

(21) 申請案號：104109725

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 26 日

(51) Int. Cl. : C07D213/82 (2006.01)

A61K31/455 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2014/03/28 芬蘭

20140092

(71) 申請人：奧利安公司 (芬蘭) ORION CORPORATION (FI)

芬蘭

(72) 發明人：艾菲拉 雷娜 ARVELA, RIINA (FI)；荷姆 派翠克 HOLM, PATRIK (FI)；菲薩

藍南 安妮娜 VESALAINEN, ANNIINA (FI)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 61 頁

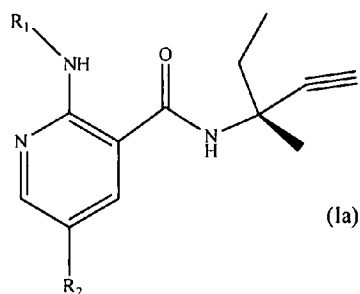
(54) 名稱

新的醫藥化合物

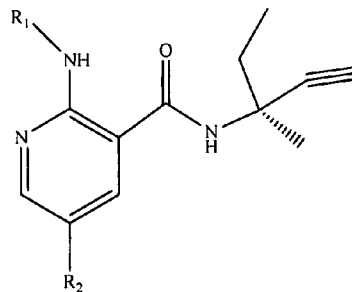
NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

(57) 摘要

本發明係關於式 Ia 或 Ib 之化合物，



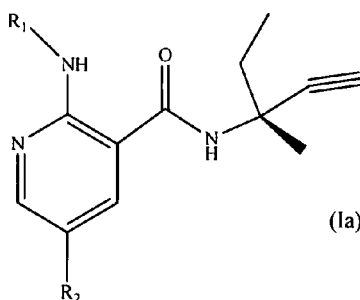
(Ia)



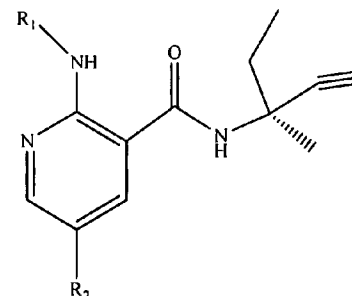
(Ib)

其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 如申請專利範圍中所定義，其呈現 TRPA1 活性且因此適用作 TRPA1 調節劑。

Compounds of formula Ia or Ib,



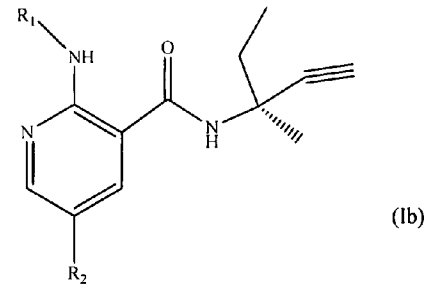
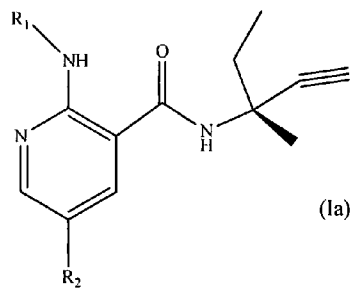
(Ia)



(Ib)

wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined in the claims, exhibit TRPA1 activity and are thus useful as TRPA1 modulators.

特徵化學式：



## 發明摘要

※ 申請案號：104109725

※ 申請日：104.3.26

※IPC 分類：C07D213/82 (2006.01)  
A61K31/455 (2006.01)  
A61P29/00 (2006.01)

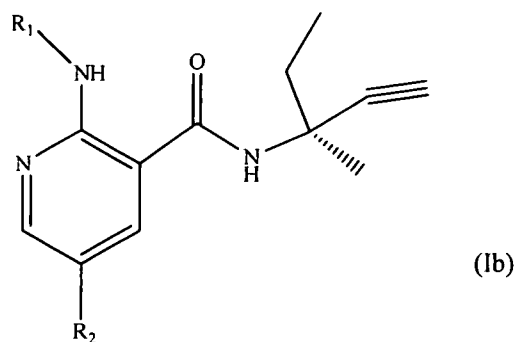
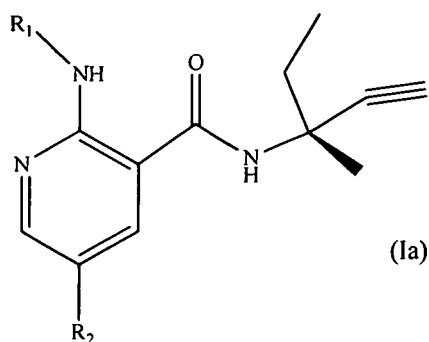
## 【發明名稱】(中文/英文)

新的醫藥化合物

NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

## 【中文】

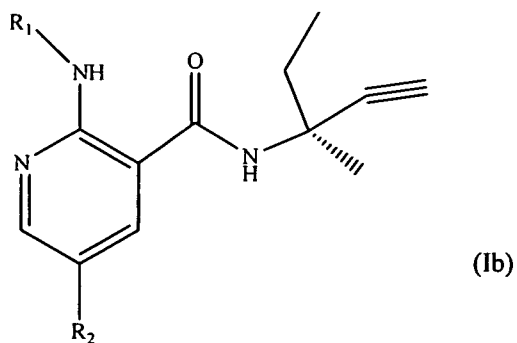
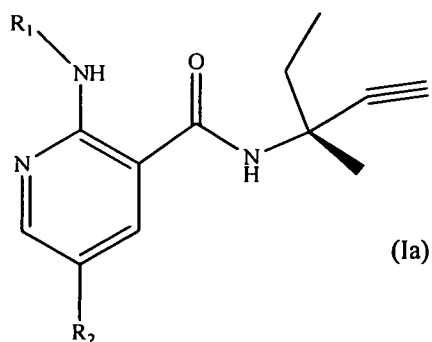
本發明係關於式 Ia 或 Ib 之化合物，



其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 如申請專利範圍中所定義，其呈現 TRPA1 活性且因此適用作 TRPA1 調節劑。

## 【英文】

Compounds of formula Ia or Ib,



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as defined in the claims, exhibit TRPA1 activity and are thus useful as TRPA1 modulators.

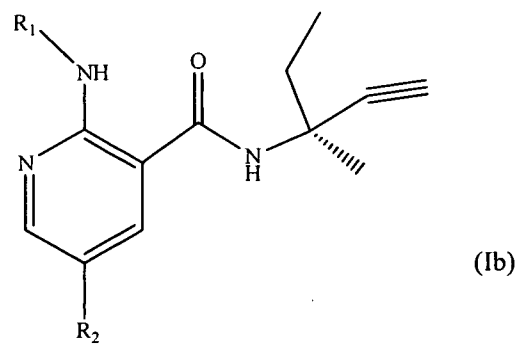
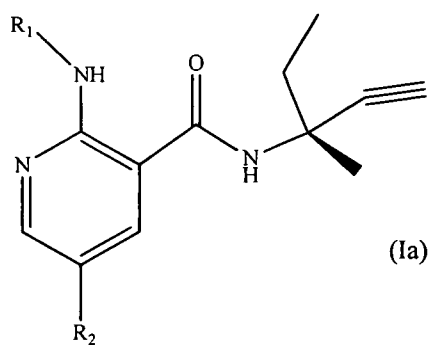
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：無。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

新的醫藥化合物

NEW PHARMACEUTICAL COMPOUNDS

## 【技術領域】

本發明係關於某些菸鹼醯胺衍生物之藥理學活性純對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽，以及包含其之醫藥組成物及其在治療與 TRPA1 (瞬態受體電位子族 A (Transient Receptor Potential subfamily A)，成員 1) 受體之活化有關之疾病中的用途。

## 【先前技術】

人類 TRPA1 係首先自肺纖維母細胞選殖。TRPA1 功能上表徵為鈣離子可滲透非選擇性陽離子通道，其選擇性定位至疼痛感測肽性無髓鞘感覺神經元，該等神經元共表現 TRPV1、P 物質及 CGRP。TRPA1 存在於感覺神經元之周邊及中樞末梢中。胺基酸序列比對表明 TRPA1 為瞬時受體電位離子通道超家族中之一員。當前研究甚至在有髓鞘纖維中發現 TRPA1 之略微更廣泛的表現。

健康動物中之研究表明 TRPA1 在生理學條件下不活化。對皮膚急性投予諸如氮芥油及桂皮醛之 TRPA1 促效劑在健康動物及人類中引起急性疼痛及防傷害行為。已知若干病理生理學病狀 (諸如急性及慢性神經性病變疼痛、糖尿病、癌症、炎症、哮喘、關節炎、偏頭痛、骨關節炎、睡眠剝奪及膀胱功能不全) 具有增加之內源反應性化合物 (諸如 4-羥基壬烯醛、乙醛、過氧化氫、前列腺素 J2、前列腺素 A2、甲基乙二醛) 產生，已知該等

內源反應性化合物充當 TRPA1 促效劑。有趣的是，若干 TRPA1 促效劑亦可經由氧化應力相關之非酶促途徑產生。

TRPA1 為具有實質性鈣滲透性之非選擇性陽離子通道。TRPA1 經由不尋常的機制活化，其中反應性化合物共價結合至通道蛋白質之 N 端中的半胱胺酸及離胺酸胺基酸殘基。感覺神經元中由反應性促效劑引起之病理生理學持續性 TRPA1 活化可引起軸索漿鈣失調，其引起周邊軸突病變。軸突病變為在慢性疼痛患者及蒙受與工作有關之暴露於神經毒性化合物之患者中的共同診斷結果。通常在糖尿病患者中診斷出感覺神經元之軸突病變，該等患者罹患慢性疼痛、機械性過敏、勃起功能障礙、傷口癒合不良、麻木且在後期經歷截肢。

