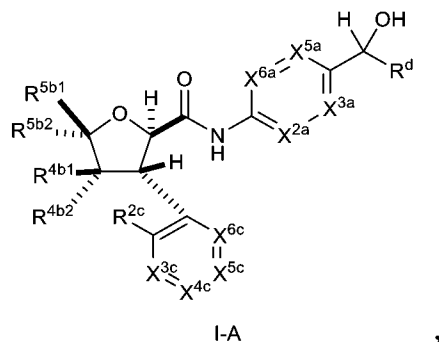
為藥劑。在一些實施例中，同位素標記之化合物及鹽為氘(^2H)標記的。經氘(^2H)標記之化合物及鹽為治療學上有用的，具有優於未經 ^2H 標記之化合物之潛在治療優勢。通常，因下文所闡述之動力學同位素作用之緣故，與未經同位素標記之化合物及鹽相比，經氘(^2H)標記之化合物及鹽可具有更高的代謝穩定性。較高之代謝穩定性直接轉換成活體內半衰期延長或劑量降低，此在大部分情形下將表示本發明之較佳實施例。同位素標記之化合物及鹽可通常藉由以下來製備：進行合成方案、實例及相關說明中所揭示之程序，用易於獲得的經同位素標記之反應物替代未經同位素標記之反應物。

【0043】 經氘(^2H)標記之化合物及鹽可藉由一級動力學同位素效應操縱該化合物之氧化代謝率。一級動力學同位素效應係由同位素核交換產生的化學反應之速率變化，而同位素核交換係由參與反應之共價鍵之基態能量之變化引起。較重的同位素之交換通常引起化學鍵之基態能量之降低，且因此引起限速鍵斷裂之減少。若鍵斷裂發生在沿著多產物反應座標的鞍點區域中或附近，則可實質上改變產物分佈比率。舉例而言，若氘鍵結至不可交換位置處之碳原子，則 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ 之速率差異為典型的。關於進一步論述，參見S. L. Harbeson及R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417，其係以全文引用的方式併入本文中。

【0044】 在本發明之經同位素標記之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的既定位置處併入的同位素(例如氘)之濃度可由同位素富集因數定義。如本文所用，術語「同位素富集因數」意指在經同位素標記之化合物(或鹽)中之既定位置處之同位素的豐度與該同位素之天然豐度之間的比率。

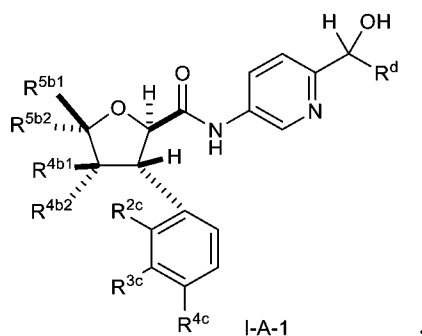
【0045】倘若本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽中之原子指示為氘，則此類化合物(或鹽)之針對此類原子之同位素富集因數為至少3000 (約45%氘併入)。在一些實施例中，同位素富集因數為至少3500 (約52.5%氘併入)、至少4000 (約60%氘併入)、至少4500 (約67.5%氘併入)、至少5000 (約75%氘併入)、至少5500 (約82.5%氘併入)、至少6000 (約90%氘併入)、至少6333.3 (約95%氘併入)、至少6466.7 (約97%氘併入)、至少6600 (約99%氘併入)或至少6633.3 (約99.5%氘併入)。

【0046】在一些實施例中，本發明係關於式(I-A)化合物



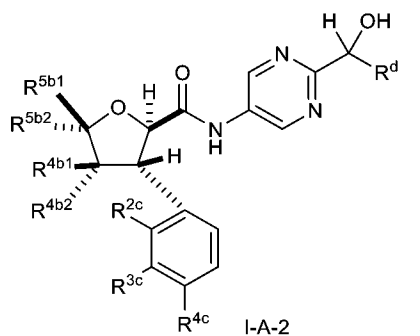
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 及 R^{2c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0047】在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-1)化合物



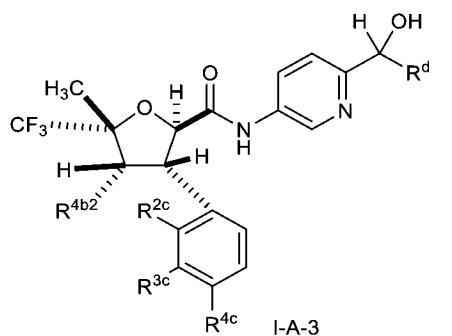
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0048】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-2)化合物



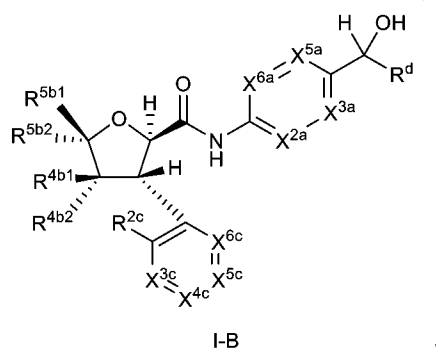
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0049】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-3)化合物



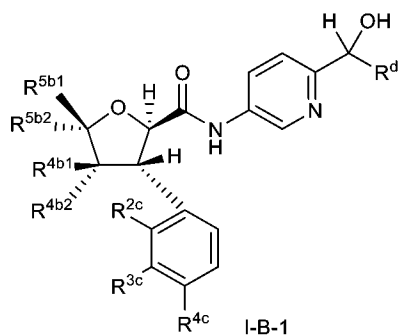
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0050】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-B)化合物



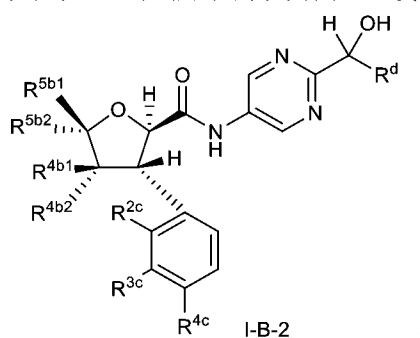
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 及 R^{2c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0051】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-B-1)化合物



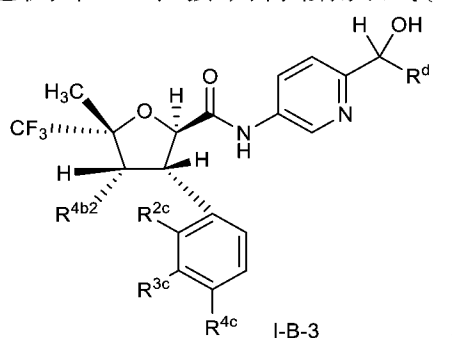
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0052】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-B-2)化合物



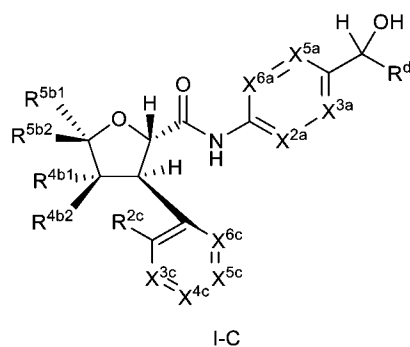
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0053】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-B-3)化合物



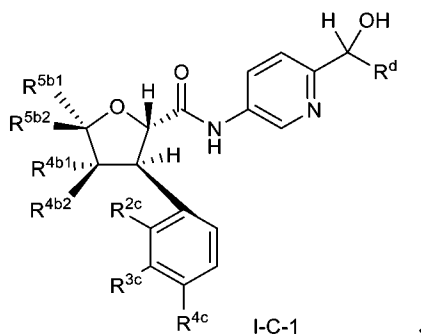
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0054】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-C)化合物



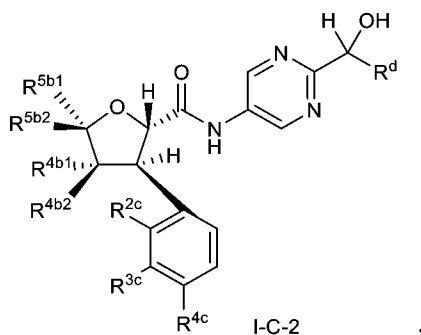
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 及 R^{2c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0055】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-C-1)化合物



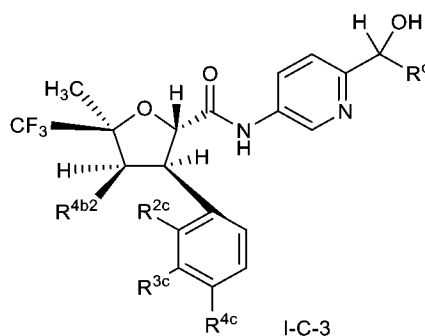
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0056】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-C-2)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0057】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-C-3)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 、 R^{4b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 及 R^{4c} 係如上文結合式(I)所陳述定義。

【0058】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{2a} 為C- R^{2a} 。在其他實施例中， X^{2a} 為C- R^{2a} ；且 R^{2a} 為H。

【0059】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3a} 為N。在其他實施例中， X^{3a} 為 N^+-O^- 。

【0060】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5a} 為N或C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為H、鹵基或 CH_2OH 。在其他實施例中， X^{5a} 為N。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} 。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為H、鹵基或 CH_2OH 。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為H、F或 CH_2OH 。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為H。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為鹵基。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為F。在其他實施例中， X^{5a} 為C- R^{5a} ；且 R^{5a} 為 CH_2OH 。

【0061】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{6a} 為N或C- R^{6a} ；且 R^{6a} 為H。在其他實施例中， X^{6a} 為N。在其他實施例中， X^{6a} 為C- R^{6a} 。在

其他實施例中， X^{6a} 為C- R^{6a} ；且 R^{6a} 為H。

【0062】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C)、(I-C-1)及(I-C-2)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b1} 為H或C₁-C₆烷基。在其他實施例中， R^{4b1} 為H。在其他實施例中， R^{4b1} 為C₁-C₆烷基。在其他實施例中， R^{4b1} 為H或CH₃。在其他實施例中， R^{4b1} 為CH₃。

【0063】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b2} 為H或C₁-C₆烷基。在其他實施例中， R^{4b2} 為H。在其他實施例中， R^{4b2} 為C₁-C₆烷基。在其他實施例中， R^{4b2} 為H或CH₃。在其他實施例中， R^{4b2} 為CH₃。

【0064】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C)、(I-C-1)及(I-C-2)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b1} 為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在其他實施例中， R^{5b1} 為C₁-C₆烷基。在其他實施例中， R^{5b1} 為C₁-C₆鹵烷基。在其他實施例中， R^{5b1} 為CH₃或CF₃。在其他實施例中， R^{5b1} 為CH₃。在其他實施例中， R^{5b1} 為CF₃。

【0065】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-C)、(I-C-1)及(I-C-2)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b2} 為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。在其他實施例中， R^{5b2} 為C₁-C₆烷基。在其他實施例中， R^{5b2} 為C₁-C₆鹵烷基。在其他實施例中， R^{5b2} 為CH₃或CF₃。在其他實施例中， R^{5b2} 為CH₃。

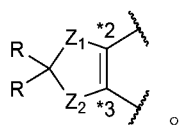
在其他實施例中， R^{5b2} 為 CF_3 。

【0066】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2c} 為OH、鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 鹵烷氧基。在其他實施例中， R^{2c} 為OH。在其他實施例中， R^{2c} 為鹵基。在其他實施例中， R^{2c} 為 C_1-C_6 烷基。在其他實施例中， R^{2c} 為 C_1-C_6 烷氧基。在其他實施例中， R^{2c} 為 C_1-C_6 鹵烷氧基。在其他實施例中， R^{2c} 為OH、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CH_2F 或 OCH_2CHF_2 。在其他實施例中， R^{2c} 為Cl。在其他實施例中， R^{2c} 為 CH_3 。在其他實施例中， R^{2c} 為 OCH_3 。在其他實施例中， R^{2c} 為 OCD_3 。在其他實施例中， R^{2c} 為 OCH_2CH_3 。在其他實施例中， R^{2c} 為 $OCH(CH_3)_2$ 。在其他實施例中， R^{2c} 為 OCH_2CH_2F 。在其他實施例中， R^{2c} 為 OCH_2CHF_2 。

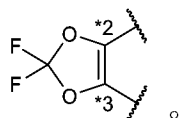
【0067】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3c} 為N或 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為H、鹵基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在其他實施例中， X^{3c} 為N。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ 。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為H。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為鹵基。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為 C_1-C_6 烷基。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為 C_1-C_6 鹵烷基。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為H、F、 CH_3 、 CHF_2 或 CF_3 。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為F。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為 CH_3 。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為 CHF_2 。在其他實施例中， X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{3c} 為 CF_3 。

【0068】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{3c} 為H、鹵基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。在其他實施例中， R^{3c} 為H。在其他實施例中， R^{3c} 為鹵基。在其他實施例中， R^{3c} 為 C_1-C_6 烷基。在其他實施例中， R^{3c} 為 C_1-C_6 鹵烷基。在其他實施例中， R^{3c} 為H、F、 CH_3 、 CHF_2 或 CF_3 。在其他實施例中， R^{3c} 為F。在其他實施例中， R^{3c} 為 CH_3 。在其他實施例中， R^{3c} 為 CHF_2 。在其他實施例中， R^{3c} 為 CF_3 。

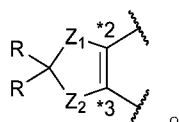
【0069】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ；且 R^{2c} 及 R^{3c} 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



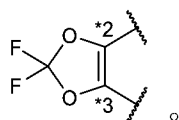
【0070】 在其他實施例中，該環具有下式：



【0071】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2c} 及 R^{3c} 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



【0072】 在其他實施例中，該環具有下式：



【0073】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為H、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷氧基。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為H。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為鹵基。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為C₁-C₆鹵烷基。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為C₁-C₆烷氧基。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為C₁-C₆鹵烷氧基。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為H、F、CHF₂、OCH₂CH₃、OCHF₂、OCF₃。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為F。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為CHF₂。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為OCH₂CH₃。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為OCHF₂。在其他實施例中， X^{4c} 為C-R^{4c}；且R^{4c}為OCF₃。

【0074】 在一些實施例中，本發明係關於式(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{4c}為H、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷氧基。在其他實施例中，R^{4c}為H。在其他實施例中，R^{4c}為鹵基。在其他實施例中，R^{4c}為C₁-C₆鹵烷基。在其他實施例中，R^{4c}為C₁-C₆烷氧基。在其他實施例中，R^{4c}為C₁-C₆鹵烷氧基。在其他實施例中，R^{4c}為H、F、CHF₂、OCH₂CH₃、OCHF₂、OCF₃。在其他實施例中，R^{4c}為F。在其他實施例中，R^{4c}為CHF₂。在其他實施例中，R^{4c}為OCH₂CH₃。在其他實施例中，R^{4c}為OCHF₂。在其他實施例中，R^{4c}為OCF₃。

【0075】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5c} 為 $C-R^{5c}$ ；且 R^{5c} 為H。

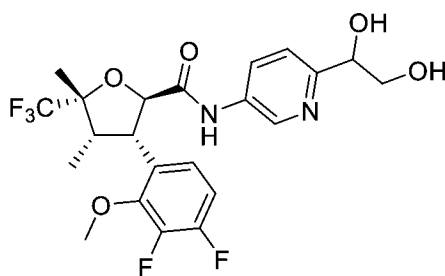
【0076】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-B)及(I-C)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{6c} 為 $C-R^{6c}$ ；且 R^{6c} 為H。

【0077】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CH_2)_pH$ 。在其他實施例中， R^d 為H或 CH_3 。在其他實施例中， R^d 為 $(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ 。在其他實施例中， R^d 為 CH_2F 、 CH_2OH 或 $CH(OH)CH_3$ 。在其他實施例中， R^d 為 $(CH_2)_m(CHR^e)_nH$ 。在其他實施例中， R^d 為 CH_2OCH_3 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

【0078】 在一些實施例中，本發明係關於式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-A-2)、(I-A-3)、(I-B)、(I-B-1)、(I-B-2)、(I-B-3)、(I-C)、(I-C-1)、(I-C-2)及(I-C-3)中任一者之化合物，或其任一實施例，亦即呈非鹽形式之化合物。

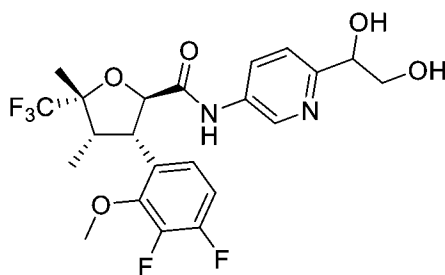
【0079】 在一些實施例中，本發明係關於選自表A之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於選自表A之化合物，亦即呈非鹽形式之化合物。

表A. 化合物結構及名稱。



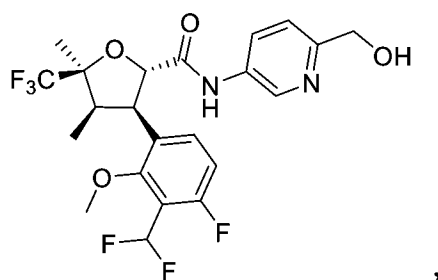
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例1步驟15中所闡述藉由SFC分離(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之兩種非鏡像異構物時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0083】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



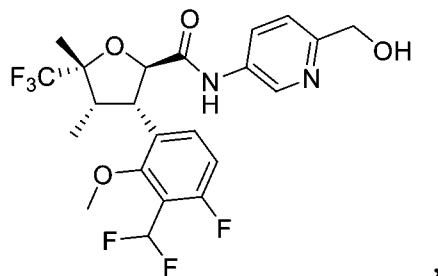
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例1步驟15中所闡述藉由SFC分離(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之兩種非鏡像異構物時，該化合物具有對應於第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0084】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



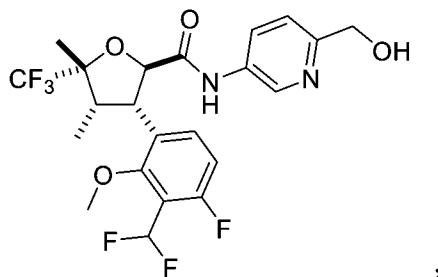
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0085】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

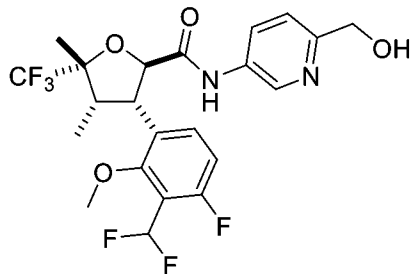
【0086】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例6中所闡述藉由SFC分離 *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於

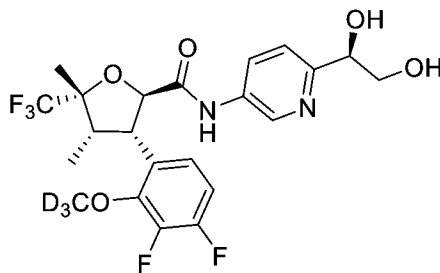
呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0087】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



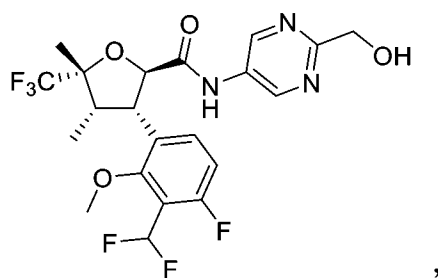
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例6中所闡述藉由SFC分離 *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0088】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



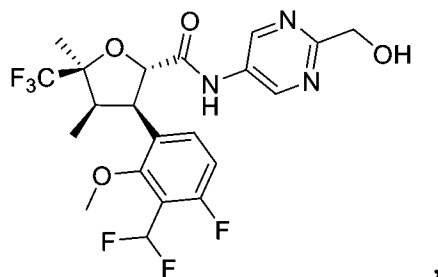
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0089】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



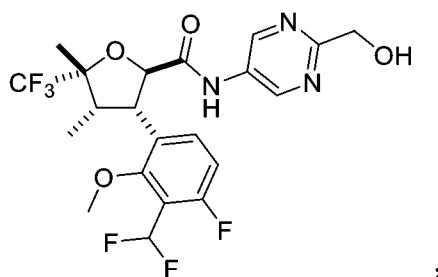
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0090】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

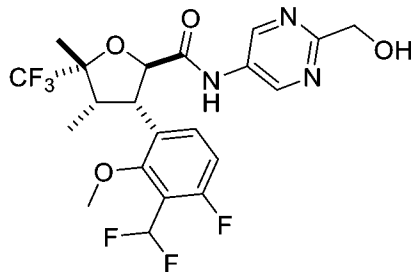
【0091】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例6中所闡述藉由SFC分離*rac*-苯甲酸(5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)嘧啶-2-基)甲基酯之兩種鏡像異構物時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。

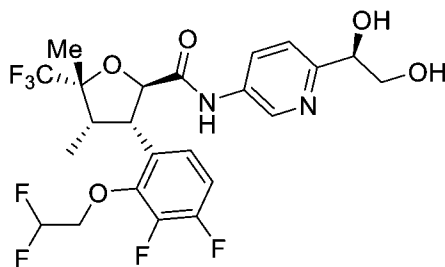
在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0092】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



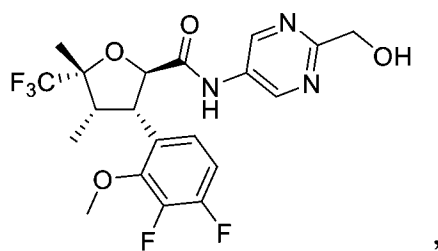
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例6中所闡述藉由SFC分離 *rac*-苯甲酸(5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)嘧啶-2-基)甲基酯之兩種鏡像異構物時，該化合物具有對應於第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0093】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



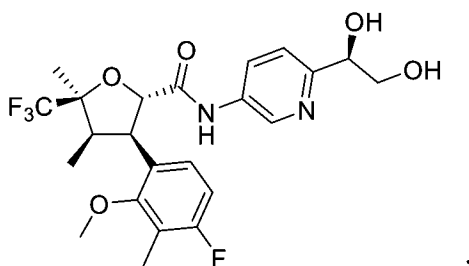
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0094】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



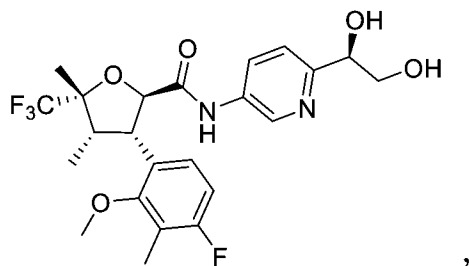
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0095】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0096】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



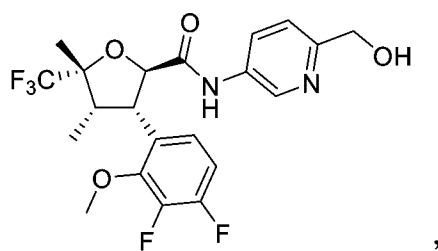
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0097】 在一些實施例中，本發明係關於化合物 *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-

4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例5中所闡述藉由SFC分離兩種非鏡像異構物 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

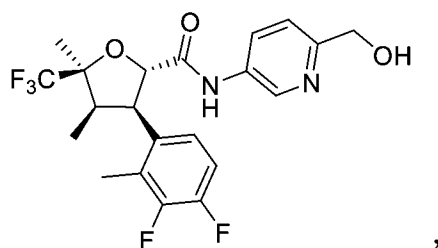
【0098】 在一些實施例中，本發明係關於化合物 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例5中所闡述藉由SFC分離兩種非鏡像異構物 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0099】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



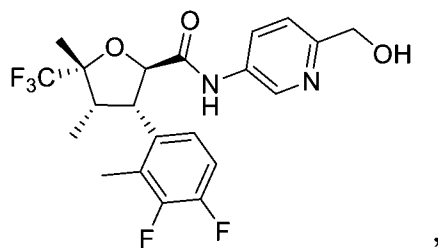
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0100】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



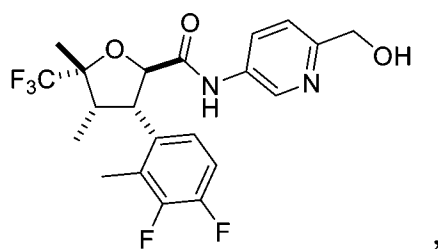
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0101】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



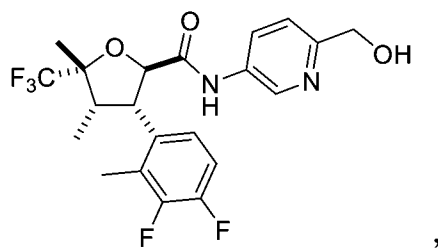
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0102】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



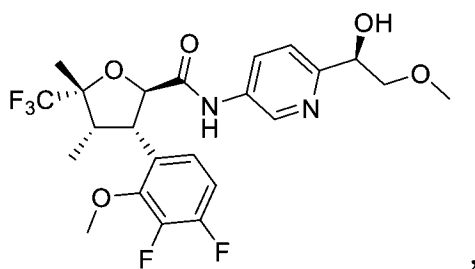
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例9中所闡述藉由SFC分離 *rac*-(2R,3S,4S,5R)-N-(6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之兩種鏡像異構物時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0103】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



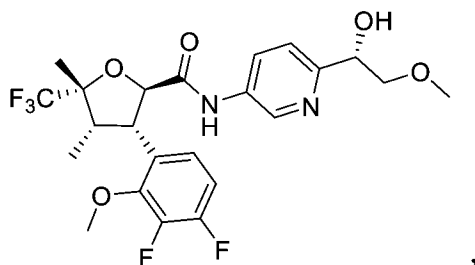
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例9中所闡述藉由SFC分離 *rac*-(2R,3S,4S,5R)-N-(6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之兩種鏡像異構物時，該化合物具有對應於第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0104】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



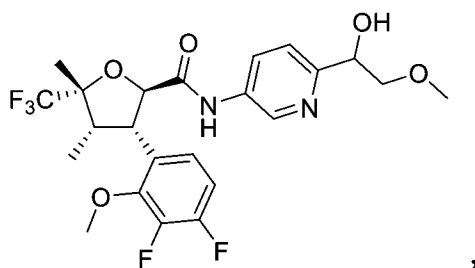
或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0105】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

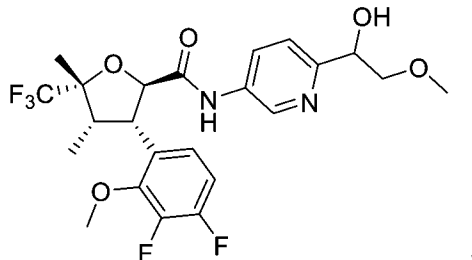
【0106】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例2步驟2中所闡述藉由SFC分離(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之兩種非鏡像異構物時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前

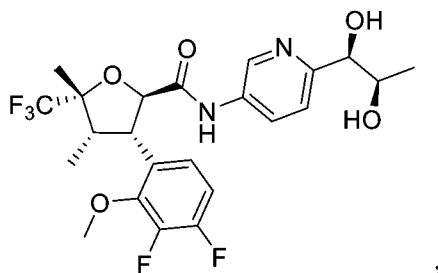
述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中
用。

【0107】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



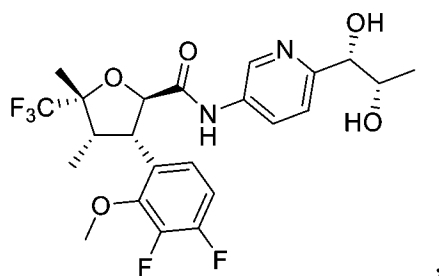
或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例2步驟2中所闡述藉由SFC
分離(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)
吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃
-2-甲醯胺之兩種非鏡像異構物時，該化合物具有對應於第二溶析異構物
之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前
述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中
用。

【0108】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽
形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在
本文中用。

【0109】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

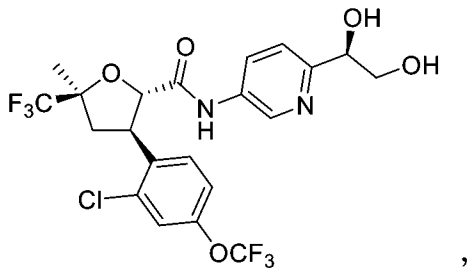
【0110】 在一些實施例中，本發明係關於化合物 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((1*R*,2*R*)-1,2-二羥基丙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例1中所闡述藉由SFC分離兩種非鏡像異構物 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-*N*-(6-((4*R*,5*R*)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-*N*-(6-((4*S*,5*S*)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所用。

【0111】 在一些實施例中，本發明係關於化合物 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((1*S*,2*S*)-1,2-二羥基丙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例1中所闡述藉由SFC分離兩種非鏡像異構物 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲

基)-N-(6-((4R,5R)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 *rel*-(2R*,3S*,4S*,5R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-N-(6-((4S,5S)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有對應於第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中

所用。

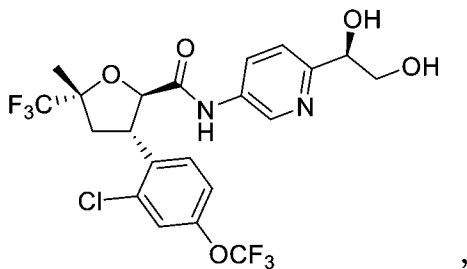
【0112】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中

所用。

【0113】 在一些實施例中，本發明係關於下式化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中

所用。

【0114】 在一些實施例中，本發明係關於化合物 *rel*-(2S,3R,5S)-3-

(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例8中所闡述藉由SFC分離兩種非鏡像異構物 rel -(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 rel -(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有對應於第一溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

【0115】 在一些實施例中，本發明係關於化合物 rel -(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，其中當如實例8中所闡述藉由SFC分離兩種非鏡像異構物 rel -(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 rel -(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺時，該化合物具有對應於第二溶析異構物之絕對及相對立體化學。在其他實施例中，本發明係關於呈非鹽形式之前述化合物。此類化合物被視為「本發明之化合物」，如該術語在本文中所示。

鹽、組合物、用途、調配物、投與及額外劑

醫藥學上可接受之鹽及組合物

【0116】如本文所論述，本發明提供化合物及其醫藥學上可接受之鹽，其為電壓閘控鈉通道之抑制劑，且因此本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用於治療疾病、病症及疾患，包括(但不限於)慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如拇囊尖腫切除術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整。因此，在本發明之另一態樣中，提供醫藥組合物，其中該等組合物包含如本文所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，且視情況包含醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。在某些實施例中，該等組合物視情況進一步包含一或多種額外治療劑。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0117】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸而無不當毒性、刺激性、過敏反應及諸如此類且與合理的益處/風險比相稱之彼等鹽。本發明之化合物之「醫藥學上可接受之鹽」包括任何無毒鹽，其在向接受者投與後能夠直接或間接地提供本發明之化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物。鹽可呈純形式、呈與一或多種其他物質之混合物(例如溶液、懸浮液或膠體)形式，或呈水合物、溶劑合物或共晶體形式。如本文所用，術語「其抑制活性代謝物或殘餘物」意指其代謝物或殘餘物亦為電壓閘控鈉通道之抑制劑。

【0118】醫藥學上可接受之鹽為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細闡述醫藥學上可接受之鹽，該文獻係以引用的方式併入本文中。本發明之化合物

之醫藥學上可接受之鹽包括源自適宜無機及有機酸及鹼之鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸)或與有機酸(諸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成之鹽，或藉由使用此項技術中所用之其他方法(諸如離子交換)形成之鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及諸如此類。源自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣、鎂及諸如此類。在適當時，其他醫藥學上可接受之鹽包括使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根等相對離子形成之無毒銨、四級銨及胺陽離子。

【0119】 如本文所闡述，本發明之醫藥學上可接受之組合物另外包含適用於特定期望劑型之醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑，如本文所用，其包括任何及所有溶劑、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及諸

如此類。Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥學上可接受之組合物之各種載劑以及其已知製備技術。除非任何習用載劑介質與本發明之化合物不相容，諸如因產生任何不期望之生物效應或另外以有害方式與醫藥學上可接受之組合物之任何其他組分相互作用，否則在本發明之範疇內考慮使用任何習用載劑介質。可充當醫藥學上可接受之載劑的材料之一些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠體二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啉酮；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物；羊毛脂；糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃蓍膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇或聚乙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇及磷酸鹽緩衝溶液；以及其他無毒相容潤滑劑，諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可根據調配者之判斷而存在於組合物中。

【0120】 在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑。

【0121】 在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含治療有效量之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

化合物及醫藥學上可接受之鹽及組合物之用途

【0122】 在另一態樣中，本發明係關於抑制個體中之電壓閘控鈉通道之方法，其包括向該個體投與本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在另一態樣中，電壓閘控鈉通道為Nav1.8。

【0123】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如拇囊尖腫切除術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0124】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0125】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之腸痛或減輕其嚴重程度之方法，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛、克羅恩氏病(Crohn's disease)疼痛或間質性膀胱炎疼痛，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0126】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，神經病性疼痛包含疱疹後神經痛、小纖維神經病變、糖尿病性神經病變或特發性小纖維神經病變。在一些態樣中，神經病性疼痛包含糖尿病性神經病變(例如糖尿病性周圍神經病變)。如本文所用，片語「特發性小纖維神經病變」應理解為包括任何小纖維神經病變。

【0127】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其中神經病性疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻肢痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤；莫頓氏神經瘤(Morton's neuroma)；神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂叢撕裂性損傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛；脊髓損傷後疼痛、小纖維神經病變、特發性小纖維神經病變、特發性感覺神經病變或三叉神經自主性頭痛，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0128】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛。

【0129】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之肌肉骨骼疼痛或

減輕其嚴重程度之方法，其中肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、燒傷性疼痛或牙齒疼痛，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0130】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛或外陰痛症，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0131】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0132】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其中特發性疼痛包含纖維肌痛，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0133】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之病理性咳嗽或減輕其嚴重程度之方法，其中該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0134】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【0135】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之手術後疼痛(例如關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼

痛或腹壁成形術疼痛)或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0136】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之拇囊尖腫切除術疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0137】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之赫尼亞縫合術疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0138】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之腹壁成形術疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0139】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，內臟疼痛包含來自腹壁成形術之內臟疼痛。

【0140】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之神經退化性疾病或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。在一些態樣中，神經退化性疾病包含多發性硬化。在一些態樣中，神經退化性疾病包含皮特霍普金斯症候群(Pitt Hopkins Syndrome, PTHS)。

【0141】 在另一態樣中，本發明係關於一種方法，其中個體經一或多種額外治療劑治療，該一或多種額外治療劑係在用有效量之化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物治療的同時、在其之前或隨後投與。在一

些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0142】 在另一態樣中，本發明係關於抑制生物樣品中之電壓閘控鈉通道之方法，其包括使該生物樣品與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。在另一態樣中，電壓閘控鈉通道為 Nav1.8。

【0143】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度之方法：急性疼痛、亞急性及慢性疼痛、傷害感受性疼痛、神經病性疼痛、發炎性疼痛、傷害可塑性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性病變、精神病症、焦慮症、抑鬱症、雙極性病變、肌強直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化及刺激性腸症候群之中樞神經病性疼痛、失禁、病理性咳嗽、內臟疼痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病變、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、非特異性慢性背痛、頭痛、頸痛、中度疼痛、嚴重疼痛、頑固性疼痛、傷害感受性疼痛、爆發性疼痛、手術後疼痛(例如關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、癌症疼痛(包括慢性癌症疼痛及爆發性癌症疼痛)、中風(例如中風後中樞神經病性疼痛)、揮鞭相關病症(whiplash associated disorder)、脆性骨折、脊柱骨折、關節黏連性脊椎炎、天疱瘡、雷諾氏病(Raynaud's Disease)、硬皮症、全身性紅斑狼瘡、大疱性表皮鬆解症、痛風、幼年型特發性關節炎、蠟淚樣骨病、風濕性多肌痛、壞疽性膿皮症、慢性廣泛性疼痛、瀰漫性特發性骨肥厚、椎間盤退化/突出疼痛、神經根病變、小面關節症候群、背部手術後衰敗症候群、燒傷、腕隧道症候群、佩吉特氏病(Paget's

disease)疼痛、椎管狹窄、椎間盤炎、橫貫性脊髓炎、埃-當二氏症候群 (Ehlers-Danlos syndrome)、法布瑞氏病(Fabry's disease)、肥胖細胞增多症、神經纖維瘤病、眼部神經病性疼痛、類肉瘤病、椎板斷裂症、脊椎滑脫症、化學療法誘發性口腔黏膜炎、夏科氏神經病性骨關節病(Charcot neuropathic osteoarthropathy)、顛下頷關節病症、疼痛性關節成形術、非心源性胸痛、陰部疼痛、腎絞痛、膽道疾病、血管性腿部潰瘍、帕金森氏病(Parkinson's disease)疼痛、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)疼痛、腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、應激誘發性心絞痛、運動誘發性心絞痛、心悸、高血壓或胃腸動力異常，該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

