



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I663156 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：107116173

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*C07D239/70 (2006.01)**A61K31/517 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/02/06

歐洲專利局

13154256.5

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：格納姆 克里斯汀 GNAMM, CHRISTIAN (DE)；歐斯特 索斯坦 OOST,
THORSTEN (DE)；彼德斯 史緹芬 PETERS, STEFAN (DE)；賀區 豪格
HOESCH, HOLGER (DE)；瑞斯 伍伊 喬格 RIES, UWE JOERG (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 101479270A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 185 頁

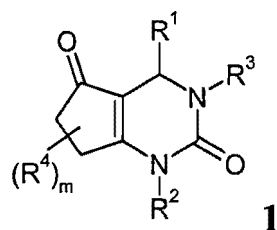
(54)名稱

經取代的雙環二氫嘧啶酮及其作為嗜中性白血球彈性酶活性之抑制劑的用途

SUBSTITUTED BICYCLIC DIHYDROPYRIMIDINONES AND THEIR USE AS INHIBITORS OF
NEUTROPHIL ELASTASE ACTIVITY

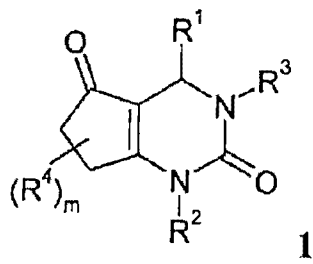
(57)摘要

本發明係關於式 1 之經取代雙環二氫嘧啶酮



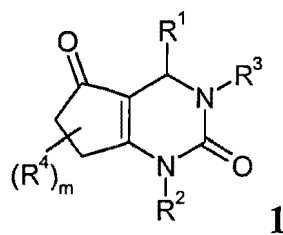
及其作為嗜中性白血球彈性酶活性之抑制劑的用途，含有其之醫藥組合物，及使用其作為藥劑以治療及/或預防肺、胃腸及泌尿生殖疾病、皮膚及眼之發炎疾病以及其他自體免疫及過敏病症、同種異體移植排斥及致癌疾病的方法。

This invention relates to substituted bicyclic dihydropyrimidinones of formula 1



and their use as inhibitors of neutrophil elastase activity, pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same as agents for treatment and/or prevention of pulmonary, gastrointestinal and genitourinary diseases, inflammatory diseases of the skin and the eye and other autoimmune and allergic disorders, allograft rejection, and oncological diseases.

特徵化學式：



發明專利說明書

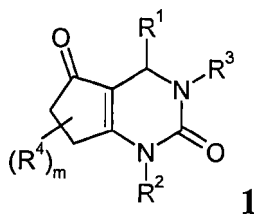
(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代的雙環二氫嘧啶酮及其作為嗜中性白血球彈性酶活性之抑制劑的用途

SUBSTITUTED BICYCLIC DIHYDROPYRIMIDINONES AND
THEIR USE AS INHIBITORS OF NEUTROPHIL ELASTASE
ACTIVITY

本發明係關於式1之經取代雙環二氫嘧啶酮



及其作為嗜中性白血球彈性酶活性之抑制劑的用途，含有其之醫藥組合物，及使用其作為藥劑治療及/或預防肺、胃腸及泌尿生殖疾病、皮膚及眼之發炎疾病以及其他自體免疫及過敏性病症、同種異體移植排斥及致癌疾病的方法。

【先前技術】

- 以下參考文獻描述具有單環二氫嘧啶酮核心的嗜中性白血球彈性酶抑制劑：GB2392910、WO04024700、WO05082864、WO05082863、DE102006031314、US100010024、WO10115548、WO09080199、DE102007061766、WO06136857、WO06082412、WO12002502。

- 以下參考文獻描述具有雙環四氫吡咯并嘧啶二酮核心的嗜中性白血球彈性酶抑制劑：WO07129060、WO08135537、US090093477、WO09013444、WO09060206、WO09060203、WO09060158、

US110034433。

• 以下參考文獻描述具有除上文中所提及之核心結構以外之核心結構的嗜中性白血球彈性酶抑制劑：WO04020412、WO04020410、WO03053930、WO10078953、WO09135599、DE102009004197、WO11110858、WO11110859、WO09060158、WO09037413、WO04024701、US130065913、WO13018804、WO12002502。

• 關於嗜中性白血球彈性酶之各種抑制劑之評述，參見：P. Sjö (*Future Med. Chem.* **2012**, 4, 651-660)。

【發明內容】

嗜中性白血球彈性酶(NE)為29 kDa絲胺酸蛋白酶。其表現於骨髓前驅細胞中，高濃度儲存於周圍血液粒細胞顆粒中且在細胞活化時釋放。細胞外基質之以下主要成分屬於NE受質：彈性蛋白、纖維結合蛋白、層黏連蛋白、膠原蛋白及蛋白聚糖。嗜中性白血球彈性酶活性引起ECM降解、單核細胞及血管平滑肌細胞遷移及趨化性增強且直接影響凝結及纖維蛋白溶解路徑之組分(PAI-1及TFPI)。嗜中性白血球彈性酶活性增強與若干器官之慢性發炎及纖維化疾病有關。因此，嗜中性白血球彈性酶抑制劑具有治療不同疾病的重要作用，如COPD、特發性肺纖維化及其他纖維化疾病、癌症、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群、支氣管擴張症、囊腫性纖維化、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症及其他疾病。

本發明化合物(包括生理學上可接受之鹽)可有效用作嗜中性白血球彈性酶抑制劑且在酶抑制分析法中呈現良好的抑制效能，如依據半最大抑制濃度(IC₅₀)所確定。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)亦可有效用作嗜中性白血球絲胺酸蛋白酶(protease)蛋白酶(proteinase) 3抑制劑且在酶抑制分析法中呈現良好的抑制效能，如依據半最大抑制濃度(IC₅₀)所

確定。針對第二嗜中性白血球絲胺酸蛋白酶之此抑制活性對於藥理學功效而言可為有益的。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在血漿或全血分析法中呈現良好的抑制效能，如依據半最大有效濃度(EC_{50})所確定，例如如T. Stevens等人(*J. Pharm. Exp. Ther.* **2011**, 339, 313-320)中所述。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在人類嗜中性白血球彈性酶誘導小鼠、大鼠或倉鼠肺損傷模型中呈現良好的活體內效能，如依據例如半最大有效劑量(ED_{50})所確定，例如如Tremblay等人(*Chest* **2002**, 121, 582-588)或T. Stevens等人(*J. Pharm. Exp. Ther.* **2011**, 339, 313-320)所述。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在LPS/FMLP誘導倉鼠肺損傷模型中呈現良好的活體內效能，如依據例如半最大有效劑量(ED_{50})所確定，例如如Mitsubishi等人(*Br. J. Pharmacol.* **1999**, 126, 1147-1152)所述。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在針對代謝穩定性之活體外微粒體分析法中呈現良好的代謝穩定性，如E. Kerns及L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, **2008**)第29章及其中參考文獻所述。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在針對代謝穩定性之活體外肝細胞分析法中呈現良好的代謝穩定性，如E. Kerns及L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, **2008**)第29章及其中參考文獻所述。

由於肝內之代謝轉化減少，因此預期活體外測試系統中之代謝

穩定性改良可轉變成活體內清除率(CL)降低。根據藥物動力學方程式 $CL/F_{\text{oral}} = \text{劑量}/AUC$ (F_{oral} ：口服生物可用性，AUC：曲線下面積)，預期活體內清除率降低可使依劑量校正之藥物全身性暴露量(AUC)較高。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在針對滲透性之活體外Caco-2細胞層方法中呈現良好的滲透性，如E. Kerns及L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, 2008)第26章及其中參考文獻所述。對於口服藥物而言，預期滲透性改良可轉變成腸道中吸收較高分率之藥物，從而使得依劑量校正之全身性暴露量(AUC)較高。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在活體外Caco-2或MDCK細胞層方法中呈現良好(亦即低)的流出比率(流出方向上之滲透率除以流入方向上之滲透率)，如E. Kerns及L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, 2008)第26章及第27章以及其中參考文獻所述。對於口服藥物而言，預期流出比率之改良(亦即降低)可轉變成腸道中吸收較高分率之藥物，從而使得依劑量校正之全身性暴露量(AUC)較高。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在動力學或熱力學溶解度方法中呈現良好的水溶性，如E. Kerns及L. Di (*Drug-like properties: concepts, 15 structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, 2008)第25章及其中參考文獻所述。對於口服藥物而言，預期水溶性改良可轉變成腸道中吸收較高分率之藥物，使得依劑量校正之全身性暴露量(AUC)較高。

相對較高之依劑量校正之全身性暴露量(AUC)可在若干方面為有

利的：(1)若需要某一全身性暴露量(AUC)以達成功效，則藥物可以較低量給藥。較低劑量具有以下優點：患者之藥物負荷較低(親本藥物及其代謝物)，從而潛在降低副作用，及藥物產品之生產成本較低。(2)當施用相同劑量時，相對較高之依劑量校正之全身性暴露量(AUC)可引起藥物之功效增強或作用持續時間延長。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)呈現良好的代謝穩定性、良好的滲透性、良好的流出比率及良好的水溶性。因此，預期本發明之一些化合物在經口給藥之後可呈現良好的藥物動力學(PK)特性，特定而言，良好的全身性暴露量(曲線下面積，AUC)，從而產生良好的活體內功效。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)呈現良好的藥物動力學(PK)特性。PK特性可於臨床前動物物種中測定，例如小鼠、大鼠、倉鼠、犬、豚鼠、小型豬、食蟹獼猴、恆河猴。化合物之PK特性可藉由例如以下參數描述：平均滯留時間(MRT)、排除半衰期($t_{1/2}$)、分佈體積(V_D)、曲線下面積(AUC)、清除率(CL)及口服後生物可用性(F_{oral})。

本發明化合物及其代謝物不含引起誘變性及致癌性結構警報的胍亞結構，如Benigni等人(*Chem. Rev.* **2011**, *11*, 2507-2536)所述。因此，本發明化合物可具有降低之潛在基因毒性的優點。

本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在針對CYP同功酶抑制之相應活體外分析法中呈現良好的細胞色素P450 (CYP)同功酶抑制作用，如 E. Kerns 及 L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, **2008**)第32章及其中參考文獻中所述。預期對CYP同功酶之抑制作用降低可轉變成不良的藥物-藥物相互作用之風險降低，不良的藥物-藥物相互作用為一種藥物對共同投與之藥物之正常

代謝或藥物動力學性質的干擾。

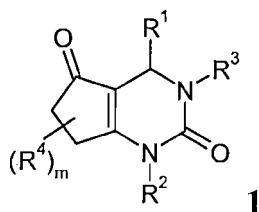
本發明之一些化合物(包括生理學上可接受之鹽)在膜片鉗分析法中呈現良好(亦即低)的hERG通道抑制作用，如E. Kerns及L. Di (*Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization*, Elsevier, 第1版, 2008)第34章及其中所引用之參考文獻所述。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

一種式1化合物



其中

R^1 為苯基或五員或六員雜芳基，其中一個、兩個或三個元素經獨立選自由N、O及S組成之群的元素置換；較佳為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 O_2N- 、 $NC-$ 、 H_2N- 、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.1}O-$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}S-$ 、 $R^{1.3}(O)S-$ 及 $R^{1.3}(O)_2S-$ ；

$R^{1.1}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{1.2}$ 為 $HO-C_{1-6}$ 烷基-或 $R^{1.1}-O-C_{1-6}$ 烷基-；

$R^{1.3}$ 獨立選自由H、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 及 $R^{1.2}$ 組成之群；較佳為 $R^{1.1}$ ；

R^2 為苯基或五員或六員雜芳基，其中一個或兩個元素經獨立選自由N、O及S組成之群的元素置換；較佳為苯基及吡啶基；各環視情況經獨立選自由以下組成之群的取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 鹵

烷基-及C₁₋₄烷基-O-；

R^{3.1}為獨立選自由以下組成之群之殘基

- R^{3.1}-；
- R^{3.2}(O)C-；
- R^{3.2}O(O)C-；
- R^{3.2}O(O)C-A-；較佳為R^{3.2}O(O)C-CH₂-；
- R^{3.2}S-；R^{3.2}(O)S-；R^{3.2}(O)₂S-；較佳為R^{3.2}(O)₂S-；
- (R^{3.2})₂N(O)C及
- (R^{3.2})₂N(O)C-A-；較佳為(R^{3.2})₂N(O)C-CH₂-；

R^{3.1}獨立選自由以下組成之群：H、R^{3.3}、R^{3.4}、C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-及C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基-，各視情況經一個或兩個獨立選自R^{3.1.1}-之取代基取代；

R^{3.1.1}係選自由HO-、鹵素、NC-、R^{3.3}O-、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}組成之群，或

R^{3.1.1}表示環，其獨立選自苯基及含有一個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的四員雜環，或

R^{3.1.1}表示含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；

各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、O=、鹵素、NC-、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}，或兩個取代基共同為R^{3.8}；

R^{3.2}獨立選自R^{3.1}、苯基或含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自HO-、O=、NC-、鹵素、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}的取代基取代或兩個取代基共同為R^{3.8}；

或兩個R^{3.2}共同為三員、四員、五員或六員單環或六員、七員、

八員、九員、或十員雙環雜環或雜芳基環，其視情況除氮以外亦含有一個或兩個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素；其視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、F、O=、NC-、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}、R^{3.7}、苯基及含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；或兩個取代基共同為R^{3.8}；

R^{3.3}獨立選自由以下組成之群：C₁₋₆烷基-、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₆鹵烷基-及C₃₋₆鹵環烷基；

R^{3.4}為HO-C₁₋₆烷基-或R^{3.3}-O-C₁₋₆烷基-；

R^{3.5}獨立選自由以下組成之群：H₂N-、R^{3.3}-HN-、(R^{3.3})₂N-、R^{3.3}-(O)C-HN-及R^{3.3}-(O)C-(R^{3.3})N-；

R^{3.6}獨立選自由以下組成之群：R^{3.3}-(O)S-、R^{3.3}-(O)₂S-、R^{3.3}(HN)S-、R^{3.3}(HN)(O)S-、R^{3.3}(R^{3.3}N)S-、R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-、R^{3.3}(R^{3.4}N)S-、R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-、R^{3.3}(NC-N)S-及R^{3.3}(NC-N)(O)S-；

R^{3.7}獨立選自由以下組成之群：HO(O)C-、H₂N(O)C-、R^{3.3}-O-(O)C-、R^{3.3}-NH-(O)C-及(R^{3.3})₂N-(O)C-；

R^{3.8}獨立選自由C₁₋₆伸烷基及C₁₋₆鹵伸烷基組成之群，其中一個或兩個CH₂基團視情況經以下置換：-HN-、-(R^{3.3})N-、-(R^{3.4})N-、-(R^{3.3}(O)C-)N-、-(R^{3.4}(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-；

A為-CH₂-、-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-；較佳為-CH₂-；視情況經一個或兩個獨立選自由鹵素、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.4}組成之群之取代基取代或兩個取代基共同為R^{3.8}；

R⁴獨立選自由以下組成之群：鹵素、C₁₋₆烷基-、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₆鹵烷基-及C₃₋₆鹵環烷基；或兩個R⁴共同為C₁₋₆伸烷基或C₁₋₆鹵伸烷基；

m為0、1或2；較佳為0；

或其鹽。

所用術語及定義

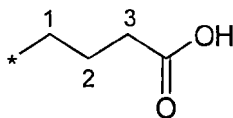
本文未特別定義之術語應具有由熟習此項技術者根據揭示內容及上下文而賦予其的含義。然而，除非有相反說明，否則如說明書中所用，下列術語具有所指示之含義且遵循以下約定。

在下文定義之基團(group)、自由基(radical)或部分中，通常在基團之前指出碳原子數目，例如C₁₋₆烷基意謂具有1至6個碳原子之烷基。

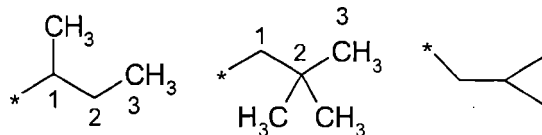
一般而言，在單基團(如HO、H₂N、S(O)、S(O)₂、NC(氰基)、HOOC、F₃C或其類似基團)中，熟習此項技術者可看見自基團本身之自由價至分子的基團連接點。對於包含兩個或兩個以上亞基之組合基團而言，最後提及的亞基為基團連接點，例如取代基「芳基-C₁₋₃烷基-」意謂芳基結合至C₁₋₃烷基-，後者結合至核心或結合至取代基所連接之基團。

在以化學名稱及化學式形式描述本發明化合物的情況下，若存在任何不一致，則應以化學式為準。星號在子式中可用於指示連接至如所定義之核心分子之鍵。

舉例而言，術語「3-羧基丙基」表示以下取代基：



其中羧基連接至丙基之第三個碳原子。術語「1-甲基丙基-」、「2,2-二甲基丙基-」或「環丙基甲基-」表示下列基團：



星號在子式中可用於指示連接至所定義之核心分子之鍵。

下列許多術語可在化學式或基團之定義中重複使用且在各種情

況下彼此獨立地具有一種上文指定之含義。

如本文所用之術語「取代」意謂指定原子上之任一或多個氫經選自所示群組之選項置換，其限制條件為不超過指定原子之正常原子價，且該取代產生穩定化合物。

應瞭解本文所用之表述「預防(prevention)」、「預防(prophylaxis)」、「預防性治療(prophylactic treatment)」或「預防性治療(preventive treatment)」同義且意義為降低發生上述病狀之風險，尤其是該等病狀風險提高或具有相應病史之患者，例如發生諸如糖尿病或肥胖症之代謝障礙或本文提及之另一病症的風險提高之患者。因此，如本文所用，表述「預防疾病」意謂在疾病臨床發作之前對具有發生該疾病風險之個體進行管理及護理。預防之目的為對抗疾病、病狀或病症發展，且包括投與活性化合物以預防或延緩症狀或併發症發作及預防或延緩相關疾病、病狀或病症發展。該預防性治療之成功係以統計方式、依據具有此病狀風險之患者群體內該病狀之發生率與無預防性治療之等量患者群體相比降低來反映。

表述「治療(treatment)」或「療法(therapy)」意謂已發生一或多種呈顯性、急性或慢性形式之該等病狀之患者之治療性治療，包括症狀治療以緩解特定適應症之症狀或病因治療以逆轉或部分逆轉病狀或儘可能地延緩適應症進展，此視病狀及其嚴重程度而定。因此，如本文所用，表述「疾病治療」意謂對已發生疾病，病狀或病症之患者之管理及護理。治療之目的為對抗該疾病、病狀或病症。治療包括投與活性化合物以消除或控制疾病、病狀或病症以及減輕與該疾病、病狀或病症相關之症狀或併發症。

除非特定說明，否則在整篇本說明書及隨附申請專利範圍中，指定化學式或名稱應涵蓋互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體(例如對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等)及其外消旋物，以

及不同比例之各別對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物，或該等異構體及對映異構體存在之任何上述形式之混合物，以及其鹽(包括其醫藥學上可接受之鹽)及其溶劑合物(諸如水合物)，包括游離化合物之溶劑合物或化合物之鹽之溶劑合物。

除非特別指示特定異構體，否則本發明意指本發明化合物之所有異構形式(尤其是所有立體異構形式，例如所有對掌性、對映異構、非對映異構及外消旋形式、所有互變異構及所有幾何異構形式)。顯然，藥理學上更強及/或更有效的異構體較佳。

應瞭解，本發明化合物含有至少一個經不對稱取代之碳原子，且因此可以純對映異構體形式或以兩種對映異構體之外消旋或非外消旋混合物形式分離。應瞭解，一些本發明化合物含有超過一個立體中心，亦即超過一個經不對稱取代之碳或硫原子，且因此可以純非對映異構體形式或以非對映異構混合物形式(均呈光學活性或外消旋形式)分離。

本發明涵蓋所有可能的立體異構體，尤其是本文提及的非對映異構體及對映異構體，例如呈實質上純形式、呈增濃形式(例如實質上不含任何或其他非所要對映異構體及/或非對映異構體)及/或具有任何混合比率的立體異構體，包括外消旋形式，以及其鹽。

一般而言，實質上純立體異構體可根據熟習此項技術者已知的合成原理獲得，例如藉由分離相應混合物、藉由使用立體化學純起始物質及/或藉由立體選擇性合成。此項技術中已知製備光學活性形式之方式，諸如藉由解析外消旋形式或藉由合成(例如自光學活性起始物質開始)及/或藉由使用對掌性試劑。

本發明之對映異構純化合物或中間物可經由不對稱合成來製備，例如藉由製備及隨後分離適當非對映異構化合物或中間物，此等非對映異構化合物或中間物可藉由已知方法(例如層析分離或結晶)及/

或藉由使用對掌性試劑(諸如對掌性起始物質、對掌性催化劑或對掌性助劑)分離。

此外，熟習此項技術者已知由相應外消旋混合物製備對映異構純化合物的方式，諸如藉由在對掌性固定相上層析分離相應外消旋混合物；或藉由使用適當解析劑解析外消旋混合物，例如藉助於外消旋化合物與光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，隨後解析鹽及使所要化合物自鹽釋放；或藉由光學活性對掌性輔助試劑對相應外消旋化合物進行衍生化，隨後分離非對映異構體及移除對掌性輔助基團；或藉由動力學解析外消旋物(例如藉由酶促解析)；藉由在適合條件下自對映晶體之晶團進行對映選擇性結晶；或藉由在光學活性對掌性助劑存在下自適合溶劑進行(分步)結晶。

術語鹵素一般表示氟、氯、溴及碘。

如本文所用，術語「前藥」係指(i)藥物之非活性形式，其在體內代謝過程將其轉化為適用或活性形式之後發揮其作用，或(ii)儘管自身無活性但產生藥理活性代謝物之物質(亦即非活性前驅物)。

術語「前藥」或「前藥衍生物」意謂母化合物或活性藥物之共價鍵結衍生物、載體或前驅物，其在經歷至少一些生物轉化後展現其藥理作用。該等前藥具有代謝可裂解或可以其他方式轉化之基團且活體內快速轉化以產生母化合物，例如藉由在血液中水解或經由氧化而活化，如在硫醚基團之情況下。最常見前藥包括母化合物之酯及醯胺類似物。前藥經調配而達成改良之化學穩定性、改良之患者接受性及順應性、改良之生物可用性、延長之持續作用時間、改良之器官選擇性、改良之調配性(例如提高之水溶性)及/或降低之副作用(例如毒性)的目的。一般而言，前藥本身具有弱生物活性或無生物活性且在普通條件下穩定。前藥可使用此項技術中已知的方法由母化合物容易地製備，諸如以下文獻中所述之方法：A Textbook of Drug Design and

Development, Krogsgaard-Larsen 及 H. Bundgaard (編), Gordon & Breach, 1991, 尤其第5章: 「Design and Applications of Prodrugs」; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (編), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (編), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder等人(編), 第42卷, Academic Press, 1985, 尤其第309-396頁; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, M. Wolff (編), John Wiley & Sons, 1995, 尤其第1卷及第172-178頁及第949-982頁; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi 及 V. Stella (編), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (編), Elsevier, 1987, 各文獻均以全文引用的方式併入本文中。

如本文所用, 術語「醫藥學上可接受之前藥」意謂在正確醫學判斷之範疇內適於與人類及低等動物之組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似作用、與合理益處/風險比相稱且有效用於預定用途以及可能時呈兩性離子形式的本發明化合物之前藥。

片語「醫藥學上可接受」在本文中用以指在正確醫學判斷範疇內, 適於與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症且與合理益處/風險比相稱之化合物、材料、組合物及/或劑型。

如本文所使用, 「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物, 其中母化合物係藉由製成其酸性鹽或鹼性鹽而經修飾。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽; 酸性殘基(諸如羧酸)之鹼金屬鹽或有機鹽; 及其類似物。舉例而言, 該等鹽包括來自以下之鹽: 氨、L-精胺酸、甜菜鹼、苯明(benethamine)、苳星青黴素(benzathine)、氫氧化鈣、膽鹼、地阿諾(deanol)、二乙醇胺(2,2'-亞胺基雙(乙醇))、二乙胺、2-(二乙胺基)-乙

醇、2-氨基乙醇、乙二胺、N-乙基-葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、離胺酸、氫氧化鎂、4-(2-羥基乙基)-嗎啉、哌嗪、氫氧化鉀、1-(2-羥基乙基)-吡咯啉、氫氧化鈉、三乙醇胺(2,2',2''-氨基參(乙醇))、緩血酸胺(tromethamine)、氫氧化鋅、乙酸、2,2-二氯-乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、2,5-二羥基苯甲酸、4-乙醯胺基-苯甲酸、(+)-樟腦酸、(+)-樟腦-10-磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、癸酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、乙二胺四乙酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、D-葡糖庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、甘胺酸、乙醇酸、己酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、異丁酸、DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、離胺酸、順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、DL-杏仁酸、甲烷磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、硝酸、辛酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸(恩波酸(embonic acid))、磷酸、丙酸、(-)-L-焦麩胺酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸及十一碳烯酸。其他醫藥學上可接受之鹽可由來自如鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅及其類似物之金屬陽離子形成(亦參見Pharmaceutical salts, Berge, S.M.等人, J. Pharm. Sci., (1977), **66**, 1-19)。

本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法由含有鹼性或酸性部分之母化合物合成。一般而言，可藉由使此等化合物之游離酸或游離鹼形式與足量適當鹼或酸在水或有機稀釋劑(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)或其混合物中反應來製備該等鹽。

除上述彼等物之外的其他酸之鹽，例如適用於純化或分離本發明化合物之鹽(例如三氟乙酸鹽)，亦構成本發明之一部分。

單獨或與另一基團組合之術語「 C_{1-n} 烷基」(其中 n 為2至 n 之整數)表示具有1至 n 個C原子的非環狀、飽和、分支鏈或直鏈烴基。舉例而言，術語 C_{1-5} 烷基涵蓋基團 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 及 $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 。

單獨或與另一基團組合之術語「 C_{1-n} 伸烷基」(其中 n 為2至 n 之整數)表示含有1至 n 個碳原子之非環狀、直鏈或分支鏈二價烷基。舉例而言，術語 C_{1-4} 伸烷基包括 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3))_2-$ 及 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 。

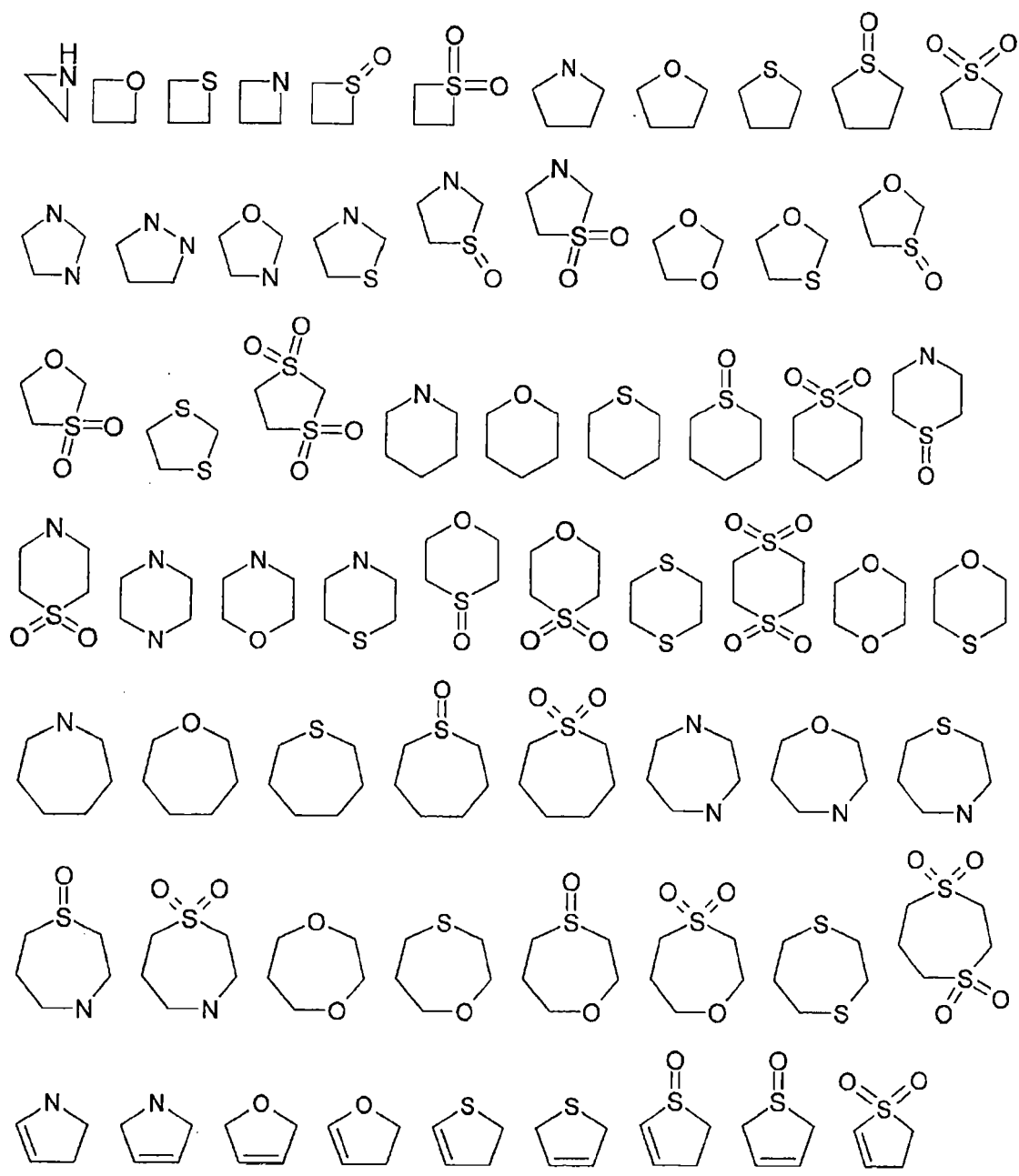
單獨或與另一基團組合之術語「 C_{3-n} 環烷基」(其中 n 為4至 n 之整數)表示具有3至 n 個C原子的環狀、飽和、未分支烴基。舉例而言，術語 C_{3-7} 環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

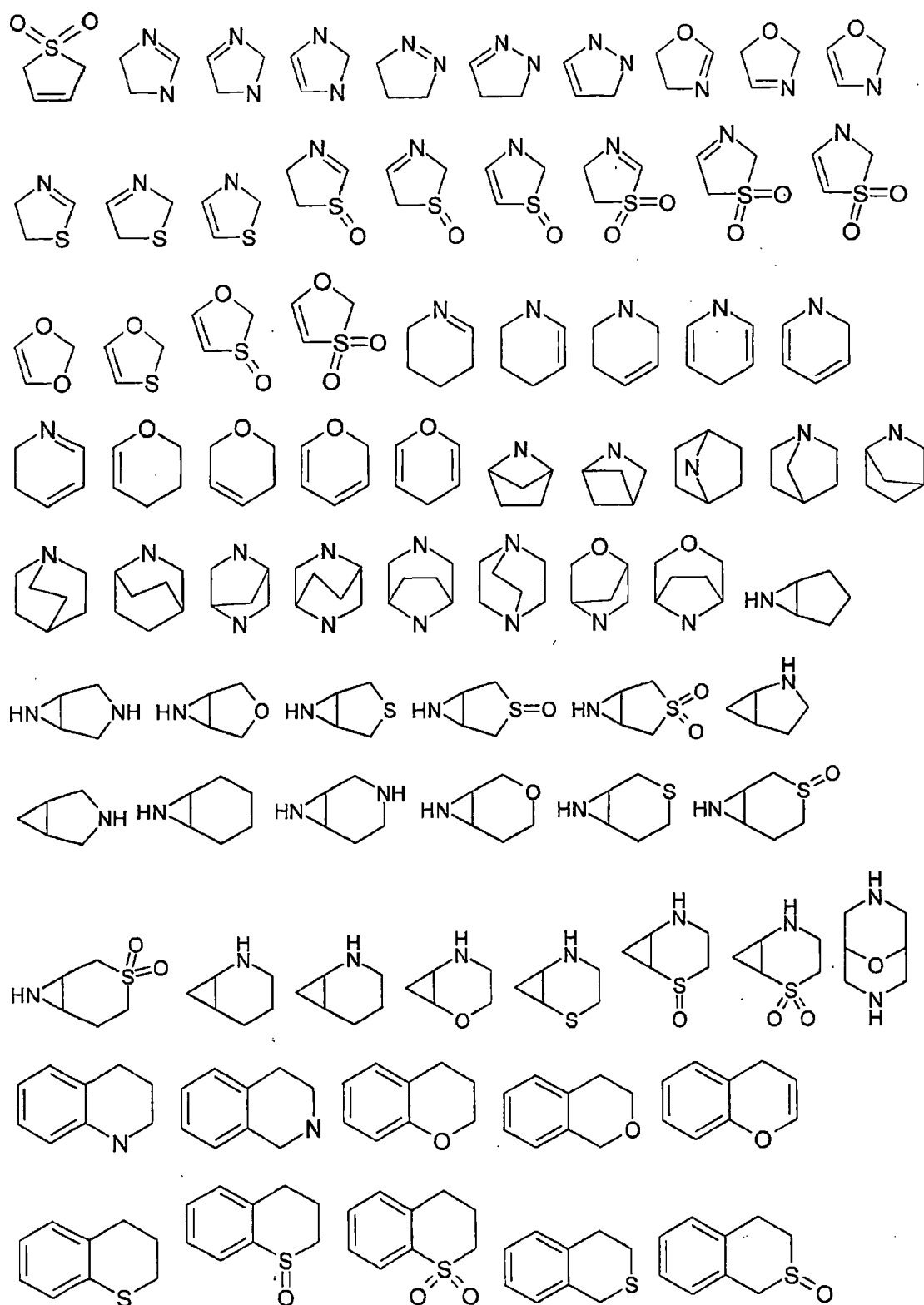
術語「鹵基」添加至「烷基」、「伸烷基」或「環烷基」基團(飽和或不飽和)中意謂其中一或多個氫原子經鹵素原子置換的此類烷基或環烷基，該鹵素原子選自氟、氯或溴，較佳選自氟及氯，尤其較佳為氟。實例包括： H_2FC- 、 HF_2C- 、 F_3C- 。

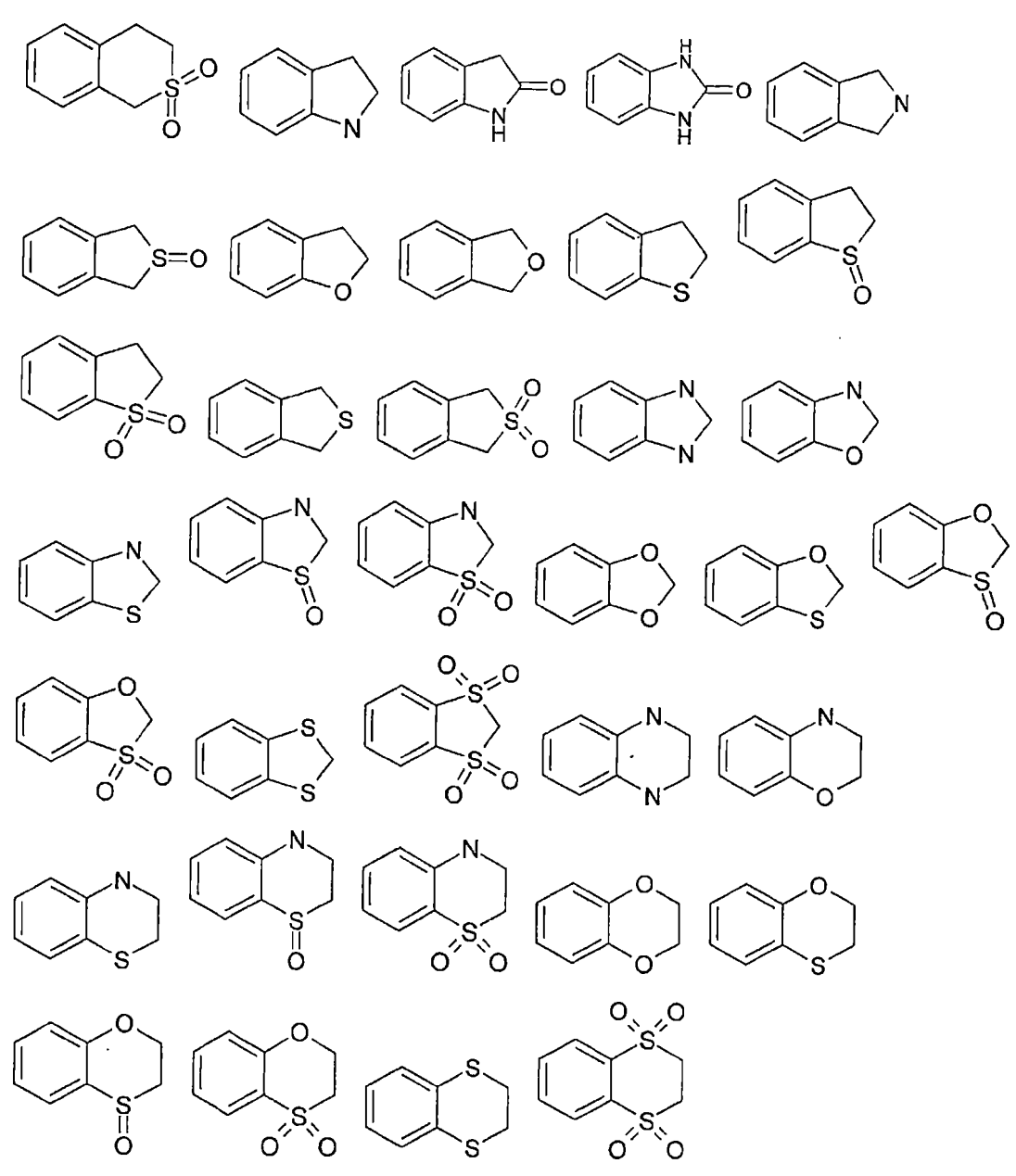
如本文所用，單獨或與另一基團組合之術語「芳基」表示含有6個碳原子之碳環芳族單環基團，其可進一步稠合至第二個五員或六員碳環基，該碳環基可為芳族、飽和或不飽和的。芳基包括(但不限於)

