



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201418201 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21) 申請案號：102134873

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 26 日

(51) Int. Cl. :

C07C311/19 (2006.01)

C07C311/20 (2006.01)

C07D213/40 (2006.01)

C07D231/18 (2006.01)

C07D237/08 (2006.01)

C07D239/26 (2006.01)

C07D241/12 (2006.01)

C07D295/135(2006.01)

C07D305/04 (2006.01)

C07D401/02 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/18 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/402 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4965(2006.01)

A61K31/50 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2012/09/27

美國

61/706,286

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

瑞士

(72) 發明人：巴松頓 布列斯 克里斯汀 E BROTHERTON-PLEISS, CHRISTINE E. (US)；陳慧

芬 CHEN, HUIFEN (US)；陳曉菁 CHEN, SHAOQING (US)；陳齊 CHEN, ZHI

(US)；艾瑞克森 尚 大衛 ERICKSON, SHAWN DAVID (US)；艾斯達 安東

尼 ESTRADA, ANTHONY (US)；金勇京 KIM, KYUNGJIN (US)；李鴻玖 LI,

HONGJU (US)；羅維 艾倫 約翰 LOVEY, ALLEN JOHN (US)；萊多斯 喬瑟

夫 P LYSSIKATOS, JOSEPH P. (US)；秦宜明 QIAN, YIMIN (US)；蘇崇修 SO,

SUNG-SAU (US)；沃庫里奇 彼德 邁可 WOVKULICH, PETER MICHAEL

(US)；伊 林 YI, LIN (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 171 頁

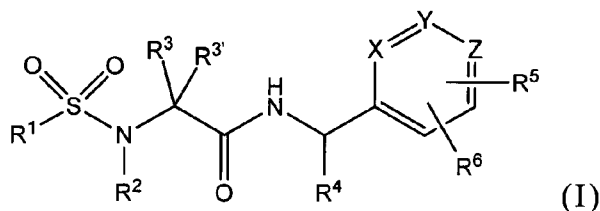
(54) 名稱

經取代之磺醯胺化合物

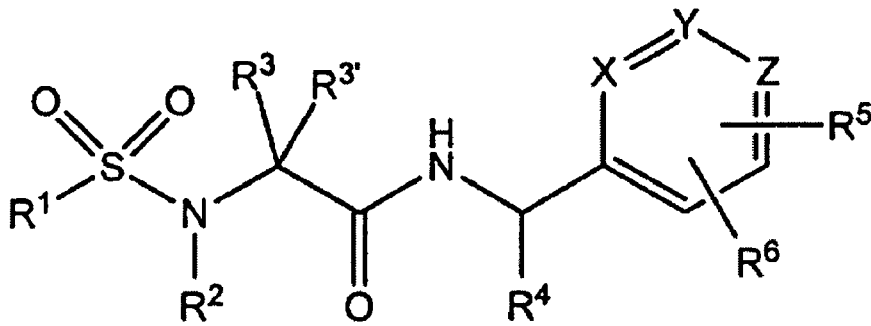
SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

(57) 摘要

本發明係關於式(I)化合物：



及其鹽，其中 X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 係如詳細說明及申請專利範圍中所定義。此外，本發明係關於製造及使用該等式(I)化合物以及含有該等化合物之醫藥組合物之方法。該等化合物可用於治療由 TRPA1 介導之疾病及病況，例如疼痛。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201418201 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：102134873

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 26 日

(51)Int. Cl.：

C07C311/19 (2006.01)

C07C311/20 (2006.01)

C07D213/40 (2006.01)

C07D231/18 (2006.01)

C07D237/08 (2006.01)

C07D239/26 (2006.01)

C07D241/12 (2006.01)

C07D295/135(2006.01)

C07D305/04 (2006.01)

C07D401/02 (2006.01)

C07D403/02 (2006.01)

C07D409/12 (2006.01)

A61K31/18 (2006.01)

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/402 (2006.01)

A61K31/415 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4965(2006.01)

A61K31/50 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/27

美國

61/706,286

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

瑞士

(72)發明人：巴松頓 布列斯 克里斯汀 E BROTHERTON-PLEISS, CHRISTINE E. (US)；陳慧

芬 CHEN, HUIFEN (US)；陳曉菁 CHEN, SHAOQING (US)；陳齊 CHEN, ZHI

(US)；艾瑞克森 尚 大衛 ERICKSON, SHAWN DAVID (US)；艾斯達 安東

尼 ESTRADA, ANTHONY (US)；金勇京 KIM, KYUNGJIN (US)；李鴻玖 LI,

HONGJU (US)；羅維 艾倫 約翰 LOVEY, ALLEN JOHN (US)；萊多斯 喬瑟

夫 P LYSSIKATOS, JOSEPH P. (US)；秦宜明 QIAN, YIMIN (US)；蘇崇修 SO,

SUNG-SAU (US)；沃庫里奇 彼德 邁可 WOVKULICH, PETER MICHAEL

(US)；伊 林 YI, LIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 171 頁

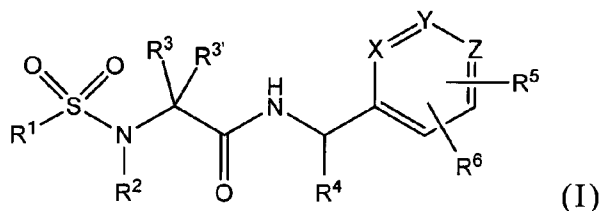
(54)名稱

經取代之磺醯胺化合物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



## 發明摘要

※ 申請案號：102134873

※ 申請日：102-9-26

※IPC 分類：

C07C 311/19 (2006.01)  
 C07C 311/20 (2006.01)  
 C07D 213/40 (2006.01)  
 C07D 231/18 (2006.01)  
 C07D 237/08 (2006.01)  
 C07D 239/26 (2006.01)  
 C07D 241/12 (2006.01)  
 C07D 295/135 (2006.01)  
 C07D 305/04 (2006.01)  
 C07D 401/02 (2006.01)  
 C07D 403/02 (2006.01)  
 C07D 409/12 (2006.01)  
 A61K 31/18 (2006.01)  
 A61K 31/337 (2006.01)  
 A61K 31/402 (2006.01)  
 A61K 31/415 (2006.01)  
 A61K 31/44 (2006.01)  
 A61K 31/4965 (2006.01)  
 A61K 31/50 (2006.01)  
 A61K 31/505 (2006.01)  
 A61P 29/00 (2006.01)

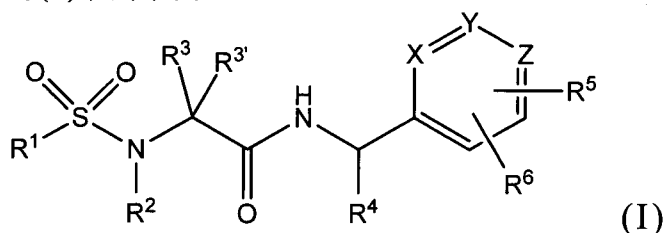
## 【發明名稱】

經取代之磺醯胺化合物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

## 【中文】

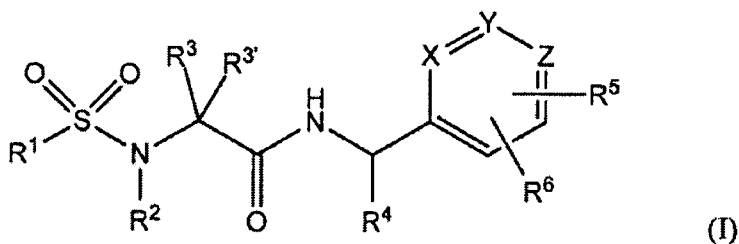
○ 本發明係關於式(I)化合物：



及其鹽，其中X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係如詳細說明及申請專利範圍中所定義。此外，本發明係關於製造及使用該等式(I)化合物以及含有該等化合物之醫藥組合物之方法。該等化合物可用於治療由TRPA1介導之疾病及病況，例如疼痛。

## ○ 【英文】

The invention is concerned with the compounds of formula (I):



and salts thereof, wherein X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are defined in the detailed description and claims. In addition, the present invention relates to methods of manufacturing and using the compounds of Formula (I) as well as pharmaceutical compositions containing such compounds. The compounds may be useful in treating diseases and conditions mediated by TRPA1, such as pain.

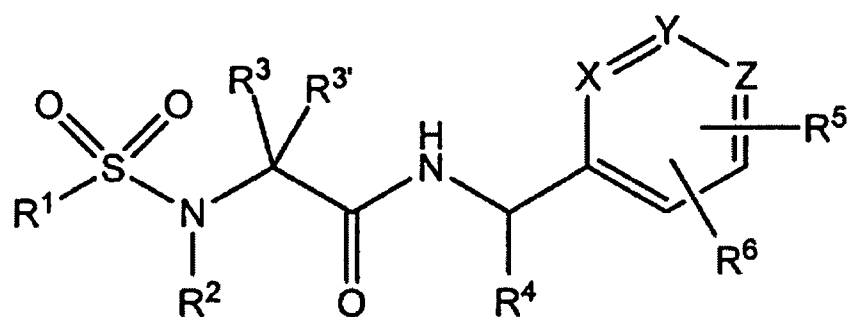
## 【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

經取代之磺醯胺化合物

SUBSTITUTED SULFONAMIDE COMPOUNDS

## 【技術領域】

本發明係關於經取代之磺醯胺化合物、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為瞬時受體電位(TRP)通道拮抗劑之用途。

## 【先前技術】

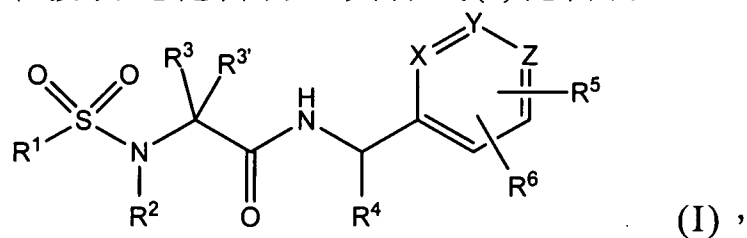
TRP通道係一類於眾多種人類(及其他動物)細胞類型之質膜上發現之離子通道。存在至少28條已知人類TRP通道，該等通道基於序列同源性及功能劃分成多個家族或群組。TRPA1係經由鈉、鉀及鈣之通量調節膜電位之非選擇性陽離子傳導通道。已顯示，TRPA1在人類背根神經節神經元及外周感覺神經中高度表現。在人類中，TRPA1係由多種反應性化合物(例如丙烯醛、異硫氰酸烯丙基酯、臭氧)以及非反應性化合物(例如尼古丁(nicotine)及薄荷醇)活化且因此認為其發揮「化學感測器」作用。

許多已知TRPA1激動劑係引起人類及其他動物疼痛、刺激及神經病變性發炎之刺激物。因此，預期阻斷TRPA1通道活化劑之生物效應之TRPA1拮抗劑或藥劑將可用於治療諸如氣喘及其惡化、慢性咳嗽及相關疾病等疾病並可用於治療急性及慢性疼痛。最近，亦已顯示，組織損傷及氧化應力之產物(例如4-羥基壬烯醛及相關化合物)活化TRPA1通道。此發現為使用小分子TRPA1拮抗劑來治療諸如以下等與組織損傷、氧化應力及支氣管平滑肌收縮相關之疾病提供額外理論基礎：氣喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、職業性氣喘及病毒引起之肺發

炎。此外，最近發現已將TRPA1通道之活化與疼痛感知增加相關聯 (Kosugi等人，*J. Neurosci* **27**, (2007) 4443-4451；Kremayer等人，*Neuron* **66** (2010) 671-680；Wei等人，*Pain* **152** (2011) 582-591)；Wei等人，*Neurosci Lett* **479** (2010) 253-256)，從而為使用小分子TRPA1抑制劑來治療疼痛病症提供額外理論基礎。

### 【發明內容】

本發明提供本發明之化合物，其係式(I)化合物：



其中：

X、Y、Z彼此獨立地係C、CH或N；

R<sup>1</sup>係未經取代之苯基、獨立地經鹵素或-CN單-或二取代之苯基、未經取代之5員或6員雜芳基環或經低碳烷基、鹵素或鹵烷基取代之5員或6員雜芳基環；

R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：氫、氘、低碳烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧基、氧雜環丁基、苯基及5員或6員雜芳基環，其中該低碳烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧基或氧雜環丁基視情況經氘取代且其中該苯基及該5員或6員雜芳基環係各自獨立地視情況經低碳烷基、鹵烷基、氘或鹵素取代；

R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>係各自獨立地選自由以下組成之群：氫；氘；鹵烷基；環烷基及低碳烷基，其中該鹵烷基、環烷基及低碳烷基視情況經氘、F、Cl、Br、羥基或烷氧基取代；或R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>連同其所附接之碳一起形成視情況經氘、F、Cl、Br、羥基或烷氧基取代之3員、4員、5員或6員環烷基；

R<sup>4</sup>係氫或低碳烷基；

R<sup>5</sup>係三氟甲基-苯基、三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-噻吩基、三氟甲基-嘧啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、環烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基-嘧啶基、雜環、雜環-嘧啶基、雜環-吡啶基、雜環-噻吩基、雜環-吡吩基、環烷基-嘧啶基、環烷基-吡啶基、環烷基-噻吩基、環烷基-吡吩基或三氟甲基-吡吩基，其中任何氮雜環丁基、吡咯啶基、環烷基、雜環及六氫吡啶基皆視情況經低碳烷基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基取代；且

R<sup>6</sup>係氫、鹵素或烷氧基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供包括本發明化合物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

本發明亦提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於醫學療法中。

本發明亦提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防呼吸病症。

本發明提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用來治療或預防呼吸病症之藥劑。

本發明亦提供用於治療哺乳動物之呼吸病症之方法，該方法包括向該哺乳動物投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於調節TRPA1活性。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病況。在本發明實施例之態樣內，疾病或病況係疼痛、癬、發炎症病症、內耳病症、發熱或另一體溫調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病

症、慢性阻塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。在本發明實施例之某些態樣內，疾病或病況係疼痛、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病症。

在另一實施例中，本發明提供本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用來治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病況之藥劑。在本發明實施例之態樣內，疾病或病況係疼痛、癬、發炎性病、內耳病症、發熱或另一體溫調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病症、慢性阻塞性肺病、失禁或與血流量減少至中樞神經系統(CNS)或CNS低氧相關之病症。在本發明實施例之態樣內，疾病或病況係疼痛、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病症。

在另一實施例中，本發明提供用於調節TRPA1活性之方法，該方法包括使TRPA1與本發明化合物或其鹽接觸。

在另一實施例中，本發明提供用於治療哺乳動物之由TRPA1活性介導之疾病或病況之方法，該方法包括向該哺乳動物投與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。在本發明實施例之某些態樣內，疾病或病況係疼痛、癬、發炎性病、內耳病症、發熱或另一體溫調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病症、慢性阻塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。在本發明實施例之某些態樣內，疾病或病況係疼痛、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病症。

本發明亦提供如本文所闡述之發明。

#### **【圖式簡單說明】**

無

#### **【實施方式】**

定義

除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中所使用之以下特定術語及片語定義如下：

術語「部分」係指化學鍵結原子之原子或基團，該原子或基團藉助一或多個化學鍵附接至另一原子或分子藉此形成分子之一部分。例如，式(I)之變量 $R^1$ 至 $R^6$ 係指藉助共價鍵附接至式(I)核心結構之部分。

在對含有一或多個氫原子之具體部分之提及中，術語「經取代」係指該部分之氫原子中之至少一者經另一取代基或部分替代之事實。例如，術語「經鹵素取代之低碳烷基」係指低碳烷基(如下文所定義)之一或多個氫原子經一或多個鹵素原子替代(例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氯甲基等)之事實。

術語「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或具支鏈飽和脂肪族烴部分。在具體實施例中，烷基具有1至10個碳原子。

術語「低碳烷基」係指具有1至7個碳原子之烷基部分。在具體實施例中，低碳烷基具有1至4個碳原子且在其他具體實施例中，低碳烷基具有1至3個碳原子。低碳烷基之實例包含甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

術語「烷氧基」表示式 $-O-R'$ 之基團，其中 $R'$ 係烷基。烷氧基部分之實例包含甲氧基、乙氧基、異丙氧基及第三丁氧基。

「芳基」意指具有單-、二-或三環芳族環之單價環狀芳族烴部分。芳基可視情況如本文所定義經取代。芳基部分之實例包含(但不限於)苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、環戊二烯基、薹基、氧基二苯基、聯苯、亞甲基二苯基、胺基二苯基、二苯基硫基、二苯基磺醯基、二苯基亞異丙基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并吡喃基、苯并氮呋基、苯并噁吡酮基、苯并哌啶基、苯并六氫吡啶基、苯并吡咯啶基、苯并嗎啉基、亞甲基二氧基苯基、伸

乙基二氧基苯基及諸如此類，包含其部分氫化衍生物，其各自視情況經取代。

術語「雜芳基」表示具有5個至12個環原子且包含1個、2個、3個或4個選自N、O及S之雜原子而其餘環原子皆為碳之單價芳族雜環單環或二環系統。雜芳基部分之實例包含吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、嗒嗪基、嘍啶基、三嗪基、氮呋基、二氮呋基、異噁唑基、苯并呋喃基、異噻唑基、苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、異苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基或喹喔啉基。

術語「鹵基」、「鹵素」及「鹵化物」可互換使用，其係指取代基氟、氯、溴或碘。

術語「鹵烷基」表示烷基之至少一個氫原子已經相同或不同鹵素原子、尤其氟原子替代之烷基。鹵烷基之實例包含單氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基，例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基或三氟甲基。

「環烷基」意指具有單-或二環及3至10個碳原子之單價飽和碳環部分。環烷基部分可視情況經一或多個取代基取代。在具體實施例中，環烷基含有3至8個碳原子。在其他具體實施例中，環烷基含有3至6個碳原子。環烷基部分之實例包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及諸如此類，包含其部分不飽和(環烯基)衍生物(例如環戊烯基、環己烯基及環庚烯基)。

「雜環」係指飽和或部分不飽和且在環中具有一或多個選自氧、氮及硫之雜原子之4至7員單環或7-10員二環雜環部分。當用於提及雜環之環原子時，氮或硫亦可呈氧化形式，且氮可經一或多個烷基

取代。雜環可在產生穩定結構之任一雜原子或碳原子處附接至其側基，且任一環原子可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環之實例包含(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、六氫吡啶基、吡咯啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、噁唑啉基、六氫吡嗪基、二噁烷基、二氧戊環基、二氮呋基、氧氮呋基、硫氮呋基、嗎啉基及吡啶基。術語雜環亦包含雜環融合至一或多個芳基、雜芳基或環烷基環之基團，例如吲哚啉基、3*H*-吲哚基、吡嗪基、啡啶基、2-氮雜二環[2.2.1]庚基、八氫吲哚基或四氫喹啉基。

除非另外指明，否則術語「氫(hydrogen或hydro)」係指具有氫原子(-H)且非H<sub>2</sub>之部分。

除非另外指明，否則術語「一或多種該式之化合物」或「一或多種式之化合物」係指選自如該式定義之化合物之群之任何化合物(若無另外說明則包含任何該化合物之任何醫藥上可接受之鹽或酯)。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指彼等保留游離鹼或游離酸之生物有效性及特性但並非在生物上或其他方面不期望之鹽。鹽可由以下酸形成：無機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類，較佳鹽酸；及有機酸，例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、水楊酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、*N*-乙醯基半胱氨酸及諸如此類。此外，鹽可藉由向游離酸中添加無機鹼或有機鹼來製備。源自無機鹼之鹽包含(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽及諸如此類。源自有機鹼之鹽包含(但不限於)以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、包含天然經取代胺在內之經取代胺、環狀胺及鹼離子交換樹脂，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、*N*-乙基六氫吡啶、六氫吡

啖、聚胺樹脂及諸如此類。

本發明化合物可以醫藥上可接受之鹽形式存在。本發明化合物亦可以醫藥上可接受之酯(即，欲用作前藥之式(I)之酸之甲基及乙酯)形式存在。亦可溶合(即，水合)本發明化合物。溶合可在製程過程中實現或可(即)因式(I)之初始無水化合物之吸濕性而發生。

具有相同分子式但原子鍵結之性質或序列或原子空間排列不同之化合物稱為「異構體」。原子空間排列不同之異構體稱為「立體異構體」。非鏡像異構體係在一或多個對掌性中心處具有相反構型且非鏡像異構體之立體異構體。彼此為不重疊鏡像之具有一或多個不對稱中心之立體異構體稱為「鏡像異構體」。當化合物具有不對稱中心(例如碳原子與4個不同基團鍵結)時，可能存在一對鏡像異構體。鏡像異構體之特徵可在於其不對稱中心之絕對構型且可由Cahn、Ingold及Prelog之R-及S-排序規則或由分子旋轉偏振光平面的方式來闡述並稱為右旋或左旋(即，分別稱為(+)或(-)-異構體)。對掌性化合物可以個別鏡像異構體或以其混合物形式存在。含有相同比例鏡像異構體之混合物稱為「外消旋混合物」。在某些實施例中，化合物富含至少約90重量%之單一非鏡像異構體或鏡像異構體。在其他實施例中，化合物富含至少約95重量%、98重量%或99重量%之單一非鏡像異構體或鏡像異構體。

本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非鏡像異構體、幾何異構體、區域異構體及個別異構體(例如，分離之鏡像異構體)皆意欲涵蓋於本發明之範疇內。

術語化合物之「治療有效量」意指有效地預防、減輕或改善疾病症狀或延長所治療個體之存活時間之化合物的量。治療有效量之確定為熟習此項技術者所熟知。本發明化合物之治療有效量或劑量可在寬限值內變化，且可以業內已知方式來確定。在每一具體情形下該劑

量將根據個體需求來調節，包含所投與之特定化合物、投與途徑、所治療病況以及所治療患者。通常，在向體重約70 Kg之成年人經口或非經腸投與之情況下，適宜日劑量可為約0.1 mg至約5,000 mg，較佳為約1 mg至約1,000 mg或1 mg至100 mg，但當有指示時可超過此上限及下限。日劑量可以單一劑量或分開劑量投與，或對於非經腸投與而言，其可以連續輸注形式來給予。

術語「醫藥上可接受之載劑」意欲包含與醫藥投與相容之任何及所有材料，包含溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑以及與醫藥投與相容之其他材料及化合物。除非任何習用介質或藥劑與活性化合物皆不相容，否則本發明涵蓋其於本發明組合物中之使用。該等組合物中亦可納入附加活性化合物。

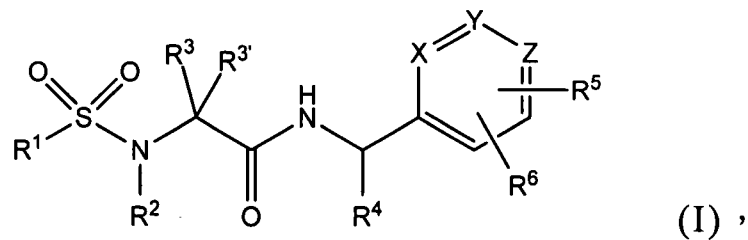
可用於製備本發明組合物之醫藥載劑可為固體、液體或氣體；因此，組合物可採取以下形式：錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、粉劑、經腸衣包衣或其他經保護調配物(例如結合於離子交換樹脂上或封裝於脂質-蛋白質媒劑中)、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣溶膠及諸如此類。載劑可選自各種油，包含彼等源自石油、動物、植物或合成油者，例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及諸如此類。水、鹽水、水性右旋糖及二醇係較佳液體載劑，尤其(當與血液等滲時)用於可注射溶液。例如，用於靜脈內投與之調配物包括活性成份之無菌水溶液，其係藉由將固體活性成份溶解於水中以產生水溶液並使溶液無菌來製備。適宜醫藥賦形劑包含澱粉、纖維素、滑石、葡萄糖、乳糖、滑石、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、二氧化矽、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、氯化鈉、脫脂乳粉、甘油、丙二醇、水、乙醇及諸如此類。組合物可經受習用醫藥添加劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕或乳化劑、用於調節滲透壓之鹽、緩衝液及諸如此類。適宜醫藥載劑及其調配物闡述於E. W. Martin, Remington's

Pharmaceutical Sciences中。該等組合物在任何情形下將含有有效量之活性化合物以及適宜載劑以製備用於適當投與接受者之適當劑型。

在本發明方法之實踐中，有效量之任一種本發明化合物或任何本發明化合物之組合或其醫藥上可接受之鹽或酯係經由任何業內已知之常見及可接受方法以單一或組合形式投與。因此，化合物或組合物可以下列方式投與：經口(例如，頰腔)、舌下、非經腸(例如，肌內、靜脈內或皮下)、經直腸(例如，藉助栓劑或洗滌液)、經皮(例如，皮膚電穿孔)或藉由吸入(例如，藉助氣溶膠)及呈固體、液體或氣態劑量形式，包含錠劑及懸浮液。投與可以單一單位劑型用連續療法實施或以單一劑量療法隨意實施。治療性組合物亦可呈與諸如撲酸等親脂性鹽結合之油性乳液或分散液形式，或呈用於皮下或肌內投與之生物可降解之持續釋放組合物形式。

### 化合物

在一態樣中，本發明提供如下文所闡述之式I化合物作為本發明之第一實施例(實施例「E1」)：



其中：

X、Y、Z彼此獨立地係C、CH或N；

R<sup>1</sup>係未經取代之苯基、獨立地經鹵素或-CN單-或二取代之苯基、未經取代之5員或6員雜芳基環或經低碳烷基、鹵素或鹵烷基取代之5員或6員雜芳基環；

R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：氫、氘、低碳烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧基、氧雜環丁基、苯基及5員或6員雜芳基環，其中該低碳烷

基、鹵烷基、環烷基、烷氧基或氧雜環丁基視情況經氬取代且其中該苯基及該5員或6員雜芳基環係各自獨立地視情況經低碳烷基、鹵烷基、氬或鹵素取代；

$R^3$ 及 $R^{3'}$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氬；氬；鹵烷基；環烷基及低碳烷基，其中該鹵烷基、環烷基及低碳烷基視情況經氬、F、Cl、Br、羥基或烷氧基取代；或 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 連同其所附接之碳一起形成視情況經氬、F、Cl、Br、羥基或烷氧基取代之3員、4員、5員或6員環烷基；

$R^4$ 係氬或低碳烷基；

$R^5$ 係三氟甲基-苯基、三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒咭基、三氟甲基-嘧啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、環烷基、六氬吡啶基、吡咯啶基-嘧啶基、雜環、雜環-嘧啶基、雜環-吡啶基、雜環-嗒咭基、雜環-吡咭基、環烷基-嘧啶基、環烷基-吡啶基、環烷基-嗒咭基、環烷基-吡咭基或三氟甲基-吡咭基，其中任何氮雜環丁基、吡咯啶基、環烷基、雜環及六氬吡啶基皆視情況經低碳烷基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基取代；且

$R^6$ 係氬、鹵素或烷氧基，

或其醫藥上可接受之鹽。

應理解， $R^5$ 及 $R^6$ 係各自獨立地附接至碳原子，且當 $R^5$ 及/或 $R^6$ 附接至一或多個X、Y或Z時，則 $R^5$ 及/或 $R^6$ 所附接之該一或多個X、Y或Z係C。

下文闡釋本發明之其他實施例(例如，E2-E25)。

E2：根據E1之化合物，其中X、Y及Z彼此獨立地係C或CH。

E3：根據E1之化合物，其中X、Y或Z中之一者係N且其他彼此獨立地係C或CH。

E4：根據E1之化合物，其中X、Y或Z中之兩者係N且另一者係C

或CH。

E5：根據E1-E4中任一者之化合物，其中 $R^1$ 係未經取代之苯基、吡啶基、吡啶基或苯硫基。

E6：根據E1-E4中任一者之化合物，其中 $R^1$ 係視情況經氰基、F或Cl取代之苯基、視情況經F或Cl取代之吡啶基、視情況經F或Cl取代之吡啶基、視情況經F或Cl取代之吡啶或視情況經F或Cl取代之噻吩基。

E7：根據E1-E4中任一者之化合物，其中 $R^1$ 係經F或Cl取代之苯基、經F或Cl取代之吡啶基、經F或Cl取代之吡啶基或經F或Cl取代之苯硫基。

E8：根據E1-E7中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係氫。

E8.1：根據E1-E7中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係視情況經取代之苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基或噻吩基。

E8.2：根據E1-E7中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係氫。

E9：根據E1-E7中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、乙基、羥基-乙基、丙基、羥基-丙基、環丙基、異丙基、甲氧基-乙基、第三丁基、氧雜環丁-3-基甲基或氧雜環丁基。

E10：根據E1-E7中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、乙基、羥基-乙基、2-羥基丙基、環丙基、異丙基、2-甲氧基乙基、第三丁基、甲氧基甲基、氧雜環丁-3-基甲基、4-氟苯基或3-氧雜環丁基。

E11：根據E1-E10中任一項之化合物，其中 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 皆係氫。

E11.1：根據E1-E10中任一項之化合物，其中 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 皆係氫。

E12：根據E1-E10中任一項之化合物，其中 $R^3$ 或 $R^{3'}$ 中之一者係氫且另一者係甲基、第三丁基、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

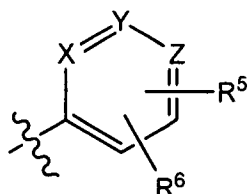
E13：根據E1-E10中任一項之化合物，其中 $R^3$ 或 $R^{3'}$ 中之一者係

氫、氬或甲基，且另一者係氫、甲基、異丙基、環丙基、羥基甲基、甲氧基甲基或氬；或 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 連同其所附接之碳一起形成3員環烷基。

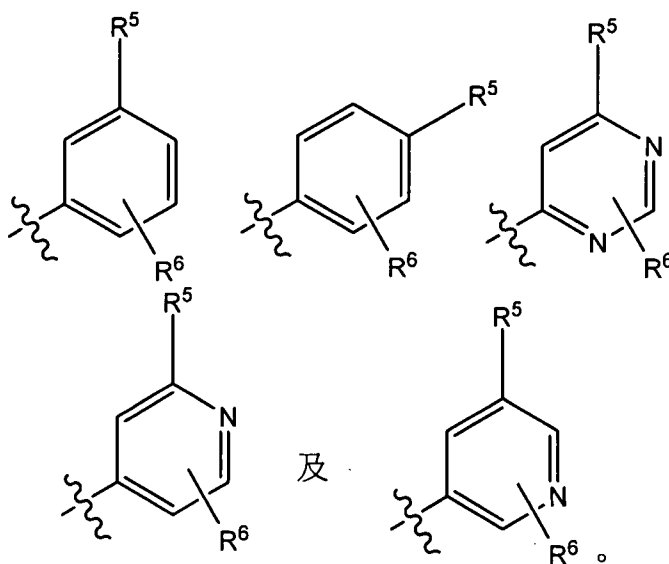
E14：根據E1-E13中任一項之化合物，其中 $R^4$ 係氫。

E15：根據E1-E13中任一項之化合物，其中 $R^4$ 係甲基。

E16：根據E1及E5-E15中任一項之化合物，其中：



係選自：



E17：根據E1-E16中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係三氟甲基-苯基。

E18：根據E1-E16中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係4-三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒吡基、三氟甲基-嘧啶基或三氟甲基-吡嗪基。

E19：根據E1-E16中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係三氟甲基苯基、5-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基嗒吡-3-基、2-三氟甲基嘧啶-5-基、5-三氟甲基吡嗪-2-基、吡咯啶基、環丙基、4,4-二氟六氫吡啶基、4-三氟甲基六氫吡啶基、2-(2-甲基吡咯啶基)嘧啶-5-基或4-三氟甲基環己-1-烯。

E20：根據E1-E16中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係三氟甲基-苯基、

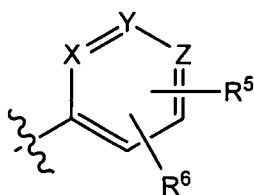
三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒咭基、三氟甲基-嘧啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、六氫吡啶基、吡咯啶基-嘧啶基或三氟甲基-吡咭基，其中任何氮雜環丁基、吡咯啶基、環烷基、雜環及六氫吡啶基皆視情況經低碳烷基、鹵素或三氟甲基取代。

E21：根據E1-E20中任一項之化合物，其中R<sup>6</sup>係氫。

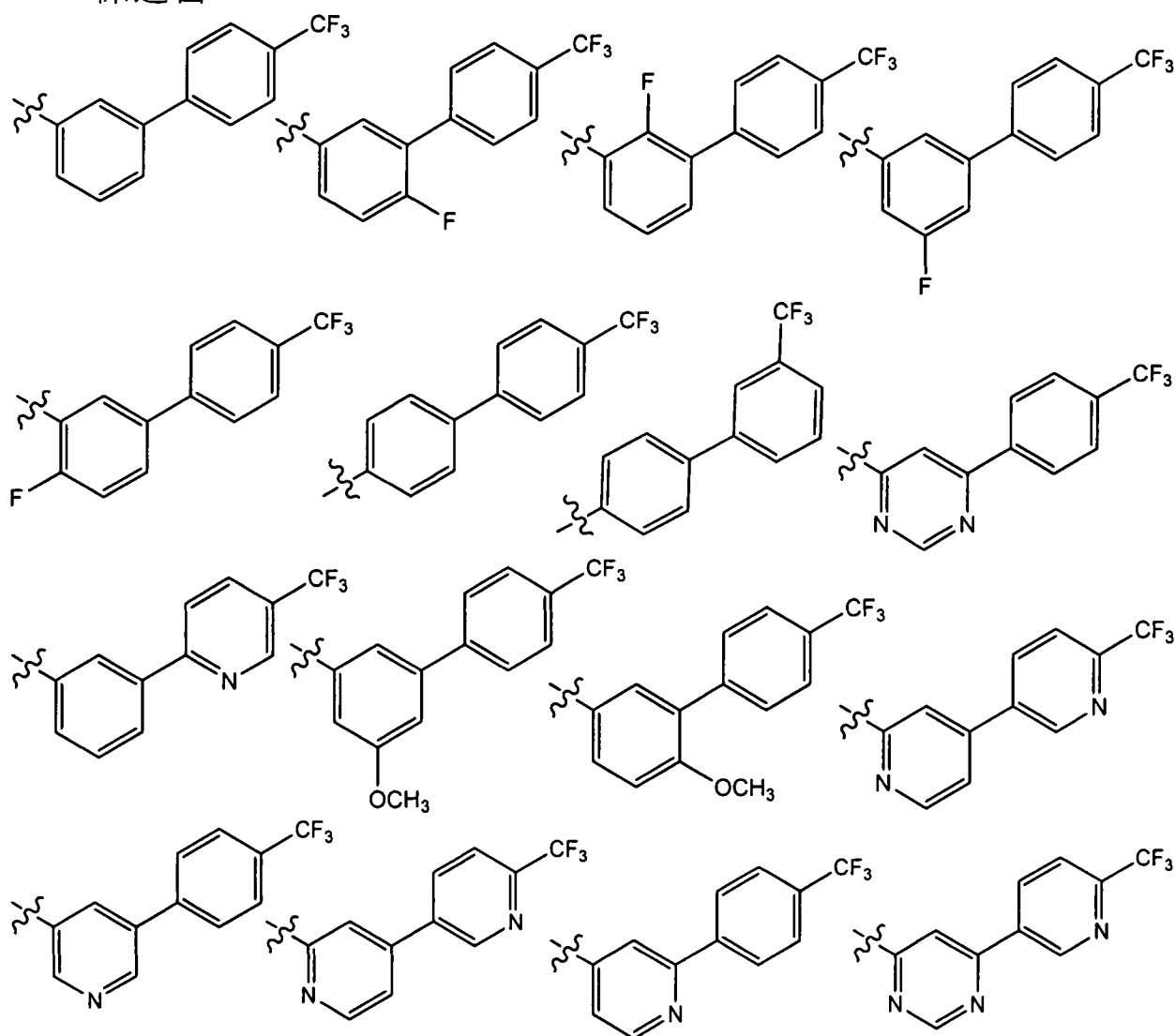
E22：根據E1-E20中任一項之化合物，其中R<sup>6</sup>係F或甲氧基。

