



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I487704 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：099142877

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 08 日

(51)Int. Cl.：

*C07D413/10 (2006.01)**C07D413/12 (2006.01)**A61K31/5355 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2009/12/11

歐洲專利局

09178983.4

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

席那生物科技公司 (義大利) SIENA BIOTECH S. P. A. (IT)

義大利

(72)發明人：班納 大衛 BANNER, DAVID (GB)；葛巴 渥夫甘 GUBA, WOLFGANG (DE)；

希伯特 漢斯 HILPERT, HANS (CH)；毛瑟 哈洛德 MAUSER, HARALD (DE)；

麥威 亞歷山卓 V MAYWEG, ALEXANDER V. (DE)；納奎茲恩 羅勃

NARQUIZIAN, ROBERT (FR)；匹納德 艾曼紐 PINARD, EMMANUEL (FR)；保

威 歐恩 POWER, EOIN (IE)；羅傑斯 伊凡 馬克 ROGERS-EVANS, MARK

(GB)；華特里 湯瑪斯 WOLTERING, THOMAS (DE)；華斯特 渥夫甘 WOSTL,

WOLFGANG (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 1942105A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 169 頁

(54)名稱

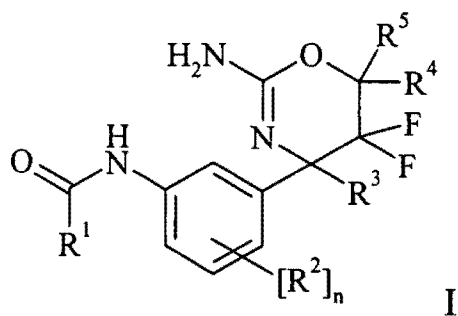
2-胺基-5,5-二氟-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-4-基)-苯基]-醯胺衍生物

2-AMINO-5,5-DIFLUORO-5,6-DIHYDRO-4H-[1,3]OXAZIN-4-YL)-PHENYL]-AMIDE

DERIVATIVES

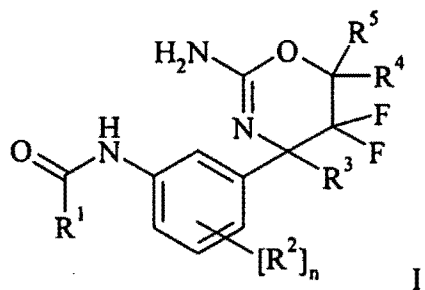
(57)摘要

本發明係關於具有 BACE1 及/或 BACE2 抑制活性之式 I 之 2-胺基-5,5-二氟-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-4-基)-苯基]-醯胺衍生物

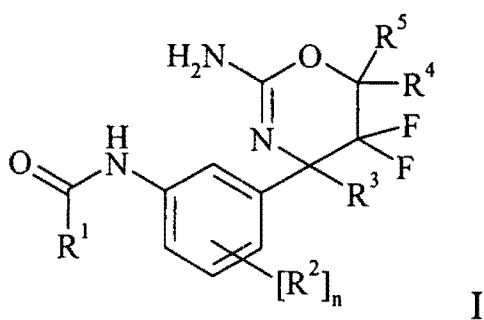


其製造方法，包含其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。本發明之活性化合物適用於治療性及/或預防性處理例如阿茲海默症(Alzheimer's disease)及 II 型糖尿病。

The present invention relates to 2-Amino-5,5-difluoro-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-phenyl]-amide derivatives of formula I



having BACE1 and/or BACE2 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease and type 2 diabetes.



公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99142877

C07D413/10 (2006.01)

※申請日：99.12.8

C07D413/12 (2006.01)

※IPC 分類：C07D413/10 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

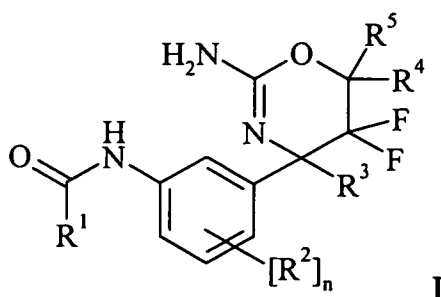
## 一、發明名稱：(中文/英文)

2-胺基-5,5-二氟-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-苯基]-醯胺衍生物

2-AMINO-5,5-DIFLUORO-5,6-DIHYDRO-4H-[1,3]OXAZIN-4-YL)-  
PHENYL]-AMIDE DERIVATIVES

## 二、中文發明摘要：

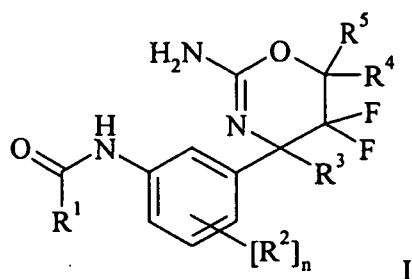
本發明係關於具有BACE1及/或BACE2抑制活性之式I之

2-胺基-5,5-二氟-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-苯基]-醯胺  
衍生物

其製造方法，包含其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。本發明之活性化合物適用於治療性及/或預防性處理例如阿茲海默症(Alzheimer's disease)及II型糖尿病。

### 三、英文發明摘要：

The present invention relates to 2-Amino-5,5-difluoro-5,6-dihydro-4H-[1,3]oxazin-4-yl)-phenyl]-amide derivatives of formula I



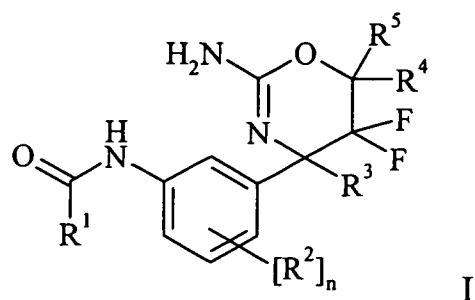
having BACE1 and/or BACE2 inhibitory activity, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as therapeutically active substances. The active compounds of the present invention are useful in the therapeutic and/or prophylactic treatment of e.g. Alzheimer's disease and type 2 diabetes.

#### 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

#### 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

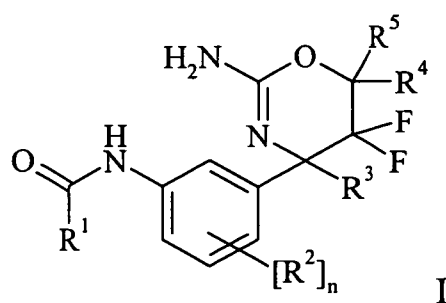


## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 BACE1 及 / 或 BACE2 抑制性質之 2-胺基-5,5-二氟-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-苯基]-醯胺衍生物，其製造方法，包含其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。

本發明係關於式 I 化合物，



其中取代基及變數如下文及申請專利範圍中所描述，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明化合物具有 Asp2( $\beta$ -分泌酵素、BACE1 或 Memapsin-2)抑制活性且因此可用於以升高之 $\beta$ -澱粉狀蛋白含量及/或 $\beta$ -澱粉狀蛋白寡聚物及/或 $\beta$ -澱粉狀蛋白斑塊及其他沈積物為特徵的疾病及病症(尤其阿茲海默症)之治療性及/或預防性處理。及/或本發明化合物具有 BACE2 抑制活性且因此可用於諸如 II 型糖尿病及其他代謝失調之疾病及病症之治療性及/或預防性處理。

### 【先前技術】

阿茲海默症(AD)為中樞神經系統之神經退化性病症且為老年人群中進行性癡呆之主要原因。其臨床症狀為記憶、

認知、時間及位置定向、判斷及推理之障礙以及嚴重情緒障礙。當前尚無可阻止疾病或其進程或穩定逆轉其臨床症狀之可用治療。AD已變成影響高預期壽命之全社會主要健康問題且亦成為其醫療衛生系統之顯著經濟負擔。

AD於中樞神經系統(CNS)中具有2種主要病理學特徵，亦即出現澱粉狀蛋白斑塊及神經原纖維纏結(Hardy等人，The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, *Science*. 2002 Jul 19;297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, *Annu Rev Cell Biol*. 1994;10:373-403)。亦常在罹患唐氏症候群(Down's syndrome；第21對染色體三體症)患者中觀測到這兩種病理學特徵，該等患者亦在生命早期發展類AD症狀。神經原纖維纏結為微管相關蛋白質 $\tau$ (MAPT)之細胞內聚集體。澱粉狀蛋白斑塊存在於細胞外間隙中，其主要組份為A $\beta$ 肽。A $\beta$ 肽為 $\beta$ -類澱粉前驅蛋白質(APP)經過一系列蛋白水解分裂步驟所衍生之一群蛋白水解片段。已鑑別出若干種APP形式，其中695、751及770個胺基酸長度之蛋白質最豐富。其均由單一基因經由差異剪接產生。A $\beta$ 肽係衍生自相同APP域，但在其N-末端及C-末端不同，主要種類具有40及42個胺基酸長度。有若干條證據強有力地顯示聚集之A $\beta$ 肽為AD發病機制中之必要分子：1)由A $\beta$ 肽形成之澱粉狀蛋白斑塊為AD病理學之不變部分；2)A $\beta$ 肽對神經元具有毒性；3)在家族性阿茲海默症(FAD)

中，疾病基因 APP、PSN1、PSN2 之突變引起 A $\beta$  肽之含量增加及早期腦部澱粉樣變性；4) 表現該等 FAD 基因之轉殖基因小鼠會發展出與人類疾病有許多類似處之病理。A $\beta$  肽係由 APP 經由兩種稱為  $\beta$ -分泌酵素及  $\gamma$ -分泌酵素之蛋白水解酶之連續作用而產生。 $\beta$ -分泌酵素首先在 APP 之細胞外域中離跨膜域(TM) 外約 28 個胺基酸處進行裂解，產生含 TM 域及細胞質域(CTF $\beta$ ) 之 APP 之 C-末端片段。CTF $\beta$  為  $\gamma$ -分泌酵素之受質，該  $\gamma$ -分泌酵素在 TM 內之若干相鄰位置裂解，產生 A $\beta$  肽及細胞質片段。 $\gamma$ -分泌酵素為至少 4 種不同蛋白質之複合物，其催化次單元極可能為早老素蛋白質(PSEN1、PSEN2)。 $\beta$ -分泌酵素(BACE1、Asp2；BACE 代表  $\beta$  位點 APP 裂解酶) 為天冬胺醯基蛋白酶，其藉由跨膜域固定於細胞膜中(Vassar 等人，Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science*. 1999 Oct 22;286(5440):735)。其表現於人類生物體之許多組織中，但其含量在 CNS 中尤其高。小鼠中 BACE1 基因之基因切除法清楚顯示，其活性為產生 A $\beta$  肽之 APP 處理過程中所必需，當不存在 BACE1 時，不產生 A $\beta$  肽(Luo 等人，Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, *Nat Neurosci*. 2001 Mar;4(3):231-2；Roberds 等人，BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's

disease therapeutics, *Hum Mol Genet.* 2001 Jun 1;10(12):1317-24)。當切除BACE1對偶基因中之一者的基因而降低 $\beta$ -分泌酵素活性時，經遺傳工程改造以表現人類APP基因且在衰老期間形成大範圍澱粉狀蛋白斑塊及類阿茲海默症病理學特徵之小鼠未能成功(McConlogue等人，Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. *J Biol Chem.* 2007 Sep 7;282(36):26326)。因此，推測BACE1活性抑制劑可為用於治療阿茲海默症(AD)中的有效藥劑。

II型糖尿病(T2D)係由胰島素抗性及胰腺 $\beta$ 細胞之胰島素分泌不足進而導致弱血糖控制及高血糖所引起(M Prentki及CJ Nolan, 「Islet beta-cell failure in type 2 diabetes」 *J. Clin. Investig.* 2006, 116(7), 1802-1812)。T2D患者具有增加之微血管與大血管疾病及許多相關併發症(包括糖尿病性腎病、視網膜病及心血管疾病)風險。2000年，估計1.71億人罹患該病狀，預期到2030年此數字將翻倍(S Wild, G Roglic, A Green, R.Sicree及H King, 「Global prevalence of diabetes」, *Diabetes Care* 2004, 27(5), 1047-1053)，使得該疾病成為主要保健問題。T2D發病率上升與全世界人群日益增加的久坐生活方式及高能量食物攝入有關(P Zimmet, KGMM Alberti及J Shaw, 「Global and societal implications of the diabetes epidemic」 *Nature* 2001, 414, 782-787)。

$\beta$ 細胞衰竭以及後續的胰島素分泌急劇下降及高血糖標誌T2D之發病。大部分當前治療不阻止表徵明顯T2D之 $\beta$ 細胞團塊損失。然而，GLP-1類似物、胃泌素及其他試劑之近期發展表明可實現 $\beta$ 細胞之保存及增殖，從而引起葡萄糖耐量改良及減緩進展至明顯T2D(LL Baggio及DJ Drucker, 「Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes」, Annu. Rev. Med. 2006, 57, 265-281)。

Tmem27已鑑別為促進 $\beta$ 細胞增殖(P Akpinar, S Kuwajima, J Krützfeldt, M Stoffel, 「Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic  $\beta$  cell proliferation」, Cell Metab. 2005, 2, 385-397)及胰島素分泌(K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi等人, 「The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation」, Cell Metab. 2005, 2, 373-384)之蛋白質。Tmem27為42 kDa細胞膜糖蛋白，全長細胞Tmem27之降解引起其自 $\beta$ 細胞之表面組成性脫落。糖尿病之飲食誘發之肥胖症DIO模型中，轉殖基因小鼠中Tmem27之過表現增加 $\beta$ 細胞團塊且改良葡萄糖耐量。此外，齧齒動物 $\beta$ 細胞增殖檢定(例如使用INS1e細胞)中Tmem27之siRNA剔除降低增殖速率，表明Tmem27在控制 $\beta$ 細胞團塊中之作用。

相同增殖檢定中，BACE2抑制劑亦增加增殖。然而，BACE2抑制與Tmem27 siRNA敲除之組合引起低增殖速率。因此，推斷BACE2為負責Tmem27之降解的蛋白酶。

此外，活體外，BACE2裂解基於Tmem27之序列的肽。緊密相關蛋白酶BACE1不裂解此肽，且單獨選擇性抑制BACE1不增強 $\beta$ 細胞之增殖。

緊密同系物BACE2為細胞膜結合天冬胺醯基蛋白酶且與Tmem27共同定位於人類胰腺 $\beta$ 細胞中(G Finzi, F Franzi, C Placidi, F Acquati等人，「BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells」, Ultrastruct Pathol. 2008, 32(6), 246-251)。亦已知其能夠降解APP(I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman等人，「ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the  $\beta$ -secretase site」 Mol Cell Neurosci. 2000, 16, 609-619)、IL-1R2(P Kuhn, E Marjaux, A Imhof, B De Strooper等人，「Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase」 J. Biol. Chem. 2007, 282(16), 11982-11995)及ACE2。降解ACE2之能力表明BACE2可能在控制高血壓中起作用。

因此，鑒於在糖尿病前期及糖尿病患者中保存及恢復 $\beta$ 細胞團塊以及刺激胰島素分泌之能力，提議將抑制BACE2作為用於T2D之療法。因此，本發明之一目的為提供選擇性BACE2抑制劑。該等化合物適用作治療活性物質，尤其用於治療及/或預防與BACE2之抑制相關之疾病。

此外，藉由本發明化合物來抑制神經組織(例如腦部)中、神經組織上或神經組織周圍 $\beta$ 澱粉狀蛋白肽之形成或

形成與沈積，亦即抑制自 APP 或 APP 片段產生 A $\beta$ 。

WO 2007/049 532 及 WO 2008/133 274 描述作為 BACE1 抑制劑之胺基二氫噻吡衍生物，且 WO 2008/133 273 描述 BACE1 抑制劑之醫藥組合物。

此外，BACE1 及 / 或 BACE2 之抑制劑可用於治療以下疾病：IBM(包涵體肌炎)(Vattemi G 等人，*Lancet*. 2001 年 12 月 8 日；358(9297):1962-4)，唐氏症候群(Barbiero L. 等人，*Exp Neurol*. 2003 年 8 月；182(2):335-45)、威爾遜氏病(Wilson's Disease)(Sugimoto I. 等人，*J Biol Chem*. 2007 年 11 月 30 日；282(48):34896-903)、惠普耳氏病(Whipple's disease)(Desnues B. 等人，*Clin Vaccine Immunol*. 2006 年 2 月；13(2):170-8)、I 型小腦脊髓運動失調症及 VII 型小腦脊髓運動失調症(Gatchel J.R. 等人，*Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 年 1 月 29 日；105(4):1291-6)、皮肌炎(Greenberg S.A. 等人，*Ann Neurol*. 2005 年 5 月；57(5):664-78 及 Greenberg S.A. 等人，*Neurol* 2005 年 5 月；57(5):664-78)、卡波西氏肉瘤(Kaposi Sarcoma)(Lagos D. 等人，*Blood*, 2007 年 2 月 15 日；109(4):1550-8)、多形性膠質母細胞瘤(E-MEXP-2576，<http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>)、類風濕性關節炎(Ungethuem U. 等人，GSE2053)、肌萎縮性側索硬化(Koistinen H. 等人，*Muscle Nerve*. 2006 年 10 月；34(4):444-50 及 Li Q.X. 等人，*Aging Cell*. 2006 年 4 月；5(2):153-65)、亨庭頓氏病(Huntington's Disease)(Kim Y.J.

等人，Neurobiol Dis. 2006年5月；22(2):346-56. Epub 2006年1月19日及Hodges A.等人，Hum Mol Genet. 2006年3月15日；15(6):965-77. Epub 2006年2月8日)、多發性骨髓瘤(Kihara Y.等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 2009年12月22日；106(51):21807-12)、惡性黑素瘤(Talantov D.等人，Clin Cancer Res. 2005年10月15日；11(20):7234-42)、休格連氏症候群(Sjogren syndrome)(Basset C.等人，Scand J Immunol. 2000年3月；51(3):307-11)、紅斑狼瘡(Grewal P.K.等人，Mol Cell Biol. 2006年7月；26(13):4970-81)、巨噬細胞性肌筋膜炎(Macrophagic myofasciitis)、幼年特發性關節炎、肉芽腫性關節炎、乳癌(Hedlund M.等人，Cancer Res. 2008年1月15日；68(2):388-94及Kondoh K.等人，Breast Cancer Res Treat. 2003年3月；78(1):37-44)、胃腸道疾病(Hoffmeister A.等人，JOP. 2009年9月4日；10(5):501-6)、自體免疫/發炎疾病(Woodard-Grice A.V.等人，J Biol Chem. 2008年9月26日；283(39):26364-73. Epub 2008年7月23日)、類風濕性關節炎(Toegel S.等人，Osteoarthritis Cartilage. 2010年2月；18(2):240-8. Epub 2009年9月22日)、炎症反應(Lichtenthaler S.F.等人，J Biol Chem. 2003年12月5日；278(49):48713-9. Epub 2003年9月24日)、動脈血栓症(Merten M.等人，Z Kardiol. 2004年11月；93(11):855-63)、諸如心肌梗塞及中風之心血管疾病(Maugeri N.等人，Srp Arh Celok Lek. 2010年1月；138 Suppl 1:50-2)及葛瑞夫氏病(Graves disease)(Kiljański J.等

人，Thyroid. 2005年1月；15(7):645-52)。

本發明之標的為新穎式I化合物，其製造方法，以本發明化合物為基礎之藥劑及其產生方法，以及式I化合物在控制或預防諸如阿茲海默症及II型糖尿病之疾病中的用途。此外，式I化合物在治療以下疾病中之用途：肌萎縮性側索硬化(ALS)、動脈血栓症、自體免疫/發炎疾病、諸如乳癌之癌症、諸如心肌梗塞及中風之心血管疾病、皮膚炎、唐氏症候群、胃腸道疾病、多形性膠質母細胞瘤、葛瑞夫氏病、亨庭頓氏病、包涵體肌炎(IBM)、炎症反應、卡波西氏肉瘤、克斯特曼氏病(Kostmann Disease)、紅斑狼瘡、巨噬菌肌筋膜炎、幼年特發性關節炎、肉芽腫性關節炎、惡性黑素瘤、多發性骨髓瘤、類風濕性關節炎、休格連氏症候群、I型小腦脊髓運動失調症、VII型小腦脊髓運動失調症、惠普耳氏病及威爾遜氏病。新穎式I化合物具有改良之藥理學性質。

### 【發明內容】

本發明之標的為式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽，上述化合物之製備方法，包含上述化合物之藥劑及其製造方法，以及上述化合物之用途，其係用於與BACE1及/或BACE2活性之抑制相關的疾病及病症(諸如阿茲海默症及II型糖尿病)之治療性及/或預防性處理。此外，本發明化合物藉由抑制自APP或APP片段產生A $\beta$ ，來抑制神經組織(例如腦部)中、神經組織上或神經組織周圍 $\beta$ 澱粉狀蛋白斑塊之形成或形成與沈積。

## 【實施方式】

與所討論之術語單獨出現或與其他基團組合出現無關，本說明書中所用之通用術語的以下定義均適用。

除非另有說明，否則本申請案(包括說明書及申請專利範圍)中所用之以下術語具有下文所給出之定義。須注意，除非本文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個(種)所指物。

「視情況選用的」或「視情況」意謂隨後所述之事件或情形可能出現但不需要出現，且該描述包括該事件或情形出現之情況及該事件或情形不出現之情況。

單獨或與其他基團組合之術語「低碳烷基」表示可為直鏈或分支鏈(具有單個或多個分支)之烴基，其中烷基一般包含1至6個碳原子，例如甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基(第二丁基)、第三丁基及其類似基團。較佳烷基為具有1至4個碳原子之基團。最佳為甲基。

單獨或與其他基團組合之術語「氟基-低碳烷基」指代如本文中定義之低碳烷基，其經1個或多個氟基，較佳1-5個氟基，更佳1個氟基取代。實例為氟基-甲基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-低碳烷基」指代如本文中定義之低碳烷基，其經1個或多個鹵素，較佳1-5個鹵素，更佳1-3個鹵素，最佳1個鹵素或3個鹵素取代。

實例為三氟甲基、氯甲基、氟甲基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「環烷基-低碳烷基」指代如本文中定義之低碳烷基，其經1個如本文中定義之環烷基取代。實例為環丙基甲基、環丙基乙基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「低碳烷氧基-低碳烷基」指代低碳烷基，其經1個或多個如本文中定義之低碳烷氧基取代。實例為MeO-Me、1MeO-Et、2MeO-Et、1MeO-2EtO-丙基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「經取代之低碳烷基」指代如本文中定義之低碳烷基，其經1個或多個取代基，較佳1-5個取代基取代，其中取代基個別地選自關於各特定「經取代之低碳烷基」指定之基團，例如氟基、鹵素、羥基及低碳烷氧基。

術語「低碳烯基」表示具有至少一個雙鍵且具有2至7個碳原子，尤其2至4個碳原子之單價直鏈或分支鏈烴基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、異丙烯基、正丁烯基、異丁烯基及第三丁烯基。尤其為乙烯基。

單獨或鹵素其他基團組合之術語「經取代之低碳烯基」指代如本文中定義之低碳烯基，其經1個或多個取代基，較佳1-4個取代基取代，其中取代基個別地選自關於各特定「經取代之低碳烯基」指定之基團，例如氟基、氟基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、雜芳基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基。

單獨或與其他基團組合之術語「環烷基-低碳烯基」指代如本文中定義之低碳烯基，其經1個如本文中定義之環烷基取代。實例為環丙基-乙烯基、環丙基-丙烯基及其類似基團。

術語「低碳炔基」表示具有2至7個碳原子，尤其2至4個碳原子且包含1個、2個或3個參鍵之單價直鏈或分支鏈飽和烴基。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丙-2-炔基、異丙炔基、正丁炔基及異丁炔基。

單獨或與其他基團組合之術語「環烷基-低碳炔基」指代如本文中定義之低碳炔基，其經1個如本文中定義之環烷基取代。實例為環丙基-乙炔基、環丙基-丙炔基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「氰基」指代 $\text{N}\equiv\text{C}-(\text{NC}-)$ 。

單獨或與其他基團組合之術語「醯胺基」指代 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 。

單獨或與其他基團組合之術語「硝基」指代 $-\text{NO}_2$ 。

單獨或與其他基團組合之術語「羥基」指代 $-\text{OH}$ 。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素」表示氯(Cl)、碘(I)、氟(F)及溴(Br)。較佳「鹵素」為Cl及F。

單獨或與其他基團組合之術語「芳基」指代包含6至14個，較佳6至10個碳原子且具有至少一芳環或多個稠環(其中至少一個環為芳環)之芳族碳環基團。「芳基」之實例包括苯甲基、聯苯基、二氫茚基、萘基、苯基(Ph)及其類似基團。較佳「芳基」為苯基。

單獨或與其他基團組合之術語「經取代之芳基」指代經

1個或多個取代基，較佳1-4個取代基取代之芳基，其中取代可在各環原子處個別地發生，其中取代基個別地選自如關於各特定「經取代之芳基」指定之基團，例如氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基。實例為鹵素-芳基、氯-苯基、氟-苯基、低碳烷基-芳基、甲基-苯基、低碳烷氧基-芳基、甲氧基-苯基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「雜芳基」指代具有單一4至8員環或包含6至14個，更佳6至10個環原子之多個稠環且含有1個、2個或3個個別地選自N、O及S，尤其為N及O之雜原子的芳族碳環基團，該基團中至少一個雜環為芳環。「雜芳基」之實例包括苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁吡基、苯并噻吡基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯基、異喹啉基、異噻唑基、異噁唑基、噁唑基、吡吡基、吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻吡基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基及其類似基團。較佳為1H-吡唑基、呋喃基、異噁唑基、噁唑基、吡吡基、吡唑基、噻吡基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物及嘧啶基。更佳雜芳基為吡啶基、吡唑基、吡吡基及嘧啶基。最佳為吡啶-2-基、吡吡-2-基、1H-吡唑-3-基及嘧啶-2-基。