苯基、茛滿基、茛基、萘基、蔥基、菲基、四氫萘基及二氫萘基。

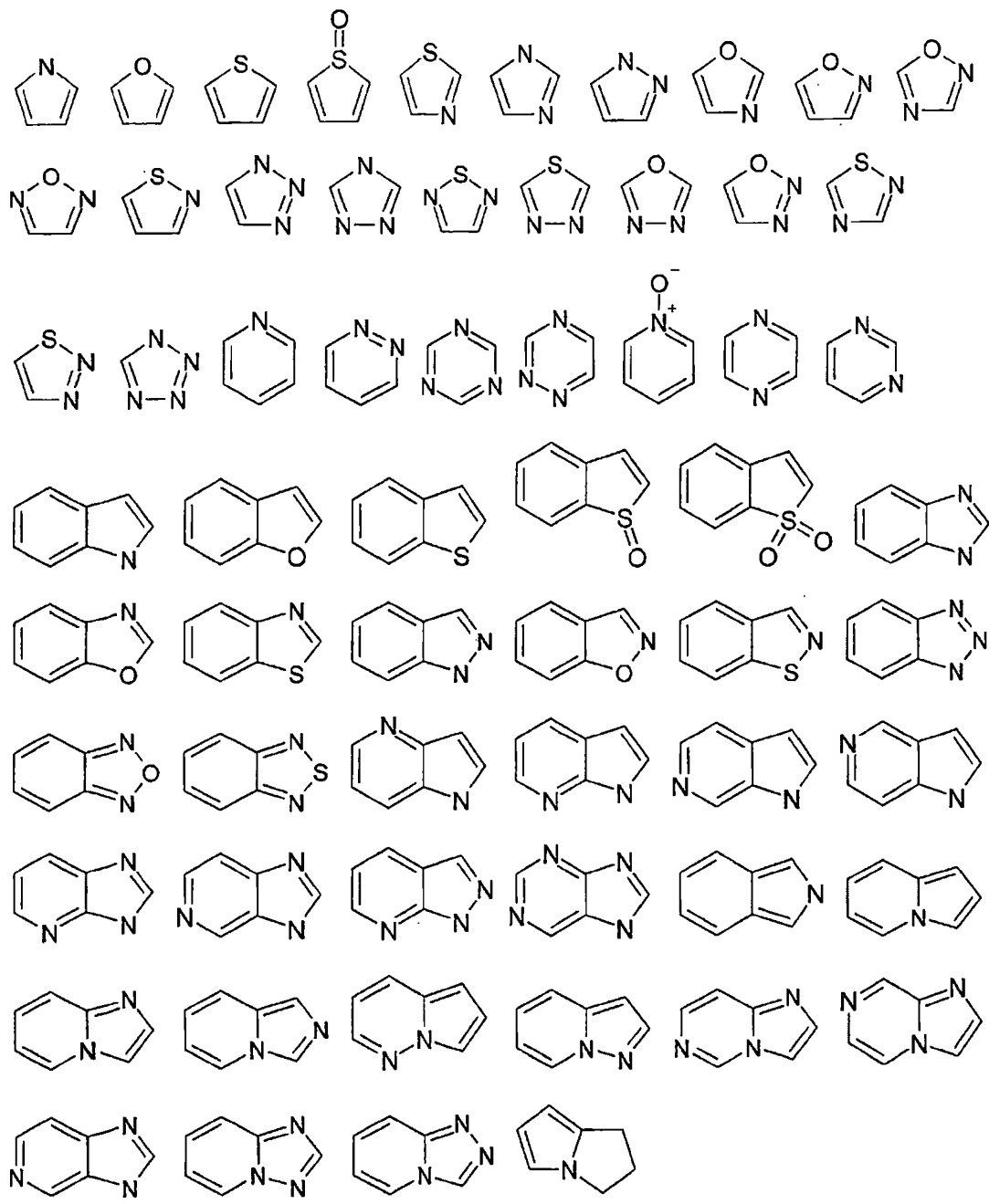
術語「雜環基」意謂含有一或多個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂之元素、由3至14個環原子組成的飽和或不飽和單環系統或多環系統，包括芳族環系統，其中雜原子皆不為芳族環之一部分。術語「雜環基」意欲包括所有可能的異構形式；因此，術語「雜環基」包括下列未描繪為基團的例示性結構(因為各形式可經由共價鍵連接至任何原子，只要維持適當化合價即可)：







術語「雜芳基」意謂含有一或多個選自N、O、S、S(O)或S(O)₂之元素、由5至14個環原子組成的單環系統或多環系統，其中至少一個雜原子為芳族環之一部分。術語「雜芳基」意欲包括所有可能的異構形式；因此，術語「雜芳基」包括下列未描繪為基團的例示性結構(因為各形式可經由共價鍵連接至任何原子，只要維持適當化合價即可)：



較佳實施例

較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.a}$ 且 $R^{1.a}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的殘基取代：鹵素、 O_2N- 、 $NC-$ 、 H_2N- 、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.1}O-$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}S-$ 、 $R^{1.3}(O)S-$ 及 $R^{1.3}(O)_2S-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.b}$ 且 $R^{1.b}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的殘基取代：

鹵素、NC-、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}(O)S$ -及 $R^{1.3}(O)_2S$ -。

較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.c}$ 且 $R^{1.c}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的殘基取代：

F、Cl、Br-、NC-、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}(O)S$ -及 $R^{1.3}(O)_2S$ -，及

$R^{1.1}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{1.2}$ 為HO- C_{1-6} 烷基-或 $R^{1.1}$ -O- C_{1-6} 烷基-；

$R^{1.3}$ 獨立選自由H、HO-、 $R^{1.1}$ 及 $R^{1.2}$ 組成之群。

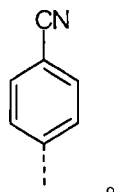
較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.d}$ 且 $R^{1.d}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的殘基取代：

F、Cl、Br-、NC-、Me、Et、i-Pr、t-Bu、環丙基、Me(O)S-、Me(O)₂S-、Et(O)₂S-、i-Pr(O)₂S-、t-Bu(O)₂S-及環丙基(O)₂S-。

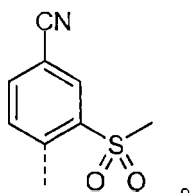
尤其較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.d}$ 且 $R^{1.d}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的殘基取代：F、Cl、Br-、NC-、Me、Me(O)S-、Me(O)₂S-及Et(O)₂S-。

較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.e}$ 且 $R^{1.e}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個或兩個獨立選自由以下組成之群的殘基取代：NC-、Me(O)S-、Me(O)₂S及Et(O)₂S。

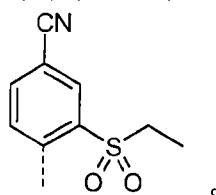
較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.f}$ 且 $R^{1.f}$ 為



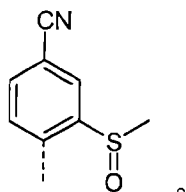
較佳為上述式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.g}$ 且 $R^{1.g}$ 為



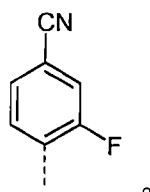
較佳為上述式**1**化合物，其中 R^1 為 $R^{1.h}$ 且 $R^{1.h}$ 為



較佳為上述式**1**化合物，其中 R^1 為 $R^{1.i}$ 且 $R^{1.i}$ 為



較佳為上述式**1**化合物，其中 R^1 為 $R^{1.j}$ 且 $R^{1.j}$ 為



較佳為上述式**1**化合物，其中 R^2 為 $R^{2.a}$ 且 $R^{2.a}$ 為苯基或六員雜芳基；其中一個或兩個元素經獨立選自由N、O及S組成之群之元素置換；各環視情況經獨立選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 烷基-O-。

較佳為上述式**1**化合物，其中 R^2 為 $R^{2.b}$ 且 $R^{2.b}$ 為苯基或六員雜芳基；其中一個或兩個元素經N置換；各環視情況經獨立選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基-及 C_{1-4} 鹵烷基-。

較佳為上述式**1**化合物，其中 R^2 為 $R^{2.c}$ 且 $R^{2.c}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基-及 C_{1-4} 鹵烷基-組成之群之取代基取代。

較佳為上述式**1**化合物，其中 R^2 為 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自 F_3C -、 F_2HC -及 FH_2C -的取代基取代。

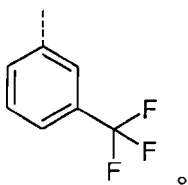
尤其較佳為上述式**1**化合物，其中 R^2 為 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自 F_3C -及 F_2HC -的取代基取代。

較佳為上述式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.e}$ 且 $R^{2.e}$ 為苯基，視情況經獨立選自由 F_3C -及 F_2HC -組成之群之取代基取代。

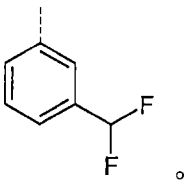
較佳為上述式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.f}$ 且 $R^{2.f}$ 為吡啶基，視情況經獨立選自由 F_3C -及 F_2HC -組成之群之取代基取代。

在本發明之一個較佳實施例中， R^2 為上述環之一，其在 R^2 與式1化合物之連接處の間位具有上述取代基。

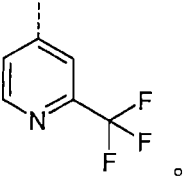
較佳為上述式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.g}$ 且 $R^{2.g}$ 為



較佳為上述式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.h}$ 且 $R^{2.h}$ 為



較佳為上述式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.i}$ 且 $R^{2.i}$ 為



較佳為上述式1化合物，其中 R^3 為 $R^{3.a}$ 且 $R^{3.a}$ 係選自由以下組成之群

- $R^{3.1}$ - ;
- $R^{3.2}O(O)C$ - ;
- $R^{3.2}O(O)C-CH_2$ - ;
- $R^{3.2}(O)_2S$ - ;
- $(R^{3.2})_2N(O)C$ -及
- $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2$ - 。

較佳為上述式1化合物，其中R³為R^{3.b}且R^{3.b}係選自由以下組成之群

- R^{3.1}-；
- R^{3.2}O(O)C-；
- R^{3.2}O(O)C-CH₂-；
- R^{3.2}(O)₂S-；
- (R^{3.2})₂N(O)C-及
- (R^{3.2})₂N(O)C-CH₂-。

較佳為上述式1化合物，其中R³獨立選自HO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、嗎啉基-(O)C-H₂C-、氮雜環丁烷基-(O)C-H₂C-、吡咯啉基-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-、Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-、Et(O)₂S-及Me(O)₂S-。

較佳為上述式1化合物，其中R³獨立選自HO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、嗎啉基-(O)C-H₂C-、氮雜環丁烷基-(O)C-H₂C-及吡咯啉基-(O)C-H₂C-。

較佳為上述式1化合物，其中R³獨立選自MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-及Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-。

較佳為上述式1化合物，其中R³係選自表1 R³-本發明之實施例中之R³、R^{3.2}、R^{3.3}、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}、R^{3.7}、R^{3.8} (若存在)之實例(E#)：

表1 R³-本發明之實施例

E#	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
1.	R ^{3.1.a}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
2.	R ^{3.1.b}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
3.	R ^{3.1.c}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}

E#	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
4.	R ^{3.1.d}		R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	
5.	H							
6.	Me							
7.	-CH ₂ -CN							
8.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
9.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
10.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.c}						
11.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
12.	R ^{3.2} O(O)C-	R ^{3.2.h}						
13.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
14.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
15.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.c}						
16.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
17.	R ^{3.2} O(O)C-CH ₂ -;	R ^{3.2.h}						
18.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
19.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
20.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.c}						
21.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
22.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	Me;						
23.	R ^{3.2} (O) ₂ S-;	R ^{3.2.h}						
24.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
25.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
26.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.c}						
27.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
28.	R ^{3.2} HN(O)C-	R ^{3.2.h}						
29.	R ^{3.2} HN(O)C-	H						
30.	R ^{3.2} HN(O)C-	Me						
31.	R ^{3.2} HN(O)C-	Et						
32.	R ^{3.2} HN(O)C-	環-Pr						
33.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CH ₂) ₂ -						
34.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CMe ₂)CH ₂ -						
35.	R ^{3.2} HN(O)C-	HO(CH ₂) ₃ -						
36.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
37.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
38.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.c}						

E#	R ³	R ^{3.2}	R ^{3.3}	R ^{3.4}	R ^{3.5}	R ^{3.6}	R ^{3.7}	R ^{3.8}
39.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
40.	R ^{3.2} HN(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.h}						
41.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
42.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
43.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.e}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
44.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.f}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
45.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-	R ^{3.2.g}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
46.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.a}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
47.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.b}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}				
48.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.c}						
49.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.d}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
50.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.e}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
51.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.f}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
52.	(R ^{3.2}) ₂ N(O)C-CH ₂ -	R ^{3.2.g}	R ^{3.3.a}	R ^{3.4.b}	R ^{3.5.b}	R ^{3.6.b}	R ^{3.7.b}	R ^{3.8.b}
53.	Me(O) ₂ S-							
54.	MeHN(O)C-							
55.	EtHN(O)C-							
56.	環-PrHN(O)C-							
57.	HO(CH ₂) ₂ HN(O)C-							
58.	HO(CMe ₂)(CH ₂)- HN(O)C-;							
59.	HO(CH ₂) ₃ HN(O)C-							

較佳為上述式1化合物，其中R^{3.1}為R^{3.1.a}且R^{3.1.a}為H、R^{3.3}、R^{3.4}、C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基-，各視情況經一個或兩個獨立選自R^{3.1.1}-之取代基取代；且R^{3.1.1}係選自HO-、鹵素、NC-、R^{3.3}O-、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}。

較佳為上述式1化合物，其中R^{3.1}為R^{3.1.b}且R^{3.1.b}係選自H、R^{3.3}、R^{3.4}、C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-及C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基-。

較佳為上述式1化合物，其中R^{3.1}為R^{3.1.c}且R^{3.1.c}係選自H、R^{3.4}及C₁₋₆烷基-，視情況經一個或兩個獨立選自R^{3.1.1}-之取代基取代；且R^{3.1.1}為獨立選自苯基及四員雜環之環，該四員雜環含有一個獨立選自

N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素；或

$R^{3.1.1}$ 表示含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；

各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、O=、鹵素、NC-、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.1}$ 為 $R^{3.1.d}$ 且 $R^{3.1.d}$ 獨立選自H、 $R^{3.4}$ 及C₁₋₆烷基-，視情況經一個或兩個獨立選自 $R^{3.1.1}$ -之取代基取代；及

$R^{3.1.1}$ 為獨立選自苯基及五員或六員雜環或雜芳基環的環，該雜環或雜芳基環含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂的元素；

各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、O=、鹵素、NC-、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.a}$ 且 $R^{3.2.a}$ 為 $R^{3.1.a}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.b}$ 且 $R^{3.2.b}$ 為 $R^{3.1.b}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.c}$ 且 $R^{3.2.c}$ 為苯基。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.d}$ 且 $R^{3.2.d}$ 為含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、O=、NC-、鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.e}$ 且兩個 $R^{3.2.e}$ 共同為三員、四員、五員或六員單環或六員、七員、八員、九員或十員雙環雜環或除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的雜環；視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、F、O=、NC-、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及

$R^{3.6}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.f}$ 且兩個 $R^{3.2.f}$ 共同為三員、四員、五員或六員雜環或雜芳基環，除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素；視情況經一個或兩個獨立選自由以下組成之群之取代基取代： $HO-$ 、 F 、 $O=$ 、 $NC-$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 、 $R^{3.6}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.g}$ 且兩個 $R^{3.2.g}$ 共同為六員、七員、八員、九員或十員雙環雜環或雜芳基環，除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自由N、O、S、S(O)及S(O)₂組成之群的元素；視情況經一個或兩個獨立選自由以下組成之群的取代基取代： $HO-$ 、 F 、 $O=$ 、 $NC-$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及 $R^{3.6}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.2}$ 為 $R^{3.2.h}$ 且 $R^{3.2.h}$ 係選自由H、Me、Et、n-Pr、i-Pr及環丙基組成之群。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.3}$ 為 $R^{3.3.a}$ 且 $R^{3.3.a}$ 係選自由以下組成之群：Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、t-Bu、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、 F_3C- 、 F_2HC- 、 F_3C-CH_2- 、 F_2HC-CH_2- 及 FH_2C-CH_2- 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.4}$ 為 $R^{3.4.a}$ 且 $R^{3.4.a}$ 係選自由以下組成之群： $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $R^{3.3.a}O-CH_2-$ 、 $R^{3.3.a}O-CH_2-CH_2-$ 及 $R^{3.3.a}O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.4}$ 為 $R^{3.4.b}$ 且 $R^{3.4.b}$ 係選自由以下組成之群： $HO-CH_2-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-$ 、 $HO-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $MeO-CH_2-$ 、 $MeO-CH_2-CH_2-$ 、 $MeO-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $EtO-CH_2-EtO-CH_2-CH_2-$ 及 $EtO-CH_2-CH_2-CH_2-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.5}$ 為 $R^{3.5.a}$ 且 $R^{3.5.a}$ 係選自由以下組

成之群： $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}\text{HN}-$ 、 $(\text{R}^{3.3.a})_2\text{N}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{O})\text{C}-\text{HN}-$ 及 $\text{R}^{3.3.a}-(\text{O})\text{C}-$
 $(\text{R}^{3.3.a})\text{N}-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $\text{R}^{3.5}$ 為 $\text{R}^{3.5.b}$ 且 $\text{R}^{3.5.b}$ 係選自由以下組成之群： $\text{H}_2\text{N}-$ 、 $\text{MeHN}-$ 、 $(\text{Me})_2\text{N}-$ 、 $\text{EtHN}-$ 、 $(\text{Et})_2\text{N}-$ 、 $i\text{-PrHN}-$ 、 $(i\text{-Pr})(\text{Me})\text{N}-$ 、 $t\text{-BuHN}-$ 、 $(t\text{-Bu})(\text{Me})\text{N}-$ 、 $\text{Me}(\text{O})\text{C}-\text{HN}-$ 、 $\text{Et}(\text{O})\text{C}-\text{HN}-$ 、 $n\text{-Pr}(\text{O})\text{C}-\text{HN}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{O})\text{C}-\text{HN}-$ 及 $t\text{-Bu}(\text{O})\text{C}-\text{HN}-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $\text{R}^{3.6}$ 為 $\text{R}^{3.6.a}$ 且 $\text{R}^{3.6.a}$ 係選自由以下組成之群： $\text{R}^{3.3.a}(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{HN})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{HN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{R}^{3.3.a}\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{R}^{3.3.a}\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{R}^{3.4.a}\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{R}^{3.4.a}\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}(\text{NC}-\text{N})\text{S}-$ 及 $\text{R}^{3.3.a}(\text{NC}-\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $\text{R}^{3.6}$ 為 $\text{R}^{3.6.b}$ 且 $\text{R}^{3.6.b}$ 係選自由以下組成之群： $\text{Me}(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{O})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{O})_2\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{HN})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{HN})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{HN})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{HN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{HN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{HN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{MeN})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{MeN})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{MeN})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{MeN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{MeN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{MeN})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{N})\text{S}-$ 、 $i\text{-Pr}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{N})\text{S}-$ 、 $\text{Me}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 、 $\text{Et}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 及 $i\text{-Pr}(\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{N})(\text{O})\text{S}-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $\text{R}^{3.7}$ 為 $\text{R}^{3.7.a}$ 且 $\text{R}^{3.7.a}$ 係選自由以下組成之群： $\text{HO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}\text{O}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^{3.3.a}\text{NH}(\text{O})\text{C}-$ 及 $(\text{R}^{3.3.a})_2\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 。

較佳為上述式1化合物，其中 $\text{R}^{3.7}$ 為 $\text{R}^{3.7.b}$ 且 $\text{R}^{3.7.b}$ 係選自由以下組成之群： $\text{HO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{MeO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{EtO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $i\text{-PrO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $t\text{-BuO}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{MeNH}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{EtNH}(\text{O})\text{C}-$ 、 $i\text{-PrNH}(\text{O})\text{C}-$ 、 $t\text{-BuNH}(\text{O})\text{C}-$ 、 $(\text{Me})_2\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、 $(\text{Et})_2\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、 $(i\text{-Pr})(\text{Me})\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、 $(t\text{-Bu})(\text{Me})\text{N}(\text{O})\text{C}-$ 、

Et(Me)N(O)C-、i-Pr(Me)N(O)C-及t-Bu(Me)N(O)C-。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.8}$ 為 $R^{3.8.a}$ 且 $R^{3.8.a}$ 獨立選自由以下組成之群：-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-，其中一個或兩個CH₂-基團視情況獨立地經選自以下之基團置換：-HN-、-MeN-、-EtN-、-(Me(O)C-)N-、-(Et(O)C-)N-、-(MeO(O)C-)N-、-(EtO(O)C-)N-、-O-、-S-、-S(O)-及-S(O)₂-。

較佳為上述式1化合物，其中 $R^{3.8}$ 為 $R^{3.8.b}$ 且 $R^{3.8.b}$ 係選自由以下組成之群：-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-及-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-，其中一個或兩個CH₂-基團視情況獨立地經選自以下之基團置換：-HN-、-MeN-、-EtN-、-O-、-S-、-S(O)-及-S(O)₂-。

較佳為上述式1化合物，其中A為A^a且A^a為-CH₂-，視情況經一個或兩個獨立選自由鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -及 $R^{3.4}$ 組成之群之取代基取代，或兩個取代基共同為-CH₂CH₂-。

較佳為上述式1化合物，其中A為A^b且A^b為-CH₂-，視情況經一個或兩個獨立選自由以下組成之群之取代基取代：F、Me、Et、i-Pr、MeO、EtO、HOCH₂O-及MeOCH₂-。

較佳為上述式1化合物，其中A為A^c且A^c為-CH₂-或-CHMe-。

較佳為上述式1化合物，其中A為A^d且A^d為-CH₂-。

較佳為上述式1化合物，其中 R^4 為 $R^{4.a}$ 且 $R^{4.a}$ 係選自由以下組成之群：鹵素、C₁₋₆烷基-、C₃₋₆環烷基-、C₁₋₆鹵烷基-及C₃₋₆鹵環烷基。

較佳為上述式1化合物，其中 R^4 為 $R^{4.b}$ 且 $R^{4.b}$ 為F、Me。

較佳為上述式1化合物，其中 R^4 為 $R^{4.c}$ 且 $R^{4.c}$ 為C₁₋₆烷基-。

尤其較佳為上述式1化合物，其中 R^4 為 $R^{4.c}$ 且 $R^{4.c}$ 為Me。

較佳為上述式1化合物，其中m為0。

較佳為式1化合物，其中

R^1 為 $R^{1.b}$ 且 $R^{1.b}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三

個獨立選自由以下組成之群之殘基取代：鹵素、NC-、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}(O)S-$ 及 $R^{1.3}(O)_2S-$ ；

R^2 為 $R^{2.b}$ 且 $R^{2.b}$ 為苯基或六員雜芳基；其中一個或兩個元素經N置換；各環視情況經獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基-及 C_{1-4} 鹵烷基-組成之群之取代基取代；

R^3 為獨立選自由以下組成之群之殘基

- $R^{3.1}-$ ；
- $R^{3.2}O(O)C-$ 或 $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$ ；
- $R^{3.2}(O)_2S-$ ；
- $(R^{3.2})_2N(O)C-$ 及
- $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$ 。

$R^{3.1}$ 獨立選自由以下組成之群：H、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 環烷基-及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基-，各視情況經一個或兩個獨立選自 $R^{3.1.1}$ -之取代基取代；

$R^{3.1.1}$ 係選自由HO-、鹵素、NC-、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 組成之群，或

$R^{3.1.1}$ 表示環，其獨立選自苯基及含有一個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的四員雜環；

或

$R^{3.1.1}$ 表示含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；

如針對 $R^{3.1.1}$ 定義之各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、O=、鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.2}$ 獨立選自 $R^{3.1}$ 、苯基或含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情

況經一個或兩個獨立選自HO-、O=、NC-、鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 的取代基取代，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ ；

或兩個 $R^{3.2}$ 共同為五員或六員單環或八員、九員或十員雙環雜環或雜芳基環，其除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素；視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、F、O=、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及 $R^{3.6}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.3}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{3.4}$ 為HO- C_{1-6} 烷基-或 $R^{3.3}O$ - C_{1-6} 烷基-；

$R^{3.5}$ 獨立選自由 H_2N -、 $R^{3.3}HN$ -、 $(R^{3.3})_2N$ -及 $R^{3.3}-(O)C$ -HN-組成之群；

$R^{3.6}$ 獨立選自由以下組成之群： $R^{3.3}-(O)S$ -、 $R^{3.3}-(O)_2S$ -、 $R^{3.3}(HN)S$ -、 $R^{3.3}(HN)(O)S$ - $R^{3.3}(R^{3.3}N)S$ -、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S$ -、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S$ -及 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S$ -；

$R^{3.7}$ 獨立選自由以下組成之群： $HO(O)C$ -、 $H_2N(O)C$ -、 $R^{3.3}O$ -(O)C-、 $R^{3.3}NH$ -(O)C-及 $(R^{3.3})_2N$ -(O)C-；

$R^{3.8}$ 獨立選自由 C_{1-6} 伸烷基及 C_{1-6} 鹵伸烷基組成之群，其中一個或兩個 CH_2 -基團視情況經選自以下之基團置換： $-HN$ -、 $-(R^{3.3})N$ -、 $-(R^{3.4})N$ -、 $-(R^{3.3}(O)C)N$ -、 $-(R^{3.4}(O)C)N$ -、 $-O$ -、 $-S$ -、 $-S(O)$ -及 $-S(O)_2$ -；

R^4 獨立選自鹵素及 C_{1-6} 烷基-。

m為0、1或2；較佳為0；

或其鹽。

較佳為式1化合物，其中

R^1 為 $R^{1.d}$ 且 $R^{1.d}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三

個獨立選自由以下組成之群之殘基取代：F、Cl、Br-、NC-、Me、Me(O)₂S-、Et(O)₂S-及Me(O)S-。

R^2 為 $R^{2.c}$ 且 $R^{2.c}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、C₁₋₄烷基-及C₁₋₄鹵烷基-；

R^3 選自表1 R^3 -本發明之實施例中之實例(E#) 1至59；或

R^3 獨立選自 HO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、嗎啉基-(O)C-H₂C-、氮雜環丁烷基-(O)C-H₂C-、吡咯啶基-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-及HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-；

R^4 為 C₁₋₆烷基；

m 為 0、1 或 2；

或其鹽。

較佳為式1化合物，其中

R^1 為 $R^{1.e}$ 且 $R^{1.e}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個或兩個獨立選自 NC-、Me(O)S-、Me(O)₂S 及 Et(O)₂S 之殘基取代；

R^2 為 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自由 F₃C- 及 F₂HC- 組成之群之取代基取代；

R^3 選自表1 R^3 -本發明之實施例中之實例(E#) 1至59；或

R^3 獨立選自 HO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、嗎啉基-(O)C-H₂C-、氮雜環丁烷基-(O)C-H₂C-、吡咯啶基-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-、Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-、Et(O)₂S- 及 Me(O)₂S-。

m 為 0；

或其鹽。

較佳為式1化合物，其中

R^1 為 $R^{1.e}$ 且 $R^{1.e}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個或兩個獨立選自 NC-、Me(O)S-、Me(O)₂S 及 Et(O)₂S 之殘基取代；

R^2 為 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自由 F₃C- 及 F₂HC- 組成之群之取代基取代；

R^3 為選自表1 R^3 -本發明之實施例中之實例(E#) 2、4、5、6、7、11、12、16、17、21、22、23、27、28、29、30、31、32、33、37、43、48之一；或

R^3 獨立選自 HO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、嗎啉基-(O)C-H₂C-、氮雜環丁烷基-(O)C-H₂C-、吡咯啶基-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-、Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-、Et(O)₂S- 及 Me(O)₂S-。

m 為 0；

或其鹽。

較佳為式1化合物，其中

R^1 為 $R^{1.e}$ 且 $R^{1.e}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個或兩個獨立選自 NC-、Me(O)S-、Me(O)₂S 及 Et(O)₂S 之殘基取代；

R^2 為 $R^{2.d}$ 且 $R^{2.d}$ 為苯基或吡啶基；各視情況經獨立選自由 F₃C- 或 F₂HC- 組成之群之取代基取代；

R^3 為選自表1 R^3 -本發明之實施例之實例中之實例(E#) 2、5、6、11、16、17、21、22、23、27、33、37、43、48之一；或

R^3 獨立選自 HO(O)C-H₂C-、MeO(O)C-H₂C-、H₂N(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-H₂C-、Me₂N(O)C-H₂C-、嗎啉基-(O)C-H₂C-、氮雜環丁烷基-(O)C-H₂C-、吡咯啶基-(O)C-H₂C-、MeHN(O)C-、EtHN(O)C-、

HO(CH₂)₂HN(O)C-、HO(CMe₂)(CH₂)HN(O)C-、HO(CH₂)₃HN(O)C-、Me(O)S(CH₂)₂HN(O)C-、Me(O)₂S(CH₂)₂HN(O)C-、Et(O)₂S-及Me(O)₂S-。

m為0；

或其鹽。

較佳為式1化合物，其中R³為獨立選自由以下組成之群之殘基

- R^{3.1}-；
- R^{3.2}O(O)C-或R^{3.2}O(O)C-CH₂-；
- R^{3.2}(O)₂S-及
- (R^{3.2})₂N(O)C-或(R^{3.2})₂N(O)C-CH₂-；

R^{3.1}獨立選自由以下組成之群：H、R^{3.3}、R^{3.4}、C₁₋₆烷基-C₃₋₆環烷基-、C₃₋₆環烷基-C₁₋₆烷基-，各視情況經一個或兩個獨立選自R^{3.1.1}-之取代基取代；

R^{3.1.1}係選自由HO-、鹵素、NC-、R^{3.3}O-、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}組成之群，或

R^{3.1.1}表示環，其獨立選自苯基及含有一個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的四員雜環；

R^{3.1.1}表示含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自HO-、O=、鹵素、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}的取代基取代，或兩個取代基共同為R^{3.8}；

R^{3.2}獨立選自R^{3.1}、苯基或含有一個、兩個或三個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自HO-、O=、NC-、鹵素、R^{3.3}、R^{3.3}O-、R^{3.3}-(O)C-、R^{3.4}、R^{3.5}、R^{3.6}及R^{3.7}的取代基取代，或兩個取代基共同為R^{3.8}；

或兩個 $R^{3.2}$ 共同為五員或六員單環或八員、九員或十員雙環雜環或雜芳基環，其除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自N、O、S、S(O)及S(O)₂之元素；視情況經一或兩個獨立選自以下之取代基取代：HO-、F、O=、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O$ -、 $R^{3.3}-(O)C$ -、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及 $R^{3.6}$ ，或兩個取代基共同為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.3}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{3.4}$ 為HO- C_{1-6} 烷基-或 $R^{3.3}O$ - C_{1-6} 烷基-；

$R^{3.5}$ 獨立選自由 H_2N -、 $R^{3.3}HN$ -、 $(R^{3.3})_2N$ -及 $R^{3.3}-(O)C$ -HN-組成之群；

$R^{3.6}$ 獨立選自由以下組成之群： $R^{3.3}-(O)S$ -、 $R^{3.3}-(O)_2S$ -、 $R^{3.3}(HN)S$ -、 $R^{3.3}(HN)(O)S$ - $R^{3.3}(R^{3.3}N)S$ -、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S$ -、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S$ -及 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S$ -；

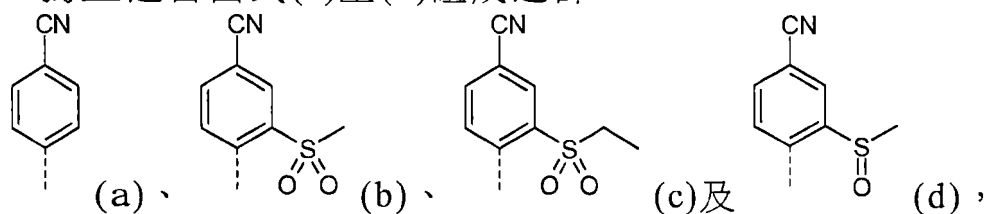
$R^{3.7}$ 獨立選自由以下組成之群： $HO(O)C$ -、 $H_2N(O)C$ -、 $R^{3.3}O$ -(O)C-、 $R^{3.3}NH$ -(O)C-及 $(R^{3.3})_2N$ -(O)C-；

$R^{3.8}$ 獨立選自由 C_{1-6} 伸烷基及 C_{1-6} 鹵伸烷基組成之群，其中一個或兩個 CH_2 -基團視情況經以下置換： HN -、 $(R^{3.3})N$ -、 $(R^{3.4})N$ -、 $(R^{3.3}(O)C)N$ -、 $(R^{3.4}(O)C)N$ -、O-、S-、S(O)-及S(O)₂-；

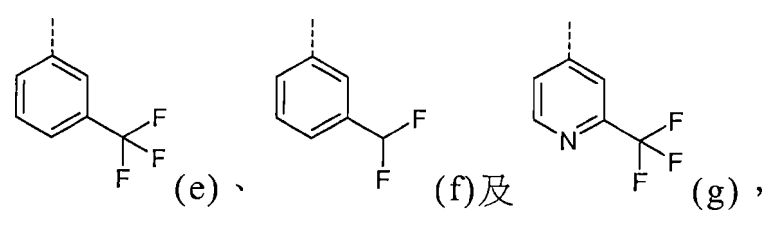
或其鹽。

較佳為式1化合物，其中

R^1 獨立選自由式(a)至(d)組成之群



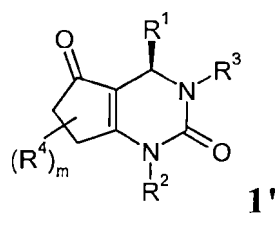
R^2 獨立選自由苯基- CF_3 、苯基- CHF_2 -及吡啶基- CF_3 -組成之群，較佳選自由式(e)至(g)組成之群



及

R^3 為氫或獨立選自由以下組成之群： Me 、 $NC-CH_2-$ 、 $Me(O)_2S-$ 、 $MeHN(O)C-$ 、 $EtHN(O)C-$ 、環 $-PrHN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C-$ 及 $HO(CH_2)_3HN(O)C-$ 。

所有上述本發明實施例較佳為式1化合物，其中式1之組態係根據式1'



