

發明專利說明書²⁰⁰⁵²⁴⁹⁰⁰

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P3120P08

※申請日期：P3. 7. 13

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

C07D⁴⁰¹/12, ⁴⁰¹/14, ²²¹/22

A61K³¹/4523

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約翰 庫明
CUMMING, JOHN
2. 迪格 布朗
BROWN, DEARG
3. 郝爾 脫克
TUCKER, HOWARD

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3.均英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典；2003年07月16日；0302090-6

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種具有醫藥活性之雜環衍生物，製備該衍生物之方法，包括該衍生物之醫藥組合物及該衍生物作為活性治療劑之用途。

【先前技術】

醫藥活性哌啶衍生物係揭示於 WO01/87839、EP-A1-1013276、WO00/08013、WO99/38514及 WO99/04794 中。

化學激活物為由各種細胞釋出以將巨噬細胞、T細胞、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞及嗜中性白血球吸引至發炎之位置，且在免疫系統之細胞成熟中扮演角色之趨化性細胞素。化學激活物在反映各種疾病及失調(包含氣喘及過敏性疾病，以及自動免疫病理如風濕性關節炎及動脈硬化)之免疫及發炎中扮演重要角色。此等小分泌分子為特徵為保有四個半胱胺酸主結構之 8-14 kDa 蛋白質之成長超級族。化學激活物超級族可分成呈現特殊結構基礎之二主要群組，Cys-X-Cys (C-X-C，或 α) 及 Cys-Cys (C-C，或 β) 族。此等係依 NH-附近對之半胱胺酸殘基及類似順序間插入之單一胺基酸為主區分。

C-X-C 化學激活物包含許多嗜中性白血球之強力化學引誘劑及活化劑，如介白素-8 (IL-8) 及嗜中性白血球-活化之呔 2 (NAP-2)。

C-C 化學激活物包含單核白血球及淋巴細胞之強效化學引誘劑，但並非嗜中性白血球，如人類單核白血球趨化性

蛋白質 1-3 (MCP-1, MCP-2及MCP-3)、RANTES(活性之調節，正常T表現及分泌(活性之調節，一般T細胞表現及分泌(Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)))、趨曙紅素(eotaxin)及巨噬細胞發炎蛋白質 1α 及 1β (MIP- 1α 及MIP- 1β)。

該研究證明化學激活物係由G蛋白質偶合之受體亞科調節，其中之受體稱之為CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3及CXCR4。此等受體代表醫藥發展之良好目標，因為調節此等受體之藥劑可用於治療上述之失調及疾病。

CCR5受體係於T-淋巴細胞、單核白血球、巨噬細胞、枝狀細胞、小神經膠質及其他細胞類型上表現。此等可偵測及反映許多化學激活物，主要為"活性之調節，正常T表現及分泌"(RANTES)巨噬細胞發炎蛋白質-2(MIP)MIP- 1α 及MIP- 1β 及單核白血球、化學引誘劑蛋白質(MCP-2)。

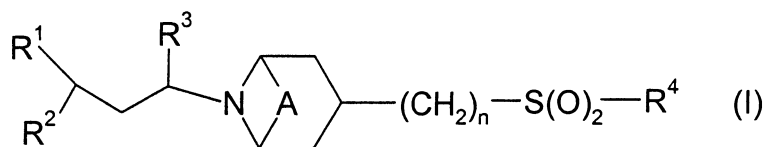
此等會造成於疾病之位置補充免疫系統之細胞。許多疾病中表現CCR5會對組織直接或間接造成損壞。因此，抑制此等細胞之補充對許多疾病有利。

CCR5亦為HIV-1及其他病毒之共受體，使此等病毒進入細胞中。阻斷CCR5拮抗劑之受體或誘導以CCR5促效劑內在化之受體可保護細胞免受病毒感染。

【發明內容】

本發明係提供一種式(I)之化合物或其醫藥接受性鹽或其

溶劑化物。：



其中

A 不存在或為 $(\text{CH}_2)_2$ ；

R^1 為 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})_2\text{R}^{19}$ 、雜環基(例如哌啶、哌啶、吡咯啶或吡丁啶)、芳基或雜芳基；

R^{10} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{18} 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{17} 及 R^{19} 均為 C_{1-8} 烷基(視情況以鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基(視情況以鹵基取代)、 C_{5-6} 環烯基、 $\text{S}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{S}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、雜芳基、芳基、雜芳基氧基或芳氧基取代)、芳基、雜芳基、 C_{3-7} 環烷基(視情況以鹵基或 C_{1-4} 烷基取代)、與苯基環稠合之 C_{4-7} 環烷基、 C_{5-7} 環烯基、或雜環基(本身視情況以氧基、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $\text{S}(\text{O})_k(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、鹵基或 C_{1-4} 烷基取代)；或 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 及 R^{17} 亦可為氫；

或 R^{10} 及 R^{11} ，及/或 R^{16} 與 R^{17} 可結合形成4-、5-或6-員環，其可視情況包含氮、氧或硫原子，該環係視情況以 C_{1-6} 烷基、 $\text{S}(\text{O})_l(\text{C}_{1-6}$ 烷基)或 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)取代；

R^2 為苯基、雜芳基或 C_{3-7} 環烷基；

R^3 為H或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為雜環基；

n 為 1、2 或 3；

芳基、苯基及雜芳基基團係獨立視情況以以下之一種或多種取代：鹵基、氰基、硝基、羥基、 $OC(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $NR^{26}C(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $S(O)_2NR^{29}R^{30}$ 、 $NR^{31}S(O)_2R^{32}$ 、 $C(O)NR^{33}R^{34}$ 、 CO_2R^{36} 、 $NR^{37}CO_2R^{38}$ 、 $S(O)_qR^{39}$ 、 $OS(O)_2R^{49}$ 、 C_{1-6} 烷基（視情況以 $S(O)_2R^{50}$ 或 $C(O)NR^{51}R^{52}$ 單-取代）、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基（ C_{1-6} ）烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、苯基、苯基（ C_{1-4} ）烷基、苯氧基、苯基硫基、苯基 $S(O)$ 、苯基 $S(O)_2$ 、苯基（ C_{1-4} ）烷氧基、雜芳基、雜芳基（ C_{1-4} ）烷基、雜芳基氧基或雜芳基（ C_{1-4} ）烷氧基，其中緊接在前述苯基或雜芳基基團之任一基團係視情況以下列取代：鹵基、羥基、硝基、 $S(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 CF_3 或 OCF_3 ；

除非另有說明，否則雜環基係視情況以 C_{1-6} 烷基〔視情況以苯基{其本身視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 $S(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代}或雜芳基{其本身視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基

硫基、 $S(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 取代}取代]、苯基{視情況以鹵基、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_{1-4}\text{烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}\text{烷基硫基}$ 、 $S(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 取代}、雜芳基{視情況以鹵基、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 、氰基、硝基、 CF_3 、 $(C_{1-4}\text{烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $C_{1-4}\text{烷基硫基}$ 、 $S(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 取代}、 $S(O)_2NR^{40}R^{41}$ 、 $C(O)R^{42}$ 、 $C(O)_2(C_{1-6}\text{烷基})$ (如第三丁氧基羰基)、 $C(O)_2(\text{苯基}(C_{1-2}\text{烷基}))$ (如苄基氧基羰基)、 $C(O)NHR^{43}$ 、 $S(O)_2R^{44}$ 、 $NHS(O)_2NHR^{45}$ 、 $NHC(O)R^{46}$ 、 $NHC(O)NHR^{47}$ 、或 $NHS(O)_2R^{48}$ 取代，其條件為此等最後四取代基不與環氮原子相連；

k 、 l 及 q 係獨立為0、1或2；

R^{20} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{40} 及 R^{51} 係獨立為氫或 $C_{1-6}\text{烷基}$ ；

R^{21} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{30} 、 R^{32} 、 R^{34} 、 R^{36} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 及 R^{52} 係獨立為 $C_{1-6}\text{烷基}$ (視情況以鹵基、羥基、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{鹵烷氧基}$ 、 $C_{3-6}\text{環烷基}$ 、 $C_{5-6}\text{環烯基}$ 、 $S(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、雜芳基、苯基、雜芳基氧基或苯氧基取代)、 $C_{3-7}\text{環烷基}$ 、苯基或雜芳基取代，其中緊接在前述苯基或雜芳基基團之任一基團係視情況以下列取代：鹵基、羥基、硝基、 $S(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、

$S(O)_2N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、氟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 CF_3 或 OCF_3 ； R^{21} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{30} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 及 R^{52} 可另外為氫。

本發明某些化合物可以不同異構物形式(如對映體、非立體異構物、幾何異構物或互變體)存在。本發明涵蓋所有該異構物及其所有比例之混合物。

適用之鹽包含酸加成鹽，如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

本發明化合物可以溶劑化物(如水合物)存在，且本發明涵蓋所有該溶劑化物。

烷基及基團為直鏈或支鏈，且例如包括一至六(如一至四)個碳原子。烷基為例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、或第三丁基。甲基在本文中有時簡寫成 Me。

鹵烷基包含 CF_3 ，且鹵烷氧基包含 OCF_3 。

氟烷基包含例如一至六個，如一至三個氟原子，且包括例如 CF_3 基。氟烷基為例如 CF_3 或 CH_2CF_3 。

環烷基為例如環丙基、環戊基或環己基(如環己基)。環烯基包含環戊烯基。

雜環基為非芳系，且係藉由環碳或環雜原子(如環氮)鍵

聯，且為例如包括至少一個氮、氧或硫原子之3-7-員環。依本發明之一具體例，雜環基具有氧原子、硫原子、或氮原子，且視情況為氧原子或硫原子。雜環基為例如哌啶、哌啉、吡咯啶、吡啶、四氫呋喃、嗎啉、或硫代嗎啉。依本發明之一目的，雜環基為哌啶基、均哌啉基、硫嗎啉基、吡咯啶基、哌啉基、1,2,3,6-四氫吡啶基、嗎啉基、2,5-二氫吡咯基、吡啶基、1,4-氧雜環庚烷基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-氮雜螺[4.5]癸基或3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基。

芳基包含苯基及萘基。依本發明之一目的，芳基為苯基。

雜芳基為例如視情況與一或多個其他環稠合，且包括至少一選自由氮、氧及硫組成之群組之雜原子之芳系5或6員環；或其N-氧化物，或其S-氧化物或其S-二氧化物。雜芳基為例如呋喃基、噻吩基(亦已知為硫苯基)、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、咪唑基、[1,2,4]-三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啉基、苯并[b]呋喃基(亦已知為苊呋喃基)、苯并[b]噻吩基(亦已知為苊噻吩基或苊硫代苯基)、吡唑基、苊咪唑基、苊三唑基、苊噁唑基、苊噻唑基、1,2,3-苯并塞二唑基、咪唑吡啶基(如咪唑并[1,2-a]吡啶基)、噻吩并[3,2-b]吡啶-6-基、1,2,3-苯并噁二唑基(亦已知為苯并[1,2,3]噻二唑基)、2,1,3-苯并噻二唑基、苯并呋喃(亦已知為2,1,3-苯并噁二唑基)、喹啉基、吡唑并吡啶(例如1H-吡唑并[3,4-b]吡

啖)、喹啉基、異喹啉基、萘啖(例如[1,6]萘啖基或[1,8]萘啖基)、苯并噻吡基或二苯并硫苯基(亦已知為二苯并噻吩基);或其N-氧化物、或其S-氧化物或其S-二氧化物。

芳氧基包含苯氧基。

雜芳氧基包含吡啖基氧基及噻啖基氧基。

苯基(C_{1-4} 烷基)烷基為例如苄基、1-(苯基)乙-1-基或1-(苯基)乙-2-基。

雜芳基(C_{1-4} 烷基)烷基為例如吡啖基甲基、噻啖基甲基或1-(吡啖基)乙-2-基。

苯基(C_{1-4} 烷氧基)為例如苄氧基或苯基 $CH(CH_3)O$ 。

雜芳基(C_{1-4} 烷氧基)為例如吡啖基 CH_2O 、噻啖基 CH_2O 或吡啖基 $CH(CH_3)O$ 。

雜芳基環可帶有包含磺醯基之各種取代基。雜芳基環上之磺醯基可為良好之離去基(容易親核性置換)且該狀況之實例為:2-甲烷磺醯基-吡啖及2-或4-甲烷磺醯基-噻啖。本發明涵蓋包含帶有磺醯基之雜芳基環之化合物,其足夠穩定(不反應)以至於可使用所述之實驗程序分離。

本發明之一特殊目的係提供一種式(I)之化合物,其中:
 R^4 為視情況以 C_{1-6} 烷基、 $C(O)H$ 、 $C(O)(C_{1-6}$ 烷基)或 $S(O)_2(C_{1-6}$ 烷基)取代之雜環基;且雜環基環之一碳原子亦可以鹵基(例如氟)或羥基取代。

本發明另一目的係提供一種式(I)之化合物,其中除非另有說明,否則苯基及雜芳基基團獨立為視情況以鹵基、羥基、硝基、 $S(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷

基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、
 氰基、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、
 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、
 $NHS(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 或 OCF_3
 之一或多個取代。

依本發明另一目的，雜芳基為吡咯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、異呋唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或喹啉基。

依本發明另一目的， R^{10} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{18} 均為氫或
 $C_{1-4}\text{烷基}$ (例如甲基)。依又另一目的， R^{10} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16}
 及 R^{18} 均為氫。

依本發明另一目的， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 均為
 $C_{1-8}\text{烷基}$ (視情況以鹵基、 $C_{1-6}\text{烷氧基}$ 、 $C_{1-6}\text{鹵烷氧基}$ 、 C_{3-6}
 環烷基(視情況以鹵基取代)、 $C_{5-6}\text{環烯基}$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、
 雜芳基、苯基、雜芳基氧基或芳氧基(例如苯氧基)取
 代)、苯基、雜芳基、 $C_{3-7}\text{環烷基}$ (視情況以鹵基或 $C_{1-4}\text{烷基}$
 取代)、與苯基環稠合之 $C_{4-7}\text{環烷基}$ 、 $C_{5-7}\text{環烯基}$ 、或雜環
 基(本身視情況以氧基、 $C(O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_k(C_{1-6}\text{烷基})$ 、
 鹵基或 $C_{1-4}\text{烷基}$ 取代)； k 為0、1或2；或 R^{10} 及 R^{11} ，及
 /或 R^{16} 及 R^{17} 可一起形成視情況包含氮、氧或硫原子之4-、
 5-或6-員環，該環可視情況以 $C_{1-6}\text{烷基}$ 或 $C(O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 取
 代。

依本發明又另一目的， R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{17} 及 R^{19} 為 C_{1-8}
 烷基(視情況以鹵基(如氟)取代)、苯基(視情況如上述般取

代)、C₃₋₆環烷基(視情況以鹵基(如氟)取代)或含C-鍵聯氮之雜環基(視情況以環氮取代)。

依本發明另一目的，R¹為NR¹³C(O)R¹⁴，其中R¹³及R¹⁴之定義均如上。

依本發明又另一目的，R¹⁴為C₁₋₈烷基(視情況以鹵基(如氟，例如形成CF₃CH₂)取代)、苯基(視情況如上述般取代)、C₃₋₆環烷基(視情況以鹵基(如氟例如形成1,1-二氟環己-4-基)取代)或含C-鍵聯氮之雜環基(如吡喃或哌啶，視情況在環氮上取代)。

依本發明另一目的係提供一種化合物，其中R¹⁴為C₁₋₈烷基(視情況以鹵基(如氟，例如形成CF₃CH₂)取代)、苯基(視情況以鹵基取代)、C₅₋₆環烷基(視情況以鹵基(如氟例如形成1,1-二氟環己-4-基)取代)。

依本發明另一目的，雜環基係視情況以下列取代(如單一取代，例如在環氮(若存在)上取代)：C₁₋₆烷基[視情況以苯基{本身視情況以鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氟基、硝基、CF₃、OCF₃、(C₁₋₄烷基)C(O)NH、S(O)₂NH₂、C₁₋₄烷基硫基或S(O)₂(C₁₋₄烷基)取代}或雜芳基{本身視情況以鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氟基、硝基、CF₃、(C₁₋₄烷基)C(O)NH、S(O)₂NH₂、C₁₋₄烷基硫基或S(O)₂(C₁₋₄烷基)取代}取代]、苯基{視情況以鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氟基、硝基、CF₃、OCF₃、(C₁₋₄烷基)C(O)NH、S(O)₂NH₂、C₁₋₄烷基硫基或S(O)₂(C₁₋₄烷基)取代}、雜芳基{視情況以鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氟基、硝基、

CF_3 、 $(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基硫基}$ 或
 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 取代}、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 CONHR^{43}
 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{44}$ 取代，其中 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 及 R^{44} 係獨立為
 氫或 C_{1-6} 烷基。

依本發明另一目的， R^1 為視情況取代之芳基(如視情況
 取代之苯基)或視情況取代之雜芳基，其中選用之取代基
 均如上述。

依本發明另一目的， R^1 為視情況取代之苯基，其中選用
 之取代基均如上述。

依本發明另一目的， R^1 為視情況取代之雜環基，如視情
 況取代之哌啶-1-基、哌啶-4-基、哌啶-1-基、吡咯啶-1-
 基、吡咯啶-3-基、吡丁啶-1-基或吡丁啶-3-基。

依本發明又另一目的， R^1 之雜環基係以下列單一取代：
 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基{視情況以鹵基(例如氟)、 C_{1-4}
 烷基(例如甲基)、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)、 CF_3 或 OCF_3 取
 代}、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ (例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或
 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{氟烷基})$ (例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 或
 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$)、 $\text{S}(\text{O})_2$ 苯基{視情況以鹵基(例如氟)、氟
 基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷
 基})$ (例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 或 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{氟烷
 基})$ (例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CF}_3$) 取代(例如單一取代)}、苄基{視情
 況以鹵基(例如氟或氯)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧
 基)、 CF_3 或 OCF_3 取代}、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、苄醯基
 {視情況以鹵基(例如氟或氯)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、 C_{1-4} 烷

氧基、 CF_3 或 OCF_3 取代}、 $\text{C}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 苯基{視情況以鹵基(例如氟)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 或 OCF_3 取代}。該雜環基亦可以 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 單一取代。依又另一目的，該雜環基為4-取代之哌啶-1-基、1-取代之哌啶-4-基、4-取代之哌啶-1-基、3-取代之吡咯啶-1-基、1-取代之吡咯啶-3-基、3-取代之吡啶-1-基、或1-取代之吡啶-3-基(例如其中該取代基係本文中先前所述)。依另一目的，該雜環基為1-取代之哌啶-4-基或4-取代之哌啶-1-基，其中之取代基為 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{鹵烷基})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2(\text{苯基})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 或苯基。