【0144】 在另一態樣中，本發明係關於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度之方法：股骨癌症疼痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經病性下背痛；肌筋膜炎疼痛症候群；纖維肌痛；顛下頷關節疼痛；慢性內臟疼痛、腹痛；胰臟疼痛；IBS疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛；叢集性頭痛；慢性及急性神經病性疼痛、疱疹後神經痛；糖尿病性神經病變；HIV相關之神經病變；三叉神經痛；恰克-馬利-杜斯神經病變；遺傳性感覺神經病變；周圍神經損傷；疼痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化學療法誘發性神經病性疼痛；放射療法誘發性神經病性疼痛；持續性/慢性手術後疼痛(例如截斷術後、胸腔切開術後、心臟手術後)、乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；幻肢痛(例如在移除下肢、上肢、乳房後)；頑固性疼痛；急性疼痛、急性手術後疼痛；急性肌肉骨骼疼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷性疼痛；運動疼痛；

急性內臟疼痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸道阻塞；疝氣；胸部疼痛、心臟疼痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性分娩疼痛、產痛；剖腹產疼痛；急性發炎性疼痛、燒傷性疼痛、創傷性疼痛；急性間歇疼痛、子宮內膜異位症；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞貧血症；急性胰臟炎；爆發性疼痛；口面痛；竇炎疼痛；牙齒疼痛；多發性硬化(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻瘋病疼痛；貝賽特氏病(Behcet's disease)疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎性疼痛；格林-巴利疼痛(Guillain-Barre pain)；腿痛及趾動症；黑格隆德症候群(Haglund syndrome)；肢端紅痛症疼痛；法布瑞氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖疾病；尿失禁、病理性咳嗽；膀胱過動症；疼痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)、II型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、搔癢症、耳鳴或絞痛誘發性疼痛，該方法包括投與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物。

供使用之化合物、醫藥學上可接受之鹽及組合物

【0145】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用作藥劑。

【0146】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於抑制個體中之電壓閘控鈉通道之方法中。在另一態樣中，電壓閘控鈉通道為Nav1.8。

【0147】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成

形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽、或心律不整或減輕其嚴重程度之方法中。

【0148】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重程度之方法中。

【0149】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之腸痛或減輕其嚴重程度之方法中，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛、克羅恩氏病疼痛或間質性膀胱炎疼痛。

【0150】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。在一些態樣中，神經病性疼痛包含疱疹後神經痛、小纖維神經病變、糖尿病性神經病變或特發性小纖維神經病變。在一些態樣中，神經病性疼痛包含糖尿病性神經病變(例如糖尿病性周圍神經病變)。如本文所用，片語「特發性小纖維神經病變」應理解為包括任何小纖維神經病變。

【0151】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度之方法中，其中神經病性疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關之感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截

斷術後疼痛、幻肢痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤；莫頓氏神經瘤；神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂叢撕裂性損傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛；脊髓損傷後疼痛、小纖維神經病變、特發性小纖維神經病變、特發性感覺神經病變或三叉神經自主性頭痛。

【0152】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。在一些態樣中，肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛。

【0153】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度之方法中，其中肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、燒傷性疼痛或牙齒疼痛。

【0154】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之方法中，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛或外陰痛症。

【0155】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之方法中，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛。

【0156】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度之方法中，其中特發性疼痛包含纖維肌痛。

【0157】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學

上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之病理性咳嗽或減輕其嚴重程度之方法中。

【0158】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。在一些態樣中，急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【0159】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之手術後疼痛(例如關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)或減輕其嚴重程度之方法中。

【0160】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之拇囊尖腫切除術疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。

【0161】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之赫尼亞縫合術疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。

【0162】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之腹壁成形術疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。

【0163】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度之方法中。在一些態樣中，內臟疼痛包含來自腹壁成形術之內臟疼痛。

【0164】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之神經退化性疾病或減輕其

嚴重程度之方法中。在一些態樣中，神經退化性疾病包含多發性硬化。在一些態樣中，神經退化性疾病包含皮特霍普金斯症候群(PTHS)。

【0165】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於其中個體經一或多種額外治療劑治療之方法中，該一或多種額外治療劑係在用有效量之化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物治療的同時、在其之前或隨後投與。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0166】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於抑制生物樣品中之電壓閘控鈉通道之方法中，該方法包括使該生物樣品與有效量之本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。在另一態樣中，電壓閘控鈉通道為 Nav1.8。

【0167】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度之方法中：急性疼痛、亞急性及慢性疼痛、傷害感受性疼痛、神經病性疼痛、發炎性疼痛、傷害可塑性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性病變、精神病症、焦慮症、抑鬱症、雙極性病變、肌強直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化及刺激性腸症候群之中樞神經病性疼痛、失禁、病理性咳嗽、內臟疼痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病變、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、非特異性慢性背痛、頭痛、頸痛、中度疼痛、嚴重疼痛、頑固性疼痛、傷害感受性疼痛、爆發性疼痛、手術後疼痛(例如關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、赫

尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、癌症疼痛(包括慢性癌症疼痛及爆發性癌症疼痛)、中風(例如中風後中樞神經病性疼痛)、揮鞭相關病症、脆性骨折、脊柱骨折、關節黏連性脊椎炎、天疱瘡、雷諾氏病、硬皮症、全身性紅斑狼瘡、大疱性表皮鬆解症、痛風、幼年型特發性關節炎、蠟淚樣骨病、風濕性多肌痛、壞疽性膿皮症、慢性廣泛性疼痛、瀰漫性特發性骨肥厚、椎間盤退化/突出疼痛、神經根病變、小面關節症候群、背部手術後衰敗症候群、燒傷、腕隧道症候群、佩吉特氏病疼痛、椎管狹窄、椎間盤炎、橫貫性脊髓炎、埃-當二氏症候群、法布瑞氏病、肥胖細胞增多症、神經纖維瘤病、眼部神經病性疼痛、類肉瘤病、椎板斷裂症、脊椎滑脫症、化學療法誘發性口腔黏膜炎、夏科氏神經病性骨關節病、顛下頷關節病症、疼痛性關節成形術、非心源性胸痛、陰部、腎絞痛、膽道疾病、血管性腿部潰瘍、帕金森氏病疼痛、阿茲海默氏病疼痛、腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、應激誘發性心絞痛、運動誘發性心絞痛、心悸、高血壓或胃腸動力異常。

【0168】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於治療個體之以下疼痛或減輕其嚴重程度之方法中：股骨癌症疼痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經病性下背痛；肌筋膜炎疼痛症候群；纖維肌痛；顛下頷關節疼痛；慢性內臟疼痛、腹痛；胰臟疼痛；**IBS**疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛；叢集性頭痛；慢性及急性神經病性疼痛、疱疹後神經痛；糖尿病性神經病變；**HIV**相關之神經病變；三叉神經痛；恰克-馬利-杜斯神經病變；遺傳性感覺神經病變；周圍神經損傷；疼痛性神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化學療法誘發性神經病性疼痛；

放射療法誘發性神經病性疼痛；持續性/慢性手術後疼痛(例如截斷術後、胸腔切開術後、心臟手術後)、乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；幻肢痛(例如在移除下肢、上肢、乳房後)；頑固性疼痛；急性疼痛、急性手術後疼痛；急性肌肉骨骼疼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷性疼痛；運動疼痛；急性內臟疼痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸道阻塞；疝氣；胸部疼痛、心臟疼痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性分娩疼痛、產痛；剖腹產疼痛；急性發炎性疼痛、燒傷性疼痛、創傷性疼痛；急性間歇疼痛、子宮內膜異位症；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞貧血症；急性胰臟炎；爆發性疼痛；口面痛；竇炎疼痛；牙齒疼痛；多發性硬化(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻瘋病疼痛；貝賽特氏病疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎性疼痛；格林-巴利疼痛；腿痛及趾動症；黑格隆德症候群；肢端紅痛症疼痛；法布瑞氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖疾病；尿失禁、病理性咳嗽；膀胱過動症；疼痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)、II型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、搔癢症、耳鳴、或絞痛誘發性疼痛。

製造藥劑

【0169】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物之用途，其用於製造藥劑。

【0170】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以抑制電壓閘控鈉通道之藥劑。在另一態樣中，電壓閘控鈉通道為Nav1.8。

【0171】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上

可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛(例如赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0172】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁或心律不整或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0173】 在另一態樣中，本發明提供本文所闡述之化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之腸痛或減輕其嚴重程度之藥劑，其中腸痛包含發炎性腸病疼痛、克羅恩氏病疼痛或間質性膀胱炎疼痛。

【0174】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，其用於製造用以治療個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。在一些態樣中，神經病性疼痛包含疱疹後神經痛、小纖維神經病變、糖尿病性神經病變或特發性小纖維神經病變。在一些態樣中，神經病性疼痛包含糖尿病性神經病變(例如糖尿病性周圍神經病變)。

【0175】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之神經病性

疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑，其中神經病性疼痛包含疱疹後神經痛、糖尿病性神經痛、疼痛性HIV相關之感覺神經病變、三叉神經痛、口腔灼熱症候群、截斷術後疼痛、幻肢痛、疼痛性神經瘤；創傷性神經瘤；莫頓氏神經瘤；神經卡壓性損傷、脊椎狹窄、腕隧道症候群、神經根疼痛、坐骨神經痛；神經撕裂性損傷、臂叢撕裂性損傷；複雜性區域疼痛症候群、藥物療法誘發性神經痛、癌症化學療法誘發性神經痛、抗反轉錄病毒療法誘發性神經痛；脊髓損傷後疼痛、小纖維神經病變、特發性小纖維神經病變、特發性感覺神經病變或三叉神經自主性神經病變。

【0176】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。在一些態樣中，肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛。

【0177】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑，其中肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛、背痛、寒冷疼痛、燒傷性疼痛或牙齒疼痛。

【0178】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛或外陰痛症。

【0179】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之發炎性疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑，其中發炎性疼痛包含類風濕性關節炎疼痛。

【0180】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之特發性疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑，其中特發性疼痛包含纖維肌痛。

【0181】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之病理性咳嗽或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0182】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。在一些態樣中，急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【0183】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之手術後疼痛(例如關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0184】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之赫尼亞縫合術疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0185】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之拇囊尖腫切除術疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0186】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之腹壁成形術疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。

【0187】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑。在一些態樣中，內臟疼痛包含來自腹壁成形術之內臟疼痛。

【0188】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物，其用於製造用以治療個體之神經退化性疾病或減輕其嚴重程度之藥劑。在一些態樣中，神經退化性疾病包含多發性硬化。在一些態樣中，神經退化性疾病包含皮特霍普金斯症候群(PTHS)。

【0189】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造與一或多種額外治療劑組合使用之藥劑，該一或多種額外治療劑係在用該化合物或醫藥組合物治療的同時、在其之前或隨後投與。在一些實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑。

【0190】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療以下疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑：急性疼痛、亞急性及慢性疼痛、傷害感受性疼痛、神經病性疼痛、發炎性疼痛、傷害可塑性疼痛、關節炎、偏頭痛、叢集性頭痛、三叉神經痛、疱疹神經痛、一般神經痛、癲癇、癲癇病狀、神經退化性病變、精神病症、焦慮症、抑鬱症、雙極性病變、肌強直、心律不整、運動病症、神經內分泌病症、共濟失調、多發性硬化及刺激性腸症候群之中樞神經病性疼痛、失禁、病理性咳嗽、內臟疼痛、骨關節炎疼痛、疱疹後神經痛、糖尿病性神經病變、神經根疼痛、坐骨神經痛、背痛、非特異性慢性背痛、頭痛、頸痛、中度疼痛、嚴重疼痛、頑固性疼痛、傷害感受

性疼痛、爆發性疼痛、手術後疼痛(例如關節置換疼痛、軟組織手術疼痛、赫尼亞縫合術疼痛、拇囊尖腫切除術疼痛或腹壁成形術疼痛)、癌症疼痛(包括慢性癌症疼痛及爆發性癌症疼痛)、中風(例如中風後中樞神經病性疼痛)、揮鞭相關病症、脆性骨折、脊柱骨折、關節黏連性脊椎炎、天疱瘡、雷諾氏病、硬皮症、全身性紅斑狼瘡、大疱性表皮鬆解症、痛風、幼年型特發性關節炎、蠟淚樣骨病、風濕性多肌痛、壞疽性膿皮症、慢性廣泛性疼痛、瀰漫性特發性骨肥厚、椎間盤退化/突出疼痛、神經根病變、小面關節症候群、背部手術後衰敗症候群、燒傷、腕隧道症候群、佩吉特氏病疼痛、椎管狹窄、椎間盤炎、橫貫性脊髓炎、埃-當二氏症候群、法布瑞氏病、肥胖細胞增多症、神經纖維瘤病、眼部神經病性疼痛、類肉瘤病、椎板斷裂症、脊椎滑脫症、化學療法誘發性口腔黏膜炎、夏科氏神經病性骨關節病、顛下頷關節病症、疼痛性關節成形術、非心源性胸痛、陰部、腎絞痛、膽道疾病、血管性腿部潰瘍、帕金森氏病疼痛、阿茲海默氏病疼痛、腦缺血、創傷性腦損傷、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、應激誘發性心絞痛、運動誘發性心絞痛、心悸、高血壓或胃腸動力異常。

【0191】 在另一態樣中，本發明提供本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療以下疼痛或減輕其嚴重程度之藥劑：股骨癌症疼痛；非惡性慢性骨痛；類風濕性關節炎；骨關節炎；脊椎狹窄；神經病性下背痛；肌筋膜炎疼痛症候群；纖維肌痛；顛下頷關節疼痛；慢性內臟疼痛、腹痛；胰臟疼痛；**IBS**疼痛；慢性及急性頭痛；偏頭痛；緊張性頭痛；叢集性頭痛；慢性及急性神經病性疼痛、疱疹後神經痛；糖尿病性神經病變；**HIV**相關之神經病變；三叉神經痛；恰克-馬利-杜斯神經病變；遺傳性感覺神經病變；周圍神經損傷；疼痛性

神經瘤；異位近端及遠端放電；神經根病變；化學療法誘發性神經病性疼痛；放射療法誘發性神經病性疼痛；持續性/慢性手術後疼痛(例如截斷術後、胸腔切開術後、心臟手術後)、乳房切除術後疼痛；中樞性疼痛；脊髓損傷疼痛；中風後疼痛；丘腦疼痛；幻肢痛(例如在移除下肢、上肢、乳房後)；頑固性疼痛；急性疼痛、急性手術後疼痛；急性肌肉骨骼疼痛；關節疼痛；機械性下背痛；頸痛；肌腱炎；損傷性疼痛；運動疼痛；急性內臟疼痛；腎盂腎炎；闌尾炎；膽囊炎；腸道阻塞；疝氣；胸部疼痛、心臟疼痛；骨盆疼痛、腎絞痛、急性分娩疼痛、產痛；剖腹產疼痛；急性發炎性疼痛、燒傷性疼痛、創傷性疼痛；急性間歇疼痛、子宮內膜異位症；急性帶狀疱疹疼痛；鎌狀細胞貧血症；急性胰臟炎；爆發性疼痛；口面痛；竇炎疼痛；牙齒疼痛；多發性硬化(MS)疼痛；抑鬱症疼痛；麻瘋病疼痛；貝賽特氏病疼痛；痛性肥胖症；靜脈炎性疼痛；格林-巴利疼痛；腿痛及趾動症；黑格隆德症候群；肢端紅痛症疼痛；法布瑞氏病疼痛；膀胱及泌尿生殖疾病；尿失禁、病理性咳嗽；膀胱過動症；疼痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前列腺炎；I型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)、II型複雜性區域疼痛症候群(CRPS)；廣泛性疼痛、陣發性劇痛、搔癢症、耳鳴或絞痛誘發性疼痛。

化合物、醫藥學上可接受之鹽及組合物之投與

【0192】 在本發明之某些實施例中，本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物之「有效量」係有效用於治療上文所列舉疾患中之一或多者或減輕其嚴重程度之量。

【0193】 根據本發明之方法，化合物、鹽及組合物可使用有效用於治療本文所列舉之疼痛或非疼痛疾病中之一或多者或減輕其嚴重程度的任

何量及任何投與途徑來投與。所需之確切量將因個體而異，此取決於個體之物種、年齡及一般狀況、疾患之嚴重程度、特定劑、其投與模式及諸如此類。本發明之化合物、鹽及組合物較佳地以單位劑型調配以易於投與及實現劑量均勻性。如本文所用，表述「單位劑型」係指適用於欲治療個體之劑的物理離散單元。然而，應理解，本發明之化合物、鹽及組合物之總日用量將由主治醫師在合理醫學判斷範疇內決定。用於任何特定個體或生物體之具體有效劑量水準將端視於多種因素而定，包括所治療之病症及病症之嚴重程度；所採用具體化合物或鹽之活性；所採用之具體組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投與時間、投與途徑及所採用具體化合物或鹽之排泄速率；治療持續時間；與所採用具體化合物或鹽組合或同時使用之藥物；及醫學技術中熟知之類似因素。如本文所用，術語「個體」或「患者」意指動物，較佳為哺乳動物且最佳為人類。

【0194】 本發明之醫藥學上可接受之組合物可端視所治療疾患之嚴重程度而經口、經直腸、非經腸、腦池內、陰道內、腹膜內、外用(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、經頰、作為經口或鼻噴霧或諸如此類向人類及其他動物投與。在某些實施例中，本發明之化合物、鹽及組合物可以有效獲得期望治療效應之約0.001 mg/kg至約至約1000 mg/kg之劑量水準每天一或多次經口或非經腸投與。

【0195】 用於經口投與之液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性化合物或鹽以外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(特定而言，棉籽油、花

生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及去水山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑以外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

【0196】 可根據已知技術使用適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如作為於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受之媒劑及溶劑為水、林格氏溶液U.S.P.及等滲氯化鈉溶液。另外，常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和的不揮發性油，包括合成的甘油單酯或甘油二酯。另外，諸如油酸等脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0197】 可注射調配物可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，該等滅菌劑呈無菌固體組合物形式且可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中。

【0198】 為了延長本發明之化合物之效應，通常期望減緩來自皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有較差水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。由此，化合物之吸收速率取決於其溶解速率，其進而可取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現非經腸投與之化合物形式之延遲吸收。藉由在生物可降解聚合物(諸如聚乳酸-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製備可注射儲積形式。端視化合物對聚合物之比率及所採用之特定聚合物之性質，可控制化合物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原

酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物包裹入與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備儲積可注射調配物。

【0199】 用於經直腸或經陰道投與之組合物較佳為：栓劑，其可藉由將本發明之化合物或鹽與適宜非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇)混合來製備；或栓劑蠟，其在環境溫度下為固體但在體溫下為液體，且因此在直腸或陰道腔中融化且釋放活性化合物。

【0200】 用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉末及顆粒。在此等固體劑型中，將活性化合物或鹽與至少一種惰性、醫藥學上可接受之賦形劑或載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下混合：a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯樹膠(acacia)，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)緩溶劑，諸如石蠟，f)吸收加速劑，諸如四級銨化合物，g)潤濕劑，諸如十六烷醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸附劑，諸如高嶺土(kaolin)及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。

【0201】 在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用類似類型之固體組合物作為填充劑。可製備具有包衣及外殼(諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)之錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包

括聚合物質及蠟。在使用諸如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及諸如此類等賦形劑之軟質及硬質填充明膠膠囊中，亦可採用類似類型之固體組合物作為填充劑。

【0202】 活性化合物或鹽亦可與一或多種如上所述之賦形劑一起呈微囊封形式。可製備具有包衣及外殼(諸如腸溶包衣、釋放控制包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)之錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒之固體劑型。在此等固體劑型中，活性化合物或鹽可與至少一種惰性稀釋劑(諸如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如在一般實踐中，此等劑型亦可包含除惰性稀釋劑以外的額外物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情形下，劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有乳濁劑，且亦可具有僅在或優先在腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組成。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

【0203】 用於外用或經皮投與本發明之化合物或鹽之劑型包括軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、粉末、溶液、噴霧、吸入劑或貼劑。若需要，在無菌條件下將活性組分與醫藥學上可接受之載劑及任何所需防腐劑或緩衝劑混合。亦考慮眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑屬於本發明之範疇內。另外，本發明考慮使用經皮貼劑，該等經皮貼劑具有向身體控制性遞送化合物之額外優點。藉由將化合物溶解或分配於適當介質中來製備此等劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物穿過皮膚之流動。可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0204】 如上文所概述，本發明之化合物可用作電壓閘控鈉通道之抑制劑。在一個實施例中，化合物為Nav1.8之抑制劑，且因此，不希望受

任何特定理論束縛，化合物、鹽及組合物尤其可用於治療其中Nav1.8之活化或活性過高與疾病、疾患或病症有關之疾病、疾患或病症或減輕其嚴重程度。當Nav1.8之活化或活性過高與特定疾病、疾患或病症有關時，該疾病、疾患或病症亦可稱為「Nav1.8介導之疾病、疾患或病症」。因此，在另一態樣中，本發明提供治療疾病、疾患或病症或減輕其嚴重程度之方法，其中疾病狀態與Nav1.8之活化或活性過高有關。

【0205】 在本發明中用作Nav1.8抑制劑之化合物之活性可根據國際公開案第WO 2014/120808 A9號及美國公開案第2014/0213616 A1號(該二者均係以全文引用的方式併入)中所概述之方法、本文所闡述之方法及熟習此項技術者已知且可獲得之其他方法來分析。

額外治療劑

【0206】 亦應瞭解，本發明之化合物、鹽及醫藥學上可接受之組合物可以組合療法形式使用，亦即，該等化合物、鹽及醫藥學上可接受之組合物可與一或多種其他期望治療劑或醫學程序同時、在其之前或之後投與。用於組合方案中之療法(治療劑或程序)之特定組合將慮及所期望之治療劑及/或程序之相容性以及欲達成之期望治療效應。亦應瞭解，所採用之療法可達成針對相同病症之期望效應(例如，本發明化合物可與用於治療相同病症之另一劑同時投與)，或其可達成不同效應(例如，控制任何不良效應)。如本文所用，通常投與以治療或預防特定疾病或疾患之額外治療劑被稱為「適於所治療之疾病或疾患」。舉例而言，例示性額外治療劑包括(但不限於)：非類鴉片止痛藥(吲哚，諸如依託度酸(Etodolac)、吲哚美辛(Indomethacin)、舒林酸(Sulindac)、妥美汀(Tolmetin)；萘基烷酮，諸如萘丁美酮(Nabumetone)；昔康(oxicam)，諸如吡羅昔康

(Piroxicam)；對胺基酚衍生物，諸如乙醯胺酚(Acetaminophen)；丙酸，諸如非諾洛芬(Fenoprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、布洛芬(Ibuprofen)、酮洛芬(Ketoprofen)、萘普生(Naproxen)、萘普生鈉、奧沙普秦(Oxaprozin)；柳酸鹽，諸如阿斯匹林(Aspirin)、三柳酸膽鹼鎂、二氟尼柳(Diflunisal)；芬那酯(fenamate)，諸如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(Mefenamic acid)；及吡唑，諸如苯基丁氮酮(Phenylbutazone)；或類鴉片(麻醉性)促效劑(諸如可待因(Codeine)、芬太尼(Fentanyl)、氫嗎啡酮(Hydromorphone)、左嗎南(Levorphanol)、哌替啶(Meperidine)、美沙酮(Methadone)、嗎啡(Morphine)、羥考酮(Oxycodone)、羥嗎啡酮(Oxymorphone)、丙氧芬(Propoxyphene)、丁基原啡因(Buprenorphine)、布托啡諾(Butorphanol)、地佐辛(Dezocine)、納布啡(Nalbuphine)及戊唑辛(Pentazocine))。另外，無藥物止痛方法可結合本發明之一或多種化合物之投與使用。舉例而言，亦可利用麻醉學方法(脊椎內輸注、神經阻斷)、神經外科方法(CNS路徑之神經鬆解術)、神經刺激方法(經皮電神經刺激、背柱刺激)、物理治療方法(物理療法、矯正裝置、透熱療法)或心理治療方法(認知方法-催眠、生物反饋或行為方法)。其他適當治療劑或方法概述於The Merck Manual，第十九版，Robert S. Porter及Justin L. Kaplan編輯，Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck & Co., Inc.之子公司)，2011及食品藥品管理局網站www.fda.gov中，其全部內容係以引用的方式併入本文中。

【0207】 在另一實施例中，額外適當治療劑選自以下：

(1) 類鴉片止痛劑，例如嗎啡、海洛因(heroin)、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、左嗎南、烯丙左嗎南(levallorphan)、美沙酮、哌替啶、芬太尼、古

柯鹼(cocaine)、可待因、二氫可待因、羥考酮、氫可酮(hydrocodone)、丙氧芬、納美芬(nalmefene)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、那曲酮(naltrexone)、丁基原啡因、布托啡諾、納布啡、戊唑辛或迪菲利福林(difelikefalin)；

(2) 非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，例如阿斯匹林、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳、依託度酸、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟苯沙酸(flufenisal)、氟比洛芬、布洛芬(包括(但不限於)靜脈內布洛芬(例如Caldolor®))、吲哚美辛、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac) (包括(但不限於)酮咯酸胺丁三醇(例如Toradol®))、甲氯芬那酸、甲芬那酸、美洛昔康(meloxicam)、靜脈內美洛昔康(例如Anjeso®)、萘丁美酮、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奧沙拉秦(olsalazine)、奧沙普秦、苯基丁氮酮、吡羅昔康、磺胺塞拉金(sulfasalazine)、舒林酸、妥美汀或佐美酸(zomepirac)；

(3) 巴比妥酸鹽(barbiturate)鎮靜劑，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butalbital)、甲苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、硫阿米妥(thiamylal)或硫噴妥(thiopental)；

(4) 具有鎮靜作用之苯并二氮平，例如氯二氮平(chlordiazepoxide)、氯拉卓酸(clorazepate)、二氮平(diazepam)、氟西洋(flurazepam)、勞拉西洋(lorazepam)、奧沙西洋(oxazepam)、替馬西洋(temazepam)或三唑侖(triazolam)；

(5) 具有鎮靜作用之組織胺(H₁)拮抗劑，例如苯海拉明(diphenhydramine)、比拉明(pyrilamine)、普魯米近(promethazine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)或氯環(chlorcyclizine)；

(6) 鎮靜劑，諸如格魯米特(glutethimide)、甲丙胺酯(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)或氯醛比林(dichloralphenazone)；

(7) 骨骼肌鬆弛劑，例如巴氯芬(baclofen)、肌安寧(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紮林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)或鄰甲苯海拉明(orphenadrine)；

(8) NMDA受體拮抗劑，例如右旋美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡烷)或其代謝物右羥嗎喃(dextrorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡烷)、氯胺酮(ketamine)、美金剛(memantine)、吡咯并喹啉奎寧(pyrroloquinoline quinine)、順式-4-(膦酸基甲基)-2-六氫吡啶甲酸、布地品(budipine)、EN-3231 (MorphiDex®，一種嗎啡與右旋美沙芬之組合調配物)、托吡酯(topiramate)、奈拉美生(neramexane)或包括NR2B拮抗劑之培淨福太(perzinfotel)，該NR2B拮抗劑例如艾芬地爾(ifenprodil)、曲索羅地(traxoprodil)或(-)-(R)-6-{2-[4-(3-氟苯基)-4-羥基-1-六氫吡啶基]-1-羥基乙基-3,4-二氫-2(1H)-喹啉酮}；

(9) α -腎上腺素能，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦洛新(tamsulosin)、可尼丁(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、右美托咪定(dexmedetomidine)、莫達非尼(modafinil)或4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷-磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

(10) 三環抗抑鬱藥，例如地昔帕明(desipramine)、伊米帕明

(imipramine)、阿米替林(amitriptyline)或去甲替林(nortriptyline)；

(11) 抗癲癇劑，例如卡馬西平(carbamazepine)(Tegretol®)、拉莫三秦、托吡酯(topiramate)、拉科醯胺(lacosamide)(Vimpat®)或丙戊酸鹽(valproate)；

(12) 速激肽(tachykinin；NK)拮抗劑，特定而言NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如(α R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮吡[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、蘭奈吡坦(lanepitant)、達吡坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苄基]-甲基胺基]-2-苄基六氫吡啶(2S,3S)；

(13) 毒蕈鹼拮抗劑，例如氧基莨丁寧(oxybutynin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯銨(tropium chloride)、達非那新(darifenacin)、索利那新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；

(14) COX-2選擇性抑制劑，例如塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依託昔布(etoricoxib)或羅美昔布(lumiracoxib)；

(15) 煤焦油止痛劑，尤其對乙醯胺基酚(paracetamol)；

(16) 抗精神病藥，諸如氟哌利多(droperidol)、氯丙秦(chlorpromazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、奮乃靜(perphenazine)、硫利達秦(thioridazine)、美索達秦(mesoridazine)、三氟啦秦(trifluoperazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氯氮平(clozapine)、奧氮平

(olanzapine)、利培酮(risperidone)、齊拉西酮(ziprasidone)、喹硫平(quetiapine)、舍吲哚(sertindole)、阿立哌唑(aripiprazole)、索納哌唑(sonopiprazole)、布南色林(blonanserin)、伊潘立酮(iloperidone)、哌羅匹隆(perospirone)、雷氯必利(raclopride)、佐替平(zotepine)、聯苯普諾(bifeprunox)、阿塞那平(asenapine)、魯拉西酮(lurasidone)、胺磺必利(amisulpride)、巴拉里酮(balaperidone)、巴林多(palindore)、依利色林(eplivanserin)、奧沙奈坦(osanetant)、利莫那班(rimonabant)、麥克林坦(meclinertant)、Miraxion®或沙立佐坦(sarizotan)；

(17) 類香草素受體促效劑(例如樹脂氟瑞辛(resiniferatoxin)或珠卡塞辛(civamide))或拮抗劑(例如辣椒平(capsazepine)、GRC-15300)；

(18) β -腎上腺素能，諸如普萘洛爾(propranolol)；

(19) 局部麻醉劑，諸如美西律(mexiletine)；

(20) 皮質類固醇，諸如地塞米松(dexamethasone)；

(21) 5-HT受體促效劑或拮抗劑，特定而言5-HT_{1B/1D}促效劑，諸如依來曲普坦(eltriptan)、舒馬曲普坦(sumatriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)或利紮曲普坦(rizatriptan)；

(22) 5-HT_{2A}受體拮抗劑，諸如R(+)- α -(2,3-二甲氧基-苯基)-1-[2-(4-氟苯基乙基)]-4-六氫吡啶甲醇(MDL-100907)；

(23) 膽鹼能(菸鹼)止痛劑，諸如依普克林(ispronidine)(TC-1734)、(E)-N-甲基-4-(3-吡啶基)-3-丁烯-1-胺(RJR-2403)、(R)-5-(2-氮雜環丁基甲氧基)-2-氮吡啶(ABT-594)或菸鹼；

(24) Tramadol®、Tramadol ER (Ultram ER®)、IV Tramadol、Tapentadol ER (Nucynta®)；

(25) PDE5抑制劑，諸如5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-六氫吡嗪基-磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil))、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1':6,1]-吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351或他達拉非(tadalafil))、2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-六氫吡嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil))、5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮雜環丁基)-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-氮雜環丁基)-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基六氫吡嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮、4-[(3-氯-4-甲氧基苄基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯啶-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺、3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺；

(26) α -2- δ 配位體，諸如加巴噴丁(gabapentin)(Neurontin®)、加巴噴丁GR (Gralise®)、加巴噴丁、艾納卡比(enacarbil)(Horizant®)、普瑞巴林(pregabalin)(Lyrica®)、3-甲基加巴噴丁、(1 $[\alpha]$,3 $[\alpha]$,5 $[\alpha]$)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸、(2S,4S)-4-(3-氟苄基)-脯胺酸、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、

(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-庚酸及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基-辛酸；

(27) 大麻素，諸如KHK-6188；

(28) 代謝型麩胺酸酯亞型1受體(mGluR1)拮抗劑；

(29) 血清素再攝取抑制劑，諸如舍曲林(sertraline)、舍曲林代謝物去甲基舍曲林(demethylsertraline)、氟西汀(flouxetine)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代謝物)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、西酞普蘭(citalopram)、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、依地普蘭(escitalopram)、d,l-氟苯丙胺(d,l-fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、依夫西汀(ifoetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、立替西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、塞瑞拉明(cericlamine)及曲唑酮(trazodone)；

(30) 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑，諸如麥普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羥丙替林(oxaprotiline)、非左拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安色林(mianserin)、丁胺苯丙酮(bupropion)、丁胺苯丙酮代謝物羥基丁胺苯丙酮、諾米芬辛(nomifensine)及維洛沙嗪(viloxazine)(Vivalan®)，尤其選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑，諸如瑞波西汀(reboxetine)，特定而言(S,S)-瑞波西汀；

(31) 雙血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑，諸如萬拉法辛(venlafaxine)、萬拉法辛代謝物O-去甲基萬拉法辛(O-desmethylvenlafaxine)、氯米帕明(clomipramine)、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明(desmethylclomipramine)、度洛西汀

(duloxetine)(Cymbalta®)、米那普侖(milnacipran)及伊米帕明(imipramine)；

(32) 誘導性一氧化氮合酶(iNOS)抑制劑，諸如S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-L-高半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)-胺基]乙基]-4,4-二側氧基-L-半胱胺酸、S-[2-[(1-亞胺基乙基)胺基]乙基]-2-甲基-L-半胱胺酸、(2S,5Z)-2-胺基-2-甲基-7-[(1-亞胺基乙基)胺基]-5-庚烯酸、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)-丁基]硫基]-S-氯-S-吡啶甲脒；2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-4-氯苯甲脒、(2S,4R)-2-胺基-4-[[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]硫基]-5-噻唑丁醇、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-6-(三氟甲基)-3-吡啶甲脒、2-[[[(1R,3S)-3-胺基-4-羥基-1-(5-噻唑基)丁基]硫基]-5-氯苯甲脒、N-[4-[2-(3-氯苄基胺基)乙基]苯基]噻吩-2-甲脒、NXN-462或二硫化胍基乙基；

(33) 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈派齊(donepezil)；

(34) 前列腺素E2亞型4 (EP4)拮抗劑，諸如N-[(2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基)胺基)-羰基]-4-甲苯磺醯胺或4-[(15)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)胺基]乙基]苯甲酸；

(35) 白三烯B4拮抗劑，諸如1-(3-聯苯-4-基甲基-4-羥基-吡啶-7-基)-環戊烷甲酸(CP-105696)、5-[2-(2-羧基乙基)-3-[6-(4-甲氧基苯基)-5E-己烯基]氧基苯氧基]-戊酸(ONO-4057)或DPC-11870；

(36) 5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如齊留通(zileuton)、6-[(3-氟-5-[4-甲氧基-3,4,5,6-四氫-2H-哌喃-4-基])苯氧基-甲基]-1-甲基-2-喹啉酮(ZD-2138)或2,3,5-三甲基-6-(3-吡啶基甲基)-1,4-苯醌(CV-6504)；

(37) 鈉通道阻斷劑，諸如利多卡因、利多卡因加四卡因(tetracaine)

乳霜(ZRS-201)或乙酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate)

(38) $\text{Na}_v1.7$ 阻斷劑，諸如XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BIIB-074 (維瑞金(Vixotrigine))、BIIB-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112及諸如以下申請案中所揭示之彼等阻斷劑：WO2011/140425 (US2011/306607)；WO2012/106499 (US2012196869)；WO2012/112743 (US2012245136)；WO2012/125613 (US2012264749)、WO2012/116440 (US2014187533)、WO2011026240 (US2012220605)、US8883840、US8466188、WO2013/109521 (US2015005304)、WO2020/117626及CN111217776，每一申請案之全部內容均係以引用的方式併入本文中；

(38a) $\text{Na}_v1.7$ 阻斷劑，諸如(2-苄基螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基)-(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基]-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基)-(4-異丁氧基-3-甲氧基-苯基)甲酮、1-(4-二苯甲基六氫吡嗪-1-基)-3-[2-(3,4-二甲基苯氧基)乙氧基]丙-2-醇、(4-丁氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]甲酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基)-(5-異丙氧基-6-甲基-2-吡啶基)甲酮、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]甲酮、5-[2-甲基-4-[2-甲基-6-(2,2,2-三氟乙醯基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六

氫吡啶]-1'-羰基]苯基]吡啶-2-甲腈、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫-2H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-[3-甲氧基-4-[2-(三氟甲氧基)乙氧基]苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-3,3-二甲基-螺[2,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]乙酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊基氧基吡啶-2-羰基)-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]乙酮、(4-異丙氧基-3-甲氧基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異戊基氧基吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]乙酮、1-[(3S)-2,3-二甲基-1'-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯甲醯基]螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]-2,2,2-三氟-乙酮、[8-氟-2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]-[3-甲氧基-4-[(1R)-1-甲基丙氧基]苯基]甲酮、2,2,2-三氟-1-[1'-(5-異丙氧基-6-甲基-吡啶-2-羰基)-2,4-二甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]乙酮、1-[1'-[4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲醯基]-2-甲基-螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-6-基]-2,2-二甲基-丙-1-酮、(4-異丙氧基-3-甲基-苯基)-[2-甲基-6-(三氟甲基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]甲酮、[2-甲基-6-(1-甲基環丙烷羰基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]-[4-(3,3,3-三氟丙氧基甲基)苯基]甲酮、4-溴-N-(4-溴苯基)-3-[(1-甲基-2-側氧基-4-六氫吡啶基)胺磺醯基]苯甲醯胺或(3-氯-4-異丙氧基-苯基)-[2-甲基-6-(1,1,2,2,2-五氟乙基)螺[3,4-二氫吡咯并[1,2-a]吡嗪-1,4'-六氫吡啶]-1'-基]甲酮。

