I508940

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I508940 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：103113931 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07C381/10 (2006.01)* *C07D213/40 (2006.01)*
C07D213/71 (2006.01) *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/275 (2006.01) *A61K31/4418 (2006.01)*
A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/17 美國 61/812,869

(71)申請人：碩騰有限責任公司 (美國) ZOETIS LLC (US)
美國

(72)發明人：強森 緹莫西 艾倫 JOHNSON, TIMOTHY ALLAN (US)；維拉岡達 勒貞德蘭 VAIRAGOUNDAR, RAJENDRAN (IN)；伊溫 理查 安卓 EWIN, RICHARD ANDREW (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 03/077828A2

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 48 頁

(54)名稱

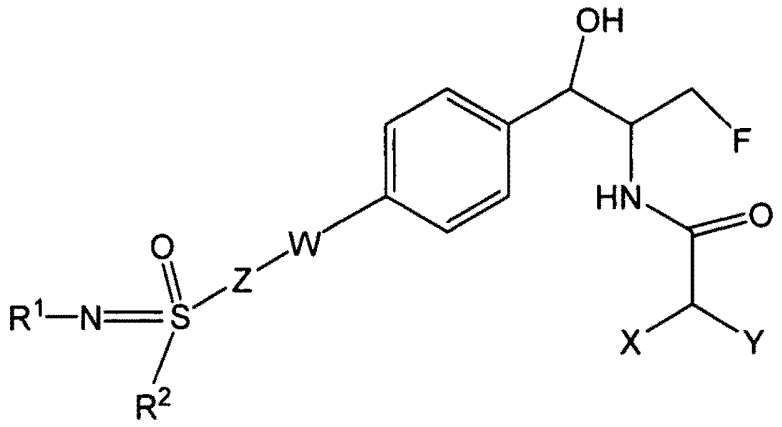
新穎苯丙醇類（ＰＨＥＮＩＣＯＬ）抗菌劑

NOVEL PHENICOL ANTIBACTERIAL AGENTS

(57)摘要

本發明提供新穎苯丙醇類(phenicol)衍生物、其於哺乳動物中治療感染之用途、包含該等新穎化合物之醫藥組合物、及製備該等化合物之方法。

The present invention provides novel phenicol derivatives, their use for the treatment of infections in mammals, pharmaceutical compositions containing these novel compounds, and methods for the preparation of these compounds.



I

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】

新穎苯丙醇類（PHENICOL）抗菌劑

NOVEL PHENICOL ANTIBACTERIAL AGENTS

【技術領域】

本發明提供新穎苯丙醇類(phenicol)衍生物、其於哺乳動物中治療感染之用途、包含該等新穎化合物之醫藥組合物、及製備該等化合物之方法。

【先前技術】

針對用於治療動物中細菌感染之新穎抗生素有增長性的需求，及尤其需求可克服細菌對現有抗生素抗性之日益增加的新穎藥劑。

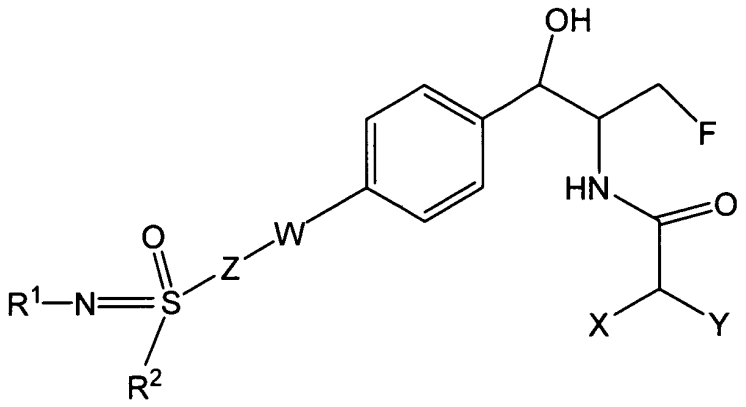
氟苯尼考(Florfenicol)為寬廣範圍之僅用於獸用藥品中之苯丙醇類抗生素。苯丙醇類抗生素類別為細菌蛋白質生物合成之有效抑制劑。氟苯尼考具有寬廣範圍之對抗許多格蘭氏陰性(gram-negative)及格蘭氏陽性細菌之活性，及適用於預防及治療鳥類、爬蟲類、魚、貝類及哺乳動物中因易罹患病原體所致之細菌感染。氟苯尼考的一種重要用途是在牛中治療諸如彼等因例如溶血曼哈米亞桿菌(*Mannheimia haemolytica*)、多殺性巴氏桿菌(*Pasteurella multocida*)及睡眠嗜血桿菌(*Haemophilus somnus*)所致者之呼吸道感染。牛呼吸道疾病(BRD)之有效治療在降低另外為全球乳製品及牛肉工業經濟損失之首要原因之一者方面扮演重要角色。

在近年來報告指明細菌發展出對氟苯尼考之抗性及已跨諸如沙門氏菌(*Salmonella*)(Bolton, L. F.等人，Clin. Microbiol.，1999, 37, 1348)、大腸桿菌(*E. coli*)(Keyes, K.等人，Antimicrob. Agents

Chemother.，2000, 44, 421)、肺炎克雷伯氏桿菌(*Klebsiella pneumonia)*(Cloeckaert, A.等人，Antimicrob. Agents Chemother.，2001, 45, 2381)之多個細菌屬種、及在水產病原菌、美人魚發光桿菌殺魚亞種(*Photobacterium damselae* subsp. *Piscicida*)(先前技術中稱為殺魚巴氏桿菌(*Pasteurella piscicida*))(Kim, E.等人，Microbiol. Immunol.，1996, 40, 665)中觀察到。根據日益增加之氟苯尼考抗性及具跨細菌種類及動物宿主抗性之基因之表觀遷移率之威脅(Cloeckaert, A.等人，Antimicrob. Agents Chemother.，2000, 44, 2858)，具重要意義地需要維持或超越氟苯尼考之活性、同時亦可克服氟苯尼考抗性之挑戰之新穎抗生素。本發明之化合物代表此一改善。

【發明內容】

本發明提供式I之化合物，



I

其中R^1為：

a)-H，

b)-C(O)-R^3，

c)-C_1-C_6烷基，或

d)-CN；

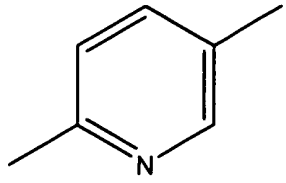
R^2為：

a)視情況經一至三個鹵基取代之-C_1-C_6烷基，或

b)-C_3-C_6環丙基；

R^3為-C_1-C_6烷基；

W為

a)  或

b)不存在；

X與Y各自獨立地為鹵素；

Z為：

a)-C_1-C_2烷基-，

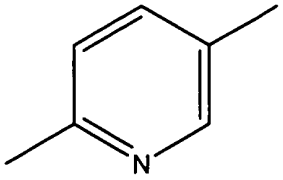
b)-C_3-C_4環烷基-或

c)不存在；

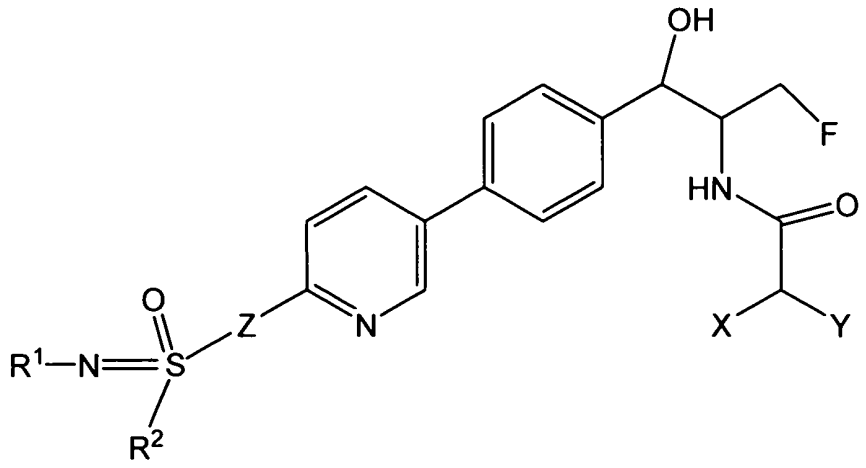
或其醫藥可接受鹽。

更特定言之，本發明提供式I之化合物，其中X與Y各自為氯，或X與Y各自為氟。

本發明亦提供式I之化合物，其中W為：

 。

因此，本發明提供式II之化合物，

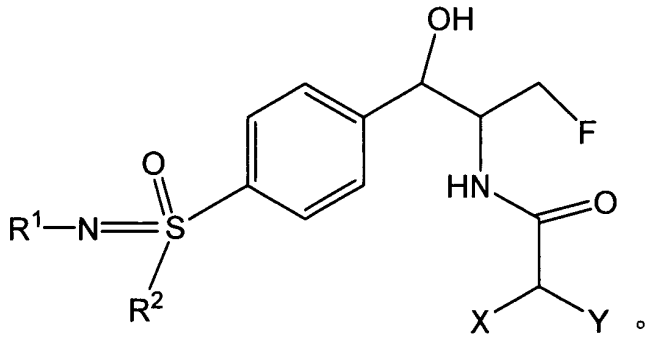
 。

II

更特定言之，本發明提供式II之化合物，其中R^1為-H或-CN，R^2為$-CH_3$，及Z為$-CH_2-$或不存在。

此外，本發明提供式I之化合物，其中W係不存在及Z係不存在。

因此，本發明提供式III之化合物，

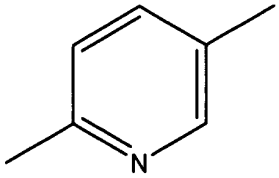


。

III

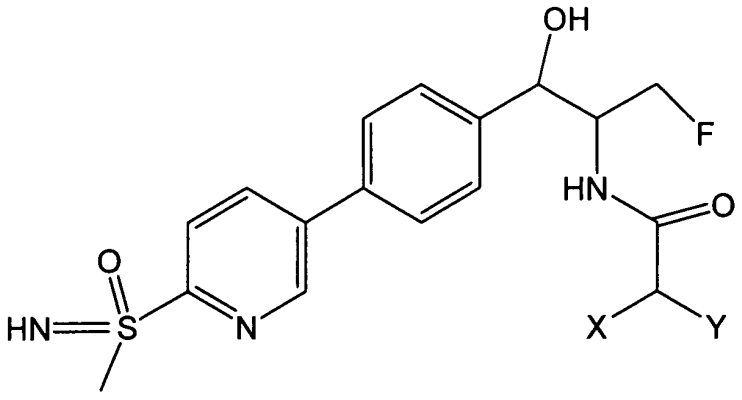
更特定言之，本發明提供式III之化合物，其中R^1為-H或-CN及R^2為$-CH_3$或$-CH_2-F$。

此外，本發明提供式I之化合物，其中W為



，Z係不存在，R^1為-H，及R^2為$-CH_3$。

因此，本發明提供式IV之化合物，



。

IV

更特定言之，本發明提供式IV之化合物，其中X與Y各自為氯或X與Y各自為氟。

於另一個態樣中，本發明亦提供：

包含醫藥可接受載劑及式I之化合物(包括式II、III及IV之化合物)之醫藥組合物；

藉由向有此需要的哺乳動物投與治療有效量之式I之化合物(包括式II、III及IV之化合物)或其醫藥可接受鹽而在哺乳動物中控制或治療感染之方法；

藉由向有此需要的動物投與治療有效量之式I之化合物(包括式II、III及IV之化合物)或其醫藥可接受鹽而在家畜及寵物動物中控制或治療感染之方法；及

製備本發明化合物之方法。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

對於上述化合物，及在本申請案及申請專利範圍中，以下術語具有如下文定義之含義。

術語「鹵素」係指氯、溴、氟、及碘。

各種含烴部分之碳原子含量由指示部分中最小及最大碳原子數之前綴指示，亦即，前綴C_{i-j}指示(含)整數「i」個至(含)整數「j」個碳原子之部分。因此，例如，C_{1-4}烷基係指(含)一至四個碳原子之烷基；C_{1-6}烷基係指(含)一至六個碳原子之烷基；及C_{1-8}烷基係指(含)一至八個碳原子之烷基。

術語烷基係指直鏈、分支鏈及環狀飽和單價烴基，但所提及之諸如「丙基」之個別基團僅包括直鏈基團，可具體地述及諸如「異丙基」之分支鏈異構體或諸如環丙基甲基或環戊基之環狀異構體。

