



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I532717 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：103129290

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl.：

C07D207/33 (2006.01)

C07D207/34 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2008/10/08 美國

61/103,804

(71)申請人：艾克塞里克斯公司(美國) EXELIXIS, INC. (US)

美國

第一三共股份有限公司(日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：努斯 約翰 NUSS, JOHN (US)；威廉 馬修 WILLIAMS, MATTHEW (US)；莫翰拉如 MOHAN, RAJU (US)；馬丁 理察 MARTIN, RICHARD (CA)；王泰霖 WANG, TIE-LIN (US)；鶴岡弘幸 TSURUOKA, HIROYUKI (JP)；青木一真 AOKI, KAZUMASA (JP)；本泉政敏 HONZUMI, MASATOSHI (JP)；朝生祐介 ASOH, YUSUKE (JP)；齋藤啟志 SAITO, KEIJI (JP)；本間剛 HOMMA, TSUYOSHI (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/012642A2

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 165 頁

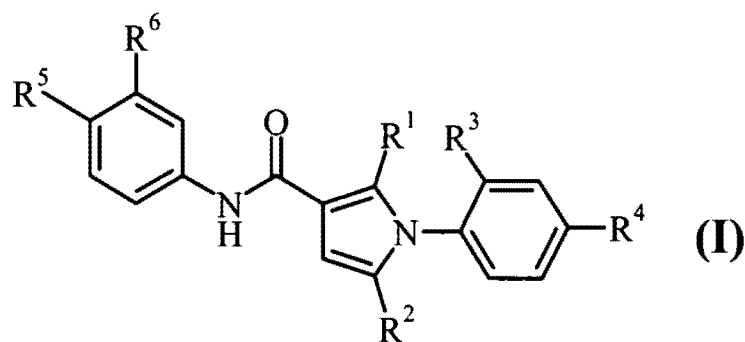
(54)名稱

1-苯基吡咯化合物

1-PHENYLPYRROLE COMPOUNDS

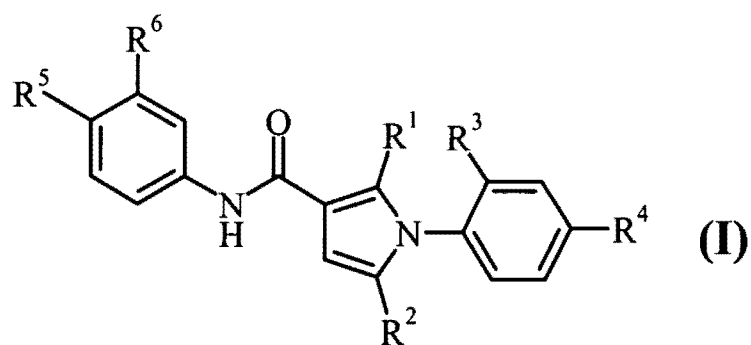
(57)摘要

本發明包含一種預防及/或治療心血管疾病之化合物。該化合物具有以下通式(I)：



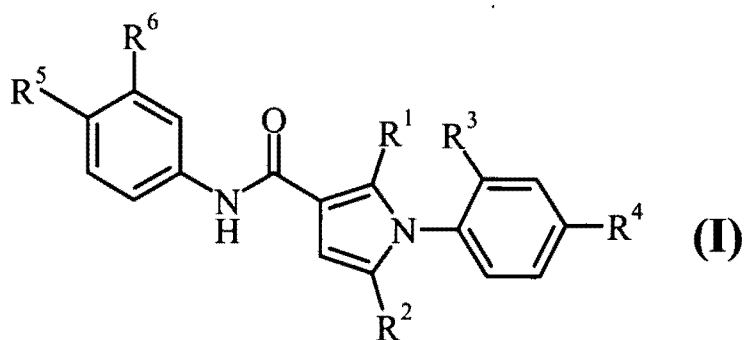
其中 R¹ 表示 C₁-C₃ 烷基；R² 表示羥基-C₁-C₄ 烷基及其類似基團；R³ 表示鹵代基、鹵代-C₁-C₃ 烷基及其類似基團；R⁴ 表示氫原子、鹵代基及其類似基團；R⁵ 表示胺磺醯基或 C₁-C₃ 烷基磺醯基；R⁶ 表示氫原子、鹵代基及其類似基團；或上述各物之氮氧化物、滯轉異構體，或上述各物之醫藥學上可接受之鹽。

The present invention comprises a compound for the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases. The compound is of the following general formula (I):



wherein R¹ represents a C₁-C₃ alkyl group; R² represents a hydroxy-C₁-C₄ alkyl group and the like; R³ represents a halogeno group, a halogeno-C₁-C₃ alkyl group and the like; R⁴ represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like; R⁵ represents a sulfamoyl group or a C₁-C₃ alkylsulfonyl group; R⁶ represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like] or an N-oxide, atropisomer of the foregoing, or pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號： 103129290 (由 98134159 分割)

※ 申請日： 98.10.8

※IPC 分類：C07D 207/33 (2006.01)

【發明名稱】

1-苯基吡咯化合物

1-PHENYLPYRROLE COMPOUNDS

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

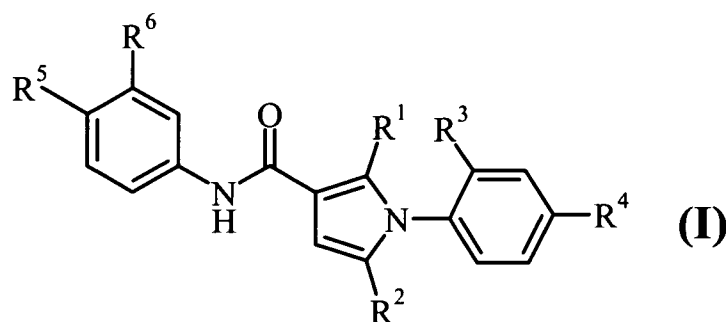
A61P 9/12 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

【中文】

本發明包含一種預防及/或治療心血管疾病之化合物。該化合物具有以下通式(I)：

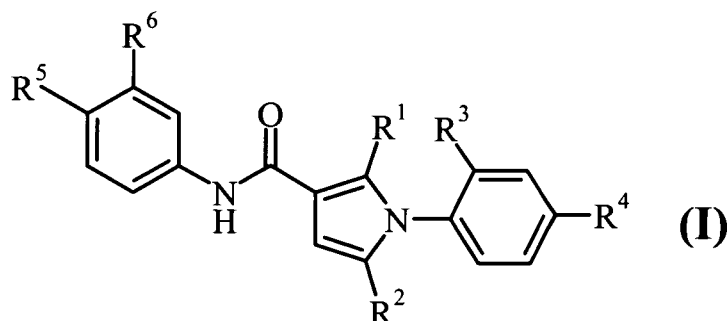


其中R¹表示C₁-C₃烷基；R²表示羥基-C₁-C₄烷基及其類似基團；R³表示鹵代基、鹵代-C₁-C₃烷基及其類似基團；R⁴表示氫原子、鹵代基及其類似基團；R⁵表示胺磺醯基或C₁-C₃烷基磺醯基；R⁶表示氫原子、鹵代基及其類似基團；或上述各物之氫氧化物、滯轉異構體，或上述各物之醫藥學上可接受之鹽。

2014.11.12

【英文】

The present invention comprises a compound for the prevention and/or treatment of cardiovascular diseases. The compound is of the following general formula (I):



wherein R¹ represents a C₁-C₃ alkyl group; R² represents a hydroxy-C₁-C₄ alkyl group and the like; R³ represents a halogeno group, a halogeno-C₁-C₃ alkyl group and the like; R⁴ represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like; R⁵ represents a sulfamoyl group or a C₁-C₃ alkylsulfonyl group; R⁶ represents a hydrogen atom, a halogeno group and the like] or an N-oxide, atropisomer of the foregoing, or pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

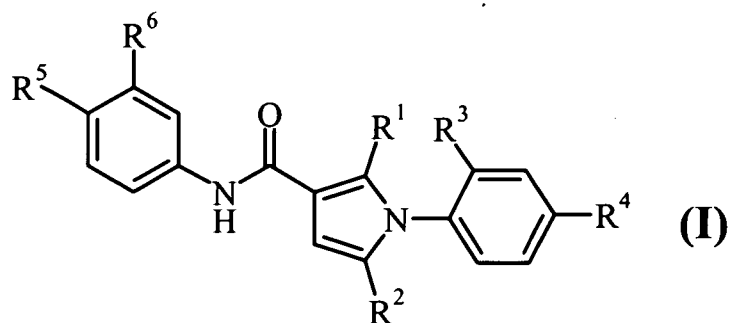
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

1-苯基吡咯化合物

1-PHENYLPYRROLE COMPOUNDS

【技術領域】

本發明係關於1-苯基吡咯化合物、其滯轉異構體及諸如預防性或治療性藥物之化合物及其預防或治療高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化、原發性多醛固酮症及水腫之用途，該等化合物具有異常優越的鹽皮質激素受體拮抗劑活性。

本申請案主張2008年10月8日申請之美國臨時申請案第61/103,804號之申請日的權利，該申請案全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

已知鹽皮質激素受體(MR)(醛固酮受體)在控制體內電解質平衡及血壓中具有重要作用(例如Advances in Physiology Education, 26(1):8-20 (2002))，且已知具有類固醇結構之鹽皮質激素受體拮抗劑，諸如螺內酯(spironolactone)及依普利酮(eplerenone)適用於治療高血壓及心臟衰竭(例如Clinical Science and molecular medicine. 3(增刊), 329s-332s (1976)；及Clinical Science and molecular medicine. 45 (增刊1), 219s-224s (1973))。

高血壓不僅為發生心血管、心臟及腎臟疾病之主要原因，而且為由其他機制引起之此等疾病(諸如動脈粥樣硬化、心血管疾病、缺血性心臟病、糖尿病、糖尿病性腎病、慢性絲球體腎炎及多囊性腎

病)進展之風險因素(J. Am. Soc. Nephrol., **14** : 2395-2401 (2003))。

在腎衰竭中，如同慢性心臟衰竭之情況，許多臨床試驗已確定，用ACE抑制劑中斷RAAS連串反應對限制腎病有益(Am. J. Kid. Dis., **37** (4): 677-688 (2001))。其他研究亦已確定醛固酮拮抗劑可減輕通常在進行性腎病中觀測到之蛋白尿及腎損害，且與單獨提供ACE抑制劑相比能夠提供額外的治療益處(Hypertension., **31** : 451-458 (1998))。

然而，螺內酯對MR具有低選擇性，且報導指出具有諸如女性月經紊亂及男性女乳症之副作用(例如 Circulation, 107, 2512-2518 (2003))。相反地，因為依普利酮對MR具有相對弱之作用(例如 Nature Reviews, 2, 177-178 (2003))，且因此會誘發高鉀血症，所以對罹患腎衰竭患者並不適用。

本文中，國際公開案第WO 2006/012642號手冊中所述之吡咯衍生物係為具有非類固醇架構之鹽皮質激素受體拮抗劑已被公開；然而本發明通式(I)所表示之化合物的滯轉異構體則尚未被大眾得知。

【發明內容】

由於對各種1-苯基吡咯化合物進行廣泛研究以致力於開發用於心血管疾病之優良預防性藥物或治療性藥物，故本發明者已發現存在由通式(I)表示之化合物的滯轉異構體，且尤其其中之一者極有效地維持鹽皮質激素受體拮抗作用(活體外與活體內)及藥物功效。此外，咸已發現其具有良好的溶解度、口服吸收性、血液濃度、代謝穩定性及安全性及其類似特性，且其適用作用於諸如以下疾病之藥劑，較佳預防性藥物或治療性藥物(尤其治療性藥物)：高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化、原發性多醛固酮症、心臟病或水腫，更佳充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、高血壓及其類似疾病，尤其

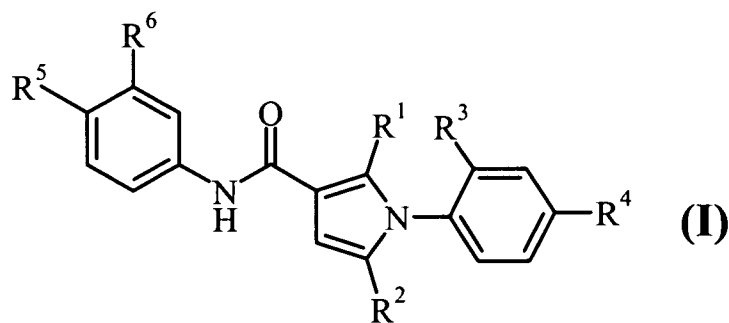
較佳高血壓且尤其較佳糖尿病性腎病，藉此完成本發明。

【實施方式】

本發明提供由通式(I)表示之化合物(包括其滯轉異構體)、包含其之醫藥組合物(例如及作為預防性或治療性藥物(尤其治療性藥物)之藥劑)，及其預防或治療高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化、原發性多醛固酮症或心臟病(更佳充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)及高血壓；尤其較佳高血壓)之用途。本發明之化合物具有極佳鹽皮質激素受體拮抗劑活性。較佳化合物/組合物包含與彼結構之其他滯轉異構體相比具有優良鹽皮質激素受體拮抗劑活性之本發明化合物的滯轉異構體。

本發明包含，

(1)：由以下通式(I)表示之化合物：



其氫氧化物；其非對映異構體、富集有非對映異構體之化合物或外消旋體；滯轉異構體、富集有滯轉異構體之化合物或滯轉異構體之等量混合物；或上述各物之醫藥學上可接受之鹽，其中，

R^1 表示 C_1 - C_3 烷基；

R^2 表示羥基- C_1 - C_4 烷基、氟- C_1 - C_4 烷基、胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基、N-單(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基或N,N-二(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基；

R^3 表示鹵代基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、鹵代- C_1 - C_3 烷基、鹵

代-C₁-C₃烷氧基、4-鹵代苯基或4-鹵代苯氧基；

R⁴表示氫原子、鹵代基或C₁-C₃烷基；

R⁵表示胺磺醯基或C₁-C₃烷基磺醯基；

R⁶表示氫原子、鹵代基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基，或其滯轉異構體。

此外，本發明包含，

(2)：如前述(1)之化合物，其中R¹為甲基或乙基；

(3)：如前述(1)之化合物，其中R¹為甲基；

(4)：如前述(1)至(3)中任一項之化合物，其中R²為2-羥乙基、2-羥丙基、2-氟丙基或2-氟乙基；

(5)：如前述(1)至(3)中任一項之化合物，其中R²為2-羥丙基；

(6)：如前述(1)至(5)中任一項之化合物，其中R³為甲基、氯原子、鹵代甲基或鹵代甲氧基；

(7)：如前述(1)至(5)中任一項之化合物，其中R³為甲基、氯原子、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

(8)：如前述(1)至(5)中任一項之化合物，其中R³為三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

(9)：如前述(1)至(8)中任一項之化合物，其中R⁴為鹵代基；

(10)：如前述(1)至(8)中任一項之化合物，其中R⁴為氟原子；

(11)：如前述(1)至(10)中任一項之化合物，其中R⁵為胺磺醯基或甲磺醯基；

(12)：如前述(1)至(10)中任一項之化合物，其中R⁵為甲磺醯基；

(13)：如前述(1)至(12)中任一項之化合物，其中R⁶為氫原子、氯原子或甲基；及

(14)：如前述(1)至(12)中任一項之化合物，其中R⁶為氫原子。

此外，本發明包含

(15)：以下化合物：

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

N-[4-(胺基磺酰基)-3-甲基苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

N-[4-(胺基磺酰基)-3-氯苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羟丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-乙基-5-[(2S)-2-羟丙基]-N-[4-(甲磺酰基)

基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2,4-二氯苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-氯-4-氟苯基)-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2,4-二氯苯基)-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-(2-氟乙基)-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

及1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

其氮氧化物；其非對映異構體、外消旋體及富集有非對映異構體之化

合物；其滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物及富集有滯轉異構體之化合物；及上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明包含

(16)：以下化合物：

1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

及1-(2,4-二氯苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

及氮氧化物；其非對映異構體、外消旋體及富集有非對映異構體及外消旋體之化合物；其滯轉異構體、富集有滯轉異構體之化合物及滯轉異構體之等量混合物；及上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明包含

(17)：如前述(1)至(16)中任一項之化合物的滯轉異構體，其具有比該化合物之其他滯轉異構體大的鹽皮質激素受體拮抗活性。

此外，本發明包含

(18)：包含如前述(1)至(17)中任一項之化合物作為活性成分之藥劑；

(19)：用於心血管疾病之預防性藥物或治療性藥物，其包含如前述(1)至(17)中任一項之化合物作為活性成分；

(20)：用於高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化、原發性多醛固酮症或水腫之預防性藥物或治療性藥物，其包含如前述(1)至(17)中任一項之化合物作為活性成分；

(21)：用於腎病之預防性藥物或治療性藥物，其包含如前述(1)至(17)中任一項之化合物作為活性成分；

(22)：用於高血壓之預防性藥物或治療性藥物，其包含如前述(1)至(17)中任一項之化合物作為活性成分；及

(23)：用於糖尿病性腎病之預防性藥物或治療性藥物，其包含如前述(1)至(17)中任一項之滯轉異構體作為活性成分。

此外，本發明包含

(24)：包含如前述(1)至(17)中任一項之化合物及藥理學上/醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

因為一種本發明1-苯基吡咯化合物之滯轉異構體顯示比其他滯轉異構體強之鹽皮質激素受體拮抗活性，所以其適用作用於諸如以下之疾病之預防性藥物或治療性藥物(尤其治療性藥物)：高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化、原發性多醛固酮症、心臟病或水

腫，更佳充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、高血壓及其類似疾病，尤其較佳高血壓且尤其較佳糖尿病性腎病。

本發明由通式(I)表示之化合物的滯轉異構體具有極佳鹽皮質激素受體拮抗活性，顯示出高口服吸收性、血漿濃度及長血液半衰期，且具有極佳藥理學特性。此外，本發明由通式(I)表示之化合物的滯轉異構體具有優良內部藥物動力學特性(諸如體內分布、血中滯留及其類似特性)及對器官(諸如腎臟及肝臟)具有低毒性。此外，本發明由通式(I)表示之化合物的滯轉異構體極穩定；例如使其在甲醇中在室溫下靜置7天且在乙腈-鄰苯二甲酸緩衝液中在60°C下靜置4小時之後未觀測到外消旋作用。

因此，例如，本發明由通式(I)表示之化合物的滯轉異構體適用作為藥劑，尤其適用作為預防或治療各種心血管疾病(較佳高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化、原發性多醛固酮症、心臟病或水腫)之藥劑。

定義

(1)「鹵代基」為氟基、氯基或溴基，及較佳為氟基或氯基。

(2)「C₁-C₄烷基」為具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基，較佳甲基及乙基，且尤其較佳甲基。

(3)「C₁-C₃烷氧基」為由「C₁-C₃烷基」構成之C₁-C₃烷氧基，且表示例如具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基，且較佳表示甲氧基。

(4)「羥基C₁-C₄烷基」為前述「C₁-C₄烷基」經一個羥基取代之基團，包括例如2-羥乙基、2-羥基-1-甲基乙基、2-羥丙基、3-羥丙基及3-羥丁基，較佳2-羥乙基及2-羥丙基，且更佳2-羥丙基。

(5) 「鹵代- C_1 - C_3 烷基」為前述「 C_1 - C_3 烷基」經1至5個相同或不同鹵代基取代之基團，包括例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯二氟甲基、2-氟乙基、2-氟-1-甲基乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基及3-氟丙基，較佳二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2-氟丙基及2-氟-1-甲基乙基及其類似基團。

