

公告本

發明專利說明書

(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： P5-12P01P

※ 申請日期： P5. 8. 8

※IPC 分類：

C01C 23/2 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經氟取代之2-氧代氮雜環庚烷衍生物

FLUORO SUBSTITUTED 2-OXO AZEPAN DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 亞歷山大 福洛爾
FLOHR, ALEXANDER
2. 基多 蓋利
GALLEY, GUIDO
3. 羅蘭 傑考伯-羅尼
JAKOB-ROETNE, ROLAND
4. 艾瑞克 阿吉里歐 奇塔
KITAS, ERIC ARGIRIOS
5. 沃夫剛 瓦斯托
WOSTL, WOLFGANG

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 澳大利亞 AUSTRALIA
5. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2005年08月12日；05107455.7

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

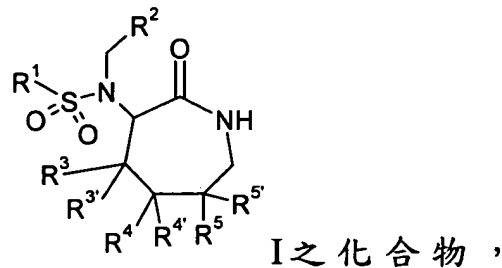
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種通式



其中

R^1 為經鹵素取代之低碳數烷基，或為未經取代或經鹵素取代之芳基或雜芳基；

R^2 為雜環烷基、芳基或雜芳基，該雜環烷基、芳基或雜芳基未經取代或經一或多個選自由鹵素、低碳數烷氧基、經鹵素取代之低碳數烷基、經鹵素取代之O-低碳數烷基組成之群之取代基取代，或經 $C(O)-NR''_2$ 、 $(CR_2)_m-C(O)-R'$ 、雜芳基或 $S(O)_2$ -低碳數烷基取代；

$R^3/R^{3'}$ 、 $R^4/R^{4'}$ 及 $R^5/R^{5'}$ 彼此獨立為氫或氟基，其中 $R^4/R^{4'}$ 或 $R^5/R^{5'}$ 中至少一者一直為氟基；

R' 為芳基或羥基；

R'' 為氫、環烷基或為雜環烷基；

R 為氫或低碳數烷基；

m 為0、1、2或3；

且本發明係關於其醫藥學上合適之酸加成鹽、光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構體混合物。

如本文使用之術語"低碳數烷基"表示含有1至7個碳原子之飽和直鏈或支鏈基團，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基、第三丁基及其類似物。較佳烷基為具有1-4個碳原子之基團。

術語"低碳數烷氧基"表示其中烷基殘基如以上所定義且經由一氧原子附接之基團。

術語"鹵素"表示氯、碘、氟及溴。

術語"芳基"表示由一或多個稠環(其中至少一個環本質上為芳族)組成之單價環狀芳族烴基，例如苯基或萘基。較佳芳基為苯基。

術語"雜芳基"表示含有至少一個選自由N、O或S組成之群之雜原子的單價芳族碳環基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、三嗪基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、異噻唑基、四唑基、[1,2,4]三唑基、[1,2,4]噁二唑基、噁唑基或異噁唑基。較佳雜芳基為吡啶基、噻吩基、三嗪基、呋喃基或噻唑基。

術語"雜環烷基"表示含有至少一個選自由N、O或S組成之群之雜原子的非芳族烴基，例如氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、氮雜環丁烷基、吡咯烷基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。較佳雜環烷基為嗎啉基、六氫吡啶基或吡咯烷基。

術語"環烷基"表示含有3-7個碳原子之飽和碳環。

術語"醫藥學上可接受之酸加成鹽"包含與諸如鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二

酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸及其類似物之無機及有機酸形成之鹽。

【先前技術】

已發現通式I之化合物為 γ -分泌酵素抑制劑，且相關化合物可適合用於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)或包括(但不限於)子宮頸癌及乳癌之常見癌症及有關造血系統之惡性疾病。

阿茲海默氏症(AD)係引起後半生癡呆最常見的原因。在病理上，AD之特徵在於細胞外斑及細胞內神經原纖維纏結形式之類澱粉蛋白沈積於腦中。類澱粉斑主要包含源自 β -類澱粉前驅蛋白質(APP)藉由一系列蛋白水解裂解步驟產生之類澱粉肽(A β 肽)。已鑒別數種形式之APP，其中最豐富之APP為長度為695、751及770個胺基酸之蛋白質。其皆由一單一基因經由差異拼接而產生。A β 肽起源於APP之相同域但其N-末端及C-末端不同，主要種類之長度為40及42個胺基酸。

A β 肽係由APP經由兩種稱為 β -分泌酵素及 γ -分泌酵素之蛋白水解酶之連續作用而產生。 β -分泌酵素首先在恰在跨膜域(TM)外之APP之細胞外域中實施裂解以產生含TM域及細胞質域(CTF β)之APP之C-末端片段。CTF β 係用於 γ -分泌酵素之受質，該 γ -分泌酵素在TM內之數個相鄰位置實施裂解以產生A β 肽及細胞質片段。大多數A β 肽之長度為40個胺基酸(A β 40)，少數種類在其C-末端攜帶2個其他胺基酸。後者被認為是更具致病性之類澱粉肽。

β -分泌酵素為典型天冬胺醯基蛋白酶。 γ -分泌酵素為由數個蛋白質組成之蛋白分解活性，其精確組成仍未完全瞭解。然而，早老素為該活性之主要組份且可代表新穎群組之非典型天冬胺醯基蛋白酶，早老素在其受質之TM內裂解且自身為多元之膜蛋白。 β -分泌酵素之其他主要組份可為早老素、納卡斯楚因(nicastrin)及aph1及pen-2基因之產物。已證明用於 γ -分泌酵素之受質為APP及Notch受體家族之蛋白質，然而 γ -分泌酵素具有不精確之受質特異性且會裂解與APP及Notch不相關之其他膜蛋白。遺傳方法(意即，切除早老素1及2基因或納卡斯楚因基因)已證明對Notch信號傳輸而言， γ -分泌酵素係絕對必需的。隨後，此由使用特異性 γ -分泌酵素抑制劑之治療得以證實。

Notch受體不僅在胚胎發育中係必要的而且在成年有機體之數種繼續進行增殖及分化之組織(例如造血細胞及消化道及皮膚之上皮)中發揮關鍵作用。Notch受體之信號傳輸經由有序序列之事件發生：結合至 δ 或鋸齒狀基團之配位基，細胞外域藉由ADAM蛋白酶(TACE)裂解且隨後在Notch跨膜域內藉由 γ -分泌酵素裂解。後者裂解導致釋放出細胞質域，隨後該細胞質域易位至核中，在核中其與作為特定群組之基因之調節劑的蛋白質一起發揮作用。

對於T-細胞急性淋巴母細胞白血病(T-ALL)而言，Notch在人類腫瘤形成中之作用得到最清晰界定。T-ALL之某些稀有病例顯示導致Notch1之原構性活化之染色體易位(7:9)。最近，據報導大約50%之所有T-ALL病例在Notch1

受體中具有點突變，此亦引起過活化。源於該等白血病之某些細胞株之生長顯示對用 γ -分泌酵素抑制劑之治療敏感，此證實對於Notch1信號傳輸之重要作用。

Notch在腫瘤形成中之更廣泛之作用討論於數份最近之論文，該等論文描述其信號傳輸對在ras-轉型之細胞中維持贅生性表型係必需的。ras信號傳輸路徑之反調節見於大量包括子宮頸癌及乳癌之常見癌症中。

γ -分泌酵素活性對製造A β 肽而言係絕對必需的。此已藉由遺傳方法(意即切除早老素基因)及藉由低分子量抑制化合物來顯示。因為根據AD之類澱粉蛋白假說，A β 之產生及沈積係該疾病之最終原因，所以吾人認為 γ -分泌酵素之選擇性及有效抑制劑將適合用於預防及治療AD。

【發明內容】

因此，本發明之化合物將適合用於藉由阻斷 γ -分泌酵素之活性及降低或防止多種產生類澱粉蛋白之A β 肽之形成及此外藉由阻斷可干擾癌症發病機制之Notch信號傳輸路徑來治療AD或常見癌症。

大量文件描述當前關於 γ -分泌酵素抑制之知識，例如下列公開案：

The EMBO Journal (2204), 23, 483-488，

Biochemistry (2004), 43 (30), 9774-9789，

Nature Reviews/Neuroscience，第3卷，2002年4月/281，

Biochemical Society Transactions (2002)，第30卷第4部分，

Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 371-383，

Current Medicinal Chemistry, 2002, 第9卷, 第11期, 1087-1106,

Drug Development Research, 56, 211-227, 2002,

Drug Discovery Today, 第6卷, 第9期, 2001年5月, 459-462,

FEBS Letters, 483, (2000), 6-10,

Science, 第297卷, 353-356, 2002年7月,

Journ. of Medicinal Chemistry, 第44卷, 第13期, 2001, 2039-2060,

Nature Cell Biology 2, 461-462, 2000,

Nature 398, 518-522, 1999,

Nature Cell Biology 3, 1129-1132, 2001,

PNAS 98, 7487-7491, 2001,

Cancer Cell 1, 75-87, 2002,

Science 306, 269-271, 2004,

Mol Cell Biol 23, 655-664, 2003,

Nature Medicine 8, 979-986, 2002及

Oncogene 22, 6598-6608, 2003。

本發明之目標本質上為式I之化合物、式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽用於製造用於與 γ -分泌酵素抑制相關之治療疾病之藥物的用途、其製造、基於根據本發明之化合物之藥物及其製備以及式I之化合物在控制或預防阿茲海默氏症或包括(但不限於)子宮頸癌及乳癌之常見癌症中之用途。

