202000651

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202000651 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：108106002 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 02 月 22 日

(51)Int. Cl.： *C07D239/69 (2006.01)* *A61K31/63 (2006.01)*
A61K31/505 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*
A61K31/538 (2006.01) *A61K45/06 (2006.01)*
A61P17/04 (2006.01) *C07D233/96 (2006.01)*
C07D263/52 (2006.01) *C07D305/06 (2006.01)*
C07D401/12 (2006.01) *C07D401/14 (2006.01)*
C07D403/12 (2006.01) *C07D413/12 (2006.01)*

(30)優先權：2018/02/26 世界智慧財產權組織 PCT/CN2018/077189

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：索茲林 丹尼爾 SUTHERLIN, DANIEL (US)；麥可羅 史蒂芬 MCKERRALL, STEVEN (US)；賴光華 LAI, KWONG WAH (CN)；劉茲國 LIU, ZHIGUO (CN)；劉文鋒 LIU, WENFENG (CN)；比佛利吉 拉姆齊 BEVERIDGE, RAMSAY (CA)；拉克勒 真 菲力普 LECLERC, JEAN-PHILIPPE (CA)；勒麥爾 亞歷山卓 LEMIRE, ALEXANDRE (CA)；趙 良 ZHAO, LIANG (CA)；斯特瑞諾 克勞蒂歐 STURINO, CLAUDIO (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 265 頁

(54)名稱

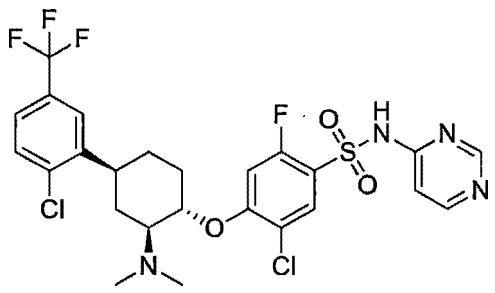
治療性組成物及其使用方法

(57)摘要

本發明提供一種如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及含有此等化合物之組成物、及用於使用此等化合物及組成物之方法。

The invention provides a compound as described herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions containing such compounds and methods for using such compounds and compositions.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】治療性組成物及其使用方法

【英文發明名稱】THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適用於哺乳動物中之療法之有機化合物，且具體地係關於適用於治療鈉通道介導疾病或病狀諸如疼痛以及與鈉通道之調節相關之其他疾病及病狀的鈉通道(例如 NaV1.7)抑制劑。

【先前技術】

【0002】 電壓門控鈉通道是引發神經、肌肉或其他電可興奮細胞中之動態電勢的跨膜蛋白，且為正常感覺、情緒、思考及運動之必需組成(Catterall, W.A., Nature (2001), 第 409 卷，第 988-990 頁)。該等通道由與輔助 β 亞基締合之高度處理之 α 亞基組成。成孔 α 亞基對於通道功能而言為足夠的，但通道門控之動力學及電壓依賴性部分藉由 β 亞基修改(Goldin 等人, Neuron (2000), 第 28 卷，第 365–368 頁)。電生理記錄、生物化學純化、及分子克隆已鑒別十種不同鈉通道 α 亞基及四種β亞基(Yu, F.H.等人, Sci. STKE (2004), 253；及 Yu, F.H.等人, Neurosci. (2003), 20:7577-85)。

【0003】 已廣泛研究鈉通道蛋白質家族，且其顯示參與許多重要的身體功能。此領域之研究已鑒別造成通道功能及活性之主要改變的 α 亞基之變體，該等改變可最終導致主要病理生理學病狀。此蛋白質家族之成員表示為 NaV1.1 至 NaV1.9。

【0004】 NaV1.7 為由基因 SCN9A 編碼之河豚毒素敏感性電壓門控鈉通道。人類 NaV1.7 首先自神經內分泌細胞克隆(Klugbauer, N.等人, 1995 EMBO J., 14 (6): 1084-90.)且大鼠 NaV1.7 自嗜鉻細胞瘤 PC12 細胞株克隆(Toledo-Aral, J. J.等

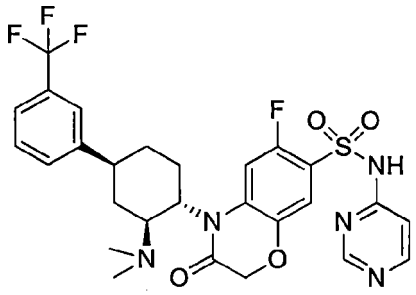
人, Proc. Natl.Acad. Sci. USA (1997), 94:1527–1532)且自大鼠背根神經節克隆(Sangameswaran, L.等人, (1997), J. Biol. Chem., 272 (23): 14805-9)。NaV1.7 主要表現於週邊神經系統中，尤其為痛覺接受器及歐法神經元及交感神經元。NaV1.7 之抑制或阻斷已顯示引起止痛活性。在主要為疼覺的感覺神經元子集中 NaV1.7 表現之敲除引起對炎性疼痛之抗性(Nassar 等人，見前文)。同樣，人類之功能突變之損失導致先天性痛覺淡漠(CIP)，其中個體對炎性及神經病性疼痛二者有抗性(Cox, J.J.等人, Nature (2006);444:894-898；Goldberg, Y.P.等人, Clin. Genet. (2007);71:311-319)。相反，NaV1.7 中之功能突變之增加已在兩種人類可遺傳疼痛病狀(主要為肢端紅痛症及家族性直腸疼痛)中建立(Yang, Y.等人, J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4)。另外，對通道門控之時間及電壓依賴性具有極微妙作用之單一核苷酸多晶型物(R1150W)對疼痛感知具有極大作用(Estacion, M.等人, 2009. Ann Neurol 66: 862-6；Reimann, F.等人, Proc Natl Acad Sci U S A (2010), 107: 5148-53)。約 10%患有各種疼痛病狀之患者具有賦予對疼痛更大敏感性之對偶基因且因此更可能響應於 NaV1.7 之阻斷。因為 NaV1.7 表現於感覺及交感神經元上，可預期疼痛感知增強藉由心血管異常諸如高血壓來實現，但尚未報告相關性。因此，CIP 突變及 SNP 分析表明人類疼痛反應對 NaV1.7 電流之變化比對自主神經功能之干擾更敏感。

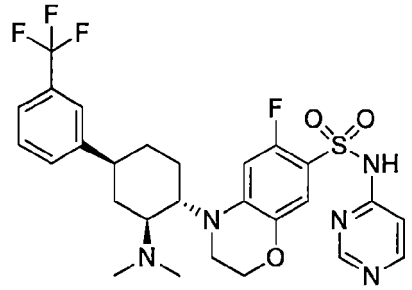
【0005】 鈉通道阻斷劑已顯示適用於治療疼痛(參見例如 Wood, J.N.等人, J. Neurobiol. (2004), 61(1), 55-71。遺傳及功能研究已提供支持 NaV1.7 之活性作為哺乳動物疼痛信號傳導之主要貢獻因素的證據。(參見 Hajj 等人 Nature Reviews Neuroscience; 2013,第 14 卷, 49-62；及 Lee 等人 Cell; 2014, 第 157 卷; 1-12)。目前，存在有限數量之用於治療疼痛且當前臨床上之不良副作用最少的有效鈉通道阻斷劑。因此，仍需要可更大治療指數之選擇性電壓門控鈉通道調節劑(例如 NaV1.7 調節劑)以用於治療。

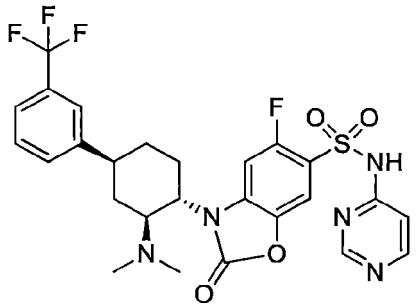
【發明內容】

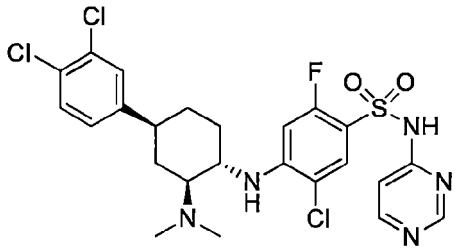
【0006】　在一態樣中，本發明提供具有鈉通道阻斷活性且適用於治療疼痛之新型化合物。

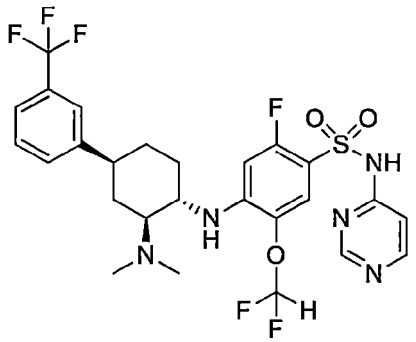
【0007】　在第一實施例(實施例 1；縮寫為「E1」)中，本發明提供一種本發明之化合物，其為選自由以下項所組成之群之化合物：

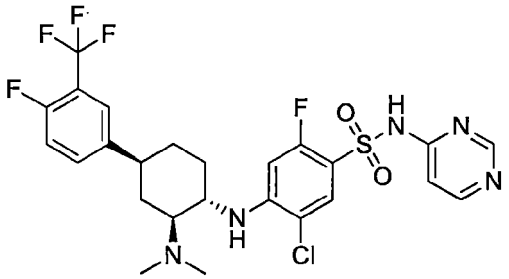


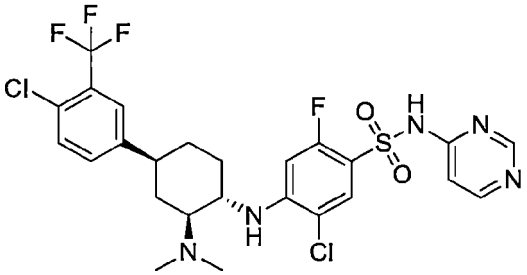


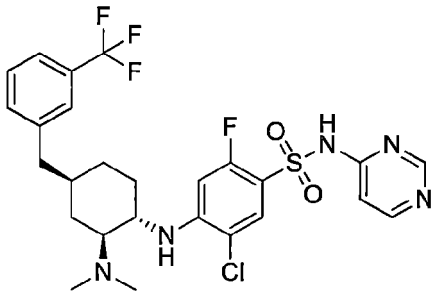


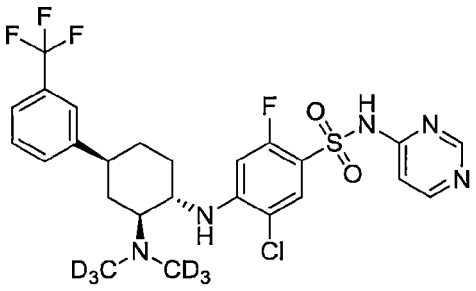


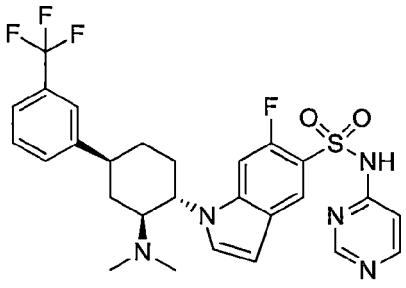


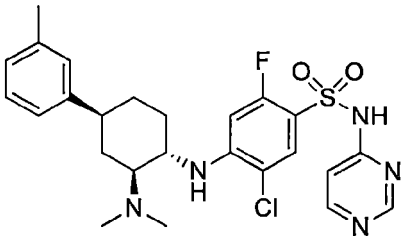


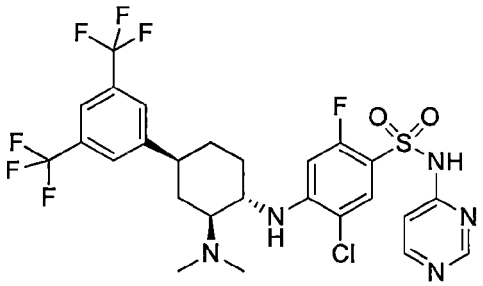


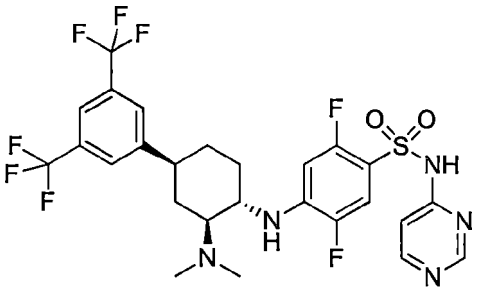


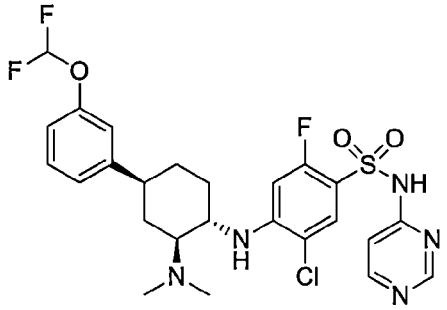


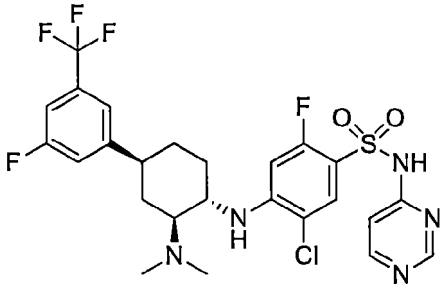


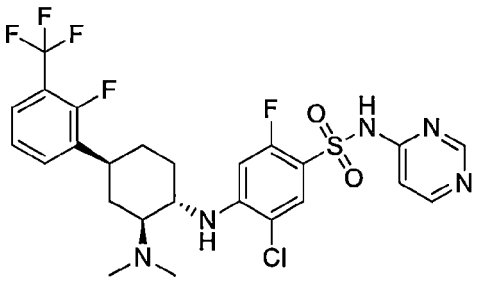


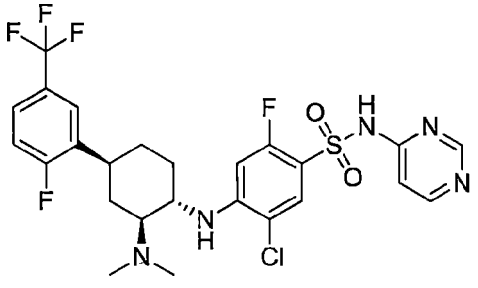


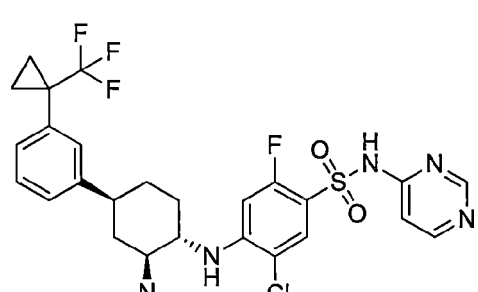


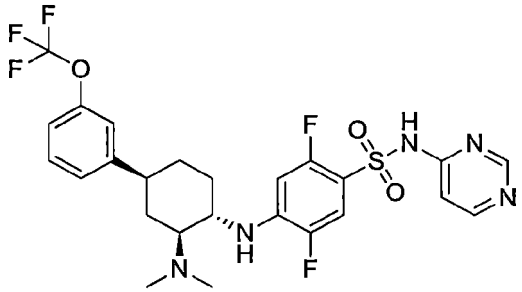


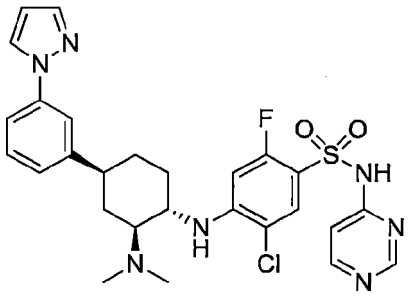


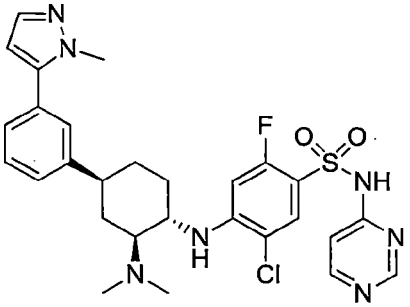


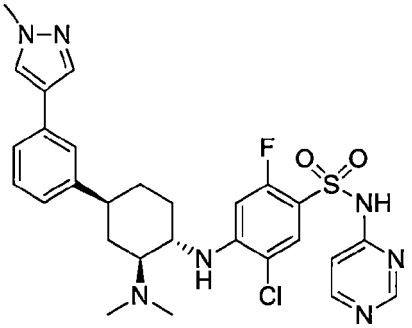


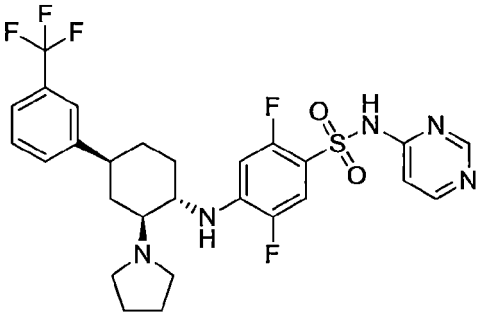


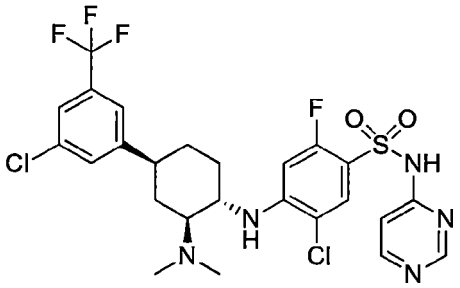


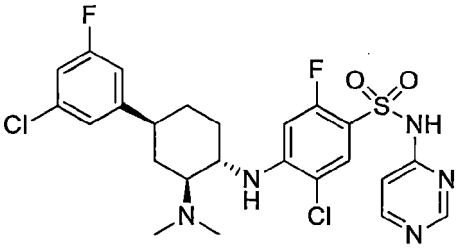


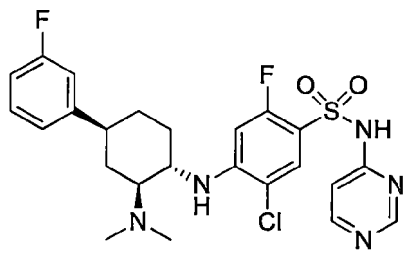


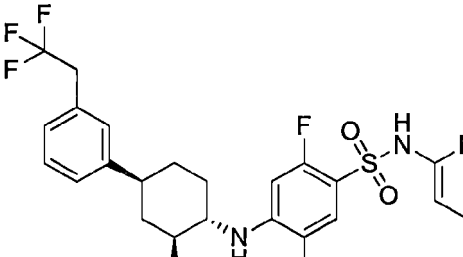


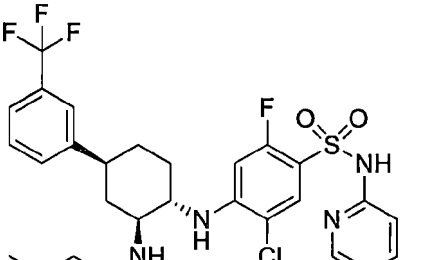


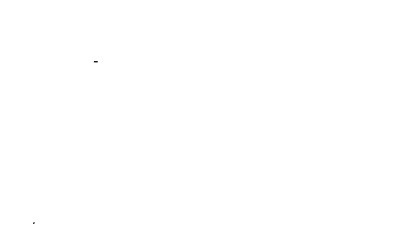


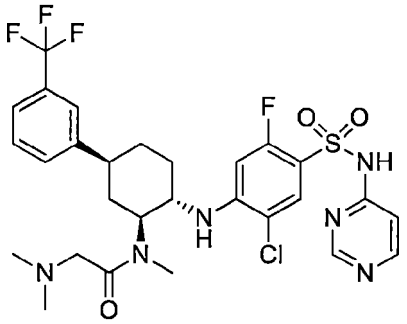


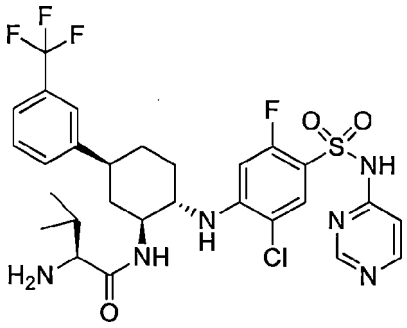


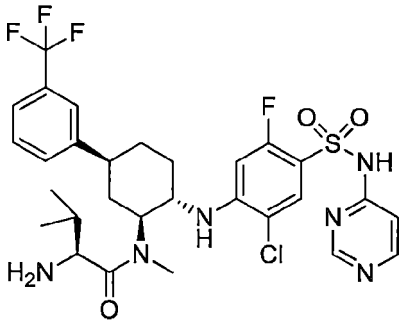


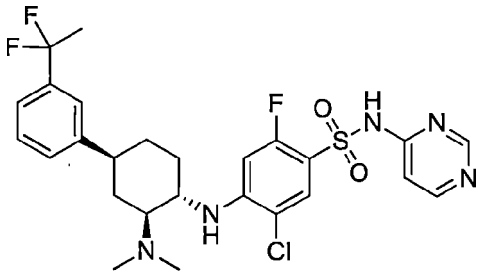


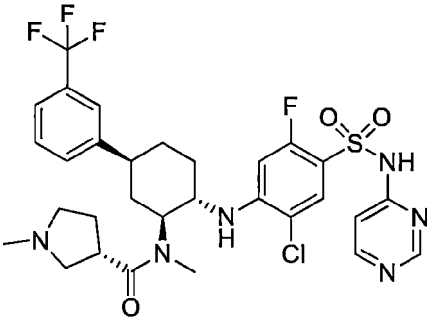


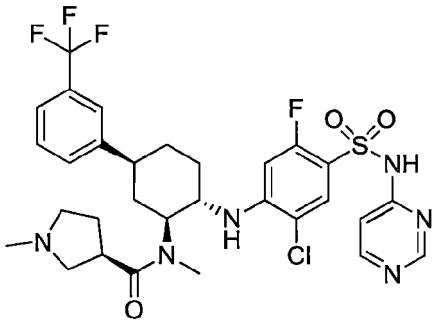


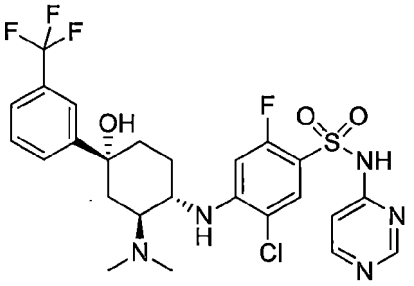


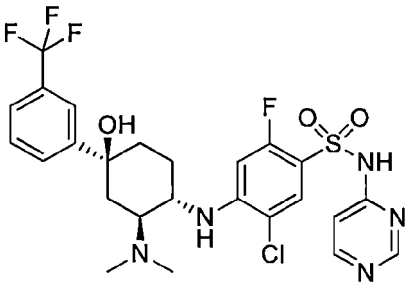


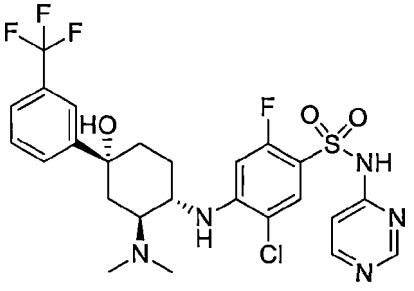


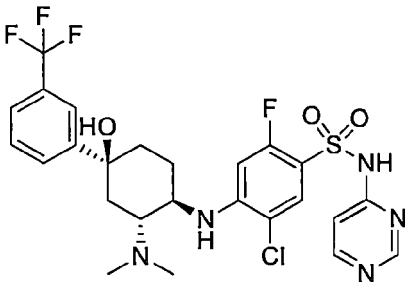


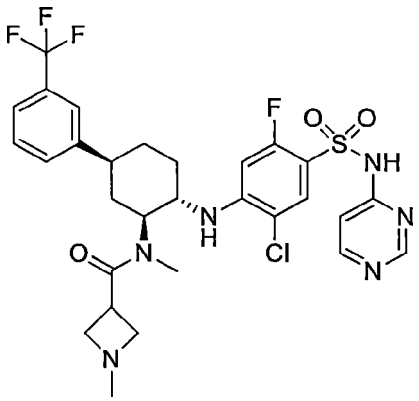


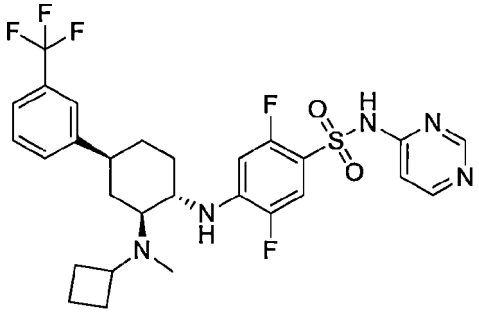


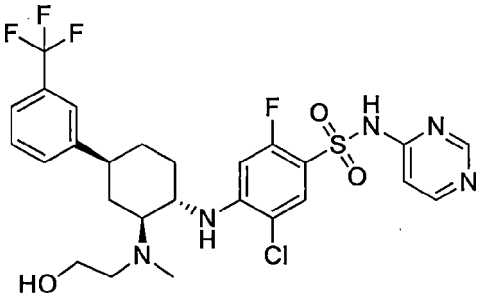


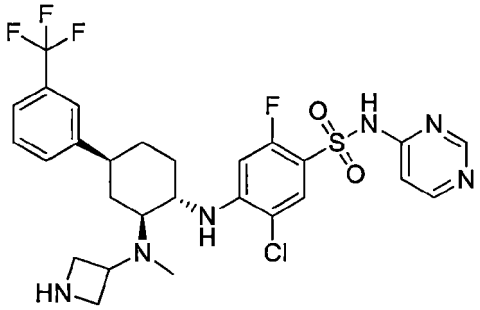


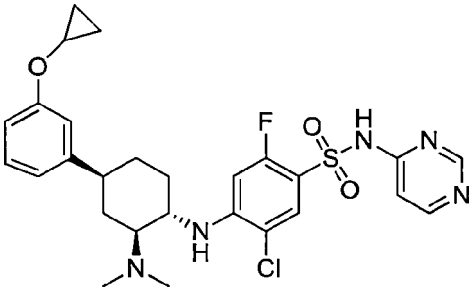


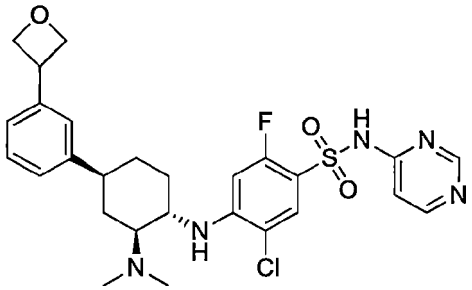


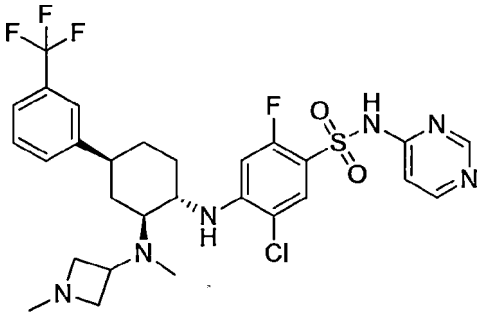


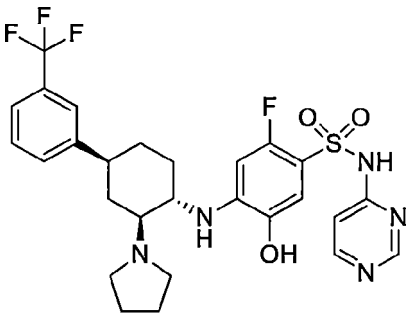


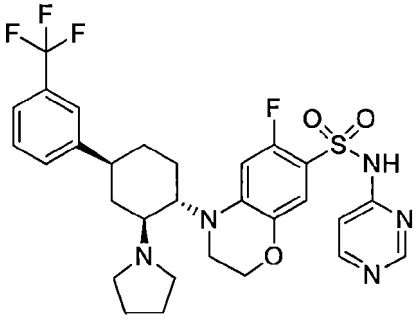


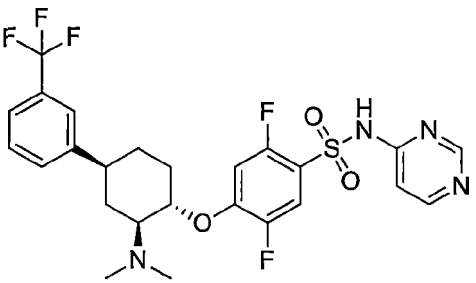


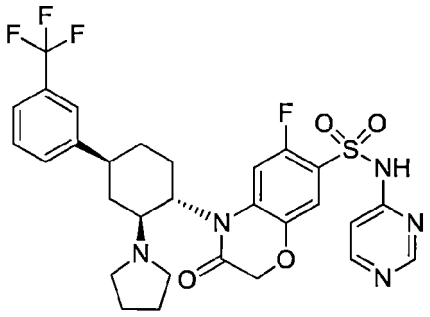


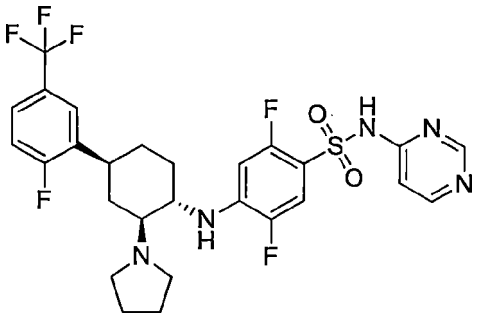


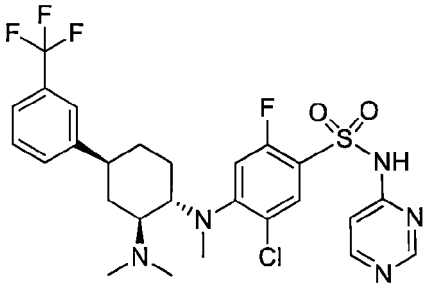


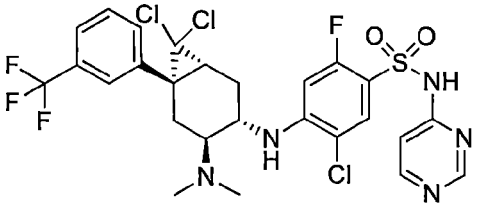


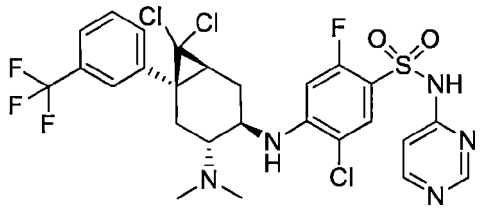


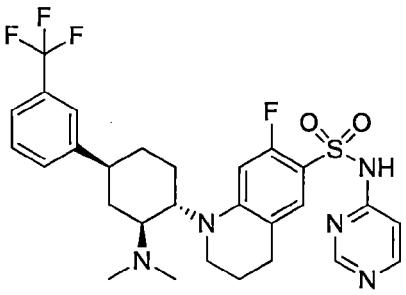


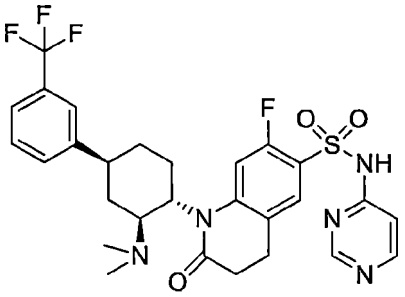


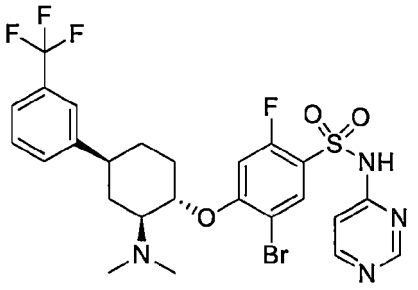


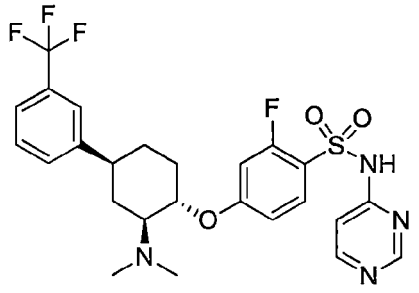


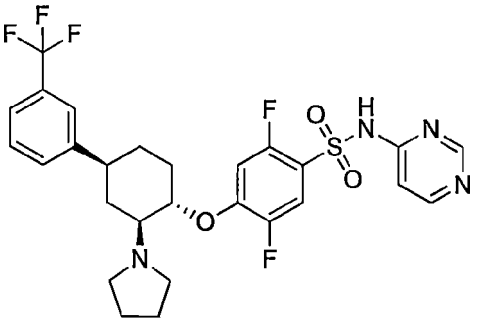


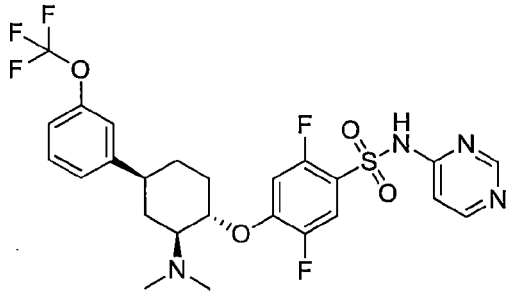


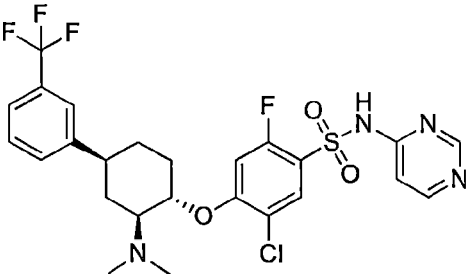


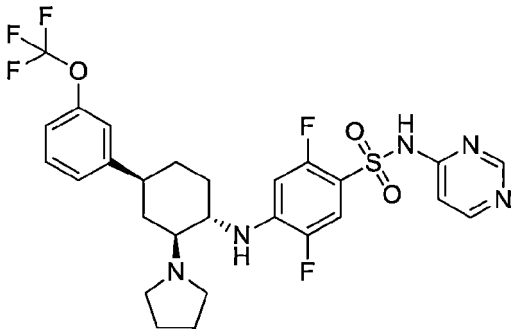


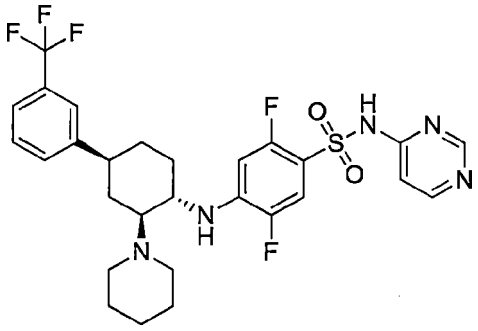


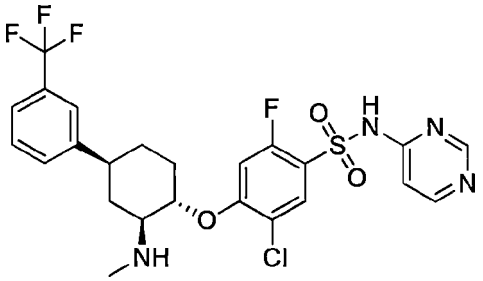


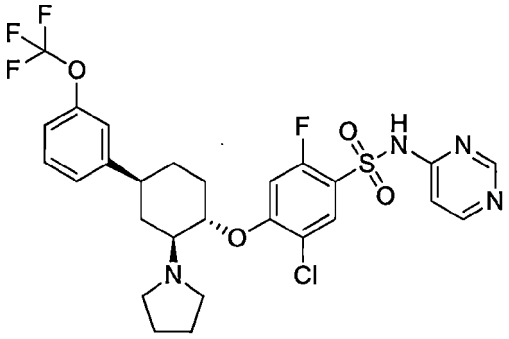


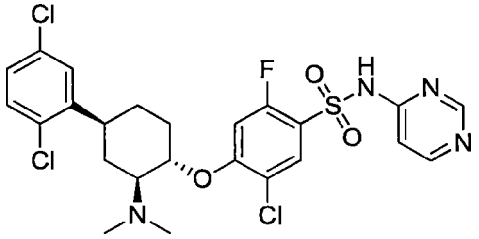


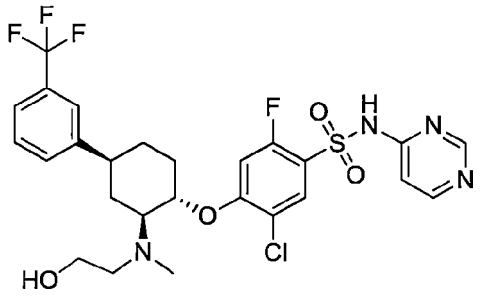


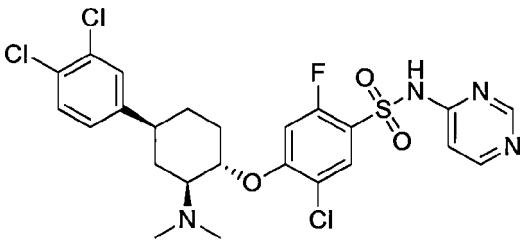


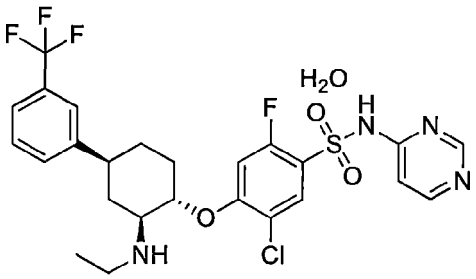


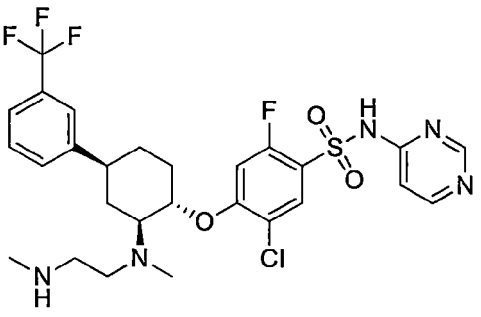


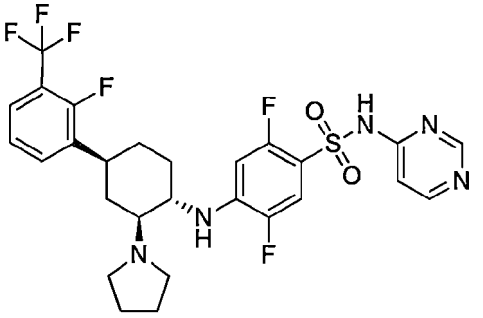


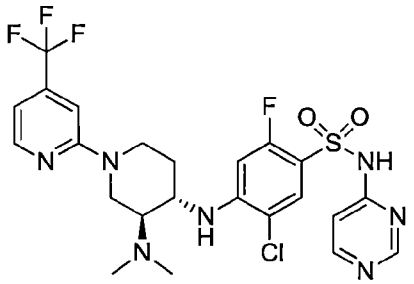


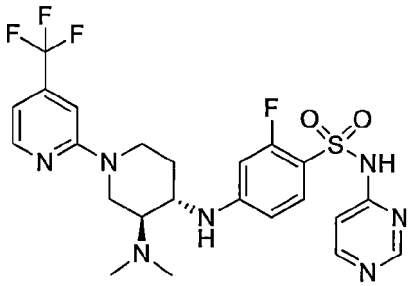


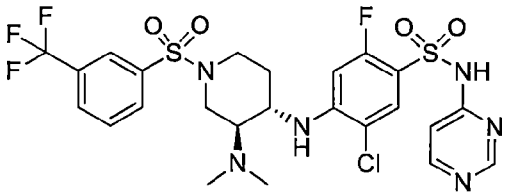


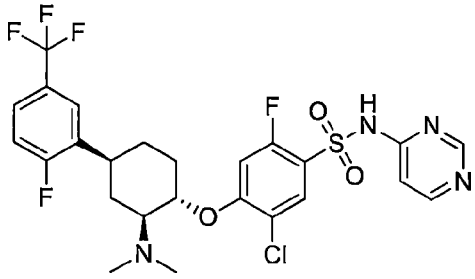


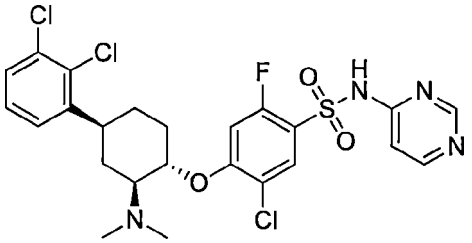


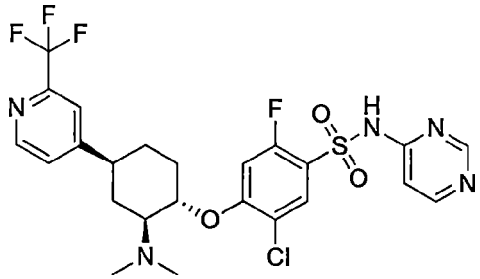


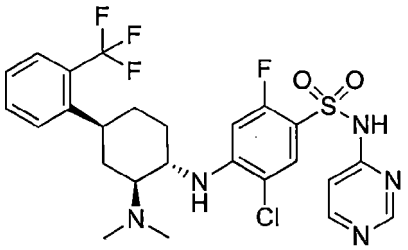


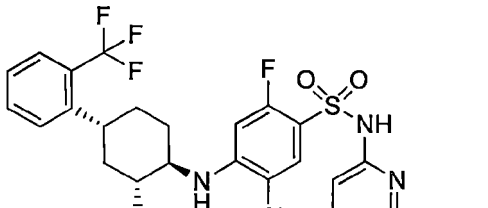


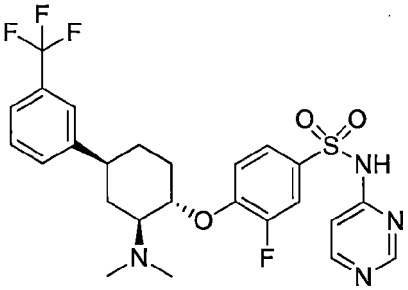


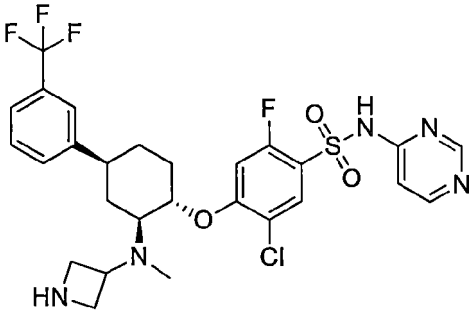


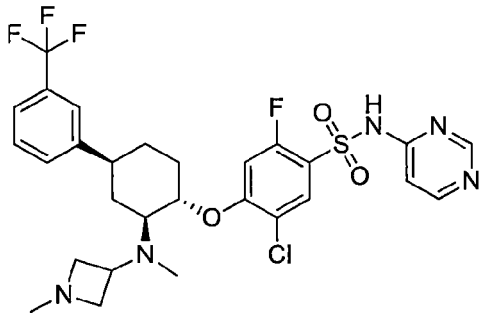


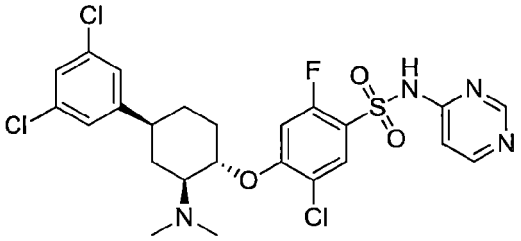


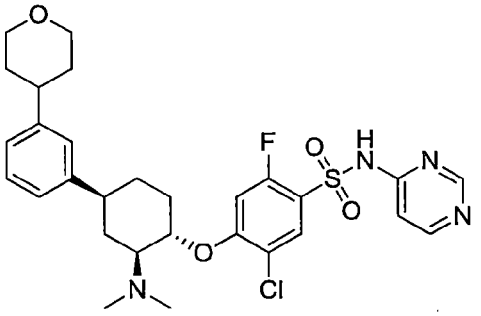


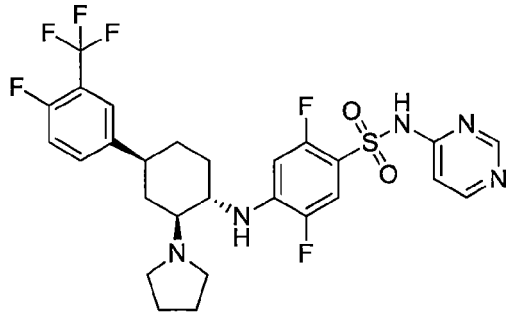


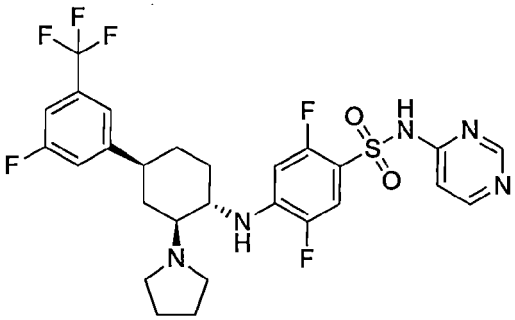


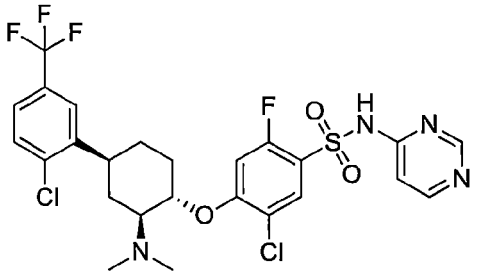


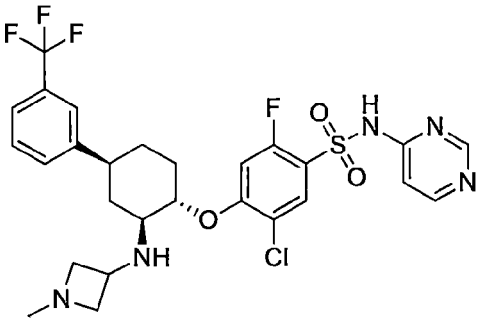


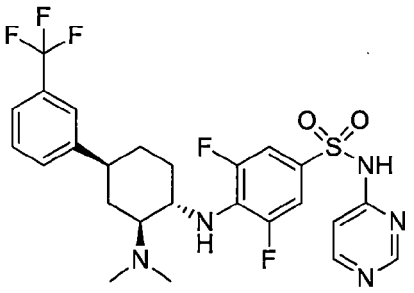


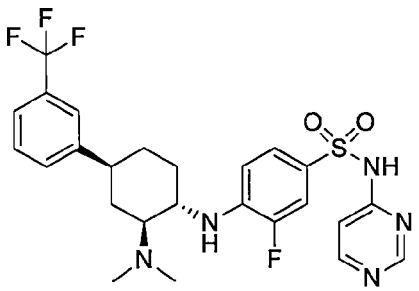


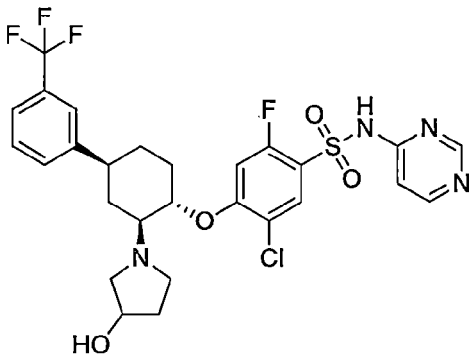


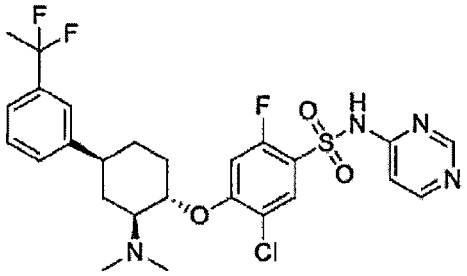




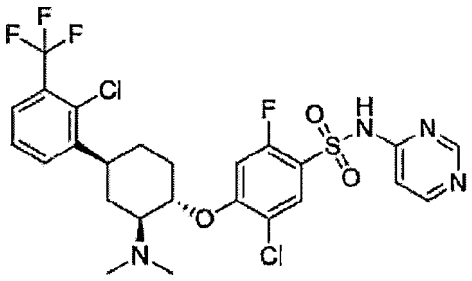








和



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供一種包含如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

【0009】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物中之疾病或病狀之方法，該疾病或病狀選自由疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、及精神疾病、及其組合所組成之群，其中該方法包含向有需要之該哺乳動物投與治療有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之另一態樣中，該疾病或病狀選自由以下項所組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化療疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、週邊神經介導性疼痛、中樞神經介導性疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、假肢痛、牙痛、周邊神經損傷或其組合。在本發明之另一態樣中，該疾病或病狀選自由以下項所組成之群：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘導性神經病、三叉神經痛、皰疹後神經痛、急性疼痛(eudynia)、熱敏感性、結節病(tosarcoidosis)、刺激性腸症候群、克羅恩病、與多發性硬化症(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病神經病變、周邊神經病變、關節炎、類風溼性關節炎、骨關節炎、動脈粥狀硬化症、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直病、惡性高熱、囊性纖維變性、假多醛固酮症、橫紋肌溶解症、甲狀腺機能減退症、雙極性憂鬱症、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關性疾病、家族性紅斑性肢痛症、原發性紅斑性肢痛症、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部分及一般強直發作、不寧腿症

候群、心律不整、纖維肌痛、在由中風或神經損傷造成之缺血性病狀下之神經保護、心律加快、心房顫動及心室纖維性顫動。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物中之疼痛之方法，該方法藉由抑制哺乳動物中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流來進行，其中該方法包含向有需要之該哺乳動物投與治療有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種減少哺乳動物細胞中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流之方法，其中該方法包含使該細胞與如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物中之瘙癢症之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之本發明的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物中之癌症之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供一種治療而不預防哺乳動物中之疼痛之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之另一態樣中，該疼痛選自由以下項所組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化療疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、週邊神經介導性疼痛、中樞神經介導性疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、假肢痛、牙痛、周邊神經損傷或其組合。在本發明之另一態樣中，該疼痛與選自由以下項所組成之群之疾病或病狀相關：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘導性神經病、三叉神經痛、皰疹後神經痛、

急性疼痛、熱敏感性、結節病、刺激性腸症候群、克羅恩病、與多發性硬化症(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病神經病變、周邊神經病變、關節炎、類風溼性關節炎、骨關節炎、動脈粥狀硬化症、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直病、惡性高熱、囊性纖維變性、假多醛固酮症、橫紋肌溶解症、甲狀腺機能減退症、雙極性憂鬱症、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關性疾病、家族性紅斑性肢痛症、原發性紅斑性肢痛症、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部分及一般強直發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、在由中風或神經損傷造成之缺血性病狀下之神經保護、心律加快、心房顫動及心室纖維性顫動。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防動物中之疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、或精神疾病、或其組合之方法，該方法包含投與有效量之如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供一種如本文所述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作治療選自由以下項所組成之群的疾病及病症之藥物：疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、及精神疾病、或其組合。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供如本文所述的化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造治療選自由以下項所組成之群的疾病及病症之藥物之用途：疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、及精神疾病、或其組合。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供如本文所述之發明。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

【0019】 如本文所用，術語「對掌性」係指分子具有與鏡像搭配物不可重疊之性質，而術語「非對掌性」係指分子可重疊於其鏡像搭配物上。

【0020】 如本文所用，術語「立體異構物」係指具有相同化學組成，但在原子或基團於空間中之排列方面不同之化合物。

【0021】 如本文所用，在化學結構中與鍵交叉之波形線「 ﹏ 」指示化學結構中波形鍵與分子之其餘部分交叉之連接點。

【0022】 「非鏡像異構物」係指具有二或更多個對掌性中心且分子不互為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質、及反應性。非鏡像異構物之混合物可在諸如電泳及層析之高解析度分析程序下分離。

【0023】 「鏡像異構物」係指化合物之彼此為不可重疊鏡像之兩個立體異構物。

【0024】 本文所用之立體化學定義及慣例通常遵循 S. P. Parker 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及 Eliel, E.及 Wilen, S.,「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。意欲本發明化合物之所有立體異構形式，包括但不限於非鏡像異構物、鏡像異構物、及阻轉異構物，以及其混合物(諸如外消旋混合物)，均形成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即，其具有使平面偏振光之平面旋轉之能力。在描述光學活性化合物時，前綴 D 及 L、或 R 及 S 用於表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。前綴 d 及 l 或(+)及(-)係用於指定平面偏振光藉由化合物之旋轉標誌，其中(-)或 l 意指化合物為左旋的。帶有前綴(+)或 d 之化合物為右旋的。對於給定化學結構，此等立體異構物相同，除了其互為鏡像。特定立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且此

類異構物之混合物常稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或製程中不存在立體選擇或立體特異性時存在。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種鏡像異構物質之缺乏光學活性之等莫耳混合物。

【0025】 當本文中之化合物式中之鍵以非立體化學方式(例如平坦)畫出，該鍵所連接至原子包括全部立體化學可能性。當本文中之化合物式中之鍵以經定義之立體化學方式畫出(例如粗體、粗體-楔形、虛線或虛線-楔形)時，應理解除非另外指示，否則立體化學鍵所連接之原子富集於所繪示之絕對立體異構物中。在一個實施例中，該化合物可為至少 51%所繪示之絕對立體異構物。在另一個實施例中，該化合物可為至少 80%所繪示之絕對立體異構物。在另一個實施例中，該化合物可為至少 90%所繪示之絕對立體異構物。在另一個實施例中，該化合物可為至少 95%所繪示之絕對立體異構物。在另一個實施例中，該化合物可為至少 97%所繪示之絕對立體異構物。在另一個實施例中，該化合物可為至少 98%所繪示之絕對立體異構物。在另一個實施例中，該化合物可為至少 99%所繪示之絕對立體異構物。

【0026】 如本文所用，術語「互變異構物」或「互變異構形式」係指具有不同能量之結構異構物，其可經由低能障壁相互轉化。例如，質子互變異構物(亦稱為質子異變的互變異構物)包括經由質子遷移發生之相互轉化，諸如酮基-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價態互變異構物包括藉由一些鍵接電子之重排發生之相互轉化。

【0027】 如本文所用，術語「溶劑合物」係指一或多種溶劑分子及本發明化合物之締合物或複合物。形成溶劑合物的溶劑之實例包括但不限於水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。術語「水合物」係指溶劑分子為水的複合物。

【0028】 如本文所用，術語「保護基」係指通常用於阻隔或保護該化合物上之特定官能基之取代基。舉例而言，「胺基保護基」為連接於胺基之阻隔或保護化合物中之胺基官能基的取代基。合適之胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBZ)及 9-芴基亞甲基氧基羰基(Fmoc)。類似地，「羥基保護基」係指阻隔或保護羥基官能基之羥基之取代基。適合保護基包括乙醯基及矽基。「羧基保護基」係指阻隔或保護羧基官能基之羧基之取代基。一般羧基保護基包括苯基磺醯基乙基、氰基乙基、2-(三甲基矽基)乙基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝基苯基亞磺醯基)乙基、2-(二苯基膦)-乙基、硝基乙基及類似者。關於保護基及其用途之一般描述，參見 P.G.M. Wuts 及 T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 第 4 版, Wiley-Interscience, New York, 2006。

【0029】 如本文所用，術語「哺乳動物」包括但不限於人類、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、貓、馬、牛、豬及綿羊。

【0030】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」意指包括根據本文所述之化合物上可見之特定取代基用相對無毒酸或鹼製備之活性化合物的鹽。當本發明之化合物含有相當酸性官能基時，鹼加成鹽可藉由使此等化合物之中性形式與足夠量之期望鹼(純鹼或在適合惰性溶劑中)接觸來獲得。衍生自醫藥學上可接受之鹼之鹽的實例包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳、鉀、鈉、鋅及類似者。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺(包括經取代胺)、環胺、天然存在之胺及類似者，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、

三甲胺三丙胺、胺丁三醇及類似者。當本發明之化合物含有相當鹼性官能基時，酸加成鹽可藉由使此等化合物之中性形式與足夠量之期望酸(純酸或在適合惰性溶劑中)接觸來獲得。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之彼等鹽以及衍生自相對無毒有機酸之鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或磷酸及類似者，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸、及類似者。亦包括胺基酸之鹽諸如精胺酸鹽及類似者以及有機酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及類似者之鹽(參見例如 Berge, S. M.等人，「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有允許化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基。

【0031】 化合物之中性形式可係藉由使鹽與鹼或酸接觸並以習知方式分離母體化合物來再生。該化合物之母體形式之某些物理特性與各種鹽形式不同，諸如極性溶劑中之溶解度，但在其他情況下出於本發明之目的該等鹽等效於該化合物之母體形式。

【0032】 除鹽形式之外，本發明提供呈前驅藥形式之化合物。如本文所用，術語「前驅藥」係指容易在生理條件下經歷化學改變以提供本發明之化合物的彼等化合物。另外，前驅藥可藉由化學或生化方法在擬體內環境中轉化為本發明之化合物。舉例而言，前藥在放置在具有合適酶或化學試劑之經皮貼片儲集層中時可緩慢轉化為本發明之化合物。

【0033】 本發明之前驅藥包括化合物，其中胺基酸殘基或二或更多個(例如，二、三或四)個胺基酸殘基之肽鍵通過醯胺或酯鍵共價連接至本發明之化合物之自由胺基、羥基或羧酸基團。胺基酸殘基包括但不限於通常由三個字母符號表

示之 20 種天然存在之胺基酸，且亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥基脯胺酸、羥基絲胺酸、鎖鏈素、異鎖鏈素、γ-羧基麩胺酸、馬尿酸、八氫吲哚-2-羧酸、抑胃酶胺酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、β-丙胺酸、γ-胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯苯基丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、蛋胺酸碸及第三丁基甘胺酸。

【0034】 亦涵蓋額外類型的前藥。例如，本發明之化合物之自由羧基可呈醯胺或烷基酯衍生。作為另一實例，包含自由羥基之本發明之化合物可藉由將羥基轉化成諸如但不限於磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲胺基乙酸酯、或磷醯氧基甲基氧基羰基之基團呈前藥衍生，如 Fleisher, D.等人, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115 中所概述。羥基及胺基之胺甲酸酯前藥亦包括在內，如同羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯、及硫酸酯。亦涵蓋呈(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙基酯之羥基之衍生，其中醯基可為視情況經基團包括但不限於醚、胺、及羧酸官能基取代之烷基酯，或其中醯基為如上文所述之胺基酸酯。此類型之前藥描述於 J. Med. Chem., (1996), 39:10 中。更具體實例包括將醇基之氫原子以基團諸如(C_{1-6})烷醯氧基甲基、1-((C_{1-6})烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷醯氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰基氧基甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C_{1-6})烷醯基、α-胺基(C_{1-4})烷醯基、芳基醯基、及 α-胺基醯基或 α-胺基醯基-α-胺基醯基，其中各 α-胺基醯基獨立地選自天然存在之 L-胺基酸、$P(O)(OH)_2$、$-P(O)(O(C_{1-6})烷基)_2$、或醣苷基(得自醣之半縮醛形式之羥基之移除之基團)置換。

【0035】 關於前驅藥衍生物之額外實例，參見例如 a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編, (Elsevier, 1985)及 Methods in Enzymology, 第 42 卷, 第 309-396 頁, K. Widder 等人編(Academic Press, 1985)；b) A Textbook of Drug Design and

Development, Krogsgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編, 第 5 章 「Design and Application of Prodrugs,」 H. Bundgaard 第 113-191 頁(1991)；c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992)；d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988)；及 e) N. Kakeya 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)，該等文獻各自以引用方式特別併入本文中。

【0036】 另外，本發明提供本發明之化合物之代謝物。如本文所用，「代謝物」為由指定化合物或其鹽在體內代謝產生之產物。此類產物可例如由投與之化合物之氧化、還原、水解、胺化、脫醯胺、酯化、脫酯、酶裂解、及其類似反應產生。

【0037】 代謝物產物通常藉由以下鑒別：製備本發明之化合物之放射性標記(例如，^{14}C 或 ^{3}H)同位素；將其以可偵測劑量(例如，大於約 0.5 mg/kg)向動物諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、或人類投與；使代謝發生足夠時間(通常約 30 秒至 30 小時)；且將其轉化產物自尿、血、或其他生物樣本單離。這些產物由於其經標記而易於單離(其他係藉由使用能夠結合在代謝物中留存之抗原決定區的抗體來單離)。代謝物結構係以習知方式例如藉由 MS、LC/MS、或 NMR 分析確定。一般而言，代謝物之分析係以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同之方式進行。代謝物產物只要其不另外見於體內，就實用於本發明之化合物之治療性給藥之診斷檢定。

醫藥組成物及投與

【0038】 除上文所提供之化合物中之一或多者(或其立體異構物、異構物、互變異構物、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥學上可接受之鹽、或前驅藥)之外，本發明亦提供包含本發明之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組成物及藥物。本發明之組成物可用於選擇性抑制患者(例如人類)中之 NaV1.7。

【0039】 如本文所用，術語「組成物」意欲涵蓋包含指定量之指定成分之產品以及由指定量之指定成分之組合直接或間接產生之任何產品。「醫藥學上可接受」係指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0040】 在一個實施例中，本發明提供包含如本文所述之化合物及其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥學上可接受之鹽、或其前驅藥)及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組成物(或藥物)。在另一實施例中，本發明提供包含本發明之化合物之製備組成物(或藥物)。在另一實施例中，本發明提供向有需要之患者(例如，人類患者)投與本發明之化合物或包含本發明之化合物之組成物。

【0041】 組成物以與良好醫學規範一致之方式調配，給藥及投與。在此情況下之考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、病症之原因、試劑的遞送位點、投與方法、投與之時間安排及醫學從業者已知之其他因素。將投與之化合物之有效量將藉由此等考慮因素來確定，且為抑制預防或治療不期望疾病或病症諸如疼痛所需要之NaV1.7活性必需之最小量。例如，該量可低於對正常細胞或哺乳動物整體有毒之量。

【0042】 在一個實例中，每劑量非經腸投與之本發明之化合物之治療有效量將為約0.01至100 mg/kg，或者例如每日約0.1至20 mg/kg患者體重之範圍內，其中所使用之化合物之典型初始範圍為0.3至15 mg/kg/日。在某些實施例中，每日劑量以單次每日劑量或每日二至六次分劑量或以持續釋放形式給予。在70kg成人之情況下，總每日劑量通常將為約7mg至約1,400mg。可調整此給藥方案以提供最佳治療反應。該等化合物可按每日1至4次，較佳每日一次或兩次之方案投與。

【0043】 本發明化合物可以任何習知的可投與形式投與，例如錠劑、散劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳液、貼片等。此等組成物可含有醫藥製備中常用之組分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、填充劑、及其他活性劑。

【0044】 本發明化合物可藉由任何適合方式投與，包括經口、表面(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內、及硬膜外及鼻內以及(必要時，針對局部治療)病變內投藥。腸胃外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內、大腦內、眼內、病灶內或皮下投與。

【0045】 包含如本文所述之化合物或其實施例之組成物通常根據標準醫藥實踐調配為醫藥組成物。典型調配物係藉由混合本發明之化合物及稀釋劑、載劑或賦形劑來製備。適合稀釋劑、載劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知且詳細描述於例如 Ansel, Howard C.等人, Ansel『s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人 Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。該等調配物亦可包括一或多種緩衝液、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑以提供藥物(亦即本發明化合物或其醫藥組成物)之精緻外觀或有助於製造醫藥產品(亦即藥劑)。

【0046】 合適的載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者熟知的，且包括諸如碳水化合物、蠟、水溶性及/或可溶脹聚合物、親水性或疏水性材料、明膠、油、溶劑、水及類似者之材料。所使用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將取決於本發明之化合物所應用之手段及目的。溶劑通常係基於由熟習此項技術者認為

投與至哺乳動物是安全(GRAS)的溶劑來選擇。一般而言，安全溶劑為無毒性水性溶劑，諸如水及可溶於或可混溶於水的其他無毒性溶劑。合適之水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如，PEG 400、PEG 300)等及其混合物。該等調配物亦可包括一或多種緩衝液、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、及其他已知添加劑以提供藥物(亦即本發明化合物或其醫藥組成物)之精緻外觀或有助於製造醫藥產品(亦即藥劑)。

【0047】　可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苄烷銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇、或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖、或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如 Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本發明之活性醫藥成分(本發明之化合物 f)亦可截留於微膠囊中，例如藉由凝聚技術或藉由界面聚合法所製備之微膠囊，例如分別為羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊；截留於膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)中或巨乳液中。此等技術揭露於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy:

Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA。

【0048】 可製備式化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有如本文所述之化合物之固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成型物品之形式，例如膜或微囊。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯(美國專利案第 3,773,919 號)、L-麩胺酸及 γ-乙基-L-麩胺酸鹽之共聚物(Sidman 等人, Biopolymers 22:547, 1983)、不可降解乙酸乙烯基乙烯酯(Langer 等人, J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981)、可降解乳酸-乙醇酸共聚物諸如 LUPRON DEPOT™ (由如上-乙醇酸共聚物及醋酸亮丙瑞林組成之可注射微球體)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988A)。持續釋放組成物亦包括經脂質體包封之化合物，其可藉由本身已知之方法製備(Epstein 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985；Hwang 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980；美國專利案第 4,485,045 號及第 4,544,545 號；及 EP 102,324A)。尋常，脂質體為小(約 200-800 埃)單室類型，其中脂質含量大於約 30 mol%膽固醇，所選比例經調整用於最佳療法。

【0049】 調配物包括適於本文中詳述之投與路徑的彼等調配物。調配物宜可宜以單位劑型提供且可藉由製藥技術中熟知之任何方法製備。技術及調配物通常見於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA。此類方法包括使活性成分與構成一或多種配合成分之載劑締合的步驟。

【0050】 一般而言，藉由使活性成分與液體載劑、稀釋劑、或賦形劑、或精細分開之固體載劑、稀釋劑或賦形劑或兩者進行均勻及密切地締合，且必要時隨後使產物成形來製備調配物。典型調配物藉由將本發明之化合物與載劑、稀

釋劑或賦形劑混合來製備。調配物可使用習知溶解及混合程序來製備。例如，在上述一或多種賦形劑之存在下將散裝藥物物質(亦即，本發明之化合物或穩定化形式之化合物(例如，與環糊精衍生物或其他已知錯合劑之錯合物)溶於合適的溶劑中。本發明之化合物通常調配成醫藥劑型以提供易可控劑量之藥物，且實現患者與處方方案之依從性。

【0051】 在一個實例中，如本文所述之化合物可藉由在環境溫度下，在適當pH下，且在所要的純度下與生理上可接受之載劑(亦即在用於生藥投與形式之劑量及濃度下對接受者無毒的載劑)混合來調配。調配物之 pH 主要取決於特定用途及化合物濃度，但較佳在約 3 至約 8 範圍內之任一處。在一實例中，本發明之化合物在乙酸鹽緩衝液中在 pH 5 下調配。在另一實施例中，本發明之化合物為無菌的。該化合物可例如呈固體或非晶組成物、呈凍乾調配物、或呈水溶液儲存。

【0052】 適於口服投與之如本文所述之化合物之調配物可製備成離散單位，諸如各自包含預定量之本發明的化合物之藥丸、膠囊、扁囊劑或錠劑。

【0053】 經壓縮之錠劑可藉由於適合的機器中將視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合的呈諸如粉末或顆粒之自由流動形式之活性成分壓縮來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製以惰性液體稀釋劑沾濕之粉末狀活性成分的混合物來製成。錠劑可視情況塗佈或刻痕且視情況配製以使得提供活性成分從中之緩慢或受控釋放。

【0054】 錠劑、片劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒劑、乳液、硬膠囊或軟膠囊(例如，明膠膠囊)、糖漿或酏劑可製備用於口服用途。意欲用於口服用途之如本文所述之化合物之調配物可根據此項技術已知之用於製造醫藥組成物的任何方法來製備，且此類組成物可含有一或多種藥劑，包括甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供美味製劑。含有適於製造錠劑之與無

毒醫藥學上可接受之賦形劑混合之活性成分的錠劑為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可為未塗佈的，或可藉由包括微囊封之已知技術來塗佈以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且從而在較長時期內提供持續的作用。例如，可單獨或與蠟一起採用時間延遲型材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0055】 適合經口投與形式之實例為含有與約 90-30mg 無水乳糖、約 5-40mg 交聯羧甲纖維素鈉、約 5-30mg 聚乙烯吡咯啶酮(PVP) K30 及約 1-10mg 硬脂酸鎂混配之約 1 mg、5 mg、10 mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg 及 500mg 本發明化合物的錠劑。粉末狀成分首先混合在一起且接著與 PVP 溶液混合。所得組成物可經乾燥，造粒，與硬脂酸鎂混合且使用習知設備壓縮成錠劑形式。氣溶膠調配物之實例可藉由將例如 5-400mg 本發明化合物溶解於適合緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中，必要時添加張力劑(例如鹽，諸如氯化鈉)來製備。該溶液可例如使用 0.2 微米過濾器來過濾，以移除雜質及污染物。

【0056】 為了治療眼或其他外部組織(例如，口腔及皮膚)，調配物較佳作為含有量為例如 0.075 至 20% w/w 的活性成分之局部軟膏劑或乳膏劑來應用。當調配成軟膏劑時，活性成分可與石蠟或水混溶性軟膏劑基材一起使用。或者，活性成分可用水包油乳膏劑基材調配成乳膏劑。若需要，乳膏劑基材之水相可包括多元醇，亦即具有二或更多個羥基之醇，諸如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露醇、山梨醇、甘油及聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。局部調配物可理想地包括增強活性成分透過皮膚或其他受影響區域吸收或穿透的化合物。此類皮膚穿透增強劑之實例包括二甲基亞碸及相關的類似物。

【0057】 本發明之乳液之油相可由已知成分以已知方式構成。雖然該相可僅包含乳化劑，但是其理想地包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油兩者之混合物。較佳，親水性乳化劑與用作穩定劑之親脂性乳化劑包括在一起。亦較佳地包括油及脂肪兩者。總之，具有或沒有穩定劑之乳化劑構成所謂的乳化蠟，且蠟與油脂一起構成所謂的乳化軟膏劑基材，其形成乳膏劑調配物之油性分散相。適用於本發明之調配物之乳化劑及乳液穩定劑包括 Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苄醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

【0058】 在局部施用之一個態樣中，期望向與欲治療之周邊神經元相鄰之靶區域，例如皮膚表面、黏膜、及類似者投與有效量之根據本發明之醫藥組合成。此量之範圍通常將為每次施用約 0.0001 mg 至約 1 g 本發明之化合物，這視欲治療之區域、用途是否為診斷、預防或治療性的、症狀之嚴重性、及所採用之局部用媒劑之性質而定。較佳局部製劑為軟膏，其中每 cc 軟膏基質使用約 0.001 至約 50 mg 活性成分。醫藥組成物可調配為經皮組成物或經皮遞送裝置(「貼片」)。此等組成物包括例如襯背、活性化合物儲器、對照膜、內襯及觸壓黏著計。該等經皮貼片可用來按需要提供本發明之化合物的連續脈動或即期遞送。