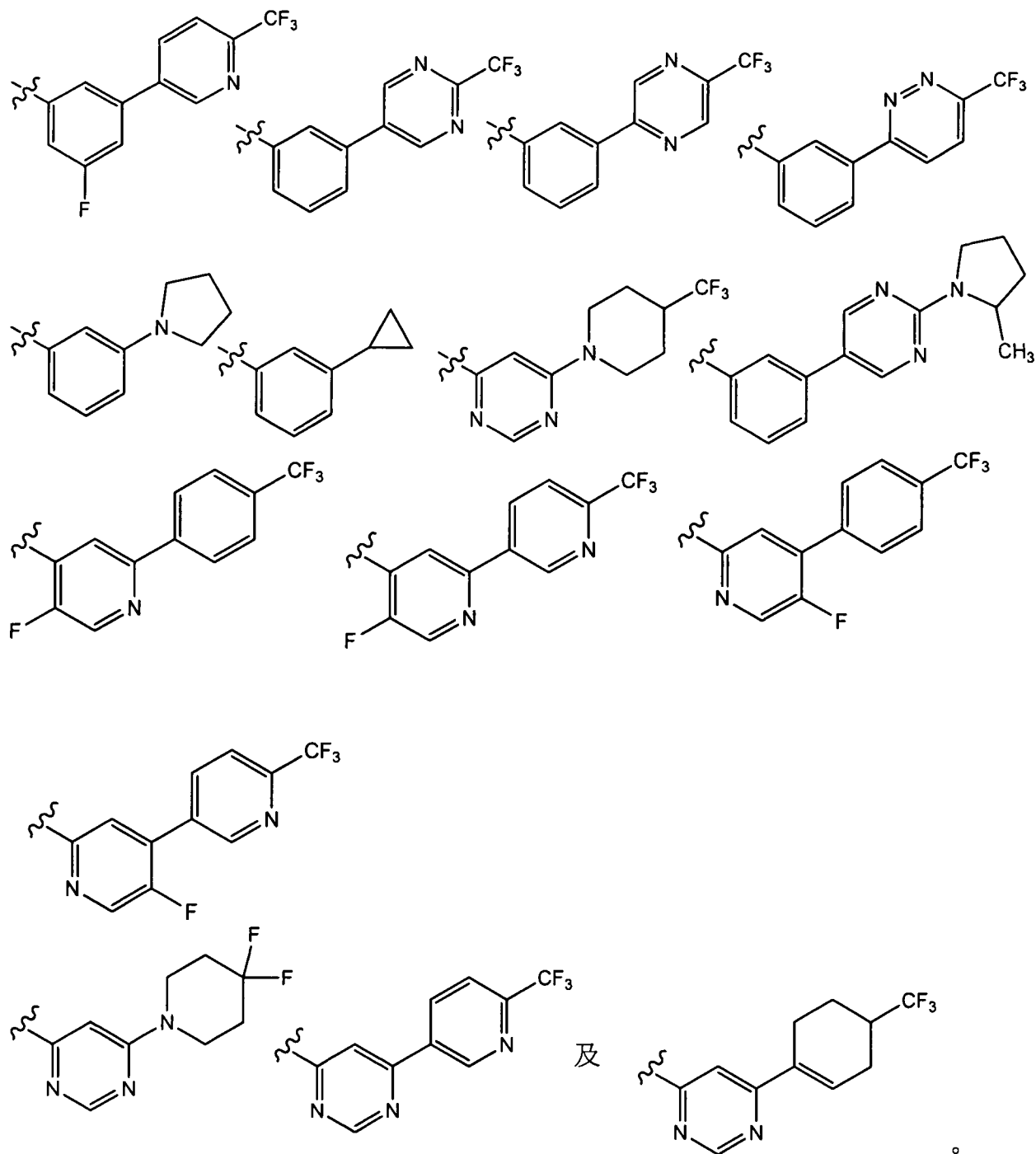
E23：根據E1-E20中任一項之化合物，其中R<sup>6</sup>係鹵素或烷氧基。

E23.1：根據E1及E5-E15中任一項之化合物，其中：



係選自：





E24：根據E1之化合物，其中該化合物係：

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲

基)-丙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-

乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[環丙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-環丙基-2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(5-氯-噁吩-2-磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[甲基-(噁吩-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-

嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[第三丁基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-

基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-

基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-

3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-

基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-

3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲

基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-

4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-

苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-羥基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基

甲基)-丙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲氧基-N-(4'-三氟甲基-聯

苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-(苯磺醯基-異丙基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯

胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-N-(4'-三氟-3-基甲

基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-

基甲基)-乙醯胺；

2-[異丙基-(吡啶-3-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-

4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-

3-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6'-三氟甲基-[2,3']聯吡啶-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(2-氰基-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[異丙基-(吡吡-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(3,4-二氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧

啖-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺；或

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡嘓-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡嘓-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒嘓-3-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；或

2-(4-氟-N-(4-氟苯基)苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺。

E25：在另一實施例中，本發明提供根據E1之化合物，其中該化合物係：

2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)苄基)乙醯胺；

N-(3-環丙基苄基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺；

R)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺；

(S)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺；

2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺；

N-((6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺；

2-(N-異丙基-1-甲基-1*H*-吡啶-3-磺醯胺基)-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺；

2,2-二氫代-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺；

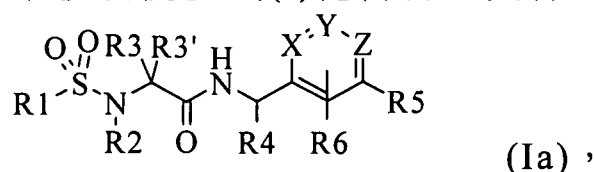
1-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)環丙烷甲醯胺；

(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸酯；或

2-[N-(丙-2-基)(4-氟苯)磺醯胺基]-N-([6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)乙醯胺；

或其鹽。

在一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其係式(Ia)化合物：



其中：

- a) X、Y、Z彼此獨立地係C或N；
- b) R1係未經取代之苯基、獨立地經鹵素或-CN單-或二取代之苯基、未經取代之5員或6員雜芳基環或經鹵素取代之5員或6員雜芳基環；
- c) R2係氫、未經取代之低碳烷基、鹵烷基、經-OH或氧雜環丁基取代之低碳烷基、環烷基、烷氧基或氧雜環丁基；

d) R3、R3'彼此獨立地係氫、未經取代之低碳烷基、環烷基或經烷氧基取代之低碳烷基；

e) R4係氫或低碳烷基；

f) R5係三氟甲基-苯基、三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒咭基、三氟甲基-嘧啶基或三氟甲基-吡咭基；且

g) R6係氫、鹵素或烷氧基，

h) 或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中X、Y及Z為C。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中X、Y或Z中之一者係N且其他為C。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中X、Y或Z中之兩者係N且另一者為C。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R1係未經取代之苯基、吡咭基、吡啶基或噻吩基。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R1係經F或Cl取代之苯基、視情況經F或Cl取代之吡咭基、視情況經F或Cl取代之吡啶基或經F或Cl取代之噻吩基。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R2係氫。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R2係甲基、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、乙基、羥基-乙基、丙基、羥基-丙基、環丙基、異丙基、甲氧基-乙基、第三丁基、氧雜環丁-3-基甲基或氧雜環丁基。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R3及R3'皆係氫。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R3或R3'中之一者係氫且另一者係甲基、第三丁基、環丙基、-CH<sub>2</sub>OH或-

CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R<sub>4</sub>係氫。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R<sub>4</sub>係甲基。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R<sub>5</sub>係三氟甲基-苯基。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R<sub>5</sub>係三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒咭基、三氟甲基-嘧啶基或三氟甲基-吡咭基。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R<sub>6</sub>係氫。

在另一實施例中，本發明提供式(Ia)化合物，其中R<sub>6</sub>係F或甲氧基。

在另一實施例中，本發明提供以下化合物：

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲

基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-

基甲基]-乙醯胺；

2-[環丙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-環丙基-2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(5-氮-噁吩-2-磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[甲基-(噁吩-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[第三丁基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲

基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基  
甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基  
甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基  
甲基)-乙醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧  
啶-4-基甲基]-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲  
基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-  
苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄  
基]-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄  
基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-  
基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-  
基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-  
3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-  
基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-

3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-羥基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲氧基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-(苯磺醯基-異丙基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-N-(4'-三氟-3-基甲基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-基甲基)-乙醯胺；

2-[異丙基-(吡啶-3-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6'-三氟甲基-[2,3']聯吡啶-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-

基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-  
嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯  
苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-  
基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-  
嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(2-氟基-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧  
啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-  
苄基]-乙醯胺；

2-[異丙基-(吡吡-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-  
4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-  
苄基]-乙醯胺；

2-[(3,4-二氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧  
啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-  
基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡吡-2-基)-  
苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡吡-2-  
基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-

基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(2-三氟甲基-嘓啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(5-氟-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基甲基]-乙醯胺；或

2-[(5-氟-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘓啶-4-基甲基]-乙醯胺；

或其鹽。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物係藉由用具有不同原子質量或質量數之原子替代其中之一或多個原子來進行同位素標記。該等經同位素標記(即，經放射性標記)之式(I)化合物視為在本發明之範疇內。可納入式(I)化合物中之同位素之實例包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，例如(但不限於)分別為 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ 。該等經同位素標記之化合物將可用於幫助測定或量測化合物之有效性，該測定或量測係藉由表徵例如對離子通道之作用位點或模式或對離子通道、尤其TRPA1之藥理上重要作用位點之結合親和性來實施。某些經同位素標記之式(I)化合物(例如彼等納入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素氫(即 $^3\text{H}$ )及碳-14(即 $^{14}\text{C}$ )因易於納入且容易檢測而尤其可用於此目的。例如，式(I)化合物可富含1%、2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95%或99%之給定同位素。

用諸如氫(即 $^2\text{H}$ )等較重同位素進行取代因具有更強代謝穩定性而可提供某些治療優點，例如增加活體內半衰期或降低劑量需求。如實例83中所說明，本發明化合物包含式(I)化合物，其中 $\text{R}^3$ 及/或 $\text{R}^{3'}$ 富含大於正常天然豐度之氫。例如， $\text{R}^3$ 及/或 $\text{R}^{3'}$ 可各自獨立地富含1%、

2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95%或99%氘。

用正電子發射同位素(例如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )進行取代可用於正電子發射斷層掃描(PET)研究中來檢查受質受體佔據情況。經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者已知之習用技術來製備或可藉由與彼等闡述於如下文所闡釋之實例中所闡述類似之製程使用經適宜同位素標記之試劑替代先前採用的未標記試劑製備。

在另一實施例中，本發明提供醫藥組合物，其包括治療有效量之式(I)化合物及醫藥上可接受之載劑。

除鹽形式以外，本發明提供呈前藥形式之化合物。如本文所使用，術語「前藥」係指彼等易於在生理學條件下發生化學變化以提供本發明化合物之化合物。此外，前藥可藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化成本發明化合物。例如，當將前藥與適宜酶或化學試劑一起放置於經皮貼片容器中時，前藥可緩慢轉化成本發明化合物。

本發明之前藥包含以下化合物：其中胺基酸殘基、或兩個或更多個(例如，兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈經由醯胺或酯鍵共價連接至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧基團。胺基酸殘基包含(但不限於)20種通常由三個字母符號表示之天然胺基酸且亦包含磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥脯胺酸、羥離胺酸、鎖鏈素(desmosine)、異鎖鏈素、 $\gamma$ -羧基麩胺酸鹽、馬尿酸、八氫吡啶-2-甲酸、抑制素、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 $\beta$ -丙胺酸、 $\gamma$ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯基丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、甲硫胺酸及第三丁基甘胺酸。

亦涵蓋其他類型之前藥。例如，本發明化合物之游離羧基可衍生為醯胺或烷基酯。根據另一實例，包括游離羥基之本發明化合物可藉由將羥基轉化成例如(但不限於)磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基胺基

乙酸酯或磷醯基氧基甲氧基羰基等基團而衍生為前藥，如Fleisher, D. 等人，(1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115中所概述。亦包含羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥以及羥基之碳酸酯前藥、磺酸酯及硫酸酯。亦涵蓋將羥基衍生為(醯氧基)甲基及(醯氧基)乙基醚，其中醯基可為視情況經包含(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團取代之烷基酯，或其中醯基係上文所闡述之胺基酸酯。此類型之前藥闡述於*J. Med. Chem.*, (1996), 39:10中。更特定實例包含使用諸如以下等基團替代醇基團之氫原子：(C<sub>1-6</sub>)烷醯氧基甲基、1-((C<sub>1-6</sub>)烷醯氧基)乙基、1-甲基-1-((C<sub>1-6</sub>)烷醯氧基)乙基、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基氧基甲基、N-(C<sub>1-6</sub>)烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C<sub>1-6</sub>)烷醯基、 $\alpha$ -胺基(C<sub>1-4</sub>)烷醯基、芳基醯基及 $\alpha$ -胺基醯基或 $\alpha$ -胺基醯基- $\alpha$ -胺基醯基(其中每一 $\alpha$ -胺基醯基係獨立地選自天然L-胺基酸)、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1-6</sub>)烷基)<sub>2</sub>或糖基(自去除碳水化合物之半縮醛形式之羥基產生之基團)。

前藥衍生物之其他實例參見例如 a) *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard編輯(Elsevier, 1985)及*Methods in Enzymology*, 第42卷, 第309-396頁, K. Widder等人編輯, (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編輯, 第5章「Design and Application of Prodrugs」, H. Bundgaard第113-191頁(1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); 及e) N. Kakeya等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984), 該等文獻中之每一者皆以引用方式明確併入本文中。

此外，本發明提供本發明化合物之代謝物。如本文所使用，

「代謝物」係指經由指定化合物或其鹽在機體中之代謝產生之產物。該等產物可(例如)源自所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、去醯胺化、酯化、去酯化、酶裂解及諸如此類。

通常藉由以下方式來鑑別代謝物產物：製備本發明化合物之經放射性標記(例如， $^{14}\text{C}$ 或 $^3\text{H}$ )之同位素，以非經腸方式及可檢測劑量(例如，大於約0.5 mg/kg)將其投與動物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴)或投與人類，保持足量時間以使得發生代謝(通常約30秒至30小時)，及自尿、血液或其他生物樣品分離其轉化產物。該等產物可容易地分離，此乃因對其加以標記(藉由使用能夠結合繼續存在於代謝物中之表位之抗體來分離其他物質)。以習用方式(例如，藉由MS、LC/MS或NMR分析)來測定代謝物結構。通常，以與彼等熟習此項技術者熟知之習用藥物代謝研究相同之方式來分析代謝物。只要代謝物產物不以其他方式發現於活體內，則其即可用於診斷分析中以供本發明化合物之治療性投藥。

本發明之某些化合物可以非溶合形式及溶合形式(包括水合形式)存在。通常，溶合形式與非溶合形式等效且意欲涵蓋於本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多晶型或非晶型形式存在。通常，所有物理形式對於本發明所涵蓋之用途而言係等效的且意欲涵蓋於本發明範圍內。

### 醫藥組合物及投與

除上文所提供之一或多種化合物(或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽或前藥)外，本發明亦提供包括式I化合物及/或其實施例以及至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合物及藥劑。本發明之組合物可用於選擇性抑制患者(例如，人類)之TRPA1。

除上文所提供之一或多種化合物(或其立體異構體、幾何異構

體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽或前藥)外，本發明亦提供包括式I化合物及/或其實施例以及至少一種醫藥上可接受之載劑之組合物及藥劑。本發明之組合物可用於選擇性抑制患者(例如，人類)之TRPA1。

如本文所使用之術語「組合物」意欲涵蓋包括指定量之指定成份的產品以及任何直接或間接地自指定量之指定成份組合而成的產品。「醫藥上可接受」意指載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成份相容且對其接受者無害。

在一實施例中，本發明提供包括式I化合物或其實施例及其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝物、同位素、醫藥上可接受之鹽或前藥及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物(或藥劑)。在另一實施例中，本發明提供用於製備包括本發明化合物之組合物(或藥劑)。在另一實施例中，本發明提供向有需要之患者(例如，人類患者)投與式I化合物或其實施例及包括式I化合物或其實施例之組合物。

組合物係以與良好醫學實踐一致之方式調配、投藥及投與。在此上下文中需考慮之因素包含所治療之具體病症、所治療之具體哺乳動物、個體患者之臨床病況、病因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間安排及從業醫師所知之其他因素。欲投與化合物之有效量將由該等考慮因素管控，且係視預防或治療不期望疾病或病症(例如，疼痛)之需要抑制TRPA1活性所需要之最小量。例如，該量可低於對正常細胞或哺乳動物整體有毒之量。

在一實施例中，每劑量中非經腸投與之本發明化合物之治療有效量介於約0.01-100 mg/kg患者體重/日、另一選擇為約(例如) 0.1-20 mg/kg患者體重/日之間，其中所使用化合物之典型初始範圍為0.3-15 mg/kg/日。在某些實施例中，日劑量係以單一日劑量或每天二至六次

分開劑量形式或以持續釋放形式給出。在70 kg成人之情形下，總日劑量通常將為約7 mg至約1,400 mg。可調節此劑量方案以提供最優治療反應。該等化合物可以每天1至4次之方案投與，較佳地每天一次或兩次。

本發明化合物可以任何方便投與形式投與，例如，錠劑、粉劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧、栓劑、凝膠、乳液、貼片等。該等組合物可含有醫藥製劑中習用之組份，例如稀釋劑、載劑、pH調節劑、甜味劑、膨脹劑及其他活性劑。

本發明化合物可藉由任何適宜方式來投予，包括經口、局部(包含經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、真皮內、鞘內及硬膜外及鼻內以及(若期望用於局部治療)病灶內投予。非經腸輸注包含肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內、大腦內、眼內、病灶內或皮下投與。

通常根據標準醫藥實踐將包括式I化合物或其實施例之組合物調配成醫藥組合物。典型調配物係藉由將本發明化合物與稀釋劑、載劑或賦形劑混合來製備。適宜稀釋劑、載劑及賦形劑已為彼等熟習此項技術者所熟知且詳細闡述於以下文獻中：例如Ansel, Howard C.等人, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。調配物亦可包含一或多種緩衝液、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助流劑、處理助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、矯味劑、稀釋劑及其他已知添加劑以提供藥物(即本發明化合物或其醫藥組合物)之美觀呈現或有助於製造

醫藥產品(即藥劑)。適宜載劑、稀釋劑或賦形劑為彼等熟習此項技術者所熟知且包含緩衝液，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包含抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；苯紮氯銨(benzalkonium chloride)；苄索氯銨(benzethonium chloride)；苯酚；丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包含葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；鹽形成抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型表面活性劑，例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本發明之活性醫藥成份(例如，式I化合物或其實施例)亦可分別包埋於藉由(例如)凝聚技術或藉由界面聚合製備之微膠囊(例如，羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊)中、膠質藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或粗滴乳液中。該等技術揭示於Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第 21 版，Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA中。所使用之具體載劑、稀釋劑或賦形劑將端視施加本發明化合物之方式及目的而定。通常基於熟習此項技術者公認為安全(GRAS)而可投與哺乳動物之溶劑來選擇溶劑。通常，安全溶劑係無毒水性溶劑，例如水及其他可溶於水或可與水混溶之無毒溶劑。適宜水性溶劑包含水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG400、PEG300)等及其混合物。可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在

所採用之劑量及濃度下對接受者無毒。

可製備本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適宜實例包含含有式I化合物或其實施例之固態疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成形物件形式，例如，膜或微膠囊。持續釋放基質之實例包含聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸-2-羥乙酯)或聚(乙烯醇))、聚乳酸(美國專利第3,773,919號)、L-麩胺酸與L-麩胺酸 $\gamma$ -乙酯之共聚物(Sidman等人，*Biopolymers* 22:547, 1983)、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人，*J. Biomed. Mater. Res.* 15:167, 1981)、可降解乳酸-乙醇酸共聚物(例如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)構成之可注射微球體))及聚-D-(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988A)。持續釋放組合物亦包含脂質體包埋之化合物，該等化合物可藉由本身已知之方法來製備(Epstein等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:3688, 1985；Hwang等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:4030, 1980；美國專利第4,485,045號及第4,544,545號及EP 102,324A)。通常，脂質體為脂質含量大於約30 mol%膽固醇之小(約200-800埃)單層型，所選比例可經調整以達成最優療法。

該等調配物包含彼等適用於本文所詳述之投與途徑者。該等調配物可方便地以單位劑型呈現且可藉由醫藥技術中熟知之任何方法製備。技術及調配物通常可參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005)，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA中。該等方法包含使活性成份與構成一種或多種輔助成份之載劑混合之步驟。

通常，該等調配物可藉由使活性成份與液體載劑、稀釋劑或賦形劑或微細固體載劑、稀釋劑或賦形劑或兩者均勻且充分混合且然後(若需要)使該產物成形來製備。典型調配物係藉由將本發明化合物與

載劑、稀釋劑或賦形劑混合來製備。該等調配物可使用習用溶解及混合程序製備。例如，在一或多種上文所闡述之賦形劑存在下使散裝藥物物質(即本發明化合物或該化合物之穩定形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物))溶解於適宜溶劑中。通常將本發明化合物調配成醫藥劑型以提供容易控制之藥物劑量並使得患者能夠適應預定方案。

在一實例中，可藉由在環境溫度下在適宜pH及期望純度下與生理上可接受之載劑(即，在所採用劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)一起混合成蓋倫(galenical)投與形式來調配式I化合物或其實施例。調配物之pH主要取決於化合物之具體應用及濃度，但較佳範圍係約3至約8之間之任一者。在一實例中，在pH 5下於乙酸鹽緩衝液中調配式I化合物(或其實施例)。在另一實施例中，式I化合物或其實施例無菌。化合物可作為(例如)固體或非晶型組合物、作為凍乾調配物或作為水性溶液儲存。

可將適於經口投與之本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之調配物製備成各自含有預定量之本發明化合物之離散單元，例如丸劑、膠囊、藥丸或錠劑。

壓縮錠劑可藉由在適宜機器中壓縮呈自由流動形式(諸如粉劑或粒劑)之活性成份來製備，該活性成份視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合。可藉由在適宜機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉狀活性成份之混合物來製備模製錠劑。可視情況對該等錠劑進行包衣或刻痕並視情況進行調配以提供其中活性成份之緩慢或控制釋放。

可製備錠劑、含片、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、可分散性粉劑或粒劑、乳液、硬質或軟質膠囊(例如，明膠膠囊)糖漿或酏劑以用於口服應用。可根據業內已知用於製造醫藥組合物之任一方法來製

備意欲用於口服應用之本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)的調配物，且該等組合物可含有一或多種試劑(包含甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑)以提供可口製劑。可接受含有活性成份與適於製造錠劑且在醫藥上可接受之無毒賦形劑的混合物之錠劑。該等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，例如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可無包衣或可藉由已知技術(包含微膠囊化)包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並由此提供較長時間之持續作用。例如，可單獨使用諸如甘油單硬脂酸酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料或與蠟一起使用。

適宜經口投與形式之實例係以下下錠劑：其含有約1 mg、5 mg、10 mg、25 mg、30 mg、50 mg、80 mg、100 mg、150 mg、250 mg、300 mg及500 mg本發明化合物與約90-30 mg無水乳糖、約5-40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5-30 mg聚乙烯基吡咯啉酮(PVP) K30及約1-10 mg硬脂酸鎂之複合物。首先將粉末狀成份混合在一起，且然後與PVP溶液混合。可將所得組合物乾燥，造粒，與硬脂酸鎂混合並使用習用設備壓縮成錠劑形式。可藉由以下方式來製備氣溶膠調配物之實例：將本發明化合物(例如5-400 mg)溶於適宜緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中，若需要添加等張劑(例如，鹽，例如氯化鈉)。可(例如)使用0.2微米過濾器過濾溶液以去除雜質及污染物。

為治療眼睛或其他外部組織(例如，口及皮膚)，較佳地以含有(例如) 0.075% w/w至20% w/w之量之活性成份的局部軟膏或乳霜形式來施加調配物。在以軟膏形式調配時，活性成份可與石蠟或水可混溶性軟膏基質一起使用。另一選擇為，可使用水包油乳霜基質將該等活性成份調配成乳霜。若需要，乳霜基質之水相可包含多元醇，即，具有兩個或更多個羥基之醇，例如丙二醇、丁烷1,3-二醇、甘露醇、山

梨醇、甘油及聚乙二醇(包含PEG 400)及其混合物。局部調配物可合意地包含增強活性成份經過皮膚或其他受感染區域之吸收或滲透之化合物。該等真皮滲透增強劑之實例包含二甲基亞砷及相關類似物。

本發明乳液之油相可以已知方式自已知成份構成。儘管該相可僅包括乳化劑，但其合意地包括至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油二者之混合物。較佳地，包含親水性乳化劑與用作穩定劑之親脂性乳化劑。亦較佳地包含油與脂肪二者。同時，乳化劑在有或沒有穩定劑之情況下形成所謂的乳化蠟，且該蠟與油及脂肪一起形成所謂的乳化軟膏基質，該乳化軟膏基質形成乳霜調配物之油性分散相。適用於本發明調配物之乳化劑及乳液穩定劑包含Tween® 60、Span® 80、鯨蠟硬脂醇、苜基醇、肉豆蔻醇、甘油單硬脂酸酯及月桂基硫酸鈉。

在局部施用之一態樣中，期望向毗鄰欲治療之外周神經元之靶區域(例如，皮膚表面、黏膜及諸如此類)投與有效量之本發明醫藥組合物。此量通常將介於每次施用約0.0001 mg至約1 g本發明化合物之範圍內，其端視欲治療之區域、該應用係診斷性、預防性抑或治療性、症狀之嚴重程度及所採用局部媒劑之性質而定。較佳局部製劑為軟膏，其中每cc軟膏基質使用約0.001 mg至約50 mg活性成份。醫藥組合物可調配成經皮組合物或經皮遞送裝置(「貼片」)。該等組合物包含例如活性化合物背襯儲層、控制膜、襯裏及接觸黏合劑。該等經皮貼片可用於提供連續搏動或根據需要按需遞送本發明化合物。

本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之水性懸浮液含有活性材料與適於製造水性懸浮液之賦形劑之混合物。該等賦形劑包含懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯基吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；及分散或潤濕劑，例如天然磷脂(例如，卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪族

醇之縮合產物(例如，十七伸乙氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與源自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯之縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯等防腐劑、一或多種著色劑、一或多種矯味劑及一或多種諸如蔗糖或糖精等甜味劑。

本發明化合物(例如，式I化合物或其實施例)之調配物可呈無菌可注射製劑形式，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮液可根據已知技術使用彼等已於上文提及之適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液(例如，存於1,3-丁二醇中之溶液)，或製成凍乾粉劑形式。可使用之可接受之媒劑及溶劑係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌非揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包含合成單酸甘油酯或二酸甘油酯之任何溫和的不揮發性油。此外，在可注射製劑之製備中同樣可使用諸如油酸等脂肪酸。

可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成份的量應端視所治療主體及具體投與方式而改變。例如，意欲用於經口投與人類之定時釋放調配物可含有約1 mg至1000 mg活性材料與適當及方便量之載劑材料(其可佔總組合物之約5%至約95%(重量:重量))之複合物。可製備醫藥組合物以提供用於投與之易量測量。例如，意欲用於靜脈內輸注之水溶液可含有約3 µg至500 µg活性成份/毫升溶液，從而可以約30 mL/hr之速率輸注適宜體積。

適於非經腸投與之調配物包含水性及非水性無菌注射液，其可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及可使調配物與預期接受者之血液等滲之溶解物；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮劑及增稠劑。

適於局部投與眼睛之調配物亦包含滴眼劑，其中活性成份溶解或懸浮於適宜載劑中，尤其係用於該活性成份之水性溶劑。活性成份較佳係以約0.5% w/w至20% w/w、例如約0.5% w/w至10% w/w、例如約1.5% w/w之濃度存在於該等調配物中。

適於在口中局部投與之調配物包含於矯味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)中包括活性成份之菱形錠劑；於惰性基質(例如，明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)中包括活性成份之軟錠劑；及於適宜液體載劑中包括活性成份之漱口水。

用於直腸投與之調配物可以具有包括(例如)可可油或水楊酸酯之適宜基質的栓劑形式呈現。

適於肺內或經鼻投與之調配物之粒徑範圍為(例如) 0.1微米至500微米(包含微米增量為(例如) 0.5微米、1微米、30微米、35微米等介於0.1微米與500微米之間之粒徑範圍)，該調配物係藉由穿過鼻通道快速吸入或藉由穿過口到達肺泡囊進行吸入來投與。適宜調配物包含活性成份之水性或油性溶液。可根據習用方法來製備適於氣溶膠或乾燥粉末投與之調配物，且可與其他治療劑(例如迄今為止用於治療如下文所闡述病症之化合物)一起遞送。

該等調配物可以單位劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿(ampoule)及小瓶)形式封裝，且可儲存於冷凍-乾燥(凍乾)條件下，僅需在即將使用之前添加無菌液體載劑，例如注射用水。臨時注射溶液及懸浮液係自先前所闡述之種類的無菌粉劑、顆粒及錠劑來製備。較佳單位劑量調配物係彼等如本文上文所列示含有日劑量或單位日子劑量(或其適宜部分)之活性成份者。

當結合靶位於腦中時，本發明之某些實施例提供式I化合物(或其實施例)以穿過血腦障壁。某些神經退化性疾病與血腦障壁之滲透性增加相關，以使得式I化合物(或其實施例)可容易地引入腦。當血腦障

壁仍完好時，存在若干業內已知方式跨過其運送分子，包含(但不限於)物理方法、基於脂質之方法及基於受體及通道之方法。

跨過血腦障壁運送式I化合物(或其實施例)之物理方法包含(但不限於)完全避開血腦障壁或在血腦障壁中產生開口。

避開方法包含(但不限於)直接注射至腦(例如，參見 Papanastassiou等人，Gene Therapy 9:398-406, 2002)中、間隙輸注/對流增強型遞送(例如，參見Bobo等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994)及在腦中植入遞送裝置(例如，參見Gill等人，Nature Med. 9:589-595, 2003；及 Gliadel Wafers™, Guildford.)。

在障壁中產生開口之方法包含(但不限於)超音波(例如，參見美國專利申請案第2002/0038086號)、滲透壓(例如，投與高滲甘露醇 (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, 第1卷及第2卷，Plenum Press, N.Y., 1989))及藉助例如緩激肽或滲透劑A-7滲透化(例如，參見美國專利第5,112,596號、第5,268,164號、第5,506,206號及第5,686,416號)。

跨過血腦障壁運送式I化合物(或其實施例)之基於脂質之方法包含(但不限於)將式I化合物(或其實施例)囊封於偶合至抗體結合片段之脂質體中，該等抗體結合片段結合至血腦障壁之血管內皮上之受體(例如，參見美國專利申請公開案第2002/0025313號)，及將式I化合物(或其實施例)包覆於低密度脂蛋白粒子(例如，參見美國專利申請公開案第2004/0204354)或載脂蛋白E (例如，參見美國專利申請公開案第2004/0131692)中。

跨過血腦障壁運送式I化合物(或其實施例)之基於受體及通道之方法包含(但不限於)使用糖皮質素阻斷劑來增加血腦障壁之滲透性(例如，參見美國專利申請公開案第2002/0065259號、第2003/0162695號

及第2005/0124533號)；活化鉀通道(例如，參見美國專利申請公開案第2005/0089473號)，抑制ABC藥物運送蛋白(例如，參見美國專利申請公開案第2003/0073713號)；用運鐵蛋白包覆抗體並調節一或多種運鐵蛋白受體之活性(例如，參見美國專利申請公開案第2003/0129186號)及將該等抗體陽離子化(例如，參見美國專利第5,004,697號)。

在某些實施例中，對於大腦內應用，化合物可藉由輸注至CNS之儲液層中來連續投與，但亦可接受濃注注射。抑制劑可投與腦室內或以其他方式引入CNS或脊髓液中。投與可藉由使用留置導管及連續投與方式(例如幫浦)來實施，或其可藉由植入(例如大腦內植入持續釋放媒劑)來投與。更特定而言，抑制劑可通過慢性植入之套管或藉助微量滲透幫浦慢性輸注來注射。皮下幫浦可通過小管將蛋白質遞送至大腦室。可經由皮膚再回填高度複雜之幫浦且可在無手術幹預下設定其遞送速率。涉及通過完全植入之藥物遞送系統遞送之皮下幫浦裝置或連續腦室內輸注之適宜投與方案及遞送系統之實例係彼等用於向阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)患者及帕金森氏病(Parkinson's disease)動物模型投與多巴明(dopamine)、多巴明激動劑及膽鹼激動劑者，如Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987及DeYebenes等人，Mov. Disord. 2: 143, 1987中所闡述。

本發明中所使用之式I化合物(或其實施例)係以與良好醫學實踐一致之方式調配、投藥及投與。在此上下文中需考慮之因素包含所治療之具體病症、所治療之具體哺乳動物、個體患者之臨床病況、病因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間安排及從業醫師所知之其他因素。式I化合物(或其實施例)不必但視情況與一或多種當前用於預防或治療所討論病症之藥劑一起調配。該等其他藥劑之有效量端視調配物中所存在之本發明化合物之量、病症或治療之類型以及上文所論

述之其他因素而定。

該等藥劑通常以相同劑量且以本文所闡述之投與途徑、或本文所闡述劑量之約1%至99%、或以經驗/臨床確定為合適之任一劑量及任一途徑使用。

對疾病之預防或治療而言，式I化合物(或其實施例)之合適劑量(當單獨使用或與其他藥劑組合使用時)將端視以下因素而定：欲治療疾病之類型、化合物之特性、疾病之嚴重程度及病程(無論化合物係用於預防目的抑或治療目的投與)、先前療法、患者之臨床病史及對化合物之反應以及主治醫師之判斷。該化合物適於向患者一次性地或經一系列治療投與。端視疾病之類型及嚴重程度，約1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至15  $\text{mg}/\text{kg}$ (例如0.1  $\text{mg}/\text{kg}$ -10  $\text{mg}/\text{kg}$ )化合物可為向患者投與之初始候選劑量，不論(例如)藉由一或多次個別投與抑或藉由連續輸注。端視上文所提及之因素，一典型日劑量可介於約1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至100  $\text{mg}/\text{kg}$ 或更高範圍內。在經若干天或更長時間重複投與時，端視病況，治療通常持續至對疾病症狀之期望阻抑出現為止。式I化合物(或其實施例)之一個實例性劑量將介於約0.05  $\text{mg}/\text{kg}$ 至約10  $\text{mg}/\text{kg}$ 範圍內。因此，可向患者投與約0.5  $\text{mg}/\text{kg}$ 、2.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、4.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 或10  $\text{mg}/\text{kg}$ 之一或多個劑量(或其任一組合)。該等劑量可間歇性投與，例如每週一次或每三週一次(例如，以使患者接受約2個至約20個或例如約6個劑量之抗體)。可在開始時投與較高負荷劑量，隨後投與一或多個較低劑量。實例性給藥方案包括投與約4  $\text{mg}/\text{kg}$ 之初始負荷劑量，然後每週維持約2  $\text{mg}/\text{kg}$ 化合物之劑量。然而，可使用其他劑量方案。此療法之進展可容易地藉由習用技術及分析來監測。