突觸前 TRPA1 之活化促進脊髓中自感覺神經元之軸突端釋放麩胺酸。顯示增強之麩胺酸釋放可引起中樞性疼痛及繼發性機械過敏。自發性疼痛、繼發性機械過敏及機械痛覺過敏為神經性病變疼痛患者之常見症狀。最近，發現且顯示人類 TRPA1 功能獲得型 突變載體對周邊 TRPA1 刺激具有增強之繼發性痛覺過敏，其證實脊髓 TRPA1 在繼發性痛覺過敏之處理中的作用。最近研究揭示脊髓 TRPA1 在由周邊損傷誘發之神經性炎症反射中起關鍵作用。神經性炎症在若干疾病中增強，諸如肌肉纖維疼痛、偏頭痛、複雜局部疼痛症候群、眼中及眼周圍疼痛以及風疹。

已顯示胃腸道中之 TRPA1 活化可自腸親鉻細胞釋放血清素。增加之血清素釋放誘導腸之過度運動。用反應性化合物治療癌症可增加血漿血清素含量，熟知其可誘發噁心及嘔吐。已顯示呼吸道中之 TRPA1 活化可促進若干呼吸道疾病（諸如慢性咳嗽、哮喘及慢性阻塞性肺病）中之感覺神經元

過敏。已顯示 TRPA1 活化可自頸上神經節 (superior cervical ganglion) 交感神經元釋放去甲腎上腺素。已熟知若干心臟血管病症 (諸如心臟性節律不整及高血壓) 係由血漿去甲腎上腺素含量增加引起。已顯示 TRPA1 在組織胺獨立性瘙癢轉導中起關鍵作用。已顯示 TRPA1 活化可引起冷覺過敏。冷痛為若干疾病病狀 (諸如牙痛、肌肉纖維疼痛、複雜區域疼痛症候群、癌症痛及神經性病變疼痛) 中存在之常見症狀。選擇性 TRPA1 調節劑可用於治療大多數急性及慢性 TRPA1 活化依賴性疾病及症狀。

### 【發明內容】

本發明之一個目標為提供某些菸鹼醯胺衍生物之新的對映異構體，其可用於治療由 TRPA1 活性介導之病症、病狀或疾病。因此，本發明之一個目標為提供可用作治療哺乳動物之 TRPA1 調節劑之其他對映異構化合物。此外，亦提供包含本發明揭示之化合物的醫藥組成物。

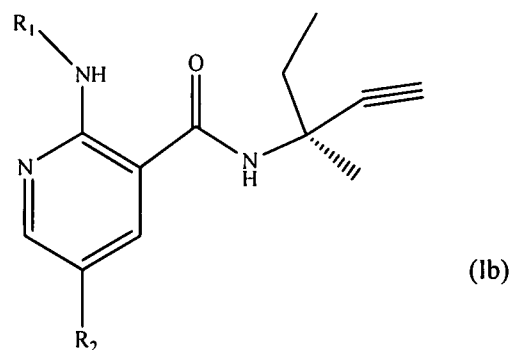
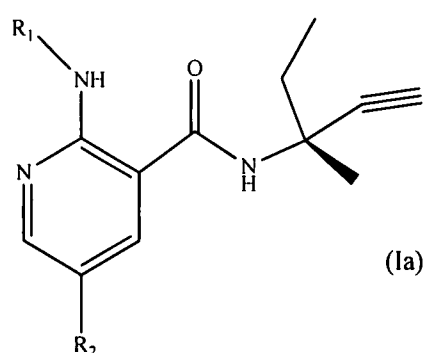
本發明之菸鹼醯胺衍生物之對映異構體具有增強之效能及/或改良之代謝穩定性及/或改良之可溶性。

### 【圖式簡單說明】

無

### 【實施方式】

本發明係關於具有通式 Ia 或通式 Ib 之新穎化合物，



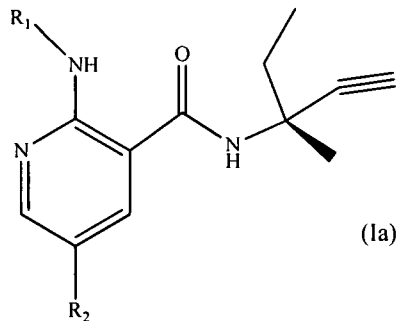
其中；

$R_1$  為環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苯基，其中該環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苯基未經取代或經 1 個或 2 個各自獨立地為鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷氧基或 CN 之取代基取代；及

$R_2$  為 H 或鹵素；

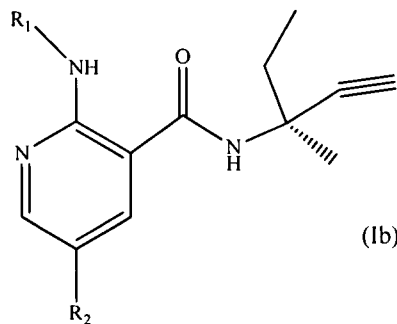
或其醫藥學上可接受之鹽。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ia 化合物，



其中  $R_1$  及  $R_2$  如上文所定義。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ib 化合物，



其中  $R_1$  及  $R_2$  如上文所定義。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ia 或 Ib 之化合物，其中；

$R_1$  為環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苯基，其中該環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苯基未經取代或經 1 個或 2 個各自獨立地為氟、氯、甲氧基或 CN 之取代基取代；及

$R_2$  為 H、氟或氯。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ia 或式 Ib 之化合物，其中  $R_1$  為經

1 個或 2 個各自獨立地為鹵素之取代基取代的 C<sub>4</sub>環烷基；及 R<sub>2</sub> 為鹵素。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ia 或式 Ib 之化合物，其中化合物為(R)-5-氟-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-5-氟-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(S)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(S)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-

炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺或(S)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ia 或式 Ib 之化合物，其中化合物為 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1、2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2、2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸

鹼醯胺之對映異構體 1、2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)  
 菸鹼醯胺之對映異構體 2、5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯  
 胺之對映異構體 1、5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對  
 映異構體 2、2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映  
 異構體 1、2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異  
 構體 2、2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映  
 異構體 1、2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對  
 映異構體 2、2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之  
 對映異構體 1 或 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺  
 之對映異構體 2。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-

甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-

甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(R)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(S)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於(S)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺，其實質上自(R)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺分離。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(R)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於基本上由作為活性成分之(S)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺組成之醫藥組成物。

在一個具體實例中，本發明係關於式 Ia 或式 Ib 之化合物，其中化合物不為(R)-5-氟-2-(3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-5-

氟-2-(3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氯-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2-氯-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、2-(3,3-二氟環戊基胺基)-5-氟-N-((R)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、2-(3,3-二氟環戊基胺基)-5-氟-N-((S)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、2-(3,3-二氟環戊基胺基)-N-((R)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、2-(3,3-二氟環戊基胺基)-N-((S)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、5-氟-2-(3-氟環丁基胺基)-N-((R)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、5-氟-2-(3-氟環丁基胺基)-N-((S)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、5-氯-2-(3-氟環丁基胺基)-N-((R)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、5-氯-2-(3-氟環丁基胺基)-N-((S)-3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺或(S)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺。

本文中使用的術語具有下文指示之含義。

如本文中按原樣或作為另一基團之一部分使用的術語「鹵素」係指氟、氯、溴或碘。

如本文中按原樣或作為另一基團之一部分使用之術語「環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基」係指具有環狀部分之含有 4、5 或 6 個碳原子之飽和烴基。環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基之代表性實例包括（但不限於）環丁基、環戊基及環己基。

如本文中按原樣或作為另一基團之一部分使用之術語「(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基」係指具有直鏈部分之含有 1 個或 2 個碳原子之飽和烴基。(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基之代表性實例包括甲基及乙基。

如本文中按原樣或作為另一基團之一部分使用之術語「(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷氧基」係指如本文所定義之鍵結至氧原子之(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基。(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷氧基之代表性實

例包括甲氧基及乙氧基。

如本文中使用的表述「本發明之化合物」係指式 Ia 或 Ib 之化合物。

如本文中使用的術語「實質上分離」意謂本發明之經分離之化合物含有超過 90 重量%之化合物之兩種對映異構體中之一種及小於 10 重量%之化合物之另一種對映異構體，較佳超過 95 重量%之化合物之兩種對映異構體中之一種及小於 5 重量%之化合物之另一種對映異構體，甚至更佳超過 97 重量%之化合物之兩種對映異構體中之一種及小於 3 重量%之化合物之另一種對映異構體。

當與一種對映異構體結合使用時，術語「基本上由……組成之醫藥組成物」意謂醫藥組成物含有超過 90 重量%之化合物之兩種對映異構體中之一種及小於 10 重量%之化合物之另一種對映異構體，較佳超過 95 重量%之化合物之兩種對映異構體中之一種及小於 5 重量%之化合物之另一種對映異構體，甚至更佳超過 97 重量%之化合物之兩種對映異構體中之一種及小於 3 重量%之化合物之另一種對映異構體。

如本文中使用的術語「活性成分」係指具有藥理學活性且可用於製造藥品之式 Ia 或 Ib 之化合物。

根據本發明之「醫藥學上可接受之鹽」包括治療學上活性、無毒性的鹼式鹽及酸式鹽形式，其可由式 Ia 或 Ib 之化合物與有機及無機鹼及酸形成。醫藥學上可接受之鹼加成鹽形式，例如金屬或胺鹽之代表性實例，包括（但不限於）銨鹽、鋰、鈉、鉀、鈣、鎂、鋁及鋅鹽、與有機鹼（諸如 N-甲基-D-還原葡萄糖胺）形成之鹽、海卓胺鹽及與胺基酸（諸如精胺酸、離胺酸）形成之鹽及其類似物。醫藥學上可接受之酸加成鹽之代表性實例包

括（但不限於）氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲酸鹽、酒石酸鹽、順丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽、乙酸鹽及草酸鹽、反丁烯二酸鹽及丁二酸鹽。