術語「環烷基」係指單環，諸如環丙基、環丁基、環戊基、或環己基。

術語「Het」係指包含至少一個選自N、O、及S之雜原子之飽和或不飽和單環或二環雜環。二環雜環可為稠合環、螺環、或橋聯環系統。單環雜環在環中包含4-至10個環原子，較佳係5至6個成員原子。二環雜環在環中包含7至14個成員原子，較佳係9至12個成員原子。雜環基之實例包括(但不限於)經取代或未經取代之四氫呋喃、二噁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、四氫三嗪、四氫吡唑、四氫噻吩、二氫-1,3-二硫醇-2-基、六氫硫呼-4-基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、噠嗪基、嘧啶基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、吖丁啶基、吖丙啶基、嗎啉基、硫雜環丁基、氧雜環丁基、噻吩基、噻二唑基、噁二唑基。適宜二環雜環基之實例包括(但不限於)1-、2-、3-、5-、6-、7-、或8-吲嗪基、1-、3-、4-、5-、6-、或7-異吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-、或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-、或7-吲唑基、2-、4-、5-、6-、7-、或8-嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、或9-喹嗪基、2-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-異喹啉基、1-、4-、5-、6-、7-、或8-酞嗪基、2-、3-、4-、5-、或6-喋啶基、2-、3-、5-、6-、7-、或8-喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7-、或8-吖啉基、2-、4-、6-、或7-喋啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-4a*H*咔唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-咔唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、或9-咔啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、或10-啡啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、或9-吖啶基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、或9-呸啶基(perimidinyl)、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、或10-菲羅啉基(phenathrolinyl)、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、或9-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、或10-吩噻嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-、或10-吩噁嗪基、2-、3-、4-、5-、6-、或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、或10-苯并異

喹啉基(benzisoqinolinyl)、2-、3-、4-、或噻吩并[2,3-*b*]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、或11-7*H*-吡嗪并[2,3-*c*]咔唑基、2-、3-、5-、6-、或7-2*H*-呋喃并[3,2-*b*]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-、或8-5H-吡啶并[2,3-*d*]-*o*-噁嗪基、1-、3-、或5-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]-噁唑基、2-、4-、或5-4*H*-咪唑并[4,5-*d*]噻唑基、3-、5-、或8-吡嗪并[2,3-*d*]噠嗪基、2-、3-、5-、或6-咪唑并[2,1-*b*]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、1-、3-、6-、7-、8-、或9-呋喃并[3,4-*c*]吩啉基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10、或11-4*H*-吡啶并[2,3-*c*]咔唑基、2-、3-、6-、或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-、或7-苯并噁唑基、2-、4-、5-、6-、或7-苯并咪唑基、2-、4-、5-、6-、或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-、或9-苯幷噁呯基、2-、4-、5-、6-、7-、或8-苯并噁嗪基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、或11-1*H*-吡咯并[1,2-*b*][2]-苯并氮呯基。典型稠合雜芳基包括(但不限於)2-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、或8-異喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-、或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-、或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-、或7-苯并噁唑基、2-、4-、5-、6-、或7-苯并咪唑基、2-、4-、5-、6-、或7-苯并噻唑基。

對於含硫雜環基，亦包括諸如SO或SO_2基之氧化硫。

對於含氮雜環基，亦包括諸如N→O或NH之氮基。

Het在每次出現時可視需要經一至三個以下基團取代：OH、鹵素、-CN、-NO_2、C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、側氧基(=O)、-NH_2、-NHC_{1-4}烷基、-$N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-OC_{1-4}烷基、-SH、-SC_{1-4}烷基、-$S(C=O)C_{1-4}$烷基、-$SONC_{1-4}$烷基、-$C(=O)C_{1-4}$烷基、-$C(=O)NH_2$、-$C(=O)NHC_{1-4}$烷基、-$C(=O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$、-$NC(=O)NH_2$、-$NC(=O)NHC_{1-4}$烷基、或$NC(=O)N(C_{1-4}$烷基$)_2$。

術語「哺乳動物」係指人類或包括家畜及寵物動物之動物。詞語「寵物動物」係指經飼養作為寵物之動物。寵物動物之實例包括貓、狗、及馬。術語「家畜」係指在農業配置中養殖或飼養以獲得諸如食物或纖維之產品，或基於其勞動力而養殖或飼養之動物。於一些實施例中，家畜適用於例如人之哺乳動物之消耗品。家畜動物之實例包括哺乳動物，諸如牛、山羊、馬、豬、羊(包括羔羊)、及兔，以及鳥類，諸如雞、鴨及火雞。明確言之，本發明之家畜動物係指牛及豬。本發明之化合物亦可用於養殖水產，諸如魚。

術語「控制」、「處理」或「治療」疾病包括：(1)預防疾病，亦即，導致疾病之臨床症狀或徵兆不在可暴露至或易感於疾病但仍未經歷或展現疾病之症狀/徵兆之哺乳動物中發展出；(2)抑制疾病，亦即，遏止或減輕疾病或其臨床症狀/徵兆之發展；或(3)緩解疾病，亦即，導致疾病或其臨床症狀/徵兆之消退。

術語「治療有效量」意指化合物當在投與給哺乳動物以治療疾病時足以實現針對於該疾病之該治療之量。「治療有效量」將根據化合物、疾病及其嚴重度及待治療哺乳動物之年齡、體重等等改變。

術語「醫藥可接受」意指適用於哺乳動物、寵物動物或家畜動物。

術語「前藥」係指分子(即，本發明之式I之化合物)之生物可逆衍生物。前藥可改變藥物之溶解度、親脂性及活體內分佈。藉由謹慎地改變該等關鍵性質，增進吸收、延長發作時間、減低首過代謝、容許開發出水性IV調配物及達成目標傳遞可能係可行的。此外，前藥適用於增進穿皮傳遞，掩蔽味道，在注射時使疼痛最小化，增進穩定性等等。於藥效團本身導致不良傳遞性質之情況中，前藥為可用於補救高活性化合物之若干策略之一。於本發明範疇中包括可由熟習此項技藝者已知的標準方法製得之式I化合物之所有前藥。式I之化合物之前

藥可遵循述於以下中之方法製得："Prodrugs of phosphates, phosphonates, and phosphinates"，Krise JP、Stella VJ，Advanced Drug Delivery Reviews，19: (2) 287-310 1996年5月22日；"Targeted Prodrug Design to Optimize Drug Delivery". Hyo-Kyung Han與Gordon Amidon，AAPS PharmSci 2000；2(1)文章6；"Prodrugs"，L. Prokai與K. Prokai-Tatrai，第12章，"Injectable Drug Development: Techniques to Reduce Pain and Irritation, Interpharm出版社，Buffalo Grove, IN, 1999；"Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs"，Fleisher D、Bong R、Stewart BH，Advanced Drug Delivery Reviews，19:(2) 115-130 1996年5月22日；或"Preparation and hydrolysis of water soluble, non-irritating prodrugs of pharmaceuticals with oxaalkanoic acids"，Crooks, Peter Anthony；Cynkowski, Tadeusz；Cynkowska, Grazyna；Guo, Hong；Ashton, Paul, PCT Int. Appl. (2000)，第65頁。代表性前藥之實例包括磷酸酯、膦酸酯、亞膦酸酯、羧酸酯及胺基甲酸酯。

具有相同分子式但在性質或其原子之鍵結或其原子在空間上之配置之順序方面不同之化合物稱為「異構體」。

於所述化合物範疇中包括僅述於本文中之化合物之所有異構體(例如，順-、反-、鏡像異構體、或非對映異構體)及任何混合物。包括鏡像異構體、非對映異構體、順式(cis)、反式(trans)、順式(syn)、反式(anti)、溶劑合物(包括水合物)、互變異構體、及其混合物之所有該等形式係包含於所述化合物中。

X之特定值為鹵素。

Y之特定值為鹵素。

X及Y之特定值為氯化物。

X及Y之特定值為氟化物。

本發明化合物之實例包括以下：

2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)-吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺及

2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)-吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺。

下文反應圖說明本發明化合物之一般合成程序。所有起始物質係藉由述於該等反應圖中之程序或藉由熟習此項技藝者已知之程序製得。

醫藥用鹽

式I之化合物可呈其天然形式或呈鹽形式使用。於需要形成穩定無毒酸或鹼鹽之情況中，可適宜地投與呈醫藥可接受鹽形式之化合物。式I化合物之醫藥可接受鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、酮戊二酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、甘油磷酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

組合物/調配物

可藉由相關技藝中熟知的製程製得本發明之醫藥組合物，例如，藉由習知之混合、溶解、造粒、糖衣丸製造、磨細、乳化、囊封、包埋、凍乾製程或噴霧乾燥。

根據本發明所使用之醫藥組合物可依習知方式，使用一或多種

醫藥可接受載劑來調配，其包括有利於將活性化合物加工成製劑之醫藥上可使用之賦形劑及助劑。適宜之調配物取決於所選的投藥途徑。醫藥可接受賦形劑及載劑為熟習此項技藝者熟知及因而包含於本發明中。該等賦形劑及載劑述於(例如)"Remington's Pharmaceutical Sciences"，Mack Pub. Co.，新澤西州(1991)中。

本發明之調配物可經設計成短效、快速釋放型、長效、延長釋放型、或可控釋放型。明確言之，本發明之調配物可為延長釋放型。因此，該等醫藥調配物亦可經調配成可控釋放型或緩慢釋放型。

劑量

適用於本發明之醫藥組合物包括其中活性組分係以足以達成所欲目的，亦即，控制或治療感染的量包含之組合物。更特定言之，治療有效量意指化合物可有效預防、緩解或改善感染之症狀/徵兆或延長所治療個體之存活期的量。

為本發明化合物之活性組分於醫藥組合物及其單位劑型中的含量可根據投藥方式、特定化合物之效力及所欲濃度廣泛地改變或調整。治療有效量之確定完全係在熟習此項技藝者的能力範圍內。一般而言，活性組分的含量範圍係介於組合物之0.01重量%至99重量%之間。

一般而言，治療有效量之活性組分劑量將在約0.1 mg至約100 mg/kg體重/天；例如，約0.1至約50 mg/kg體重/天；及例如，約5至約50 mg/kg體重/天；及例如，約20至約50 mg/kg體重/天範圍內。咸應明瞭該等劑量可根據對各個體之要求及感染之嚴重度改變。

所欲劑量可方便地在適宜時間間隔下以單次劑量或分次劑量給藥(例如，每天兩次、三次、四次或更多次子劑量)進行呈遞。此外，咸應明瞭可增加初始投與劑量超過上述上限水平以快速地達成所欲血漿濃度。另一方面，初始劑量可小於最佳劑量及日劑量可在治療過程

中根據特定情況漸進地增加。若需要，日劑量亦可分成多次劑量，以達成例如每天兩次至四次的投藥。

醫學及獸用用途

本發明之化合物提供用於在牛中治療因諸如溶血曼哈米亞桿菌(*M. haemolytica)*、多殺性巴氏桿菌(*P. multocida)*、睡眠嗜血桿菌(*H. somnus)*、及牛分枝桿菌(*M. bovis)*之格蘭氏陰性呼吸道病原菌所致之牛呼吸道疾病感染之新穎苯丙醇類抗菌劑。

抗菌試驗

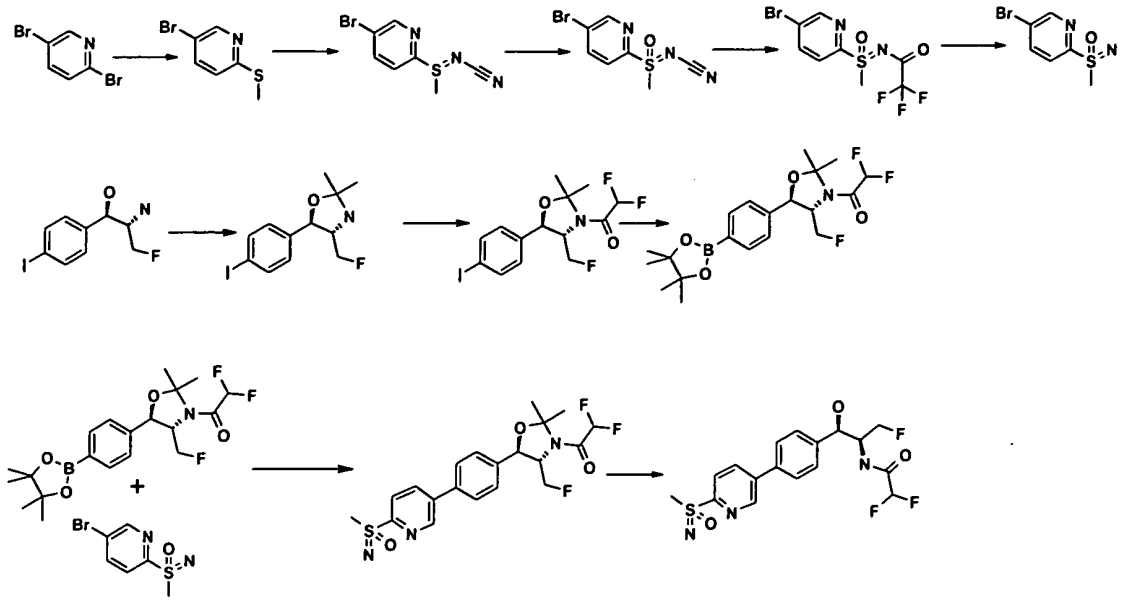
本發明之化合物係利用述於M31-A3中之工業標準技術對格蘭氏陰性及格蘭氏陽性生物體之分類進行測試。Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals；Clinical and Laboratory Standards Institute，已核可之標準第3版。本發明之該等化合物對例如溶血曼哈米亞桿菌、多殺性巴氏桿菌、睡眠嗜血桿菌及牛分枝桿菌之BRD病原菌展現極佳抗菌活性。