(39) Nav1.8阻斷劑，諸如PF-04531083、PF-06372865及諸如以下申請案中所揭示之彼等阻斷劑：WO2008/135826 (US2009048306)、WO2006/011050 (US2008312235)、WO2013/061205 (US2014296313)、US20130303535、WO2013131018、US8466188、WO2013114250 (US2013274243)、WO2014/120808 (US2014213616)、WO2014/120815 (US2014228371)、WO2014/120820 (US2014221435)、WO2015/010065 (US20160152561)、WO2015/089361 (US20150166589)、WO2019/014352 (US20190016671)、WO2018/213426、WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667 (US2020140411)、WO2020/261114、WO2020/140959、WO2020/151728、WO2021/032074、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969及CN112479996 (WO2021/047622)，每一申請案之全部內容均係以引用的方式併入本文中；

(39a) Nav1.8阻斷劑，諸如4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(全氟乙基)苯

甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基) 苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、4-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-((5-氟-2-羥基苄基)氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)苯甲醯胺、2-((5-氟-2-羥基苄基)氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(鄰甲苯基氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-N-(2-側氧基-1H-吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、二氫磷酸[4-[[2-(4-氟-2-甲基-苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]-2-側氧基-1-吡啶基]甲基酯、2-(4-氟-2-(甲基-d₃)苯氧基)-N-(2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、二氫磷酸(4-(2-(4-氟-2-(甲基-d₃)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)-2-側氧基吡啶-1(2H)-基)甲基酯、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-(甲基磺醯基)苯基)喹啉-2-甲醯胺、3-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、3-(2-氯-4-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺基)吡啶甲酸、2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯

基)喹啉-3-甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-3-甲醯胺、3-(2,4-二氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-3-甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氯-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、5-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺基)吡啶甲酸、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(吡啶-4-基)喹啉-2-甲醯胺、3-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)喹啉-2-甲醯胺、N-(3-氟基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、N-(4-胺甲醯基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)喹啉-2-甲醯胺基)苯甲酸、N-(4-氟基苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)喹啉-2-甲醯胺、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(2-(2,4-二甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4-(第三丁基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-

2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、5-(4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、4-(4,5-二氯-2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)苯甲酸、5-(4,5-二氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)吡啶甲酸、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-6-(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-5-(二氟甲基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-5-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2,4-二氯-6-(4-氯-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2,4-二氯-6-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4,6-雙(三氟甲基)苯甲醯胺、5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、4,5-二氯-2-(4-氟苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(4-氟-2-

甲氧基苯氧基)-4-(全氟乙基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、5-氟-2-(4-氟-2-甲基苯氧基)-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、2-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-氟基-N-(3-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺、N-(3-胺磺醯基苯基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、4-[[3-氯-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-3-(二氟甲基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2,3,4-三氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯胺、N-(2-胺甲醯基-4-吡啶基)-3-氟-5-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-(三氟甲基)吡啶-4-甲醯胺、4-[[6-[2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-6-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(4-胺甲醯基-3-氟-苯

基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、4-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-5-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲醯胺、4-[[4-(二氟甲氧基)-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺、4-[[4-環丙基-2-氟-6-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-5-氟-2-[2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯甲醯胺、5-[[2-氟-6-[2-(三氟甲氧基)-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺、N-(3-胺甲醯基-4-氟-苯基)-2-氟-6-(4-氟苯氧基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺或4-[[2-氟-6-[3-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基]吡啶-2-甲醯胺；

(40) 組合型Nav1.7及Nav1.8阻斷劑，諸如DSP-2230、Lohocla201或BL-1021；

(41) 5-HT3拮抗劑，諸如昂丹司瓊(ondansetron)；

(42) TPRV 1受體促效劑，諸如辣椒素(capsaicin) (NeurogesX®、Qutenza®)；及其醫藥學上可接受之鹽及溶劑合物；

(43) 菸鹼受體拮抗劑，諸如伐尼克蘭(varenicline)；

(44) N型鈣通道拮抗劑，諸如Z-160；

(45) 神經生長因子拮抗劑，諸如他尼珠單抗(tanezumab)；

(46) 肽鏈內切酶刺激劑，諸如森瑞博太(senrebotase)；

(47) 血管收縮肽II拮抗劑，諸如EMA-401；

(48) 乙醯胺酚(包括(但不限於)靜脈內乙醯胺酚(例如Ofirmev®))；

(49) 布比卡因(bupivacaine)(包括(但不限於)布比卡因脂質體可注射懸浮液(例如Exparel®)、布比卡因ER (泊斯米爾(Posimir))、布比卡因膠原(沙拉科爾(Xaracoll))及經皮布比卡因(Eladur®))；及

(50) 布比卡因及美洛昔康組合(例如HTX-011)。

【0208】 在一個實施例中，額外適當治療劑選自V-116517、普瑞巴林、控制釋放普瑞巴林、依佐加濱(Ezogabine) (Potiga®)、氯胺酮/阿米替林外用乳霜(Amiket®)、AVP-923、派拉帕尼(Perampanel) (E-2007)、拉菲奈米(Ralfinamide)、經皮布比卡因(Eladur®)、CNV1014802、JNJ-10234094 (卡立胺酯(Carisbamate))、BMS-954561或ARC-4558。

【0209】 在另一實施例中，額外適當治療劑選自N-(6-胺基-5-(2,3,5-三氯苯基)吡啶-2-基)乙醯胺；N-(6-胺基-5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺；或3-((4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪啶-2-基)甲基)氧雜環丁-3-胺。

【0210】 在另一實施例中，額外治療劑選自GlyT2/5HT2抑制劑，諸如奧派西林(Operanserin) (VVZ149)；TRPV調節劑，諸如CA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523或MDR652；EGR1抑制劑，諸如布瑞利德(Brivoglide) (AYX1)；NGF抑制劑，諸如他尼珠單抗、法神單抗(Fasinumab)、ASP6294、MEDI7352；Mu類鴉片促效劑，諸如西布帕多(Cebranopadol)、NKTR181 (奧克迪(oxycodogol))；CB-1促效劑，諸如NEO1940 (AZN1940)；咪啶啉12促效劑，諸如CR4056；或p75NTR-Fc調節劑，諸如LEVI-04。

【0211】 在另一實施例中，額外治療劑為奧利瑞丁(oliceridine)或羅比卡因(ropivacaine) (TLC590)。

【0212】 在另一實施例中，額外治療劑為Nav1.7阻斷劑，諸如ST-2427 或 ST-2578 以及 WO2010129864 、 WO2015157559 、 WO2017059385、WO2018183781、WO2018183782、WO2020072835及WO2022036297中所揭示之彼等阻斷劑，每一申請案之全部內容均係以引用的方式併入本文中。

【0213】 在另一實施例中，額外治療劑為ASP18071、CC-8464、ANP-230、ANP-231、NOC-100、NTX-1175、ASN008、NW3509、AM-6120、AM-8145、AM-0422、BL-017881、NTM-006、奧派西林(Opiranserin) (Unafra™)、布瑞吉德(brivoligide)、SR419、NRD.E1、LX9211、LY3016859、ISC-17536、NFX-88、LAT-8881、AP-235、NYX 2925、CNTX-6016、S-600918、S-637880、RQ-00434739、KLS-2031、MEDI 7352或XT-150。

【0214】 在另一實施例中，額外治療劑為鈉通道抑制劑(亦稱為鈉通道阻斷劑)，諸如上文所鑑別之Nav1.7及Nav1.8阻斷劑。

【0215】 本發明之組合物中所存在之額外治療劑之量可不超過通常將在包含該治療劑作為唯一活性劑之組合物中投與的量。本發明所揭示之組合物中之額外治療劑之量可在包含該劑作為唯一治療活性劑之組合物中通常存在之量的約10%至100%範圍內。

【0216】 本發明之化合物及鹽或其醫藥學上可接受之組合物亦可併入至用於塗覆可植入之醫療裝置(諸如假體、人工瓣膜、血管移植物、支架及導管)之組合物中。因此，在另一態樣中，本發明包括用於塗覆可植

入裝置之組合物，其包含如上文所概述及本文中之類別及亞類中之本發明之化合物或鹽，以及適於塗覆該可植入裝置之載劑。在另一態樣中，本發明包括可植入裝置，其塗覆有組合物，該組合物包含如上文所概述及本文中之類別及亞類中之本發明之化合物或鹽，以及適於塗覆該可植入裝置之載劑。適宜塗層及經塗覆之可植入裝置之一般製備闡述於美國專利 6,099,562、5,886,026及5,304,121中。塗層通常為生物相容性聚合材料，諸如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙炔/乙酸乙烯酯及其混合物。塗層可視情況進一步由適宜氟聚矽氧、多糖、聚乙二醇、磷脂或其組合之頂塗層覆蓋，以賦予組合物控制釋放特徵。

【0217】 本發明之另一態樣係關於抑制生物樣品或個體中之Nav1.8活性，該方法包括向個體投與本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物，或使該生物樣品與本發明之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥組合物接觸。如本文所用之術語「生物樣品」包括(但不限於)細胞培養物或其提取物；自哺乳動物獲得之生檢材料或其提取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、淚液或其他體液或其提取物。

【0218】 抑制生物樣品中之Nav1.8活性可用於熟習此項技術者已知之多種目的。此等目的之實例包括(但不限於)研究生物及病理性現象中之鈉通道；及比較評估新穎鈉通道抑制劑。

合成本發明之化合物

【0219】 本發明之化合物可由已知材料藉由實例中闡述之方法、其他類似方法及熟習此項技術者已知之其他方法來製備。如熟習此項技術者將瞭解，下文所闡述方法中之中間體化合物之官能基可能需要由適宜保護

基團保護。可根據熟習此項技術者所熟知之標準技術添加或移除保護基團。保護基團之用途詳細地闡述於T.G.M. Wuts等人，*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (第4版，2006)中。

本發明之化合物的經放射性標記之類似物

【0220】 在另一態樣中，本發明係關於本發明之化合物的經放射性標記之類似物。如本文所用，術語「本發明之化合物的經放射性標記之類似物」係指除了一或多個原子已由本發明之化合物中所存在的原子之放射性同位素置換以外，與如本文所闡述之本發明之化合物一致之化合物(包括其所有實施例)。

【0221】 如本文所用，術語「放射性同位素」係指元素之已知經歷自發性放射性衰變之同位素。放射性同位素之實例包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及諸如此類，以及在V.S. Shirley及C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (1980年1月)中鑑別衰變模式之同位素。

【0222】 經放射性標記之類似物可以多種有益方式使用，包括用於各種類型之分析中，諸如受質組織分佈分析。舉例而言，經氚(^3H)及/或碳-14 (^{14}C)標記之化合物因製備相對簡單及優良之可偵測性而可用於各種類型之分析中，諸如受質組織分佈分析。

【0223】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所闡述之任何實施例，本發明係關於經放射性標記之類似物的醫藥學上可接受之鹽。

【0224】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所闡述之任何實施例，本發明係關於醫藥組合物，其包含經放射性標記之類似物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑。

【0225】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所闡述之任何實施例，本發明係關於抑制電壓閘控鈉通道之方法及治療個體之各種疾病及病症(包括疼痛)或減輕其嚴重程度之方法，其包括投與有效量之經放射性標記之類似物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。

【0226】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所闡述之任何實施例，本發明係關於供使用之經放射性標記之類似物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物。

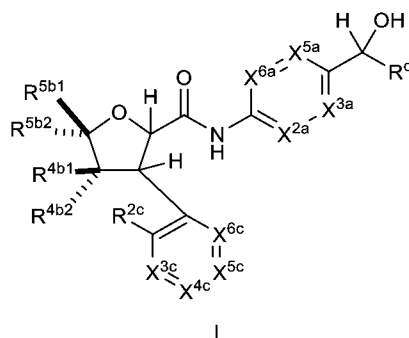
【0227】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所闡述之任何實施例，本發明係關於經放射性標記之類似物或其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物之用途，其用於製造藥劑。

【0228】 在另一態樣中，根據本文關於本發明之化合物所闡述之任何實施例，經放射性標記之類似物、其醫藥學上可接受之鹽及其醫藥組合物可用於組合療法中。

所列舉之實施例

【0229】 本揭示案之其他實施例以下列編號條款陳述：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X^{2a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{2a}$ ；

X^{3a} 為 N 或 N^+ - O^- ；

X^{5a} 為 N、 N^+-O^- 或 $C-R^{5a}$ ；

X^{6a} 為 N、 N^+-O^- 或 $C-R^{6a}$ ；

R^d 為 $(CH_2)_m(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ ；

m 、 n 及 p 各自獨立地為 0 或 1；

R^e 為 H、OH、鹵基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 鹵烷氧基；

R^{2a} 及 R^{6a} 各自獨立地為 H、鹵基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{5a} 為 H、鹵基、 CH_2OH 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{4b1} 及 R^{4b2} 各自獨立地為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

R^{5b1} 及 R^{5b2} 各自獨立地為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

X^{3c} 為 N 或 $C-R^{3c}$ ；

X^{4c} 為 N 或 $C-R^{4c}$ ；

X^{5c} 為 N 或 $C-R^{5c}$ ；

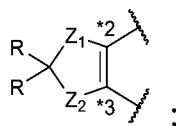
X^{6c} 為 N 或 $C-R^{6c}$ ；

R^{2c} 為 H、OH、鹵基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 鹵烷氧基或 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ 環烷基)，其中該環烷基視情況經 1-2 個鹵基取代；

L^1 為鍵或 O；

L^2 為鍵或 C_1-C_6 伸烷基；

R^{3c} 為 H、鹵基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；或 X^{3c} 為 $C-R^{3c}$ ，且 R^{2c} 及 R^{3c} 與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



Z_1 及 Z_2 各自獨立地為O或 CH_2 ；

每一R獨立地為H或鹵基；

R^{4c} 為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 鹵烷氧基；

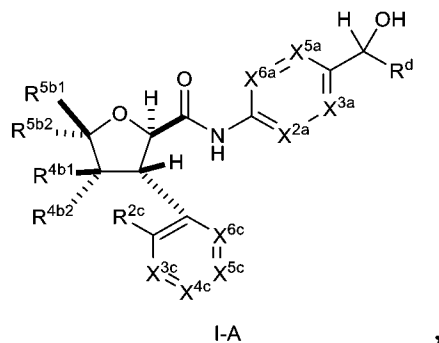
R^{5c} 為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；且

R^{6c} 為H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

限制條件為 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{5a} 及 X^{6a} 中不超過兩者為N或 N^+-O^- ；且

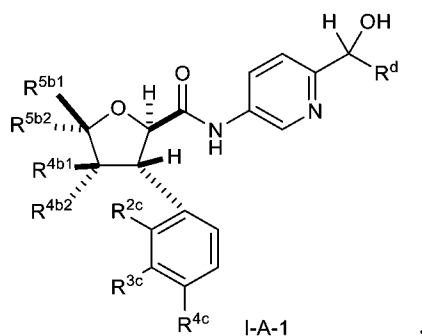
限制條件為 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 及 X^{6c} 中不超過一者為N。

2. 如條款1之化合物，其中該化合物具有式(I-A)



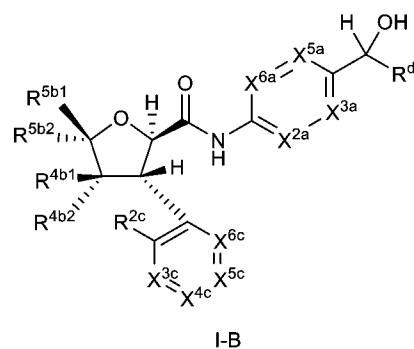
或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如條款1之化合物，其中該化合物具有式(I-A-1)



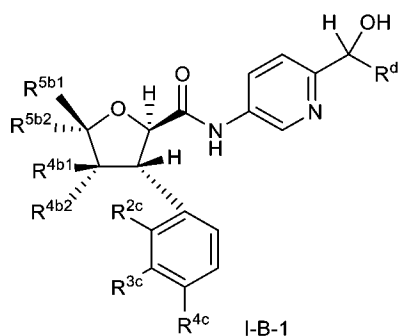
或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如條款1之化合物，其中該化合物具有式(I-B)



或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如條款1之化合物，其中該化合物具有式(I-B-1)



或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如條款1、2及4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{2a} 為C-R^{2a}；且R^{2a}為H。

7. 如條款1、2、4及6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3a} 為N。

8. 如條款1、2、4及6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3a} 為N⁺-O⁻。

9. 如條款1、2、4及6至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5a} 為N或C-R^{5a}；且R^{5a}為H、鹵基或CH₂OH。

10. 如條款9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5a} 為N。

11. 如條款9之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5a} 為C-R^{5a}；且R^{5a}為H、F或CH₂OH。

12. 如條款1、2、4及6至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{6a} 為N或C- R^{6a} ；且 R^{6a} 為H。
13. 如條款12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{6a} 為C- R^{6a} ；且 R^{6a} 為H。
14. 如條款1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b1} 為H或C₁-C₆烷基。
15. 如條款14之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b1} 為H或CH₃。
16. 如條款1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b2} 為H或C₁-C₆烷基。
17. 如條款16之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b2} 為H或CH₃。
18. 如條款1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b1} 為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。
19. 如條款18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b1} 為CH₃或CF₃。
20. 如條款1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b2} 為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。
21. 如條款20之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b2} 為CH₃或CF₃。
22. 如條款1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2c} 為OH、鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷氧基。
23. 如條款22之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2c} 為OH、

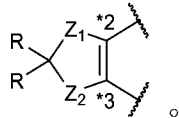
Cl、CH₃、OCH₃、OCD₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCH₂CH₂F 或 OCH₂CHF₂。

24. 如條款1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{3c}為N或C-R^{3c}；且R^{3c}為H、鹵基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

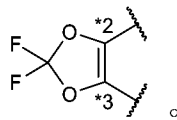
25. 如條款24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{3c}為N。

26. 如條款24之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{3c}為C-R^{3c}；且R^{3c}為H、F、CH₃、CHF₂或CF₃。

27. 如條款1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{3c}為C-R^{3c}；且R^{2c}及R^{3c}與其所連接之碳原子一起形成下式之環：



28. 如條款27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該環具有下式：



29. 如條款1至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{4c}為C-R^{4c}；且R^{4c}為H、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷氧基。

30. 如條款29之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{4c}為C-R^{4c}；且R^{4c}為H、F、CHF₂、OCH₂CH₃、OCHF₂、OCF₃。

31. 如條款1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{5c}為C-R^{5c}；且R^{5c}為H。

32. 如條款1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X^{6c}為C-R^{6c}；且R^{6c}為H。

33. 如條款1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CH_2)_pH$ 。
34. 如條款33之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為H或 CH_3 。
35. 如條款1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ 。
36. 如條款35之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 CH_2F 、 CH_2OH 或 $CH(OH)CH_3$ 。
37. 如條款1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CH_2)_m(CHR^e)_nH$ 。
38. 如條款37之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 CH_2OCH_3 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。
39. 一種選自表A之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
40. 如條款1至39中任一項之化合物，其呈非鹽形式。
41. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如條款1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款40之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。
42. 一種醫藥組合物，其包含如條款1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如條款40之化合物以及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。
43. 一種抑制個體中之電壓閘控鈉通道之方法，其包括向該個體投與如條款1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如條款40之化合物或如條款41或42之醫藥組合物。

44. 如條款43之方法，其中該電壓閘控鈉通道為Nav1.8。
45. 一種治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群、失禁、病理性咳嗽或心律不整或減輕其嚴重程度之方法，其包括向該個體投與有效量之如條款1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如條款40之化合物或如條款41或42之醫藥組合物。
46. 如條款45之方法，其中該方法包括治療該個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度。
47. 如條款46之方法，其中該神經病性疼痛包含疱疹後神經痛。
48. 如條款46之方法，其中該神經病性疼痛包含小纖維神經病變。
49. 如條款46之方法，其中該神經病性疼痛包含特發性小纖維神經病變。
50. 如條款46之方法，其中該神經病性疼痛包含糖尿病性神經病變。
51. 如條款50之方法，其中該糖尿病性神經病變包含糖尿病性周圍神經病變。
52. 如條款45之方法，其中該方法包括治療該個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度。
53. 如條款52之方法，其中該肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛。
54. 如條款45之方法，其中該方法包括治療該個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度。
55. 如條款54之方法，其中該急性疼痛包含急性手術後疼痛。

56. 如條款45之方法，其中該方法包括治療該個體之手術後疼痛或減輕其嚴重程度。

57. 如條款56之方法，其中該手術後疼痛包含拇囊尖腫切除術疼痛。

58. 如條款56之方法，其中該手術後疼痛包含腹壁成形術疼痛。

59. 如條款56之方法，其中該手術後疼痛包含赫尼亞縫合術疼痛。

60. 如條款45之方法，其中該方法包括治療該個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度。

61. 如條款43至60中任一項之方法，其中該個體經一或多種額外治療劑治療，該一或多種額外治療劑係在用該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物治療的同時、在其之前或隨後投與。

62. 一種如條款1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如條款40之化合物或如條款41或42之醫藥組合物之用途，其用作藥劑。

實例

【0230】 一般方法。 以於適當氘化溶劑(諸如二甲亞砜- d_6 (DMSO- d_6))中之溶液形式獲得 ^1H NMR光譜。

【0231】 藉由LC/MS分析測定化合物純度、滯留時間及電噴霧質譜(ESI-MS)數據。

【0232】 LC/MS方法：使用由Waters製造之Acquity UPLC BEH C_8 管柱(50×2.1 mm，1.7 μm 粒子) (pn: 186002877)進行LC/MS分析，該管柱具有(2.1×5 mm，1.7 μm 粒子)保護管柱(pn: 186003978)，且經4.45分鐘自2%-98%移動相B運行雙重梯度。移動相A= H_2O (含有0.05%氫氧化銨之10

mM甲酸銨)。移動相B=乙腈。流量=0.6 mL/min，注射體積=2 μ L，且管柱溫度=45°C。

【0233】 X射線粉末繞射分析方法A：使用配備有密封管源及PIXcel 1D Medipix-2偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts)，以透射模式在室溫下實施X射線粉末繞射(XRPD)分析。利用銅輻射(1.54060 Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線發生器。將粉末樣品置於具有麥拉膜(mylar film)之96孔樣品架上且裝載至儀器中。在約5°至約40°2 θ 之範圍內掃描樣品，步長為0.0131303°且每步為8.67 s \times 5 (擺動 Ω = 0、 \pm 1、 \pm 2)。

【0234】 X射線粉末繞射分析方法B：使用配備有密封管源及PIXcel 3D Medipix-3偵測器之PANalytical Empyrean系統(Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts)，以透射模式在室溫下實施X射線粉末繞射(XRPD)分析。利用銅輻射(1.54060 Å)，在45 kV之電壓及40 mA之電流下操作X射線發生器。將粉末樣品置於具有麥拉膜之96孔樣品架上且裝載至儀器中。在約3°至約40°2 θ 之範圍內掃描樣品，步長為0.0131303°且每步為49 s。

縮寫

【0235】 除非另外說明或上下文另外指示，否則以下縮寫應理解為具有以下含義：

縮寫	含義
NMR	核磁共振
ESI-MS	電噴霧質譜法
LC/MS	液相層析-質譜法
UPLC	超高效液相層析

HPLC/MS/MS	高效液相層析/串聯質譜法
IS	內標準品
HPLC	高效液相層析
SFC	超臨界流體層析
ESI	電噴霧電離
g	克
mg	毫克
kg	公斤
L	公升
mL	毫升
μ L	微升
nL	奈升
mol	莫耳
mmol	毫莫耳
hr、h	小時
min	分鐘
ms	毫秒
mm	毫米
μ m	微米
nm	奈米
MHz	兆赫茲
Hz	赫茲
N	當量(濃度)
M	莫耳(濃度)
mM	毫莫耳(濃度)
μ M	微莫耳(濃度)
ppm	百萬分率

% w/v	重量-體積濃度
% w/w	重量-重量濃度
t-BuOH	第三丁醇
CDI	1,1'-羰基二咪唑
DAST	三氟化二乙基胺基硫
DCM	二氯甲烷
DCE	二氯乙烷
DIEA、DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP	N,N-二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砷
DRG	背根神經節
EDC.HCl	乙基碳二亞胺鹽酸鹽
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊3-氧化物
HOBt	羥基苯并三唑
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
T3P	丙基膦酸酐，亦即2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物
KOAc	乙酸鉀
m-CPBA	間氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MTBE	甲基第三丁基醚
NaOH	氫氧化鈉
NBS	N-溴琥珀醯亞胺

NMP	N-甲基吡咯啉酮
NMO	N-甲基嗎啉N-氧化物
PPTS	對甲苯磺酸吡啶鎊
TBAB	四正丁基溴化銨
TBAF	四正丁基氟化銨
TBSCl	第三丁基二甲基矽基氯
TBSOTf	三氟甲磺酸第三丁基二甲基矽基酯
THF	四氫呋喃
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
RB	圓底(燒瓶)
RT	室溫
ca.	約(大約)
E-VIPR	電刺激電壓離子探針讀取器
HEK	人類胚腎
KIR2.1	內向整流鉀離子通道2.1
DMEM	達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
FBS	胎牛血清
NEAA	非必需胺基酸
HEPES	2-[4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-基]乙磺酸
DiSBAC ₆ (3)	雙-(1,3-二己基-硫代巴比妥酸)三次甲基氧喹
CC2-DMPE	氯香豆素-2-二肉豆蔻醯基磷脂醯乙醇胺
VABSC-1	電壓分析背景抑制化合物
HS	人類血清
BSA	牛血清白蛋白

實例1

【0236】 在氮氣下向在0°C下攪拌之2-重氨基-3-側氧基-戊酸乙基酯(6.69 g, 39.3 mmol)於DCM (80 mL)中之溶液中添加NEt₃ (7.7 mL, 55.2 mmol)。經5 min逐滴添加三氟甲磺酸三甲基矽基酯(8.5 mL, 47.0 mmol)，且將混合物在0°C下再攪拌30 min。用戊烷(100 mL)稀釋反應混合物，分離各層且將有機相用稀碳酸氫鈉水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。使有機層經乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮，得到呈紅色油狀物之(Z)-2-重氨基-3-三甲基矽基氧基-戊-3-烯酸乙基酯(9.4 g, 99%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 5.33 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.22 (s, 9H) ppm。

步驟2：

【0237】 在-78°C下經由套管向1,1,1-三氟丙-2-酮(8 mL, 89.4 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中添加TiCl₄ (70 mL, 1 M於DCM中, 70.00 mmol)。經15 min向所得溶液中逐滴添加(Z)-2-重氨基-3-三甲基矽基氧基-戊-3-烯酸乙基酯(36.1 g, 31.3% w/w, 46.6 mmol)於DCM (40 mL)中之溶液。在攪拌100 min後，用水小心地淬滅反應物，使溫度緩慢上升，且接著用DCM萃取。使合併的有機層經乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(330 g SiO₂，於庚烷中之0%至20% EtOAc)進行純化得到作為主要非鏡像異構物之*rac*-(4*R*,5*R*)-2-重氨基-6,6,6-三氟-5-羥基-4,5-二甲基-3-側氧基己酸乙基酯(8.82 g, 67%)，其係以於甲苯中之溶液形式儲存。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 1.43 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31 (dq, J = 7.0, 1.4 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值282.08273，實驗值283.1 (M+1)⁺；281.0 (M-1)⁻。

步驟3：

【0238】將四乙酸銻(245 mg, 0.55 mmol)於苯(32 mL)中之溶液在回流下加熱10 min，之後經由加料漏斗緩慢添加*rac*-(4*R*,5*R*)-2-重氨基-6,6,6-三氟-5-羥基-4,5-二甲基-3-側氧基己酸乙基酯(10 g, 35.4 mmol)於苯(13 mL)中之溶液，同時回流60 min。將混合物在真空中濃縮，得到*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-3-側氧基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯(9.0 g, 100%)，其呈含有殘餘觸媒之綠色殘餘物，且在與酯之相鄰位置處呈差向異構物之混合物形式。此材料不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 4.83 -4.57 (m, 1H), 4.38 -4.16 (m, 2H), 2.60 (dddd, J = 9.3, 8.2, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 1.73 -1.63 (m, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (ddq, J = 6.4, 4.1, 1.9 Hz, 3H) ppm。

步驟4：

【0239】在-78°C下向*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-3-側氧基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯(48 g, 188.83 mmol)於DCM (400 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (29.680 g, 40 mL, 229.64 mmol)。在相同溫度下經1 h將三氟甲磺酸三氟甲基磺醯基酯(53.440 g, 32 mL, 189.41 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液添加至反應混合物中。將反應混合物在0°C下攪拌30 min，之後用100 mL飽和NaHCO₃水溶液淬滅。分離有機層且用DCM (160 mL)萃取水層。使合併的有機層經乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮，得到*rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺醯基氧基)-3H-呋喃-5-甲酸乙基酯(71 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 4.38 -4.32 (m, 2H), 3.29 -3.23 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.37 -1.33 (m, 6H) ppm。

步驟5：

【0240】 在氬氣氛下向*rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-4-(三氟甲基磺醯基氧基)-3*H*-咪喃-5-甲酸乙基酯(26 g, 67.311 mmol)於甲苯(130.00 mL)中之攪拌溶液中添加(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)硼酸(14 g, 74.5 mmol)，之後添加K₃PO₄ (100 mL, 2 M, 200.00 mmol)。將反應物脫氣，之後添加四(三苯基磷)鈾(0) (4 g, 3.46 mmol)。進一步脫氣後，將反應物在100°C下加熱2 h。將反應物稀釋於水中，且用EtOAc (2 × 100 mL)萃取水層。在真空中濃縮合併的有機層。藉由矽膠層析(SiO₂，於庚烷中之0%至10% EtOAc)進行純化得到呈6:1非鏡像異構混合物形式之4-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3*H*-咪喃-5-甲酸乙基酯(24.4 g, 93%)，據信，主要異構物為*rac*-(4*S*,5*R*)-4-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3*H*-咪喃-5-甲酸乙基酯。主要異構物：¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.88 -6.79 (m, 2H), 4.17 -4.09 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.06 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 3H) ppm。次要異構物：¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 6.88 -6.79 (m, 2H), 4.17 -4.09 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 -3.71 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.99 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 380.1047，實驗值381.02 (M+1)⁺。

步驟6：

【0241】 向*rac*-(4*S*,5*R*)-4-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-2,3-二甲基-2-(三氟甲基)-3*H*-咪喃-5-甲酸乙基酯(110 g, 243.0 mmol)於DCM (360 mL)中之冰冷卻溶液中逐滴添加BBr₃ (370 mL, 1 M, 370.0 mmol)。在添加完成後，藉由添加水及碳酸氫鈉水溶液淬滅混合物。用DCM萃取水層且使合併的有機層經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。在環境溫度下將殘

餘物溶解於DCM (430 mL)中且添加TFA (40 mL, 519.2 mmol)。將反應物加熱至45°C。在反應完成後，藉由添加碳酸氫鈉水溶液淬滅混合物，且用DCM萃取水層，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈5:1非鏡像異構物混合物之期望產物。藉由將粗製材料溶解於儘可能最少量之DCM中且在此溶液之頂部添加一層庚烷(液體-液體擴散)來進行重結晶。大約1 h後，自第一次及第二次結晶獲得56.5 g (d.r. 97:3同側:異側)，且自第三次結晶獲得另外4.6 g (d.r. 96:4同側:異側)。將第一批至第三批合併，得到6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1H-吡喃并[2,3-c]吡啶-4-酮(61 g, 78%)，據信，主要異構物為*rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮。ESI-MS *m/z* 計算值320.04718，實驗值321.5 (M+1)⁺；319.6 (M-1)⁻。

步驟7：

【0242】在來自Berger Instruments之MultiGram III SFC儀器上，使用來自Regis Technologies之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μm粒徑，15 cm×3 cm，使用由MeOH (含有5 mM氨)及CO₂構成之移動相，藉由手性SFC分離*rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(1348 g, 4.366 mol)，得到：

【0243】第一溶析異構物(**rt = 1.85 min**)：(1*R*,2*S*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-吡喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(僅收集分析樣品)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (ddd, *J* = 9.0, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 10.3, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (dt, *J* = 6.9, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算值320.04718，實驗值321.3 (M+1)⁺；319.4 (M-1)⁻。

【0244】 第二溶析異構物($rt = 2.38 \text{ min}$) : (1*S*,2*R*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(366.99 g, 26%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.57 (ddd, $J = 9.0, 5.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (ddd, $J = 10.3, 9.0, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.03 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (dt, $J = 6.9, 2.2 \text{ Hz}$, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 320.04518, 實驗值 321.4 ($\text{M}+1$) $^+$; 319.4 ($\text{M}-1$) $^-$ 。

步驟8：

【0245】 將(1*S*,2*R*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(0.89 kg, 2.78 mol)及載20%氫氧化鈣(50%濕, 0.39 kg, 0.278 mol)於MeOH (12 L)中之溶液在40 psi氫氣壓力下攪拌隔夜。在反應隔夜後, 觀察到反應溫度增加至37°C, 且使混合物冷卻至24°C。氫化持續總計48 h。經由矽藻土過濾混合物, 用MeOH (20 L)洗滌且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(4 L)中並在真空中濃縮, 且重複此過程。將殘餘物在40°C下真空乾燥隔夜, 得到呈米色固體之(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羥基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(1.0 kg, 91%純度, 100%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 10.20 (br s, 1H), 6.94 (br t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.79-6.69 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J = 6.1, 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.94 (quin, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.77 (br d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) ppm。

步驟9：

【0246】 在環境溫度下, 在攪拌下, 在氫氣下, 將碳酸鉀(2.0 kg, 14.4 mol)及碘甲烷(800 mL, 12.8 mol)依序添加至(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羥基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(1.0 kg,

2.82 mol)於乙腈(10 L)中之溶液中。攪拌隔夜後，再添加碘甲烷(120 mL, 2 mmol)。攪拌隔夜後，再添加碘甲烷(60 mL, 0.85 mmol)，且將混合物再攪拌3天。用MTBE (30 L)稀釋反應混合物，經矽藻土(1 kg)處理且經由矽藻土床(1 kg)過濾，用MTBE (10 L)洗滌。經由矽藻土(1 kg)將濾液過濾第二次，用MTBE (4 L)洗滌且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(4 L)中並在真空中濃縮，且重複此過程。將殘餘物在40°C下真空乾燥隔夜，得到呈褐色固體之(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(0.99 kg, 90%純度, 95%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 7.14-7.00 (m, 2H), 5.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 6.2, 8.4 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 2.97 (quin, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.72 (br d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm。

步驟10及11：

【0247】 在氮氣下，在環境溫度下，在攪拌下，將甲醇鈉(25%於甲醇中，65 mL, 0.28 mol)添加至(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(0.98 kg, 2.66 mol)於THF (10 L)中之溶液中。5 h後，依序添加MeOH (1 L)、水(1 L)及氫氧化鋰一水合物(0.168 kg, 4.0 mol)，且將混合物攪拌隔夜。將反應混合物傾倒至1 M HCl (4.4 L, 4.4 mol)中，接著用MTBE (20 L)萃取。用MTBE (2 × 5 L)進一步萃取水層，且將合併的有機層用鹽水(2 L)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，且接著用活性碳(50 g, 5% w/w)處理並攪拌1 h。經由矽藻土過濾混合物，用MTBE (2 × 4 L)洗滌，且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(4 L)中且在真空中濃縮，接著溶解於MTBE (4 L)中並在真空中再次濃縮，得到呈琥珀色油狀物之(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲

氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(1.06 kg, 77.7%純度), 其不經進一步純化即使用。

步驟12：

【0248】於100 L Chemglass反應器中，將粗製(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(2.09 kg, 77%純度, 4.54 mol)溶解於MTBE (25 L)中，接著在環境溫度下以84 rpm攪拌。向反應器中添加(*R*)-1-苯基乙胺(0.704 kg, 5.81 mol)與MTBE (2 L)之混合物，之後再添加MTBE，在反應器中得到30 L之總體積。2 h後，向反應物中再添加MTBE (2 L)。總計3.5 h後，過濾混合物，用MTBE (2 L)洗滌。使用用於沖洗固體之MTBE (4 L)沖洗反應器，接著壓製該等固體且在布赫納漏斗(Büchner funnel)上乾燥2 h。使固體產物餅狀物鬆開，接著在布赫納漏斗上在氮氣流下且在真空下乾燥隔夜。使經分離之固體於對流烘箱中在40°C下乾燥24 h，得到呈灰白色固體之(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(*R*)-1-苯基乙-1-胺鹽(1.86 kg, 95.7%純度, 74%, 經3步)。¹H NMR, 400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.34 (br s, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.60 (quin, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.71-0.59 (m, 3H) ppm。

步驟13：

【0249】向(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(1*R*)-1-苯基乙胺鹽(10.6 g, 22.29 mmol)於

MTBE (250 mL)中之懸浮液中添加HCl (200 mL, 2 M, 400.0 mmol)。分離各層，且將有機層用水(200 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈油狀物之(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(8.4 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ 6.96 (ddd, *J* = 7.9, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (td, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.74 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.64 (t, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.79 (dq, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm。