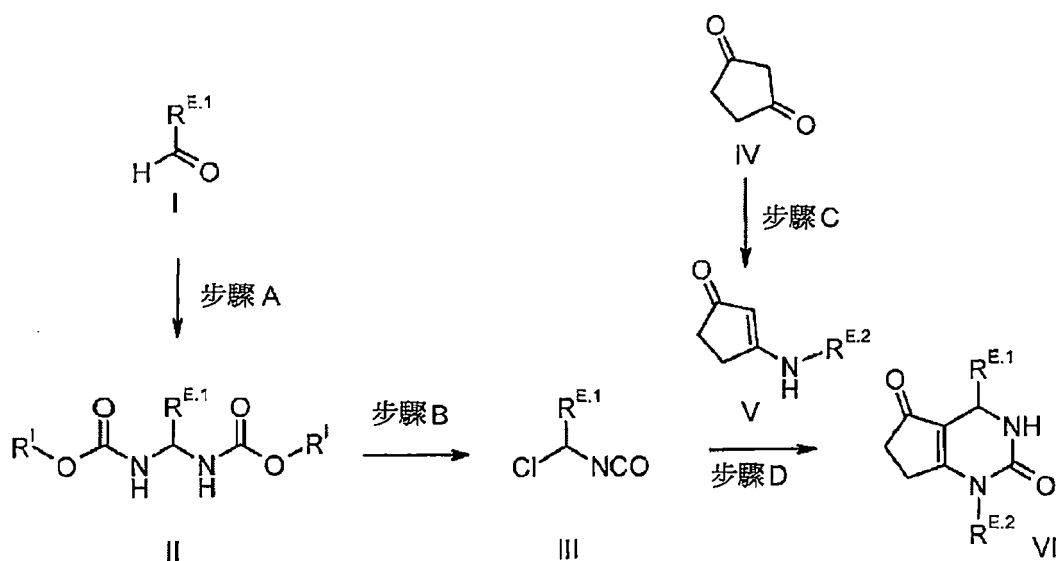
或其鹽。

製備

本發明化合物及其中間物可使用熟悉此項技術者已知及有機合成文獻中所述的合成方法獲得。化合物較佳以類似於下文中更充分闡明(詳言之，如實驗章節中所述)之製備方法的方式獲得。在一些情況下，反應步驟執行順序可改變。亦可使用熟悉此項技術者已知、但本文中未詳細描述之反應方法的變化形式。熟悉此項技術者研究以下流程將顯而易知製備本發明化合物之一般方法。起始物質可市購或可藉由文獻或本文中所述的方法製備，或可以類似或相似方式製備。起始物質或中間物中之任何官能基可使用習知保護基保護。此等保護基可使用熟悉此項技術者熟知的方法、在反應程序中之適合階段再次裂解。

本發明化合物VI可使用流程1中所說明之合成途徑獲得； R^1 、 $R^{E.1}$ 、 $R^{E.2}$ 具有如上文及下文中所定義之含義。

流程 1



中間物 **II** (步驟 A, 中間物 **I** → 中間物 **II**) 可如 Vovk 等人 (*Synlett* **2006**, 3, 375-378) 或 PL2004/369318 中所述如下製備：在強布朗斯特酸 (Brønsted acid) 或路易斯酸 (Lewis acid) (例如硫酸、氯化氫、對甲苯磺酸、大孔樹脂 15 (Amberlyst 15)、四氟硼酸、三氟乙酸或三氟化硼) 存在下，將脂族或芳族醛 **I** 與胺基甲酸酯 (例如胺基甲酸甲酯、胺基甲酸乙酯 (烏拉坦 (urethane)) 或胺基甲酸苯甲酯) 以無溶劑之熔融物形式或於適合溶劑 (諸如苯、甲苯、乙腈、乙醚、氯仿、乙酸酐或其混合物) 中加熱。反應進行 1 至 24 小時。較佳反應溫度分別在室溫與 160°C 或溶劑沸點之間。較佳地，反應在 140°C - 160°C 之溫度下、以熔融胺基甲酸乙酯作為反應物且使用催化量之濃硫酸、不使用任何其他溶劑來進行。

氯化反應 (步驟 B, 中間物 **II** → 中間物 **III**) 可如 Vovk 等人 (*Synlett* **2006**, 3, 375-378) 及 Sinitsa 等人 (*J. Org. Chem. USSR* **1978**, 14, 1107) 中所述如下進行：將中間物 **II** 與氯化劑 (例如五氯化磷、磷醯氯或氯化硫醯) 一起在有機溶劑 (例如苯或甲苯) 中加熱。反應進行 1 至 24 小時。較佳反應溫度在 50°C 與 150°C 之間。

或者，中間物 **III** 可如 Jochims 等人 (*Chem. Ber.* **1982**, 115, 860-870)

中所述如下製備：使用例如溴化劑(例如*N*-溴丁二醯亞胺)對脂族異氰酸酯(例如異氰酸苯甲酯)進行 α -鹵化。異氰酸酯可如US6207665及Charalambides等人(*Synth. Commun.* **2007**, 37, 1037-1044)中所述、由胺前驅物與光氣反應而合成。

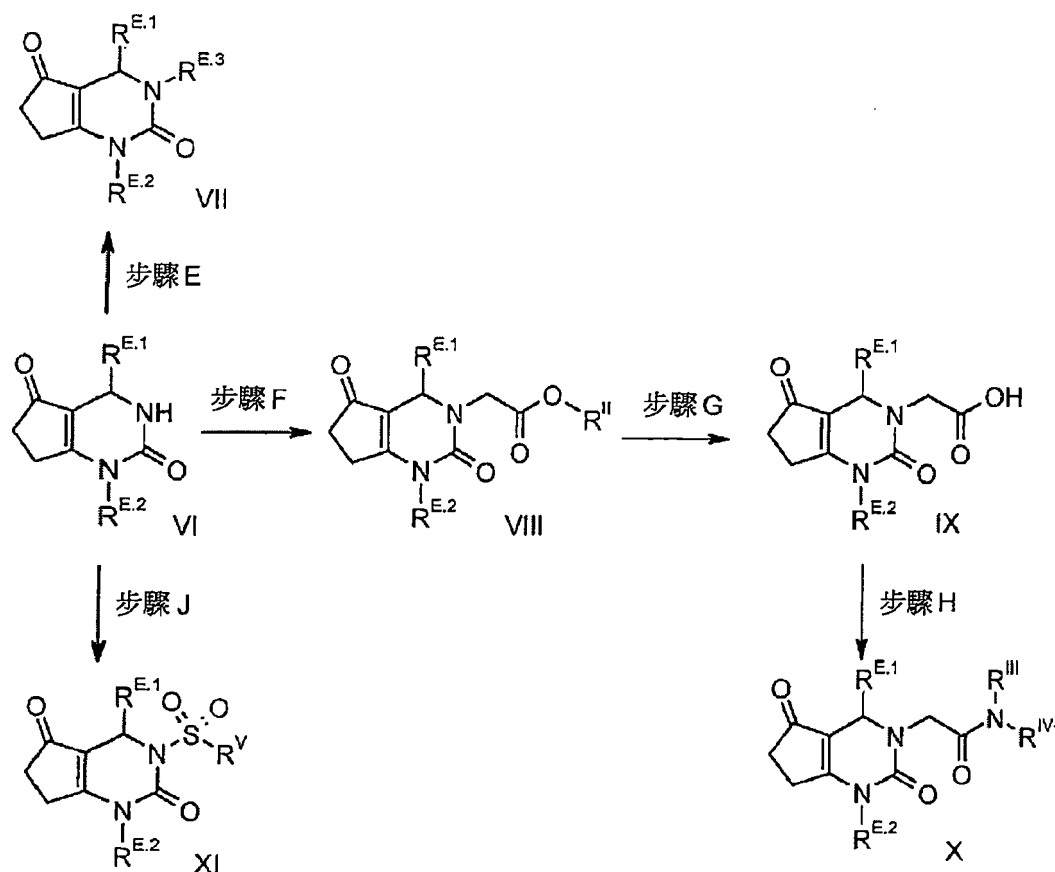
中間物 **V** (步驟C, 中間物 **IV**→中間物 **V**)可如Chen等人(*Synth. Commun.* **2010**, 40, 2506-2510)及Tietcheu等人(*J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 965-973)中所述如下製備：在催化劑(例如三氟甲磺酸鏷[Yb(OTf)₃]或酸, 例如氯化氫或對甲苯磺酸)存在下, 視情況在溶劑(例如水、乙酸、乙腈、苯、甲苯)中, 使環戊烷-1,3-二酮(**IV**)與脂族或芳族胺反應。反應進行1至24小時。較佳反應溫度在室溫與120°C之間, 最佳為室溫。

或者, 中間物 **V**可如Scott等人(*J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1947-1955)中所述如下製備：使1,3-二羰基化合物與胺在適合溶劑(例如其中水共沸移除之苯或甲苯)中、在回流下直接縮合。或者, 中間物 **V**可如Mariano等人(*J. Org. Chem.* **1984**, 49, 220-228)中所述、由胺與3-氯-2-環戊烯-1-酮反應而製備, 3-氯-2-環戊烯-1-酮可由環戊烷-1,3-二酮製備。

本發明化合物(步驟D, 中間物 **III**→本發明化合物 **VI**)可如Vovk等人(*Synlett* **2006**, 3, 375-378)、Vovk等人(*Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 709-715)及Kushnir等人(*Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 1727-1732)中所述、由中間物 **III**與中間物 **V**在有機溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、苯或甲苯)中反應而製備。反應進行1至24小時。較佳反應溫度在0°C與100°C之間。

本發明化合物 **VII**、**VIII**、**IX**、**X**及**XI**可經由流程2中所描繪之合成途徑獲得；R^{II}、R^{III}、R^{IV}、R^V、R^{E.1}、R^{E.2}、R^{E.3}具有如上文及下文中所定義之含義。

流程2



本發明化合物 **VII** (步驟E, 本發明化合物 **VI**→本發明化合物 **VII**, $R^{E.3}$ =烷基或經取代之烷基)可如WO04024700中所述如下製備：在適合鹼(例如氫化鈉、氫氧化鈉、碳酸鈉、二異丙胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、有機鋰試劑(例如第三丁基鋰)或格林納試劑(Grignard reagent) (例如氯化異丙基鎂))存在下，在有機溶劑(例如四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙腈、1,4-二噁烷、二氯甲烷或甲苯)中，使本發明化合物**VI**與烷基化劑(例如硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯)、烷基鹵化物(例如碘甲烷)或磺酸烷基酯(例如甲苯磺酸苯甲酯))反應。反應進行1至72小時。較佳反應溫度在0℃與100℃之間。

本發明化合物 **VIII** (步驟F, 本發明化合物 **VI**→本發明化合物 **VIII**)可類似於本發明化合物 **VII** (步驟E, 本發明化合物 **VI**→本發明化

合物**VII**)、使用適當鹵乙酸烷基酯作為烷基化劑(例如溴乙酸甲酯)製備。

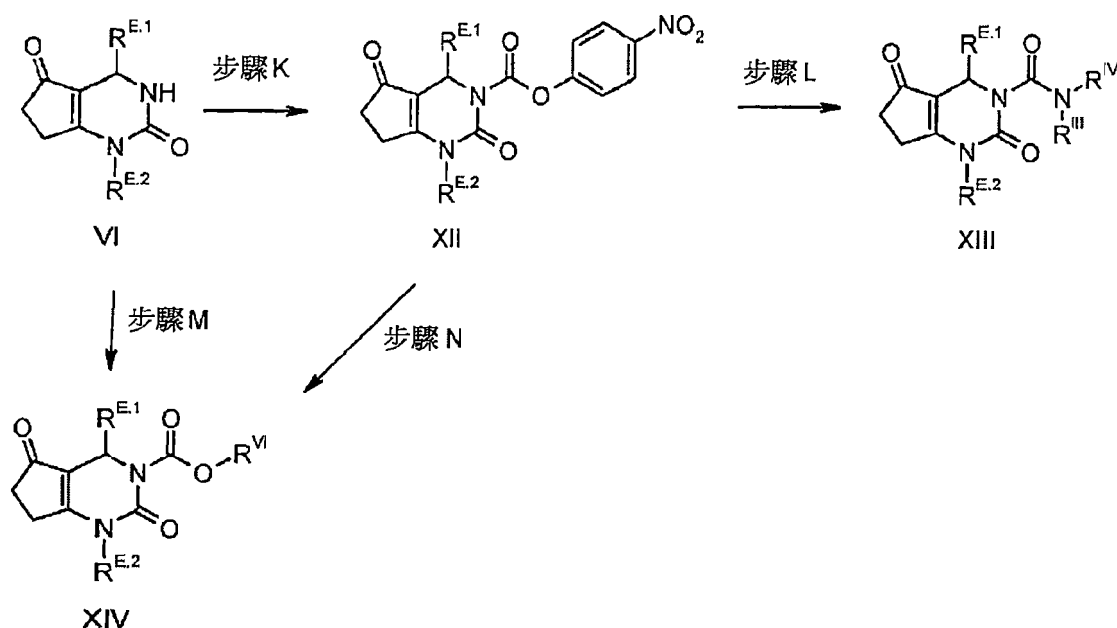
本發明化合物**IX** (步驟G, 本發明化合物**VIII**→本發明化合物**IX**)可如WO04024700中所述如下製備: 在適合鹼(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、甲醇鈉或乙醇鈉)存在下, 在適合溶劑(例如水、甲醇、乙醇、丙醇、*N,N*-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈或其混合物)中, 使本發明化合物**VIII**與水反應。反應進行1至72小時。較佳反應溫度在0°C與100°C之間。

醯胺偶合(步驟H, 本發明化合物**IX**→本發明化合物**X**)可如下達成: 在醯胺偶合試劑(例如四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)鎂(TBTU)或六氟磷酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)鎂(HBTU))存在下, 在鹼(例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或*N*-甲基嗎啉)存在下, 在有機溶劑(例如*N*-甲基-2-吡咯啉酮、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺或其混合物)中, 使羧酸中間物**IX**與胺 $R^{III}NH_2$ 或 $R^{III}R^{IV}NH$ 反應。反應進行1至72小時。較佳反應溫度在0°C與50°C之間, 最佳為室溫。

本發明化合物**XI** (步驟J, 本發明化合物**VI**→本發明化合物**XI**, R^V =烷基或芳基)可如WO07137874中所述製備: 在鹼(例如氫化鈉、二異丙胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、有機鋰試劑(例如第三丁基鋰)或格林納試劑(氯化異丙基鎂))存在下, 在有機溶劑(例如四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙腈、1,4-二噁烷或二氯甲烷)中, 使本發明化合物**VI**與磺醯化劑(例如甲烷磺醯氯或對甲苯磺醯氯)反應。反應進行1至72小時。較佳反應溫度在0°C與室溫之間。

本發明化合物**XIII**及**XIV**可經由流程3中所描繪的合成途徑獲得; R^{III} 、 R^{IV} 、 R^{VI} 、 $R^{E.1}$ 、 $R^{E.2}$ 具有如上文及下文中所定義之含義。

流程3



中間物 **XII** (步驟 K, 本發明化合物 **VI** → 中間物 **XII**) 可如 WO09080199 中所述如下製備：在鹼(例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺或 *N*-甲基嗎啉)存在下，視情況在催化劑(例如 4-二甲基胺基吡啶)存在下，在有機溶劑(例如二氯甲烷、四氫呋喃、乙腈或 *N,N*-二甲基甲醯胺)中，使本發明化合物 **VI** 與氯甲酸 4-硝基苯酯反應。反應進行 1 至 24 小時。較佳反應溫度在 0°C 與 50°C 之間，最佳為室溫。

本發明化合物 **XIII** (步驟 L, 中間物 **XII** → 本發明化合物 **XIII**) 可如 WO09080199 中所述由中間物 **XII** 與胺 $R^{III}NH_2$ 或 $R^{III}R^{IV}NH$ 於有機溶劑(例如二氯甲烷、乙腈、四氫呋喃、1,4-二噁烷、甲苯或 *N,N*-二甲基甲醯胺)中反應製備。反應在 1 至 72 小時內發生。較佳反應溫度在 0°C 與 50°C 之間，最佳為室溫。

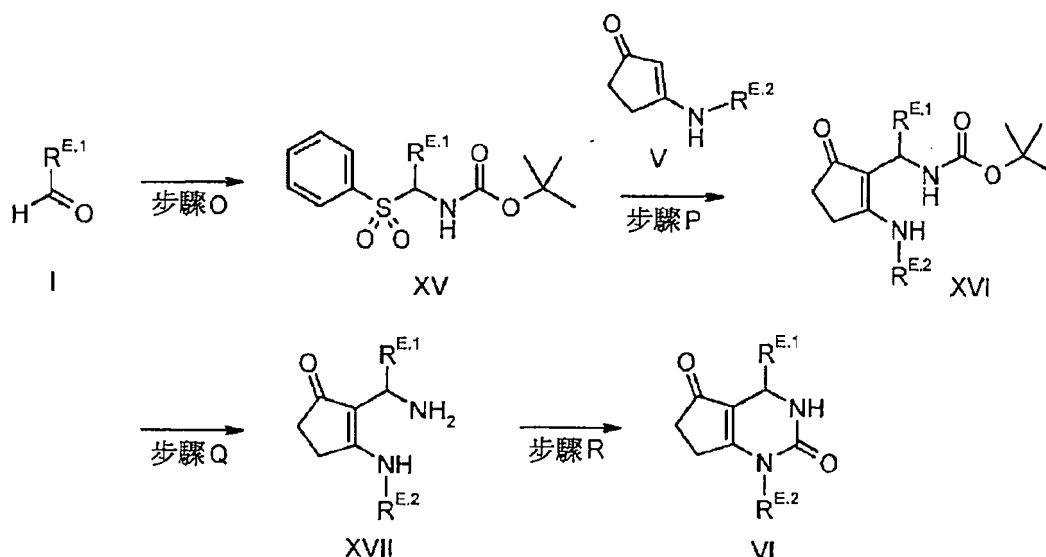
本發明化合物 **XIV** (步驟 M, 本發明化合物 **VI** → 本發明化合物 **XIV**) 可如 WO07046513 或 JP2000273087 中所述由本發明化合物 **VI** 與適合氯甲酸酯 $ClCO_2R^{VI}$ (例如氯甲酸甲酯或氯甲酸苯甲酯)在適合鹼(例如碳酸鉀、氫化鈉、氫氧化鈉、碳酸銨、二異丙胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、有機鋰試劑(例如第三丁基鋰)或

格林納試劑(例如氯化異丙基鎂))存在下，在有機溶劑(例如四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙腈、1,4-二噁烷、二氯甲烷或甲苯)中反應製備。反應在1至72小時內發生。較佳反應溫度在0℃與100℃之間。

或者，本發明化合物**XIV** (步驟N，中間物**XII**→本發明化合物**XIV**)可如WO03101917或WO11085211中所述由中間物**XII**與適合醇(例如甲醇、異丙醇、2-甲氧基乙醇或苯甲醇)在適合鹼(例如碳酸鉀、第三丁醇鉀或雙(三甲基矽烷)胺基鈉)存在下，在有機溶劑(例如四氫呋喃、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙腈、二氯甲烷或二甲亞砜)中反應製備。反應在1至72小時內發生。較佳反應溫度在0℃與100℃之間，最佳為室溫。

除流程1中所描繪之合成途徑以外，本發明化合物**VI**亦可使用流程4中所描繪之合成途徑獲得， $R^{E.1}$ 、 $R^{E.2}$ 具有如上文及下文中所定義之含義。

流程4



中間物**XV** (步驟O，中間物**I**→中間物**XV**)可如Best等人(*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18193-18196)或Yang等人(*Org. Synth.* **2009**, 86, 11-17)所述如下製備：在適合酸(例如甲酸)存在下，在適合溶劑(例如四氫呋喃、乙醇、甲醇)或溶劑(例如四氫呋喃與水)之混合物中，使芳

族醛**I**與適合亞磺酸鹽(例如苯亞磺酸鈉)及適合胺基甲酸酯(例如胺基甲酸甲酯或胺基甲酸第三丁酯)反應。或者，如Reingruber等人(*Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1019-1024)或WO06136305中所述，可使用適合路易斯酸(例如三甲基矽烷基氯)作為酸，且可使用乙腈或甲苯作為溶劑。反應進行1至6天。較佳反應溫度在0°C與50°C之間，最佳為室溫。

中間物**XVI** (步驟P，中間物**XV**→中間物**XVI**)可類似於針對製備本發明化合物**VI**所述的方法(流程1，步驟D，中間物**III**→本發明化合物**VI**)、由中間物**XV**與中間物**V**在適合鹼(例如氫化鈉或第三丁醇鈉)存在下、在適合有機溶劑(例如四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃)中反應而製備。反應進行1至24小時。較佳反應溫度在0°C與50°C之間，最佳為室溫。

中間物**XVII** (步驟Q，中間物**XVI**→中間物**XVII**)可由中間物**XVI**與適合酸(例如氯化氫)在適合溶劑(例如1,4-二噁烷)中反應而製備。反應進行1至72小時。較佳反應溫度在0°C與室溫之間，最佳為室溫。

本發明化合物**VI** (步驟R，中間物**XVII**→本發明化合物**VI**)可如Csütörtöki等人(*Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 8564-8571)或WO11042145中所述如下製備：在適合鹼(例如三乙胺、*N,N*-二異丙基乙胺、吡啶或碳酸鈉)存在下，在適合溶劑(例如乙腈、二氯甲烷或甲苯)中，使中間物**XVII**與適合試劑(例如光氣、三光氣或羰基二咪唑)反應。反應進行1至72小時。較佳反應溫度在0°C與50°C之間，最佳為室溫。

前言

術語室溫表示約20°C之溫度。通常，已獲得所製備化合物之¹H NMR譜及/或質譜。在立構中心指定有特定組態的化合物係以純異構體形式分離。

所指定滯留時間係在以下條件下量測(TFA：三氟乙酸，DEA：

二乙胺，scCO₂：超臨界二氧化碳)：

方法名稱：		V011_S01		
管柱：		XBridge C18, 4.6 × 30 mm, 3.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1% NH ₃]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

方法名稱：		V012_S01		
管柱：		XBridge C18, 4.6 × 30 mm, 3.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

方法名稱：		W018_S01		
管柱：		Sunfire C18, 4.6 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	97	3	4	60
0.15	97	3	3	60
2.15	0	100	3	60
2.20	0	100	4.5	60
2.40	0	100	4.5	60

方法名稱：		X012_S01		
管柱：		Xbridge BEH C18, 2.1 × 30 mm, 1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	99	1	1.6	60
0.02	99	1	1.6	60
1.00	0	100	1.6	60
1.10	0	100	1.6	60

方法名稱：		Z003_004		
管柱：		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶劑 [甲醇]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	95	5	1.9	60
0.20	95	5	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

方法名稱：		Z011_S03		
管柱：		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法名稱：		Z017_S04		
管柱：		ZORBAX™ SB-C ₁₈ , 3 × 30 mm, 1.8 μm		
管柱供應商：		Agilent		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法名稱：		Z018_S04		
管柱：		Sunfire, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法名稱：		Z018_S04		
管柱：		Sunfire, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

方法名稱：		001_CA03		
管柱：		SunFire C18, 4.6 × 30 mm, 3.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	98	2	2.5	60.0
1.5	0	100	2.5	60.0
1.8	0	100	2.5	60.0

方法名稱：		I_IB_15_MeOH_DEA			
管柱：		Chiralpak IB 4.6 × 250 mm, 5 μm			
管柱供應商：		Daicel			
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	15	85	4	40	150

方法名稱：		I_IB_20_MeOH_DEA			
管柱：		Chiralpak IB 4.6 × 250 mm, 5 μm			
管柱供應商：		Daicel			
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	20	80	4	40	150

方法名稱：		I_IC_30_MeOH_DEA			
管柱：		Chiralpak IC 4.6 × 250 mm, 5 μm			
管柱供應商：		Daicel			
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	30	70	4	40	100

方法名稱：		X011_S03		
管柱：		Xbridge BEH C18, 2.1 × 30 mm, 1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	95	5	1.3	60
0.02	95	5	1.3	60
1.00	0	100	1.3	60
1.10	0	100	1.3	60

方法名稱：		X018_S01		
管柱：		Sunfire C18, 2.1 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

方法名稱：		Z006_U01		
管柱：		XBridge Phenyl, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [甲醇]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	50	50	1.9	60
0.20	50	50	1.9	60
1.55	0	100	1.9	60
1.60	0	100	2.4	60
1.80	0	100	2.4	60

方法名稱：		001_CA07		
管柱：		SunFire C18, 2.1 × 50 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	95	5	1.5	60.0
0.75	0	100	1.5	60.0
0.85	0	100	1.5	60.0

方法名稱：		002_CA03		
管柱：		SunFire C18, 3.0 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	99	1	2.0	60.0
0.90	0	100	2.0	60.0
1.1	0	100	2.0	60.0

方法名稱：		002_CA07		
管柱：		XBridge BEH C18, 3 × 30 mm, 1.7 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	95	5.0	1.5	60.0
0.7	0.1	99.9	1.5	60.0
0.8	0.1	99.9	1.5	60.0
0.81	95	5	1.5	
1.1	95	5	1.5	

方法名稱：		003_CA04		
管柱：		XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm		
管柱供應商：		Waters		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

方法名稱：			005_CA01	
管柱：			SunFire C18, 3.0 × 30 mm, 2.5 μm	
管柱供應商：			Waters	
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶劑 [乙腈]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60.0
1.2	0	100	2.0	60.0
1.4	0	100	2.0	60.0

方法名稱：			I_IA_15_MeOH_DEA		
管柱：			Chiralpak IA 4.6 × 250 mm, 5 μm		
管柱供應商：			Daicel		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	15	85	4	40	150

方法名稱：			I_IA_20_MeOH_NH3		
管柱：			Chiralpak IA 4.6 × 250 mm, 5 μm		
管柱供應商：			Daicel		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 20 mM NH ₃]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	20	80	4	40	150

方法名稱：			I_IA_30_MeOH_NH3		
管柱：			Chiralpak IA 4.6 × 250 mm, 5 μm		
管柱供應商：			Daicel		
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 20 mM NH ₃]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	30	70	4	40	150

方法名稱：				I_IB_25_MeOH_DEA	
管柱：				Chiralpak IB 4.6 × 250 mm, 5 μm	
管柱供應商：				Daicel	
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	25	75	4	40	150

方法名稱：				I_IB_25_MeOH_NH3	
管柱：				Chiralpak IB 4.6 × 250 mm, 5 μm	
管柱供應商：				Daicel	
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 20 mM NH ₃]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	25	75	4	40	150

方法名稱：				I_IB_30_MeOH_DEA	
管柱：				Chiralpak IB 4.6 × 250 mm, 5 μm	
管柱供應商：				Daicel	
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	30	70	4	40	150

方法名稱：				I_IB_40_MeOH_DEA	
管柱：				Chiralpak IB 4.6 × 250 mm, 5 μm	
管柱供應商：				Daicel	
梯度/溶劑 時間[min]	%溶劑 [MeOH, 0.2% DEA]	%溶劑 [scCO ₂]	流量 [ml/min]	溫度 [°C]	反壓[巴]
10 min	40	60	4	40	150

絕對組態之指定

實例1A之絕對組態已藉由X射線結構分析明確指定為(*R*)。就抑制嗜中性白血球彈性酶而言，此(*R*)-對映異構體(實例1A)顯著強於(*S*)-對映異構體(實例1B)，如可分別根據11.5 nM (實例1A)及8040 nM

(實例1B)之IC₅₀量測值所見。所有其他所述純對映異構體之絕對組態已類似於實例1A加以指定，亦即，就抑制嗜中性白血球彈性酶而言更強之對映異構體(優對映體(eutomer))(亦即IC₅₀值較低之對映異構體)已指定具有與實例1A相同的絕對組態。

合成起始物質

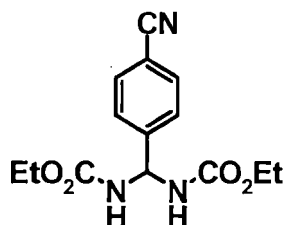
下列起始物質係如所引用文獻中所述製備：

3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮：*Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 870-876；1-溴-4-(氯(異氰酸酯基)甲基)苯：*Synlett* **2006**, *3*, 375-378；(4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯：*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248-1250。

下列起始物質之合成先前已描述於所引用之文獻中：

(4-溴苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯：*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8892-8895；3-(苯甲氧基)環戊-2-烯酮：*Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 767-770。

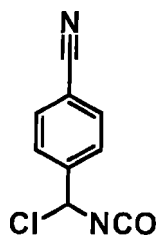
中間物1



(4-氰基苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯

在裝備有填有氯化鈣之乾燥管及氮氣入口的三頸圓底燒瓶中，4-甲醯基苯甲腈(25.0 g，191 mmol)及胺基甲酸乙酯(37.4 g，419 mmol)在145°C加熱。燒瓶用氮氣流淨化，且緩慢逐滴添加濃硫酸(約200 μL，約3 mmol)。7小時之後，將凝固的反應混合物冷卻至室溫，壓碎，與水充分混合且乾燥。產量：53.0 g；ESI質譜：[M+Na]⁺ = 314；HPLC滯留時間：0.88 min (V011_S01)。

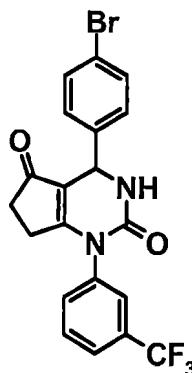
中間物2



4-(氯(異氰酸酯基)甲基)苯甲腈

向(4-氰基苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物1, 53.0 g, 182 mmol)於苯(200 mL)中之懸浮液中添加五氯化磷(83.3 g, 400 mmol)且混合物回流加熱2小時。蒸發苯且混合物接著在減壓下藉由蒸餾純化。丟棄初餾份(約40°C, 約0.01毫巴)。收集第二餾份(約110°C, 約0.6毫巴)。產量: 28.4 g; ESI質譜: $[M+MeOH-HCl+H]^+ = 189$; HPLC滯留時間: 0.65 min (Z003_004)。

中間物3



4-(4-溴苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1H-環戊并(cyclopenta)[d]嘧啶-2,5-二酮

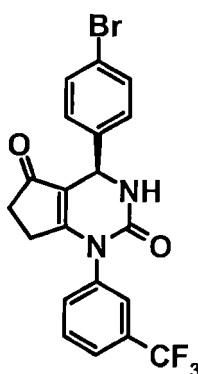
將1-溴-4-(氯(異氰酸酯基)甲基)苯(14.7 g, 47.6 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液添加至3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(11.0 g, 45.6 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中且混合物回流加熱1.5小時。添加水, 且用二氯甲烷萃取各相兩次。濃縮合併之有機層且殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度: 環己烷/乙酸乙酯4:1至乙酸乙酯)純化。產量: 7.5 g; ESI質譜: ESI質譜: $[(^{79}\text{Br})-M+H]^+ = 451$,

$[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; HPLC滯留時間: 1.15 min (V012_S01)。

中間物3A及3B：中間物3之對映異構體

外消旋4-(4-溴苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮(中間物3, 2.10 g, 4.66 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IB, 10 × 250 mm, 5 μm, 20% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 150巴反壓)而分離。

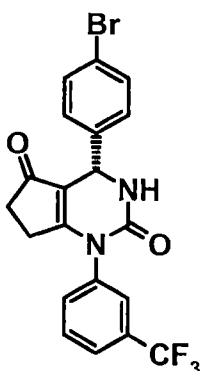
中間物3A：



(*R*)-4-(4-溴苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮

產量: 1.05 g; ESI質譜: $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 453$; 滯留時間: 3.76 min (較遲溶離對映異構體) (I_IB_20_MeOH_DEA)。

中間物3B：

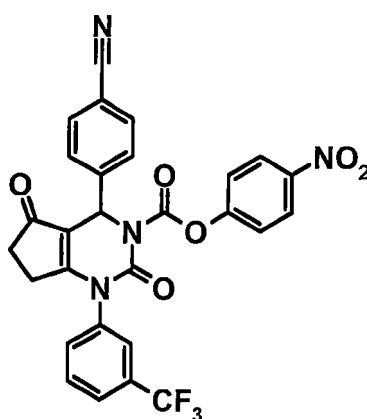


(*S*)-4-(4-溴苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧

啖-2,5-二酮

產量: 0.94 g; ESI質譜: $[(^{79}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 453$; 滯留時間: 3.08 min (較早溶離對映異構體) (I_IB_20_MeOH_DEA)。

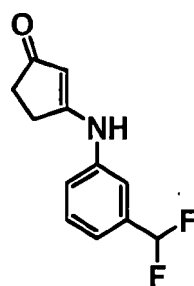
中間物4



4-(4-氟基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲酸4-硝基苯酯

將氯甲酸4-硝基苯酯(1.11 g, 5.52 mmol)添加至4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 1.33 g, 3.35 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(2.28 mL, 13.4 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(409 mg, 3.35 mmol)於二氯甲烷(24 mL)中之溶液中。1小時後, 混合物用水洗滌且濃縮。殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度: 環己烷至環己烷/乙酸乙酯3:7)純化。產量: 623 mg; ESI質譜 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 563$; HPLC滯留時間: 0.99 min (Z018_S04)。

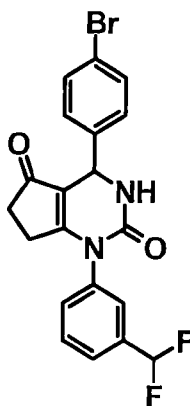
中間物5



3-(3-(二氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮

環戊烷-1,3-二酮(2.00 g, 20.4 mmol)、3-(二氟甲基)苯胺(2.92 g, 20.4 mmol)與三氟甲烷磺酸鎢(III) (63 mg, 0.10 mmol, 0.5 mol%)之混合物在室溫下攪拌2小時。添加甲醇及水且過濾所得沈澱物且乾燥。產量: 2.75 g; ESI質譜: $[M+H]^+ = 224$; HPLC滯留時間: 0.82 min (V012_S01)。

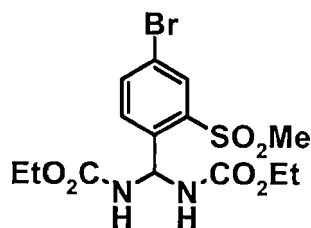
中間物6



4-(4-溴苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮

1-溴-4-(氯(異氰酸酯基)甲基)苯(240 mg, 0.974 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液逐滴添加至3-(3-(二氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(中間物5, 217 mg, 0.974 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中且反應混合物回流加熱2小時。添加水, 且用二氯甲烷萃取各相兩次。濃縮合併之有機層且殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度: 環己烷/乙酸乙酯4:1至乙酸乙酯)純化。產量: 159 mg; ESI質譜: $[(^{79}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 433$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 435$; HPLC滯留時間: 0.56 min (X012_S01)。

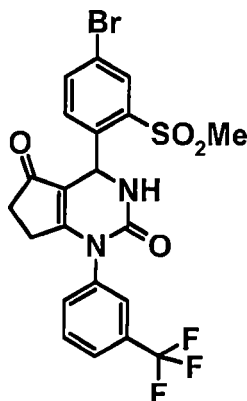
中間物7



(4-溴-2-甲磺醯基)苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯

類似於(4-氰基苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物1)、用4-溴-2-(甲磺醯基)苯甲醛(4.50 g, 17.1 mmol)取代4-甲磺醯基苯甲腈且藉由二氧化矽急驟層析法(梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇93:7)純化粗產物來製備標題化合物。產量：5.05 g; ESI質譜： $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 423$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 425$; HPLC滯留時間：0.77 min (Z011_S03)。

中間物8



4-(4-溴-2-(甲磺醯基)苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮

步驟1：

4-溴-1-(氯(異氰酸酯基)甲基)-2-(甲磺醯基)苯

向(4-溴-2-甲磺醯基)苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物7, 5.05 g, 11.9 mmol)於甲苯(30 mL)中之懸浮液中添加五氯化磷(5.47 g, 26.2 mmol)且混合物回流加熱3小時。蒸發甲苯且混合物接著在減壓下藉由蒸餾(約160°C, 0.1毫巴)純化。產量：945 mg。

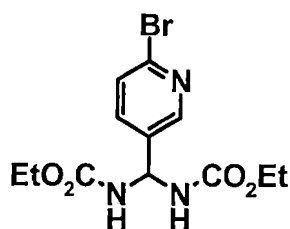
步驟2：

4-(4-溴-2-(甲磺醯基)苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮

向4-溴-1-(氯(異氰酸酯基)甲基)-2-(甲磺醯基)苯(步驟1, 945 mg, 2.91 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(234 mg, 0.97 mmol)。混合物回流加熱隔夜且接

