



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201718557 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：105132385

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D405/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/4155(2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

(30)優先權：2015/10/08 歐洲專利局

EP 15002879.3

(71)申請人：歌林達有限公司 (德國) (DE)

德國

(72)發明人：修克 史蒂凡 SCHUNK, STEFAN (DE)；萊希 玫菈妮 REICH, MELANIE (DE)；

柯以尼斯 萊寧 米歇爾 (DE)

(74)代理人：徐火明；楊敏玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 150 頁

(54)名稱

經吡唑基取代之四氫吡喃基磺

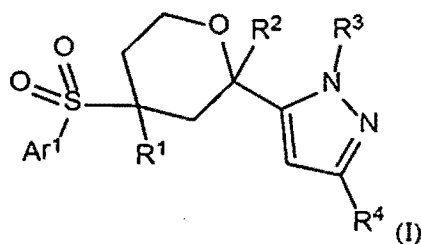
PYRAZOLYL SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRANYLSULFONES

(57)摘要

本發明係關於作為電位閘控鈣離子通道阻斷劑之經吡唑基取代之四氫吡喃基磺、含此等化合物之藥學組成物以及此等化合物於治療及/或預防疼痛及其他疾病及/或病症之用途。

The invention relates to pyrazolyl substituted tetrahydropyranylsulfones as voltage gated calcium channel blockers, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號 : 105132385

※ 申請日 : 105/10/06

※ I P C 分類 :

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

【發明名稱】 經吡唑基取代之四氫哌喃基磺

Pyrazolyl substituted Tetrahydropyranylsulfones

【中文】

本發明係關於作為電位閘控鈣離子通道阻斷劑之經吡唑基取代之四氫哌喃基磺、含此等化合物之藥學組成物以及此等化合物於治療及/或預防疼痛及其他疾病及/或病症之用途。

【英文】

The invention relates to pyrazolyl substituted tetrahydropyranylsulfones as voltage gated calcium channel blockers, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

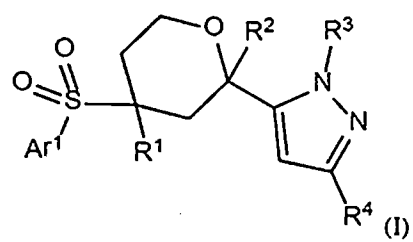
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【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】：



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】 經吡唑基取代之四氫吡喃基磺

Pyrazolyl substituted Tetrahydropyranylsulfones

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為電位閘控Ca離子通道(CaV)阻斷劑之經吡唑基取代之四氫吡喃基磺、含此等化合物之藥學組成物以及此等化合物用於治療及/或預防疼痛及其他疾病及/或病症之用途。

【先前技術】

【0002】 離子通道係形成生物細胞之細胞膜孔洞之蛋白質，並控制離子沿其電化學梯度流動。其涉及在可激發及不可激發細胞中調控廣範圍之細胞功能並提供用於治療各種疾病之具吸引力之治療標靶。

【0003】 在體感覺情境中，屬於電位閘控鈣離子通道(VGCCs)多樣超級家族(super family)之CaV2.2通道(特定之細胞原生質膜鈣離子通道)被證明在脊椎痛覺進程中發揮重要作用。

【0004】 在疼痛進程中CaV2.2之關鍵作用係透過脊椎內遞送選擇性CaV2.2通道拮抗劑辛抗寧(Ziconotide)(SNX-111; Prialt™)之臨床效果而被強調，其係為一種衍生自 ω -(omega)-芋螺毒素(conotoxin)胜肽之合成胜肽(Miljanich, 2004, Curr. Med. Chem., 11(23), p. 3029-40; Staats et al., 2004, JAMA, 291(1), p. 63-70)。為了到達在脊髓中感覺神經元突觸前末梢中之離子通道，需要在脊椎內施用辛抗寧。辛抗寧常見副作用包含記憶減損(memory impairment)、暈眩(dizziness)、眼球震顫(nystagmus)、言語障礙(speech disorder)、神經緊張(nervousness)、嗜睡(somnolence)及異常步態(abnormal gait)(Rauck et al., 2009, Pain Pract., 9, p. 327-37)，其被歸因於辛抗

寧抑制腦中CaV2.2通道。

【0005】 因此，仍然需要發展可口服之CaV2.2鈣離子通道阻斷劑，其顯示所需性質且能有效地在痛覺(nociceptive)訊號傳遞途徑中阻斷CaV2.2鈣離子通道。

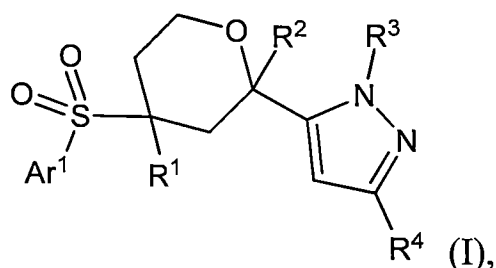
【發明內容】

【0006】 本發明描述小型分子CaV2.2通道阻斷劑。由WO 2007/125398已知磺化醯胺為主之CaV2.2通道調節物。

【0007】 因此本發明之一目的為提供新穎化合物，較佳地具有優於先前技術化合物之優點。該化合物應特別適合作為藥學組成物中之藥理學活性成分，較佳為用於治療及/或預防至少部分地以CaV2.2 鈣離子通道介導之病症或疾病用途之藥學組成物中。

【0008】 此目的係藉由本文所述之發明標的達成。

【0009】 本發明因此係關於通式(I)之化合物



其中

R¹ 係選自於由 H 或 C₁₋₆-烷基所組成之群組;

R² 係選自於由 H 或 C₁₋₆-烷基所組成之群組;

R³ 為 H

R⁴ 代表 L-R⁵,

其中 L 為鍵結、CH₂、C(CH₃)₂、O 或 S(=O)₂ 及

R⁵ 係選自於由 C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基或 3 至 7 員雜環基所組成之群組

其中該 3 至 7 員雜環基之特徵在於其含有一個雜原子或雜原子基團，其係選自於 O、NH、N(CH₃)、S(=O)及 S(=O)₂;

其中該 C₁₋₆-烷基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組;

且

其中該 C₃₋₆-環烷基或該 3 至 7 員雜環基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、CH₃、CFH₂、CHF₂、CF₃、=O、OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組;

Ar¹ 代表芳基或雜芳基，其中該芳基或雜芳基係經以零或一或二或三個取代基 R⁷ 取代，

其中各 R⁷ 係獨立地選自於由下列所組成之群組:

- F ; Cl ; Br ; I ; NO₂ ; CN ; C₁₋₆-烷基 ; CF₃ ; CF₂H ; CFH₂ ; CF₂Cl ; CFCl₂ ;
- C(O)-H ; C(O)-C₁₋₆-烷基 ; C(O)-OH ; C(O)-O-C₁₋₆-烷基 ; C(O)-N(H)(OH) ;
- C(O)-NH₂ ; C(O)-N(H)(C₁₋₆- 烷基) ; C(O)-N(C₁₋₆- 烷基)₂ ; C(=N-OH)-H ;
- C(=N-OH)-C₁₋₆-烷基 ; C(=N-O-C₁₋₆-烷基)-H ; C(=N-O-C₁₋₆-烷基)-C₁₋₆-烷基 ;
- OH ; OCF₃ ; OCF₂H ; OCFH₂ ; OCF₂Cl ; OCFCl₂ ; O-C₁₋₆- 烷基 ;
- O-C(O)-C₁₋₆- 烷基 ; O-C(O)-O-C₁₋₆- 烷基 ; O-(CO)-N(H)(C₁₋₆- 烷基) ;
- O-C(O)-N(C₁₋₆-烷基)₂ ; O-S(O)₂-C₁₋₆-烷基 ; O-S(O)₂-OH ; O-S(O)₂-O-C₁₋₆-烷

基；O-S(O)₂-NH₂；O-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基)；O-S(O)₂-N(C₁₋₆-烷基)₂；NH₂；
 N(H)(C₁₋₆-烷基)；N(C₁₋₆-烷基)₂；N(R¹³)-C(O)-C₁₋₆-烷基；N(R¹³)-C(O)-O-C₁₋₆-
 烷基；N(R¹³)-C(O)-NH₂；N(R¹³)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-烷基)；N(R¹³)-C(O)-N(C₁₋₆-
 烷基)₂；N(R¹³)-S(O)₂OH；N(R¹³)-S(O)₂-C₁₋₆-烷基；N(R¹³)-S(O)₂-O-C₁₋₆-烷基；
 N(R¹³)-S(O)₂-NH₂；N(R¹³)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基)；N(R¹³)-S(O)₂N(C₁₋₆-烷基)₂；
 SH；SCF₃；SCF₂H；SCFH₂；SCF₂Cl；SCFCl₂；S-C₁₋₆-烷基；S(O)-C₁₋₆-烷
 基；S(O)₂-C₁₋₆-烷基；S(O)₂-OH；S(O)₂-O-C₁₋₆-烷基；S(O)₂-NH₂；
 S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基)；S(O)₂-N(C₁₋₆-烷基)₂；C₃₋₆-環烷基；3至7員雜環基；
 芳基；雜芳基；O-C₃₋₆-環烷基；O-(3至7員雜環基)；O-芳基；O-雜芳基；
 N(R¹³)-C₃₋₆-環烷基；N(R¹³)-(3至7員雜環基)；N(R¹³)-芳基；N(R¹³)-雜芳基；
 C(O)-C₃₋₆-環烷基；C(O)-(3至7員雜環基)；C(O)-芳基；C(O)-雜芳基；
 S(O)₂-C₃₋₆-環烷基；S(O)₂-(3至7員雜環基)；S(O)₂-芳基；S(O)₂-雜芳基；
 S(O)N(R¹³)-C₃₋₆-環烷基；S(O)N(R¹³)-(3至7員雜環基)；S(O)N(R¹³)-芳基及
 S(O)N(R¹³)-雜芳基，其中 R¹³代表H或C₁₋₆-烷基；

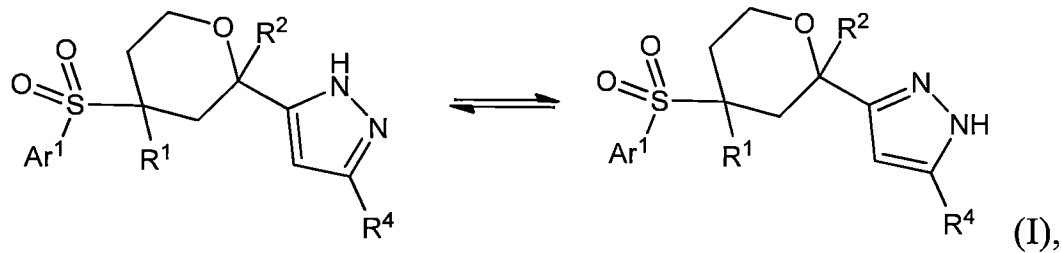
前提為該通式(I)之化合物非為 5-(三氟-甲基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯
 基]硯基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶 [R¹ = CH₃, R² = H, R⁴ = CF₃, Ar¹ = 3-三氟
 甲基-苯基]；

可擇地為單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、游離化合物之形式
 及/或其生理上可接受之鹽類及/或生理上可接受之溶劑合物。

【實施方式】

【0010】 該術語「單一立體異構物」在本發明意義中較佳意指一個別
 之鏡相異構物或非鏡相異構物。該術語「立體異構物之混合物」在本發明
 意義中意指該鏡相異構物及/或非鏡相異構物之消旋物及任意混合比例之混
 合物。

【0011】 該通式(I)之化合物包括吡唑次單元，其中該吡唑於N-吡唑未經取代。因此，該通式(I)之化合物可以二互變異構形式表示：



為了清楚起見，本發明中僅指定一互變異構形式。然而在本發明之範圍中應理解一指定之互變異構形式代表該二種互變異構形式。該互變異構體可快速地互相轉換，例如以溶解形式。

【0012】 作為一實施例，該化合物

3-(甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑

係被理解為代表以下二者：

3-(甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑及

5-(甲基磺基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑。

【0013】 該通式(I)之化合物具有至少2個立體異構源碳原子：帶有R¹之碳原子及帶有R²之碳原子。

【0014】 該通式(I)之化合物可依其相對之結構位向在立體化學上區分。殘基R¹及R²具有同一相對位向之該化合物(例如二者皆向上(「粗體楔形」)或皆向下(「間斷楔形」))在本發明範圍中被稱為「順式」非鏡相異構物(架構1)。殘基R¹及R²具有不同(differented)相對位向之化合物(例如R¹向上(「粗體楔形」)及R²向下(「間斷楔形」)或反之亦然)在本發明範圍中被稱為「反式」非鏡相異構物(架構2)。

【0015】 非鏡像異構物在其物理及化學性質方面有不同。判斷非鏡相異構物比例(dr)之方法係為該領域技術人士熟知且包含但不限於NMR法。

【0016】 本發明之一非鏡相異構純化合物或一非鏡相異構物係指一立體異構物，其具有一非鏡相異構物比例 $> 90:10$ ，特別為 $> 92:8$ ，較佳為 $> 95:5$ ，更佳為 $> 98:2$ 及甚至更佳為 $> 99:1$ 。

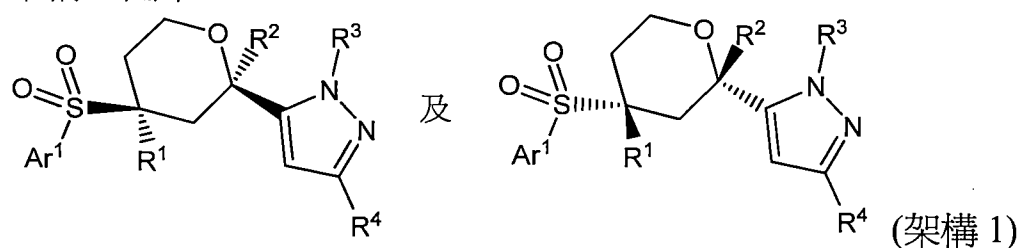
【0017】 對於非鏡相異構物之二者，可能為二種鏡相異構物。本發明之一鏡相異構純化合物或一鏡相異構物係指一立體異構物，其具有鏡相異構物過量(enantiomeric excess) $> 90\%$ ee，特別為 $> 92\%$ ee，較佳為 $> 95\%$ ee，更佳為 $> 98\%$ ee及甚至更佳為 $> 98\%$ ee。一消旋混合物或一消旋物係指二種對應鏡相異構物之相等混合物(equal mixture)。

【0018】 判斷鏡相異構物過量之方法係為該領域中技術人士熟知且包含但不限於旋光色散、圓偏振二向色性、使用掌性輔助體(「位移試劑」)或藉掌性HPLC分離(使用掌性固定相之高效能液相層析儀)之NMR法、掌性GLC(使用掌性固定相之氣-液層析儀)或掌性SFC(使用掌性固定相之超臨界流體層析儀)。

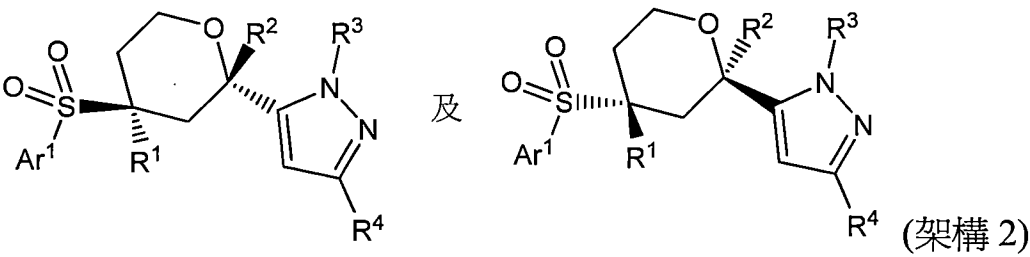
【0019】 測定完全(absolute)立體化學結構係為該領域技術人士熟知且包含但不限於X射線繞射。

【0020】 本發明化合物之立體異構源資訊係根據其相對化學結構詳述如下：

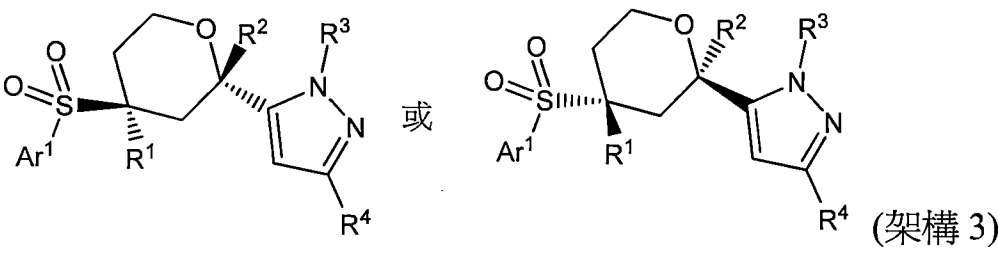
- 1) 一順式消旋化合物(cis-rac)係指二鏡相異構物之消旋混合物，其係如架構1圖示。



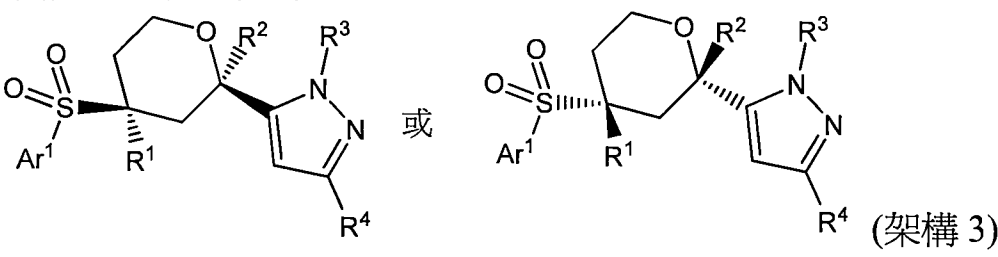
2) 一反式消旋化合物(**trans-rac**)係指二鏡相異構物之消旋混合物，其係如架構 2 圖示。



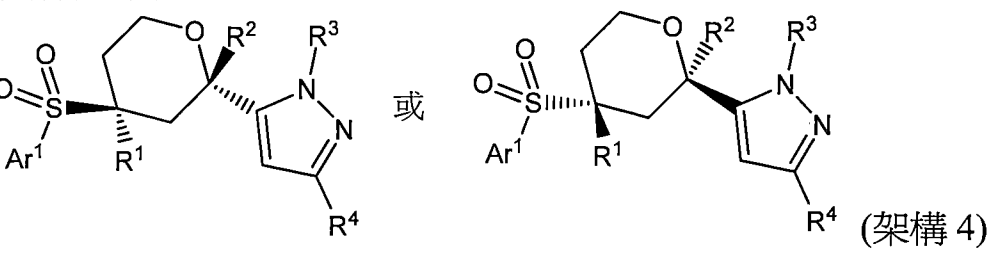
3) 一順式鏡相異構物 1 化合物(**cis-EN1**)係指單一鏡相異構物，其係如架構 3 圖示。



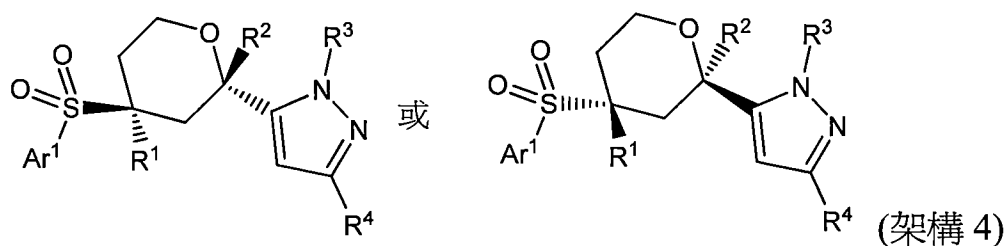
4) 一順式鏡相異構物 2 化合物(**cis-EN2**)係指另一單一鏡相異構物，其非架構 3 圖示之順式-EN1。



5) 一反式鏡相異構物 1 化合物(**trans-EN1**)係指單一鏡相異構物之一者，其係如架構 4 圖示。



6) 一反式鏡相異構物 2 化合物(**trans-EN2**)係指另一單一鏡相異構物，其非架構 4 圖示之反式-EN1。



【0021】 該術語「生理上可接受之鹽類」在本發明意義中較佳包括本發明化合物至少一者之一鹽類及至少一生理上可接受之酸或鹼。

【0022】 該術語「生理上可接受之溶劑合物」在本發明意義中較佳包括本發明化合物之一加成物及/或本發明化合物之至少一者之一生理上可接受之鹽類與不同分子當量之一溶劑或多溶劑。

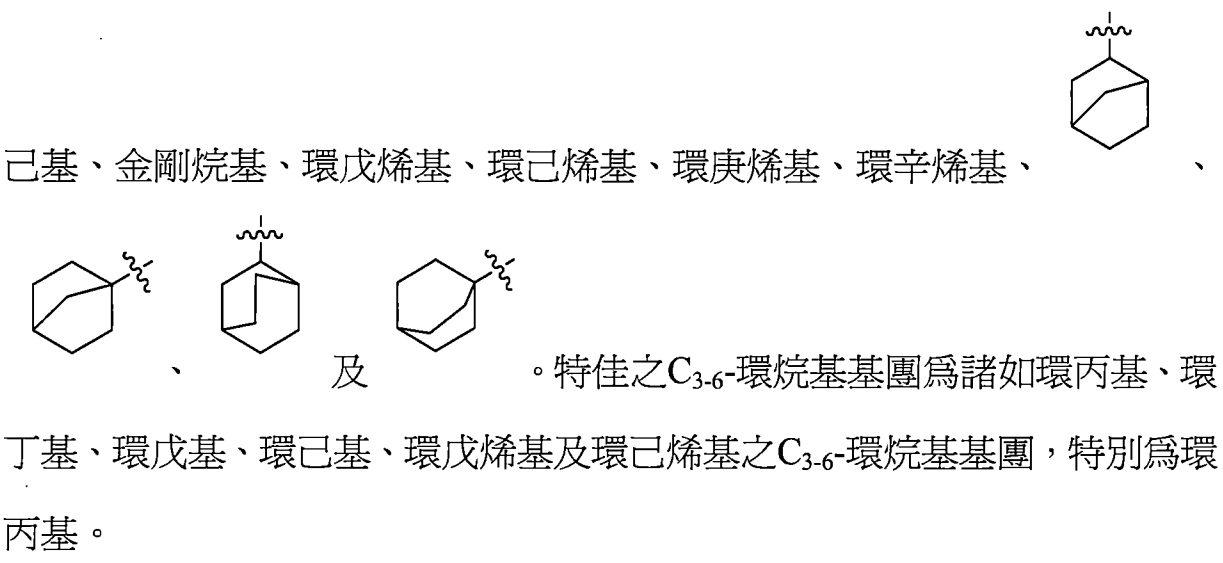
【0023】 本發明也包含本發明化合物所有適合之同位素變異體 (isotopic variations)，其中該化合物之至少一隨機或特定原子係部分地或完全地被以一或多種相應元素之某些同位素取代，其不同於該元素之天然存在同位素分佈。較佳之同位素為²H(氘)、³H(氚)、¹³C及¹⁴C。本發明化合物之同位素變異體可藉由該領域技術人士已知之傳統製程製備。

【0024】 該術語「C₁₋₆-烷基」在本發明意義中包括無環飽和脂族烴殘基，其分別可為有支鏈或無支鏈且含有1至6個碳原子，即1、2、3、4、5或6個碳原子。較佳之C₁₋₆-烷基基團係選自於由甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、三級-丁基、正戊基、異戊基、新戊基及正己基所組成之群組。

【0025】 關於該術語「C₁₋₆-烷基」，該術語「經單取代」或「經多取代」(諸如二-或三-取代)在本發明意義中相對於對應之基團係指該單一取代或多重取代，例如以至少一取代基對一或多個各自彼此獨立之氫原子之二取代或三取代。該術語「經多取代」(諸如二-或三-取代)關於經多取代之基團(諸如經二-或三-取代之基團)包含對此等基團之多取代，其係在不同或在相同之原子上，例如對相同碳原子之三取代(如CF₃或CH₂CF₃之情況)或在多

點上(如CH(OH)CHF₂之情況)。可使用相同或使用不同取代基進行多重取代。

【0026】 該術語「C₃₋₆-環烷基」於本發明目的意指分別含有3、4、5或6個碳原子之環狀脂族烴，其中該烴於個別情況下可為飽和或未飽和(但非為芳族)。該環烷基基團可被連接至個別上位通常結構(superordinate general structure)，藉由任何所欲及可能之環烷基基團之環成員。該C₃₋₆-環烷基也可與其他飽和、(部分)未飽和、(雜)環、芳族或雜芳族環系統稠合，即，與環烷基、雜環基、芳基或雜芳基殘基。C₃₋₆-環烷基可進一步經單一或多重橋接，諸如例如金剛烷基、二環[2.2.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基之情況。較佳之C₃₋₆-環烷基基團係選自於由下列所組成之群組：環丙基、環丁基、環戊基、環



【0027】 該術語「3至7員雜環基」於本發明目的意指雜環脂族飽和或未飽和(但非芳族)殘基，其分別具有3至7個(即3、4、5、6或7個)環成員，其中於個別情況中至少一個(若適當也可為二或三個)碳原子係經以一雜原子或一雜原子基團替代，其係彼此獨立地選自於由O、S、S(=O)、S(=O)₂、N、NH及N(C₁₋₆-烷基)(諸如N(CH₃))所組成之群組。該環烷基基團也可與其他飽和或(部分)未飽和環烷基或雜環基、芳族或雜芳族環系統稠合。如未有另外指示，該雜環基基團可藉由任何所欲及可能之雜環脂族殘基之環成員連接

至該上位通常結構。

【0028】 該術語「芳基」於本發明目的意指芳族烴，其具有6至14個(即6、7、8、9、10、11、12、13或14個)環成員，其較佳為具有6至10個(即6、7、8、9或10個)環成員，其包含苯基及萘基。各芳基殘基可為未經取代或經單或多取代。該芳基可被連接至該上位通常結構，藉由任何所欲及可能之該芳基殘基之環成員。該芳基殘基也可與其他飽和或(部分)未飽和環烷基或雜環基、芳族或雜芳族環系統稠合，其又可以為未經取代或經以單或多取代。經稠合之芳基殘基之例示係苯并氧雜環戊基(benzodioxolanyl)及苯并噁烷基(benzodioxanyl)。較佳地，芳基係選自於由苯基、1-萘基、2-萘基、芴基(fluorenyl)及蒽基(anthracenyl)所組成之群組，其各自可分別為未經取代或經單或多取代。特佳之芳基為未經取代或經單或多取代之苯基。

【0029】 該術語「雜芳基」於本發明目的代表一5-、6-、8-、9-或10-員環芳族殘基，其含有至少1個(若適當也可為2、3、4或5個)雜原子，其中該雜原子各自彼此獨立地選自於S、N及O之群組且該雜芳基殘基可為未經取代或經單或多取代；於在該雜芳基上之取代情況，該取代基可為相同或不同且在該雜芳基之任何所欲及可能之位置。若未另外指示，與該上位通常結構之連接可藉由任何所欲及可能之該雜芳基殘基之環成員進行。該雜芳基也可為雙或具有多達10個環成員之多環之一部分，其中該環系統可與其他飽和或(部分)未飽和環烷基或雜環基、芳族或雜芳族環系統形成，其又可以為未經取代或經單或多取代。較佳該雜芳基殘基為選自於由下列所組成之群組：苯并呋喃基，苯并咪唑基，苯并噻吩基，苯并噻二唑基，苯并噻唑基，苯并三唑基，苯并噁唑基，苯并噁二唑基，喹啉基，喹噁啉基，呋唑基，喹啉基，二苯并呋喃基，二苯并噻吩基，呋喃基(furyl(furanyl))，咪唑基，咪唑并噻唑基，吲唑基，中氮茛基(indoliziny)，吲哚基，異喹啉

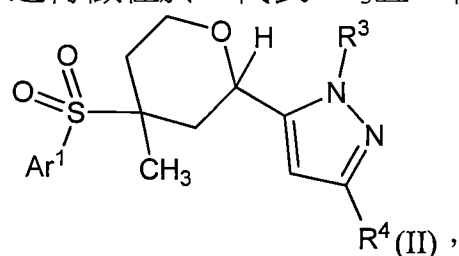
基，異噁唑基，異噻唑基，呋喃基，噻吩基，噁二唑基，吡啶基，吩噻嗪基(phenazinyl)，吩噻嗪基(phenothiazinyl)，吡嗪基(phthalazinyl)，吡啶基，吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)，吡咯基，噻吩基(pyridazinyl)，噻吩基，吡嗪基(pyrazinyl)，噻吩基，吡嗪基，噻吩基(thiophenyl)，三唑基，四唑基，噻唑基，噻二唑基(thiadiazolyl)及三唑基(triazinyl)。

【0030】 在本發明之範圍中，在該式中使用之符號 $\text{---}\overset{\text{---}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}\text{---}$ 表示一相應殘基至個別上位通常結構之連結。

【0031】 在本發明第一態樣之一具體實施例中，該通式(I)之化合物之特徵在於 R^2 代表H、 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。較佳 R^2 代表H。

【0032】 在本發明第一態樣之另一具體實施例中，該通式(I)之化合物之特徵在於 R^1 代表H、 CH_3 、 C_2H_5 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。較佳 R^1 代表 CH_3 。

【0033】 在本發明第一態樣之另一具體實施例中，該通式(I)之化合物之特徵在於 R^1 代表 CH_3 且 R^2 代表H，故該化合物係以通式(II)表示，



其中 Ar^1 、 R^3 及 R^4 係如本文定義。

【0034】 在本發明第一態樣之另一具體實施例中，本發明之化合物係一非鏡相異構物。較佳地，本發明之化合物係該順式-非鏡相異構物。還較佳地，本發明之化合物係該反式-非鏡相異構物。

【0035】 因此，本發明第一態樣之一較佳具體實施例之特徵在於該通式(I)或(II)之化合物係一非鏡相異構物。

【0036】 該順式-非鏡相異構物或該反式-非鏡相異構物可能為單一鏡相異構物之形式或為鏡相異構物混合物之形式，較佳為一消旋物。

【0037】 在本發明第一態樣之又一具體實施例中，本發明化合物為僅一鏡相異構物形式。較佳地，本發明之化合物係該順式-非鏡相異構物之消旋物(**cis-rac**)或該順式-非鏡相異構物之單一鏡相異構物(**cis-EN1** 或 **cis-EN2**)。還較佳地，本發明之化合物係該反式-非鏡相異構物之消旋物(**trans-rac**)或該反式-非鏡相異構物之單一鏡相異構物(**trans-EN1** 或 **trans-EN2**)。

【0038】 因此，本發明第一態樣之一較佳具體實施例之特徵在於該通式(I)或(II)之化合物係一鏡相異構物。

【0039】 在本發明第一態樣之一較佳具體實施例中，其特徵在於該通式(I)或(II)、(IIa)之化合物係該鏡相異構物，其於室溫及波長589 nm(Na-D-線)在二氯甲烷或甲醇中呈現正旋光性。

【0040】 在本發明第一態樣之另一較佳具體實施例中，其特徵在於該通式(I)或(II)之化合物係該鏡相異構物，其於室溫及波長589 nm(Na-D-線)在二氯甲烷或甲醇中呈現負旋光性。

【0041】 在本發明第一態樣之另一具體實施例中，該通式(I)之化合物之特徵在於Ar¹代表苯基或吡啶基(pyridinyl)，其係經以零或一或二或三個取代基R⁷取代。

【0042】 在本發明第一態樣之一較佳具體實施例中，該通式(I)之化合物之特徵在於Ar¹代表苯基或吡啶基，其係經以零或一或二或三個R⁷取代基取代，其中各R⁷係獨立地選自於由下列所組成之群組：F；Cl；CN；C₁₋₆-烷基；CF₃；CF₂H；CFH₂；C(O)-C₁₋₆-烷基；C(O)OH；C(O)-O-C₁₋₆-烷基；C(O)-N(H)(OH)；C(O)-NH₂；C(O)-N(H)(C₁₋₆-烷基)；C(O)-N(C₁₋₆-烷基)₂；OH；OCF₃；OCF₂H；OCFH₂；OCF₂Cl；OCFCl₂；O-C₁₋₆-烷基；NH₂；N(H)(C₁₋₆-烷基)；N(C₁₋₆-烷基)₂；N(H)-C(=O)-C₁₋₆-烷基；N(C₁₋₆-烷基)-C(O)-C₁₋₆-烷基；

$\text{N(H)-S(O)}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； SCF_3 ； $\text{S-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(O)-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(O)}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(O)}_2\text{-NH}_2$ ； $\text{S(O)}_2\text{-N(H)(C}_{1-6}\text{-烷基)}$ ； $\text{S(O)}_2\text{-N(C}_{1-6}\text{-烷基)}_2$ ； $\text{C}_{3-6}\text{-環烷基}$ ；3至7員雜環基； $\text{O-C}_{3-6}\text{-環烷基}$ 及 O-(3至7員雜環基) 。

【0043】較佳地， R^7 係獨立地選自於由下列所組成之群組： F ； Cl ； CN ； $\text{C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； $\text{C(=O)-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； C(=O)-OH ； $\text{C(=O)-O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； C(=O)-N(H)(OH) ； C(=O)-NH_2 ； $\text{C(=O)-N(H)(C}_{1-6}\text{-烷基)}$ ； $\text{C(=O)-N(C}_{1-6}\text{-烷基)}_2$ ； OH ； OCF_3 ； OCF_2H ； OCFH_2 ； OCF_2Cl ； OCFCl_2 ； $\text{O-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； NH_2 ； $\text{N(H)(C}_{1-6}\text{-烷基)}$ ； $\text{N(C}_{1-6}\text{-烷基)}_2$ ； $\text{N(H)-C(=O)-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{N(C}_{1-6}\text{-烷基)-C(=O)-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{N(H)-S(=O)}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； SCF_3 ； $\text{S-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(=O)-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(=O)}_2\text{-C}_{1-6}\text{-烷基}$ ； $\text{S(=O)}_2\text{-NH}_2$ ； $\text{S(=O)}_2\text{-N(H)(C}_{1-6}\text{-烷基)}$ ； $\text{S(=O)}_2\text{-N(C}_{1-6}\text{-烷基)}_2$ ； $\text{C}_{3-6}\text{-環烷基}$ ；3至7員雜環基； $\text{O-C}_{3-6}\text{-環烷基}$ 及 O-(3至7員雜環基) 。

【0044】在本發明第一態樣之又另一較佳具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於 Ar1 係選自於由下列所組成之群組：3-三氟甲基-苯基；3-二氟甲基-苯基；3-氟基甲基-苯基；3-三氟甲氧基-苯基；3-二氟甲氧基-苯基；3-氟基甲氧基-苯基；3-氟基-苯基；3-氰基苯基；6-三氟甲基-吡啶-2-基；3-二氟甲基-吡啶-2-基；3-氟基甲基-吡啶-2-基；3-三氟甲氧基-吡啶-2-基；3-二氟甲氧基-吡啶-2-基；3-氟基甲氧基-吡啶-2-基；3-氟基-吡啶-2-基或3-氰基-吡啶-2-基。本發明特佳之化合物之特徵在於 Ar1 係代表3-三氟甲基-苯基。