單獨或與其他基團組合之片語「經取代之雜芳基」指代經1個或多個取代基，較佳1-4個取代基取代之雜芳基，其中取代可在各環原子處個別地發生，其中取代基個別地選

自關於各特定「經取代之雜芳基」指定之基團，亦即例如  
 氟基、氟基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低  
 碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷  
 基。較佳「經取代之雜芳基」為經1-2個個別地選自氟  
 基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基及低碳烷  
 基之取代基取代的雜芳基。更佳為(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶  
 -2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、3-氟-5-  
 氟-吡啶-2-基、3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基、3-氟-吡啶-2-  
 基、3-氟-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-氟-1-甲  
 基-1H-吡唑-3-基、5-氟-3-氟-吡啶-2-基、5-氟-3-甲基-吡  
 啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-嘧啶-2-基、5-氟基-吡  
 啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-三氟甲基-吡啶-2-基及5-三氟  
 甲基-嘧啶-2-基。

單獨或與其他基團組合之術語「低碳烷氧基」表示可為  
 直鏈或分支鏈(具有單一或多個分支鏈)之-O-低碳烷基，其  
 中烷基一般包含1至6個碳原子，例如甲氧基(OMe、  
 MeO)、乙氧基(OEt)、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異  
 丁氧基、2-丁氧基(第二丁氧基)、第三丁氧基、異戊氧基  
 及其類似基團。較佳「低碳烷氧基」為具有1至4個碳原子  
 之基團。最佳為甲氧基。

單獨或與其他基團組合之術語「鹵素-低碳烷氧基」指  
 代經1個或多個鹵素取代之如本文中定義之低碳烷氧基。  
 較佳「鹵素-低碳烷氧基」為氟-低碳烷氧基、氟-乙氧基及  
 鹵素-乙氧基，最佳為2,2,2-三氟-乙氧基。

單獨或與其他基團組合之術語「環烷基-低碳烷氧基」指代經1個如本文中定義之環烷基取代之如本文中定義之低碳烷氧基。實例為環丙基-乙氧基、環丙基-甲氧基及其類似基團。

單獨或與其他基團組合之術語「環烷基」表示具有3至10個環碳原子之單價飽和單環或雙環烴基，尤其為具有3至8個環碳原子之單價飽和單環烴基。雙環意謂由具有兩個共有碳原子的兩個飽和碳環組成，亦即分離兩個環之橋為單鍵或一個或兩個碳原子之鏈。特定環烷基為單環基團。單環環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。雙環環烷基之實例為雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基或金剛烷基。尤其為環丙基。

單獨或與其他基團組合之片語「經取代之環烷基」指代如本文中定義之環烷基，其經1個或多個取代基，較佳1-4個取代基取代，其中取代可在各環原子處個別地發生，其中取代基個別地選自關於各特定「經取代之環烷基」指定之基團，亦即例如氟基、氟基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基。

術語「醫藥學上可接受之鹽」指代適用於與人類及動物之組織接觸之鹽。與無機酸及有機酸形成之適當鹽之實例為(但不限於)乙酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、鹽酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、對甲苯磺酸、丁二酸、硫酸(sulfuric acid/ sulphuric acid)、酒

石酸、三氟乙酸及其類似酸之鹽類。較佳酸為甲酸、三氟乙酸及鹽酸。最佳為鹽酸。

術語「醫藥學上可接受之載劑」及「醫藥學上可接受之輔助物質」指代諸如稀釋劑或賦形劑之與調配物之其他成份相容的載劑及輔助物質。

術語「醫藥組合物」涵蓋包含預定量或比例之指定成份的產物，以及由指定量之指定成份組合而直接或間接得到之任何產物。較佳地，其涵蓋包含一或多種活性成份及視情況選用之載劑(包含惰性成份)之產物，以及由任兩種或兩種以上成份組合、複合或聚集，或由一或多種成份解離，或由一或多種成份之其他類型之反應或相互作用而直接或間接得到的任何產物。

術語「半數最大抑制濃度」( $IC_{50}$ )表示獲得活體外生物過程之50%抑制所需的特定化合物之濃度。 $IC_{50}$ 值可對數轉換為 $pIC_{50}$ 值( $-\log IC_{50}$ )，其中較高值按指數規律指示較高效能。 $IC_{50}$ 值不為絕對值，而視所用實驗條件(例如濃度)而定。可使用Cheng-Prusoff方程式將 $IC_{50}$ 值轉換為絕對抑制常數( $K_i$ )(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)。術語「抑制常數」( $K_i$ )表示特定抑制劑對受體之絕對結合親和力。使用競爭結合檢定量測抑制常數，且其等於在不存在競爭配位體(例如放射性配位體)情況下特定抑制劑將佔據50%受體時之濃度。 $K_i$ 值可對數轉換為 $pK_i$ 值( $-\log K_i$ )，其中較高值按指數規律指示較高效能。

「治療有效量」意謂當投與個體以治療疾病病況時足以

實現對該疾病病況之治療的化合物之量。「治療有效量」將視化合物、所治療之疾病病況、所治療之疾病的嚴重度、個體之年齡及相對健康狀況、投藥之途徑及形式、主治醫師或開業獸醫之判斷及其他因素而定。

當提及一可變物時，術語「如本文中定義」及「如本文中描述」以引用的方式併入該可變物之寬泛定義以及較佳、更佳及最佳之定義(若存在)。

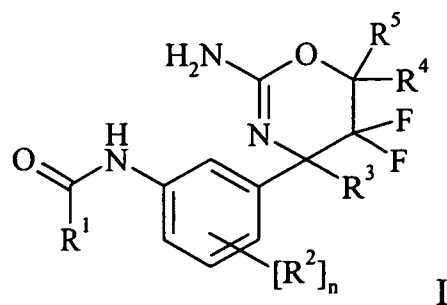
當提及化學反應時，術語「處理」、「接觸」及「反應」意謂在適當條件下添加或混合兩種或兩種以上試劑以產生指定及/或所需產物。應瞭解，產生指定及/或所需產物之反應可未必直接由最初所添加之兩種試劑之組合產生，亦即，可有一或多種中間物在混合物中產生，其最終使得形成指定及/或所需產物。

當化學結構中存在對掌性碳時，與該對掌性碳相關之所有立體異構體皆意欲由結構所涵蓋。

本發明亦提供上述化合物之醫藥組合物、使用方法及製備方法。

可組合所有單獨實施例。

本發明之一實施例為式I化合物，



其中

$R^1$  選自由以下基團組成之群：

- i) 芳基；
- ii) 經 1-4 個個別地選自 氰基、 氰基-低碳烷基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低碳烷基、 低碳烷氧基、 低碳烷氧基-低碳烷基及 低碳烷基之取代基取代之芳基；
- iii) 雜芳基；及
- iv) 經 1-4 個個別地選自 醯胺基、 氰基、 氰基-低碳烷基、 環烷基、 環烷基-低碳烯基、 環烷基-低碳炔基、 環烷基-低碳烷基、 環烷基-低碳烷氧基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低碳烷基、 低碳烷氧基、 低碳烷氧基-低碳烷基、 低碳烯基、 低碳炔基、 低碳烷基及 硝基之取代基取代之雜芳基；
- v) 低碳烷基；
- vi) 經 1-5 個個別地選自 氰基、 鹵素、 羥基及 低碳烷氧基之取代基取代之低碳烷基；
- vii) 低碳烯基；
- viii) 經 1-4 個個別地選自 氰基、 氰基-低碳烷基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低碳烷基、 雜芳基、 低碳烷氧基、 低碳烷氧基-低碳烷基及 低碳烷基之取代基取代的低碳烯基；

ix) 環烷基；

x) 經 1-4 個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的環烷基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；

ii) 鹵素；及

iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$R^5$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$n$  為 0、1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式 I 化合物，其中

$R^1$  選自由以下基團組成之群：

i) 雜芳基；及

ii) 經 1-4 個個別地選自醯胺基、氰基、氰基-低碳烷基、環烷基、環烷基-低碳烯基、環

烷基-低碳炔基、環烷基-低碳烷基、環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷基及硝基之取代基取代之雜芳基；

iii) 低碳烷基；

iv) 經1-5個個別地選自氟基、鹵素、羥基及低碳烷氧基之取代基取代之低碳烷基；

v) 低碳烯基；

vi) 經1-4個個別地選自氟基、氟基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、雜芳基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的低碳烯基；

vii) 環烷基；

viii) 經1-4個個別地選自氟基、氟基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的環烷基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；

ii) 鹵素；及

iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及
- ii) 低碳烷基；

$R^5$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及
- ii) 低碳烷基；

$n$  為 0、1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式 I 化合物，其中

$R^1$  選自由以下基團組成之群：

- i) 雜芳基；及
- ii) 經 1-4 個個別地選自 醯胺基、氰基、氰基-低碳烷基、環烷基、環烷基-低碳烯基、環烷基-低碳炔基、環烷基-低碳烷基、環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷基及硝基之取代基取代之雜芳基；
- iii) 低碳烷基；
- iv) 經 1-5 個個別地選自 氰基、鹵素、羥基及低碳烷氧基之取代基取代之低碳烷基；
- v) 低碳烯基；
- vi) 經 1-4 個個別地選自 氰基、氰基-低碳烷

基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、雜芳基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的低碳烯基；

vii) 環烷基；

viii) 經 1-4 個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的環烷基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；
- ii) 鹵素；及
- iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及
- ii) 低碳烷基；

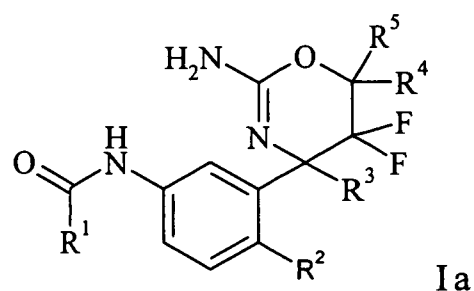
$R^5$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及
- ii) 低碳烷基；

$n$  為 0、1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式 Ia 化合物，



其中

$R^1$  選自由以下基團組成之群：

- i) 芳基；
- ii) 經 1-4 個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代之芳基；
- iii) 雜芳基，及
- iv) 經 1-4 個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的雜芳基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；
- ii) 鹵素；及
- iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$R^5$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式 Ia 化合物，其中

$R^1$  選自由以下基團組成之群：

i) 雜芳基，及

ii) 經 1-4 個個別地選自 氰基、 氰基-低碳烷基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低碳烷基、 低碳烷氧基、 低碳烷氧基-低碳烷基及 低碳烷基之取代基取代的雜芳基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；

ii) 鹵素；及

iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$R^5$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>選自由以下基團組成之群：

- i) 1H-吡唑基，視情況經1-2個個別地選自環烷基、鹵素、鹵素-低碳烷基、低碳烷基之取代基取代；
- ii) 環烷基，視情況經1-2個個別地選自鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代；
- iii) 低碳烯基，視情況經雜芳基取代；
- iv) 低碳烷基，視情況經1-5個個別地選自鹵素及羥基之取代基取代；
- v) 呋喃基，視情況經硝基取代；
- vi) 異呋唑基，視情況經1-2個低碳烷基取代；
- vii) 呋唑基，視情況經1-2個個別地選自環烷基、鹵素-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代；
- viii) 吡咩基，視情況經1-2個個別地選自環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代；
- ix) 吡唑基，視情況經1-2個個別地選自鹵素及低碳烷基之取代基取代；
- x) 噻咩基，視情況經1-2個鹵素取代；
- xi) 吡啶基，視情況經1-2個個別地選自醯胺基、氰基、環烷基-低碳烷氧基、環烷基-

低碳炔基、鹵素、鹵素-低碳烷基、低碳烷基及鹵素-低碳烷氧基之取代基取代；及

xii) 嘧啶基，視情況經1-2個個別地選自鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>選自由以下基團組成之群：

- i) 吡啶基；
- ii) 吡唑基；
- iii) 吡嗪基；
- iv) 嘧啶基；及
- v) 經1-2個個別地選自氟基、鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代的吡啶基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：

(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基、(環丙基甲氧基)吡嗪-2-基、(三氟甲基)吡嗪-2-基、1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基、1-(三氟甲基)環丙-1-基、1-呋喃基-乙基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-(氟甲基)噁唑-4-基、2-(氟甲基)噁唑-4-基、2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基-2-乙基、2,2-二氟環丙-1-基、2,5-二甲基噁唑-4-基、2-乙基噁唑-4-基、2-甲基-5-(三氟甲基)噁唑-4-基、2-甲基噁唑-4-基、3-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基、3,5-二氟吡嗪-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、3-氟-5-氟基-吡啶-2-基、3-氟-5-氟-吡啶-2-基、3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基、3-氟-吡啶-2-基、

3-氟-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基、4-氟-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-3-基、4-氟-1-二氟甲基-1H-吡啶-3-基、4-氟-1-乙基-1H-吡啶-3-基、4-氟-1H-吡啶-5-基、4-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-基、4-氟-3-環丙基-1H-吡啶-5-基、4-甲基-1H-吡啶-5-基、4-甲基-異噁唑-3-基、5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基、5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)-吡啶-2-基、5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-吡啶-2-基、5-(2,2-二氟乙氧基)-吡啶-2-基、5-(環丙基乙炔基)-吡啶-2-基、5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基、5-(二氟甲氧基)-吡啶-2-基、5-(氟甲氧基)-吡啶-2-基、5-(三氟甲基)-吡啶-2-基、5-醯胺基-吡啶-2-基、5-氟-3-氟-吡啶-2-基、5-氟-3-甲基-吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-氟-嘧啶-2-基、5-氟基-吡啶-1-氧離子-2-基、5-氟基-吡啶-2-基、5-環丙基-噁唑-4-基、5-乙基-噁唑-4-基、5-氟甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-異丙基-噁唑-4-基、5-甲基-吡啶-2-基、5-硝基-呋喃-2-基、5-三氟甲基-吡啶-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-(環丙基甲氧基)-吡啶-3-基、6-氟噻吡啶-3-基、呋喃-2-基、甲基、噁唑基及吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>係選自由5-氟-吡啶-2-基、3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基、3-氟-5-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、5-氟基-吡啶-2-基、5-氟-3-氟-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基及3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基組成之群。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為1H-吡唑基，其視情況經1-2個個別地選自環烷基、鹵素、鹵素-低碳烷基、低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為1H-吡唑基，尤其為1H-吡唑-3-基及1H-吡唑-5-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經二氟甲基取代之1H-吡唑基，尤其為1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經甲基取代之1H-吡唑基，尤其為1-甲基-1H-吡唑-3-基及4-甲基-1H-吡唑-5-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氯取代之1H-吡唑基，尤其為4-氯-1H-吡唑-5-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氯及環烷基取代之1H-吡唑基，尤其為4-氯-3-環丙基-1H-吡唑-5-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氯及二氟乙基取代之1H-吡唑基，尤其為4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氯及二氟甲基取代之1H-吡唑基，尤其為4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氯及三氟乙基取代之1H-吡唑基，尤其為4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為環烷基，其視情況經1-2個個別地選自鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為環烷基，尤其為環丙基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氟取代之環烷基，尤其為2,2-二氟環丙-1-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經三氟甲基取代之環烷基，尤其為1-(三氟甲基)環丙-1-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為低碳烯基，其視情況經雜芳基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為低碳烯基，尤其為乙烯基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經雜芳基取代之低碳烯基，尤其為1-呋喃基-乙烯基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為低碳烷基，其視情況經1-5個個別地選自鹵素及羥基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為低碳烷基，尤其為甲基及異丙基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經氟及羥基取代之低碳烷基，尤其為2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基-2-乙基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為呋喃基，其視情況經硝基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為呋喃基，尤其為呋喃-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經硝基取代之呋喃基，尤其為5-硝基-呋喃-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為異噁唑基，其視情況經1-2個低碳烷基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為異噁唑基，尤其為異噁唑-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經低碳烷基取代之異噁唑基，尤其為4-甲基異噁唑-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為噁唑基，其視情況經1-2個個別地選自環烷基、鹵素-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合

物，其中R<sup>1</sup>為呋唑基，尤其為呋唑-4-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經低碳烷基取代之呋唑基，尤其為2-乙基-呋唑-4-基、5-乙基-呋唑-4-基、5-異丙基-呋唑-4-基、2,5-二甲基-呋唑-4-基及2-甲基-呋唑-4-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素-低碳烷基取代之呋唑基，尤其為2-(氯甲基)呋唑-4-基及2-(氟甲基)呋唑-4-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素-低碳烷基及低碳烷基取代之呋唑基，尤其為2-甲基-5-(三氟甲基)呋唑-4-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經環烷基取代之呋唑基，尤其為5-環丙基-呋唑-4-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為吡啶基，其視情況經1-2個個別地選自環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為吡啶基，尤其為吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素取代之吡啶基，尤其為5-氯-吡啶-2-基及3,5-二氯-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合

物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素-低碳烷基取代之吡啶基，尤其為5-三氟甲基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經低碳烷基取代之吡啶基，尤其為5-甲基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經環烷基-低碳烷氧基取代之吡啶基，尤其為5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為吡啶基，其視情況經1-2個個別地選自鹵素及低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為吡啶基，尤其為吡啶-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素及低碳烷基取代之吡啶基，尤其為4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為噻吩基，其視情況經1-2個鹵素取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為噻吩基，尤其為噻吩-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素取代之噻吩基，尤其為6-氯-噻吩-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物

物，其中 $R^1$ 為吡啶基，其視情況經1-2個個別地選自鹽胺基、氰基、環烷基-低碳烷氧基、環烷基-低碳炔基、鹵素、鹵素-低碳烷基、低碳烷基及鹵素-低碳烷氧基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為吡啶基，尤其為吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經鹽胺基取代之吡啶基，尤其為5-鹽胺基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經氰基取代之吡啶基，尤其為5-氰基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經氰基取代之吡啶基之N-氧化物，尤其為5-氰基-吡啶-1-氧離子-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經鹵素取代之吡啶基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經氯取代之吡啶基，尤其為5-氯-吡啶-2-基、3,5-二氯-吡啶-2-基及3-氯-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經氟取代之吡啶基，尤其為5-氟-吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基及3-氟-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合

物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素及鹵素-低碳烷基取代之吡啶基，尤其為3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素及氟基取代之吡啶基，尤其為3-氯-5-氟基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素及低碳烷基取代之吡啶基，尤其為5-氯-3-甲基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經鹵素-低碳烷氧基取代之吡啶基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經三氟乙氧基取代之吡啶基，尤其為3-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基及5-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經二氟乙氧基取代之吡啶基，尤其為5-(2,2-二氟乙氧基)-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經四氟丙氧基取代之吡啶基，尤其為5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>1</sup>為經五氟丙氧基取代之吡啶基，尤其為5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物

物，其中 $R^1$ 為經二氟甲氧基取代之吡啶基，尤其為5-(二氟甲氧基)-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經氟甲氧基取代之吡啶基，尤其為5-(氟甲氧基)-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經環烷基-低碳烷氧基取代之吡啶基，尤其為6-(環丙基甲氧基)-吡啶-3-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經鹵素-低碳烷基取代之吡啶基，尤其為3-三氟甲基-吡啶-2-基及5-三氟甲基-吡啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為嘧啶基，其視情況經1-2個個別地選自鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為嘧啶基，尤其為嘧啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經鹵素取代之嘧啶基，尤其為5-氯-嘧啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^1$ 為經鹵素-低碳烷基取代之嘧啶基，尤其為5-三氟甲基-嘧啶-2-基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $n$ 為1。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $n$ 為0。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $n$ 為2。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^2$ 為氫。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^2$ 為鹵素。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^2$ 為氟。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^2$ 為氯。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^3$ 為低碳烷基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^3$ 為甲基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^4$ 為氫。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^4$ 為低碳烷基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^4$ 為甲基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中 $R^5$ 為氫。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>5</sup>為低碳烷基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其中R<sup>5</sup>為甲基。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3-氯-5-三氯甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3-三氯甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3-氯-5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，

3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-3-甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-三氟甲基-吡咩-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

4-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲

基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3-氟-5-氟基吡啶醯胺鹽酸鹽，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3-氟-5-氟基吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3,5-二氟吡啶醯胺鹽酸鹽，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3,5-二氟吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-氟-3-氟吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶醯

胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶  
醯胺，

5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-  
二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯  
基]-醯胺，

5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-  
二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯  
基]-醯胺鹽酸鹽，

5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-  
二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯  
基]-醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二  
氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-6-(環丙基甲氧基)菸鹼醯  
胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二  
氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-氯嘓啶-2-甲醯胺，

5-三氟甲基-嘓啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-  
三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二  
氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡咩-2-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二  
氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡咩-2-甲醯

胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡咩-2-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-6-氯噻咩-3-甲醯胺鹽酸鹽，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-6-氯噻咩-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(S)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(環丙基乙炔基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶鹽胺，

(S)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶-2-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-3,5-二氟吡啶-2-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4,5-二氟苯基)-5-氟基吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-5-氟基吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)苯基)-5-氟吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)苯基)-5-氟基吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)噁唑-4-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔吩-4-基)-4-氟苯基)-2-乙基噁唑-4-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-2-(氯甲基)嘔唑-4-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-2-甲基嘔唑-4-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-2,5-二甲基嘔唑-4-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)嘔唑-4-甲醯  
胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-4-甲基異嘔唑-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-異丙基嘔唑-4-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1H-吡唑-5-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-3-環丙基-1H-吡唑-5-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-

𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-甲  
 醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-5-乙基𠵼唑-4-甲醯胺甲酸鹽，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-5-環丙基𠵼唑-4-甲醯胺甲酸鹽，

4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二  
 氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵼𠵼-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(R)-N<sup>2</sup>-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)吡啶-2,5-二甲醯胺，

N-[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟-苯基]-乙醯胺，

N-(3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺，

(R)-N-(3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯胺  
 2,2,2-三氟乙酸鹽，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 𠵼𠵼-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-  
 甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-2-(氟甲基)嘔咩-4-甲醯胺甲酸鹽，

呋喃-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-  
4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-硝基-呋喃-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-  
二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(E)-N-[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二  
氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-3-呋喃-2-基-丙烯醯  
胺，及

(R)-2-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
嘔咩-4-基)-4-氟苯基胺甲醯基)-5-氟基吡啶1-氧化物，  
或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合  
物，其係選自由以下組成之群：

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二  
氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二  
氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二  
氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲  
基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-  
甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-3-甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-三氟甲基-吡咩-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲

基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

4-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，及

3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

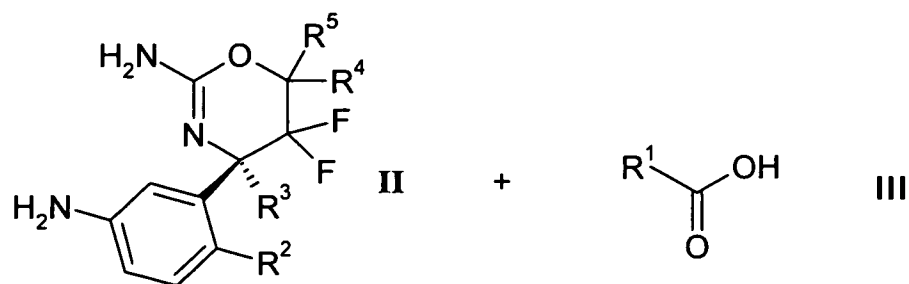
5-氟-3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，及

3-氯-5-三氯甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係選自由5-氯基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺及5-氯基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺鹽酸鹽組成之群。

本發明之某一實施例係關於合成本文中所描述之式I化合物之方法，該方法包含使式II化合物與式III化合物反應，



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  如本文中定義。

本發明之某一實施例係關於藉由如上文所定義之方法製備之如本文中所描述之式I化合物。

本發明之某一實施例係關於用作治療活性物質之本文中所描述之式I化合物。

本發明之某一實施例係關於用作BACE1及/或BACE2活性抑制劑之本文中所描述之式I化合物。

本發明之某一實施例係關於用作BACE1活性抑制劑之本

文中所描述之式I化合物。

本發明之某一實施例係關於用作BACE2活性抑制劑之本文中所描述之式I化合物。

本發明之某一實施例係關於用作BACE1及BACE2活性抑制劑之本文中所描述之式I化合物。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用作用於以升高之 $\beta$ 澱粉狀蛋白含量及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白寡聚物及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白斑塊及其他沈積物為特徵之疾病及病症(尤其阿茲海默症)的治療性及/或預防性處理之治療活性物質。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其用作用於阿茲海默症之治療性及/或預防性處理之治療活性物質。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其用作用於糖尿病，尤其II型糖尿病之治療性及/或預防性處理之治療活性物質。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其用作用於以下疾病之治療性及/或預防性處理之治療活性物質：肌萎縮性側索硬化(ALS)、動脈血栓症、自體免疫/發炎疾病、諸如乳癌之癌症、諸如心肌梗塞及中風之心血管疾病、皮膚炎、唐氏症候群、胃腸道疾病、多形性膠質母細胞瘤、葛瑞夫氏病、亨庭頓氏病、包涵體肌炎(IBM)、炎症反應、卡波西氏肉瘤、克斯特曼氏病、紅斑狼瘡、巨噬細胞性肌筋膜炎、幼年特發性關節炎、肉芽

腫性關節炎、惡性黑素瘤、多發性骨髓瘤、類風濕性關節炎、休格連氏症候群、I型小腦脊髓運動失調症、VII型小腦脊髓運動失調症、惠普耳氏病或威爾遜氏病。

本發明之某一實施例係關於醫藥組合物，其包含本文中所描述之式I化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或醫藥學上可接受之輔助物質。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於抑制BACE1及/或BACE2活性之藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於抑制BACE1活性之藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於抑制BACE2活性之藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於抑制BACE1及BACE2活性之藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於以升高之 $\beta$ 澱粉狀蛋白含量及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白寡聚物及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白斑塊及其他沈積物為特徵之疾病及病症(尤其阿茲海默症)之治療性及/或預防性處理的藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於阿茲海默症之治療性及/或預防性處理之藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物的用途，其係用於製造用於糖尿病，尤其II型糖尿病之治療性及/或預防性處理之藥劑。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於抑制BACE1及/或BACE2活性。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於抑制BACE1活性。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於抑制BACE2活性。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於抑制BACE1及BACE2活性。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於以升高之 $\beta$ 澱粉狀蛋白含量及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白寡聚物及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白斑塊及其他沈積物為特徵之疾病及病症(尤其阿茲海默症)之治療性及/或預防性處理。