其他典型日劑量可介於例如約1  $\text{g}/\text{kg}$ 至100  $\text{mg}/\text{kg}$ 或更高(例如，約1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至1  $\text{mg}/\text{kg}$ 、約1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約5  $\text{mg}/\text{kg}$ 、約1  $\text{mg}/\text{kg}$ 至10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、約5  $\text{mg}/\text{kg}$ 至約200  $\text{mg}/\text{kg}$ 、約50  $\text{mg}/\text{kg}$ 至約150  $\text{mg}/\text{mg}$ 、約100  $\text{mg}/\text{kg}$

至約500 mg/kg、約100 mg/kg至約400 mg/kg及約200 mg/kg至約400 mg/kg)範圍內，此端視上文所提及之因素而定。通常，臨床醫師將投與化合物直至達到改良或視情況消除所治療疾病或病況之一或多種症狀之劑量。此療法之進展可容易地藉由習用分析來監測。本文所提供之一或多種藥劑可一起投與或在不同時間(例如，一種藥劑在另一藥劑投與之前投與)投與。一或多種藥劑可使用不同技術投與個體(例如，一種藥劑可經口投與，而另一種藥劑經由肌內注射或鼻內投與)。一或多種藥劑可經投與以使得該一或多種藥劑在個體中同時具有藥理學效應。另一選擇為，一或多種藥劑可經投與，以使得首先投與藥劑之藥理學活性在投與一或多種其次投與藥劑(例如，1種、2種、3種或4種其次投與藥劑)之前失效。

### 適應症及治療方法

已顯示，本發明之代表性化合物調節TRPA1活性。因此，本發明化合物可用於治療由TRPA1活性介導之疾病及病況。該等疾病及病況包含(但不限於)：疼痛(急性、慢性、發炎性或神經病變性疼痛)；癬或各種發炎病症；內耳病症；發熱或其他體溫調節病症；氣管支氣管或膈膜功能障礙；胃腸道或尿路病症；慢性阻塞性肺病；失禁；及與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。

在特定實施例中，可投與本發明化合物來治療疼痛，尤其包含(但不限於)神經病變及發炎性疼痛。疼痛之某些類型可視為疾病或病症，而其他類型可視為多種疾病或病症之症狀，且疼痛可包含多種病因。可使用本發明之TRPA1調節劑治療之疼痛之實例性類型包含與以下相關、因其產生或由其造成之疼痛：骨關節炎、肩袖病症、關節炎(例如，類風濕性關節炎或發炎性關節炎；參見，Barton等人*Exp. Mol. Pathol.* 2006, 81(2), 166-170)、纖維肌痛、偏頭痛及頭痛(例如叢集性頭痛、竇性頭痛或緊張性頭痛；參見，Goadsby *Curr. Pain Headache*

*Reports* 2004, 8, 393)、鼻竇炎、口腔黏膜炎、牙痛、牙齒外傷、拔牙、牙部感染、燒傷(Bolcskei等人, *Pain* 2005, 117(3), 368-376)、曬傷、皮炎、牛皮癬、濕疹、昆蟲刺傷或叮咬、肌肉骨骼病症、骨折、韌帶拉傷、足底筋膜炎、肋骨軟骨炎、肌腱炎、黏液囊炎、網球肘、投手肘、髕骨肌腱炎、重複性勞損、肌筋膜症候群、肌肉扭傷、肌炎、顳顎關節病症、截肢、下背疼痛、脊髓損傷、頸痛、鞭打式損傷(whiplash)、膀胱痙攣、胃腸道病症、膀胱炎、間質性膀胱炎、膽囊炎、尿路感染、尿道絞痛、腎絞痛、咽炎、感冒疹、口炎、外耳炎、中耳炎(Chan等人, *Lancet*, 2003, 361, 385)、口腔灼感症候群、黏膜炎、食道疼痛、食道痙攣、腹部病症、胃食道返流疾病、胰臟炎、腸炎、刺激性腸病、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、結腸膨脹、腹縊、憩室病、憩室炎、腸氣、痔瘡、肛裂、肛門直腸病症、攝護腺炎、附睪炎、睪丸疼痛、直腸炎、直腸疼痛、陣痛、分娩、子宮內膜異位症、痛經、盆腔疼痛、外陰痛、陰道炎、舌口及生殖器感染(例如單純皰疹)、胸膜炎、心包炎、非心因性胸痛、挫傷、擦傷、皮膚切口(Honore, P.等人, *J Pharmacol Exp Ther.*, 2005, 314, 410-21)、術後疼痛、外周神經病變、中樞神經病變、糖尿病性神經病變、急性皰疹性神經痛、皰疹後神經痛、三叉神經痛、舌咽神經痛、非典型面痛、神經根病變、HIV相關之神經病變、生理性神經損傷、灼性神經痛、反射性交感神經失養症、坐骨神經痛、子宮頸、胸部或腰部神經根病變、臂神經叢病變、腰部神經叢病變、神經退化性病變、枕骨神經痛、肋間神經痛、眶上神經痛、腹股溝神經痛、麻痛性骨痛、生殖股神經痛、腕道症候群、莫頓氏神經瘤(Morton's neuroma)、乳房切除術後症候群、開胸術後症候群、小兒麻痺後症候群、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、冠狀動脈痙攣(普林茲莫托爾心絞痛

(Prinzmetal's angina)或變異型心絞痛)、內臟感覺過敏(Pomonis, J.D.等人*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 306, 387; Walker, K.M.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 304(1), 56-62)、丘腦疼痛、癌症(例如由包含滑骨肉瘤在內之癌症引起之疼痛、藉由輻射或化學療法治療癌症引起之疼痛或由與癌症相關之神經或骨切口引起之疼痛(參見, Menendez, L.等人, *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H.等人, *Pain* 2005, 117, 19-29)或骨破壞疼痛(參見, Ghilardi, J.R.等人, *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31))、感染或代謝疾病。此外, 該等化合物可用於治療疼痛適應症, 例如內臟疼痛、眼痛、熱疼痛、牙痛、辣椒素引起之疼痛(以及由辣椒素引起之其他症狀病況, 例如咳嗽、流淚及支氣管痙攣)。

在另一特定實施例中, 可投與本發明化合物來治療可能源自多種來源(例如皮膚病或發炎性病症)之癬。

在另一特定實施例中, 可投與本發明化合物來治療發炎性病症, 包含選自由以下組成之群之病症: 腎或肝膽管病症、免疫性病症、藥劑反應及未知/特發性病況。可使用發明性藥劑治療之發炎性病症包含例如發炎性腸病(IBO)、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎(Geppetti, P.等人, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y.等人, *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S.等人, *Neurogastroenterol. Motif.*, 2004, 16, 811)、骨關節炎(Szabo, A.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、重症肌無力、多發性硬化症、硬皮病、腎小球腎炎、胰臟炎、發炎性肝炎、氣喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、眼色素層炎及發炎之心血管表現, 包含動脈粥樣硬化、心肌炎、心包炎及脈管炎。

在另一特定實施例中, 可投與本發明化合物來治療內耳病症。

該等病症包含例如聽覺過敏、耳鳴、前庭過敏症及間歇性眩暈。

在另一特定實施例中，可投與本發明化合物來治療氣管支氣管及膈膜功能障礙，包含例如氣喘及過敏相關免疫反應(Agopyan, N.等人, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopyan, N.等人, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35)、咳嗽(例如，急性或慢性咳嗽或由胃食道返流疾病之刺激引起之咳嗽；參見，Lalloo, U.G.等人, *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7)、支氣管痙攣、慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、肺氣腫及打嗝(呃逆(hiccough)、呃逆(singultus))。

在另一特定實施例中，可投與本發明化合物來治療胃腸道及尿路病症，例如膀胱過動症、發炎性感覺過敏、膀胱之本能反射過強、出血性膀胱炎(Dinis, P.等人, *J Neurosci.*, 2004, 24, 11253-11263)、間質性膀胱炎(Sculptoreanu, A.等人, *Neurosci Lett.*, 2005, 381, 42-46)、發炎性前列腺疾病、攝護腺炎(Sanchez, M.等人, *Eur J Pharmacol.*, 2005, 515, 20-27)、噁心、嘔吐、腸道縮窄、腸脹、膀胱痙攣、尿急、便急及尿失禁。

在另一特定實施例中，可投與本發明化合物來治療與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。該等病症包含例如頭部外傷、脊髓損傷、血栓栓塞性或出血性中風、短暫性局部缺血發作、大腦血管痙攣、低血糖、心跳停止、癲癇連續狀態、周產期窒息、阿茲海默氏病及亨廷頓氏病(Huntington's Disease)。

在其他實施例中，可投與本發明化合物來治療其他由TRPA1活性介導之疾病、病症或病況，例如：焦慮；學習或記憶障礙；眼相關病症(例如青光眼、視覺喪失、眼內壓上升及結膜炎)；禿頂(例如，藉由刺激毛髮生長)；糖尿病(包含胰島素抗性糖尿病或由胰島素敏感性或分泌介導之糖尿病性病況)；肥胖症(例如，經由食慾阻抑)；消化不

良；膽絞痛；腎絞痛；疼痛的膀胱症候群；食道發炎；上氣道疾病；尿失禁；急性膀胱炎；及蛇毒素作用(例如海洋、蛇或昆蟲刺傷或叮咬，包含海蜇、蜘蛛或土魴蛇毒素作用)。

在一特定實施例中，投與本發明化合物來治療疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、癬、咳嗽、氣喘或發炎性腸病。

在另一實施例中，本發明提供用於治療神經病變性疼痛或發炎性疼痛之方法，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物之步驟。

在另一實施例中，本發明提供用於治療選自以下之呼吸病症之方法：慢性阻塞性肺病(COPD)、氣喘、過敏性鼻炎及支氣管痙攣，該方法包括向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物之步驟。

在一實施例中，本發明提供如上文E1-E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法中。

在另一實施例中，本發明提供如上文E1-E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防呼吸病症。

在另一實施例中，本發明提供如E1-E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用來治療或預防呼吸病症之藥劑。

在另一實施例中，本發明提供用於治療哺乳動物之呼吸病症之方法，該方法包括向哺乳動物投與如上文E1-E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供如上文E1-E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於調節TRPA1活性。

在另一實施例中，本發明提供如上文E1至E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由TRPA1活性介

導之疾病或病況。在本發明實施例之態樣內，疾病或病況係疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、癬、發炎性病症、內耳病症、發熱或另一體溫調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病症、慢性阻塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。在本發明實施例之某些態樣內，其中疾病或病況係疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病症。

在另一實施例中，本發明提供如上文E1至E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用來治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病況之藥劑。在本發明實施例之態樣內，疾病或病況係疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、癬、發炎性病症、內耳病症、發熱或另一體溫調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病症、慢性阻塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。在本發明實施例之態樣內，疾病或病況係疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病症。

在另一實施例中，本發明提供用於調節TRPA1活性之方法，該方法包括使TRPA1與如E1至E25中任一項闡述之式(I)化合物或其鹽接觸。

在另一實施例中，本發明提供用於治療哺乳動物之由TRPA1活性介導之疾病或病況之方法，該方法包括向哺乳動物投與如E1至E25中任一項闡述之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在本發明實施例之某些態樣內，疾病或病況係疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、癬、發炎性病症、內耳病症、發熱或另一體溫調節病症、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病症、慢性阻

塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病症。在本發明實施例之某些態樣內，疾病或病況係疼痛(包含(但不限於)急性、慢性、神經病變性及發炎性疼痛)、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病症。

### 組合療法

在離子通道介導之疾病及病況之治療中，本發明化合物可有用地與一或多種本發明之其他化合物或一或多種其他治療劑或其任一組合組合。例如，本發明之化合物可同時、依序或單獨與其他治療劑組合投與，該等其他治療劑包含(但不限於)：

- 鴉片劑鎮痛藥，例如，嗎啡(morphine)、海洛因(heroin)、可卡因(cocaine)、氧化嗎啡、左嗎南、左洛啡烷(levallorphan)、氧可酮、可待因(codeine)、二氫可待因、丙氧芬、納美芬(nalmefene)、吩坦尼(fentanyl)、羥可酮、氫化嗎啡酮(hydromorphone)、麥瑞匹啉(meripidine)、美沙東(methadone)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、那曲酮(naltrexone)、丁基原啡因(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、納布芬(nalbuphine)及戊唑辛(pentazocine)；

- 非鴉片劑鎮痛藥，例如，乙醯美尼芬(acetomeniphen)、水楊酸鹽(例如，阿司匹林(aspirin))；

- 非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，例如，布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、非諾洛芬(fenoprofen)、可多普洛菲(ketoprofen)、塞來考昔(celecoxib)、雙氯芬酸、二氟尼柳(diflusal)、依託度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬、氟苯沙酸(flufenisal)、夫比普洛芬(flurbiprofen)、布洛芬、因多美沙信(indomethacin)、可多普洛菲、克多羅多克(ketorolac)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛西卡(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基夫比普洛芬、奧

沙拉嗪(olsalazine)、奧沙普秦(oxaprozin)、苯基丁氮酮、匹洛西卡(piroxicam)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、蘇林達克(sulindac)、妥美汀(tolmetin)及左美酸(zomepirac)；

- 抗癲癇劑，例如，卡巴氮平(carbamazepine)、奧卡西平(oxcarbazepine)、樂命達(lamotrigine)、丙戊酸、妥品美(topiramate)、加巴噴丁(gabapentin)及培蓋伯林(pregabalin)；

- 抗抑鬱劑，例如三環抗抑鬱劑，例如，阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(despramine)、伊米帕明(imipramine)及去甲替林(nortriptyline)；

- COX-2 選擇性抑制劑，例如，塞來考昔、羅非考昔(rofecoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、地拉考昔(deracoxib)、依託考昔(etoricoxib)及羅美考昔(lumiracoxib)；

- $\alpha$ -腎上腺素，例如，多薩坐辛(doxazosin)、坦索羅辛(tamsulosin)、氯壓定(clonidine)、胍法新(guanfacine)、地塞托咪定(dexmetatomidine)、莫達非尼(modafinil)及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

- 巴比妥酸鹽(barbiturate)鎮靜劑，例如，異戊巴比妥(amobarbital)、阿波巴比妥(aprobarbital)、布塔巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲基苯巴比妥(mephobarbital)、甲巴比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊基巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、西可巴比妥(secobarbital)、他布比妥(talbutal)、塞麥妥(theamylal)及硫噴妥(thiopental)；

- 速激肽(NK)拮抗劑，尤其NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如，( $\alpha$ R, 9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮吡并[2,1-g][1,7]-蔡啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-嗎啉

基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞吡坦(aprepitant)、蘭奈吡坦(lanepitant)、達吡坦(dapitant)或3-[[2-甲氧基5-(三氟甲氧基)苯基]-甲基氨基]-2-苯基六氫吡啶(2S,3S)；

- 煤焦油鎮痛藥，具體而言撲熱息痛(paracetamol)；
- 血清素再攝取抑制劑，例如，帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、諾氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀去甲基代謝物)、代謝物去甲基舍曲林、<sup>3</sup>氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀、西酞普蘭(citalopram)、西酞普蘭代謝物去甲基西酞普蘭、艾司西酞普蘭(escitalopram)、d,l-芬氟拉明(fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊氟西汀(ifoxetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈弗唑酮(nefazodone)、西文氯胺(cericlamine)、曲唑酮(trazodone)及氟西汀；

- 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑，例如，麥普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、羥丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米塞林(mianserin)、安非他酮(bupropion)、安非他酮代謝物羥基安非他酮、諾米芬辛(nomifensine)及維諾沙秦(viloxazine) (Vivalan®))，尤其選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑，例如瑞波西汀(reboxetine)，尤其(S,S)-瑞波西汀及萬拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、抗精神病藥物、鎮靜劑/抗焦慮藥；

- 血清素-去甲腎上腺素雙重再攝取抑制劑，例如萬拉法辛、萬拉法辛代謝物O-去甲基萬拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米娜普侖(milnacipran)及伊米帕明；

- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，例如多奈哌啶(donepezil)；
- 5-HT<sub>3</sub>拮抗劑，例如昂丹司瓊(ondansetron)；
- 促代謝型麩胺酸鹽受體(mGluR)拮抗劑；

- 局部麻醉藥，例如美西律(mexiletine)及利多卡因(lidocaine)；
- 皮質類固醇，例如地塞米松(dexamethasone)；
- 抗心律不整劑，例如，美西律及苯妥英(phenytoin)；
- 毒蕈鹼拮抗劑，例如，托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、氯化托斯必姆(tropium t chloride)、達非那新(darifenacin)、索非那新(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；
  - 大麻；
  - 香草精類受體激動劑(例如，瑞新非辛(resiniferatoxin))或拮抗劑(例如，辣椒平(capsazepine))；
  - 鎮靜劑，例如，格魯米特(glutethimide)、美普巴邁(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)及二氯醛比林(dichloralphenazone)；
  - 抗焦慮藥，例如苯二氮平類藥物(benzodiazepine)，
  - 抗抑鬱劑，例如米氮平(mirtazapine)，
  - 局部藥劑(例如，利多卡因、辣椒素及瑞森非辛(resiniferotoxin))；
  - 肌肉鬆弛劑，例如苯二氮平類藥物、貝可芬(baclofen)、卡裏索普度(carisoprodol)、氯若沙宗(chlorzoxazone)、環苯紮林(cyclobenzaprine)、每弛卡摩(methocarbamol)及鄰甲苯海拉明(orphenadine)；
  - 抗組胺或H1拮抗劑；
  - NMDA受體拮抗劑；
  - 5-HT受體激動劑/拮抗劑；
  - PDEV抑制劑；
  - Tramadol®；

- 膽鹼(菸鹼酸)鎮痛藥；
- $\alpha$ -2- $\delta$ 配體；
- 前列腺素E2亞型拮抗劑；
- 白三烯B4拮抗劑；
- 5-脂肪加氧酶抑制劑；及
- 5-HT3拮抗劑。

如本文中所使用，「組合」係指一或多種本發明化合物與一或多種本發明之其他化合物或一或多種其他治療劑之任何混合物或排列。除非上下文中明確說明相反之情形，否則「組合」可包含本發明化合物與一或多種治療劑之同時或依序遞送。除非上下文中明確說明相反之情形，否則「組合」可包含本發明化合物與另一治療劑之劑型。除非上下文中明確說明相反之情形，否則「組合」可包含本發明之化合物與另一治療劑一起投與之途徑。除非上下文中明確說明相反之情形，否則「組合」可包含本發明化合物與另一治療劑之調配物。劑型、投與途徑及醫藥組合物包含(但不限於)彼等闡述於本文中者。

在另一實施例中，提供如本文前文所闡述之發明。

### 式I化合物之一般製備

用於製備該等化合物之起始材料及試劑通常係自商業供應商(例如Aldrich Chemical公司)購得或藉由彼等熟習此項技術者已知之方法按照諸如以下等參考文獻中所闡釋之程序來製備：*Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1991，第1-15卷；*Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989，第1-5卷及增刊；及*Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, 1991，第1-40卷。

下列合成反應方案僅闡釋可合成本發明化合物之一些方法，且可對該等合成反應方案進行各種修改並向涉及含於本申請案中之揭示

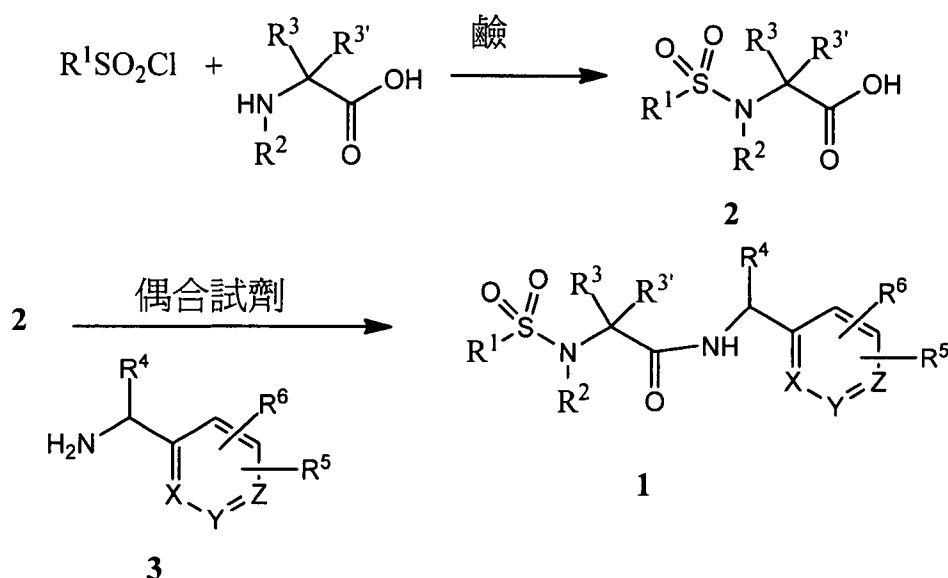
內容之熟習此項技術者提供建議。

合成反應方案之起始材料及中間體可使用習用技術進行分離並純化(若需要)，該等技術包含(但不限於)過濾、蒸餾、結晶、層析及諸如此類。該等材料可使用習用方式(包含物理常數及光譜數據)予以表徵。

除非指定相反之情形，否則本文所闡述之反應較佳係在以下條件下實施：在惰性氣氛下在常壓下在約-78°C至約150°C、更佳約0°C至約125°C之反應溫度範圍下且最佳並方便地在約室溫(或環境溫度)下(例如，約20°C)。

本發明化合物可藉由任何數量之習用方式來製造。例如，其可根據下文方案1至4中所概述之製程來製造。

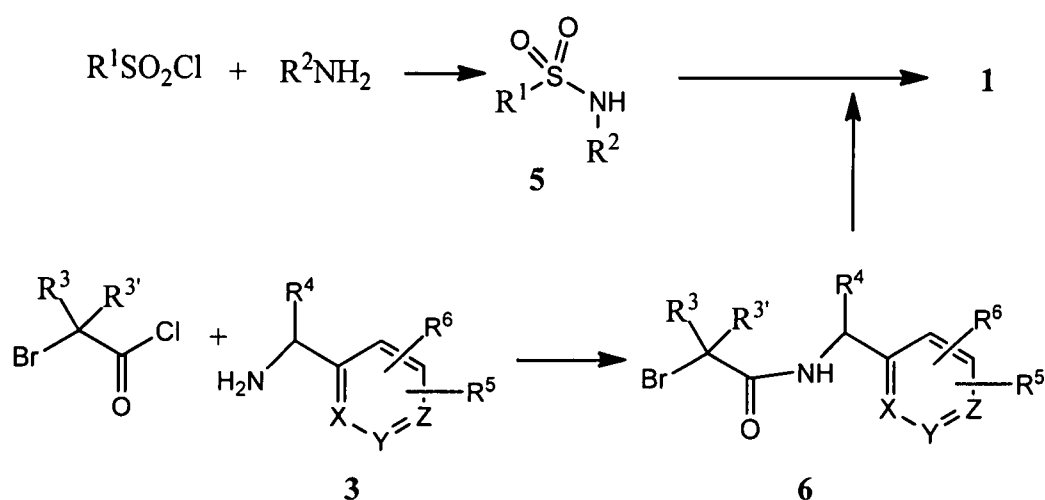
#### 方案1



根據方案1，可使經R<sup>2</sup>取代之胺基酸與磺醯氯反應以產生式2之磺醯胺甲酸。此轉換在化學文獻中有許多記載且為彼等熟習此項技術者所熟悉。其係在多個反應條件下進行，例如，可於非質子溶劑(例如二氯甲烷)中合併胺基酸與磺醯氯且用過量鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)處理。另一選擇為，可將該兩種試劑於吡啶溶液或相關極性鹼溶劑中攪拌以實現偶合。眾多種經R<sup>2</sup>取代之胺基酸可自商業來源購得。實例包

含肌胺酸、2-(丙-2-基胺基)乙酸、2-(乙基胺基)-丙酸、N-甲基-L-絲胺酸及2-[(丙-2-基)胺基]丙酸。類似地，多種磺醯氯可自商業來源獲得，包含苯磺醯氯、4-氟苯磺醯氯、3,4-二氯苯磺醯氯、吡啶-3-磺醯氯、2-氯吡啶-5-磺醯氯、3-氰基苯磺醯氯及2-噻唑磺醯氯。然後可藉由多種已充分建立之方法將式2之中間體偶合至式3之胺以產生式1化合物。例如，可於溶劑(例如二甲基甲醯胺)中合併酸與胺且用任何數量之肽偶合試劑(例如2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)--1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽甲銨或溴-叁-吡咯啶基鎘六氟磷酸鹽)處理。

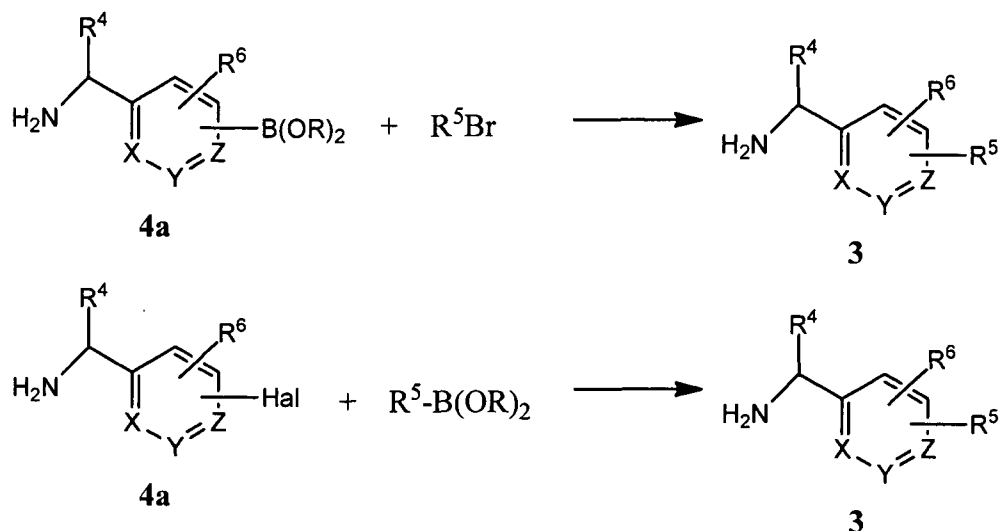
### 方案2



另一選擇為，可根據方案2中所概述之製程來製造本發明化合物。根據此方案，式5之磺醯胺可根據已充分建立之方法藉由組合含有R<sup>1</sup>之磺醯氯與含有R<sup>2</sup>-之胺容易地製備。例如，可將磺醯氯添加至R<sup>2</sup>-胺及有機鹼(例如三乙胺)存於極性非質子溶劑(例如THF)中之溶液中。另一選擇為，可於中等鹼性溶劑(例如吡啶)中合併該等試劑。含有R<sup>2</sup>之胺可自商業來源容易地購得，包含甲胺、乙胺、異丙胺、環丙基胺、乙醇胺、1-胺基-2-丙醇。若含有R<sup>2</sup>之胺含有遠端官能基(例如，3-胺基環丁烷)，則可使用如「Protective Groups in Organic Synthesis」中所闡述之熟知保護基團來保護末端胺[T.W. Greene及P.G.M. Wuts，第3版，John Wiley and Sons, N.Y. 1999]。對諸如醇、酯

及酮等其他末端官能基可採用類似保護基團策略。藉由組合式**3**之胺與2-溴醯氨來方便地製備式**6**之 $\alpha$ -溴乙醯胺。許多2-溴及2-氯乙醯氨市面上有售，包含2-溴丙醯氨、溴乙醯氨、氯乙醯氨、2-溴丁醯氨及 $\alpha$ -溴異戊醯氨。

### 方案3

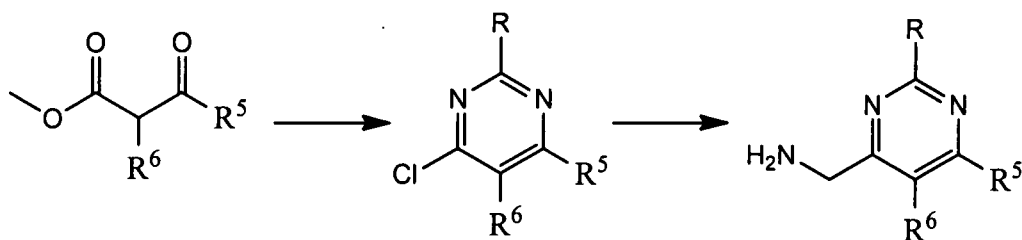


如方案3中所顯示，可藉由已充分建立之方法來合成一般結構**3**之中間體。例如，可藉由多種有效的金屬催化之偶合方法(例如稱為Suzuki偶合之方法)來產生中心芳族環與 $R^5$ 間之鍵。在此方案下，欲連接之兩個基團可為醯酸或酯或鹵素/擬鹵素。另一偶合配偶體則分別將係鹵素/擬鹵素或醯酸/酯。實現此偶合之條件包含在極性溶劑混合物(例如二噁烷/水)中在有機或無機鹼(例如三乙胺或碳酸鉀)存在下並使用鈀觸媒(例如四[三苯基膦]鈀或乙酸鈀(II))加熱醯酸及芳基鹵化物。

眾多式**4a**及式**4b**之起始材料可自市面上購得。例如，2-氯-6-(三氟甲氧基)-4-吡啶甲胺、2-溴-4-吡啶甲胺鹽酸鹽、(3,6-二氯嗒吡-4-基)甲胺、4-胺基甲基-6-氯嘧啶、(3-胺基甲基苯基)醯酸鹽酸鹽、5-(胺基甲基)-2-氟苯基醯酸、HCl、[5-(胺基甲基)-2-甲基苯基]醯酸、(5-溴吡啶-3-基)甲胺、3-(胺基甲基)-5-溴吡啶-2-醇、(5-溴-2-氯-吡啶-

3-基)-甲胺鹽酸鹽、(4-溴吡啶-2-基)甲胺、(4-溴-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲胺、2-溴-4-吡啶乙胺、(2-溴-5-氯吡啶-4-基)甲胺。

方案4



X=Z=N之本發明化合物可藉由合成嘧啶之已知方法來製造。例如，其可藉由方案4中所概述之製程來製造，其中使芳基酮酯與脘或適宜等效物反應以獲得4-芳基嘧啶酮。然後可藉由在已建立條件(例如在磷醯氯中加熱)下來氯化此中間體。然後可藉由多種熟知方法將氯化物轉化成脞並然後還原成胺基甲基。例如，可在極性溶劑(例如DMSO)中將氯嘧啶與氰化鉀一起加熱以產生氰基嘧啶。另一選擇為，可在極性溶劑(例如N-甲基吡咯啶酮或THF)中使用氰化鋅及催化量之過渡金屬觸媒(例如四[三苯基膦]鈀)處理氯嘧啶。隨後可藉由將脞溶解於極性溶劑(例如乙醇)中來還原該脞且用催化量之金屬觸媒(例如碳載鈀)處理並在氫氣氛或壓力(例如，60 psi)下振盪。

## 實例

儘管在本文中繪示且闡述某些實例性實施例，但本發明化合物可根據本文通常闡述之方法及/或藉由熟習此項技術者可獲得之方法使用適宜起始材料來製備。

藉由急驟層析及/或反相製備型HPLC (高效液相層析)來純化中間體及最終化合物。除非另有說明，否則急驟層析係使用以下來實施：  
 (1) Biotage SP1™系統及Quad 12/25柱模組(來自Biotage AB)，(2) ISCO CombiFlash®層析儀器(來自Teledyne Isco公司)，或(3) Analogix® IntelliFlash280™層析儀器(來自Analogix公司，Varian公司之子公

司)。除非另有說明，否則所使用之矽膠帶及孔徑係：(1) KP-SIL™ 60 Å，粒徑：40-60微米(來自Biotage AB)；(2) 矽膠CAS登記號：63231-67-4，粒徑：47-60微米；或(3) ZCX，來自Qingdao Haiyang Chemical有限公司，孔徑：200-300目或300-400目。反相製備型HPLC係使用以下來實施：Waters® Δ-Prep™ 3000 HPLC系統，來自Waters公司；一或多個以下管柱：Varian Pursuit® C-18管柱(10 μm, 20 × 150 mm)，來自Varian公司；Xbridge™製備型C<sub>18</sub>管柱(5 μm, OBD™ 20 × 100 mm)，來自Waters公司；或SunFire™製備型C<sub>18</sub>管柱(5 μm, OBD™ 30 × 100 mm)，來自Waters公司。

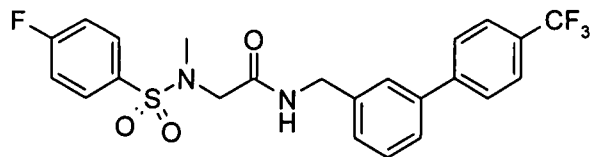
質譜(MS)或高解析度質譜(HRMS)係使用以下來實施：Waters® ZQ™ 4000 (來自Waters公司)、Waters® Quattro micro™ API (來自Waters公司)、Micromass® Platform II (來自Micromass，Waters公司之分公司)、具有4.7特士拉(Tesla)磁鐵之Bruker® Apex® II FTICR (來自Bruker公司)、Waters® Alliance® 2795-ZQ™2000 (來自Waters公司)或MDS Sciex™ API-2000™n API (來自MDS公司)。除非另有說明，否則質譜數據通常僅指示母體離子。提供所指示具體中間體或化合物之MS或HRMS數據。

核磁共振光譜(NMR)係使用以下來實施：皆來自Varian公司之Varian® Mercury300 NMR光譜儀(<sup>1</sup>H NMR光譜係在300 MHz下獲得)及Varian® Inova400 NMR光譜儀(<sup>1</sup>H NMR光譜係在400 MHz下獲得)。提供所指示具體中間體或化合物之NMR數據。

所有涉及空氣敏感試劑之反應皆係在惰性氣氛下實施。除非另有說明，否則使用自商業供應商接收之原樣試劑。

### 實例1

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在25°C下向(3-胺基甲基苯基)酰胺鹽酸鹽(5.0 g, 27 mmol)、磷酸三鉀(17.2 g, 81 mmol)及1-溴-4-(三氟甲基)苯合併於5/1二甲氧基乙烷/水(100 mL)中之懸浮液通入氮氣。然後用四(三苯基磷)鈾(0) (2.0 mg, 1.73 mmol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱16 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之5%-8% CH<sub>3</sub>OH/2% Et<sub>3</sub>N)提供油狀C-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺。MH<sup>+</sup> = 252。