【0045】在本發明第一態樣之又另一較佳具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於 R^4 代表 L-R^5 ，其中 L 為鍵結、 CH_2 、 $\text{C(CH}_3)_2$ 、 O 或 S(=O)_2 。較佳地， L 為鍵結或 CH_2 或 SO_2 或 $\text{C(CH}_3)_2$ 。

【0046】在本發明第一態樣之又另一較佳具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於

R^5 為 C_{1-6} -烷基，

其中該 C_{1-6} -烷基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組。

【0047】 在本發明第一態樣之又另一具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於

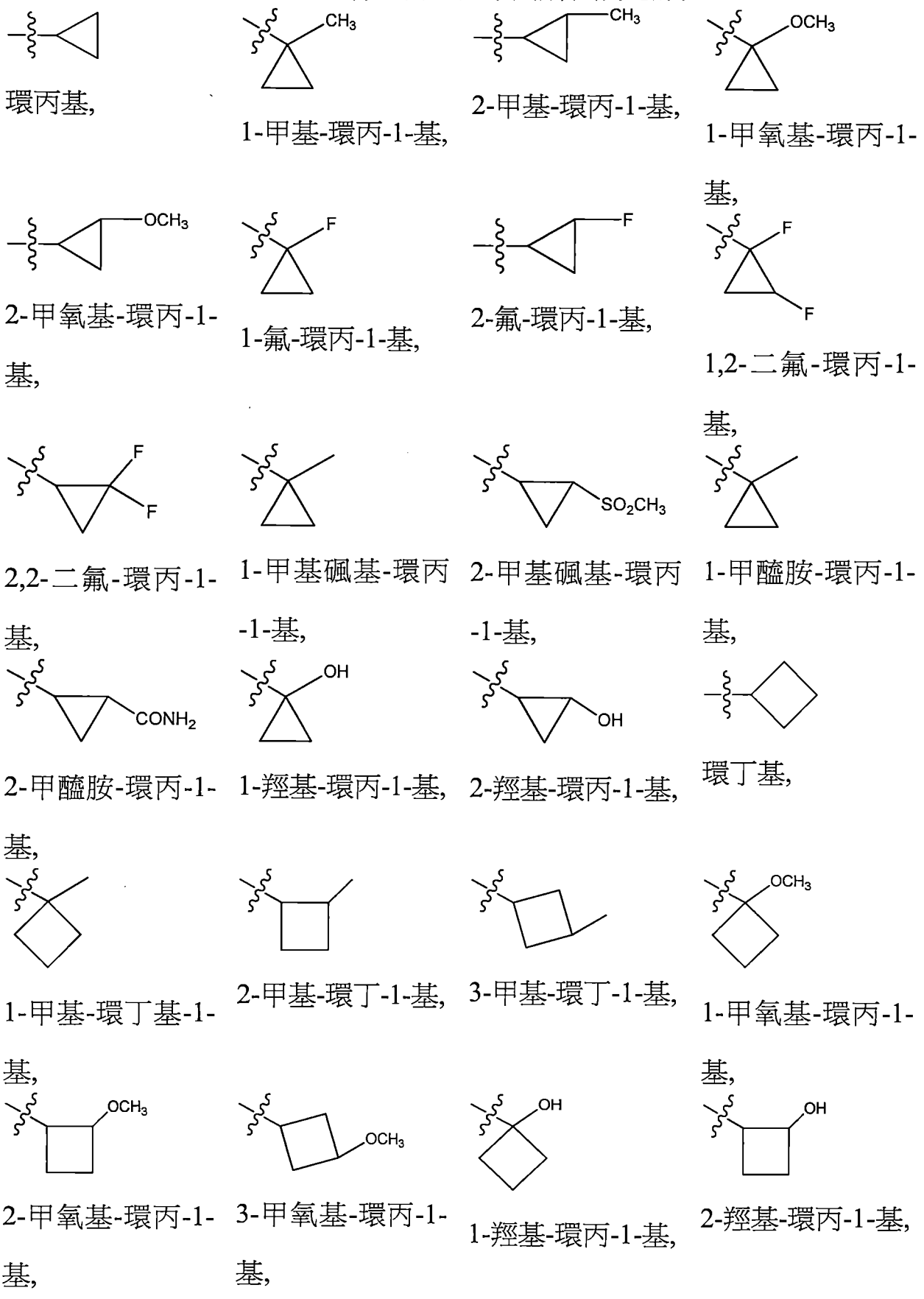
其中該 C_{3-6} -環烷基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、CH₃、CFH₂、CHF₂、CF₃、OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組。

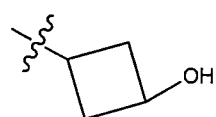
【0048】 較佳地 R^5 為 C_{3-6} -環烷基，

其中該 C_{3-6} -環烷基為環丙基或環丁基，

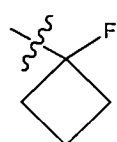
其中該環丙基或該環丁基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、CH₃、CFH₂、CHF₂、CF₃、OH、OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組。

【0049】更佳地，R⁵ 係選自於由下列所組成之群組：

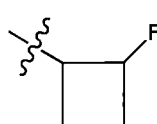




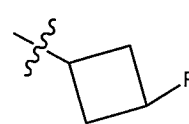
3-羥基-環丙-1-基,



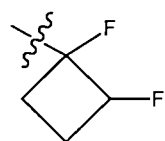
1-氟-環丙-1-基,



2-氟-環丁-1-基,

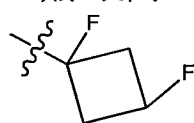


3-氟-環丁-1-基,



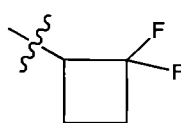
1,2-二氟-環丁-1-

基,



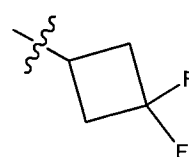
1,3-二氟-環丁-1-

基,



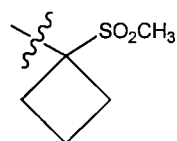
2,2-二氟-環丁-1-

基,



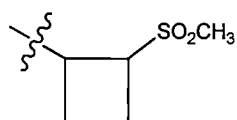
3,3-二氟-環丁-1-

基,



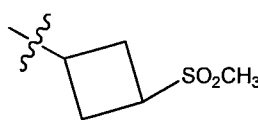
1-甲基磺基-環丁

-1-基,



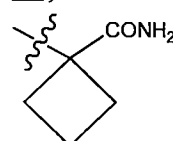
2-甲基磺基-環丁

-1-基,



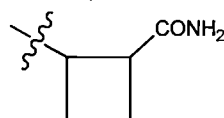
3-甲基磺基-環丁

-1-基,



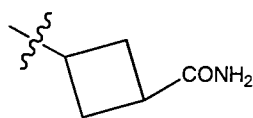
1-甲醯胺-環丁-1-

基,



2-甲醯胺-環丁-1-

基,



3-甲醯胺-環丁-1-

基。

【0050】 在本發明第一態樣之又另一具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於

R^5 係 3 至 7 員雜環基，

其中該 3 至 7 員雜環基之特徵在於含有一個雜原子或雜原子基團，其係選自於 O、NH、N(CH₃)、S(=O)及 S(=O)₂；

且其中該 3 至 7 員雜環基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、CH₃、CFH₂、CHF₂、CF₃、=O、OH、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、

$\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 及 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 所組成之群組。

【0051】較佳地 R^5 為3至7員雜環基，

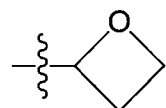
其中該3至7員雜環基係選自於由氧環丁烷基(oxetanyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、四氫氮唉基(azetidiny)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、N-甲基哌嗪基(N-methylpiperazinyl)或嗎啉基(morpholinyl)所組成之群組，

其中該3至7員雜環基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由F、Cl、CN、 CH_3 、 CFH_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 $=\text{O}$ 、OH、 OCH_3 、 OCFH_2 、 OCHF_2 、 OCF_3 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2(\text{c-丙基})$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 及 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 所組成之群組。

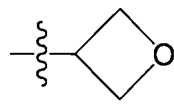
【0052】較佳地，

L係選自於鍵結、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、O或 $\text{S}(=\text{O})_2$ 且

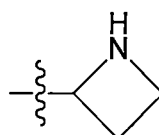
R^5 係選自於由下列所組成之群組：



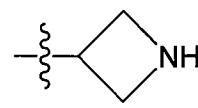
氧環丁烷-2-基,



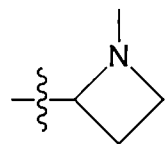
氧環丁烷-3-基,



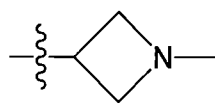
四氫氮唉-2-基,



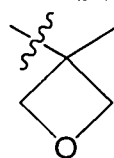
四氫氮唉-3-基,



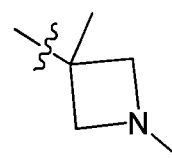
1-甲基-四氫氮唉
-2-基,



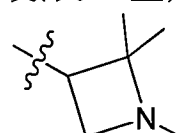
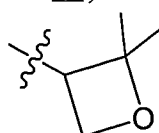
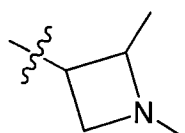
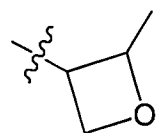
1-甲基-四氫氮唉
-3-基,



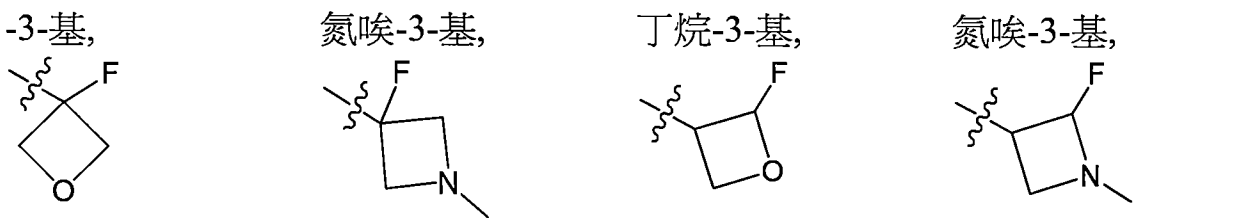
3-甲基-氧環丁烷
-3-基,



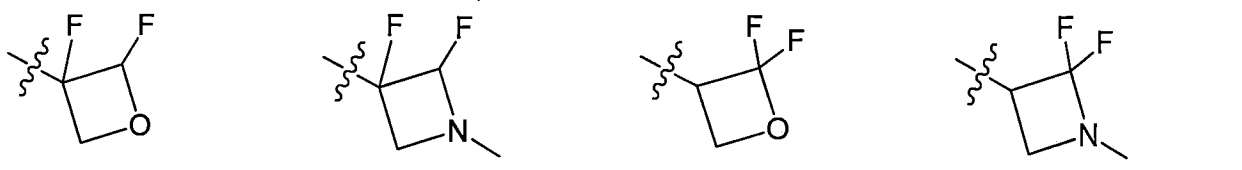
1,3-二甲基-四氫
氮唉-3-基,



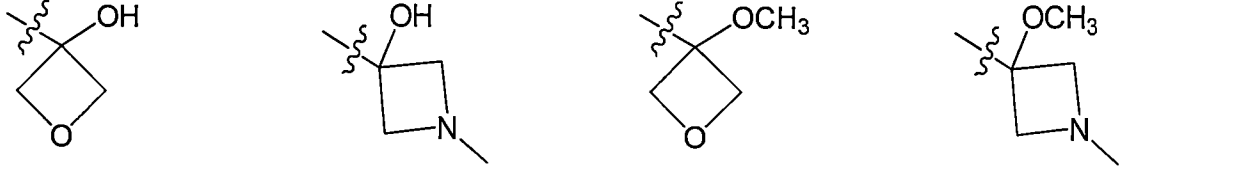
2-甲基-氧環丁烷 1,2-二甲基-四氫 2,2-二甲基-氧環 1,2,2-三甲基-四氫



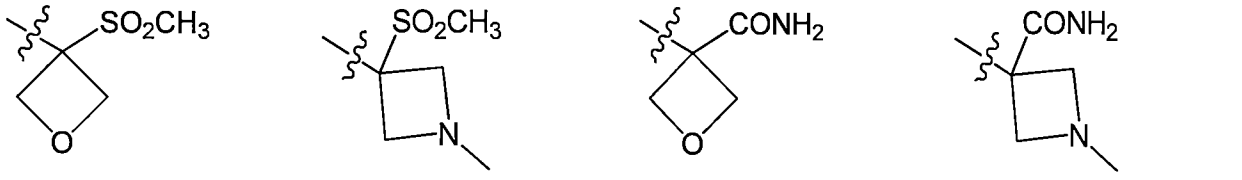
3-氟-氧環丁烷-3- 3-氟-1-甲基-四氫 2-氟-氧環丁烷-3- 2-氟-1-甲基-四氫
基, 氮唉-3-基, 基, 氮唉-3-基,



2,3-二氟-氧環丁 2,3-二氟-1-甲基- 2,2-二氟-氧環丁 2,2-二氟-1-甲基-
烷-3-基, 四氫氮唉-3-基, 烷-3-基, 四氫氮唉-3-基,



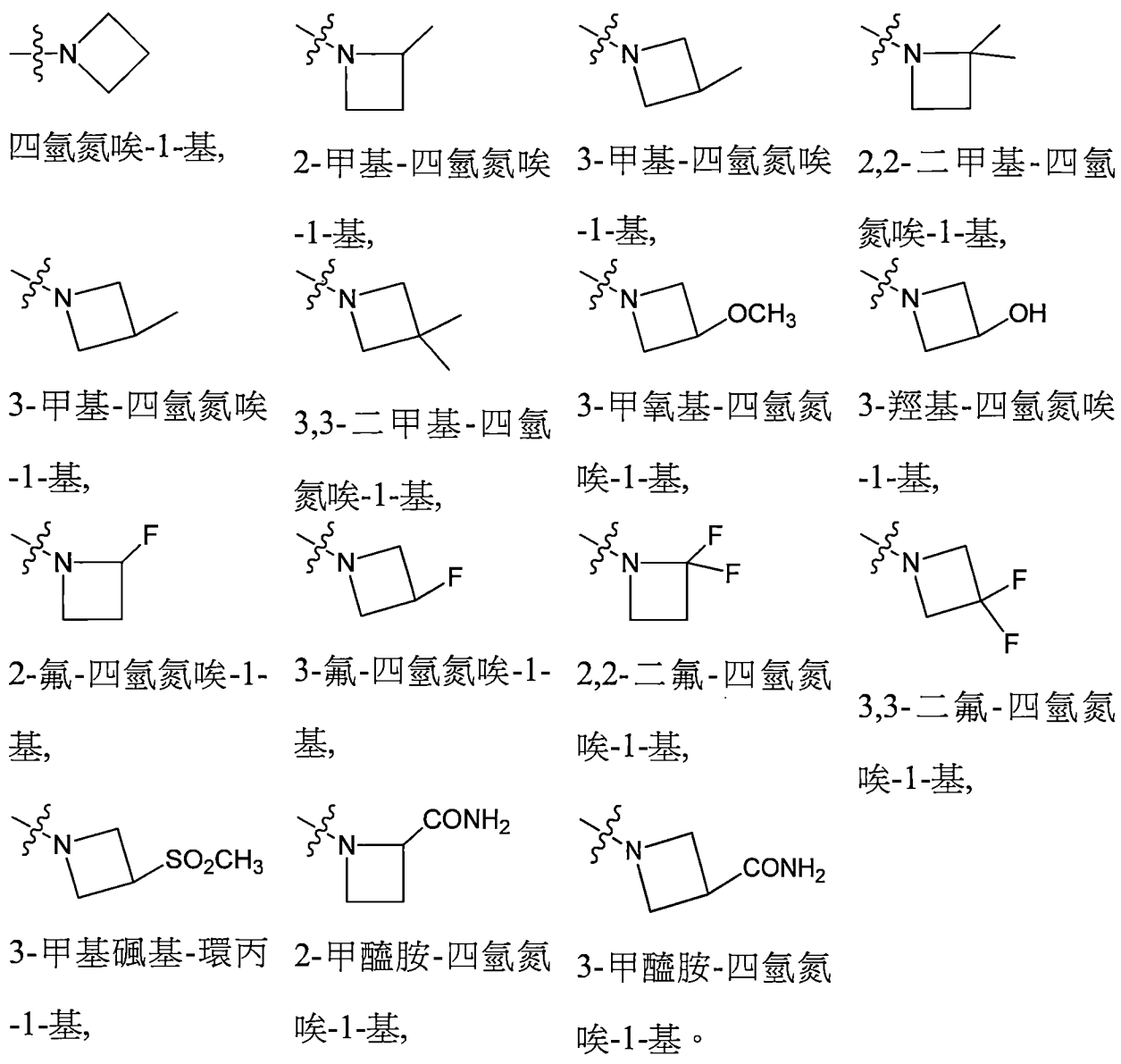
3-羟基-氧環丁烷 3-羟基-四氫氮唉 3-甲氧基-氧環丁 3-甲氧基-四氫氮
-3-基, -3-基, 烷-3-基, 唉-3-基,



3-甲基砒基-氧環 3-甲基砒基-四氫 3-甲醯胺-氧環丁 3-甲醯胺-1-甲基-
丁烷-3-基, 氮唉-3-基, 烷-3-基, 四氫氮唉-3-基,

或

L 係選自於鍵結、CH₂ 及 C(CH₃)₂ 且
R⁵ 係選自於由下列所組成之群組：



【0053】 在本發明第一態樣之又另一具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於

L為鍵結且

R⁵係選自於由CH₃，CH(CH₃)₂，C(CH₃)₃，CH₂OH，CH₂OCH₃，CH₂OCFH₂，CH₂OCHF₂，CH₂OCF₃，CH₂S(=O)₂CH₃，CH₂S(=O)₂CHF₂，CH₂S(=O)₂CF₃，CH₂S(=O)₂CFH₂，CH₂S(=O)₂CH(CH₃)₂，CH₂S(=O)₂(c-丙基)，CFH₂，CHF₂，CH₂CF₃，CF₂CH₃，CH₂CFH₂，CH₂CHF₂，CH₂CH₂CF₃，CH₂CH₂OCH₃，CH₂CH₂OH，C(CH₃)₂CH₂OCH₃，C(CH₃)₂CH₂OH，CH₂CH₂S(=O)₂CH₃，CH₂CH₂N(CH₃)₂，CH₂C(=O)NH₂，CH₂C(=O)NH(CH₃)，CH₂C(=O)N(CH₃)₂，

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CHF}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CFH}_2$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 環丙基 , 環丁基或氧環丁烷基 ,

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 OH 、 OCH_3 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 取代；

或

L 為 CH_2 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組： CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2OCFH_2 ,
 CH_2OCHF_2 , CH_2OCF_3 , $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CHF}_2$, $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$,
 $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CFH}_2$, $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2(\text{c-丙基})$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CFH_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CFH_2 , CH_2CHF_2 ,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CHF}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CFH}_2$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}(=\text{O})_2(\text{c-丙基})$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 環丙基 ,
環丁基或氧環丁烷基 ,

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OH 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 OCH_3 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 取代；

或

L 爲 $C(CH_3)_2$ 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組： $CH(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_3$ ， CH_2OH ， CH_2OCH_3 ， CH_2OCFH_2 ， CH_2OCHF_2 ， CH_2OCF_3 ， $CH_2S(=O)_2CH_3$ ， $CH_2S(=O)_2CHF_2$ ， $CH_2S(=O)_2CF_3$ ， $CH_2S(=O)_2CFH_2$ ， $CH_2S(=O)_2CH(CH_3)_2$ ， $CH_2S(=O)_2(c\text{-丙基})$ ， CFH_2 ， CHF_2 ， CF_3 ， CH_2CF_3 ， CF_2CH_3 ， CH_2CFH_2 ， CH_2CHF_2 ， $CH_2CH_2CF_3$ ， $CH_2CH_2OCH_3$ ， CH_2CH_2OH ， $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2CH_2OH$ ， $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ ， $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ， $CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2OH$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CH_3$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CHF_2$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CF_3$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CFH_2$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CH(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2(c\text{-丙基})$ ， $C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2C(=O)NH_2$ ， $C(CH_3)_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $C(CH_3)_2C(=O)N(CH_3)_2$ ，環丙基，環丁基或氧環丁烷基，

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OH 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 或 $S(O)_2CH_3$ 取代；

或

L 爲 O 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組： CH_3 ， $CH(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_3$ ， CFH_2 ， CHF_2 ， CF_3 ， CH_2CF_3 ， CF_2CH_3 ， CH_2CFH_2 ， CH_2CHF_2 ， $CH_2CH_2CF_3$ ， $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2CH_2OH$ ， $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ ， $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ， $CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2C(=O)NH_2$ ， $C(CH_3)_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $C(CH_3)_2C(=O)N(CH_3)_2$ ，環丙基，環丁基或氧環丁烷基，

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OCH_3 或 $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$ 取代；

或

L 為 S(=O)_2 且

R^5 係選自於由 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 CFH_2 、 CHF_2 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CF_2CH_3 、 CH_2CFH_2 、 CH_2CHF_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C(=O)NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C(=O)NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}_2\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)N}(\text{CH}_3)_2$ 、環丙基、環丁基或氧環丁烷基所組成之組群，

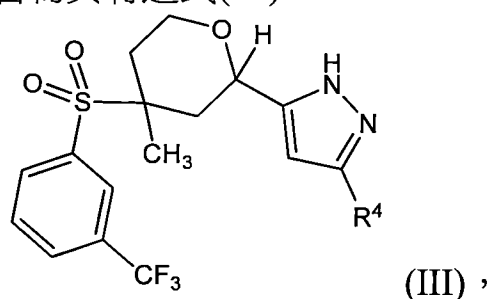
其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OCH_3 或 $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$ 取代。

【0054】 在本發明第一態樣之又另一較佳具體實施例中，該通式(I)或(II)之化合物之特徵在於

R^4 係選自於由 CHF_2 、 CF_2CH_3 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CHF_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、O-*c*-丙基(環丙-1-基-氧基)、 CH_2OCF_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C(=O)NH}_2$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{S(=O)}_2\text{-CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ (S(=O)_2 -氧環丁烷-3-基)、 $\text{CH}_2\text{S(=O)}_2\text{CHF}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{S(=O)}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ 、環丙基、 $\text{C}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)$ (1-甲基-環丙-1-基)、 $\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$ (1-甲基磺基-

環丙-1-基)、C(OH)(CH₂)₂O (3-羥基-氧環丁烷-3-基)、環丁基所組成之群組。

【0055】 本發明第一態樣之又另一具體實施例中之特徵在於，該通式(I)之化合物具有通式(III)



其中R⁴係如上定義，前提為R⁴非CF₃，

其可擇地為單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、游離化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽類及/或生理上可接受之溶劑合物。

【0056】 在一特佳具體實施例中，本發明之化合物係如通式(III)，其中R⁴代表L-R⁵，其中

L 為鍵結、CH₂、C(CH₃)₂、O 或 S(=O)₂；且

R⁵ 為 C₁₋₆-烷基，

其中該 C₁₋₆-烷基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，其係獨立地選自於由 F、Cl、CN、OH、OCH₃、OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組。

【0057】 本發明特佳之化合物係選自如下所組成之群組：

- 1 3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 2 3-(1,1-二氟-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 3 3-(2,2-二氟-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-

基]-1H-吡啶

- 4 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-3-(氧環丁烷-3-基磺基)-1H-吡啶
- 5 3-(2-甲氧基-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 6 2-[[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]磺基]-乙醇
- 7 3-(1-甲基-1-甲基磺基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 8 3-(1-甲基磺基-環丙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 9 3-(2-甲基磺基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 12 3-(二氟-甲基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 13 3-(1,1-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 14 3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 15 3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-1H-吡啶
- 16 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶
- 17 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-哌喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙氧

基)-1H-吡唑

- 18 3-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-氧
環丁烷-3-醇
- 19 2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-丙
-2-醇
- 20 3-環丙基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑
- 21 3-環丁基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑
- 22 3-三級丁基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑
- 23 3-(1-甲基-環丙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-
基]-1H-吡唑
- 24 3-環丙基氧基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡
唑
- 25 3-(二氟-甲氧基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-
吡唑
- 26 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(三氟甲基氧
基)-1H-吡唑
- 27 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(三氟甲基碲
基)-1H-吡唑
- 28 3-[(二氟-甲基碲基)-甲基]-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃
-2-基]-1H-吡唑
- 29 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基
碲基)-1H-吡唑
- 30 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑
-3-基]-丙醯胺

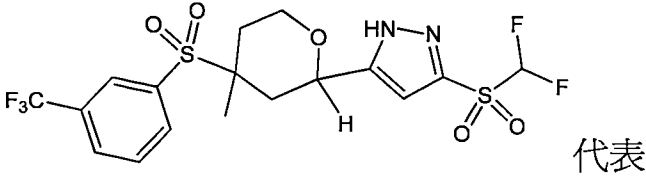
- 31 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈
- 32 5-(2,2-二氟-乙氧基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 33 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 34 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-1-醇
- 35 3-(2-甲基-丙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 36 3-(2,2-二甲基-丙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 37 5-甲基磺基-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 38 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈
- 39 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-3-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)磺基]-1H-吡啶
- 40 3-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶

可擇地為單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、游離化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽類或溶劑合物。

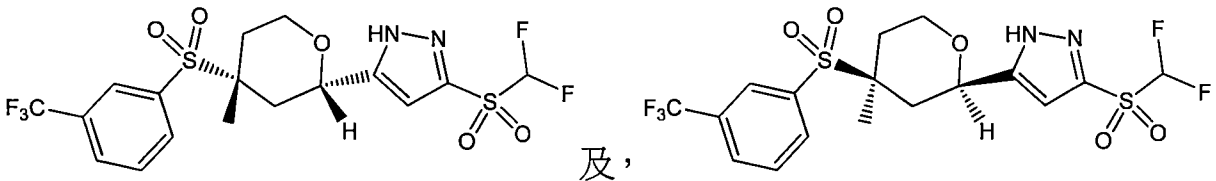
【0058】 在本發明之範圍中，應理解前述清單化合物之形式可能為單一立體異構物或立體異構物之任何混合物。

【0059】 例如，該指定之化合物 3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基

-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例1)，



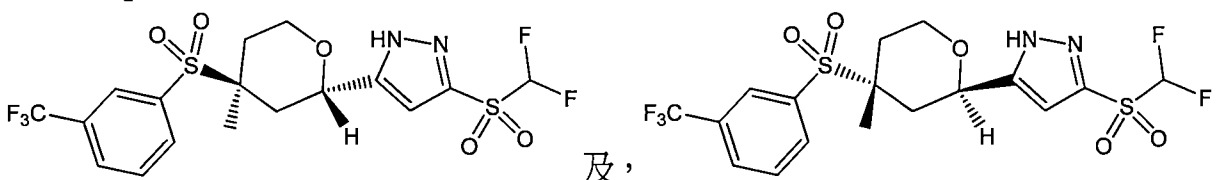
順式消旋-3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑，



[(2*R*, 4*S*)及(2*S*, 4*R*)-3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑，

且

反式消旋-3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑，



[(2*S*, 4*S*)及(2*R*, 4*R*)-3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑，以及每一個別之立體異構物或其任何其他混合物。

【0060】 此外，本發明化合物較佳為可造成至少50%抑制性者，其在HEK293細胞CaV2.2通道之螢光試驗中係以3 μ M之濃度存在，其中人類CaV2.2通道係在小於3 μ M之濃度穩定表現，較佳為小於1000 nM，特佳為小於300 nM，最特佳為小於100 nM，甚至更佳為小於75 nM，額外較佳為小於50 nM，更佳為小於10 nM。

【0061】 在製程中，該Ca²⁺流(influx)係在FLIPR試驗中定量，借助在

螢光成像板讀取器中(FLIPR 3, Molecular Devices, Sunnyvale, USA)之 Ca^{2+} -敏感染料(type Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, the Netherlands), 如下文所述。

【0062】 本發明進一步係關於本發明用於CaV2.2鈣離子通道調控之化合物, 較佳為用於CaV2.2鈣離子通道之阻斷。本發明因此進一步關於本發明化合物用於治療及/或預防病症及/或疾病之用途, 其至少部分係藉由CaV2.2 通道介導。該術語「至少部分係藉由CaV2.2通道介導之病症及/或疾病」旨在包括每一種或所有疾病之狀態。

【0063】 在本發明另一態樣中, 本發明因此也提供藥學組成物, 其含有至少一本發明之化合物及可擇地一或多適合之藥學相容輔劑及/或若適當之一或多其他藥理上活性化合物。

【0064】 本發明藥學組成物可能被發現為液體、半固體或固體之藥學形式, 例如注射溶液(injection solutions)、滴劑(drops)、果汁(juices)、糖漿劑(syrups)、噴霧劑(sprays)、懸浮劑(suspensions)、片劑(tablets)、貼劑(patches)、膠囊劑(capsules)、硬膏劑(plasters)、栓劑(suppositories)、軟膏劑(ointments)、乳膏劑(creams)、洗劑(lotions)、凝膠劑(gels)、乳劑(emulsions)、氣溶膠(aerosols)之形式, 或為多顆粒之形式, 例如丸(pellets)或顆粒(granules)之形式, 若適當則被壓成片劑、倒入膠囊中或懸浮在液體中, 並施用一樣多。

【0065】 除本發明化合物至少一者外, 其若適當為其純立體異構物(特別為鏡相異構物或非鏡相異構物)、其消旋物之形式或為該立體異構物混合物(尤其為該鏡相異構物或非鏡相異構物)之形式之任何所欲混合比或者若適當為對應鹽類之形式或分別為對應溶劑合物之形式, 本發明之藥學組成物傳統上含有其他生理上相容之藥學輔劑, 其可以為例如選自於由下列所組成之群組: 賦形劑、填充劑、溶劑、稀釋劑、表面活性物質、染料、

防腐劑、爆炸劑、助滑添加劑、潤滑劑、香料及黏合劑。

【0066】 該生理上相容輔劑之選擇及其將被使用之量取決於該藥學組成物之施用是否經由口、皮下、胃腸外、靜脈內、腹膜內、皮內、肌肉內、鼻內、口頰(buccally)、直腸或局部，例如皮膚、黏膜及眼睛之感染。製成片劑、糖衣錠(dragées)、膠囊、顆粒、丸、滴劑、果汁及糖漿之形式較適合用於口服施用；溶液、懸浮液、易還原之乾製劑及噴劑之形式較適合用於非經腸胃、局部及吸入性施用。在容器中呈溶解形式或在石膏中(若適當則加入促進皮膚滲透之藥劑)之本發明藥學組成物中使用之本發明化合物適合為經皮施用製劑。口服或經皮施用製劑形式也可以延遲方式釋放本發明之個別化合物。

【0067】 本發明之藥學組成物係經由該領域已知之傳統手段、裝置、方法及製程之協助製備。給予患者本發明上述通式I之個別化合物之量可能不同且例如係取決於患者之體重或年齡及施用之類型、適應症及該病症之嚴重性。傳統上0.001至100 mg/kg、較佳為 0.05至75 mg/kg、特佳為 0.05至50 mg之本發明化合物之至少一者係依該患者每kg之體重被施用。

【0068】 CaV2.2 通道被認為涉及哺乳動物(諸如人類)之多種疾病或病症。此等包含疼痛(例如：急性疼痛、慢性疼痛、內臟痛、頭痛、發炎性疼痛、混合性疼痛)、中風(頭部創傷引起之神經元損傷)、癲癇、情感性疾患、精神分裂症、神經退化症。

【0069】 本發明之另一具體實施例係本發明化合物之至少一者用於治療及/或預防一或多病症，其係選自於由下列所組成之群組：疼痛，較佳地疼痛係選自於由急性疼痛、慢性疼痛、內臟痛、頭痛、發炎性疼痛及混合性疼痛所組成之群組；中風(頭部創傷引起之神經元損傷)；情感性疾患；癲癇；精神分裂症；及神經退化症。

【0070】 本發明之另一具體實施例係本發明化合物之至少一者用於治療及/或預防疼痛，尤其為急性疼痛及/或慢性疼痛及/或內臟痛及/或頭痛及/或發炎性疼痛及/或混合性疼痛。本發明之急性疼痛可能痛覺疼痛及術後或手術疼痛。本發明之慢性疼痛可能包含：周圍神經性疼痛，諸如帶狀皰疹後神經痛、創傷性神經損傷、神經壓迫或陷入、小纖維神經病變、糖尿病性神經病變、神經性癌症疼痛、腰椎手術失敗(failed back surgery)症候群、三叉神經神經痛、幻肢痛；神經瘤疼痛，複雜性局部疼痛症候群、慢性關節炎疼痛及相關之神經痛，以及與癌症、化療、HIV及HIV治療引發之神經病變相關之疼痛；中樞神經性疼痛，諸如多發性硬化相關疼痛、帕金森氏症相關疼痛、中風後疼痛、創傷後脊髓損傷疼痛及失智症疼痛；肌肉骨骼疼痛，諸如骨關節炎疼痛及肌纖維痛症候群。骨關節炎疼痛之治療中，當潛層之慢性疼痛減輕，關節活動性也將改善。因此，至少用於治療骨關節炎疼痛之一化合物本質上也將改善患骨關節炎病患之關節活動性。本發明之內臟痛可能包含間質性膀胱炎、大腸急躁症、克隆氏病及慢性骨盆腔疼痛症候群。本發明之發炎性疼痛可能包含類風濕性關節炎及子宮內膜異位症。本發明之頭痛可能包含偏頭痛、叢發性頭痛、緊張性頭痛症候群、顏面疼痛及其他疾病引發之頭痛。本發明之混合性疼痛可能包含下背痛、頸肩痛、灼口症候群及複雜性局部疼痛症候群。

【0071】 在本發明另一具體實施例中，本發明之至少一化合物特別適合用於治療及/或預防情感性疾患。本發明之情感性疾患可能包含：焦慮症，社交焦慮症，恐慌症，特定恐懼症（例如特定動物恐懼症），社交恐懼症，強迫症，空室恐懼症，創傷後壓力症候群，成癮（包含依賴、戒斷及/或復吸(relapse)藥物，其包含鴉片類藥物及諸如古柯鹼、鴉片類藥物、酒精及尼古丁之藥品），廣泛性焦慮病症，單發性或複發性重度憂鬱症及神經官能性

憂鬱症，或躁鬱症（例如第I型躁鬱症、第II型躁鬱症及循環性情緒疾患(cyclothymic disorder)。

【0072】 在本發明另一具體實施例中，本發明之至少一化合物特別適合用於治療及/或預防癲癇。本發明之癲癇可能包含諸如顳葉癲癇之部份性癲癇、意識喪失型癲癇廣泛型癲癇及強直/陣攣性癲癇。

【0073】 在本發明又另一具體實施例中，本發明之至少一化合物特別適合用於治療及/或預防神經退化症。本發明之神經退化症可能包含帕金森氏症、阿滋海默症、多發性硬化症、神經病變(neuropathies)、亨丁頓舞蹈症、老年失聰及漸凍症(ALS)。