步驟14及15：

【0250】 將草醯氯(738 μL, 8.460 mmol)逐滴添加至(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基-苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(1.5 g, 4.234 mmol)及DMF (31 μL, 0.4004 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中。在環境溫度下攪拌30 min後，將溶液在真空中濃縮。將殘餘物再溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且*rac*-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(904 mg, 4.654 mmol)與三乙胺(706 μL, 5.065 mmol)之混合物。將混合物在環境溫度下攪拌1 h。使反應混合物在乙酸乙酯(30 mL)與水(30 mL)之間分配。用EtOAc (50 mL)進一步萃取水層。將合併的有機萃取物用鹽水(1 × 20 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，且在真空中濃縮。藉由反相製備型HPLC (Waters Sunfire C18, 10 μM, 100 Å管柱，於含有0.1% 氨之水中的0%至100% MeCN)進行純化在冷凍乾燥後得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之2種非鏡像異構物之混合物。

【0251】 在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralcel OJ-H管柱，5 μm 粒徑，25 cm \times 10 mm (移動相：12% MeOH (含有20 mM 氨)，88% CO_2 。流量：10 mL/min。)分離(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之2種非鏡像異構物之混合物：

【0252】 第一溶析異構物(*rt* = 2.99 min)：(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(700 mg, 60%)。ESI-MS *m/z*計算值 530.184，實驗值531.2 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：3.56分鐘。

【0253】 第二溶析異構物(*rt* = 3.63 min)：(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(700 mg, 60%)。ESI-MS *m/z*計算值 530.184，實驗值531.2 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：3.56分鐘。

步驟16：

【0254】 將TFA (1.743 mL, 22.62 mmol)添加至(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(600 mg, 1.112 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於DCM (20 mL)中之溶液中，且將混合物在環境溫度下攪拌2 h。將混合物在真空中濃縮且自MeCN及水中冷凍乾燥，得到白色固體。藉由反相製備型HPLC (Waters Sunfire C18，10 μM ，100 Å管柱，於含有0.1% 氨之水中的0%至100% MeCN)進行純化在冷凍乾燥後得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*)-

1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (**1**, 304 mg, 55%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 -7.13 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.63 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 2H), 2.77 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.79 -0.69 (m, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 490.1527，實驗值491.6 (M+1)⁺；滯留時間：2.98分鐘。

【0255】以相同方式處理(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(600 mg, 1.106 mmol) (來自SFC分離之第二溶析異構物)，在冷凍乾燥後得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**2**, 340 mg, 61%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 6.7, 4.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.63 (ddd, J = 11.0, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 11.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.77 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.82 -0.65 (m, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 490.1527，實驗值491.6 (M+1)⁺；滯留時間：2.99分鐘。

【0256】藉由**1**之單晶X射線結晶學分析確定**1**及**2**之絕對立體化學。

【0257】藉由X射線粉末繞射分析方法A分析化合物**1**且確定為非晶

形的(參見圖1)。

【0258】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟14中使用*rac*-6-((4*R*,5*R*)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替*rac*-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在步驟15中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel Corporation之Chiralcel OD-H管柱，5 μm粒徑，25 cm × 10 mm (移動相：12% MeOH (含有20 mM氨)，88% CO₂。流量：10 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
3	<i>rel</i> - (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)- 3-(3,4-二氟-2-甲氧基 苯基)- <i>N</i> -(6- ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-二羥基 丙基)吡啶-3-基)- 4,5-二甲基-5-(三氟 甲基)四氫呋喃-2-甲 醯胺 (前體係藉由SFC在 Chiralcel OD-H管柱 上之第一溶析峰，rt = 4.36 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 504.16837， 實驗值505.0 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 503.1 (<i>M</i> - 1)；滯留時 間：3.08分 鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.20 -7.13 (m, 2H), 5.20 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 3.81 -3.75 (m, 1H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) ppm。
4	<i>rel</i> - (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)- 3-(3,4-二氟-2-甲氧 基苯基)- <i>N</i> -(6- ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-二羥基 丙基)吡啶-3-基)- 4,5-二甲基-5-(三氟 甲基)四氫呋喃-2-甲 醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 504.16837， 實驗值505.0 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 503.1 (<i>M</i> - 1)；滯留時 間：3.08分 鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.20 -7.13 (m, 2H), 5.20 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, <i>J</i>

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralcel OD-H管柱上之第二溶析峰, rt = 5.28 min)	間 : 3.08 分鐘	= 5.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.81 -3.75 (m, 1H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm。

【0259】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在氫化步驟8中使用(1*R*,2*S*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮代替(1*S*,2*R*)-6,7-二氟-1,2-二甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮且在步驟14中使用(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。不需要SFC分離步驟15：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
5	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i>)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 490.1527， 實驗值 491.2 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 489.2 (<i>M</i> -1) ⁻ ； 滯留時間：2.97分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 6.9, 4.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.63 (ddd, J = 10.9, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J = 10.9, 6.8, 5.8 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.80 -0.68 (m, 3H) ppm。

【0260】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在烷基化步驟9中使用碘乙烷代替碘甲烷。差向異構化/水解步驟10及11所用之條件遵循實例5步驟4中所闡述條件之第一部分。在步驟14中，使用(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺及(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺分別作為化合物**6**及**7**之偶合搭配物。不需要SFC分離步驟15：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
6	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i>)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 504.16837 ， 實驗值 505.4 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 503.5 (<i>M</i> -1) ⁻ ； 滯留 時間：3.12 分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 4.24 -4.09 (m, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 2.74 (p, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) ppm。
7	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i>)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 504.16837 ， 實驗值 505.4 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 503.5 (<i>M</i> -1) ⁻ ； 滯留 時間：3.11 分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.63 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.21 -7.08 (m, 2H), 5.31 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.53 (dt, <i>J</i> = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 4.24 -4.08 (m, 2H), 3.62 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 6.8, 5.8 Hz, 1H), 2.74 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.77 - 0.67 (m, 3H) ppm。

【0261】藉由X射線粉末繞射分析方法B分析化合物7且確定為非晶形的(參見圖2)。

【0262】以下化合物係使用類似於實例1中所闡述之方法製得，唯在烷基化步驟9中使用碘甲烷- d_3 代替碘甲烷，且進行醯胺偶合步驟14之條件遵循實例2步驟1中所闡述之條件，使用(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。不需要SFC分離步驟15：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
8	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-(甲氧基- d_3)苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i>)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS m/z 計算值 493.17154，實驗值 494.3 (M+1) ⁺ ； 492.3 (M-1) ⁻ ； 滯留時間：2.99分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 -7.13 (m, 2H), 5.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.0, 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.48 -3.42 (m, 1H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.76 -0.71 (m, 3H) ppm。

【0263】藉由X射線粉末繞射分析方法B分析化合物8且確定為非晶形的(參見圖3)。

【0264】以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在步驟9中使用2-碘丙烷代替碘甲烷且在75°C下進行反應。遵循實例6步驟3中所闡述之條件，在一個步驟中進行差向異構化/水解步驟10及11。省略步驟12及13，且在醯胺偶合步驟14中，使用2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-胺作為偶合搭配物。在步驟15中，在來自Berger Instruments之

Minigram SFC 儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel Corporation之Chiralpak IB管柱，5 um粒徑，25 cm × 20 mm (移動相：20% MeOH (含有20 mM氨)，80% CO₂。流量：100 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
9	<p><i>rel</i>- (2<i>R</i>*,3<i>S</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-3-(3,4-二氟-2-異丙氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralpak IB管柱上之第一溶析峰，rt = 0.80 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i>計算值 519.17926 ，實驗值 520.3 (<i>M</i>+1)⁺ ； 518.2 (<i>M</i>-1) ； 滯留時間：3.2分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.02 (s, 2H), 7.14 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 6.0, 4.6 Hz, 1H), 4.66 (pd, <i>J</i> = 6.1, 1.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.94 -3.78 (m, 2H), 2.78 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 6.2, 1.0 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.79 (dt, <i>J</i> = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm ； 未觀察到醇OH及醯胺NH。</p>
10	<p><i>rel</i>- (2<i>R</i>*,3<i>S</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-3-(3,4-二氟-2-異丙氧基苯基)-<i>N</i>-(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralpak IB管柱上之第二溶析峰，rt = 0.95 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i>計算值 519.17926 ，實驗值 520.3 (<i>M</i>+1)⁺ ； 518.2 (<i>M</i>-1) ； 滯留時間：3.19分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 9.02 (s, 2H), 7.14 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 8.9, 7.6 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 4.78 (dd, <i>J</i> = 6.0, 4.6 Hz, 1H), 4.66 (pd, <i>J</i> = 6.2, 1.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 10.7, 7.9 Hz, 1H), 3.94 -3.77 (m, 2H), 2.78 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 1.40 (dd, <i>J</i> = 6.1, 0.9 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (dt, <i>J</i> = 7.6, 2.3 Hz, 3H) ppm ； 未觀察到醇OH及醯胺NH。</p>

【0265】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯省略步驟12及13，且在醯胺偶合步驟14中，使用2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-胺作為偶合搭配物。在步驟15中，在來自 Berger Instruments 之 Minigram SFC 儀器上，藉由手性 SFC 使用來自 Daicel Corporation 之 Chiralcel OD-H 管柱，5 μ m 粒徑，25 cm \times 10 mm (移動相：22% MeOH (含有20 mM 氨)，78% CO₂。流量：10 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
11	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在 Chiralcel OD-H 管柱上之第一溶析峰，rt = 2.91 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 491.14795，實驗值 492.0 (M+1) ⁺ ；490.1 (M-1) ⁻ ；滯留時間：2.94分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.19 -7.16 (m, 2H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 12.6, 6.0 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.71 (dt, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.65 -3.61 (m, 1H), 2.80 -2.75 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。
12	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 491.14795，實驗值 492.0 (M+1) ⁺ ；490.1 (M-1) ⁻ ；滯留時間：2.94分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.19 -7.14 (m, 2H), 5.17 (br s, 1H), 5.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.61 -4.58 (m, 2H), 4.25 (dd, J = 10.3, 7.6

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	Chiralcel OD-H管柱上之第二溶析峰, rt = 3.79 min)		Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。

【0266】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在鈴木(Suzuki)步驟5中使用(3-氟-2-甲氧基苯基)硼酸代替(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸。在醯胺偶合步驟14中，使用(R)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺，且偶合條件為實例2步驟1中所用之彼等條件。該化合物不需要手性SFC分離步驟15：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
13	(2R,3S,4S,5R)-N-(6-((R)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.06 (m, 3H), 5.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.76 (qint, J = 6.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.71 (d, J = 5.2 Hz, 3H) ppm。

【0267】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟14中使用6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。不需要SFC分離步驟15，且去保護步驟16在環境溫度下進行3

天，使用過量的於MeOH中之HCl (37% w/v)作為溶劑：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
14	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 460.14215，實驗值 461.7 (M+1) ⁺ ；459.6 (M-1) ⁻ ；滯留時間：3.11分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 9.9, 6.5 Hz, 2H), 5.36 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.78 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.77 -0.73 (m, 3H) ppm。

【0268】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟14中使用苯甲酸(5-胺基嘧啶-2-基)甲基酯作為偶合搭配物。不需要SFC分離步驟15，且去保護步驟16在環境溫度下進行隔夜，使用2 M氫氧化鈉溶液(過量)及1,4-二噁烷作為溶劑：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
15	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(羥基甲基)嘧啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 461.1374，實驗值 462.6 (M+1) ⁺ ；460.5 (M-1) ⁻ ；滯留時間：3.09分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.20 -7.13 (m, 2H), 5.25 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.77 (dq, <i>J</i> = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
			ppm。

【0269】 以下化合物係使用實例1中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟14中使用6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上，使用來自Daicel之Chiralpak IB管柱，5 μm 粒徑，25 cm \times 20 mm (移動相：5% IPA (含有20 mM 氨)，95% CO_2 。流量：100 mL/min。)進行手性SFC分離步驟15。用於去保護步驟16之條件為實例2步驟3中所闡述之彼等條件，利用THF作為溶劑而非2-MeTHF：

【0270】 藉由X射線粉末繞射分析方法B分析化合物16且確定為結晶(參見圖4)。

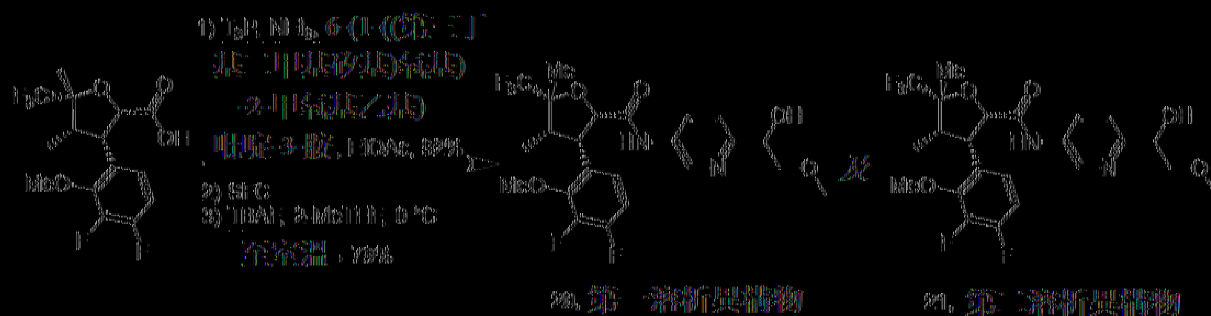
化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
16	<i>rel</i> - (2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)- 3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(2-氟-1-羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IB管柱上之第一溶析峰，rt = 0.46 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 492.1484 493.3 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 491.3 (<i>M</i> -1)； 滯留時間：3.28分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.23 -7.07 (m, 2H), 5.86 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.81 (dtd, <i>J</i> = 20.5, 5.8, 3.3 Hz, 1H), 4.73 -4.55 (m, 1H), 4.55 -4.36 (m, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.74 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.5 Hz, 3H) ppm。

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
17	<p><i>rel.</i>-(2<i>R</i>*,3<i>S</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(6-(1-羥基-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralpak IB管柱上之第二解析峰, <i>r</i>: 0.75 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 492.1484 ，實驗值 493.3 (M+1)⁺; 491.3 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.28分鐘</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19-7.05 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.05 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.76 (dddd, J = 20.5, 6.3, 3.2 Hz, 1H), 4.59 (ddd, J = 47.6, 9.4, 3.3 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J = 47.9, 9.3, 6.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.73 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 0.69 (dd, J = 7.3, 2.5 Hz, 3H) ppm。</p>

實例2

rel.-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(1-羥基-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (20)，及

rel.-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(1-羥基-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (21)



步驟1:

[0271] 將 T3P (1000 μL, 50% w/v, 1.571 mmol) 添加至

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(130 mg, 0.3486 mmol)、*rac*-6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-胺(108 mg, 0.3824 mmol)及Et₃N (100 μL, 0.7175 mmol)於EtOAc (1.5 mL)中之混合物中。將澄清混合物在環境溫度下攪拌2 h。使該混合物在EtOAc與水之間分配且穿過相分離柱。將有機濾液在真空中濃縮，得到澄清油狀物。藉由矽膠層析(12 g SiO₂，於己烷中之0%至30% EtOAc)進行純化得到呈澄清油狀物之(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之2種非鏡像異構物之混合物(211 mg, 92%)。ESI-MS *m/z*計算值 618.2548，實驗值 619.0 (M+1)⁺；617.0 (M-1)⁻；滯留時間：4.3分鐘。

步驟2：

【0272】在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由使用來自Daicel之Chiralcel OD-H管柱，5 μm粒徑，25 cm × 10 mm (移動相：15% MeOH (含有20 mM氨)，85% CO₂。流量：10 mL/min。)分離(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之2種非鏡像異構物(210 mg, 0.3191 mmol)：

【0273】第一溶析異構物(rt = 2.24 min)：*rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(83 mg, 84%)。ESI-MS *m/z*計算值 618.2548，實驗值619.0 (M+1)⁺；617.0 (M-1)⁻；滯留時間：4.3分鐘。

【0274】 第二溶析異構物($rt = 3.01 \text{ min}$) : *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(82 mg, 83%)。ESI-MS m/z 計算值 618.2548，實驗值619.0 (M+1)⁺；617.0 (M-1)⁻；滯留時間：4.3分鐘。

步驟3：

【0275】 在0°C下將TBAF之THF溶液(650 μL , 1 M, 0.6500 mmol)添加至*rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(80 mg, 0.1293 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於2-MeTHF (4 mL)中之攪拌溶液中。將反應物在環境溫度下攪拌整個週末(便捷)。用飽和NaHCO₃水溶液(10 mL)淬滅反應混合物，攪拌10 min且用乙酸乙酯(2 \times 10 mL)萃取。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由反相製備型HPLC (Waters Sunfire C18，10 μM ，100 Å管柱，於含有0.1%氨之水中的0%至100% MeCN)進行純化在冷凍乾燥後得到*rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(1-羥基-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(20, 52 mg, 79%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 2.5, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 -7.13 (m, 2H), 5.47 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.73 -4.64 (m, 1H), 4.29 -4.19 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 3H), 3.57 (dd, $J = 10.0, 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J = 10.1, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ppm。

ESI-MS m/z 計算值 504.16837，實驗值505.0 (M+1)⁺；503.0 (M-1)⁻；滯留時間：3.16分鐘。

【0276】以相同方式處理 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-*N*-(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(80 mg, 0.1293 mmol) (來自 SFC 分離之第二溶析異構物)，在冷凍乾燥後得到 *rel*-(2*R**,3*S**,4*S**,5*R**)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-(1-羥基-2-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(21, 54 mg, 82%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 8.68 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 5.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 3.57 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 10.0, 6.9 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.77 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 504.16837，實驗值505.0 (M+1)⁺；503.0 (M-1)⁻；滯留時間：3.16分鐘。

【0277】藉由X射線粉末繞射分析方法B分析化合物**21**且確定為非晶形的(參見圖5)。

【0278】以下化合物係使用實例2中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟1中使用6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-甲氧基丙基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。在步驟2中，在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralpak IB管柱，5 μ m粒徑，25 cm \times 20 mm (移動相：5% MeOH (含有20 mM氨)，95% CO₂。流量：100

mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
22	<p><i>rel</i>- (2<i>R</i>*,3<i>S</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*)- 3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(6-(1-羥基-3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralpak IB管柱上之第一溶析峰, rt = 0.37 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 518.184, 實驗值 519.0 (M+1)⁺ ; 517.0 (M-1)⁻ ; 滯留時間 : 3.20 分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.46 (ddd, J = 9.4, 7.5, 6.7 Hz, 1H), 3.38 -3.33 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.77 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.96 (dtd, J = 14.4, 7.4, 4.3 Hz, 1H), 1.73 (dddd, J = 13.6, 8.6, 6.7, 5.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.77 - 0.70 (m, 3H) ppm。</p>
23	<p><i>rel</i>- (2<i>R</i>*,3<i>S</i>*,4<i>S</i>*,5<i>R</i>*)- 3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-<i>N</i>-(6-(1-羥基-3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralpak IB管柱上之第二溶析峰, rt = 0.75 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 518.184, 實驗值 519.0 (M+1)⁺ ; 517.0 (M-1)⁻ ; 滯留時間 : 3.20 分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 -7.13 (m, 2H), 5.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.46 (dt, J = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 3.39 -3.32 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.77 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.96 (dtd, J = 14.2, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.80 -1.67 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.77 -0.70 (m, 3H) ppm。</p>

(150 mL)中之溶液冷卻至 -78°C 。將 TiCl_4 (56.8 g, 33 mL, 299.2 mmol)逐滴添加至攪拌之反應混合物中。使反應在 -78°C 下保持10 min，之後逐滴添加3-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-重氮基丁-3-烯酸乙基酯(64 g, 236.7 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液。使反應在 -78°C 下保持1 h。添加 NaHCO_3 飽和溶液，且用DCM稀釋混合物。分離有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(SiO_2 ，於己烷中之0%至30% EtOAc)進行純化得到呈淺黃色液體之2-重氮基-6,6,6-三氟-5-羥基-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯(39 g, 61%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.92 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。

步驟3：

【0281】向烘乾之雙頸燒瓶中裝填乙酸銻(II) (643 mg, 1.45 mmol)。添加甲苯(970 mL)，且將溶液在 100°C 下攪拌10 min。將溶液自油浴中短暫地提出，同時逐滴添加2-重氮基-6,6,6-三氟-5-羥基-5-甲基-3-側氧基己酸乙基酯(39 g, 145.4 mmol)於甲苯(200 mL)中之溶液。將反應混合物在回流下加熱1 h。經由濾紙過濾混合物，且將濾液在真空中濃縮，得到5-甲基-3-側氧基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯(30.89 g, 88%)，其在與酯相鄰之位置處呈差向異構物之混合物形式。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.68 (s, 1H), 4.35 -4.17 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 18.8$, 1H), 2.58 (d, $J = 18.8$, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$, Hz, 3H) ppm。

步驟4：

【0282】在 -78°C 下將三氟甲磺酸酐(6.0 mL, 35.7 mmol)逐滴添加至5-甲基-3-側氧基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯(6.5 g, 27.1 mmol)

及DIPEA (14 mL, 80.4 mmol)於DCM (150 mL)中之溶液中。將反應混合物攪拌2.5 h，之後添加飽和NH₄Cl水溶液(75 mL)。使混合物升溫至環境溫度。用DCM (2 × 30 mL)萃取水層。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到5-甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(10.1 g)，其直接用於下一反應中。

步驟5：

【0283】 將K₃PO₄ (13 mL, 2 M水溶液, 26.0 mmol)添加至(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸(2.0 g, 10.6 mmol)及5-甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(3 g, 7.90 mmol)於甲苯(80 mL)中之攪拌溶液中。藉由使氮氣鼓泡穿過溶液20 min將混合物脫氣。添加Pd(PPh₃)₄ (466 mg, 0.40 mmol)，且將反應物加熱至100°C持續1 h。經由矽藻土墊過濾混合物。用水(50 mL)稀釋濾液，且分離各相。用EtOAc (50 × 2 mL)萃取水層。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(SiO₂，於己烷中之0%至2% EtOAc)進行純化得到呈淺黃色液體之3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(2.5 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.87 (pd, J = 8.8, 6.2 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算值 366.08905，實驗值367.4 (M+1)⁺；滯留時間：1.01分鐘。

步驟6：

【0284】 將EtOH (200 mL)添加至3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲

基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(5.51 g, 15.0 mmol)與Pd/C (10 wt.%載量, 2.2 g, 2.067 mmol)之混合物中。將混合物脫氣且在H₂氣囊下攪拌96 h。藉由過濾去除觸媒, 且用EtOH (50 mL)洗滌固體。將濾液在真空中濃縮。向殘餘物中添加另一份Pd/C (10 wt.%載量, 2.2 g, 2.07 mmol), 之後添加EtOH (200 mL)。將反應混合物在環境溫度下在H₂氣囊下攪拌24 h。藉由過濾去除觸媒, 且用EtOH (50 mL)洗滌固體。將濾液在真空中濃縮。向殘餘物中添加另一份Pd/C (10 wt.%載量, 2.2 g, 2.07 mmol), 之後添加EtOH (200 mL), 且將反應混合物在環境溫度下在H₂氣囊下攪拌4天。藉由過濾去除觸媒, 且用EtOH (50 mL)洗滌固體。將濾液在真空中濃縮, 得到*rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯(5.19 g, 94%), 其呈白色固體且呈單一非鏡像異構物形式。¹H NMR (500 MHz, 氘仿-d) δ 6.89 -6.86 (m, 1H), 6.82 -6.77 (m, 1H), 4.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.85 -3.71 (m, 2H), 2.82 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.04 (dd, J = 12.0, 6.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (471 MHz, 氘仿-d) δ -80.15, -136.84 (d, J = 19.4 Hz), -154.77 (d, J = 19.6 Hz) ppm。

步驟7：

【0285】將*rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯(5.19 g, 14.09 mmol)溶解於乙醇(100 mL)中。添加Cs₂CO₃ (7.1 g, 21.79 mmol), 且將懸浮液在50°C下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物, 且使殘餘物在1 M HCl與MTBE之間分配。將水層用MTBE萃取兩次。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄), 過濾且

在真空中濃縮，得到呈無色油狀物之*rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(5.1063 g, 96%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.99 -6.96 (m, 1H), 6.92 -6.87 (m, 1H), 4.68 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.90 (ddd, J = 12.0, 10.6, 8.2 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H) ppm; ¹⁹F NMR (471 MHz, 氯仿-*d*) δ -81.56, -136.40 (d, J = 19.6 Hz), -153.60 (d, J = 19.5 Hz) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 340.0734, 實驗值339.5 (M-1)⁻; 滯留時間: 0.52分鐘。

步驟8:

【0286】將草醯氯(70 μL, 0.8024 mmol)小心地添加至*rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(150 mg, 0.3968 mmol)及DMF (2-甲基-THF溶液, 50 μL, 0.86 M, 0.04300 mmol)於2-甲基四氫呋喃(5 mL)中之冰冷卻溶液中。攪拌反應混合物且經45 min升溫至室溫。在真空中濃縮反應混合物, 且將殘餘物溶解於2-甲基四氫呋喃(5 mL)中。將此溶液添加至(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(90 mg, 0.4634 mmol)及TEA (250 μL, 1.794 mmol)於2-甲基四氫呋喃(5 mL)中之冰冷卻溶液中。攪拌所得混合物且經1 h升溫至環境溫度。用水(2 mL)淬滅反應混合物且分離各層。用EtOAc (2 × 5 mL)萃取水相。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(24 g SiO₂, 0%至100% EtOAc於庚烷中, 由DCM裝載)進行純化得到*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(120.4 mg, 59%), 其呈白色固體且呈2種非鏡像異

構物之混合物形式。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 8.03 (dt, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 5.07 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.83 (ddd, J = 8.0, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H) ppm ; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -80.12, -138.13 (d, J = 21.1 Hz), -154.77 (d, J = 21.2 Hz) ppm 。 ESI-MS *m/z*計算值 516.16833 , 實驗值517.5 (M+1)⁺ ; 515.6 (M-1)⁻ ; 滯留時間 : 0.99分鐘。

步驟9 :

【0287】 在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralpak IA管柱，5 μm粒徑，25 cm × 20 mm (移動相：15% MeOH (含有20 mM氨)，85% CO₂。流量：100 mL/min。)分離*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之2種非鏡像異構物：

【0288】 第一溶析異構物(rt = 0.73 min) : *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(42 mg, 60%)，其呈白色固體。ESI-MS *m/z*計算值 516.16833，實驗值517.2 (M+1)⁺ ; 515.3 (M-1)⁻ ; 滯留時間：3.41分鐘。

【0289】 第二溶析異構物(rt = 0.95 min) : *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R**)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-

3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(51 mg, 73%)，其呈白色固體。ESI-MS m/z 計算值 516.16833，實驗值517.2 (M+1)⁺；515.3 (M-1)⁻；滯留時間：3.41分鐘。

步驟10：

【0290】將TFA (225 μ L, 2.920 mmol)添加至 *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(42 mg, 0.081 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於DCM (5 mL)中之溶液中，且將混合物在環境溫度下攪拌18 h。將混合物在真空中濃縮且與DCM一起共沸兩次。藉由反相製備型HPLC (Waters Sunfire C18, 10 μ M, 100 Å管柱，於含有0.1%氨之水中的0%至100% MeCN)進行純化在冷凍乾燥後得到呈白色固體之 *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(24, 24.6 mg, 62%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 -7.15 (m, 2H), 5.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.66 -4.62 (m, 2H), 4.54 (dt, J = 6.6, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.63 (ddd, J = 10.3, 6.0, 4.2 Hz, 1H), 3.48 -3.43 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.56 (s, 3H) ppm；¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO- d_6) δ -80.12, -138.14 (d, J = 21.0 Hz), -154.77 (d, J = 21.0 Hz) ppm。ESI-MS m/z 計算值 476.13705，實驗值474.4 (M+1)⁺；475.5 (M-1)⁻；滯留時間：2.77分鐘。

【0291】以相同方式處理 *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-

(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(51 mg, 0.099 mmol) (來自SFC分離之第二溶析異構物)，在冷凍乾燥後得到呈白色固體之*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(25, 32.0 mg, 66%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 -7.15 (m, 2H), 5.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.66 -4.62 (m, 2H), 4.54 (dt, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 3.64 (ddd, *J* = 10.4, 6.0, 4.2 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 11.0, 6.7, 5.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.57 (s, 3H) ppm ; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -80.12, -138.14 (d, *J* = 21.1 Hz), -154.77 (d, *J* = 21.1 Hz) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 476.13705，實驗值 477.4 (M+1)⁺；475.4 (M-1)⁻；滯留時間：2.77分鐘。

【0292】 以下化合物係使用實例3中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟8中使用(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在步驟9中，在來自 Waters 之 Prep-100 SFC 儀器上藉由手性 SFC 使用來自 Daicel Corporation 之 Chiralpak IA 管柱，5 μm 粒徑，25 cm × 20 mm 實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
26	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 476.13705，實驗值 477.4 (M+1) ⁺ ；475.5 (M-1) ⁻ ；滯留時間：2.78分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.21 -7.15 (m, 2H), 5.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.66 -4.62 (m, 2H), 4.54 (dt, <i>J</i> = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.08 -4.02

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	(前體係藉由SFC在Chiralpak IA管柱上之第一溶析峰, rt = 0.70 min)		(m, 1H), 3.87 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.64 (ddd, J = 10.5, 6.0, 4.4 Hz, 1H), 3.48 -3.43 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.57 (s, 3H) ppm。
27	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IA管柱上之第二溶析峰, rt = 0.87 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 476.13705, 實驗值 477.3 (M+1) ⁺ ; 475.5 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 2.78分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 -7.15 (m, 2H), 5.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.66 -4.62 (m, 2H), 4.54 (dt, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.63 (ddd, J = 10.4, 6.0, 4.2 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 11.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.57 (s, 3H) ppm。

【0293】 以下化合物係使用實例3中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟8中使用*rac*-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-胺代替(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在鈴木偶合步驟5中，使用Pd(PPh₃)₄作為觸媒以及Na₂CO₃作為鹼且甲苯、水及甲醇之混合物作為溶劑，且反應在80°C下進行16 h。在步驟9中，在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel Corporation之Chiralcel OJ管柱，5 μm粒徑，25 cm × 21.2 mm (40°C；移動相：6% MeOH (20 mM NH₃), 94% CO₂；流量：70 mL/min。)實施*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-

5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之四種立體異構物之混合物的分離，該混合物具有已知之關於THF環之相對立體化學(亦即(2*R*,3*S*,5*R*))，但在THF環與二羥基乙基取代基之間具有未知之相對立體化學：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
28	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralcel OJ管柱上之第一溶析峰，rt = 4.75 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 477.13232，實驗值 478.0 (M+1) ⁺ ；476.0 (M-1)；滯留時間：2.78分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.23 -7.15 (m, 2H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 10.2, 5.9 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 10.3 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.72 (dt, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H) ppm。2個質子被DMSO信號隱藏。
29	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralcel OJ管柱上之第二溶析峰，rt = 5.42 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 477.13232，實驗值 478.0 (M+1) ⁺ ；476.0 (M-1)；滯留時間：2.78分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.23 -7.15 (m, 2H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.60 (dt, J = 11.4, 5.9 Hz, 2H), 4.04 (q, J = 10.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.72 (dt, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H) ppm。2個質子被DMSO信號隱藏。

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
30	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralcel OJ管柱上之第三溶析峰, rt = 10.45 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 477.13232, 實驗值 477.8 (M+1) ⁺ ; 476.0 (M-1); 滯留時間: 2.78分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 4.04 (q, J = 11.0, 10.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.72 (dt, J = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H) ppm。2個質子被DMSO信號隱藏。
31	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralcel OJ管柱上之第四溶析峰, rt = 12.17 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 477.13232, 實驗值 478.0 (M+1) ⁺ ; 476.0 (M-1); 滯留時間: 2.78分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 5.17 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 2H), 4.04 (q, J = 10.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.72 (dt, J = 11.5, 5.9 Hz, 1H), 3.64 (dt, J = 11.0, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H) ppm。2個質子被DMSO信號隱藏。

【0294】 以下化合物係使用實例3中所闡述之方法製得，唯在鈴木偶合步驟5中使用2-(2-乙氧基-3,4-二氟-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷代替(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)硼酸。在化合物32及33之情形下，在醯胺偶合步驟8中使用(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在鈴木

木偶合步驟5中，使用Pd(PPh₃)₄作為觸媒以及Na₂CO₃作為鹼且甲苯、水及甲醇之混合物作為溶劑，且反應在80°C下進行16 h。在步驟9中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μm粒徑，25 cm × 21.1 mm (移動相：30% MeOH (含有20 mM氨)，70% CO₂。流量：100 mL/min。)實施純化。使用於THF中之12 M HCl作為溶劑，在環境溫度下經1.5 h進行去保護步驟10：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移，ppm)
32	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰，rt = 3.62 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 490.1527，實驗值 491.4 (M+1) ⁺ ； 489.5 (M-1) ⁻ ； 滯留時間：2.93分鐘	
33	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第二溶析峰，rt = 4.18 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 490.1527，實驗值 491.4 (M+1) ⁺ ； 489.5 (M-1) ⁻ ； 滯留時間：2.92分鐘	

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
34	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在 (<i>R,R</i>)-Whelk-O1 管柱上之第一溶析峰, rt = 3.62 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 490.1527, 實驗值 491.4 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 489.5 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 2.93分鐘	
35	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-3,4-二氟苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在 (<i>R,R</i>)-Whelk-O1 管柱上之第二溶析峰, rt = 4.18 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 490.1527, 實驗值 491.4 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 489.5 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 2.92分鐘	

【0295】藉由X射線粉末繞射分析方法B分析化合物35且確定為非晶形的(參見圖6)。

實例4

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羥基苯基)-*N*-(6-((*R*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(36), 及

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(2-氟乙氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(37)

3.38 (m, 1H), 2.83 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 0.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 476.13705，實驗值477.3 (M+1)⁺；滯留時間：2.46分鐘。

步驟2：

【0297】 將K₂CO₃ (18 mg, 0.1302 mmol)添加至1-氟-2-碘乙烷(10 μL, 0.1230 mmol)及(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-羥基苯基)-*N*-(6-((*R*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**36**, 40 mg, 0.08396 mmol)於DMF (2 mL)中之混合物中。將混合物在60°C下攪拌6h30。用MeOH稀釋混合物且藉由反相製備型HPLC (Waters Sunfire C18, 10 μM, 100 Å管柱, 於含有0.1%氨之水中的0%至100% MeCN)進行純化, 得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-(2-氟乙氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**37**, 18.48 mg, 41%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.64 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 -7.09 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.79 (dt, $J = 4.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.69 (dt, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.54 (dt, $J = 6.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.49 -4.27 (m, 3H), 3.70 -3.59 (m, 1H), 3.45 (ddd, $J = 10.9, 6.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.78 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.81 -0.68 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 522.15894，實驗值523.3 (M+1)⁺；滯留時間：3.0分鐘。

【0298】 以下化合物係使用實例4中所闡述之方法製得，唯在烷基化步驟2中使用2-溴-1,1-二氟乙烷代替1-氟-2-碘乙烷：

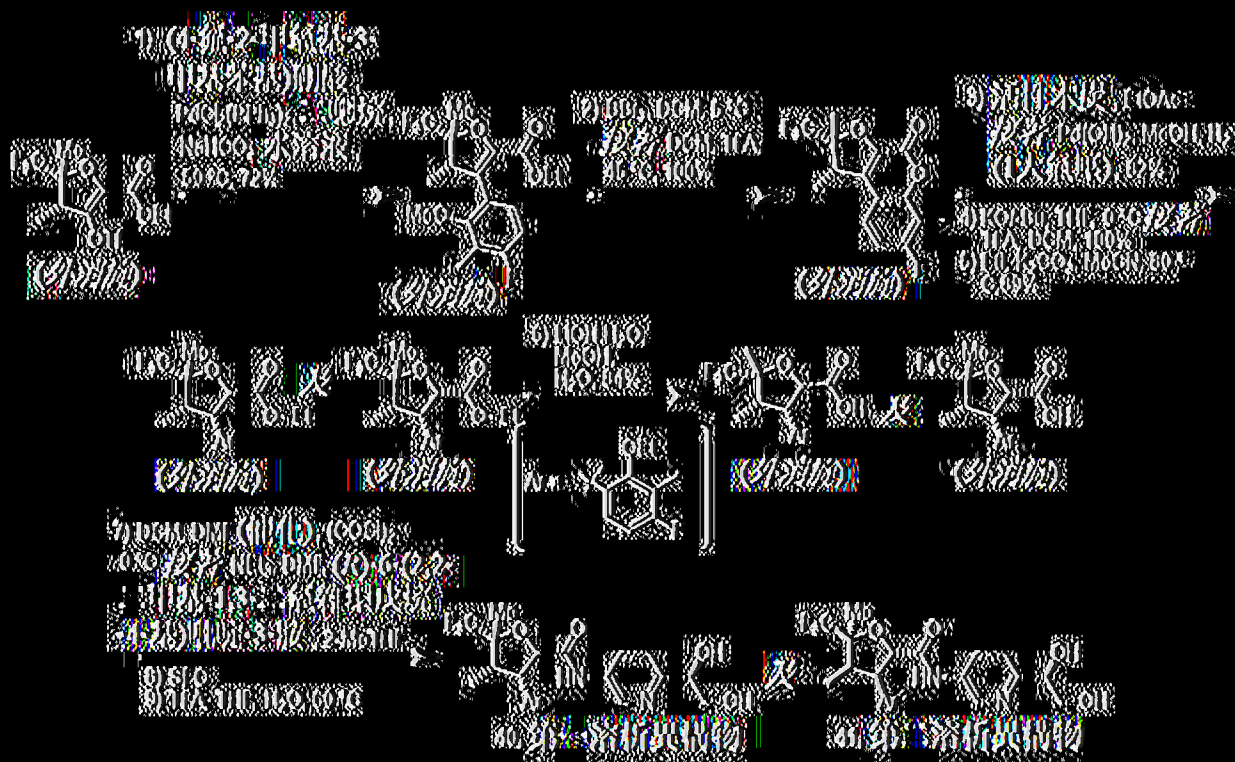
化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
38	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(2-(2,2-二氟乙氧基)-3,4-二氟苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i>)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 540.14954, 實驗值 541.2 (M+1) ⁺ ; 539.1 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.07分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.64 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.32 - 6.98 (m, 2H), 6.39 (tt, <i>J</i> = 53.9, 2.9 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 3H), 4.29 (dd, <i>J</i> = 10.6, 7.3 Hz, 1H), 3.63 (ddd, <i>J</i> = 10.6, 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.44 (ddd, <i>J</i> = 11.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.78 (p, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) ppm。