(6) 「鹵代- C_1 - C_3 烷氧基」為前述「 C_1 - C_3 烷氧基」經1至5個相同或不同鹵代基取代之基團，包括例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、五氟乙氧基及3-氟丙氧基，較佳二氟甲氧基、三氟甲氧基及其類似基團。

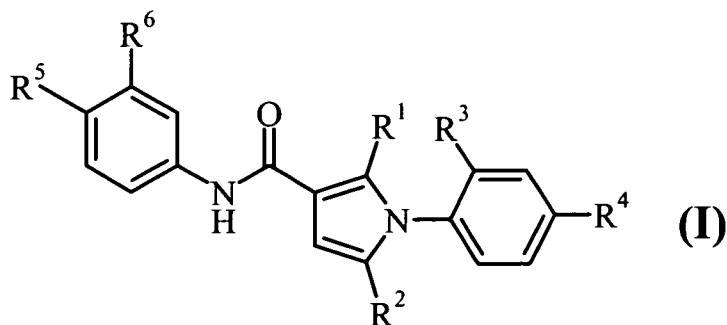
(7) 「胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基」為甲基或乙基經一個胺甲醯基取代之基團，包括例如胺甲醯基甲基、2-胺甲醯基乙基及1-胺甲醯基乙基，較佳胺甲醯基甲基。

(8) 「N-單(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基」為前述「胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基」之胺甲醯基之氮原子經一個 C_1 - C_3 烷基取代之基團，包括例如(N-甲基胺甲醯基)甲基及(N-乙基胺甲醯基)甲基。

(9) 「N,N-二(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基」為前述「胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基」之胺甲醯基之氮原子經兩個相同或不同 C_1 - C_3 烷基取代之基團，包括例如(N,N-二甲基胺甲醯基)甲基及(N-乙基-N-甲基胺甲醯基)甲基。

在下文中，將更詳細解釋本發明。

將解釋通式(I)中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 。



通式(I)中之 R^1 表示：

- (a) C_1 - C_3 烷基；
- (b) 甲基或乙基；或
- (c) 甲基。

通式(I)中之 R^2 表示：

- (a) 羥基- C_1 - C_4 烷基、氟- C_1 - C_4 烷基、胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基、N-單(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基或N,N-二(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基；
- (b) 羥基- C_1 - C_4 烷基或氟- C_1 - C_4 烷基；
- (c) 2-羥乙基或2-羥丙基；
- (d) 2-羥丙基；或
- (e) 2-氟乙基或2-氟丙基。

通式(I)中之 R^3 表示：

- (a) 鹵代基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、鹵代- C_1 - C_3 烷基、鹵代- C_1 - C_3 烷氧基、鹵代- C_1 - C_3 烷基、鹵代- C_1 - C_3 烷氧基、4-鹵代苯基或4-鹵代苯氧基；
- (b) 關於鹵代基，氯基較佳；關於 C_1 - C_3 烷基，甲基較佳；關於 C_1 - C_3 烷氧基，甲氧基較佳；關於鹵代- C_1 - C_3 烷基，二氟甲基及三氟甲基較佳；關於鹵代- C_1 - C_3 烷氧基，二氟甲氧基及三氟甲氧基較佳；關於4-鹵代苯基，4-氟苯基及4-氯苯基較佳；且關於4-鹵代苯氧基，4-氟苯氧基較佳；
- (c) 氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；或
- (d) 二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

通式(I)中之 R^4 表示：

- (a) 氫、鹵代基或 C_1 - C_3 烷基；

(b) 鹵代基；或

(c) 氟。

通式(I)中之 R^5 表示：

(a) 胺磺醯基或 C_1-C_3 烷基磺醯基；

(b) 胺磺醯基或甲磺醯基；或

(c) 甲磺醯基。

通式(I)中之 R^6 表示：

(a) 氫、鹵代基、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基；

(b) 氫、氯或甲基；或

(c) 氫原子。

涵蓋各上述取代基之定義之所有組合。

由通式(I)表示之較佳化合物包括以下中之一者之(a)外消旋混合物、非對映異構體及富集有非對映異構體之化合物，(b)滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物及富集有滯轉異構體之化合物(較佳具有比其他滯轉異構體強之鹽皮質激素受體拮抗劑活性之滯轉異構體)及(c)上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽：

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2,4-二氯苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-氯-4-氟苯基)-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2,4-二氯苯基)-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

5-(2-氟乙基)-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

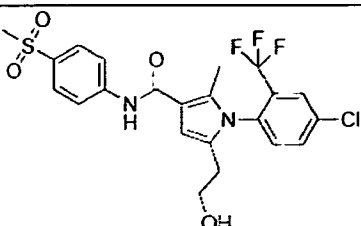
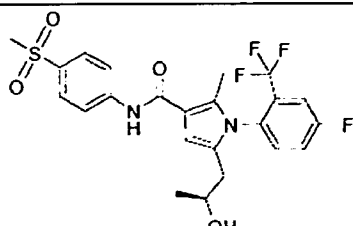
1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

其氮氧化物或上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

由通式(I)表示之較佳化合物包括以下(表1)中之一者之(a)外消旋混合物、非對映異構體及富集有非對映異構體之化合物，(b)滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物及富集有滯轉異構體之化合物(較佳具有比其他滯轉異構體強之鹽皮質激素受體拮抗劑活性之滯轉異構體)及(c)上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽：

(表1)	
	

(表1)	

(表1)	

其氮氧化物或上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

由通式(I)表示之較佳化合物包括以下化合物中之一者之(a)外消旋混合物、非對映異構體及富集有非對映異構體之化合物，(b)滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物及富集有滯轉異構體之化合物(較佳具有比其他滯轉異構體強之鹽皮質激素受體拮抗劑活性之滯轉異構體)，及(c)上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽：

1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

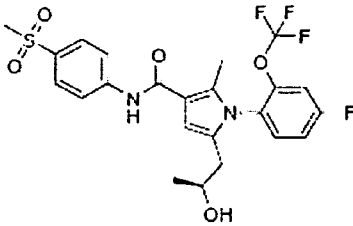
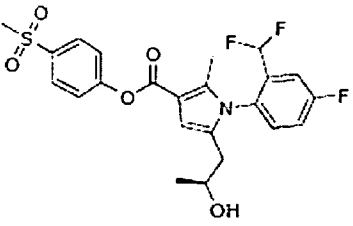
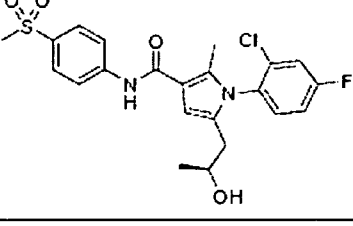
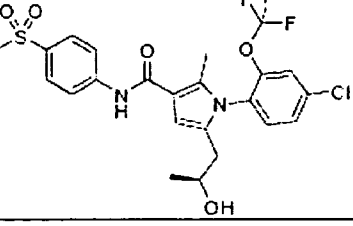
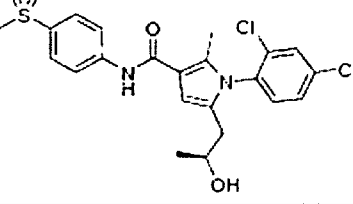
1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

1-(2,4-二氯苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺；

其氮氧化物或上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

由通式(I)表示之較佳化合物包括以下(表2)中之一者之(a)外消旋混合物、非對映異構體及富集有非對映異構體之化合物，(b)滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物及富集有滯轉異構體之化合物(較佳具有比其他滯轉異構體強之鹽皮質激素受體拮抗劑活性之滯轉異構體)，及(c)上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽：

(表2)	

(表 2)	
	
	
	

其氮氧化物或上述各物中之任一者之醫藥學上可接受之鹽。

本文中，本說明書中之「充血性心臟衰竭」包括「慢性心臟衰竭(chronic cardiac failure)」及「CHF(慢性心臟衰竭(chronic heart failure))」。

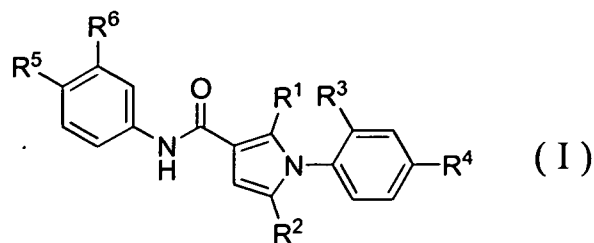
本說明書中之「纖維化」之特定實例包括心內膜纖維化、血管纖維化、腎臟纖維化及肝纖維化。

本說明書中之「心臟病」意謂缺血性心臟病、心臟衰竭、心臟收縮功能障礙、心臟擴張功能障礙、心肌壞死、肺靜脈淤血、心房顫動、心肌梗死、心肌纖維化及慢性心臟衰竭。

本說明書中之「腎疾病」或「腎臟疾病」或「腎病」包括糖尿病性腎病、慢性絲球體腎炎、多囊腎、非糖尿病性腎病及慢性腎病。

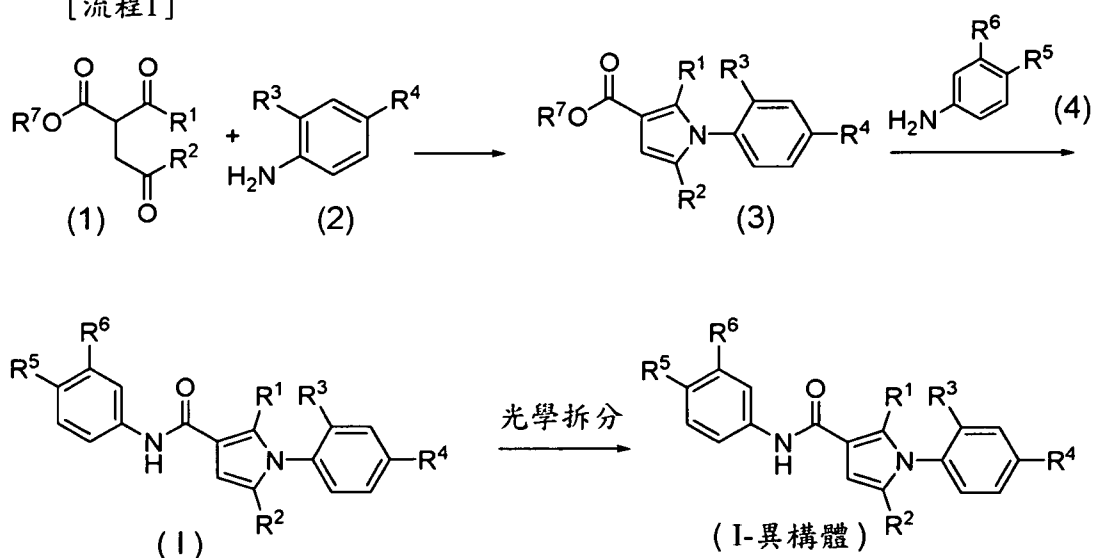
在下文中，將解釋本發明之由式(I)表示之化合物的生產製程。

本發明之式(I)化合物可藉由以下[流程1]中所示之方法產生。



式(I)化合物可藉由使二酮衍生物(1)與苯胺衍生物或其鹽進行環化反應來製備吡咯羧酸酯衍生物(3)，且接著縮合吡咯羧酸酯衍生物(3)與苯胺衍生物(4)而產生。在該產生期間，在化合物具有基於不對稱原子、軸向不對稱及其類似特性之異構體的情況下，必要時，為單一異構體之(I-異構體)可藉由進行光學拆分來獲得。

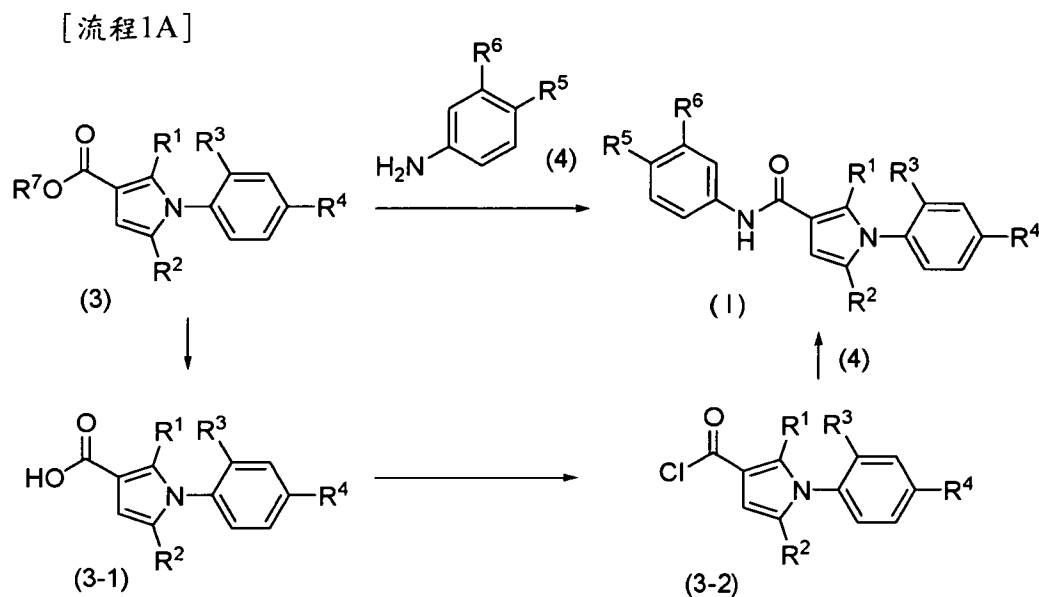
[流程1]



(此處， R^7 表示 C_1 - C_4 烷基或芳基；且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 表示與以上所述相同)。

在二酮衍生物(1)及苯胺衍生物(2)或其鹽之環化反應中，可使用在酸性條件下進行之環化方法(諸如專利文獻(WO 2006/012642)中所述者)。可使用諸如鹽酸、硫酸、硫酸氫鈉及其類似物之無機酸及諸如乙酸、甲苯磺醯酸及樟腦磺酸之有機酸作為酸催化劑。此外，亦可使用Chen, J.等人[Tetrahedron Lett., 47, 5358-5387 (2006)]之方法中所述之諸如三氟甲磺酸銦(III)及氯化錫(II)之路易斯酸(Lewis acid)。較佳為乙酸、甲苯磺醯酸或三氟甲磺酸銦(III)。關於反應溶劑，反應亦

可在無溶劑存在下進行，但可使用諸如二氯甲烷之鹵代烴溶劑、諸如甲苯之烴溶劑、諸如四氫呋喃之醚溶劑或諸如N,N-二甲基甲醯胺之極性溶劑及其類似溶劑。較佳地，其在無溶劑存在下或在甲苯及其類似溶劑中進行。關於反應溫度，其在0℃至溶劑沸點，較佳室溫至溶劑沸點之範圍內。關於反應時間，其通常為約0.5小時至約24小時。



(此處，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及R⁷表示與以上所述相同)。

在產生式(I)化合物中，專利文獻(WO 2006/012642)中所述之方法可作為吡咯羧酸酯衍生物(3)與苯胺衍生物(4)之醯胺形成反應使用。

亦即，當如[流程1A]中直接藉由吡咯羧酸酯衍生物(3)與苯胺衍生物(4)的酯-醯胺交換反應來產生式(I)化合物時，三烷基鋁、正丁基鋰、第三丁醇鉀及其類似物可用作試劑，且較佳可提及三甲基鋁。關於反應溶劑，可使用諸如甲苯、苯及己烷之烴溶劑、諸如四氫呋喃之醚溶劑或諸如N,N-二甲基甲醯胺之極性溶劑及其類似物。較佳可提及甲苯及四氫呋喃。關於反應溫度，其在0℃至溶劑沸點之範圍內，較佳在室溫至溶劑沸點之範圍內。關於反應時間，其通常為約0.5小時至約24小時。

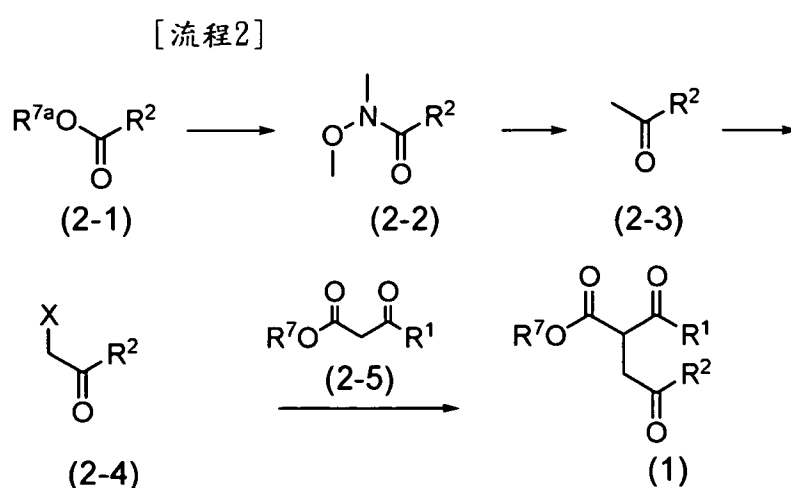
此外，式(I)化合物可藉由使獲自吡咯羧酸酯衍生物(3)之鹼性水

解處理之吡咯羧酸(3-1)轉化為酸氯化物(3-2)，且接著進行酸氯化物(3-2)與苯胺(4)之縮合反應來產生。可使用已知生產製程作為將吡咯羧酸(3-1)轉化為酸氯化物(3-2)之方法。可使用專利文獻(WO 2006/012642)中所述之縮合劑作為縮合劑。關於縮合反應溶劑，諸如二氯甲烷之鹵代烴溶劑、諸如甲苯之烴溶劑及諸如四氫呋喃之醚溶劑較佳。關於反應溫度，其在 -20°C 至溶劑沸點之範圍內，且較佳在室溫至溶劑沸點之範圍內。在縮合反應中，可使用諸如三乙胺之有機鹼。反應時間通常為約2小時至約24小時。

式(I)化合物具有兩種基於軸向不對稱之滯轉異構體，其由因位阻故限制連接具有 R^3 基團作為取代基之苯基與經取代之吡咯環之鍵的旋轉產生。關於光學拆分滯轉異構體之方法，可藉由高效液相層析法使用對掌性管柱進行直接拆分。關於對掌性管柱，可提及例如CHIRALPAK AD-H、AS-H、CHIRALCEL OJ-RH(DAICEL)等。