【0074】 特佳地，本發明之至少一化合物適合用於治療及/或預防一或多病症及/或疾病，其係選自於由疼痛，較佳之疼痛係選自於由下列所組成之群組：急性疼痛，慢性疼痛，內臟痛，頭痛，發炎性疼痛及混合性疼痛；偏頭痛；抑鬱症；神經退化性疾病，較佳為選自於由多發性硬化症、阿滋海默症、帕金森氏症及亨丁頓舞蹈症所組成之群組；認知功能不全，較佳為認知缺陷狀態(cognitive deficiency states)，特佳為記憶障礙(memory disorder)；藥物依賴；藥物濫用；藥物依賴戒斷症候群；藥物耐受性之發展，較佳為對天然或合成鴉片類藥物耐受性之發展；藥品依賴；藥品濫用；藥品依賴戒斷症候群；酒精依賴；酒精濫用及酒精依賴戒斷症候群所組成之群組。

【0075】 本發明另一具體實施例因此關於本發明之至少一化合物用於製備用於治療及/或預防一或多病症或疾病之藥學組成物之用途，特別係選自於由疼痛，較佳之疼痛係選自於由急性疼痛、慢性疼痛、內臟痛、頭痛、發炎性疼痛及混合性疼痛所組成之群組；中風；情感性疾患；癲癇；精神分裂症；及神經退化症所組成之群組。

【0076】 本發明另一態樣係一種治療及/或預防哺乳動物病症及/或疾病之方法，其包括對該哺乳動物施予一有效量之本發明之至少一化合物，較佳之病症及/或疾病係選自於由疼痛，較佳之疼痛係選自於由急性疼痛、慢性疼痛、內臟痛、頭痛、發炎性疼痛及混合性疼痛所組成之群組；中風；情感性疾患；癲癇；精神分裂症；及神經退化症所組成之群組。

【0077】 本發明第一態樣之所有較佳具體實施例對於其他態樣及具體實施例亦為較佳。

【0078】 對抗疼痛之效果可被顯示，例如在 *Bennett or Chung model* 中(Bennett, G.J. and Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorder of pain sensation like those seen in man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. and Chung, J.M., An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363)，其係藉由閃尾實驗(tail flick experiments)(例如依據D'Amour und Smith(J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74-79(1941))或藉由福馬林測試(例如依據D. Dubuisson et al., Pain 1977, 4, 161-174)。

實施例

【0079】 本發明之化合物可以下述方式製備。以下實施例進一步說明本發明，但不應被解釋為限制其範圍。

【0080】 未明確描述之所有起始材料不是可經由商業購買取得(諸如例如Acros、Avocado、Aldrich、Apollo、Bachem、Fluka、FluoroChem、Lancaster、Manchester Organics、MatrixScientific、Maybridge、Merck、Rovathin、Sigma、TCI、Oakwood等供應商之詳情可在例如Symyx® Available Chemicals Database of MDL, San Ramon, US 或SciFinder® Database of the ACS, Washington DC, US中分別找到)就是其合成方法已經在專業文獻中被詳細

描述(實驗指導手冊可在例如Reaxys® Database of Elsevier, Amsterdam, NL 或SciFinder® Database of the ACS, Washington DC, US中分別找到)或可使用該領域技術人士已知之傳統方法製備。

【0081】 若有需要，該反應可在惰性氣氛(大多為N₂)下進行。試劑之當量數及所用之溶劑量與反應溫度及時間可藉由稍微改變不同反應間之類似方法進行。處理及純化方法係根據各化合物之特徵性質調整且可對類似方法稍微改變。製備之化合物產量未經最佳化。

【0082】 所有中間產物及例示化合物係經¹H-NMR光譜儀分析特徵化。而且，質譜儀測試(MS, m/z for [M+H]⁺)係對所有例示化合物及選定之中間產物進行。

【0083】 表示之「當量」(「eq.」或「eq」或「equiv.」)意指莫耳當量，「RT」或「rt」意指室溫T(23 ± 7 °C)，「M」為mol/l之濃度表示，「aq.」意指水溶液，「sat.」意指飽和，「sol.」意指溶液，「conc.」意指經濃縮及「anhydr.」意指無水。溶劑之混合比通常以體積/體積比說明。

【0084】 其他縮寫：

DCM = 二氯甲烷；DAST = 二乙基胺三氟化硫；dba = 二亞苄基丙酮(dibenzylideneacetone)；DIPEA = N,N-二異丙基乙基胺；DMF = N,N-二甲基甲醯胺；EtOAc = 乙酸乙酯；EtOH = 乙醇；h = 小時(複數)；iPrOH = 異丙醇；KOtBu = 叔丁醇鉀；LDA = 二異丙基胺鋰；m-CPBA = 3-氯過氧苯甲酸；min = 分鐘(複數)；MeOH = 甲醇；MS = 甲磺酸酯；MOM = 甲氧基甲基縮醛；MsOH = 甲磺酸；NMP = N-甲基-2-吡咯烷酮；NOE = 核奧佛豪瑟效應；NOESY = 核奧佛豪瑟譜；PdCl₂(dppf)₂ = [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈹(II)；PE = 石油醚；PMB = 對甲氧基苄基；SEM = [2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基縮醛；RM = 反應混合物；TBAF = 四丁基氟化銨；TEA = 三

乙基胺；TFA = 三氟醋酸；THF = 四氫呋喃；Xantphos = 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽。

【0085】 儀器：

分析性 SFC 係在 Thar SFC 分析儀進行或 HPLC 係以 G 1315B 檢測器在 Waters 2695 分離模組檢測儀 2996 & Agilent 1200 系列進行。

製備性 SFC 係在 THAR-SFC 80 或 200 或 Waters SFC Prep 100q 上進行。

¹H-NMR-光譜(包含 NOESYs)係被紀錄在 Agilent 300MHz 或 400MHz，或 Bruker 400MHz 或 500MHz 光譜儀。

LCMS 分析係在以下儀器上進行：

1)儀器-1 Agilent-1290 Infinity 6150 Quadra pole lcms Source: ESI(Agilent jet spray source)

2)儀器-2 Agilent-1200 series 6130 Quadra pole lcms Source: Multi mode(ESI+APCI)

【0086】 順式/反式指定

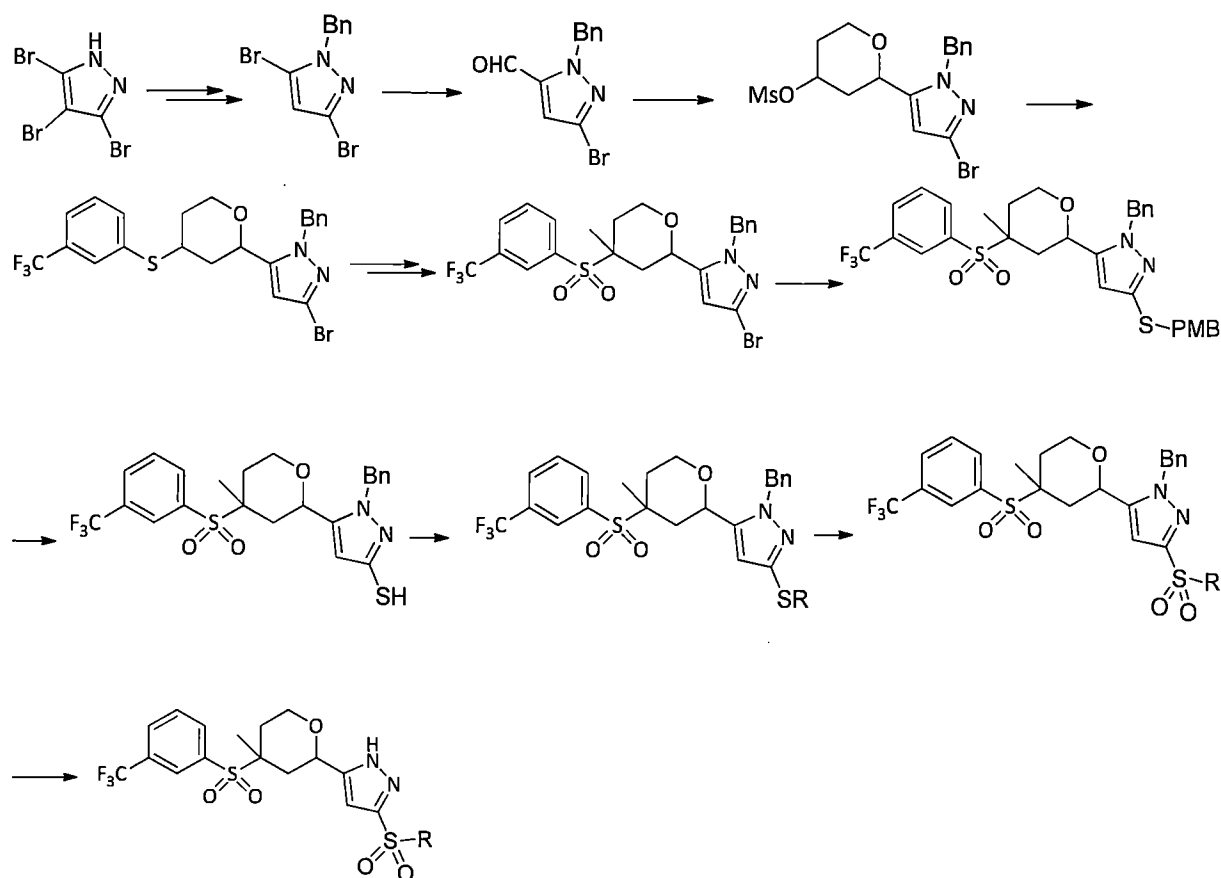
順式消旋[cis-rac]及反式消旋[trans-rac]化合物大多在甲基化步驟後分離，其係使用柱狀層析法或prep-HPLC。順式消旋[cis-rac]及反式消旋[trans-rac]之指定係藉由NOE研究進行。在OCH及SCCH₃質子間觀察到對應順式立體化學NOE之情況。至於相對應反式異構物，在OCH及SCCH₃質子間沒有觀察到NOE。順式消旋[cis-rac]同分異構物之形成通常優於反式消旋[trans-rac]同分異構物之形成。

【0087】 區域化學指定(Regiochemistry assignment)

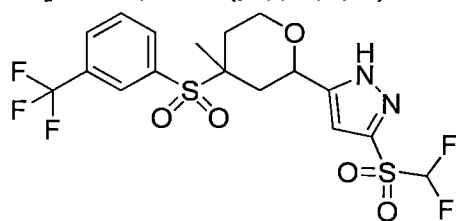
N-取代吡啶中間物之區域化學係藉由 NOE 研究進行。

【0088】 實施例化合物之合成

化合物與 R⁴ 之通常反應架構= -SO₂-R⁵:



3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 1)



步驟 1: 3,5-二溴-1H-吡唑

對 THF(300 ml)中之 3,4,5-三溴-1H-吡唑(25 g, 81.96 mmol, 1.0 eq)之溶液於 -78°C 加入 n-BuLi (2.5 M 在己烷中, 65.6 ml, 164 mmol, 2.0 eq)經 30 min 且使該 RM 於此溫度攪拌 30 min。於-78°C 逐滴加入 MeOH-THF (2:3; 125 ml)以淬滅該 RM, 並攪拌另外 1.5 h 同時逐漸溫熱至 RT。在減壓下去除該溶劑。該剩餘物係經以二乙醚(600 ml)稀釋, 以 aq. HCl (0.5 N, 60 ml)及鹽水(75 ml)清洗, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾並在減壓下濃縮以得到該標題產物(16 g, 86%)

步驟 2: 1-苄基-3,5-二溴-1H-吡啶

對 DMF(100 ml)中 3,5-二溴-1H-吡啶(16 g, 111.70 mmol, 1.0 eq)之溶液於 0°C 加入 60% NaH (7.1 g, 176.99 mmol, 2.5 eq)及溴化苯。然後使該混合物溫熱至 RT 並攪拌 12 h。以 sat NH₄Cl 溶液於 0°C 淬滅該 RM 並以 EtOAc (2x 300 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 200 ml)及鹽水(200 ml)清洗、經乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題產物(14 g)。

步驟 3: 1-苄基-3-溴-1H-吡啶-5-甲醛

以 iPrMgCl (1.0 M, 76.43 ml, 76.43 mmol, 1.2 eq)於-78°C 處理 THF (300 ml)中之 1-苄基-3,5-二溴-1H-吡啶 (20 g, 63.69 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液。使該 RM 攪拌 30 min，然後加入 DMF (35 ml, 445.83 mmol, 7.0 eq)並使該 RM 逐漸至 RT 並攪拌 4.5 h。該 RM 係經以 aq. NH₄Cl 淬滅並以 EtOAc (2x 400 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(300 ml)及鹽水(150 ml)清洗、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (16 g, 95%)。

步驟 4: 2-(1-苄基-3-溴-1H-吡啶-5-基)四氫-2H-嘧啶-4-基甲烷磺酸酯

以 MsOH (24 ml, 377.3 mmol, 10.0 eq)於 0°C 處理 DCM (100 ml)中 1-苄基-3-溴-1H-吡啶-5-甲醛 (10 g, 37.73 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液，攪拌 10 min 並加入丁-3-烯-1-醇(2.9 ml, 37.73 mmol, 1.0 eq)。使該 RM 溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以 sat.aq. Na₂CO₃ 淬滅並以 DCM (2x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(150 ml)及鹽水(150 ml)清洗、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (8 g, 36%)。

步驟 5: 1-苄基-3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑

以 K_2CO_3 (13 g, 96.56 mmol, 2.0 eq)處理 DMF (200 ml)中 3-(三氟甲基)硫苯酚(12 g, 57.94 mmol, 1.2 eq)之攪拌溶液，在加入 DMF (50 ml)中 2-(1-苄基-3-溴-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯 (20 g, 48.28 mmol, 1.0 eq)之溶液前於 RT 攪拌 20 min。該產生之 RM 被加熱至 50°C ，攪拌 6 h，然後至 RT 並攪拌另外 10 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水(500 ml)稀釋並以 EtOAc (2x 400 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 300 ml)及鹽水(200 ml)清洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。該原生化合物係藉快速層析法純化(矽膠; 20% EtOAc 於 PE 中)得到該標題產物(20 g)。

步驟 6: 1-苄基-3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑

水(15 ml)中過硫酸氫鉀(Oxone)(7.3 g, 302.2 mmol, 2.5 eq)係於 RT 被加入至 MeOH (48 ml)中 1-苄基-3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 (4.8 g, 9.65 mmol, 1.0 eq)之溶液並攪拌 18 h。在該反應完成後，在減壓下蒸除 MeOH。藉由加入 sat. aq. NaHCO_3 (100 ml)鹼化該剩餘物並以 EtOAc (3x 150 ml)萃取。該有機層係經以水(150 ml)及鹽水(100 ml)清洗、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該原生剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠; 18% EtOAc 於 PE 中)得到該標題產物(3.2 g, 63%)。

步驟 7: 1-苄基-3-溴-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑

THF (100 ml)中 1-苄基-3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-

基)-1H-吡啶 (10 g, 18.903 mmol, 1.0 eq)之溶液係被冷卻至-78°C 且逐滴加入 KOtBu (1M 於 THF 中, 26.9 ml, 26.9 mmol, 2.0 eq)。該混合物係經攪拌 30 min，然後加入 MeI (2.0 ml, 33.7 mmol, 2.5 eq)。該產生之 RM 係被溫熱至 RT 並攪拌 18 h。該混合物係經以 sat. aq. NH₄Cl (200 ml)及水(200 ml)淬滅，並以 EtOAc (3x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 200 ml)及鹽水(200 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠; 25-30% EtOAc 於 PE 中)得到該標題順式及反式消旋物。

[順式消旋] 1-苄基-3-溴-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶: 6 g (58%); TLC 系統: EtOAc –PE; 4:6; R_f: 0.24

[反式消旋] 1-苄基-3-溴-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶: 1.32 g; TLC 系統: EtOAc – PE; 4:6; R_f: 0.32.

步驟 8: [順式消旋] 1-苄基-3-((4-甲氧基苄基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

對 1,4-二氧六環(dioxane)(300 ml)中[順式消旋] 1-苄基-3-溴-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (16 g, 29.46 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液加入 DIPEA (37 ml, 206.26 mmol, 7.0 eq)、PMB-SH (6.2 ml, 44.19 mmol, 1.5 eq)並使該混合物以 Ar 脫氣 20 min。然後加入 Pd₂(dba)₃ (1.9 g, 2.062 mmol, 0.07 eq)之後加入 Xantphos (1.2 g, 2.062 mmol, 0.07 eq)並使其再次脫氣 20 min。該產生之 RM 被加熱至 100°C 並攪拌 18 h。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, 25% EtOAc 於 PE 中)得到該標題化合物 (12 g, 66%)。

步驟 9: [順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-3-硫醇

將 TFA (3 ml) 中 [順式消旋] 1-苄基-3-((4-甲氧基苄基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶 (1.3 g, 2.106 mmol, 1.0 eq) 之攪拌溶液於 RT 加入苯甲醚 (1.3 ml)。該產生之 RM 被加熱至 100°C 並攪拌 18 h。藉 LCMS 監測該反應，藉向下蒸餾將該溶劑蒸除以得到該標題化合物 (1.3 g)。

步驟 10: [順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶

使 DMF (15 ml) 中 [順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-3-硫醇 (1.3 g, 2.620 mmol, 1.0 eq) 之攪拌溶液冷卻至 0°C 且加入 K₂CO₃ (1.5 g, pH = 9)。然後以氟氫烷氣體於 100°C 吹洗該混合物 18 h。該 RM 係經以水 (100 ml) 稀釋並以 EtOAc (2x 100 ml) 萃取。該合併之有機層係經以水 (2x 50 ml) 及鹽水 (50 ml) 清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化 (矽膠, 15% EtOAc 於 PE 中) 得到該標題產物 (600 mg, 52% 經 2 步驟)。

步驟 11: [順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)磺基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶

對 CHCl₃ (30 ml) 中 [順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶 (1 g, 1.828 mmol, 1.0 eq) 之攪拌溶液於 0°C 加入 m-CPBA (955 mg, 5.484 mmol, 3 eq) 並使該混合物於 RT 攪拌 48 h。該 RM 係經以 sat. aq. NaHCO₃ (40 ml) 淬滅並以 DCM (2 x 100 ml)

萃取。該合併之有機層係經以水(30 ml)及鹽水(30 ml)清洗、經以無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(鹼性氧化鋁, 30%EtOAc 於 PE 中)得到該標題化合物 (740 mg, 70%)。

步驟 12: [順式消旋] 3-(二氟-甲基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 1)

使 TFA (30 ml)中之 5% 鈀碳催化劑(Palladium on carbon)(1.6 g)及[順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)碸基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 (0.8 g, 1.384 mmol, 1.0 eq)混合物於 80°C 及 100 psi 氫化 18 h。在該反應完成後, 該 RM 係以 EtOAc (150 ml)經矽藻土床過濾、經以 sat. aq. NaHCO_3 (pH~10)淬滅並 EtOAc (30 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(30 ml)及鹽水(30 ml)清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, 40% EtOAc 於 PE 中)得到該標題產物 (700 mg, 64%)。TLC 系統: EtOAc - PE; 1:1; R_f: 0.17. NOE:照射 **OCH** 質子觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

[順式消旋] 3-(二氟-甲基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑係經掌性 prep-SFC 純化以獲得 160 mg [順式-EN1] 實施例 1 及 110 mg [順式-EN2] 實施例 1。

[順式-EN1] 實施例 1 – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m) 30°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 3.56 min; m/z = 489.0 [M+H]⁺

[順式-EN2] 實施例 1 – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m), 26°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 6.96 min; m/z = 488.9 [M+H]⁺

[反式消旋] 3-(二氟-甲基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-

哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 1)

該相對應之[反式消旋]異構物係以類似步驟 8 至 10 之方法製備，其係起始於[反式消旋] 1-苄基-3-溴-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 (1.3 g, 見步驟 7)，接著進行下述步驟 11 & 12。

步驟 11: [反式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)磺基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑

將水(5 ml)中過硫酸氫鉀(1.12 g, 3.65 mmol, 10 eq)於 RT 加入至 MeOH (50 ml)及乙酸(3 ml)中[反式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 (200 mg, 0.365 mmol, 1.0 eq)之溶液且使該混合物攪拌 18 h。在該反應完成後，在減壓下蒸除 MeOH，加入 sat. aq. NaHCO₃ (10 ml)鹼化該剩餘物並以 DCM (3x 30 ml)萃取。該有機層係經以水(10 ml)及鹽水(10 ml)清洗、經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該原生剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠; 26% EtOAc 於 PE 中)得到該標題化合物 (150 mg, 71%)。

步驟 12: [反式消旋] 3-(二氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 1)

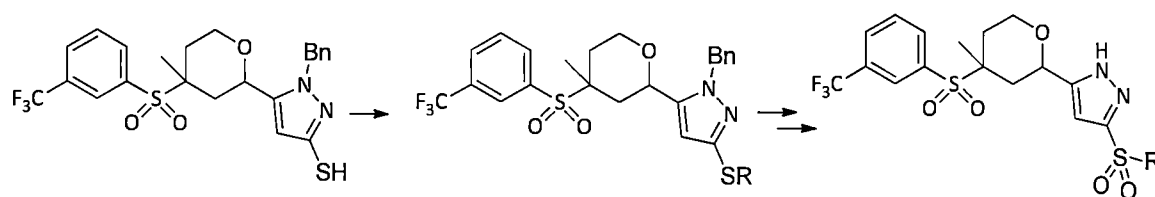
5% 鈀碳催化劑(300 mg)及 TFA (10 ml)中[trans-rac] 1-苄基-3-((二氟甲基)磺基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 (0.15 g, 0.2595 mmol, 1.0 eq)混合物係於 80°C 及 100 psi 經氫化 18 h。在該反應完成後，該 RM 係以 EtOAc (100 ml)經矽藻土過濾然後以 sat. aq. NaHCO₃ (pH~10)淬滅並以 EtOAc (20 ml)萃取。該合併之有機層係經以水 (20 ml)及鹽水(20 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該

剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, 40% EtOAc 於 PE 中)得到該標題產物(40 mg, 32%)。

[反式消旋] 實施例 1 – $m/z = 487.0$ [M-H]⁻; TLC 系統: EtOAc - PE; 3:7; R_f: 0.15. NOE: 照射 **OCH** 質子未觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

替代製備方式[順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑 (步驟 10)

或者[順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑 (步驟 10)可如下製備：



步驟 10: [順式消旋] 1-苄基-3-((二氟甲基)硫)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑

[順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-硫醇 (2 g, 3.24 mmol)係被溶解在苯甲醚 (14.92 mmol, 1.630 ml)、TfOH (0.6 ml, 6.76 mmol)及 TFA (7.5 ml, 98 mmol)之經氮氣沖洗及脫氣混合物中。該溶液係於 RT 攪拌 2h。然後該反應係經以 H₂O (15 ml)中 K₂CO₃ (16.14 g, 117 mmol)之脫氣溶液鹼化，之後加入 DMF (30 ml)中氯二氟乙酸鈉鹽 (1.978 g, 12.97 mmol)之脫氣溶液。該產生之溶液係於 150°C (浴)攪拌 1.5 h 且該 RM 係被降溫至 RT。該混合物係分別經以 sat. aq. NH₄Cl (100 ml)、鹽水 (100 ml)及 DCM (100 ml)小心稀釋。該等層係被分開且該水層係經以

DCM (3x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水清洗、經 $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$ 乾燥並在真空中濃縮以獲得 2.6 g 原生產物。藉快速管柱層析法純化(80 g 氧化矽, EtOAc/庚烷, 1:9 $\rightarrow$ 2:3)得到該標題化合物 (1.4 g 2.56 mmol, 79%) LCMS: 計算 $[\text{M}+\text{H}]^+=547.58$, 發現 547.1。

步驟 11 及 12 係以類似於上述得到[順式消旋] 3-(二氟-甲基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶 (**實施例 1**) (930 mg, 1.847 mmol, 71%)之製程進行。

[順式消旋] 3-(二氟-甲基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化(管柱: Phenomenex 直鏈澱粉-1 (250x21.2mm, 5 μm), 流: 100 ml/min; 管柱溫度: 40°C; BPR: 120 bar, 溶析液 A: CO_2 , 溶析液 B: 異丙醇)以得到 385 mg[順式-EN1] **實施例 1** 及 382 mg [順式-EN2] **實施例 1**。

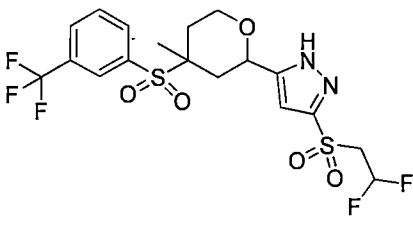
[順式-EN1] **實施例 1** – LCMS: 計算 $[\text{M}+\text{H}]^+=489.44$, 發現 489.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.28 (t, $J = 53.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.74 (td, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.37 (td, $J = 13.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.25 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.95 (dt, $J = 13.0, 2.2$ Hz, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

[順式-EN2] **實施例 1** – LCMS: 計算 $[\text{M}+\text{H}]^+=489.44$, 發現 489.1. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.28 (t, $J = 53.3$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 1H), 3.74 (td, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.37 (td, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 2.25 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.95 (dt, $J =$

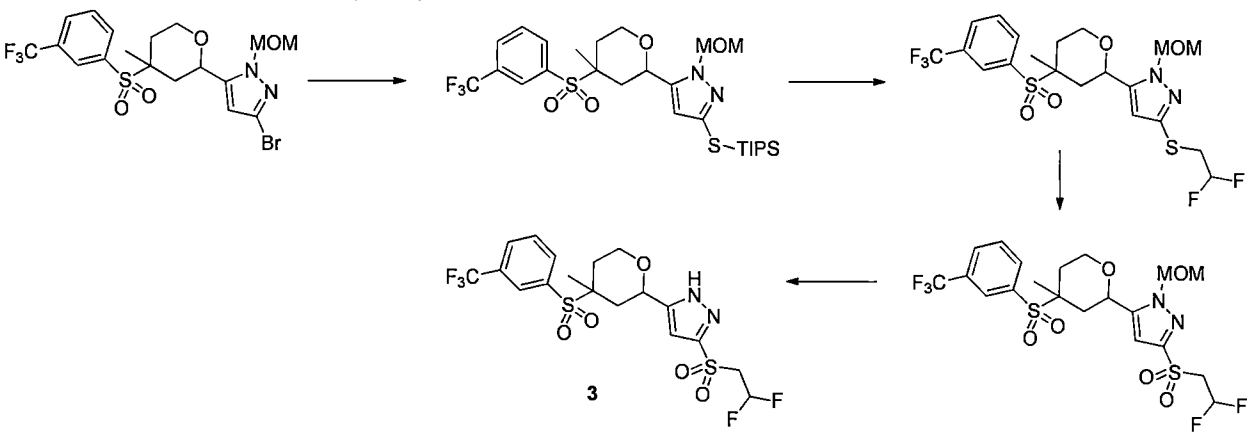
13.0, 2.3 Hz, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 1H), 1.56 (s, 3H).

下列化合物可由類似上述製程獲得：

3-(2,2-二氟-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 3)



實施例 3 之合成係如下進行：



步驟 1: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-3-((三異丙基矽基)硫)-1H-吡唑

使甲苯 (20 ml)中[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-1H-吡唑 [實施例 12, 步驟 6] (1.0 g, 2.016 mmol)及 DIPEA (0.72 ml, 4.02 mmol)之溶液脫氣 10 min。對該 RM 加入 Xantphos (0.08 g, 0.14 mmol)之後加入 Pd₂(dba)₃ (0.12 g, 0.14 mmol)且使該混合物再脫氣 10 min。將三異丙基矽烷硫醇(1.0 ml, 4.02 mmol)加入至該 RM 且使其進一步脫氣 5 min。該 RM 係在氫中於 120°C 被加熱經 12 h。然後使其經矽藻土床過濾且該濾液係在減壓下濃縮(浴槽溫度 40°C)以得到該標題

化合物 (0.6 g)。

步驟 2: [順式消旋] 3-((2,2-二氟乙基)硫)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

TBAF (1 M 於 THF 中)(1.70 ml, 1.65 mmol)於 0°C 被加入至 THF 中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-((三異丙基矽基)硫)-1H-吡啶 (0.6 g, 0.99 mmol)之溶液且使該 RM 於 0°C 攪拌 30 min。對該混合物於 0°C 加入碳酸鉀(0.40 mg, 2.97 mmol)及 1,1-二氟-2-碘乙烷(0.2 ml, 1.98 mmol)。使該 RM 溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以水淬滅且該產物係經以 DCM (3 x 20 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水之後以鹽水清洗、經以無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並使該溶劑在真空中蒸發以得到該原生產物，其係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 0-35% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物。

步驟 3: [順式消旋] 3-((2,2-二氟乙基)磺基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

水(12.5 ml)中過硫酸氫鉀(0.95 g, 1.55 mmol)之溶液被加入至 MeOH (18 ml)中[順式消旋] 3-((2,2-二氟乙基)硫)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (0.40 g, 0.77 mmol)之攪拌溶液且使該混合物於 RT 攪拌 16 h。該 RM 係經以水(150 ml)稀釋並以 DCM (3 x 150ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水(2 x 200 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-50% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.35 g, 82%)。

步驟 4: [順式消旋] 3-(2,2-二氟-乙基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡啶 (**實施例 3**)

於二氧六環(10.0ml)中之 4N HCl 被加入至 EtOH (5 ml)中[順式消旋] 3-((2,2-二氟乙基)碸基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呷喃-2-基)-1H-吡啶 (0.40 g, 0.73 mmol)之溶液且該產生之 RM 被加熱至 60°C 同時攪拌 4 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該產生之混合物被冷卻至 0°C 並加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(100 ml)。該產物係經以 EtOAc (2 x 100 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係被過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-70% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.30 g, 93%)。TLC 系統: EtOAc – PE; 3:7; Rf: 0.26)。

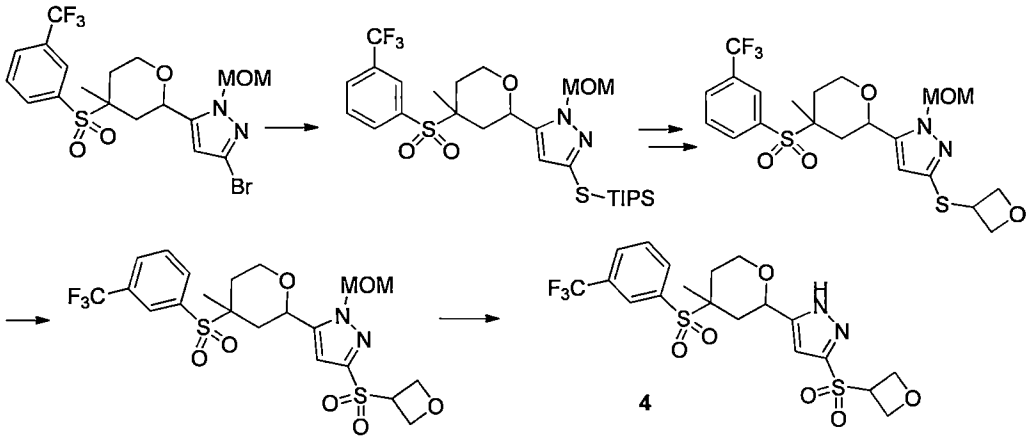
[順式消旋] 3-(2,2-二氟-乙基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 37 mg [順式-EN1] **實施例 3** 及 68 mg [順式-EN2] **實施例 3**。

[順式-EN1] **實施例 3** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 3.00 min; m/z = 503.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): 10.94 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.40-6.10 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.61-1.55 (m, 4H).

[順式-EN2] **實施例 3** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 4.07 min; m/z = 503.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): 10.94 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (t,

1H), 6.64 (s, 1H), 6.40-6.10 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.86-3.70 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 4H).

5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-3-(氧環丁烷-3-基磺基)-1H-吡唑 (實施例 4)



步驟 1: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-3-(三異丙基矽基硫)-1H-吡唑

甲苯 (20 mL)中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-1H-吡唑 (1.0 g, 2.01 mmol)及 DIPEA (0.73 mL, 4.03 mmol)之溶液係被脫氣 10 min。對該反應混合物加入 Xantphos(174 mg, 0.30 mmol)之後加入 Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0.10 mmol)並再次脫氣 10 min。三異丙基矽烷硫醇(767 mg, 4.03 mmol)被加入至該反應混合物且進一步脫氣 5 min。該產生之混合物在 Ar 中被加熱於 120°C 經 6 h。反應混合物係經中性氧化鋁床過濾且該濾液係在減壓下濃縮(浴槽溫度 35°C)以得到半固體之 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-3-(三異丙基矽基硫)-1H-吡唑(1.0 g,原生物)且立即於次步驟中使用。

步驟 2 及 3: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基硫)-1H-吡啶

TBAF (1M 於 THF 中) (3.30 mL, 3.30 mmol) 於 0°C 被加入至 THF 中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(三異丙基矽基硫)-1H-吡啶 (1.0 g, 1.65 mmol) 之溶液並於 0°C 攪拌 30 min 以得到該中間產物 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-硫-1H-吡啶。含 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-硫-1H-吡啶之該反應混合物於 0°C 被加入至 THF 中 3-碘氧環丁烷(3-iodooxetane)(654 mg, 3.55 mmol)及 K₂CO₃ (489 mg, 3.55 mmol) 之懸浮液。使該反應混合物至 RT 並攪拌 16h。該反應混合物係經以水淬滅且該有機產物係經以 DCM (3x 20 mL) 萃取。該合併之有機萃取物係經以水之後以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在真空中蒸發該溶劑以得到原生物，其係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 0-75% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到灰白色固體之 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基硫)-1H-吡啶 (250 mg, 24 % 經 3 步驟)。

步驟 4: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)-苯基碲基)-四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基碲基)-1H-吡啶

水(2 mL)中過硫酸氫鉀(606 mg, 0.98 mmol)之溶液被加入至 MeOH (3 mL) 中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)-苯基碲基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基硫)-1H-吡啶 (250 mg, 0.49 mmol) 之攪拌溶液並於 RT 攪拌 16 h。該反應混合物係經以水(10mL)稀釋，該有機產物係經以 DCM (3x

Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到白色固體之 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)-苯基磺基)-四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基磺基)-1H-吡唑 (220 mg, 83%)。

步驟 5: 3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑及 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 TFA (10 mL)被加入至 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)-苯基磺基)-四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基磺基)-1H-吡唑 (220 mg, 0.408 mmol) 之溶液且該產生之反應混合物係在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 8 h。該反應混合物係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該反應混合物係被冷卻至 0°C, 加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(10 mL)且該有機產物係經以 EtOAc (2x 25 mL)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 10 mL)、鹽水(10 mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥, 該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到原生產物。該原生化化合物係經以製備性 TLC 純化以獲得固體之 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(氧環丁烷-3-基磺基)-1H-吡唑 (0.1 g, 49%)。

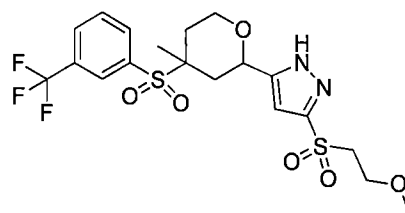
[順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(氧環丁烷-3-基磺基)-1H-吡唑係經掌性 prep-SFC 純化以得到**[順式-EN1] 實施例 4**及**[順式-EN2] 實施例 4**。

[順式-EN1] 實施例 4 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm) 29.7°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 3.25 min; m/z = 495.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.80 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80-7.78 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.02 (t, 2H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.25-2.19 (m,

1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.58 (m, 4H).