本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於阿茲海默症之治療性及/或預防性處理。

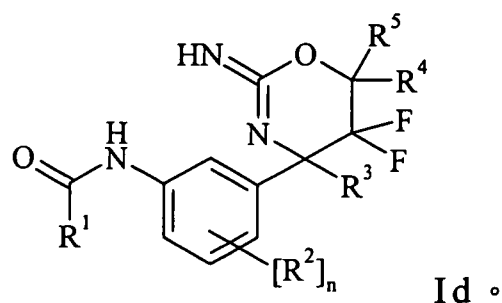
本發明之某一實施例係關於本文中所描述之式I化合物，其係用於糖尿病，尤其II型糖尿病之治療性及/或預防性處理。

本發明之某一實施例係關於用於抑制BACE1及/或BACE2活性之方法，其尤其用於以升高之 $\beta$ 澱粉狀蛋白含量及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白寡聚物及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白斑塊及其他沈積物為特徵之疾病及病症、阿茲海默症、糖尿病或II型

糖尿病之治療性及/或預防性處理，該方法包含投與人類或動物本文中所描述之式I化合物。

此外，本發明包括所有光學異構體(亦即非對映異構體)、非對映異構混合物、外消旋混合物、所有其相應對映異構體及/或互變異構體以及其溶劑合物。

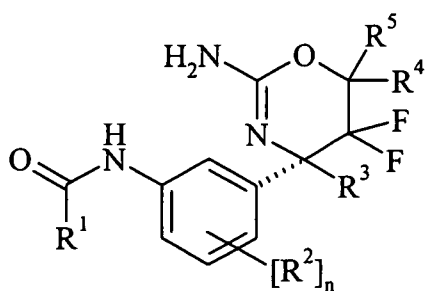
熟習此項技術者將認識到式I化合物可以互變異構形式存在，例如以以下互變異構形式存在：



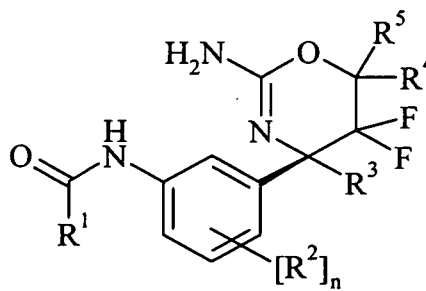
本發明涵蓋所有互變異構形式。

式I化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構混合物及個體非對映異構體形式存在。視分子上各種取代基之性質而定，可存在其他不對稱中心。各不對稱中心將獨立地產生兩個光學異構體且處於混合物中的以及作為純或部分純化合物的所有可能之光學異構體及非對應異構體皆意欲包括於本發明內。本發明打算涵蓋此等化合物之所有該等異構形式。如此項技術中已知，可藉由適當修改本文中揭示之方法來達成此等非對應異構體之獨立合成或其層析分離。若需要，可使用含有已知絕對組態之不對稱中心的試劑，藉由結晶產物或衍生之結晶中間物之X射線結晶

學，來測定其絕對立體化學。若需要，可分離化合物之外消旋混合物使得個別對映異構體分離開。可藉由此項技術中熟知的方法執行分離，諸如將化合物之外消旋混合物偶合至對映異構性純化合物以形成非對映異構混合物，接著藉由標準方法(諸如分步結晶或層析)分離個別非對應異構體。式I化合物之異構體之較佳實例為式Ib化合物或式Ic化合物，其中殘基具有任一實施例中所描述之含義。較佳為式Ic化合物。



Ib



Ic

實施例中，在提供光學純對映異構體時，光學純對映異構體意謂化合物含大於90重量%所需異構體，較佳大於95重量%所需異構體，或更佳大於99重量%所需異構體，該重量百分比係以化合物異構體之總重量計。可藉由對掌性選擇性合成或藉由對映異構體之分離來製備對掌性純或對掌性富集化合物。可對最終產物或適當中間物執行對映異構體之分離。

可根據以下流程製備式I化合物。起始物質為市售或可根據已知方法製備。除非另有說明，否則任何先前定義之殘基及變數將仍然具有先前定義之含義。

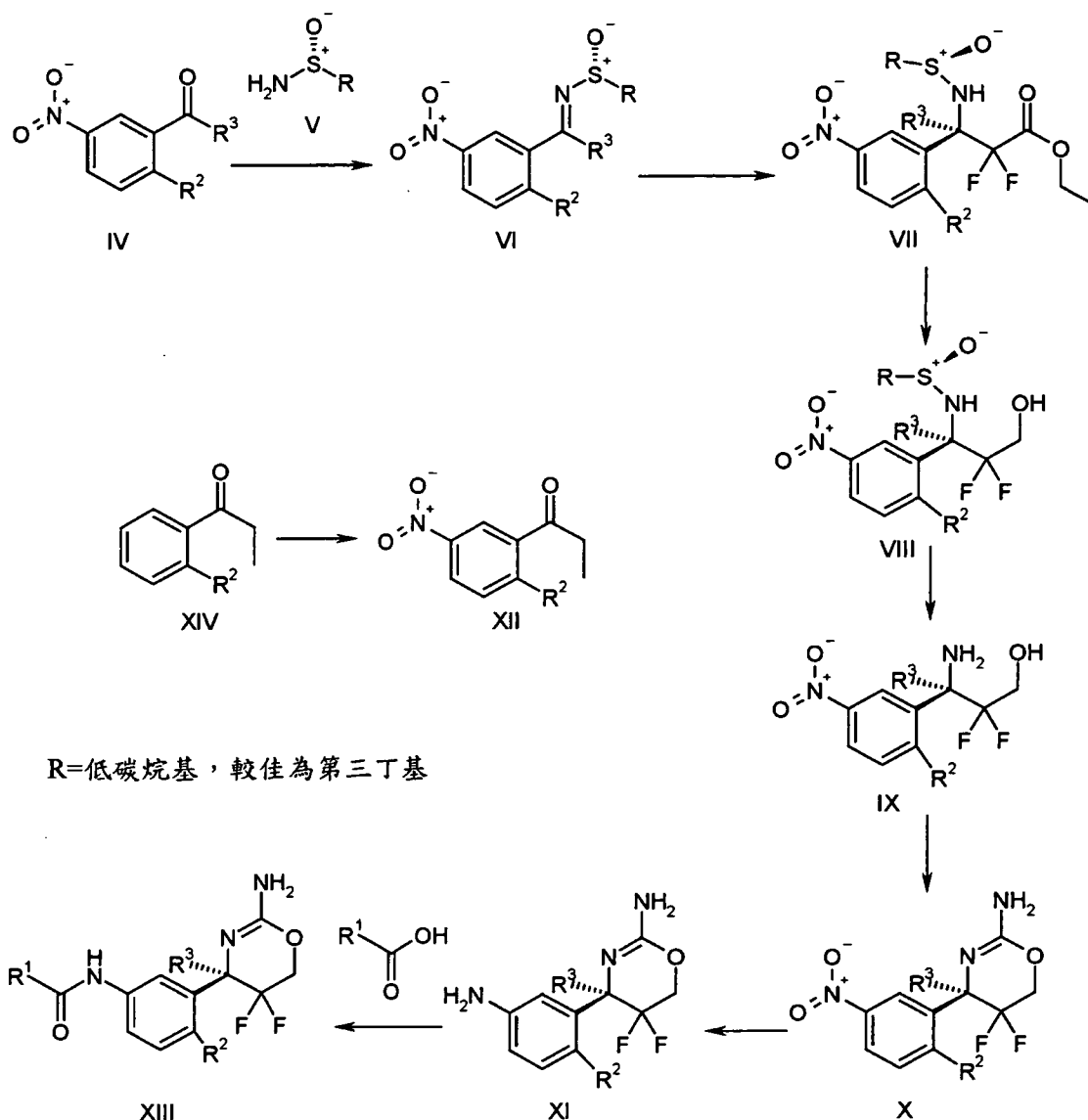
與 T.P. Tang 及 J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12 類似，可藉由芳基酮 IV 與磺醯胺 V (例如烷基亞磺醯胺，最佳 (R)-(+)-第三丁基亞磺醯胺) 在路易斯酸 (諸如於溶劑 (諸如醚，例如乙醚或更佳 THF) 中之烷醇鈦 (IV)，更佳乙醇鈦 (IV)) 存在下之縮合製備通式 VI 之亞磺醯基亞胺。

如 Tang 及 Ellman 描述，藉由對掌性引位基立體選擇性地執行亞磺醯基亞胺 VI 向亞磺醯胺酯 VII 的轉化。可在溶劑 (諸如醚，例如乙醚或更佳 THF) 中在環境溫度至高溫下 (較佳 23°C 至 60°C 下) 在雷福馬斯基反應 (Reformatsky reaction) 中使亞磺醯基亞胺 VI 與由例如溴二氟乙酸烷基酯 (較佳溴二氟乙酸乙酯)、活化鋅粉產生之烯醇鋅反應。

可藉由在溶劑 (諸如醚，例如乙醚或更佳 THF) 中用鹼金屬氫化物 (alkali hydride) (較佳為硼氫化鋰或氫化鋰鋁) 還原乙基酯 VII 來製備醇 VIII。

可在溶劑 (諸如醚，例如乙醚、THF 或更佳 1,4-二噁烷) 中用無機酸 (例如硫酸或較佳鹽酸) 實現亞磺醯胺醇 VIII 中對掌性引位基之水解以得到胺基醇 IX。

可藉由在溶劑 (諸如醇，較佳乙醇) 中使胺基醇 IX 與溴化氟反應來製備二氟-胺基噁吩 X。



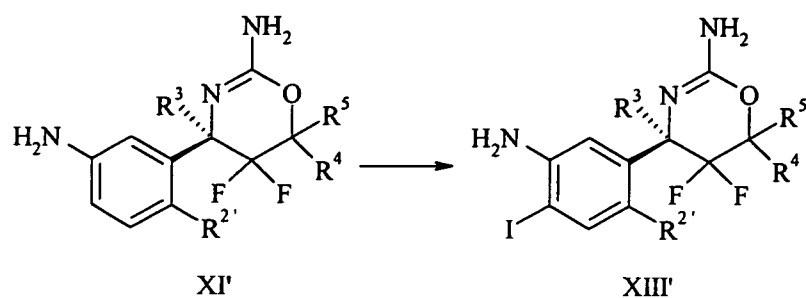
### 流程 1：XIII 之合成

可在質子性溶劑(諸如醇，較佳乙醇或甲醇)中使用催化劑(諸如 Pd/C)藉由氫化作用實現使胺基嘔啉 X 中之硝基還原以得到苯胺 XI。

可在諸如甲醇之溶劑中使用氯化 4-(4,6-二甲氧基[1.3.5]三吡啶-2-基)-4-甲基嗎福啉鎘(DMTMM)水合物實現苯胺 XI 與羧酸之選擇性醯胺偶合以得到醯胺 XIII。

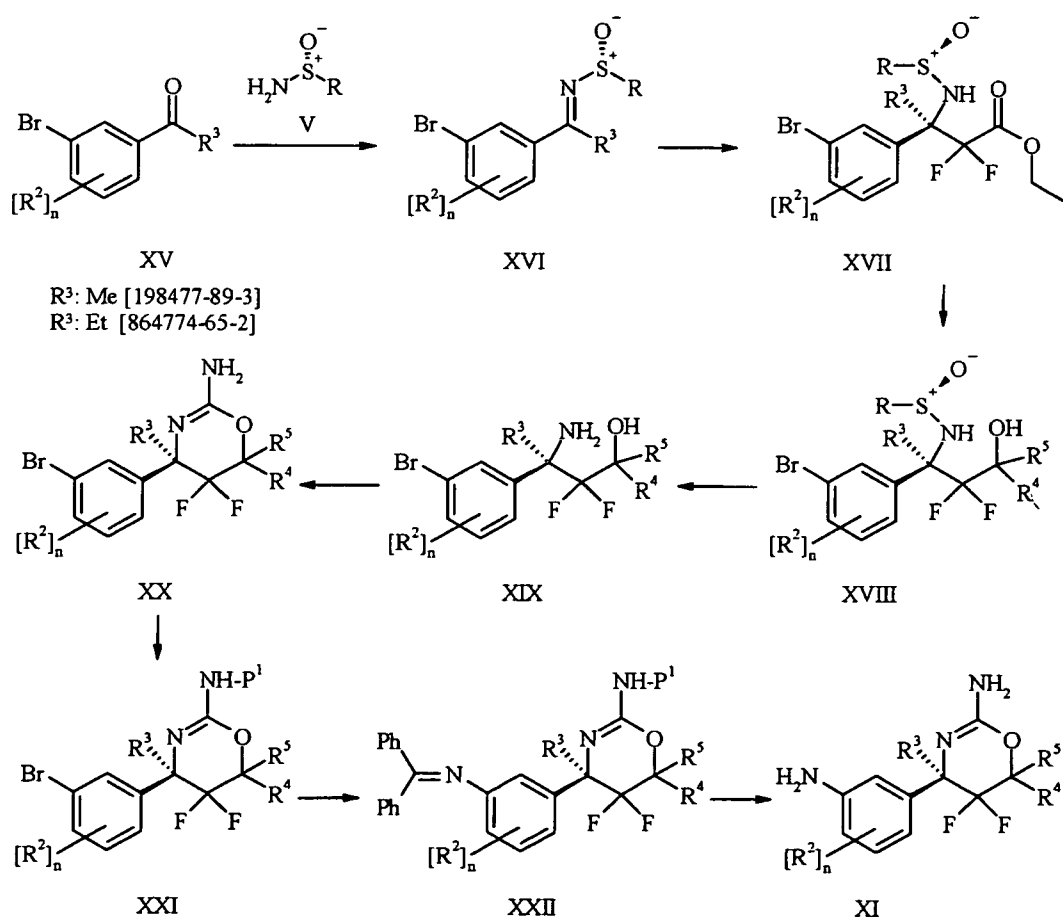
可藉由使用碘化物作為碘來源(例如碘化銨)以及強氧化劑(例如過氧化氫)在極性溶劑(例如乙酸)中的鏷供予系

統，且如 N. Narender 等人於 Tetrahedron Letters 48 (2007) 6124-6128 中所描述，使式 XI' 之苯胺 (其中 R<sup>2'</sup> 具有鹵素或低碳烷基之含義) 進一步轉化為式 XIII' 之碘衍生物。



流程 2：式 XIII 及 XIII' 化合物之合成

流程 3 中說明用於製備式 I 化合物之另一典型程序。



流程 3：中間物 XI 之合成

可與上文提及之用於製備通式VI之亞磺醯基亞胺之描述類似地製備通式XVI之亞磺醯基亞胺。

以與先前描述用於製備亞磺醯胺酯VII類似之方式執行亞磺醯基亞胺XVI向亞磺醯胺酯XVII的轉化。

可再次以與上文關於醇VIII所描述類似之方式製備通式XIX之醇，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 為氫。可藉由在醚溶劑(諸如乙醚或THF)中在 $-78^{\circ}\text{C}$ 與環境溫度之間的溫度下使亞磺醯胺酯XVII與具有相應 $\text{C}_{1-7}$ 烷基之過量有機金屬試劑(諸如鹵化 $\text{C}_{1-7}$ 烷基鋰或鹵化 $\text{C}_{1-7}$ 烷基鎂化合物)反應來製備通式XVIII之醇，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 為 $\text{C}_{1-7}$ 烷基。

以與上文關於亞磺醯胺酯VIII所描述類似之方式執行通式XVIII之亞磺醯胺醇中對掌性引位基之水解，此處得到胺基醇XIX。

可再次如上文所述藉由溶劑(諸如醇，較佳為乙醇)中胺基醇XIX與溴化氫之反應製備通式XX之胺基吡啶。

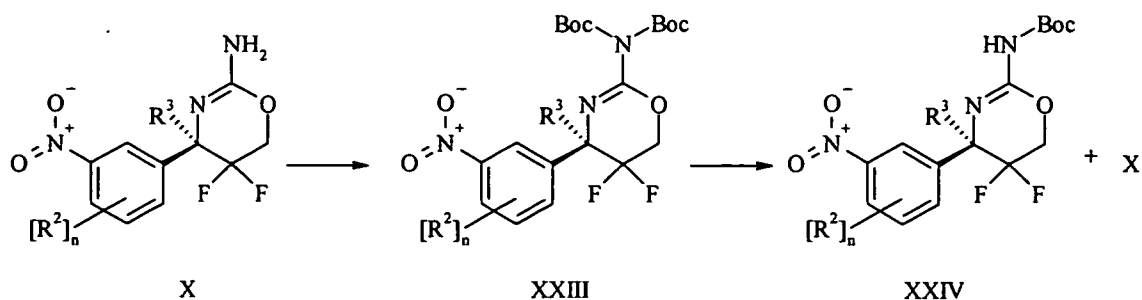
可在氯化溶劑(諸如二氯甲烷或氯仿)中鹼性條件下(例如胺，諸如三乙胺或二異丙基乙胺存在下)之 $0^{\circ}\text{C}$ 與環境溫度之間的溫度下，用三芳基甲基氯(諸如三苯甲基氯(Tr-Cl)、對甲氧基苯基二苯基甲基氯(MMTr-Cl)、二(對甲氧基苯基)苯基甲基氯(DMTr-Cl)或三(對甲氧基苯基)甲基氯(TMTr-Cl)，較佳為DMTr-Cl)執行對通式XX之化合物中胺基之保護以產生通式XXI之芳基溴。

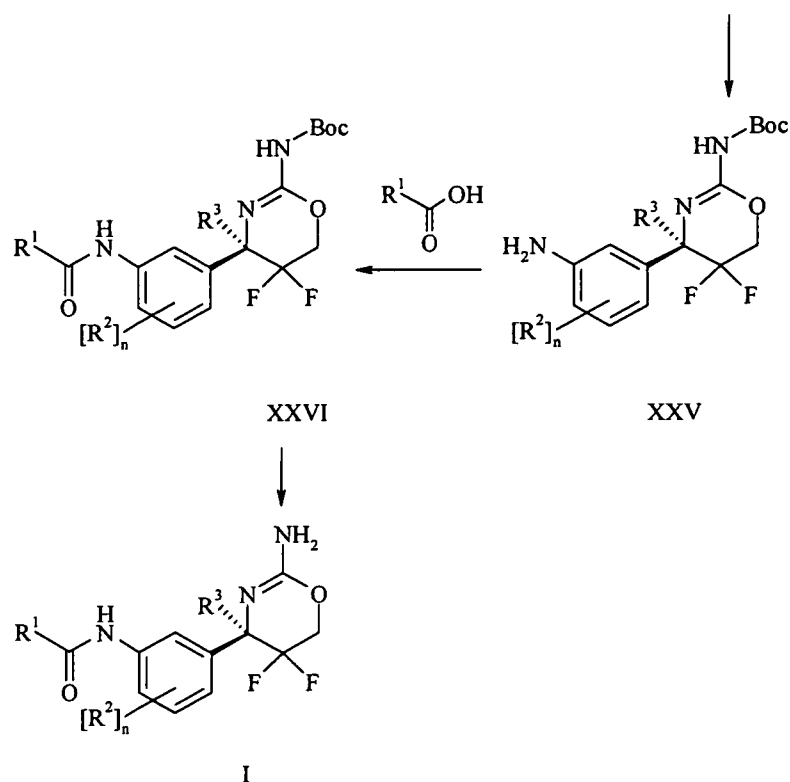
在適當溶劑(諸如甲苯或1,4-二噁烷)中惰性氛圍下(諸如氮氣或氬氣)之 $80^{\circ}\text{C}$ 與 $110^{\circ}\text{C}$ 之間的溫度下且在諸如第三丁

醇鈉、磷酸鉀或碳酸鈉之鹼存在下，通式XXI之芳基溴可在適當過渡金屬催化劑(諸如雙(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)((dba)<sub>2</sub>Pd)或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)((dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>)及適當配位體(諸如 rac-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(rac-BINAP)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(X-PHOS)或2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(t-Bu X-phos))存在下與氨等效物(諸如二苯甲酮亞胺)反應，以產生通式XXII之化合物。

或者，在適當過渡金屬催化劑及適當配位體存在下通式XXI之芳基溴與六甲基二矽烷胺化鋰之反應，諸如根據例如 J.F. Hartwing 等人於 Organic Letters 3(17), 2729-32 (2001)中所描述規程之以上所提及之反應，可產生通式XI之胺。

可藉由一鍋程序實現通式XXII之化合物中兩胺基之脫保護：首先在氯化溶劑(諸如二氯甲烷或氯仿)中無水條件下之0°C與環境溫度之間的溫度下使通式XXII之化合物與強有機酸(諸如三氟乙酸)反應以裂解P<sup>1</sup>-基團，接著添加水以裂解二苯甲酮亞胺且在環境溫度下反應以產生通式XI之二胺，其可轉化為如上所述之通式I化合物。





流程4：式I化合物(其中 $R^4$ 、 $R^5=H$ )之合成

可在諸如四氫呋喃之溶劑中在 $0^{\circ}\text{C}$ 與環境溫度之間的溫度下且在4-二甲基胺基-吡啶作為催化劑存在下，在鹼性條件下，例如在胺(諸如三乙胺或二異丙基乙胺)存在下，用二碳酸二-第三丁酯對通式X化合物中之胺基進行保護以產生通式XXIII之硝基芳基衍生物(其中 $R^2$ 具有氫、氟、氯或低碳烷基之含義)。

可藉由酸(諸如三氟乙酸)來選擇性裂解通式XXIII化合物中之一個第三丁氧基羰基，以產生通式XXIV化合物以及少量通式X化合物。

可在質子性溶劑(諸如醇，較佳乙醇或甲醇)中使用催化劑(諸如Pd/C)藉由氫化作用實現使胺基嘧啶XXIV中之硝基還原以得到苯胺XXV。

可在諸如乙腈或N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中 $0^{\circ}\text{C}$ 與環境

溫度之間的溫度下，在諸如甲醇之溶劑中用氯化4-(4,6-二甲氧基[1.3.5]三吡-2-基)-4-甲基嗎福啉鎘水合物(DMTMM)或其他縮合劑(諸如六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎘(HBTU)或六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎘(HATU))在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之胺存在下實現苯胺XXV與羧酸之醯胺偶合以得到通式XXVI之醯胺。

可在諸如二氯甲烷之惰性溶劑中0°C與環境溫度之間的溫度下藉由諸如三氟乙酸之酸實現通式XXVI化合物中保護性第三丁氧基羰基之裂解以產生通式I化合物。

與酸形成之相應醫藥學上可接受之鹽可藉由熟習此項技術者已知之標準方法獲得，例如藉由將式I化合物溶解於適當溶劑(諸如二噁烷或THF)中且添加適量相應酸來獲得。通常可藉由過濾或藉由層析來分離產物。可藉由用鹼處理式I化合物使該化合物轉化為與該鹼形成之醫藥學上可接受之鹽。一種形成該鹽之可能方法為(例如)藉由將1/n當量之鹼式鹽，諸如 $M(OH)_n$ ，其中M=金屬或銨陽離子且n=氮氧根陰離子數，添加至化合物於適合溶劑(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氫呋喃-水混合物)中之溶液中，且藉由蒸發或冷凍乾燥移除溶劑。

在式I化合物以及所有中間產物之製備未在實例中描述之情況下，其可根據類似方法或根據本文所述之方法製備。起始物質為市售的，此項技術中已知的或可藉由此項技術中已知之方法或與其類似地製備。

測反應物。由用已知量之純A $\beta$ 肽獲得的標準曲線計算培養物上清液中A $\beta$ 之濃度。

藉由量測細胞TMEM27裂解進行之BACE抑制之檢定：

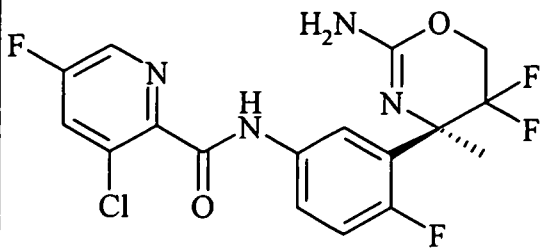
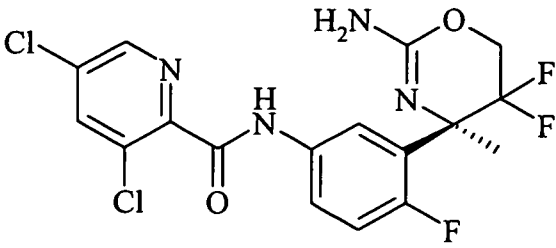
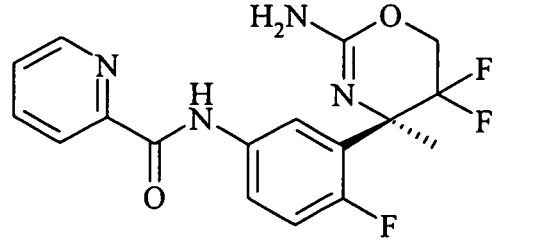
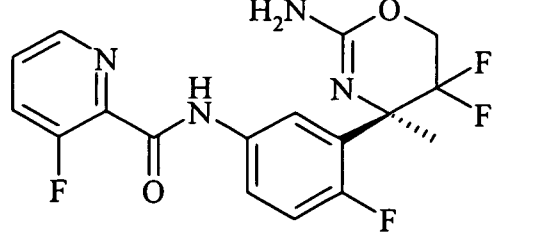
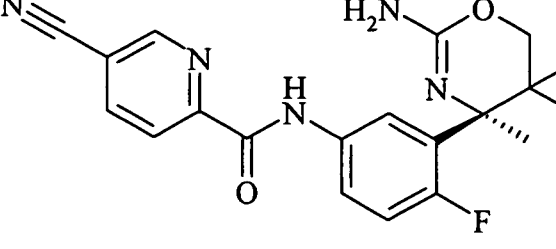
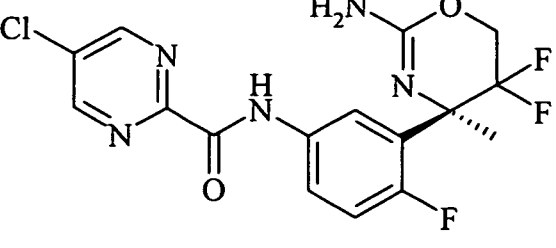
本檢定利用由Ins1e大鼠細胞株中內源細胞BACE2裂解且自細胞表面脫落入培養基中之人類TMEM27之抑制，接著在ELISA檢定中進行偵測之原理。BACE2之抑制以劑量依賴性方式阻止裂解及脫落。