實例

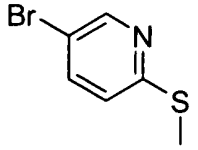
進一步藉由以下實例說明本發明化合物之合成。用於實例中之起始物質及各種不同中間物可從商業來源獲得，或可利用熟習此項技藝者熟知的方法由市售有機化合物輕易地製得。本發明之其他化合物可藉由使用述於以下參考文獻中之程序製得：N-醯化：Synthesis，(7), 879-887, 2002；Synlett, (3), 361-364, 2011；Advanced Synthesis & Catalysis, 355(8), 1490-1494, 2013；及N-烷基化：Journal of Organic Chemistry, 58(7)，1922-1923, 1993；Synthesis, (7), 879-887；2002。

實例1 製備2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺

反應圖1

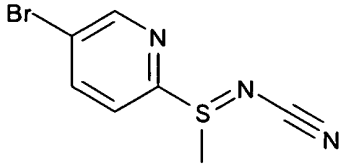


步驟-1 製備5-溴-2-甲基硫基-吡啶



於0℃下將甲硫醇鈉(1.95 g，27.86 mmol)添加至含2,5-二溴-吡啶(6 g，25.327 mmol)之DMF(60 mL)溶液。讓反應混合物升至室溫及於室溫下攪拌所得反應混合物12 h。利用水淬滅該反應混合物及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及採用二氧化矽(100至200)篩目之管柱層析法，使用4%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，可獲得(4.5 g)黃色固體標題化合物。^{1}H-NMR(400 MHz，DMSO) δ：2.49 (s, 3H) , 7.29 (d, 1H, *J*=8.76 Hz), 7.85-7.88 (dd, 1H, *J1*=2.44Hz, *J2*=8.48Hz), 8.55 (d, 1H, *J*=2.4 Hz)。LC-MS (*m/z*)：M+H=206.1。

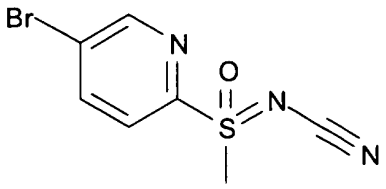
步驟-2 製備5-溴-2-N-(氰基)甲基吡啶磺亞醯胺



於0℃下將t-BuOK (2.965 g，26.471 mmol)、NH_2CN (50%水溶

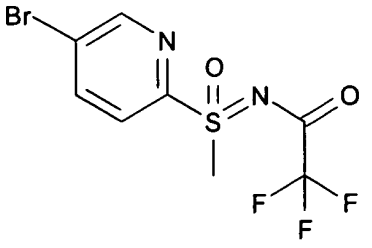
液)(2.638 g，28.676 mmol)及NBS (5.89 g，33.088 mmol)添加至含5-溴-2-甲基硫基-吡啶(4.5 g，22.059 mmol)之甲醇(50 mL)溶液。於0℃下攪拌所得反應混合物1 h。於真空中蒸發溶劑，利用焦亞硫酸鈉水溶液淬滅該反應混合物及藉由DCM萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由使用3%甲醇之DCM溶液作為溶離劑之矽膠管柱層析(100至200篩目)純化，可提供呈黃色固體之標題化合物(4.7 g)。LC-MS (*m/z*)：M+H=243.8。

步驟-3 製備5-溴-2-N-(氰基)甲基吡啶磺醯亞胺



於0℃下將K_2CO_3 (7.975 g，57.787 mmol)接著將mCPBA (6.645 g，38.525 mmol)添加至含5-溴-2-N-(氰基)甲基吡啶磺亞醯胺(4.7 g，19.262 mmol)之乙醇(50 mL)溶液。於0℃下攪拌所得反應混合物10 h。於真空中蒸發溶劑，利用水淬滅該反應混合物及藉由DCM萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由使用50%乙酸乙酯之正己烷溶液作為溶離劑之矽膠管柱層析(100至200篩目)純化，可提供呈黃色固體之標題化合物(2.1 g)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.75 (s, 3H), 8.18 (d, 1H, *J*=8.44Hz), 8.55-8.58 (dd, 1H, *J1*=2.2 Hz, *J2*=8.48Hz), 9.09 (d, 1H, *J*=2.24Hz)，LC-MS (*m/z*)：M+H=259.7。

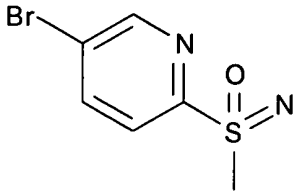
步驟-4 製備5-溴-2-N-(三氟乙醯基)甲基吡啶磺醯亞胺



於0℃下將三氟乙酸酐(1.615 mL，11.538 mmol)添加至含5-溴-2-

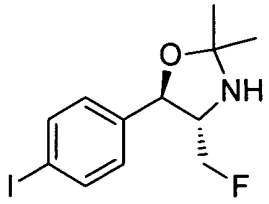
N-(氰基)甲基吡啶磺醯亞胺(1 g，3.846 mmol)之DCM (10 mL)溶液。讓反應混合物於室溫下攪拌8 h。於真空中蒸發過量的三氟乙酸及DCM。反應粗產物被吸收於水中及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由使用20%乙酸乙酯之正己烷溶液作為溶離劑之矽膠管柱層析(100至200篩目)純化，可提供呈黃色固體之(560 mg)標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.75 (s, 3H), 8.19 (d, 1H, *J*= 8.44 Hz), 8.53-8.56 (dd, 1H, *J1*= 2.32Hz, *J2*= 8.4Hz), 9.03 (d, 1H, *J*= 2.16 Hz)。LC-MS (*m/z*)：M+H=333.0。

步驟-5 製備5-溴-2-NH-甲基吡啶磺醯亞胺



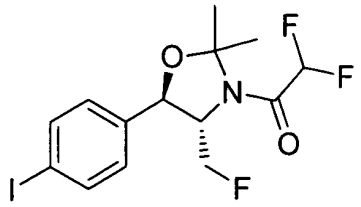
於0℃下將K_2CO_3 (1167 mg，8.459 mmol)添加至含5-溴-2-N-(三氟乙醯基)甲基吡啶磺醯亞胺(560 mg，1.692 mmol)之甲醇(8 mL)溶液。讓反應混合物於室溫下攪拌2 h。於真空中蒸發溶劑，可提供呈黃色固體之標題化合物(340 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.15 (s, 3H), 4.55 (bs, 1H), 8.0 (d, 1H, *J*=8.32Hz), 8.35-8.38 (dd, 1H, *J1*= 2.36Hz, *J2*= 8.44 Hz), 8.87 (d, 1H, *J*= 2.08Hz)。LC-MS (*m/z*)：M+H=237.0。

步驟-6 製備(4S,5R)-4-(氟甲基)-5-(4-碘苯基)-2,2-二甲基噁唑烷



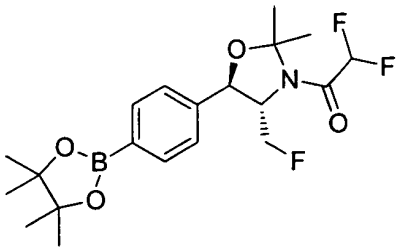
將丙酮(150 mL)添加至市售(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-碘苯基)丙-1-醇(15.0 g，50.8 mmol)。於室溫下攪拌過夜之後，於減壓下移除溶劑，可提供標題化合物(17.6 g)：*m/z* (CI) M+H 335。

步驟-7 製備2,2-二氟-1-((4S,5R)-4-(氟甲基)-5-(4-碘苯基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-基)乙酮



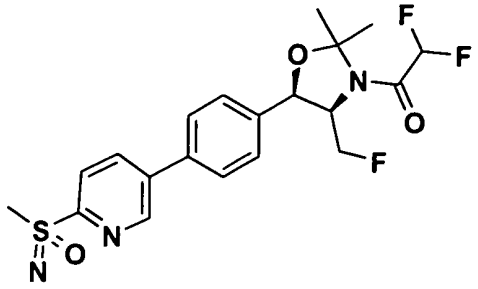
將三乙胺(6.2 mL，44.8 mmol)添加至0℃下攪拌之含步驟6之產物(3.0 g，8.9 mmol)之CH_2Cl_2 (50 mL)溶液，接著逐滴添加二氟乙醯氯(2.2 mL，27.0 mmol)。讓反應混合物緩慢地升至室溫。於1小時後，利用水(75 mL)稀釋該反應混合物及藉由CH_2Cl_2 (2×75 mL)萃取。已合併之有機相經過$MgSO_4$乾燥及於真空下濃縮。粗產物係採用層析法(80 g Redi-Sep管柱)，使用自100%己烷至25:75 EtOAc：己烷洗脫，可提供標題化合物(3.54 g)：*m/z* (CI) M+H 413.0。

步驟-8 製備2,2-二氟-1-((4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)噁唑烷-3-基)乙酮



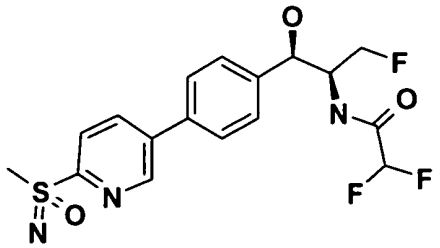
將雙(頻哪醇基)二硼(2.4 g，9.3 mmol)、乙酸鉀(2.5 g，25.4 mmol)、及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (300 mg，0.4 mmol)添加至含步驟7之產物(3.5 g，8.4 mmol)之二噁烷(100 mL)溶液。於氮氣下將該反應加熱至90℃維持22小時。使該反應混合物冷卻至室溫及於真空中濃縮以移除二噁烷至~50 mL體積。利用水(150 mL)稀釋殘餘物及藉由CH_2Cl_2 (2×125 mL)萃取。已合併之有機相經過Na_2SO_4乾燥及於真空中濃縮。粗產物係藉由層析法(120 g Redi-Sep管柱)，使用100%己烷至25:75 EtOAc：己烷溶離純化，提供標題化合物(2.06 g)：*m/z* (CI) M+H 413.2。

步驟-9 製備2,2-二氟-1-((4R,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(6-(甲基磺醯亞胺基)吡啶-3-基)苯基)噁唑烷-3-基)乙酮



於室溫下將K_2CO_3 (250.60 mg，1.816 mmol)添加至經攪拌之含2,2-二氟-1-{(4R,5R)-4-氟甲基-2,2-二甲基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-苯基]-噁唑烷-3-基}-乙酮(250 mg，0.605 mmol)及5-溴-2-NH-甲基吡啶磺醯亞胺(170.70 mg，0.726 mmol)之1,4-二噁烷：水(5 mL:5 mL)溶液中。所得反應混合物使用氮氣脫氣15分鐘，接著添加$Pd(dppf)_2 \cdot Cl_2$ (44.24 mg，0.061 mmol)及加熱至80℃維持8 h。於真空中蒸發溶劑，及使用水稀釋粗產物及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由使用2%甲醇之DCM溶液作為溶離劑之矽膠管柱層析(100至200篩目)純化，可提供呈黃色固體之標題化合物(250 mg)。LC-MS (*m/z*)：M+H=442.1。

步驟-10 製備2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺

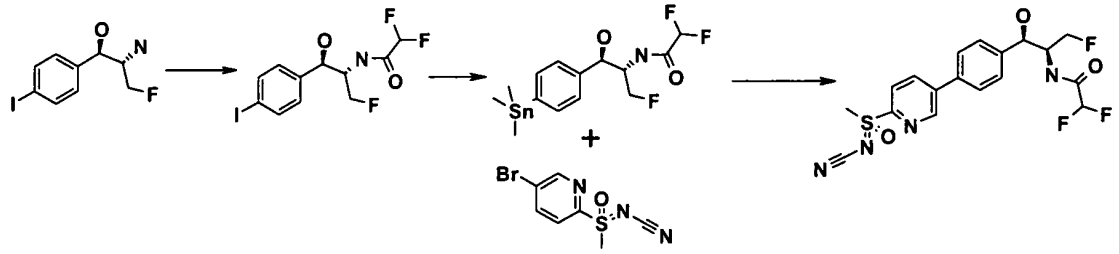


於0℃下將TFA (1 mL)添加至經攪拌之含2,2-二氟-1-((4R,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(6-(甲基磺醯亞胺基)吡啶-3-基)苯基)噁唑烷-3-基)乙酮(250 mg，0.567 mmol)之DCM (8 mL)溶液。讓該反應混合物於室溫下攪拌4 h。於減壓下移除揮發物及使用水性碳酸氫鈉稀釋