[順式-EN2] **實施例 4** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5 μ m), 30.4°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 4.07 min; m/z = 495.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 10.80 (br s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.02 (t, 2H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.36-2.35 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.58 (m, 4H).

3-(2-甲氧基-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 5)



以類似實施例 4 之方式製備:

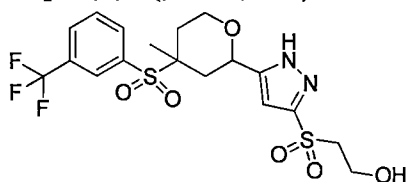
[順式消旋] 3-(2-甲氧基-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] **實施例 5** 及[順式-EN2] **實施例 5**

[順式-EN1] **實施例 5** – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m), 26°C, 3 g/min, 100 bar, 45% iPrOH, Ret.時間 4.57 min; m/z = 497.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 11.00 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05-8.03 (d, 1H), 7.95-7.94 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.21 (t, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 4H)。照射 $SCCH_3$ 質子觀察到 OCH 質子之 NOE。

[順式-EN2] **實施例 5** – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m),

26°C, 3 g/min, 100 bar, 45% iPrOH, Ret.時間 6.56 min; $m/z = 497.1 [M+H]^+$;
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 10.80 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.22 (t, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 4H).

2-[[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]磺基]乙醇 (實施例 6)



以類似實施例 4 之方式製備:

[順式消旋] 2-[[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]磺基]乙醇係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] **實施例 5** 及 [順式-EN2] **實施例 6**。

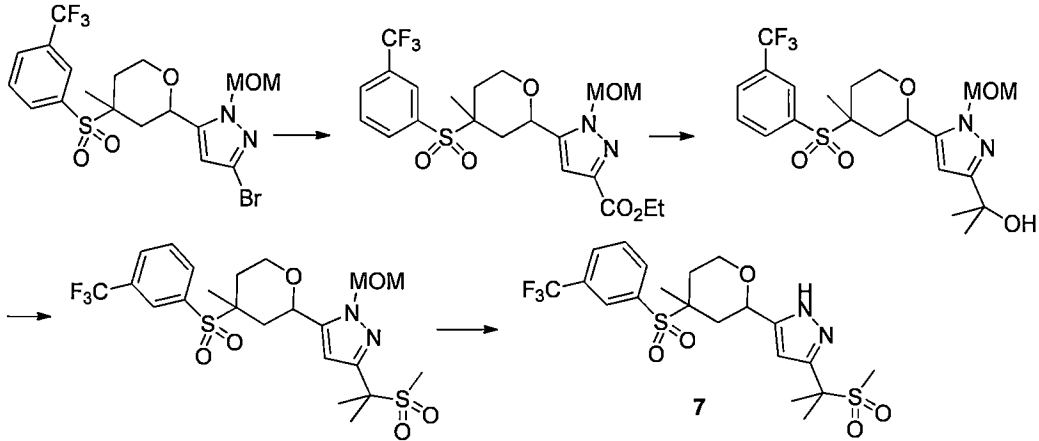
照射 **SCCH₃** 質子觀察到 **OCH** 質子之 NOE。

[順式-EN1] **實施例 6** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5 μ m), 26°C, 3 g/min, 100 bar, 45% iPrOH, Ret.時間 5.09 min; $m/z = 483.1 [M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 11.20 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.24 (t, 1H), 1.93-1.90 (d, 1H), 1.57-1.54 (m, 4H).

[順式-EN2] **實施例 6** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5 μ m), 26°C, 3 g/min, 100 bar, 45% iPrOH, Ret.時間 8.94 min; $m/z = 483.1 [M+H]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 11.20 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.06 (d, 1H), 7.98-7.96 (d, 1H),

7.78 (t, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.0 (brs ,1H), 2.39-2.20 (m, 2H), 1.93-1.89 (d, 1H), 1.57-1.54 (m, 4H).

3-(1-甲基-1-甲基磺基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 7)



步驟 1: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

對鋼彈中之 EtOH (10 mL)中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 (1.0 g, 2.01 mmol)及 TEA (0.85 mL 6.04 mmol)之攪拌溶液加入催化 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(0.145 g, 0.26 mmol)及乙酸鈣(60 mg, 0.22 mmol)並以 CO(氣體; ~300 psi)填充。該反應混合物係在攪拌環境下被加熱於 120°C 經 19 h。該反應混合物係被冷卻至 RT 並在減壓下濃縮。該剩餘物係經以水稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (2x 50 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2x 20 mL)、鹽水(50 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮溶劑以得到該原生物。該原生物係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-15% EtOAc 於 PE 中)得到 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(0.70 g,

71%)。

步驟2: 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碇基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-醇

對 THF (10 mL)中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碇基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (0.70 g, 1.42 mmol)之攪拌溶液於 0°C 逐滴加入 MeMgBr (1.45 mL, 4.28 mmol, 3.0 M 於 Et₂O)。該產生之反應混合物係於 0°C-10°C 攪拌 1 h 然後以 sat. aq. NH₄Cl (60mL)淬滅。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 20 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 20 mL)、鹽水(20 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，有機層係經過濾且溶劑 係在減壓下濃縮以得到該原生物。以 Et₂O (5 mL)碾磨得到 490 mg 原生之 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碇基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-醇。

步驟3: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碇基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基碇基)丙-2-基)-1H-吡啶

TFA (2.00 mL)於 0°C 被加入至 CHCl₃ (10 mL)中 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碇基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-醇(450 mg, 0.94 mmol)、甲烷亞磺酸鈉(sodium methane sulfinate)(0.375 mg, 3.78 mmol)之溶液。使該反應混合物慢慢溫熱至 RT，攪拌 27 h。該反應混合物係經以水淬滅且該有機產物係經以 CHCl₃ (2x 20 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2x 20 mL)、鹽水(20 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生物。該化合物係經以使用 EtOAc: PE (1:1 v/v)作為溶析液之 Prep TLC 純化以得到 8 mg 純 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碇基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基碇基)

丙-2-基)-1H-吡啶及 280 mg 之 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1H-吡啶及 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1H-吡啶混合物。

步驟 4: 3-(1-甲基-1-甲基磺基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

二氧六環·HCl 溶液(5.0 mL, 4 M 溶液)被加入至 EtOH (10 mL)中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1H-吡啶及 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1H-吡啶 (一起共 280mg)之溶液且該產生之反應混合物係在攪拌環境下被加熱至 60°經 5 h。該反應混合物係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該反應混合物係被冷卻至 0°C，加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(10mL)且該有機產物係經以 EtOAc (2x 25 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2x 10 mL)、鹽水(25 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到淺棕色固體之原生之 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1H-吡啶(110 mg)。

[順式消旋] 實施例 7 – m/z = 495.0

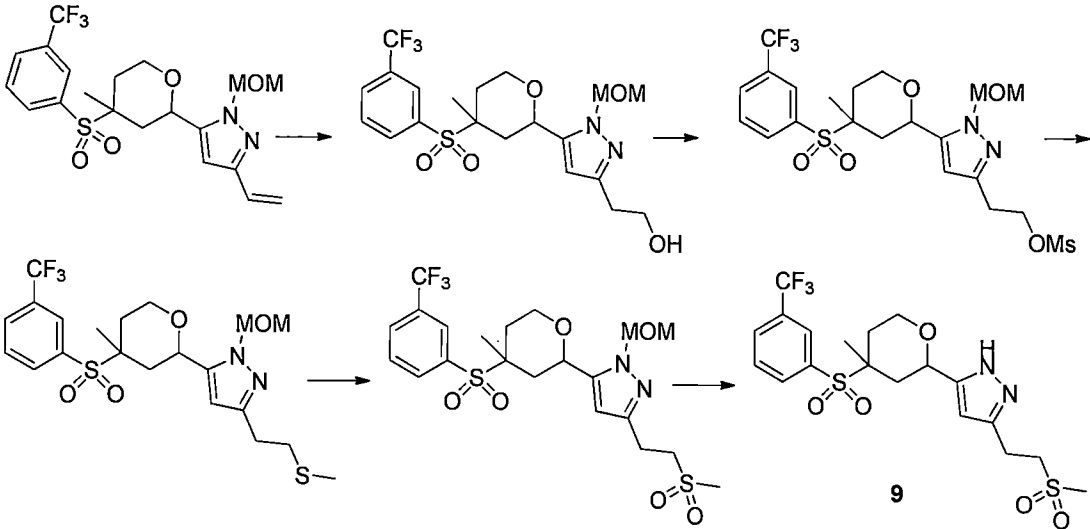
[順式消旋] 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)丙-2-基)-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] 實施例 7 及[順式-EN2] 實施例 7。

[順式-EN1] 實施例 7 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 7.05 min; m/z = 495.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.36 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H),

7.76 (t, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 4H)

[順式-EN2] **實施例 7** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5 μ m), 30.2°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 10.97 min; m/z = 495.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.36 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-8.07 (d, 1H), 7.96-7.94 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.55-1.50 (m, 4H)

3-(2-甲基磺基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 9)



步驟 1: 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙醇

BH₃·THF (1.0 M, 7.20 mL, 7.20 mmol)係於 0°C 被逐滴加入至 THF (16 mL) 中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙烯基-1H-吡唑 (1.60 g, 3.60 mmol)之攪拌溶液。然後反應混合物係於

相同溫度攪拌 45 min。對該反應混合物於 0°C 逐滴加入 10% NaOH 溶液(7.2 mL)之後加入 30% H₂O₂ (7.2mL)。該反應混合物係於 RT 攪拌 2h。該反應混合物係經以水(35 mL)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3x 50 mL)萃取。該有機層係經以鹽水(70 mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥，然後過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-50% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)之後經以 prep TLC 以得到厚固體之 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙醇(0.3 g, 18%)。

步驟 2: 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙基甲烷磺酸酯

TEA (0.27 mL, 1.94 mmol)被加入至 0°C 之 DCM (6 mL)中 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙醇 (0.30 g, 0.64 mmol)之攪拌溶液。對相同溫度之該反應混合物加入 0°C 甲磺醯氯(methanesulfonyl chloride)(0.075 mL, 0.97 mmol)攪拌 1 h。該反應混合物係被倒入冰水(15 mL)中且使該有機層分離。該 aq.層係經以 DCM (2x 20 mL)再次萃取。該有機層係經以 sat. NaHCO₃ 溶液(10 mL)、水(10 mL)及鹽水(20 mL)連續清洗，使該有機層經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且溶劑係在減壓下蒸發以得到濃稠液體之 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙基甲烷磺酸酯 (0.35 g, 原生物)。此產物係未經進一步純化以原樣於被用於次一步驟。

步驟 3: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基硫)乙基)-1H-吡啶

甲硫醇鈉(90mg, 1.29mmol)被加入至 0°C 之 DMF (5 mL)中 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙基甲烷磺酸酯 (0.35 g, 0.64 mmol)之攪拌溶液。該產生之反應混合物在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 6 h。該反應混合物係經以水(20 mL)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (2x 25 mL)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 10 mL)、鹽水(2x 20 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到原生產物，其係經以 Prep-TLC 純化以得到濃稠液體之 0.25 g (64%) 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基硫)乙基)-1H-吡啶。

步驟 4: 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)乙基)-1H-吡啶

水(6.25 mL)中過硫酸氫鉀(0.62 g, 1.01 mmol)之溶液被加入至 MeOH (7.5 mL)中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基硫)乙基)-1H-吡啶 (0.25 g, 0.50 mmol)之攪拌溶液且於 RT 攪拌 16 h。該反應混合物係經以水(30 mL)稀釋，該有機產物係經以 DCM (3x 15 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水(20mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到濃稠液體之 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)乙基)-1H-吡啶 (0.17g, 65%)。

步驟 5: 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2-(甲基磺基)乙基)-1H-吡啶

二氧六環·HCl 溶液(10.0 mL, 4 M)被加入至 EtOH (5 mL)中 1-(甲氧基甲

基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)四氫-2H-吡喃-2-基)-3-(2-(甲基)乙基)-1H-吡啶 (0.17 g, 0.32 mmol)之溶液且該產生之反應混合物係被加熱至 60°C 在攪拌環境下經 4 h。該反應混合物係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該反應混合物係被冷卻至 0°C，加入 sat. aq. NaHCO₃ (15 mL) 且該有機產物係經以 DCM (2x 15 mL)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 10 mL)、鹽水(20 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到灰白色固體之 60mg 之 5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-四氫-2H-吡喃-2-基)-3-(2-(甲基)乙基)-1H-吡啶。

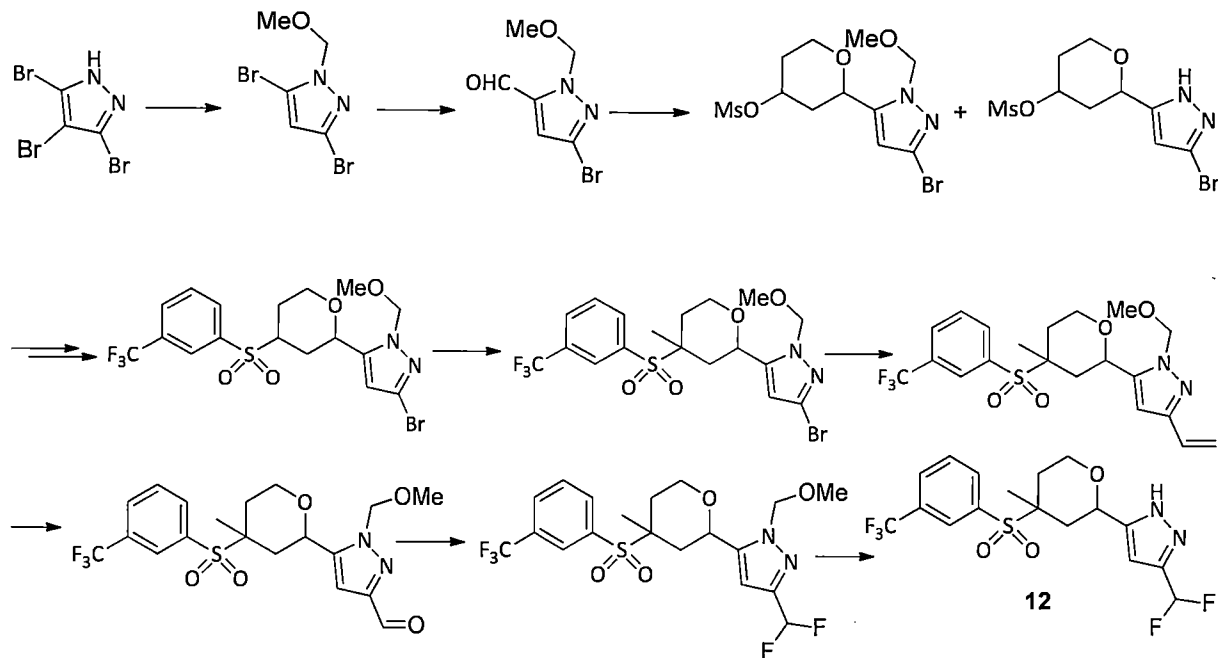
[順式消旋] 實施例 9 – m/z = 481.0

[順式消旋] 3-(2-(甲基)乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]四氫-吡喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] 實施例 9 及 [順式-EN2] 實施例 9。

[順式-EN1] 實施例 9 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 6.82 min; m/z = 481.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.28 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.86 (d, 1H), 1.53 (s, 4H).

[順式-EN2] 實施例 9 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 11.04 min; m/z = 481.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.20 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.69 (t, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 1.86 (d, 1H), 1.53 (s, 4H).

5-(二氟-甲基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呔喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 12)



步驟 1: 3,5-二溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶

THF (200 ml)中 3,5-二溴-1H-吡啶 (25 g, 111.70 mmol, 1.0 eq)之溶液被加入至 0°C 之 THF (100 ml)中 NaH (60%; 5.89 g, 245 mmol, 2.2 eq)懸浮液。在加入氯甲基甲基醚(13.57 ml, 167.5 mmol, 1.5 eq)前該混合物係經攪拌 1 h。該 RM 係於 0°C 攪拌 2 h 然後被溫熱至 RT 並攪拌 12 h。該混合物係經以冷水 (500 mL)淬滅並經以 EtOAc (3x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 200 ml)及鹽水(200 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (15 g, 51%)。

步驟 2: 3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-甲醛

THF (150 ml)中 3,5-二溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶 (15 g, 56.01 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液係經以-78°C 之 iPrMgCl (1.0 M, 67.2 ml, 67.2 mmol, 1.2 eq)處理。

在加入 DMF (30.9 ml, 397 mmol, 7.0 eq)前該混合物係經攪拌 30 min 且逐漸被溫熱至 RT 並攪拌 14 h。該 RM 係經以 aq NH₄Cl (300 ml)淬滅並經以 EtOAc (3x 150 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 150 ml)及鹽水(150 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (16.0 g)。

步驟 3: 2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯及 2-(3-溴-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯

DCM (250 ml)中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-甲醛 (16.0 g, 原生物, 58.5 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液係經以 0°C 之 MsOH (36.4 ml, 585.1 mmol, 10.0 eq)處理。該混合物係經攪拌 10 min 並加入丁-3-烯-1-醇 (4.8 ml, 58.5 mmol, 1.0 eq)。使該 RM 被溫熱至 RT 並攪拌 18 h。該 RM 係經以 sat. aq. Na₂CO₃ (150 ml)淬滅並經以 DCM (2x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 150 ml)及鹽水(150 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (18 g)。

步驟 4: 3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑及 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑

DMF (250ml)中 3-(三氟甲基)硫苯酚(17.3 g, 97.56 mmol, 2.0 eq)之攪拌溶液係經以 K₂CO₃ (20.19 g, 146.3 mmol, 3.0 eq)處理，於 RT 攪拌 10 min。加入 DMF (150 ml)中 2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯及 2-(3-溴-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯 (18 g, 48.78 mmol, 1.0 eq)之溶液。該產生之 RM 被加熱至 50°C，攪拌 6 h，然後至 RT 並攪拌另外 10 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水(500 ml)稀釋並經以 EtOAc (3x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 200 ml)

及鹽水(200 ml)清洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。該原生化合物係藉快速層析法純化(矽膠; EtOAc - PE; 20:80 $\rightarrow$ 30:70)得到該標題化合物 (9 g, 2 g, 經 3 步驟)。

註: 3-溴-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶係被轉換成 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (10 g, 60%)，其係使用步驟 1 中所述之方法。

步驟 5: 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

水(50 ml)中之過硫酸氫鉀(27.2 g, 88.8 mmol, 5.0 eq)被加入至 RT 之 MeOH (150 ml)中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (8 g, 17.7 mmol, 1.0 eq)之溶液且該混合物係經攪拌 18 h。在該反應完成後，MeOH 係在減壓下蒸除。藉由加入 sat. aq. NaHCO_3 (200 ml) 鹼化該剩餘物並使其經以 EtOAc (3x 150 ml)萃取。該有機層係經以水(2x 150 ml)及鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。該原生剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠; EtOAc - PE; 10:90 $\rightarrow$ 30:70)得到該標題化合物 (6.5 g, 76%)。

步驟 6: 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

THF (100 ml)中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (6.5 g, 13.48 mmol, 1.0 eq)之溶液被冷卻至 -78°C 且逐滴加入 KOtBu (1M 於 THF 中, 26.9 ml, 26.9 mmol, 2.0 eq)。該混合物係經攪拌 30 min 並加入 MeI (2.0 ml, 33.7 mmol, 2.5 eq)使該產生之 RM 至 RT

並攪拌 18 h。然後經以 sat. aq. NH_4Cl (200 ml)及水(200 ml)淬滅，並經以 EtOAc (3x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 200 ml)及鹽水(200 ml)清洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物藉快速層析法純化(矽膠; EtOAc – PE; 15:85 $\rightarrow$ 30:70)得到該標題順式及反式消旋物。

[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)硼基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶: 3.5 g (52%); TLC 系統: EtOAc – PE; 1:1; R_f : 0.50

[反式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)硼基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶: 1.5 g; TLC 系統: EtOAc – PE; 1:1; R_f : 0.60.

步驟 7: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)硼基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-乙基-1H-吡啶

DMF- H_2O (150 ml & 20 ml)中[順式消旋]3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)硼基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (3.5 g, 7.05 mmol, 1.0 eq)、乙基三氟硼酸鉀(potassium vinyl trifluoroborate)(3.7g, 28.22 mmol, 4.0 eq)及 Cs_2CO_3 (6.89 g, 21.15 mmol, 3.0 eq)之攪拌溶液係經以 Ar 脫氣 20 min。然後將 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{DCM}$ (575 mg, 0.705 mmol, 0.1 eq)加入且使該混合物脫氣 10 min。該產生之 RM 被加熱至 120°C 並攪拌 16 h。該 RM 係在減壓下濃縮，且該剩餘物係經以水(150 ml)稀釋並經以 EtOAc (2x 150 ml)萃取。該合併之有機萃取物有機萃取物係經以水(2x 100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, EtOAc:PE; 30:70 $\rightarrow$ 60:40)得到該標題化合物 (2.5 g, 80%)。

步驟 8: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)硼基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲醛

臭氧氣體係被鼓泡經過丙酮-H₂O(60 ml & 4 ml)中[順式消旋]1-甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-3-乙炔基-1H-吡啶 (2.5 g, 6.03 mmol, 1.0 eq)之溶液於-20 至 0°C 經 30 min。該 RM 係經以水(100 ml)稀釋並經以 EtOAc (3x 70 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (1.5 g)。

步驟 9: [順式消旋] 3-(二氟甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶

DCM (25 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲醛 (1.5 g, 3.36 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液係被冷卻至-78°C 且經以 DAST (1.7 ml, 13.4 mmol, 4.0 eq)處理。該產生之 RM 係被溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該混合物係被冷卻至 0°C，經以 sat. aq. NaHCO₃ (30 mL)淬滅並經以 EtOAc (2x 20 mL)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 20 ml)及鹽水(75 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, EtOAc – PE; 30:70 → 60:40)得到該標題化合物 (700 mg, 30%經 2 步驟)。

步驟 10: [順式消旋] 3-(二氟甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶 (實施例 12)

對 EtOH (10 ml)中[順式消旋] 3-(二氟甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶 (0.7 g, 4.08 mmol, 1.0 eq)之攪拌溶液加入 4 M HCl (20 ml)且使該產生之 RM 被加熱至 60°C 並攪拌 14 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該混合物係

被冷卻至 0°C 然後以 sat.aq.NaHCO₃ (100 ml) 淬滅並經以 EtOAc (2x 20 ml) 萃取。該合併之有機層係經以水(2x 20 ml)及鹽水(20 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, EtOAc - PE; 35:70 → 70:30)得到該標題產物(430 mg, 68%)。TLC 系統: EtOAc - PE; 1:1; R_f: 0.40. NOE: 照射 **OCH** 質子觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

[順式消旋] 3-(二氟甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 83 mg [順式-EN1] **實施例 12** 及 85 mg [順式-EN2] **實施例 12**。

[順式-EN1] **實施例 12** – 分析型 SFC: Chiralpak-ID (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 25% MeOH, Ret.時間 2.61 min; m/z = 425.21 [M+H]⁺

[順式-EN2] **實施例 12** – 分析型 SFC: Chiralpak-ID (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 25% MeOH, Ret.時間 4.87 min; m/z = 425.21 [M+H]⁺

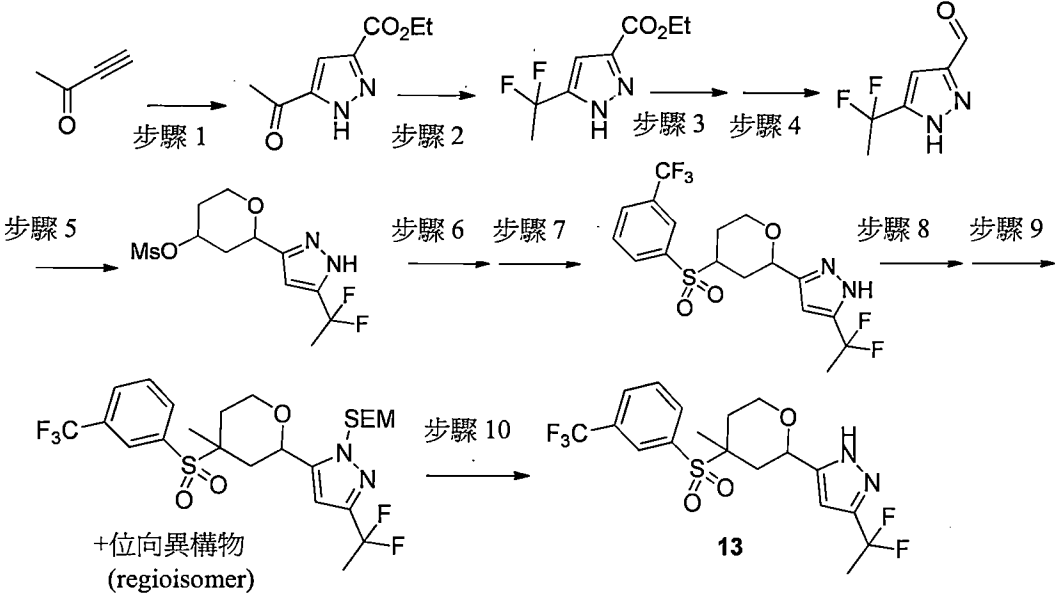
[反式消旋] 3-(二氟甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (**實施例 12**)

該相對應之[反式消旋] 1-甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙基-1H-吡啶異構物係經以類似步驟 7 之方式製備，其係起始於[反式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (1.5 g, 見步驟 6)。

該相對應之**實施例 12**之[反式消旋]異構物係經以類似步驟 8 至 10 之方式製備，其係起始於[反式消旋] 1-甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-乙基-1H-吡啶 (見步驟 7)。

[反式消旋] **實施例 12** – m/z = 425.21 [M+H]⁺; TLC 系統: EtOAc - PE; 1:1; R_f: 0.45; NOE: 照射 **OCH** 質子未觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

3-(1,1-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 13)



步驟 1: 5-乙醯基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

對水(300 mL)中 InCl_3 (6.50 g, 29.37 mmol)之溶液加入重氮乙酸乙酯(18.5 mL, 176.26 mmol)及丁-3 炔-2-酮(10.0 g, 146.88 mmol)。該反應混合物係於 RT 攪拌 4 h。沉澱出固體，使其經過濾並以水清洗。使該產物在抽吸下保持乾燥 8 小時以得到黃色固體之 5-乙醯基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (18.50 g, 70%)。

步驟 2: 5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

DAST (51.49 mL, 393.44 mmol)被加入至 0°C 之 DCM (200 mL)中 5-乙醯基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (18.0 g, 98.36 mmol)之清澈溶液。該反應混合物係被溫熱至 RT 並進一步攪拌 12 h。該反應混合物係經以冰水緩慢淬滅且該有機產物係經以 DCM 萃取。該有機萃取物係經以 sat. NaHCO_3 溶液之後以水及鹽水清洗。該有機層係經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以

得到該原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-10% EtOAc 於 PE 中 作為溶析液)以得到淡黃油狀液體之產物 5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (9.0g, 40%)。(TLC 系統 EtOAc-PE, 1:9; Rf: 0.52)。

步驟 3: (5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲醇

對 0°C 無水 THF (90mL)中 LiAlH_4 (1.84 g, 48.52 mmol)懸浮液逐滴加入 0°C 無水 THF (90mL)中 5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (9.0 g, 44.12 mmol)之溶液。該反應混合物係被溫熱至 RT 且經進一步攪拌 1h。該反應混合物係經以 0°C aq. Na_2SO_4 溶液(500 mL)緩慢淬滅，該懸浮液係經過濾且濾液係經以 THF (200 mL)清洗。該產物之 THF 溶液未分離出該化合物而被直接用於次一步驟。

步驟 4: 5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-甲醛

經活化之 MnO_2 (30.0 g, 333.33 mmol)被加入至 RT 之 THF (approx. 9.0 g, 55.55 mmol)中(5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲醇之攪拌溶液且回流 16 h。該反應混合物係被冷卻至 RT、經矽藻土床過濾且經以 EtOAc (3x 200 mL)清洗。該清澈濾液係在減壓下濃縮以得到原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-20% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到白色固體之 5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-甲醛 (2.5 g, 29% 經 2 步驟後)。

步驟 5: 2-(5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)四氫-2H-嘓喃-4-基甲磺酸酯

甲磺酸(24.30 mL, 375 mmol)被加入至 0°C 之 DCM (120 mL)中 5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-甲醛 (6.0 g, 37.5 mmol)之攪拌溶液及 3-丁烯-1-醇 (5.62 mL, 56.25 mmol)係被逐滴加入至該反應混合物於相同溫度。使該反應混合物達到 RT 並攪拌 16 h。該反應混合物係經以 DCM (200 mL)稀釋。該有機層係

液體之 2-(5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-四氫-2H-嘧喃-4-基甲烷磺酸酯 (12.0 g, 原生物)。(TLC 系統: EtOAc-PE; 5:5 Rf: 0.25)。該原生物係被直接用於下一步驟。

步驟 6: 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑

3-(三氟甲基)苯硫醇(10.60 mL, 77.41 mmol)被加入至 DMF (200 mL)中 K₂CO₃ (10.60 g, 77.41 mmol)、2-(5-(1,1-二氟乙基)-1H-吡唑-3-基)四氫-2H-嘧喃-4-基甲烷磺酸酯 (12.0 g, 38.70 mmol)之懸浮液並於 55°C 攪拌 6 h 及於 RT 攪拌 6 h。該反應混合物係經以水(200 mL)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3x 100 mL)萃取。該有機層係經以鹽水(2x 100 mL)清洗，然後經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾並在減壓下蒸發該溶劑以得到原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-20% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到濃稠液體之 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑 (10.0 g, 68 %)。

步驟 7: 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑

水(250mL)中過硫酸氫鉀(31.32 g, 51.02 mmol)之溶液被加入至 MeOH (350 mL)中 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡唑 (10.0 g, 25.51 mmol)之攪拌溶液並於 RT 攪拌 16 h。該反應混合物係經以水(200 mL)稀釋。該有機產物係經以 DCM (3x 200 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水(200 mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾並在減壓下蒸發該溶劑以得到原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠

60-120 目, 0-30% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到灰白色固體之 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (9.0 g, 88%)。

步驟 8: 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶及 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

NaH (60% 在礦物油中)(1.52 g, 63.67 mmol)被加入至 0°C 之 THF (100 mL) 中 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (9.0 g, 21.22 mmol)之攪拌溶液於並攪拌 30 min。2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(4.51 mL, 25.47 mmol)被加入至 0°C 之該反應混合物並緩慢溫熱至 RT 並攪拌 12 h。該 RM 係經以水(100mL)稀釋;該有機產物係經以 EtOAc (3x 100 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥;該有機層係經過濾並在減壓下蒸發該溶劑以得到原生物,其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, PE 中 15-17% EtOAc 作為溶析液以得到區分-1(Fraction-1)及 PE 中 17-20% EtOAc 作為溶析液以得到區分-2)。在區分-1 及區分-2 之溶劑蒸發後,分離出黃色膠狀固體之 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶及 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(總計 2.5 g + 5.5 g, 整體 68%)。

步驟 9: 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-呋喃

-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑及 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

KOtBu (20.0 mL, 19.85 mmol, 1.0 M 於 THF 中)被加入至-78°C 之 THF(120 mL)中 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (5.50 g, 9.92 mmol)之攪拌溶液並攪拌 30 min。MeI (1.56 mL, 24.81 mmol)被加入至該反應混合物且使其緩慢溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該反應混合物係經以水(200mL)稀釋；該有機產物係經以 EtOAc (3x 150 mL)萃取。該合併之有機層係經以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下蒸發該溶劑以得到原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 15-30% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到灰白色固體之 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (4.4 g, 78%)。(TLC 系統: 3:7%EtOAc 於 PE 中; R_f: 0.58)。

步驟 10: 3-(1,1-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑

TFA (8.8 mL)被加入至 0°C 之溶解於 DCM (44 mL)中之 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (4.40 g, 7.74 mmol)之清澈溶液。該反應混合物係於 RT 攪拌 4 h。反應物質係在減壓下濃縮；該剩餘物係經以 aq. NaHCO₃ (pH ~8)稀釋且該有機產物係經以 DCM (3x 50 mL)萃取。該合併有機萃取物係經以鹽水(50 mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥並在減壓下濃縮以得到原生物。該原生化合物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 50-60% EtOAc 於

PE 中)以獲得固體之 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (3.1 g, 91%)。(TLC 系統: EtOAc-PE; 3:7; Rf: 0.30)

TFA (4.0 mL)被加入至 0°C 之溶解於 DCM (20 mL)中之 5-(1,1-二氟乙基)-3-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (2.0 g, 3.52 mmol)之清澈溶液。該反應混合物係於 RT 攪拌 4 h。反應混合物係在減壓下濃縮；該剩餘物係經以 aq. NaHCO₃ (pH ~8)稀釋且該有機產物係經以 DCM (3x 50 mL)萃取。該合併有機萃取物係經以鹽水(50 mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥且溶劑係在減壓下濃縮以得到原生物。該原生化化合物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 50-60% EtOAc 於 PE 中)以獲得固體之 3-(1,1-二氟乙基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (1.0 g, 73%)。(TLC 系統: EtOAc-PE; 3:7; Rf: 0.30)。

[順式消旋] 實施例 13 – m/z = 439.1

照射 SCCH₃ 質子觀察到 OCH 質子之 NOE。

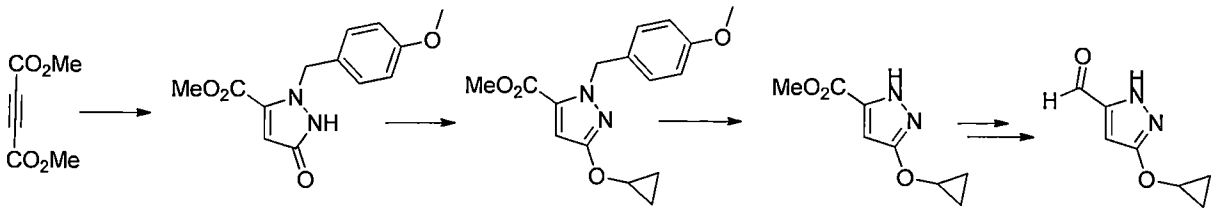
[順式消旋] 3-(1,1-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] 實施例 13 及 [順式-EN2] 實施例 13。

[順式-EN1] 實施例 13 – 分析型 SFC: Chiralpak-AD-H (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 15% EtOH, Ret.時間 6.58 min; m/z = 439.1 [M+H]⁺

[順式-EN2] 實施例 13 – 分析型 SFC: Chiralpak-AD-H (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 15% EtOH, Ret.時間 8.84 min; m/z = 439.1 [M+H]⁺

醛類之合成:

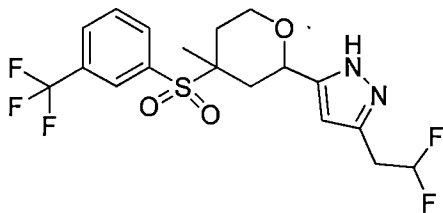
用於合成 3-環丙氧基-1H-吡唑-5-甲醛之反應架構：



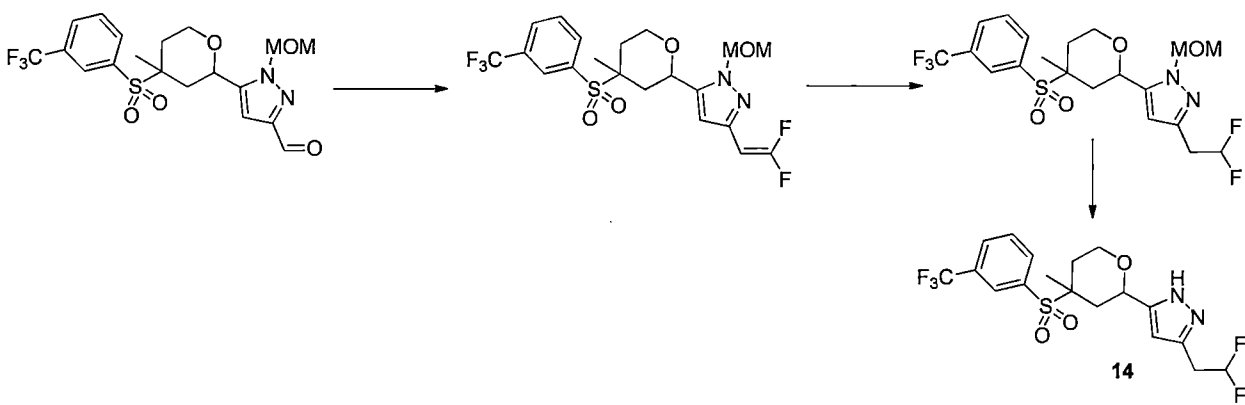
以類似於上述之醛合成方式可獲得下列醛類：

- 3-(二氟甲氧基)-1H-吡唑-5-甲醛
- 3-(三氟甲基甲氧基)-1H-吡唑-5-甲醛
- 3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡唑-5-甲醛

3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呔喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 14)



實施例 14 之合成係如下進行：



製備 2,2-二氟-2-(三苯基膦基)乙酸酯

三苯基膦(3.69 g, 14.08 mmol)被加入至 RT 之 DMF (15 ml)中溴二氟乙酸鉀 (3.00 g, 14.08 mmol)之攪拌溶液。該產生之溶液係經攪拌 15 h。該原生產物係由該溶液沉澱。在過濾後，該固體產物係經以 DMF (2 x 2ml)、水(2 x 2 ml)及二乙醚(3 x 3ml)清洗，然後在減壓下乾燥以得到該所欲之產物(2.50 g, 51%)。

步驟 1: [順式消旋] 3-(2,2-二氟乙基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

(三苯基膦基)二氟乙酸酯((Triphenylphosphino)difluoroacetate)(1.90 g, 5.40 mmol)被加入至 NMP (10 ml)中[順式消旋]1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲醛[實施例 12, 步驟 8] (1.20 g, 2.70 mmol)之攪拌溶液並在氮氣下脫氣 15 min。該溶液係於 80°C 經攪拌 4 h。以類似方式重複 800mg 之另一批且將二批合併後處理並純化。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 100 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 50 ml)及鹽水 (50 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物。該剩餘物係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 15% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物(0.70 g, 33%, 63%純度)。

步驟 2: [順式消旋] 3-(2,2-二氟乙基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碲基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

10% 鈀碳催化物(0.10 g)在 H₂ 氣球氣氛下被加入至 MeOH (5.0 ml)中[順式

消旋] 3-(2,2-二氟乙基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶 (0.40 g, 0.833 mmol)之攪拌溶液於 RT 經 4 h。以類似方式重複 0.30 g 另一批且將二批合併後處理並純化。該 RM 係經矽藻土墊(pad)過濾並以 DCM (3 x 50 ml)清洗。該清澈濾液係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (0.10 g, 19%)。

步驟 3: [順式消旋] 3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-吡喃-2-基]-1H-吡啶 (**實施例 14**)

4N HCl 之二氧六環溶液(5.0 ml)被加入至 EtOH (5 ml)中[順式消旋] 3-(2,2-二氟乙基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶 (0.10 g, 0.26 mmol)之溶液且該產生之 RM 係在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 4 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該 RM 係被冷卻至 0°C 加入至 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(50 ml)，且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 30 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 50 ml)及鹽水 (50 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以製備性薄層層析法純化(40% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.09 g)。(TLC 系統: EtOAc – PE; 3:7; R_f: 0.26)。

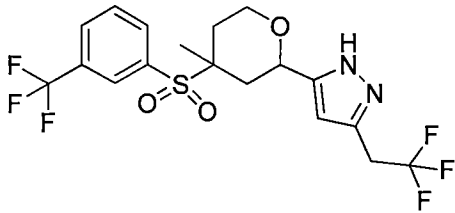
[順式消旋] 3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-吡喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 25 mg [順式-EN1] **實施例 14** 及 34 mg [順式-EN2] **實施例 14**。

[順式-EN1] **實施例 14** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 15% MeOH, Ret.時間 3.36 min; m/z = 439.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.91 (br s, 1H) 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H),

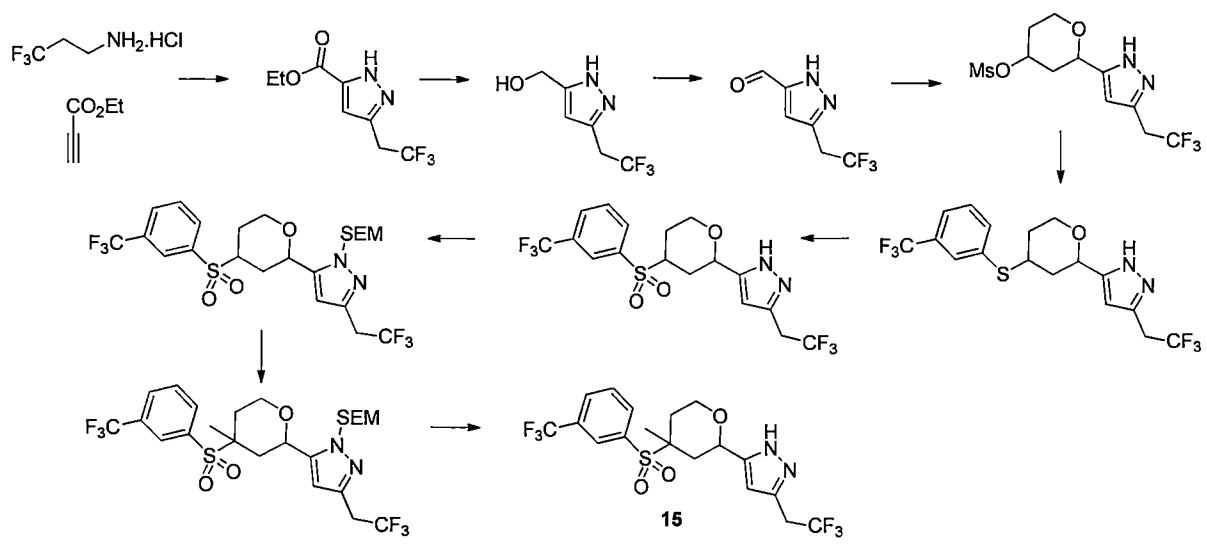
7.76-7.72 (t, 1H), 6.12-5.81 (m, 2H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.89-1.86 (d, 1H), 1.55-1.54 (m, 4H). NOE: 照射 **OCH** 質子觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

[順式-EN2] 實施例 14 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5 μ m), 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 15% MeOH, Ret.時間 7.1 min; m/z = 439.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.91 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.77-7.73 (t, 1H), 6.13-5.81 (m, 2H), 4.60-4.57 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.89-1.86 (d, 1H), 1.55-1.54 (m, 4H).

5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶 (實施例 15):



實施例 15 之合成係如下進行：



步驟 1: 3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

對 0°C 之 DCM (400 ml) 中 3,3,3-三氟丙-1-胺鹽酸鹽 (9.15 g, 61.22 mmol) 之溶液加入 aq. NaNO₂ 溶液 (7.04 g, 102.04 mmol, 在 20 ml 水) 之後加入丙酸乙酯 (2.0 g, 20.40 mmol)。該 RM 係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 72 h。以 LC-MS 監測反應轉化。以氮氣吹洗該反應混合物 30 min。該 RM 係經以 DCM (100 ml) 稀釋。該有機層係經以鹽水 (200 ml) 清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該標題化合物 (2.1 g)。

步驟 2: (3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-基) 甲醇

對無水 THF (80 ml) 中 LiAlH₄ (1.74 g, 45.94 mmol) 之懸浮液於 0°C 逐滴加入無水 THF (30 ml) 中 3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (3.40 g, 15.31 mmol) 之溶液。該 RM 係被溫熱至 RT 並攪拌 2 h。該 RM 係經以 aq. Na₂SO₄ 溶液 (20 ml) 緩慢淬滅。該懸浮液係經過濾且該濾液係經以 EtOAc (100 ml) 清洗。該有機層係經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化 (矽膠 100-200 目, 50% EtOAc 於 PE 中) 以得到該標題化合物 (1.25 g, 21% 經 2 步驟)。

步驟 3: 3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-甲醛

經活化之 MnO_2 (2.89 g, 33.33 mmol) 被加入至於 RT 之 1,2-二甲氧基乙烷(40 ml) 中 3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基) 甲醇 (1.0 g, 5.55 mmol) 之攪拌溶液且該混合物係經回流 16 h。該 RM 係經矽藻土過濾並以 DCM (100 ml) 清洗。該濾液係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (0.60 g)。

步驟 4: 2-(3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯甲磺酸(2.18 ml, 33.70 mmol) 被加入至 0°C 之 DCM (20ml) 中 3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基) 甲磺酸 (0.60 g, 3.37 mmol) 之攪拌溶液。3-丁烯-1-醇 (0.43 ml, 5.05 mmol) 係被逐滴加入至維持在相同溫度之該 RM。該 RM 係經溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以 DCM (50 ml) 稀釋。該有機層係被分離且經以水 (50 ml)、aq. NaHCO_3 (50 ml) 及鹽水(50 ml) 清洗，然後經無水 Na_2SO_4 乾燥並過濾。該有機層係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (0.60 g)。

步驟 5: 3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

3-三氟甲基硫苯酚(3-Trifluoromethylthiophenol)(0.49 ml, 3.65 mmol) 被加入至 DMF (10 ml) 中 K_2CO_3 (0.50 g, 3.65 mmol) 及 2-(3-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯 (0.60 g, 1.82 mmol) 之懸浮液。該 RM 係於 55°C 攪拌 6 h 且進一步於 RT 攪拌另外 6 h。該 RM 係經降溫至 RT，以水(50 ml) 稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3 x 50 ml) 萃取。該有機層係經以鹽水(50 ml) 清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 30% EtOAc 於

步驟 6: 3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

水(10 ml)中過硫酸氫鉀(1.79 g, 2.92 mmol)之溶液被加入至 MeOH (20 ml)中 3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (0.60 g, 1.46 mmol)之攪拌溶液且該混合物係於 RT 攪拌 16 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水(100 ml)清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 40% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物(0.50 g, 78%)。

步驟 7: 3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

氫化鈉(60%在礦物油中) (0.13 g, 3.39 mmol)被加入至於 0°C 之 THF (10 ml) 中 3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (0.50 g, 1.13 mmol)之攪拌溶液，然後該混合物係經攪拌 30 min。

2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(0.23 ml, 1.35 mmol)被加入至於 0°C 該 RM。該混合物係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋；且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 15-20% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.50 g)。

步驟 8: 5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2,2,2-三

氟乙基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

叔丁醇鉀(1.74 ml, 1.74 mmol, 1M 於 THF 中)被加入至於-78°C 之 THF (10 ml) 中 3-(2,2,2-三氟乙基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (0.50 g, 0.87 mmol)之攪拌溶液。然後該混合物係經攪拌 30 min。碘甲烷(0.13 ml, 2.18 mmol)係被加入至該 RM 且使其緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 20% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.35 g)。

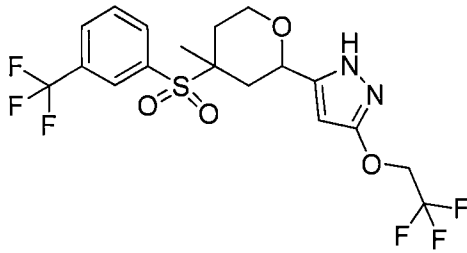
步驟 9: [順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-吡喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶 (實施例 15):

5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-吡喃-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (0.35 g, 0.59 mmol)係被溶解於 0°C 之 TFA-DCM (1:1 v/v)(5:5 ml)。該 RM 係於 RT 經攪拌 2 h。該混合物係被冷卻至 0°C，以 aq. NaHCO₃ (pH ~8)稀釋並經以 DCM (3 x 30 ml)萃取。該合併有機萃取物係經以鹽水(30 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮該溶劑。該原生產物係經以 prep-HPLC 純化 (LUNA-PHENYL-HEXYL-C18, 0.01M 碳酸氫銨在水: 乙腈; 0/50 → 12/50) 以獲得該標題化合物 (0.036 g, 7% 經 3 步驟)。TLC 系統: EtOAc –PE; 7:3; R_f: 0.3.

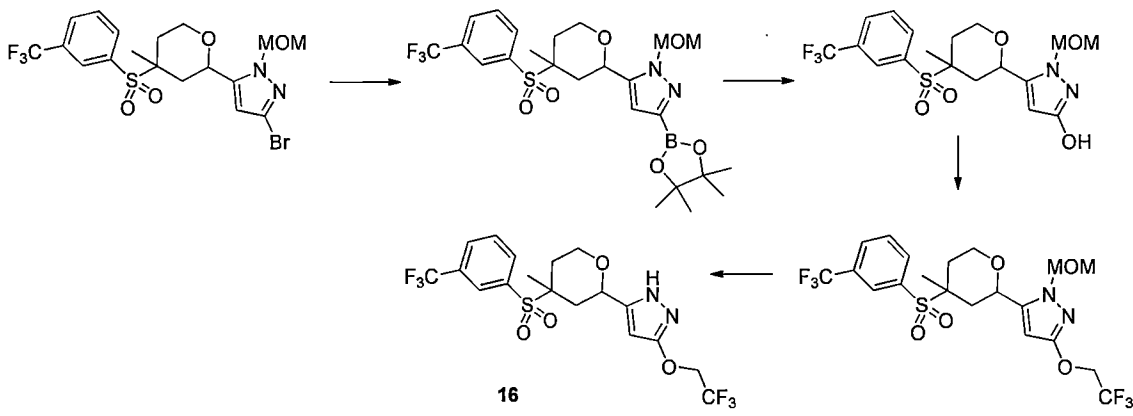
[順式消旋] 實施例 15 – m/z = 457.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.98 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.63-4.59

(m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.90 (d, 1H), 1.56-1.52 (m, 4H). NOE: 照射 **OCH** 質子觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-吡唑 (實施例 16):



實施例 16 之合成係如下進行：



步驟 1: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜己硼烷-2-基)-1H-吡唑
DMF (40 ml)中[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呷喃-2-基)-1H-吡唑 [實施例 12, 步驟 6] (2.0 g, 4.03 mmol)、乙酸鉀 (1.18 g, 12.09 mmol) 及雙聯頻哪醇硼酸酯 (bis(pinacolato)diboron)(5.09 g, 20.15 mmol)之溶液係經脫氣 10 min。對該RM 加入 Pd₂(dppf)Cl₂ (0.49 mg, 0.60 mmol)且使其再次脫氣 10 min。使該產生之

混合物在氫中於 120°C 加熱 48 h。該 RM 係被冷卻至 RT 且經矽藻土床過濾。該濾液係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水(100 ml)稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 100 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 100 ml)及鹽水(100 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑以得到該標題化合物 (3.0 g)。

步驟 2: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-醇

對 10°C 之 THF (75 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜己硼烷-2-基)-1H-吡啶 (3.0 g, 5.51 mmol)之攪拌溶液加入 aq. 氫氧化鈉(1.10 g, 27.57 mmol 於 12.5 ml 水中)之後逐滴加入 30% aq. 過氧化氫溶液(3.12 ml, 27.57 mmol)。然後該混合物係於 RT 經攪拌另外 16 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋且以 1N aq. HCl 酸化至 pH ~3-4。該有機產物係經以 EtOAc (3 x 75 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 50 ml)及鹽水(100 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑。該原生產物係經以短管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-5% MeOH 於 DCM 中)以得到該標題化合物 (0.85 g)。

步驟 3: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶

對 DMF (20 ml)中 [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-醇 (0.40 g, 0.921 mmol)之攪拌溶液加入 K₂CO₃ (0.38 g, 2.76 mmol)之後加入 2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯

(0.26 ml, 1.84 mmol)。在攪拌環境下使該 RM 被加熱至 70°C 經 6 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水(70 ml)稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (3 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 50 ml)及鹽水(3x50 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑。該原生產物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-50% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.20 g, 42%)。

步驟 4: [順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-吡啶 (實施例 16)

4N HCl 之二氧六環 (10.0 ml)被加入至 EtOH (5 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡啶 (0.20 g, 0.38 mmol)之溶液且該產生之 RM 係在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 16 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該 RM 係被冷卻至 0°C 並加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(15 ml)。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 25 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 10 ml)及鹽水(20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-5% MeOH 於 DCM 中)以得到該標題化合物 (0.15 g, 82%)。TLC 系統: EtOAc – pet ether; 5:5; Rf: 0.2。

[順式消旋] 實施例 16 – 觀察到 OCH 及 SCCH₃ 質子間之 NOE。

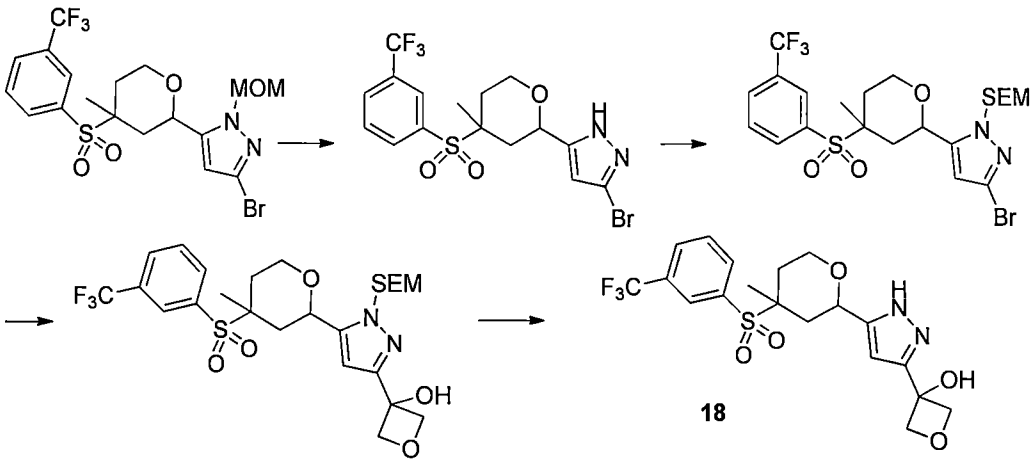
[順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 50 mg [順式-EN1] 實施例 16 及 52 mg [順式-EN2] 實施例 16。

[順式-EN1] 實施例 16 – 分析型 SFC: Lux 直鏈澱粉-2 (250x4.6mm 5μm)

30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 2.05 min; $m/z = 473.0 [M+H]^+$;
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.35 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.19 (t, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.56 (s, 4H).

[順式-EN2] **實施例 16** – 分析型 SFC: Lux 直鏈澱粉-2 (250x4.6mm 5 μ m), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 3.62 min; $m/z = 473.0 [M+H]^+$;
 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.31 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.97-7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 3H), 4.16-4.12 (q, 1H), 3.71-3.65 (t, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.19 (t, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.57-1.53 (s, 4H).

3-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-氧環丁烷-3-醇 (實施例 18)



步驟 1: 3-溴-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑

二氧六環·HCl 溶液(40.0 mL, 4 M 溶液於二氧六環中)被加入至 EtOH (20 mL) 中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃

-2-基)-1H-吡啶(2.0 g, 4.03 mmol)之溶液且該產生之反應混合物在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 4 h。該反應混合物係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該反應混合物被冷卻至 0°C，加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(100 mL)且該有機產物係經以 EtOAc (2x 50 mL)萃取。該合併之有機層係經以水(2x 50 mL)、鹽水(50 mL)清洗，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到微黃色膠狀固體之 1.50 g (83%)3-溴-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶。

步驟 2: 3-溴-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

氫化鈉(60% 在礦物油中)(0.23g, 9.95mmol)被加入至 0°C 之 THF (10 mL)中 3-溴-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (1.50 g, 3.31 mmol)之攪拌溶液並攪拌 30 min。2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯 (0.70 mL, 3.98 mmol)被加入至於 0°C 之該反應混合物且緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該反應混合物係經以水(20mL)稀釋；該有機產物係經以 EtOAc (3x 20 mL)萃取。該合併之有機層係經以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下蒸發該溶劑以得到原生物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 15-20%) EtOA 於 PE 中作為溶析液)以得到白色固體之 3-溴-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (1.70 g, 88 %)。

步驟 3: 3-(5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)氧環丁烷-3-醇

n-BuLi (2.5M 於己烷中) (0.82 mL, 2.06 mmol)被加入至-78°C 之 THF (10.0

mL) 中 3-溴-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (1.0 g, 1.71 mmol) 之溶液並攪拌 10 min。對該反應混合物加入 3-氧雜環丁酮 (2.0 mL, 34.36 mmol) 於 -78°C，緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 4 h。使該反應混合物再被冷卻至 0°C 並以 sat. NH_4Cl 溶液淬滅且該有機產物係經以 EtOAc (2× 20 mL) 萃取。該合併之有機層係經以水之後以鹽清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在真空下蒸發該溶劑以得到原生物，其係經以管柱層析法純化 (矽膠 100-200 目, 0-60% EtOAc 於 PE 中作為溶析液) 以得到黃色膠狀固體之 3-(5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)氧環丁烷-3-醇 (0.52 g, 52%) (TLC 系統 EtOAc-PE, 6:4; Rf: 0.28)。

步驟 4: 3-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-氧環丁烷-3-醇

TFA (1.0 mL) 被加入至 0°C 之 DCM (10 mL) 中 3-(5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-3-基)氧環丁烷-3-醇 (0.52 g, 0.90 mmol) 之溶液。該反應混合物係於 RT 攪拌 4 h。反應混合物係在減壓下經濃縮；該剩餘物係經以 aq. NaHCO_3 (pH ~8) 稀釋且該有機產物係經以 DCM (3× 20 mL) 萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水 (20 mL) 清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到原生物。該原生化化合物係經以製備性 HPLC 純化以獲得固體之 3-(5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)氧環丁烷-3-醇 (0.09 g, 22%)。 (TLC 系統: EtOAc-PE; 3:7; Rf: 0.30)

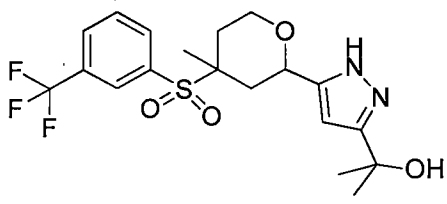
[順式消旋] 實施例 18 – $m/z = 447.1$

[順式消旋] 3-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-氧環丁烷-3-醇係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] 實施例 18 及[順式-EN2] 實施例 18.

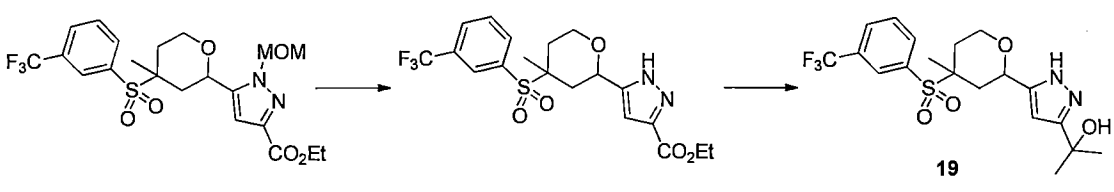
[順式-EN1] 實施例 18 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 2.83 min; m/z = 447.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.91-4.89 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.55 (m, 4H).

[順式-EN2] 實施例 18 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 4.95 min; m/z = 447.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.91-4.89 (m, 2H), 4.83-4.81 (m, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.55 (m, 4H).

2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-丙-2-醇 (實施例 19):



實施例 19 之合成係如下進行：



步驟 1: [順式消旋] 5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

HCl 之二氧六環溶液(5.0 ml, 4M 溶液)被加入至 EtOH (15 ml)中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 [實施例 7, 步驟 1] (400 mg, 0.89 mmol)之溶液且該產生之 RM 在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 3 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該 RM 係被冷卻至 0°C 並加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(10 ml)且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 25 ml) 萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 10ml)及鹽水(25 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑以得到該標題化合物 (320 mg, 88%)。

步驟 2: [順式消旋] 2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-2-醇 (實施例 19):

對 0°C 之 THF (5 ml)中 [順式消旋] 5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯 (0.32 g, 0.71 mmol)之攪拌溶液逐滴加入溴化甲鎂(0.71 ml, 2.15 mmol, 3.0 M 於 Et₂O 中)。該產生之 RM 係於 RT 攪拌 1 h 然後加入另外之溴化甲鎂(0.5 ml, 0.62 mmol, 3.0 M 於 Et₂O 中)。該 RM 係於 RT 經攪拌 17 h。該 RM 係經以 sat. aq. NH₄Cl (60 ml)淬滅。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 20 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 20 ml)及鹽水(20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以 prep TLC 純化以得到該標題化合物 (120 mg, 38%)。TLC 系統: EtOAc – PE; 1:1; R_f: 0.2.

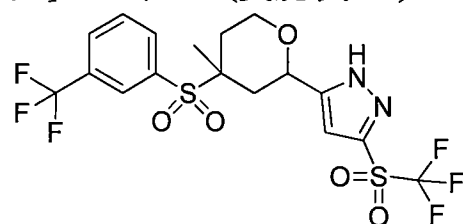
[順式消旋] 實施例 19 –觀察到 OCH 及 SCCH₃ 質子間之 NOE。

[順式消旋] 2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-2-醇係經掌性 prep-SFC 純化以得到 30 mg[順式-EN1] 實施例 19 及 40 mg[順式-EN2] 實施例 19。

[順式-EN1] 實施例 19 – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m) 29.9°C, 4 g/min, 100 bar, 40% MeOH, Ret.時間 3.27 min; m/z = 433.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.00 (br s, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.03(br s, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 10H).

[順式-EN2] 實施例 19 – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m), 29.9°C, 4 g/min, 100 bar, 40% MeOH, Ret.時間 4.98 min; m/z = 433.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.00 (br s, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 10H).

3-(三氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 27)



步驟 10: [順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-((三氟甲基)硫)-1H-吡啶

對 DMF (18 ml)中之 [順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-硫醇 [見上步驟 9, 實施例 1] (1.8 g, 3.62 mmol, 1.0 eq)之溶液加入 0°C 之 NaH (191 mg, 7.96 mmol, 2.2 eq)。然後, CF₃I

氣體被鼓泡通過經 30 min。該 RM 在 CF_3I 氣體氣氛中於 RT 經攪拌 12 h。該反應係經以 TLC 監測。以水淬滅、以 EtOAc (50 ml) 萃取、以鹽水(25 ml) 清洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係經以快速管柱層析法純化(30% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題產物(0.7 g, 45%經二步驟)。

步驟 11: [順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-3-((三氟甲基)磺基)-1H-吡啶

對 CHCl_3 (15 ml) 中 [順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-3-((三氟甲基)磺基)-1H-吡啶 (1.4 g, 2.48 mmol, 1.0 eq) 之攪拌溶液加入 0°C 之 mCPBA (1.72 g, 9.92 mmol, 4 eq) 並於 RT 攪拌 18 h。該 RM 經以 0°C 之 sat. aq. NaHCO_3 (40 ml) 淬滅並經以 EtOAc (2x 50 ml) 萃取。該合併之有機層係經以水(20 ml)及鹽水(30 ml)清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(鹼性氧化鋁, 30% EtOAc 於 PE 中)得到該標題產物(1 g, 68%)。

步驟 12: [順式消旋] 3-(三氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-吡喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 27)

[順式消旋] 1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-3-((三氟甲基)磺基)-1H-吡啶 (2 g, 3.37 mmol, 1.0 eq) 及乙酸中之 HBr(33%, 300 ml) 之混合物係於 120°C 攪拌 96 h。以 TLC 監測該過程。以 0°C 之 aq. NaHCO_3 溶液鹼化該 RM 並經以 EtOAc (2x 100 ml) 萃取。該合併之有機層係經以水(50 ml)及鹽水(50 ml)清洗、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在減壓下濃縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, 40% EtOAc 於 PE 中), 得到該標題產物(330 mg, 20%)。TLC 系統: EtOAc - PE; 1:1; Rf: 0.2.

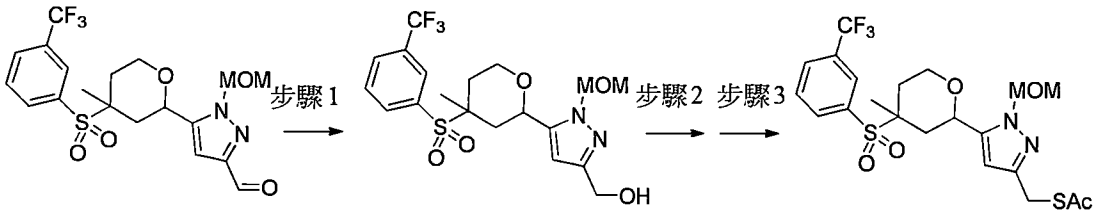
縮。該剩餘物係藉快速層析法純化(矽膠, 40% EtOAc 於 PE 中),得到該標題產物(330 mg, 20%)。TLC 系統: EtOAc - PE; 1:1; R_f: 0.2.

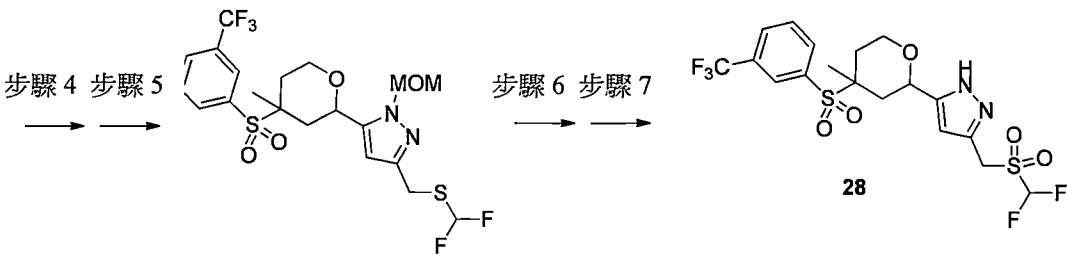
[順式消旋] 3-(三氟-甲基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑係經掌性 prep-SFC 純化以得到 82 mg[順式-EN1] 實施例 27 及 86 mg[順式-EN2] 實施例 27.

[順式-EN1] 實施例 27 – 分析型 SFC: LuxCellulose-2 (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 3.27 min; m/z = 507.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.46 (s, 3H), 1.52 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.09-2.14 (m, 2H), 3.75 (t, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.81 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 14.78 (bs, 1H)

[順式-EN2] 實施例 27 – 分析型 SFC: LuxCellulose-2 (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 4.36 min; m/z = 507.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 1.47 (s, 3H), 1.52 (d, 1H), 1.90 (d, 1H), 2.08-2.14 (m, 2H), 3.74 (t, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.81 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 14.81 (s, 1H). NOE: 照射 OCH 質子觀察到 SCCH₃ 之 NOE。

3-[(二氟-甲基磺基)-甲基]-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 28)





步驟 1: (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲醇

0°C 之氫硼化鈉 (0.116g, 3.13mmol)係被分批加入至 MeOH (15 mL)中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲醇 (1.4 g, 3.13 mmol)之溶液。該產生之混合物係在 Ar 中於 RT 攪拌 1 h。以 TLC 監測反應。完成起始物質後，該反應混合物係經以冰冷水淬滅且該有機產物係經以 EtOAc 萃取。該有機層係經無水 Na₂SO₄ 乾燥且溶劑係在減壓下濃縮以獲得固體之(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲醇 (1.0g, 71.5%)。(TLC 系統: EtOAc –PE; 7:3; Rf: 0.2).

步驟 2: (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲基甲烷磺酸酯

TEA (0.75 mL, 5.357 mmol)被加入至 0°C 之 DCM (10mL)中 (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)-四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲醇 (0.80 g, 1.783 mmol)之攪拌溶液。對該反應混合物加入相同溫度之甲磺醯氯(0.22 mL, 2.678 mmol)。該反應混合物係經緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 1 h。該反應混合物係經以水(200 mL)稀釋;該有機產物係經以 DCM (2x 20 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾並在減壓下蒸發該溶劑以得到黏稠液體之原生物(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲基甲烷磺酸

酯 (0.8 g, 原生物)。原生產物立即被用於次一步驟。(TLC 系統: 1:1 EtOAc 於 PE 中; Rf: 0.4)。

步驟 3: S-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)硫代乙酸甲酯

硫代乙酸鉀(0.367 g, 2.737 mmol)被加入至 0°C 之 DMF (10 mL)中(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲基甲磺酸酯 (0.8 g, 1.519 mmol)之溶液並緩慢地溫熱至 RT 並進一步攪拌 2 h。該反應混合物係經以水稀釋且該有機產物係經以 EtOAc 萃取。該有機層係經以鹽水(50mL)清洗然後經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃縮以得到原生產物，其係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 20-40% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到 0.5 g (65%)S-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)硫代乙酸甲酯(TLC 系統: EtOAc –PE; 4:6; Rf: 0.4)。

步驟 4 及 5: 3-((二氟甲基硫)甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶

25% NaOMe 之 MeOH (0.43 mL, 1.9762 mmol)被加入至 0°C 之 DMF (10 mL)中 S-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)硫代乙酸甲酯(0.50 g, 0.987 mmol)之溶液並攪拌 15 min。以 TLC 監測該反應。完成起始物後，氟氫烷氣體係被吹洗入 0°C 之該反應混合物 30 min。完成後，N₂氣體係被吹洗通過該反應混合物且經以水(50 mL)稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (2x 50 mL)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且溶劑係在減壓下濃

縮以得到原生產物，其係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 20-40% EtOAc 於 PE 中作為溶析液)以得到 0.25 g (50%經 2 步驟)3-((二氟甲基硫)甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶。(TLC 系統: EtOAc –PE; 4:6; Rf: 0.5).