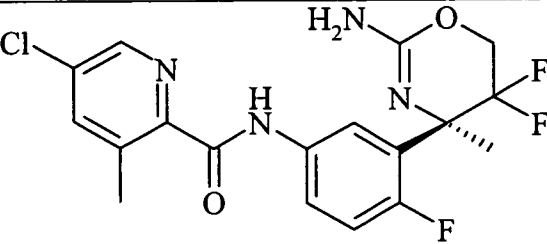
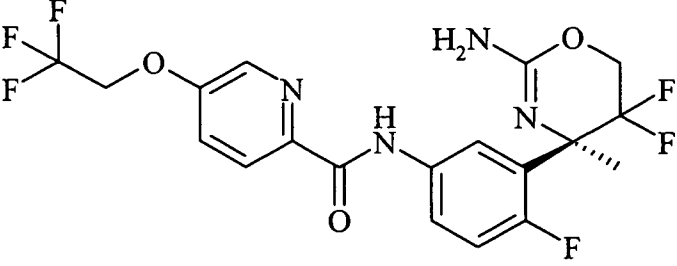
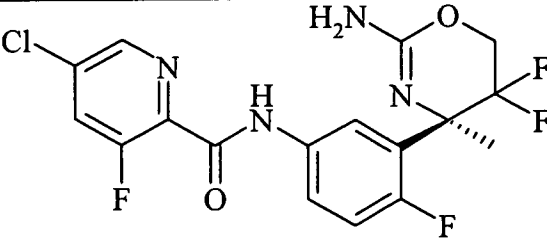
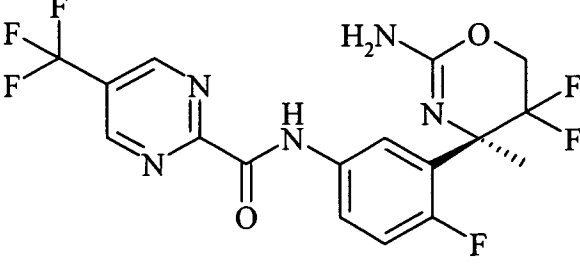
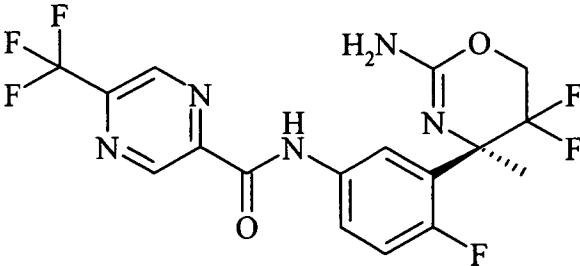
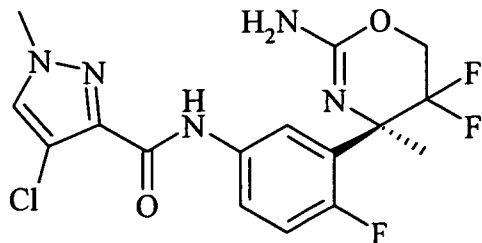
穩定細胞株「INS-TMEM27」表示INS1e衍生之細胞株，其具有多西環素(doxycycline)依賴性方式之全長hTMEM27之可誘導表現(使用TetOn系統)。整個實驗中細胞在RPMI1640+Glutamax(Invitrogen)青黴素/鏈黴素、10%胎牛血清、100 mM丙酮酸鹽、5 mM  $\beta$ -巰基乙醇、100微克/毫升G418及100微克/毫升潮黴素(hygromycin)中培養且在標準CO<sub>2</sub>細胞培養恆溫箱中37°C下以貼壁式培養方式(adherent culture)生長。

在96孔板中接種INS-TMEM27細胞。在培養物中2天後，根據檢定需要添加許多濃度之BACE2抑制劑且再過兩小時後，添加多西環素達到500 ng/ml之最終濃度。再培養細胞46小時且收集上清液以用於偵測脫落之TMEM27。

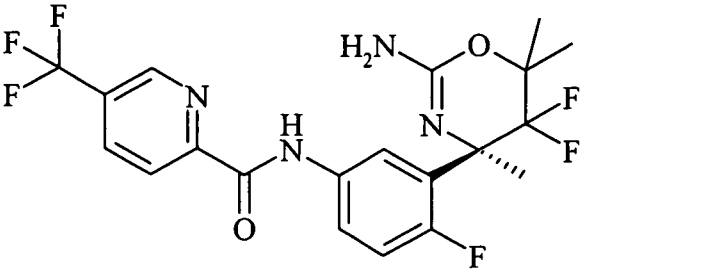
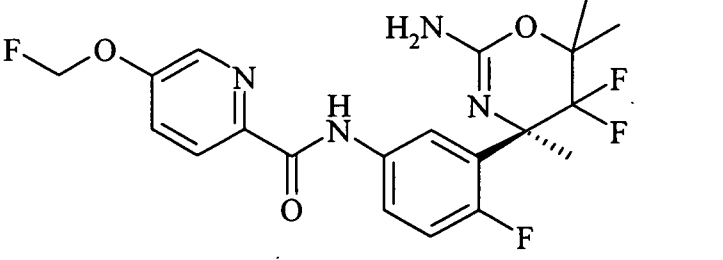
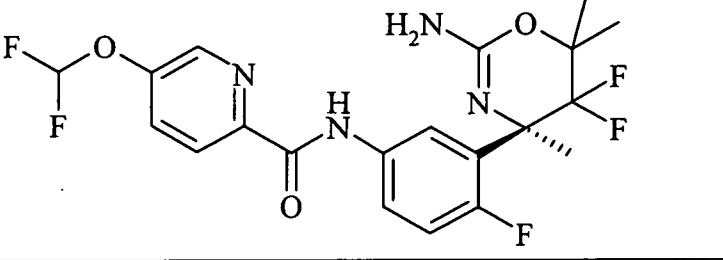
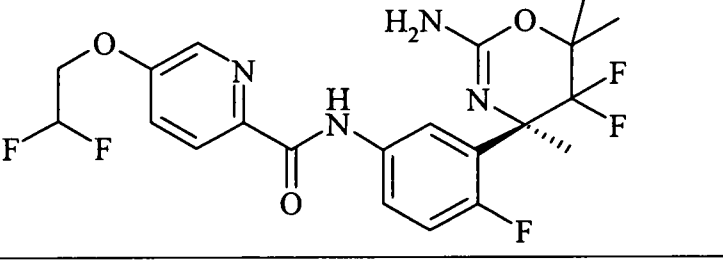
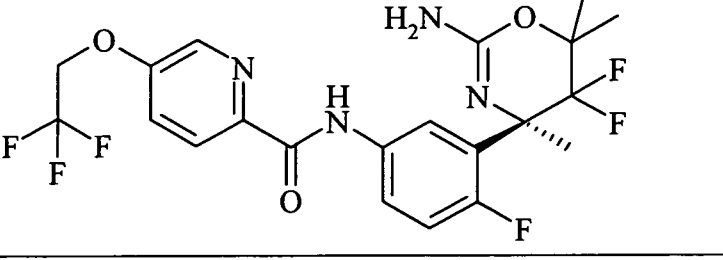
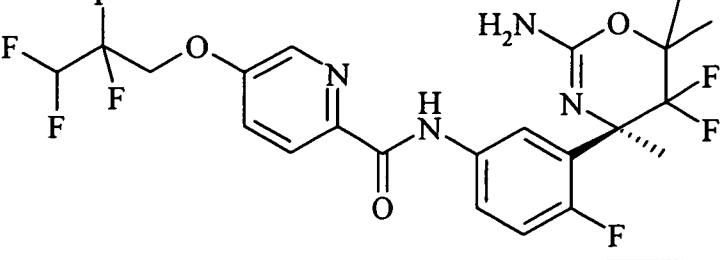
使用ELISA檢定(使用一對小鼠抗人類-TMEM27抗體，針對TMEM27之細胞外域而產生)偵測培養基中之TMEM27。使用ELISA讀取器，藉由標準曲線擬合軟體(諸如用於Excel試算表程式之XLFit)計算各抑制劑濃度之BACE2抑制之EC<sub>50</sub>。

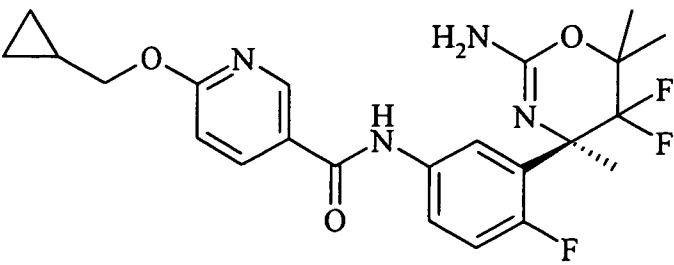
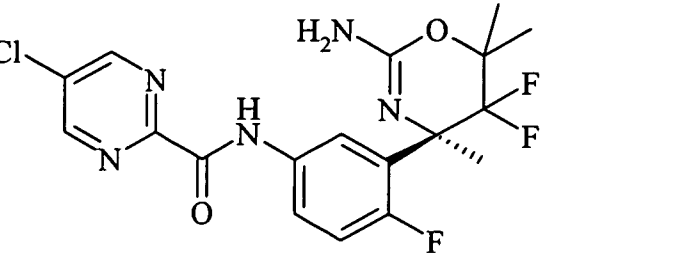
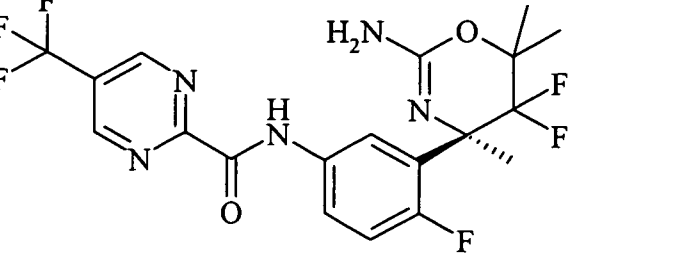
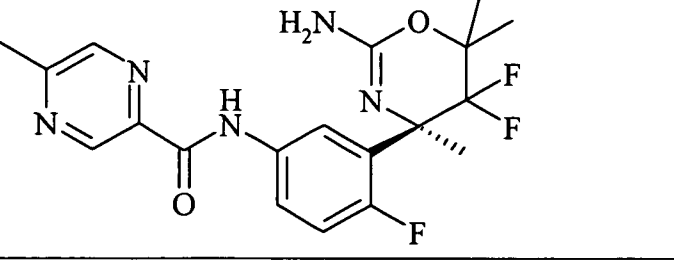
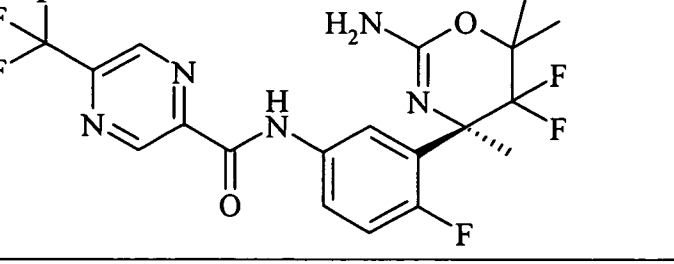
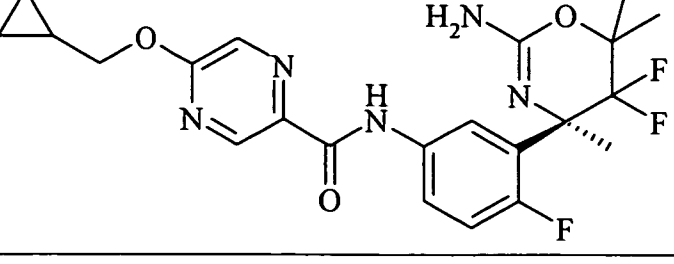
| 實例 | 結構 | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|----|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1  |    | 0.010                                             | 0.035                                     |
| 2  |    | 0.013                                             | 0.056                                     |
| 3  |    | 0.087                                             | 0.052                                     |
| 4  |    | 0.031                                             | 0.026                                     |
| 5  |    | 0.043                                             | 0.015                                     |
| 6  |    | 0.180                                             | 0.330                                     |

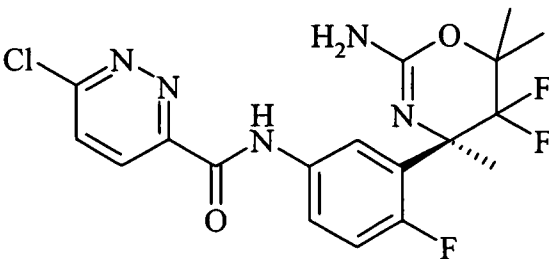
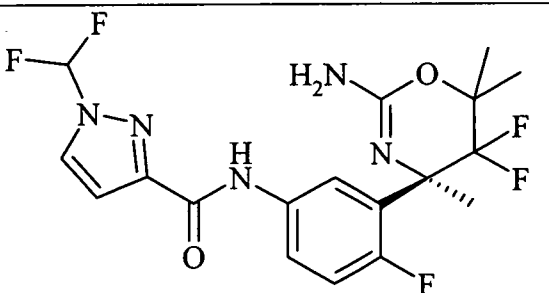
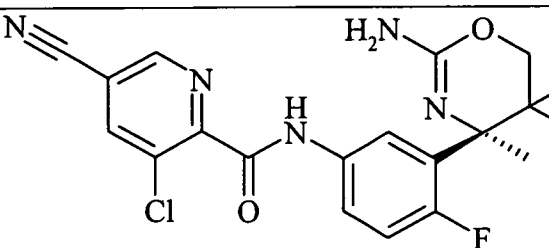
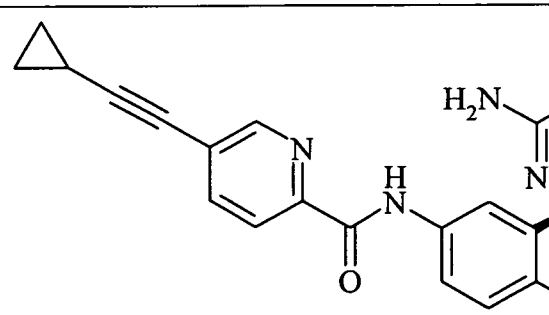
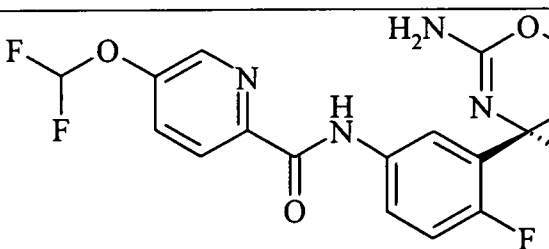
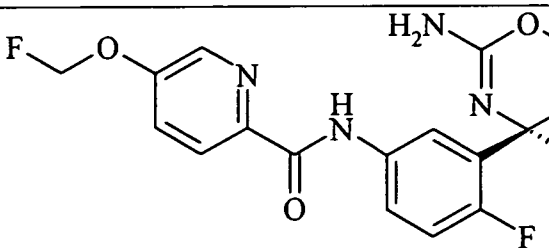
| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 7  |    | 0.041                                             | 0.049                                     |
| 8  |    | 0.015                                             | 0.071                                     |
| 9  |   | 0.180                                             | 0.082                                     |
| 10 |  | 0.087                                             | 0.052                                     |
| 11 |  | 0.018                                             | 0.074                                     |
| 12 |  | 0.023                                             | 0.069                                     |

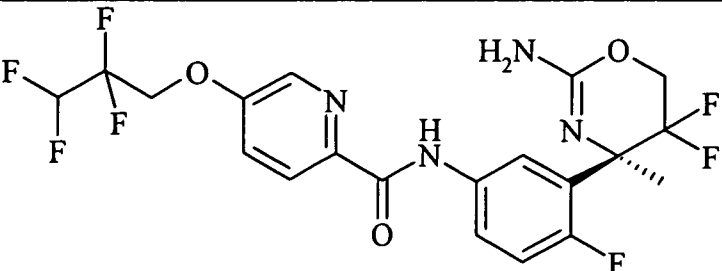
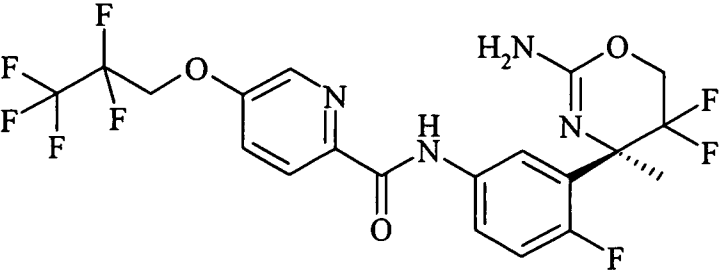
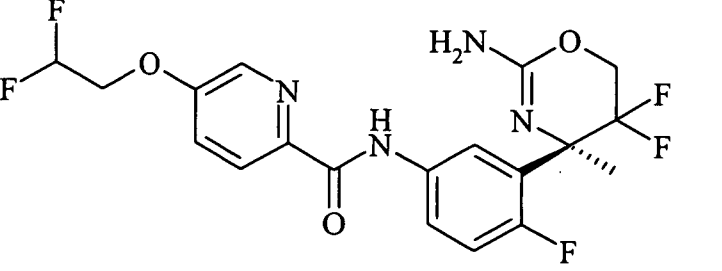
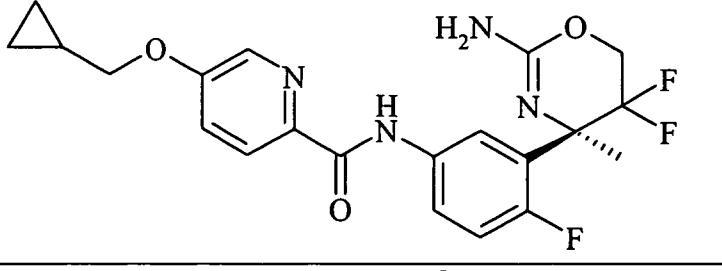
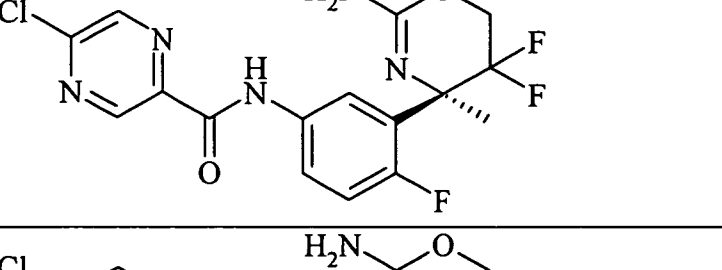
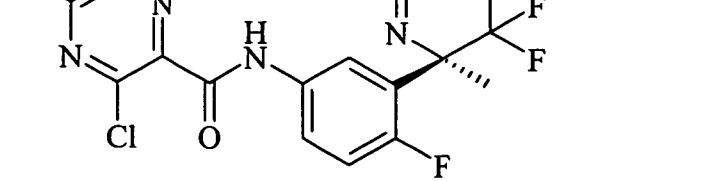
| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>A $\beta$ 40<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 13 |    | 0.008                                                           | 0.024                                           |
| 14 |    | 0.290                                                           | 19.220                                          |
| 15 |   | 0.009                                                           | 0.052                                           |
| 16 |  | 0.091                                                           | 1.540                                           |
| 17 |  | 0.086                                                           | 1.220                                           |
| 18 |  | 0.061                                                           | 0.015                                           |

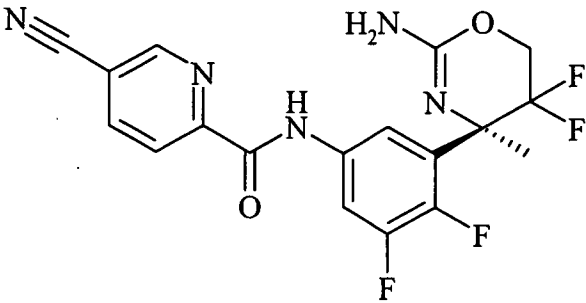
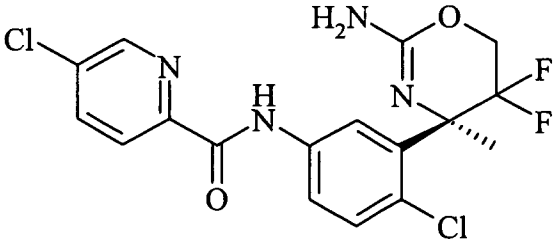
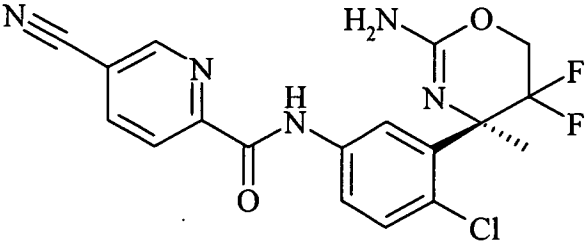
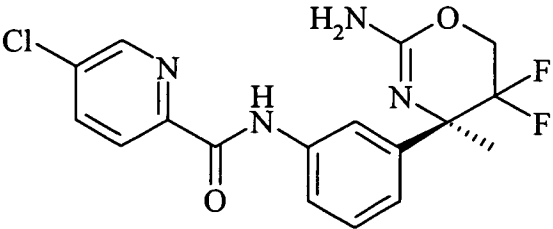
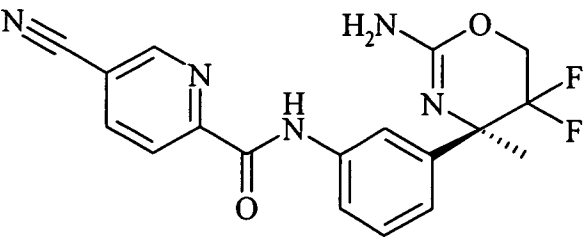
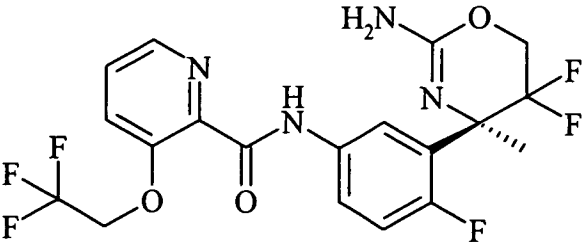
| 實例 | 結構 | BACE1<br>細胞活性<br>A $\beta$ 40<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] |
|----|----|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 19 |    | 0.070                                                           | 0.120                                           |
| 20 |    | 0.050                                                           | 1.270                                           |
| 21 |    | 0.007                                                           | 0.210                                           |
| 22 |    | 0.007                                                           | 0.175                                           |
| 23 |    | 0.011                                                           | 0.066                                           |
| 24 |    | 0.012                                                           | 0.070                                           |

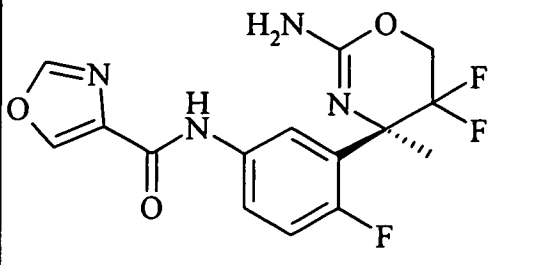
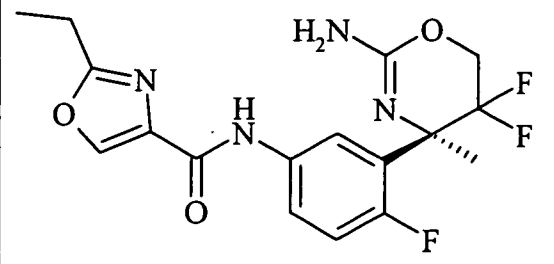
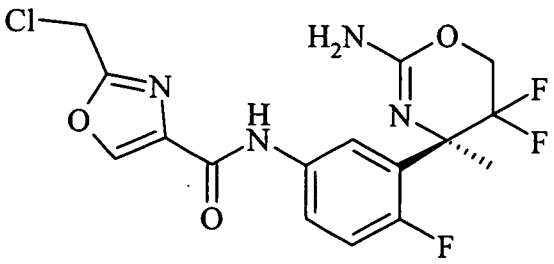
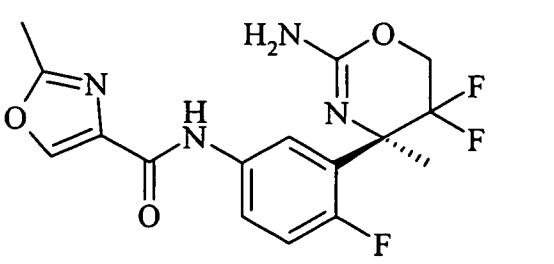
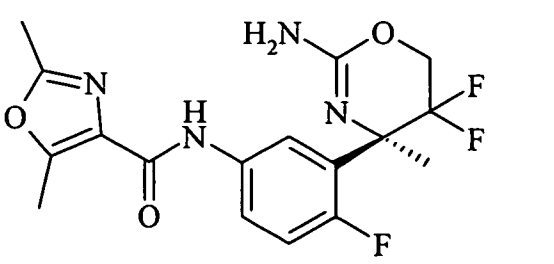
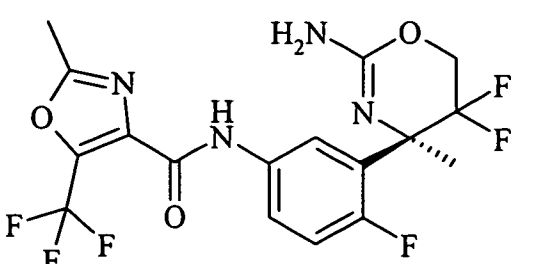
| 實例 | 結構                                                                                   | BACE1<br>細胞活性<br>A $\beta$ 40<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 25 |    | 0.025                                                           | 2.253                                           |
| 26 |    | 0.030                                                           | 0.761                                           |
| 27 |   | 0.047                                                           | 5.354                                           |
| 28 |  | 0.200                                                           |                                                 |
| 29 |  | 0.140                                                           | 44.290                                          |
| 30 |  | 0.230                                                           |                                                 |

