

發明專利說明書 200426139

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

92/35035

※ 申請日期：

92.12.11

※IPC 分類：

C07D 213/72, 241/20)

413/04, 417/06, 405/02,

409/04, A61K 31/497,

31/4427, A61P 3/10

壹、發明名稱：(中文/英文)

5-經取代-六員雜芳葡糖激酶活化劑

5-SUBSTITUTED-SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC
GLUCOKINASE ACTIVATORS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

- 1.陳秀金
CHEN, SHAOQING
- 2.溫蒂 里亞 寇貝特
CORBETT, WENDY LEA
- 3.凱文 理察 古丁
GUERTIN, KEVIN RICHARD
- 4.南茜-艾倫 海尼斯
HAYNES, NANCY-ELLEN
- 5.羅伯 法蘭西斯 凱斯特
KESTER, ROBERT FRANCIS
- 6.法蘭西斯 A 曼諾那
MENNONA, FRANCIS A.
- 7.史帝芬 葛格利 米斯克
MISCHKE, STEVEN GREGORY
- 8.鄺義民
QIAN, YIMIN
- 9.沙拉布 拉馬坎斯
SARABU, RAMAKANTH
- 10.那山 羅伯 史考特
SCOTT, NATHAN ROBERT
- 11.克西提 克哈畢海 沙卡
THAKKAR, KSHITIJ CHHABILBHAI

住居所地址：(中文/英文)

- 1.美國紐澤西州水橋市白頭路52號
52 WHITEHEAD ROAD, BRIDGEWATER, NJ 08807, U.S.A.
- 2.美國紐澤西州黎巴嫩市史坦頓-黎巴嫩路1012號
1012 STANTON-LEBANON ROAD, LEBANON, NJ 08833, U.S.A.
- 3.美國紐澤西州菲洛那市威其伍道14號20室
14 WEDGEWOOD DRIVE, APT. 20, VERONA, NJ 07044, U.S.A.
- 4.美國紐澤西州克蘭福市林登廣場508號
508 LINDEN PLACE, CRANFORD, NJ 07016, U.S.A.

5.美國紐澤西州西桔市林丘路162號

162 FOREST HILL ROAD, WEST ORANGE, NJ 07052, U.S.A.

6.美國紐澤西州那特里市布魯菲德道380號

380 BLOOMFIELD AVENUE, NUTLEY, NJ 07110, U.S.A.

7.美國紐澤西州佛駱漢公園市畢其伍路118號

118 BEECHWOOD ROAD, FLORHAM PARK, NJ 07932, U.S.A.

8.美國紐澤西州韋恩市亞佳彎道81號

81 AGAWAM DRIVE, WAYNE, NJ 07470, U.S.A.

9.美國紐澤西州土瓦寇市坎德威克道3號

3 CANDLEWICK DRIVE, TOWACO, NJ 07082, U.S.A.

10.美國紐澤西州里芬史東市皮凱倫路14號

14 PITCAIRN ROAD, LIVINGSTON, NJ 07039, U.S.A.

11.美國紐澤西州那特里市帕賽克道134號A-13室

134 PASSAIC AVENUE, APT. A-13, NUTLEY, NJ 07110, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

2.美國 U.S.A.

3.加拿大 CANADA

4.-7.均美國 U.S.A.

8.中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

9.印度 INDIA

10.美國 U.S.A.

11.印度 INDIA

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002年12月12日；60/432,806

2.美國；2003年11月24日；60/524,531

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002年12月12日；60/432,806

2.美國；2003年11月24日；60/524,531

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

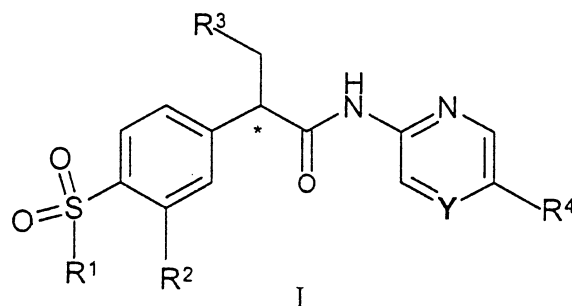
☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供一種根據式I之化合物，



其中取代基之定義說明於本說明書中。亦提供一種包含式I化合物之醫藥組合物，該化合物為適用於治療II型糖尿病之葡萄糖激酶活化劑。

【先前技術】

葡萄糖激酶(GK)為出現在哺乳動物體內之四種己糖激酶中之一種[Colowick, S.P., in *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, 編輯) Academic Press, New York, NY, p.1-48, 1973]。己糖激酶催化葡萄糖代謝作用之第一步，亦即轉化葡萄糖形成葡萄糖-6-磷酸。葡萄糖激酶在細胞中之分佈範圍有限，主要出現在胰臟 β -細胞與肝臟實質細胞。此外，GK為這兩種細胞之葡萄糖代謝作用之控制速率酵素，已知在全身葡萄糖穩衡作用中扮演關鍵角色[Chipkin, S.R., Kelly, K.L., 與 Ruderman, N.B. 述於 *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan 與 G.C. Wier, 編輯)、Lea 與 Febiger 出版, Philadelphia, PA, p.97-115, 1994]。GK達最高活性之一半值時之葡萄糖濃度為約8

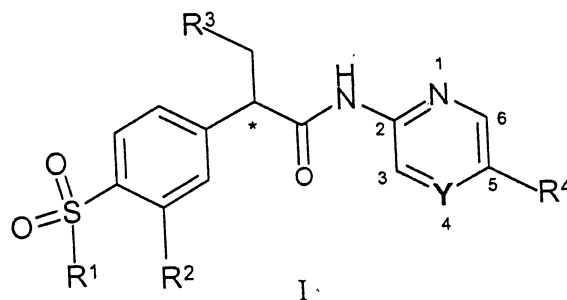
mM。其他三種己糖激酶之葡萄糖飽和濃度則低得多(<1 mM)。因此，經由GK途徑之葡萄糖流量會隨空腹時(5 mM)至進食含碳水化合物之飲食後(約10-15 mM)血液中葡萄糖濃度上升[Printz, R.G., Magnuson, M.A.,與Granner,D.K.之Ann. Rev. Nutrition Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier,與D.B. McCormick編輯), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, p.463-496, 1993]。此等發現在十幾年來構成一個假說，以GK功能作為 β -細胞與肝細胞中之葡萄糖感受器(Meglasson, M.D.與Matschinsky, F.M. Amer. J. Physiol. 246, E1-E13, 1984)。近年來，轉殖基因動物之研究已確認GK的確在全身葡萄糖穩衡作用中扮演重要角色。無法表現GK之動物在出生幾天後即因嚴重糖尿病死亡，而過度表現GK之動物則具有改善之葡萄糖耐受性(Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A.等人之Cell 83, 69-78,1995; Ferrie, T, Riu, E., Bosch, F.等人之FASEB J., 10, 1213-1218, 1996)。葡萄糖濃度提高會同時透過 β -細胞中之GK增加分泌胰島素，及透過肝細胞增加肝醣沉積，可能會降低葡萄糖產生。

已發現幼兒之成熟發作型II型糖尿病(MODY-2)係由GK基因發生功能喪失突變所致，表示GK亦可於人體內作為葡萄糖感受器。(Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L.等人之Biochem. J. 309, 167-173,1995)。此外，在患者體內判別出酵素活性提高之突變型GK之證據亦支持GK在調節人體葡萄糖代謝上之重要角色。此等患者空腹時之低血糖與血漿中胰島素濃度不當提高有關。(Glaser,B.,Kesavan, P.,

Heyman, M. 等人之 New England J. Med. 338, 226-230, 1998)。雖然大多數II型糖尿病患者均未發現GK基因突變，但可活化GK，進而提高GK感受器系統敏感性之化合物仍適用於治療所有II型糖尿病之高血糖特徵。葡糖激酶活化劑將增加 β -細胞與肝細胞中葡萄糖代謝作用流量，同時增加分泌胰島素。此等藥劑將適用於治療II型糖尿病。

【發明內容】

本發明提供一種化合物，其包含如下式之鹽胺：



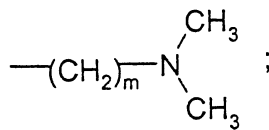
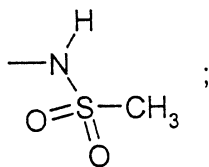
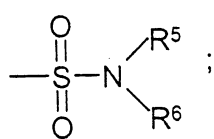
其中 R^1 為1至5個碳原子之低碳數烷基；

R^2 為氫、鹵基、硝基、氰基、甲基、三氟甲基、羥基或甲氧基；

R^3 為4至6個碳之環烷基；

Y分別獨立選自CH與N，分別形成吡啶或吡嗪環；

R^4 為位於吡啶或吡嗪環之5-位置上之取代基，係選自：



或利用環碳原子連接之未取代或經單取代之6員芳基環，該經單取代之芳基環在除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氰基、鹵基、硝基、胺基、甲基、甲氧基與羥基；

R^5 為氫或低碳數烷基；

R^6 為低碳數烷基；

R^7 為低碳數烷基、氰基，或 $-C(=O)NH_2$ ；

R^8 為羥基、甲氧基，或二甲基胺；

R^9 為氫或甲基；

R^{10} 為低碳數烷基、氰基，或 $-NH_2$ ；

R^{11} 為氫、低碳數烷基或 $NHOH$ ；

m 為0、1、2或3；

n 為0或1；

p 為1或2；

U 為S、SO或 SO_2 ；

Z 為O、S或NH；

---代表可視需要存在之鍵結；

*代表不對稱碳原子；

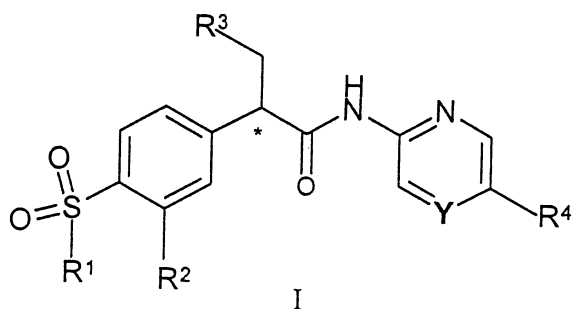
或其醫藥上可接受之鹽類。

已發現式I化合物可於活體外活化葡糖激酶。葡糖激酶活化劑適用於治療II型糖尿病時，增加分泌胰島素。

本發明亦有關一種醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽類，與醫藥上可接受之載劑與/或輔劑。此外，本發明尚有關以此等化合物作為醫療活性物質之用途

及其於製備治療II型糖尿病用之醫療上之用途。本發明尚有製備式I化合物之方法。此外，本發明係有關一種預防或治療II型糖尿病之方法，該方法包括對人類或動物投與式I化合物。

更詳細言之，本發明提供一種化合物，其包含如下式之醯胺：



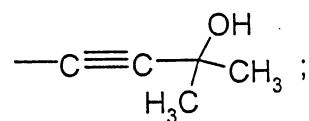
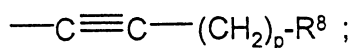
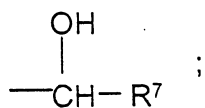
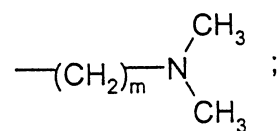
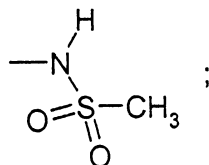
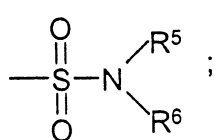
其中R¹為1至5個碳原子之低碳數烷基；

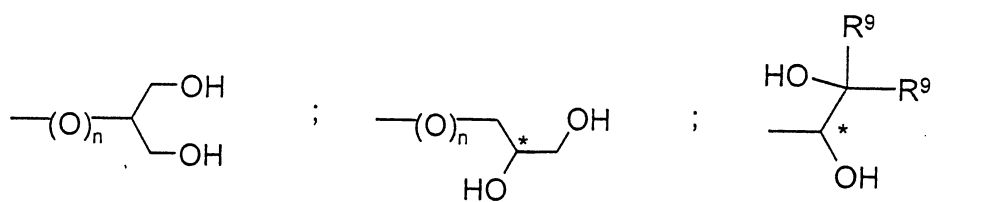
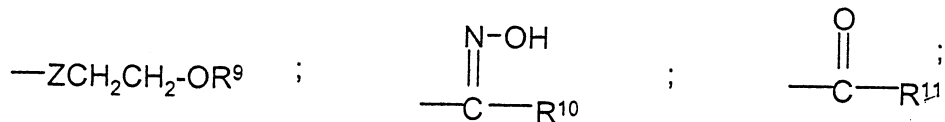
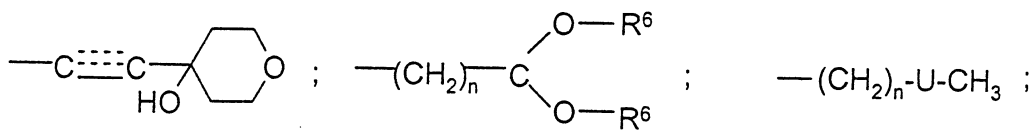
R²為氫、鹵基、硝基、氰基、甲基、三氟甲基、羥基或甲氧基；

R³為4至6個碳之環烷基；

Y分別獨立選自CH與N，分別形成吡啶或吡嗪環；

R⁴為位於吡啶或吡嗪環(N位於1-位置，Y位於4-位置)之5-位置上之取代基，係選自：





-(CH₂)_n-Q，其中Q為利用環碳原子連接之5-員飽和，經取代之雜環，該雜環含有兩個選自：氮、硫與氧之雜原子，且兩個環碳分別經氧代基取代，可視需要於連接之環碳上經甲基或胺基取代基取代；

-(CH₂)_n-V，其中V為利用環碳連接之未取代或經單取代之5-或6員飽和或不飽和雜環，其中該雜環含有1至3個選自：硫、氧或氮之雜原子；該單取代之雜環為經選自下列各物組成之群中之取代基單取代之雜環：氰基、鹵基、硝基、胺基、甲基、甲氧基與羥基；

或利用環碳原子連接之9或10員雙環系雜環，該雙環系雜環含有一個選自氧、氮或硫中之雜原子；

或利用環碳原子連接之未取代或經單取代之6員芳基環，該經單取代之芳基環在除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氰基、鹵基、硝

基、胺基、甲基、甲氧基與羥基；

R^5 為氫或低碳數烷基；

R^6 為低碳數烷基；

R^7 為低碳數烷基、氰基，或 $-C(=O)NH_2$ ；

R^8 為羥基、甲氧基，或二甲基胺；

R^9 為氫或甲基；

R^{10} 為低碳數烷基、氰基，或 $-NH_2$ ；

R^{11} 為氫、低碳數烷基或 $NHOH$ ；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 1 或 2；

U 為 S 、 SO 或 SO_2 ；

Z 為 O 、 S 或 NH ；

---代表可視需要存在之鍵結；

*代表不對稱碳原子；

或其醫藥上可接受之鹽類。

式 I 化合物中，"*"代表不對稱碳。式 I 化合物可呈消旋物或在不對稱碳上呈單離之 "R" 組態。較佳具體實施例中，以 "R" 對映異構物較佳。另一項較佳具體實施例中，式 I 化合物在具有 $-CH_2R^3$ 為取代基之對掌性碳上呈消旋性混合物。

【實施方式】

本申請案全文中，所採用之術語 "低碳數烷基" 包括 1 至 7 個碳原子之直鏈與分支鏈烷基，如：甲基、乙基、丙基、異丙基，較佳為甲基與乙基。本文所採用 "全氟低碳數烷基

"指其中低碳數烷基之所有氫均經氟取代或置換之任何低碳數烷基。較佳全氟低碳數烷基為三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基，等等。

本文所採用"環烷基"指3至10個碳原子，較佳為4至6個碳原子之飽和烴環。較佳環烷基為環戊基。

本文所採用術語"鹵素"與術語"鹵基"除非另有說明，否則代表所有四種鹵素，亦即氟、氯、溴與碘。較佳鹵素為氯。

R^4 中"雜環"之定義可為含有1至3個選自：氧、氮或硫中雜原子之飽和或不飽和5或6員環，且利用一個環碳原子連接，可視需要利用甲基連接式I所示吡啶或吡嘰環之5-位置。不飽和雜環可為部份飽和或芳香系。該雜環包括例如：吡啶基與呋喃基。經取代之雜環為環碳上經例如：氧代基、低碳數烷基、胺基、氰基、鹵基、硝基、胺基、甲氧基與羥基取代之雜環。較佳低碳數烷基取代基為甲基。較佳鹵基取代基為氯與溴。芳香系雜環用於連接(可視需要利用甲基連接)其餘式I化合物之環碳不可包含任何取代基。

R^4 所定義之雙環系雜環可為含有1至3個選自：氧、氮或硫中雜原子之9或10員雙環系環，且利用一個環碳原子連接(可視需要利用甲基連接)吡啶或吡嘰環之5-位置。此等雙環系雜環包括吡啶環。

本文所採用術語"芳基"代表未取代之芳基單核芳香烴基。經取代之芳基在環上一個或多個位置上經氰基、鹵素、硝基、胺基、低碳數烷基、低碳數烷氧基或羥基取代基取代，除非另有說明。術語"芳基"亦代表多核芳基，如：萘基、

蔥基、與菲基，其可未取代或經一個或多個上述基團取代。芳基與經取代之芳基實例包括苯基與甲苯基。較佳為苯基。術語"芳基烷基"代表烷基，較佳為低碳數烷基中一個氫原子可被芳基置換。芳基烷基實例為苯甲基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、4-氯苯甲基、4-甲氧基苯甲基，等等。

本文所採用術語"低碳數烷氧基"包括1至7個碳原子之直鏈與分支鏈烷氧基，如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基，較佳為甲氧基與乙氧基。

本文所採用術語"低碳數烷酸"代表含有2至7個碳原子之低碳數烷酸，如：丙酸、乙酸，等等。術語"低碳數烷醯基"代表2至7個碳原之單價烷醯基，如：丙醯基、乙醯基，等等。術語"芳基酸"代表芳基烷酸，其中芳基為如上述定義且烷酸含有1至6個碳原子。術語"芳醯基"代表芳基酸中芳基如上述定義，其COOH部份基團之羥基已脫除。較佳芳醯基為苯甲醯基。

本文所採用"低碳數烷硫基"指如上述定義之低碳數烷基與連接其餘分子之硫基團鍵結，例如： $-SCH_3$ 。本文所採用"低碳數烷基亞磺醯基"指如上述定義低碳數烷基與連接其餘分子之亞磺醯基鍵結(亞磺)。本文所採用"低碳數烷基磺醯基"指如上述定義低碳數烷基與連接其餘分子之磺醯基鍵結。

合成反應期間，不同之官能基如：游離羧酸或羥基，可利用一般可水解之酯或醚保護基保護。本文所採用術語"可水解之酯或醚保護基"代表任何常用於保護羧酸或醇之酯

或醚，其可水解產生各羧基或羥基。適用於彼等目的之酯基為彼等之鹽基係衍生自低碳數烷酸、芳基低碳數烷酸或低碳數烷二羧酸者。可用於形成此等基團之活性酸為酸酐、鹽基鹵化物，較佳為衍生自芳基或低碳數烷酸之鹽基氯或鹽基溴。酸酐實例為衍生自一元羧酸之酸酐，如：乙酸酐、苯甲酸酐與低碳數烷二羧酸酐，例如：琥珀酸酐及氯甲酸酯，較佳為例如：氯甲酸三氯甲酯與氯甲酸乙酯。適合醇之醚保護基為例如：四氫吡喃基醚如：4-甲氧基-5,6-二羥基-2H-吡喃基醚。其他為芳鹽基甲基醚，如：苯甲基、二苯甲基或三苯甲基醚類或 α -低碳數烷氧基低碳數烷基醚類，例如：甲氧基甲基或烯丙基醚類或烷基矽烷基醚類如：三甲矽烷基醚。

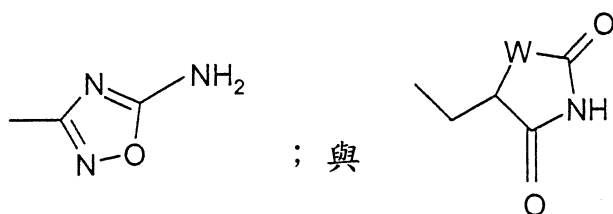
術語"胺基保護基"代表任何常用之胺基保護基，其可裂解產生游離胺基。較佳保護基為常用於肽合成法中之胺基保護基。尤其佳為可於約pH=2至3之溫和酸性條件下裂解之胺基保護基。特別佳之胺基保護基包括胺甲酸第三丁酯(BOC)、胺甲酸苯甲酯(CBZ)與胺甲酸9-芴基甲酯(FMOC)。

本文所採用術語"醫藥上可接受之鹽類"包括與無機或有機之醫藥上可接受之酸形成之任何鹽類，如：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、馬來酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸，等等。術語"醫藥上可接受之鹽類"亦包括任何醫藥上可接受之鹼鹽類，如：胺鹽、三烷基胺鹽，等等。此等鹽類由習此相關技藝之人士採用標準技術即很容易合成。

較佳式I化合物包括彼等式中 R^1 為甲基者，彼等式中 R^2 為氫或鹵基如：氯者，與彼等式中 R^3 為環戊基者。

較佳式I化合物包括彼等式中 R^4 為： $-(CH_2)_n-U-CH_3$ 如： $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 與 $-SOCH_3$ ； $-ZCH_2CH_2-OR^9$ 如： $-SCH_2CH_2OH$ ； $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$ ； $-C(=O)R^{11}$ ； $-(CH_2)_n-C(OR^6)OR^6$ 如： $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$ ； $-C(OH)R^7$ ；與 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$ ； $-NHSO_2CH_3$ ；與 $-SO_2NR^5R^6$ 。

較佳式I化合物亦包括彼等式中 R^4 為 $-(CH_2)_n-Q$ 者，如：



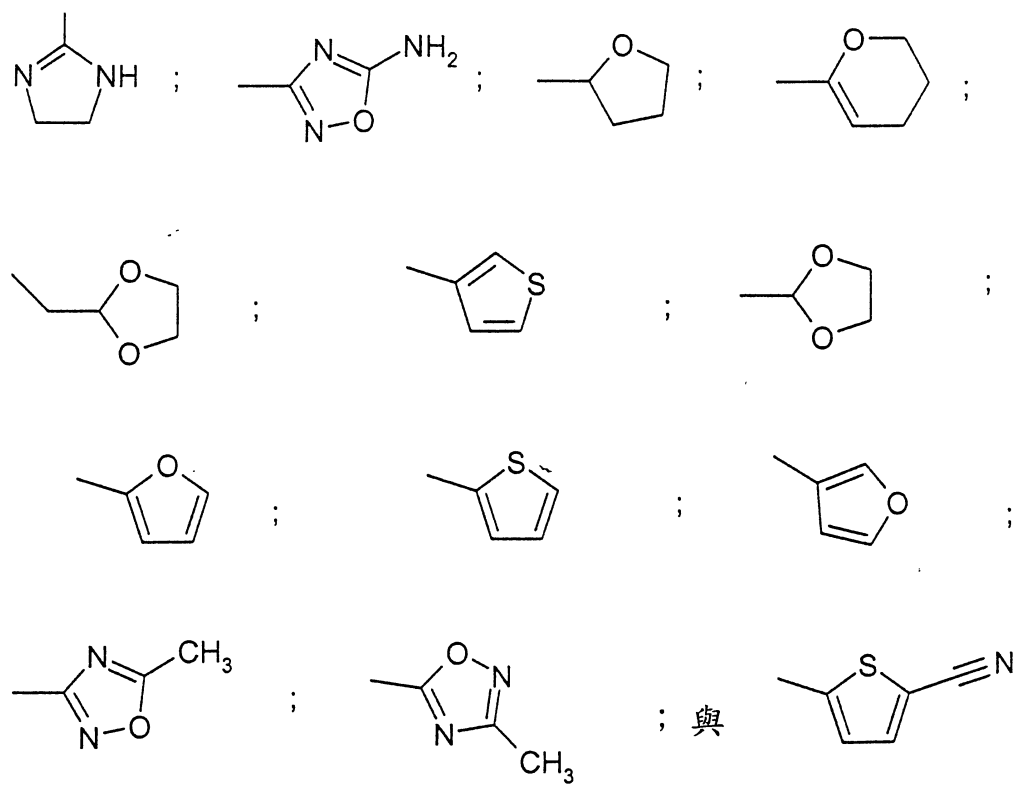
其他較佳式I化合物包括彼等式中 R^4 為 $-(CH_2)_n-V$ 者。式中 R^4 為 $-(CH_2)_n-V$ 之較佳化合物包括彼等式中 $-(CH_2)_n-V$ 之 n 為零且 V 為利用環碳原子連接式I所示吡啶或吡嘮環5-位置之未取代5-或6員雜芳香環，該5-或6員雜芳香環含有1個選自：硫、氧或氮之雜原子。

其他較佳式I化合物包括彼等式中 R^4 為利用環碳原子連接式I所示吡啶或吡嘮環5-位置之未取代或經單取代6員芳基環，該經單取代之芳基環在除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氯、溴、硝基、胺基、甲基或甲氧基或羥基。

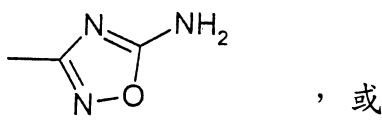
其他較佳式I化合物包括彼等式中 R^4 為未取代或經單取代之6員芳基環，其係選自：未取代之芳基、經甲氧基取代

之芳基與經羥基取代之芳基。

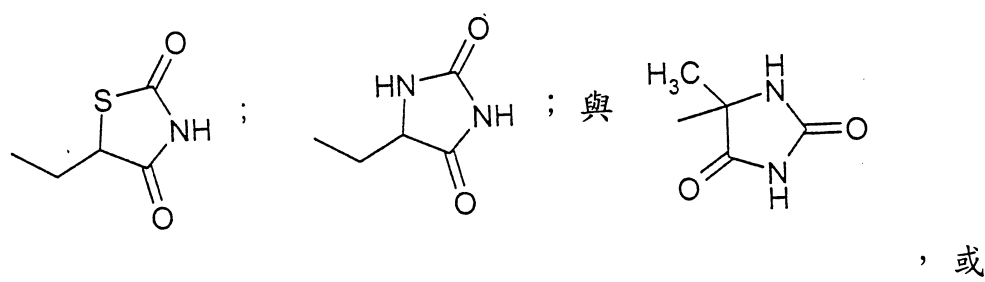
其他較佳式I化合物包括彼等式中R⁴為未取代或或經取代之雜芳香環，其係選自：



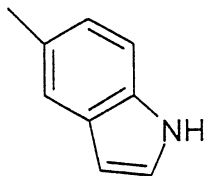
其他較佳式I化合物包括彼等式中R⁴為



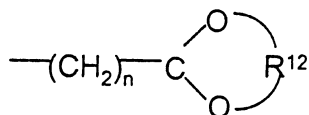
式中R⁴為經取代之雜芳香環，其係選自：



式中 R_4 為雙環系雜芳香環，其係



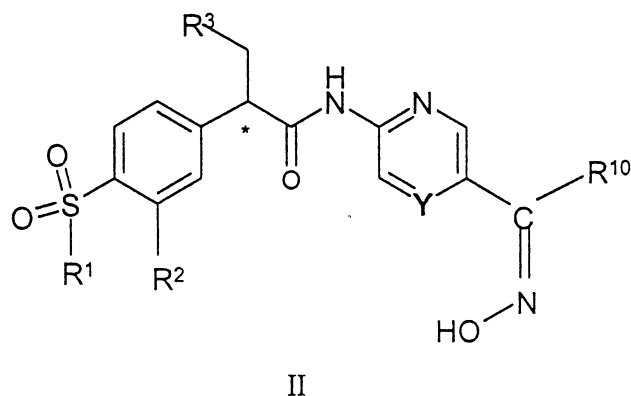
其他較佳式 I 化合物包括彼等式中 R^4 為



其中 R^{12} 為 2 或 3 個碳原子之未分支烷基鏈，其中該鏈與其所鍵結之氧原子組合形成 5 或 6 員環。

其他較佳式 I 化合物包括彼等式中 R^6 為甲基或乙基之化合物。

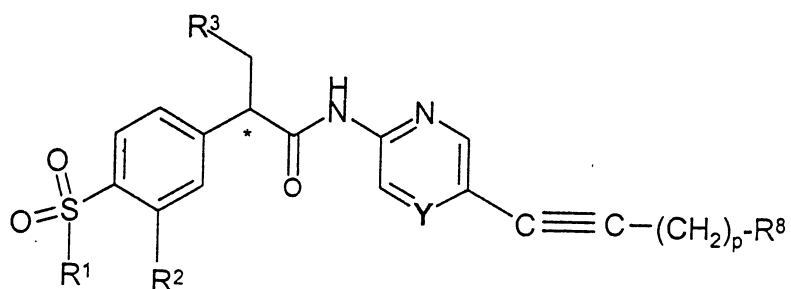
其他較佳式 I 化合物包括彼等式 II 化合物：



其中 R^{10} 如上述定義。

式 II 中，較佳 R^{10} 基團為甲基或 $-NH_2$ 。

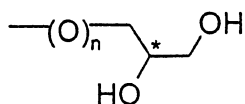
其他較佳式I化合物包括彼等式III化合物：



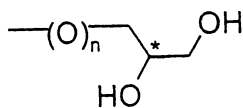
III

其中p與R⁸如上述定義。式III中，較佳p值為1。較佳R⁸為羥基或二甲基胺。

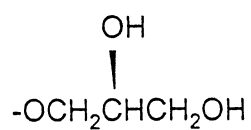
其他較佳式I化合物為彼等R⁴之對掌性碳之消旋混合物，其中R⁴為



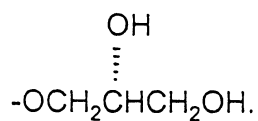
其他較佳式I化合物為彼等式中R⁴為



且n為1時，該組態為

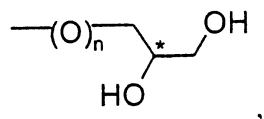


或

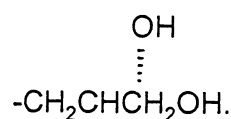
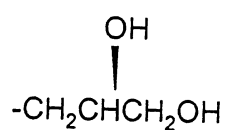


較佳具體實施例中， R^4 之對掌性碳之組態為R。

另一項較佳具體實施例中， R^4 為



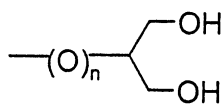
且n為1時，該組態為



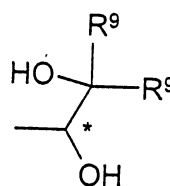
或

較佳具體實施例中， R^4 之對掌性碳之組態為R。

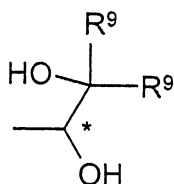
其他較佳式I化合物包括彼等式中 R^4 為



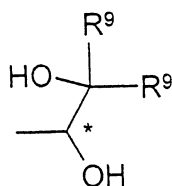
；與

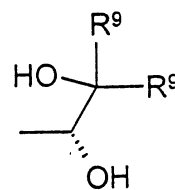
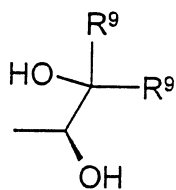


較佳具體實施例中，式I化合物為彼等其中 R^4 為



且其於 R^4 之對掌性碳上呈消旋性。另一項較佳具體實施例中， R^4 為





或

更佳者，其中 R^4 為 S 組態。

根據本發明較佳化合物係選自下列各物組成之群中：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺亞胺基)-吡啶-2-基]-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺亞胺基)-吡啶-2-基]-丙磺胺，

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲磺亞胺基)-吡啶-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡啶-2-基]-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基氨基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基氨基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基氨基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基氨基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲基磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基氨基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基氨基-丙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

N-[5-(5-氨基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-噻唑啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-咪唑啶-4-基甲基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

N-(5-乙基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-異丁基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[5-(氨基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙酰胺，

N-[5-(胺基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙基胺基]-吡啶-2-羧基酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

3-環戊基-N-[5-(1-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基亞胺基-甲基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

N-(5-乙醯基-吡咩-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-5-(2-甲氧基乙氧基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-2(R),3-二羥基-丙氧基]-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-N-5-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-1(R),2-二羥基-乙基]-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-1(S),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基乙炔基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-1(R),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)-丙醯胺，

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1,2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(R),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(四氫呋喃-2-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-2-基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基-乙基氨基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙基氨基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-2-基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-3-基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-3-基-吡啶-2-基)-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[5-(5-氰基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-{5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-吡啶-2-基}-丙酰胺三氟乙酸鹽，

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(R),3-二羥基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

與其醫藥上可接受之鹽類。

更佳具體實施例中，根據本發明化合物係選自：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡咩-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲醯基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-噻唑啉-5-基甲基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

N-(5-乙醯基-吡咩-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

與其醫藥上可接受之鹽類。

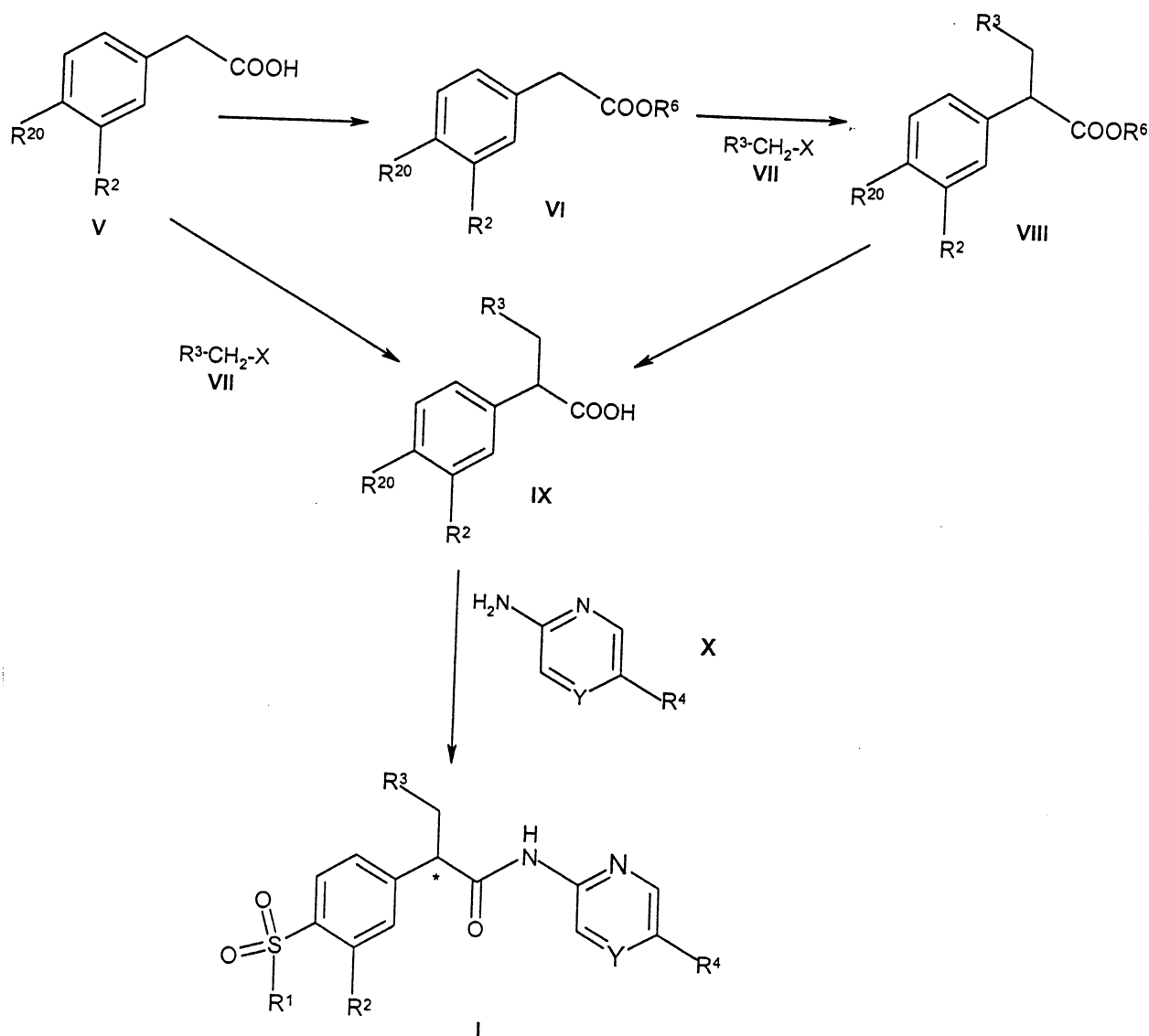
另一項更佳具體實施例中，本發明化合物係選自：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，與其醫藥上可接受之鹽類。

式I化合物可依下列反應圖，由式V化合物開始製備：

反應圖



其中 R^{20} 為低碳數烷磺醯基或可轉化成低碳數烷基磺之官能基(如：甲磺基或鹵基，較佳為氯或氟)；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 與 Y 如上述定義。

式 V 中 R^2 為氫與 R^{20} 為氫磺基[4-(氫磺基)苯基乙酸]、甲磺

基[4-(甲硫基)苯基乙酸]、或甲磺醯基[4-(甲基磺醯基)苯基乙酸]之羧酸可自商品取得。式V中 R^2 為三氟甲基與 R^{20} 為氟[4-氟-3-(三氟甲基)苯基乙酸]之羧酸，與式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為氟[4-氟-3-硝基苯基乙酸]之羧酸亦可自商品取得。若必要時，可進行進一步化學修飾，以在 R^{20} 與 R^2 產生所需取代基，羧酸可採用習知之任何酯化法轉化成相應低碳數烷基醇之酯。

以下之反應係用於式VI或VIII羧酸之低碳數烷基酯上，或可用於式V或IX羧酸本身。

若需要製備式V中 R^2 為氫且 R^{20} 為低碳數烷基磺醯基之化合物時，可使用已知之4-(氫硫基)苯基乙酸作為起始物。式V中 R^2 為氫與 R^{20} 為氫硫基之化合物可依習知方法烷化(例如：使用低碳數烷基鹵化物)，形成相應之式V低碳數烷基硫基化合物。該低碳數烷基硫基化合物可再氧化，轉化成相應之式V低碳數烷基磺醯基化合物。任何常用於氧化烷基硫基取代基形成相應磺基之方法均可用於此轉化反應。

若需要製備式V中 R^2 為鹵基且 R^{20} 為低碳數烷基磺醯基之化合物時，可使用已知之2-鹵硫苯酚作為起始物。此反應過程中，氫硫基可依習知方法烷化(例如：使用低碳數烷基鹵化物)，形成相應2-鹵基-1-低碳數烷基硫基苯。此等化合物可轉化成相應3-鹵基-4-(低碳數烷基硫基)-苯基乙酸。首先，可由2-鹵基-1-低碳數烷基硫基苯使用(低碳數烷基)草醯氯(如：甲基草醯氯或乙基草醯氯)，經由弗立德-克拉弗特(Friedel-Crafts)醯化法，在低碳數烷基硫基官能基之對位醯化

形成 α -酮基羧酸酯。 α -酮基羧酸酯可再經任何習知之方法水解，轉化 α -酮基羧酸酯形成 α -酮基羧酸。所得之 α -酮基羧酸進行沃夫-克希納(Wolff-Kishner)還原反應，產生式V中 R^2 為鹵基與 R^{20} 為低碳數烷硫基之化合物(參見例如，J. Med. Chem. 1972, 15, 1029-1032中類似之反應過程)。該低碳數烷硫基化合物可再氧化，轉化成相應之式V低碳數烷基磺基化合物。任何習知用於氧化烷硫基取代基形成相應磺基之方法均可用於進行此轉化反應。

另一方面，若需要製備式V中 R^2 為溴與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物時，亦可使用如上述製成之式中 R^2 為氫與 R^{20} 為低碳數烷硫基之化合物作為起始物。式V中 R^2 為氫與 R^{20} 為低碳數烷硫基之苯基乙酸衍生物可進行溴化反應。任何常用之芳香系溴化反應均可用於進行此轉化反應(J. Med. Chem. 1989, 32, 2493-2500)。一旦製得式V中 R^2 為溴與 R^{20} 為低碳數烷硫基化合物時，其可經氧化，轉化成相應之式V中 R^2 為溴與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物。任何常用於氧化烷硫基取代基形成相應磺基之反應均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式V中 R^2 為氰基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物時，此等化合物可依上述，由式中 R^2 為溴與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物製備。任何常用於以氰基轉移劑[如：氰化亞銅(I)]親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化

合物時，可使用已知之4-氯-3-硝基苯基乙酸作為起始物。此化合物可轉化成式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為低碳數烷硫基之化合物。任何常用於使用低碳數烷硫醇親核性置換芳香系氯基之方法均可用於進行此轉化反應(Synthesis 1983, 751-755)。一旦製得式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為低碳數烷硫基化合物時，其可經氧化，轉化成相應之式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物。任何常用於氧化烷硫基取代基形成相應磺基之反應均可用於進行此轉化反應。另一方面，若需要直接由式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為氯之化合物製備式V中 R^2 為硝基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物時，可使用任何常用於使用低碳數烷亞磺酸鹽(如：甲亞磺酸鈉)親核性置換芳香系氯基之方法進行此轉化反應(J. Org. Chem., 1989, 54, 4691-4692)。

若需要製備式V中 R^2 為氟與 R^{20} 為低碳數烷磺基時，此等化合物或可由上述式中 R^2 為硝基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物製備。先由芳香系硝基取代基轉化成芳香系胺基。任何常用於還原硝基形成胺基之方法均可用於進行此轉化反應。胺基後再轉化成氟基，形成式V中 R^2 為氟與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物。任何常用於轉化芳香系胺基形成芳香系氟之方法均可用於進行此轉化反應(Synthetic Commun. 1992, 22, 73-82; J. Fluorine Chem. 1991, 51, 299-304)。

另一方面，若需要製備式V中 R^2 為三氟甲基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物時，可使用已知之4-氯-3-(三氟甲基)

苯基乙酸作為起始物。此反應中，任何常用於使用低碳數烷硫基親核性置換芳香系氟基之方法均可用於進行此轉化反應(J. Org. Chem. 1995, 60, 6592-6594; J. Org. Chem. 1982, 47, 4341-4344)。一旦製得式V中 R^2 為三氟甲基與 R^{20} 為低碳數烷硫基之化合物時，即可採用常用之氧化法，轉化成相應之式V中 R^2 為三氟甲基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物。

若需要製備式V中 R^2 為甲基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物時，可使用自商品取得之2-甲基硫苯酚作為起始物。此反應中，氫硫基可依一般方法烷化(例如：使用低碳數烷基鹵化物)，形成相應之2-甲基-1-低碳數烷硫基苯。此等化合物可再轉化成相應之3-甲基-4-(低碳數烷硫基)-苯基乙酸。首先，可由2-甲基-1-低碳數烷硫基苯使用(低碳數烷基)草磺氯(如：甲基草磺氯或乙基草磺氯)，經由弗立德-克拉弗特(Friedel-Crafts)磺化法，在低碳數烷硫基官能基之對位磺化形成 α -酮基羧酸酯。 α -酮基羧酸酯可再經任何習知用於轉化 α -酮基羧酸酯形成 α -酮基羧酸之方法水解。所得之 α -酮基羧酸進行沃夫-克希納(Wolff-Kishner)還原反應，產生式V中 R^2 為甲基與 R^{20} 為低碳數烷硫基之化合物。該低碳數烷硫基化合物可再氧化，轉化成相應之式V低碳數烷基磺基化合物。任何習知用於氧化烷硫基取代基形成相應磺基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式V中 R^2 為甲氧基與 R^{20} 為低碳數烷磺基之化合物時，此等化合物亦可如上述，由式中 R^2 為鹵基與 R^{20}

為低碳數烷磺醯基之化合物製得。此反應中，任何常用於使用甲醇鈉親核性置換芳香系鹵基之方法均可進行此轉化反應。一旦製得式V中 R^2 為甲氧基與 R^{20} 為低碳數烷磺醯基化合物時，其可轉化成相應之式V中 R^2 為羥基與 R^{20} 為低碳數烷磺醯基之化合物。任何常用於使芳香系甲氧基脫除甲基形成芳香系羥基之方法均可用於進行此轉化反應。式V中 R^2 為羥基與 R^{20} 為低碳數烷磺醯基之化合物將需要在其餘反應過程中加以保護。芳香系羥基可利用常用之可水解醚保護基保護。反應結束時，可再脫離醚保護基，產生各羥基，相當於式I中 R^2 為羥基之所需化合物。或者，一旦依反應圖製得式I中 R^2 為甲氧基之化合物時，此化合物可轉化成式I中 R^2 為羥基之所需化合物。任何常用於使芳香系甲氧基脫除甲基形成芳香系羥基之方法均可用於進行此轉化反應。

使用式VII烷基鹵化物進行烷化反應時，式V羧酸可直接烷化或使用常用之酯化法，先轉化成相應之式VI低碳數烷基醇之酯後，才進行烷化。反應圖之烷化步驟中，由式VII烷基鹵化物與式V二陰離子反應，產生式IX化合物，或與式VI陰離子反應，產生式VIII化合物。式V與VI化合物代表具有 α -碳原子之有機酸與有機酸衍生物，且式VII化合物為烷基鹵化物，因此烷化反應發生在羧酸與羧酸酯之 α -碳原子上。此反應係依任何常用於烷化羧酸或羧酸之低碳數烷基酯之 α -碳原子之方法進行。通常，此等烷化反應中，由烷基鹵化物與乙酸之二陰離子或乙酸酯所產生之陰離子反

應。該陰離子可使用強有機鹼(如：二異丙基胺化鋰或正丁基鋰)及其他有機鋰鹼產生。進行此反應時，係利用低沸點之醚溶劑如：四氫呋喃，於低溫下進行，以 -80°C 至約 -10°C 較佳。然而， -80°C 至室溫間之任何溫度均可使用。若需要時，烷化反應可改用三氟甲磺酸酯之烷化反應步驟替代化合物VII之鹵基烷化反應步驟。此等三氟甲磺酸酯烷化反應可採用合成有機化學技藝習知之方法進行。