著在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈, 乙腈/水(0.1%甲酸)之梯度)純化。產量: 110 mg; ESI質譜: ESI質譜: $[(^{79}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 529$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 531$; HPLC滯留時間: 1.21 min (Z017_S04)。

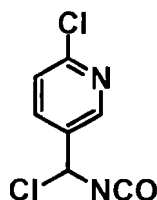
中間物9



(6-溴吡啶-3-基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯

類似於(4-氰基苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物1)、用6-溴菸鹼醛(7.00 g, 37.6 mmol)取代4-甲醯基苯甲腈且將反應時間自7小時降低至1小時來製備標題化合物。產量: 7.82 g; ESI質譜: $[(^{79}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 346$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M} + \text{H}]^+ = 348$; HPLC滯留時間: 0.87 min (V011_S01)。

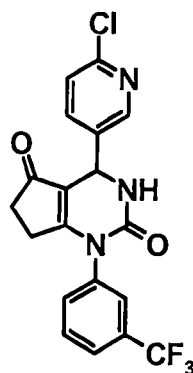
中間物10



2-氯-5-(氯(異氰酸酯基)甲基)吡啶

類似於4-(氯(異氰酸酯基)甲基)苯甲腈(中間物2)、用(6-溴吡啶-3-基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物9, 7.82 g, 22.6 mmol)置換(4-氰基苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物1)且收集適當溶離份(約85°C -90°C, 約0.3毫巴)來製備標題化合物。產量: 1.07 g。ESI質譜: $[\text{M} - \text{HCl} + 2\text{MeOH} + \text{H}]^+ = 231$; HPLC滯留時間: 0.73 min (V011_S01)。

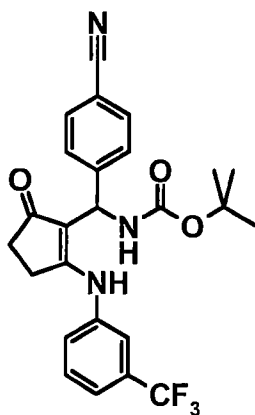
中間物11



4-(6-氯吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮

向2-氯-5-(氯(異氰酸酯基)甲基)吡啶(中間物10, 757 mg, 3.73 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液中逐滴添加3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(900 mg, 3.73 mmol)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌2小時且濃縮, 且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% NH₃)-之梯度)純化。產量: 160 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 408; HPLC滯留時間: 0.98 min (V011_S01)。

中間物12

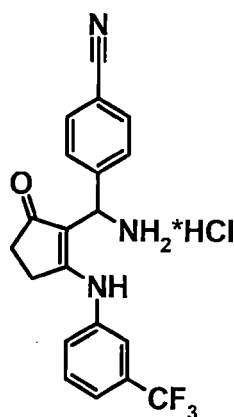


(4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

氫化鈉(60%於礦物油中, 1.06 g, 26.5 mmol)在室溫下逐份添加至3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(4.31 g, 17.9 mmol)與2-甲基四氫呋喃之混合物中。20分鐘之後, 添加(4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲

基胺基甲酸第三丁酯(10.0 g, 24.2 mmol, 以90%純度計), 且混合物在室溫下攪拌1小時。添加水且分離各相。有機層用水洗滌且在減壓下濃縮, 且殘餘物自第三丁基甲基醚中再結晶。產量: 6.92 g。ESI質譜: $[M+H]^+ = 472$; HPLC滯留時間: 0.76 min (X012_S01)。

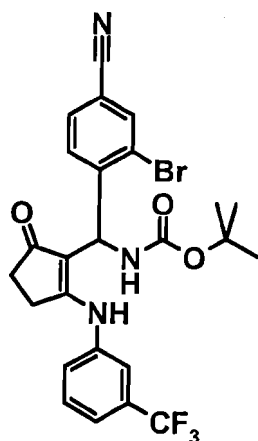
中間物13



4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)苯甲腈鹽酸鹽

向(4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物12, 6.92 g, 14.7 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物中添加氯化氫於1,4-二噁烷中之溶液(4 M, 29.3 mL, 117 mmol), 且混合物在室溫下攪拌2小時。在減壓下移除所有揮發物, 且殘餘物用第三丁基甲基醚(50 mL)處理。過濾沈澱物, 用第三丁基甲基醚洗滌且乾燥。產量: 6.10 g。ESI質譜: $[M+H]^+ = 372$; HPLC滯留時間: 0.62 min (X011_S02)。

中間物14



(2-溴-4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

步驟1：

(2-溴-4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

向胺基甲酸第三丁酯(1.90 g, 16.2 mmol)、2-溴-4-氰基苯甲醛(3.41 g, 16.2 mmol)與苯亞磺酸鈉(2.67 g, 16.2 mmol)於四氫呋喃(7.0 mL)與水(60 mL)之混合物中之溶液中添加甲酸(3.9 mL, 104 mmol)，且混合物在室溫下攪拌6天。添加水(180 mL)，且過濾沈澱物且用水洗滌。沈澱物用第三丁基甲基醚(30 mL)處理，且混合物攪拌30分鐘。過濾沈澱物，用第三丁基甲基醚洗滌且乾燥。產量：3.35 g。ESI質譜： $[(^{79}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 451$, $[(^{81}\text{Br})\text{-M}+\text{H}]^+ = 453$; HPLC滯留時間: 0.66 min (X012_S01)。

步驟2：

(2-溴-4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

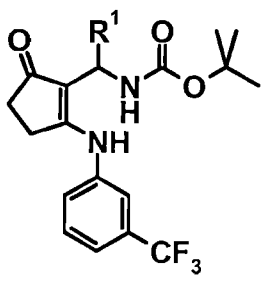
氫化鈉(60%於礦物油中，360 mg, 9.00 mmol)逐份添加至3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(2.16 g, 8.96 mmol)與2-甲基四氫呋喃(30 mL)之混合物中。30分鐘之後，添加(2-溴-4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(步驟1, 3.35 g, 7.43 mmol)且混合物在室

溫下攪拌2小時。添加水且分離各相。水相用乙酸乙酯萃取兩次，且合併之有機相用水洗滌，經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用第三丁基甲基醚處理，且混合物攪拌15分鐘。過濾沈澱物，用第三丁基甲基醚洗滌且乾燥。產量：3.18 g。ESI質譜：[(⁷⁹Br)-M+H]⁺ = 550, [(⁸¹Br)-M+H]⁺ = 552; HPLC滯留時間: 0.73 min (X012_S01)。

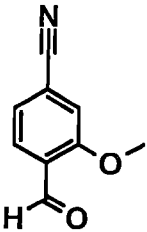
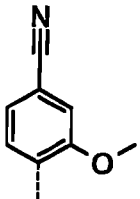
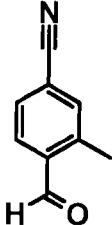
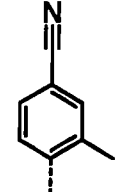
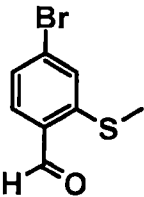
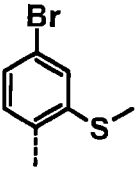
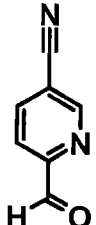
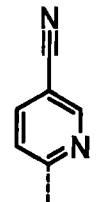
中間物14.1-14.6

類似於(2-溴-4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物14)、用如表2中所示之適當起始物質取代2-溴-4-氰基苯甲醛、(2-溴-4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯來製備下列中間物。

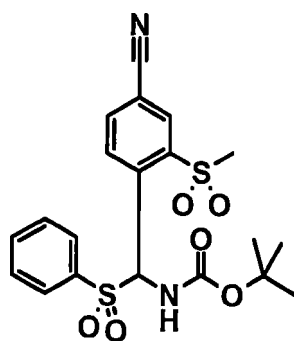
表2



中間物	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
14.1			506	0.76	X012_S01
14.2			564	0.77	X012_S01

14.3			502	0.76	X012_S01
14.4			486	0.75	X012_S01
14.5			571, 573	0.80	X012_S01
14.6			473	1.13	Z018_S04

中間物15

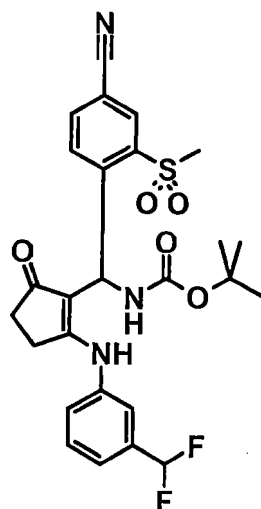


(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

向胺基甲酸第三丁酯(3.05 g, 26.0 mmol)、4-甲磺基-3-(甲磺醯基)苯甲腈(5.44 g, 26.0 mmol)與苯亞磺酸鈉(4.27 g, 26.0 mmol)於四氫呋喃(10 mL)與水(25 mL)之混合物中之溶液中添加甲酸(6.2 mL, 164 mmol), 且混合物在室溫下攪拌4天。添加水(30 mL), 且過濾沈澱物, 用水及乙腈洗滌且乾燥。產量: 5.10 g。ESI質譜: $[M+H]^+ =$

451; HPLC滯留時間: 0.59 min (X012_S01)。

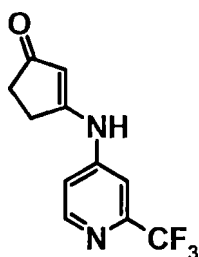
中間物16



(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)(2-(3-(二氟甲基)苯基胺基)-5-側氧基環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

氫化鈉(60%於礦物油中，106 mg，2.67 mmol)逐份添加至3-(3-(二氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(中間物5，595 mg，2.66 mmol)與2-甲基四氫呋喃(20 mL)之混合物中。2小時之後，添加(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物15，1.00 g，2.20 mmol)，且混合物在室溫下攪拌2小時。添加水且混合物用2-甲基四氫呋喃萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈，乙腈/水(0.1%甲酸)之梯度)純化。產量: 665 mg; ESI 質譜 [M+H]⁺ = 532; HPLC 滯留時間: 1.13 min (Z018_S04)。

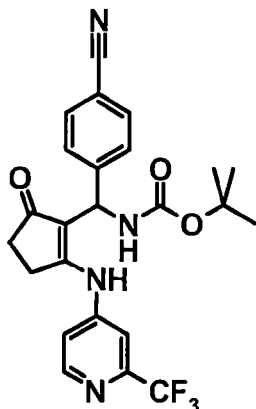
中間物17



3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)環戊-2-烯酮

環戊烷-1,3-二酮(1.51 g, 15.4 mmol)、2-(三氟甲基)吡啶-4-胺(2.50 g, 15.4 mmol)與乙酸(7.5 mL)之混合物在130°C加熱5小時，在室溫下冷卻，用水及甲醇稀釋，且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈，乙腈/水(0.1%甲酸)之梯度)純化。產量: 2.26 g; ESI質譜[M+H]⁺ = 243; HPLC滯留時間: 0.77 min (Z018_S04)。

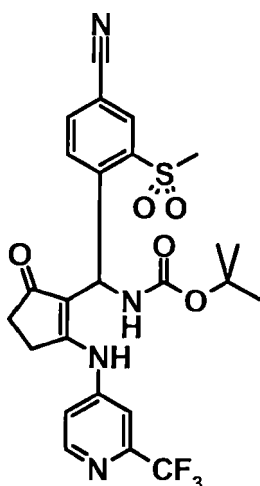
中間物18



(4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

氫化鈉(60%於礦物油中，895 mg, 22.4 mmol)逐份添加至3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)環戊-2-烯酮(中間物17，4.52 g, 18.7 mmol)與2-甲基四氫呋喃(30 mL)之混合物中。30分鐘之後，添加(4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(6.90 g, 18.5 mmol)，且混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加水且分離各相。有機相經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。產量: 9.20 g; ESI質譜[M+H]⁺ = 473; HPLC滯留時間: 1.09 min (Z018_S04)。

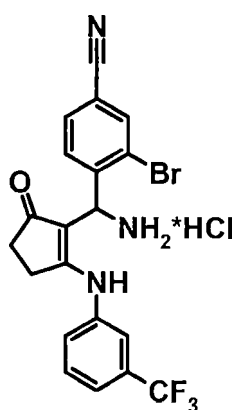
中間物19



(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)(5-側氧基-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)環戊-1-烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯

氫化鈉(60%於礦物油中，515 mg，12.9 mmol)逐份添加至3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基胺基)環戊-2-烯酮(中間物17，2.60 g，10.7 mmol)與2-甲基四氫呋喃(40 mL)之混合物中。10分鐘之後，添加(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物15，4.83 g，10.7 mmol)，且混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加水及乙酸乙酯，且分離各相。有機相用水洗滌兩次且在減壓下濃縮。產量：6.20 g; ESI質譜 $[M+H]^+ = 551$; HPLC滯留時間：1.12 min (Z018_S04)。

中間物20



4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)-3-溴苯甲腈鹽酸鹽

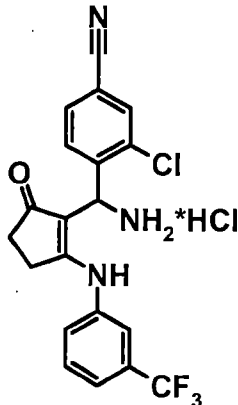
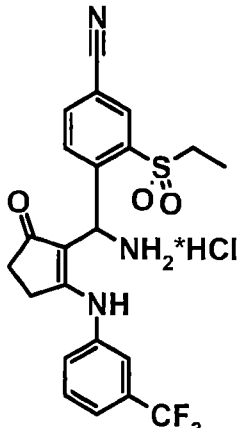
向(2-溴-4-氰基苯基)(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-

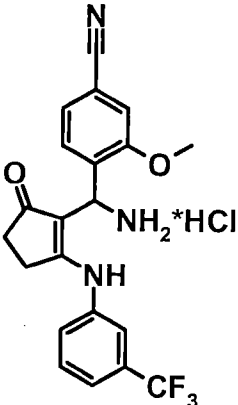
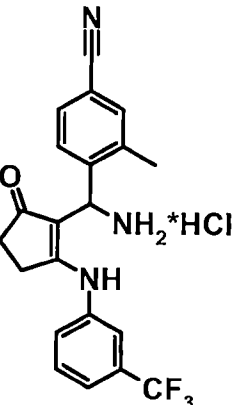
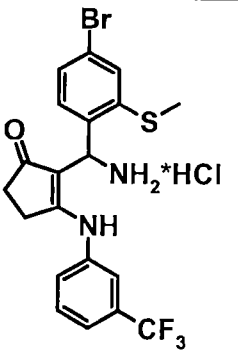
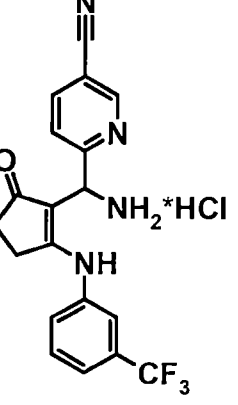
烯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(中間物14， 6.71 g， 12.2 mmol)於1,4-二噁烷(30 mL)中之混合物中添加氯化氫於1,4-二噁烷中之溶液(4 M， 15.2 mL， 61 mmol)，且混合物在室溫下攪拌2小時且接著在冰浴中冷卻。過濾沈澱物，用冷乙腈及乙醚洗滌且乾燥。產量： 5.90g。ESI質譜： $[(^{79}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 450$ ， $[(^{81}\text{Br})\text{-M+H}]^+ = 452$ ； HPLC滯留時間： 1.17 min (V011_S01)。

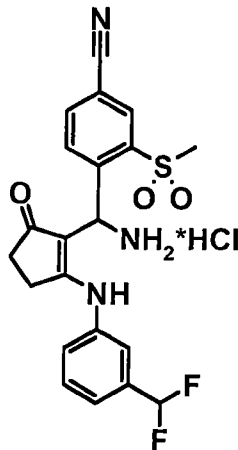
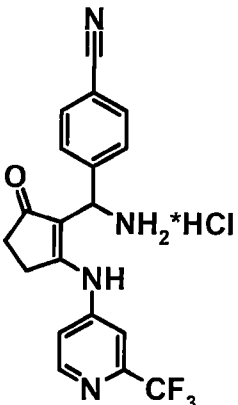
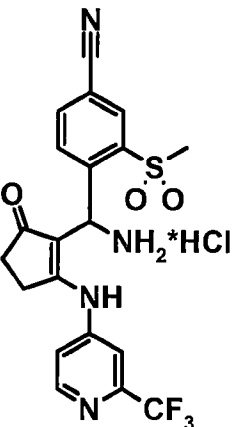
中間物20.1至20.9

類似於4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)-3-溴苯甲腈鹽酸鹽(中間物20)、使用如表3中所示之適當起始物質來製備下列中間物。

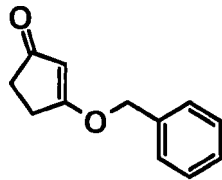
表3

中間物	起始物質	結構	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
20.1	中間物14.1		406	0.51	X012_S01
20.2	中間物14.2		464	0.50	X012_S01

20.3	中間物14.3		402	0.50	X012_S01
20.4	中間物14.4		386	0.51	X012_S01
20.5	中間物14.5		471, 473	0.74	X011_S03
20.6	中間物14.6		373	0.82	Z011_S03

20.7	中間物16		432	0.80	Z018_S04
20.8	中間物18		373	0.76	Z011_S03
20.9	中間物19		451	0.76	Z018_S04

中間物21

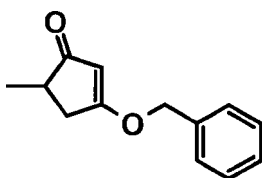


3-(苯甲氧基)環戊-2-烯酮

環戊烷-1,3-二酮(2.00 g , 20.4 mmol)、苯甲醇(2.11 mL , 20.4 mmol)與對甲苯磺酸(35 mg , 0.20 mmol)於甲苯(10.0 mL)中之混合物

回流加熱隔夜。添加水，且混合物用二氯甲烷萃取。濃縮有機層，且殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度：環己烷/乙酸乙酯9:1至環己烷/乙酸乙酯1:4)純化。產量：1.66 g; ESI質譜：[M+H]⁺ = 189; HPLC滯留時間：0.51 min (X012_S01)。

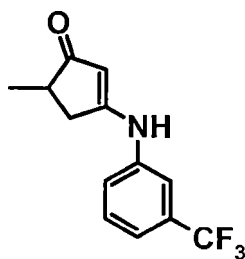
中間物22



3-(苯甲氧基)-5-甲基環戊-2-烯酮

3-(苯甲氧基)環戊-2-烯酮(中間物21，300 mg，1.59 mmol)於無水四氫呋喃(4.0 mL)中之溶液用丙酮/乾冰浴在-50℃冷卻且用二異丙胺基鋰(2.0 M於四氫呋喃中，890 mL，1.78 mmol)處理。15分鐘之後，添加碘甲烷(100 μL，1.59 mmol)，且混合物溫熱至室溫隔夜。添加水及二氯甲烷，且分離各相。有機層在減壓下濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量：210 mg; ESI質譜 [M+H]⁺ = 203; HPLC滯留時間：0.57 min (X012_S01)。

中間物23

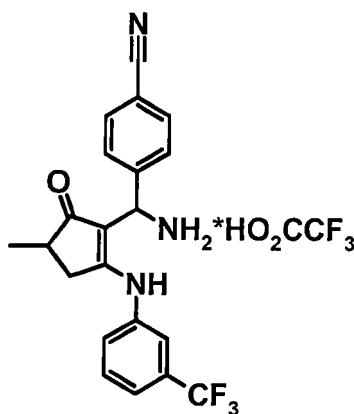


5-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮

3-(苯甲氧基)-5-甲基環戊-2-烯酮(中間物22，210 mg，1.04 mmol)與鈹/碳(10%，127 mg)於甲苯(3.0 mL)中之混合物用氫氣(3.4巴)處理9小時。過濾混合物，且濾液用3-(三氟甲基)苯胺(130 μL，1.04

mmol)及三氟甲烷磺酸鎂(III) (3 mg, 5 μ mol)處理且在室溫下攪拌隔夜。添加另一份3-(三氟甲基)苯胺(65 μ L, 0.52 mmol)，且混合物攪拌隔夜。添加水及二氯甲烷，且分離各相。有機相在減壓下濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 136 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 256; HPLC滯留時間: 0.55 min (X012_S01)。

中間物24

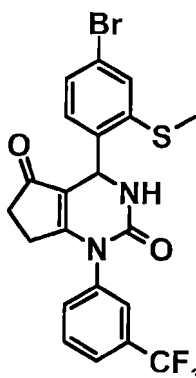


4-(胺基(4-甲基-5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)苯甲腈三氟乙酸鹽

向5-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(中間物23, 38 mg, 150 μ mol)與2-甲基四氫呋喃(2 mL)之混合物中添加氫化鈉(60%於礦物油中, 6 mg, 150 μ mol)。20分鐘之後，添加(4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 150 μ mol, 以90%純度計)，且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加另一份氫化鈉(60%於礦物油中, 6 mg, 150 μ mol)，且混合物攪拌20分鐘。添加另一份(4-氰基苯基)(苯磺醯基)甲基胺基甲酸第三丁酯(60 mg, 150 μ mol, 以90%純度計)，且混合物攪拌隔夜。添加水，且混合物用二氯甲烷萃取兩次。合併之有機層在減壓下濃縮，且殘餘物用1,4-二噁烷及氯化氫(4 M於1,4-二噁烷中, 290 μ L, 1.1 mmol)處理。混合物在室溫下攪拌隔夜且用另一份氯化氫(4 M於1,4-二噁烷中, 290 μ L, 1.1 mmol)處理。混合物攪拌

隔夜且用水處理。混合物用二氯甲烷萃取，且有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 24 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 386; HPLC滯留時間: 0.49 min (X012_S01)。

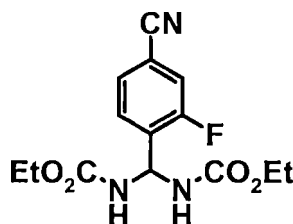
中間物25



4-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮

向2-(胺基(4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲基)-3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮鹽酸鹽(中間物20.5, 4.08 g, 7.23 mmol, 以90%純度計)與1,1'-羰基二咪唑(1.46 g, 9.04 mmol)於乙腈(54 mL)中之混合物中添加三乙胺(250 μL, 1.81 mmol), 且混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下移除所有揮發物, 且殘餘物用水處理。過濾沈澱物且藉由二氧化矽急驟層析法(梯度: 二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇95:5)純化。產量: 3.04 g; ESI質譜: [(⁷⁹Br)-M+ H]⁺ = 497, [(⁸¹Br)-M+ H]⁺ = 499; HPLC滯留時間: 0.65 min (X011_S03)。

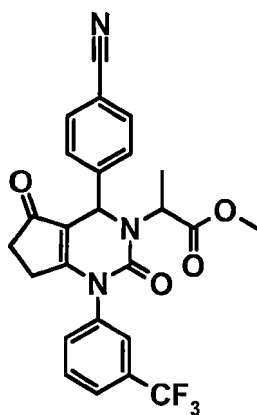
中間物26



(4-氰基-2-氟苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯

在裝備有填有氯化鈣之乾燥管及氮氣入口的三頸圓底燒瓶中，3-氟-4-甲醯基苯甲腈(5.00 g, 33.5 mmol)及胺基甲酸乙酯(6.57 g, 73.7 mmol)在150°C加熱。燒瓶用氮氣流淨化，且在10分鐘內逐滴添加濃硫酸(200 μ L)。混合物在150°C加熱6小時且接著在室溫下冷卻。研磨混合物，用水(400 mL)處理且接著攪拌3小時。過濾且乾燥沈澱物。產量：6.50 g; ESI質譜：[M+Na]⁺ = 332; HPLC滯留時間：0.58 min (Z011_S03)。

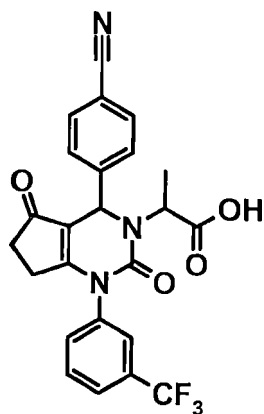
中間物27



2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H,4H,5H)-基)丙酸甲酯

向4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 300 mg, 0.76 mmol)與2-溴丙酸甲酯(252 mg, 1.51 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10.0 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(737 mg, 2.26 mmol)，且混合物在50°C攪拌隔夜。添加水，且混合物用二氯甲烷萃取。有機層用水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量：160 mg; ESI質譜：[M+H]⁺ = 484; HPLC滯留時間：0.85 min (Z018_S04)。

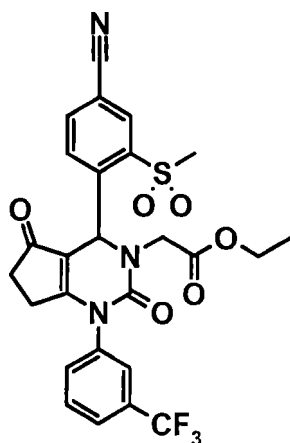
中間物28



2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)丙酸

2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)丙酸甲酯(中間物27, 125 mg, 0.26 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液用氫氧化鋰水溶液(2.0 M, 390 μ L, 0.78 mmol)處理, 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水, 且混合物用二氯甲烷萃取。水相用1 M氯化氫水溶液酸化且用二氯甲烷萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。產量: 91 mg; ESI質譜: [M+H]⁺ = 470; HPLC滯留時間: 0.85 min (Z018_S04)。

中間物29



2-(4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸乙酯

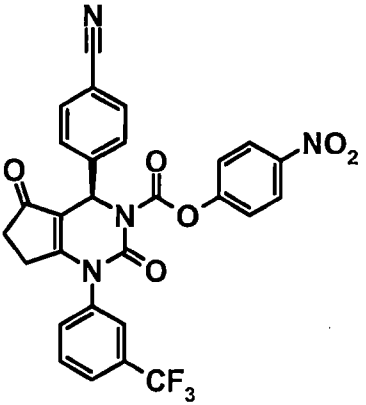
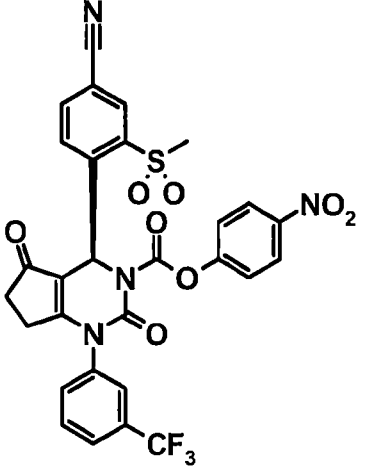
4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例10, 1.78 g, 3.74 mmol)與

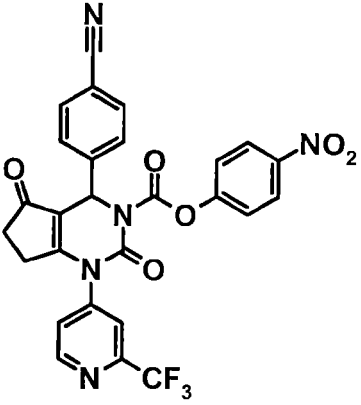
碳酸鉀(1.83 g , 5.62 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(25.0 mL)中之混合物用溴乙酸乙酯(0.50 mL , 4.50 mmol)處理，且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(30ml)，且過濾且乾燥沈澱物。產量: 1.80 g; ESI質譜: $[M+H]^+ = 562$; HPLC滯留時間: 1.05 min (Z018_S04)。

中間物30.1至30.3

類似於4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘓啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物4)、使用如表4中所示之適當起始物質且用乙腈取代二氯甲烷作為溶劑來製備下列中間物。

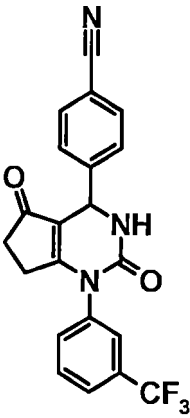
表4

中間物	起始物質	結構	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
30.1	實例1A		563	1.12	Z018_S04
30.2	實例10A		641	1.10	Z018_S04

30.3	實例15.5		564	1.09	Z018_S04
------	--------	---	-----	------	----------

合成實例

實例1



4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

方法A：

在30℃，歷時1小時向4-(氯(異氰酸酯基)甲基)苯甲腈(中間物2，1.04 g，5.39 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中逐滴添加3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(1.00 g，4.15 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。反應混合物回流加熱4小時且接著在室溫下攪拌隔夜。反應混合物藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈，乙腈/水(0.1% NH₃)之梯度)純化。產量：472 mg；ESI質譜[M+H]⁺ = 398；HPLC滯留時間：1.00 min (V011_S01)。

方法B：

在氬氣氛圍下，4-(4-溴苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-

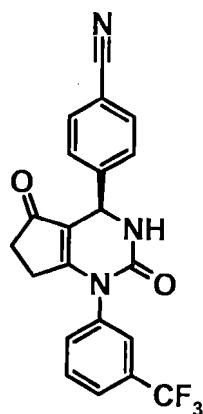
1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-2,5-二酮(中間物3, 500 mg, 1.11 mmol)、氰化鋅(200 mg, 1.70 mmol)與肆(三苯膦)鈰(0) (130 mg, 112 μmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在110°C加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫，且添加水。混合物用二氯甲烷萃取兩次，且將合併之有機層濃縮。殘餘物藉由二氧化矽急驟管柱層析法(梯度：二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇99:1)純化。產量: 190 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 398; HPLC滯留時間: 1.00 min (V011_S01)。

方法C：

4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)苯甲腈鹽酸鹽(中間物13, 11.8 g, 26.1 mmol, 以90%純度計)於乙腈(100 mL)與1,1'-羰基二咪唑(5.28 g, 32.6 mmol)中之混合物用三乙胺(0.9 mL, 6.5 mmol)處理，且混合物在室溫下攪拌1小時。在減壓下移除所有揮發物，且殘餘物用水處理。過濾沈澱物，用水洗滌且乾燥。殘餘物藉由自熱甲苯(130 mL)中再結晶而純化。產量: 8.6 g; ESI質譜[M+H]⁺ = 398; HPLC滯留時間: 1.06 min (V011_S01)。LH4BRM00213
實例1A及1B：實例1之對映異構體

外消旋4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 190 mg, 1.11 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IC, 10 × 250 mm, 5 μm, 30% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 100巴反壓)加以分離。

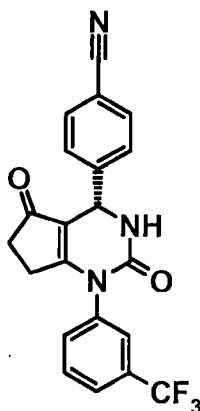
實例1A



(*R*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

產量 67 mg; ESI質譜 $[M+H]^+ = 398$; 滯留時間: 9.28 min (較遲溶離對映異構體) (I_IC_30_MeOH_DEA)。

實例 1B



(*S*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

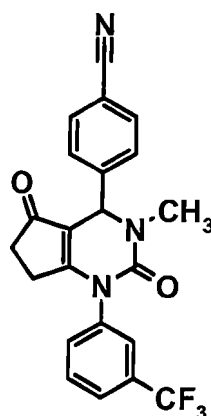
產量 74 mg; ESI質譜 $[M+H]^+ = 398$; 滯留時間: 2.86 min (較早溶離對映異構體) (I_IC_30_MeOH_DEA)。

或者，實例 1A 可如下製備：

在氫氣氛圍下，(*R*)-4-(4-溴苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮(中間物 3A，1.00 g，2.22 mmol)、氰化鋅(442 mg，3.76 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0) (256 mg，222 μmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在 110°C 加熱 1 小時。反應混合

物冷卻至室溫且接著藉由製備性逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈ , 甲醇/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 247 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 398; HPLC滯留時間: 0.53 min (X012_S01)。

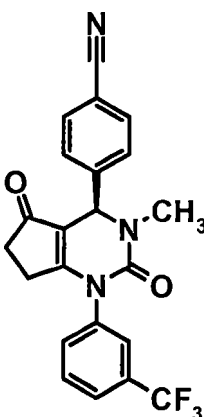
實例2



4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

在氬氣氛圍下，將4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1，200 mg，0.50 mmol)添加至氫化鈉(60%於礦物油中，24 mg，0.60 mmol)於無水四氫呋喃中之懸浮液中。20分鐘之後，添加碘甲烷(41 μ L，0.66 mmol)。20分鐘之後，添加水且濃縮混合物。殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度：環己烷/乙酸乙酯1:1至乙酸乙酯)純化。產量: 49 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 412; HPLC滯留時間: 0.59 min (X012_S01)。

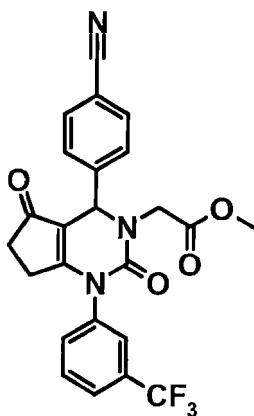
實例2A



(R)-4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

類似於4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例2)、使用(R)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1A, 40 mg, 0.10 mmol)作為起始物質來製備標題化合物。產量: 20 mg; ESI質譜 $[M+H]^+ = 412$; HPLC滯留時間: 0.59 min (X012_S01)。

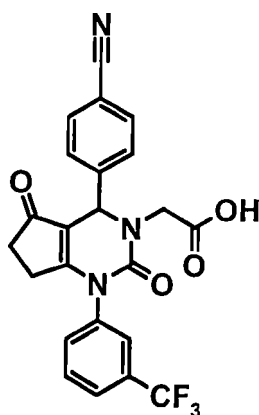
實例3



2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H,4H,5H)-基)乙酸甲酯

4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 3.00 g, 7.55 mmol)於無水乙腈(45 mL)中之溶液於冰浴中冷卻且用二異丙胺基鋰(2 M於THF中, 7.55 mL, 15.1 mmol)逐滴處理, 同時保持溫度低於5°C。添加2-溴乙酸甲酯(2.31 g, 15.1 mmol)且混合物攪拌1.5小時。混合物接著溫熱至室溫且在室溫下攪拌隔夜。添加水(0.5 mL), 濃縮混合物, 且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 2.64 g; ESI質譜 $[M+H]^+ = 470$; HPLC滯留時間: 1.65 min (W018_S01)。

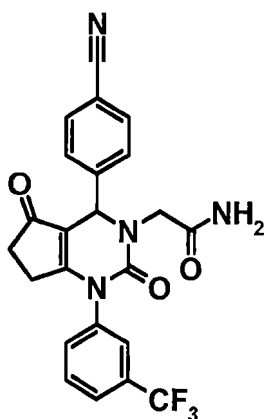
實例4



2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸

向2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸甲酯(實例3, 2.64 g, 5.62 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 15.0 mL, 15.0 mmol)且混合物在室溫下攪拌4小時。添加水且混合物用乙酸乙酯萃取三次。水層用氯化氫酸化且用二氯甲烷萃取兩次。合併且濃縮此等有機層。產量: 1.84 g; ESI質譜[M+H]⁺ = 456; HPLC滯留時間: 0.84 min (Z018_S04)。

實例5

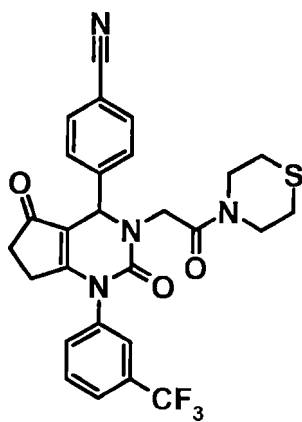


2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙醯胺

向2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二

氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸(實例4, 60 mg, 0.13 mmol)與*N,N*-二異丙基乙胺(50 μ L, 0.29 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)鎂(43 mg, 0.13 mmol)。20分鐘之後, 添加氨水(32%, 8 μ L, 0.13 mmol)且混合物在室溫下攪拌1小時。混合物藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 36 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 455; HPLC滯留時間: 0.50 min (X012_S01)。

實例6



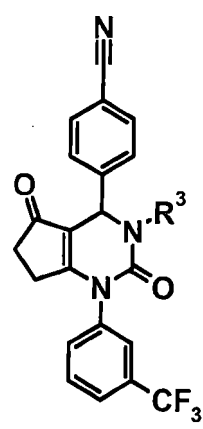
4-(2,5-二側氧基-3-(2-側氧基-2-硫嗎啉基乙基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸(實例4, 30 mg, 66 μ mol)與三乙胺(30 μ L, 0.22 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.25 mL)中之溶液用四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)鎂(21 mg, 66 μ mol)處理且在室溫下攪拌15分鐘。此混合物接著添加至硫嗎啉(13 mg, 0.13 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.25 mL)中之溶液中且攪拌72小時。過濾混合物且濾液藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈, 甲醇/水(0.1% NH₃)之梯度)純化。產量: 20 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 541; HPLC滯留時間: 1.17 min (001_CA03)。