本發明之另一目標為式I之化合物之所有形式之光學純

對映異構體、外消旋體或非對映異構體混合物。

式I之最佳化合物為其中 $R^4/R^{4'}$ 兩者均為氟基及 R^1 為經鹵素取代之苯基之化合物。

來自該群組之較佳化合物為其中 R^2 為經鹵素及/或 $C(O)-N(R'')_2$ 取代之苯基之其他化合物，例如下列化合物：4- $\{[(4\text{-氟基-苯磺醯基})-(R)\text{-}5,5\text{-二氟基-}2\text{-氧代-氮雜環庚烷-}3\text{-基})\text{-胺基}\}$ -甲基}-N-環丙基-苯甲醯胺或

4- $\{[(4\text{-氟基-苯磺醯基})-(R)\text{-}5,5\text{-二氟基-}2\text{-氧代-氮雜環庚烷-}3\text{-基})\text{-胺基}\}$ -甲基}-3-氟基-N-吡咯啶-1-基-苯甲醯胺。

來自該群組之其他較佳化合物為其中 R^2 為經鹵素及低碳數烷氧基取代之苯基之化合物，例如化合物4-氟基-N-(2,3-二氟基-4-甲氧基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺。

來自該群組之較佳化合物為其中 R^2 為經鹵素及雜芳基取代之苯基之化合物，例如下列化合物：4-氟基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-[2-氟基-4-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苄基]-苯磺醯胺。

來自該群組之較佳化合物為其中 R^2 為經 $(CR_2)_mC(O)-R'$ 取代之苯基之其他化合物，例如下列化合物：3-(4- $\{[(4\text{-氟基-苯磺醯基})-(R)\text{-}5,5\text{-二氟基-}2\text{-氧代-氮雜環庚烷-}3\text{-基})\text{-胺基}\}$ -甲基)-苯基)-丙酸或

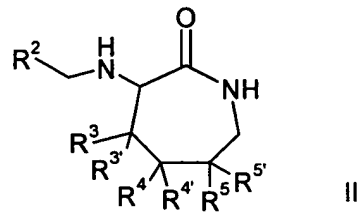
3-(4- $\{[(4\text{-氟基-苯磺醯基})-(R)\text{-}5,5\text{-二氟基-}2\text{-氧代-氮雜環庚烷-}3\text{-基})\text{-胺基}\}$ -甲基)-苯基)-3-甲基-丁酸。

較佳化合物為其中 R^1 為經鹵素取代之雜芳基或 R^1 為經鹵

素取代之低碳數烷基之其他化合物。

本發明之式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可由此項技術已知之方法製備，例如由下述方法，其包含：

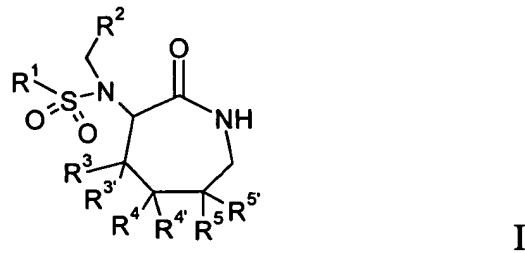
a) 使式



之化合物與式



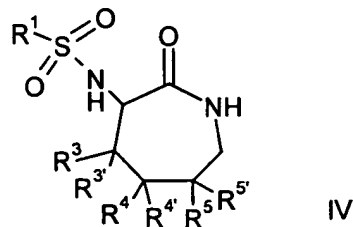
之化合物反應，以產生式



之化合物，

其中 R^1 、 R^2 、 $R^3/R^{3'}$ 、 $R^4/R^{4'}$ 及 $R^5/R^{5'}$ 具有如上所述之意義，或

b) 使式



之化合物在鹼存在下與式



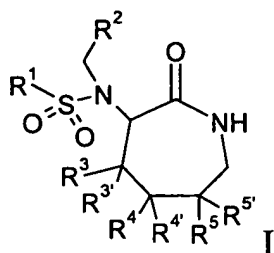
之化合物反應，

或在 Ph_3P 及 DIAD 存在下與式



之化合物反應，

以產生式



之化合物，

其中 R^1 、 R^2 、 $\text{R}^3/\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^4/\text{R}^{4'}$ 及 $\text{R}^5/\text{R}^{5'}$ 具有如上所述之意義，且

若需要，使獲得之化合物轉變為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

用於製備式 I 之化合物之詳細方法描述於流程 1 及 2 及實例 1-18 中。式 VII、VIII、IX、X 及 XI 之起始物質為已知之化合物或可由此項技術中眾所周知之方法製備。