式VIII化合物可依任何常用於轉化羧酸酯形成羧酸之方法轉化成式IX化合物。式IX化合物再與式X化合物，經由常用之肽偶合法縮合，形成式I化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可進行此轉化反應。

式VII中 R^3 為環丁基[環丁基甲基溴]或環己基[環己基甲基溴]之烷基鹵化物可自商品取得。式VII中 R^3 為環戊基[碘甲基環戊烷]之烷基鹵化物為自化學文獻中已知者，且此化合物之合成法說明於實例中。

式X胺基雜芳香系化合物為自化學文獻中已知者或可由彼等習此相關技藝之人士採用化學文獻中說明之標準合成轉形法製備。製備式I化合物時，本文所說明用於製備所需 R^4 取代基之合成轉化反應可在式X化合物轉化成式I化合物之前或之後進行。

例如：若需要製備式X中 R^4 為甲硫基之胺基雜芳香系化合物時，已知之式X中 R^4 為溴之胺基雜芳香系化合物可作為起始物(若 $\text{Y}=\text{CH}$ 時，則式X化合物為自商品取得之2-胺基-5-溴吡啶；若 $\text{Y}=\text{N}$ 時，則式X化合物為已知之2-胺基-5-溴吡

吡，其可依據Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983製備)。此反應過程中，溴取代基可轉化成式X中 R^4 為甲硫基取代基之化合物。任何常用於使用硫甲醇鈉親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應(Tetrahedron 2002, 58, 1125-1129)。所得式X中 R^4 為甲硫基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為甲硫基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

一旦製得式I中 R^4 為甲硫基之化合物時，其可轉化成相應之式I中 R^4 為甲亞磺基之化合物。任何常用於氧化甲硫基取代基形成甲亞磺基(亞磺)之反應均可用於進行此轉化反應。另一方面，若需要製備式I中 R^4 為甲磺基之化合物時，亦可使用式I中 R^4 為甲硫基之化合物作為起始物。任何常用於氧化甲硫基取代基形成甲基磺基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為(甲硫基)甲基之胺基雜芳香系化合物時，可使用下列已知芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知之5-甲基吡啶-2-羧酸，其可依據J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1932-1934製備，作為起始物；與(2)式X中，若 $Y=N$ 時，則可自商品取得5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物。5-(甲基)雜芳香系-2-羧酸可轉化成相應之磺基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成磺基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在第三丁基醇之存在下，使所得之磺基疊氮化物熱解之庫狄斯重組法

(Curtius rearrangement)可產生式X中 R^4 為甲基且其中胺基為受保護之胺甲酸第三丁酯之化合物。5-(甲基)雜芳香系-2-胺甲酸第三丁酯可再經溴化，產生5-(溴甲基)雜芳香系-2-胺甲酸第三丁酯。任何常用於苯甲基溴化反應之方均可用於進行此轉化反應。所得之5-(溴甲基)取代基可再轉化成相應之5-[(甲硫基)甲基]取代基。此反應中，任何常用於使用硫甲醇鈉親核性置換苯甲基溴之方法均可用於進行此轉化反應。胺甲酸第三丁酯於標準條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中 R^4 為(甲硫基)甲基之胺基雜芳香系化合物。所得式X中 R^4 為(甲硫基)甲基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為(甲硫基)甲基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

一旦製得式I中 R^4 為(甲硫基)甲基之化合物時，其可轉化成相應之式I中 R^4 為(甲亞磺基)甲基之化合物。任何常用於氧化甲硫基取代基形成甲亞磺基(亞磺)之反應均可用於進行此轉化反應。另一方面，若需要製備式I中 R^4 為(甲磺基)甲基之化合物時，亦可使用式I中 R^4 為(甲硫基)甲基之化合物作為起始物。任何常用於氧化甲硫基取代基形成甲磺基取代基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為N-(羥基)-羧亞胺基取代基(偕胺肟取代基)時，可使用式I中 R^4 為溴之化合物作為起始物。此反應中，上述式X中 R^4 為溴之化合物可與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為溴之所需化合物。進行

此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為溴之化合物時，可轉化溴取代基形成式I中 R^4 為氰基之化合物。任何常用於使用氰基轉移劑[如：氰化亞銅(I)]親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。最後，所得氰基取代基可再轉化成式I中 R^4 為N-(羥基)-羧亞胺鹽胺取代基(偕胺肟取代基)之化合物。任何常用於轉化氰基取代基形成N-(羥基)-羧亞胺鹽胺取代基(偕胺肟取代基)之方法均可用於進行此轉化反應。

另一方面，若需要時製備式I中 R^4 為5-胺基-[1,2,4]噁二唑環之化合物時，上述式I中 R^4 為N-(羥基)-羧亞胺鹽胺取代基之化合物可用為起始物。式I中 R^4 為N-(羥基)-羧亞胺鹽胺取代基可經N-氰基六氫吡啶處理，產生式I中 R^4 為5-胺基-[1,2,4]噁二唑環之化合物(Nippon Kagaku Kaishi 1987, 10, 1807-1812)。

若需要製備式I中 R^4 為5-甲基-[1,2,4]噁二唑環之化合物時，上述式I中 R^4 為N-(羥基)-羧亞胺鹽胺取代基之化合物亦可用為起始物。式I中 R^4 為N-(羥基)-羧亞胺鹽胺取代基之化合物可經乙酸酐處理，產生式I中 R^4 為5-甲基-[1,2,4]噁二唑環之化合物(J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)。

若需要製備式I中 R^4 為(氰基-羥基亞胺基-甲基)取代基之化合物時，可使用上述式X中 R^4 為甲基且其中胺基呈胺甲酸第三丁酯加以保護之化合物作為起始物。5-(甲基)雜芳香系-2-胺甲酸第三丁酯可再經溴化，產生5-(溴甲基)雜芳香系

-2-胺甲酸第三丁酯。任何常用於苯甲基溴化反應之方法均可用於進行此轉化反應。所得5-(溴甲基)取代基可再轉化成相應之5-(氰基甲基)取代基。此反應中，任何常用於使用氰基轉移劑親核性置換苯甲基溴之方法均可用於進行此轉化反應。胺甲酸第三丁酯在標準條件下脫除保護基，可產生式X中 R^4 為氰基甲基之所需胺基雜芳香系化合物。所得式X中 R^4 為氰基甲基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為氰基甲基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為氰基甲基之化合物時，氰基甲基取代基可轉化成式I中 R^4 為(氰基-羥基亞胺基-甲基)取代基之化合物。任何常用於轉化氰基甲基取代基形成(氰基-羥基亞胺基-甲基)取代基之方法均可用於進行此轉化反應(US4539328)。

若需要時製備式I中 R^4 為2-羥基乙硫基取代基或2-甲氧基乙硫基取代基之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為溴之化合物作為起始物。式I化合物中之溴取代基可直接轉化成式I中 R^4 為2-羥基乙硫基取代基或2-甲氧基乙硫基取代基之化合物。任何常用於使用氫硫基乙醇或2-甲氧基乙硫醇親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要時製備式I中 R^4 為3-經取代-1-丙炔取代基或4-經取代之-1-丁炔取代基、 $-C\equiv C-(CH_2)_p-R^8$ ， R^8 為羥基、甲氧基或二甲基胺，與p為1或2之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為溴之化合物作為起始物。式I化合物中之溴取代基可直接轉

化成式I中 R^4 為3-經取代-1-丙炔取代基或4-經取代-1-丁炔取代基、 $-C\equiv C-(CH_2)_p-R^8$ 與 R^8 為羥基、甲氧基或二甲基胺， p 為1或2之化合物。任何常用於使用芳基溴催化性取代炔系氫(例如：炔丙基醇與3-丁炔-1-醇)之方法，如：索諾加喜(Sonogashira)反應，均可用於進行此轉化反應(其一般說明可參見Campbell, I. B. Organocopper Reagents 1994, 217-235)。

若需要時製備式I中 R^4 為4-乙炔基四氫吡喃-4-醇取代基之化合物時，亦可使用上述式I中 R^4 為溴之化合物作為起始物。此反應過程中，可由自商品取得之四氫-4H-吡喃-4-酮與自商品取得之乙炔基鎂化溴反應，產生具有炔系氫之化合物：4-乙炔基四氫-2H-吡喃-4-醇。式I中 R^4 為溴之化合物可再與4-乙炔基四氫-2H-吡喃-4-醇反應，產生式I中 R^4 為4-乙炔基四氫吡喃-4-醇取代基之化合物。任何常用於使用芳基溴催化性取代炔系氫之方法，如：索諾加喜(Sonogashira)反應，均可用於進行此轉化反應。

一旦製得式I中 R^4 為4-乙炔基四氫吡喃-4-醇取代基之化合物時，其可轉化成式I中 R^4 為4-乙基四氫吡喃-4-醇取代基之相應之化合物。該雜芳香系4-乙炔基四氫吡喃-4-醇取代基可還原成相應之雜芳香系4-乙基四氫吡喃-4-醇取代基。任何常用於還原炔形成飽和烴之方法均可用於進行此轉化反應。

另一方面，若需要製備式I中 R^4 為 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$ 取代基之化合物時，亦可使用上述式I中 R^4 為溴之化合物作為起

始物。式I中 R^4 為溴之化合物可與2-甲基-3-丁炔-2-醇反應，產生式I中 R^4 為 $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$ 取代基之化合物。任何常用於使用芳基溴催化性取代炔系氫之方法，如：索諾加喜(Sonogashira)反應，均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為N-甲基磺醯胺取代基或N,N-二甲基磺醯胺取代基之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為甲亞磺醯基(甲基亞磺)之化合物作為起始物。式I中 R^4 為甲亞磺醯基之化合物可轉化成式I中 R^4 為硫醇之化合物。可採用兩步驟之製法進行此轉化反應，其涉及使用三氟乙酸酐進行普莫(Pummerer) 甲基亞磺重組反應，然後使用三乙胺與甲醇水解普莫重組中間物(Pummerer rearrangement intermediate)。一旦製得式I中 R^4 為硫醇之化合物時，此等化合物即可轉化成式I中 R^4 為磺醯基氯之化合物。任何常用於氧化硫醇取代基形成磺醯基氯取代基之方法均可用於進行此轉化反應。最後，所得式I中 R^4 為磺醯基氯之化合物可再轉化成所需式I中 R^4 為N-甲基磺醯胺取代基或N,N-二甲基磺醯胺取代基之化合物。任何常用於由磺醯基氯取代基與甲基胺反應產生N-甲基磺醯胺取代基或與二甲基胺反應產生N,N-二甲基磺醯胺取代基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為二甲氧基甲基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式I中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物；與(2)式I中，若 $Y=N$ 時，則可使用自商品取得之5-甲基吡啶-2-羧酸

作為起始物。此形成式I中 R^4 為二甲氧基甲基之化合物之反應過程中，羧酸可酯化，同時使用二甲基甲醯胺二甲基縮醛轉化甲基形成N,N-二甲基-乙烯胺。芳香系N,N-二甲基-乙烯胺官能基可再經氧化性裂解，產生相應之雜芳香系醛。任何常用於氧化性裂解乙基二甲基胺形成醛之方法均可用於進行此轉化反應。所得雜芳香系醛可再轉化成相應之雜芳香系二甲基縮醛。任何常用於轉化醛形成二甲基縮醛之方法均可用於進行此轉化反應。所得之5-(二甲氧基甲基)雜芳香系-2-羧酸甲酯可再轉化成相應之羧酸。任何常用於鹼性條件下水解羧酸酯形成羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。隨後，5-(二甲氧基甲基)雜芳香系-2-羧酸可轉化成相應之醯基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成醯基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在苯甲醇之存在下，使所得之醯基疊氮化物熱解之庫狄斯重組法(Curtius rearrangement)可產生式X中 R^4 為二甲氧基且其中胺基為受保護之胺甲酸苯甲酯之化合物。胺甲酸苯甲酯於標準氫化反應條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中 R^4 為二甲氧基之化合物。所得式X中 R^4 為二甲氧基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為二甲氧基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為1,3-二氧戊環-2-基或式中 R^4 為1,3-二噁烷-2-基之化合物時，此等化合物可依據上述反應過程製備。製備所需環狀縮醛替代無環之二甲基縮醛時，反應

步驟中之雜芳香系醛係在氧化反應裂解之後單離，所得醛再轉化成所需1,3-二氧戊環環狀縮醛或形成所需之1,3-二噁烷環狀縮醛。任何常用於使醛與乙二醇反應產生1,3-二氧戊環環狀縮醛或使醛與1,3-丙二醇反應產生1,3-二噁烷環狀縮醛之方法均可用於進行此轉化反應。一旦產生所需之環狀縮醛後，則依上述進行其餘反應過程，產生式I中 R^4 為1,3-二氧戊環-2-基或其中 R^4 為1,3-二噁烷-2-基之化合物。

若需要製備式I中 R^4 為2,2-(二甲氧基)乙基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式I中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物；與(2)式I中，若 $Y=N$ 時，則可使用自商品取得之5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物。此反應過程，製備式I中 R^4 為2,2-(二甲氧基)乙基之化合物時，羧酸可酯化，同時使用二甲基甲醯胺二甲基縮醛轉化甲基形成N,N-二甲基-乙烯胺。N,N-二甲基-乙烯胺官能基可再水解形成相應之醛。任何常用於水解烯胺形成醛之方法均可用於進行此轉化反應。所得雜芳香系醛可再轉化成相應之二甲基縮醛。任何常用於轉化醛形成二甲基縮醛之方法均可用於進行此轉化反應。所得之5-[2,2-(二甲氧基)乙基]雜芳香系-2-羧酸甲酯可再轉化成相應之羧酸。任何常用於鹼性條件下水解羧酸酯形成羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。隨後，5-[2,2-(二甲氧基)乙基]雜芳香系-2-羧酸可轉化成相應之醯基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成醯基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在苯甲基醇之存在下，使所得之醯基疊氮

化物熱解之庫狄斯重組法(Curtius rearrangement)可產生式X中 R^4 為2,2-(二甲氧基)乙基且其中胺基為受保護之胺甲酸苯甲酯之化合物。胺甲酸苯甲酯於標準氫化反應條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中 R^4 為2,2-(二甲氧基)乙基之化合物。所得式X中 R^4 為2,2-(二甲氧基)乙基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為2,2-(二甲氧基)乙基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為(1,3-二氧戊環-2-基)甲基或式中 R^4 為(1,3-二噁烷-2-基)甲基之化合物時，此等化合物可依據上述反應過程製備。製備所需環狀縮醛替代無環之二甲基縮醛時，反應步驟中之雜芳香系乙醛係在水解之後單離，所得乙醛再轉化成所需1,3-二氧戊環環狀縮醛或形成所需之1,3-二噁烷環狀縮醛。任何常用於使醛與乙二醇反應產生1,3-二氧戊環環狀縮醛或使醛與1,3-丙二醇反應產生1,3-二噁烷環狀縮醛之方法均可用於進行此轉化反應。一旦產生所需之環狀縮醛後，則依上述進行其餘反應過程，產生式I中 R^4 為(1,3-二氧戊環-2-基)甲基或其中 R^4 為(1,3-二噁烷-2-基)甲基之化合物。

若需要製備式I中 R^4 為(2,3-二羥基-丙氧基)取代基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式I中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知5-氯-吡啶-2-羧酸甲酯(其可依據Tetrahedron Lett.1999, 40, 3719-3722製備)作為起始物；與(2)式I中，若 $Y=N$ 時，則可使用自商品取得之5-氯吡

吡啶-2-羧酸甲酯作為起始物。此反應過程中，可置換5-氯取代基，產生5-烯丙基氧取代基，同時使用烯丙醇與氫氧化鉀，於加熱條件下，以90℃至100℃較佳，水解2-羧酸甲酯取代基，產生2-羧酸。隨後可使5-[烯丙基氧]雜芳香系-2-羧酸轉化成相應之醯基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成醯基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在第三丁基醇之存在下，使所得之醯基疊氮化物熱解之庫狄斯重組法(Curtius rearrangement)可產生式X中R⁴為烯丙基氧取代基且其中胺基為受保護之胺甲酸第三丁酯之化合物。胺甲酸第三丁酯於標準酸性條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中R⁴為烯丙基氧取代基之化合物。所得式X中R⁴為烯丙基氧取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中R⁴為烯丙基氧取代基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦產生式I中R⁴為烯丙基氧之化合物時，其可轉化成所需之式I中R₄為[2(S),3-二羥基-丙氧基]取代基、[2(R),3-二羥基-丙氧基]取代基或(2,3-二羥基-丙氧基)取代基之化合物。烯丙基氧取代基可進行蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件處理，產生所需對掌性二元醇(Chem. Rev. 1994, 94, 2483-2547; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3015-3018)。式I中R⁴為烯丙基氧之化合物經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用(DHQD)₂PHAL [氫化奎尼啉1,4-酞吡二基二醚]處理，產生所需式I中R⁴為[2(S),3-二羥基-丙氧基]取代基之化合物。另

一方面，式I中 R^4 為烯丙基氧之化合物可經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用(DHQ)₂PHAL [氫化奎寧1,4-酞吡二基二醚]處理，產生所需式I中 R^4 為[2(R),3-二羥基-丙氧基]取代基之化合物。若式I中 R^4 為烯丙基氧之化合物經習知之不對稱二羥基化條件處理時，可產生式I消旋性二元醇，其中 R^4 為(2,3-二羥基-丙氧基)取代基。根據本發明，具羥基官能基之對掌性中心之較佳立體組態為為"R"。

若需要製備式I中 R^4 為(2,3-二羥基-丙基)取代基之化合物時，可使用已知式X中 R^4 為溴之胺基雜芳香系化合物作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為烯丙基取代基之化合物。可由雜芳香系溴取代基與自商品取得之烯丙基三-正丁基錫進行鈹所媒介之史迪爾偶合(Stille coupling)反應來進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為烯丙基取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為烯丙基取代基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I其中 R^4 為烯丙基之化合物時，其可轉化成所需式I中 R^4 為[2(R),3-二羥基-丙基]取代基、[2(S),3-二羥基-丙基]取代基或(2,3-二羥基-丙基)取代基之化合物。烯丙基取代基可進行蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件處理，產生所需對掌性二元醇。式I中 R^4 為烯丙基之化合物經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用(DHQD)₂PHAL處理，產生所需式I中 R^4 為[2(S),3-

二羥基-丙基]取代基之化合物。另一方面，式I中 R^4 為烯丙基之化合物可經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用 $(DHQ)_2PHAL$ 處理，產生所需式I中 R^4 為[2(R),3-二羥基-丙基]取代基之化合物。若式I中 R^4 為烯丙基之化合物經習知之不對稱二羥基化條件處理時，可產生式I消旋性二元醇，其中 R^4 為(2,3-二羥基-丙基)取代基。根據本發明，具羥基官能基之對掌性中心之較佳立體組態為為"R"。

若需要製備式I中 R^4 為(1,2-二羥基-乙基)取代基之化合物時，亦可使用已知式X中 R^4 為溴之胺基雜芳香系化合物作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為乙烯基取代基之化合物。可由雜芳香系溴取代基與自商品取得之乙烯基三-正丁基錫進行鈀所媒介之史迪爾偶合(Stille coupling)反應來進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為乙烯基取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為乙烯基取代基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I其中 R^4 為乙烯基之化合物時，其可轉化成所需式I中 R^4 為[1(R),2-二羥基-乙基]取代基、[1(S),2-二羥基-乙基]取代基或(1,2-二羥基-乙基)取代基之化合物。乙烯基取代基可進行蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件處理，產生所需對掌性二元醇。式I中 R^4 為乙烯基之化合物經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用 $(DHQD)_2PHAL$ 處理，產生所需式I中 R^4 為[1(R),2-

二羥基-乙基]取代基之化合物。另一方面，式I中 R^4 為乙烯基之化合物可經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用 $(DHQ)_2PHAL$ 處理，產生所需式I中 R^4 為[1(S),2-二羥基-乙基]取代基之化合物。若式I中 R^4 為乙烯基之化合物經習知之不對稱二羥基化條件處理時，可產生式I消旋性二元醇，其中 R^4 為(1,2-二羥基-乙基)取代基。根據本發明，具羥基官能基之對掌性中心之較佳立體組態為為"S"。

若需要製備式I中 R^4 為(1,2-二羥基-2-甲基-丙基)取代基之化合物時，亦可使用已知式X中 R^4 為溴之胺基雜芳香系化合物作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為異丁烯基取代基之化合物。可由雜芳香系溴取代基與自商品取得之異丁烯基三-正丁基錫進行鈀所媒介之史迪爾偶合(Stille coupling)反應來進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為異丁烯基取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為異丁烯基取代基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I其中 R^4 為異丁烯基之化合物時，其可轉化成所需式I中 R^4 為[1(R),2-二羥基-2-甲基-丙基]取代基、[1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基]取代基或(1,2-二羥基-2-甲基-丙基)取代基之化合物。異丁烯基取代基可進行蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件處理，產生所需對掌性二元醇。式I中 R^4 為異丁烯基之化合物經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用

(DHQD)₂PHAL處理，產生所需式I中R⁴為[1(R),2-二羥基-2-甲基-丙基]取代基之化合物。另一方面，式I中R⁴為異丁烯基之化合物可經習知之蕭普勒斯(Sharpless)不對稱二羥基化條件，使用(DHQ)₂PHAL處理，產生所需式I中R⁴為[1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基]取代基之化合物。若式I中R⁴為異丁烯基之化合物經習知之不對稱二羥基化條件處理時，可產生式I消旋性二元醇，其中R⁴為(1,2-二羥基-2-甲基-丙基)取代基。根據本發明，具羥基官能基之對掌性中心之較佳立體組態為為"S"。

若需要製備式X中R⁴為-NHCH₂CH₂OCH₃(2-甲氧基-乙基胺基)取代基或式中R⁴為-OCH₂CH₂OCH₃(2-甲氧基-乙氧基)取代基之胺基雜芳香系化合物時，可使用下列已知之雜芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若Y=CH時，可使用自商品取得之5-溴-2-硝基吡啶作為起始物；與(2)式X中，若Y=N時，則可使用已知2-溴-5-硝基吡啶(其可依據Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983製備)作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中R⁴為(2-甲氧基-乙基胺基)取代基或式中R⁴為(2-甲氧基-乙氧基)取代基之化合物。任何常用於分別使用2-甲氧基乙胺或2-甲氧基乙醇親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得5-[2-甲氧基-乙基胺基]-2-硝基-雜芳香系化合物與5-[2-甲氧基-乙氧基]-2-硝基-雜芳香系化合物時，硝基取代基可轉化成式X胺基雜芳香系化合物，其中R⁴為所需之(2-甲氧基-乙基胺基)取代基或所需之(2-甲氧基-乙氧基)取

代基。任何常用於還原硝基取代基形成胺基取代基之方法均可用於進行此轉化反應。此等式 X 中 R^4 為 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 取代基或式中 R^4 為 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 取代基之化合物再與式 IX 化合物經由常用之肽偶合法縮合，分別形成式 I 中 R^4 為 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 取代基或式中 R^4 為 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式 I 中 R^4 為 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (2-羥基-乙基胺基) 取代基或式中 R^4 為 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (2-羥基-乙氧基) 取代基之化合物時，可使用下列已知之雜芳香系化合物作為起始物：(1) 式 X 中，若 $Y=\text{CH}$ 時，可使用自商品取得之 5-溴-2-硝基吡啶作為起始物；與 (2) 式 X 中，若 $Y=\text{N}$ 時，則可使用已知 2-溴-5-硝基吡啶作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式 X 中 R^4 為 [2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙基胺基] 取代基或式中 R^4 為 [2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙氧基] 取代基之化合物。任何常用於分別使用已知之 2-四氫吡喃-2-基氧-乙胺 (J. Med. Chem. 1999, 42, 1587-1603) 或自商品取得之 2-(2-羥基乙氧基) 四氫吡喃親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得 5-[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙基胺基]-2-硝基-雜芳香系化合物與 5-[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙氧基]-2-硝基-雜芳香系化合物時，硝基取代基可轉化成式 X 胺基雜芳香系化合物，其中 R^4 為 [2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙基胺基] 取代基或 [2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙氧基]

取代基。任何常用於還原硝基取代基形成胺基取代基之方法均可用於進行此轉化反應。此等式X中 R^4 為[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙基胺基]取代基或式中 R^4 為[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙氧基]取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，分別形成式I中 R^4 為[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙基胺基]取代基或式中 R^4 為[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙氧基]取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙基胺基]取代基或式中 R^4 為[2-(四氫吡喃-2-基氧)-乙氧基]取代基之化合物時，其可轉化成式I中 R^4 為 $-NHCH_2CH_2OH$ (2-羥基-乙基胺基)取代基或式中 R^4 為 $-OCH_2CH_2OH$ (2-羥基-乙氧基)取代基之所需化合物時。任何常用於脫除四氫吡喃基醚之保護基形成羥基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為甲磺醯基胺基取代基之胺基雜芳香系化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用自商品取得之5-溴-2-硝基吡啶作為起始物；與(2)式X中，若 $Y=N$ 時，則可使用已知2-溴-5-硝基吡啶作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為甲磺醯基胺基取代基之化合物。任何常用於使用甲磺醯胺置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得5-[甲磺醯基胺基]-2-硝基-雜芳香系化合物時，硝基取代基即可轉化成式X胺基雜芳香系化合物，其中 R^4 為所需之甲磺醯基胺基取代基。

任何常用於還原硝基取代基形成胺基取代基之方法均可用於進行此轉化反應。此等式X中 R^4 為甲磺醯基胺基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為甲磺醯基胺基取代基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為二甲基胺基之胺基雜芳香系化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用自商品取得之5-溴-2-硝基吡啶作為起始物；與(2)式X中，若 $Y=N$ 時，則可使用已知2-溴-5-硝基吡啶作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為二甲基胺基之化合物。任何常用於使用二甲基胺親核性置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得5-[二甲基胺基]-2-硝基-雜芳香系化合物時，硝基取代基可轉化成式X中 R^4 為二甲基胺基之雜芳香胺。任何常用於還原硝基取代基形成胺基取代基之方法均可用於進行此轉化反應。此等式X中 R^4 為二甲基胺基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為二甲基胺基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為(二甲基胺基)甲基之胺基雜芳香系化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物；與(2)式X中，若 $Y=N$ 時，則可使用自商品取得之5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物。製備式X中 R^4 為

(二甲基胺基)甲基之反應過程中，羧酸可轉化成相應之甲酯。任何常用於轉化羧酸形成羧酸甲酯之酯化法均可用於進行此轉化反應。5-(甲基)雜芳香系-2-羧酸甲酯可再溴化成5-(溴甲基)雜芳香系-2-羧酸甲酯。任何常用於苯甲基溴化反應之方法均可用於進行此轉化反應。所得溴甲基取代基可再轉化成相應(二甲基胺基)甲基取代基。此反應中，任何常用於使用二甲基胺親核性置換苯甲基溴之方法均可用於進行此轉化反應。所得5-[(二甲基胺基)甲基]雜芳香系-2-羧酸甲酯可再轉化成相應之羧酸。任何常用於水解羧酸酯形成羧酸之反應均可用於進行此轉化反應。隨後，使5-[(二甲基胺基)甲基]雜芳香系-2-羧酸轉化成相應之醯基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成醯基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在苯甲基醇之存在下，使所得之醯基疊氮化物熱解之庫狄斯重組法(Curtius rearrangement)可產生式X中 R^4 為(二甲基胺基)甲基且其中胺基為受保護之胺甲酸苯甲酯之化合物。胺甲酸苯甲酯於標準氫化反應條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中 R^4 為(二甲基胺基)甲基之化合物。所得式X中 R^4 為(二甲基胺基)甲基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為(二甲基胺基)甲基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為2-(二甲基胺基)乙基之胺基雜芳香系化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知5-甲基吡啶-2-

羧酸作為起始物；與(2)式X中，若Y=N時，則可使用自商品取得之5-甲基吡啶-2-羧酸作為起始物。製備式X中R⁴為(二甲基胺基)乙基之反應過程中，羧酸可酯化，同時使用二甲基甲醯胺二甲基縮醛轉化甲基形成N,N-二甲基-乙烯胺。雜芳香系N,N-二甲基-乙烯胺取代基可再還原，產生相應之雜芳香系2-(二甲基胺基)乙基取代基。任何常用於還原碳-碳雙鍵形成飽和 烴之方法均可用於進行此轉化反應。所得5-[2-(二甲基胺基)乙基]雜芳香系-2-羧酸甲酯可再轉化成相應之羧酸。任何常用於水解羧酸酯形成羧酸之反應均可用於進行此轉化反應。隨後，使5-[(二甲基胺基)乙基]雜芳香系-2-羧酸轉化成相應之醯基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成醯基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在苯甲基醇之存在下，使所得之醯基疊氮化物熱解之庫狄斯重組法(Curtius rearrangement)可產生式X中R⁴為2-(二甲基胺基)乙基且其中胺基為受保護之胺甲酸苯甲酯之化合物。胺甲酸苯甲酯於標準氫化反應條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中R⁴為2-(二甲基胺基)乙基之胺基雜芳香系化合物。所得式X中R⁴為2-(二甲基胺基)乙基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中R⁴為2-(二甲基胺基)乙基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中R⁴為3-(二甲基胺基)丙基之化合物時，可使用式I中R⁴為溴之化合物作為起始物。此反應過程中，

可使用上述已知式X中 R^4 為溴之化合物與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為溴之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為溴之化合物時，溴取代基可再轉化成式I中 R^4 為3-(二甲基胺基)-1-丙炔取代基。任何常用於使用芳基溴催化性取代1-二甲基胺基-2-丙炔之炔系氫之方法如：索諾加喜(Sonogashira)反應，均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為3-(二甲基胺基)-1-丙炔之化合物時，其可轉化成所需式I中 R^4 為3-(二甲基胺基)丙基之化合物。雜芳香系3-(二甲基胺基)-1-丙炔取代基可還原成相應之雜芳香系3-(二甲基胺基)丙基取代基。任何常用於還原炔形成飽和烴之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為甲醯基取代基之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為溴之化合物作為起始物。一旦製得式I中 R^4 為溴之化合物時，溴取代基可再轉化成式I中 R^4 為甲醯基取代基之化合物。任何常用於使芳基溴進行羰基化之反應均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為相應於 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$ 之二級醇取代基且 R^7 為低碳數烷基之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為甲醯基取代基之化合物作為起始物。此反應過程中，甲醯基取代基可直接轉化成式I中 R^4 為相應於 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$ 之二級醇取代基且 R^7 為低碳數烷基之化合物。任何常用於轉化醛形成二級醇之方法，如：格林納(Grignard)反應均可用於進行此轉化反應。

一旦製得式I中 R^4 為 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$ 且 R^7 為低碳數烷基之化合物時，該二級醇取代基可轉化成所需式I中 R^4 為 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 且 R^{11} 為低碳數烷基之化合物。任何常用於氧化醇取代基形成酮取代基之方法均可用於進行此轉化反應。

一旦製得式I中 R^4 為 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 且 R^{11} 為低碳數烷基之化合物時，該酮取代基可轉化成所需式I中 R^4 為 $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{R}^{10}$ 且 R^{10} 為低碳數烷基之化合物。任何常用於轉形酮取代基形成肟取代基之方法均可用於進行此轉化反應。

另一方面，若需要製備式I中 R^4 為相應於 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$ 之偕醇脞取代基且 R^7 為氰基之化合物時，亦可使用上述式I中 R^4 為甲醯基取代基之化合物作為起始物。此反應過程中，甲醯基取代基可直接轉化成式I中 R^4 為相應於 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$ 之偕醇脞取代基且 R^7 為氰基之化合物。任何常用於轉化醛取代基形成偕醇脞取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為偕醇脞之化合物時，該氰基取代基即可轉化成式I中 R^4 為 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$ 且 R^7 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 之化合物。任何常用於水解脞形成醯胺之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為(2,4-二氧代-噻唑啉-5-基甲基)取代基之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為甲醯基取代基之化合物作為起始物。反應過程中甲醯基取代基可與2,4-噻唑啉二酮反應，產生相應之式I中 R^4 為(2,4-二氧代-亞噻唑啉-5-基甲基)取代基之化合物(J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; PCT Intl. Appl. 9743283, 20 Nov. 1997)。式I

中 R^4 為 (2,4-二氧代-亞噻唑啉-5-基甲基) 取代基之化合物可使用 2,6-二甲基-1,4-二氫-吡啉-3,5-二羧酸二乙酯與矽膠，於甲苯中還原碳-碳雙鍵，轉化成所需之式 I 中 R^4 為 (2,4-二氧代-噻唑啉-5-基甲基) 取代基之化合物。

若需要製備式 I 中 R^4 為 (2,5-二氧代-咪唑啉-5-基甲基) 取代基之化合物時，亦可使用式 I 中 R^4 為甲醯基取代基之化合物作為起始物。此反應過程中，甲醯基取代基可與乙內醯脲反應，產生相應之式 I 化合物，其中 R^4 為 (2,5-二氧代-亞咪唑啉-5-基甲基) 取代基 (Egyptian Journal of Chemistry 1987, 30, 281-294)。式 I 中 R^4 為 (2,5-二氧代-亞咪唑啉-4-基甲基) 取代基之化合物可經催化性氫化碳-碳雙，再轉化成所需式 I 中 R^4 為 (2,5-二氧代-咪唑啉-4-基甲基) 取代基之化合物。

若需要製備式 I 中 R^4 為甲基乙內醯脲取代基之化合物時，可使用式 X 中 R^4 為溴之已知胺基雜芳香系化合物作為起始物 (若 $Y=CH$ 時，則式 X 化合物為可自商品取得之 2-胺基-5-溴吡啉；若 $Y=N$ 時，則式 X 化合物為已知之 2-胺基-5-溴吡啶)。此反應過程中，胺基可採用任何常用於保護胺基之基團保護，其可裂解產生游離胺基，較佳基團為三甲基乙醯基胺基保護基。一旦保護胺基後，溴取代基即可直接轉化成式 X 中 R^4 為乙醯基取代基之化合物，其中胺基呈三甲基乙醯基醯胺加以保護。可由雜芳香系溴取代基與自商品取得之 1-乙氧乙烯基三-正丁基錫進行鈀所媒介之史迪爾偶合 (Stille coupling) 反應，然後進行酸水解中間物乙基烯醇醚，來進行此轉化反應 (Synthesis 1997, 1446-1450)。隨後，

式X中 R^4 為乙醯基取代基之化合物且其中胺基呈三甲基乙醯基醯胺加以保護之化合物可採用布希-柏格(Bucherer-Bergs)反應條件轉化成式X中 R^4 為甲基乙內醯脲取代基且其中胺基呈三甲基乙醯基醯胺加以保護之化合物(Bioorg. Med. Chem, Lett. 2001, 11(6), 777-780)。三甲基乙醯基醯胺於標準鹼性條件下脫除保護基後，可產生所需式X中 R^4 為甲基乙內醯脲之胺基雜芳香系化合物。所得式X中 R^4 為甲基乙內醯脲之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為甲基乙內醯脲取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X化合物，其中 R^4 為利用一個環碳原子連接吡啶或吡嘐環之5-位置之未取代或單取代之5或6員雜芳香環，該5或6員雜芳香環含有一個選自：硫、氧或氮中之雜原子；該經單取代之雜芳香環係於除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氟基、氯、溴、硝基、胺基、甲基、甲氧基或羥基時，可使用已知式X中 R^4 為溴之胺基雜芳香系化合物作為起始物(若 $Y=CH$ 時，則式X化合物為自商品取得之2-胺基-5-溴吡啶；若 $Y=N$ 時，則式X化合物為已知之2-胺基-5-溴吡嘐)。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為上述未取代或經單取代之5或6員雜芳香環之化合物。任何常用於鈹所媒介芳香系溴取代基與雜芳香系二羥硼酸之偶合反應之方法(如：鈴木(Suzuki)偶合反應)或與雜芳香系錫烷試劑反應之

方法(如：史迪爾偶合(Stille)偶合反應)均可用於進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為所需未取代或經單取代之5或6員雜芳香環之化合物即可用於與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成所需之式I化合物，其式I中 R^4 為利用一個環碳原子連接吡啶或吡嘰環之5-位置之所需未取代或單取代之5或6員雜芳香環，該5或6員雜芳香環含有一個選自：硫、氧或氮中之雜原子；該經單取代之雜芳香環係於除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氰基、氯、溴、硝基、胺基、甲基、甲氧基或羥基。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。另一方面，若需要製備式I中 R^4 為利用一個環碳原子連接且含有一個選自：硫、氧或氮中之雜原子之9或10員雙環系雜芳香環時，此等化合物可依據上述反應過程，使用所需稠合雜芳香系二羥硼酸或稠合雜芳香系錫烷試劑製備。

若需要製備式X胺基雜芳香系化合物，式中 R^4 為利用一個環碳原子連接吡啶或吡嘰環之5-位置之未取代或單取代之芳基環，該芳基含有6個碳原子；該單取代之芳基環於除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氰基、氯、溴、硝基、胺基、甲基、甲氧基或羥基時，可使用上述已知式X中 R^4 為溴之胺基雜芳香系化合物作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為上述未取代或經單取代之芳基環之化合物。任何常用於鈀所媒介芳香系溴取代基與雜芳香系二羥硼酸之

偶合反應(如：鈴木(Suzuki)偶合反應)之方法均可用於進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為所需未取代或經單取代之芳基環之化合物即可用於與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為未取代或經單取代之芳基環之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I化合物，其中 R^4 為利用一個環碳原子連接吡啶或吡啶環之5-位置之單取代之芳基環，該芳基環含有6個碳原子；該單取代之芳基環於除了該連接碳原子以外之位置上經硝基取代時，此等具硝基取代基之化合物可再轉化成相應之胺基取代基。任何常用於還原硝基形成胺基之方法均可用於進行此轉化反應。另一方面，一旦製得式I化合物，其中 R^4 為利用一個環碳原子連接吡啶或吡啶環之5-位置之單取代之芳基環，該芳基環含有6個碳原子；該單取代之芳基環於除了該連接碳原子以外之位置上經甲氧基取代時，此等具甲氧基取代基之化合物可再轉化成相應之羥基取代基。任何常用於脫除芳香系甲氧基之甲基形成芳香系羥基之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為(四氫-呋喃-2-基)取代基之化合物時，可使用上述式X中 R^4 為溴之已知胺基雜芳香系化合物作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為(4,5-二氫-呋喃-2-基)取代基之化合物。雜芳香系溴取代基(Syn. Lett. 1995, 1227-1228)使用已知三丁基(4,5-二氫-2-呋喃基)錫烷(WO 01/62233)進行鈀所媒介之史迪爾偶合

反應均可用於進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為(4,5-二氫-呋喃-2-基)取代基之胺基雜芳香系化合物可轉化成式X中 R^4 為(四氫-呋喃-2-基)取代基之胺基雜芳香系化合物。任何常用於還原碳-碳雙鍵形成飽和烴之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式X中 R^4 為(四氫-呋喃-2-基)取代基之胺基雜芳香系化合物時，其可與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為(四氫-呋喃-2-基)取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式X中 R^4 為(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)取代基之胺基雜芳香系化合物時，亦可使用上述式X中 R^4 為溴之已知胺基雜芳香系化合物作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)取代基之化合物。雜芳香系溴取代基使用自商品取得之5,6-二氫-2-(三丁基錫烷基)-4H-吡喃進行之鈹所媒介之史迪爾偶合反應均可用於進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為咪唑啉取代基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用自商品取得之2-胺基-5-氰基吡啶作為起始物；與(2)式X中，若 $Y=N$ 時，則可使用已知之2-胺基-5-氰

基吡啶 (其係依據 J. Heterocyclic Chem. 1987, 24(5), 1371-1372 製備) 作為起始物。此反應過程中，氰基取代基可直接轉化成式 X 中 R^4 為咪唑啉取代基之化合物。任何常用於親核性加成乙二胺至芳香系氰基上之方法均可用於進行此轉化反應 (Bioorg. Med. Chem. 2001, 9(3), 585-592)。式 X 中 R^4 為咪唑啉取代基之化合物可再與式 IX 化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式 I 中 R^4 為咪唑啉取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式 I 中 R^4 為相應於 $-C(=O)NH-OH$ 之取代基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：

(1) 式 I 中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知之 5-氯-吡啶-2-羧酸甲酯作為起始物；與 (2) 式 I 中，若 $Y=N$ 時，則可使用自商品取得之 5-氯吡啶-2-羧酸甲酯作為起始物。此反應過程中，已知之 5-[氯]雜芳香系-2-羧酸甲酯可轉化成相應之羧酸。使用碳酸鉀，於水/四氫呋喃中水解羧酸甲酯形成羧酸之反應不需要置換氯取代基即可完成 (Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057-3063)。所得之 5-[氯]雜芳香系-2-羧酸可再轉化成相應之第三丁酯。任何常用於轉化羧酸形成羧酸第三丁酯之酯化法均可用於進行此轉化反應 (Tetrahedron 1990, 46, 3019-3028)。5-[氯]雜芳香系-2-羧酸第三丁酯可再使用氟化銀 (I)，於乙腈中轉化成相應之 5-[氯]雜芳香系-2-羧酸第三丁酯 (J. Med. Chem. 1995, 38, 3902-3907)。隨後可使 5-[氯]雜芳香系-2-羧酸第三丁酯轉化成式 X 中 R^4 為羧酸第三丁酯

取代基之化合物。任何常用於使用氮親核性置換芳香系氮基團以產生芳香系胺基之方法均可用於進行此轉化反應。所得式X中 R^4 為羧酸第三丁酯取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為羧酸第三丁酯取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為羧酸第三丁酯取代基之化合物時，其可轉化成式I中 R^4 為羧基之化合物。任何常用於酸性水解第三丁酯形成羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為羧基之化合物時，其可轉化成式I中 R^4 為相應於 $-C(=O)NH-OH$ 之取代基(羧酸羥基醯胺取代基)之所需化合物。此反應過程中，任何常用於使羧酸與自商品取得之O-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽反應形成相應之羧酸第三丁氧基醯胺類似物之方法均可用於進行此轉化反應。所得羧酸第三丁氧基醯胺類似物可於酸性條件下脫除保護基，產生式I中 R^4 為相應於 $-C(=O)NH-OH$ 之取代基(羧酸羥基醯胺取代基)之所需化合物。

另一方面，若需要製備式I中 R^4 為3-甲基-[1,2,4]嘔二唑環之化合物時，可使用上述式I中 R^4 為羧基取代基之化合物作為起始物。此反應過程中，式I中 R^4 為羧基取代基之化合物可轉化成相應之醯基氯。任何常用於轉化羧酸形成醯基氯之方法均可用於進行此轉化反應。隨後，醯基氯可經乙醯胺肪處理，產生式I中 R^4 為乙醯胺肪酯取代基之中間化合物。最後，式I中 R^4 為乙醯胺肪酯取代基之化合物可於加熱

條件下脫水，產生式I中 R^4 為3-甲基-[1,2,4]嘔二唑環之所需化合物(J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)。

若需要製備式I中 R^4 為(雙-羥基甲基)甲基取代基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物；(1)式X中，若 $Y=CH$ 時，則可使用自商品取得之5-溴-2-硝基吡啶作為起始物；與(2)式X中，若 $Y=N$ 時，則可使用已知之2-溴-5-硝基吡啶作為起始物。此反應過程中，溴取代基可直接轉化成式X中 R^4 為(丙二酸二烷基酯)取代基之化合物。任何常用於使用丙二酸二烷基酯置換芳香系溴取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得5-(丙二酸二烷基酯)-2-硝基-雜芳香系化合物時，硝基取代基可轉化成式X中 R^4 為所需(丙二酸二烷基酯)取代基之胺基雜芳香系化合物。任何常用於還原硝基取代基形成胺基取代基之方法均可用於進行此轉化反應。此等式X中 R^4 為(丙二酸二烷基酯)取代基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為(丙二酸二烷基酯)取代基之所需化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^4 為(丙二酸二烷基酯)取代基之化合物時，該(丙二酸二烷基酯)取代基可再轉化成式I中 R^4 為(雙羥基甲基)甲基取代基之化合物。任何常用於還原酯形成醇之方法均可用於進行此轉化反應。

若需要製備式I中 R^4 為(雙羥基甲基)甲氧基取代基之化合物時，可使用下列已知雜芳香系化合物作為起始物：(1)式I中，若 $Y=CH$ 時，則可使用已知之5-氯-吡啶-2-羧酸甲酯作

為起始物；與(2)式I中，若Y=N時，則可使用自商品取得之5-氯吡啉-2-羧酸甲酯作為起始物。此反應過程中，已知之5-[氯]雜芳香系-2-羧酸甲酯可轉化成相應之羧酸。使用碳酸鉀，於水/四氫呋喃中水解羧酸甲酯形成羧酸之反應不需要置換氯取代基即可完成(Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057-3063)。所得之5-[氯]雜芳香系-2-羧酸可再轉化成相應之(雙-苯甲基氧甲基)甲酯。任何常用於轉化羧酸形成羧酸酯之酯化法均可用於進行此轉化反應。隨後，所得之5-[氯]雜芳香系-2-羧酸(雙-苯甲基氧甲基)甲酯可直接使用1,3-二苯甲基氧-2-丙醇置換，產生相應之5-[(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基]雜芳香系-2-羧酸(雙-苯甲基氧甲基)甲酯。任何常用於使用二級醇親核性置換芳香系氯取代基之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得完全保護之5-[(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基]雜芳香系-2-羧酸(雙-苯甲基氧甲基)甲酯化合物時，其可轉化成相應之羧酸。任何常用於水解酯形成羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。該5-[(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基]雜芳香系-2-羧酸可再轉化成相應之醯基疊氮化物。任何常用於轉化羧酸形成醯基疊氮化物之方法均可用於進行此轉化反應。涉及在第三丁基醇之存在下，使所得之醯基疊氮化物熱解之庫狄斯重組法(Curtius rearrangement)可產生式X中R⁴為(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基且其中胺基為受保護之胺甲酸第三丁酯之化合物。胺甲酸第三丁酯於標準條件下脫除保護基後，可產生所需之式X中R⁴為(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基之胺基雜芳香系化合物。

