

發明專利說明書

200305395

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 9>105495

※ 申請日期： 92.3.13

※IPC 分類： A61K31/16

壹、發明名稱：(中文/英文)

有機化合物/ORGANIC COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司/NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 漢斯 魯道夫 豪斯/HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾/HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士/SWITZERLAND

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 戴倫 馬克 李 葛蘭/DARREN MARK LE GRAND

住居所地址：(中文/英文)

1. 英國西蘇塞克斯郡荷雪市溫布萊赫斯特路諾華荷雪研究中心

NOVARTIS HORSHAM RESEARCH CENTRE, WIMBLEHURST,
ROAD, HORSHAM, WEST SUSSEX RH12 5AB, GREAT BRITAIN

國 籍：(中文/英文)

1. 英國/UNITED KINGDOM

姓 名：(中文/英文)

2. 克里夫 麥卡席/CLIVE MCCARTHY

住居所地址：(中文/英文)

2. 英國西蘇塞克斯郡荷雪市溫布萊赫斯特路諾華荷雪研究中心
NOVARTIS HORSHAM RESEARCH CENTRE, WIMBLEHURST,
ROAD, HORSHAM, WEST SUSSEX RH12 5AB, GREAT BRITAIN

國 籍：(中文/英文)

2. 英國/UNITED KINGDOM

姓 名：(中文/英文)

3. 克里夫 維多 沃克/CLIVE VICTOR WALKER

住居所地址：(中文/英文)

3. 英國西蘇塞克斯郡荷雪市溫布萊赫斯特路諾華荷雪研究中心
NOVARTIS HORSHAM RESEARCH CENTRE, WIMBLEHURST,
ROAD, HORSHAM, WEST SUSSEX RH12 5AB, GREAT BRITAIN

國 籍：(中文/英文)

3. 英國/UNITED KINGDOM

姓 名：(中文/英文)

4. 約翰 詹姆士 伍茲/JOHN JAMES WOODS

住居所地址：(中文/英文)

4. 英國西蘇塞克斯郡荷雪市溫布萊赫斯特路諾華荷雪研究中心
NOVARTIS HORSHAM RESEARCH CENTRE, WIMBLEHURST,
ROAD, HORSHAM, WEST SUSSEX RH12 5AB, GREAT BRITAIN

國 籍：(中文/英文)

4. 英國/UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 英國；2002 年 03 月 15 日；0206218.0
2. 英國；2002 年 12 月 19 日；0229627.5
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國；2002 年 03 月 15 日；0206218.0
2. 英國；2002 年 12 月 19 日；0229627.5
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

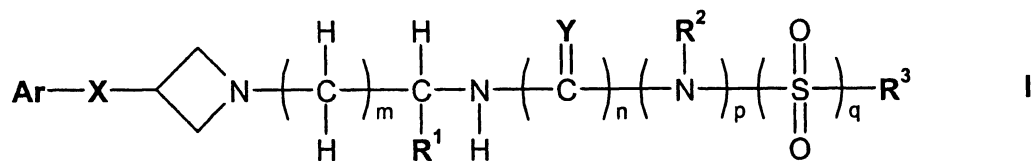
玖、發明說明：

發明領域

本發明有關有機化合物、其製備及其作為醫藥用途。

發明內容

一目的中，本發明提供游離態或鹽態之式I化合物：



其中：

Ar為視情況經一或多個選自鹵素、C₁-C₈-烷基、氰基或硝基之取代基取代之苯基；

R¹為氫或視情況經羥基、C₁-C₈-烷氧基、醯氧基、鹵素、羧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷或經環系統中含3至15個原子之單價環狀有機基取代之C₁-C₈-烷基；

R²為氫、C₁-C₈-烷基或C₃-C₁₀-環烷基及R³為經苯基、苯氧基、醯氧基或萘基取代之C₁-C₈-烷基，或R³為視情況具有稠合至其上之苯并基之C₃-C₁₀-環烷基、含5至11個環原子其中1至4個為雜原子之雜環基、苯基或萘基，該苯基、苯氧基或萘基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、醯基、硝基、-SO₂NH₂、視情況經C₁-C₈-烷氧基取代之C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-鹵烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-鹵烷氧基、C₁-C₈-烷硫基、-SO₂-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基羰基、視情況在氮原子上經C₁-C₈-烷基取代之C₁-C₈-醯胺基、C₁-C₈-烷胺基、胺基羰基、C₁-C₈-烷胺基-羰基、二(C₁-C₈-烷基)胺基、

二(C_1 - C_8 -烷基)胺基羰基、二(C_1 - C_8 -烷基)胺基羰基-甲氧基；
或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表含5至10個環原子其中1、2或3個為雜原子之雜環基；

R^4 及 R^5 各獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^4 為氫及 R^5 為羥基- C_1 - C_8 -烷基、鹽基、 $-SO_2-R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$ ，或 R^4 及 R^5 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^6 及 R^7 獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^8 為 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -鹵烷基、或視情況經 C_1 - C_8 -烷基取代之苯基；

X為 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)$ ；

Y為氧或硫；

m為1、2、3或4；及

n、p及q各為0或1， $n+p+q=1$ 或2， $n+q=1$ ， $p+q=1$ 及當n為0，則p為0。

實施方式

說明書所用之名詞具有下列意義：

本文所用之“ C_1 - C_8 -烷基”代表直鏈或分支 C_1 - C_8 -烷基，其可為例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、直鏈或分之戊基、直鏈或分支己基、直鏈或分支庚基或直鏈或分支辛基。較好 C_1 - C_8 -烷基為 C_1 - C_4 -烷基。

本文所用之“ C_3 - C_{10} -環烷基”可為例如環丙基、環丁基、環戊基、甲基環戊基、環己基、甲基環己基、二甲基環己基、

環庚基、雙環庚基、環辛基、雙環辛基、雙環壬基、三環壬基或三環癸基。

本文所用之“C₁-C₈-烷氧基”代表直鏈或分支C₁-C₈-烷氧基，其可為例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、直鏈或分之戊氧基、直鏈或分支己氧基、直鏈或分支庚氧基或直鏈或分支辛氧基。較好C₁-C₈-烷氧基為C₁-C₄-烷氧基。

本文所用之“C₁-C₈-鹵烷基”代表前述定義之C₁-C₈-烷基經一或多個鹵素原子取代，較好經一、二或三個鹵原子取代。

本文所用之“C₁-C₈-鹵烷氧基”代表前述定義之C₁-C₈-烷氧基經一或多個鹵素原子取代，較好經一、二或三個鹵原子取代。

本文所用之“胺基羰基”代表經氮原子鍵結至羰基之胺基。

本文所用之“C₁-C₈-烷基胺基”及“二(C₁-C₈-烷基)胺基”分別代表經一或兩個前述定義之C₁-C₈-烷基取代之胺基，該烷基可相同或不同。較好C₁-C₈-烷基胺基及二(C₁-C₈-烷基)胺基分別為C₁-C₄-烷基胺基及二(C₁-C₄-烷基)胺基。

本文所用之“C₁-C₈-烷基胺基羰基”及“二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基”分別代表在氮原子上經一或兩個前述定義之C₁-C₈-烷基取代之胺基羰基，該烷基可相同或不同。較好C₁-C₈-烷基胺基羰基及二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基分別為C₁-C₄-烷基胺基羰基及二(C₁-C₄-烷基)胺基羰基。

本文所用之“C₁-C₈-烷硫基”代表鍵結至-S之前述定義之

C₁-C₈-烷基。

本文所用之“鹽基”代表烷基羰基，例如 C₁-C₈-烷基羰基其中 C₁-C₈-烷基可為前述定義之 C₁-C₈-烷基之一，視情況經一或多個鹵素原子取代；環烷基羰基例如 C₃-C₈-環烷基羰基其中 C₃-C₈-環烷基可為例如環丙基、環丁基、環戊基、甲基環戊基、環己基、環庚基或環辛基；環中具有一或兩個選自氮、氧及硫之雜原子之 5-或 6-員雜環基羰基，如呋喃基羰基或吡啶基羰基；芳基羰基，例如 C₆-C₁₀-芳基羰基如苯甲鹽基；或芳烷基羰基例如 C₆至 C₁₀-芳基-C₁-C₄-烷基羰基如苄基羰基或苯乙基羰基。較好為 C₁-C₄-烷基羰基。

本文所用之“鹽氧基”代表烷基羰基氧基，例如 C₁-C₈-烷基羰基氧基其中 C₁-C₈-烷基可為前述定義之 C₁-C₈-烷基之一，視情況經一或多個鹵素原子取代；環烷基羰基氧基例如 C₃-C₈-環烷基羰基氧基其中 C₃-C₈-環烷基可為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；環中具有一或兩個選自氮、氧及硫之雜原子之 5-或 6-員雜環基羰基氧基，如呋喃基羰基氧基或吡啶基羰基氧基；芳基羰基氧基，例如 C₆-C₁₀-芳基羰基氧基如苯甲鹽氧基；或芳烷基羰基氧基例如 C₆至 C₁₀-芳基-C₁-C₄-烷基羰基氧基如苄基羰基氧基或苯乙基羰基氧基，或芳氧基烷基羰基氧基，例如 C₆-C₁₀-芳氧基-C₁-C₈-烷基羰基氧基，其任一者在芳基基團視情況經至少一個選自 C₁-C₈-烷氧基、鹵素、C₁-C₈-烷基羰基、胺基磺鹽基、C₁-C₈-烷基胺基磺鹽基及二(C₁-C₈-烷基)胺基磺鹽基之取代基取代。較好鹽氧基為 C₁-C₄-烷基羰基氧基或苯甲鹽氧基

或在其苯環上視情況經至少一個選自 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基羰基或胺基磺醯基之取代基取代之苯氧基- C_1-C_4 -烷基羰基氧基。

本文所用之“醯基胺基”代表經前述定義之醯基取代之胺基。

本文所用之“鹵素”可為氟、氯、溴或碘；較好為氟、氯或溴。

本文所用之“ C_1-C_8 -烷氧基羰基”代表經氧原子鍵結至羰基之前述定義之 C_1-C_8 -烷氧基。

本文所用之“二- $(C_1-C_8$ -烷基)胺基羰基甲氧基”代表在胺基氮原子上經前述定義之 C_1-C_8 -烷基二取代之胺基羰基甲氧基，該兩個 C_1-C_8 -烷基可相同或不同。

“視情況經取代”意指可在一或多個位置經隨後所列基任一個或任何組合取代之基。

Ar中，苯基可例如經一、二或三個(較好經一或兩個)鹵素原子，較好選自氟及氯原子取代，或經一或兩個 C_1-C_8 -烷基、氰基或硝基取代，或經 C_1-C_8 -烷基及一或兩個鹵素較好氟或氯原子取代。當有一個鹵素取代基時，較好對所示基X為對位。當有兩或三個鹵素取代基時，較好一個對所示基X為對位且至少一個其他基為對該對位-鹵素取代基為鄰位。

R^3 為經取代之苯基可為例如經一、二、三、四或五個，較好經一、二或三個上述取代基取代。 R^3 可為例如經一、二或三個選自下列之取代基取代之苯基：鹵素、氰基、羥基、硝基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 C_1-C_4 -鹵烷氧

基、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、二 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 胺基羰基甲氧基、視情況經 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 取代之 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-鹵烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基羰基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷硫基}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 、二 $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 胺基、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基胺基羰基}$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基羰基胺基}$ 。 R^3 為經取代之苯基較好為經一或多個選自下列之取代基取代之苯基：氰基、鹵素、視情況經 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 取代之 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基羰基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基羰基}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基胺基羰基}$ 、二 $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 胺基羰基-甲氧基或 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基羰基胺基}$ ；尤其是氰基苯基、特別是間-氰基苯基，及二取代之苯基其中一個取代基為 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 或二 $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基})$ 胺基羰基甲氧基，較好對鍵結至式I所示其餘分子之該鍵結 R^3 為鄰位，及另一個(較好對 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 為對位)為 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 、鹵素、氰基或 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 。

當 R^3 為經視情況經取代之苯氧基取代之 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 時，該苯氧基上之取代基可為例如一、二或三個選自鹵素、氰基、 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{-烷氧基}$ 或 $\text{C}_1-\text{C}_8\text{-烷基羰基}$ 之取代基。

R^3 為雜環基，可為例如具有5至11個環原子其一、二、三或四個、較好一或兩個為選自氮、氧或硫之雜原子之基，如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、嘔唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、或較好具有一或兩個氧或氮環原子且稠合至苯環之5-、6-或7-員雜環，該雜環可視情況經下列之取代基取代：鹵素、視情況經 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 取代之 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{-烷氧基}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_8\text{-}$

烷基、 C_3 - C_{10} -環烷基、苯基、苯基- C_1 - C_4 -烷基及 C_2 - C_4 -炔基。

R^2 及 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表雜環基可為例如其一、二或三個原子為雜原子且視情況稠合至苯環之5-或6-員環，如哌啶基、哌啶基、嗎啉基或苯并哌啶基，視情況經一或多個取代基取代包含 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_3 - C_{10} -環烷基及鹵素。

R^1 為視情況經取代之 C_1 - C_8 -烷基較好為視情況經取代之 C_1 - C_4 -烷基，尤其 C_1 - C_4 -烷基或經取代之甲基或乙基。當 R^1 經環狀有機基取代時，後者可為碳環或雜環基，例如 C_3 - C_{15} -碳環基或具有一或多個，較好一、二或三個選自氮、氧及硫之雜原子之5-至7-員雜環基。該 C_3 - C_{15} -碳環基可為例如具有3至8個碳原子之環脂族基，較好 C_5 -或 C_6 -環烷基，如環戊基、甲基環戊基或環己基。 C_3 - C_{15} -碳環基另可為例如 C_6 - C_{15} -芳族基，如苯基，其為未經取代或經 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、鹵素、氰基、 $-\text{CON}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ 或 C_1 - C_8 -烷基磺醯基胺基取代，其中 R^4 及 R^5 如前述定義。該雜環基在環中可具有一個氮、氧或硫原子或在環中可具有兩個氮、或一個氧及一或兩個氮、或一個硫及一或兩個氮原子。該雜環基較好為雜環芳族基，尤其5-或6-員雜環基如呋喃基、咪唑基、噻唑基或吡啶基。較好具體例包含其中 R^1 為氫或經羥基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基者。

整個說明書及後述申請專利範圍中，除非內容另有需要，否則“包括”或其變化詞將了解係意指包含所陳述之整數或步驟或整數或步驟群但不排除任何其他整數或步驟或

整數或步驟群。

較佳之化合物包含呈游離態或鹽態之式I化合物，其中Ar為經一或兩個選自鹵素及C₁-C₈-烷基之取代基取代之苯基；

R¹為氫、視情況經羥基或C₁-C₈-烷氧基取代之C₁-C₄-烷基、鹼氧基、經苯甲鹼基氧基或苯氧基-C₁-C₄-烷基羰基氧基取代之C₁-C₈-烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷基羰基及胺基磺鹼基之取代基取代)、或經萘基取代之C₁-C₈-烷基；

R²為氫或C₁-C₈-烷基，及R³為經苯基或苯氧基取代之C₁-C₈-烷基、或經苯甲鹼基氧基或苯氧基-C₁-C₈-烷基羰基氧基取代之C₁-C₈-烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-烷基羰基及胺基磺鹼基之取代基取代)、或經萘基取代之C₁-C₈-烷基，或R³為視情況具有稠合至其上之苯并基之C₃-C₈-環烷基、具有5至11個環原子其一或兩個為選自氮、氧或硫之雜原子之雜環基、或苯基、苄基或萘基，該苯基、苯氧基及萘基視情況經一、二或三個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-鹵烷氧基、C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷基羰基、C₁-C₈-烷硫基、二(C₁-C₈-烷基)胺基或C₁-C₈-烷基羰基胺基之取代基取代；

或R²與R³與其所鍵結之氮原子一起代表具有視情況稠合至苯環之N-雜環之雜環基；

X為-O-、-C(=O)-或-CH₂-；

Y為氧或硫；及

m為1、2、3或4。

特佳化合物包含呈游離態或鹽態之式I化合物，其中Ar為經一或兩個選自鹵素及C₁-C₄-烷基之取代基取代之苯基；

R¹為氫、視情況經羥基或C₁-C₄-烷氧基取代之C₁-C₄-烷基、鹼氧基、經苯甲鹼基氧基或苯氧基-C₁-C₄-烷基羰基氧基取代之C₁-C₄-烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基羰基及胺基磺鹼基之取代基取代)、或經萘基取代之C₁-C₄-烷基；

R²為氫或C₁-C₄-烷基，及R³為經苯基或苯氧基取代之C₁-C₄-烷基、或經苯甲鹼基氧基或苯氧基-C₁-C₄-烷基羰基氧基取代之C₁-C₄-烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基羰基及胺基磺鹼基之取代基取代)、或經萘基取代之C₁-C₄-烷基，或R³為視情況具有稠合至其上之苯并基之C₅-C₈-環烷基、具有5至11個環原子其一或兩個為選自氮、氧或硫之雜原子之雜環基、或苯基、苄基或萘基，該苯基、苯氧基及萘基視情況經一、二或三個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷硫基、二(C₁-C₄-烷基)胺基或C₁-C₄-烷基羰基胺基之取代基取代；

或R²與R³與其所鍵結之氮原子一起代表具有視情況稠合至苯環之N-雜環之雜環基；

X為-O-、-C(=O)-或-CH₂-；

Y為氧或硫；及

m為1、2、3或4。

第二目的中，本發明提供呈游離態或鹽態之式I化合物，其中

Ar為經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_8 -烷基、氰基或硝基之取代基取代之苯基；

R^1 為氫或視情況經羥基、 C_1 - C_8 -烷氧基、鹽氧基、鹵素、羧基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-CON(R^6)R^7$ 或經環系統中含3至15個原子之單價環狀有機基取代之 C_1 - C_8 -烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_8 -烷基及 R^3 為經苯基、苯氧基、鹽氧基或萘基取代之 C_1 - C_8 -烷基，或 R^3 為視情況具有稠合至其上之苯并基之 C_3 - C_{10} -環烷基、含5至11個環原子其中1至4個為雜原子之雜環基、苯基或萘基，該苯基、苯氧基或萘基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、鹽基、硝基、 $-SO_2NH_2$ 、視情況經 C_1 - C_8 -烷氧基取代之 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -鹵烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -鹵烷氧基、 C_1 - C_8 -烷硫基、 $-SO_2$ - C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、視情況在氮原子上經 C_1 - C_8 -烷基取代之 C_1 - C_8 -鹽胺基、 C_1 - C_8 -烷胺基、胺基羰基、 C_1 - C_8 -烷胺基-羰基、二(C_1 - C_8 -烷基)胺基、二(C_1 - C_8 -烷基)胺基羰基、二(C_1 - C_8 -烷基)胺基羰基-甲氧基；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表含5至10個環原子其中1、2或3個為雜原子之雜環基；

R^4 及 R^5 各獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^4 為氫及 R^5 為羥基- C_1 - C_8 -烷基、鹽基、 $-SO_2$ - R^8 或 $-CON(R^6)R^7$ ，或 R^4 及 R^5 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^6 及 R^7 獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，

或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^8 為 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -鹵烷基、或視情況經 C_1 - C_8 -烷基取代之苯基；

X為 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)-$ ；

Y為氧或硫；

m為1、2、3或4；及

n、p及q各為0或1， $n+p+q=1$ 或2， $n+q=1$ ， $p+q=1$ 及當n為0，則p為0。

較佳之化合物包含呈游離態或鹽態之式I化合物，其中Ar為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基；

R^1 為氫、經羥基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基、鹼氧基、經苯甲鹼基氧基或苯氧基- C_1 - C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基羰基及胺基磺鹼基之取代基取代)、或經萘基取代之 C_1 - C_4 -烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_4 -烷基，及 R^3 為經苯基或苯氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基、或經苯甲鹼基氧基或苯氧基- C_1 - C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基羰基及胺基磺鹼基之取代基取代)、或經萘基取代之 C_1 - C_4 -烷基，或 R^3 為視情況具有稠合至其上之苯并基之 C_5 - C_8 -環烷基、具有5至11個環原子其一或兩個為選自氮、氧或硫之雜原子之雜環基、或苯基、苄基或萘基，該苯基、苯氧基及萘基視情況經一、二或三個選自鹵素、

氰基、硝基、羥基、 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -鹵烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基羰基、 C_1 - C_4 -烷硫基、二(C_1 - C_4 -烷基)胺基或 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基之取代基取代；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有視情況稠合至苯環之N-雜環之雜環基；

X為-O-、-C(=O)-或-CH₂-；

Y為氧；及

m為2、3或4。

第三目的中，本發明提供呈游離態或鹽態之式I化合物，其中

Ar為經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_8 -烷基、氰基或硝基之取代基取代之苯基；

R^1 為氫或視情況經羥基、 C_1 - C_8 -烷氧基、鹽氧基、鹵素、羧基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、-N(R^4) R^5 、-CON(R^6) R^7 或經環系統中含3至15個原子之單價環狀有機基取代之 C_1 - C_8 -烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_8 -烷基及 R^3 為經苯基、苯氧基、鹽氧基或萘基取代之 C_1 - C_8 -烷基，或 R^3 為視情況具有稠合至其上之苯并基之 C_3 - C_{10} -環烷基、含5至11個環原子其中1至4個為雜原子之雜環基、苯基或萘基，該苯基、苯氧基或萘基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、鹽基、硝基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -鹵烷基、 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -鹵烷氧基、 C_1 - C_8 -烷硫基、 C_1 - C_8 -烷氧基羰基、鹽胺基、 C_1 - C_8 -烷胺基、二(C_1 - C_8 -烷基)胺基或二(C_1 - C_8 -烷基)胺基羰基甲氧基；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表含 5 至 10 個環原子其中 1、2 或 3 個為雜原子之雜環基；