已使用下列縮寫：

DIAD-偶氮二羧酸二乙酯

DMAP-4-二甲基胺基吡啶

EDC-1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺

TATU-1,1,3,3-四甲基-2-(1H-1,2,3-三唑并[5,4-b]吡啶-1-基)-四氟硼酸鎂

TPTU-O-(1,2-二氫-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四氟硼酸四甲鎂

DMB-2,4-二甲氧基苄基

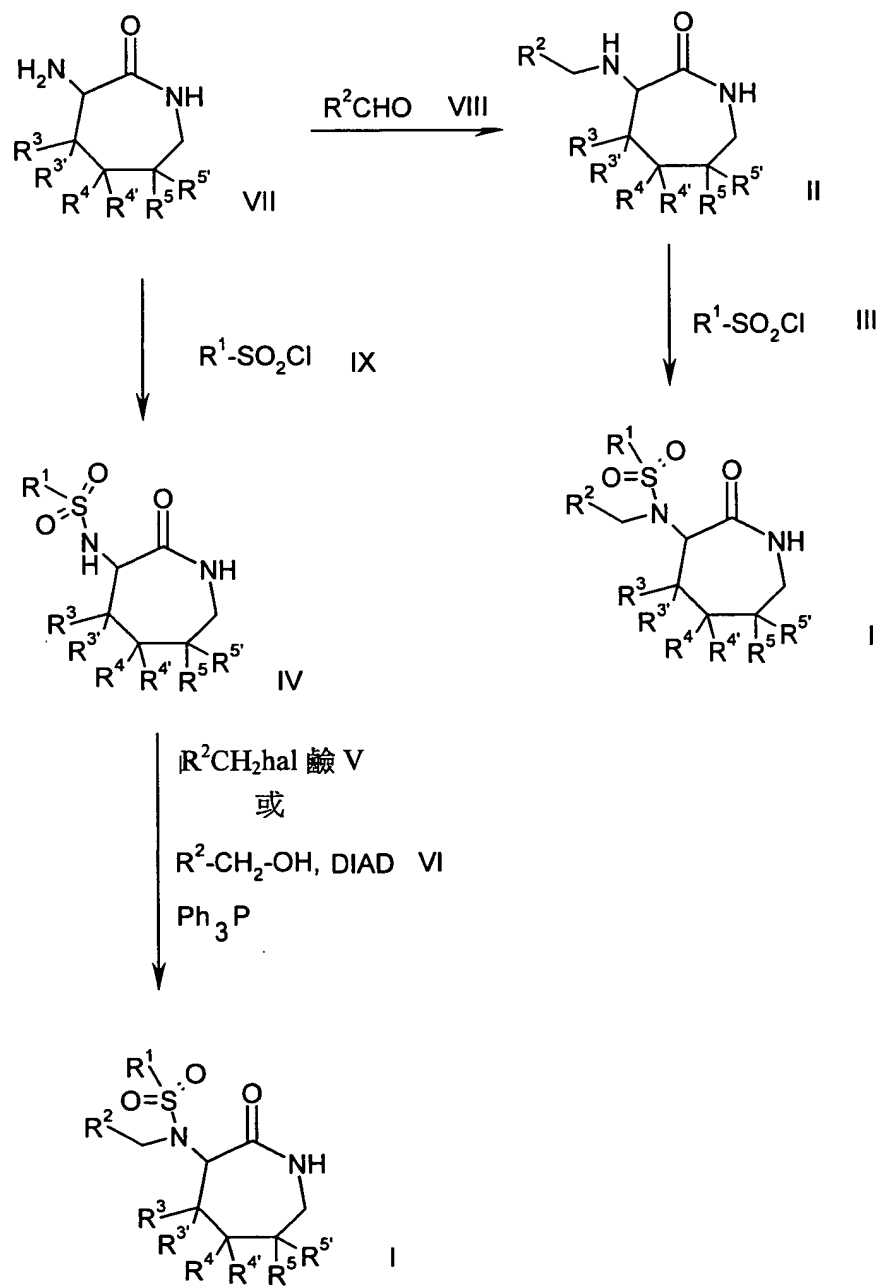
DAST-二乙基胺基三氟化硫

DMF-N,N-二甲基甲醯胺

脫氧加氟物-[雙(2-甲氧基-乙基)胺基]三氟化硫

【實施方式】

流程 1

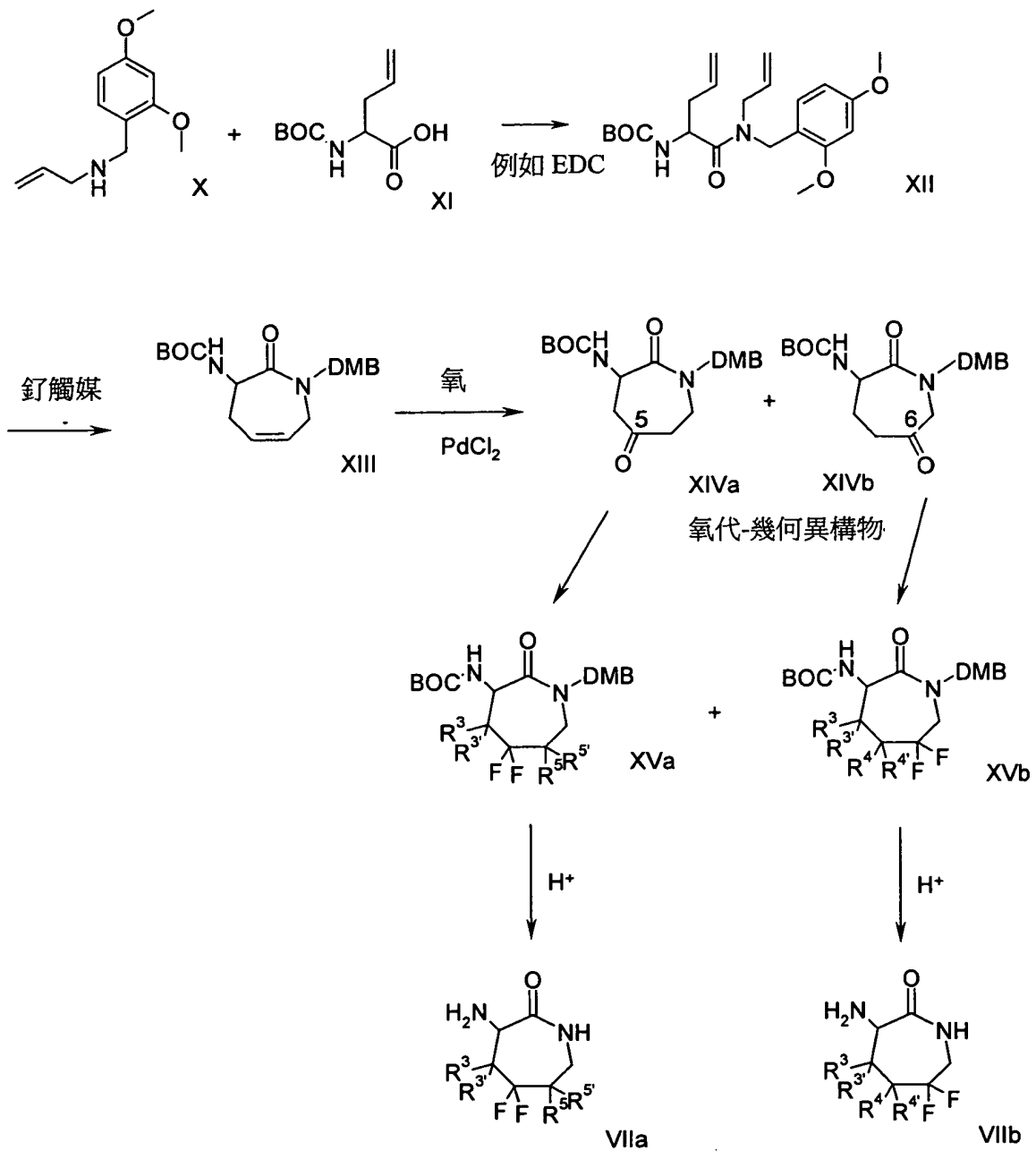


其中 R^1 、 R^2 、 $R^3/R^{3'}$ 、 $R^4/R^{4'}$ 及 $R^5/R^{5'}$ 具有如上所述之意義，及 Ph_3P 為三苯基膦。

用醛及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉之合適還原劑處理式 VII 之胺基-氮雜環庚烷-2-酮以產生式 II 之胺化合物。該胺於二氯甲烷中之溶液可在諸如休尼格氏鹼 (Hünig's base) 或三乙胺及催化 DMAP 之鹼存在下與 1 當量之芳族磺醯氯反應以在管柱層析法後產生式 I 之純化合物。或者，式 VII 之化合物可首先與磺醯氯反應以產生式 IV 之磺醯胺化合物，其進一步受使用例如其中醇 $\text{R}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、三苯基膦及偶氮二羧酸二異丙酯或偶氮二羧酸二乙酯在惰性氣氛下在諸如四氫呋喃之無水溶劑中在低溫下反應之密特桑諾布協定 (Mitsunobu protocol) 的衍生作用。使反應混合物升溫並在室溫下進一步攪拌數小時以在管柱層析法後供給式 I 之化合物。式 IV 之中間物亦可用於其中鹵化物 $\text{R}^2\text{CH}_2\text{hal}$ 在過量碳酸鉀、催化碘化鉀存在下在無水 DMF 溶劑及高溫下反應之反應中。隨後將反應混合物過濾、酸化並使用管柱層析法純化以給出式 I 之化合物。

式 VII 之經氟基環取代之 3-胺基-氮雜環庚烷-2-酮可由多種描述於文獻中之方法、尤其由一種概述於流程 2 中之方法製備。

流程 2



式 X 之胺 (其易藉由使經取代之苯甲醛與烯丙胺在還原條件下反應來獲得) 可使用諸如 EDC 或 TATU 之標準肽偶合試劑偶合至式 XI 之胺基酸衍生物以便以高產量提供式 XII 之雙-烯丙基衍生物。式 XII 之化合物之閉環複分解可使用如 Grubbs 描述之觸媒之基於鈦之觸媒來達成。第二代 Grubbs

觸媒(Grubbs catalyst)對製備式 XIII 之化合物最有效。式 XIII 之所得烯烴可在飽和氧環境中經由鈀錯合物氧化為式 XIV 之 5,6-氧代幾何異構物。具有式 XIV 之酮之幾何異構混合物不易由層析法分離。該混合物可使用諸如 DAST 或脫氧加氟物之商業試劑進一步轉變為式 XV 之經學位二氟化之化合物。式 XV 之化合物可由矽膠層析法充分分離。在酸解條件下移除保護基將供給式 VII 之經氟基環取代之 3-胺基-氮雜環庚烷-2-酮。

詳細描述可見於實例 A-K 及 1-18。

若式 I 之化合物係鹼性的，其可轉變為相應酸加成鹽。

該轉變藉由用至少化學計量之量之合適酸處理來實現，該合適之酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物及諸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對-甲苯磺酸、柳酸及其類似物之有機酸。游離鹼通常溶解於諸如乙醚、乙酸乙酯、三氯甲烷、乙醇或甲醇及其類似物之惰性有機溶劑中，且將該酸添加於相似溶劑中。將溫度維持在 0°C 與 50°C 之間。所得鹽自發沉澱出來或可藉由極性較小之溶劑自溶液中離析。

式 I 之化合物之酸加成鹽可藉由用至少化學計量當量之諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氫及其類似物之合適鹼轉變為相應游離鹼。

式 I 之化合物及其醫藥學上可用之加成鹽具有有價值的

藥理學性質。尤其已發現本發明之化合物可抑制 γ -分泌酵素。

根據下文中給出之測試研究該等化合物。

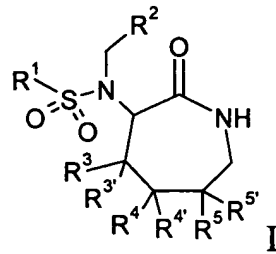
描述 γ -分泌酵素檢定

測試化合物之活性可在量測 γ -分泌酵素活性對合適受質所進行之蛋白水解裂解之檢定中評估。該等檢定可為細胞檢定，其中(例如) γ -分泌酵素之受質於其細胞質域融合至轉錄因子中。細胞經此融合基因及一例如螢火蟲螢光素酶之報導體基因轉染，該報導體基因之表現由該轉錄因子增強。由 γ -分泌酵素裂解融合受質將產生該等報導體基因之表現，該表現可在合適檢定中監測。 γ -分泌酵素活性亦可在無細胞之活體外檢定中測定，其中(例如)連同合適之裂解為 $A\beta$ 肽之APP衍生之受質培育含有 γ -分泌酵素錯合物之細胞溶解產物。產生之肽之量可用特異性ELISA檢定測定。神經元起源之細胞株分泌可用特異性ELISA檢定量測之 $A\beta$ 肽。用抑制 γ -分泌酵素之化合物治療導致分泌之 $A\beta$ 減少，從而提供抑制之量測。