所得式X中 R^4 為(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基之化合物可再與式IX化合物經由常用之肽偶合法縮合，形成式I中 R^4 為(雙-苯甲基氧甲基)甲氧基之化合物。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。苯甲基醚在標準氫化反應條下脫除保護基後，產生式I中 R^4 為(雙羥基甲基)甲氧基取代基之所需化合物。

式I化合物具有一個不對稱碳原子，利用此碳原子連接 $-CH_2R^3$ 基團與醯胺。根據本發明，此碳之較佳立體組態為"R"。

若需要製備式I化合物之R異構物或S異構物時，此等化合物可採用常用之化學方式單離成所需異構物。較佳化學方式為使用假麻黃素作為式V苯基乙酸之不對稱烷化法作為對掌性輔劑(J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6496-6511)。要形成所需式IX之R酸時，式V中 R^{20} 為低碳數烷硫基與 R^2 為如上述定義之化合物使用1R,2R-(-)-假麻黃素作為假麻黃素之所需對映異構物，先轉化成假麻黃素醯胺。任何常用於轉化羧酸形成羧醯胺之方法均可用於進行此轉化反應。假麻黃素醯胺可使用烷基鹵化物進行高度非立體選擇性之烷化反應，產生相應於式IX之 α -經取代之醯胺產物。此等高量高度非對映異構性醯胺可利用常用於轉化羧醯胺形成羧酸之酸性水解法轉化成式IX含高量高度對映異構性R羧酸，其中 R^{20} 為低碳數烷硫基且 R^2 如上述定義。此等式IX中 R^{20} 為低碳數烷硫基與 R^2 如上述定義之R羧酸可轉化成式I中 R^{20} 為低碳數烷硫基與 R^2 如上述定義之R異構物。進行此

反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸之方法均可用於進行此轉化反應。一旦製得式I中 R^{20} 為低碳數烷硫基與 R^2 如上述定義之化合物時，其可經氧化法，轉化成相應之式I中 R^{20} 為低碳數烷磺基與 R^2 如上述定義之R化合物。任何常用於氧化烷硫基取代基形成相應之磺基之方法均可用於進行此轉化反應。

另一方面，式IX中 R^{20} 為低碳數烷硫基與 R^2 如上述定義之R羧酸可先氧化成式IX中 R^{20} 為低碳數烷基磺基與 R^2 如上述定義之R化合物。任何常用於氧化烷硫基取代基形成相應磺基之方法均可用於進行此轉化反應。此等化合物可再轉化成相應之式I之R化合物，其中 R^{20} 為低碳數烷基磺基與 R^2 如上述定義。進行此反應時，任何常用於縮合一級胺與羧酸，不需要消旋化之之方法均可用於進行此轉化反應。

另一種製備式I化合物之R或S異構物之方法為由式IX化合物與光學活性鹼反應。任何常用之光學活性鹼均可用於進行此解析反應。較佳光學活性鹼為光學活性胺鹼如： α -甲基苯甲基胺、奎寧、去氫松香基胺與 α -甲基萘基胺。任何常用於使用光學活性有機胺鹼來解析有機酸之技術均可用於進行此反應。解析步驟中，由式IX化合物與光學活性鹼，於惰性有機溶劑介質中反應，產生光學活性胺與式IX化合物之R及S異構物之鹽類。形成此等鹽類時，溫度與壓力並不重要，鹽可於室溫及常壓下形成。R與S鹽可利用任何常用之方法分離，如：分段結晶法。結晶後，各鹽可經由酸水解轉化成各R與S組態之式IX化合物。較佳酸為稀釋

之酸水溶液，亦即約0.001N至2N之酸水溶液，如：硫酸或鹽酸水溶液。依此解析方法形成之式IX之組態用於整個反應過程中產生所需之式I化合物之R或S異構物。

式IX化合物消旋物之解析法亦可經由形成相應之非對映異構性酯或鹽胺來達成。此等非對映異構性酯或鹽胺可由式IX化合物之羧酸與對掌性醇或對掌性胺偶合製成。此反應可使用任何常用於偶合羧酸與醇或胺之方法進行。式IX化合物之相應非對映異構物可再使用任何常用之分離方法分離。所得之純非對映異構性酯或鹽胺可再水解形成相應之純R或S異構物。該水解反應可使用常用於水解酯或鹽胺，但不會消旋化之已知方法進行。最後，R與S異構物之分離法亦可使用酵素性酯水解法，水解相應於式VIII化合物之任何低碳數烷基酯 (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7053-7056)，產生相應之對掌性酸與對掌性酯。酯與酸可利用任何常用於分離酸與酯之方法分離。依此解析方法形成之式VIII之組態用於整個反應過程中產生所需之式I化合物之R或S異構物。

式IX化合物之消旋物解析法亦可經由形成相應之非對映異構性酯或鹽胺來達成。此等非對映異構性酯或鹽胺可由式IX化合物之羧酸與對掌性醇或對掌性胺偶合製成。此反應可使用任何常用於偶合羧酸與醇或胺之方法進行。式IX化合物之相應非對映異構物可再使用任何常用之分離方法分離。所得之純非對映異構性酯或鹽胺可再水解形成相應之純R或S異構物。該水解反應可使用常用於水解酯或鹽

胺，但不會消旋化之已知方法進行。最後，R與S異構物之分離法亦可使用酵素性酯水解法，水解相應於式VIII化合物之任何低碳數烷基酯 (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7053-7056)，產生相應之對掌性酸與對掌性酯。酯與酸可利用任何常用於分離酸與酯之方法分離。依此解析方法形成之式VIII之組態用於整個反應過程中產生所需之式I化合物之R或S異構物。

美國專利案No. 6,320,050係有關以2,3-二取代之N-雜芳香系丙醯胺作為葡糖激酶活化劑。美國專利案No. 6,320,050之揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。本發明式I中官能基之取代基定義如本文中說明。

本文實例中所出示所有本發明化合物均可在生物活性實例A之活體外方法中活化葡糖激酶。依此方式，可提高葡萄糖代謝作用流量，增加分泌胰島素。因此，式I化合物為適用於增加分泌胰島之葡糖激酶活化劑。

依據生物活性實例B，下列化合物當經口投藥時，在兩個連續分析時間點上降低血糖之結果，相較於媒劑組具有統計上顯著性($p \leq 0.05$)。

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺酰基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基胺基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺；

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-噻唑啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

N-(5-乙醯基-吡咩-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氯基-羥基-甲基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；與

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺。

依據其活化葡糖激酶之能力，上述式I化合物可用為治療II型糖尿病之醫藥。因此，如上述，含有式I化合物之醫藥及製備此等醫藥之方法亦為本發明另一方面，該方法包含由一種或多種式I化合物若需要時，與一種或多種具醫療價值之物質製成蓋倫投藥劑型，例如：組合式I化合物與醫藥上可接受之載劑與/或輔劑。

本發明包括醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽類，與醫藥上可接受之載劑。本發明較佳醫藥組合物包含具有較佳葡糖激酶活化劑活體內活性之上述化合物或其醫藥上可接受之鹽類。

本發明醫藥組合物可經口投藥，例如：呈錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬性或軟性明膠囊、溶液、乳液或懸浮液。其亦可經直腸投藥例如：呈栓劑型式；局部投藥或經皮膚投藥，例如：使用油膏、乳霜、凝膠或溶液；或非經腸式

投藥，例如：經靜脈內、肌內、皮下、鞘內、或穿皮式，使用例如：注射液投藥。此外，可於舌下投藥或以氣霧劑投藥，例如：呈噴液型式。

本發明包含式I化合物與/或其鹽類之醫藥組合物可依相關技藝已知之方式製造，例如：習知之混合、包膠、溶解、製粒、乳化、包埋、包糖衣或冷凍乾燥法。此等醫藥製劑可使用醫療惰性之無機或有機載劑調配。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類作為錠劑、包衣錠劑、糖衣錠與硬性明膠囊之載劑。適合軟性明膠囊之載劑包括例如：植物油、蠟類與脂肪、半固體或液態多元醇，等等。依活性物質之性質而定，軟性明膠囊通常不需使用載劑。此時，仍應視軟性明膠囊包含醫藥上可接受之載劑。適合製造溶液與糖漿之載劑為水、多元醇、蔗糖、轉化糖與葡萄糖、適合注射液之載劑為水、醇類、多元醇、甘油、植物油、磷脂與界面活性劑。適合栓劑之載劑為天然或硬化油類、蠟類、脂肪與半液態多元醇。

醫藥製劑亦可包含防腐劑、溶解劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、包衣劑或抗氧化劑。如上述，其亦可包含其他有醫療價值之物質，包括式I化合物以外之其他活性成分。

根據本發明化合物之醫療有效量為該化合物可有效治療肥胖與/或II型糖尿病之用量。醫藥有效量之決定方法係習此相關技藝之人士之能力範圍內。根據本發明化合物之醫藥有效量可在相當大範圍內變化，且可依相關技藝已知之

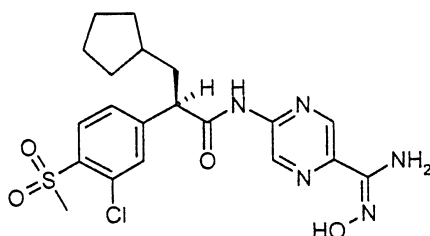
方式決定。此等劑量隨各特定病例之個別需求調整，包括所投與之特定化合物(群)、投藥途徑、所治療之病症、及所治療之患者。一般而言，若口服或非經腸式投藥給體重約70 Kg之成人時，其每日劑量為約100 mg至約1,000 mg應即適當。該每日劑量可呈單一劑量或呈分割之小劑量投藥，或非經腸式投藥，其可呈連續輸液投藥。

較佳使用型式為經靜脈內、肌內或口服投藥法，最佳為口服投藥法。

本發明將可藉由下列實例進一步了解，其係供說明用，並無意限制下文中申請專利範圍所界定之範圍。

實例1

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺



取含三苯基膦(28.80克，109.8毫莫耳)與咪唑(14.9克，219.6毫莫耳)之二氯甲烷(160毫升)溶液冷卻至0℃，然後慢慢使用碘(27.87克，109.8毫莫耳)處理。反應混合物經滴加含環戊基甲醇(10.00克，99.8毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液處理。使所得之反應混合物回升至25℃，並攪拌4小時。反應混合物加水稀釋(50毫升)，反應混合物再經二氯甲烷(3 x 20毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾，

於25℃下真空濃縮。所得之固體經戊烷洗滌(4 x 50毫升)與經矽膠填料過濾。濾液於25℃下真空濃縮，產生碘甲基環戊烷(18.48克，88%)之透明無色液體：EI-HRMS m/e計算值 $C_6H_{11}I(M^+)$ 209.9906，實測值 209.9911。

取含三氯化鋁(54.9克，412毫莫耳)之氯仿(180毫升)溶液於氬蒙氣下冷卻至0℃，然後滴加含氯氧代乙酸甲酯(24.3毫升，264毫莫耳)之氯仿(180毫升)溶液。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後滴加含2-氯硫代苯甲醚(39.4克，247毫莫耳)之氯仿(180毫升)溶液處理，反應混合物轉呈紅色。使所得之反應混合物回升至25℃，攪拌4小時。反應混合物慢慢倒至冰上(700毫升)。所得黃色混合物攪拌15分鐘，然後經寅氏鹽過濾去除鋁鹽。濾液經二氯甲烷萃取(3 x 50毫升)。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌(1 x 50毫升)。有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮，產生(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-氧代-乙酸甲酯(36.4克，60%)之淺黃色油狀物：EI-HRMS m/e計算值 $C_{10}H_9ClO_3S(M^+)$ 243.9961，實測值 243.9958。

取含(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-氧代-乙酸甲酯(61.7克，252毫莫耳)之甲苯(120毫升)溶液於50℃下加熱。此加熱之溶液隨後經3M氫氧化鈉水溶液(105毫升，313毫莫耳)經由滴加漏斗滴加處理，小心保持溫度在60℃以下。添加完畢後，反應混合物於50℃下再攪拌1.5小時，此期間有黃色沉澱開始形成。之後，停止加熱，此溫熱溶液經濃鹽酸(10.6毫升，290毫莫耳)滴加處理。所得之反應混合物冷卻至25℃，然

後於25℃下攪拌16小時。濾出固體，以水(50毫升)與甲苯(50毫升)洗滌。固體經抽吸乾燥1小時，然後於高度真空乾燥器乾燥，產生(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-氧代-乙酸(57.22克，98%)之白色固體：mp 166℃(分解)；FAB-HRMS m/e計算值 $C_9H_7ClO_3S(M+Na)^+$ 252.9702，實測值 252.9700。

在加裝機械攪拌器之反應燒瓶中添加胼水合物(8.5毫升，273毫莫耳)。此胼水合物冷卻至-50℃，然後以一次全量(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-氧代-乙酸(12.6克，54.6毫莫耳)處理。放熱反應造成溫度上升。所得之白色乳狀混合物加熱至80℃。到達80℃時，除去加熱器，反應混合物經一次全量氫氧化鉀(2.09克，31.7毫莫耳)處理。出現放熱反應。反應於25℃下攪拌至反應溫度冷卻回到80℃為止。此時，再加一份氫氧化鉀(2.09克，31.7毫莫耳)。再度出現放熱反應，使所得之反應混合物冷卻至80℃。一旦達80℃時，即再加第三份氫氧化鉀(2.09克，31.7毫莫耳)至反應混合物中。再度出現放熱反應，使所得之反應混合物冷卻至80℃後，再加第四份氫氧化鉀(2.09克，31.7毫莫耳)。此時，增加加熱器，反應混合物於100℃下加熱16小時。所得均勻反應混合物冷卻至25℃，然後加水(12毫升)稀釋。反應混合物然後移至分離漏斗，再以水(12毫升)與乙醚(40毫升)潤洗。分層，水層經移至燒瓶中。有機層經水(2 x 15毫升)萃取。合併水層，經庚烷(20毫升)處理，激烈攪拌所得反應混合物。此攪拌之溶液隨後以30分鐘時間滴加濃鹽酸(26毫升)處理，同時使用冰浴冷卻，保持溫度在50℃以下。有混濁

之懸浮液形成，此懸浮液於25℃下攪拌3小時。過濾收集所形成之固體，依序以1N鹽酸水溶液(2 x 6毫升)、庚烷(1 x 12毫升)與庚烷/乙醚溶液(15毫升，4：1)洗滌。所得之固體於高度真空下乾燥，產生(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-乙酸(10.48克，89%)之灰白色固體：mp 105.6-108.4℃；EI-HRMS m/e計算值C₉H₉ClO₂S(M⁺)216.0012，實測值216.0022。

取含(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-乙酸(10.48克，48.4毫莫耳)與碳酸鉀(20.1克，145.1毫莫耳)之丙酮(65毫升)混合物冷卻至-10℃。該淺黃色漿狀物經滴加三甲基乙醯氯(6.25毫升，50.8毫莫耳)處理，同時保持溫度在-10℃以下。所得反應混合物在-10℃下攪拌15分鐘，然後使之回升至0℃，並攪拌10分鐘。反應混合物再度冷卻至-10℃，然後以(1R,2R)-(-)-假麻黃素(11.99克，72.5毫莫耳)處理，造成放熱。反應混合物於-10℃下攪拌10分鐘，然後使之回升至25℃，同時攪拌1小時。之後，薄層層析法顯示反應已完成。然後加水(50毫升)中止反應混合物之反應，然後以乙酸乙酯(1 x 100毫升)萃取。有機層加水(2 x 40毫升)洗滌。合併水層，再經乙酸乙酯(2 x 50毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。粗產物自乙酸乙酯(45毫升)與己烷(80毫升)中再結晶，產生2-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-乙醯胺(13.75克，78%)之淺黃色固體：mp 111.5-112.9℃；FAB-HRMS m/e計算值C₁₉H₂₂ClNO₂S(M+H)⁺ 364.1138，實測值364.1142。

取含1,1,1,3,3,3-六甲基二矽胺烷(17.9毫升，85毫莫耳)之

四氫呋喃(90毫升)溶液冷卻至 -78°C ，然後以2.34M正丁基鋰之己烷(33.9毫升，79.3毫莫耳)溶液處理。反應混合物於 -78°C 下攪拌15分鐘，然後慢慢經含2-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-乙醯胺(13.75克，37.8毫莫耳)之四氫呋喃(90毫升)溶液處理，同時保持溫度在 -65°C 以下。所得之黃橙色反應混合物於 -78°C 下攪拌15分鐘，然後使之回升至 0°C ，同時攪拌20分鐘。反應混合物再冷卻至 -78°C ，然後經含碘甲基環戊烷(11.9克，56.7毫莫耳)之1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(9.6毫升，79.3毫莫耳)溶液處理。所得之反應混合物於 -78°C 下攪拌30分鐘，然後使之回升至 25°C ，同時攪拌16小時。反應混合物加乙酸乙酯(200毫升)稀釋，然後以飽和氯化銨水溶液(1 x 100毫升)洗滌。水層經乙酸乙酯(2 x 50毫升)萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液(1 x 50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。所得之物質再溶於乙酸乙酯中。此有機相經10%硫酸水溶液(2 x 100毫升)與10%碳酸氫鈉水溶液(2 x 100毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。粗產物自乙酸乙酯/己烷中再結晶，產生2(R)-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-丙醯胺(11.36克，67%)之淺黃色固體：mp $113.8-117.6^{\circ}\text{C}$ ；FAB-HRMS m/e 計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClNO}_2\text{S}(\text{M}-\text{H})^{+}$ 444.1764，實測值444.1765。

取含2(R)-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-丙醯胺(11.36克，

25.5毫莫耳)之二噁烷(45毫升)溶液經9N硫酸水溶液(28毫升)處理。所得之反應混合物於105℃下加熱16小時。反應混合物使用冰浴冷卻至0℃，加水(200毫升)使產物沉澱。懸浮液於0℃下攪拌至上澄液先呈混濁，然後轉呈透明與淺黃色為止。濾出固體，抽吸乾燥。固體物質溶於熱冰醋酸(15毫升)中，此熱溶液加水(10毫升)處理，使開始結晶。使混合物冷卻至25℃，然後再加水(20毫升)。於25℃下攪拌1小時後，過濾收集固體。固體於高度真空乾燥器中，使用五氧化磷乾燥，產生2(R)-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-丙酸(7.46克，98%)之白色固體：mp 116.9-119.2℃；EI-HRMS m/e計算值 $C_{15}H_{19}ClO_2S(M)^+$ 298.0794，實測值 298.0804。

取含2(R)-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-丙酸(15.68克，52.5毫莫耳)之甲酸(10毫升)漿狀物冷卻至0℃，然後以30%過氧化氫水溶液(30毫升)處理。使所得溶液回升至25℃，同時攪拌16小時。加水(120毫升)使產物沉澱。濾出固體，以水洗滌，抽吸乾燥。經急驟層析(默克矽膠(Merck Silica gel) 60，230-400篩目，50/50己烷/乙酸乙酯加1% 乙酸)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(13.93克，80%)之白色固體：mp 123.9-126.2℃；FAB-HRMS m/e計算值 $C_{15}H_{19}ClO_4S(M+H)^+$ 331.0771，實測值 331.0776。

取含2-胺基-5-氰基吡啶(500.0毫克，4.162毫莫耳)之1,4-二噁烷(8.3毫升)溶液經4-(二甲基胺基)吡啶(305.1毫克，2.497毫莫耳)、N,N,N',N'-四甲基乙二胺(241.8毫克，2.081毫莫耳)與二碳酸二-第三丁酯(2.9毫升，12.49毫莫耳)處

理。於25℃下攪拌反應20小時，然後真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，10%乙酸乙酯/己烷)，產生5-[[雙[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]]胺基]-2-吡啶腈之白色固體：mp 67-68℃；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₁₅H₂₀N₄O₄(M+Na)⁺ 343.1377，實測值343.1379。

取含5-[[雙[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]]胺基]-2-吡啶腈(305.7毫克，0.954毫莫耳)之二甲亞砷(5.8毫升)溶液經羥基胺鹽酸鹽(333.8毫克，4.804毫莫耳)與六氫吡啶(0.50毫升，5.050毫莫耳)處理。反應於25℃下攪拌50分鐘，然後分溶於乙酸乙酯(100毫升)與水(50毫升)之間。有機層經水(50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，25%乙酸乙酯/己烷)，產生5-[[雙[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]]胺基]-N-羥基-2-吡啶羧亞胺鹽胺之白色固體(186.2毫克，55%)：mp 185-186℃；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₁₅H₂₃N₅O₅(M+H)⁺354.1772，實測值354.1775。

取含5-[[雙[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]]胺基]-N-羥基-2-吡啶羧亞胺鹽胺(77.0毫克，0.218毫莫耳)之吡啶(2毫升)溶液於25℃下經氯甲酸9-芴甲酯(68.0毫克，0.263毫莫耳)處理。反應混合物於25℃下攪拌45分鐘。反應混合物經乙酸乙酯、水與飽和氯化鈉水溶液稀釋。混合物振盪及分離。水層經乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，1/9至1/1乙酸乙酯/己烷)，產生所需5-[[雙[(1,1-二甲基乙氧基)

羰基]]胺基]-N-[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氧]-2-吡啶羧亞胺鹽胺。此物質溶於二氯甲烷(0.5毫升)中。溶液冷卻至0℃，然後以三氟乙酸(0.16毫升，2.077毫莫耳)處理，反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，於25℃下攪拌30分鐘。反應混合物然後再經三氟乙酸(1.0毫升，12.99毫莫耳)處理，於25℃下攪拌2小時。反應混合物再經三氟乙酸(1.0毫升，12.99毫莫耳)處理，於25℃下攪拌2小時。反應混合物經二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌3次，經無水硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮，然後於高度真空下乾燥，產生5-胺基-N-[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氧]-2-吡啶羧亞胺鹽胺(36.7毫克，44.9%)之白色固體：LRMS $C_{20}H_{17}N_5O_3(M+H)^+$ $m/z = 376$ 。

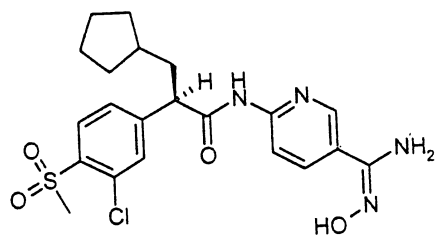
取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(140.0毫克，0.423毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液冷卻至0℃，然後以N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理後，以草醯氯(0.08毫升，0.917毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，產生油狀物。取含此油狀物之二氯甲烷(2毫升)溶液冷卻至0℃，然後以含5-胺基-N-[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氧]-2-吡啶羧亞胺鹽胺(210毫克，推算為0.45毫莫耳)與吡啶(0.04毫升，0.495毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)漿狀物處理後，以四氫呋喃(1毫升)潤洗漿狀物至反應混合物中。所得之橙色反應混合物經吡啶(0.04毫升，0.495毫莫耳)處理，然後於0℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下攪拌22小時。反應混合物經乙酸乙酯稀

釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，1/4至1/1乙酸乙酯/己烷)，產生(R)-3-氯- α -(環戊基甲基)-N-[2-[[[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氧]-胺基]亞胺乙基]-5-吡啶基]-4-(甲磺醯基)苯乙醯胺(151.9毫克，52.2%)之灰白色泡沫狀物：LRMS $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S(M+H)^+$ $m/z=688$ 。

取含(R)-3-氯- α -(環戊基甲基)-N-[2-[[[[[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基]氧]-胺基]亞胺乙基]-5-吡啶基]-4-(甲磺醯基)苯乙醯胺(130.0毫克，0.189毫莫耳)之吡啶(2毫升)溶液經三乙胺(0.26毫升，1.865毫莫耳)處理，於25℃下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮。殘質經乙酸乙酯稀釋。有機層經0.1N鹽酸水溶液洗滌後，以硫酸銅(II)水溶液洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石2/1乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(42.1毫克，47.8%)之白色固體：mp 117-121℃；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S(M+H)^+$ 466.1311，實測值466.1302。

實例2

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



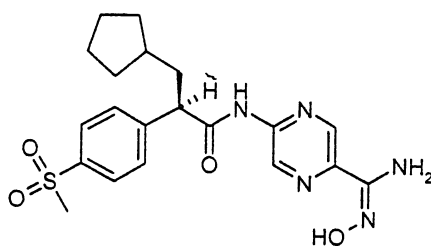
取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備, 300 毫克, 0.91 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)溶液冷卻至 0°C, 以 2.0M 草醯氯之二氯甲烷溶液(0.52 毫升, 1.04 毫莫耳)處理。反應於 0°C 下攪拌 30 分鐘。此時, 真空濃縮反應, 產生淺黃色油狀物。殘質經含 2-胺基-5-氟基吡啶(216 毫克, 1.80 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)與吡啶(0.37 毫升, 4.5 毫莫耳)溶液處理。反應然後於 25°C 下攪拌 16 小時。此時, 反應加水稀釋(15 毫升), 以二氯甲烷(3 x 25 毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 12M, 矽石, 70/30 己烷/乙酸乙酯), 產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-氟基-吡啶-2-基)-3-環戊基-丙醯胺(53 毫克, 86%)之無色油狀物: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₁H₂₂ClN₃O₃S (M+H)⁺ 432.1143, 實測值 432.1147。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-氟基-吡啶-2-基)-3-環戊基-丙醯胺(74 毫克, 0.17 毫莫耳)之乙醇(1 毫升)與水(0.5 毫升)溶液經羧基胺鹽酸鹽(14 毫克, 0.21 毫莫耳)與碳酸鈉(9 毫克, 0.08 毫莫耳)處理。此溶液於 70°C 下加熱 1.5 小時, 之後, 有沉澱自溶液中析出。過濾收集所得之固體, 以水洗滌, 真空乾燥, 產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯

基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(27毫克, 34%)之白色固體: (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₁H₂₅C₁N₄O₄S(M+H)⁺ 465.1358, 實測值465.1362。

實例3

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺



取含4-(甲磺基)苯基乙酸(50克, 272毫莫耳)之四氫呋喃(250毫升)混合物經新鮮磨粉之碳酸鉀(93.8克, 679毫莫耳)處理。出現極溫和之放熱, 所得之白色懸浮液於25-26℃下攪拌30分鐘。反應混合物冷卻至-10℃, 以30分鐘時間, 添加三甲基乙醯氯(35.5毫升, 285毫莫耳)處理。添加完畢後, 反應混合物於-10℃至-5℃下攪拌30分鐘, 然後以(1R,2R)-(-)-假麻黃素(59.5克, 353毫莫耳)以15分鐘時間分批處理, 同時保持反應混合物溫度在-10℃與-4℃之間。反應混合物於-7℃至0℃下攪拌3小時。反應混合物於0℃下加水(150毫升)中止反應。激烈攪拌10分鐘後, 添加甲苯(150毫升), 攪拌反應混合物5分鐘。分離有機層, 以水(2 x 100毫升)洗滌。合併之水層再經甲苯(1 x 50毫升)回萃取。合併之有機層依序經1N硫酸水溶液(1 x 200毫升)、飽和碳酸氫

鈉水溶液(1 x 200毫升)與水/飽和氯化鈉水溶液(1:1, 1 x 50 毫升)洗滌。所得之有機層真空濃縮，產生白色固體。此白色固體於高度真空下乾燥一夜(0.4 mm Hg)，產生粗產物 N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2-(4-甲硫烷基-苯基)-乙醯胺(82.8克，經高效液相層析法測定純度 92.6%)。此物質於回流下溶於甲苯(225毫升)中。於冷藏室中靜置一個週末，過濾收集所得晶體，以冷甲苯(3 x 35 毫升)洗滌，於高度真空下乾燥，產生 N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2-(4-甲硫烷基-苯基)-乙醯胺(66.1克，73.1%)之白色結晶：mp 112-113°C；經高效液相層析法測定純度 99.6%。高效液相層析法層析條件如下：

管柱：ES Si, 3 μ , 5 x 150 mm

移動相：30% 四氫呋喃之庚烷溶液，1 毫升/分鐘

檢測：UV, 259 nm

滯留時間：20 分鐘

取含 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽胺烷(98.4 毫升，457 毫莫耳)之四氫呋喃(400 毫升)溶液冷卻至 -20°C，然後以 35 分鐘時間，以 2.29M 正丁基鋰之己烷溶液(182 毫升，418 毫莫耳)處理，同時保持溫度在 -20°C 與 -15°C 之間。反應混合物於 -20°C 下攪拌 30 分鐘，然後以 50 分鐘時間，以 N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2-(4-甲硫烷基-苯基)-乙醯胺(66.1 克，201 毫莫耳)之四氫呋喃(500 毫升)溶液處理，同時保持溫度在 -20°C 與 -15°C 之間。所得黃色溶液於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後以 30 分鐘時間，以預混合之 1,3-二甲基

-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(51毫升, 418毫莫耳)與碘甲基環戊烷(依實例1製備, 50.6克, 239毫莫耳)溶液處理。所得之反應混合物於0℃下攪拌4小時。此時, 反應混合物倒至甲苯(400毫升)中。有機相依序經水/飽和氯化鈉水溶液(1:1, 1 x 1000毫升)、水/飽和氯化鈉水溶液(1:2, 1 x 1000毫升)、1M硫酸水溶液(1 x 800毫升)、水(1 x 200毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 1000毫升)洗滌。所得之有機層真空濃縮, 產生粗產物3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺之油狀黃色殘質(經高效液相層析法測定為98.5% de)。此物質溶於乙酸乙酯(70毫升)中, 隨即經己烷(200毫升)處理。溶液保存在冷凍庫中一個週末。過濾收集所得固體, 以冷己烷(約-10℃下, 3 x 30毫升)洗滌, 然後於高度真空下乾燥, 產生3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺(48.8克, 59%)之白色固體: mp 82-84℃下; 經高效液相層析法測定為100% de。合併濾液與洗液, 真空濃縮, 殘質(34.4克)加至薄層層析級矽膠填料(2-25 μ , 70克)之頂端。矽膠填料經己烷/乙酸乙酯(4:1, 1.5升)洗滌, 合併之有機層真空濃縮。所得之淺黃色油狀物溶於乙酸乙酯(35毫升)中, 以己烷(100毫升)洗滌。溶液保存在冷藏室中一夜。過濾收集所得固體, 以冷己烷(約-10℃下, 3 x 25毫升)洗滌, 於高度真空下乾燥, 產生3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺(17.3克, 20.9%)之白色

固體：mp 83-85°C；經高效液相層析法測定為99.6% de。合併這兩份產物，產生所需之非對映異構物：3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺(66.1克，79.9%)之白色固體。高效液相層析法層析條件如下：

管柱：ES Si，3 μ ，5 x 150 mm

移動相：20%四氫呋喃之庚烷溶液1毫升/分鐘

檢測：UV，259 nm

滯留時間：9.2分鐘(不要之非對映異構物)與14.4分鐘
(所需之非對映異構物)

取含3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺(4.00克，9.72毫莫耳)之二噁烷(8毫升)溶液經9N硫酸水溶液(7.7毫升)處理。兩相混合物回流加熱。得到均勻無色溶液。回流加熱16小時後，反應混合物使用冰浴冷卻至5°C，然後滴加水(20毫升)處理，使產物沉澱。所得之懸浮液在冰-水冷卻下攪拌1小時後，過濾收集固體，以水(4 x 10毫升)洗滌，與抽吸乾燥，產生粗產物3-環戊基-2R-(4-甲硫烷基-苯基)-丙酸(2.57克，經對掌性高效液相層析法測定為96.6%，96.3% ee)之淺黃褐色固體。此物質於回流下溶於冰醋酸(5毫升)中，然後以水(1毫升)處理，使開始結晶。離開加熱槽，然後滴加水(4毫升)至懸浮液中，使完全結晶。使混合物冷卻至常溫。攪拌1小時後，過濾收集固體。固體經乙酸/水之溶液(1:1，10毫升)與水(4 x 10 mL)洗滌，然後乾燥，產生3-環戊基

-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙酸(2.24克, 87.2%)之白色固體: mp 75-76°C; 經對掌性高效液相層析法測定為96.4% ee。對掌性高效液相層析法層析條件如下:

管柱: Chiralpak AS, 5 μ , 5 x 250 mm

移動相: 6%異丙醇之己烷溶液+0.1% TFA 0.5毫升/分鐘

檢測: UV, 259 nm

滯留時間: 13.2分鐘(所需之R-異構物)與17.1分鐘(S-異構物)

取含3-環戊基-2(R)-(4-甲硫烷基-苯基)-丙酸(50.03克, 189.21毫莫耳)之甲酸(189毫升)溶液冷卻至0°C下, 然後慢慢添加30%過氧化氫水溶液(58毫升, 567.64毫莫耳)處理。所得反應混合物於0°C下攪拌1小時, 然後使之回升至25°C, 同時攪拌3小時。反應混合物再冷卻至0°C, 然後慢慢添加飽和亞硫酸氫鈉水溶液(500毫升)中止反應。有沉澱形成。所得之懸浮液於0°C下攪拌1小時, 然後過濾收集固體。固體經冷水(4 x 700毫升)洗滌, 抽吸乾燥, 產生3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基苯基)-丙酸之乳色固體: mp 138-140°C; EI-HRMS m/e 計算值 $C_{15}H_{20}O_4S(M^+)$ 296.1082, 實測值 296.1080。

取含三苯基膦(5.75克, 21.7毫莫耳)之無水二氯甲烷(35毫升)溶液於氫蒙氣與0°C下, 經N-溴琥珀醯亞胺(3.86克, 21.7毫莫耳)處理。混合物於0°C下攪拌15分鐘, 然後以3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基苯基)-丙酸(4.95克, 16.7毫莫耳)處理。使所得混合物回升至25°C下10分鐘。此時, 添加2-

胺基-5-溴吡啶(5.81克, 33.4毫莫耳), 然後慢慢添加吡啶(5.5毫升, 68.0毫莫耳)。此混合物於25℃下攪拌3小時。此時, 反應真空濃縮。殘質溶於乙酸乙酯中, 依序經1N鹽酸水溶液(150毫升)、10%碳酸鉀水溶液(100毫升)與飽和氯化鈉水溶液(250毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 75S, 矽石, 2.5%至5%梯度乙酸乙酯/二氯甲烷), 產生2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-5-溴-吡啶-2-基-丙醯胺(6.12克, 81%)之淺黃色固體。

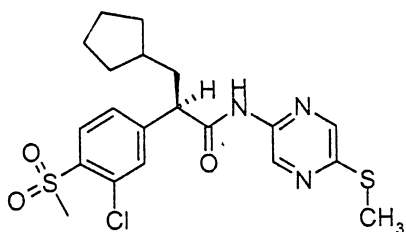
取含2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-5-溴-吡啶-2-基-丙醯胺(6.11克, 13.5毫莫耳)、氰化鉀(2.27克, 33.8毫莫耳)、碘化亞銅(I)(6.43克, 33.8毫莫耳)、肆(三苯基膦)鉀(0)(320毫克, 0.27毫莫耳)與18-冠-6(365毫克, 1.37毫莫耳)之無水N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)溶液於150℃與氫蒙氣下加熱。4小時後, 使混合物冷卻至25℃下。混合物濃縮至約一半體積, 然後添加氯仿(700 mL), 使銅鹽沉澱。混合物經寅式鹽填料過濾, 該鹽經溫熱氯仿(2 x 100毫升)洗滌。濾液真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 75S, 矽石, 0%至35%梯度乙酸乙酯/己烷), 產生2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-5-氰基-吡啶-2-基-丙醯胺(4.49克, 83%)之淺黃色固體: mp 229-231℃; (ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₀H₂₃N₄O₃S₂(M+H)⁺ 399.1486, 實測值399.1488。

取含2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-5-氰基-吡啶-2-基-丙醯胺(1.00克, 2.51毫莫耳)與羥基胺鹽酸鹽(219毫克, 3.15毫莫耳)之pH=7緩衝液/乙醇(40毫升)溶液於70℃下加

熱。17小時後，使混合物冷卻至25℃，然後真空濃縮。混合物經乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌。經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。粗產物經逆相高效液相層析法純化(C-18，乙腈/水，0.1%三氟乙酸，40%至80%乙腈梯度)，取含產物之溶離份真空濃縮與冷凍乾燥，產生3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲鹽亞胺基)-吡啶-2-基]-2-(4-甲磺鹽基-苯基)-丙鹽胺(740毫克，68%)之灰白色固體：mp 223℃(分解)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₀H₂₆N₅O₄S(M+H)⁺ 432.1700，實測值432.1706。

實例4

2(R)-(3-氯-4-甲磺鹽基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙鹽胺



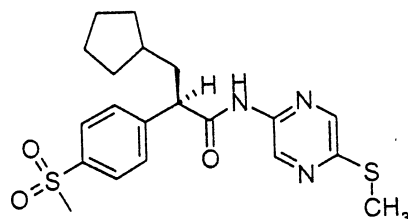
取含肆(三苯基膦)鈀(0)(3.32克，2.87毫莫耳)與2-氨基-5-溴吡啶(5.00克，28.73毫莫耳)之N,N-二甲基甲鹽胺(144毫升)混合物經95%硫代甲醇鈉(4.24克，57.47毫莫耳)處理。所得反應混合物於60℃下加熱10小時。使反應混合物冷卻至25℃，然後倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(500毫升)中。產物經乙酸乙酯(5 x 200毫升)萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液(1 x 200 mL)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。

經急驟層析法(默克矽膠60，230-400篩目，30%乙酸乙酯/己烷)，產生5-甲硫烷基-吡啶-2-基胺(1.66克，40.9%)之橙色固體：mp 65-67°C；EI-HRMS m/e 計算值 $C_5H_7N_3S(M^+)$ 141.0361，實測值141.0357。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，2.34克，7.08毫莫耳)與N,N-二甲基甲酰胺(5滴)之二氯甲烷(15毫升)溶液冷卻至0°C。反應混合物經草酰氯(1.24毫升，14.16毫莫耳)處理。反應混合物於0°C下攪拌15分鐘，然後於25°C下攪拌2小時。溶液真空濃縮，取黃色半固體溶於二氯甲烷(8毫升)中。所得之溶液經由滴加漏斗，於0°C下滴加至含5-甲硫烷基-吡啶-2-基胺(1.0克，7.08毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)與吡啶(0.86毫升，10.6毫莫耳)溶液中。反應混合物於0°C下攪拌2小時，然後於25°C下一夜。反應混合物經1N檸檬酸水溶液(10毫升)中止反應，攪拌10分鐘。反應加水(50毫升)、二氯甲烷(100毫升)與1N檸檬酸水溶液(25毫升)稀釋。分層，有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，25%乙酸乙酯/己烷)，產生不純產物。進行Biotage層析法再純化(FLASH 40M，矽石，50% 乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙酰胺(1.75克，54%)之白色泡沫狀物：mp 65-70°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 $C_{20}H_{24}ClN_3O_3S_2(M+H)^+$ 454.1021，實測值454.1026。

實例 5

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙醯胺

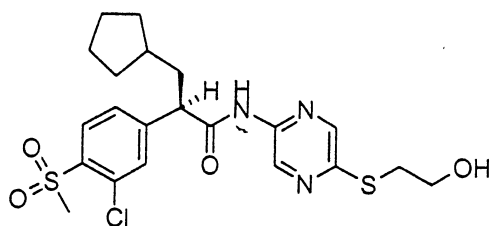


取含 3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基苯基)-丙酸(依實例 3 製備，1.21 克，4.07 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(5 滴)之二氯甲烷(10 毫升)溶液冷卻至 0℃ 下。反應混合物經草醯氯(0.53 毫升，6.10 毫莫耳)處理，所得反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時。溶液真空濃縮，取橙褐色膠狀物溶於二氯甲烷中。所得溶液於 0℃ 下經由滴加漏斗滴加至含 5-甲硫烷基-吡啶-2-基胺(依實例 4 製備，0.58 克，4.07 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)與吡啶(0.36 毫升，4.48 毫莫耳)溶液中。反應混合物於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，然後使之回升至 25℃，同時攪拌 3 小時。反應混合物經 1N 檸檬酸水溶液(10 毫升)中止反應，攪拌 15 分鐘。反應經乙酸乙酯(75 毫升)與 1N 檸檬酸水溶液(50 毫升)稀釋。分層，有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)、水(50 毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50 毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40M，矽石，50% 乙酸乙酯/己烷)，產生 3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙醯胺(0.864 克，51%)之白

色泡沫狀物：mp 71-77°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₀H₂₅N₃O₃S₂(M+H)⁺ 420.1410，實測值 420.1415。

實例 6

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



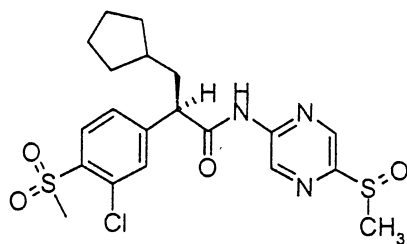
取含三苯基膦(8.57克，32.6毫莫耳)之無水二氯甲烷(110毫升)攪拌溶液於氮蒙氣與0°C下，經N-溴琥珀醯亞胺(5.80克，32.6毫莫耳)處理。15分鐘後，添加2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，9.00克，27.2毫莫耳)至反應中。使混合物回升至25°C。於25°C下攪拌10分鐘後，反應依序經2-氨基-5-溴吡啶(7.92克，45.6毫莫耳)及吡啶(8.79毫升，108.8毫莫耳)處理。使混合物於25°C下攪拌1.5小時。此時，反應經二氯甲烷稀釋，然後以1N鹽酸水溶液(200毫升)及10%碳酸鉀水溶液(100毫升)依序洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，70-230篩目，30%乙酸乙酯/己烷)，產生N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(10.02克，76%)之白色泡沫狀物：mp 77-82°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S(M+H)⁺

486.0249，實測值486.0255。

取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺(94毫克，0.19毫莫耳)、氫硫基乙醇(0.031毫升，0.44毫莫耳)與肆(三苯基膦)鉀(0)(111毫克，0.097毫莫耳)之無水N,N-二甲基甲酰胺(0.5毫升)混合物於120℃下，在密封試管中加熱。3小時後，使混合物冷卻至25℃，加水稀釋，然後以乙醚萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析法(默克矽膠60，230-400篩目，55%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡啶-2-基]-丙酰胺(58毫克，62%)之淺褐色泡沫狀物：mp = 78-81℃；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₁H₂₇ClN₃O₄S₂(M+H)⁺ 484.1126，實測值484.1131。

實例7

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基-吡啶-2-基)-丙酰胺

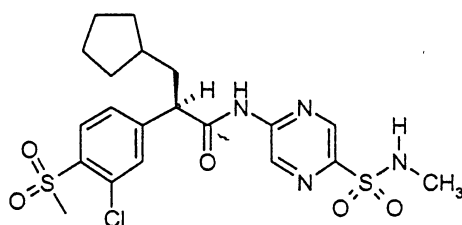


取含2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基-吡啶-2-基)-丙酰胺(依實例4製備，0.20克，0.441毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)溶液滴加至含偏過碘酸鈉(0.189克，

0.882毫莫耳)之水(1.5毫升)溶液中。所得反應混合物於25℃下攪拌72小時。反應混合物真空濃縮，殘質經氯仿(25毫升)稀釋。有機層經水(25毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，67%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(96毫克，46%)之白色泡沫狀物：mp 88-95℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₀H₂₄ClN₃O₄S₂(M+H)⁺470.0970，實測值470.0976。

實例8

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例7製備，0.30克，0.65毫莫耳)之二氯甲烷(5.6毫升)溶液經三氟乙酸酐(0.40毫升，2.83毫莫耳)處理。所得反應混合物回流加熱90分鐘。使反應冷卻至25℃，然後真空濃縮，產生三氟乙酸5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-基-硫烷基甲酯，未再純化即用於下一個步驟。

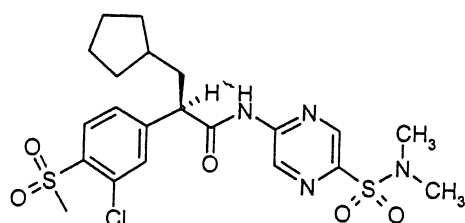
取含粗產物三氟乙酸5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-基-硫烷基甲酯(0.37克，以0.65毫莫耳粗產物計)之甲醇(2.5毫升)與三乙胺(2.5毫升，17.9毫莫耳)溶液於25℃下攪拌2小時，反應混合物真空濃縮。所得之橙色油狀物溶於二氯甲烷(10毫升)中，然後以0.5M鹽酸水溶液(10毫升)洗滌。水層經二氯甲烷(3 x 3毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-氫硫基-吡啶-2-基)-丙醯胺之橙色固體，未再純化即用於下一個步驟。

取含粗產物 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-氫硫基-吡啶-2-基)-丙醯胺(0.29克，以0.65毫莫耳粗產物計)之乙腈(6.5毫升)溶液經硝酸鉀粉末(0.192克，1.90毫莫耳)處理，然後以硫醯氯(0.150毫升，1.87毫莫耳)處理。所得溶液於25℃下攪拌15分鐘，此時，低解析度質譜顯示溶液中含有所需粗產物：5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-磺醯氯。取一半體積之此溶液，添加2.0M甲基胺之四氫呋喃溶液(0.65毫升，1.30毫莫耳)，於25℃下攪拌5分鐘，此時，有沉澱形成。所得反應混合物經二氯甲烷(15毫升)稀釋，有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)與1N檸檬酸水溶液(10毫升)洗滌。合併之水層再經二氯甲烷(2 x 5毫升)回萃取。合併之有機層真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，75%乙酸乙酯/己烷)，產生不純之產物。不純之產物再經逆相高效液相層析法純化(C-18, 乙腈/水，0.1%三氟乙酸，50%至100%乙腈梯度)。取

含產物之溶離份真空濃縮與冷凍乾燥，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(15毫克，總收率約9%)之黃色膠質： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{20}H_{25}ClN_4O_5S_2(M+Na)^+$ 523.0847，實測值523.0854。

實例9

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例7製備，199.9毫克，0.42毫莫耳)之二氯甲烷(3.6毫升)溶液經三氟乙酸酐(0.25毫升，1.77毫莫耳)處理。所得反應混合物回流加熱90分鐘。反應混合物冷卻至25℃，然後真空濃縮，產生三氟-乙酸5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-基-硫烷基甲酯之粗產物黃色泡沫狀物(291.3毫克，121%)。此物質未再純化即用於下一個步驟。