步驟 6: 3-((二氟甲基碲基)甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶

3-((二氟甲基硫)甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶 (0.25 g, 0.486 mmol)係被溶於 MeOH (10 mL) 並加入水(8 mL)中過硫酸氫鉀(0.895 g, 1.459 mmol)之溶液。該反應混合物係於 RT 攪拌 48 h。反應混合物係經以水(25mL)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (2x 50 mL)萃取。該合併有機萃取物係經以鹽水(50 mL)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥且溶劑係經濃縮以得到原生產物。該原生化化合物係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 30-50% EtOAc 於 PE 中)以得到白色固體之 0.12 g (45%)3-((二氟甲基碲基)甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶。(TLC 系統: EtOAc –PE; 4:6; Rf: 0.30).

步驟 7: 3-((二氟甲基碲基)甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶

4M HCl 之 1,4-二氧六環溶液(8.0 mL)被加入至 EtOH (4.0 mL)中 3-((二氟甲基碲基)甲基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基碲基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-1H-吡啶 (0.12 g, 0.219 mmol)之溶液且該產生之反應混合物在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 4 h。該反應混合物係在減壓下濃縮且該剩餘物

-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶。

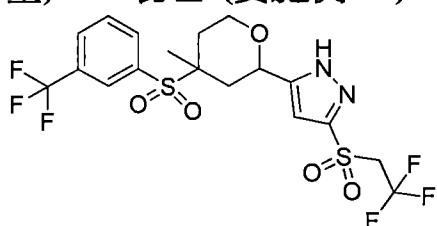
[順式消旋] 實施例 28 – $m/z = 503.0$

[順式消旋] 3-((二氟甲基磺基)甲基)-5-(4-甲基-4-(3-(三氟甲基)苯基磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] 實施例 28 及[順式-EN2] 實施例 28。

[順式-EN1] 實施例 28 – 分析型 SFC: Chiralpak OJ-H (250x4.6mm 5 μ m)30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 2.26 min; $m/z = 503.0$ [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 13.05 (br s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 7.24-6.98 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.68-4.65 (d, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.72-3.66 (t, 1H), 2.13-2.07 (t, 2H), 1.78-1.74 (d, 1H), 1.48-1.46 (m, 4H).

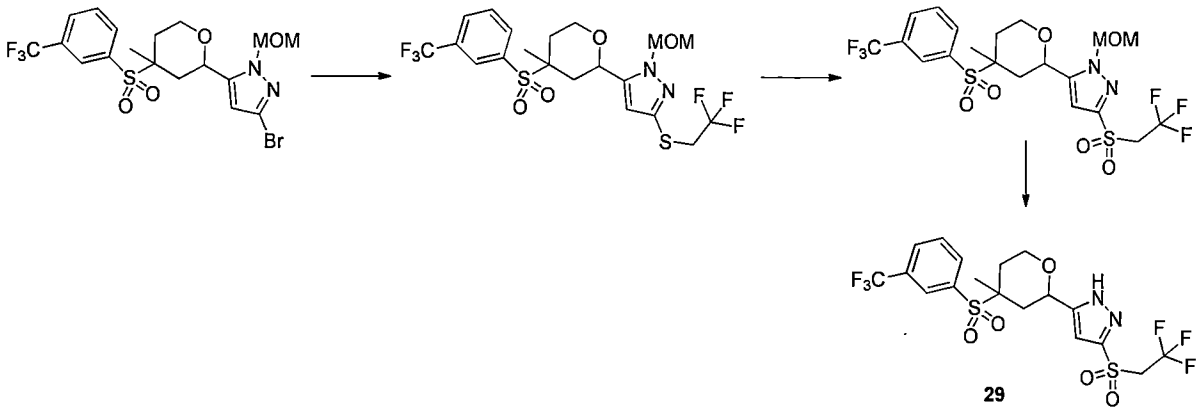
[順式-EN2] 實施例 28 – 分析型 SFC: Chiralpak OJ-H (250x4.6mm 5 μ m), 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 2.78 min; $m/z = 503.0$ [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 13.05 (br s, 1H), 8.23-8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 7.24-6.98 (t, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.68-4.65 (d, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.72-3.66 (t, 1H), 2.13-2.07 (t, 2H), 1.78-1.74 (d, 1H), 1.48-1.46 (m, 4H).

5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基磺基)-1H-吡啶 (實施例 29)



該化合物 29 可由類似於實施例 1 及實施例 27 之上述製程或上述製程之一部分獲得。

實施例 29 之合成係如下進行：



步驟 1: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-((2,2,2-三氟乙基)硫)-1H-吡唑

甲苯 (10 ml)中[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 [實施例 12, 步驟 6] (0.50 g, 1.00 mmol)及 DIPEA (0.40 ml, 2.01 mmol)之溶液係被脫氣 10 min。對該 RM 加入 Xantphos (0.04 mg, 0.07 mmol)之後加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.06 g, 0.07 mmol)且使其再次脫氣 10 min。2,2,2-三氟乙硫醇(0.2 ml, 2.01 mmol)係在一密封管中被加入至該 RM。該產生之 RM 係在氫中被加熱於 120°C 經 16 h。該 RM 係經矽藻土床過濾且該濾液係在減壓下濃縮以得到該原生產物。該原生產物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-30% EtOAc 於 PE 中)以獲得該標題化合物 (0.50 g, 41% 純度)。該產物未經進一步純化而被用於次一步驟。以類似方式使第二批起始物(0.70 g)轉換成該標題化合物(0.65 g)。

步驟 2: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-((2,2,2-三氟乙基)磺基)-1H-吡啶

水(15 ml)中過硫酸鉀 (1.15 g, 1.87 mmol)之溶液係被加入至 MeOH (21 ml) 中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-((2,2,2-三氟乙基)硫)-1H-吡啶 (0.50 g, 0.93 mmol)之攪拌溶液且該混合物係於 RT 經攪拌 16 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋。該有機產物係經以 DCM (3 x 50 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水(2 x 20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-30% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.15 g, 26.4%經二步驟)。以類似方式使第二批起始物(0.65 g)轉換成該標題化合物 (0.32 g)。

步驟 3: [順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基磺基)-1H-吡啶 (實施例 29)

4N HCl 之二氧六環溶液(10.0 ml)被加入至 EtOH (5 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-((2,2,2-三氟乙基)磺基)-1H-吡啶 (0.15 g, 0.26 mmol)之溶液且該產生之 RM 在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 4 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該 RM 係被冷卻至 0°C，加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(100 ml)，且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 25 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 50 ml)及鹽水(50 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以製備性薄層層析法純化(40% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.039 g)。以類似方式使第二批起始物(0.32 g)轉換成該標題化合物 (0.2 g)。TLC 系統: EtOAc – PE; 1:1; Rf:

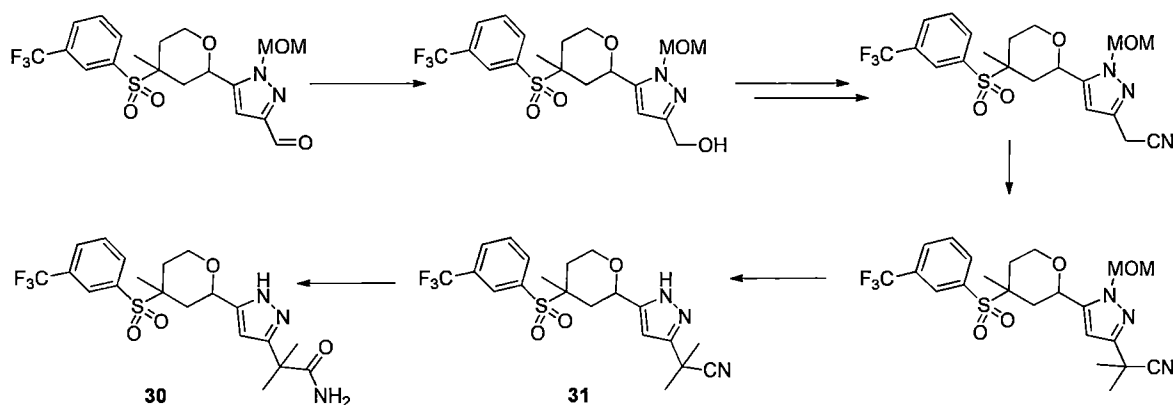
0.26).

[順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基碸基)-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 80 mg[順式-EN1] 實施例 29 及 81 mg [順式-EN2] 實施例 29。

[順式-EN1] 實施例 29 – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m)30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 20% EtOH, Ret.時間 4.56 min; m/z = 521.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.91 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.58 (m, 4H). NOE: 照射 OCH 質子觀察到 SCCH₃ 之 NOE。

[順式-EN2] 實施例 29 – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5 μ m), 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 20% EtOH, Ret.時間 6.54 min; m/z = 520.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 10.97 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.55 (m, 4H).

2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙醯胺 (實施例 30)及 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈 (實施例 31)



步驟 1: [順式消旋] (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇

0°C 之氫硼化鈉 (0.13 g, 3.69 mmol)係被分批加入至 MeOH (15 ml)中 [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛 [實施例 12, 步驟 8] (1.50 g, 3.36 mmol)之溶液。該產生之混合物係在氫中於 RT 攪拌 2 h。以 TLC 監測該反應。完成後，該 RM 經以冰冷水淬滅且該有機產物係經以 EtOAc 萃取。該有機層係經無水硫酸鈉乾燥且該溶劑係在減壓下濃縮以獲得該標題化合物 (1.0 g, 67%)。

步驟 2 及 3: [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙腈

三乙胺 (1.39 ml, 10.04 mmol)被加入至 0°C 之 DCM (10 ml)中[順式消旋] (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇 (1.5 g, 3.34 mmol)之攪拌溶液。對該 RM 加入相同溫度之甲磺醯氯(0.388 ml, 5.02 mmol)。該 RM 係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 1 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋且該有機產物係經以 DCM (2 x 20 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水清洗、經無水硫酸鈉乾燥、過濾且在減壓下蒸發該溶劑以得到該原生產物(1.5 g)，其係被用於次一反應。

氰化鈉(0.279 g, 5.7 mmol)被加入至 RT 之 DMF (15 ml)中 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基) 甲基甲烷磺酸酯 (1.50 g, 2.85 mmol)之溶液且該混合物被加熱至 80°C 經 16 h。該 RM 係經以水稀釋且該有機產物係經以 EtOAc 萃取。該有機層係經以 鹽水(50 ml)清洗然後經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在 減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目, 20-40% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.7 g, 46%經二步 驟)。

步驟 4: [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基) 四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈

60% 氰化鈉在礦物油中 (0.183 g, 4.59 mmol)被分批加入至 0°C 之 DMF (8 ml)中[順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四 氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙腈 (0.7 g, 1.53 mmol)之溶液且該混合物 係於相同溫度經攪拌 10 min。 甲基碘(0.24 ml, 3.82 mmol)被加入至該 RM， 然後使其緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 經以冷水(20 ml)淬滅且該有 機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 40 ml) 及鹽水(30 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下 濃縮該溶劑以得到該標題化合物 (0.6 g, 80%)。

步驟 5: [順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌 喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈 (實施例 31)

三氟乙酸(10 ml)被加入至 RT 之[順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基 -4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈

(0.6 g, 1.23 mmol)且該產生之 RM 被加熱至 60°C 經 2 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該 RM 係被冷卻至 0°C 並加入 sat. aq. NaHCO₃ 溶液(15 ml)。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 25 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 10 ml)及鹽水(20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目)以得到該標題化合物 (0.5g, 90%)。TLC 系統: EtOAc – PE; 5:5; Rf: 0.4.

[順式消旋] **實施例 31** – 觀察到 **OCH** 及 **SCCH₃** 質子間之 NOE。

[順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈係經掌性 prep-SFC 純化以得到[順式-EN1] **實施例 31** 及 [順式-EN2] **實施例 31**.

[順式-EN1] **實施例 31** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm)30.2°C, 4 g/min, 100 bar, 40% MeOH, Ret.時間 1.32 min; m/z = 442.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.89 (br s, 1H), 8.23-8.19 (t, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.64-4.62 (d, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.48-1.45 (m, 4H). NOE: 照射 **OCH** 質子觀察到 **SCCH₃** 之 NOE。

[順式-EN2] **實施例 31** – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 29.9°C, 4 g/min, 100 bar, 40% MeOH, Ret.時間 2.15 min; m/z = 442.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 12.89 (br s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98-7.94 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.48-1.45 (m, 4H).

步驟 6: [順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃

喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-丙醯胺 (實施例 30)

對水(2 ml)中[順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-丙腈 (實施例 31)(0.25 g, 0.56 mmol)於 DMSO (5 ml), KOH (0.317 g, 5.62 mmol)之攪拌溶液加入 10°C 之 H₂O₂ (30% aq)(1 ml)。該 RM 係於 10°C 被攪拌 1 h。該 RM 係經以水稀釋且以 EtOAc (2 x 25 ml)萃取。該有機層係經無水 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮該溶劑。該產物係經以快速管柱層析法純化(矽膠 230-400 目)以得到該標題化合物 (0.15 g, 58%)。TLC 系統: 80% EtOAc-PE; Rf: 0.1.

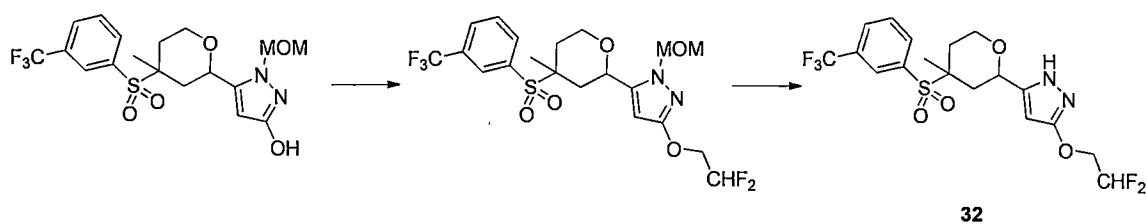
[順式消旋] 實施例 30 – 觀察到 OCH 及 SCCH₃ 質子間之 NOE。

[順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑-3-基]-丙醯胺係經掌性 prep-SFC 純化以得到 45 mg [順式-EN1] 實施例 30 及 45 mg [順式-EN2] 實施例 30。

[順式-EN1] 實施例 30 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm)30°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 5.81 min; m/z = 460.2 [M+H]⁺

[順式-EN2] 實施例 30 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm), 30.2°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 8.91 min; m/z = 460.1 [M+H]⁺

5-(2,2-二氟-乙氧基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 32)



步驟 1: [順式消旋] 3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

對 DMF (24 ml) 中 [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶-3-醇 [實施例 16, 步驟 2] (0.8 g, 1.84 mmol) 之攪拌溶液加入 0°C 之 K_2CO_3 (0.76 g, 5.52 mmol) 及 1,1-二氟-2-碘乙烷 (0.32 ml, 3.68 mmol)。該 RM 被加熱至 60 °C 經 16 h。該 RM 係經以水 (70 ml) 稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3 x 50 ml) 萃取。該合併之有機層係經以水 (2 x 50 ml) 及鹽水 (3x50 ml) 清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下濃縮該溶劑。該原生產物係經以管柱層析法純化 (矽膠 100-200 目, 0-50% EtOAc 於 PE 中) 以得到該標題化合物 (0.6 g, 65%)。

步驟 2: [順式消旋] 5-(2,2-二氟-乙氧基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 32)

4N HCl 之二氧六環溶液 (16.0 ml) 被加入至 EtOH (20 ml) 中 [順式消旋] 3-(2,2-二氟乙氧基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (0.5 g, 1.00 mmol) 之溶液且該產生之 RM 在攪拌環境下被加熱至 60°C 經 5 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水及 sat. aq. $NaHCO_3$ (35 ml) 稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 35 ml) 萃取。該合併之有機層係經以水 (2 x 30 ml) 及鹽水 (50 ml) 清洗並經以無水 Na_2SO_4 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化 (矽膠 60-120 目, 0-5% MeOH 於 DCM 中) 以得到該標題化合物 (0.29 g, 64 %)。TLC 系統: EtOAc – PE; 5:5; Rf: 0.25。

[順式消旋] 5-(2,2-二氟-乙氧基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 60 mg [順式-EN1] 實施

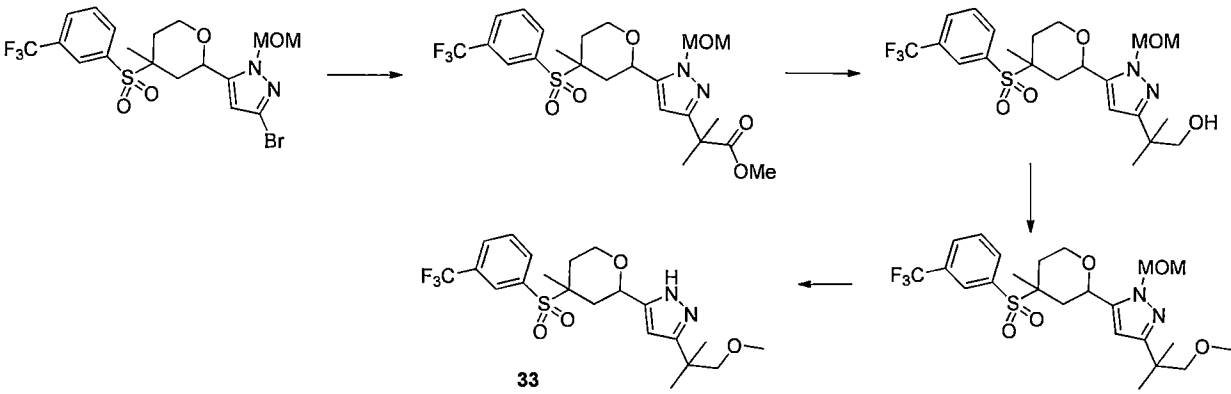
例 32 及 58 mg[順式-EN2] 實施例 32。

[順式消旋] 實施例 32 –觀察到 **OCH** 及 **SCCH₃** 質子間之 NOE。

[順式-EN1] 實施例 32 – 分析型 SFC: Lux 直鏈澱粉-2 (250x4.6mm 5μm) 30.2°C, 3 g/min, 100 bar, 40% MeOH, Ret.時間 1.95 min; m/z = 455.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.28 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.96-7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.24-5.94 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.19 (t, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 4H).

[順式-EN2] 實施例 32 – 分析型 SFC: Lux 直鏈澱粉-2 (250x4.6mm 5μm), 30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 40% MeOH, Ret.時間 3.78 min; m/z = 455.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.26 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07-8.05 (d, 1H), 7.96-7.95 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 6.23-5.95 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.19 (t, 1H), 1.85-1.82 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 4H).

3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 33)



步驟 1: [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯

DMF (30 ml)中[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 [實施例 12, 步驟 6] (2.0 g, 4.03 mmol)之攪拌溶液係經脫氣 30 min。該溶液係在密封管中被加入至 DMF (20 ml)中之甲基三甲基矽基二甲基乙烯酮縮醛(methyl trimethylsilyl dimethylketene acetal)(4.12 ml, 20.15 mmol)、Pd(dba)₂ (0.231 g, 0.403 mmol)及 t-Bu₃PHBF₄ (0.072 g, 0.86 mmol)之攪拌溶液。對該 RM 於 RT 加入 ZnF₂ (0.416 g, 4.03 mmol)且該 RM 係於 90°C 經攪拌 48 h。該 RM 係經矽藻土過濾且該濾液係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-35% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (1.2 g)。

步驟 2: [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇

對於 -30°C 之 THF (100 ml)中[順式消旋]2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(1.2 g, 2.31 mmol)之攪拌溶液逐滴加入 LiAlH₄ (1.0 M 溶液於 THF 中)(11.58 ml, 11.58 mmol)。該 RM 係於 -30°至 -5°C 經攪拌 3 h 然後以飽和硫酸鈉溶液淬滅。該 RM 係經矽藻土過濾且以 EtOAc (3 x 80 ml)清洗。該濾液係在減壓下經濃縮。該原生產物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目 0-100% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物(0.7 g, 72%)。

步驟 3: [順式消旋] 3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶

NaH (0.12 g, 3.06 mmol, 60% 懸浮在礦物油上)係被分披加入至於 0°C 之 THF (70 ml)中 [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇 (0.5 g, 1.02 mmol)之清澈溶液。該 RM 係於相同溫度經攪拌 30 min。甲基碘(0.158 ml, 2.55 mmol)被加入至該 RM。然後使其緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以冷水(100 ml)淬滅且該有機產物係經以 EtOAc (3 x 60 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 60 ml)及鹽水(100 ml)清洗。該有機物係經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在減壓下濃縮該溶劑。該原生產物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-60% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.4 g, 98%)。

步驟 4: [順式消旋] 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (實施例 33)

4N HCl 之二氧六環溶液(30.0 ml)被加入至 EtOH (50 ml)中[順式消旋] 3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (0.5 g, 0.99 mmol)之溶液且該產生之 RM 被加熱至 60°C 經 6 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。使用 sat. aq. NaHCO₃ (45 ml)鹼化該混合物至 pH~8.0 且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 20 ml)及鹽水(40 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑。該原生產物係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-60% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.4 g, 86 %)。TLC 系統: EtOAc – PE; 7:3; R_f: 0.3 [順式消旋] 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基)-1H-吡啶係經掌性 prep-HPLC 純化以得到 56 mg[順式

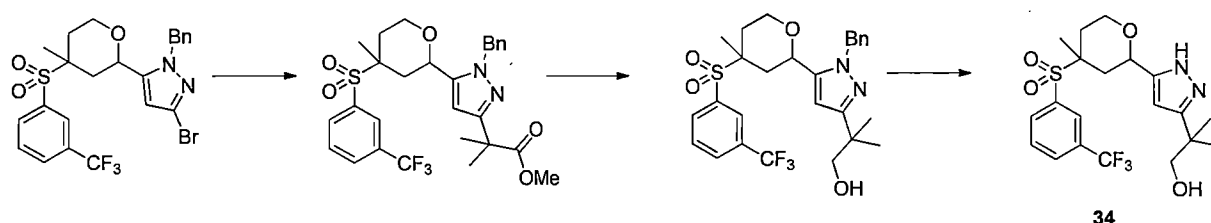
-EN1] 實施例 33 及 60 mg[順式-EN2] 實施例 33。

[順式消旋] 實施例 33 –觀察到 **OCH** 及 **SCCH₃** 質子間之 NOE。

[順式-EN1] 實施例 33 – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5 μ m) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 1.92 min; m/z = 461.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃): 10.49 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 4H), 1.27 (s, 6H).

[順式-EN2] 實施例 33 – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5 μ m), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 3.13 min; m/z = 461.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(CDCl₃): 10.49 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.37-2.29 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 4H), 1.27 (s, 6H).

2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-嘓喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-1-醇 (實施例 34)



步驟 1: [順式消旋] 2-(1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯

該實驗係在手套無菌箱(glovebox)中進行。對含 LiNCy₂ (155 mg, 0.828 mmol) 之烘箱乾燥小瓶加入脫氣及無水甲苯 (10 ml) 之後加入異丁酸甲酯 (0.079 ml, 0.69 mmol)。該混合物係於 RT 攪拌 10 min。然後加入 Pd(dba)₂ (13.23 mg, 0.023 mmol) 及 [順式消旋] 1-苄基-3-溴-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 [實施例 1, 步驟 7] (250 mg, 0.46 mmol) 之混合物。最後, 加入甲苯中 P(tBu)₃ 之 1M 溶液 (0.046 ml, 0.046 mmol) 且該混合物係於 RT 攪拌 15 min 之後於 80°C 攪拌 2h。該 RM 係經以 sat. aq. NH₄Cl (15 ml) 稀釋且該有機層係在真空下蒸發。DCM (30 ml) 係被加入, 使用相分離器分離該等層。該水層係經以 DCM (10 ml) 數次清洗。該合併之有機層係在真空中經濃縮。使用相同製程合成另一批 (250 mg 級)。該合併之原生產物係經以快速管柱層析法純化 (40g 氧化矽, EtOAc/庚烷, 1:19 → 1:2) 以獲得該標題化合物 (350 mg (64% 純))。

步驟 2: [順式消旋] 2-(1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇

對絕對 EtOH (20 ml) 中 [順式消旋] 2-(1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙酸甲酯 (339 mg (64% pure)) 之 Ar(g)-沖洗溶液加入於 RT 之 2M THF 中 LiBH₄ (1.441 ml, 2.88 mmol) 之溶液。該混合物被加熱至 70°C 經 30 min。然後, 加入 70°C 之另外之 2M THF 中 LiBH₄ (4.80 ml, 9.61 mmol) 溶液。持續攪拌 30 min。加入 70°C 之另外 2M THF 中 LiBH₄ (0.961 ml, 1.921 mmol) 加入且該混合物係經攪拌 30 min。以 TLC 完全轉換, 小心地以 sat. aq. NH₄Cl (50 ml) 淬滅該反應且以 DCM (50 ml) 稀釋。分離該等層且該 aq. 層係經以 DCM (3 x 30 ml) 萃取。該水層係在真空中經濃縮且經以 DCM (20 ml) 萃取二次。該合併之有機層係經以鹽水清

洗、經 Na_2SO_4 乾燥並濃縮以獲得該原生產物，其係經以快速管柱層析法純化(12g 氧化矽, EtOAc/庚烷 3:7 $\rightarrow$ 7:3)以得到該標題化合物 (179 mg, 87%)。

步驟 3: [順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-1-醇 (實施例 34)

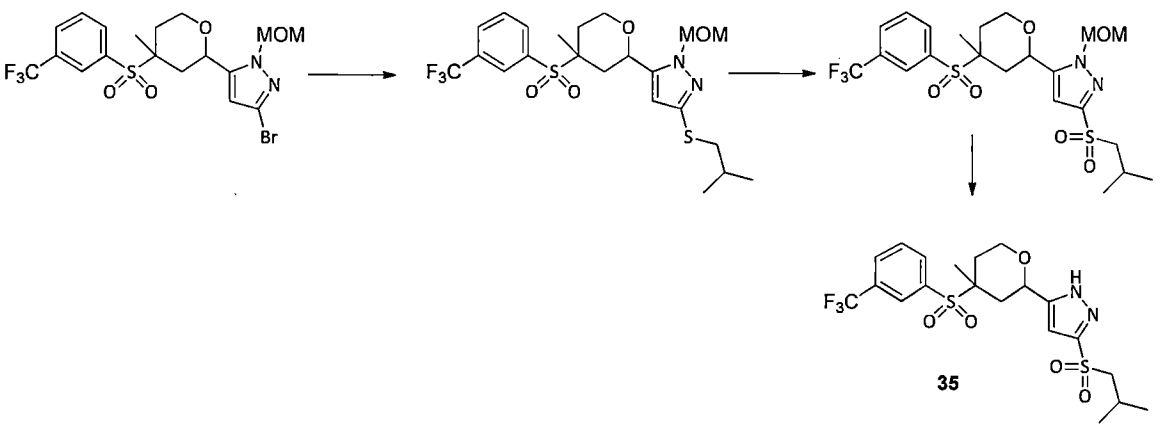
對含 4N aq. HCl 溶液(0.127 mmol, 0.032 ml)之 MeOH (9 ml)中[順式消旋] 2-(1-苄基-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-1-醇 (50 mg, 0.093 mmol)之 Ar(g) -沖洗溶液加入 10% Pd/C (23.80 mg, 0.022 mmol)。該混合物係在 $\text{H}_2(\text{g})$ 氣氛(氣球)下攪拌 2 h。然後，以 Ar(g) 沖洗該混合物並以 DCM (3 ml)稀釋。然後使其經 0.45 μm 尼龍 LCMS 過濾器過濾且以 DCM/MeOH (2 x 2 ml)潤洗該過濾器。該合併濾液係被濃縮至乾燥。藉快速管柱層析法純化(4g 氧化矽, DCM/MeOH, 9:1 $\rightarrow$ 1:3)得到該標題化合物 (28 mg, 67%)。

[順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-1-醇係經掌性 prep-SFC 純化(管柱: Phenomenex 直鏈 澱粉-1 (250x21.2mm, 5 μm)，流: 100 mL/min; 管柱溫度: 40°C; BPR: 120 bar, 溶析液 A: CO_2 , 溶析液 B: 異丙醇)以得到 4.8 mg [順式-EN1] 實施例 34 及 4.0 mg [順式-EN2] 實施例 34。

[順式-EN1] 實施例 34 – LCMS: 計算 $[\text{M}+\text{H}]^+=447.49$, 發現 447.1 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.59 (dd, $J = 11.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 12.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.33 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.55 (s+m, 3H+2H), 1.29 (s, 6H).

[順式-EN2] **實施例 34** – LCMS: 計算[M+H]⁺=447.49, 發現 447.1 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.33 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.55 (s+m, 3H+2H), 1.29 (s, 6H).

3-(2-甲基-丙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 35)



步驟 1: [順式消旋] 3-(異丁基硫)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑

對甲苯 (15 ml)中[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 [實施例 12, 步驟 6] (500 mg, 1.01 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 在密封管中加入 2-甲基丙烷-1-硫醇 (0.3 ml, 3.03 mmol, 3 eq)及 DIPEA (0.4 ml, 2.02 mmol, 2 eq)。該 RM 係經以氬氣吹洗 10 min 然後於 RT 加入 Xantphos (117 mg, 0.20 mmol, 0.2 eq)及 Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq)。該 RM 係經再次以氬氣吹洗 5 min。該產生之 RM 被加熱至 110 °C 並於 110 °C 攪拌 18 h。完成後該 RM 係被冷卻至 RT，經

矽藻土過濾且該矽藻土床係經以 EtOAc (150 ml)清洗。該濾液係被蒸發。該剩餘物係經以管柱層析法純化(矽膠 (100-200), 溶析液 45% EtOAc-PE)以得到該標題化合物 (800 mg)。

步驟 2: [順式消旋] 3-(異丁基碸基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶

對 MeOH-H₂O (2:1)(15 ml)中 [順式消旋] 3-(異丁基硫)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (800 mg, 1.58 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 加入 Oxone (1.45 g, 4.74 mmol, 3 eq)。該 RM 係於 RT 經攪拌 18 h。該反應完成後，該溶劑係被蒸發。該剩餘物係經以冰水(100 ml)稀釋並以 sat. aq. NaHCO₃ (30 ml)鹼化至 pH ~9。該產物係經以 EtOAc (3 x 100 ml)萃取且該合併之有機層係經以鹽水(100 ml)清洗、乾燥 (Na₂SO₄)、過濾及濃縮。該剩餘物係經以反相 prep-HPLC 純化以得到該標題化合物 (210 mg, 39%經二步驟)。

步驟 3: [順式消旋] 3-(2-甲基-丙基碸基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碸基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 35)

對 EtOH (10 ml)中 [順式消旋] 3-(異丁基碸基)-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡啶 (210 mg, 0.39 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 加入 4M HCl 之 1,4-二氧六環 (5 ml)。該 RM 被加熱至 80 °C 並於 80 °C 攪拌 18 h。完成該反應後該 RM 係被倒入冰中且使用 sat. aq. NaHCO₃ (25 ml)鹼化至 pH~9。該產物係經以 EtOAc (3 x 100 ml)萃取且該合併之有機層係經以水(100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾及濃縮。該剩餘物係經以管柱層析法純化(矽膠 (100-200 目), 溶析液

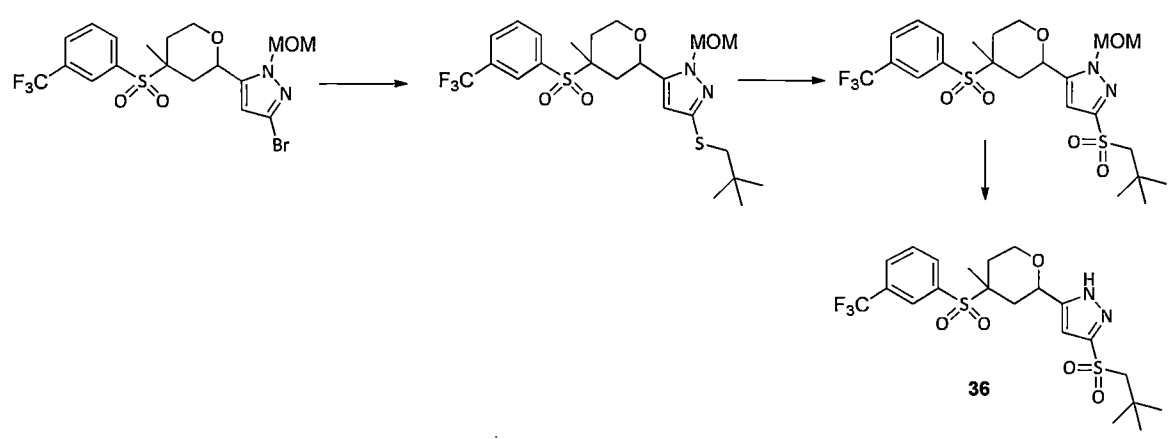
4%MeOH-DCM)以得到該標題化合物 (130 mg, 67%)。TLC 系統: 5% MeOH-DCM; R_f : 0.14

[順式消旋] 3-(2-甲基-丙基碇基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碇基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 26 mg [順式-EN1] **實施例 35** 及 28 mg [順式-EN2] **實施例 35**。

[順式-EN1] **實施例 35** – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5 μ m) 30°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 5.64 min; m/z = 495.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.95 (d, 6H), 1.46-1.51 (m, 4H), 1.81 (d, 1H), 1.99-2.13 (m, 3H), 3.16 (d, 2H), 3.71 (t, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (t, 2H), 13.94 (brs, 1H, NH).

[順式-EN2] **實施例 35** – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5 μ m), 30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 9.74 min; m/z = 495.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 0.95 (d, 6H), 1.46-1.50 (m, 4H), 1.77 (d, 1H), 2.00-2.14 (m, 3H), 3.11 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.21 (t, 2H), 13.94 (brs, 1H, NH).

3-(2,2-二甲基-丙基碇基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碇基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 36)



步驟 1: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(新戊基硫)-1H-吡唑

對甲苯 (15 ml)中之[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑 [實施例 12, 步驟 6] (500 mg, 1.01 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 在密封管中加入甲苯 (15 ml)中 2-甲基丙烷-1-硫醇 (750 mg, 1.51 mmol, 1 eq)、2,2-二甲基丙烷-1-硫醇 (786 mg, 7.55 mmol, 5 eq)及 DIPEA (0.5 ml, 3.02 mmol, 2 eq)。該 RM 係經以氬氣吹洗 10 min 然後於 RT 加入 Xantphos (175 mg, 0.30 mmol, 0.2 eq)及 Pd₂(dba)₃ (138 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq)。該 RM 係再次經已氬氣吹洗 5 min。該產生之 RM 被加熱至 110 °C 並於 110 °C 攪拌 18 h。完成該反應後該 RM 係被冷卻至 RT，經矽藻土過濾且該矽藻土床係經以 EtOAc (150 ml)清洗。該濾液係被蒸發。該剩餘物係經以管柱層析法純化(矽膠 (100-200 目), 溶析液 42% EtOAc-PE)以得到該標題化合物 (830 mg)。

步驟 2: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-(新戊基磺基)-1H-吡唑

對 MeOH-H₂O (2:1)(15 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三

氟甲基)苯基)砒基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-3-(新戊基硫)-1H-吡啶 (830 mg, 1.59 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 加入過硫酸氫鉀(1.47 g, 4.79 mmol, 3 eq)。該 RM 係於 RT 經攪拌 18 h。在該反應完成後，該溶劑係被蒸發。該剩餘物係經以冰水(100 ml)稀釋且經以 sat. aq. NaHCO₃ (30 ml)鹼化至 pH ~9。該產物係經以 EtOAc (3 x 100 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾及濃縮。該剩餘物係經以快速管柱層析法純化(65% EtOAc-PE)以得到該標題化合物 (180 mg, 21%經二步驟)。

步驟 3: [順式消旋] 3-(2,2-二甲基-丙基砒基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]砒基]-四氫-嘧啶-2-基]-1H-吡啶 (**實施例 36**)

對 EtOH (10 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)砒基)四氫-2H-嘧啶-2-基)-3-(新戊基砒基)-1H-吡啶 (180 mg, 0.32 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 加入 4M 1,4-二氧六環中 HCl (5 ml)。該 RM 係被加熱至 80 °C 並於 80 °C 攪拌 18 h。完成該反應後該 RM 係被倒入冰中並使用 sat. aq. NaHCO₃ (25 ml)鹼化至 pH~9。該產物係經以 EtOAc (3 x 100 ml)萃取且該合併之有機層係經以水(100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾及濃縮。該剩餘物係經以管柱層析法純化(矽膠 (100-200 目), 溶析液 4%MeOH-DCM)以得到該標題化合物 (110 mg, 66%)。TLC 系統: 5% MeOH-DCM; *R_f*: 0.14.