依本發明另一目的， R^1 為以 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 單一取代之苯基，或以 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 1-取代之哌啶-4-基。該 $\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 基為例如 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

依本發明又另一目的， R^2 為苯基或雜芳基，其之一可視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $\text{S}(\text{O})_p(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、硝基、氰基或 CF_3 取代；其中 p 為0、1或2，例如0或2。當 R^2 為雜芳基時，其為例如視情況取代之硫苯基。

依本發明另一目的， R^2 為視情況以鹵基{如氟或氯(例如一或二個氟)取代}或 CF_3 取代苯基。

依又另一目的， R^2 為視情況取代(例如未經取代或在2-、3-，或3-及5-位置處取代)之苯基(如視情況以鹵基(如氯或氟)、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或 CF_3 取代)，或視情況取代(例如未經取代或單一取代)之雜芳基

(如視情況以鹵基(如氯或氟)、氰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或 CF_3 取代)。

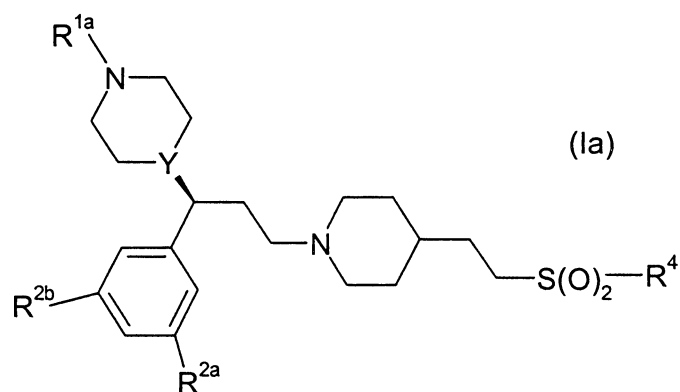
本發明另一目的係提供一種本發明之化合物，其中 R^2 為視情況取代(例如未經取代或在2-、3-或3-及5-位置處取代)之苯基(如視情況以鹵基(例如氯或氟)取代)。本發明又另一目的係提供一種本發明之化合物，其中 R^2 為苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-三氟甲基苯基、3-氯-5-氟苯基或3,5-二氟苯基。依本發明另一目的係提供一種本發明化合物，其中之 R^2 為苯基、3-氟苯基、3-氯苯基或3,5-二氟苯基。依本發明另一目的係提供一種本發明化合物，其中之 R^2 為3,5-二氟苯基。

依本發明又另一目的， R^3 為氫或甲基。依本發明另一目的，當 R^3 為 C_{1-4} 烷基(如甲基)，則 R^3 所附接之碳具有R之絕對結構。依本發明又另一目的， R^3 為氫。

本發明另一目的係提供一種本發明化合物，其中n為2。

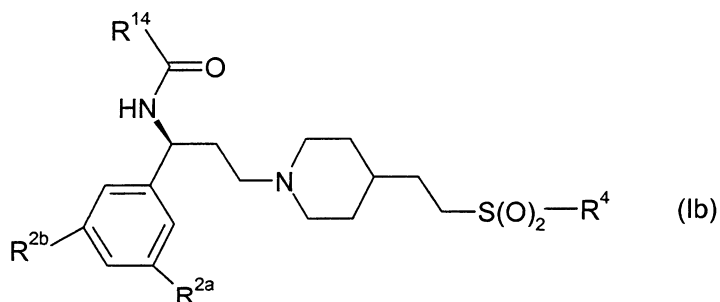
本發明另一目的係提供一種本發明化合物，其中A不存在。

本發明又另一目的係提供一種下式(Ia)之化合物：



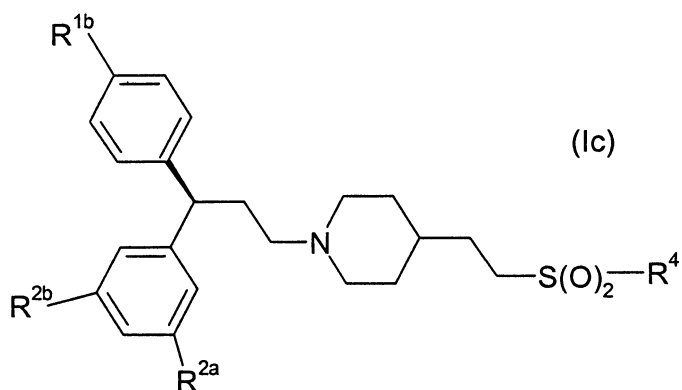
其中 Y 為 CH 或 N； R^{1a} 係以下列般單一取代： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、苯基 {視情況以鹵基 (例如 氟)、 C_{1-4} 烷基 (例如 甲基)、 C_{1-4} 烷氧基 (例如 甲氧基)、 CF_3 或 OCF_3 取代}、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基) (例如 $S(O)_2CH_3$ 、 $S(O)_2CH_2CH_3$ 或 $S(O)_2CH(CH_3)_2$)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 氟烷基) (例如 $S(O)_2CF_3$ 或 $S(O)_2CH_2CF_3$)、 $S(O)_2$ 苯基 {視情況以鹵基 (例如 氯)、氟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基) (例如 $S(O)_2CH_3$ 或 $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$) 或 $S(O)_2(C_{1-4}$ 氟烷基) (例如 $S(O)_2CH_2CF_3$) 取代 (例如 單一取代)}、苄基 {視情況以鹵基 (例如 氯或 氟)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 (例如 甲氧基)、 CF_3 或 OCF_3 取代}、 $C(O)H$ 、 $C(O)(C_{1-4}$ 烷基)、苄醯基 {視情況以鹵基 (例如 氯或 氟)、 C_{1-4} 烷基 (例如 甲基)、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 或 OCF_3 取代}、 $C(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)NH$ 苯基 {視情況以鹵基 (例如 氯)、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 或 OCF_3 取代} 或 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基)₂； R^{2a} 及 R^{2b} 係獨立為氫或鹵基 (例如 氯)；且 R^4 為視情況以 C_{1-6} 烷基、 $C(O)H$ 、 $C(O)(C_{1-6}$ 烷基) 或 $S(O)_2(C_{1-6}$ 烷基) 取代之雜環基；且雜環基環上之碳原子亦可以鹵基 (例如 氯) 或羥基取代。依本發明另一目的， R^{1a} 為 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)。依本發明又另一目的，Y 為 CH。

本發明另一目的係提供一種式 (Ib) 之化合物：



其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{14} 及 R^4 之定義均如上。

本發明又另一目的係提供下式 (Ic) 之化合物：



其中 R^{1b} 為鹵基、羥基、硝基、 $S(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $S(O)_2N(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、氰基、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $NHC(O)(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 $NHS(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 或 OCF_3 ；且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^4 之定義均如上。依本發明另一目的， R^{1b} 為 $S(O)_2(C_{1-4}\text{烷基})$ 。

依本發明又另一目的係提供一種式 (Ia)、(Ib) 或 (Ic) 之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 係獨立為氫、鹵基(如氯或氟)或 CF_3 。

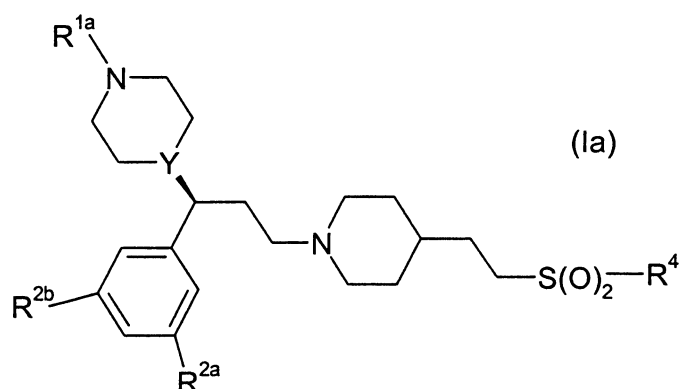
依本發明另一目的， R^4 為視情況以下列取代之雜環基：氧代、鹵素、氰基、羥基、 $C_{1-6}\text{烷基}$ (本身視情況以鹵素、羥基、氰基或 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 取代)、 $C_{2-4}\text{烯基}$ 、 $CO_2(C_{1-4}\text{烷})$

基)、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $CH(O)$ 、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 鹵烷基})$ 、 $C(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $C(O)(C_{3-6} \text{ 環烷基})$ 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 或 $NHC(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 。雜環基為例如哌啶基、均哌啶基、硫嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、嗎啉基、2,5-二氫吡咯基、吡丁啶基、1,4-氧雜環庚烷基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-氮雜螺[4.5]癸基或3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基。

表I、II及III中所列之化合物說明本發明。

表 I

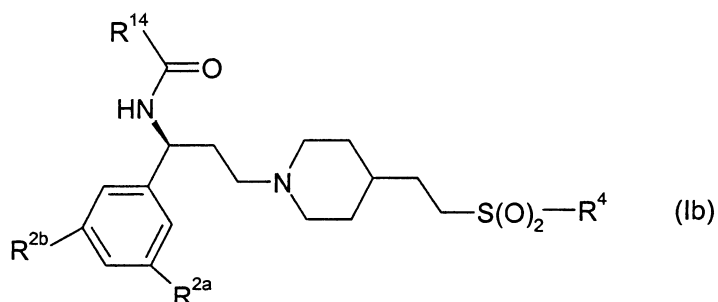
表I包括下式(Ia)之化合物



化合物	R^{1a}	R^{2a}	R^{2b}	R^4	Y	MS (MH^+)
1	$S(O)_2CH_3$	F	F	哌啶-1-基	CH	
2	$S(O)_2CH_3$	F	F	哌啶-4-基	CH	576
3	$S(O)_2CH_3$	F	F	N-三氟甲烷磺醯基哌啶-4-基	CH	708
4	$S(O)_2CH_3$	F	F	N-乙酰基哌啶-4-基	CH	618
5	$S(O)_2CH_3$	F	F	N-甲磺醯基哌啶-4-基	CH	654
6	$S(O)_2CH_3$	F	F	4-乙基哌啶-1-基	CH	

表 II

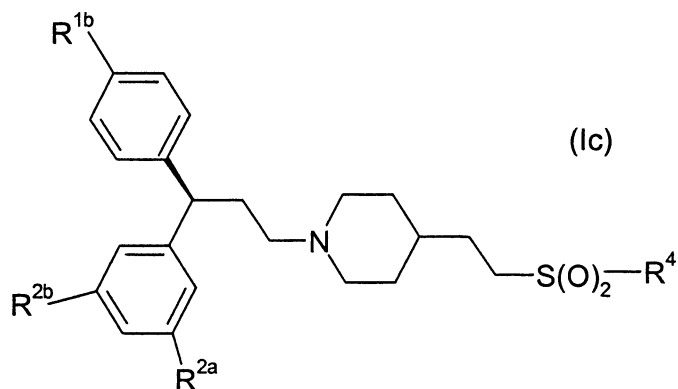
表 II 包括下式 (Ib) 之化合物



化合物編號	R ¹⁴	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴
1	3,3,3-三氟丙基	F	F	哌啶-1-基

表 III

表 III 包括下式 (Ic) 之化合物



化合物 編號	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	MS (MH ⁺)
1	S(O) ₂ CH ₃	F	F	哌啶-1-基	569
2	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-乙醯基哌啶-4-基	611
3	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-CF ₃ S(O) ₂ -哌啶-4-基	701
4	S(O) ₂ CH ₃	F	F	哌啶-4-基	569
5	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-CH ₃ S(O) ₂ -哌啶-4-基	649
6	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-均哌啶基	584
7	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-羥基哌啶-1-基	585
8	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-硫嗎啶基	587
9	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-甲基吡咯啶-1-基	569
10	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-哌啶基	570

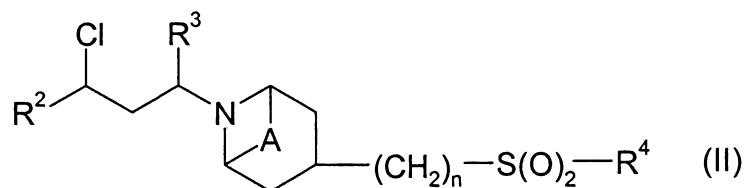
11	S(O) ₂ CH ₃	F	F	1,2,3,6-四氫吡啶-1-基	567
12	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(3S)-吡咯啉-1-基-3-醇	571
13	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-嗎啉基	571
14	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(3R)-3-氟吡咯啉-1-基	573
15	S(O) ₂ CH ₃	F	F	吡咯啉-1-基	555
16	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2,5-二羥基吡咯-1-基	553
17	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-吡丁啶基	541
18	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-1,4-氧雜環庚烷基	585
19	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-甲基哌啶-1-基	584
20	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2S)-2-甲基哌啶-4-基	
21	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4,4-二氟哌啶-1-基	605
22	S(O) ₂ CH ₃	F	F	8-氧代-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基	597
23	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2S)-2-碳醯胺基-吡咯啉-1-基	598
24	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-甲醯基哌啶-1-基	598
25	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2S)-2-甲氧基甲基吡咯啉-1-基	599
26	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-羥基甲基哌啶-1-基	599
27	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基	599
28	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-乙基哌啶-1-基	598
29	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2,6-二甲基哌啶-4-基	598
30	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(3S)-N,N-二甲基胺基吡咯啉-1-基	598
31	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(2-甲氧基乙基)-哌啶-1-基	628
32	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2R)-2-碳醯胺基-吡咯啉-1-基	598
33	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2R)-2-甲氧基甲基吡咯啉-1-基	599
34	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2R)-2-甲基哌啶-4-基	584
35	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-胺基羰基哌啶-1-基	612
36	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-乙醯基胺基吡咯啉-1-基	612
37	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-胺基羰基哌啶-1-基	612
38	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(2-羥基乙基)-哌啶-1-基	613
39	S(O) ₂ CH ₃	F	F	N-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸基	627
40	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-羥基吡丁啶-1-基	557
41	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(2-羥基乙基)-哌啶-1-基	614
42	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-甲氧基羰基哌啶-1-基	627
43	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-乙醯基哌啶-1-基	612
44	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-甲烷磺醯基吡咯啉-1-基	633
45	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-乙醯基-1,4-二吡庚因-1-基	626
46	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2S)-2-N,N-二甲基胺基羰基吡 咯啉-1-基	626
47	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-(氟基甲基)哌啶-1-基	608
48	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(3-羥基丙基)-哌啶-1-基	628
49	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(3R)-3-羥基吡咯啉-1-基	571
50	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(3S)-3-氟吡咯啉-1-基	572

51	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(2S)-2-氟基吡咯啉-1-基	580
52	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-乙氧基羰基哌啶-1-基	642
53	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-氟哌啶-1-基	587
54	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(乙烷磺基)-哌啶-1-基	662
55	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(環丙基羰基)-哌啶-1-基	638
56	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-異丙基哌啶-1-基	612
57	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-烯丙基哌啶-1-基	610
58	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(1R,5S,6R)-6-羥基甲基-3-氮雜 雙環[3.1.0]己-3-基	597
59	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-三氟甲基哌啶-1-基	637

本發明又另一目的係提供上表中所列各單獨化合物

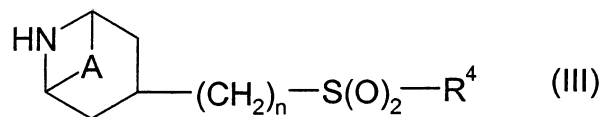
式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)之化合物為可如以下所示般製備之本發明所有化合物。所列之方法及反應圖中，熟習本技藝者應了解若存在反應基(如NH基)，則針對某些反應該基須經保護接著去保護。而且，可能需要保護二反應基，且接著選擇性去保護。保護基之應用敘述於有機合成之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)，第2版，T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1991)中。

本發明之化合物(其中R¹為N-鍵聯之視情況取代之雜環基)可藉由使下式(II)之化合物：

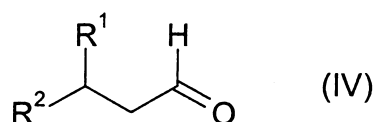


其中R²、R³、R⁴、n、A及X之定義均如上，與化合物R¹H(其中H係在雜環環氮原子上，且其中R¹之定義如上)，在適當之鹼(例如三(C₁₋₆烷基)胺，如三乙胺或Hunig's鹼)存在下，在適當溶劑(如氯化溶劑，例如二氯甲烷)中及例如在室溫(例如10-30℃)下及視情況在碘化鈉存在下反應。

本發明化合物(其中 R^3 為氫)可藉由使下式(III)之化合物：

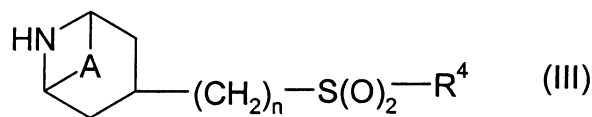


其中 R^4 、 n 、 A 及 X 之定義均如上，與下式(IV)之化合物：

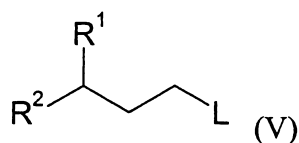


其中 R^1 及 R^2 之定義均如上，在 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (其中 Ac 為 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)存在下及在溶劑(如氯化溶劑，例如二氯甲烷)中及在室溫(例如 $10-30^\circ\text{C}$)下偶合製備。

本發明之化合物(其中 R^3 為氫)可藉由使式(III)之化合物：



其中 R^4 、 n 、 A 及 X 之定義如上，與下式(V)之化合物：



其中 R^1 及 R^2 之定義均如上，且 L 為活化之離去基如鹵素、甲苯磺酸酯、甲烷磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯，在鹼如碳酸鉀存在下，於適當溶劑(如二噁烷、乙腈或異丙醇)中，及在 60°C 至多至溶劑之沸點下偶合製備。

或者，本發明化合物可依據反應圖1-7製備(以下)。須注意反應圖6中使用均對掌二元醇會導致合成均對掌產物

或者，本發明之化合物可使用 WO01/87839、EP-A1-1013276、WO00/08013、WO99/38514、WO99/04794、WO00/76511、WO00/76512、WO00/76513、WO00/76514、WO00/76972或US2002/0094989中所述之適用方法製備。

此等製程中所用之起始物質為市售或可藉由文獻中之方法、適用之文獻方法或以本文所述之以下或適用之方法製備。

本發明又另一目的係提供一種製備式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)化合物之方法。製程中之許多中間物均為新穎，且此等為本發明之另一特點。