【0059】 如本文所述之化合物 o 之水性懸浮液含有與適用於製備水懸浮液之賦形劑混合的活性材料。此類賦形劑包括：懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啶酮、黃蓍膠及阿拉伯樹膠；及分散劑或潤濕劑，諸如天然存在的磷脂(例如，卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物(例如，十七碳乙烯氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸的偏酯及己糖醇酐之縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液還可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0060】 如本文所述之化合物之調配物可呈無菌可注射製劑形式，諸如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用以上提及之彼等合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如 1,3-丁二醇中之溶液或製備為凍乾粉末。可採用之可接受之媒劑及溶劑尤其為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌、非揮發性油可習慣上用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可同樣用於製備可注射劑。

【0061】 可與載劑物質組合以製備單個劑型之活性成分的量將視所治療宿主及特定投藥方式而變化。例如，意欲用於向人類口服投與之時間釋放調配物可含有與適當及方便量的載劑材料混合之約 1 至 1000 mg 活性材料，該載劑材料可由總組成物之約 5%變化至約 95% (重量:重量)。可製備醫藥組成物以提供容易測量的投與量。例如，意欲用於靜脈內輸注的水溶液可含有每毫升溶液約 3 至 500 μg 活性成分，以便可發生約 30 mL/hr 之速率的合適體積之輸注。

【0062】 適於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預定接受者之血液等張之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

【0063】 適於局部投與至眼之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於合適載劑中，尤其是用於活性成分之水性溶劑。活性成分較佳以約 0.5 至 20% w/w，例如約 0.5 至 10% w/w，例如約 1.5% w/w 之濃度存在於此類調配物中。

【0064】 適於局部投與至口之調配物包括：口含錠，其在調味基材(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)中包含活性成分；糖錠，其在惰性基材(諸如明膠及甘油)

或蔗糖及阿拉伯膠中包含活性成分；及漱口劑，其在合適之液體載劑中包含活性成分。

【0065】 用於直腸投與之調配物可提供為具有包含例如可可脂或柳酸鹽之合適基質的栓劑。

【0066】 適於肺內或鼻投與之調配物具有的粒子大小之範圍例如為 0.1 至 500 微米(包括以諸如 0.5、1、30 微米、35 微米等之增量微米介於 0.1 與 500 微米之間範圍內的粒度)，其係藉由透過鼻通道快速吸入或藉由透過口吸入以便達到肺泡囊來投與。合適之調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適於氣溶膠或乾粉投與之調配物可根據習知方法製備，且可與其他治療劑諸如迄今用於治療如下所述之病症的化合物一起遞送。

【0067】 調配物可包裝在單位劑量或多劑量容器，例如密封安瓿和小瓶中，並且可在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，僅需要在使用之前立即添加無菌液體載劑，例如注射用水。臨時注射溶液及懸浮液由先前描述種類的無菌粉末、顆粒及錠劑來製備。較佳單位劑量調配物為含有如以上所述之日劑量或單位日亞劑量或其適當分數之活性成分的彼等調配物。

【0068】 當結合靶標位於大腦內時，本發明之某些實施例提供如本文所述之化合物以穿過血腦障壁。某些神經變性疾病與血腦障壁之滲透性之增加相關，使得本發明之化合物可容易引入到大腦中。當血腦障壁保持完整時，存在用於轉運分子穿過血腦障壁之若干此項技術已知之方法，包括但不限於物理方法、基於脂質之方法、及基於受體及通道之方法。

【0069】 將如本文所述之化合物 o 轉運穿過血腦障壁之物理方法包括但不限於繞過整個血腦障壁或藉由在血腦障壁中形成開口。

【0070】 繞過方法包括但不限於直接注入到大腦中(參見例如 Papanastassiou 等人, Gene Therapy 9:398-406, 2002)、間質輸注/對流增強遞送(參見例如 Bobo 等

人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994)、及將遞送裝置植入大腦中(參見例如 Gill 等人, Nature Med. 9:589-595, 2003；及 Gliadel Wafers™, Guildford Pharmaceutical)。在障壁中形成開口之方法包括但不限於超聲波(參見例如美國專利公佈案第 2002/0038086 號)、滲透壓(例如，藉由給予高滲甘露醇(Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, 第 1 卷及第 2 卷, Plenum Press, N.Y., 1989))、及藉由例如緩激肽或滲透劑 A-7 滲透化(參見例如美國專利案第 5,112,596 號、第 5,268,164 號、第 5,506,206 號、及第 5,686,416 號)。

【0071】 將如本文所述之化合物 o 轉運穿過血腦障壁之基於脂質之方法包括但不限於將如本文所述之化合物 o 包封在偶合至抗體結合片段之脂質體中，該等抗體結合片段結合至血腦障壁之血管內皮上之受體(參見例如美國專利申請公佈案第 2002/0025313 號)，及將如本文所述之化合物塗覆於低密度脂蛋白顆粒(參見例如美國專利申請公佈案第 2004/0204354 案)或載脂蛋白 E (參見例如美國專利申請公佈案第 2004/0131692 號)中。

【0072】 將如本文所述之化合物 o 轉運穿過血腦障壁之基於受體及通道之方法包括但不限於使用糖皮質激素阻斷劑增加血腦障壁之滲透性(參見例如美國專利申請公佈案第 2002/0065259 號、第 2003/0162695 號、及第 2005/0124533 號)；活化鉀通道(參見例如美國專利申請公佈案第 2005/0089473 號)、抑制 ABC 藥物轉運蛋白(參見例如美國專利申請公佈案第 2003/0073713 號)；用運鐵蛋白塗覆如本文所述之化合物 o 且調節一或多種運鐵蛋白受體之活性(參見例如美國專利申請公佈案第 2003/0129186 號)、及將抗體陽離子化(參見例如美國專利案第 5,004,697 號)。

【0073】 對於大腦內使用，在某些實施例中，化合物可藉由輸注到 CNS 之流體儲器中來投與，儘管推注注射可為可接受的。可以將抑制劑投與腦室中或者以其他方式引入到 CNS 或腦脊液中。投與可藉由使用留置導管及連續投與裝置

諸如泵執行，或者其可藉由植入，例如大腦內植入持續釋放媒劑來投與。更確切地說，抑制劑可通過長期植入套管注射或藉助於滲透微型泵長期輸注。皮下泵為可用的，其通過小管遞送蛋白質至腦室中。高度複雜之泵殼通過皮膚重新填充且可設定其遞送速率而無需手術干預。涉及皮下泵裝置之適合投與方案及遞送系統火通過完全植入之藥物遞送系統進行之聯繫腦血管內輸注之實例為用於投與多巴胺、多巴胺促效劑及膽鹼促效劑至阿耳滋海默氏病患者及帕金森氏病之動物模型之彼等者，如 Harbaugh, J. Neural Transm. 增補版 24:271, 1987；及 DeYebenes 等人, Mov. Disord. 2: 143, 1987 所述。

【0074】 如本文所述且本發明所用之化合物以與良好醫學規範一致之方式調配，給藥及投與。在此情況下之考慮因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者的臨床狀況、病症之原因、試劑的遞送位點、投與方法、投與之時間安排及醫學從業者已知之其他因素。如本文所述之化合物並非必須，而是視情況與一或多種當前用於預防或治療所述病症之藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量視存在於調配物中之本發明的化合物的量、病症或治療之類型及上文所論述之其他因素而定。

【0075】 此等試劑一般以本文所述之劑量的相同劑量且用如本文所述之投與途徑，或以該等劑量之約 1 至 99%，或以任何劑量且藉由憑經驗/臨床上確定適當的任何途徑使用。

【0076】 為了預防或治療疾病，如本文所述之化合物的適當劑量(當單獨或與其他藥劑組合使用時)將視待治療疾病之類型、化合物之特性、疾病之嚴重程度及病程、是出於預防還是出於治療目的投與抗體、先前療法、患者之臨床病史及對化合物之響應及主治醫師之判斷而定。該化合物合適一次性或歷經一系列治療向患者投與。視疾病之類型及嚴重性而定，不論例如藉由一或多次單獨投與或藉由連續輸注，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg (例如 0.1 mg/kg-10 mg/kg)化合物可

為用於向患者投與之初始候選劑量。一種典型之每日劑量可能介於約 1 μg kg 至 100 mg/kg 或更高範圍內，視上文所提及之因素而定。關於經過數天或更久重複投與，視病狀而定，治療一般將持續直至出現疾病症狀之所需抑制。本發明之化合物之一種例示性劑量將在約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 範圍內。因此，約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg(或其任何組合)一或多個劑量可投與患者。此等劑量可間歇投與，例如每週或每三週一次(例如以使患者接受約兩劑至約二十劑，或例如約六劑抗體)。可投與初始較高裝載劑量、隨後一或多個較低劑量。例示性給藥方案包含投與約 4 mg/kg 初始裝載劑量，隨後投與約 2 mg kg 每週維持劑量之化合物。然而，其他給藥方案亦可適用。此療法之進展容易地藉由習知技術及分析監測。

【0077】　其他典型每日劑量範圍可例如為約 1 g/kg 至多達 100 mg/kg 或更大(例如，約 1 μg kg 至 1 mg/kg、約 1 μg/kg 至約 5 mg/kg、約 1 mg kg 至 10 mg/kg、約 5 mg/kg 至約 200 mg/kg、約 50 mg/kg 至約 150 mg/mg、約 100 mg/kg 至約 500 mg/kg、約 100 mg/kg 至約 400 mg/kg、及約 200 mg/kg 至約 400 mg/kg)，這視上文提及之因素而定。一般而言，臨床醫師將投與一種化合物，直至達到引起經治療疾病或病狀之一或多種症狀得到改善或最佳地得以消除之劑量。此療法之進展容易地藉由習知測定監測。本文所提供之一或多種藥劑科一起投與或在不同時間投與(例如，一種藥劑在投與第二種藥劑之前投與)。一或多種藥劑科使用不同技術投與至受試者(例如，一種藥劑科經口投與，而第二種藥劑經由肌肉內注射或鼻內注射投與)。一或多種藥劑可經投與，使得該一種或多種藥劑同時在受試者中具有藥理學效應。或者，可投與一種或多種藥劑，使得第一經投與藥劑之藥理學活性在投與一或多種經二次投與之藥劑(例如，1、2、3、或 4 種經二次投與之藥劑)之前到期。

適應症及治療方法

【0078】 本發明之化合物調節、較佳地抑制哺乳動物(例如人類)中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流。無論是否部分或完全抑制離子流，任何此等調節有時在本文中稱為「阻斷」且將相應化合物稱為「阻斷劑」或「抑制劑」。一般而言，本發明之化合物藉由抑制鈉通道之電壓依賴性活性來調節鈉通道下游之活性且/或藉由預防鈉通道活性諸如離子流來減小或預防跨越細胞膜之鈉離子流。

【0079】 因此，本發明之化合物為鈉通道阻斷劑且因此適用於治療哺乳動物例如人類及其他生物體中之疾病及病狀，包括為異常電壓依賴性鈉通道生物活性之結果且可藉由調節電壓依賴性鈉通道生物活性來減輕之全部彼等疾病及病狀。具體而言，本發明之化合物，及式(I)化合物及實施例及(或其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、代謝物、同位素、藥學上可接受之鹽、或前驅藥)適用於治療哺乳動物例如人類中之疾病及病狀，該等疾病或病狀為異常電壓依賴性 NaV1.7 生物活性之結果或可藉由調節、較佳抑制 NaV1.7 生物活性來減輕。在某些態樣中，本發明之化合物選擇性抑制 NaV1.7 優於 NaV1.5。

【0080】 如本文所定義，鈉通道介導疾病或病狀稀釋哺乳動物、較佳人類中之疾病或病狀，其在調節鈉通道時得到減輕，且包括但不限於疼痛；中樞神經病狀，諸如癲癇、焦慮、憂鬱症及雙極症；心血管病狀，諸如心律不整、心房震顫及心室性震顫；神經肌肉病狀，諸如不寧腿症候群及肌肉麻痺或強直；針對中風之神經保護、神經創傷及多發性硬化；及通道病，諸如紅斑性肢痛症及家族性直腸疼痛症候群。

【0081】 在一個態樣中，本發明係關於用於治療哺乳動物、較佳人類中之鈉通道介導疾病及較佳與疼痛相關之疾病及病狀、中樞神經病狀諸如癲癇、焦慮、憂鬱症及雙極症；心血管病狀，諸如心律不整、心房震顫及心室性震顫；神經肌肉病狀，諸如不寧腿症候群及肌肉麻痺或強直；針對中風之神經保護、神經創傷及多發性硬化；及通道病，諸如紅斑性肢痛症及家族性直腸疼痛症候群之

化合物、藥物組成物及使用該等化合物及藥物組成物之方法，該等方法藉由向需要此治療之哺乳動物例如人類投與有效量之鈉通道阻斷劑調節劑，尤其為調節劑來進行。

【0082】 鈉通道介導疾病或病狀亦包括與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘導性神經病、三叉神經痛、舌咽神經痛、繼發於轉移性浸潤之神經病、痛性肥胖病、丘腦損傷、高血壓、自身免疫疾病、哮喘、藥物成癮性(例如鴉片、苯二氮䓬、安非他命、古柯鹼、醇、丁烷吸入)、阿耳滋海默氏病、癡呆、年齡相關性記憶受損、柯薩可夫症候群、再狹窄、排尿功能障礙、失禁、帕金森氏病、腦血管缺血、精神官能症、胃腸道疾病、鐮狀細胞貧血、移植排斥、心臟衰竭、心肌梗塞、再灌注損傷、間歇性跛行、絞痛症、痙攣、呼吸異常、腦或心肌缺血、長-QT 症候群、兒茶酚胺能多形室性心動過速、眼科疾病、痙攣狀態、痙攣性截癱、肌肉疾病、重症肌無力、充血副肌病、高鉀性週期性癱瘓、低鉀性週期性癱瘓、禿髮、焦慮症、精神異常、躁症、偏執狂、季節性情緒失調、恐慌症、強迫症(OCD)、恐懼症、自閉症、阿斯伯格症候群、雷特症候群、瓦解性精神障礙、注意力缺失症、攻擊性、衝動控制障礙、血栓形成、子癇前期(pre clampsia)、充血性心臟衰竭、心臟驟停、弗里德里希氏共濟失調、脊髓小腦性共濟失調、脊髓病、神經根病變、系統性紅斑狼瘡、肉芽腫病、橄欖體腦橋小腦萎縮、小腦萎縮症、發作性共濟失調、肌纖維顫動、進行性蒼白球萎縮、進行性核上性麻痺及痙攣、創傷性腦損傷、腦水腫、腦積水損傷、脊椎損傷、神經性厭食症、暴食症、Prader-Willi 症候群、肥胖症、視神經炎、白內障、視網膜出血、缺血性視網膜病變、視網膜色素變性、急性及慢性青光眼、黃斑變性、視網膜動脈阻塞、舞蹈症、亨汀頓氏舞蹈病、腦水腫、直腸炎、皰疹後神經痛、急性疼痛(eudynia)、熱敏性、肉狀瘤病、刺激性腸症候群、Tourette 症候群、Lesch-Nyhan 症候群、Brugado 症候群、Liddle 症候群、克羅恩病、多發性硬化症及與多發性

硬化症(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、播散性硬化、糖尿病神經病變、周邊神經病變、腓骨肌萎縮症候群、關節炎、類風溼性關節炎、骨關節炎、軟骨鈣化症、動脈粥狀硬化症、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直病、強直型肌肉萎縮症、肌肉失養症、惡性高熱、囊性纖維變性、假多醛固酮症、橫紋肌溶解症、心理障礙、甲狀腺機能減退症、雙極性憂鬱症、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關性疾病、家族性紅斑性肢痛症、原發性紅斑性肢痛症、直腸疼痛、癌症、癲癇、部分及一般強直發作、發熱性癲癇發作、失神發作(癲癇小發作)、肌陣攣性發作、失張力發作、陣攣性發作、林-戈氏病(Lennox Gastaut)、西方症候群(嬰兒痙攣症)、多發性癲癇發作、癲癇發作預防(抗致癲癇作用)、家族性地中海熱症候群、痛風、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、在由中風或神經損傷造成之缺血性病狀下之神經保護、心律加快、心房顫動及心室纖維性顫動、及作為一般或局部麻醉。

【0083】 如本文所用，術語「疼痛」係指全部類型的疼痛，且被認為包括但不限於神經性疼痛、炎性疼痛、傷害性疼痛、特發性疼痛、神經痛、頜面痛、燒傷痛、灼口症候群、軀體痛、內臟疼痛、肌筋膜痛、牙齒痛、癌症疼痛、化療疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、慢性局部疼痛症候群(CRPS)、反射交感性營養不良、臂叢神經撕脫傷、神經性膀胱、急性疼痛(例如肌肉股骨疼痛及術後疼痛)、慢性疼痛、持續性疼痛、週邊神經介導性疼痛、中樞神經介導性疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、家族性偏癱性偏頭痛、與頭痛相關之病狀、竇性頭痛、緊張性頭痛、假肢痛、牙痛、周邊神經損傷、中風後疼痛、丘腦損傷、神經根病、HIV 疼痛、皰疹後疼痛、非心源性胸痛、刺激性腸症候群、及與腸道病症及消化不良相關之疼痛、及其組合。

【0084】 另外，鈉通道阻斷劑除疼痛之外具有臨床用途。本發明因此亦系關於用於治療疾病或病狀諸如癌症及瘙癢症(瘙癢)之化合物、醫藥組合成及使用該等化合物及醫藥組成物之方法。

【0085】 瘙癢症通常稱為瘙癢，為常見皮膚病狀。雖然瘙癢症的準確原因複雜且尚未完全理解，但已長期存在證據表明，瘙癢涉及感官神經元，尤其 C 纖維，類似於介導疼痛之神經元(Schmelz, M.等人, J. Neurosci. (1997), 17: 8003-8)。具體而言，據信穿過電壓門控鈉通道之鈉流入對於癢感自皮膚傳播為必需的。瘙癢脈衝之傳遞導致令人不快的感覺，引起抓癢的期望或反射。

【0086】 引發瘙癢之多種原因及電通路為已知的。在人類中，瘙癢症可由活化不同 C 纖維群體之組胺酸或 PAR-2 促效劑諸如藜豆蛋白酶(mucunain) (Namer, B.等人, J. Neurophysiol. (2008),100: 2062-9)。已知各種神經營養肽介導動物模型中之瘙癢(Wang, H.及 Yosipovitch, G., International Journal of Dermatology (2010), 49: 1-11)。瘙癢亦可藉由鴉片類藥物引發，這為來自疼痛反應之不同藥理學證據。

【0087】 在瘙癢與疼痛反應之間存在複雜相互關係，其部分由來自皮膚之重疊感覺輸入引起(Ikoma, A.等人, Arch. Dermatol. (2003),139: 1475-8)且亦由疼痛及瘙癢症二者之不同病因學引起。疼痛反應可藉由增強中樞感覺來加重癢感或導致疼痛瘙癢感得到抑制。當不存在疼痛反應時，如在皰疹後瘙癢之情況下，發生特別嚴重形式的慢性癢(Oaklander, A.L.等人, Pain (2002), 96: 9-12)。

【0088】 本發明之化合物亦可適用於治療瘙癢症。用於使用電壓門控鈉通道，尤其 NaV1.7 之抑制劑治療瘙癢之基本原理如下：

【0089】 在感測嘌呤興奮劑之 C 纖維中之電活性的傳播需要穿過電壓門控鈉通道之鈉進入。

【0090】 NaV1.7 表現於人類皮膚之 C 纖維及角質形成細胞上(Zhao, P.等人, Pain (2008), 139: 90-105)。

【0091】 NaV1.7 之功能突變(L858F)之造成紅斑性肢痛症的增益亦引起慢性瘙癢(Li, Y.等人, Clinical and Experimental Dermatology (2009), 34: e313-e4)。

【0092】 慢性瘙癢可使用藉由鈉通道阻斷劑諸如局部麻醉劑利多卡因進行之治療來減輕(Oaklander, A.L.等人, Pain (2002), 96: 9-12；Villamil, A.G.等人, The American Journal of Medicine (2005), 118: 1160-3)。在該等報告中，利多卡因當靜脈內或局部投與(利多卡因貼片)時為有效的。利多卡因可在當全身投與時達成之血漿濃度下具有不同活性，但當局部投與時，血漿濃度僅為約 1 μM (藥品評價與研究中心 NDA 20-612)。在該等濃度下，利多卡因選擇用於鈉通道阻斷且抑制動物模型中之 C 纖維自發電活動及疼痛反應(Xiao, W.H.及 Bennett, G.J.. Pain (2008), 137: 218-28)。瘙癢或皮膚刺激之類型包括但不限於：

牛皮癬瘙癢、由於血液透析(hemodyalisis)而引起之瘙癢、水源性瘙癢、及由皮膚病症(例如，接觸性皮炎)、全身性病症、神經病、精神性因素或其混合形式造成之瘙癢；

由變態反應、昆蟲叮咬、過敏症(例如，乾性皮膚、痤瘡、濕疹、牛皮癬)、炎性病狀或損傷造成之瘙癢；

與外陰前庭炎相關之瘙癢；及

由投與另一種治療劑諸如抗生素、抗病毒劑及抗組織胺引起之皮膚刺激或炎性作用。

【0093】 本發明之化合物亦適用於治療哺乳動物、較佳人類中之某些癌症，諸如激素敏感性癌症，諸如前列腺癌(腺癌)、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌及甲狀腺腫瘤形成。電壓門控鈉通道已證實在前列腺癌及乳腺癌細胞中表現。新生 NaV1.5 之上調作為人類乳腺癌中之轉移過程之整體部分發生且可充當轉移表型及治療靶標之新型標記(Clin. Cancer Res. (2005), 8 月 1 日; 11(15): 5381-9)。電壓門控鈉通道 α 亞基(確切地為 NaV1.7)之功能表現與前列腺癌(CaP)活體外之強轉移可能

性相關聯。使用對鈉通道 α 亞基有特異性之抗體進行的電壓門控鈉通道 α 亞基免疫染色在前列腺組織中得到證明且在 CaP 對比非-CaP 患者中顯著更強 (Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8(3):266-73)。亦參見 Diss, J.K.J.等人, Mol. Cell. Neurosci. (2008), 37:537–547 及 Kis-Toth, K.等人, The Journal of Immunology (2011), 187:1273–1280。

【0094】 考慮以上內容，在一個實施例中，本發明提供一種用於治療哺乳動物之鈉通道介導疾病(尤其為疼痛)或防止哺乳動物發展該疾病之方法，該方法包含向有需要之哺乳動物，尤其是人類投與治療有效量之本發明的化合物或包含治療有效量之本發明的化合物的醫藥組成物，其中該化合物調節一或多種電壓依賴性鈉通道之活性。

【0095】 在本發明之另一個實施例中，提供一種治療哺乳動物、較佳人類中之疾病或病狀之方法，其中該疾病或病狀選自由疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、及精神疾病、及其組合所組成之群，且其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物之實施例，或包含治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物。

【0096】 本發明之一個實施例為，其中該疾病或病狀選自由以下項所組成之群：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、炎性疼痛、內臟痛、癌症疼痛、化療疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經性膀胱、潰瘍性結腸炎、持續性疼痛、週邊神經介導性疼痛、中樞神經介導性疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、假肢痛、周邊神經損傷、及其組合。

【0097】 此實施例之另一實施例為，其中該疾病或病狀選自由以下項所組成之群：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘導性神經病、三叉神經痛、皰疹後神經痛、急性疼痛(eudynia)、熱敏感性、結節病(tosarcoidosis)、刺激性腸症候群、克羅恩病、與多發性硬化症(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病神經病變、周邊神經病變、關節炎、類風溼性關節炎、骨關節炎、動脈粥狀硬化症、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直病、惡性高熱、囊性纖維變性、假多醛固酮症、橫紋肌溶解症、甲狀腺機能減退症、雙極性憂鬱症、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關性疾病、家族性紅斑性肢痛症、原發性紅斑性肢痛症、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部分及一般強直發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、在由中風或神經損傷造成之缺血性病狀下之神經保護、心律加快、心房顫動及心室纖維性顫動。

【0098】 本發明之另一實施例為一種治療而非預防哺乳動物中之疼痛之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物，或包含治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物。

【0099】 本發明之一個實施例為一種方法，其中該疼痛選自由以下項所組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化療疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、牙痛、慢性疼痛、持續性疼痛、週邊神經介導性疼痛、中樞神經介導性疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、假肢痛、周邊神經損傷、三叉神經痛、皰疹後神經痛、急性疼痛、家

族性紅斑性肢痛症、原發性紅斑性肢痛症、家族性直腸疼痛或纖維肌痛症、及其組合。

【0100】 此實施例之另一實施例為一種方法，其中該疼痛與選自以下之疾病或病狀相關聯：HIV、HIV 治療誘導性神經病、熱敏感性、結節病、刺激性腸症候群、克羅恩病、多發性硬化症(MS)、肌萎縮性側索硬化症、糖尿病神經病變、周邊神經病變、類風溼性關節炎、骨關節炎、動脈粥狀硬化症、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直病、惡性高熱、囊性纖維變性、假多醛固酮症、橫紋肌溶解症、甲狀腺機能減退症、雙極性憂鬱症、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關性疾病、神經性膀胱、潰瘍性結腸炎、癌症、癲癇、部分及一般強直發作、不寧腿症候群、心律不整、由中風或神經損傷造成之缺血性病狀、心律加快、心房顫動及心室纖維性顫動。

【0101】 本發明之另一實施例為治療哺乳動物、較佳人類中之疼痛之方法，該方法藉由抑制該哺乳動物中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流來進行，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物之實施例，或包含治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物。

【0102】 本發明之另一實施例為治療哺乳動物、較佳人類中之瘙癢症之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物之實施例，或包含治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其

醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物。

【0103】 本發明之另一實施例為治療哺乳動物、較佳人類中之其中之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物之實施例，或包含治療有效量之如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組成物。

【0104】 本發明之另一實施例為減小哺乳動物細胞中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流之方法，其中該方法包含使該細胞與如上文所列出之呈其立體異構物、鏡像異構物或互變異構物或其混合物、或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前驅藥形式之本發明之化合物接觸。

【0105】 本發明之另一實施例為選擇性抑制哺乳動物中之第一電壓門控鈉通道優於第二電壓門控鈉通道之方法，其中該方法包含向該哺乳動物投與抑制量之式(I)化合物或式(I)化合物之實施例。

【0106】 本發明之另一實施例為與 NaV1.5 相比選擇性抑制哺乳動物或哺乳動物細胞中之 NaV1.7 之方法，其中該方法包含向有需要之哺乳動物投與抑制量之式(I)化合物或其實施例。

【0107】 對於關於治療哺乳動物中之疾病及病狀所述之以上實施例中之任一者，本發明亦與此相關地涵蓋用作治療此等疾病及病狀之藥物的如本文所述之化合物。

【0108】 對於關於治療哺乳動物中之疾病及病狀所述之以上實施例中之任一者，本發明亦與此相關地涵蓋如本文所述之化合物用於製造治療此等疾病及病狀之藥物的用途。

【0109】 本發明之另一實施例為一種在活體外或活體內測定中使用如本文所述之化合物作為標準物或對照物來確定測驗化合物調節電壓依賴性鈉通道之功效之方法。

【0110】 在本發明之另一實施例中，如本文所述之化合物藉由將其中一或多個原子被具有不同原子量或原子數之原子置換來同位素標記。此等同位素標記(即放射性標記)化合物被認為處於本發明之範圍內。可結合到該等化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、及碘之同位素，分別諸如但不限於 ^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、及 ^{125}I。該等同位素標記化合物將適用於藉由例如表徵鈉通道上之位點或作用模式或與鈉通道(特別為 NaV1.7)上之藥理學上重要的作用位點之結合親和力來幫助確定或量測化合物之有效性。某些同位素標記化合物，例如結合放射性同位素之彼等化合物適用於藥物及/或基底組織分佈研究。鑒於其便於結合及即時偵測方式，放射性同位素氚(即 ^{3}H)及碳-14(即 ^{14}C)特別適用於此目的。

【0111】 用諸如氘(即，^{2}H)之較重同位素進行的取代可提供由於較大代謝穩定性(例如，活體內半衰期增加或劑量需求減少)所致之某些治療性優勢，且因此在某些情況下可能為較佳的。

【0112】 用正電子發射同位素(諸如 ^{11}C、^{18}F、^{15}O 及 ^{13}N)進行取代可適用於檢查受質受體佔有率之正電子發射斷層成像(PET)研究中。同位素標記之化合物通常可藉由熟悉此項技藝者已知之習知技術或藉由類似於下文所列出之實例中所述之使用適當同位素標記試劑替代先前採用之未標記試劑之彼等方法的方法來製備。

測試化合物

【0113】 本發明之化合物介導(尤其抑制)鈉通道離子流之評定可使用下文所述之測定來判定。或者，化合物治療人類中之病狀及疾病之評定可在工業標準動物模型中建立以用於證明化合物治療疼痛之功效。已開發人類神經性疼痛病狀之動物模型，其在持續時間段內導致可藉由感官測驗評價之可重現感官缺陷(痛覺超敏、痛覺過敏、及自發疼痛)。藉由建立存在的機械、化學、及溫度誘導之痛覺超敏及痛覺過敏之程度，可對人類中觀察到之若干生理病理病狀進行建模，從而允許評價藥物療法。

【0114】 在周邊神經損傷之大鼠模型中，受損神經中之異位活性對應於疼痛之行為號訊。在該等模型中，鈉通道阻斷劑及局部麻醉劑利多卡因之靜脈內施用可在不影響一般行為及運動功能之濃度下抑制異位活性且逆轉觸覺痛覺超敏(Mao, J.及 Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17)。在該等大鼠模型中有效之劑量的異速比例轉變成類似於顯示在人類中有效之彼等者之劑量(Tanelian, D.L.及 Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951)。另外，以皮膚貼片形式施用之利多卡因 Lidoderm®目前為經 FDA 批准之用於皰疹後神經痛之治療(Devers, A.及 Glaler, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8)。

【0115】 本發明容易提供用於鑒別適用作治療劑之鈉通道調節劑的許多不同方式。鈉通道調節劑之鑒別可使用各種活體外籍活體內測定評定，例如量測電流、量測膜電勢、量測離子流(例如鈉或胍鹽)、量測鈉濃度、量測第二信使及轉錄水準、及使用例如電壓敏感性染料、放射性示蹤劑、及膜片箝電生理學。

【0116】 一種此類方式涉及針對調節鈉通道之活性之能力篩選化學劑，從而將其鑒別為調節劑。

【0117】 Bean 等人, J. General Physiology (1983), 83:613-642 及 Leuwer, M.等人, Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54 中所述之典型測定使用膜片箝技術研究

通道之行為。此等技術為熟悉此項技藝者所熟知，且可使用電流技術發展成用於評價化合物調節鈉通道行為之能力的低或中等通量測定。

【0118】 測驗化合物之通量在待選擇之篩選測定之選擇中為重要的考慮因素。在一些策略中，當測驗幾十萬種化合物時，不期望使用低通量裝置。然而，在其他情況下，低通量足以鑒別有限數目的化合物之間的重要差異。通常將需要將測定類型組合以鑒別特定鈉通道調節化合物。

【0119】 使用膜片箝技術之電生理量測經接受為詳細表徵鈉通道化合物相互作用之黃金標準，且如 Bean 等人, 見前文及 Leuwer, M.等人, 見前文中所述。存在一種手動低通量篩選(LTS)方法，該方法可每天比較 2-10 種化合物；最新開發之用於每日 20-50 個貼片(即化合物)的自動化中等通量篩選(MTS)之系統；及來自分子裝置公司(Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA)之技術，該技術允許每日 1000-3000 個貼片(即化合物)之自動化高通量篩選(HTS)。

【0120】 一種自動化膜片箝系統利用平面電極技術來加速藥物發現速度。平面電極能夠實現高電阻、細胞附接的密封，隨後實現穩定、低噪聲全細胞記錄，該記錄相當於習知記錄。適合儀器為 PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA)。將包括黏附細胞以及在懸浮液中自發生長之細胞的各種細胞株及培養技術的密封成功率及穩定性排序。將穩定表現高水準相關鈉離子通道之永生細胞(例如 HEK 及 CHO)可適應到高密度懸浮液培養物中。

【0121】 可選擇允許研究者鑒別阻斷該通道之特定狀態(諸如開放狀態、閉合狀態或靜止狀態)或阻斷從開放至閉合、閉合至靜止或靜止至開放之化合物的其他測定。熟悉此項技藝者通常熟悉此等測定。

【0122】 結合測定亦為可用的。設計包括傳統基於放射性過濾器之結合測定或可獲得自 Evotec OAI 集團公司(Hamburg, Germany)的基於聚焦之螢光系統，二者均為 HTS。

【0123】 亦可使用放射性通量測定。在此測定中，用藜蘆定或烏頭鹼刺激通道開放且用毒素將其保持在穩定化開放狀態中，且藉由其預防離子流之能力鑒別通道阻斷劑。該測定可使用放射性 22[Na]及 14[C]胍鹽離子作為示蹤劑。活細胞之 FlashPlate & Cytostar-T 板避免了分離步驟且適用於 HTS。閃爍板技術亦推進此方法至 HTS 適用性。由於該測定之功能態樣，訊息含量相當地良好。

【0124】 另一種格式使用可獲得自 Molecular Dynamics (Amersham Biosciences 分公司, Piscataway, NJ)之 FLIPR 系統膜電勢套組(HTS)量測膜電勢之再分佈。此方法局限於減慢膜電勢改變。一些問題可能由化合物之螢光背景產生。測驗化合物亦可直接影響細胞膜之流動相且導致細胞內染料濃度增加。亦由於該測定之功能態樣，訊息含量相當地良好。

【0125】 鈉染料可用於量測穿過通道之鈉離子流入之速率或量。這種類型之測定提供關於潛在通道阻斷劑之極高訊息含量。該測定為功能性且將直接量測 Na+流入。CoroNa Red、SBFI 及/或 sodium green (Molecular Probes, Inc. Eugene OR)可用於量測 Na 流入；其全部為 Na 反應性染料。該等染料可與 FLIPR 儀器組合使用。先前尚未在文獻中描述該等染料在篩選中之用途。鈣染料亦可具有此格式之電勢。

【0126】 在另一種測定中，使用基於 FRET 之電壓感測器量測測驗化合物直接阻斷 Na 流入之能力。可商購獲得 HTS 系統包括 VIPR™ II FRET 系統(Life Technologies 或 Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex Pharmaceuticals, Inc.分公司)，該系統可與亦可得自 Aurora Biosciences 之 FRET 染料結合使用。此測定量測對電壓改變之亞秒反應。不需要通道功能之調節劑。測定量測去極化及超極化，且提供用於定量之比例輸出。此測定之稍微不太昂貴的 MTS 版本採用 FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation)與來自 Aurora

Biosciences 之 FRET 染料之組合。測驗本文所揭露之化合物之其他方法為熟悉此項技藝者容易已知且可用的。

【0127】 然後在各種活體內模型中測驗如此鑒別之調節劑，以便判斷其是否在最小不良事件之情況下減輕疼痛，尤其是慢性疼痛或其他病狀諸如癌症及瘙癢症(瘙癢)。在下文生物測定部分中所述之測定適用於評定本發明化合物之生物活性。

【0128】 典型地，本發明之化合物之功效藉由其 IC50 值(「抑制濃度– 50%」)表現，該值為在特定時間段內達成靶標鈉通道之活性之 50%抑制所需要之化合物的量的量度。例如，本發明之代表性化合物已在本文所述之膜片電壓箝 NaV1.7 電生理測定中證明小於 100 毫微摩爾至小於 10 毫微摩爾之 IC50 範圍。

【0129】 在本發明之另一態樣，本發明之化合物可作為用於比較目的之示範性藥劑用於活體外或活體內研究，以找到亦適用於治療或預防本文所揭露之各種疾病的其他化合物。

【0130】 本發明之另一態樣涉及抑制生物樣品或哺乳動物、較佳人類中之 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、或 NaV1.9 活性，該方法包含向哺乳動物、較佳人類投與如本文所述之化合物或包含如本文所述之化合物之醫藥組成物或者使該哺乳動物與該化合物或醫藥組合成接觸。如本文所用之術語「生物樣品」包括不限於細胞培養物或其提取物、自哺乳動物獲得之生檢物質或其提取物、及血液、唾液、尿、糞、精液、淚或其他體液或其提取物。

【0131】 生物樣品中之 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、或 NaV1.9 活性之抑制適用於熟悉此項技藝者已知之各種目的。此等目的之實例包括但不限於生物及病理信息之鈉離子通道之研究；及新鈉離子通道抑制劑之比較性評價。

【0132】 本發明之化合物(或其立體異構物、幾何異構物、互變異構物、溶劑合物、代謝物、同位素、藥學上可接受之鹽、或前驅藥)及/或本文所述之包含醫藥學可接受之賦形劑及一或多種本發明之化合物之醫藥組成物可用於製備治療哺乳動物中之鈉通道介導疾病或病狀之藥物。

組合療法

【0133】 本發明之化合物可與一種或多種本發明之化合物或一或多種其他治療劑或其任何組合小心組合來治療鈉通道介導疾病及病狀。例如，可同時、依次或單獨投與本發明之化合物與其他治療劑之組合，該等其他治療劑包括但不限於：

鴉片止痛劑，例如嗎啡、海洛因、古柯鹼、氧化嗎啡、羥甲左嗎喃、左嗎喃、氧可酮、可待因、雙氫可待因、丙氧芬、納美芬、吩坦尼、氫可酮、二氫嗎啡酮、地美露(meripidine)、美沙酮、納洛芬、納洛酮、納曲酮、丁基原啡因、布托啡諾、納布啡及潘他挫新；

非鴉片止痛劑，例如對乙醯胺基酚、柳酸鹽(例如阿司匹靈)；

非類固醇抗炎藥物(NSAID)，例如布洛芬、那普洛辛、非諾洛芬、凱妥普洛芬、塞來昔布、雙氯酚酸、二氟尼柳(diflusinal)、依託度酸、芬布芬、非諾洛芬、氟苯沙酸、氟白普洛芬、布洛芬、引朵美灑辛、可多普洛菲、酮咯酸、甲氯滅酸、甲芬那酸、美洛西卡、萘布敉痛、那普洛辛、尼美蘇來、硝基氟吡洛芬、奧沙拉秦、奧沙普秦、苯丁吡唑酮、匹洛西卡、柳氮磺胺吡啶、舒林達酸、甲苯醯吡啶乙酸及氯苯醯二甲基吡咯乙酸；

抗痙劑，例如卡巴氮平、奧卡西平、拉莫三嗪、丙戊酸、托比拉邁、佳巴本汀及普瑞巴林；

抗抑鬱劑，諸如三環抗抑鬱劑，例如阿米替林、可洛米普明、去鬱敏(despramine)、伊米胺及去甲替林；

COX-2 選擇性抑制劑，例如塞利考西、羅非考昔、帕瑞考昔、伐地考昔、地拉考昔、依託考昔、及魯米考昔；

α-腎上腺素，例如多薩坐辛、坦索羅辛、克尼丁、胍法辛、右美托咪定、莫達非尼、及 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；

巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如異戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、異丁巴比妥、甲基苯巴比妥、美沙比妥、美索比妥、戊巴比妥、苯巴比妥(phenobartital)、司可巴比妥、他布比妥、硫戊巴比妥及戊硫代巴比妥；

速激肽(NK)拮抗劑，特別為 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗劑，例如(αR, 9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基- 5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮雜芳辛并[2,1-g][1,7]-萘啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-□末啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞吡坦、拉奈匹坦、達匹坦或 3-[[2-甲氧基 5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基胺基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

煤焦油止痛劑，特別是乙醯胺基酚；

血清素再攝取抑制劑，例如帕羅西汀、舍曲林、諾氟西汀(氟西定去甲基代謝物)、代謝物脫甲基舍曲林、'3 氟伏沙明、帕羅西汀、西酞普蘭、西酞普蘭代謝物脫甲基西酞普蘭、艾司西酞普蘭、d,l-氟苯丙胺、非莫西汀、伊福西汀、氰基度硫平、利托西汀、達泊西汀、萘法唑酮、西文氯胺、曲唑酮及氟西定；

去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑，例如馬普替林、洛非帕明、米氮平、羥丙替林、非唑拉明、托莫西汀、米塞林、安非他酮、安非他酮代謝物羥基安非他酮、胺苯甲異喹及維洛沙嗪(Vivalan®))，尤其選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑，諸如瑞波西汀，特別是(S,S)-瑞波西汀，及文拉法辛度洛西汀安神劑鎮靜劑/抗焦慮劑；

雙重血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑，諸如文拉法辛、文拉法辛代謝物 O-脫甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代謝物脫甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普侖及伊米胺；

乙醯膽酯酉每抑制劑，諸如多奈哌齊；

5-HT3 拮抗劑，諸如昂丹司瓊；

代謝型谷胺酸鹽受體(mGluR)拮抗劑；

局部麻醉劑，諸如美西律及利多卡因；

皮質類固醇，諸如地塞米松；

抗心律失常劑，例如美西律及苯妥因；

毒蕈鹼拮抗劑，例如托特羅定、丙哌凡林、曲司氯胺 t 氯化物、達非那新、索利那新、替米維林及異丙托銨；

大麻類；

辣椒素受體促效劑(例如，超強辣素)或拮抗劑(例如，辣椒平)；

鎮靜劑，例如導眠能、美普巴、安眠酮、及氯醛比林；

抗焦慮劑，諸如苯二氮平，

抗抑鬱劑，諸如米達紗賓，

外用劑(例如，利多卡因、 辣椒素及超強辣素)；

肌肉鬆弛劑，諸如苯二氮草、巴氯芬、卡維地洛、氯若沙宗、環苯紮林、每弛卡摩及奧芬那君；

抗組織胺或 H1 拮抗劑；

NMDA 受體拮抗劑；

5-HT 受體促效劑/拮抗劑；

PDEV 抑制劑；

Tramadol®；

膽鹼能(菸鹼)止痛劑；

α-2-δ 配位基；

前列腺素 E2 亞型拮抗劑；

白三烯 B4 拮抗劑；

5-脂氧合酶抑制劑；及

5-HT3 拮抗劑。

【0134】 可使用此等組合治療及/或預防之鈉通道介導疾病及病狀包括但不限於疼痛、中樞及周邊介導性、急性、慢性、神經性疾病以及具有相關疼痛之其他疾病及其他中樞神經病症，諸如癲癇、焦慮、憂鬱症及雙極症；或者心血管病狀，諸如心律不整、心房震顫及心室性震顫；神經肌肉病狀，諸如不寧腿症候群及肌肉麻痺或強直；針對中風之神經保護、神經創傷及多發性硬化；及通道病，諸如紅斑性肢痛症及家族性直腸疼痛症候群。

【0135】 如本文所用，「組合」係指一或多種本發明之化合物及一或多種本發明之其他化合物或一或多種額外治療劑之任何混合物或排列。除非上下文另外清楚說明，否則「組合」可包括同時或依次遞送本發明之化合物與一或多種治療劑。除非上下文另外清楚說明，否則「組合」可包括本發明之化合物與另一種治療劑之劑型。除非上下文另外清楚說明，否則「組合」可包括本發明之化合物與另一種治療劑之投與路徑。除非上下文另外清楚說明，否則「組合」可包括本發明之化合物與另一種治療劑之調配物。劑型、投與路徑及醫藥組成物包括但不限於本文所述之彼等者。

【0136】 本發明將藉由參考以下實例來更充分理解。然而，其不應被理解為限制本發明之範疇。

實例

【0137】 該等實例用於向熟悉此項技藝者提供指導以製備且使用本發明之化合物、組成物及方法。雖然描述了本發明之特定實施例，但熟悉此項技藝者將瞭解可在不背了本發明之精神及範疇之情況下做出各種改變及修改。

【0138】 所述實例中之化學反應可易於改適以製備本發明之許多其他化合物，且用於製備本發明之化合物之替代性方法視為在本發明之範疇內。例如，可藉由對於熟習此項技術者而言顯而易知之修改來成功進行根據本發明之非例示性化合物之合成，例如藉由適當保護干擾基團、藉由利用此項技術中已知之不同於所述試劑之其他適合試劑、及/或藉由對反應條件進行常規修改。

【0139】 在以下實例中，除非另有指示，否則所有溫度均以攝氏度表示。可商購獲得試劑係購自供應商，諸如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge，且除非另外指示，否則未經進一步純化即供使用。以下闡述之反應在正氮氣或氬氣壓力下或用乾燥管(除非另外陳述)在無水溶劑中進行，且反應燒瓶通常配備有橡膠隔墊以經由注射器引入基質及試劑。玻璃器皿係經烘箱乾燥及/或加熱乾燥。^{1}H NMR 光譜在氘化 $CDCl_3$、d_6-DMSO、CH_3OD 或 d_6-丙酮溶劑溶液(以ppm報告)中使用或三甲基矽基(TMS)或殘餘未氘化試劑峰作為參考標準來獲得。當報告峰多重性時，使用以下縮寫：s(單峰)，d(雙重峰)，t(三重峰)，q(四重峰)，m(多重峰)，br(寬峰)，dd(兩組雙重峰)，dt(兩組三重峰)。偶合常數在給出時係以 Hz (赫茲)報導。

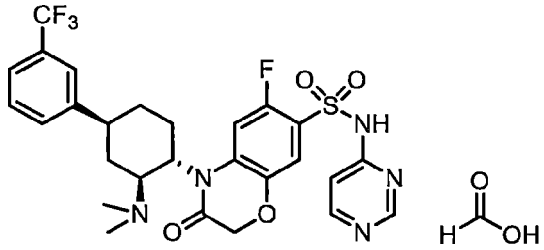
【0140】 用於描述試劑、反應條件或設備之全部縮寫意欲與「標準縮寫及縮寫字列表」中所列出之定義一致。本發明之各別化合物之化學名稱使用 ChemDraw 命名程式之結構命名特徵來獲得。

縮寫

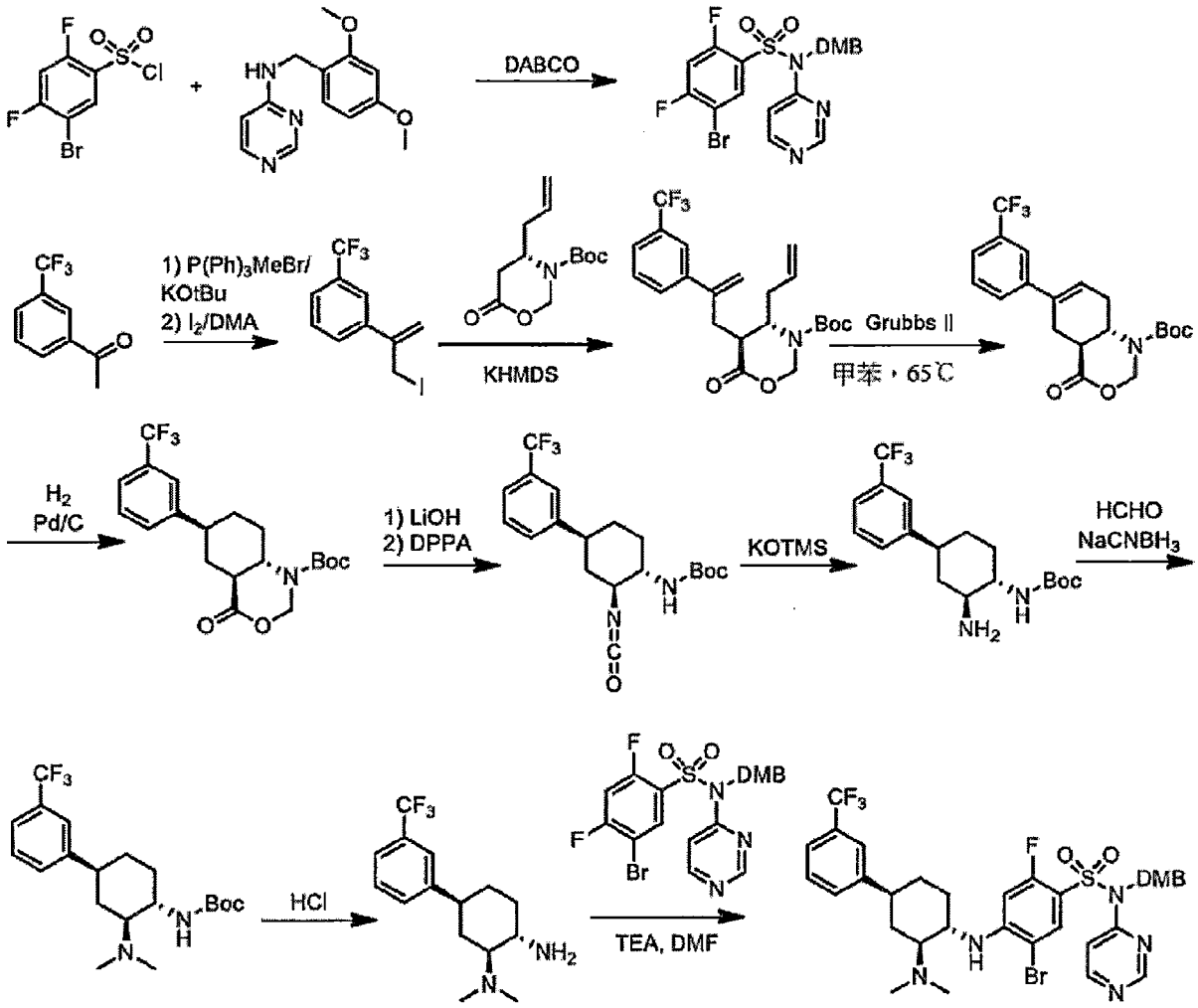
MeCN	乙腈
EtOAc-	乙酸乙酯

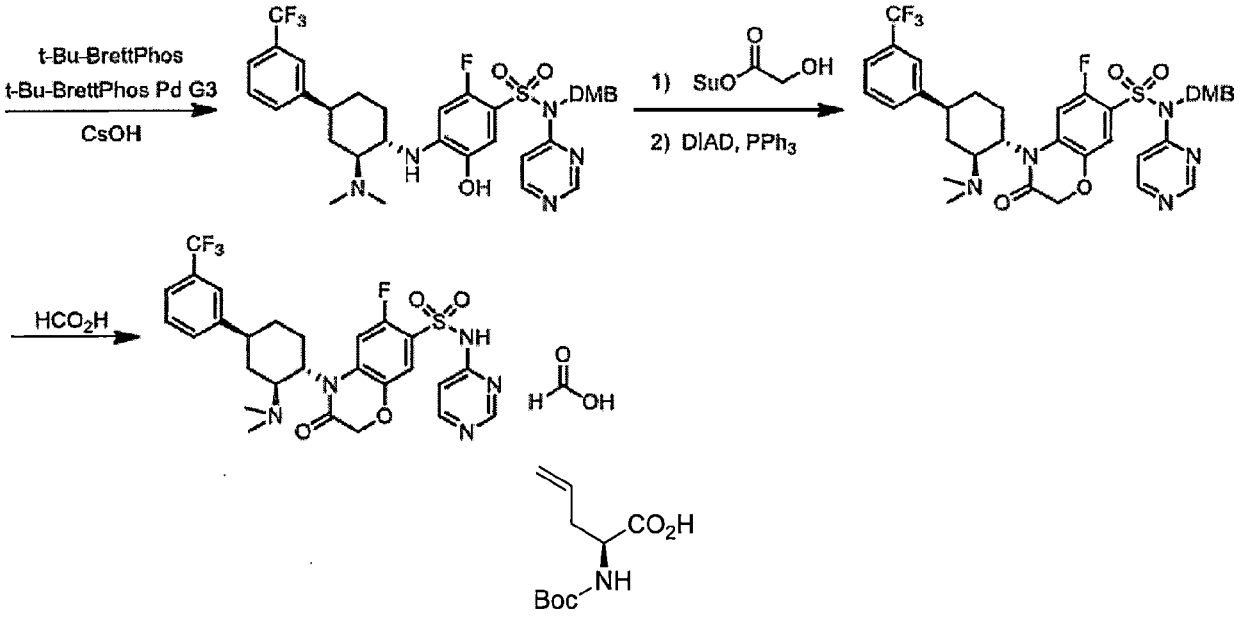
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DEA	二乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
FA	甲酸
IPA	異丙醇
TFA	三氟乙酸
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽
HCl	鹽酸
HPLC	高效液相層析
LCMS	液相層析質譜法
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
RPHPLC	反相高壓液相層析法
RT	滯留時間
SFC	超臨界流體層析法
THF	四氫呋喃
TEA	三乙胺

實例 1



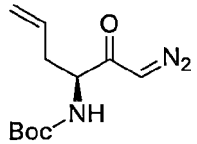
4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺甲酸鹽





a. (S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯酸

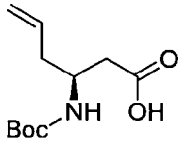
【0141】 向 0°C下之(2S)-2-胺基戊-4-烯酸 (40.0 g，347.43 mmol)於 1,4-二噁烷(400 mL)中之溶液緩慢添加水(800 mL)中之 NaOH (31.96 g，799.1 mmol)及二碳酸二第三丁酯(91 g，416.92 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 16 h。將反應物真空濃縮以去除二噁烷。以 EtOAc (600 mL x 3)洗滌水相。將水相以 2 M H_2SO_4 水溶液酸化至 pH 2 且以 EtOAc (600 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(600 mL)洗滌，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈無色油狀之標題化合物(63.6 g，粗品)，其無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 - 5.68 (m, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。



b. (S)-(1-重氮-2-氧代己-5-烯-3-基)胺基甲酸第三丁酯

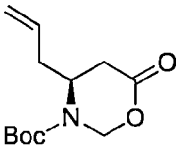
【0142】 向 0°C之(S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)戊-4-烯酸(25.0 g，116.14 mmol)於 THF (500 mL)中之溶液中添加三乙胺(32.4 mL，232.29 mmol)及甲磺醯氯(26.61 g，232.29 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 2 h 並過濾。在 0°C下向濾液緩

慢添加(三甲基矽基)重氮甲烷(174.22 mL，348.43 mmol，於己烷中之 2 M)。在 0°C下再攪拌混合物 2 h。將混合物在 0°C下以水(100 mL)緩慢淬滅，且以 EtOAc (250 mL x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(150 mL x 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/ EtOAc = 10 : 1)純化以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(3.9 g，14%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。



c. (S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)己-5-烯酸

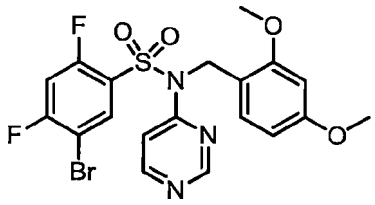
【0143】 向(S)-(1-重氮-2-氧代己-5-烯-3-基)胺基甲酸第三丁酯(15.3 g，63.94 mmol)於 1,4-二噁烷(180 mL)及水(20 mL)中之溶液中添加氧化銀(I) (1.48 g，6.39 mmol)。在室溫下在超聲波浴中將混合物超聲處理 1 h。將混合物在真空中濃縮。添加水(200 mL)且將混合物以固體 $NaHCO_3$ 酸化至 pH 8，且隨後以 EtOAc (100 mL x 2)萃取。將水層以 4 M HCl 水溶液酸化至 pH 2 且以 EtOAc (100 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(9.1 g，粗品)，其無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.85 - 5.65 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 5.05 - 4.86 (m, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。



d. (S)-4-烯丙基-6-氧代-1,3-噁𠯿烷-3-羧酸第三丁酯

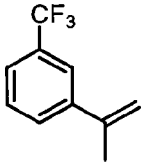
【0144】 向(S)-3-((第三丁氧基羰基)胺基)己-5-烯酸(9.1 g，39.69 mmol)於甲苯(80 mL)中之溶液中添加甲醛(5.96 g，198.46 mmol)及(1S)-(+)-10-樟腦磺酸(1.84

g，7.94 mmol)及 4A 分子篩(13 g)。將混合物在氮氣氛下加熱至 90°C達 6 h。冷卻至室溫之後，將混合物過濾且在真空中濃縮。添加 EtOAc (100 mL)且用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/ EtOAc = 5 : 1)純化以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(6.9 g，72%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.95 - 5.65 (m, 2H), 5.24 - 5.09 (m, 2H), 4.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.08 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。



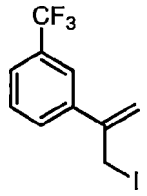
e. 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0145】 在室溫下攪拌 N-(2,4-二甲氧基苄基)嘧啶-4-胺(5 g，20.4 mmol)、5-溴-2,4-二氟苯-1-磺醯基氯(8.91 g，30.6 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(3.43 g，30.6 mmol)於 MeCN (135 mL)中之溶液 5 小時。過濾混合物以移除所得白色固體，且接著在真空中濃縮。將粗材料藉由快速管柱層析通過 Si 膠(EtOAc/DCM)純化以提供呈淡黃色固體之 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(8.24 g，81%產率)。LCMS (ESI) m/z: 501.9 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 9.5, 7.9 Hz, 1H), 6.46 – 6.38 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。



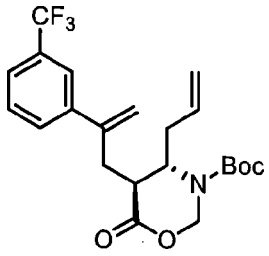
f. 1-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯

【0146】 將甲基三苯基溴化鏻(17.1 g，47.8 mmol)添加至經烘箱乾燥之燒瓶，且添加 THF (64 mL)。將懸浮液冷卻至 0°C且添加第三丁醇鉀(5.37 g，47.8 mmol)。在 0°C下攪拌所得黃色懸浮液 45 分鐘。接著向懸浮液中逐滴添加 3'-(三氟甲基)乙醯苯(6.07 mL，39.9 mmol)於 THF (32 mL)中之溶液。將所得混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌 16 h。接著將反應混合物以己烷(200 mL)稀釋且攪拌 20 分鐘，且過濾所得沉澱物。將濾液在真空中濃縮，接著添加另一部分己烷(200 mL)且攪拌 20 分鐘。通過矽藻土過濾所得沉澱物且在真空中濃縮濾液，以提供粗 1-(丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯 (6.3 g，85%產率)，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 1.4, 0.8 Hz, 3H)。



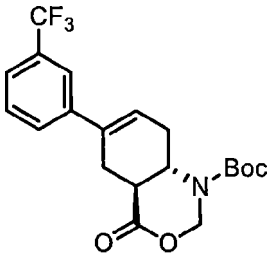
g. 1-(3-碘代丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯

【0147】 將碘(5.45 g，21.5 mmol)溶解於 DMA (25 mL)中且向此溶液中一次性添加 1-異丙烯基-3-(三氟甲基)苯(18.6 mL，5.4 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 20 分鐘，接著將混合物倒入亞硫酸氫鈉水溶液(50 mL 水中之 6 g)中。將產物以 EtOAc (50 mL)萃取且將有機層以 H_2O (30 mL x 3)洗滌，接著以鹽水(30 mL)洗滌。將有機相乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮，以提供 1-(3-碘代丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯 (1.1 g，65%產率)，其未經進一步純化即使用。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.32 (s, 2H)。



h. (4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(3-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-1,3-噁唒烷-3-羧酸第三丁酯

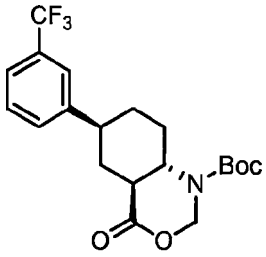
【0148】 在 N_2 下將(4S)-4-烯丙基-6-氧代-1,3-噁唒烷-3-羧酸第三丁酯(15.0 g，62.2 mmol)於 THF (300 mL)中之溶液冷卻至-78°C。接著將 KHMDS (甲苯中之 0.5 M，124 mL，62.0 mmol)逐滴添加至溶液中且使該混合物在-78°C下攪拌 30 分鐘。接著快速地一次性添加 1-(3-碘代丙-1-烯-2-基)-3-(三氟甲基)苯(18.3 g，49.7 mmol)且在-78°C下繼續攪拌 5 h。藉由在-78°C下添加飽和 NH_4Cl (100 mL)來淬滅反應物，且接著以 H_2O (10 mL)及乙酸乙酯(300 mL)稀釋。將有機層分離且以鹽水(100 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，且在真空中濃縮。將如此獲得之粗材料藉由快速管柱層析通過 Si 膠(0 – 40% EtOAc/己烷)純化，提供(4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(3-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-1,3-噁唒烷-3-羧酸第三丁酯(12.0 g，45%產率)。LCMS (ESI) m/z: 326.1 $[M\text{-}Boc+H]^+$。



i. (4aS,8aS)-4-氧代-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁唒-1-羧酸第三丁酯

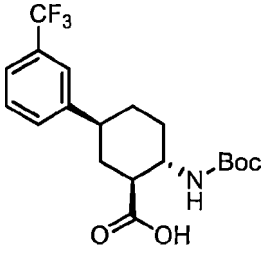
【0149】 將(4S,5S)-4-烯丙基-6-氧代-5-(2-(3-(三氟甲基)苯基)烯丙基)-1,3-噁唒烷-3-羧酸第三丁酯(10.0 g，23.5 mmol)溶解於甲苯(400 mL)中且以 N_2 噴射 20 分鐘。接著向該溶液添加 Grubbs 第 2 代催化劑(499 mg，0.59 mmol)且將反應混合

物在 70°C下攪拌。在 5 h 後，將混合物冷卻至室溫且藉由快速管柱層析通過 Si 膠(0 - 40% EtOAc/己烷)直接純化，以提供(4aS,8aS)-4-氧代-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯(7.1 g，76%產率)。LCMS (ESI) m/z: 298.1 $[M-Boc+H]^+$。



j. ((4aS,6S,8aS)-4-氧代-6-(3-(三氟甲基)苯基)八氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯

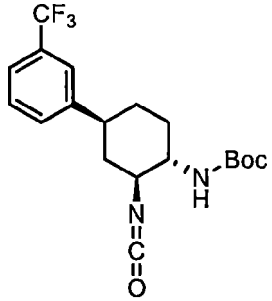
【0150】 將(4aS,8aS)-4-氧代-6-(3-(三氟甲基)苯基)-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯(6.9 g，17.4 mmol)溶解於 EtOAc (30 mL)中且向該溶液添加 Pd/C (10% w/w, 1.4 g)。在 H_2 (1 大氣壓)下在 25°C下攪拌反應混合物 1 h，直至完成。將粗品藉由矽藻土過濾且在真空中濃縮濾液以提供((4aS,6S,8aS)-4-氧代-6-(3-(三氟甲基)苯基)八氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯(6.4 g，92%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 300.1 $[M-Boc+H]^+$。



k. (1S,2S,5S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己烷羧酸

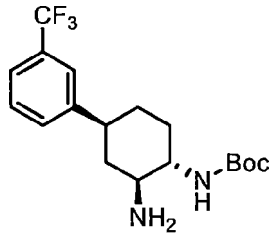
【0151】 將((4aS,6S,8aS)-4-氧代-6-(3-(三氟甲基)苯基)八氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯(6.4 g，16.1 mmol)溶解於 THF (20 mL)中且向該溶液中添加水(15 mL)中之單水氫氧化鋰(1.68 g，40.2 mmol)。在 25°C下攪拌反應混合物 4 h，

接著以 HCl (水中之 6 M)小心酸化至 pH = 3。用 EtOAc (100 mL)及水(20 mL)稀釋反應物。將有機層分離且以鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，以得到(1S,2S,5S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷羧酸(5.7 g，91%產率)。LCMS (ESI) m/z: 386.1 $[M-H]^-$。



l. ((1S,2S,4S)-2-異氰酸基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯

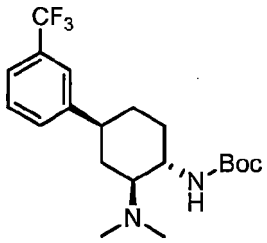
【0152】 將(1S,2S,5S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷羧酸(5.67 g，14.6 mmol)溶解於甲苯(30 mL)中且向該溶液中添加 DIPEA (3.9 mL，22.0 mmol)及疊氮化磷酸二苯酯(3.79 mL，17.6 mmol)。加熱混合物至100°C。在 80 分鐘後，將混合物冷卻至室溫，接著藉由快速管柱層析通過 Si 膠(30% - 100% EtOAc/己烷)直接純化，以提供((1S,2S,4S)-2-異氰酸基-4-(3-(三氟甲基)- 苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(3.98 g，70%產率)。LCMS (ESI) m/z: 407.2 $[M+Na]^+$。



m. ((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

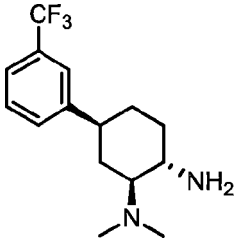
【0153】 將((1S,2S,4S)-2-異氰酸基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(5.67 g，14.6 mmol)溶解於 THF (15 mL)中且向該溶液中添加 THF (10 mL)中之三甲基矽烷醇鉀(1.6 g，12.4 mmol)。在 25°C下攪拌混合物 20 分鐘，直至完成。接著將反應物以飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)淬滅並以 EtOAc (20 mL)稀釋。分離有

機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，在真空中濃縮。將如此獲得之粗材料藉由快速管柱層析通過 Si 膠(0 - 10% MeOH/DCM)純化，以提供((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(3.1 g，83%產率)。LCMS (ESI) m/z: 359.2 $[M+H]^+$。



n. ((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯

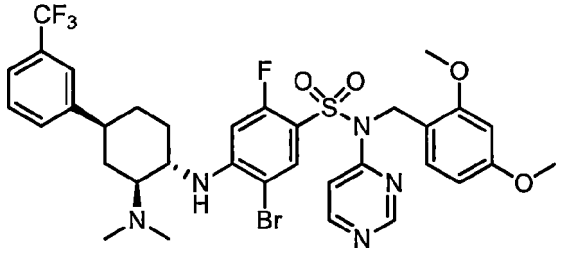
【0154】 將((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(2.6 g，7.3 mmol)溶解於甲醇(15 mL)中且向該溶液中添加甲醛(水中之 30% w/w，3.6 mL，108 mmol)。接著向攪拌溶液中添加氰基硼氫化鈉(4.5 g，72.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 3 h 直至完成。將反應物以飽和 $NaHCO_3$ (5 mL)淬滅並以 EtOAc (10 mL)萃取有機物。接著將有機層以鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。將如此獲得之粗材料藉由快速管柱層析通過 Si 膠(0 - 5% MeOH/DCM)純化，以提供((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(2.23 g，79%產率)。LCMS (ESI) m/z: 387.2 $[M+H]^+$。



o. (1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺

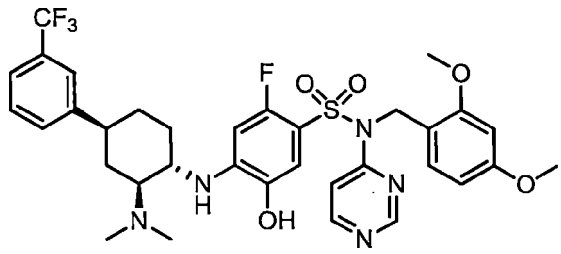
【0155】 將((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(2.2 g，5.7 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(4 mL)中且向該混合物中添加二噁

烷中之 4 M HCl (10 mL，40 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 h，直至完成，接著以 MTBE (100 mL)稀釋且以 NaOH (1M)淬滅至鹼性。將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，且在真空中濃縮，以提供(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺(1.6 g，95%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 407.2 $[M+Na]^+$。



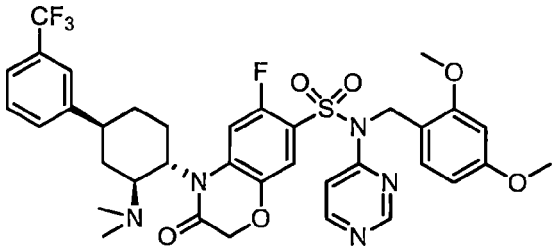
p. 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0156】 在含有 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(603 mg，1.2 mmol)之燒瓶中添加 DMF(5 mL)、(1S,2S,5S)-N1,N1-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺(230 mg，0.80 mmol)及 DIPEA (0.43mL, 2.41 mmol)。在 65°C下隔夜攪拌後，藉由以水(10 mL)淬滅來停止反應。將產物以 EtOAc (30 mL)萃取且將有機層分離且以水洗滌三次，接著以鹽水(5 mL)洗滌。乾燥(Na_2SO_4)、過濾且在真空中濃縮有機層。將粗殘餘物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(20% - 100% EtOAc/己烷)純化，以提供 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(395 mg，64%產率)。LCMS (ESI) m/z: 766.2 $[M+H]^+$。



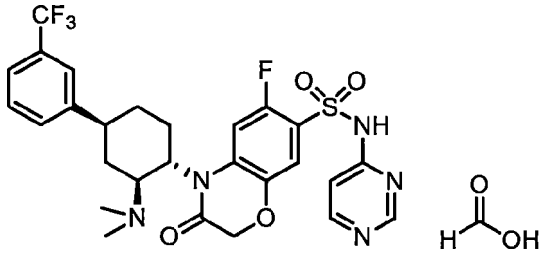
q. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0157】 向配備經聚四氟乙烯塗覆之磁性攪拌棒之經烘箱乾燥的 10 mL 螺旋帽測驗管(管 A)中裝入 2-(二第三丁基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-i-丙基-1,1'-聯苯基 (第三丁基 BrettPhos) (25.3 mg，0.05 mmol)及 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(200 mg，0.26 mmol).接著向此管中添加 CsOH 水溶液(117 mg，0.047 mL 水中之 0.78 mmol CsOH 一水合物)，隨後添加 1,4-二噁烷(0.2 mL)。將此管抽真空且以 N_2 (3x)回填。向配備經聚四氟乙烯塗覆之磁性攪拌棒之另一經烘箱乾燥的 10 mL 螺旋帽測驗管(管 B)中裝入 t-BuBrettPhos Pd G3 (44.5 mg，0.05 mmol)及 1,4-二噁烷(1 mL)，接著將其抽真空且以 N_2 (3x)回填。在室溫下攪拌管 B 中之 t-BuBrettPhos Pd G3 溶液 1 分鐘以形成均質溶液，接著轉移至管 A。在室溫下攪拌管 **A** 中之所得反應混合物 3 h，直至完成。用 EtOAc (25 mL)及飽和 NH_4Cl (10 mL)稀釋混合物。將有機層分離且以鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮。將粗品藉由快速管柱層析通過 Si 膠(0 - 20% MeOH/DCM)純化，以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(183 mg，99%產率)。LCMS (ESI) m/z: 704.3 $[M+H]^+$。



r. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺

【0158】 在經烘箱乾燥之燒瓶中添加 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(65 mg，0.09 mmol)及 THF (0.50 mL)。接著向該溶液中添加三乙胺(0.02 mL，0.13 mmol)，隨後添加(2,5-二氧代吡咯啶-1-基) 2-羥基乙酸鹽(21 mg，0.12 mmol)。在室溫下攪拌反應物 10 分鐘，接著添加至先前在室溫下攪拌 10 分鐘之 THF (2 mL)中之三苯基膦(48 mg，0.18 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(0.04 mL，0.18 mmol)。將組合的混合物在室溫下攪拌 2 h，接著濃縮。將粗財務藉由半製備型 HPLC-MS (CSH 管柱，60 – 80% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)直接純化，以在凍乾之後提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺(45 mg，65%產率)。LCMS (ESI) m/z: 744.3 $[M+H]^+$。