R^4 及 R^5 各獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^4 為氫及 R^5 為羥基 - C_1 - C_8 -烷基、醯基、 $-\text{SO}_2R^8$ 或 $-\text{CON}(R^6)R^7$ ，或 R^4 及 R^5 與其所鍵結之氮原子一起代表 5-或 6-員雜環基；

R^6 及 R^7 獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之氮原子一起代表 5-或 6-員雜環基；

R^8 為 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -鹵烷基、或視情況經 C_1 - C_8 -烷基取代之苯基；

X 為 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 或 $\text{CH}(\text{OH})$ ；

Y 為氧或硫；

m 為 1、2、3 或 4；及

n、p 及 q 各為 0 或 1， $n+p+q=1$ 或 2， $n+q=1$ ， $p+q=1$ 及當 n 為 0，則 p 為 0。

較佳之化合物包含呈游離態或鹽態之式 I 化合物，其中

Ar 為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基；

R^1 為氫、經羥基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基、經苯甲醯基氧基或苯氧基 - C_1 - C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基（其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代）、或經萘基取代之 C_1 - C_4 -烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_4 -烷基，及 R^3 為經苯基或苯氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基、或經苯甲醯基氧基或苯氧基 - C_1 - C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基（其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1 - C_4 -烷

氧基、 C_1-C_4 -烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)、或經
 萘基取代之 C_1-C_4 -烷基, 或 R^3 為視情況具有稠合至其上之苯
 并基之 C_5-C_8 -環烷基、具有5至11個環原子其一或兩個為選
 自氮、氧或硫之雜原子之雜環基、或苯基、苄基或萘基,
 該苯基、苯氧基及萘基視情況經一、二或三個選自鹵素、
 氰基、硝基、羥基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 C_1-C_4 -
 烷基、 C_1-C_4 -烷基羰基、 C_1-C_4 -烷硫基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基
 或 C_1-C_4 -烷基羰基胺基之取代基取代;

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有視情況稠合至
 苯環之N-雜環之雜環基;

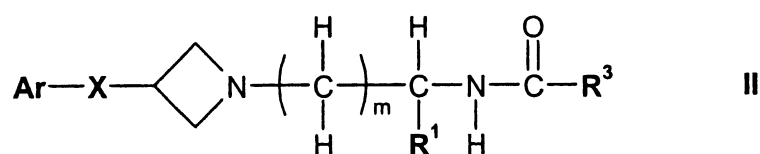
X為-O-、-C(=O)-或-CH₂-;

Y為氧; 及

m為2、3或4。

特佳之游離態或鹽態之式I化合物包含:

(1)式II化合物:



其中:

Ar為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基, 該取代
 基之一對所示之X基為對位;

R^1 為氫、經羥基或 C_1-C_4 -烷氧基取代之 C_1-C_4 -烷基、經苯甲醯
 基氧基或苯氧基- C_1-C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1-C_4 -烷基(其
 在苯環上視情況經至少一個選自 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基
 羰基及胺基磺醯基之取代基取代)、或經萘基取代之 C_1-C_4 -

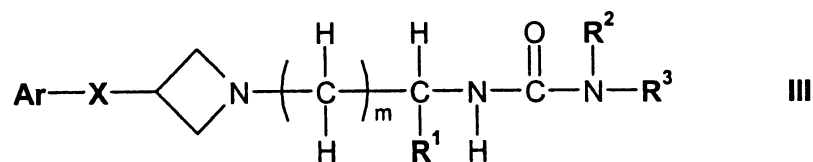
烷基；

R^3 為經一、二或三個選自鹵素、氰基、二(C_1 - C_4 -烷基)胺基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基或 C_1 - C_4 -烷氧基之取代基取代之苯基，或 R^3 為視情況經氟取代之萘基，或 R^3 為視情況經苯氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基，該苯氧基視情況經一或兩個選自鹵素、氰基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -烷基羰基之取代基取代，或 R^3 為經苯甲醯基氧基或苯氧基- C_1 - C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1 - C_4 -烷氧基、 C_1 - C_4 -烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)，或 R^3 為其中一或兩個環原子係選自氮、氧或硫之雜原子且稠合至苯環之5-或6-員雜環，其視情況經一或兩個選自鹵素、 C_1 - C_4 -烷氧基及 C_1 - C_4 -烷基羰基之取代基取代；

X為-O-；及

m為2或3。

(2)式III之化合物：



其中：

Ar為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基，該取代基之一對所示之X基為對位；

R^1 為氫、經羥基或 C_1 - C_4 -烷氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_4 -烷基及 R^3 為 C_5 - C_9 -環烷基、具有5至11個環原子其一或兩個為氮或氧原子之雜環基、視情況經一、二或三個選自氟、氯、羥基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 -烷基羰基

基或 C_1-C_4 -烷氧基之取代基取代之苯基、在苯基上經一或兩個選自鹵素及 C_1-C_4 -烷基取代之苯基- C_1-C_4 -烷基、經萘基取代之 C_1-C_4 -烷基、或具有稠合至其上之苯并基之 C_5-C_6 -環烷基，或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有稠合至苯環且視情況經高達2個 C_1-C_4 -烷氧基取代之6-員N-雜環之雜環基；

X為 -O- 或 -C(=O)-；及

m為2或3。

(3)式III化合物其中：

Ar為經對所示X基為對位之氯取代之苯基且視情況又經對所示X基為鄰位之氯取代；

R^1 為氫或經羥基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_1-C_4 -鹼氧基取代之 C_1-C_4 -烷基；

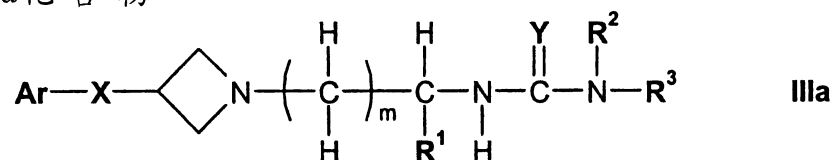
R^2 為氫；

R^3 為具有5至11個環原子且其1至4個為選自氮、氧及硫原子之雜原子之雜環基，較好為具有5個原子其1至4個為選自氮、氧及硫原子之雜環且視情況經一或二個選自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基及 -SO₂- C_1-C_4 -烷基之取代基取代，或 R^3 為視情況經一、二或三個選自鹵素、氰基、視情況經 C_1-C_4 -烷氧基取代之 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_6 -環烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、(C_1-C_4 -烷基)胺基羰基、二(C_1-C_4 -烷基)胺基羰基、胺基羰基、-SO₂NH₂、-SO₂- C_1-C_4 -烷基及在氮原子上經 C_1-C_4 -烷基取代之 C_1-C_4 -鹼基胺基之取代基取代之苯基；

X為 -O-、-CH₂-或 -C(=O)-；及

m為2。

(4)式 IIIa化合物：



其中：

Ar為經對所示X基為對位之氟或氯取代及/或視情況經對所示X基為鄰位之氟、氯或C₁-C₄-烷基取代之苯基；

R¹為氫或視情況經羥基取代之C₁-C₄-烷基；

R²為氫或C₁-C₄-烷基；

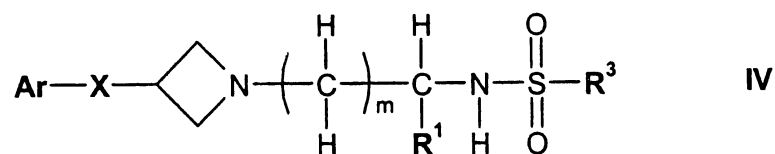
R³為C₃-C₆-環烷基，或R³為具有5至11個環原子且其1至4個為選自氮、氧及硫或原子之雜原子之雜環基，較好為具有5個原子且其1至4個為選自氮、氧及硫原子之雜環且視情況經一或二個選自C₁-C₄-烷基及C₃-C₆-環烷基之取代基取代，或R³為經C₁-C₄-烷氧基取代之苯基；

X為-O-、-CH₂-或-C(=O)-；

Y為O或S；及

m為1或2。

(5)式 IV化合物：



其中：

Ar為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基，該取代基之一對所示之X基為對位；

R¹為氫或經羥基或C₁-C₄-烷氧基取代之C₁-C₄-烷基；

R^3 為視情況經鹵素、 C_1 - C_4 -烷基或氰基取代之苯基；或 R^3 為具有5至10個環原子之芳族N-或S-雜環基；

X為-O-；及

m為2或3。

式I所示之化合物可形成酸加成鹽，尤其醫藥可接受性酸加成鹽。式I化合物之醫藥可接受性酸加成鹽包含無機酸如鹵酸例如氫氟酸、氫氯酸、氫溴酸或氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸之鹽；及有機酸如脂族單羧酸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸及丁酸、脂族羧基酸如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸、二羧酸如順丁烯二酸或丁二酸、芳族羧酸如苯甲酸、對-氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸、芳族羧基酸如鄰-羧基苯甲酸、對-羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-羧酸或3-羧基萘-2-羧酸、及磺酸如甲烷磺酸或苯磺酸之鹽。該等鹽可自式I化合物藉已知之鹽形成方法製備。

含有酸性基如羧基之式I化合物亦可與鹼尤其是醫藥可接受性鹼如本技藝悉知之鹼形成鹽；適宜之此鹽包含金屬鹽，尤其是鹼金屬或鹼土金屬鹽如鈉、鉀、鎂或鈣鹽、或與氮尤其是醫藥可接受性有機胺或雜環鹼如乙醇胺、苄基胺或比定所形成之鹽。該等鹽可自式I化合物藉已知之鹽形成方法製備。

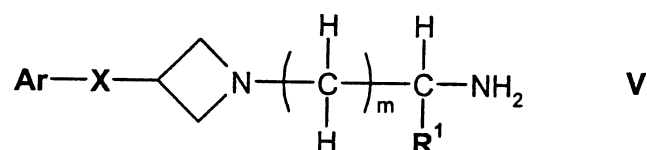
當 R^1 不為氫時，其中式I中 R^1 所鍵結之碳原子為不對稱，該時此化合物出現個別之光學活性異構態或其混合物，如消旋或非對映異構物之混合物。本發明包含兩種個別之光學活性R及S異構物以及其混合物如消旋或非對映異構物之

混合物。

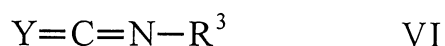
本發明特別較佳之化合物為實例中所述者。

本發明又提供一種製備式I化合物之方法，其包括：

(i)(A)製備其中n為1、p為1、q為0及R²為氫之式I化合物時，使式V化合物：

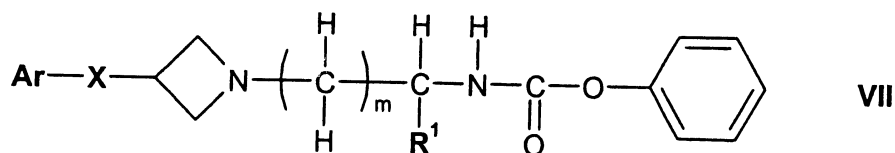


其中Ar、X、m及R¹如前述定義，與式VI化合物反應

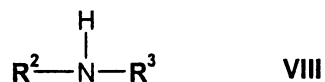


其中Y及R³如前述定義，但條件為當R¹含有反應性基時，其可呈經保護態，且當產物中R¹含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

(B)製備其中n為1、p為1、q為0及R²為氫或C₁-C₈-烷基之式I化合物時，使式VII化合物：



其中Ar、X、m及R¹如前述定義，與式VIII化合物反應

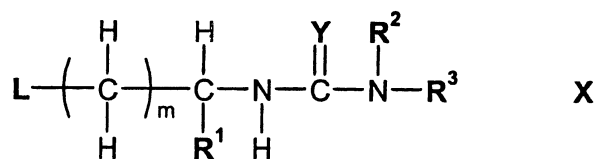


其中R²及R³如前述定義，或及當產物中R¹含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

(C)製備其中n為1、p為1、q為0及R²與R³與其所鍵結之氮原子一起代表雜環基之式I化合物時，使式IX化合物：

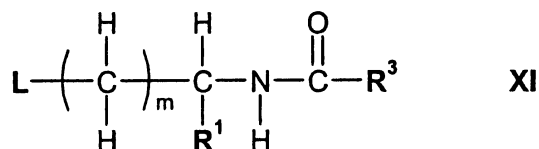


其中Ar及X如前述定義，與式X化合物反應



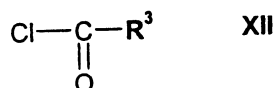
其中 m 、 R^1 及 Y 如前述定義， R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有 5 至 10 個環原子其一、二或三個為雜原子之雜環基，及 L 為鹵素，較好為溴；

(D) 製備其中 n 為 1、 p 為 0、 q 為 0 及 Y 為氧之式 I 化合物時，使式 IX 化合物 (其中 Ar 及 Y 如前述定義) 與式 XI 化合物反應



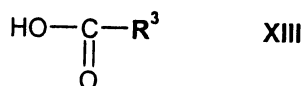
其中 L 、 m 、 R^1 及 R^3 如前述定義；

(E) 製備其中 n 為 1、 p 為 0、 q 為 0 及 Y 為氧之式 I 化合物時，使式 V 化合物 (其中 Ar 、 X 、 m 及 R^1 如前述定義) 與式 XII 化合物反應



其中 R^3 如前述定義，及其中當產物中 R^1 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

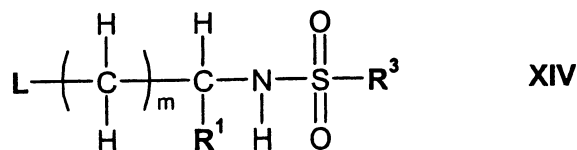
(F) 製備其中 n 為 1、 p 為 0、 q 為 0、 R^2 為氫及 Y 為氧之式 I 化合物時，使式 V 化合物 (其中 Ar 、 X 、 m 及 R^1 如前述定義) 與式 XIII 化合物反應



其中 R^3 如前述定義，及其中當產物中 R^1 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

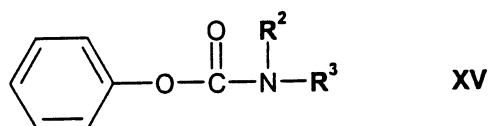
(G) 製備其中 n 為 0、 p 為 0 及 q 為 1 之式 I 化合物時，使呈氫鹵酸鹽之式 IX 化合物 (其中 Ar 及 X 如前述定義) 與式 XIV 化合

物反應



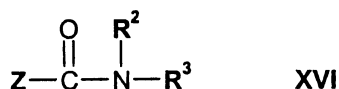
其中 L、m、R¹及 R³如前述定義；

(H)製備其中 n 為 1、p 為 1、q 為 0 及 Y 為氧之式 I 化合物時，使式 V 化合物(其中 Ar、X、m 及 R¹如前述定義)與式 XV 化合物反應



其中 R²及 R³如前述定義；或

(I)製備其中 n 為 1、p 為 0、q 為 0、Y 為氧及 R²為 C₁-C₈-烷基或 C₃-C₁₀-環烷基之式 I 化合物時，使式 V 化合物(其中 Ar、X、m 及 R¹如前述定義)與式 XVI 化合物反應



其中 R²為 C₁-C₈-烷基或 C₃-C₁₀-環烷基，R³如前述定義及 Z 為鹵素，但條件為當 R¹含有反應性基時，其可呈經保護態，且當產物中 R¹含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；及

(ii)回收呈游離態或鹽態之產物。

方法變化(A)可使用使胺與異氰酸酯反應之已知程序或例如類似實例所述者進行。該反應宜在有機溶劑例如鹵烴例如二氯甲烷(DCM)或醚如二噁烷中進行。反應溫度可為例如自 0°C 至 100°C，宜為周圍溫度。

方法變化(B)可使用使胺基甲酸苯基酯與胺反應之已知

程序或例如類似實例所述者進行。該反應宜在有機溶劑例如二甲基亞砜(DMSO)中進行。反應溫度可為例如自0至100℃，宜為周圍溫度。

方法變化(C)可使用使雜環二級胺與鹵烷基脲反應之已知程序或例如類似實例所述者進行。該反應一般在式IX化合物之氫氯酸鹽與式X化合物在三級胺存在下進行。反應宜在有機溶劑例如鹵烴如DCM中進行。反應溫度可為例如自0至100℃，宜為周圍溫度。

方法變化(D)可使用使雜環二級胺與N-(鹵烷基)醯胺反應之已知程序或例如類似實例所述者進行。該反應一般在式IX化合物之氫氯酸鹽與式XI化合物在三級胺存在下進行。反應宜在有機溶劑例如乙腈中進行。反應溫度可為例如自0至100℃，宜為周圍溫度。

方法變化(E)可使用胺與醯鹵之醯胺形成反應之已知程序或類似程序進行。

方法變化(F)可使用醯胺形成之已知程序例如在三級胺及肽偶合劑存在下宜在有機溶劑例如鹵烴如DCM中進行反應。反應溫度可為例如自0至40℃，宜為周圍溫度。

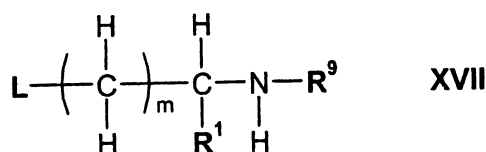
方法變化(G)可使用使雜環二級胺與N-(鹵烷基)磺醯胺反應之已知程序或例如類似實例所述者進行。該反應一般在三級胺存在下宜在有機溶劑例如乙腈中進行。反應溫度可為例如自0至100℃，宜為周圍溫度。

方法變化(H)可使用使胺與胺基甲酸苯基酯反應之已知程序或例如類似實例所述者進行。該反應一般在有機溶劑

例如二甲基亞砜(DMSO)中進行。反應溫度可為例如自 20 至 100°C，宜為周圍溫度。

方法變化(I)可使用使胺與鹵甲醯胺之醯胺形成反應之已知程序或例如類似實例所述者進行。反應溫度可為例如自 0 至 40°C，宜為周圍溫度。

式 V 化合物之製備可使式 IX 化合物與式 XVII 化合物反應



其中 R^1 、L 及 m 如前述定義，但條件為當 R^1 含有反應性官能基如羥基時，該反應性基可呈經保護態，例如以第三丁氧基保護之羥基，及 R^9 為氫或胺-保護基例如第三丁氧羰基，且 R^9 為保護基時，以氫置換產物中之 R^9 ，及當產物中 R^1 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基。當 R^9 為氫時，式 XVII 化合物與式 IX 化合物之鹽間之反應可藉 US 4,559,349 所述程序進行。當 R^9 為保護基時，式 XVII 及 IX 化合物間之反應可使用已知方法進行，例如在三級有機鹼如三乙胺或 1,8-二氮雜-雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下，宜在惰性有機溶劑如極性溶劑如二甲基甲醯胺中進行，反應溫度宜在自 0 至 40°C 間，較好在周圍溫度。以氫置換保護基 R^9 可使用已知方法進行，例如當 R^9 為第三丁氧羰基時，以羧酸如三氟乙酸處理。 R^1 中保護基之置換可使用已知方法進行，例如當 R^1 含有保護為醚基之羥基如第三丁氧基時，以 HBr 於羧酸如乙酸中處理；當 R^9 為保護基時，此處理亦使氫置換 R^9 。

本文中有關經保護之官能基或有關保護基時，該保護基

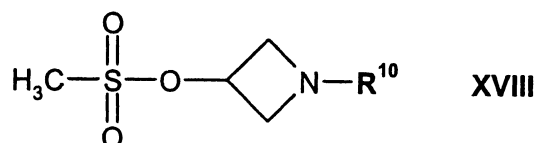
可依據官能基性質加以選擇，例如，有機合成保護基(T.W. Greene及P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc, 第2版, 1991)所述者，該參考文獻亦描述適於以氫置換保護基之程序。

式VI化合物為商業獲得或可藉已知方法製備。

式VII化合物之製備可使式V化合物與氯甲酸苯基酯在鹼如三乙胺存在下反應，如後述實例所述者。

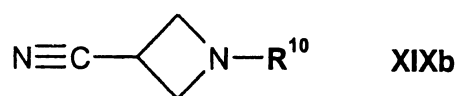
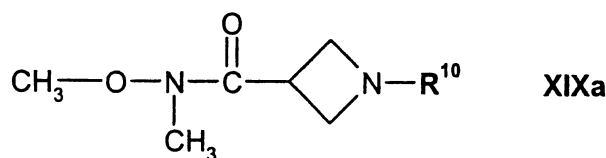
式VIII化合物為商業獲得或可藉已知方法製備。

其中X為-O-之式IX化合物之製備可使式XVIII化合物：

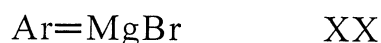


與式Ar-OH化合物在氫化鈉存在下反應，其中Ar如前述定義及R¹⁰為保護基，並以氫置換產物中之R¹⁰。該反應可在惰性有機溶劑如DMF中進行。適宜反應溫度可在自20°C至150°C之間，宜在50至70°C間。氫置換R¹⁰可使用已知方法進行，例如R¹⁰為二苯甲基時，使式XVII化合物與Ar¹-OH之反應產物與氯甲酸1-氯乙基酯反應，適宜溫度為10-30°C，宜在室溫。