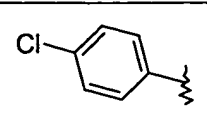
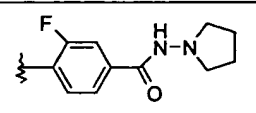
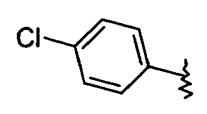
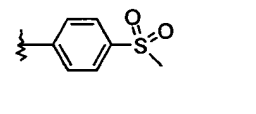
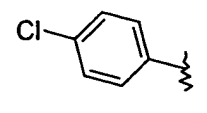
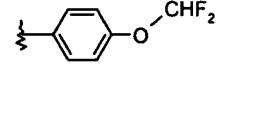
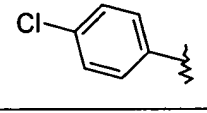
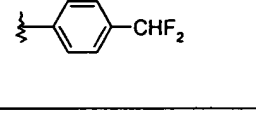
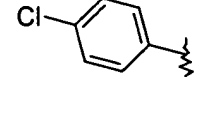
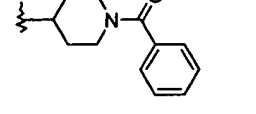
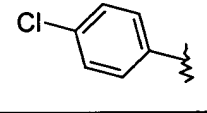
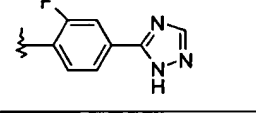
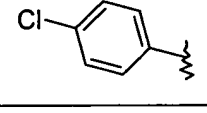
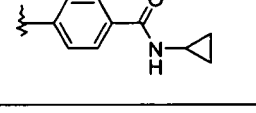
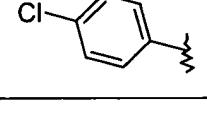
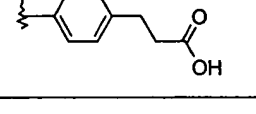
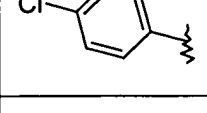
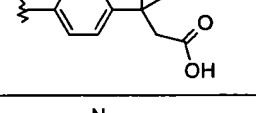
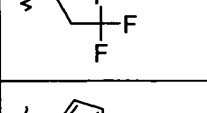
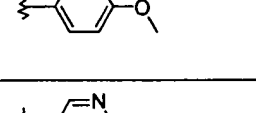
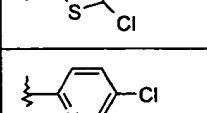
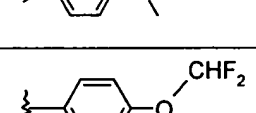
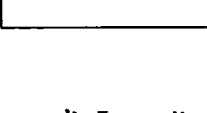
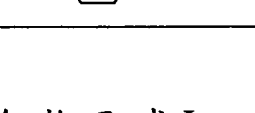
γ -分泌酵素活性之活體外檢定使用作為 γ -分泌酵素之源的HEK293膜溶離份及重組體APP受質。後者由在例如pEt15之可控制之表現載體中於E.coli中表現的融合至用於純化之6xHistidin尾的人類APP之C-末端之100個胺基酸組成。該重組體蛋白質對應於在細胞外域之 γ -分泌酵素裂解後產生之且構成 γ -分泌酵素受質之截段APP片段。檢定原理描述於Li YM等人，PNAS 97(11), 6138-6143 (2000)中。

Hek293細胞經機械破壞且微粒體部分經差速離心分離。將膜溶解於清潔劑(0.25% CHAPSO)並連同APP受質培育。該等由受質之 γ -分泌酵素裂解產生之A β 肽係藉由如Brockhaus M等人, Neuroreport 9(7), 1481-1486 (1998)描述之特異性ELISA檢定偵測。

較佳化合物顯示 $IC_{50} < 10$ nM。以下列表中描述一些關於 γ -分泌酵素抑制之資料：



R ¹	R ²	R ³ /R ^{3'}	R ⁴ /R ^{4'}	R ⁵ /R ^{5'}	IC ₅₀ nM	實例
		H/H	F/F	H/H	4	1(R)
		H/H	F/F	H/H	19	2(R)
		H/H	F/F	H/H	29	3(R)
		H/H	F/F	H/H	2	4(R)
		H/H	F/F	H/H	17	5(R)
		H/H	F/F	H/H	41	6(R)

		H/H	F/F	H/H	7	7(R)
		H/H	F/F	H/H	17	8(R)
		H/H	F/F	H/H	45	9(R)
		H/H	F/F	H/H	20	10(R)
		H/H	F/F	H/H	460	11(R)
		H/H	F/F	H/H	6	12(R)
		H/H	H/H	F/F	297	13(R)
		H/H	F/F	H/H	5	14(R)
		H/H	F/F	H/H	10	15(R)
		H/H	F/F	H/H	150	16(R)
		H/H	F/F	H/H	110	17(R)
		H/H	F/F	H/H	1000	18(R)

式I之化合物及式I之化合物之醫藥學上可接受之鹽可例如以醫藥製劑之形式用作藥物。該等醫藥製劑可(例如)以錠劑、塗覆錠劑、糖衣片(dragées)、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳劑或懸浮液之形式經口投予。然而，投予亦可例如

以栓劑之形式經直腸實現，例如以注射液之形式非經腸實現。

式I之化合物可與醫藥學上惰性、無機或有機載劑一起加工以製備醫藥製劑。可使用乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽及其類似物(例如)作為該等用於錠劑、塗覆錠劑、糖衣片及硬明膠膠囊之載劑。用於軟明膠膠囊之合適載劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及其類似物。然而，視活性物質之特性而定，在軟明膠膠囊之狀況下通常不需要載劑。用於製備溶液及糖漿之合適載劑為(例如)水、多元醇、甘油、植物油及其類似物。用於栓劑之合適載劑為(例如)天然或硬化之油類、蠟、半液體或液體多元醇及其類似物。

此外，該等醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味料、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值之物質。

含有式I之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療惰性載劑之藥物亦係本發明之一目標，其製備方法亦為本發明之一目標，該方法包含將一或多種式I之化合物及/或醫藥學上可接受之酸加成鹽，及若需要一或多種其他有治療價值之物質連同一或多種治療惰性載劑一起併入草本製劑投藥形式中。

根據本發明，式I之化合物以及其醫藥學上可接受之鹽適用於控制或預防基於抑制 γ -分泌酵素之疾病，諸如阿茲

海默氏症。

劑量可在廣泛限度內變化且當然在各特殊狀況下將必須適應個體需求。在經口投予之狀況下，對成人而言，劑量可在每日約0.01 mg至約1000 mg通式I之化合物或其醫學上可接受之鹽之相應量之範圍內變化。每日劑量可以單次給藥或分次給藥之形式投予，且另外當發現必須作超出上限之治療時，亦可超出上限。

錠劑調配物(溼式造粒)

項目	成份	毫克/錠劑			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式I之化合物	5	25	100	500
2.	無水乳糖DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	總計	167	167	167	831

製造程序

1. 混合項目1、2、3及4，並用純水造粒。
2. 在50°C下乾燥該等粒子。
3. 將該等粒子通過合適之研磨設備。
4. 添加項目5並混合3分鐘；在一合適壓力機上壓縮。

膠囊調配物

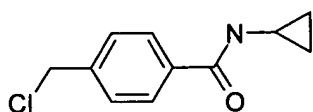
項目	成份	毫克/錠劑			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式I之化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	總計	200	200	300	600

製造程序

1. 在一合適混合器中使項目 1、2 及 3 混合 30 分鐘。
2. 添加項目 4 及 5 並混合 3 分鐘。
3. 填充至一合適膠囊中。

實例 A

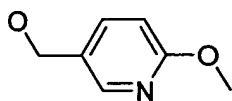
4-氯甲基-N-環丙基-苯甲醯胺



使 4-氯甲基-苯甲醯氯 (2.82 g, 15 mmol) 與環丙胺 (1.26 ml, 18 mmol) 在 CH_2Cl_2 (30 ml) 中且在休尼格氏鹼 (3.1 ml, 18 mmol) 存在下反應 1 小時。形成沉澱物，藉由添加乙酸乙酯使其再溶解。將反應混合物用 5% KHSO_4 /10% K_2SO_4 溶液、 NaCl 飽和溶液洗滌並乾燥 (Na_2SO_4)。在減壓下過濾並濃縮有機相以產生半固體，將其在己烷中濕磨：固體 3.1 g (95%)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.60-0.64 (m, 2H), 0.85-0.90 (m, 2H), 2.89-2.92 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 6.20 (br, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.71-7.74 (m, 2H); MS: $m/e = 210.2$ (MH^+)。

實例 B

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇



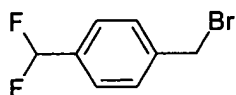
向懸浮於無水 THF (10 ml) 中之氫化鋁鋰 (0.68 g, 18 mmol) 中逐滴添加 6-甲氧基煙鹼酸甲酯 (1 g, 6 mmol) 於無水

THF(5 ml)中之溶液。在室溫下將反應混合物攪拌2小時，隨後冷卻(冰浴)並用水(2 ml)中止，接著進一步添加1 N NaOH(6 ml)及水(2 ml)。移除冷浴並在室溫將混合物攪拌30分鐘，在減壓下過濾並濃縮。將該殘餘物用水稀釋並用乙酸乙酯(3x)萃取。用水、鹽水洗滌組合有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，在減壓下過濾並濃縮以給出粗製油，將其經矽膠(乙酸乙酯/正庚烷1:1)純化：無色油0.45 g(51%)；

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.69 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H); MS: m/e = 139.0(M⁺)。

實例 C

1-溴甲基-4-二氟甲基-苯



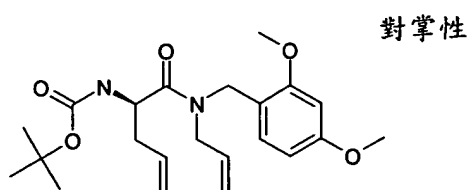
向4-溴甲基-苯甲醛(1.0 g, 5.2 mmol)於CH₂Cl₂(60 ml)中之溶液中添加[雙(2-甲氧基-乙基)胺基]三氟化硫(50%之於甲苯中之溶液，14 ml)且在氫氣氛下於40°C將淡黃色反應混合物攪拌4小時。在減壓下濃縮反應混合物並將油渣逐滴添加至冰冷NaHCO₃溶液(半飽和，50 ml)中。用乙酸乙酯(3x)萃取所得混合物並用NaHCO₃水溶液、鹽水洗滌組合有機萃取物，乾燥(MgSO₄·2H₂O)，在減壓下過濾並濃縮以產生黃色油：1.03 g, 85%；