在下文中，將描述作為用於[流程1]之化合物的二酮衍生物(1)、苯胺衍生物(2)及吡咯羧酸酯衍生物(3)及其中間物之生產製程。

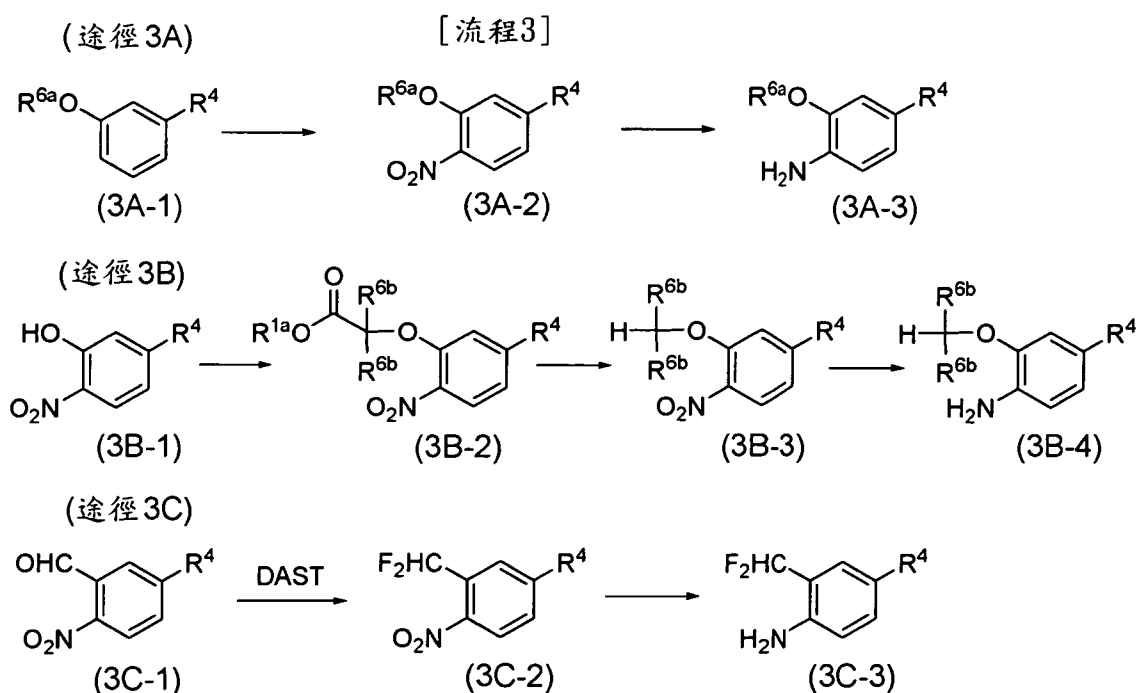
用於[流程1]中之二酮(1)可藉由以下方法產生。



(此處， R^7 及 R^{7a} 彼此相同或不同，且表示 C_1 - C_4 烷基或芳基；X表示鹵代基； R^1 及 R^2 表示與以上所述相同)。

二酮(1)可由酯(2-1)藉由以下製程來產生：由 Weinreb 等人 [Tetrahedron Lett., 22, 3815 (1981), J., Am. Chem. Soc., 112, 2998 (1990), J. Org. Chem., 56, 2911 (1991)]之方法製備N-甲氧基醯胺(2-2)，之後與格林納試劑(Grignard reagent)、烷基鋰及其類似物反應得到甲基酮(2-3)，繼續藉由鹵化劑製備鹵代甲基酮(2-4)，且接著進行鹵代甲基酮(2-4)與 β -酮酯(2-5)之烷基化反應。可使用N-溴代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、溴、氯及其類似物作為鹵化劑，且溴較佳。可使用諸如乙醇及甲醇之醇溶劑、諸如四氫呋喃之醚溶劑或諸如N,N-二甲基甲醯胺之極性溶劑作為前述烷基化反應之反應溶劑，且乙醇及甲醇較佳。此外，關於本發明之烷基化反應，較佳在鹼存在下進行，且較佳以乙醇鈉、甲醇鈉及氫化鈉作為鹼。

用於[流程1]中之苯胺衍生物(2)為商業化產品，或可藉由以下[流程3]中所示之各途徑來產生。



(此處， R^{6a} 表示 C_1 - C_3 烷基或鹵代- C_1 - C_3 烷基； R^{6b} 表示鹵代基； R^{7b} 表示 C_1 - C_4 烷基或芳基；且 R^4 表示與以上所述相同)。

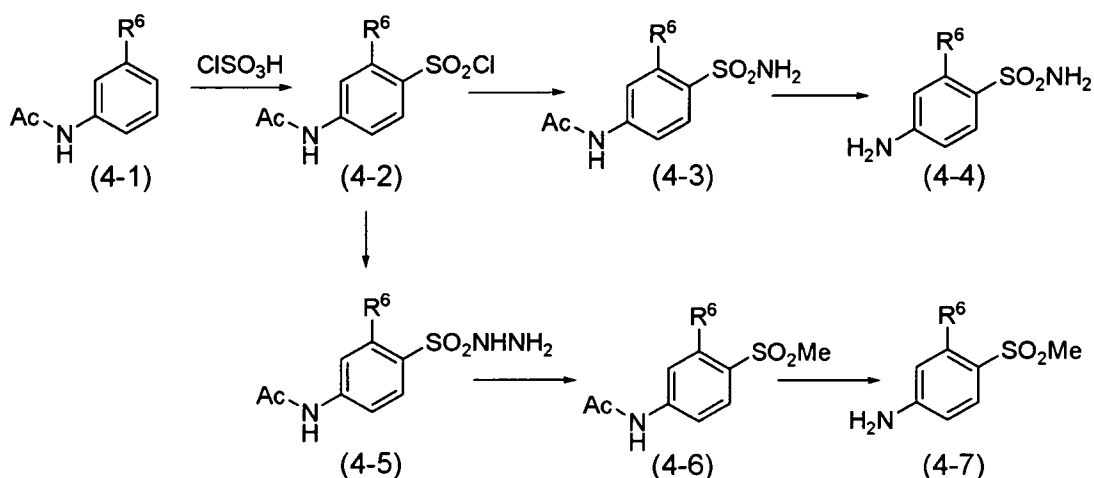
如[流程3]之(途徑3A)中所示，作為苯胺衍生物之化合物(3A-3)可藉由用已知方法使化合物(3A-1)硝化，之後催化還原來產生。作為用於催化還原之催化劑，可提及鈀-碳、氧化鉑或氫氧化鈀，且鈀-碳或氫氧化鈀較佳。作為催化還原之反應溶劑，可提及諸如乙醇及甲醇之醇溶劑、諸如四氫呋喃之醚溶劑，且乙醇或甲醇較佳。關於氫壓，其在常壓至10 Mpa之範圍內，且常壓至1.5 Mpa較佳。關於催化還原之反應溫度，其在0°C至100°C之範圍內，且較佳在20°C至60°C之範圍內。關於反應時間，其通常為約3小時至約24小時。

如[流程3]之(途徑3B)中所示，作為苯胺衍生物之化合物(3B-4)可藉由以專利文獻(WO 1996/23754)中所述之方法使化合物(3B-1)烷基化及去羧基化得到化合物(3B-3)，且接著進行化合物(3B-3)之催化還原來產生。關於烷基化劑，可使用 α -鹵乙酸酯，且較佳可提及溴乙酸乙酯、溴乙酸甲酯、二氟氯乙酸甲酯。在催化還原中，可相應地應用(途徑3A)之苯胺(3A-3)中所述之催化劑、反應溶劑及反應條件。

如[流程3]之(途徑3C)中所示，為苯胺衍生物之化合物(3C-3)可藉由由苯甲醛(3C-1)及氟化劑製備二氟甲基衍生物(3C-2)，之後催化還原二氟甲基衍生物(3C-2)之硝基來產生。可使用三氟化二甲胺基硫(DAST)、三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(BAST)及其類似物作為氟化劑，且DAST較佳。在催化還原中，可相應地應用(途徑3A)之苯胺(3A-3)中所述之催化劑、反應溶劑及反應條件。

用於[流程1]中之苯胺衍生物(4)為商業化產品，或可藉由以下[流程4]中所示之方法來產生。

[流程4]

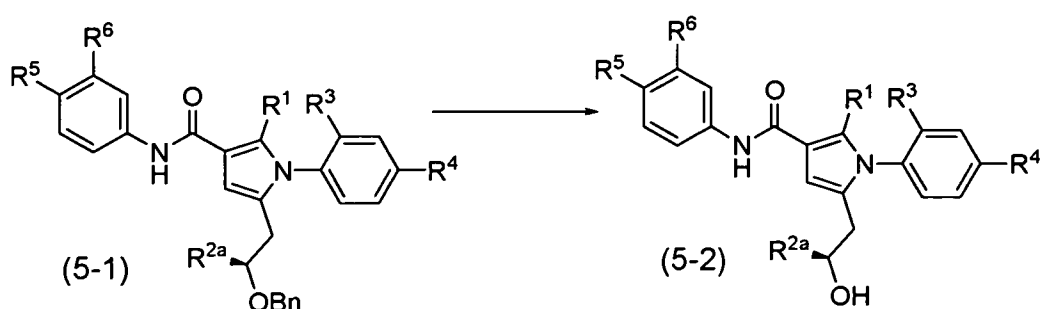


(此處，Ac表示乙醯基；且R⁶表示與以上所述相同)。

磺醯胺衍生物(4-4)可根據專利文獻(WO 2006/012642)之流程23中所述之方法由化合物(4-1)產生。此外，為烷基磺醯基苯胺衍生物之化合物(4-7)可根據Ballini, R.等人[Tetrahedron, 45, 6791(1989)]之方法由為氯磺醯基衍生物之化合物(4-2)，經化合物(4-5)及化合物(4-6)來產生。

必要時，為式(I)之衍生物的[流程1]中所示之化合物(5-1)可藉由進行脫除保護基反應轉化為醇衍生物(5-2)。

[流程5]



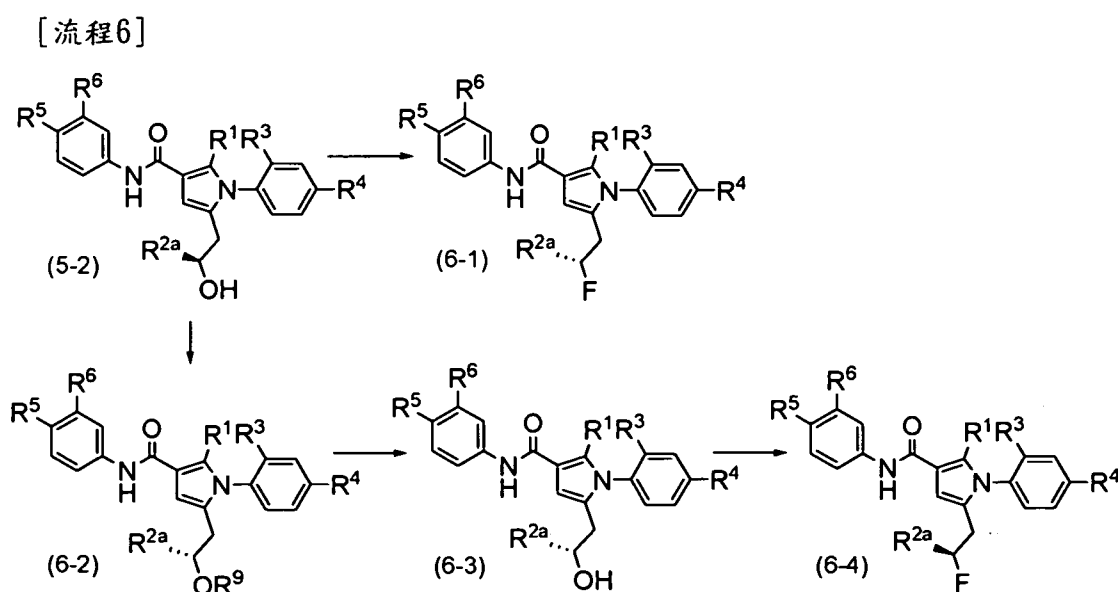
(此處，Bn表示苯甲基；R^{2a}表示氫原子或C₁-C₂烷基；且R¹、R³、R⁴、R⁵及R⁶表示與以上所述相同)。

作為用於為經保護醇衍生物之化合物(5-1)的保護基，可使用保護醇時一般所用之保護基，且較佳可提及苯甲基。此外，關於保護基之選擇及保護基引入及裂解之條件，可參考諸如Protective Groups in

Organic Synthesis(T. W. Greene及P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999)之評論書(review book)中所述之文獻。

關於脫除苯甲基之保護基，可使用通用脫除苯甲基之保護基的條件，且較佳為催化還原、酸處理及三溴化硼。可相應地應用前述[流程3]之(途徑3A)中所述之催化劑、反應溶劑及反應條件作為催化還原中所用之催化劑、反應溶劑及反應條件。可使用諸如鹽酸、硫酸、三氟甲烷磺酸之酸作為酸處理中所用之酸，且三氟甲烷磺酸較佳。關於反應溶劑，反應亦可在無溶劑存在下進行，但可使用諸如二氯甲烷之鹵代烴溶劑、諸如甲苯之烴溶劑、諸如四氫呋喃之醚溶劑及其類似物，且二氯甲烷較佳。關於反應溫度，其在0℃至溶劑沸點之範圍內，且較佳在室溫至溶劑沸點之範圍內。關於反應時間，其通常為約0.5小時至約24小時。在與三溴化硼反應之情況下，諸如二氯甲烷之鹵代烴溶劑較佳作為反應溶劑。關於反應溫度，其在-70℃至室溫，較佳-40℃至室溫之範圍內。關於反應時間，其通常為約0.5小時至約24小時。

[流程6]展示具有氟-C₁-C₄烷基作為R²之式(I)化合物之生產製程。



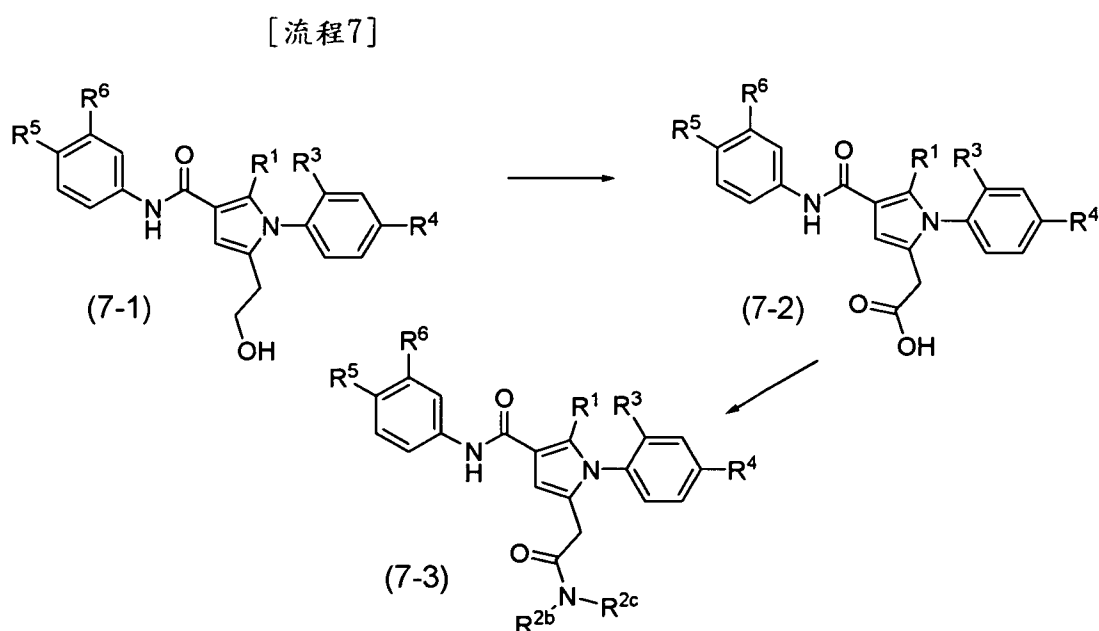
(此處，R¹、R^{2a}、R³、R⁴、R⁵及R⁶表示與以上所述相同)。

為具有不對稱碳之氟烷基吡咯衍生物的化合物(6-1)可藉由使為醇衍生物之化合物(5-2)氟化來產生。此外，為化合物(6-1)之立體異構體的化合物(6-4)可經化合物(5-2)之光延反應(Mitsunobu Reaction)產生。

關於氟化劑，三氟化二甲基胺基硫(DAST)及三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(BAST)較佳。

在光延反應中，可使用三烷基膦、三芳基膦及偶氮二甲酸酯之組合或角田試劑(Tsunoda reagent)及其類似物，且三苯基膦及偶氮二甲酸二異丙酯之組合較佳。在此情況下，所用之羧酸較佳為4-硝基苯甲酸及其類似物。關於反應溶劑，諸如四氫呋喃之醚溶劑較佳。

[流程7]展示具有胺甲酯基- C_1 - C_2 烷基作為 R^2 之式(I)化合物之生產製程。



(此處， R^{2b} 及 R^{2c} 彼此相同或不同，且表示氫原子或 C_1 - C_3 烷基；且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 表示與以上所述相同)。

為胺甲酯基- C_1 - C_2 烷基衍生物之化合物(7-3)可藉由使化合物(7-1)氧化得到為羧酸衍生物之化合物(7-2)，且接著進行與其胺或鹽之縮合

來產生。關於氧化反應，可使用已知由醇衍生物產生羧酸之一步或兩步氧化反應。較佳可提及在藉由戴斯-馬丁氧化 (Dess-Martin oxidation) 產生醛衍生物之後，藉由磷酸二氫鈉、2-甲基-2-丁烯及亞氯酸鈉產生羧酸之方法[J. Am. Chem. Soc. 100, 300 (1978), J. Am. Chem. Soc. 101, 5294 (1979)]。

在縮合反應中，可使用通用醯胺形成反應中所用之縮合劑，且1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(水溶性碳化二亞胺)與單水合1-羥基苯并三唑之組合較佳。

本發明中之滯轉異構體為基於軸向或正面對掌性之由受限分子內旋轉所產生之結構異構體。本發明之具有通式(I)之化合物具有兩種基於軸向不對稱之滯轉異構體，其由因位阻故限制連接具有 R^3 基團作為取代基之苯基與經取代之吡咯環之鍵的旋轉而產生。關於本發明之滯轉異構體，在具有通式(I)之化合物具有由不對稱碳及其類似物產生之異構體的情況下，其意謂該等異構化合物各自所存在之一對滯轉異構體中之任一者。具有優良藥理學/藥物動力學活性、穩定性、內部動力學、安全性及其類似特性且具有較佳特性作為藥劑之滯轉異構體較佳。

本文中，在通式(I)化合物所存在之滯轉異構體中，本發明包含具有優良或較佳藥理學及/或藥物動力學活性、穩定性、內部動力學、安全性及其類似特性且具有較佳特性作為藥劑之滯轉異構體。然而，本發明亦包含富集有具有較佳特性之滯轉異構體作為主要組份之化合物/組合物，或亦包括與其他滯轉異構體之任何比例混合物，只要其展現該等較佳特性即可。在富集有具有優良及/或較佳特性之滯轉異構體的化合物/組合物中，具有該等特性之滯轉異構體以大於其他滯轉異構體之濃度存在。較佳地，較佳滯轉異構體包含大於50%，60%、70%、80%、90%、95%、98%或99%之相同結構之滯轉異構

體。在較佳實施例中，除較佳滯轉異構體以外，未偵測到相同結構之滯轉異構體。

關於分離及純化，用於由前述方法產生之滯轉異構體之方法包括例如層析，但不限於該方法。在下文中，將描述藉由層析之通用光學拆分方法的細節。

在使用層析之光學拆分方法中，當將併入有與諸如糖之衍生物鍵結之不對稱元素之固定相用作載劑時，層析之滯留時間變得不同，藉此容許拆分。藉由利用此特性，可藉由使用高效液相層析法進行直接拆分。對掌性管柱包括例如CHIRALPAK AD-H，CHIRALCEL OJ-RH (DAICEL)等。

在將本發明之滯轉異構體用作藥劑之情況下，具有前述通式(I)之化合物的滯轉異構體可以自身投與(或富集有彼滯轉異構體之組合物)，或其(或富集有其之化合物/組合物)可與藥理學上可接受之適當賦形劑、稀釋劑及其類似物混合，且以錠劑、膠囊、顆粒、散劑、糖漿及其類似形式經口投與，或可以注射劑、栓劑、黏著製劑或外用製劑非經腸投與。

此等醫藥製劑經已知方法藉由使用諸如賦形劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、乳化劑、穩定劑、矯味物及稀釋劑之添加劑產生。