其中X為-C(=O)-之式IX化合物之製備可使式XIXa或式XIXb化合物：



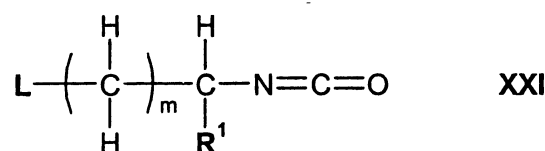
與式XX化合物反應



其中 Ar 及 R^{10} 如前述定義，及以氫置換產物中之 R^{10} 。式 XIXa/b 與 XX 化合物之反應可在惰性有機溶劑如醚如 THF 及 / 或二乙醚中進行；適宜反應溫度自 -10°C 至 10°C ，宜在 -5 至 5°C 。以氫置換產物中之 R^{10} 可如前述般進行。

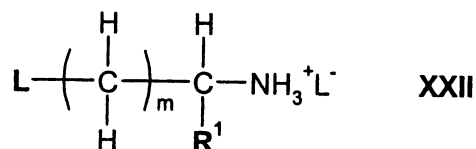
其中 X 為 $-\text{CH}_2-$ 之式 IX 化合物為新穎且可使用例如已知程序使其中 X 為 $-\text{C}(=\text{O})-$ 之式 IX 化合物還原而製備。此較好包含還原成對應醇、轉化成碘接著還原。

式 X 化合物之製備可使式 XXI 化合物：



與式 $\text{H}-\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ (其中 L、 R^1 、 R^2 及 R^3 如式 X 之定義) 反應，如後述實例所述者。

式 XI 化合物之製備可使式 XXII 化合物：



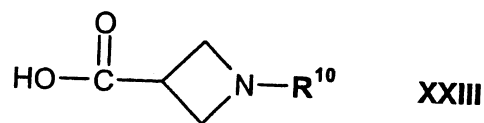
與式 XIII 化合物反應，如後述實例所述者。

式 XII 及 XIII 化合物為已知或可藉已知程序製備。

式 XIV 化合物可使式 XXII 化合物與式 $\text{R}^3\text{SO}_2\text{Cl}$ 化合物反應而製備，如後述實例所述者。

式 XV、XVI、XVII、XVIII 化合物為已知或可藉已知程序製備。

式 XIXa 化合物之製備可使式 XXIII 化合物：



與 O,N-二甲基羥基胺氫氯酸鹽在肽偶合劑如二-咪唑-1-基-甲酮存在下，宜在惰性有機溶劑如 THF 中，宜在回流溫度反應。

式 XIXb、XX、XXI、XXII 及 XXIII 化合物為已知或可使用已知方法製備。

游離態之式 I 化合物可以習知方式轉化成鹽態或反之。游離態或鹽態之化合物可以水合物態或含有用以結晶之溶劑之溶劑化物態獲得。式 I 化合物可自反應混合物回收並以習知方式純化。異構物如對映異構物可依習知方式獲得，例如藉分段結晶或自對應之不對稱取代如光學活性起始物不對稱合成。

游離態或醫藥可接受性鹽態之式 I 化合物(後文或稱為本發明藥劑)可作為醫藥。依據本發明，又提供游離態或醫藥可接受性鹽態之式 I 化合物作為醫藥之用途。本發明藥劑作用為 CCR-3 受體拮抗劑，因此可抑制發炎細胞尤其是嗜曙紅白血球之滲入及活化，並抑制過敏反應。本發明藥劑之抑制性質可於下列分析中證明：

CCR-3 結合分析

此分析中，測定本發明藥劑對人類趨曙紅素(eotaxin)結合至人類 CCR-3 之抑制效果。表現人類 CCR-3 之重組細胞藉小麥胚芽凝集素(WGA)聚乙烯甲苯胺(PVT) SPA 珠粒(購自 Amersham)捕捉，係藉由 WGA 與細胞表面上之糖蛋白之碳水

化合物殘基間之特定反應所捕捉。 $[^{125}\text{I}]$ -人類趨曙紅素(購自Amersham)特異地結合至CCR-3受體使 $[^{125}\text{I}]$ -人類趨曙紅素鄰近SPA珠粒。自其鄰近之 $[^{125}\text{I}]$ -人類趨曙紅素發射之 α -例子激發珠例中之螢光團並產生光。溶液中之游離 $[^{125}\text{I}]$ -人類趨曙紅素並非鄰近該閃蒸物且因此不產生光。該閃蒸計數因此為測試化合物抑制趨曙紅素結合至CCR-3之程度之指標。

分析緩衝液之製備：5.96克HEPES及7.0克氯化鈉溶於蒸餾水中及添加1M CaCl_2 水溶液(1毫升)及1M MgCl_2 水溶液(5毫升)。PH以NaOH調整至7.6及溶液使用蒸餾水作成終體積1升。5克胎牛血清白蛋白及0.1克疊氮化鈉接著溶於該溶液中及所得緩衝液儲存在4°C。在使用當天每50毫升緩衝液中添加CompleteTM蛋白酶抑制劑混合錠劑(購自Boehringer)。

均質化緩衝液之製備：Tris-鹼(2.42克)溶於蒸餾水，溶液之pH以氫氯酸調整至7.6及溶液以蒸餾水稀釋至終體積1升。所得緩衝液儲存在4°C。在使用當天每50毫升緩衝液中添加CompleteTM蛋白酶抑制劑混合錠劑。

細胞膜之製備：使用不含酵素之細胞溶離緩衝液自組織培養瓶回收穩定表現CCR3之融合老鼠嗜曙紅白血球白血病(RBL-2H3)細胞並再懸浮於磷酸鹽緩衝之食鹽水中。細胞離心(800g，5分鐘)，每克細胞使用1毫升均質緩衝液使該粒片再懸浮於冰冷之均質緩衝液中並在冰上培育30分鐘。細胞在冰上於玻璃研鉢及杵中衝擊10次而均質化。均質物離心(800g，5分鐘，4°C)，上清液再度離心(48,000g，30分鐘，4°C)及粒片再溶於含10% (v/v)甘油之均質緩衝液中。藉

Bradford之方法(生物化學分析(1976) 72:248)評估細胞膜製劑之蛋白質含量且整份快速冷凍並儲存在 -80°C 。

此分析在每洞終體積250微升下於OptiplateTM微盤(如Canberra Packard)中進行。為了選擇OptiplateTM之洞，添加50微升之含測試化合物於含5% DMSO之分析緩衝液之溶液(濃度自0.01 nM至10 μM)。為了測定總結合，於其他經選擇之洞中添加50微升含5% DMSO之分析緩衝液。為了測定非特異結合，於進一步選擇之洞中添加50微升100 nM人類趨曙紅素(如R&D系統)之含5% DMSO之分析緩衝液。於所有洞中添加50微升濃度250 pM之 $[^{125}\text{I}]$ -人類趨曙紅素(如Amersham)之5% DMSO之分析緩衝液(獲得每洞終濃度50 pM)、50微升WGA-PVT SPA珠粒之分析緩衝液(獲得每洞終濃度1.0毫克珠粒)及濃度100微克蛋白質之100微升細胞膜製劑之分析緩衝液(獲得每洞10微克蛋白質之終濃度)。該盤接著在室溫培育4小時。該盤使用TopSeal-STM密封帶(如Canberra Packard)依據製造商指示密封。所得閃蒸使用Canberra Packard TopCountTM閃蒸計數器計數，各洞計數1分鐘。以習知方式自濃度-抑制曲線測定產生50%抑制時之測試化合物濃度(IC_{50})。

下列實例之化合物在上述分析中一般具有 IC_{50} 值低於1 μM 。例如，實例16、26、37、45、83、88、99、122、134、190及195之 IC_{50} 值分別為0.103 μM 、0.007 μM 、0.018 μM 、0.011 μM 、0.005 μM 、0.006 μM 、0.007 μM 、0.022 μM 、0.012 μM 、0.011 μM 及0.002 μM 。

實例之大部分化合物對抑制CCR-3結合相對於抑制 α -1腎上腺素受體結合展現選擇性。有些化合物如實例190之化合物亦為組胺H1拮抗劑。本發明藥劑對 α -1腎上腺素受體結合之抑制性質可於下列分析中測定：

自史帕谷-達利(Sprague-Dawley)老鼠(175-200克)切下腦皮質並於10體積之冰冷卻0.32 M蔗糖(含1 mM MgCl_2 二水合物及1 mM K_2HPO_4)中以玻璃/鐵福隆均質機均質化。細胞膜在 $1000\times g$ 離心15分鐘，丟棄粒片及重複離心。收集上清液並在 $18,000\times g$ 離心15分鐘。粒片滲透性地衝擊於10體積水中並在冰上保持30分鐘。該懸浮液在 $39,000\times g$ 離心20分鐘，再懸浮於含20 mM Tris之Krebs-Henseleit緩衝液pH 7.4中(1.17 mM MgSO_4 無水物、4.69 mM KCl、0.7 mM K_2HPO_4 無水物、0.11 M NaCl、11 mM D-葡萄糖及25 mM NaHCO_3)並在 -20°C 保持2天。細胞膜接著在 20 - 23°C 解凍，以Krebs-Henseleit緩衝液藉在 $18,000\times g$ 離心15分鐘洗滌3次，在 4°C 放置隔夜及再洗滌3次。最終粒片以玻璃/鐵福隆均質機再懸浮於125毫升/100細胞膜之相同緩衝液中。取出樣品測定蛋白質濃度(使用Bradford分析以 γ 球蛋白作為標準)且其餘整份儲存在 -80°C 。

所得細胞膜進行放射配位體結合分析。該分析使用含 $[^{125}\text{I}]$ -HEAT (Amersham)(40pM, $K_d:58.9\pm18.7\text{pM}$)、未標記之測試化合物及細胞膜(57.1微克/毫升)之96洞盤進行三次，獲得終體積250微升(含50 mM Tris-鹼及0.9% (w/v) NaCl, pH 7.4之分析緩衝液)。該盤在 37°C 培育60分鐘，隨後經WhatmanTM GF/C 96洞過濾盤進行快速真空過濾。各盤接著以10毫升冰

冷卻之分析緩衝液使用 Brandel 細胞收取機 (Gaithersburg, MD) 洗滌 3 次。盤在 50°C 乾燥 3 小時後，於各洞中添加 40 微升 Microscint 20，該盤在室溫再培育 20 分鐘及於 Packard TopCount™ 閃蒸計數器中定量所留之放射活性。

測試化合物之原料溶液最初溶於 100% DMSO 中及以分析緩衝液稀釋至所需濃度獲得 1% (v/v) DMSO。

以習知方式自濃度-抑制曲線測定產生 50% 抑制時之測試化合物濃度 (IC₅₀)。

有關其對 CCR-3 結合之抑制作用，本發明藥劑可用以治療受 CCR-3 調節之病況，尤其是發炎或過敏病況。依據本發明之治療可為徵狀性或預防性。據此，本發明藥劑可用於治療發炎或窘迫性空氣道疾病，例如導致組織損害、支氣管過度反應、改造或疾病發展之降低。本發明可應用之發炎或窘迫性空氣道疾病包含任何種類或遺傳性氣喘包含原發性(非過敏)氣喘及外原性(過敏性)氣喘、輕微氣喘、中度氣喘、嚴重氣喘、支氣管氣喘、運動引起之氣喘、職業性氣喘及細菌或病毒感染後引發之氣喘。氣喘治療亦需了解包含呈現哮喘病徵及診斷或可診斷為“哮喘嬰兒”之年齡小於 4 或 5 歲之個體治療，其為主要臨床有關且現已經常鑑定為初發行或早期氣喘之已建立病患項目(為方便起見，此特定氣喘病況稱為“哮喘嬰兒徵候群”)。

氣喘治療之預防性效果將藉減少例如急性氣喘或支氣管收縮侵襲之病徵侵襲次數或嚴重性，改良肺功能或改良空氣道過度反應而加以證明。又可藉減少其他病徵療法加以

證明，亦即，對發生時欲限制或流產病徵侵襲之治療，例如消炎(如皮質甾類)或支氣管擴張。氣喘之預防效益尤其在易“晨間浸泡(morning dipping)”之個體尤其明顯。“晨間浸泡”為可辨識之氣喘徵候群，一般為氣喘之實質百分比且特徵為例如在早晨約4至6點期間受到氣喘侵襲，亦即在病徵性氣喘治療投藥前之任何實質時間內受到氣喘侵襲。

本發明可應用之其他發炎或窘迫性空氣道疾病及病況包含急性肺損傷(ALI)、急性/成人呼吸道壓力徵候群(ARDS)、慢性窘迫性肺部、空氣道或肺疾病(COPD、COAD或COLD)，包含慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難、氣腫及因其他藥物治療引起之空氣道過度反應之加重惡化，尤其是其他吸入之藥物治療。本發明亦可應用於治療任何類型或遺傳性支氣管炎，包含例如急性、落花生地、黏膜炎地、浮膜、慢性或結核性支氣管炎。本發明可應用之其他發炎或窘迫性呼吸道疾病包含任何類型或遺傳性肺塵埃沉著病(肺之發炎疾病，普遍為職業性，經常伴隨有空氣道窘迫，無論慢性或急性，且偶發有重複性藥物吸入)，包含例如鋁塵埃入肺病、炭末入肺病、石綿入肺病、石棉屑入肺病、禿睫、鐵質入肺病、石末沉著病、煙末入肺病及棉屑沉著病。

有關其消炎活性，尤其有關抑制嗜曙紅白血球活化作用，本發明藥劑亦可用於治療嗜曙紅白血球相關障礙如嗜曙紅白血球增多症，尤其空氣道之嗜曙紅白血球相關障礙(如涉及肺組織之病理嗜曙紅白血球浸入)包含嗜曙紅白血球過多症因其可影響空氣道及/或肺，以及例如 Löffler's 徵

候群併發之空氣道嗜曙紅白血球相關障礙、嗜曙紅白血球肺炎、寄生性(尤其複細胞動物)感染(包含熱帶性嗜曙紅白血球過多症)、支氣管與肺之麴病、節狀多動脈炎(包含Churg-Strauss徵候群)、嗜曙紅白血球肉芽腫及偶然因藥物反應影響空氣道之嗜曙紅白血球相關之障礙。

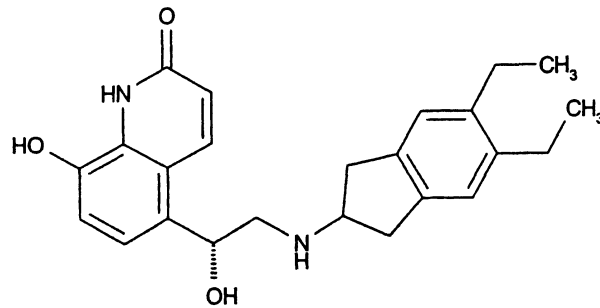
本發明藥劑亦可用以治療皮膚發炎或過敏病徵，例如牛皮癬、接觸性皮膚炎、特應性皮膚炎、簇狀禿髮、多形紅斑、水泡病、硬皮病、白斑病、過度反應血管炎、蕁麻疹、大水泡性天泡瘡、紅斑性狼瘡、天泡瘡、大泡性表皮鬆弛、及皮膚其他發炎或過敏病況。本發明藥劑亦可用於治療其他疾病或病況，尤其具有發炎成分之疾病或病況，例如治療眼部疾病及病況，如結膜炎、角膜炎及春季結膜炎、影響鼻子之疾病包含過敏性鼻炎如萎縮性、慢性或季節性鼻炎、胃腸道之發炎病況例如發炎性腸疾病如結腸潰瘍及科隆氏疾病、骨骼及關節疾病包含風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、關節黏連及全身性硬化、及其他疾病如動脈硬化、多發性硬化、糖尿病(I型)、重症肌無力、高度IgE徵候群及急性與慢性異體移植排斥，如心臟、腎臟、肝臟、肺或骨髓移植後。

本發明藥劑抑制發炎病況例如發炎性空氣道疾病之效果可於空氣道發炎或其他發炎病況之動物模型中證明，如小鼠或老鼠模型，如 Szarka 等人，免疫學方法期刊(1997) 202:49-57；Renzi 等人，Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939；Tsuyuki 等人，Clin Invest. (1995) 96:2924-2931；

及 Cernadas 等人 (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8 所述者。

本發明藥劑亦可用於與其他藥物物質如消炎劑、血管擴張劑或抗組胺藥物組合共同治療，尤其治療窘迫性或發炎性空氣道疾病如前述者，例如作為此藥物之治療活性增強劑或作為減少此藥物之所需劑量或潛在副作用。本發明藥劑可與其他藥物物質混合於固定醫藥組合物中或可在其他藥物投藥之前、同時或之後與其分別投藥。此消炎劑包含類固醇，尤其糖皮質甾類例如佈松耐(budesonide)、倍羅美殺松 (beclamethasone)、氟替松 (fluticasone)、希賴松耐 (ciclesonide) 或莫美他松 (mometasone)、LTB₄拮抗劑如述於 US 5451700 者、LTD₄拮抗劑如莫它盧凱 (montelukast) 及查氟盧凱 (zafirlukast)、多巴胺受體促效劑如卡倍葛啉 (cabergoline)、溴可汀 (bromocriptine)、羅比尼羅 (ropinirole) 及 4-羥基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺醯基]乙基]-胺基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其醫藥可接受性鹽(其氫氯酸鹽為 Viozan®-AstraZeneca)、及 PDE4 抑制劑如 Ariflo® (GlaxoSmith Kline)、羅氟米賴 (Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (拜耳)、SCH-351591 (Schering-Plough)、艾福林 (Arofylline)(Almirall Prodesfarma) 及 PD189659 (Parke-Davis)。此支氣管擴張劑包含抗膽鹼能或抗毒蕈鹼劑，尤其艾托平溴 (ipratropium bromide)、氧托平溴 (oxitropium bromide) 及替托平溴 (tiotropium bromide) 及 β -2 腎上腺受體促效劑如沙佈塔莫 (salbutamol)、塔佈啉 (terbutaline)、沙莫特 (salmeterol) 及尤其

是法莫特(formoterol)及其醫藥可接受性鹽，及PCT國際公告號 WO 00/75114之式 I 化合物(游離態或鹽或溶劑化物)，該文獻併於本文供參考，較好為其實例之化合物，尤其下式化合物：



及其醫藥可接受性鹽。共同治療之抗組織胺藥物物質包含塞替啉(cetirizine)氫氯酸鹽、捕熱息痛(acetaminophen)、色莫汀(clemastine)反丁烯二酸鹽、普滅啉(promethazine)、羅它啉(loratidine)、托羅它啉(desloratidine)、二苯海拉明(diphenhydramine)及氟吩啉(fexofenadine)氫氯酸鹽。本發明藥劑與類固醇、 β -2促效劑、PDE4抑制劑或LTD4拮抗劑之組合可用以治療COPD，或尤其氣喘。本發明藥劑與抗膽鹼能或抗毒蕈鹼劑、PDE4抑制劑、多巴胺受體促效劑或LTB4拮抗劑之組合可用以治療氣喘或尤其COPD。

本發明藥劑與消炎藥之其他可用組合為與化學激活素受體之其他拮抗劑之組合，如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR-10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、尤其是CCR-5拮抗劑如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D、武田拮抗劑如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-鎂

氯(TAK-770)、述於US 6166037 (尤其中請專利範圍第18及19項)、WO 00/66558 (尤其中請專利範圍第8項)及WO 00/66559 (尤其中請專利範圍第9項)之CCR-5拮抗劑。

依據前述，本發明亦提供一種治療受CCR-3調節之病況之方法，例如發炎或過敏病況，尤其發炎或窘迫性空氣道疾病，該方法包括對需要之個體(尤其人類個體)投予有效量之游離態或醫藥可接受性鹽之前述式I化合物。另一目的中，本發明提供一種游離態或醫藥可接受性鹽之前述式I化合物用以製造供治療受CCR-3調節之病況之醫藥之用途，尤其治療發炎或過敏病況，特別是發炎或窘迫性空氣道疾病。

本發明藥劑可以任何適當路徑投藥，例如以錠劑或膠囊經口投藥；以例如靜脈內非經腸道投藥；以例如吸入供治療發炎或窘迫性空氣道疾病；經鼻內例如治療過敏性鼻炎；對皮膚局部投藥，例如治療特應性皮膚炎；或經直腸投藥例如治療發炎性腸疾病。

又一目的中，本發明又提供一種包括游離態或醫藥可接受性鹽之式I化合物作為活性成分視情況與其醫藥可接受性稀釋劑或載劑組合。該組合物可含有共同治療劑如前述消炎、支氣管擴張或抗組織胺藥。此組合物可使用習知稀釋劑或賦型劑及醫藥領域已知技術製備。因此，口服劑型可包含錠劑及膠囊。局部投藥之調配物可呈乳霜、軟膏、凝膠或經皮輸送系統如貼片。供吸入之組合物可包括氣溶膠或其他可霧化之調配物或乾粉劑調配物。

當組合物包括氣溶膠調配物時，其較好含有例如氫-氟-

烷(HFA)推進劑如HFA134a或HFA227或其混合物，且可含有一或多種本技藝已知之輔溶劑如乙醇(高達20重量%)及/或一或多種界面活性劑如油酸或山梨糖醇酐三油酸酯及/或一或多種結塊劑如乳糖。當組合物包括乾粉劑調配物，其較好例如含有粒子直徑高達10微米之式I化合物視情況與具有所需粒徑分布之稀釋劑或載劑如乳糖以及有助於防止產物性能因濕氣而劣化之化合物組合。當組合物包括霧化調配物時，其較好含有例如溶解或懸浮於含水之載劑之式I化合物、輔溶劑如乙醇或丙二醇及安定劑(可為界面活性劑)。