【0299】 以下化合物係使用實例4步驟1中所闡述之方法製得，唯使用(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(羥基甲基)吡啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(15)作為起始材料：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
39	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-羥基苯基)- <i>N</i> -(2-(羥基甲基)吡啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 447.12173, 實驗值 448.6 (M+1) ⁺ ; 446.5 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 2.46分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.05 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 5.7, 1.9 Hz, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 1H), 5.26 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.77 - 0.65 (m, 3H) ppm。

實例5

rel.-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(40), 及
rel.-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(41)



步驟1：

[0300] 向側面裝有溫度計之2 L三頸圓底燒瓶中添加*rac.*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氟呋喃-2-甲醯乙基酯(39.05 g, 101.1 mmol)、(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸(20.4 g, 110.9 mmol)及PdCl₂(PPh₃)₂ (1.4 g, 1.995 mmol)於NaHCO₃ (120 mL)與1,2-二氯乙烷(400 mL)之飽和溶液中之混合物。將橙色混合物在內部加熱至50°C持續20 min。使反應混合物冷卻至環境溫度，且用EtOAc (100 mL)及水(100 mL)稀釋。分離各層且用EtOAc (4 × 100 mL)萃取水相。將合併的有機萃取物用鹽水(1 × 50 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃

縮至大約100 mL之體積。添加木炭(10 g)，且將混合物攪拌2 h。過濾混合物，且用EtOAc進一步洗滌殘餘濾餅。收集濾液且在真空中濃縮，得到50 g粗產物。藉由急速層析(330 g SiO₂，於庚烷中之0%至30% EtOAc)進行純化得到呈淺黃色油狀物之*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(27.348 g, 72%)。¹H NMR (500 MHz, 氫仿-*d*) δ 6.98 -6.88 (m, 1H), 6.81 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 -4.07 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 -3.49 (m, 1H), 2.21 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.7 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (dq, J = 7.2, 2.3 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 376.12976，實驗值377.5 (M+1)⁺；滯留時間：1.09分鐘。

步驟2：

【0301】向裝有溫度計之1 L三頸燒瓶中添加*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(27.35 g, 72.67 mmol)，之後添加DCM (200 mL)。利用冰浴使反應混合物冷卻至5°C。經由套管經30 min添加三溴化硼(112 mL，於DCM中之1 M溶液，112.0 mmol)，保持內部溫度在5°C左右。將反應混合物攪拌1 h。藉由緩慢添加水(100 mL) (此引起泡騰現象)及飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)淬滅混合物。將混合物攪拌30 min。收集水相且用DCM (3 × 50 mL)洗滌。將合併的有機萃取物用飽和碳酸氫鈉溶液(5 × 100 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到黃色蠟狀固體。將該蠟狀固體再溶解於EtOAc (100 mL)中。添加木炭(15 g)，且將混合物在環境溫度下攪拌隔夜。經由矽藻土墊過濾混合物。收集濾液，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈蠟狀固體之*rac*-(1*S*,2*R*)-7-氟-1,2,6-三甲基-2-(三氟甲

基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮與*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯之約1:1混合物(27.7 g)。

【0302】 將混合物溶解於DCM (200 mL)中，且在環境溫度下在攪拌下添加TFA (9.8 mL, 127.2 mmol)。將反應混合物在回流下加熱且攪拌2.5 h。使混合物冷卻至環境溫度且用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)淬滅。將有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液(4 × 100 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮，得到蠟狀固體。將該蠟狀固體再溶解於EtOAc (200 mL)中且添加活性木炭(10 g)。將混合物在環境溫度下攪拌隔夜。經由矽藻土柱過濾混合物，用EtOAc (3 × 100 mL)洗滌。將濾液在真空中濃縮，得到蠟狀固體。藉由急速層析(120 g SiO₂，於庚烷中之50% EtOAc)進行純化得到*rac*-(1*S*,2*R*)-7-氟-1,2,6-三甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(24.18 g, 100%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.65 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.67 (q, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.58 (t, *J* = 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 316.07227，實驗值317.4 (M+1)⁺；315.4 (M-1)⁻；滯留時間：0.94分鐘。

步驟3：

【0303】 將*rac*-(1*S*,2*R*)-7-氟-1,2,6-三甲基-2-(三氟甲基)-1,2-二氫-4*H*-呋喃并[2,3-*c*]吡啶-4-酮(1.5 g, 3.273 mmol)溶解於EtOAc (20 mL)中，且與活性木炭(300 mg, 24.98 mmol)一起攪拌18 h。經由矽藻土墊過濾混合物。將液體在真空中濃縮，得到黃色固體。將該固體溶解於甲醇(20 mL)中，且添加至含有二羥基鈣(460 mg, 20% w/w, 0.6551 mmol)之100

mL燒瓶中。將所得混合物在氫氣大氣壓下攪拌120 h。經由矽藻土柱過濾混合物，用MeOH洗滌。將濾液在真空中濃縮至大約20 mL之體積，且添加至含有二羥基鈣(230 mg, 20% w/w, 0.3276 mmol)之燒瓶中。將所得混合物在氫氣囊氣氛下攪拌12 h。經由矽藻土柱過濾反應混合物，用MeOH洗滌。將濾液在真空中濃縮，得到呈灰白色固體之3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之異構物混合物(939.3 mg, 82%)，其中*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯為主要異構物。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.28 (dd, *J* = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.81 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.4 (3H), 0.92 (dq, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 3H) ppm；未觀察到醇OH。ESI-MS *m/z*計算值 350.11414，實驗值349.0 (M-1)⁻；滯留時間：0.95分鐘。

步驟4：

【0304】 在0°C下將第三丁醇鉀(11.40 g, 101.6 mmol)添加至3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之異構物混合物(8.896 g, 25.39 mmol，其中*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯為主要異構物)於四氫呋喃(125 mL)中之攪拌溶液中。15分鐘後，藉由添加1 M HCl (350 mL)淬滅混合物且用飽和鹽水(100 mL)及DCM (100 mL)稀釋。用DCM (3 × 100 mL)萃取水層。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DCM (71 mL)中，且用TFA (26.62 g, 17.99 mL, 233.5 mmol)處理。將反應混合物在環境溫度下攪拌2 h。在真

空中濃縮該混合物，且使殘餘物與DCM (2 × 50 mL)一起共沸。使殘餘物在DCM (100 mL)與水(50 mL)之間分配，且分離各層。將有機層用水(3 × 50 mL)洗滌且使有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到呈褐色油狀物之*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(9.753 g, 100%)，其原樣用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值 336.09848，實驗值 335.5 (M-1)⁻；滯留時間：0.56分鐘。

步驟5：

【0305】於密封小瓶中將K₂CO₃ (1.65 g, 11.94 mmol)及碘乙烷(1 mL, 12.50 mmol)添加至*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-羥基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(1 g, 2.974 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中。將小瓶密封且加熱至80°C持續5 h。使反應混合物冷卻至環境溫度且用DCM稀釋。過濾混合物，且用DCM進一步洗滌固體。收集濾液且在真空中濃縮，得到*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯之混合物(1.038 g, 89%)。ESI-MS *m/z*計算值 392.16107，實驗值393.6 (M+1)⁺；滯留時間：0.99分鐘。

步驟6：

【0306】將 LiOH (3.3 mL, 2 M, 6.600 mmol) 添加至 *rac*-

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯之混合物(1 g, 2.549 mmol)於甲醇(15 mL)及水(4 mL)中之攪拌溶液中。將混合物在環境溫度下攪拌18 h。在真空中去除MeOH且用1 M HCl稀釋至pH 1。用DCM (2 × 10 mL)萃取混合物。藉由穿過相分離柱乾燥合併的有機萃取物且在真空中濃縮，得到*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(778.9 mg, 84%)。ESI-MS *m/z*計算值 364.12976，實驗值363.6 (M-1)⁻；滯留時間：0.62分鐘。

步驟7：

【0307】將DMF (2.5 μL, 0.0323 mmol)及草醯氯(27.5 μL, 0.315 mmol)添加至冷卻至0°C之*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(76 mg, 0.209 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中。在添加結束後，將混合物在環境溫度下攪拌2 h。在真空中濃縮反應混合物。使殘餘物吸收於2-MeTHF (2 mL)中，且逐滴添加至(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(48.8 mg, 0.2512 mmol)及TEA (90 μL, 0.6457 mmol)之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌2 h。在真空中濃縮該混合物且裝載至固體支持物上。藉由急速層析(SiO₂，於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到如下異構物混合物：

【0308】 第一溶析異構物：*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(23 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 8.54 (dd, *J* = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 11.0, 7.9 Hz, 1H), 3.95 -3.75 (m, 3H), 2.76 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 3H), 1.48 (t, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.83 -0.76 (m, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 540.22473, 實驗值541.2 (M+1)⁺; 539.3 (M-1)⁻; 滯留時間: 1.09分鐘。

【0309】 第二溶析異構物：*rel*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與*rel*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(13.3 mg, 24%)。¹H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ 8.45 (ddd, *J* = 18.1, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 24.6, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 6.63 (td, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 5.15 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.41 (ddd,

$J = 8.3, 6.7, 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.36 (dd, $J = 8.8, 6.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.01 -3.79 (m, 3H), 2.90 (p, $J = 7.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2.17 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 1.59 (d, $J = 1.1 \text{ Hz}, 4\text{H}$), 1.50 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 1.44 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 0.88 -0.82 (m, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 540.22473，實驗值541.2 ($M+1$)⁺；539.3 ($M-1$)⁻；滯留時間：1.06分鐘。未藉由手性SFC分離該等異構物。

步驟8：

【0310】 在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Phenomenex, Inc.之Lux i-Cellulose-5管柱，5 μm 粒徑，25 cm \times 20 mm (移動相：15% MeOH (含有20 mM氨)，85% CO₂。流量：100 mL/min。)分離*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(23 mg, 0.042 mmol) (來自步驟7之第一溶析異構物)，得到：

【0311】 第一溶析異構物($rt = 3.41 \text{ min}$)：*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(10 mg, 87%)。ESI-MS m/z 計算值 540.22473，實驗值541.2 ($M+1$)⁺；539.3 ($M-1$)⁻；滯留時間：3.73分鐘。

【0312】 第二溶析異構物($rt = 4.48 \text{ min}$)：*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-

甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(9 mg, 78%)。ESI-MS m/z 計算值 540.22473，實驗值541.2 (M+1)⁺；539.3 (M-1)⁻；滯留時間：3.73分鐘。

步驟9：

【0313】將TFA (10 μ L, 0.130 mmol)添加至 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(10 mg, 0.0185 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於THF (800 μ L)及水(200 μ L)中之溶液中。將反應混合物在60°C下攪拌6 h，且在40°C下再攪拌16 h。在真空中濃縮該混合物。藉由反相HPLC-MS使用來自Waters之X-bridge C18 OBD管柱(150 \times 19 mm，5 mm粒徑)進行純化得到 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**40**, 2.5 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz，甲醇-*d*₄) δ 8.67 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.96 -3.82 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (dq, *J* = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm；未觀察到醇OH及醯胺NH。ESI-MS m/z 計算值 500.19342，實驗值501.2 (M+1)⁺；499.2 (M-1)⁻；滯留時間：3.17分鐘。

【0314】以相同方式處理 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-

1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(9 mg, 0.01665 mmol) (來自SFC分離之第二溶析異構物), 得到 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**41**, 2.2 mg, 26%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.67 (dd, *J* = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.98 -3.82 (m, 2H), 3.79 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (dt, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 3H) ppm; 未觀察到醇OH及醯胺NH。ESI-MS *m/z*計算值 500.19342, 實驗值501.3 (*M*+1)⁺; 499.3 (*M*-1)⁻; 滯留時間: 3.19分鐘。

【0315】 以下化合物係使用實例5中所闡述之方法製得, 唯在步驟7中使用(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在步驟8中, 在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上, 藉由手性SFC使用來自Daicel Corporation之Lux i-Cellulose-5管柱, 5 mm粒徑, 25 cm \times 20 mm (移動相: 15% MeOH (含有20 mM氨), 85% CO₂。流量: 100 mL/min。)實施純化:

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
42	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫吡喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IC管柱上之第一溶析峰, rt = 0.85 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 500.19342 , 實驗值 501.3 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 499.3 (<i>M</i> -1) ; 滯留時間 : 3.19分鐘	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.67 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (dt, <i>J</i> = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH及醯胺NH。
43	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-乙氧基-4-氟-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫吡喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IC管柱上之第二溶析峰, rt = 1.00 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 500.19342 , 實驗值 501.3 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 499.2 (<i>M</i> -1) ; 滯留時間 : 3.19分鐘	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.67 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, <i>J</i> = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.65 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (dt, <i>J</i> = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH及醯胺NH。

【0316】 以下化合物係使用實例5中所闡述之方法製得，唯使用60

第 165 頁(發明說明書)

psi 氫氣進行氫化步驟3。在步驟5中，使用碘甲烷代替碘乙烷作為烷基化劑。在步驟7中，在化合物**44**及**45**之情形下，使用(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在步驟8中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μm粒徑，25 cm × 21.1 mm (移動相：5%至25% MeOH (含有20 mM 氨)，95%至75% CO₂。流量：100 mL/min。)實施純化。在步驟9中，使用DCM作為溶劑，而非THF與水之混合物：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
44	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫吡喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰，rt = 1.31 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 486.1778，實驗值487.6 (M+1) ⁺ ； 485.6 (M-1) ⁻ ； 滯留時間：3.02分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 -7.06 (m, 2H), 7.01 -6.94 (m, 1H), 5.05 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 11.0, 6.8 Hz, 2H), 2.73 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 0.73 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。
45	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫吡喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 486.1778，實驗值487.6 (M+1) ⁺ ； 485.6 (M-1) ⁻ ； 滯留時	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.68 -8.59 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 10.6

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	(前體係藉由SFC在(R,R)-Whelk-O1 管柱上之第二溶析峰, rt = 2.20 min)	間: 3.02 分鐘	Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.52 (dt, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (ddd, J = 10.4, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 10.9, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.71 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.14 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.77 -0.68 (m, 3H) ppm。
46	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(R,R)-Whelk-O1 管柱上之第一溶析峰, rt = 1.26 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 486.1778, 實驗值487.6 (M+1) ⁺ ; 485.6 (M-1); 滯留時間: 3.02 分鐘	
47	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(R,R)-Whelk-O1 管柱上之第二溶析峰, rt = 2.10 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 486.1778, 實驗值487.6 (M+1) ⁺ ; 485.6 (M-1); 滯留時間: 3.02 分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62 (ddd, J = 10.5, 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.49 -3.39 (m,

mL, 2 M, 5.200 mmol)於1,4-二噁烷(25 mL)中之混合物在100°C下加熱2 h。在真空中濃縮該混合物且裝載至固體支持物上。藉由急速層析(SiO₂, 於庚烷中之0%至25% EtOAc)進行純化得到呈無色油狀物之*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(708 mg, 66%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.25 (ddt, *J* = 7.3, 6.2, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 53.6, 0.7 Hz, 1H), 6.94 (tt, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 4.17 (qd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 -3.53 (m, 1H), 1.71 (q, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (dq, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 412.11093, 實驗值413.2 (M+1)⁺; 滯留時間: 1.05分鐘。

步驟2:

【0318】將*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(3.5 g, 8.488 mmol)於MeOH (100 mL)中之溶液添加至含有鎂(2.07 g, 85.17 mmol)之雙頸燒瓶中。將反應混合物在70°C下加熱3 h。在真空中濃縮該混合物, 且使其在AcOH水溶液與EtOAc之間分配。分離水層且用EtOAc萃取兩次。將合併的有機相用NaHCO₃水溶液洗滌且用水洗滌兩次。使有機相經乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮, 得到呈橙色油狀物之*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯與*rac*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之混合物(2.87 g, 84%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.43 -7.32 (m, 1H), 7.01 -6.95 (m, 1H), 7.09 -6.80 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.21 -4.15 (m, 1H), 3.84 (s, 3H),

3.71 (s, 3H), 2.73 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.63 (q, J = 1.2 Hz, 3H), 0.78 (ddq, J = 7.2, 4.7, 2.3 Hz, 3H) ppm。

步驟3：

【0319】於水浴中在環境溫度下將第三丁醇鉀(1.66 g, 14.79 mmol)添加至*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯與*rac*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之混合物(2.87 g, 7.169 mmol)於2-MeTHF (35 mL)中之溶液中。在添加期間，觀察到約3°之放熱。將反應混合物攪拌2 h，之後添加另一份第三丁醇鉀(860 mg)。將混合物在環境溫度下再攪拌1 h。用稀HCl溶液淬滅反應物。分離水層且用EtOAc洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮，得到呈橙色油狀物之*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(3.32 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.43 -7.35 (m, 1H), 6.98 (ddd, J = 13.4, 9.3, 4.2 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.18 -4.14 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.67 -1.62 (m, 3H), 0.82 -0.75 (m, 3H) ppm；未觀察到OH酸。ESI-MS *m/z*計算值 386.09528，實驗值385.1 (M-1)⁻；滯留時間：0.57分鐘。

步驟4：

【0320】將T3P (310 μL, 50% w/w, 0.5208 mmol)添加至*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧

基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(100 mg, 0.2589 mmol)、(S)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(78 mg, 0.4016 mmol)及三乙胺(110 μ L, 0.7892 mmol)於乙酸乙酯(2 mL)中之溶液中。將反應混合物在50°C下攪拌30 min，且接著在環境溫度下攪拌隔夜。使反應混合物在EtOAc與水之間分配，且穿過Whatmann相分離濾紙。將有機相在真空中濃縮且裝載至二氧化矽上。藉由急速層析(SiO₂，於庚烷中之0%至75% EtOAc)進行純化得到*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(50 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.56 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.11 -6.76 (m, 2H), 5.18 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.43 (ddd, *J* = 8.4, 6.7, 0.8 Hz, 1H), 4.16 -4.08 (m, 1H), 3.98 -3.88 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 0.6 Hz, 4H), 2.78 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.50 -1.45 (m, 6H), 0.84 -0.75 (m, 3H) ppm；未觀察到NH醯胺。ESI-MS *m/z*計算值 562.19025，實驗值563.2 (M+1)⁺；561.3 (M-1)⁻；滯留時間：1.02分鐘。

步驟5：

【0321】在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel Corporation之Chiralpak AS-H管柱，5 μ m粒徑，25 cm \times 10 mm (移動相：15% MeOH (含有20 mM氨)，85% CO₂)。

流量：10 mL/min。)分離 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(50 mg, 0.089 mmol)，得到：

【0322】 第一溶析異構物(rt = 2.14 min)： rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(15 mg, 60%)。ESI-MS m/z 計算值 562.19025，實驗值563.2 ($M+1$)⁺；561.2 ($M-1$)⁻；滯留時間：3.5分鐘。

【0323】 第二溶析異構物(rt = 3.60 min)： rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(12 mg, 48%)。ESI-MS m/z 計算值 562.19025，實驗值563.2 ($M+1$)⁺；561.2 ($M-1$)⁻；滯留時間：3.49分鐘。

步驟6：

【0324】 將TFA (10 μ L, 0.1298 mmol)添加至 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(15 mg, 0.02667 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於THF (800 μ L)及水(200 μ L)中之溶液中。將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。在真空中濃縮該混合物。藉由反相HPLC-MS使用來自Waters之X-bridge C18 OBD管柱

(150 × 19 mm, 5 mm粒徑)進行純化得到 rel -(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**48**, 6 mg, 41%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.71 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.64 -7.58 (m, 1H), 7.55 (dt, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.21 -6.89 (m, 2H), 5.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J* = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 -3.62 (m, 2H), 2.83 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.90 -0.82 (m, 3H) ppm; 未觀察到醇OH及醯胺NH。ESI-MS *m/z*計算值 522.15894, 實驗值522.9 (M+1)⁺; 521.0 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.04分鐘。

【0325】以相同方式處理 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(12 mg, 0.02133 mmol) (來自SFC分離之第二溶析異構物), 得到 rel -(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(6-((*S*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**49**, 4 mg, 34%)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.69 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.63 -7.57 (m, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.20 -6.87 (m, 2H), 5.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 6.6, 4.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.4, 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 -3.61 (m, 2H), 2.82 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.88 -0.80 (m, 3H) ppm; 未觀察到醇OH及醯胺NH。ESI-MS *m/z*計算值 522.15894, 實驗值522.9 (M+1)⁺; 521.0 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.01分鐘。

【0326】 以下化合物係使用實例6中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟4中使用(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺代替(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺。在步驟5中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μ m粒徑，25 cm \times 21.1 mm (移動相：5%至55% MeOH，95%至45% CO₂。流量：100 mL/min。)實施純化。步驟6中所用之條件與實例1步驟16中所闡述之彼等條件類似：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
50	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰，rt = 1.16 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 522.15894，實驗值 523.2 (M+1) ⁺ ；521.1 (M-1) ⁻ ；滯留時間：2.97分鐘	¹ H NMR (500 MHz，氯仿- <i>d</i>) δ 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.59 -7.49 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.10 -6.80 (m, 2H), 5.02 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 2.78 (p, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.81 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.4 Hz, 3H) ppm；未觀察到醇OH。
51	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> *)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 522.15894，實驗值 523.2 (M+1) ⁺ ；521.1 (M-1) ⁻ ；滯留時間：2.97分鐘	¹ H NMR (500 MHz，氯仿- <i>d</i>) δ 8.69 (s, 1H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.05 -6.79 (m, 2H), 5.02 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 4.85 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.15 (dt, <i>J</i> = 10.8, 7.9 Hz, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 11.5, 3.8

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	(前體係藉由SFC在(R,R)-Whelk-O1 管柱上之第二溶析峰, rt = 1.78 min)		Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 11.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.78 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 0.81 (dt, $J = 7.8, 2.1$ Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH及醯胺NH。

【0327】 以下化合物係使用實例6中所闡述之方法製得，唯步驟1之產物係使用實例11步驟1、2及3中所闡述之條件以3步製備，且偶合搭配物為1-溴-3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯。在醯胺偶合步驟4中，使用5-胺基吡啶甲酸甲酯作為胺偶合搭配物。使用過量的於MeOH中之NaBH₄作為溶劑，將步驟4中所形成之酯在50°C下還原隔夜，條件為此項技術中所熟知。不需要去保護步驟6：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
52	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫吡喃-2-甲醯胺 (藉由SFC在Chiralpak AS-H管柱10 × 250 mm上之第一溶析峰(移動相：20% MeOH (含有20 mM 氨)，80% CO ₂ 。流量：10 mL/min。), rt = 1.99 min)	ESI-MS m/z 計算值 492.14838，實驗值493.4 (M+1) ⁺ ；491.3 (M-1)；滯留時間：2.76分鐘	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H), 7.19 -6.88 (m, 2H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.36 (dd, $J = 10.5, 8.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (p, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 0.84 (dt, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH及醯胺NH。
53	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-	ESI-MS m/z	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (藉由SFC在Chiralpak AS-H管柱10 × 250 mm上之第二溶析峰(移動相：20% MeOH (含有20 mM 氨)，80% CO ₂ 。流量：10 mL/min。), rt = 3.05 min)	計算值 492.14838， 實驗值493.4 (M+1) ⁺ ； 滯留時間：2.77分鐘	d ₄) δ 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 -6.90 (m, 2H), 5.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (dd, J = 10.5, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.83 (dt, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm；未觀察到醇OH及醯胺NH。

【0328】 以下化合物係使用實例6中所闡述之方法製得，唯步驟1之產物係使用實例11步驟1、2及3中所闡述之條件以3步製備，且偶合搭配物為1-溴-3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯。在醯胺偶合步驟4中，使用苯甲酸(5-胺基嘧啶-2-基)甲基酯作為胺偶合搭配物。在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上，使用來自Daicel之Chiralpak IG管柱，5 μm粒徑，25 cm × 20 mm (移動相：17% MeOH (含有20 mM 氨)，83% CO₂。流量：100 mL/min。)進行手性SFC分離步驟5。使用過量的於MeOH中之2 M LiOH溶液作為溶劑，在30°C下經16 h進行去保護步驟6，條件為此項技術中所熟知：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
54	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(羥基甲基)嘧啶-5-基)-	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 493.14362， 實驗值 494.6	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.04 (s, 2H), 7.60 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.27 - 6.80 (m, 2H), 5.11 (d, J =

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IG管柱上之第一溶析峰, rt = 1.31 min)	(M+1) ⁺ ; 492.5 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.06分鐘	10.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 0.83 (dq, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH及醯胺NH。
55	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(2-(羥基甲基)嘓啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IG管柱上之第二溶析峰, rt = 1.47 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 493.14362 , 實驗值 494.6 (M+1) ⁺ ; 492.5 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.06分鐘	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.04 (s, 2H), 7.60 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.21 - 6.86 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 0.83 (dt, J = 7.5, 2.4 Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH及醯胺NH。

【0329】 以下化合物係使用實例6中所闡述之方法製得，唯步驟1之產物係使用實例11步驟1、2及3中所闡述之條件以3步製備，且偶合搭配物為1-溴-3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯。在醯胺偶合步驟4中，使用1-(5-胺基嘓啶-2-基)乙-1-酮作為胺偶合搭配物。在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，使用來自Daicel之Chiralpak IG管柱，5 μm粒徑，25 cm × 10 mm (移動相：25% IPA (含有20 mM氨)，75% CO₂。流量：10 mL/min。)進行手性SFC分離步驟5。去保護步驟6由酮還原步驟替代，該步驟在環境溫度下經30 min進行，且使用於MeOH中之3當量NaBH₄作為溶劑，條件為此項技術中所熟知。SFC分離(步驟5)中之第一

溶析異構物在羥基乙基位置處為差向異構物之混合物，其未經進一步分離且在本文中稱為化合物**56**。SFC分離(步驟5)中之第二溶析異構物在羥基乙基位置處為差向異構物之混合物，亦即化合物**57**及**58**，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralpak IG管柱，5 μm 粒徑，25 cm \times 10 mm (移動相：25% IPA (含有20 mM氨)，75% CO₂。流量：10 mL/min。)進一步分離該等化合物：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
56	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(1-羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(在羥基乙基位置處為差向異構物之混合物) (前體係藉由SFC在Chiralpak IG管柱上之第一溶析峰，rt = 2.51 min；未分離差向異構物)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 506.16403，實驗值 507.6 (M+1) ⁺ ；505.5 (M-1) ⁻ ；滯留時間：3.23分鐘	¹ H NMR (500 MHz，甲醇-d ₄) δ 8.66 (dt, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 8.5, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 7.62 -7.57 (m, 1H), 7.53 -7.48 (m, 1H), 7.14 -6.91 (m, 2H), 5.07 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.82 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 -0.80 (m, 3H) ppm；未觀察到醇OH及醯胺NH。
57	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(1-羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 506.16403，實驗值 507.4 (M+1) ⁺ ；505.3 (M-1) ⁻ ；滯留時間：3.21分鐘	¹ H NMR (500 MHz，甲醇-d ₄) δ 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 -6.91 (m, 2H), 5.07 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.86 -4.79 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz,

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
	Chiralpak IG管柱上之第二溶析峰, rt = 3.51 min; 藉由SFC在Chiralpak IG管柱上在最後一步中之第一溶析峰, rt = 3.44 min)		1H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (dq, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H) ppm; 未觀察到醇OH及醯胺NH。
58	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(1-羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralpak IG管柱上之第二溶析峰, rt = 3.51 min; 藉由SFC在Chiralpak IG管柱上在最後一步中之第二溶析峰, rt = 4.33 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 506.16403, 實驗值 507.4 (M+1) ⁺ ; 505.3 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.21分鐘	¹ H NMR (500 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14-6.91 (m, 2H), 5.07 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.86-4.79 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.82 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (dq, J = 7.4, 2.3 Hz, 3H) ppm; 未觀察到醇OH及醯胺NH。

實例7

rel-2-((*S*^{*})-1,2-二羥基乙基)-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)吡啶1-氧化物
(59)

基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)吡啶1-氧化物(15.4 mg, 0.02441 mmol)於DCM (500 μ L)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌24 h。藉由反相製備型HPLC (鹼性溶析液)進行純化得到呈白色固體之*rel*-2-((*S**)-1,2-二羥基乙基)-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)吡啶1-氧化物(3.2 mg, 24%)。¹H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*₄) δ 8.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.78 -7.73 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 5.4, 3.5 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.83 -3.72 (m, 4H), 2.81 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 0.84 (dd, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 3H) ppm; 未觀察到醇OH及醯胺NH。¹⁹F NMR (471 MHz, 甲醇-*d*₄) δ -75.62, -117.82 ppm。ESI-MS *m/z*計算值 502.1727, 實驗值503.6 (M+1)⁺; 501.6 (M-1)⁻; 滯留時間: 2.9分鐘。

【0332】 以下化合物係使用實例7中所闡述之方法製得，使用**1**作為起始材料：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
60	5-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)-2-((<i>R</i>)-1,2-二羥基乙基)吡啶1-氧化物	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 506.1476, 實驗值 507.3 (M+1) ⁺ ; 505.3 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 2.84分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 11.2, 6.6 Hz, 2H), 5.64 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 5.03 -4.98 (m, 1H), 4.77 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.24

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (4 ν 移, ppm)
			(dd, J : : 10.1, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J : : 2.1 Hz, 3H), 3.66 (ddd, J : : 10.9, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (dt, J : : 10.9, 6.0 Hz, 1H), 2.76 (q, J : : 7.6 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 0.73 (d, J : : 7.1 Hz, 3H) ppm。

實例8

rel-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(61), 及

rel-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(62)



步驟1:

[0333] 將四(三苯基膦)鈣(0) (1.3 g, 1.125 mmol)添加至(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸(5 g, 20.80 mmol)、5-甲基-5-(三氟甲基)-3-((三氟甲基)磺酰基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲醯乙基酯(8 g, 21.49 mmol)及碳酸鈉水溶液(28.2 mL, 2. M, 56.40 mmol)於二噁烷(85 mL)中之混合物中。

將反應混合物在100°C下加熱3 h。使混合物在EtOAc與水之間分配。將有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(120 g SiO₂，於庚烷中之0%至40% EtOAc)進行純化得到3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(6.46 g, 74%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 7.34 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.16 (dtd, J = 8.5, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.07 -2.96 (m, 1H), 1.71 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 418.04065，實驗值418.8 (M+1)⁺；滯留時間：1.13分鐘。

步驟2：

【0334】向壓力管中裝載鎂粉(2.35 g, 96.69 mmol)，且用氮氣吹掃。向反應容器中添加MeOH (20 mL)，之後添加3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(2 g, 4.777 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液。利用氮氣使反應混合物脫氣，之後添加幾滴1,2-二溴乙烷(80 mg, 0.4258 mmol)。劇烈攪拌反應混合物且在50°C下加熱5 h。使混合物冷卻至環境溫度，且藉由將其緩慢傾倒至經冷卻之1 M HCl溶液上淬滅。將混合物攪拌30 min，直至獲得澄清溶液為止。用TBME分配混合物。用TBME (× 3)洗滌所分離之水層。使合併的有機相穿過相分離柱。將濾液在真空中濃縮，得到非鏡像異構物之混合物，2種主要之非鏡像異構物為*rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯及*rac*-(2*R*,3*R*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(2.85 g, 73%)，其原樣用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值 406.04065，滯留時

間：2種主要非鏡像異構物為1.09及1.11分鐘。

步驟3：

【0335】 在環境溫度下在氮氣下將甲醇鈉(310 μL ，25% w/v於MeOH中，1.435 mmol)添加至含有*rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯與*rac*-(2*R*,3*R*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之混合物(3.8 g, 9.343 mmol)於THF (40 mL)中之攪拌溶液中。5 h後，添加甲醇(0.2 ml)及LiOH (7.3 mL，2 M水溶液，14.60 mmol)，且將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。將反應物傾倒至1 M HCl溶液中。用TBME (2 \times 30 ml)萃取混合物。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到含有2種主要非鏡像異構物*rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸及*rac*-(2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(3.244 g, 88%)。ESI-MS m/z 計算值392.025，實驗值391.0 ($\text{M}-1$)⁻；滯留時間：2種主要非鏡像異構物為0.63及0.66分鐘。

步驟4：

【0336】 將二甲基甲醯胺(0.3 μL ，0.003874 mmol)及草醯氯(78 μL ，0.8941 mmol)添加至含有*rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸及*rac*-(2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之非鏡像異構物混合物(167 mg, 0.4253 mmol)於2-甲基四氫呋喃(2 mL)中之冰冷攪拌溶液中。攪拌反應混合物，且經1.5 h使其升溫至環境溫度。在真空中濃縮反應混合

物。使殘餘物吸收於2-甲基四氫呋喃(2 mL)中，且添加至(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(90 mg, 0.4634 mmol)及TEA (178 μ L, 1.277 mmol)於2-甲基四氫呋喃(2 mL)與NMP (0.1 mL)之混合物中之冰冷卻溶液中。攪拌所得混合物，且經18 h使其升溫至環境溫度。用水(5 mL)淬滅反應混合物且分離各層。用EtOAc (2 \times 10 mL)萃取水相。將合併的有機萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析(12 g SiO₂，於庚烷中之0%至50% EtOAc)進行純化得到以下異構物混合物：

【0337】 第一溶析異構物： *rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與 *rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(95 mg, 28%)，其呈白色固體且為與脫氯副產物之約3:1混合物。ESI-MS *m/z*計算值 568.12，實驗值 570.1 (*M*+1)⁺；滯留時間：1.09分鐘。

【0338】 第二溶析異構物： *rel*-(2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與 *rel*-(2*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(59 mg, 21%)，其呈白色固體。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 8.58 (dd, *J* = 22.6, 2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.12 (ddd, *J* = 25.0, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 -7.16

(m, 1H), 5.22 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 9.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 1H), 4.22 (dt, $J = 11.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 13.9, 8.4$ Hz, 1H), 2.27 -2.15 (m, 1H), 1.69 -1.62 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 568.12，實驗值570.1 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.09分鐘。該等第二溶析異構物之SFC分離及去保護將在實例8後之表格中例示。

步驟5：

【0339】在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μ m粒徑，25 cm \times 21.1 mm (移動相：30% MeOH (含有20 mM氨)，70% CO₂。流量：100 mL/min。)分離*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺與*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之混合物(95 mg, 0.120 mmol) (來自步驟4之第一溶析異構物)：

【0340】第一溶析異構物($rt = 2.66$ min)：*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(28 mg, 36%)，其呈無色油狀物。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 8.55 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.54 -7.49 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.22 (ddd, $J = 8.7, 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 4.12 (td, $J =$

11.2, 8.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.2, 11.7$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 568.12，實驗值569.2 (M+1)⁺；567.1 (M-1)⁻；滯留時間：1.12分鐘。

【0341】 第二溶析異構物(rt = 3.76 min)：*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(27 mg, 38%)，其呈無色油狀物。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 2.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.6, 2.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 1H), 4.03 (td, $J = 11.2, 8.2$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 13.3, 8.2$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.2, 11.7$ Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 568.12，實驗值569.2 (M+1)⁺；567.1 (M-1)⁻；滯留時間：1.12分鐘。

步驟6：

【0342】 將TFA (200 μ L, 2.596 mmol)添加至*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(32 mg, 0.04950 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於DCM (3 mL)中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌18 h。在真空中濃縮該混合物。藉由反相製備型HPLC (Waters Sunfire C18, 10 μ M, 100 Å管柱，於含有0.1%氨之水中的0%至100% MeCN)進行純化得到*rel*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-氯-4-(三氟甲

氧基)苯基)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**61**, 7.9 mg, 26%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 -7.57 (m, 1H), 7.48 -7.44 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.56 -4.51 (m, 1H), 4.28 -4.18 (m, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 10.5, 6.0, 4.2 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J* = 11.0, 6.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm ; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56.96, -79.96 ppm。ESI-MS *m/z*計算值 528.0887, 實驗值529.2 (M+1)⁺; 527.1 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.15分鐘。