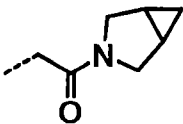
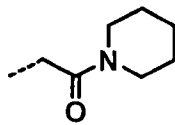
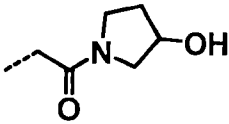
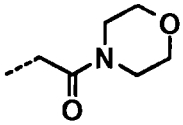
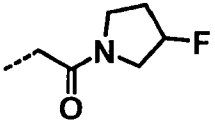
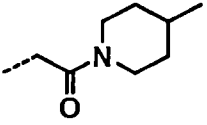
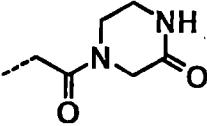
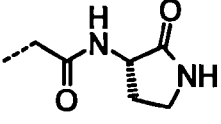
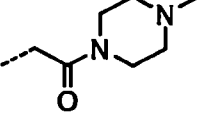
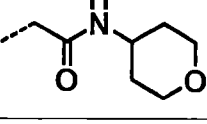
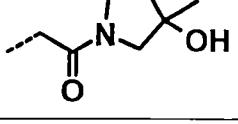
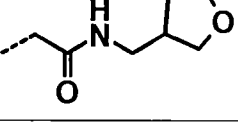
實例6.1至6.46

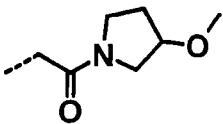
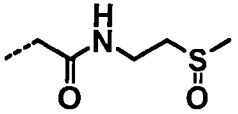
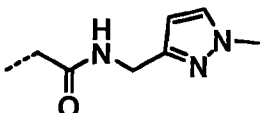
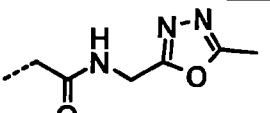
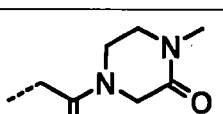
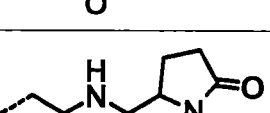
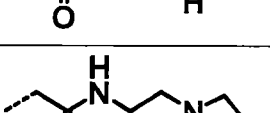
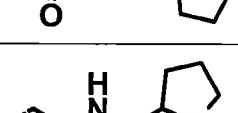
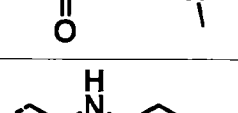
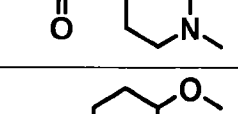
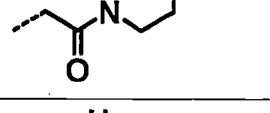
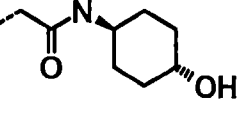
類似於實例6、用適當胺置換硫嗎啉作為起始物質來製備以下表5中之實例。

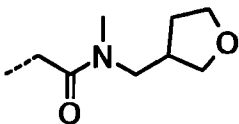
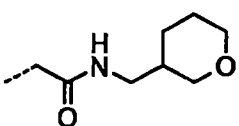
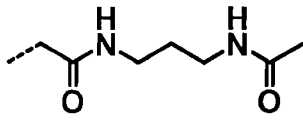
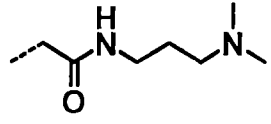
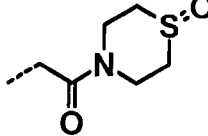
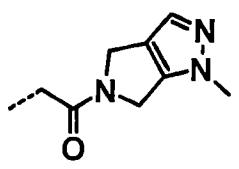
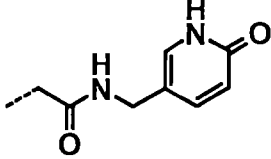
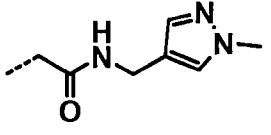
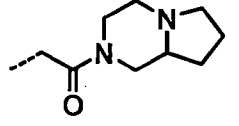
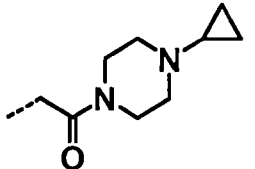
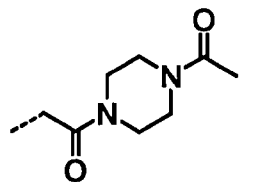
表5

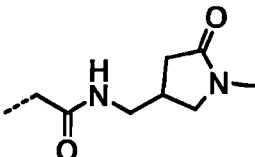
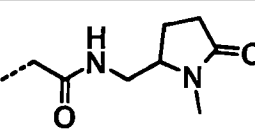
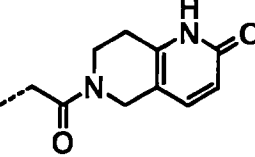


實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
6.1		469	1.14	001_CA03
6.2		483	1.16	001_CA03
6.3		495	0.83	Z018_S04
6.4		495	1.18	001_CA03
6.5		509	1.23	001_CA03
6.6		509	1.22	001_CA03
6.7		509	1.24	001_CA03
6.8		513	1.15	001_CA03

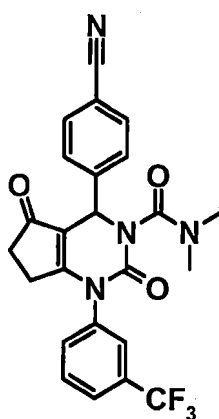
6.9		521	0.88	Z011_S03
6.10		523	1.29	001_CA03
6.11		525	1.01	001_CA03
6.12		525	1.17	001_CA03
6.13		527	1.19	001_CA03
6.14		537	1.36	001_CA03
6.15		538	0.97	001_CA03
6.16		538	1.02	001_CA03
6.17		538	0.90	001_CA03
6.18		539	1.11	001_CA03
6.19		539	1.09	001_CA03
6.20		539	1.11	001_CA03

6.21		539	1.18	001_CA03
6.22		545	1.01	001_CA03
6.23		549	1.08	001_CA03
6.24		551	1.07	001_CA03
6.25		552	1.03	001_CA03
6.26		552	1.04	001_CA03
6.27		552	0.91	001_CA03
6.28		552	0.90	001_CA03
6.29		552	0.91	001_CA03
6.30		553	1.14	001_CA03
6.31		553	1.05	001_CA03
6.32		553	1.08	001_CA03

6.33		553	1.15	001_CA03
6.34		553	1.15	001_CA03
6.35		554	1.02	001_CA03
6.36		554	0.91	001_CA03
6.37		557	0.98	001_CA03
6.38		561	1.10	001_CA03
6.39		562	0.99	001_CA03
6.40		563	1.07	001_CA03
6.41		564	0.83	001_CA03
6.42		564	0.90	001_CA03
6.43		566	1.10	001_CA03

6.44		566	1.06	001_CA03
6.45		566	1.06	001_CA03
6.46		588	1.02	001_CA03

實例7



4-(4-氰基苯基)-*N,N*-二甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

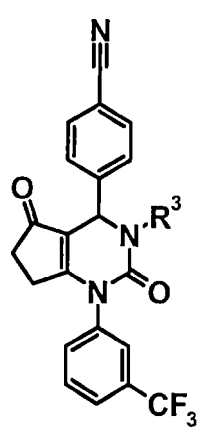
4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物4, 60 mg, 0.11 mmol)於乙腈(1.5 mL)中之溶液用二甲胺(2.0 M於四氫呋喃中, 270 μ L, 0.53 mmol)處理且混合物在室溫下攪拌30分鐘。添加水及*N,N*-二甲基甲醯胺且混合物藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% NH₃)-之梯度)純化。產量28 mg, ESI質譜[M+H]⁺ = 469; HPLC滯留時間: 0.87 min (Z018_S04)。

實例7.1至7.11

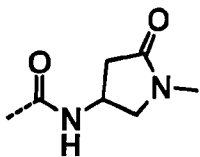
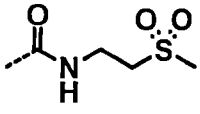
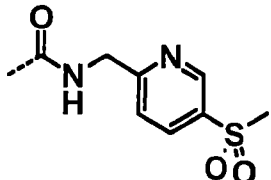
類似於實例7、用適當胺置換二甲胺作為試劑來製備以下表6中

之實例。

表6



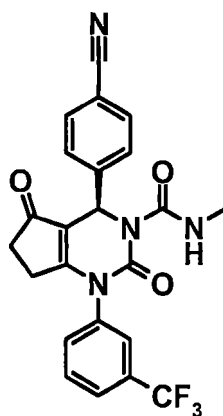
實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
7.1		455	0.88	Z011_S03
7.2		485	0.85	Z018_S04
7.3		499	0.86	Z018_S04
7.4		499	0.93	Z018_S04
7.5		512	0.72	Z018_S04
7.6		531	0.83	Z018_S04
7.7		535	0.91	Z018_S04
7.8		538	0.84	Z018_S04

7.9		538	0.85	Z018_S04
7.10		547	0.87	Z018_S04
7.11		610	0.9	Z018_S04

實例7.1A及7.1B：實例7.1之對映異構體

外消旋4-(4-氰基苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例7.1，124 mg，0.27 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak AD-H, 20 × 250 mm, 5 μm, 20%異丙醇 + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 150巴反壓)而分離。

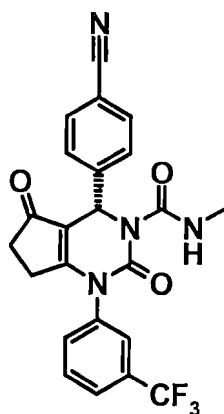
實例7.1A



(*R*)-4-(4-氰基苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量：48 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 455; 滯留時間：1.26 min (較早分離對映異構體) (I_IB_30_MeOH_DEA)。

實例7.1B



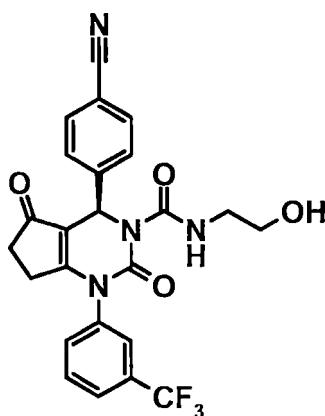
(*S*)-4-(4-氰基苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量: 40 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 455; 滯留時間: 5.24 min (較遲分離對映異構體) (I_IB_30_MeOH_DEA)。

實例7.2A及7.2B: 實例7.2之對映異構體

外消旋4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基乙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例7.2, 223 mg, 0.46 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IB, 20 × 250 mm, 5 μm, 30% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 120巴反壓)而分離。

實例7.2A

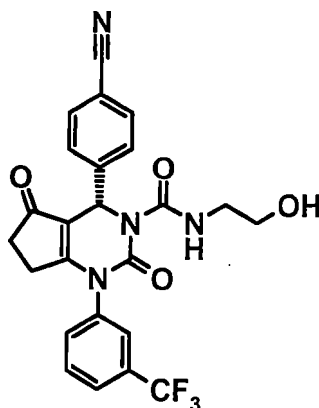


(*R*)-4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基乙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量: 78 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 485; 滯留時間: 1.36 min (較早溶

離對映異構體) (I_IB_30_MeOH_DEA)。

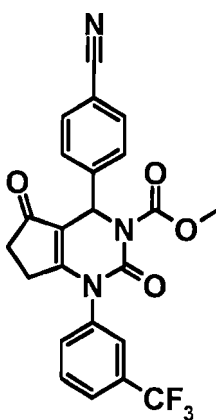
實例7.2B



(*S*)-4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基乙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量: 99 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 485; 滯留時間: 3.38 min (較早分離對映異構體) (I_IB_30_MeOH_DEA)。

實例8



4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-3(2*H*)-甲酸甲酯

向氫化鈉(60%於礦物油中, 4 mg, 0.1 mmol)於無水四氫呋喃中之懸浮液中添加4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 30 mg, 0.076 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)中之溶液。20分鐘之後, 添加氯甲酸甲酯(6 μL, 0.078 mmol), 且混合物在室溫下攪拌1小時。添加水, 且混合物用二

氯甲烷萃取。將合併之有機層濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈，乙腈/水(0.1% NH₃)之梯度)純化。產量: 2 mg; ESI質譜 [M+H]⁺ = 456; HPLC滯留時間: 1.10 min (V011_S01)。

實例9



4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

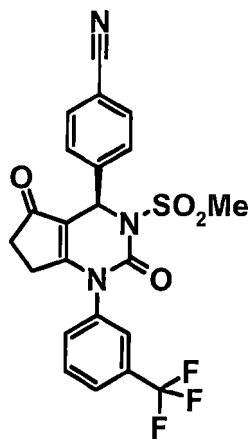
向氫化鈉(60%於礦物油中，72 mg，1.8 mmol)於無水四氫呋喃(15 mL)中之懸浮液中添加4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1，255 mg，0.64 mmol)且混合物在室溫下攪拌10分鐘。添加甲磺醯氯(104 μ L，1.35 mmol)且混合物在50℃攪拌2小時。添加水(1 mL)且混合物藉由逆相HPLC (Waters SunFireTM-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 230 mg; ESI質譜 [M+H]⁺ = 476; HPLC滯留時間: 0.91 min (Z018_S04)。

實例9A及9B：實例9之對映異構體

外消旋4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例9，230 mg，0.48 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析 (Daicel Chiralpak IB, 20 $\times$ 250 mm, 5 μ m, 15% MeOH + 0.2%二乙胺/

超臨界CO₂, 40℃, 150巴反壓)加以分離。

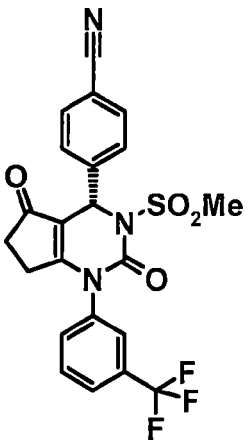
實例9A



(*R*)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-4-基)苯甲腈

產量65 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 476; 滯留時間: 2.25 min (較早分離對映異構體) (I_IB_15_MeOH_DEA)。

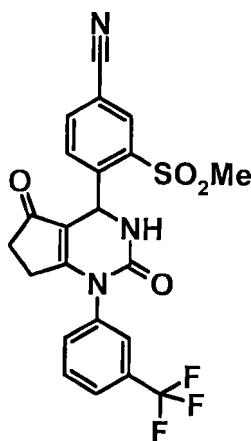
實例9B



(*S*)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-4-基)苯甲腈

產量71 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 476; 滯留時間: 3.04 min (較遲分離對映異構體) (I_IB_15_MeOH_DEA)。

實例10



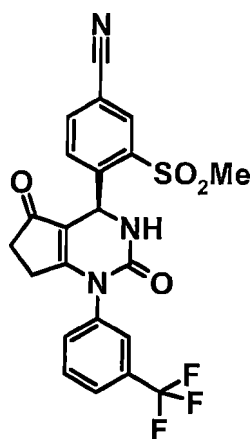
4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

在氬氣氛圍下，4-(4-溴-2-(甲磺醯基)苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮(中間物8，110 mg，0.21 mmol)、氰化鋅(32 mg，0.27 mmol)與肆(三苯膦)鈀(0) (24 mg，21 μ mol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在110℃加熱隔夜且接著冷卻至室溫。添加水且過濾混合物。沈澱物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度：環己烷/乙酸乙酯8:2至3:7)純化。產量：40 mg；ESI質譜： $[M+H]^+ = 476$ ；HPLC滯留時間：0.94 min (Z017_S04)。

實例10A及10B：實例10之對映異構體

外消旋4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例10，1.82 g，3.83 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IB, 20 $\times$ 250 mm, 5 μ m, 15% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40℃, 120巴反壓)加以分離。

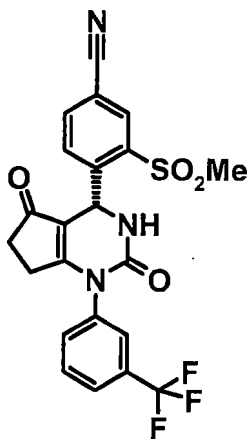
實例10A



(S)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

產量620 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 476; 滯留時間: 2.52 min (較早分離對映異構體) (I_IB_20_MeOH_DEA)。

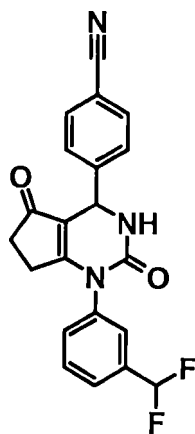
實例10B



(R)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

產量554 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 476; 滯留時間: 2.78 min (較遲分離對映異構體) (I_IB_20_MeOH_DEA)。

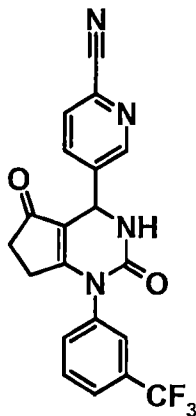
實例11



4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

在氬氣氛圍下，4-(4-溴苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮(中間物6，159 mg，367 μmol)、氰化鋅(73 mg，620 μmol)與肆(三苯膦)鈰(0) (42 mg，37 μmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在110℃加熱3小時且接著冷卻至室溫。添加水，且混合物用二氯甲烷萃取兩次。殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度：環己烷/乙酸乙酯7:3至乙酸乙酯)純化。產量：82 mg; ESI質譜： $[M+H]^+ = 380$; HPLC滯留時間：0.49 min (X012_S01)。

實例12

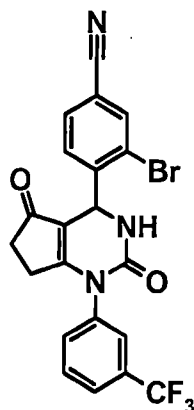


5-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)吡啶甲腈

在氬氣氛圍下，4-(6-氯吡啶-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮(中間物11，120 mg，294 μmol)、氰

化鋅(59 mg, 0.50 mmol)及肆(三苯膦)鈀(0) (34 mg, 29 μ mol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在110℃加熱24小時。反應混合物冷卻至室溫且接著藉由製備性逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 10 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 399; HPLC滯留時間: 0.50 min (V012_S01)。

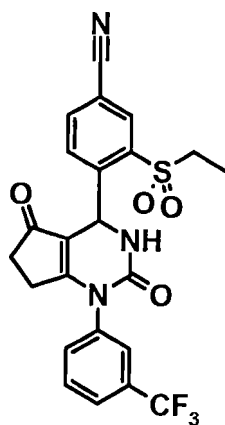
實例13



3-溴-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

向4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)-3-溴苯甲腈鹽酸鹽(中間物20, 5.90 g, 12.1 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(2.46 g, 15.2 mmol)於乙腈(60 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.43 mL, 3.0 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(700 mL)且過濾沈澱物, 用水洗滌且乾燥。產量: 5.45 g。ESI質譜: [(⁷⁹Br)-M+H]⁺ = 476, [(⁸¹Br)-M+H]⁺ = 478; HPLC滯留時間: 1.10 min (X011_S01)。

實例14



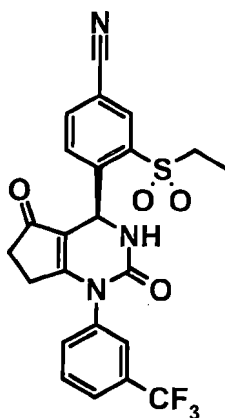
4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(乙基磺醯基)苯甲腈

向4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)-3-(乙基磺醯基)苯甲腈鹽酸鹽(中間物20.2, 1.78 g, 3.56 mmol)及1,1'-羰基二咪唑(720 mg, 4.45 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物中添加三乙胺(125 μ L, 0.89 mmol), 且混合物在室溫下攪拌1小時。混合物在減壓下濃縮, 且殘餘物用水(20 mL)處理。過濾且乾燥沈澱物。產量: 1.61 g。ESI質譜: $[M+H]^+ = 490$; HPLC滯留時間: 0.56 min (X012_S01)。

實例14A及14B: 實例14之對映異構體

外消旋4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(乙基磺醯基)苯甲腈(實例14, 48 mg, 98 μ mol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IB, 20 $\times$ 250 mm, 5 μ m, 20% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 150巴反壓)加以分離。

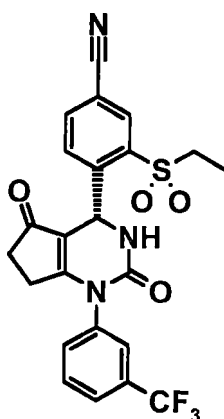
實例14A



(*S*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(乙基磺醯基)苯甲腈

產量: 16 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 490; 滯留時間: 2.28 min (較早分離對映異構體) (I_IB_20_MeOH_DEA)。

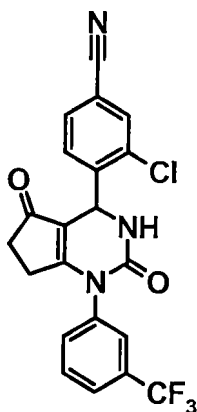
實例14B



(*R*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(乙基磺醯基)苯甲腈

產量: 16 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 490; 滯留時間: 2.82 min (較遲分離對映異構體) (I_IB_20_MeOH_DEA)。

實例15



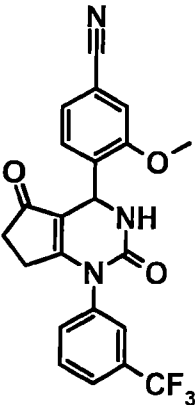
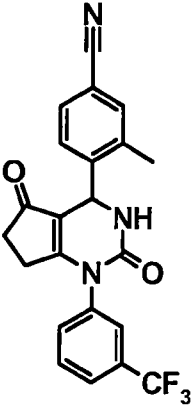
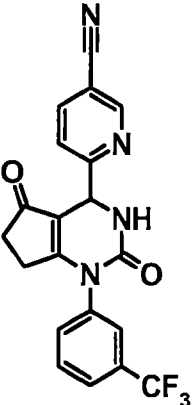
3-氯-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

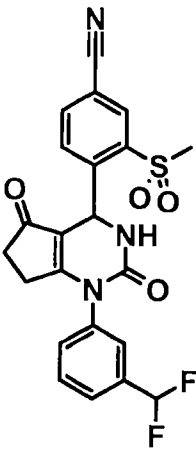
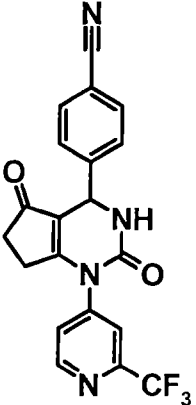
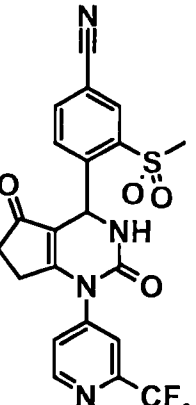
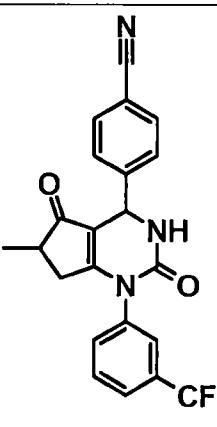
向4-(胺基(5-側氧基-2-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-1-烯基)甲基)-3-氯苯甲腈鹽酸鹽(中間物20.1, 660 mg, 1.34 mmol, 以90%純度計)及1,1'-羰基二咪唑(270 mg, 1.68 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物中添加三乙胺(0.38 mL, 2.70 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水及二氯甲烷, 且分離各相。有機層在減壓下濃縮且藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 290 mg。ESI質譜: [M+H]⁺ = 432; HPLC滯留時間: 0.61 min (X012_S01)。

實例15.1至15.7

類似於3-氯-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例15)、使用如表7中所示之適當起始物質及純化方法(方法A: Waters Xbridge™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度; 方法B: Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度; 方法C: Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1%甲酸)之梯度)製備以下表7中之實例。

表 7

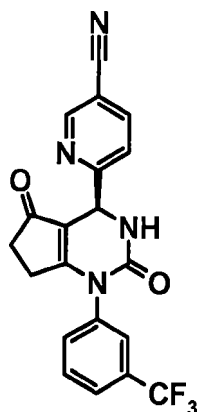
實例	起始物質	結構	純化方法	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方 法
15.1	中間物20.3		A	428	0.59	X012_S01
15.2	中間物20.4		A	412	0.60	X012_S01
15.3	中間物20.6		B	399	0.51	X011_S03

15.4	中間物20.7		B	458	0.91	Z018_S04
15.5	中間物20.8		C	399	0.91	Z018_S04
15.6	中間物20.9		B	477	0.90	Z018_S04
15.7	中間物24		A	412	0.63	X012_S01

實例15.3A及15.3B：實例15.3之對映異構體

外消旋 6-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)菸鹼腈(實例15.3, 650 mg, 1.63 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IB, 20 × 250 mm, 5 μm, 25% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界 CO₂, 40°C, 100巴反壓)加以分離。

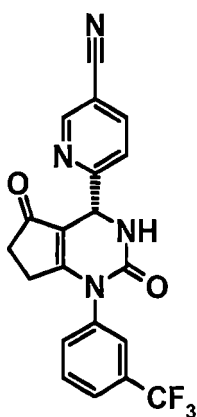
實例15.3A



(*S*)-6-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)菸鹼腈

產量: 140 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 399; 滯留時間: 3.24 min (較遲溶離對映異構體) (I_IB_25_MeOH_NH3)。

實例15.3B



(*R*)-6-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)菸鹼腈

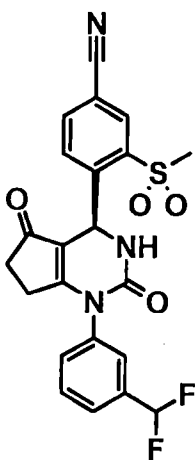
產量: 130 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 399; 滯留時間: 2.66 min (較早

溶離對映異構體) (I_IB_25_MeOH_NH3)。

實例15.4A及15.4B：實例15.4之對映異構體

外消旋4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例15.4，27 mg，59 μ mol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IA, 20 $\times$ 250 mm, 5 μ m, 30% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 120巴反壓)加以分離。

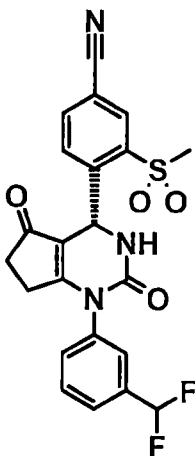
實例15.4A



(*S*)-4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

產量：10 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 458; 滯留時間：2.37 min (較早溶離對映異構體) (I_IA_30_MeOH_NH3)。

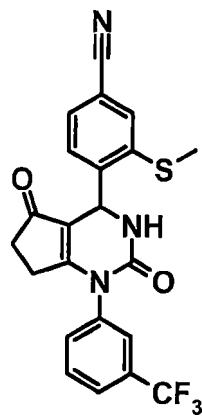
實例15.4B



(R)-4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

產量: 10 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 458; 滯留時間: 3.00 min (較遲溶離對映異構體) (I_IA_30_MeOH_NH3)。

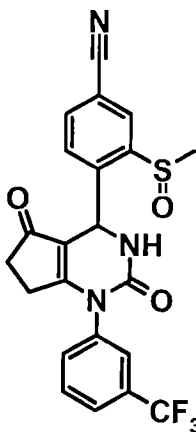
實例16



4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲硫基)苯甲腈

在氬氣氛圍下，4-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-2,5-二酮(中間物 25，1.74 g，2.8 mmol，以80%純度計)、氰化鋅(430 mg，3.64 mmol)與肆(三苯膦)鈰(0) (323 mg，0.28 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(12 mL)中之混合物在110℃加熱隔夜且接著冷卻至室溫。添加水，且混合物用二氯甲烷萃取。有機層在減壓下濃縮，且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈，乙腈/水(0.1% NH₃)之梯度)純化。產量: 1.09 g。ESI質譜: [M+H]⁺ = 444; HPLC滯留時間: 0.58 min (X011_S03)。

實例17



4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲亞磺醯基)苯甲腈

在室溫下，向4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲硫基)苯甲腈(實例16，776 mg，1.75 mmol)於二氯甲烷中之溶液中添加間氯過氧苯甲酸(77%，390 mg，1.74 mmol)，且混合物攪拌30分鐘。添加飽和NaHCO₃水溶液，且混合物用二氯甲烷萃取。合併之有機層在減壓下濃縮，且殘餘物藉由二氧化矽急驟層析法(梯度：環己烷/乙酸乙酯1:1至乙酸乙酯)純化。產量：527 mg；ESI質譜[M+H]⁺ = 460；HPLC滯留時間：0.48 min (較早溶離之非對映異構體)，0.49 (較遲溶離之非對映異構體) (X012_S01)。

實例17A及17B：實例17之非對映異構體

4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲亞磺醯基)苯甲腈(實例17，35 mg)之非對映異構體藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)加以分離。

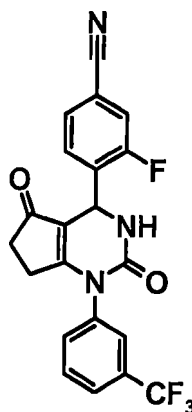
實例17A：

產量：11 mg；ESI質譜[M+H]⁺ = 460；HPLC滯留時間：0.48 min (較早溶離之非對映異構體) (X012_S01)。

實例17B：

產量：7 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 460; HPLC滯留時間：0.50 min (較遲溶離之非對映異構體) (X012_S01)。

實例18



4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-氟苯甲腈

步驟1：

4-(氯(異氰酸酯基)甲基)-3-氟苯甲腈

向(4-氯基-2-氟苯基)亞甲基二胺基甲酸二乙酯(中間物26，6.50 g，21.0 mmol)於甲苯(25.0 mL)中之混合物中添加五氯化磷(9.63 g，46.2 mmol)，且混合物回流加熱3小時。蒸發甲苯，且混合物接著在減壓下藉由蒸餾純化。丟棄初餾份(約35℃，約0.2毫巴)。收集第二餾份(約112℃，約0.1毫巴)。產量：1.90 g。

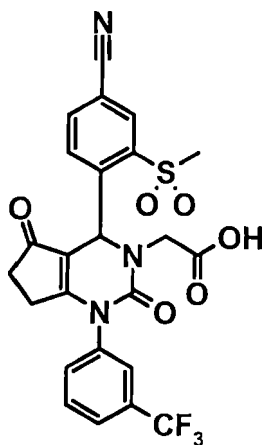
步驟2：

4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-氟苯甲腈

將4-(氯(異氰酸酯基)甲基)-3-氟苯甲腈(步驟1，3.05 g，14.5 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液添加至3-(3-(三氟甲基)苯基胺基)環戊-2-烯酮(3.50 g，14.5 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中且混合物回流加熱隔夜。在減壓下移除所有揮發物，且殘餘物藉由逆相

HPLC (Agilent ZORBAX™ SB-C₁₈，乙腈/水(0.1%甲酸)之梯度)純化。
產量：474 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 416; HPLC滯留時間：0.94 min
(Z017_S04)。LB5FAI00917

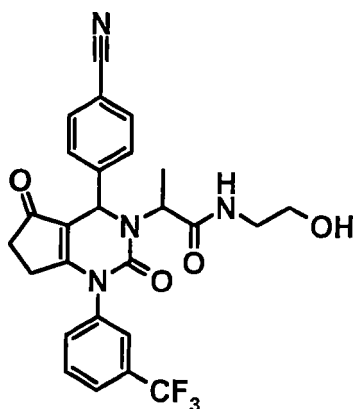
實例19



2-(4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸

向2-(4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸乙酯(中間物 29，1.80 g，3.20 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉水溶液(1.0 M，10.0 mL，10.0 mmol)，且混合物在室溫攪拌隔夜。添加另一份氫氧化鈉水溶液(4.0 M，2.0 mL，8.0 mmol)及甲醇(5.0 mL)，且混合物攪拌隔夜。添加氯化氫水溶液(1.0 M，10 mL)，且混合物用乙酸乙酯萃取。有機層在減壓下濃縮，且殘餘物藉由逆相 HPLC (Waters SunFire™-C₁₈，乙腈於水(0.1% TFA)中之梯度)純化。
產量：229 mg; ESI質譜：[M+H]⁺ = 534; HPLC滯留時間：0.96 min (Z018_S04)。

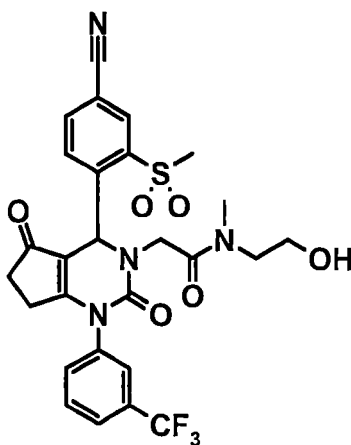
實例20



2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)-*N*-(2-羥基乙基)丙醯胺

2-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)丙酸(中間物28, 40 mg, 85 μmol)與三乙胺(45 μL , 0.32 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之溶液用四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)錄(27 mg, 85 μmol)處理且在室溫攪拌15分鐘。添加乙醇胺(12 μL , 0.21 mmol)且混合物在室溫攪拌1小時。混合物用*N,N*-二甲基甲醯胺稀釋且藉由逆相HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈於水(0.1% TFA)中之梯度)純化。產量: 37 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 513; HPLC滯留時間: 0.81 min (Z018_S04)。

實例21



2-(4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基

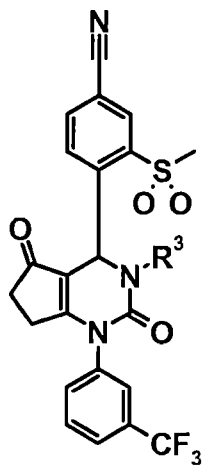
乙醯胺

2-(4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)乙酸(實例19, 23 mg, 43 μmol)與三乙胺(18 μL, 0.13 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液在室溫下攪拌5分鐘且用四氟硼酸*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)鎂(13 mg, 43 μmol)處理。5分鐘之後, 添加2-(甲胺基)乙醇(10 μL, 0.13 mmol)。混合物在室溫下攪拌3小時且藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% NH₃)-梯度)純化。產量: 15 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 591; HPLC滯留時間: 0.89 min (Z011_S03)。

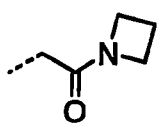
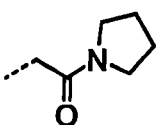
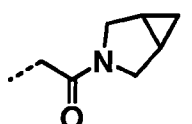
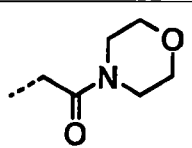
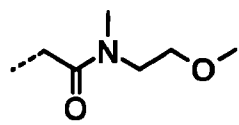
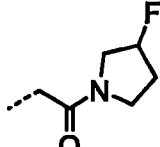
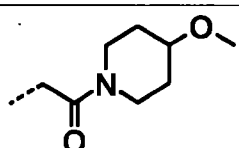
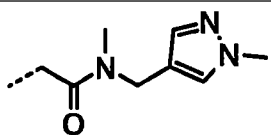
實例22.1至22.9

類似於2-(4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基)-*N*-(2-羥基乙基)-*N*-甲基乙醯胺(實例21)、使用適當胺作為試劑來製備以下表8中之實例。

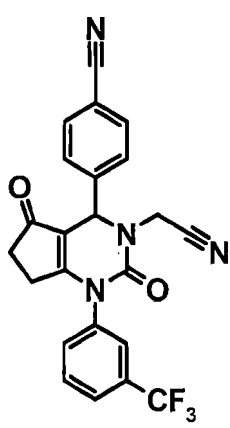
表8



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間[min]	HPLC方法
22.1		561	0.81	005_CA01

22.2		573	0.81	005_CA01
22.3		587	0.84	005_CA01
22.4		599	0.87	005_CA01
22.5		603	0.80	005_CA01
22.6		605	0.83	005_CA01
22.7		605	0.82	005_CA01
22.8		631	0.85	005_CA01
22.9		641	0.79	005_CA01