MS:m/e=220..0 (M), 141.0 (M-Br); ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ ppm 4.50 (s, 2H), 6.64 (t, J_{HF}=51 Hz, 1H), 7.49 (s, 4H)。

實例 D

{(R)-1-[烯丙基-(2,4-二甲氧基-苄基)-胺甲醯基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁基酯

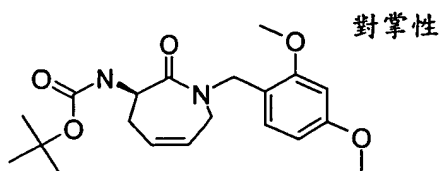


將 (R)-N-第三丁氧基-羰基-烯丙基甘胺酸 (2.3 g, 9.9 mmol) 溶解於二甲基甲醯胺 (20 ml) 中並用偶合試劑 TATU (3.5 g, 10.9 mmol) 及休尼格氏鹼 (3.8 ml, 21.9 mmol) 活化 2 分鐘。將溶解於二甲基甲醯胺 (20 ml) 之烯丙基-(2,4-二甲氧基-苄基)-胺 (2.1 g, 9.9 mmol) 添加至冷卻 (冰-水浴) 之反應混合物中並連續攪拌隔夜。使溶劑蒸發並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用飽和 NaHCO₃ 溶液、1 M KHSO₄ 溶液、鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄·2H₂O)，在減壓下過濾並濃縮且經矽膠 (乙酸乙酯 / 正庚烷 1:4) 純化：無色膠狀物 2.6 g (62%)；

MS:m/e=405.5 (MH⁺)。

實例 E

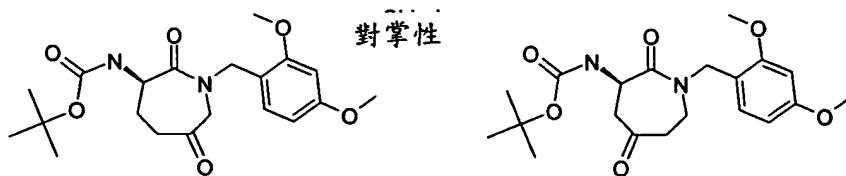
[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-氧代-2,3,4,7-四氫-1H-氮雜卓-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯



將(R)-1-[烯丙基-(2,4-二甲氧基-苄基)-胺甲醯基]-丁-3-烯基}-胺基甲酸第三丁基酯(2.6 g, 6.4 mmol)溶解於CH₂Cl₂(200 ml)中，添加[1,3-雙-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亞咪唑啉基]二氯(苯亞甲基)-(三環己基磷)鈦]格拉布斯(Grubbs)II觸媒(0.55 g, 0.64 mmol)且將反應混合物回流1.5小時。在減壓下使溶解於乙酸乙酯之反應混合物濃縮並用NaHCO₃溶液、1 M KHSO₄溶液、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄·2H₂O)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(乙酸乙酯/正庚烷1:4→1:2)純化：暗褐色固體1.93 g(80%)；MS: m/e = 377.4 (MH⁺), 277.3 (M-Boc)。

實例 F

[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,6-二氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯與[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,5-二氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯混合之混合物



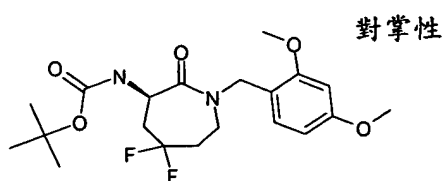
將[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-氧代-2,3,4,7-四氫-1H-氮雜卓-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯(5.4 g, 14.3 mmol)溶解於DMF/水(10:1 v/v)中，接著添加Pd(II)Cl₂(1 g, 5.7 mmol)及Cu(I)Cl(7.2 g, 72.4 mmol)。將反應混合物抽空並充滿

O₂，接著在 50°C 下加熱 48 小時。在反應期間，另外添加 Pd(II)Cl₂(3x 0.4 當量)。用水 (400 ml) 稀釋反應混合物並經矽藻土過濾。用乙酸乙酯 (5x) 萃取濾液並用 NaHCO₃ 溶液、1 M KHSO₄ 溶液、鹽水洗滌組合有機萃取物，乾燥 (MgSO₄·2H₂O)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠 (乙酸乙酯/正庚烷 1:2-→1:1) 純化以產生 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,6-二氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯與 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,5-二氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯以 1:2 比率之混合物：白色固體 3.8 g (67%)；

MS: m/e=392.9 (MH⁺)。

實例 G

[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯



將 [雙(2-甲氧基-乙基)胺基]三氟化硫 (3.5 g, 15.8 mmol) 溶解於無水甲苯 (30 ml) 中並在氫氣氛下冷卻 (冰浴)。逐滴添加三氟化硼合乙醚 (0.16 g, 1.13 mmol) 並在 5°C 下將混合物攪拌 30 分鐘。隨後逐滴添加溶解於甲苯 (15 ml) 中之 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,6-二氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯與 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,5-二氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯之 1:2 之混合物

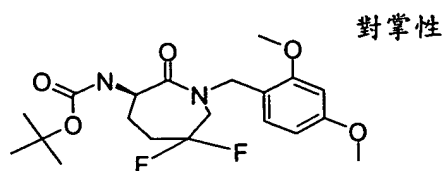
(4.44 g, 11.3 mmol), 移除冷浴並將反應混合物緩慢溫至 50 °C 並在此高溫下再攪拌 5 小時。將反應混合物倒入冰冷、半飽和 NaHCO₃ 溶液中並用乙酸乙酯 (3x) 萃取。用水、鹽水洗滌組合有機萃取物，乾燥 (MgSO₄·2H₂O)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠 (乙酸乙酯/正庚烷 1:4-→1:3) 純化以產生 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-2,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯：發泡體 1.32 g (25 %)；R_f 為 0.4 (己烷/乙酸乙酯，1:1 v/v)；

MS: m/e = 415.1 (MH⁺), 於 437.1 (MNa⁺)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 1.54-1.69 (m, 1 H) 1.75-1.98 (m, 1 H) 2.00-2.16 (m, 1 H) 2.49-2.65 (m, 1 H) 3.34-3.44 (m, 1 H) 3.47-3.60 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.49 (d, J=14.2 Hz, 1 H) 4.52-4.56 (m, 1 H) 4.69 (d, J=14.5 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=5.4 Hz, 1 H) 6.42-6.48 (m, 2 H) 7.19 (d, J=8.9 Hz, 1 H)。

實例 H

[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-6,6-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯



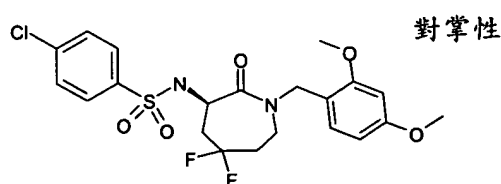
在合成另一幾何異構物 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-6,6-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯過程中，將該化合物作為副產物以 6.5% 之產率分離。

R_f 為 0.45(己烷/乙酸乙酯, 1:1 v/v); MS: $m/e=415.3$ (MH^+), 於 432.2(MNH_4^+)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.54-1.56 (m, 1 H) 2.1-2.3 (m, 3 H) 3.6-3.8 (m, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.21 (d, $J=14$ Hz, 1 H) 4.38 (dd, $J=6/8$ Hz 1 H) 5.0 (d, $J=14$ Hz, 1 H) 6.05 (b, 1 H) 6.45-6.48 (m, 2 H) 7.3 (d, $J=8$ Hz, 1 H)。

實例 I

4-氯基-N-[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-苯磺醯胺

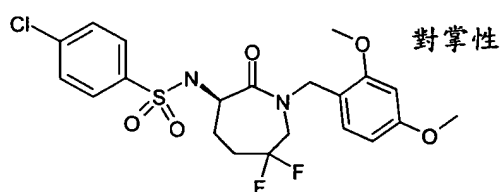


將 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯 (0.77 g, 1.86 mmol) 溶解於 4 M HCl/1,4-二噁烷 (20 ml) 中並使其反應 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物並由乙腈濃縮一次。向所得氫氯酸鹽中添加 CH_2Cl_2 (30 ml), 接著逐滴添加休尼格氏鹼 (1 ml, 5.6 mmol)。添加 4-氯基苯磺醯氯 (0.59 g, 2.8 mmol) 於 CH_2Cl_2 (4 ml) 中之溶液並將反應混合物 (pH 8) 再攪拌 1.5 小時。用 CH_2Cl_2 稀釋反應混合物並用 $NaHCO_3$ 溶液、1 M $KHSO_4$ 溶液、鹽水洗滌, 乾燥 ($MgSO_4 \cdot 2H_2O$), 在減壓下過濾、濃縮並經矽膠 (乙酸乙酯/正庚烷 1:2) 純化: 白色晶體 0.74 g (78%); MS: $m/e=487.1$ (MH^+);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.46 - 1.65 (m, 1 H) 1.87-2.11 (m, 2 H) 2.51-2.62 (m, 1 H) 3.27-3.32 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.96-4.04 (m, 1 H) 4.38 (d, $J=14.2$ Hz, 1 H) 4.62 (d, $J=14.5$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 6.41-6.46 (m, 2 H) 6.91-6.95 (m, 1 H) 7.45-7.50 (m, 2 H) 7.78-7.83 (m, 2 H)。