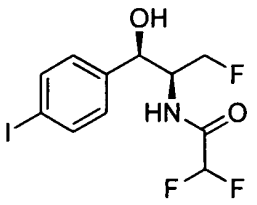
粗產物及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由使用8%甲醇之DCM溶液作為溶離劑之矽膠管柱層析(100至200篩目)純化，可提供呈棕色固體之標題化合物(170 mg)。^{1}NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.19 (d, 3H, *J*= 0.76Hz), 4.32-4.37 (m, 1.5H), 4.42-4.46 (m, 0.5H), 4.48 (bs, 1H), 4.53-4.56 (m, 0.5H), 4.66-4.69 (m, 0.5H), 4.91 (t, 1H), 5.97 (d, 1H, *J*=4.48Hz), 6.20 (t, 1H, *J*=53.72Hz), 7.51 (d, 2H, *J*=8.24Hz), 7.79 (d, 2H, *J*=8.28Hz), 8.12 (d, 1H, *J*=8.24Hz), 8.36-8.39 (dd, 1H, *J1*=2.32Hz, *J2*=8.24Hz), 8.87 (d, 1H, *J*=8.64Hz), 9.03 (d, 1H, *J*=1.76Hz)。LC-MS (*m/z*)：M+H=402.1。

實例2 製備2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6-N-(氰基)甲基吡啶磺醯亞胺-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺

反應圖2



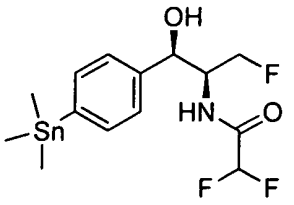
步驟-1 製備2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-碘苯基)丙-2-基)乙醯胺



將三乙胺(15 g，148.5 mmol)及二氟乙酸乙酯(18 g，148.4 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-碘苯基)丙-1-醇(20.0 g，67.8 mmol)之甲醇(250 mL)溶液及於室溫下攪拌該反應混合物16小時。於真空中蒸發溶劑及粗產物係採用矽膠管柱層析法，使用MeOH/DCM純化，可提供標題化合物(18.3 g)：1H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) 7.72

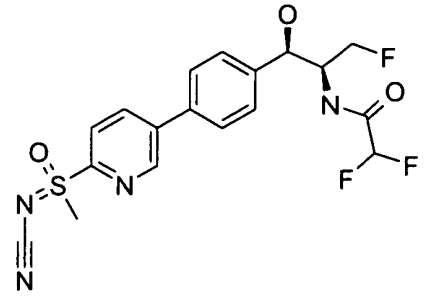
(2H, d), 7.13 (2H, d), 6.78 (1H, d), 5.85 (1H, t), 5.06 (1H, s), 4.67-4.28 (3H, m), 2.58 (1H, s)。

步驟-2 製備2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(三甲基錫烷基)苯基)丙-2-基)乙醯胺



將六甲基二錫(9.9 g，29.9 mmol)添加至含實例17–步驟2之產物(10.6 g，28.5 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(490 mg，0.68 mmol)之二噁烷(143 mL)除氧溶液及將該混合物加熱至80C維持1小時。於冷卻至r.t.之後，該混合物係採用管柱層析法，使用自純庚烷至純EtOAc洗脫純化，可提供標題化合物(9.3 g)：1H NMR (400 MHz，$CDCl_3$) 7.27 (2H, d), 7.09 (2H, d), 6.59 (1H, d), 5.62 (1H, t), 4.81-4.79 (1H, t), 4.44-4.08 (3H, m), 2.20 (1H, d), 0.14-0.00 (9H, m)。

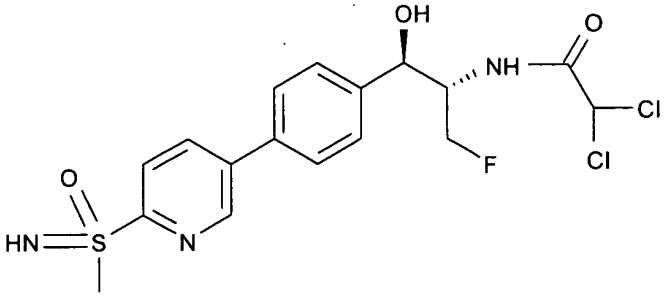
步驟-3 製備2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6-N-(氰基)甲基吡啶磺醯亞胺-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺



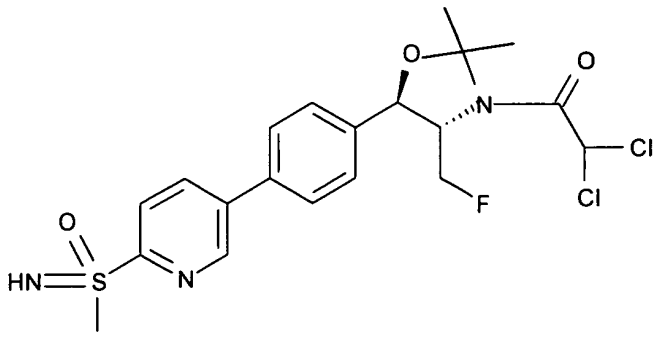
於室溫下將5-溴-2-N-(氰基)甲基吡啶磺醯亞胺(380 mg，1.463 mmol)添加至含2,2-二氟-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-三甲基錫烷基-苯基)-乙基]-乙醯胺(500 mg，1.22 mmol)之1,4-二噁烷(10 mL)溶液。利用氮氣將該反應混合物脫氣10分鐘接著添加Pd(pph3)2.Cl2 (85 mg，0.122 mmol)及於50℃下加熱所得反應混合物8 h。於反應結束之

後，利用水稀釋及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，於真空中蒸發及藉由使用3%甲醇之DCM溶液作為溶離劑之矽膠管柱層析(100至200篩目)純化，可提供(300 mg)黃色液體化合物，該黃色液體化合物藉由製備型HPLC再純化，可提供呈灰白色固體之標題化合物(135 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.77 (s, 3H), 4.32-4.35 (m, 1.5H), 4.42-4.47 (m, 0.5H), 4.56-4.57 (m, 0.5H), 4.67-4.70 (m, 0.5H), 4.93 (bs, 1H), 6.00 (bs, 1H), 6.20 (t, 1H, J = 53.72 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.32 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.32 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 8.28 Hz), 8.56-8.58 (dd, 1H, J1= 2.24Hz, J2= 8.32Hz), 8.89 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 9.24 (d, 1H, J = 1.84 Hz)。LC-MS (*m/z*)：M+H=427.1。HPLC=97.19%。

實例3 製備2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺



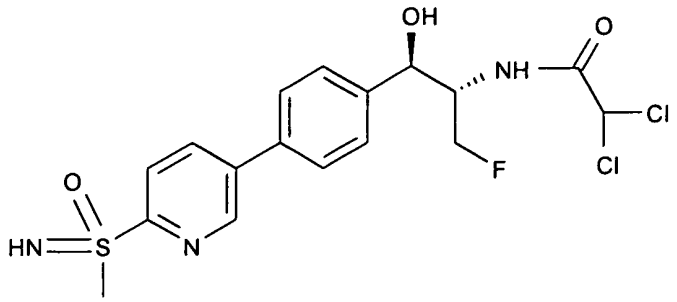
步驟-1 製備5-{4-[(4S,5R)-3-(二氯乙醯基)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-5-基]苯基}-2-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶



遵循實例1 (步驟1至6)之一般程序及進行非關鍵改變，但改用5-溴-2-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶(145 mg)，可獲得呈棕黃色固體之標題

化合物(118 mg，50%)，MS (ESI+) *m/z* 474 [M+H]。

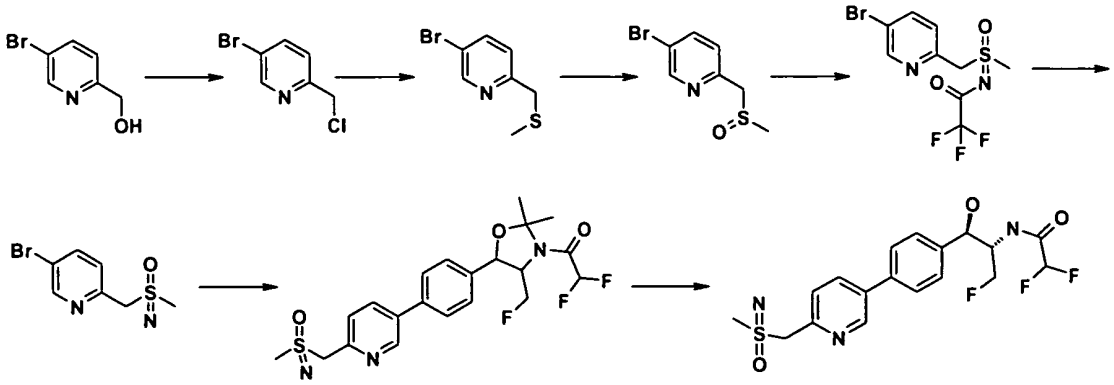
步驟-2 製備2,2-二氯-N-[(1S,2R)-1-(氟甲基)-2-羥基-2-{4-[6-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶-3-基]苯基}乙基]乙醯胺



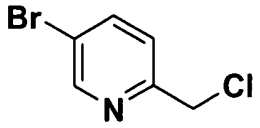
遵循實例1 (步驟7)之一般程序及進行非關鍵改變，但改用5-{4-[(4S,5R)-3-(二氯乙醯基)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-5-基]苯基}-2-(S-甲基磺醯亞胺基)吡啶(步驟1，115 mg)及藉由矽膠層析(40 g，1至4%甲醇/二氯甲烷溶離劑)純化，可獲得呈玻璃狀之標題化合物(83 mg，79%)，^{1}H NMR (400 MHz，DMSO) d 3.20 (s, 3H), 4.25 (m, 1.5H), 4.45 (m, 0.5H), 4.48 (m, 1H), 4.59 (m, 0.5H), 4.71 (m, 0.5H), 4.94 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.66 (bd, 1H), 9.03 (s, 1H)。MS (ESI+) *m/z* 434 [M+H]。

實例4 製備2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6(S-甲基磺醯亞胺基甲基)吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺

反應圖3

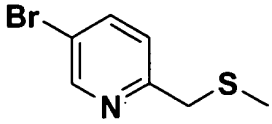


步驟-1 製備5-溴-2-氯甲基-吡啶



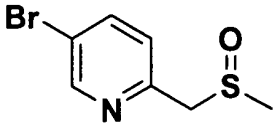
於RT下將亞硫醯氯(3 mL)逐滴添加至經攪拌之含(5-溴-吡啶-2-基)-甲醇(5 g，26.59 mmol，1 eq)之DCM (50 mL)溶液，接著於RT下攪拌4 h。於結束之後，利用飽和碳酸氫鈉溶液淬滅該反應混合物及藉由DCM (3×100 mL)萃取。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發。粗產物係採用矽膠100至200篩目之管柱層析法，使用10% EtOAc：己烷作為溶離劑純化，可提供呈棕色液體之標題化合物(4 g)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：4.77 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.64Hz, 1H), 8.09-8.12 (dd, *J1* = 2.4Hz, *J2* = 8.32Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 5.96Hz, 1H)。

步驟-2 製備5-溴-2-甲基硫基甲基-吡啶



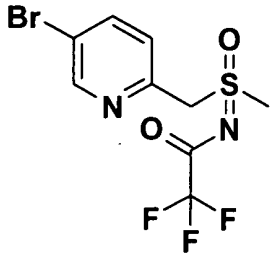
將甲硫醇鈉(1.31 g，18.68 mmol)添加至0℃下之經攪拌之含5-溴-2-氯甲基-吡啶(3.5 g，16.99 mmol)之DMF (25 mL)溶液，於0℃下攪拌所得反應混合物2 h。於結束之後，利用水淬滅及藉由乙酸乙酯萃取(3×100 mL)。利用鹽水洗滌已合併之有機層及有機層經過硫酸鈉乾燥，於減壓下蒸發。粗產物係採用矽膠100至200篩目之管柱層析法，使用10% EtOAc：己烷作為溶離劑純化，可提供呈棕色液體之標題化合物(3 g)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：2.00 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.39 (d, *J*= 8.32 Hz, 1H), 7.99-8.02 (dd, *J1* = 2.44Hz, *J2* = 8.32Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.28Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=220.1。

步驟-3 製備5-溴-2-甲烷亞磺醯基甲基-吡啶



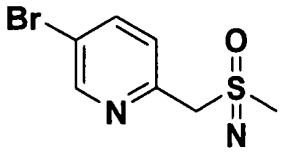
將過碘酸鈉(1.08 g，5.046 mmol)添加至0℃下之經攪拌之含5-溴-2-甲基硫基甲基-吡啶(1.1 g，5.04 mmol)之MeOH：水(10:2 mL)溶液，RT下攪拌所得反應混合物5 h。於結束之後，於減壓下蒸發溶劑接著利用水稀釋殘餘物及藉由EtOAc (3×50 mL)萃取。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發獲得粗產物，藉由使用8% MeOH：DCM作為溶離劑之combi flash純化該粗產物，可提供呈灰白色固體之標題化合物(900 mg)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：2.56 (s, 3H), 4.11 (d, *J* =12.6 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.64Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.28Hz, 1H), 8.05-8.08 (dd, *J1* = 2.44Hz, *J2* = 8.28Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.32Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=235.9。