本發明化合物具有作為醫藥之活性，尤其是作為化學激活受體(如CCR5)活性之調節劑(如促效劑、部分促效劑、反促效劑或拮抗劑)，且可用於治療自我免疫、發炎、增生或過度增生之疾病，或免疫學上調節之疾病(包含器官或組織移植之排斥，及先天性免疫不全症候群(AIDS))。

本發明之化合物亦具有抑制病毒(如人類免疫不全病毒(HIV))侵入目標細胞之價值，且因此具有預防病毒(如HIV)感染，治療病毒(如HIV)感染及預防及/或治療先天性免疫不全症候群(AIDS)之價值。

本發明另一目的係提供一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物在藉由療法(包含預防)治療溫血動物(包含人類)之方法中之應用。

本發明另一目的係提供一種調節需要該治療之調節溫血動物(如人類)中化學激活受體活性(如CCR5受體活性)之方

法，包括對該動物投予有效量之本發明化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物。

本發明亦提供式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物作為醫藥如治療移植排斥、呼吸疾病、牛皮癬或風濕性關節炎(如風濕性關節炎)之醫藥上之應用。[呼吸疾病為例如COPD、氣喘{如支氣管、過敏性、固有的、外生的或粉塵性氣喘，尤其是慢性或長年性氣喘(例如晚期氣喘或呼吸道過度反應)}或鼻炎{急性、過敏性、萎縮性鼻炎或慢性鼻炎，包含鼻炎乾澀、過度肥大性鼻炎、鼻炎化膿、鼻炎乾燥或鼻炎藥劑；膜性鼻炎包含：格魯布性、纖維蛋白性或擬膜性鼻炎或淋巴結核性鼻炎；季節性鼻炎包含鼻炎神經藥劑(乾性發燒)或血管疏神經鼻炎}；且為特殊氣喘或鼻炎]。

本發明另一目的係提供一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物在製造治療(例如調節溫血動物如人類化學激活受體活性(如CCR5受體活性(如風濕性關節炎))中所用醫藥上之應用。

本發明亦提供提供一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物在作為醫藥如治療風濕性關節炎之醫藥之應用。

本發明另一目的係提供一種式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物在製造用於治療(例如調節溫血動物如人類化學激活物受體活性(如CCR5受體活性(如風濕性關節炎))之醫藥中之應用。

本發明尚提供一種式(I)、(1a)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物在製造用於治療溫血動物如人類以下疾病之醫藥上之應用：

- (1) (呼吸道)阻噎性呼吸道疾病包含慢性阻噎肺部疾病(COPD)；氣喘{如支氣管、過敏性、固有的、外生的或粉塵氣喘，尤其是慢性或常年氣喘(例如晚期氣喘及呼吸道過度反應)}；支氣管炎{嗜酸性白血球支氣管炎}；急性、過敏性、萎縮性鼻炎及慢性鼻炎包含乾酪狀鼻炎、肥大性鼻炎、鼻炎化膿、乾燥性鼻炎及藥物性鼻炎；膜狀鼻炎包含隔魯布性(croupous)、纖維蛋白及你薄膜狀鼻炎，及鼻涕阻噎性鼻炎；季節性鼻炎包含神經質鼻炎(枯草熱)及血管疏縮神經性鼻炎；肉狀瘤病；農夫肺及相關疾病；鼻內習肉，纖維狀肺及自發性空隙肺炎；
- (2) (骨骼及關節)類關節炎包含風濕症關節炎、感染性關節炎、自我免疫關節炎、血清脊髓關節炎(包含僵直性脊椎炎、牛皮癬關節炎及雷特氏(Reiter)疾病)、佩吉氏(Behcet)疾病、謝格連氏(Sjogren)症候群及全身性硬化症；
- (3) (皮膚及眼睛)牛皮癬、過敏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、及其他濕疹性皮膚炎、皮脂漏皮膚炎、扁平苔癬、天皰疹、大水泡天皰疹、表皮水泡、風疹塊、皮血管瘤、脈管炎、紅斑、皮膚性嗜伊紅症、葡萄膜炎、禿頭症及青春期結膜炎；

- (4) (腸胃道)腹腔疾病、直腸炎、嗜伊紅血球胃腸炎、著色性蕁麻疹、Crohn症、潰瘍性結腸炎、過敏性腸疾病或對腸子遠方影響之食物有關之過敏症(例如偏頭痛、鼻炎及溼疹)；
- (5) (同種移植排斥)急性及慢性下列疾病，例如腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚或角膜移植；慢性接枝對宿主之疾病；及/或
- (6) (其他組織或疾病)阿茲海默症、多發性硬化、動脈硬化、先天性免疫不全症候群(AIDS)、狼瘡性疾病(如紅斑狼瘡或系統性狼瘡)、紅斑、Hashimoto's甲狀腺炎、重症肌無力、第I型糖尿病、腎病變併發症、嗜伊紅血球過多症、亢奮IgE併發症、癲瘋症(如癲瘋)、Peridontal疾病、Sezary併發症、原發性血小板減少症或月經失調。

本發明尚提供一種治療溫血動物如人類化學激活物調節之病症之方法(如CCR5調節之病症)之方法，包括對需要該治療之哺乳動物投予有效量之式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物。

為使用本發明化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物治療溫血動物如人類尤其是調節之化學激活物受體(例如CCR5受體)活性，該成分通常係依據標準醫藥實務調配成醫藥組合物。

因此，本發明另一目的係提供一種醫藥組合物，該組合物包括式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性

鹽或其溶劑化物(活性成分)，及醫藥可接受性佐藥、稀釋劑或載劑。本發明另一目的係提供一種製備該組合物之方法，該方法包括使活性成分與醫藥可接受性佐藥、稀釋劑或載劑混合。依據投藥模式，醫藥組合物會包括例如約0.05至99w%(重量百分比)，如0.05至80w%，例如0.10至70w%，如0.10至50w%之活性成分，所有百分比均以全部組合物之重量為準。

本發明之醫藥組合物可針對需要治療之症狀，依標準方式例如以局部(例如投藥於肺部及/或呼吸道或投藥於皮膚)、口服、直腸或非經腸胃投藥。針對此等目的，本發明之化合物可以技藝中已知之方法調配成例如氣溶膠、乾粉調配物、錠劑、膠囊、糖漿、粉末、細顆粒、水性或油性溶液或懸浮液、(脂質)乳液、可分散粉末、栓劑、軟膏、乳霜、滴劑及消毒注射之水性或油性溶液或懸浮液。

本發明適用之醫藥組合物為適用於以單位劑型口服投藥者，例如含0.1毫克至1克活性成分之錠劑或膠囊。

依另一目的，本發明之醫藥組合物為適用於靜脈內、皮下或肌肉內注射者。

各病患可接受例如 0.01 mgkg^{-1} 至 100 mgkg^{-1} 之本發明化合物(例如 0.1 mgkg^{-1} 至 20 mgkg^{-1})之靜脈內、皮下或肌肉內劑量，且該組合物每天投藥1至4次。靜脈內、皮下及肌肉內投藥可藉由點滴注射供給。或者靜脈內投藥可於一段時間內藉由連續注射供給。或者各病患可接受每日口服投藥，其約等於每日之非經腸胃投藥，該組合物每日投藥1

至 4 次。

以下說明含式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物(此後稱為化合物X)之人類治療或預防用之代表性醫藥劑型。

(a)

錠劑I	毫克/錠
化合物X	100
乳糖Ph. Eur	179
交聯縮甲基纖維素鈉	12.0
聚乙基吡咯啉酮	6
硬脂酸鎂	3.0

(b)

錠劑II	毫克/錠
化合物X	50
乳糖Ph. Eur	229
交聯縮甲基纖維素鈉	12.0
聚乙基吡咯啉酮	6
硬脂酸鎂	3.0

(c)

錠劑III	毫克/錠
化合物X	1.0
乳糖Ph. Eur	92
交聯縮甲基纖維素鈉	4.0
聚乙基吡咯啉酮	2.0
硬脂酸鎂	1.0

(d)

膠囊	毫克/膠囊
化合物X	10
乳糖Ph. Eur	389
交聯縮甲基纖維素鈉	100
硬脂酸鎂	1.0

(e)

注射液I	(50毫克/毫升)
化合物X	5.0% w/v
等滲壓水溶液	至100%

可使用緩衝液(醫藥可接受性共溶劑，如聚乙二醇、聚丙二醇、甘油或乙醇或錯合劑如羥基-丙基 β -環糊精)協助調配。

上述調配物可以醫藥技藝中習知之慣用程序製備。錠劑(a)-(c)可藉由慣用方法腸內包衣，以提供纖維素乙酸酯苯二酸酯之塗覆。

本發明尚關於合併療法或組合物，其中式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其鹽之溶劑化物或包括式(I)化合物或醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其鹽之溶劑化物之醫藥組合物可同時(可能於相同組合物中)投藥或與治療任一上述病症之藥劑分開投藥。

尤其，針對發炎性疾病、風濕症關節炎、牛皮癬、腸發炎疾病、COPD、氣喘及過敏性鼻炎之治療，可將本發明化合物與TNF- α 抑制劑(如抗-TNF單細胞繁殖抗體(如Remicade, CDP-870及D.sub2.E.sub7.)或TNF受體免疫血球素分子(如Enbrel.reg.))、非選擇性COX-1/COX-2抑制劑(如羅希肯(piroxicam)或戴克分(diclofenac)；丙酸如雷普森(naproxen)、夫必普分(flubiprofen)、非羅普分(fenoprofen)、肯托普分(ketoprofen)或伊必普分(ibuprofen)；分鈉酸鹽(fenamate)如美非那酸(mefenamic acid)、引多黴素(indomethacin)、速林定(sulindac)或阿帕

宗 (apazone) ; 比 唑 侖 (pyrazolone) 如 苯 基 丁 侖 (phenylbutazone) ; 或 水 楊 酸 鹽 如 阿 斯 匹 靈) , COX-2 抑 制 劑 (如 美 羅 希 肯 (meloxicam) 、 西 羅 克 (celecoxib) 、 羅 非 克 (rofecoxib) 、 凡 第 克 (valdecoxib) 或 依 托 里 克 (etoricoxib)) 低 劑 量 美 托 特 酸 鹽 (methotrexate) 、 雷 凡 洛 (lefunomide) ; 析 克 雷 所 (ciclesonide) ; 羥 基 氯 喹 (hydroxychloroquine) 、 d-盤 尼 西 林 (d-penicillamine) 或 歐 羅 分 (auranofin) , 或 非 經 腸 胃 或 口 服 用 金 併 用 。

本發明又進一步關於本發明化合物與以下藥劑之結合：

- 白血球三烯生物合成抑制劑，5-脂質氧基酶(5-LO)抑制劑或5-脂質氧基酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑如季陸通(zileuton)、ABT-761、非羅通(fenleuton)、貼普林(tepoxalin)、Abbott-79175、Abbott-85761、N-(5-取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺、2,6-二第三丁基酚侖、甲氧基四氫吡喃如Zeneca ZD-2138, SB-210661、吡啶基取代之2-羥基萘化合物如L-739,010；2-羥基喹啉化合物如L-746,530；吲哚或喹啉化合物如MK-591, MK-886或BAY×1005；
- 白血球三烯 LTB.sub4、LTC.sub4、LTD.sub4 或 LTE.sub4 之受體拮抗劑，選自由吩噻吡-3-酮如L-651,392；咪基化合物如CGS-25019c；苯并呋胺如歐特雷斯特(ontazolast)；苯并羧咪醯胺如BIIL 284/260；或化合物如非盧卡斯特(zafirlukast)、盧卡斯特(ablukast)、幕貼盧卡斯特(montelukast)、盤盧卡斯特

(pranlukast)、凡盧卡斯特(verlukast) (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、雷卡斯特(iralukast) (CGP 45715A)或BAY×7195；

- PDE4抑制劑包含等型PDE4D之抑制劑；
- 抗組織胺H.sub1.受體拮抗劑如析特井(cetirizine)、羅特定(loratadine)、第羅特定(desloratadine)、非所非那啶(fexofenadine)、斯特秘宗(astemizole)、阿雷斯汀(azelastine)或克分胺(chlorpheniramine)；
- 腸胃保護之H.sub2.受體拮抗劑；
- α . sub1- α . sub2雄性受體促效血管收縮仿交感神經作用劑，如丙基六啉(propylhexedrine)、苯基啉(phenylephrine)、苯基丙醇胺、擬非啉(pseudoephedrine)、那宗啉鹽酸鹽(naphazoline hydrochloride)、氧基美特宗啉鹽酸鹽(oxymetazoline hydrochloride)、四氫宗啉鹽酸鹽(tetrahydrozoline hydrochloride)、噻羅美特宗啉鹽酸鹽(xylometazoline hydrochloride)或乙基諾品林鹽酸鹽(ethylnorepinephrine hydrochloride)；
- 仿負交感神經生理作用劑如伊陪托批溴化物(ipratropium bromide)、替托批溴化物(tiotropium bromide)、歐析托批溴化物(oxitropium bromide)、派聯批(pirenzepine)或鐵聯拼(telenzepine)；
- β . sub1- β . sub4-雄性受體促效劑如間普特醇(metaproterenol)、異普特醇(isoproterenol)、異陪那林

- (isoprenaline)、歐必特醇(albuterol)、殺必特醇(salbutamol)、福莫特醇(formoterol)、殺美特醇(salmeterol)、特必特林(terbutaline)、歐吸納林(orcioprenaline)、必托特醇甲烷磺酸酯(bitolterol mesylate)或派必特醇(pirbuterol)，或甲基倉耳侖胺(methylxanthanine)包含析比林(theophylline)及胺基比林(aminophylline)；克謨聚糖酸鈉(sodium cromoglycate)；或毒菌鹼受體(M1、M2及M3)拮抗劑；
- 似胰導素成長因子I型(IGF-1)模擬；
 - 具有減低全身副作用之吸入型糖皮質激素，如陪尼松(prednisone)、陪尼索隆(prednisolone)、服尼梭(flunisolide)、泰析諾龍析耐特(triamcinolone acetone)、貝克美松二丙酸鹽(beclomethasone dipropionate)、卜第梭耐(budesonide)、呋替卡松丙酸鹽(fluticasone propionate)或洛伏特松糠酸鹽(mometasone furoate)；
 - 基質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑，如托美辛(stromelysin)、克拉酶(collagenase)、或基拉汀酶(gelatinase)或聚酶(aggrecanase)；如克拉酶(collagenase)-1 (MMP-1)，克拉酶(collagenase)-2 (MMP-8)，克拉酶(collagenase)-3 (MMP-13)，托美辛(stromelysin)-1 (MMP-3)，托美辛(stromelysin)-2 (MMP-10)及托美辛(stromelysin)-3 (MMP-11)或MMP-12；
 - 化學激素受體功能調節劑，如CCR1、CCR2、CCR2A、

CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、及CCR11(針對C-C族)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及CXCR5(針對C-X-C族)及CX₃CR1(針對C-X₃-C族)；

- 骨質疏鬆劑如羅析分(roloxifene)、舵羅希分(droloxifene)、雷所呔析分(lasofoxifene)或夫所美(fosomax)；
- 抑制免疫力藥劑如FK-506，雷帕黴素(rapamycin)、環普林(cyclosporine)、氮雜硫普林(azathioprine)或美托替(methotrexate)；或
- 治療骨質疏鬆症之現有治療劑，例如非類固醇消炎劑(此後稱之為NSAID's)如派羅希肯(piroxicam)或第羅非(diclofenac)，丙酸如那普森(naproxen)、呔必普非(flubiprofen)、非羅普非(fenoprofen)、肯特普非(ketoprofen)或伊必普非(ibuprofen)、非那酸鹽(fenamate)如美非那酸(mefenamic acid)、引多黴素(indomethacin)、速林定(sulindac)或阿帕宗(apazone)；吡唑侖(pyrazolone)如苯基丁侖(phenylbutazone)；水楊酸鹽如阿斯匹靈，COX-2抑制劑如西羅克(celecoxib)、羅非克(rofecoxib)、凡第克(valdecoxib)或依托里克(etoricoxib)，止痛或關節內治療如內類固醇或硫酸醣碳基酸如hyalgan or synvisc，或P2X₇受體拮抗劑。

本發明又進一步關於本發明化合物與下列藥劑併用：(i)胰蛋白酶抑制劑，(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)

白細胞藉素轉化酶(ICE)抑制劑；(iv)IMPDH抑制劑；(v)黏著酚子抑制劑包含 VLA-4 拮抗劑；(vi) 卡噻辛 (cathepsin)；(vii)MAP激酶抑制劑；(viii)葡萄糖-6磷酸鹽脫氫酶抑制劑；(ix) kinin-B.sub1.-及 B.sub2. -受體拮抗劑；(x)抗痛風劑例如克齊心(colchicines)；(xi)磺嘌呤氧化酶抑制劑例如阿羅理醇(allopurinol)；(xii) uricosuric劑，例如普編噻(probenecid)、殺分比侖(sulfinpyrazone)或苯薄美龍(benzbromarone)；(xiii)成長荷爾蒙分泌素；(xiv)轉換成長因子(TGF β)；(xv)血小板衍生之成長因子(PDGF)；(xvi)纖維組織母細胞成長因子，例如鹼性纖維母細胞成長因子(bFGF)；(xvii)有粒細胞巨噬細胞群刺激因子(GM-CSF)；(xviii) 辣椒辣素乳霜；(xix) Tachykinin NK.sub1.及 NK.sub3.受體促效劑，選自由 NKP-608C、SB-233412 (塔內坦(talnetant));及 D-4418組成之群組；(xx)彈性酶抑制劑，選自由 UT-77及 ZD-0892組成之群組；(xxi)TNF α 轉化酶抑制劑(TACE)；(xxii)引發之硝酸氧化物合成酶抑制劑(iNOS)；或(xxiii)TH2細胞上表現之化學侵襲受體-類似物分子(CRTH2拮抗劑)。