【0343】以相同方式處理*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(27 mg, 0.04604 mmol) (來自SFC分離之第二溶析異構物), 得到*rel*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**62**, 8.1 mg, 33%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.52 -7.44 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, *J* = 7.4, 4.0 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 10.7, 10.2, 8.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.45 (dt, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 13.0, 8.1 Hz, 1H), 2.48 -2.39 (m, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm ; ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56.96, -79.96 ppm。ESI-MS *m/z*計算值 528.0887, 實驗值529.2

(M+1)⁺ ; 527.1 (M-1)⁻ ; 滯留時間 : 3.15分鐘。

【0344】 以下化合物係使用實例8中所闡述之方法，使用自醯胺偶合步驟4之管柱層析獲得的第二溶析異構物製得。在步驟5中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralcel OD-H管柱，5 um粒徑，25 cm × 10 mm (移動相：15% MeOH (含有20 mM氨)，85% CO₂。流量：10 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
63	<p><i>rel</i>-(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralcel OD-H管柱上之第一溶析峰，rt = 3.33 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 528.0887，實驗值 529.2 (M+1)⁺ ; 527.1 (M-1)⁻ ; 滯留時間：3.1分鐘</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 -7.54 (m, 1H), 7.48 -7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30 -4.15 (m, 1H), 3.67 -3.58 (m, 1H), 3.45 (dt, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 1H), 2.25 (dd, J = 13.8, 11.7 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm。</p>

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
64	<p><i>rel</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>R</i>)-3-(2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>[*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-5-甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Chiralcel OD-H管柱上之第二溶析峰, <i>rt</i> = 4.17 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 528.0887, 實驗值 529.2 (M+1)⁺ ; 527.1 (M-1)⁻ ; 滯留時間: 3.1分鐘</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 7.48 -7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 10.1, 9.7 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 10.5, 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 11.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13.8, 8.2 Hz, 1H), 2.32 -2.19 (m, 1H), 1.59 (s, 3H) ppm。</p>

實例9

rel-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**65**),

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**66**),

rel-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**67**), 及

rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**68**)

1H), 1.55 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 364.1669，實驗值365.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.1分鐘。

步驟2：

【0346】將K₃PO₄水溶液(8 mL, 2 M, 16.00 mmol)添加至*rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(3 g, 7.414 mmol)、1-溴-3,4-二氟-2-甲苯(1.4 g, 6.763 mmol)及Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (350 mg, 0.4286 mmol)於1,4-二噁烷(60 mL)中之溶液中。將混合物脫氣且置於氮氣氛下。將反應物在100°C下攪拌2 h。使混合物在水與乙酸乙酯之間分配。將水層用乙酸乙酯萃取3次。將有機相合併且穿過Whatmann相分離濾紙。將濾液在真空中濃縮，得到褐色油狀物。藉由急速層析(24 g SiO₂，於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到呈淺黃色油狀物之*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(2.213 g, 67%)。¹H NMR (500 MHz，甲醇-d₄) δ 7.10 (dt, $J = 10.3, 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.14 -4.00 (m, 2H), 3.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.09 (dq, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 364.10977，實驗值365.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.08分鐘。

步驟3：

【0347】向壓力管中裝載鎂粉(200 mg, 8.229 mmol)且用氮氣吹掃。向反應容器中添加*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(2.02 g, 5.545 mmol)於MeOH

(30 mL)中之溶液。將混合物脫氣且置於氮氣氛下。添加幾滴1,2-二溴乙烷(5 μ L, 0.058 mmol)。劇烈攪拌反應混合物且在70°C下加熱6 h。再添加連續3份鎂粉(200 mg, 8.229 mmol)，之後添加一滴1,2-二溴乙烷(5 μ L, 0.058 mmol)。將混合物在70°C下攪拌隔夜持續88 h。使反應混合物冷卻至0°C，之後打開壓力容器。將冷卻之混合物逐滴添加至冰冷的1 M HCl溶液中。將反應物在0°C下攪拌30 min，直至所有Mg固體均溶解為止。在真空中濃縮混合物以去除MeOH。用乙酸乙酯(\times 3)萃取所得水溶液。使合併的有機萃取物穿過Whatmann相分離濾紙。將濾液在真空中濃縮，得到呈無色油狀物之*rac*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之混合物(1.487 g, 76%)。ESI-MS *m/z*計算值 352.10977，實驗值353.3 (M+1)⁺；滯留時間：0.94、1.00、1.01及1.04分鐘。

步驟4：

【0348】向*rac*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯與*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之混合物(1.487 g, 4.221 mmol)於2-MeTHF (20 mL)中之冷卻溶液中添加第三丁醇鉀(1.4 g, 12.48 mmol)，此引起約5°C之溫度增加。添加第三丁醇鉀後，反應混合物變黃。將反應物在環境溫度下攪拌1 h。用乙酸乙酯及1 N NaOH稀釋反應物。分離水層。進一步用1 M NaOH (\times 2)洗滌有機層。使合併的有機層穿過Whatmann相分離濾紙。將濾液在真空中濃縮，得到呈無色油狀物之2種主要非鏡像異構物*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-

4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(1.01 g, 71%)。ESI-MS *m/z*計算值 338.09415，實驗值337.0 (M-1)⁻；滯留時間：該2種主要非鏡像異構物為1.20及1.27分鐘。

步驟5：

【0349】將DMF (2 μ L, 0.026 mmol)及草醯氯(154.2 mg, 106.0 μ L, 1.215 mmol)小心地添加至*rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(200 mg, 0.591 mmol)於2-MeTHF (5 mL)中之冰冷攪拌溶液中。使混合物經30 min升溫至環境溫度。在真空中濃縮反應混合物。使殘餘物吸收於2-MeTHF (5 mL)中，且添加至(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(155 mg, 0.710 mmol)及三乙胺(384 μ L, 2.755 mmol)於2-甲基四氫呋喃(5 mL)中之冰冷溶液中。攪拌所得混合物且經18 h升溫至環境溫度。藉由添加水(5 mL)淬滅反應混合物且分離各層。用EtOAc (2 \times 10 mL)萃取水層。使合併的有機萃取物穿過Whatmann相分離濾紙。將濾液在真空中濃縮，得到油狀物。藉由急速層析(4 g SiO₂，於庚烷中之0%至50%含有2% NH₄OH之EtOAc:EtOH (3:1))進行純化得到非鏡像異構物之混合物，包括*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺、*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺、*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-

((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺及 *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (191.4 mg, 63%)。ESI-MS *m/z* 計算值 514.1891，實驗值 515.3 (*M*+1)⁺；513.4 (*M*-1)⁻；滯留時間：3.60及3.67分鐘。

步驟6：

【0350】在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用(*R,R*)-Whelk-O1管柱5 μm粒徑，25 cm × 21 mm (移動相：5%至45% MeOH (含有20 mM 氨)，95%至55% CO₂。流量：100 mL/min。)分離在步驟5中所獲得之非鏡像異構物之混合物：

【0351】第一溶析異構物(*rt* = 3.43 min)：*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(16 mg, 26%)。ESI-MS *m/z*計算值 514.1891，實驗值 515.0 (*M*+1)⁺；513.2 (*M*-1)⁻；滯留時間：3.66分鐘。

【0352】第二溶析異構物(*rt* = 3.98 min)：*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(23 mg, 41%)。ESI-MS *m/z*計算值 514.1891，實驗值 515.1 (*M*+1)⁺；513.2 (*M*-1)⁻；滯留時間：3.59分鐘。

【0353】第三溶析異構物(*rt* = 5.29 min)：*rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡

啖-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(14 mg, 27%)。ESI-MS m/z 計算值 514.1891，實驗值515.1 (M+1)⁺；513.2 (M-1)⁻；滯留時間：3.66分鐘。

【0354】第四溶析異構物(rt = 6.44 min)：*rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R**)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啖-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(35 mg, 50%)。ESI-MS m/z 計算值 514.1891，實驗值515.2 (M+1)⁺；513.2 (M-1)⁻；滯留時間：3.59分鐘。

步驟7：

【0355】將TFA (100 μ L, 1.298 mmol)添加至*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啖-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(16 mg, 0.025 mmol) (來自SFC分離之第一溶析異構物)於DCM (5 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。在真空中濃縮該混合物。使殘餘物與DCM一起共沸兩次，用1 M NaOH溶液淬滅且用DCM分配。用DCM (\times 3)萃取水層。使合併的有機相穿過相分離柱且在真空中濃縮。藉由反相HPLC-MS使用來自Waters之X-bridge C18 OBD管柱(150 \times 19 mm, 5 mm粒徑)進行純化，得到呈白色固體之*rel*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R**)-1,2-二羥基乙基)吡啖-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (**65**, 6.4 mg, 51%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.48 -7.38 (m, 2H), 7.32 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.68 -4.59 (m, 2H), 4.56 -4.49 (m, 1H), 3.83 -3.73 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H),

3.44 (dt, $J = 11.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.78 -2.58 (m, 1H), 2.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 474.1578，實驗值475.2 ($M+1$)⁺；473.2 ($M-1$)⁻；滯留時間：2.93分鐘。

【0356】以相同方式處理 *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(23 mg, 0.038 mmol) (來自SFC分離之第二溶析異構物)，得到呈白色固體之 *rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**66**, 10.6 mg, 55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 2.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.45 -7.38 (m, 1H), 7.26 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 3.5$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.58 -4.50 (m, 1H), 4.17 (dd, $J = 10.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.67 -3.57 (m, 1H), 3.49 -3.38 (m, 1H), 2.85 (p, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 474.1578，實驗值475.2 ($M+1$)⁺；473.2 ($M-1$)⁻；滯留時間：3.02分鐘。

【0357】以相同方式處理 *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(14 mg, 0.025 mmol) (來自SFC分離之第三溶析異構物)，得到呈白色固體之 *rel*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**67**, 7.5 mg, 63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz,

1H), 7.48 -7.37 (m, 2H), 7.32 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.64 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.83 -3.73 (m, 1H), 3.66 -3.59 (m, 1H), 3.44 (dt, J = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.25 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 474.1578，實驗值475.2 (M+1)⁺；473.2 (M-1)⁻；滯留時間：2.93分鐘。

【0358】以相同方式處理 *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(35 mg, 0.047 mmol) (來自SFC分離之第四溶析異構物)，得到呈白色固體之 *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-*N*-(6-((*R*^{*})-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**68**, 9.6 mg, 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (dt, J = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 10.5, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.44 (ddd, J = 10.9, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 2.85 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 474.1578，實驗值475.2 (M+1)⁺；473.2 (M-1)⁻；滯留時間：3.01分鐘。

【0359】以下化合物係使用實例9中所闡述之方法製得，唯使用步驟2之鈴木條件，利用K₂CO₃作為鹼，藉由使 *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯與(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸反應來製備步驟2之產物。在步驟6中，在

來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μ m粒徑，25 cm \times 21.1 mm (移動相：5%至20% MeOH (含有20 mM 氨)，95%至80% CO₂。流量：100 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
69	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰，rt = 1.08 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 522.15894 ，實驗值 523.1 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 521.2 (<i>M</i> -1)； 滯留時間：3.14分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.57 -4.50 (m, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.63 (ddd, <i>J</i> = 10.5, 6.0, 4.1 Hz, 1H), 3.48 -3.40 (m, 1H), 2.85 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.74 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) ppm。
70	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i> [*])-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第二溶析峰，rt = 1.62 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 522.15894 ，實驗值 523.1 (<i>M</i> +1) ⁺ ； 521.2 (<i>M</i> -1)； 滯留時間：3.14分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.73 -7.68 (m, 1H), 7.65 -7.60 (m, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.53 (q, <i>J</i> = 5.3, 4.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 -3.58 (m, 1H), 3.43 (dt, <i>J</i> = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 2.85 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H) ppm。

【0360】 以下化合物係使用實例9中所闡述之方法製得，唯使用步驟2之鈴木條件，利用K₂CO₃作為鹼，藉由使*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯與(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸反應來製備步驟2之產物。在醯胺偶合步驟5中，使用2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-胺作為偶合搭配物。在步驟6中，在來自Waters之Prep-100 SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralcel OJ管柱，5 μm粒徑，25 cm × 20 mm (移動相：2%至7% MeOH (含有20 mM 氨)，98%至93% CO₂。流量：75 mL/min。) 實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
71	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在Chiralcel OJ管柱上之第一溶析峰，rt = 2.01 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 523.1542， 實驗值 524.2 (M+1) ⁺ ； 522.2 (M-1)； 滯留時間：3.07分鐘	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.09 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.85 -4.77 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 2.91 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 0.87 -0.78 (m, 3H) ppm；未觀察到醯胺NH及醇OH。

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
72	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在 Chiralcel OJ 管柱上之第二溶析峰, rt = 2.21 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 523.1542, 實驗值 524.2 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 522.2 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 3.07 分鐘	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.03 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.46 -4.36 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.84 -0.74 (m, 3H) ppm; 未觀察到醯胺NH及醇OH。
73	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在 Chiralcel OJ 管柱上之第三溶析峰, rt = 2.39 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 523.1542, 實驗值 524.2 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 522.2 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 3.07 分鐘	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.03 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.46 -4.36 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.84 -0.74 (m, 3H) ppm; 未觀察到醯胺NH及醇OH。
74	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由 SFC 在 Chiralcel OJ 管柱上之第四溶析峰, rt = 2.55 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 523.1542, 實驗值 524.2 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 522.2 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 3.13 分鐘	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 9.03 (s, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.80 -4.73 (m, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 10.3, 8.2 Hz, 1H), 3.92 -3.88 (m, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H), 3.81 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.0 Hz, 1H), 2.93 -2.84 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 3H), 0.85 -0.76 (m, 3H) ppm; 未觀察到醯胺NH及醇OH。

【0361】 以下化合物係使用實例9中所闡述之方法製得，唯在鈴木偶合步驟2中使用4-溴-2,2,7-三氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯代替1-溴-3,4-二氟-2-甲苯。還原步驟3所用之條件為實例5步驟3中所闡述之彼等條件。在去保護步驟7中，使用2-MeTHF作為溶劑而非DCM，且於密封管中在60°C下經72 h進行反應：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
75	<p><i>rel</i>-(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(7-乙氧基-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Luxi-Cellulose-5管柱，20 × 250 mm上之第一解析峰(移動相：25% MeOH (含有 20 mM 氨)，75% CO₂。流量：10 mL/min。)，rt = 2.66 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 548.1582，實驗值 549.2 (<i>M</i>+1)⁺；547.1 (<i>M</i>-1)⁻；滯留時間：3.38分鐘</p>	

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
76	<p><i>rel</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>*)-1,2-二羥基乙基)吡啶-3-基)-3-(7-乙氧基-2,2-二氟苯并[<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在Luxi-Cellulose-5管柱, 20 × 250 mm上之第二溶析峰(移動相: 25% MeOH (含有20 mM 氨), 75% CO₂。流量: 10 mL/min。), <i>rt</i> = 3.18 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 548.1582, 實驗值 549.2 (M+1)⁺; 547.1 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.38分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.70 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (dt, <i>J</i> = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, <i>J</i> = 11.3, 6.7 Hz, 1H), 2.80 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.41 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.92 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.1 Hz, 3H) ppm; 未觀察到醯胺NH及醇OH。</p>

【0362】 以下化合物係使用實例9中所闡述之方法製得，唯在醯胺偶合步驟5中使用6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。在步驟6中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μm粒徑，25 cm × 21.1 mm (移動相: 5%至15% IPA (含有20 mM 氨)，95%至85% CO₂。流量: 100 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
77	<p><i>rel</i>-(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-<i>N</i>-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰, rt = 1.80 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 444.14725, 實驗值 445.1 (M+1)⁺; 443.1 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.07分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.48 -7.27 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 5.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 -3.71 (m, 1H), 2.25 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm。</p>
78	<p><i>rel</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-<i>N</i>-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺</p> <p>(前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第二溶析峰, rt = 1.89 min)</p>	<p>ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 444.14725, 實驗值 445.2 (M+1)⁺; 443.1 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.12分鐘</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。</p>

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
79	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第三溶析峰, rt = 2.42 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 444.14725, 實驗值 445.2 (M+1) ⁺ ; 443.1 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.07分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.48 -7.27 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 4.64 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.25 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm。
80	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第四溶析峰, rt = 2.68 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 444.14725, 實驗值 445.2 (M+1) ⁺ ; 443.1 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.12分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.27 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 10.5, 7.5 Hz, 1H), 2.85 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 0.71 -0.65 (m, 3H) ppm。

【0363】 以下化合物係使用實例9中所闡述之方法製得，唯使用步驟2之鈴木條件，利用K₂CO₃作為鹼，藉由使*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯與(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸反應來製備步驟2之產物。醯胺偶合步驟5中所用之胺為6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-3-胺。在步驟6

中，在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之(*R,R*)-Whelk-O1管柱，5 μm 粒徑，25 cm \times 21.1 mm (移動相：40% MeOH (含有20 mM氨)，60% CO₂。流量：100 mL/min。)實施純化：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
81	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰，rt = 2.05 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計 算 值 492.14838 實 驗 值 493.1 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 491.1 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間：3.24分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.44 -7.33 (m, 2H), 5.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.85 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 0.73 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。
82	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-3-(2-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第二溶析峰，rt = 3.15 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計 算 值 492.14838 實 驗 值 493.1 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 491.1 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間：3.24分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 -7.33 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 10.4, 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。

步驟2：

【0365】 將(5-溴-3-氟吡啶-2-基)甲醇(42.8 mg, 0.2078 mmol)、Pd(OAc)₂ (4.92 mg, 0.02191 mmol)、Xantphos (21.2 mg, 0.03664 mmol)及碳酸銨(117.6 mg, 0.3609 mmol)添加至(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(64 mg, 0.1812 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中。將反應混合物脫氣(N₂/真空循環×5)且在90°C下加熱2 h。將混合物在真空中濃縮。藉由反相HPLC-MS使用來自Waters之X-bridge C18 OBD管柱(150 × 19 mm, 5 μm粒徑)進行純化得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(5-氟-6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(83, 41.3 mg, 46%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.67 -8.49 (m, 1H), 8.00 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 7.23 -7.09 (m, 2H), 5.23 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 2.78 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.79 -0.68 (m, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 478.13272, 實驗值 479.3 (M+1)⁺; 477.2 (M-1)⁻; 滯留時間: 3.27分鐘。

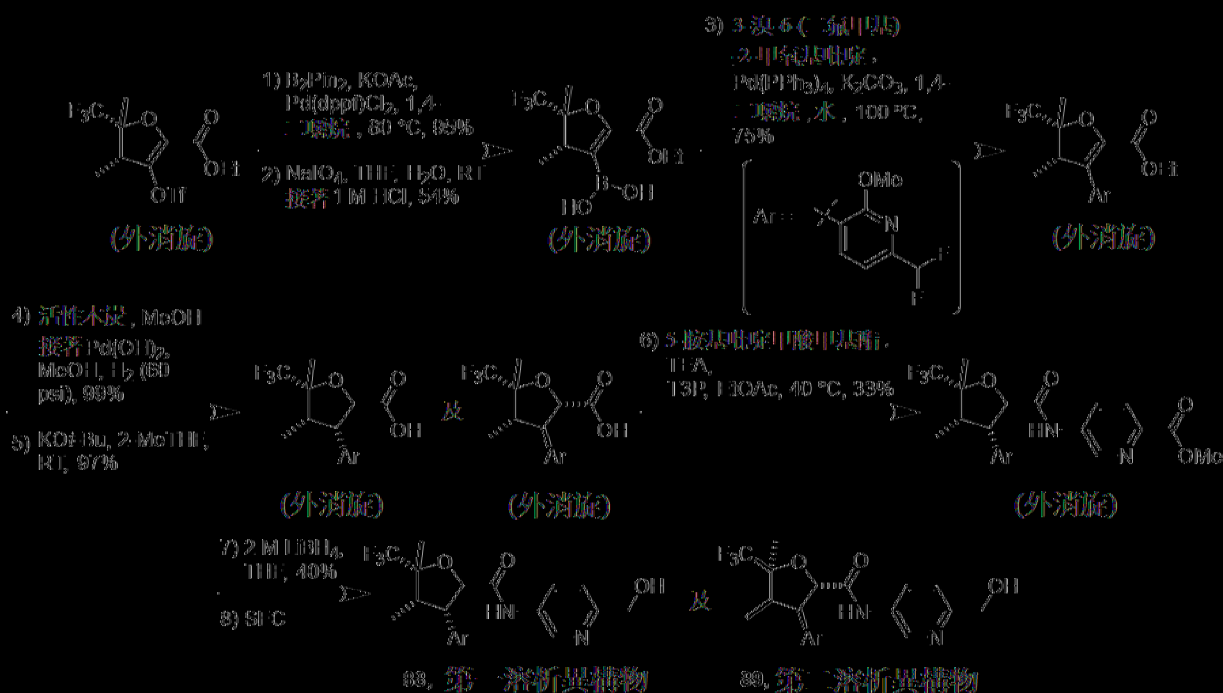
【0366】 以下化合物係使用類似於實例10中所闡述之方法製得, 唯在布赫瓦爾德偶合(Buchwald coupling)步驟2中使用不同的偶合搭配物:

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
84	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>R</i>)-1-羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 474.1578, 實驗值 475.4 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 473.4 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 3.23分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 9.3, 6.3 Hz, 2H), 5.28 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H), 4.72 -4.64 (m, 1H), 4.25 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H) ppm °
85	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-((<i>S</i>)-1-羥基乙基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 474.1578, 實驗值 475.5 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 473.4 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 3.23分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.66 -8.62 (m, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.4 Hz, 2H), 5.29 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.71 -4.64 (m, 1H), 4.24 (dd, <i>J</i> = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.76 -0.71 (m, 3H) ppm °
86	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(5-(羥基甲基)吡嗪-2-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 461.1374, 實驗值 462.4 (<i>M</i> +1) ⁺ ; 460.4 (<i>M</i> -1) ⁻ ; 滯留時間: 3.19分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.18 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dd, <i>J</i> = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.26 -7.09 (m, 2H), 5.53 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.25 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.27 (dd, <i>J</i> = 10.5, 7.6 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 2.78 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.75 -0.69 (m, 3H) ppm °

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
87	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- <i>N</i> -(6-(二氟甲基)-2-甲氧基嘧啶-3-基)-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 490.1527, 實驗值 491.3 (M+1) ⁺ ; 489.3 (M-1); 滯留時間: 3.04分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> : 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> : 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> : 10.4, 6.6 Hz, 2H), 5.29 (t, <i>J</i> : 5.4 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> : 10.4 Hz, 1H), 5.01 (t, <i>J</i> : 5.5 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> : 5.4 Hz, 2H), 4.50 (d, <i>J</i> : 5.5 Hz, 2H), 4.25 (dd, <i>J</i> : 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> : 2.1 Hz, 3H), 2.77 (p, <i>J</i> : 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.78-0.67 (m, 3H) ppm.

實例11

rel-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基嘧啶-3-基)-*N*-(6-(經基甲基)嘧啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(88), 及
rel-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基嘧啶-3-基)-*N*-(6-(經基甲基)嘧啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(89)



步驟1:

【0367】 向側面裝有溫度計及空氣冷凝器之3頸1公升燒瓶中添加 *rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-3-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(42 g, 108.7 mmol)及1,4-二噁烷(500 mL)。攪拌混合物，脫氣且用氮氣吹掃。添加KOAc (32 g, 326.1 mmol)，之後添加雙(頻哪醇)二硼(32 g, 126.0 mmol)。將反應混合物抽真空且用氮氣回填(×3個循環)。添加Pd(dppf)Cl₂ (4 g, 5.467 mmol)，且將混合物加熱至80°C持續20 h。使反應混合物冷卻至環境溫度，且使其在乙酸乙酯(300 mL)與水(100 mL)之間分配。經由矽藻土墊過濾混合物，用乙酸乙酯(5 × 100 mL)洗滌直至不再有產物析出為止。分離濾液相。用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取水層。使合併的有機層穿過Whatmann相分離濾紙。將濾液在真空中濃縮，得到47 g褐色油狀物。藉由急速層析(Florisil (矽酸鎂)，100%庚烷)進行純化得到呈黏稠黃色油狀物之 *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(47 g, 95%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.33 -4.23 (m, 2H), 3.27 -3.18 (m, 1H), 1.55 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.28 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 364.1669，實驗值365.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.1分鐘。

步驟2：

【0368】 將 *rac*-(4*S*,5*R*)-4,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(47 g)溶解於水(50 mL)與THF (100 mL)之混合物中。添加過碘酸鈉(50 g, 233.8 mmol)，且將反應物在環境溫度下攪拌1 h。利用冰浴冷卻反應混合物。添加1 M HCl (60 mL)，且將反應混合物攪拌1 h。用水(50 mL)及乙酸乙酯(100 mL)稀

釋該混合物。過濾白色固體且用乙酸乙酯洗滌。將濾液用硫代硫酸鈉(在每次洗滌時劇烈振盪以去除痕量碘) (3 × 50 ml)、之後鹽水溶液洗滌。使合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮，得到乳霜狀固體(23 g)，將該固體進一步與冷庚烷一起研磨，得到呈白色固體之*rac*-((4*S*,5*R*)-2-(乙氧基羰基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-3-基)硼酸(16.66 g, 54%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氫仿-*d*) δ 6.84 (s, 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (dq, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 282.08865，實驗值 281.2 ($\text{M}-1$) $^-$ ；滯留時間：0.75分鐘。

步驟3：

【0369】將 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (82 mg, 0.07096 mmol)及 K_2CO_3 水溶液(3.5 mL, 2 M, 7.000 mmol)相繼添加至*rac*-((4*S*,5*R*)-2-(乙氧基羰基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-3-基)硼酸(1 g, 3.546 mmol)及3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(902 mg, 3.789 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中。將反應物在100°C下攪拌加熱5 h。再添加30 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，且將混合物在回流下攪拌30 min。使反應混合物在水與乙酸乙酯之間分配。添加鹽水水溶液以幫助分離各層。分離水相且用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO_4)且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於庚烷中之0%至25% EtOAc)進行純化得到呈無色油狀物之*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(1.05 g, 75%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氫仿-*d*) δ 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (q, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 1.1$ Hz,

3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.06 (dq, J = 7.3, 2.2 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 395.1156，實驗值396.3 (M+1)⁺；滯留時間：1.05分鐘。

步驟4：

【0370】將*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)-4,5-二氫呋喃-2-甲酸乙基酯(670 mg, 1.695 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液與活性木炭一起攪拌3 h。過濾混合物，且在氮氣下添加至帕爾瓶(Parr bottle)中之Pd(OH)₂ (505 mg, 20 % w/w, 0.7192 mmol)中。將該瓶與帕爾振盪器(Parr shaker)連接，且在氮氣(60 psi，4巴)下在環境溫度下攪動整個週末。經由矽藻土墊過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯與*rac*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯之混合物(670 mg, 99%)，其為2種主要非鏡像異構物，比率為約1:0.7。ESI-MS m/z 計算值 397.13126，實驗值398.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.03及1.08分鐘。

步驟5：

【0371】將第三丁醇鉀(398 mg, 3.547 mmol)添加至*rac*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯與*rac*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸乙基酯之混合物(700 mg, 1.762 mmol)於2-MeTHF (20 mL)中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌30 min。藉由添加2 M HCl溶液淬滅反應物，且在水與EtOAc之間分配。分離有機層且用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃

縮，得到 *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與 *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物 (630 mg, 97%)，其呈黃色油狀物且為2種主要非鏡像異構物，比率為約 1:0.8。ESI-MS *m/z*計算值 369.09995，實驗值368.1 (M-1)⁻；滯留時間：0.56及0.58分鐘。

步驟6：

【0372】將三乙胺(225 μ L, 1.614 mmol)及T3P (450 μ L, 50 % w/w, 0.7559 mmol)相繼添加至5-胺基吡啶甲酸甲基酯(102.5 mg, 0.6737 mmol)以及 *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸與 *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸之混合物(200 mg, 0.5416 mmol)於乙酸乙酯(4 mL)中之溶液中。將反應混合物在40°C下攪拌隔夜。使混合物在水與EtOAc之間分配。用EtOAc萃取水層。將合併的有機相用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於庚烷中之0%至90% EtOAc)進行純化得到 *rac*-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)吡啶甲酸甲基酯(89 mg, 33%)，其呈黃色膠狀物且含有少量其他立體異構物。¹H NMR (500 MHz，氯仿-*d*) δ 8.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.52 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.09 -4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (p, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.77 (dd, *J* = 7.7, 2.3 Hz, 3H)

ppm。ESI-MS m/z 計算值 503.14795，實驗值504.3 (M+1)⁺；502.2 (M-1)⁻；滯留時間：0.97分鐘。

步驟7：

【0373】將LiBH₄ (75 μL，於THF中之2 M溶液，0.1500 mmol)添加至*rac*-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺基)吡啶甲酸甲基酯(40 mg, 0.07946 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。再添加50 μl於THF中之2 M LiBH₄溶液，且將混合物再攪拌2 h。藉由添加2 M HCl溶液淬滅反應物。在真空中濃縮混合物。藉由反相HPLC-MS進行純化得到*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-*N*-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(15 mg, 40%)。ESI-MS m/z 計算值 475.15305，實驗值476.3 (M+1)⁺；474.3 (M-1)⁻；滯留時間：3.11分鐘。

步驟8：

【0374】在來自Berger Instruments之Minigram SFC儀器上，藉由手性SFC使用來自Daicel之Chiralcel OD-H管柱，5 μm粒徑，25 cm × 10 mm (移動相：25% IPA:MeCN 1:1 (含有0.2% DMIPA)，75% CO₂。流量：10 mL/min。)分離*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-*N*-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺之鏡像異構物(15 mg, 0.032 mmol)：

【0375】第一溶析異構物(rt = 2.70 min)：*rel*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-*N*-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**88**, 5 mg, 54%)。¹H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 -8.05 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.24 -4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.94 -2.83 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.70 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH。ESI-MS m/z 計算值 475.15305 , 實驗值476.4 (M+1)⁺ ; 474.4 (M-1)⁻ ; 滯留時間 : 3.11分鐘。

【0376】 第二溶析異構物(rt = 3.42 min) : *rel*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-*N*-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(**89**, 6 mg, 65%)。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 -4.12 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.69 (d, J = 7.4 Hz, 3H) ppm ; 未觀察到醇OH。ESI-MS m/z 計算值 475.15305 , 實驗值476.4 (M+1)⁺ ; 474.4 (M-1)⁻ ; 滯留時間 : 3.11分鐘。

【0377】 以下化合物係使用實例11中所闡述之方法製得，唯鈴木偶合步驟3中所用之條件為實例9步驟2中所闡述之彼等條件，且偶合搭配物為1-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯而非3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶。在氫氣大氣壓下進行還原步驟4。醯胺偶合步驟6之條件為實例9步驟5中所闡述之彼等條件，使用6-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)吡啶-3-胺作為偶合搭配物。不需要LiBH₄還原步驟7。藉由手性SFC使用(*R,R*)-Whelk-O1管柱，21 × 250 mm (移動相：10%至25% IPA (含有20 mM 氨)，90%至75% CO₂。流量：100 mL/min。)進行分離步驟8。使用TFA

(過量)及DCM作為溶劑，在環境溫度下隔夜進行TBS去保護步驟作為序列中之最後一步：

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
90	<i>rel</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第一溶析峰, rt = 1.06 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 492.14838, 實驗值 493.3 (M+1) ⁺ ; 491.2 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.16分鐘	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 -7.06 (m, 3H), 5.34 (s, 1H), 5.13 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32 (dd, J = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.82 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。
91	<i>rel</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺 (前體係藉由SFC在(<i>R,R</i>)-Whelk-O1管柱上之第二溶析峰, rt = 1.51 min)	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 492.14838, 實驗值 493.3 (M+1) ⁺ ; 491.3 (M-1) ⁻ ; 滯留時間: 3.16分鐘	

實例12

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(羥基甲基)吡啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(19)

第 217 頁(發明說明書)

添加至(*R*)-3-(4-(苄基氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)呋喃-2(*5H*)-酮(3 g, 7.311 mmol)於MeOH (300 mL)及THF (60 mL)中之溶液中。逐份添加NaBH₄ (1.4 g, 37.00 mmol)，且在-40°C下攪拌反應混合物。經2 h時期再添加6次NiCl₂·6H₂O (1.8 g, 7.573 mmol)及NaBH₄ (1.4 g, 37.00 mmol)。添加NH₄Cl (100 mL飽和水溶液)，且用DCM (100 mL)萃取混合物。使有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-氟-4-羥基-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)二氫呋喃-2(*3H*)-酮(2.3 g, 98%)。ESI-MS *m/z*計算值 322.08282，實驗值321.4 (M-1)⁻；滯留時間：0.79分鐘。

步驟3：

【0380】 在-78°C下在氮氣氛下向(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-氟-4-羥基-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)二氫呋喃-2(*3H*)-酮(2.3 g, 7.137 mmol)於DCM (40 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DIBAL (15 mL, 1 M於DCM中, 15 mmol)。在-78°C下攪拌反應混合物。藉由添加NH₄Cl (100 mL飽和水溶液)及羅謝爾鹽(Rochelle's salt)(100 mL 30% w/w水溶液)淬滅反應混合物。在環境溫度下劇烈攪拌所得混合物，直至達成清晰之相分離為止。使有機層經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-氟-4-羥基-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-醇(2.3 g, 99%)。ESI-MS *m/z*計算值 324.09848，實驗值323.4 (M-1)⁻；滯留時間：0.73分鐘。

步驟4：

【0381】 向(3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-氟-4-羥基-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-醇(380 mg, 1.172 mmol)於DCM (4 mL)中之溶液

中添加DMAP (210 mg, 1.719 mmol)及乙酸酐(700 μ L, 7.419 mmol)。在環境溫度下攪拌反應混合物。在反應完成後，藉由添加NaHCO₃ (30 mL飽和水溶液)淬滅混合物。用DCM (20 mL)稀釋混合物且用DCM (10 mL)萃取。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(24 g SiO₂，於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到(3*S*,4*S*,5*R*)-乙酸3-(4-乙醯氧基-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基酯(470 mg, 98%)，其在C₂位置處為差向異構物之混合物。ESI-MS *m/z*計算值 408.1196，實驗值407.3 (M-1)⁻；滯留時間：1.01分鐘。

步驟5：

【0382】 在-78°C下將TMSCN (400 μ L, 3.000 mmol)及BF₃.OEt₂ (1000 μ L, 8.103 mmol)相繼添加至(3*S*,4*S*,5*R*)-乙酸3-(4-乙醯氧基-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-基酯(470 mg, 1.151 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中。將反應混合物在-78°C下攪拌30 min，且接著使其升溫至環境溫度。在反應完成後，用NaHCO₃ (60 mL飽和水溶液)淬滅混合物。用DCM (3 \times 30 mL)萃取混合物。使合併的有機萃取物經乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到乙酸4-((3*S*,4*S*,5*R*)-2-氟基-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)-2-氟-3-甲氧基苯基酯(400 mg, 93%)。ESI-MS *m/z*計算值 375.10938，實驗值374.5 (M-1)⁻；滯留時間：1.0分鐘。

【0383】 向乙酸4-((3*S*,4*S*,5*R*)-2-氟基-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-3-基)-2-氟-3-甲氧基苯基酯於MeOH (7 mL)中之溶液中添加NaOMe溶液(800 μ L, 25 % w/w於MeOH中, 3.498 mmol)，且將反應混合物在環

境溫度下攪拌隔夜。添加飽和檸檬酸溶液，且將反應混合物在環境溫度下攪拌4 h。用DCM (2 × 30 mL)萃取混合物。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-氟-4-羥基-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(380 mg, 90%)。ESI-MS *m/z*計算值 366.10904，實驗值365.4 (M-1)⁻；滯留時間：0.87分鐘。

步驟6：

【0384】將2-氯-2,2-二氟乙酸鈉(1.1 g, 7.168 mmol)添加至(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-氟-4-羥基-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(1.01 g, 2.757 mmol)及Cs₂CO₃ (2.7 g, 8.287 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物中。將反應混合物加熱至90°C。在反應完成後，使混合物在DCM (20 mL)與水(50 mL)之間分配。使有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(12 g SiO₂，於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(500 mg, 44%)。ESI-MS *m/z*計算值 416.10583，滯留時間：0.87分鐘；無質量電離。

步驟7：

【0385】在環境溫度下向(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(180 mg, 0.4324 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加KO-*t*-Bu (200 mg, 1.782 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌5 min。藉由添加NH₄Cl (3 mL飽和水溶液)淬滅反應混合物，且用DCM (3 mL)稀釋。分離有機層，且將水

相用DCM (5 mL)洗滌。使合併的有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，得到(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(100 mg, 58%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值 402.09018，實驗值401.4 (M-1)⁻；滯留時間：0.6分鐘。