步驟-4 製備5-溴-2-N-[(三氟乙醯基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺



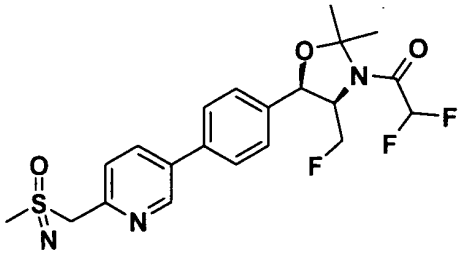
將RT下之三氟乙醯胺(482 mg，4.2 mmol)、MgO (344 mg，8.55 mmol)及Rh2 (OAC) 4 (28 mg，0.64 mmol)添加至0℃下之經攪拌之在DCM (10 mL)中之5-溴-2-甲烷亞磺醯基甲基-吡啶(500 mg，2.13 mmol)接著RT下攪拌所得反應混合物16 h。於結束之後，利用水淬滅該反應及藉由EtOAc (3×25 mL)萃取。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發。粗產物係藉由使用30% EtOAc：己烷作為溶離劑之combi flash純化，可提供呈黃色固體之標題化合物(300 mg)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.56 (s, 3H), 5.22-5.31 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.32Hz, 1H), 8.17-8.20 (dd, *J1* = 2.4 Hz, *J2* = 8.28Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.28, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=245.0。

步驟-5 製備5-溴-2-(S-甲基磺醯亞胺基甲基)吡啶



將K2CO3 (600 mg，4.38 mmol)添加至0℃下之經攪拌之含5-溴-2-N-[(三氟乙醯基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺(300 mg，0.87mmol)之MeOH (2 mL)溶液，RT下攪拌所得反應混合物30 min。於結束之後，於減壓下蒸發溶劑接著將水添加至殘餘物及藉由乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發，可提供呈黃色固體之標題化合物(110 mg)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：2.87 (s, 3H), 3.80 (bs, 1H), 4.46-4.56 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.36Hz, 1H), 8.08-8.811 (dd, *J1* = 2.4Hz, *J2* = 8.28Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.28Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=250.9。

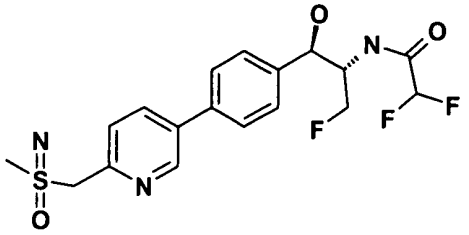
步驟-6 製備2,2-二氟-1-{(4R,5R)-4-氟甲基-5-[4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基甲基)-吡啶-3-基)-苯基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-基}-乙酮



於RT下將PdCl2(dppf)2 (17 mg，0.024 mmol，0.1 eq)添加至經除氣(30 min，利用氮氣)之含2,2-二氟-1-{(4R,5R)-4-氟甲基-2,2-二甲基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼咯-2-基)-苯基]-噁唑烷-3-基}-乙酮(100 mg，0.242 mmol，1 eq)、5-溴-2-(S-甲基磺醯亞胺基甲基)吡啶(60 mg，0.242 mmol，1 eq)及K2CO3 (100 mg，0.726 mmol，3 eq)之二噁烷：水(1 mL:0.2 mL)溶液。於80℃下攪拌所得反應16 h。於結束之後，利用水淬滅該反應及藉由乙酸乙酯萃取(3×25 mL)。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發獲得粗產物，藉由使用5% MeOH：DCM作為溶離劑之combi flash純化該粗產物，可提供呈黏性

棕色液體之標題化合物(100 mg)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 4.52-4.61 (m, 2H), 4.69-4.70 (m, 1H), 4.82-4.84 (m , 0.5H), 4.91-4.95 (m, 0.5H), 5.27 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 52.76Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 8.16Hz, 2H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.91 (s, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=456.0

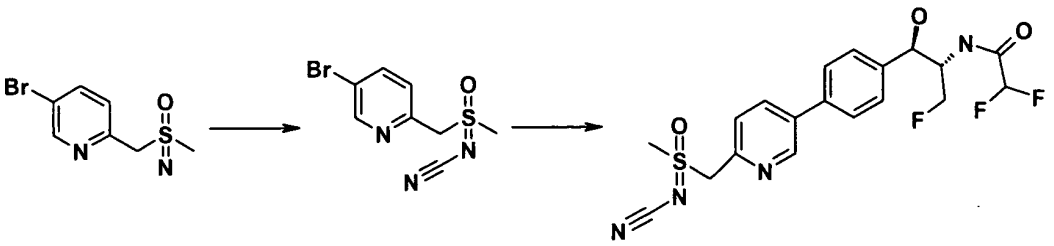
步驟-7 製備2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6(S-甲基磺醯亞胺基甲基)吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺



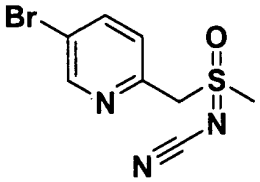
將TFA (1 mL)逐滴添加至0℃下之經攪拌之含2,2-二氟-1-{(4R,5R)-4-氟甲基-5-[4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基甲基)-吡啶-3-基)-苯基]-2,2-二甲基-噁唑烷-3-基}-乙酮(100 mg，0.22 mmol，1 eq)之DCM (2 mL)溶液，於室溫下攪拌所得反應混合物8 h。於結束之後，於減壓下蒸發反應溶劑及利用飽和碳酸氫鹽溶液淬滅殘餘物接著藉由10% MeOH之DCM溶液(3×25 mL)萃取。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發。粗產物係使用11% MeOH之DCM溶液作為溶離劑之combiflash純化，可提供呈淺棕色固體之標題化合物(23 mg)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：2.90 (s ,3H), 3.80 (bs, 1H), 4.30-4.33 (m, 1.5H), 4.40-4.44 (m, 1H), 4.51-4.60 (m, 2H), 4.66-4.68 (m, 0.5), 4.89 (bs, 1H), 5.92 (d, *J* = 3.96Hz, 1H), 6.20 (t, *J* = 53.76 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.24Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.2Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.32Hz, 2H), 8.11-8.14 (dd, *J1* = 2.4Hz, *J2* = 8.04Hz, 1H), 8.85-8.89 (m, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=416.0。

實例5 製備2,2-二氟-N-{(1S, 2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6-N-[(氰基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺

反應圖4

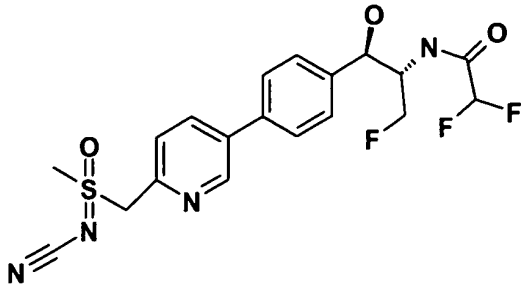


步驟-1 製備5-溴-2-N-[(氰基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺



將RT下之DMAP (0.081 mg，0.663 mmol，1.1 eq)及溴化氰(127 mg，1.20 mmol，2 eq)添加至0℃下之經攪拌之含5-溴-2-(S-甲基磺醯亞胺基甲基)吡啶(150 mg，0.602 mmol，1 eq)之DCM (2 mL)溶液接著於該溫度下攪拌16 h。於結束之後，利用水淬滅該反應接著藉由DCM (3×25 mL)萃取水相。已合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發。粗產物係採用管柱層析法，使用35% EtOAc：己烷作為溶離劑純化，可提供呈黃色固體之標題化合物(90 mg)。1NMR (400 MHz，$CDCl_3$) δ：3.23 (s, 3H), 4.68-4.77 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.24Hz, 1H), 7.94-7.97 (dd, *J1* = 2.24Hz, *J2* = 8.24 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.08Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=274.9。

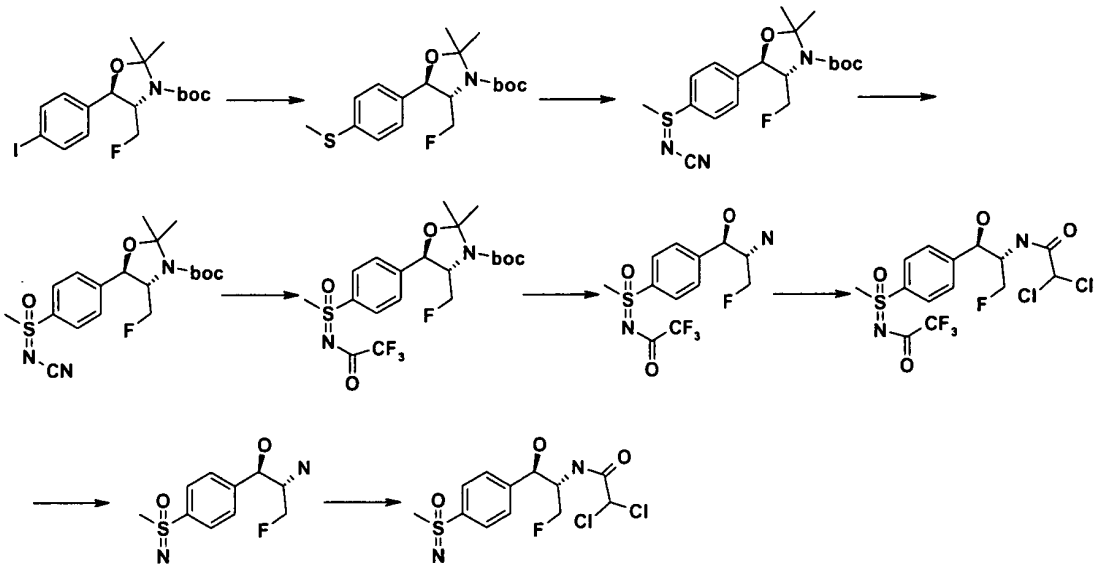
步驟-2 製備2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6-N-[(氰基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺



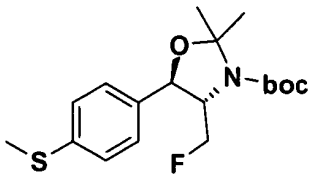
將RT下之Pd2(dba)3 (29 mg，0.032 mmol，0.1 eq)、三-2-呋喃基膦(14 mg，0.063 mmol，0.2 eq)添加至經除氣(30 min，藉由氮氣)之含2,2-二氟-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-三甲基錫烷基-苯基)-乙基]-乙醯胺(130 mg，0.317 mmol，1 eq)、5-溴-2-N-[(氰基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺(86 mg，0.317 mmol，1 eq)之NMP (3 mL)溶液。於60℃下攪拌所得反應16 h。於結束之後，利用水淬滅該反應及藉由乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。利用鹽水溶液洗滌已合併之有機層，經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發。粗產物係藉由使用7% MeOH：DCM作為溶離劑之combi flash純化，可提供(32 mg)無色膠黏性化合物，藉由使用5%MeOH：DCM之製備型TLC再純化該無色膠黏性化合物，可提供呈灰白色固體之標題化合物(15 mg)。1NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.52 (s, 3H), 4.30 (m, 1.5H), 4.41-4.43 (m, 0.5H), 4.55 (m, 0.5H), 4.67 (m, 0.5H), 4.90 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.20 (t, J = 53.92Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.84Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.16Hz, 1H), 8.85 (d, J = 8.04Hz, 1H), 8.97 (s, 1H)。LC-MS (m/z)：M-H=439.2。

實例6 製備2,2-二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(S-甲基磺醯亞胺基)苯基)丙-2-基)乙醯胺

反應圖5

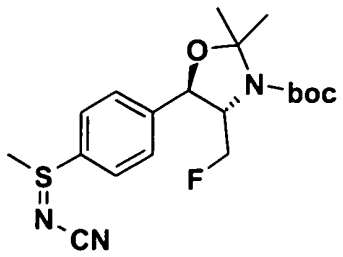


步驟-1 製備(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



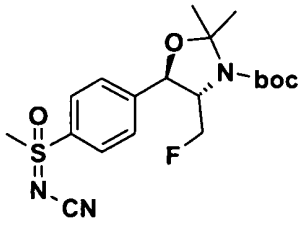
將甲硫醇鈉(0.88 g，12.69 mmol)、CuI (0.201 g，1.057 mmol)及L-脯胺酸鈉鹽(0.29 g，2.115 mmol)添加至含(4S,5R)-4-氟甲基-5-(4-碘-苯基)-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(4.6 g，10.575 mmol)之DMSO (50 mL)溶液及於90℃下加熱該混合物48 h。利用水淬滅該反應混合物及藉由乙酸乙酯萃取。利用鹽水洗滌有機層及經過硫酸鈉乾燥，濃縮及藉由採用二氧化矽(100至200篩目)之管柱層析法，使用3%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，可提供呈淺黃色油狀物之標題化合物(1.7 g)。^{1}H-NMR(400 MHz，DMSO)：δ 1.42 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) , 3.73-3.79 (m, 1H), 4.37-4.92 (m, 1H), 4.71-4.94 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.44 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*= 8.36 Hz, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=356.2。