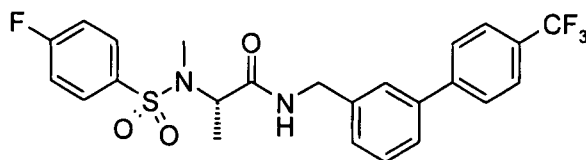
在25°C下用HATU (605 mg, 1.59 mmol)處理(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(200 mg, 796 μmol)及2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)乙酸(226 mg, 1.19 mmol)存於DMF (3 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌14 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供重油，將該重油溶解於50/50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/三氟乙酸中。將所得溶液攪拌1 h，然後在減壓下移除所有揮發物。將所得殘餘物懸浮於0.5 M碳酸鉀水溶液中且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>將懸浮液萃取兩次。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機層，過濾且在真空中濃縮以產生重油狀2-(甲胺基)-N-((4'-三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(190 mg, 74%)。

在25°C下用4-氟苯-1-磺醯氯(103 mg, 531 μmol)處理2-(甲胺基)-N-((4'-三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(190 mg, 0.59 μmol)及三乙胺(99 μL, 707 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL)中之溶液。1 h後，在真空中濃縮反應混合物。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-

[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺  
(188 mg, 66%)。MH+ = 481。

## 實例2

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺



用HATU (227 mg, 0.6 mmol)處理(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(150 mg, 0.6 mmol)、(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙酸(121 mg, 0.6 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(300  $\mu$ L, 1.8 mmol)存於DMF (2.5 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌16 h。然後用鹽水(25 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取兩次。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之5% CH<sub>3</sub>OH)提供重油狀甲基-{(S)-1-[(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-胺甲醯基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯(280 mg)。MH+ = 437.0

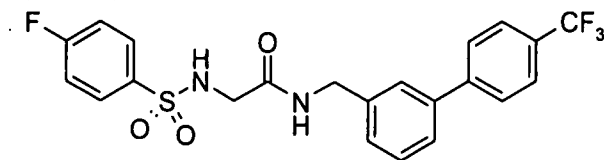
用三氟乙酸(410  $\mu$ L)處理甲基-{(S)-1-[(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-胺甲醯基]-乙基}-胺基甲酸第三丁基酯(280 mg，粗產物)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)中之溶液。將溶液攪拌17 h，然後在減壓下移除所有揮發物以產生(S)-2-甲胺基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；含有三氟乙酸之化合物(290 mg)。MH+ = 336.8

用4-氟苯磺醯氯(107 mg, 0.55 mmol)處理(S)-2-甲胺基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；含有三氟乙酸之化合物(290 mg)、三乙胺(230  $\mu$ L, 1.66 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液且將反應混合物攪拌2 h。然後在減壓下濃縮反應混合物並藉由矽膠層析(存於己烷中之40%乙酸乙酯)純化粗材料以產生白色固體狀(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-

甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺(95 mg, 32%來自(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺)。MH<sup>+</sup> = 493.6

### 實例3

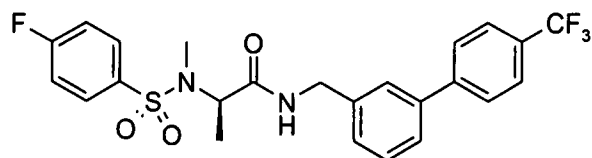
2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺係根據針對實例2闡述之方法使用N-Boc甘胺酸作為起始材料製備。MH<sup>+</sup> = 464.8

### 實例4

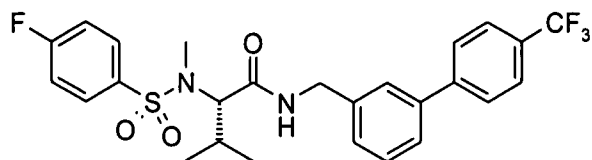
(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺



(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺係根據針對實例2闡述之方法使用(R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-丙酸製備。MH<sup>+</sup> = 493.0

### 實例5

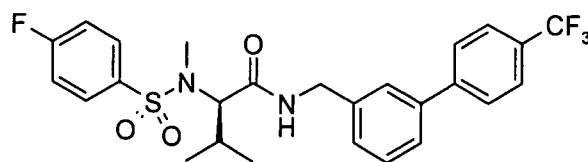
(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺



(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺係根據針對實例2闡述之方法使用(S)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-甲基-丁酸製備。MH<sup>+</sup> = 521.0

## 實例6

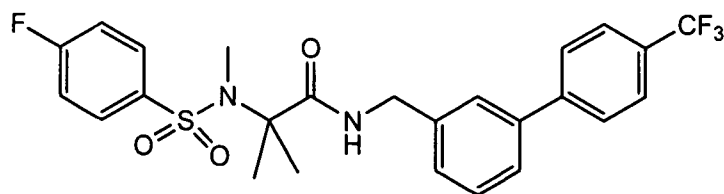
(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺



(R)-2-[(4-氟苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺係根據針對實例2闡述之方法使用(R)-2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-甲基-丁酸製備。MH<sup>+</sup> = 521.2

## 實例7

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺



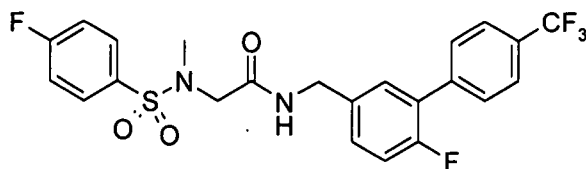
在10 mL梨形燒瓶中，合併2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)-2-甲基丙酸(300 mg, 1.38 mmol, 當量：1.00)、(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(347 mg, 1.38 mmol, 當量：1.00)及DIPEA (535 mg, 723  $\mu$ l, 4.14 mmol, 當量：3)與DMF (2.00 ml)以獲得無色溶液。添加HATU (525 mg, 1.38 mmol, 當量：1.00)且在25 $^{\circ}$ C下攪拌過夜。藉由LC-MS檢測反應物。實驗值為MH<sup>+</sup>(-100) = 350 (缺少Boc基團)。用鹽水及水稀釋反應混合物，用乙酸乙酯(2 $\times$  50 ml)萃取。用鹽水及水洗滌合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得油狀物。藉由急驟層析(矽膠，40+g，含有3%NH<sub>4</sub>OH之0%至10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化粗材料以提供蠟質固體狀2-甲基-2-(甲胺基)-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)丙醯胺(60 mg, 9.6%)。MH<sup>+</sup> = 450。

在10 mL圓底燒瓶中合併2-甲基-2-(甲胺基)-N-((4'-(三氟甲基)聯

苯-3-基)甲基)丙醯胺(50 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 當量 : 1.00)與 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml)以獲得無色溶液。添加三乙胺(21.7 mg, 29.8  $\mu\text{l}$ , 214  $\mu\text{mol}$ , 當量 : 1.5)及4-氟苯-1-磺醯氯(27.8 mg, 143  $\mu\text{mol}$ , 當量 : 1.00)且在 $25^\circ\text{C}$ 下攪拌2 h。在真空中濃縮粗反應混合物。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯至10%乙酸乙酯/二氯甲烷)提供白色固體狀2-[(4-氟苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺(26 mg, 34%)。MH<sup>+</sup> = 509。

### 實例8

#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在 $25^\circ\text{C}$ 下向4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苄基胺(1.00 g, 3.98 mmol)、1-溴-4-三氟甲基-苯(0.90 g, 3.98 mmol)及磷酸二鉀(2.54 g, 11.9 mmol)存於5/1二甲氧基乙烷/水(12 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈀(0) (230 mg, 199  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於 $120^\circ\text{C}$ 下加熱14 h。將反應混合物冷卻至 $25^\circ\text{C}$ ，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(存於乙酸乙酯中之10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )提供輕油狀C-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(160 mg, 15%)。

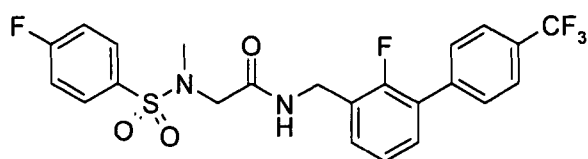
在 $25^\circ\text{C}$ 下用HATU (46.1 mg, 121  $\mu\text{mol}$ )處理C-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(32.7 mg, 121  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(30 mg, 121  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(31.4 mg, 243  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將

反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(33.5 mg, 55%)。

$$\text{MH}^+ = 498.9。$$

### 實例9

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



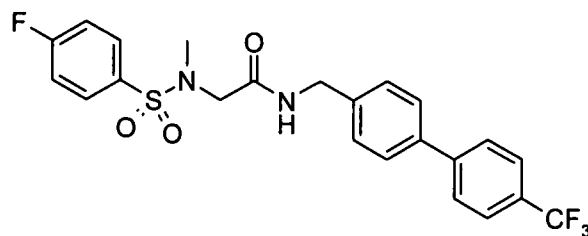
在25°C下向3-(胺基甲基)-2-氟苯基酰胺鹽酸鹽(1.00 g, 4.87 mmol)、1-溴-4-三氟甲基-苯(1.10 g, 4.87 mmol)及磷酸二鉀(3.10 g, 14.6 mmol)存於5/1二甲氧基乙烷/水(12 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基磷)鈣(0) (281 mg, 243  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(存於乙酸乙酯中之10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )提供輕油狀C-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(120 mg, 9%)。M+H = 269.9。

在25°C下用HATU (53.8 mg, 142  $\mu\text{mol}$ )處理C-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(38.1 mg, 142  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(35 mg, 142  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(36.6 mg, 283  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用

水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(36.8 mg, 52%)。MH<sup>+</sup> = 498.9。

### 實例10

#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺



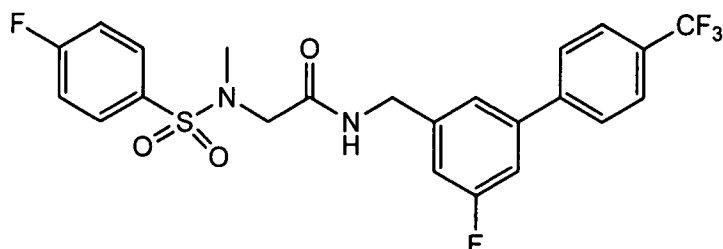
在25°C下向4-(胺基甲基)-苯基磺酸鹽(2.50 g, 13.3 mmol)、1-溴-4-三氟甲基-苯(3.99 g, 13.3 mmol)及磷酸二鉀(2.83 g, 13.3 mmol)存於5/1二甲氧基乙烷/水(12 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈰(0) (759 mg, 665 μmol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(存於乙酸乙酯中之10% CH<sub>3</sub>OH/1% NH<sub>4</sub>OH)提供輕油狀C-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(2.1 g, 66%)。

在25°C下用HATU (46.1 mg, 121 μmol)處理C-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲胺(30.5 mg, 121 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(30 mg, 121 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(31.4 mg, 243 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機

層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺(32.8 mg, 56%)。MH<sup>+</sup> = 481.0。

### 實例11

#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在25°C下向4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,2]二氧硼啉(1.00 g, 3.68 mmol)、3-溴-5-氟-苯甲腈(0.74 g, 3.68 mmol)及碳酸鉀(0.51 g, 3.68 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈰(0) (212 mg, 184 μmol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(820 mg, 84%)。

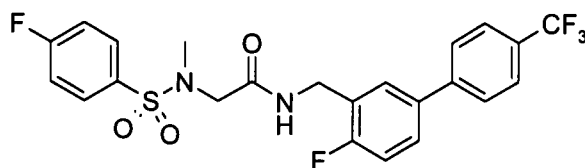
在25°C下在50 psi氫壓力下將5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(620 mg, 2.34 mmol)及10%碳載鈰(0.12 g, 0.12 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(500 mg, 79%)。M+H = 270.0。

在25°C下用HATU (53.8 mg, 142 μmol)處理C-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(38.1 mg, 142 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(35 mg, 142 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙

胺(36.6 mg, 283  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(37.5 mg, 53%)。MH<sup>+</sup> = 498.9。

### 實例12

#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在25°C下4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,2]二氧硼啉(1.00 g, 3.68 mmol)、5-溴-2-氟-苯甲腈(0.74 g, 3.68 mmol)及碳酸鉀(0.51 g, 3.68 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈣(0) (212 mg, 184  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(360 mg, 37%)。

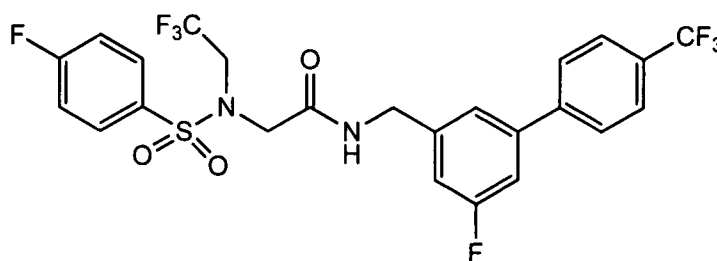
在25°C下在50 psi氫壓力下將4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(360 mg, 1.36 mmol)及10%碳載鈣(68 mg, 0.068 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(300 mg, 82%)。M+H = 270.0。

在25°C下用HATU (46.1 mg, 121  $\mu\text{mol}$ )處理C-(4-氟-4'-三氟甲基-

聯苯-3-基)-甲胺(32.7 mg, 121  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(30 mg, 121  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(31.4 mg, 243  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(27.4 mg, 45%)。MH<sup>+</sup> = 498.9。

### 實例13

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在5°C下向(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(500 mg, 1.99 mmol)及吡啶(644  $\mu\text{l}$ , 7.96 mmol)存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL)中之溶液添加2-溴乙醯氯(313 mg, 1.99 mmol)存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。在5°C下將反應混合物攪拌15 min且然後在室溫下攪拌1 h。添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及水。用2 N HCl、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色固體狀2-溴-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(690 mg, 89%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 373。

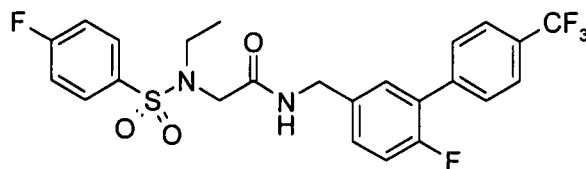
向2,2,2-三氟乙胺(373 mg, 3.77 mmol)存於吡啶(5 mL)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(734 mg, 3.77 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌12 h。移除溶劑後，添加水。使用1 N HCl將pH調節至酸性。用乙酸乙酯萃取產物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真

空中濃縮以獲得白色固體狀4-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯磺醯胺(970 mg, 100%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>-</sup> = 256。

向4-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯磺醯胺(30 mg, 117 μmol)及2-溴-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(43.4 mg, 117 μmol)存於DMF (2 ml)中之溶液添加碳酸銨(114 mg, 350 μmol)。在室溫下將反應混合物攪拌12 h。添加乙酸乙酯及水。用1 N HCl、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(70/30己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(56 mg, 88%)。MH<sup>+</sup> = 549。

#### 實例14

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺

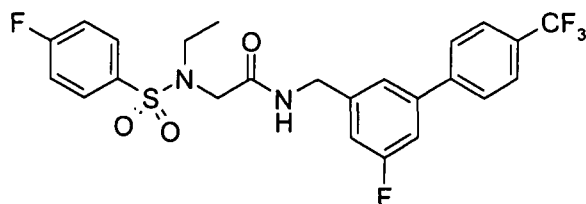


在25°C下用HATU (43.7 mg, 115 μmol)處理來自實例8之C-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(30.9 mg, 115 μmol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(30.0 mg, 115 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(15.3 mg, 26%)。MH<sup>+</sup> = 512.9。

#### 實例15

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-

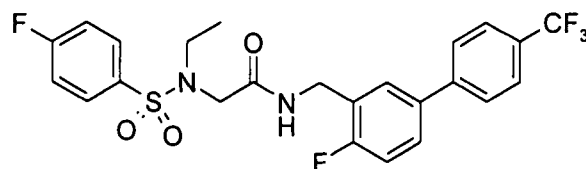
## 乙醯胺



在25°C下用HATU (43.7 mg, 115  $\mu$ mol)處理來自實例11之C-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(30.9 mg, 115  $\mu$ mol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(30.0 mg, 115  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺(32.0 mg, 54%)。MH<sup>+</sup> = 512.9。

## 實例16

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺

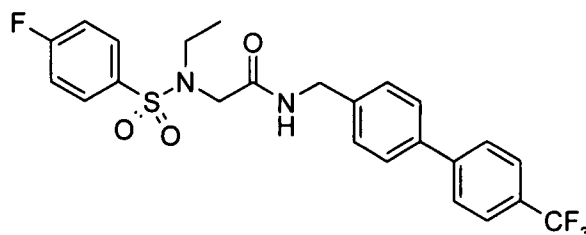


在25°C下用HATU (43.7 mg, 115  $\mu$ mol)處理來自實例12之C-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(30.9 mg, 115  $\mu$ mol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(30.0 mg, 115  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己

烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(28.1 mg, 48%)。MH<sup>+</sup> = 512.9。

### 實例17

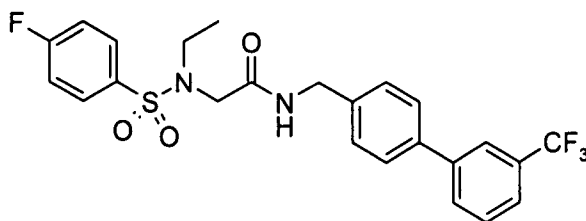
2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺



在25°C下用HATU (43.7 mg, 115 μmol)處理來自實例10之C-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲胺(28.8 mg, 115 μmol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(30 mg, 115 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺(47.9 mg, 84%)。MH<sup>+</sup> = 494.9。

### 實例18

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺

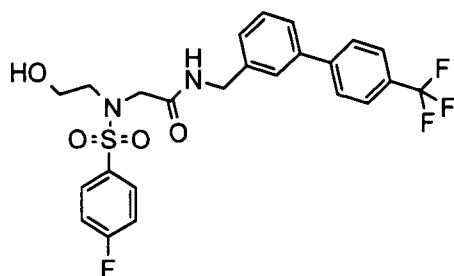


在25°C下向4-(胺基甲基)-苯基酰胺鹽酸鹽(1.0 g, 5.34 mmol)、1-溴-3-三氟甲基-苯(1.2 g, 5.34 mmol)及磷酸二鉀(3.4 g, 16.0 mmol)存於

5/1二甲氧基乙烷/水(12 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈾(0) (308 mg, 267  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(存於乙酸乙酯中之10%  $\text{CH}_3\text{OH}/1\% \text{NH}_4\text{OH}$ )提供輕油狀C-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲胺(180 mg, 13%)。在25°C下用HATU (43.7 mg, 115  $\mu\text{mol}$ )處理C-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲胺(28.8 mg, 115  $\mu\text{mol}$ )及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(30 mg, 115  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺(29.0 mg, 51%)。MH<sup>+</sup> = 494.9。

### 實例19

#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



於乙腈(200 ml)中合併碳酸鉀(45g, 326 mmol)及2-胺基乙醇(4.0 g, 65.5 mmol)之懸浮液且使用機械攪拌冷卻至5°C。經1 hr添加存於乙腈(40 ml)中之2-溴乙酸乙酯(10.9 g, 65.5 mmol)並在5°C下再攪拌1 hr。經由矽藻土過濾懸浮液且在真空中濃縮。用50%乙酸乙酯/己烷處理殘

餘物並經由矽藻土過濾且在真空中濃縮以提供重油狀(2-羥基-乙胺基)-乙酸乙酯(約8 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ = 4.16 (q, 2 H), 4.14 (s, 3H), 1.22 (t, 2H) ppm。

合併(2-羥基-乙胺基)-乙酸乙酯(4.0 g, 27.2 mmol)及三乙胺(3.79 ml, 27.2 mmol)與THF且冷卻至0°C。緩慢添加存於THF (40 ml)中之4-氟-苯磺醯氯(5.52 g, 29.9 mmol)並在環境下將反應物攪拌14 hr。經由矽藻土過濾懸浮液且在真空中濃縮以提供白色固體狀[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ = 7.93 (m, 2H), 7.44 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.08 (q, 2 H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (t, 2H) 1.18 (t, 2H) ppm。

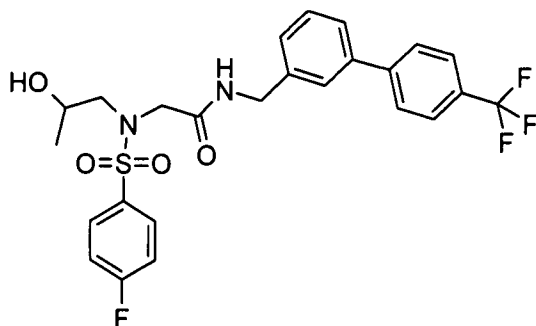
將[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙酸乙酯(340 mg, 1.11 mmol)溶解於二噁烷(5 ml)中且用氫氧化鉀(300 mg, 4.5 mmol)溶解於4 ml水中之溶液處理。將其攪拌1 hr且在真空中移除二噁烷。用2 N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>將pH調節至4且用20% THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水溶液。(MgSO<sub>4</sub>)乾燥有機物且在真空中濃縮以提供白色固體狀[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ = 7.89 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 4.70 (br, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.27 (t, 2H) ppm。

將[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙酸溶解於DMF (8 ml)與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml)之混合物中且冷卻至5°C。添加EDC (91.3 mg, 4.76 mmol)，然後添加來自實例1之(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(109 mg, 4.33 mmol)。將其在環境下攪拌14 hr且在真空中濃縮。藉由急驟層析(40%-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 511。

## 實例20

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲

## 基)-乙醯胺



於THF (150 ml)中合併三乙胺(7.8 ml, 56 mmol)及1-胺基丙-2-醇(3.5 g, 46.6 mmol)之溶液且使用機械攪拌冷卻至5°C。經1 hr添加存於THF (50 ml)中之2-溴乙酸甲酯(7.84 g, 51.3 mmol)並在15°C下再攪拌3 hr。經由矽藻土過濾懸浮液且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯至10%甲醇/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化殘餘物以提供(2-羥基-丙基胺基)-乙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ = 4.5 (d, 1 H), 4.14 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.36 (d, 2H) 1.01 (d, 3H) ppm。

冷卻(2-羥基-丙基胺基)-乙酸甲酯(1.2 g, 1.2 mmol)及三乙胺(3.4 ml, 24 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之溶液。緩慢添加存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml)中之4-氟-苯磺醯氯(1.6 g, 8.15 mmol)且在20°C下攪拌14 h。經由矽藻土過濾懸浮液，在真空中濃縮，且藉由急驟層析純化殘餘物以提供1.8 g白色固體狀[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-乙酸甲酯。MH<sup>+</sup> = 306。

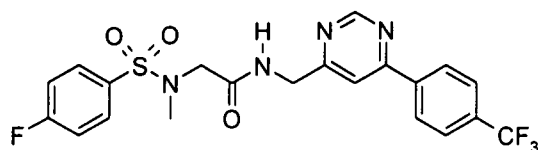
將[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-乙酸甲酯(900 mg, 2.95 mmol)溶解於二噁烷(15 ml)中且用氫氧化鉀(827 mg, 14.7 mmol)溶解於8 ml水中之溶液處理。將其攪拌1 hr且在真空中移除二噁烷。用2 N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>將pH調節至3，用10% THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取該不透明水溶液。(MgSO<sub>4</sub>)乾燥有機物且在真空中濃縮以提供固體狀[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ = 7.90 (m, 2H), 7.42 (t, 2H), 4.75 (br, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.22 (m,

1H), 3.05(m, 1 H), 1.02 (d, 3H) ppm。

將[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-乙酸(60 mg, 2.06 mmol)存於DMF (8 ml)中之溶液冷卻至5°C。添加EDC (79 mg, 4.12 mmol)，然後添加來自實例1之(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(52 mg, 2.06 mmol)。將其在環境溫度下攪拌14 hr且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50%-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 525。

### 實例21

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-乙醯胺



在130°C下將4-(三氟甲基)苯基醯胺(5.0 g, 25.8 mmol)、4,6-二氯嘓啶(3.92 g, 25.8 mmol)、雙(三苯基磷)二氯化鈣(II) (362 mg, 516 μmol)及碳酸鈉(8.2 g, 77.4 mmol, 當量: 3)存於50 mL DME、7.5 mL乙醇及7.5 mL水之三種溶劑混合物中之溶液加熱7 h。冷卻至室溫後，將反應混合物傾倒至飽和氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水及鹽水洗滌合併之有機層且經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。過濾，然後在減壓下移除揮發物，獲得深紅色固體。藉由急驟層析(存於己烷中之5%二乙醚)純化混合物以獲得白色固體狀4-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶(2.76 g)。

將4-氯-6-(4-(三氟甲基)苯基)嘓啶(2.55 g, 9.86 mmol)溶解於CH<sub>3</sub>CN (50 ml)中且冷卻至0°C。添加四丁基氫化銨(4.55 g, 16.9 mmol)及DABCO (3.32 g, 29.6 mmol)並在0°C下將反應混合物攪拌2小時。然

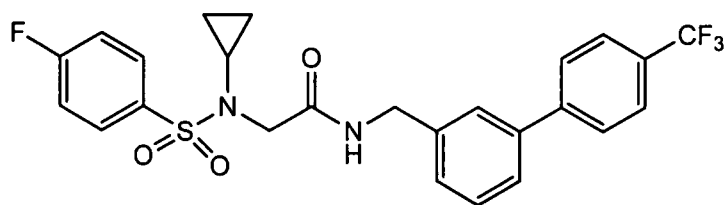
後將反應混合物吸附於少量矽膠上且藉由急驟管柱(0-20% EtOAc, 經 35 min)純化以獲得白色固體狀6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲腈(2.26 g; 92%)。

向6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲腈(1.5 g, 6.02 mmol)存於乙醇(50 ml)中之溶液添加碳載鈀(10% Pd/C) (0.7 g, 658  $\mu\text{mol}$ )。在氫氣氛(55 psi)下將反應實施3 h。經由矽藻土墊過濾反應混合物且濃縮以獲得深棕色油狀6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基)甲胺(1.2 g, 79%)。

將[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(50 mg, 202  $\mu\text{mol}$ )、(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺(51.2 mg, 202  $\mu\text{mol}$ )、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(1.55 mg, 10.1  $\mu\text{mol}$ )及三乙胺(123 mg, 169  $\mu\text{L}$ , 1.21 mmol)之溶液溶解於二氯甲烷(2 mL)中且在室溫下攪拌10 min。然後添加1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(77.5 mg, 404  $\mu\text{mol}$ )。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。濃縮反應混合物。用乙酸乙酯稀釋殘餘物且依序用水及鹽水洗滌。然後經硫酸鈉乾燥有機層, 過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(存於二氯甲烷中之0-10%甲醇梯度, 經20 min)提供凍乾後呈白色粉末狀之2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(40 mg, 41%)。MH<sup>+</sup> = 483。

## 實例22

### 2-[環丙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



向2-(第三丁氧基羰基(環丙基)胺基)乙酸(100 mg, 465  $\mu\text{mol}$ )、(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(128 mg, 511  $\mu\text{mol}$ )、1-羥基苯并三唑水合

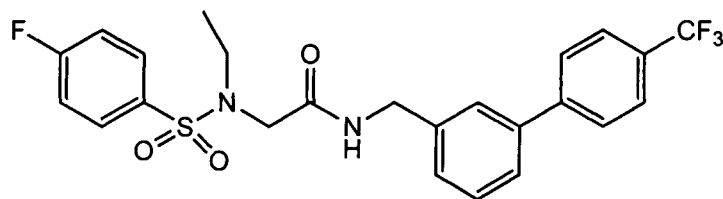
物(78.3 mg, 511  $\mu$ mol)及*N,N*-二異丙基乙胺(243  $\mu$ L, 1.39 mmol)存於DMF (4 mL)中之溶液添加HBPYU (220 mg, 511  $\mu$ mol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得無色油狀粗環丙基(2-側氧基-2-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(208 mg, 100%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 449。

在室溫下將環丙基(2-側氧基-2-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(208 mg, 464  $\mu$ mol)存於二噁烷中之4 M HCl (6 mL, 24.0 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得無色油狀粗2-(環丙基胺基)-*N*-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(164 mg, 102%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 349。

向2-(環丙基胺基)-*N*-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(162 mg, 465  $\mu$ mol)及*N,N*-二異丙基乙胺(259  $\mu$ l, 1.86 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(90.5 mg, 465  $\mu$ mol)。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用1 N HCl、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(80/20至60/40己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[環丙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-*N*-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(194 mg, 82%)。MH<sup>+</sup> = 507。

### 實例23

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-*N*-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



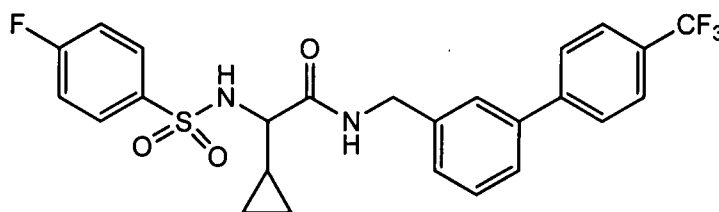
向2-(第三丁氧基羰基(乙基)胺基)乙酸(50 mg, 246  $\mu\text{mol}$ )、來自實例1之(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(68.0 mg, 271  $\mu\text{mol}$ )、1-羥基苯并三唑水合物(41.4 mg, 271  $\mu\text{mol}$ )及*N,N*-二異丙基乙胺(129  $\mu\text{L}$ , 738  $\mu\text{mol}$ )存於DMF (2 mL)中之溶液添加HBPYU (117 mg, 271  $\mu\text{mol}$ )。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得無色油狀粗乙基(2-側氧基-2-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(107 mg, 100%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 437。

在室溫下將乙基(2-側氧基-2-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(107 mg, 245  $\mu\text{mol}$ )存於二噁烷中之4 M HCl (6 mL, 24.0 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得無色油狀粗2-(乙胺基)-*N*-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(83 mg, 101%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 337。

向2-(乙胺基)-*N*-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(81 mg, 241  $\mu\text{mol}$ )及三乙胺(134  $\mu\text{l}$ , 963  $\mu\text{mol}$ )存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(46.9 mg, 241  $\mu\text{mol}$ )。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用1 N HCl、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(60/40至50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-*N*-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(194 mg, 82%)。MH<sup>+</sup> = 495。

## 實例24

## 2-環丙基-2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



向2-(第三丁氧基羰基胺基)-2-環丙基乙酸(50 mg, 232  $\mu\text{mol}$ )、(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(64.2 mg, 256  $\mu\text{mol}$ )、1-羥基苯并三唑水合物(39.1 mg, 256  $\mu\text{mol}$ )及*N,N*-二異丙基乙胺(122  $\mu\text{L}$ , 697  $\mu\text{mol}$ )存於DMF (2 mL)中之溶液添加HBPYU (110 mg, 256  $\mu\text{mol}$ )。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色泡沫狀粗1-環丙基-2-側氧基-2-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(104 mg, 100%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 449。

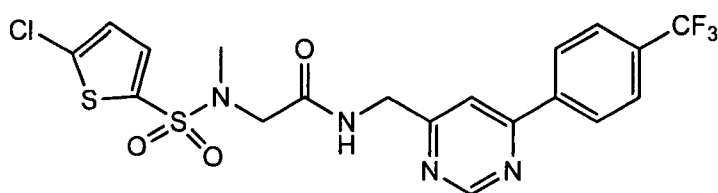
在室溫下將1-環丙基-2-側氧基-2-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺基)乙基胺基甲酸第三丁基酯(104 mg, 232  $\mu\text{mol}$ )存於二噁烷中之4 M HCl (6 mL, 24.0 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得無色油狀粗2-胺基-2-環丙基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(80 mg, 99%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 337。

向2-胺基-2-環丙基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(80 mg, 230  $\mu\text{mol}$ )及三乙胺(128  $\mu\text{l}$ , 919  $\mu\text{mol}$ )存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(44.7 mg, 230  $\mu\text{mol}$ )。將其在室溫下攪拌過夜。

添加乙酸乙酯。用1 N HCl、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(60/40至50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-環丙基-2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(90 mg, 82%)。MH<sup>+</sup> = 507。

### 實例25

#### 2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



向2-(第三丁氧基羰基(甲基)胺基)乙酸(82.2 mg, 434  $\mu\text{mol}$ )、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-甲胺(100 mg, 395  $\mu\text{mol}$ )、1-羥基苯并三唑水合物(66.5 mg, 434  $\mu\text{mol}$ )及*N,N*-二異丙基乙胺(207  $\mu\text{L}$ , 1.18 mmol)存於DMF (2 mL)中之溶液添加HBTU (165 mg, 434  $\mu\text{mol}$ )。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色固體狀粗甲基(2-側氧基-2-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(170 mg, 101%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 425。

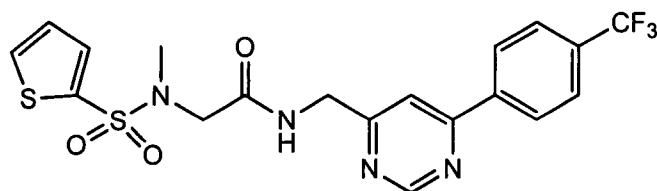
在室溫下將甲基(2-側氧基-2-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(168 mg, 396  $\mu\text{mol}$ )存於二噁烷中之4 M HCl (6 mL, 24.0 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得淺棕色固體狀粗2-(甲胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲

基)乙醯胺(123 mg, 96%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 325。

向2-(甲胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(84 mg, 259 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(136 μl, 777 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml)中之溶液添加5-氯噻吩-2-磺醯氯(56.2 mg, 259 μmol)。將其於室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用1 N HCl、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(58 mg, 44%)。MH<sup>+</sup> = 505。

### 實例26

2-[甲基-(噻吩-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺

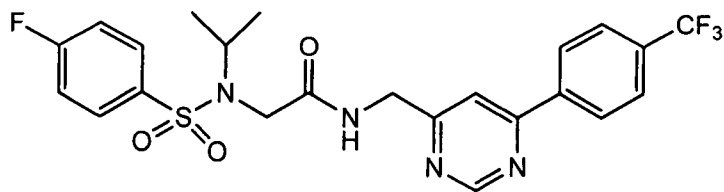


向2-(甲胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(84 mg, 259 μmol) (來自實例25，步驟b)及*N,N*-二異丙基乙胺(136 μl, 777 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml)中之溶液添加噻吩-2-磺醯氯(47.3 mg, 259 μmol)。將其於室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用1 N HCl、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[甲基-(噻吩-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(56 mg, 46%)。MH<sup>+</sup> = 471。

### 實例27

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基

## 甲基]-乙醯胺



向2-(第三丁氧基羰基(異丙基)胺基)乙酸(660 mg, 3.04 mmol)、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-甲胺鹽酸鹽(800 mg, 2.76 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(465 mg, 3.04 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(1.93 mL, 11.0 mmol)存於DMF (15 mL)中之溶液添加HBTU (1.15 g, 3.04 mmol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50至0/100己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀異丙基-({[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-胺甲醯基}-甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 72%)。MH<sup>+</sup> = 453。

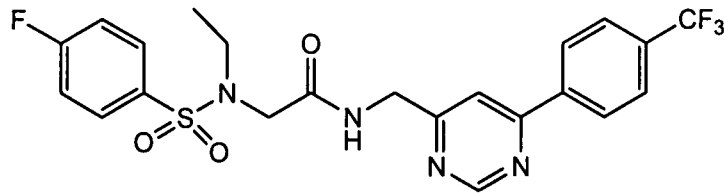
在室溫下將異丙基-({[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-胺甲醯基}-甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(800 mg, 1.77 mmol)存於二噁烷中之4 M HCl (20 mL, 80.1 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得淺黃色固體狀2-異丙胺基-*N*-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(630 mg, 101%)。MH<sup>+</sup> = 353。