【實施方式】

本發明將以下列非限制用實例說明，其中除非另有說明，否則：

(i)溫度為攝氏溫度($^{\circ}\text{C}$)，操作係在室溫或周圍溫度下進行，亦即18-25 $^{\circ}\text{C}$ 之溫度；

(ii)有機溶劑係在無水硫酸鎂上脫水；溶劑之蒸發係使用

旋轉蒸發器在低壓(600-4000巴斯卡；4.5-30 mm Hg)下，且槽溫達60°C進行；

(iii)層析除非另有說明，否則亦指在矽膠上之快速層析；薄層層析(TLC)係在矽膠板上進行；其中之"Bond Elut"管柱係指含10克或20克粒徑40微米之矽膠，矽膠含於60毫升可丟棄注射桶中，且以多孔盤支撐，由Varian, Harbor City, California, USA製造之名稱為"Mega Bond Elut SI"；其中之"IsoluteTM SCX管柱"係指含苯磺酸之管柱(未封端)，由International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK製造。其中之"ArgonautTM PS-參胺清除劑樹脂"係指參-(2-胺基乙基)胺聚苯乙烯樹脂，由Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, California, USA製造。

(iv)通常，反應過程係由TLC追蹤，且反應時間僅為說明用；

(v)提供之產率僅為說明用，且並不需為費盡心思發展製程獲得之產量，若需要更多物質則可重複製備；

(vi)提供之¹H NMR為引用數據，且為主要診斷質子之 δ 值，以相對於作為內部標準之四甲基矽烷(TMS)之百萬份(ppm)提供，使用過重氫DMSO(CD₃SOCD₃)作為溶劑(除非另有說明)在300 MHz下測定；偶合常數(J)係以Hz提供；

(vii)化學符號與其一般意義相同，使用SI單位及符號；

(viii)溶劑比為體積百分比；

(ix)質譜(MS)係依化學離子化(APCI)模式，使用直接暴露探針，以70電子伏特之電子能量操作；其中指示之電子化係受電子噴佈(ES)之影響；其中提供之 m/z 一般僅提供離子(其顯示成對之質量)，且除非另有說明，提供之質子離子為正質子離子 $-(M+H)^+$ ；

(x)LCMS特徵係使用一對具有Gilson 233 XL取樣機及Waters ZMD4000質譜儀之Gilson 306泵浦進行。LC包括具有5微米粒徑之水對稱4.6×50管柱C18。溶離液為：A. 具有0.05%甲酸之水及B.具有0.05%甲酸之乙腈。溶離液梯度為在6分鐘內由95%A至95%B。當顯示之離子化係以電子噴佈(ES)進行時；其中提供 m/z 之值，通常僅提出紀錄成對質子之離子，且除非另有說明，否則提供之質子離子為正質子離子 $-(M+H)^+$ ，

(xi)PS-NCO樹脂為異氰酸酯樹脂，且購自Argonaut；及

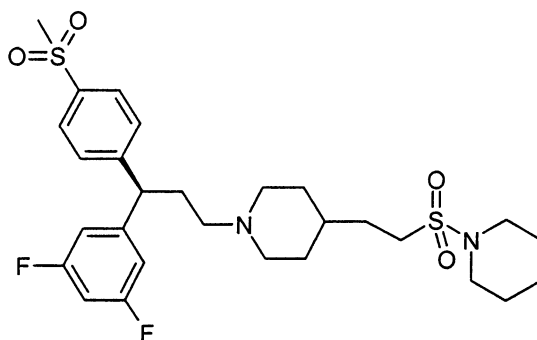
(xii)使用以下簡寫：

THF	四氫呋喃
Boc	四-丁氧基羰基
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N-二異丙基乙胺
R-BINAP	R2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘

實例 1

該實例說明(R)-1-{3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-[2-(哌啶-1-基磺醯基)乙基]哌啶鹽酸鹽(表III

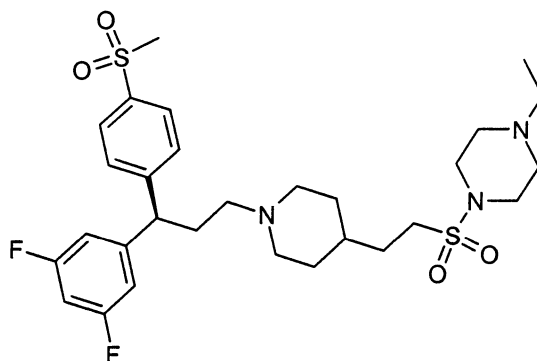
之化合物編號1)之製備



使含 1-[(2-哌啶-4-基乙基)磺醯基]哌啶鹽酸鹽(方法 B, 400 毫克, 1.35 毫莫耳)、4-甲基苯磺酸(R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙酯(方法 C, 600 毫克, 1.25 毫莫耳)及碳酸鉀(500 毫克, 3.62 毫莫耳)之乙腈(10 毫升)混合物在回流下加熱 6 小時。使混合物冷卻再蒸發, 且將殘留物分配在乙酸乙酯及水之間。蒸發有機相, 殘留物以矽膠管柱層析純化。粗產物以含鹽酸之甲醇溶液處理, 獲得固態標題化合物(330 毫克); NMR: 1.4-1.6 (m, 11H), 1.85 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 4H), 3.0 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 4.25 (dd, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); LC-MS: 569。

實例 2

該實例敘述 1-{[2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}哌啶-4-基)乙基]磺醯基}-4-乙基哌啶(表 III 之化合物 28)之製備

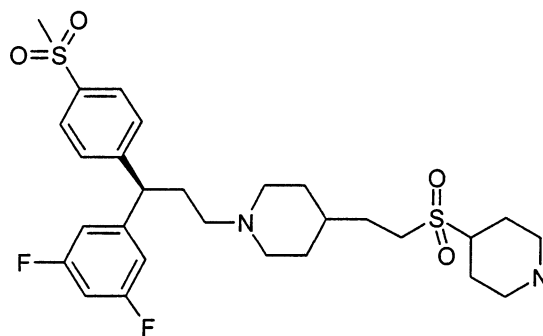


在周圍溫度及氬氣下，將N-乙基哌啶(0.2克)添加於含2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-哌啶基)乙烷磺醯氯(0.26克)(方法I)之二氯甲烷(20毫升)攪拌溶液中。使反應混合物在周圍溫度下攪拌16小時，接著以食鹽水(20毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水，經過濾且蒸發，獲得黃色油狀物。該殘留物在20克矽膠分離匣上以0-10%甲醇-二氯甲烷溶離之層析純化。回收之物質再於10克NH₂分離匣上使用二氯甲烷作為溶離液層析純化。蒸發溶劑獲得白色發泡狀標題化合物，產量(0.115克)。

NMR(CDCl₃): 1.08 (t, 3H), 1.3 (m, 3H), 1.633 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.885 (m, 2H), 2.2 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.5 (t, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.30 (t, 4H), 4.11 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.875 (d, 2H); MS: 598.25 (MH)⁺。

實例3

該實例敘述1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶(表III之化合物4)之製備



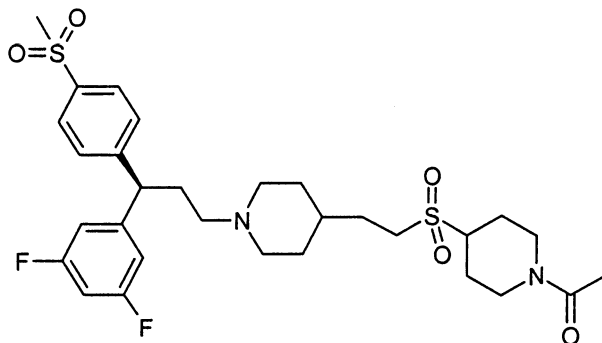
將含有 20%Pd(OH)₂(152 毫克)/碳作為觸媒之含 4-{[2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}哌啶-4-基)乙基]磺醯基}哌啶-1-甲酸苄酯(1.52 克)之乙醇(22 毫升)溶液氫化。該反應混合物經 Celite® 過濾，且以甲醇(100 毫升)洗滌濾餅。蒸發合併之有機物至乾，獲得標題化合物，LC-MS MH⁺ 569. NMR (DMSO-d₆): 1.17 (2H, m), 1.32 (1H, m), 1.60-1.81 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.10 (2H, d), 2.24 (4H, m), 2.81 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (3H, m), 4.18 (1H, t), 7.02(1H, t), 7.12 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.84 (2H, d)。

使用上述方法，但以 4-{[2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}哌啶-4-基)乙基]磺醯基}哌啶-1-甲酸苄酯作為起始物質[依據方法 G 使用 (3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙醇作為起始物質，接著如方法 F，步驟 7 中所述般經 Dess-Martin 氧化製備]，獲得 1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶(表 I 之化合物 2)，LC-MS MH⁺ 576. NMR (CDCl₃) (敘述部分光譜) 1.18-2.96 (31H, m), 2.72 (3H, s), 3.22 (2H, d), 3.70 (2H,

m), 3.82 (1H, d), 6.64 (3H,m)。

實例 4

該實例敘述 1-乙醯基-4-{[2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}哌啶-4-基)乙基]磺醯基}哌啶 (表 III 之化合物 2) 之製備



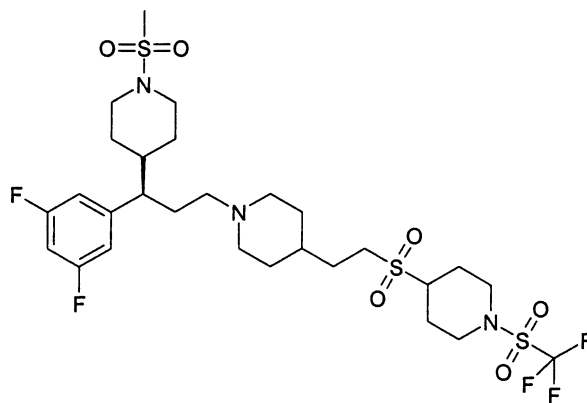
在 0℃ 及氬氣下，以攪拌將乙酸酐 (50 微升) 添加於含 1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶 (200 毫克) (實例 3) 及 MP-碳酸鹽 (514 毫克) 之二氯甲烷 (3.5 毫升) 混合物中。使混合物升溫至室溫，且攪拌 18 小時。過濾樹脂，且以 10% 甲醇/二氯甲烷 (10 毫升) 洗滌。合併之有機物蒸發至乾，且向下通到以甲醇及乙酸乙酯 (1:9) 之混合物溶離之分離 20 克矽膠管柱中。獲得白色發泡狀標題化合物，產量 79 毫克，LC-MS MH^+ 611. LC-MS MH^+ 611. NMR ($CDCl_3$): 1.21-1.43 (3H, m), 1.64-1.93 (8H, m), 2.03-2.26 (5H, m), 2.10 (3H, s), 2.61 (1H, t), 2.81-2.96 (5H, m), 3.07 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.77 (1H, m), 6.65 (1H, m), 6.72 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.86 (2H, d)。

重複上述方法，且使用 1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-

(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶作為起始物質，獲得白色發泡狀1-乙醯基-4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}哌啶-4-基)乙基]磺醯基}哌啶(表I之化合物4)，LC-MS MH^+ 618. NMR ($CDCl_3$) 1.14-2.20 (22H, m), 2.08 (3H, s), 2.40 (1H, t), 2.54 (1H, t), 2.62 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.88 (4H, m), 3.08 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.84 (1H, m) 4.00 (1H, m), 4.78 (1H, m), 6.64 (3H, m)。

實例5

該實例敘述1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}-4-[2-({1-[(三氟甲基)磺醯基]哌啶-4-基}磺醯基)乙基]哌啶(表I之化合物3)之製備



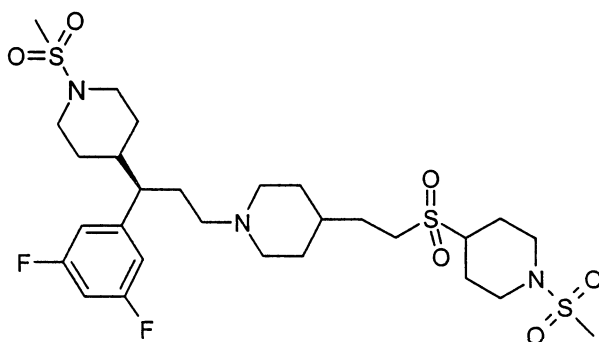
在0°C及氫氣下，於含1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶(173毫克，0.30毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)攪拌溶液中添加三乙胺(83微升，0.6毫莫耳)，接著添加三氟甲烷磺酐(66微升，0.39毫莫耳)。使混合物升溫至室溫，再攪拌2小時，以二氯甲烷(50毫升)稀釋且以氯化銨溶液(2×25毫

升)、食鹽水(25毫升)洗滌，經脫水再蒸發至乾。殘留物向下通過以5%甲醇/乙酸乙酯至8%甲醇/乙酸乙酯之溶劑梯度溶離之Isolute 20克矽膠管柱。獲得白色發泡狀產物，產量63毫克，LC-MS MH^+ 708. NMR ($CDCl_3$) 1.18-2.32 (22H, m), 2.42 (1H, t), 2.50 (1H, t), 2.62 (1H, t), 2.74 (3H, s), 2.90-3.20 (7H, m), 3.70 (1H, d), 3.82 (1H, d), 4.08 (2H, d), 6.64 (3H, m)。

重複上述方法，且使用1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶(實例2)作為起始物質，獲得75毫克白色發泡狀1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-[2-((1-((三氟甲基)磺醯基)哌啶-4-基)磺醯基)乙基]哌啶(表III之化合物3)，LC-MS MH^+ 701. NMR ($CDCl_3$) 1.56-2.60 (17H, m), 2.92-3.20 (7H, m), 3.02 (3H, s), 4.10 (3H, m), 6.68 (1H, t), 6.76 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.86 (2H, d)。

實例6

該實例敘述1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}-4-(2-([1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]磺醯基)乙基)哌啶(表I之化合物5)之製備

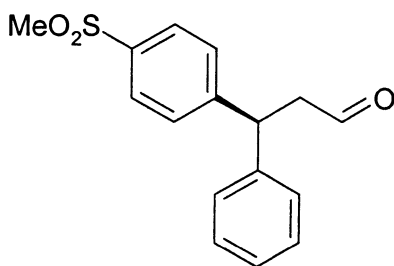


在 0°C 及氬氣下，於含 1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶 (173 毫克，0.30 毫莫耳) 之二氯甲烷 (3 毫升) 攪拌溶液中添加三乙胺 (83 微升，0.6 毫莫耳)，接著添加甲烷磺醯氯 (36 微升，0.45 毫莫耳)。使混合物升溫至室溫，再攪拌 2 小時，以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋且以氯化銨溶液 (2×25 毫升)、食鹽水 (25 毫升) 洗滌，經脫水再蒸發至乾。殘留物向下通過以甲醇及乙酸乙酯 (1:4) 之混合物溶離之 Isolute 20 克矽膠管柱。獲得白色發泡狀產物，產量 88 毫克，LC-MS MH^+ 654. NMR ($CDCl_3$) 1.14-2.58 (26H, m), 2.60 (1H, t), 2.74 (3H, s), 2.80 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.94 (3H, m), 3.72 (1H, d), 3.84 (1H, d), 3.96 (2H, d), 6.68 (3H, m)。

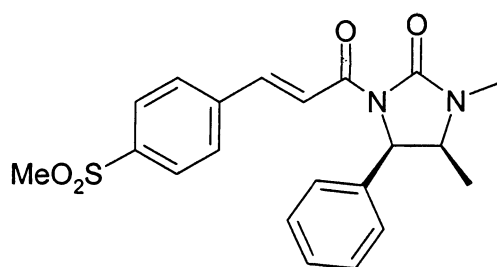
重複上述方法，且使用 1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-[2-(哌啶-4-基磺醯基)乙基]哌啶 (實例 2) 作為起始物質，獲得 75 毫克白色發泡狀 1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-(2-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]磺醯基}乙基)哌啶 (表 III 之化合物 5)，LC-MS MH^+ 649. NMR ($CDCl_3$) 1.22-1.44 (3H, m), 1.68 (2H, d), 1.80 (2H, m), 1.86-2.02 (5H, m), 2.22 (5H, m), 2.78-2.98 (7H, m), 2.82 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.10 (1H, m) 6.66 (1H, t), 6.74 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.86 (2H, d)。

方法 A

(S)-3-苯基-3-(4-甲烷磺醯基苯基)丙醛



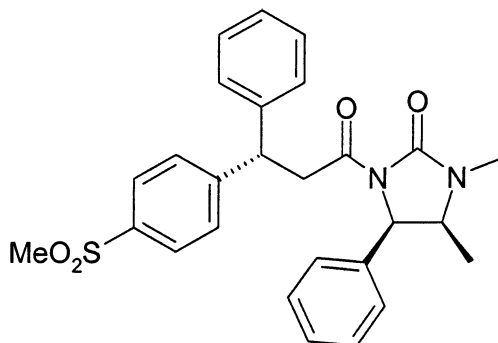
步驟1：E-(4S,5R)-1-(3-[4-甲烷磺醯基苯基]丙烯醯基)-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮之製備



於含3-(4-甲烷磺醯基苯基)丙烯酸(7.14克，31.5毫莫耳)之DCM(10毫升)攪拌溶液中滴加硫醯氯(3毫升，34.7毫莫耳)，且使所得混合物在室溫下攪拌18小時。在室溫下於該溶液中滴加DIPEA(5.04毫升，28.9毫莫耳)。將所得溶液添加於含(4R,5S)-1,5-二甲基-4-苯基-咪唑啉-2-酮(5.0克，26.3毫莫耳)之DCM(20毫升)及DIPEA(4.58毫升，26.9毫莫耳)攪拌溶液中，且使所得混合物在室溫下攪拌4小時。混合物以水及食鹽水洗滌，預吸收於Bond Elut上，且以異己烷至乙酸乙酯之梯度溶離，獲得固態標題化合物(7.61克，73%)；NMR (CDCl₃): 0.84 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.31 (d, 1H); MS: 399。

步驟2：(4S,5R)-1-[(S)-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-苯基-丙

鹽基]-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮之製備



於碘化銅(I)(960毫克，5.0毫莫耳)及THF(20毫升)之混合物中添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.83毫升，5.5毫莫耳)，且使所得混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著冷卻至-78℃。添加苯基鎂溴化物(5.0毫升，THF中1M，5.0毫莫耳)，且使所得混合物在-78℃下攪拌15分鐘。添加含二正丁基硼三氟甲烷磺酸酯(3.0毫升，乙醚中1M，3.0毫莫耳)及(E)-(4S,5R)-1-(3-[4-甲烷磺鹽基苯基]丙烯鹽基)-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮(1.0克，2.51毫莫耳)之THF(15毫升)溶液，攪拌所得混合物同時升溫至室溫18小時。反應混合物以飽和氯化胺水溶液、水及食鹽水洗滌，經脫水(MgSO₄)且蒸發。殘留物以經過20克Bond Elut之異己烷至乙酸乙酯梯度溶離純化，獲得次標題化合物(1.49克，100%)；NMR (CDCl₃): 0.78 (d, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 8H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H); MS: 477。