步驟8

【0386】將草醯氯(25 μL, 0.287 mmol)添加至(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲酸(50 mg, 0.124 mmol)及DMF (2 μL, 0.026 mmol)於DCM (500 μL)中之溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌30 min。在真空中濃縮反應混合物，接著溶解於DCM (1 mL)中且用Et₃N (25 μL, 0.179 mmol)及苯甲酸(5-胺基嘧啶-2-基)甲基酯處理。將混合物在環境溫度下攪拌1 h，且接著藉由添加MeOH (100 μL)淬滅。將混合物在真空中濃縮。藉由急速層析進行純化得到苯甲酸[5-[[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]胺基]嘧啶-2-基]甲基酯(23 mg, 29%)，其立即用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值 613.16473，實驗值614.7 (M+1)⁺；612.6 (M-1)⁻；滯留時間：3.77分鐘。

步驟9：

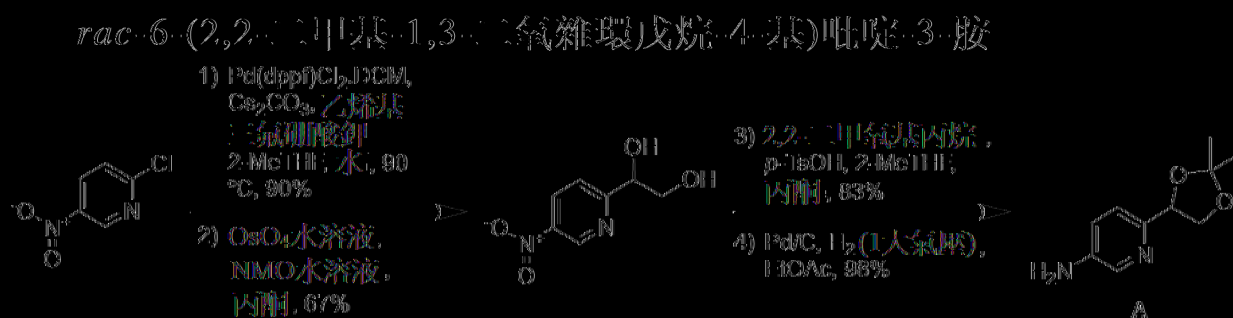
【0387】在環境溫度下攪拌苯甲酸[5-[[[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-[4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基-苯基]-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-羰基]胺基]嘧啶-2-基]甲基酯(23 mg)於MeOH (0.5 mL)/NaOMe (60 μL, 25% w/w, 0.2624 mmol)中之溶液。在反應完成後，將混合物在真空中濃縮。藉由急速層析(4 g SiO₂，於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)-*N*-(2-(羥基甲基)吡啶-5-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺(4.5 mg, 7%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 7.33 (t, *J* = 73.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.12 -7.05 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.78 (p, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 0.73 (dd, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 3H) ppm。未觀察到OH醇。ESI-MS *m/z*計算值 509.13855，實驗值 510.6 (M+1)⁺；508.5 (M-1)⁻；滯留時間：3.15分鐘。

【0388】以下化合物係使用實例12中所闡述之方法製得，唯在步驟8中使用6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]吡啶-3-胺作為偶合搭配物。使用TFA/DCM/水(5 mL，9:3:1比率)且在50°C下加熱30 min，步驟9由TBS去保護替代。

化合物編號	化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
18	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-(二氟甲氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-4,5-二甲基-5-(三氟甲基)四氫呋喃-2-甲醯胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 508.14328，實驗值 509.6 (M+1) ⁺ ；507.6 (M-1) ⁻ ；滯留時間：3.22分鐘。	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.43 -7.37 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 74 Hz, 1H), 7.20 -7.14 (m, 1H), 7.12 -7.06 (m, 1H), 5.34 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.09 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 2.77 (p, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H) ppm。

中間體A



步驟1:

[0389] 將Cs₂CO₃ (100 g, 306.92 mmol)添加至2-氯-5-硝基-吡啶 (25 g, 157.69 mmol)及乙烯基三氟硼酸鉀(25 g, 186.64 mmol)於2-MeTHF (250 mL)及水(25 mL)中之攪拌溶液中。將混合物用氮氣脫氣5 min。添加Pd(dppf)Cl₂.DCM (6.25 g, 7.65 mmol)，且將反應混合物用氮氣再次脫氣。將反應混合物在90°C下攪拌6 h。在真空中濃縮混合物，且使其在乙酸乙酯(125 mL)與水(40 mL)之間分配。分離有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(SiO₂，於己烷中之5%至20%乙酸乙酯)進行純化得到呈淺褐色固體之5-硝基-2-乙烯基吡啶(22 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.38 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.44 (d, J = 17.36 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.8 Hz, 1H) ppm。ESI-MS m/z計算值 150.0429，實驗值151.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.59分鐘。

步驟2:

[0390] 將NMO (104 mL, 50% w/v水溶液, 443.89 mmol)及OsO₄ (19 mL, 4% w/v水溶液, 2.989 mmol)添加至5-硝基-2-乙烯基吡啶(22 g, 146.53 mmol)於丙酮(250 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌3 h。在真空中去除丙酮，且用乙酸乙酯(150 mL)分配混合物。分離有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(SiO₂，

於己烷中之20%至80%乙酸乙酯)進行純化得到呈灰白色固體之*rac*-1-(5-硝基吡啶-2-基)乙烷-1,2-二醇(18 g, 67%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (br s, 1H), 8.60 -8.57 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.73 -4.71 (m, 1H), 3.75 -3.73 (m, 1H), 3.59 -3.56 (m, 1H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 184.0484，實驗值185.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.46分鐘。

步驟3：

【0391】將*p*-TsOH (30 mg, 0.028 mL, 0.174 mmol)及2,2-二甲氧基丙烷(338.80 mg, 0.4 mL, 3.253 mmol)添加至*rac*-1-(5-硝基吡啶-2-基)乙烷-1,2-二醇(295 mg, 1.602 mmol)於2-MeTHF (5 mL)及丙酮(5 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌16 h。用NaHCO₃溶液(7 mL)淬滅反應混合物。將混合物在真空中濃縮且添加乙酸乙酯(50 mL)。使混合物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(SiO₂，於己烷中之5%至10%乙酸乙酯)進行純化得到呈灰白色固體之*rac*-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-5-硝基吡啶(300 mg, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33(br s, 1H), 8.63 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 224.0797，實驗值225.3 (M+1)⁺；滯留時間：3.24分鐘。

步驟4：

【0392】將Pd/C (10 wt%載量，濕，Degussa, 285 mg, 0.268 mmol)添加至*rac*-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)-5-硝基吡啶(2 g, 8.920 mmol)於乙酸乙酯(60 mL)中之溶液中。將反應混合物用氬氣脫氣5 min，

且在氫氣囊氣氛下攪拌6 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液在真空中濃縮，得到呈淺黃色膠狀物之*rac*-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(1.7 g, 98%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.92 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 194.1055，實驗值195.2 (M+1)⁺；滯留時間：1.41分鐘。

【0393】以下中間體係使用類似於中間體A中所闡述之方法製得，唯在步驟1中使用(E)-三氟(丙-1-烯-1-基)硼酸鉀代替乙烯基三氟硼酸鉀，且氫化步驟4中所用之溶劑係EtOAc與EtOH之混合物代替EtOAc：

化合物名稱	LC/MS	NMR (位移, ppm)
<i>rac</i> -6-((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,2,5-三甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺	ESI-MS <i>m/z</i> 計算值 208.1212，實驗值 209.0 (M+1) ⁺ ；滯留時間：1.39分鐘	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 3H) ppm。

中間體B

rac-6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-甲氧基乙基)吡啶-3-胺

【0397】 在來自 Waters 之 Prep-100 SFC 儀器上，藉由使用來自 Daicel 之 Chiralpak IB 管柱，5 μm 粒徑，25 cm \times 20 mm (移動相：7% MeOH (含有 20 mM 氨)，93% CO_2 。流量：100 mL/min。) 分離 *rac*-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(9g, 46.34 mmol)：

【0398】 第一溶析異構物(**rt = 0.90 min**)：(*S*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(4.4 g, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (dd, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.92 (dd, $J = 7.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.0, 7.4$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 194.10553，實驗值 195.2 ($\text{M}+1$) $^+$ ；滯留時間：0.43 分鐘。

【0399】 第二溶析異構物(**rt = 1.09 min**)：(*R*)-6-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)吡啶-3-胺(4.6 g, 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (dd, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.97 -4.88 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 8.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.0, 7.4$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 194.10553，實驗值 195.2 ($\text{M}+1$) $^+$ ；滯留時間：0.43 分鐘。

中間體E

rac-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-胺

× 200 mL) 萃取。使合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。使殘餘物自EtOAc中重結晶，得到呈黃色固體之(2-乙基嘧啶-5-基)胺基甲酸苄基酯(15.61 g, 63%)。 ^1H NMR (250 MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (s, 1H), 7.50 -7.32 (m, 5H), 6.85 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H), 6.78 (bs, 1H), 6.51 (dd, $J = 17.4, 1.7$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H) ppm；未觀察到NH胺基甲酸酯。ESI-MS m/z 計算值 255.1008，實驗值256.4 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：2.43分鐘。

步驟3：

【0402】 向(2-乙基嘧啶-5-基)胺基甲酸苄基酯(6 g, 23.504 mmol)於丙酮(380 mL)及水(60 mL)中之溶液中相繼添加NMO (3 g, 25.609 mmol)及於第三丁醇中之四氧化鐵(5 mL, 2.5% w/w, 0.4917 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物傾倒在飽和 NH_4Cl 水溶液(100 mL)上，且用EtOAc (3 × 100 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。自DCM中研磨殘餘物。藉由過濾收集固體，在真空中乾燥，得到*rac*-(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)胺基甲酸苄基酯(4.87 g, 72%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 7.45 -7.35 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 5.15 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.60 -4.56 (m, 2H), 3.74 -3.68 (m, 1H), 3.65 -3.59 (m, 1H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 289.1063，實驗值290.0 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：2.46分鐘。

步驟4：

【0403】 將PPTS (2.42 g, 9.6298 mmol)添加至*rac*-(2-(1,2-二羥基乙基)嘧啶-5-基)胺基甲酸苄基酯(13.80 g, 45.318 mmol)於2,2-二甲氧基丙

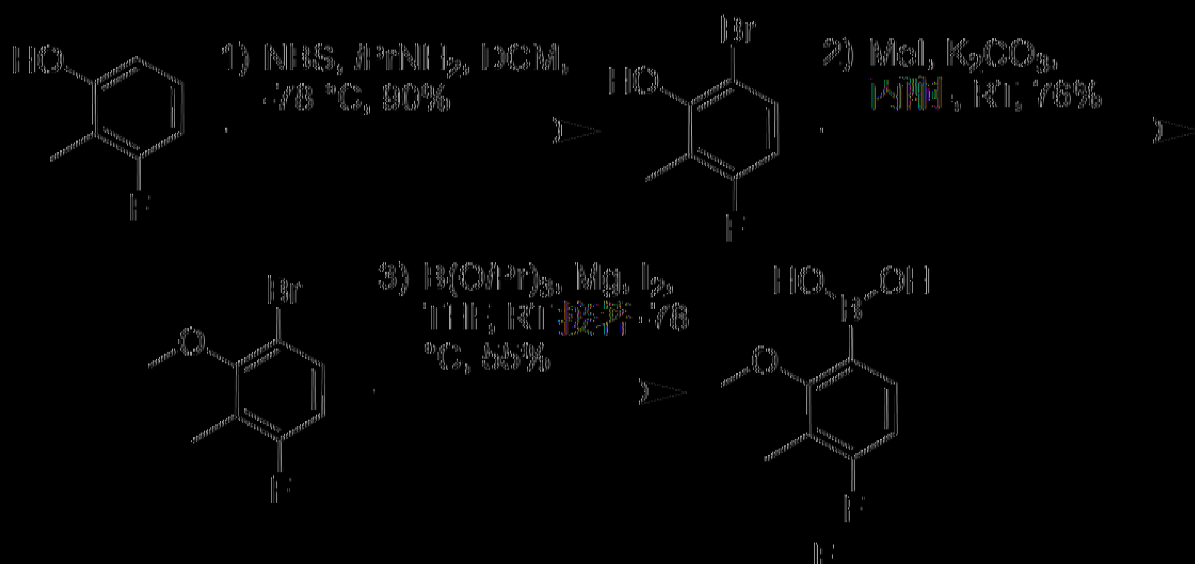
烷(100 mL)中之溶液中。將反應混合物在60°C下攪拌隔夜。用水(200 mL)稀釋混合物且用EtOAc (3 × 150 mL)萃取。使合併的有機層經乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(220 g SiO₂，於己烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到呈白色固體之(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-基)胺基甲酸苄基酯(15.1 g, 99%)。ESI-MS *m/z*計算值 329.1376，實驗值330.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.38分鐘。

步驟5：

【0404】 將*rac*-(2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-基)胺基甲酸苄基酯(15.6 g, 44.998 mmol)於乙醇(600 mL)中之溶液充分脫氣且用氮氣吹掃。將反應物置於氮氣氛(氣囊)下且攪拌5 h。在矽藻土床上過濾混合物。將濾液在真空中濃縮。將乳霜狀固體用冷的Et₂O洗滌且在真空中乾燥，得到*rac*-2-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)嘧啶-5-胺(7.58 g, 83%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.94 (dd, J = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 195.1008，實驗值195.9 (M+1)⁺；滯留時間：0.77分鐘。

中間體F

4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸



步驟1：

[0405] 將異丙胺(23.460 g, 34.5 mL, 396.89 mmol)緩慢添加至3-氟-2-甲基-苯酚(50 g, 396.42 mmol)於DCM (2.5 L)中之攪拌溶液中。使反應混合物冷卻至-78°C。經2 h 10 min逐份添加NBS (10 g, 393.29 mmol)，且將混合物再攪拌30 min。使混合物升溫至25°C。添加2 N HCl (500 ml)，且將混合物攪拌15 min。分離有機層且在真空中濃縮，保持水浴在15°C。將己烷(500 ml)添加至殘餘物中，且將混合物攪拌10 min。過濾混合物且將液體在真空中濃縮，保持水浴在15°C，得到呈淺褐色油狀物之6-溴-3-氟-2-甲基-苯酚(13 g, 90%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.24-7.21 (m, 1H), 6.55 (t, J : 8.8Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm。

步驟2：

[0406] 在環境溫度下向6-溴-3-氟-2-甲基-苯酚(40 g, 195.10 mmol)於丙酮(400 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(135 g, 976.80 mmol)。將反應混合物在25°C下攪拌10 min。經10 min逐滴添加碘甲烷(39 g, 177.105 mL, 274.77 mmol)，且將混合物在25°C下攪拌16 h。過濾反應混合物，且用丙酮(50 mL)洗滌固體殘餘物。將母液在減壓下在15°C下濃縮。添加己

烷(200 ml)，且將混合物攪拌15 min。收集固體且用己烷(8 ml)洗滌。將母液在減壓下在15°C下濃縮。藉由蒸餾(520 mm Hg, 192°C-196°C)進行純化得到1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲苯(32.4 g, 76%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.72 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm。

步驟3：

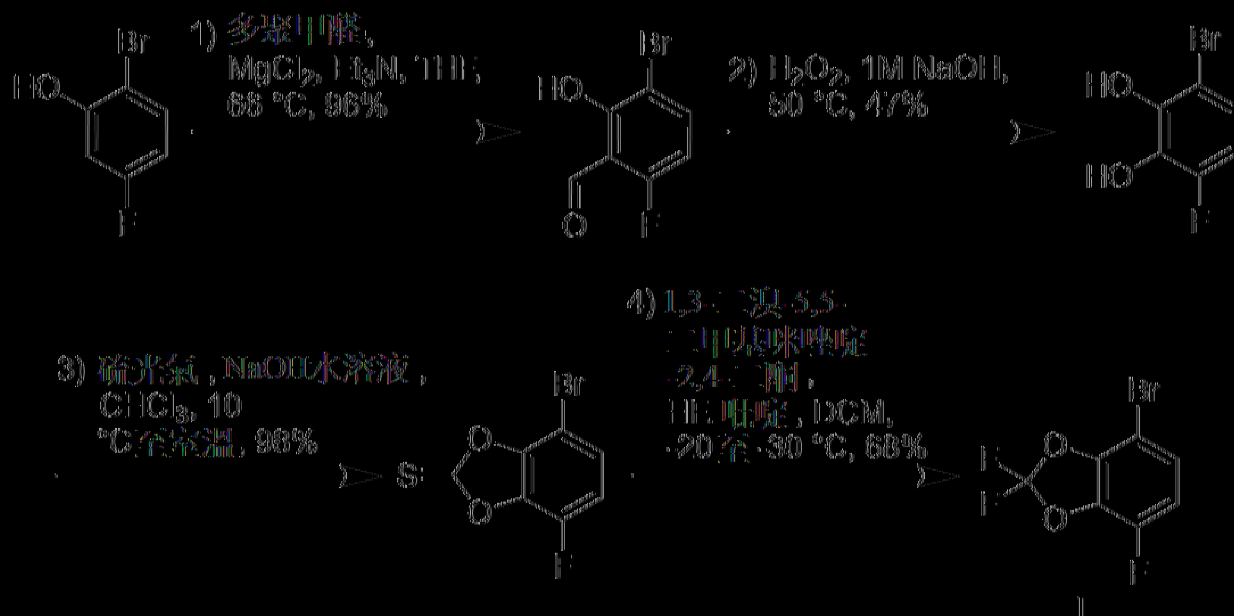
【0407】在25°C下將碘(50 mg, 0.1970 mmol)添加至Mg屑(5 g, 205.72 mmol)於THF (50 ml)中之攪拌混合物中。攪拌混合物，直至反應變成澄清淺黃色。在環境溫度下逐滴添加1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲苯(2.5 g, 11.4 mmol)。當觀察到反應起始時，逐滴添加1-溴-4-氟-2-甲氧基-3-甲苯(22.5g ,102.71 mmol)於THF (200 ml)中之剩餘溶液。將混合物攪拌40 min。使反應物冷卻至-78°C，且逐滴添加硼酸三異丙酯(64.385 g, 79 mL, 342.34 mmol)。使混合物升溫至環境溫度且攪拌16 h。藉由添加2 N HCl水溶液(25 ml)淬滅反應物且攪拌15 min。用水(125 ml)稀釋混合物，且用乙酸乙酯(2 × 250 ml)萃取。分離有機層，用水(250 ml)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)且在真空中濃縮。在0°C下向殘餘物中添加己烷(25 ml)，且將混合物攪拌5 min。過濾所得固體，用10 ml急冷己烷洗滌且乾燥，得到(4-氟-2-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸(11.5 g, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (br s, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm。

中間體G

2-(3-(二氟甲基)-4-氟-2-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷

中間體I

4-溴-2,2,7-三氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯



步驟1：

(0410) 在氮氣下將三乙胺(23.232 g, 32 mL, 229.59 mmol)添加至多聚甲醛(20 g, 322.23 mmol)及 MgCl_2 (20 g, 210.06 mmol)於THF (500 mL)中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌10 min，之後添加2-溴-5-氟苯酚(20 g, 104.71 mmol)。將反應物加熱至回流持續2 h，接著使其冷卻至環境溫度。添加二乙醚(700 mL)，且將有機相用1 N HCl溶液(3 × 400 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到3-溴-6-氟-2-羥基苯甲醛(22 g, 96%)，其原樣用於下一步驟中。

步驟2：

(0411) 將 H_2O_2 (25.530 g, 23 mL, 30% w/v, 750.56 mmol)添加至3-溴-6-氟-2-羥基苯甲醛(22 g, 100.45 mmol)於NaOH (120 mL, 1 M, 120.00 mmol)中之溶液中，同時施加外部冷卻以保持溫度低於 50°C 。將反應混合物攪拌2小時。藉由將混合物傾倒於 NaHSO_3 溶液(120 mL)中淬滅反

應物。用乙酸乙酯(500 ml)萃取所得混合物。將有機相用飽和NaCl溶液(100 ml)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於己烷中之0%至5%乙酸乙酯)進行純化得到呈黃色/橙色油狀物之3-溴-6-氟苯-1,2-二醇(9.8 g, 47%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 9.65 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H) ppm。

步驟3：

【0412】 使3-溴-6-氟苯-1,2-二醇(2.3 g, 11.111 mmol)及硫光氣(1.5 g, 1 mL, 13.046 mmol)於氯仿(15 mL)中之混合物冷卻至 10°C 。在劇烈攪拌下經30 min逐滴添加NaOH (10 mL, 10% w/v, 25.002 mmol)。將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。在真空中濃縮該混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中。將有機溶液用水(30 mL)及飽和NaCl溶液(30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體之4-溴-7-氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-2-硫酮(2.7 g, 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (dd, $J = 9.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.1 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H) ppm。

步驟4：

【0413】 將吡啶氫氟酸鹽(9 mL, 70% w/v, 63.568 mmol)添加至冷卻至 -30°C 之4-溴-7-氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-2-硫酮(3.3 g, 13.250 mmol)於DCM (35 mL)中之溶液中。經30 min逐份添加1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑啉-2,4-二酮(4.6 g, 16.088 mmol)。將混合物在介於 -20°C 與 -30°C 之間攪拌2小時。藉由將混合物傾倒在5% NaHSO_3 溶液(9 ml)中淬滅反應混合物。將混合物攪拌10 min。分離有機層，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃

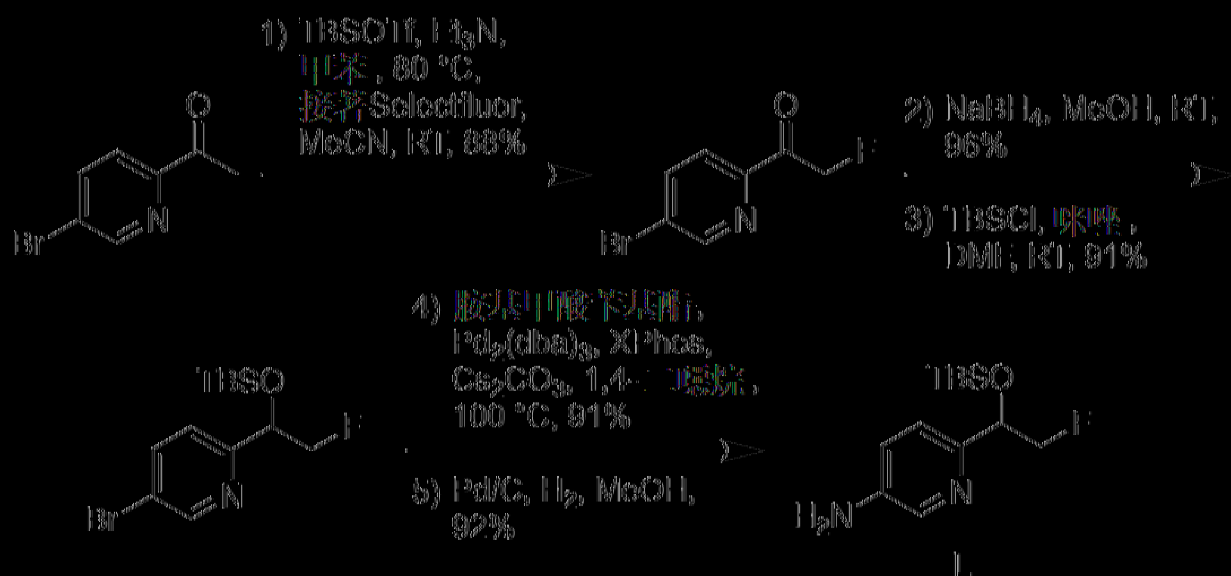
甲基酯(11.60 g, 39.57 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物用氮氣吹掃5 min。添加Pd(OAc)₂ (440.9 mg, 1.964 mmol)，且將反應混合物在回流下攪拌22 h。添加乙酸乙酯及NaOH (1 M)溶液。分離有機層，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(220 g SiO₂，於庚烷中之5%至35%乙酸乙酯)進行純化得到苯甲酸(5-((二苯基亞甲基)胺基)嘧啶-2-基)甲基酯(11.60 g, 39.57 mmol)，其原樣用於下一步驟中。ESI-MS *m/z*計算值 393.1477，實驗值394.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.04分鐘。

步驟3：

【0418】將苯甲酸(5-((二苯基亞甲基)胺基)嘧啶-2-基)甲基酯溶解於MeOH (100 mL)中，且用乙酸鈉(14.31 g, 174.4 mmol)及鹽酸脛胺(8.471 g, 121.9 mmol)處理。將混合物在環境溫度下攪拌7 h。在真空中濃縮反應物。將殘餘物溶解於DCM中，用水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(80 g SiO₂，於庚烷中之0%至100%乙酸乙酯)進行純化得到苯甲酸(5-胺基嘧啶-2-基)甲基酯(7.0338 g, 78%，經2步)。ESI-MS *m/z*計算值 229.0851，實驗值230.1 (M+1)⁺；滯留時間：0.55分鐘。

中間體L

6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶-3-胺



步驟1:

[0419] 在氮氣下將TBSCl (10.005 g, 8.7 mL, 37.849 mmol)添加至1-(5-溴吡啶-2-基)乙-1-酮(5 g, 24.996 mmol)及Et₃N (5.372 g, 7.4 mL, 53.092 mmol)於甲苯(80 mL)中之攪拌溶液中。將反應物加熱至80°C持續2 h。分離上部甲苯相且在減壓下濃縮，得到黃色油狀物。在環境溫度下向再溶解於乙腈(80 mL)中之該油狀物中添加Selectfluor (8.9 g, 25.123 mmol)。攪拌1 h後，將反應混合物在真空中濃縮。使殘餘物在水與EtOAc之間分配。用EtOAc (2 × 150 mL)萃取水相。使合併的有機層經乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之0%至10%乙酸乙酯)進行純化得到呈白色固體之1-(5-溴吡啶-2-基)-2-氟乙-1-酮(4.8 g, 88%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 46.8 Hz, 2H) ppm。

步驟2:

[0420] 在0°C下在氮氣下將硼氫化鈉(2.3 g, 60.794 mmol)逐份添加至1-(5-溴吡啶-2-基)-2-氟乙-1-酮(6.5 g, 29.813 mmol)於MeOH (80 mL)

中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌1 h。將反應混合物在真空中濃縮。使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分配。用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取水相。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到呈淺黃色油狀物之1-(5-溴吡啶-2-基)-2-氟乙-1-醇(6.3 g, 96%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.87 -4.46 (m, 3H) ppm。

步驟3：

【0421】在氮氣下將咪唑(4.2 g, 61.695 mmol)及TBSCl (5.45 g, 36.159 mmol)相繼添加至1-(5-溴吡啶-2-基)-2-氟乙-1-醇(4.2 g, 19.088 mmol)於DMF (25 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2 h。用乙酸乙酯及冰冷水分配反應混合物。用EtOAc (2 × 150 mL)萃取水層。將合併的有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於己烷中之0%至5%乙酸乙酯)進行純化得到呈無色油狀物之5-溴-2-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶(5.8 g, 91%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.02 (ddd, $J = 19.0, 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.69 -4.40 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 333.056，實驗值335.0 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：2.58分鐘。

步驟4：

【0422】藉由使氮氣鼓泡穿過15 min使5-溴-2-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶(200 mg, 0.598 mmol)於1,4-二噁烷(7 mL)中之

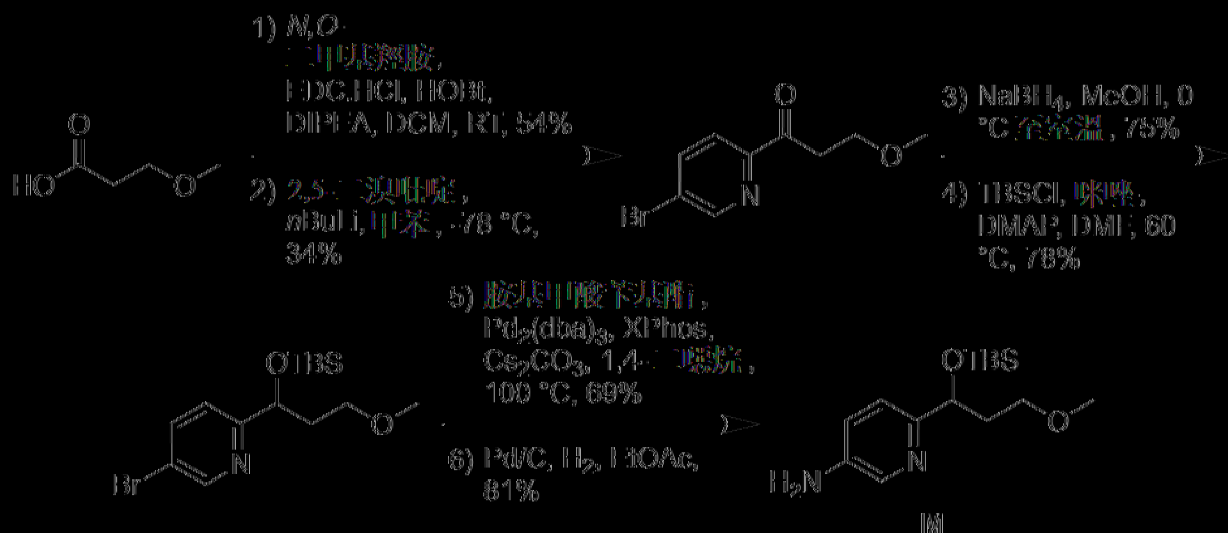
溶液脫氣。在氫氣下相繼添加碳酸鉍(403 mg, 1.237 mmol)、胺基甲酸苄基酯(140 mg, 0.926 mmol)、Xphos (45 mg, 0.094 mmol)及Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.044 mmol)。於預加熱油浴中將反應混合物加熱至100°C。將反應混合物在100°C下攪拌16 h。經由矽藻土墊過濾反應物。將濾液在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之15%至100%乙酸乙酯)進行純化得到呈黃色油狀物之(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶-3-基)胺基甲酸苄基酯(220 mg, 91%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 -7.20 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 4.99 -4.93 (m, 1H), 4.65 -4.34 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), -0.005 (s, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 404.1931，實驗值403.0 (M-1)⁻；滯留時間：2.24分鐘。

步驟5：

【0423】藉由使氫氣鼓泡穿過10 min使(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶-3-基)胺基甲酸苄基酯(2 g, 4.944 mmol)於MeOH (15 mL)中之攪拌溶液脫氣。添加Pd/C (120 mg, 0.988 mmol)，且將反應混合物在氫氣氛下攪拌3 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物。將濾液在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之10%至30%乙酸乙酯)進行純化得到呈淺黃色膠狀物之6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-2-氟乙基)吡啶-3-胺(1.24 g, 92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.88 -4.81 (m, 1H), 4.58 -4.25 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) ppm。ESI-MS *m/z*計算值 270.1564，實驗值271.1 (M+1)⁺；滯留時間：1.58分鐘。

中間體M

6-(1-((第3-甲氧基-2-甲氧基丙基)氨基)-3-甲氧基丙基)吡啶-3-胺



步驟1:

[0424] 將DIPEA (96.460 g, 130 mL, 146.35 mmol)、EDC.HCl (85 g, 443.40 mmol)、HOBT (50 g, 370.03 mmol)及N-甲氧基甘氨酸鹽酸鹽 (35 g, 358.81 mmol)相繼添加至3-甲氧基丙酸(30 g, 288.17 mmol)於DCM (800 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌16 h。用水 (500 mL)淬滅反應物且用DCM (2 × 500 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水(300 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於己烷中之10%至40%乙酸乙酯)進行純化得到呈褐色油狀物之N,3-二(甲氧基)-N-甲基丙醯胺(23 g, 54%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.65 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 147.0895，實驗值148.1 ($\text{M}+1$) $^+$ ；滯留時間：1.53分鐘。

步驟2:

[0425] 在 -78°C 下將 $n\text{BuLi}$ (2.5 mL, 2 M, 50.000 mmol)添加至2,5-

二溴吡啶(10 g, 42.213 mmol)於甲苯(300 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在-78°C下攪拌45 min。向混合物中添加*N*,3-二甲氧基-*N*-甲基丙醯胺(7.5 g, 50.961 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液，且在-78°C下繼續再攪拌30 min。用飽和氯化銨水溶液(200 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取水相。將合併的有機層用鹽水(200 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於己烷中之10%至15%乙酸乙酯)進行純化得到呈黃色油狀物之1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲氧基丙-1-酮(3.5 g, 34%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 242.9895，實驗值244.0 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：3.42分鐘。

步驟3：

【0426】在0°C下將硼氫化鈉(1.6 g, 42.292 mmol)添加至1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲氧基丙-1-酮(10 g, 43.467 mmol)於MeOH (100 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在0°C下攪拌30 min。藉由添加水(30 mL)淬滅混合物。將混合物在真空中濃縮。用水(100 mL)稀釋殘餘物且用乙酸乙酯(2 × 200 mL)萃取。將合併的有機層用鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮，得到呈淺黃色油狀物之1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲氧基丙-1-醇(8 g, 75%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.63 (quint, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.52 -3.46 (m, 1H), 3.41 -3.32 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.02 -1.94 (m, 1H), 1.78 -1.70 (m, 1H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 245.0051，實驗值245.8 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：2.75分鐘。

步驟4：

【0427】將咪唑(8.299 g, 121.90 mmol)及DMAP (1.142 g, 9.346 mmol)相繼添加至1-(5-溴吡啶-2-基)-3-甲氧基丙-1-醇(10 g, 40.634 mmol)於DMF (100 mL)中之攪拌溶液中。逐份添加TBSCl (9.187 g, 60.951 mmol)，且將混合物在60°C下攪拌3 h。藉由添加氯化銨水溶液(500 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(200 mL)萃取水相。使有機層經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之5%至10%乙酸乙酯)進行純化得到呈淺黃色油狀物之5-溴-2-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-甲氧基丙基)吡啶(12 g, 78%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.86-4.89 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.87-2.01 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm。ESI-MS *m/z* 計算值 359.0916，實驗值362.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.83分鐘。

步驟5：

【0428】藉由使氮氣鼓泡穿過30 min使5-溴-2-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-甲氧基丙基)吡啶(10 g, 27.750 mmol)、胺基甲酸苄基酯(6.3 g, 41.677 mmol)及碳酸銨(18 g, 55.246 mmol)之1,4-二噁烷(100 mL)懸浮液脫氣。在氮氣下在環境溫度下相繼添加Pd₂(dba)₃ (1.8 g, 1.966 mmol)及X-phos (1.9 g, 3.9856 mmol)。於預加熱油浴中將反應混合物加熱至100°C。將反應混合物在100°C下攪拌16 h。經由矽藻土墊過濾反應物。將濾液在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於己烷中之40%至50%乙酸乙酯)進行純化得到呈淺黃色油狀物之(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)胺基甲酸苄基酯(8.2 g, 69%)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 - 7.31 (m, 6H), 5.17 (s, 2H), 4.81 -4.78 (m, 1H), 3.47 -3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.90 -1.88 (m, 1H), 1.80 -1.75 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.16 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 430.2288，實驗值431.4 (M+1)⁺；滯留時間：2.38分鐘。

步驟6：

【0429】藉由使氫氣鼓泡穿過10 min使(6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-甲氧基丙基)吡啶-3-基)胺基甲酸苄基酯(8 g, 18.578 mmol)於乙酸乙酯(150 mL)中之溶液脫氣。添加Pd/C (3 g, 10% w/w, 2.819 mmol)，且將混合物在氫氣(氣囊)大氣壓下在環境溫度下攪拌18 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物，用更多的EtOAc洗滌。將濾液在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，於己烷中之40%至60%乙酸乙酯)進行純化得到呈淺黃色油狀物之6-(1-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-3-甲氧基丙基)吡啶-3-胺(4.5 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.5, 8.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.68 -4.65 (m, 1H), 3.43 -3.37 (m, 1H), 3.32 -3.24 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.83 -1.73 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.18 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 296.192，實驗值297.2 (M+1)⁺；滯留時間：2.16分鐘。

中間體N

3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶

用EtOAc (2 × 100 mL)洗滌。用EtOAc (2 × 50 mL)萃取母液。將合併的有機層用0.5 N NaOH水溶液(2 × 100 mL)洗滌。收集水層，藉由添加12 N HCl水溶液酸化且用DCM (2 × 100 mL)萃取。將合併的有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體之5-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲酸(3.1 g, 49%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (br s, 1H), 8.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 230.9531，實驗值232.0 ($\text{M}+1$) $^+$ ；滯留時間：1.34分鐘。

步驟3：

【0432】將碳酸鈉(1.5 g, 14.153 mmol)添加至5-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲酸(3 g, 12.929 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌溶液中。添加碘甲烷(3.8760 g, 1.7 mL, 27.308 mmol)，且將混合物在環境溫度下攪拌16 h。藉由添加冰冷水(50 mL)淬滅反應混合物。用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取水相。將合併的有機層用水(2 × 100 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體之5-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲酸甲基酯(2.02 g, 64%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 244.9688，實驗值246.1 ($\text{M}+1$) $^+$ ；滯留時間：3.21分鐘。

步驟4：

【0433】將二異丁基氫化鋁(14 mL，於甲苯中之25% w/v溶液，24.610 mmol)在-78°C下添加至5-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲酸甲基酯(2 g, 8.128 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度

下攪拌1 h。藉由添加飽和酒石酸鈉水溶液(50 mL)淬滅反應混合物。將混合物攪拌30 min，接著用DCM (3 × 100 mL)萃取。使合併的有機層經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，得到呈白色固體之(5-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)甲醇(1.62 g, 91%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 216.9738，實驗值 218.0 ($\text{M}+1$)⁺；滯留時間：2.93分鐘。