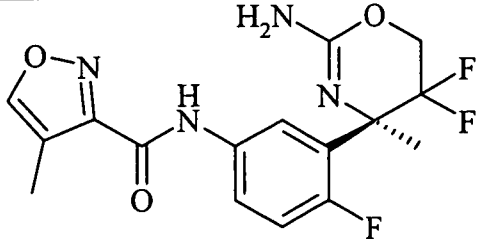
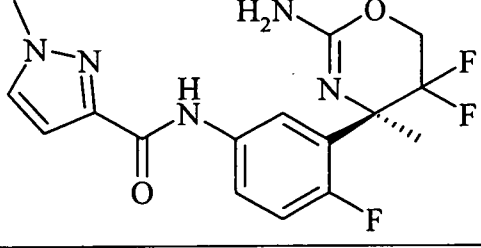
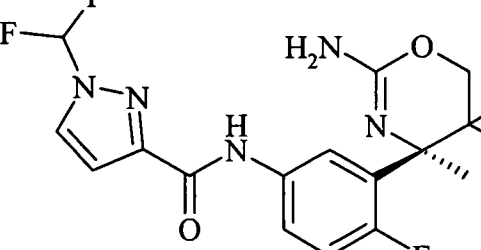
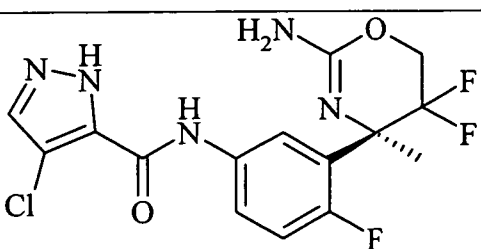
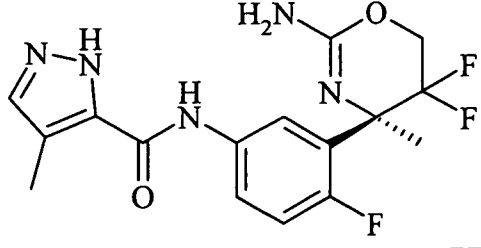
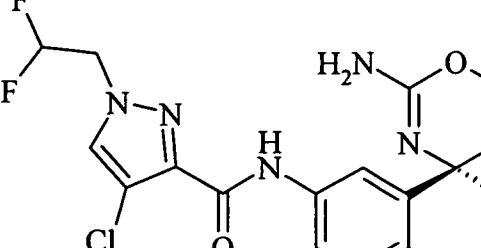
| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>A $\beta$ 40<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[ $\mu$ M] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 31 |    | 2.810                                                           |                                                 |
| 32 |    | 0.016                                                           | 0.020                                           |
| 33 |   | 0.029                                                           | 2.610                                           |
| 34 |  | 0.043                                                           | 3.576                                           |
| 35 |  | 0.040                                                           | 4.750                                           |
| 36 |  | 2.460                                                           |                                                 |

| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 37 |    | 0.710                                             | 50.73                                     |
| 38 |    | 0.006                                             |                                           |
| 39 |   | 0.028                                             | 0.224                                     |
| 40 |  | 0.460                                             |                                           |
| 41 |  | 0.011                                             | 0.855                                     |
| 42 |  | 0.029                                             | 0.300                                     |

| 實例 | 結構                                                                                   | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 43 |    | 0.100                                             |                                           |
| 44 |    | 0.290                                             | 14.505                                    |
| 45 |   | 0.400                                             | 25.719                                    |
| 46 |  | 0.070                                             |                                           |
| 47 |  | 0.520                                             | 34.878                                    |
| 48 |  | 1.130                                             | 6.744                                     |

| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 49 |    | 0.026                                             | 0.151                                     |
| 50 |    | 0.017                                             | 0.024                                     |
| 51 |   | 0.020                                             | 0.327                                     |
| 52 |  | 0.009                                             | 0.035                                     |
| 53 |  | 0.013                                             | 0.349                                     |
| 54 |  | 0.635                                             | 0.245                                     |

| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 55 |    | 0.495                                             |                                           |
| 56 |    | 0.140                                             |                                           |
| 57 |   | 0.073                                             |                                           |
| 58 |  | 0.015                                             | 0.025                                     |
| 59 |  | 0.043                                             | 0.097                                     |
| 60 |  | 0.088                                             | 0.367                                     |

| 實例 | 結構                                                                                  | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 61 |    | 0.305                                             |                                           |
| 63 |    | 0.110                                             | 0.113                                     |
| 64 |   | 0.007                                             | 0.013                                     |
| 65 |  | 0.404                                             | 0.543                                     |
| 66 |  | 0.622                                             | 0.465                                     |
| 68 |  | 0.927                                             | 0.230                                     |

| 實例 | 結構        | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-----------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 69 | <br>HCOOH | 1.480                                             |                                           |
| 71 |           | 0.007                                             | 0.030                                     |
| 72 |           | 0.230                                             |                                           |
| 73 |           | 0.180                                             |                                           |
| 74 |           | 0.510                                             | 0.590                                     |
| 75 |           | 1.490                                             | 1.010                                     |

| 實例 | 結構                         | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|----------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 76 | <p>F<sub>3</sub>C-COOH</p> | 1.050                                             | 1.420                                     |
| 77 |                            | 0.100                                             |                                           |
| 78 |                            | 1.77                                              |                                           |
| 79 |                            | 0.003                                             |                                           |
| 81 |                            | 1.900                                             |                                           |
| 82 |                            | 0.910                                             |                                           |

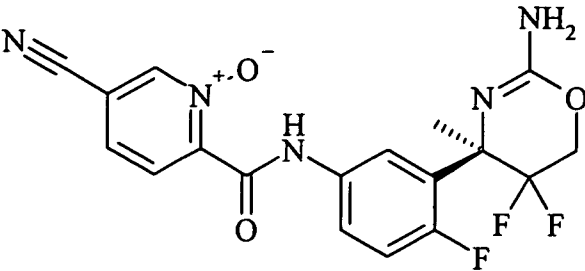
| 實例 | 結構                                                                                | BACE1<br>細胞活性<br>Aβ40<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] | BACE2<br>細胞活性<br>IC <sub>50</sub><br>[μM] |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 83 |  | 0.310                                             |                                           |

表 1：所選實例之 IC<sub>50</sub> 值

CYP抑制檢定

使用人類肝微粒體及 CYP-選擇性受質代謝反應評估對細胞色素 P450(CYP)2C9、2D6 及 3A4 之抑制。製備 50 μl 培養物，其含有(最終)0.2 mg/ml 集合之人類肝微粒體、5 μM 受質(用於 CYP2C9[4'羥化酶]之雙氯芬酸(diclofenac)、用於 CYP2D6[O-脫甲基酶]之右甲嗎喃(dextromethorphan)或用於 CYP3A4[1'羥化酶]之咪達唑侖(midazolam))、含有試驗抑制劑之 0.25 μL DMSO 及 NADPH 再生系統。以單份(singlicate)評估 50、16.7、5.6、1.9、0.6 及 0.2 μM 之試驗抑制劑濃度。先預熱至 37°C 10 分鐘後，才添加 NADPH 再生系統開始培養。5 分鐘後(在右甲嗎喃情況下，20 分鐘)，添加 50 μl 含有 20 ng/ml 4-OH-雙氯芬酸-13C6、20 ng/mL 右羥嗎喃-D3 及 20 ng/mL 1-OH-咪達唑侖-D4 之冷乙腈淬滅培養物。經淬滅培養物在 -20°C 下儲存至少 1 小時，隨後離心分離(20,000x g，20 分鐘)。移除上清液，且使用水依 1:1 進行稀釋，隨後使用 RapidFire 樣品注射器系統及 API4000 質

譜儀分析。使用MS/MS測定受質、代謝物及穩定標記代謝物標準物之峰面積。由酶促反應產生之代謝物與內標準物之間的峰面積比用於後續計算。計算各培養物相對於(DMSO)對照組活性之百分比，且藉由非線性回歸估算IC<sub>50</sub>值。分別在各CYP2C9、CYP2D6或CYP3A4抑制實驗中測試磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)、奎尼丁(quinidine)或酮康唑(ketoconazole)，以確定檢定法之敏感性及再現性(Validated assays for human cytochrome P450 activities, R.L.Walsky及R.S.Obach, Drug Metabolism and Disposition 32: 647-660, 2004；以及S.Fowler及H.Zhang, The AAPS Journal, 第10卷, 第2號, 410-424, 2008)。

#### **PatchXpress hERG抑制性檢定法**

藉由自動膜片鉗系統PatchXpress<sup>®</sup> 7000A(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)定量hERG通道抑制性之詳細方法已由Guo等人描述(Guo L, Guthrie H, Automated electrophysiology in the preclinical evaluation of drugs for potential QT prolongation. *Journal of Pharmacological & Toxicological Methods*, (2005) 52(1):123-35)。簡言之，在補充有10%胎牛血清、2 mM麩醯胺酸及0.25 mg/ml遺傳霉素之Ex-cell 302培養基中培養經人類醚-a-go-go相關基因(hERG)轉染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，且保持於37°C下CO<sub>2</sub>培養箱中。對於膜片鉗電生理學，外部緩衝液含有(單位mM)：150 NaCl、10 Hepes、4 KCl、1.2 CaCl<sub>2</sub>、1 MgCl<sub>2</sub>，pH 7.4(經HCl調節)且內部記錄溶液含有(單位

mM)：140 KCl、6 EGTA、5 Hepes、MgCl<sub>2</sub>、5 ATP-Na<sub>2</sub>，pH 7.2(經KOH調節)。一旦細胞裝入記錄槽中且與平面玻璃電極(Sealchip™)形成十億歐姆(giga ohm)密封後，藉由使細胞膜破裂來達成全細胞組態。接著，將膜電位保持在-80 mV且藉由以0.1 Hz傳遞之1-秒去極化脈衝活化hERG通道，在500 ms再極化脈衝至-40 mV期間量測hERG電流。在獲得可接受之hERG電流記錄後，首先使細胞暴露於作為媒劑對照物之0.3% DMSO，接著暴露於3種逐漸升高之完全對數間隔濃度之測試物中，且最終暴露於1 μM之E-4031(作為正性對照物)，以完全阻斷hERG電流。各測試物使用三個或三個以上細胞，且在至高30 μM之濃度或由BD Gentest™溶解度掃描器測定之溶解度極限下測試。各濃度下之hERG電流之抑制性經過媒劑對照物記錄值之校正，且用Hill方程擬合，以計算IC<sub>20</sub>及/或IC<sub>50</sub>。

### 組織蛋白酶D及組織蛋白酶E螢光受質動力學檢定

#### 一般檢定原理

以下描述之MR121螢光檢定以MR121與色胺酸形成非螢光基態複合物之事實為基礎。溶液中，此形成在色胺酸之毫莫耳濃度下發生。該機制可用於設計蛋白酶之一般生化檢定。用色胺酸在N末端處標記受質肽且用螢光團MR121在C末端處標記(對於組織蛋白酶D，使用10胺基酸肽WTSVLMAAPC-MR121；對於組織蛋白酶E，使用MR121-CKLVFFAEDW)。當不存在蛋白酶活性時，受質保持完整

且由高局部色胺酸(Trp)濃度降低MR121螢光。若受質由酶裂解，則MR121螢光恢復。

### 檢定程序

在室溫下384孔微量滴定板(來自Corning之黑色的具有透明平底之非結合表面板)以51  $\mu$ l之最終體積執行螢光受質組織蛋白酶D及組織蛋白酶E動力學檢定。在DMSO中連續稀釋測試化合物(15個濃度，1/3稀釋步驟)且將1  $\mu$ l經稀釋化合物與在檢定緩衝液(100 mM乙酸鈉、0.05% BSA，pH 5.5；最終濃度：200 nM)中稀釋之40  $\mu$ l組織蛋白酶D(來自人類肝臟，Calbiochem)混合10分鐘，或與在檢定緩衝液(100 mM乙酸鈉、0.05% BSA，pH4.5；最終濃度：0.01 nM)中稀釋之40  $\mu$ l重組型人類組織蛋白酶E(R&D Systems)混合10分鐘。在添加10  $\mu$ l於組織蛋白酶D檢定緩衝液中稀釋之組織蛋白酶D受質WTSVLMAAPC-MR121(最終濃度：300 nM)或10  $\mu$ l於組織蛋白酶E檢定緩衝液中稀釋之組織蛋白酶E受質MR121-CKLVFFAEDW(最終濃度：300 nM)後，強烈搖動板2分鐘。以動力學量測在板:視覺讀取器(Perkin Elmer)中追蹤酶促反應(激發波長：630 nm；發射波長：695 nm)至少30分鐘，從而偵測反應時間期間MR121螢光之增加。計算動力學之線性範圍內之斜率且使用用於曲線擬合的四參數方程測定測試化合物之IC<sub>50</sub>。

| 實例 | P-gp<br>人類 <sup>1)</sup> | GSH<br>人類 <sup>2)</sup> | hERG | 活體內<br>效應 <sup>4)</sup> | 組織蛋白<br>酶 E IC <sub>50</sub><br>[μM] | 組織蛋白<br>酶 D IC <sub>50</sub><br>[μM] | CYP IC <sub>50</sub> [μM] <sup>5)</sup> |     |     |
|----|--------------------------|-------------------------|------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----|-----|
|    |                          |                         |      |                         |                                      |                                      | 3A4                                     | 2D6 | 2C9 |
| 1  | A                        | -                       | A    | A                       | 109                                  | >200                                 | A                                       | B   | A   |
| 5  | A                        | NF                      | A    | A                       | >200                                 | >200                                 | A                                       | B   | -   |
| 8  | A                        | -                       | A    | A                       | >160                                 | >170                                 | A                                       | A   | A   |
| 11 | A                        | NF                      | A    | A                       | 73                                   | 69                                   | A                                       | A   | A   |
| 20 | A                        | -                       | A    | A                       | >200                                 | >200                                 | A                                       | B   | B   |
| 21 | A                        | -                       | -    | A                       | >200                                 | >200                                 | A                                       | A   | A   |
| 22 | -                        | -                       | -    | A                       | >200                                 | >200                                 | B                                       | B   | A   |
| 39 | -                        | -                       | -    | A                       | >200                                 | >200                                 | B                                       | A   | A   |

表 2：所選實例之生物學資料

1) 外排率 (Efflux ratio)：受質類別：A=不為受質或弱受質。

2) NF=相對於對照物，活體外無顯著加合物形成。

3) A=小於 26% 抑制 @ 1 μM。

4) A=小於 50% 對照物 @ 30 mg/kg(經口)。

5) A=IC<sub>50</sub>>10 μM；B=1 μM<IC<sub>50</sub><10 μM；C=IC<sub>50</sub><1 μM

### 醫藥組合物

式 I 化合物及醫藥學上可接受之鹽可用作治療活性物質，例如以醫藥製劑形式。該等醫藥製劑可經口投與，例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式。然而，投藥亦可(例如)呈栓劑形式經直腸，或(例如)以注射溶液形式非經腸實現。

式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可以醫藥學上惰性無機或有機載劑來處理以用於產生醫藥製劑。舉例而言，可將乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及其類似物用作錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬質明膠膠囊之載劑。軟明膠膠囊之適當載劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及其類似物。然而，視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之情況下通常不需要載劑。產生溶液及糖漿之適當載劑為(例如)水、多元醇、甘油、植物油及其類似物。栓劑之適當載劑為(例如)天然油或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及其類似物。

此外，醫藥製劑可含有醫藥學上可接受之輔助物質，諸如防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他治療上有價值之物質。

含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療上惰性之載劑的醫藥品亦為本發明之目標，其製造方法亦如此，該方法包含將一或多種式I化合物及/或其醫藥學上可接受之鹽及(若需要)一或多種其他治療上有價值之物質連同一或多種治療上惰性之載劑一起引入草本投藥形式中。

劑量可在廣泛限度內變化，且當然，將必須在各特定情況下根據個別需求而進行調整。在口服情況下，成人劑量可在每日約0.01 mg至約1000 mg通式I化合物或相應量之其醫藥學上可接受之鹽範圍內變化。可以單次劑量或以分次劑量形式投與每日劑量，且此外，當發現指示需超過上限

時亦可超過上限。

以下實例說明本發明，但不限制本發明且僅作為本發明之代表。醫藥製劑便利地含有約1-500 mg，較佳1-100 mg 式I化合物。本發明組合物之實例為：

#### 實例 A

以常用方式製造具有以下組成之錠劑：

| 成份          | 毫克/錠劑 |     |     |     |
|-------------|-------|-----|-----|-----|
|             | 5     | 25  | 100 | 500 |
| 式I化合物       | 5     | 25  | 100 | 500 |
| 無水乳糖DTG     | 125   | 105 | 30  | 150 |
| Sta-Rx 1500 | 6     | 6   | 6   | 60  |
| 微晶纖維素       | 30    | 30  | 30  | 450 |
| 硬脂酸鎂        | 1     | 1   | 1   | 1   |
| 總計          | 167   | 167 | 167 | 831 |

表3：可能的錠劑組成

#### 製造程序

- 1.將成份1、2、3及4混合且以純水造粒。
- 2.在50°C下乾燥顆粒。
- 3.使該等顆粒通過適當研磨設備。
- 4.添加成份5且混合3分鐘；用適當壓力機壓縮。

**實例 B-1**

製造具有以下組成之膠囊：

| 成份       | 毫克/膠囊 |     |     |     |
|----------|-------|-----|-----|-----|
|          | 5     | 25  | 100 | 500 |
| 式I化合物    | 5     | 25  | 100 | 500 |
| 含水乳糖     | 159   | 123 | 148 | -   |
| 玉米澱粉     | 25    | 35  | 40  | 70  |
| 滑石(Talk) | 10    | 15  | 10  | 25  |
| 硬脂酸鎂     | 1     | 2   | 2   | 5   |
| 總計       | 200   | 200 | 300 | 600 |

表 4：可能的膠囊成份組成

**製造程序**

1. 將成份 1、2 及 3 在適當混合器中混合 30 分鐘。
2. 添加成份 4 及 5 且混合 3 分鐘。
3. 填充至適當膠囊中。

首先在混合器中混合式 I 化合物、乳糖及玉米澱粉，且接著在粉碎機中混合。將混合物送回至混合器中，向其中添加滑石且充分混合。用機器將混合物裝入適當膠囊(例如硬明膠膠囊)中。

## 實例 B-2

製造具有以下組成之軟明膠膠囊：

| 成份      | 毫克/膠囊 |
|---------|-------|
| 式I化合物   | 5     |
| 黃蠟      | 8     |
| 氫化豆油    | 8     |
| 部分氫化植物油 | 34    |
| 豆油      | 110   |
| 總計      | 165   |

表 5：可能的軟明膠膠囊成份組成

| 成份        | 毫克/膠囊   |
|-----------|---------|
| 明膠        | 75      |
| 甘油85%     | 32      |
| Karion 83 | 8(乾燥物質) |
| 二氧化鈦      | 0.4     |
| 氧化鐵黃      | 1.1     |
| 總計        | 116.5   |

表 6：可能的軟明膠膠囊組成

## 製造程序

將式I化合物溶解於其他成份之溫熱熔融物中，且將混合物填充入適當大小之軟明膠膠囊中。根據常用程序處理經填充之軟明膠膠囊。

**實例 C**

製造具有以下組成之栓劑：

| 成份    | 毫克/栓劑 |
|-------|-------|
| 式I化合物 | 15    |
| 栓劑基質  | 1285  |
| 總計    | 1300  |

表 7：可能的栓劑組成

**製造程序**

在玻璃或鋼容器中使栓劑基質熔融，充分混合且冷卻至 45°C。接著，添加細粉狀式I化合物且攪拌直至其完全分散。將混合物傾入適當大小之栓劑模具中，靜置冷卻，接著自模具移除栓劑且個別地封裝入蠟紙或金屬箔中。

**實例 D**

製造具有以下組成之注射溶液：

| 成份      | 毫克/注射溶液    |
|---------|------------|
| 式I化合物   | 3          |
| 聚乙二醇400 | 150        |
| 乙酸      | 適量達到pH 5.0 |
| 注射溶液用水  | 達到1.0 ml   |

表 8：可能的注射溶液組成

**製造程序**

將式I化合物溶解於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混

合物中。用乙酸將pH值調至5.0。藉由添加剩餘量之水將體積調整至1.0 ml。過濾溶液，利用適當溢額填入小瓶中且滅菌。

### 實例 E

製造具有以下組成之藥囊：

| 成份                   | 毫克/藥囊 |
|----------------------|-------|
| 式I化合物                | 50    |
| 乳糖，細粉                | 1015  |
| 微晶纖維素(AVICEL PH 102) | 1400  |
| 羧甲基纖維素鈉              | 14    |
| 聚乙烯吡咯啶酮K 30          | 10    |
| 硬脂酸鎂                 | 10    |
| 調味添加劑                | 1     |
| 總計                   | 2500  |

表 9：可能的藥囊組成

### 製造程序

混合式I化合物與乳糖、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉，且用聚乙烯吡咯啶酮於水中之混合物進行造粒。將顆粒與硬脂酸鎂及調味添加劑混合且填充入藥囊中。

### 實驗部分

提供以下實例以說明本發明。不應認為該等實例限制本發明之範疇，而其僅為本發明之代表。

#### 中間物 1-(2-氟-5-硝基-苯基)-丙-1-酮 XII-1 之合成

經 20 分鐘向冷卻至  $-30^{\circ}\text{C}$  之 1-(2-氟-苯基)-丙-1-酮 (99 mmol) 於濃硫酸 (80 ml) 中之溶液緩慢添加發煙硝酸 (8 ml) 且在  $-30^{\circ}\text{C}$  下攪拌溶液 15 分鐘。將混合物緩慢傾入 200 ml 水與 400 g 冰之攪拌混合物中。用乙酸乙酯萃取水相，再用水及 1 M  $\text{NaHCO}_3$  水溶液萃取有機層。經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機層，蒸發且用二氧化矽層析殘餘物 (使用庚烷與乙酸乙酯之混合物作為溶離劑)，得到 16.5 g 純硝基中間物 XII-1。MS (ESI):  $m/z=198.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

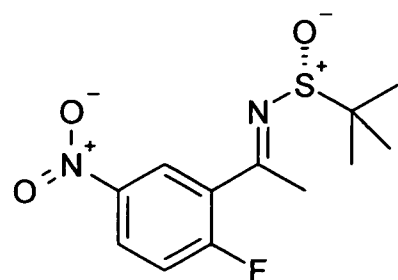
#### 中間物 1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-乙酮 XII-2 之合成

在氮氣之惰性氛圍下，向冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$  之硫酸 (95-97%，20 ml) 以保持溫度低於  $5^{\circ}\text{C}$  之速率逐滴添加 1-(2,3-二氟-苯基)-乙酮 (5.0 g, 32 mmol)。接著，冷卻反應混合物至  $-15^{\circ}\text{C}$  且在  $-15^{\circ}\text{C}$  下逐滴添加硝酸 (3.22 ml, 46.4 mmol) 於硫酸 (95-97%，4.6 ml) 中之溶液。在  $-10^{\circ}\text{C}$  下攪拌 45 分鐘後，將混合物澆注於冰上。添加乙酸乙酯，接著分離有機層，用水洗滌，經由硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。藉由矽膠層析 (使用庚烷/乙酸乙酯 = 100:0 至 0:100 之梯度) 純化粗淡黃色油 (5.64 g)，得到呈淡黃色油狀 1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-乙酮 (1.83 g，理論值之 28%) 以及 1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-乙酮與 1-(2,3-二氟-6-硝基-苯基)-乙酮之混合物。

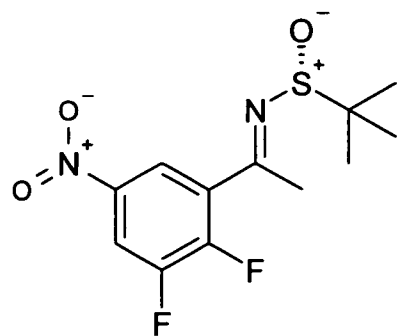
#### 一般程序 A：中間物亞磺醯基亞胺 VI 及 XVI 之合成

相繼向 (R)-(+)-第三丁基亞磺醯胺 (89.8 mmol) 於 THF (400 ml) 中之溶液添加酮 (98.7 mmol) 及乙醇鈦 (IV) (178.4 mmol) 且在回流溫度下攪拌溶液 3 至 18 小時。冷卻混合物至

22°C，用鹽水(400 ml)處理；攪拌懸浮液10分鐘且經由矽藻土(dicalite)過濾。分離各層，用乙酸乙酯萃取水層，用水洗滌經合併有機層，乾燥且蒸發。用二氧化矽層析(使用庚烷與乙酸乙酯之混合物作為溶離劑)殘餘物，得到純亞磺醯基亞胺 VI 或 XVI。