本發明包括式 Ia 或 Ib 之化合物之所有可能的幾何異構體，例如順式及反式異構體，以及式 Ia 或 Ib 之化合物之所有可能的非對映異構體。此外，本發明包括個別異構體與其任何混合物。

可使用適合的起始材料，藉由與文獻中之已知方法類似的多種合成途徑或根據文獻中之已知方法製備式 Ia 或 Ib 之化合物。

參考流程 1，式 Ia 或 Ib 之化合物可由經適當取代之芳族 1-胺基-2-甲酸酯（1）或芳族 1-鹵基-2-甲酸酯（2）製備。參考流程 2，可由相應羧酸製備相同化合物。胺之取代基 R<sub>1</sub> 可例如使用方法 A-D 中之一些方法連接至芳族核心。

A. 還原胺化，使用適合的醛及還原劑，諸如參(乙醯氧基)硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉。

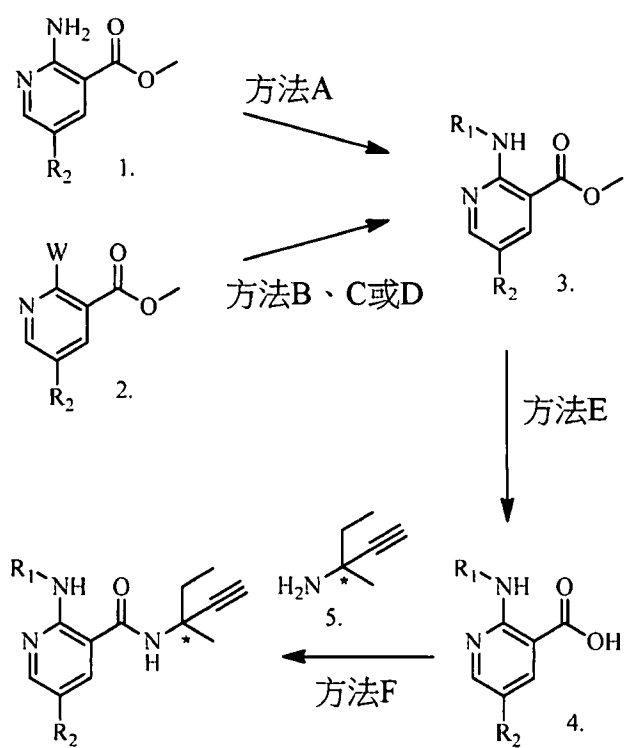
B. 布赫瓦爾德-哈特維希反應 (Buchwald-Hartwig reaction) 之條件，使用適合的胺及適合的 Pd 催化劑系統。

C. 芳族取代，使用適合的胺，尤其當 W 為 F 或 Cl 時。

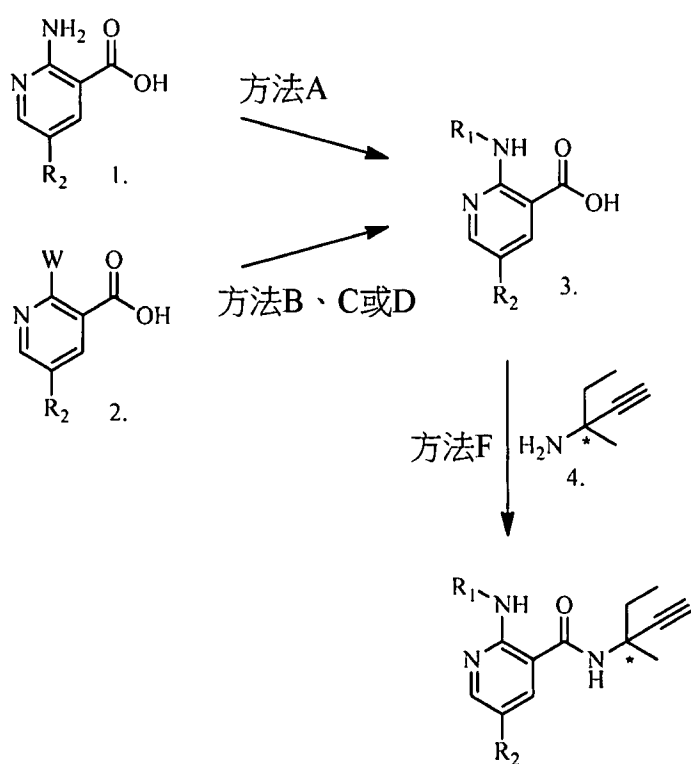
D. 銅介導之厄爾曼反應 (Ullman reaction) 之條件，使用適合的胺及 Cu(I)之來源，當 W 為 Cl、Br、I 或其他適合的離去基時。

E. 在其中使用酯之彼等情況下，酯水解以產生相應酸。

F. 可使用適合的胺及一些已知的醯胺偶合方法或藉由將羧酸轉化成相應醯基氯化物來將羧酸轉化成醯胺，以形成式 Ia 或 Ib 之醯胺。



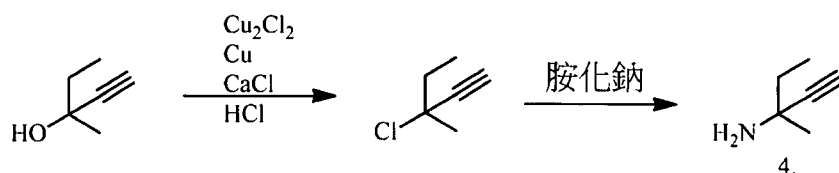
流程 1.



流程 2.

或者，可在芳環取代型之建構及適合的胺取代基之連接之前進行醯胺  
偶合反應。

上文描繪之式 1 及 2 之起始材料為市售的或可經由文獻中已知的合成途徑製備。所需的式 4 之外消旋胺（在  $\alpha$  位置處分支）為市售的或可使用流程 3 中說明的方法製備（Kopka 等人, *Journal of Organic Chemistry*, 1980, 第 45 卷, 4616 - 4622）。



### 流程 3.

式 4 之光學純胺可例如藉由手性 SFC 層析、經由非對映異構鹽形成之光學解析或藉由不對稱合成製備（Patterson 等人, *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 第 71 卷, 7110 - 7112）。

或者，式 Ia 或 Ib 之化合物之對映異構體可藉由使用適用於對映異構體的分離方法自外消旋混合物獲得。此類方法包括例如習知手性解析方法，諸如分步結晶或製備型手性層析。

熟習此項技術者認識到，必要時，可以此項技術中已知的方式保護上述反應中之任何起始物質或中間物。接著可以此項技術中已知的方式脫除任何受保護之官能基的保護基。

上述合成途徑意謂說明式 Ia 或 Ib 之化合物之製備方法且決不意謂製備方法僅限於此，亦即亦存在屬於熟習此項技術者之常識範圍內的其他可能的合成方法。

必要時，可使用此項技術中已知之方法將式 Ia 或 Ib 之化合物轉化成其醫藥學上可接受之鹽形式。

將藉由以下實施例更詳細地說明本發明。實施例意謂僅用於說明目的

且不限制申請專利範圍中所界定之本發明之範疇。

使用 CombiFlash 儀器及拋棄式 Redisep 管柱 (Teledyne ISCO) 進行正相及逆相急驟層析。用配備有 XBridge Prep C18 (5  $\mu\text{m}$ , 30 $\times$ 150 mm) 管柱之 Waters 製備型 HPLC/MS 自動純化系統進行製備型 HPLC 純化。典型地，使用具有 0.1% 甲酸之水/乙腈之梯度作為洗提劑。使用來自 Biotage 之微波反應器進行微波加熱。藉由  $^1\text{H}$  NMR 確認產物之結構。用 Bruker Avance 400 儀器量測譜圖。使用具有 TQ 偵測器之 Waters Acquity UPLC/MS/MS 或配備有 Agilent 6150 質量偵測器之 Agilent 1290 LC/MS 儀器進行 LC-MS 分析。對於手性 HPLC 分析，使用配備有二極體陣列偵測器之 Agilent 1100 系列 HPLC 儀器。

使用以下常用縮寫：Fmoc-Cl = 氯甲酸 9-芴基甲酯，EtOAc = 乙酸乙酯，SFC = 超臨界流體層析，TFA = 三氟乙酸，ACN = 乙腈，DEA = 二乙胺，EtOH = 乙醇，IPA = 異丙醇，DMSO- $d_6$  = 氘化二甲亞砜， $\text{CDCl}_3$  = 氘化氯仿，EDCI = 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，DIPEA = N,N-二異丙基乙胺，HOBt = 1-羥基苯并三唑，DCM = 二氯甲烷，DMF = N,N-二甲基甲醯胺，MeOD- $d_4$  = 氘化甲醇，THF = 四氫呋喃，TBAF = 氟化四丁銨，HCl = 鹽酸，TMS = 三甲基矽烷基，HATU = (3-氧化六氟磷酸 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘)。

### 製備本發明之化合物

中間物 1：3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 1 及 2

在 0°C 下將  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (163.9 g, 1546.3 mmol) 添加至 3-甲基戊-1-炔-3-胺

(50 g, 515.46 mmol) 於 1,4-二噁山 (500 ml) 中之攪拌溶液中。接著在相同溫度下添加 Fmoc-Cl (173.7 g, 515.46 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 16 小時。蒸發溶劑且添加水 (250 ml)。用 200 ml EtOAc 萃取水層兩次。合併之有機相用鹽水洗滌，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化粗化合物得到 40 g 外消旋 3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯。藉由手性 SFC (Chiralcel OZ-H (250×30 mm),  $\text{CO}_2$ :含 0.5% TFA 之 ACN (82:12)) 進一步分離對映異構體，得到 13.2 g 對映異構體 1 及 13.3 g 對映異構體 2。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5  $\mu\text{m}$ , 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時，3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 2 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.89 (t, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 1.58 - 1.96 (m, 2 H) 3.10 (s, 1 H) 4.07 - 4.42 (m, 3 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.37 - 7.53 (m, 3 H) 7.73 (d, 2 H) 7.89 (d, 2 H)。