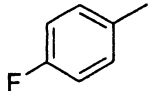
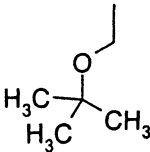
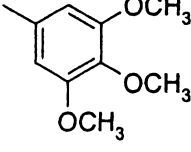
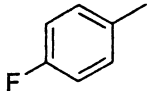
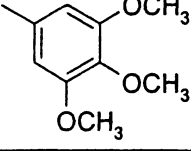
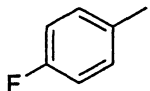
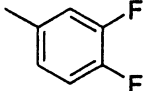
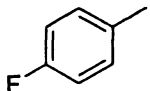
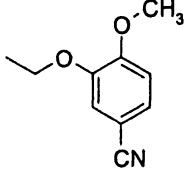
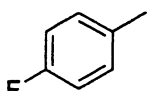
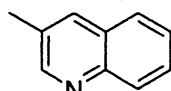
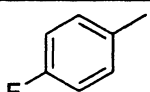
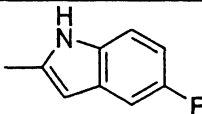
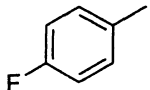
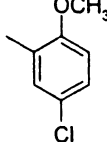
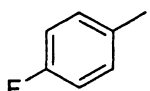
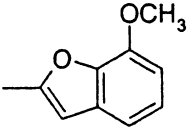
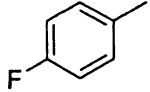
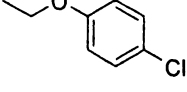
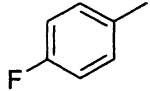
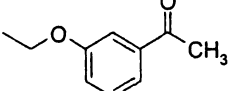
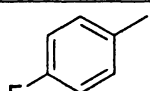
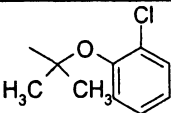
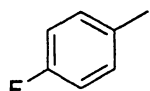
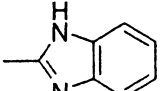
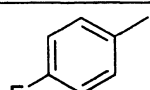
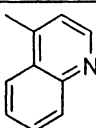
本發明包含(A)可吸入態之本發明藥劑例如於氣溶膠或其他可氣化之組合物中或於可吸入粒子中如呈微米化型態，(B)包括呈可吸入態之本發明藥劑之可吸入醫藥；(C)包括呈可吸入態之本發明藥劑與吸入裝置一起之醫藥產品；及(D)含有呈吸入態之本發明藥劑之吸入裝置。

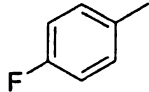
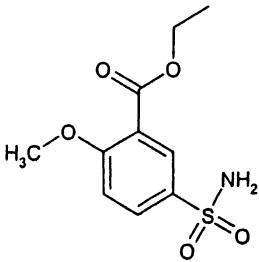
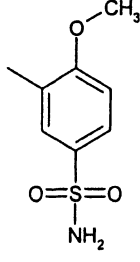
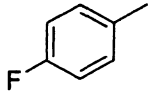
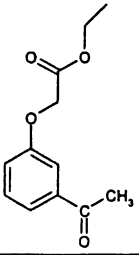
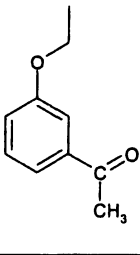
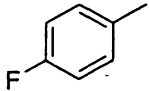
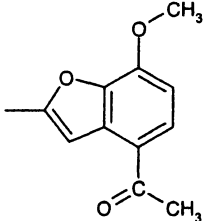
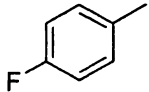
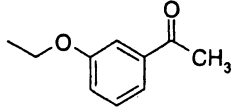
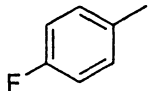
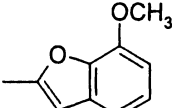
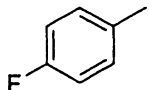
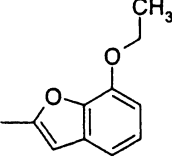
用於操作本發明之本發明藥劑劑量當然可隨例如特定治療病況、所需效果及投藥模式而變。通常，吸入投藥之適宜日劑量為0.01至30毫克/公斤而口服投藥之適宜日劑量為0.01至100毫克/公斤。

本發明藉下列實例加以說明。

實例 1-19

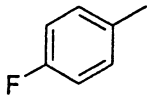
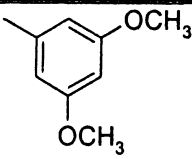
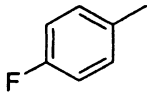
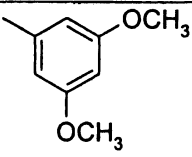
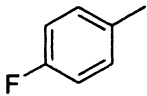
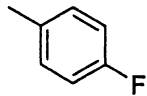
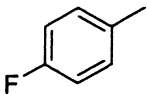
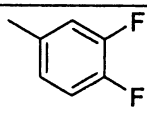
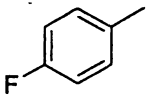
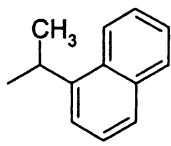
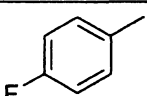
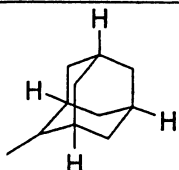
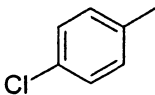
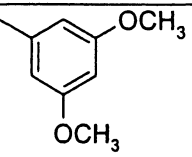
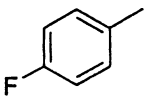
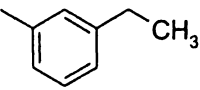
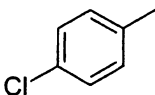
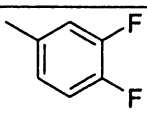
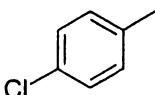
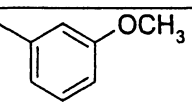
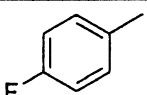
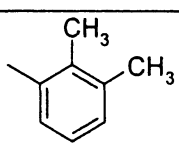
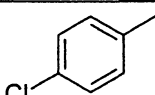
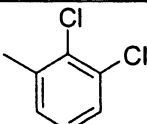
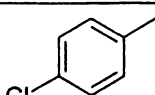
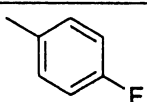
式II化合物示於下表，隨後描述其製備方法。該表亦顯示特徵之質譜數據。X為O但實例7中X為C=O。式II中m值為2。該化合物均呈游離態。

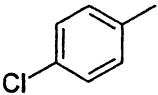
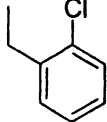
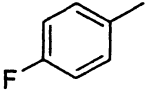
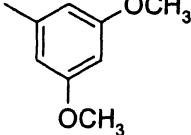
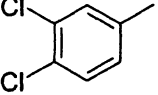
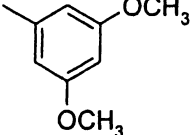
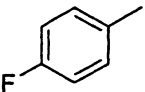
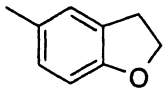
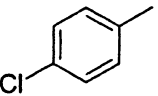
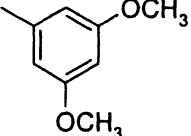
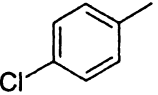
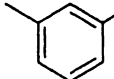
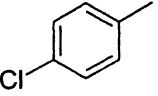
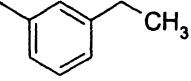
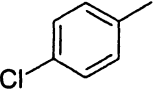
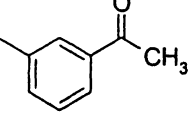
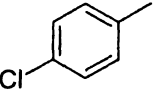
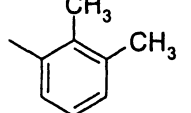
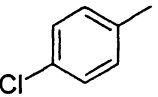
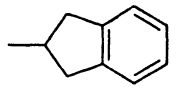
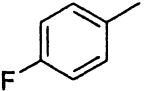
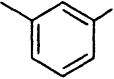
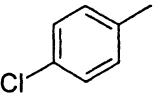
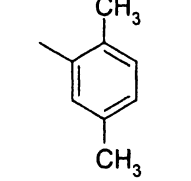
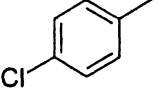
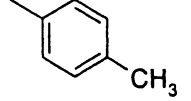
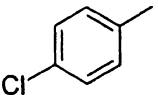
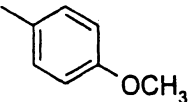
實例	Ar	R ¹	R ³	MS [M+H]
1				505.3
2				449.1
3				
4		H		414.1
5		H		380.1
6		H		386.1
7		H		405.0
8		H		399.1
9		H		393.1
10		H		401.1
11		H		421.1
12		H		369.1
13		H		380.0

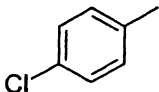
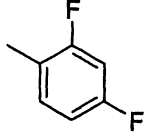
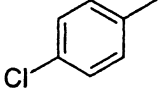
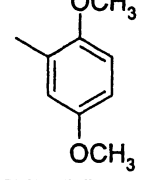
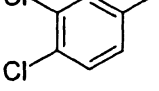
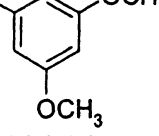
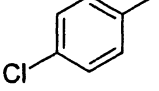
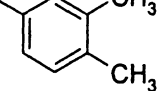
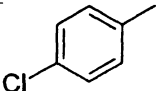
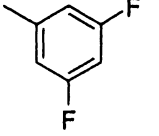
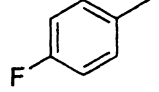
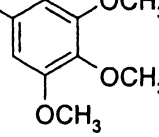
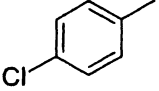
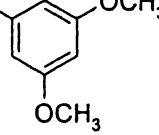
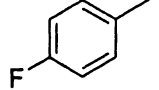
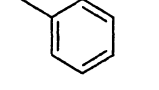
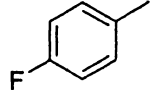
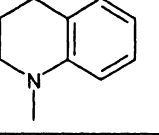
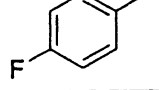
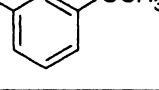
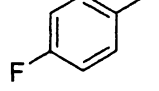
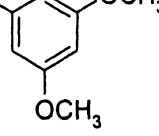
14				681.4
15				607.3
16		H		442.2
17				431.2
18				428.8
19		H		412.5 [M+]

實例 20至 57

式 III 之化合物列於下表中，其製法如下述。表中以列出特性化質譜數據。X 為 O，但實例 34、37 及 49 中為 C=O。R² 為氫，但在實例 54 中為 CH₃，且實例 55 中 R² 及 R³ 與其所鍵結之氮原子一起代表 R³ 欄中所示之基。式 III 中之 m 值對實例 20-56 為 2，對實例 57 為 3。實例 24-25、27、29-33 及 36 均為三氟乙酸鹽之形式；其他均為游離態。

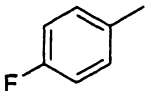
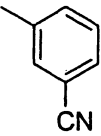
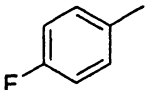
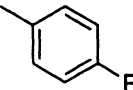
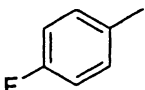
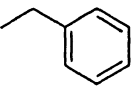
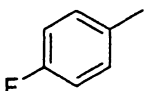
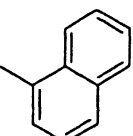
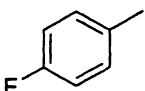
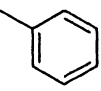
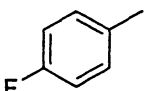
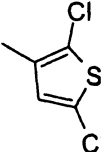
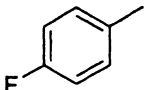
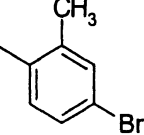
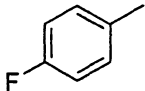
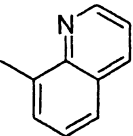
實例	Ar	R ¹	R ³	MS [M+H]
20		H		404.1
21		CH ₂ OH		434.1
22		H		362.1
23		H		380.1
24		H		422.1
25		H		402.2
26		CH ₂ OH		450.0
27		H		372.2
28		CH ₂ OH		426.2
29		CH ₂ OH		420.2
30		H		372.2
31		CH ₂ OH		458.2
32		CH ₂ OH		408.2

33		CH ₂ OH		438.2
34		CH ₂ OH		446.1
35		CH ₂ OH		484.0
36		H		386.1
37		CH ₂ OH		461.8
38		CH ₂ OH		423.6
39		CH ₂ OH		417.5
40		CH ₂ OH		431.7
41		CH ₂ OH		418.0
42		CH ₂ OH		429.9
43		H		360.1
44		CH ₂ OH		418.0
45		CH ₂ OH		403.6
46		CH ₂ OH		419.8

47		CH ₂ OH		425.5
48		CH ₂ OH		449.9
49		CH ₂ OH		495.6
50		CH ₂ OH		417.8
51		CH ₂ OH		425.7
52		CH ₂ OH		464.2
53		H		420.1
54		H		364.0
55		H		384.1
56		H		374.0
57		H		417.5

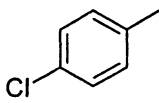
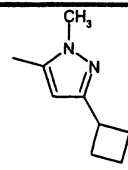
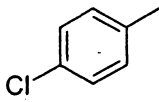
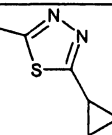
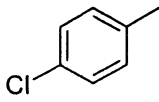
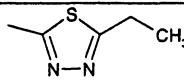
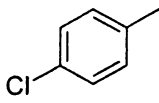
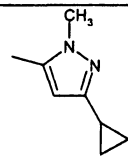
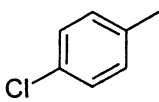
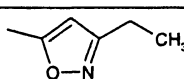
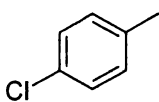
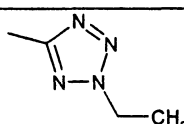
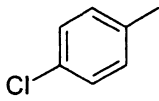
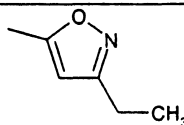
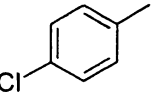
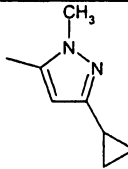
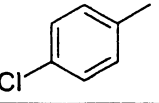
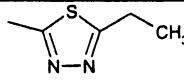
實例 58至 65

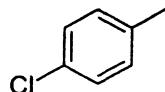
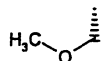
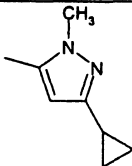
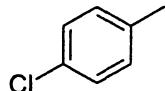
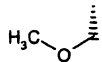
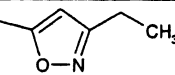
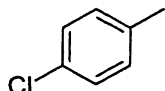
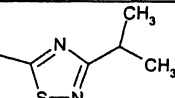
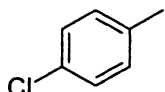
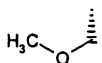
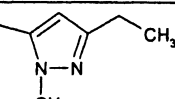
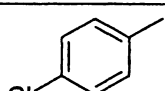
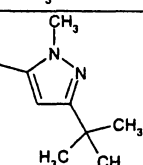
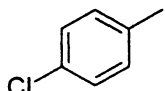
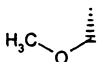
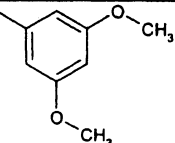
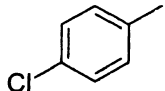
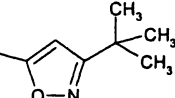
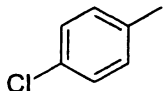
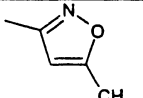
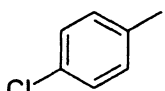
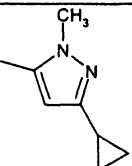
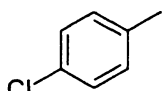
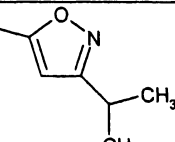
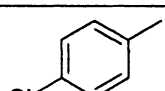
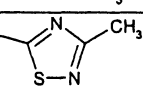
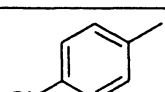
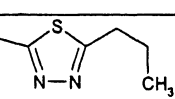
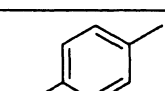
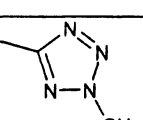
式IV之化合物列於下表中，其製法如下述。表中亦列出特性化熔點及/或質譜數據。所有此等實例中，式IV之m值均為2，R¹為氫且X為O。化合物均為游離態。

實例	Ar	R ³	MS [M+H]
58			390.0
59			383.0
60			379.0
61			415.1
62			365.0
63			440.7
64			457.37
65			415.49

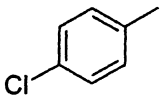
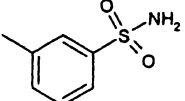
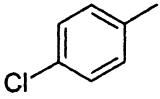
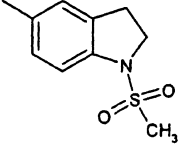
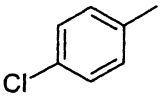
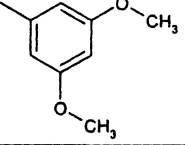
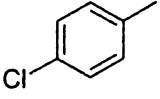
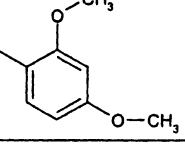
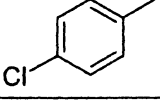
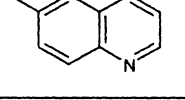
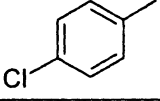
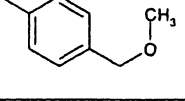
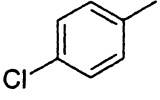
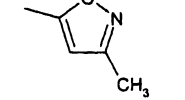
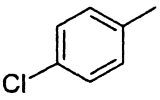
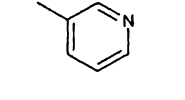
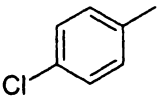
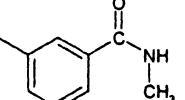
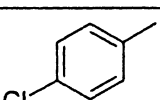
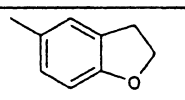
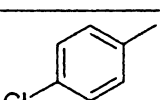
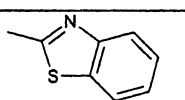
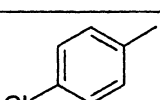
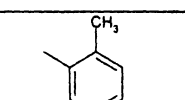
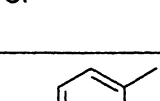
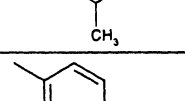
實例 66至 128

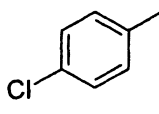
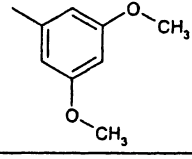
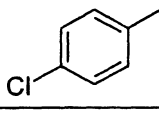
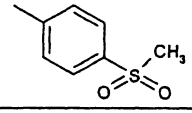
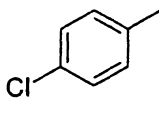
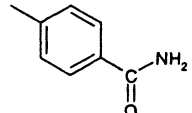
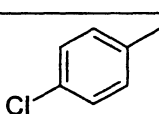
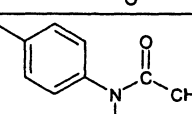
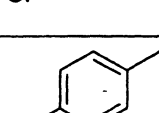
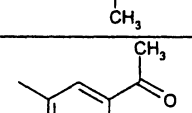
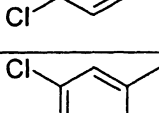
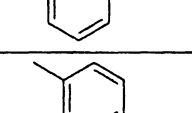
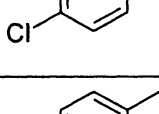
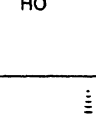
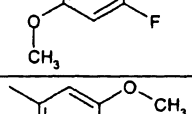
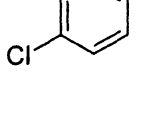
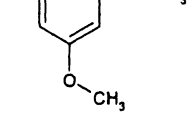
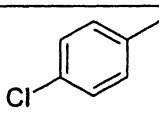
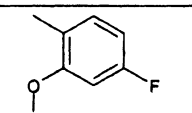
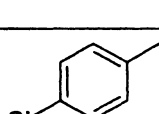
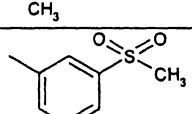
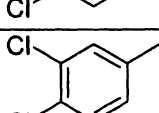
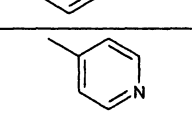
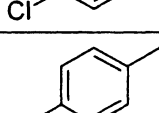
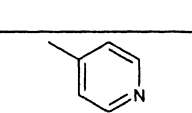
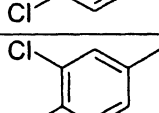
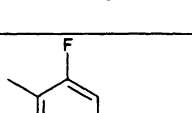
R^2 為氫且 m 為 2 之式 III 化合物列於下表中，其製法如下述。表中亦列出特性化熔點及/或質譜數據。實例 77 及 92 為三氟乙酸鹽之形式，其他均為游離態。

實例	Ar	X	R^1	R^3	MS [M+H]
66		-O-			448.4
67		-O-			438.3
68		-O-	-H		396.2
69		-CH ₂ -			446.34
70		-CH ₂ -			421.3
71		-CH ₂ -			408.3
72		-CH ₂ -			407.3
73		-CH ₂ -			432.4
74		-CH ₂ -			424.3

75		-O-			448.3
76		-O-			423.3
77		-O-			440.3
78		-O-			436.4
79		-O-			450.4
80		-CH ₂ -			462.3
81		-O-			437.3
82		-O-			395.2
83		-O-			434.3
84		-O-			423.3
85		-O-			412.3
86		-O-			440.3
87		-O-			396.3