本發明亦包含活體外與活體內抑制鹽皮質激素受體活性之方法，該方法包含使鹽皮質激素受體與有效抑制量之本發明化合物接觸。在一較佳實施例中，受體在細胞中。較佳地，細胞在動物體內，較佳人體內。不考慮任何治療性作用，該等方法適用於研究鹽皮質激素受體在活體外及活體內生物過程中之作用。

本發明亦包含預防或治療鹽皮質激素受體介導之病狀或疾病之方法。該等病狀或疾病包括例如高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗

死、纖維化、原發性多醛固酮症及水腫。預防及/或治療方法包含向動物(較佳人類)投與有效量之本發明化合物(單獨或以醫藥組合物形式)。如本文所用之「治療」涵蓋治療性以及緩解性處理。

劑量視症狀、年齡及其類似條件而改變，在向成年人口服投藥之情況下劑量為每劑量0.02 mg/kg(較佳0.1 mg/kg)作為下限至每劑量100 mg/kg(較佳10 mg/kg)作為上限，且在非經腸投藥之情況下，劑量為每劑量0.002 mg/kg(較佳0.01 mg/kg)作為下限至每劑量10 mg/kg(較佳1 mg/kg)作為上限，且劑量可視症狀以每天1至6次投與。

具有較佳藥理學及/或藥物動力學活性之本發明化合物之滯轉異構體通常可使用本文所述及/或熟習此項技術者已知之方法確定及鑑別。

本文所參考之所有公開案(專利及非專利)以引用的方式併入本文中。

實例

在下文中，參考比較實例、實例及測試實例特別解釋本發明；然而本發明決不限於此等實例。如本文所用之「參考」及「比較」可互換使用。

本文中，實例中之符號「NMR」及「MS」分別意謂「核磁共振」及「質譜」。除非另外說明，否則用於使用層析之分離及純化部分中所述之溶離的溶劑比係指體積比。除非另外說明，否則「NMR」意謂¹H-NMR，括號之內容展示量測之溶劑，且TMS(四甲基矽烷)用作所有情況之內標。此外，「示性式之分析計算值」及「所要值」分別意謂元素分析及高解析度質譜分析(HRMS)之計算值，且所量測值在「實驗值」之後提供。此外，在高效液相層析中，藉由使用以下LC1至LC10之條件中之任一者進行分析及純化。

LC1：(分析型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-10ADVP/SCL-10AVP/SPD-M10AVP/CTO10ACVP/DGU12A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AS-H(0.46 cm×25 cm)，烘箱：40℃，流動速率：1.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC2：(分析型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-10ADVP/SCL-10AVP/SPD-M10AVP/CTO10ACVP/DGU12A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AD-H(0.46 cm×25 cm)，烘箱：40℃，流動速率：1.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC3：(製備型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-8A/SCL-10AVP/SIL-10AP/SPD-10AVP/FRC-10A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AS-H(2 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：20.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC4：(製備型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-8A/SCL-10AVP/SIL-10AP/SPD-10AVP/FRC-10A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AD-H(2 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：20.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC5：(分析型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-20AD/SCL-10AVP/SPD-M20A/FCV-14AH / DGU-20A5)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AD-H(0.46 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：0.5-0.8 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC6：(製備型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-8A/SCL-10AVP/SIL-

10AVP/SPD-10AVP / FRC-10A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AD-H(2 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：7.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC7：(分析型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-20AD/SCL-10AVP/SPD-M20A/FCV-14AH/DGU-20A5)；

對掌性管柱：CHIRALPAK OJ-H(0.46 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：0.5 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC8：(製備型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-8A/SCL-10AVP/SIL-10AVP/SPD-10AVP/FRC-10A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK OJ-H(2 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：7.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC9：(分析型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-20AD/SCL-10AVP/SPD-M20A/FCV-14AH/DGU-20A5)；

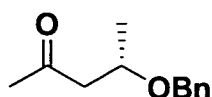
對掌性管柱：CHIRALPAK AS-H(0.46 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：0.5 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

LC10：(製備型)

工具：SHIMADZU CLASS-VP 系統 (LC-8A/SCL-10AVP/SIL-10AVP/SPD-10AVP/FRC-10A)；

對掌性管柱：CHIRALPAK AS-H(2 cm×25 cm)，烘箱：周圍溫度，流動速率：7.0 mL/min，偵測：UV(254 nm)。

(比較實例1) (4S)-4-(苯甲氧基)戊-2-酮



在氮氣氛圍下，向(S)-(+)-3-羥基丁酸乙酯(100 g, 0.76 mol)於二氯甲烷(1.0 L)中之溶液中逐漸添加2,2,2-三氯乙醯亞胺苯甲酯(381 g, 1.5 mol)及三氟甲烷磺酸(6.7 mL, 76 mmol)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾沈澱固體，且在相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和鹽水洗滌母液之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。將己烷添加至殘餘物中，且在再過濾固體之後，在減壓下蒸餾出母液之溶劑得到呈混合物之(3S)-3-(苯甲氧基)丁酸乙酯(339 g)。本化合物未經進一步純化即用於隨後反應。

向以上乙基(3S)-3-(苯甲氧基)丁酸乙酯(339 g)於1,4-二噁烷(1.5 L)中之溶液中添加2 N氫氧化鈉水溶液(0.75 L, 1.5 mol)，且在室溫下攪拌混合物3小時。在反應之後，在減壓下蒸餾出溶劑，且在用乙醚洗滌水相之後，添加濃鹽酸(0.14 L)以將其酸化。在用乙酸乙酯萃取之後，相繼用水及飽和鹽水洗滌，且接著用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑得到呈混合物之(3S)-3-(苯甲氧基)丁酸(254 g)。本化合物未經進一步純化即用於隨後反應。

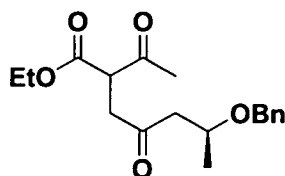
在氮氣氛圍下，向以上(3S)-3-(苯甲氧基)丁酸(225 g)於DMF(1.5 L)中之溶液中添加N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(111 g, 1.1 mol)及三乙胺(0.32 mL, 2.3 mol)，且在室溫下攪拌混合物40分鐘。隨後，相繼添加1-羥基苯并三唑(112 g, 0.83 mol)及1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(160 g, 0.83 mol)，且在室溫下攪拌混合物5小時。反應之後，將反應混合物傾入冰水中，且用乙醚萃取。相繼用1 N鹽酸、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑得到呈混合物之(3S)-3-(苯甲氧基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(196 g)。本化合物未經進一步純化即用於隨後反應。

在氮氣氛圍下，在冰冷卻下向以上(3S)-3-(苯甲氧基)-N-甲氧基-N-甲基丁醯胺(196 g)於THF(1.5 L)中之溶液中逐漸添加3 M溴化甲基

鎂/乙醚溶液(0.38 mL, 1.1 mol), 且在相同溫度下攪拌混合物3小時。反應之後, 將反應混合物傾入2 N鹽酸中, 且在減壓下蒸餾出THF之後, 用乙醚萃取。在相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌之後, 用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑得到粗產物。藉由減壓蒸餾純化此粗產物以得到呈油狀物之標題化合物(44 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.25 (5H, m), 4.57 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.08-4.00 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J = 15.8, 7.2$ Hz), 2.49 (1H, dd, $J = 15.9, 5.4$ Hz), 2.16 (3H, s), 1.24 (3H, d, $J = 6.2$ Hz)。

(比較實例2) (6S)-2-乙醯基-6-(苯甲氧基)-4-側氧基庚酸乙酯



在氮氣氛圍下, 在冰冷卻下向比較實例1之化合物(54 g, 0.28 mol)於甲醇(0.28 L)中之溶液中逐漸添加溴(14 mL, 0.28 mmol)於甲醇(45 mL)中之溶液, 且在室溫下攪拌混合物1小時。添加1 M碳酸氫鈉水溶液以中止反應且在減壓下蒸餾出甲醇之後, 用乙醚萃取。相繼用水及飽和鹽水洗滌之後, 用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。隨後, 向殘餘物於THF(0.84 L)中之溶液中添加1 M硫酸(0.42 L, 0.42 mol), 且將混合物在回流下加熱2小時。反應之後, 在減壓下蒸餾出THF且用乙醚萃取。相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌之後, 用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑得到呈混合物之(4S)-4-(苯甲氧基)-1-溴戊-2-酮(75 g, 99%)。

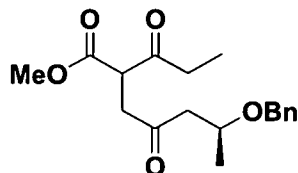
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.28 (5H, m), 4.58 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.08-4.03 (1H, m), 3.93 (2H, s), 2.94 (1H, dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 15.5, 4.9$ Hz), 1.27 (3H, d, J

= 6.3 Hz)。

在氮氣氛圍下，在冰冷卻下向乙醯乙酸乙酯(1.0 g, 7.7 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中逐漸添加20%乙醇鈉/乙醇溶液(3.1 mL, 7.7 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。此後，在冰冷卻下，逐漸添加以上(4S)-4-(苯甲氧基)-1-溴戊-2-酮(2.1 g, 7.7 mmol)於乙醇(6.0 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物3小時。反應之後，在減壓下蒸餾出乙醇且添加1 N鹽酸(0.20 L)以使其酸化。在用乙酸乙酯萃取且相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷, 1:3, v/v)純化得到呈油狀物之標題化合物(1.6 g, 65%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.25 (5H, m), 4.55 (1H, dd, J = 9.4, 1.6 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 11.8, 3.5 Hz), 4.21-4.16 (2H, m), 4.05-3.98 (2H, m), 3.18-3.10 (1H, m), 2.98-2.91 (1H, m), 2.84-2.78 (1H, m), 2.55-2.49 (1H, m), 2.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.29-1.23 (6H, m)。

(比較實例3) (6S)-6-(苯甲氧基)-4-側氧基-2-丙醯基庚酸甲酯

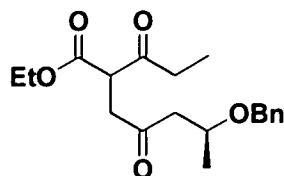


在以類似於比較實例2之方法由比較實例1之化合物製備(4S)-4-(苯甲氧基)-1-溴戊-2-酮(15 g, 52 mmol)之後，使其與3-側氧基戊酸甲酯(6.5 mL, 52 mmol)反應得到標題化合物(7.8 g, 47%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.25 (5H, m), 4.55 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 11.3, 3.4 Hz), 4.04 -3.99 (2H, m), 3.72 (3H, d, J = 2.4 Hz), 3.22-3.11 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, m), 2.84-2.60 (3H, m), 2.55-2.47 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.09-1.05 (3H, m)。

MS (FAB) m/z: 321 [M+H]⁺。

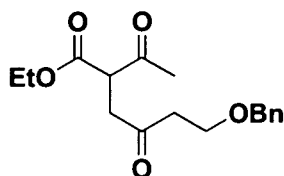
(比較實例4) (6S)-6-(苯甲氧基)-4-側氧基-2-丙醯基庚酸乙酯



標題化合物係以類似於比較實例2之方法由比較實例1之化合物獲得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.25 (5H m), 4.55 (1H, dd, $J = 0.8$, 11.2), 4.44 (1H, dd, $J = 4.0$, 11.2), 4.21-4.14 (2H, m), 4.04-3.98 (2H, m), 3.20-3.10 (1H, m), 2.99-2.92 (1H, m), 2.84-2.60 (3H, m), 2.55-2.48 (1H, m), 1.28-1.22 (6H, m), 1.09-1.05 (3H, m)。

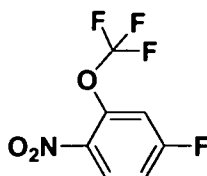
(比較實例5) 2-乙醯基-6-(苯甲氧基)-4-側氧基己酸乙酯



在以類似於比較實例2之方法使用4-(苯甲氧基)丁-2-酮(61 g, 0.34 mol)作為起始物質製備4-(苯甲氧基)-1-溴丁-2-酮[^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.29 (5H, m), 4.51 (2H, s), 3.95 (2H, s), 3.77 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 6.1$ Hz)]之後，獲得呈油狀物之標題化合物(61 g, 67%)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.28 (5H, m), 4.50 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 8.2$, 5.9 Hz), 3.76-3.70 (2H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 18.4$, 8.2 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 18.4$, 5.9 Hz), 2.75 (2H, td, $J = 6.3$, 2.0 Hz), 2.35 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.0$ Hz)。

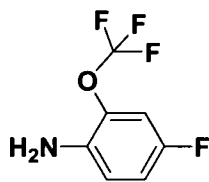
(比較實例6) 4-氟-1-硝基-2-(三氟甲氧基)苯



在冷卻(-10℃)下將發煙硝酸(20 mL)逐滴添加至濃硫酸(40 mL)中，且隨後在-10℃下將1-氟-3-(三氟甲氧基)苯(15 g, 83 mmol)添加至混合物中，且攪拌混合物0.5小時。在將混合物添加至冰水中以中止反應之後，用二氯甲烷萃取。在用1 N氫氧化鈉水溶液及水洗滌所獲得之有機層之後，用無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，濃縮溶液且藉由矽膠管柱層析(100:0-97:3, 己烷：乙酸乙酯)純化殘餘物得到呈油狀物之標題化合物(3.1 g, 16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (1H, dd, $J = 5.5, 9.4$ Hz), 7.23-7.15 (2H, m)。

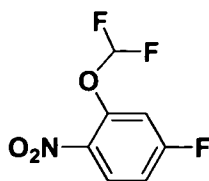
(比較實例7) 4-氟-2-(三氟甲氧基)苯胺



向比較實例6之化合物(3.1 g, 14 mmol)於乙醇(80 mL)中之溶液中添加10%鈹-碳(1.0 g)，且在氫氣氛圍下在室溫下攪拌混合物6小時。在反應之後，藉由矽藻土過濾且濃縮溶液。此後，藉由矽膠管柱層析(5:1-2:3, 己烷：乙酸乙酯)純化殘餘物得到呈油狀物之標題化合物(1.9 g, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.85 (1H, dt, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz), 3.87-3.57 (2H, brs)。

(比較實例8) 2-(二氟甲氧基)-4-氟-1-硝基苯



在室溫下，向5-氟-2-硝基酚(3.1 g, 20 mmol)於DMF(40 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(4.2 g, 30 mmol)及二氟氯乙酸甲酯(3.2 mL，

30 mmol)。隨後，將混合物之溫度升至100℃，且攪拌混合物2小時。將混合物冷卻至室溫，且將水(100 mL)添加至反應混合物中，之後用乙醚(200 mL)萃取一次。相繼用水(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌有機層，且在用硫酸鈉乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物得到標題化合物(3.1 g，產率：75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz), 7.17-7.06 (2H, m), 6.65 (1H, t, $J = 72.3$ Hz)。

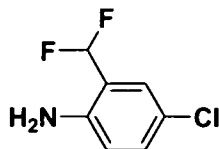
(比較實例9) 2-(二氟甲氧基)-4-氟苯胺



向比較實例8之化合物(1.0 g，4.8 mmol)於乙醇(25 mL)中之溶液中添加鈹-碳(0.51 g)。使系統內部為氫氣氛圍，且在室溫下攪拌混合物4小時。藉由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物得到標題化合物(0.79 g，產率：92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.86-6.69 (3H, m), 6.47 (1H, t, $J = 73.5$ Hz), 3.71 (2H, s)。

(比較實例10) 4-氯-2-(二氟甲基)苯胺

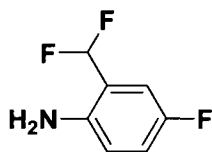


在氫氣氛圍下，在冰冷卻下向5-氯-2-硝基苯甲醛(6.0 g，32 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中逐漸添加三氟化二乙基胺基硫(5.0 mL，38 mmol)，且在相同溫度下攪拌混合物1小時。添加飽和鹽水以中止反應，且在過濾沈澱固體之後，用二氯甲烷萃取母液。在用硫酸鈉乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑得到粗產物4-氯-2-(二氟甲

基)-1-硝基苯(6.0 g)。本化合物未經進一步純化即用於隨後反應。在氮氣氛圍下，在冰冷卻下向以上4-氯-2-(二氟甲基)-1-硝基苯(6.0 g)於乙醇(0.10 L)中之溶液中相繼添加二水合氯化亞錫(28 g, 0.13 mol)及濃鹽酸(20 mL)，且在室溫下攪拌混合物40分鐘。在反應之後，在減壓下蒸餾出乙醇且在冰冷卻下添加5 M氫氧化鈉水溶液以使其為鹼性。此後，用乙酸乙酯萃取且在相繼用水及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，1:3，v/v)純化殘餘物得到呈固體之標題化合物(4.2 g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.24-7.18 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 55.1$ Hz), 4.06 (2H, brs)。

(比較實例11) 2-(二氟甲基)-4-氟苯胺



在氮氣氛圍下，在冰冷卻下向5-氟-2-硝基苯甲醛(6.0 g, 36 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中逐漸添加三氟化二乙基胺基硫(5.6 mL, 43 mmol)，且在相同溫度下攪拌該混合物1小時。添加飽和鹽水以中止反應，且在過濾沈澱固體之後，用二氯甲烷萃取母液。在用硫酸鈉乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，1:6，v/v)純化殘餘物得到呈油狀物之2-(二氟甲基)-4-氟-1-硝基苯(5.9 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (1H, dd, $J = 9.0, 4.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.41 (1H, t, $J = 54.7$ Hz), 7.37-7.33 (1H, m)。

LRMS (EI) m/z : 191 $[\text{M}]^+$ 。

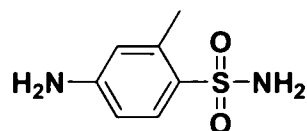
在氮氣氛圍下，在冰冷卻下向以上2-(二氟甲基)-4-氟-1-硝基苯(5.9 g, 31 mmol)於乙醇(0.10 L)中之溶液中相繼添加二水合氯化亞錫

(28 g, 0.12 mol)及濃鹽酸(20 mL)，且在室溫下攪拌該混合物1小時。在反應之後，在減壓下蒸餾出乙醇且在冰冷卻下添加5 M氫氧化鈉水溶液以使其為鹼性。此後，用乙醚萃取且在相繼用水及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，1:4，v/v)純化殘餘物得到呈油狀物之標題化合物(3.0 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.04-6.95 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.3 Hz), 6.60 (1H, t, $J = 55.3$ Hz), 3.89 (2H, br s)。

MS (EI) m/z : 161 $[\text{M}]^+$ 。

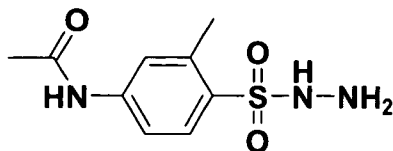
(比較實例12) 4-胺基-2-甲基苯磺醯胺



在室溫下經20分鐘向氯硫酸(20 mL, 302 mmol)中添加間乙醯甲苯胺(10 g, 67 mmol)，且隨後將該混合物加熱至70℃且攪拌8小時。將混合物冷卻至室溫，將冰(50 g)添加至反應混合物中，且藉由傾析移除水層來收集所產生之固體。隨後，用水(50 mL)洗滌所獲得之固體以獲得粗產物。將所獲得之粗產物於THF(50 mL)中之溶液冷卻至0℃，且添加濃氨水(20 mL)。隨後，將混合物之溫度升至室溫，且攪拌該混合物2小時。濃縮反應混合物，將水(100 mL)添加至所獲得之固體中，且進行過濾以得到粗產物。在室溫下向所獲得之粗產物於乙醇(200 mL)中之溶液中添加6 N鹽酸(200 mL)，且將該混合物在回流下加熱且攪拌3小時。濃縮反應混合物，將二氯甲烷(200 mL)添加至所獲得之固體中，且進行過濾得到標題化合物(7.1 g, 產率: 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.07 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.34-7.27 (2H, m), 2.70 (3H, s)。