取含粗產物三氟乙酸5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-基-硫烷基甲酯(240.7毫克，以0.42毫莫耳粗產物計)之甲醇(1.7毫升)與三乙胺(1.6毫升，11.48毫莫耳)溶液於25℃下攪拌3小時，反應混合物真空濃

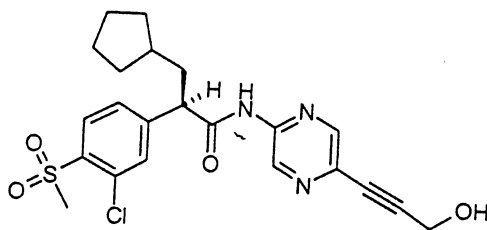
縮。所得之橙色油狀物溶於二氯甲烷(11毫升)，然後經0.5M鹽酸水溶液(10毫升)洗滌。水層經二氯甲烷(3 x 3毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-氫硫基-吡啶-2-基)-丙醯胺之粗產物紅橙色固體(289.1毫克，155%)。此物質未再純化即用於下一個步驟。

取含粗產物2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-氫硫基-吡啶-2-基)-丙醯胺(187.1毫克，以0.42毫莫耳粗產物計)之乙腈(4.4毫升)溶液依序經硝酸鉀粉末(125.1毫克，1.24毫莫耳)與亞硫醯氯(0.100毫升，1.24毫莫耳)處理。所得溶液於25℃下攪拌30分鐘，此時，低解析度質譜顯示溶液中含有所需粗產物，5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-磺醯氯。在此溶液中添加2.0M二甲基胺之四氫呋喃溶液(0.85毫升，1.70毫莫耳)。反應混合物於25℃下攪拌一夜，然後再添加一份2.0M二甲基胺之四氫呋喃溶液(0.21毫升，0.42毫莫耳)。所得反應混合物於25℃下攪拌5-6小時，然後以最後一份2.0M二甲基胺之四氫呋喃溶液(0.21毫升，0.42毫莫耳)處理。反應混合物於25℃下攪拌一夜，以低解析度質譜追蹤。所得反應混合物經乙酸乙酯(10毫升)稀釋，然後以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)洗滌。水層經乙酸乙酯(10毫升)回萃取。合併之有機層經1N檸檬酸水溶液(10毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾及於矽膠(默克矽膠60，230-400篩目)上真空濃縮。經Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，40%乙酸乙酯/己烷)，

產生不純之產物。此不純之產物再經逆相高效液相層析法純化(C-18，乙腈/水，0.1%三氟乙酸，50%至100%乙腈梯度)。取含產物之溶離份真空濃縮，及冷凍乾燥，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(44.6毫克，總收率20%)之淺黃色固體：mp 100.2 °C；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值C₂₁H₂₇ClN₄O₅S₂(M+H)⁺ 515.1184，實測值515.1189。

實例 10

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

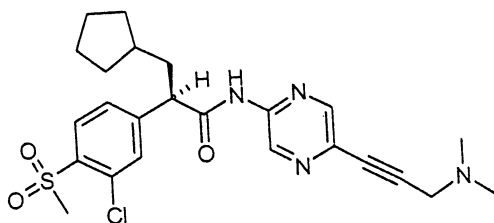


取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例6製備，486毫克，1毫莫耳)與炔丙基醇(84毫克，1.5毫莫耳)之甲苯(6毫升)溶液經碘化亞銅(I)(19.2毫克，0.10毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(36毫克，0.05毫莫耳)與N,N-二異丙基乙胺(2毫升)處理。所得之混合物於25°C下攪拌1小時，然後加熱至60°C 1小時。此時，反應真空濃縮。自1N鹽酸水溶液中萃取殘質至乙酸乙酯中。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，脫水與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1/1乙酸

乙酯/己烷)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(275毫克，57%)之淺黃色固體：(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₂H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺462.1249，實測值462.1252。

實例 11

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

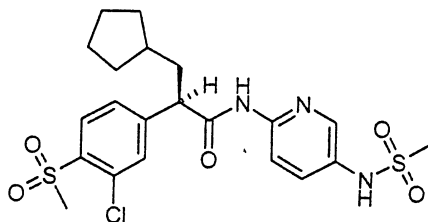


取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例1製備，486毫克，1.0毫莫耳)與1-二甲基胺基-2-丙炔(830毫克，10.0毫莫耳)之甲苯(6毫升)溶液經N,N-二異丙基乙胺(1.5毫升)、碘化亞銅(I)(19.2毫克，0.10毫莫耳)與二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(36.0毫克，0.05毫莫耳)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌24小時。此時，反應混合物真空濃縮。自水中萃取殘質至二氯甲烷中。合併之有機層脫水，真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，4/1乙酸乙酯/甲醇)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(360毫克，74%)之淺褐色固體：(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₄H₂₉ClN₄O₃S(M+H)⁺ 489.1722，

實測值 489.1725。

實例 12

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基氨基-吡啶-2-基)-丙酰胺



取融化之乙酰胺溶液(2.36克，40.0毫莫耳)加熱至90℃，經含5-溴-2-硝基吡啶(2.0克，9.85毫莫耳)、甲磺酰胺(2.81克，29.55毫莫耳)與碳酸鉀(3.43克，24.8毫莫耳)處理。所得混合物迅速升溫至145℃。所得溶液於145℃下攪拌30分鐘。此時，反應冷卻至25℃，然後經水(8毫升)處理。此溶液冷卻至0℃下，然後經1N鹽酸水溶液處理至溶液pH達pH=8止。過濾排出所形成之沉澱。濾液經添加1N鹽酸水溶液調至pH=4。收集所得沉澱，真空乾燥，產生N-(6-硝基-吡啶-3-基)-甲磺酰胺(1.46克，68%)之白色固體：mp 187-189℃；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₆H₇N₃O₄S(M-H)⁻ 216.0084，實測值216.0085。

取含N-(6-硝基-吡啶-3-基)-甲磺酰胺(298毫克，1.37毫莫耳)之甲醇(8.3毫升)溶液經氯化銨(154毫克，2.88毫莫耳)之水(1毫升)溶液處理。此溶液於25℃下攪拌5分鐘。此時，添加鋅粉(879毫克，13.44毫莫耳)至反應中。所得之反應混合

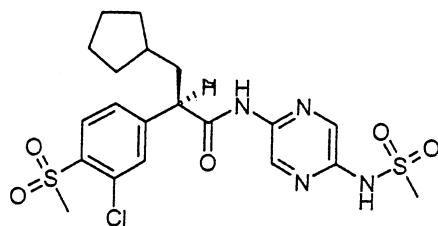
物回流加熱3小時。此時，反應冷卻至25℃，然後經寅式鹽填料過濾(90/10 二氯甲烷/甲醇洗滌)。濾液真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠矽膠60，230-400篩目，90/10 二氯甲烷/甲醇)，產生N-(6-胺基-吡啶-3-基)-甲磺醯胺(196.3毫克，76.4%)之紅褐色油狀物：EI-HRMS m/e計算值C₆H₉N₃O₂S(M⁺)184.0415，實測值184.0415。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，224毫克，0.67毫莫耳)之二氯甲烷溶液冷卻至0℃下，然後以2.0M草醯氯之二氯甲烷(0.37毫升，0.74毫莫耳)與幾滴N,N-二甲基甲磺胺溶液處理。反應混合物於0℃下攪拌10分鐘，於25℃下攪拌20分鐘。反應混合物經N-(6-胺基-吡啶-3-基)-甲磺醯胺(190毫克，1.01毫莫耳)與吡啶(0.08毫升，1.01毫莫耳)之四氫呋喃(3.38毫升)溶液處理。此溶液於25℃下攪拌18小時。此時，反應真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(50毫升)中，有機層依序經1N鹽酸水溶液(1 x 100毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 100毫升)洗滌。有機層然後經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，75/25乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺(34.4毫克，10.2%)之淺黃褐色固體：mp 146-150℃；EI-HRMS m/e計算值C₂₁H₂₆ClN₃O₅S₂(M+H)⁺500.1075，實測值500.1081。

實例13

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺

基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取融化之乙醯胺溶液(1.58克，26.7毫莫耳)加熱至90℃，經含2-溴-5-硝基吡啶(1.34克，6.58毫莫耳)、甲磺醯胺(1.88克，19.7毫莫耳)與碳酸鉀(2.30克，16.6毫莫耳)處理，所得混合物迅速加熱至145℃。所得溶液於145℃下攪拌30分鐘。此時，反應冷卻至25℃，然後加水(4毫升)處理。此溶液冷卻至0℃，然後以1N鹽酸水溶液調至溶液達pH=8止。此溶液經活性碳處理，經寅式鹽填料過濾(90/10二氯甲烷/甲醇洗滌)。濾液分溶，水層經90/10二氯甲烷/甲醇溶液洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，乙酸乙酯)，產生N-(5-硝基-吡啶-2-基)-甲磺醯胺(583.9毫克，40.6%)之黃色固體：mp 204-207℃；EI-HRMS m/e計算值C₅H₆N₄O₄S(M+H)⁺ 219.0183，實測值219.0185。

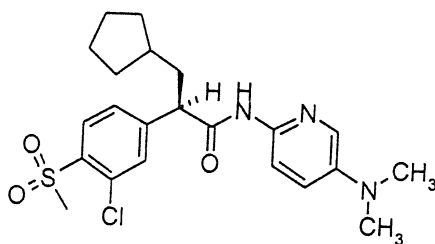
取含N-(5-硝基-吡啶-2-基)-甲磺醯胺(583.9毫克，2.67毫莫耳)之甲醇(26.8毫升)溶液經氯化銨(300.6毫克，5.62毫莫耳)之水(2毫升)溶液處理。此溶液於25℃下攪拌5分鐘。此時，反應經鋅粉(1.71克，26.2毫莫耳)處理。所得之混合物回流加熱2小時。此時，反應冷卻至25℃，經矽膠填料過濾

(90/10 二氯甲烷/甲醇洗滌)。濾液真空濃縮，產生N-(5-氨基-吡啶-2-基)-甲磺醯胺(548.8毫克，100%)之深褐色膠質：EI-HRMS m/e計算值 $C_5H_8N_4O_2S(M+H)^+$ 189.0441，實測值 189.0442。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，482毫克，1.45毫莫耳)之二氯甲烷(14.6毫升)溶液冷卻至0℃，經2.0M草醯氯之二氯甲烷(0.80毫升，1.60毫莫耳)與幾滴N,N-二甲基甲醯胺溶液處理。反應混合物於0℃下攪拌10分鐘，於25℃下攪拌30分鐘。反應混合物經N-(5-氨基-吡啶-2-基)-甲磺醯胺(548.8毫克，2.91毫莫耳)與吡啶(0.24毫升，2.91毫莫耳)之四氫呋喃(7.29毫升)溶液處理。此溶液於25℃下攪拌18小時。此時，反應真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(50毫升)中，依序經1N鹽酸水溶液(1 x 100毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 100毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，95/5二氯甲烷/甲醇)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基氨基-吡啶-2-基)-丙醯胺(43.0毫克，5.9%)之灰白色固體：mp 108-110℃；EI-HRMS m/e計算值 $C_{20}H_{25}ClN_4O_5S_2(M+H)^+$ 501.1028，實測值 501.1031。

實例14

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基氨基-吡啶-2-基)-丙醯胺



在密封試管裝置中添加2-溴-5-硝基吡啶(1.02克，5.02毫莫耳)與5.6M二甲基胺之乙醇溶液(5.0毫升，28.0毫莫耳)。所得溶液於90℃下加熱3天，使之冷卻至0℃，然後以丙酮與乙酸乙酯稀釋。過濾排出白色固體，濾液吸附在矽膠上(默克矽膠60，230-400篩目)。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，33-75%乙酸乙酯/己烷)，產生二甲基-(6-硝基-吡啶-3-基)-胺(0.64克，76%)之鮮黃色固體：mp 199.8-200.5℃；EI-HRMS m/e 計算值 $C_7H_9N_3O_2(M^+)$ 167.0695，實測值 167.0697。

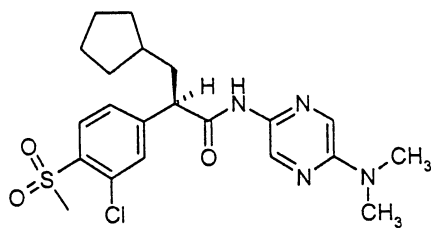
取含二甲基-(6-硝基-吡啶-3-基)-胺(0.64克，3.83毫莫耳)之乙醇(45毫升)溶液經10%鈹/活性碳(203毫克)處理。反應混合物於正壓氫氣(汽球)下，於25℃與常壓下攪拌一夜。經寅式鹽填料過濾排除觸媒，寅式鹽填料經乙醇徹底洗滌。濾液真空濃縮，產生 N^5,N^5 -二甲基-吡啶-2,5-二胺(493.6毫克，94%)之深紅紫色油狀物：EI-HRMS m/e 計算值 $C_7H_{11}N_3(M^+)$ 137.0953，實測值 137.0957。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，701毫克，2.12毫莫耳)之二氯甲烷(5.0毫升)溶液冷卻至0℃。反應混合物經草醯氯(0.43毫升，4.93毫莫耳)與 N,N -二甲基甲醯胺(4滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌，

然後以5小時時間慢慢回升至25℃。溶液真空濃縮，黃色漿狀物溶於二氯甲烷(3毫升)中。於0℃下經由滴加漏斗滴加所得溶液至含N⁵,N⁵-二甲基-吡啶-2,5-二胺(287毫克，2.09毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)與吡啶(0.3毫升)溶液中。反應混合物於0℃下攪拌，然後使之回升至25℃一夜。反應混合物真空濃縮，以乙酸乙酯(75毫升)與1N檸檬酸水溶液(75毫升)處理。分層。水層經乙酸乙酯(2x50毫升)萃取。合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(75毫升)洗滌。合併之水層再經乙酸乙酯(50毫升)回萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液(75毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，33-50%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺(0.67克，70%)之白色泡沫狀物：mp 166.2℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺- HRMS m/e計算值C₂₂H₂₈ClN₃O₃S(M+H)⁺ 450.1613，實測值450.1618。

實例15

2(R)-(3-氯-4-甲基磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺



在密封試管裝置中添加2-溴-5-硝基吡啶(1.89克，9.27毫

莫耳)、水(6.5毫升)與40%二甲基胺之水溶液(2.2毫升, 17.5毫莫耳)。所得之溶液於110℃下加熱一夜。溶液冷卻至0℃, 有沉澱形成。過濾分離沉澱, 產生二甲基-(6-硝基-吡啶-3-基)-胺(1.28克, 82%)之褐黃色粉末: mp 221.4-222.7℃; EI-HRMS m/e計算值 $C_6H_8N_4O_2(M^+)$ 168.0647, 實測值 168.0648。

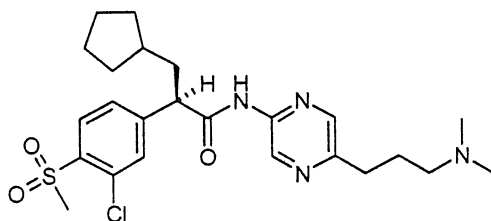
取含二甲基-(6-硝基-吡啶-3-基)-胺(1.27克, 7.55毫莫耳)之乙醇(90毫升)溶液經10%鈹/活性碳(0.40克)處理。反應混合物於正壓氫氣(汽球)下, 於25℃與常壓下攪拌一夜。經寅式鹽填料過濾排除觸媒, 寅式鹽填料經乙醇徹底洗滌。濾液真空濃縮, 所得黑橙色固體與石油醚磨製, 產生 N^5, N^5 -二甲基-吡啶-2,5-二胺(0.78克, 75%)之黑色固體: mp 71.5-74.2℃; EI-HRMS m/e計算值 $C_6H_{10}N_4(M^+)$ 138.0905, 實測值 138.0903。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 276.1毫克, 0.83毫莫耳)之二氯甲烷(6毫升)溶液冷卻至0℃。反應混合物經草醯氯(0.37毫升, 4.15毫莫耳)與 N,N -二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於0℃攪拌, 然後以2小時慢慢回升至25℃。溶液真空濃縮, 黃色漿狀物溶於二氯甲烷(4毫升)與吡啶(0.5毫升)中, 此溶液於0℃下經由滴加漏斗滴加 N^5, N^5 -二甲基-吡啶-2,5-二胺(114.9毫克, 0.83毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液處理後, 以二氯甲烷(2 x 0.5毫升)迅速潤洗。反應混合物於0℃下攪拌, 然後使之以2.5小時時間回升至25℃。反應混合物加水(1毫升)中止反應,

以乙酸乙酯(250毫升)稀釋。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(210毫升)、水(210毫升)與飽和氯化鈉水溶液(210毫升)洗滌，經硫酸鈉與脫色碳脫水，經寅式鹽填料過濾，於寅式鹽填料上真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，33%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺(0.189克，50%)之淺黃色泡沫狀物：mp 93.3-97.7°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₁H₂₇ClN₄O₃S(M+H)⁺ 451.1565，實測值451.1567。

實例16

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

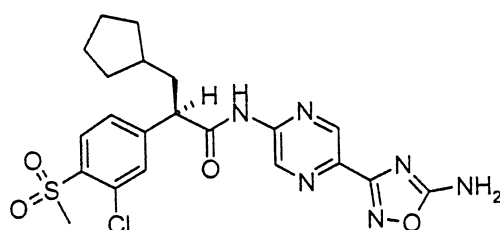


取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(依實例11製備，190毫克，0.389毫莫耳)之甲醇(20毫升)溶液經10%鈹/活性碳(65毫克)處理。所得反應混合物於正壓氫氣(汽球)下攪拌一夜。此時，經寅式鹽填料過濾排除觸媒，濾液真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1/1二氯甲烷/甲醇)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-

二甲基胺基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(120毫克，63%)之固體：(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₄H₃₃ClN₄O₃S(M+H)⁺ 493.2035，實測值 493.2041。

實例 17

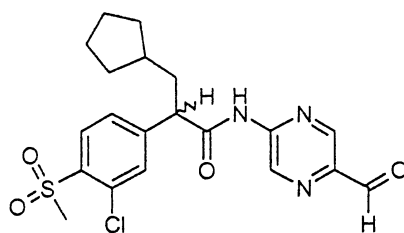
N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺



取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(依實例 1 製備，7.00 克，15.02 毫莫耳)之 N-氰基六氫吡啶(25 毫升)混合物於 130 °C 下，在密封試管中加熱 1.5 小時。混合物冷卻至 25 °C，然後於無水氮氣流下濃縮一夜。經急驟層析(默克矽膠 60，230-400 篩目，60% 乙酸乙酯/己烷)，產生 N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(2.74 克，37%)之灰白色固體：mp 262-264 °C；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₁H₂₃ClN₆O₄S₂(M+Na)⁺ 513.1082，實測值 513.1088。

實例 18

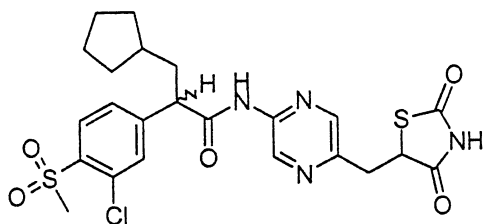
2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例6製備，5.73克，11.8毫莫耳)、碘化鉀(2.2克，13.0毫莫耳)、18-冠-6(0.62克，2.4毫莫耳)、三乙胺(4.2毫升，29.5毫莫耳)、二苯基丙基膦(81微升，0.35毫莫耳)與乙酸鈹(II)(80毫克，0.35毫莫耳)之無水N,N-二甲基甲醯胺(95毫升)混合物加壓試管中，於25℃下，在65 psi之一氧化碳下攪拌30分鐘。此時，反應經三己基矽烷(8.42毫升，23.6毫莫耳)處理，於110℃下，在65 psi之一氧化碳下攪拌4小時。反應冷卻至25℃，以乙酸乙酯(2 x 200毫升)萃取。合併之有機層依序經飽和碳酸氫鈉水溶液(3 x 50mL)與水(3 x 50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，70-230篩目，30分鐘內，10%-70%乙酸乙酯之己烷溶液)，產生消旋化之2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲酰基-吡啶-2-基)-丙醯胺(1.53克，30%)之白色固體。

實例19

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-噻唑啉-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



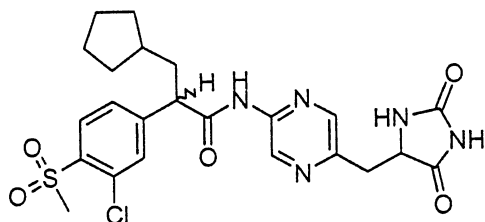
取含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例 18 製備，44 毫克，0.1 毫莫耳)、2,4-噁唑啉二酮(18 毫克，0.15 毫莫耳)、六氫吡啶(2 微升，0.02 毫莫耳)與苯甲酸(1.2 毫克，0.01 毫莫耳)之無水乙醇(5 毫升)溶液回流加熱一夜。反應混合物冷卻至 25℃，然後真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60，230-400 篩目，0%-60% 乙酸乙酯/己烷)，產生 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-亞噁唑啉-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(40 毫克，75%)之白色固體：LC-MS m/e 535(MH⁺)。

取含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-亞噁唑啉-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(150 毫克，0.28 毫莫耳)、2,6-二甲基-1,4-二氫-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(92.5 毫克，0.37 毫莫耳)與矽膠(450 毫克)之無水甲苯(12 毫升)懸浮液於 90℃ 下加熱 12 小時。反應混合物冷卻至 25℃，然後以乙酸酸化至 pH=2。過濾排除矽膠，以少量甲醇洗滌。然後以乙酸乙酯萃取產物。有機層經水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60，230-400 篩目，10%-70% 乙酸乙酯/己烷)，產生 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-噁唑啉-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(86.5 毫克，57%)之白色固體：LC-MS m/e

537(MH⁺)。

實例 20

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-咪唑啉-4-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



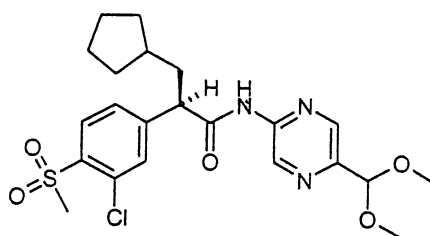
取含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例 18 製備，217 毫克，0.5 毫莫耳)、乙內醯脲(75 毫克，0.75 毫莫耳)、六氫吡啶(10 微升，0.10 毫莫耳)與苯甲酸(6.1 毫克，0.05 毫莫耳)之無水乙醇(30 毫升)溶液回流加熱 2 天。反應混合物冷卻至 25℃，然後真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60，230-400 篩目，10%-65% 乙酸乙酯/己烷)，產生 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-亞咪唑啉-4-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(84 毫克，33%)之白色固體：LC-MS m/e 518(MH⁺)。

取含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-亞咪唑啉-4-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(130 毫克，0.25 毫莫耳)之乙醇(5 毫升)溶液經 10% 鈹/活性碳(260 毫克)處理。反應混合物於氫氣下(65psi)，於 25℃ 下攪拌 2 天。然後經寅式鹽填料過濾排除觸媒，寅式鹽填料經乙醇徹底洗滌。濾液真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60，230-400 篩目，

80%-100% 乙酸乙酯/己烷)，產生 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-咪唑啉-4-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺 (20 毫克，15%) 之白色固體：LC-MS m/e 520(MH⁺)。

實例 21

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含 5-甲基吡啶-2-羧酸 (1.38 克，10 毫莫耳) 之無水 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液經二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (5 毫升) 處理。所得混合物於 90°C 下加熱 1 小時，然後於 125°C 下 2 小時。混合物冷卻至 25°C，然後倒至水 (100 毫升) 中。此溶液經乙酸乙酯 (3 x 50 毫升) 萃取。合併之有機層經水 (1 x 50 毫升) 與飽和氯化鈉水溶液 (1 x 50 毫升) 洗滌，經無水硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。所得之深色油狀物與乙醚/己烷 (5/1) 磨製，產生 5-(2-二甲基氨基-乙烯基)-吡啶-2-羧酸甲酯 (1.3 克，63%) 之橙色固體，未再純化即用於下一個步驟。

取含 5-(2-二甲基氨基-乙烯基)-吡啶-2-羧酸甲酯 (3.00 克，14.5 毫莫耳) 與過碘酸鈉 (9.09 克，43.5 毫莫耳) 之甲醇 (40 毫升) 溶液，於 0°C 下滴加水 (80 毫升) 處理。混合物於 0°C 下

攪拌30分鐘，然後於25℃下攪拌30分鐘。混合物分溶於飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與乙酸乙酯(50毫升)之間。分離水層，經氯化鈉飽和。水層再經乙酸乙酯(4 x 50毫升)萃取。合併之有機萃液經無水硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮，產生紅色固體。所得之固體與原甲酸三甲酯(15毫升)及甲醇(40毫升)合併，然後經對甲苯磺酸單水合物(191毫克，1毫莫耳)處理。反應混合物回流加熱1.5小時，然後冷卻至25℃。反應經乙酸乙酯(100毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)洗滌。分離有機層，水層經乙酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生5-二甲氧基甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(2.26克，73%)之黃色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。

取含5-二甲氧基甲基-吡啶-2-羧酸甲酯(690毫克，3.26毫莫耳)之甲醇/四氫呋喃/水(3:3:1，5毫升)溶液經氫氧化鉀(365毫克，6.52毫莫耳)處理。混合物於25℃下攪拌2小時。此時，反應真空濃縮。殘質自甲醇(3 x 5毫升)中濃縮，然後懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中。此溶液經二苯基磷醯基疊氮化物(0.92毫升，4.24毫莫耳)處理，於25℃下攪拌5小時。所得之均勻溶液倒至水(100毫升)中，以乙酸乙酯(3x30毫升)萃取。合併之有機層經水(3 x 30毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 30毫升)洗滌，經無水硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。所得之殘質溶於苯甲醇(0.66毫升，6.54毫莫耳)中，於93℃下加熱20分鐘。混合物冷卻至25℃，然後與乙醚/己烷(2:1)磨製，產生(5-二甲氧基甲基吡啶-2-基)-胺

甲酸苯基酯(552毫克, 56%)之黃褐色固體, 未再純化即用於下一個步驟。

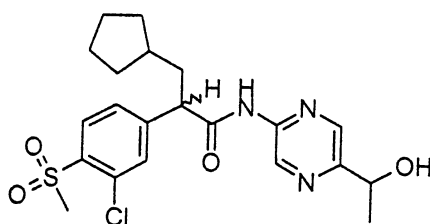
取含(5-二甲氧基甲基吡咩-2-基)-胺甲酸苯基酯(500毫克, 2.2毫莫耳)之乙醇(30毫升)溶液經10%鈹/活性碳(212毫克)處理。反應瓶經氫氣沖刷, 混合物於25°C與氫氣(1 atm)下攪拌1小時。抽除反應瓶中過量氫氣, 混合物經寅式鹽填料過濾。濾液真空濃縮, 產生5-二甲氧基吡咩-2-基胺(183毫克, 76%)之黃褐色固體, 未再純化即用於下一個步驟。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 883毫克, 2.67毫莫耳)與草醯氯(677毫克, 5.34毫莫耳)之二氯甲烷/甲苯溶液(1:1, 5毫升), 於25°C下經N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於25°C下攪拌2小時。溶液真空濃縮, 殘質自甲苯(5毫升)中濃縮3次。殘質懸浮於0°C之四氫呋喃(5毫升)中, 然後以5分鐘時間, 以含5-二甲氧基甲基-吡咩-2-基胺(451毫克, 2.67毫莫耳)與吡啶(0.216毫升, 2.67毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)混合物處理。此時, 使反應回升至25°C下, 同時攪拌18小時。所得混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)與稀釋之氯化銨水溶液(50毫升)之間。分離水層。有機層依序經水(1 x 25毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 25毫升)、水(1 x 25毫升)、硫酸銅(II)水溶液(1 x 25毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 25毫升)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 40%乙酸乙酯/己烷), 產生2-(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基吡咩-2-

基)-丙醯胺(890毫克, 69%)之淺黃色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₂H₂₈ClN₃O₅S(M+H)⁺ 424.0729, 實測值 424.0733。

實例 22

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

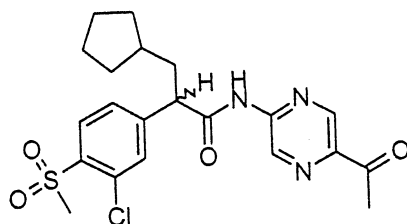


取含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例 18 製備, 218 毫克, 0.5 毫莫耳)之乙醚(15 毫升)溶液於 0℃ 下經 3.0M 甲基鎂化氯之乙醚(0.35 毫升, 1.05 毫莫耳)溶液慢慢處理。添加完畢後, 反應混合物於 0℃ 下攪拌 1 小時。反應經滴加 1N 鹽酸水溶液中止反應。反應加水(25 毫升)稀釋, 以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液(2 x 20 毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60, 230-400 篩目, 30%-70% 乙酸乙酯/己烷), 產生 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(140 毫克, 62%)之白色固體: LC-MS m/e 451(MH⁺)。

實例 23

N-(5-乙磺基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊

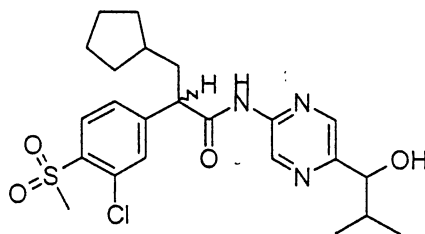
基-丙醯胺



取 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(1-羥基-乙基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例 22 製備, 100 毫克, 0.22 毫莫耳)之氯仿(20 毫升)溶液經二氧化錳(200 毫克, 2.2 毫莫耳)處理。反應混合物回流加熱 12 小時。此時, 過濾排除所得固體。濾液真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60, 230-400 篩目, 10%-30% 乙酸乙酯/己烷), 產生 N-(5-乙醯基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(90 毫克, 90%)之白色固體: LC-MS m/e 450(MH^+)。

實例 24

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

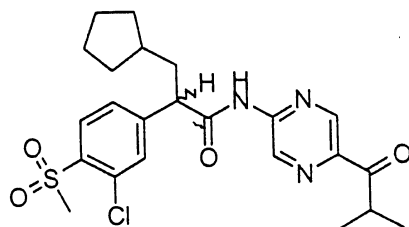


取含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲醯基-

吡咩-2-基)-丙醯胺(依實例18製備，218毫克，0.5毫莫耳)之乙醚(15毫升)溶液，於-20℃下，經2.0M異丙基鎂化氯之乙醚溶液(1.5毫升，3.0毫莫耳)慢慢處理。添加完畢後，反應混合物於-20℃下攪拌30分鐘。反應加水(25毫升)稀釋，以乙酸乙酯(2 x 50毫升)萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液(2 x 20毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，20%-50%乙酸乙酯/己烷)，產生2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-2-甲基-丙基-吡咩-2-基)]-丙醯胺(110毫克，46%)之白色固體：LC-MS m/e 479(MH⁺)。

實例25

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-異丁醯基-吡咩-2-基)-丙醯胺

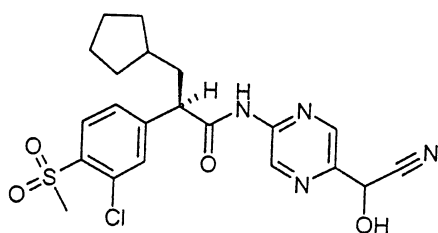


取含2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-2-甲基-丙基-吡咩-2-基)]-丙醯胺(依實例24製備，100毫克，0.21毫莫耳)之氯仿(20毫升)溶液經二氧化錳(300毫克，3.3毫莫耳)處理。反應混合物回流加熱12小時。此時，過濾排除所得固體。濾液真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，10%-40%乙酸乙酯/己烷)，產生2-(3-氯-4-甲

磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-異丁醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺
(22毫克, 22%)之白色固體: LC-MS m/e 478(MH^+)。

實例 26

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺

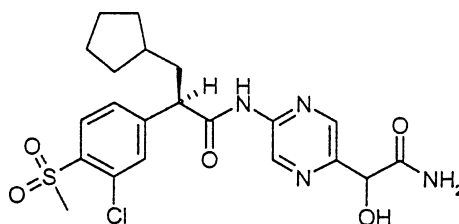


取含 2-(R)-(3-氯-4-甲磺醯基苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例 21 製備, 740 毫克, 1.53 毫莫耳)與對甲苯磺酸單水合物(80 毫克, 0.41 毫莫耳)之丙酮/水(20 毫升, 9:1)溶液於 60°C 下加熱 30 分鐘。混合物冷卻, 然後以乙酸乙酯(100 毫升)稀釋。有機層依序經飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 30 毫升)、水(1 x 30 毫升)、與飽和氯化鈉水溶液(1 x 30 毫升)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮, 產生淺黃色泡沫狀物。所得物質溶於含乙酸乙酯/水(1:1, 10 毫升)之混合物中, 冷卻至 0°C 下, 然後經亞硫酸氫鈉(69 毫克, 1.5 毫莫耳)處理。所得之反應混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘。此時, 反應經氰化鈉(73 毫克, 1.5 毫莫耳)處理, 反應於 0°C 下攪拌 30 分鐘。此時, 混合物分溶於飽和氯化鈉水溶液(50 毫升)與乙酸乙酯(50 毫升)之間。分離有機層, 水層經乙酸乙酯(3 x 25 毫升)萃取。合併之有機

層經飽和氯化銨水溶液(1x30毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 30毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 30毫升)洗滌。有機層經無水硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，50%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺(230毫克，32%)之黃色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S(M+H)^+$ 463.1208，實測值463.1202。

實例 27

N-[5-(胺甲醯基-羥基-甲基)-吡咩-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺

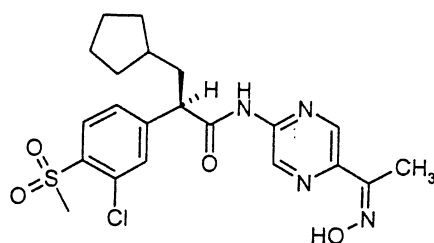


取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺(依實例26製備，100毫克，0.22毫莫耳)與碳酸鉀(400毫克，2.9毫莫耳)之二甲亞砷(6毫升)混合物冷卻至0℃，然後滴加30%過氧化氫水溶液(2毫升)處理。反應於0℃下攪拌1小時。所得之混合物分溶於乙酸乙酯(50毫升)與水(50毫升)之間。分離有機層，水層經乙酸乙酯(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經水(3 x 30毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 30毫升)洗滌，經無水硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400

篩目，乙酸乙酯)，產生N-[5-(胺甲醯基-羥基-甲基)-吡咩-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(30毫克，28%)之白色固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{25}ClN_4O_5$ $S(M+H)^+$ 481.1314，實測值481.1307。

實例 28

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺



取含2-胺基-5-溴吡咩(10.00克，57.47毫莫耳)與吡啶(5.6毫升，68.96毫莫耳)之二氯甲烷(144毫升)溶液冷卻至0℃，然後經三甲基乙醯氯(8.6毫升，68.96毫莫耳)慢慢處理。所得反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後使之回升至25℃，同時攪拌18小時。此時，反應混合物含有起始物2-胺基-5-溴吡咩。反應混合物再經三甲基乙醯氯(4.3毫升，34.48毫莫耳)處理，然後於25℃下攪拌4小時。反應混合物真空濃縮排除二氯甲烷。所得之殘質經乙酸乙酯(700毫升)稀釋。有機層經1N鹽酸水溶液(2 x 200毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 200毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法層析(FLASH 65M，矽石，10%乙酸乙酯/己烷)，產生N-(5-溴-吡咩-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(12.19

克，82%)之白色固體：mp 122-124°C；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₉H₁₂BrN₃O(M+H)⁺ 258.0237，實測值 258.0240。

取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(1.30克，5.04毫莫耳)與二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(35.3毫克，0.05毫莫耳)之甲苯(10毫升)漿狀物經三丁基(1-乙氧乙基)錫(2.00克，5.54毫莫耳)處理。反應漿狀物回流加熱，得到均勻黃色溶液。回流加熱15小時後，使所得之黑色反應混合物冷卻至25°C，然後經冰-水浴冷卻至0°C。冷卻之反應混合物經5%鹽酸水溶液(8.4毫升)慢慢處理。反應混合物於0°C下攪拌30分鐘，然後使之回升至25°C，同時攪拌24小時。分離所得之兩層，有機層再經乙酸乙酯(100毫升)稀釋。有機層經10%氟化銨水溶液(100毫升)稀釋，所得之混合物於25°C下攪拌5小時。過濾固體，分離濾液層。有機層經飽和氯化鈉水溶液(1 x 100毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，15%乙酸乙酯/己烷)，產生 N-(5-乙醯基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(1.07克，96%)之白色固體：mp 173-174°C；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₁₁H₁₅N₃O₂(M+H)⁺ 222.1237，實測值 222.1240。

取含 N-(5-乙醯基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(800.0毫克，3.62毫莫耳)之甲醇(9毫升)與吡啶(9毫升)溶液經 O-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽(681.1毫克，5.42毫莫耳)處理。所得之反應混合物回流加熱30分鐘。反應混合物冷卻至25°C，然後真空濃縮。所得之殘質經乙酸乙酯(50毫升)稀釋。有機層以1N鹽酸水溶液(1 x 50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，

過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M, 矽石, 10%乙酸乙酯/己烷), 產生N-[5-(1-第三丁氧亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(1.04克, 98%)之白色固體: mp 123-124 °C ; EI-HRMS m/e 計算值 $C_{15}H_{24}N_4O_2(M^+)$ 292.1899, 實測值292.1901。

取含N-[5-(1-第三丁氧胺基-乙基)-吡咩-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(563.4毫克, 1.93毫莫耳)之二噁烷(5.8毫升)與胼單水合物(9.6毫升)溶液回流加熱48小時。反應混合物冷卻至25°C, 然後經乙酸乙酯(100毫升)稀釋。有機層經飽和氯化鈉水溶液(1 x 100毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 30%乙酸乙酯/己烷), 產生1-(5-胺基-吡咩-2-基)-乙酮O-第三丁基-脞(408.4克, 全收量)之淺黃色固體: mp 113-115°C ; EI-HRMS m/e 計算值 $C_{10}H_{16}N_4O(M^+)$ 208.1324, 實測值208.1325。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 262.9毫克, 0.79毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)溶液冷卻至0°C。反應混合物經草醯氯(275微升, 3.15毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於0°C下攪拌30分鐘, 然後慢慢回升至25°C, 同時攪拌2.5小時。溶液真空濃縮排除溶劑。所得殘質溶於二氯甲烷(3毫升)中, 然後冷卻至0°C。此冷卻溶液經滴加含1-(5-胺基-吡咩-2-基)-乙酮O-第三丁基-脞(150.2毫克, 0.72毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(100微升)之四氫呋喃(4毫升)溶液處理, 然後以二氯甲烷(1毫升)快速潤洗。反應混合物於0°C下攪拌30分鐘, 然後回

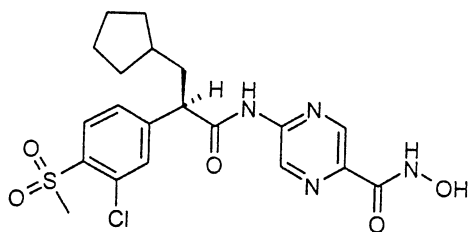
升至25℃，同時攪拌一夜。反應混合物加水中止反應，於25℃下攪拌30分鐘。反應混合物經乙酸乙酯(300毫升)與1N檸檬酸水溶液(300毫升)稀釋，振盪及分層。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 300毫升)、水(1 x 300毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 300毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，25%乙酸乙酯/己烷)，產生N-[5-(1-第三丁氧亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(216.5毫克，58%)之白色泡沫狀物：mp 95.7-99.9℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₅H₃₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 521.1984，實測值521.1994。

取含N-[5-(1-第三丁氧亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(195.5毫克，0.38毫莫耳)之二氯甲烷(1.4毫升)溶液經三氟乙酸(2.8毫升)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌2小時，此時，薄層層析法顯示仍含有起始物。反應再於40℃下加熱，同時攪拌一夜。此時，薄層層析法再度顯示仍含有起始物，反應混合物再於60℃下加熱，同時再攪拌第二個夜晚。反應混合物冷卻至25℃。反應混合物經乙酸乙酯(50毫升)稀釋，有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(2 x 50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，33%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(110.0毫克，63%)之灰

白色粉末固體：mp 94.2-102.5 °C (泡沫狀物至膠狀物)；
(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₁H₂₅ClN₄O₅S(M+H)⁺465.1358，實測值 465.1363。

實例 29

5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰基氨基]-吡啶-2-羧酸羥基酰胺



取含 5-氯吡啶-2-羧酸甲酯 (30.00 克，0.17 莫耳) 之四氫呋喃 (87 毫升) 溶液經含碳酸鉀 (72.08 克，0.52 莫耳) 之水 (261 毫升) 溶液處理。所得反應混合物於 25 °C 下攪拌 42 小時。反應混合物經濃鹽酸酸化至 pH 約 2，以飽和氯化鈉水溶液 (300 毫升) 稀釋，以乙酸乙酯連續萃取 (共 4 升)，直到水層中沒有產物為止。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生 5-氯-吡啶-2-羧酸 (26.54 克，96%) 之灰白色固體：mp 150-151 °C；EI-HRMS m/e 計算值 C₅H₃ClN₂O₂(M⁺) 157.9883，實測值 157.9877。

取含 5-氯-吡啶-2-羧酸 (10.00 克，63.07 毫莫耳) 之四氫呋喃 (126 毫升) 溶液經含 2,2,2-三氯乙醯亞胺酸第三丁酯 (23 毫升，126.14 毫莫耳) 之環己烷 (126 毫升) 溶液處理。反應於 25 °C 下攪拌 5 分鐘，然後經三氟化硼二甲基醚合物 (3.2 毫升，

25.23毫莫耳)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌16小時，然後以乙酸乙酯(200毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(200毫升)與水(200毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 65M，矽石，10%乙酸乙酯/己烷)，產生5-氯-吡啶-2-羧酸第三丁酯(12.73克，94%)之無色油狀物：EI-HRMS m/e 計算值 $C_9H_{11}ClN_2O_2(M^+)$ 214.0502，實測值214.0510。

取含5-氯-吡啶-2-羧酸第三丁酯(12.6克，58.7毫莫耳)之乙腈(150毫升)溶液經新鮮開瓶之氟化亞銀(I)(11.26克，87.86毫莫耳)處理。在反應瓶上加蓋鋁箔，反應混合物回流加熱一夜。混合物與脫色碳渦轉混合，經寅式鹽填料過濾，寅式鹽填料經乙腈洗滌。濾液真空濃縮，吸附在矽膠上(默克矽膠60，230-400篩目)。進行Biotage層析法(FLASH 65M，矽石，10-20%乙醚/石油醚)，產生5-氯-吡啶-2-羧酸第三丁酯(9.19克，79%)，於0℃下靜置時，呈白色結晶固體。分析級樣本之製法為與石油醚磨製，產生5-氯-吡啶-2-羧酸第三丁酯之白色結晶固體：mp 26.5-28.1℃，EI-HRMS m/e 計算值 $C_9H_{11}FN_2O_2(M^+)$ 198.0799，實測值198.0804。

於大型密封試管反應瓶中製備含5-氯-吡啶-2-羧酸第三丁酯(7.99克，40.31毫莫耳)之四氫呋喃(20毫升)溶液。反應溶液冷卻至0℃，然後以35分鐘時間通入氨氣至飽和。栓緊試管，攪拌反應。當反應回升至25℃一夜後，有沉澱形成。過濾單離沉澱，以石油醚潤洗，產生5-胺基-吡啶-2-羧酸第三丁酯(5.63克，71%)之白色粉末：mp 190-193℃；EI-HRMS

m/e 計算值 $C_9H_{13}N_3O_2(M^+)$ 195.1008，實測值 195.1009。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備，1.00 克，3.02 毫莫耳)之二氯甲烷(15 毫升)溶液冷卻至 0°C。反應混合物經草醯氯(1.10 毫升，12.61 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)處理。反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，然後以 45 分鐘時間慢慢回升至 25°C。溶液真空濃縮。黃色漿狀物溶於二氯甲烷(15 毫升)中，然後冷卻至 0°C。添加此溶液至含 5-胺基-吡咩-2-羧酸第三丁酯(0.71 克，3.64 毫莫耳)與吡咩(295 微升，3.65 毫莫耳)之四氫呋喃(15 毫升)溶液中。反應混合物於 0°C 下攪拌，慢慢回升至 25°C 一夜。經 1N 檸檬酸水溶液(10 毫升)中止反應，於 25°C 下攪拌 3 分鐘，然後真空濃縮。反應物質分溶於乙酸乙酯(400 毫升)與 1N 檸檬酸水溶液(200 毫升)之間，分層。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(200 毫升)、水(200 毫升)與飽和氯化鈉水溶液(200 毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，於矽膠(默克矽膠 60，230-400 篩目)上真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40L，矽石，33% 乙酸乙酯/己烷)，產生 5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡咩-2-羧酸第三丁酯(0.80 克，52%)之白色泡沫狀物：mp 107-111°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)-HRMS m/e 計算值 $C_{24}H_{30}ClN_3O_5S(M+H)^+$ 508.1668，實測值 508.1666。

取含 5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡咩-2-羧酸第三丁酯(3.29 克，6.48 毫莫耳)之二氯甲烷(30 毫升)溶液經三氟乙酸(60 毫升)處理，於 25°C 下攪拌 65

分鐘。反應溶液真空濃縮，所得油狀物經乙酸乙酯(500毫升)稀釋，以水(2 x 250毫升)與飽和氯化鈉水溶液(5 x 250毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，以脫色碳處理，經寅式鹽填料過濾，與真空濃縮，產生5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸(2.89克，99%)之淺黃色泡沫狀物：mp 121-127 °C；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₀H₂₂ClN₃O₅S(M+H)⁺ 452.1042，實測值452.1046。此物質未再純化即用於下一個步驟。