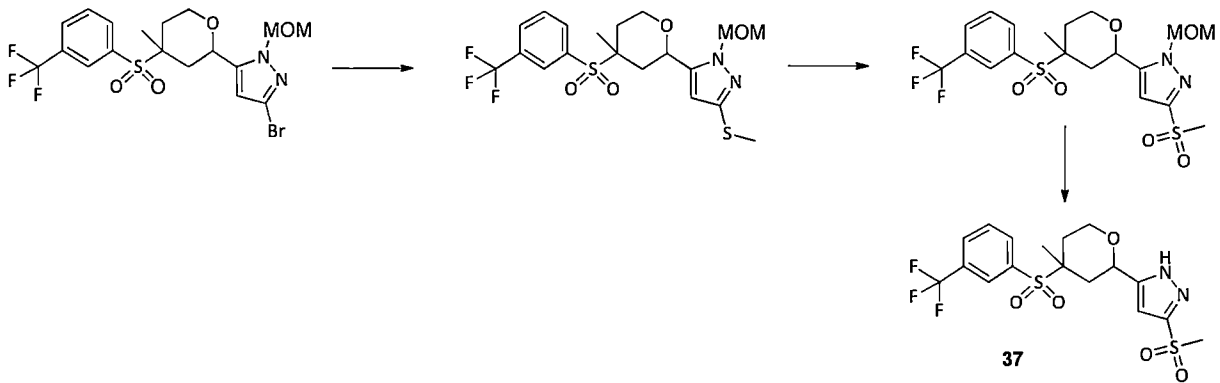
[順式消旋] 3-(2,2-二甲基-丙基砒基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]砒基]-四氫-嘧啶-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 28 mg[順式-EN1] **實施例 35** 及 23 mg[順式-EN2] **實施例 36**。

[順式-EN1] **實施例 36** – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5μm) 30°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 5.25 min; *m/z* = 509.2 [M+H]⁺; ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.04 (s, 9H), 1.46-1.51 (m, 4H), 1.81 (d, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.71 (t, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.21 (t, 2H).

[順式-EN2] 實施例 36 – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5 μ m), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 8.58 min; m/z = 509.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.04 (s, 9H), 1.46-1.51 (m, 4H), 1.80 (d, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.71 (t, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.72 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.21 (t, 2H).

5-甲基磺基-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑
(實施例 37)



步驟 1: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-3-(甲基硫)-1H-吡唑

對甲苯 (15 ml)中[順式消旋] 3-溴-1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-呋喃-2-基)-1H-吡唑 [實施例 12, 步驟 6] (500 mg, 1.01 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於 RT 在密封管中加入 NaSMe (176 mg, 2.52 mmol, 2.5 eq)及 DIPEA (0.5 ml, 3.03 mmol, 3 eq)。該 RM 係經以氬氣吹洗 10 min

然後於 RT 加入 Xantphos (117 mg, 0.20 mmol, 0.2 eq) 及 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0.10 mmol, 0.1 eq)。該 RM 係再次經以氬氣吹洗 5 min。該產生之 RM 被加熱至 110 °C 並於 110 °C 攪拌 18 h。在該反應完成後，該 RM 係被冷卻至 RT 且以 EtOAc (200 ml) 稀釋。該有機層係經以水 (3 x 80 ml) 及鹽水 (80 ml) 清洗、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾及濃縮。該剩餘物係經以管柱層析法純化 (矽膠 (100-200 目), 39% EtOAc-PE) 以得到該標題化合物 (400 mg, 原生物)。另一批 500 mg 起始物係被轉化成該標題化合物 (400 mg)。

步驟 2: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-3-(甲基磺基)-1H-吡啶

對 MeOH- H_2O (2:1) (15 ml) 中 [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-3-(甲基硫)-1H-吡啶 (400 mg, 0.86 mmol, 1 eq) 之攪拌溶液於 RT 加入過硫酸氫鉀 (794 mg, 2.58 mmol, 3 eq)。該 RM 係於 RT 攪拌 18 h。另一批 400 mg 起始物係以類似方式轉化。該反應完成後二批次被合併且該溶劑係被蒸發。該剩餘物係經以冰水 (100 ml) 稀釋且經以 sat. aq. NaHCO_3 (30 ml) 鹼化至 pH ~9。該產物係經以 EtOAc (3 x 100 ml) 萃取且該合併之有機層係經以鹽水 (100 ml) 清洗、乾燥 (Na_2SO_4)、過濾及濃縮。該剩餘物係經以快速管柱層析法純化 (57% EtOAc-PE) 以得到該標題化合物 (250 mg, 25% 經二步驟)。

步驟 3: [順式消旋] 5-甲基磺基-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-嘓喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 37)

對 EtOH (10 ml) 中 [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-3-(甲基磺基)-1H-吡啶 (250 mg, 0.50 mmol, 1

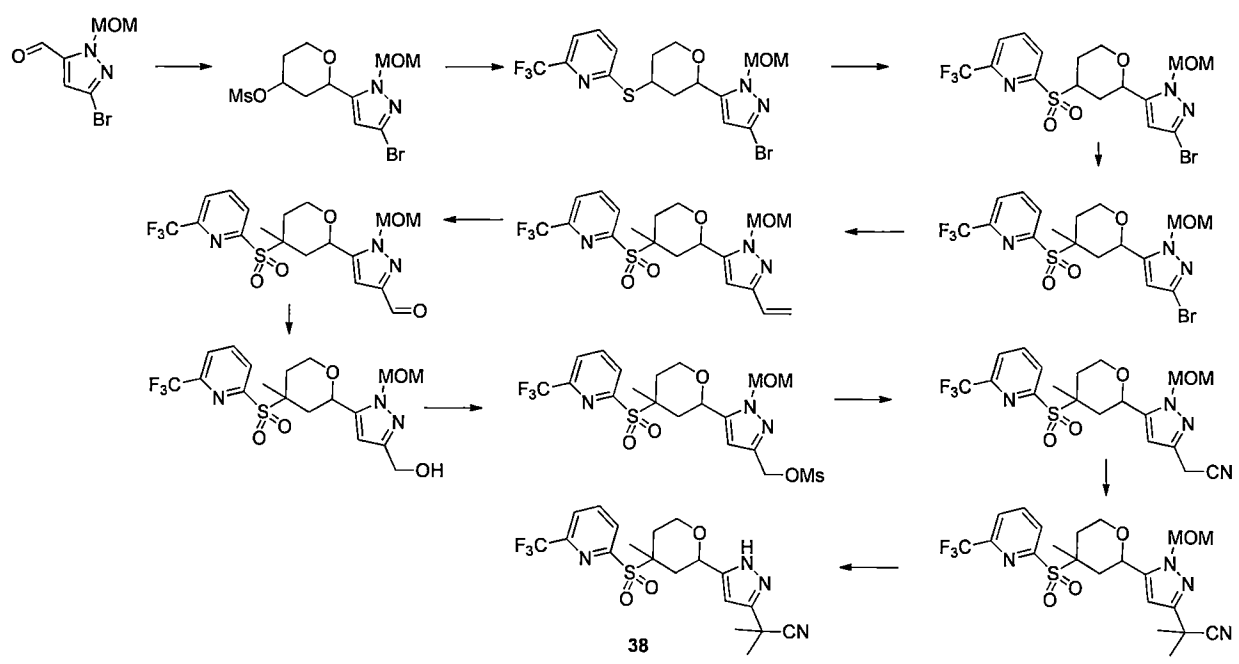
eq)之攪拌溶液於 RT 加入 4M 1,4-二氧六環中 HCl (5 ml)。該 RM 被加熱至 80 °C 並於 80 °C 攪拌 18 h。完成後，該 RM 被倒入冰中且使用 sat. aq. NaHCO₃ (25 ml)鹼化至 pH~9。該產物係經以 EtOAc (3 x 100 ml)萃取，該合併之有機層係經以水(100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾及濃縮。該剩餘物係經以快速管柱層析法純化(3%MeOH-DCM)以得到該標題化合物 (160 mg)。TLC 系統: 5% MeOH-DCM; *R_f* 0.19.

[順式消旋] 5-甲基磺基-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 32 mg[順式-EN1] 實施例 37 及 37 mg [順式-EN2] 實施例 37。

[順式-EN1] 實施例 37 – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5μm) 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 4.27 min; *m/z* = 453.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.46-1.51 (m, 4H), 1.83 (d, 1H), 2.11 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.72 (t, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (t, 2H), 13.91 (brs, 1H).

[順式-EN2] 實施例 37 – 分析型 SFC: Chiralpak-IC (250x4.6mm 5μm), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 30% MeOH, Ret.時間 6.31 min; *m/z* = 453.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.46-1.51 (m, 4H), 1.83 (d, 1H), 2.11 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.72 (t, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.73 (d, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.96 (t, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (t, 2H), 13.92 (brs, 1H).

2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈 (實施例 38)



步驟 1: 2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯

甲磺酸(149.0 ml, 2.29 mol)經 30 min 之期間於 0°C 被加入至 DCM (500 ml) 中 3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-甲醛 [實施例 12, 步驟 2] (50.0 g, 229.35 mmol)及 3-丁烯-1-醇 (34.0 ml, 344.03 mmol)之攪拌溶液且該混合物係於相同溫度攪拌 1 h。該 RM 係經以 DCM (2 x 300 ml)稀釋。該產生之混合物係經以水(200 ml)、aq. NaHCO₃ (2 x 200 ml)及鹽水(200 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (65 g)。

步驟 2: 2-((2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基)硫)-6-(三氟甲基)吡啶

6-(三氟甲基)吡啶-2-硫醇 (63.29 g, 264.94 mmol)被加入至 DMF(1000 ml)中 K₂CO₃ (48.74 g, 353.26 mmol)及 2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)四氫-2H-哌喃-4-基甲烷磺酸酯 (65.0 g, 176.63 mmol)之懸浮液且該混合物係於

80°C 攪拌 4 h 及於 RT 攪拌 12 h。該 RM 係經以水(1000 ml)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3 x 200 ml)萃取。該有機層係經以鹽水(2 x 200 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-15% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (6.5 g, 5%經 5 步驟)。

步驟 3: 2-((2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-基)四氫-2H-嘧喃-4-基)噻基)-6-(三氟甲基)吡啶

水(163 ml)中過硫酸鉀(17.68 g, 28.82 mmol)之溶液被加入至 MeOH(230 ml)中 2-((2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-基)四氫-2H-嘧喃-4-基)噻基)-6-(三氟甲基)吡啶(6.50 g, 14.41 mmol)之攪拌溶液且該混合物係於 RT 攪拌 16 h。該 RM 係經以水(200 ml)稀釋且該有機產物係經以 DCM (3 x 200 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水(2 x 100 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-120 目, 0-20% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (5.0 g, 72%)。

步驟 4: 2-((2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-基)-4-甲基四氫-2H-嘧喃-4-基)噻基)-6-(三氟甲基)吡啶

KOtBu 溶液(21.0 ml, 20.66 mmol, 1M 於 THF 中)被加入至於-78°C 之 (THF-DMF)(2:1 v/v)(50 ml)中 2-((2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-基)四氫-2H-嘧喃-4-基)噻基)-6-(三氟甲基)吡啶 (5.0 g, 10.33 mmol)之攪拌溶液且該混合物係經攪拌 30 min。甲基碘 (1.63 ml, 25.82 mmol)係被加入且該混合物係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以水(50 ml)稀釋且該有

機產物係經以 EtOAc (2 x 10 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水清洗且經無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-25% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物。[順式消旋] (1.0 g, 20%)及[反式消旋] (1.20 g, 24%)。

步驟 5: [順式消旋] 2-((2-(1-(甲氧基甲基)-3-乙烯基-1H-吡啶-5-基)-4-甲基四氫-2H-嘓喃-4-基)𠵼基)-6-(三氟甲基)吡啶

DMF-H₂O (20 ml-5 ml)中之化合物 [順式消旋] 2-((2-(3-溴-1-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-5-基)-4-甲基四氫-2H-嘓喃-4-基)𠵼基)-6-(三氟甲基)吡啶 (1.0 g, 2.10 mmol)、乙烯基三氟𠵼酸鉀(potassium vinyltrifluoro borate)(1.70 g, 8.04 mmol)及 Cs₂CO₃ (1.96 g, 6.03 mmol)之攪拌溶液係經以氬氣脫氣 15 min。對該 RM 加入 PdCl₂(dppf)₂.CH₂Cl₂ (0.49 g, 0.60 mmol)且使其再次脫氣 5 min。該產生之 RM 被加熱至 120°C 並攪拌 3 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水(50 ml)稀釋。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 100 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以水(2 x 50 ml)及鹽水(2 x 50 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以快速層析法純化(矽膠 100-200 目, 0-45% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.75 g, 84%)。

步驟 6: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)𠵼基)四氫-2H-嘓喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲醛

臭氧氣體係被鼓泡通過於 0°C 之丙酮-H₂O (3:1 v/v)(15 ml- 5 ml)中[順式消旋] 2-((2-(1-(甲氧基甲基)-3-乙烯基-1H-吡啶-5-基)-4-甲基四氫-2H-嘓喃-4-基)𠵼基)-6-(三氟甲基)吡啶 (0.75 g, 1.68 mmol)之溶液 15 min。該 RM 係經

以水(30 ml)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 30 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 20 ml)及鹽水(20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (0.7 g)。

步驟 7: [順式消旋] (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇

氫硼化鈉 (0.119 g, 3.13 mmol)係被分披加入至於 0°C 之 MeOH (10 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛 (0.7 g, 1.56 mmol)之溶液。該產生之 RM 係在氫中於 RT 攪拌 2 h。以 TLC 監測該反應。耗用起始材料後，該 RM 係經以冰冷水淬滅且該有機產物係經以 EtOAc 萃取。該有機層係經無水硫酸鈉乾燥且該溶劑係在減壓下濃縮以獲得該標題化合物 (0.55 g, 73%)。

步驟 8: [順式消旋] (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基甲烷磺酸酯

三乙胺 (0.5 ml, 3.67 mmol)被加入到 0°C 之 DCM (10 ml)中[順式消旋] (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇 (0.55 g, 1.22 mmol)之攪拌溶液。對該 RM 加入相同溫度之甲磺醯氯(0.15 ml, 1.83 mmol)。該 RM 係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 1 h。該 RM 係經以水(25 ml)稀釋；且該有機產物係經以 DCM (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機萃取物係經以鹽水清洗、經無水硫酸鈉乾燥、過濾並在減壓下蒸發以得到該標題化合物 (0.6 g)。

步驟 9: [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)

𠵿基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙腈

氰化鈉(0.105 g, 2.15mmol)被加入至 DMF (10 ml)中[順式消旋] (1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)𠵿基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)甲基甲烷磺酸酯 (0.6 g, 1.07 mmol)之溶液且該混合物係於 RT 攪拌 2 h。該 RM 係經以水稀釋且該有機產物係經以 EtOAc 萃取。該有機層係經以鹽水(20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑以得到該標題化合物 (0.45 g)。

步驟 10: [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)𠵿基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙腈

60% 氰化鈉(0.12 g, 2.94 mmol)係於 0°C 被分披加入 DMF (10 ml)中 [順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)𠵿基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙腈 (0.45 g, 0.98 mmol)之溶液且該混合物係於相同溫度經攪拌 10 min。甲基碘(0.15 ml, 2.45 mmol)被加入至該 RM，且此被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 經以冷水(20 ml)淬滅且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 40 ml)及鹽水(30 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以製備性 TLC 純化(45% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (0.2 g, 24%經 6 步驟)。

步驟 11: [順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]𠵿基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈 (實施例 38)

三氟乙酸(5.0 ml)被加入至於 RT 之[順式消旋] 2-(1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)𠵿基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基

丙腈 (0.2 g, 0.41 mmol)且該產生之 RM 係被加熱至 60°C 經 2 h。該 RM 係在減壓下濃縮且該剩餘物係經以水稀釋。該 RM 係被冷卻至 0°C 並加入 sat. aq. NaHCO₃ (15 ml)。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 25 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 10 ml)及鹽水(20 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且在減壓下濃縮該溶劑以得到該標題化合物。TLC 系統: EtOAc – PE; 6:4; Rf: 0.3.

[順式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]磺基]-四氫-嘓喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈係經掌性 prep-SFC 純化以得到 44 mg[順式-EN1] **實施例 38** 及 42 mg[順式-EN2] **實施例 38**。

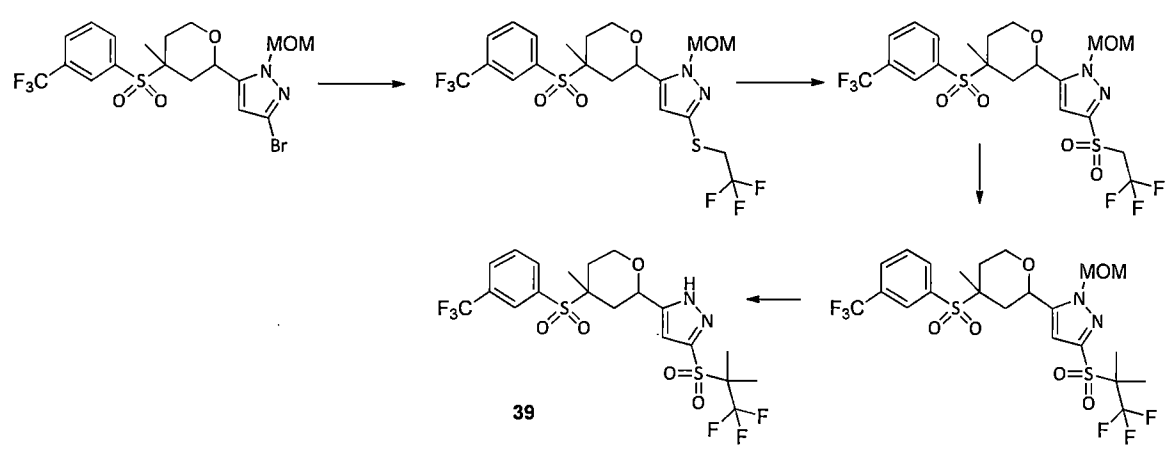
[順式-EN1] **實施例 38** – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5μm) 30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 2.42 min; m/z = 443.2 [M+H]⁺

[順式-EN2] **實施例 38** – 分析型 SFC: Chiralpak AD-H (250x4.6mm 5μm), 30°C, 3 g/min, 100 bar, 35% MeOH, Ret.時間 3.58 min; m/z = 443.2 [M+H]⁺

[反式消旋] 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]磺基]-四氫-嘓喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈 (**實施例 38**)

該 [反式消旋]異構物係以類似該 [順式消旋]異構物之方式製備，其係起始於步驟 4[反式消旋]產物，且經以反相 prep HPLC 純化。

5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-嘓喃-2-基]-3-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)磺基]-1H-吡啶 (實施例 39**)**



步驟 2: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-((2,2,2-三氟乙基)磺基)-1H-吡唑

步驟 1 及步驟 2 係以類似於**實施例 36**之方式進行。

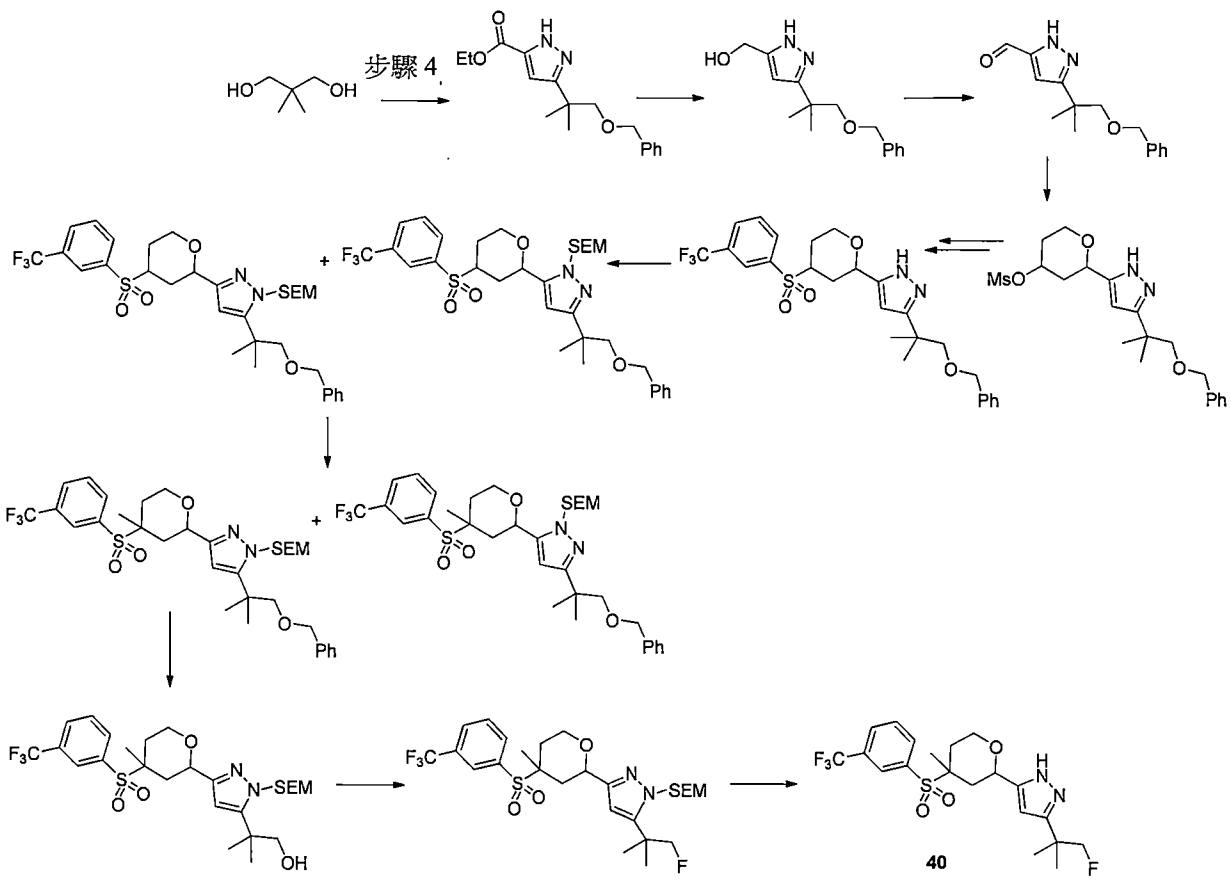
步驟 3: [順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-((1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)磺基)-1H-吡唑

對 THF (10 ml)中[順式消旋] 1-(甲氧基甲基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-3-((2,2,2-三氟乙基)磺基)-1H-吡唑 (120 mg, 0.21 mmol, 1 eq)之攪拌溶液於-78 °C 加入 HMPA (1 ml)及甲基碘(2 ml)。然後於-78 °C 加入 LDA (2 M 於 THF 中)(0.3 ml, 0.63 mmol, 3 eq)且使該於-78 °C 攪拌 10 min。在該反應完成後，該 RM 係經以 sat. aq. NH₄Cl (5 ml)淬滅。該 RM 係經以 EtOAc (200 ml)稀釋且該有機層係經以水(2 x 100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並濃縮以得到該標題化合物 (120 mg)。

步驟 4: [順式消旋] 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-3-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)磺基]-1H-吡唑 (**實施例 39**)

步驟 4 係以類似於步驟 3 **實施例 36**之方式進行。[順式消旋] **實施例 39** – m/z = 549.1 [M+H]⁺

3-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 40)



步驟 1: 3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇

氫化鈉(2.50 g, 105.62 mmol, 60% 在礦物油中)係於 0°C 被懸浮於無水 DMF(150 ml)並逐滴加入 DMF (50.0 ml)中 2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(10.0 g, 96.02 mmol)之溶液。該 RM 係於 0°C 經攪拌 30 min。對該 RM 逐滴加入溴化苄(11.50 ml, 96.02 mmol)且使該 RM 溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經以水(300 ml)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3 x 200 ml)萃取。該有機層係經以鹽水(2 x 200 ml)清洗、經 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在真空中蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-10% EtOAc

於 PE 中)以得到該標題化合物(12.50 g)。

步驟 2: 3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙醛

戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)(10.90 g, 25.77 mmol)係被緩慢地加入至於 0°C 之 THF-DMSO (1:1 v/v, 200 ml)中 3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (5.0 g, 25.77 mmol)之溶液，且該混合物係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 係經矽藻土床過濾且以 DCM 清洗。該有機層係經以 sat. 碳酸氫鈉溶液(2 x 100 ml)及鹽水(2 x 100 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在真空下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(60-120 目矽膠, 0-10% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (3.3 g, 66%)。

步驟 3: (((2,2-二甲基 丁-3-炔-1-基)氧基)甲基)苯

Bestmann-Ohira 試劑(4.50 g, 23.43 mmol)被加入至於 0°C 之 MeOH (30 ml)中 K₂CO₃ (2.15 g, 15.62 mmol)及 3-(苄氧基)-2,2-二甲基丙醛 (3.0 g, 15.62 mmol)懸浮液且該混合物係於 RT 攪拌 1 h。該 RM 係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-10% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (1.30g, 44%)。

步驟 4: 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

重氮乙酸乙酯(0.6 ml, 5.31 mmol)於 RT 被加入至甲苯 (20 ml)中 (((2,2-二甲基 丁-3-炔-1-基)氧基)甲基)苯(1.0 g, 5.31 mmol)懸浮液且該混合物係於 120°C 攪拌 16 h。該 RM 係在減壓下濃縮以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 20% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物(400 mg, 25%)。

步驟 5: (5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇

LiAlH₄ 溶液(1.98 ml, 1.98 mmol, 1 M 於 THF 中)於 0°C 被加入至 THF (10 ml) 中 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (400 mg, 1.32 mmol) 之溶液且該混合物係於 RT 攪拌 16 h。該 RM 經以 sat. Na₂SO₄ 溶液淬滅、經矽藻土床過濾，且經以 EtOAc 清洗。該濾液經以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空下蒸發該溶劑以得到該原生產物。該原生產物係經以管柱層析法純化(60-120 目矽膠, 0-5% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (300 mg, 87 %)。

步驟 6: 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛

經活化之 MnO₂ (5.40 g, 62.50 mmol)於 RT 被加入至 1,2-二甲氧基乙烷(60 ml) 中(5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲醇 (4.0 g, 15.62 mmol)之攪拌溶液且該混合物係經回流 16 h。該 RM 係經矽藻土過濾且以 EtOAc (3 x 200 ml)清洗。該清澈濾液係在減壓下濃縮以得到該標題化合物(4.30 g)。

步驟 7: 2-(5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-基)四氫-2H-嘓喃-4-基甲
烷磺酸酯

甲磺酸(9.50 ml, 147.28 mmol)於 0°C 經 30 min 期間被加入至 DCM (50 ml)中 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛 (4.30 g, 14.72 mmol)及 3-丁烯-1-醇 (2.10 ml, 22.09 mmol)之攪拌溶液且該混合物係於 RT 經攪拌 16 h。該 RM 係經以 DCM (2 x 200 ml)稀釋。該有機層係經以水(200 ml)、aq. NaHCO₃ 溶液(2 x 100 ml)及鹽水(100 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾，且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (4.50 g)。

步驟 8: 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶

3-三氟甲基硫苯酚 (5.40 ml, 22.16 mmol)被加入至 DMF (50 ml)中 K_2CO_3 (3.0 g, 22.16 mmol)及 2-(5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-3-基)四氫-2H-吡喃-4-基甲磺酸酯 (4.50 g, 11.08 mmol)之懸浮液且該混合物係於 50°C 經攪拌 6 h 且於 RT 攪拌 6 h。該 RM 係經以水(200 ml)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (3 x 200 ml)萃取。該有機層係經以鹽水(2 x 100ml)清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在真空下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-10% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (3.0 g, 55%)。

步驟 9: 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶

水(20.0 ml)中過硫酸氫鉀 (7.50 g, 12.24 mmol)之溶液於 0°C 被加入至 MeOH (30 ml)中 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)硫)四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶 (3.0 g, 6.12 mmol)之攪拌溶液且該混合物係於 RT 攪拌 16 h。該 RM 係經以水(100 ml)稀釋且該有機產物係經以 DCM (3 x 100ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水(2 x 100ml)清洗、經無水 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在真空下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-20% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (2.5 g, 78%)。

步驟 10: 3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫

-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶及 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

THF (10 ml)中 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1H-吡啶 (500 mg, 0.957 mmol)之溶液於 0°C 經 10 min 期間被加入至 THF (5.0 ml)中 NaH (69.0 mg, 2.873 mmol, 60% 在礦物油中擴散)之懸浮液且該混合物係於相同溫度經攪拌 30 min。2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(0.16 ml, 0.957 mmol)係被加入至該 RM。該混合物係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 經以冷水(50 ml)淬滅且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取。該合併之有機層係經以水(2 x 20 ml)及鹽水(40 ml)清洗並經以無水 Na₂SO₄ 乾燥。該有機層係經過濾且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該原生混合物之所欲區域異構體 (500 mg)。

步驟 11: [順式消旋] 3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶及 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶

KOtBu 溶液(1.53 ml, 1.53 mmol, 1M 於 THF 中)於 -78°C 被加入至無水 THF (10 ml)中混合 3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶及 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (500 mg, 0.766 mmol)之攪拌溶液且該混合物係經攪拌 30 min。對該 RM 加入甲基碘(0.11 ml, 1.917 mmol)。使其緩慢地被溫熱至 RT 並攪拌 16 h。以相似方式重複由 1.5 g 起始之另一

批且該二批次係以合併方式處理。該 RM 係經以水(100 ml)稀釋且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 100 ml)萃取。該合併之有機層係經以鹽水(100 ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在真空下蒸發該溶劑以得到所欲之區域異構物之混合物。該區域異構物係經以 RP-HPLC 分離(KROMOSIL-C18, 10 mM 碳酸氫銨在水: 乙腈; 0/80 → 14.5/80)之後以掌性 SFC 分離(Chiralpak IE, 90%CO₂, 10% MeOH)以得到 90 mg [順式消旋] 3-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-5-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 [NOE: 照射 **OCH** 質子觀察到 **SCCH₃** 之 NOE] 及 410 mg [順式消旋] 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶。

步驟 12: [順式消旋] 2-甲基-2-(3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-醇 10% 鈹碳催化劑(50 mg)在 H₂ 氣球壓力於 RT 經 4 h 被加入至 MeOH (2.0 ml) 中[順式消旋] 5-(1-(苄氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (100 mg, 0.150 mmol)之攪拌溶液。以相似方式重覆起始自 300 mg 之另一批且該二批次係以合併方式處理。該 RM 係經矽藻土墊過濾係經以 DCM (3 x 20 ml) 清洗。該清澈濾液係在減壓下濃縮以得到該標題化合物(200 mg)。

步驟 13: [順式消旋] 5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)碸基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 DAST (0.18 ml, 1.38 mmol)於 0°C 被加入至 DCM (5 ml)中[順式消旋] 2-甲基

-2-(3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)丙-1-醇 (200 mg, 0.34 mmol)之溶液且該混合物係被緩慢地溫熱至 RT 並攪拌 16 h。該 RM 經以 sat. NaHCO₃ 溶液(20 ml)淬滅且該有機產物係經以 EtOAc (2 x 30ml)萃取。該有機層係經以鹽水(2 x 10ml)清洗、經無水 Na₂SO₄ 乾燥、過濾且在真空下蒸發該溶劑以得到該原生產物，其係經以管柱層析法純化(矽膠 60-120 目, 0-30% EtOAc 於 PE 中)以得到該標題化合物 (170 mg)。

步驟 14: [順式消旋] 3-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 40)

三氟乙酸(2.0 ml)於 0°C 被加入至溶於 DCM (2.0 ml)[順式消旋] 5-(1-氟-2-甲基丙-2-基)-3-(4-甲基-4-((3-(三氟甲基)苯基)磺基)四氫-2H-哌喃-2-基)-1-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶 (170 mg, 0.29 mmol)之溶液。該 RM 係於 RT 攪拌 4 h。該 RM 係在減壓下濃縮以得到剩餘物，其係經以 sat. NaHCO₃ 溶液攪拌。該有機產物係經以 EtOAc (2 x 50 ml)萃取且該溶劑係在減壓下濃縮以得到該標題化合物 (150 mg)。TLC 系統: EtOAc – PE; 5:5; R_f: 0.4.