(比較實例13) N-[4-(肼磺醯基)-3-甲基苯基]乙醯胺

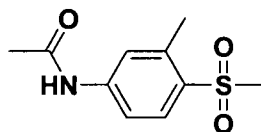


在氮氣氛圍下，在室溫下向3-乙醯甲苯胺(5.0 g, 34 mmol)中逐漸添加氯硫酸(10 mL, 0.15 mol)，且在70℃下攪拌該混合物10小時。在反應之後，在冰冷卻下將冰添加至混合物中以中止反應，且移除水相。向殘餘物於THF(0.10 L)中之懸浮液中逐漸添加單水合肼(5.1 mL, 0.10 mol)，且在室溫下攪拌該混合物1.5小時。在反應之後，在減壓下蒸餾出THF。此後，用水及二異丙醚洗滌所產生之固體，且乾燥得到呈油狀物之標題化合物(3.5 g, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.22 (1H, s), 8.25-8.24 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 4.7$ Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 4.07 (2H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.07 (3H, s)。

LRMS (FAB) m/z : 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(比較實例14) N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]乙醯胺

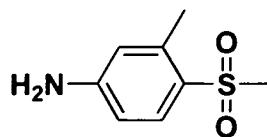


在氮氣氛圍下，在室溫下向比較實例13之化合物(3.5 g, 14 mmol)於乙醇(40 mL)中之溶液中添加碘代甲烷(4.5 mL, 72 mmol)及乙酸鈉(12 g, 0.14 mol)，且將混合物在回流下加熱隔夜。在反應之後，在減壓下蒸餾出乙醇，添加乙酸乙酯，且相繼用水及飽和鹽水洗滌。此後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷, 4:1, v/v)純化殘餘物得到呈固體之標題化合物(2.6 g, 79%)。(參考文獻：Tetrahedron, 45, 679 (1989))。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 3.06 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.22 (3H, s)。

LRMS (EI) m/z : 227 $[M]^+$ 。

(比較實例15) 3-甲基-4-(甲磺醯基)苯胺

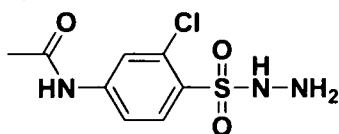


在氮氣氛圍下，向比較實例14之化合物(2.6 g, 11 mmol)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(1.1 mL)，且將混合物在回流下加熱5小時。在反應之後，在減壓下蒸餾出乙醇且添加1 N氫氧化鈉水溶液以使其為鹼性。此後，在用水及二異丙醚洗滌所產生之固體之後，乾燥其得到呈固體之標題化合物(1.8 g, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.56-6.53 (2H, m), 4.09 (2H, br s), 3.03 (3H, s), 2.59 (3H, s)。

LRMS (FAB) m/z : 186 $[M+H]^+$ 。

(比較實例16) N-[3-氯-4-(肼磺醯基)苯基]乙醯胺

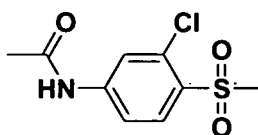


以類似於比較實例13之方法由3'-氯乙醯苯胺(5.2 g, 31 mmol)製備呈油狀物之標題化合物(3.5 g, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.46 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 7.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 4.22 (2H, s), 2.10 (3H, s)。

LRMS (FAB) m/z : 264 $[M+H]^+$ 。

(比較實例17) N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]乙醯胺

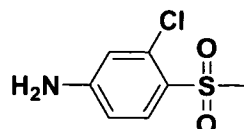


以類似於比較實例14之方法由比較實例16之化合物(3.5 g, 13 mmol)製備呈油狀物之標題化合物(2.7 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.87 (1H, br s), 7.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 3.27 (3H, s), 2.23 (3H, s)。

LRMS (EI) m/z : 247 $[\text{M}]^+$ 。

(比較實例18) 3-氯-4-(甲磺醯基)苯胺

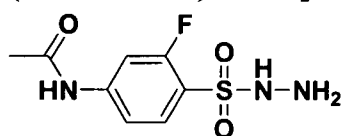


以類似於比較實例15之方法由比較實例17之化合物(2.7 g, 11 mmol)製備呈固體之標題化合物(2.0 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 4.27 (2H, br s), 3.21 (3H, s)。

LRMS (EI) m/z : 205 $[\text{M}]^+$ 。

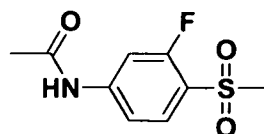
(比較實例19) N-[3-氟-4-(肼磺醯基)苯基]乙醯胺



以類似於比較實例13之方法由3'-氯乙醯苯胺(5.0 g, 31 mmol)製備標題化合物(2.5 g, 32%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.51 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 13.3, 2.0$ Hz), 7.70 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 4.23 (2H, s), 2.10 (3H, s)。

(比較實例20) N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]乙醯胺

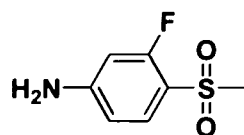


以類似於比較實例14之方法由比較實例19之化合物(2.5 g, 10 mmol)製備標題化合物(1.8 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86-7.79 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.18

(1H, dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 3.22 (3H, s), 2.23 (3H, s)。

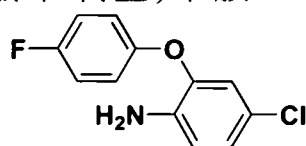
(比較實例21) 3-氟-4-(甲磺醯基)苯胺



以類似於比較實例15之方法由比較實例20之化合物(1.8 g, 7.7 mmol)製備標題化合物(1.4 g, 80%)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 4.34 (2H, s), 3.16 (3H, s)。

(比較實例22) 4-氯-2-(4-氟苯氧基)苯胺



向4-氯-2-氟硝基苯(3.0 g, 17.0 mmol)於DMF(8.7 mL)中之溶液中相繼添加4-氟苯酚(2.0 g, 17.9 mmol)及碳酸鉀(2.46 g, 17.9 mmol)，且在70℃下攪拌該混合物2小時。在反應之後，將混合物冷卻至室溫且將乙酸乙酯添加至混合物中。在用水(30 mL)、1 N氫氧化鈉(水溶液，30 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌有機相之後，用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑得到粗產物4-氯-2-(4-氟苯氧基)-1-硝基苯。所獲得之化合物未經進一步純化即用於隨後反應。

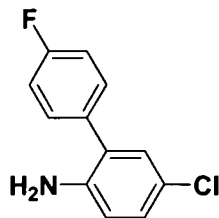
向4-氯-2-(4-氟苯氧基)-1-硝基苯(4.56 g, 17.0 mmol)及鐵粉(3.07 g, 55.0 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加飽和氯化銨水溶液(水溶液，8.0 mL)，且在90℃下攪拌混合物30分鐘。在反應之後，將反應混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(30 mL)。在用水(30 mL)、1 N氫氧化鈉(水溶液，30 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌有機相之後，用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑得到標題化合物(3.62 g, 90%)。所獲得之化合物未經進一步純化即用於隨後反應。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15-6.89 (m, 5H), 6.75-6.73 (m, 2H),

3.85 (br. s, 2H)。

$C_{12}H_9ClFNO$ 之MS (EI)，實驗值238.1 $[M+H]^+$ 。

(比較實例23) 5-氯-4'-氟聯苯-2-胺



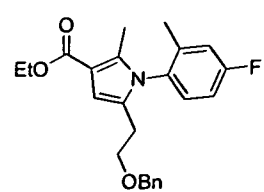
向水(2 mL)及二甲氧基乙烷(20 mL)中添加5-氯-2-硝基苯基硼酸(3.27 g, 16.4 mmol)、1-氟-4-碘代苯(3.65 g, 16.4 mmol)、肆(三苯基磷)鉀(0.95 g, 0.82 mmol)及碳酸鉀(6.81 g, 49.3 mmol)，且在氮氣氛圍下在60℃下攪拌該混合物2小時。在反應之後，將反應混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(30 mL)。在用水(30 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌有機相之後，用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑得到粗產物5-氯-4'-氟-2-硝基聯苯。所獲得之化合物未經進一步純化即用於隨後反應。

向以上5-氯-4'-氟-2-硝基聯苯(4.20 g, 15.7 mmol)及鐵粉(2.75 g, 49.3 mmol)於乙醇(20 mL)中之溶液中添加飽和氯化銨水溶液(水溶液，8.0 mL)，且在90℃下攪拌該混合物30分鐘。在反應之後，將反應混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(30 mL)。在用水(30 mL)洗滌有機相之後，用硫酸鈉乾燥。在過濾及濃縮之後，藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，1:20-1:3，v/v)純化殘餘物得到標題化合物(2.43 g, 11.0 mmol, 67%)。

1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7.45 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.98 (br. s, 2H)。 $C_{12}H_9ClFN$ 之MS (EI)，實驗值222.1 $(M+H^+)$ 。

(比較實例28) 5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-

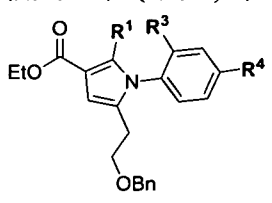
吡咯-3-甲酸乙酯



向比較實例5之化合物(1.0 g, 3.3 mmol)於乙酸(5 ml)中之溶液中添加4-氟-2-甲基苯胺(0.38 ml, 3.4 mmol)，且在100℃下攪拌該混合物10小時。將10 ml水傾入該反應混合物中，且在用乙醚萃取有機層之後，用1 N氫氧化鈉水溶液、水、飽和氯化銨水溶液及飽和鹽水洗滌，且用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑且藉由矽膠管柱層析(己烷-己烷：乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物得到呈油狀物之標題化合物(0.87 g、67%)。

MS (ES+) m/z: 396 [M+H]⁺。

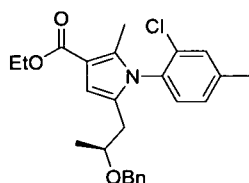
類似於(比較實例28)製備以下(表3)中之化合物。



(表3)					
比較實例編號	R ¹	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
29	Me	Me	Cl	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ES+) m/z: 412 [M+H] ⁺ 。
30	Me	Cl	F	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 416 [M+H] ⁺ 。
31	Me	Cl	Cl	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 432 [M+H] ⁺ 。
32	Me	CF ₃	H	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-2-甲基-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (FAB) m/z: 432 [M+H] ⁺ 。
33	Me	CF ₃	F	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ES+) m/z: 450 [M+H] ⁺ 。

34	Me	CF ₃	Cl	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.40-7.24 (5H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, s), 4.45 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.62-2.55 (1H, m), 2.41-2.33 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz)。
35	Me	OCF ₂ H	F	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ES+) m/z: 448 [M+H] ⁺ 。

(比較實例36) 5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-(2-氯-4-甲基苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

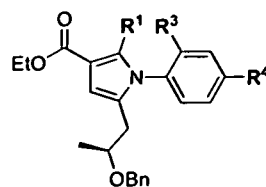


以類似於比較實例28之方法由比較實例2之化合物(1.5 g、4.7 mmol)及2-氯-4-甲基苯胺(0.64 g、4.6 mmol)獲得標題化合物(1.2 g、61%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37-7.09 (7H, m), 7.05 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.97 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (0.5H, s), 6.46 (0.5H, s), 4.41-4.24 (4H, m), 3.64-3.55 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 2.72 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.55 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.42 (1.5H, s), 2.41 (1.5H, s), 2.37 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.30 (0.5H, dd, J = 14.9, 8.2 Hz), 2.22 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.16 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 6.3 Hz)。

MS (ESI) m/z: 426 [M+H]⁺。

若必要以類似於(比較實例36)之方法使用比較實例4之化合物替代比較實例2之化合物製備以下(表4)中之化合物。



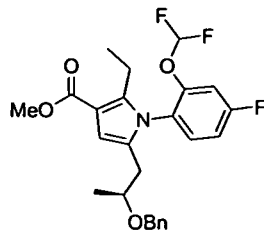
(表4)

比較實 例編號	R ¹	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
37	Me	Cl	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲基- 1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (FAB) m/z: 430 [M+H] ⁺ 。
38	Me	Cl	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-(2,4-二氯苯基)-2-甲基- 1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 446 [M+H] ⁺ 。
39	Me	Me	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲 基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.33- 7.22 (3H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 7.05- 6.87 (3H, m), 6.48 (0.6H, s), 6.46 (0.4H, s), 4.42 (0.6H, d, J = 11.7 Hz), 4.37 (0.4H, d, J = 11.7 Hz), 4.34-4.25 (3H, m), 3.58-3.42 (1H, m), 2.61 (0.6H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 2.46 (0.4H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 2.35 (0.4H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 2.24 (0.6H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 2.17 (1.2H, s), 2.16 (1.8H, s), 1.88 (1.2H, s), 1.85 (1.8H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.12 (1.8H, d, J = 5.9 Hz)。 MS (ESI) m/z: 410 [M+H] ⁺ 。
40	Me	Me	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲 基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 426 [M+H] ⁺ 。
41	Me	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯 基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲 酸乙酯	MS (FAB) m/z: 446 [M+H] ⁺ 。
42	Me	CF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-[4-氯-2-(二氟甲基)苯 基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲 酸乙酯	MS (FAB) m/z: 462 [M+H] ⁺ 。
43	Me	CF ₃	H	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 2-甲基-1-[2-(三氟甲基)苯 基]-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (FAB) m/z: 446 [M+H] ⁺ 。
44	Me	CF ₃	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]- 1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯 基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲 酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.52- 7.47 (1H, m), 7.33-7.16 (6H, m), 7.09 (0.3H, dd, J = 9.0, 5.1 Hz), 6.98 (0.7H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.47 (0.7H, s),

(表4)					
比較實 例編號	R ¹	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/ ¹ H-NMR光譜
					6.45 (0.3H, s), 4.50 (0.7H, d, J = 11.9 Hz), 4.46 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 4.35 (0.7H, d, J = 11.9 Hz), 4.31 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.68-3.52 (1H, m), 2.68 (0.7H, dd, J = 15.2, 5.5 Hz), 2.43 (0.3H, dd, J = 15.4, 6.5 Hz), 2.32 (0.3H, dd, J = 15.3, 6.6 Hz), 2.19-2.13 (3.7H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.18 (1H, d, J = 6.3 Hz), 1.13 (2H, d, J = 5.9 Hz)。
45	Me	CF ₃	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (FAB) m/z: 480 [M+H] ⁺ 。
46	Me	OCF ₂ H	Me	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.33-7.04 (7.5H, m), 6.94 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.45 (0.5H, s), 6.44 (0.5H, s), 6.26 (0.5H, d, J = 73.5 Hz), 6.16 (0.5H, d, J = 73.5 Hz), 4.38 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.34-4.25 (3H, m), 3.62-3.53 (0.5H, m), 3.50-3.40 (0.5H, m), 2.69 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.58 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.40 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz), 2.23 (1.5H, s), 2.21 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz)。 MS (ESI) m/z: 458 [M+H] ⁺ 。
47	Me	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.38-7.23 (3H, m), 7.21-7.06 (3H, m), 7.05-6.91 (2H, m), 6.46 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 6.27 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.17 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.42 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.41 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.35-4.25 (3H, m), 3.62-3.52 (0.5H, m), 3.46-3.36 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.41 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.21 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz)。 MS (ESI) m/z: 462 [M+H] ⁺ 。
48	Me	OCF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.37-

(表4)					
比較實例編號	R ¹	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
				1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	7.14 (7H, m), 7.08 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.97 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.47 (0.5H, s), 6.46 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.13 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.42 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.40 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.35-4.25 (3H, m), 3.62-3.52 (0.5H, m), 3.46-3.36 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.42 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.32 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 2.22 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 6.3 Hz)。 MS (ESI) m/z: 478 [M+H] ⁺ 。
49	Me	OCF ₃	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 7.34-6.98 (8H, m), 6.47 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 4.48-4.40 (1H, m), 4.35-4.24 (3H, m), 3.64-3.56 (0.5H, m), 3.48-3.41 (0.5H, m), 2.68 (0.5H, dd, J = 5.4, 15.1 Hz), 2.50-2.36 (1H, m), 2.29 (0.5H, dd, J = 7.3, 15.1 Hz), 2.21 (1.5H, s), 2.20 (1.5H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.11 (1.5H, d, J = 5.9 Hz)。
50	Me	OCF ₃	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 496 [M+H] ⁺ 。
51	Me	4-F-PhO	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[4-氯-2-(4-氟苯氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 522 [M+H] ⁺ 。
52	Et	Cl	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-乙基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 444 [M+H] ⁺ 。

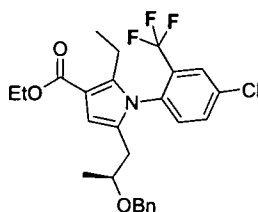
(比較實例53) 5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-乙基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯



以類似於比較實例28之方法由比較實例3之化合物(3.8 g, 12 mmol)及比較實例9之化合物(1.9 g, 12 mmol)獲得標題化合物(0.58 g, 10%)。

MS (FAB) m/z : 462 $[M+H]^+$ 。

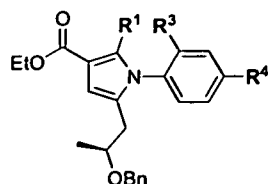
(比較實例54) 5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-乙基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯



向二酮(2.02 g, 6 mmol)及2-三氟甲基-4-氯苯胺(0.85 mL, 6 mmol)之純混合物中添加 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (148 mg, 0.3 mmol)。在室溫下攪拌反應物15小時，且接著自 CH_3CN (2×10 mL)蒸發以移除水。藉由矽膠層析(2%於1/1-己烷/ CH_2Cl_2 中乙醚)純化粗殘餘物得到呈淺黃色油狀物之吡咯產物(1.48 g, 49%)。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (1H, m), 7.51 (0.5H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.45 (0.5H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.33-7.21 (4H, m), 7.17 (1H, m), 7.09 (0.5H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (0.5H, d, $J = 8.4$), 6.47 (0.5H, s), 6.45 (0.5H, s), 4.50 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.46 (0.5H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.37-4.25 (3H, m), 3.68-3.54 (1H, m), 3.04-2.93 (1H, m), 2.66 (0.5H, dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz), 2.42 (0.5H, dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz), 2.26 (0.5H, dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz), 2.19-2.06 (1.5H, m), 1.36 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.18 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.13 (1.5H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.00-0.96 (3H, m)。

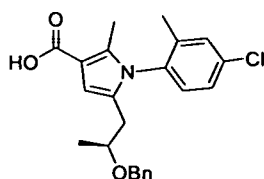
若必要，以類似於(比較實例54)之方法使用比較實例2之化合物替代比較實例4之化合物製備以下(表5)中之化合物。