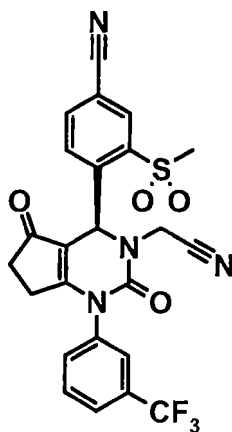
實例22



4-(3-(氰基甲基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-

1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

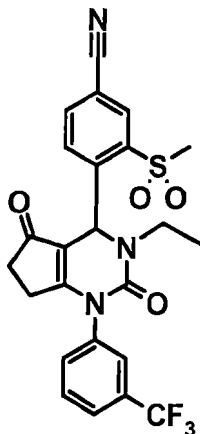
向4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 40 mg, 96 μ mol)於乙腈(3.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中, 11 mg, 0.29 mmol)。20分鐘之後, 添加2-碘乙腈(7 μ L, 0.1 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜且藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 11 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 437; HPLC滯留時間: 0.63 min (X012_S01)。

實例23**(*S*)-4-(3-(氰基甲基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈**

向(*S*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例10A, 50 mg, 105 μ mol)於四氫呋喃(3.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中, 12 mg, 0.30 mmol)。20分鐘之後, 添加2-碘乙腈(8 μ L, 0.11 mmol)。2小時之後, 添加第二份2-碘乙腈(8 μ L, 0.11 mmol)。2小時之後, 添加第三份2-碘乙腈(8 μ L, 0.11 mmol)。混合物攪拌隔夜, 用乙腈處理且藉由逆相HPLC (Waters SunFireTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 8 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 515; HPLC滯留時間: 1.01 min

(Z018_S04)。

實例24



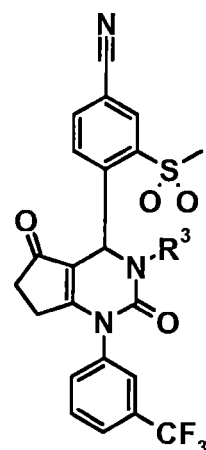
4-(3-乙基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

向4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例10, 60 mg, 0.11 mmol, 以90%純度計)與碳酸銨(74 mg, 0.23 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之溶液中添加溴乙烷(20 μ L, 0.27 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜且藉由逆相HPLC (Waters SunFireTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 23 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 504; HPLC滯留時間: 0.86 min (005_CA01)。

實例24.1至24.6

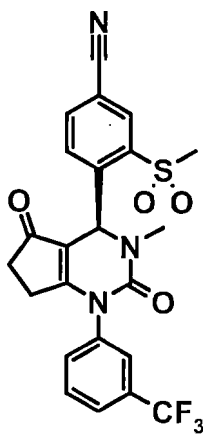
類似於4-(3-乙基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例24)、用適當烷基化試劑取代溴乙烷且使用表9中所示之純化方法(方法A: Waters SunFireTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度; 方法B: Waters XbridgeTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% NH₃)之梯度; 方法C: Waters XbridgeTM-Phenyl, 甲醇/水(0.1% TFA)之梯度)來製備以下表9中之實例。

表 9



實例	R ³	純化方法	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
24.1		C	534	0.97	Z018_S04
24.2		A	534	0.84	005_CA01
24.3		A	540	1.07	Z018_S04
24.4		A	548	0.86	005_CA01
24.5		A	574	1.05	Z018_S04
24.6		B	588	0.87	003_CA04

實例 25

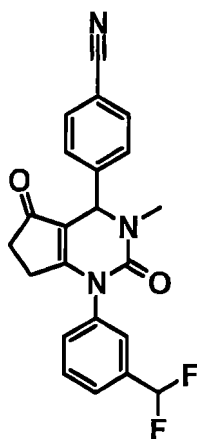


(S)-4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

(S)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環

戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例10A, 50 mg, 0.11 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液用二異丙胺基鋰(1.8 M於四氫呋喃/庚烷/乙苯中, 63 μ L, 0.12 mmol)及碘甲烷(9 μ L, 0.14 mmol)處理。20分鐘之後, 混合物用乙腈稀釋且藉由逆相HPLC (Agilent ZORBAXTM SB-C₁₈, 乙腈/水(0.1%甲酸)之梯度)純化。產量: 15 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 490; HPLC滯留時間: 1.00 min (Z017_S04)。

實例26



4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

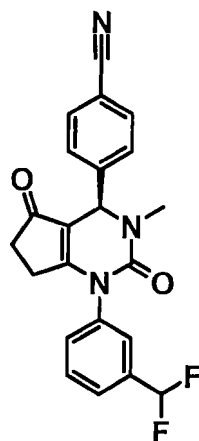
向4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例11, 100 mg, 0.26 mmol)於四氫呋喃中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中, 13 mg, 0.32 mmol)。20分鐘之後, 添加碘甲烷(22 μ L, 0.35 mmol)且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水且混合物藉由逆相HPLC (Waters SunFireTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 55 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 394; HPLC滯留時間: 0.74 min (005_CA01)。

實例26A及26B: 實例26之對映異構體

外消旋4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例26, 50 mg, 0.13 mmol)之

對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IA, 20 × 250 mm, 5 μm, 20% MeOH + 20 mM NH₃/超臨界 CO₂, 40°C, 150巴反壓)加以分離。

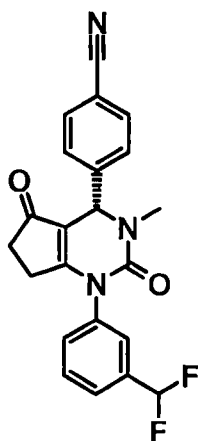
實例26A



(R)-4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

產量23 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 394; 滯留時間: 2.03 min (較早分離對映異構體) (I_IA_20_MeOH_NH3)。

實例26B



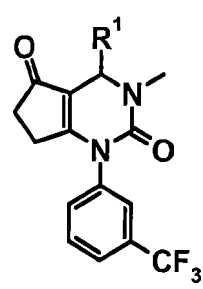
(S)-4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

產量23 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 394; 滯留時間: 2.62 min (較遲分離對映異構體) (I_IA_20_MeOH_NH3)。

實例26.1至26.4

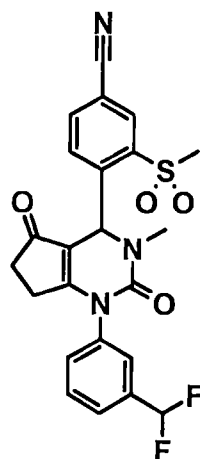
類似於4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例26)、使用如表10中所示之適當起始物質及用乙腈取代四氫呋喃作為溶劑來製備以下表10中之實例。

表10



實例	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
26.1	實例15.3		413	0.58	X011_S03
26.2	實例15.2		426	0.61	X012_S01
26.3	實例15.1		442	0.64	X012_S01
26.4	實例15		446	0.61	X012_S01

實例27



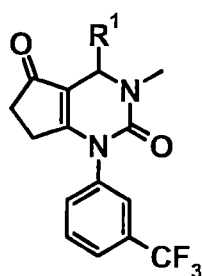
4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

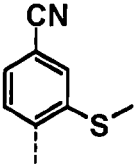
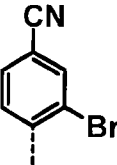
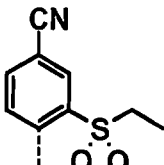
向4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例15.4, 69 mg, 0.15 mmol)及碳酸鉍(98 mg, 0.30 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液中添加碘甲烷(15 μ L, 0.24 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 19 mg; ESI質譜 $[M+H]^+ = 472$; HPLC滯留時間: 0.97 min (Z018_S04)。

實例27.1至27.3

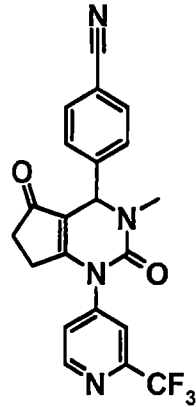
類似於4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-甲基-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例27)、使用如表11中所示之適當起始物質來製備以下表11中之實例。

表11



實例	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
27.1	實例16		458	1.04	Z017_S04
27.2	實例13		490, 492	1.18	V011_S01
27.3	實例14		504	0.62	X012_S01

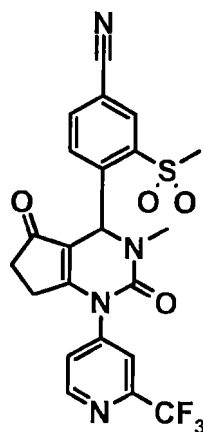
實例28



4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

向4-(2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例15.5，50 mg，0.13 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之溶液中添加碳酸銨(82 mg，0.25 mmol)。添加碘甲烷(28 mg，0.20 mmol)，且混合物在室溫下攪拌1小時且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量：43 mg；ESI質譜[M+H]⁺ = 413；HPLC滯留時間：0.78 min (005_CA01)。

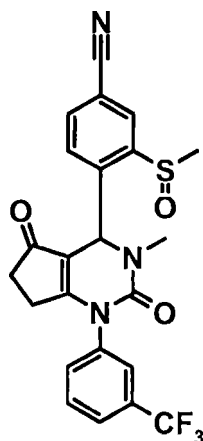
實例29



4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈

向4-(2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例15.6, 50 mg, 0.11 mmol)與碳酸鉀(68 mg, 0.21 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2.0 mL)中之溶液中添加碘甲烷(2 M於第三丁基甲基醚中, 63 μ L, 0.13 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水且混合物藉由逆相HPLC (Waters SunFireTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 39 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 491; HPLC滯留時間: 0.97 min (Z018_S04)。

實例30A及30B: 實例30之非對映異構體



4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲亞磺醯基)苯甲腈

4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-

1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲硫基)苯甲腈(實例27.1, 20 mg, 0.04 mmol)於二氯甲烷(3.0 mL)中之溶液用間氯過氧苯甲酸(77%, 10 mg, 0.04 mmol)處理, 且混合物在室溫下攪拌20分鐘。在減壓下移除所有揮發物, 且殘餘物藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化, 藉此分離4-(3-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲亞磺醯基)苯甲腈之兩種非對映異構體。

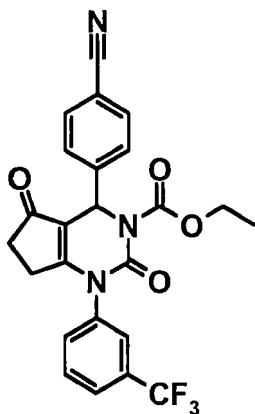
實例30A:

產量: 9 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 474; HPLC滯留時間: 0.94 min (較早溶離之非對映異構體) (Z018_S04)。

實例30B:

產量: 8 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 474; HPLC滯留時間: 0.96 min (較遲溶離之非對映異構體) (Z018_S04)。

實例31



4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸乙酯

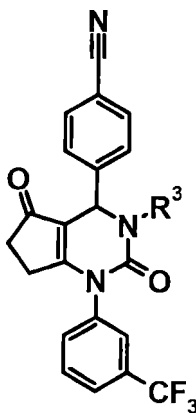
4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 40 mg, 0.10 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之溶液用*N,N*-二異丙基乙胺(70 μL, 0.4 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(13 mg, 0.11 mmol)處理。添加氯甲酸乙酯(11 μL, 0.11 mmol)且

混合物在室溫下攪拌2小時。蒸發所有揮發物，且殘餘物藉由逆相 HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈，乙腈/水(0.1% NH₃)-梯度)純化。產量: 46 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 470; HPLC滯留時間: 0.90 min (Z011_S03)。

實例31.1至31.3

類似於 4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸乙酯(實例31)、用適當氯甲酸酯置換氯甲酸乙酯來製備以下表12中之化合物。

表12

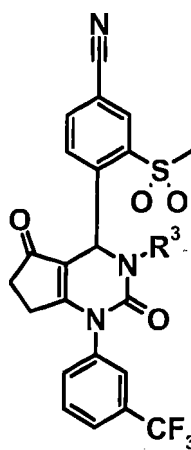


實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
31.1		484	0.94	Z011_S03
31.2		500	0.88	Z011_S03
31.3		548	0.87	Z018_S04

實例32.1至32.4

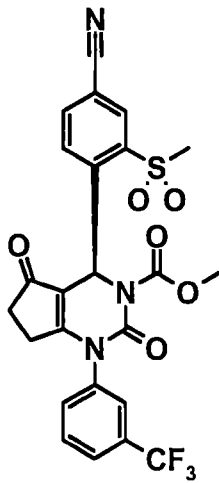
類似於 4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸甲酯(實例8)、用適當氯甲酸酯置換氯甲酸乙酯作為試劑來製備以下表13中之化合物。

表13



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
32.1		534	0.59	X011_S03
32.2		548	0.62	X011_S03
32.3		578	0.60	X011_S03
32.4		532	0.70	X012_S01

實例33

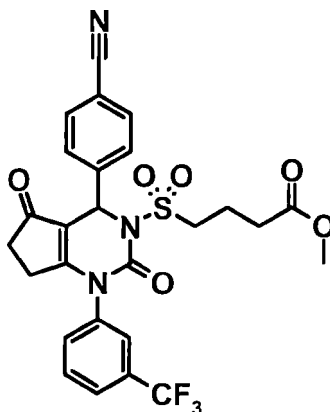


(S)-4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲酸甲酯

類似於 4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲酸乙酯(實例31，110 mg，

0.23 mmol)、使用 (*S*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例 10A)作為起始物質且用氯甲酸甲酯取代氯甲酸乙酯來製備標題化合物。產量: 76 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 534; HPLC滯留時間: 1.01 min (Z018_S04)。

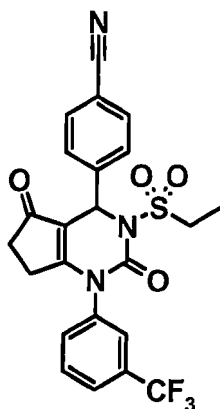
實例34



4-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基磺醯基)丁酸甲酯

4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例 1, 70 mg, 0.18 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)與 *N,N*-二甲基甲醯胺(150 μL)混合物中之溶液用氫化鈉(60%於礦物油中, 28 mg, 0.7 mmol)處理且在室溫下攪拌5分鐘。添加4-(氯磺醯基)丁酸甲酯(106 mg, 0.53 mmol), 且混合物在50°C攪拌隔夜。混合物用水及 *N,N*-二甲基甲醯胺稀釋且藉由逆相 HPLC (Waters SunFireTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 48 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 562; HPLC滯留時間: 0.95 min (Z018_S04)。

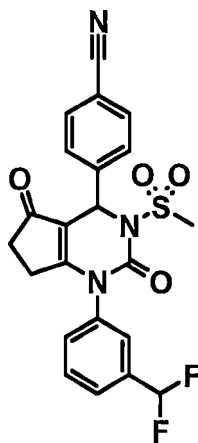
實例35



4-(3-(乙基磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

類似於4-(4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*,4*H*,5*H*)-基磺醯基)丁酸甲酯(實例34)，用乙烷磺醯氯取代4-(氯磺醯基)丁酸酯來製備標題化合物。產量：11 mg；ESI質譜 $[M+H]^+ = 490$ ；HPLC滯留時間：0.94 min (Z018_S04)。

實例36

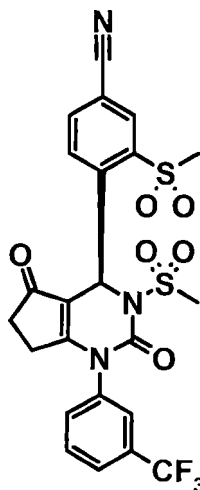


4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

向氫化鈉(60%於礦物油中，30 mg，0.74 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)中之懸浮液中添加4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例11，100 mg，

0.26 mmol)。10分鐘之後，添加甲烷磺醯氯(42 μ L，0.55 mmol)且混合物在50°C加熱隔夜。混合物在室溫下冷卻，用水(0.5 mL)稀釋且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量：74 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 458; HPLC滯留時間：0.76 min (005_CA01)。

實例37



3-(甲磺醯基)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

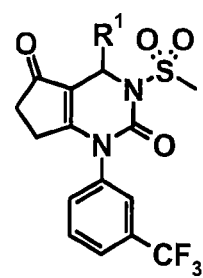
向(S)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例10A，100 mg，0.18 mmol，以85%純度計)於四氫呋喃(4.0 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%於礦物油中，20 mg，0.50 mmol)，且混合物在室溫下攪拌20分鐘。添加甲烷磺醯氯(29 μ L，0.38 mmol)且混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且混合物用二氯甲烷萃取。分離各相且有機層在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC (Waters Xbridge™-C₁₈，乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量：76 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 554; HPLC滯留時間：0.57 min (X012_S01)。

實例37.1至37.4

類似於3-(甲磺醯基)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲

基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例37)、
使用如表14中所示之適當起始物質來製備以下表14中之實例。

表14

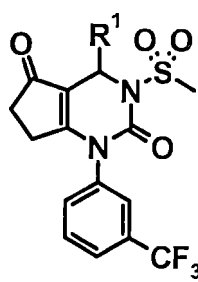


實例	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方 法
37.1	實例15.2		490	0.67	X012_S01
37.2	實例15		510	0.66	X012_S01
37.3	實例10		554	0.57	X012_S01
37.4	實例14		568	0.59	X012_S01

實例38.1至38.2

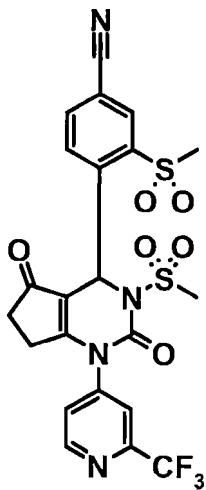
類似於3-(甲磺醯基)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲
基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例37)、
使用如表15中所示之適當起始物質且用乙腈置換四氫呋喃作為溶劑來
製備以下表15中之實例。

表15



實例	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方 法
38.1	實例15.3		477	0.61	X011_S03
38.2	實例15.1		506	0.65	X012_S03

實例 39

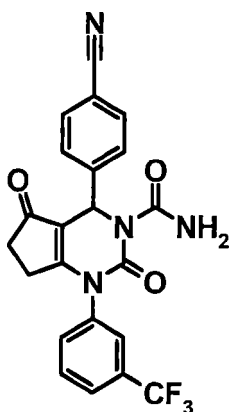


3-(甲磺醯基)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

向氫化鈉(60%於礦物油中，35 mg，0.88 mmol)於四氫呋喃(8.0 mL)中之懸浮液中添加4-(2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例 15.6，150 mg，0.32 mmol)。10分鐘之後，添加甲烷磺醯氯(49 μL，0.63 mmol)且混合物在50℃加熱1.5小時。混合物在室溫下冷卻且用水

(1 mL)處理。混合物在室溫下攪拌30分鐘且藉由逆相HPLC (第一次純化: Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度; 第二次純化: Waters Xbridge™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% NH₃)之梯度)純化。產量: 20 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 555; HPLC滯留時間: 0.90 min (Z011_S03)。

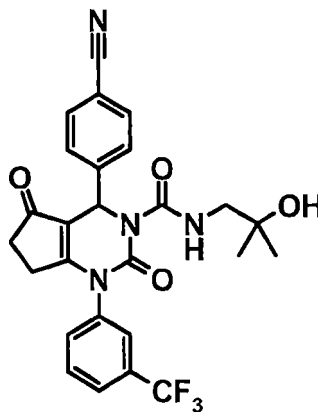
實例40



4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺

4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲酸4-硝基苯酯(中間物4, 25 mg, 45 μmol)於乙腈(1.0 mL)中之溶液用碳酸銨(9 mg, 90 μmol)處理, 且混合物在室溫下攪拌30分鐘且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 3 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 441; HPLC滯留時間: 0.65 min (X018_S01)。

實例41



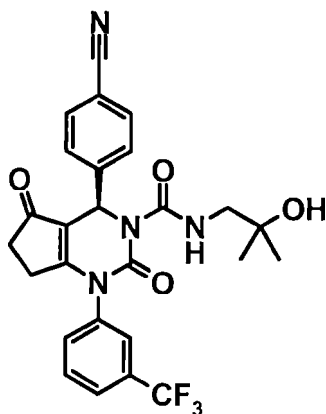
4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物4, 250 mg, 0.44 mmol)於乙腈(5.0 mL)中之溶液用1-胺基-2-甲基丙-2-醇(80 mg, 0.90 μ mol)處理, 且混合物在室溫下攪拌1小時且藉由逆相HPLC (Waters XbridgeTM-C₁₈, 乙腈/水(0.1% NH₃)-之梯度)純化。產量: 179 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 513; HPLC滯留時間: 0.86 min (Z011_S03)。

實例41A及41B: 實例41之對映異構體

外消旋4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例41, 179 mg, 0.35 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IA, 20 × 250 mm, 5 μ m, 20% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 150巴反壓)加以分離。

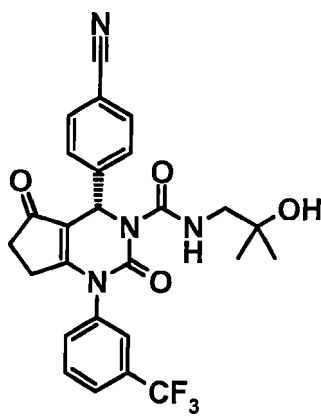
實例41A



(*R*)-4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量: 50 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 513; 滯留時間: 2.3 min (較早分離對映異構體) (I_IA_20_MeOH_DEA)。

實例41B



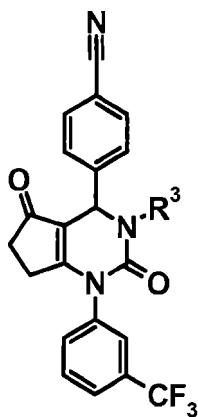
(S)-4-(4-氰基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,5-二侧氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-环戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲酰胺

產量：47 mg；ESI質譜[M+H]⁺ = 513；滯留時間：4.1 min (較遲溶離對映異構體) (I_IA_20_MeOH_DEA)。

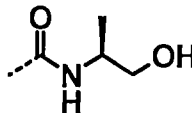
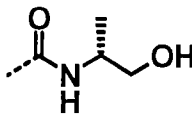
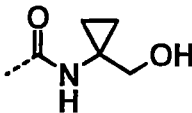
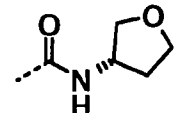
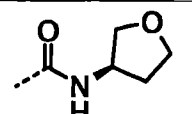
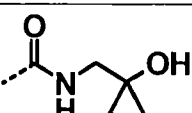
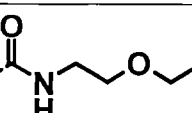
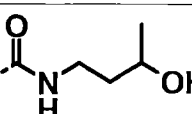
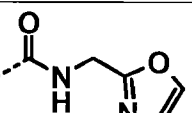
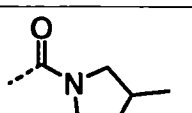
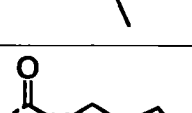
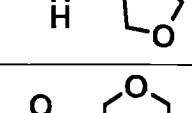
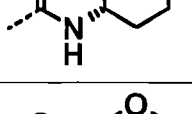
實例41.1至41.31

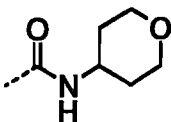
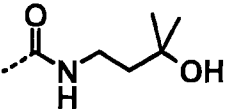
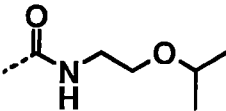
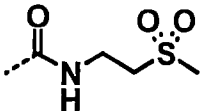
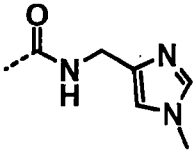
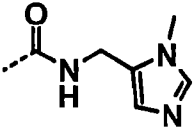
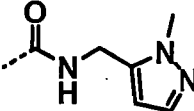
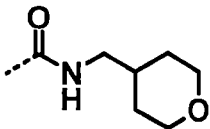
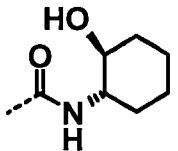
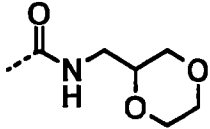
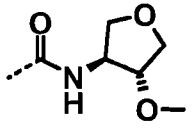
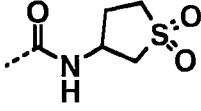
類似於4-(4-氰基苯基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,5-二侧氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-环戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲酰胺(實例41)，使用適當胺作為試劑來製備以下表16中之實例。

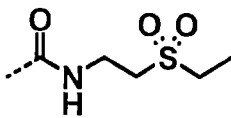
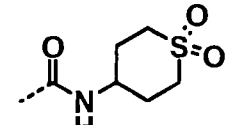
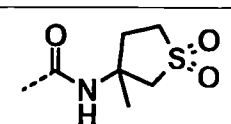
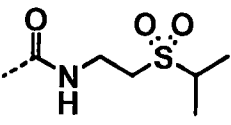
表16



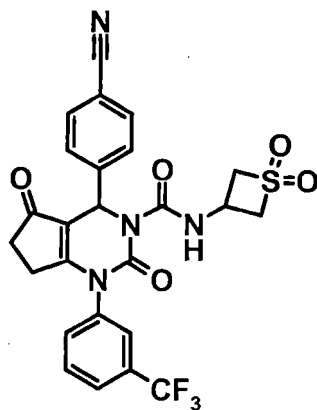
實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
41.1		499	0.52	002_CA07
41.2		499	0.52	002_CA07

41.3		499	0.53	002_CA07
41.4		499	0.53	002_CA07
41.5		511	0.53	002_CA07
41.6		511	0.56	002_CA07
41.7		511	0.89	Z11S_03
41.8		511	0.86	Z11S_03
41.9		513	0.60	002_CA07
41.10		513	0.54	002_CA07
41.11		522	0.55	002_CA07
41.12		523	0.59	002_CA07
41.13		525	0.90	Z11S_03
41.14		525	0.59	002_CA07
41.15		525	0.59	002_CA07

41.16		525	0.57	002_CA07
41.17		527	0.88	Z011_S03
41.18		527	0.62	002_CA07
41.19		529	0.65	002_CA03
41.20		535	0.52	002_CA07
41.21		535	0.51	002_CA07
41.22		535	0.54	002_CA07
41.23		539	0.58	002_CA07
41.24		539	0.89	005_CA01
41.25		541	0.56	002_CA07
41.26		541	0.89	Z011_S03
41.27		559	0.89	Z018_S04

41.28		561	0.54	002_CA07
41.29		573	0.85	Z011_S03
41.30		573	0.57	001_CA07
41.31		575	0.56	002_CA07

實例42



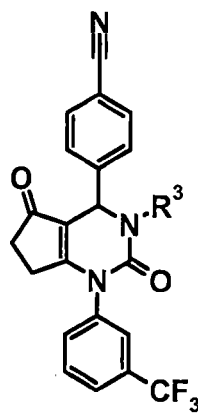
4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-N-(1,1-二側氧基-1λ⁶-硫雜環丁烷-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺

向4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1, 100 mg, 0.25 mmol)於乙腈(2.0 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(170 μL, 1.00 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(34 mg, 0.28 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(56 mg, 0.28 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加1,1-二側氧基-1λ⁶-硫雜環丁烷-3-胺鹽酸鹽(59 mg, 0.38 mmol), 且混合物攪拌1小時且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 73 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 545; HPLC滯留時間: 0.81 min (005_CA01)。

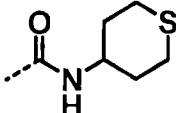
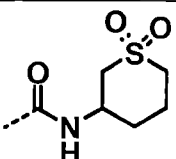
實例42.1至42.8

類似於4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-N-(1,1-二側氧基-1λ⁶-硫雜環丁烷-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例42)、使用適當胺作為試劑來製備以下表17中之實例。

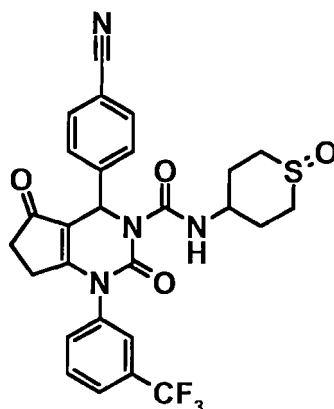
表17



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
42.1		525	0.85	005_CA01
42.2		525	0.86	005_CA01
42.3		525	0.86	005_CA01
42.4		525	0.85	005_CA01
42.5		527	0.53	Z006_U01
42.6		527	0.98	Z018_S04

42.7		541	1.14	Z018_S04
42.8		573	1.02	Z018_S04

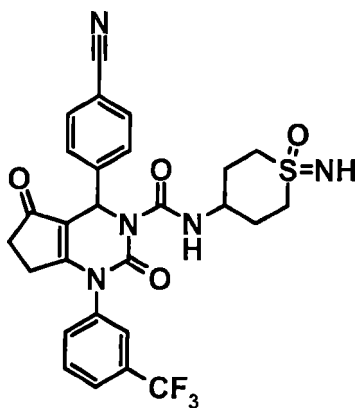
實例43



4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-N-(1-側氧基-六氫-1λ⁴-硫哌喃-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺

4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-N-(四氫-2H-硫哌喃-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺(實例42.7, 94 mg, 0.18 mmol)於乙醇(1.0 mL)中之溶液用丙酮/乾冰浴在-78℃冷卻。添加過氧化氫水溶液(36%, 87 μL, 1.0 mmol), 且混合物在-78℃攪拌30分鐘。添加甲基三氧化銻(VII) (1 mg, 4 μmol), 且混合物在-78℃攪拌30分鐘。添加另一份甲基三氧化銻(VII) (1 mg, 4 μmol), 且混合物在-78℃攪拌1小時。添加硫酸氫鉀水溶液(10%, 0.5 mL)及水(10 mL), 且過濾混合物。將沈澱物溶於N,N-二甲基甲醯胺中, 且混合物藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 40 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 557; HPLC滯留時間: 0.96 min (Z018_S04)。

實例44



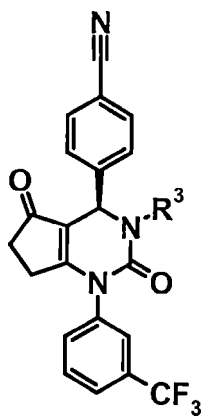
4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-*N*-(1-亞胺基-1-側氧基-六氫-1λ⁶-硫嘓喃-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘓啖-3(2*H*)-甲醯胺

向 *O*-均三甲苯磺醯基羥基胺 (66 mg, 0.31 mmol) 於二氯甲烷 (1.0 mL) 中之溶液中添加 4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-*N*-(1-側氧基-六氫-1λ⁴-硫嘓喃-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘓啖-3(2*H*)-甲醯胺 (實例 43, 40 mg, 72 μmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除所有揮發物, 且殘餘物藉由逆相 HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水 (0.1% TFA) 之梯度) 純化。產量: 9 mg; ESI 質譜 [M+H]⁺ = 572; HPLC 滯留時間: 0.90 min (Z018_S04)。

實例 45.1 至 45.6

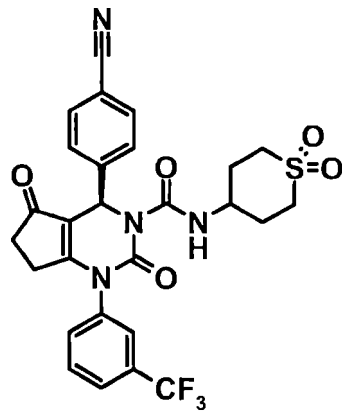
類似於 4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘓啖-3(2*H*)-甲醯胺 (實例 41)、使用 (*R*)-4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘓啖-3(2*H*)-甲酸 4-硝基苯酯 (中間物 30.1) 作為起始物質且使用適當胺作為試劑來製備以下表 18 中之實例。

表 18



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
45.1		480	0.82	005_CA01
45.2		481	0.90	005_CA01
45.3		505	0.88	005_CA01
45.4		525	1.06	Z018_S04
45.5		527	0.99	Z018_S04
45.6		545	1.01	Z018_S04

實例 46



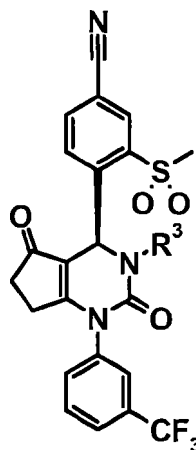
(*R*)-4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-*N*-(1,1-二側氧基-六氫-1 λ^6 -硫嘧啶-4-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

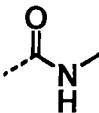
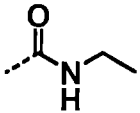
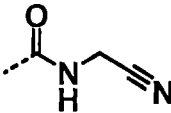
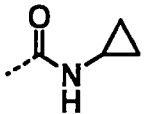
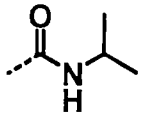
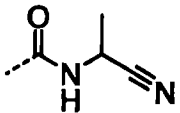
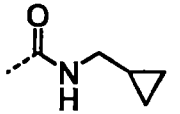
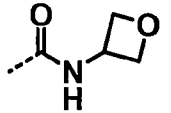
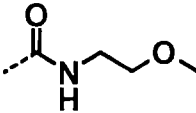
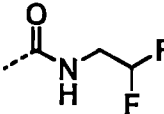
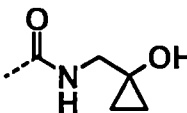
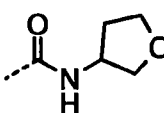
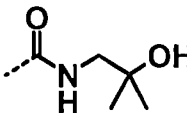
向(*R*)-4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例1A, 80 mg, 0.20 mmol)於乙腈(2.0 mL)中之溶液中添加*N,N*-二異丙基乙胺(137 μ L, 0.81 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(27 mg, 0.22 mmol)及氯甲酸4-硝基苯酯(45 mg, 0.22 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加1,1-二側氧基四氫-2*H*-硫嘧啶-4-胺(74 mg, 0.40 mmol), 且混合物攪拌1小時且藉由逆相HPLC(Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 72 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 573; HPLC滯留時間: 1.01 min (Z018_S04)。

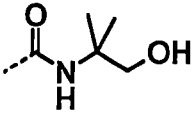
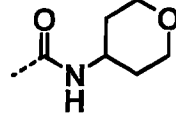
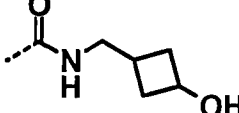
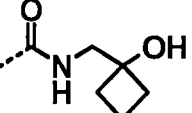
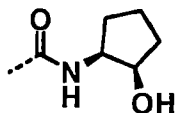
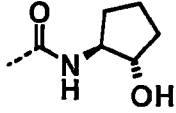
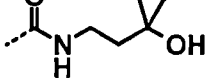
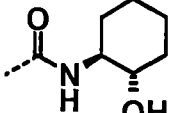
實例47.1至47.21

類似於4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例41.0)、使用(*S*)-4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物20.2)作為起始物質且使用適當胺作為試劑來製備以下表19中之實例。

表19



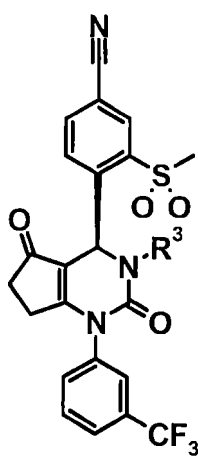
實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
47.1		533	0.72	002_CA03
47.2		547	0.76	002_CA03
47.3		558	1.00	Z018_S04
47.4		559	1.06	Z018_S04
47.5		561	0.67	X012_S01
47.6		572	1.05	Z018_S04
47.7		573	1.10	Z018_S04
47.8		575	0.99	Z018_S04
47.9		577	1.03	Z018_S04
47.10		583	1.05	Z018_S04
47.11		589	1.00	Z018_S04
47.12		589	1.02	Z018_S04
47.13		591	1.00	Z018_S04

47.14		591	1.02	Z018_S04
47.15		603	1.03	Z018_S04
47.16		603	0.98	Z018_S04
47.17		603	1.02	Z018_S04
47.18		603	1.03	Z018_S04
47.19		603	1.02	Z018_S04
47.20		605	1.01	Z018_S04
47.21		617	1.05	Z018_S04

實例48.1至 48.4

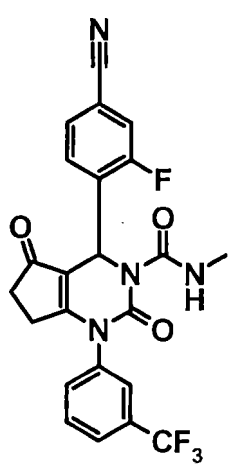
類似於4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-N-(1,1-二側氧基-1λ⁶-硫雜環丁烷-3-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例42)、使用(*S*)-4-(4-氰基-2-(甲磺醯基)苯基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物30.2)作為起始物質及適當胺作為試劑來製備以下表20中之實例。