步驟-2 製備(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(S-(氰基)甲基亞硫醯亞胺基)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



將0℃下之NH2CN (50%水溶液)(0.27 g，5.859 mmol)及t-BuOK (0.606 g，5.408 mmol)添加至含(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(甲硫基)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.6 g，4.507 mmol)之甲醇(75 mL)溶液接著添加NBS (1.203 g，6.761 mmol)及於RT下攪拌所得反應混合物1 h。於真空中蒸發溶劑；利用焦亞硫酸鈉水溶液淬滅該反應混合物及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及採用快速層析法(combi-flash)，使用10%甲醇之DCM溶液作為溶離劑純化，可提供呈無色油狀物之標題化合物(1.7 g)。^{1}H-NMR(400 MHz，DMSO)：δ 1.42 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.16 (s, 3H) , 3.88-3.94 (m, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 7.08 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.36 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*= 8.24 Hz, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=394.2。

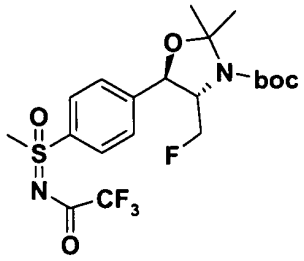
步驟-3 製備(4S,5R)-4-(氟甲基)-2, 2-二甲基-5-(4-(S-(氰基)甲基磺醯亞胺)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



將0℃下之K_2CO_3 (1.677 g，12.152 mmol)添加至含(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(S-(氰基)甲基亞硫醯亞胺基)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.6 g，4.051 mmol)之乙醇(580 mL)溶液接著添加0℃下之m-CPBA (1.014 g，6.076 mmol)。於0℃下攪拌所得反應混合物10 h。於真空中蒸發溶劑，利用水淬滅該反應混合物及藉由DCM萃取。有

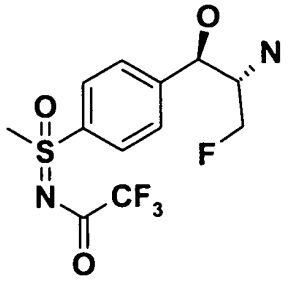
機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及採用快速層析法，使用30%乙酸乙酯之正己烷溶液作為溶離劑純化，可提供標題化合物(1 g)黃色油狀物。LC-MS (*m/z*)：M+H=412.0。

步驟-4 製備(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(S-甲基-N-(2,2,2-三氟乙醯基)磺醯亞胺基)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



將三氟乙酸酐(1.42 mL)添加至含(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(S-(氰基)甲基磺醯亞胺)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(930 mg，2.263 mmol)之DCM (20 mL)溶液。讓該反應混合物在室溫下攪拌16 h。於真空中蒸發過量的三氟乙酸及DCM，藉由甲苯汽提，接著利用正戊烷與二乙醚洗滌，可提供以本身用於下一步驟之呈淺黃色黏性物質之標題化合物(500 mg，粗產物)。

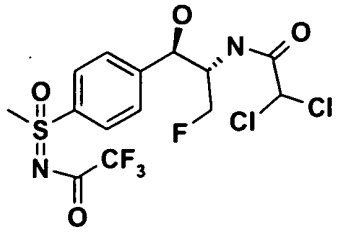
步驟-5 製備(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(甲基-N-(2,2,2-三氟乙醯基)磺醯亞胺基)苯基)-丙-1-醇



將三氟乙酸(2.0 mL)添加至含(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(甲基-N-(2,2,2-三氟乙醯基)磺醯亞胺基)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(500 mg，1.168 mmol)之DCM (20 mL)溶液。讓該反應混合物於室溫下攪拌2 h。於真空中蒸發過量的三氟乙酸及DCM，藉由甲苯汽提，接著利用正戊烷與二乙醚洗滌，可提供以本身用於下一步驟之呈

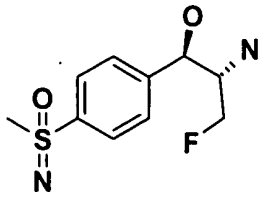
淺黃色黏性物質之粗製標題化合物(426 mg，TFA鹽)。

步驟-6 製備2,2-二氯-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(甲基-N-(2,2,2-三氟乙醯基)磺醯亞胺基)苯基)-乙基]-乙醯胺



將TEA (0.299 mL，2.95 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(甲基-N-(2,2,2-三氟乙醯基)磺醯亞胺基)苯基)-丙-1-醇TFA鹽(426 mg，1.479 mmol)之甲醇(5 mL)溶液接著添加二氯乙酸乙酯(0.279 mL，1.775 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於真空中蒸發溶劑獲得粗產物，該粗產物採用快速層析法，使用10.3% MeOH之DCM溶液作為溶離劑純化，可提供呈黃色油狀物之標題化合物(212 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.02 (s, 3H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.15 (bs, 1H), 4.36-4.41 (m, 1.5H), 4.44-4.56 (m, 1H), 4.66-4.69 (m, 0.5H), 4.93 (t, *J* = 4.56 Hz, 1H), 6.0 (d, *J* = 4.64 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.28 Hz, 2H), 7.87 (d, *J*= 8.36 Hz, 2H), 9.49 (d, *J* = 8.36 Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=343.1(片段)。

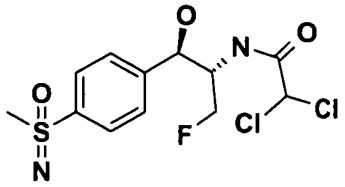
步驟-7 製備(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(S-甲基磺醯亞胺基)苯基)丙-1-醇



將K2CO3 (322.9 mg，2.34 mmol)添加至含2,2-二氯-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(甲基-N-(2,2,2-三氟乙醯基)磺醯亞胺基)苯基)-乙基]-乙醯胺(212 mg，0.468 mmol)之甲醇(20 mL)溶液，於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於真空中蒸發溶劑獲得粗產物，該粗產物採用

快速層析法，使用15% MeOH之DCM溶液作為溶離劑純化及利用正戊烷與二乙醚洗滌，可提供標題化合物(80 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：1.60 (bs, 2H), 3.04 (s, 3H), 4.13-4.15 (m, 1.5H), 4.21-4.42 (m, 0.5H), 4.42-4.31 (m, 0.5H), 4.39-4.43 (m, 0.5H), 4.66 (bs,1H), 7.55 (d, *J*= 8.28 Hz, 2H), 7.87 (d, *J*= 8.32 Hz, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=247.2。

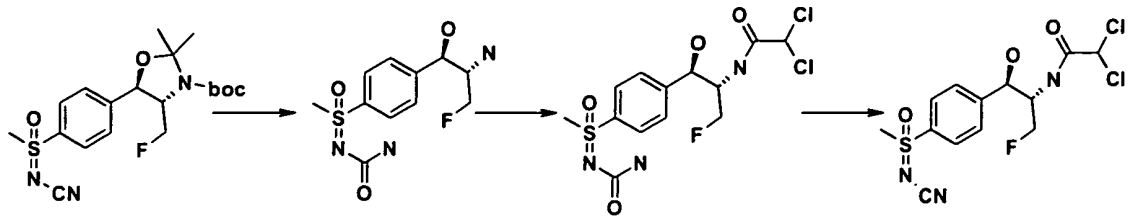
步驟-8 製備2,2-二氯-N-((1R, 2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(S-甲基磺醯亞胺基)苯基)丙-2-基)乙醯胺



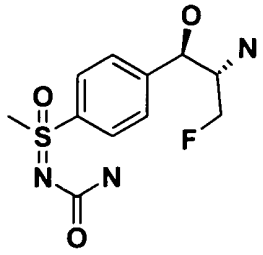
將TEA (0.047 mL，0.462 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(S-甲基磺醯亞胺基)苯基)丙-1-醇(76 mg，0.308 mmol)之甲醇(5 mL)溶液接著添加二氯乙酸乙酯(0.048 mL，0.308 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於真空中蒸發溶劑獲得粗產物，該粗產物採用快速層析法，使用0.6% MeOH之DCM溶液作為溶離劑純化，獲得40 mg化合物，藉由製備型HPLC再純化該化合物，可提供標題化合物(25mg)白色固體。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.0 (s, 3H), 4.19-4.25 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 0.5H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.56-4.59 (m, 0.5H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.96 (bs,1H), 6.12 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 6.47 (d, 1H, *J* = 1.88 Hz), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.28 Hz), 7.54 (d, 2H, *J*= 8.28 Hz), 8.82 (d, 1H, *J* = 8.28 Hz)。LC-MS (*m/z*)：M+H=357.0。

實例7 製備2,2-二氯-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(氰基)-甲基苯基磺醯亞胺)-乙基]-乙醯胺

反應圖6

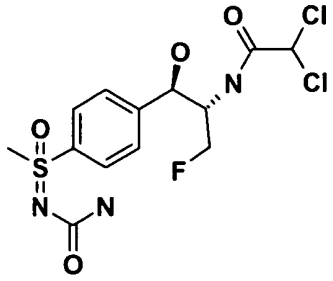


步驟-1 製備(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(N-胺甲醯基-S-甲基磺醯亞胺基)苯基)-丙-1-醇



將0℃下之三氟乙酸酐(1.16 mL)添加至含(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(S-(氰基)甲基磺醯亞胺)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(290 mg，0.706 mmol)之DCM (5 mL)溶液及於0℃下攪拌6 h。於反應結束之後，於真空中蒸發過量的三氟乙酸及DCM，藉由甲苯汽提，接著利用正戊烷與二乙醚洗滌，可提供呈灰白色固體之標題化合物(250 mg，TFA鹽)。LC-MS (*m/z*)：M+H=290.2。

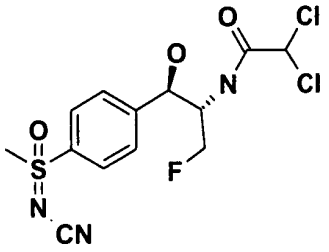
步驟-2 製備N-((1R,2S)-1-(4-(N-胺甲醯基-S-甲基磺醯亞胺基)苯基)-3-氟-1-羥基丙-2-基)-2,2-二氯乙醯胺



於室溫下，將TEA (0.175 mL，1.73 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(N-胺甲醯基-S-甲基磺醯亞胺基)苯基)-丙-1-醇TFA鹽(250 mg，0.865 mmol)之甲醇(5 mL)溶液，接著，添加二氯乙酸乙酯(128.72 mL，1.038 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於真空中蒸發溶劑及所獲得之粗產物係採用快速層析法，使用6% MeOH

之DCM溶液作為溶離劑純化，可提供呈灰白色固體之200 mg標題化合物。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 2.99 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 1.5H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.56-4.59 (m, 0.5H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.97 (bs, 1H), 6.05 (bs, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.46-6.48 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.52 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 8.63-8.67 (m, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=399.8。

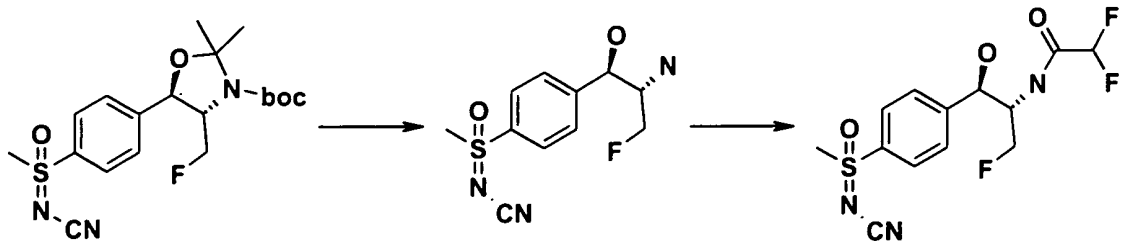
步驟-3 製備2,2-二氯-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(氰基)-甲基-苯基磺醯亞胺)-乙基]-乙醯胺



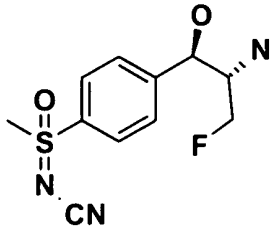
於0℃下將三氟乙酸酐(0.084 mL，0.602 mmol)添加至含N-((1R,2S)-1-(4-(N-胺甲醯基-S-甲基磺醯亞胺基)苯基)-3-氟-1-羥基丙-2-基)-2,2-二氯乙醯胺(200 mg，0.501 mmol)之THF (2 mL)溶液。於5分鐘的攪拌後，添加TEA (101 mg，1.003 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物24 h接著於50℃下攪拌16 h。於真空中蒸發溶劑及所獲得之粗產物係藉由製備型HPLC純化，可提供5 mg標題化合物及 25 mg化合物。43732-315082之分析數據：^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 3.31 (s, 3H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 0.5H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 0.5H), 5.23 (bs, 1H), 5.81 (d, 1H, *J* = 3.04Hz), 7.01 (d, *J* = 6.24 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.32 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 7.84Hz, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=382.0。