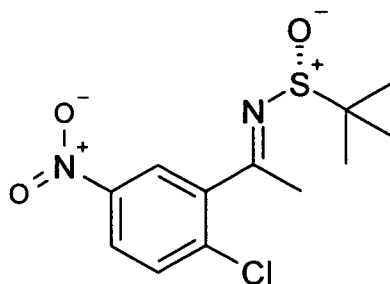


中間物 VI-2( $R^2=F$ ； $R^3=Me$ )：以 1-(2-氟-5-硝基-苯基)-乙酮(89.7 mmol)為起始物，獲得呈淺黃色固體狀產物(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2-氟-5-硝基-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺(21.56 g)。MS (ISP):  $m/z=287.0$   $[M+H]^+$ 。

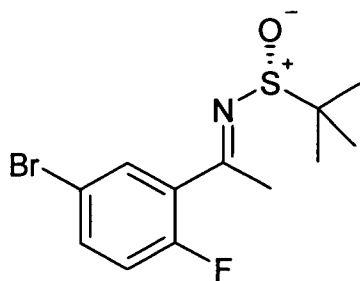


中間物 VI-3( $R^{2a}$ 及 $R^{2b}=F$ ； $R^3=Me$ )：以 1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-乙酮(19.9 mmol)為起始物，獲得呈淡黃色固體狀產物(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺(5.27 g)。MS (ISP):  $m/z=305.1$

$[M+H]^+$ 。



中間物 VI-4 ( $R^2=Cl$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 1-(2-氯-5-硝基-苯基)-乙酮 (75.2 mmol) 為起始物，獲得呈淡黃色固體狀產物 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-氯-5-硝基-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺 (16.26 g) 。 MS (ISP):  $m/z=303.1$   $[M+H]^+$  。

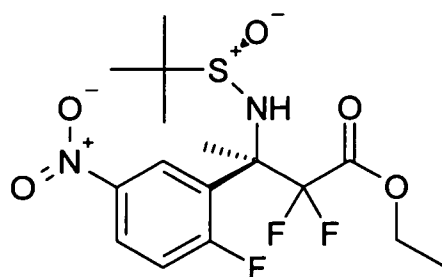


中間物 VI-1 ( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 1-(5-溴-2-氟-苯基)-乙酮 (241 mmol) 為起始物，獲得呈淡黃色固體狀產物 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(5-溴-2-氟-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺 (63.6 g) 。 MS (ISP):  $m/z=320.0$   $[M+H]^+$  及  $322.0$   $[M+2+H]^+$  。

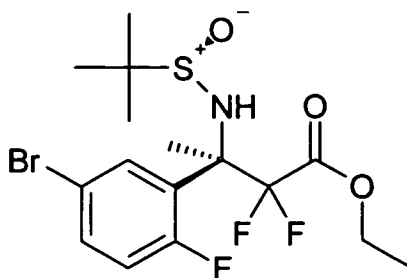
#### 一般程序 B：中間物亞磺醯胺二氟酯 VII 及 XVII 之合成

在乾燥裝置中，在惰性氛圍下加熱新近活化之鋅粉 (1.28 g, 19.6 mmol) 於無水乙醚 (45 ml) 中之懸浮液至回流。經 15 分鐘時段逐滴添加亞磺醯基亞胺 VI 或 XVI (3.14 g, 9.81

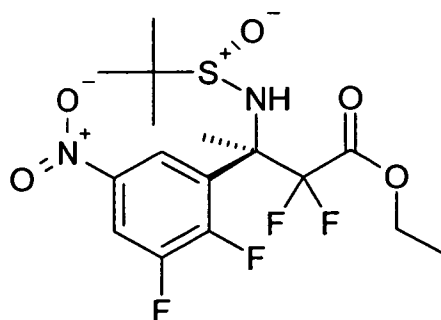
mmol)及2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(3.98 g, 2.52 ml, 19.6 mmol)於無水乙醚(25 ml)中之溶液，同時內部溫度自34℃上升至35℃且回流增加。再保持懸浮液處於回流狀態5小時，冷卻至23℃，經由矽藻土(celite)過濾且用乙酸乙酯洗滌。將濾液傾入300 mL NH<sub>4</sub>Cl飽和溶液中且用乙酸乙酯(2×300 ml)萃取。經由Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥經合併有機層且蒸發得到4.59 g呈棕色油狀粗產物，用庚烷/乙酸乙酯8:1藉由急驟層析(矽膠，70 g)純化，得到亞磺醯胺二氟酯VII或XVII。



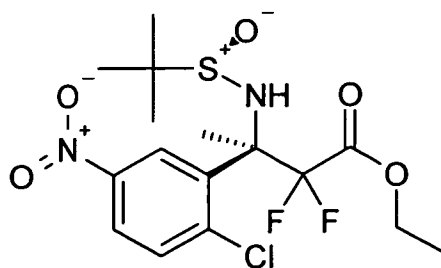
中間物 VII-1(R<sup>2</sup>=F; R<sup>3</sup>=Me): 以(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[1-(2-氟-5-硝基-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺(中間物 VI-1)(5.73 g, 20 mmol)為起始物，獲得呈橙色油狀產物(R)-2,2-二氟-3-(2-氟-5-硝基-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯(3.1 g)。MS (ISP): m/z=411.2 [M+H]<sup>+</sup>。



中間物 XVII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(5-溴-2-氟-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺 (中間物 XVI-1) (9.8 mmol) 為起始物, 獲得呈橙色油狀產物 (R)-3-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯 (3.08 g)。MS (ISP):  $m/z=444.1$   $[M+H]^+$  及  $446.1$   $[M+2+H]^+$ 。



中間物 VII-2 ( $R^{2a}$  及  $R^{2b}=F$ ;  $R^3=Me$ ): 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺 (中間物 VI-3) (1.64 mmol) 為起始物, 獲得呈淡黃色油狀產物 (R)-2,2-二氟-3-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯 (340 mg)。MS (ISP):  $m/z=429.1$   $[M+H]^+$ 。

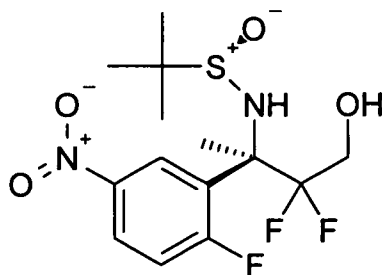


中間物 VII-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [1-(2-氯-5-硝基-苯基)-(E)-亞乙基]-醯胺 (6.6 mol) 為起

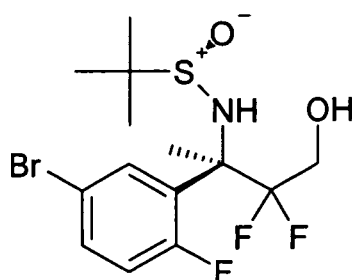
始物，獲得呈橙色油狀產物(R)-2,2-二氟-3-(2-氯-5-硝基-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯(1.69 g)。MS (ISP):  $m/z=427.0$   $[M+H]^+$ 。

一般程序 C1：中間物亞磺醯胺醇 VIII 及 XVIII( $R^4$  及  $R^5=H$ )之合成

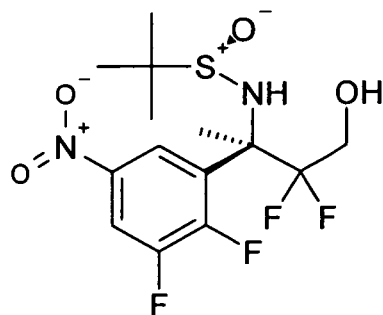
用硼氫化鋰(9.0 mmol)處理冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之亞磺醯胺二氟酯 VII 或 XVII(4.4 mmol)於無水 THF(24 ml)中之溶液且在  $0^\circ\text{C}$  下繼續攪拌15分鐘。接著，使反應混合物升溫至室溫且再攪拌2至18小時。藉由添加水淬滅反應，在真空中縮減反應物體積且用乙酸乙酯稀釋。用鹽水洗滌有機相，經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且蒸發得到殘餘物，用二氧化矽層析(使用正庚烷與乙酸乙酯之混合物作為溶離劑)得到中間物胺基酯 VIII 或 XVIII。



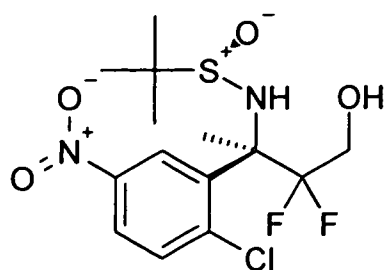
中間物 VIII-1( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$ )：以(R)-2,2-二氟-3-(2-氯-5-硝基-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯(中間物 VI-1)(3.78 g, 9.2 mmol)為起始物，獲得呈淡黃色固體狀產物(R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R)-2,2-二氟-1-(2-氯-5-硝基-苯基)-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺(2.9 g)。MS (ISP):  $m/z=369.0$   $[M+H]^+$ 。



中間物 XVIII-1 ( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$  ;  $R^4$  及  $R^5=H$ ) : 以 (R)-3-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯 (中間物 XVII-1) (5.95 g , 13 mmol) 為起始物，獲得呈黃色油狀產物 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-1-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺 (5.3 g) 。 MS (ISP):  $m/z=402.2$   $[M+H]^+$  及  $404.2$   $[M+2+H]^+$  。



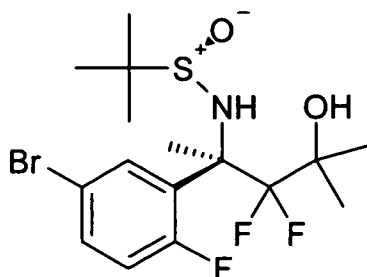
中間物 VIII-2 ( $R^{2a}$  及  $R^{2b}=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-2,2-二氟-3-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯 (中間物 VII-2) (0.8 mmol) 為起始物，獲得呈灰白色固體狀產物 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-2,2-二氟-1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺 (179 mg) 。 MS (ISP):  $m/z=387.1$   $[M+H]^+$  。



中間物 VIII-3 ( $R^2 = \text{Cl}$ ;  $R^3 = \text{Me}$ )：以 (R)-2,2-二氟-3-(2-氯-5-硝基-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯 (2.34 mmol) 為起始物，獲得呈灰白色固體狀產物 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-2,2-二氟-1-(2-氯-5-硝基-苯基)-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺 (721 mg)。MS (ISP):  $m/z = 385.0$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

一般程序 C2：中間物亞磺醯胺醇 XVIII ( $R^4$  及  $R^5 = \text{低碳烷基}$ ) 之合成

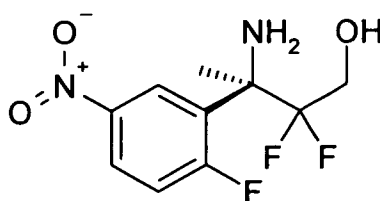
冷卻 (R)-3-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯 (中間物 XVII-1) (1.55 g, 3.5 mmol) 於無水 THF (60 ml) 中之溶液至  $-78^\circ\text{C}$ ，接著逐滴添加鹵化烷基鎂 (此處例如溴化甲基鎂 (3 M 於乙醚中, 11.6 ml, 34.9 mmol)) 且在  $-78^\circ\text{C}$  下繼續攪拌 4 小時，接著升溫至  $23^\circ\text{C}$  且再攪拌 18 小時。將反應混合物傾入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和溶液中，用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌有機層且經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾且完全蒸發溶劑得到呈淡黃色油狀產物 (1.29 g, 86 %)。



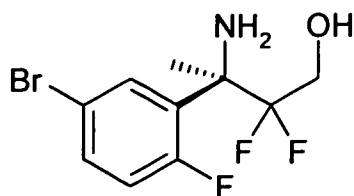
中間物 XVIII-2( $R^2=F$  ;  $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5=Me$ ) : 以 (R)-3-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-((R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺醯胺基)-丁酸乙酯(中間物 XVII-1)(1.55 g, 3.5 mmol)為起始物, 獲得呈淡黃色油狀產物 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-1-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-羥基-1,3-二甲基-丁基]-醯胺(1.29 g)。MS (ISN):  $m/z=427.9$   $[M+H]^+$ 及 $429.9$   $[M+2+H]^+$ 。

#### 一般程序 D : 中間物胺基醇 IX 及 XIX 之合成

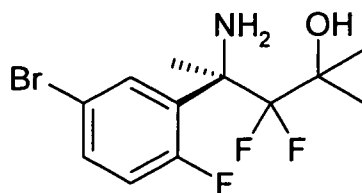
用 HCl 於 1,4-二噁烷中之溶液(4 M, 10-13 ml)處理亞磺醯胺醇 VIII 或 XVIII(10.3 mmol)於甲醇或 THF(30至60 ml)中之溶液且在 $23^{\circ}\text{C}$ 下繼續攪拌2至18小時。將混合物分配於乙酸乙酯與2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液之間, 經由 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥有機層, 過濾且蒸發得到殘餘物, 用二氧化矽層析(使用正庚烷與乙酸乙酯之混合物作為溶離劑)得到純胺基醇 IX 或 XIX。



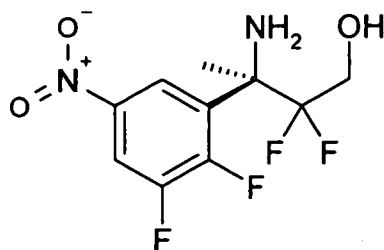
中間物 XIX-1( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-2,2-二氟-1-(2-氟-5-硝基-苯基)-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺(中間物 C1)(3.79 g, 10.3 mmol)為起始物, 獲得呈淡黃色固體狀產物 (R)-3-胺基-2,2-二氟-3-(2-氟-5-硝基-苯基)-丁-1-醇(2.5 g)。MS (ISP):  $m/z=265.1$   $[M+H]^+$ 。



中間物 XIX-1 ( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$  ;  $R^4$  及  $R^5=H$ ) : 以 [(R)-1-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺 (中間物 XVIII-1) (7.1 g, 17.7 mmol) 為起始物, 獲得呈淺棕色油狀產物 (R)-3-胺基-3-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-丁-1-醇 (4.75 g)。MS (ISP):  $m/z=298.2$   $[M+H]^+$  及  $300.2$   $[M+2+H]^+$ 。

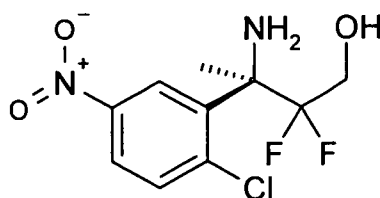


中間物 XIX-2 ( $R^2=F$  ;  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5=Me$ ) : 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-1-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-3-羥基-1,3-二甲基-丁基]-醯胺 (中間物 XVIII-2) (2.9 g, 6.7 mmol) 為起始物, 獲得呈白色固體狀產物 (R)-4-胺基-4-(5-溴-2-氟-苯基)-3,3-二氟-2-甲基-戊-2-醇 (1.44 g)。MS (ISP):  $m/z=326.2$   $[M+H]^+$  及  $328.2$   $[M+2+H]^+$ 。



中間物 IX-2 ( $R^{2a}$  及  $R^{2b}=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-2,2-二氟-1-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-3-羥

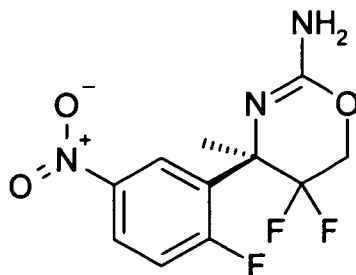
基-1-甲基-丙基]-醯胺為起始物，獲得呈淡黃色油狀產物 (R)-3-胺基-3-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-2,2-二氟-丁-1-醇 (116 mg)。MS (ISP):  $m/z=283.1$   $[M+H]^+$ 。



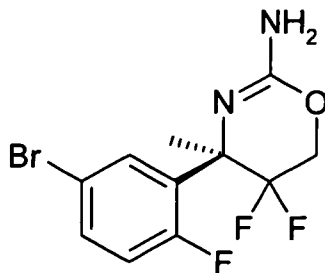
中間物 IX-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): 以 (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-2,2-二氟-1-(2-氯-5-硝基-苯基)-3-羥基-1-甲基-丙基]-醯胺 (1.87 mmol) 為起始物，獲得呈淡黃色固體狀產物 (R)-3-胺基-3-(2-氯-5-硝基-苯基)-2,2-二氟-丁-1-醇 (455 mg)。MS (ISP):  $m/z=281.1$   $[M+H]^+$ 。

#### 一般程序 E: 中間物胺基嘮啡 X 及 XX 之合成

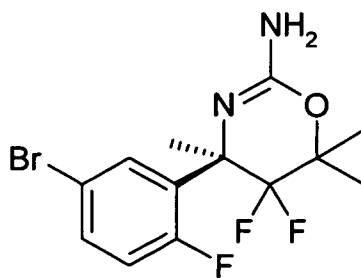
在 23°C 下氫氣氛圍下向胺基醇 IX 或 XIX (8.4 mmol) 於乙醇 (40 ml) 中之溶液添加溴化氫 (1.33 g, 12.6 mmol) 且在 85°C 下在密封管中攪拌淡黃色反應溶液 24 小時。冷卻至 23°C，向反應混合物添加一些冰，接著用 DCM/水/ $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液 (pH=8) 萃取。經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機層，過濾且蒸發得到粗產物，其未經進一步純化使用於下一步驟中，或藉由矽膠層析 (使用正庚烷與乙酸乙酯之混合物作為溶離劑) 純化得到純胺基嘮啡 X 或 XX。



中間物 X-1( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-3-胺基-2,2-二氟-3-(2-氟-5-硝基-苯基)-丁-1-醇(中間物 D1)(1.5 g , 5.7 mmol) 為起始物, 獲得呈淡黃色固體狀產物 (R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咭-2-基胺(1.3 g) 。 MS (ISP):  $m/z=290.2$   $[M+H]^+$  。

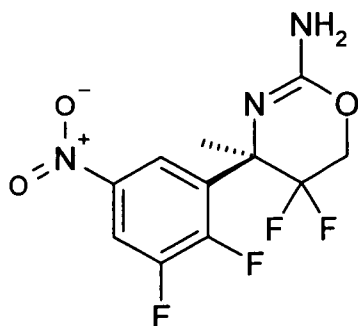


中間物 XX-1( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$  ;  $R^4$  及  $R^5=H$ ) : 以 (R)-3-胺基-3-(5-溴-2-氟-苯基)-2,2-二氟-丁-1-醇(中間物 XIX-1)(2.5 g , 8.4 mmol) 為起始物, 獲得呈淡黃色油狀產物 (R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咭-2-基胺 (2.36 g) 。 MS (ISP):  $m/z=323.1$   $[M+H]^+$  及  $325.1$   $[M+2+H]^+$  。

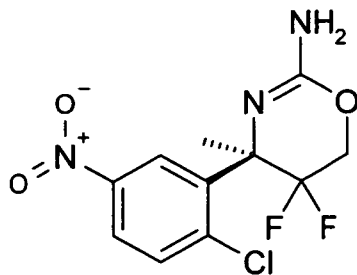


中間物 XX-2( $R^2=F$  ;  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5=Me$ ) : 以 (R)-4-胺基-4-(5-溴-2-氟-苯基)-3,3-二氟-2-甲基-戊-2-醇(中間物 XIX-2) (0.76 g , 2.3 mmol) 為起始物, 獲得呈無色油狀產物 (R)-4-

(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(0.77 g)。MS (ISP):  $m/z=351.1$   $[M+H]^+$  及  $353.1$   $[M+2+H]^+$ 。



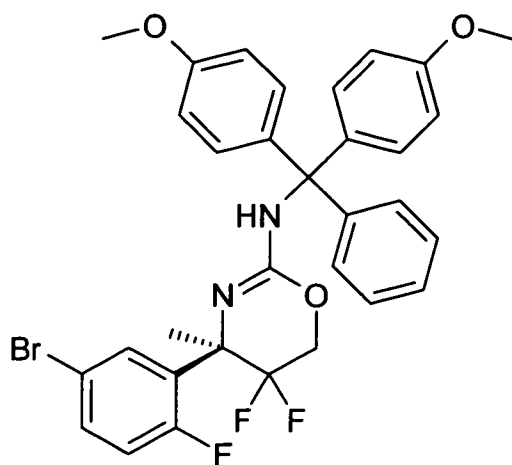
中間物 X-2( $R^{2a}$  及  $R^{2b}=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-3-胺基-3-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-2,2-二氟-丁-1-醇(0.41 mmol)(中間物 IX-2)為起始物，獲得呈淡黃色油狀產物 (R)-5,5-二氟-4-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(100 mg)。MS (ISP):  $m/z=308.1$   $[M+H]^+$ 。



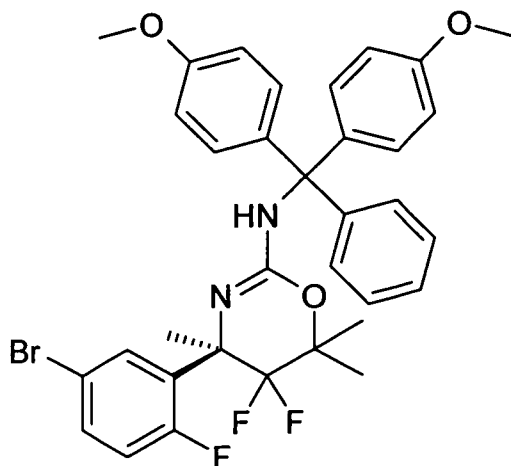
中間物 X-3( $R^2=Cl$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-3-胺基-3-(2-氯-5-硝基-苯基)-2,2-二氟-丁-1-醇(1.60 mmol)為起始物，獲得呈無色膠狀產物 (R)-4-(2-氯-5-硝基-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(400 mg)。MS (ISP):  $m/z=306.1$   $[M+H]^+$ 。

一般程序 F : 中間物 DMTr 保護之胺基嘔咩 XXI 之合成

在 0°C 下向胺基嘧啶 XX(2.4 mmol)及三乙胺 (0.66 ml, 4.8 mmol)於二氯甲烷 (25 ml)中之溶液添加 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯 (DMTr-Cl)(0.89 g, 2.6 mmol)且在 23°C 下攪拌綠色反應混合物 2 小時。用水萃取，接著經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機層，過濾且蒸發得到粗產物，用正庚烷及乙酸乙酯藉由矽膠管柱層析純化得到純 DMTr 保護之胺基嘧啶 XXI。



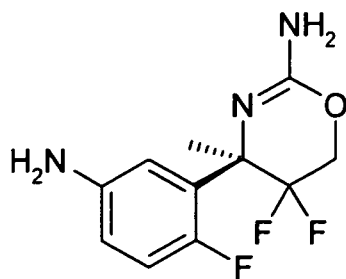
中間物 XXI-1(R<sup>2</sup>=F ; R<sup>3</sup>=Me ; R<sup>4</sup>及 R<sup>5</sup>=H)：以 (R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘧啶-2-基胺 (中間物 XX-1)(0.77 g, 2.4 mmol)為起始物，獲得呈白色泡沫狀產物 [雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘧啶-2-基]-胺 (1.11 g)。MS (ISP): m/z=625.3 [M+H]<sup>+</sup> 及 627.4 [M+2+H]<sup>+</sup>。



中間物 XXI-2 ( $R^2 = F$ ;  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5 = Me$ )：以 (R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺 (中間物 XX-2) (0.77 g, 2.2 mmol) 為起始物，獲得呈白色泡沫狀產物 [雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基]-胺 (1.10 g)。MS (ISP):  $m/z = 653.3$  [ $M+H$ ] $^+$  及 655.3 [ $M+2+H$ ] $^+$ 。

#### 一般程序 G1：中間物二胺 XI 之合成 (自硝基化合物 X)

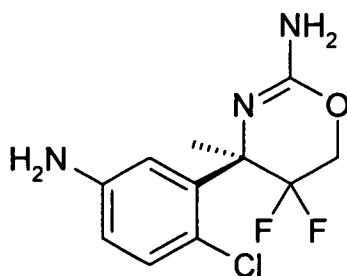
在 23°C 下惰性氛圍下向硝基化合物 X (4.47 mmol) 於乙醇 (35 ml) 中之溶液添加披鉑碳 (10% Pd/C, 238 mg, 5 莫耳%) 且在 23°C 下氫氣氛圍 (氣球) 下攪拌混合物 1 小時。濾除催化劑且用乙醇洗滌 2 次。在減壓下移除溶劑得到呈粗產物狀中間物二胺 XI，其在未經進一步純化情況下使用。



中間物 XI-1( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 X-1)(1.29 g, 4.47 mmol)為起始物, 獲得呈無色泡沫狀產物 (R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(1.14 g)。MS (ISP):  $m/z=260.1$   $[M+H]^+$ 。

中間物 XI-2( $R^{2a}$  及  $R^{2b}=F$  ;  $R^3=Me$ ) : 以 (R)-5,5-二氟-4-(2,3-二氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 X-2)(0.33 mmol)為起始物, 獲得呈黃色膠狀產物 (R)-4-(5-胺基-2,3-二氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(57 mg)。MS (ISP):  $m/z=278.1$   $[M+H]^+$ 。

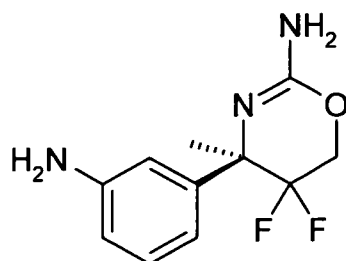
#### 中間物 XI-3( $R^2=Cl$ ; $R^3=Me$ )之合成



在氫氣惰性氛圍下, 在  $0^{\circ}\text{C}$  下用拉尼鎳(Raney nickel; 50%於水中, 0.07 ml)處理 (R)-4-(2-氯-5-硝基-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 X-3)(50 mg, 0.16 mmol)於四氫呋喃(1 ml)中之溶液。在  $0^{\circ}\text{C}$  下氫氣氛圍下攪拌混合物15分鐘。濾除催化劑且在減壓下蒸發濾液, 得到呈黃色油狀 (R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(42 mg, 理論值之