步驟3：(S)-3-苯基-3-(4-甲烷磺鹽基苯基)丙-1-醇之製備

在0℃下於含(4S,5R)-1-[(S)-3-(4-甲烷磺鹽基-苯基)-3-苯

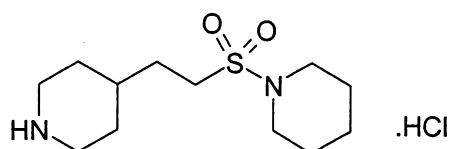
基-丙磺基]-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮(846毫克, 1.78毫莫耳)之THF(20毫升)溶液中添加氫化鋰鋁(3.6毫升, THF中1M, 3.6毫莫耳), 且使所得混合物攪拌15分鐘。反應藉由添加2M氫氧化鈉水溶液終止反應。使相分離且使有機相預吸附在Bond Elut上, 且以異己烷至乙酸乙酯之梯度溶離, 獲得白色固態次標題化合物(285毫克, 55%); NMR (CDCl₃): 1.63 (br s, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.28 (t, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.82 (d, 2H)。

步驟4：標題化合物之製備

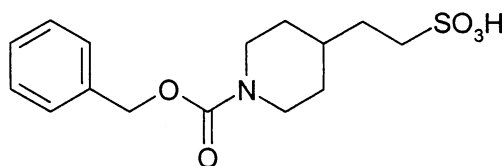
含(S)-3-苯基-3-(4-甲磺基丙基)丙-1-醇(244毫克, 0.84毫莫耳)之DCM(5毫升)溶液中添加Dess-Martin過碘烷(392毫克, 0.92毫莫耳), 且使所得混合物在室溫下攪拌1.5小時。混合物以2M氫氧化鈉水溶液(2×10毫升)洗滌, 經脫水且蒸發, 獲得標題化合物。

方法B

1-[(2-哌啶-4-基乙基)磺基]哌啶鹽酸鹽

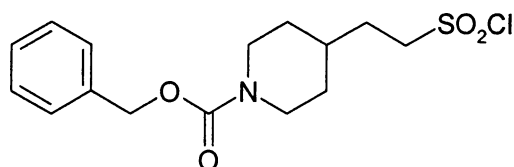


步驟1：2-{1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基}乙烷磺酸之製備



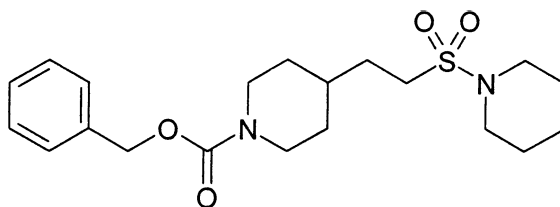
於2-吡啶-4-基乙烷磺酸(20.0克, 107毫莫耳)之水(200毫升)中添加濃氨水溶液(12毫升)及5% wt/wt銻/氧化鋁(5克)。所得混合物在30℃及5大氣壓氫氣下氫化。過濾混合且將氫氧化鈉片(15克)添加於濾液中。將所得混合物濃縮至120毫升, 再冷卻至0℃。攪拌滴加氯甲酸苄酯(20毫升, 140毫莫耳)。所得混合物配合升溫至室溫攪拌1小時。混合物以乙醚洗滌。再以濃鹽酸將pH調整至1。混合物以DCM及甲醇(9:1)之混合物萃取三次。合併之萃取液經脫水且濃縮, 獲得固態次標題化合物(6.5克); NMR: 0.9 (m, 2H), 1.5 (m, 3H), 1.6 (d, 2H), 2.2 (dd, 2H), 2.7 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.3 (m, 5H); LC-MS: 326 (M-H)⁻。

步驟2: 2-{1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基}乙烷磺酰氯之製備



將2-{1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基}乙烷磺酸(6克)及硫酰氯(50毫升)之混合物加熱至回流4小時。使混合物冷卻, 傾析液體且濃縮。使殘留物與甲苯共沸, 獲得固態次標題化合物(5.9克); NMR (CDCl₃): 1.2 (m, 2H), 1.7 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.8 (dd, 2H), 3.7 (dd, 2H), 4.2 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.3 (m, 5H)。

步驟3: 4-[2-(哌啶-1-基磺酰基)乙基]哌啶-1-甲酸苄酯之製備



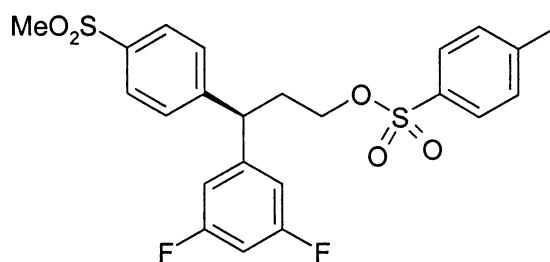
於含 2-{1-[(苄氧基)羰基]哌啶-4-基}乙烷磺醯氯 (5.5 克) 之 DCM (100 毫升) 冷卻 (5°C) 溶液中滴加哌啶 (5.0 毫升)。所得混合物配合升溫至室溫攪拌 2 小時。混合物以 2M 鹽酸洗滌，經脫水 (MgSO₄)，獲得次標題化合物 (3.4 克)；NMR (CDCl₃): 1.15 (m, 2H), 1.6 (m, 9H), 1.75 (m, 2H), 2.8 (dd, 2H), 2.9 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); MS: 395。

步驟 4：標題化合物之製備

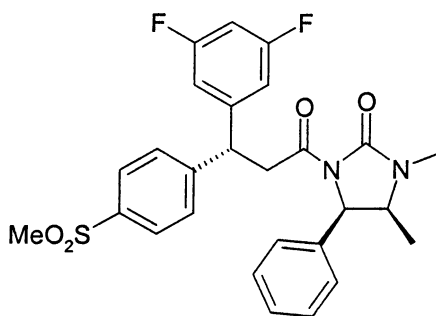
於含 4-[2-(哌啶-1-基磺醯基)乙基]哌啶-1-甲酸苄酯 (3.0 克，7.6 毫莫耳) 之溫熱乙醇 (30 毫升) 溶液中添加濃鹽酸 (0.5 毫升) 及 5% 鈦/碳 (300 毫克)。所得混合物在室溫下及氫氣中攪拌 24 小時。混合物經 Celite® 過濾，以 10% 乙醇水溶液洗滌。濃縮合併之濾液。將殘留物分散於乙酸乙酯中，獲得固態標題化合物；MS: 261。

方法 C

4-甲基苯磺酸 (R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙酯



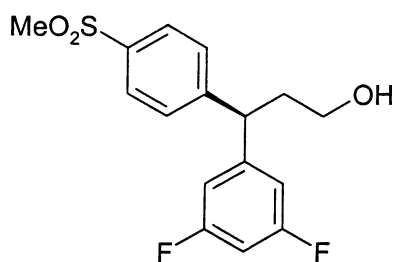
步驟1：(4S,5R)-1-[(R)-3-(4-甲磺基-苯基)-3-(3,5-二氟苯基)-丙基]-3,4-二甲基-5-苯基咪唑啉-2-酮之製備



於碘化銅(I)(5.01克，26.3毫莫耳)及THF(90毫升)之混合物中添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(4.2毫升，27.6毫莫耳)，且使所得混合物在室溫下攪拌10分鐘，接著冷卻至-78℃。添加3,5-二氟苯基鎂溴化物(52毫升，THF中0.5M，26.3毫莫耳)，且使所得混合物在-78℃下攪拌30分鐘。逐步添加含二正丁基硼三氟甲磺酸酯(15.8毫升，乙醚中1M，15.8毫莫耳)及(E)-(4S,5R)-1-(3-[4-甲磺基-苯基]丙基)-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮(5.2克，13.1毫莫耳)之THF(90毫升)溶液，攪拌所得混合物同時升溫至室溫18小時。反應混合物以飽和氯化胺水溶液洗滌，接著以濃縮之四鈉EDTA溶液洗滌且蒸發，獲得黃色固體。將該固體分散於乙醚中，獲得白色粉末狀次標題化合物(4.04克，60%)；NMR: 0.78 (d, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.75 (dd, 1H), 4.05 (m, 2H), 4.80 (t, 1H), 5.35 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 7.93 (d, 2H); LC-MS: 513.。

步驟2：(R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲磺基)苯基]丙醇

之製備



在 20℃ 下於含 (4S,5R)-1-[(R)-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-3-(3,5-二氟苯基)-丙醯基]-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮 (57克, 111毫莫耳) 之 THF (500毫升) 溶液中逐步添加硼氫化鋁 (THF 中 2 M, 80 毫升, 160 毫莫耳)。使所得混合物加熱至回流 1 小時, 冷卻至 5℃, 且緩慢添加 2M 鹽酸 (200 毫升) 終止反應。混合物以乙醚萃取, 且萃取液經脫水且濃縮。殘留物分散於乙醚 (200 毫升) 中, 且過濾所得混合物。濃縮濾液且以矽膠管柱層析 (以乙酸乙酯溶離) 純化, 獲得油狀次標題化合物 (25.5 克); NMR (CDCl₃): 1.65 (br s, 1H), 2.3 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.3 (t, 1H), 6.7 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.9 (d, 2H)。

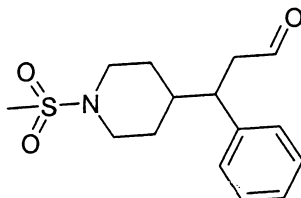
步驟 3: 標題化合物之製備

含 (R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲烷磺醯基)苯基]丙醇 (6.0 克, 18.4 毫莫耳) 之吡啶 (50 毫升) 溶液中添加甲苯磺醯氯 (3.9 克, 20 毫莫耳), 且使所得混合物在 20℃ 下攪拌 16 小時。將混合物倒入冰及鹽酸之混合物中, 且以乙醚萃取。萃取液以 2M 鹽酸、水及碳酸鉀水溶液洗滌, 經脫水 (MgSO₄) 且濃縮, 獲得標題化合物 (6.6 克); NMR (CDCl₃): 2.4 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.15 (d,

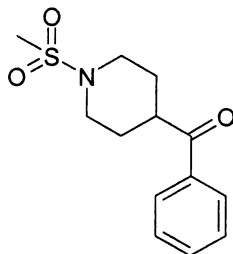
1H), 6.65 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.7 (d, 2H), 7.95 (d, 2H)。

方法 D

3-苯基-3-(N-甲烷磺酰基哌啶-4-基)丙醛

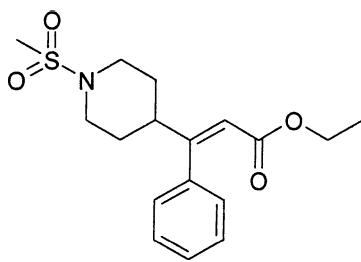


步驟 1：4-苄基-1-甲烷磺酰基哌啶



在 0°C 下，將甲烷磺酰氯添加於含 4-苄基哌啶鹽酸鹽 (4.51 克) 及三乙胺 (8.35 毫升) 之二氯甲烷 (100 毫升) 攪拌漿料中。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌 16 小時。混合物以二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋，且以氯化銨溶液 (2×25 毫升) 及食鹽水 (25 毫升) 洗滌，經脫水且蒸發至乾，獲得白色固態 4-苄基-1-甲烷磺酰基哌啶，產量 3.98 克，NMR (CDCl₃): 1.93 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.98 (dt, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.89 (d, 2H)。

步驟 2：3-苯基-3-(N-甲烷磺酰基哌啶-4-基)丙烯酸乙酯之製備

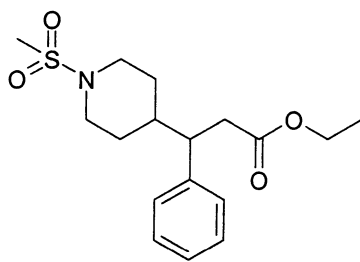


在 0℃ 及氬氣下，將雙(三甲基矽烷基)鹽胺鋰(16.3 毫升之 1 M THF 溶液)滴加於含三乙基磷乙酸鹽(2.93 毫升)之 THF 溶液，且使混合物攪拌 30 分鐘。添加含 4-苄磺基-1-甲烷磺基哌啶(3.96 克)之 THF(30 毫升)漿料，使反應混合物升溫至室溫，且持續攪拌 24 小時。反應混合物以二氯甲烷(80 毫升)及水(80 毫升)稀釋。有機層以水洗滌，合併之水性萃取液再以二氯甲烷(50 毫升)萃取。合併之二氯甲烷萃取液以食鹽水(25 毫升)洗滌，經脫水且蒸發至乾。殘留物在 90 克 Biotage 管柱上以溶劑梯度(30-5-% 乙酸乙酯/異己烷)層析，獲得低極性餾份(1.62 克)及較高極性之餾份(0.53 克)。合併二餾份(順式/反式異構物)且用於下一步驟中。

低極性 NMR (CDCl_3): 1.27 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.81 (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.27 (m, 3H)。

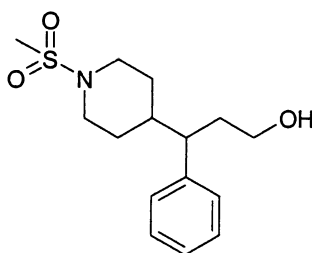
較高極性 NMR (CDCl_3): 1.01 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.92 (q, 3H), 5.82 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.30 (m, 3H)。

步驟 3：3-苯基-3-(N-甲烷磺基哌啶-4-基)丙酸乙酯之製備



在充填氫氣之球體中，使用20%氫氧化鈹作為觸媒，於24小時內使含3-苯基-3-(N-甲烷磺醯基哌啶-4-基)丙烯酸乙酯(2.06克)之乙醇(30毫升)溶液氫化。反應混合物經矽藻土過濾，且蒸發濾液至乾。所得產物未經進一步純化用於下一步驟中。MS：340。

步驟4：3-苯基-3-(N-甲烷磺醯基哌啶-4-基)丙-1-醇之製備



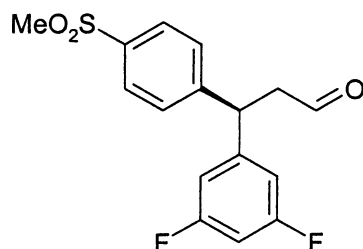
在0℃及氫氣下，於30分鐘內將含3-苯基-3-(N-甲烷磺醯基哌啶-4-基)丙酸乙酯(2克)之THF(10毫升)溶液添加於含氫化鋰鋁(232毫克)之THF(20毫升)懸浮液中。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌2小時。加水(10毫升)接著添加硫酸鎂(10克)。過濾反應混合物，且使濾液蒸發至乾。獲得白色發泡狀產物，產量1.57克。NMR (CDCl₃): 1.40 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (t, 1H), 2.70 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.29 (q, 2H)。

步驟5：標題化合物之製備

將 Dess-Martin 過碘烷 (739 毫克) 添加於含 3-苯基-3-(N-甲
 烷磺基哌啶-4-基)丙-1-醇 (454 毫克) 之二氯甲烷 (8 毫升)
 攪拌溶液中，且持續攪拌 2 小時。反應混合物以二氯甲烷
 (100 毫升) 稀釋，且以 2M 氫氧化鈉 (2×25 毫升)、食鹽水 (50
 毫升) 洗滌且脫水。移除溶劑所得之產物不需純化用於下
 一步驟中。

方法 E

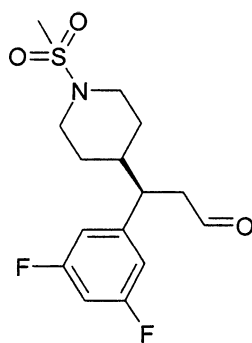
(R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-(4-甲磺基苯基)丙醛



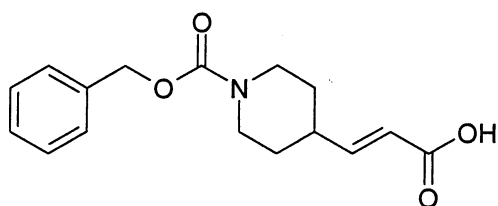
該化合物係使用與自 (4S,5R)-1-[(S)-3-(4-甲磺基-苯
 基)-3-苯基-丙基]-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮製備
 (S)-3-苯基-3-(4-甲磺基-苯基)丙醛 (方法 A) 類似之方法
 自 (4S,5R)-1-[(R)-3-(4-甲磺基-苯基)-3-(3,5-二氟苯
 基)-丙基]-3,4-二甲基-5-苯基咪唑啉-2-酮製備；NMR
 (CDCl₃): 3.05 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 4.72 (t, 1H), 6.75 (m,
 3H), 7.35 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.75 (s, 1H)。

方法 F

(R)-3-(1-甲磺基哌啶-4-基)-3-[3,5-二氟苯基]丙醛

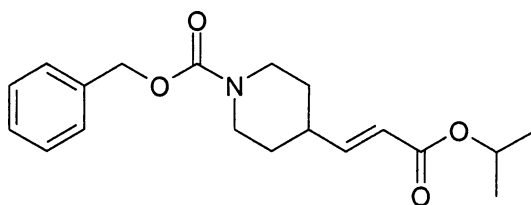


步驟1：3-[N-苄基氧基羰基哌啶-4-基]丙烯酸



在 100℃ 下使 N-苄基氧基羰基-4-甲鹽基哌啶 (10 克)、丙二酸 (4.2)、吡啶 (4 毫升) 及哌啶 (0.4 毫升) 之混合物加熱 2 小時。使反應混合物冷卻且以乙酸乙酯 (100 毫升) 稀釋。溶液以 2M HCl (2×100 毫升) 洗滌，經脫水且蒸發至乾。殘留物分散於異己烷中，獲得標題化合物，產量 13.5 克；NMR (d6-DMSO): 1.2 (m, 2H) 1.7 (m, 2H) 2.35 (m, 1H) 2.85 (m, 2H) 4 (d, 2H) 5.05 (s, 2H) 5.75 (d, 1H) 6.75 (m, 1H) 7.35 (m, 5H) 12.25 (br, 1H)。