**實施例 1：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.3 g, 1.934 mmol)、3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽 (0.278 g, 1.934 mmol)、三乙胺 (0.539 ml, 3.87 mmol) 及 DMF (3 ml) 藉由微波輻射在  $140^\circ\text{C}$  下加熱 2 小時。添加一些 EtOAc 且有機相用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌 3 次，經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析純化粗產物。獲得 0.166 g 標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.42 - 2.66 (m, 2 H) 2.98 - 3.22 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.34 - 4.61 (m, 1 H) 6.60 (dd, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 2 H) 8.29 (dd, 1 H)。

**步驟 2：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.166 g, 0.685 mmol)、N-氯丁二醯亞胺 (0.092 g, 0.685 mmol) 及 DMF (5 ml) 在 65°C 下攪拌 7 小時。添加 0.025 g (0.187 mmol) N-氯丁二醯亞胺且在 65°C 下再攪拌反應混合物 1 小時。添加一些水且混合物用 1 M HCl 酸化且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.185 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 2.45 - 2.64 (m, 2 H) 2.94 - 3.11 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H)。

**步驟 3：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸**

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.032 g, 1.337 mmol) 添加至 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.185 g, 0.669 mmol) 於 THF (4 ml) 及 H<sub>2</sub>O (2 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 3.5 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.159 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.55 - 2.73 (m, 2 H) 2.88 - 3.12 (m, 2 H) 4.26 - 4.42 (m, 1 H) 8.06 (d, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 8.32 (d, 1 H)。

**步驟 4：5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.05 g, 0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.136 ml, 0.136 mmol) 於 DMF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌 30 分鐘。向早先溶液中添加含 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸 (0.049 g, 0.188 mmol)、EDCI (0.075g, 0.391 mmol)、

HOBt (0.011 g, 0.078 mmol) 及 DIPEA (0.082 ml, 0.470 mmol) 之 DCM 1 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發溶劑。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 22 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH(+0.1% DEA)(99:1), 1 ml/min 時，5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.07 (t, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 1.84 - 1.97 (m, 1 H) 2.09 - 2.21 (m, 1 H) 2.43 - 2.61 (m, 3 H) 2.96 - 3.11 (m, 2 H) 4.27 - 4.39 (m, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 7.50 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H)。

### 實施例 2: 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.272 ml, 0.272 mmol) 於 DMF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌 30 分鐘。向早先溶液中添加含 5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)菸鹼酸 (0.099 g, 0.376 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBt (0.021 g, 0.157 mmol) 及 DIPEA (0.164 ml, 0.939 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 42 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH(+0.1% DEA)(99:1), 1 ml/min 時，5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.07 (t, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 1.83 - 1.98 (m, 1

H) 2.09 - 2.22 (m, 1 H) 2.43 - 2.60 (m, 3 H) 2.96 - 3.11 (m, 2 H) 4.26 - 4.40 (m, 1 H)  
6.01 (br. s, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 8.23 (d, 1 H)。

**實施例 3：2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺  
之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟菸鹼酸**

含 2,5-二氟菸鹼酸甲酯 (0.15 g, 0.866 mmol)、3,3-二氟環丁胺鹽酸鹽 (0.124 g, 0.866 mmol) 及三乙胺 (0.242 ml, 1.733 mmol) 之無水 ACN (3 ml) 在微波反應器中在 125°C 下加熱 1 小時。混合物濃縮至乾燥且用 THF (6 ml) 及水 (3 ml) 稀釋。在 0°C 下添加氫氧化鋰 (0.062 g, 2.60 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。將其濃縮，用水稀釋且用 DCM 洗滌。接著藉由添加 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 1。標題化合物沈澱且將其濾出，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥。獲得 47 mg 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.54 - 2.65 (m, 2 H) 2.93 - 3.07 (m, 2 H) 4.31 (br. s., 1 H) 7.94 (dd, 1 H) 8.17 (br. s., 1 H) 8.33 (d, 1 H)。

**步驟 2：2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之  
對映異構體 1**

在室溫下攪拌含 3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及哌啶 (0.037 mL, 0.376 mmol) 之 DMF (2 ml) 75 分鐘。向早先溶液中添加含 2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟菸鹼酸 (0.231 g, 0.939 mmol)、EDCI (0.180 g, 0.939 mmol)、HOBT (0.042 g, 0.313 mmol) 及 DIPEA (0.164 ml, 0.939 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物 1 小時。添加一些 DCM 且有機相用水洗滌兩次且用 1 M NaOH 洗滌一次。有

機相蒸發至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 0.049 g 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時, 2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.07 (t, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 1.84 - 1.99 (m, 1 H) 2.07 - 2.23 (m, 1 H) 2.40 - 2.60 (m, 3 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 4.24 - 4.40 (m, 1 H) 5.95 (br. s., 1 H) 7.32 (dd, 1 H) 8.04 (d, 1 H) 8.12 (d, 1 H)。

**實施例 4: 2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2**

在室溫下攪拌含 3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芩-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及吡啶 (0.062 mL, 0.626 mmol) 之 DMF (2 ml) 10 分鐘。向早先溶液中添加含 2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟菸鹼酸 (0.231 g, 0.939 mmol)、EDCI (0.180 g, 0.939 mmol)、HOBT (0.042 g, 0.313 mmol) 及 DIPEA (0.164 ml, 0.939 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物 2 天。添加一些 DCM 且有機相用水洗滌兩次且用 1 M NaOH 洗滌一次。有機相蒸發至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 0.052 g 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時, 2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.07 (t, 3 H) 1.72 (s, 3 H) 1.84 - 1.98 (m, 1 H) 2.09 - 2.23 (m, 1 H) 2.41 - 2.62 (m, 3 H) 2.94 - 3.13 (m, 2 H) 4.20 - 4.42 (m, 1 H) 5.94 (br. s., 1 H) 7.32 (dd, 1 H) 8.04 (d, 1 H) 8.12 (d, 1 H)。

實施例 5: 2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1

步驟 1: 2-(4-氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯

將 2-氟菸鹼酸甲酯 (0.5 g, 3.22 mmol) 及 4-氟苯胺 (0.62 ml, 6.45 mmol) 之混合物混合且在微波反應器中在 120°C 下加熱 20 分鐘。粗產物溶解於 DCM 中，用水洗滌，乾燥且蒸發至乾燥。獲得 0.554 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.93 (s, 3 H) 6.71 (dd, 1 H) 6.95 - 7.12 (m, 2 H) 7.55 - 7.70 (m, 2 H) 8.22 (dd, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 10.07 (br. s., 1 H)。

步驟 2: 2-(4-氟苯基胺基)菸鹼酸

向 2-(4-氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.554 g, 2.250 mmol) 於甲醇/水 4:1 (10 ml) 中之溶液中添加氫氧化鉀 (0.379 g, 6.75 mmol)。混合物首先在室溫下攪拌 2 小時且接著回流 1.5 小時。蒸發甲醇且將剩餘水性溶液酸化且用 EtOAc 萃取三次。收集有機層，乾燥且蒸發至乾燥。獲得 0.47 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6.86 (dd, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.63 - 7.82 (m, 2 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.36 (dd, 1 H) 10.38 (s, 1 H) 13.58 (br. s., 1 H)。

步驟 3: 2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.272 ml, 0.272 mmol) 於 DMF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌 60 分鐘。向早先溶液中添加含 2-(4-氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.218 g, 0.939 mmol)、EDCI (0.180 g, 0.939 mmol)、HOBT (0.042 g, 0.313 mmol) 及 DIPEA (0.164 ml, 0.939 mmol) 之 DCM (2 ml)

且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加一些 DCM 且有機相用水洗滌兩次且用 1 M NaOH 洗滌一次。有機相蒸發至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 47 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時, 2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.08 (t, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 2.11 - 2.27 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 6.12 (br. s., 1 H) 6.67 (dd, 1 H) 7.00 (t, 2 H) 7.52 - 7.69 (m, 3 H) 8.27 (dd, 1 H) 10.23 (br. s, 1 H)。

### 實施例 6:2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2

在室溫下攪拌含 3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-第-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.151 g, 0.474 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.150 ml, 0.150 mmol) 之無水 THF (0.5 ml) 2 小時。添加 0.07 ml (0.07 mmol) TBAF 溶液且在室溫下再攪拌混合物 2 小時。向早先溶液中添加含 2-(4-氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.1 g, 0.431 mmol)、EDCI (0.206 g, 1.077 mmol)、HOBT (0.035 g, 0.258 mmol) 及 DIPEA (0.375 ml, 2.153 mmol) 之無水 DCM (5 ml) 且在室溫下攪拌混合物度過週末。添加一些 DCM 且有機相用 1 M NaOH 洗滌一次且用 1 M HCl 洗滌一次。有機相蒸發至乾燥且藉由急驟層析純化粗產物。獲得 0.049 g 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時, 2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.08 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 2.11 - 2.29 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.96 - 7.06 (m, 2 H) 7.53 - 7.62 (m, 2 H) 7.64 (dd, 1 H) 8.28 (dd, 1 H) 10.24 (s, 1 H)。

**實施例 7：2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(2,4-二氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.4 g, 2.58 mmol) 及 2,4-二氟苯胺 (0.310 ml, 3.09 mmol) 藉由微波輻射在  $130^\circ\text{C}$  下加熱 20 分鐘。添加一些 DCM 且混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌兩次。有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.554 g 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.95 (s, 3 H) 6.76 (dd, 1 H) 6.84 - 6.95 (m, 2 H) 8.26 (dd, 1 H) 8.34 - 8.46 (m, 2 H) 10.19 (br. s., 1 H)。