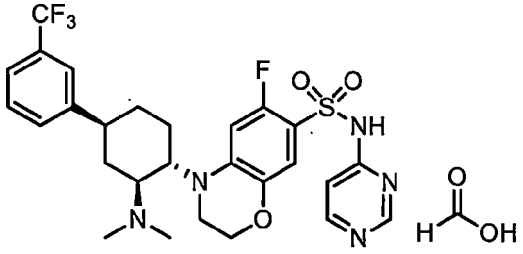


s. 4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺甲酸酯

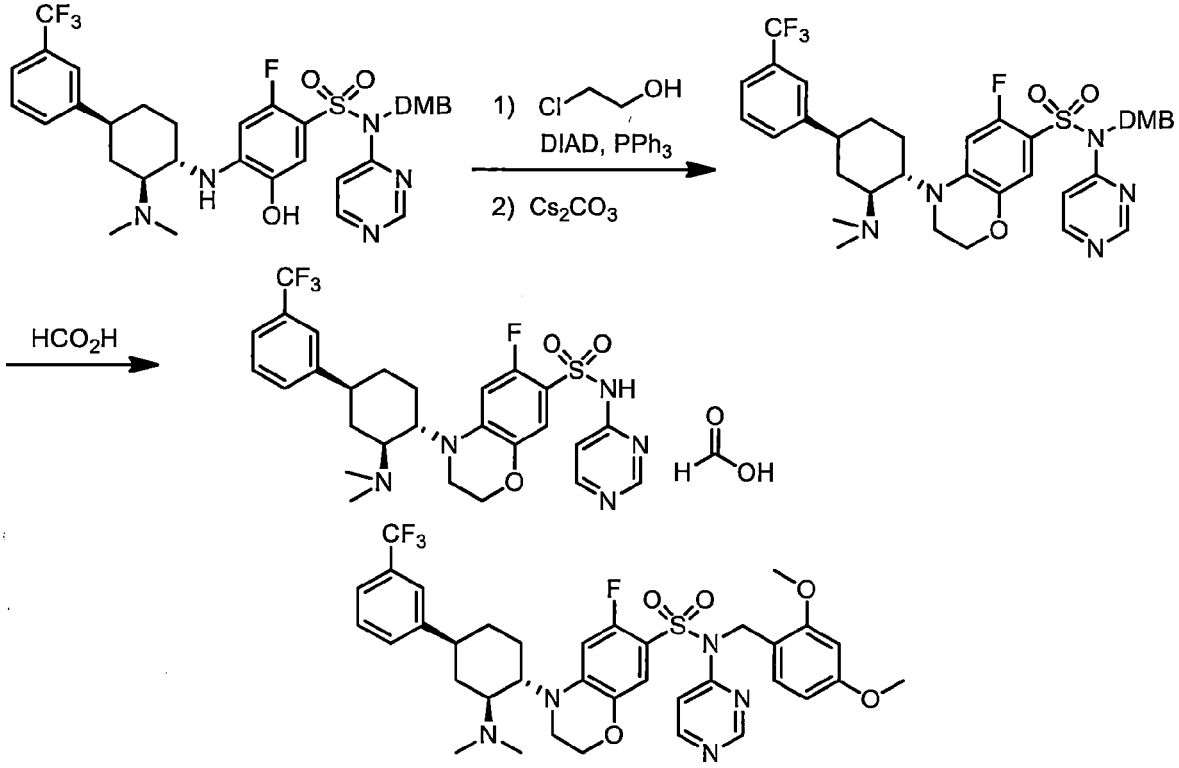
【0159】 在含有 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺(65 mg，0.09 mmol)之燒瓶中添加甲酸(1 mL)且在 25°C下攪拌反應物 3 h，直至完成。將混合物濃縮且將產物藉由 C18 反相快速層析(0 – 100% MeCN/10 mM 甲酸銨水溶液)純化，以在凍乾之後提供 4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并

[b][1,4]噼啡-7-磺醯胺(14 mg，27%產率)。LCMS (ESI) m/z: 594.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 20.0, 9.2 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.45 (m, 2H), 4.02 – 4.10 (m, 1H), 3.84 – 3.91 (m, 1H), 2.75 – 2.80 (m, 1H), 2.30 – 2.41 (m 1H), 2.10 (s, 6H), 1.88 – 1.95 (m, 3H), 1.72 – 1.76 (m 1H), 1.52 – 1.59 (m, 1H)。

實例 2

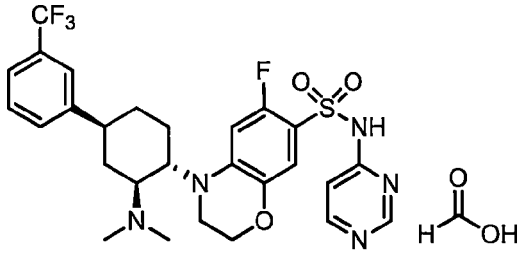


4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噼啡-7-磺醯胺甲酸酯



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噼啡-7-磺醯胺

【0160】 向經烘箱乾燥之燒瓶中裝入 THF (1 mL)，隨後裝入三苯基膦(37 mg，0.14 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(0.03 mL，0.14 mmol)。在室溫下攪拌混合物 5 分鐘，接著添加 2-氯乙醇(0.01 mL，0.14 mmol)。攪拌混合物 5 分鐘，接著一次性添加**實例 1** 中製備之 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(50.0 mg，0.07 mmol)。攪拌反應物 4 h，接著在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於 DMF (2 mL)中且向該溶液中添加碳酸銫(116 mg，0.36 mmol)且在 90°C下攪拌該混合物。在 1 h 後，將混合物冷卻至室溫，過濾掉不溶性物且向濾液中添加甲酸銨，直至不再為鹼性(約 200 mg)。將混合物以 MeOH (1 mL)稀釋且將粗品藉由半製備型 HPLC-MS (CSH 管柱，65% - 85% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液, pH = 10)純化，以在凍乾之後得到 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺(42 mg，81%產率)。LCMS (ESI) m/z: 730.3 $[M+H]^+$。

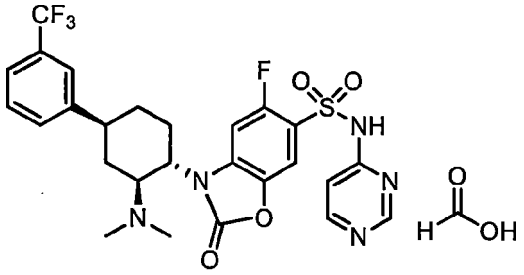


b. 4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺甲酸酯

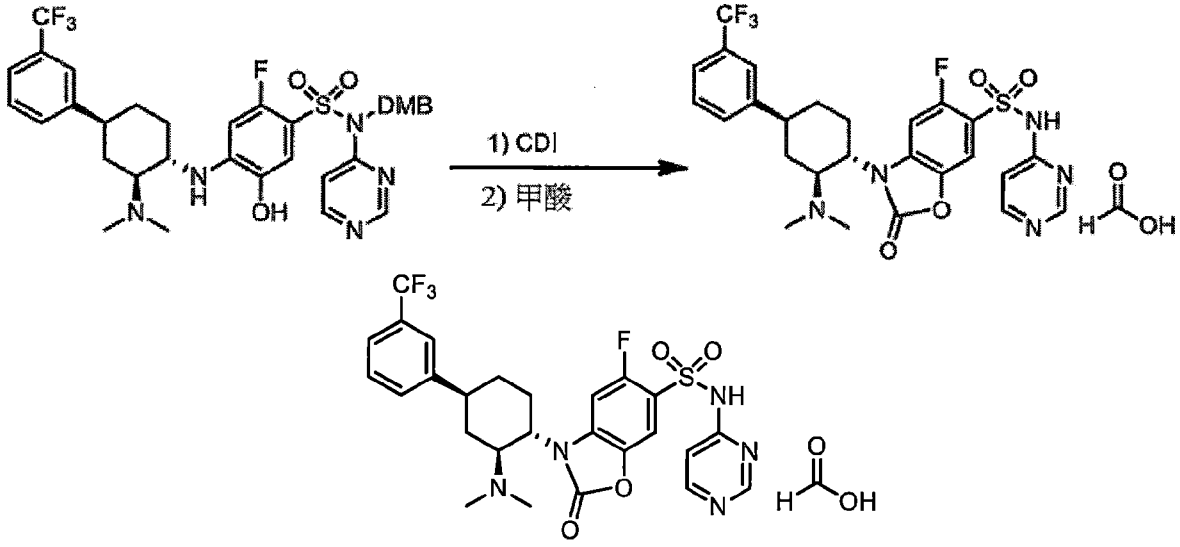
【0161】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得

4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 580.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 10.1, 3.6 Hz, 2H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 2.91 - 2.99 (m, 1H), 2.72 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.91 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.58 (m, 5H)。

實例 3



3-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-5-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺甲酸酯

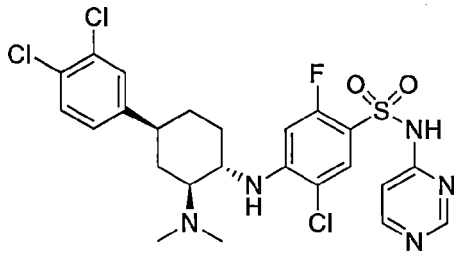


a. 3-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-5-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺甲酸酯

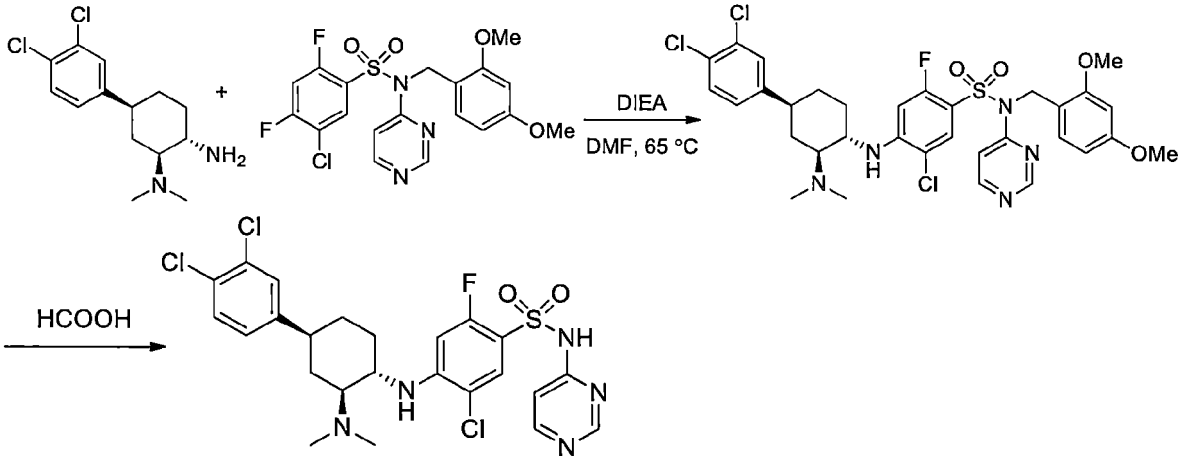
【0162】 向測驗管中裝入 1,1'-羰二咪唑(13.8 mg，0.09 mmol)及 THF (0.50 mL)。向此溶液中添加**實例 1** 中製備之 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二

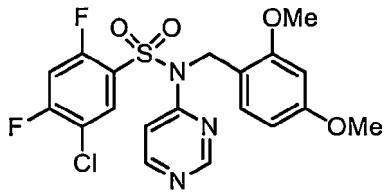
甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(60 mg，0.09 mmol)。攪拌混合物 30 分鐘，接著在真空中移除溶劑。將混合物溶解於甲酸(1 mL)中且在室溫下攪拌隔夜。在 16 h 後，將粗混合物在真空中濃縮且藉由 C18 反相快速層析(0 - 100% MeCN/10 mM 甲酸銨水溶液，pH = 3.8)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 3-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-5-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-2,3-二氫苯并[d]噁唑-6-磺醯胺甲酸酯(38 mg，71%產率)。LCMS (ESI) m/z: 580.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 – 7.52 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 4.28 - 4.43 (m, 1H), 2.82-3.11 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.97 - 2.07 (m, 2H), 1.92 – 1.43 (m, 2H)。

實例 4



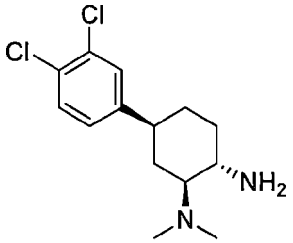
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺





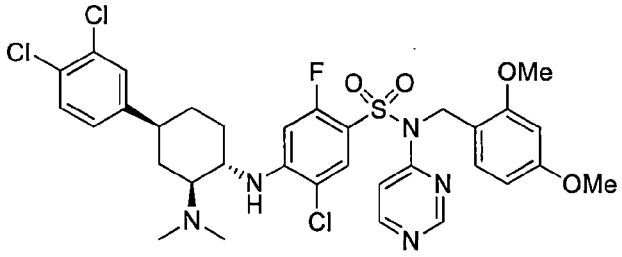
a. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0163】 遵循**實例 1 步驟 e** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-2,4-二氟苯-1-磺醯基氯置換 5-溴-2,4-二氟苯-1-磺醯基氯，獲得 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 456.1 $[M+H]^+$。



b. (1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺

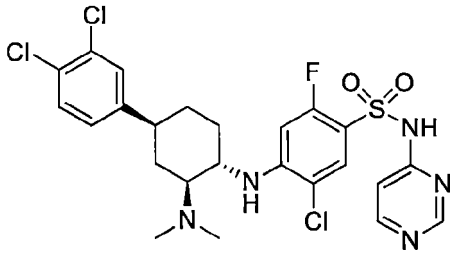
【0164】 遵循**實例 1** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3,4-二氯苯基)乙酮置換 1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺。LCMS (ESI) m/z: 287.1 $(M+H)^+$。



c. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0165】 向 DMF (5.0 mL)中之(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺(131 mg，0.46 mmol)中添加 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(312 mg，0.68 mmol)，隨後添加 DIPEA (0.33 mL，1.86 mmol)，且在 65°C下攪拌混合物隔夜。在 16 h 後，將混合物冷卻至室溫且以 EtOAc 稀釋，以 H_2O 洗滌，接著以鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且在真空中濃縮。將

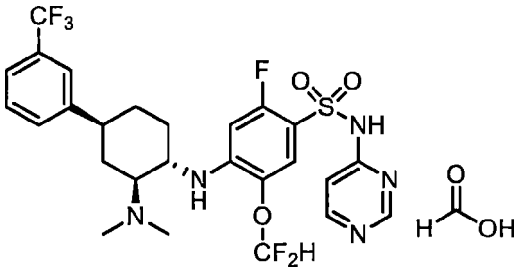
粗殘餘物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(EtOAc/己烷)純化，以提供 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(175 mg，53%)。LCMS (ESI) m/z: 724.2 $(M+H)^+$。



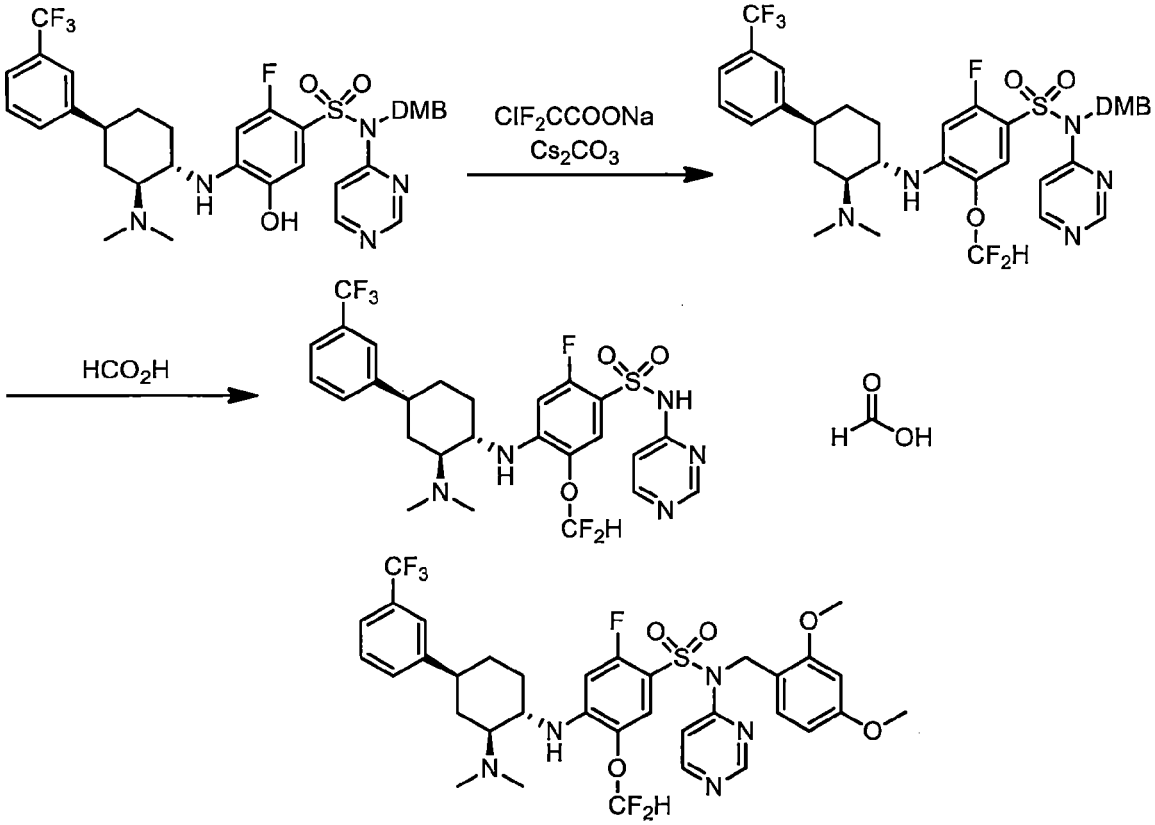
d. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0166】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(175 mg，0.24 mmol)置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(68 mg，50%產率)。LCMS (ESI) m/z: 574 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d6-dmso) δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.76 – 3.59 (m, 1H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.79 – 1.55 (m, 3H), 1.37 (dd, J = 22.3, 10.2 Hz, 1H)。

實例 5



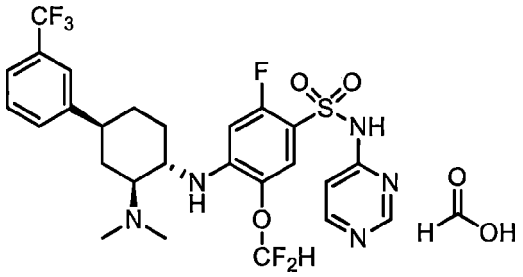
5-(二氟甲氧基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. 5-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0167】 向(2-氯-2,2-二氟-乙醯基)氧基鈉(26 mg，0.17 mmol)於 DMF (0.50 mL)中之溶液中添加碳酸銫(93 mg，0.28 mmol)且在室溫下攪拌混合物 3 分鐘，之後添加**實例 1** 中製備之 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-2-氟-5-羥基-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺(100 mg，0.14 mmol)。在 80°C下攪拌混合物 40 分鐘，接著過濾且添加甲酸銨(200 mg)及 MeOH (2 mL)。將粗混合物藉由製備型 HPLC-MS (CSH 管柱，65% - 85%

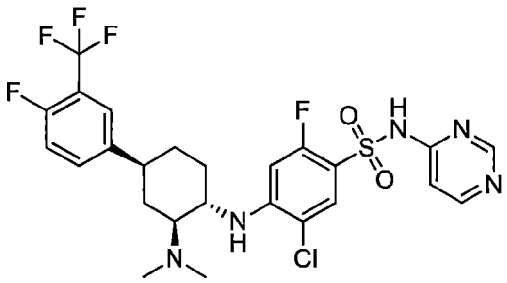
MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液, pH = 10)直接純化，以在凍乾之後提供 5-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(48 mg，45%產率)。LCMS (ESI) m/z: 754.3 $[M+H]^+$。



b. 5-(二氟甲氧基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0168】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-(二氟甲氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(48 mg，0.06 mmol)置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺，獲得 5-(二氟甲氧基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯(21 mg，51%產率)。LCMS (ESI) m/z: 604.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H),8.06 (s, 1H), 7.67 – 7.45 (m, 6H), 7.09 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 6.79 – 6.67 (m, 2H), 5.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.01-2.21 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.25-1.37 (m, 1H)。

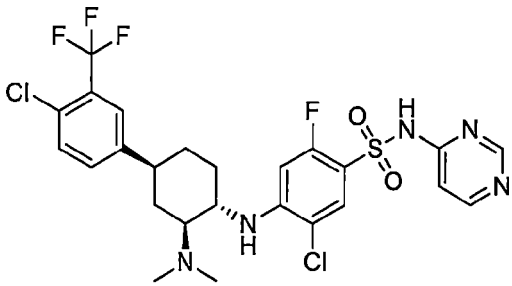
實例 6



a. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0169】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 6.80 - 6.68 (m, 2H), 5.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.25 - 3.23 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 3H), 1.45 - 1.32 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 590.1 $[M+H]^+$。

實例 7

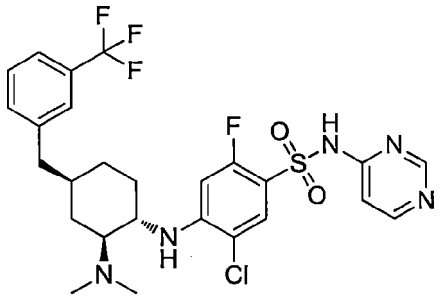


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

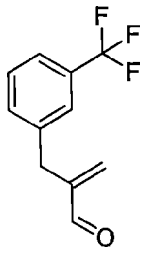
【0170】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (m, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.59 (m, 3H), 6.84 - 6.73 (m, 2H), 6.07 - 5.98 (m, 1H), 3.94 - 3.61 (m, 1H),

3.30 - 3.29 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.77 - 1.62 (m, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 606.2 $[M+H]^+$。

實例 8

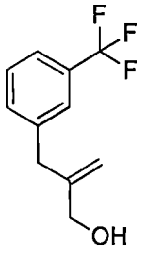


5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



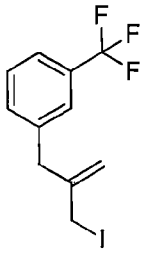
a. 2-(3-(三氟甲基)苄基)丙烯醛

【0171】 向 25°C下之吡咯啶(626 mg，8.8 mmol)及 4-(二甲基胺基)苯甲酸(2.91 g，17.6 mmol)於 DCM (80 mL)中之溶液中添加 37% w/w 甲醛水溶液(9.42 g，8.64 mL，114.5 mmol)及 3-(3-(三氟甲基)苯基)丙醛(17.8 g，88.0 mmol)。在氮氣氛下將混合物加熱至 45°C達 1 h。在冷卻至室溫後，添加 7%碳酸氫鈉水溶液(75 mL)且以 DCM (75 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(100 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 6% EtOAc)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(15.7 g，83%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.63 (s, 2H)。



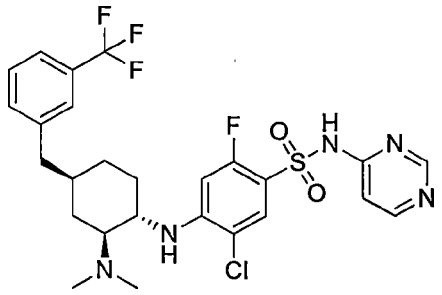
b. 2-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-烯-1-醇

【0172】 向 0°C之 2-(3-(三氟甲基)苄基)丙烯醛(15.7 g，73.3 mmol)於 MeOH (37 mL)中之溶液中分批添加硼氫化鈉(3.1 g，80.6 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 30 分鐘。將該反應物以飽和 NH_4Cl 水溶液(37 mL)淬滅。添加水(73 mL)，且以 EtOAc (75 mL x 3)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 10% EtOAc)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(12.6 g，79%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.40 (m, 4H), 5.17 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.47 (s, 2H)。



c. 1-(2-(碘代甲基)烯丙基)-3-(三氟甲基)苯

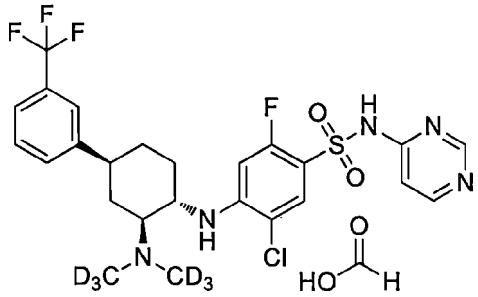
【0173】 向 0°C之 2-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-烯-1-醇(12.6 g，58.1 mmol)於 DCM (250 mL)中之溶液中添加三苯基膦 (19.8 g，75.5 mmol)、咪唑(5.53 g，81.3 mmol)及碘(19.9 g，78.4 mmol)。在氮氣氛下在 0°C下攪拌混合物 1 h。將反應物以飽和 Na_2SO_3 水溶液(30 mL)淬滅。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 2% EtOAc)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(15.0 g，79%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 - 7.43 (m, 4H), 5.36 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (s, 2H)。



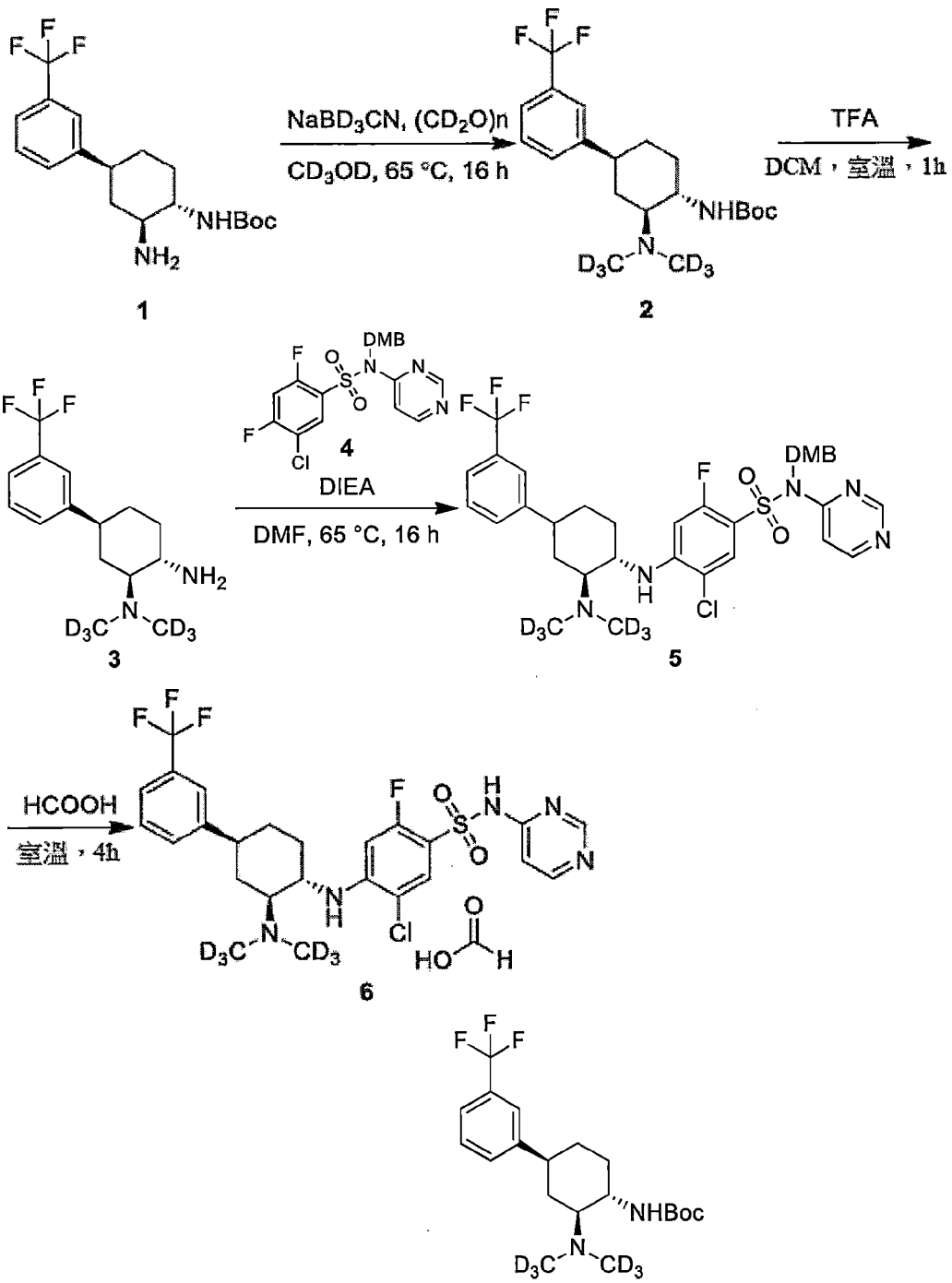
d. 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苄基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0174】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以 1-(2-(碘代甲基)烯丙基)-3-(三氟甲基)苯置換 1,2-二氯-4-(3-碘代丙-1-烯-2-基)苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 4H), 6.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 586.2 $[M+H]^+$。

實例 9



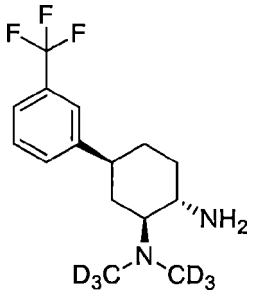
4-[[(1S,2S,4S)-2-[雙(三氘甲基)胺基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-5-氯-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺甲酸酯



a. N-[(1S,2S,4S)-2-[雙(三氘甲基)胺基]-4-[3-(三氟甲基)-苯基]環己基]胺基甲酸第三丁酯

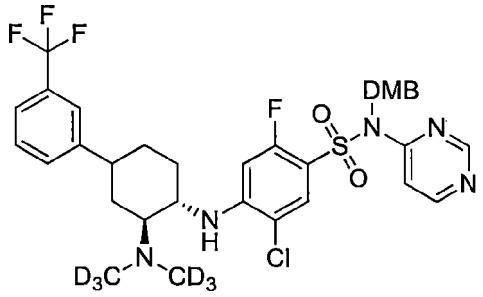
【0175】 向((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.56 mmol)於 CD_3OD (5 mL)中之溶液中添加多聚甲醛-D_2 (54 mg，1.67 mmol)及氰基硼氘化鈉(110 mg，1.67 mmol)。將混合物加熱至 65°C達 16 h。在冷卻至室溫後，將反應物以水(10 mL)稀釋且以 DCM (10 mL x 3)萃取。將合併

之有機層以鹽水(10 mL x 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 100% EtOAc)純化以得到呈白色固體之標題化合物(0.18 g，82%)。



b. (1S,2S,4S)-N^2,N^2-雙(三氘甲基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]環己烷-1,2-二胺

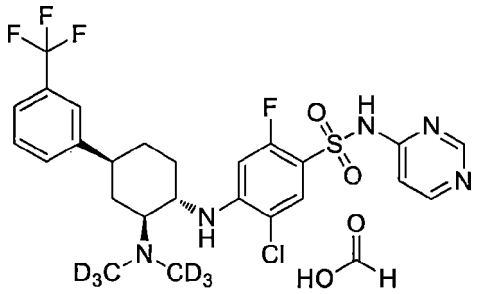
【0176】 向 N-[(1S,2S,4S)-2-[雙(三氘甲基)胺基]-4-[3-(三氟甲基)-苯基]環己基]胺基甲酸第三丁酯(0.26 g，0.66 mmol)於 DCM (8 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.1 mL，0.73 mol)。在室溫下攪拌混合物 1 h。在真空中濃縮混合物，得到呈白色固體之標題化合物(0.19 g，粗品)，其無需進一步純化。



c. 4-[[(1S,2S,4S)-2-[雙(三氘甲基)胺基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺

【0177】 向(1S,2S,4S)-N^2,N^2-雙(三氘甲基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己烷-1,2-二胺(190 mg，0.65 mmol)於 DMF (3 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.61 mL，3.25 mmol)及 5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺(385 mg，0.84 mmol)。將混合物加熱至 65°C達 16 h。在冷卻至室溫後，將反應物以水(30 mL)稀釋且以 DCM (30 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(30 mL x 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠

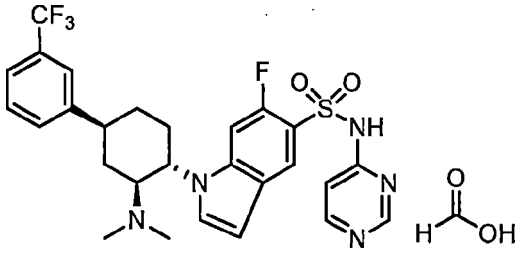
層析(溶劑梯度：石油醚中之 50 - 100% EtOAc)純化以得到呈白色固體之標題化合物(0.25 g，53%)。LCMS (ESI) m/z: 728.3 $[M+H]^+$。



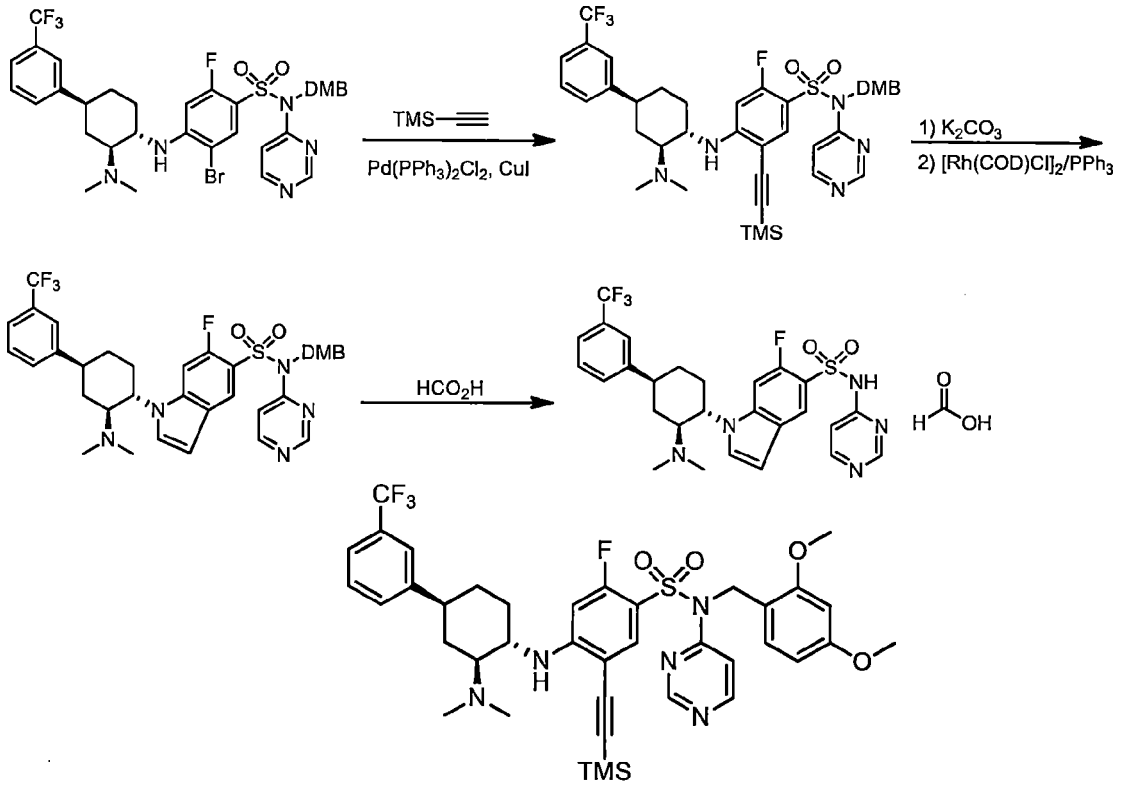
d. 4-[[(1S,2S,4S)-2-[雙(三氘甲基)胺基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-5-氯-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺甲酸酯

【0178】 在室溫下攪拌 4-[[(1S,2S,4S)-2-[雙(三氘甲基)胺基]-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯-磺醯胺(0.25 g，0.34 mmol)及甲酸(10 mL)之混合物 4 h。在真空中濃縮混合物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 23%–53% / 水中之 0.225%甲酸)純化，得到呈白色固體之標題化合物(84 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 3H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 6.77 - 6.74 (m, 1H), 6.05 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.01 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 3H), 1.46 - 1.41 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 578.2 $[M+H]^+$。

實例 10

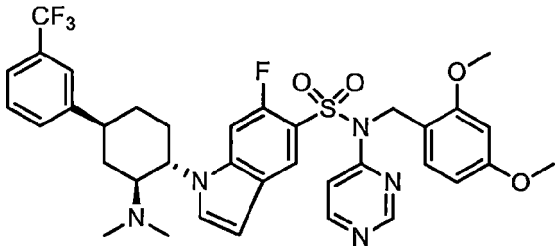


1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-磺醯胺甲酸酯



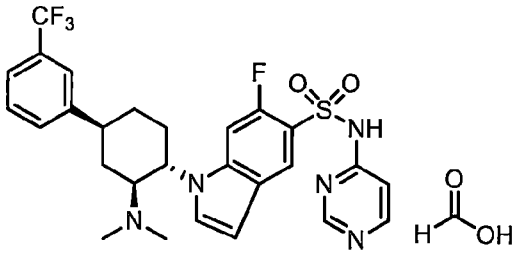
a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-5-((三甲基矽基)乙炔基)-苯磺醯胺

【0179】 向測驗管中裝入**實例 1** 中製備之 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(150 mg，0.20 mmol)及 THF (0.50 mL)。將混合物以 N_2 噴射，接著依次添加雙-三苯基膦二氯化鈀(14 mg，0.02 mmol)、碘化銅(1.9 mg，0.01 mmol)及三甲基矽基乙炔(38 mg，0.39 mmol)及乙醇胺(0.02mL, 0.39 mmol)。密封反應混合物且加熱至 65°C隔夜。在 16 h 後，將混合物藉由快速管柱層析通過 Si 膠 (0 - 10% MeOH/DCM)純化，以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-5-((三甲基矽基)乙炔基)苯磺醯胺(110 mg，72%產率)。LCMS (ESI) m/z: 784.4 $[M+H]^+$。



b. N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-磺醯胺

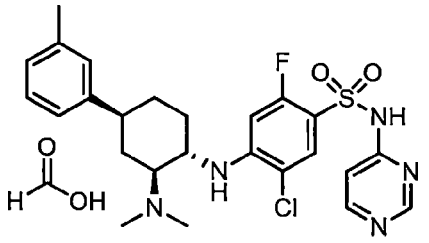
【0180】 將 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-5-(2-三甲基矽基乙炔基)-苯磺醯胺(110 mg，0.14 mmol)溶解於甲醇(0.50 mL)中且向該溶液中添加碳酸鉀(291 mg，2.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物且在 5 分鐘之後判定完成。過濾該混合物且將濾液濃縮。將粗材料懸浮於 DCM (2 mL)中且使其穿過以 10% MeOH/DCM 沖洗之二氧化矽墊且將濾液濃縮。將所得脫保護末端炔烴中間體(100 mg)溶解於 DMF (1 mL)中且將溶液以 N_2 脫氣 20 分鐘。向混合物中添加氯(1,5-環辛二烯)銠(I)二聚物(11 mg，0.02 mmol)及三苯基膦 (24 mg，0.09 mmol)且在 85°C下攪拌該混合物。在 1 h 後，判定反應完成且將粗混合物藉由製備型 HPLC-MS (CSH 管柱，60 – 80% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液, pH = 10)純化，以在凍乾之後提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-磺醯胺(72 mg，65%產率)。LCMS (ESI) m/z: 712.5 $[M+H]^+$。



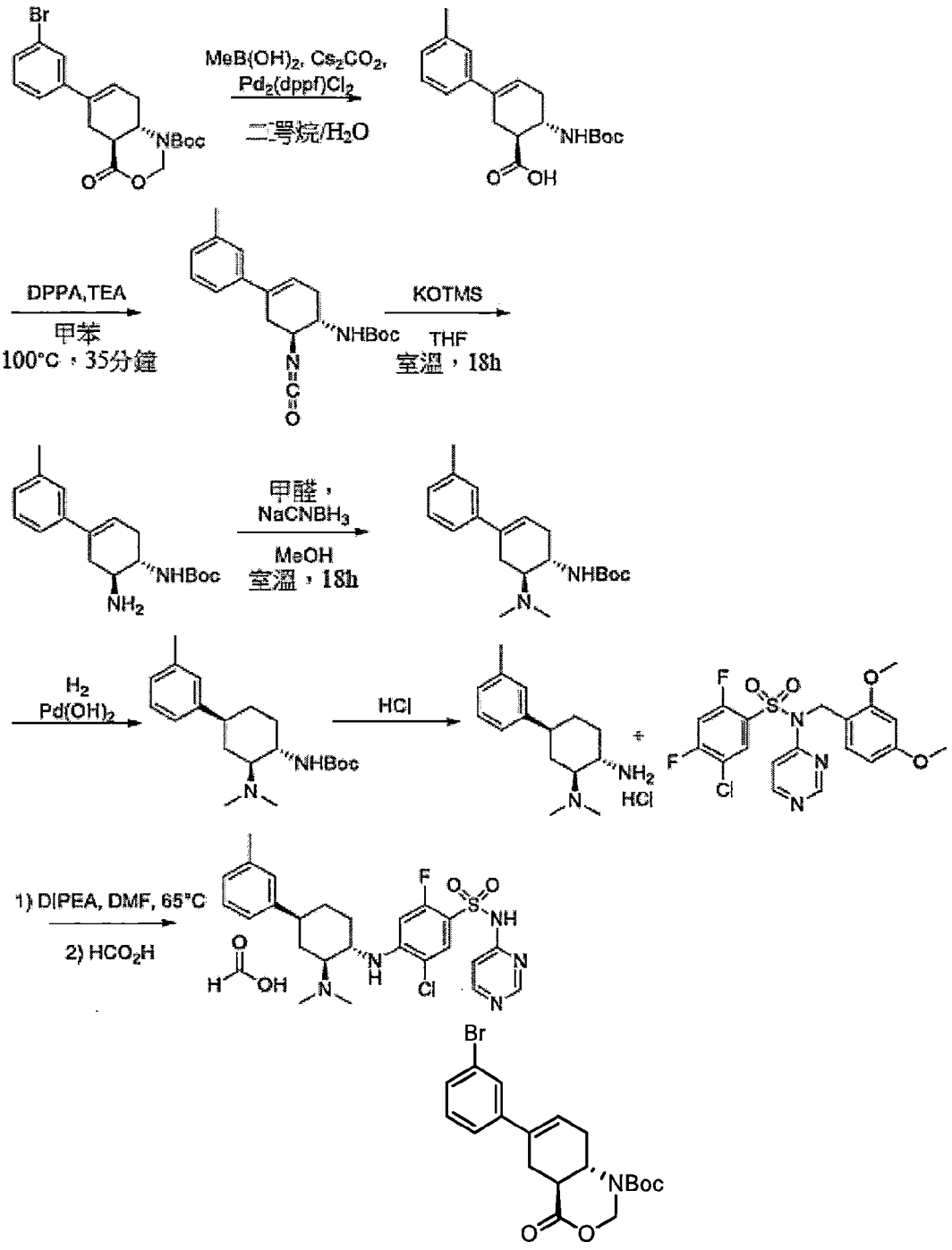
c. 1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-磺醯胺甲酸酯

【0181】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-磺醯胺(72 mg，0.10 mmol)置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得 1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基-胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-N-(嘧啶-4-基)-1H-吲哚-5-磺醯胺甲酸酯(41 mg，72%產率)。LCMS (ESI) m/z: 562.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 22.4, 12.8 Hz, 7H), 7.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.59 - 4.67 (m, 1H), 2.87 - 2.93 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.60 (m, 3H)。

實例 11

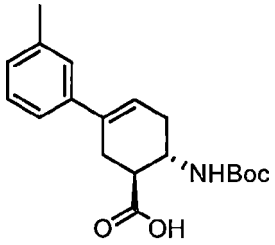


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



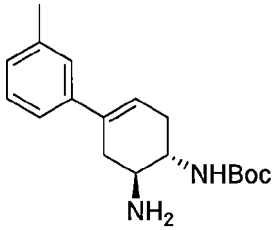
a. (4aS,8aS)-6-(3-溴苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]-噁呫-1-羧酸第三丁酯

【0182】 遵循**實例 1** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-溴苯基)乙酮置換 1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈灰白色泡沫狀之(4aS,8aS)-6-(3-溴苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁呫-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 308.0, 310.0 $[M+H]^+$。



b. (3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸

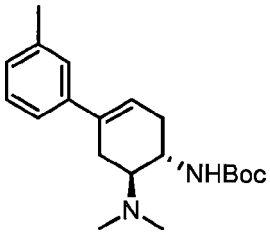
【0183】 在氮氣下在密封管中添加(4aS,8aS)-6-(3-溴苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯(250 mg，0.61 mmol)、甲基硼酸(550 mg，9.18 mmol)及1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀 CH_2Cl_2 加合物(100 mg，0.12 mmol)。接著添加經氮氣脫氣之1,4-二噁烷(4.3 mL)及經氮氣脫氣之水(0.85 mL)，隨後添加碳酸銫(602 mg，1.84 mmol)。將管密封且在90°C攪拌反應混合物隔夜。在 18 h 後，將粗混合物藉由 C18 反相快速層析(10 - 60% MeCN/10 mM 甲酸銨水溶液，pH = 3.8)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾，以提供(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸(118 mg，58%產率)。LCMS (ESI) m/z: 232.1 $[M\text{-}Boc+H]^+$。



c. ((3S,4S)-3-胺基-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

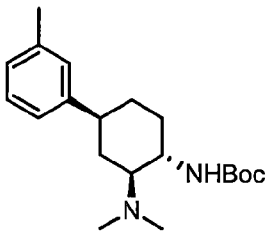
【0184】 將(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸(118 mg，0.36 mmol)溶解於甲苯(1.2 mL)中且向該溶液中添加三乙胺(70 uL，0.50 mmol)及疊氮化磷酸二苯酯(84 uL，0.39 mmol)。將混合物在100°C下加熱 40 分鐘，接著冷卻至室溫且藉由快速管柱層析通過 Si 膠 (EtOAc/己烷)直接純化，以提供((3S,4S)-3-異氰酸基-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg，68.4%產率)。

【0185】 向上文所製備之 THF (1.2 mL)中之((3S,4S)-3-異氰酸基-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg，0.24 mmol)中添加三甲基矽烷醇鉀(38 mg，0.29 mmol)於 THF (1.2 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物隔夜。在 18 h 後，將混合物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)萃取並以 EtOAc (100 mL)稀釋。分離各相且再用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取水層。將合併至有機萃取物乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮，得到((3S,4S)-3-胺基-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(68 mg，92%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 303.1 $[M+H]^+$。



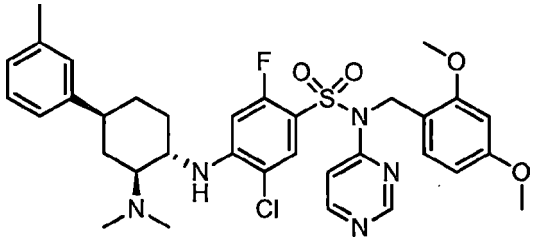
d. ((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

【0186】 向 0°C之((3S,4S)-3-胺基-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(68 mg，0.22 mmol)於甲醇(1.1 mL)中之溶液中添加甲醛(H_2O 中之 37% w/w，169 uL，2.3 mmol)，隨後添加氰基硼氫化鈉(56 mg，0.90 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。在 18 h 後，將混合物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(25 mL)及 EtOAc (100 mL)稀釋。將各相分離且將有機萃取物以飽和鹽水溶液(2 x 30 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃度，得到((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(74 mg，99%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 331.2 $[M+H]^+$。



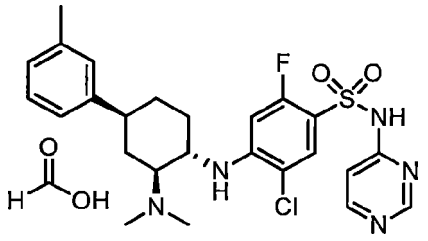
e. ((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0187】 向乙酸乙酯(1.1 mL)中之((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(74 mg，0.23 mmol)中添加木炭上之氫氧化鈀 20% (29 mg)，抽真空且以 H_2 吹驅，接著在室溫下在 H_2 氣球下攪拌。在 72 h 後，將混合物以氮氣吹驅且通過矽藻土過濾且濃縮，以提供((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(68 mg，89%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 333.2 $[M+H]^+$。



f. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

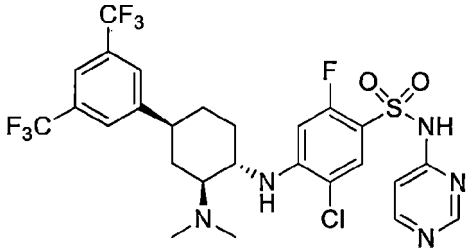
【0188】 向((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(68 mg，0.20 mmol)中添加二噁烷中之 4 N HCl (2 mL，8 mmol)，且在室溫下攪拌溶液 2 小時，接著濃縮至乾，以提供粗脫保護胺 HCl 鹽。向此粗脫保護胺 HCl 鹽中添加 DMF (1.4 mL)，隨後添加 DIPEA (182 uL，1.02 mmol)及**實例 4** 中之 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(103 mg，0.22 mmol)。在 65℃下攪拌混合物 18 小時，接著冷卻至室溫且以水及 EtOAc 稀釋。將有機層分離，以水洗滌，接著以飽和鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠純化，以提供 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(86 mg，63%產率)。LCMS (ESI) m/z: 668.3 $[M+H]^+$。



g. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0189】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(86 mg，0.13 mmol)置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(m-甲苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯(31 mg，43%產率)。LCMS (ESI) m/z: 518.2, 520.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.77 – 1.53 (m, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 1.23 (s, 1H)。

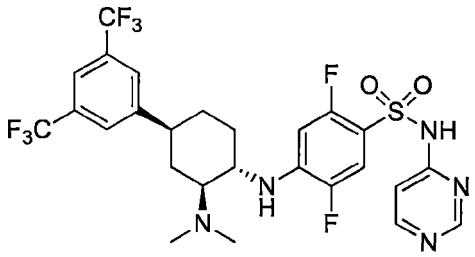
實例 12



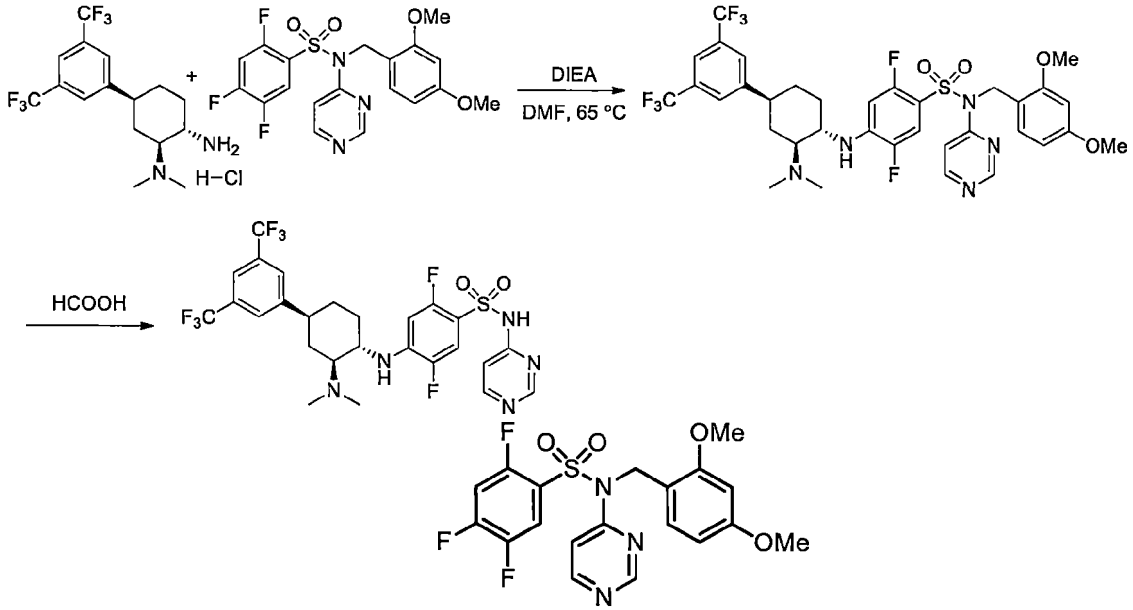
4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0190】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3,5-氯-雙(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 640.3 $(M+H)^+$.^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 24.2, 12.2 Hz, 1H), 1.50 – 1.31 (m, 1H)。

實例 13



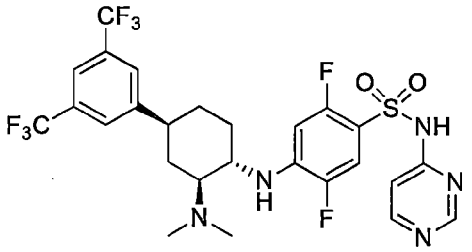
4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0191】 遵循**實例 1 步驟 e** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 2,4,5-三氟苯磺醯基氯置換 5-溴-2,4-二氟苯-1-磺醯基氯，獲得呈淡黃色固體之

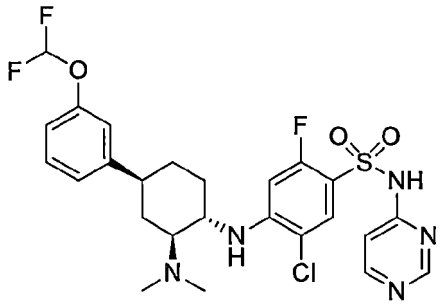
N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 440.1 $[M+H]^+$。



b. 4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)-胺基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0192】 遵循**實例 4 步驟 c-d** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用**實例 12** 中所製備之(1S,2S,5S)-5-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺鹽酸鹽置換(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺且用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得 4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)-胺基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 624.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 6.09 (br s, 1H), 3.74 – 3.62 (m, 1H), 3.23 – 3.07 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 3H), 1.45 – 1.31 (m, 1H)。

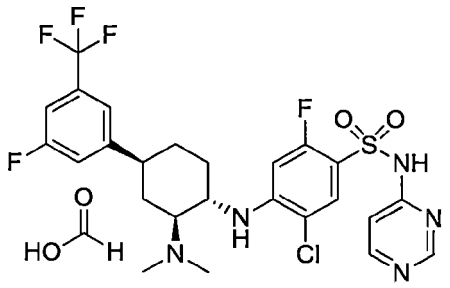
實例 14



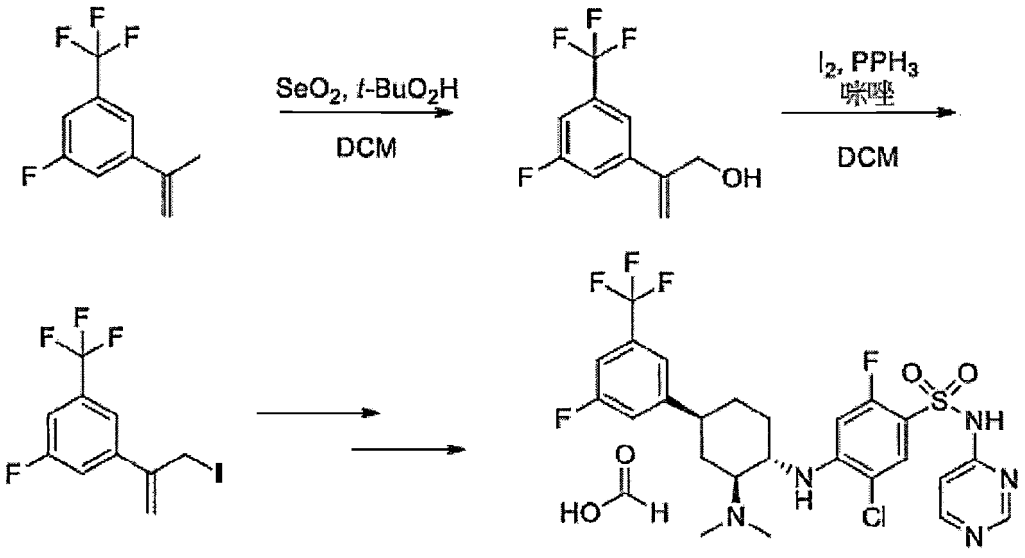
5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-4-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-(二甲基胺基)-環己基]胺基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺

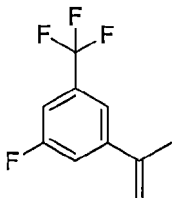
【0193】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得 5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-4-[3-(二氟甲氧基)苯基]-2-(二甲基胺基)環己基]胺基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 570.4, 572.4 [M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.71 (tt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H), 2.40 (s, J = 17.4 Hz, 6H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.60 (dd, J = 24.0, 11.8 Hz, 1H), 1.37 (qd, J = 13.1, 3.9 Hz, 1H)。

實例 15



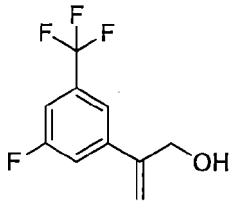
5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺甲酸





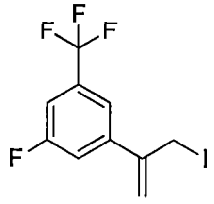
a. 1-氟-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)

【0194】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈淡黃色油狀之 1-氟-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.16 (dd, J = 1.3, 0.7 Hz, 3H)。



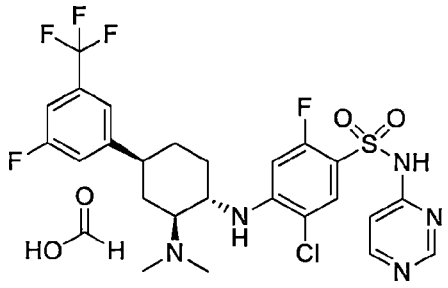
b. 2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇

【0195】 向 1-氟-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯(2.00 g，9.8 mmol)於 DCM (33 mL)中之溶液中添加二氧化硒(0.58 mL，20.6 mmol)，隨後添加第三丁基過氧化氫(水中之 70% w/w，2.5 mL，20.6 mmol)。在 25℃下攪拌反應混合物 5 天，接著緩慢添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液，直至停止氣體逸出。將混合物轉移至分液漏斗且分離各相。將有機層以水(2 x 30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗材料藉由快速層析通過 Si 膠 (MeOH/DCM)純化，以提供 2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇(1.17 g，54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 5.58 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 6.0, 0.6 Hz, 2H)。



c. 1-氟-3-(3-碘代丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯

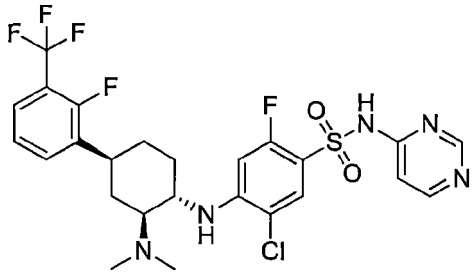
【0196】 向 2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)丙-2-烯-1-醇(1.17 g，5.31 mmol)於 DCM (27 mL)中之溶液中依次添加三苯基膦 (1.81 g，6.90 mmol)、咪唑(0.51 g，7.44 mmol)及碘(1.82 g，7.17 mmol)。在 0°C下攪拌反應混合物 40 分鐘，接著用 DCM (20 mL)及飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(60 mL)稀釋。分離各相且以鹽水(2 x 60 mL)洗滌有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。將粗材料藉由快速層析通過 Si 膠(EtOAc/己烷)純化，以提供 1-氟-3-(3-碘代丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯(1.26 g，72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.28 (s, 2H)。



d. 5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺甲酸

【0197】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-氟-3-(3-碘代丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)苯置換 1,2-二氯-4-(3-碘代丙-1-烯-2-基)苯，獲得 5-氯-4-[[(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-[3-氟-5-三氟甲基)苯基]環己基]-胺基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺甲酸。LCMS (ESI) m/z: 590.4, 592.3 [M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 6.68 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 5.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.84 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.31 (s, J = 23.1 Hz, 6H), 2.16 (dd, J = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 9.6, 3.4 Hz, 2H), 1.61 (dd, J = 23.9, 11.8 Hz, 1H), 1.35 (ddd, J = 16.5, 12.7, 5.6 Hz, 1H)。

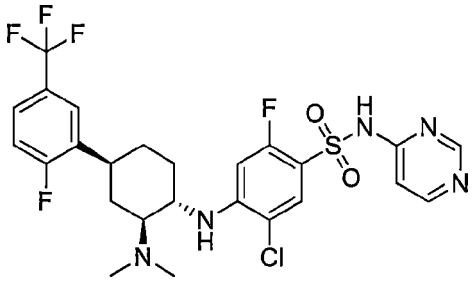
實例 16



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0198】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 6.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.99 - 5.92 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.16 - 1.93 (m, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 590.1 $[M+H]^+$。

實例 17

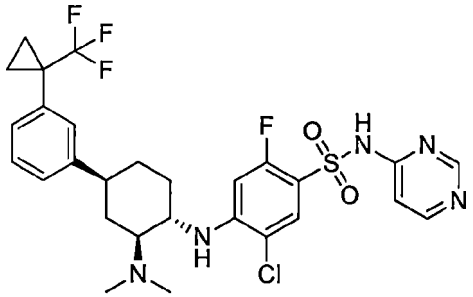


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

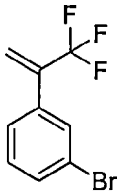
【0199】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 6.85 - 6.70 (m, 2H), 5.96 (d, J

= 7.2 Hz, 1H), 3.82 - 3.62 (m, 1H), 3.14 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.51 - 1.34 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 590.1 $[M+H]^+$。

實例 18

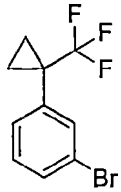


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



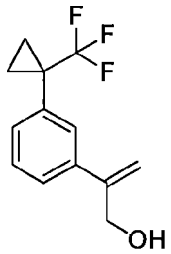
a. 1-溴-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯

【0200】 向 0°C之甲基三苯基溴化鏻(40.59 g，113.63 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中添加 n-BuLi (43.63 mL，109.08 mmol, 2.5 M)。在氮氣氛下在 0°C下攪拌混合物 10 分鐘。在冷卻至-78°C後，逐滴添加 THF (100 mL)中之 1-(3-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酮(23.0 g，90.9 mmol)。在 20°C下再攪拌混合物 1 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液(150 mL)且以 EtOAc (100 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(500 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(石油醚)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(16.0 g，70%)。



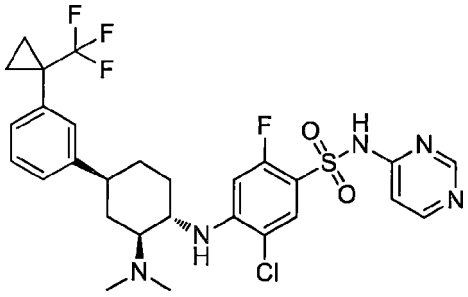
b. 1-溴-3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯

【0201】 向在-78°C下之 THF (150 mL)中之二苯基(甲基)銃四氟硼酸鹽(27.54 g，95.6 mmol)及 1-溴-3-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)苯(16.0 g，63.73 mmol)中逐滴添加 LiHMDS (191.2 mL，191.2 mmol, 1.0 M)。在氮氣氛下在-78°C下攪拌混合物 3 h。將反應物以飽和 NH_4Cl 水溶液(60 mL)淬滅。添加水(150 ml)，且以 EtOAc (80 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(250 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(石油醚)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(9.43 g，56%)。



c. 2-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙-2-烯-1-醇

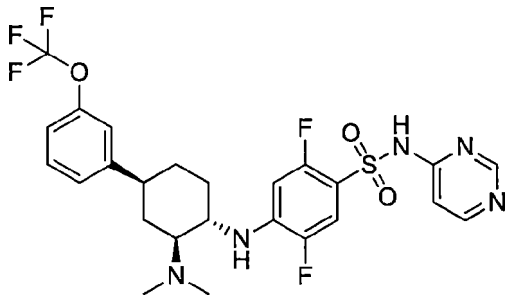
【0202】 向 1-溴-3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯(4.0 g，15.1 mmol)於 1-丁基-3-甲基咪唑鎓四氟硼酸鹽(15 mL)及 DMSO (15 mL)中之溶液中添加 $Pd(OAc)_2$(0.17 g，0.75 mmol)、丙-2-烯-1-醇(2.63 g，45.27 mmol)及三乙胺(3.15 mL，22.64 mmol)。在氮氣氛下將混合物加熱至 115°C達 16 h。在冷卻至室溫後，將反應物以冰水(100 mL)稀釋且以 EtOAc (100 mL x 3)萃取。將合併之有機層以鹽水(300 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 10% EtOAc)純化以得到呈黃色油狀之標題化合物(0.30 g，8%)。



d. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)-苯基)環已基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0203】 遵循**實例 8** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 2-(3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙-2-烯-1-醇置換 2-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-烯-1-醇，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 3 H), 6.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.46 (m, 1H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.08 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 612.1 $[M+H]^+$。

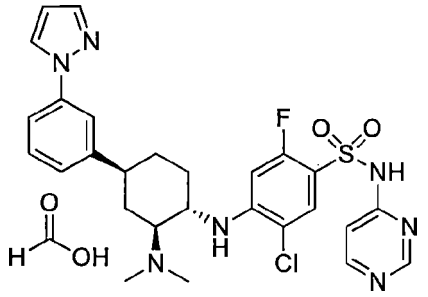
實例 19



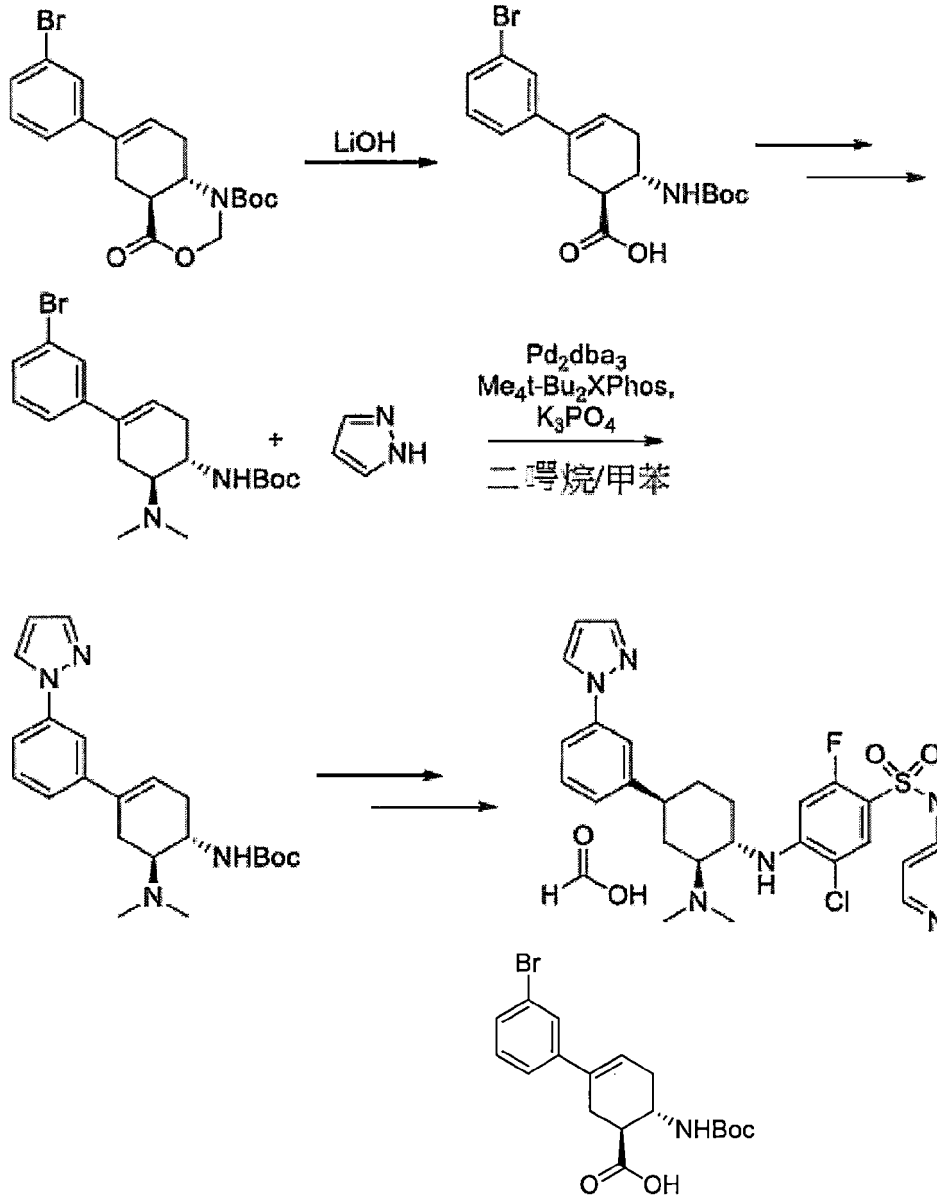
4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)環已基)胺基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0204】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.37 - 2.23 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 572.2 $[M+H]^+$。

實例 20

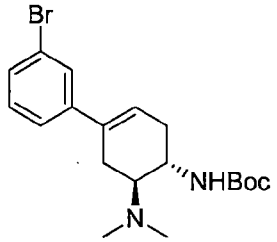


4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



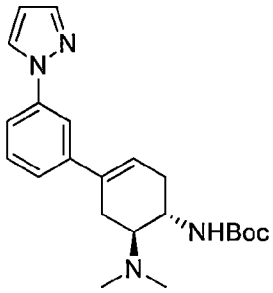
a. (3S,4S)-3'-溴-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸

【0205】 向**實例 11** 中製備之(4aS,8aS)-6-(3-溴苯基)-4-氧代-4a,5,8,8a-四氫-2H-3,1-氧代氮代苯併環己烷-1-羧酸第三丁酯(740 mg，1.81 mmol)於 THF (9 mL)中之溶液中添加單水氫氧化鋰(228 mg，5.44 mmol)於 H_2O (9 mL)中之溶液且將混合物在室溫下攪拌。在 3 h 後，添加 6N HCl (0.91mL, 5.44 mmol)以酸化至 pH 約 3。用 EtOAc (125 mL)稀釋溶液且分離各相。將有機萃取物以鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且在真空中濃縮，以提供(3S,4S)-3'-溴-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸 (713 mg，99%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 394.1 $[M-H]^-$.