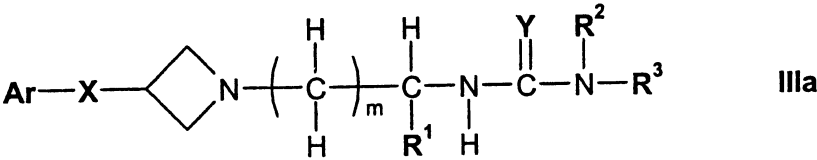
88		-O-			422.3
89		-O-			424.3
90					438.3
91		-O-			410.3
92		-O-			409.3
93		-O-			440.3
94		-O-			460.2
95		-O-			411.2
96		-O-			415.3
97		-O-			461.2
98		-O-			414.2
99		-O-			426.2
100		-O-			412.2
101		-O-			390.2
102		-O-			475.2

103		-O-			469.2
104		-O-			509.2
105		-CH ₂ -			448.1
106		-O-			450.1
107		-O-			441.1
108		-O-			434.1
109		-O-			395.1
110		-O-			391.1
111		-O-			447.1
112		-O-			432.1
113		-O-			447.0
114					430.1
115		-O-			448.1

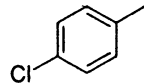
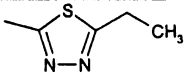
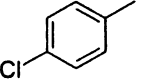
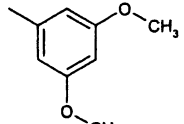
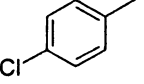
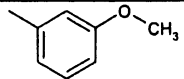
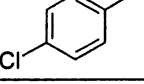
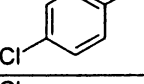
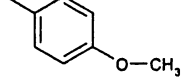
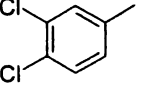
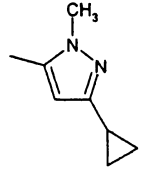
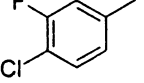
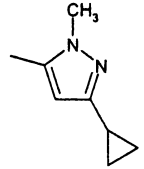
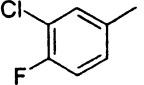
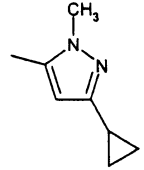
116		-O-			464.1
117		-O-			468.0
118		-O-			433.0
119		-O-			461.1
120					444.1
121		-O-			472.4
122		-O-			492.1
123		-O-			437.9
124		-O-			468.0
125		-O-			425.2
126		-O-			390.9
127		-O-			472.4
128		-O-			437.9

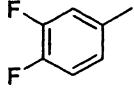
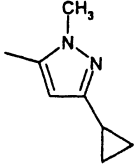
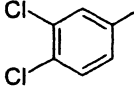
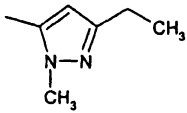
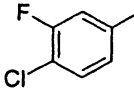
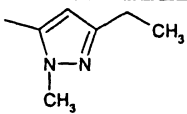
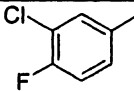
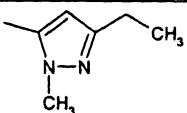
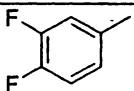
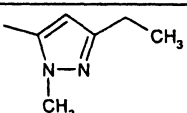
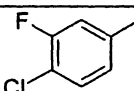
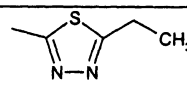
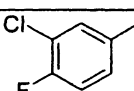
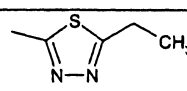
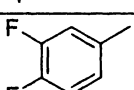
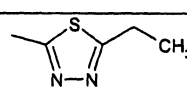
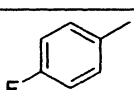
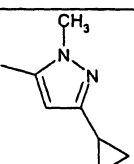
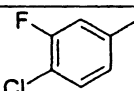
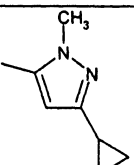
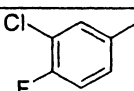
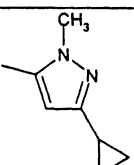
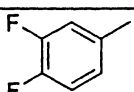
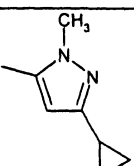
實例 129 至 203

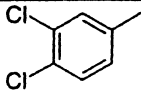
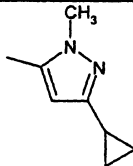
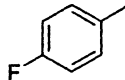
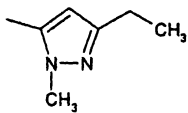
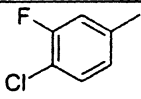
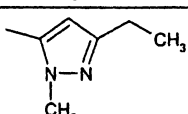
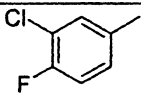
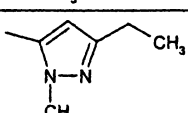
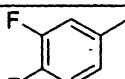
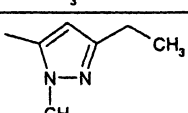
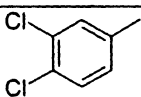
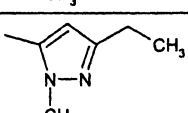
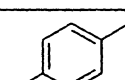
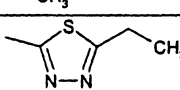
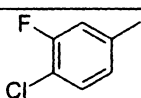
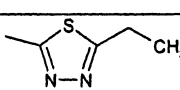
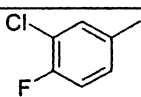
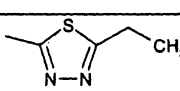
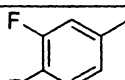
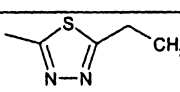
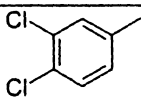
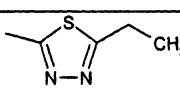
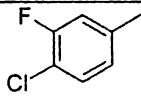
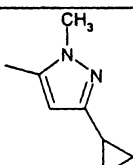
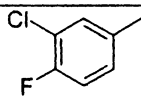
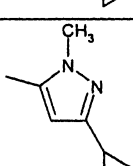
下式 IIIa 之化合物

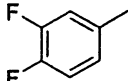
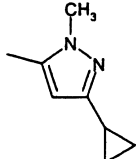
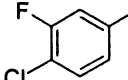
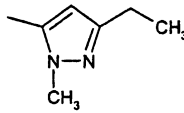
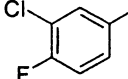
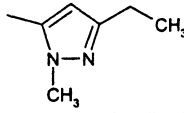
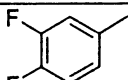
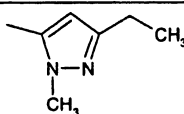
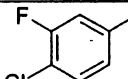
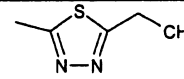
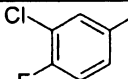
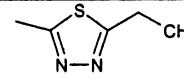
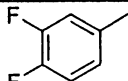
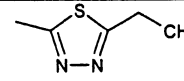
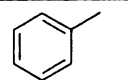
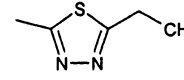
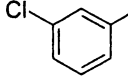
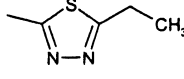
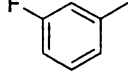
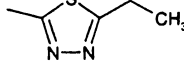
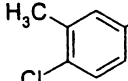
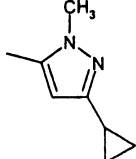
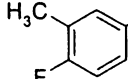
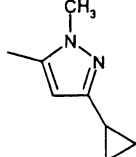
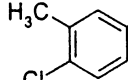
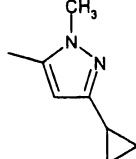


其中 m 為 2 (但實例 129 中 m 為 1) 均列於下表中，其製法如下述。表中亦列出特性化熔點及 / 或質譜數據。所有化合物均為游離態。

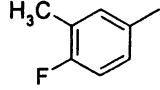
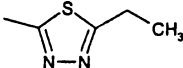
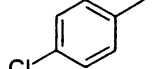
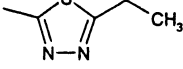
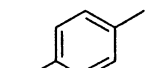
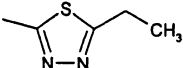
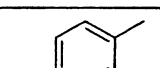
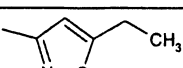
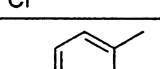
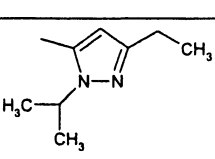
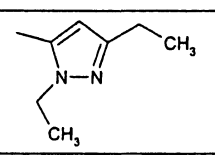
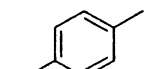
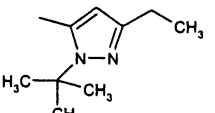
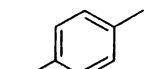
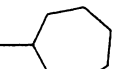
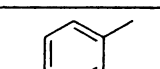
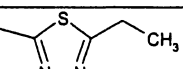
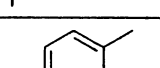
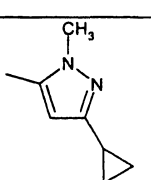
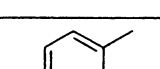
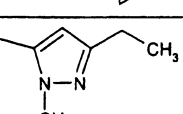
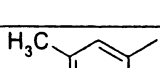
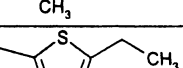
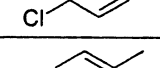
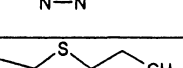
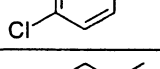
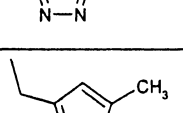
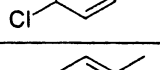
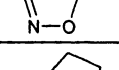
實例	Ar	X	R ¹	Y	R ²	R ³	MS [M+H]
129		-O-		O	H		412.3
130		-O-		O	-CH ₃		463.5
131		-O-		S	H		435.6
132		-O-		S	H		411.5
133		-O-		S	H		436.2
134		-O-		O	H		468.2
135		-O-		O	H		-
136		-O-		O	H		-

137		-O-		O	H		-
138		-O-		O	H		456.2
139		-O-		O	H		-
140		-O-		O	H		-
141		-O-		O	H		-
142		-O-		O	H		-
143		-O-		O	H		-
144		-O-		O	H		-
145		-CH ₂ -		O	H		-
146		-CH ₂ -		O	H		-
147		-CH ₂ -		O	H		-
148		-CH ₂ -		O	H		-

149		-CH ₂ -		O	H		-
150		-CH ₂ -		O	H		-
151		-CH ₂ -		O	H		-
152		-CH ₂ -		O	H		-
153		-CH ₂ -		O	H		-
154		-CH ₂ -		O	H		-
155		-CH ₂ -		O	H		-
156		-CH ₂ -		O	H		-
157		-CH ₂ -		O	H		-
158		-CH ₂ -		O	H		-
159		-CH ₂ -		O	H		-
160				O	H		-
161				O	H		-

162				O	H		-
163				O	H		-
164				O	H		-
165				O	H		-
166				O	H		-
167				O	H		-
168				O	H		-
169		-O-		O	H		392.2
170		-O-		O	H		426.2
171		-O-		O	H		-
172		-O-		O	H		-
173		-O-		O	H		-
174		-CH ₂ -		O	H		-

175		-CH ₂ -		O	H		-
176				O	H		-
177				O	H		-
178		-O-		O	H		-
179		-O-		O	H		-
180		-CH ₂ -		O	H		-
181		-CH ₂ -		O	H		-
182				O	H		-
183				O	H		-
184		-O-		O	H		-
185		-O-		O	H		-
186		-CH ₂ -		O	H		-
187		-CH ₂ -		O	H		-
188				O	H		-

189				O	H		-
190		-CH ₂ -	H	O	H		394.1
191		-CH ₂ -	-CH ₃	O	H		394.1
192		-O-		O	H		409.2
193		-O-		O	H		450.2
194		-O-		O	H		436.2
195		-O-		O	H		464.3
196		-O-		O	H		410.2
197		-O-		O	H		410.2
198		-O-		O	H		-
199		-O-		O	H		-
200		-O-	H	O	H		410.2
201		-O-	H	O	H		430.1
202		-O-		O	H		409.3
203		-O-		O	H		382.3

起始化合物之製備(S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇

含 {(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯 (0.46克, 1.24毫莫耳) 之二氯甲烷 (6毫升) 溶液以三氟乙酸 (2毫升) 處理, 及反應混合物在周圍溫度攪拌 1 小時。蒸發溶劑且殘留物溶於水中。所得水溶液以飽和 NaHCO_3 溶液鹼化, 以二氯甲烷萃取。二氯甲烷以 MgSO_4 脫水及蒸發, 獲得透明油狀 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇。[MH]⁺ 271.0。

{1-[(S)-3-胺基-4-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-丁基]-吡啶-3-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

含 {(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-3-(4-氟-苯甲酰基)-吡啶-1-基}-丙基}-胺基甲酸第三丁酯 (0.188克, 0.321毫莫耳) 之二氯甲烷 (5毫升) 溶液以三氟乙酸處理, 且在周圍溫度攪拌 0.5 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋, 且以水及飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌。有機相以 MgSO_4 脫水及蒸發, 獲得 {1-[(S)-3-胺基-4-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-丁基]-吡啶-3-基}-(4-氟-苯基)-甲酮。[MH]⁺ 505.2。

吡啶-3-基-(4-氯-苯基)-甲酮氫氯酸鹽

冷卻至 -4°C 之含 (1-二苯甲基-吡啶-3-基)-(4-氯-苯基)-甲酮 (19.8克, 54.8毫莫耳) 之二氯甲烷 (250毫升) 溶液以 1-氯乙基氯甲烷酯 (8.0毫升, 73.8毫莫耳) 處理, 且溫至周圍溫度。反應混合物攪拌 18 小時接著蒸發。殘留物溶於甲醇 (220毫升) 中, 在周圍溫度攪拌 3.5 小時。濃縮甲醇溶液, 且添加乙醚

使產物沉澱。過濾收集沉澱，及高真空乾燥，獲得吡啶-3-基-(4-氯-苯基)-甲酮氫氯酸鹽。[MH]⁺ 195.95。

類似地製備其他經取代之苯甲鹽基吡啶化合物。

(1-二苯甲基-吡啶-3-基)-(4-氯-苯基)-甲酮

含1-二苯甲基-吡啶-3-腈(23.6克，95毫莫耳)之氯苯(250毫升)溶液在氮氣中以含1.0 M溴化4-氯苯基鎂之乙醚(100毫升，100毫莫耳)溶液處理1小時，需確保溫度不超過30℃。攪拌之反應混合物加熱至60℃歷時1小時，接著冷卻至周圍溫度，且以飽和氯化銨水溶液(250毫升)終止反應。有機相以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發成黃色油狀物。將該油狀物溶於甲醇(300毫升)中，以濃鹽酸(25毫升)處理，且在周圍溫度攪拌18小時。蒸發溶劑且殘留物分配在乙酸乙酯(250毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(250毫升)間。水相以更多乙酸乙酯萃取且合併有機相，以硫酸鎂及焦炭處理，過濾及蒸發，獲得(1-二苯甲基-吡啶-3-基)-(4-氯-苯基)-甲酮。[MH]⁺ 361.99。

1-二苯甲基-3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶

含3,4-二氯酚(4.12克，25.3毫莫耳)之DMF(150毫升)溶液在氮氣中以含60%氫化鈉之礦油分散液(40.4毫莫耳)處理，反應混合物攪拌10分鐘。添加含甲烷磺酸1-二苯甲基-吡啶-3-基酯(7.27克，22.96毫莫耳)之DMF(50毫升)溶液，且反應混合物在60℃攪拌20小時。反應混合物分配在乙酸乙酯及水間。有機相以水(×2)洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以1:4乙酸乙酯/異己烷溶離)純化，獲得

1-二苯甲基-3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶。[MH]⁺ 383.8。

N-(3-溴-丙基)-3-氰基-苯磺醯胺

含溴丙基胺氫溴化物(0.219克，1毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)懸浮液以含二甲胺基吡啶(0.004克)之二氯甲烷(0.5毫升)溶液處理，接著以3-氰基-苯磺醯氯(0.2克，1.0毫莫耳)之二氯甲烷(0.5毫升)溶液處理。添加三乙胺(0.3毫升，2.16毫莫耳)，反應混合物在周圍溫度攪拌2小時，接著以水及飽和NaHCO₃水溶液終止反應，以二氯甲烷萃取。有機相以1M HCl水溶液及食鹽水洗滌，以MgSO₄脫水，及蒸發獲得粗N-(3-溴-丙基)-3-氰基-苯磺醯胺。(¹³C NMR, 100 MHz, CDCl₃, 30.2, 32.6, 41.9, 114.3, 117.5, 130.7, 130.9, 131.1, 136.3, 142.1)。

(S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-4-氧代-丁酸苄酯

含(S)-2-第三丁氧羰基胺基-丁二酸1-苄酯(5.0克，13.99毫莫耳)之二氯甲烷(50毫升)溶液以二異丙基乙胺(7.51毫升，41.97毫莫耳)及2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎗四氫硼酸鹽(4.49克，13.99毫莫耳)處理。反應混合物中添加3-(4-氯-苯氧基)-吡啶氫氯酸鹽(3.06克，13.99毫莫耳)，且持續攪拌3小時。使二氯甲烷蒸發及殘留物分配在乙酸乙酯及飽和NaHCO₃溶液間。乙酸乙酯相以1M HCl溶液及食鹽水洗滌，以MgSO₄脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以1:1乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得(S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-4-氧代-丁酸苄酯。[M-BOC] 389.0。

(S)-3-第三丁氧羰基氨基-4-碘-丁酸苄酯

含聚合物結合之三苯膦(18.25克, 54.76毫莫耳)之 DCM (100 毫升)懸浮液以碘(12.2克, 48.1毫莫耳)處理, 反應混合物在周圍溫度再攪拌15分鐘。添加咪唑(3.72克, 54.7毫莫耳)且反應混合物再攪拌15分鐘。添加含(S)-3-第三丁氧羰基氨基-4-羥基-丁酸苄酯(6.76克, 21.9毫莫耳)之 DCM (100毫升)溶液。懸浮液回流攪拌1.5小時, 接著經 Celite™ 過濾材料過濾, 以 DCM 洗滌。合併之有機相以 10% 硫代硫酸鈉水溶液、水及食鹽水洗滌, 接著以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物在快速矽膠上, 使用 8% 乙酸乙酯之異己烷作為溶離液層析純化, 獲得 (S)-3-第三丁氧基羰基氨基-4-碘-丁酸苄酯。[M-BOC] 320.12。

(S)-3-第三丁氧羰基氨基-4-甲氧基-丁酸苄酯

使含(S)-3-第三丁氧羰基氨基-4-羥基-丁酸苄酯(31.4克, 101毫莫耳)(使用 Rodriguez, Marc; Linares, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Martinez, Jean; 四面體通訊(1991), 32(7), 923-6.)之二氯甲烷(280毫升)溶液冷卻至 -20°C, 且添加 48% 四氟硼酸水溶液(13.3毫升, 101毫莫耳)。激烈攪拌下, 於 35 分鐘內滴加 2.0 M 三甲基矽烷基重氮甲烷(50.8毫升, 101毫莫耳)之己烷溶液。再攪拌30分鐘後, 於10分鐘內緩慢添加三甲基矽烷基重氮甲烷之第二溶液(12.7毫升, 25毫莫耳)。於 -20°C 再攪拌30分鐘後, 於10分鐘內再添加三甲基矽烷基重氮甲烷(12.7毫升, 25毫莫耳)之另一溶液。持續該方式, 直到添加 127 毫升三甲基矽烷基重氮甲烷溶液(254毫升)為

止。最終添加後，反應混合物在 -20°C 攪拌1.5小時。接著以水終止反應且以二氯甲烷萃取。有機相以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以2:8乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得(S)-3-第三丁氧羰基胺基-4-甲氧基-丁酸苄酯。
[M-BOC] 224.19。

(S)-3-第三丁氧羰基胺基-4-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-丁酸苄酯

使含(S)-3-第三丁氧羰基胺基-4-羥基-丁酸苄酯(1.34克，4.37毫莫耳)(使用Rodriguez, Marc; Linares, Muriel; Doulut, Sylvie; Heitz, Annie; Martinez, Jean; 四面體通訊(1991), 32(7), 923-6.)及咪唑(0.88克，13.01毫莫耳)之二甲基甲醯胺(7毫升)溶液與第三丁基二苯基矽烷基氯(1.69毫升，6.5毫莫耳)反應。反應混合物在室溫一起攪拌1小時，接著以水稀釋及以二氯甲烷萃取。乙酸乙酯相以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以1:1乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得(S)-3-第三丁氧基羰基胺基-4-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基)-丁酸苄酯。[M-BOC] 448.0。

(S)-1-第三丁氧基甲基-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙胺

使含10%鈹/炭之{(S)-1-第三丁氧基甲基-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸苄酯(0.2克，0.45毫莫耳)之甲醇溶液在氫氣中攪拌3小時，接著經Celite™過濾材過濾。蒸發濾液且殘留物置於乙酸乙酯中，以 NaHCO_3 水溶液及食鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水及蒸發，獲得(S)-1-第三丁氧

基 甲 基 -3-[3-(4-氟 - 苯 氧 基)-吡 啶 -1-基]-丙 胺 。

{(S)-1-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基 甲 基)-3-[3-(4-氟 - 苯 甲 醯 基)-吡 啶 -1-基]-丙 基 }-胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

使 含 4-氟 苯 甲 醯 基 -吡 啶 氫 氯 酸 鹽 (0.192 克 , 0.892 毫 莫 耳)、 三 乙 胺 (0.252 毫 升 , 3.24 毫 莫 耳)及 [(S)-1-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基 甲 基)-3-碘 - 丙 基]-胺 基 甲 酸 -第 三 丁 酯 (0.448 克 , 0.811 毫 莫 耳)之 二 甲 基 甲 醯 胺 (3 毫 升)溶 液 在 周 圍 溫 度 攪 拌 18 小 時 , 接 著 分 配 在 乙 酸 乙 酯 及 水 間 。 乙 酸 乙 酯 相 以 MgSO_4 脫 水 及 蒸 發 。 粗 產 物 以 快 速 矽 膠 層 析 (以 1:99 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 溶 離)純 化 , 獲 得 {(S)-1-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基 甲 基)-3-[3-(4-氟 - 苯 甲 醯 基)-吡 啶 -1-基]-丙 基 }-胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯 。 $[\text{MH}]^+ 605.2$ 。