**步驟 2：2-(2,4-二氟苯基胺基)菸鹼酸**

在  $0^\circ\text{C}$  下將氫氧化鋰 (0.100 g, 4.19 mmol) 緩慢添加至 2-(2,4-二氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.554 g, 2.097 mmol) 於 THF (6 ml) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.455 g 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 6.92 (dd, 1 H) 7.04 - 7.14 (m, 1 H) 7.34 (ddd, 1 H) 8.27 (dd, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 8.46 (td, 1 H) 10.47 (s, 1 H) 13.69 (br. s, 1 H)。

**步驟 3：2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2,4-二氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.078 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物, 得到 39 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm), 5  $\mu$ m, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時, 2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.08 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.19 - 2.28 (m, 1 H) 2.44 (s, 1 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.72 (dd, 1 H) 6.81 - 6.92 (m, 2 H) 7.67 (dd, 1 H) 8.20 (td, 1 H) 8.29 (dd, 1 H) 10.20 (br. s., 1 H)。

### 實施例 8: 2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2,4-二氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.078 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物, 得到 49 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H

(4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (99:1), 1 ml/min 時, 2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.08 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 2.17 - 2.31 (m, 1 H) 2.44 (s, 1 H) 6.12 (br. s., 1 H) 6.72 (dd, 1 H) 6.80 - 6.95 (m, 2 H) 7.67 (dd, 1 H) 8.20 (td, 1 H) 8.29 (dd, 1 H) 10.20 (br. s., 1 H)。

**實施例 9 : N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)-菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1 : 2-(苯基胺基)菸鹼酸**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.50 g, 3.22 mmol) 及苯胺 (0.587 ml, 6.45 mmol) 在微波反應器中在 120°C 下加熱 20 分鐘。反應混合物溶解於 DCM (30 ml) 中且用水洗滌兩次。有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。粗產物 (0.716 g) 再溶解於甲醇 (5 ml) 及水 (2 ml) 中, 添加氫氧化鉀 (0.528 g, 9.41 mmol) 且在室溫下攪拌混合物 3 小時。蒸發甲醇且反應混合物用水稀釋。藉由添加 1 M HCl 將 pH 值調節至 2 且混合物用 EtOAc 萃取兩次, 經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮至乾燥。獲得 0.653 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 6.87 (dd, 1 H) 7.02 (tt, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 2 H) 7.69 - 7.77 (m, 2 H) 8.26 (dd, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 10.44 (s, 1 H) 13.58 (br. s., 1 H)。

**步驟 2 : N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於

THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(苯基胺基)菸鹼酸 (0.067 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 35 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5  $\mu$ m, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.08 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.88 - 1.98 (m, 1 H) 2.14 - 2.25 (m, 1 H) 2.44 (s, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.31 (dd, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 3 H) 8.31 (dd, 1 H) 10.26 (br. s. 1 H)。

**實施例 10** : N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)-菸鹼醯胺之對映異構體 2

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芩-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(苯基胺基)菸鹼酸 (0.067 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 43 mg 標題化合物。在使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5  $\mu$ m, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.86 - 1.98 (m, 1

H) 2.14 - 2.28 (m, 1 H) 2.44 (s, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 1 H) 7.31 (dd, 2 H) 7.62 - 7.70 (m, 3 H) 8.31 (dd, 1 H) 10.25 (br. s., 1 H)。

**實施例 11：2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氯菸鹼酸甲酯 (0.3 g, 1.934 mmol) 及 3-氯-對甲氧基苯胺 (0.494 ml, 3.87 mmol) 藉由微波輻射在 120°C 下加熱 20 分鐘。添加一些 DCM 且混合物用 H<sub>2</sub>O 洗滌兩次且用 2 M HCl 洗滌兩次。有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.150 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.89 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 6.71 (dd, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.45 (dd, 1 H) 7.81 (d, 1 H) 8.22 (dd, 1 H) 8.35 (dd, 1 H) 10.00 (s, 1 H)。

**步驟 2：2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸**

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.025 g, 1.025 mmol) 添加至 2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.150 g, 0.512 mmol) 於 THF (6 ml) 及 H<sub>2</sub>O (3 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 2.5 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.092 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.83 (s, 3 H) 6.85 (dd, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 7.46 (dd, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 8.23 (dd, 1 H) 8.38 (dd, 1 H) 10.31 (s, 1 H) 13.61 (br. s., 1 H)。

**步驟 3：2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之**

## 對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.05 g, 0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.054 ml, 0.054 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.044 g, 0.157 mmol)、EDCI (0.075 g, 0.391 mmol)、HOBT (0.013 g, 0.094 mmol) 及 DIPEA (0.136 ml, 0.783 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物, 得到 32 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (95:5), 1 ml/min 時, 2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.87 - 2.00 (m, 1 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 6.10 (br. s., 1 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 7.43 (dd, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 8.29 (dd, 1 H) 10.21 (br. s, 1 H)。

**實施例 12：2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.05 g, 0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.054 ml, 0.054 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.044 g, 0.157 mmol)、EDCI (0.075 g, 0.391 mmol)、HOBT (0.013 g, 0.094 mmol) 及 DIPEA (0.136 ml, 0.783 mmol) 之 DCM (2 ml)

且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 28 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm)，5  $\mu$ m，己烷:EtOH (+0.1% DEA) (95:5)，1 ml/min 時，2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.08 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.87 - 1.98 (m, 1 H) 2.11 - 2.27 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 6.11 (br. s, 1 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 8.29 (dd, 1 H) 10.21 (br. s, 1 H)。

**實施例 13：2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.3 g, 1.934 mmol) 及 3-氟基-4-氟苯胺 (0.253 ml, 2.321 mmol) 藉由微波輻射在 120°C 下加熱 80 分鐘。添加一些 DCM 且混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌兩次。有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.461 g 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.96 (s, 3 H) 6.84 (dd, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 1 H) 7.73 (ddd, 1 H) 8.28 (dd, 1 H) 8.33 (dd, 1 H) 8.41 (dd, 1 H) 10.34 (s, 1 H)。

**步驟 2：2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)菸鹼酸**

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.081 g, 3.40 mmol) 緩慢添加至 2-(3-氟基-4-氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.461 g, 1.700 mmol) 於 THF (6 ml) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 3.5 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合

物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4。過濾所形成之沈澱物，用少量 H<sub>2</sub>O 洗滌且在真空烘箱中在 40°C 下乾燥。獲得 0.365 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 6.96 (dd, 1 H) 7.48 (t, 1 H) 7.99 (ddd, 1 H) 8.28 (dd, 1 H) 8.38 (dd, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 10.52 (s, 1 H) 13.80 (br. s, 1 H)。

**步驟 3：2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒈-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.081 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。在第二天早晨，向反應混合物中添加 EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 且在室溫下攪拌 2.5 小時。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 45 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5  $\mu$ m, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (80:20), 1 ml/min 時，2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.13 - 2.26 (m, 1 H) 2.46 (s, 1 H) 6.16 (br. s, 1 H) 6.79 (dd, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 8.27 - 8.36 (m, 2 H) 10.63 (br. s, 1 H)。

**實施例 14：2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.081 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物。蒸發合併之洗提份且用 DCM 稀釋。添加水且將水相之 pH 值調節至 4。在攪拌一會兒之後，分離各相且有機相用水洗滌一次，乾燥且蒸發至乾燥，得到 34 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm), 5  $\mu$ m, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (80:20), 1 ml/min 時，2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.88 - 1.99 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.46 (s, 1 H) 6.15 (br. s., 1 H) 6.79 (dd, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 1 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 8.27 - 8.37 (m, 2 H) 10.63 (br. s, 1 H)。

**實施例 15：2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(2-氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.5 g, 3.22 mmol) 及 2-氟苯胺 (0.622 ml, 6.45 mmol) 之混合物在微波烘箱中在 120°C 下加熱 30 分鐘。接著反應混合物溶解於

DCM 中且用水洗滌兩次。乾燥且濃縮有機相。藉由與乙醚一起濕磨來純化粗產物。獲得 0.502 g 標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.95 (s, 3 H) 6.77 (dd, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 8.26 (dd, 1 H) 8.40 (dd, 1 H) 8.55 (td, 1 H) 10.37 (br. s., 1 H)。

### 步驟 2：2-(2-氟苯基胺基)菸鹼酸

使 2-(2-氟苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.502 g, 2.039 mmol) 及氫氧化鉀 (0.343 g, 6.12 mmol) 於甲醇 (8 ml) 及水 (2 ml) 中之混合物回流 1 小時。蒸發甲醇，混合物用水稀釋且藉由添加 2 M HCl 將 pH 值調節至 2。接著溶液用 EtOAc 萃取三次。乾燥且濃縮合併之有機相。獲得 0.419 g 標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 6.94 (dd, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 7.19 (t, 1 H) 7.27 (ddd, 1 H) 8.29 (dd, 1 H) 8.43 (dd, 1 H) 8.58 (td, 1 H) 10.65 (d, 1 H) 13.70 (br. s., 1 H)。

### 步驟 3：2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-菸鹼醯胺之對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-第-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2-氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.073 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 39 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm)，

5  $\mu\text{m}$ ，己烷:IPA (98:2)，1 ml/min 時，2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.08 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.44 (s, 1 H) 6.12 (br. s., 1 H) 6.73 (dd, 1 H) 6.91 - 7.02 (m, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 2 H) 7.68 (dd, 1 H) 8.28 - 8.39 (m, 2 H) 10.30 (br. s., 1 H)。

**實施例 16：2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-菸鹼醯胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2-氟苯基胺基)菸鹼酸 (0.073 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBt (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 41 mg 標題化合物。在使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm)，5  $\mu\text{m}$ ，己烷:IPA (98:2)，1 ml/min 時，2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.08 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.87 - 2.00 (m, 1 H) 2.18 - 2.32 (m, 1 H) 2.44 (s, 1 H) 6.12 (br. s., 1 H) 6.73 (dd, 1 H) 6.92 - 7.02 (m, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 2 H) 7.68 (dd, 1 H) 8.29 - 8.39 (m, 2 H) 10.30 (br. s., 1 H)。