表20



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
48.1		584	1.09	Z018_S04
48.2		585	1.15	Z018_S04
48.3		589	0.97	Z018_S04
48.4		603	0.99	Z018_S04

實例49

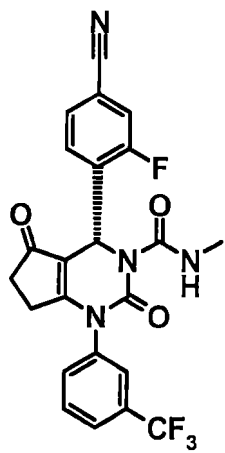


4-(4-氰基-2-氟苯基)-N-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺

向4-(2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環

離對映異構體) (I_IA_15_MeOH_DEA)。

實例49B



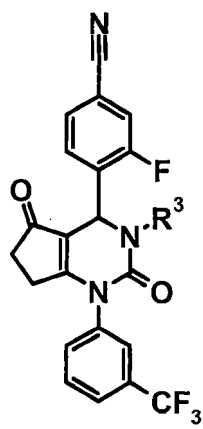
(*R*)-4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量：10 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 473; 滯留時間：3.72 min (較遲溶離對映異構體) (I_IA_15_MeOH_DEA)。

實例49.1至49.3

類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49)、用適當胺取代甲胺作為試劑來製備以下表21中之實例。

表21

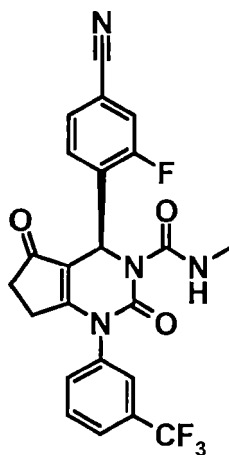


戊并[d]嘧啶-4-基)-3-氟苯甲腈(實例18, 43 mg, 0.10 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(70 μ L, 0.41 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(14 mg, 0.11 mmol)於乙腈(3.0 mL)中之溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(23 mg, 0.11 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。添加另一份氯甲酸4-硝基苯酯(50 mg, 0.24 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(30 mg, 0.24 mmol), 且混合物攪拌隔夜。添加甲胺(2.0 M於四氫呋喃中, 155 μ L, 0.31 mmol), 且混合物在室溫下攪拌20分鐘且藉由逆相HPLC (Waters SunFire™-C₁₈, 乙腈/水(0.1% TFA)之梯度)純化。產量: 27 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 473; HPLC滯留時間: 0.59 min (001_CA07)。

實例49A及49B: 實例49之對映異構體

外消旋4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49, 24 mg, 0.05 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IA, 2 × 20 × 250 mm, 5 μ m, 15% MeOH + 0.2%二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 120巴反壓)加以分離。

實例49A



(*S*)-4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

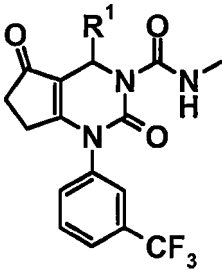
產量: 10 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 473; 滯留時間: 2.85 min (較早溶

實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
49.1		487	0.80	002_CA03
49.2		517	1.06	Z018_S04
49.3		565	0.71	002_CA03

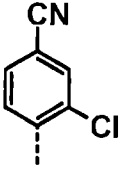
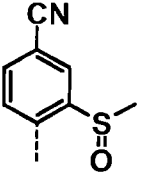
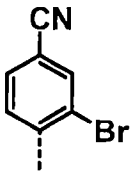
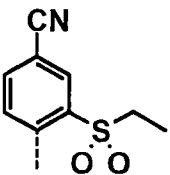
實例50.1至50.7

類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49)、使用如表22中所示之適當起始物質來製備以下表22中之實例。

表22



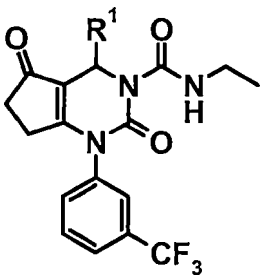
實例	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
50.1	實例15.3		456	0.61	X011_S03
50.2	實例15.2		469	0.87	005_CA01
50.3	實例15.1		485	0.71	X012_S01

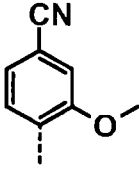
50.4	實例15		489	0.76	X012_S01
50.5	實例17		517	0.97	Z017_S04
50.6	實例13		533, 535	0.64	X012_S01
50.7	實例14		547	0.69	X012_S01

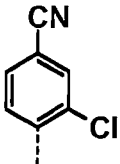
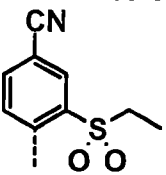
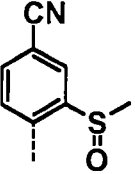
實例51.1至51.4

類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[*d*]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49)、使用如表23中所示之適當起始物質及適當胺作為試劑來製備表23中之以下實例。

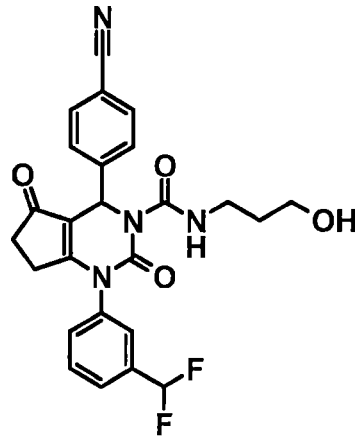
表23



實例	起始物質	R ¹	MS [M+H] ⁺	滯留時間	HPLC方法
51.1	實例15.1		485	0.71	X012_S01

51.2	實例15		503	0.68	X012_S01
51.3	實例14		561	0.65	X012_S01
51.4	實例17		531	1.04	Z018_S04

實例52



4-(4-氰基苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-N-(3-羥基丙基)-2,5-二側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺

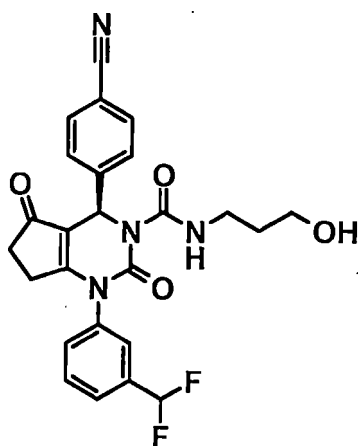
類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-N-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-環戊并[d]嘧啶-3(2H)-甲醯胺(實例49)、使用4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1H-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例11, 100 mg, 0.26 mmol)作為起始物質且用3-胺基丙醇置換甲胺來製備標題化合物。產量: 70 mg; ESI質譜 $[M+H]^+ = 481$; HPLC滯留時間: 0.71 min (005_CA01)。

實例52A及 52B: 實例52之對映異構體

外消旋4-(4-氰基苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-N-(3-羥基丙基)-2,5-

二側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例52, 67 mg, 0.14 mmol)之對映異構體藉由在對掌性相上進行製備性超臨界流體層析(Daicel Chiralpak IB, 20 × 250 mm, 5 μm, 50% MeOH + 0.2% 二乙胺/超臨界CO₂, 40°C, 120巴反壓)加以分離。

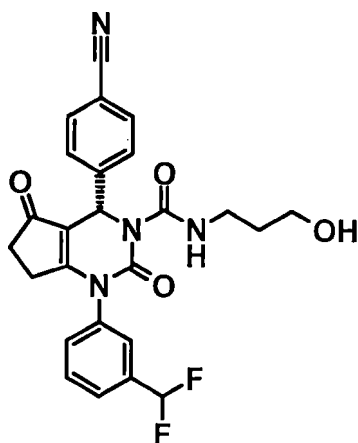
實例52A



(*R*)-4-(4-氰基苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-*N*-(3-羥基丙基)-2,5-二側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

產量: 29 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 481; 滯留時間: 1.28 min (較早分離對映異構體) (I_IB_40_MeOH_DEA)。

實例52B



(*S*)-4-(4-氰基苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-*N*-(3-羥基丙基)-2,5-二側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

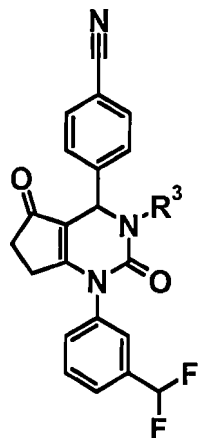
產量: 28 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 481; 滯留時間: 4.31 min (較遲溶)

離對映異構體) (I_IB_40_MeOH_DEA)。

實例52.1至52.5

類似於4-(4-氰基苯基)-1-(3-(二氟甲基)苯基)-*N*-(3-羥基丙基)-2,5-二側氧基-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例52)、用適當胺置換3-胺基丙醇作為試劑來製備以下表24中之實例。

表24



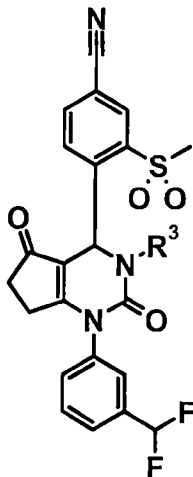
實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
52.1		437	0.97	Z017_S04
52.2		451	0.73	002_CA03
52.3		467	0.63	002_CA03
52.4		481	0.71	002_CA03
52.5		495	0.79	005_CA01

實例53.1至53.5

類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49)、使

用4-(1-(3-(二氟甲基)苯基)-2,5-二側氧基-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例15.4)作為起始物質且使用適當胺作為試劑來製備以下表25中之實例。

表25



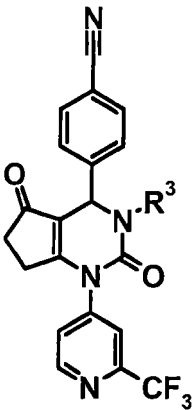
實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
53.1		515	0.97	Z018_S04
53.2		529	0.69	002_CA03
53.3		541	1.01	Z018_S04
53.4		543	0.73	002_CA03
53.5		573	0.95	Z018_S04

實例54.1至54.4

類似於4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例41)、使用4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-

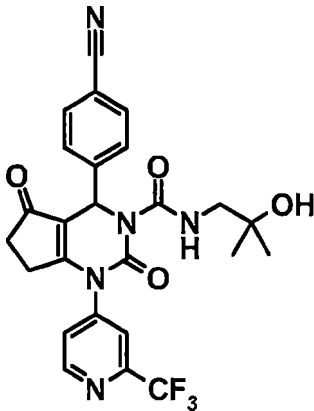
4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物30.3)作為起始物質且使用適當胺作為試劑來製備以下表26中之實例。

表26



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
54.1		456	1.00	Z018_S04
54.2		470	1.04	Z018_S04
54.3		482	1.05	Z018_S04
54.4		484	1.09	Z018_S04

實例55



4-(4-氰基苯基)-*N*-(2-羥基-2-甲基丙基)-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)

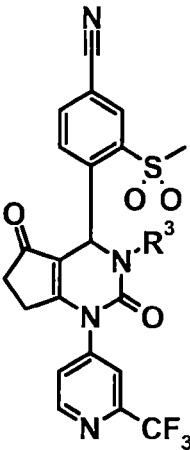
吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺

類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49)、使用4-(4-氰基苯基)-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲酸4-硝基苯酯(中間物30.3，100 mg，0.25 mmol)作為起始物質且使用1-胺基-2-甲基丙-2-醇作為試劑來製備標題化合物。產量：60 mg；ESI質譜[M+H]⁺ = 514；HPLC滯留時間：0.97 min (Z018_S04)。

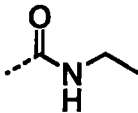
實例56.1至56.2

類似於4-(4-氰基-2-氟苯基)-*N*-甲基-2,5-二側氧基-1-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5,6,7-四氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-3(2*H*)-甲醯胺(實例49)、使用4-(2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)-3-(甲磺醯基)苯甲腈(實例15.6)作為起始物質且使用適當胺作為試劑來製備以下表27中之實例。

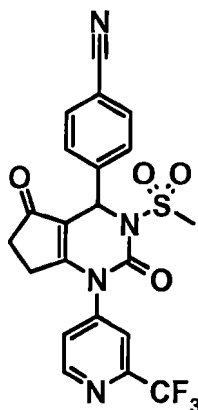
表27



實例	R ³	MS [M+H] ⁺	滯留時間 [min]	HPLC方法
56.1		534	0.96	Z018_S04

56.2		548	1.00	Z018_S04
------	---	-----	------	----------

實例57



4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈

類似於3-(甲磺醯基)-4-(3-(甲磺醯基)-2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例39)、使用4-(2,5-二側氧基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,3,4,5,6,7-六氫-1*H*-環戊并[d]嘧啶-4-基)苯甲腈(實例15.5, 60 mg, 0.15 mmol)作為起始物質來製備標題化合物。產量: 30 mg; ESI質譜[M+H]⁺ = 477; HPLC 滯留時間: 0.99 min (Z018_S04)。

實例

自下文更詳細之實例將顯而易見本發明之其他特徵及優點，此等實例舉例說明本發明之原理。

人類嗜中性白血球彈性酶分析法

材料：人類嗜中性白血球彈性酶購自Calbiochem (目錄號：324681)且彈性酶受質MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC購自Bachem (目錄號：I-1270)。所有其他材料為市購最高等級材料。

使用下列緩衝液：化合物緩衝液：100 mM Tris、500 mM NaCl，調節至pH 7.5；分析緩衝液：100 mM Tris、500 mM NaCl，調

節至pH 7.5，含有0.01% BSA。

分析條件：測試化合物相繼於DMSO及化合物緩衝液(最終5% DMSO)中預稀釋。將5 μ L此等化合物稀釋液與10 μ L嗜中性白血球彈性酶(9 ng/ml於分析緩衝液中)混合於黑色384孔 OptiPlate (Perkin Elmer，目錄號6007270)中且在室溫下培育15分鐘。隨後添加含10 μ L受質溶液之分析緩衝液(250 μ M最終濃度)且培養盤在室溫下培育60分鐘。使酶不活化之後，在380 nm激發及460 nm發射波長下量測螢光強度。

各盤含有具有高值對照物(DMSO+酶+受質)之孔及具有低值對照物(DMSO+不活化酶+受質)之孔。使用具有可變斜率之S形濃度反應曲線估算IC₅₀值。低值平均值視為0%，高值平均值視為100%。所選化合物在嗜中性白血球彈性酶分析法中之IC₅₀值列於表28中。

表28

實例	IC ₅₀ [nM]
1	33.3
1A	11.5
1B	8040
2	6.4
2A	2.4
3	17.0
4	10.9
5	11.2
6	3.0
6.1	15.7
6.2	5.8
6.3	3.7
6.4	10.9
6.5	1.1
6.6	2.2
6.7	13.8
6.8	15.8
6.9	3.5
6.10	3.8
6.11	3.9
6.12	3.8
6.13	3.6
6.14	6.0
6.15	3.3

實例	IC ₅₀ [nM]
6.16	11.6
6.17	6.3
6.18	18.7
6.19	2.7
6.20	9.1
6.21	3.4
6.22	11.8
6.23	15.7
6.24	9.5
6.25	6.0
6.26	10.0
6.27	18.6
6.28	23.1
6.29	22.6
6.30	3.4
6.31	21.2
6.32	9.7
6.33	6.5
6.34	17.3
6.35	17.0
6.36	13.3
6.37	3.9
6.38	1.7
6.39	20.7

實例	IC ₅₀ [nM]
6.40	6.8
6.41	8.3
6.42	8.7
6.43	2.9
6.44	9.7
6.45	14.3
6.46	2.9
7	123.7
7.1	< 1
7.1A	< 1
7.1B	621.5
7.2	< 1
7.2A	< 1
7.2B	550.0
7.3	< 1
7.4	< 1
7.5	1.4
7.6	< 1
7.7	1.2
7.8	< 1
7.9	< 1
7.10	< 1
7.11	< 1
8	4.0
9	5.1
9A	3.0
9B	3180
10	5.8
10A	2.6
10B	98.4
11	37.4
12	201.0
13	17.9
14	4.7
14A	1.2
14B	33
15	30.1
15.1	42.1
15.2	28.6
15.3	106.3
15.3A	31.5
15.3B	1720
15.4	9.7
15.4A	2.9
15.4B	57.7
15.5	109.5
15.6	43.6
15.7	66.0
16	14.9

實例	IC ₅₀ [nM]
17A	8.1
17B	9.4
18	44.2
19	1.3
20	9.1
21	< 1
22	25.6
22.1	1.1
22.2	< 1
22.3	< 1
22.4	< 1
22.5	1.0
22.6	1.2
22.7	< 1
22.8	< 1
22.9	2.0
23	3.4
24	1.6
24.1	< 1
24.2	1.1
24.3	2.7
24.4	1.0
24.5	1.7
24.6	< 1
25	< 1
26	9.4
26A	2.4
26B	3410
26.1	26.8
26.2	6.4
26.3	9.5
26.4	26.2
27	1.9
27.1	4.6
27.2	7.1
27.3	1.2
28	36.7
29	4.2
30A	1.3
30B	2.0
31	4.2
31.1	2.6
31.2	6.7
31.3	2.6
32.1	< 1
32.2	< 1
32.3	< 1
32.4	14.7
33	< 1

實例	IC ₅₀ [nM]
34	3.2
35	2.7
36	7.2
37	< 1
37.1	3.7
37.2	9.3
37.3	1.9
37.4	1.7
38.1	37.7
38.2	34.1
39	7.0
40	2.2
41	1.4
41A	< 1
41B	40.4
41.1	< 1
41.2	1.0
41.3	< 1
41.4	< 1
41.5	< 1
41.6	< 1
41.7	< 1
41.8	1.4
41.9	< 1
41.10	< 1
41.11	1.1
41.12	89.5
41.13	< 1
41.14	< 1
41.15	< 1
41.16	< 1
41.17	< 1
41.18	1.1
41.19	< 1
41.20	1.7
41.21	1.5
41.22	< 1
41.23	< 1
41.24	< 1
41.25	1.5
41.26	< 1
41.27	< 1
41.28	< 1
41.29	< 1
41.30	< 1
41.31	< 1
42	< 1
42.1	< 1
42.2	2.9

實例	IC ₅₀ [nM]
42.3	< 1
42.4	< 1
42.5	< 1
42.6	< 1
42.7	< 1
42.8	< 1
43	< 1
44	< 1
45.1	< 1
45.2	< 1
45.3	< 1
45.4	< 1
45.5	< 1
45.6	< 1
46	< 1
47.1	< 1
47.2	< 1
47.3	< 1
47.4	< 1
47.5	< 1
47.6	< 1
47.7	< 1
47.8	< 1
47.9	< 1
47.10	< 1
47.11	< 1
47.12	< 1
47.13	< 1
47.14	< 1
47.15	< 1
43.16	< 1
47.17	< 1
47.18	< 1
47.19	< 1
47.20	< 1
47.21	< 1
48.1	< 1
48.2	< 1
48.3	< 1
48.4	< 1
49	1.8
49A	< 1
49B	173.3
49.1	1.2
49.2	1.3
49.3	1.0
50.1	4.0
50.2	< 1
50.3	1.7

實例	IC ₅₀ [nM]
50.4	1.2
50.5	< 1
50.6	1.2
50.7	< 1
51.1	1.0
51.2	< 1
51.3	< 1
51.4	< 1
52	< 1
52A	< 1
52B	618.6
52.1	1.1
52.2	< 1
52.3	< 1
52.4	< 1

實例	IC ₅₀ [nM]
52.5	< 1
53.1	< 1
53.2	< 1
53.3	< 1
53.4	< 1
53.5	< 1
54.1	4.9
54.2	3.3
54.3	1.5
54.4	2.4
55	6.1
56.1	< 1
56.2	< 1
57	34.9

測定人類血漿中之嗜中性白血球彈性酶抑制活性的分析法

將經檸檬酸鹽處理之人類健康供體血液與酵母聚糖懸浮液混合且在室溫下培育。此引起刺激嗜中性白血球且使嗜中性白血球彈性酶釋放至血漿中。將所刺激之血液離心以產生嗜中性白血球彈性酶增濃之血漿。

製備酵母聚糖工作溶液：

酵母聚糖(100 mg)與生理鹽水(0.9%，10 mL)混合且在4°C 儲存長達一週(注意：酵母聚糖不溶於生理鹽水中且作為懸浮液使用)。

全血刺激：

- 將單一45 ml血液樣品置於含有檸檬酸鹽(3.13%，5 mL)之50 ml管中且將該管輕緩顛倒4次。
- 取得血液樣品後立即添加酵母聚糖工作溶液(5 mL)。
- 添加酵母聚糖工作溶液後，將管加蓋，輕緩混合且在22°C、以20 rpm在振盪器上培育15分鐘。
- 培育時間之後，獲取10 ml等分樣品。
- 15 ml管在Jouan離心機中、在4°C 以800g離心15分鐘。
- 收集血漿且產生1-5 ml等分樣品。

- 血漿在-80℃儲存。

各種濃度之嗜中性白血球彈性酶抑制劑與血漿一起培育。隨後，使用螢光受質 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (Bachem目錄號 I-1270，受質濃度：250 μ M，pH 7.5，25 mM TRIS緩衝液，250 mM NaCl)，以如關於人類嗜中性白血球分析法中所述之類似方式量測酶活性。產生劑量反應曲線以計算抑制劑之EC₅₀。藉由計算在減去背景螢光後，測試化合物存在下之螢光相較於媒劑對照物螢光之百分比來進行資料分析：嗜中性白血球彈性酶抑制劑將產生在100%對照(無抑制)與0%對照(完全抑制)之間的值。所選化合物之人類血漿轉移可使用下列方程式計算：

人類血漿轉移=(人類血漿分析法中之EC₅₀)/(人類嗜中性白血球彈性酶分析法中之IC₅₀)

上述人類血漿分析法中所選化合物之EC₅₀值列於表29中。

表29

實例	EC ₅₀ [μ M]
1A	0.022
6.2	0.004
6.3	0.004
7.3	0.002
7.5	0.001
7.6	0.001
7.9	0.001
35	0.007
9A	0.002
7.2A	0.001
31	0.014
52.1	< 0.001
52.3	< 0.001
41.17	0.006
41.1	0.001
41.5	0.002
41.1	0.003
41.16	0.002
52.2	0.001
41.4	0.002
10A	0.001
25	0.001

實例	EC ₅₀ [μ M]
47.2	< 0.001
7.1A	0.002
47.1	< 0.001
49.3	0.007
41A	< 0.001
46	0.001
52A	< 0.001
42.3	0.005
42.4	0.012
42.6	0.001
37.2	0.017
47.5	0.001
47.4	< 0.001
50.3	0.013
22	0.023
45.4	0.002
26.1	0.013
50.1	0.016
23	< 0.001
53.3	< 0.001
53.4	< 0.001
45.5	< 0.001

實例	EC ₅₀ [μM]
33	< 0.001
54.2	< 0.001
52.5	0.001
29	0.001
49A	0.004
24.1	0.002
14A	0.001
24	0.002
30B	0.002
30A	0.001

實例	EC ₅₀ [μM]
15.4A	0.002
26A	0.002
19	0.002
21	0.001
55	0.003
2A	0.003
22.4	< 0.001
WO 2005/0828683 中所揭示之實例8A	0.079

與非環狀甲基酮衍生物(WO 2005/0828683中所揭示之實例8A)相比，環狀酮實例1A在上述人類血漿分析法中呈現顯著較低之EC₅₀值，亦即效能顯著改良。此外，實例1A呈現小於2之人類血漿轉移，此顯著低於WO 2005/0828683中之實例8A之人類血漿轉移且可歸因於與人類血漿蛋白質之結合降低。此觀測結果出人意料，因為實例1A與WO 2005/0828683中之實例8A的不同之處僅為單一碳-碳鍵。

藉由人類肝微粒體測定代謝穩定性的分析法

在37°C藉由所混合之人類肝微粒體分析測試化合物之代謝性降解。每個時間點100 μl之最終培育體積含有TRIS緩衝液pH 7.6 (0.1 M)、氯化鎂(5 mM)、微粒體蛋白質(1 mg/mL)及最終濃度為1 μM之測試化合物。在37°C短期預培育之後，藉由添加β-菸鹼鹽胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酯還原形式(NADPH, 1 mM)來起始反應且藉由在不同時間點之後將等分樣品轉移至乙腈中來終止反應。另外，監測不含NADPH之培育物中的NADPH無關性降解，在最後時間點終止。NADPH無關性培育之後的剩餘測試化合物[%]係藉由參數c (對照)(代謝穩定性)反映。所淬滅之培育物藉由離心(10'000 g, 5分鐘)集結。藉由LC-MS/MS分析上清液等分樣品中之母化合物量。

依據濃度-時間概況之半對數圖之斜率確定半衰期(活體外t_{1/2})。藉由考慮培育物中蛋白質之量來計算固有清除率(CL_INTRINSIC)：

$$CL_INTRINSIC [\mu l/min/mg \text{蛋白質}] = (\ln 2 / (\text{半衰期}[\text{min}] \times \text{蛋白}$$

質含量 [mg/ml])) ×1'000 。

上述代謝穩定性分析法中所選化合物之半衰期(活體外 $t_{1/2}$)值列於表30中。

表30

實例	活體外 $t_{1/2}$ [min]	實例	活體外 $t_{1/2}$ [min]
1A	>130	37.4	>130
6.3	>130	47.4	>130
7.3	>130	50.3	>130
7.6	>130	22	>130
35	>130	45.4	>130
9A	>130	26.1	>130
7.2A	>130	23	>130
31	>130	15.4	>130
52.1	>130	53.3	>130
52.3	>130	53.4	>130
41.17	>130	45.5	>130
41.1	>130	33	>130
41.1	>130	15.6	>130
41.16	>130	54.2	>130
52.2	>130	52.5	>130
41.4	>130	29	>130
10A	>130	49A	>130
25	>130	24.1	100
47.2	>130	14A	>130
7.1A	>130	24	>130
47.1	>130	30B	>130
49.3	>130	30A	>130
41A	>130	15.4A	>130
46	>130	26A	>130
52A	>130	19	>130
22.4	>130	21	>130
42.3	>130	55	>130
42.4	>130	WO 2005/0828683中 所揭示之實例8A	74
14	>130		
47.5	>130		

與非環狀甲基酮衍生物(WO 2005/0828683中所揭示之實例8A)相比，環狀酮實例1A在上述代謝穩定性分析法中呈現改良之半衰期，亦即改良之穩定性。此觀測結果出人意料，因為實例1A與 WO 2005/0828683中之實例8A的不同之處僅為單一碳-碳鍵。

藉由人類肝細胞測定代謝穩定性的分析法

在人類肝細胞懸浮液中分析測試化合物之代謝性降解。人類肝

細胞(通常低溫保存)在含有5%物種血清之適當緩衝系統(例如杜貝科氏改良之伊格爾氏培養基(Dulbecco's modified eagle medium) + 3.5 µg 升糖素 /500 mL、2.5 mg 胰島素 /500 mL及 3.75 mg 氫化可的松(hydrocortison)/500 mL)中培育。在恆溫箱(37°C，10% CO₂)中預培育(通常)30分鐘之後，將5 µL測試化合物溶液(80 µM；於DMSO中之2 mM儲備溶液用培養基以1:25稀釋)添加至395 µL肝細胞懸浮液中(細胞密度範圍為0.25-5×10⁶個細胞/毫升，通常為1×10⁶個細胞/毫升；測試化合物最終濃度為1 µM，最終DMSO濃度0.05%)。細胞培育6小時(恆溫箱，軌道振盪器)且在0、0.5、1、2、4及6小時時取樣(25 µL)。樣品轉移至乙腈中且藉由離心(5分鐘)集結。上清液轉移至新的96孔深孔盤中，在氮氣下蒸發且再懸浮。藉由LC-MS/MS分析母化合物之衰減。

固有清除率CL_{INTRINSIC}計算如下：

$$CL_{INTRINSIC} = \text{劑量} / AUC = (C_0/CD) / (AUD + c_{last}/k) \times 1'000/60$$

(C₀：培育初始濃度[µM]，CD：活細胞之細胞密度[10⁶個細胞/毫升]，AUD：資料下面積[µM × h]，c_{last}：最後資料點之濃度[µM]，k：母化合物衰減之回歸線斜率[h⁻¹])

藉由使用肝臟模型(充分攪拌模型)，所計算之活體外肝臟固有清除率可依比例放大為活體內肝臟固有清除率且用於預測活體內肝臟血液清除率(CL)：

$$CL_{INTRINSIC_INVIVO} [ml/min/kg] = (CL_{INTRINSIC} [微升/分鐘/10^6個細胞] \times \text{肝細胞密度}[10^6個細胞/公克肝臟] \times \text{肝臟係數} [公克/公斤體重])/1'000$$

$$CL [ml/min/kg] = CL_{INTRINSIC_INVIVO} [ml/min/kg] \times \text{肝血液流量} [ml/min/kg] / (CL_{INTRINSIC_INVIVO} [ml/min/kg] + \text{肝血液流})$$

量 [ml/min/kg])

$$Q_h [\%] = CL [ml/min/kg] / \text{肝血液流量}[ml/min/kg]$$

(人類肝細胞密度：120×10⁶個細胞/公克肝臟；人類肝臟係數：25.7公克/公斤體重；人類血液流量：21 ml/(min × kg))

上述代謝穩定性分析法中所選化合物之人類活體內肝臟血液清除率(CL)預測值列於表31中。

表31

實例	CL [ml/min/kg]	實例	CL [ml/min/kg]
1A	6	49.3	0
6.2	6	41A	0
6.3	4	52A	8
7.3	7	42.4	0
9A	0	42.6	5
7.2A	0	14	4
41.17	3	50.1	1
41.1	2	23	0
52.2	3	15.4	0
41.4	5	53.3	0
10A	0	53.4	0
25	2	45.5	0
47.2	1	WO 2005/0828683 中所揭示之實例8A	10
7.1A	3		
47.1	0		

與非環狀甲基酮衍生物(WO 2005/0828683中所揭示之實例8A)相比，環狀酮實例1A在上述代謝穩定性分析法中呈現降低之清除率，亦即改良之穩定性。此觀測結果出人意料，因為實例1A與 WO 2005/0828683中之實例8A的不同之處僅為單一碳-碳鍵。

測定藥物跨越人類CACO-2細胞轉運之分析法

此分析法提供有關以下之資訊：化合物通過細胞膜之潛力、口服吸收程度，以及吸收及/或流出轉運蛋白是否主動轉運化合物。對於量測跨越極化、匯合之人類癌症結腸癌細胞2 (Caco-2)的滲透性，使用在可滲透性過濾載體上生長的細胞單層作為活體外吸收模型。

在頂端至基底(AB) (吸收)及基底至頂端(BA) (分泌)轉運方向上

量測(pH 7.2, 37°C)化合物跨越Caco-2單層的表觀滲透係數(PE)。AB滲透性(PEAB)表示藥物自腸吸收至血液中且BA滲透性(PEBA)表示藥物經由被動滲透性以及主動轉運機制自血液分泌回至腸中，此等機制由表現於Caco-2細胞上的流出及吸收轉運蛋白介導。此等化合物係藉由將其AB滲透性與具有已知活體外滲透性及人類口服吸收率之參考化合物之AB滲透性進行比較來指定可滲透性/吸收類別。兩種轉運方向上的滲透性相同或相似表明被動性滲透(其他主動轉運機制之向量透過點)。PEBA高於PEAB表明涉及頂端流出轉運蛋白(如P-gp)及/或底側吸收轉運蛋白；PEAB滲透性高於PEBA表明涉及頂端吸收轉運蛋白(如PepT1)及/或底側流出轉運蛋白(如MRP3)。主動轉運為濃度依賴性可飽和轉運。

Caco-2細胞($1-2 \times 10^5$ 個細胞/平方公分面積)接種於過濾器插入物(Costar Transwell聚碳酸酯或PET過濾器，0.4 μm 孔尺寸)上並培養(DMEM) 10至25天。

將化合物溶於適當溶劑(如DMSO，1-20 mM儲備溶液)中。儲備溶液用HTP-4緩衝液(128.13 mM NaCl，5.36 mM KCl，1 mM MgSO_4 ，1.8 mM CaCl_2 ，4.17 mM NaHCO_3 ，1.19 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ ，0.41 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ ，15 mM HEPES，20 mM葡萄糖，pH 7.2)稀釋以製備轉運溶液(通常為10 μM 化合物，最終DMSO $\leq$ 0.5%)。轉運溶液(TL)分別施加至頂端或底側供體一側以便量測A-B或B-A滲透性(3次過濾複製)。接收側含有補充有2% BSA的HTP-4緩衝液。在實驗開始及結束時自供體及以至多2小時之不同時間間隔自接收側收集樣品，以便藉由LC-MS/MS或閃爍計數量測濃度。樣品接收體積用新鮮接收溶液置換。

所選化合物在上述Caco-2藥物轉運分析法中的表觀透過係數(PEAB及PEBA)及流出比率(PEBA/PEAB)列於表32中。

表32

實例	PEAB [cm/s]	PEBA [cm/s]	流出比率
1A	0.000051	0.0000764	1.5
7.3	0.00000949	0.0000671	7.1
35	0.0000569	0.0000738	1.3
9A	0.0000439	0.000073	1.7
7.2A	0.00000403	0.0000633	15.7
31	0.0000809	0.0000695	0.9
52.1	0.0000571	0.0000583	1.0
41.17	0.0000234	0.0000807	3.5
41.1	0.00000816	0.0000729	8.9
41.5	0.00000885	0.000077	8.7
41.1	0.0000188	0.0000903	4.8
41.16	0.0000589	0.0000577	1.0
52.2	0.0000708	0.0000803	1.1
41.4	0.00000941	0.0000815	8.7
10A	0.000004925	0.0000574	14.5
25	0.0000567	0.000074	1.3
47.2	0.0000128	0.0000845	6.6
7.1A	0.0000727	0.0000681	0.9
47.1	0.00000813	0.0000651	8.0
41A	0.0000111	0.0000751	6.8
42.3	0.0000362	0.000086	2.4
42.4	0.0000397	0.000078	2.0
37.2	0.0000849	0.0000998	1.2
47.5	0.0000192	0.0000867	4.5
47.4	0.00000774	0.0000855	11.1
50.3	0.0000724	0.0000681	0.9
22	0.0000365	0.0000545	1.5
45.4	0.0000381	0.0000772	2.0
26.1	0.0000677	0.0000642	0.9
50.1	0.0000667	0.0000661	1.0
23	0.0000103	0.0000935	9.1
53.4	0.00000985	0.0000944	9.6
33	0.00000908	0.0000712	7.8
52.5	0.00000445	0.0000627	14.1
29	0.0000118	0.0000662	5.6
49A	0.0000831	0.0000648	0.8
14A	0.0000103	0.0000948	9.2
24	0.0000625	0.0000856	1.4
30B	0.000012	0.0000714	5.9
30A	0.00000352	0.000039	11.1
15.4A	0.000003	0.000046	15.0
26A	0.000072	0.000076	1.1
2A	0.000087	0.000069	0.8
WO 2007/129060中 所揭示之實例4	0.0000060	0.000035	5.8
US 2011/0034433中 所揭示之實例44	0.0000009	0.000014	15.5
US 2011/0034433中 所揭示之實例38	0.0000002	0.0000028	17.1

與環狀醯胺衍生物(WO 2007/129060中所揭示之實例4)相比，環狀酮實例1A呈現改良之AB滲透性及降低之流出比率。實例1A之AB滲透性及流出比率對於經口投與藥物而言處於有利範圍內。

與環狀醯胺衍生物(US 2011/0034433中所揭示之實例44)相比，環狀酮實例10A呈現改良之AB滲透性。

與US 2011/0034433中所揭示之在二氫嘧啶酮氮帶有胺甲醯基(R-NH-C(=O)-)取代基的環狀醯胺衍生物實例38相比，本發明之在二氫嘧啶酮氮帶有胺甲醯基(R-NH-C(=O)-)取代基的許多實例呈現改良之AB滲透性及/或降低之流出比率。

測定水溶性之分析法

藉由比較溶於水性緩衝液(含有2.5% DMSO)中之量與溶於乙腈/水(1/1)溶液中之量來確定化合物之水溶性。自10 mM DMSO儲備溶液開始，分別用乙腈/水(1/1)及McIlvaine緩衝液pH 6.8稀釋等分樣品。振盪24小時之後，過濾溶液或懸浮液且藉由LC-UV分析。比較溶於緩衝液中之量與溶於乙腈/水(1/1)溶液中之量。在2.5%之DMSO濃度下，量測0.001至0.125 mg/mL之溶解度。若超過90%化合物溶於緩衝液中，則值用「>」標記。