實例8 製備2,2-二氟-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(氰基)-甲基-苯基磺醯亞胺)-乙基]-乙醯胺

反應圖7

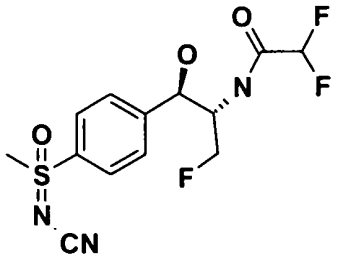


步驟-1 製備(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(氰基)-甲基磺醯亞胺-苯基)-丙-1-醇



將三氟乙酸(0.8 mL)添加至含(4S,5R)-4-(氟甲基)-2,2-二甲基-5-(4-(S-(氰基)甲基磺醯亞胺)苯基)噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(200 mg，0.487 mmol)之DCM (10 mL)溶液。讓該反應混合物於室溫下攪拌2 h。於真空中蒸發過量的三氟乙酸及DCM，藉由甲苯汽提，接著利用正戊烷及二乙醚洗滌，可提供呈淺黃色黏性物質之標題化合物(121 mg，TFA鹽)。LC-MS (*m/z*)：M+H=272.0。

步驟-2 製備2,2-二氟-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(氰基)-甲基-苯基磺醯亞胺)-乙基]-乙醯胺

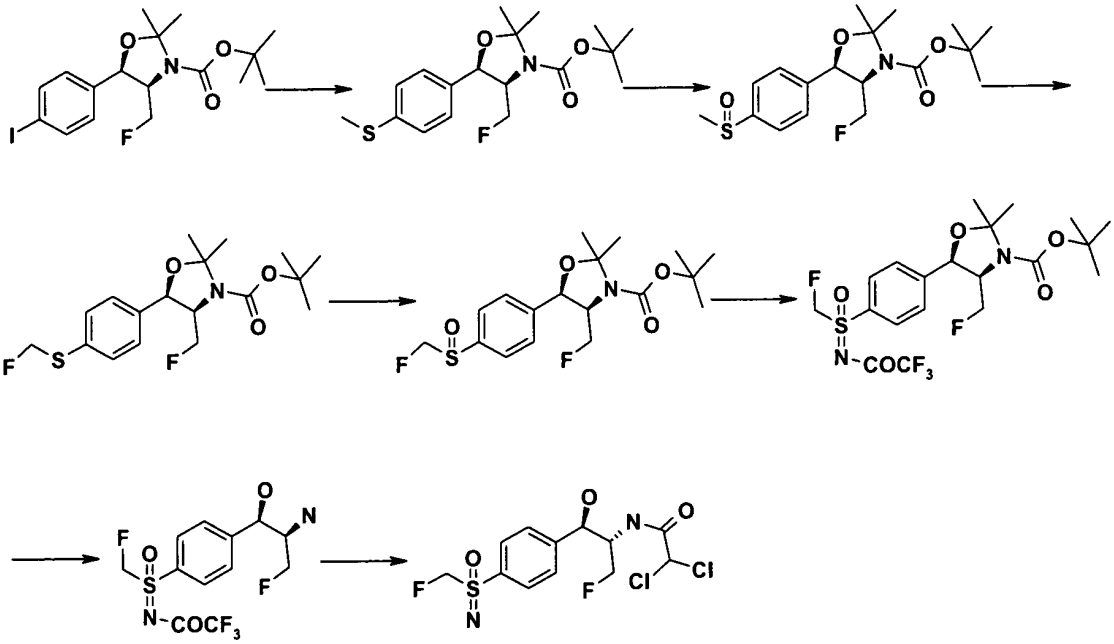


將TEA (1167 mg，0.05 mL，0.589 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(4-(氰基)-甲基磺醯亞胺–苯基)-丙-1-醇TFA鹽(121 mg，0.294 mmol)之甲醇(5 mL)溶液接著添加二氟乙酸乙酯(0.044 mL，0.353 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於真空中蒸發溶劑獲得粗產物，藉由採用快速層析法，使用6% MeOH之DCM溶液作為溶離

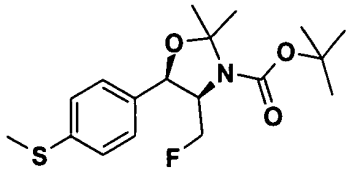
劑純化該粗產物，可提供40 mg化合物，藉由製備型HPLC再純化該化合物，可提供呈白色黏性物質之標題化合物(13 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：3.70 (s, 3H), 4.31-4.38 (m, 1.5H), 4.43-4.47 (m, 0.5H), 4.57-4.58 (m, 0.5H), 4.67-4.69 (m, 0.5H), 5.00 (d, *J* = 2.92 Hz, 1H), 6.16 (t, *J* = 53.72 Hz, 1H), 6.21 (bs, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.72 Hz, 2H), 8.0 (d, *J*= 8.4 Hz. 2H,), 8.91 (d, *J* = 7.12 Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=348.2。

實例9 製備2,2-二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-(4-(S-(氟甲基)磺醯亞胺基)苯基)-1-羥基丙-2-基)

反應圖8



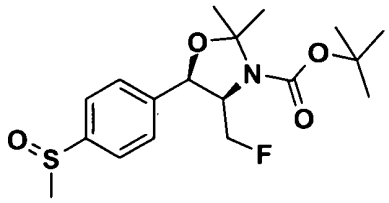
步驟-1 製備(4R,5R)-4-氟甲基-2,2-二甲基-5-(4-甲基硫基-苯基)-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



將甲硫醇鈉(0.463 g，6.621 mmol)、CuI (0.105 g，0.552 mmol)及L-脯胺酸鈉鹽(0.151 g，1.103 mmol)添加至含(4R,5R)-4-氟甲基-5-

(4-碘-苯基)-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(2.4 g，5.51 mmol)之DMSO (40 mL)溶液及於90℃下加熱該混合物24 h。利用水淬滅該反應混合物及藉由乙酸乙酯萃取。利用鹽水洗滌有機層及經過硫酸鈉乾燥，濃縮及採用120 g管柱之快速層析法，使用9.26%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，可提供呈淺黃色固體之標題化合物(1.7 g)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 1.42 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) , 3.73-3.79 (m, 1H), 4.37-4.92 (m, 1H), 4.71-4.94 (m, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.44 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.28 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*= 8.36 Hz, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=356.2。

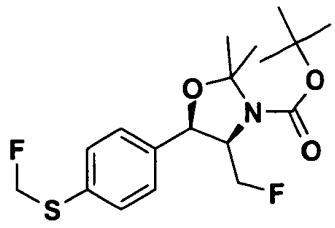
步驟-2 製備(4R,5R)-4-氟甲基-5-(4-甲烷亞磺醯基-苯基)-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



使含(4R,5R)-4-氟甲基-2,2-二甲基-5-(4-甲基硫基-苯基)-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(6 g，16.91 mmol)之乙醇(300 mL)溶液冷卻至0℃，接著於0℃下添加K2CO3 (4.665 g，33.80 mmol)及m-CPBA (2.90，16.90 mmol)及於0℃下攪拌所得反應混合物10 h。於結束之後，利用水淬滅該反應混合物及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及採用120 g管柱之快速層析法，使用100%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，可提供呈無色油狀物之標題化合物(4 g)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 1.43 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 4H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=372.3。

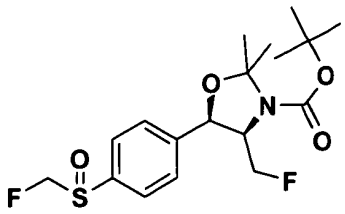
步驟-3 製備(4R,5R)-4-氟甲基-5-(4-氟甲基硫基-苯基)-2,2-二甲

基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



使含(4R,5R)-4-氟甲基-5-(4-甲烷亞磺醯基-苯基)-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.0 g，2.69 mmol)之DCM (50 mL)溶液冷卻至0℃接著添加SbCl3 (0.018 g，0.081 mmol)及DAST (0.6 mL，4.582 mmol)。於RT下攪拌所得反應混合物16 h。於結束之後，利用碳酸氫鹽水溶液淬滅該反應混合物及藉由乙酸乙酯萃取。有機層經過硫酸鈉乾燥，濃縮及採用快速層析法(12 g管柱)，使用8%乙酸乙酯之正己烷溶液作為溶離劑純化，可提供呈無色油狀物之標題化合物(564 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 1.41 (s, 9H), 1.48 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 377-.382 (m, 1H), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.76-4.92 (m, 1H), 5.06 (d, *J* = 7.36 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 52.32 Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=374.1。

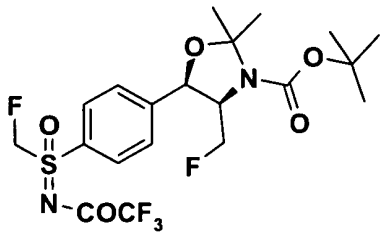
步驟-4 製備(4R, 5R)-5-(4-氟甲烷亞磺醯基-苯基)-4-氟甲基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



使含(4R,5R)-4-氟甲基-5-(4-氟甲基硫基-苯基)-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(2.67 g，7.158 mmol)之DCM (250 mL)溶液冷卻至-78℃接著添加含m-CPBA (1.59 g，7.158 mmol)之DCM (25 mL)溶液。讓該反應混合物於-78℃下攪拌20分鐘。於結束之後，利用碳酸氫鹽水溶液淬滅該反應混合物及藉由DCM萃取。有機層經過硫酸鈉乾

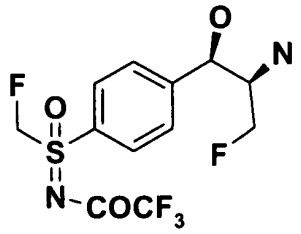
燥，濃縮及採用快速層析法(40 g管柱)，使用78%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化，可提供呈無色油狀物之標題化合物(1.88 g)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 1.42 (s, 9H), 1.50 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 383-.388 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 1.5H), 4.75-4.84 (m, 1.5H), 5.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.25-5.27 (dd, J = 1.12 Hz, J = 8.8 Hz, 0.5H), 5.37-5.39 (m, 0.5H), 5.51-5.54 (dd, J = 2.44 Hz, J = 8.84 Hz, 0.5H), 5.63-5.64 (m, 0.5H), 7.70-7.77 (m, 4H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=390.4。

步驟-5 製備(4R,5R)-5-(N-[(三氟乙醯基)甲基苯基磺醯亞胺)-4-氟甲基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯



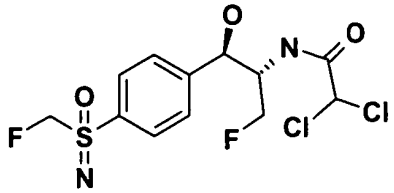
將三氟乙醯胺(1.092 g，9.66 mmol)、PhI(OAc)2 (2.33 g，7.249 mmol)及MgO (0.779 g，19.332 mmol)添加至經攪拌之在DCM (140 mL)中之(4R,5R)-5-(4-氟甲烷亞磺醯基-苯基)-4-氟甲基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.88 g，4.833 mmol)及藉由氮氣除氣所得反應混合物15分鐘接著添加Rh2(OAC)4 (0.534 g，1.208 mmol)，RT下攪拌所得反應混合物16 h。於結束之後，利用水淬滅該反應混合物及藉由DCM萃取，合併之有機層經過硫酸鈉乾燥及於減壓下蒸發獲得粗產物，該粗產物採用快速層析法(40 g管柱)純化及利用55% EtOAc：己烷洗脫化合物，可提供呈無色油狀物之標題化合物(1.46 g)。1NMR (400 MHz，DMSO)δ：1.42 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.91-3.97 (m, 1H), 4.55-4.67 (m, 1.5H), 4.77-4.90 (m, 1.5H), 5.28 (d, J = 6.92 Hz, 1H), 6.22-6.40 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.52 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.52 Hz, 2H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=499.1。

步驟-6 製備(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-(N-[(三氟乙醯基)甲基苯基磺醯亞胺)-丙-1-醇



將三氟乙酸(3 mL)添加至含(4R,5R)-5-(N-[(三氟乙醯基)甲基苯基磺醯亞胺)-4-氟甲基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸第三丁酯(1.46 g，5.489 mmol)之DCM (30 mL)溶液。讓該反應混合物於室溫下攪拌4 h。於真空中蒸發過量的三氟乙酸及DCM，藉由DCM汽提，接著利用正戊烷及二乙醚洗滌，可提供以本身用於下一步驟之呈黏性白色固體之標題化合物(700 mg，粗製TFA鹽)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO)：δ 4.19-4.24 (m, 0.5H), 4.27-4.36 (m, 0.5H), 4.48-4.54 (m, 0.5H), 4.60-4.66 (m, 0.5H), 4.90 (t, J = 3.64 Hz, 1H), 6.24-6.43 (m, 2H), 6.73 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 8.31 (bs, 3H)。LC-MS (*m/z*)：M+H=361.0。