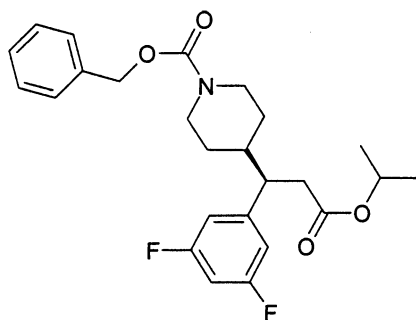
步驟2：N-(苄基氧基羰基哌啶-4-基)丙烯酸異丙酯



使含濃硫酸 (20 毫升) 之含 N-(苄基氧基羰基哌啶-4-基) 丙烯酸 (52 克) 之異丙醇 (500 毫升) 溶液在回流下加熱 32 小時。蒸發溶劑且將殘留物溶於乙酸乙酯 (250 毫升) 中。乙酸乙酯

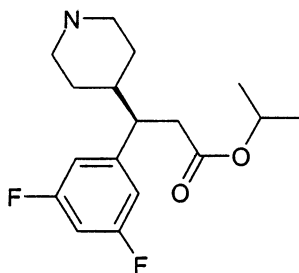
溶液以水(2×250毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(2×25毫升)洗滌且脫水。蒸發溶劑後獲得之殘留物再以溶劑梯度(異己烷-25%乙酸乙酯/異己烷)溶離之Bond Elut匣上層析，獲得標題化合物，產量54克。

步驟3：(R)-3-(N-苄基氧基羰基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙酸異丙酯之製備



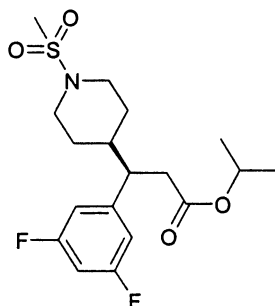
將二噁烷(100毫升)倒入500毫升三頸瓶中，且通以氫氣10分鐘。添加乙醯基丙酮酸根雙[仲乙基]鉍(I)(620毫克)及R-BINAP，且使混合物攪拌10分鐘。添加3,5-二氟苯基硼酸(19克)，且使混合物以氫氣沖洗10分鐘。添加含N-(苄基氧基羰基哌啶-4-基)丙烯酸異丙酯(8克)及乙烷二醇(20毫升)之二噁烷(100毫升)，且以氫氣沖洗混合物10分鐘。混合物在100℃下加熱18小時，使之冷卻且通過以乙酸乙酯(3×100毫升)充分洗滌之活化氧化鋁(200克)。將合併之洗滌液蒸發至乾，所得殘留物溶於乙酸乙酯(100毫升)中，且以飽和碳酸氫鈉水溶液(2×100毫升)及2M HCl(2×100毫升)連續洗滌，經脫水且蒸發至乾。所得產物(12克)以NMR顯示為40%所需物質，且不須經進一步純化用於下一步驟中。

步驟4：(R)-3-(哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)苯酸異丙酯之製備



在充填氫氣之球體中氫化含20%氫氧化鈣/碳(2克)之含(R)-3-(N-苄基氧基羰基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙酸異丙酯(12克)乙醇(300毫升)溶液。過濾觸媒且蒸發濾液至乾，獲得標題化合物(10克)，該化合物可不須經進一步純化使用。

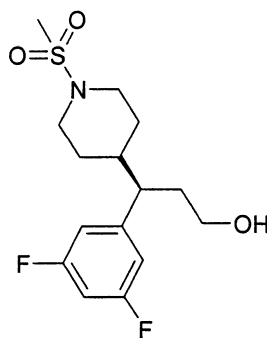
步驟5：(R)-3-(N-甲烷磺醯基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙酸異丙酯之製備



在0℃下將甲烷磺醯氯(3.7克)添加於含(R)-3-(哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)苯酸異丙酯(10克)及三乙胺(3.89克)之二氯甲烷(100毫升)溶液中。使反應混合物升溫至室溫，且以2M HCl(2×25毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(2×25毫升)洗滌，經脫水且蒸發至乾，獲得標題化合物(10克)，其可不須經進一步純化使用。

步驟6：(R)-3-(N-甲烷磺醯基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)

丙醇之製備



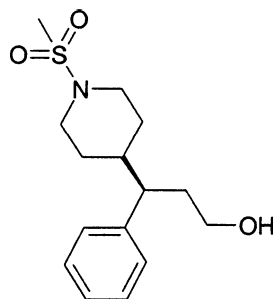
在 -10°C 下，於 15 分鐘內將氫化鋰鋁 (25 毫升之 THF 1M 溶液) 滴加於含 (R)-3-(N-甲烷磺基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙酸異丙酯 (10 克) 之 THF (150 毫升) 溶液中。使反應混合物在 -10°C 下攪拌 30 分鐘，添加 2M NaOH (25 毫升)，過濾混合物且蒸發濾液至乾。將所得殘留物溶於乙酸乙酯中且以 2M HCl (2×100 毫升) 洗滌且脫水。移除溶劑所得殘留物再以溶劑梯度 (80% 乙酸乙酯 / 異己烷 - 乙酸乙酯) 溶離之 Bond Elut 管柱上層析，獲得標題化合物，產量 2.2 克，NMR (d_6 -DMSO): 0.95-1.2 (m, 2H) 1.3 (m, 1H) 1.6 (m, 2H) 1.9 (m, 2H) 2.6 (m, 2H) 2.8 (s, 3H) 3.1 (m, 1H) 3.2 (m, 1H) 3.4 (m, 1H) 3.5 (m, 1H) 6.8-7.0 (m, 3H)。

步驟 7：標題化合物之製備

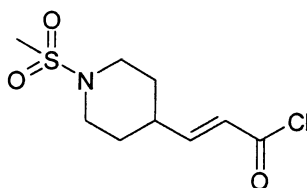
將 Dess-Martin 過碘烷 (1 克) 添加於含 (R)-3-(N-甲烷磺基哌啶-4-基)-3-(3,5-二氟苯基)丙醇 (0.8 克) 之二氯甲烷 (40 毫升) 攪拌溶液中，且持續攪拌 1.5 小時。反應混合物以 2M NaOH (2×20 毫升) 洗滌且脫水。含標題化合物之二氯甲烷溶液用於下一步驟中。

方法 G

(R)-3-(N-甲磺醯基哌啶-4-基)-3-苯基丙醇

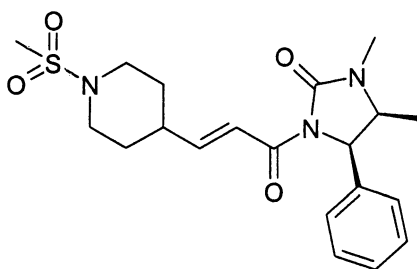


步驟1：3-(N-甲磺醯基哌啶-4-基)丙烯酸氯化物之製備



在氫氣中及10分鐘內將1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(1.06毫升)滴加於含3-(N-甲磺醯基哌啶-4-基)丙酸(1.86克，依據方法F步驟1，由N-甲磺醯基哌啶-4-甲醛[CAS 241134-35-0]製備)之THF(20毫升)懸浮液中，使混合物攪拌2小時，且直接用於步驟2中。

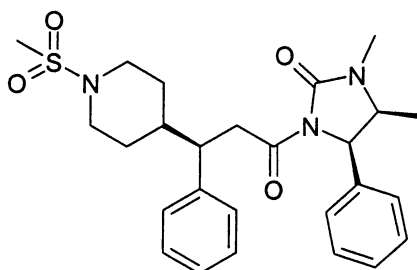
步驟2：1-[3-(N-甲磺醯基哌啶-4-基)丙烯基]-(4S,5R)-3,4-二甲基-4-苯基-咪唑啉-2-酮之製備



在 -10°C 及氫氣下，將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(8毫升之1M THF溶液)滴加於含(4R,5S)-1,5-二甲基-4-苯基-2-咪唑啉酮(1.52克)之THF(20毫升)懸浮液中，且使混合物在 -10°C

攪拌10分鐘，使之冷卻至0℃，且在該溫度下持續10分鐘，接著再度冷卻至-10℃。滴加步驟1中製備之酸性氯化物，使反應混合物升溫至室溫且以水(100毫升)洗滌。水性萃取液以乙酸乙酯(3×50毫升)萃取，乙酸乙酯萃取液經脫水且使殘留物通過以溶劑梯度(50%乙酸乙酯/異己烷-70%乙酸乙酯/異己烷)溶離之90克Biotage管柱。產量1.89克；NMR (CDCl₃): 0.8 (d, 3H) 1.5-1.6 (m, 3H) 1.9 (m, 2H) 2.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H) 2.75 (s, 3H) 2.8 (s, 3H) 3.75 (m, 2H) 3.9 (m, 1H) 5.3 (d, 1H) 6.85 (d-d, 1H) 7.1 (d, 1H) 7.2-7.35 (m, 3H) 7.45 (d, 1H)。

步驟3：(R)-1-[3-苯基-3-(甲磺基哌啶-4-基)丙基]- (4S,5R)-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮之製備



使含碘化銅(I)(1.78克)及N,N,N',N'-四甲基乙二胺(1.41毫升)之THF(50毫升)混合物在氫氣中攪拌1小時，接著冷卻至-78℃，添加苯基鎂溴化物(5.4毫升之1 M THF溶液)，且使混合物在-78℃下攪拌30分鐘。於10分鐘內添加含1-[3-(N-甲磺基哌啶-4-基)丙基]- (4S,5R)-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮(1.89克)及三氟甲磺酸二丁基硼(4.67毫升之1M 乙醚溶液)之THF(50毫升)溶液，且使反應混合物在-78℃下攪拌1小時，再使之升溫至室溫。濃縮反應混

合物且經矽膠(50克)墊過濾，以乙酸乙酯(2×50毫升)洗滌且以2M HCl(2×150毫升)洗滌乙酸乙酯洗滌液且脫水。使移除溶劑後所得之殘留物通過以溶劑梯度(50%乙酸乙酯/異己烷-70%乙酸乙酯/異己烷)溶離之90克Biotage管柱。產量1.34克，NMR (CDCl₃): 0.7 (d, 3H) 1.2 (m, 1H) 1.35 (m, 1H) 1.5 (m, 1H) 1.9 (m, 1H) 2.45 (m, 1H) 2.55 (m, 1H) 2.7 (s, 3H) 2.8 (s, 3H) 3.1 (m, 1H) 3.2 (d-d, 1H) 3.4 (m, 1H) 3.65 (m, 1H) 3.75-3.9 (m, 3H) 5.2 (d, 1H) 6.7 (d, 2H) 7.05-7.25 (m, 8H). MS: 484。

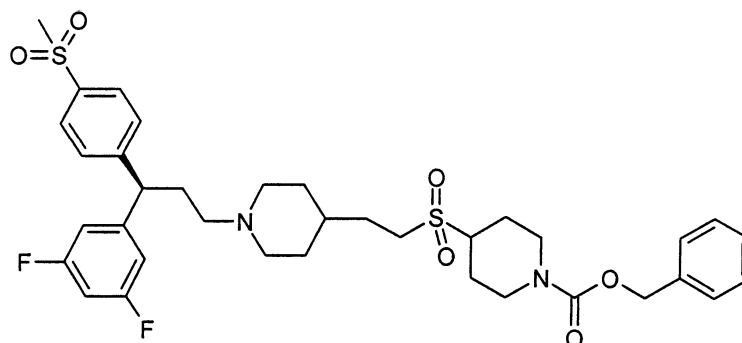
步驟4：標題化合物之製備

在0℃下，將含(R)-1-[3-苯基-3-(甲磺醯基哌啶-4-基)丙醯基]-(4S,5R)-3,4-二甲基-5-苯基-咪唑啉-2-酮(1.34克)之THF(14毫升)溶液添加於含氫化鋰鋁(2.77毫升之1M THF溶液)之THF(10毫升)溶液中，且使混合物於1小時內升溫至室溫。小心的添加水(5毫升)，再添加THF(15毫升)及固態硫酸鎂。反應混合物經過濾且通過以溶劑梯度(50%乙酸乙酯/異己烷-70%乙酸乙酯/異己烷)溶離之40克Biotage管柱。產量338毫克，NMR (CDCl₃): 1.15-1.25 (m, 2H) 1.3-1.5 (m, 2H) 1.6 (m, 1H) 1.75 (m, 1H) 1.95-2.10 (m, 2H) 2.5 (m, 2H) 2.6 (m, 1H) 2.7 (s, 3H) 3.3-3.4 (m, 2H) 3.45 (m, 1H) 3.7 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 7.05 (m, 2H) 7.15-7.35 (m, 3H)。

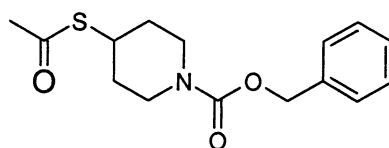
方法H

4-{[2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯

基]丙基}哌啶-4-基]乙基]磺醯基}哌啶-1-甲酸苄酯

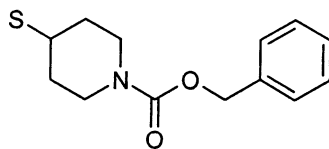


步驟1：4-(乙醯基硫基)吡啶-1-甲酸苄酯之製備



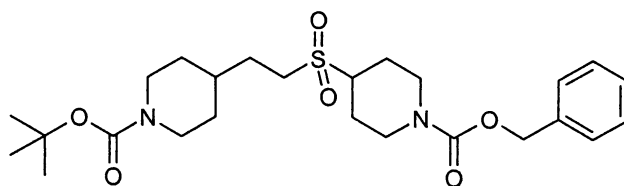
在0℃及氫氣下，將甲烷磺醯氯(3.47毫升)添加於含三乙胺(11.2毫升)之含4-羥基哌啶-1-甲酸苄酯(9.4克)之二氯甲烷(140毫升)溶液中，使混合物升溫至室溫，且攪拌48小時，以二氯甲烷(200毫升)稀釋，以氯化銨溶液(2×200毫升)洗滌且脫水。溶劑蒸發至乾，將所得殘留物溶於二氯甲烷(200毫升)中且添加硫代乙酸鉀(9.14克)。使混合物在90℃下加熱3小時，使之冷卻且蒸發至乾。將殘留物溶於乙酸乙酯(200毫升)中且以水(300毫升)、食鹽水(200毫升)洗滌且脫水。移除溶劑所得殘留物在350克Biotage矽膠管柱上以異己烷：20%乙酸乙酯/異己烷之溶劑梯度溶離純化，獲得產物，產量8.07克，LC-MS M^+ -乙醯基250. NMR (CDCl₃): 1.58 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.94 (2H, d), 5.12 (3H, s), 7.32 (5H, m)。

步驟2：4-氫硫基哌啶-1-甲酸苄酯



在 0°C 下，將硼氫化鈉 (2.08 克) 逐步添加於含 4-(乙醯基硫基)哌啶-1-甲酸苄酯 (8.07 克) 之甲醇 (135 毫升) 溶液中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 小時。添加額外之硼氫化鈉 (1.04 克) 且持續攪拌 30 分鐘。使反應混合物蒸發至小體積，且將殘留物分配在二氯甲烷 (50 毫升) 及 10% 檸檬酸溶液 (50 毫升) 之中。收集二氯甲烷層，以 10% 檸檬酸溶液 (25 毫升) 及食鹽水 (25 毫升) 洗滌且脫水。移除溶劑後所得殘留物在矽膠上以乙酸乙酯及異己烷 (1 : 5) 之混合物溶離層析純化，獲得黃色油狀產物，產量 5.09 克，LC-MS MH^+ 252. NMR ($CDCl_3$): 1.56 (3H, m), 1.98 (2H, d), 2.96 (3H, m), 4.04 (2H, d), 3.94 (2H, d), 5.12 (3H, s), 7.34 (5H, m)。

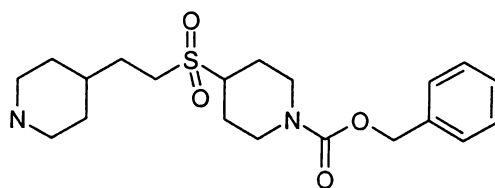
步驟3：4-[2-({1-[(苄基氧基)羰基]哌啶-4-基}磺醯基)乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



在 0°C 下及氫氣中，將含 4-氫硫基哌啶-1-甲酸苄酯 (2.51 克) 之 DMF (10 毫升) 溶液添加於含氫化鈉 (440 毫克之礦物油中 50% 分散液) 之 DMF (10 毫升) 懸浮液，使之升溫至室溫且攪拌 30 分鐘。添加含 4-(2-{{(4-甲基苄基)磺醯基}氧基}-乙

基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.82克)之DMF(10毫升)溶液，使混合物攪拌16小時且蒸發至乾。移除溶劑後所得殘留物溶於二氯甲烷(50毫升)中，冷卻至0℃，且逐步添加固態間氯過苯甲酸。使混合物升溫至室溫，且攪拌48小時。添加二氯甲烷(200毫升)，以2M NaOH(2×100毫升)及食鹽水(100毫升)洗滌混合物且脫水。移除溶劑後所得殘留物在矽膠上以50%乙酸乙酯/異己烷至70%乙酸乙酯/異己烷之溶劑梯度溶離之層析純化，獲得無色油狀產物，產量2.02克，LC-MS MH^+ 395。

步驟4：4-[(2-哌啶-4-基乙基)磺醯基]哌啶-1-甲酸苄酯之製備



使含4-[2-({1-[(苄基氧基)羰基]哌啶-4-基}磺醯基)乙基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.02克)之4 M HCl/二噁烷(41毫升)溶液攪拌1小時，且蒸發至乾。殘留物溶於2M NaOH(50毫升)中，且以二氯甲烷(2×50毫升)萃取。收集有機相且脫水，且蒸發至乾，獲得灰白色固態標題化合物，產量1.41克，LC-MS MH^+ 395. NMR ($CDCl_3$): 1.31 (3H, m), 1.57-1.96 (6H, m), 2.09 (2H, d), 2.68 (2H, t), 2.78-3.01 (6H, m), 3.22 (1H, d), 4.36 (2H, (br m), 5.11 (2H, s), 7.33 (5H, m)。