步驟5：

【0434】 將 MnO_2 (8 g, 92.021 mmol)添加至(5-溴-6-甲氧基-2-吡啶基)甲醇(1.6 g, 7.3378 mmol)於DCM (80 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌16 h。過濾反應混合物且在真空中濃縮，得到呈灰白色固體之5-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲醛(1.22 g, 77%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H) ppm。

步驟6：

【0435】 將DAST (1.9740 g, 1.5 mL, 12.246 mmol)在 -20°C 下緩慢添加至5-溴-6-甲氧基吡啶-2-甲醛(1.2 g, 5.5547 mmol)於DCM (30.000 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在環境溫度下攪拌16 h。藉由添加冰水淬滅反應混合物。藉由添加固體碳酸氫鈉將溶液之pH調整至8-10。收集有機相，用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO_2 ，100%己烷)進行純化得到呈淺黃色油狀物之3-溴-6-(二氟甲基)-2-甲氧基吡啶(900 mg, 65%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 -6.75 (m, 1H), 3.96

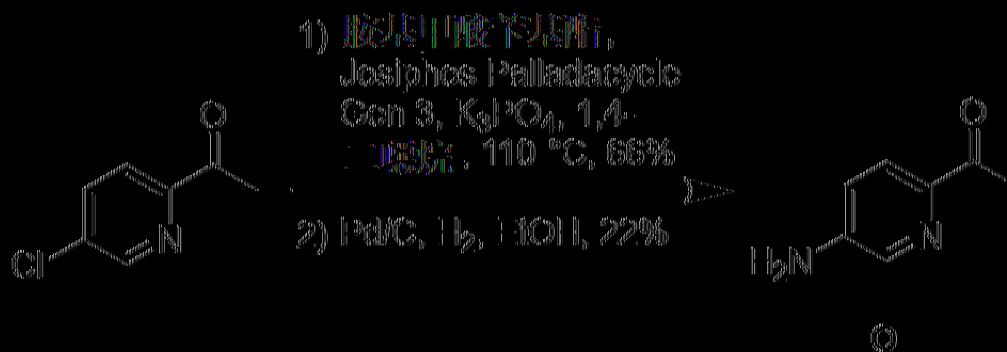
(s, 3H) ppm。

[(0436)] 以下中間體係使用中間體N步驟6中所闡述之方法製備，唯使用4-溴-2-氟-3-甲氧基苯甲醛作為起始材料：

化合物名稱	ILC/MS	NMR (位移, ppm)
1-溴-4-(二氟甲基)-3-氟-2-甲氧基苯	ESI-MS m/z 計算值 253.95541 ; 滯留時間 : 0.92 分鐘	^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ 7.35 (dd, J : 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (ddt, J : 8.5, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 6.77 (t, J : 54.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J : 1.5 Hz, 3H) ppm。

中間體O

1-(5-胺基吡啶-2-基)乙-1-酮



步驟1：

[(0437)] 使1-(5-氯吡啶-2-基)乙-1-酮(114 mg, 0.733 mmol)、胺基甲酸苄基酯(170 mg, 1.125 mmol)及 K_3PO_4 (310 mg, 1.460 mmol)之1,4-二噁烷(4 mL)懸浮液脫氣，且置於氮氣氛下。在氮氣下在環境溫度下添加Josiphos Palladacycle Gen 3 (36 mg, 0.039 mmol)。藉由使氮氣鼓泡穿過使懸浮液脫氣且在110°C下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至環境溫度且在水與EtOAc之間分配。用EtOAc進一步萃取水層。使合併的有機相經乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮。藉由急凍層析(SiO_2 ，於庚烷中之0%至100% EtOAc)進行純化得到(6-乙醯基吡啶-3-基)胺基甲酸苄基酯(130 mg, 66%)。 ^1H NMR (500 MHz, 氯仿- d) δ 8.55 (d, J : 2.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J

δ : 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J : 8.6 Hz, 1H), 7.46-7.31 (m, 5H), 6.98 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.68 (s, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 270.10043, 實驗值 271.3 (M+1)⁺; 269.3 (M-1)⁻; 滯留時間: 0.75分鐘。

步驟2:

[0438] 在氮氣下向含有Pd/C (190 mg, 10% w/w, 0.1785 mmol)之燒瓶中添加(6-乙酰基吡啶-3-基)胺基甲酸苄基酯(1.37 g, 5.069 mmol)於EtOAc (50 mL)中之溶液。將反應混合物脫氣且在氮氣大氣壓下攪拌隔夜。經由砂藻土墊過濾反應混合物。將濾液在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂, 0%至100%之3:1乙酸乙酯:EtOAc, 含有於庚烷中之2% NEt₃)進行純化得到呈淺褐色固體之1-(5-胺基吡啶-2-基)乙-1-酮(154 mg, 22%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 8.06 (d, J : 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J : 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J : 8.5, 2.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H) ppm; 未觀察到胺NEt₃。ESI-MS m/z 計算值 136.06366, 實驗值137.1 (M+1)⁺; 滯留時間: 0.31分鐘。

中間體P

2-(4-(苄基氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)乙酸



步驟1:

[0439] 將1-溴-3,4-二氟-2-甲氧基苯(5 g, 22.42 mmol)、苄基乙烯醚(9 mL, 66.49 mmol)、K₂CO₃ (3.7372 g, 27.04 mmol)、dppp (612.81 mg, 1.486 mmol)及Pd(OAc)₂ (151.96 mg, 0.677 mmol)於DMF (50 mL)及

H₂O (5 mL)中之混合物在95°C下在氮氣氛下加熱隔夜。在環境溫度下添加 2 M HCl (80 mL, 160.0 mmol)，且將混合物攪拌30 min。用EtOAc (2 × 20 mL)萃取混合物。將合併的有機萃取物用NaHCO₃ (10 mL飽和水溶液)、接著鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(120g SiO₂，於己烷中之0%至5% EtOAc)進行純化得到呈黃色油狀物之 1-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(2.687 g, 64%)。¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.50 (ddd, *J* = 9.0, 6.1, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H) ppm。 ¹⁹F NMR (376 MHz，氯仿-*d*) δ -129.21 (d, *J* = 19.0 Hz), -153.39 (d, *J* = 19.0 Hz) ppm。

步驟2：

【0440】 在室溫下向氫化鈉(1.05 g, 60% w/w, 26.253 mmol)於DMF (40 mL)中之攪拌懸浮液中添加苺醇(2.9 g, 26.818 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液，且將混合物攪拌5 min。添加1-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(5 g, 26.859 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌30 min。添加HCl (10 mL 2 N水溶液)及鹽水(100 mL)，且用EtOAc (100 mL，接著50 mL)萃取混合物。將合併的有機萃取物用鹽水(2 × 20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾且在真空中濃縮。藉由急速層析(SiO₂，於庚烷中之10%至30% EtOAc)進行純化得到呈黃色固體之1-(4-(苺基氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(5.03 g, 68%)。 ¹H NMR (400 MHz，氯仿-*d*) δ 7.51 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 5H), 6.76 (dd, *J* = 8.9, 7.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.58 (s, 3H) ppm。 ESI-MS *m/z*計算值 274.1005，實驗值273.02 (M-1)⁻；滯留時間：0.98分鐘。

步驟3：

【0441】將1-(4-(苄基氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-酮(14.8 g, 53.958 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液逐滴添加至 $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$ (24 g, 54.0 mmol)及過氯酸(50 mL, 60% w/v於水中, 298.63 mmol)於MeOH (200 mL)中之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌4.5 h。過濾反應混合物, 用MeOH (2 × 50 mL)洗滌。將濾液傾倒至水(1 L)中且用二氯甲烷(2 × 200 mL)萃取。將合併的有機萃取物用水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾且在真空中濃縮, 得到呈黃色油狀物之2-(4-苄基氧基-3-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲基酯(15.25 g, 84%)。 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.44-7.32 (m, 5H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.58 (s, 2H) ppm。ESI-MS m/z 計算值 304.1111, 實驗值305.19 ($M+1$)⁺; 滯留時間: 2.44分鐘。

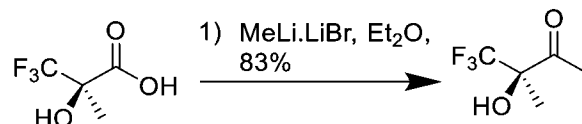
步驟4:

【0442】將2-(4-苄基氧基-3-氟-2-甲氧基-苯基)乙酸甲基酯(15.2 g, 49.949 mmol)添加至氫氧化鈉(6 g, 150.01 mmol)於MeOH (30 mL)及水(10 mL)中之溶液中。使溶液在室溫下靜置14 h, 得到橙色固體。用2 N氫氧化鈉溶液(200 mL)稀釋粗產物且用二氯甲烷(2 × 30 mL)洗滌。將水層用6 M鹽酸(100 mL)酸化且用二氯甲烷-異丙醇(9:1, 2 × 150 mL)萃取。使合併的有機萃取物經乾燥(Na_2SO_4), 過濾且在真空中濃縮, 得到呈橙色固體之2-(4-(苄基氧基)-3-氟-2-甲氧基苯基)乙酸(13.15 g, 85%)。 1H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 7.46-7.33 (m, 5H), 6.85 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H) ppm; 未觀察到OH酸。ESI-MS m/z 計算值 290.0954, 實驗值289.0

(M-1)⁻；滯留時間：2.19分鐘。

中間體Q

(R)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-酮



步驟1：

【0443】向乾燥且置於氮氣氛下之夾套玻璃反應器中裝填(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙酸(1.0 kg, 6.3261 mol)及二乙醚(10 L)。緩慢添加甲基鋰溴化鋰錯合物(3.4 L, 1.5 M於Et₂O中, 5.1000 mol), 同時有氣體逸出及熱形成。冷卻反應器以維持大約16°C之溫度。接著緩慢添加甲基鋰合溴化鋰(6.1 L, 2.2 M於Et₂O中, 13.420 mol)。在添加總計2個當量後, 氣體停止逸出且降低添加速率。將混合物在環境溫度下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至0°C, 且轉移至帶有水(6 L)、冰(2 L)及鹽水(2 L)之混合物之萃取燒瓶中。藉由添加檸檬酸(1.6 kg, 960.96 mL, 8.3280 mol)中和混合物且攪拌30 min。分離水相, 且用二乙醚(2 × 2.5 L)萃取。將合併的有機層在真空中濃縮至大約2 L。餾出物為黃色且係由0.8% w/w產物組成。進一步蒸餾後, 僅自餾出物中回收到25 g產物。將蒸餾殘餘物在帶有vigreux (30 cm高)之蒸餾裝置中進一步常壓濃縮。在減壓下(770毫巴)繼續蒸餾, 且逐漸降低壓力(直至200毫巴), 使收集燒瓶在冰中冷卻且在幫浦與裝置之間有冷阱。收集混合級分, 直至蒸餾溫度達到71°C為止。接著收集主要級分(590 g), 直至蒸餾溫度降至70°C以下。將合併的混合級分傾倒在鹽水中且用二乙醚(3 × 75 mL)萃取。使合併的有機層經乾燥(Na₂SO₄), 過濾且在蒸餾裝置中常壓濃縮。在減壓下(200毫巴)蒸餾產物, 得到呈無色油狀

物之產物(198 g)。再蒸餾收集之混合級分，得到更多產物(44.25 g)。將產物之所有部分合併(857 g)，藉由添加碳酸鉀(52 g)乾燥且靜置6 h。水含量降至可偵測水準以下，且在玻璃過濾器上過濾混合物，得到呈無色油狀物之(R)-4,4,4-三氟-3-羥基-3-甲基丁-2-酮(815 g, 83%) (815 g)。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-*d*) δ 4.33 (s, 1H), 2.40 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 1.1 Hz, 3H) ppm。¹⁹F NMR (282 MHz, 氯仿-*d*) δ -77.96 ppm。

實例13

偵測及量測Nav抑制性質之E-VIPR分析

【0444】 鈉離子通道為電壓依賴性蛋白質，其可藉由施加電場來誘導膜電壓變化而活化。電刺激儀器及使用方法(稱為E-VIPR)闡述於國際公開案第WO 2002/008748 A3號及C.-J. Huang等人，*Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential*, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006)中，該二者均係以全文引用的方式併入。儀器包含微量滴定板處置器、用於激發香豆素染料同時同步記錄香豆素及氧喹發射之光學系統、波形生成器、電流控制或電壓控制放大器及插入分析板孔中之平行電極對。在整合式電腦控制下，此儀器將使用者程式化之電刺激方案傳遞至微量滴定板孔內之細胞。

【0445】 在E-VIPR上運行分析之前16-20小時，將表現具有完全通道活性之人類Nav 1.8之截短形式的HEK細胞以25,000個細胞/孔之密度接種至預包覆有基質膠之微量滴定384孔板中。在接種至細胞板中之前，向最終細胞懸浮液中添加2.5%-5% KIR2.1 Bacmam病毒。使HEK細胞在補充有10% FBS (胎牛血清，合格；Sigma編號F4135)、1% NEAA (非必需

胺基酸，Gibco編號11140)、1% HEPES (Gibco編號15630)、1% Pen-Strep (青黴素(Penicillin)-鏈黴素(Streptomycin)；Gibco編號15140)及5 $\mu\text{g/ml}$ 殺稻瘟菌素(Blasticidin)(Gibco編號R210-01)之達爾伯克氏改良伊格爾氏培養基(DMEM)中生長。細胞在具有帶通氣孔的蓋之細胞培養瓶中，在90%-95%濕度及5% CO_2 下擴增。

【0446】 試劑及原液：

100 mg/mL Pluronic F-127 (Sigma編號P2443)，於無水DMSO中

化合物板：Corning 384孔聚丙烯圓底編號3656

細胞板：384孔經組織培養物處理之板(Greiner編號781091-2B)

【0447】 2.5-5% KIR 2.1 Bacmam病毒(自製)，如J. A. Fornwald等人，*Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System*, 1350 *Methods in Molecular Biology* 95-116 (2016)之章節3.3中所闡述製備，其全部內容係以引用的方式併入。所用之濃度可取決於每一批料之病毒效價。

【0448】 於無水DMSO中之5 mM DiSBAC₆(3)(一種電壓敏感性氧喹受體，CAS編號169211-44-3；5-[3-(1,3-二己基六氫-4,6-二側氧基-2-硫酮基-5-嘓啶基)-2-丙烯-1-亞基]-1,3-二己基二氫-2-硫酮基-4,6(1H,5H)-嘓啶二酮)。DiSBAC₆(3)之製備與DiSBAC₄(3)類似，如*Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells*, Gonzalez, J.E.及Tsien, R.Y. (1995) *Biophys. J.* 69, 1272-1280中所闡述。

【0449】 在無水DMSO中製備5 mM CC2-DMPE，一種可商業購得之膜結合香豆素磷脂FRET供體(ThermoFisher Scientific目錄號K1017，CAS編號393782-57-5；十四烷酸，1,1'-[(1R)-1-[8-(6-氯-7-羥基-2-側氧

基-2H-1-苯并哌喃-3-基)-3-羥基-3-氧離子基-8-側氧基-2,4-二氧雜-7-氮雜-3-磷辛-1-基]-1,2-乙二基]酯)。亦參見*Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer*, Gonzalez, J.E.及Tsien, R.Y. (1997) *Chem. Biol.* 4, 269-277。

【0450】在H₂O中製備電壓分析背景抑制化合物(VABSC-1)(89-363 mM，用於維持溶解性之範圍)

【0451】人類血清(HS，Millipore編號S1P1-01KL，或Sigma SLBR5469V及SLBR5470V，呈50%/50%混合物形式，用於25%分析最終濃度)

【0452】溶液1緩衝液：

於水中之160 mM氯化鈉(9.35 g/L)、4.5 mM氯化鉀(0.335 g/L)、10 mM葡萄糖(1.8 g/L)、1 mM氯化鎂(無水) (0.095 g/L)、2 mM氯化鈣(0.222 g/L)、HEPES 10 mM (2.38 g/L)。

【0453】Na/TMA Cl溶液1緩衝液：

於水中之96 mM氯化鈉(5.61 g/L)、4.5 mM氯化鉀(0.335 g/L)、64 mM四甲基銨(TMA)-Cl (7.01 g/L)、10 mM葡萄糖(1.8 g/L)、1 mM氯化鎂(無水) (0.095 g/L)、2 mM氯化鈣(0.222 g/L)、10 mM HEPES (2.38 g/L)。

【0454】己基染料溶液(2倍濃度)：

溶液1緩衝液，其含有0.5% β-環糊精(在每次使用前新鮮製備，Sigma編號C4767)、8 μM CC2-DMPE及2 μM DiSBAC₆(3)。藉由添加等於CC2-DMPE與DiSBAC₆(3)之合併體積之10% Pluronic F127原液來製備溶液。製備順序為首先將Pluronic與CC2-DMPE混合，接著添加

DiSBAC₆(3)，接著在渦旋的同時添加浴液1/ β -環糊精。

【0455】 化合物上樣緩衝液(2倍濃度)：Na/TMA Cl浴液1緩衝液，其含有50% HS (在不存在人類血清(HS)之情況下運行之實驗中省略)、1 mM VABSC-1、0.2 mg/ml BSA(於浴液-1中)、9 mM KCl、0.625% DMSO。

【0456】 分析方案(7個關鍵步驟)：

1) 為了在各孔中達到最終濃度，在11點劑量反應，3倍稀釋物中，自0.075 mM之中間原液濃度將375 nL每一化合物以240倍期望最終濃度預先以點滴形式(在純DMSO中)添加至聚丙烯化合物板中，在細胞板中產生300 nM最終濃度之最高劑量。將媒劑對照(純DMSO)及陽性對照(現有的Na_v1.8抑制劑，在分析中最終為25 μ M於DMSO中)分別手動添加至每一板之最外側管柱中。用45 μ L/孔之化合物上樣緩衝液回填化合物板，在將化合物1:1轉移至細胞板中(參見步驟6)後，產生化合物之240倍稀釋物。分析中之所有孔之最終DMSO濃度為0.625% (向化合物上樣緩衝液中補充0.75% DMSO，使得最終DMSO濃度為0.625%)。調整此分析稀釋方案使得能夠在存在HS之情況下或在最終分析體積改變時測試更高的劑量範圍。

2) 製備己基染料溶液。

3) 製備細胞板。在分析當天，抽吸培養基且用80 μ L浴液-1緩衝液將細胞洗滌三次，每一孔中維持25 μ L殘餘體積。

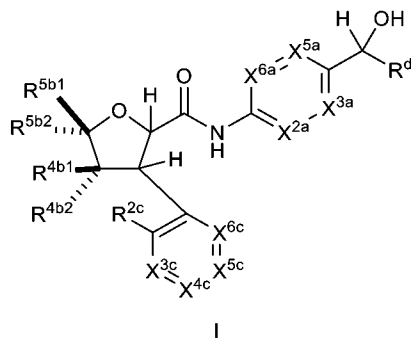
4) 向細胞板中每孔施配25 μ L己基染料溶液。使細胞在室溫下或在環境條件下於黑暗中培育20分鐘。

5) 向化合物板中每孔施配45 μ L化合物上樣緩衝液。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X^{2a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{2a}$ ；

X^{3a} 為 N 或 N^+ - O^- ；

X^{5a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{5a}$ ；

X^{6a} 為 N、 N^+ - O^- 或 $C-R^{6a}$ ；

R^d 為 $(CH_2)_m(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ ；

m 、 n 及 p 各自獨立地為 0 或 1；

R^e 為 H、OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 鹵烷氧基；

R^{2a} 及 R^{6a} 各自獨立地為 H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^{5a} 為 H、鹵基、 CH_2OH 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^{4b1} 及 R^{4b2} 各自獨立地為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

R^{5b1} 及 R^{5b2} 各自獨立地為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

X^{3c} 為 N 或 $C-R^{3c}$ ；

X^{4c} 為 N 或 $C-R^{4c}$ ；

X^{5c} 為 N 或 C- R^{5c} ；

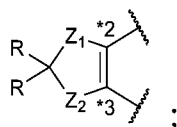
X^{6c} 為 N 或 C- R^{6c} ；

R^{2c} 為 H、OH、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵烷氧基或 $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ 環烷基)，其中該環烷基視情況經 1-2 個鹵基取代；

L^1 為鍵或 O ；

L^2 為鍵或 C_1 - C_6 伸烷基 ；

R^{3c} 為 H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基 ； 或 X^{3c} 為 C- R^{3c} ，且 R^{2c} 及 R^{3c} 與其所連接之碳原子一起形成下式之環 ；



Z_1 及 Z_2 各自獨立地為 O 或 CH_2 ；

每一 R 獨立地為 H 或鹵基 ；

R^{4c} 為 H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 鹵烷氧基 ；

R^{5c} 為 H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基 ； 且

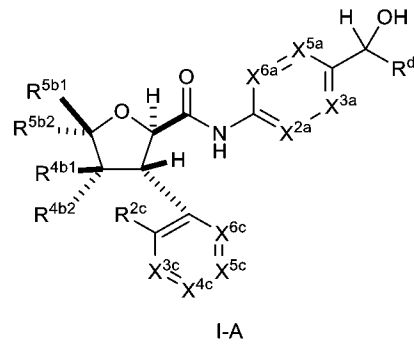
R^{6c} 為 H、鹵基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基 ；

限制條件為 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{5a} 及 X^{6a} 中不超過兩者為 N 或 N^+-O^- ； 且

限制條件為 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 及 X^{6c} 中不超過一者為 N 。

【請求項2】

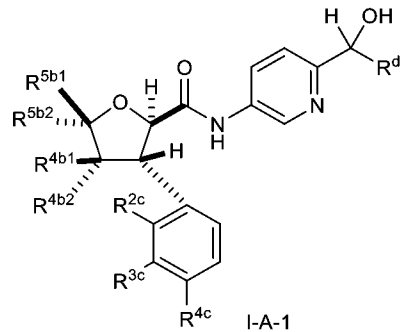
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-A)



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】

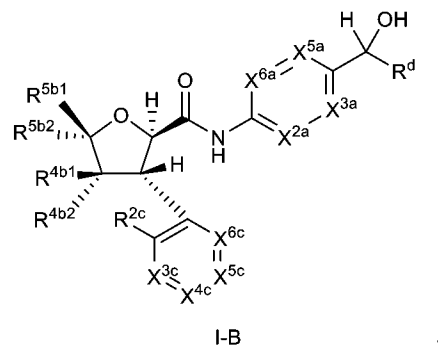
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-A-1)



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項4】

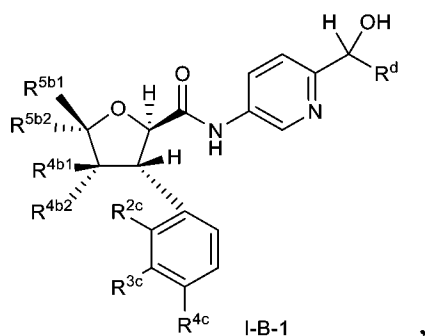
如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-B)



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項5】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(I-B-1)



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項6】

如請求項1、2及4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{2a} 為C-R^{2a}；且R^{2a}為H。

【請求項7】

如請求項1、2、4及6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3a} 為N。

【請求項8】

如請求項1、2、4、6及7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5a} 為N或C-R^{5a}；且R^{5a}為H、鹵基或CH₂OH，

視情況其中 X^{5a} 為C-R^{5a}；且R^{5a}為H、F或CH₂OH。

【請求項9】

如請求項1、2、4及6至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{6a} 為N或C-R^{6a}；且R^{6a}為H，

視情況其中 X^{6a} 為C-R^{6a}；且R^{6a}為H。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{4b1}為H或C₁-C₆烷基，

視情況其中R^{4b1}為H或CH₃。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{4b2} 為H或C₁-C₆烷基，

視情況其中 R^{4b2} 為H或CH₃。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b1} 為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基，

視情況其中 R^{5b1} 為CH₃或CF₃。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{5b2} 為C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基，

視情況其中 R^{5b2} 為CH₃或CF₃。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{2c} 為OH、鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷氧基，

視情況其中 R^{2c} 為OH、Cl、CH₃、OCH₃、OCD₃、OCH₂CH₃、OCH(CH₃)₂、OCH₂CH₂F或OCH₂CHF₂。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{3c} 為N或C-R^{3c}；且 R^{3c} 為H、鹵基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基，

視情況其中 X^{3c} 為C-R^{3c}；且 R^{3c} 為H、F、CH₃、CHF₂或CF₃。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{4c} 為C-R^{4c}；且 R^{4c} 為H、鹵基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆鹵烷

氧基，

視情況其中 X^{4c} 為 $C-R^{4c}$ ；且 R^{4c} 為 H 、 F 、 CHF_2 、 OCH_2CH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{5c} 為 $C-R^{5c}$ ；且 R^{5c} 為 H 。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^{6c} 為 $C-R^{6c}$ ；且 R^{6c} 為 H 。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CH_2)_pH$ ，

視情況其中 R^d 為 H 或 CH_3 。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ ，

視情況其中 R^d 為 CH_2F 、 CH_2OH 或 $CH(OH)CH_3$ 。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^d 為 $(CH_2)_m(CHR^e)_nH$ ，

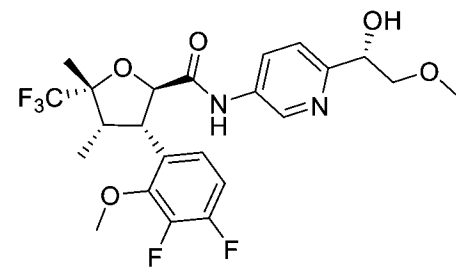
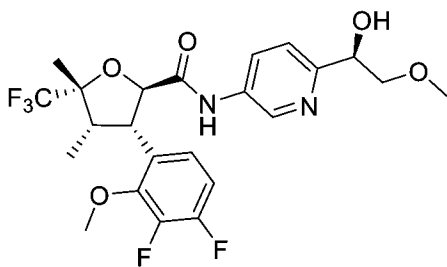
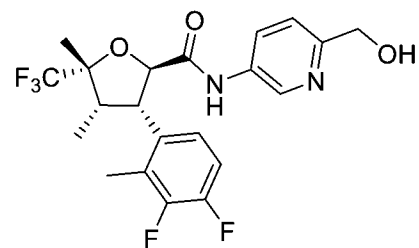
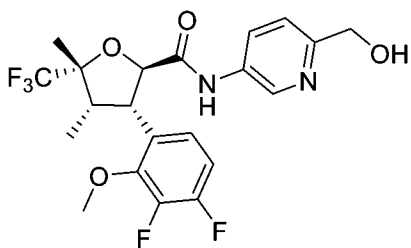
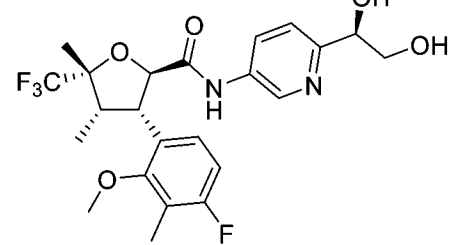
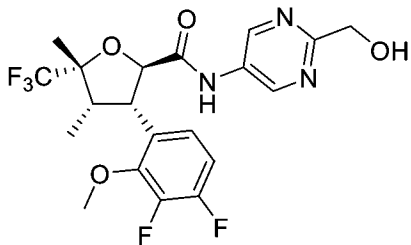
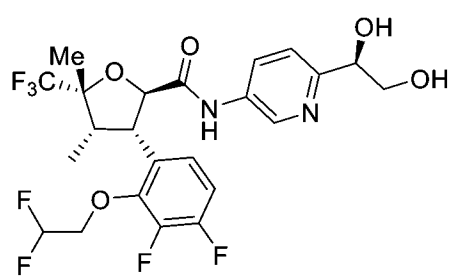
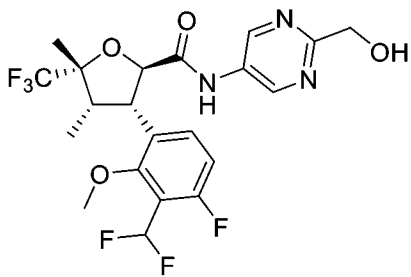
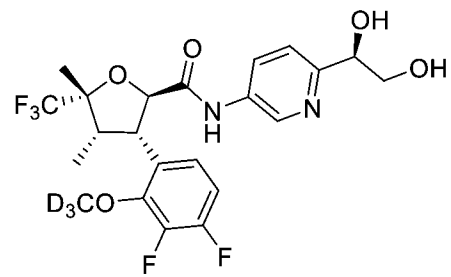
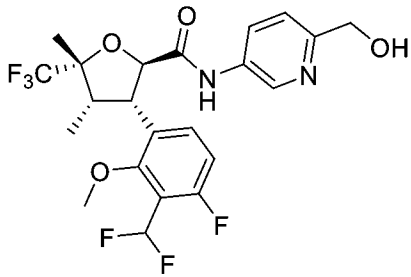
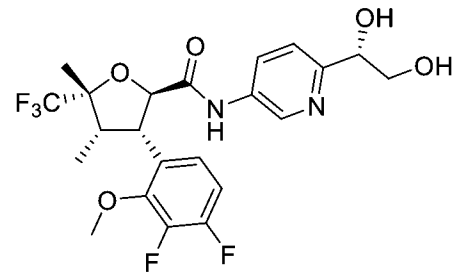
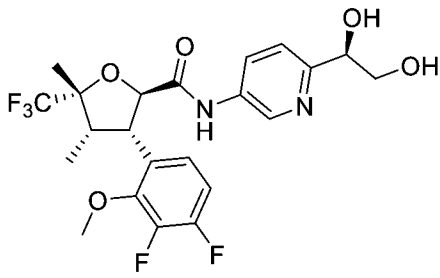
視情況其中 R^d 為 CH_2OCH_3 或 $CH_2CH_2OCH_3$ 。

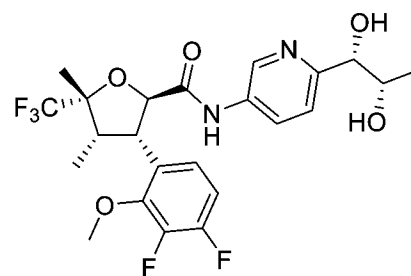
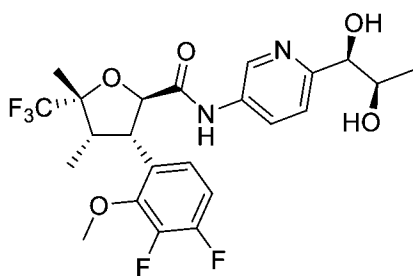
【請求項22】

一種選自表A之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

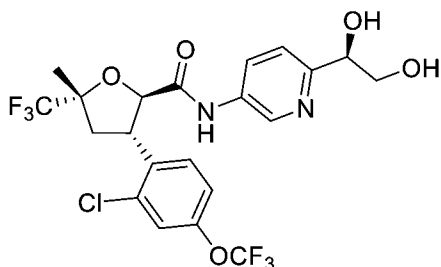
【請求項23】

一種化合物，其選自：





及



;

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之化合物，其呈非鹽形式。

【請求項25】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項24之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

【請求項26】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或如請求項24之化合物及一或多種醫藥學上可接受之載劑或媒劑。

【請求項27】

一種抑制個體中之電壓閘控鈉通道之方法，其包括向該個體投與如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如請求項24之化合物或如請求項25或26之醫藥組合物，

視情況其中該電壓閘控鈉通道為 $\text{Na}_v1.8$ 。

【請求項28】

一種治療個體之慢性疼痛、腸痛、神經病性疼痛、肌肉骨骼疼痛、急性疼痛、發炎性疼痛、癌症疼痛、特發性疼痛、手術後疼痛、內臟疼痛、多發性硬化、恰克-馬利-杜斯症候群 (Charcot-Marie-Tooth syndrome)、失禁、病理性咳嗽或心律不整或減輕其嚴重程度之方法，其包括向該個體投與有效量之如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如請求項24之化合物或如請求項25或26之醫藥組合物。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該方法包括治療該個體之神經病性疼痛或減輕其嚴重程度，

視情況其中：

該神經病性疼痛包含疱疹後神經痛；或

該神經病性疼痛包含小纖維神經病變；或

該神經病性疼痛包含特發性小纖維神經病變；或

該神經病性疼痛包含糖尿病性神經病變，

視情況其中該糖尿病性神經病變包含糖尿病性周圍神經病變。

【請求項30】

如請求項28之方法，其中該方法包括治療該個體之肌肉骨骼疼痛或減輕其嚴重程度，

視情況其中該肌肉骨骼疼痛包含骨關節炎疼痛。

【請求項31】

如請求項28之方法，其中該方法包括治療該個體之急性疼痛或減輕其嚴重程度，

視情況其中該急性疼痛包含急性手術後疼痛。

【請求項32】

如請求項28之方法，其中該方法包括治療該個體之手術後疼痛或減輕其嚴重程度，

視情況其中：

該手術後疼痛包含拇囊尖腫切除術疼痛；或

該手術後疼痛包含腹壁成形術疼痛；或

該手術後疼痛包含赫尼亞縫合術疼痛(herniorrhaphy pain)。

【請求項33】

如請求項28之方法，其中該方法包括治療該個體之內臟疼痛或減輕其嚴重程度。

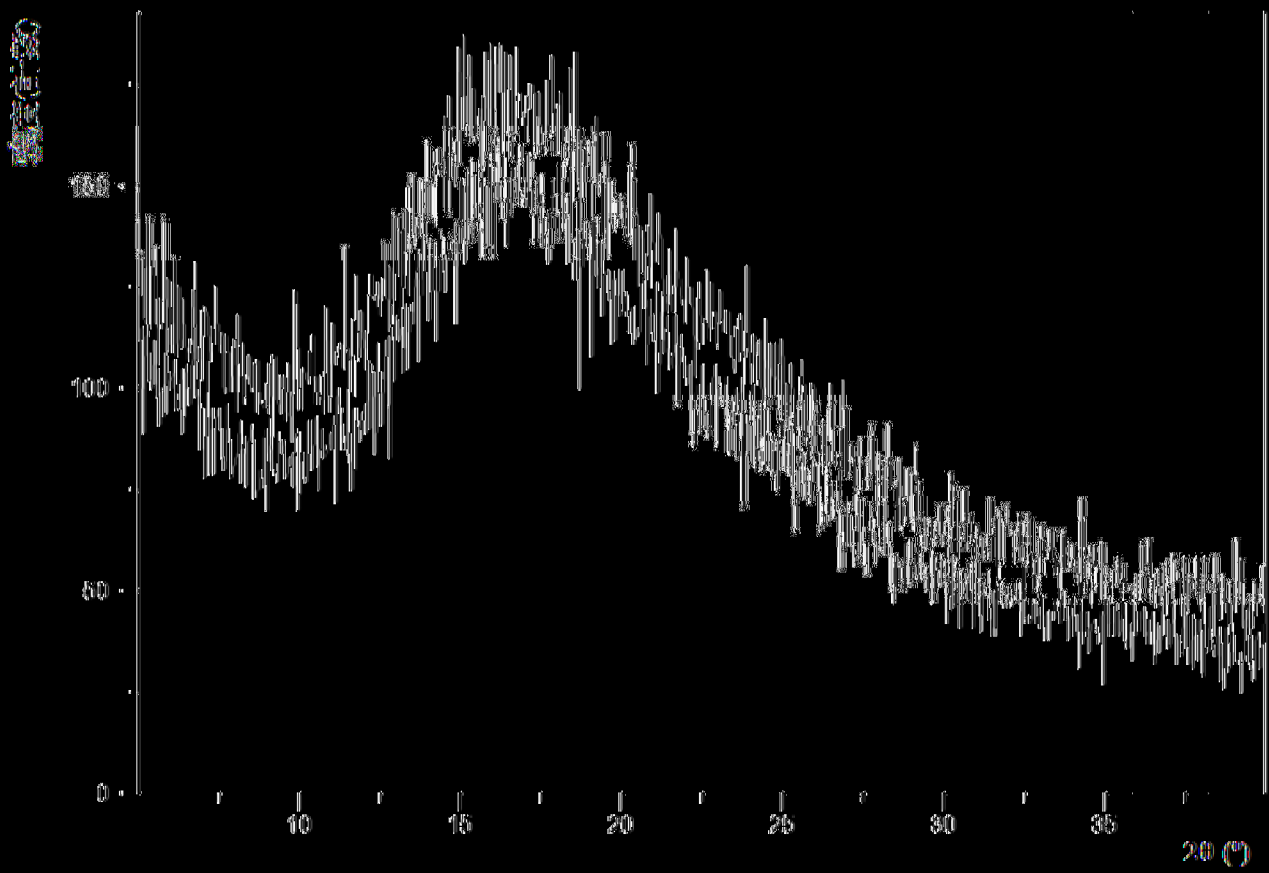
【請求項34】

如請求項27至33中任一項之方法，其中該個體經一或多種額外治療劑治療，該一或多種額外治療劑係在用該化合物、醫藥學上可接受之鹽或醫藥組合物治療的同時、在其之前或隨後投與。

【請求項35】

一種如請求項1至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如請求項24之化合物或如請求項25或26之醫藥組合物之用途，其用作藥劑。

|(發明圖式)|



|(図 1)|