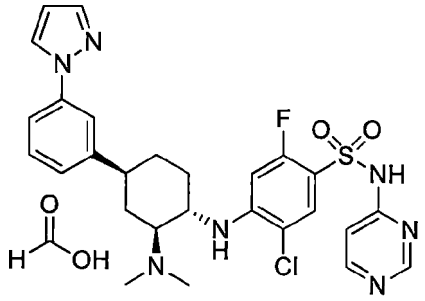
b. ((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

【0206】 遵循**實例 11 步驟 b-d** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(3S,4S)-3'-溴-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸置換(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸，獲得((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 397.1 $[M+H]^+$。



c. ((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-(1H-吡唑-1-基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

【0207】 將三(二笨亞甲基丙酮)-二鈀(0) (28 mg，0.03 mmol)及 2-二-第三丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2'-4'-6'-三-i-丙基聯苯(29 mg，0.06 mmol)於經 N_2 脫氣之甲苯(0.5 mL)及經 N_2 脫氣之 1,4-二噁烷(0.1 mL)之混合物中之溶液在 120°C下加熱 10 分鐘。接著將此混合物轉移至((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.30 mmol)、吡唑(44 mg，0.64 mmol)及磷酸三鉀(28 mg，0.13 mmol)於經 N_2 脫氣之甲苯(2.0 mL)及經 N_2 脫氣之 1,4-二噁烷(0.5 mL)之混合物中之溶液中，將所得溶液在 120°C下加熱。在 18 h 之後，將混合物冷卻至室溫且以 EtOAc 及水稀釋。分離各相且將有機萃取物以飽和鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠 (MeOH/DCM)純化，以提供((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-(1H-吡唑-1-基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg，86%產率)。LCMS (ESI) m/z: 383.2 $[M+H]^+$

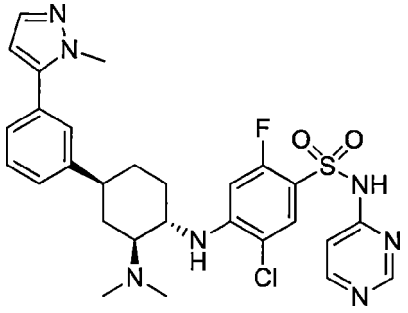


d. 4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

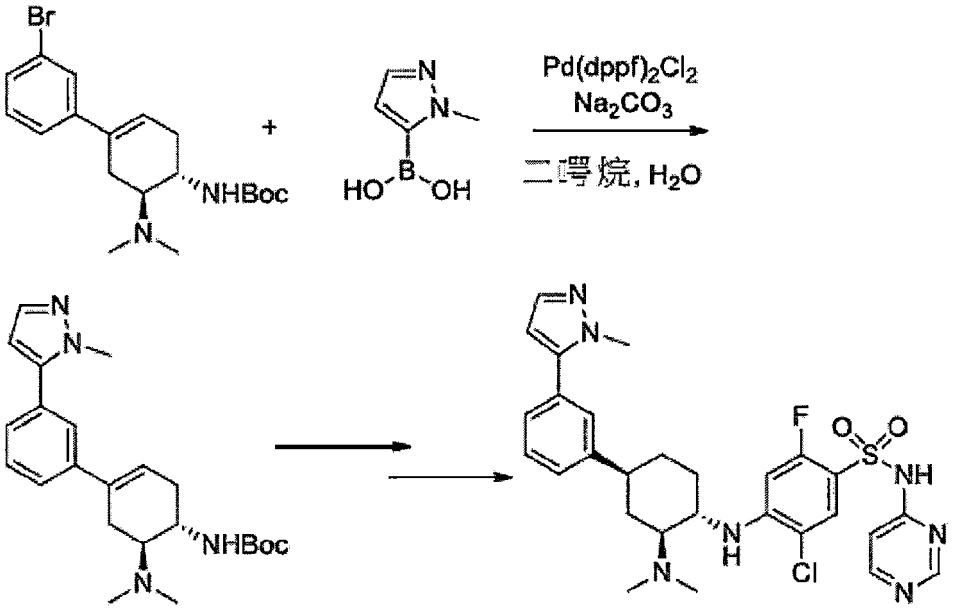
【0208】 遵循**實例 11 步驟 e-g** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯，獲得呈白色固體之 4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯(44 mg，68 %產率)。LCMS (ESI) m/z: 570.1,

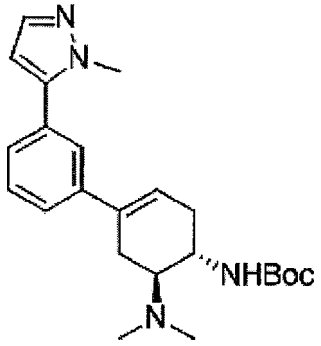
572.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 1.85 – 1.59 (m, 3H), 1.52 – 1.33 (m, 1H)。

實例 21



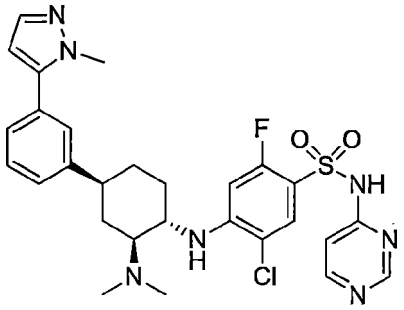
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺





a. ((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

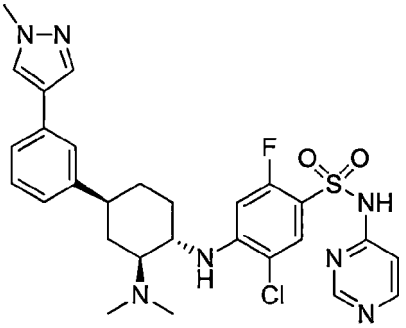
【0209】 在氮氣下之小瓶中添加 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(22 mg，0.03 mmol)、**實例 20** 中製備之((3S,4S)-3'-溴-3-(二甲基胺基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0330 mmol)、碳酸鈉(64 mg，0.61 mmol)及經氮氣 N_2 脫氣之 1,4-二噁烷(2.4 mL)及經 N_2 脫氣之水(0.6 mL)。將混合物以氮氣噴射 1 分鐘，接著向其中添加(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(57 mg，0.46 mmol)。密封小瓶且在 80°C下攪拌反應混合物。在 4 h 後，將混合物冷卻至室溫，以 EtOAc 及水稀釋。分離各相且將有機萃取物以飽和鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠 (MeOH/DCM)純化，以提供((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯(112 mg，86%產率)。LCMS (ESI) m/z:, 397.3 $[M+H]^+$。



b. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0210】 遵循**實例 11 步驟 e-g** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 584.2, 586.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 6.77 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.26 – 3.09 (m, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.12 (dd, J = 27.7, 10.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.55 (m, 3H), 1.47 – 1.27 (m, 1H)。

實例 22

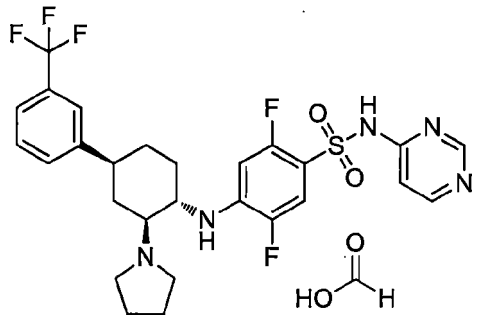


((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

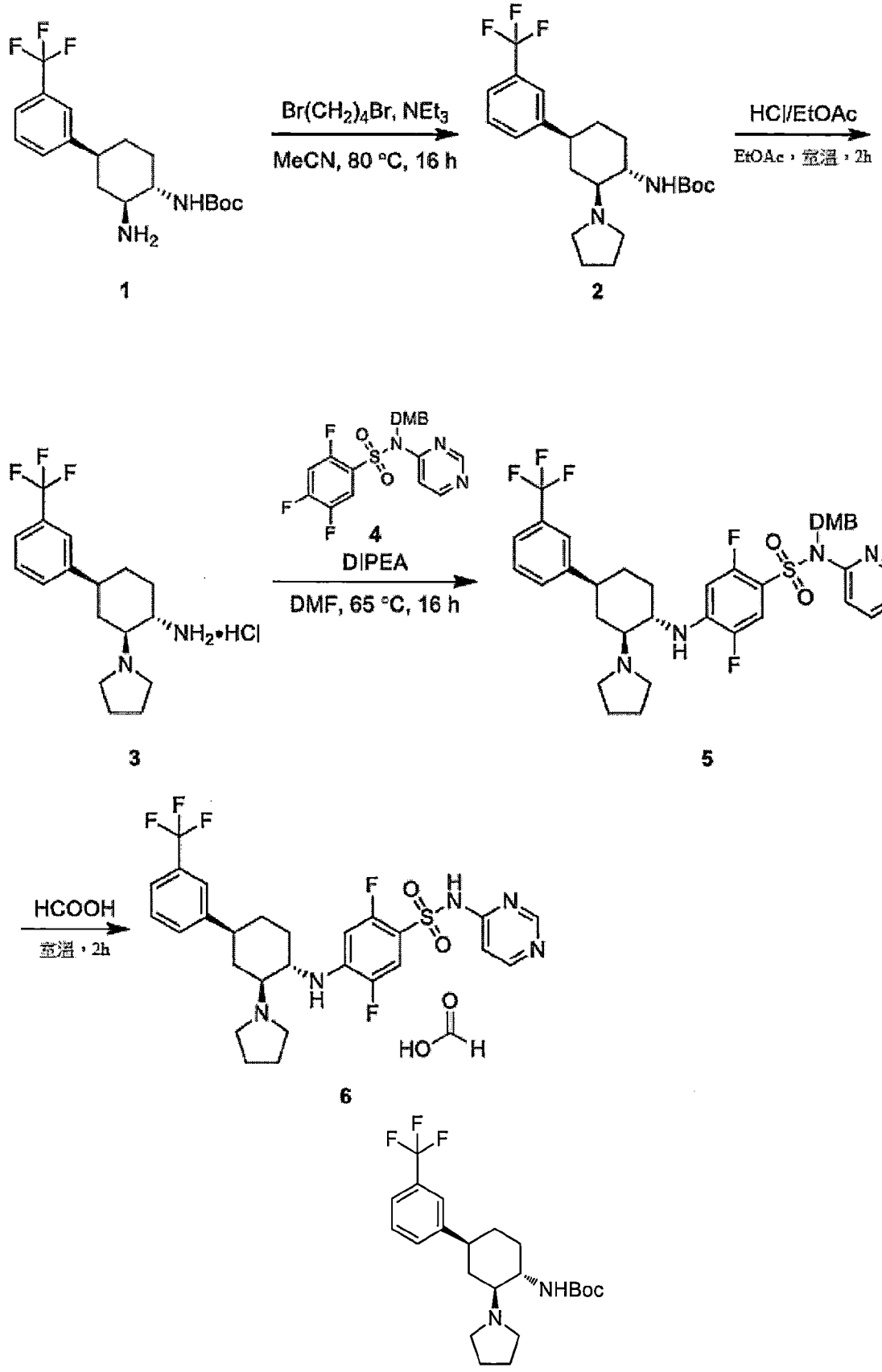
【0211】 遵循**實例 21** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸置換(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸，獲得呈灰白色固體之((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 584.3, 586.33 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.28 (d, J = 21.7 Hz, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J =

7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.53 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 1.31 (dt, J = 21.0, 10.6 Hz, 1H)。

實例 23

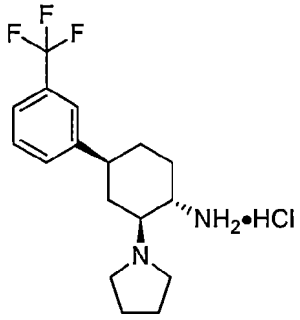


2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺甲酸酯



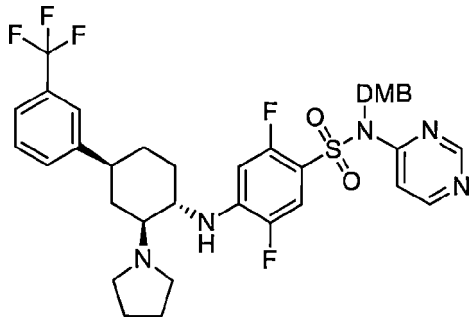
a. ((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯

【0212】 向((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯(2.9 g，8.09 mmol)於 MeCN (100 mL)中之溶液中添加 1,4-二溴丁烷(2.10 g，9.71 mmol)及三乙胺(3.37 mL，24.27 mmol)。將混合物加熱至 80°C達 16 h。在冷卻至室溫後，將反應物以水(50 mL)稀釋且以 EtOAc (150 mL)萃取。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 20 - 50% EtOAc (1% NH_4OH))純化以得到呈黃色油狀之標題化合物(2.0 g，60%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.39 (m, 4H), 5.40 - 5.29 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 2.72 - 2.52 (m, 6H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 4H), 1.60 - 1.58 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。



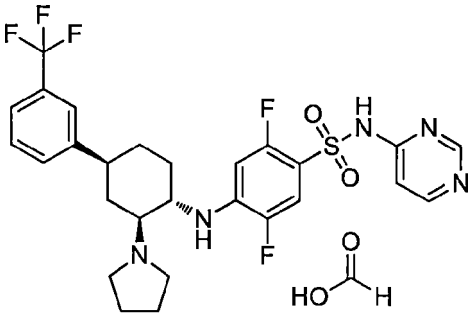
b. (1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己胺鹽酸鹽

【0213】 向((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯(2.0 g，4.85 mmol)於 EtOAc (10 mL)中之溶液中添加 EtOAc 中之 4 M HCl (24.24 mL，96.97 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 h。在真空中濃縮混合物，得到呈淡黃色固體之標題化合物(1.7 g，粗品)，其無需進一步純化。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 4H), 4.67 - 4.53 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.47 - 3.25 (m, 2H), 3.09 - 2.76 (m, 2H), 2.29 - 2.08 (m, 6H), 2.04 - 1.78 (m, 4H)。



c. N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺

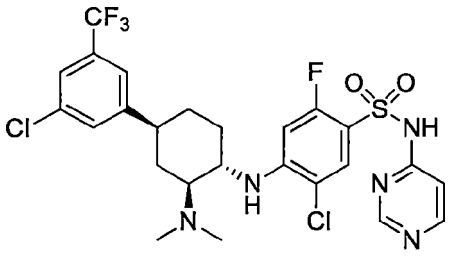
【0214】 向(1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己胺鹽酸鹽(1.7 g，4.87 mmol)於 DMF (48 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(12.73 mL，73.1 mmol)及 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(2.78 g，6.34 mmol)。將混合物加熱至 65°C達 16 h。在冷卻至室溫後，將反應物以水(30 mL)稀釋且以 EtOAc (100 mL)萃取。將有機層以鹽水(30 mL x 2)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 50% EtOAc (1% NH_4OH))純化以得到呈黃色油狀之標題化合物(2.2 g，62%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.45 - 6.39 (m, 2H), 6.37 - 6.30 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.15 - 2.99 (m, 1H), 2.82 - 2,71 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.79 - 1.62 (m, 6H), 1.44 - 1.24 (m, 2H)。



d. 2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環已基)胺基)苯磺醯胺甲酸酯

【0215】 在室溫下攪拌 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環已基)胺基)苯磺醯胺(2.4 g，3.28 mmol)及甲酸(20 mL)之混合物 2 h。在真空中濃縮混合物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 20%-50% / 水中之 0.225%甲酸)純化，得到呈白色固體之標題化合物(793 mg，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.49 - 3.47 (m, 1H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 7H), 1.50 - 1.36 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 582.1 $[M+H]^+$。

實例 24

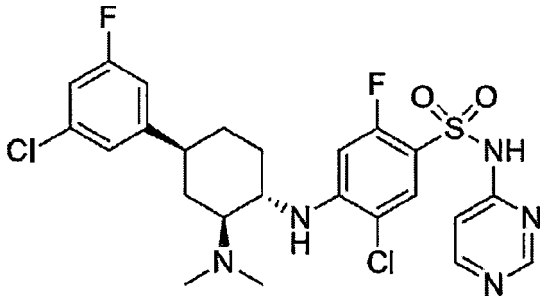


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)環已基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

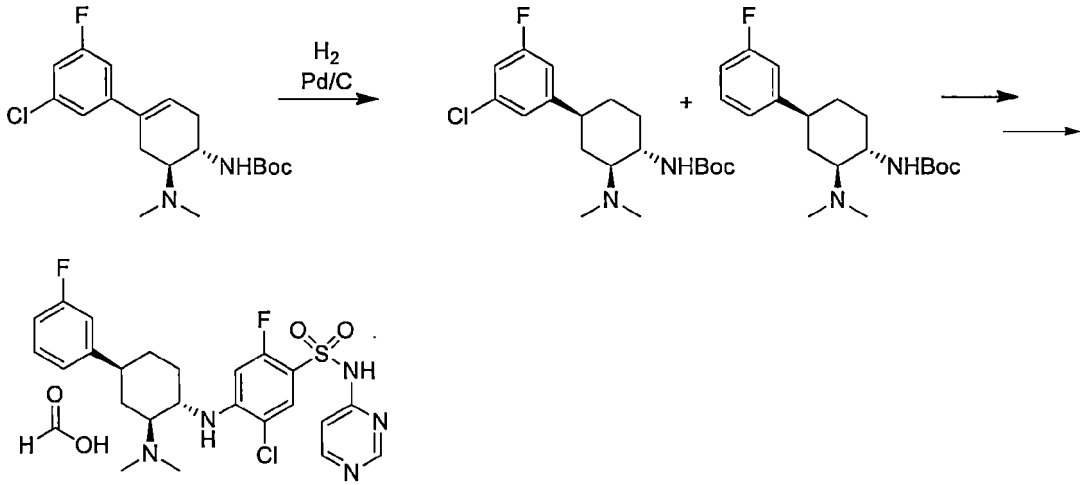
【0216】 遵循**實例 15 中**所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-乙酮置換 1-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)-環已基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(25 mg，50%產率)。LCMS (ESI) m/z: 606.1, 608.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.90 (d, J = 6.0

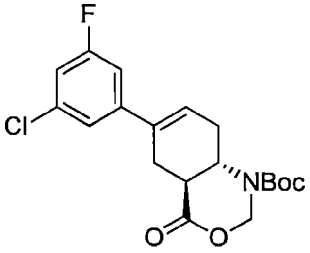
Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 3H), 2.88 – 2.72 (m, 2H), 2.28 – 2.13 (m, 6H), 2.01 – 1.86 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.57 (dd, J = 24.2, 12.2 Hz, 1H), 1.39 – 1.15 (m, 2H)。

實例 25



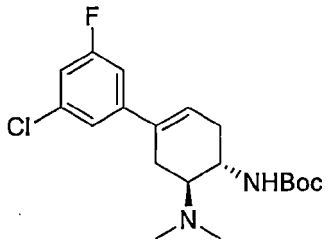
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-氟苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺





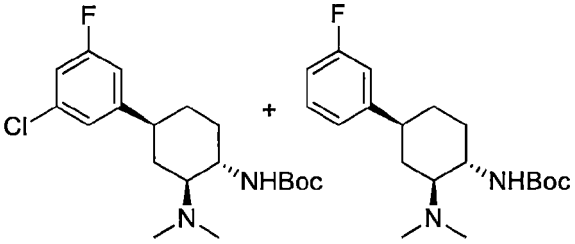
a. (4aS,8aS)-6-(3-氯-5-氟苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯

【0217】 遵循**實例 1** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-氯-5-氟苯基)乙酮置換 1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得(4aS,8aS)-6-(3-氯-5-氟苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 282.0 $(M-Boc+H)^+$。



b. ((3S,4S)-3'-氯-3-(二甲基胺基)-5'-氟-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯

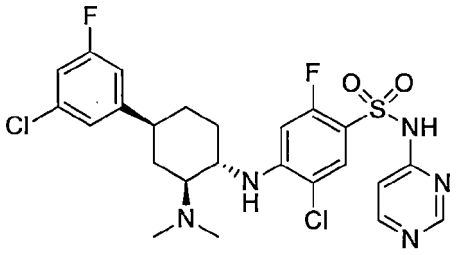
【0218】 遵循**實例 11 步驟 b-d** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(4aS,8aS)-6-(3-氯-5-氟苯基)-4-氧代-2,4,4a,5,8,8a-六氫-1H-苯并[d][1,3]噁啡-1-羧酸第三丁酯置換(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3-羧酸，((3S,4S)-3'-氯-3-(二甲基胺基)-5'-氟-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 369.3 $(M+H)^+$。



c. ((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-氟苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯及((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯

【0219】 遵循**實例 11 步驟 e** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用((3S,4S)-3'-氯-3-(二甲基胺基)-5'-氟-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯置換((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-3'-甲基-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-4-基)胺基甲酸第三丁酯，((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-氟苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基甲酸第

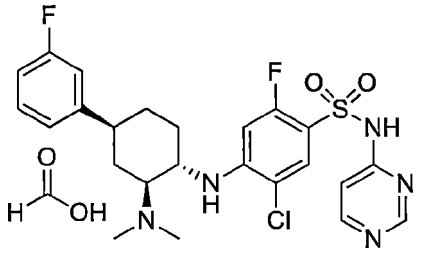
三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 371.2 $(M+H)^+$。亦獲得((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯。LCMS (ESI) m/z: 337.2 $(M+H)^+$。



d. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-氟苯基)-2-(二甲基胺基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0220】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-氟苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯置換(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺，獲得 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氯-5-氟苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺 1-氟-3-(丙-1-烯-2-基)-5-(三氟甲基)。LCMS (ESI) m/z: 556.0 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 5.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.08 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.55 (m, 3H), 1.44 – 1.30 (m, 1H)。

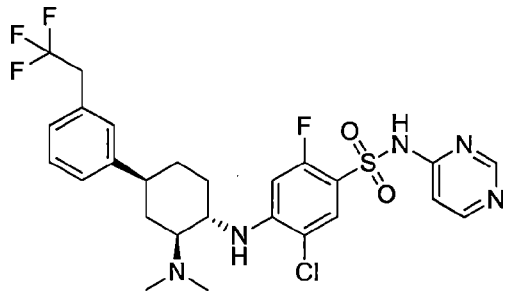
實例 26



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0221】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用**實例 25 步驟 c** 中製備之((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯置換(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N1,N1-二甲基環己烷-1,2-二胺，獲得 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-氟苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 522.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.80 – 1.53 (m, 3H), 1.46 – 1.32 (m, 1H)。

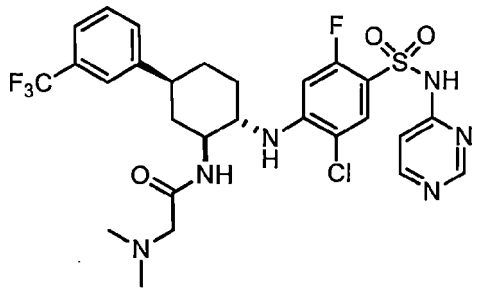
實例 27



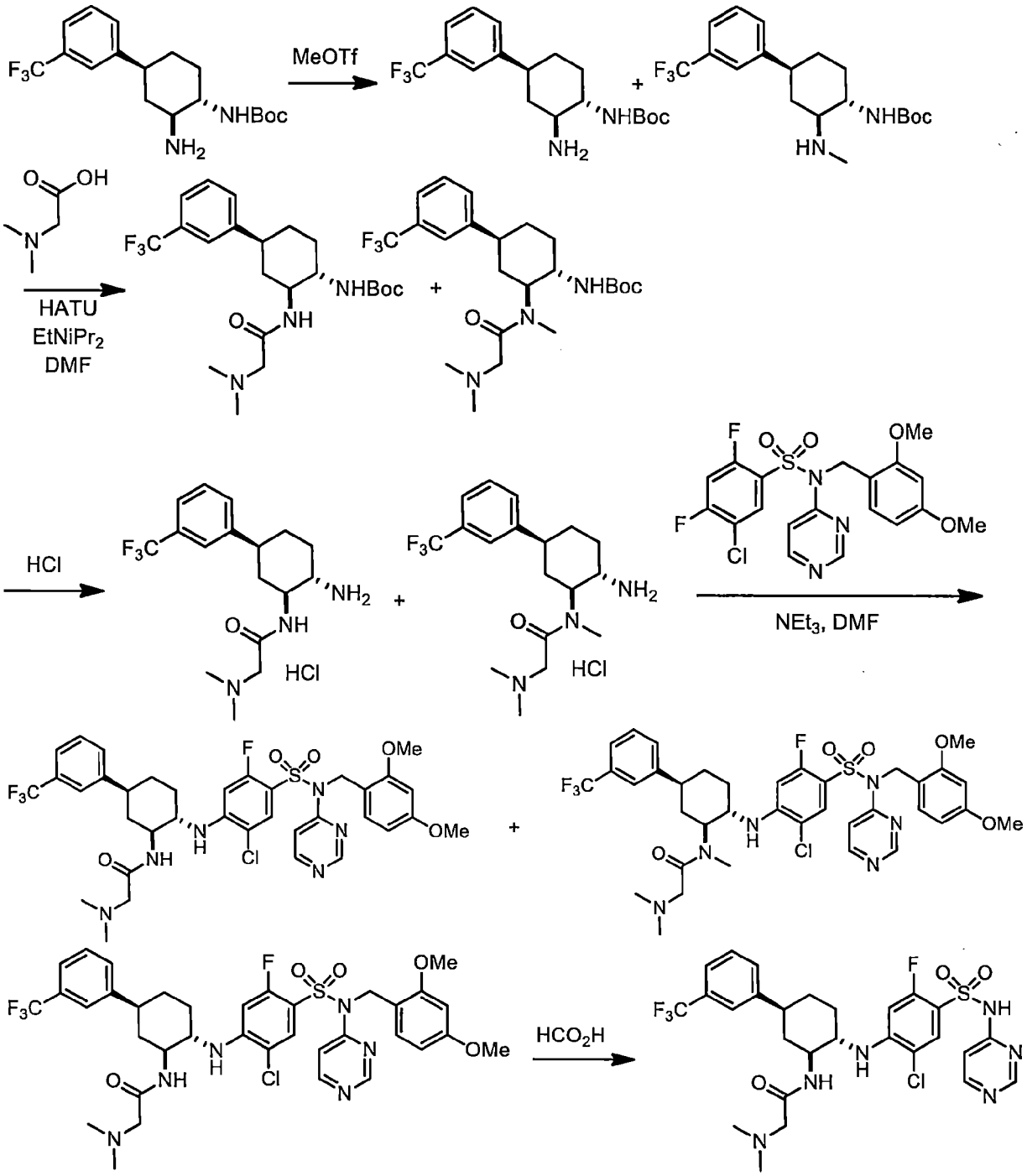
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯基)環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

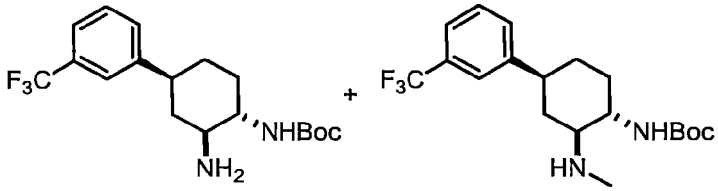
【0222】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-(2,2,2-三氟乙基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.23 - 3.21 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 586.2 $[M+H]^+$。

實例 28



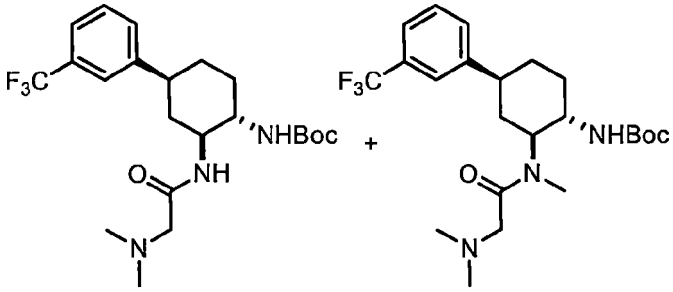
N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺





a. ((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯及((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁基酯

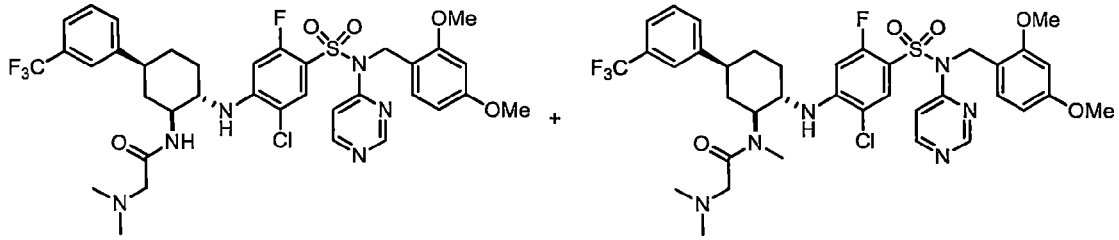
【0223】 將**實例 1** 中製備之((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(350 mg，0.980 mmol)溶解於六氟異丙醇(3 mL)中且在室溫下向此溶液中緩慢添加三氟甲磺酸甲酯(0.17 mL，1.46 mmol)。攪拌反應物 1 小時，接著穿過二氧化矽墊(60 mL 二氧化矽)且以 50% EtOAc/己烷(100 mL)洗滌，隨後以 10% MeOH/DCM 洗滌。將 DCM/MeOH 濾液真空濃縮，得到起始材料((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.33 mmol, 34%產率)及((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(150 mg，0.403 mmol, 41%產率)之粗混合物，其作為混合物直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 373.2 $[M+H]^+$。



b. ((1S,2S,4S)-2-(2-(二甲基胺基)乙醯胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯及((1S,2S,4S)-2-(2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0224】 將((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯及((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(80 mg，約 0.21 mmol)之粗混合物溶解於 DMF (0.5 mL)中且向該溶液中添加 HATU (195 mg，0.52 mmol)、N,N-二甲基甘胺酸(44 mg，0.43 mmol)及 DIPEA (83

mg，0.64 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 小時，接著藉由 C18 反相快速管柱層析(0-100% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液, pH = 10)直接純化。合併適當溶離份，且在真空中除去 MeCN。向殘餘物中添加 Na_2CO_3 水溶液(10 mL)及 EtOAc (30 mL)。將有機相分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到((1S,2S,4S)-2-(2-(二甲基胺基)乙醯胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯和((1S,2S,4S)-2-(2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(46 mg，0.10 mmol, 47%產率)之混合物。LCMS (ESI) m/z: 458.3 $[M+H]^+$。

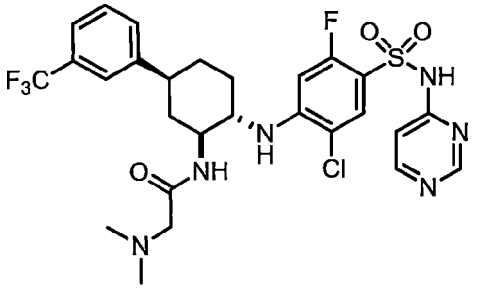


c. N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)-乙醯胺及 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺

【0225】 將((1S,2S,4S)-2-(2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯及((1S,2S,4S)-2-(2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(46 mg，0,10 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(0.5 mL)中且在室溫下向此溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.5 mL，2 mmol)。在 1 h 後，將反應物濃縮以提供粗脫保護胺 HCl 鹽且未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

【0226】 向上文所製備之 N-((1S,2S,5S)-2-胺基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺鹽酸鹽及 N-((1S,2S,5S)-2-胺基-5-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺鹽酸鹽之粗混合物(41 mg，0.10 mmol)中添加 DMF

(0.5 mL)、DIPEA (0.06 mL，0.31 mmol)和 5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺(95 mg，0.21 mmol)且將該混合物置於 60°C浴中。在 16 h 之後，冷卻混合物至室溫且添加水(30 mL)。將產物以 EtOAc (150 mL)萃取，且將有機萃取物以水洗滌，隨後以鹽水(15 mL)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物藉由 C18 反相快速管柱層析(0 - 100% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液)純化，以得到 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)-乙醯胺(32 mg，0.0411 mmol, 39%產率)。LCMS (ESI) m/z: 779.3 $[M+H]^+$。亦獲得 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺(18 mg，0.0227 mmol, 22%產率)。LCMS (ESI) m/z: 793.2 $[M+H]^+$。

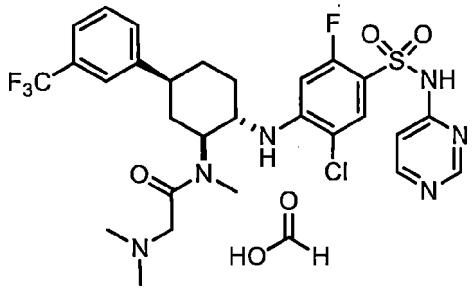


d. N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺

【0227】 遵循在**實例 1 步驟 q** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺 LCMS (ESI) m/z: 629.1 $[M+H]^+$。^1H NMR

(500 MHz, d6-DMSO) δ 8.15 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 5H), 6.77 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.09 - 3.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.04 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 15.7, 8.6 Hz, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.95- 1.76 (dt, J = 32.1, 9.9 Hz, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 2H)。

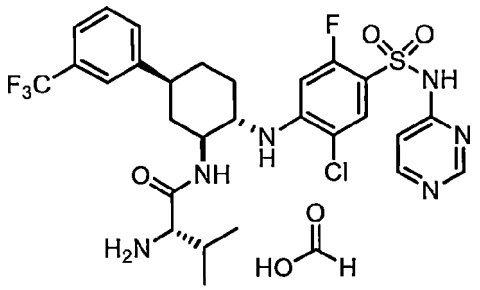
實例 29



N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺甲酸酯

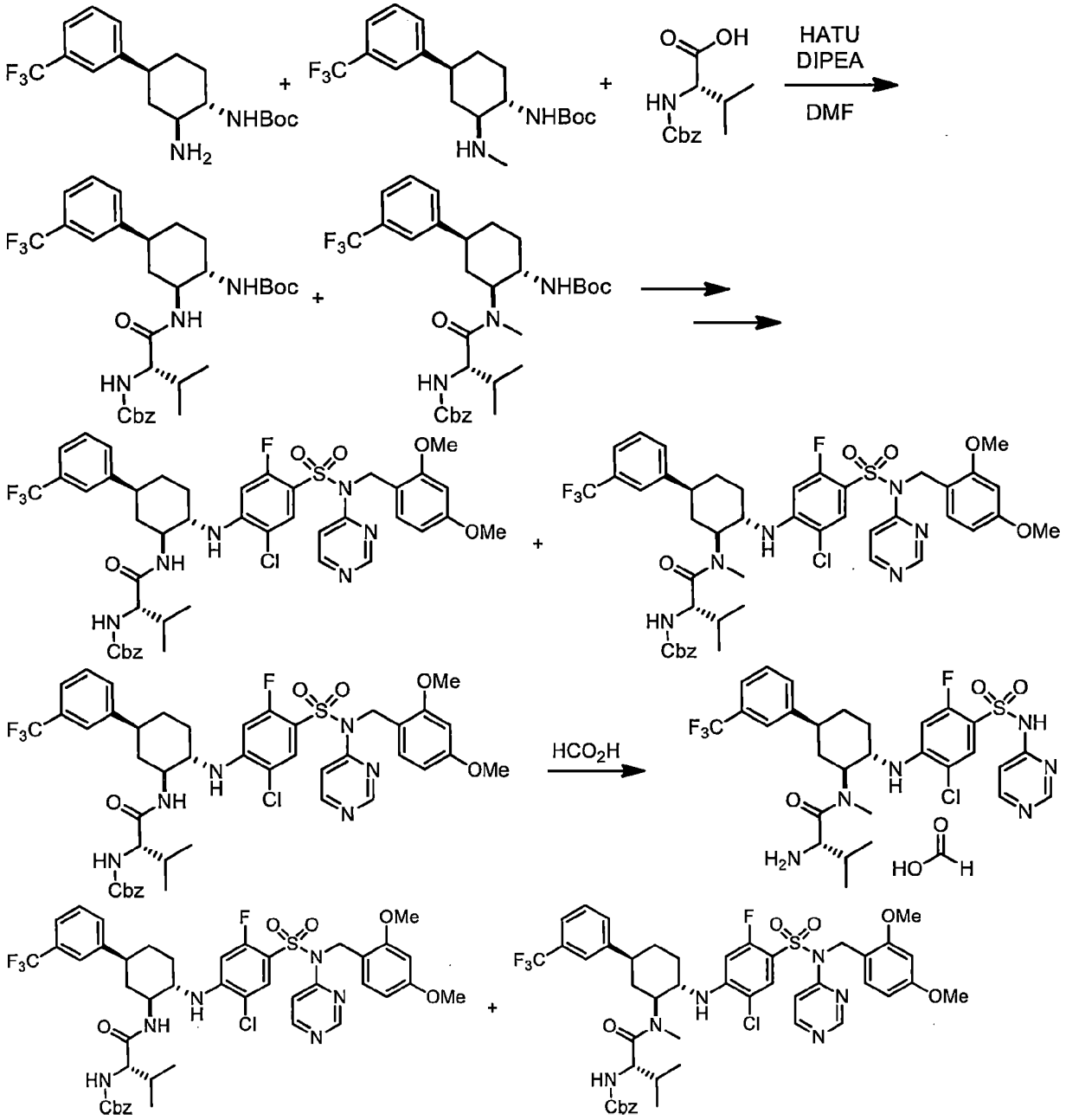
【0228】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 643.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 - 7.46 (m, 6H), 6.83 - 6.65 (m, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (s, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H)。

實例 30



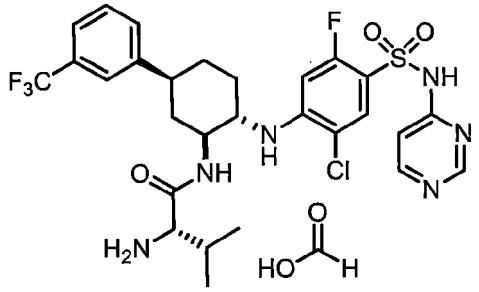
(S)-2-胺基-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-3-甲基丁醯胺甲酸酯

(S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁酸



a. ((S)-1-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸苄酯及((S)-1-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-(甲基)胺基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸苄酯

【0229】 遵循**實例 28 步驟 b-c** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(S)-2-(((苄氧基)羰基)胺基)-3-甲基丁酸置換 N,N-二甲基甘胺酸，獲得((S)-1-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸苄酯。LCMS (ESI) m/z: 927.3 $[M+H]^+$。亦獲得((S)-1-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸苄酯。LCMS (ESI) m/z: 941.4 $[M+H]^+$。

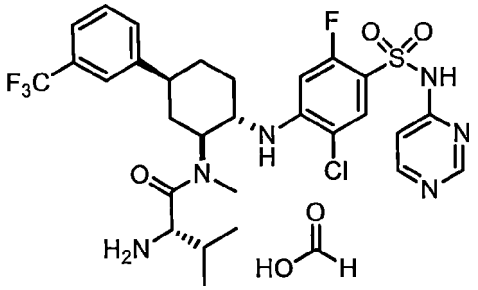


b. (S)-2-胺基-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-3-甲基丁醯胺甲酸酯

【0230】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用((S)-1-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸苄酯置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁讲-7-磺

醯胺，獲得呈白色固體之(S)-2-胺基-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-3-甲基丁醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 643.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88-6.96 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.76 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.97 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.90 - 1.62 (m, 5H)。

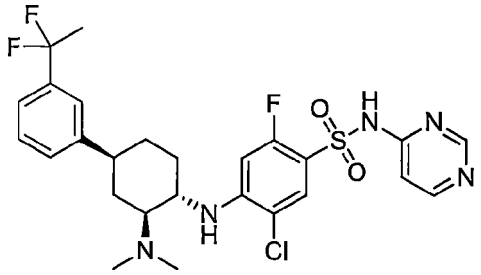
實例 31



(S)-2-胺基-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,3-二甲基丁醯胺甲酸酯

【0231】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用((S)-1-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)胺基甲酸苄酯置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啉-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之(S)-2-胺基-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,3-二甲基丁醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 657.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 5H), 6.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.10 - 1.52 (m, 7H), 1.12 - 0.77 (m, 6H)。

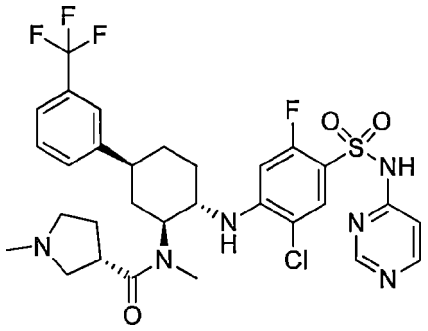
實例 32



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-(二甲基胺基)-環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0232】 遵循**實例 18** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-溴-3-(1,1-二氟乙基)苯置換 1-溴-3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 3H), 6.82 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.97 (t, J = 18.8 Hz, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 568.1 $[M+H]^+$。

實例 33

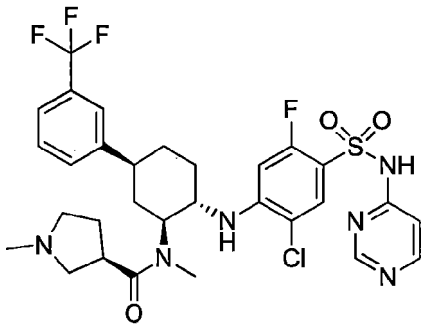


(S)-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺

【0233】 遵循**實例 29** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(S)-1-甲基吡咯啶-3-羧酸置換 2-(二甲基胺基)乙酸，獲得(S)-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-N,1-二甲

基吡咯啶-3-甲醯胺。LCMS (ESI) m/z: 669.4, 671.3。[M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.29 – 8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 3H), 6.64 (dd, J = 26.7, 12.9 Hz, 1H), 6.55 – 6.49 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 (td, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.64 – 2.62 (m, 1H), 2.25 (s, 2H)。

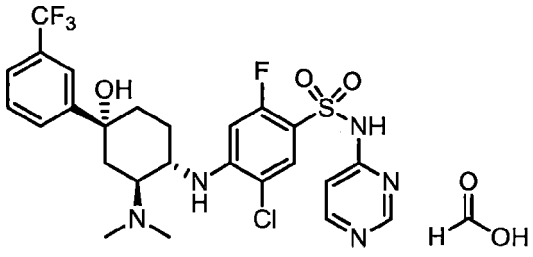
實例 34



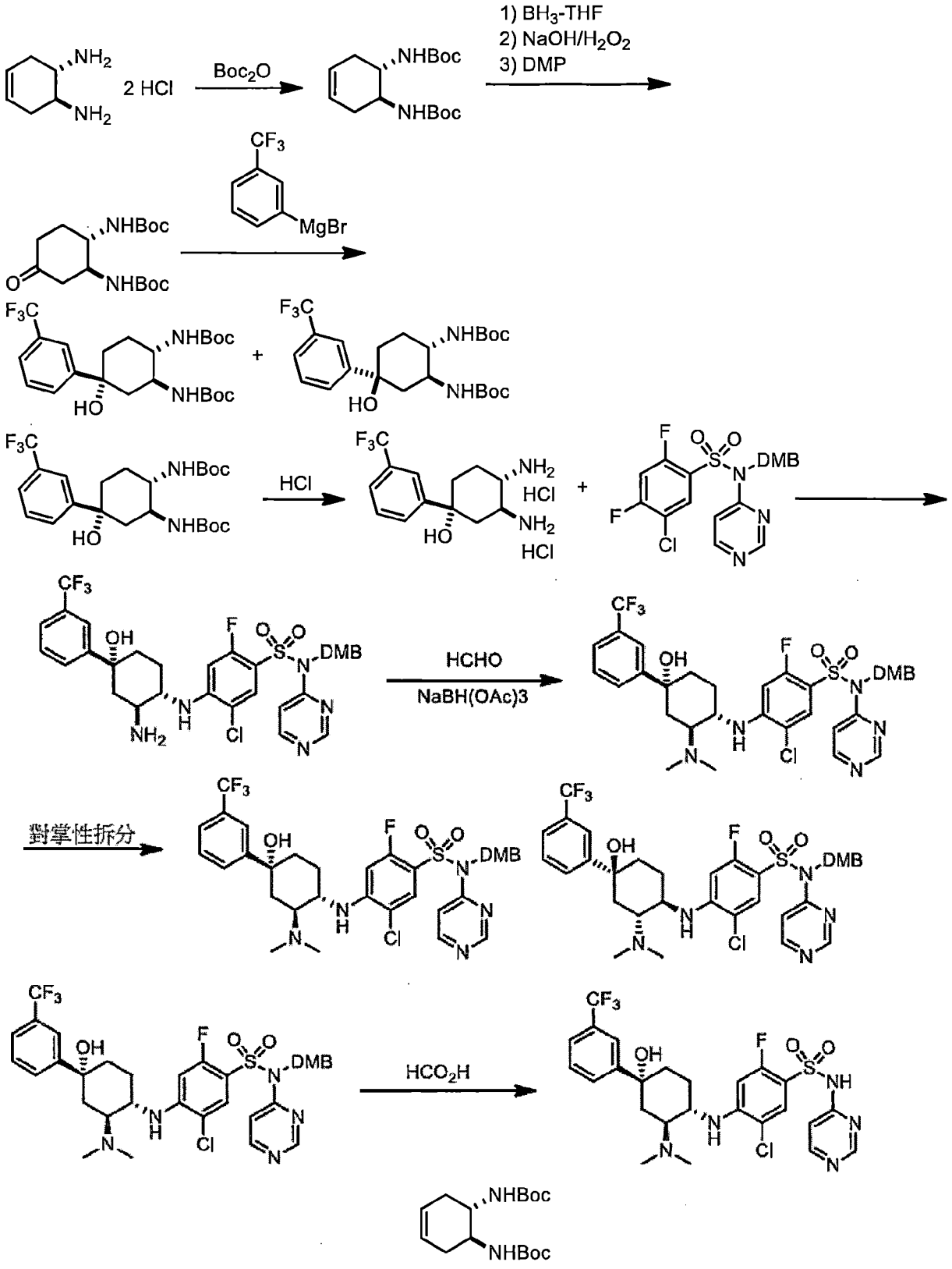
(R)-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺

【0234】 遵循**實例 29** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(R)-1-甲基吡咯啶-3-羧酸置換 2-(二甲基胺基)乙酸，獲得(R)-N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-N,1-二甲基吡咯啶-3-甲醯胺。LCMS (ESI) m/z: 669.3, 671.3 [M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.24 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 3H), 6.64 (dd, J = 27.5, 12.9 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

實例 35

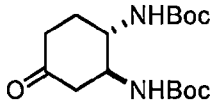


5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. 反式-環己-4-烯-1,2-二基二胺基甲酸二-第三丁酯

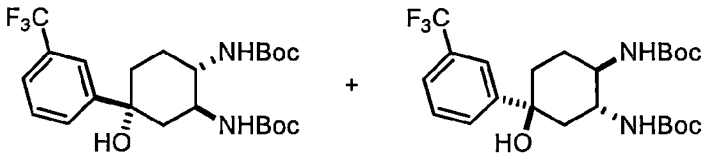
【0235】 將反式-環己-4-烯-1,2-二胺二鹽酸鹽(1000 mg，5.4 mmol)溶解於甲醇(8 mL)及水(4 mL)中。添加三乙胺(2.95 mL，21.6 mmol)，隨後添加二碳酸二第三丁酯(2.95 g，13.5 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 h，接著以 EtOAc (30 mL)及水(10 mL)稀釋。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，以提供反式-環己-4-烯-1,2-二基二胺基甲酸二-第三丁酯(1700 mg，99%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 313.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.65 – 5.48 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.73 – 3.52 (m, 2H), 2.48 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.43 (s, 18H)。



b. (反式-4-氧代環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯

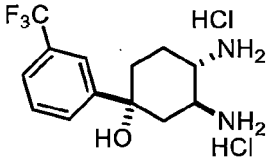
【0236】 將反式-環己-4-烯-1,2-二基二胺基甲酸二-第三丁酯(1680 mg，5.38 mmol)溶解於 THF (25 mL)中且將混合物冷卻至 0°C。緩慢添加 THF (4.03 mL，8.07 mmol)中之 2 M BH3•DMS 複合物。將反應物緩慢升溫至室溫且在 N_2 下攪拌隔夜。在 16 h 後，緩慢添加 1N NaOH (10 mL)，隨後添加 30wt%過氧化氫水溶液(3 mL)。在室溫下攪拌混合物 2 h，接著以 EtOAc (40 mL)及水(20 mL)稀釋。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。接著將如此獲得之粗醇溶解於 DCM (30 mL)中且向該溶液中分批添加 Dess Martin 試劑(2964 mg，6,99 mmol)。在室溫下攪拌反應物 3 h，接著以 DCM (30 mL)及飽和 Na_2CO_3 (30 mL)稀釋。將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。將粗品藉由快速管柱層析通過 Si 膠 (0 - 70% EtOAc/己烷)純化，以提供(反式-4-氧代環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(1350 mg，80%產率)。LCMS (ESI) m/z: 329.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.62 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 14.3, 3.5 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 10.5, 4.8 Hz,

2H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 18H)。



c. 外消旋-((1S,2S,4R)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯及外消旋-((1R,2R,4S)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯

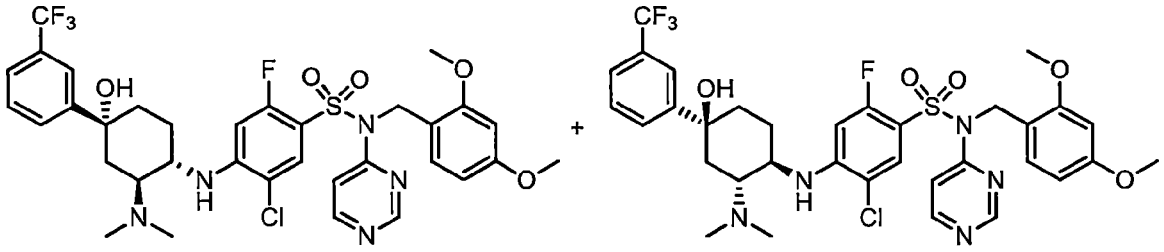
【0237】 將鎂(182 mg，7.6 mmol)懸浮於 THF (8 mL，無水)中且在 N_2 下向該懸浮液中添加碘(11 mg)。用熱風器簡單加熱懸浮液，直至稍微回流，且攪拌 30 秒。向懸浮液中添加 3-溴三氟甲苯(0.64 mL，4.57 mmol)且攪拌所得混合物 1 h，接著在-78°C下快速添加至(反式-4-氧代環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(500 mg，1.52 mmol)於 THF (8 mL)中之溶液中。在-78°C下攪拌所得溶液 1 小時，接著以飽和 NH_4Cl (2 mL)萃取且以 EtOAc (10 mL)稀釋。分離各相且乾燥(Na_2SO_4)有機萃取物且在真空中濃縮。將粗材料藉由快速管柱層析通過 Si 膠(0-50% EtOAc/己烷)純化，以提供外消旋-((1S,2S,4R)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(81 mg，11%產率)。LCMS (ESI) m/z: 497.2$[M+H]^+$。亦獲得外消旋-((1R,2R,4S)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(92 mg，12%產率)。LCMS (ESI) m/z: 497.2$[M+H]^+$。向各異構物任意分配相對立體化學。



d. 外消旋-((1R,3S,4S)-3,4-二胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇二鹽酸鹽

【0238】 將外消旋-((1S,2S,4R)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(81 mg，0.17 mmol)溶解於 1,4-二噁烷(0.50 mL)中且向該

溶液中添加二噁烷中之 4M HCl (0.5 mL，1.75 mmol)。在室溫下攪拌反應物 1 h，接著在真空中去除溶劑，以提供呈鏡像異構物之混合物之粗外消旋-(1R,3S,4S)-3,4-二胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇 二鹽酸鹽 (59 mg，99%產率)，其未經進一步純化即用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 275.1[M+H]$^+$

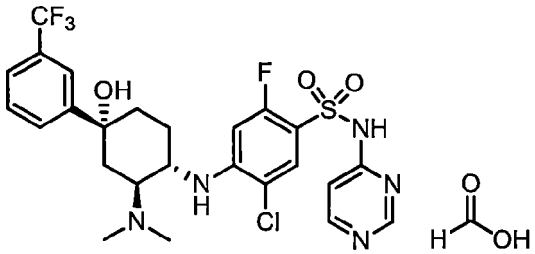


e. 4-(((1S,2S,4R)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺及 4-(((1R,2R,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0239】 向燒瓶中裝入外消旋-(1R,3S,4S)-3,4-二胺基-1-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇二鹽酸鹽(65 mg，0.24 mmol)、DMF (1 mL)、DIPEA (0.08 mL，0.47 mmol)及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(162 mg，0.36 mmol)且在室溫下攪拌混合物。18 h 後，將反應物用水(10 mL)及 EtOAc (30 mL)稀釋。分離各相，且將有機萃取物以水洗滌，隨後以鹽水(5 mL)洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空下移除溶劑。將粗品溶解於甲醇(2 mL)中且向此溶液中添加 H_2O 中之 37% w/w 甲醛(0.29 mL，3.55 mmol)及氰基硼氫化鈉 (110 mg，1.77 mmol)且在室溫下攪拌混合物。在 10 分鐘後，用水(10 mL)及 EtOAc (30 mL)稀釋反應混合物且分離各相。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗材料藉由半製備型 HPLC-MS (CSH 管柱，55%-75% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)純化，以提供外消旋-4-(((1S,2S,4R)-2-胺基-4-羥基

-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(36 mg，27%產率)。

【0240】 使用對掌性 HPLC (ChiralPak IB, 5 μm, 20×250 mm, 15 mL/min, 4:4:92 MeOH:DCM:己烷 + 0.1% DEA, 15 ml/min)分離外消旋-4-(((1S,2S,4R)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(36 mg)，以得到：呈白色固體之 4-(((1S,2S,4R)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(20 mg，峰-1)及呈白色固體之& 4-(((1R,2R,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(13 mg，峰-2)。向各鏡像異構物任意分配絕對組態。LCMS (ESI) m/z: 738.3$[M+H]^+$。

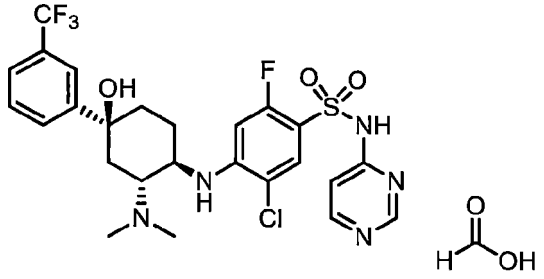


f. 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0241】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-(((1S,2S,4R)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□㗁□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((1S,2S,4R)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。對立體異構物之混合物任意分配立體化學。LCMS (ESI)

m/z: 588.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO^6) δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 6.79 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.88 – 3.53 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.75 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 13.4 Hz, 1H)。

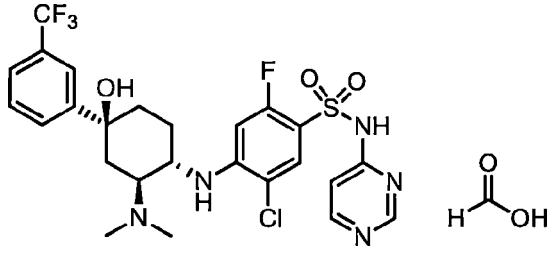
實例 36



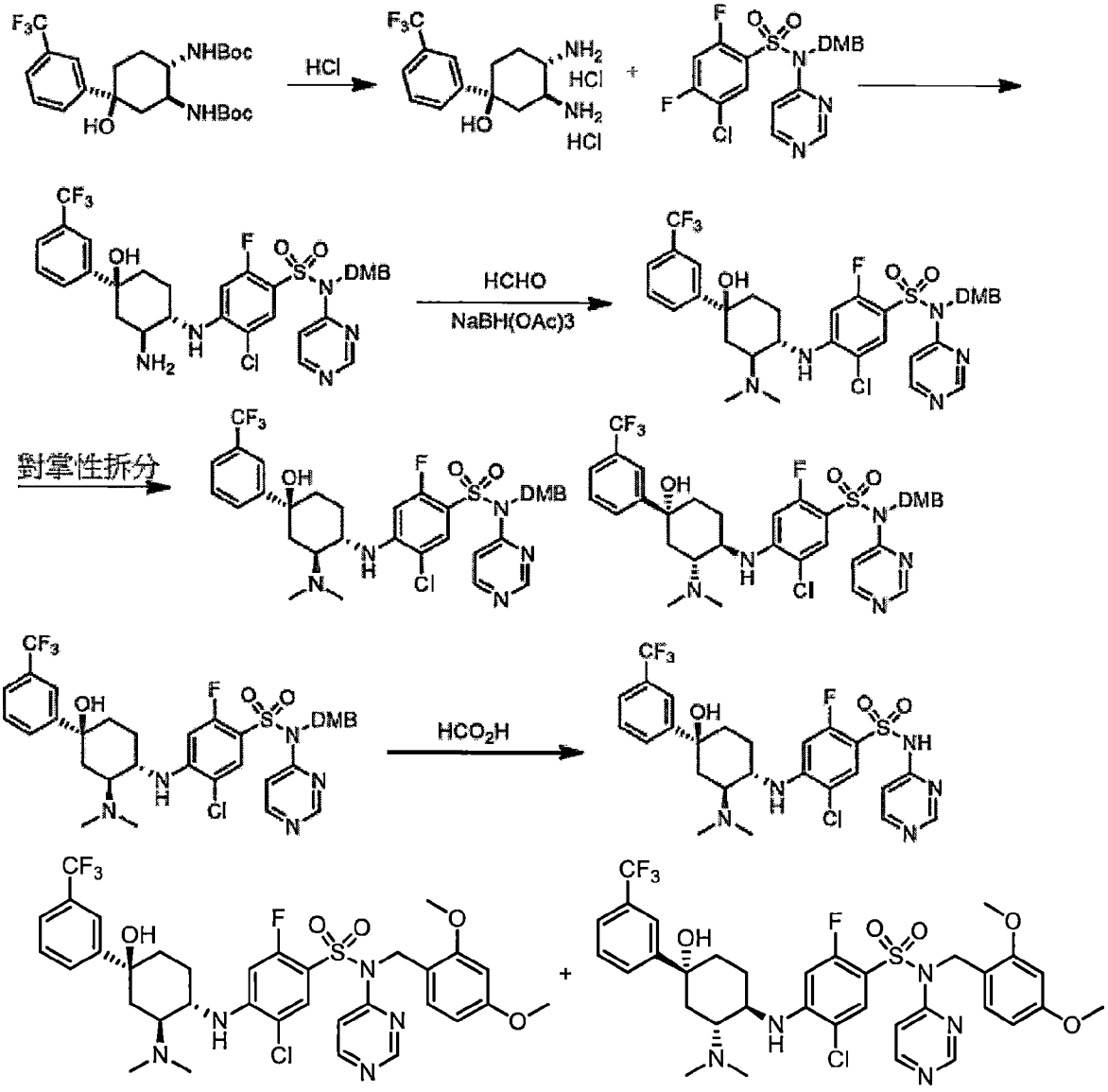
5-氯-4-(((1R,2R,4S)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0242】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-(((1R,2R,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((1R,2R,4S)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。對立體異構物之混合物任意分配立體化學。LCMS (ESI) m/z: 588.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 6.79 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.86 – 3.56 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.09 (dd, J = 13.2, 9.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.9 Hz, 1H)。

實例 37



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

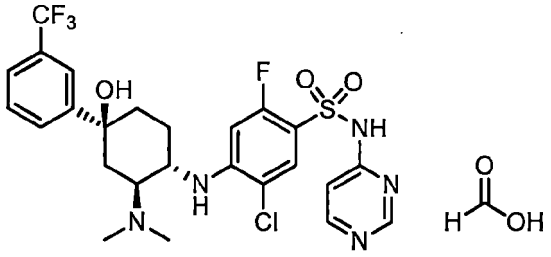


a. 4-(((1S,3S,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺及 4-(((1R,3R,4R)-2-胺基-4-羥基

-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0243】 遵循在**實例 35 步驟 d-e** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用外消旋-((1R,2R,4S)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯置換外消旋-((1S,2S,4R)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯，獲得外消旋-4-(((1S,3S,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。

【0244】 使用對掌性 HPLC (ChiralPak IB, 5 μm, 20×250 mm, 15 mL/min, 4:4:92 MeOH:DCM:己烷 + 0.1% DEA, 15 ml/min)分離外消旋-4-(((1S,3S,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，以得到：呈白色固體之 4-(((1S,3S,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(峰-1)；及呈白色固體之 4-(((1R,3R,4R)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(峰-2)。向各鏡像異構物任意分配絕對組態。LCMS (ESI) m/z: 738.3[M+H]$^+$。

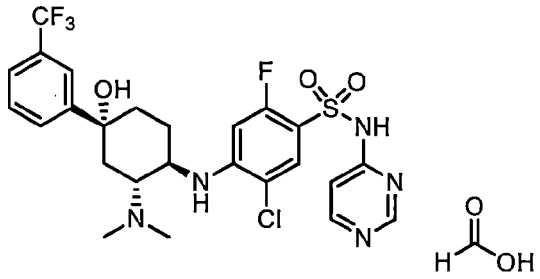


b. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0245】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-(((1S,2S,4S)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二

甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。對立體異構物之混合物任意分配立體化學。LCMS (ESI) m/z: 588.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.64 (dt, J = 10.5, 8.3 Hz, 3H), 6.80 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.67 – 5.29 (br s, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.86 (td, J = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 1.76 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.06 (q, J = 10.7 Hz, 1H)

實例 38

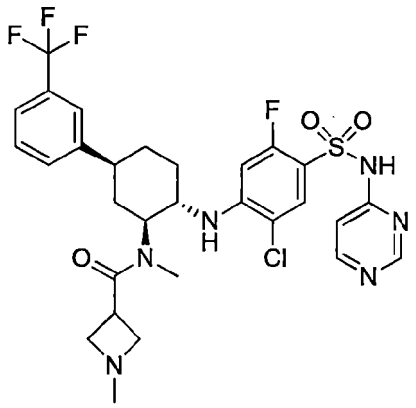


5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

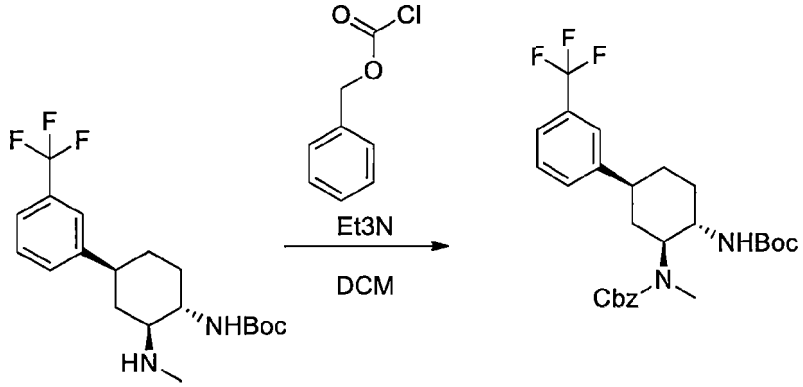
【0246】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-(((1R,2R,4R)-2-胺基-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-羥基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟

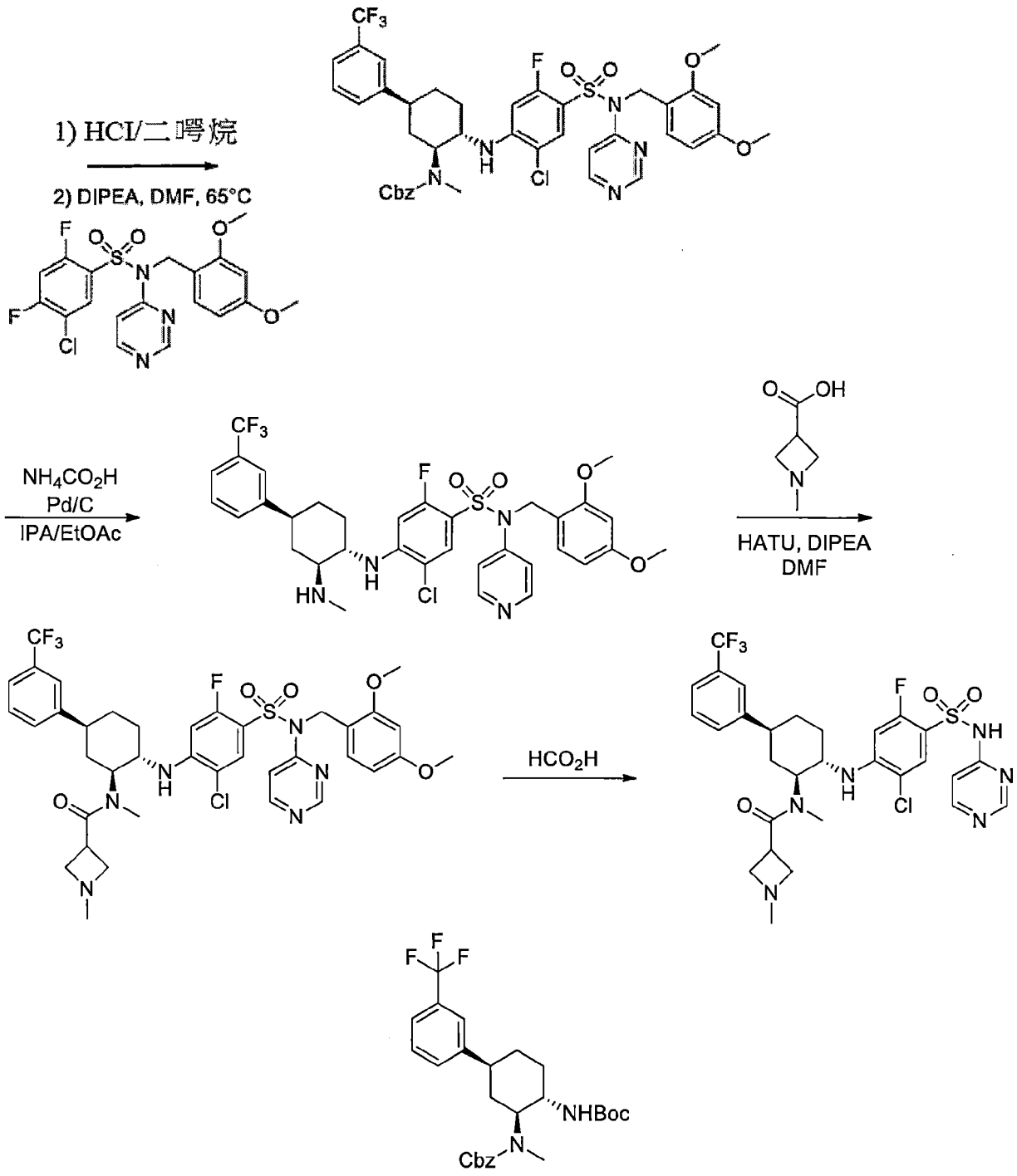
-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。對立體異構物之混合物任意分配立體化學。LCMS (ESI) m/z: 588.3 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.57 (m, 3H), 6.82 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.86 (td, J = 13.6, 3.3 Hz, 1H), 1.76 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.07 (q, J = 11.0 Hz, 1H)。

實例 39



N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-二甲基吖咀-3-甲醯胺

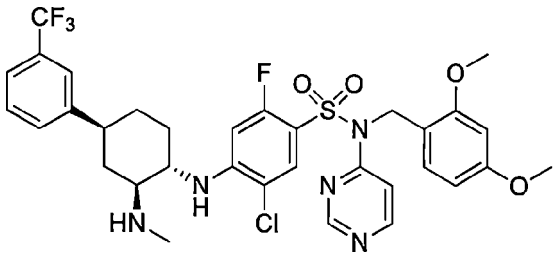




a. ((1S,2S,5S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)(甲基)胺基甲酸苄酯

【0247】 向**實例 29** 中製備之((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯(102 mg，0.27 mmol)於 DCM (1.4 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.15 mL，1.1 mmol)及氯甲酸苄酯(42.8 uL，0.30 mmol)。在室溫下攪拌所得溶液 3 小時，接著以 DCM (50 mL)稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)稀

釋，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(MeOH/DCM)純化，以提供((1S,2S,5S)-2-((第三丁氧基羰基)-胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸苄酯(80 mg，58%產率)。LCMS (ESI) m/z: 407.2 $[M+H]^+$。

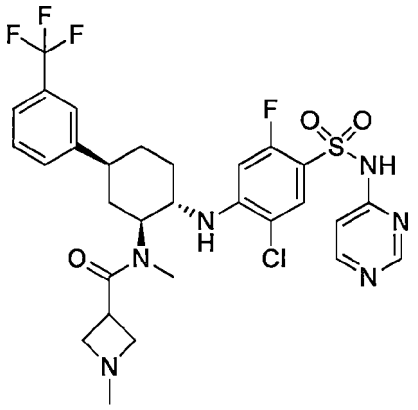


b. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0248】 向((1S,2S,5S)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-(甲基)胺基甲酸苄酯(60 mg，0.12 mmol)中添加二㗁烷中之 HCl 4 N (1 mL，4.0 mmol)且在室溫下攪拌該溶液 60 分鐘，接著濃縮至乾。向含有粗 Boc 脫保護產物之燒瓶中加入 DMF (1 mL)，隨後加入 DIPEA (105 uL，0.59 mmol)及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(54 mg，0.12 mmol)。在 65°C下攪拌反應物 18 小時，隨後用水稀釋並用 EtOAc 萃取。分離有機萃取物且用水、隨後用飽和鹽水溶液洗滌。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，以提供((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸苄酯(90 mg，90%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

【0249】 將鈀碳(30 mg)懸浮於 IPA (0.80 mL)中且向該懸浮液中添加上文製備為 EtOAc (0.2 mL)中之溶液的((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基-)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸苄酯(90 mg，0.11 mmol)，隨後添加甲酸銨 (337 mg，5.34 mmol)。在

室溫下攪拌混合物 30 分鐘，接著通過矽藻土過濾且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於 EtOAc (50 mL)及 10% $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)中且將有機層分離，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(MeOH/DCM)純化，以提供 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(22 mg，29%產率)。LCMS (ESI) m/z: 708.3, 710.3 $[M+H]^+$。



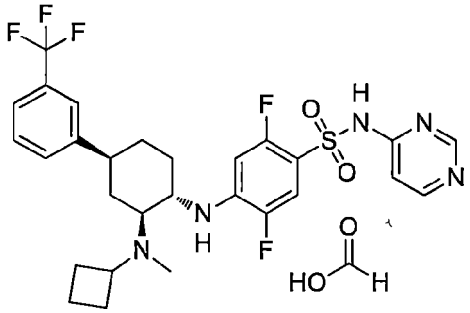
c. N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-二甲基吖咀-3-甲醯胺

【0250】 向 DMF (0.3 mL)中之 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(20 mg，0.03 mmol)中添加 1-甲基吖咀-3-羧酸(5 mg，0.04 mmol)，隨後添加 N,N-二異丙基乙胺(20 uL，0.11 mmol)及 HATU (13 mg，0.03 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 18 小時，接著用水及 EtOAc 稀釋。將有機層分離且以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，接著以飽和鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，以提供 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-二甲基吖咀-3-甲醯胺，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。