**實施例 17：2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.3 g, 1.934 mmol) 及 4-氟-3-甲氧基苯胺 (0.273 g, 1.934 mmol) 藉由微波輻射在 120°C 下加熱 30 分鐘。添加一些 DCM 且混合物用 H<sub>2</sub>O 洗滌兩次。有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.442 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 3.91 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 6.72 (dd, 1 H) 7.03 (dd, 1 H) 7.14 (ddd, 1 H) 7.46 (dd, 1 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.36 (dd, 1 H) 10.10 (br. s., 1 H)。

### 步驟 2：2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.073 g, 3.06 mmol) 緩慢添加至 2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.422 g, 1.528 mmol) 於 THF (6 ml) 及 H<sub>2</sub>O (3 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 4 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.312 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.85 (s, 3 H) 6.86 (dd, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 7.27 (ddd, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.37 (dd, 1 H) 10.52 (br. s., 1 H)。

### 步驟 3：2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.05 g, 0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.054 ml, 0.054 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.041 g, 0.157 mmol)、EDCI (0.075 g, 0.391 mmol)、HOBT (0.013 g, 0.094 mmol) 及 DIPEA (0.136 ml, 0.783 mmol) 之 DCM (2 ml)

且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 31 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm)，5  $\mu$ m，己烷:EtOH (+0.1% DEA) (90:10)，1 ml/min 時，2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.88 - 2.00 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.69 (dd, 1 H) 7.01 (dd, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.65 (dd, 1 H) 8.30 (dd, 1 H) 10.28 (br. s, 1 H)。

#### 實施例 18：2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.05 g，0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液，0.054 ml，0.054 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.041 g，0.157 mmol)、EDCI (0.075 g，0.391 mmol)、HOBT (0.013 g，0.094 mmol) 及 DIPEA (0.136 ml，0.783 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物。蒸發合併之部份且用 DCM 稀釋。添加水且將水相之 pH 值調節至 4。在攪拌一會兒之後，分離各相且有機相用水洗滌兩次且用鹽水洗滌一次，乾燥且蒸發至乾燥，得到 24 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm)，5  $\mu$ m，己烷:EtOH (+0.1% DEA) (90:10)，1 ml/min 時，2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2

為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.87 - 2.00 (m, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.69 (dd, 1 H) 7.01 (dd, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.65 (dd, 1 H) 8.30 (dd, 1 H) 10.28 (br. s, 1 H)。

**實施例 19：2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.3 g, 1.934 mmol) 及 2-氟-5-甲氧基苯胺 (0.278 ml, 2.321 mmol) 藉由微波輻射在  $130^\circ\text{C}$  下加熱 20 分鐘。添加一些 DCM 且混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌兩次。有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且蒸發。藉由與乙醚一起濕磨來純化粗產物。獲得 0.324 g 標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.82 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.49 (dt, 1 H) 6.78 (dd, 1 H) 7.03 (dd, 1 H) 8.27 (dd, 1 H) 8.33 (dd, 1 H) 8.42 (dd, 1 H) 10.42 (br. s., 1 H)。

**步驟 2：2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸**

在  $0^\circ\text{C}$  下將氫氧化鋰 (0.056 g, 2.346 mmol) 緩慢添加至 2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.324 g, 1.173 mmol) 於 THF (4 ml) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml) 中之溶液中。混合物首先在室溫下攪拌 2 小時且接著在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌 1.5 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.290 g 標題化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 3.75 (s, 3 H) 6.56 (dt, 1 H) 6.95 (dd, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 8.25 - 8.35 (m, 2 H) 8.46 (dd, 1 H) 10.76 (br. s., 1 H)。

**步驟 3：2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.05 g, 0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.054 ml, 0.054 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.041 g, 0.157 mmol)、EDCI (0.075 g, 0.391 mmol)、HOBT (0.013 g, 0.094 mmol) 及 DIPEA (0.136 ml, 0.783 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物, 得到 40 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm), 5  $\mu\text{m}$ , 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (90:10), 1 ml/min 時, 2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.07 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.86 - 2.01 (m, 1 H) 2.18 - 2.33 (m, 1 H) 2.43 (s, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.47 (dt, 1 H) 6.74 (dd, 1 H) 7.00 (dd, 1 H) 7.68 (dd, 1 H) 8.13 (dd, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 10.36 (br. s., 1 H)。

**實施例 20：2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.05 g, 0.157 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.054 ml, 0.054 mmol) 於

THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2-氟-5-甲氧基苯基氨基)菸鹼酸 (0.041 g, 0.157 mmol)、EDCI (0.075 g, 0.391 mmol)、HOBT (0.013 g, 0.094 mmol) 及 DIPEA (0.136 ml, 0.783 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 24 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (90:10), 1 ml/min 時，2-(2-氟-5-甲氧基苯基氨基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.07 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.85 - 2.02 (m, 1 H) 2.18 - 2.32 (m, 1 H) 2.43 (s, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 6.13 (br. s., 1 H) 6.47 (dt, 1 H) 6.74 (dd, 1 H) 7.00 (dd, 1 H) 7.68 (dd, 1 H) 8.13 (dd, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 10.36 (br. s., 1 H)。

**實施例 21：5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基氨基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：5-氟-2-(苯基氨基)菸鹼酸甲酯**

2,5-二氟菸鹼酸甲酯 (1.0 g, 5.78 mmol) 及苯胺 (0.526 ml, 5.78 mmol) 藉由微波輻射在 150°C 下加熱 1 小時。添加一些 DCM 且混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌兩次。有機相濃縮至乾燥且藉由急驟層析純化。獲得 0.446 g 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.95 (s, 3 H) 7.06 (tt, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.98 (dd, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 10.01 (br. s., 1 H)。

**步驟 2：5-氟-2-(苯基氨基)菸鹼酸**

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.087 g, 3.62 mmol) 緩慢添加至 5-氟-2-(苯基胺

基)菸鹼酸甲酯 (0.446 g, 1.811 mmol) 於 THF (6 ml) 及 H<sub>2</sub>O (3 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 2 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.392 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.01 (tt, 1 H) 7.25 - 7.39 (m, 2 H) 7.61 - 7.72 (m, 2 H) 8.09 (dd, 1 H) 8.43 (d, 1 H) 10.36 (br. s., 1 H)。

**步驟 3：5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)-菸鹼醯胺之對映異構體 1**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-芴-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 5-氟-2-(苯基胺基)菸鹼酸 (0.073 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。在第二天早晨，添加 EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 且攪拌混合物 2.5 小時。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 43 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時，5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.08 (t, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 6.04 (br. s., 1 H) 7.02 (tt, 1 H) 7.31 (dd, 2 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 8.21 (d, 1 H) 9.99 (br. s., 1 H)。

**實施例 22：5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)-菸鹼醯胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 5-氟-2-(苯基胺基)菸鹼酸 (0.073 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 19 mg 標題化合物。在使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, 5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.08 (t, 3 H) 1.74 (s, 3 H) 1.88 - 1.97 (m, 1 H) 2.12 - 2.25 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 6.05 (br. s., 1 H) 7.01 (tt, 1 H) 7.31 (dd, 2 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.57 - 7.63 (m, 2 H) 8.20 (d, 1 H) 9.99 (br. s, 1 H)。

**實施例 23：2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(4,4-二氟環己基胺基)菸鹼酸**

含 2-氟菸鹼酸甲酯 (0.30 g, 1.934 mmol)、4,4-二氟環己基胺鹽酸鹽 (0.332 g, 1.934 mmol) 及三乙胺 (0.539 ml, 3.87 mmol) 之 ACN (3 ml) 在微波烘箱中在 125°C 下加熱 3 小時。濾出所形成之沈澱物且用 ACN 沖洗。濃縮濾液, 添加一些乙醚, 且濾出沈澱物。濾液濃縮至乾燥 (0.404 g) 且再溶解於甲醇 (8 ml) 及水 (2 ml) 中, 添加氫氧化鉀 (0.252 g, 4.48 mmol) 且在室

溫下攪拌混合物隔夜。蒸發甲醇，混合物用水稀釋且藉由添加 2 M HCl 將 pH 值調節至 2。溶液用 EtOAc 萃取 3 次。乾燥且濃縮合併之有機相。獲得 0.328 g 標題化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 - 1.67 (m, 2 H) 1.89 - 2.13 (m, 6 H) 4.15 (m, 1 H) 6.63 (dd, 1 H) 8.10 (dd, 1 H) 8.14 (m, 1 H) 8.27 (dd, 1 H) 13.48 (br. s., 1 H)。

### 步驟 2: 2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-菸鹼醯胺之對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.272 mL, 0.272 mmol) 於 DMF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌 1 小時。向早先溶液中添加含 2-(4,4-二氟環己基胺基)菸鹼酸 (0.096 g, 0.376 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.021 g, 0.157 mmol) 及 DIPEA (0.164 ml, 0.939 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加一些 DCM 且有機相用水洗滌兩次且用 1 M NaOH 洗滌一次。有機相蒸發至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 40 mg 標題化合物。當使用管柱 Lux 3 $\mu$  Amylose-2 (4.6x250mm), 3  $\mu$ m, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (90:10), 1 ml/min 時, 2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.06 (t, 3 H) 1.59 - 1.77 (m, 5 H) 1.80 - 2.01 (m, 3 H) 2.03 - 2.22 (m, 5 H) 2.42 (s, 1 H) 4.06 - 4.22 (m, 1 H) 5.99 (br. s., 1 H) 6.48 (dd, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 8.06 (d, 1 H) 8.19 (dd, 1 H)。