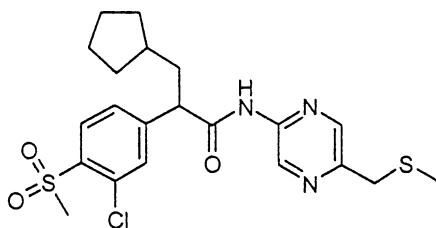
取含5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸(401.6毫克，0.889毫莫耳)之二氯甲烷(4.4毫升)溶液冷卻至0°C。反應混合物經草醯氯(310微升，3.554毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於0°C下攪拌45分鐘，然後在1小時45分鐘內慢慢回升至25°C。溶液真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(3.4毫升)中，冷卻至0°C。所得之溶液經含O-(第三丁氧基)羥基胺鹽酸鹽(133.3毫克，1.061毫莫耳)與吡啶(180微升，2.226毫莫耳)之四氫呋喃(4.4毫升)混合物處理後，經二氯甲烷(1毫升)潤洗。反應混合物於0°C下攪拌45分鐘，然後於25°C下攪拌2小時15分鐘。反應加水(5毫升)中止反應，於25°C下攪拌30-45分鐘。反應分溶於乙酸乙酯(300毫升)與1N檸檬酸水溶液(250毫升)之間，分層。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(250毫升)、水(250毫升)與飽和氯化鈉水溶液(250毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，40-50%乙酸乙酯/己烷)，產生5-[2(R)-(3-

氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸第三丁氧基醯胺(338.8毫克, 73%)之灰白色泡沫狀物: mp 128-131°C (泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₄H₃₁ClN₄O₅S(M+H)⁺ 523.1777, 實測值523.1782。

取含5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸第三丁氧基醯胺(318.3毫克, 0.609莫耳)之二氯甲烷(2.3毫升)溶液經三氟乙酸(4.6毫升)處理, 於25°C下攪拌一夜, 然後於40°C下10-11小時, 然後再於25°C下攪拌一夜。反應溶液真空濃縮。經逆相高效液相層析法(Rainin Dynamax 系統, 60埃 C-18 管柱, λ=214 nm, 50毫升/分鐘50-100%乙腈(含0.1% 三氟乙酸/水(含0.1%三氟乙酸)), 55分鐘), 產生5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸羥基醯胺(90.0毫克, 32%)之粉紅色泡沫狀物: mp 134-139°C (泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₀H₂₃ClN₄O₅S(M+H)⁺ 467.1151, 實測值467.1155。

實例30

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含甲基5-氯吡啶-2-羧酸甲酯(5.00克，28.97毫莫耳)之乙腈(290毫升)溶液經新鮮開瓶之氯化亞銀(I)(11.00克，86.70毫莫耳)處理。在反應瓶上加蓋鋁箔，反應混合物回流加熱一夜。混合物經寅式鹽填料過濾，寅式鹽填料經乙腈洗滌。濾液真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，25%乙酸乙酯/己烷)，產生5-氯-吡啶-2-羧酸甲酯(2.98克，66%)，於0℃下冷卻時，形成固體。與石油醚磨製，得到分析級樣本5-氯-吡啶-2-羧酸甲酯之白色結晶固體：mp 55.6-56.7℃，EI-HRMS m/e計算值 $C_6H_5FN_2O_2(M^+)$ 156.0335，實測值156.0331。

於大型不銹鋼反應瓶中添加含5-氯-吡啶-2-羧酸甲酯(17.45克，111.78毫莫耳)之四氫呋喃(200毫升)溶液。反應溶液冷卻至0℃，然後以2-3小時時間通入氨氣至飽和。栓緊反應瓶，以機械攪拌反應，使反應回升至25℃一夜後。反應瓶再冷卻至-78℃下15-20分鐘，然後小心打開反應瓶通氣，反應瓶內容物經乙醚(100毫升)稀釋。所得沉澱經過濾單離，以石油醚(2 x 100毫升)潤洗與風乾，產生5-胺基-吡啶-2-羧酸甲酯(16.97克，99%)之灰白色固體：mp 229-231℃；EI-HRMS m/e計算值 $C_6H_7N_3O_2(M^+)$ 153.0538，實測值153.0537。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，196.4毫克，0.59毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)溶液冷卻至0℃。反應混合物經N,N-二甲基甲醯胺(1滴)與草醯氯(109微升，1.25毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌15

分鐘，然後於25℃下2小時。溶液真空濃縮。取黃色漿狀物溶於二氯甲烷(1毫升)中，冷卻至0℃。在此溶液中添加含5-氨基-吡啶-2-羧酸甲酯(100.0毫克，0.65毫莫耳)與吡啶(53微升，0.6529毫莫耳)之溫熱二氯甲烷(2毫升)懸浮液。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下3小時。反應混合物真空濃縮。反應物質經乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、飽和氯化鈉水溶液(100毫升)、1N鹽酸水溶液(100毫升)與飽和氯化鈉水溶液(100毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，50%乙酸乙酯/己烷)，產生5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基氨基]-吡啶-2-羧酸甲酯(225.9毫克，82%)之白色泡沫狀物：mp 94-97℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₁H₂₄ClN₃O₅S (M+H)⁺466.1198，實測值466.1204。

取含5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基氨基]-吡啶-2-羧酸甲酯(200毫克，0.43毫莫耳)之甲醇(2毫升)懸浮液冷卻至0℃，然後以氫硼化鈉(49.2毫克，1.29毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌5分鐘，然後於25℃下1.5小時。反應冷卻至0℃，然後加水中止反應。反應混合物經乙酸乙酯(75毫升)稀釋，以1N鹽酸水溶液(3 x 75毫升)與飽和氯化鈉水溶液(75毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，60%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-羥基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺(110.4毫克，59%)之白色

泡沫狀物：mp 78-81°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₀H₂₄ClN₃O₄S(M+H)⁺ 438.1249，實測值438.1252。

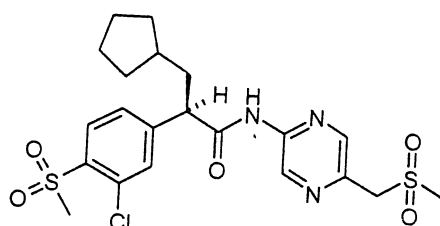
取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-羥基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺(457.1毫克，1.04毫莫耳)之四氫呋喃(10毫升)溶液經三苯基膦(573.5毫克，2.19毫莫耳)與四溴化碳(726.2毫克，2.19毫莫耳)處理。反應溶液於25°C下攪拌6小時，然後真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，33%乙酸乙酯/己烷)，產生N-(5-溴甲基-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(337.2毫克，65%)之紫色泡沫狀物：mp 98-103°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₀H₂₃BrClN₃O₃S(M+H)⁺ 500.0405，實測值500.0410。

取含N-(5-溴甲基-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(95.1毫克，0.19毫莫耳)之丙酮(1毫升)溶液冷卻至0°C，然後以硫代甲醇鈉(12.9毫克，0.18毫莫耳)處理。反應於0°C下攪拌1.5小時，然後再經第二份硫代甲醇鈉(3.6毫克，0.051毫莫耳)處理。反應於0°C下攪拌，然後在1.5小時內慢慢回升至25°C。再加第三份硫代甲醇鈉(3-4毫克，0.042-0.057毫莫耳)，反應混合物於25°C下攪拌1.5小時，此時，APCI-LRMS顯示反應已完成。反應經乙酸乙酯(50毫升)稀釋，以水(2 x 25毫升)與飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，33%乙酸乙酯/己烷)，產生消旋化2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫

烷基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺(51.9毫克, 58%)之白色泡沫狀物: mp 70-75°C (泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₁H₂₆ClN₃O₃S₂(M+H)⁺468.1177, 實測值468.1179。

實例31

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺

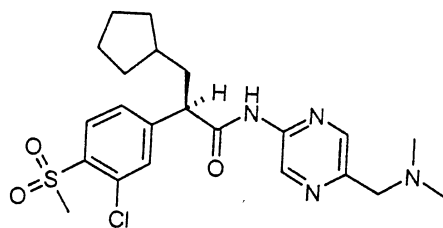


取含-(5-溴甲基-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例30製備, 102.2毫克, 0.20毫莫耳)之丙酮(1毫升)之溶液 冷卻至0°C, 然後以甲亞磺酸之鈉鹽(31.8毫克, 0.30毫莫耳)處理。反應於0°C下攪拌1小時, 然後於25°C下4小時20分鐘。再加第二份甲亞磺酸之鈉鹽(24.0毫克, 0.24毫莫耳), 反應於25°C下攪拌一夜。反應真空濃縮。殘質經乙酸乙酯(50毫升)稀釋, 以水(2 x 25毫升)與飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析(FLASH 40S, 矽石, 50%乙酸乙酯/己烷), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺(74.9毫克, 73%)之白色泡沫狀物: mp 91-95°C (泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₁H₂₆ClN₃O₅S₂(M+H)⁺500.1075,

實測值 500.1080。

實例 32

**2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基
甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺**

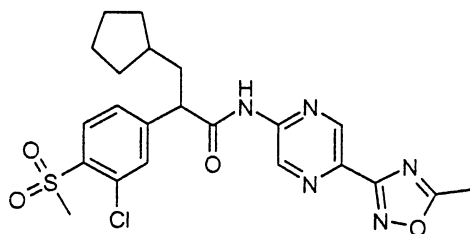


取含 N-(5-溴甲基-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例 30 製備，138.5 毫克，0.28 毫莫耳)之四氫呋喃(2.6 毫升)溶液冷卻至 0℃，然後以 2.0 M 二甲基胺之四氫呋喃溶液(275 微升，0.55 毫莫耳)處理。反應於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，然後於 25℃ 下 1 小時。再加第二份 2.0 M 二甲基胺之四氫呋喃溶液(275 微升，0.55 毫莫耳)，反應於 25℃ 下攪拌 1 小時。添加第三份 2.0 M 二甲基胺之四氫呋喃(138 微升，0.28 毫莫耳)溶液，反應於 25℃ 下攪拌 1.5 小時，此時，APCI-LRMS 顯示反應已完成。反應真空濃縮，然後以乙酸乙酯(50 毫升)稀釋，以水(25 毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40S，矽石，100% 甲醇)，產生不純之 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺之橙色油狀物。此不純之產物再經逆相高效液相層析法純化(Waters 對稱性包裝，乙腈/水(含 0.05% 三氟乙酸)，2% 至 45%

乙腈梯度)。取含產物之溶離份真空濃縮，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基氨基甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺(50.4毫克，39%)之淺黃色泡沫狀物：mp 88.0-91.5°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₂H₂₉ClN₄O₃S(M+H)⁺ 465.1722，實測值465.1726。

實例33

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



取含(3-氯-4-甲磺烷基-苯基)-乙酸(依實例1製備，8.00克，36.92毫莫耳)之甲醇(200毫升)溶液經濃硫酸(1毫升)慢慢處理。所得反應混合物回流加熱一夜。使反應混合物冷卻至25°C，然後真空濃縮排除甲醇。所得之殘質溶於乙酸乙酯(50毫升)中。有機層經水(1 x 50毫升)洗滌。水層再經乙酸乙酯(3 x 20毫升)洗滌。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 25毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生(3-氯-4-甲磺烷基-苯基)-乙酸甲酯(7.28克，85.5%)之黃色油狀物，未再純化即用於下一個步驟：EI-HRMS m/e計算值 C₁₀H₁₁ClO₂S(M⁺)230.0168，實測值230.0166。

取含二異丙基胺(4.86毫升, 34.70毫莫耳)之無水四氫呋喃(212.3毫升)溶液冷卻至 -78°C , 然後以2.5M正丁基鋰之己烷溶液(13.88毫升 34.70毫莫耳)處理。所得之反應混合物於 78°C 下攪拌15分鐘, 然後經含(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-乙酸甲酯(7.28克, 31.55毫莫耳)之無水四氫呋喃(23.6毫升)溶液與1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(9.43毫升)慢慢處理。所得之鮮黃色溶液於 -78°C 下攪拌1小時, 此時, 慢慢添加含碘甲基環戊烷(依實例1製備, 7.95克, 37.86毫莫耳)之1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(7.08毫升)溶液。使反應混合物回升至 25°C , 同時攪拌一夜。反應混合物經飽和氯化銨水溶液(20毫升)中止反應, 分層。水層經乙酸乙酯(3 x 20毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 95/5己烷/乙酸乙酯), 產生2-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-丙酸甲酯(5.74克, 58.1%)之無色油狀物。

取含2-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-丙酸甲酯(4.85克, 15.50毫莫耳)之乙醇(108毫升)溶液經氫氧化鉀(4.35克, 77.50毫莫耳)之水(25.2毫升)溶液處理。反應混合物於 25°C 下攪拌3小時。反應混合物真空濃縮排除乙醇。所得之水性殘質經1N鹽酸水溶液酸化至 $\text{pH}=2$ 後, 以二氯甲烷(3x15毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾及真空濃縮, 產生2-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-丙酸(4.14克, 89.4%)之白色固體, 未再純化即用於下一個步驟。

取含2-(3-氯-4-甲硫烷基-苯基)-3-環戊基-丙酸(4.14克,

13.85毫莫耳)之甲酸(7.08毫升)溶液冷卻至0℃，經30%過氧化氫水溶液(7.85毫升)處理。添加四氫呋喃(4毫升)協助起始物溶解。使所得反應混合物回升至25℃，同時於此溫度下攪拌一夜。反應混合物冷卻至0℃，經飽和亞硫酸鈉水溶液慢慢處理。以乙酸乙酯(3 x 20毫升)萃取產物。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(4.54克，99.1%)之白色固體：mp 123.9-126.2℃；FAB-HRMS m/e計算值C₁₅H₁₉ClO₄S(M+H)⁺ 331.0771，實測值331.0776。

取含2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(1.00克，3.023毫莫耳)之二氯甲烷(16毫升)溶液冷卻至0℃。反應混合物經草醯氯(1.15毫升，13.18毫莫耳)處理，經N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌20分鐘，然後於25℃下2小時。溶液真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(16毫升)中，冷卻至0℃。以1分鐘時間，在此溶液中添加含2-胺基-5-溴吡啶(530.0毫克，3.046毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(420微升，3.606毫莫耳)之四氫呋喃(16毫升)溶液。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下3小時。反應物質經乙酸乙酯稀釋，以1N鹽酸水溶液洗滌。水層經1N鹽酸水溶液回萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，1/3乙酸乙酯/己烷)，產生N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(1.00克，68%)之白色泡沫狀物：(ES)⁺-HRMS m/e計算值

$C_{19}H_{21}BrClN_3O_3S(M+H)^+$ 486.0249, 實測值 486.0254。

取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺 (616.0 毫克, 1.266 毫莫耳)、氰化鉀 (210.0 毫克, 3.225 毫莫耳)、肆(三苯基膦)鉀(0)(30.0 毫克, 0.026 毫莫耳)、碘化亞銅(I) (605.0 毫克, 3.177 毫莫耳) 與 18-冠-6 (33.0 毫克, 0.125 毫莫耳) 之無水 N,N-二甲基甲酰胺 (6 毫升) 溶液於 150°C 及氮蒙氣下加熱。2.75 小時後, 混合物冷卻至 25°C。混合物濃縮排除溶劑。殘質經二氯甲烷與乙酸乙酯稀釋, 然後經寅式鹽填料過濾。寅式鹽填料經乙酸乙酯與二氯甲烷徹底洗滌。濾液真空濃縮, 吸附在矽膠 (默克矽膠 60, 230-400 篩目) 上。進行 Biotage 層析法 (FLASH 40L, 矽石, 1/3 至 1/1 乙酸乙酯/己烷), 產生 2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-(5-氰基-吡啶-2-基)-3-環戊基-丙酰胺 (402.3 毫克, 73.4%) 之灰白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S(M+H)^+$ 433.1096, 實測值 433.1101。

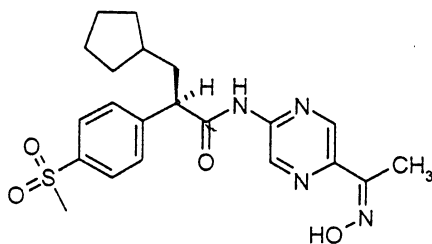
取含 2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-(5-氰基-吡啶-2-基)-3-環戊基-丙酰胺 (400.0 毫克, 0.924 毫莫耳) 之二甲亞砷 (6 毫升) 溶液於 25°C 下, 經羥基胺鹽酸鹽 (330.0 毫克, 4.749 毫莫耳) 處理。反應混合物經六氫吡啶 (500 微升, 5.056 毫莫耳) 處理, 然後於 25°C 下攪拌 1 小時。反應混合物加水稀釋, 以乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法 (FLASH 40L, 矽石, 1/1 至 2/1 乙酸乙酯/己烷), 產生 2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基-胺甲磺酰亞胺基)-吡啶-2-基]-丙酰胺 (274.5 毫克, 63.8%)

之白色固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S(M+H)^+$ 466.1311，實測值 466.1315。

於一個小酒杯大小之反應瓶中製備含 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺亞胺基)-吡啶-2-基]-丙磺胺(197.0毫克，0.423毫莫耳)與乙酸酐(970微升，10.281毫莫耳)之混合物。密封該小瓶，於120℃下攪拌反應3.5小時。反應經乙酸乙酯(75毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌。合併之水層經乙酸乙酯(50毫升)回萃取。所得之有機層合併，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，50%乙酸乙酯/己烷)，產生2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-丙磺胺(43.8毫克，21%)之白色泡沫狀物；mp 101.9-104.8℃(泡沫狀物至膠狀物)； $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{22}H_{24}ClN_5O_4S(M+H)^+$ 490.1311，實測值 490.1315。

實例 34

3-環戊基-N-[5-(1-羥基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙磺胺



取含 3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基苯基)-丙酸(依實例 3 製

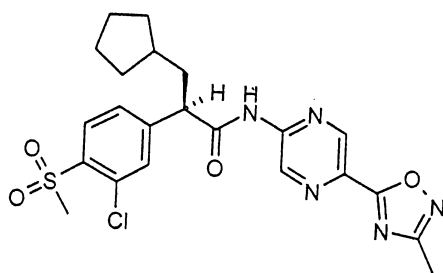
備,500.0毫克,1.687毫莫耳)之二氯甲烷(4.2毫升)溶液冷卻至0℃。反應混合物經N,N-二甲基甲醯胺(1滴)與草醯氯(294微升,3.374毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌15分鐘,然後慢慢回升至25℃,同時攪拌3小時。溶液真空濃縮。所得殘質溶於二氯甲烷(8.4毫升)中,然後冷卻至0℃。於此冷卻之溶液中再滴加含1-(5-胺基-吡啶-2-基)-乙酮O-第三丁基-肼(依實例28製備,351.4毫克,1.687毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(246微升,2.109毫莫耳)之四氫呋喃(8.4毫升)處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘,然後回升至25℃,同時攪拌一夜。反應混合物真空濃縮,以乙酸乙酯(250毫升)稀釋,以1N鹽酸水溶液(3 x 100毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 300毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水,過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L,矽石,20%乙酸乙酯/己烷),產生N-[5-(1-第三丁氧基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺(451.1毫克,55%)之黃色泡沫狀物。此物質再經Biotage層析法純化(FLASH 40L,矽石,5%乙酸乙酯/二氯甲烷),產生N-[5-(1-第三丁氧基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺(380.4毫克,46%)之白色泡沫狀物:mp 81-83℃(泡沫狀物至膠狀物);(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₅H₃₄N₄O₄S(M+H)⁺ 487.2374,實測值487.2377。

取含N-[5-(1-第三丁氧基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺(342.6毫克,0.704毫莫耳)之二氯甲烷(1.4毫升)溶液冷卻至0℃,然後以1.0M四

氯化鈦之二氯甲烷溶液(2.10毫升, 2.10毫莫耳)處理。所得反應溶液於0℃下攪拌2小時, 然後於25℃下攪拌1小時50分鐘。反應溶液真空濃縮, 然後分溶於乙酸乙酯(210毫升)與水(150毫升)之間。有機層經飽和氯化鈉水溶液(150毫升)洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 60%乙酸乙酯/己烷), 產生3-環戊基-N-[5-(1-羥基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺(276.3毫克, 91%)之白色泡沫狀物: mp 118.8-122.4℃(泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₁H₂₆N₄O₄S(M+H)⁺431.1748, 實測值431.1752。

實例 35

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲基-[1,2,4] 嘔二唑-5-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含 5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸(依實例 29 製備, 149.5 毫克, 0.331 毫莫耳)之二氯甲烷(1.8 毫升)溶液冷卻至 0℃。反應混合物經草醯氯(61 微升, 0.699 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)處理。反應混合物於 0℃ 下攪拌 30 分鐘, 然後慢慢回升至 25℃ 下 3 小時。溶液真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(1.8 毫升)中,

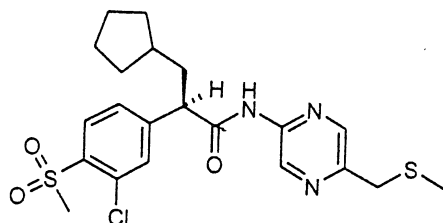
冷卻至0℃。所得溶液經含乙醯胺肟(27.4毫克，0.370毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(46微升，0.395毫莫耳)之二氯甲烷(1.0毫升)混合物處理後，以二氯甲烷(0.8毫升)潤洗。反應之pH為約3，再加第二份2,6-二甲基吡啶(23微升，0.198毫莫耳)，使pH達約5。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下攪拌一夜。加水(3毫升)中止反應，分溶於乙酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)之間。有機層經飽和氯化鈉水溶液(100毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生(Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-氯-4-甲基磺醯基-苯基)-3-環戊基-1-氧代丙基]胺基]-2-吡啶基]羰基]氧]乙亞胺醯胺之橙色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。

取含粗產物(Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-氯-4-甲基磺醯基-苯基)-3-環戊基-1-氧代丙基]胺基]-2-吡啶基]羰基]氧]乙亞胺醯胺(0.331毫莫耳)之甲苯(3.6毫升)溶液經4埃分子篩處理，回升至80℃，同時攪拌48小時。反應分溶於乙酸乙酯(25毫升)與水(50毫升)之間。有機層經1N鹽酸水溶液(50毫升)洗滌。合併之水層然後經乙酸乙酯(50毫升)回萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，40%乙酸乙酯/己烷)，產生不純之2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺之淺黃色泡沫狀物(22.5毫克，13%)。不純之產物再經逆相高效液相層析法純化(Waters對稱性包裝，乙腈/水(含0.05%三氟乙酸)，2%至45%乙腈梯度)。取含產

物之溶離份真空濃縮，冷凍乾燥，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(12毫克，7%)之白色冷凍乾燥固體：mp 101-105℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₂H₂₄ClN₅O₄S(M+H)⁺ 490.1311，實測值490.1315。

實例 36

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含(5-溴甲基-吡啶-2-基)-胺甲酸第三丁酯(依WO 02/070494製備，1.03克，3.575毫莫耳)之丙酮(11.6毫升)溶液經硫代甲醇鈉(0.33克，4.473毫莫耳)處理。反應混合物於25℃下攪拌5小時15分鐘。反應真空濃縮，殘質分溶於乙酸乙酯(200毫升)與水(200毫升)之間。水層再經乙酸乙酯(100毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，5%乙酸乙酯/二氯甲烷)，產生(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-胺甲酸第三丁酯之白色固體粗產物(0.45克，49%)，未再純化即用於下一個步驟。

取含(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-胺甲酸第三丁酯(0.45

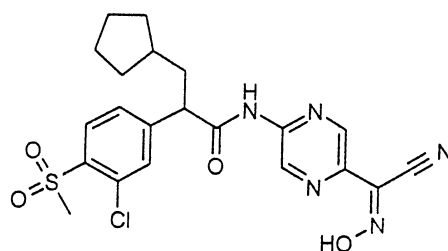
克，1.762毫莫耳)之二氯甲烷(18毫升)溶液經三氟乙酸(1.4毫升，18.172毫莫耳)處理，然後於25℃下攪拌2小時15分鐘。反應溶液中再加第二份三氟乙酸(0.7毫升，9.086毫莫耳)處理，於25℃下攪拌5小時。此時，反應混合物真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，10%甲醇/二氯甲烷(含0.1%氫氧化銨)，產生5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基胺(276.1毫克，全收量)之白色固體：mp 102.0-102.7℃；EI-HRMS m/e計算值C₆H₉N₃S(M⁺)155.0517，實測值155.0516。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，581.7毫克，1.758毫莫耳)之二氯甲烷(8.6毫升)溶液冷卻至0℃。反應混合物經草醯氯(310微升，3.554毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌45分鐘，然後以6小時時間慢慢回升至25℃。溶液真空濃縮。所得之黃色漿狀物溶於二氯甲烷(7毫升)中，然後冷卻至0℃。在此溶液中添加含5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基胺(267.2毫克，1.721毫莫耳)與吡啶(174微升，2.151毫莫耳)之二氯甲烷(8.6毫升)溶液，然後添加二氯甲烷(1.7毫升)潤洗。反應之pH為約3-4，再加第二份吡啶(50微升，0.618毫莫耳)調整pH至約5。反應混合物於0℃下攪拌，慢慢回升至25℃下一夜。然後加水(10毫升)中止反應，於25℃下攪拌10分鐘，真空濃縮。反應漿狀物分溶於乙酸乙酯(250毫升)與1N鹽酸水溶液(250毫升)之間。有機層經1N鹽酸水溶液(250毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(250毫升)、水(250毫升)與飽和氯化鈉水溶液(250毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾

與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 33% 乙酸乙酯/己烷), 產生所需對掌性2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺(679.0毫克, 84%)之白色泡沫狀物: mp 75.0-76.7°C (泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₁H₂₆ClN₃O₃S (M+H)⁺ 468.1177, 實測值468.1180。

實例37

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基亞胺基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺



取含(5-溴甲基-吡啶-2-基)-胺甲酸第三丁酯(依WO 02/070494製備, 1.00克, 3.470毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(6.9毫升)溶液經氰化鈉(350.7毫克, 6.940毫莫耳)處理。反應混合物於40°C下攪拌1小時。反應經飽和氯化鈉水溶液(100毫升)稀釋, 然後以乙酸乙酯(100毫升)萃取。有機層經硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 30%乙酸乙酯/己烷), 產生(5-氰基甲基-吡啶-2-基)-胺甲酸第三丁酯(807.6毫克, 99%)之淺黃色固體: mp 162-164°C; EI-HRMS m/e 計算值 C₁₁H₁₄N₄O₂ (M⁺) 234.1117, 實測值234.1120。

取含(5-氨基甲基-吡啶-2-基)-胺甲酸第三丁酯(807.6毫克, 3.447 毫耳)之二氯甲烷(4.3毫升)溶液經三氟乙酸(2.7毫升, 34.470毫耳)處理。反應混合物於25℃下攪拌2小時, 然後真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S, 矽石, 10%甲醇/二氯甲烷(含0.1%氫氧化銨)), 產生不純之(5-氨基-吡啶-2-基)-乙腈。進行Biotage層析法再純化(FLASH 40M, 矽石, 99/1乙酸乙酯/甲醇), 產生純化之(5-氨基-吡啶-2-基)-乙腈(281.4毫克, 60.8%)之橙色固體: mp 132-134℃; EI-HRMS m/e計算值 $C_6H_6N_4(M^+)$ 134.0592, 實測值 34.0593。

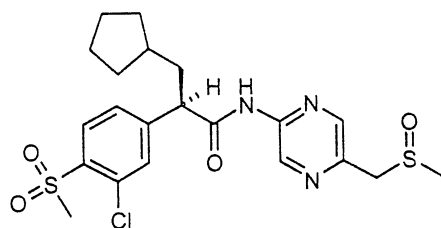
取含2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例33製備, 663.1毫克, 2.004毫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液經N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理, 然後冷卻至0℃。反應混合物經草醯氯(357微升, 4.009毫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌, 然後回升至25℃, 同時攪拌1.5小時。此時, 反應混合物真空濃縮。取黃色漿狀物溶於二氯甲烷(10毫升)中, 然後冷卻至0℃下。在此溶液中添加含(5-氨基-吡啶-2-基)-乙腈(268.9毫克, 2.004毫耳)與吡啶(324微升, 4.009毫耳)之二氯甲烷(10毫升)混合物。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘, 然後回升至25℃, 同時攪拌16小時。反應混合物經二氯甲烷(100毫升)與水(50毫升)稀釋。有機層經1N鹽酸水溶液(50毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌, 經硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 10%乙酸乙酯/二氯甲

烷)，產生2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-氰基甲基-吡啶-2-基)-3-環戊基-丙醯胺(523.4毫克，58%)之白色泡沫狀物：
mp 79-82°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值
 $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S(M+H)^+$ 447.1252，實測值447.1255。

取含2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-氰基甲基-吡啶-2-基)-3-環戊基-丙醯胺(300.0毫克，0.671毫莫耳)之甲醇(671微升)溶液冷卻至0°C，然後以氫氧化鈉(26.8毫克，0.671毫莫耳)處理後，以第三丁腈(92.3毫克，0.805毫莫耳)處理。反應於0°C下攪拌30分鐘，然後回升至25°C，同時攪拌16小時。此時，反應經1N鹽酸水溶液酸化至pH約7，以乙酸乙酯(100毫升)稀釋。有機層經飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，50%乙酸乙酯/己烷)，產生2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基亞胺基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺之黃色油狀物。此物質再經高效液相層析法純化(Metachem二元醇管柱，10 μ m，10-50%乙酸乙酯/己烷)，產生2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基亞胺基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺之白色冷凍乾燥粉末(35.5毫克，11%)：mp 130-133°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值 $C_{21}H_{22}ClN_5O_4S(M+H)^+$ 476.1154，實測值476.1158。

實例38

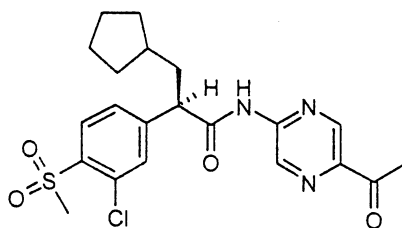
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫酸基甲基-吡嘐-2-基)-丙醯胺(依實例 36 製備，514.3 毫克，1.099 毫莫耳)之甲酸(11 毫升)溶液經 30% 過氧化氫水溶液(113 微升，1.106 毫莫耳)處理。反應於 25℃ 下攪拌 4 天。反應分溶於乙酸乙酯(250 毫升)與水(250 毫升)之間。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL)與飽和氯化鈉水溶液(150 毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40S，矽石，5% 甲醇/二氯甲烷)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基甲基-吡嘐-2-基)-丙醯胺(269.9 毫克，51%)之淺黃色泡沫狀物：mp 102-106℃ (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₁H₂₆ClN₃O₄S₂(M+H)⁺ 484.1126，實測值 484.1134。

實例 39

N-(5-乙醯基-吡嘐-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺



取含N-(5-乙醯基-吡咩-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(依實例28製備, 2.00克, 9.038毫莫耳)之原甲酸三甲酯(13.5毫升)與甲醇(36毫升)懸浮液經對甲苯磺酸單水合物(174.5毫克, 0.904毫莫耳)處理。所得反應混合物回流加熱2.5小時後, 真空濃縮。殘質經乙酸乙酯(200毫升)稀釋。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)與飽和氯化鈉水溶液(100毫升)洗滌, 經硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 20%乙酸乙酯/己烷), 產生N-[5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺之白色固體(1.74克, 72%); mp 108-109°C; EI-HRMS m/e計算值C₁₃H₂₁N₃O₃(M⁺)267.1583, 實測值267.1486。

取含N-[5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(1.73克, 6.470毫莫耳)之乙醇(13毫升)溶液經2N氫氧化鈉水溶液(11毫升, 22毫莫耳)處理。反應於25°C下攪拌63小時, 然後於65°C下加熱1.5小時, 然後以乙酸乙酯(200毫升)稀釋, 以飽和氯化鈉水溶液(75毫升)洗滌。水層再經乙酸乙酯(100毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M, 矽石, 4% 甲醇/二氯甲烷), 產生不純之5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基胺之黃色固體。此物質再進行Biotage層析法純化(FLASH 40L, 矽石, 70%乙酸乙酯/己烷), 產生仍舊不純之5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基胺之淺黃色固體(880.4毫克, 74%, 未再純化及鑑定即用於下一個步驟)。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實

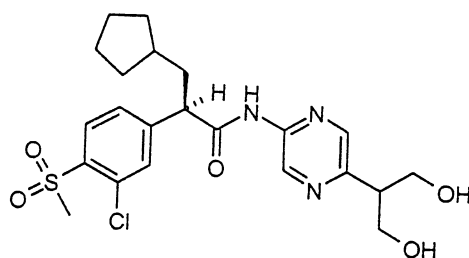
例1製備，1.59克，4.805毫莫耳)之二氯甲烷(24毫升)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)溶液冷卻至0℃。反應混合物經草醯氯(855微升，9.609毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後回升至25℃，同時攪拌2小時。溶液真空濃縮。取黃色漿狀物溶於二氯甲烷(24毫升)中，然後冷卻至0℃。在此溶液中添加含5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基胺(880.4毫克，4.805毫莫耳)與吡啶(466微升，5.766毫莫耳)之二氯甲烷(24毫升)溶液。反應混合物於0℃下攪拌1小時。經飽和氯化鈉水溶液(50毫升)中止反應，分層。水層再經二氯甲烷(50毫升)回萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(75毫升)、硫酸銅(II)水溶液(2 x 50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(75毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，30%乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(1.25克，52%)之白色泡沫狀物：mp 85-88℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₃₀ClN₃O₅S(M+Na)⁺ 518.1487，實測值518.1488。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1,1-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(1.22克，2.459毫莫耳)之丙酮(28毫升)與水(3毫升)溶液經對甲苯磺酸單水合物(142.5毫克，0.738毫莫耳)處理。反應混合物加熱60℃30分鐘，然後以乙酸乙酯(100毫升)稀釋。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)、水(100毫升)與飽和氯化鈉水溶液(100毫升)洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage

層析法(FLASH 40M, 矽石, 25%乙酸乙酯/己烷), 產生N-(5-乙醯基-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺之白色泡沫狀物(1.07克, 96%): mp77-80°C (泡沫狀物至膠狀物); (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₁H₂₄ClN₃O₄S (M+Na)⁺ 450.1249, 實測值450.1253。

實例 40

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含2-溴-5-硝基吡啶(3.0克, 14.7毫莫耳)之四氫呋喃(24.5毫升)溶液經丙二酸二乙酯(3.35毫升, 22.0毫莫耳)與碳酸鉀(5.08g, 36.7毫莫耳)處理。混合物於90-95°C下攪拌一夜。此時, 反應冷卻至25°C, 然後倒至1N鹽酸水溶液(60毫升)上。此溶液經飽和氯化鈉水溶液(50毫升)稀釋, 然後以乙酸乙酯(3 x 75毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M, 矽石25%乙酸乙酯/己烷), 產生2-(5-硝基-吡啶-2-基)-丙二酸二乙酯(3.28克, 78%)之淺黃色油狀物: EI-HRMS m/e計算值 C₁₁H₁₃N₃O₆(M⁺)283.0804, 實測值283.0801。

取含2-(5-硝基-吡啶-2-基)-丙二酸二乙酯(425毫克, 1.5毫莫耳)之乙醇(10毫升)溶液於25℃下經甲酸銨(510毫克, 8.1毫莫耳)與10% 鈦/活性碳(51毫克)處理。混合物加熱至95-100℃下4小時, 然後於25℃下攪拌一夜。此時, 經寅式鹽填料過濾排除觸媒(乙醇洗滌)。濾液真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M, 矽石, 50%乙酸乙酯/己烷), 產生2-(5-胺基-吡啶-2-基)-丙二酸二乙酯(131.5毫克, 37%)之淺黃褐色固體: EI-HRMS m/e計算值 $C_{11}H_{15}N_3O_4(M^+)$ 253.1063, 實測值253.1065。

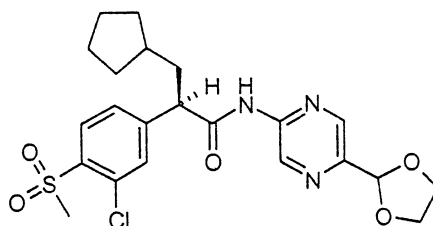
取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 170毫克, 0.51毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液冷卻至0℃, 經2.0M草醯氯之二氯甲烷溶液(385微升, 0.77毫莫耳)與觸媒量N,N-二甲基甲醯胺處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘, 於25℃下2小時。溶液真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(10毫升)中, 冷卻至0℃, 然後以2-(5-胺基-吡啶-2-基)-丙二酸二乙酯(130毫克, 0.51毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(120微升, 1.03毫莫耳)之四氫呋喃(10毫升)溶液處理。反應混合物於0℃下攪拌15分鐘, 於25℃下攪拌16小時。反應真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M, 矽石, 50%乙酸乙酯/己烷), 產生2(R)-{5-[2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-基}-丙二酸二乙酯(76.9毫克, 26%)之淺黃色油狀物。此物質再溶於二氯甲烷中, 經1N鹽酸水溶液(25毫升)洗滌純化。有機層經硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮, 產生2(R)-{5-[2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯

基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡咩-2-基}-丙二酸二乙酯(51.3毫克, 18%)之淺黃色油狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₆H₃₂C1N₃O₇S(M+H)⁺ 566.1722, 實測值566.1726。

取含2(R)-{5-[2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡咩-2-基}-丙二酸二乙酯(189毫克, 0.33毫莫耳)之四氫呋喃(5.0毫升)溶液冷卻至0℃, 以2.0M二異丁基氫化鋁之己烷溶液(1.84毫升, 1.84毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌1.25小時, 然後於25℃下攪拌2小時。此時, 反應再冷卻至0℃, 再以2.0M二異丁基氫化鋁之己烷溶液(0.92毫升, 0.92毫莫耳)處理。反應於0℃下攪拌15分鐘, 然後於25℃下攪拌1小時。此時, 反應混合物倒至冰、水與乙酸乙酯之混合物上。水層經乙酸乙酯與乙醚萃取。合併之有機層經1N檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉冷水溶液、飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鎂與硫酸鈉脫水, 以活性碳處理, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M, 矽石, 90%乙酸乙酯/乙腈), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(17.9毫克, 11%)之淺黃色泡沫狀物: mp 110-120℃; (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₂H₂₈N₃O₅(M+H)⁺ 482.1511, 實測值482.1512。

實例41

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡咩-2-基)-丙醯胺



取含 5-甲基吡啉-2-羧酸(5.0 克，36.2 毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(15 毫升，113 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(15 毫升)溶液於氫蒙氣下，於 90℃ 之油浴中攪拌加熱 60 分鐘。提高油浴溫度至 120℃，繼續加熱及攪拌 120 分鐘。反應混合物冷卻至 25℃，真空濃縮至體積約 10 毫升。取油狀殘質分溶於水(50 毫升)與乙酸乙酯(50 毫升)之間。水相再經乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取，各有機萃液經一份飽和氯化鈉水溶液(25 毫升)洗滌。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮成深色油狀物。殘質經含乙醚/己烷之混合物(50 毫升，3：2)洗滌，產生橙色固體。過濾收集固體，以含乙醚/己烷之混合物(25 毫升，1：1)洗滌，產生 5-(2-二甲基胺基-乙烯基)-吡啉-2-羧酸甲酯(4.94 克，66 %)之鮮橙色固體。

取含 5-(2-二甲基胺基-乙烯基)-吡啉-2-羧酸甲酯(415 毫克，2.0 毫莫耳)之四氫呋喃與水(10 毫升，1：1)溶液經過碘酸鈉粉末(1.3 克，6.07 毫莫耳)處理。混合物於 25℃ 下攪拌 30 分鐘，此時，薄層層析法顯示已完全轉化成極性低於起始物之產物。反應混合物真空濃縮至幾近乾燥，殘質分溶於乙酸乙酯(50 毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(25 毫升)之間。水相以乙酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。各有機萃液經飽和

氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生醛粗產物5-甲醯基-吡咩-2-羧酸甲酯(180毫克)之橙色油狀物，未再純化或鑑定即用於下一個步驟。

取含5-甲醯基-吡咩-2-羧酸甲酯(325毫克，1.56毫莫耳)、乙二醇(100微升，1.79毫莫耳)與對甲苯磺酸單水合物(30毫克，0.157毫莫耳)之苯(10毫升)混合物使用狄恩-史塔克冷凝器(Dean-Stark condenser)回流加熱17小時。混合物冷卻，以苯(25毫升)稀釋。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)與飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌。各水相再經少量苯回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡咩-2-羧酸甲酯之橙紅色油狀物(250毫克)。

取含5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡咩-2-羧酸甲酯(250毫克，1.19毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)溶液經氫氧化鉀(150毫克，2.27毫莫耳)處理，然後以甲醇(2毫升)與水(1毫升)處理。混合物於25℃下攪拌30分鐘，然後真空濃縮至乾。殘質自20毫升苯中真空濃縮至乾，產生鉀鹽(約280毫克，1.19毫莫耳)之褐色固體。該鹽懸浮於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中，同時以二苯基磷醯基疊氮化物(0.35毫升，1.62毫莫耳)處理。混合物於25℃下攪拌18小時。溶液真空濃縮，殘質分溶於乙酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)之間。水相經乙酸乙酯(2 x 25毫升)萃取。各有機萃液經少量飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生醯

基疊氮(約 240 mg)之橙色油狀物。該鹽基疊氮經苯甲基醇(185微升, 1.78毫莫耳)處理, 混合物於85°C下攪拌加熱30分鐘。反應混合物冷卻, 與乙醚(10毫升)攪拌。所得之固體過濾, 產生胺甲酸酯(153毫克, 43 %)之淺褐色固體: mp 95-99°C。濾液真空濃縮至乾, 殘質經急驟層析純化(默克矽膠60, 230-400篩目, 以不同濃度之乙酸乙酯/己烷溶離), 再產生胺甲酸酯(60毫克, 16 %)。

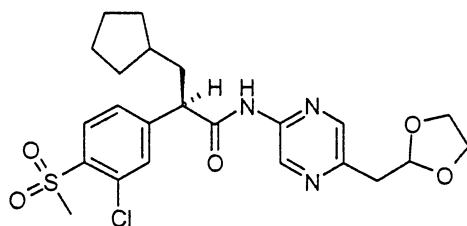
取含胺甲酸酯(200毫克, 0.66毫莫耳)之甲醇(5毫升)溶液經10%鈹/活性碳(40毫克)處理。反應混合物於氫蒙氣下, 於25°C與常壓下氫化60分鐘, 此時, 薄層層析法(1/1乙酸乙酯/己烷)顯示反應已完全轉化成極性產物。混合物經寅式鹽填料過濾, 濾液真空濃縮, 產生所需胺基吡咩衍生物(110毫克, 100%)之灰白色固體。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺鹽基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 200毫克, 0.604毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)與N,N-二甲基甲磺胺(2滴)溶液冷卻至5°C, 然後經草鹽氮(105微升, 1.2毫莫耳)處理。溶液於5°C下攪拌5分鐘, 離開冷卻槽, 繼續攪拌10分鐘。此時, 反應混合物真空濃縮, 殘質溶於苯(10毫升)中, 再度真空濃縮溶劑。所得之鹽基氮溶於二氯甲烷(5毫升)中, 冷卻至5°C下, 然後以5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡咩-2-基胺(105微升, 0.628毫莫耳)、吡啶(100微升, 1.23毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液處理。5分鐘後, 離開冷卻槽, 繼續攪拌18小時。反應混合物經二氯甲烷(50毫升)稀釋, 溶液經飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)、0.5M鹽酸水

溶液(25毫升)與飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌。各水相經少量二氯甲烷萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生黃色油狀物。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，不同濃度之乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶-2-基)-丙醯胺(148毫克，51%)之無色泡沫狀物：
(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₂H₂₆ClN₃O₅S(M+H)⁺480.1355，實測值480.1357。

實例42

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含5-(2-二甲基胺基乙烯基)-吡啶-2-羧酸甲酯(依實例41製備，600毫克，2.9毫莫耳)之苯(5毫升)溶液經1M鹽酸水溶液(5毫升)與水(5毫升)之溶液處理，然後於50℃下激烈攪拌60分鐘。冷卻混合物後，以氯化鈉(2克)處理。混合物經苯(3 x 25毫升)萃取。各萃液經飽和氯化鈉水溶液(2 x 20毫升)洗滌。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生5-(2-氧代-乙基)-吡啶-2-羧酸甲酯(295毫克，56%)之黃色結晶。

取含5-(2-氧代-乙基)-吡咩-2-羧酸甲酯(295毫克, 1.42毫莫耳)與乙二醇(100微升, 1.79毫莫耳)之苯(10毫升)溶液經對甲苯磺酸單水合物(27毫克, 0.142毫莫耳)處理。混合物使用狄恩-史塔克冷凝器(Dean-Stark condenser)回流加熱20小時。混合物冷卻, 以苯(15毫升)稀釋, 然後以飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)洗滌後, 以飽和氯化鈉水溶液(10毫升)洗滌。各水相經少量苯萃取。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮, 產生5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡咩-2-羧酸甲酯之橙色油狀物(273毫克, 86%)。

取含5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡咩-2-羧酸甲酯(273毫克, 1.22毫莫耳)之甲醇(1.5毫升)與四氫呋喃(1.5毫升)溶液經氫氧化鉀(150毫克, 2.3毫莫耳)處理。滴加水(0.2毫升)至反應混合物中, 直到氫氧化鉀溶解為止。90分鐘後, 薄層層析法顯示起始物已完全轉化成極性產物。反應真空濃縮。殘質懸浮甲苯(10毫升)中, 進一步真空濃縮至乾, 產生鉀鹽之黃褐色固體(300毫克, 100%)。該鹽類未再純化或鑑定即用於下一個步驟。此鹽(300毫克, 1.2毫莫耳)與二苯基磷醯基疊氮化物(0.4毫升, 1.85毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)中合併, 反應混合物於25°C下攪拌18小時。溶液真空濃縮, 殘質分溶於乙酸乙酯(25毫升)與水(25毫升)之間。水相再經乙酸乙酯(25毫升)回萃取, 各有機萃液經少量飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮, 產生醯基疊氮之淺黃色油狀物(263毫克)。此油狀物經苯甲基醇(160微升, 1.55毫莫耳), 於85°C下攪