1-(S)-1-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基 甲 基)-3-[3-(4-氟 - 苯 甲 醯 基)-吡 啶 -1-基]-丙 基 }-3-(3,5-二 甲 氧 基 - 苯 基)-脲

含 1-[(S)-3-胺 基 -4-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基)-丁 基]-吡 啶 -3-基 }-(4-氟 - 苯 基)-甲 酮 (0.152 克 , 0.301 毫 莫 耳)及 3,5-二 甲 氧 基 苯 基 異 氫 酸 酯 (0.054 克 , 0.301 毫 莫 耳)之 二 氯 甲 烷 (3 毫 升)溶 液 在 周 圍 溫 度 攪 拌 18 小 時 。 蒸 發 溶 劑 且 粗 產 物 以 快 速 矽 膠 層 析 (以 2:98 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 溶 離)純 化 , 獲 得 1-[(S)-1-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基 甲 基)-3-[3-(4-氟 - 苯 甲 醯 基)-吡 啶 -1-基]-丙 基 }-3-(3,5-二 甲 氧 基 - 苯 基)-脲 。 $[\text{MH}]^+ 684.1$ 。

[(S)-1-(第三丁基 - 二 苯 基 - 矽 烷 氧 基 甲 基)-3-羥 基 - 丙 基]-胺 基 甲 酸 第 三 丁 酯

含(S)-3-第三丁氧羰基胺基-4-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基)-丁酸苄酯(2.37克, 4.33毫莫耳)之無水二乙醚(25毫升)溶液在0°C下, 以含2 M硼氫化鈉之THF溶液(4.33毫升)處理。使反應混合物升溫至周圍溫度, 且在氬氣下攪拌3小時, 接著加水(10毫升)及0.5 M檸檬酸水溶液(20毫升)終止反應。分離醚, 水相以更多醚萃取。合併之醚相以MgSO₄脫水及蒸發。粗產物在biotage管柱(90克)上, 以快速矽膠管柱(以1:3乙酸乙酯/己烷, 接著甲烷溶離)純化, 獲得[(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基甲基)-3-羥基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯。[M-BOC] 344.1。

[(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基甲基)-3-碘-丙基]-胺基甲酸第三丁酯

含與聚苯乙烯樹脂結合之三苯膦(2.33克, 3毫莫耳/克)之無水二氯甲烷(25毫升)懸浮液以碘(1.56克, 6.16毫莫耳)處理, 且在氬氣中攪拌15分鐘。添加咪唑(0.477克, 7.0毫莫耳), 反應混合物在室溫攪拌15分鐘。反應混合物接著以含[(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基甲基)-3-羥基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯(1.24克, 2.8毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液處理。反應混合物在氬氣中回流2小時, 接著經Celite™過濾墊過濾, 以二氯甲烷洗滌。濾液以5%硫代硫酸鈉水溶液及水洗滌, 以MgSO₄脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以1:99甲醇/二氯甲烷溶離)純化, 獲得[(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基甲基)-3-碘-丙基]-胺基甲酸第三丁酯。[M-BOC] 453.9。

3-(4-氯-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯

於含吡啶-3-基-(4-氯-苯基)-甲酮氫氯酸鹽(50克，210毫莫耳)之二噁烷：水1:1 (800毫升)溶液中添加粉末狀碳酸氫鈉(61.7克，730毫莫耳)，反應混合物冷卻至10°C。逐步添加二碳酸二-第三丁基酯(52.6克，240毫莫耳)，攪拌下使反應混合物溫至室溫1.5小時。反應混合物倒入水(1500毫升)中，過濾所得白色沉澱及真空乾燥，獲得3-(4-氯-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯。¹H NMR 400 MHz, CDCl₃, δ 1.45 (9H), 4.10 (1H), 4.20 (4H), 7.47 (2H), 7.80 (2H)。

3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯

含3-[(4-氯-苯基)-碘-甲基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯(58克，140毫莫耳)之二甲基亞砷(450毫升)溶液在冷卻下以硼氫化鈉處理。反應混合物在室溫攪拌20小時，接著緩慢添加水(1000毫升)終止反應。水性混合物以乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯相以飽和食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物使用biotage 75管柱(以異己烷/乙酸乙酯9:1至85:15梯度分離)快速層析純化，獲得3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯。¹H NMR 400 MHz, CDCl₃, δ 1.35 (9H), 2.70 (1H), 2.80 (2H), 3.55 (2H), 3.90 (2H), 6.97 (2H), 7.17 (2H)。

{3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

含3-(4-氯-苄基)-吡啶(1.0克，5.50毫莫耳)、(3-溴-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(1.31克，5.50毫莫耳)及二異丙基乙胺(1.91毫升，11.0毫莫耳)之二甲基甲醯胺(20毫升)溶液在周圍溫度攪拌18小時。反應混合物分配在乙酸乙酯及水間。有

機相以水及食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析，使用5%甲醇之二氯甲烷作為溶離液純化，獲得{3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯。[M+H] 339.15。

3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙胺

含{3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯(0.48克，1.43毫莫耳)之DCM(5毫升)溶液以三氟乙酸(2毫升)處理，且反應混合物攪拌1.25小時。蒸發溶劑及粗產物分配在1 M氫氧化鈉溶液及20%異丙醇之DCM間。蒸發有機相，獲得3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙胺。[M+H] 239.13。

3-(4-氯-苄基)-吡啶鎧三氟乙酸鹽

含3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.61克，5.71毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液以三氟乙酸(20毫升)處理，且在周圍溫度攪拌1小時。蒸發反應混合物，接著再懸浮於甲苯中蒸發至乾，獲得3-(4-氯-苄基)-吡啶鎧三氟乙酸鹽。游離鹼之[MH]⁺ 182.12。

類似地製備所有其他經取代苄基吡啶化合物。

{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

含(S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-4-氧代丁酸苄酯(1.0克，2.04毫莫耳)之無水THF(10毫升)溶液以1M氫化鋰鋁溶液(5.1毫升)處理，且以冰水浴使溫度維持在20-30℃。反應混合物於氫氣中、周圍溫度攪拌2小時，接著添加飽和Na₂SO₄水溶液終止反應，且經Celite™過

濾材過濾。濾液分配在乙酸乙酯及飽和食鹽水間。乙酸乙酯相以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以 5:95 甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得 {(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯。[MH]⁺ 371.0。

(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基-胺基甲酸第三丁酯

含 3-(4-氯-苯氧基)-吡啶氫氯酸鹽(0.669 克，3.04 毫莫耳)、三乙胺(1.7 毫升，12.16 毫莫耳)及 ((S)-3-碘-1-甲氧基甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(1.0 克，3.04 毫莫耳)之二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液在周圍溫度攪拌 18 小時，接著分配在乙酸乙酯及水間。乙酸乙酯相以飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以 5:95 甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得 {(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯。[MH]⁺ 385.25。

(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙胺

含 {(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯(0.87 克，2.26 毫莫耳)之二氯甲烷(7 毫升)溶液以三氟乙酸(2 毫升)處理，在周圍溫度攪拌 18 小時。蒸發溶劑及殘留物置於水中，以 4.0 M 氫氧化鈉水溶液成為鹼性，以二氯甲烷萃取。有機相以 MgSO_4 脫水及蒸發，獲得 (S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙胺。[MH]⁺ 285.20。

{(R)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

含 ((R)-3-碘-1-甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯 (0.038 毫克, 0.13 毫莫耳)、3-(4-氯-苯氧基)-吡啶氫氯酸鹽 (0.030 克, 0.13 毫莫耳) 及三乙胺 (0.073 毫升, 0.52 毫莫耳) 之 DMF (1 毫升) 溶液在室溫攪拌 18 小時。反應混合物分配在乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液間。有機相以水及食鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析, 使用 1:1 乙酸乙酯: 己烷作為溶離液純化, 獲得 {(R)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯。[M+H] 355.33。

(R)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基胺

含 {(R)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基}-胺基甲酸第三丁酯 (0.019 毫克, 0.053 毫莫耳) 之 DCM (1 毫升) 溶液以三氟乙酸 (0.042 毫升) 處理, 在室溫攪拌隔夜。蒸發溶劑, 殘留物分配在 DCM 及 1M 氫氧化鈉水溶液間。水溶液以較多 DCM ($\times 3$) 萃取, 合併之有機相以食鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水及蒸發, 獲得 (R)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基胺。[M+H] 255.22。

3-[(4-氯-苯基)-羥基-甲基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯

冷卻至 10°C 之含 3-(4-氯-苯甲醯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯 (62.5 克, 210 毫莫耳) 之乙醇 (1000 毫升) 溶液以硼氫化鈉 (9.5 克, 250 毫莫耳) 處理。使反應混合物溫至室溫及攪拌 2 小時。反應混合物加於水中, 過濾收集沉澱及真空乾燥, 獲得

3-[(4-氯-苯基)-羥基-甲基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯。Mpt 123-125°C。

3-[(4-氯-苯基)-碘-甲基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯

將聚合物支撐之三苯膦(125克，370毫莫耳)加於四氫呋喃：乙腈9:1 (1000毫升)中，且以碘(95.2克，370毫莫耳)處理，接著攪拌15分鐘。添加咪唑(25.5克，370毫莫耳)，接著添加含3-[(4-氯-苯基)-羥基-甲基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯(44.7克，150毫莫耳)之四氫呋喃(150毫升)溶液，反應混合物在周圍溫度攪拌20小時。反應混合物經 Celite™ 過濾材過濾及蒸發濾液。殘留物置於氯仿中，以硫代硫酸鈉溶液、水及食鹽水洗滌。溶液以硫酸鎂脫水及蒸發，獲得3-[(4-氯-苯基)-碘-甲基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯。¹H NMR 400 MHz, CDCl₃, δ 1.35 (9H), 3.21 (1H), 3.37 (1H), 3.60 (2H), 4.05 (1H), 5.12 (1H), 7.20 (4H)。

(5-環丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯

冷卻至0°C之含5-環丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(0.156克，1.03毫莫耳)之二甲基甲醯胺(3毫升)溶液以氯甲酸苯酯(0.13毫升，1.03毫莫耳)逐滴處理，在0°C攪拌1小時。反應混合物分配在乙酸乙酯及1.0 M氫氯酸溶液中，有機相以水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發，獲得(5-環丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯。[M+H] 272.22。

(5-乙基-2-異丙基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯、(2-第三丁基-5-乙基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯及(2,5-二乙基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯係使用適當之起始物質同樣的製

備。

5-環丁基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺

該化合物係以如5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺類似之方式合成，但使用3-環丁基-3-氧代丙腈替代3-氧代-戊腈。

(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯

含5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺(3.0克，22毫莫耳)(65毫升)及碳酸氫鈉(2克，24毫莫耳)之THF溶液冷卻至0°C。於15分鐘內滴加氯甲酸苯酯(3.4克，22毫莫耳)。反應混合物溫至周圍溫度並攪拌5小時，接著過濾及濾液分配在乙酸乙酯及水間。有機相以水、5%檸檬酸水溶液及食鹽水洗滌，以MgSO₄脫水及蒸發，獲得(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯。[M+H] 258.17。

3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶啉氫氯酸鹽

含1-二苯甲基-3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶啉(2.14克，6.4毫莫耳)之無水二氯甲烷(20毫升)溶液在攪拌下以氯甲酸1-氯乙酯(0.832毫升，7.7毫莫耳)處理4小時。蒸發溶劑且殘留物溶於甲醇中並回流18小時。蒸發甲醇至飽和溶液，接著以乙醚處理。過濾所得沉澱及真空乾燥，獲得3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶啉氫氯酸鹽。¹H NMR (D6 DMSO, 400 MHz) δ 9.5 (2H, brs), 7.6 (1H, d), 7.2 (1H, s), 6.9 (1H, d), 5.1 (1H, m), 4.4 (2H, m), 3.95 (2H, m)。

類似地製備所有其他經取代之苯氧基吡啶啉氫氯酸鹽。

(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-胺基甲鹽

含碳鹽(11.6毫莫耳)之甲苯(6毫升)溶液以二氯甲烷(15

毫升)稀釋並冷卻至0℃。於30分鐘內將含(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-胺(1.67克, 10毫莫耳)及三乙胺(1.78毫升, 14.0毫莫耳)之二氯甲烷(5毫升)溶液緩慢添加於其中, 混合物溫至周圍溫度並攪拌2小時。於周圍溫度再攪拌2小時後, 反應混合物分配在醚及1M鹽酸溶液間。醚相以食鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水及蒸發, 獲得白色固體之(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-胺基甲醯氯。

(2-乙基-[1,3]二氧環戊-2-基)-乙腈

使用Dean-Stark裝置, 使含3-氧代-戊腈(1.582克, 16.49毫莫耳)、乙二醇(1.026毫升, 84.59毫莫耳)及催化量之對-甲苯磺酸(8毫克)之甲苯(10毫升)溶液在150℃回流2天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 且以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機相以MgSO₄脫水, 過濾及蒸發溶劑, 獲得(2-乙基-[1,3]二氧環戊-2-基)-乙腈。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (2H, m), 4.05 (2H, m), 2.65 (2H, s), 1.80 (2H, q), 0.95 (3H, t)。

2-(2-乙基[1,3]二氧環戊-2-基)-N-羥基-乙脒

在冰浴中冷卻至0℃之含NaOH(1.17克, 29.3毫莫耳)之水/甲醇(1:1)(18毫升)溶液在攪拌下, 以羥基胺氫氯酸鹽(1.58克, 22.78毫莫耳)處理5分鐘。添加(2-乙基-[1,3]二氧環戊-2-基)-乙腈(1.42克, 10.125毫莫耳), 反應混合物在室溫攪拌18小時再回流2小時。反應混合物冷卻及分配在乙酸乙酯及水間。有機相以MgSO₄脫水, 過濾及蒸發溶劑, 獲得2-(2-乙基[1,3]二氧環戊-2-基)-N-羥基-乙脒。[M+H] 175.21。

5-乙基-異噁唑-3-基胺

使以濃鹽酸酸化至 pH 1 之含 2-(2-乙基 [1,3] 二氧環戊-2-基)-N-羥基-乙脒 (1.49 克, 8.564 毫莫耳) 之乙醇 (49 毫升) 溶液在 50°C 回流 3 天。蒸發溶劑且粗產物溶於水中及以乙酸乙酯 (x2) 萃取。有機相以 MgSO₄ 脫水, 且蒸發至乾, 獲得 5-乙基-異噁唑-3-基胺 [M+H] 113.02。

(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯

將含 5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺 (10 克, 79.8 毫莫耳) (500 毫升) 及碳酸鉀之 THF (12.14 克, 87.8 毫莫耳) 溶液冷卻至 0°C。於 20 分鐘內滴加氯甲酸苯酯 (10.15 毫升, 80.6 毫莫耳)。反應混合物於 0°C 攪拌 40 分鐘, 接著使其溫至周圍溫度再攪拌 2.5 小時。反應混合物分配在乙酸乙酯及水間。有機相以 5% 檸檬酸水溶液及食鹽水洗滌。有機相以 MgSO₄ 及焦炭處理, 接著過濾且蒸發, 獲得 (5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯。[M+H] 246.21。

5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺

使含 3-氧代-戊腈 (0.5 克, 5.15 毫莫耳) 及甲基聯胺 (0.24 克, 5.15 毫莫耳) 之乙醇 (5 毫升) 溶液加熱回流 1.5 小時。蒸發溶劑且殘留物分配在乙酸乙酯及食鹽水間。有機相以 MgSO₄ 脫水及蒸發, 獲得 5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺。

(2-乙基-2H-四唑-5-基)-胺基甲酸苯酯

含 2-乙基-2H-四唑-5-基胺 (0.1 克, 0.88 毫莫耳) 之無水 THF (2 毫升) 溶液以吡啶 (0.09 毫升, 1.10 毫莫耳) 處理, 接著以含氯甲酸苯酯 (0.11 毫升, 0.911 毫莫耳) 之 THF (1 毫升) 溶液處理。反應混合物在周圍溫度攪拌 1.5 小時, 接著分配在乙酸乙酯

及水間。乙酸乙酯相以硫酸鎂脫水及蒸發，獲得白色固體之(2-乙基-2H-四唑-5-基)-胺基甲酸苯酯。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (1H, brs), 7.30 (2H, m), 7.15 (3H, m), 4.60 (2H, q), 1.60 (3H, t)。

使用適當起始物類似地製得(3-乙炔基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(3-二甲基胺基甲鹽基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(3-甲基胺基甲鹽基-苯基)-胺基甲酸苯酯、苯并噻唑-2-基-胺基甲酸苯酯、(4-甲烷磺鹽基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(5-丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-胺基甲酸苯酯、(2-乙基-2H-四唑-5-基)-胺基甲酸苯酯、(3-胺磺鹽基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(1-甲烷磺鹽基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-胺基甲酸苯酯、喹啉-6-基-胺基甲酸苯酯、(5-環丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-胺基甲酸苯酯、(2,4-二甲氧基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(4-甲氧基甲基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(4-胺基甲鹽基-苯基)-胺基甲酸苯酯、[4-(乙鹽基-甲基-胺基)-苯基]-胺基甲酸苯酯、(3-異丙基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-胺基甲酸苯酯、(3-第三丁基-異噁唑-5-基)-胺基甲酸苯酯、(5-甲基-異噁唑-3-基)-胺基甲酸苯酯、(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-胺基甲酸苯酯、(2-氟基-4,5-二甲氧基-苯基)-胺基甲酸苯酯、(4-氟-2-甲氧基-苯基)-胺基甲酸苯酯及(2-氟-4-甲氧基-苯基)-胺基甲酸苯酯。

(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-胺基甲酸苯酯

使含5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺(2.5克，19.4毫莫耳)及吡啶(1.72毫升，21.3毫莫耳)之二氯甲烷(70毫升)溶液冷卻至-70°C，且以含氯甲酸苯酯(2.45毫升，19.6毫莫耳)之二氯甲

烷(10毫升)溶液逐滴處理。使反應混合物溫至周圍溫度並攪拌3小時，期間形成沉澱。過濾收集沉澱及真空乾燥，獲得白色固體之(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-胺基甲酸苯酯。
[M+H] 250.15。

{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸苯酯

含3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺(0.05克，0.223毫莫耳)、氯甲酸苯酯(0.056毫升，0.446毫莫耳)及二甲基胺基吡啶(0.027克，0.223毫莫耳)之二氯甲烷(4毫升)溶液在周圍溫度攪拌24小時。使反應混合物蒸發且粗產物以快速矽膠層析(以5:95甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸苯酯。[MH]⁺ 344.9。

{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯

使含3-(4-氟-苯氧基)-吡啶氫氯酸鹽(2.0克，9.85毫莫耳)及二異丙基乙胺(4.28毫升，24毫莫耳)及(3-溴-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(2.84克，12毫莫耳)之乙腈(20毫升)溶液在周圍溫度攪拌3天。反應混合物分配在二氯甲烷及水間，有機相以MgSO₄脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以5:95甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯。[MH]⁺ 325.1。

3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺

含{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸第三丁酯(2.4克，7.4毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液於周圍溫度，以含4M HCl之二噁烷(5.7毫升)攪拌處理。蒸發溶劑且殘留物分配在二氯甲烷及4M NaOH溶液間。二氯甲烷相以

MgSO₄脫水及蒸發，獲得3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺。[MH]⁺ 225.0。

((S)-3-羥基-1-甲氧基甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

冷卻至0°C之含(S)-3-第三丁氧羰基胺基-4-甲氧基-丁酸苄酯(10.4克，32.3毫莫耳)之無水之乙醚(70毫升)溶液以2.0 M LiBH₄之THF溶液(32.2毫升，64.4毫莫耳)緩慢處理。反應混合物溫至周圍溫度並攪拌。6小時後，反應混合物以0.5M檸檬酸水溶液緩慢終止反應，且以乙醚萃取。醚相以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以梯度3:7至6:4乙酸乙酯/己烷溶離)純化，獲得透明油狀((S)-3-羥基-1-甲氧基甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯。[M-BOC] 120.13。

((R)-3-羥基-1-甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

在氬氣中冷卻至0°C之含(S)-3-第三丁氧羰基胺基-4-碘-丁酸苄酯(0.2克，0.477毫莫耳)之無水二乙醚(3毫升)溶液以含2.0 M硼氫化鋰之THF(0.95毫升，1.9毫莫耳)溶液處理。攪拌下使反應混合物溫至周圍溫度18小時。反應藉由加水終止反應，且分配在乙酸乙酯及10%檸檬酸溶液間。有機相以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析，使用1%甲醇之DCM作為溶離液純化，獲得((R)-3-羥基-1-甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯。

((S)-3-碘-1-甲氧基甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

含與聚苯乙烯結合之三苯膦(18.645克，3毫莫耳/克)之無水二氯甲烷(250毫升)懸浮液以碘(12.5克，49.22毫莫耳)處理，且在氬氣中攪拌15分鐘。添加咪唑(3.87克，55.94毫莫

耳)，再使反應混合物於室溫攪拌15分鐘。反應混合物接著以含((S)-3-羥基-1-甲氧基甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(4.9克，22.37毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)溶液處理，並在氫氣中回流1.5小時。樹脂經矽藻土墊過濾移除，以二氯甲烷洗滌。濾液以5%硫代硫酸鈉溶液洗滌，以MgSO₄脫水及蒸發，獲得((S)-3-碘-1-甲氧基甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯。[M-BOC] 230.06。