[順式消旋] 3-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶係經掌性 prep-SFC 純化以得到 40 mg[順式-EN1] 實施例 40 及 40 mg[順式-EN2] 實施例 40。[順式-EN1] 實施例 40 係經以 RP prep-HPLC 進一步純化(KROMOSIL-C18, 0.1%甲酸在水: 乙腈中; 0/40 → 11/40)以得到 20 mg 純所欲之產物。

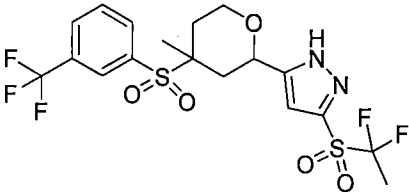
[順式-EN1] 實施例 40 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5μm) 30.1°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 2.69 min; m/z = 449.2 [M+H]⁺; ¹H

NMR (DMSO d_6): δ 12.45 (br m, 1 H), 8.23-8.17 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.97-7.94 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

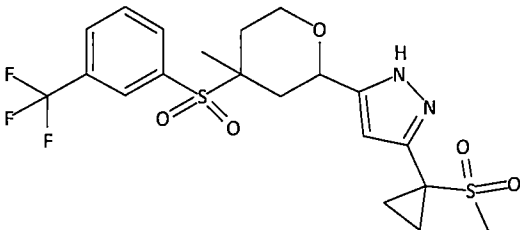
[順式-EN2] 實施例 40 – 分析型 SFC: Chiralpak IC (250x4.6mm 5 μ m), 29.9°C, 3 g/min, 100 bar, 20% MeOH, Ret.時間 4.92 min; m/z = 449.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (DMSO d_6): δ 12.54-12.46 (br m, 1 H), 8.23-8.18 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.96-7.94 (t, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 3.94-3.93 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). 假設實施例(Prophetic Examples):

以下化合物可由類似於上述製程或上述製程之一部分獲得。所需之醛類可為類似於本文所述之製程：

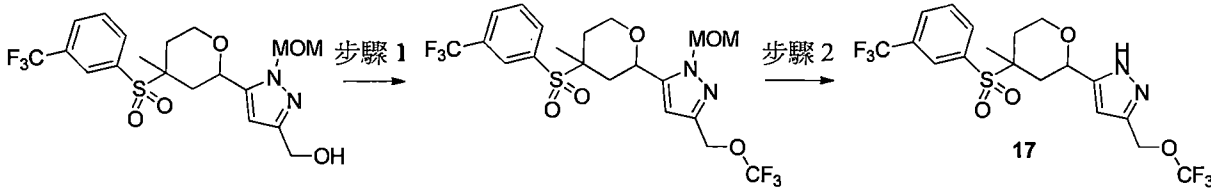
3-(1,1-二氟-乙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 2)



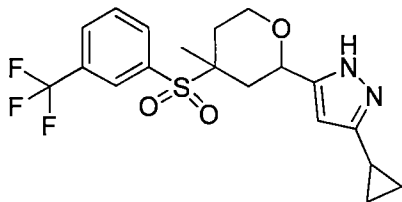
3-(1-甲基磺基-環丙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 8)



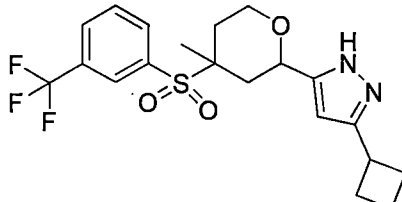
5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-3-(三氟甲基氧基-甲基)-1H-吡啶 (實施例 17)之合成：



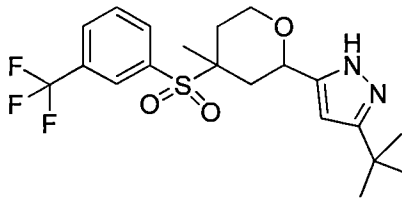
3-環丙基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 20):



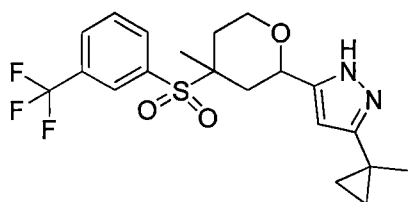
3-環丁基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 21):



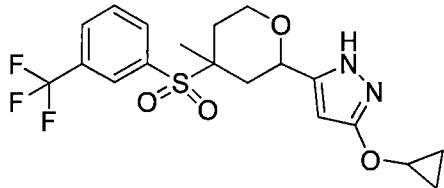
3-三級丁基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 22):



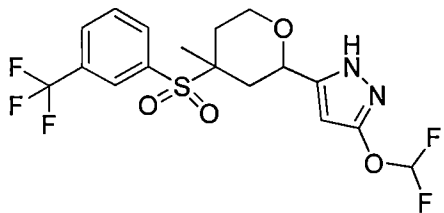
3-(1-甲基-環丙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-呷喃-2-基]-1H-吡啶 (實施例 23):



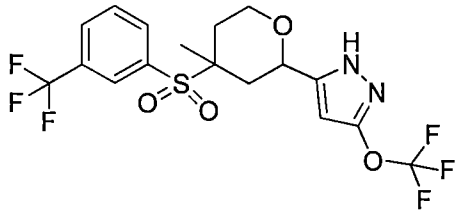
3-環丙基氧基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 24):



3-(二氟-甲氧基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡唑 (實施例 25):



5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(三氟甲氧基)-1H-吡唑 (實施例 26):



2. 試驗描述及生物數據：

2.1 CaV2.2 通道螢光試驗，其使用鉀去極化以減少通道之開放

人類 CaV2.2 通道與電位閘控鈣離子通道之 alpha2-delta 及 beta 次單元 (subunits)一起被穩定表現在 HEK293 細胞中。而且，內向性整流型鉀離子

通道(Kir2.3)係被穩定表現在此等細胞中，藉由胞外鉀離子濃度之增加來增強對細胞膜電位之控制。提高胞外鉀離子濃度導致膜電位去極化因而調節CaV2.2 通道之電壓相關狀態。爲了製備，細胞被接種在黑色聚-D-賴胺酸所覆之 96-井盤(Becton Dickinson, Biocoat 4640)，於 100 μ L 培養基[500 mL DMEM/F-12 加 Glutamax(Invitrogen 31331-093)加 5.5 mL MEM NEAA 100x(Invitrogen 11140-035)加 50 mL FBS decomplemented(Invitrogen 10270-106)加 200 μ g/mL Geneticin(Invitrogen 10131-027)加 50 μ g/mL Hygromycin B(Invitrogen 10687-010)加 2 μ g/mL Blasticidin(anti-bl5b Invivo-Gen)加 0.2 μ g/mL Puromycin(A 11138-03)]中，細胞密度爲每井 30,000 細胞。培養盤在 37°C(5% CO₂)培養 20 至 23 h。實驗當日將培養基去掉並將細胞以 Fluo 4 裝載(loaded)，藉由加入 100 μ L 鹼性試驗緩衝液(basic assay buffer)(10 mM HEPES, 1 mM KCl, 149 mM NaCl, 0.8 mM CaCl₂, 1.7 mM MgCl₂, 10 mM 葡萄糖, 0.1% BSA, pH 7.4)，其含以 2 μ M Fluo 4(Molecular Probes; F-14201)、0.01%普流尼克酸(pluronic acid)(Molecular Probes; P-6866)及 2.5 mM 丙磺舒(Molecular Probes; P36400)。將細胞放在黑暗中於 25°C 培養 60 min。然後去除含染料之緩衝液並加入 100 μ L 基本(basic)(1 mM KCl)或替代(30 mM KCl)試驗緩衝液。該替代試驗緩衝液含有改變之 KCl(30 mM)及 NaCl(120 mM)濃度且被用以促進未活化之通道狀態。在加入有或沒有測試化合物之 25 μ L 基本或替代試驗緩衝液後，細胞繼續被放在黑暗中於 25°C 培養 15 min。在 FLIPR 3 儀器(Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA)上以 480 nm 激發及 535 nm 發射測量螢光強度。連續讀取螢光 30 sec 後，加入 50 μ L 含 210 mM KCl(無 NaCl)之基本試驗緩衝液用於去極化。測量螢光信號強度之峰值，且使用該峰值信號之幅度(對基線正規化)以測試化合物測量通道抑制性。

下表簡述本發明例示化合物之抑制活性。

實施例[異構物]	活性類型	實施例[異構物]	活性類型
[順式-EN1] 實施例 1	B	[順式-EN1] 實施例 12	B
[順式-EN2] 實施例 1	B	[順式-EN2] 實施例 12	A
[反式消旋] 實施例 1	B	[順式消旋] 實施例 12	B

實施例	異構物	活性類型	實施例	異構物	活性類型
3	順式-EN1	D	28	順式-EN1	B
4	順式-EN1	C	28	順式-EN2	B
4	順式-EN2	B	29	順式-EN1	B
5	順式-EN1	B	29	順式-EN2	B
5	順式-EN2	C	30	順式-EN2	C
7	順式-EN1	B	30	順式-EN1	C
7	順式-EN2	B	31	順式-EN1	A
9	順式-EN1	C	31	順式-EN2	A
9	順式-EN2	C	32	順式-EN1	A
13	順式-EN1	A	32	順式-EN2	B
13	順式-EN2	A	33	順式-EN1	A
14	順式-EN1	B	33	順式-EN2	A
14	順式-EN2	A	34	順式-EN1	B
15	順式消旋	A	34	順式-EN2	B
16	順式-EN2	A	35	順式-EN1	B
16	順式-EN1	A	35	順式-EN2	A

18	順式-EN1	C	36	順式-EN1	B
18	順式-EN2	C	36	順式-EN2	A
19	順式-EN1	B	37	順式-EN1	C
19	順式-EN2	C	37	順式-EN2	B
27	順式-EN1	A	38	順式-EN1	C
27	順式-EN2	B	38	順式-EN2	B

*** %-Inhib (CaV2.2) @3μM @30mM KCl:** 「A」: %-抑制性> 95 %; 「B」: %-抑制性> 75 %高達≤ 95 %; 「C」: %-抑制性> 40 %高達≤ 75 %, 「D」: %-抑制性> 30 %高達≤ 40 %。

2.2 鈣離子通道活性之電生理評估

箱膜紀錄法係被實施，其係使用 HEK293 細胞穩定地表現人類 Cav2.2。細胞被接種在 T150 瓶中並在潮濕培養箱中於 37°C 及 5% CO₂ 中成長達到約 50-60% 生長密度(confluency)。在紀錄之前使細胞維持 48 hrs 於 30°C。在實驗當天，以 TrypLE 細胞剝離溶液(Invitrogen)收穫細胞，其係以磷酸鹽緩衝鹽水稀釋至 25% 並在實驗前保持在 50%細胞培養液、50% NaCl 為主之外部鹽類(external saline)(以 mM, 140 NaCl, 4 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 5 葡萄糖, 10 HEPES, pH 7.4)長達數小時。

使用 Patchliner 平面陣列技術(Nanion)於 RT(21-23°C)紀錄電流。Patchliner 係一種多井全細胞自動化箱膜裝置，其與全積體流體學(fully integrated fluidics)非同步操作。電容及串聯電阻補償係自動化且未採用液界電位(liquid junction potential)校正。連線扣除滲漏(Leak)。使用含有以下(mM)之胞外鹽水獲得全細胞箱膜紀錄：145 TEA-Cl，10 BaCl₂，10 HEPES，10

葡萄糖。以 NaOH 將 pH 調整至 7.35 並用蔗糖將滲透壓調整至 310 mOsm。胞內溶液包含以下(mM): 50 CsCl, 60 CsF, 10 NaCl, 20 EGTA, 5 BAPTA, 10 HEPES。在實驗前加入 5 mM MgATP 及 0.3 NaGTP, 以 CsOH 將 pH 調整至 7.2 並用蔗糖將滲透壓調整至 290 mOsm。

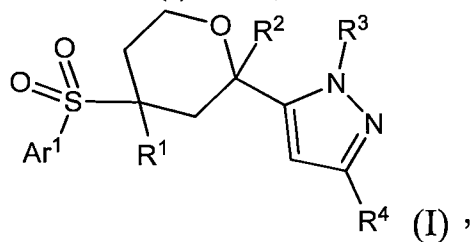
電壓脈衝計畫(protocol)係被用於評估化合物抑制性。細胞被保持在-60 mV 之保持電位(holding potential)且使用 10 ms 測試脈衝使通道被活化為+30 mV, 其每 10 秒被活化一次(0.1 Hz)。在每個測試濃度用 5 分鐘使個別細胞之化合物濃度增加。化合物係在 DMSO 中被製備成 10 mM 儲備原液, 隨後進行 1:3 連續稀釋。最終稀釋成 1:1000 外部溶液, 得到最終 DMSO 濃度 0.1%。每個細胞之電流反應係被正規化(normalised)為二甲基亞砷載體(vehicle)對照以產生濃度-反應曲線。當每個細胞為多劑量時, 從 Hill 方程式之擬合(fits)計算到該數據之 IC_{50} 值。所用之該 Hill 方程式之形式為: 相對電流(Relative current) = $100 / (1 + (IC_{50}/conc)^{Slope})$ 。前述例示化合物之選擇係在此等條件下經測試: 數種化合物為強效(potent)抑制劑($IC_{50} < 5 \mu M$)或甚至為非常強效抑制劑($IC_{50} < 2 \mu M$)。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種通式(I)之化合物



其中

R^1 係選自於由 H 或 C_{1-6} -烷基所組成之群組；

R^2 係選自於由 H 或 C_{1-6} -烷基所組成之群組；

R^3 為 H；

R^4 代表 $L-R^5$ ，

其中 L 為鍵結、 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 、O 或 $S(=O)_2$ 及

R^5 係選自於由 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -環烷基或 3 至 7 員雜環基所組成之群組，

其中該 3 至 7 員雜環基之特徵在於其含有一個雜原子或雜原子基團，

其係選自於 O、NH、 $N(CH_3)$ 、 $S(=O)$ 及 $S(=O)_2$ ；

其中該 C_{1-6} -烷基係未經取代或經以一或二或三或四個取代基取代，

該取代基係獨立地選自於由 F、Cl、CN、OH、 OCH_3 、 $OCFH_2$ 、

$OCHF_2$ 、 OCF_3 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 $S(=O)_2CHF_2$ 、 $S(=O)_2CF_3$ 、

$S(=O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $S(=O)_2$ (*n*-丙基)、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、

$C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(CH_3)$ 及 $C(=O)N(CH_3)_2$ 所組成之群組；

且

其中該 C_{3-6} -環烷基或該 3 至 7 員雜環基係未經取代或經以一或二或

三或四個取代基取代，該取代基係獨立地選自於由 F、Cl、CN、

CH_3 、 CFH_2 、 CHF_2 、 CF_3 、=O、OH、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、

OCFH₂、OCHF₂、OCF₃、S(=O)₂CH₃、S(=O)₂CHF₂、S(=O)₂CF₃、
S(=O)₂CH(CH₃)₂、S(=O)₂(c-丙基)、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、
C(=O)NH₂、C(=O)NH(CH₃)及 C(=O)N(CH₃)₂ 所組成之群組；

Ar¹ 代表芳基或雜芳基，其中該芳基或該雜芳基係經以零或一或二或三
個取代基 R⁷ 取代，

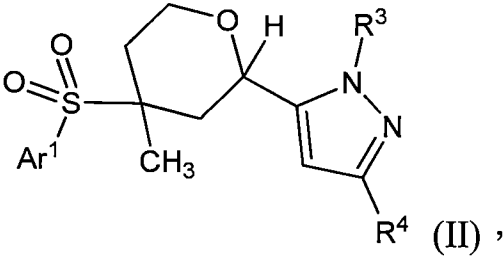
其中各 R⁷ 係獨立地選自於由下列所組成之群組：F；Cl；Br；I；
NO₂；CN；C₁₋₆-烷基；CF₃；CF₂H；CFH₂；CF₂Cl；CFCl₂；
C(O)-H；C(O)-C₁₋₆-烷基；C(O)-OH；C(O)-O-C₁₋₆-烷基；
C(O)-N(H)(OH)；C(O)-NH₂；C(O)-N(H)(C₁₋₆-烷基)；C(O)-N(C₁₋₆-
烷基)₂；C(=N-OH)-H；C(=N-OH)-C₁₋₆-烷基；C(=N-O-C₁₋₆-烷基)-H；
C(=N-O-C₁₋₆-烷基)-C₁₋₆-烷基；OH；OCF₃；OCF₂H；OCFH₂；
OCF₂Cl；OCFCl₂；O-C₁₋₆-烷基；O-C(O)-C₁₋₆-烷基；
O-C(O)-O-C₁₋₆-烷基；O-(CO)-N(H)(C₁₋₆-烷基)；O-C(O)-N(C₁₋₆-
烷基)₂；O-S(O)₂-C₁₋₆-烷基；O-S(O)₂-OH；O-S(O)₂-O-C₁₋₆-烷基；
O-S(O)₂-NH₂；O-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基)；O-S(O)₂-N(C₁₋₆-烷基)₂；
NH₂；N(H)(C₁₋₆-烷基)；N(C₁₋₆-烷基)₂；N(R¹³)-C(O)-C₁₋₆-烷基；
N(R¹³)-C(O)-O-C₁₋₆-烷基；N(R¹³)-C(O)-NH₂；
N(R¹³)-C(O)-N(H)(C₁₋₆-烷基)；N(R¹³)-C(O)-N(C₁₋₆-烷基)₂；
N(R¹³)-S(O)₂OH；N(R¹³)-S(O)₂-C₁₋₆-烷基；N(R¹³)-S(O)₂-O-C₁₋₆-烷基；
N(R¹³)-S(O)₂-NH₂；N(R¹³)-S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基)；
N(R¹³)-S(O)₂-N(C₁₋₆-烷基)₂；SH；SCF₃；SCF₂H；SCFH₂；SCF₂Cl；
SCFCl₂；S-C₁₋₆-烷基；S(O)-C₁₋₆-烷基；S(O)₂-C₁₋₆-烷基；S(O)₂-OH；
S(O)₂-O-C₁₋₆-烷基；S(O)₂-NH₂；S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基)；

$S(O)_2-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$; C_{3-6} -環烷基 ; 3 至 7 員雜環基 ; 芳基 ; 雜芳基 ;
 $O-C_{3-6}$ -環烷基 ; O -(3 至 7 員雜環基) ; O -芳基 ; O -雜芳基 ;
 $N(R^{13})-C_{3-6}$ -環烷基 ; $N(R^{13})$ -(3 至 7 員雜環基) ; $N(R^{13})$ -芳基 ;
 $N(R^{13})$ -雜芳基 ; $C(O)-C_{3-6}$ -環烷基 ; $C(O)$ -(3 至 7 員雜環基) ; $C(O)$ -
芳基 ; $C(O)$ -雜芳基 ; $S(O)_2-C_{3-6}$ -環烷基 ; $S(O)_2$ -(3 至 7 員雜環基) ;
 $S(O)_2$ -芳基 ; $S(O)_2$ -雜芳基 ; $S(O)N(R^{13})-C_{3-6}$ -環烷基 ; $S(O)N(R^{13})$ -(3
至 7 員雜環基) ; $S(O)N(R^{13})$ -芳基及 $S(O)N(R^{13})$ -雜芳基 , 其中 R^{13}
代表 H 或 C_{1-6} -烷基 ;

前提為該通式(I)之化合物非為 5-(三氟-甲基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)
苯基]磺基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡唑 ,

可擇地為單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、游離化合物之形
式及/或其生理上可接受之鹽類及/或生理上可接受之溶劑合物。

2. 如請求項 1 之化合物，其特徵在於，該通式(I)之化合物為通式(II)之化
合物



其中 Ar^1 、 R^3 及 R^4 係如請求項1定義。

3. 如一或多項前述請求項之化合物，其特徵在於， Ar^1 代表苯基或啉基，其
係經以零或一或二或三個 R^7 取代基取代，

其中各 R^7 係獨立地選自於由下列所組成之群組： F ； Cl ； CN ； C_{1-6} -烷基；
 CF_3 ； CF_2H ； CFH_2 ； $C(O)-C_{1-6}$ -烷基； $C(O)OH$ ； $C(O)-O-C_{1-6}$ -烷基；
 $C(O)-N(H)(OH)$ ； $C(O)-NH_2$ ； $C(O)-N(H)(C_{1-6}\text{-烷基})$ ； $C(O)-N(C_{1-6}\text{-烷基})_2$ ；

OH ; OCF₃ ; OCF₂H ; OCFH₂ ; OCF₂Cl ; OCFCl₂ ; O-C₁₋₆-烷基 ; NH₂ ; N(H)(C₁₋₆-烷基) ; N(C₁₋₆-烷基)₂ ; N(H)-C(=O)-C₁₋₆-烷基 ; N(C₁₋₆-烷基)-C(O)-C₁₋₆-烷基 ; N(H)-S(O)₂-C₁₋₆-烷基 ; SCF₃ ; S-C₁₋₆-烷基 ; S(O)-C₁₋₆-烷基 ; S(O)₂-C₁₋₆-烷基 ; S(O)₂-NH₂ ; S(O)₂-N(H)(C₁₋₆-烷基) ; S(O)₂-N(C₁₋₆-烷基)₂ ; C₃₋₆-環烷基 ; 3至7員雜環基 ; O-C₃₋₆-環烷基及O-(3至7員雜環基)。

4. 如一或多項前述請求項之化合物，其特徵在於，Ar¹係選自於由下列所組成之群組：3-三氟甲基-苯基；3-二氟甲基-苯基；3-氟基甲基-苯基；3-三氟甲氧基-苯基；3-二氟甲氧基-苯基；3-氟基甲氧基-苯基；3-氟基-苯基；3-氰基苯基；6-三氟甲基-吡啶-2-基；3-二氟甲基-吡啶-2-基；3-氟基甲基-吡啶-2-基；3-三氟甲氧基-吡啶-2-基；3-二氟甲氧基-吡啶-2-基；3-氟基甲氧基-吡啶-2-基；3-氟基-吡啶-2-基或3-氰基-吡啶-2-基。

5. 如一或多項前述請求項之化合物，其特徵在於，

L為鍵結且

R⁵ 係選自於由下列所組成之群組：CH₃，CH(CH₃)₂，C(CH₃)₃，CH₂OH，CH₂OCH₃，CH₂OCFH₂，CH₂OCHF₂，CH₂OCF₃，CH₂S(=O)₂CH₃，CH₂S(=O)₂CHF₂，CH₂S(=O)₂CF₃，CH₂S(=O)₂CFH₂，CH₂S(=O)₂CH(CH₃)₂，CH₂S(=O)₂(c-丙基)，CFH₂，CHF₂，CH₂CF₃，CF₂CH₃，CH₂CFH₂，CH₂CHF₂，CH₂CH₂CF₃，CH₂CH₂OCH₃，CH₂CH₂OH，C(CH₃)₂CH₂OCH₃，C(CH₃)₂CH₂OH，C(CH₃)₂CN，CH₂CH₂S(=O)₂CH₃，CH₂CH₂N(CH₃)₂，CH₂C(=O)NH₂，CH₂C(=O)NH(CH₃)，CH₂C(=O)N(CH₃)₂，CH₂CH₂C(=O)NH₂，CH₂CH₂C(=O)NH(CH₃)，CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂，C(CH₃)₂OCH₃，C(CH₃)₂OH，C(CH₃)₂S(=O)₂CH₃，C(CH₃)₂S(=O)₂CHF₂，

$C(CH_3)_2S(=O)_2CF_3$, $C(CH_3)_2S(=O)_2CFH_2$, $C(CH_3)_2N(CH_3)_2$,
 $C(CH_3)_2C(=O)NH_2$, $C(CH_3)_2C(=O)NH(CH_3)$, $C(CH_3)_2C(=O)N(CH_3)_2$, 環
 丙基, 環丁基或氧環丁烷基,

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 OH 、 OCH_3 或
 $S(O)_2CH_3$ 取代;

或

L 為 CH_2 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組: CH_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 ,
 CH_2OCFH_2 , CH_2OCHF_2 , CH_2OCF_3 , $CH_2S(=O)_2CH_3$, $CH_2S(=O)_2CHF_2$,
 $CH_2S(=O)_2CF_3$, $CH_2S(=O)_2CFH_2$, $CH_2S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $CH_2S(=O)_2(c-$
 丙基), $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CFH_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 ,
 CH_2CFH_2 , CH_2CHF_2 , $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, CH_2CH_2OH ,
 $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$,
 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2C(=O)NH(CH_3)$,
 $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2C(=O)NH(CH_3)$,
 $CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2OCH_3$, $C(CH_3)_2OH$,
 $C(CH_3)_2S(=O)_2CH_3$, $C(CH_3)_2S(=O)_2CHF_2$, $C(CH_3)_2S(=O)_2CF_3$,
 $C(CH_3)_2S(=O)_2CFH_2$, $C(CH_3)_2S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2S(=O)_2(c-$ 丙基),
 $C(CH_3)_2N(CH_3)_2$, $C(CH_3)_2C(=O)NH_2$, $C(CH_3)_2C(=O)NH(CH_3)$,
 $C(CH_3)_2C(=O)N(CH_3)_2$, 環丙基, 環丁基或氧環丁烷基,

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OH 、 NH_2 、
 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 或 $S(O)_2CH_3$ 取代;

或

L 爲 $C(CH_3)_2$ 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組： $CH(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_3$ ， CH_2OH ， CH_2OCH_3 ， CH_2OCFH_2 ， CH_2OCHF_2 ， CH_2OCF_3 ， $CH_2S(=O)_2CH_3$ ， $CH_2S(=O)_2CHF_2$ ， $CH_2S(=O)_2CF_3$ ， $CH_2S(=O)_2CFH_2$ ， $CH_2S(=O)_2CH(CH_3)_2$ ， $CH_2S(=O)_2(c\text{-丙基})$ ， CFH_2 ， CHF_2 ， CF_3 ， CH_2CF_3 ， CF_2CH_3 ， CH_2CFH_2 ， CH_2CHF_2 ， $CH_2CH_2CF_3$ ， $CH_2CH_2OCH_3$ ， CH_2CH_2OH ， $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2CH_2OH$ ， $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ ， $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ， $CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2OH$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CH_3$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CHF_2$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CF_3$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CFH_2$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2CH(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2S(=O)_2(c\text{-丙基})$ ， $C(CH_3)_2N(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_2C(=O)NH_2$ ， $C(CH_3)_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $C(CH_3)_2C(=O)N(CH_3)_2$ ，環丙基，環丁基或氧環丁烷基，

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OH 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 或 $S(O)_2CH_3$ 取代；

或

L 爲 O 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組： CH_3 ， $CH(CH_3)_2$ ， $C(CH_3)_3$ ， CFH_2 ， CHF_2 ， CF_3 ， CH_2CF_3 ， CF_2CH_3 ， CH_2CFH_2 ， CH_2CHF_2 ， $CH_2CH_2CF_3$ ， $C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ ， $C(CH_3)_2CH_2OH$ ， $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$ ， $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ ， $CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ， $CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH_2$ ， $CH_2CH_2C(=O)NH(CH_3)$ ，

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 環
 丙基, 環丁基或氧環丁烷基,

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OCH_3 或
 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 取代;

或

L 為 $\text{S}(=\text{O})_2$ 且

R^5 係選自於由下列所組成之群組: CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CFH_2 , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 ,
 CF_2CH_3 , CH_2CFH_2 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 環丙基, 環丁基或氧
 環丁烷基,

其中該環丙基、環丁基或氧環丁烷基係未經取代或經以 CH_3 、 OCH_3 或
 $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 取代。

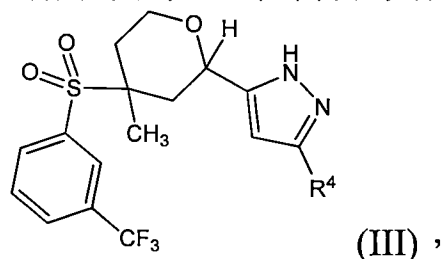
6. 如一或多項前述請求項之化合物, 其特徵在於,

R^4 係選自於由下列所組成之群組:

CHF_2 , CF_3 , CF_2CH_3 , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2CF_3 , OCH_2CHF_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, O-c-丙基(環丙基
 -氧基), CH_2OCF_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,

$S(=O)_2CH_2C(CH_3)_3$, $S(=O)_2CHF_2$, $S(=O)_2CF_3$, $S(=O)_2C(CH_3)_2CF_3$,
 $S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, $S(=O)_2CH_2CH_2OH$, $S(=O)_2CH_2CF_3$,
 $S(=O)_2CF_2CH_3$, $S(=O)_2CH_2CHF_2$, $S(=O)_2-CH(CH_2)_2O$ ($S(=O)_2$ -氧環丁烷
 -3-基) , $CH_2S(=O)_2CHF_2$, $CH_2S(=O)_2CF_3$, $CH_2CH_2S(=O)_2CH_3$,
 $C(CH_3)_2S(=O)_2CH_3$, 環丙基 , $C(CH_2)_2(CH_3)$ (1-甲基-環丙-1-基) ,
 $C(CH_2)_2S(=O)_2CH_3$ (1-甲基碇基-環丙-1-基) , $C(OH)(CH_2)_2O$ (3-羟基-氧
 環丁烷-3-基)及環丁基。

7. 如請求項5或6之化合物,其特徵在於,該通式(I)之化合物具有通式(III):



其中 R^4 係如請求項5或6定義,前提為 R^4 非 CF_3 。

8. 如一或多項前述請求項之化合物,其特徵在於,該通式(I)之化合物係一非鏡相異構物。
9. 如一或多項前述請求項之化合物,其特徵在於,該通式(I)之化合物係一鏡相異構物。
10. 如一或多項前述請求項之化合物,其係選自於由下列所組成之群組:
- 1 3-(二氟-甲基碇基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碇基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶
 - 2 3-(1,1-二氟-乙基碇基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碇基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶
 - 3 3-(2,2-二氟-乙基碇基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碇基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

- 4 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-3-(氧環丁烷-3-基碲基)-1H-吡啶
- 5 3-(2-甲氧基-乙基碲基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 6 2-[[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]碲基]-乙醇
- 7 3-(1-甲基-1-甲基碲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 8 3-(1-甲基碲基-環丙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 9 3-(2-甲基碲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 12 3-(二氟-甲基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 13 3-(1,1-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 14 3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 15 3-(2,2-二氟-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 16 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶
- 17 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-呋喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙

氧基)-1H-吡啶

18 3-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-氧環丁烷-3-醇

19 2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-2-醇

20 3-環丙基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

21 3-環丁基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

22 3-三級丁基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

23 3-(1-甲基-環丙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

24 3-環丙基氧基-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

25 3-(二氟-甲氧基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

26 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(三氟甲基氧基)-1H-吡啶

27 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-3-(三氟甲基碲基)-1H-吡啶

28 3-[(二氟-甲基碲基)-甲基]-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]碲基]-四氫-哌喃-2-基]-1H-吡啶

- 29 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基磺基)-1H-吡啶
- 30 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙酰胺
- 31 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈
- 32 5-(2,2-二氟-乙氧基)-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 33 3-(2-甲氧基-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 34 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙-1-醇
- 35 3-(2-甲基-丙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 36 3-(2,2-二甲基-丙基磺基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 37 5-甲基磺基-3-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶
- 38 2-甲基-2-[5-[4-甲基-4-[[6-(三氟甲基)-吡啶-2-基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-1H-吡啶-3-基]-丙腈
- 39 5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃-2-基]-3-[(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)磺基]-1H-吡啶
- 40 3-(2-氟-1,1-二甲基-乙基)-5-[4-甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]磺基]-四氢-呋喃

喃-2-基]-1H-吡啶

可擇地為單一立體異構物或立體異構物混合物之形式、游離化合物之形式及/或其生理上可接受之鹽類或溶劑合物。

11. 一種包括如請求項1至10之一或多項之至少一化合物之藥學組成物。
12. 一種如請求項1至10之一或多項之至少一化合物用於治療及/或預防一或多病症之用途，該病症係選自於由疼痛、中風、情感性疾患、癲癇、精神分裂症及神經退化症所組成之群組。
13. 一種如請求項1至10之任一項之至少一化合物用於治療及/或預防疼痛之用途，該疼痛係選自於由急性疼痛及/或慢性疼痛及/或內臟痛及/或頭痛及/或發炎性疼痛及/或混合性疼痛所組成之群組。

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】 經吡唑基取代之四氫吡喃基磺

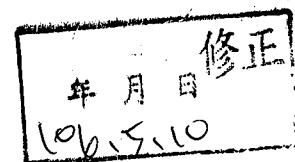
Pyrazolyl substituted Tetrahydropyranylsulfones

【中文】

本發明係關於作為電位閘控鈣離子通道阻斷劑之經吡唑基取代之四氫吡喃基磺、含此等化合物之藥學組成物以及此等化合物於治療及/或預防疼痛及其他疾病及/或病症之用途。

【英文】

The invention relates to pyrazolyl substituted tetrahydropyranylsulfones as voltage gated calcium channel blockers, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.



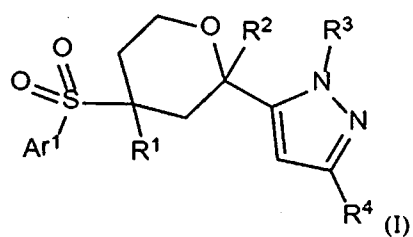
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【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】：



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】經吡唑基取代之四氫吡喃基磺

Pyrazolyl substituted Tetrahydropyranylsulfones

【技術領域】

【0001】 本發明係關於作為電位閘控Ca離子通道(CaV)阻斷劑之經吡唑基取代之四氫吡喃基磺、含此等化合物之藥學組成物以及此等化合物用於治療及/或預防疼痛及其他疾病及/或病症之用途。

【先前技術】

【0002】 離子通道係形成生物細胞之細胞膜孔洞之蛋白質，並控制離子沿其電化學梯度流動。其涉及在可激發及不可激發細胞中調控廣範圍之細胞功能並提供用於治療各種疾病之具吸引力之治療標靶。

【0003】 在體感覺情境中，屬於電位閘控鈣離子通道(VGCCs)多樣超級家族(super family)之CaV2.2通道(特定之細胞原生質膜鈣離子通道)被證明在脊椎痛覺進程中發揮重要作用。

【0004】 在疼痛進程中CaV2.2之關鍵作用係透過脊椎內遞送選擇性CaV2.2通道拮抗劑辛抗寧(Ziconotide)(SNX-111; Prialt™)之臨床效果而被強調，其係為一種衍生自 ω -(omega)-芋螺毒素(conotoxin)胜肽之合成胜肽(Miljanich, 2004, Curr. Med. Chem., 11(23), p. 3029-40; Staats et al., 2004, JAMA, 291(1), p. 63-70)。為了到達在脊髓中感覺神經元突觸前末梢中之離子通道，需要在脊椎內施用辛抗寧。辛抗寧常見副作用包含記憶減損(memory impairment)、暈眩(dizziness)、眼球震顫(nystagmus)、言語障礙(speech disorder)、神經緊張(nervousness)、嗜睡(somnolence)及異常步態(abnormal gait)(Rauck et al., 2009, Pain Pract., 9, p. 327-37)，其被歸因於辛抗

寧抑制腦中CaV2.2通道。

【0005】 因此，仍然需要發展可口服之CaV2.2鈣離子通道阻斷劑，其顯示所需性質且能有效地在痛覺(nociceptive)訊號傳遞途徑中阻斷CaV2.2鈣離子通道。

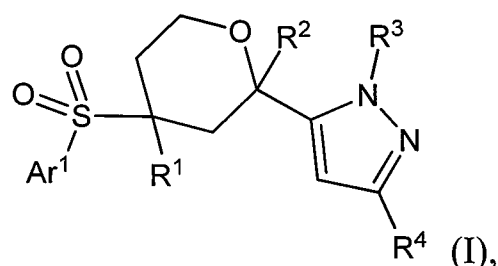
【發明內容】

【0006】 本發明描述小型分子CaV2.2通道阻斷劑。由WO 2007/125398已知磺化醯胺為主之CaV2.2通道調節物。

【0007】 因此本發明之一目的為提供新穎化合物，較佳地具有優於先前技術化合物之優點。該化合物應特別適合作為藥學組成物中之藥理學活性成分，較佳為用於治療及/或預防至少部分地以CaV2.2 鈣離子通道介導之病症或疾病用途之藥學組成物中。

【0008】 此目的係藉由本文所述之發明標的達成。

【0009】 本發明因此係關於通式(I)之化合物



其中

R¹ 係選自於由 H 或 C₁₋₆-烷基所組成之群組；

R² 係選自於由 H 或 C₁₋₆-烷基所組成之群組；

R³ 為 H

R⁴ 代表 L-R⁵,

其中 L 為鍵結、CH₂、C(CH₃)₂、O 或 S(=O)₂ 及

R⁵ 係選自於由 C₁₋₆-烷基、C₃₋₆-環烷基或 3 至 7 員雜環基所組成之群組