步驟-7 製備2,2-二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-(4-(S-(氟甲基)磺醯亞胺基)苯基)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺

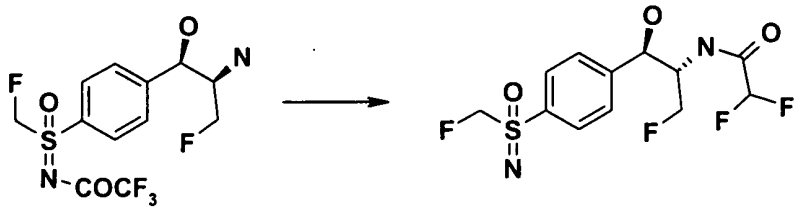


將TEA (0.056 mL，0.389 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-((N-[(三氟乙醯基)甲基苯基磺醯亞胺)-丙-1-醇TFA鹽(70 mg，0.194 mmol)之甲醇(10 mL)溶液接著添加二氯乙酸乙酯(0.061 mL，0.389 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於反應結束之後，於真空中蒸發溶劑獲得粗產物，該粗產物採用快速層析法(4 g管柱)，使用5.7% MeOH之DCM溶液作為溶離劑純化，可提供呈黏性無色物質之

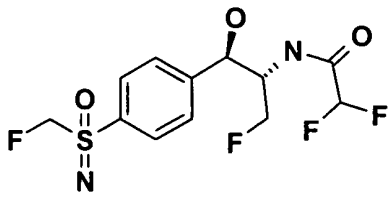
標題化合物(24 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：4.12-4.14 (m, 0.5H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.43 (m, 0.5H), 4.57-4.58 (m, 0.5H), 4.69-4.70 (m, 0.5H), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.97-4.99 (m, 1H), 5.20-5.37 (m, 2H), 6.6 (d, J = 4.36 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.28 Hz, 2H), 7.85 (d, J= 8.36 Hz, 2H), 8.63 (d, J= 8.16 Hz, 1H)。LC-MS (*m/z*)：M-H=373.1。

實例10 製備2,2–二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-(4-(S-(氟甲基)磺醯亞胺基)苯基)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺

反應圖9



製備2,-二氟-N-((1R,S)-3-氟-1-(4-(S-(氟甲基)磺醯亞胺基)苯基)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺



將TEA (0.281 mL，1.944 mmol)添加至含(1R,2S)-2-胺基-3-氟-1-((N-[(三氟乙醯基)甲基苯基磺醯亞胺)-丙-1-醇TFA鹽(350 0.972 mmol)之甲醇(15 mL)溶液接著添加二氟乙酸乙酯(0.241 mL，1.944 mmol)。於室溫下攪拌所得反應混合物16 h。於反應結束之後，於真空中蒸發溶劑獲得粗產物，藉由快速層析法，使用58%乙酸乙酯之己烷溶液作為溶離劑純化該粗產物，可提供呈白色固體之標題化合物(53 mg)。^{1}H-NMR (400 MHz，DMSO) δ：4.35-4.37 (m, 1.5H), 4.41-4.45 (m, 0.5H), 4.53-4.58 (m, 0.5H), 4.65-4.69 (m, 0.5H), 4.84-4.85 (m, 1H), 4.95 (t, J = 3.56 Hz, 1H), 5.21-5.42 (m, 2H), 6.08 (d, J = 4.44 Hz, 1H),

6.17 (t, J = 53.64 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.87 (d, J= 8.32 Hz, 2H), 8.85 (d, J= 8.52Hz, 1H)，LC-MS (*m/z*)：M+H=343.1。

【符號說明】

無

I508940

公告本

發明摘要

※ 申請案號：103113931

※ 申請日：103、4、16　　※IPC 分類：C07C 381/10 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

【發明名稱】

新穎苯丙醇類（PHENICOL）抗菌劑

NOVEL PHENICOL ANTIBACTERIAL AGENTS

【中文】

本發明提供新穎苯丙醇類(phenicol)衍生物、其於哺乳動物中治療感染之用途、包含該等新穎化合物之醫藥組合物、及製備該等化合物之方法。

【英文】

The present invention provides novel phenicol derivatives, their use for the treatment of infections in mammals, pharmaceutical compositions containing these novel compounds, and methods for the preparation of these compounds.

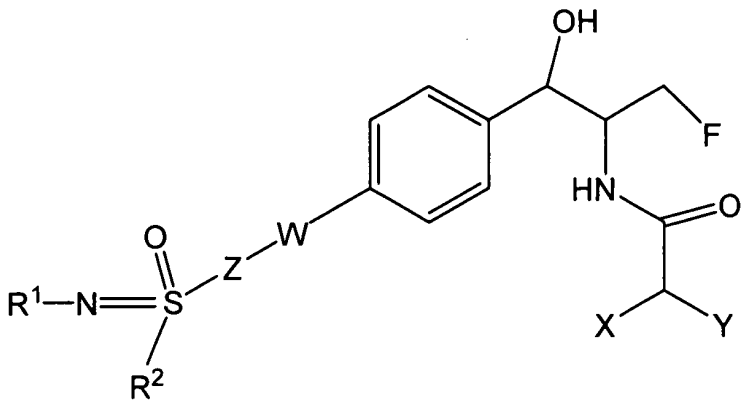
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



I

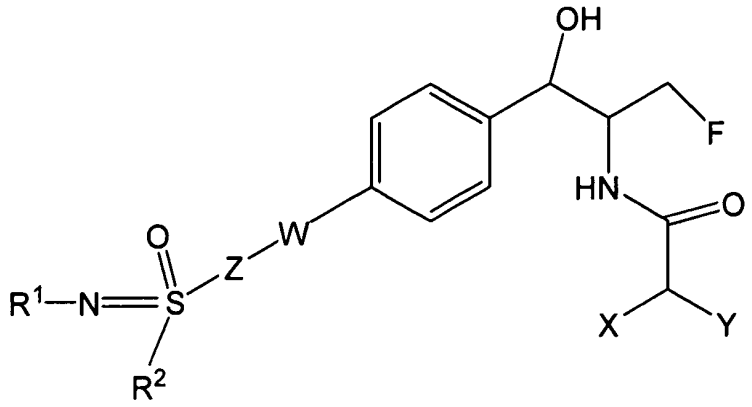
公告本

第103113931號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(104 年 5 月)

申請專利範圍

104年5月18日修正本

1. 一種式I之化合物，



I

其中R^1為：

a)-H，

b)-C(O)-R^3，

c)-C_1-C_6烷基，或

d)-CN；

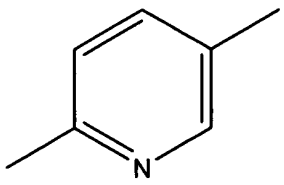
R^2為：

a)視情況經一至三個鹵基取代之-C_1-C_6 烷基，或

b)-C_3-C_6環烷基；

R^3為-C_1-C_6烷基；

W為：

a) 

或

b)不存在；

X與Y各自獨立地為鹵素；

Z為：

a)-C_1-C_2烷基-，

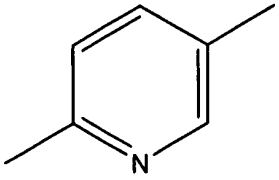
b)-C_3-C_4環烷基-或

c)不存在；

或其醫藥可接受鹽。

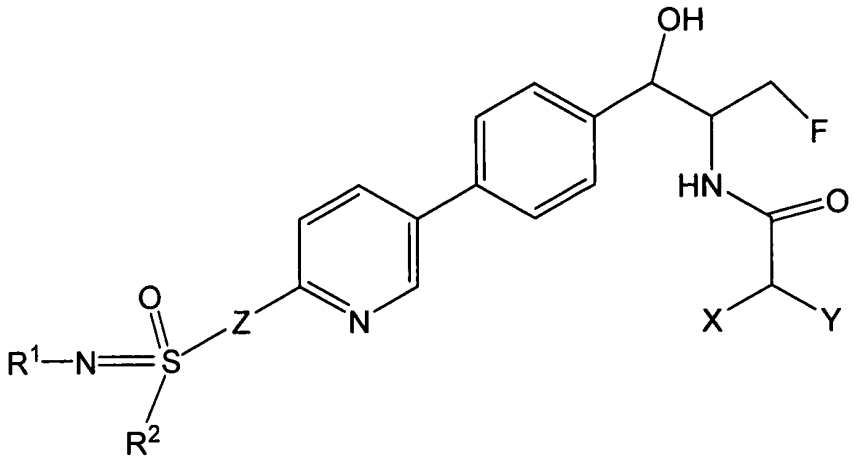
2. 如請求項1之化合物，其中X與Y各自為氯，或X與Y各自為氟。

3. 如請求項1之化合物，其中W為



。

4. 如請求項3之化合物，其具有式II



II。

5. 如請求項4之化合物，其中R^1為-H或-CN，R^2為-CH_3，及Z為-CH_2-或不存在。

6. 如請求項5之化合物，其係選自由以下組成之群：

2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)-吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺；

2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6-N-(氰基)甲基吡啶磺醯亞胺-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺；

2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)-吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺；

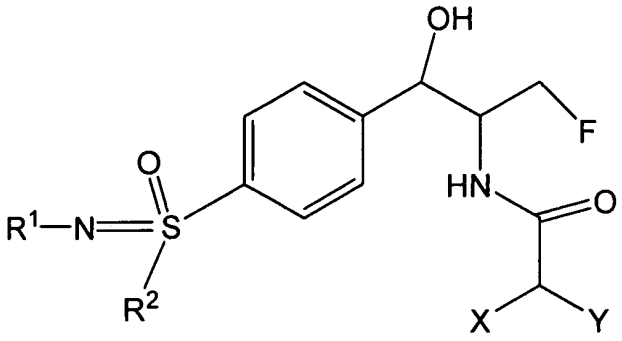
2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6(S-甲基磺醯亞胺

基甲基)吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺；及

2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6-N-[(氰基)甲基]-甲基吡啶磺醯亞胺-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺。

7. 如請求項1之化合物，其中W係不存在及Z係不存在。

8. 如請求項7之化合物，其具有式III



III。

9. 如請求項8之化合物，其中R^1為-H或-CN及R^2為-CH_3或-CH_2-F。

10. 如請求項9之化合物，其係選自由以下組成之群：

2,2-二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(S-甲基磺醯亞胺基)苯基)丙-2-基)乙醯胺；

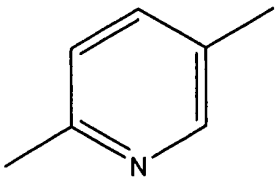
2,2-二氯-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(氰基)-甲基-苯基磺醯亞胺)-乙基]-乙醯胺；

2,2-二氟-N-[(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-(4-(氰基)-甲基-苯基磺醯亞胺)-乙基]-乙醯胺；

2,2-二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-(4-(S-(氟甲基)磺醯亞胺基)苯基)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺；及

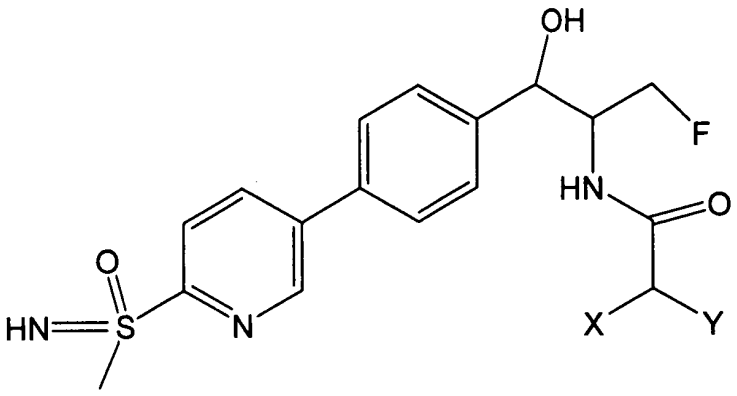
2,2-二氯-N-((1R,2S)-3-氟-1-(4-(S-(氟甲基)磺醯亞胺基)苯基)-1-羥基丙-2-基)乙醯胺。

11. 如請求項1之化合物，其中W為



，Z係不存在，R^1為-H，及R^2為-CH_3。

12. 如請求項11之化合物，其具有式IV



IV。

13. 如請求項12之化合物，其中X與Y各自為氯或X與Y各自為氟。

14. 如請求項13之化合物，其係選自由以下組成之群：

2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)-吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺；

2,2-二氟-N-((1R,2S)-3-氟-1-羥基-1-(4-(6-(S-甲基磺醯亞胺基)-吡啶-3-基)苯基)丙-2-基)乙醯胺；及

2,2-二氟-N-{(1S,2R)-1-氟甲基-2-羥基-2-[4-(6(S-甲基磺醯亞胺基甲基)吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-乙醯胺。

15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物、或其醫藥可接受鹽及醫藥可接受載劑。

16. 一種如請求項1之化合物或其醫藥可接受鹽之用途，其係用於製造用在家畜中控制或治療感染之藥物方法。