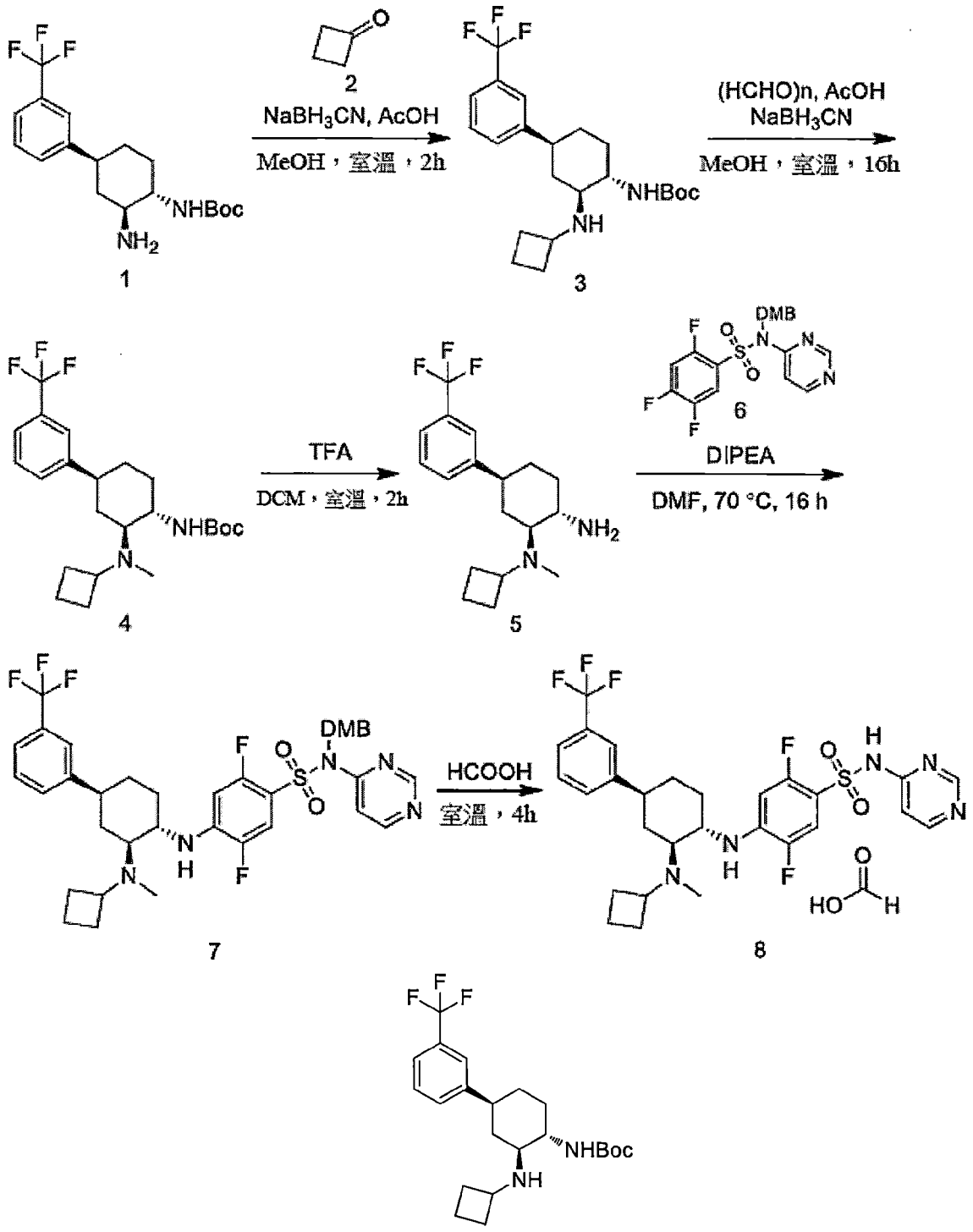
【0251】 在含有上文製備之 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-

二甲基吖呾-3-甲醯胺(22 mg，0.03 mmol)之燒瓶中添加甲酸(0.1 mL，2.65 mmol)且在室溫下攪拌反應物 16 小時，接著濃縮至乾。將粗品藉由 C18 反相快速層析(10 - 60% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供呈白色固體之 N-((1S,2S,5S)-2-((2-氯-5-氟-4-(N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-N,1-二甲基吖呾-3-甲醯胺(3.5 mg，20%產率)。LCMS (ESI) m/z: 655.4, 657.4 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.44 – 8.31 (m, 1H), 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 4H), 6.83 – 6.58 (m, 2H), 5.52 (d, J = 158.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 4.15 – 3.56 (m, 6H), 2.99 – 2.74 (m, 2H), 2.73 – 2.62 (m, 2H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 1H)。

實例 40



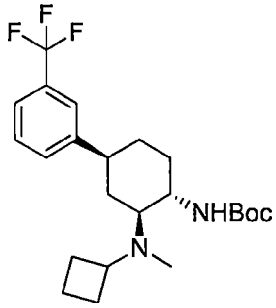
4-(((1S,2S,4S)-2-(環丁基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. ((1S,2S,4S)-2-(環丁基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯

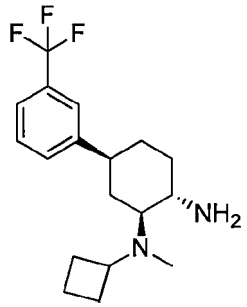
【0252】 向((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-胺基甲酸第三丁酯(500 mg，1.4 mmol)於 MeOH (12 mL)中之溶液中添加環丁酮(293 mg，4.19 mmol)、乙酸(0.16 mL，2.79 mmol)及氰基硼氫化鈉 (263 mg，4.19 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 h。添加 EtOAc (100 mL)且以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)洗

滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 80% EtOAc)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(0.45 g，78%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.35 (m, 4H), 4.58 (s, 1H), 3.37 - 3.27 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.61 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.46 - 1.32 (m, 2H)。



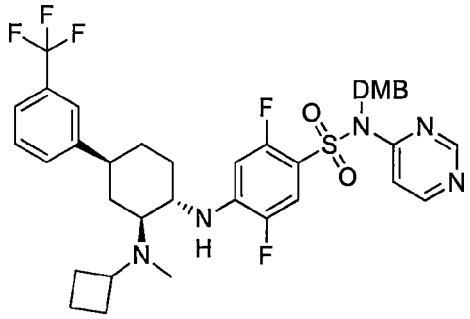
b. ((1S,2S,4S)-2-(環丁基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0253】 向((1S,2S,4S)-2-(環丁基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯(450 mg，1.09 mmol)於 MeOH (10 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(98 mg，3.27 mmol)、乙酸(0.12 mL，2.18 mmol)及氰基硼氫化鈉(206 mg，3.27 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 h。添加 EtOAc (100 mL)且以水(50 mL)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 70% EtOAc)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(0.40 g，86%)。



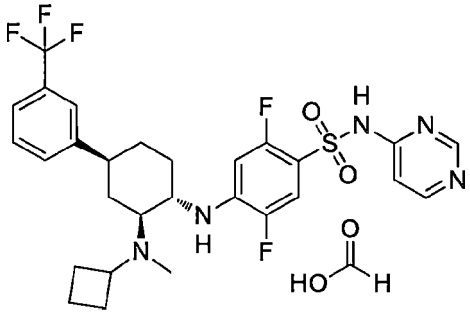
c. (1S,2S,5S)-N^1-環丁基-N^1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺

【0254】 向((1S,2S,4S)-2-(環丁基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg，0.94 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中添加 TFA (0.5 mL，6.73 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 h。在真空中濃縮混合物，以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(0.3 g，粗品)，其無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 327.2 $[M+H]^+$。



d. 4-(((1S,2S,4S)-2-(環丁基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

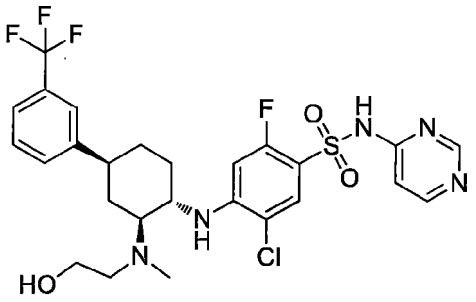
【0255】 向(1S,2S,5S)-N^1-環丁基-N^1-甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺(100 mg，0.31 mmol)於 DMF (4 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(0.51 mL，3.06 mmol)及 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(162 mg，0.37 mmol)。將混合物加熱至 70°C達 16 h。在冷卻至室溫後，添加 EtOAc (100 mL)且以鹽水(20 mL x 3)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc /石油醚= 1:1)純化，以得到呈黃色油狀之標題化合物(100 mg，44%)。LCMS (ESI) m/z: 746.3 $[M+H]^+$。



e. 4-(((1S,2S,4S)-2-(環丁基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0256】 在室溫下攪拌 4-(((1S,2S,4S)-2-(環丁基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(100 mg，0.13 mmol)及甲酸(1 mL)之混合物 4 h。在真空中濃縮化合物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 22%-52% / 水中之 0.225%甲酸)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(20 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.19 - 8.15 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 6.86 - 6.72 (m, 2H), 6.10 - 5.98 (m, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 3.02 - 2.96 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.53 - 2.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.47 (m, 4H), 1.44 - 1.35 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 596.3 $[M+H]^+$。

實例 41

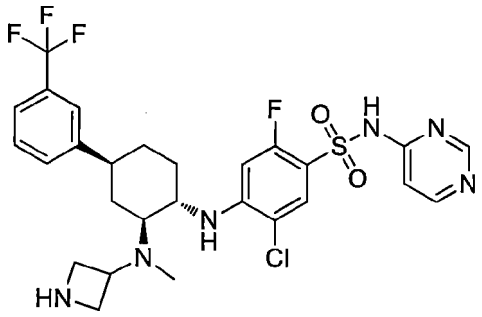


5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

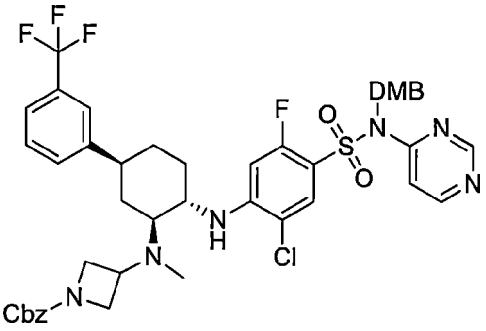
【0257】 遵循**實例 40** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛及 5-氯-N-[(2,4-二甲氧基-苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺置換環丁酮和 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 4H), 6.84 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 13.2 Hz, 1H), 6.07 - 6.01 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.46 - 3.43 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.28 (s,

3H), 2.15 - 2.12 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.42 - 1.25 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 602.1 $[M+H]^+$。

實例 42

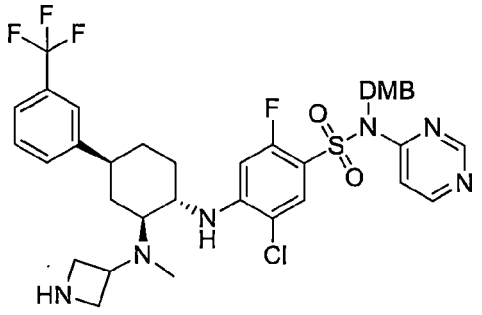


4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環已基)-胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



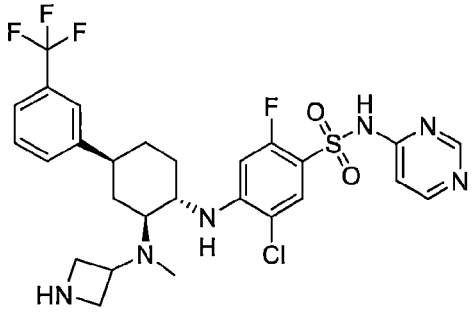
3-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環已基)-(甲基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯

【0258】 遵循**實例 41** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3-氧代吖咀-1-羧酸苄酯置換 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛，獲得呈白色固體之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 897.3 $[M+H]^+$。



a. 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

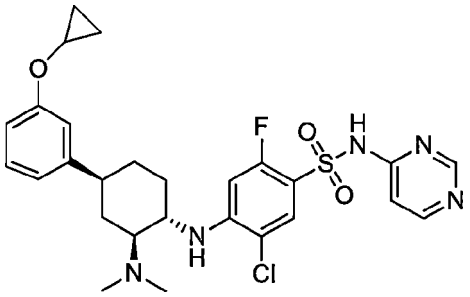
【0259】 向 3-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-(甲基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯(310 mg，0.35 mmol)於 EtOAc (10 mL)中之溶液中添加 20% $Pd(OH)_2/C$ (121 mg，0.17 mmol)。在室溫下於氫氣下攪拌混合物 6 h。將混合物過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型 TLC (DCM / MeOH = 7:1)純化，以得到呈棕色固體之標題化合物(157 mg，60%)。LCMS (ESI) m/z: 763.3 $[M+H]^+$。



b. 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0260】 在室溫下攪拌 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(192 mg，0.25 mmol)及甲酸(5 mL)之混合物 2 h。在真空中濃縮混合物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 25%-45% / 水中之 0.225%甲酸)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(98 mg，64%)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 5H), 6.70 - 6.59 (m, 2H), 5.64 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 4H), 3.56 - 3.54 (m, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 613.2 $[M+H]^+$。

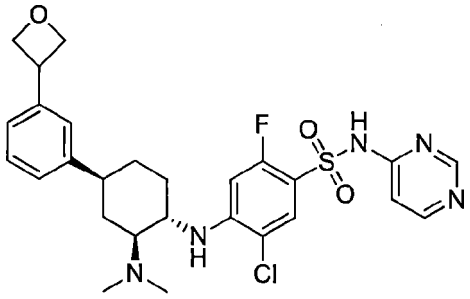
實例 43



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-環丙氧基苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0261】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-環丙氧基苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 2H), 6.99 - 6.96 (m , 1H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.32 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.81 - 0.75 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 560.1 $[M+H]^+$。

實例 44

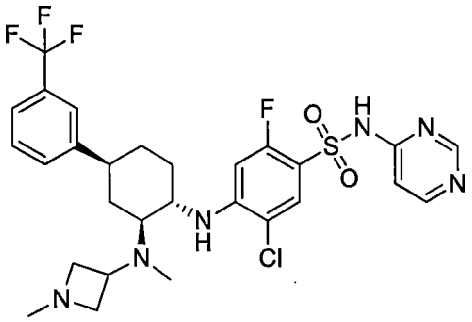


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(氧環丁烷-3-基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0262】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-(氧環丁烷-3-基)苯基)乙酮置換 1-(3,4-二氯苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H),

6.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.22 - 3.05 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 560.3 $[M+H]^+$。

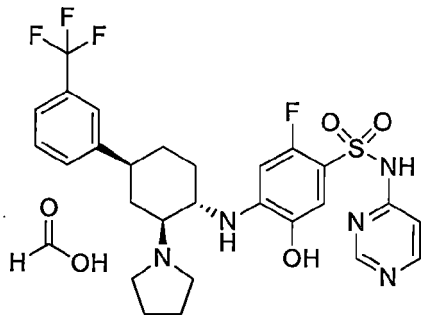
實例 45



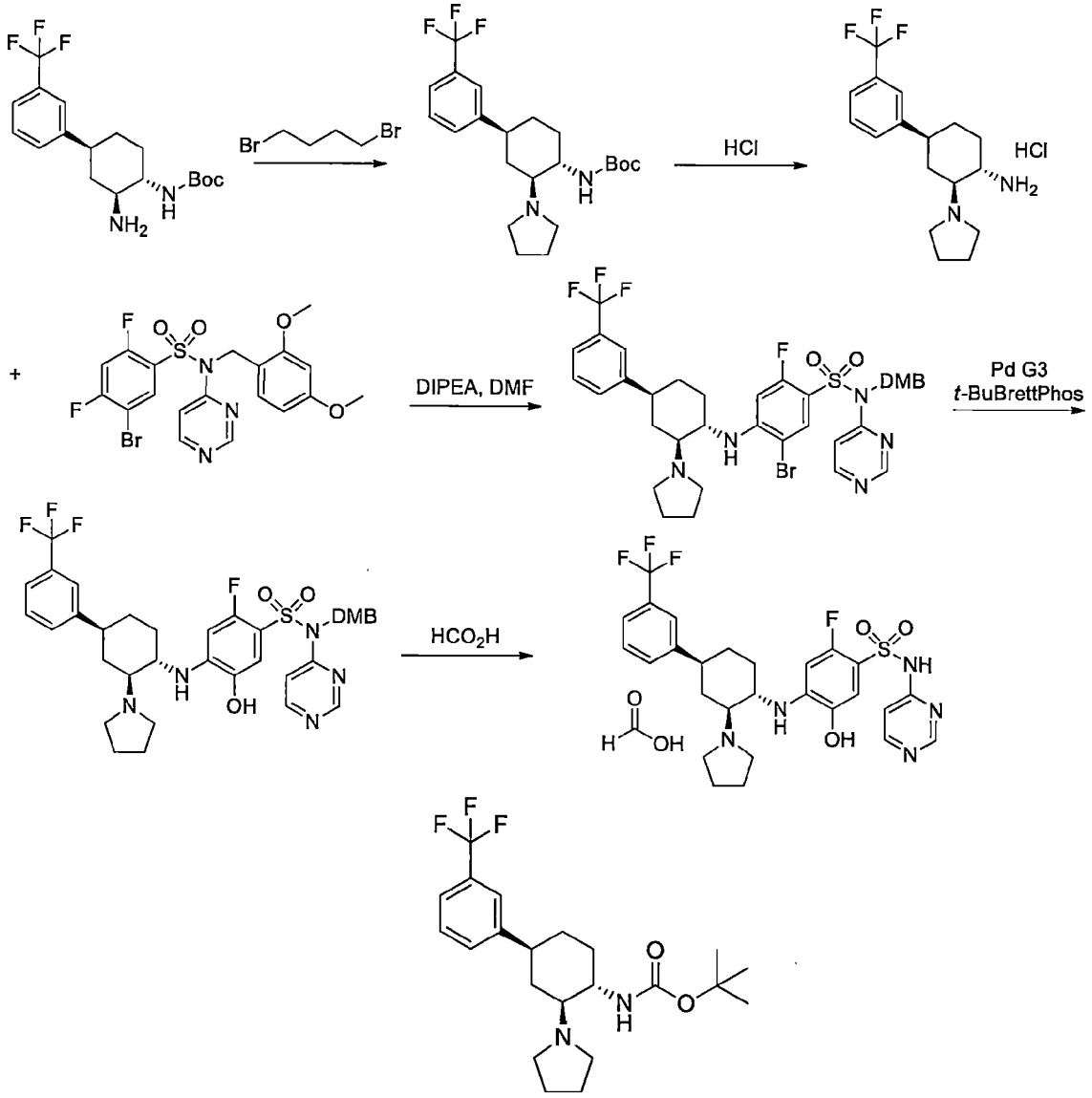
5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基(1-甲基吖咀-3-基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0263】 向 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(50 mg，0.08 mmol)於 MeOH (5 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(3.7 mg，0.12 mmol)、乙酸(0.01 mL，0.16 mmol)及氰基硼氫化鈉(26 mg，0.41 mmol)。將混合物加熱至 40°C達 16 h。在真空中濃縮反應物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 15%-65% / 水中之 0.225%甲酸)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(29 mg，55%)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.48 (m, 5H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 5.70 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.62 (m, 3H), 3.51 - 3.50 (m, 1H), 2.88 - 2.69 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.52 - 2.51 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 627.3 $[M+H]^+$。

實例 46



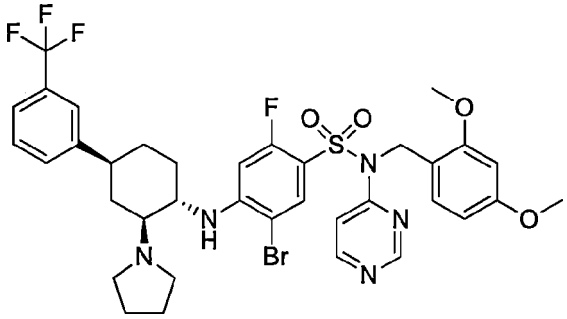
2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺甲酸酯



a. ((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0264】 向**實例 1** 中製備之 N-[(1S,2S,4S)-2-胺基-4-[3-(三氟甲基)苯基]環己基]-胺基甲酸第三丁酯(600 mg，1.67 mmol)於 MeCN (6.70 mL)中之溶液中添加

1,4-二溴丁烷(0.24 mL，2.01 mmol)，隨後添加三乙胺(0.70 mL，5.02 mmol)。在80°C下攪拌反應混合物 16 h，接著以乙酸乙酯(10 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)稀釋。分離各相且以乙酸乙酯(2 x 20 mL)再萃取水相，將有機萃取物合併且經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將粗產物基因快速管柱層析通過 Si 膠(MeOH / DCM)純化，以提供((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(310 mg，45%)。LCMS (ESI) m/z: 413.2 $[M+H]^+$。

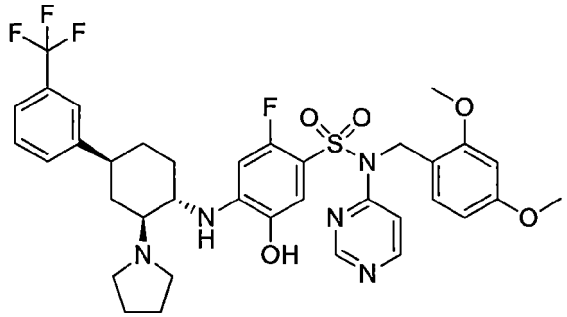


b. 5-溴-N-(3,5-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺

【0265】 向((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(310 mg，0.751 mmol)中添加二噁烷中之 HCl 4 N (2.0 mL)。在室溫下攪拌該溶液 60 分鐘且接著濃縮至乾，以得到粗(1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己胺鹽酸鹽，其直接用於下一個步驟中。

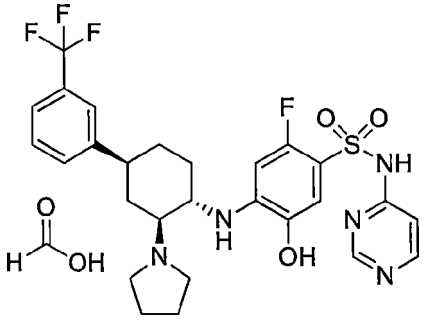
【0266】 向含有粗(1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺鹽酸鹽 (260 mg，0.75 mmol)之燒瓶中添加 DMF (3.0 mL)，接著添加二異丙基乙胺(397 uL，2.24 mmol)及**實例 1** 中所製備之 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺(522 mg，1.04 mmol)。在 25°C下攪拌反應物 18 h 且接著藉由添加水(10 mL)來停止。將產物以乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取。將有機層分離，以水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠 (EtOAc/己烷)純化，以提供 5-溴-N-(3,5-二甲氧基苄

基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺(244 mg，41%產率)。LCMS (ESI) m/z: 792.2 / 795.2。$[M+H]^+$.



c. N-(3,5-二甲氧基苄基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺

【0267】 遵循**實例 1 步驟 q** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-溴-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-N-嘧啶-4-基-4-[[(1S,2S,4S)-2-吡咯啶-1-基-4-[3-(三氟甲基)苯基]環己基]胺基]苯磺醯胺置換 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-5-羥基-N-嘧啶-4-基-4-[[(1S,2S,4S)-2-吡咯啶-1-基-4-[3-(三氟甲基)苯基]-環己基]胺基]苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 730.3 $[M+H]^+$。

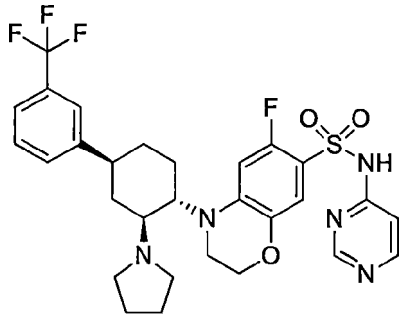


d. 2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺甲酸酯

【0268】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2-氟-5-羥基-N-嘧啶-4-基-4-[[(1S,2S,4S)-2-吡咯啶-1-

基-4-[3-(三氟甲基)苯基]環己基]-胺基]苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-7-磺醯胺，獲得 2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 580.2 [M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.44 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 8.07 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.77 (d, J = 33.7 Hz, 4H), 2.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 4H), 1.41 (s, 2H)。

實例 47

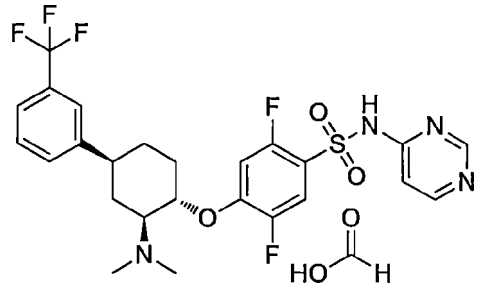


6-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-7-磺醯胺

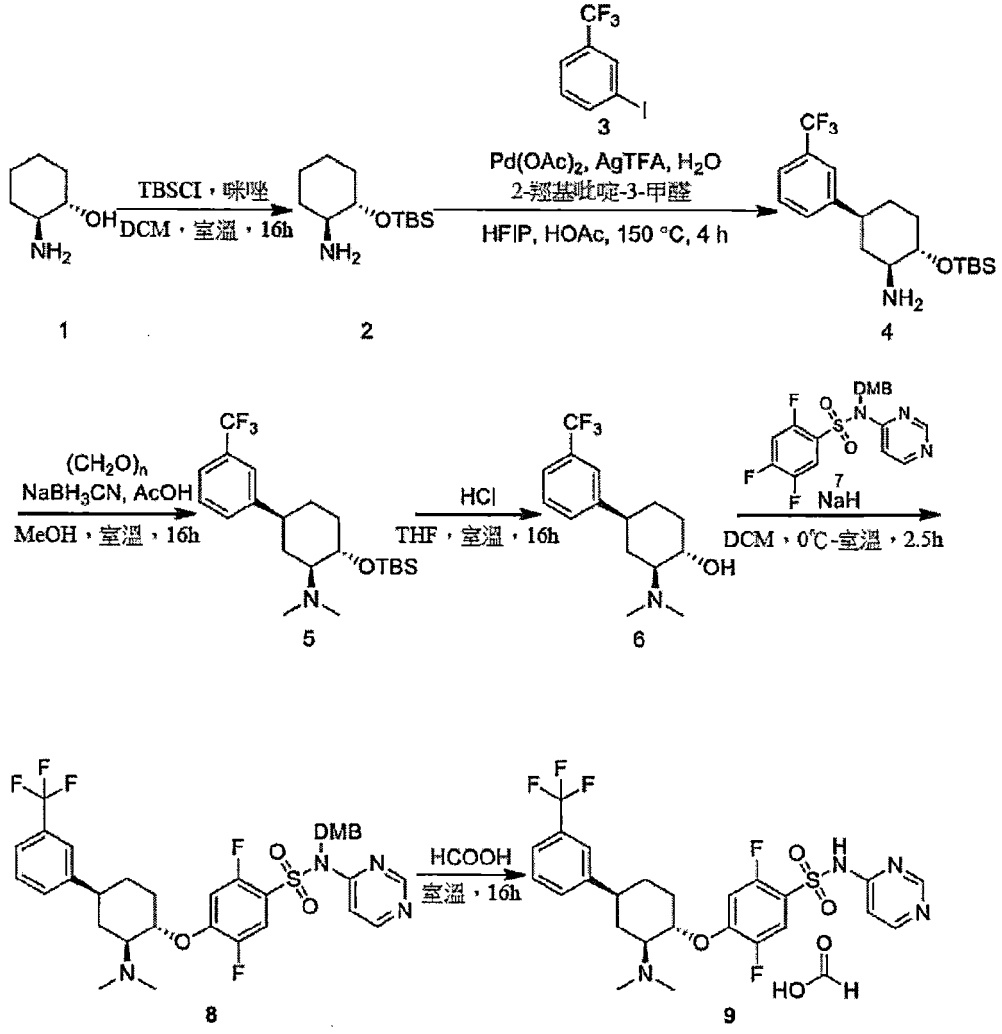
【0269】 遵循**實例 2** 中所述之程序且做出非關鍵性變化以用 N-(3,5-二甲氧基苄基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得 6-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 606.2 [M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, J = 28.3 Hz, 1H),

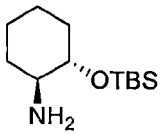
8.14 (s, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 4H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 2.82 – 2.52 (m, 5H), 1.98 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 5H), 1.61 – 1.41 (m, 4H)。

實例 48



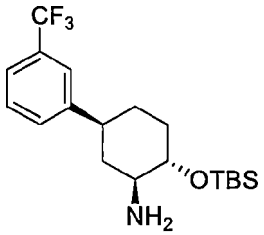
4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯





a. (1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己胺

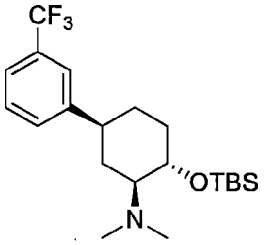
【0270】 向0°C之(1S,2S)-2-胺基環己醇(2.0 g，17.37 mmol)及咪唑(1.77 g，26.05 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加DCM (10 mL)中之第三丁基二甲基氯矽烷(2.88 g，19.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物16 h。將反應物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)淬滅且以 DCM (50 mL)萃取。將有機層以鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 40% EtOAc (0.5% TEA))純化以得到呈黃色油狀之標題化合物(2.45 g，62%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 3H), 1.15 - 1.02 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。



b. (1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺

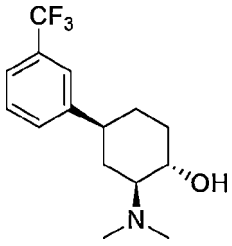
【0271】 向配備磁性攪拌棒之密封管(30 mL)中添加 $Pd(OAc)_2$ (49 mg，0.22 mmol)、2-羥基吡啶-3-甲醛(54 mg，0.44 mmol)、1-碘-3-(三氟甲基)-苯(1.19 g，4.36 mmol)、三氟乙酸銀(963 mg，4.36 mmol)及溶劑(HFIP/HOAc = 19/1, 11 mL)，隨後添加(1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)-氧基)環己胺(500 mg，2.18 mmol)及 H_2O (0.39 mL，21.79 mmol)。將管加蓋且以安全罩覆蓋。接著在室溫下攪拌混合物10分鐘，之後在劇烈攪拌下加熱至150°C達4 h。冷卻至室溫後，使深棕色懸浮液穿過矽藻土墊且以 EtOAc (10 mL x 2)洗滌。將 EtOAc 溶液合併，並在真空中濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc(100 mL)中且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)

洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 - 20% EtOAc (5% TEA))純化以得到呈黃色油狀之標題化合物(105 mg，13%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 - 7.47 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.93 - 1.88 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 374.3 $[M+H]^+$。



c. (1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N,N-二甲基-5-(3-(三氟甲基)-苯基)環己胺

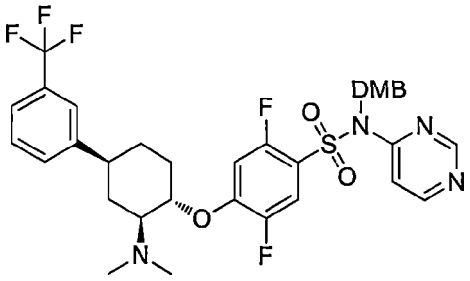
【0272】 向(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺(100 mg，0.27 mmol)於 MeOH (3 mL)中之溶液中添加多聚甲醛(40 mg，1.34 mmol)、乙酸(0.03 mL，0.54 mmol)及氰基硼氫化鈉 (84 mg，1.34 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 h。添加 EtOAc (50 mL)且以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌。將有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(100 mg，粗品)，其無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 402.3 $[M+H]^+$。



d. (1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇

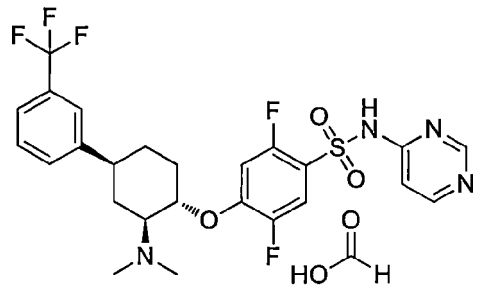
【0273】 向(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N,N-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺(100 mg，0.25 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 4 M HCl 水溶液(1 mL，4 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 h。將混合物以飽和 Na_2CO_3 水

溶液鹼化至 pH 8-9 且以 EtOAc (30 mL x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(50 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色油狀之標題化合物(60 mg，粗品)，其無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.38 (m, 4H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 1.44 - 1.37 (m, 1H)。



e. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

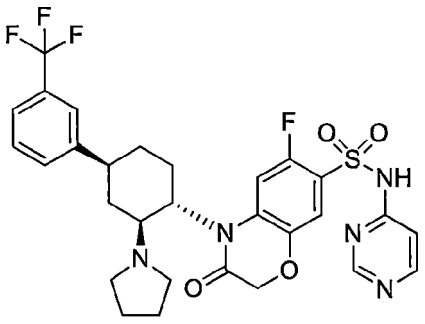
【0274】 向 0°C之氫化鈉(60%, 13 mg，0.31 mmol)於 DMF (0.5 mL)中之溶液中添加 DMF (1 mL)中之(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇(60 mg，0.21 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 30 分鐘。添加 DMF (0.5 mL)中之 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(92 mg，0.21 mmol)且在室溫下再攪拌 2 h。將反應物在 0°C下以飽和 NH_4Cl 水溶液(3 mL)淬滅且以 EtOAc (60 mL)萃取。將有機層以鹽水(30 mL x 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc /石油醚= 4:1)純化，以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(70 mg，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 4H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.45 - 6.41 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 707.3 $[M+H]^+$。



f. 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0275】 在室溫下攪拌 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(65 mg，0.09 mmol)及甲酸(1 mL)之混合物 16 h。在真空中濃縮混合物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 23%-43% / 水中之 0.225%甲酸)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(23 mg，45%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 5H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.65 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 557.2 $[M+H]^+$。

實例 49

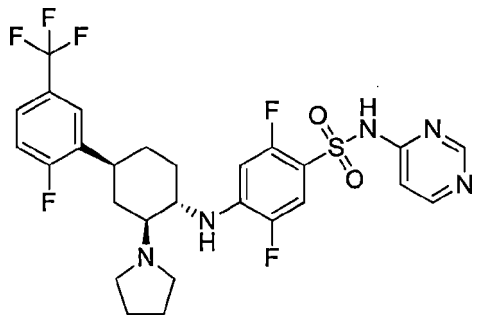


6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-4-((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺

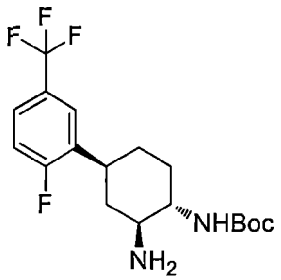
【0276】 遵循**實例 1 步驟 q-s** 中所述之程序且做出非關鍵性變化以用 N-(3,5-二甲氧基苄基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-

基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-2-氟-5-羥基-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得 6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-4-((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 620.2 [M+H]+。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 3H), 1.82 – 1.26 (m, 8H), 1.23 (s, J = 7.1 Hz, 2H)。

實例 50

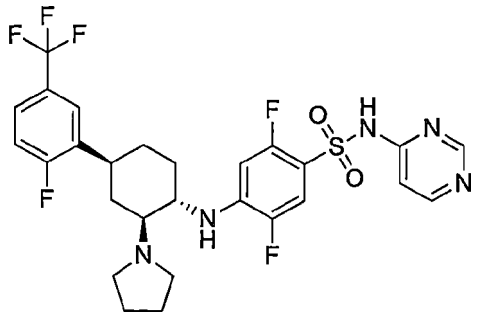


2,5-二氟-4-(((1S,2S,4S)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. ((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基甲酸第三丁酯

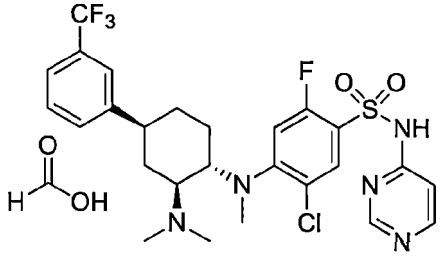
【0277】 遵循**實例 1** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-乙酮置換 1-(3-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈淡黃色固體之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 377.0 $[M+H]^+$。



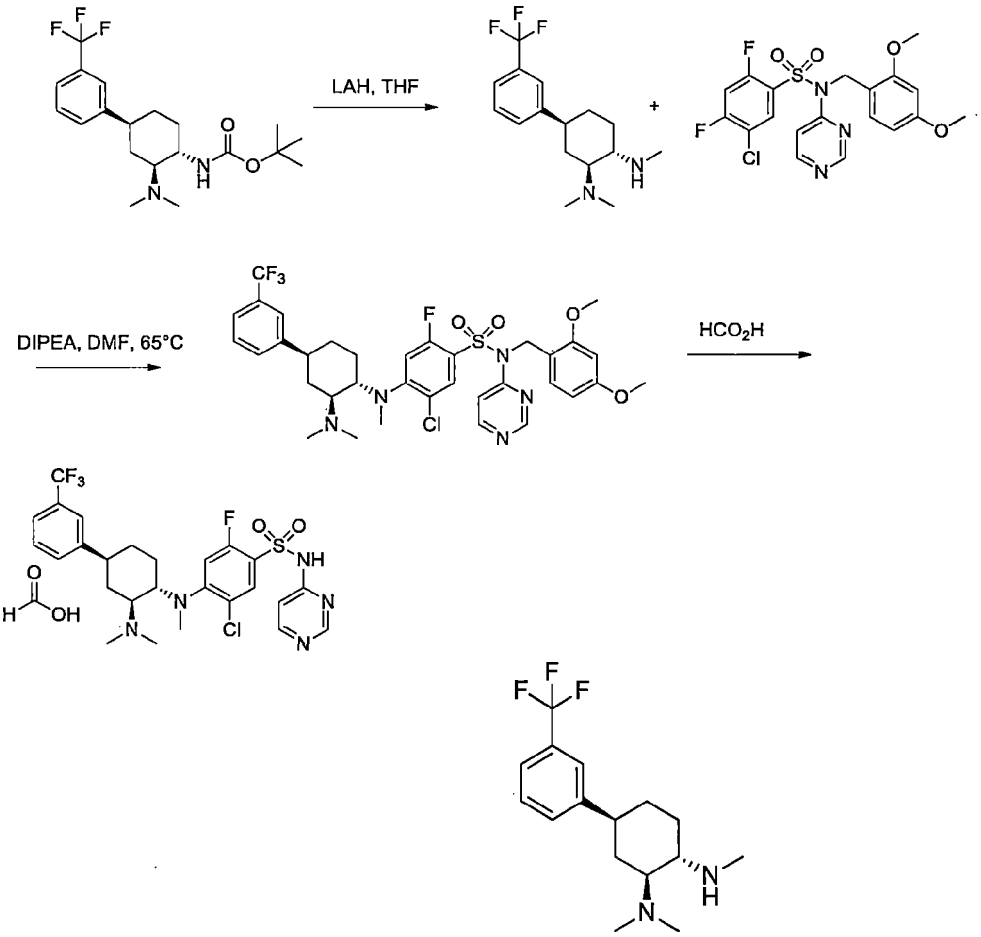
b. 2,5-二氟-4-(((1S,2S,4S)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)環己基)胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0278】 遵循**實例 23** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯置換((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 1H), 6.45 - 6.41 (m, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 5H), 1.93 - 1.76 (s, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 600.0 $[M+H]^+$。

實例 51

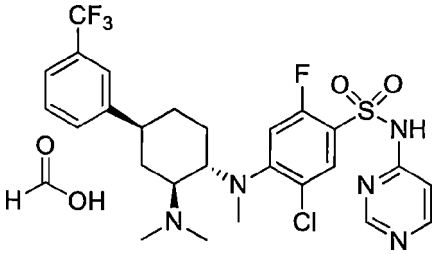


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-(甲基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. (1S,2S,4S)-N^1,N^2,N^2-三甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺

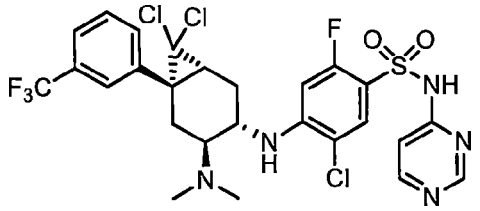
【0279】 將含有來自**實例 1** 之((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯(85 mg，0,22 mmol)以氮氣吹驅 5 分鐘，接著添加 THF (2 mL)且將溶液冷卻至 0°C。接著在 N_2 下添加氫化鋰鋁(0.55 mL THF 中之 2M 溶液，1.1 mmol)，且移除冷卻浴並升溫至室溫(約 10 分鐘)，接著在氮氣下置於具有回流冷凝器之 70°C油浴中。在 30 分鐘後，添加水(0.42 mL)，隨後添加 2N NaOH (0.42 mL)，接著添加另一部分水(1.4 mL)。在攪拌 15 分鐘後，將混合物以 EtOAc (20 mL)稀釋，添加 Na_2SO_4，將混合物通過矽藻土過濾且濃縮，以提供呈透明油狀之粗(1S,2S,4S)-N^1,N^2,N^2-三甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺(47 mg，71%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 301.2 $[M+H]^+$。



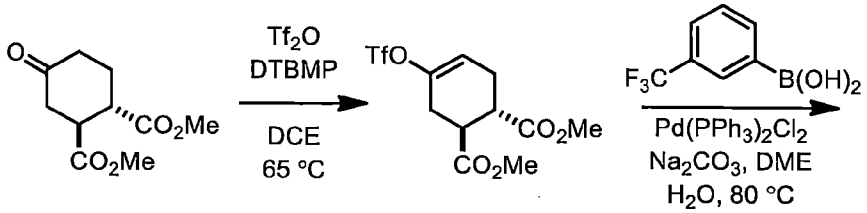
b. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-(甲基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

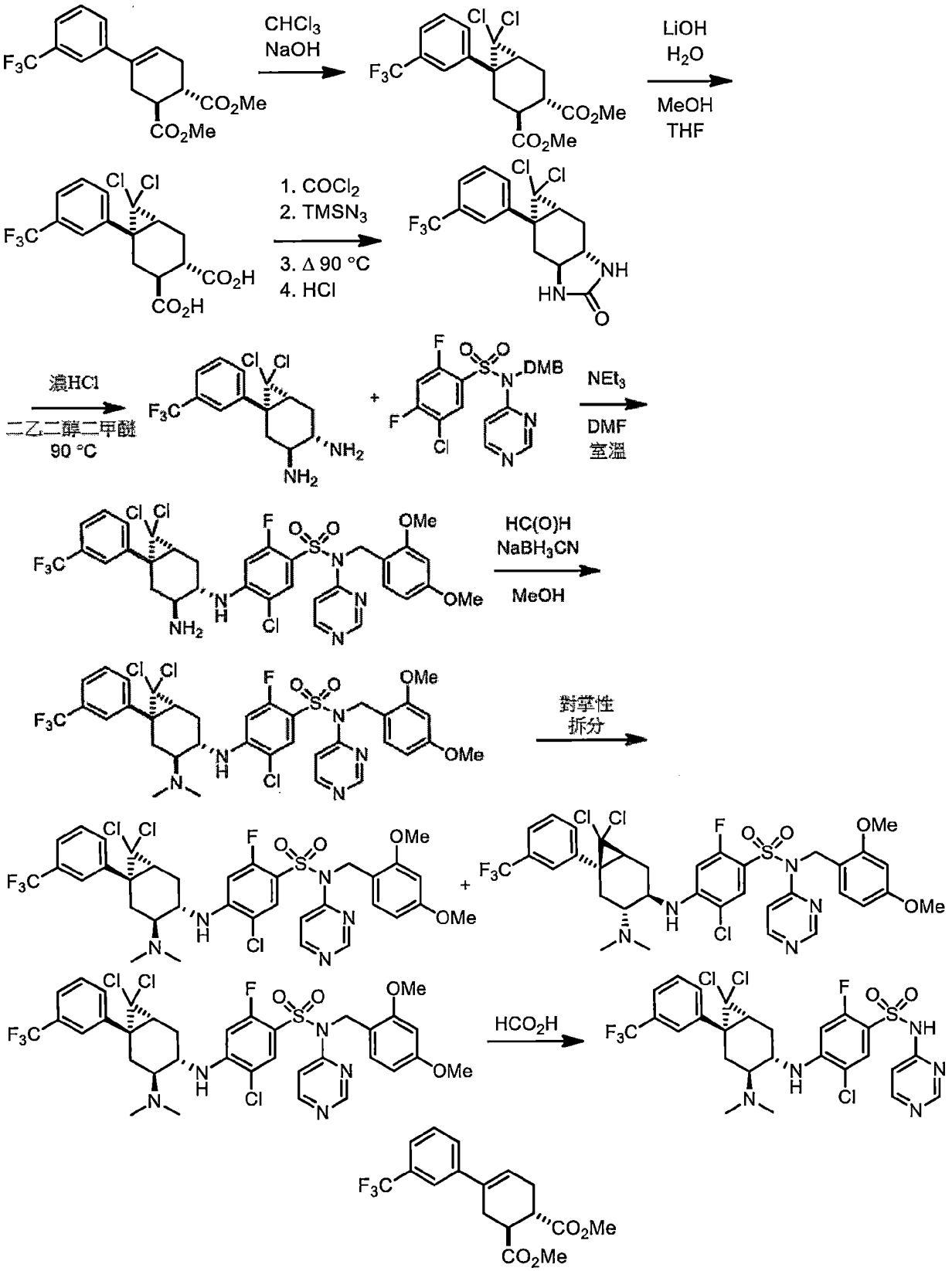
【0280】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,4S)-N^1,N^2,N^2-三甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺置換(1S,2S,5S)-N^1,N^1-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 585.9 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.59 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 6H), 1.63 (dd, J = 25.1, 12.3 Hz, 1H)。

實例 52



5-氯-4-(((3 S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)-雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

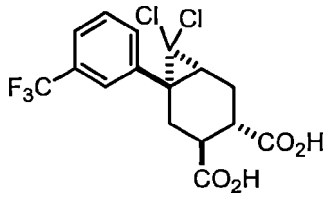




a. 外消旋-(3S,4S)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯

【0281】 向 2,6-二-第三丁基-4-甲基吡啶(2.30 g，11.2 mmol)及外消旋-(1S,2S)-4-氧代環己烷-1,2-二羧酸二甲酯(2.00 g，9.34 mmol)於 DCE (30 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(1.73 mL，103 mmol)且將混合物置於經密封之 65°C 油浴中。在 3 h 後，將混合物冷卻至室溫，添加矽膠(50 mL)，使料漿過濾通過 3 cm 二氧化矽塞且以 DCM 洗滌。在真空中濃縮濾液以提供外消旋-(1S,2S)-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)-環己-4-烯-1,2-二羧酸二甲酯(3,40 g，9.82 mmol, 105%粗品產率)，如藉由 NMR 獲得約 7:3 烯醇區域異構物比率。其未經進一步純化即用於下一個步驟中。主異構物：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 – 5.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 2.94 (td, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.37 (m, 2H)。

【0282】 將上文製備之粗外消旋-(1S,2S)-4-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)環己-4-烯-1,2-二羧酸二甲酯(3.23 g，9.34 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(655 mg，0.93 mmol)、3-三氟甲基苯硼酸(2.48 g，13.1 mmol)、碳酸鈉(1.98 g，18.7 mmol)、水(10 mL)及 DME (50 mL)合併於燒瓶中。將燒瓶加蓋且氮氣噴射 10 分鐘，接著置於 80°C下之油浴中。在 4 h 後，將混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯(40 mL)稀釋，通過矽膠墊過濾且在真空中濃縮。將粗品藉由快速層析通過 Si 膠 (0 - 100% EtOAc/己烷)純化，以提供呈淡黃色油狀之外消旋-(3S,4S)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯(2.00 g，63%產率)，如藉由 NMR 獲得約 3:1 烷烯異構物比率。LCMS (ESI) m/z: 343.4 $[M+H]^+$。主異構物：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.16 – 6.12 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 16.7, 5.5 Hz, 1H), 2.67 – 2.49 (m, 2H), 2.47 – 2.36 (m, 1H)。

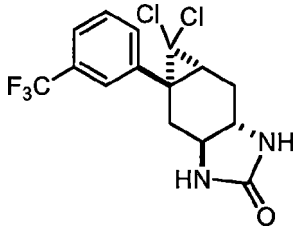


b. 外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸

【0283】 將外消旋-(3S,4S)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯(2.40 g，7.01 mmol)於 $CHCl_3$ (12.0 mL，150 mmol)中之溶液添加至氫氧化鈉(6.00 g，150 mmol)及苄基三甲基氯化銨(60 mg，0.32 mmol)於水(6 mL)中之溶液中且將混合物加熱至 40°C。在 5 分鐘後，混合物變成淡黃色且可見泡沫。將燒瓶密封且在 40°C下攪拌 16 h。將混合物冷卻至室溫，添加二氯甲烷(50 ml)且將混合物轉移至萃取漏斗中。分離各相且將 DCM 相依硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾，以提供呈黃色油狀之粗外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸二甲酯(3.3 g，定量產率)，其直接用於下一個步驟中。

【0284】 在含有上文製備之粗外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)-雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸二甲酯(2.98g, 7.01 mmol)中添加 THF (2 mL)、MeOH (0.2 mL)、水(5 mL)及單水氫氧化鋰(2.5g, 59 mmol)且在室溫下攪拌混合物。在 16 h 後，將混合物以濃 HCl(約 1 ml)酸化至 pH < 2，且以 EtOAc (25 ml)萃取。將 EtOAc 相以硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾。在靜置時，固體結晶。將其用庚烷洗滌，以得到呈淡橘色固體之 1.74 g 期望產物。將母液濃縮，溶解於 DMSO 中且藉由 C18 反相快速層析(25%-65% MeCN/10 mM 甲酸銨水溶液，pH = 3.8)純化。將適當溶離份合併且凍乾，以提供另外 0.62 g 期望產物，將該產物與先前獲得之固體材料組合以提供呈淡黃色固體之單一非鏡像異構物形式之外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸 (2.36

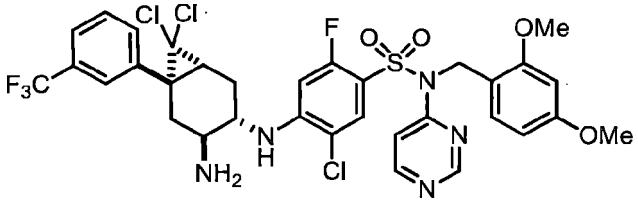
g，85%產率)。二酯相對組態已知為反式。任意分配相對環丙烷立體化學。LCMS (ESI) m/z: 395.2 $[M-H]^-$。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 – 5.60 (br s, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.63 – 2.48 (m, 2H), 2.34 (t, J = 14.8 Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 1.27 – 1.25 (m, 1H)。



c. 外消旋-(3aS,4aS,5aR,6aS)-5,5-二氯-4a-(3-(三氟甲基)苯基)-八氫-環丙烷[4,5]苯并[1,2-d]咪唑-2(1H)-酮

【0285】 在含有外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)-雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二羧酸(1.00 g，2.52 mmol)之燒瓶中添加 DMF (0.015 mL，0.19 mmol)，接著添加草醯氯(3.0 mL，35 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液且在 72 h 後，將混合物濃縮至乾，接著溶解於 1,4-二噁烷(8 mL)中。將混合物濃縮，重新溶解於 1,4-二噁烷(8 mL)中且添加三甲基矽基疊氮化物(0.73 mL，5.5 mmol)。在室溫下攪拌 90 分鐘後，將混合物加熱至 90°C(發生氣體逸出)達 1h。將混合物冷卻至 45°C且將鹽酸(3.0 mL，36 mmol)添加至混合物中且在 45°C下攪拌隔夜。在 16 h 後，將混合物冷卻至室溫且添加水(20 ml)及 EtOAc (100 ml)，且分離各相。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至乾。在靜置 16 h 後，固體沉澱，將其以庚烷洗滌且乾燥。將粗材料藉由 C18 反相快速層析(5 - 95% MeCN/10 mM 甲酸銨水溶液，pH = 3.8)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供呈灰白色固體之外消旋-(3aS,4aS,5aR,6aS)-5,5-二氯-4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氫環丙烷[4,5]苯并[1,2-d]咪唑-2(1H)-酮(116 mg，0.32 mmol, 13%產率)。LCMS (ESI) m/z: 365.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d,

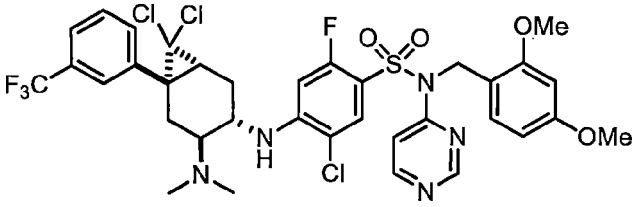
J = 8.5 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 24.7 Hz, 1H), 4.72 – 3.64 (br s, 2H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.28 (td, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 13.5, 4.2 Hz, 1H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.26 – 2.18 (m, 1H)。



d. 外消旋-4-(((1R,3S,4S,6S)-4-胺基-7,7-二氯-6-(3-(三氟甲基)苯基)-雙環[4.1.0]-庚烷-3-基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺

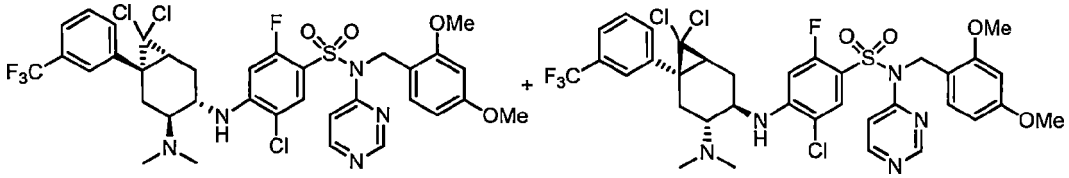
【0286】 在燒瓶中添加外消旋-(3aS,4aS,5aR,6aS)-5,5-二氯-4a-(3-(三氟甲基)苯基)八氫-環丙烷[4,5]苯并[1,2-d]咪唑-2(1H)-酮(103 mg，0.28 mmol)、二乙二醇二甲醚(1 mL)及濃 HCl (2.0 mL，24 mmol)。將混合物加熱至 90°C達 16 小時，隨後冷卻至室溫。將其以水(10 ml)及 DCM (20 ml)稀釋且轉移在分液漏斗中。分離各相且用 DCM 及隨後 EtOAc (各自 20 ml)萃取水相。添加水中之氫氧化鈉 50% (3 ml)且以 DCM (2 x 20 ml)及 EtOAc (20 ml)萃取水相。將該等第二有機萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，以得到呈淡黃色油狀之外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二胺(146 mg，153%粗品產率)。用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 339.0 $[M+H]^+$。

【0287】 遵循**實例 4 中**所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用上文製備之粗外消旋-(1S,3S,4S,6R)-7,7-二氯-1-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3,4-二胺(假設 0.28 mmol)置換(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N^1,N^1-二甲基環己烷-1,2-二胺且在室溫下運行反應，提供呈灰白色固體之外消旋-4-(((1R,3S,4S,6S)-4-胺基-7,7-二氯-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(95 mg，29%產率)。LCMS (ESI) m/z: 773.9 $[M+H]^+$。



e. 外消旋-5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

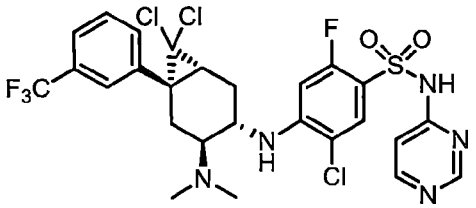
【0288】 遵循**實例 1 步驟 n** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用外消旋-4-(((1R,3S,4S,6S)-4-胺基-7,7-二氯-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯，獲得呈灰白色固體之外消旋-5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(35 mg，41%產率)。LCMS (ESI) m/z: 802.3 $[M+H]^+$。



f. 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺及 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0289】 藉由對掌性 HPLC (Chiralpak IA (250 mm * 20 mm, 5 um，含有 0.1% 乙二胺之 MeOH:DCM: 己烷 5:5:90，15 ml/min) 分離外消旋-5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(35 mg，0.044 mmol)，以得到：呈灰白色固體之 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟

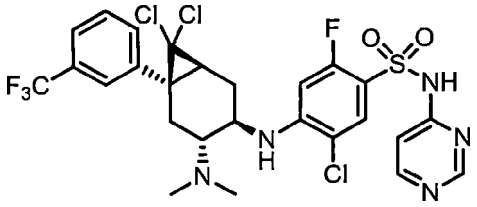
-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(峰-1, 15 mg，43%)，LCMS (ESI) m/z: 802.3 $[M+H]^+$；及呈灰白色固體之 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(峰-2, 13 mg，37%)，LCMS (ESI) m/z: 802.3 $[M+H]^+$。二胺相對立體化學已知為反式，任意分配相對環丙烷立體化學。向各鏡像異構物任意分配絕對組態。



g. 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0290】 遵循**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1R,3S,4S,6S)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。任意分配絕對組態。LCMS (ESI) m/z: 652.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 12.90-11.50 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 5H), 6.88 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 2.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 6H)。

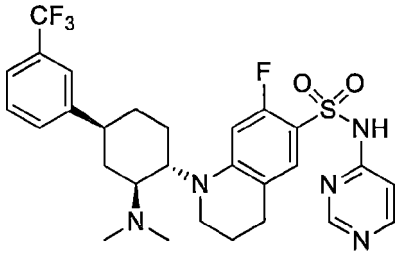
實例 53



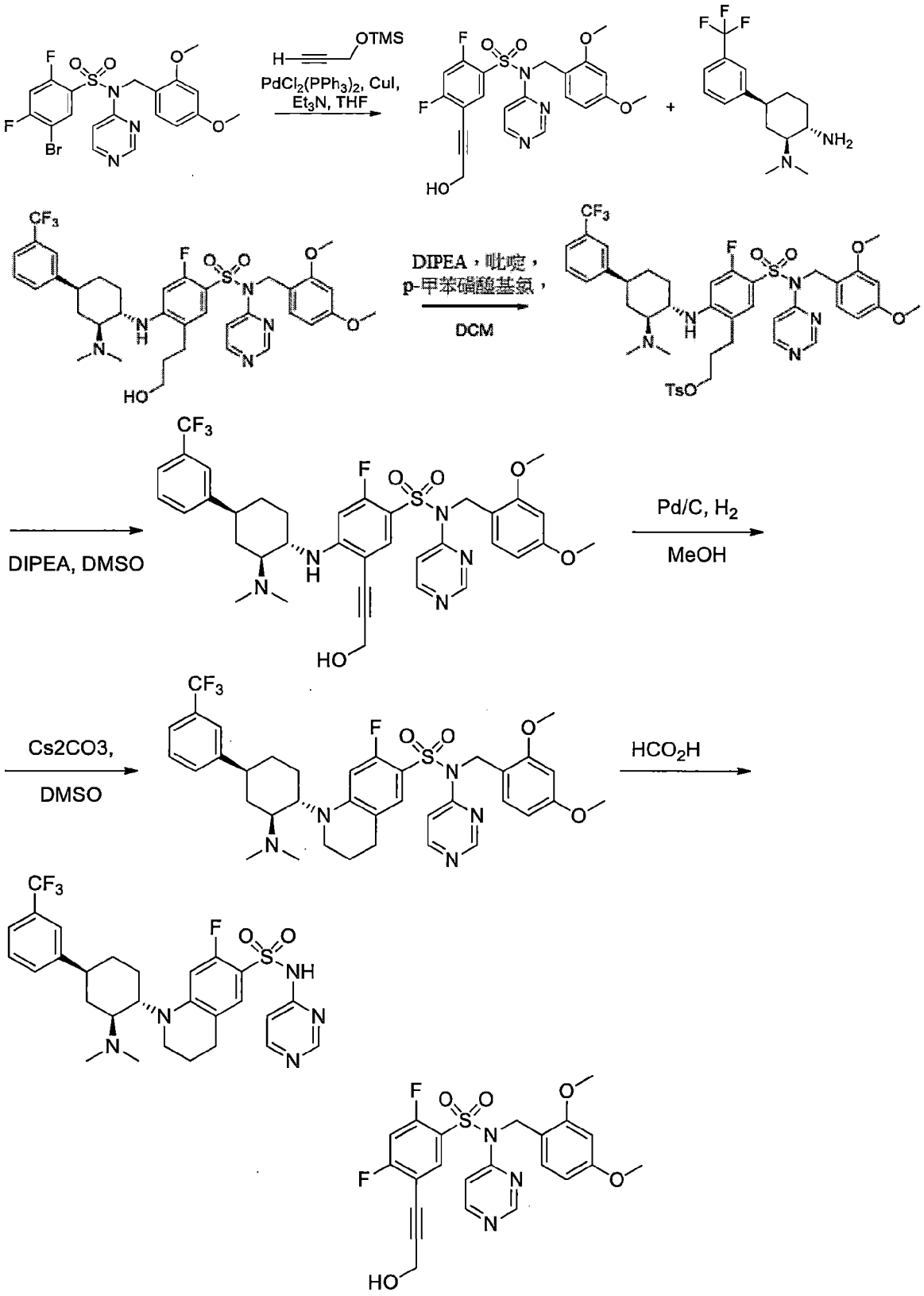
5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0291】 遵循**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1S,3R,4R,6R)-7,7-二氯-4-(二甲基胺基)-6-(3-(三氟甲基)-苯基)雙環[4.1.0]庚烷-3-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。任意分配絕對組態。LCMS (ESI) m/z: 652.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 12.90-11.50 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 5H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.54 – 3.44 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.28 (dd, J = 14.5, 4.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 6H)。

實例 54

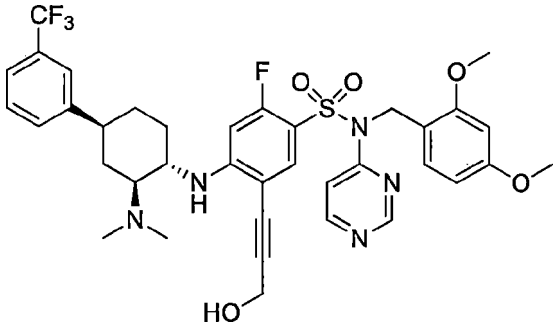


1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-5-(3-羥基丙-1-炔基-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

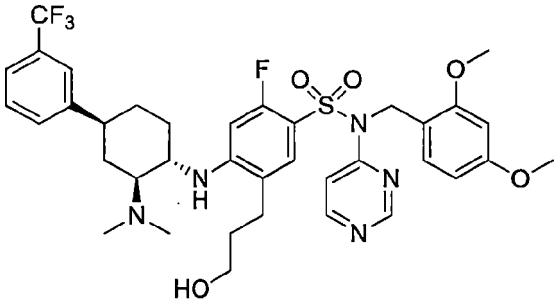
【0292】 在含有 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(200 mg，0.40 mmol)之密封管中添加 THF (2 mL)。將混合物用氮氣脫氣 2 分鐘，接著依次添加二氯雙(三苯基膦)鈀(II) (56 mg，0.08 mmol)、碘化銅(I) (7.6 mg，0.04 mmol)、炔丙氧基三甲基矽烷(123 uL，0.80 mmol)及三乙胺(111 uL，0.80 mmol)。密封小瓶且在 65°C下攪拌隔夜。在 18 h 後，將反應混合物冷卻至室溫且藉由 C18 反相快速層析(20 - 100% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)快速純化。將適當溶離份濃縮以去除全部溶劑，將其重新溶解於 DCM 中，使其穿過相分離器，接著濃縮以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-5-(3-羥基丙-1-炔基-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(155 mg，82%產率)。LCMS (ESI) m/z: 476.1 $[M+H]^+$。



b. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-5-(3-羥基丙-1-炔基-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

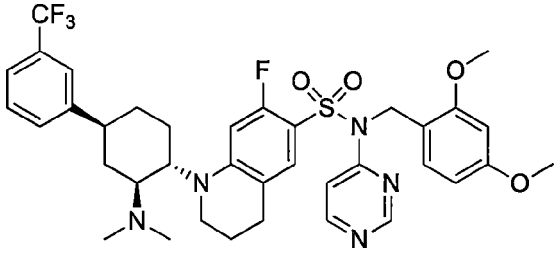
【0293】 在含有(1S,2S,5S)-N^1,N^1-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺(150 mg，0.52 mmol)之燒瓶中添加 DMSO (4 mL)，隨後添加 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-5-(3-羥基丙-1-炔基-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(299 mg，0.63 mmol)及 DIPEA (0.28 mL，1.57 mmol)，且在 75°C下攪拌混合物。在 3 h 後，將反應混合物冷卻至室溫且藉由製備型-HPLC-MS (CSH 管柱，60 - 80% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺

基)-2-氟-5-(3-羥基丙-1-炔基-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(160 mg，41%產率)。LCMS (ESI) m/z: 742.3 $[M+H]^+$。



c. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-(3-羥基丙基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

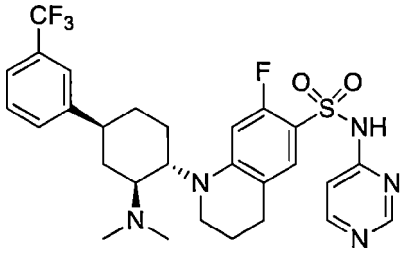
【0294】 向甲醇(10 mL)中之 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-(3-羥基丙-1-炔基-1-基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(165 mg，0.22 mmol)中添加 10% w/w 鈀碳(30 mg)。將燒瓶抽真空且用 H_2 (x 3)吹驅，接著在室溫下在氫氣球下攪拌。在 3 h 後，將燒瓶以 N_2 吹驅，接著通過矽藻土過濾且濃縮以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-(3-羥基丙基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(160 mg，96%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 746.3 $[M+H]^+$。



d. N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺

【0295】 在含有 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-(3-羥基丙基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(80 mg，

0.11 mmol)之燒瓶中添加 DCM (3 mL)，隨後添加 DIPEA (0.06 mL，0.32 mmol)、對甲苯磺醯基氯(31 mg，0.16 mmol)及吡啶(25 mg，0.32 mmol)。在室溫下攪拌反應物 18 小時。向此粗甲苯磺酸鹽中添加 DMSO (5 mL)及碳酸銫(109 mg，0.33 mmol)，且在 80°C下攪拌混合物。在 30 分鐘後，將反應物冷卻至室溫且以 EtOAc (30 mL)稀釋且以水(20 mL)洗滌。將有機萃取物以飽和鹽水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗材料藉由製備型-HPLC-MS (CSH 管柱, 65 - 85% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺(42 mg，87%產率)。LCMS (ESI) m/z: 728.4 $[M+H]^+$。

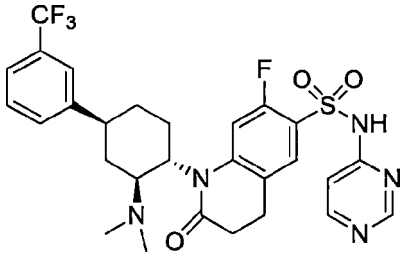


e. 1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺

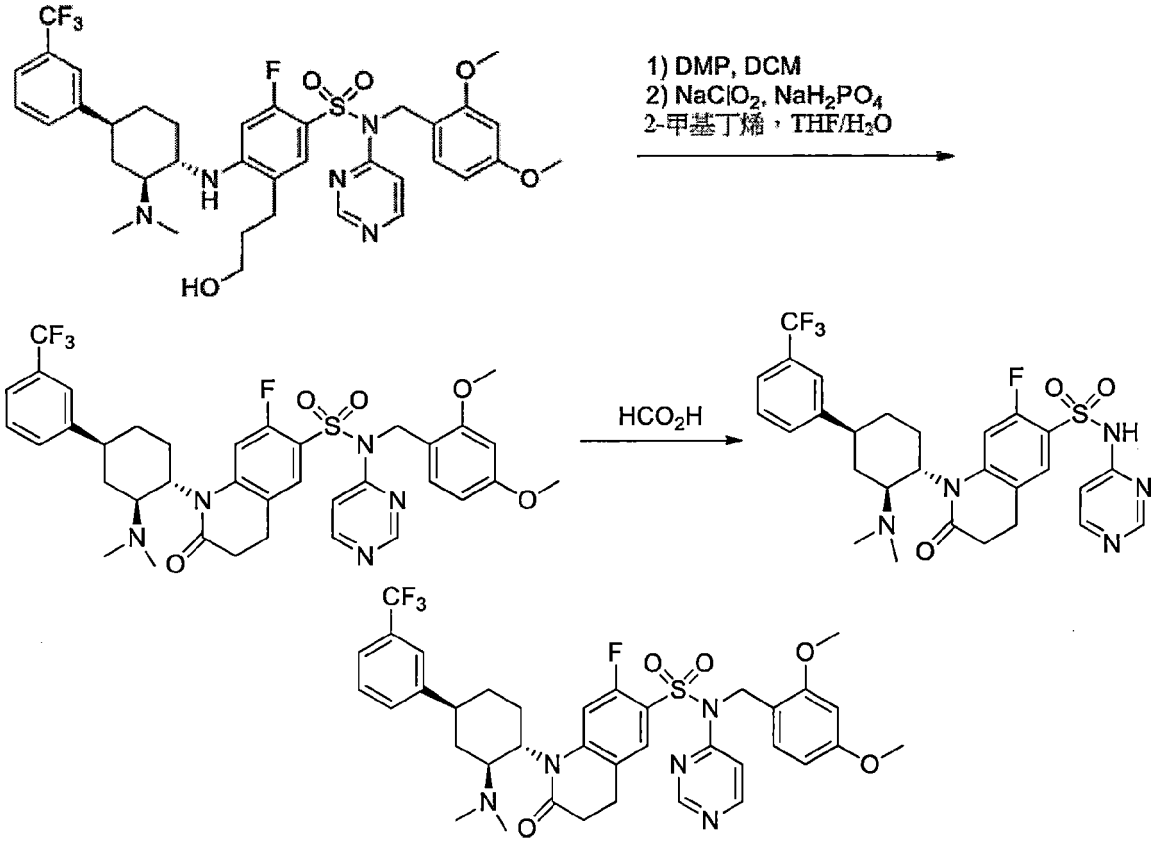
【0296】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 578.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.74 – 7.48 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 6.90

(s, 1H), 6.71 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.16 (s, 6H), 1.98 - 1.85 (m, 4H), 1.80 - 1.65 (m, 6H)。

實例 55



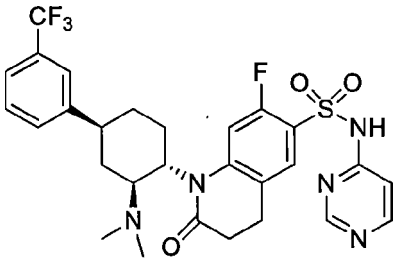
1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)-7-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺

【0297】 向 DCM (5 mL)中之**實例 54** 中製備之 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-5-(3-

羥基丙基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(82 mg，0.11 mmol)中添加戴斯馬丁氧化劑(70 mg，0.16 mmol)，且在室溫下攪拌混合物。在 45 分鐘後，將混合物濃縮且向殘餘物中依次添加 THF (3 mL)、水(2 mL)、2-甲基丁烯(0.47 mL，4.4 mmol)、磷酸二氫鈉二水物(172 mg，1.1 mmol)及亞氯酸鈉(50 mg，0.55 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1 小時且接著藉由添加 10% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10 mL)淬滅且以 EtOAc (30 mL)萃取。將有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將所獲得之粗材料藉由製備型-HPLC-MS (CSH 管柱, 60 - 80% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺(18 mg，22%產率)。LCMS (ESI) m/z: 742.3 $[M+H]^+$。