((R)-3-碘-1-甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

含與聚合物結合之三苯膦(0.200克，0.595毫莫耳)之DCM(2毫升)懸浮液以碘(0.133克，0.523毫莫耳)處理，並在周圍溫度攪拌15分鐘。添加咪唑(39毫克，0.57毫莫耳)，再使反應混合物攪拌15分鐘。添加含((R)-3-羥基-1-甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯(0.045克，0.238毫莫耳)之DCM(2毫升)溶液。懸浮液回流攪拌2.5小時，接著經Celite™濾材過濾，以DCM洗滌。合併之有機相以10%硫代硫酸鈉水溶液、水及食鹽水洗滌，再以硫酸鎂脫水及蒸發，獲得((R)-3-碘-1-甲基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯。[M+H] 285.05。

吡啶-4-基-胺基甲酸苯酯

含4-胺基吡啶(0.6克，6.37毫莫耳)之二氯甲烷(15毫升)溶液以三乙胺(0.89毫升，6.37毫莫耳)處理，接著以氯甲酸苯酯(0.80毫升，6.37毫莫耳)處理，接著在室溫攪拌3天。反應混合物分配在二氯甲烷及碳酸氫鈉水溶液間。有機相以硫酸鎂脫水及蒸發，獲得吡啶-4-基-胺基甲酸苯酯。

使用適當起始物類似地製備(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-

胺基甲酸苯酯、(2-甲基-噻唑-5-基)-胺基甲酸苯酯、(3-甲基-異噁唑-5-基)-胺基甲酸苯酯、吡啶-3-基-胺基甲酸苯酯及(3-異丙基-異噁唑-5-基)-胺基甲酸苯酯。

喹啉-3-羧酸(3-溴-丙基)-醯胺

含喹啉-3-羧酸(0.1克，0.57毫莫耳)之二氯甲烷(1.5毫升)懸浮液以二甲基甲醯胺(0.02毫升)處理，接著以草醯氯(0.1毫升，1.15毫莫耳)處理。反應混合物於氫氣中、周圍溫度攪拌1.6小時，接著蒸發獲得粗淡黃色固體喹啉-3-基-羰基氯。粗物質懸浮於二氯甲烷(2.0毫升)中並以溴丙基胺氫氯酸鹽(0.125克，0.57毫莫耳)及三乙胺(0.42毫升，3毫莫耳)處理。反應混合物在周圍溫度攪拌3.25小時，接著以水終止反應且分配在 NaHCO_3 水溶液及二氯甲烷中。有機相以 NaHCO_3 溶液及食鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以乙酸乙酯溶離)純化，獲得喹啉-3-羧酸(3-溴-丙基)-醯胺。 $[\text{MH}]^+ 292.9$ 。

最終化合物之製備

N-{(S)-1-第三丁氧基甲基-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苄醯胺-實例1

含3,4,5-三甲氧基-苯甲酸(0.246克，1.16毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.62毫升，3.47毫莫耳)之無水二甲基甲醯胺(10毫升)溶液以[(苯并三唑-1-基氧基)-二甲基胺基仲甲基]-二甲基-銨；四氟硼酸鹽(0.32克，1.0毫莫耳)處理。反應混合物在周圍溫度攪拌5分鐘，接著添加(S)-1-第三丁氧基甲基-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺(0.968毫莫耳)，使反應混合

物攪拌20小時。使二甲基甲醯胺蒸發，且殘留物分配在乙酸乙酯及飽和NaHCO₃水溶液間。乙酸乙酯相以食鹽水洗滌，以MgSO₄乾燥及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以50%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯溶離)純化，獲得N-{(S)-1-第三丁氧基甲基-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苄醯胺。[MH]⁺ 505.3。

N-{(S)-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苄醯胺-實例2

含N-{(S)-1-第三丁氧基甲基-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苄醯胺(實例1，0.066克，0.130毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液以三氟乙酸(0.11毫升，0.65毫莫耳)處理，反應混合物攪拌20小時。蒸發溶劑且殘留物分配在乙酸乙酯及飽和NaHCO₃水溶液間。乙酸乙酯相以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以100%乙酸乙酯，接著以5:95甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得N-{(S)-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3,4,5-三甲氧基-苄醯胺。[MH]⁺ 449.1。

類似地製備實例3。

類似地製備實例14、15、17及18之化合物，但羥基鏈並未經保護，且對於實例17及18，所得之酯係以鹼例如氫氧化鈉溶液處理斷鏈。

喹啉-3-羧酸{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-醯胺-實例5

該化合物係如以下實例10般，使用喹啉-3-羧酸(3-溴-丙

基)-醯胺替代2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(3-溴丙基)-乙醯胺製備。

2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-乙醯胺-實例10

含(3-乙醯基-苯氧基)-乙酸(0.194克，1.0毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.38克，3毫莫耳)之無水DMF(3毫升)溶液以[二甲胺基-([1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-仲甲基]-二甲基-銨六氟磷酸鹽(0.38克，1.0毫莫耳)處理。攪拌5分鐘後，添加3-溴-丙基胺氫氯酸鹽(0.26克，1.2毫莫耳)，持續攪拌40分鐘。蒸發溶劑且粗物質分配在乙酸乙酯及飽和NaHCO₃水溶液間。乙酸乙酯相以MgSO₄脫水及蒸發，獲得2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-(3-溴-丙基)-乙醯胺。將該粗物質置於乙腈(3毫升)中，且以三乙胺(0.38克，3毫莫耳)及3-(4-氟-苯氧基)-吡啶氫氯酸鹽(0.11克，1.2毫莫耳)處理。反應混合物在周圍溫度攪拌20小時，蒸發溶劑且粗物質以快速矽膠層析(以10:90甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得2-(3-乙醯基-苯氧基)-N-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-乙醯胺。[MH]⁺ 401.14。

類似地製備實例4、6至13、16及19。

1-(3,4-二氟-苯基)-3-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-脲-實例23

含3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺(0.04克，0.178毫莫耳)及3,4-二氟苯基異氰酸酯(0.020毫升，0.178毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)溶液在室溫攪拌5小時。蒸發溶劑，粗產

物以快速矽膠層析(以梯度 3:97 至 5:95 甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得 1-(3,4-二氯-苯基)-3-{3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-脲。[MH]⁺ 379.9。

類似地製備實例 22。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲-實例 26

含 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇 (0.2 克，0.74 毫莫耳) 之二氯甲烷 (6 毫升) 溶液以 3,5-二甲氧基-苯基-異氰酸酯 (0.12 克，0.667 毫莫耳) 處理。反應混合物在周圍溫度攪拌 24 小時接著蒸發。粗產物以快速矽膠層析 (以梯度 3:97 至 7:93 甲醇/二氯甲烷溶離) 純化，獲得 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲。[MH]⁺ 449.9。

類似地製備實例 21、24、25、27 至 33、36、38 至 42、44 至 48、50 至 53、57、96、101、105、112、196 及 203。類似地製備實例 43 但苄基經去保護。

1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{(S)-3-[3-(4-氯-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-脲-實例 34

含 1-{(S)-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲 (0.862 克，0.126 毫莫耳) 之 THF (3 毫升) 溶液以 1 M 氟化四丁基銨 (TBAF, 0.126 毫升) 處理，且反應混合物在周圍溫度攪拌 2 小時。反應混合物分配在乙酸乙酯及飽和 NaHCO₃ 溶液間。乙酸乙酯相以水及食鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水及蒸發。粗產

物以快速矽膠層析(以5:95甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{(S)-3-[3-(4-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-脲。

類似地製備實例35、37、49、90、114及120。

1-環己基-3-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-1-甲基-脲-實例54

含{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-胺基甲酸苯酯(0.035克，0.101毫莫耳)及N-甲基環己基胺(0.02毫升，0.15毫莫耳)之二甲基亞砷(1毫升)溶液在周圍溫度攪拌2天。反應混合物分配在乙酸乙酯及水間，有機相以MgSO₄脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以5:95甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得1-環己基-3-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-1-甲基-脲。

3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-醯胺-實例55

含1-溴-3-異氰酸酯基-丙烷(0.164克，1.0毫莫耳)之乙腈溶液與1,2,3,4-四氫-喹啉(0.133克，1.0毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.2毫升，1.2毫莫耳)攪拌。反應混合物在周圍溫度攪拌2小時，接著移除溶劑。粗產物置於乙腈(4毫升)中及添加二異丙基乙胺(0.2毫升，1.2毫莫耳)及3-(4-氟-苯氧基)-吡啶氫氯酸鹽(0.11克，1.0毫莫耳)。反應混合物在周圍溫度攪拌18小時，蒸發溶劑且粗產物分配在乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液間。有機相以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以梯度乙酸乙酯，接著5:95甲醇/二

氯甲烷溶離)純化，獲得3,4-二氫-2H-喹啉-1-羧酸{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-醯胺。[MH]⁺ 444.2。

1-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(3-甲氧基-苯基)-脲-實例 56

使含3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺(0.07克，0.31毫莫耳)及1-異氰酸酯基-3-甲氧基-苯(0.041克，0.31毫莫耳)之二噁烷(15毫升)溶液加熱至100℃歷時3小時。反應混合物蒸發，粗產物以快速矽膠層析(以1:9甲醇/二氯甲烷溶離)純化，獲得1-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(3-甲氧基-苯基)-脲。[MH]⁺ 374.0。

類似地製備實例 20。

3-氟基-N-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-苯磺醯胺-實例 58

含3-(4-氟-苯氧基)-吡啶氫氟酸鹽(0.049克，0.24毫莫耳)之乙腈(1.0毫升)懸浮液以在在乙腈(1.0毫升)中之粗N-(3-溴-丙基)-3-氟基-苯磺醯胺(0.072克)及三乙胺(0.1毫升，0.72毫莫耳)處理。所得均質反應混合物在周圍溫度攪拌70小時，蒸發溶劑且殘留物分配在乙酸乙酯及NaHCO₃水溶液間。乙酸乙酯相以食鹽水洗滌，以MgSO₄脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析(以乙酸乙酯溶離)純化，獲得3-氟基-N-{3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-苯磺醯胺。[MH]⁺ 390。

類似地製備實例 59至 65。

1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 78

含 (S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基胺 (1.6克, 5.6毫莫耳) 及 (5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯 (1.65克, 6.7毫莫耳, 見以下之製備) 之 DMSO (7毫升) 溶液在周圍溫度攪拌 4 小時, 接著分配在水及乙酸乙酯間。有機相再次以水洗滌, 以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析 (以 5:95 甲醇/二氯甲烷溶離) 純化, 獲得 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-甲氧基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲。[M+H] 436.37。

類似地製備實例 69、70、75、76、80、89、93 及 116。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 83

含 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇 (0.158克, 0.58毫莫耳) 及 (5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯 (0.150克, 0.58毫莫耳) 之 DMSO (3毫升) 溶液在周圍溫度攪拌 6 小時, 接著分配在水及乙酸乙酯間。有機相再次以水洗滌, 以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠層析 (以 10:90 甲醇/二氯甲烷溶離) 純化, 獲得 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲。[M+H] 434.33。

使用適當之胺基甲酸苯酯, 類似地製備實例 66、67、71 至 74、77、79、81 至 88、91、92、94、95、97、98、100、102、103、104、106 至 111、113、115、117 至 119、121 及 123 至 128 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙

基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 88

含 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇 (0.45克, 2毫莫耳) 及 (5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯酯 (0.49克, 1.66毫莫耳) 之 DMSO (5毫升) 溶液在周圍溫度攪拌 1 小時, 接著分配在水及乙酸乙酯間。有機相以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以熱乙酸乙酯再結晶純化, 獲得 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-實例 99

含 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽 (1.04克, 2.82毫莫耳)、(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-胺基甲酸苯酯 (0.70克, 2.82毫莫耳) 及三乙胺 (1.6毫升, 11.28毫莫耳) 之 DMSO (70毫升) 溶液在周圍溫度攪拌 18 小時, 接著分配在乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液間。有機相以食鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水及蒸發。粗產物以熱乙酸乙酯再結晶純化, 獲得 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲。[M+H] 426.18。

實例 129 之化合物係使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙-1-醇代替 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇同樣的製備。其中 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙-1-醇係如製備 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇般製備, 但使用 NBOC-D 絲胺酸取代 (S)-2-第三丁氧羰基胺基-丁二酸。

乙酸(S)-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-2-[3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲基]-丁酯-實例 122

含 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲(0.05克, 0.111毫莫耳)及三乙胺(0.031毫升, 0.222毫莫耳)之 DCM (3毫升)溶液以乙酸酐處理及在室溫攪拌3小時。將反應混合物分配在 DCM及水間。有機相以碳酸氫鈉水溶液洗滌, 以硫酸鎂脫水及蒸發, 獲得乙酸(S)-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-2-[3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲基]-丁酯。[M+H] 492.08。

3-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-1-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲-實例 130

1-{(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲

含(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧基甲基)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基胺(0.1克, 0.196毫莫耳)、(3,5-二甲氧基-苯基)-甲基-胺基甲鹽酸(45毫克, 0.19毫莫耳)及三乙胺(0.027毫升, 0.19毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液在室溫攪拌2天。反應混合物以水洗滌, 以硫酸鎂脫水及蒸發。粗產物以快速矽膠, 使用乙酸乙酯作為溶離液層析, 獲得 1-{(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲。[M+H] 702.3。

3-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-1-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲

如實例 34 中之 1-(3,5-二甲氧基-苯基)-3-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-脲相同之方式，使 1-{(S)-1-(第三丁基-二苯基-矽烷氧基甲基)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲去保護，獲得 3-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-1-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-甲基-脲。[M+H] 463.5。
1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(3-甲氧基-苯基)硫脲-實例 131

與製備實例 26 中之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(3,5-二甲氧基-苯基)-脲中所用類似之方式製備該化合物，但在最終步驟中以適當之異硫氰酸酯替代異氰酸酯。

類似地製備實例 132 及 133 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 134

該化合物係如製備實例 83 中之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲般製備，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇。

使用適當之鹵取代之苯氧基吡啶化合物類似地製備實例 135 至 137 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 138

該化合物係以與製備實例 88 中之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲所用類似方式製備，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基取代之苯氧基-吡啶化合物類似地製備實例 139 至 141 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲-實例 142

該化合物係與製備實例 99 中之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基[1,3,4]-噁二唑-2-基)-脲般製備，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之經鹵基取代之苯氧基-吡啶化合物類似地製備實例 143 及 144 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氟-苄基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 145

該化合物係以與製備實例 83 中之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲所用類似之方式製備，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氟-苄基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇。

使用適當之鹵基-取代之苄基-吡啶化合物製備實例 146

至 149 之化合物。

1-((S)-3-[3-(4-氟-苄基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 150

類似實例 88 之 1-((S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氟-苄基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基-取代之苄基-吡啶化合物製備實例 151 至 154 之化合物。

1-((S)-3-[3-(4-氟-苄基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-實例 155

類似實例 99 之 1-((S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氟-苄基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基-取代之苄基-吡啶化合物製備實例 156 至 159 之化合物。

1-((S)-3-[3-(4-氯-3-氟-苯甲酰基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 160

類似實例 83 之 1-((S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-氟-苄基)-吡啶

-1-基]-丁-1-醇替代(S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇。

使用適當之鹵基-取代之苯甲醯基-吡啶化合物製備實例 161 及 162 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 163

類似實例 88 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用(S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代(S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基-取代之苯甲醯基-吡啶化合物製備實例 164 及 165 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲-實例 166

類似實例 99 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲製備此化合物，但使用(S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-氟-苯甲醯基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代(S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基-取代之苯甲醯基-吡啶化合物製備實例 167 及 168 之化合物。

1-{(S)-3-[3-苯氧基-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲-實例 169

類似實例 99 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]-2-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-苯氧基-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

1-{(S)-3-[3-(3-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲-實例 170

類似實例 99 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]-2-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(3-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用 (S)-2-胺基-4-[3-(3-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽類似地製備實例 171 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 172

類似實例 83 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇。

使用適當之鹵基-取代之苯氧基/苄基/苯甲酰基-吡啶化合物製備實例 173 至 177 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 178

類似實例 88 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基-取代之苯氧基/苄基/苯甲醯基-吡啶化合物製備實例 179 至 183 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲-實例 184

類似實例 99 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]-2-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

使用適當之鹵基-取代之苯氧基/苄基/苯甲醯基-吡啶化合物製備實例 185 至 189 之化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-脲-實例 190

3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙胺 (0.100 毫克，0.418 毫莫耳) 及 (5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-胺基甲酸苯基酯 (0.11 毫克，0.439 毫莫耳) 之 DMSO 溶液在室溫攪拌 18 小時接著分配於乙酸乙酯及水之間。有機相以食鹽水洗滌及以硫酸鎂乾

燥及蒸發。粗產物藉矽膠快速層析使用5%甲醇之DCM作為溶離液純化，獲得1-{3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲。[M+H] 394.1。

1-{(R)-3-[3-(4-氯-苄氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-實例 191

(R)-3-[3-(4-氯-苄氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙胺(0.145毫克，0.569毫莫耳)及(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-胺基甲酸苯基酯(0.142毫克，0.569毫莫耳)之DMSO溶液在室溫攪拌4小時接著分配於乙酸乙酯及水之間。有機相以食鹽水洗滌及以硫酸鎂乾燥及蒸發。粗產物自熱乙酸乙酯再結晶，獲得1-{(R)-3-[3-(4-氯-苄氧基)-吡啶-1-基]-1-甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲。[M+H] 410.14。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苄氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-異噁唑-3-基)-脲-實例 192

類似實例88製備此化合物，但使用(5-乙基-異噁唑-3-基)-胺基甲酸苯基酯置換(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-胺基甲酸苯基酯。

使用適當胺基甲酸苯基酯類似地製備實例193至195之化合物。各例中，以類似用以製備5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基胺之方式做成相關雜環，但以適當烷基-聯氨替代甲基聯氨。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苄氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-環庚基-脲-實例 196

類似實例26製備此化合物。

1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-實例 197

類似實例 99 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]-2-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 198

類似實例 83 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-環丙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇。

1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-乙基-2H-吡唑-3-基)-脲-實例 199

類似實例 88 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-脲製備此化合物，但使用 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽替代 (S)-2-胺基-4-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丁-1-醇氫氯酸鹽。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-實例 200

類似實例 192 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙

基}-3-(5-乙基-[1,3,4]-2-基)-脲之方式製備此化合物，但使用3-[3-(4-氯-3-甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙胺替代3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙胺。[M+H] 410.2。

1-{(S)-3-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-脲-實例 201

類似實例 192 之 1-{(S)-3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(5-乙基-[1,3,4]-2-基)-脲之方式製備此化合物，但使用3-[3-(3,4-二氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-丙胺替代3-[3-(4-氯-苄基)-吡啶-1-基]-丙胺。[M+H] 430.1。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-(5-甲基-異噁唑-3-基)-甲基-脲-實例 202

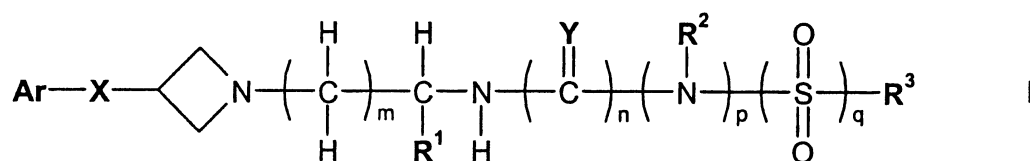
類似實例 88 之方式製備此化合物，但使用(5-甲基-異噁唑-3-基-甲基)-胺基甲酸苯基酯替代(5-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基)胺基甲酸苯基酯。

1-{(S)-3-[3-(4-氯-苯氧基)-吡啶-1-基]-1-羥基甲基-丙基}-3-環戊基-脲-實例 203

類似實例 26 製備此化合物。

伍、中文發明摘要：

一種游離態或鹽態之式I化合物：

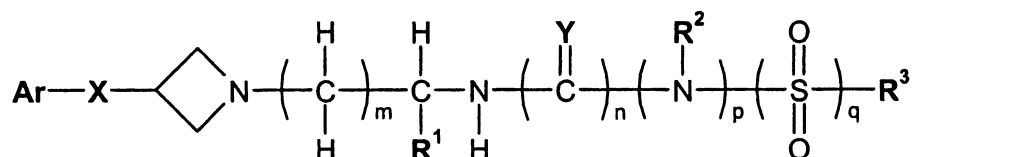


其中 Ar、X、Y、R¹、R²、R³、R⁵、m、n、p及q具有說明書所述之意義，該化合物可用以治療受CCR3調節之病況。

亦描述含該化合物之醫藥組合物及製備該化合物之方法。

陸、英文發明摘要：

Compounds of formula I

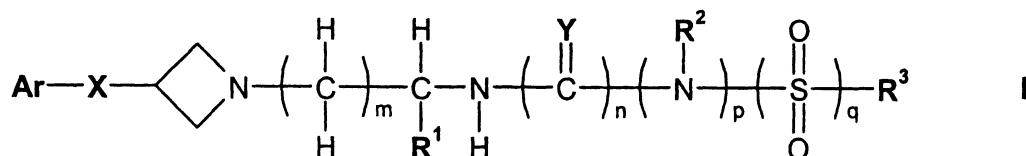


in free or salt form, wherein Ar, X, Y, R¹, R², R³, R⁵, m, n, p and q have the meanings as indicated in the specification, are useful for treating conditions mediated by CCR3.