(表5)					
比較實例編號	R ¹	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/ ¹ H-NMR光譜
55	Et	Cl	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-(2,4-二氯苯基)-2-乙基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.55 (0.5H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.33-7.24 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.12 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (0.5H, d, J = 8.4 Hz), 6.50 (0.5H, s), 6.48 (0.5H, s), 4.42 (1H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz), 4.33-4.26 (3H, m), 3.60-3.55 (0.5H, m), 3.46-3.43 (0.5H, m), 2.79-2.64 (1.5H, m), 2.53-2.40 (2H, m), 2.25 (0.5H, dd, J = 7.6, 14.8 Hz), 1.36 (3H, t, 7.0 Hz), 1.17 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 0.99-0.94 (3H, m)。
56	Et	CF ₃	F	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-2-乙基-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.51-7.48 (1H, m), 7.33-7.14 (6.4H, m), 7.05 (0.6H, dd, J = 8.8, 8.4 Hz), 6.47 (0.6H, s), 6.45 (0.4H, s), 4.50 (0.6H, d, J = 11.6.0 Hz), 4.46 (0.4H, d, J = 11.6 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 11.6 Hz), 4.33-4.25 (2.4H, m), 3.68-3.54 (1H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.67 (0.6H, dd, J = 14.8, 5.2 Hz), 2.42 (0.4H, dd, J = 15.2, 6.0 Hz), 2.27 (0.4H, dd, J = 15.2, 6.8 Hz), 2.20-2.08 (1.6H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (1.2H, d, J = 6.4 Hz), 1.13 (1.8H, d, J = 6.0 Hz), 1.00-0.96 (3H, m)。
57	Me	4-F-Ph	Cl	5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-1-(5-氯-4'-氟聯苯-2-基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯	MS (ESI) m/z: 506 [M+H] ⁺ 。

(比較實例58)

1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸



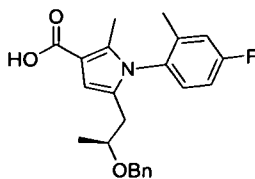
向(6S)-2-乙醯基-6-(苯甲氧基)-4-側氧基庚酸乙酯(2.5 g, 7.8 mmol)於乙酸(8 ml)中之溶液中添加4-氯-2-甲基苯胺(1.1 g, 7.8

mmol)，且在110℃下攪拌該混合物15小時。將15 mL水傾入該反應混合物中，且在用乙醚萃取有機層之後，用1 N氫氧化鈉水溶液、水、飽和氯化銨水溶液及飽和鹽水洗滌，且用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑且粗略藉由矽膠管柱層析純化殘餘物。隨後，將產物溶解於5 M氫氧化鈉水溶液(30 mL)及甲醇(40 mL)中，且在100℃下攪拌該混合物4小時。在反應之後，在冰冷卻下添加2 M鹽酸(80 mL)以將其中和，且用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌所獲得之有機層且用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到標題化合物(2.3 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.13 (7H, m), 6.98 (0.4H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.86 (0.6H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.45-4.25 (2H, m), 3.60-3.40 (1H, m), 2.60 (0.6H, dd, $J = 6.3, 15.3$ Hz), 2.46 (0.4H, dd, $J = 5.5, 14.9$ Hz), 2.37 (0.4H, dd, $J = 7.4, 15.3$ Hz), 2.25 (0.6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.20-2.18 (3H, m), 1.88 (1.2H, s), 1.84 (1.8H, s), 1.17 (1.2H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.12 (1.8H, d, $J = 6.3$ Hz)。

(比較實例59)

1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-苯甲氧基丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸



將比較實例39之化合物(2.8 g, 6.8 mmol)溶解於5 M氫氧化鈉水溶液(30 mL)及甲醇(45 mL)中，且在100℃下攪拌該混合物4小時。在反應之後，在冰冷卻下添加2 M鹽酸(75 mL)以將其中和，且用乙酸乙酯萃取。用水及飽和鹽水洗滌所獲得之有機層且用硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾出溶劑且藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到標題化合物(2.6 g, 99%)。

MS (ESI) m/z : 382 $[M+H]^+$

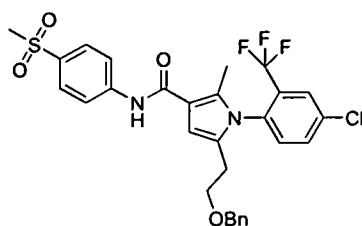
以下展示用於以下比較實例及實例之苯胺試劑之縮寫。

苯胺A：4-甲磺醯基苯胺

苯胺B：4-胺基磺醯基苯胺

苯胺C：4-胺基磺醯基-3-氯苯胺[藉由專利文獻(WO 2006/012642)中所述之方法合成]。

(比較實例60) 5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺

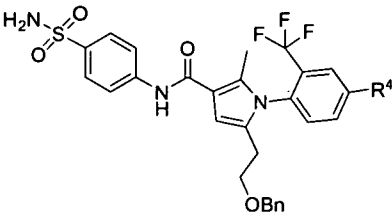


向比較實例34之化合物(75 g, 0.16 mol)於甲醇(0.95 L)中之溶液中添加5 N氫氧化鈉水溶液(0.64 L, 3.2 mol)，且將混合物在回流下加熱4小時。在反應之後，在減壓下蒸餾出甲醇，且在添加5 N鹽酸使其酸化之後，用乙酸乙酯萃取。相繼用水及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，1:2，v/v)純化殘餘物得到吡咯羧酸(63 g, 89%)。在氮氣氛圍下，向吡咯羧酸(63 g, 0.14 mol)於二氯甲烷中之溶液中添加草醯氯(15 mL, 0.17 mol)，且在室溫下攪拌混合物2小時之後，在減壓下蒸餾出二氯甲烷。將四氫呋喃(0.43 L)添加至殘餘物中，相繼添加苯胺A(31 g, 0.15 mol)及二異丙基乙胺(75 mL, 0.43 mol)，且在70°C下攪拌混合物隔夜。在反應之後，在減壓下蒸餾出四氫呋喃。在添加5 N鹽酸使其酸化之後，用乙醚萃取。在相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，1:1，v/v)純化殘餘物得到呈固體之所要化合物(77

g , 81%)。

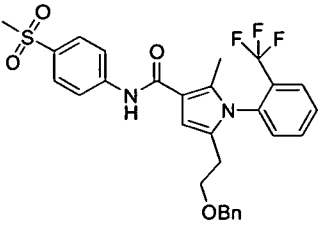
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.37-7.25 (6H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.28 (1H, s), 4.48 (2H, s), 3.62-3.57 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.66-2.59 (1H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.24 (3H, s)。

以類似於(比較實例60)之方法藉由使其與苯胺B反應來製備以下(表6)中之化合物。



(表6)			
比較實例編號	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
61	F	N-[4-(胺基磺醯基)苯基]-5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ES+) m/z: 576 [M+H] ⁺ 。
62	Cl	N-[4-(胺基磺醯基)苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(苯甲氧基)乙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ES+) m/z: 592 [M+H] ⁺ 。

(比較實例63) 5-[2-(苯甲氧基)乙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



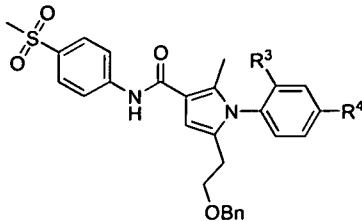
在氮氣氛圍下，向比較實例32之化合物(0.17 g , 0.39 mmol)及苯胺A(71 mg , 0.41 mmol)於甲苯(3 mL)中之懸浮液中添加三甲基鋁(1.8 M 甲苯溶液 , 0.43 mL , 0.77 mmol)。隨後，在將混合物之溫度升至110°C 之後，攪拌混合物1小時。在反應之後，在冰冷卻下添加2 M鹽酸(0.5 mL)且用乙酸乙酯(10 mL)萃取一次。相繼用水(10 mL)及飽和



氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌有機層。在用硫酸鈉乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物得到所要標題化合物(0.16 g，產率：75%)。

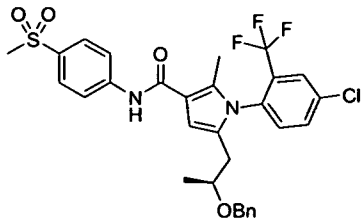
MS (FAB) m/z: 557 [M+H]⁺。

以類似於(比較實例63)之方法藉由使其與苯胺A反應來製備以下(表7)中之化合物。



(表7)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
64	Cl	F	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 541 [M+H] ⁺ 。
65	Cl	Cl	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 557 [M+H] ⁺ 。
66	Me	F	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB+) m/z: 521 [M+H] ⁺ 。
67	Me	Cl	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB+) m/z: 535 [M+H] ⁺ 。
68	OCF ₂ H	F	5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB+) m/z: 572 [M] ⁺ 。

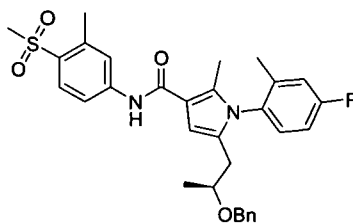
(比較實例69) 5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以比較實例60之方法由比較實例45之化合物(39 g，81 mmol)及苯胺A(14 g，69 mmol)獲得標題化合物(37 g，75%)。

MS (FAB) m/z: 605 [M+H]⁺。

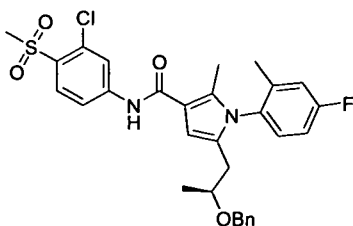
(比較實例 70) 5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



在氮氣氛圍下，向比較實例 59 之化合物(0.55 g, 1.5 mmol)於二氯甲烷(4.0 mL)中之溶液中添加草醯氯(0.15 mL, 1.7 mmol)，及在室溫下攪拌混合物之後，在減壓下蒸餾出二氯甲烷。將四氫呋喃(4.0 mL)添加至殘餘物中，且相繼添加比較實例 15 之化合物(0.28 g, 1.5 mmol)及二異丙基乙胺(0.63 mL, 3.6 mmol)，且在 70°C 下攪拌混合物隔夜。在反應之後，在減壓下蒸餾出四氫呋喃。在添加 5 N 鹽酸使其酸化之後，用乙醚萃取。在相繼用水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物得到呈固體之所要化合物(0.50 g, 63%)。

MS (FAB) m/z : 549 $[M+H]^+$ 。

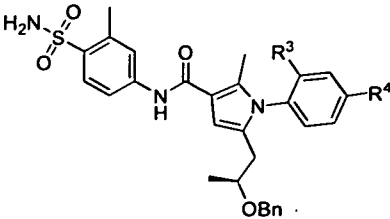
(比較實例 71) 5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於比較實例 70 之方法由比較實例 59 之化合物(0.55 g, 1.5 mol)及比較實例 17 之化合物(0.28 g, 1.4 mmol)獲得呈固體之所要化合物(0.58 g, 78%)。

MS (FAB) m/z : 569 $[M+H]^+$ 。

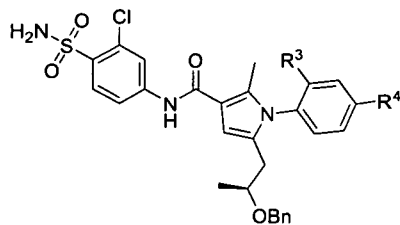
以類似於(比較實例60)之方法藉由使其與比較實例12之化合物反應來製備以下(表8)中之化合物。



(表8)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
72	CF ₃	F	N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.60 (0.6H, s), 7.56-7.45 (2.4H, m), 7.35-7.19 (6H, m), 7.15 (0.4H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.90 (0.6H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.30 (0.6H, s), 6.24 (0.4H, s), 4.79 (2H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.52 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.58-3.49 (0.6H, m), 2.68 (3H, s), 2.65 (0.6H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.49 (0.4H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 2.33 (0.4H, dd, J = 15.6, 7.4 Hz), 2.23 (3H, s), 2.21 (0.6H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 1.20 (1.2H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 5.9 Hz)。 MS (ESI) m/z: 604 [M+H] ⁺ 。
73	CF ₃	Cl	N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.3, 2.4 Hz), 7.69-7.67 (1H, m), 7.60 (0.6H, s), 7.56-7.44 (2.4H, m), 7.36-7.18 (5H, m), 7.09 (0.4H, d, J = 8.6 Hz), 6.83 (0.6H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.6H, s), 6.24 (0.4H, s), 4.78 (2H, s), 4.57 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.52 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.57-3.47 (0.6H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.6H, dd, J = 15.6, 6.7 Hz), 2.49 (0.4H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 2.32 (0.4H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (0.6H, dd, J = 15.6, 5.5 Hz), 1.20 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.15 (1.8H, d, J = 6.3 Hz), MS (ESI) m/z: 620 [M+H] ⁺ 。
74	OCF ₃	Cl	N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 7.60 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.51-7.44 (1.5H, m), 7.43-7.40 (0.5H, m), 7.35-7.26 (4H, m), 7.23-7.15 (2.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 4.79 (2H, s), 4.52 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.51 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.67-3.53 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 2.68 (3H, s), 2.66 (0.5H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.38-2.30 (0.5H, m), 2.28 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 636 [M+H] ⁺ 。

(表8)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
75	Me	Cl	N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71-7.67 (1H, m), 7.57 (0.6H, s), 7.54 (0.4H, s), 7.50-7.45 (1H, m), 7.36-7.17 (7H, m), 7.01 (0.4H, d, J = 8.2 Hz), 6.80 (0.6H, d, J = 8.2 Hz), 6.28 (0.6H, s), 6.25 (0.4H, s), 4.76 (2H, s), 4.50 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.6H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.4H, d, J = 12.1 Hz), 3.61-3.52 (0.4H, m), 3.51-3.43 (0.6H, m), 2.69 (3H, s), 2.59 (0.6H, dd, J = 15.2, 7.0 Hz), 2.51-2.38 (0.8H, m), 2.28 (0.6H, dd, J = 15.2, 5.9 Hz), 2.24 (1.2H, s), 2.23 (1.8H, s), 1.89 (1.2H, s), 1.87 (1.8H, s), 1.18 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.8H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 566 [M+H] ⁺

以類似於(比較實例 60)之方法藉由使其與苯胺C反應來製備以下(表9)中之化合物。

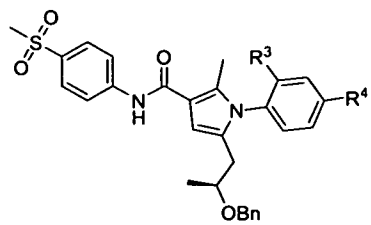


(表9)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
76	OCF ₃	Cl	N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.10-7.73 (3H, m), 7.50-7.39 (3H, m), 7.37-7.15 (5.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.39 (0.5H, s), 6.32 (0.5H, s), 5.35-5.15 (2H, brs), 4.55-4.45 (1H, m), 4.36-4.28 (1H, m), 3.68-3.58 (0.5H, m), 3.50-3.40 (0.5H, m), 2.65 (0.5H, dd, J = 6.7, 15.3 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.33 (0.5H, dd, J = 5.5, 15.3 Hz), 2.27 (1.5H, s), 2.26 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.13 (1.5H, d, J = 5.9 Hz)。
77	OCF ₃	F	N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.10 (0.6H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (0.4H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (0.6H, s), 7.56 (0.4H, s), 7.48-7.42 (1H, m), 7.36-7.25 (4H, m), 7.25-6.92 (4H, m), 6.29 (0.6H, s), 6.22 (0.4H, s), 5.09 (2H, s), 4.56-4.49 (1H, m), 4.36-4.29 (1H, m), 3.67-3.58 (0.4H, m), 3.51-3.40 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, J = 6.3, 15.6 Hz), 2.46 (0.8H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (0.6H, dd, J = 5.6, 15.6 Hz), 2.28 (1.2H, s), 2.27 (1.8H, s), 1.18 (1.2H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.8H, d, J = 5.9 Hz)。
78	Cl	F	N-[4-(胺基磺醯基)-	MS (ESI) m/z: 590 [M+H] ⁺ 。



(表9)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
			3-氯苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	
79	CF ₃	F	N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.08 (0.6H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.07 (0.4H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.64 (0.6H, s), 7.58 (0.4H, s), 7.56-7.50 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.36-7.19 (6H, m), 7.18-7.13 (0.4H, m), 6.94-6.88 (0.6H, m), 6.30 (0.6H, s), 6.23 (0.4H, s), 5.10 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.38-4.28 (1H, m), 3.71-3.62 (0.4H, m), 3.59-3.47 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, <i>J</i> = 7.4, 15.3 Hz), 2.48 (0.4H, dd, <i>J</i> = 5.1, 15.3 Hz), 2.32 (0.4H, dd, <i>J</i> = 7.4, 15.3 Hz), 2.26-2.18 (3.6H, m), 1.19 (1.2H, d, <i>J</i> = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, <i>J</i> = 5.9 Hz)。
80	CF ₃	Cl	N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.08 (0.6H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.07 (0.4H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 8.03 (0.6H, s), 8.02 (0.4H, s), 7.83-7.77 (1H, m), 7.62 (0.6H, s), 7.57 (0.4H, s), 7.55-7.42 (2H, m), 7.32-7.22 (5H, m), 7.10 (0.4H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.84 (0.6H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 6.30 (0.6H, s), 6.23 (0.4H, s), 5.09 (2H, s), 4.60-4.50 (1H, m), 4.37-4.30 (1H, m), 3.71-3.63 (0.4H, m), 3.58-3.48 (0.6H, m), 2.65 (0.6H, dd, <i>J</i> = 6.8, 15.6 Hz), 2.48 (0.4H, dd, <i>J</i> = 5.4, 15.6 Hz), 2.32 (0.4H, dd, <i>J</i> = 7.3, 15.6 Hz), 2.27-2.18 (3.6H, m), 1.20 (1.2H, d, <i>J</i> = 5.9 Hz), 1.15 (1.8H, d, <i>J</i> = 6.4 Hz)。

以類似於(比較實例63)之方法藉由使其與苯胺A反應來製備以下(表10)中之化合物。



(表10)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
81	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, <i>J</i> = 8.6 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.68 (0.7H, s), 7.62 (0.3H, s), 7.55-7.51 (1H, m), 7.35-7.20 (6H, m), 7.16 (0.3H, dd, <i>J</i> = 8.8, 4.9 Hz), 6.90 (0.7H, dd, <i>J</i> = 8.6, 5.0 Hz), 6.31 (0.7H, s), 6.24 (0.3H, s),

(表10)

比較實 例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
			1H-吡咯-3-甲醯胺	4.57 (0.7H, d, J = 12.1 Hz), 4.53 (0.3H, d, J = 12.1 Hz), 4.35 (0.7H, d, J = 11.7 Hz), 4.33 (0.3H, d, J = 11.8 Hz), 3.70-3.62 (0.3H, m), 3.57-3.49 (0.7H, m), 3.06 (3H, s), 2.67 (0.7H, dd, J = 15.5, 6.9 Hz), 2.49 (0.3H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.33 (0.3H, d, J = 15.4, 7.2 Hz), 2.25-2.20 (3.7H, m), 1.20 (0.9H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (2.1H, d, J = 6.3 Hz)。
82	CF ₃	H	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 571 [M+H] ⁺ 。
83	Me	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.64 (0.5H, s), 7.35-7.25 (3H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 7.08-6.99 (1.5H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 6.87-6.82 (0.5H, m), 6.29 (0.5H, s), 6.26 (0.5H, s), 4.50 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.61-3.53 (0.5H, m), 3.52-3.44 (0.5H, m), 3.06 (3H, s), 2.60 (0.5H, dd, J = 15.3, 7.0 Hz), 2.48 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.42 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.29 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.25 (1.5H, s), 2.24 (1.5H, s), 1.91 (1.5H, s), 1.89 (1.5H, s), 1.19 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 535 [M+H] ⁺ 。
84	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.35-7.26 (3H, m), 7.23-7.16 (2.5H, m), 7.11 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 7.02-6.96 (1.5H, m), 6.32 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.28 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.24 (0.5H, s), 4.49 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.48 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.65-3.55 (0.5H, m), 3.48-3.38 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.53 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.46 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.37 (0.5H, dd, J = 15.3, 6.3 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 587 [M+H] ⁺ 。
85	OCF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, J =