93%)，其在未經進一步純化情況下使用。MS (ISP):  $m/z=276.1$   $[M+H]^+$ 。

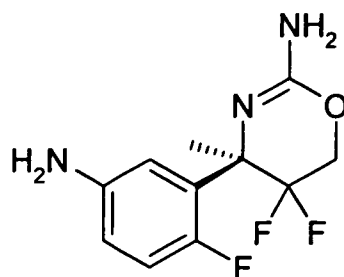
中間物 XI-4 ( $R^2=H$  ;  $R^3=Me$ ) 之合成



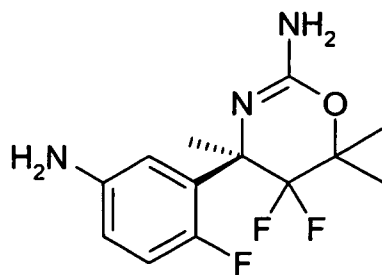
以 (R)-4-(2-氯-5-硝基-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基胺 (中間物 X-3) (0.33 mmol) 為起始物且根據一般程序 G1，獲得呈泡沫狀產物 (R)-4-(3-胺基-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基胺 (65 mg)。MS (ISP):  $m/z=242.3$   $[M+H]^+$ 。

一般程序 G2：中間物二胺 XI 之合成 (自二苯甲酮亞胺 XXII)

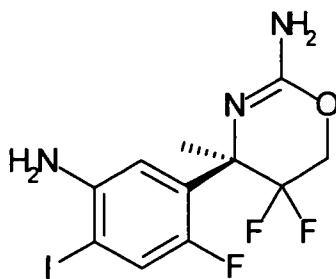
在 23°C 下向中間物二苯甲酮亞胺 XXII (1.6 mmol) 於二氯甲烷 (24 ml) 中之溶液添加三氟乙酸 (TFA) (6 ml)，使混合物立即變為橙色溶液。1 小時後，質譜分析顯示不存在三苯甲基但仍然存在二苯甲酮亞胺。接著添加 1 M HCl (10 ml) 及 1,4-二噁烷 (40 ml) 且在 23°C 下有力攪拌混合物 1-18 小時。傾入 1 M  $Na_2CO_3$  溶液中，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌有機層且經由  $Na_2SO_4$  乾燥。在真空中移除溶劑得到綠色油，用  $SiO_2-NH_2$  層析 (用二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 19:1) 純化得到純中間物二胺 XI。



中間物 XI-1 ( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$  ;  $R^4$  及  $R^5=H$ ) : 以 {(R)-4-[5-(二苯亞甲基-胺基)-2-氟-苯基]-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基}-[雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-胺 (中間物 XXII-1) (1.15 g, 1.6 mmol) 為起始物, 獲得呈灰白色泡沫狀產物 (R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基胺 (0.34 g)。MS (ISP):  $m/z=260.1$   $[M+H]^+$ 。



中間物 XI-2 ( $R^2=F$  ;  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5=Me$ ) : 以 {(R)-4-[5-(二苯亞甲基-胺基)-2-氟-苯基]-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基}-[雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-胺 (中間物 XXII-2) (1.29 g, 1.7 mmol) 為起始物, 獲得呈灰白色泡沫狀產物 (R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁嗪-2-基胺 (0.365 g)。MS (ISP):  $m/z=288.0$   $[M+H]^+$ 。

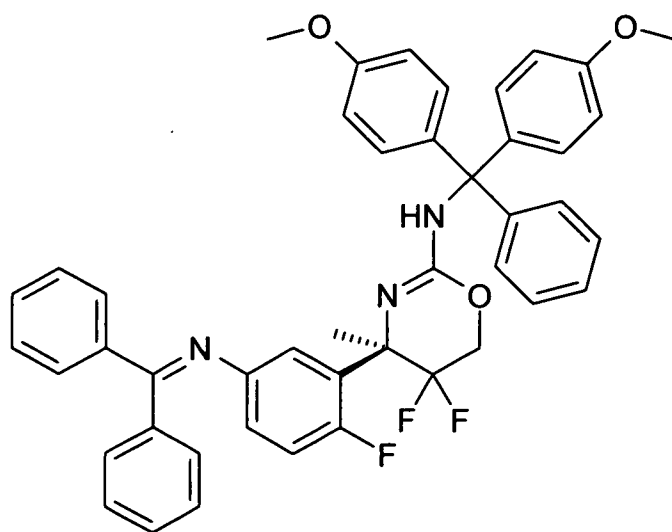


中間物 XI-3 ( $R^{2a}=F$  ;  $R^{2b}=I$  ;  $R^3=Me$  ;  $R^4$  及  $R^5=H$ ) : 在室溫下用過氧化氫水溶液 (35% , 0.19 ml , 2.1 mmol) 處理 (R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺 (中間物 XI-1) (500 mg , 1.9 mmol) 及碘化銨 (308 mg , 2.1 mmol) 於乙酸 (9.6 ml) 中之溶液。攪拌隔夜後，遺留 50% 起始物質。添加另一當量之碘化銨及過氧化氫且繼續在室溫下攪拌隔夜。對於處理，過濾反應混合物，用硫代硫酸鈉處理濾液，接著用乙酸乙酯 (3x) 萃取。用碳酸氫鈉飽和溶液洗滌經合併有機層，接著經由硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。為消除殘餘乙酸，將粗產物溶解於二氯甲烷中且再用碳酸氫鈉飽和溶液萃取。藉由用 Isolute 急驟  $NH_2$  管柱進行層析 (使用庚烷/乙酸乙酯 = 100/0 至 0/100 之梯度作為溶離劑) 來純化粗產物。獲得呈黃色固體狀 (R)-4-(5-胺基-2-氟-4-碘-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺 (415 mg , 理論值之 56%)。MS (ISP):  $m/z=386.0$   $[M+H]^+$ 。

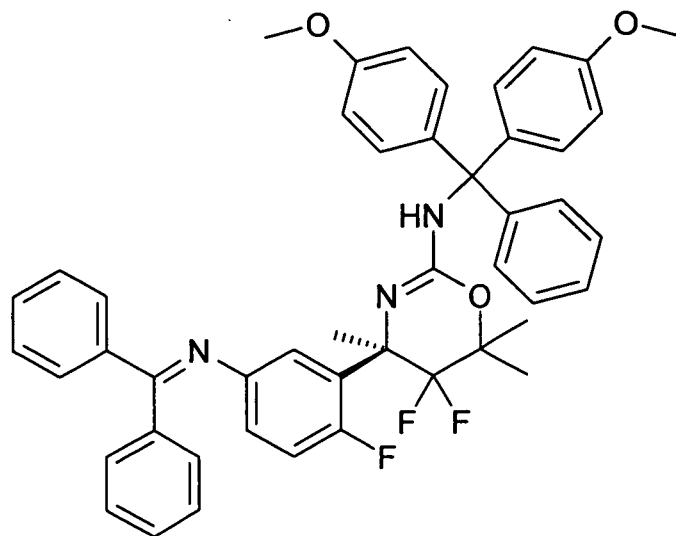
#### 一般程序 H：中間物二苯甲酮亞胺 XXII 之合成

在氬氣下向密封管中添加 DMTr 保護之胺基噁吡 XXI (1.8 mmol) 於甲苯 (20 mL) 中之溶液、第三丁醇鈉 (507 mg , 5.3 mmol)、2-二-第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯 (*t*-Bu X-

phos)(75 mg, 10 莫耳 %) 及 參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)((dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>.CHCl<sub>3</sub>)(55 mg, 3 莫耳 %)。最終經由注射器添加二苯甲酮亞胺(0.59 ml, 3.5 mmol)。在氫氣下密封管子且在 105°C 下攪拌混合物 2-18 小時。用乙酸乙酯及水萃取棕色溶液。用鹽水洗滌有機層，經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發得到棕色殘餘物，用正庚烷及乙酸乙酯藉由矽膠管柱層析純化得到純中間物二苯甲酮亞胺 XXII。



中間物 XXII-1(R<sup>2</sup>=F; R<sup>3</sup>=Me; R<sup>4</sup>及 R<sup>5</sup>=H)：以 [雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基]-胺(中間物 XXI-1)(1.1 g, 1.8 mmol)為起始物，獲得呈淺棕色泡沫狀產物 {(R)-4-[5-(二苯亞甲基-胺基)-2-氟-苯基]-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基}-[雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-胺(1.15 g)。MS (ISP): m/z=726.4 [M+H]<sup>+</sup>。



中間物 XXII-2 ( $R^2 = F$ ;  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5 = Me$ )：以 [雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-4-(5-溴-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基]-胺 (中間物 XXI-2) (1.1 g, 1.7 mmol) 為起始物，獲得呈淺棕色泡沫狀產物 {(R)-4-[5-(二苯亞甲基-胺基)-2-氟-苯基]-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基}-[雙-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-胺 (1.29 g)。MS (ISP):  $m/z = 754.5$   $[M+H]^+$ 。

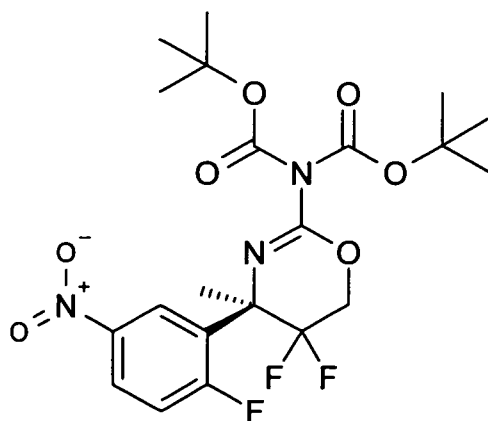
#### 一般程序 I：鹽胺 I 之合成

在  $0^\circ\text{C}$  下向羧酸 (0.23 mmol) 於甲醇 (5 ml) 中之溶液添加氯化 4-(4,6-二甲氧基[1.3.5]三吡-2-基)-4-甲基嗎福啉鎂水合物 (DMTMM) (80 mg, 0.27 mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌無色溶液 30 分鐘，接著在  $0^\circ\text{C}$  下經由注射器逐滴添加中間物二胺 XI (0.21 mmol) 於甲醇 (5 ml) 中之溶液。在  $23^\circ\text{C}$  下攪拌反應混合物 18-60 小時。傾入 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液中，用二氯甲烷萃取，用鹽水洗滌有機層且經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。在真空中移除溶劑得到淺棕色油，用含 0-10% 甲醇之二氯甲烷藉由矽

膠管柱層析純化得到純醯胺I。

一般程序J：中間物二-Boc保護之胺基嘮啉XXIII之合成

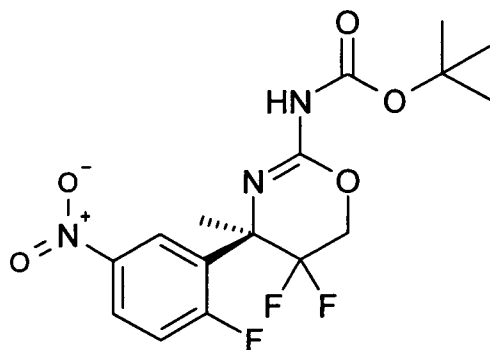
用三乙胺 (3.16 ml, 22.7 mmol) 處理胺基嘮啉X (8.7 mmol) 於四氫呋喃 (87 ml) 中之溶液。攪拌溶液5分鐘，接著相繼添加二碳酸二-第三丁酯 (3.99 g, 18.3 mmol) 及4-二甲基胺基-吡啶 (0.32 g, 2.61 mmol)。在室溫下攪拌混合物且在反應過程後進行薄層層析 (戊烷:乙酸乙酯=1:1)。2小時後，在減壓下蒸發反應混合物。藉由矽膠急驟層析 (使用庚烷及乙酸乙酯之梯度作為溶離劑) 純化粗產物得到二-經保護之胺基嘮啉XXIII。



中間物 XXIII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  及  $R^5=H$ )：以 (R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-2-基胺 (中間物 X-1) (2.52 g, 8.7 mmol) 為起始物，獲得呈白色結晶固體狀產物 [(R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-2-基]-二胺基甲酸二-第三丁酯 (3.48 g)。MS (ISP):  $m/z=490.2$   $[M+H]^+$ , 334.2  $[M-Boc-第三丁基+H]^+$ 。

### 一般程序 K：中間物 Boc 保護之胺基嘮啉 XXIV 之合成

冷卻胺基嘮啉 XXXIII (4.5 mmol) 於二氯甲烷 (9 ml) 中之溶液至 0°C 且逐滴用三氟乙酸 (0.69 ml, 9 mmol) 處理。在 0°C 下攪拌溶液隔夜。將反應混合物升溫至室溫。為完成轉化，再次冷卻反應混合物至 0°C，添加另一當量之三氟乙酸且將混合物升溫至室溫。4 小時後，將溶液傾入碳酸氫鈉飽和溶液中，接著用乙酸乙酯萃取。經由硫酸鈉乾燥經合併有機層且蒸發。藉由矽膠急驟層析 (使用庚烷及乙酸乙酯之梯度作為溶離劑) 純化粗產物得到胺基嘮啉 XXIV 以及起始物質及胺基嘮啉 X。

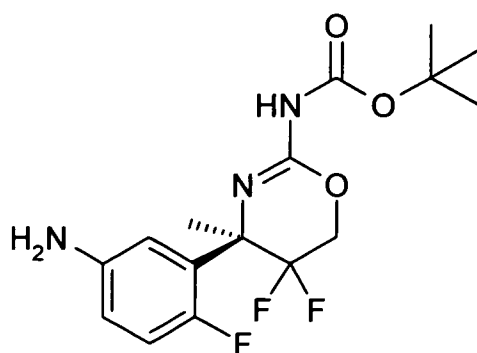


中間物 XXIV-1 ( $R^2 = F$ ;  $R^3 = Me$ ;  $R^4$  及  $R^5 = H$ )：以 [(R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-2-基]-二胺基甲酸二-第三丁酯 (中間物 (XXIII-1) (2.2 g, 4.5 mmol) 為起始物，獲得呈白色泡沫狀產物 [(R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-2-基]-胺基甲酸第三丁酯 (0.96 g)。MS (ISP):  $m/z = 388.1$  [ $M-H$ ]<sup>-</sup>。

一般程序 L：中間物二胺 XXV 之合成 (自硝基化合物

## XXIV)

在 23℃ 下惰性氬圍下向硝基化合物 XXIV(3.42 mmol)(中間物 XXIII-1)於乙醇(33 ml)及四氫呋喃(33 ml)之混合物中之溶液添加披鉍碳(133 mg, 1.25 mmol)。將混合物抽真空且用氬沖洗3次，接著攪拌隔夜。完成後，過濾混合物且在減壓下濃縮。使用庚烷及乙酸乙酯之梯度作為溶離劑藉由急驟層析純化粗產物得到 Boc 保護之二胺 XXV。



中間物 XXV-1( $R^2=F$  ;  $R^3=Me$  ;  $R^4$  及  $R^5=H$ )：以 [(R)-5,5-二氟-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(1.33 g, 3.42 mmol)為起始物，獲得呈白色泡沫狀產物 [(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(0.83 g)。MS (ISP):  $m/z=358.0$   $[M-H]^+$ 。

以下實例具有鹼基。視反應及純化條件而定，其經分離為游離鹼形式或鹽形式，或游離鹼與鹽形式兩者。

## 實例 1

5-氟-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=399.2$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 2

5-氟-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=383.2$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 3

3-氟-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=399.1$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 4

3,5-二氟-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS

(ISP):  $m/z=401.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 5

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈淡黃色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=467.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 6

3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=433.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 7

3-氯-5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-氯-5-氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=417.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 8

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-

### 二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=433.2 [M+H]^+$ 。

### 實例 9

#### 吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=365.2 [M+H]^+$ 。

### 實例 10

#### 3-氟-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=383.2 [M+H]^+$ 。

### 實例 11

#### 5-氟基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺及實例 11a) 5-氟基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=390.2$   $[M+H]^+$ 。在溶解於乙醇中且接著用鹽酸 (1 N)處理並蒸發後，再將殘餘物溶解於水中且蒸發。獲得呈白色固體狀 5-氟基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽。

### 實例 12

**5-氟-嘔咩-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟-嘔咩-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=400.0$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 13

**5-氟-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟-3-甲基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=413.3$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 14

**5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二**

**氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=463.2$   $[M+H]^+$ 。

**實例 15**

**5-氯-3-氟-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氯-3-氟-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=463.2$   $[M+H]^+$ 。

**實例 16**

**5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸之縮合產生呈無色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=434.2$   $[M+H]^+$ 。

**實例 17**

**5-三氟甲基-吡咩-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-三氟甲

基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈無色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=434.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 18

4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸之縮合產生呈無色非結晶物質狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=402.3$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 19

5-氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=427.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 20

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺及實例 20a) 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-2)與 3-氯-5-

三氟甲基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=495.1$   $[M+H]^+$ 。用含鹽酸之二噁烷(4N)處理標題化合物後，蒸發且用乙醚濕磨，獲得呈白色固體狀3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽。

### 實例 21

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物XI-2)與5-氟基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈灰白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=418.2$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 22

3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺及實例22a) 3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物XI-2)與3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸之縮合產生3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，在用含鹽酸之二噁烷(4 N)處理

後，蒸發且用乙醚濕磨，得到呈白色固體狀標題化合物。

MS (ISP):  $m/z=452.1 [M+H]^+$ 。

### 實例 23)

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺及實例 23a) 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-2-基胺(中間物 XI-2)與 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，在用含鹽酸之二噁烷(4 N)處理後，蒸發且用乙醚濕磨，得到呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=461.2 [M+H]^+$ ,  $463.1 [M+2+H]^+$ 。

### 實例 24

5-氯-3-氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-氯-3-氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=445.2 [M+H]^+$ ,  $447.2 [M+2+H]^+$ 。

### 實例 25

5-三氯甲基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啡-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-2)與5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。  
MS (ISP):  $m/z=461.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 26

5-氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-2)與5-氟甲氧基-吡啶-2-甲酸(CAS1174321-03-9，WO2009091016)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=441.3$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 27)

5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-2)與5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸(CAS1174323-34-2，WO2009091016)之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=459.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 28

5-(2,2-二氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三

甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 (CAS1097730-45-4 , WO2009091016)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。  
MS (ISP):  $m/z=473.1$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 29

5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=491.2$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸：

a) 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯

在氮氣氛圍下，在室溫下用氫化鈉(於油中之 55% 分散液，64 mg)處理 5-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯(200 mg，1.31 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2 ml)中之溶液。在氣體形成停止後，冷卻懸浮液至 0°C 且添加三氟-甲磺酸 2,2,2-三氟-乙酯(364 mg，1.57 mmol)。在室溫下攪拌 2 小時後，遺留約 50% 起始物質。再添加 364 mg 三氟-甲磺酸 2,2,2-三氟-乙酯且 30 分鐘後反應完成。對於處理，用碳酸鈉飽和溶液處理反應混合物，接著用乙酸乙酯(3x)萃取。用鹽水洗滌經合併有機層，經由硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。藉由矽膠層析(使用庚烷與乙酸乙酯之 3:1 混合物作為溶離劑)純化粗產

物。獲得呈白色固體狀5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯(216 mg, 理論值之70%)。MS (ISP):  $m/z=236.3$   $[M+H]^+$ 。

b) 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸

在氮氣氛圍下，用氫氧化鋰單水合物(78 mg, 1.84 mmol)於甲醇(0.1 ml)中之溶液處理5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯(216 mg, 0.92 mmol)於甲醇(1 ml)中之溶液。攪拌2小時後，在減壓下蒸發反應混合物。用鹽酸(1 N)處理殘餘物，過濾固體物料，接著用水洗滌，最終在高度真空下乾燥。獲得呈白色固體狀5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(125 mg, 理論值之61%)。

### 實例 30

5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺及實例 30a) 5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸之縮合產生 5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，在用含鹽酸之二噁烷(4 N)處理後，蒸發且用乙醚濕磨，得到呈灰白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=523.3$

$[M+H]^+$ 。

按如下獲得5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸：

a) 5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯

用碳酸鉀(5.415 g, 39.2 mmol)及三氟-甲磺酸2,2,3,3-四氟丙酯處理5-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯(2.0 g, 13.1 mmol)於丙酮(40 ml)中之溶液。在室溫下攪拌4小時後，用乙醚稀釋懸浮液。過濾後，蒸發溶液且藉由矽膠層析(使用庚烷/乙酸乙酯=100:0至30:70之梯度作為溶離劑)純化黃色固體。獲得呈淡黃色固體狀5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯(3.49 g, 理論值之76%)。MS (ISP):  $m/z=468.1$   $[M+H]^+$ 。

b) 5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸

以與實例29b)中所描述類似之方式，用氫氧化鋰進行之5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯之水解產生呈淡黃色固體狀標題化合物(理論值之94%)。MS (ISP):  $m/z=253$   $[M]^+$ 。

### 實例31

N-[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-6-環丙基甲氧基-菸鹼醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物XI-2)與6-環丙基甲氧基-菸鹼酸(CAS1019546-29-2, WO2008130320)之縮合產生呈淡黃色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=463.2$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 32

5-氯-嘓啉-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-氯-嘓啉-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=428.2$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 33

5-三氯甲基-嘓啉-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-三氯甲基-嘓啉-2-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=462.2$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 34

5-甲基-吡咩-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-甲基-吡咩-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=408.3$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 35

5-三氯甲基-吡咩-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘓咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺及實例

35a) 5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啶-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序I，(R)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啶-2-基胺(中間物 XI-2)與5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈淡黃色泡沫狀標題化合物。用含鹽酸之二噁烷(4 N)處理後，蒸發且用乙醚濕磨，獲得呈淡黃色固體狀5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啶-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽。MS (ISP):  $m/z=462.2$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 36

5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啶-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啶-2-基胺(中間物 XI-2)與5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=464.3$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸：

用環丙基-甲醇(1.15 ml, 14.1 mmol)及粉末狀氫氧化鉀(2.12 g, 37.8 mmol)處理5-氟-吡啶-2-甲酸(1.5 g, 9.46 mmol)於無水二甲基亞碲(5 ml)中之溶液。在微波管中80℃下輻照混合物45分鐘。為完成轉化，再在80℃下繼續輻射45分鐘。對於處理，用檸檬酸溶液(10%)淬滅反應混合物，接著相繼用乙酸乙酯(5×30 ml)及甲醇與二氯甲烷之

20:80 混合物 (200 ml) 萃取。經由硫酸鈉乾燥經合併有機層，在減壓下蒸發且最終冷凍乾燥以移除殘餘二甲基亞碲。藉由二氧化矽急驟層析進一步純化得到呈灰白色固體狀 5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸 (1.83 g，理論值之 27%)。MS (ISP):  $m/z=195$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 37

6-氯-噻吡啶-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吡啶-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺及實例 37a) 6-氯-噻吡啶-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吡啶-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺鹽酸鹽

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吡啶-2-基胺 (中間物 XI-2) 與 6-氯-噻吡啶-3-甲酸之縮合產生 6-氯-噻吡啶-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吡啶-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺，在用含鹽酸之二噁烷 (4 N) 處理後，蒸發且用乙醚濕磨，得到呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=428.2$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 38

1-二氯甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吡啶-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吡啶-2-基胺 (中間物 XI-2) 與 1-二氯甲基-1H-吡啶-3-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=432.2$ 。

## 實例 39

3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=424.1$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 40

5-環丙基乙炔基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-環丙基乙炔基-吡啶-2-甲酸(CAS1174322-62-3，WO2009091016)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=429.3$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 41

5-二氯甲氧基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-二氯甲氧基-吡啶-2-甲酸(CAS1174323-34-2，WO2009091016)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=431.3$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 42

5-氟甲氧基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟甲氧基-吡啶-2-甲酸(CAS1174321-03-9，WO2009091016)之縮合產生呈無色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=413.3$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 43

5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[實例 30a)，b)]之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=495.2$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 44

5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=513.1$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得 5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸：

a) 以與實例30a)中所描述類似之方式，5-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯與碳酸鉀及三氟-甲磺酸2,2,3,3,3-五氟丙酯之烷基化作用產生呈淡黃色油狀5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯。MS (ISP):  $m/z=285$   $[M]^+$ 。

b) 以與實例30b)中所描述類似之方式，用氫氧化鋰進行之5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯之水解產生呈白色固體狀5-(2,2,3,3,3-五氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸。MS (ISP):  $m/z=271$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 45

5-(2,2-二氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與5-(2,2-二氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(CAS1097730-45-4，WO2009091016)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=445.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 46

5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(實例36)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=436.2$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 47

5-氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 48

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=434.1$   $[M+H]^+$ ,  $436.1$   $[M+2+H]^+$ 。

## 實例 49

5-氯基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4,5-二氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2,3-二氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-2)與 5-氯基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈淡黃色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=408.3$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 50

5-氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-3)與 5-氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈灰白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=415.2 [M+H]^+$ ,  $417.1 [M+2+H]^+$ 。

#### 實例 51

5-氟基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-3)與 5-氟基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈灰白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=406.3 [M+H]^+$ 。

#### 實例 52

5-氯-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(3-胺基-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-4)與 5-氯-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈灰白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=381.2 [M+H]^+$ 。

#### 實例 53

5-氟基-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(3-胺基-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-4)與 5-氟基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈灰白色固體狀標題化合物。MS (ISP):

$m/z=372.1$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 54

3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-鹽胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸之縮合產生標題化合物。MS (ISP):  $m/z=463.1$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸：

a) 在 22°C 下向 3-羥基-吡啶-2-甲酸甲酯 (200 mg, 1.3 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (2.0 ml) 中之溶液添加氫化鈉 (55% 於油中, 64 mg) 且持續攪拌直至氣體逸出停止。冷卻懸浮液至 0°C 並用三氟甲烷磺酸三氟乙酯 (728 mg) 處理且在 22°C 下持續攪拌 2 小時。將混合物分配於碳酸氫鈉飽和溶液與乙酸乙酯之間，且乾燥並蒸發有機層。藉由二氧化矽層析(使用正庚烷及乙酸乙酯 (3:1) 作為溶離劑) 純化殘餘物，得到呈淺綠色油狀 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯。質量(計算值)  $C_9H_8F_3NO_3$  [235.16]; (實驗值)  $[M+H]^+=236$ 。

b) 用氫氧化鋰 (78 mg, 3.3 mmol) 於水 (0.1 ml) 中之溶液處理 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (216 mg, 0.9 mmol) 於甲醇 (1 ml) 中之溶液且在 22°C 下持續攪拌 2 小時。蒸發溶液且以 1 N 鹽酸水溶液濕磨殘餘物。過濾懸浮液，用水洗滌殘餘物且乾燥，得到呈無色固體狀 3-(2,2,2-三氟-乙