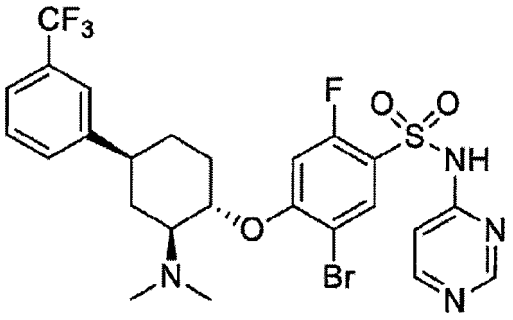


b. 1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺

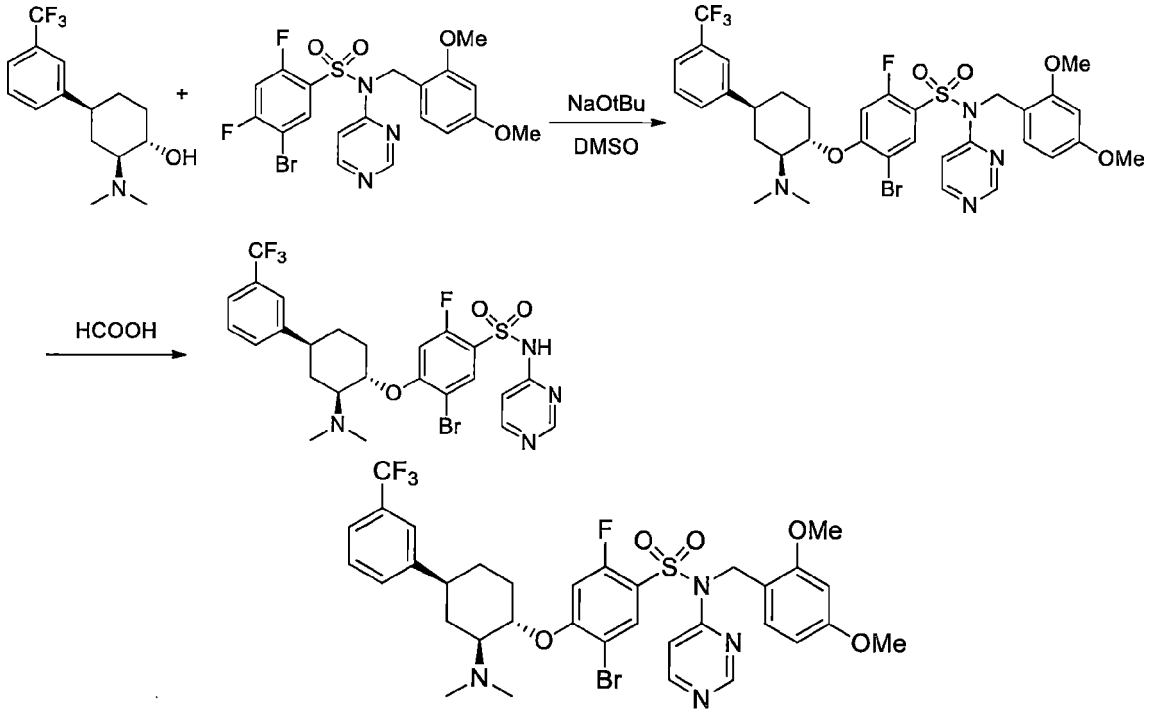
【0298】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-2-氧代-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁𠯿-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 1-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-7-氟-N-(嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 592.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.19 -

7.10 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.92 -3.83 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.01 - 1.46 (m, 8H)。

實例 56



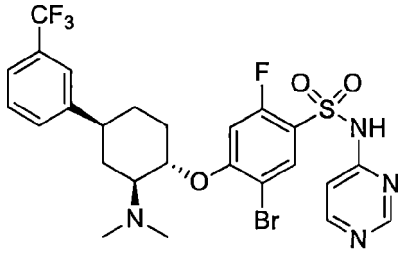
5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0299】 向**實例 48** 中製備之(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇(300 mg，1.04 mmol)於 DMSO (8 mL)中之溶液中添加第三丁醇鈉(225 mg，2.34 mmol)。在室溫下攪拌混合物 10 分鐘，接著緩慢添加至**實例 1** 中製備

之 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(730 mg，1.46 mmol)於 DMSO (4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌反應混合物 30 分鐘，接著以 EtOAc 稀釋，以 H_2O (x2)洗滌，接著以鹽水洗滌。將有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由製備型-HPLC-MS (CSH 管柱, 70 - 90% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(304 mg，40%產率)。LCMS (ESI) m/z: 767.2, 769.1 $(M+H)^+$。

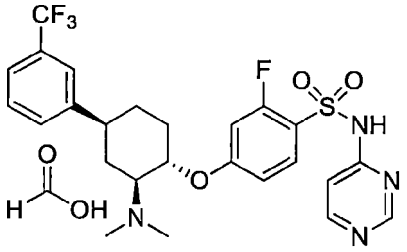


b. 5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

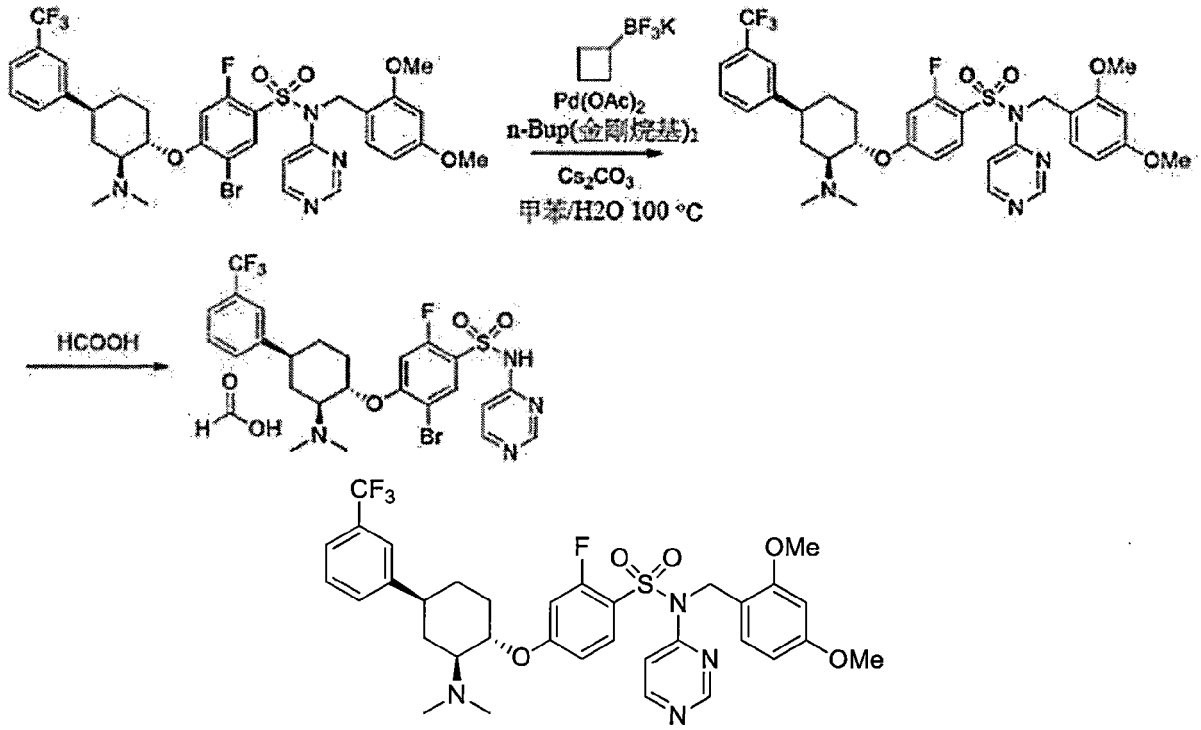
【0300】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 617.1, 619.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 4H), 7.33 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 2.94 –

2.85 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 3H), 1.58 – 1.46 (m, 1H)。

實例 57



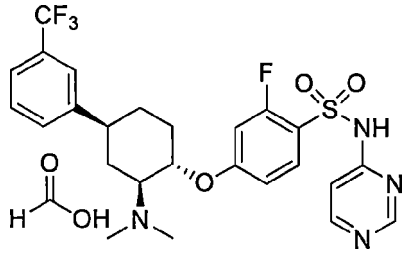
4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0301】 向燒瓶中裝入**實例 56** 中所製備之 5-溴-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(48 mg，0.06 mmol)、碳酸銫(61 mg，0.19 mmol)、環丁基(三氟)硼鉀(14 mg，0.08 mmol)、乙酸鈀(II) (3.5 mg，0.02 mmol)和正丁基二-1-金剛烷基-膦(5.5 mg，0.02 mmol)。接

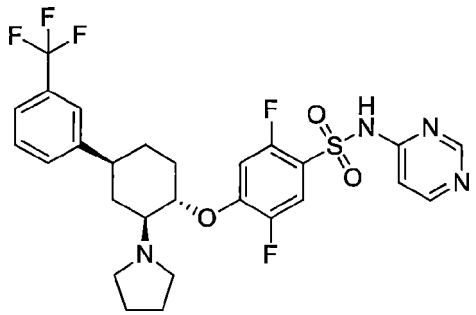
著添加甲苯(1.0 mL)及水(0.1 mL)，且將溶液以 N_2 脫氣 10 分鐘且置於 100℃油浴中隔夜。在 16 h 後，冷卻混合物至室溫且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由 C18 反相快速層析(0 – 80% MeCN/10mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(28 mg，68%產率)。LCMS (ESI) m/z: 688.9 $(M+H)^+$。



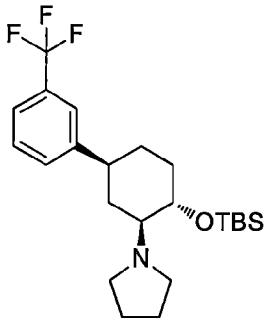
b. 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0302】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 538.9 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.73 (td, J = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 1H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.88 – 1.67 (m, 3H), 1.49 (td, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H)。

實例 58

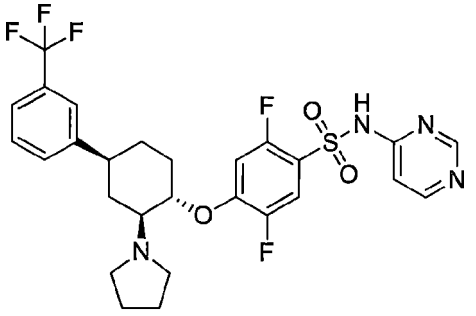


2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)苯磺醯胺



a. 1-((1S,2S,4S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)吡咯啶

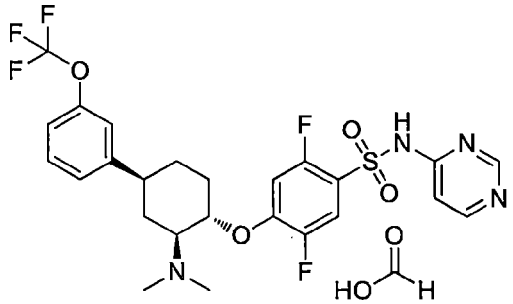
【0303】 遵循**實例 23** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,4S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己胺置換((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯，獲得呈黃色油狀之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 3 H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.40 - 1.32 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.13 - 0.09 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/z: 428.3 $[M+H]^+$。



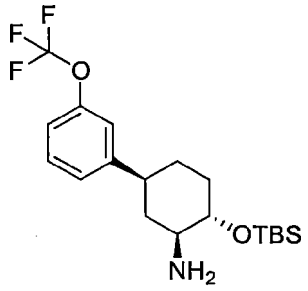
b. 2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)苯磺醯胺

【0304】 遵循**實例 48** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-((1S,2S,4S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)吡咯啶置換(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-N,N-二甲基-5-(3-(三氟甲基)-苯基)環己胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 1H), 7.75 - 7.53 (m, 5H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 4.87 - 4.45 (m, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 1.90 - 1.65 (m, 7H), 1.64 - 1.46 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 583.3 $[M+H]^+$。

實例 59



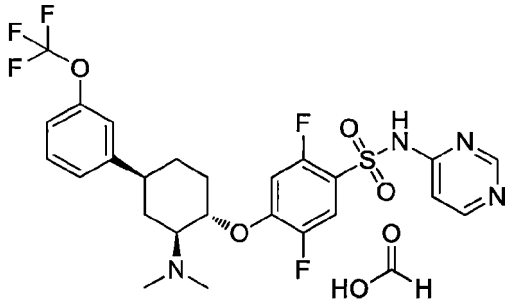
4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)環己基)氧基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. (1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-環己胺

【0305】 遵循**實例 48** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-碘-3-(三氟甲氧基)苯置換 1-碘-3-(三氟甲基)苯，獲得呈棕色油狀之標題化合物。^{1}H

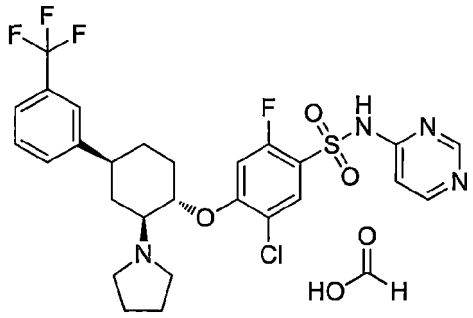
NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)。



b. 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)環己基)氧基)-2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0306】 遵循**實例 48** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)環己胺置換(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 4.89 - 4.78 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.59 (s, 6H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 3H), 1.58 - 1.43 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 573.2 $[M+H]^+$。

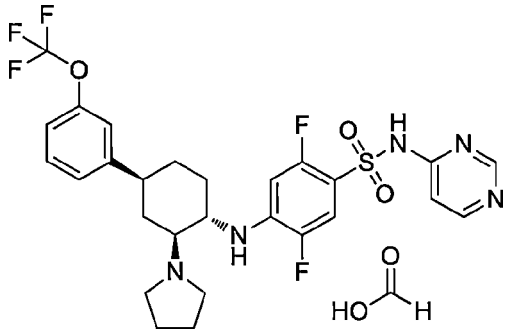
實例 60



5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)苯磺醯胺甲酸酯

【0307】 遵循**實例 58** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.31 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 6.68 - 6.58 (m, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 1H), 3.10 - 2.82 (m, 5H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 5H)。LCMS (ESI) m/z: 599.2 $[M+H]^+$。

實例 61

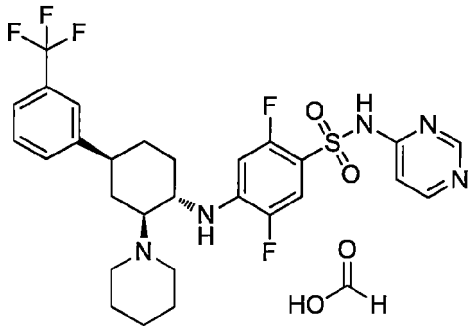


2,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲氧基)-苯基)環己基)胺基)苯磺醯胺甲酸酯

【0308】 遵循**實例 50** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-(三氟甲氧基)-苯基)乙酮置換 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 1H), 6.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H),

2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 7H), 1.49 - 1.35 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 598.2 $[M+H]^+$。

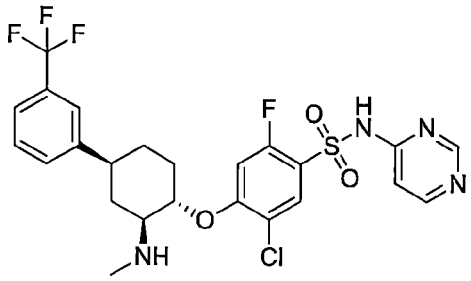
實例 62



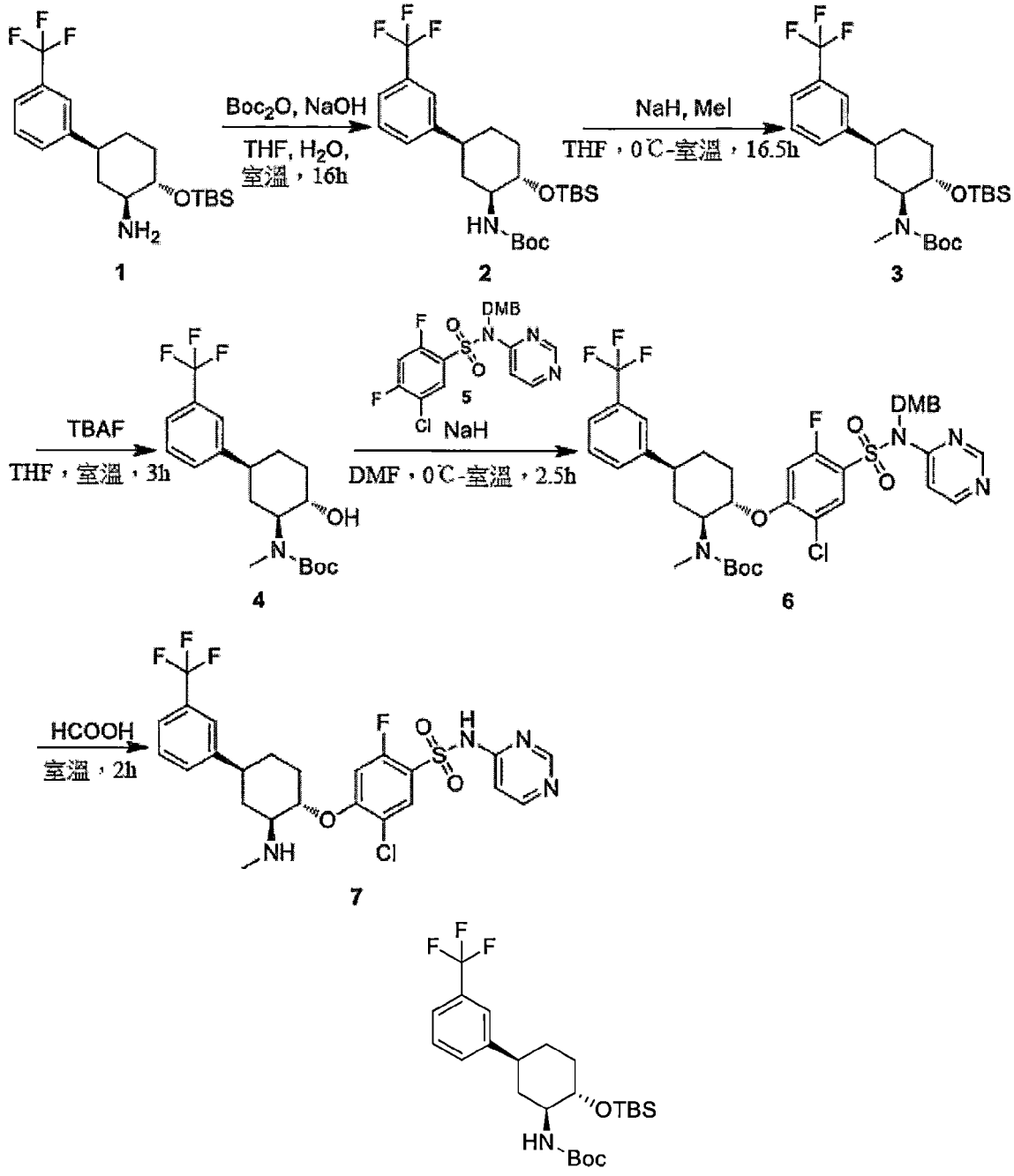
2,5-二氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(哌啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0309】 遵循**實例 23** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1,5-二溴戊烷置換 1,4-二溴丁烷，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 - 7.46 (m, 5H), 6.91 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 6.18 - 6.07 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.61 (m, 4H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.56 (m, 3H), 1.51 - 1.19 (m, 7H)。LCMS (ESI) m/z: 596.1 $[M+H]^+$。

實例 63



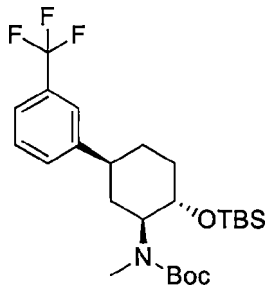
5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



((1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯

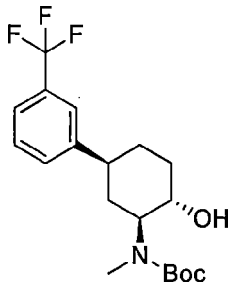
【0310】 向(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺(920 mg，2.46 mmol)於 THF (8 mL)及水(8 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(118 mg，2.96 mmol)及二碳酸二第三丁酯(2.15 g，9.85 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 h。用 EtOAc (20 mL x 3)萃取反應物。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(溶劑梯度：石油醚中之 0 -

4% EtOAc)純化以得到呈無色油狀之標題化合物(120 mg，10%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 2.77 - 2.74 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.87 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。



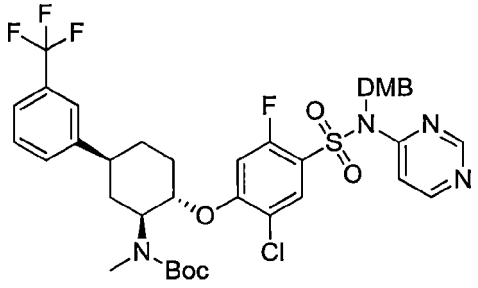
((1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0311】 向 0°C之((1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg，0.25mmol)於 THF (4 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%, 51 mg，1.27 mmol)。在 0°C攪拌混合物 0.5 h 且添加碘甲烷(0.16 mL，2.53 mmol)。在室溫下再攪拌混合物 16 h。添加飽和 NH_4Cl 水溶液(20 mL)且以 EtOAc (20 mL x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(30 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc /石油醚= 1:9)純化，以得到呈無色油狀之標題化合物(22 mg，18%)。LCMS (ESI) m/z: 388.3 $[M+H-Boc]^+$。



((1S,2S,5S)-2-羥基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

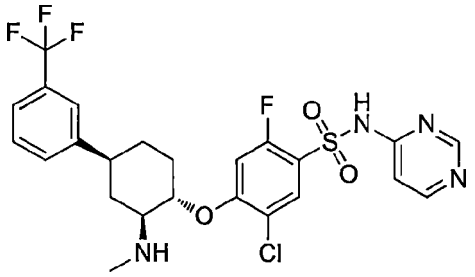
【0312】 向((1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(37 mg，0.08 mmol)於 THF (1 mL)中之溶液中添加 THF 中之四丁基氟化銨(0.38 mL，0.38 mmol, 1 M)。在室溫下攪拌混合物 3 h。添加冰水(20 mL)且以 EtOAc (20 mL x 2)萃取。將合併之有機層以鹽水(80 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型 TLC (DCM / MeOH = 20:1)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(25 mg，88%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.36 (m, 4H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.57 - 1.55 (m, 2 H), 1.48 (s, 9 H)。



((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0313】 向 0°C之氫化鈉(60%, 10 mg，0.25 mmol)於 DMF (1 mL)中之溶液中添加DMF (2 mL)中之((1S,2S,5S)-2-羥基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(62 mg，0.17 mmol)。在 0°C下攪拌混合物 30 分鐘。添加 DMF (0.5 mL)中之 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(98 mg，0.22 mmol)且在室溫下再攪拌 2 h。將反應物在 0°C下以飽和 NH_4Cl 水溶液(3 mL)淬滅且以 EtOAc (60 mL)萃取。將有機層以鹽水(30 mL x 3)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc /石油醚= 4:1)純化，以得到呈無色油狀之標題化合物(85 mg，63%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 5H), 7.24 -

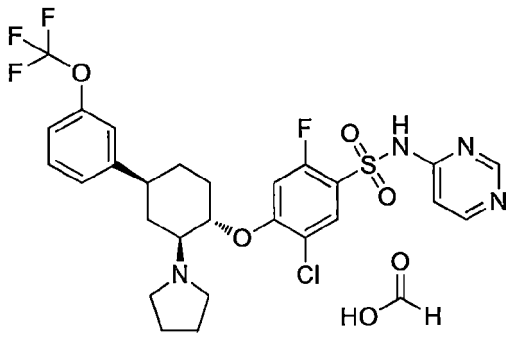
7.19 (m, 2H), 6.46 - 6.38 (m, 2H), 5.27 - 5.23 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 2.81 - 2.79 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。



5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0314】 在室溫下攪拌((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(86 mg，0.11 mmol)及甲酸(1 mL)之混合物 2 h。在真空中濃縮反應物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 15%-45% / 水中之 0.225%甲酸)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(22 mg，36%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 - 8.32 (m, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.92 - 7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.06 - 6.89 (m, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 5.16 - 4.98 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.46 - 2.26 (m, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 559.1 $[M+H]^+$。

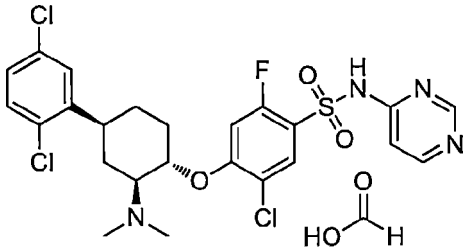
實例 64



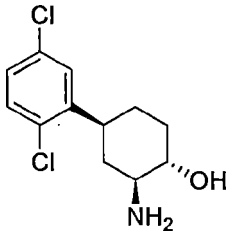
5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲氧基)-苯基)環己基)氧基)苯磺醯胺甲酸酯

【0315】 遵循**實例 60** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,4S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)環己胺置換(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 4H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 615.2 $[M+H]^+$。

實例 65



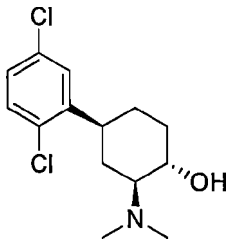
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(2,5-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. (1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2,5-二氯苯基)環己醇

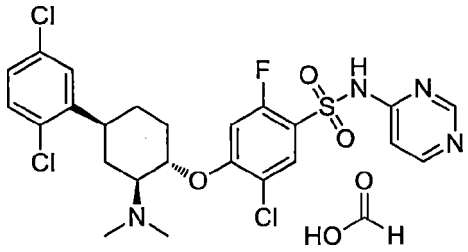
【0316】 遵循**實例 66** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1,4-二氯-2-碘苯置換 1-碘-3-(三氟甲基)苯，獲得呈黃色油狀之標題化合物。^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.90 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 2H),1.40 - 1.30 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 259.8 $[M+H]^+$。



b. (1S,2S,4S)-4-(2,5-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己醇

【0317】 遵循**實例 48** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2,5-二氯苯基)環己醇置換(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己胺，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。

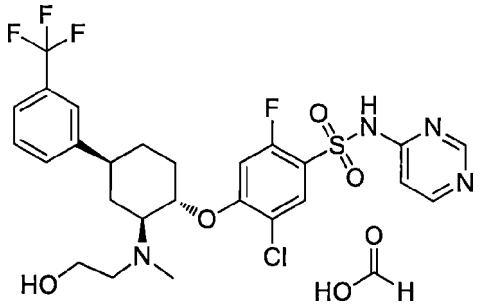


c. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(2,5-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

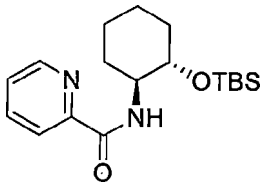
【0318】 遵循**實例 48** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,4S)-4-(2,5-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己醇及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇及 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 3.98

- 3.88 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.42 - 2.27 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 573.0 $[M+H]^+$。

實例 66

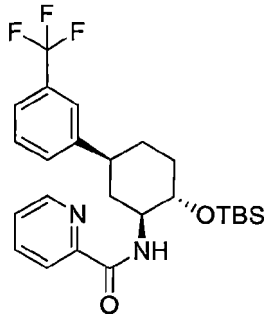


5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



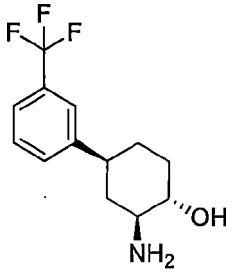
a. N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環己基)吡啶醯胺

【0319】 向 0°C之 2-吡啶羧酸(30.0 g，243.68 mmol)於 DCM (1.02 L)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(106.11 mL，609.21 mmol)、HATU (111.19 g，292.42 mmol)及(1S,2S)-2-胺基環己醇鹽酸鹽 (44.34 g，292.42 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 h。添加 0°C之咪唑(24.9 g，365.69 mmol)及 TBSCl (47.77 g，316.93 mmol)且在室溫下再攪拌 16 h。將反應物用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(350 mL)淬滅。將有機層以鹽水(350 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由矽膠層析(石油醚/ EtOAc = 3：1)純化以得到呈黃色固體之標題化合物(62 g，76%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.26 (m, 4H), 0.79 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。



b. N-((1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基環已基)-吡啶醯胺

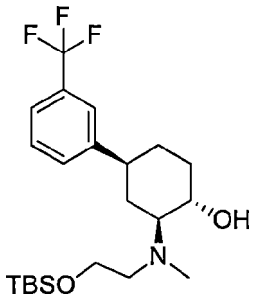
【0320】 向配備磁性攪拌棒且覆蓋鋁箔(以避免光)之圓底燒瓶(250 mL)中裝入碳酸二銀 (8.24 g，29.89 mmol)、2,6-二甲基苯甲酸(1.12 g，7.47 mmol)、1-碘-3-(三氟甲基)苯 (48.79 g，179.36 mmol)及 N-((1S,2S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)環已基)吡啶醯胺(10.0 g，29.89 mmol)及乙酸鈀(II)(0.67 g，2.99 mmol)。在氮氣氛下將混合物加熱至 120°C達 16 h。另外，以鋁箔覆蓋油浴以避免與光接觸。在冷卻至室溫後，將混合物藉由矽膠層析(石油醚/ EtOAc = 10 : 1)純化以得到呈黃色固體之標題化合物(5.7 g，40%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 5H), 4.16 - 4.00 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 1H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。



c. (1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環已醇

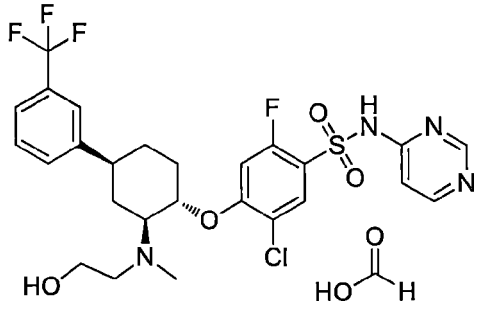
【0321】 向 N-((1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環已基)吡啶醯胺(10.0 g，20.89 mmol)於 2-丙醇(100 mL)中之溶液中添加羥基

鈉(12.54 g，313.4 mmol)。將混合物加熱至 80°C達 16 h。在冷卻至室溫後，在真空中濃縮反應物。添加鹽水(50 mL)，且以 DCM (60 mL x 3)萃取。將合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色油狀之標題化合物(5.19 g，96%)，其無需進一步純化。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 - 7.37 (m, 4H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 4H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 1H)。



d. (1S,2S,4S)-2-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇

【0322】 遵循**實例 40** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛置換環丁酮，獲得呈無色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 432.3 $[M+H]^+$。

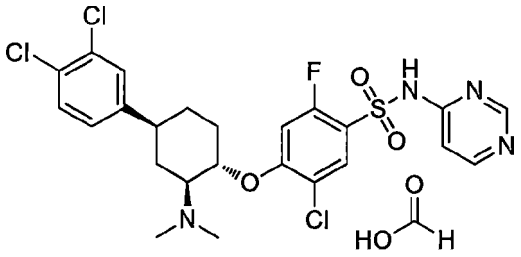


e. 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((2-羥基乙基)(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0323】 遵循**實例 48** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(1S,2S,4S)-2-((2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙基)(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換

(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇及 N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 3H), 2.94 - 2.93 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 603.2 $[M+H]^+$。

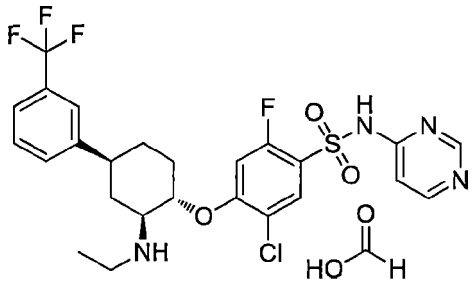
實例 67



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0324】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1,2-二氯-4-碘苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 6.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.77 - 2.74 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.14 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.97 (m, 1H), 1.77 - 1.37 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 572.8 $[M+H]^+$。

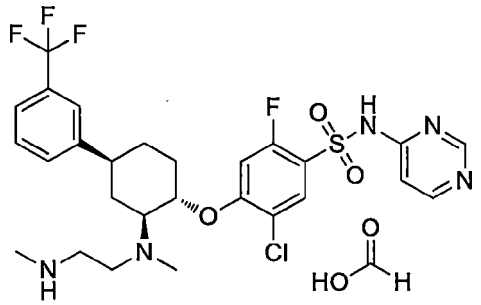
實例 68



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(乙基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0325】 遵循**實例 63 中**所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用碘乙烷置換碘甲烷，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.38 (m, 5H), 7.02 - 6.85 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.03 - 4.88 (m, 1H), 3.48 - 3.21 (m, 2H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.36 (t, J= 6.8 Hz, 3H)。LCMS (ESI) m/z: 573.1 $[M+H]^+$。

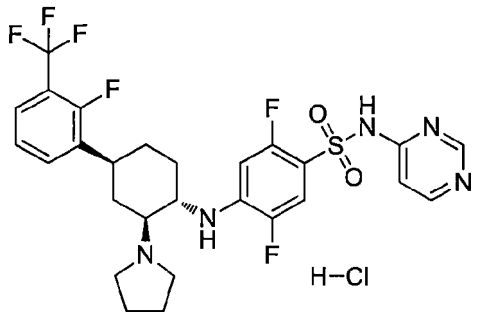
實例 69



5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基(2-(甲基胺基)乙基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0326】 遵循**實例 66** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用甲基(2-氧代乙基)胺基甲酸第三丁酯置換 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.26 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 4H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 2.99 - 2.75 (m, 6H), 2.53(s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 1.54 - 1.36 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 616.3 $[M+H]^+$。

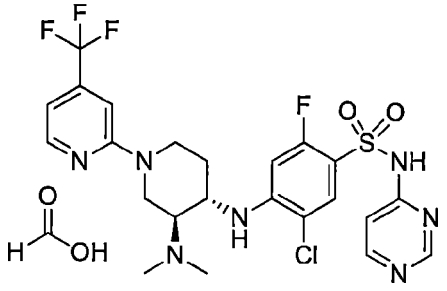
實例 70



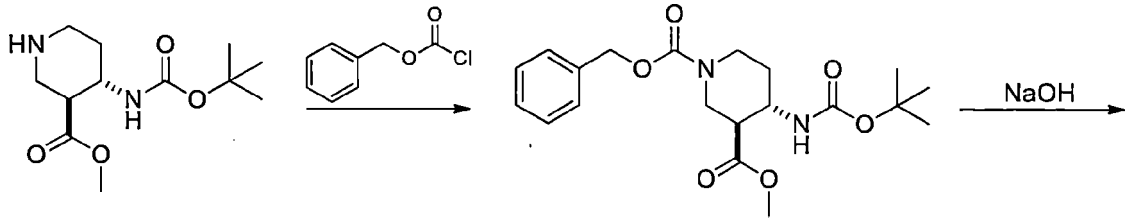
2,5-二氟-4-(((1S,2S,4S)-4-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)環己基)-胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺鹽酸鹽

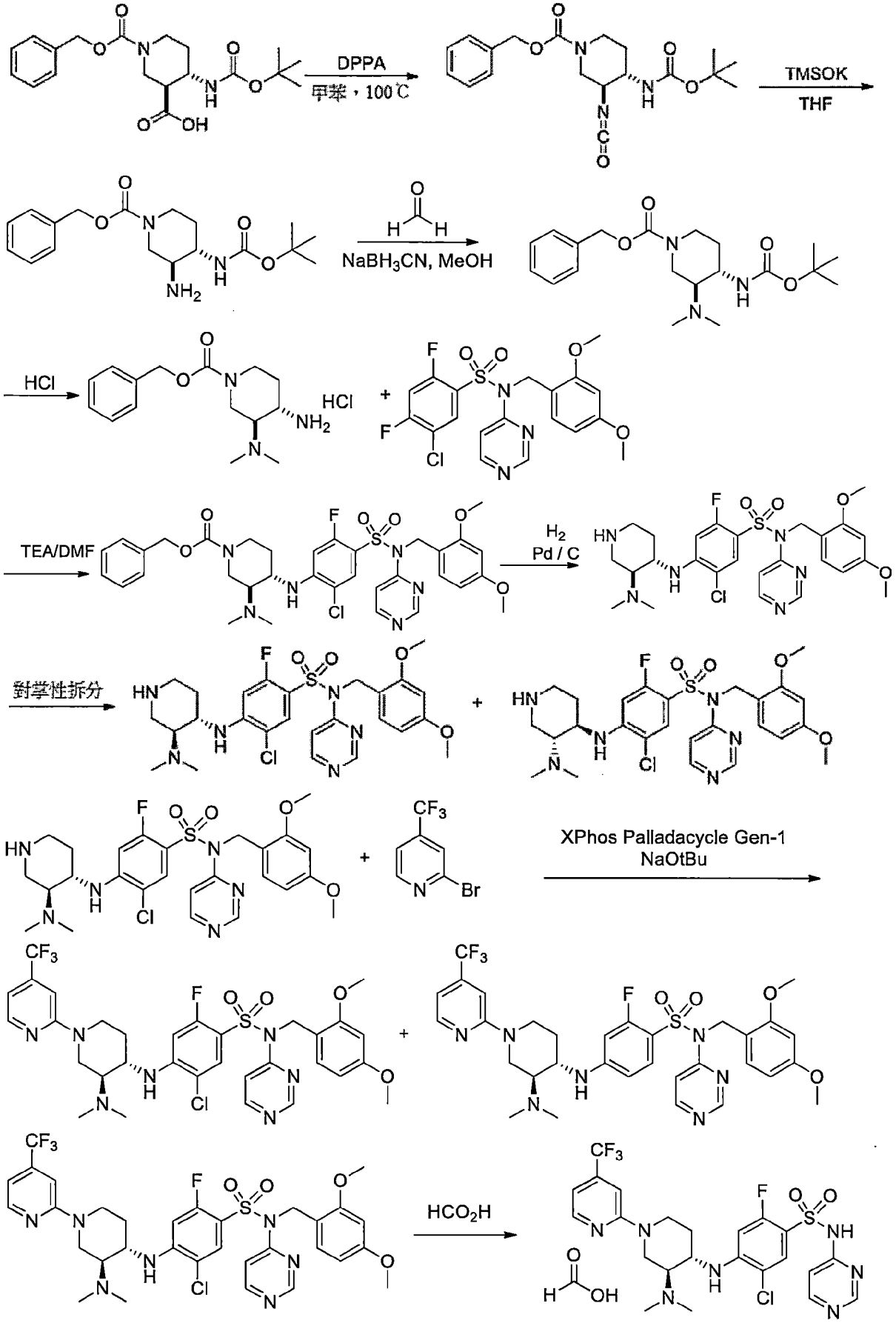
【0327】 遵循**實例 50** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 - 9.84 (m, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.48 - 3.25 (m, 3H), 3.19 - 3.00 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 6H), 1.59 - 1.45 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 600.1 $[M+H]^+$。

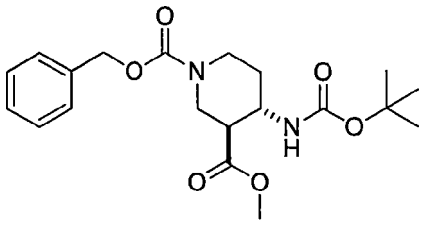
實例 71



5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

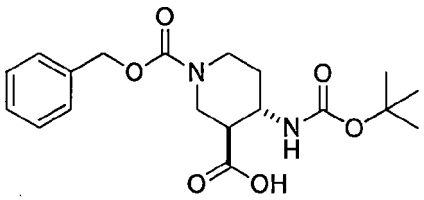



DPPA
甲苯，100℃
TMSOK
THF
NaBH3CN, MeOH
HCl
TEA/DMF
H2
Pd / C
對掌性拆分
XPhos Palladacycle Gen-1
NaOtBu
HCO2H



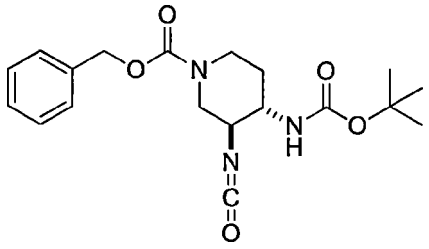
a. 外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1,3-二羧酸 1-苄酯 3-甲酯

【0328】 將外消旋-反式-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-羧酸甲酯(1434 mg，5.55 mmol)溶解於 THF (14 mL)及水(14 mL)之混合物中且冷卻至 0°C。逐滴添加碳酸氫鈉(1865 mg，22.2 mmol)，接著添加氯甲酸苄酯(1041 mg，6.11 mmol)。攪拌所得混合物 16 h，使其升溫至室溫，接著以乙酸乙酯(75 mL)及 H_2O (25 mL)稀釋，且分離各相。將有機萃取物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)洗滌，接著以飽和 NaCl 水溶液(10 mL)萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(MeOH/DCM)純化，以提供外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1,3-二羧酸 1-苄酯 3-甲酯(1730 mg，79%產率)。LCMS (ESI) m/z: 293.1 $[M\text{-Boc}+H]^+$。



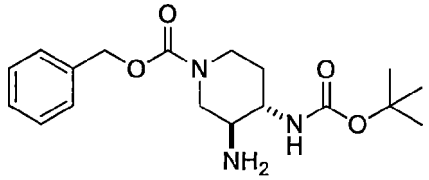
b. 外消旋-(3S,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-羧酸

【0329】 在含有外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1,3-二羧酸 1-苄酯 3-甲酯(1730 mg，4.41 mmol)之燒瓶中添加 1,4-二噁烷(13.5 mL)、甲醇(1.5 mL)及 5N NaOH (5.3 mL，26 mmol)。在室溫下攪拌 16 h 後，添加飽和 NaCl 水溶液(25 mL)，隨後添加濃 HCl (2.0 mL)。接著添加乙酸乙酯(50 mL)且分離各相。再用乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取水相且將合併之有機萃取物以鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，以提供外消旋-(3S,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(1668 mg，100%產率)。LCMS (ESI) m/z: 377.1 $[M\text{-}H]^-$。



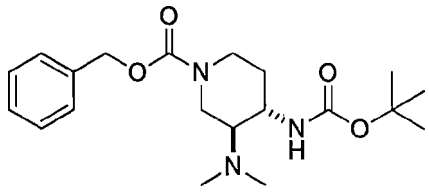
c. 外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-異氰酸基哌啶-1-羧酸苄酯

【0330】 向外消旋-(3S,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-3-羧酸(1668 mg，4.41 mmol)於甲苯(11 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(1.17 mL，6.61 mmol)及疊氮化磷酸二苯酯(1.14 mL，5.29 mmol)。接著將混合物加熱至 100°C達 80 分鐘，冷卻至室溫且藉由快速管柱層析通過 Si 膠(EtOAc/DCM)直接純化，以提供外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-異氰酸基哌啶-1-羧酸苄酯(592 mg，36%產率)。LCMS (ESI) m/z: 276.1 $[M-Boc+H]^+$。



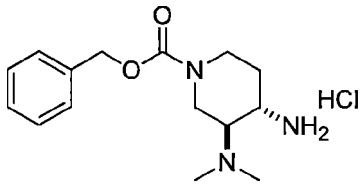
d. 外消旋-(3S,4S)-3-胺基-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-羧酸苄酯

【0331】 向外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-異氰酸基哌啶-1-羧酸苄酯(590 mg，1.57 mmol)於 THF (0.48 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷醇鉀(222 mg，1.73 mmol)且在室溫下攪拌混合物。在 90 分鐘後，將混合物以飽和 NaCl 水溶液(20 mL)及 EtOAc (50 mL)稀釋。分離各相且將有機萃取物以鹽水(20 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發，以提供外消旋-(3S,4S)-3-胺基-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-羧酸苄酯(548 mg，99%產率)。LCMS (ESI) m/z: 350.2 $[M+H]^+$。



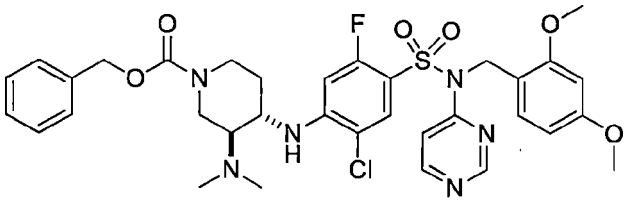
e. 外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯

【0332】 向外消旋-(3S,4S)-3-胺基-4-((第三丁氧基羰基)胺基)哌啶-1-羧酸苄酯(700 mg，2.00 mmol)於甲醇(4.00 mL)中之溶液中添加甲醛(水中之 30%，0.99 mL，29.8 mmol)，隨後添加氰基硼氫化鈉 (1.24 g，20.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物。在 3 h 後，將混合物以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(5 mL)稀釋並以 EtOAc (2 x10 mL)萃取。將合併之有機萃取物用鹽水(5 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，且蒸發。粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(MeOH/DCM)純化，以提供外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯(481 mg，64%產率)。LCMS (ESI) m/z: 378.0 $[M+H]^+$。



f. 外消旋-(3S,4S)-4-胺基-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯鹽酸鹽

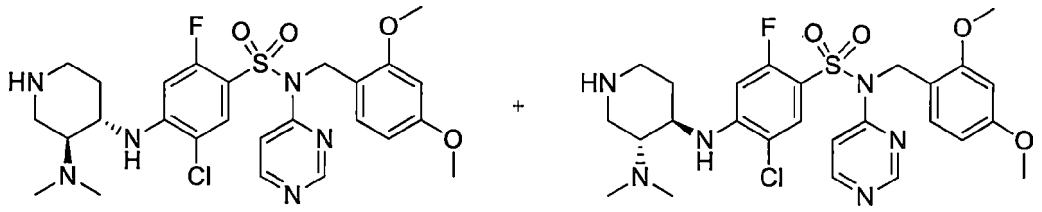
【0333】 向外消旋-(3S,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯(480 mg，1.27 mmol)於 1,4-二噁烷(6.36 mL)中之溶液中添加二噁烷中之 4M HCl(3.5 mL，14 mmol)，且在室溫下攪拌。在 2 h 後，將混合物濃縮至乾，且以 DCM (25 mL)及己烷(25 mL)稀釋，且再次蒸發揮發物。將此過程重複兩次，以提供外消旋-(3S,4S)-4-胺基-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯鹽酸鹽(399 mg，100%產率)。LCMS (ESI) m/z: 278.0 $[M+H]^+$。



g. 外消旋-(3S,4S)-4-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯

【0334】 在含有外消旋-(3S,4S)-4-胺基-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯鹽酸鹽(395 mg，1.26 mmol)之燒瓶中添加 DMF (12.6 mL)、二異丙基乙胺(0.89 mL，

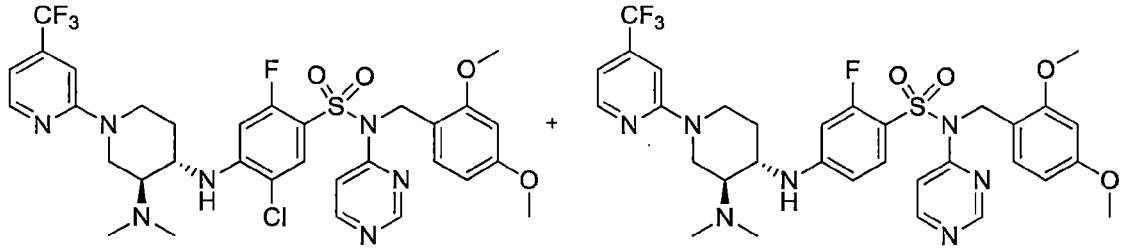
5.03 mmol)及**實例 4** 中製備之 5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺(746 mg，1.64 mmol)且在 65°C下攪拌混合物。在 16 h 後，將反應物以 EtOAc (20 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(50 mL)稀釋且分離各相。將水相以 EtOAc (2 x 20 mL)再萃取，且將合併之有機萃取物以鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(EtOAc/DCM)純化，以提供外消旋-(3S,4S)-4-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯(686 mg，76%產率)。LCMS (ESI) m/z: 713.3, 715.3 $[M+H]^+$。



h. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3R,4R)-3-(二甲基胺基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0335】 將 Pd/C (10%w/w, 60 mg)添加至 i-PrOH (3.47 mL)及乙酸乙酯(0.73 mL)之混合物中。向此懸浮液中添加外消旋-(3S,4S)-4-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-3-(二甲基胺基)哌啶-1-羧酸苄酯(300 mg，0.42 mmol)，隨後添加甲酸銨(2.65 g，42.1 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 h，接著用水(50 mL)稀釋，且將混合物用(2 x 20 mL)萃取。將合併之有機萃取物通過矽藻土墊過濾，用 EtOAc 洗脫，且將濾液濃縮以提供粗 Cbz 脫保護外消旋材料。使用對掌性 SFC (ChiralPak AS-H，10 x 250 mm 5 um，30% MeOH + 10mM AmF, 10mL/min，150 巴，管柱溫度：40°C，運行時間：16 min)分離粗 Cbz 脫保護外消旋材料，以得到：5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(60 mg，25%)，LCMS (ESI)

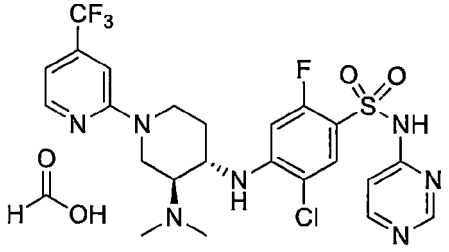
m/z: 579.2, 581.2 $[M+H]^+$；及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3R,4R)-3-(二甲基胺基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(60 mg，25%)，LCMS (ESI) m/z: 579.2, 581.2 $[M+H]^+$。向各鏡像異構物任意分配絕對立體化學。



i. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺及 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0336】 在含有 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(40 mg，0.07 mmol)、2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(0.01 mL，0.07 mmol)、第三丁醇鈉(12.8 mg，0.13 mmol)及氯(2-二環己基膦-2',4',6'-三-i-丙基-1,1'-聯苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁基醚加合物(9.81 mg，0,01 mmol)之燒瓶中添加脫氣之 1,4-二噁烷(0.27 mL)。將燒瓶以氮氣吹驅且在 120°C微波反應器中照射反應物 30 分鐘。接著將反應混合物以 EtOAc (10 mL)及飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20 mL)稀釋且分離各相。將水相以 EtOAc (10 mL)再萃取，且將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。將粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(MeOH/DCM)純化，以提供 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(14 mg，29%產率)。LCMS (ESI) m/z: 724.2 $[M+H]^+$。另外，亦獲得 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡

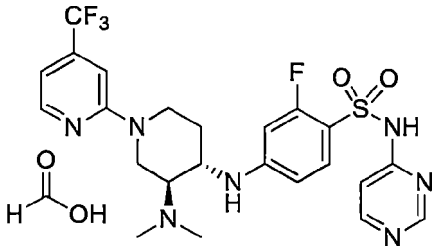
啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(11 mg，24%產率)。LCMS (ESI) m/z: 690.2 $[M+H]^+$。



j. 5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0337】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□噁□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 574.1, 576.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.33 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.05 (td, J = 13.3, 2.5 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 12.9, 11.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H)。

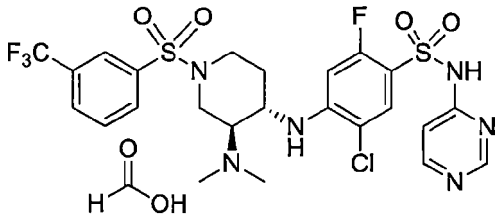
實例 72



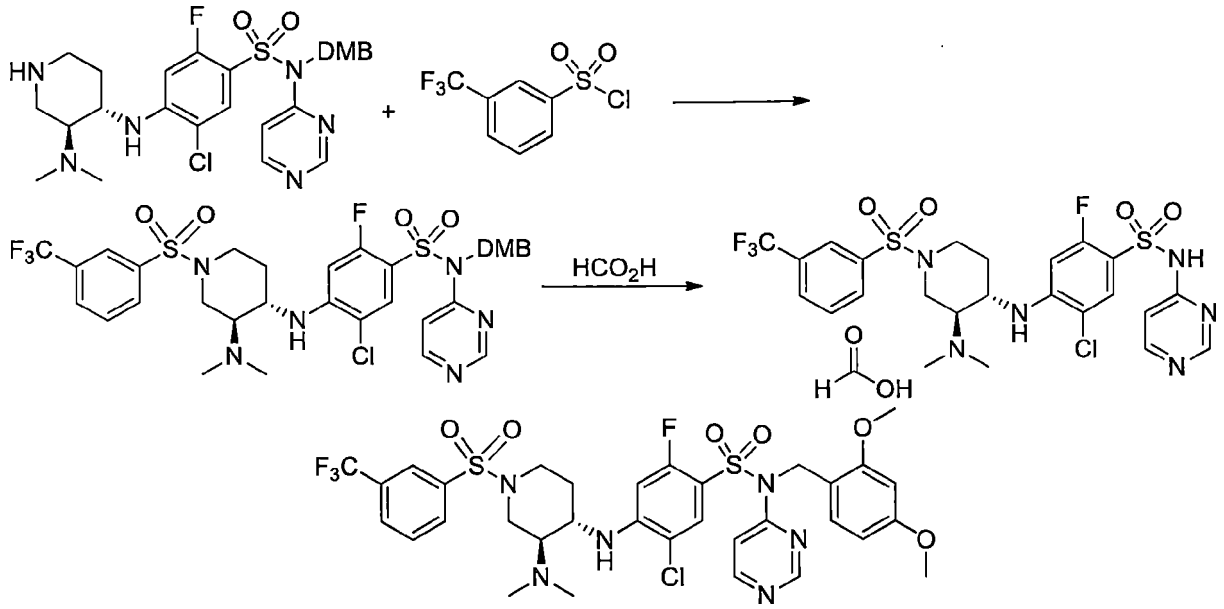
4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0338】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得 4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 540.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.46 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.42 – 6.34 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.46 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.07 (td, J = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.2, 10.7 Hz, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.06 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.24 (ddd, J = 16.0, 13.3, 4.0 Hz, 1H)。

實例 73

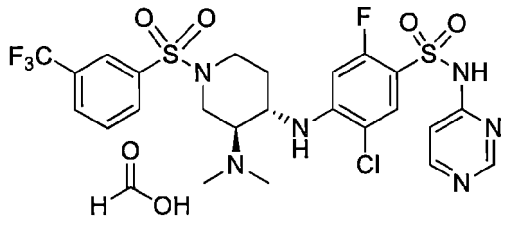


5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-((3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯



a. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-((3-(三氟甲基)-苯基)磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

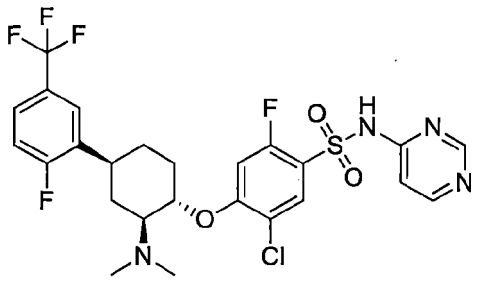
【0339】 向**實例 71 中**製備之 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(25 mg，0.04 mmol)於 DCM (0.36 mL)中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺(31 uL，0.17 mmol)，隨後添加 3-(三氟甲基)苯磺醯基氯(8.3 uL，0.05 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 h，接著以 DCM (10 mL)稀釋，以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，以提供粗 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-((3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(33 mg，97%產率)，其未經進一步純化即直接用於下一個步驟中。LCMS (ESI) m/z: 787.2, 789.1 $[M+H]^+$。



b. 5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-((3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0340】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-((3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]□号□井-7-磺醯胺，獲得 5-氯-4-(((3S,4S)-3-(二甲基胺基)-1-((3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 637.0, 639.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 8.20 – 8.05 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 6.74 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 2.92 (td, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 7H), 2.00 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.47 (ddd, J = 16.7, 13.0, 4.3 Hz, 1H)。

實例 74

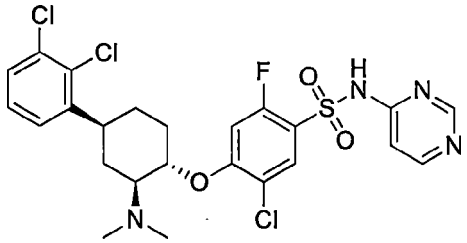


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0341】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-氟-2-碘-4-(三氟甲基)苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 6.82 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.85 - 4.80 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.39 -

2.26 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.58 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 591.1 $[M+H]^+$。

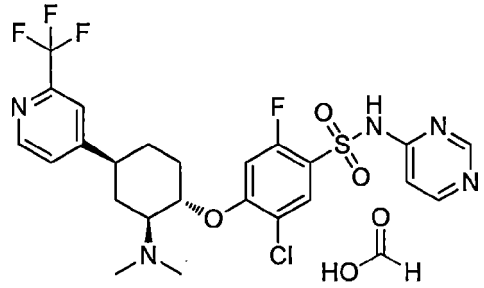
實例 75



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(2,3-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0342】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1,2-二氯-3-碘苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 6.0, 3.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 6.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.94 - 4.82 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.24 - 3.16 (m, 1H), 2.54 (s, 6H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H),1.84 - 1.47 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 573.0 $[M+H]^+$。

實例 76

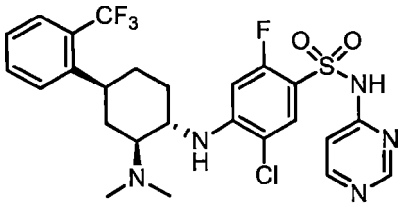


5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

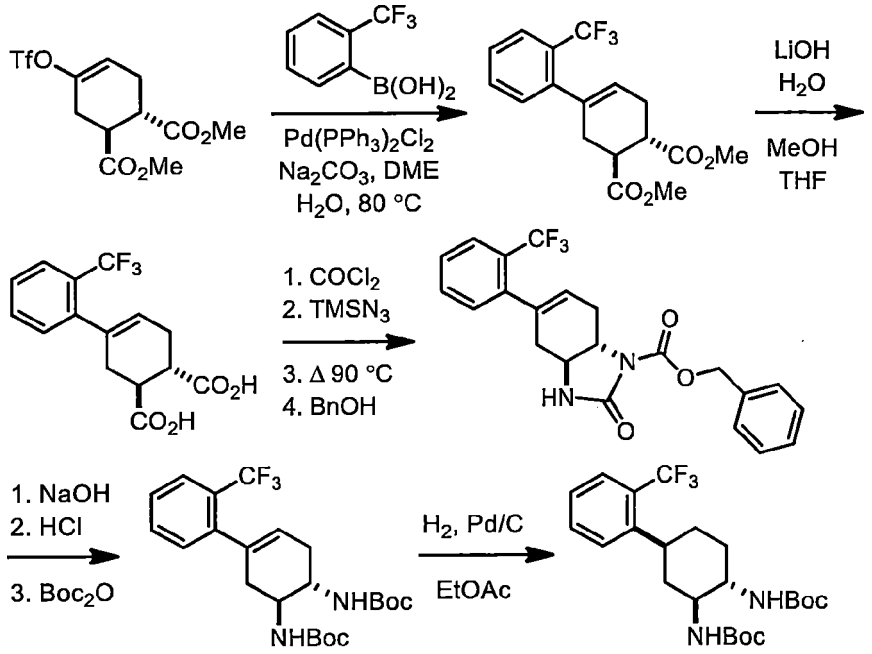
【0343】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-碘-2-(三氟甲基)吡啶置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J =

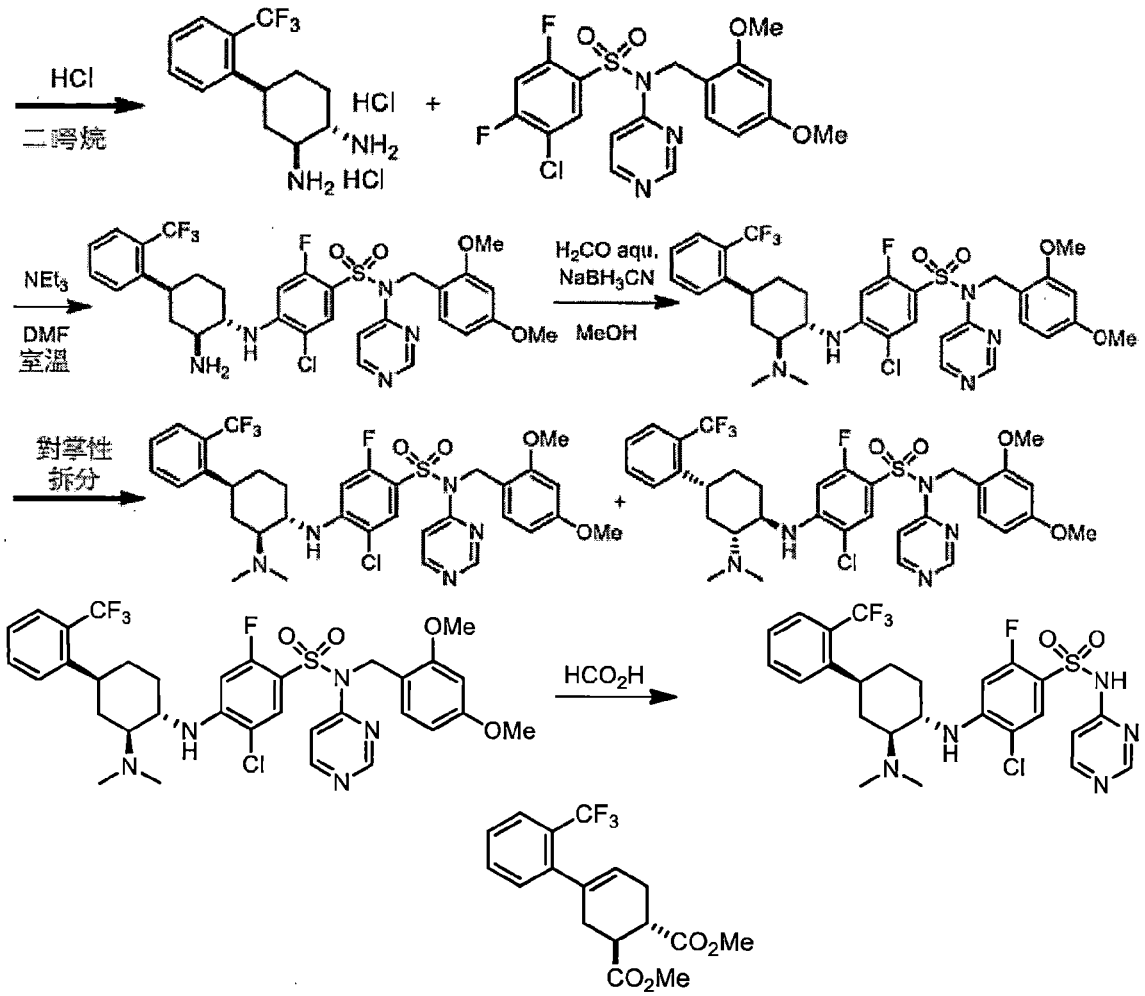
6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.91 - 4.80 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.63 (m, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 574.1 $[M+H]^+$。

實例 77



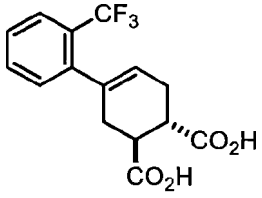
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺





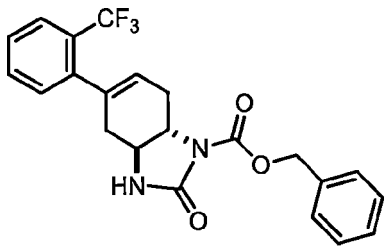
a. 外消旋-(3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯

【0344】 遵循**實例 52** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用(2-(三氟甲基)苯基)硼酸置換(3-(三氟甲基)苯基)硼酸，獲得呈無色油狀之外消旋-(3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 2.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 10.3, 5.6 Hz, 1H), 2.98 (td, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.53 – 2.41 (m, 1H), 2.41 – 2.27 (m, 1H)。



b. 外消旋-(3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸

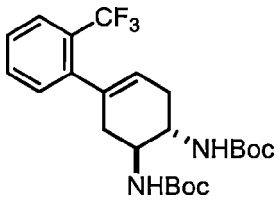
【0345】 遵循實例 52 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用外消旋-(3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯置換外消旋-(3S,4S)-3'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸二甲酯，獲得呈米色固體之外消旋-(3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸。LCMS (ESI) m/z: 313.3 $[M-H]^-$。^1H NMR (400 MHz, d4-MeOH) δ [2 OH 信號未觀察到] 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.95 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.31 (dd, J = 15.1, 12.2 Hz, 1H)。



c. 外消旋-(3aS,7aS)-2-氧代-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸苄酯

【0346】 在含有外消旋-(3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二羧酸(1.00 g，3.18 mmol)之燒瓶中添加 DMF (0.020 mL，0.26 mmol)及草醯氯(4.0 mL，46 mmol)。在室溫下攪拌懸浮液且在 72 小時後，將混合物濃縮至乾，接著溶解於 1,4-二噁烷(8 mL)中。將其再濃縮至乾，重新溶解於 1,4-二噁烷(8 mL)中且添加三甲基矽基疊氮化物(0.89 mL，6.7 mmol)。在 1 小時後，添加另一部分三甲基矽基疊氮化物(0.23 ml)且在 90 分鐘後，添加另一部分三甲基矽基疊氮化物(0.23 ml)。在 1 小時後，將混合物加熱至 90°C(發生氣體逸出)達 1 小時。將混合物冷卻至 45°C且將苄醇(5.0 mL，48 mmol)添加至混合器中且在 45°C下攪拌。在 72 小時候，冷卻至室溫，且添加水(50 ml)及 EtOAc (100 ml)，並分離各相。將有機相乾燥(硫酸鈉)，過濾且濃縮至乾。將粗混合物藉由 C18 反相快速層析(5 -

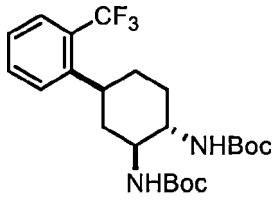
100% MeCN/10 mM 甲酸銨水溶液，pH = 3.8)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供呈白色固體之外消旋-(3aS,7aS)-2-氧代-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸苄酯(500 mg，38%產率)。Cbz-區域異構物之混合物。LCMS (ESI) m/z: 417.0 $[M+H]^+$。主異構物：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 7.0, 4.0 Hz, 1H), 5.40 – 5.20 (m, 3H), 3.81 (dtd, J = 27.1, 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.54 (dtd, J = 16.2, 11.3, 5.1 Hz, 1H), 3.20 – 3.03 (m, 1H), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 2.44 – 2.23 (m, 1H)。



d. 外消旋-((3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯

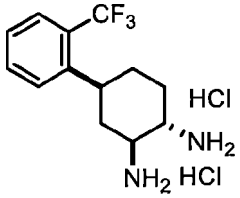
【0347】 在燒瓶中添加外消旋-(3aS,7aS)-2-氧代-5-(2-(三氟甲基)苯基)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-苯并[d]咪唑-1-羧酸苄酯(500 mg，1.20 mmol)、THF (3 mL)及 1M NaOH (3 mL，3 mmol)。在室溫下攪拌混合物 3 小時，且接著分離各相。將水相以 THF (1 mL)萃取且添加濃鹽酸(3 mL，36 mmol)至合併之有機萃取物。將此混合物加熱至 90℃達 16 小時，且隨後冷卻至室溫。分離各相，且獎水相用 EtOAc(5 mL)洗滌。將水相以氫氧化鈉水溶液(50 wt%，3 mL)鹼化至 pH 5，添加碳酸鈉(1 g)，隨後添加 THF (5 mL)及 1,4-二噁烷中之二碳酸二第三丁酯溶液(1M, 2.5 mL，2.5 mmol)。在攪拌 1 小時後，分離各相，且以 EtOAc (10 ml)萃取水相。將合併之有機萃取物濃縮至乾，溶解於 DCM (5 mL)中，添加矽膠(5 mL)且去除溶劑。將二氧化矽上之粗產物藉由快速管柱層析通過 Si 膠(DCM/己烷)純化，以提供呈白色固體之外消旋-((3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯

基]-3,4-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(180 mg，33%產率)。LCMS (ESI) m/z: 457.2 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.53 – 5.45 (m, 1H), 4.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 15.0, 10.3, 5.8 Hz, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。



e. 外消旋-((1S,2S,4S)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯

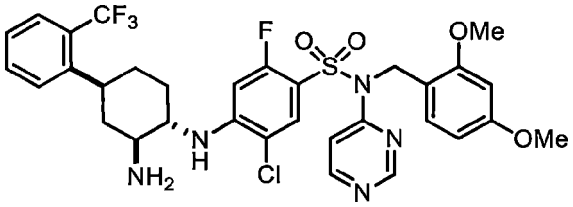
【0348】 在含有外消旋-((3S,4S)-2'-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氫-[1,1'-聯苯基]-3,4-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(170 mg，0.37 mmol)之燒瓶中添加乙酸乙酯(5 mL)、濕潤 Pd/C 10% w/w (38 mg，0.040 mmol)，且將氫氣鼓泡通過該混合物 10 分鐘。接著在氫氣氛下攪拌燒瓶 16 小時。在矽藻土上過濾混合物且將其以 EtOAc 及 MeOH 洗滌。在真空中濃縮濾液且使所得殘餘物重新經歷如上文所述之氫化條件。在 24 h 後，在矽藻土上過濾混合物且將其以 EtOAc 及 MeOH 洗滌，且在真空中濃縮，以提供呈無色油狀之外消旋-((1S,2S,4S)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯(150 mg，88%產率)，如藉由 NMR 獲得約 2:1 非鏡像異構物混合物。LCMS (ESI) m/z: 481.2 $[M+Na]^+$。



f. 外消旋-(1S,2S,4S)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺二鹽酸鹽

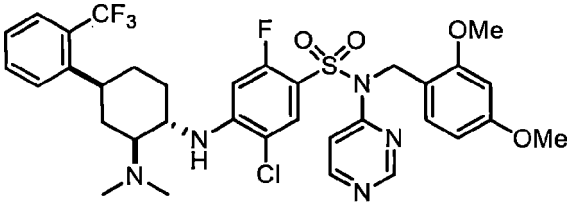
【0349】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用外消旋-((1S,2S,4S)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二基)二胺基甲酸二-第三丁酯置換

((1S,2S,4S)-4-(3,4-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)胺基甲酸第三丁酯，獲得粗外消旋-(1S,2S,4S)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺二鹽酸鹽。LCMS (ESI) m/z: 259.0 $[M+H]^+$。



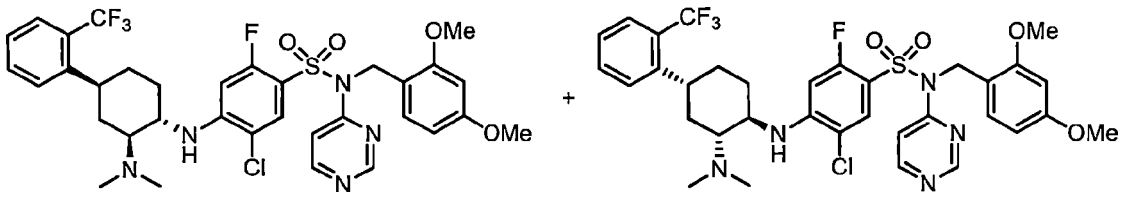
g. 外消旋-4-(((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0350】 遵循**實例 4** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用外消旋-(1S,2S,4S)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺二鹽酸鹽置換(1S,2S,5S)-5-(3,4-二氯苯基)-N^1,N^1-二甲基環己烷-1,2-二胺且在室溫下運行反應，獲得外消旋-4-(((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 694.0 $[M+H]^+$。