拌加熱35分鐘。殘質與乙醚(10毫升)攪拌，過濾產生胺甲酸酯之灰白色固體(138毫克，收率36%)。濾液經急驟層析純化(默克矽膠60，230-400篩目，乙酸乙酯/己烷梯度混合物)，再產生5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡啶-2-基-胺甲酸苯甲酯(21毫克，5.5%)。

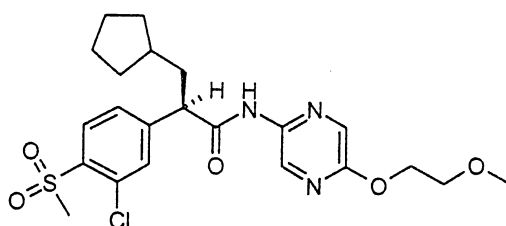
取含5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡啶-2-基-胺甲酸苯甲酯(240毫克，0.49毫莫耳)之甲醇(5毫升)溶液經10%鈹/活性碳(40毫克)處理。反應混合物於氫蒙氣下與25℃與常壓下氫化60分鐘，此時，薄層層析法(乙酸乙酯)顯示已完全轉化成極性產物。反應經寅式鹽填料過濾，濾液真空濃縮，產生5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡啶-2-基胺(140毫克，100%)之油狀物，會結晶。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，160毫克，0.48毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)溶液冷卻至5℃下，然後以草醯氯(90微升，1.03毫莫耳)處理。5分鐘後，離開冷卻槽，繼續攪拌15分鐘。混合物真空濃縮至乾，殘質再自苯(15毫升)中真空濃縮乾。所得醯基氯溶於二氯甲烷(10毫升)中，冷卻至5℃，然後以5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基吡啶-2-基-胺(0.49毫莫耳)、吡啶(100微升，1.23毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液處理。混合物於5℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下18小時。混合物經二氯甲烷(25毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)、0.5M鹽酸水溶液(20毫升)與飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗滌。各水相再經少量乙酸乙酯回萃取。合併之有機

萃液經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠 60(230-400 篩目)，乙酸乙酯/己烷梯度溶離)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺(112 毫克，47%)之無色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S(M+H)^+$ 494.1511，實測值 494.1517。

實例 43

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-5-(2-甲氧基乙氧基基-吡啶-2-基)-丙醯胺



取含 5-氯吡啶-2-羧酸甲酯(2.0 克，11.63 毫莫耳)之 2-甲氧基乙醇(20 毫升)溶液經碳酸鉀固體(4.8 克，34.8 毫莫耳)處理。混合物於 95°C 下加熱，於此溫度下攪拌 4.5 小時。混合物溶於水(20 毫升)中，以乙醚萃取。水層經 1N 鹽酸水溶液中和，以乙酸乙酯萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生 5-甲氧基乙氧基吡啶-2-羧酸之淺黃色固體粉末：(1.89 克，82.2%)。

取含 5-甲氧基乙氧基吡啶-2-羧酸(1.0 克，5.05 毫莫耳)之第三丁醇(20 毫升)溶液經二苯基磷醯基疊氮化物(1.14 毫升，5.30 毫莫耳)與三乙胺(1.40 毫升，10.10 毫莫耳)處理。

混合物回流加熱4小時。真空濃縮溶劑，殘質經乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，3/1己烷/乙酸乙酯)，產生2-N-第三丁氧羰基胺基-5-甲氧基乙氧基吡啶(259.4毫克，19.1%)之白色固體。

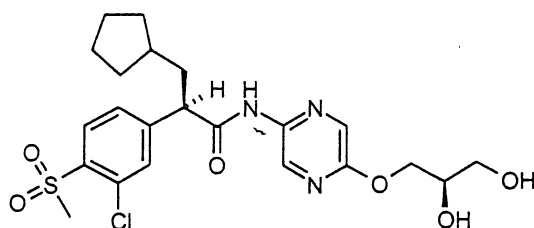
取含2-N-第三丁氧羰基胺基-5-甲氧基乙氧基吡啶(254毫克，0.944毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)溶液經三氟乙酸(1毫升)處理。混合物於25℃下攪拌5小時。混合物真空濃縮至乾，然後真空乾燥。紅色油狀殘質經乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生2-胺基-5-甲氧基乙氧基吡啶(148毫克，87.6%)之油狀殘質。

取含2(R)-(3-氯-4-甲基磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，288.9毫克，0.8757毫莫耳)之二氯甲烷(6毫升)溶液經草醯氯(153微升，1.7514毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)溶液處理。混合物於25℃下攪拌2小時，此時，真空濃縮溶劑，殘質真空乾燥一夜。殘質溶於苯中，真空濃縮溶劑，殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(4毫升)中，冷卻至0℃，然後以含2-胺基-5-甲氧基乙氧基吡啶(148毫克，0.8757毫莫耳)與吡啶(180微升)之二氯甲烷(5毫升)溶液處理。離開冰浴，溶液於25℃下攪拌一夜。再真空濃縮溶劑，經急驟層析(1.5/1己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-5-(2-甲氧基乙氧基-吡啶-2-基)-丙

醯胺(363毫克, 86.2%)之絮狀固體: (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₂H₂₈ClN₃O₅S(M+H)⁺ 482.1511, 實測值482.1518。

實例 44

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-2(R),3-二羥基-丙氧基]-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含5-氯吡啶-2-羧酸甲酯(1.7克, 10毫莫耳)與烯丙基醇(10毫升, 147毫莫耳)之混合物攪拌加熱至95°C, 然後以氫氧化鉀粉末(1.3克, 23毫莫耳)處理。在10分鐘內出現濃稠糊狀物。繼續加熱2小時。反應混合物真空濃縮至乾, 殘質再自甲苯(2 x 50毫升)中真空濃縮至乾。單離出5-烯丙基氧-吡啶-2-羧酸鉀鹽(2.2克), 未再純化及鑑定即用於下一個步驟。

取5-烯丙基氧-吡啶-2-羧酸鉀鹽(2.2克, 10毫莫耳)與二苯基磷醯基疊氮化物(2.8毫升, 12.99毫莫耳)於N,N-二甲基甲醯胺(75毫升)中合併, 懸浮液於25°C下攪拌18小時。反應混合物於攪拌時轉呈澄清, 經真空濃縮, 殘質經乙酸乙酯(50毫升)與水(35毫升)稀釋。水相再經乙酸乙酯(2 x 50毫升)回萃取。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。殘質懸浮於第三丁醇(25毫升)中, 混合物回流加熱至不再有

氣體出現為止。然後真空濃縮溶劑，經急驟層析(默克矽膠 60，230-400 篩目，以乙酸乙酯/己烷混合物溶離)，產生 5-烯丙基氧-吡啶-2-基-胺甲酸第三丁酯(480 毫克，19%)。

取含 5-烯丙基氧-吡啶-2-基-胺甲酸第三丁酯(400 毫克，1.59 毫莫耳)之二氯甲烷(2 毫升)經 25% 三氟乙酸之二氯甲烷溶液(5 毫升)處理。混合物於 25°C 下攪拌 90 分鐘，攪拌倒至飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)中，然後添加氯化鈉(3 克)。所得混合物經二氯甲烷(3 x 25 毫升)萃取，各有機萃液經少量飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機萃液經碳酸鉀脫水，過濾與真空濃縮，產生 5-烯丙基氧-吡啶-2-基胺(240 毫克，100%)之淺黃色結晶。

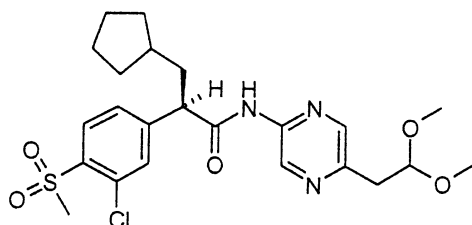
取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備，510 毫克，1.54 毫莫耳)之二氯甲烷(15 毫升)與 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)溶液冷卻至 5°C，然後經草醯氯(0.27 毫升，3.09 毫莫耳)處理。攪拌 5 分鐘後，離開冷卻槽，續於 25°C 下攪拌 10 分鐘。真空濃縮溶劑，殘質溶於苯(25 毫升)中，再度真空濃縮溶劑。所得之醯基氯溶於二氯甲烷中(10 毫升)，冷卻至 5°C，然後以含 5-烯丙基氧-吡啶-2-基胺(238 毫克，1.57 毫莫耳)與吡啶(0.32 毫升，3.96 毫莫耳)之二氯甲烷(15 毫升)溶液處理。混合物再於 25°C 下攪拌 16 小時。反應混合物再二氯甲烷(25 毫升)稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液(25 毫升)、0.5M 鹽酸水溶液(25 毫升)與飽和氯化鈉水溶液(25 毫升)洗滌。各水層再經另一份二氯甲烷(25 毫升)回萃取。合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層

析(默克矽膠60, 230-400篩目, 以逐漸提高濃度之乙酸乙酯/己烷溶離), 產生N-(5-烯丙基氧-吡咩-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺之白色泡沫狀物(574毫克, 80%)。

取含氰鐵酸鉀(430毫克, 1.3毫莫耳)、碳酸鉀(180毫克, 1.3毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(8毫克, 0.010毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(10毫升, 1:1)處理, 反應混合物於25°C下攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0°C, 然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(20微升, 0.004毫莫耳)處理後, 以含N-(5-烯丙基氧-吡咩-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(210毫克, 0.452毫莫耳)之水/第三丁醇(3毫升, 1:1)混合物處理。攪拌此不均相混合物5分鐘, 離開冷卻槽, 續攪拌2小時。混合物與乙酸乙酯(20毫升)與偏亞硫酸氫鈉(150毫克, 0.79毫莫耳)攪拌處理, 繼續攪拌30分鐘。反應混合物由黃色轉呈無色, 出現明顯水相。分相, 水相加水(25毫升)稀釋, 以乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。萃液經飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗滌。合併之有機相經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 以逐漸提高濃度之乙酸乙酯/己烷溶離), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-2(R),3-二羥基-丙氧基]-吡咩-2-基]-丙醯胺(110毫克, 49%)之白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₂H₂₈ClN₃O₆S(M+H)⁺ 498.1460, 實測值498.1462。亦得到微量不純物(75毫克, 33%)。

實例 45

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含 5-(2-氧代-乙基)-吡啶-2-羧酸甲酯(依實例 42 製備，330 毫克，1.83 毫莫耳)、對甲苯磺酸單水合物(35 毫克，0.184 毫莫耳)、原甲酸三甲酯(3 毫升，137 毫莫耳)與甲醇(10 毫升)之混合物回流加熱 90 分鐘。混合物真空濃縮至乾，殘質再自甲苯(10 毫升)中真空濃縮。所得殘質與二氯甲烷(25 毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)振盪。水相經二氯甲烷(10 毫升)回萃取。各萃液經飽和氯化鈉水溶液(5 毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮，產生 5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡啶-2-羧酸甲酯(325 毫克，78 %)之黃色油狀物。

取含 5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡啶-2-羧酸甲酯(320 毫克，1.4 毫莫耳)之甲醇/四氫呋喃/水混合物(5 毫升，3 : 3 : 1)之混合物經氫氧化鉀(160 毫克，2.4 毫莫耳)處理。60 分鐘後，真空濃縮溶劑，殘質再自甲苯(2 x 20 毫升)中濃縮至乾，產生鹽(380 毫克)之褐色固體，未再純化或鑑定即用於下一個步驟。

取含 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)、二苯基磷醯基疊氮化

物(0.45毫升, 2.08毫莫耳)與5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-羧酸鉀鹽(380毫克, 1.4毫莫耳)之混合物於25°C下攪拌18小時。反應混合物真空濃縮至乾, 殘質分溶於乙酸乙酯(50毫升)與水(25毫升)之間。有機層經水(25毫升)洗滌, 各水相再經另一份乙酸乙酯(25毫升)回萃取。合併之有機萃液經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮, 產生醃基疊氮化物之橙色油狀物(209毫克)。該醃基疊氮經苯甲基醇(160微升, 1.54毫莫耳)處理, 於90°C下加熱45分鐘。反應混合物靜置於真空幫浦(25°C, 1 mmHg)下17小時。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 以乙酸乙酯/己烷梯度混合物溶離), 產生5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基-胺甲酸苯甲基酯(132毫克, 42%)之白色固體。

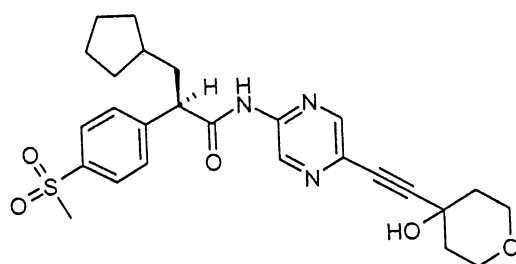
取含5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基-胺甲酸苯甲基酯(130毫克, 0.4096毫莫耳)之甲醇(5毫升)溶液經10%鈹/活性碳(30毫克)處理。反應混合物於氫蒙氣下, 於25°C與常壓下氫化60分鐘。混合物經寅式鹽填料過濾, 濾液真空濃縮, 產生5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基胺(75毫克, 100%)之淺黃色油狀物。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醃基-苯基)-丙酸(依實例1製備, 136毫克, 0.41毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)與N,N-二甲基甲醃胺(2滴)溶液冷卻至5°C, 然後經草醃氯(75微升, 0.86毫莫耳)處理。混合物於5°C下攪拌5分鐘, 離開冷卻槽, 混合物再攪拌10分鐘。真空濃縮溶劑。殘質溶於苯(10毫升)中, 再度真空濃縮溶劑。所得之醃基氯溶於二氯甲烷(5毫升)

中，冷卻至0℃，然後經含5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基胺(75毫克，0.41毫莫耳)與吡啶(85微升，1.05毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液處理。反應混合物於0℃下攪拌5分鐘，離開冷卻槽，繼續攪拌18小時。混合物經二氯甲烷(25毫升)稀釋，溶液依序經飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)、0.5M鹽酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌。各水相再經少量二氯甲烷萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，以1/3至1/1乙酸乙酯/己烷溶離)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(120毫克，59%)：(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 496.1668，實測值496.1672。

實例46

3-環戊基-N-5-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)吡咩-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺



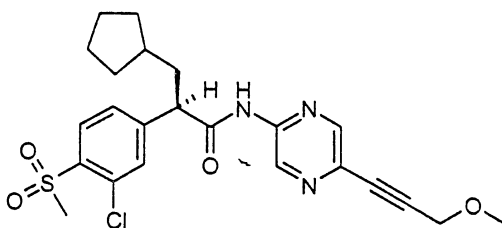
取含四氫吡喃酮(1.25克，12.5毫莫耳)之四氫呋喃(10毫升)溶液冷卻至0℃，然後經0.5M乙烯鎂化溴之四氫呋喃(40毫升，20毫莫耳)處理。混合物於0℃下攪拌2小時，於25℃下4小時。所得之混合物冷卻至0℃，然後以甲醇(10毫升)稀釋。真空濃縮溶劑，殘質經飽和氯化銨水溶液與乙酸乙酯

萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。殘質真空乾燥，產生固體4-乙炔基-四氫-吡喃-4-醇(1.2克，95.2%)。

取含2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-5-溴-吡啶-2-基-丙醯胺(依實例3製備，452毫克，1.0毫莫耳)之甲苯(8毫升)懸浮液經N,N-二異丙基乙胺(2毫升)、4-乙炔基-四氫-吡喃-4-醇(252毫克，2.0毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈦(II)鈦(40毫克)、與碘化亞銅(I)(20毫克)處理。混合物於25℃下攪拌一夜，得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液，油狀沉澱先經甲苯(8毫升)潤洗，然後以己烷/乙酸乙酯(2 x 8毫升，4:1)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中，以二氯甲烷與0.2N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(乙酸乙酯)，產生3-環戊基-N-5-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺(390毫克，78.5%)之絮狀固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{26}H_{31}N_3O_5S(M+H)^+$ 498.2057，實測值498.2063。

實例47

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



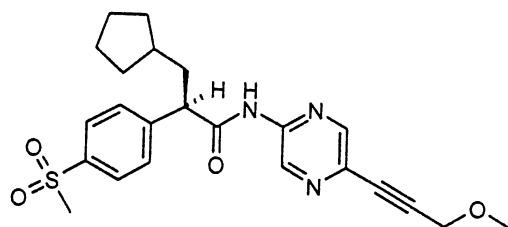
於氮蒙氣與0℃下，取含三苯基膦(8.57克，32.6毫莫耳)之無水二氯甲烷(110毫升)攪拌溶液經N-溴琥珀醯亞胺(5.80克，32.6毫莫耳)處理。15分鐘後，添加2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(9.00克，27.2毫莫耳)至反應中。使混合物回升至25℃。於25℃下攪拌10分鐘後，反應經2-胺基-5-溴吡啶(7.92克，45.6毫莫耳)處理後，經吡啶(8.79毫升，108.8毫莫耳)處理。使混合物於25℃下攪拌1.5小時。此時，反應經二氯甲烷稀釋，然後以1N鹽酸水溶液(200毫升)洗滌後，以10%碳酸鉀水溶液(100毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，70-230篩目，30%乙酸乙酯/己烷)，產生N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(10.02克，76%)之白色泡沫狀物：mp 77-82℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₁₉H₂₁BrC₁N₃O₃S(M+H)⁺ 486.0249，實測值486.0255。

取含N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(486毫克，1.0毫莫耳)之甲苯(8毫升)懸浮液經N,N-二異丙基乙胺(2毫升)、3-甲氧基丙炔(350毫克，10.0毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈹(II)鈹(40毫克)與碘化亞銅(I)(20毫克)處理。混合物於25℃下攪拌一夜，得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液，油狀沉澱經甲苯(5毫升)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中，以二氯甲烷與0.2N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(1/3至1/2乙酸乙酯/己

烷)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺(330毫克，69.5%)之絮狀固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{23}H_{26}ClN_3O_4S(M+H)^+$ 476.1406，實測值 476.1405。

實例 48

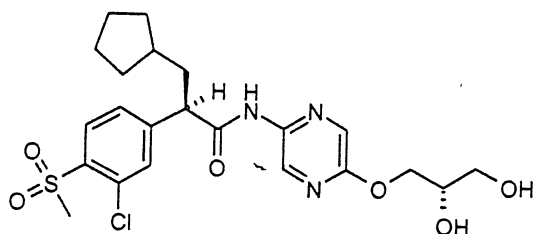
3-環戊基-2(R)-(4-甲磺酰基-苯基)-N-[5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



取含 2(R)-(4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-5-溴-吡啶-2-基-丙酰胺(依實例3製備，452毫克，1.0毫莫耳)之甲苯(8毫升)懸浮液經 N,N-二異丙基乙胺(2毫升)、3-甲氧基丙炔(700毫克，10.0毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鉍(II)鉍(40毫克)與碘化亞銅(I)(20毫克)處理。混合物於 25°C 下攪拌一夜，得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液，油狀沉澱先經甲苯(8毫升)潤洗，然後以己烷/乙酸乙酯(2 x 8毫升，8:1)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中，以二氯甲烷與 0.2N 鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(1/2 乙酸乙酯/己烷)，產生 3-環戊基-2(R)-(4-甲磺酰基-苯基)-N-[5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺(217毫克，49.2%)之絮狀固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{23}H_{27}N_3O_4S(M+H)^+$ 442.1795，實測值 42.1800。

實例 49

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

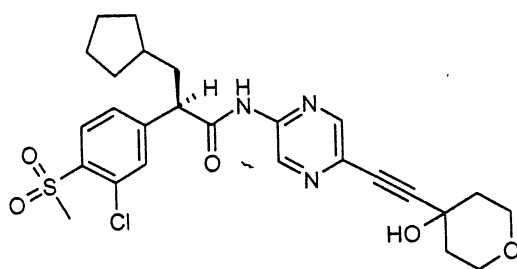


取含氟鐵酸鉀(430毫克，1.3毫莫耳)、碳酸鉀(180毫克，1.3毫莫耳)、與(DHQD)₂PHAL(8毫克，0.010毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(10毫升，1：1)處理，反應混合物於25℃下攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0℃，然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(20微升，0.004毫莫耳)處理後，以含N-(5-烯丙基氧-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例44製備，210毫克，0.452毫莫耳)之水/第三丁醇(3毫升，1：1)混合物處理。攪拌此不均相混合物5分鐘，離開冷卻槽，續攪拌2小時。混合物與乙酸乙酯(20毫升)與偏亞硫酸氫鈉(150毫克，0.79毫莫耳)攪拌處理，繼續攪拌30分鐘。反應混合物由黃色轉呈無色，出現明顯水相。分相，水相加水(25毫升)稀釋，以乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。萃液經飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗滌。合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，以逐漸提高濃度之乙酸乙酯/己烷溶離)，產生不純之2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基

-N-[5-2(S),3-二羥基-丙氧基]-吡啶-2-基]-丙醯胺(80毫克)之白色泡沫狀物。於相同條件下再純化，產生純化之2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-2(S),3-二羥基-丙氧基]-吡啶-2-基]-丙醯胺(40毫克，18.6%)之無色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{22}H_{28}ClN_3O_6S(M+H)^+$ 498.1460，實測值498.1468。

實例 50

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

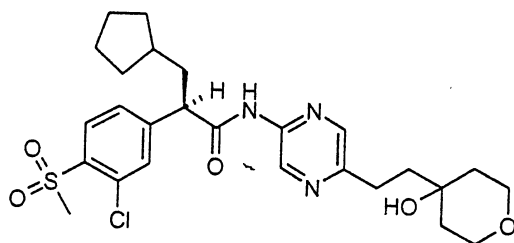


取含N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例47製備，486毫克，1.0毫莫耳)之甲苯(8毫升)懸浮液經N,N-二異丙基乙胺(2毫升)、4-乙炔基-四氫吡喃-4-醇(依實例46製備，252毫克，2.0毫莫耳)、碘化亞銅(I)(20毫克)與二氯雙(三苯基膦)鈀(II)鈀(40毫克)處理。混合物於25°C下攪拌一夜，得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液，油狀沉澱先經甲苯(5毫升)潤洗，然後以己烷(5毫升)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中，以二氯甲烷與0.2N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(2/1乙酸乙酯/己

烷)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺 (474 毫克，89.3%) 之絮狀固體：(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₃H₃₀ClN₃O₄S(M+H)⁺ 532.1668，實測值 532.1675。

實例 51

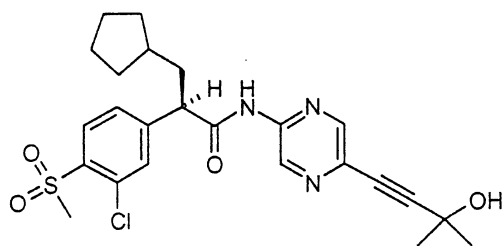
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺 (依實例 50 製備，200 毫克，0.376 毫莫耳) 之甲醇 (30 毫升) 溶液經 10% 鈹 / 活性碳 (39 毫克) 處理。反應混合物置於帕爾 (Parr) 振盪器上，於 50 psi 之氫蒙氣下 4 小時。混合物過濾，真空濃縮溶劑。經急驟層析 (乙酸乙酯)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺 (169 毫克，84%) 之絮狀固體：(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₆H₃₄ClN₃O₅S(M+H)⁺ 536.1981，實測值 536.1988。

實例 52

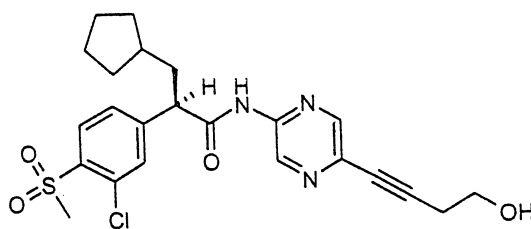
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺(依實例 47 製備, 486 毫克, 1.0 毫莫耳)之甲苯(8 毫升)懸浮液經 N,N-二異丙基乙胺(2 毫升)、3-羥基-3-甲基丁炔(168 毫克, 2.0 毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)鈀(40 毫克)與碘化亞銅(I)(20 毫克)處理。混合物於 25°C 下攪拌一夜, 得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液, 油狀沉澱先經甲苯(5 毫升)潤洗, 然後以己烷(5 毫升)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中, 以二氯甲烷與 0.2N 鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(1/1 乙酸乙酯/己烷), 產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺(412 毫克, 84%)之絮狀固體: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₄H₂₈ClN₃O₄S(M+H)⁺ 490.1562, 實測值 490.1553。

實例 53

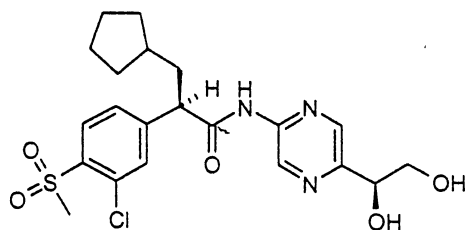
2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺(依實例47製備, 729毫克, 1.5毫莫耳)之甲苯(8毫升)懸浮液經 N,N-二異丙基乙胺(2毫升)、4-羥基丁炔(210毫克, 3.0毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鉀(II)鉀(60毫克)與碘化亞銅(I)(30毫克)處理。混合物於 25°C 下攪拌一夜, 得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液, 油狀沉澱先經甲苯(5毫升)潤洗, 然後以己烷(5毫升)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中, 以二氯甲烷與 0.2N 鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(1/1 乙酸乙酯/己烷), 產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙酰胺(650毫克, 88.4%)之絮狀固體: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₃H₂₆ClN₃O₄S(M+H)⁺ 476.1406, 實測值 476.1395。

實例 54

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



此化合物係依線性合成法(方法A)與會聚合成法(方法B)

製備。

方法 A：

取含 2-胺基-5-溴吡啶(500 毫克，2.87 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(15 毫升)溶液經肆(三苯基膦)鈀(0)(66 毫克，0.06 毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(1.25 毫升，7.18 毫莫耳)、氯化鋰(426 毫克，0.06 毫莫耳)與乙烯基正丁基錫(840 微升，2.87 毫莫耳)處理，反應於 120℃ 下加熱 4 小時。之後，反應冷卻至 25℃，以飽和氟化鉀水溶液(10 毫升)處理，於 25℃ 下攪拌一夜 16 小時。溶液經二氯甲烷(25 毫升)稀釋，以二氯甲烷(3 x 15 毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40S，矽石，40/60 至 20/80 己烷/乙酸乙酯)，產生 2-胺基-5-乙烯基吡啶(211 毫克，61%)之淺黃色固體：EI-HRMS m/e 計算值 $C_6H_7N_3(M^+)$ 121.0640，實測值 121.0642。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備，470 毫克，1.42 毫莫耳)之二氯甲烷(7 毫升)溶液冷卻至 0℃，然後經 2.0M 草醯氯之二氯甲烷溶液(817 微升，1.63 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升)處理。反應混合物於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，真空濃縮與二氯甲烷(3 x 2 毫升)共沸。所得之油狀物溶於 25℃ 之四氫呋喃(10 毫升)中，然後經由滴加漏斗滴加含 2-胺基-5-乙烯基吡啶(207 毫克，1.71 毫莫耳)與 2,6-二甲基吡啶(198 微升，1.71 毫莫耳)之四氫呋喃(8 毫升)溶液處理。所得之混濁溶液再於 25℃ 下攪拌一夜 16 小時。之後，反應加水稀釋(10 毫升)，然後以二氯甲烷(3 x 25

毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，65/35至20/80己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(472毫克，77%)之淺黃色固體：(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₁H₂₄ClN₃O₃S(M+H)⁺ 434.1300，實測值434.1301。

取含氰鐵酸鉀(375毫克，1.14毫莫耳)、碳酸鉀(160毫克，1.16毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(7毫克，0.00898毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(10毫升，1：1)處理，反應混合物於25℃下攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0℃，然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(17微升，0.0034毫莫耳)處理後，以含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(175毫克，0.374毫莫耳)之水/第三丁醇(2毫升，1：1)混合物處理。攪拌此不均相混合物10分鐘，離開冷卻槽，30分鐘後，仍有未溶解之乙烯基受質，再加第三丁基醇(2毫升)至反應混合物中。續攪拌18小時。混合物與乙酸乙酯(20毫升)與偏亞硫酸氫鈉(150毫克，0.79毫莫耳)攪拌處理，繼續攪拌15分鐘。分相，有機層經飽和氯化鈉水溶液(2 x 25毫升)洗滌。各水相再經乙酸乙酯(25毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1/3至1/1乙酸乙酯/己烷)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(50毫克)之無色泡沫狀物：(ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₁H₂₆ClN₃O₅S

$(M+H)^+$ 468.1355，實測值 468.1360。

方法 B：

取含 2-胺基-5-溴吡啶(10.00 克，57.47 毫莫耳)與吡啶(5.6 毫升，68.96 毫莫耳)之二氯甲烷(144 毫升)溶液冷卻至 0℃，然後慢慢添加三甲基乙醯氯(8.6 毫升，68.96 毫莫耳)處理。所得反應混合物於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，然後回升至 25℃，同時攪拌 18 小時。此時，反應混合物仍含有起始物 2-胺基-5-溴吡啶。反應混合物再經三甲基乙醯氯(4.3 毫升，34.48 毫莫耳)處理，然後於 25℃ 下攪拌 4 小時。反應混合物真空濃縮排除二氯甲烷。所得殘質經乙酸乙酯(700 毫升)稀釋。有機層經 1N 鹽酸水溶液(2 x 200 毫升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 200 毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 65M，矽石，10% 乙酸乙酯/己烷)，產生 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(12.19 克，82%)之白色固體：mp 122-124℃；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₉H₁₂BrN₃O(M+H)⁺ 258.0237，實測值 258.0240。

取含 N-(5-溴-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(29.67 克，114.9421 毫莫耳)、二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵]鈹(II)二氯甲烷加合物(0.95 克，1.1633 毫莫耳)、三乙胺(17.6 毫升，126.2733 毫莫耳)與乙烯基三氟硼酸鉀(19.25 克，143.7103 毫莫耳)之乙醇(245 毫升)混合物於 100℃ 下加熱 90 分鐘。此時，使反應混合物冷卻至 25℃，然後真空濃縮。所得之橙色漿狀物經二氯甲烷(200 毫升)稀釋。有機層經 1N 鹽酸水溶液(2 x 200 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(1 x 200 毫

升)與飽和氯化鈉水溶液(1 x 200毫升)洗滌。合併之水層再經二氯甲烷(1 x 200毫升)回萃取。合併之有機層經氯化鎂與脫色碳脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 75S，矽石，100%己烷至10%乙酸乙酯/己烷)，產生2,2-二甲基-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(21.64克，92%)之灰白色固體：mp 80.4-81.8℃；EI-HRMS m/e計算值C₁₁H₁₅N₃O(M⁺)205.1215，實測值205.1214。

取含氰鐵酸鉀(148.74克，450毫莫耳)、碳酸鉀(62.25克，450毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(2.6克，3.34毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(2升，1：1)處理，反應混合物於25℃下攪拌15分鐘。反應混合物冷卻至5℃，然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(7.5毫升，1.5毫莫耳)處理後，以部份溶於水/第三丁醇(150毫升，1：1)中之2,2-二甲基-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(30.8克，150毫莫耳)處理。混合物使用Neslab Endocal冷卻系統控制溫度，於4-5℃下攪拌18小時。於4-5℃下攪拌之同時，混合物經偏亞硫酸氫鈉(35克，184毫莫耳)慢慢處理，造成起泡。離開冷卻槽，繼續攪拌15分鐘。分層，水層經乙酸乙酯(600毫升)萃取。各有機層經飽和氯化鈉水溶液(500毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(46克，100%)之紅色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。

取含N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(46克，含溶劑而微濕，約170毫莫耳)之四氫呋喃(275

毫升)溶液經2,2-二甲氧基丙烷(225毫升, 1.88 莫耳)與對甲苯磺酸單水合物(3.4克, 17.9毫莫耳)處理。反應混合物於25°C下攪拌16.5小時, 此時, 薄層層析法顯示反應已完成, 形成極性較低之產物。反應混合物真空濃縮, 殘質溶於二氯甲烷(600毫升)中。有機層經飽和氯化鈉水溶液(250毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(250毫升)洗滌。各水層經二氯甲烷(250毫升)回萃取。合併之有機層與硫酸鈉(35毫克)及Norit A活性碳(8克)攪拌, 然後經寅式鹽填料過濾。濾液真空濃縮至約250克重。此物質經乙醚(300毫升)處理。混合物再度真空濃縮至約350克重, 此時, 開始結晶。混合物保存在冷藏室中(4°C)4小時, 過濾。固體於30°C烘箱中真空乾燥16小時, 產生白色結晶(32.3克, 68%), mp 144-144.5°C。自母液中再收集另一份產物, 產生白色結晶(9.5克, 20%), 其純度與第一份產物相當。經高效液相層析法, 使用對掌性管柱分析顯示, 兩份產物與已確認之消旋物樣本比較時, 均為100% ee。合併這兩份產物, 產生所需N-[5-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊環-4-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺。

取含N-[5-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊環-4-基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(8.4克, 30.7毫莫耳)與碳酸鉀(4.32克, 31.2毫莫耳)之甲醇(150毫升)混合物於25°C下攪拌16.5小時, 此時, 薄層層析法顯示已部份轉化成極性較高之產物。為了避免立體中心出現差向異構化, 在反應完成前即中止反應。因此, 於25°C下減壓排除溶劑。所得殘質再度

自乙酸乙酯(50毫升)中真空濃縮。物質進行Biotage層析法純化(FLASH 40L, 矽石, 乙酸乙酯)。收集初期之溶離份, 以回收未反應之起始物特戊醯基醯胺之白色固體(2.0克, 24%)。取後期之溶離份真空濃縮, 產生5-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊環-4-基)-吡啶-2-基胺(3.7克, 63%)之淺黃色油狀物。經高效液相層析法, 使用對掌性管柱分析顯示為100% ee。

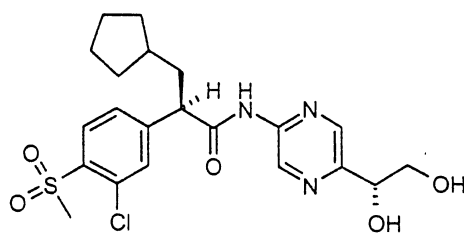
取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 6.29克, 19.01毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)之二氯甲烷(70毫升)溶液於2°C下攪拌, 然後經草醯氯(4.15毫升, 45.7毫莫耳)處理。混合物於2°C下攪拌5分鐘, 於25°C下15分鐘。反應混合物然後真空濃縮。殘質溶於苯(25毫升)中, 重覆蒸發。所得之醯基氯溶於二氯甲烷(40毫升)中, 冷卻至0°C, 然後經含5-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊環-4-基)-吡啶-2-基胺(3.65克, 18.95毫莫耳)、吡啶(4.6毫升, 56.9毫莫耳)與二氯甲烷(40毫升)之溶液處理。在未重新補充冷卻槽下攪拌混合物16小時。反應混合物經1N鹽酸水溶液(100毫升)處理。分層, 水層經二氯甲烷(75毫升)萃取。有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)與飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(經急驟層析 40L, 矽石, 1/1乙酸乙酯/己烷), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊環-4-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(8.9克, 92%)之白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算

值 $C_{24}H_{30}ClN_3O_5S(M+H)^+$ 508.1668，實測值 508.1671。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊環-4-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(8.85克，17.4毫莫耳)之四氫呋喃(50毫升)溶液經1N鹽酸水溶液(50毫升)處理。所得之乳狀反應混合物於25℃下攪拌，該乳狀反應混合物在15分鐘內轉呈澄清，續於25℃下攪拌16小時。反應真空濃縮，殘質經二氯甲烷萃取(1 x 100毫升，然後2 x 50毫升)。各有機萃液經飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，1/1乙酸乙酯/己烷然後100%乙酸乙酯)，產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(7.15克，88%)之無色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 468.1355，實測值 468.1360。

實例 55

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-1(R),2-二羥基-乙基]-吡啶-2-基]-丙醯胺

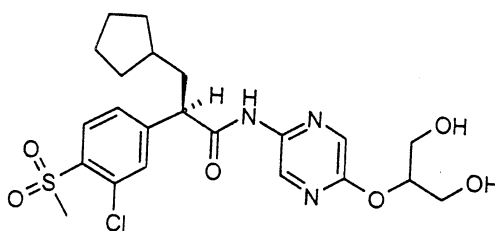


取含氰鐵酸鉀(365毫克，1.10毫莫耳)、碳酸鉀(155毫克，

1.12毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(7毫克, 0.00898毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(10毫升, 1:1)處理, 反應混合物於25°C下攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0°C, 然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(17微升, 0.0034毫莫耳)處理後, 以含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(175毫克, 0.374毫莫耳)之水/第三丁醇(2毫升, 1:1)混合物處理。攪拌此不均相混合物10分鐘, 離開冷卻槽, 續攪拌18小時。混合物與乙酸乙酯(20毫升)與偏亞硫酸氫鈉(150毫克, 0.79毫莫耳)攪拌處理, 繼續攪拌15分鐘。分相, 有機相經飽和氯化鈉水溶液(2 x 25毫升)洗滌。各水相經乙酸乙酯(25毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 1/3乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(65毫克)之無色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₁H₂₆ClN₃O₅S(M+H)⁺468.1355, 實測值468.1359。

實例 56

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含5-氯-吡咩-2-羧酸(依實例29製備, 1.00克, 6.33毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)懸浮液經1,3-二苯甲基氧-2-丙醇(2.06克, 7.57毫莫耳)、雙(2-氧代-3-噁唑啉基)次膦鹽酸(1.61克, 6.34毫莫耳)與三乙胺(1.83毫升, 12.66毫莫耳)。混合物於25℃下攪拌一夜。溶液經二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。有機層經水、飽和氯化鈉水溶液、1N鹽酸水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 3/1己烷/乙酸乙酯), 產生5-氯吡咩-2-羧酸2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基-乙酯(1.45克, 55.7%)之無色油狀物。

取含1,3-二苯甲基氧-2-丙醇(2.815克, 10.35毫莫耳)之無水四氫呋喃(30毫升)溶液經氫化鈉(60%礦物油勻散液, 0.345克, 8.62毫莫耳)處理。溶液於0℃下攪拌10分鐘, 然後於25℃下2小時。反應混合物經5-氯吡咩-2-羧酸2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基-乙酯(1.43克, 3.45毫莫耳)之無水四氫呋喃(10毫升)溶液處理。混合物於25℃下攪拌1小時, 然後回流加熱2小時。反應混合物真空濃縮, 殘質懸浮於水(30毫升)與1N氫氧化鈉水溶液(5毫升)中。此混合物加熱至80℃, 同時攪拌3小時, 此時, 薄層層析法顯示水解不完全, 因此再加四氫呋喃(10毫升)與甲醇(10毫升), 混合物回流加熱6小時, 直到所有酯均水解為止。反應混合物真空濃縮, 殘質懸浮於水(100毫升)中。混合物經乙醚萃取。水層經1N鹽酸水溶液酸化, 以乙醚萃取。有機層真空濃縮, 產生5-[(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基)-乙氧基-吡咩]-2-羧酸(440毫

克，32%)之油狀物。

取含5-[(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基)-乙氧基]-吡啶]-2-羧酸(0.44克，1.11毫莫耳)之第三丁醇(5毫升)溶液經二苯基磷醯基疊氮化物(0.24毫升，1.11毫莫耳)與三乙胺(0.16毫升，1.11毫莫耳)處理。反應混合物於25℃下攪拌30分鐘，然後回流加熱5小時。反應混合物真空濃縮，殘質經二氯甲烷與0.1N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液與飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後真空濃縮。進行Biotage層析法(經急驟層析 40S，矽石，4/1己烷/乙酸乙酯)，產生[5-(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基-乙氧基)-吡啶-2-基]-胺甲酸第三丁酯(163.2毫克，31.4%)之淺黃色油狀物。

取含[5-(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基-乙氧基)-吡啶-2-基]-胺甲酸第三丁酯(163毫克)之二氯甲烷(4毫升)溶液經三氯乙酸(1毫升)處理。混合物於25℃下攪拌一夜，然後真空濃縮。殘質經二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生2-胺基-5-[(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基)-乙氧基]-吡啶之油狀物(111毫克)。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(101毫克，0.3061毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)溶液經草醯氯(55微升，0.6122毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。混合物於25℃下攪拌2小時，然後真空濃縮。殘質真空乾燥一夜。殘質溶於苯中，真空濃縮溶劑。所得之殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(4毫升)中，冷卻至0℃，然後經含2-胺基-5-[(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基)-乙氧基]-吡啶(111毫克，

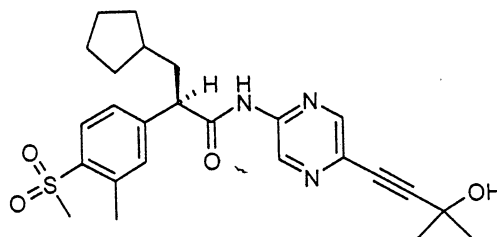
0.3041毫莫耳)與吡啶(50微升)之二氯甲烷(2毫升)溶液處理。離開冰浴，溶液於25℃下攪拌一夜。混合物經二氯甲烷與0.2N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH，40S，矽石，2/1己烷/乙酸乙酯)，產生N-[5-(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基)乙氧基-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(179.3毫克，87%)之油狀物。

取含N-[5-(2-苯甲基氧-1-苯甲基氧甲基)乙氧基-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(179毫克)之甲醇(30毫升)與四氫呋喃(2毫升)溶液經10% 鈹/活性碳(105毫克)處理。反應混合物置於帕爾(Parr)振盪器上，於50 psi氫蒙氣下氫化5小時，直到所有起始物均消耗為止。LC-MS顯示出現所需產物與脫氯副產物(比例5:1)。分離兩種化合物之最佳薄層層析法條件為乙酸乙酯/己烷/異丙醇(20:5:1)，R_f值0.27與0.21。粗產物經高效液相層析法純化(二元醇管柱，使用線性梯度40%至90%乙酸乙酯之己烷溶液，20分鐘內)。溶離出第一份化合物，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(45毫克)之無色泡沫狀物：
(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₂H₂₈C1N₃O₆S(M+H)⁺ 498.1460，實測值498.1451。

實例57

3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-

基]-2(R)-(4-甲磺酰基-3-甲基-苯基)-丙酰胺



取含鄰-硫代甲酚(5克，40毫莫耳)之丙酮(50毫升)溶液經碳酸鉀(22克，159毫莫耳)處理後，經碘甲烷(16毫升，257毫莫耳)處理。引起放熱，使溫度上升(約38-40℃)。所得反應混合物於25℃下攪拌17小時。反應混合物真空濃縮，殘質與二氯甲烷(100毫升)與飽和氯化鈉水溶液(50毫升)振盪。水相再經二氯甲烷(50毫升)回萃取。各有機相再經飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮，產生1-甲基-2-硫甲基-苯(5.5克，100%)之淺黃色油狀物。

取含氯化鋁(7克，52.5毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)懸浮液冷卻至3℃。另外，取無溶劑之液體1-甲基-2-硫甲基-苯(5.5克，40毫莫耳)冷卻至5℃，然後滴加乙基草酰氯(4.7毫升，42.06毫莫耳)處理。添加完畢時，所形成之此混合物經由針筒加至冷卻之氯化鋁-二氯甲烷懸浮液中。出現鹽酸氣體激烈冒出現象。反應混合物於5℃下攪拌5分鐘。離開冷卻槽，繼續攪拌18小時。反應再冷卻回10℃，滴加2N鹽酸水溶液(40毫升)處理。添加第一份10毫升時，有氣體迅速釋出。分離二氯甲烷相，水相經二氯甲烷(2x35毫升)萃取。合併之有機層真空濃縮，產生(4-甲磺烷基-3-甲基-苯基)-氧代

-乙酸乙酯(約9.5克)之黃色油狀物，未再純化即用於下一個步驟。

取含(4-甲硫烷基-3-甲基-苯基)-氧代-乙酸乙酯(9.5克，39.8毫莫耳)與6N鹽酸水溶液(25毫升)之混合物回流加熱(104-105℃)4小時。此時，反應混合物加水(25毫升)處理，槽溫上升至125℃。繼續加熱及攪拌8小時。然後停止加熱，反應混合物加水(10毫升)與甲苯(10毫升)稀釋。有黃色固體沉澱。靜置數小時後，固體過濾，以水洗滌，然後風乾，產生(4-甲硫烷基-3-甲基-苯基)-氧代-乙酸(9.5克，微濕)，未再純化即用於下一個步驟。

取含(4-甲硫烷基-3-甲基-苯基)-氧代-乙酸(9.0克，38毫莫耳)之甲苯(25毫升)懸浮液經2-乙氧乙醇(5毫升，51.6毫莫耳)處理，混合物轉呈澄清。以5分鐘時間，在反應混合物中滴加胼單水合物(2.3毫升，48毫莫耳)處理。反應混合物自褐色液體轉呈橙色液體，最後轉呈深橙色懸浮液。反應混合物置於設定105℃之油浴中。反應之內溫在8分鐘內上升至90℃。此時，反應混合物經氫氧化鉀水溶液(50% w/v，62毫莫耳)，以10分鐘時間慢慢處理，同時保持內溫在90℃以上。提高槽溫至115℃，氨氣在控制下釋出。經由狄恩-史塔克(Dean-Stark)蒸餾頭共沸蒸餾出水。90分鐘後，反應內溫達到106℃。混合物冷卻，然後真空濃縮至約一半體積。混合物冷卻至80℃，然後慢慢添加6N鹽酸水溶液(12.5毫升)處理。反應混合物冷卻至25℃，經乙醚(3 x 50毫升)萃取。各有機萃液經飽和氯化鈉水溶液(25毫升)洗滌。合併之有機

層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮，產生黃色半固體(7克)。此固體溶於乙醚(30毫升)中，以己烷(40毫升)處理，使之結晶。過濾，兩份產物，產生(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-乙酸(4.27克，54%)之黃色固體。