上述溶解性分析法中所選化合物之水溶性列於表33中。

表33

實例	水溶性[mg/mL]
1A	0.074
6.2	0.077
6.3	0.121
7.3	0.072
7.5	0.104
7.6	0.094
7.9	0.106
7.2A	0.072
52.1	0.041
52.3	0.091
41.17	0.054
41.1	0.097

實例	水溶性[mg/mL]
41.5	0.082
41.1	0.073
52.2	0.016
41.4	0.092
10A	0.0845
25	0.062
47.2	0.045
7.1A	0.023
47.1	0.083
49.3	0.032
41A	0.079
46	0.01

實例	水溶性[mg/mL]
52A	0.088
42.3	0.02
42.4	0.021
42.6	0.067
14	0.045
47.5	0.016
37.4	0.021
47.4	0.019
22	0.013
45.4	0.028
26.1	0.041
50.1	0.041
23	0.015
15.4	0.069
53.3	0.034
53.4	0.014

實例	水溶性[mg/mL]
45.5	0.056
33	0.043
15.6	0.076
54.2	0.044
52.5	0.07
29	0.079
24.1	0.064
14A	0.062
30B	0.065
30A	0.051
15.4A	0.069
26A	0.041
19	0.089
21	0.087
2A	0.07

測定細胞色素P450 2C9抑制之分析法

在37°C藉由人類肝微粒體分析測試化合物對細胞色素P450 2C9同功酶催化之雙氯芬酸(Diclofenac)經基化的抑制作用。所有分析法均在96孔盤中用機器人系統進行。最終培育體積含有TRIS緩衝液(0.1 M)、MgCl₂ (5 mM)、人類肝微粒體(0.1 mg/mL)、雙氯芬酸(10 μM)及五種不同濃度之測試化合物或無化合物(高對照)，一式兩份(例如最高濃度10-50 μM，隨後連續1:4稀釋)。短期預培育之後，藉由輔因子(NADPH，1 mM)起始反應且藉由將培育物冷卻至8°C且隨後藉由添加一體積乙腈來中止反應。淬滅培育物之後，添加內標物溶液，一般為所形成代謝物之穩定同位素。藉由LC-MS/MS測定分析物(=所形成代謝物)及內標物峰面積。將此等培育物中分析物與內標物之所得峰面積比結果與不含測試化合物之對照物活性進行比較。在進行每次分析法時，測定陽性對照抑制劑(磺胺苯吡唑(sulfaphenazole))之IC₅₀。根據下列方程式，藉由最小平方回歸法計算實驗性IC₅₀值：

$$\% \text{對照物活性} = (100\% \text{對照物活性} / (1 + (I / IC_{50}) \times S)) - B$$

(I = 抑制劑濃度，S = 斜率因數，B = 背景活性)

若在測試化合物之最低濃度下，反應抑制已>50%，則指定IC₅₀

「<最低測試濃度」(一般<0.4 μM)。若在測試化合物之最高濃度下，反應抑制仍<50%，則指定 IC_{50} 「>最高測試濃度」(一般>50 μM)。

上述CYP2C9抑制分析法中所選化合物之 IC_{50} 值列於表34中。

表34

實例	CYP2C9 IC_{50} [μM]
1A	> 50
10A	> 50
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
WO 2005/0828683中所揭示之實例8A	12

與非環狀甲基酮衍生物(WO 2005/0828683中所揭示之實例8A)相比，環狀酮實例1A在上述分析法中呈現降低之CYP2C9抑制。此觀測結果出人意料，因為實例1A與WO 2005/0828683中之實例8A的不同之處僅為單一碳-碳鍵。

測定細胞色素P450 2C19抑制之分析法

在37°C藉由人類肝微粒體分析測試化合物對細胞色素P450 2C19同功酶催化之美芬妥英(Mephenytoin)經基化的抑制作用。所有分析法均在96孔盤中用機器人系統進行。最終培育體積含有TRIS緩衝液(0.1 M)、 MgCl_2 (5 mM)、人類肝微粒體(0.5 mg/mL)、(S)-美芬妥英(70 μM)及五種不同濃度之測試化合物或無化合物(高對照)，一式兩份(例如最高濃度10-50 μM ，隨後連續1:4稀釋)。短期預培育之後，藉由輔因子(NADPH, 1 mM)起始反應且藉由將培育物冷卻至8°C且隨後添加一體積乙腈來中止反應。淬滅培育物之後，添加內標物溶液，一般為所形成代謝物之穩定同位素。藉由LC-MS/MS測定分析物(=所形成代謝物)及內標物峰面積。將此等培育物中分析物與內標物之所得峰面積比與不含測試化合物之對照物活性進行比較。在進行每次分析法

時，測定陽性對照抑制劑(反苯環丙胺(tranlycypromine))之IC₅₀。根據下列方程式，藉由最小平方回歸法計算實驗性IC₅₀值：

$$\% \text{對照物活性} = (100\% \text{對照物活性} / (1 + (I / IC_{50}) \times S)) - B$$

(I = 抑制劑濃度，S = 斜率因數，B = 背景活性)

若在測試化合物之最低濃度下，反應抑制已>50%，則指定IC₅₀「<最低測試濃度」(一般<0.4 μM)。若在測試化合物之最高濃度下，反應抑制仍<50%，則指定IC₅₀「>最高測試濃度」(一般>50 μM)。

上述CYP2C19抑制分析法中所選化合物之IC₅₀值列於表35中。

表35

實例	CYP2C19 IC ₅₀ [μM]
1A	> 50
10A	39
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
WO 2005/0828683中所 揭示之實例8A	7.3

與非環狀甲基酮衍生物(WO 2005/0828683中所揭示之實例8A)相比，環狀酮實例1A在上述分析法中呈現降低之CYP2C19抑制。此觀測結果出人意料，因為實例1A與WO 2005/0828683中之實例8A的不同之處僅為單一碳-碳鍵。

測定細胞色素P450 2C8抑制之分析法

在37°C藉由人類肝微粒體分析測試化合物對細胞色素P450 2C8同功酶催化之阿莫地喹(Amodiaquine)脫乙基化的抑制作用。所有分析法均在96孔盤中用機器人系統進行。最終培育體積含有TRIS緩衝液(0.1 M)、MgCl₂ (5 mM)、人類肝微粒體(0.05 mg/mL)、阿莫地喹(1 μM)及五種不同濃度之測試化合物或無化合物(高對照)，一式兩份(例如最高濃度10-50 μM，隨後連續1:4稀釋)。短期預培育之後，藉由輔

因子(NADPH, 1 mM)起始反應且藉由將培育物冷卻至8℃且隨後添加一體積乙腈來中止反應。淬滅培育物之後，添加內標物溶液，一般為所形成代謝物之穩定同位素。藉由LC-MS/MS測定分析物(=所形成代謝物)及內標物峰面積。將此等培育物中分析物與內標物之所得峰面積比與不含測試化合物之對照物活性進行比較。在進行每次分析法時，測定陽性對照抑制劑(孟魯司特(Montelukast))之IC₅₀。根據下列方程式，藉由最小平方回歸法計算實驗性IC₅₀值：

$$\% \text{對照物活性} = (100\% \text{對照物活性} / (1 + (I / IC_{50}) \times S)) - B$$

(I = 抑制劑濃度，S = 斜率因數，B = 背景活性)

若在測試化合物之最低濃度下，反應抑制已>50%，則指定IC₅₀「<最低測試濃度」(一般<0.4 μM)。若在測試化合物之最高濃度下，反應抑制仍<50%，則指定IC₅₀「>最高測試濃度」(一般>50 μM)。

上述CYP2C8抑制分析法中所選化合物之IC₅₀值列於表36中。

表36

實例	CYP2C8 IC ₅₀ [μM]
1A	> 50
10A	> 50
9A	> 50
7.2A	> 50
41A	> 50
47.1	> 50
47.2	> 50
WO 2005/0828683中所 揭示之實例8A	10.9

與非環狀甲基酮衍生物(WO 2005/0828683中所揭示之實例8A)相比，環狀酮實例1A在上述分析法中呈現降低之CYP2C8抑制。此觀測結果出人意料，因為實例1A與WO 2005/0828683中之實例8A的不同之處僅為單一碳-碳鍵。

組合

通式1化合物可單獨或與本發明之式1之其他活性物質組合使

用。通式1化合物亦可視情況與其他藥理學活性物質組合。此等物質包括 β 2腎上腺素受體促效劑(短效及長效)、抗膽鹼激導性劑(短效及長效)、消炎性類固醇(口服及局部皮質類固醇)、色甘酸鹽、甲基黃嘌呤、解離之糖皮質激素模擬物、PDE3抑制劑、PDE4抑制劑、PDE7抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR抑制劑、多巴胺(Dopamine)促效劑、PAF拮抗劑、脂氧素A4衍生物、FPR1調節劑、LTB4受體(BLT1、BLT2)拮抗劑、組織胺H1受體拮抗劑、組織胺H4受體拮抗劑、雙重組織胺H1/H3受體拮抗劑、PI3激酶抑制劑、非受體酪胺酸激酶(例如LYN、LCK、SYK、ZAP-70、FYN、BTK或ITK)抑制劑、MAP激酶(例如p38、ERK1、ERK2、JNK1、JNK2、JNK3或SAP)抑制劑、NF- κ B信號傳導路徑抑制劑(例如IKK2激酶抑制劑、iNOS抑制劑、MRP4抑制劑)、白三烯生物合成抑制劑(例如5-脂肪加氧酶(5-LO)抑制劑、cPLA2抑制劑、白三烯A4水解酶抑制劑或FLAP抑制劑)、MMP9抑制劑、MMP12抑制劑、非類固醇消炎劑(NSAID)、組織蛋白酶C (或DPPI/二肽基胺基肽酶I)抑制劑、CRTH2拮抗劑、DP1受體調節劑、血栓素受體拮抗劑、CCR3拮抗劑、CCR4拮抗劑、CCR1拮抗劑、CCR5拮抗劑、CCR6拮抗劑、CCR7拮抗劑、CCR8拮抗劑、CCR9拮抗劑、CCR30拮抗劑、CXCR3拮抗劑、CXCR4拮抗劑、CXCR2拮抗劑、CXCR1拮抗劑、CXCR5拮抗劑、CXCR6拮抗劑、CX3CR3拮抗劑、神經激肽(NK1、NK2)拮抗劑、神經鞘胺醇1-磷酸酯受體調節劑、神經鞘胺醇1-磷酸酯裂解酶抑制劑、腺苷酸受體調節劑(例如A2a促效劑)、嘌呤受體調節劑(例如P2X7抑制劑)、組蛋白脫乙酰酶(HDAC)活化劑、血管舒緩激肽(BK1、BK2)拮抗劑、TACE抑制劑、PPAR γ 調節劑、Rho激酶抑制劑、白介素1- β 轉化酶(ICE)抑制劑、Toll樣受體(TLR)調節劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、VLA-4拮抗劑、ICAM-1抑制劑、SHIP促效劑、GABA α 受體拮抗劑、ENaC抑制劑、前列腺蛋白

酶抑制劑、黑皮質素受體(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)調節劑、CGRP拮抗劑、內皮素拮抗劑、TNF α 拮抗劑、抗TNF抗體、抗GM-CSF抗體、抗CD46抗體、抗IL-1抗體、抗IL-2抗體、抗IL-4抗體、抗IL-5抗體、抗IL-13抗體、抗IL-4/IL-13抗體、抗TSLP抗體、抗OX40抗體、黏液調節劑、免疫治療劑、針對氣管腫脹之化合物、針對咳嗽之化合物、VEGF抑制劑，以及兩種或三種活性物質之組合。

較佳為 β 模擬物、抗膽鹼激導劑、皮質類固醇、PDE4抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR抑制劑、組織蛋白酶C抑制劑、CRTH2抑制劑、5-LO抑制劑、組織胺受體拮抗劑及SYK抑制劑，尤其為組織蛋白酶C抑制劑，以及兩種或三種活性物質之組合，亦即：

- β 模擬物與皮質類固醇、PDE4抑制劑、CRTH2抑制劑或LTD4拮抗劑，
- 抗膽鹼激導劑與 β 模擬物、皮質類固醇、PDE4抑制劑、CRTH2抑制劑或LTD4拮抗劑，
- 皮質類固醇與PDE4抑制劑、CRTH2抑制劑或LTD4拮抗劑
- PDE4抑制劑與CRTH2抑制劑或LTD4拮抗劑
- CRTH2抑制劑與LTD4拮抗劑。

適應症

本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽具有醫藥活性，特定而言，具有嗜中性白血球彈性酶抑制劑活性，且因此可用於治療：

1.呼吸道：氣管阻塞性疾病，包括：哮喘，包括支氣管性、過敏性、內因性及外因性哮喘、運動誘發性、藥物誘發性(包括阿司匹靈(aspirin)及NSAID誘發性)及灰塵誘發性哮喘(間歇性與持久性及所有嚴重程度)，及氣管高反應性之其他病因；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，包括傳染性及嗜伊紅血球支氣管炎；肺氣腫； α 1-抗胰蛋白酶缺乏症；支氣管擴張症；囊腫性纖維化；類肉瘤病；農民肺及相

關疾病；過敏性肺炎；肺纖維化，包括病因不明的纖維性肺泡炎、特發性間質性肺炎、抗贅生性療法及慢性感染併發之纖維化，包括肺結核及麴黴病及其他真菌感染；肺移植併發症；肺血管系統之血管炎及血栓性病變，及肺循環血壓過高；止咳活性，包括治療與氣管之發炎性及分泌性病狀有關的慢性咳嗽，及醫源性咳嗽；急性及慢性鼻炎，包括藥物性鼻炎，及血管運動性鼻炎；常年性及季節性過敏性鼻炎，包括神經性鼻炎(乾草熱)；鼻息肉；急性病毒感染，包括普通感冒，及因呼吸道合胞體病毒、流感、冠狀病毒(包括SARS)及腺病毒所致之感染；急性肺損傷；急性呼吸窘迫症候群；

2.皮膚：牛皮癬、異位性皮炎、接觸性皮炎或其他濕疹皮膚病，及延遲型過敏性反應；植物性及光照性皮炎；脂溢性皮炎、疱疹樣皮炎、扁平苔癬(lichen planus)、硬化萎縮性苔癬(lichen sclerosus et atrophica)、壞疽性膿皮病、皮膚類肉瘤、盤狀紅斑狼瘡、天泡瘡、類天泡瘡、大疱性表皮鬆解、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚嗜伊紅血球增多症、斑形脫髮、男性雄性禿、斯威特症候群(Sweet's syndrome)、韋伯-克莉絲汀症候群(Weber-Christian syndrome)、多形性紅斑；感染性與非感染性蜂窩組織炎；脂膜炎；皮膚淋巴瘤、非黑色素瘤皮膚癌及其他發育異常型病變；及藥物誘發性病變，包括固定性藥疹；

3.眼：瞼炎；結膜炎，包括常年及春季過敏性結膜炎；虹膜炎；前及後葡萄膜炎；脈絡膜炎；影響視網膜之自體免疫、退化性或發炎性病變；眼炎，包括交感神經性眼炎；類肉瘤病；感染，包括病毒、真菌及細菌感染；

4.泌尿生殖：腎炎，包括間質性腎炎及絲球體腎炎；腎病症候群；膀胱炎，包括急性及慢性(間質性)膀胱炎及杭納氏潰瘍(Hunner's ulcer)；急性及慢性尿道炎、前列腺炎、附睪炎、卵巢炎及輸卵管

炎；外陰陰道炎；佩羅尼氏病(Peyronie's disease)；勃起功能障礙(雄性與雌性)；

5.同種異體移植排斥：急性及慢性排斥，例如腎臟、心臟、肝臟、肺、骨髓、皮膚或角膜移植之後或輸血之後；或慢性移植物抗宿主疾病；

6.其他自體免疫及過敏性病征，包括類風濕性關節炎、大腸急躁症、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯氏病(Graves' disease)、阿狄森氏病(Addison's disease)、糖尿病、特發性血小板減少性紫癜、嗜伊紅血球筋膜炎、超IgE症候群、抗磷脂症候群及薩紮瑞症候群(Sazary syndrome)；

7.腫瘤：治療常見癌症，包括前列腺、乳房、肺、卵巢、胰臟、腸及結腸、胃、皮膚及腦腫瘤以及影響骨髓(包括白血病)及淋巴組織增生系統之惡性疾病，諸如霍奇金氏(Hodgkin's)及非霍奇金氏淋巴瘤；包括預防及治療轉移性疾病及腫瘤復發，及副腫瘤症候群；及

8.感染性疾病：病毒性疾病，諸如生殖器疣、尋常疣、足底疣、B型肝炎、C型肝炎、單純疱疹病毒、接觸傳染性軟疣、天花、人類免疫缺乏性病毒(HIV)、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)、巨細胞病毒(CMV)、水痘帶狀疱疹病毒(VZV)、鼻病毒、腺病毒、冠狀病毒、流感、副流感；細菌性疾病，諸如肺結核及鳥分枝桿菌(myco bacterium avium)、麻風病；其他感染性疾病，諸如真菌性疾病、衣原體屬(chlamydia)、念珠菌屬(Candida)、麴黴屬(aspergillus)、隱球菌(cryptococcal)腦膜炎、卡氏肺囊蟲性肺炎(Pneumocystis carinii)、隱孢子蟲病、組織漿菌病、弓蟲病、錐體蟲感染及利什曼病(leishmaniasis)。

對於治療上述疾病及病狀，治療有效劑量一般在每劑量本發明化合物每公斤體重約0.01 mg至約100 mg範圍內；較佳在每劑量每公

斤體重約0.1 mg至約20 mg範圍內。舉例而言，對於投與70公斤個人而言，劑量範圍為每劑量本發明化合物約0.7 mg至約7000 mg，較佳為每劑量約7.0 mg至約1400 mg。為了確定最佳給藥量及模式，可能需要對常規劑量進行某種程度的最佳化。活性成分可一天投與1至6次。

實際醫藥學有效量或治療劑量當然視熟習此項技術者已知的因素而定，諸如患者年齡及體重、投藥途徑及疾病嚴重程度。在任何情況下，活性成分均以可根據患者獨特條件遞送醫藥學有效量的劑量及方式投與。

【符號說明】

無

I663156

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：C07D; A61K

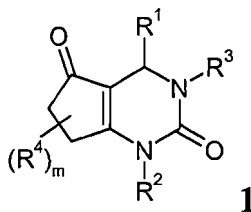
【發明名稱】

經取代的雙環二氫嘧啶酮及其作為嗜中性白血球彈性酶活性之抑制劑的用途

SUBSTITUTED BICYCLIC DIHYDROPYRIMIDINONES AND
THEIR USE AS INHIBITORS OF NEUTROPHIL ELASTASE
ACTIVITY

【中文】

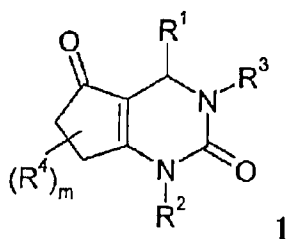
本發明係關於式1之經取代雙環二氫嘧啶酮



及其作為嗜中性白血球彈性酶活性之抑制劑的用途，含有其之醫藥組合物，及使用其作為藥劑以治療及/或預防肺、胃腸及泌尿生殖疾病、皮膚及眼之發炎疾病以及其他自體免疫及過敏病症、同種異體移植排斥及致癌疾病的方法。

【英文】

This invention relates to substituted bicyclic dihydropyrimidinones of formula 1



and their use as inhibitors of neutrophil elastase activity, pharmaceutical compositions containing the same, and methods of using the same as agents for treatment and/or prevention of pulmonary, gastrointestinal and genitourinary diseases, inflammatory diseases of the skin and the eye and other autoimmune and allergic disorders, allograft rejection, and oncological diseases.

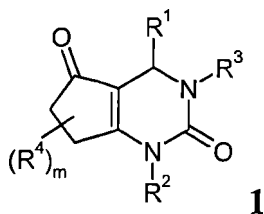
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

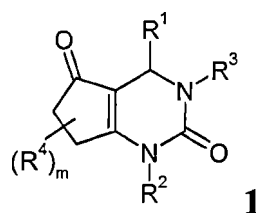
（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

1. 一種式1化合物，



其中

R^1 為苯基或五員或六員雜芳基，其中一個、兩個或三個元素經獨立選自由N、O及S組成之群之元素置換；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 O_2N- 、 $NC-$ 、 H_2N- 、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.1}O-$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}S-$ 、 $R^{1.3}(O)S-$ 及 $R^{1.3}(O)_2S-$ ；

$R^{1.1}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{1.2}$ 為 $HO-C_{1-6}$ 烷基-或 $R^{1.1}-O-C_{1-6}$ 烷基-；

$R^{1.3}$ 獨立選自由H、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 及 $R^{1.2}$ 組成之群；

R^2 為苯基或五員或六員雜芳基，其中一個或兩個碳經獨立選自由N、O或S組成之群之元素置換；各環視情況經獨立選自由以下組成之群之取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 鹵烷基-及 C_{1-4} 烷基-O-；

R^3 為獨立選自由以下組成之群之殘基

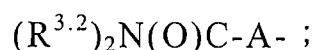
$R^{3.2}(O)C-$ ；

$R^{3.2}O(O)C-$ ；

$R^{3.2}O(O)C-A-$ ；

$R^{3.2}S-$ ； $R^{3.2}(O)S-$ ； $R^{3.2}(O)_2S-$ ；

$(R^{3.2})_2N(O)C$ 及



$R^{3.1}$ 獨立選自由以下組成之群： H 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 環烷基-及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基-，各視情況經一個或兩個獨立選自 $R^{3.1.1}$ -之取代基取代；

$R^{3.1.1}$ 係選自由 $HO-$ 、鹵素、 $NC-$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 組成之群，或

$R^{3.1.1}$ 表示環，其獨立選自苯基及含有一個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的四員雜環；

$R^{3.1.1}$ 表示含有一個、兩個或三個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；

各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代： $HO-$ 、 $O=$ 、鹵素、 $NC-$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ ，或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.2}$ 獨立選自 $R^{3.1}$ 、苯基及含有一個、兩個或三個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代： $HO-$ 、 $O=$ 、 $NC-$ 、鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ ，或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

或兩個 $R^{3.2}$ 一起為三員、四員、五員或六員單環或六員、七員、八員、九員或十員雙環雜環或雜芳基環，其除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素；其視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代： $HO-$ 、 F 、 $O=$ 、 $NC-$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 、 $R^{3.7}$ 、苯基及含有一個、兩個或三個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.3}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{3.4}$ 為 $HO-C_{1-6}$ 烷基-或 $R^{3.3}-O-C_{1-6}$ 烷基-；

$R^{3.5}$ 獨立選自由以下組成之群： H_2N- 、 $R^{3.3}-HN-$ 、 $(R^{3.3})_2N-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-HN-$ 及 $R^{3.3}-(O)C-(R^{3.3})N-$ ；

$R^{3.6}$ 獨立選自由以下組成之群： $R^{3.3}-(O)S-$ 、 $R^{3.3}-(O)_2S-$ 、 $R^{3.3}(HN)S-$ 、 $R^{3.3}(HN)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(NC-N)S$ 及 $R^{3.3}(NC-N)(O)S-$ ；

$R^{3.7}$ 獨立選自由以下組成之群： $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{3.3}-O-(O)C-$ 、 $R^{3.3}-NH-(O)C-$ 及 $(R^{3.3})_2N-(O)C-$ ；

$R^{3.8}$ 獨立選自由 C_{1-6} 伸烷基及 C_{1-6} 鹵伸烷基組成之群，其中一個或兩個 CH_2 基團視情況經以下置換： $-HN-$ 、 $-(R^{3.3})N-$ 、 $-(R^{3.4})N-$ 、 $-(R^{3.3}(O)C-)N-$ 、 $-(R^{3.4}(O)C-)N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

A為 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ；視情況經一個或兩個獨立選自由鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 及 $R^{3.4}$ 組成之群之取代基取代或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

R^4 獨立選自由以下組成之群：鹵素、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；或兩個 R^4 一起為 C_{1-6} 伸烷基或 C_{1-6} 鹵伸烷基；

m為0、1或2；

或其鹽。

- 如請求項1之式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.c}$ 且 $R^{1.c}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個、兩個或三個獨立選自由以下組成之群的殘基取代： F 、 Cl 、 $Br-$ 、 $NC-$ 、 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}(O)S-$ 及 $R^{1.3}(O)_2S-$ ；

$R^{1.1}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{1.2}$ 為 $HO-C_{1-6}$ 烷基-或 $R^{1.1}-O-C_{1-6}$ 烷基-；

$R^{1.3}$ 獨立選自由H、 $HO-$ 、 $R^{1.1}$ 及 $R^{1.2}$ 組成之群；

或其鹽。

3. 如請求項1之式1化合物，其中 R^1 為 $R^{1.e}$ ，且 $R^{1.e}$ 為苯基或吡啶基；各環視情況經一個或兩個獨立選自由 $NC-$ 、 $Me(O)S-$ 、 $Me(O)_2S$ 及 $Et(O)_2S$ 組成之群之殘基取代；或其鹽。
4. 如請求項1至3中任一項之式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.b}$ ，且 $R^{2.b}$ 為苯基或六員雜芳基；其中一個或兩個碳經N置換；各環視情況經獨立選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基-及 C_{1-4} 鹵烷基-組成之群之取代基取代；或其鹽。
5. 如請求項1至3中任一項之式1化合物，其中 R^2 為 $R^{2.f}$ ，且 $R^{2.f}$ 為吡啶基，視情況經獨立選自由 F_3C- 及 F_2HC- 組成之群之取代基取代；或其鹽。
6. 如請求項1至3中任一項之式1化合物，其中A為 A^b ，且 A^b 為 $-CH_2-$ ，視情況經一個或兩個獨立選自由以下組成之群之取代基取代： F 、 Me 、 Et 、 $i-Pr$ 、 MeO 、 EtO 、 $HOCH_2O-$ 及 $MeOCH_2-$ ；或其鹽。
7. 如請求項1至3中任一項之式1化合物，其中 R^4 為 $R^{4.a}$ ，且 $R^{4.a}$ 係選自由以下組成之群： $鹵素$ 、 C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；或其鹽。
8. 如請求項1至3中任一項之式1化合物，其中 R^3 為獨立選自由以下組成之群之殘基

$R^{3.2}O(O)C-$ 或 $R^{3.2}O(O)C-CH_2-$ ；

$R^{3.2}(O)_2S-$ 及

$(R^{3.2})_2N(O)C$ -或 $(R^{3.2})_2N(O)C-CH_2-$ ；

$R^{3.1}$ 獨立選自由以下組成之群： H 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.4}$ 、 C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 環烷基-及 C_{3-6} 環烷基- C_{1-6} 烷基-，各視情況經一個或兩個獨立選自 $R^{3.1.1}$ -之取代基取代；

$R^{3.1.1}$ 係選自由 $HO-$ 、鹵素、 $NC-$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 組成之群，或

$R^{3.1.1}$ 係選自由環組成之群，該環獨立選自苯基及含有一個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的四員雜環；或

$R^{3.1.1}$ 表示含有一個、兩個或三個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自 $HO-$ 、 $O=$ 、鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 的取代基取代或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.2}$ 獨立選自 $R^{3.1}$ 、苯基或含有一個、兩個或三個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素的五員或六員雜環或雜芳基環；各環視情況經一個或兩個獨立選自 $HO-$ 、 $O=$ 、 $NC-$ 、鹵素、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.6}$ 及 $R^{3.7}$ 的取代基取代或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

或兩個 $R^{3.2}$ 一起為五員或六員單環或八員、九員或十員雙環雜環或雜芳基環，其除氮外視情況含有一個或兩個獨立選自 N 、 O 、 S 、 $S(O)$ 及 $S(O)_2$ 之元素；視情況經一個或兩個獨立選自以下之取代基取代： $HO-$ 、 F 、 $O=$ 、 $R^{3.3}$ 、 $R^{3.3}O-$ 、 $R^{3.3}-(O)C-$ 、 $R^{3.4}$ 、 $R^{3.5}$ 、 $R^{3.7}$ 及 $R^{3.6}$ ，或兩個取代基一起為 $R^{3.8}$ ；

$R^{3.3}$ 獨立選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基-、 C_{3-6} 環烷基-、 C_{1-6} 鹵烷基-及 C_{3-6} 鹵環烷基；

$R^{3.4}$ 為 $HO-C_{1-6}$ 烷基-或 $R^{3.3}-O-C_{1-6}$ 烷基-；

$R^{3.5}$ 獨立選自由 H_2N- 、 $R^{3.3}-HN-$ 、 $(R^{3.3})_2N-$ 及 $R^{3.3}-(O)C-HN-$ 組成之群；

$R^{3.6}$ 獨立選自由以下組成之群： $R^{3.3}-(O)S-$ 、 $R^{3.3}-(O)_2S-$ 、 $R^{3.3}(HN)S-$ 、 $R^{3.3}(HN)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.3}N)(O)S-$ 、 $R^{3.3}(R^{3.4}N)S-$ 及 $R^{3.3}(R^{3.4}N)(O)S-$ ；

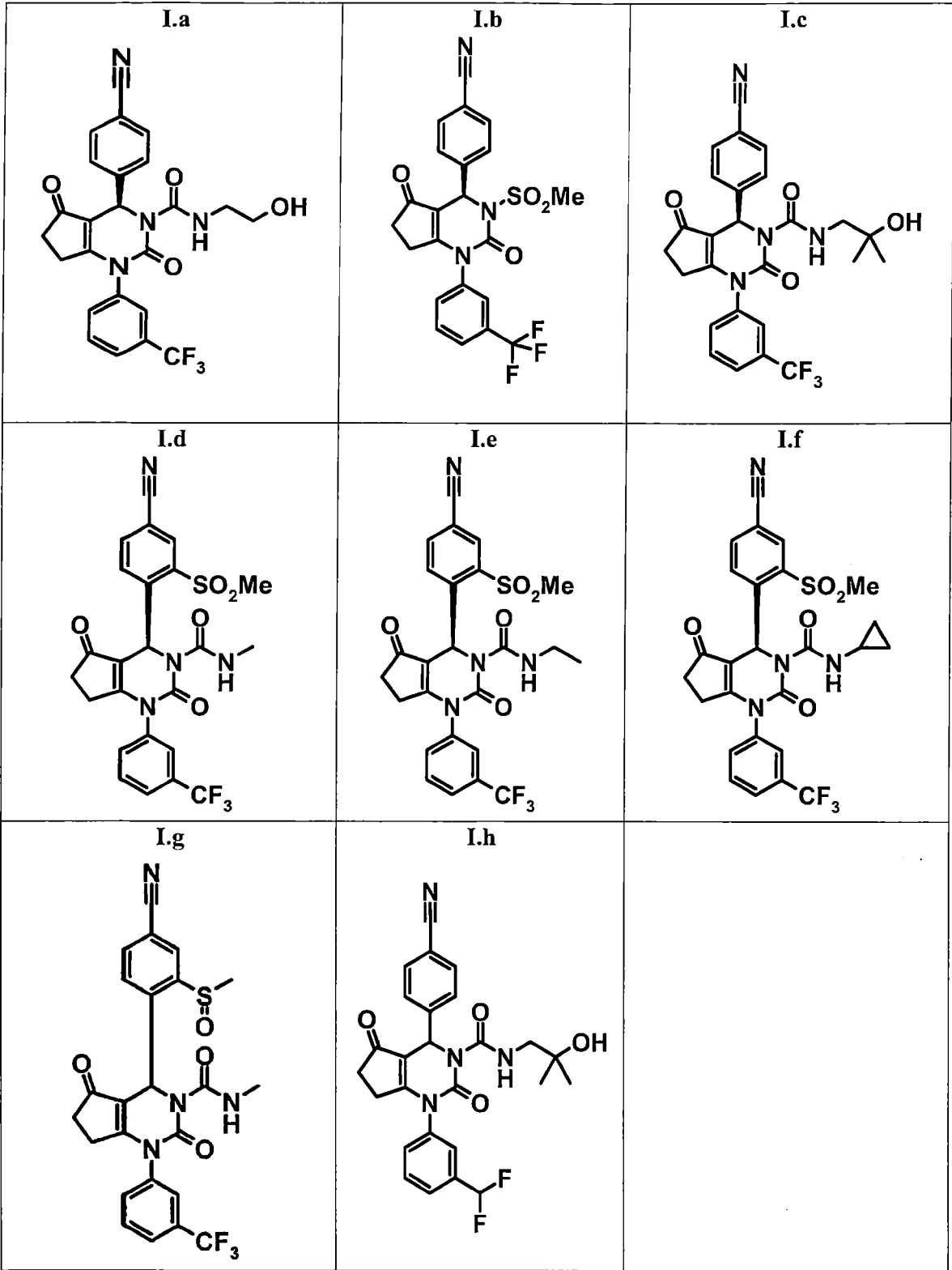
$R^{3.7}$ 獨立選自由以下組成之群： $HO(O)C-$ 、 $H_2N(O)C-$ 、 $R^{3.3}-O-(O)C-$ 、 $R^{3.3}-NH-(O)C-$ 及 $(R^{3.3})_2N-(O)C-$ ；

$R^{3.8}$ 獨立選自由 C_{1-6} 伸烷基及 C_{1-6} 鹵伸烷基組成之群，其中一個或兩個 CH_2- 基團視情況經以下置換： $-HN-$ 、 $-(R^{3.3})N-$ 、 $-(R^{3.4})N-$ 、 $-(R^{3.3}(O)C-)N-$ 、 $-(R^{3.4}(O)C-)N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 及 $-S(O)_2-$ ；

或其鹽。

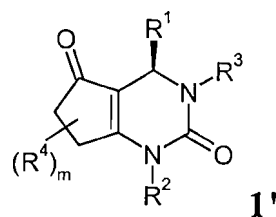
9. 如請求項1至3中任一項之式1化合物，其中 R^3 獨立選自由以下組成之群： $HO(O)C-H_2C-$ 、 $MeO(O)C-H_2C-$ 、 $H_2N(O)C-H_2C-$ 、 $MeHN(O)C-H_2C-$ 、 $Me_2N(O)C-H_2C-$ 、嗎啉基 $-(O)C-H_2C-$ 、氮雜環丁烷基 $-(O)C-H_2C-$ 、吡咯啉基 $-(O)C-H_2C-$ 、 $MeHN(O)C-$ 、 $EtHN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $HO(CMe_2)(CH_2)HN(O)C-$ 、 $HO(CH_2)_3HN(O)C-$ 、 $Me(O)S(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $Me(O)_2S(CH_2)_2HN(O)C-$ 、 $Et(O)_2S-$ 及 $Me(O)_2S-$ ；或其鹽。

10. 如請求項1之式1化合物，其選自式I.a至I.h：



或其鹽。

11. 如請求項1至3及10中任一項之式1化合物，其中式1之組態為式1'



或其鹽。

12. 如請求項1至3及10中任一項之式**1**化合物，其係用作藥劑。
13. 如請求項1至3及10中任一項之式**1**化合物，其係用作用於治療哮喘及過敏疾病、胃腸發炎疾病、嗜伊紅血球性疾病、慢性阻塞性肺病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、由病原性微生物引起之感染及類風濕性關節炎的藥劑。
14. 一種醫藥組合物，其特徵在於含有一或多種如請求項1至11中任一項之式**1**化合物或其醫藥活性鹽。
15. 一種如請求項1至11中任一項之式**1**化合物的用途，其係用於製造用以治療或預防嗜中性白血球彈性酶抑制劑具有治療益處之疾病的藥劑。
16. 一種醫藥組合物，其除包含如請求項1至11中任一項之式**1**化合物之外，亦包含選自由以下組成之群的醫藥活性化合物： β 模擬物、抗膽鹼激導劑、皮質類固醇、PDE4抑制劑、LTD4拮抗劑、EGFR抑制劑、組織蛋白酶(Cathepsin) C抑制劑、CRTH2抑制劑、5-LO抑制劑、組織胺受體拮抗劑及SYK抑制劑，以及兩種或三種該醫藥活性化合物之組合。
17. 一種如請求項1至11中任一項之式**1**化合物的用途，其係用於製造用以治療哮喘及過敏疾病、胃腸發炎疾病、嗜伊紅血球性疾病、慢性阻塞性肺病、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏症、由病原性微生物引起之感染及類風濕性關節炎的藥劑。