實例 J

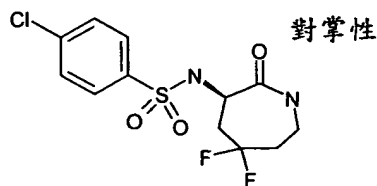
4-氯基-N-[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-6,6-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-苯磺醯胺



由 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-6,6-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯開始類似於實例 I 製備標題化合物：MS: $m/e = 487.2$ (MH^+)。

實例 K

4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺



將含有 40% 三氟乙酸、1% 三氟甲烷磺酸於 CH_2Cl_2 (20 ml)

中之混合物添加至 4-氯基-N-[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-苯磺醯胺 (0.5 g, 1.0 mmol)。30分鐘後，濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水、NaHCO₃溶液、1 M KHSO₄溶液、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄·2H₂O)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(CH₂Cl₂/MeOH 95:5 v/v)純化：白色固體 0.74 g (78%)；MS: m/e = 337.1 (MH⁺)。

實例 1

4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-N-環丙基-苯甲醯胺

將 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺 (0.05 g, 0.15 mmol)、4-氯甲基-N-環丙基-苯甲醯胺 (0.05 g, 0.22 mmol)、K₂CO₃ (0.20 g, 1.5 mmol)、KI (0.005 g, 0.03 mmol) 添加至無水 DMF (2.5 ml) 中，且在氬氣氛下於 65°C 將所得反應混合物攪拌 3.5 小時。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用 5% KHSO₄/10% K₂SO₄(2x)、水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(乙酸乙酯/正庚烷 3:2 v/v)純化並將純化產物冷凍乾燥：白色凍乾粉 60 mg；MS: m/e = 512.3 (MH⁺), 534.2 (MNH₄⁺)；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.57-0.69 (m, 2 H) 0.79-0.94 (m, 2 H) 1.78-1.95 (m, 1 H) 1.98-2.14 (m, 1 H) 2.19-2.32 (m, 2 H) 2.88-2.94 (m, J=7.1, 7.1, 7.0, 3.8 Hz, 1 H) 3.16-3.25 (m, J=13.2, 7.9, 5.2, 2.5, 2.5 Hz, 1 H) 3.37-3.47

(m, 1 H) 4.52 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H) 4.77-4.95 (m, 2 H) 5.78 (dd, $J=7.7, 5.2$ Hz, 1 H) 6.11-6.24 (m, 1 H) 7.40-7.46 (m, 3 H) 7.65-7.74 (m, 3 H)。

實例 2

4-氯基-N-((R)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(4-異噁唑-5-基-苄基)-苯磺醯胺

類似於實例 1 使用 5-(4-溴甲基-苄基)-異噁唑使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-氯基-N-((R)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(4-異噁唑-5-基-苄基)-苯磺醯胺：MS: $m/e = 496.0$ (MH^+), 513.2 (MNH_4^+)。

實例 3

4-氯基-N-((R)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯磺醯胺

a) 4-氯基-N-[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-N-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯磺醯胺

在氫氣氛下於 0-5°C (冰水浴) 將 4-氯基-N-[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-苯磺醯胺 (0.04 g, 0.07 mmol)、(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇 (0.014 g, 0.10 mmol)、三苯膦 (0.04 g, 0.13 mmol) 溶解於無水 THF (3 ml) 中，接著逐滴添加於無水 THF (0.5 ml) 中之偶氮二羧酸二異丙酯 (28 mg, 0.13 mmol)。在室溫下將反應混合物再攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮。將粗製黃色油經

矽膠(乙酸乙酯/正庚烷 1:2)純化：無色膠狀物 23 mg (52%)；MS: $m/e = 610.3$ (MH^+)。

b) 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯磺醯胺

將含有三氟乙酸/三氟甲烷磺酸(10:1 v/v, 4 ml)之混合物添加至4-氯基-N-[1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-N-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯磺醯胺(21 mg, 0.03 mmol)中。1小時後，在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用5% $KHSO_4$ /10% $K_2SO_4(2x)$ 、水、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(乙酸乙酯/正庚烷 3:2 v/v)純化並將純化產物冷凍乾燥：白色凍乾粉 15.3 mg；

MS: $m/e = 460.1$ (MH^+)。

實例 4

4-氯基-N-[2,3-二氟基-4-甲氧基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-苯磺醯胺

類似於實例 1 使用 1-溴甲基-2,3-二氟基-4-甲氧基-苄基使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-氯基-N-(2,3-二氟基-4-甲氧基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺：

MS: $m/e = 495.1$ (MH^+), 512.1 (MNH_4^+)。

實例 5

4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(2-氟基-4-甲氧基-苄基)-苯磺醯胺

類似於實例 3a 使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺與 (2-氟基-4-甲氧基-苄基)-甲醇反應以提供 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(2-氟基-4-甲氧基-苄基)-苯磺醯胺：

MS: $m/e = 477.1$ (MH^+), 494.3 (MNH_4^+)。

實例 6

4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲酸

a) 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲酸甲酯

類似於實例 1 使用 4-溴甲基-3-氟基-苯甲酸甲酯使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲酸甲酯：

MS: $m/e = 504.9$ (MH^+), 522.1 (MNH_4^+)。

b) 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲酸

將 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲酸甲酯 (130 mg, 0.26 mmol) 溶解於 THF/MeOH (5 ml) 中並用 1 N NaOH (1.2 ml) 處理 1.5 小時。在減壓下濃縮反應混合物，使用水稀釋並用乙醚萃取。使用 5% $KHSO_4$ /10% K_2SO_4 之混合物使水相酸化並用乙酸乙酯 (3x) 萃取。用鹽水洗滌組合有機溶離份，乾燥 (Na_2SO_4)，在減壓下過濾、濃縮 (103 mg)。使用

製備 RP(C₁₈)層析法純化粗製產物(50 mg)：凍乾粉 22 mg；
MS:m/e=489.0 (MH⁺)。

實例 7

4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-N-吡咯啉-1-基-苯甲醯胺

將 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲酸(50 mg, 0.10 mmol)溶解於 DMF(1 ml)中並用偶合試劑 TPTU(33 mg, 0.11 mmol)及休尼格氏鹼(0.03 ml, 0.26 mmol)活化 2 分鐘。添加 1-胺基吡咯啉鹽酸鹽(0.013 g, 0.22 mmol)及另一休尼格氏鹼(0.03 ml, 0.26 mmol)。1 小時後，在減壓下濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用 5% KHSO₄/10% K₂SO₄(2x)、水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(乙酸乙酯→乙酸乙酯/5% MeOH)純化並將純化產物冷凍乾燥：白色凍乾粉 32 mg；MS:m/e=559.3 (MH⁺), 581.2 (MNa⁺)。

實例 8

4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(4-甲磺醯基苄基)-苯磺醯胺

類似於實例 1 使用 4-甲基磺醯基苄基溴使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-(4-甲磺醯基苄基)-苯磺醯胺：MS:m/e=507.2 (MH⁺), 524.1(MNH₄⁺)。

實例 9

4-氯基-N-(4-二氟甲氧基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺

類似於實例 1 使用 4-(二氟甲氧基)苄基溴使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-氯基-N-(4-二氟甲氧基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺：

MS:m/e=495.1 (MH⁺), 512.1(MNH₄⁺)。

實例 10

4-氯基-N-(4-二氟甲基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺

類似於實例 1 使用 1-溴甲基-4-二氟甲基-苯使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-氯基-N-(4-二氟甲基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺：MS:m/e=479.1 (MH⁺), 496.0 (MNH₄⁺)。

實例 11

N-(1-苯甲醯基-哌啶-4-基甲基)-4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-4 雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺

a) 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸第三丁基酯

類似於實例 1 使用 4-(甲苯-4-磺醯基氧基甲基)-哌啶-1-羧酸第三丁基酯使 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-

((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸第三丁基酯：

MS: $m/e = 536.3$ (MH^+), 553.2 (MNH_4^+)。

b) 4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-哌啶-4-基甲基-苯磺醯胺

將4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-哌啶-1-羧酸第三丁基酯(0.105 g, 0.2 mmol)溶解於三氟乙酸與二氯甲烷(1:1)之混合物中並攪拌隔夜。在用碳酸氫鈉水溶液萃取後，乾燥($MgSO_4$)並蒸發有機層以產生80 mg(94%)4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-哌啶-4-基甲基-苯磺醯胺；
MS: $m/e = 436.2$ (MH^+)。

c) N-(1-苯甲醯基-哌啶-4-基甲基)-4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺

將4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-哌啶-4-基甲基-苯磺醯胺(0.04 g, 0.09 mmol)及三乙胺(19 mg, 0.18 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 ml)。隨後添加苯甲醯氯(0.018 g, 0.13 mmol)並在室溫下將混合物攪拌隔夜。反應混合物在碳酸氫鈉水溶液與乙酸乙酯之間分溶。有機層在減壓下乾燥($MgSO_4$)並濃縮。將殘餘物經矽膠(庚烷/乙酸乙酯1:1)純化以產生29 mg(58%)標題化合物；