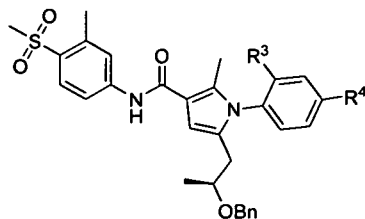
(表10)

比較實 例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/ ¹ H-NMR光譜
			丙基]-1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	8.8 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.38 (0.5H, d, J = 2.0 Hz), 7.34-7.23 (4.5H, m), 7.22-7.15 (2H, m), 7.13 (0.5H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (0.5H, d, J = 8.3 Hz), 6.31 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 6.29 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, t, J = 72.0 Hz), 4.50 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.49 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 3.64-3.56 (0.5H, m), 3.47-3.39 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 2.51 (0.5H, dd, J = 15.6, 6.4 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 2.38 (0.5H, dd, J = 15.1, 6.4 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.4 Hz) MS (ESI) m/z: 603 [M+H] ⁺ 。
86	OCF ₃	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.77 (2H, m), 7.65 (0.5H, s), 7.60 (0.5H, s), 7.35-7.25 (3H, m), 7.24-7.12 (3.5H, m), 7.10-7.01 (1H, m), 6.96 (0.5H, dd, J = 5.5, 8.6 Hz), 6.30 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 4.55-4.48 (1H, m), 4.35-4.30 (1H, m), 3.66-3.57 (0.5H, m), 3.50-3.41 (0.5H, m), 3.06 (3H, s), 2.66 (0.5H, dd, J = 6.7, 15.6 Hz), 2.46 (1H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (0.5H, dd, J = 5.9, 15.6 Hz), 2.28 (1.5H, s), 2.27 (1.5H, s), 1.18 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 5.9 Hz)。
87	Cl	Me	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.64 (0.5H, s), 7.40-7.08 (7.5H, m), 6.90 (0.5H, d, J = 8.6 Hz), 6.31 (0.5H, s), 6.25 (0.5H, s), 4.47 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.67-3.57 (0.5H, m), 3.53-3.43 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.70 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.54 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.7 Hz), 2.45 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.43 (1.5H, s), 2.42 (1.5H, s), 2.35 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.29 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 5.9 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 5.9 Hz) ; MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺ 。
88	OCF ₂ H	Me	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (0.5H, s), 7.62 (0.5H, s), 7.34-7.14 (5.5H, m), 7.12-7.06 (2H, m), 6.88 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 6.31 (0.5H, t, J = 72.7 Hz), 6.27 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, s), 6.24 (0.5H, t, J = 72.7

(表10)				
比較實 例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
				Hz), 4.47 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 12.1 Hz), 3.65-3.56 (0.5H, m), 3.51-3.42 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.68 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.57 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.46 (1.5H, s), 2.45 (1.5H, s), 2.38 (0.5H, dd, J = 15.2, 6.3 Hz), 2.30 (1.5H, s), 2.28 (1.5H, s), 1.17 (1.5H, d, J = 6.3 Hz), 1.14 (1.5H, d, J = 6.3 Hz); MS (ESI) m/z: 583 [M+H] ⁺ 。
89	CF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(二氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 587 [M+H] ⁺ 。
90	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 571 [M + H] ⁺ 。
91	Cl	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 555 [M+H] ⁺ 。
92	Me	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺ 。
93	OCF ₃	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-1-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 621 [M+H] ⁺ 。
94	Cl	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 571 [M+H] ⁺ 。
95	4-F-PhO	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(4-氟苯氧基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-	MS (ESI) m/z: 647 [M+H] ⁺ 。

(表10)				
比較實 例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
			1H-吡咯-3-甲醯胺	
96	4-F-Ph	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(5-氯-4'-氟聯苯-2-基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 631 [M+H] ⁺ 。

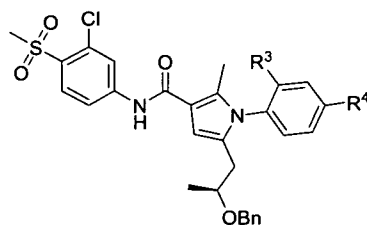
以類似於(比較實例63)之方法藉由使其與比較實例15之化合物反應來製備以下(表11)中之化合物。



(表11)				
比較實 例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
97	CF ₃	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.99(1H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.18 (5H, m), 6.82 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.30 (1H, s), 4.56 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.57-3.48 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.23 (3H, s), 2.22 (1H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 1.15 (3H, d, J = 6.3 Hz) MS (ESI) m/z: 619 [M+H] ⁺ 。
98	OCF ₃	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.99(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.44-7.40 (1H, m), 7.35-7.26 (4H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.30 (1H, s), 4.52 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.50-3.39 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.66 (1H, dd, J = 15.6, 7.0 Hz), 2.34 (1H, dd, J = 15.6, 5.9 Hz), 2.27 (3H, s), 1.13 (3H, d, J = 5.9 Hz) MS (ESI) m/z: 635 [M+H] ⁺ 。
99	Cl	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 569 [M+H] ⁺ 。

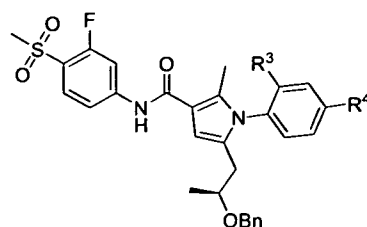
100	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 585 [M+H] ⁺ 。
101	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 601 [M+H] ⁺ 。
102	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 603 [M+H] ⁺ 。

以類似於(比較實例63)之方法藉由使其與比較實例18之化合物反應來製備以下(表12)中之化合物。



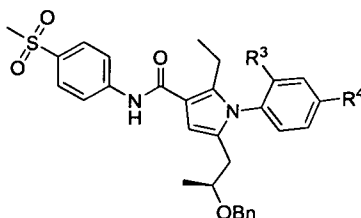
(表12)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
103	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 621 [M+H] ⁺ 。
104	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 623 [M+H] ⁺ 。
105	Cl	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 589 [M+H] ⁺ 。

以類似於(比較實例63)之方法藉由使其與比較實例21之化合物反應來製備以下(表13)中之化合物。



(表13)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/ ¹ H-NMR光譜
106	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 589 [M+H] ⁺ 。
107	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 605 [M+H] ⁺ 。
108	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 607 [M+H] ⁺ 。
109	Cl	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 573 [M+H] ⁺ 。

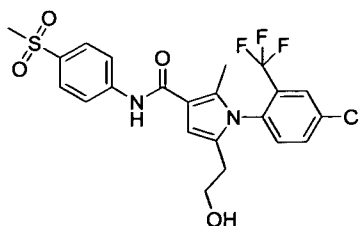
以類似於(比較實例63)之方法藉由使其與苯胺A反應來製備以下(表14)中之化合物。



(表14)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/ ¹ H-NMR光譜
110	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-乙基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (FAB) m/z: 601 [M+H] ⁺ 。
111	Cl	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-2-乙基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	MS (ESI) m/z: 569 [M+H] ⁺ 。
112	Cl	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-(2,4-二氯苯基)-2-乙基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, m), 7.82-7.79 (2H, m), 7.68 (0.4H, s), 7.63 (0.6H, s), 7.58 (0.6H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (0.4H, d, J = 2.4 Hz), 7.32-7.28 (4H, m), 7.22-7.16 (2.6H, m), 6.91 (0.4H, d, J = 8.8 Hz), 6.32 (0.4H, s), 6.25 (0.6H, s), 4.51 (0.4H, d, J = 12.0 Hz), 4.49 (0.6H, d, J = 12.0 Hz), 4.35 (0.6H, d, J = 12.0 Hz), 4.32 (0.4H, d, J = 12.0 Hz), 3.64-3.59 (0.6H, m),

(表14)				
比較實例編號	R ³	R ⁴	化合物名稱	MS及/或 ¹ H-NMR光譜
				3.48-3.43 (0.4H, m), 3.06 (3H, s), 2.86-2.75 (1H, m), 2.68-2.53 (1.6H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.30 (0.4H, dd, J = 5.6, 15.2 Hz), 1.19 (0.6H, d, J = 6.0 Hz), 1.15 (0.6H, d, J = 6.4 Hz), 1.04-0.99 (3H, m)。
113	CF ₃	Cl	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-乙基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, J = 3.4 Hz), 7.81-7.79 (3H, m), 7.67 (0.5H, s), 7.62 (0.5H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.34-7.15 (5.5H, m), 6.91 (0.5H, d, J = 8.4), 6.30 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, s), 4.55 (0.5H, d, J = 12.4 Hz), 4.53 (0.5H, d, J = 11.6 Hz), 4.34 (0.5H, d, J = 12.4 Hz), 4.31 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 3.69-3.64 (0.5H, m), 3.55-3.51 (0.5H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.64 (0.5H, dd, J = 15.6, 7.2 Hz), 2.47 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.2 Hz), 2.30-2.04 (2H, m), 1.19 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.06-1.00 (3H, m)。
114	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(苯甲氧基)丙基]-2-乙基-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.91 (2H, d, J = 3.8 Hz), 7.83-7.79 (2H, m), 7.68 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.54-7.51 (1H, m), 7.36-7.18 (6.5H, m), 6.91 (0.5H, d, J = 8.4), 6.30 (0.5H, s), 6.22 (0.5H, s), 4.58 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.54 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.36 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 4.32 (0.5H, d, J = 12.0 Hz), 3.70-3.65 (0.5H, m), 3.57-3.52 (0.5H, m), 3.11-2.99 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.65 (0.5H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 2.48 (0.5H, dd, J = 15.6, 5.2 Hz), 2.31-2.15 (2H, m), 1.20 (1.5H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.07-1.02 (3H, m)。

(實例1) 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



在氮氣氛圍下，向比較實例60之化合物(77 g，0.13 mmol)於三氯甲烷(0.68 L)中之溶液中逐漸添加甲烷磺酸(0.33 L，5.0 mol)，且在室溫下攪拌該混合物2小時。在反應之後，將混合物傾入冰浴中，且用

三氯甲烷萃取。在相繼用水及飽和鹽水洗滌所獲得之有機相之後，用硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷，3:1，v/v)純化殘餘物得到呈固體之所要化合物(44 g，67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 9.0, 2.2$ Hz), 7.73-7.70 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.37 (1H, s), 3.81-3.74 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.59 (1H, dt, $J = 15.7, 6.4$ Hz), 2.42 (1H, dt, $J = 15.7, 6.5$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.50 (1H, br s)。

MS (FAB) m/z : 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：9.0(實例1-異構體A)，12.5分鐘(實例1-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例1-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.81-3.72 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.59 (1H, dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 2.41 (1H, dt, $J = 15.6, 6.4$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.61 (1H, t, $J = 5.6$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：501.0863，實驗值501.0857。

滯留時間：9.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]。

$[\alpha]_D^{22}$: +3.8 ($c = 1.0$, EtOH)。

實例1-異構體B

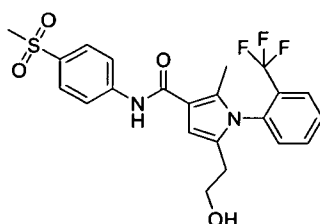
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.81-3.71 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.59 (1H, dt, $J = 15.6, 6.4$ Hz), 2.41 (1H, dt, $J = 15.6, 6.4$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.54 (1H, t, $J = 5.7$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：501.0863，實驗值501.0863。

滯留時間：12.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例2) 5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



向比較實例63之化合物(1.0 g, 1.8 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加20%氫氧化鈣-碳(50%濕度, 0.5 g)，使系統內部為氫氣氛圍，且在室溫下攪拌該混合物5小時。在反應之後，藉由矽藻土過濾反應混合物，且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物得到所要標題化合物(0.83 g, 99%)。

MS (FAB) m/z : 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：5.6分鐘(實例2-異構體A)，6.6分鐘(實例2-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6

(v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4

(v/v/v)，等位溶劑]

實例2-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92-7.82 (5H, m), 7.77-7.73 (2H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.80-3.72 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.60 (1H, dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 2.43 (1H, dt, $J = 15.6, 6.4$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.57-1.55 (1H, m)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：467.1252，實驗值467.1217。

滯留時間：5.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6

(v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4.3 ($c = 1.1$, EtOH)。

實例2-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92-7.82 (5H, m), 7.76-7.66 (3H, m), 7.30 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.81-3.71 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.69 (1H, dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 2.42 (1H, dt, $J = 15.6, 6.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.65 (1H, br s)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：467.1252，實驗值467.1256。

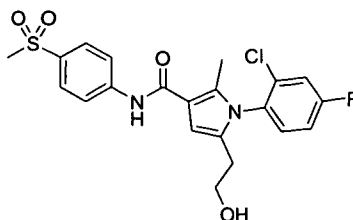
滯留時間：6.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6

(v/v/v)，等位溶劑]。

(實例3) 1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯

基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



在氮氣氛圍下，在 -40°C 下向比較實例64之化合物(0.60 g, 1.1 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加三溴化硼(1.0 M二氯甲烷溶液, 3.3 mL, 3.3 mmol)，且在相同溫度下攪拌該混合物1小時。在反應之後，添加水(5 mL)，且用乙酸乙酯萃取該混合物。相繼用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和氯化鈉水溶液洗滌有機層，且在用硫酸鈉乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析純化所獲得之殘餘物得到呈固體之所要標題化合物(0.38 g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 6.39 (1H, s), 3.72 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.06 (3H, s), 2.61-2.52 (2H, m), 2.30 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：13.7分鐘(實例3-異構體A)，16.3分鐘(實例3-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

實例3-異構體A

MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：13.7分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

劑]。

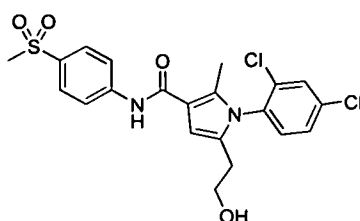
實例3-異構體B

MS (ESI) m/z : 451 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：16.3分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例4) 1-(2,4-二氯苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例65之化合物(0.50 g，0.90 mmol)獲得標題化合物(0.38 g，90%)。

MS (ESI) m/z : 467 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.0分鐘(實例4-異構體A)，11.1分鐘(實例4-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

實例4-異構體A

MS (ESI) m/z : 467 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.0分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

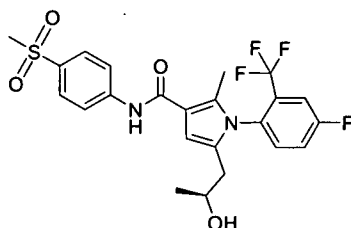
實例4-異構體B

MS (ESI) m/z : 467 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：11.4分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例5) 1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例81之化合物(0.74 g，1.3 mmol)獲得標題化合物(0.55 g，88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (0.7H, s), 7.74 (0.3H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 6.39 (0.7H, s), 6.38 (0.3H, s), 4.07-3.98 (0.3H, m), 3.88-3.79 (0.7H, m), 3.08 (3H, s), 2.52-2.43 (1H, m), 2.33-2.19 (4H, m), 1.71 (0.7H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.62 (0.3H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.20 (0.9H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.16 (2.1H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：499.1315，實驗值499.1319。

滯留時間：6.3分鐘(實例5-異構體A)，9.7分鐘(實例5-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例5-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.40 (1H, s), 3.89-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.3, 3.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 所要 m/z 之計算值: 499.1315, 實驗值499.1300。

滯留時間: 6.3分鐘

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -3.9° ($c = 1.1$, EtOH)。

實例5-異構體B

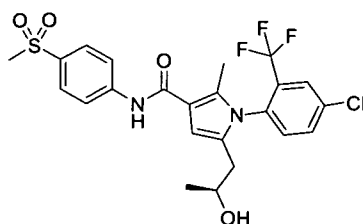
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.06-3.98 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.8, 4.1$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 所要 m/z 之計算值: 499.1315, 實驗值499.1286。

滯留時間: 9.7分鐘

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), 等位溶劑]。

(實例6) 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例1之方法由比較實例69之化合物(0.22 g, 0.37 mmol)獲得標題化合物(0.13 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.87-7.81 (3H, m), 7.73-7.70 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.39 (0.6H, s), 6.38 (0.4H, s), 4.06-3.99 (0.4H, m), 3.87-3.81 (0.6H, m), 3.05 (3H, s), 2.51-2.44 (1H, m), 2.32-2.20 (4H, m), 1.69-1.63 (1H, m), 1.20 (1.2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.17 (1.8H, d, $J = 3.6$ Hz)。

MS (FAB) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：6.4分鐘(實例6-異構體A)，10.0分鐘(實例6-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例6-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91-7.81 (6H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.43 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.5, 8.8$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.84 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：515.1019，實驗值515.1001。

滯留時間：6.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4

(v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -2.0 (c = 1.0, EtOH)。

實例6-異構體B

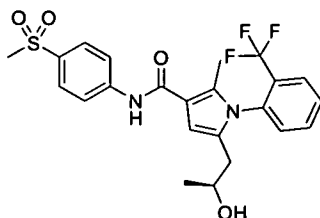
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, dt, $J = 9.0, 2.1$ Hz), 7.86-7.81 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.40 (1H, s), 4.06-3.98 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.4, 4.1$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.21 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.68 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：515.1019，實驗值515.1002。

滯留時間：10.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例7) 5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例82之化合物(1.4 g，2.5 mmol)獲得標題化合物(1.1 g，89%)。

MS (FAB) m/z : 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：4.7分鐘(實例7-異構體A)，6.0分鐘(實例7-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4

(v/v/v)，等位溶劑]

實例7-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93-7.88 (3H, m), 7.84 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78-7.67 (3H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.40 (1H, s), 3.86-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.4, 8.8$ Hz), 2.33-2.26 (4H, m), 1.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：481.1409，實驗值481.1393。

滯留時間：4.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -3.2 ($c = 1.1$, EtOH)。

實例7-異構體B

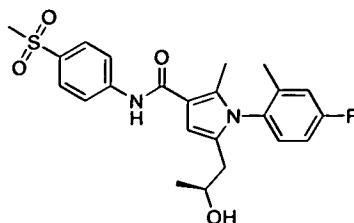
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92-7.80 (6H, m), 7.77-7.72 (1H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.05-3.98 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.27-2.21 (4H, m), 1.70 (1H, br s), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：481.1409，實驗值481.1401。

滯留時間：6.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例8) 1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例83之化合物(1.4 g, 2.7 mmol) 獲得標題化合物(1.2 g, 99%)。

MS (FAB) m/z : 445 $[M+H]^+$

滯留時間：5.8分鐘(實例8-異構體A)，7.5分鐘(實例8-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例8-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.16-7.01 (3H, m), 6.40 (1H, s), 3.87-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 4.4$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.94 (1H, s), 1.72 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：445.1597，實驗值445.1593。

滯留時間：5.8分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -9.7° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例8-異構體B

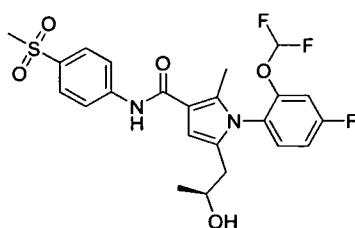
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.16-7.00 (3H, m), 6.40 (1H, s), 3.89-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 15.2, 4.4$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.95 (1H, s), 1.66 (1H, brs), 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：445.1597，實驗值 445.1605。

滯留時間：7.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例9) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例84之化合物(1.4 g，2.3 mmol)獲得標題化合物(1.1 g，97%)。

MS (FAB) m/z : 497 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：4.6分鐘(實例9-異構體A)，6.3分鐘(實例9-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例9-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.29-7.24 (1H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 72.3$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.41 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：497.1358，實驗值497.1350。

滯留時間：4.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -12.6° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例9-異構體B