Pharmaceutical compositions that contain the compounds and processes for preparing the compounds are also described.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物，



係呈游離態或鹽態，其中：

Ar為視情況經一或多個選自鹵素、C₁-C₈-烷基、氰基或硝基之取代基取代之苯基；

R¹為氫或視情況經羥基、C₁-C₈-烷氧基、鹼氧基、鹵素、羧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷或經環系統中含3至15個原子之單價環狀有機基取代之C₁-C₈-烷基；

R²為氫、C₁-C₈-烷基或C₃-C₁₀-環烷基及R³為經苯基、苯氧基、鹼氧基或萘基取代之C₁-C₈-烷基，或R³為視情況具有稠合至其上之苯并基之C₃-C₁₀-環烷基、含5至11個環原子其中1至4個為雜原子之雜環基、苯基或萘基，該苯基、苯氧基或萘基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、鹼基、硝基、-SO₂NH₂、視情況經C₁-C₈-烷氧基取代之C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-鹵烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-鹵烷氧基、C₁-C₈-烷硫基、-SO₂-C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-烷氧基羰基、視情況在氮原子上經C₁-C₈-烷基取代之C₁-C₈-鹼胺基、C₁-C₈-烷胺基、胺基羰基、C₁-C₈-烷胺基-羰基、二(C₁-C₈-烷基)胺基、二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基、二(C₁-C₈-烷基)胺基羰基-甲氧基；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表含 5 至 10 個環原子其中 1、2 或 3 個為雜原子之雜環基；

R^4 及 R^5 各獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^4 為氫及 R^5 為羥基- C_1 - C_8 -烷基、鹽基、 $-SO_2-R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$ ，或 R^4 及 R^5 與其所鍵結之氮原子一起代表 5-或 6-員雜環基；

R^6 及 R^7 獨立為氫或 C_1 - C_8 -烷基，或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之氮原子一起代表 5-或 6-員雜環基；

R^8 為 C_1 - C_8 -烷基、 C_1 - C_8 -鹵烷基、或視情況經 C_1 - C_8 -烷基取代之苯基；

X 為 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)$ ；

Y 為氧或硫；

m 為 1、2、3 或 4；及

n、p 及 q 各為 0 或 1， $n+p+q=1$ 或 2， $n+q=1$ ， $p+q=1$ 及當 n 為 0，則 p 為 0。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Ar 為經一或兩個選自鹵素及 C_1 - C_8 -烷基之取代基取代之苯基；

R^1 為氫、視情況經羥基或 C_1 - C_8 -烷氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基、鹽氧基、經苯甲鹽基氧基或苯氧基- C_1 - C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1 - C_8 -烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1 - C_8 -烷氧基、 C_1 - C_8 -烷基羰基及胺基磺鹽基之取代基取代)、或經萘基取代之 C_1 - C_8 -烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_8 -烷基，及 R^3 為經苯基或苯氧基取代之 C_1 - C_8 -烷基、或經苯甲鹽基氧基或苯氧基- C_1 - C_8 -烷基羰基

氧基取代之 C_1-C_8 -烷基 (其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)、或經萘基取代之 C_1-C_8 -烷基，或 R^3 為視情況具有稠合至其上之苯并基之 C_3-C_8 -環烷基、具有 5 至 11 個環原子其一或兩個為選自氮、氧或硫之雜原子之雜環基、或苯基、苄基或萘基，該苯基、苯氧基及萘基視情況經一、二或三個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -鹵烷氧基、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷硫基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基或 C_1-C_8 -烷基羰基胺基之取代基取代；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有視情況稠合至苯環之 N-雜環之雜環基；

X 為 -O-、-C(=O)- 或 -CH₂-；

Y 為氧或硫；及

m 為 1、2、3 或 4。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Ar 為經一或兩個選自鹵素及 C_1-C_4 -烷基之取代基取代之苯基；

R^1 為氫、視情況經羥基或 C_1-C_4 -烷氧基取代之 C_1-C_4 -烷基、醯氧基、經苯甲醯基氧基或苯氧基- C_1-C_4 -烷基羰基氧基取代之 C_1-C_4 -烷基 (其在苯環上視情況經至少一個選自 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)、或經萘基取代之 C_1-C_4 -烷基；

R^2 為氫或 C_1-C_4 -烷基，及 R^3 為經苯基或苯氧基取代之

C₁-C₄-烷基、或經苯甲醯基氧基或苯氧基-C₁-C₄-烷基羰基氧基取代之C₁-C₄-烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)、或經萘基取代之C₁-C₄-烷基，或R³為視情況具有稠合至其上之苯并基之C₅-C₈-環烷基、具有5至11個環原子其一或兩個為選自氮、氧或硫之雜原子之雜環基、或苯基、苄基或萘基，該苯基、苯氧基及萘基視情況經一、二或三個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-鹵烷氧基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷基羰基、C₁-C₄-烷硫基、二(C₁-C₄-烷基)胺基或C₁-C₄-烷基羰基胺基之取代基取代；

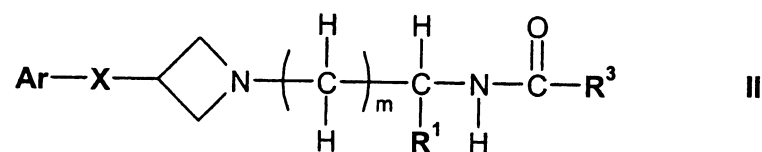
或R²與R³與其所鍵結之氮原子一起代表具有視情況稠合至苯環之N-雜環之雜環基；

X為-O-、-C(=O)-或-CH₂-；

Y為氧或硫；及

m為1、2、3或4。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為式II化合物：



其中：

Ar為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基，該取代基之一對所示之X基為對位；

R¹為氫、經羥基或C₁-C₄-烷氧基取代之C₁-C₄-烷基、經苯甲醯基氧基或苯氧基-C₁-C₄-烷基羰基氧基取代之C₁-C₄-

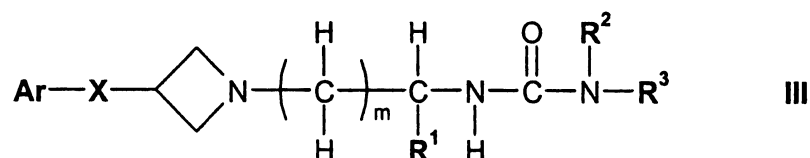
烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自 C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)、或經萘基取代之 C₁-C₄-烷基；

R³為經一、二或三個選自鹵素、氰基、二(C₁-C₄-烷基)胺基、C₁-C₄-烷基羰基胺基或 C₁-C₄-烷氧基之取代基取代之苯基，或 R³為視情況經氟取代之萘基，或 R³為視情況經苯氧基取代之 C₁-C₄-烷基，該苯氧基視情況經一或兩個選自鹵素、氰基、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基或 C₁-C₄-烷基羰基之取代基取代，或 R³為經苯甲醯基氧基或苯氧基-C₁-C₄-烷基羰基氧基取代之 C₁-C₄-烷基(其在苯環上視情況經至少一個選自 C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷基羰基及胺基磺醯基之取代基取代)，或 R³為其中一或兩個環原子係選自氮、氧或硫之雜原子且稠合至苯環之 5-或 6-員雜環，其視情況經一或兩個選自鹵素、C₁-C₄-烷氧基及 C₁-C₄-烷基羰基之取代基取代；

X 為 -O-；及

m 為 2 或 3。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為式 III 化合物：



其中：

Ar 為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基，該取代基之一對所示之 X 基為對位；

R^1 為氫、經羥基或 C_1 - C_4 烷氧基取代基 C_1 - C_4 烷基；

R^2 為氫或 C_1 - C_4 烷基及 R^3 為 C_5 - C_9 環烷基、具有 5 至 11 個環原子其一或兩個為氮或氧原子之雜環基、視情況經一、二或三個選自氟、氯、羥基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基或 C_1 - C_4 烷氧基之取代基取代之苯基、在苯基上經一或兩個選自鹵素及 C_1 - C_4 烷基取代之苯基- C_1 - C_4 烷基、經萘基取代之 C_1 - C_4 烷基、或具有稠合至其上之苯并基之 C_5 - C_6 環烷基，或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有稠合至苯環且視情況經高達 2 個 C_1 - C_4 烷氧基取代之 6-員 N-雜環之雜環基；

X 為 -O- 或 -C(=O)-；及

m 為 2 或 3。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其亦為式 III 化合物，其中

Ar 為經對所示 X 基為對位之氯取代之苯基且視情況又經對所示 X 基為鄰位之氯取代；

R^1 為氫或經羥基、 C_1 - C_4 -烷氧基或 C_1 - C_4 -酯氧基取代之 C_1 - C_4 -烷基；

R^2 為氫；

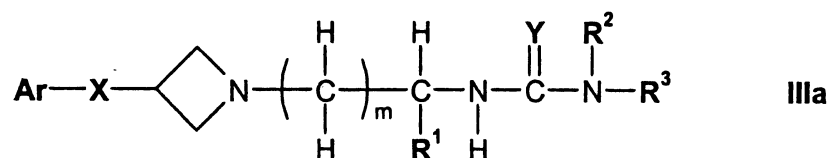
R^3 為具有 5 至 11 個環原子且其 1 至 4 個為選自氮、氧及硫原子之雜原子之雜環基，較好為具有 5 個原子其 1 至 4 個為選自氮、氧及硫原子之雜環且視情況經一或二個選自 C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 -環烷基及 -SO₂- C_1 - C_4 -烷基之取代基取代，或 R^3 為視情況經一、二或三個選自鹵素、氰基、視情況經

C₁-C₄-烷氧基取代之C₁-C₄-烷基、C₃-C₆-環烷基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧基羰基、(C₁-C₄-烷基)胺基羰基、二(C₁-C₄-烷基)胺基羰基、胺基羰基、-SO₂NH₂、-SO₂-C₁-C₄-烷基及在氮原子上經C₁-C₄-烷基取代之C₁-C₄-鹼基胺基之取代基取代之苯基；

X為-O-、-CH₂-或-C(=O)-；及

m為2。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其亦為式IIIa化合物：



其中：

Ar為經對所示X基為對位之氟或氯取代及/或視情況經對所示X基為鄰位之氟、氯或C₁-C₄-烷基取代之苯基；

R¹為氫或視情況經羥基取代之C₁-C₄-烷基；

R²為氫或C₁-C₄-烷基；

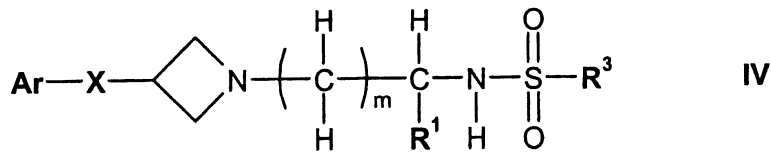
R³為C₃-C₆-環烷基，或R³為具有5至11個環原子且其1至4個為選自氮、氧及硫原子之雜原子之雜環基，較好為具有5個原子且其1至4個為選自氮、氧及硫原子之雜環且視情況經一或二個選自C₁-C₄-烷基及C₃-C₆-環烷基之取代基取代，或R³為經C₁-C₄-烷氧基取代之苯基；

X為-O-、-CH₂-或-C(=O)-；

Y為O或S；及

m為1或2。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其為式IV化合物：



其中：

Ar為經一或兩個選自氟及氯之取代基取代之苯基，該取代基之一對所示之X基為對位；

R¹為氫或經羥基或C₁-C₄-烷氧基取代基C₁-C₄-烷基；

R³為視情況經鹵素、C₁-C₄-烷基或氰基取代之苯基；或R³為具有5至10個環原子之芳族N-或S-雜環基；

X為-O-；及

m為2或3。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

Ar為經一或多個選自鹵素、C₁-C₈-烷基、氰基或硝基之取代基取代之苯基；

R¹為氫或視情況經羥基、C₁-C₈-烷氧基、鹽氧基、鹵素、羧基、C₁-C₈-烷氧基羰基、-N(R⁴)R⁵、-CON(R⁶)R⁷或經環系統中含3至15個原子之單價環狀有機基取代之C₁-C₈-烷基；

R²為氫或C₁-C₈-烷基及R³為經苯基、苯氧基、鹽氧基或萘基取代之C₁-C₈-烷基，或R³為視情況具有稠合至其上之苯并基之C₃-C₁₀-環烷基、含5至11個環原子其中1至4個為雜原子之雜環基、苯基或萘基，該苯基、苯氧基或萘基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、鹽基、硝基、-SO₂NH₂、視情況經C₁-C₈-烷氧基取代之C₁-C₈-烷基、C₁-C₈-鹵烷基、C₁-C₈-烷氧基、C₁-C₈-鹵

烷氧基、 C_1-C_8 -烷基硫基、 $-SO_2-C_1-C_8$ -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、視情況在氮原子上經 C_1-C_8 -烷基取代之 C_1-C_8 -鹽胺基、 C_1-C_8 -烷胺基、胺基羰基、 C_1-C_8 -烷胺基-羰基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基羰基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基羰基-甲氧基；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表含5至10個環原子其中1、2或3個為雜原子之雜環基；

R^4 及 R^5 各獨立為氫或 C_1-C_8 -烷基，或 R^4 為氫及 R^5 為羥基- C_1-C_8 -烷基、鹽基、 $-SO_2-R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$ ，或 R^4 及 R^5 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^6 及 R^7 獨立為氫或 C_1-C_8 -烷基，

或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^8 為 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -鹵烷基、或視情況經 C_1-C_8 -烷基取代之苯基；

X為 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)$ ；

Y為氧或硫；

m為1、2、3或4；及

n、p及q各為0或1， $n+p+q=1$ 或2， $n+q=1$ ， $p+q=1$ 及當n為0，則p為0。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

Ar為經一或多個選自鹵素、 C_1-C_8 -烷基、氰基或硝基之取代基取代之苯基；

R^1 為氫或視情況經羥基、 C_1-C_8 -烷氧基、鹽氧基、鹵素、羧基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-CON(R^6)R^7$ 或經環系

統中含3至15個原子之單價環狀有機基取代之 C_1-C_8 -烷基；

R^2 為氫或 C_1-C_8 -烷基及 R^3 為經苯基、苯氧基、鹽氧基或萘基取代之 C_1-C_8 -烷基，或 R^3 為視情況具有稠合至其上之苯并基之 C_3-C_{10} -環烷基、含5至11個環原子其中1至4個為雜原子之雜環基、苯基或萘基，該苯基、苯氧基或萘基視情況經一或多個選自下列之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、鹽基、硝基、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -鹵烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -鹵烷氧基、 C_1-C_8 -烷硫基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、鹽胺基、 C_1-C_8 -烷胺基、二(C_1-C_8 -烷基)胺基或二(C_1-C_8 -烷基)胺基羰基甲氧基；

或 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表含5至10個環原子其中1、2或3個為雜原子之雜環基；

R^4 及 R^5 各獨立為氫或 C_1-C_8 -烷基，或 R^4 為氫及 R^5 為羥基- C_1-C_8 -烷基、鹽基、 $-SO_2R^8$ 或 $-CON(R^6)R^7$ ，或 R^4 及 R^5 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^6 及 R^7 獨立為氫或 C_1-C_8 -烷基，或 R^6 及 R^7 與其所鍵結之氮原子一起代表5-或6-員雜環基；

R^8 為 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -鹵烷基、或視情況經 C_1-C_8 -烷基取代之苯基；

X為 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $CH(OH)$ ；

Y為氧或硫；

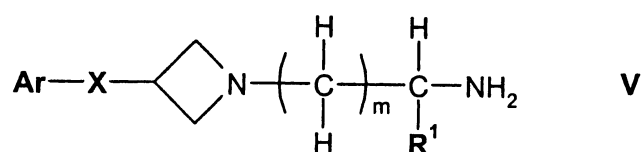
m為1、2、3或4；及

n、p及q各為0或1， $n+p+q=1$ 或2， $n+q=1$ ， $p+q=1$ 及當n為0，

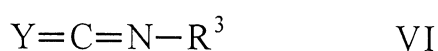
則 p 為 0。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其實質上如任一實例所述者。
12. 如前述申請專利範圍任一項中之化合物，其可與其他消炎、血管擴張或抗組織胺之藥物物質混合。
13. 如前述申請專利範圍任一項中之化合物，係作為醫藥。
14. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物作為活性成分。
15. 一種如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，係用以製造供治療受 CCR-3 調節之病況之醫藥。
16. 如申請專利範圍第 15 項之用途，其中該病況為發炎或過敏病況，尤其發炎或窘迫性空氣道疾病。
17. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物之方法，其包括：

(i)(A) 製備其中 n 為 1、p 為 1、q 為 0 及 R^2 為氫之式 I 化合物時，使式 V 化合物：



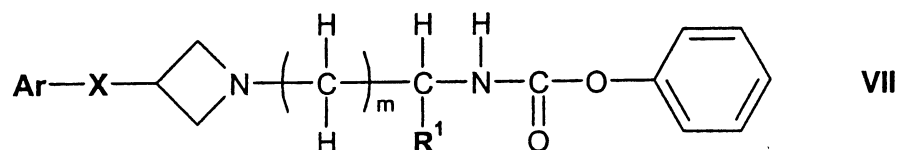
其中 Ar、X、m 及 R^1 如前述定義，與式 VI 化合物反應



其中 Y 及 R^3 如前述定義，但條件為當 R^1 含有反應性基時，其可呈經保護態，且當產物中 R^1 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

(B) 製備其中 n 為 1、p 為 1、q 為 0 及 R^2 為氫或 C_1 - C_8 -烷基之

式I化合物時，使式VII化合物：



其中 Ar、X、m 及 R^1 如前述定義，與式VIII化合物反應

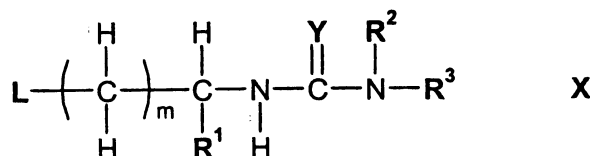


其中 R^2 及 R^3 如前述定義，或及當產物中 R^1 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

(C) 製備其中 n 為 1、p 為 1、q 為 0 及 R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表雜環基之式I化合物時，使式IX化合物：

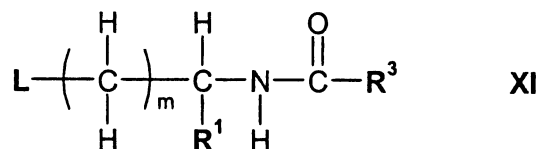


其中 Ar 及 X 如前述定義，與式X化合物反應



其中 m、 R^1 及 Y 如前述定義， R^2 與 R^3 與其所鍵結之氮原子一起代表具有 5 至 10 個環原子其一、二或三個為雜原子之雜環基，及 L 為鹵素，較好為溴；

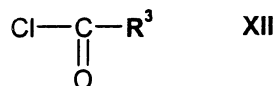
(D) 製備其中 n 為 1、p 為 0、q 為 0 及 Y 為氧之式I化合物時，使式IX化合物(其中 Ar 及 Y 如前述定義)與式XI化合物反應



其中 L、m、 R^1 及 R^3 如前述定義；

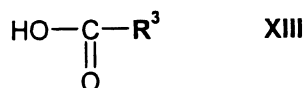
(E) 製備其中 n 為 1、p 為 0、q 為 0 及 Y 為氧之式I化合物

時，使式 V 化合物 (其中 Ar、X、m 及 R¹ 如前述定義) 與式 XII 化合物反應



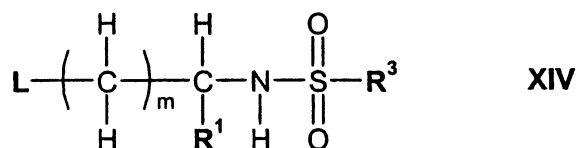
其中 R³ 如前述定義，及其中當產物中 R¹ 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

(F) 製備其中 n 為 1、p 為 0、q 為 0、R² 為氫及 Y 為氧之式 I 化合物時，使式 V 化合物 (其中 Ar、X、m 及 R¹ 如前述定義) 與式 XIII 化合物反應



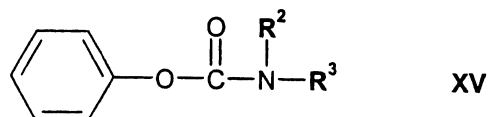
其中 R³ 如前述定義，及其中當產物中 R¹ 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；

(G) 製備其中 n 為 0、p 為 0 及 q 為 1 之式 I 化合物時，使呈氫鹵酸鹽之式 IX 化合物 (其中 Ar 及 X 如前述定義) 與式 XIV 化合物反應



其中 L、m、R¹ 及 R³ 如前述定義；

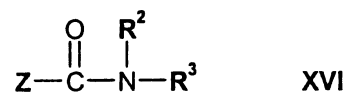
(H) 製備其中 n 為 1、p 為 1、q 為 0 及 Y 為氧之式 I 化合物時，使式 V 化合物 (其中 Ar、X、m 及 R¹ 如前述定義) 與式 XV 化合物反應



其中 R² 及 R³ 如前述定義；或

(I) 製備其中 n 為 1、p 為 0、q 為 0、Y 為氧及 R² 為 C₁-C₈-烷

基或 C₃-C₁₀-環烷基之式 I 化合物時，使式 V 化合物 (其中 Ar、X、m 及 R¹ 如前述定義) 與式 XVI 化合物反應



其中 R² 為 C₁-C₈-烷基或 C₃-C₁₀-環烷基，R³ 如前述定義及 Z 為鹵素，但條件為當 R¹ 含有反應性基時，其可呈經保護態，且當產物中 R¹ 含經保護之官能基時，以氫置換該保護基；及

(ii) 回收呈游離態或鹽態之產物。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖爲：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