取含(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-乙酸(1.55克，7.89毫莫耳)與碳酸鉀(2.75克，19.89毫莫耳)之四氫呋喃(10毫升)混合物於25℃下攪拌15分鐘。懸浮液於氬蒙氣下冷卻至-15℃，然後以2分鐘時間經由針筒滴加三甲基乙醯氯(1.02毫升，8.28毫莫耳)處理。繼續攪拌20分鐘，然後以3分鐘時間，。以分批方式，使用(1R, 2R)-(-)-假麻黃素(1.7克，10.28毫莫耳)處理反應混合物。反應混合物置於0℃之冷卻槽中，攪拌90分鐘。反應混合物加水(10毫升)與甲苯(25毫升)處理。分層，水層經甲苯(2 x 25毫升)萃取。各有機萃液經各25毫升之1N硫酸水溶液、飽和氯化鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生未純化之粗產物(2.75 g)之琥珀色油狀物，靜置時會結晶。此固體物質於攪拌中之乙醚(25毫升)中煮解，過濾。固體產物經乙醚/己烷(1：1)洗滌，乾燥，產生N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2-(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-乙醯胺(2.17克，80%)之灰白色結晶：mp 104-105℃。

取含N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2-(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-乙醯胺(1.0克，2.91毫莫耳)之無水四氫呋喃(20毫升)溶液，於氬蒙氣下冷卻至-25℃

下，然後慢慢添加1.0M雙(三甲基矽烷基)胺化鋰之四氫呋喃溶液(6.1毫升，6.1毫莫耳)處理，同時保持溫度在-15℃以下。離開冷卻槽，使反應溫度上升至0℃，同時保持20分鐘。此時，以2分鐘時間，經由針筒在反應混合物中添加含碘甲基環戊烷(依實例1製備，0.75克，3.57毫莫耳)之1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(0.75毫升，6.2毫莫耳)溶液處理。混合物於0℃下攪拌2.5小時，此時，反應混合物經添加飽和氯化鈉水溶液(30毫升)中止反應，以甲苯(50毫升)萃取。有機相經1N鹽酸水溶液(30毫升)、飽和氯化鈉水溶液(30毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與飽和氯化鈉水溶液(30毫升)洗滌。各水相再經甲苯(20毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生粗產物白色固體。此物質溶於溫熱乙醚(20毫升)中，以己烷(15毫升)處理，使之結晶。過濾固體，以乙醚/己烷(1:1)冷溶液洗滌，風乾，產生3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺(820毫克，66%)之結晶固體。

取含3-環戊基-N-[2(R)-羥基-1(R)-甲基-2(R)-苯基-乙基]-N-甲基-2(R)-(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-丙醯胺(800毫克，1.87毫莫耳)之二噁烷(2毫升)混合物經9N硫酸水溶液(2毫升)處理。所得反應混合物於108-110℃下加熱16小時。冷卻之反應分溶於水(20毫升)與乙酸乙酯(30毫升)之間。水相經乙酸乙酯(2 x 30毫升)萃取。各有機層經少量飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃

縮，產生 3-環戊基-2(R)-(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-丙酸 (550 毫克，100%) 之琥珀色固體。

取含 3-環戊基-2(R)-(3-甲基-4-甲硫烷基-苯基)-丙酸 (510 毫克，1.83 毫莫耳) 之 98% 甲酸 (4 毫升) 懸浮液經 30% 過氧化氫水溶液 (0.75 毫升，6.2 毫莫耳) 處理。混合物於 25°C 下攪拌 90 分鐘。真空濃縮溶劑，殘質與水 (20 毫升) 攪拌。過濾固體，以水洗滌。所得物質溶於二氯甲烷中，經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。乾燥之殘質自乙醚/己烷中再結晶，產生 3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙酸 (406 毫克，71%) 之白色結晶：(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₁₆H₂₂O₄S (M+Na)⁺ 333.1131，實測值 333.1134。

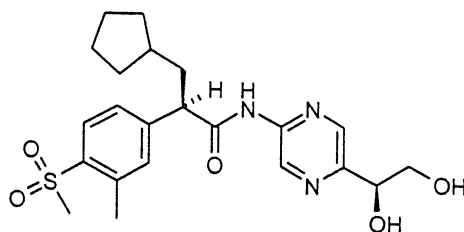
取含 3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙酸 (310 毫克，1.0 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液經草醯氯 (0.175 毫升，2.0 毫莫耳) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (1 滴) 處理。溶液於 25°C 下攪拌 45 分鐘。反應混合物真空濃縮，殘質懸浮於甲苯中。再真空濃縮甲苯。所得殘質真空乾燥。此蠟狀物質溶於二氯甲烷 (5 毫升) 中，冷卻至 0°C，然後經含 2-氨基-5-溴吡啶 (1.74 克，1.0 毫莫耳) 與吡啶 (0.121 毫升，1.5 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液處理。混合物於 0°C 下攪拌 20 分鐘，然後於 25°C 下攪拌 3 小時。溶液經二氯甲烷與水萃取。有機層經 1N 鹽酸水溶液、飽和氯化鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析 (默克矽膠 60，230-400 篩目，1/2 乙酸乙酯/己烷)，產生 N-(5-溴-吡啶-2-基)-3-環戊基

-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺(391毫克, 84%)之絮狀固體。

取含N-(5-溴-吡啶-2-基)-3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺(120毫克, 0.257毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.5毫升, 2.87毫莫耳)與3-羥基-3-甲基丁炔(90毫克, 1.07毫莫耳)之甲苯(2毫升)混合物經二氯雙(三苯基膦)鉀(II)鉀(11毫克, 0.0157毫莫耳)與碘化亞銅(I)(5.5毫克, 0.0288毫莫耳)處理。混合物於25℃下攪拌18小時。反應混合物真空濃縮, 殘質分溶於二氯甲烷(25毫升)與0.2M鹽酸水溶液(20毫升)之間。有機層經飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗滌, 各水相再經少量二氯甲烷萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾, 真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 以濃度逐漸提高之乙酸乙酯/己烷梯度溶離), 產生3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺(93毫克, 77%)之黃色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₅H₃₁N₃O₄S (M+H)⁺470.2108, 實測值470.2113。

實例58

3-環戊基-N-[5-I(S),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)-丙醯胺



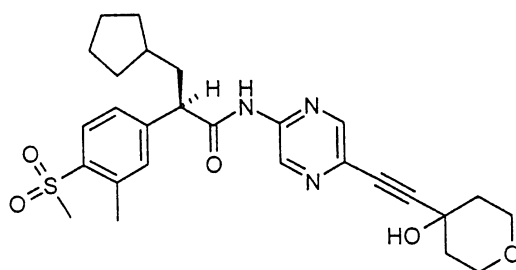
取含3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙酸(465毫克, 1.5毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液經草醯氯(0.3毫升, 3.4毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1-2滴)處理。溶液於0℃下攪拌5分鐘, 然後於25℃下15分鐘。反應混合物真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(20毫升)中, 冷卻至0℃, 然後以含2-胺基-5-乙烯基吡啶(依實例54製備, 182毫克, 1.5毫莫耳)與吡啶(0.37毫升, 4.6毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液處理。混合物於0℃下攪拌, 然後於25℃下攪拌一夜。溶液經二氯甲烷(25毫升)稀釋。有機層經1N氫氧化鈉水溶液(25毫升)與1N鹽酸水溶液(25毫升)洗滌。各水相再經少量二氯甲烷回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 1/3至1/1乙酸乙酯/己烷), 產生3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(385毫克, 63%)之白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值 C₂₂H₂₇N₃O₃S(M+H)⁺ 414.1846, 實測值414.1849。

取含氰鐵酸鉀(442毫克, 1.34毫莫耳)、碳酸鉀(190毫克, 1.37毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(8毫克, 0.010毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(10毫升, 1:1)處理, 反應混合物於25℃下攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0℃, 然後經0.2M四氧化銻之甲苯溶液(20微升, 0.004毫莫耳)處理後, 以含3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(185毫克, 0.447毫莫耳)之水/第三丁醇(5毫升, 1:1)混合物處理。所得反應混合物於0℃下攪拌5分

鐘，然後於25℃下攪拌5小時。混合物經乙酸乙酯(25毫升)與偏亞硫酸氫鈉(150毫克，0.79毫莫耳)攪拌處理，繼續攪拌30分鐘。分相，有機層經飽和氯化鈉水溶液(20毫升)洗滌。各水相再經乙酸乙酯(25毫升)回萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，25%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯)，產生3-環戊基-N-[5-1(S),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)-丙醯胺(135毫克，67%)之無色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{22}H_{29}N_3O_5S(M+H)^+$ 448.1901，實測值448.1904。

實例 59

3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫-吡喃-4-基乙炔基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺

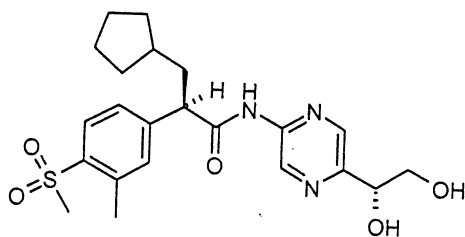


取含N-(5-溴-吡啶-2-基)-3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺(154毫克，0.33毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.6毫升，3.44毫莫耳)與4-乙炔基-四氫吡喃-4-醇(依實例46製備，85毫克，0.67毫莫耳)之甲苯(2毫升)溶液經二氯雙(三苯基膦)鈀(II)鈀(14毫克，0.02毫莫耳)與碘化亞銅(I)(7毫克，0.0367毫莫耳)處理。混合物於25℃下攪拌17小時。反應混合物真空濃縮，殘質分溶於二氯甲烷(50毫升)與

0.2M鹽酸水溶液(25毫升)之間，分層。水相再經二氯甲烷(25毫升)回萃取。各有機層經飽和氯化鈉水溶液(1毫升)洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，以乙酸乙酯/己烷混合物梯度溶離)，產生3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫-吡喃-4-基乙炔基)-吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺(93毫克，55%)之黃色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{27}H_{33}N_3O_5S(M+H)^+$ 512.2214，實測值512.2219。

實例 60

3-環戊基-N-[5-I(R),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)-丙醯胺

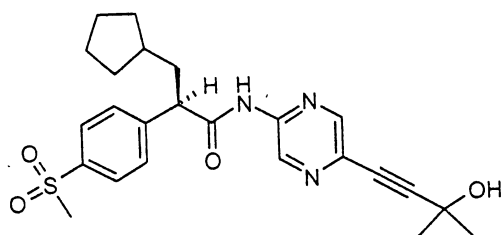


取含氟鐵酸鉀(410毫克，1.24毫莫耳)、碳酸鉀(175毫克，1.26毫莫耳)、與(DHQD)₂PHAL(8毫克，0.010毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(10毫升，1：1)處理，反應混合物於25℃下攪拌5分鐘。反應混合物冷卻至0℃，然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(20微升，0.004毫莫耳)處理後，以含3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(170毫克，0.411毫莫耳)之水/第三丁醇(5毫升，1：1)混合物處理。所得反應混合物於0℃下攪拌5分

鐘，然後於25℃下攪拌5小時。混合物經乙酸乙酯(25毫升)與偏亞硫酸氫鈉(150毫克，0.79毫莫耳)攪拌處理，繼續攪拌30分鐘。分相，水相經飽和氯化鈉水溶液(20毫升)稀釋，以乙酸乙酯(2 x 25毫升)萃取。各有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，以乙酸乙酯/己烷溶離)，產生3-環戊基-N-[5-1(R),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)-丙醯胺(99毫克，54%)之無色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{22}H_{29}N_3O_5S(M+H)^+$ 448.1901，實測值 448.1900。

實例 61

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-5-溴-吡啶-2-基-丙醯胺(依實例3製備,226毫克，0.5毫莫耳)之甲苯(6毫升)混合物經N,N-二異丙基乙胺(2毫升)、3-羥基-3-甲基丁炔(84毫克，1.0毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)鈀(19毫克)與碘化亞銅(I)(9毫克)處理。混合物於25℃下攪拌一夜，得到油狀黑色沉澱。傾析上層透明溶液，油狀沉澱先經甲苯(8毫

升)潤洗，然後以己烷/乙酸乙酯(2 x 8毫升，8：1)潤洗。殘質溶於二氯甲烷中，以二氯甲烷與0.2N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1/1乙酸乙酯/己烷)，產生3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(100毫克，44%)之絮狀固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{24}H_{29}N_3O_4S(M+H)^+$ 456.1952，實測值456.1943。

實例 62

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

取含5-氯-吡啶-2-羧酸(依實例29製備，3.15克，19.94毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)溶液經2-(四氫吡喃-2-基氧)乙醇(2.91克，19.94毫莫耳)處理。溶液冷卻至0℃，然後以三乙胺(5.60毫升，39.88毫莫耳)與雙(2-氧代-3-噁唑啉基)膦醯氯(5.07克，19.94毫莫耳)處理。混合物於0℃下攪拌15分鐘，然後於25℃下24小時。混合物經二氯甲烷與水萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，2/1己烷/乙酸乙酯)，產生5-氯-吡啶-2-羧酸2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙酯

之無色油狀物(3.41克，60%)。

取含2-(四氫吡喃-2-基氧)乙醇(5.22克，35.77毫莫耳)之無水四氫呋喃溶液，於0℃下經氫化鈉(1.43克，35.75毫莫耳，60%礦物油勻散液，先經己烷洗滌)處理。混合物於0℃下攪拌10分鐘，然後於25℃下2小時，直到所有氫化鈉均消耗為止。反應混合物冷卻至0℃，然後以含5-氯-吡啶-2-羧酸2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙酯(3.41克，11.92毫莫耳)之四氫呋喃(15毫升)溶液處理。混合物於0℃下攪拌20分鐘，於25℃下一夜。反應混合物轉呈深色，薄層層析法顯示起始物已完全消耗。反應混合物真空濃縮至乾。殘質加水(30毫升)與1N氫氧化鈉水溶液(15毫升)稀釋，然後回流加熱混合物2小時。所得溶液加水稀釋(30毫升)，然後以乙醚(3 x 30毫升)萃取。水層經1N鹽酸水溶液酸化，然後以乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生油狀物(2.11克)。¹H-NMR顯示為含5-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-吡啶-2-羧酸與未反應之2-(四氫吡喃-2-基氧)乙醇(比例1.4/1)混合物。此油狀物懸浮於水(20毫升)中，然後添加1N氫氧化鈉水溶液(6.5毫升)調整pH值至8.0。溶液真空濃縮，殘質乾燥。所得物質懸浮於乙醚中，過濾，產生5-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-吡啶-2-羧酸之鈉鹽(1.74克，50.3%)之固體。

取含5-[2-(四氫-吡喃-2-基氧)-乙氧基]-吡啶-2-羧酸之鈉鹽(1.72克，5.93毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)懸浮液經二苯基磷醯基疊氮化物(1.40毫升，6.50毫莫耳)處理。

反應混合物於25℃下攪拌一夜，然後真空濃縮。殘質懸浮於乙酸乙酯中，過濾排除固體。有機濾液經水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生醯基疊氮化物(1.80克)之油狀物，未再純化即用於下一個步驟。此醯基疊氮化物(1.80克)經苯甲基醇(0.64克)於甲苯(15毫升)中處理。混合物於90℃下加熱1小時，直到氣體完全釋出為止。反應混合物冷卻至25℃，反應混合物固化。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，2/1己烷/乙酸乙酯)，產生{5-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-吡啶-2-基}-胺甲酸苯甲酯(1.12克，51%)之固體。

取含{5-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-吡啶-2-基}-胺甲酸苯甲酯(560毫克，1.5毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)與甲醇(15毫升)溶液經10%鈦/活性碳(110毫克)，於甲醇(5毫升)中處理。反應混合物於正氫氣壓下(汽球)，於25℃下攪拌2小時，此時，薄層層析法顯示已完全排除保護基。反應混合物過濾與真空濃縮，產生5-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-吡啶-2-基胺之油狀物，未再純化即用於下一個步驟。

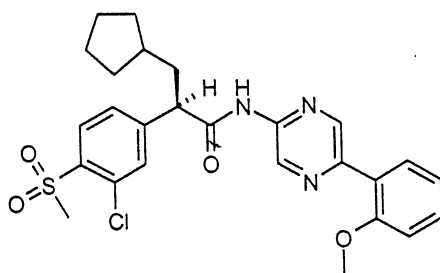
取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，495毫克，1.5毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液經草醯氯(262微升，3.0毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。混合物於25℃下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，殘質真空乾燥一夜。殘質溶於苯中，真空濃縮溶劑。殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(5毫升)中，冷卻至0℃，然後以含5-[2-(四氫-吡喃-2-基)-乙氧基]-吡啶-2-基胺與吡啶

(240微升)之二氯甲烷(7毫升)溶液處理。離開冰浴，溶液於25℃下攪拌2小時。混合物經二氯甲烷與0.1N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1.5/1己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-四氫吡喃-2-基氧)乙氧基-吡啶-2-基]-丙醯胺(594毫克，72%)之白色泡沫狀物。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-四氫吡喃-2-基氧)乙氧基-吡啶-2-基]-丙醯胺(300毫克)之甲醇(8毫升)溶液經6N鹽酸水溶液(0.2毫升)處理。混合物於25℃下攪拌2小時，直到起始物已消耗為止。溶液真空濃縮，殘質經乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(254毫克，100%)之白色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{26}N_3O_5S(M+H)^+$ 468.1355，實測值468.1339。

實例 63

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

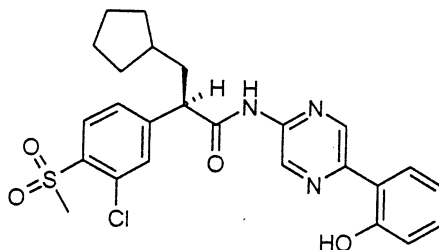


取含2-胺基-5-溴吡啶(1.16克, 6.67毫莫耳)與2-甲氧基苯基二羥硼酸(1.17克, 7.70毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)溶液經肆(三苯基膦)鈀(0)(193毫克, 0.17毫莫耳)與碳酸鉀(1.87克, 13.34毫莫耳)處理。混合物於110℃下加熱一夜。反應混合物經氯仿與水萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S, 矽石, 2/1乙酸乙酯/己烷(比例2/1)), 產生5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基胺(210毫克, 16%)。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 343毫克, 1.04毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液經草醯氯(182微升, 2.08毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。混合物於25℃下攪拌2小時。反應混合物真空乾濃縮, 殘質真空乾燥一夜。殘質溶於苯中, 真空濃縮溶劑。殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(5毫升)中, 冷卻至0℃, 然後經含5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基胺與吡啶(130微升)之二氯甲烷(10毫升)混合物處理。離開冰浴, 溶液於25℃下攪拌一夜。混合物經二氯甲烷與0.3N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60, 230-400篩目, 2/1己烷/乙酸乙酯), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(378毫克, 71%)之灰白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₆H₂₈ClN₃O₄S (M+H)⁺ 514.1562, 實測值514.1547。

實例 64

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基苯基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



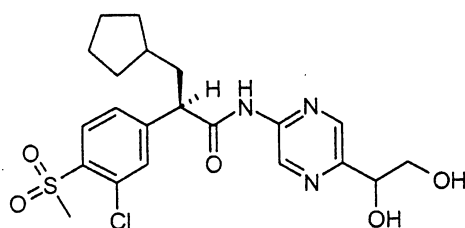
在8支微波試管中，各添加2-氨基-5-溴吡啶(174毫克，1.00毫莫耳)、2-羥基苯基二羥硼酸(151毫克，1.10毫莫耳)、乙腈(3毫升)、二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(36毫克，0.05毫莫耳)與1M碳酸氫鈉水溶液(1毫升)。此8支試管於150℃之微波下加熱15分鐘。反應混合物冷卻，然後倒至乙酸乙酯與水之溶液中。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。殘質溶於熱甲醇(100毫升)中。甲醇溶液真空濃縮，直到出現沉澱為止。濾出沉澱。濾液再濃縮與過濾，產生5-(2-羥基-苯基)-吡啶-2-基胺(478毫克，32%)之固體。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，330毫克，1.0毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液經草酰氯(175微升，2.0毫莫耳)與N,N-二甲基甲酰胺(1滴)處理。混合物於25℃下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，殘質真空乾燥。殘質溶於苯中，真空濃縮溶劑。殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(5毫升)中，冷卻至0℃，然後經含5-(2-羥基-苯基)-吡啶-2-基胺與吡啶(125微升)之二氯甲

烷(10毫升)混合物處理。離開冰浴，溶液於25℃下攪拌一夜。混合物經二氯甲烷與0.3N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，2/1己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(256毫克，51%)之灰白色泡沫狀物：(ES)-HRMS m/e 計算值 $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S(M+H)^+$ 500.1406，實測值500.1395。

實例 65

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1,2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺

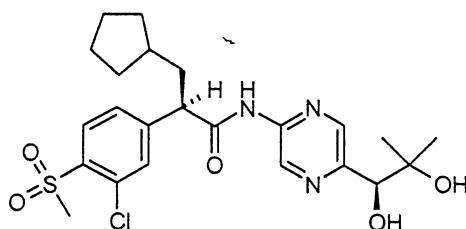


取含N-甲基嗎啉氧化物(27毫克，0.23毫莫耳)與0.2M四氧化鉻之甲苯溶液(5微升，0.001毫莫耳)之丙酮(0.5毫升)與水(0.5毫升)溶液經2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-乙烯基-吡啶-2-基)-丙醯胺(依實例54製備，50毫克，0.115毫莫耳)處理。添加兩滴四氫呋喃，使受質完全溶解，所得混合物於25℃下攪拌一夜。反應混合物真空濃縮，殘質經水(10毫升)與二氯甲烷(25毫升)處理。有機相經1N鹽酸水溶液(10毫升)處理，各水相經少量二氯甲烷萃取。合併之

有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 12M，矽石,乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1,2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(48毫克)之無色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{26}N_3O_5S(M+H)^+$ 468.1355，實測值468.1357。

實例 66

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含鎂(2.64克，110毫莫耳)之無水四氫呋喃(60毫升)懸浮液經少量碘處理，然後分批添加含1-溴-2-甲基丙烷(13.5克，100毫莫耳)之四氫呋喃(30毫升)溶液。混合物回流加熱3分鐘。混合物冷卻至25℃，然後以碘甲烷(0.2毫升，3.0毫莫耳)處理。反應混合物於25℃下攪拌30分鐘，然後回流加熱2小時，直到所有鎂均消耗為止。混合物冷卻至25℃，然後經含三丁基錫化氯(27毫升，100毫莫耳)之四氫呋喃(30毫升)溶液處理。混合物回流加熱19小時，然後冷卻至25℃。溶液經乙醚與飽和氯化銨水溶液萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮，產生異丁烯基三-正丁基錫(31.95克)之油狀粗產物。油狀粗產物之 1H -NMR數據顯示該所需異丁烯基三-正丁基錫之純度為58%。

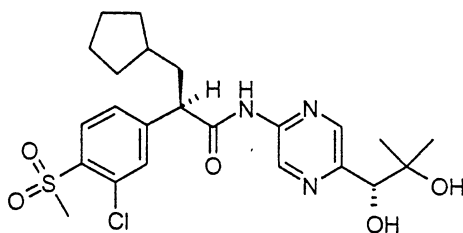
取含粗產物異丁烯基三-正丁基錫(6.90克，純度58%)、2-氨基-5-溴吡啶(1.92克，11毫莫耳)與N,N-二異丙基乙胺(5毫升)之N,N-二甲基甲醯胺(50毫升)混合物經氯化鋰(2.0克)與肆(三苯基磷)鈰(0)(381毫克，0.33毫莫耳)處理。混合物於130℃下攪拌4小時，此時薄層層析法顯示起始物已完全消耗。混合物真空濃縮。殘質經飽和氯化鉀溶液處理，然後以乙酸乙酯萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1.5/1己烷/乙酸乙酯)，產生2-氨基-5-(2,2-二甲基乙烯基)-吡啶(420毫克，26%)。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，930毫克，2.82毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液經草醯氯(490微升，5.64毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。混合物於25℃下攪拌2小時。反應混合物真空濃縮，殘質真空乾燥。殘質溶於苯中，真空濃縮溶劑。殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(10毫升)中，冷卻至0℃，然後以含2-氨基-5-(2,2-二甲基乙烯基)-吡啶(420毫克，2.82毫莫耳)與吡啶(340微升)之二氯甲烷(10毫升)混合物處理。離開冰浴，溶液於25℃下攪拌一夜。混合物經二氯甲烷與0.1N鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，2/1己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲基丙烯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(1.10克，85%)之淺黃色泡沫狀物。

取含氰鐵酸鉀(738毫克，2.24毫莫耳)、碳酸鉀(310毫克，2.24毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(11.7克，0.015毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(15毫升，1：1)處理，反應混合物於25℃下攪拌，形成澄清溶液。反應混合物然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(37.4微升)處理。反應混合物冷卻至0℃，以2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲基丙烯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(345毫克，0.748毫莫耳)處理後，添加甲磺醯胺(71毫克，0.747毫莫耳)。混合物於0℃下攪拌18小時，直到所有烯烴均反應為止。混合物經乙酸乙酯(30毫升)稀釋，以亞硫酸鈉(1.0克)處理。溶液經乙酸乙酯與水萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1/5己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(255毫克，69%)之灰白色泡沫狀物：(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 496.1668，實測值496.1657。

實例67

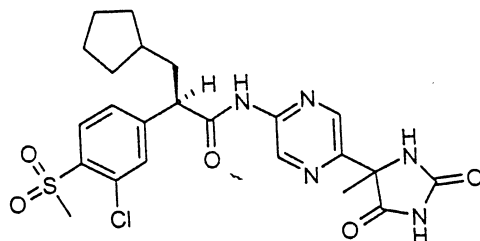
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(R),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含氰鐵酸鉀(738毫克，2.24毫莫耳)、碳酸鉀(310毫克，2.24毫莫耳)、與(DHQD)₂PHAL(11.7克，0.015毫莫耳)之混合物經水/第三丁醇之溶液(15毫升，1：1)處理，反應混合物於25℃下攪拌，形成澄清溶液。反應混合物然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(37.4微升)處理。反應混合物冷卻至0℃，以2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲基丙烯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(依實例66製備,345毫克，0.748毫莫耳)處理後，添加甲磺醯胺(71毫克，0.747毫莫耳)。混合物於0℃下攪拌18小時，直到所有烯烴均反應為止。混合物經乙酸乙酯(30毫升)稀釋，以亞硫酸鈉(1.0克)處理。溶液經乙酸乙酯與水萃取。有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。經急驟層析(默克矽膠60，230-400篩目，1/5己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(R),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(328毫克，89%)之灰白色泡沫狀物：(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₃₀ClN₃O₅S(M+H)⁺ 496.1668，實測值496.1654。

實例68

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含N-(5-乙醯基-吡咩-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(依實例28製備, 884毫克, 4.0毫莫耳)之乙醇(32毫升)懸浮液加熱形成透明溶液。反應混合物經氰化鈉(294毫克, 6.0毫莫耳)與碳酸銨(1.54克, 16毫莫耳)處理後, 加水(32毫升)。混合物於65℃下攪拌18小時。反應混合物經1N鹽酸水溶液中中和, 調整pH值至約3.0。所得混合物經乙酸乙酯萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮, 產生2,2-二甲基-N-[5-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(1.16克, 100%)之灰白色固體。

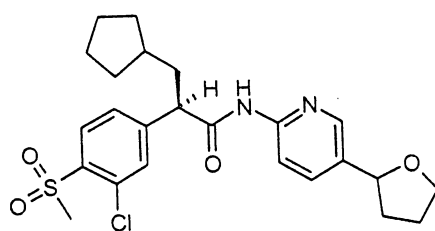
取含2,2-二甲基-N-[5-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺(1.16克, 4.0毫莫耳)之甲醇(30毫升)懸浮液經1N氫氧化鈉水溶液(15毫升)處理。混合物於65℃下加熱4小時, 於25℃下一夜。混合物真空濃縮, 殘質真空乾燥一夜, 產生粗產物固體。此固體物質懸浮於乙酸乙酯與甲醇之混合物(100毫升, 1:1)中, 溫和加熱。混合物過濾, 濾液真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L, 矽石, 10%至30%甲醇/乙酸乙酯), 產生5-(5-胺基-吡咩-2-基)-5-甲基-咪唑啉-2,4-二酮(841毫克, 100%)之固體。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 200毫克, 0.606毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液經草醯氯(116微升, 1.212毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。混合物於25℃下攪拌1小時。反應混合物真空濃縮, 殘質真空乾燥。殘質溶於苯中, 真空濃縮溶劑。殘質真空乾燥。此物質溶於二氯甲烷(5毫升)中, 冷卻至0℃, 然後經

含 5-(5-胺基-吡啶-2-基)-5-甲基-咪唑啉-2,4-二酮 (150 毫克, 0.727 毫莫耳) 與吡啶 (98 微升) 之二氯甲烷 (1 毫升) 與二甲亞碲 (1 毫升) 混合物處理。離開冰浴, 溶液於 25°C 下攪拌一夜。反應混合物真空濃縮, 然後以乙酸乙酯與 0.1N 鹽酸水溶液萃取。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。經急驟層析 (默克矽膠 60, 230-400 篩目, 1/4 己烷/乙酸乙酯), 產生 2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺 (82 毫克, 26%) 之淺黃色固體: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₃H₂₆ClN₅O₅S(M+H)⁺ 520.1416, 實測值 520.1403。

實例 69

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(四氫-呋喃-2-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



取 2-胺基-5-溴吡啶 (5.00 克, 28.90 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (80 毫升) 中, 冷卻至 -78°C, 然後經 2.5M 正丁基鋰之己烷溶液 (11.68 毫升, 29.19 毫莫耳) 處理。所得之反應混合物攪拌 1 小時, 此時, 滴加含 1,2-雙(氯二甲基矽攢基)乙烷 (6.22 克, 28.90 毫莫耳) 之四氫呋喃 (15 毫升) 溶液至反應中。反應混合

物再於-78℃下攪拌90分鐘，然後再經一份2.5M正丁基鋰之己烷溶液(11.68毫升，29.19毫莫耳)處理。反應慢慢回升至25℃，同時攪拌2小時。然後添加飽和氯化鈉水溶液(50毫升)中止反應，然後以乙醚(2 x 200毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾及真空濃縮。於125-135℃與0.5 mmHg下進行球管蒸餾，產生5-溴-2-(2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮雜二矽啶(azadisilolidin)-1-基)-吡啶(5.38克，59%)之白色固體：mp 50.4-55.8℃。

取含2,3-二氫呋喃(1.40克，19.97毫莫耳)與苯亞磺酸(3.12克，21.97毫莫耳)之二氯甲烷(80毫升)混合物於25℃下攪拌2小時。反應移至分離漏斗中，以飽和碳酸鈉水溶液(15毫升)洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。所得固體使用乙醚/石油醚再結晶，產生2-苯磺醯基-四氫-呋喃之白色固體：mp 55.9-56.8℃。

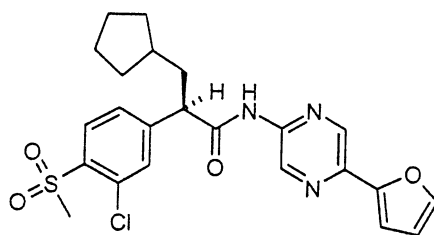
取含5-溴-2-(2,2,5,5-四甲基-[1,2,5]氮雜二矽啶(azadisilolidin)-1-基)-吡啶(1.26克，3.99毫莫耳)之四氫呋喃(6毫升)溶液於-78℃下，經滴加1.7M第三丁基鋰之戊烷溶液(4.93毫升，8.39毫莫耳)處理，然後攪拌10分鐘。反應混合物經溴化鋅(539毫克，2.39毫莫耳)與溴化鎂二乙基醚合物(1.03克，3.99毫莫耳)處理，反應混合物回升至25℃，同時攪拌30分鐘。此溶液經2-苯磺醯基-四氫呋喃(424毫克，1.99毫莫耳)之四氫呋喃(10毫升)溶液處理，反應於25℃下攪拌20小時。添加飽和氯化銨水溶液(10毫升)中止反應，然後以乙酸乙酯(3x15毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過

濾與真空濃縮。進行Biotage 層析(FLASH 40S, 矽石, 95/5 二氯甲烷/甲醇), 產生無法分離之5-(四氫-呋喃-2-基)-吡啶-2-基胺與2-胺基吡啶(227毫克)混合物之蠟狀固體。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 250毫克, 0.76毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液冷卻至0℃, 然後經2.0M草醯氯之二氯甲烷溶液(435微升, 0.87毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘, 然後真空濃縮。所得油狀物溶於25℃之四氫呋喃(2毫升)中, 然後經由滴加漏斗滴加含無法分離之5-(四氫-呋喃-2-基)-吡啶-2-基胺與2-胺基吡啶混合物(224毫克, 1.36毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(263微升, 2.27毫莫耳)之四氫呋喃(3毫升)溶液處理。所得之混濁溶液於25℃下攪拌一夜16小時。之後, 反應加水(10毫升)稀釋, 然後以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 12M, 矽石, 65/35至50/50己烷/乙酸乙酯), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(四氫-呋喃-2-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(86毫克, 24%)之白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₄H₂₉C1N₂O₄S(M+H)⁺ 477.1610, 實測值477.1616。

實例70

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-2-基-吡啶-2-基)-丙醯胺



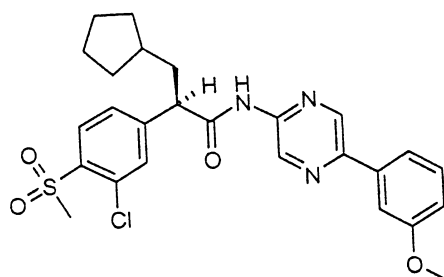
取含2-胺基-5-溴吡啶(500毫克，2.87毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)溶液經肆(三苯基膦)鈀(0)(66毫克，0.06毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(1.25毫升，7.18毫莫耳)、氯化鋰(426毫克，10.06毫莫耳)與2-(三丁基錫烷基)呋喃(905微升，2.87毫莫耳)處理。所得之反應混合物於120℃下加熱4小時。之後，反應冷卻至25℃，以飽和氟化鉀溶液(10毫升)處理，然後於25℃下攪拌一夜16小時。溶液經二氯甲烷(25毫升)稀釋，以二氯甲烷(3x15毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，98/2至96/4 二氯甲烷/甲醇)，產生5-呋喃-2-基-吡啶-2-基胺(356毫克，77%)之褐色固體：mp 80.2-83.8℃。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，125毫克，0.38毫莫耳)之二氯甲烷(2.5毫升)溶液冷卻至0℃，以2.0M草醯氯之二氯甲烷(217微升，0.44毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，真空濃縮，與甲苯(2毫升)共沸2次。所得油狀物溶於25℃之四氫呋喃(1毫升)中。此溶液經由滴加漏斗滴加5-呋喃-2-基-吡啶-2-基胺(91毫克，0.57毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(66微升，0.57毫莫耳)之四氫呋喃(1.5毫升)溶液處

理。所得混濁溶液於25℃下攪拌一夜16小時。之後，反應加水稀釋(10毫升)，然後以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 12M，矽石，80/20 至60/40己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-2-基-吡啶-2-基)-丙醯胺(124毫克，69%)之黃色泡沫狀物：
(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₂₄ClN₃O₄S(M+H)⁺ 474.1249，實測值474.1254。

實例 71

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



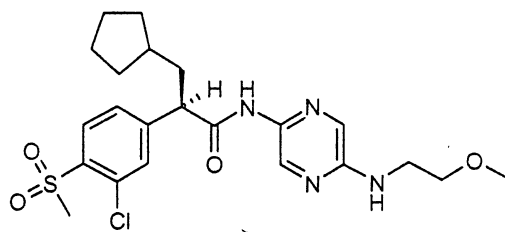
使氮氣通過含3-甲氧基苯基二羥硼酸(393毫克，2.59毫莫耳)、2-胺基-5-溴吡啶(300毫克，1.72毫莫耳)、碳酸鈉(603毫克，5.69毫莫耳)、二甲氧基乙烷(10毫升)與水(3毫升)溶液15分鐘。之後，溶液經二氯雙(三苯基膦)鈹(II)(121毫克，0.17毫莫耳)處理，所得反應混合物於90℃下加熱2天。反應倒至水(50毫升)中，以乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，40/60己烷/乙酸乙酯)，產生5-(3-甲

氧基-苯基)-吡啶-2-基胺(218毫克, 63%)之淺黃色固體：
mp 113.2-115.5 °C ; EI-HRMS m/e 計算值 $C_{11}H_{11}N_3O(M^+)$
201.0902, 實測值 201.0905。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備, 300 毫克, 0.91 毫莫耳)之二氯甲烷(15 毫升)溶液冷卻至 0°C, 經 2.0M 草醯氯之二氯甲烷溶液(522 微升, 1.04 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)處理。反應混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘, 真空濃縮, 與二氯甲烷(2 毫升)共沸 2 次。所得之油狀物溶於 25°C 之四氫呋喃(5 毫升)中, 然後經由滴加漏斗滴加含 5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基胺(201 毫克, 1.00 毫莫耳)與 2,6-二甲基吡啶(126 微升, 1.09 毫莫耳)之四氫呋喃(6 毫升)溶液處理。所得混濁溶液於 25°C 下攪拌一夜 16 小時。之後, 反應加水稀釋(10 毫升), 然後以二氯甲烷(3 x 25 毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40S, 矽石, 75/25 至 60/40 己烷/乙酸乙酯), 產生 2(R)-(3-氯-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(388 毫克, 83%)之淺黃色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 $C_{26}H_{28}ClN_3O_4S(M+H)^+$ 514.1562, 實測值 514.1567。

實例 72

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基-乙胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含 2-溴-5-硝基吡啶(500 毫克，2.45 毫莫耳)與 2-甲氧基乙胺(276 毫克，3.67 毫莫耳)之甲醇(15 毫升)溶液於 25℃ 下攪拌 5 小時。之後，反應真空濃縮。進行 Biotage 層析法(經急驟層析 40S，矽石，40/60 至 20/80 己烷/乙酸乙酯)，產生 (2-甲氧基-乙基)-(5-硝基-吡啶-2-基)-胺(291 毫克，60%)之黃色固體：mp 116.0-117.3℃；EI-HRMS m/e 計算值 $C_7H_{10}N_4O_3$ (M^+)198.0753，實測值 198.0751。

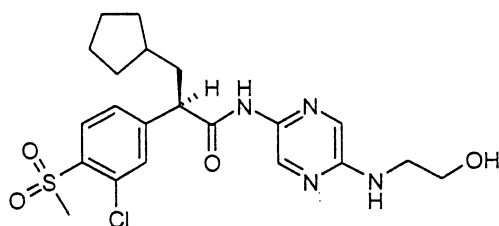
取含 (2-甲氧基-乙基)-(5-硝基-吡啶-2-基)-胺(290 毫克，1.46 毫莫耳)之乙酸乙酯(25 毫升)溶液經 10% 鈹/活性碳(40 毫克)處理。反應混合物置於帕爾振盪器上，於 50 psi 氬蒙氣下氫化 4 小時。然後經寅式鹽填料過濾觸媒，寅式鹽填料經乙酸乙酯徹底洗滌。濾液真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 12M，矽石，98/2 至 95/5 二氯甲烷/甲醇)，產生 N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-2,5-二胺(198 毫克，80%)之橙色固體：EI-HRMS m/e 計算值 $C_7H_{12}N_4O$ (M^+)168.1011，實測值 168.1018。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備，325 毫克，0.33 毫莫耳)之二氯甲烷(15 毫升)冷卻至 0℃，經 2.0M 草醯氯之二氯甲烷溶液(565 微升，1.13 毫莫耳)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)處理。反應混合物於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，真空濃縮，與二氯甲烷(2 毫升)共沸 2 次。所得之

油狀物溶於25℃之四氫呋喃(5毫升)中，然後經由滴加漏斗滴加含N-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-2,5-二胺(182毫克，1.08毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(137微升，1.18毫莫耳)之四氫呋喃(6毫升)溶液處理。所得混濁溶液於25℃下攪拌一夜16小時。之後，反應加水稀釋(10毫升)，然後以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，40/60至20/80己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基-乙胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(295毫克，62%)之白色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e計算值 $C_{22}H_{29}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 481.1671，實測值481.1678。

實例 73

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含2-溴-5-硝基吡啶(500毫克，2.45毫莫耳)與乙醇胺(225毫克，3.67毫莫耳)之甲醇(15毫升)混合物於25℃下攪拌5小時。之後，反應真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，20/80己烷/乙酸乙酯至97/3乙酸乙酯/甲醇)，產生2-(5-硝基-吡啶-2-基胺基)-乙醇(375毫克，83%)之黃色固

體：mp 157.5-159.8°C；EI-HRMS m/e 計算值 $C_6H_8N_4O_3(M^+)$ 184.0596，實測值 184.0603。

取含 2-(5-硝基-吡啶-2-基胺基)-乙醇(370 毫克，2.01 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液於 0°C 下經氯三乙矽烷(371 微升，2.21 毫莫耳)與咪唑(342 毫克，5.02 毫莫耳)處理。使反應混合物回升至 25°C，同時攪拌一夜 16 小時。之後，反應經乙酸乙酯(20 毫升)與飽和氯化鈉水溶液(10 毫升)稀釋，再以乙酸乙酯(2x10 毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析(FLASH 40S，矽石，25/75 己烷/乙酸乙酯)，產生(5-硝基-吡啶-2-基)-(2-三乙矽烷基氧-乙基)-胺(531 毫克，89%)之淺黃色固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{12}H_{22}N_4O_3Si(M+H)^+$ 299.1534，實測值 299.1538。

取含(5-硝基-吡啶-2-基)-(2-三乙矽烷基氧-乙基)-胺(530 毫克，1.78 毫莫耳)之乙酸乙酯(25 毫升)溶液經 10% 鈹/活性碳(60 毫克)處理。反應混合物置於帕爾振盪器上，於 50 psi 氬蒙氣下氫化 4 小時。然後經寅式鹽填料過濾觸媒，寅式鹽填料經乙酸乙酯徹底洗滌。濾液真空濃縮。進行 Biotage 層析法(FLASH 40S，矽石，乙酸乙酯)，產生 N-(2-三乙矽烷基氧-乙基)-吡啶-2,5-二胺(459 毫克，96%)之橙褐色固體： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{12}H_{24}N_4O_2Si(M+H)^+$ 269.1792，實測值 269.1794。

取含 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例 1 製備，500 毫克，1.51 毫莫耳)之二氯甲烷(20 毫升)溶液

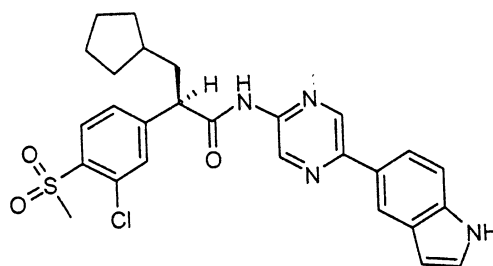
冷卻至0℃，經2.0M草醯氯之二氯甲烷溶液(869微升，1.74毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，真空濃縮，與二氯甲烷(2毫升)共沸2次。所得之油狀物溶於25℃之四氫呋喃(10毫升)中，然後經由滴加漏斗滴加含N-(2-三乙矽烷基氧-乙基)-吡啶-2,5-二胺(446毫克，1.66毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(211微升，1.81毫莫耳)之四氫呋喃(15毫升)溶液處理。所得混濁溶液於25℃下攪拌一夜16小時。之後，反應加水稀釋(10毫升)，然後以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，85/15至50/50己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-三乙矽烷基氧-乙基胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(606毫克，69%)之淺黃色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{27}H_{41}ClN_4O_4SSi(M+H)^+$ 581.2379，實測值 581.2386。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-三乙矽烷基氧-乙基胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(100毫克，0.17毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)、水(0.5毫升)與乙酸(2毫升)溶液於25℃下攪拌6小時。反應混合物加水稀釋(10毫升)，以乙酸乙酯(3 x 20毫升)萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液(10毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 12M，矽石，40/60己烷/乙酸乙酯至100%乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(69毫

克，86%)之白色泡沫狀物： $(ES)^+$ -HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{27}ClN_4O_4S(M+H)^+$ 467.1515，實測值467.1517。

實例 74

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-丙酰胺



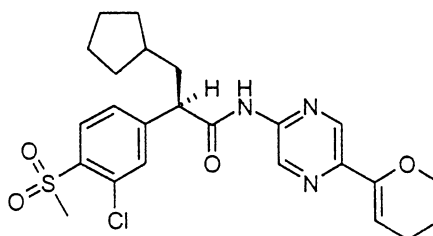
使氮氣通過含5-吡啶基二羥硼酸(340毫克，2.11毫莫耳)、2-胺基-5-溴吡啶(245毫克，1.41毫莫耳)、碳酸鈉(493毫克，4.65毫莫耳)、二甲氧基乙烷(12毫升)與水(4毫升)溶液15分鐘。之後，溶液經二氯雙(三苯基膦)鉀(II)(98毫克，0.14毫莫耳)處理，所得反應混合物於90℃下加熱2天。反應倒至水(50毫升)中，以乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鎂脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，35/65己烷/乙酸乙酯)，產生5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基胺(122毫克，41%)之褐色固體：EI-HRMS m/e 計算值 $C_{21}H_{10}N_4(M^+)$ 210.0905，實測值210.0901。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，180毫克，0.54毫莫耳)之二氯甲烷(8毫升)冷卻至0℃，經2.0M草酰氯之二氯甲烷溶液(313微升，0.63毫莫耳)與N,N-二甲基甲酰胺(1滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌30

分鐘，真空濃縮，與二氯甲烷(2毫升)共沸2次。所得之油狀物溶於25℃之四氫呋喃(4毫升)中，然後經由滴加漏斗滴加含5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基胺(126毫克，0.60毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(76微升，0.65毫莫耳)之四氫呋喃(6毫升)溶液處理。所得混濁溶液於25℃下攪拌一夜16小時。之後，反應加水稀釋(10毫升)，然後以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，50/50己烷/乙酸乙酯)所得物質溶於二氯甲烷(30毫升)中。此有機層經1N檸檬酸水溶液(15毫升)與飽和碳酸氫鈉水溶液(15毫升)洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾與濃縮，產生2(R)-(3-氯-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(203毫克，71%)之灰白色泡沫狀物：(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₇H₂₇ClN₄O₃S(M+H)⁺ 523.1565，實測值523.1567。