MS: $m/e = 540.3$ (MH^+), 557.1 (MNH_4^+)。

實例 12

4-氯基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-[2-

氟基-4-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苄基]-苯磺醯胺

a) 4-氟基-N-[(4-氟基-2-氟基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)]-苯磺醯胺

類似於實例1使用4-溴甲基-3-氟基-苯甲腈使4-氟基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷基化以提供4-氟基-N-(4-氟基-2-氟基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺：MS:m/e=472.2 (MH⁺)。

b) 4-{[(4-氟基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-苯甲亞醯胺酸乙酯鹽酸鹽

將4-氟基-N-(4-氟基-2-氟基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺(0.23 g, 0.49 mmol)懸浮於無水乙醇(10 ml)中並冷卻至0°C。無水HCl氣體經30分鐘平緩起泡添加至此懸浮液中。在室溫下將淡紅色反應混合物攪拌20小時。產生澄清黃色溶液，將其在減壓下濃縮並在下一步直接使用該粗製產物：0.28 g；MS:m/e=516.2 (MH⁺)。

c) 4-氟基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-[2-氟基-4-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苄基]-苯磺醯胺

將粗製氫氣酸鹽(0.27 g，大約0.49 mmol)及甲醯肼(90%等級，36 mg, 0.54 mmol)溶解於吡啶(7.3 ml)並在氫氣氛下攪拌3小時。在減壓下濃縮反應混合物並添加二甲苯(12.1 ml)且在145°C下將反應混合物加熱30分鐘。在減壓下濃縮反應混合物並將粗製黃色固體經矽膠(CH₂Cl₂/MeOH 95:5)

純化並將純化產物冷凍乾燥：白色凍乾粉 75 mg；

MS: $m/e = 514.2$ (MH^+), 531.0 (MNH_4^+)。

實例 13

4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-6,6-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-N-環丙基-苯甲醯胺

類似於實例 K 移除 4-氯基-N-[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-6,6-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-苯磺醯胺之二甲氧基苄基保護基且類似於實例 1 中之協定使用氯甲基-N-環丙基-苯甲醯胺進一步烷基化以產生 4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-6,6-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-N-環丙基-苯甲醯胺。

MS: $m/e = 512.1$ (MH^+)；

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.56-0.68 (m, 2 H) 0.81-0.91 (m, 2 H) 1.72-1.87 (m, 2 H) 1.95-2.14 (m, 1 H) 2.17-2.27 (m, 1 H) 2.91 (qd, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 1 H) 3.31-3.50 (m, 1 H) 3.54-3.67 (m, 1 H) 4.51-4.62 (m, 1 H) 4.82-4.94 (m, 2 H) 5.51-5.62 (m, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 7.41-7.52 (m, 3 H) 7.65-7.72 (m, 3 H)。

實例 14

3-(4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙酸

a) 3-(4-{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氯基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯

類似於實例 1 使用 3-(4-溴甲基-苯基)-丙酸甲酯使 4-氯基-

N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺烷
基化以提供 3-(4-{{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-
氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯：

MS: m/e=515.1 (MH⁺), 532.1 (MNH₄⁺)。

b) 3-(4-{{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜
環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙酸

將 3-(4-{{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮
雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-苯基)-丙酸甲酯 (65 mg, 0.13
mmol) 溶解於甲醇 (0.5 ml) 中並在 40°C 下用於水中之 2 N
LiOH (0.25 ml, 0.5 mmol) 處理隔夜。使反應混合物在 4 N
HCl 與乙酸乙酯之間分配。有機層在減壓下乾燥 (MgSO₄) 並
濃縮。使用管柱層析法 (二氯甲烷/甲醇 90:10) 將粗製產物
(50 mg) 純化以產生 45 mg (71%)；

MS: m/e=499.0 (MH⁺)。

實例 15

3-(4-{{[(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環
庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-苯基)-3-甲基-丁酸

類似於實例 14 在步驟 14a) 使用 3-(4-溴甲基-苯基)-3-甲
基-丁酸甲酯製備該化合物以提供 3-(4-{{[(4-氯基-苯磺醯
基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲
基}-苯基)-甲基-丁酸：

MS: m/e=527.1 (MH⁺)。

實例 16

3,3,3-三氟-丙-1-磺酸 ((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-

3-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺

a) 3,3,3-三氟-丙-1-磺酸 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-醯胺

將 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯 (0.85 g, 1.85 mmol) 溶解於 38 ml 二氯甲烷中。逐滴添加 4 M HCl/1,4-二噁烷 (20 ml) 並使混合物反應 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物並由乙腈濃縮一次。向 291 mg 所得氫氟酸鹽中添加 CH₂Cl₂ (20 ml)，接著逐滴添加休尼格氏鹼 (0.36 ml, 2.1 mmol)。添加 3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯 (0.19 g, 0.9 mmol) 於 CH₂Cl₂ (5 ml) 中之溶液並將反應混合物 (pH 8) 再攪拌 1.5 小時。將反應混合物經矽膠 (庚烷-乙酸乙酯, 95:5-0:100) 純化：白色固體 0.30 g (77%)；

MS: m/e=473.1 (M-H⁻)。

b) 3,3,3-三氟-丙-1-磺酸 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺

在氫氣氛下於 0-5 °C (冰-水浴) 將 3,3,3-三氟-丙-1-磺酸 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-醯胺 (0.15 g, 0.31 mmol)、(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇 (0.06 g, 0.38 mmol)、三苯膦 (0.17 g, 0.62 mmol) 溶解於無水 THF (15 ml) 中，接著逐滴添加於無水 THF (1.5 ml) 中之偶氮二羧酸二異丙酯 (0.12 ml, 0.62 mmol)。在室溫下將反應混合物再攪拌 1 小時，接著在減壓下濃縮。將粗製油

經矽膠(首先：庚烷-乙酸乙酯，97:3-0:100；其次：二氯甲烷-甲醇，98:2-90:10)純化：白色固體214 mg(81%)；

MS:m/e=654.2 (M+CH₃COO⁻)。

c) 3,3,3-三氟-丙-1-磺酸((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺

將含有三氟乙酸/三氟甲烷磺酸(5:2 v/v, 0.76 ml)之混合物添加至於二氯甲烷(10 ml)中之3,3,3-三氟-丙-1-磺酸[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺(0.2, 0.24 mmol)中。2小時後，將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(庚烷-乙酸乙酯，9:1-0:1)純化：白色固體72 mg(69%)；

MS:m/e=446.2 (MH⁺)。

實例 17

5-氟基-噻吩-2-磺酸((R)-5,5-二氟基-2-氧代-雜環庚烷-3-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺

a) 5-氟基-噻吩-2-磺酸[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-醯胺

將[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.85 g, 1.85 mmol)溶解於38 ml二氯甲烷中。逐滴添加4 M HCl/1,4-二噁烷(20 ml)並使混合物反應1小時。在減壓下濃縮反應混合物並由乙腈濃縮一次。向291 mg所得氫氟酸鹽中添加CH₂Cl₂(20

ml), 接著逐滴添加休尼格氏鹼(0.36 ml, 2.1 mmol)。添加 5-氯噻吩-2-磺醯氯(0.21 g, 0.9 mmol)於CH₂Cl₂(5 ml)中之溶液並將反應混合物(pH 8)再攪拌1.5小時。將反應混合物經矽膠(庚烷-乙酸乙酯, 95:5-0:100)純化: 白色固體0.40 g (97%);

MS:m/e=493.1 (M-H⁻)。

b) 5-氯基-噻吩-2-磺酸 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺

在氫氣氛下於0-5°C (冰-水浴)將5-氯基-噻吩-2-磺酸 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-醯胺(0.20 g, 0.40 mmol)、(6-甲氧基-吡啶-3-基)-甲醇(0.07 g, 0.48 mmol)、三苯膦(0.22 g, 0.80 mmol)溶解於無水THF(15 ml)中, 接著逐滴添加於無水THF(1.5 ml)中之偶氮二羧酸二異丙酯(0.16 ml, 0.80 mmol)。在室溫下將反應混合物再攪拌1小時, 接著在減壓下濃縮。將粗製油經矽膠(首先: 庚烷-乙酸乙酯, 97:3-0:100; 其次: 二氯甲烷-甲醇, 98:2-90:10)純化: 白色固體0.19 g(53%); MS:m/e=674.2 (M+CH₃COO⁻)。

c) 5-氯基-噻吩-2-磺酸 ((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺

將含有三氟乙酸/三氟甲烷磺酸(5:2 v/v, 0.62 ml)之混合物添加至於二氯甲烷(10 ml)中之5-氯基-噻吩-2-磺酸 [(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-

基]-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-醯胺(0.17, 0.19 mmol)中。2小時後，將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(庚烷-乙酸乙酯，9:1-0:1)純化：白色固體69 mg(77%)；MS:m/e=466.1 (MH^+)。