向2-(異丙胺基)-*N*-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(400 mg, 1.14 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(595  $\mu$ l, 3.41 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(243 mg, 1.25 mmol)。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(10/90至0/100己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基]-胺

基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺-乙醯胺(400 mg, 69%)。MH<sup>+</sup> = 511。

### 實例28

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



向2-(第三丁氧基羰基(乙基)胺基)乙酸(44.1 mg, 217 μmol)、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-甲胺(50 mg, 197 μmol)、1-羥基苯并三唑水合物(33.3 mg, 217 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(103 μL, 592 μmol)存於DMF (2 mL)中之溶液添加HBTU (82.4 mg, 217 μmol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供淺黃色油狀乙基(2-側氧基-2-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 58%)。MH<sup>+</sup> = 439。

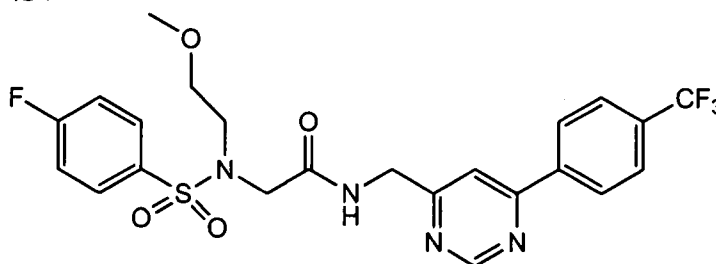
在室溫下將乙基(2-側氧基-2-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 114 μmol)存於二噁烷中之4 M HCl (5 mL, 20.0 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得淺黃色固體狀2-(乙胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(35 mg, 91%)。MH<sup>+</sup> = 339。

向2-(乙胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(35 mg, 103 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(72.3 μl, 414 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(4 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氨(20.1 mg, 103  $\mu\text{mol}$ )。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(30 mg, 58%)。MH<sup>+</sup> = 497。

### 實例29

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



在0°C下經1 h向2-甲氧基乙胺(2.33 ml, 26.6 mmol)及碳酸鉀(14.7 g, 107 mmol)存於乙腈(50 ml)中之混合物逐滴添加溴乙酸甲酯(4.07 g, 26.6 mmol)存於乙腈(50 ml)中之溶液。在0°C下再攪拌1小時後，經由矽藻土過濾移除固體。濃縮濾液。將殘餘物溶解於醚中且藉由過濾移除固體。濃縮濾液以獲得無色油狀粗2-(2-甲氧基乙胺基)乙酸甲酯(3.4 g, 87%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

向2-(2-甲氧基乙胺基)乙酸甲酯(300 mg, 2.04 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(712  $\mu\text{l}$ , 4.08 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氨(397 mg, 2.04 mmol)。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(100/0至60/40己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-(4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯基磺醯胺基)乙酸甲酯(390 mg, 63%)。MH<sup>+</sup> = 306。

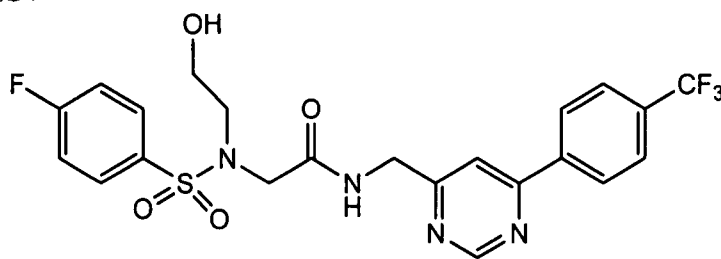
向2-(4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯基磺醯胺基)乙酸甲酯(390 mg,

1.28 mmol)存於THF (5 mL)中之溶液添加存於水中之1 N LiOH(5 mL, 5.01 mmol)。將混合物攪拌1 h。用2 N HCl將pH逐滴調節至4。用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色固體狀2-(4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯基磺醯胺基)乙酸(370 mg, 99%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 292。

向2-(4-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯基磺醯胺基)乙酸(31.6 mg, 109 μmol)、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-甲胺(25 mg, 98.7 μmol)、1-羥基苯并三唑水合物(16.6 mg, 109 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(69.0 μl, 395 μmol)存於DMF (2 mL)中之溶液添加HBTU (41.2 mg, 109 μmol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(0/100至40/60 THF/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-*N*-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基甲基]-乙醯胺(39 mg, 75%)。MH<sup>+</sup> = 527。

### 實例30

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-*N*-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基甲基]乙醯胺

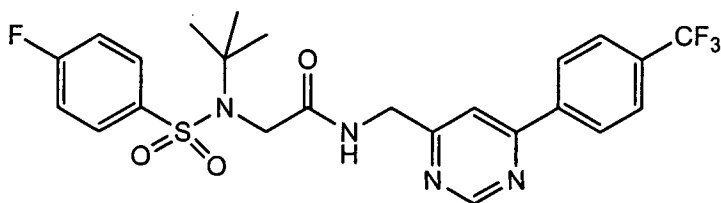


向2-(4-氟-N-(2-羥基乙基)苯基磺醯胺基)乙酸(32.8 mg, 118 μmol)、[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-甲胺(30 mg, 118 μmol)、1-羥基苯并三唑水合物(20.0 mg, 130 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(82.8 μl, 474 μmol)存於DMF (4 ml)中之溶液添加HBTU (49.4 mg, 130 μmol)。

將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(0/100至50/50 THF/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(25 mg, 41%)。MH<sup>+</sup> = 513。

### 實例31

#### 2-[第三丁基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



在0°C下向第三丁基胺(3.82 g, 52.3 mmol)存於乙腈(30 ml)中之溶液逐滴添加溴乙酸甲酯(2 g, 13.1 mmol)存於乙腈(10 mL)中之溶液。將其於室溫下再攪拌4 h。藉由過濾移除固體後，濃縮濾液且將殘餘物溶解於醚中。藉由過濾移除固體。濃縮濾液以獲得無色油狀第三丁基胺基-乙酸甲酯(0.8 g, 42%)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

向第三丁基胺基-乙酸甲酯(100 mg, 689 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(241 μl, 1.38 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(174 mg, 895 μmol)。然後添加DMAP (16.8 mg, 138 μmol)。將其於室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(100/0至60/40己烷/乙酸乙酯)提供無色油狀2-(*N*-第三丁基-4-氟苯基磺醯胺基)乙酸甲酯(150 mg, 72%)。MH<sup>+</sup> = 304。

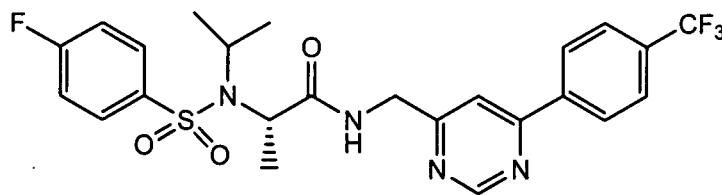
向2-(*N*-第三丁基-4-氟苯基磺醯胺基)乙酸甲酯(100 mg, 330 μmol)存於THF (2 mL)中之溶液添加存於水中之1 N LiOH (1.32 mL, 1.32

mmol)。將混合物攪拌1 h。用2 N HCl將pH調節至4。用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色固體狀2-(*N*-第三丁基-4-氟苯基磺醯胺基)乙酸(70 mg, 73%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 290。

向2-(*N*-第三丁基-4-氟苯基磺醯胺基)乙酸(41.1 mg, 142 μmol)、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-甲胺(30 mg, 118 μmol)、1-羥基苯并三唑水合物(20.0 mg, 130 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(82.8 μl, 474 μmol)存於DMF (2 ml)中之溶液添加HBTU (49.4 mg, 130 μmol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(0/100至70/30己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[第三丁基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-*N*-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(30 mg, 48%)。MH<sup>+</sup> = 525。

### 實例32

(*S*)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-*N*-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺

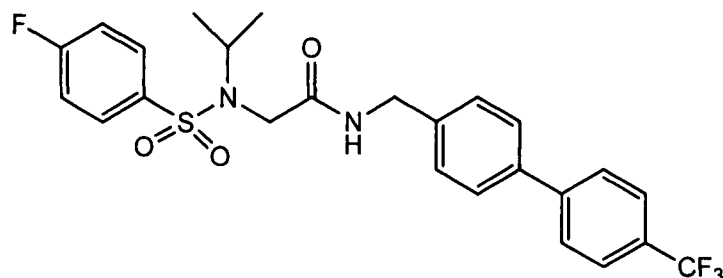


向(*S*)-2-(4-氟-*N*-異丙基苯基磺醯胺基)丙酸(34.3 mg, 118 μmol)、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-甲胺(30 mg, 118 μmol)、1-羥基苯并三唑水合物(20.0 mg, 130 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(82.8 μl, 474 μmol)存於DMF (2 ml)中之溶液添加HBTU (49.4 mg, 130 μmol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(100/0至70/30己烷/乙酸乙酯)提供白色固

體狀(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺(34 mg, 55%)。MH<sup>+</sup> = 525。

### 實例33

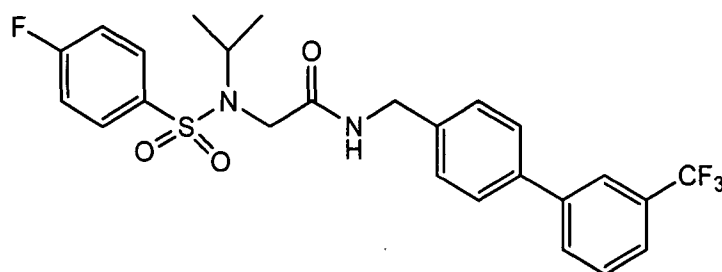
2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺



在25°C下用HATU (27.6 mg, 73 μmol)處理來自實例17之C-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基)-甲胺(18.3 mg, 73 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20 mg, 73 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 145 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺(29 mg, 79%)。MH<sup>+</sup> = 509.0。

### 實例34

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺

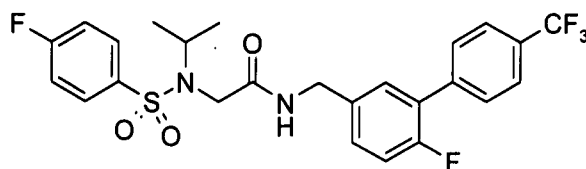


在25°C下用HATU (27.6 mg, 73 μmol)處理來自實例18之C-(3'-三

氟甲基-聯苯-4-基)-甲胺(18.3 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 145  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基)-乙醯胺(8.3 mg, 23%)。MH<sup>+</sup> = 509.0。

### 實例35

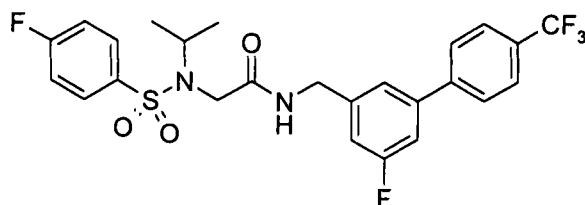
2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺



在25°C下用HATU (27.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )處理來自實例8之C-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(19.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 146  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺(9.3 mg, 24%)。MH<sup>+</sup> = 527.0。

### 實例36

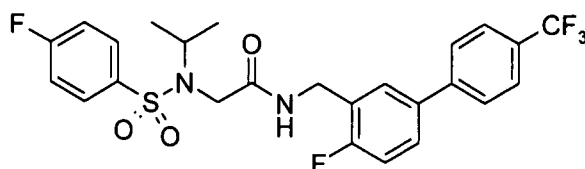
2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺



在25°C下用HATU (27.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )處理來自實例11之C-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(19.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 146  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺(22.2 mg, 58%)。MH<sup>+</sup> = 527.0。

### 實例37

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺

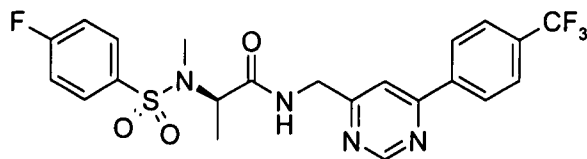


在25°C下用HATU (27.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )處理來自實例12之C-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(19.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 146  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4-氟-

4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(24.0 mg, 63%)。MH<sup>+</sup> = 527.0。

### 實例38

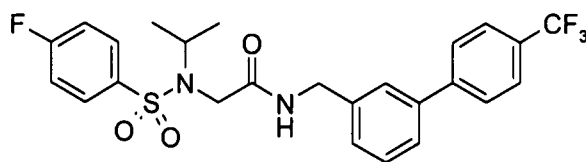
(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基甲基]-丙醯胺



在25°C下用HATU (43.7 mg, 115 μmol)處理來自實例21之6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基)甲胺(29.1 mg, 115 μmol)及(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-丙酸(30 mg, 115 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基甲基]-丙醯胺(20.2 mg, 35%)。MH<sup>+</sup> = 496.9。

### 實例39

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺

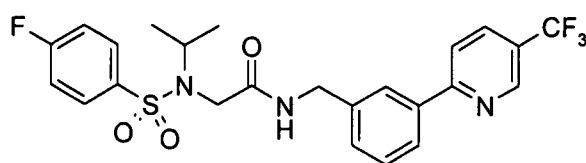


在25°C下用HATU (41.4 mg, 109 μmol)處理來自實例1之C-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(27.4 mg, 109 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2

h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(39.1 mg, 71%)。MH+ = 509.0。

#### 實例40

#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺



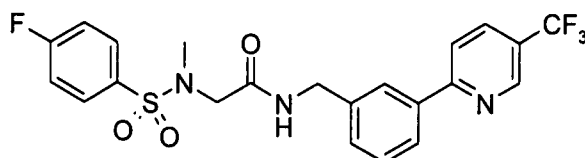
在25°C下向3-(胺基甲基)-苄基硼酸鹽酸鹽(2 g, 10.7 mmol)、2-氟-5-三氟甲基-吡啶(1.94 g, 10.7 mmol)及碳酸鈉(10.5 g, 32.1 mmol)存於5/1二甲氧基乙烷/水(12 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈦(0) (618 mg, 535  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於85°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(存於乙酸乙酯中之10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )提供輕油狀3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(1.2 g, 42%)。MH+ = 253.0

在25°C下用HATU (27.6 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )處理3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(18.3 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20.0 mg, 73  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 145  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機

層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺(27.5 mg, 74%)。MH<sup>+</sup> = 510.3。

#### 實例41

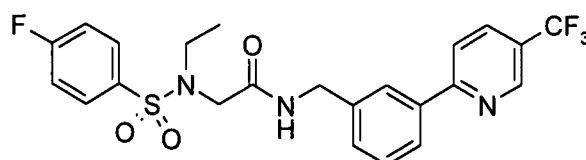
#### 2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺



在25°C下用HATU (30.8 mg, 81 μmol)處理3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(20.4 mg, 81 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(20.0 mg, 81 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(20.9 mg, 162 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺(20.5 mg, 53%)。MH<sup>+</sup> = 482.1。

#### 實例42

#### 2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺

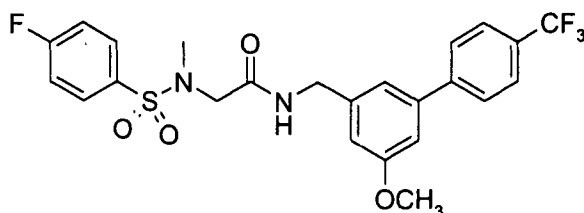


在25°C下用HATU (29.1 mg, 77 μmol)處理3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(19.3 mg, 77 μmol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(20.0 mg, 77 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺

(19.8 mg, 154  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺(31.7 mg, 84%)。MH<sup>+</sup> = 496.1。

#### 實例43

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



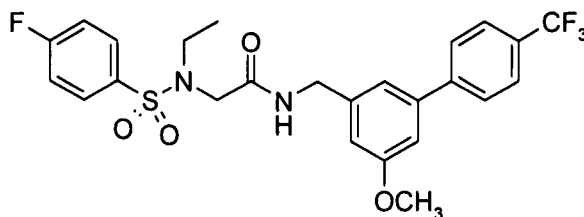
在25°C下向4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,2]二氧硼啉(1.00 g, 3.68 mmol)、3-溴-5-甲氧基-苯甲腈(0.78 g, 3.68 mmol)及碳酸鉀(0.51 g, 3.68 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基磷)鈰(0) (212 mg, 184  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(0.70 g, 69%)。

在25°C下在50 psi氫壓力下將5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(0.70 g, 2.52 mmol)及10%碳載鈰(134 mg, 0.126 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(500 mg, 70%)。M+H = 281.9。

在25°C下用HATU (30.8 mg, 81  $\mu$ mol)處理C-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(22.8 mg, 81  $\mu$ mol)及[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-乙酸(20 mg, 81  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基-乙胺(20.9 mg, 162  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺(19.2 mg, 47%)。MH<sup>+</sup> = 510.9。

#### 實例44

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺

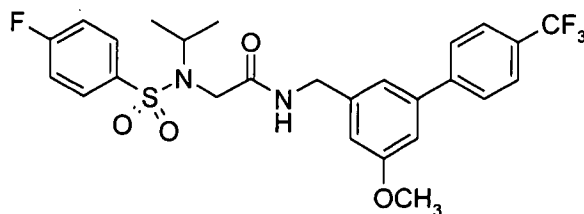


在25°C下用HATU (29.1 mg, 77  $\mu$ mol)處理C-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(21.5 mg, 77  $\mu$ mol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(20 mg, 77  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基-乙胺(19.8 mg, 154  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺(18.8 mg, 47%)。MH<sup>+</sup> = 525.0。

#### 實例45

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)

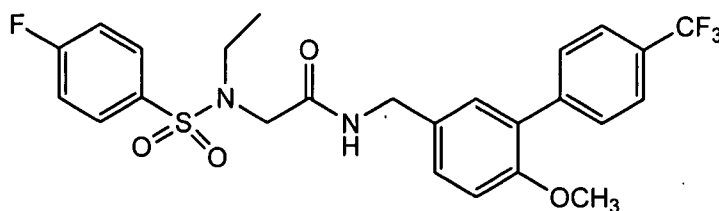
## 甲基)-乙醯胺



在25°C下用HATU (27.6 mg, 73  $\mu$ mol)處理C-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(20.4 mg, 73  $\mu$ mol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(20 mg, 73  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(18.8 mg, 146  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(25.3 mg, 65%)。MH<sup>+</sup> = 539.0。

## 實例46

## 2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在25°C下向4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,2]二氧硼啉(1.00 g, 3.68 mmol)、3-溴-4-甲氧基-苯甲腈(0.78 g, 3.68 mmol)及碳酸鉀(0.51 g, 3.68 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基磷)鈣(0) (212 mg, 184  $\mu$ mol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析

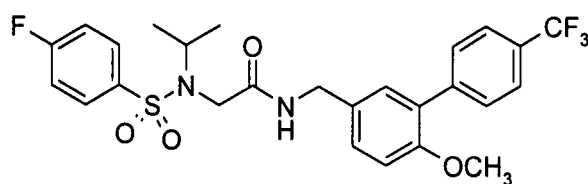
(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(0.80 g, 79%)。

在25°C下在50 psi氬壓力下將6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-甲腈(0.70 g, 2.52 mmol)及10%碳載鈀(134 mg, 0.126 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(500 mg, 70%)。M+H = 281.9。

在25°C下用HATU (43.7 mg, 115 μmol)處理C-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(32.3 mg, 115 μmol)及[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-乙酸(30 mg, 115 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(29.7 mg, 230 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺(16.2 mg, 27%)。MH<sup>+</sup> = 525.1。

#### 實例47

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-乙醯胺

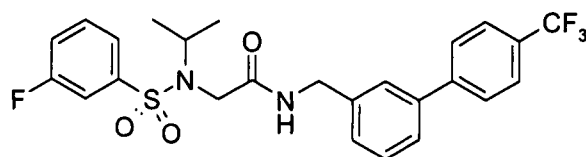


在25°C下用HATU (110 mg, 291 μmol)處理來自實例46之C-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(81.7 mg, 291 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(80 mg, 291 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(75.1 mg, 581 μmol)添加至溶液中。將反應

混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(34.2 mg, 22%)。MH<sup>+</sup> = 539.0。

#### 實例48

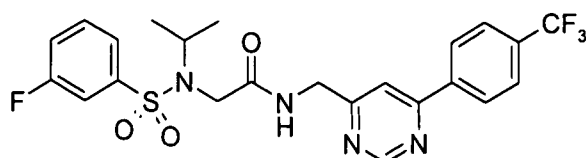
2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在25°C下用HATU (41.4 mg, 109 μmol)處理來自實例1之C-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(27.4 mg, 109 μmol)及[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(43.8 mg, 79%)。MH<sup>+</sup> = 509.2。

#### 實例49

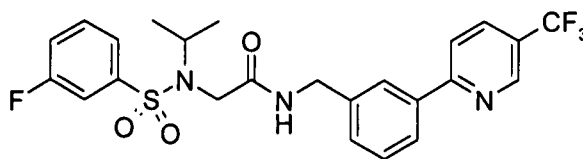
2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基甲基]-乙醯胺



在25°C下用HATU (41.4 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )處理C-來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-甲胺(27.6 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )及[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(21.8 mg, 39%)。MH<sup>+</sup> = 511.1。

### 實例50

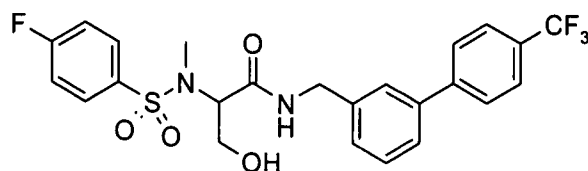
2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺



在25°C下用HATU (41.7 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )處理來自實例43之3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(27.5 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )及[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺(26.1 mg, 47%)。MH<sup>+</sup> = 510.2。

### 實例51

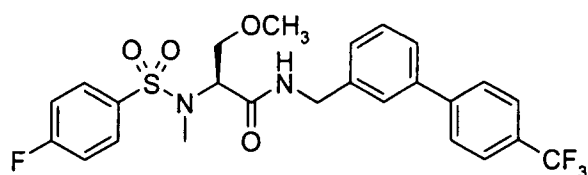
2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-羥基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺



2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-羥基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺係根據針對實例2闡述之方法使用2-(第三丁氧基羰基-甲基-胺基)-3-羥基-丙酸製備。MH<sup>+</sup> = 510.9

### 實例52

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲氧基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺



在25°C下用HATU (694 mg, 1.82 mmol)處理來自實例1之(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(229 mg, 912 μmol)及(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-甲氧基-丙酸(200 mg, 912 μmol)以及N,N-二異丙基乙胺(478 μL, 2.74 mmol)存於DMF (6 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌14 h。然後將反應混合物傾倒至飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌兩次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供重油狀(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-甲氧基-丙酸4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲酯(260 mg)。MH<sup>+</sup> = 453.0

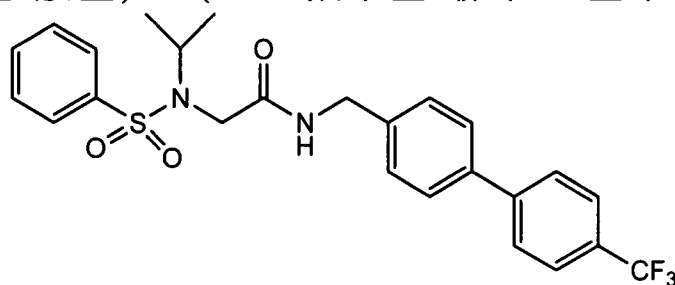
將(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-3-甲氧基-丙酸4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲酯溶解於50/50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/三氟乙酸(6 mL)中。將所得溶液攪拌1 h，然後在減壓下移除所有揮發物。將所得殘餘物懸浮於0.1 M NaOH水溶液中且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>將懸浮液萃取3次。經無水硫酸鈉乾燥合併之有機

層，過濾且在真空中濃縮以產生重油，將該重油溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中且用 $N,N$ -二異丙基乙胺(197  $\mu\text{L}$ , 1.13 mmol)及4-氟苯磺醯氯(110 mg, 564  $\mu\text{mol}$ )處理。在 $25^\circ\text{C}$ 下將反應混合物攪拌3小時，然後在減壓下移除所有揮發物。藉由層析(存於己烷中之30%-50%乙酸乙酯)分離(S)-2-(4-氟苯磺醯基胺基)-3-甲氧基-丙酸4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲酯(181 mg, 63%)。

用碳酸鉀(126 mg, 911  $\mu\text{mol}$ )及碘甲烷(21  $\mu\text{L}$ , 334  $\mu\text{mol}$ )處理(S)-2-(4-氟苯磺醯基胺基)-3-甲氧基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺(155 mg, 304  $\mu\text{mol}$ )存於DMF (3 mL)中之溶液。14 h後，將反應混合物傾倒至飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌兩次且用鹽水洗滌1次。經 $\text{MgSO}_4$ 乾燥合併之有機相，過濾且在減壓下移除所有揮發物。藉由急驟層析(50/50乙酸乙酯/己烷)分離白色泡沫狀(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲氧基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺(142 mg, 89%)。 $\text{MH}^+ = 525.1$

### 實例53

#### 2-(苯磺醯基-異丙基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



於THF (150 ml)中合併三乙胺(7.8 ml, 56 mmol)及異丙胺(3.5 g, 46.6 mmol)之溶液且使用機械攪拌冷卻至 $5^\circ\text{C}$ 。經1 h添加存於THF (50 ml)中之溴乙酸第三丁基酯(7.84 g, 51.3 mmol)且在 $15^\circ\text{C}$ 下再攪拌3 h。經由矽藻土過濾懸浮液且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯至10%甲醇/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )純化殘餘物以提供異丙胺基-乙酸第三丁基酯。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 3.37$  (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.49 (s, 9H),

1.09 (d, 6H) ppm。

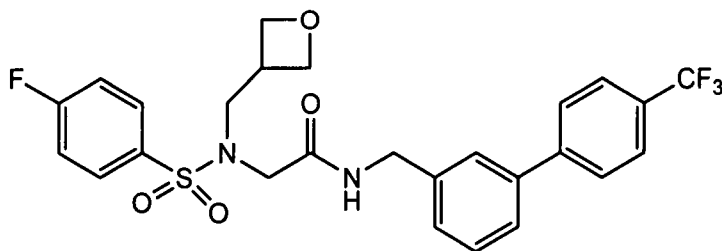
用存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)中之苯磺醯氯(450 mg, 2.54 mmol)處理異丙胺基-乙酸第三丁基酯(400 mg, 2.31 mmol)及三乙胺(645 ul, 24 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml)中之溶液且在20°C下攪拌4 h。經由矽藻土過濾懸浮液且在真空中濃縮。藉由急驟層析(10%-40%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供油狀(苯磺醯基-異丙基-胺基)-乙酸第三丁基酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.6-7.9 (m, 5H), 3.92 (s, 2H) 3.90 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (d, 6H) ppm。

用4.0 M HCl/二噁烷(1.2 ml, 4.8 mmol)處理(苯磺醯基-異丙基-胺基)-乙酸第三丁基酯(300 mg, 1.0 mmol)存於二噁烷(3 ml)中之溶液且攪拌14 h。將其在真空中濃縮以提供白色固體狀(苯磺醯基-異丙基-胺基)-乙酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.60-7.92 (m, 5H), 3.93 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 0.96 (d, 6H) ppm。

合併(苯磺醯基-異丙基-胺基)-乙酸(50 mg, 1.94 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液與HATU (110 mg, 2.89 mmol)及胡寧氏鹼(Hünig's base) (41 ul, 2.33 mmol)。然後將其與來自實例1之(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(40 mg, 1.79 mmol)合併。在環境下將溶液攪拌16 hr且在真空中濃縮。藉由急驟層析(25%-50%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供白色固體狀2-(苯磺醯基-異丙基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 491。

#### 實例54

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-N-(4'-三氟-3-基甲基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



用對甲苯磺醯氯(1.2 g, 6.3 mmol)處理氧雜環丁-3-基-甲醇(500 mg, 5.68 mmol)存於吡啶(5 ml)中之溶液且在環境下攪拌4 h。用50%乙酸乙酯/己烷溶液(50 ml)稀釋溶液且過濾。在真空中濃縮溶液且用1 N HCl、鹽水洗滌，(MgSO<sub>4</sub>)乾燥並在真空中濃縮以提供油狀甲苯-4-磺酸氧雜環丁-3-基甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.73 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.68 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm。

合併甲苯-4-磺酸氧雜環丁-3-基甲酯(500 mg, 2.2 mmol)及胺基-乙酸甲酯鹽酸鹽(950 mg, 7.6 mmol)存於乙腈(10 ml)中之溶液與NaHCO<sub>3</sub> (1.32 g, 15.8 mmol)且在50°C -55°C下攪拌16 h。用醚稀釋混合物並經由矽藻土過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯，然後10%甲醇/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化此粗材料以提供油狀[(氧雜環丁-3-基甲基)-胺基]-乙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.75 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 3.12 (M, 1H) ppm。

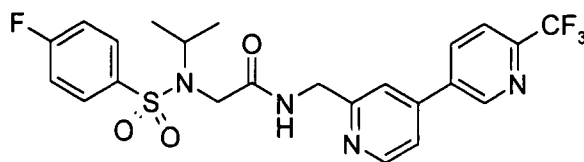
在環境下將[(氧雜環丁-3-基甲基)-胺基]-乙酸甲酯(150 mg, 9.42 mmol)、4-氟-苯磺醯氯(238 mg, 1.23 mmol)、胡寧氏鹼(500 μl, 28.5 mmol)、DMAP (57.6 mg, 4.7 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml)中之溶液攪拌4 h。在真空中濃縮溶劑且藉由急驟層析純化(60-100%乙酸乙酯/己烷)以提供固體狀[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-乙酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.93 (m, 2H), 7.47 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (m, 1H) ppm。

將[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-乙酸甲酯溶液(100 mg, 3.15 mmol)溶解於二噁烷(7 ml)中。合併此溶液與氫氧化鉀(100 mg, 18.8 mmol)溶解於水(4 ml)中之溶液。將其於環境下攪拌3 h且在真空中將溶劑濃縮至約3 ml。用水(15 ml)稀釋溶液且用2 N H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>酸化，然後用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。(MgSO<sub>4</sub>)乾燥CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液且在真空中濃縮以提供固體[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-乙酸。MH- = 302。

將[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-乙酸溶液(80 mg, 2.64 mmol)溶解於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml)中。添加HATU (191 mg, 5.0 mmol)及胡寧氏鹼(92 μl, 5.3 mmol)且將溶液攪拌5分鐘。然後添加來自實例1之(4'-三氟甲基-聯苯-3-基)-甲胺(66.3 mg, 2.64 mmol)。將其於環境下攪拌16 hr且在真空中濃縮。藉由急驟層析(60%-90%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-N-(4'-三氟-3-基甲基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺。MH- = 535。

### 實例55

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-基甲基)-乙醯胺



在25°C下向6-(三氟甲基)吡啶-3-基酰胺(1.04 g, 5.46 mmol)、4-溴-吡啶-2-甲腈(1.00 g, 5.46 mmol)及碳酸鉀(0.76 g, 5.46 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈣(0) (316 mg, 273 μmol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三

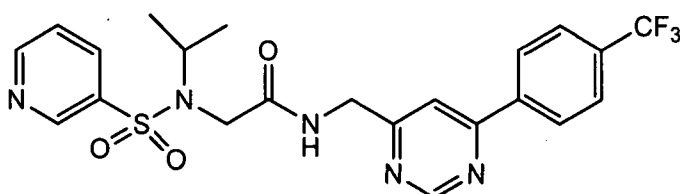
次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-甲腈(0.90 g, 66%)。MH<sup>+</sup> = 249.9。

在25°C下在50 psi氫壓力下將6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-甲腈(0.90 g, 3.61 mmol)及10%碳載鈀(192 mg, 0.181 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-基)-甲胺(600 mg, 66%)。MH<sup>+</sup> = 253.9。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109 μmol)處理C-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-基)-甲胺(27.6 mg, 109 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-基)-乙醯胺(25.4 mg, 46%)。MH<sup>+</sup> = 511.1。

## 實例56

2-[異丙基-(吡啶-3-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基-甲基]-乙醯胺



向2-(第三丁氧基羰基(異丙基)胺基)乙酸(660 mg, 3.04 mmol)、來自實例21之[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-甲胺鹽酸鹽(800 mg, 2.76 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(465 mg, 3.04 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(1.93 mL, 11.0 mmol)存於DMF (15 mL)中之溶液添加HBTU (1.15 g,

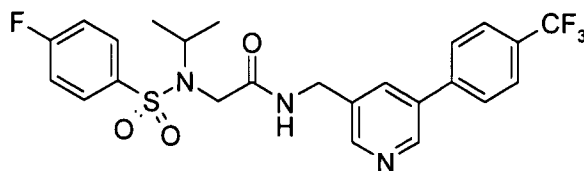
3.04 mmol)。將反應混合物攪拌2 h。添加乙酸乙酯。用1 M檸檬酸、鹽水、飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50至0/100己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀異丙基-([6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-胺甲醯基)-甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(900 mg, 72%)。MH<sup>+</sup> = 453。

在室溫下將異丙基-([6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-胺甲醯基)-甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(800 mg, 1.77 mmol)存於二噁烷中之4 M HCl (20 mL, 80.1 mmol)中之溶液攪拌2 h。藉由旋轉蒸發器移除溶劑後，添加水。用飽和碳酸鈉中和水層且用乙酸乙酯萃取。用飽和碳酸鈉、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得淺黃色固體狀2-異丙胺基-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(630 mg, 101%)。MH<sup>+</sup> = 353。

向2-(異丙胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(30 mg, 85.1 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(44.6 μL, 255 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml)中之溶液添加吡啶-3-磺醯氯(15.1 mg, 85.1 μmol)。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[異丙基-(吡啶-3-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(27 mg, 64%)。MH<sup>+</sup> = 494。

### 實例57

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-乙醯胺



在25°C下向4,4,5,5-四甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,3,2]二氧硼啉

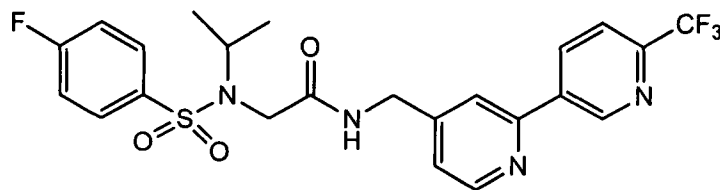
(743 mg, 2.73 mmol)、5-溴-菸腈(500 mg, 2.73 mmol)及碳酸鉀(358 mg, 2.73 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈀(0) (158 mg, 137  $\mu$ mol)處理溶液且然後密封並於120 °C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀5-(4-三氟甲基-苯基)-菸腈(0.48 g, 71%)。MH<sup>+</sup> = 248.9。

在25°C下在50 psi氬壓力下將5-(4-三氟甲基-苯基)-菸腈(0.48 g, 1.93 mmol)及10%碳載鈀(103 mg, 0.097 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲胺(360 mg, 74%)。M+H = 252.9。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109  $\mu$ mol)處理C-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲胺(27.5 mg, 109  $\mu$ mol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-乙醯胺(30.7 mg, 55%)。MH<sup>+</sup> = 509.9。

### 實例58

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6'-三氟甲基-[2, 3']聯吡啶-4-基甲基)-乙醯胺