步驟5：標題化合物之製備

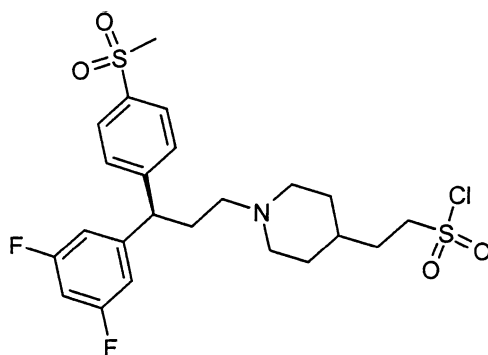
將MP-三乙醯氧基硼氟化物(3.58克)添加於含(3R)-3-

(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙醛(1.3克)(方法A)及4-[(2-哌啶-4-基乙基)磺醯基]哌啶-1-甲酸苄酯(1.41克)(步驟4)之二氯甲烷(36毫升)混合物中，且使混合物在室溫下攪拌18小時。過濾樹脂，以10%甲醇/二氯甲烷(20毫升)洗滌且蒸發合併之有機物至乾。殘留物在ISCO companion (矽膠，120克)上使用乙酸乙酯：20%甲醇/乙酸乙酯之溶劑梯度純化，獲得白色發泡狀標題化合物，產量1.52克，LC-MS MH^+ 703. NMR ($CDCl_3$) 1.30 (3H, m), 1.62-3.34 (15H, m), 2.78-3.00 (9H, m), 3.02 (3H, s), 4.08 (1H, m), 4.36 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.62-6.78 (3H, m), 7.34 (5H, m), 7.40 (2H, d), 7.84 (2H, d)。

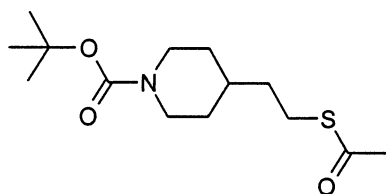
使用步驟5所述之方法，以(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙醛作為起始物質(方法G，接著如方法F步驟7中所述之Dess-Martin氧化)，獲得4-{[2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]丙基}哌啶-4-基)乙基]磺醯基}哌啶-1-甲酸苄酯，LC-MS MH^+ 710. NMR ($CDCl_3$) 1.16-2.24 (22H, m), 2.38 (1H, t), 2.50 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.74-3.04 (7H, m), 3.72 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.36 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.62 (3H, m), 7.36 (5H, m)。

方法I

2-(1-{(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙基}-4-哌啶基)乙烷磺醯氯

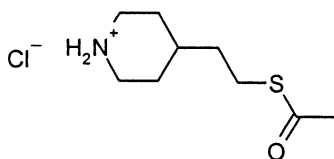


步驟1：4-[2-(乙醯基硫基)乙基]-1-哌啶甲酸第三丁酯之製備



在氫氣中，於含4-(2-{[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基}乙基)-1-哌啶甲酸第三丁酯(15.34克，40毫莫耳)之THF(100毫升)溶液中添加硫代乙酸鉀(4.57克，40毫莫耳)，且使混合物在50℃下加熱2小時，形成白色沉澱物。添加MTBE(100毫升)，過濾懸浮液，再以MTBE洗滌濾餅。合併之濾液在矽膠(50克，0-20% EtOAc/異己烷溶離液)層析純化，獲得黃色移動油狀標題化合物，8.91克，產率78%，NMR (CDCl₃) 1.04(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.45(m, 2H), 1.52(m, 1H), 1.62(d, 2H), 2.25(s, 3H), 2.62(t, 2H), 2.82(m, 2H), 4.01(m, 2H); MS: 188 (M+H-BOC)⁺。

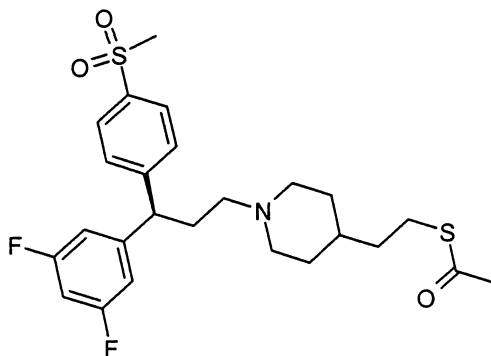
步驟2：4-[2-(乙醯基硫基)乙基]哌啶翁氯化物



將4-[2-(乙醯基硫基)乙基]-1-哌啶甲酸第三丁酯(8.91

克，31.00毫莫耳)溶於10% HCl /甲醇(25毫升)中，且使溶液加熱至 60°C 1小時。蒸發溶劑且使殘留物與甲苯(100毫升)共沸，獲得黃色粉末狀標題化合物，6.10克，產率88%； NMR (400Mz, CDCl_3), δ/ppm : 1.81 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.82 (q, 4H), 3.43 (d, 4H), 4.30 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 9.41 (br s, 1H) MS : 188 (MH)⁺。

步驟3：S-[2-(1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]-丙基)-4-哌啶基)乙基]乙烷thioate之製備



於含4-[2-(乙醯基硫基)乙基]哌啶鎬氯化物(3.39克15.2毫莫耳)及(3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺醯基)苯基]丙醛(4.90克15.2毫莫耳)之二氯甲烷(100毫升)溶液中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.22克15.2毫莫耳)，且使懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。添加飽和碳酸氫鈉(5毫升)，且使混合物在室溫下攪拌隔夜。添加乙酸酐(10毫升)及三乙胺(10毫升)，攪拌30分鐘，接著分離有機層且以飽和碳酸氫鈉(3×100毫升)洗滌，經脫水且在矽膠(90克，0-20% EtOH/EtOAc 溶離液)上層析純化，獲得黃色油狀標題化合物，3.66克，產率49%， NMR (400Mz, CDCl_3), δ/ppm : 1.26(m, 2H), 1.33(m, 2H), 1.52 (q, 2H) 1.70 (d, 2H), 1.96(m,2H), 2.28 (m, 3H),

2.32 (s, 3H), 2.88 (t, 2H) 2.91 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 6.59 (t, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.80 (d, 2H); MS: 496 (MH)⁺。

步驟4：標題化合物之製備

將含 S-[2-(1-((3R)-3-(3,5-二氟苯基)-3-[4-(甲基磺基)苯基]-丙基)-4-哌啶基)乙基]乙烷thioate(539毫克，1.09毫莫耳)之 AcOH(5毫升)/水(0.5毫升)溶液冷卻至 0℃，且使氯氣以氣泡通過溶液 5 分鐘，接著為氫氣。蒸發溶劑且使殘留物與甲苯(3×50 毫升)共沸，再度溶於二氯甲烷(100 毫升)/異己烷(100 毫升)中且蒸發，獲得白色發泡狀標題化合物，553 毫克，產率 97%，MS: 520, 522 (MH⁺) (Cl 同位素)。

實例 7

化合物抑制 MIP-1 α 結合之能力係藉由活體內輻射配位子結合分析進行分析。由可表現重組人類 CCR5 受體之中國倉鼠卵巢細胞製備薄膜。使此等薄膜在 96-洞盤中，以 0.1 nM 碘化 MIP-1 α 、閃光鄰近珠粒及各種濃度之本發明化合物培養。以閃點計數測量與受體結合之碘化 MIP-1 α 量。獲得化合物之競爭曲線，且計算呈現 50% 結合碘化 MIP-1 α 之化合物濃度 (IC₅₀)。某些式 (I) 化合物之 IC₅₀ 低於 50 μ M。

針對某些化合物之該試驗結果列於下表 IV 中。表 IV 中之結果係以 Pic50 值呈現。Pic50 值為 IC₅₀ 結果之自然對數 (以 10 為準) 之負數，因此 1 μ M (亦即 1×10^{-6} M) 之 IC₅₀ 之 Pic50 為 6。若化合物經試驗超過一次，則以下數據為嘗試性試驗

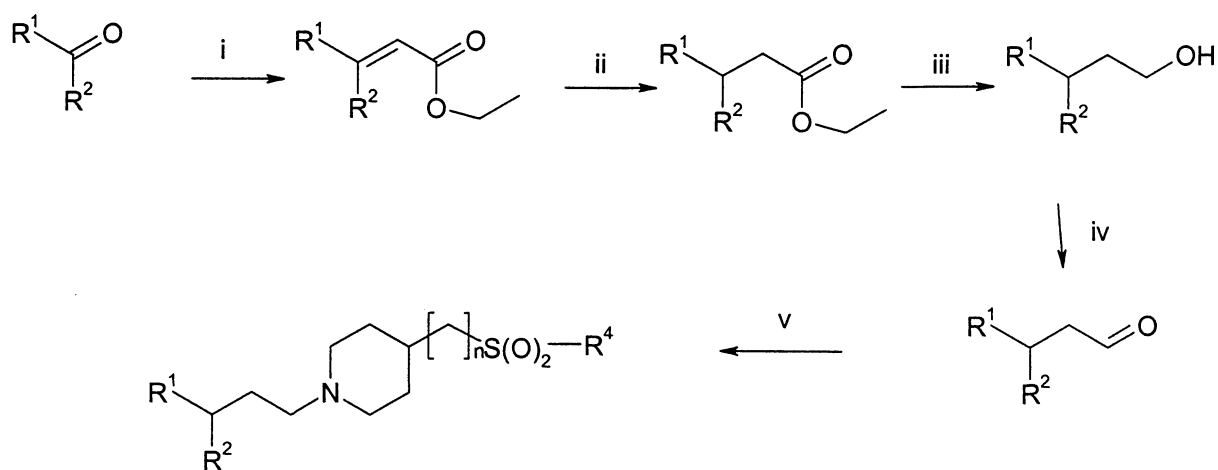
結果之平均。

表 IV

表編號	化合物編號	Pic50
I	2	7.4
I	3	8.4
III	1	8.5
III	13	8.0
III	15	8.3
III	19	8.6
III	53	8.9
III	54	9.2

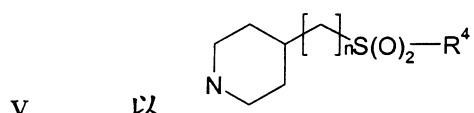
反應圖 1

該反應圖為製備本發明化合物，例如其中 R^1 為芳基或 C-鍵連之雜環基



- i Wittig反應(例如 LHDMS，三乙基磷基乙酸酯)
- ii 催化性氫化(例如， H_2 ，10% Pd/C)
- iii 還原(例如 LAH)

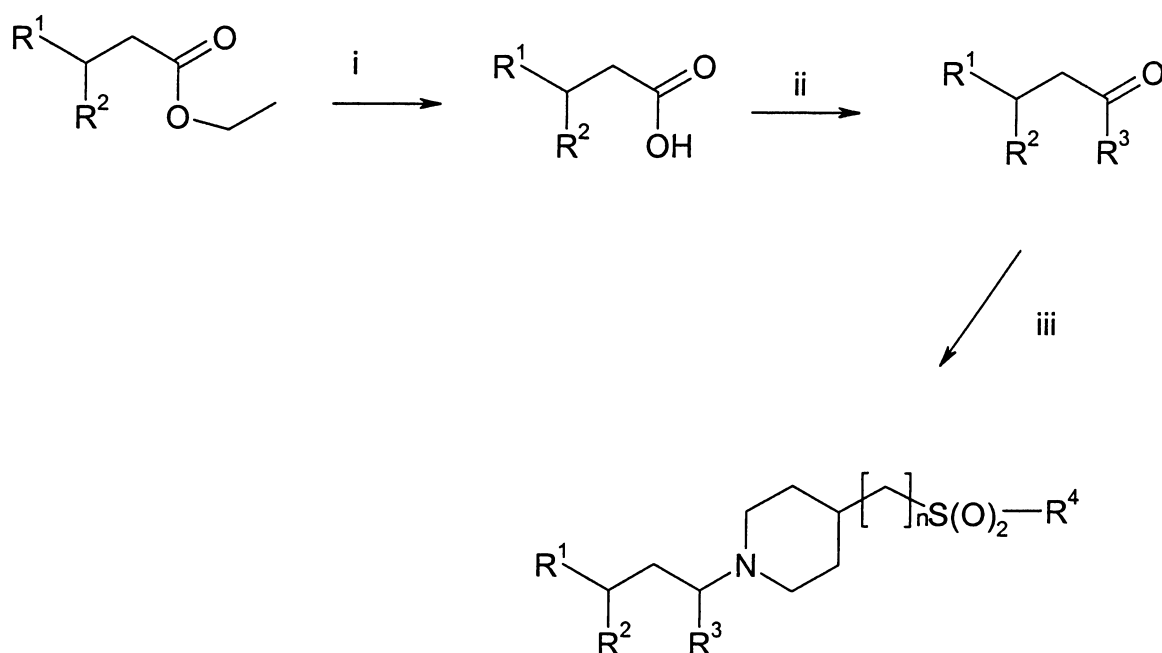
iv 氧化(例如 Dess-Martin 氧化)



還原性胺化(例如使用三乙醯氧基硼氫化鈉)

反應圖 2

該反應圖為製備本發明化合物，例如其中 R^1 為芳基或 C-鍵連之雜環基



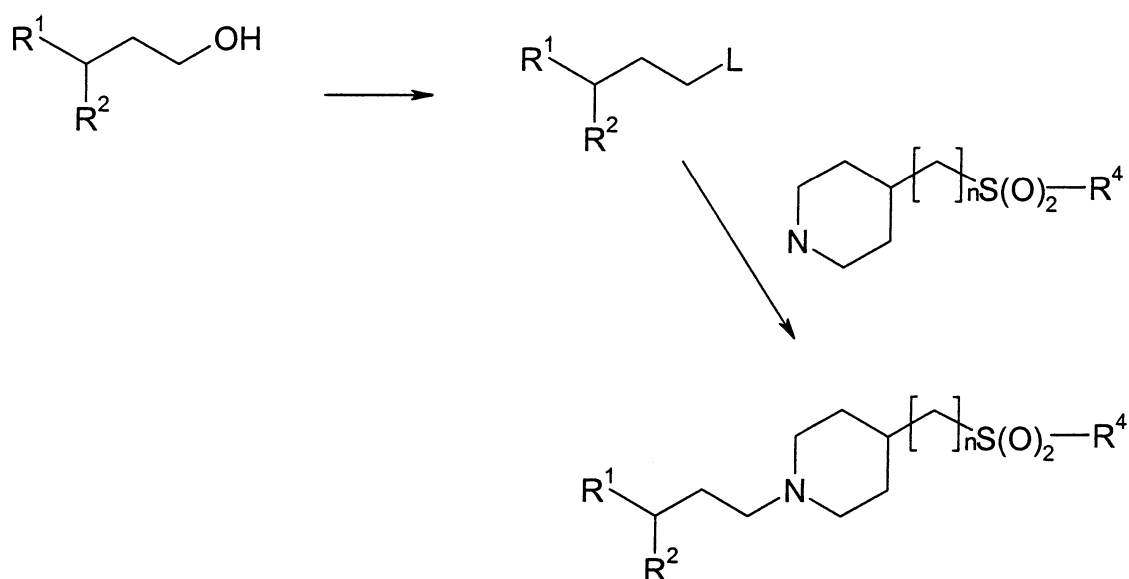
i 鹼水解(例如 LiOH, MeOH/H₂O)

ii MeMgCl, R³MgBr, Et₂O

iii 在四異丙氧化鈦存在下還原性胺化(例如使用三乙醯氧基硼氫化鈉)

反應圖 3

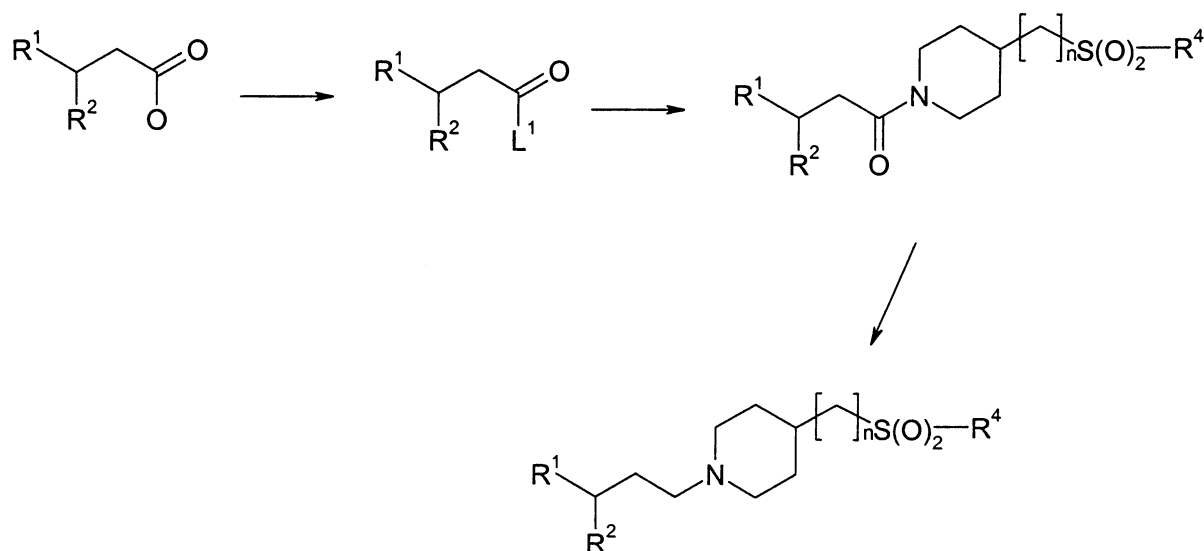
該反應圖為製備本發明化合物，例如其中 R^1 為芳基、雜芳基、雜環基或 NR¹³C(O)R¹⁴