氧基)-吡啶-2-甲酸。質量(計算值)  $C_8H_6F_3NO_3$  [221.14];  
(實驗值)  $[M-H]^- = 220$ 。

#### 實例 55

噁唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺(中間物 XI-1)與噁唑-4-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z = 353.3$   $[M-H]^-$ 。

#### 實例 56

2-乙基-噁唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺(中間物 XI-1)與2-乙基-噁唑-4-甲酸之縮合產生呈棕色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z = 383.3$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 57

2-氯甲基-噁唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺(中間物 XI-1)與2-氯甲基-噁唑-4-甲酸之縮合產生呈無色黏稠油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z = 403.3$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 58

2-甲基-噁唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺(中間物 XI-1)與 2-甲基-噁唑-4-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=369.1$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 59

2,5-二甲基-噁唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺(中間物 XI-1)與 2,5-二甲基-噁唑-4-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=383.2$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 60

2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-2-基胺(中間物 XI-1)與 2-甲基-5-三氟甲基-噁唑-4-甲酸之縮合產生呈無色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=437.1$   $[M+H]^+$ 。

## 實例 61

4-甲基-異噁唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]噁吡-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-甲基-異嘔唑-3-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=369.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 62

5-異丙基-嘔唑-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-異丙基-嘔唑-4-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=397.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 63

1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與 1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=368.1$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 64

1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。

MS (ISP):  $m/z=404.3$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 65

**4-氯-2H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-氯-2H-吡唑-3-甲酸之縮合產生標題化合物。MS (ISP):  $m/z=388.1$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 66

**4-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(CAS82231-51-4；B. Pelcman 等人，WO2006032851)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=368.1$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 67

**4-氯-5-環丙基-2H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-氯-5-環丙基-2H-吡唑-3-甲酸之縮合產生呈白色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=428.3$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得 4-氯-5-環丙基-2H-吡唑-3-甲酸：

a) 在 0°C 下向 5-環丙基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (202 mg) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 ml) 中之溶液添加 N-氯丁二醯亞胺 (199 mg) 且在 22°C 下持續攪拌 15 小時。對於處理，將混合物分配於水與乙酸乙酯之間，乾燥有機層，蒸發且藉由二氧化矽層析 (使用正庚烷與乙酸乙酯之 8:1 混合物作為溶離劑) 純化殘餘物，得到呈淺黃色液體狀 4-氯-5-環丙基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (215 mg)。MS (ISP):  $m/z=215.2$   $[M+H]^+$ 。

b) 在 22°C 下向 4-氯-5-環丙基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (210 mg) 於二噁烷 (4 ml) 中之溶液添加氫氧化鈉溶液 (3.0 M, 0.65 ml)，且在 22°C 下持續攪拌 15 小時並在 60°C 下攪拌 3 小時。對於處理，將混合物分配於鹽酸水溶液 (1.0 M) 與乙酸乙酯之間，乾燥有機層且蒸發，得到呈淺黃色固體狀標題化合物 (161 mg)。MS (ISP):  $m/z=184.8$   $[M-H]^-$ 。

### 實例 68

4-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺 (中間物 XI-1) 與 4-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸之縮合產生標題化合物。MS (ISP):  $m/z=452.1$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 69

5-乙基-嘔咩-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基

**-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺甲酸鹽**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-乙基-嘔咩-4-甲酸(CAS898227-93-5)之縮合且在經由製備型 HPLC 純化後產生呈無色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=383.1 [M+H]^+$ 。

**實例 70****5-環丙基-嘔咩-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺甲酸鹽**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-環丙基-嘔咩-4-甲酸(CAS917828-31-0)之縮合且在經由製備型 HPLC 純化後產生呈無色泡沫狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=395.1 [M+H]^+$ 。

**實例 71****4-氟-1-二氟甲基-1H-吡咩-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺**

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-氟-1-二氟甲基-1H-吡咩-3-甲酸(CAS917828-31-0)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=438.1 [M+H]^+$ 。

按如下獲得 4-氟-1-二氟甲基-1H-吡咩-3-甲酸：

a) 1-二氟甲基-1H-吡咩-3-甲酸甲酯

冷卻 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (CAS925179-02-8) (500 mg, 3.1 mmol) 於甲醇 (18 ml) 中之溶液至 0°C 且用硫酸 (98%, 0.2 ml, 3.1 mmol) 處理。加熱混合物至回流保持 2 小時。對於處理，冷卻溶液且在減壓下濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯 (25 ml) 與水 (30 ml) 之間。分離有機層，用水洗滌直至水相顯示中性 pH。經由硫酸鈉乾燥後，在減壓下蒸發有機層。獲得呈無色液體狀 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (535 mg, 理論值之 99%)，其足夠純從而在未經進一步純化之情況下用於下一步驟。MS (ISP):  $m/z=177.1$   $[M+H]^+$ 。

b) 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

在 50°C 下加熱 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (535 mg, 3 mmol) 及 N-氯-丁二醯亞胺 (1.22 g, 9.1 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 ml) 中之混合物隔夜。冷卻反應混合物，傾入水 (20 ml) 中，接著用乙酸乙酯萃取。分離有機層，用水洗滌，經由硫酸鈉乾燥，最後在減壓下蒸發。藉由矽膠層析 (使用環己烷與乙酸乙酯之 3:1 混合物作為溶離劑) 純化淺黃色粗物質。獲得呈白色固體狀 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (540 mg, 理論值之 84%)。MS (ISP):  $m/z=209.9$   $[M]^+$ 。

c) 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸

在室溫下用氫氧化鋰 (135 mg, 5.6 mmol) 於水與甲醇 1:1 混合物 (12 ml) 中之溶液處理 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (540 mg, 2.6 mmol) 於四氫呋喃 (18 ml) 中之溶

液。1小時後反應完成且在減壓下蒸發溶劑。殘餘物溶解於水(10 ml)中且用鹽酸(2 M)酸化。用乙酸乙酯萃取，經由硫酸鈉乾燥有機層且在減壓下蒸發得到白色固體(555 mg)，用戊烷(10 ml)濕磨。過濾固體物質，用戊烷洗滌並乾燥。在減壓下乾燥後，獲得呈白色固體狀4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸(477 mg，理論值之95%)。MS (ISP):  $m/z=195.0$   $[M-H]^-$ 。

### 實例 72

吡啶-2,5-二甲酸5-醯胺2- $\{[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺\}$

根據程序I，(R)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-2-基胺(中間物XI-1)與5-胺甲醯基-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=408.3$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 73

N-[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-乙醯胺

根據程序I，(R)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-2-基胺(中間物XI-1)與乙酸之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=302.3$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 74

(RS)-2,2-二氟-環丙烷甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與(RS)-2,2-二氟-環丙烷甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。  
MS (ISP):  $m/z=364.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 75

1-三氟甲基-環丙烷甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 1-三氟甲基-環丙烷甲酸之縮合產生呈無色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=396.1$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 76

(R)-N-[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽

a) {(R)-5,5-二氟-4-[2-氟-5-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基胺基)-苯基]-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基}-胺基甲酸第三丁酯

在室溫下攪拌(R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙酸(CAS44864-47-3)(20 mg, 0.125 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(1 ml)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲錄(HATU)(66 mg, 0.167 mmol)及二異丙基乙胺(35 mg, 0.267 mmol)中之溶液45分鐘。接著，添加[(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩

-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(30 mg, 0.063 mmol)(中間物 XXV-1)且在室溫下持續攪拌隔夜。對於處理，向不完全反應物添加甲酸，將混合物分為兩部分且直接注射於製備型 HPLC 管柱上(使用水(+0.1%甲酸)/乙腈=90:10至5:95之梯度作為溶離劑)。獲得呈無色、非結晶固體狀{(R)-5,5-二氟-4-[2-氟-5-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基胺基)-苯基]-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基}-胺基甲酸第三丁酯(8 mg, 理論值之25%)。MS (ISP):  $m/z=500.2$   $[M+H]^+$ 。

b) (R)-N-[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽

在室溫下攪拌{(R)-5,5-二氟-4-[2-氟-5-((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙醯基-胺基)-苯基]-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基}-胺基甲酸第三丁酯(8 mg, 0.016 mmol)於2,2,2-三氟乙酸中之溶液1小時。接著，在減壓下蒸發反應混合物且保持處於高度真空下隔夜，得到定量產率之呈黃色油狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 77

4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔吩-2-基胺(中間物 XI-1)與4-氯-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酸(CAS512810-20-7)之縮合產生呈白色固

體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=416.3$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 78

4-氯-1-(2,2,2-三氯-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 4-氯-1-(2,2,2-三氯-乙基)-1H-吡唑-3-甲酸(CAS1006448-63-0)之縮合產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=470.2$   $[M+H]^+$ 。

#### 實例 79

2-氯甲基-嘔咩-4-甲酸 [3-((R)-2-胺基-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氯-苯基]-醯胺甲酸鹽

根據程序 I，(R)-4-(5-胺基-2-氯-苯基)-5,5-二氯-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-2-基胺(中間物 XI-1)與 2-氯甲基-嘔咩-4-甲酸之縮合且在藉由製備型 HPLC 純化後產生呈白色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=387.1$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得 2-氯甲基-嘔咩-4-甲酸：

a) 2-氯甲基-嘔咩-4-甲酸甲酯

用氟化四-正丁基銨(2.56 ml, 2.56 mmol)處理 2-(氯甲基)嘔咩-4-甲酸甲酯(CAS208465-72-9)(150 mg, 0.85 mmol)於乙腈(4.27 ml)中之溶液。藍色溶液變為橙色且在室溫下攪拌隔夜。對於處理，將反應混合物傾入水中且用乙酸乙酯萃取 2 次。用鹽水洗滌經合併有機層，經由硫酸

鈉乾燥且在減壓下濃縮。用急驟NH<sub>2</sub>管柱藉由層析(使用庚烷/乙酸乙酯=100/0至50/50之梯度作為溶離劑)純化粗物質。獲得呈白色固體狀2-氟甲基-嘮唑-4-甲酸甲酯(64 mg, 理論值之47%)。MS (ISP):  $m/z=160.1$   $[M+H]^+$ 。

b) 2-氟甲基-嘮唑-4-甲酸

以與實例71c)中所描述類似之方式, 用氫氧化鋰進行2-氟甲基-嘮唑-4-甲酸甲酯之水解產生呈白色固體狀標題化合物(理論值之70%)。MS (ISP):  $m/z=144.1$   $[M-H]^-$ 。

### 實例 80

呋喃-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I, (R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-2-基胺(中間物XI-1)與呋喃-2-甲酸之縮合且在藉由製備型HPLC純化後產生標題化合物。MS (ISP):  $m/z=354.4$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 81

5-硝基-呋喃-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺

根據程序I, (R)-4-(5-胺基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-2-基胺(中間物XI-1)與5-硝基-呋喃-2-甲酸(CAS645-12-5)之縮合且在藉由製備型HPLC純化後產生標題化合物。MS (ISP):  $m/z=399.3$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 82

(E)-N-[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘮啉-4-基)-4-氟-苯基]-3-呋喃-2-基-丙烯醯胺

根據程序 I，(R)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與(E)-3-呋喃-2-基-丙烯酸之縮合且在藉由製備型 HPLC 純化後產生標題化合物。MS (ISP):  $m/z=380.1$   $[M+H]^+$ 。

### 實例 83

5-氟基-1-氧-吡啶-2-甲酸 [3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-鹽胺

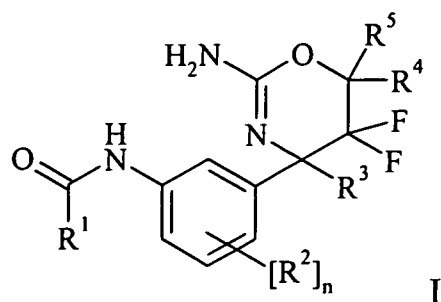
根據程序 I，(R)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-2-基胺(中間物 XI-1)與 5-氟基-1-氧-吡啶-2-甲酸之縮合產生呈淡黃色固體狀標題化合物。MS (ISP):  $m/z=406.2$   $[M+H]^+$ 。

按如下獲得 5-氟基-1-氧-吡啶-2-甲酸：

冷卻 5-氟基-吡啶-2-甲酸 (100 mg, 0.68 mmol) 於乙腈 (1.5 ml) 中之懸浮液至  $0^{\circ}\text{C}$ ，接著在  $0^{\circ}\text{C}$  -  $4^{\circ}\text{C}$  下用過氧化脲 (133 mg, 1.42 mmol) 及三氟乙酸酐 (289 mg, 1.38 mmol) 處理 64 小時。對於處理，將反應混合物傾入硫代硫酸鈉溶液 (10% 於水中, 10 ml) 中且攪拌 10 分鐘。用水稀釋後，過濾混合物且用水洗滌殘餘物。再次過濾經合併水層，接著用二氯甲烷萃取 3 次。經由硫酸鈉乾燥經合併有機層且蒸發並產生呈灰白色固體狀 5-氟基-吡啶-2-甲酸 (42 mg, 理論值之 38%)。再用二氯甲烷與乙醇之 9:1 混合物萃取水層，在經由硫酸鈉乾燥且蒸發後產生呈白色固體狀之另一純萃取份的標題化合物 (11 mg, 理論值之 10%)。MS (ISP):  $m/z=165.2$   $[M+H]^+$ 。

## 七、申請專利範圍：

### 1. 一種式I化合物，



其中

R<sup>1</sup> 選自由以下基團組成之群：

- i) 芳基；
- ii) 經 1-4 個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代之芳基；
- iii) 雜芳基；及
- iv) 經 1-4 個個別地選自醯胺基、氰基、氰基-低碳烷基、環烷基、環烷基-低碳烯基、環烷基-低碳炔基、環烷基-低碳烷基、環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷基及硝基之取代基取代之雜芳基；
- v) 低碳烷基；
- vi) 經 1-5 個個別地選自氰基、鹵素、羥基及低碳烷氧基之取代基取代之低碳烷基；

vii) 低碳烯基；

viii) 經 1-4 個個別地選自 氰基、 氰基-低碳烷基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低碳烷基、 雜芳基、 低碳烷氧基、 低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的低碳烯基；

ix) 環烷基；

x) 經 1-4 個個別地選自 氰基、 氰基-低碳烷基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低碳烷基、 低碳烷氧基、 低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的環烷基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；

ii) 鹵素；及

iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$R^5$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$n$  為 0、1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中

R<sup>1</sup> 選自由以下基團組成之群：

- i) 雜芳基；及
- ii) 經1-4個個別地選自鹼胺基、氰基、氰基-低碳烷基、環烷基、環烷基-低碳烯基、環烷基-低碳炔基、環烷基-低碳烷基、環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、低碳烷基及硝基之取代基取代之雜芳基；
- iii) 低碳烷基；
- iv) 可經一或多個且至多5個個別地選自氰基、鹵素、羥基及低碳烷氧基之取代基取代之低碳烷基；
- v) 低碳烯基；
- vi) 可經一或多個且至多4個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、雜芳基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的低碳烯基；
- vii) 環烷基；
- viii) 經1-4個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基

及低碳烷基之取代基取代的環烷基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；
- ii) 鹵素；及
- iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及
- ii) 低碳烷基；

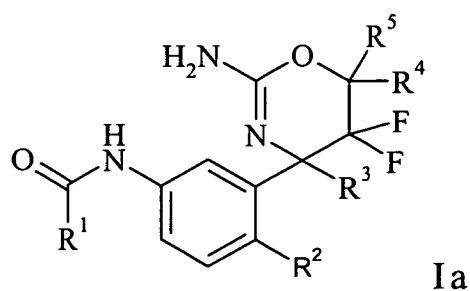
$R^5$  選自由以下基團組成之群：

- i) 氫；及
- ii) 低碳烷基；

$n$  為 0、1 或 2；

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項 1 之式 I 化合物，其具有式 Ia，



其中

$R^1$  選自由以下基團組成之群：

- i) 芳基；
- ii) 經 1-4 個個別地選自 氰基、 氰基-低碳烷基、 鹵素、 鹵素-低碳烷氧基、 鹵素-低

烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基  
及低碳烷基之取代基取代之芳基；

iii) 雜芳基，及

iv) 經 1-4 個個別地選自氰基、氰基-低碳烷基、鹵素、鹵素-低碳烷氧基、鹵素-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代的雜芳基；

$R^2$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；

ii) 鹵素；及

iii) 低碳烷基；

$R^3$  為低碳烷基；

$R^4$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

$R^5$  選自由以下基團組成之群：

i) 氫；及

ii) 低碳烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之式 I 化合物，其中  $R^1$  係選自由以下組成之群：

i) 1H-吡唑基，視情況經 1-2 個個別地選自環烷基、鹵素、鹵素-低碳烷基、低碳烷基之取代基取代；

- ii) 環烷基，視情況經1-2個個別地選自鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代；
- iii) 低碳烯基，視情況經雜芳基取代；
- iv) 低碳烷基，視情況經1-5個個別地選自鹵素及羥基之取代基取代；
- v) 呋喃基，視情況經硝基取代；
- vi) 異呋唑基，視情況經1-2個低碳烷基取代；
- vii) 呋唑基，視情況經1-2個個別地選自環烷基、鹵素-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代；
- viii) 吡咭基，視情況經1-2個個別地選自環烷基-低碳烷氧基、鹵素、鹵素-低碳烷基及低碳烷基之取代基取代；
- ix) 吡唑基，視情況經1-2個個別地選自鹵素及低碳烷基之取代基取代；
- x) 噻咭基，視情況經1-2個鹵素取代；
- xi) 吡啶基，視情況經1-2個個別地選自醯胺基、氰基、環烷基-低碳烷氧基、環烷基-低碳炔基、鹵素、鹵素-低碳烷基、低碳烷基及鹵素-低碳烷氧基之取代基取代；及
- xii) 嘧啶基，視情況經1-2個個別地選自鹵素及鹵素-低碳烷基之取代基取代。

5. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：

- i) 吡啶基；
- ii) 吡唑基；
- iii) 吡嗪基；
- iv) 嘧啶基；及
- v) 經1-2個個別地選自氟基、鹵素及鹵素-低  
碳烷基之取代基取代的吡啶基。

6. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R<sup>1</sup>係選自由以下組成之群：

(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基、(環丙基甲氧基)吡嗪-2-基、(三氟甲基)吡嗪-2-基、1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基、1-(三氟甲基)環丙-1-基、1-呋喃基-乙基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-(氟甲基)噁唑-4-基、2-(氟甲基)噁唑-4-基、2,2,2-三氟-1-羥基-1-甲基-2-乙基、2,2-二氟環丙-1-基、2,5-二甲基噁唑-4-基、2-乙基噁唑-4-基、2-甲基-5-(三氟甲基)噁唑-4-基、2-甲基噁唑-4-基、3-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基、3,5-二氟吡嗪-2-基、3,5-二氟吡啶-2-基、3,5-二氟-吡啶-2-基、3-氟-5-氟基-吡啶-2-基、3-氟-5-氟-吡啶-2-基、3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-基、3-氟-吡啶-2-基、3-三氟甲基-吡啶-2-基、4-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基、4-氟-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基、4-氟-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-基、4-氟-1-乙基-1H-吡唑-3-基、4-氟-1H-吡唑-5-基、4-氟-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-氟-3-環丙基-1H-吡唑-5-基、4-甲基-1H-吡唑-5-基、4-甲基-異噁唑-3-基、5-

(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基、5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)-吡啶-2-基、5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)-吡啶-2-基、5-(2,2-二氟乙氧基)-吡啶-2-基、5-(環丙基乙炔基)-吡啶-2-基、5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-基、5-(二氟甲氧基)-吡啶-2-基、5-(氟甲氧基)-吡啶-2-基、5-(三氟甲基)-吡啶-2-基、5-醯胺基-吡啶-2-基、5-氯-3-氟-吡啶-2-基、5-氯-3-甲基-吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氯-嘧啶-2-基、5-氟基-吡啶-1-氧離子-2-基、5-氟基-吡啶-2-基、5-環丙基-嘔唑-4-基、5-乙基-嘔唑-4-基、5-氟甲氧基-吡啶-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-異丙基-嘔唑-4-基、5-甲基-吡啶-2-基、5-硝基-呋喃-2-基、5-三氟甲基-吡啶-2-基、5-三氟甲基-嘧啶-2-基、6-(環丙基甲氧基)-吡啶-3-基、6-氯噻吡啶-3-基、呋喃-2-基、甲基、嘔唑基及吡啶-2-基。

7. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 $R^1$ 係選自由5-氯-吡啶-2-基、3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基、3-氯-5-氟-吡啶-2-基、3,5-二氯-吡啶-2-基、5-氟基-吡啶-2-基、5-氯-3-氟-吡啶-2-基、5-氯-吡啶-2-基及3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基組成之群。
8. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 $n$ 為1。
9. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 $R^2$ 為鹵素。
10. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 $R^2$ 為氟。
11. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 $R^3$ 為甲基。
12. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中 $R^4$ 為氫。

13. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R<sup>4</sup>為甲基。
14. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R<sup>5</sup>為氫。
15. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其中R<sup>5</sup>為甲基。
16. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氯-5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二

氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-  
 二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-  
 二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽，  
 5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-  
 二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟-噻啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二  
 氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟-3-甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基  
 -5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二  
 氟-4-甲基-5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯  
 胺，  
 5-氟-3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲  
 基-5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-三氟甲基-噻啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲  
 基-5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲  
 基-5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 4-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-  
 甲基-5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基  
 -5,6-二氮-4H-[1,3]𠵽咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3-氯-5-氟基吡啶醯胺鹽酸鹽，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3-氯-5-氟基吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3,5-二氯吡啶醯胺鹽酸鹽，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3,5-二氯吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-氯-3-氟吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶醯胺，

5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺鹽酸鹽，

5-(2,2,3,3-四氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-6-(環丙基甲氧基)菸鹼醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-氯嘧啶-2-甲醯胺，

5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡咩-2-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡咩-2-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡咩-2-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-6-氯噻咩-3-甲醯胺鹽酸鹽，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-6-氯噻咩-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-甲醯胺，

3-氯-5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

(S)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(環丙基乙炔基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2,3,3-四氟丙氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)吡啶醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-5-(2,2-二氟乙氧基)吡啶鹽胺，

(S)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-嘧啶  
-4-基)-4-氟苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡啶-2-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-5-氯吡啶-2-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-3,5-二氯吡啶-2-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4,5-二氟苯基)-5-氰基吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氯苯基)-5-氯吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氯苯基)-5-氰基吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)苯基)-5-氯吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)苯基)-5-氰基吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)噁唑-4-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-2-乙基噁唑-4-甲鹽胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-2-(氯甲基)嘧啶-4-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-2-甲基嘧啶-4-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-2,5-二甲基嘧啶-4-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-4-甲基異嘧啶-3-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-5-異丙基嘧啶-4-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1H-吡啶-5-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-4-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氢-4H-1,3-  
嘧啶-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-3-環丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-3-  
 甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-乙基嘔啶-4-甲醯胺甲酸盐，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-5-環丙基嘔啶-4-甲醯胺甲酸盐，

4-氯-1-二氟甲基-1H-吡啶-3-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二  
 氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯  
 胺，

(R)-N2-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)吡啶-2,5-二甲醯胺，

N-[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]  
 嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-乙醯胺，

N-(3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-2,2-二氟環丙烷甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-1-(三氟甲基)環丙烷甲醯胺，

(R)-N-(3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙醯胺  
 2,2,2-三氟乙酸鹽，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-  
 嘔咩-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1-乙基-1H-吡啶-3-甲醯胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-

𠵿𠵿-4-基)-4-氟苯基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-甲酰胺，

(R)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-𠵿𠵿-4-基)-4-氟苯基)-2-(氟甲基)𠵿𠵿-4-甲酰胺甲酸盐，  
 𠵿𠵿-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-酰胺，

5-硝基-𠵿𠵿-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-酰胺，

(E)-N-[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-3-𠵿𠵿-2-基-丙烯酰胺，及

(R)-2-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-1,3-𠵿𠵿-4-基)-4-氟苯基胺甲酰基)-5-氰基吡啶1-氧化物，  
 或其醫藥學上可接受之鹽。

17. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

5-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-酰胺，

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-酰胺，

3-氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-酰胺，

3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𠵿𠵿-4-基)-4-氟-苯基]-酰胺，

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-氨基-5,5-二氟-4-

甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3-氯-5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氯-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氯-3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-三氟甲基-嘧啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]𨮒𨮒-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，

5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 4-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，及  
 3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺。

18. 如請求項1至3中任一項之式I化合物，其係選自由以下組成之群：

5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3-氟-5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 3,5-二氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟-3-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4-甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔啉-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，  
 5-氟-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟-4,6,6-三甲

基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-醯胺，及  
3-氟-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[3-((R)-2-胺基-5,5-二氟  
-4,6,6-三甲基-5,6-二氫-4H-[1,3]嘔咩-4-基)-4-氟-苯基]-  
醯胺。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之式I  
化合物及醫藥學上可接受之載劑及/或醫藥學上可接受之  
輔助物質。
20. 一種如請求項1至18中任一項之式I化合物之用途，其係  
用於製造藥劑，用於治療性處理以升高之 $\beta$ 澱粉狀蛋白  
含量及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白寡聚物及/或 $\beta$ 澱粉狀蛋白斑塊為  
特徵的疾病及病症。
21. 如請求項20之用途，其中該藥劑係用於治療性處理阿茲  
海默症。