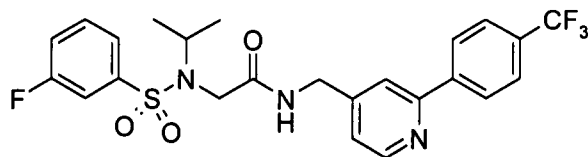
合併溶解於60 ml水中之2-氟異菸腈(1.89 g, 13.7 mmol)、6-(三氟甲基)吡啶-3-基酮(2.9 g, 15.2 mmol)及碳酸鉀(4.2 g, 30.4 mmol)與丁醇(60 ml)且充氮10 min。添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II) (533 mg, 759  $\mu\text{mol}$ )且在85°C下將混合物攪拌3 h。分離有機層，用鹽水洗滌且在真空中濃縮。藉由急驟層析(40%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供6'-三氟甲基-[2, 3']聯吡啶-4-甲腈。MH<sup>+</sup> = 250。

用5%碳載鈣(43 mg)處理6'-三氟甲基-[2, 3']聯吡啶-4-甲腈(100 mg, 4.0 mmol)存於乙醇(20 mL)中之溶液 將其在Parr振盪器中在50 psi及25°C下氫化2 h。過濾且在真空中濃縮，提供(6'-三氟甲基-[2, 3']聯吡啶-4-基)-甲胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>)  $\delta$  = 9.43 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 3.86 (s, 2H) ppm。

合併[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液與HATU (137 mg, 3.6 mmol)及胡寧氏鹼(105  $\mu\text{l}$ , 6.0 mmol)且攪拌5 min。然後將其與(6'-三氟甲基-[2, 3']聯吡啶-4-基)-甲胺(51 mg, 2.0 mmol)合併。在25°C下將溶液攪拌16 hr且在真空中濃縮。藉由急驟層析(80%-100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以提供2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6'-三氟甲基-[2, 3']聯吡啶-4-基甲基)-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 511。

### 實例59

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺



在25°C下向4-(三氟甲基)苯基酰胺(519 mg, 2.73 mmol)、2-溴-異菸腈(500 mg, 2.73 mmol)及碳酸鉀(358 mg, 2.73 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈦(0) (158 mg, 137  $\mu$ mol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體。藉由急驟層析(80/20己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-(4-三氟甲基-苯基)-異菸腈(0.38 g, 56%)。MH<sup>+</sup> = 248.9

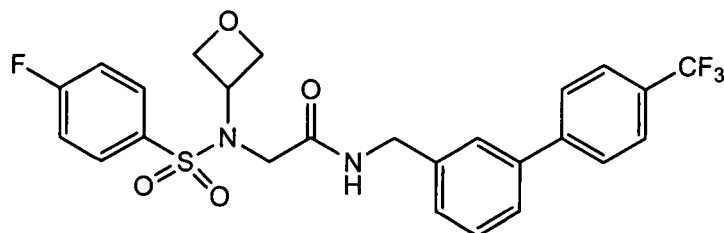
在25°C下在50 psi氫壓力下將2-(4-三氟甲基-苯基)-異菸腈(0.38 g, 1.53 mmol)及10%碳載鈀(82 mg, 0.077 mmol)存於乙醇(10 mL)中之溶液攪拌3 h。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色油狀C-[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-4-基]-甲胺(250 mg, 65%)。MH<sup>+</sup> = 252.9。

在25°C下用HATU (55.2 mg, 145  $\mu$ mol)處理3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(36.6 mg, 145  $\mu$ mol)及[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(40 mg, 145  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(37.6 mg, 291  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺(51.5 mg, 70%)。MH<sup>+</sup> = 510.0。

## 實例60

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲

## 基)-乙醯胺

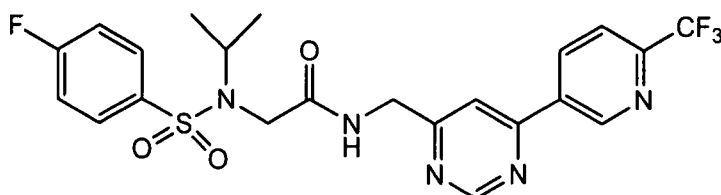


在25°C下將來自實例13之2-溴-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(55 mg, 1.5 mmol)及氧雜環丁-3-胺(65 mg, 8.9 mmol)存於THF溶液(2 ml)中之溶液攪拌14 hr。將其用醚稀釋，經由矽藻土過濾且在真空中濃縮以提供2-(氧雜環丁-3-基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d6</sub>) δ = 8.38 (t, 1H), 7.84 (q, 4H), 7.62 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.97 (m, 2H) 3.88 (m, 1H), 3.95 (d, 2H) ppm。MH<sup>+</sup> = 365。

合併2-(氧雜環丁-3-基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(50 mg, 1.4 mmol)及胡寧氏鹼(120 uL, 6.9 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml)中之溶液與DMAP (8.4 mg, 0.68 mmol)及4-氟苯-1-磺醯氯(37 mg, 1.9 mmol)且在25°C下攪拌4 h。藉由急驟層析(60%乙酸乙酯/己烷)純化溶液以提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 523。

## 實例61

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



合併6-(三氟甲基)-吡啶-3-基酰胺(Ark Pharm公司) (2.54 g, 13.3 mmol)及4,6-二氯嘧啶(2.2 g, 14.4 mmol)存於15%乙醇/第三丁醇(140 ml)中之溶液與磷酸三鉀(6.27 g, 29.5 mmol)溶解於水(60 ml)中之溶

液，同時充N<sub>2</sub>。添加雙(三苯基磷)二氯化鈣(II) (622 mg, 886 μmol)且將充分攪拌混合物於85°C下加熱3 h並冷卻。分離有機相，用乙醚(50 ml)稀釋且用50%鹽水/水溶液洗滌。(MgSO<sub>4</sub>)乾燥有機物，過濾且在真空中濃縮以獲得固體。藉由急驟層析(15%-20%乙酸乙酯/己烷)分離異構體之混合物以提供約400 mg固體狀4-氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶。MH<sup>+</sup> = 260。

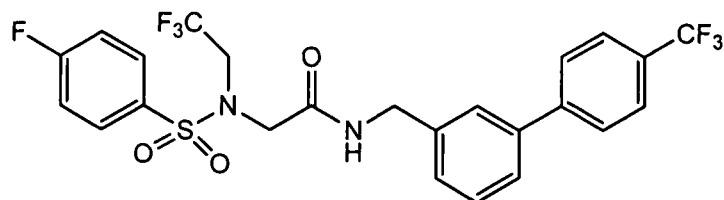
合併4-氯-6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶(400 mg, 1.54 mmol)及三乙胺(312 mg, 3.1 mmol)存於乙腈(10 ml)中之溶液與四丁基氟化銨(410 mg, 1.54 mmol)且於75°C下保持1 h。將其冷卻，用乙醚稀釋且用50%鹽水/水洗滌。(MgSO<sub>4</sub>)乾燥有機物，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(10%至15%乙酸乙酯/己烷)純化粗材料以提供6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-甲腈。MH<sup>+</sup> = 251。

合併6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-甲腈溶液(100 mg, 0.4 mmol)與存於乙醇(20 ml)中之5%碳載鈣(400 mg)。將其在25°C下在50 psi氬下在Parr振盪器中經4 h還原。過濾且在真空中濃縮，提供固體狀C-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-甲胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9.53 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.34 (m, 2H) ppm。

以實例58中所闡述之方式偶合C-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-甲胺(23 mg, 0.09 mmol)與2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸(25 mg, 0.09 mmol)以提供2-[(4-氟-苯基磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 512。

## 實例62

2-[(4-氟-苯基磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺



在5°C下向來自實例1之(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(500 mg, 1.99 mmol)及吡啶(644  $\mu$ l, 7.96 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL)中之溶液添加2-溴乙醯氯(313 mg, 1.99 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml)中之溶液。在5°C下將反應混合物攪拌15 min且然後在室溫下攪拌1 h。添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水。用2 N HCl、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色固體狀2-溴-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(690 mg, 89%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>+</sup> = 373。

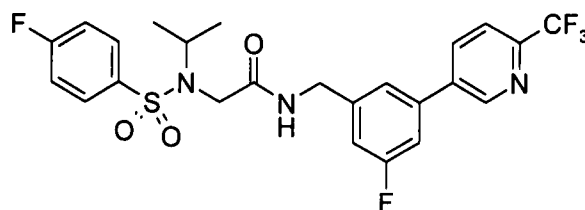
向2,2,2-三氟乙胺(373 mg, 3.77 mmol)存於吡啶(5 mL)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯氯(734 mg, 3.77 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌12 h。移除溶劑後，添加水。使用1 N HCl將pH調節至酸性。用乙酸乙酯萃取產物。用鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得白色固體狀4-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯磺醯胺(970 mg, 100%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。MH<sup>-</sup> = 256。

向4-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯磺醯胺(30 mg, 117  $\mu$ mol)及2-溴-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺(43.4 mg, 117  $\mu$ mol)存於DMF (2 ml)中之溶液添加碳酸銨(114 mg, 350  $\mu$ mol)。在室溫下將反應混合物攪拌12 h。添加乙酸乙酯及水。用1 N HCl、鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(70/30己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺(56 mg, 88%)。MH<sup>+</sup> = 549。

### 實例63

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-

## 苄基]-乙醯胺

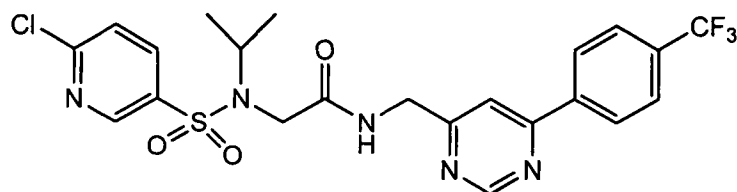


在25°C下向5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(669 mg, 2.45 mmol)、(3-溴-5-氟苯基)甲胺(500 mg, 2.45 mmol)及碳酸鉀(0.34 g, 2.45 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈀(0) (142 mg, 123  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體狀3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苄基胺(0.55 g, 83%)。M+H = 270.8

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )處理3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苄基胺(33.1 mg, 131  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苄基]-乙醯胺(52.3 mg, 91%)。MH<sup>+</sup> = 528.0。

## 實例64

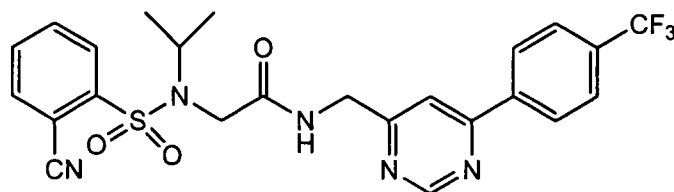
2-[(6-氟-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



向2-(異丙胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺 (30 mg, 85.1  $\mu\text{mol}$ )及*N,N*-二異丙基乙胺(44.6  $\mu\text{L}$ , 255  $\mu\text{mol}$ )存於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml)中之溶液添加6-氯吡啶-3-磺醯氯(21.7 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )。 將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(22 mg, 49%)。  $\text{MH}^+ = 528$ 。

#### 實例65

2-[(2-氰基-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺

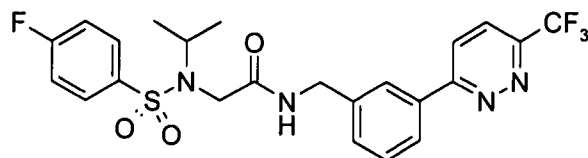


向2-(異丙胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺 (30 mg, 85.1  $\mu\text{mol}$ )及*N,N*-二異丙基乙胺(44.6  $\mu\text{L}$ , 255  $\mu\text{mol}$ )存於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml)中之溶液添加2-氰基苯磺醯氯(20.6 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )。 將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(2-氰基-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(30 mg, 68%)。  $\text{MH}^+ = 518$ 。

#### 實例66

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嘓啶-3-基)-苄基]-

## 乙醯胺



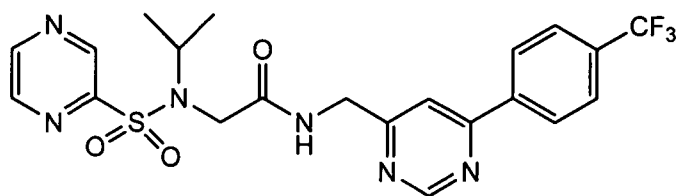
在25°C下向3-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]苯基酰胺(500 mg, 1.99 mmol)、3-氟-6-(三氟甲基)嗒吡(363 mg, 1.99 mmol)及碳酸鉀(0.28 g, 1.99 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基磷)鈰(0) (115 mg, 100 μmol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體狀[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.65 g, 92%)。

用三氟乙酸(2.1 g, 18.4 mmol)處理[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.65 g, 1.84 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液且然後在25°C下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液，獲得棕色油狀3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基胺(450 mg, 97%)。M+H = 253.9。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109 μmol)處理3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基胺(27.6 mg, 109 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基]-乙醯胺(15.2 mg, 27%)。MH<sup>+</sup> = 511.0。

## 實例67

2-[異丙基-(吡啶-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



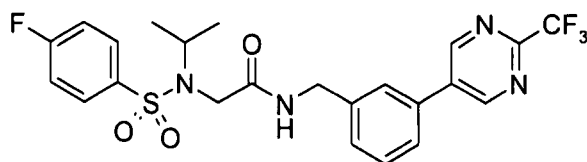
向亞硫酸鈉(3.86 g, 30.6 mmol)存於水(20 mL)中之溶液添加2-氟吡啶(2 g, 20.4 mmol)。將其在150°C下在壓力管下攪拌過夜。移除溶劑後，乾燥固體以獲得白色固體狀粗產物吡啶-2-磺酸鈉(6 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

向粗吡啶-2-磺酸鈉(3.71 g)存於亞硫酸鹽氨(32.6 g, 20 mL, 274 mmol)中之懸浮液添加DMF (0.3 mL, 3.87 mmol)。將其在回流下攪拌5 h。藉由過濾移除固體後，濃縮濾液以獲得紅色液體狀粗吡啶-2-磺醯氨(2 g)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

向來自實例27之2-(異丙基胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(30 mg, 85.1 μmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(44.6 μL, 255 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml)中之溶液添加粗吡啶-2-磺醯氨(45.6 mg)。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[異丙基-(吡啶-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(2 mg, 5%)。MH<sup>+</sup> = 495。

### 實例68

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺



在25°C下向3-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]苯基酮酸(500 mg, 1.99

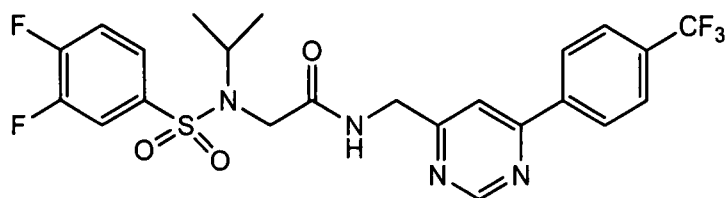
mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(452 mg, 1.99 mmol)及碳酸鉀(0.28 g, 1.99 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基磷)-鈾(0) (115 mg, 100  $\mu$ mol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體狀[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g, 71%)。MH<sup>+</sup> = 354.0。

用三氟乙酸(1.6 g, 14.2 mmol)處理[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.42 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液且然後在25°C下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液，獲得棕色油狀3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基胺(320 mg, 89%)。M+H = 254.0。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109  $\mu$ mol)處理3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基胺(27.6 mg, 109  $\mu$ mol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺(27.5 mg, 49%)。MH<sup>+</sup> = 510.9。

### 實例69

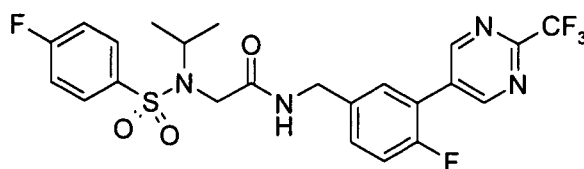
2-[(3,4-二氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



向2-(異丙胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(30 mg, 85.1  $\mu\text{mol}$ )及*N,N*-二異丙基乙胺(44.6  $\mu\text{L}$ , 255  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml)中之溶液添加3,4-二氟苯磺醯氯(27.2 mg, 128  $\mu\text{mol}$ )。將其在室溫下攪拌過夜。添加乙酸乙酯。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50至20/80己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(3,4-二氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺(28 mg, 63%)。MH<sup>+</sup> = 529。

### 實例70

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺



在25 $^{\circ}\text{C}$ 下將5-(胺基甲基)-2-氟苯基酰胺鹽酸鹽(2.0 g, 9.74 mmol)、二碳酸二-第三丁基酯(2.55 g, 11.7 mmol)及三乙胺(1.97 g, 19.5 mmol)存於 $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 mL)中之溶液攪拌3 h。將反應混合物傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體狀5-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]-2-氟苯基酰胺(2.40 g, 92%)。

向5-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]-2-氟苯基酰胺(500 mg, 1.86 mmol)、5-溴-2-(三氟甲基)嘧啶(422 mg, 1.86 mmol)及碳酸鉀(0.26 g, 1.86 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液在25 $^{\circ}\text{C}$ 下通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基磷)-鈹(0) (107 mg, 93  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25 $^{\circ}\text{C}$ ，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸

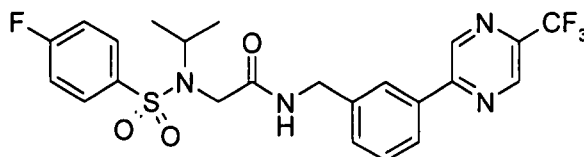
鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得白色固體狀[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 73%)。MH<sup>+</sup> = 372.0。

用三氟乙酸(1.5 g, 13.5 mmol)處理[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.35 mmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液且然後在25°C下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液，獲得棕色油狀4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基胺(350 mg, 96%)。M+H = 272.0。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109 μmol)處理4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基胺(29.6 mg, 109 μmol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109 μmol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218 μmol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺(20.3 mg, 35%)。MH<sup>+</sup> = 529.0。

### 實例71

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺



在25°C下向3-[(第三丁氧基羰基胺基)甲基]苯基醯酸(500 mg, 1.99 mmol)、2-氟-5-三氟甲基-吡啶(363 mg, 1.99 mmol)及碳酸鉀(0.28 g, 1.99 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四

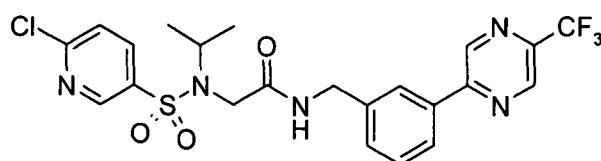
(三苯基膦)鈀(0) (115 mg, 100  $\mu\text{mol}$ )處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體狀[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.65 g, 92%)。

用三氟乙酸(1.9 g, 17.0 mmol)處理[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.65 g, 1.70 mmol)存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液且然後在25°C下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液，獲得棕色油狀3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(380 mg, 88%)。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )處理3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基胺(27.6 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺(20.0 mg, 36%)。MH<sup>+</sup> = 511.0。

## 實例72

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺

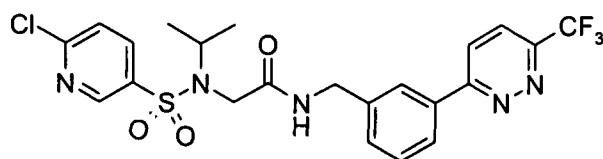


在25°C下用HATU (39.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )處理[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙

基-胺基]-乙酸(26 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(26.5 mg, 205  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺(28.9 mg, 53%)。M+H = 528.0。

### 實例73

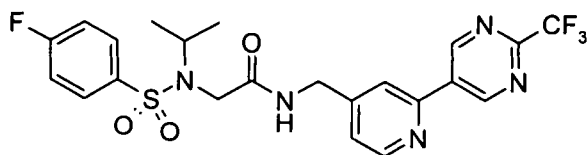
2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒啶-3-基)-苄基]-乙醯胺



在25°C下用HATU (39.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )處理3-(6-三氟甲基-嗒啶-3-基)-苄基胺(30.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )及[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(26.0 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )存於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(26.5 mg, 205  $\mu\text{mol}$ )添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M  $\text{KHSO}_4$ 水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒啶-3-基)-苄基]-乙醯胺(20.3 mg, 38%)。M+H = 528.0。

### 實例74

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(2-三氟甲基-嘓啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺



在25°C下向(2-溴-吡啶-4-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 1.04 mmol)、2-(三氟甲基)嘧啶-5-基酰胺(200 mg, 1.04 mmol)及碳酸鉀(0.14 g, 1.04 mmol)存於DMF (5 mL)中之溶液通入氮氣且抽空3次。然後用四(三苯基膦)鈀(0) (60 mg, 52  $\mu$ mol)處理溶液且然後密封並於120°C下加熱14 h。將反應混合物冷卻至25°C，啓封且傾倒至水中。用乙酸乙酯將水相萃取三次。用鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾，然後在真空中濃縮，獲得棕色固體狀[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 14%)。M+H = 355.0。

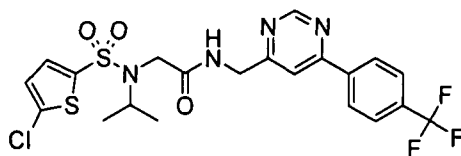
用TFA (161 mg, 1.41 mmol)處理[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 141  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液且然後在25°C下攪拌3 h。在真空中濃縮溶液，獲得棕色油狀C-[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲胺(320 mg, 89%)。M+H = 254.9。

在25°C下用HATU (41.4 mg, 109  $\mu$ mol)處理C-[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基]-甲胺(27.7 mg, 109  $\mu$ mol)及[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-乙酸(30 mg, 109  $\mu$ mol)存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL)中之溶液。將N,N-二異丙基乙胺(28.2 mg, 218  $\mu$ mol)添加至溶液中。將反應混合物攪拌2 h。然後將反應混合物傾倒至0.2 M KHSO<sub>4</sub>水溶液中且用乙酸乙酯萃取3次。用水將合併之有機層洗滌3次且用鹽水洗滌1次。然後經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且在真空中濃縮。藉由急驟層析(50/50己烷/乙酸乙酯)提供白色固體狀2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺(44.1 mg, 79%)。M+H =

512.2。

## 實例75

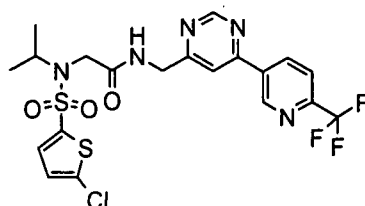
## 2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺



在20°C下合併2-(5-氯-N-異丙基噻吩-2-磺醯胺基)乙酸(70.6 mg, 237  $\mu\text{mol}$ , 當量: 1.00)、HATU (180 mg, 474  $\mu\text{mol}$ , 當量: 2.00)及胡寧氏鹼(122 mg, 166  $\mu\text{l}$ , 948  $\mu\text{mol}$ , 當量: 4.00)與DCM (6 ml)且攪拌10 min。添加(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)甲胺鹽酸鹽(60 mg, 237  $\mu\text{mol}$ , 當量: 1.00)且持續攪拌14 h。藉由急驟層析(80%-90%乙酸乙酯/己烷)純化粗材料以提供固體狀2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 534。

## 實例76

## 2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺

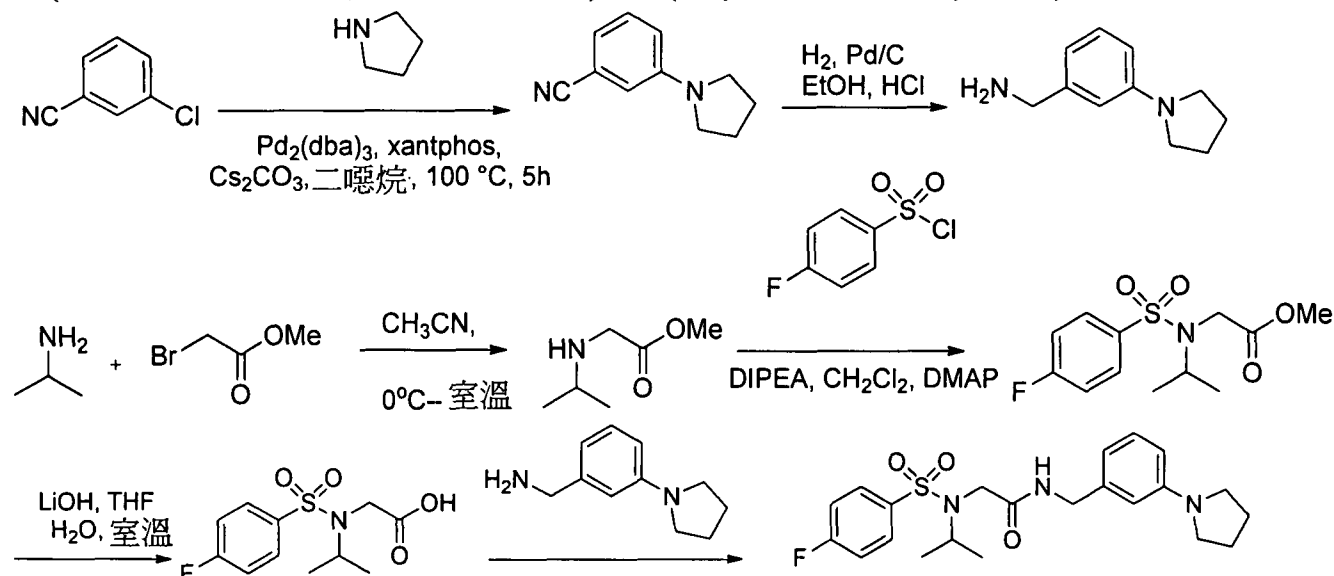


在20°C下合併2-(5-氯-N-異丙基噻吩-2-磺醯胺基)乙酸(64.4 mg, 216  $\mu\text{mol}$ , 當量: 1.10)、HATU (150 mg, 393  $\mu\text{mol}$ , 當量: 2.00)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(102 mg, 787  $\mu\text{mol}$ , 當量: 4.00)與CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (6 ml)且攪拌10 min。添加(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺(50 mg, 197  $\mu\text{mol}$ , 當量: 1.00).HCl且攪拌5 h。藉由急驟層析(80%-90%乙酸乙酯/己烷)純化粗材料以提供2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺

基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺。MH<sup>+</sup> = 535。

## 實例77

## 2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(吡咯啉-1-基)苄基)乙醯胺



**3-(吡咯啉-1-基)苯甲腈。** 用以下物質裝填配備有磁力攪拌器及回流冷凝器之250-mL單頸圓底燒瓶：3-氯苯甲腈(2.0 g, 14.60 mmol)、吡咯啉(1.6 g, 21.90 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (67 mg, 0.073 mmol)、xantphos (84 mg, 0.15 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (9.5 g, 29.14 mmol)及二噁烷(60 mL)。使系統經受3個真空/氬沖洗循環且在 $100^\circ\text{C}$ 下加熱5 h。將混合物冷卻至室溫並過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用10:1 PE/EA溶析來純化殘餘物以提供淺黃色固體狀標題化合物(1.3 g, 52%)。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  73.1

**(3-(吡咯啉-1-基)苯基)甲胺。** 用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之50-mL單頸圓底燒瓶：3-(吡咯啉-1-基)苯甲腈(500 mg, 2.91 mmol)、Pd/C (75 mg, 10%)、濃HCl (1滴)及 $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 mL)。使系統經受3個真空/氬沖洗循環且在室溫下在 $\text{H}_2$ 下攪拌5 h。過濾所得混合物且在減壓下濃縮濾液以提供粗標題化合物(460 mg, 90%)，其未經純化即用於下一步驟中。MS-ESI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  177.1

**2-(異丙胺基)乙酸甲酯.** 用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之500-mL單頸圓底燒瓶：丙-2-胺(5.0 g, 84.75 mmol)、 $K_2CO_3$  (35.09 g, 254.25 mmol)及 $CH_3CN$  (90 mL)。在 $0^\circ C$ 下將混合物攪拌30分鐘。且然後在 $0^\circ C$ 下經1 h時段緩慢添加存於 $CH_3CN$  (50 mL)中之2-溴乙酸甲酯(12.88 g, 84.75 mmol)。在 $0^\circ C$ 下將混合物再攪拌1 h。藉由過濾移除固體，且在減壓下濃縮濾液。在醚中對殘餘物實施超音波處理且藉由過濾移除固體。在減壓下濃縮濾液以提供無色油狀物(8.1 g, 73%)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

**2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸甲酯.** 用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之250-mL單頸圓底燒瓶：2-(異丙胺基)乙酸甲酯(3.50 g, 26.72 mmol)、4-氟苯-1-磺醯氨(5.18 g, 26.72 mmol)、DIPEA (5.20 g, 40.08 mmol)、DMAP (122 mg, 1.0 mmol)及 $CH_2Cl_2$  (90 mL)。在室溫下將混合物攪拌2 h。然後在減壓下移除溶劑。藉由矽膠管柱層析用1:3 PE/EA溶析來純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(5.0 g, 65%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  290.1

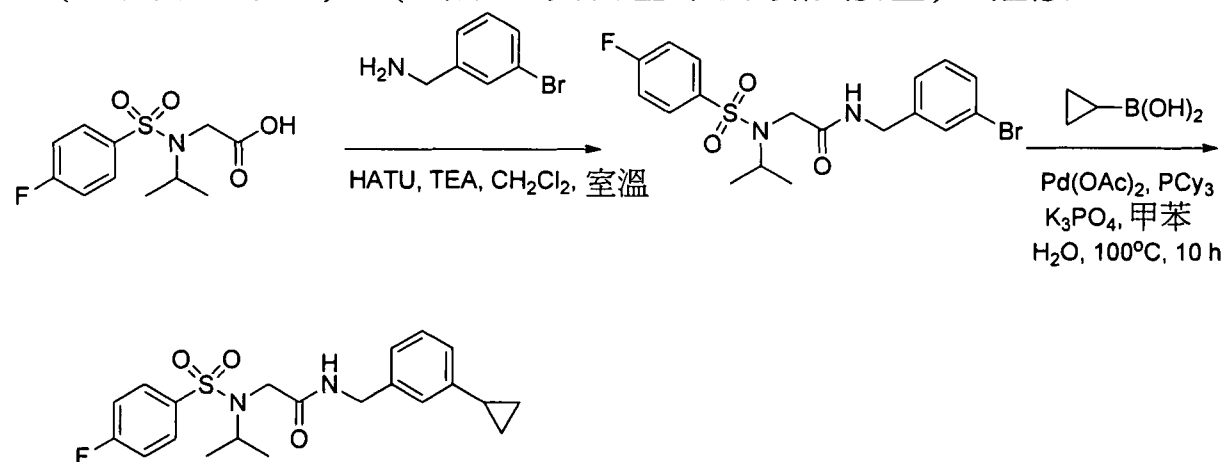
**2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸.** 用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之250-mL單頸圓底燒瓶：2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸甲酯(3.0 g, 10.38 mmol)、LiOH (2.47 g, 103.80 mmol)、THF (50 mL)及 $H_2O$  (5 mL)。在室溫下將混合物攪拌1 h且在減壓下濃縮。用 $H_2O$  (10 mL)稀釋殘餘物且然後用1 N HCl將所得混合物調節至pH 4。用乙酸乙酯萃取混合物且在減壓下濃縮合併之有機層以提供粗標題化合物(1.5 g, 53%)，其未經任何進一步純化即直接用於下一步驟。MS-ESI:  $[M+H]^+$  276.1

**2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(吡咯啉-1-基)苄基)乙醯胺.** 用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之50-mL單頸圓底燒瓶：2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸(100 mg, 0.36 mmol)、(3-(吡咯啉-

1-基)苯基)甲胺(63 mg, 0.36 mmol)、HATU (274 mg, 0.72 mmol)、TEA (0.3 mL)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)。在室溫下將混合物攪拌1 h且添加2% KHSO<sub>4</sub>溶液。用DCM萃取所得混合物。在減壓下濃縮合併之有機層。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(45 mg, 46%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 434.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.82 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.57-6.47(m, 3H), 4.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.00-1.97(m, 4H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

### 實例78

#### *N*-(3-環丙基苄基)-2-(4-氟-*N*-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺



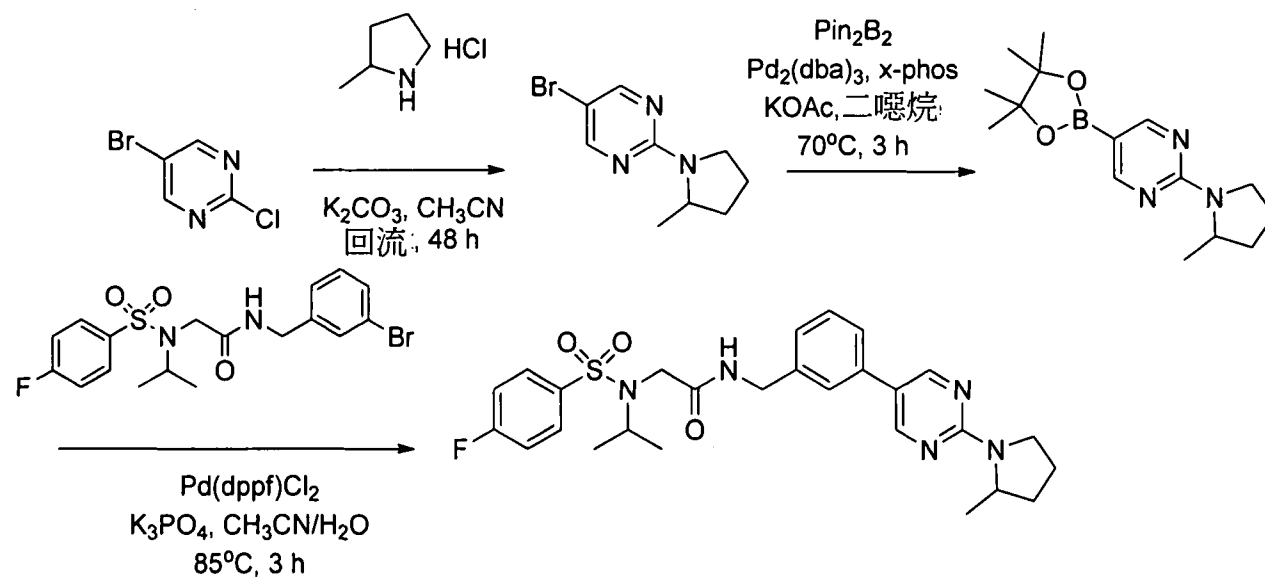
*N*-(3-溴苄基)-2-(4-氟-*N*-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之250-mL單頸圓底燒瓶：2-(4-氟-*N*-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸(1.0 g, 3.64 mmol)、(3-溴苄基)甲胺(690 mg, 3.64 mmol)、HATU (2.76 g, 7.28 mmol)、TEA (3 ml)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)。在室溫下將混合物攪拌2 h且添加2% KHSO<sub>4</sub>溶液。用DCM萃取所得混合物。在減壓下濃縮合併之有機層。藉由矽膠管柱層析用3:1 PE/EA溶析來純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(960 mg, 60%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 443.1。