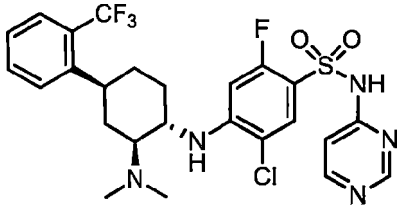
h. 外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0351】 遵循**實例 1 步驟 n** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用外消旋-4-(((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換((1S,2S,4S)-2-胺基-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯，獲得呈灰白色固體之外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 722.3 $[M+H]^+$。



i. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺及 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0352】 藉由對掌性 HPLC (Chiralpak IA 250 mm * 20 mm，5 um，含有 0.1% 二乙胺之 MeOH:DCM:已烷 4:4:92，15 ml/min)分離外消旋-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(60 mg，0.083 mmol)，以得到：呈灰白色固體之 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(峰-1, 23 mg，38%)，LCMS (ESI) m/z: 722.3 $[M+H]^+$；及呈灰白色固體之 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(峰-2, 23 mg，38%)，LCMS (ESI) m/z: 722.3 $[M+H]^+$。向各鏡像異構物任意分配絕對組態。

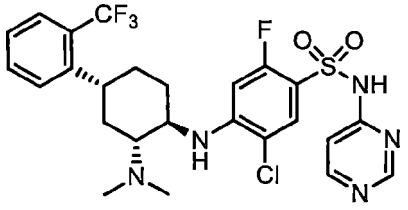


j. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0353】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代

-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺。任意分配絕對組態。LCMS (ESI) m/z: 572.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 13.20 – 11.48 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.93 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.76 – 1.57 (m, 3H) [在 DMSO 峰下之 1 C-H 信號]。

實例 78

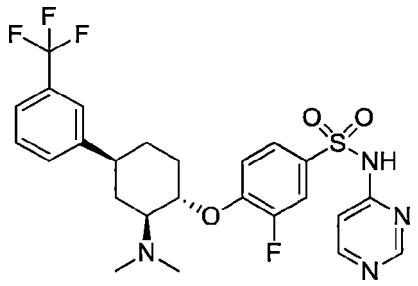


5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

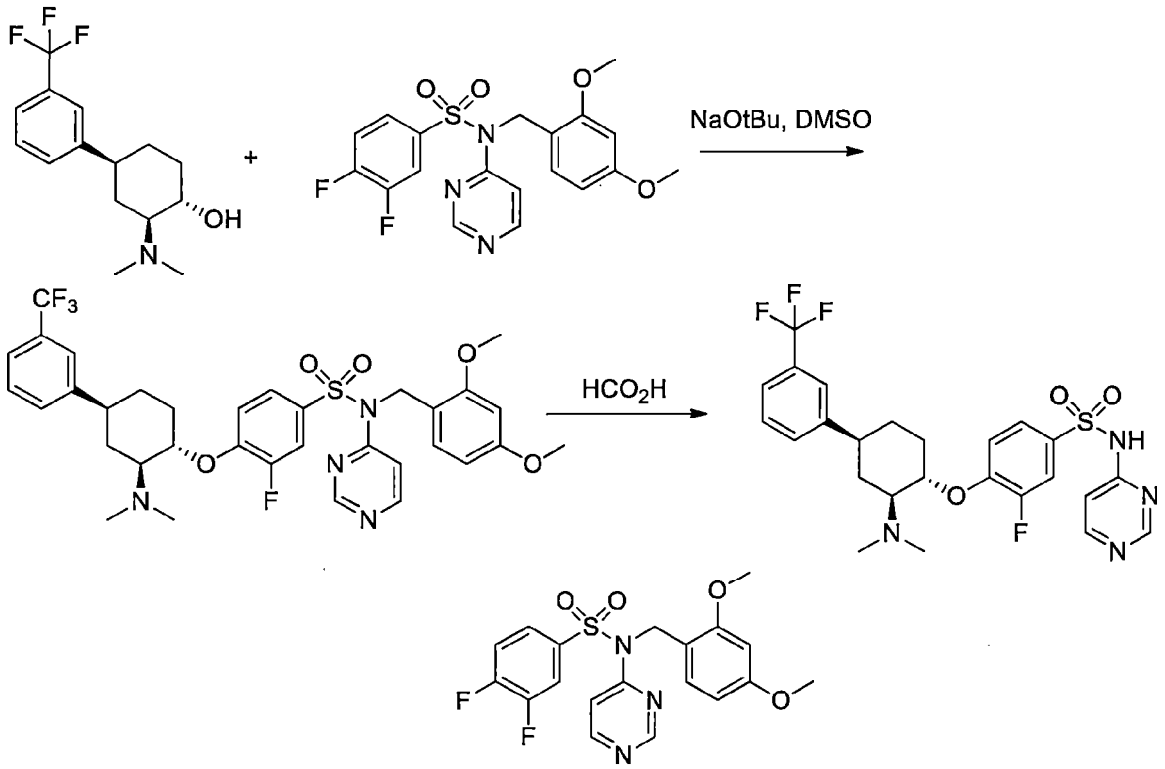
【0354】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)苯基-)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁啡-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 5-氯-4-(((1R,2R,4R)-2-(二甲基胺基)-4-(2-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺。任意分配絕對組態。LCMS (ESI) m/z: 572.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40-6.90 (br s, 1H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 6.6

Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.01 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.75 – 1.58 (m, 3H) [在 DMSO 峰下之 1 C-H 信號]

實例 79



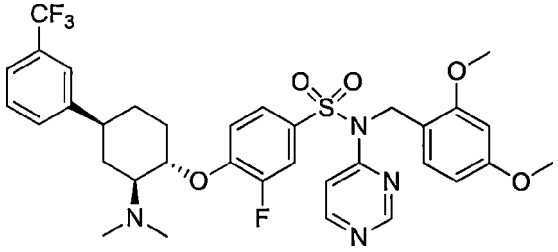
4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-3,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

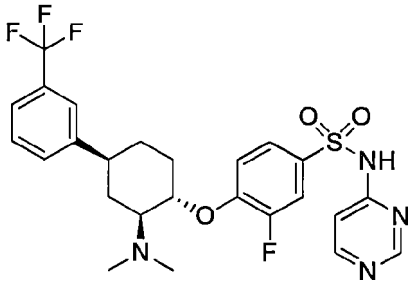
【0355】 遵循**實例 1 步驟 a** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3,4-二氟苯-1-磺醯基氯置換 5-溴-2,4-二氟苯-1-磺醯基氯，獲得呈淡黃色固體之

N-(2,4-二甲氧基苄基)-3,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 422.1 $[M+H]^+$。



b. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0356】 遵循**實例 56 步驟 a** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-3,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 5-溴-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 689.2 $[M+H]^+$。

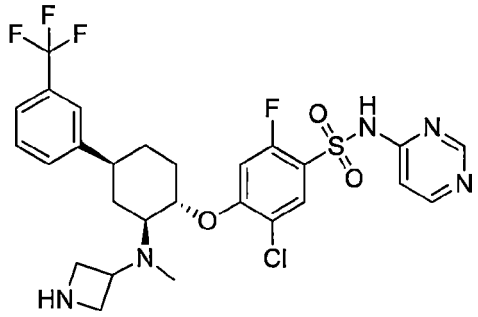


c. 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

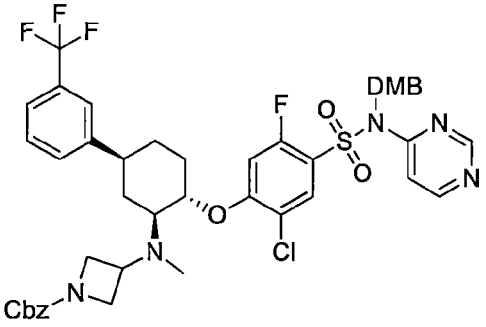
【0357】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-3-氟-N-(嘧啶

-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 538.8 $[M+H]^+$。^1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 11.82 – 10.89 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.46 (m, 6H), 7.34 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.23 – 3.16 (m, 1H), 2.83 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.99 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.83 – 1.56 (m, 3H), 1.56 – 1.39 (m, 1H)。

實例 80

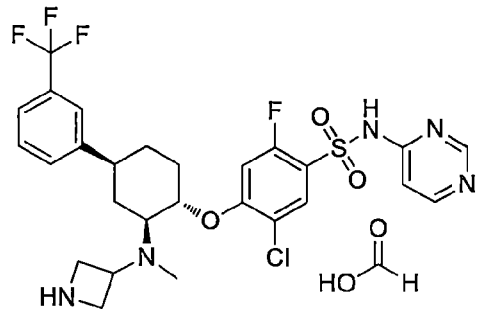


4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. 3-(((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)胺基)-吖咀-1-羧酸苄酯

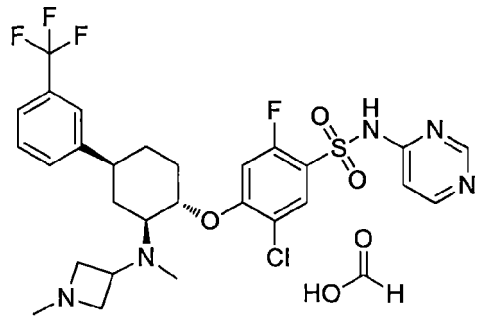
【0358】 遵循**實例 66** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3-氧代吖咀-1-羧酸苄酯置換 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 898.3 $[M+H]^+$。



b. 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0359】 遵循在**實例 42** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用3-(((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)(甲基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯置換3-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(甲基)-胺基)吖咀-1-羧酸苄酯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 4H), 7.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 2.11(m, 1H), 1.83 - 1.66 (m, 4H), 1.51 - 1.37 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 614.1 $[M+H]^+$。

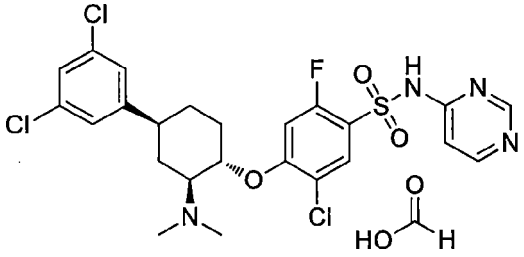
實例 81



5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-(甲基(1-甲基吖咀-3-基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0360】 遵循**實例 45** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 4H), 7.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 628.2 $[M+H]^+$。

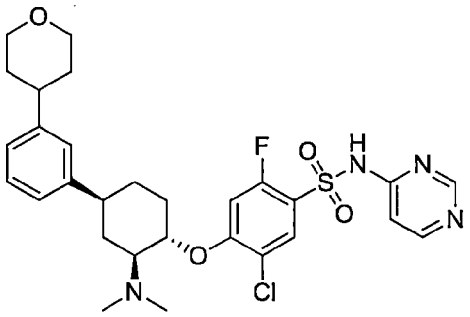
實例 82



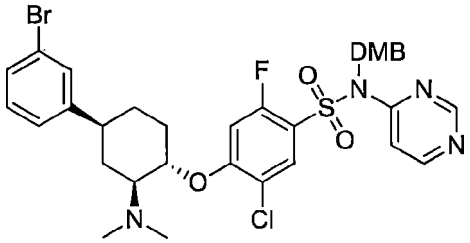
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3,5-二氯苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0361】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1,3-二氯-5-碘苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 3H), 6.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 3.43 - 3.29 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 572.8 $[M+H]^+$。

實例 83

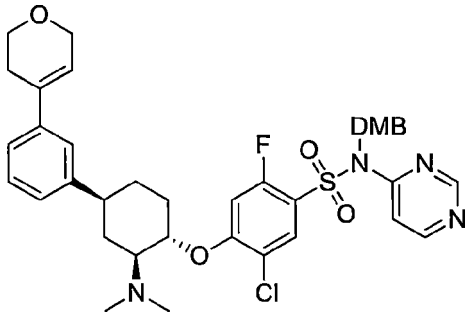


5-氯-4-(((1S,2S,4S))-2-(二甲基胺基)-4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. 4-(((1S,2S,4S)-4-(3-溴苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

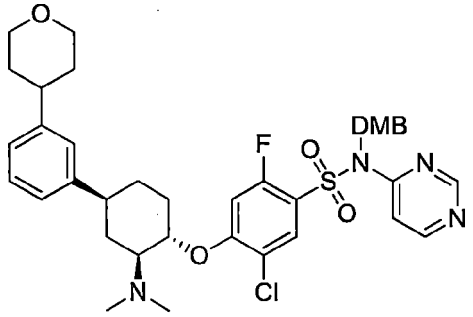
【0362】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-溴-3-碘苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 733.2 $[M+H]^+$。



b. 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基)-2-(二甲基胺基)-環己基)氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

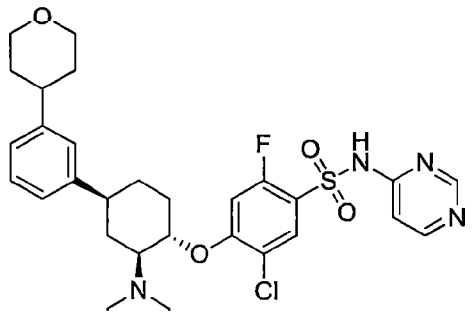
【0363】 向 4-(((1S,2S,4S)-4-(3-溴苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(90 mg，0.12 mmol)於 1,4-二

㗁烷中之溶液中添加碳酸鈉(52 mg，0.49 mmol)、2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(39 mg，0.18 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯-鈀(II)、與二氯甲烷之複合物(9 mg，0.011 mmol)。在氮氣氛下將混合物加熱至 80 °C達 16 h。冷卻至室溫之後，在真空中濃縮該反應物。添加 EtOAc (20 mL)且用鹽水(10 mL)洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物藉由製備型-TLC (EtOAc /石油醚= 1:1)純化，以得到呈淡黃色油狀之標題化合物(30 mg，33%)。LCMS (ESI) m/z: 737.3 $[M+H]^+$。



c. 5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

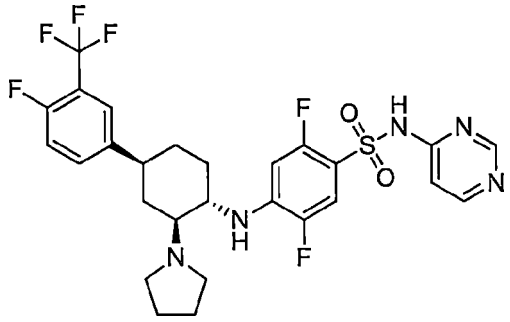
【0364】 向 5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)苯基)-2-(二甲基胺基)-環己基)氧基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(30 mg，0.04 mmol)於 MeOH (2 mL)中之溶液中添加 10% Pd/C (43 mg，0.04 mmol)。在室溫下於氫氣下攪拌混合物 16 h。將反應物過濾且在真空中濃縮以得到呈黃色油狀之標題化合物(20mg，粗品)，其無需進一步純化。LCMS (ESI) m/z: 739.2 $[M+H]^+$。



d. 5-氯-4-(((1S,2S,4S))-2-(二甲基胺基)-4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)-環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0365】 將5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)苯基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(30 mg，0.04 mmol)及甲酸(1 mL)之混合物在室溫下攪拌 2 h。在真空中濃縮混合物。將粗殘餘物藉由反相層析(乙腈 19%-39% / 水中之 0.225%甲酸)純化，以得到呈白色固體之標題化合物(2.2 mg，9%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 6.67 - 6.65 (m, 1H), 4.86 - 4.85 (m, 1H), 3.96 - 3.93 (m, 2H), 3.44 - 3.42 (m, 4H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.57 (s, 6H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 5H), 1.56 - 1.40 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 589.3 $[M+H]^+$。

實例 84

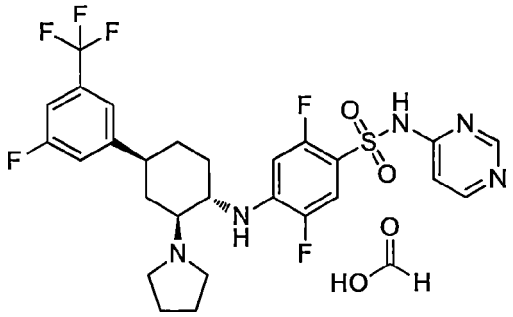


2,5-二氟-4-(((1S,2S,4S)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)環己基)-胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0366】 遵循**實例 50** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮置換 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 6.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.12 - 6.04 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.12 - 2.76 (m, 6H), 2.12

- 2.02 (m, 2H), 1.83 - 1.63 (s, 7H), 1.49 - 1.37 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 600.0 $[M+H]^+$。

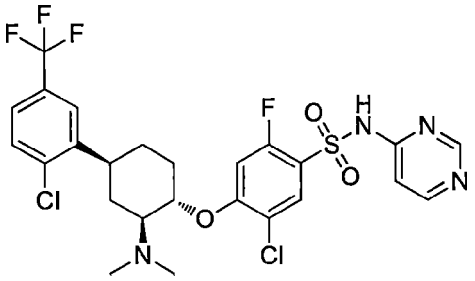
實例 85



2,5-二氟-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)環己基)-胺基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0367】 遵循**實例 50** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(3-氟-5-(三氟甲基)-苯基)乙酮置換 1-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酮，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 3H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.80 - 6.62 (m, 2H), 6.23 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 7H), 1.47 - 1.35 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 600.0 $[M+H]^+$。

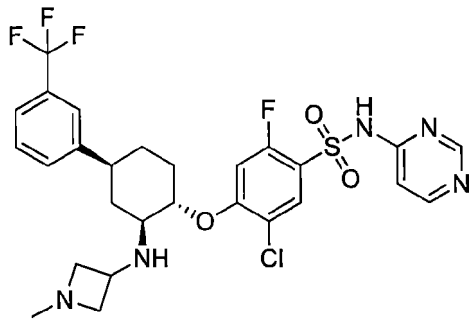
實例 86



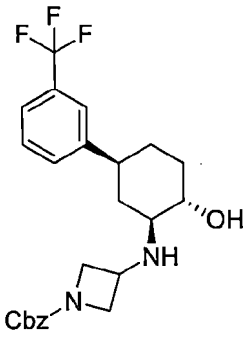
5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)-環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0368】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-氯-2-碘-4-(三氟甲基)苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.59 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.54 - 1.50 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 606.9 $[M+H]^+$。

實例 87

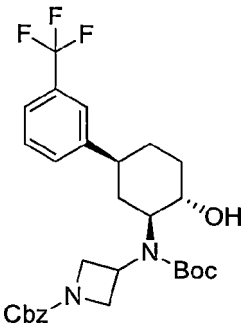


5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((1-甲基吖咀-3-基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



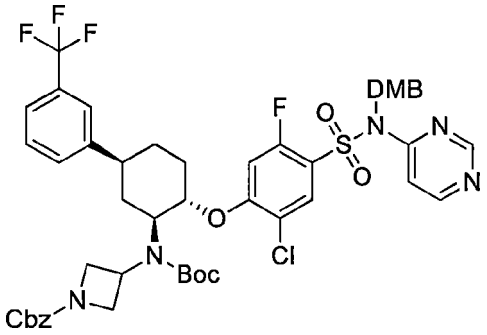
a. 3-(((1S,2S,5S)-2-羥基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)吖咀-1-羧酸苄酯

【0369】 遵循**實例 66** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3-氧代吖咀-1-羧酸苄酯置換 2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)乙醛，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 449.2 $[M+H]^+$。



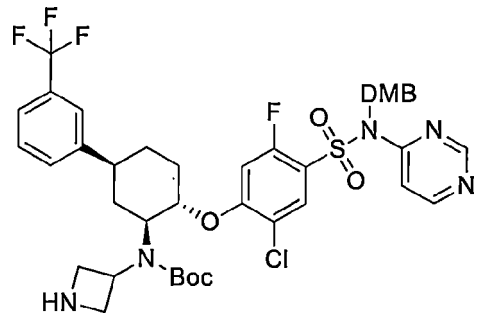
b. 3-((第三丁氧基羰基)((1S,2S,5S)-2-羥基-5-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯

【0370】 遵循**實例 63** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用3-(((1S,2S,5S)-2-羥基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯置換(1S,2S,5S)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己胺，獲得呈無色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 571.3 $[M+Na]^+$。



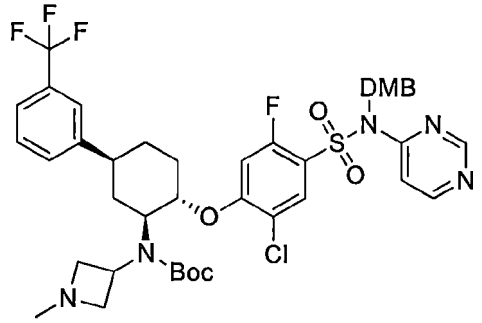
c. 3-((第三丁氧基羰基)((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-吖咀-1-羧酸苄酯

【0371】 遵循**實例 48 中**所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3-((第三丁氧基羰基)((1S,2S,5S)-2-羥基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-胺基)吖咀-1-羧酸苄酯及 5-氯-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-2,4-二氟-N-嘧啶-4-基-苯磺醯胺置換(1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己醇 and N-(2,4-二甲氧基苄基)-2,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 984.3 $[M+H]^+$。



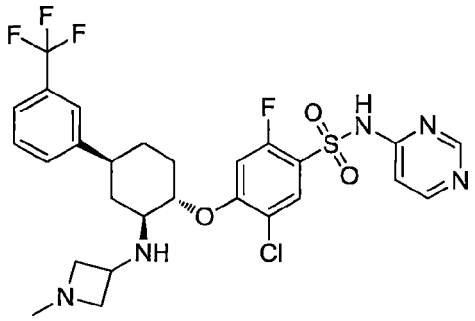
d. 吖咀-3-基((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基甲酸第三丁酯

【0372】 遵循在**實例 42** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3-((第三丁氧基羰基)((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯置換 3-(((1S,2S,5S)-2-((2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯基)胺基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)-(甲基)胺基)吖咀-1-羧酸苄酯，獲得呈棕色固體之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 872.3 $[M+Na]^+$。



e. ((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(1-甲基吖咀-3-基)胺基甲酸第三丁酯

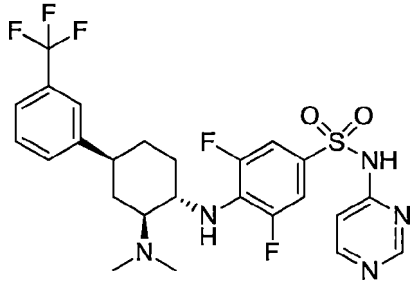
【0373】 遵循**實例 45** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用吖咀-3-基((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基甲酸第三丁酯置換 4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈淡黃色油狀之標題化合物。LCMS (ESI) m/z: 864.3 $[M+H]^+$。



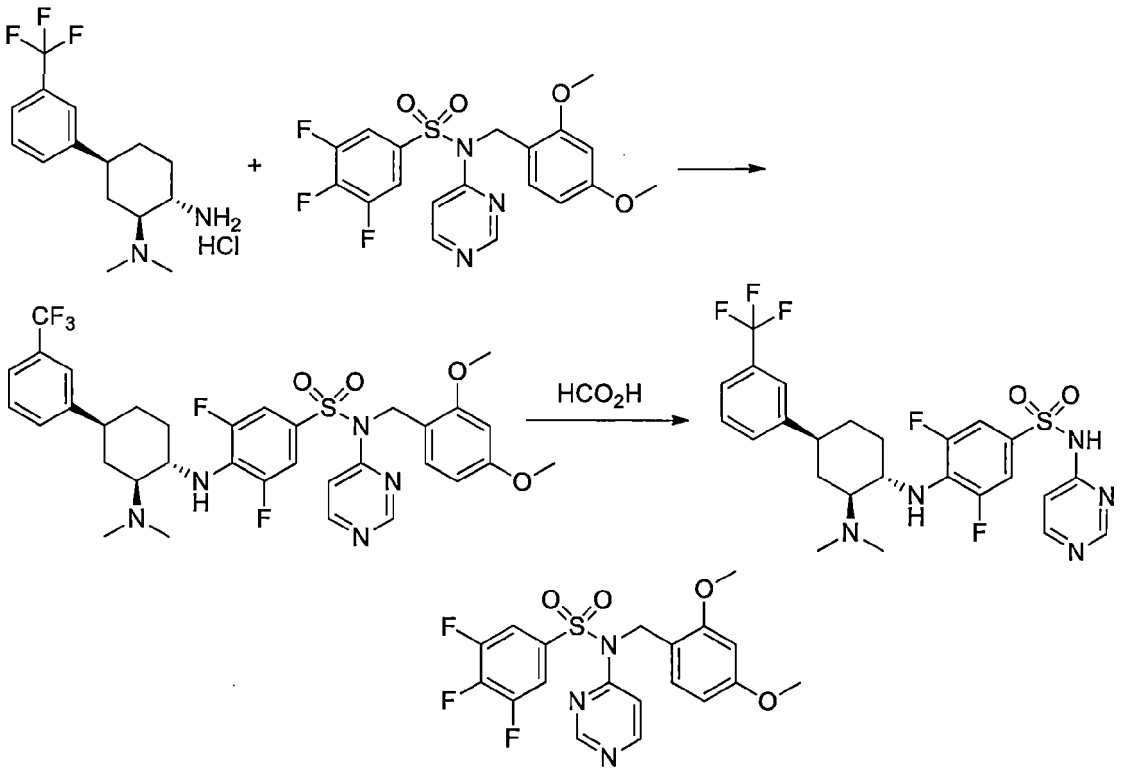
f. 5-氯-2-氟-4-(((1S,2S,4S)-2-((1-甲基吖咀-3-基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)氧基)-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0374】 遵循**實例 42** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用((1S,2S,5S)-2-(2-氯-4-(N-(2,4-二甲氧基苄基)-N-(嘧啶-4-基)胺磺醯基)-5-氟苯氧基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)(1-甲基吖咀-3-基)胺基甲酸第三丁酯置換4-(((1S,2S,4S)-2-(吖咀-3-基(甲基)胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-5-氯-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 4H), 7.25 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.32 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 614.0 $[M+H]^+$。

實例 88

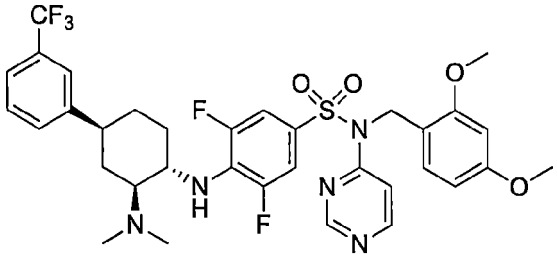


4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺



a. N-(2,4-二甲氧基苄基)-3,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

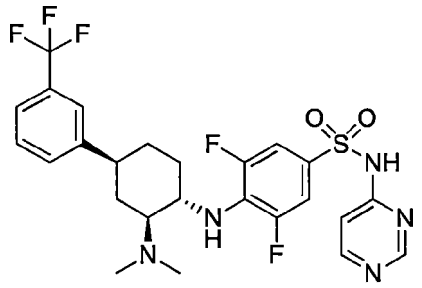
【0375】 遵循**實例 1 步驟 1** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用3,4,5-三氟苯-1-磺醯基氯置換 5-溴-2,4-二氟苯-1-磺醯基氯，獲得呈淡黃色固體之N-(2,4-二甲氧基苄基)-3,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 440.1 $[M+H]^+$。



b. N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-3,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0376】 向來自**實例 1** 之(1S,2S,5S)-N^1,N^1-二甲基-5-(3-(三氟甲基)苯基)環己烷-1,2-二胺鹽酸鹽(35 mg，0.1 mmol)於 DMSO (0.5 mL)中之溶液中添加 N-(2,4-二甲氧基-苄基)-3,4,5-三氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(67 mg，0.15 mmol)及碳酸銫

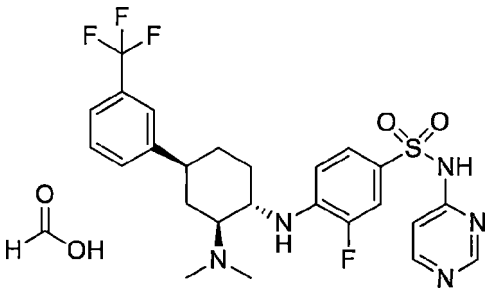
(142 mg，0.43 mmol)。在室溫下攪拌反應物 18 小時，接著藉由 C18 反相快速管柱層析(55% - 85% MeCN/10 mM 碳酸氫銨水溶液，pH = 10)直接純化。將適當溶離份合併且凍乾以提供 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺(30 mg，39%產率)。LCMS (ESI) m/z: 706.1 $[M+H]^+$。



c. 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0377】 遵循在**實例 1 步驟 s** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-3,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺置換 N-(2,4-二甲氧基苄基)-4-((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)-6-氟-3-氧代-N-(嘧啶-4-基)-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-磺醯胺，獲得呈白色固體之 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基-l 胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-環己基)胺基)-3,5-二氟-N-(嘧啶-4-基)苯-磺醯胺。LCMS (ESI) m/z: 555.9 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 6.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 2.79 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 1.75 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.62 (qd, J = 12.7, 2.6 Hz, 1H), 1.53 – 1.38 (m, 1H)。

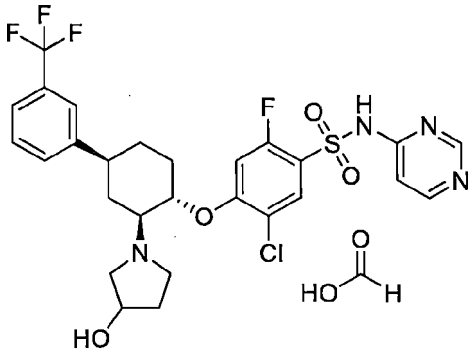
實例 89



4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯

【0378】 遵循**實例 88** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 3,4-二氟苯-1-磺醯基氯置換 3,4,5-三氟苯-1-磺醯基氯，獲得呈白色固體之 4-(((1S,2S,4S)-2-(二甲基胺基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)環己基)胺基)-3-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺甲酸酯。LCMS (ESI) m/z: 537.8 $[M+H]^+$。^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 11.7, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.19 (dd, J = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 2.04 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.83 – 1.59 (m, 3H), 1.36 (qd, J = 12.3, 3.8 Hz, 1H)。

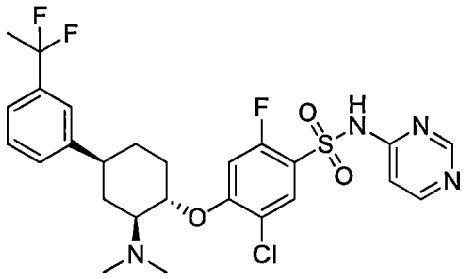
實例 90



5-氯-2-氟-N-(嘧啶-4-基)-4-(((1S,2S,4S)-2-(吡咯啶-1-基)-4-(3-(三氟甲基)-苯基)環己基)氧基)苯磺醯胺甲酸酯

【0379】 遵循**實例 60** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用第三丁基((1,4-二溴丁烷-2-基)氧基)二甲基矽烷置換 1,4-二溴丁烷，獲得呈非鏡像異構物混合物形式且呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.29 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.08 - 2.81 (m, 4H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.84 - 1.63 (m, 4H), 1.58 - 1.41 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/z: 615.2 $[M+H]^+$。

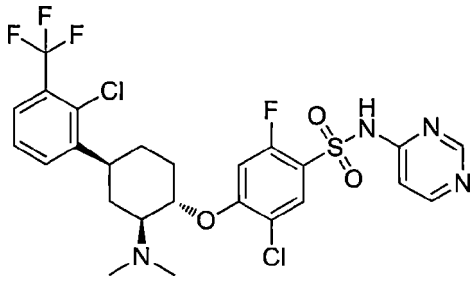
實例 91



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苯基)-2-(二甲基胺基)環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0380】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 1-(1,1-二氟乙基)-3-碘苯置換 1,4-二氯-2-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 4H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.94 (m, 1H), 3.35 - 3.36 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.97 (t, J= 18.8 Hz, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z: 569.0 $[M+H]^+$。

實例 92



5-氯-4-(((1S,2S,4S)-4-(2-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(二甲基胺基)-環己基)氧基)-2-氟-N-(嘧啶-4-基)苯磺醯胺

【0381】 遵循**實例 65** 中所述之程序且按要求做出非關鍵性變化以用 2-氯-2-碘-3-(三氟甲基)苯置換 1,4-二氯-1-碘苯，獲得呈白色固體之標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.40 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.52 (m, 4H)。LCMS (ESI) m/z: 606.9 $[M+H]^+$。

【0382】 儘管自由鹼或特定鹽形式之製備可在以上實例中說明，但應理解自由鹼及其酸或鹼鹽形式可使用標準技術相互轉變

實例 93A. 結合至自異源表現 hNav1.7 及 β1 亞基之細胞分離的膜之氚化化合物

【0383】 含有經重組表現之鈉通道之膜之製備：在冰上解凍經冷凍之重組細胞團，且以冰冷 50 mM Tris HCl pH 7.4 緩衝液稀釋至細胞團重量之 4 倍。使用電動玻璃杜恩斯均質機在冰上均質化細胞懸浮液。將均質物以冰冷 50 mM Tris HCl pH 7.4 緩衝液進一步稀釋 8.4 倍且接著在 200 x g 下在 4°C下離心 15 分鐘。收集上清液且在 10000 x g 下在 4°C下離心 50 分鐘。接著將團塊重懸浮於含有 1% v/v 蛋白酶抑制劑(Calbiochem)之 100 mM NaCl、20 mM Tris HCl pH 7.4 緩衝液中且在冰上再均質化。接著通過配備 26 號針之注射器加工均質化膜。藉由 Bradford 測定判定蛋白質濃度且將膜存儲於-80°C下。

【0384】 **放射性配體結合研究：**飽和實驗. 將具有甲基之競爭性 NaV1.7 抑制劑氚化。結合三個氚，代替甲基氫，以生成[^{3}H]化合物。在 5 mL 硼矽玻璃測驗管中在室溫下執行此放射性配體之結合。藉由將膜添加至含有 0.01% w/v 牛血清白蛋白(BSA)之 100 mM NaCl、20 mM Tris HCl pH 7.4 緩衝液中之逐漸增加濃度之[^{3}H]化合物中 18h 來引發結合。在 1 μM 未標記化合物存在下判定非特異性結合。在 18h 後，通過預先浸泡於 0.5% w/v 聚乙烯亞胺中之 GF/C 玻璃纖維過濾器過濾反應物。將過濾器用含有 0.25% BSA 之 15 mL 冰冷 100 mM NaCl、20 mM Tris HCl pH7.4 緩衝液洗滌以分離結合配體與自由配體。藉由液體閃爍計數定量結合至過濾器之[^{3}H]化合物。

【0385】 **競爭性結合實驗：**在 96 孔聚乙烯板中在室溫下執行結合反應 18h。在 360 μL 中，將膜與 100 pM [^{3}H]化合物及逐漸增加濃度之測驗化合物一起溫育。在 1 μM 未標記化合物存在下定義非特異性結合。通過用 0.5%聚乙烯亞胺預先浸泡之 96 孔玻璃纖維/C 過濾板轉移且過濾反應物。將所過濾之反應物用含有 0.25% BSA 之 200 μL 冰冷緩衝液洗滌 5 次。藉由液體閃爍計數判定結合放射性。

【0386】 資料分析：對於飽和實驗，自總結合減去非特異性結合以提供特異性結合且根據 pmol 結合配體/mg 蛋白質重新計算該等值。構建飽和曲線且使用單一位點配體結合模型計算解離常數：Beq=(Bmax*X)/(X+Kd)，其中 Beq 為平衡時結合之配體之量，Bmax 為最大受體密度，Kd 為配體解離常數，且 X 為自由配體濃度。對於競爭性研究，判定抑制百分比且使用 4 參數邏輯模型(%抑制=(A+((B-A)/(1+((x/C)^D))))使用 XL 擬合計算 IC_{50} 值，其中 A 及 B 各別為最大及最小抑制，C 為 IC_{50} 濃度且 D 為(Hill)斜度。

實例 93B. 結合至自異源表現 hNav1.7 及 β1 亞基之細胞分離的膜之氚化化合物

【0387】 **含有經重組表現之鈉通道之膜之製備：**遵循實例 93A 中所述之程序且按要求做出修改以：在 100000 x g 下而非 10000 x g 下離心上清液；將團塊重懸浮於含有 0.01% BSA 及 100 mM NaCl、20 mM Tris HCl pH 7.4 緩衝液及 1% v/v 蛋白酶抑制劑之緩衝液中；且將膜以單次使用等分試樣而非合併試樣保存於 -80°C下。

【0388】 **放射性配體結合研究：飽和實驗：**遵循實例 93A 中所述之程序且按要求做出修改以溫育[3H]化合物 3 小時而非 18 小時。

【0389】 **競爭性結合實驗：**遵循實例 93A 中所述之程序且按要求做出修改以：在室溫下執行結合實驗 3 小時而非 18 小時；使用 240 uL 溶液及 300 pM [3H]化合物而非 360 uL 及 100 pM [3H]化合物；及將經過濾反應物洗滌 2 次而非 5 次。

【0390】 **資料分析：**遵循實例 243A 中所述之程序。

實例 93C. 電生理學測定(EP) (活體外測定)

【0391】 膜片電壓箝在電生理學上允許直接量測及定量電壓門控鈉通道(NaV's)之阻斷且允許判定阻斷之時間及電壓依賴性，這已解釋為與鈉通道之靜息、開放及滅活狀態之不同結合(Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69: 497-515)。

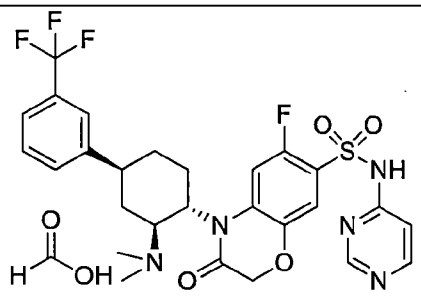
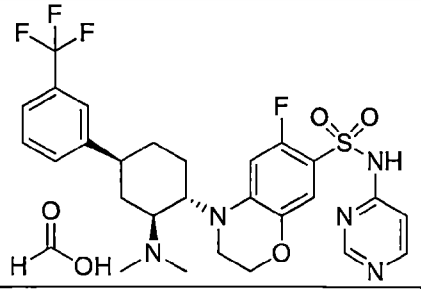
【0392】 對代表性化合物使用異源表現 Nav1.7 或 Nav1.5 通道之細胞執行以下電壓箝電生理研究。各別在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞及 CHL (中國倉鼠肺)細胞中穩定表現 Nav1.7 (NM_002977)及 Nav1.5 (AC137587)之 cDNA。在全細胞組態中使用 384PE (NanIon Technologies, Germany)量測鈉電流。使用具有定製耐介質性及單孔模式之 1NPC®-384 晶片。內部溶液由以下項組成(以 mM 計)：110 CsCl、10 CsCl、20 EGTA、及 10 Hepes (pH 經調節至 7.2)；且外部溶液含有(以 mM 計)：60 NMDG、80 NaCl、4 KCl、1 $MgCl_2$、2 $CaCl_2$、2 D-葡萄糖一水合物、10 Hepes (將 pH 以 NaOH 調節至 7.4)。

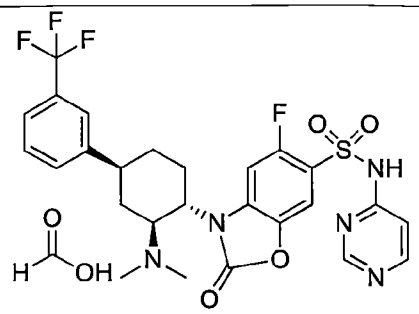
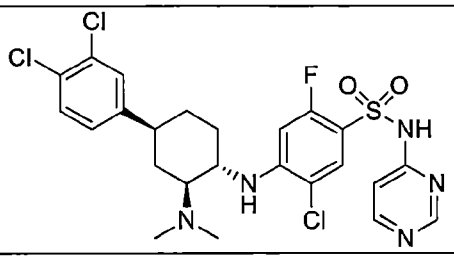
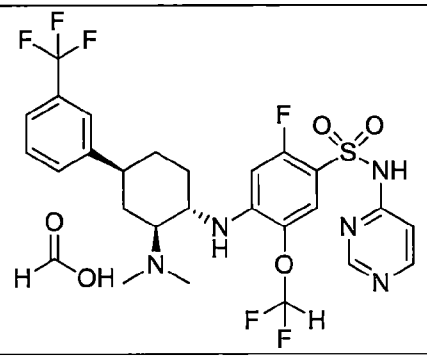
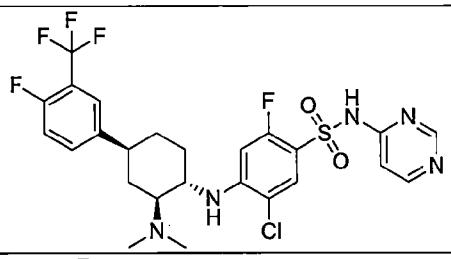
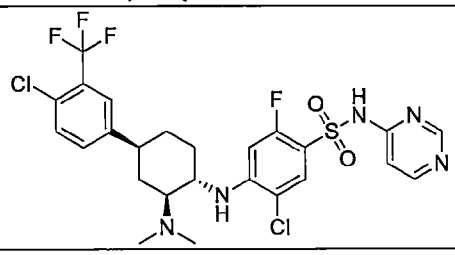
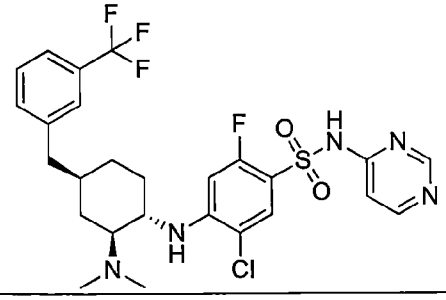
【0393】 在系統沖洗後，將測驗化合物溶解於含有 0.1% Pluronic F-127 之外部溶液中。將晶片移動到量測頭中且該儀器用外部及內部溶液準備晶片。將 10μl 細胞自細胞庫添加至晶片且施加-50 毫巴之負壓以形成密封。在以密封增強溶液處理且以外部溶液洗脫之後，施加-250 毫巴負壓 1 秒，以實現全細胞組態，接著以外部溶液進行三次洗滌步驟。將 20μl 化合物添加至每孔中之 40μl 中(化合物之 1:3 稀釋)，且在混合後，去除 20μl，因此體積保持在 40 ul 下。在約 13 分鐘記錄後，添加 20μl/孔 2 uM TTX 或 333 uM 丁卡因(對於 Nav1.5)以實現完全阻斷。

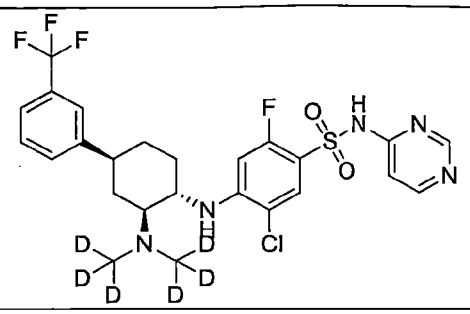
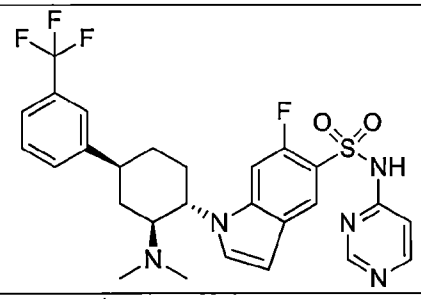
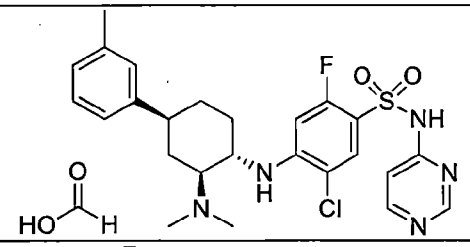
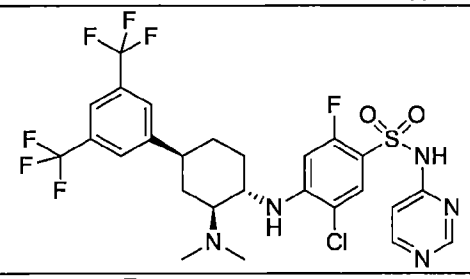
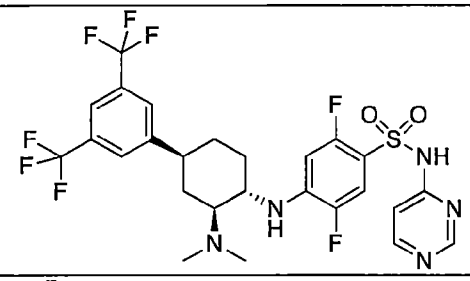
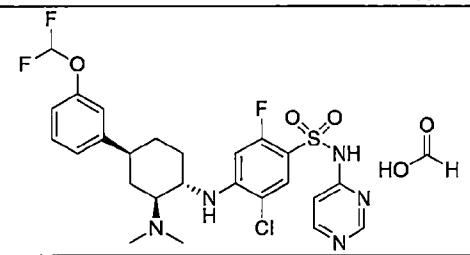
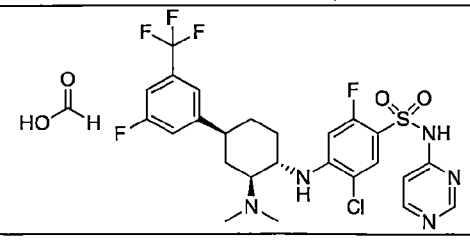
【0394】 對於電壓方案，在完整實驗期間施加-50 mV 之保持電勢。將去極化步驟施加至-10mV 10ms，隨後將超極化步驟施加至-150 mV 20 ms 以允許通道自不活化回復。第二去極化步驟自-150mV 至-10mV 施加 10ms，其中量測電流以獲得化合物之阻斷作用。基於 7.5 分鐘化合物溫育判定抑制。

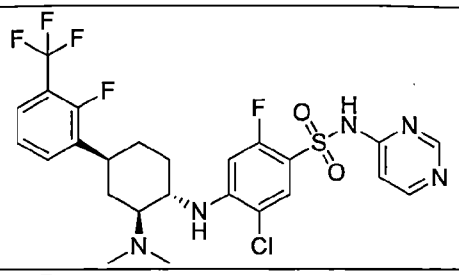
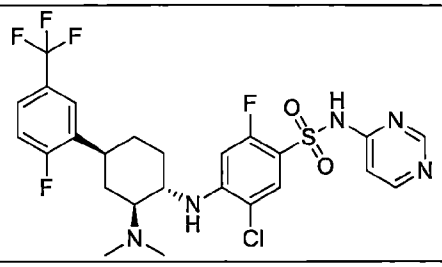
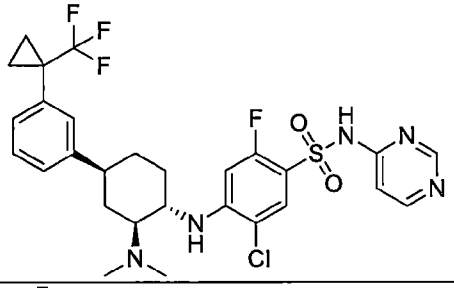
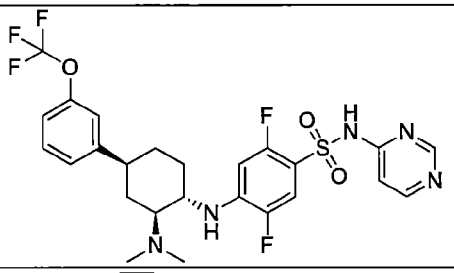
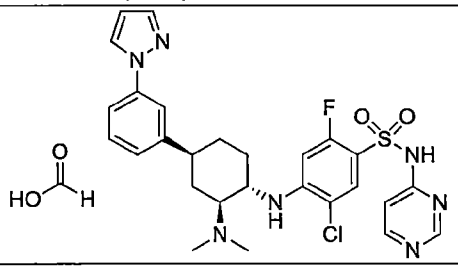
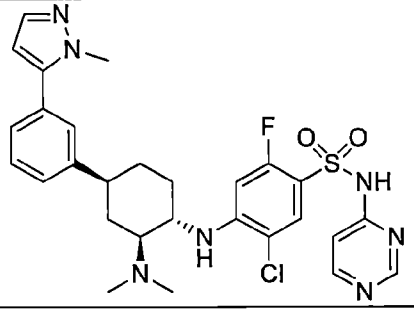
代表性化合物之資料提供於表 1 中。

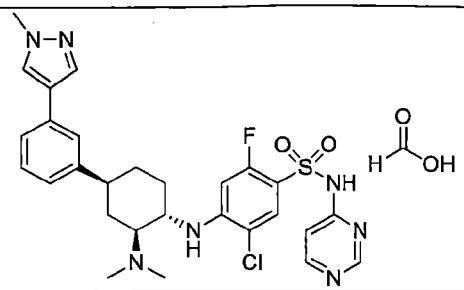
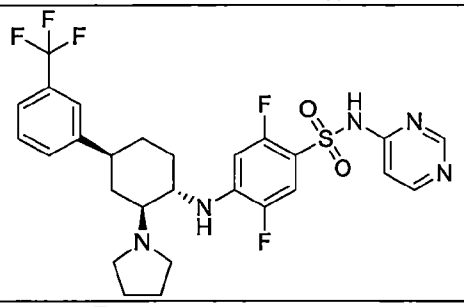
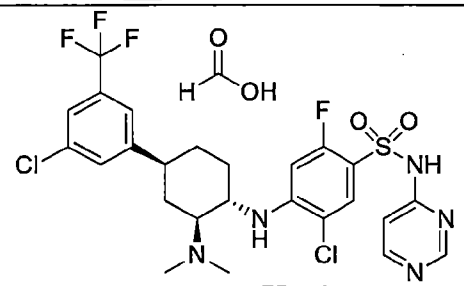
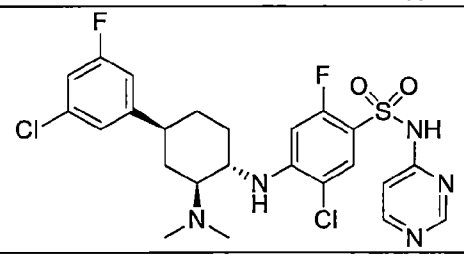
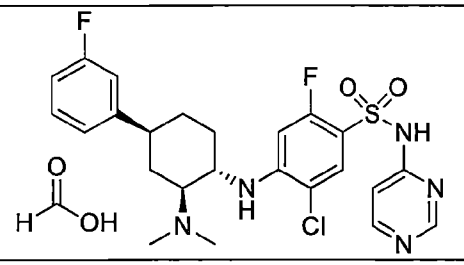
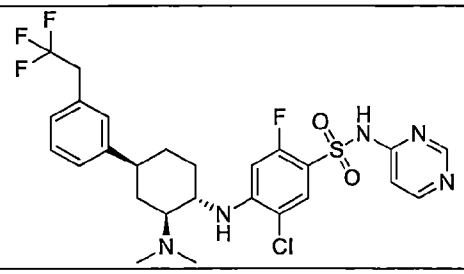
表 1

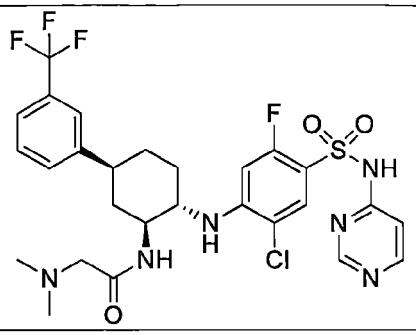
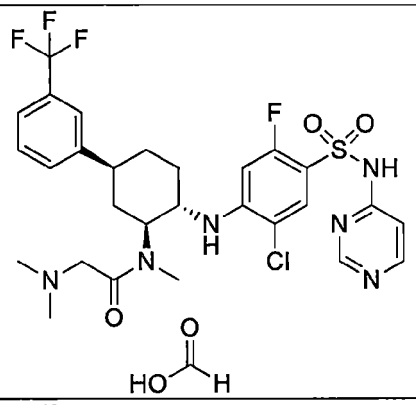
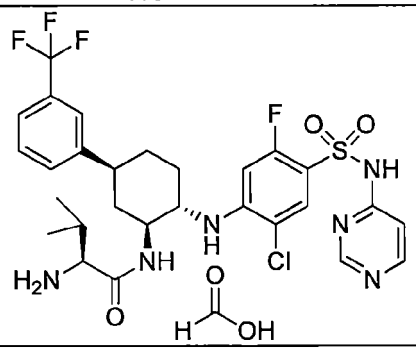
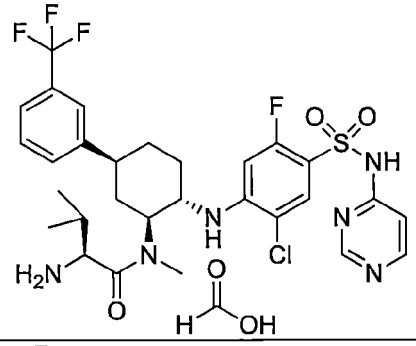
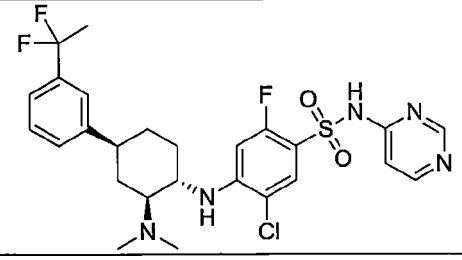
實例	結構	Nav1.7 LBA EVO IC_{50} (uM)	EP_SP hNav1.7 EVO IC50 (uM)
1		0.0188	0.00313
2		6.86E-4	0.00101

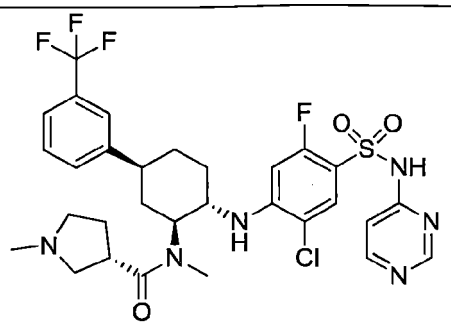
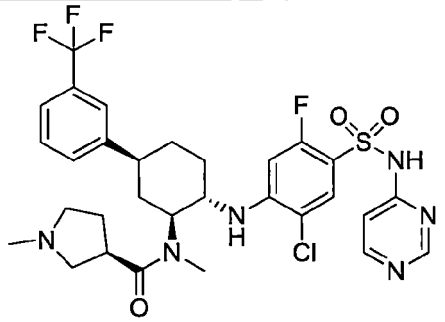
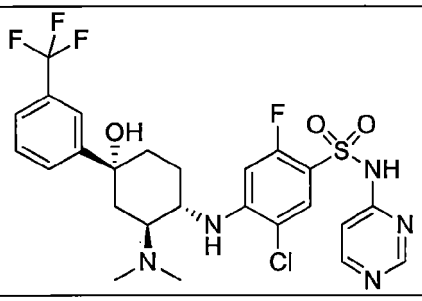
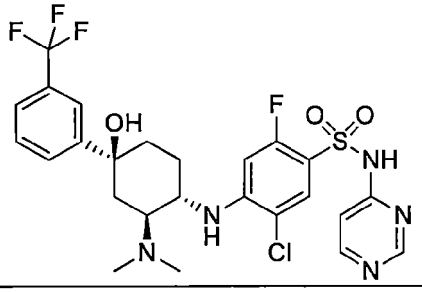
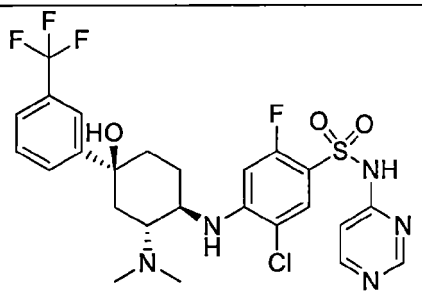
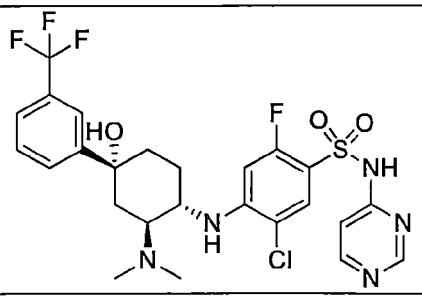
3		0.0831	0.0262
4		0.0012	0.000305
5		0.00137	0.000519
6		7.91E-4	0.000765
7		5.2E-4	0.000327
8		0.00645	0.000991

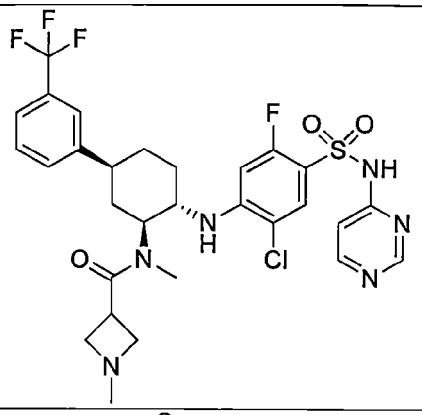
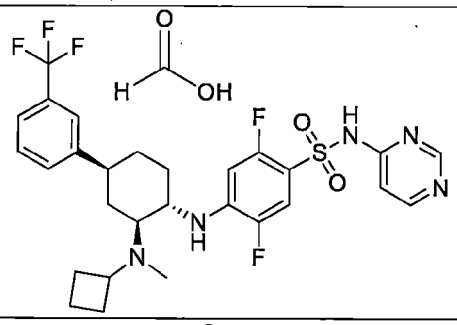
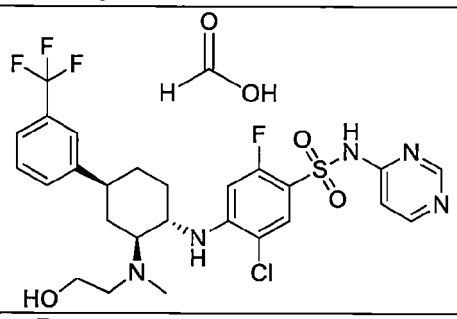
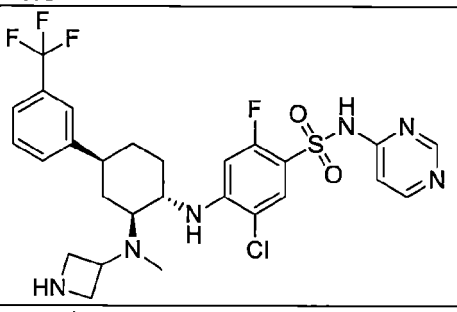
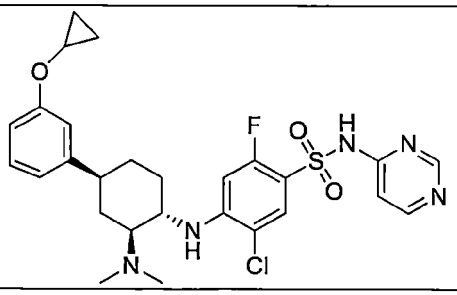
9		6.81E-4	0.000694
10		0.0258	0.00274
11		0.00757	0.00164
12		4.73E-4	0.000531
13		0.00136	0.000652
14		0.00464	0.00163
15		8.86E-4	0.00061

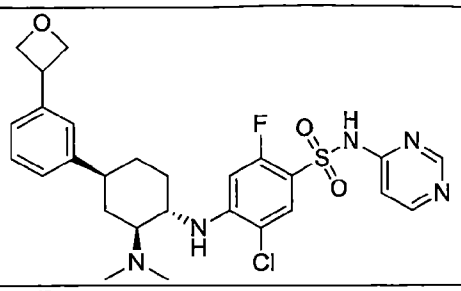
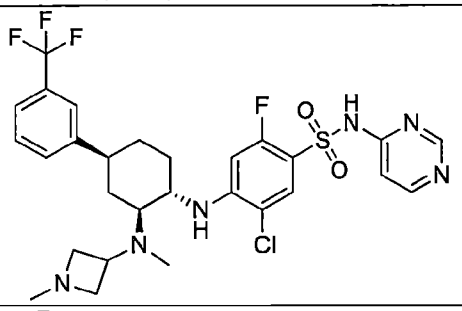
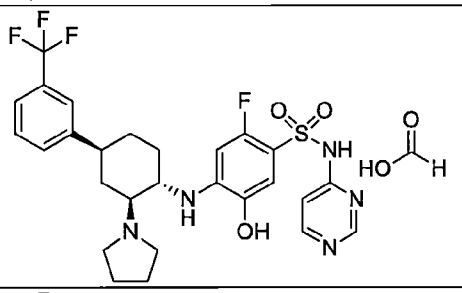
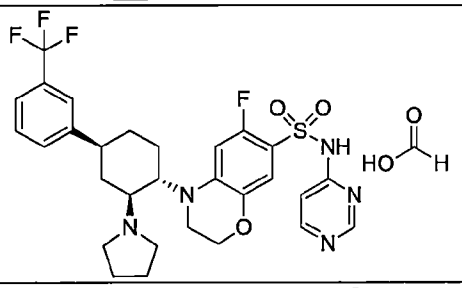
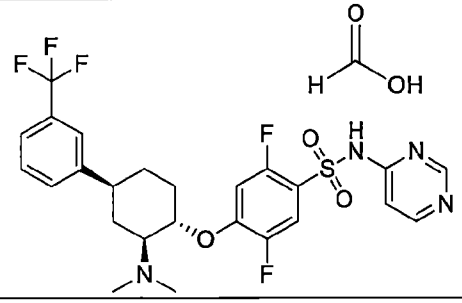
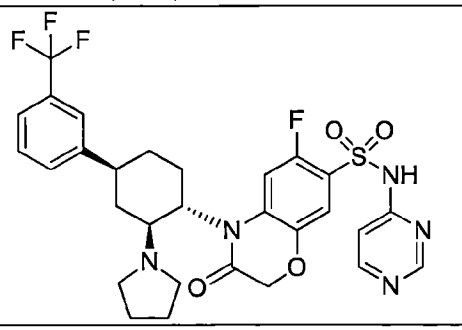
16		0.0012	0.000923
17		0.00103	0.00155
18		6.7E-4	0.000263
19		0.00136	0.000673
20		0.00943	0.00738
21		0.0129	0.00803

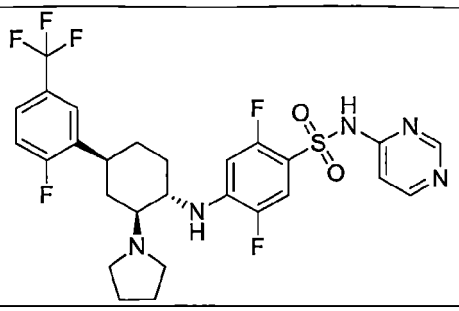
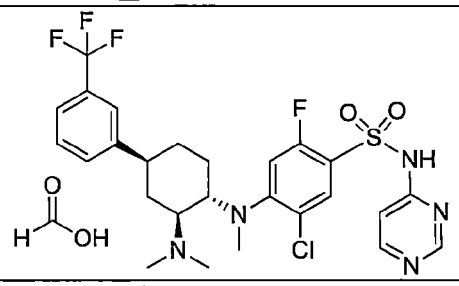
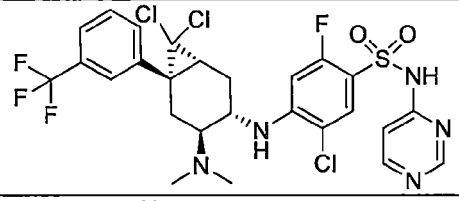
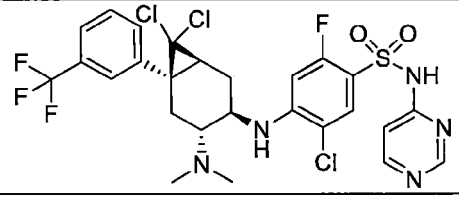
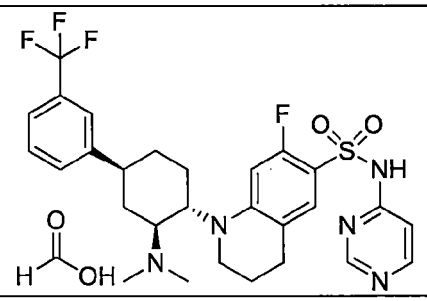
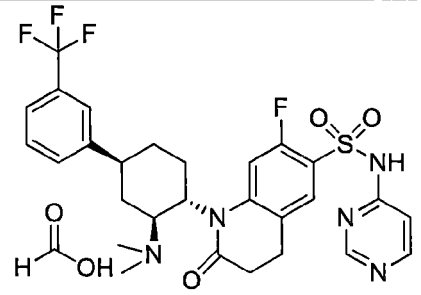
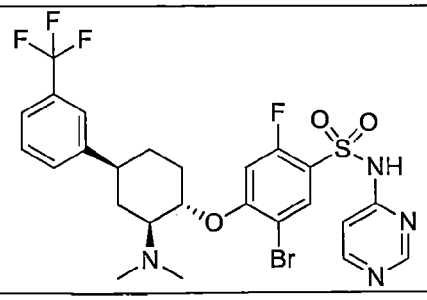
22		0.0212	0.0194
23		0.00121	0.00163
24		5.83E-4	0.000383
25		0.00302	0.00231
26		0.0118	0.00297
27		0.00122	0.00133

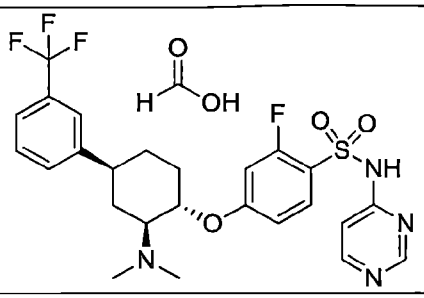
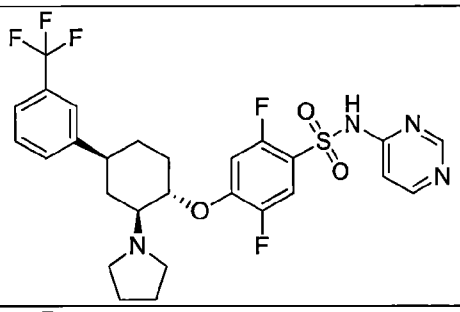
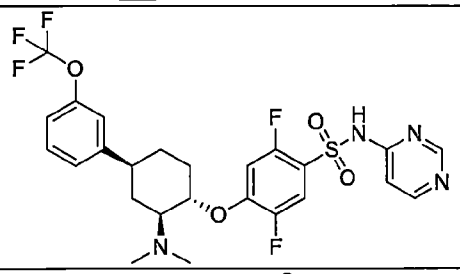
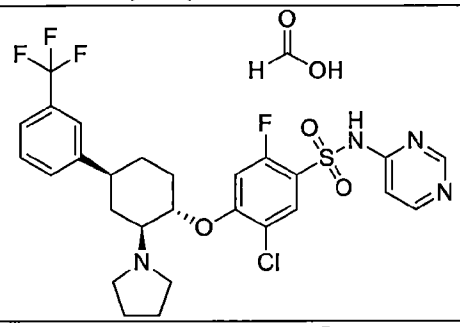
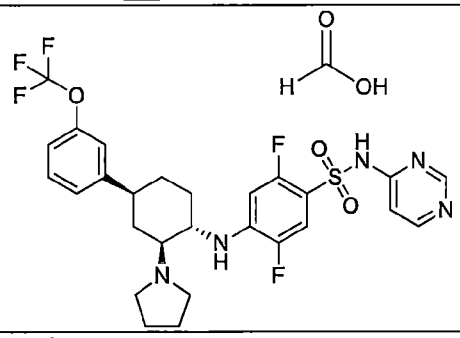
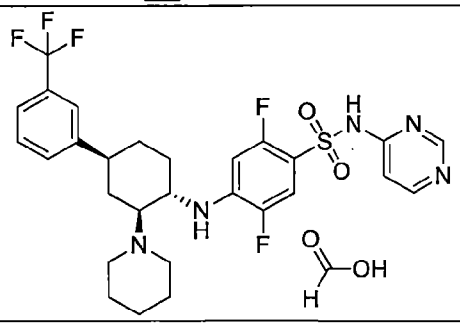
28		0.084	0.0363
29		0.00356	0.00225
30		0.0375	0.0284
31		0.00278	0.000462
32		0.00204	0.0016

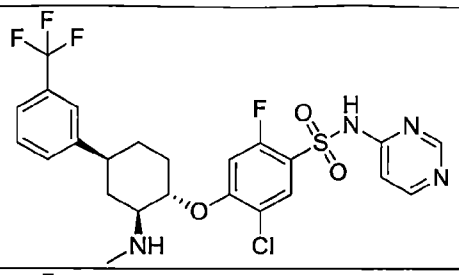
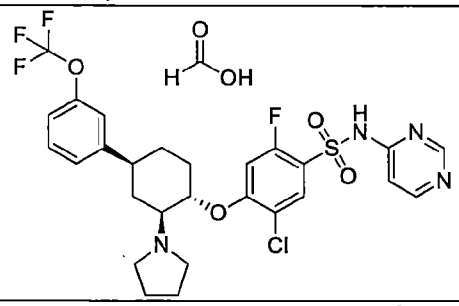
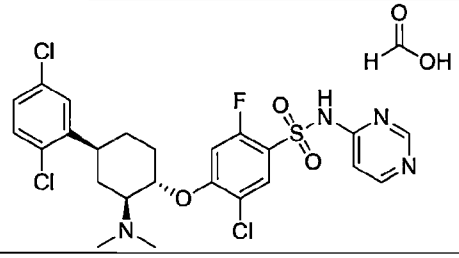
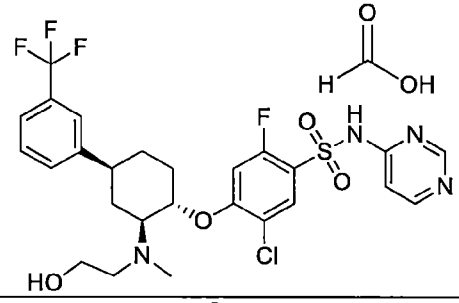
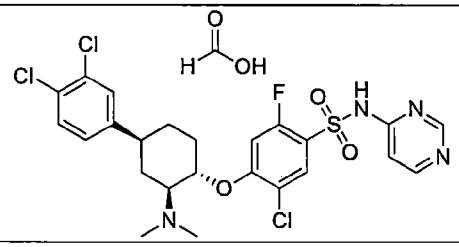
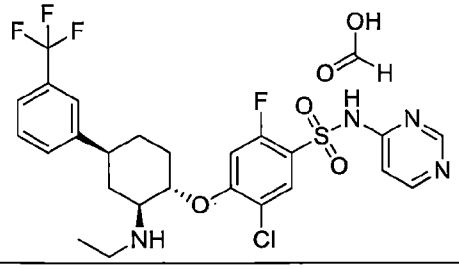
33		0.00245	0.000629
34		0.0026	0.000672
35		0.00395	0.00192
36		0.309	0.144
37		2.0	0.371
38		2.0	9.44