**實施例 24：2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.272 ml, 0.272 mmol) 於 DMF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(4,4-二氟環己基胺基)菸鹼酸 (0.096 g, 0.376 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.021 g, 0.157 mmol) 及 DIPEA (0.164 ml, 0.939 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。添加一些 DCM 且有機相用水洗滌兩次且用 1 M NaOH 洗滌一次。有機相蒸發至乾燥且藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 35 mg 標題化合物。當使用管柱 Lux 3 $\mu$  Amylose-2 (4.6x250mm), 3  $\mu$ m, 己烷:EtOH (+0.1% DEA) (90:10), 1 ml/min 時, 2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.06 (t, 3 H) 1.64 - 1.75 (m, 5 H) 1.81 - 2.01 (m, 3 H) 2.02 - 2.23 (m, 5 H) 2.42 (s, 1 H) 4.07 - 4.22 (m, 1 H) 5.98 (br. s., 1 H) 6.49 (dd, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 8.00 - 8.11 (m, 1 H) 8.20 (dd, 1 H)。

**實施例 25：2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.4 g, 2.58 mmol) 及 3-氟-5-甲氧基苯胺 (0.354 ml, 3.09 mmol) 藉由微波輻射在 120°C 下加熱 50 分鐘。添加 0.1 mL (0.873 mmol) 3-氟-5-甲氧基苯胺且在 120°C 下輻射混合物 30 分鐘。添加一些 DCM 且混合

物用 H<sub>2</sub>O 洗滌兩次。有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。藉由與乙醚一起濕磨來純化粗產物。獲得 0.293 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.78 (s, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 6.48 (dt, 1 H) 6.96 (dd, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.42 (dt, 1 H) 8.29 (dd, 1 H) 8.48 (dd, 1 H) 10.20 (s, 1 H)。

### 步驟 2：2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.051 g, 2.121 mmol) 緩慢添加至 2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.293 g, 1.061 mmol) 於 THF (4 ml) 及 H<sub>2</sub>O (2 ml) 中之溶液中。在室溫下攪拌混合物 2 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.273 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.77 (s, 3 H) 6.46 (dt, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 1 H) 7.41 (dt, 1 H) 8.27 (dd, 1 H) 8.44 (dd, 1 H) 10.59 (br. s., 1 H) 13.66 (s, 1 H)。

### 步驟 3：2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (1.0 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.082 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由製備型 HPLC 純化粗產物。獲得 22 mg

標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, 2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.86 - 1.99 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.29 (dt, 1 H) 6.73 (dd, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 1 H) 7.30 (dt, 1 H) 7.66 (dd, 1 H) 8.35 (dd, 1 H) 10.44 (br. s., 1 H)。

**實施例 26：2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2**

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.082 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物, 得到 36 mg 標題化合物。在使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, 2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.09 (t, 3 H) 1.75 (s, 3 H) 1.85 - 1.99 (m, 1 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 2.45 (s, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 6.11 (br. s., 1 H) 6.29 (dt, 1 H) 6.73 (dd, 1 H) 6.95 - 7.00 (m, 1 H) 7.30 (dt, 1 H) 7.66 (dd, 1 H) 8.34 (dd, 1 H) 10.44

(br. s, 1 H)。

**實施例 27：2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之對映異構體 1**

**步驟 1：2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯**

2-氟菸鹼酸甲酯 (0.4 g, 2.58 mmol) 及 2-氟-3-甲氧基苯胺 (0.340 ml, 2.84 mmol) 藉由微波輻射在 120°C 下加熱 45 分鐘。添加一些 DCM 且混合物用 H<sub>2</sub>O 洗滌兩次。有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.633 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.91 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 6.68 (td, 1 H) 6.76 (dd, 1 H) 7.05 (td, 1 H) 8.08 (ddd, 1 H) 8.26 (dd, 1 H) 8.39 (dd, 1 H) 10.30 (br. s., 1 H)。

**步驟 2：2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸**

在 0°C 下將氫氧化鋰 (0.110 g, 4.58 mmol) 緩慢添加至 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸甲酯 (0.633 g, 2.291 mmol) 於 THF (6 ml) 及 H<sub>2</sub>O (3 ml) 中之溶液中。混合物首先在室溫下攪拌 2 小時且接著在 40°C 下攪拌 2 小時。蒸發 THF，添加一些水且混合物用 DCM 洗滌一次。用 2 M HCl 將水相之 pH 值調節至 4 且用 EtOAc 萃取 3 次。合併之有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。獲得 0.495 g 標題化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3.85 (s, 3 H) 6.84 (td, 1 H) 6.93 (dd, 1 H) 7.09 (td, 1 H) 8.13 (ddd, 1 H) 8.28 (dd, 1 H) 8.42 (dd, 1 H) 10.62 (br. s., 1 H) 12.48 - 15.12 (m, 1 H)。

**步驟 3：2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼鹽胺之**

## 對映異構體 1

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 1 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.082 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物隔夜。在第二天早晨, 添加 EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT (0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 且攪拌混合物 2.5 小時。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物, 得到 41 mg 標題化合物。當使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6×250 mm), 5 μm, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 1 為兩種對映異構體中首先洗提者。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.07 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 2.43 (s, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 6.10 (br. s., 1 H) 6.62 - 6.76 (m, 2 H) 7.02 (td, 1 H) 7.67 (dd, 1 H) 7.88 (ddd, 1 H) 8.31 (dd, 1 H) 10.21 (br. s., 1 H)。

## 實施例 28 : 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2

3-甲基戊-1-炔-3-基胺基甲酸(9H-蒾-9-基)甲酯之對映異構體 2 (0.1 g, 0.313 mmol) 及 TBAF (於 THF 中之 1.0 M 溶液, 0.109 ml, 0.109 mmol) 於 THF (0.5 ml) 中在室溫下攪拌隔夜。向早先溶液中添加含 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)菸鹼酸 (0.082 g, 0.313 mmol)、EDCI (0.150 g, 0.783 mmol)、HOBT

(0.025 g, 0.188 mmol) 及 DIPEA (0.273 ml, 1.565 mmol) 之 DCM (2 ml) 且在室溫下攪拌混合物七天。使用庚烷及 EtOAc 之梯度作為洗提劑藉由急驟層析純化粗產物，得到 54 mg 標題化合物。在使用管柱 Chiralpak AS-H (4.6x250 mm), 5  $\mu$ m, 己烷:IPA (98:2), 1 ml/min 時, 2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺之對映異構體 2 為兩種對映異構體中較後洗提者。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.07 (t, 3 H) 1.77 (s, 3 H) 1.86 - 2.00 (m, 1 H) 2.16 - 2.32 (m, 1 H) 2.43 (s, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 6.10 (br. s., 1 H) 6.62 - 6.76 (m, 2 H) 7.02 (td, 1 H) 7.67 (dd, 1 H) 7.88 (ddd, 1 H) 8.31 (dd, 1 H) 10.21 (br. s., 1 H)。

如上文已提及，式 Ia 或 Ib 之化合物展示令人感興趣的藥理學特性，亦即其呈現 TRPA1 活性。藉由以下呈現之藥理學測試說明該活性。

### 實驗 1：測定活體外 TRPA1 活性

根據 Wei 等人, *Anesthesiology* 111 (2009) 147-154 中描述之程序，針對 TRPA1 活性篩選本發明之說明性實施例。結果展示於表 1 中。

實施例化合物	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	實施例化合物	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	實施例化合物	IC50 ( $\mu\text{M}$ )	實施例化合物	IC50 ( $\mu\text{M}$ )
1	0.01	8	0.51	15	0.29	22	0.29
2	0.09	9	0.17	16	0.65	23	0.14
3	0.10	10	0.44	17	0.72	24	0.43
4	0.37	11	0.45	18	1.40	25	0.42
5	0.24	12	0.53	19	1.16	26	0.49
6	0.23	13	0.45	20	2.62	27	2.49
7	0.15	14	0.50	21	0.14	28	5.57

表 1. 活體外 TRPA1 拮抗性。

可使用馮弗雷毛髮測試 (von Frey hair test)，藉由量測大鼠中弗氏完全佐劑 (Complete Freund's adjuvant; CFA) 誘導之機械性異常疼痛來證明式 Ia

或 Ib 之化合物之活體內作用。

使用 0.07 g 至 26 g 之馮弗雷毛髮量測大鼠中弗氏完全佐劑 (CFA) 誘導之機械過敏 (da Costa 等人, *Pain*, 2010, 第 148 卷, 431-437; Petrus 等人, *Molecular Pain*, 2007, 第 3 卷, 40)。藉由使用上下範式對針對輕觸覺刺激之 50%反應臨限值進行定量 (Dixon, *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1980, 第 20 卷, 441-462; Chaplan 等人, *Journal of Neuroscience Methods*, 1994, 第 53 卷, 55-63)。在物質投予之前 (基本含量臨限值, 第 0 天)、在 CFA (25  $\mu$ g, 現場) 注射之後 2 天且接著在第 2 天在實驗化合物投藥之後測定機械感受傷害性臨限值。在晝夜循環之光照部分期間 (在 06:00-18:00 h 之間) 進行測試。將大鼠放入具有可充分接近腳爪之線網底部的觀測室中。進行適應直至觀測室探索及主要清理活動停止, 亦即約 10 至 15 分鐘。測試區域為中間足底右後爪。用垂直於足底表面之 4 g 馮弗雷毛髮, 在足以引起針對腳爪略微彎曲之力下開始測試, 且保持約 8 秒。若腳爪在移除毛髮之後立即快速縮回及/或退縮, 則記錄為正反應。以連續方式 (無論遞增或遞減) 施加觸覺刺激。在不存在針對初始選擇之毛髮的腳爪縮回反應 (負反應) 之情況下, 施加更強的刺激; 若發生腳爪縮回, 則下一次選擇較弱的刺激。根據 Dixon (1980), 藉由關鍵 6 個資料點之計數測定 50%臨限值; 記錄所有反應且在第一次越過反應臨限值之後開始此等關鍵資料點之計數。所得反應模式列表如下 X=正反應, 0=負反應, 且使用下式將 50%反應臨限值內插

$$50\% \text{ g 臨限值} = (10^{(X_r + k\delta)}) / 10,000$$

X=使用之最終馮弗雷毛髮之值 (log), k=正/負反應模式之表值 (Dixon 1980, Chaplan 等人 1994),  $\delta$ =各刺激之間的平均差 (log)。基於臨限值,