實例 75

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



取含2-胺基-5-溴吡啶(100毫克，0.58毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)溶液經肆(三苯基膦)鈀(0)(13毫克，0.01毫

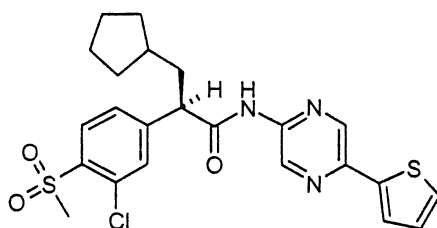
莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(250微升, 1.43毫莫耳)、氯化鋰(85毫克, 2.01毫莫耳)與5,6-二氫-2-(三丁基錫烷基)-4H-吡喃(214毫克, 0.58毫莫耳)處理。所得反應混合物於120°C下加熱4小時。之後, 反應冷卻至25°C, 以飽和氟化鉀溶液(10毫升)處理, 於25°C下攪拌一夜16小時。溶液經二氯甲烷(25毫升)稀釋, 以二氯甲烷(3 x 15毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析(FLASH 12M, 矽石, 50/50至25/75己烷/乙酸乙酯), 產生5-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-吡啶-2-基胺(25毫克, 25%)之泡沫狀物: EI-HRMS m/e計算值 $C_9H_{11}N_3O(M^+)$ 177.0902, 實測值177.0906。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 40毫克, 0.12毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液冷卻至0°C, 經2.0M草醯氯之二氯甲烷溶液(70微升, 1.63毫莫耳)與N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理。反應混合物於0°C下攪拌30分鐘, 真空濃縮, 與二氯甲烷(2毫升)共沸3次。所得之油狀物溶於25°C之四氫呋喃(1毫升)中, 然後經由滴加漏斗滴加含5-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-吡啶-2-基胺(24毫克, 0.13毫莫耳)與2,6-二甲基吡啶(17微升, 0.15毫莫耳)之四氫呋喃(1.5毫升)溶液處理。所得混濁溶液於25°C下攪拌一夜16小時。之後, 反應加水稀釋(10毫升), 然後以二氯甲烷(3 x 25毫升)萃取。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 12M, 矽石, 80/20至70/30己烷/乙酸乙酯), 產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-吡啶-2-基]-丙

醯胺 (25 毫克, 42%) 之白色泡沫狀物: (ES)⁺-HRMS m/e 計算值 C₂₄H₂₈ClN₃O₄S(M+H)⁺ 490.1562, 實測值 490.1562。

實例 76

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-2-基-吡啶-2-基)-丙醯胺



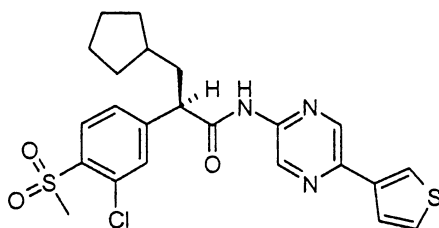
取含 2-胺基-5-溴吡啶 (500 毫克, 2.874 毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈣(II) (290 毫克, 0.413 毫莫耳)、2-噻吩二羥硼酸 (500 毫克, 3.907 毫莫耳) 與飽和碳酸鈉水溶液 (4 毫升) 之乙二醇二甲醚 (8 毫升) 與乙醇 (8 毫升) 混合物回流加熱一夜。反應混合物冷卻, 以乙酸乙酯、水與飽和氯化鈉水溶液稀釋。混合後, 分層。水層經乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。進行 Biotage 層析法 (FLASH 40M, 矽石 1/1 己烷/乙酸乙酯), 產生 5-噻吩-2-基-吡啶-2-基胺 (267 毫克, 52.4%) 之黃色固體: EI-HRMS m/e 計算值 C₈H₇N₃S(M⁺) 177.0361, 實測值 177.0355。

取含三苯基膦 (230.0 毫克, 0.877 毫莫耳) 之二氯甲烷 (15 毫升) 溶液冷卻至 0°C, 經 N-溴琥珀醯亞胺 (160.0 毫克, 0.899 毫莫耳) 處理。反應混合物於 0°C 下攪拌 5 分鐘, 然後經 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸 (依實例 1 製

備，232.0毫克，0.701毫莫耳)處理。使反應混合物以15分鐘時間回升至25℃。反應混合物經5-噻吩-2-基-吡啶-2-基胺(260.0毫克，1.467毫莫耳)處理後，以吡啶(0.24毫升，2.967毫莫耳)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌1小時。反應混合物經二氯甲烷稀釋，以稀鹽酸水溶液洗滌。水層再經二氯甲烷回萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液與水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，3/1至3/2己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-2-基-吡啶-2-基)-丙醯胺(202.3毫克，58.9%)之黃色泡沫狀物：mp 97-99℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₂₄ClN₃O₃S(M+H)⁺ 490.1021，實測值490.1026。

實例 77

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-3-基-吡啶-2-基)-丙醯胺



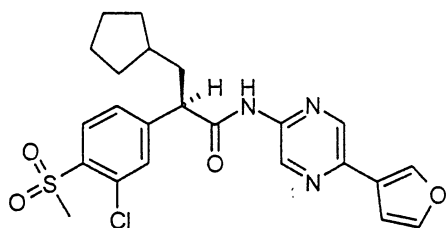
取含2-胺基-5-溴吡啶(500毫克，2.874毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈣(II)(290毫克，0.413毫莫耳)，3-噻吩二羥硼酸(500毫克，3.908毫莫耳)與飽和碳酸鈉水溶液(4毫升)之乙二醇二甲醚(8毫升)與乙醇(8毫升)混合物回流加熱45分鐘。反應

混合物冷卻，以乙酸乙酯稀釋，以水與飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石 1/1 己烷/乙酸乙酯)，產生5-噻吩-3-基-吡咩-2-基胺(351.3毫克，69%)之淺紫色固體：EI-HRMS m/e 計算值 $C_8H_7N_3S(M^+)$ 177.0361，實測值 177.0358。

取含三苯基磷(149.0毫克，0.568毫莫耳)之二氯甲烷(8毫升)溶液冷卻至0℃，經N-溴琥珀醯亞胺(103.0毫克，0.579毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌5分鐘，然後經2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，150.0毫克，0.453毫莫耳)處理。使反應混合物以15分鐘時間回升至25℃。反應混合物經5-噻吩-3-基-吡咩-2-基胺(168.0毫克，0.948毫莫耳)處理後，以吡啶(0.16毫升，1.978毫莫耳)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌1.5小時。反應混合物經二氯甲烷稀釋，以稀鹽酸水溶液洗滌。水層經二氯甲烷萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液與水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，3/1至2/1 己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-3-基-吡咩-2-基)-丙醯胺(105.6毫克，47.5%)之淺黃色泡沫狀物：mp 96-102℃ (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e 計算值 $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2(M+H)^+$ 490.1021，實測值 490.1023。

實例 78

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-3-基-吡咩-2-基)-丙醯胺



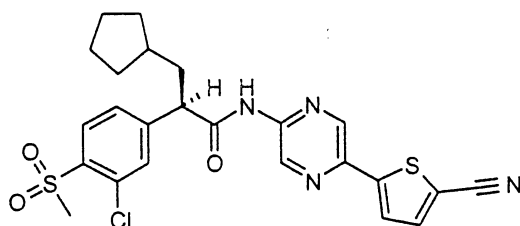
取含2-胺基-5-溴吡啶(300毫克，1.724毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(0)(340毫克，0.294毫莫耳)、呋喃-3-二羥硼酸(300毫克，2.681毫莫耳)與飽和碳酸鈉水溶液(2毫升)之乙二醇二甲醚(5毫升)與乙醇(5毫升)混合物回流加熱45分鐘。反應混合物冷卻，以乙酸乙酯稀釋，以水與飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石2/3己烷/乙酸乙酯至乙酸乙酯)，產生5-呋喃-3-基-吡啶-2-基胺(256.9毫克，92.5%)之黃色固體：LRMS $C_8H_7N_3O(M+H)^+$ $m/z=162$ 。

取含三苯基膦(230.0毫克，0.877毫莫耳)之二氯甲烷(14毫升)溶液冷卻至0℃，以N-溴琥珀醯亞胺(160.0毫克，0.899毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌5分鐘，然後以2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，232.0毫克，0.701毫莫耳)處理。使反應混合物以15分鐘時間回升至25℃。反應混合物經5-呋喃-3-基-吡啶-2-基胺(250.0毫克，1.551毫莫耳)處理後，以吡啶(0.12毫升，1.484毫莫耳)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌2.5小時。反應混合物經二氯甲烷稀釋，以稀鹽酸水溶液洗滌。水層經二氯甲烷萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶

液與水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，3/2至45/55己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-3-基-吡啶-2-基)-丙醯胺(161.1毫克，48.5%)之淺黃色泡沫狀物：mp 97-101°C(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₃H₂₄ClN₃O₃S₂(M+H)⁺ 474.1249，實測值474.1252。

實例 79

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(5-氰基-噻吩-2-基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺



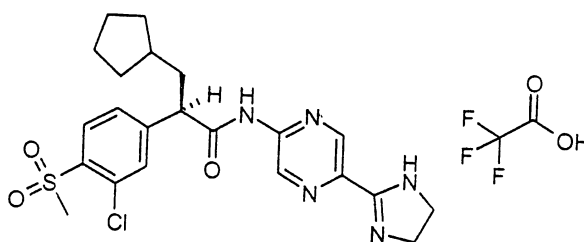
取含2-胺基-5-溴吡啶(300毫克，1.724毫莫耳)、二氯雙(三苯基膦)鈣(II)(175毫克，0.249毫莫耳)、5-氰基噻吩-2-二羥硼酸(540毫克，3.53毫莫耳)與飽和碳酸鈉水溶液(2毫升)之乙二醇二甲醚(5毫升)與乙醇(5毫升)混合物回流加熱一夜。反應混合物冷卻，以乙酸乙酯稀釋，以水與飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40S，矽石，2/3至1/9己烷/乙酸乙酯)，產生5-(5-胺基-吡啶-2-基)-噻吩-2-腈(49.1毫克，14.1%)之黃色固體：LRMS C₉H₆N₄S(M+H)⁺ m/z = 203。

含三苯基膦(50.0毫克，0.191毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)

溶液冷卻至0℃，以N-溴琥珀醯亞胺(35.0毫克，0.197毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌5分鐘，然後以2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備，51.0毫克，0.154毫莫耳)處理。使反應混合物以15分鐘時間回升至25℃。反應混合物經5-(5-胺基-吡咩-2-基)-噻吩-2-腈(47.0毫克，0.232毫莫耳)處理後，以吡啶(30.0微升，0.371毫莫耳)處理。所得反應混合物於25℃下攪拌2小時。反應混合物經二氯甲烷稀釋，以稀鹽酸水溶液洗滌。水層經二氯甲烷萃取。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液與水洗滌，經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，1/1己烷/乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(5-氯基-噻吩-2-基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺(44.4毫克，55.9%)之黃色泡沫狀物：mp 101-107℃(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₄H₂₃ClN₄O₃S₂(M+H)⁺515.0973，實測值515.0974。

實例80

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-{5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-吡咩-2-基}-丙醯胺三氟乙酸鹽



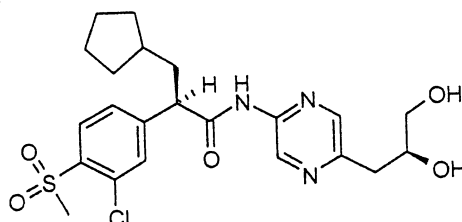
取含2-胺基-5-氰基吡啶(500.0毫克, 4.163毫莫耳)、乙二胺(3.0毫升, 44.88毫莫耳)與五硫化磷(185.1毫克, 0.416毫莫耳)之混合物置入密封試管中, 於120℃下加熱3小時。此時, 反應倒至冰中。所得反應混合物經氯仿(50毫升)、水(10毫升)與飽和氯化鈉水溶液溶液(20毫升)稀釋。分層。有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經無水硫酸鎂脫水, 過濾與真空濃縮, 產生5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-吡啶-2-基胺(327.0毫克, 48.1%)之白色固體, 未再純化即用於下一個步驟。

取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙酸(依實例1製備, 288.0毫克, 0.871毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)溶液冷卻至0℃, 以N,N-二甲基甲醯胺(1滴)處理後, 以草醯氯(0.16毫升, 1.834毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌15分鐘, 然後於25℃下攪拌1小時。反應混合物真空濃縮, 產生油狀物。取含此油狀物之二氯甲烷溶液(4毫升)冷卻至0℃, 以含5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-吡啶-2-基胺(150.0毫克, 0.919毫莫耳)與吡啶(0.08毫升, 0.989毫莫耳)之四氫呋喃(4毫升)漿狀物處理後, 以四氫呋喃(2毫升)潤洗該漿狀物至反應混合物中。所得橙色反應混合物經吡啶(0.08毫升, 0.989毫莫耳)處理, 於0℃下攪拌30分鐘, 然後於25℃下一夜。反應混合物經90/10/1 二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨水溶液稀釋, 以水與飽和氯化鈉水溶液洗滌。水層經90/10/1二氯甲烷/甲醇/濃氫氧化銨水溶液萃取。合併之有機層經飽和氯化鈉水溶液洗滌, 經無水硫酸鈉脫水, 過濾與真空濃縮。

粗產物經逆相高效液相層析法純化，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-{5-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-吡啉-2-基}-丙醯胺；與三氟乙酸化合(1.1毫克，0.21%)之白色固體：LRMS $C_{22}H_{26}ClN_5O_3S(M+H)^+$ $m/z = 476$ 。

實例81

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙基)-吡啉-2-基]-丙醯胺



取含2-胺基-5-溴吡啉(1.00克，5.746毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(0)(132毫克，0.114毫莫耳)、烯丙基三-正丁基錫(2.2毫升，7.096毫莫耳)、氯化鋰(875.0毫克，20.64毫莫耳)與N,N-二異丙基乙胺(2.6毫升，14.93毫莫耳)之N,N-二甲基甲醯胺(29毫升)混合物於120℃下攪拌45分鐘。反應混合物冷卻至25℃，然後經飽和氟化鉀水溶液(20毫升)處理。混合物攪拌3小時，以水與飽和氯化鈉水溶液之溶液處理，以乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40L，矽石，1/1己烷/乙酸乙酯)，產生5-烯丙基-吡啉-2-基胺(378.2毫克，48.7%)之黃色固體：LRMS $C_7H_9N_3(M+H)^+$ $m/z = 136$ 。

於氮蒙氣下，取含2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基

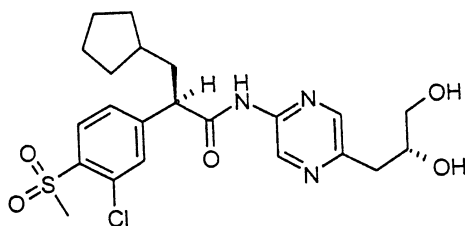
-丙酸(依實例1製備，800.0毫克，2.418毫莫耳)之二氯甲烷(12毫升)溶液冷卻至0℃，經草醯氯(0.64毫升，7.336毫莫耳)處理後，以N,N-二甲基甲醯胺(2滴)處理。反應混合物於0℃下攪拌20分鐘，然後於25℃下攪拌1.25小時。反應混合物真空濃縮。殘質溶於二氯甲烷(12毫升)中，於氮蒙氣下冷卻至0℃，然後以1分鐘時間，以含5-烯丙基-吡啶-2-基胺(0.37克，2.737毫莫耳)與吡啶(0.59毫升，7.295毫莫耳)之二氯甲烷(12毫升)溶液處理。所得反應混合物於0℃下攪拌30分鐘，然後於25℃下1小時。反應混合物經乙酸乙酯稀釋，以1N鹽酸水溶液洗滌。水層經乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾，真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH，40L，矽石，1/1己烷/乙酸乙酯)，產生N-(5-烯丙基-吡啶-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基丙醯胺(965毫克，89.1%)之白色泡沫狀物：LRMS $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (M-H)⁺m/z = 446。

取含氯鐵酸鉀(1.00克，3.037毫莫耳)、碳酸鉀(430.0毫克，3.111毫莫耳)、與(DHQ)₂PHAL(19.0毫克，0.0244毫莫耳)之第三丁醇/水(16.0毫升，1：1)之黃色溶液冷卻至0℃，然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(0.048毫升，0.0096毫莫耳)處理後，以N-(5-烯丙基-吡啶-2-基)-2(R)(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(446.0毫克，0.996毫莫耳)處理。反應混合物於0℃下攪拌4小時。反應混合物經乙酸乙酯與偏亞硫酸氫鈉(0.45克，2.37毫莫耳)稀釋，使之回升至25℃，同時攪拌15分鐘。混合物經飽和氯化鈉水溶液與水稀釋，

以乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，2/3己烷/乙酸乙酯至乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(370.2毫克，77.1%)之白色泡沫狀物：mp 61-65°C(泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 482.1511，實測值482.1516。

實例 82

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(R),3-二羥基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺



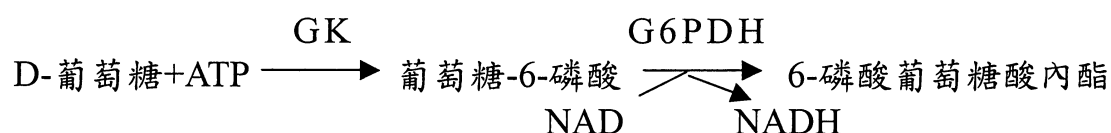
取含氰鐵酸鉀(1.00克，3.037毫莫耳)、碳酸鉀(430.0毫克，3.111毫莫耳)、與(DHQD)₂PHAL(19.0毫克，0.0244毫莫耳)之第三丁醇/水(16毫升，1:1)之黃色溶液冷卻至0°C，然後經0.2M四氧化鐵之甲苯溶液(0.048毫升，0.0096毫莫耳)處理後，以N-(5-烯丙基-吡啶-2-基)-2(R)(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺(依實例81製備，446.0毫克，0.996毫莫耳)處理。反應混合物於0°C下攪拌4小時。反應混合物經乙酸乙酯與偏亞硫酸氫鈉(0.45克，2.37毫莫耳)稀釋，使之回升至25°C，同時攪拌15分鐘。混合物經飽和氯化鈉水

溶液與水稀釋，以乙酸乙酯萃取。合併之有機層經無水硫酸鈉脫水，過濾與真空濃縮。進行Biotage層析法(FLASH 40M，矽石，2/3己烷/乙酸乙酯至乙酸乙酯)，產生2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(R),3-二羥基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺(469.2毫克，89%)之白色泡沫狀物：mp 64-69°C (泡沫狀物至膠狀物)；(ES)⁺-HRMS m/e計算值C₂₂H₂₈C1N₃O₅S(M+H)⁺ 482.1511，實測值482.1511。

生物活性

實例A：活體外葡萄糖激酶活性

葡萄糖激酶活體外活性分析法：葡萄糖激酶(GK)之分析法係利用來自明串珠菌(*Leuconostoc mesenteroides*)之葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(G6PDH，0.75-1仟單位/毫克；Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN)作為偶合酵素所產生之NADH之偶合反應形成葡萄糖-6-磷酸之過程分析(反應圖2)。



反應圖 2

使重組體人類肝GK1表現在大腸桿菌(*E. coli*)中，作為穀胱甘肽S-轉化酶融合蛋白質(GST-GK)[Liang等人，1995]，經穀胱甘肽-賽弗洛斯(Sepharose)4B 親合性管柱，採用製造商提供之方法進行層析法純化(Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ)。過去之研究已證實，天然GK與GST-GK之酵素性質基本上相同(Liang等人，1995；Neet等

人，1990)。

該分析法係於25℃下，於平底96孔組織培養板中進行(Costar公司(Cambridge, MA))，最終培養體積為120微升。培養混合物含有：25 mM Hepes 緩衝液(pH 7.1)、25 mM KCl、5 mM D-葡萄糖、1 mM ATP、1.8 mM NAD、2 mM毫克MgCl₂、1 μM山梨糖醇-6-磷酸、1 mM二硫蘇糖醇、試驗藥物或10% DMSO、1.8單位/毫升G6PDH與GK(說明如下)。所有有機試劑純度均為>98%，除了D-葡萄糖與Hepes來自Sigma Chemical Co, (St Louis), MO.藥廠外，其餘均係來自Boehringer Mannheim藥廠。取試驗化合物溶於DMSO中，加至不含GST-GK之培養混合物中，體積為12微升，使DMSO最終濃度為10%。此混合物於SPECTRAMax 250微分析板分光光度計(Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA)之控溫箱中預培養10分鐘，使溫度平衡，然後添加20微升GST-GK開始反應。

添加酵素後，在10分鐘培養期間於340 nm追蹤光密度(OD)上升程度，作為GK活性測定值。添加足量GST-GK，以使含10% DMSO，但不含試驗化合物之分析孔在10分鐘培養期間之OD₃₄₀上升0.08至0.1單位。預備試驗可確立此期間，即使在活化劑之存在下使GK活性提高5倍之GK反應仍為線性。比較對照組分析孔中GK活性與含試驗GK活化劑之分析孔中活性，及使GK活性提高50%時之活化劑濃度，亦即計算SC_{1.5}。合成實例中所說明之所有式I化合物之SC_{1.5}均小於或等於100 μM。

參考文獻：

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., and Matschinsky, F. M.之Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309 : 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R. P., and Tippet, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29; 770-777, 1990.

生物活性實例B：活體內葡糖激酶活性

葡糖激酶活化劑活體內篩選法：經由導管對禁食2小時之C57BL/6J小白鼠經口投與葡糖激酶(GK)活化劑，50毫克/公斤體重。在投藥後6小時試驗期間5個時間點測定血糖濃度。

小白鼠(n=6)稱體重，禁食2小時後，經口投藥處理。GK活化劑係於Gelucire媒劑中調配成6.76毫克/毫升(乙醇：Gelucire44/14：PEG400q.s. 4：66：30 v/w/v)。小白鼠依每克體重經口投與7.5微升調配物，等於50毫克/公斤之劑量。在即將投藥之前，剪下一小段動物尾巴(約1毫米)，收集15微升血液至分析用之含有肝素之毛細管中，讀取投藥前(零時間)血糖值。投與GK活化劑後，再於投藥後1、2、4與6小時，自同一隻受傷之尾巴再讀取血糖值。比較6小時試驗期間，6隻媒劑處理組小白鼠與6隻GK活化劑處理組小白鼠之平均血糖值。較佳化合物應為彼等在兩個連續分析時間

點上，可使血糖降低程度相較於媒劑組達統計顯著水準者
($p < 0.05$)。

蓋倫製劑實例 A

依一般方法製備含下列成分之錠劑：

<u>成分</u>	<u>每錠毫克量</u>
式 I 化合物	10.0-100.0
乳糖	125.0
玉米澱粉	75.0
滑石	4.0
硬脂酸鎂	1.0

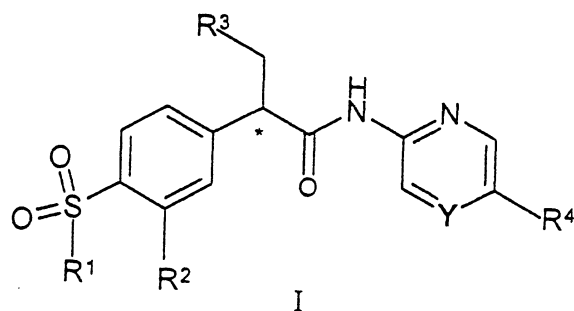
蓋倫製劑實例 B

依一般方法製備含下列成分之膠囊：

<u>成分</u>	<u>每粒膠囊毫克量</u>
式 I 化合物	25.0
乳糖	150.0
玉米澱粉	20.0
滑石	5.0

伍、中文發明摘要：

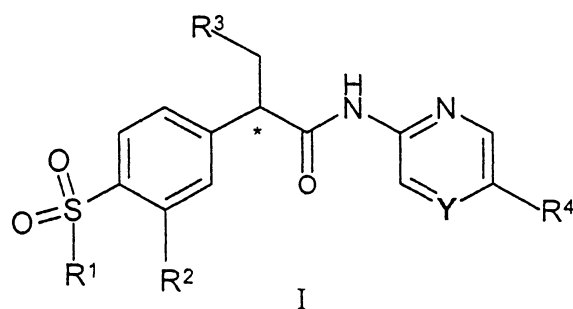
本發明提供一種根據式I之化合物，



其中取代基之定義說明於本說明書中。亦提供一種包含式I化合物之醫藥組合物，該化合物為適用於治療II型糖尿病之葡糖激酶活化劑。

陸、英文發明摘要：

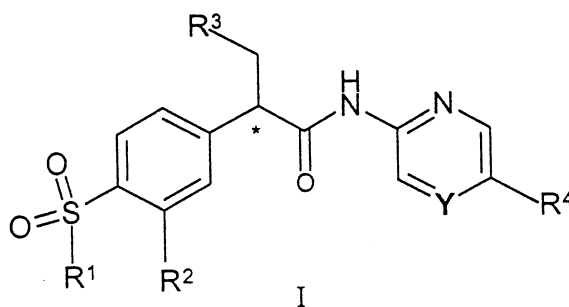
The present invention provides a compound according to formula I



where the substituent designations are provided in the specification. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to formula I are also provided, said compounds being glucokinase activators which are useful in the treatment of type II diabetes.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



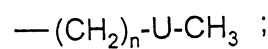
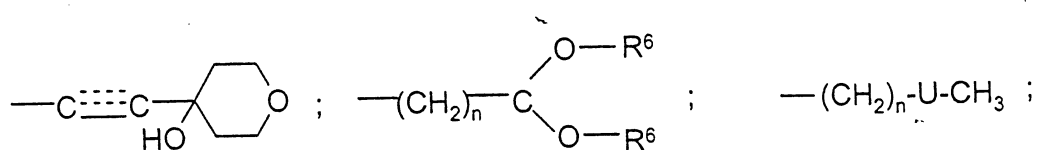
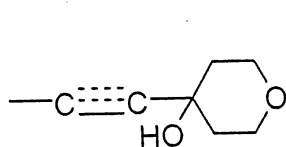
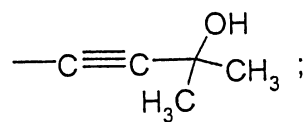
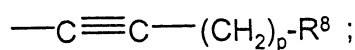
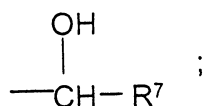
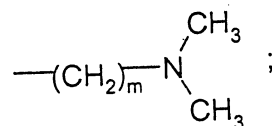
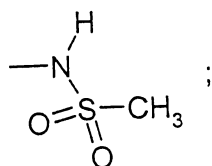
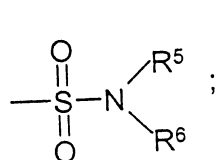
其中 R^1 為 1 至 5 個碳原子之低碳數烷基；

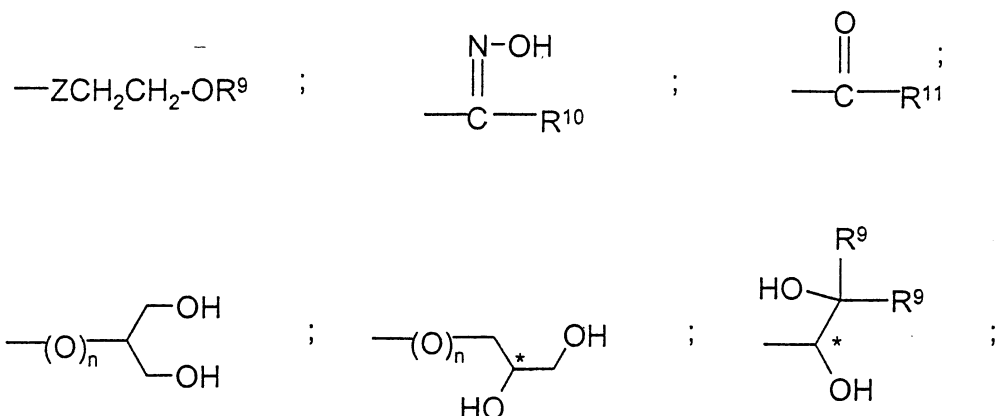
R^2 為氫、鹵基、硝基、氰基、甲基、三氟甲基、羥基或甲氧基；

R^3 為 4 至 6 個碳之環烷基；

Y 分別獨立選自 CH 與 N，分別形成吡啶或吡嗪環；

R^4 為位於吡啶或吡嗪環之 5-位置上之取代基，係選自：





-(CH₂)_n-Q，其中Q為利用環碳原子連接之5-員飽和，經取代之雜環，該雜環含有兩個選自：氮、硫與氧之雜原子，且兩個環碳分別經氧代基取代，可視需要於連接之環碳上經甲基或胺基取代基取代；

-(CH₂)_n-V，其中V為利用環碳連接之未取代或經單取代之5-或6員飽和或不飽和雜環，其中該雜環含有1至3個選自：硫、氧或氮之雜原子；該單取代之雜環為經選自下列各物組成之群中之取代基單取代之雜環：氰基、鹵基、硝基、胺基、甲基、甲氧基與羥基；

或利用環碳原子連接之9或10員雙環系雜環，該雙環系雜環含有一個選自氧、氮或硫中之雜原子；

或利用環碳原子連接之未取代或經單取代之6員芳基環，該經單取代之芳基環在除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氰基、鹵基、硝基、胺基、甲基、甲氧基與羥基；

R⁵為氫或低碳數烷基；

R⁶為低碳數烷基；

R⁷為低碳數烷基、氰基或-C(=O)NH₂；

R^8 為羥基、甲氧基或二甲基胺；

R^9 為氫或甲基；

R^{10} 為低碳數烷基、氰基或 $-NH_2$ ；

R^{11} 為氫、低碳數烷基或 $NHOH$ ；

m 為 0、1、2 或 3；

n 為 0 或 1；

p 為 1 或 2；

U 為 S 、 SO 或 SO_2 ；

Z 為 O 、 S 或 NH ；

---代表可視需要存在之鍵結；

*代表不對稱碳原子；

或其醫藥上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為甲基。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為氫或鹵基。
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中鹵基為氯。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^3 為環戊基。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為 $-(CH_2)_n-U-CH_3$ 。
7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中 U 為 S 。
8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，其係選自

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙醯胺；與

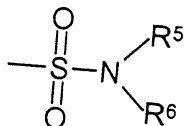
3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙醯胺。

9. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中U為SO。
10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺。
11. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其中U為SO₂。
12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴為-ZCH₂CH₂-OR⁹。
13. 根據申請專利範圍第9項之化合物，其中R⁴為-SCH₂CH₂OH。
14. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。
15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴為-NHSO₂CH₃。
16. 根據申請專利範圍第15項之化合物，其中化合物係選自
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺；與
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺。
17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴為-(CH₂)_m-N(CH₃)CH₃。
18. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺。
19. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺。

20. 根據申請專利範圍第17項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。
21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為 $-C(=O)R^{11}$ 。
22. 根據申請專利範圍第21項之化合物，其係2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺。
23. 根據申請專利範圍第21項之化合物，其係N-(5-乙磺醯基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺。
24. 根據申請專利範圍第21項之化合物，其係2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-異丁磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺。
25. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為 $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$ 。
26. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺。
27. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為 $-C(OH)R^7$ 。
28. 根據申請專利範圍第27項之化合物，其係選自：
 - 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；
 - 2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；
 - 2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺；與
 - N-[5-(胺甲磺醯基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-

甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺。

29. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為

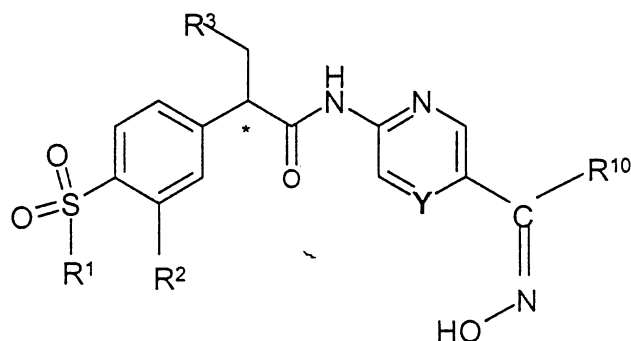


30. 根據申請專利範圍第29項之化合物，其係選自：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲基胺磺醯基吡啶-2-基)-丙醯胺；與

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺。

31. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係根據式II



II

32. 根據申請專利範圍第31項之化合物，其中 R^{10} 為甲基或 $-\text{NH}_2$ 。

33. 根據申請專利範圍第32項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。

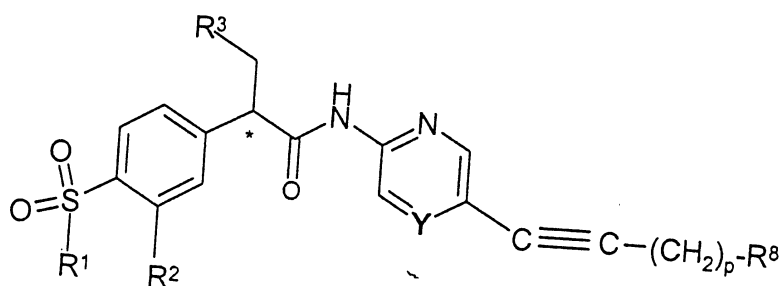
34. 根據申請專利範圍第32項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-

甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺亞胺基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。

35. 根據申請專利範圍第32項之化合物，其係3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲磺亞胺基)-吡啶-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺。

36. 根據申請專利範圍第32項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。

37. 根據申請專利範圍第1項之式III化合物，



III

38. 根據申請專利範圍第37項之化合物，其中p為1。

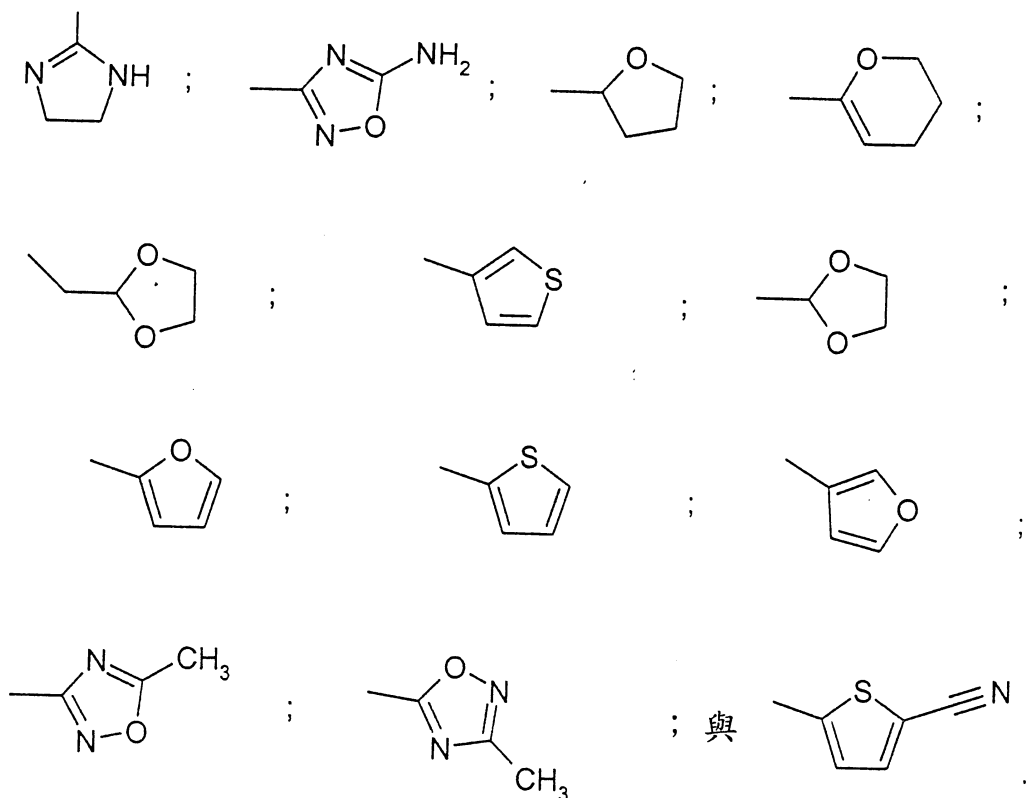
39. 根據申請專利範圍第37項之化合物，其中R⁸為羥基或二甲基胺。

40. 根據申請專利範圍第37項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。

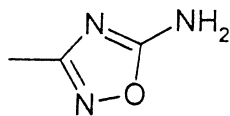
41. 根據申請專利範圍第37項之化合物，其係2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔

基)-吡啶-2-基]-丙醯胺。

42. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 係選自利用環碳原子連接之未取代5-或6-員雜芳香環，該5-或6-員雜芳香環含有一個選自：硫、氧或氮之雜原子；
或利用環碳原子連接之未取代或經單取代之6-員芳基環，該經單取代之芳基環在除了該連接碳原子以外之位置上經選自下列各物組成之群中之取代基單取代：氯、溴、硝基、胺基、甲基、甲氧基或羥基。
43. 根據申請專利範圍第42項之化合物，其中 R^4 為未取代或經單取代之6-員芳基環，其係選自：未取代之芳基、經甲氧基取代之芳基與經羥基取代之芳基。
44. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為未取代或經取代之雜芳香環，其係選自下列各物組成之群中：

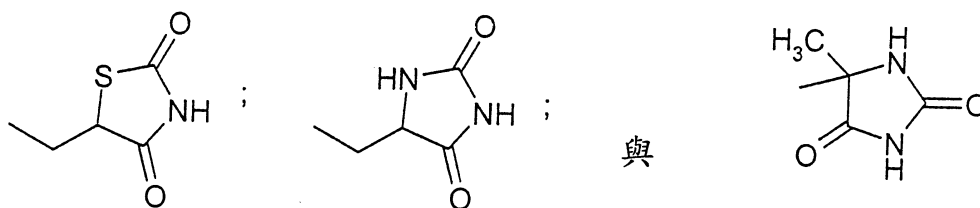


45. 根據申請專利範圍第44項之化合物，其中R⁴為



46. 根據申請專利範圍第45項之化合物，其係N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡咩-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺。

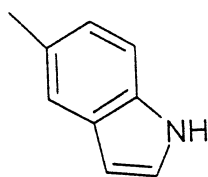
47. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴為經取代之雜芳香環，其係選自下列各物組成之群中：



48. 根據申請專利範圍第47項之化合物，其係2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代噻唑啉-5-基甲基)-吡咩-2-基]-丙醯胺。

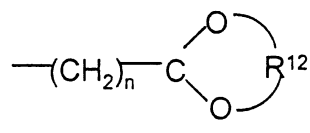
49. 根據申請專利範圍第47項之化合物，其係2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-咪唑啉-4-基甲基)-吡咩-2-基]-丙醯胺。

50. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴為雙環系雜芳香環，其係



51. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^6 為甲基或乙基。

52. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為

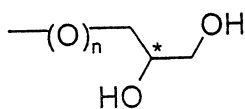


其中 R^{12} 為2或3個碳原子之未分支烷基鏈，其中該鏈與其所鍵結之氧原子共同形成5或6員環。

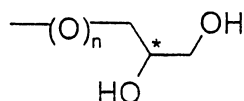
53. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係具有 $-CH_2R^3$ 取代基之對掌性碳之消旋混合物。

54. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有 $-CH_2R^3$ 取代基之對掌性碳係呈R組態。

55. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係 R^4 之對掌性碳之消旋混合物，其中 R^4 為



56. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中當 R^4 為

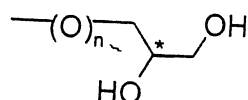


且n為1時，該組態為



57. 根據申請專利範圍第56項之化合物，其中 R^4 係呈R組態。

58. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中當 R^4 為

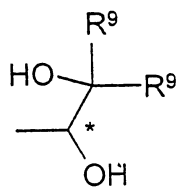


且 n 為0時，該組態為

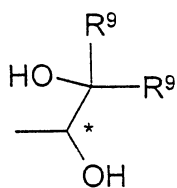


59. 根據申請專利範圍第58項之化合物，其中 R^4 呈R組態。

60. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係 R^4 之對掌性碳之消旋混合物，其中 R^4 為



61. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中當 R^4 為

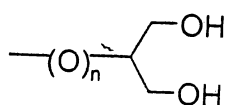


時，該組態為



62. 根據申請專利範圍第61項之化合物，其中 R^4 呈S組態。

63. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 為



64. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列所組成之群中：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲磺醯亞胺基)-吡啶-2-基]-丙磺胺，

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲磺醯亞胺基)-吡啶-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-(5-甲硫烷基-吡啶-2-基)-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡啶-2-基]-丙磺胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯

基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲基磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-

噻唑啉-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,5-二氧代-咪唑啉-4-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

N-(5-乙醯基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-羥基-2-甲基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-異丁醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-3-環戊基-丙醯胺，

N-[5-(胺甲醯基-羥基-甲基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

5-[2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯基胺基]-吡啶-2-羧酸羥基醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基

甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-(1-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氯基-羥基亞胺基-甲基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

N-(5-乙醯基-吡咩-2-基)-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-[1,3]二氧戊環-2-基甲基-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-5-(2-甲氧基

乙氧基-吡啶-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(R),3-二羥基-丙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,2-二甲氧基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-N-5-[(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)吡啶-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(3-甲氧基丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙氧基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-羥基-丁-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-1(R),2-二

羥基-乙基]-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡咩-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-1(S),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-(4-羥基-四氫吡喃-4-基乙炔基)-吡咩-2-基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基-苯基)-丙醯胺，

3-環戊基-N-[5-1(R),2-二羥基-乙基]-2(R)-(4-甲磺醯基-3-甲基)-丙醯胺，

3-環戊基-2(R)-(4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(3-羥基-3-甲基-丁-1-炔基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙氧基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基苯基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基苯基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1,2-二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(R),2-

二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(4-甲基-2,5-二氧代-咪唑啉-4-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(四氫呋喃-2-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-2-基)-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-甲氧基-乙基胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙基胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1H-吡啶-5-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-2-基)-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-噻吩-3-基)-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-呋喃-3-基)-吡咩-2-基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(5-氰基-噻吩-2-

基)-吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-{5-(4,5-二氯-1H-咪唑-2-基)-吡咩-2-基}-丙醯胺三氟乙酸鹽，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(S),3-二羥基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2(R),3-二羥基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

與其醫藥上可接受之鹽類。

65. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列所組成之群中：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲基胺基-丙-1-炔基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺酰基
胺基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺
基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺
基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲
基胺基-丙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-
氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-丙酰胺；

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺基-吡啶
-2-基)-丙酰胺；

2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-
噻唑啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基
甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺；

N-(5-乙磺基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-
環戊基-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-
吡啶-2-基]-3-環戊基-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥
基亞胺基-乙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺酰基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-
二羥基-乙基)-吡啶-2-基]-丙酰胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，
與其醫藥上可接受之鹽類。

66. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其包括化合物
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，或其醫藥上可接受之鹽類。
67. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其包括化合物
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，或其醫藥上可接受之鹽類。
68. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至67項中任一項之式I化合物，或其醫藥上可接受之鹽類，與醫藥上可接受之載劑。
69. 根據申請專利範圍第68項之醫藥組合物，其中該化合物係選自下列所組成之群中：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲硫烷基-吡咩-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2-羥基-乙硫烷基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲亞磺醯

基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲氨基-丙-1-炔基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲磺醯基-胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲基胺基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-二甲氨基-丙基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；

N-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-2-基]-2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-甲醯基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(2,4-二氧代-噻唑啶-5-基甲基)-吡啶-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-(5-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-丙醯胺；

N-(5-乙醯基-吡啶-2-基)-2-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-N-[5-(氰基-羥基-甲基)-

吡咩-2-基]-3-環戊基-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

與其醫藥上可接受之鹽類；

與醫藥上可接受之載劑。

70. 根據申請專利範圍第69項之醫藥組合物，其中該化合物係選自下列所組成之群中：

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

3-環戊基-2(R)-N-[5-(N-羥基胺甲醯亞胺基)-吡咩-2-基]-2-(4-甲磺醯基-苯基)-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(3-羥基-丙-1-炔基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，

2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1-(Z)-羥基亞胺基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，與

其醫藥上可接受之鹽類；

與醫藥上可接受之載劑。

71. 根據申請專利範圍第69項之醫藥組合物，其中該化合物係選自下列所組成之群中：

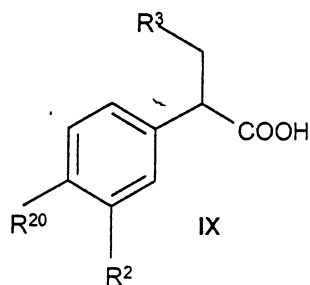
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-

二羥基-乙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺；

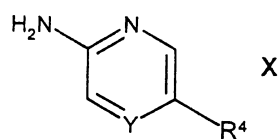
2(R)-(3-氯-4-甲磺醯基-苯基)-3-環戊基-N-[5-(1(S),2-二羥基-2-甲基-丙基)-吡咩-2-基]-丙醯胺，與
其醫藥上可接受之鹽類；
與醫藥上可接受之載劑。

72. 根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物，其係用為醫療活性物質。
73. 一種以根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物於預防II型糖尿病上之用途。
74. 一種以根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物於治療II型糖尿病上之用途。
75. 一種以根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物於製備治療II型糖尿病之醫藥上之用途。
76. 一種以根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物於製備預防II型糖尿病之醫藥上之用途。
77. 一種用於為有需要治療II型糖尿病之患者治療II型糖尿病之醫藥組合物，其包含醫療有效量之根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽。
78. 一種用於預防或治療II型糖尿病之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至67項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其用量為每天約100毫克至約1,000毫克。
79. 一種製備根據申請專利範圍第1至67項中任一項之式I化合物之方法，該方法包括：

(a) 由式 IX 化合物



其中 R^{20} 為低碳數烷基磺醯基或可轉化成低碳數烷基磺之官能基， R^2 與 R^3 如申請專利範圍第 1 項之定義；
與式 X 化合物反應



其中 Y 與 R^4 如申請專利範圍第 1 項之定義，
製成根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物。

80. 根據申請專利範圍第 1 至 67 項中任一項之化合物，其係依
根據申請專利範圍第 79 項之方法製備。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