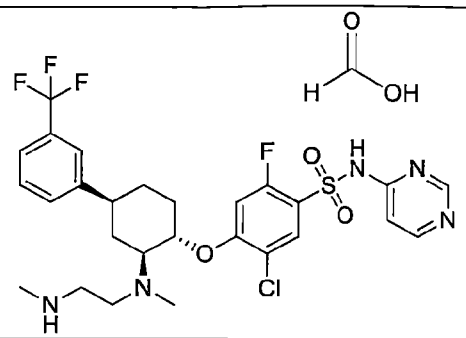
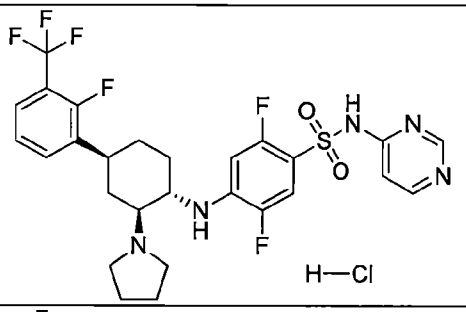
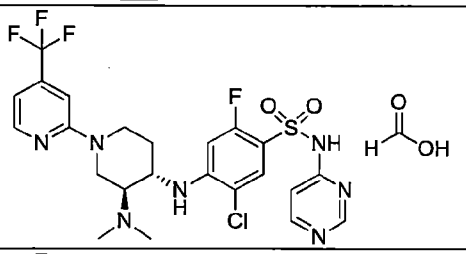
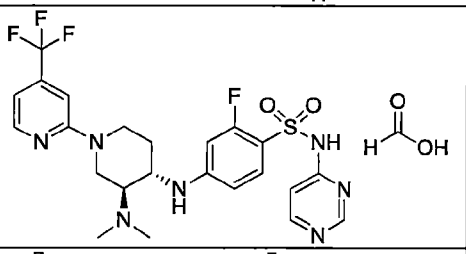
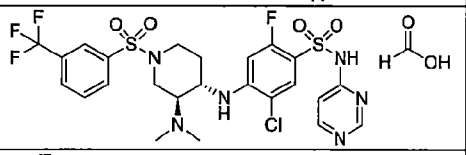
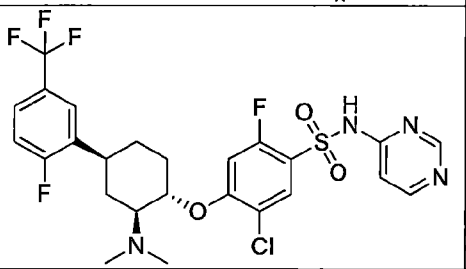
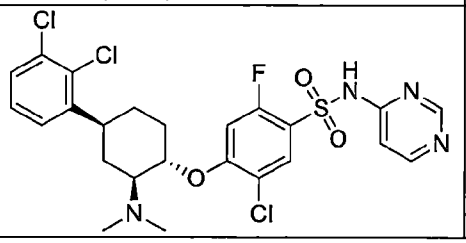
39		0.00207	0.00083
40		0.00803	0.000905
41		6.23E-4	0.000534
42		6.57E-4	0.000141
43		0.007	0.00112

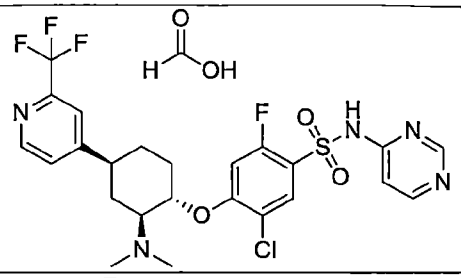
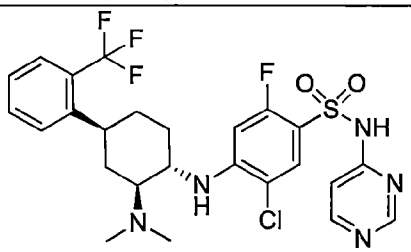
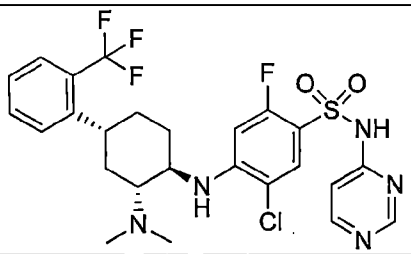
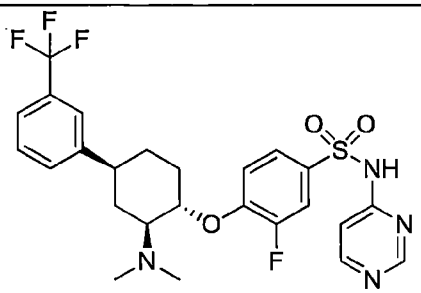
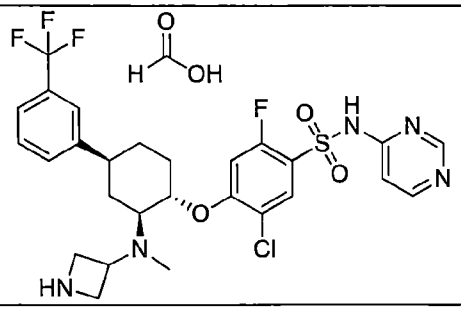
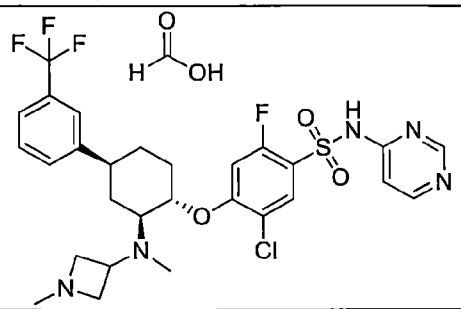
44		0.0458	0.00911
45		3.99E-4	0.000241
46		0.0245	0.0019
47		7.94E-4	0.00116
48		0.0377	0.00334
49		0.0236	0.00273

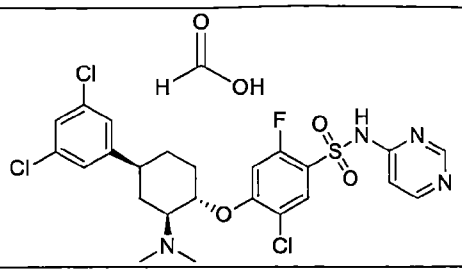
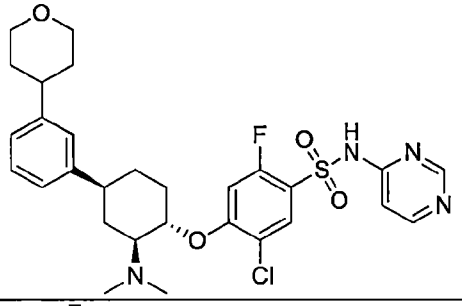
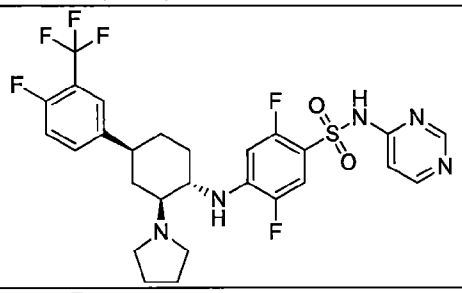
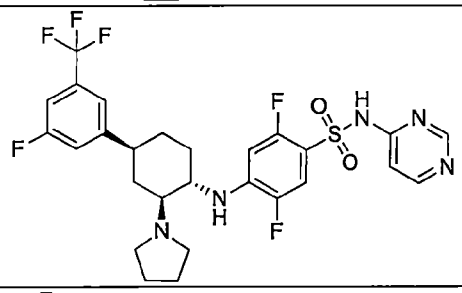
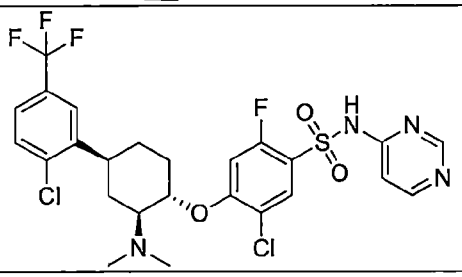
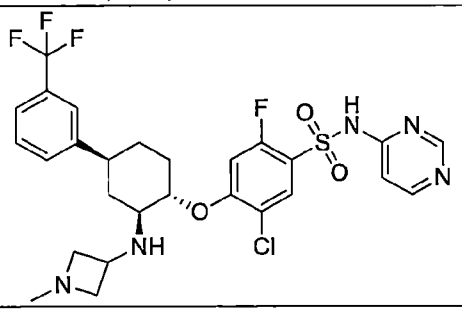
50		0.00388	0.00121
51		0.169	0.00465
52		2.0	0.496
53		0.0462	0.00186
54		6.04E-4	0.00141
55		0.00673	0.00268
56		0.00192	0.000528

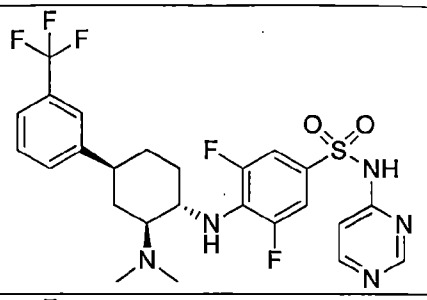
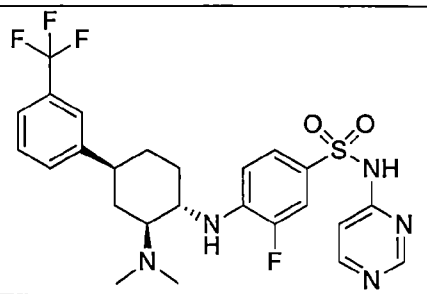
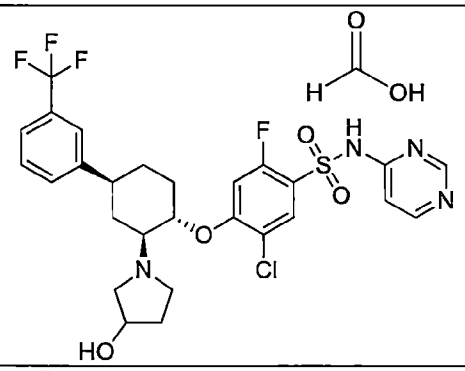
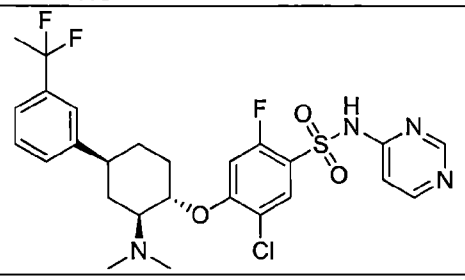
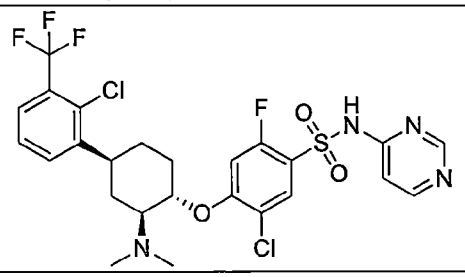
57		0.0353	0.00259
58		0.0227	0.00273
59		0.0326	0.00162
60		0.0016	0.000745
61		0.00154	0.000322
62		8.16E-4	0.000628

63		0.0112	0.000709
64		0.00137	0.000554
65		0.00541	0.00103
66		0.00259	0.000732
67		0.00383	0.000325
68		0.00169	0.000737

69		4.74E-4	0.000173
70		0.00722	0.000966
71		0.169	0.00704
72		0.274	0.0231
73		0.0823	0.00334
74		0.00401	0.00185
75		0.0506	0.00262

76		0.0788	0.00861
77		0.643	0.211
78		0.0122	0.00137
79		0.223	0.018
80		3.9E-4	0.000317
81		6.61E-4	0.000334

82		0.00157	0.000355
83		0.0386	0.00636
84		8.77E-4	0.00052
85		0.00224	0.000494
86		0.00328	0.000819
87		0.00794	0.00118

88		0.17	0.017
89		0.0124	
90			0.00057
91		0.00613	0.0012
92		0.0557	0.00399

實例 94

藉由鈉通道阻斷劑誘導之止痛

熱誘導之閃尾潛伏測驗

【0395】 在此測驗中，藉由投與本發明之化合物產生之止痛作用可通過小鼠中之熱誘導閃尾來觀察。測驗包括由具有聚焦於且導向於正測驗之小鼠尾部上

之一點處之光束的投射燈組成的熱源。量測閃尾延遲且在 40、80、120、及 160 分鐘時記錄，該閃尾延遲在藥物處理之前評定且響應於無毒熱刺激，即自施加輻射熱於尾背面至閃尾之發生的反應時間。

【0396】 對於此研究之第一部分，65 只動物經歷基線閃尾延遲之評定，每日一次，持續兩個連續日。隨後將該等動物分配至 11 個不同處理組之一，該等處理組包括媒劑對照、嗎啉對照，且肌內投與 30 mg/Kg 之 9 種化合物。在劑量投與後，密切監測動物之毒性訊號，包括震顫或痙攣、高活動性、吞咽(shallow)、快速或壓抑的呼吸及未能自我梳理。經由迴歸分析判定各化合物之最佳溫育時間。測驗化合物之止痛活性經表示為最大可能作用之百分比(%MPE)且使用以下式計算：

$$\%\ \text{MPE} \quad \frac{\text{給藥後潛伏-給藥前潛伏}}{\text{截止時間(10 s)-給予前潛伏}} \times 100\%$$

其中：

給藥後潛伏=在尾接受藥物後自熱源移除(閃開)之前獲得之各個體動物之潛伏時間。

給藥前潛伏=在尾接受藥物前自熱源移閃開之前獲得之各個體動物之潛伏時間。

截止時間(10 s) =對熱源之最大暴露。

急性疼痛(福馬林測驗)

【0397】 福馬林測驗用作急性疼痛之動物模型。在福馬林測驗中，在實驗日前一天使動物簡單習慣塑膠玻璃測驗室 20 分鐘。在測驗日，向動物隨機注射測驗物品。在投與藥物後 30 分鐘，將 50 μL 10%福馬林皮下注射到大鼠左後爪之趾面。在福馬林投與後立即開始視頻資料收集，達 90 分鐘持續時間。

【0398】 使用以*.llii 擴展名保存文件之 Actimetrix Limelight 軟體捕獲圖像，且接著將其轉換成 MPEG-4 編碼。然後使用行為分析軟體「The Observer 5.1」(5.0

版，Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands)分析視頻。藉由觀察動物行為且根據類型對各行為評分且定義行為之長度來進行視頻分析(Dubuisson 和 Dennis, 1977)。經評分之行為包括：(1)正常行為、(2)爪上無力、(3)抬起爪、(4)舔/咬或抓爪。經注射爪之提高、支撐或過度舔舐、咬或抓指示疼痛反應。若兩爪置於地板上而無經注射爪之明顯支撐、過度舔舐、咬或抓，則指示來自化合物之止痛反應或保護。

【0399】 福馬林測驗資料之分析根據以下兩種因素進行：(1)最大潛在抑制作用百分比(%MPIE)及(2)疼痛評分。藉由一系列步驟計算%MPIE，其中第一步驟為將各動物之非正常行為(行為 1、2、3)之長度相加。藉由將媒劑處理組內之全部評分取平均值來獲得媒劑組之單一值。以下計算產生各動物之 MPIE 值：

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [\ (\text{處理總和}/\text{平均媒劑值}) \times 100\%\ ]$$

【0400】 由如上所述之加權尺度計算疼痛評分。行為之持續時間乘以權(對反應嚴重性之評級)，且除以觀察總長度以判定各動物之疼痛評級。由以下公式表示該計算：

$$\text{疼痛評級} = [\ 0(To) + 1(T1) + 2(T2) + 3(T3)\ ] / (\ To + T1 + T2 + T3\ )$$

經 CFA 誘導之慢性炎性疼痛

【0401】 在此測驗中，用經校準 von Frey 細絲評定觸覺痛覺超敏。在適應動物園設施一整週後，在異氟烷輕微麻醉下將 150 μL「完全弗氏佐劑」(CFA)乳液(CFA 以 0.5 mg/mL 濃度懸浮於油/鹽水(1:1)乳液中)皮下注射至大鼠左後爪之趾面中。使動物自麻醉恢復且在投與 CFA 後一週評定全部動物之基線熱及機械疼痛閾值。在實驗開始前一天使全部動物習慣實驗設備 20 分鐘。向動物投與測驗及對照物品，且在藥物投與後經定義之時間點量測疼痛閾值以判定對六種可用處理各自之止痛反應。先前判定所使用之時間點，以顯示各測驗化合物之最高止痛作用。

【0402】 使用 Hargreaves 測驗評定動物之熱疼痛閾值。將動物置於設置在具有加熱單元之升高玻璃平台頂部之塑膠玻璃(Plexiglas)圍欄內。對於全部測驗試驗，將玻璃平台恆溫控制於約 30°C之溫度下。在置於圍欄中後使動物適應 20 分鐘，直至全部探索行為停止。使用型號 226 Plantar/Tail Stimulator Analgesia Meter (IITC, Woodland Hills, CA)將自玻璃平台下方之輻射熱施加至後爪之趾面。在全部測驗試驗期間，將熱源之閒置強度及活動強度各別設置為 1 及 45，且採用 20 秒截止時間預防組織損害。

【0403】 使用型號 2290 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)遵循 Hargreaves 測驗來量測動物對觸覺刺激之反應閾值。將動物置於設置在金屬(mire)絲網表面上之升高塑膠玻璃圍欄中。在適應 10 分鐘後，自 0.1 g 毛髮開始以升序垂直於動物兩爪之趾面施加預先校準之 Von Frey 毛髮，其具有足夠力引起毛髮抵靠爪之輕微彎曲。繼續測驗，直至判定毛髮具有誘導爪快閃之最低力或達到約 20 g 截止力時。使用此截止力，因為其代表約 10%動物體重且其用於防止整個四肢由於使用較硬毛而升高，這將改變刺激之性質。

術後疼痛模型

【0404】 在此模型中，藉由將增加之觸覺刺激施加至爪來量測由爪平面內切口引起的痛覺過敏，直至動物將爪自所施加之刺激抽開。在經由鼻錐遞送之 3.5%異氟烷下麻醉動物時，使用 10 號解剖刀片在左後爪之趾面穿過皮膚及筋膜形成 1 cm 縱向切口，自後跟之近側表面開始 0.5 cm 且向腳趾延伸。在切割後，使用 2、3-0 滅菌絲線縫合皮膚。用 Polysporin 及必妥碘覆蓋損傷部位。將動物返回至其居住籠以便隔夜回收。

【0405】 可使用型號 2290 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)量測動物對操作爪(同側)及非操作爪(對側)之觸覺刺激的收回閾值。將動物置於設置在金屬絲網表面上之升高塑膠玻璃圍欄中。在適應至

少 10 分鐘後，自 10 g 毛髮開始以升序垂直於動物兩爪之趾面施加預先校準之 Von Frey 毛髮，其具有足夠力引起毛髮抵靠爪之輕微彎曲。繼續測驗，直至判定毛髮具有誘導爪快閃之最低力或達到約 20 g 截止力時。使用此截止力，因為其代表約 10%動物體重且其用於防止整個四肢由於使用較硬毛而升高，這將改變刺激之性質。

神經性疼痛模型；慢性壓迫性神經損傷

【0406】 簡言之，使用 10 號解剖刀片在動物左後爪之中間大腿水平處形成穿過皮膚及筋膜之約 3 cm 切口。經由小心鈍性分離穿過股二頭肌來暴露左側坐骨神經，以使出血最小化。使用 4-0 不可降解滅菌絲線沿著坐骨神經以 1 至 2 mm 間隔系緊四個鬆散繃帶。鬆散繃帶之拉力足夠緊，以在 4 倍放大率下之解剖顯微鏡下查看時誘導坐骨神經之稍微收縮。在假手術動物中，無進一步操縱即暴露左側坐骨神經。將抗菌軟膏直接施加至傷口，且使用滅菌線閉合肌肉。將必妥碘施加至肌肉及其周圍，隨後使用外科小夾鉗進行皮膚閉合。

【0407】 使用型號 2290 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)來量測動物對觸覺刺激之反應閾值。將動物置於設置在金屬絲網表面上之升高塑膠玻璃圍欄中。在適應 10 分鐘後，自 0.1 g 毛髮開始以升序垂直於動物兩爪之趾面施加預先校準之 Von Frey 毛髮，其具有足夠力引起毛髮抵靠爪之輕微彎曲。繼續測驗，直至判定毛髮具有誘導爪快閃之最低力或達到約 20 g 截止力時。使用此截止力，因為其代表約 10%動物體重且其用於防止整個四肢由於使用較硬毛而升高，這將改變刺激之性質。

【0408】 使用 Hargreaves 測驗評定動物之熱疼痛閾值。在量測觸覺閾值後，將動物置於設置在具有加熱單元之升高玻璃平台頂部之塑膠玻璃圍欄內。對於全部測驗試驗，將玻璃平台恆溫控制於約 24°C至 26°C之溫度下。在置於圍欄中後使動物適應 10 分鐘，直至全部探索行為停止。使用型號 226 Plantar/Tail

Stimulator Analgesia Meter (IITC, Woodland Hills, CA)將自玻璃平台下之輻射熱施加之後爪之趾面。在全部測驗試驗期間，將熱源之閒置強度及活動強度各別設置為 1 及 55，且使用 20 秒截止時間預防組織損害。

神經性疼痛模型：脊髓神經結紮

【0409】 將脊髓神經結紮(SNL)神經性疼痛模型用作神經性疼痛之動物(即大鼠)模型。在 SNL 測驗中，將脊髓神經 L5 及 L6 之腰神經根緊密結紮以引起神經損傷，這造成機械性痛覺過敏、機械性痛覺超敏及熱過敏性之發展。在測驗日之前兩週進行外科手術以便在動物中疼痛狀態完全發展。使用若干脊髓神經結紮變化來表徵本發明之化合物之止痛特性。

L5 脊髓神經之結紮；

L5 及 L6 脊髓神經之結紮；

L5 脊髓神經之結紮及橫切；

L5 及 L6 脊髓神經之結紮及橫切；或者

L4 脊髓神經之輕度刺激與以上(1)-(4)中任一者之組合。

【0410】 在經由鼻錐遞送之 3.5%異氟烷下麻醉動物時，使用 10 號解剖刀片僅在背部中線外側之皮膚中，使用後髂骨水平作為切割中點，形成約 2.5 cm 縱向切口。在切割後，將異氟烷重新調節至維持水平(1.5%－2.5%)。在骶骨中間區域處，使用解剖刀片，沿著脊柱側(在矢狀面中)滑動刀片，直至該刀片擊中骶骨，形成切口。將剪刀尖端引入穿過切口且自脊椎移除肌肉及韌帶以暴露 2-3 cm 脊柱。自脊椎清除肌肉及筋膜以便定位神經自脊椎離去之點。將小玻璃導鉤置於脊髓神經中間且自周圍組織稍微升高脊髓神經。一旦分離脊髓神經，就圍繞玻璃導鉤尖端處之球纏繞兩次小長度的不可降解 6-0 滅菌絲線且在神經下使其回穿。然後藉由打結將脊髓神經牢固結紮，確保神經在繃帶兩側上凸出。按需要可重複該程序。在一些動物中，可用小玻璃導鉤輕微摩擦 L4 脊髓神經(多達 20

次)，以使神經性疼痛之發展最大化。將抗菌軟膏直接施加至切口，且使用滅菌線閉合肌肉。將必妥碘施加至肌肉及其周圍，隨後使用外科夾線釘或無菌不可吸附單絲 5-0 尼龍線進行皮膚閉合。

【0411】 然後可藉由量測動物對機械觸覺刺激之爪收回閾值來觀察藉由向動物局部投與本發明之化合物所產生之止痛作用。可使用如下文所述之機械性痛覺過敏程序或機械性痛覺超敏程序量測該等閾值。在藉由任一方法建立適當基線量測後，將本發明之化合物之局部調配物施加在同側踝關節及足上。接著將動物置於塑料棚中 15 分鐘，以防止其舔舐治療區域及去除該化合物。將動物置於丙烯酸圍欄中 15 分鐘，之後藉由下文所述之任一方法測驗同側爪，且在處理後 0.5、1.0 及 2.0 小時記錄反應。

機械痛覺超敏方法

【0412】 可以在術後約 14 天使用如下手動校準之 von Frey 細絲量測動物對操作動物及對照動物之機械性痛覺超敏之疼痛閾值。將動物置於設置在金屬絲網表面上之升高塑膠玻璃圍欄中。使動物適應 20-30 分鐘。自 2.0 g 毛髮開始垂直於動物同側爪之趾面施加預先校準之 Von Frey 毛髮，其具有足夠力引起毛髮抵靠爪之輕微彎曲，以建立基線量測。以連續方式，以升序或降序呈現刺激，直至注意到第一反應變化，此後，記錄總計六次反應中之四次額外反應。將以克量測之六次反應輸入至 Chaplan, S.R. 等人, J. Neurosci. Methods, 1994 Jul;53(1):55-63 所述之公式中，且計算 50%收回閾值。這構成機械痛覺超敏值。

機械性痛覺過敏方法

【0413】 使用型號 2290 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)來量測動物對觸覺刺激之反應閾值。將動物置於設置在金屬絲網表面上之升高塑膠玻璃圍欄中。在此圍欄中適應 15 分鐘後，垂直於動物同側後爪之趾面施加 von Frey 毛髮，其具有以克量測之足夠力引發爪之離散反應。反應指

示自疼痛刺激之收回且構成功效端點。資料表示為自以克量測之基線閾值之變化百分比。

實例 95 用於治療瘙癢症之活體內測定

【0414】 可藉由使用齧齒動物模型進行活體內測驗來評價本發明之化合物作為止癢劑之活性。週邊引發之瘙癢症之一種建立的模型通過將血清素注射到無毛大鼠中之腹背區域(頸部)來進行。在血清素注射(例如 2 mg/mL、50 μL)前，可通過口服、靜脈內或腹膜內路徑全身性或局部施加一定劑量之本發明之化合物至圓形區域固定直徑(例如 18 mm)。在給藥後，在局部給藥區域中給予血清素注射。在血清素注射後，藉由視頻記錄 20 min-1.5 h 監測動物行為，且將此時間內刮檫次數與媒劑治療動物相比較。因此，本發明之化合物之施加可抑制大鼠中之血清素誘導抓擦。

【0415】 本說明書中所提及之所有美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案及非專利出版物係以全文引用之方式併入本文中。

【0416】 雖然為了便於理解而略微詳細地描述了前述發明，但顯而易見的是，可在所附申請專利範圍之範疇內做出某些變化及修改。因此，經描述實施例應被視為說明性的而非限制性的，且本發明不限於本文中給出的細節，而可以在所附申請專利範圍的範疇及等效物內進行修改。

202000651

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療性組成物及其使用方法

【英文發明名稱】THERAPEUTIC COMPOUNDS AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供一種如本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、及含有此等化合物之組成物、及用於使用此等化合物及組成物之方法。

【英文】

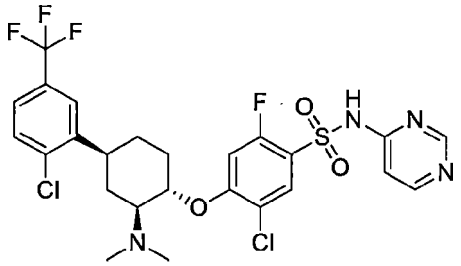
The invention provides a compound as described herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compositions containing such compounds and methods for using such compounds and compositions.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

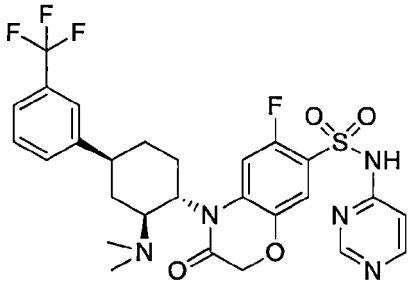
無

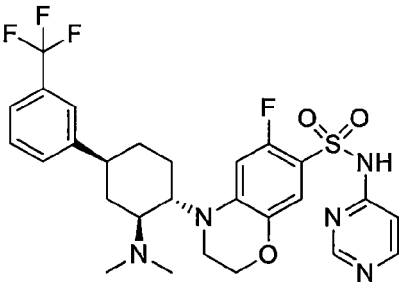
【特徵化學式】

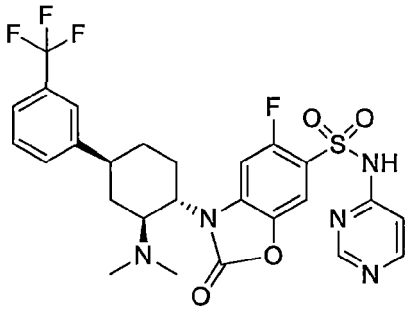


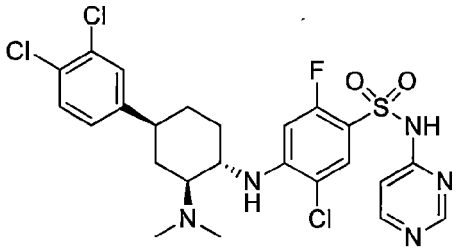
【發明申請專利範圍】

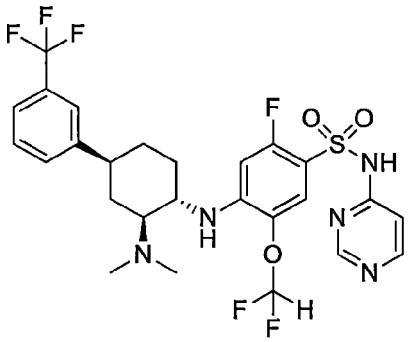
【第 1 項】一種化合物，其係選自由以下所組成之群：

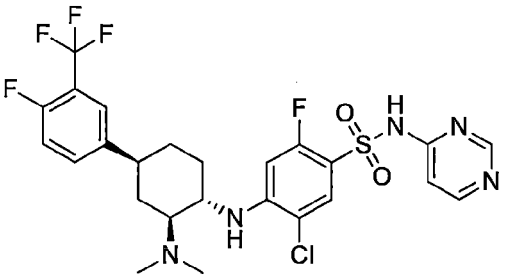


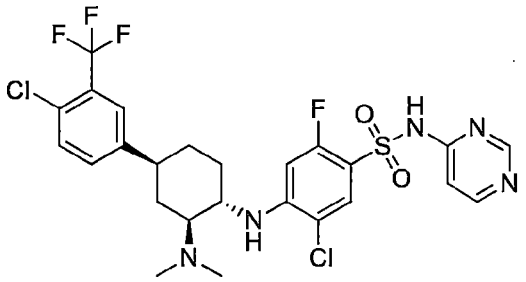


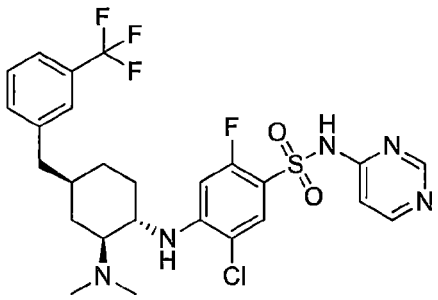


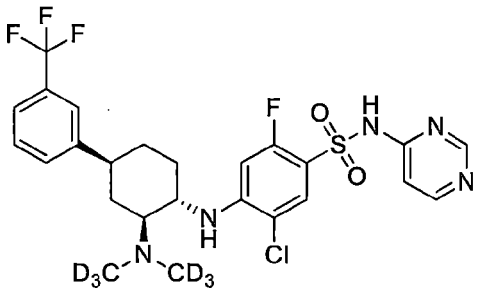


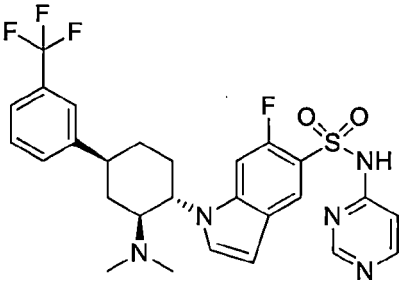


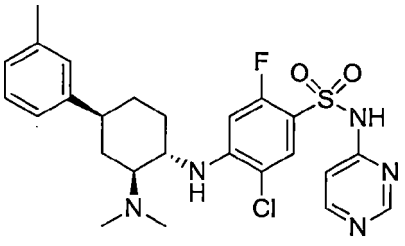


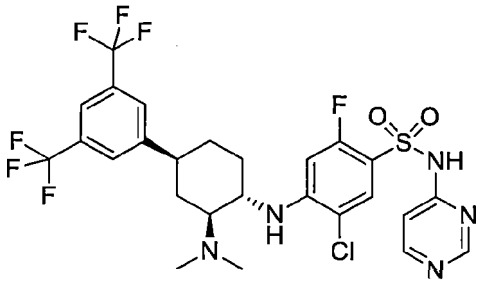


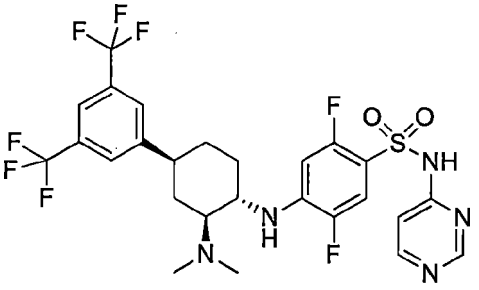


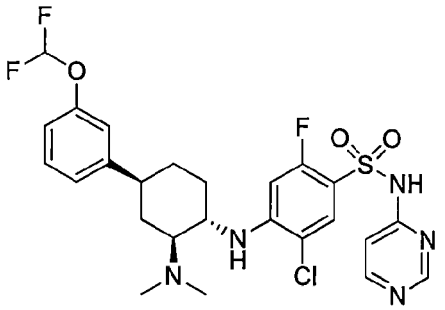


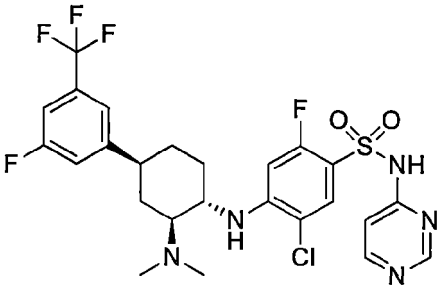


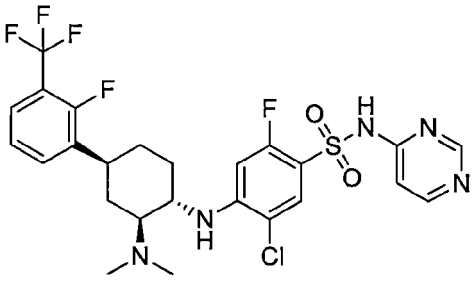


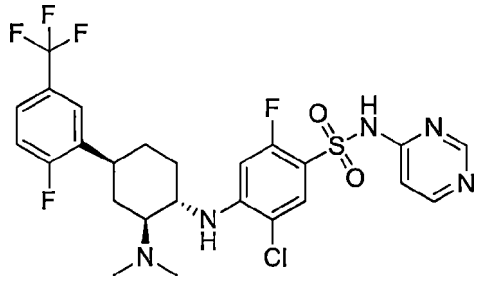


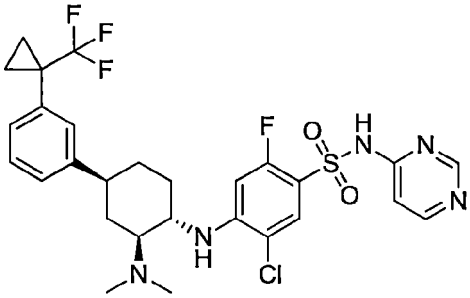


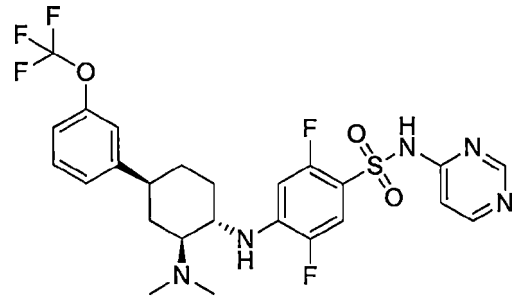


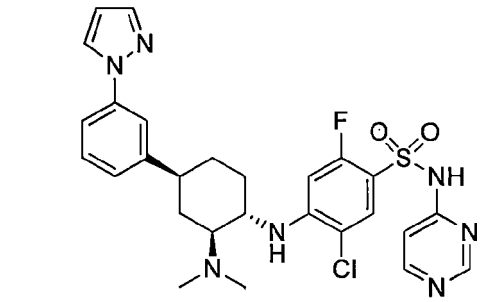


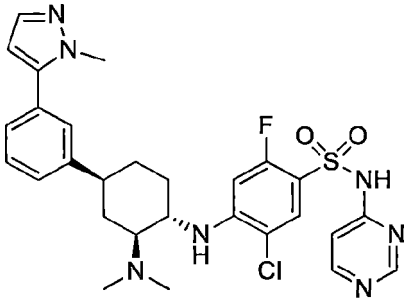


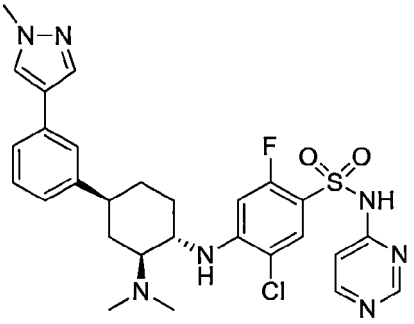


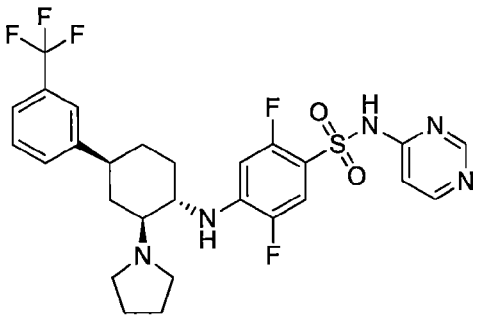


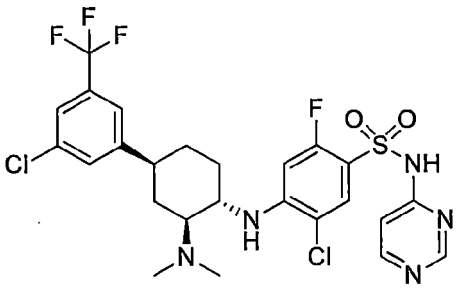


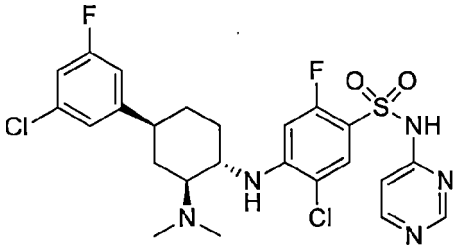


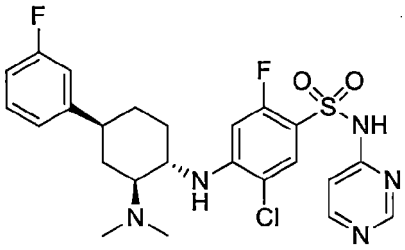


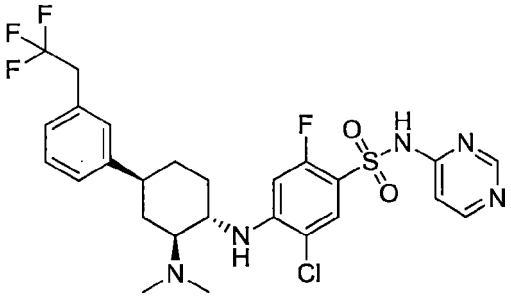


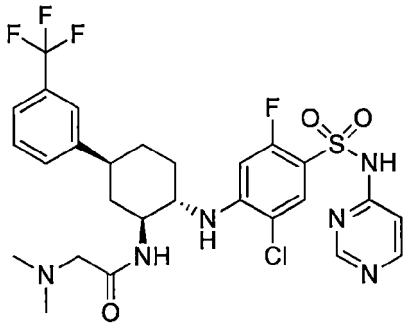


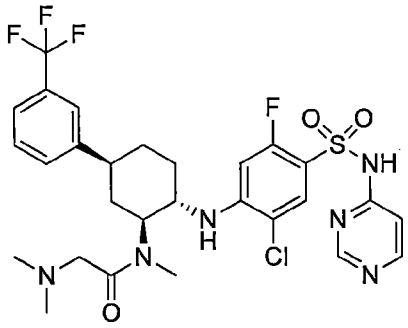


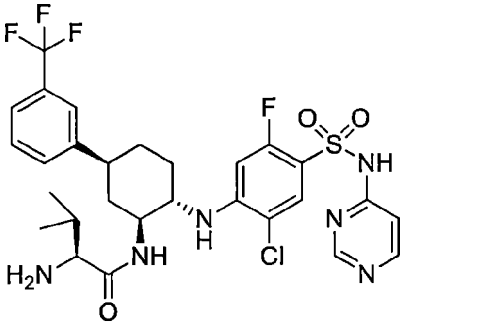


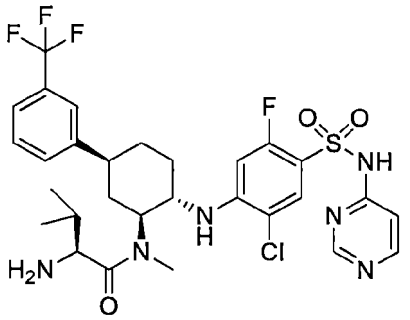


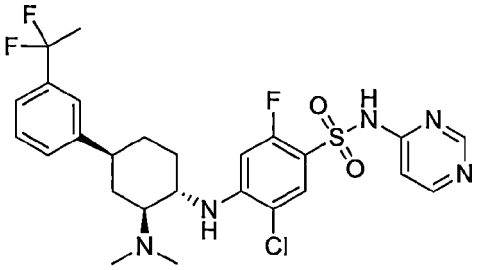


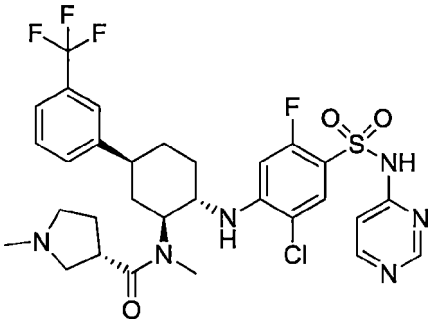


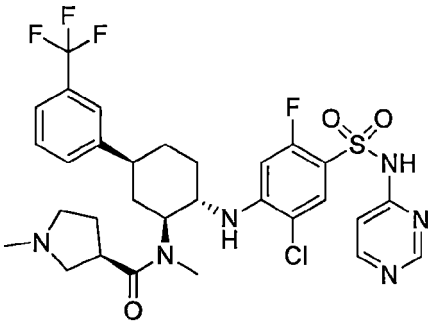


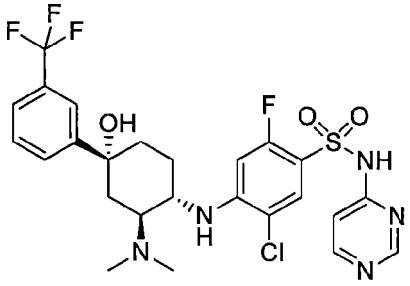


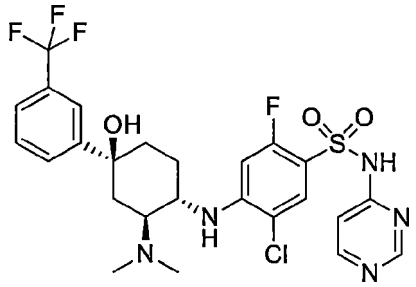


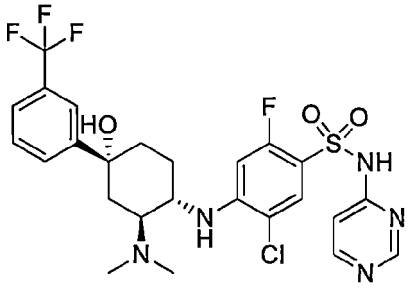


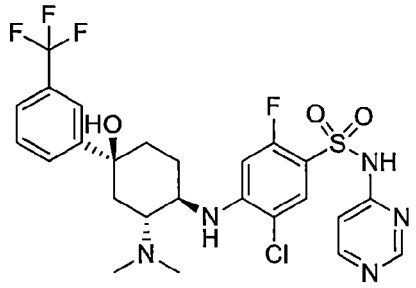


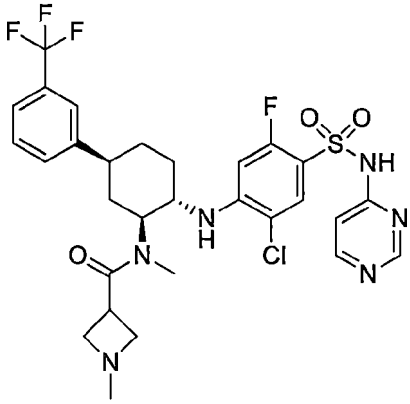


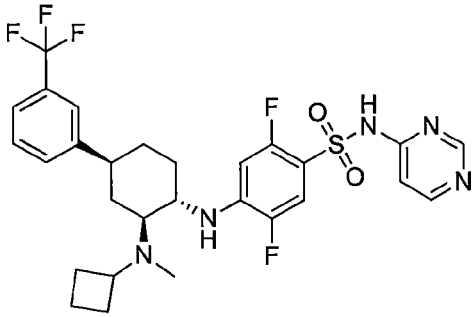


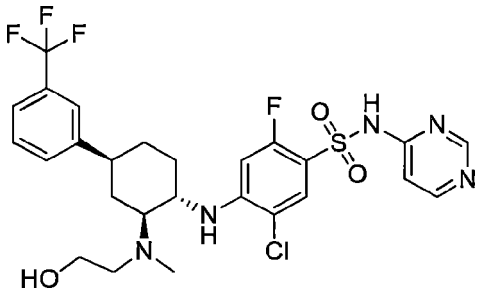


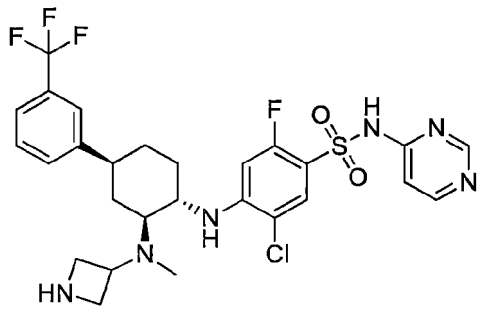


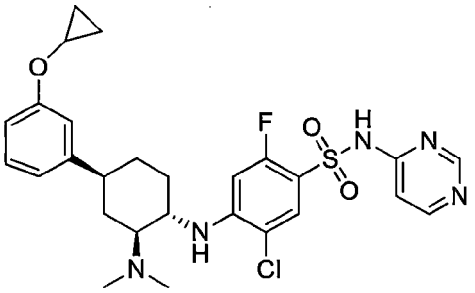


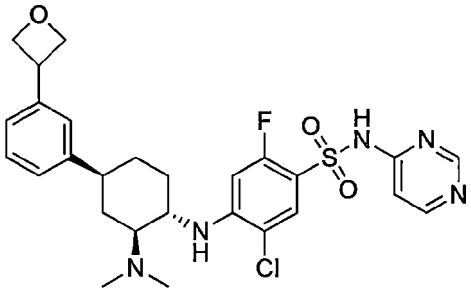


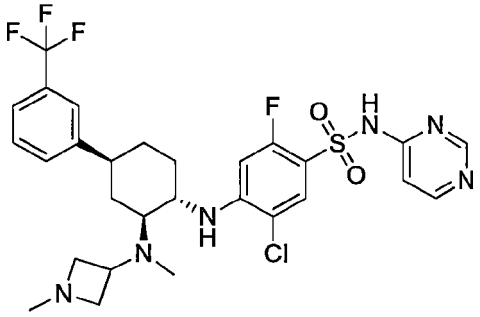


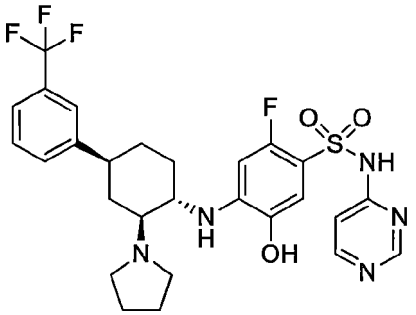


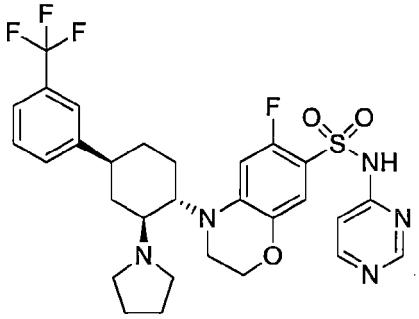


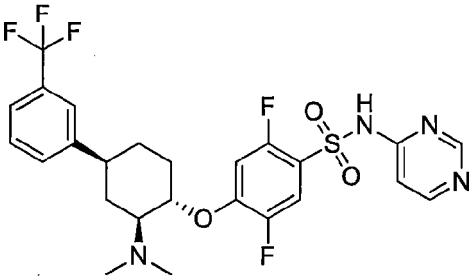


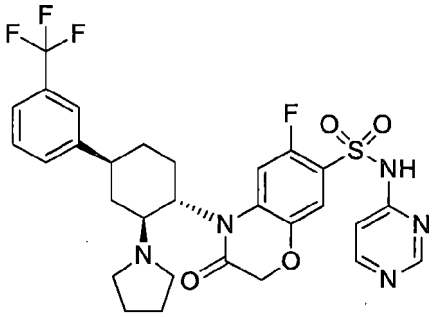


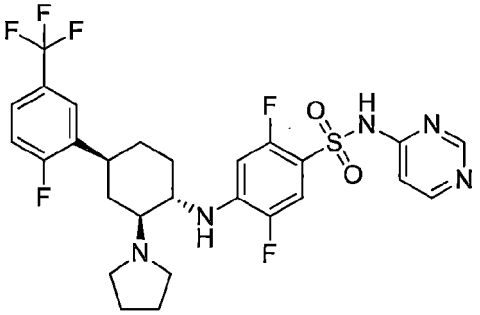


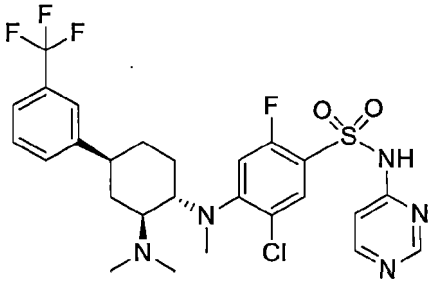


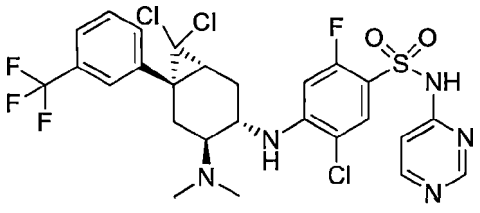


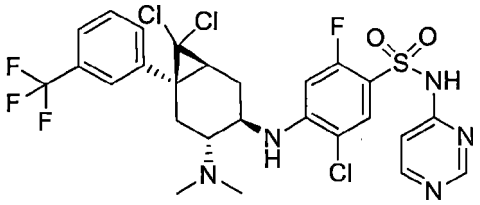


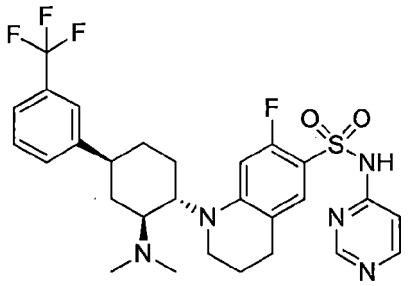


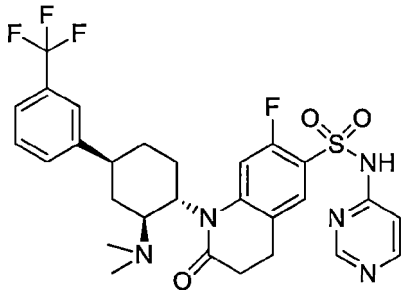


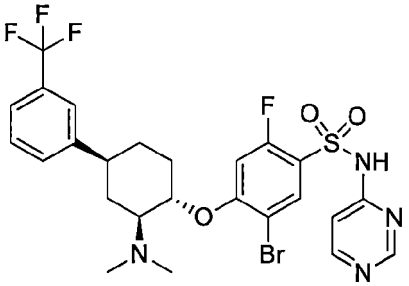


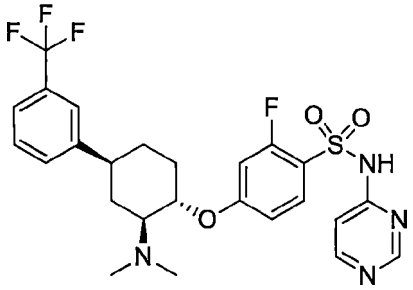


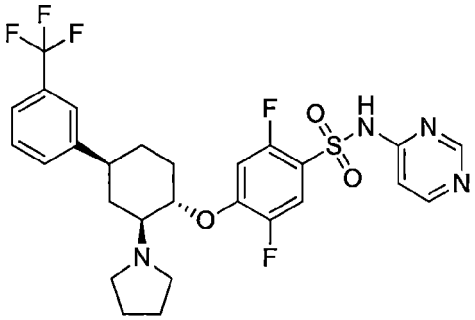


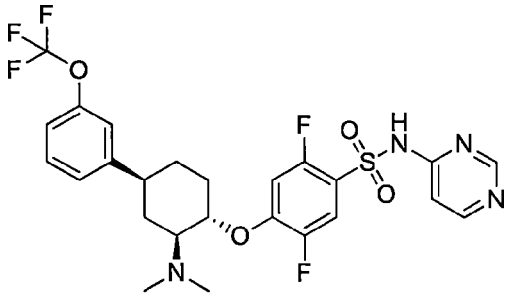


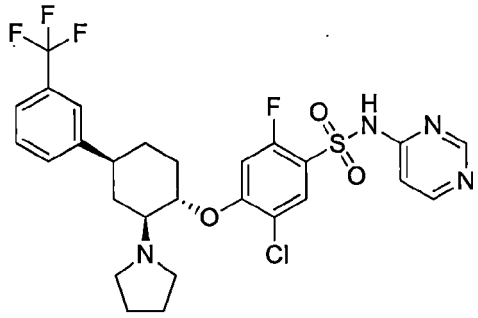


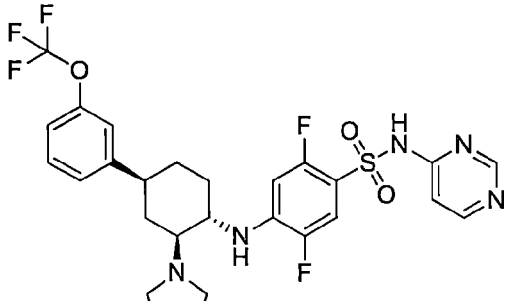


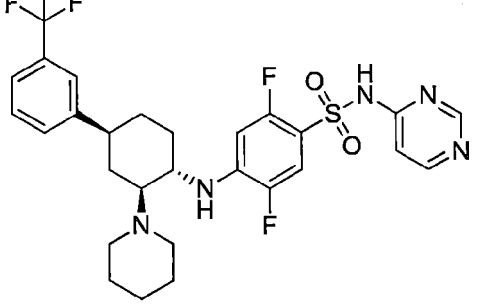


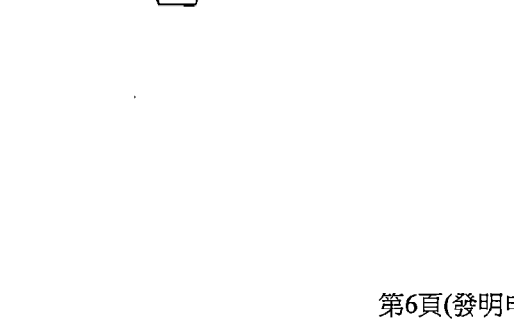


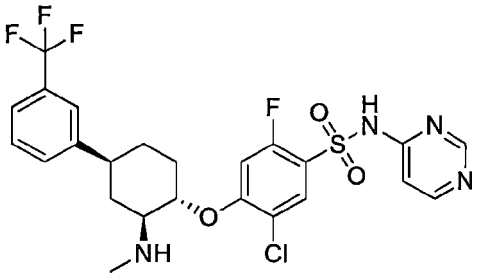


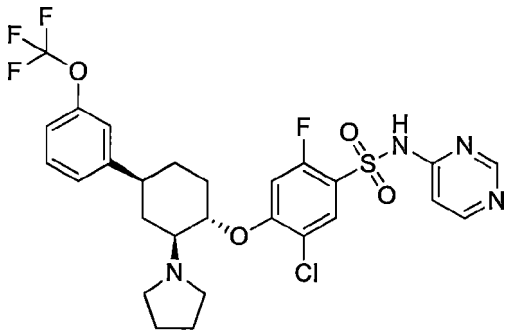


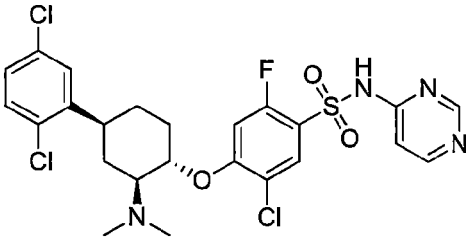


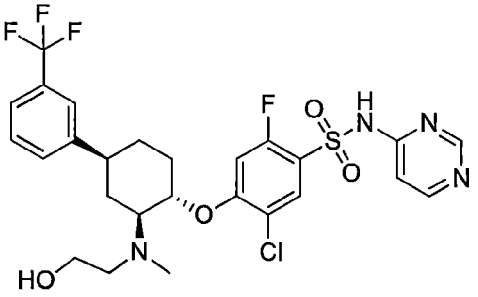


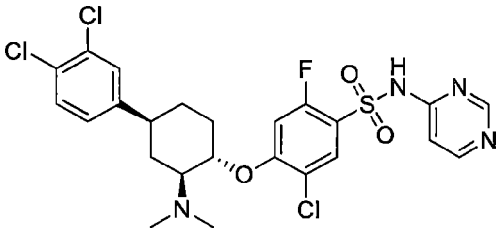


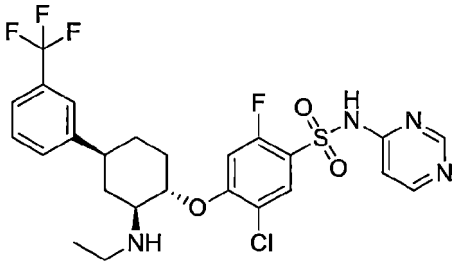


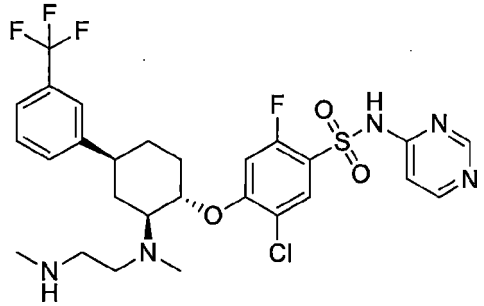


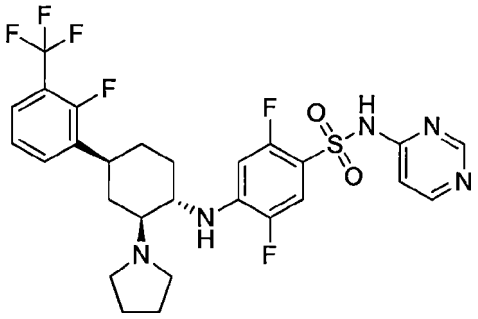


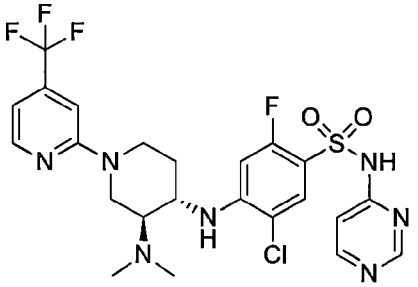


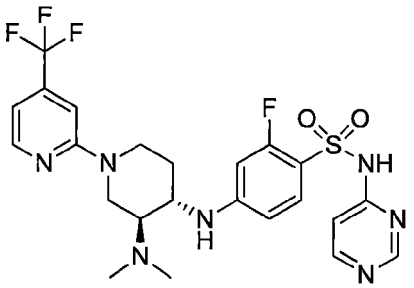


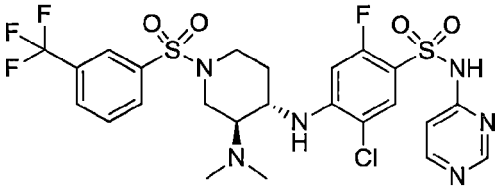


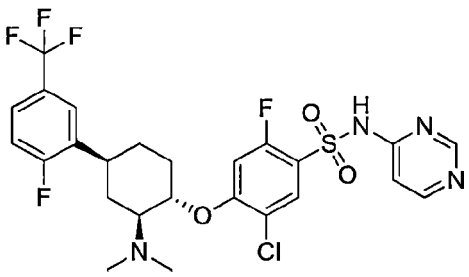


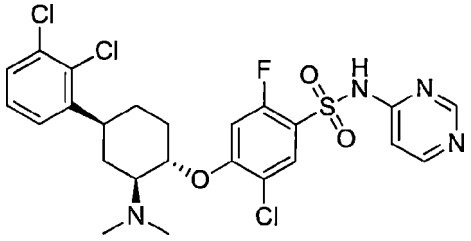


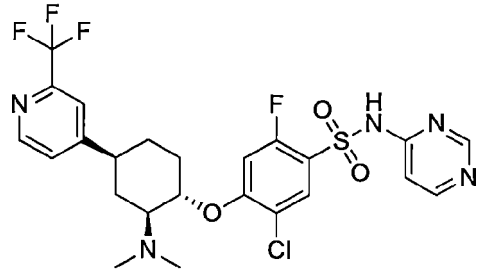


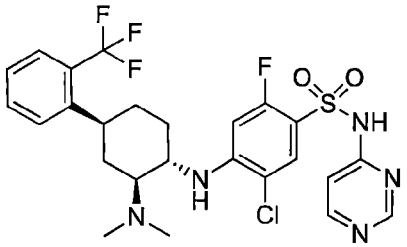


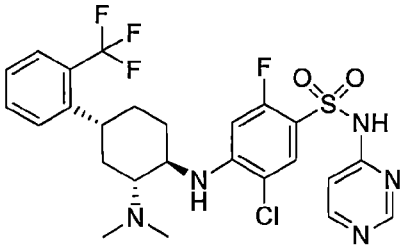


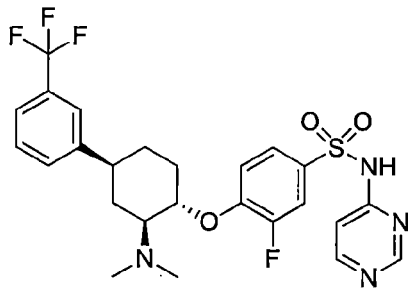


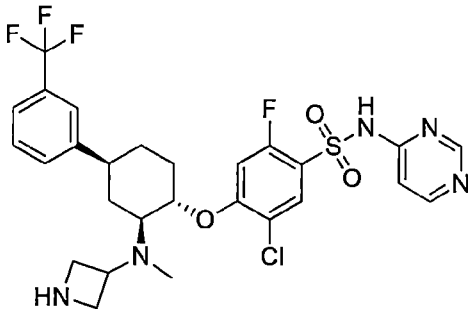


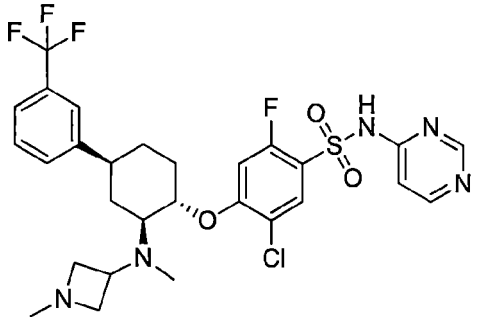


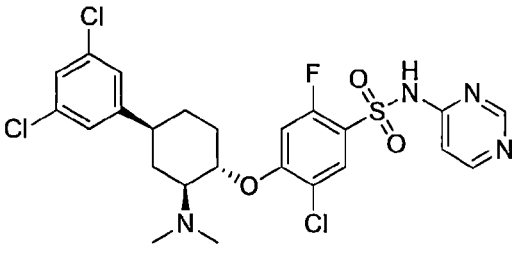


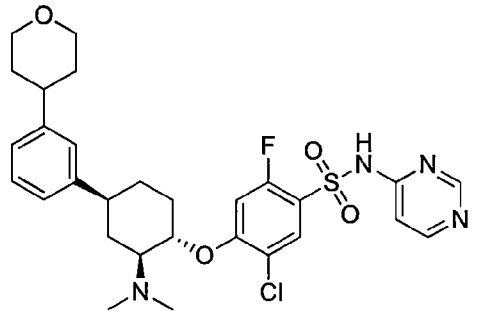


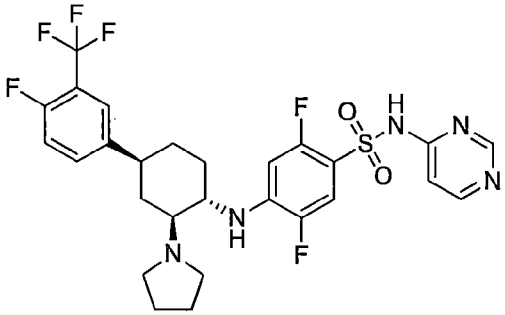


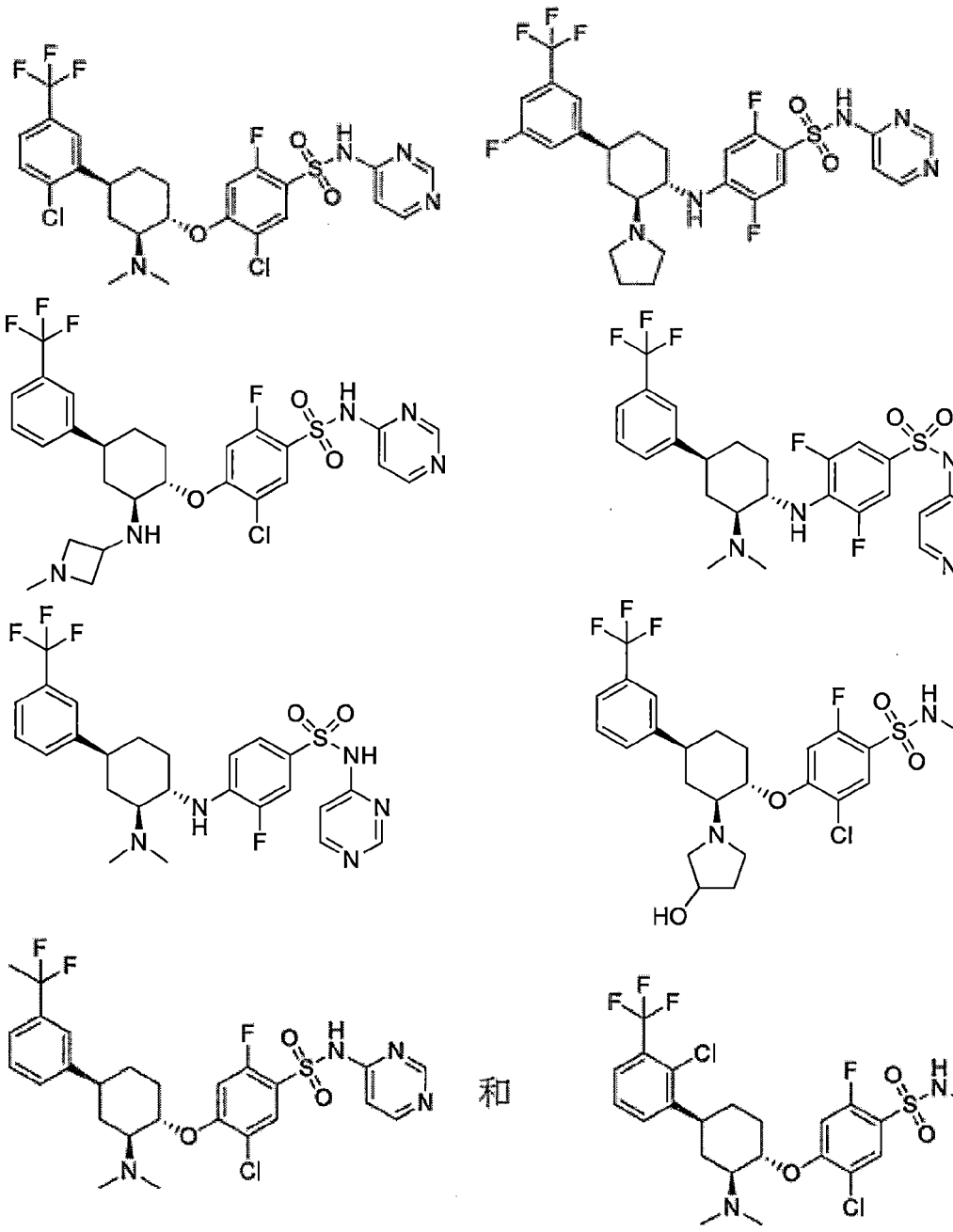












和

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 2 項】一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【第 3 項】一種治療哺乳動物中之疾病或病狀之方法，該疾病或病狀選自由疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、及精神疾病、及其組合所組成之群，其中該方法包含向有需要之該哺乳動物投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 4 項】如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該疾病或病狀選自由以下項所組成之群：急性疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、炎性疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化療疼痛、創傷疼痛、手術疼痛、術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經性膀胱、潰瘍性結腸炎、持續性疼痛、週邊神經介導性疼痛、中樞神經介導性疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、假肢痛、牙痛、周邊神經損傷、或其組合。

【第 5 項】如申請專利範圍第 3 項之方法，其中該疾病或病狀選自由以下項所組成之群：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘導性神經病、三叉神經痛、皰疹後神經痛、急性疼痛、熱敏感性、結節病、刺激性腸症候群、克羅恩病、與多發性硬化症(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、糖尿病神經病變、周邊神經病變、關節炎、類風溼性關節炎、骨關節炎、動脈粥狀硬化症、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直病、惡性高熱、囊性纖維變性、假多醛固酮症、橫紋肌溶解症、甲狀腺機能減退症、雙極性憂鬱症、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關性疾病、家族性紅斑性肢痛症、原發性紅斑性肢痛症、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部分及一般強直發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、在由中風或神經損傷造成之缺血性病狀下之神經保護、心律加快、心房顫動及心室纖維性顫動。

【第 6 項】一種治療哺乳動物中之疼痛之方法，該方法藉由抑制該哺乳動物中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流來進行，其中該方法包含向有需要之該哺乳動物投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 7 項】一種減少哺乳動物細胞中穿過電壓依賴性鈉通道之離子流之方法，其中該方法包含使該細胞與如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【第 8 項】一種治療哺乳動物中之瘙癢症之方法，其中該方法包含向有需要之該哺乳動物投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 9 項】如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造治療選自由以下項所組成之群的疾病及病症之藥物之用途：疼痛、憂鬱症、心血管疾病、呼吸疾病、及精神疾病、或其組合。

【第 10 項】　如上文所述之本發明。