計算以下參數

逆轉%=(化合物後臨限值-CFA 後臨限值)/(基本含量臨限值-CFA 後臨限值)×100%

在重複給藥設定中，在 CFA 之後第 1 天開始觸覺異常疼痛測試且持續至 CFA 之後第 3 天。因此，第 1 天表示實驗化合物之急性作用，且第 2 天及第 3 天表示實驗化合物之重複給藥之作用。

式 Ia 或 Ib 之化合物呈現 TRPA1 拮抗。因此本發明提供用作醫藥品之化合物。亦提供用於治療由 TRPA1 受體活性介導之病症、病狀或疾病之化合物。此外，提供用於治療由 TRPA1 受體活性介導之病症、病狀或疾病的方法。在該方法中，向需要此治療之哺乳動物（諸如人類）投予有效量之至少一種式 Ia 或 Ib 之化合物。亦提供式 Ia 或 Ib 之化合物之用途，其係用於製造用以治療由 TRPA1 受體活性介導之病症、病狀或疾病的醫藥品。

在本發明之一個具體實例中，由 TRPA1 受體活性介導之前述病症、病狀或疾病為哮喘、咳嗽、異常疼痛、慢性阻塞性肺病（COPD）、催淚氣刺激、糖尿病性多發性神經病變中之疼痛、睡眠剝奪誘導之疼痛、睡眠剝奪誘導之異常疼痛、神經性炎症、肌肉纖維疼痛、糖尿病中之搔癢病、藥物誘導之搔癢病、昆蟲咬傷誘導之搔癢病、瘙癢、神經性瘙癢、神經病性瘙癢、精神性瘙癢、機械過敏、偏頭痛、神經性病變疼痛、神經損傷誘導之神經性病變疼痛、疱疹後遺神經痛、下背痛、帕金森疼痛（parkinson pain）、帶狀疱疹後疼痛、三叉神經痛、糖尿病中之神經病、環境化學物誘導之神經病、帕金森病（parkinson disease）中之神經病、酒精誘導之神經病、癌症藥物誘導之神經病及疼痛、癌症藥物誘導之冷覺過敏、糖尿病性自主神經

性病變、心臟血管自主神經性病變、胃腸道自主神經性病變、煩渴症、精神性煩渴症、夜尿症、膀胱過動症、勃起功能障礙、出汗功能障礙、原發性頭痛、牙痛、牙齒冷覺過敏、耳痛、眼痛、脊髓損傷誘導之疼痛、中風後疼痛、胰臟炎疼痛、發炎性疼痛、內臟疼痛、胃痛、腹痛、燒傷誘導之疼痛及異常疼痛、中樞性疼痛、腹腔疼痛、冷痛、冷覺過敏、凍瘡誘導之疼痛、陣痛、肌肉骨骼痛、噁心、嘔吐、藥物誘導之噁心及嘔吐、輻射誘導之疼痛及異常疼痛、抗類鴉片性手術後疼痛、急性疼痛、昆蟲咬傷誘導之疼痛、風疹、宿醉性頭痛、神經心臟性暈厥、糖尿病、嚴重敗血症、敗血性休克、敗血症誘導之認知功能不全、嚴重敗血症後之認知功能不全、中風誘導之認知功能不全、認知功能不全、癲癇症、多發性硬化、神經退化性疾病、譫妄、脊髓損傷、痛風疼痛、膠質化、酸中毒誘導之疼痛、代謝性酸中毒誘導之疼痛、酸中毒誘導之神經病、代謝性酸中毒誘導之神經病、過敏性接觸性皮炎或糖尿病性視網膜病變；例如神經痛、糖尿病性多發性神經病變中之疼痛、手術後疼痛、癌症痛、偏頭痛、哮喘、咳嗽、骨關節炎中之疼痛、類風濕性關節炎中之疼痛、發炎性腸病或糖尿病。

本發明之化合物可借助於任何醫藥調配物例如經腸、表面或非經腸投予，該醫藥調配物適用於該投藥且包含醫藥學上可接受且有效量之至少一種式 Ia 或 Ib 之活性化合物及此項技術中已知的醫藥學上可接受之稀釋劑、載劑及/或賦形劑。此類醫藥調配物之製造方法為此項技術中已知的。

給予需要治療之個體之治療劑量將視所投予之化合物、物種、所治療之個體之年齡及性別、所治療之特定病狀以及投藥途徑及方法而變化且易於由熟習此項技術者確定。因此，對於成年哺乳動物，用於經口投藥之典

型劑量為每天 10 ng/kg 至 100 mg/kg 且用於非經腸投藥之典型劑量為 1 ng/kg 至 10 mg/kg。

本發明之化合物係按原樣或與一或多種其他活性成分（各自在其自身組成物中或一些或所有活性成分以單一組成物形式組合）及/或適合的醫藥學上之賦形劑組合給予個體。適合的醫藥學上之賦形劑包括常用賦形劑及調配助劑，諸如填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、溶劑、膠凝劑、乳化劑、穩定劑、著色劑及/或防腐劑。

使用通常已知的醫藥學製造方法將本發明之化合物調配成劑型。劑型可為例如錠劑、膠囊、粒劑、栓劑、乳液、懸浮液或溶液。視投藥途徑及草本製劑形式而定，調配物中活性成分之量可典型地在 0.01 重量%與 100 重量%之間變化。

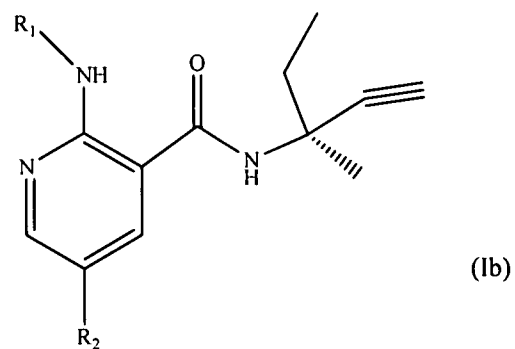
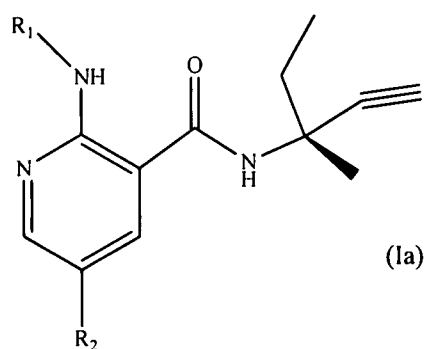
熟習此項技術者將瞭解，可在不偏離本發明概念之情況下修改本文中所述之具體實例。熟習此項技術者亦應理解，本發明不限於所揭示之特定具體實例，而是意欲亦涵蓋屬於本發明之範疇內的具體實例之變化。

#### 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種式 Ia 或 Ib 之化合物，



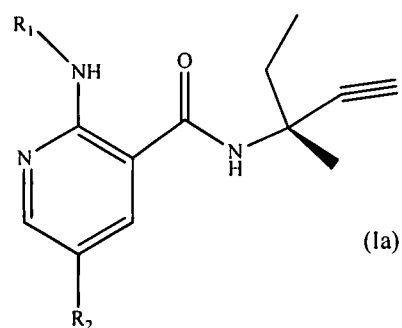
其中；

R<sub>1</sub> 為環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苯基，其中該環(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或苯基未經取代或經 1 個或 2 個各自獨立地為鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷氧基或 CN 之取代基取代；及

R<sub>2</sub> 為 H 或鹵素；

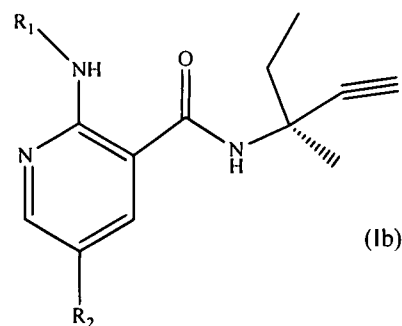
或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為式 Ia 化合物，



其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為式 Ib 化合物，



其中 R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 如申請專利範圍第 1 項中所定義。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 R<sub>1</sub> 為經 1 個或 2 個各自獨立地為鹵素之取代基取代的 C<sub>4</sub> 環烷基；且 R<sub>2</sub> 為鹵素。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為(R)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-5-氯-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3,3-二氟環丁基胺基)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2,4-二氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(S)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3-氰基-4-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2-氟苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(2-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-

基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(S)-5-氟-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)-2-(苯基胺基)菸鹼醯胺、(R)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(4,4-二氟環己基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(S)-2-(3-氟-5-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺、(R)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺或(S)-2-(2-氟-3-甲氧基苯基胺基)-N-(3-甲基戊-1-炔-3-基)菸鹼醯胺。

6. 一種用作醫藥品之如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物。
7. 一種用於治療由 TRPA1 受體活性介導之病症、病狀或疾病之如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物。
8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中該病症、病狀或疾病為神經性病變疼痛、糖尿病性多發性神經病變中之疼痛、手術後疼痛、癌症痛、偏頭痛、哮喘、COPD、咳嗽、骨關節炎中之疼痛、類風濕性關節炎中之疼痛、發炎性腸病或糖尿病。
9. 一種至少一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其係用於製造用以治療哺乳動物中之由 TRPA1 受體活性介導之病症、病狀或疾病的醫藥品。
10. 如申請專利範圍第 9 項之用途，其中該病症、病狀或疾病為神經性病變疼痛、糖尿病性多發性神經病變中之疼痛、手術後疼痛、癌症痛、偏頭痛、哮喘、COPD、咳嗽、骨關節炎中之疼痛、類風濕性關節炎中之疼痛、發炎性腸病或糖尿病。
11. 一種醫藥組成物，其包含至少一種如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中

任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中該組成物進一步包含至少一種其他活性成分。