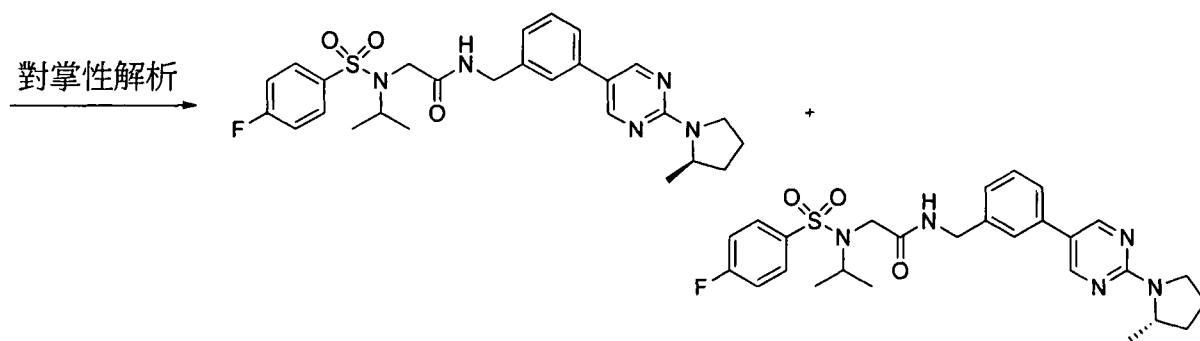
*N*-(3-環丙基苄基)-2-(4-氟-*N*-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺。用

以下物質裝填配備有磁力攪拌器及回流冷凝器之50-mL單頸圓底燒瓶：N-(3-溴苄基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基-磺醯胺基)乙醯胺(150 mg, 0.33 mmol, 1.0當量)、環丙基胺(146 mg, 1.69 mmol, 5.0當量)、PCy<sub>3</sub>(38 mg, 0.14 mmol, 0.4當量)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(15 mg, 0.067 mmol, 0.2當量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(210 mg, 0.99 mmol, 3.0當量)、甲苯(6 mL)及H<sub>2</sub>O(0.5 mL)。3個真空/氬沖洗循環後，在100°C下將混合物加熱10 h。將其冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。在減壓下蒸發濾液且藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(65 mg, 48%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 405.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.36-8.34 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87-3.85 (m, overlap, 3H), 1.88-1.86 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 8H), 0.65-0.63 (m, 2H)

## 實例79

(*R*)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-*N*-(3-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺及(*S*)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-*N*-(3-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺





(+,-)-5-溴-2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器及回流冷凝器之500-mL圓底燒瓶：5-溴-2-氯嘧啶(13.6 g, 70.4 mmol, 1.0當量)、2-甲基-吡咯啉鹽酸鹽(10.5 g, 86.8 mmol, 1.2當量)、 $K_2CO_3$  (22.4 g, 154.8 mmol, 2.2當量)及 $CH_3CN$  (150 mL)。在回流下將反應物加熱48 h。此後將其冷卻至室溫，過濾，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析用1:3 EA/PE溶析來純化殘餘物以提供15 g白色固體狀外消旋標題化合物(產率，88%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  242.1。

(+,-)-2-(2-甲基吡咯啉-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器及回流冷凝器之250-mL圓底燒瓶：外消旋5-溴-2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶(6.0 g, 24.8 mmol, 1.0當量)、 $Pin_2B_2$  (18.9 g, 74.4 mmol, 3.0當量)、 $Pd_2(dba)_3$  (11.1 g, 1.24 mmol, 0.05當量)、x-phos (1.1 g, 2.48 mmol, 0.1當量)、KOAc (7.3 g, 74.4 mmol, 3.0當量)及二噁烷(100 mL)。3個真空/氬沖洗循環後，在70°C下將混合物加熱3 h。然後將其冷卻至室溫且過濾。在減壓下濃縮濾液且用石油洗滌所得殘餘物以提供6.1 g黃色固體狀粗外消旋標題化合物，其直接用於下一步驟。

MS-ESI:  $[M+H]^+$  290.0

(+,-)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器及回流冷凝器之50-mL單頸圓底燒瓶：外消旋2-(2-甲基吡咯啉-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶(270 mg, 0.93 mmol, 1.4當

量)、N-(3-溴苄基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-乙醯胺(300 mg, 0.67 mmol, 1.0當量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (35 mg, 0.033 mmol, 0.05當量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2.0 mmol, 3.0當量)、CH<sub>3</sub>CN (10 mL)及H<sub>2</sub>O (2 mL)。3個真空/氬沖洗循環後，在85°C下將混合物加熱3 h。將其冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾。在減壓下蒸發濾液且藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供標題化合物之白色固體狀外消旋混合物(265 mg, 54%)。對掌性解析後，獲得兩種鏡像異構體，其量分別為21 mg及27 mg (隨意指定絕對立體化學)。

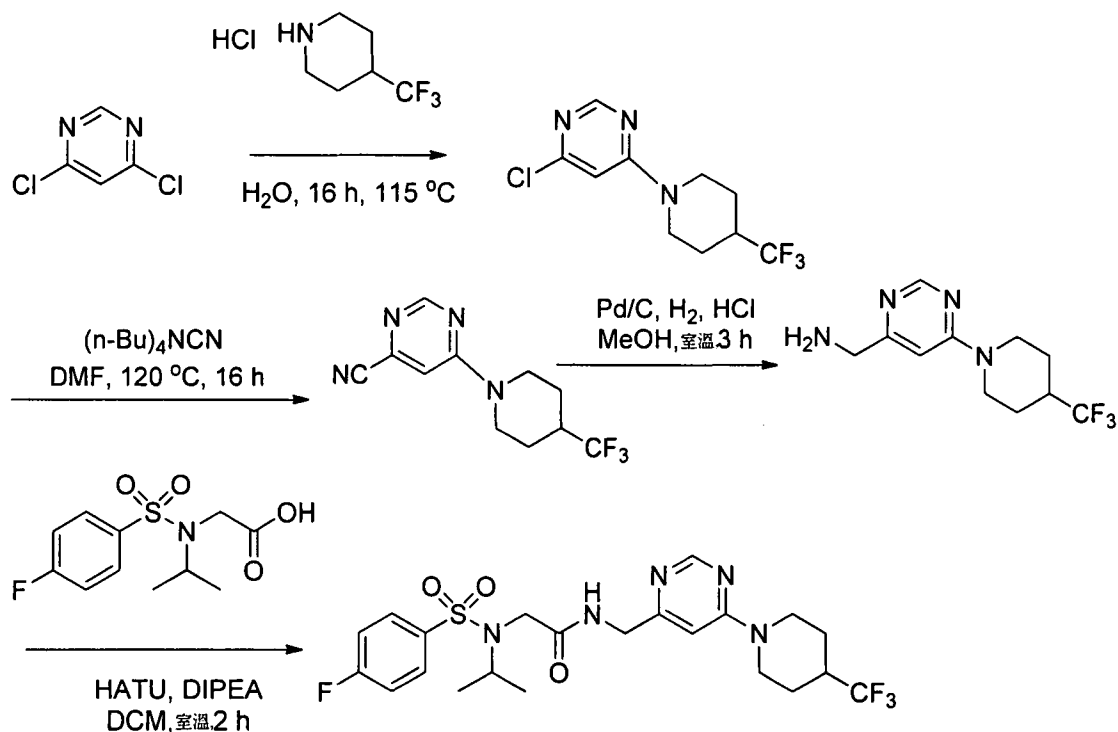
MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 526.2。

**(R)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺。** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 較快速溶析之異構體：δ 8.60-8.59 (m, 2H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.05-7.04 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 3H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

**(S)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺。** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)較緩慢溶析之異構體：δ 8.60-8.59 (m, 2H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.77 (s, 2H); 3.76-3.74 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

## 實例80

**2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺**



**4-氨基-6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶。** 在115°C下將4,6-二氯嘧啶(1.48 g, 10 mmol)、DIPEA (2.58 g, 20 mmol)及4-(三氟甲基)六氫吡啶鹽酸鹽(1.89 g, 10 mmol)存於15 mL水中之混合物攪拌16 h。冷卻至室溫後，藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，且在真空中乾燥以提供白色固體狀標題化合物(2.38 g, 89%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  266.0

**6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-甲腈。** 在120°C下將4-氨基-6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶(0.53 g, 2.0 mmol)及四乙基氰化鉍(1.34 g, 5.0 mmol)存於二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物攪拌16小時。向此混合物添加水及EA。分離有機相，用水洗滌，乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以提供淺黃色固體狀標題化合物(0.20 g, 40%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  256.9

**(6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲胺。** 向50-mL單頸圓底燒瓶通入氮且裝填6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-甲腈(0.20 g, 0.78 mmol)、10%碳載鈀(50%濕式, 50 mg)、12 N HCl (0.10 mL)及MeOH (6 mL)。將混合物抽空，裝填氫氣，且在室溫下攪拌4 h。然後將氫抽空並將氮裝填至燒瓶中。經由矽藻土墊過濾移除觸媒

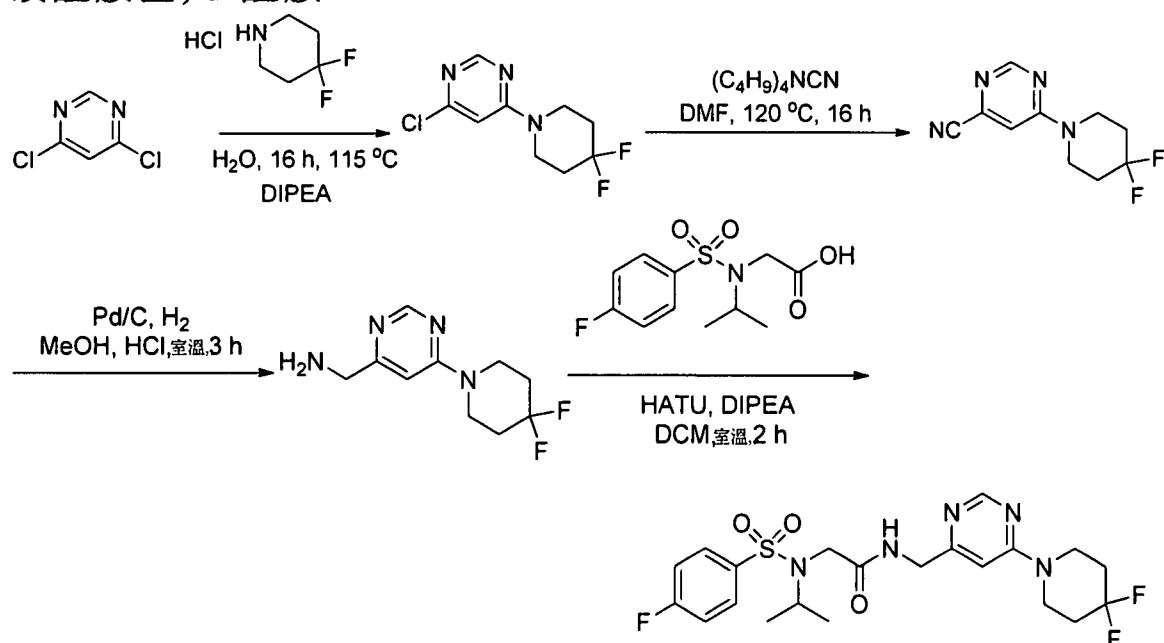
且在減壓下濃縮濾液以提供標題化合物(0.20 g, 99%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  261.0

**2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺**。在25°C下將(6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲胺(130 mg, 0.50 mmol), 2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸(138 mg, 0.50 mmol)、HATU (380 mg, 1.0 mmol)及DIPEA (129 mg, 1.0 mmol)存於DCM (8 mL)中之混合物攪拌2 h。在減壓下蒸發混合物且藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(72 mg, 27%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  517.2。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.51 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.25-4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.34-2.31 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

### 實例81

**N-((6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺**



4-氯-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶. 在115°C下將4,6-二氯嘧啶(0.89 g, 6.0 mmol, DIPEA (1.55 g, 12 mmol)及4,4-二氟六氫吡啶鹽酸鹽(942 mg, 6.0 mmol)存於水(10 mL)中之混合物攪拌16 h。冷卻至室溫後，藉由過濾收集沈澱，用水洗滌，且在真空中乾燥以提供白色固體狀標題化合物(1.25 g, 88%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  233.8

6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-甲腈. 在120°C下將4-氯-6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶(0.47 g, 2.0 mmol)及四乙基氰化銨(1.34 g, 5.0 mmol)存於二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物攪拌16小時。向此混合物添加水及EA。分離有機相，用水洗滌，乾燥並過濾。在減壓下蒸發濾液且藉由矽膠管柱層析用10:1 PE/EA溶析來純化殘餘物以提供淺黃色固體狀標題化合物(0.35 g, 71%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  225.1

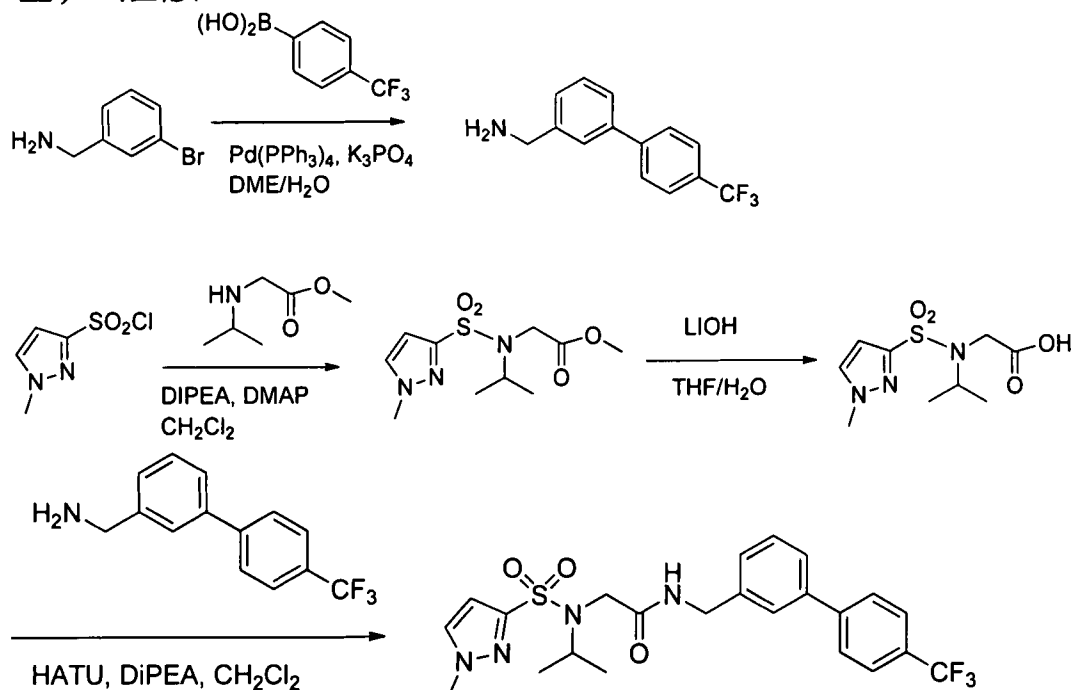
(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲胺. 向50-mL單頸圓底燒瓶通入氮且裝填6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-甲腈(0.35 g, 1.56 mmol)、10%碳載鈀(50% wet, 100 mg)、12 N HCl (0.25 mL)及MeOH (10 mL)。將混合物抽空，裝填氫氣，且在室溫下攪拌4 h。然後將氫抽空並將氮裝填至燒瓶中。經由矽藻土墊過濾移除觸媒且在減壓下濃縮濾液以提供標題化合物(0.35 g, 99%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  229.1。

N-((6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺. 在25°C下將(6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲胺(114 mg, 0.50 mmol), 2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸(138 mg, 0.50 mmol)、HATU (380 mg, 1.0 mmol)及DIPEA (129 mg, 1.0 mmol)存於DCM (8 mL)中之混合物攪拌2 h。在減壓下蒸發混合物且藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(71 mg, 30%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  486.1。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.86-3.84 (m, 4H), 3.78 (s, 2H),

2.03-1.98 (m, 4H), 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

### 實例 82

2-(*N*-異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯胺基)-*N*-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺



(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器及回流冷凝器之100-mL單頸圓底燒瓶：(3-溴苯基)甲胺(570 mg, 3.0 mmol)、4-(三氟甲基)苯基硼酸(558 mg, 3.0 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (173 mg, 0.15 mmol)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1.91 g, 9.0 mmol)、DME (30 mL)及H<sub>2</sub>O (6 mL)。使系統經受3個真空/氬沖洗循環且在回流下加熱過夜。將混合物冷卻至室溫且過濾。在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析用1:20 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶析來純化殘餘物以提供棕色固體狀標題化合物(640 mg, 85%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 252.1。

2-(*N*-異丙基-1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯胺基)乙酸甲酯。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之25-mL單頸圓底燒瓶：1-甲基-1*H*-吡唑-3-磺醯氯(220 mg, 1.2 mmol)、2-(異丙基)-乙酸甲酯(157 mg, 1.2 mmol)、DIPEA (310 mg, 2.4 mmol)、DMAP (12 mg, 0.10 mmol)及

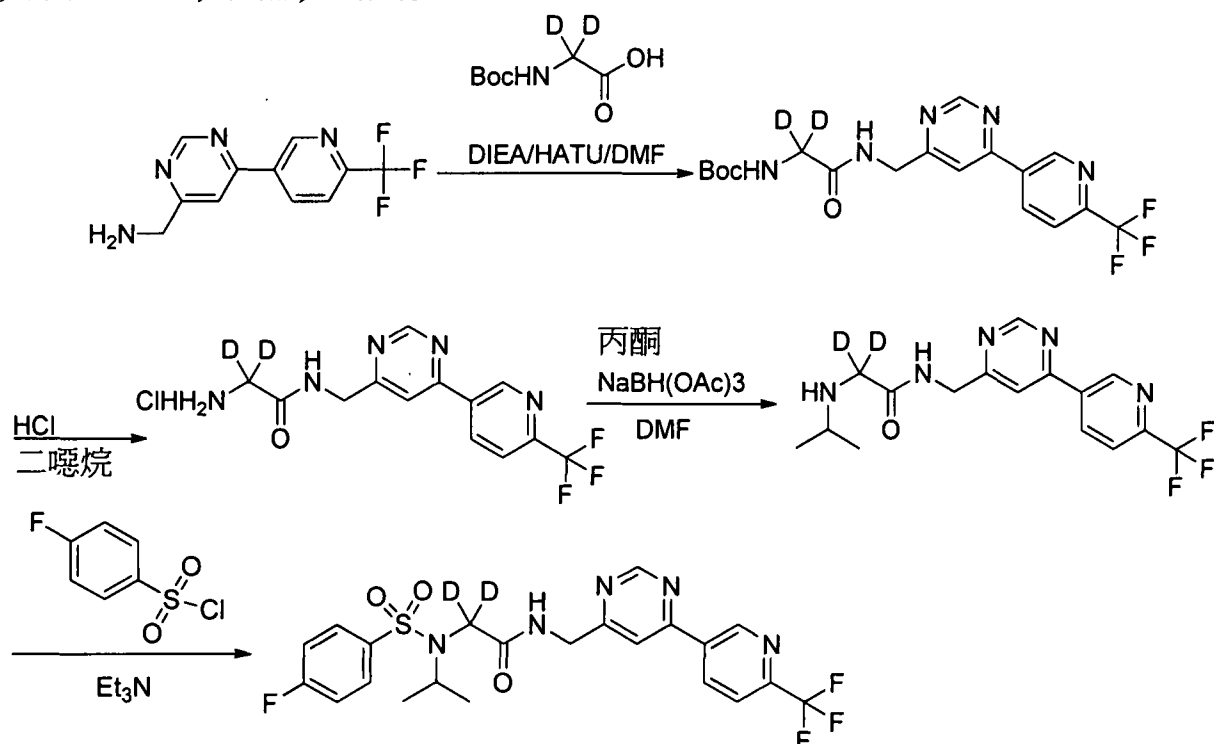
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)。在室溫下將混合物攪拌2 h且在減壓下濃縮。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(202 mg, 61%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 276.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

**2-(N-異丙基-1-甲基-1H-吡啶-3-磺醯胺基)乙酸**。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之25-mL單頸圓底燒瓶：2-(N-異丙基-1-甲基-1H-吡啶-3-磺醯胺基)乙酸甲酯(150 mg, 0.55 mmol)、LiOH (65 mg, 2.73 mmol)、THF (10 mL)及H<sub>2</sub>O (2 mL)。在室溫下將混合物攪拌1 h且用1 N HCl將所得混合調節至pH 4。然後在減壓下濃縮且用乙酸乙酯萃取。在減壓下濃縮合併之有機層以提供粗標題化合物(120 mg, 84%)，其未經任何進一步純化即直接用於下一步驟。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 262.1。

**2-(N-異丙基-1-甲基-1H-吡啶-3-磺醯胺基)-N-((4'-(三氟甲基)-聯苯-3-基)甲基)乙醯胺**。用以下物質裝填配備有磁力攪拌器之25-mL單頸圓底燒瓶：(4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲胺(50 mg, 0.20 mmol)、2-(N-異丙基-1-甲基-1H-吡啶-3-磺醯胺基)乙酸(52 mg, 0.20 mmol)、HATU (152 mg, 0.40 mmol)、DIPEA (52 mg, 0.40 mmol)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)。在室溫下將混合物攪拌1 h。向所得混合物添加2% KHSO<sub>4</sub>溶液且用DCM萃取。在減壓下濃縮合併之有機層。藉由反相製備型HPLC純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(45 mg, 46%)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 495.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.83 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。

## 實例83

2,2-二氘代-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺



2-側氧基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺基)乙基胺基甲酸2,2-二氘代-第三丁基酯。在氮下在25°C下將[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺(574 mg, 2.26 mmol, 1.00當量)、2,2-二氘代甘胺酸(400 mg, 2.26 mmol, 1.00當量)、DIPEA (875 mg, 6.77 mmol, 3.00當量)、HATU (1.03 g, 2.71 mmol, 1.20當量)存於DMF (50 mL)中之混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(100 mL)中且用鹽水(3×50 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶析以提供呈棕色糖漿形式之標題化合物(1.4 g)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  414.2。

2,2-二氘代-2-胺基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺鹽酸鹽。在室溫下將2-側氧基-2-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲胺基)乙基胺基甲酸2,2-二氘代-第三丁基酯(1.4 g, 3.39

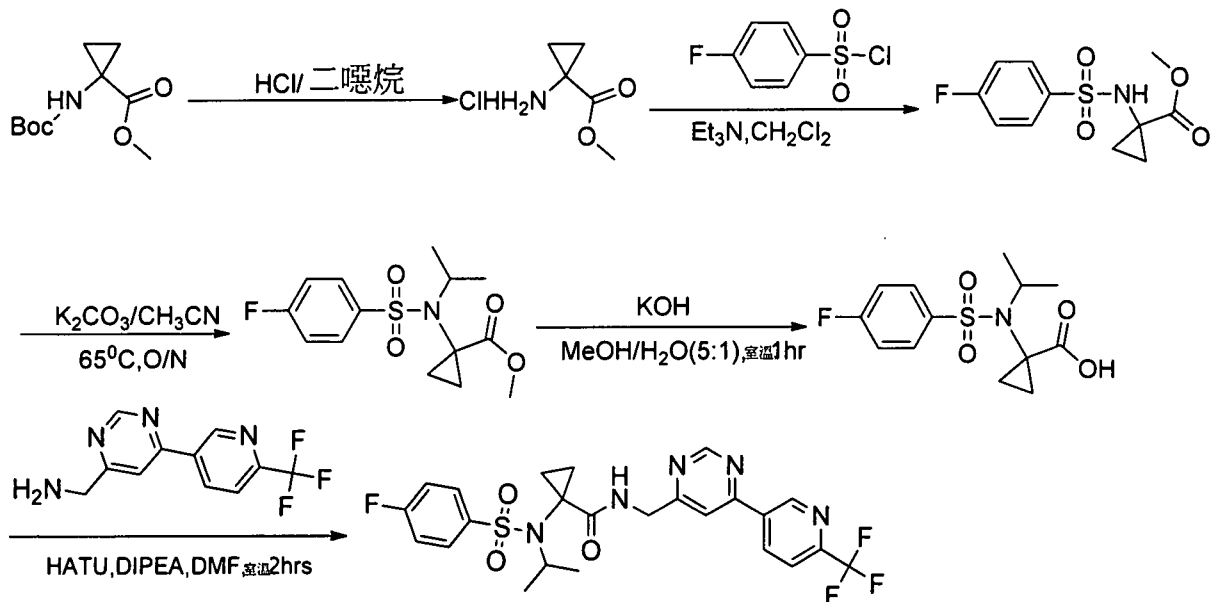
mmol, 1.00當量)、4 N HCl (10 mL)存於二噁烷(60 mL)中之混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物以提供淺棕色固體狀粗標題化合物(1.5 g, HCl鹽形式), 其未經進一步純化即直接使用。MS-ESI:  $[M+H]^+$  314.2。

**2,2-二氘代-2-(異丙胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺。** 將NaBH(OAc)<sub>3</sub> (909 mg, 4.29 mmol, 3.00當量)添加至2,2-二氘代-2-胺基-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)-乙醯胺鹽酸鹽(500 mg, 1.43 mmol, 1.00當量)、丙-2-酮(83 mg, 1.43 mmol, 1.00當量)存於DMF (20 mL)中之溶液中。在室溫下將反應混合物攪拌過夜且然後藉由添加水(10 mL)來驟冷。在減壓下濃縮所得混合物。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物, 用二氯甲烷/甲醇(10:1)溶析以提供棕色固體狀標題化合物(220 mg, 43%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  356

**2,2-二氘代-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺。** 在室溫下向2,2-二氘代-2-(異丙胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺(220 mg, 0.62 mmol, 1.00當量)及三乙胺(182 mg, 1.80 mmol, 2.90當量)存於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加4-氟苯-1-磺醯基(180 mg, 0.92 mmol, 1.50當量)。在室溫下將所得溶液攪拌過夜且在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:10)溶析以提供白色固體狀標題化合物(38.1 mg, 12%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  514。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.45 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.76-8.72 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H)。

#### 實例84

**1-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)環丙烷甲醯胺**



**1-胺基環丙烷甲酸甲酯鹽酸鹽.** 在室溫下將1-[[[(第三丁氧基)羰基]胺基]環丙烷-1-甲酸甲酯(2.15 g, 9.99 mmol, 1.00當量)及4 N HCl存於二噁烷(20 mL)中之混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物以提供白色固體狀粗標題化合物(1.52 g, HCl鹽)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  116

**1-(4-氟苯基磺醯胺基)環丙烷甲酸甲酯.** 在室溫下將1-胺基環丙烷-1-甲酸甲酯鹽酸鹽(1.51 g, 9.96 mmol, 1.00當量)、三乙胺(2.52 g, 24.90 mmol, 2.50當量)、二氯甲烷(20 mL)、4-氟苯-1-磺醯氯(1.95 g, 10.02 mmol, 1.00當量)之混合物攪拌4 h。添加水(50 mL)。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取混合物。相繼用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之萃取物。經無水硫酸鈉乾燥有機相且在減壓下濃縮以提供黃色油狀粗標題化合物(2.5 g)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  274。

**1-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)環丙烷甲酸甲酯.** 在65°C下在油浴中將1-[(4-氟苯)磺醯胺基]環丙烷-1-甲酸甲酯(1.5 g, 5.49 mmol, 1.00當量)、2-碘丙烷(5.6 g, 32.94 mmol, 6.00當量)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.04 g, 22.03 mmol, 4.00當量)存有CH<sub>3</sub>CN (30 mL)中之混合物攪拌過夜。然後在減壓下濃縮反應混合物。添加水(30 mL)及乙酸乙酯(50 mL)，且分離各相。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽

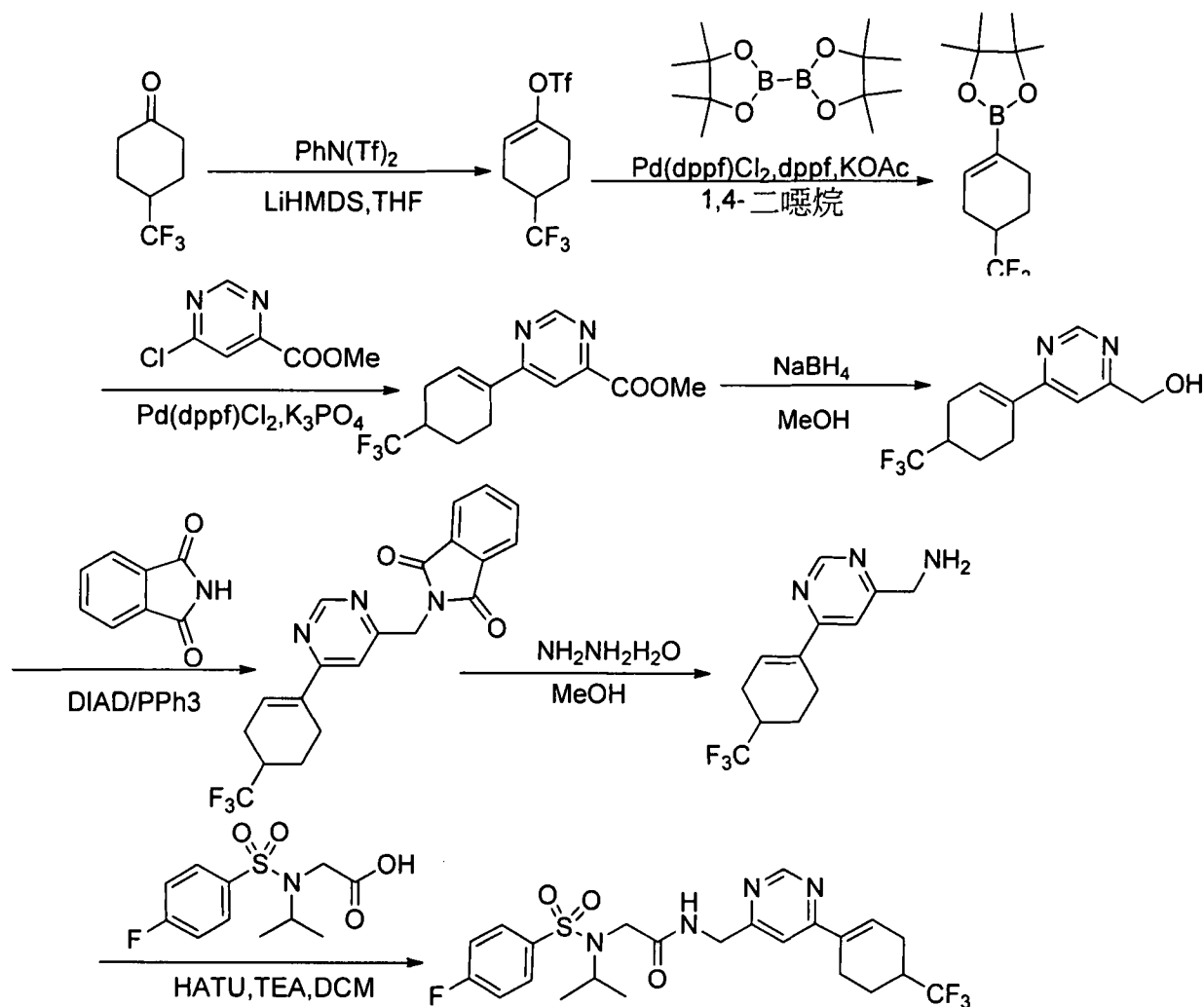
膠上之急驟層析純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(1:5)溶析以提供黃色油狀標題化合物(360 mg)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  316

**1-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)環丙烷甲酸。** 在室溫下將1-[N-(丙-2-基)(4-氟苯)磺醯胺基]環丙烷-1-甲酸甲酯(250 mg, 0.79 mmol, 1.00當量)及氫氧化鉀(265mg, 4.74 mmol, 6.00當量)存於甲醇/水(24 mL, 5:1)中之混合物攪拌1 h。藉由在減壓下蒸餾汽提掉甲醇。添加水(30 mL)。用二氯甲烷(3×20 mL)萃取剩餘溶液。藉由添加濃HCl溶液將水相酸化至pH約2。用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取酸性溶液。相繼用水及鹽水洗滌合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供白色固體狀標題化合物(40 mg, 17%)。MS-ESI:  $[M-H]^-$  300。

**1-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)環丙烷甲醯胺。** 在室溫下將1-[N-(丙-2-基)(4-氟苯)磺醯胺基]環丙烷-1-羧酸(40 mg, 0.13 mmol, 1.00當量)、6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基甲胺(36 mg, 0.14 mmol, 1.07當量)、HATU (57 mg, 0.15 mmol, 1.13當量)、DIPEA (40 mg, 0.31 mmol, 2.33當量)存於DMF (5 mL)中之混合物攪拌2 h。將水(20 mL)添加至反應混合物中。然後用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取反應混合物。相繼用水及鹽水洗滌萃取物，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(2:1)溶析以提供白色固體狀標題化合物(25 mg, 35%)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  538。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.77 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 3H), 7.99 (dd,  $J = 8.4, 5.2$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 1.49-1.13 (m, 10H)。

### 實例85

**2-[N-(丙-2-基)(4-氟苯)磺醯胺基]-N-([6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)乙醯胺**



**4-(三氟甲基)環己-1-烯基三氟甲烷磺酸酯.** 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在氮下邊攪拌邊向4-(三氟甲基)環己-1-酮(1.00 g, 6.02 mmol, 1.00當量)存於THF (12 mL)中之溶液逐滴添加1 M LiHMDS之THF溶液(6 mL, 1.00當量)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將反應混合物攪拌1 h。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在30 min內向此混合物逐滴添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲烷)磺醯基甲烷-磺醯胺(2.152 g, 6.02 mmol, 1.00當量)存於THF (2 mL)中之溶液。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下將混合物再攪拌2 h且在室溫下再攪拌6 h。然後將混合物於 $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)與乙酸乙酯(50 mL)之間分配。分離各相且用乙酸乙酯(50 mL)將水相萃取兩次。用 $\text{H}_2\text{O}$  (2×50 mL)洗滌合併之有機相，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(1:20)溶析以提供淺黃色固體狀標題化合物(705 mg)。GCMS:

**4,4,5,5-四甲基-2-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)-1,3,2-二氧硼啉.** 在80°C下在氮下將4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基三氟甲烷磺酸酯(3.636 g, 12.19 mmol, 1.00當量)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1,3,2-二氧硼啉(3.626 g, 14.28 mmol, 1.17當量)、KOAc (3.892 g, 39.66 mmol, 3.25當量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (398 mg, 0.54 mmol, 0.03當量)、dppf (203 mg, 0.37 mmol, 0.03當量)存於1,4-二噁烷(60 mL)中之混合物攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮反應混合物。將殘餘物於乙酸乙酯(50 mL)與水(50 mL)之間分配，分離各相。用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取水相。用水(50 mL)洗滌合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。在矽膠上用乙酸乙酯:石油醚(1:10)藉由急驟層析純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(2.6 g)。GCMS: 276。

**6-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)嘧啶-4-甲酸甲酯.** 在100°C下在氮下將4,4,5,5-四甲基-2-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]-1,3,2-二氧硼啉(2.00 g, 7.24 mmol, 1.00當量)、6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(1.25 g, 7.27 mmol, 1.00當量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (560 mg, 0.10當量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.1 g, 3.00當量)、水(4 mL)存於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物攪拌2 h且然後冷卻至室溫。用H<sub>2</sub>O (120 mL)稀釋混合物且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經無水硫酸鈉乾燥有機萃取物且在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(1:3)溶析以提供黃色固體狀標題化合物(520 mg)。MS-ESI: [M+H]<sup>+</sup> 287。

**(6-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲醇.** 在回流下將6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-甲酸甲酯(500 mg, 1.75 mmol, 1.00當量)、NaBH<sub>4</sub> (127 mg, 3.36 mmol, 2.00當量)存於甲醇(10 mL)中之混合物攪拌1 h且然後冷卻至室溫。在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)溶析以提供灰白色