實例 18

5-氯基-吡啶-2-磺酸(4-二氟甲氧基-苄基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-醯胺

a) 5-氯基-吡啶-2-磺酸[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-醯胺

將[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-胺基甲酸第三丁基酯(0.46 g, 1.0 mmol)溶解於20 ml二氯甲烷中。逐滴添加4 M HCl/1,4-二噁烷(20 ml)並使混合物反應1小時。在減壓下濃縮反應混合物並由乙腈濃縮一次。向所得氫氯酸鹽中添加 CH_2Cl_2 (15 ml)，接著逐滴添加休尼格氏鹼(0.44 ml, 2.5 mmol)。添加5-氯吡啶-2-磺醯氯(0.33 g, 1.1 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 ml)中之溶液並將反應混合物(pH 8)再攪拌1.5小時。將反應混合物經矽膠(庚烷-乙酸乙酯，95:5-0:100)純化：白色固體0.37 g(76%)；MS:m/e=490.2 (MH^+)。

b) 5-氯基-吡啶-2-磺酸((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-醯胺

將含有三氟乙酸/三氟甲烷磺酸(5:2 v/v, 2.44 ml)之混合

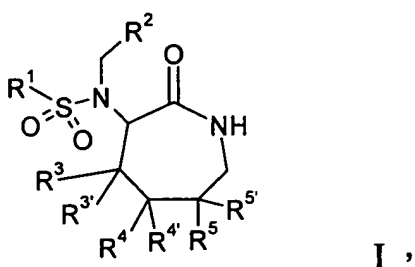
物添加至於二氯甲烷(20 ml)中之5-氯基-吡啶-2-磺酸[(R)-1-(2,4-二甲氧基-苄基)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基]-醯胺(0.37, 0.76 mmol)中。2小時後，將反應混合物在減壓下濃縮並將殘餘物溶解於乙酸乙酯中並用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下過濾、濃縮並經矽膠(庚烷-乙酸乙酯，1:1-0:1)純化：白色固體0.22 g(84%)；MS:m/e=340.0 (MH^+)。

c) 5-氯基-吡啶-2-磺酸(4-二氟甲氧基-苄基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-醯胺

將5-氯基-吡啶-2-磺酸((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-醯胺(0.21 g, 0.61 mmol)、4-(二氟甲氧基苄基溴(0.23 g, 0.91 mmol)、 K_2CO_3 (0.85 g, 6.08 mmol)、KI(0.02 g, 0.12 mmol)添加至無水DMF(10 ml)中，且所得反應混合物在氬氣氛下於65°C攪拌1.5小時並於室溫下再攪拌3小時。在減壓下移除溶劑並將殘餘物經矽膠(首先：乙酸乙酯/正庚烷1:2 v/v；其次：二氯甲烷/MeOH, 100:0-95:5)純化：帶棕色油，0.23 g；MS:m/e=496.1 (MH^+)。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種以下通式之化合物：



其中

R^1 為經鹵素取代之低碳數烷基，或為未經取代或經鹵素取代之芳基或雜芳基；

R^2 為雜環烷基、芳基或雜芳基，該雜環烷基、芳基或雜芳基未經取代或經一或多個選自由鹵素、低碳數烷氧基、經鹵素取代之低碳數烷基、經鹵素取代之O-低碳數烷基組成之群之取代基取代，或經C(O)-NR''₂、(CR₂)_m-C(O)-R'、雜芳基或S(O)₂-低碳數烷基取代；

$R^3/R^{3'}$ 、 $R^4/R^{4'}$ 及 $R^5/R^{5'}$ 彼此獨立為氫或氟基，其中 $R^4/R^{4'}$ 或 $R^5/R^{5'}$ 中至少一者一直為氟基；

R' 為芳基或羥基；

R'' 為氫、環烷基或為雜環烷基；

R 為氫或低碳數烷基；

m 為0、1、2或3；

且本發明係關於其醫藥學上合適之酸加成鹽、光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構體混合物。

已發現通式I之化合物為 γ -分泌酵素抑制劑，且相關化合

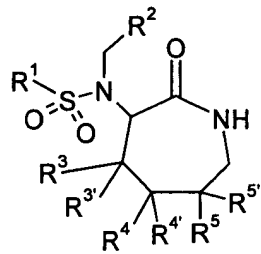
物可適合用於治療阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)或包括(但不限於)子宮頸癌及乳癌之常見癌症及有關造血系統之惡性疾病。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

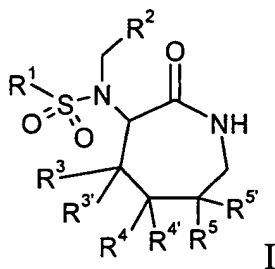
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I

十、申請專利範圍：

1. 一種通式I之化合物，



其中

R^1 為經鹵素取代之低碳數烷基，或為未經取代或經鹵素取代之芳基或雜芳基；

R^2 為雜環烷基、芳基或雜芳基，該雜環烷基、芳基或雜芳基未經取代或經一或多個選自由鹵素、低碳數烷氧基、經鹵素取代之低碳數烷基、經鹵素取代之O-低碳數烷基組成之群之取代基取代，或經C(O)- NR''_2 、 $(CR_2)_m$ -C(O)- R' 、雜芳基或S(O)₂-低碳數烷基取代；

$R^3/R^{3'}$ 、 $R^4/R^{4'}$ 及 $R^5/R^{5'}$ 彼此獨立為氫或氟基，其中 $R^4/R^{4'}$ 或 $R^5/R^{5'}$ 中至少一者一直為氟基；

R' 為芳基或羥基；

R'' 為氫、環烷基或為雜環烷基；

R 為氫或低碳數烷基；

m 為0、1、2或3；

其中低碳數烷基表示C₁₋₇烷基；

芳基表示苯基；

雜芳基表示異噁唑基、吡啶基、噻吩基、三嗪基、呋喃

基或噻唑基；

雜環烷基表示吡咯烷基、六氫吡啶基或嗎啉基；

環烷基表示C₃₋₆環烷基；及

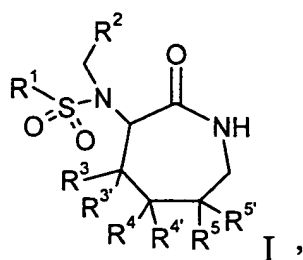
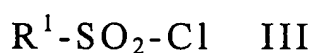
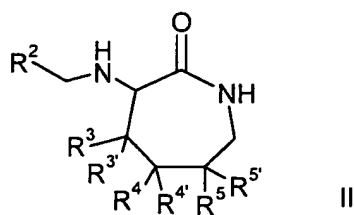
低碳數烷氧基表示C₁₋₇低碳數烷氧基；

及其醫藥學上合適之酸加成鹽、光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構體混合物。

2. 如請求項1之式I之化合物，其中R⁴/R^{4'}均為氟基且R¹為經鹵素取代之苯基。
3. 如請求項2之式I之化合物，其中R²為經鹵素及/或C(O)-N(R'')₂取代之苯基。
4. 如請求項3之式I之化合物，該等化合物為4-{[(4-氟基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-N-環丙基-苯甲醯胺或
4-{[(4-氟基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基]-甲基}-3-氟基-N-吡咯啶-1-基-苯甲醯胺。
5. 如請求項2之式I之化合物，其中R²為經鹵素及低碳數烷氧基取代之苯基。
6. 如請求項5之式I之化合物，該等化合物為4-氟基-N-(2,3-二氟基-4-甲氧基-苄基)-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-苯磺醯胺。
7. 如請求項2之式I之化合物，其中R²為經鹵素及雜芳基之苯基。
8. 如請求項7之式I之化合物，該化合物為4-氟基-N-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-N-[2-氟基-4-(2H-

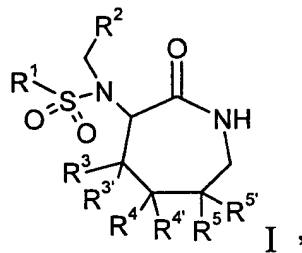
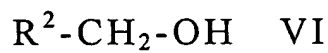
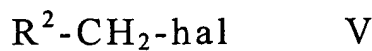
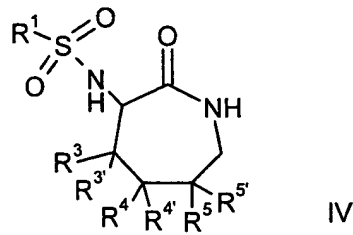
[1,2,4]三唑-3-基)-苄基]-苯磺醯胺。

9. 如請求項2之式I之化合物，其中R²為經(CR₂)_mC(O)-R'¹取代之苄基。
10. 如請求項9之式I之化合物，該等化合物為3-(4-{{(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基}-甲基}-苄基)-丙酸或
3-(4-{{(4-氯基-苯磺醯基)-((R)-5,5-二氟基-2-氧代-氮雜環庚烷-3-基)-胺基}-甲基}-苄基)-3-甲基-丁酸。
11. 如請求項1之式I之化合物，其中R¹為經鹵素之雜芳基。
12. 如請求項1之式I之化合物，其中R¹為經鹵素之低碳數烷基。
13. 一種製備如請求項1之式I之化合物之方法，該方法包含：
 - a) 使式II之化合物與III之化合物反應以產生式I之化合物



其中R¹、R²、R³/R^{3'}、R⁴/R^{4'}及R⁵/R^{5'}具有如請求項1中所述之意義，或

- b) 使式IV之化合物在鹼存在下與式V之化合物反應，或在 Ph_3P 存在下與式VI之化合物反應以產生式I之化合物



其中 R^1 、 R^2 、 $\text{R}^3/\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^4/\text{R}^{4'}$ 及 $\text{R}^5/\text{R}^{5'}$ 具有如請求項1中所述之意義，及

若需要，使該等獲得之化合物轉變為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

14. 如請求項1之化合物，其由如請求項13之方法製備。
15. 一種含有一或多種如請求項1之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑之藥物。
16. 如請求項15之藥物，其用於治療阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease) 或常見癌症。
17. 一種如請求項1之化合物用於製造用於治療阿茲海默氏症或常見癌症之藥物的用途。