其中L為活化基，如鹵素、甲烷磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯。

反應圖4

該反應圖為製備本發明化合物，例如其中 R^1 為芳基、雜芳基或雜環基

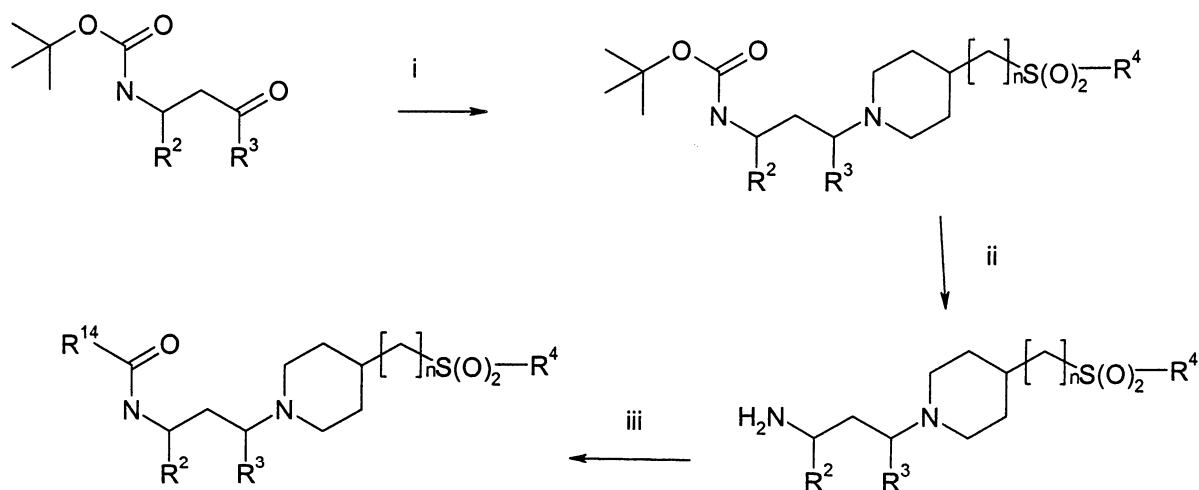


其中 L^1 為鹵素、活化之酯或與羰二鹽亞胺一起形成之錯合

物。

反應圖 5

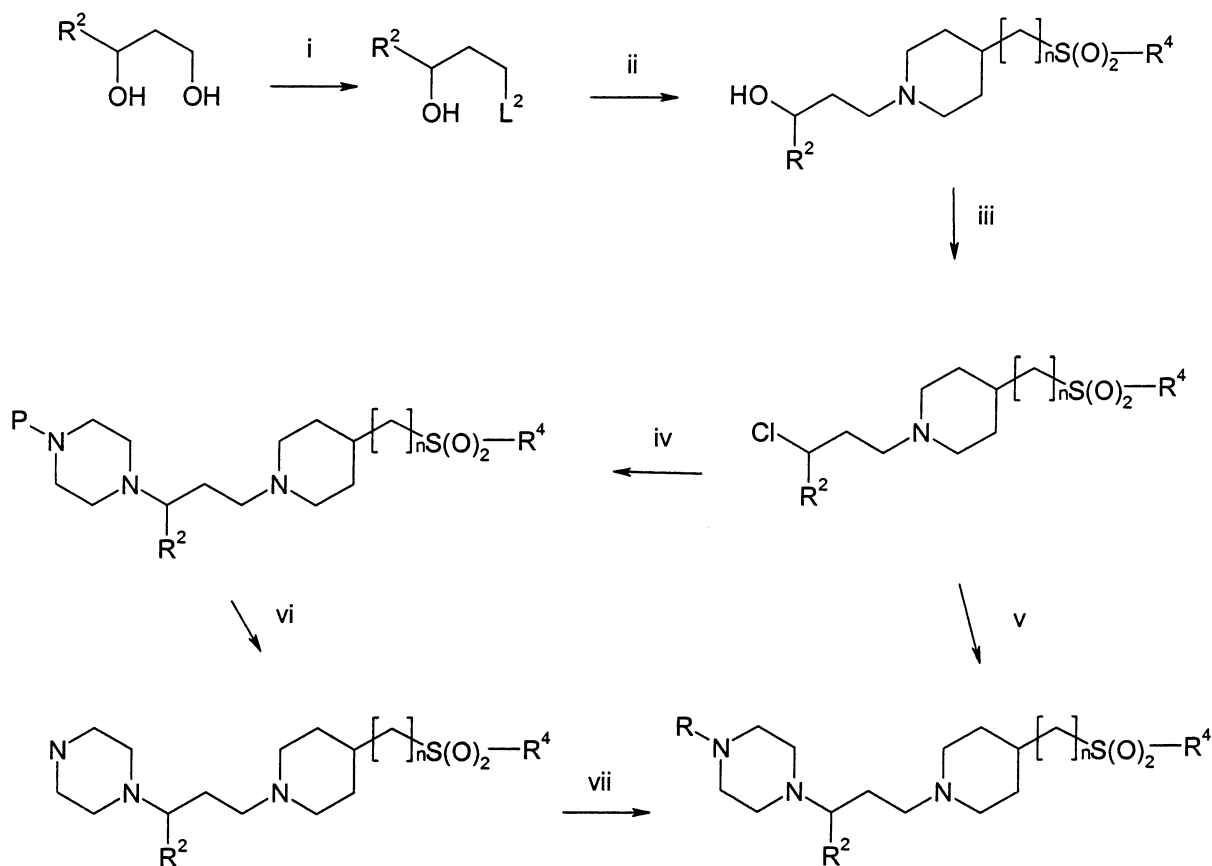
該反應圖為製備本發明化合物，例如其中 R^1 為 $NR^{13}C(O)R^{14}$



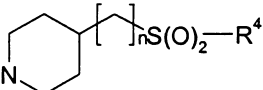
- I 還原性胺化 (若 R^3 為 H，則可使用三乙醯氧基硼氫化鈉，若 R^3 為烷基，則可使用四異丙氧化鈦或三乙醯氧基硼氫化鈉)
- ii 去保護 (例如 TFA)
- iii 形成醯胺鍵 (例如酸性氯化物、活化之酯或羰二醯亞胺中間物)

反應圖 6

該反應圖為製備本發明化合物，例如其中 R^1 為哌啶



i 將 OH 轉化成離去基 (例如 甲苯磺醯氯 (L^2 為 甲烷磺酸酯) 或 甲烷磺醯氯 (L^2 為 甲烷磺酸酯))

ii 以  進行置換反應 (例如在三乙胺存在下)

iii 甲烷磺醯氯 DCM 0°C

iv 以單一保護之哌啶進行置換反應 (P 為保護基)

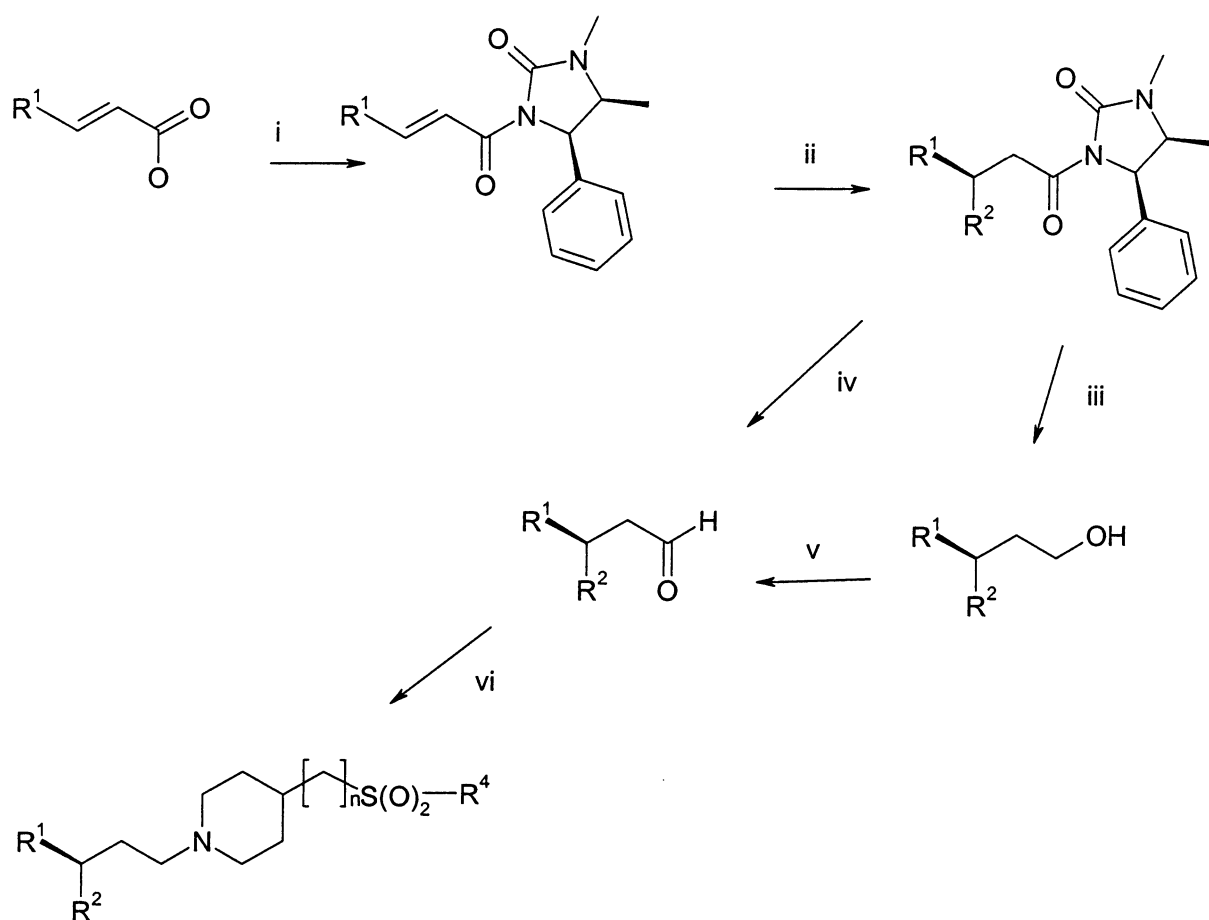
v 以 R 取代之哌啶進行置換反應

vi 去保護 (TFA 或 Boc, 針對 Cbz 進行氫化)

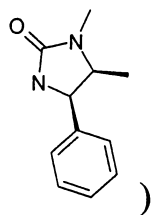
vii 依 R 而定, 醯化、磺醯基化、烷化、還原性胺化

反應圖 7

該反應圖為製備本發明化合物, 例如其中 R^1 為芳基或哌啶



i 使酸基活化且與對掌性助劑偶合(例如 $SOCl_2$,



ii 有基銅酸鹽之 1,4- 加成 (例如 , R^2MgBr , $Cu(I)I$, TMEDA , 三氟甲烷磺酸二丁基硼)

iii 還原(例如氫化鋰鋁)

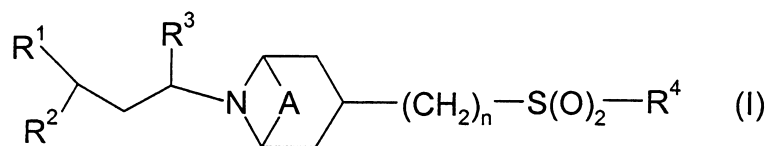
iv Dibal

v 氧化(例如 Dess-Martin試劑)

vi 還原性胺化(例如以三乙醯氧基硼氫化鈉進行)

五、中文發明摘要：

本發明係關於下式(I)之化學化合物

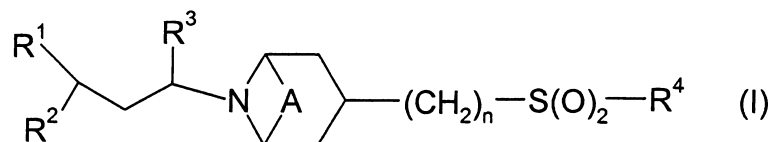


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A及n均如定義；包括該化合物之組合物，其製法及其在醫藥療法上之應用(例如調節溫血動物中之CCR5受體活性)。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)之化合物，



其中

A不存在或為(CH₂)₂；

R¹ 為 C(O)NR¹⁰R¹¹、C(O)₂R¹²、NR¹³C(O)R¹⁴、NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁸C(O)₂R¹⁹、雜環基、芳基或雜芳基；

R¹⁰、R¹³、R¹⁵、R¹⁶及R¹⁸為氫或C₁₋₆烷基；

R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁷及R¹⁹均為C₁₋₈烷基(視情況以鹵基、羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、C₃₋₆環烷基(視情況以鹵基取代)、C₅₋₆環烯基、S(C₁₋₄烷基)、S(O)(C₁₋₄烷基)、S(O)₂(C₁₋₄烷基)、雜芳基、芳基、雜芳基氧基或芳氧基取代)、芳基、雜芳基、C₃₋₇環烷基(視情況以鹵基或C₁₋₄烷基取代)、與苯基環稠合之C₄₋₇環烷基、C₅₋₇環烯基、或雜環基(本身視情況以氧基、C(O)(C₁₋₆烷基)、S(O)_k(C₁₋₆烷基)、鹵基或C₁₋₄烷基取代)；或R¹¹、R¹²、R¹⁴及R¹⁷亦可為氫；

或R¹⁰及R¹¹，及/或R¹⁶與R¹⁷可結合形成4-、5-或6-員環，其可視情況包含氮、氧或硫原子，該環係視情況以C₁₋₆烷基、S(O)₁(C₁₋₆烷基)或C(O)(C₁₋₆烷基)取代；

R²為苯基、雜芳基或C₃₋₇環烷基；

R^3 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^4 為雜環基；

n 為 1、2 或 3；

芳基、苯基及雜芳基基團係獨立視情況以以下之一種或多種取代：鹵基、氰基、硝基、羥基、 $OC(O)NR^{20}R^{21}$ 、 $NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $NR^{26}C(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $S(O)_2NR^{29}R^{30}$ 、 $NR^{31}S(O)_2R^{32}$ 、 $C(O)NR^{33}R^{34}$ 、 CO_2R^{36} 、 $NR^{37}CO_2R^{38}$ 、 $S(O)_qR^{39}$ 、 $OS(O)_2R^{49}$ 、 C_{1-6} 烷基 (視情況以 $S(O)_2R^{50}$ 或 $C(O)NR^{51}R^{52}$ 單-取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基 (C_{1-6}) 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、苯基、苯基 (C_{1-4}) 烷基、苯氧基、苯基硫基、苯基 $S(O)$ 、苯基 $S(O)_2$ 、苯基 (C_{1-4}) 烷氧基、雜芳基、雜芳基 (C_{1-4}) 烷基、雜芳基氧基或雜芳基 (C_{1-4}) 烷氧基，其中緊接在前述苯基或雜芳基基團之任一基團係視情況以下列取代：鹵基、羥基、硝基、 $S(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 CF_3 或 OCF_3 ；

除非另有說明，否則雜環基係視情況以 C_{1-6} 烷基 [視情況以苯基 {其本身視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_{1-4}$ 烷基) $C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 $S(O)(C_{1-4}$ 烷基) 或 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷

基)取代}或雜芳基{其本身視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 $S(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代}取代]、苯基{視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 OCF_3 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 $S(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代}、雜芳基{視情況以鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、 CF_3 、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})C(O)NH$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基硫基、 $S(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 取代}、 $S(O)_2NR^{40}R^{41}$ 、 $C(O)R^{42}$ 、 $C(O)_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ (如第三丁氧基羰基)、 $C(O)_2(\text{苯基}(C_{1-2} \text{ 烷基}))$ (如苄基氧基羰基)、 $C(O)NHR^{43}$ 、 $S(O)_2R^{44}$ 、 $NHS(O)_2NHR^{45}$ 、 $NHC(O)R^{46}$ 、 $NHC(O)NHR^{47}$ 、或 $NHS(O)_2R^{48}$ 取代，其條件為此等最後四取代基不與環氮原子相連；

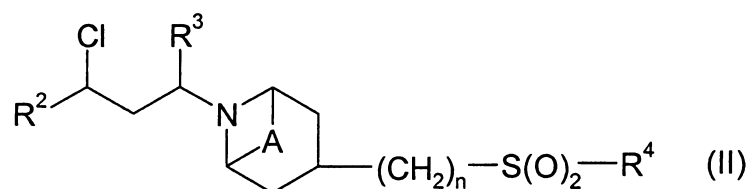
k 、 l 及 q 係獨立為0、1或2；

R^{20} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{40} 及 R^{51} 係獨立為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{21} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{30} 、 R^{32} 、 R^{34} 、 R^{36} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 及 R^{52} 係獨立為 C_{1-6} 烷基(視情況以鹵基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{5-6} 環烯基、 $S(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_2(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、雜芳基、苯基、雜芳基氧基或苯氧基取代)、 C_{3-7} 環烷基、苯基或雜芳基取代，其中緊接在前述苯基或雜芳基基團之任一基團係

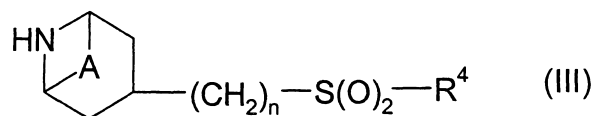
₄鹵烷基)、C(O)(C₁₋₄烷基)、C(O)(C₃₋₆環烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、C(O)NH₂、C(O)N(C₁₋₄烷基)₂或NHC(O)(C₁₋₄烷基)。

8. 如請求項1或2之化合物，其中之雜環基為哌啶基、均哌啶基、硫嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、1,2,3,6-四氫吡啶基、嗎啉基、2,5-二氫吡咯基、吡丁啶基、1,4-氧雜環庚烷基、3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、8-氮雜螺[4.5]癸基或3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基。
9. 如請求項1或2之化合物，其中A不存在。
10. 如請求項1或2之化合物，其中n為2。
11. 一種製備如請求項1化合物之方法，其中該方法包括：
 - i 當R¹為N-鍵聯之視情況經取代雜環基時，可藉由使下式(II)之化合物：

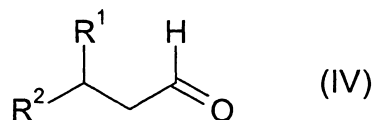


其中R²、R³、R⁴、n、A及X之定義均如請求項1之定義，與化合物R¹H(其中H係在雜環環氮原子上，且其中R¹之定義如請求項1之定義)，在適當之鹼存在下在適當溶劑中反應；

- ii 當R³為氫時，可藉由使下式(III)之化合物：

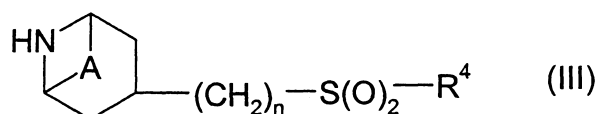


其中 R^4 、 n 、 A 及 X 之定義均如請求項 1 之定義，與下式 (IV) 之化合物：

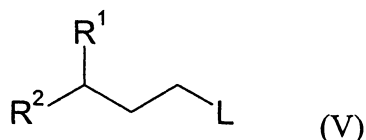


其中 R^1 及 R^2 之定義均如請求項 1 之定義，在 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (其中 Ac 為 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) 存在下及在適當溶劑中，在室溫下偶合製備；或

iii 當其中 R^3 為氫時，可藉由使式 (III) 之化合物：



其中 R^4 、 n 、 A 及 X 之定義如請求項 1 之定義，與下式 (V) 之化合物：



其中 R^1 及 R^2 之定義均如請求項 1 之定義，且 L 為活化之離去基，在鹼存在下，於適當溶劑中，及在 60°C 至多至溶劑之沸點下偶合製備。

12. 一種醫藥組合物，其中該醫藥組合物包括如請求項 1 之化合物或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物，以及醫藥可接受性佐藥、稀釋劑或載劑。

13. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物，其係作為藥物使用。
14. 如請求項1之化合物，或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物，其係關於製造用於治療之藥物。
15. 一種用於治療CCR5調節之症狀之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包括有效量之如請求項1之化合物，或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物，以及醫藥可接受性佐藥、稀釋劑或載劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