固體狀標題化合物(230 mg)。MS-ESI:  $[M+H]^+$  259。

2-((6-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)異吡啶-1,3-二酮。在25°C下將[6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲醇(220 mg, 0.85 mmol, 1.00當量)、2,3-二氫-1H-異吡啶-1,3-二酮(138 mg, 0.94 mmol, 1.10當量)、DIAD (345 mg, 1.71 mmol, 2.00當量)、PPh<sub>3</sub> (447 mg, 1.70 mmol, 2.00當量)存於THF (10 mL)中之混合物攪拌2 h且然後藉由添加鹽水(20 mL)驟冷。用二氯甲烷(3×20 mL)萃取混合物。用水(20 mL)洗滌合併之萃取物，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠上之急驟層析純化殘餘物，用溶析乙酸乙酯/石油醚(1:1)以提供標題化合物(425 mg)白色固體狀。MS-ESI:  $[M+H]^+$  388。

(6-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲胺。在40°C下將2-([6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-1,3-二酮(425 mg, 1.10 mmol, 1.00當量)、胼水合物(80%) (687 mg, 13.72 mmol, 10.00當量)存於甲醇(10 mL)中之混合物攪拌3 h且然後在減壓下濃縮。用乙酸乙酯(2×20 mL)洗滌混合物且在減壓下濃縮以提供211 mg白色固體狀標題化合物。MS-ESI:  $[M+H]^+$  258。

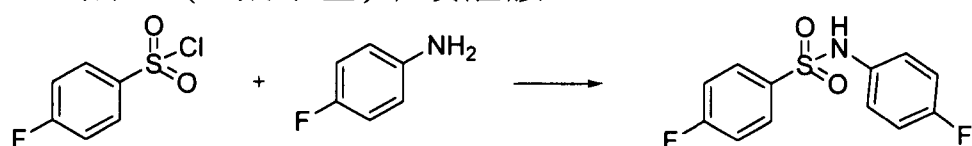
2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)環己-1-烯基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺。在25°C下在氮下將2-[N-(丙-2-基)(4-氟苯)磺醯胺基]乙酸(346 mg, 1.26 mmol, 1.20當量)、HATU (600 mg, 1.58 mmol, 1.50當量)、DIPEA (407 mg, 3.15 mmol, 3.00當量) [6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲胺(270 mg, 1.05 mmol, 1.00當量)存於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物攪拌過夜且然後藉由水(10 mL)驟冷。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取混合物且用鹽水洗滌有機層(2×200 mL)並經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC高pH純化粗產物(180 mg)以提供白色固體狀標題化合物(71.1 mg, 13%)。LCMS (5 cm\_ESI\_Formic\_MeCN):  $[MH^+]$  = 515於2.377

min.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.96 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.91-2.43 (m, 7H), 1.72-1.45 (m, 1H), 1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 實例86

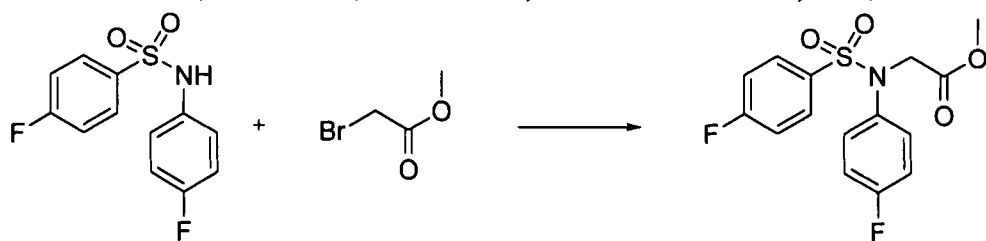
#### 2-(4-氟-N-(4-氟苯基)苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺

步驟1：4-氟-N-(4-氟苯基)苯磺醯胺



在 $0^\circ\text{C}$ 下將吡啶(6.11 g, 76.29 mmol)添加逐滴至4-氟苯-1-磺醯氯(5.0 g, 25.69 mmol)存於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中。然後將4-氟苯胺(5.67 g, 51.03 mmol)緩慢添加至反應溶液中。在室溫下將反應物攪拌過夜，用水(200 mL)稀釋，且用二氯甲烷( $3 \times 100$  mL)萃取。合併有機層且用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。在矽膠上用乙酸乙酯/石油醚(0-30%)藉由急驟層析純化殘餘物以提供淺黃色固體狀標題化合物(6.13 g)。MS-EI:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  269。

步驟2：2-(4-氟-N-(4-氟苯基)苯基磺醯胺基)乙酸甲酯

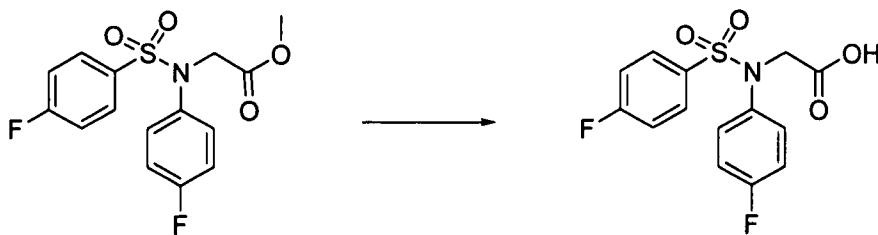


在 $0^\circ\text{C}$ 下將氫化鈉(360 mg, 15.00 mmol)存於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物逐滴添加至4-氟-N-(4-氟苯基)苯-1-磺醯胺(2 g, 7.43 mmol)存於DMF (3 mL)中之攪拌溶液中。將混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。然後將反應物冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 且逐滴添加2-溴乙酸甲酯

(1.7 g, 11.11 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜，用冰/水(200 mL)驟冷，且用二氯甲烷(2×200 mL)萃取。合併有機層且用鹽水(3×200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。在矽膠上用乙酸乙酯/石油醚(0-30%，經30 min)藉由急驟層析純化殘餘物以提供白色固體狀標題化合物(1.6 g)。

MS-ESI:  $[M+H]^+$  342。

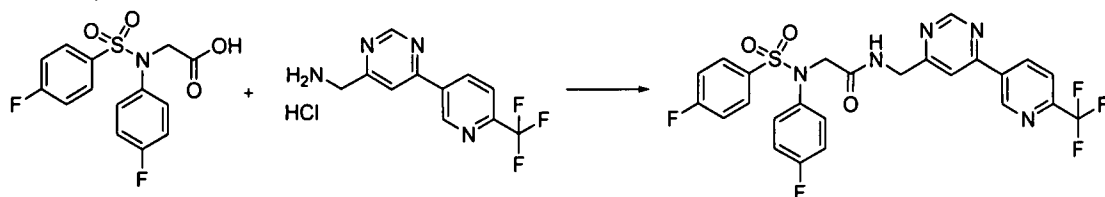
步驟3：2-(4-氟-N-(4-氟苯基)苯基磺醯胺基)乙酸



在室溫下將存於水(23.3 mL)中之LiOH (560 mg, 23.38 mmol)逐滴添加至2-[N-(4-氟苯基)(4-氟苯)磺醯胺基]乙酸甲酯(1.6 g, 4.69 mmol)存於四氫呋喃(20 mL)中之攪拌混合物中。將反應混合物攪拌過夜，然後在減壓下移除有機溶劑。用2 M HCl將水層之pH值調節至2-3。藉由過濾收集固體以提供白色固體裝狀標題化合物(650 mg)。

MS-ESI:  $[M-H]^-$  326。

步驟4：2-(4-氟-N-(4-氟苯基)苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺



在室溫下將2-[N-(4-氟苯基)(4-氟苯)磺醯胺基]乙酸(150 mg, 0.46 mmol)、HATU (261.5 mg, 0.69 mmol)、DIEA (236.7 mg, 1.83 mmol)及[6-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]嘧啶-4-基]甲胺鹽酸鹽(133 mg, 0.46 mmol)存於N,N-二甲基甲醯胺(4 mL, 64.61 mmol)中之混合物攪拌過夜。藉由急驟-製備型HPLC使用以下條件(IntelFlash-1)來純化粗產物(4

mL)：管柱，C18 矽膠；流動相，36% 至 86% 之 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)，經30 min；檢測器：UV 254 nm。此產生31.2 mg白色固體狀標題化合物。

LCMS [M+H]<sup>+</sup> 564。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.45 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 8.76-8.74 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (s, 2H)。

### 實例87

#### 實例性化合物之IC<sub>50</sub>測定

#### 劑量反應分析：ChanTest hTRPA1-CHO穩定轉染之細胞系

#### 細胞培養及分析試劑：

- Ham's F12 (GIBCO編號11765-047)
- 不含四環素之胎牛血清 (ClonTech 編號 631106，批號為 A301097018)
- 保米黴素(Blasticidin) (10 mg/ml儲備溶液) (GIBCO 編號A11139-02)
- 博萊黴素(Zeocin)(100 mg/ml儲備溶液) (GIBCO 編號R250-01)
- 去氧羥四環素(Doxycycline) (SIGMA編號D9891)
- 青黴素 (Penicillin)- 鏈黴素 (Streptomycin) 溶液 (100×) (GIBCO編號15140-122)
- GlutaMAX (100×) (GIBCO編號35050)
- 胰蛋白酶-EDTA (GIBCO編號25200-056)
- PBS (不含鈣及鎂) (GIBCO編號14190)
- HBSS (GIBCO編號14025)
- Hepes (GIBCO編號15630)

- BSA (不含脂肪酸，低內毒素) (SIGMA編號A8806-5G)
- DMSO (SIGMA編號D2650)
- AP-18 (SIGMA編號A7232)
- 肉桂醛 (SIGMA編號W228613)
- ATP (SIGMA編號A-6419)
- 二苯基硼酸2-胺基乙基酯 (SIGMA編號D9754)
- 薄荷醇 (Sigma編號M2772)
- FLIPR鈣3分析套組 (Molecular Devices編號R8108)
- 丙磺舒(Probenecid) (INVITROGEN編號36400)
- 板 (BD編號35-3962)

#### **CHO-K1 Tet-On\_HOMSA\_TRPA1\_純系\_20**

中國倉鼠卵巢細胞(Chinese Hamster Ovary cell)，誘導型表現  
純系編號20，以第26代接收

已顯示，此細胞系中之通道表現可穩定至少80代。

使用MycoAlert套組來驗證不含微漿菌(Mycoplasma)。

細胞系擴增且存庫

#### **生長條件：**

用於**CHO-K1 Tet-On\_HOMSA\_TRPA1\_純系\_20**之生長培養基

- Ham's F-12，含有10%不含四環素之FBS
- 1×青黴素-鏈黴素
- 1×glutamax
- 0.01 mg/ml保米黴素
- 0.40 mg/ml博萊黴素
- 細胞系倍增速率係約15小時。培養板不超過80%鋪滿。
- 為誘導表現，將四環素以1 ug/ml之最終濃度添加至不含保米黴素/博萊黴素之培養基中。在誘導後24小時時運行實驗。

平鋪條件CHOK1/TRPA1細胞：

- 用0.025%胰蛋白酶/EDTA收穫細胞。
- 在無選擇抗生素下將細胞再懸浮於生長培養基中。
- 量測細胞密度且於含有1 ug/ml去氧羧四環素之培養基中稀釋至 $2.4 \times 10^5$ 個細胞/ml。以25 ul/孔平鋪至384孔黑色/透明的經組織培養物處理之板中。
- 在37°C下培育過夜。

鈣通量分析：

分析時間：

試劑：

- 置換緩衝液：漢克氏平衡鹽溶液 (Hank's Balanced Salt Solution)、20 mM HEPES 以及0.005% BSA及2×丙磺舒

- 染料加載緩衝液：Cal-3 NW鈣染料係藉由溶解1瓶含有20 mM HEPES之500 ml漢克氏平衡鹽溶液之內容物來製備。

- 用於CHOK1/TRPA1細胞之對照化合物：

AP-18，10 mM儲備溶液，在化合物緩衝液 (HBSS/20 mM HEPES/0.005% BSA)中製備3.5×化合物稀釋液-最終濃度為10 uM。

- 肉桂醛(添加激動劑)之製備：FW = 132.16

- 比重 = 1.046 gm/cc

-  $1.32 \text{ gm} / 1.046 \text{ gm/cc} = 1.26 \text{ ml}$ 儲備溶液

- 添加1.74 ml DMSO = 3.3 M儲備溶液

- 工作溶液4.5× (最終為存於化合物緩衝液 HBSS/20mM HEPES/0.005% BSA中之100 uM)

- 化合物稀釋液係自5 mM或10 mM儲備溶液(100% DMSO)製備：

- 在滴定時調節體積及濃度以反映期望最終分析濃度。
- 以11級(step out) 20 μM之三倍稀釋液或11級30 μM之兩倍稀

釋液測試化合物。

- 將3  $\mu$ l經稀釋化合物以一式兩份轉移至並排的Weidmann 384孔板中。

- 用100  $\mu$ l HBSS/20mM HEPES/0.005% BSA緩衝液(化合物緩衝液)再懸浮化合物板。

管柱1A-H：緩衝液/DMSO (bk)

管柱2A-H：AP-18 (用於CHOK1 TRPA1細胞之對照拮抗劑)

管柱1I-P：ATP (用於CHOK1 teton細胞之對照)

管柱2 I-P：2APB (用於CHOK1/TRPM8細胞之對照拮抗劑)。

自細胞板(20  $\mu$ l)移除生長培養基且添加20  $\mu$ l置換緩衝液，然後添加25  $\mu$ l經稀釋染料。使用板洗滌器BioTek 407實施所有三個步驟。然後在室溫下將板培育30'。

培育後，將細胞及化合物板帶入FLIPR且藉由FLIPR將20  $\mu$ l經稀釋化合物/拮抗劑/bk轉移至細胞板。然後在室溫下將板培育30'。培育30'後，將板返回至FLIPR且將20  $\mu$ l 4.5 $\times$ 肉桂醛添加至細胞板中。在添加化合物以及添加激動劑期間，每1.5秒同時讀取細胞板之所有384孔之螢光。讀取5次以建立穩定基線，然後將20  $\mu$ l樣品快速(30  $\mu$ l/秒)且同時添加至細胞板之每孔中。連續監測添加樣品/激動劑之前、期間及之後之螢光，總耗時100秒(添加化合物)及120秒(添加激動劑)。在添加激動劑後測定每孔之反應(峰螢光之增加)。使用配體刺激之前每孔之初始螢光讀數作為該孔數據之零基線值。反應表現為抑制劑對照之抑制%，如下表1中所顯示：

表1

實例	IC50 (FLIPR) $\mu\text{M}$	實例	IC50 (FLIPR) $\mu\text{M}$
1	0.081	39	0.051
2	0.035	40	0.067
3	1.08	41	0.29
4	1.12	42	0.084
5	1.62	43	0.38
6	1.11	44	0.087
7	0.8	45	0.048
8	0.15	46	0.13
9	1.5	47	0.041
10	4.8	48	0.034
11	0.13	49	0.07
12	0.048	50	0.079
13	0.26	51	0.13
14	0.037	52	0.098
15	0.028	53	0.048
16	0.024	54	1.76
17	4.83	55	0.13
18	4.81	56	0.55
19	0.098	57	0.18
20	0.16	58	0.23
21	0.097	59	0.099
22	0.19	60	0.2
23	0.029	61	0.14
24	1.03	62	0.26
25	0.042	63	0.038
26	0.34	64	0.083
27	0.052	65	3.86
28	0.033	66	0.17

29	0.47		67	0.38
30	0.22		68	0.047
31	0.38		69	0.019
32	0.19		70	0.048
33	2.21		71	0.079
34	3.66		72	0.233
35	0.054		73	0.682
36	0.012		74	0.298
37	0.014		75	0.025
38	0.064		76	0.020

### 實例88

#### 實例性化合物之IC<sub>50</sub>測定

使用Hamamatsu FDSS螢光板讀數器測定化合物對人類TRPA1通道之IC<sub>50</sub> (有效濃度)。將表現人類TRPA1之CHO細胞平鋪至384孔板中，在37°C下培育過夜，且在37°C下用BD鈣指示劑染料加載1 hr，然後在室溫下加載15分鐘。分析緩衝液係含有20 mM HEPES (pH再調節至7.4)及0.02% BSA之漢克氏平衡鹽溶液(HBSS)。

染料加載及板冷卻後，在監測螢光的同時使用FDSS將化合物添加至細胞中以測定測試化合物中之任一者是否具有TRPA1激動劑活性。然後在室溫下將板與化合物一起培育20分鐘，然後添加激動劑。此培育後，將100 mM肉桂醛添加至板之所有孔中且量測此肉桂醛誘導之鈣流入之阻斷。

用標準希爾函數(Hill function)擬合IC<sub>50</sub>，保持希爾係數(n)固定為1.5。固定希爾係數通常將減少IC<sub>50</sub>測定之差異。用眼檢驗IC<sub>50</sub>以確保在驗證結果之前正確設定MIN及MAX點。代表性式(I)化合物之數據提供於下表2中。

表2

實例	hTRPA1 AUC IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
77	0.883
78	1.0
79-(R)	0.055
79-(S)	0.038
80	0.251

實例	hTRPA1 AUC IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
81	3.0
82	2.4
83	0.058
84	0.029
85	0.013

實例	hTRPA1 AUC IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
86	0.009

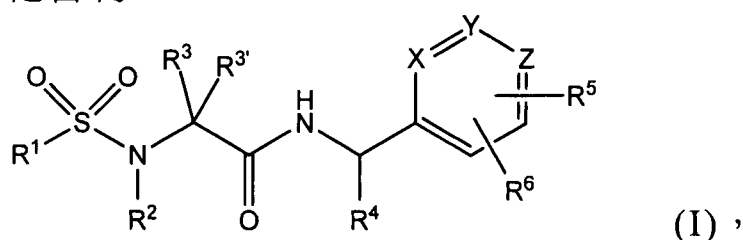
應理解，本發明並不限於上文所闡述之本發明之具體實施例，可作出該等具體實施例之變化形式且仍在隨附申請專利範圍之範疇內。本文所引用或依賴本文之所有文件皆以引用方式明確併入本文中。

**【符號說明】**

無

## 申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



其中：

X、Y、Z彼此獨立地係C、CH或N；

R<sup>1</sup>係未經取代之苯基、獨立地經鹵素或-CN單-或二取代之苯基、未經取代之5員或6員雜芳基環或經低碳烷基、鹵素或鹵烷基取代之5員或6員雜芳基環；

R<sup>2</sup>係選自由以下組成之群：氫、氘、低碳烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧基、氧雜環丁基、苯基及5員或6員雜芳基環，其中該低碳烷基、鹵烷基、環烷基、烷氧基或氧雜環丁基視情況經氘取代且其中該苯基及該5員或6員雜芳基環係各自獨立地視情況經低碳烷基、鹵烷基、氘或鹵素取代；

R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>係各自獨立地選自由以下組成之群：氫；氘；鹵烷基；環烷基及低碳烷基，其中該鹵烷基、環烷基及低碳烷基視情況經氘、F、Cl、Br、羥基或烷氧基取代；或R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>連同其所附接之碳一起形成視情況經氘、F、Cl、Br、羥基或烷氧基取代之3員、4員、5員或6員環烷基；

R<sup>4</sup>係氫或低碳烷基；

R<sup>5</sup>係三氟甲基-苯基、三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒吡基、三氟甲基-嘧啶基、氮雜環丁基、吡咯啶基、環烷基、六氫吡啶基、吡咯啶基-嘧啶基、雜環、雜環-嘧啶基、雜環-吡啶基、雜環-嗒吡基、雜環-吡吡基、環烷基-嘧啶基、環烷基-吡啶基、環

烷基-嗒吡基、環烷基-吡吡基或三氟甲基-吡吡基，其中任何氮雜環丁基、吡咯啉基、環烷基、雜環及六氫吡啶基視情況經低碳烷基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基或三氟甲硫基取代；且

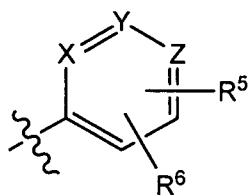
$R^6$ 係氫、鹵素或烷氧基，

或其醫藥上可接受之鹽。

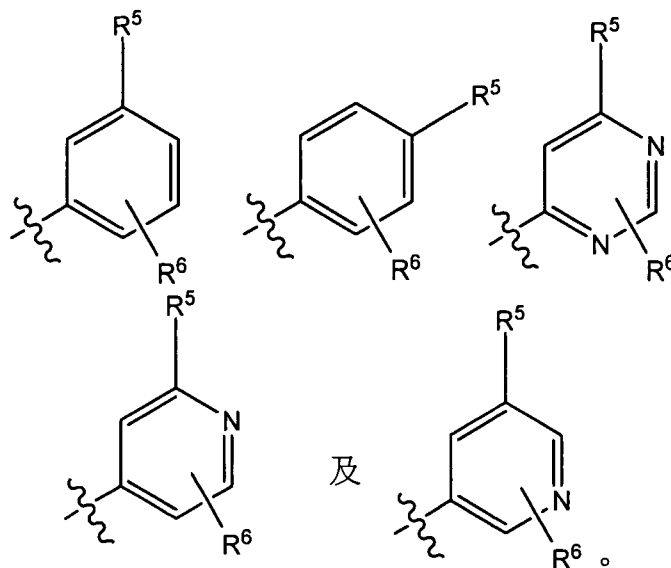
2. 如請求項1之化合物，其中X、Y及Z彼此獨立地係C或CH。
3. 如請求項1之化合物，其中X、Y或Z中之一者係N且其他彼此獨立地係C或CH。
4. 如請求項1之化合物，其中X、Y或Z中之兩者係N且另一者為C或CH。
5. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^1$ 係未經取代之苯基、吡吡基、吡啶基或苯硫基。
6. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^1$ 係視情況經氟基、F或Cl取代之苯基、視情況經F或Cl取代之吡吡基、視情況經F或Cl取代之吡啶基、視情況經F或Cl取代之吡啉或視情況經F或Cl取代之噻吩基。
7. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^1$ 係經F或Cl取代之苯基、經F或Cl取代之吡吡基、經F或Cl取代之吡啶基或經F或Cl取代之苯硫基。
8. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係氫。
9. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、乙基、羥基-乙基、丙基、羥基-丙基、環丙基、異丙基、甲氧基-乙基、第三丁基、氧雜環丁-3-基甲基或氧雜環丁基。
10. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^2$ 係甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、乙基、羥基-乙基、2-羥基丙基、環丙基、異丙基、2-甲氧基乙基、第三丁基、甲氧基甲基、氧雜環丁-3-基甲基、4-氟苯基或3-

氧雜環丁基。

11. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 皆為氫。
12. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^3$ 或 $R^{3'}$ 中之一者係氫且另一者為甲基、第三丁基、環丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。
13. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^3$ 或 $R^{3'}$ 中之一者係氫、氘或甲基，且另一者係氫、甲基、異丙基、環丙基、羥基甲基、甲氧基甲基或氘；或 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 連同其所附接之碳一起形成3員環烷基。
14. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^4$ 係氫。
15. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^4$ 係甲基。
16. 如請求項1之化合物，其中：

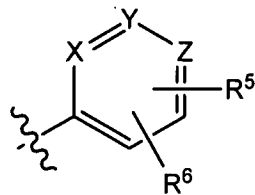


係選自：

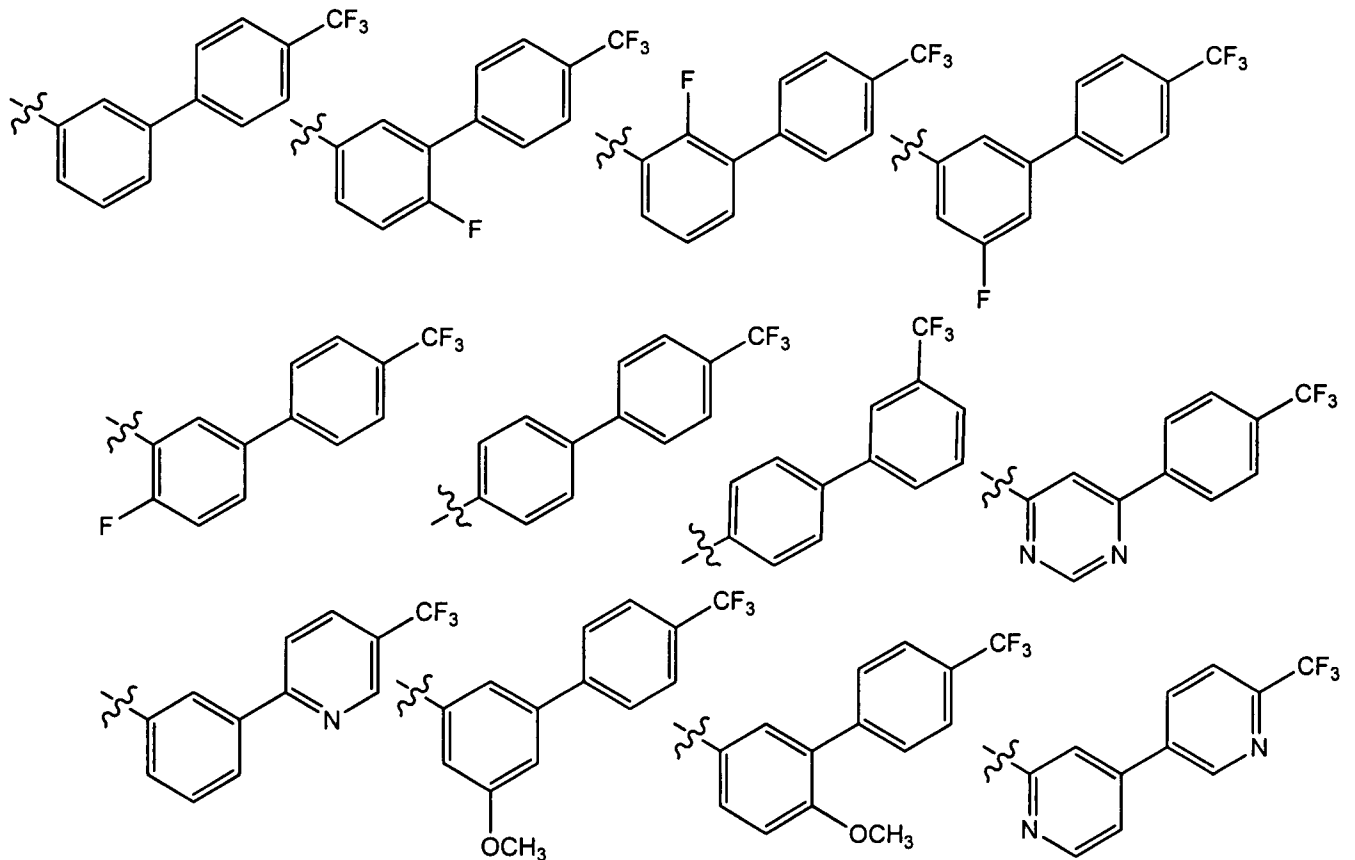


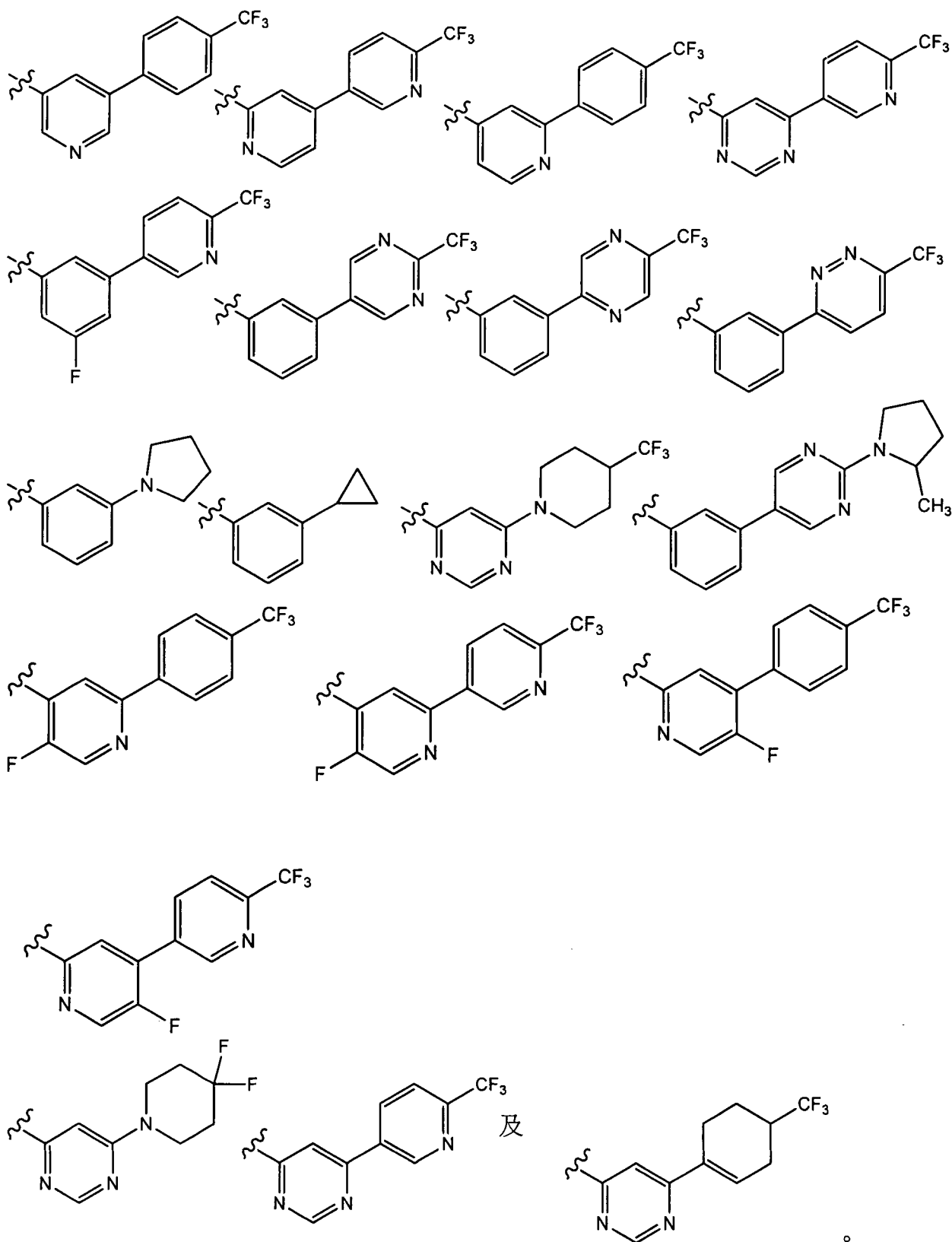
17. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係三氟甲基-苯基。
18. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係4-三氟甲基-吡啶基、三氟甲基-嗒吡基、三氟甲基-嘓啶基或三氟甲基-吡吡基。

19. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^5$ 係三氟甲基苯基、5-三氟甲基吡啶-2-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基嘓啉-3-基、2-三氟甲基嘓啶-5-基、5-三氟甲基吡啉-2-基、吡咯啶基、環丙基、4,4-二氟六氫吡啶基、4-三氟甲基六氫吡啶基、2-(2-甲基吡咯啶基)嘓啶-5-基或4-三氟甲基環己-1-烯。
20. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^6$ 係氫。
21. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^6$ 係F或甲氧基。
22. 如請求項1至4中任一項之化合物，其中 $R^6$ 係鹵素或烷氧基。
23. 如請求項1之化合物，其中：



係選自：





24. 如請求項1之化合物，其中該化合物係：

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基

甲基)-丙醯胺；

2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丁醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-2-甲基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(2-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基

甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-丙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[環丙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-環丙基-2-(4-氟-苯磺醯基胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(5-氯-噁吩-2-磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[甲基-(噁吩-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-

4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2-羥基-乙基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[第三丁基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(3'-三氟甲基-聯苯-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4-氟-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

(R)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-丙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-

苄基]-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-

苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[乙基-(4-氟-苯磺醯基)-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-羥基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

(S)-2-[(4-氟-苯磺醯基)-甲基-胺基]-3-甲氧基-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-丙醯胺；

2-(苯磺醯基-異丙基-胺基)-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基甲基-胺基]-N-(4'-三氟-3-基

甲基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6-三氟甲基-[3,4']聯吡啶-2'-基甲基)-乙醯胺；

2-[異丙基-(吡啶-3-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-(6'-三氟甲基-[2,3']聯吡啶-4-基甲基)-乙醯胺；

2-[(3-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-氧雜環丁-3-基-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-N-(4'-三氟甲基-聯苯-3-基甲基)-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-氟-5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氟-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(2-氟基-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒吡-3-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[異丙基-(吡啶-2-磺醯基)-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧

啖-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(3,4-二氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[4-氟-3-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(6-氯-吡啶-3-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[3-(6-三氟甲基-嗒啶-3-基)-苄基]-乙醯胺；

2-[(4-氟-苯磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[2-(2-三氟甲基-嘧啶-5-基)-吡啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-[(5-氯-噻吩-2-磺醯基)-異丙基-胺基]-N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基甲基]-乙醯胺；

2-(4-氟-N-(4-氟苯基)苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺。

25. 如請求項1之化合物，其中該化合物係：

2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(吡咯啶-1-基)苄基)乙醯胺；

*N*-(3-環丙基苄基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺；

*R*)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啶-1-

基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺；

(S)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-(3-(2-(2-甲基吡咯啶-1-基)嘧啶-5-基)苄基)乙醯胺；

2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(4-(三氟甲基)六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺；

N-((6-(4,4-二氟六氫吡啶-1-基)嘧啶-4-基)甲基)-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙醯胺；

2-(N-異丙基-1-甲基-1H-吡啶-3-磺醯胺基)-N-((4'-(三氟甲基)聯苯-3-基)甲基)乙醯胺；

2,2-二氫代-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)乙醯胺；

1-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)-N-((6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基)環丙烷甲醯胺；

(6-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)甲基-2-(4-氟-N-異丙基苯基磺醯胺基)乙酸酯；或

2-[N-(丙-2-基)(4-氟苯)磺醯胺基]-N-([6-[4-(三氟甲基)環己-1-烯-1-基]嘧啶-4-基]甲基)乙醯胺；

或其鹽。

26. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至25中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。
27. 如請求項1至4中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於醫學療法中。
28. 如請求項1至4中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防呼吸病症。
29. 一種如請求項1至25中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之

鹽之用途，其用於製備用來治療或預防呼吸病症之藥劑。

30. 如請求項1至4中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於調節TRPA1活性。
31. 如請求項1至4中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病況。
32. 如請求項31之化合物，其中該疾病或病況係疼痛、癬、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一體溫調節病徵、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病徵、慢性阻塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病徵。
33. 如請求項32之化合物，其中該疾病或病況係疼痛、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病徵。
34. 一種如請求項1至25中任一項之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製備用來治療或預防由TRPA1活性介導之疾病或病況之藥劑。
35. 如請求項34之用途，其中該疾病或病況係疼痛、癬、發炎性病徵、內耳病徵、發熱或另一體溫調節病徵、氣管支氣管或膈膜功能障礙、胃腸道或尿路病徵、慢性阻塞性肺病、失禁或與流至CNS之血液減少或CNS低氧相關之病徵。
36. 如請求項34之用途，其中該疾病或病況係疼痛、關節炎、癬、咳嗽、氣喘、發炎性腸病或內耳病徵。
37. 一種如請求項1至25中任一項之式(I)化合物或其鹽之用途，其用於製備用來調節TRPA1活性之藥劑。