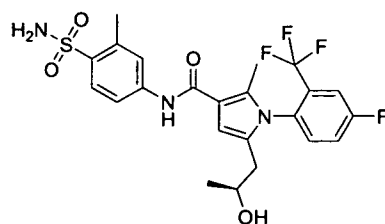
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.31-7.27 (1H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 72.0$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.94-3.84 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz), 2.38 (3H, s), 1.66 (1H, brs), 1.16 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：497.1358，實驗值497.1374。

滯留時間：6.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例10) N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例72之化合物(0.47 g, 0.78 mmol)獲得標題化合物(0.29 g, 72%)。

MS (FAB) m/z : 514 $[M+H]^+$

滯留時間：3.4分鐘(實例10-異構體A)，5.0分鐘(實例10-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例10-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz), 7.51-7.40 (2H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.42 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.88-3.78 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：514.1424，實驗值514.1432。

滯留時間：3.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例10-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 3.1$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J =$

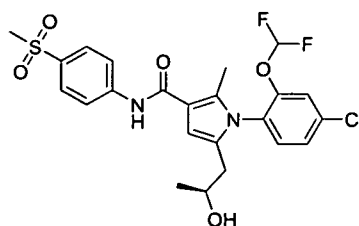
8.6, 2.0 Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.35-7.30 (1H, m), 6.37 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.07-3.97 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.62 (1H, brs), 1.19 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{24}F_4N_3O_4S$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：514.1424，實驗值 514.1441。

滯留時間：5.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例 11) 1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例 1 之方法由比較實例 85 之化合物 (0.57 g，0.94 mmol) 獲得標題化合物 (0.31 g，80%)。

MS (FAB) m/z : 513 $[M+H]^+$

滯留時間：4.8分鐘(實例 11-異構體 A)，6.6分鐘(實例 11-異構體 B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例 11-異構體 A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.45-7.42 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.40 (1H, t, $J = 72.0$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.43 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.31 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：513.1063，實驗值513.1071。

滯留時間：4.8分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -11.0° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例11-異構體B

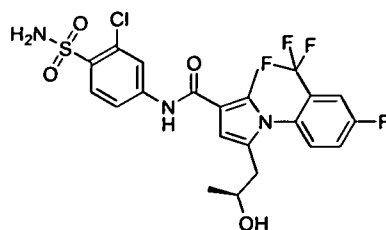
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.44-7.41 (1H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 72.0$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.95-3.84 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz), 2.31 (3H, s), 1.66 (1H, brs), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：513.1081，實驗值513.1071。

滯留時間：6.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例12) N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例79之化合物(0.31 g, 0.52 mmol)獲得標題化合物(0.19 g, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.13 (1H, s), 7.95 (1H, dd, $J = 2.4, 8.3$ Hz), 7.91 (0.4H, s), 7.90 (0.6H, s), 7.87 (0.6H, s), 7.85 (0.4H, s), 7.83-7.77 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz), 7.46 (2H, s), 6.73 (1H, s), 4.57 (0.6H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.55 (0.4H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.75-3.68 (1H, m), 2.43 (0.6H, dd, $J = 5.9, 15.1$ Hz), 2.28-2.16 (0.8H, m), 2.15 (1.8H, s), 2.14 (1.2H, s), 2.03 (0.6H, dd, $J = 6.8, 15.1$ Hz), 1.05 (1.2H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.99 (1.8H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：3.4分鐘(實例12-異構體A)，4.9分鐘(實例12-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例12-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 2.9, 8.3$ Hz), 7.48-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 4.9, 8.3$ Hz), 6.49 (1H, s), 5.37 (2H, s), 3.87-3.78 (1H, brs), 2.43 (1H, dd, $J = 8.8, 15.6$ Hz), 2.30-3.20 (4H, m), 2.13 (1H, s), 1.13 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 534 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_4S$ $[M+Na]^+$ ，所要 m/z 之計算值：
556.0697，實驗值556.0719

滯留時間：3.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10
(v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -3.8° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例12-異構體B

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.05 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.97-7.88 (2H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 2.9, 8.3$ Hz), 7.49-7.40 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 4.9, 8.3$ Hz), 6.45 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.08-3.98 (1H, brs), 2.45 (1H, dd, $J = 3.9, 15.6$ Hz), 2.27-2.15 (4H, m), 1.96 (1H, s), 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 534 $[M+H]^+$

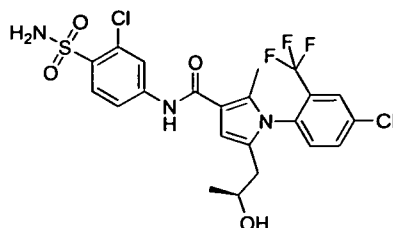
HRMS (ESI) $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_4S$ $[M+Na]^+$ ，所要 m/z 之計算值：
556.0697，實驗值556.0716

滯留時間：4.9分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10
(v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: $+3.3^\circ$ ($c = 0.75$, EtOH)。

(實例13) N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例80之化合物(0.25 g, 0.39 mmol)獲得標題化合物(0.26 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89 (0.6H, s), 9.88 (0.4H, s), 8.15-8.08 (2H, m), 8.03-7.98 (1H, m), 7.93-7.84 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.48-7.44 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 4.57 (0.6H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.55 (0.4H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.76-3.65 (1H, m), 2.43 (0.6H, dd, $J = 5.9, 15.1$ Hz), 2.30-2.17 (0.8H, m), 2.15 (1.8H, s), 2.14 (1.2H, s), 2.04 (0.6H, dd, $J = 6.8, 15.1$ Hz), 1.05 (1.2H, d, $J = 5.4$ Hz), 0.99 (1.8H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：3.4分鐘(實例13-異構體A)，5.0分鐘(實例13-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例13-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 7.93-7.83 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50-7.41 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 4.57 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.75-3.65 (1H, m), 2.43 (1H, dd, $J = 5.9, 15.1$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.04 (1H, dd, $J = 6.8, 15.1$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：572.04014，實驗值572.0414

滯留時間：3.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例13-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.88 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.00 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.93-7.83 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49-7.41 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 4.55 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.76-3.67 (1H, m), 2.30-2.17 (2H, m), 2.14 (3H, s), 1.05 (3H, d, $J = 5.4$ Hz)。

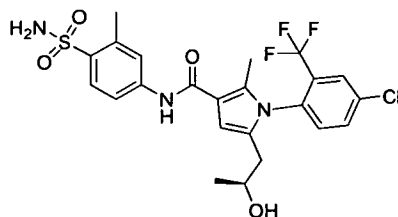
MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：572.04014，實驗值572.0392

滯留時間：5.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例14) N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例73之化合物(0.67 g，0.92 mmol)獲得標題化合物(0.36 g，73%)。

MS (FAB) m/z : 530 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：3.4分鐘(實例14-異構體A)，5.0分鐘(實例14-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例14-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (1H, s), 7.84 (2H, dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.47 (1H, s), 5.10 (2H, s), 3.87-3.74 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.43 (1H, dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz), 2.30-2.21 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.16 (1H, brs), 1.13 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：530.1128，實驗值530.1141。

滯留時間：3.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -2.7° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例14-異構體B

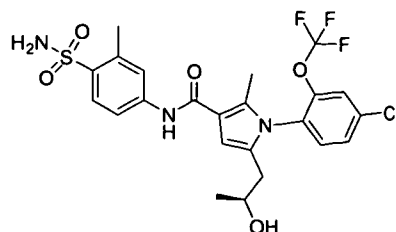
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.50-7.44 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.42 (1H, s), 4.92 (2H, s), 4.07-3.97 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.20 (1H, dd, $J = 15.6, 9.0$ Hz), 1.85 (1H, brs), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：530.1128，實驗值530.1130。

滯留時間：5.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例15) N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例74之化合物(0.72 g, 1.1 mmol) 獲得標題化合物(0.54 g, 88%)。

MS (FAB) m/z : 546 $[M+H]^+$

滯留時間：3.3分鐘(實例15-異構體A)，4.7分鐘(實例15異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例15-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.43 (1H, s), 4.93 (2H, s), 3.86-3.75 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.88 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：546.1077，實驗值546.1089。

滯留時間：3.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -7.6° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例15-異構體B

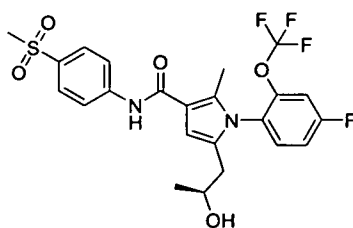
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51-7.43 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.42 (1H, s), 4.90 (2H, s), 4.02-3.90 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.83 (1H, brs), 1.17 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：546.1077，實驗值546.1088。

滯留時間：4.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例16) 1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例86之化合物(0.15 g，0.25 mmol)獲得標題化合物(0.10 g，79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.37-7.29 (1H, m), 7.26-7.16 (2H, m), 6.41 (1H, s), 4.00-3.91 (0.5H, m), 3.87-3.77 (0.5H, m), 3.05 (3H, s), 2.51-2.28 (5H, m), 1.73-1.65 (1H, m), 1.17 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.15 (1.5H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (AP) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：3.9分鐘(實例16-異構體A)，5.1分鐘(實例16-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例16-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.86-7.81 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz), 7.26-7.16 (2H, m), 6.42 (1H, s), 3.87-3.77 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 8.3, 15.6$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 3.9, 15.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.77 (1H, s), 1.15 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：3.9分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -3.6° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例16-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.85-7.78 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 5.9, 8.8$ Hz), 7.25-7.16 (2H, m), 6.41 (1H, s), 4.00-3.91 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 4.4, 15.6$ Hz), 2.34 (1H, dd, $J = 8.8, 15.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)

MS (ESI) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：515.1264，

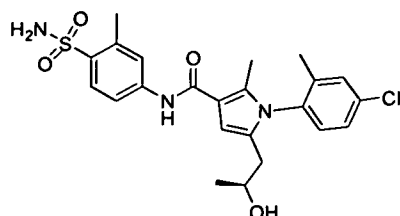
實驗值515.1285

滯留時間：5.1分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -1.0° ($c = 0.50$, EtOH)。

(實例 17) N-[4-(胺基磺醯基)-3-甲基苯基]-1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例 3 之方法由比較實例 75 之化合物 (0.75 g, 1.3 mmol) 獲得標題化合物 (0.48 g, 79%)。

MS (FAB) m/z : 476 $[M+H]^+$

滯留時間：5.1 分鐘 (實例 17-異構體 A)，8.3 分鐘 (實例 17-異構體 B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例 17-異構體 A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.35-7.30 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.85 (2H, s), 3.87-3.77 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.93 (3H, s), 1.82 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：476.1411，實驗值 476.1425。

滯留時間：5.1分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -6.9° (c = 1.0, EtOH)。

實例17-異構體B

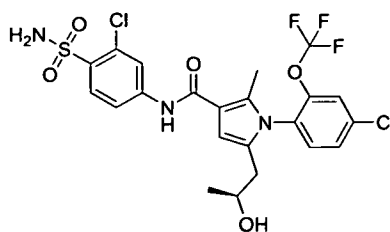
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.2, 2.4 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.44 (1H, s), 5.01 (2H, s), 3.89-3.78 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J = 15.6, 4.3 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 15.6, 8.6 Hz), 2.25 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.61 (1H, brs), 1.14 (3H, d, J = 5.9 Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要m/z之計算值：476.1411，實驗值476.1425。

滯留時間：8.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例18) N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例76之化合物(0.38 g，0.58 mmol)獲得標題化合物(0.27 g，83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (0.5H, s), 7.89 (0.5H, s), 7.51-7.44 (3H, m), 7.32-7.27 (1H, m),

5.28 (2H, s), 4.03-3.93 (0.5H, m), 3.86-3.77 (0.5H, m), 2.50-2.44 (5H, m), 2.00-1.86 (1H, m), 1.17 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.14 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 566 $[M+H]^+$

滯留時間：3.3分鐘(實例18-異構體A)，4.7分鐘(實例18-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例18-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.47 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.44 (1H, s), 5.29-5.18 (2H, brs), 3.89-3.77 (1H, m), 2.43-2.17 (5H, m), 1.90 (1H, s), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 566 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[M+\text{Na}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：588.0351，實驗值588.0374

滯留時間：3.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例18-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.51-7.43 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.44 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.02-3.92 (1H, m), 2.46 (1H, dd, $J = 4.3, 15.6$ Hz),

2.37-2.26 (4H, m), 1.88 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 566 $[M+H]^+$

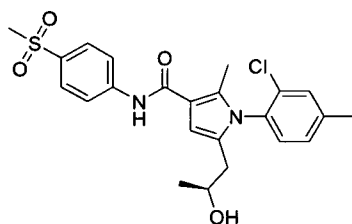
HRMS (ESI) $C_{22}H_{20}Cl_2F_3N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$ ，所要 m/z 之計算值：

588.0351，實驗值588.0364

滯留時間：4.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例19) 1-(2-氯-4-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例87之化合物(0.84 g，1.5 mmol)獲得標題化合物(0.56 g，80%)。

MS (ESI) m/z : 461 $[M+H]^+$

滯留時間：5.6分鐘(實例19-異構體A)，7.0分鐘(實例19-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例19-異構體A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.25-7.21 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.86-3.76 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J =$

15.6, 8.2 Hz), 2.45 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 15.6, 4.7$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{26}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值: 461.1302, 實驗值 461.1284。

滯留時間: 5.6分鐘

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -26.6° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例19-異構體B

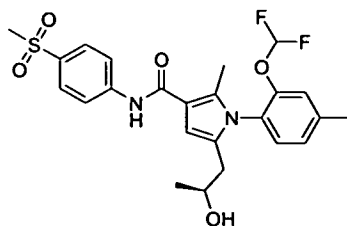
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.25-7.21 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.89-3.77 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 15.3, 4.3$ Hz), 2.45 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J = 15.3, 8.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.74 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{26}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值: 461.1302, 實驗值 461.1296。

滯留時間: 7.0分鐘

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 等位溶劑]。

(實例20) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-甲基苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例88之化合物(1.0 g, 0.78 mmol)

獲得標題化合物(0.87 g, 98%)。

MS (ESI) m/z : 493 $[M+H]^+$

滯留時間：4.7分鐘(實例20-異構體A)，6.1分鐘(實例20-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例20-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.20-7.15 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.38 (1H, t, $J = 72.7$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.88-3.76 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.44 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.14 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：493.1609，實驗值493.1587。

滯留時間：4.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -13.4° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例20-異構體B

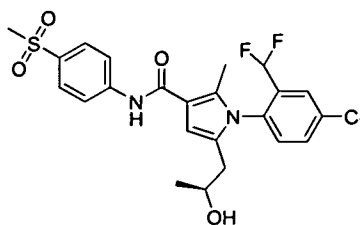
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.20-7.11 (3H, m), 6.39 (1H, t, $J = 72.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.92-3.82 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.50 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.47 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.15 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{24}H_{27}F_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值: 493.1609, 實驗值 493.1598。

· 滯留時間: 6.1分鐘

· 對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 等位溶劑]。

(實例21) 1-[4-氯-2-(二氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例1之方法由比較實例89之化合物(0.74 g, 1.3 mmol) 獲得標題化合物(0.50 g, 80%)。

MS (FAB) m/z : 497 $[M+H]^+$ 。

滯留時間: 5.5分鐘(實例21-異構體A), 7.8分鐘(實例21-異構體B)

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

● 對掌性 HPLC 條件: LC3, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 等位溶劑]

實例21-異構體A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85-7.81 (4H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.45 (1H, s), 6.10 (1H, t, $J = 54.4$ Hz), 3.89-3.81 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.39-2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值 :
497.1113 , 實驗值497.1109

滯留時間 : 5.5分鐘

對掌性 HPLC 條件 : LC1 , 溶離劑 : 己烷 -EtOH-MeOH [75:20:5
(v/v/v) , 等位溶劑]

$[\alpha]_D^{21}$: $+16^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH)。

實例21-異構體B

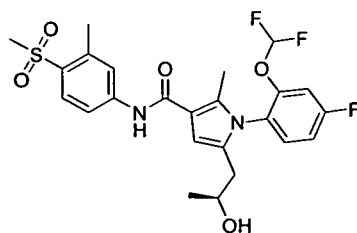
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85-7.79 (4H, m), 7.65-7.62 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.43 (1H, s), 6.07 (1H, t, $J = 54.4$ Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6$, 4.3 Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.2$, 8.2 Hz), 2.27 (3H, s), 1.65 (1H, br s), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值 :
497.1113 , 實驗值497.1126。

滯留時間 : 7.8分鐘

對掌性 HPLC 條件 : LC1 , 溶離劑 : 己烷 -EtOH-MeOH [75:20:5
(v/v/v) , 等位溶劑]。

(實例22) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例101之化合物(0.37 g , 0.62 mmol)獲得標題化合物(0.27 g , 86%)。

MS (FAB) m/z : 511 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：4.5分鐘(實例22-異構體A)，7.0分鐘(實例22-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例22-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29-7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 71.9$ Hz), 6.36 (1H, s), 3.86-3.79 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.43 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.65 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：511.1515，實驗值511.1489。

滯留時間：4.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例22-異構體B

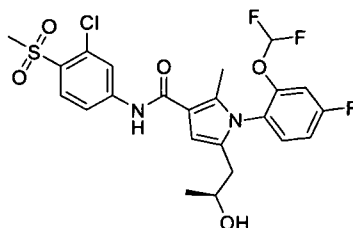
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 7.12-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.92-3.84 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.49 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：511.1515，實驗值511.1504。

滯留時間：7.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例23) N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例103之化合物(0.30 g，0.48 mmol)獲得標題化合物(0.11 g，42%)。

MS (FAB) m/z : 531 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：4.4分鐘(實例23-異構體A)，7.1分鐘(實例23-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例23-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.29-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.87-3.81 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.42 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：531.0968，實驗值531.0960。

滯留時間：4.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{21}$: -12° (c = 0.53, EtOH)。

實例23-異構體B

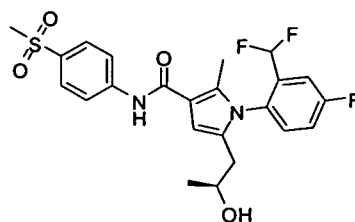
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 7.31-7.26 (1H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.93-3.85 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：531.0968，實驗值531.0968。

滯留時間：7.1分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例24)1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例90之化合物(0.38 g，0.67 mmol)獲得標題化合物(0.29 g，90%)。

MS (FAB) m/z : 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：4.5分鐘(實例24-異構體A)，6.0分鐘(實例24-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5

(v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5

(v/v/v)，等位溶劑]

實例24-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.85-7.81 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.10 (1H, t, $J = 53.6$ Hz), 3.90-3.81 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.39-2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：481.1409，實驗值481.1416。

滯留時間：4.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$: +14° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例24-異構體B

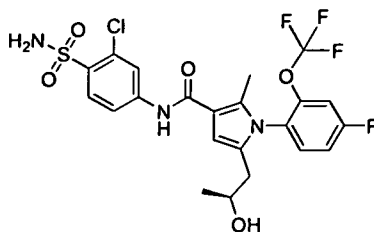
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39-7.34 (1H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.06 (1H, t, $J = 53.2$ Hz), 3.97-3.89 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.62 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：481.1409，實驗值481.1421。

滯留時間：6.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例25)N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例77之化合物(0.22 g，0.36 mmol)獲得標題化合物(0.14 g，78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (0.6H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72 (0.4H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.57-7.51 (1H, m), 7.48-7.43 (1H, m), 7.40-7.34 (1H, m), 6.66 (0.4H, s), 6.65 (0.6H, s), 3.90-3.75 (1H, m), 2.58 (0.4H, dd, $J = 6.7, 15.3$ Hz), 2.41 (0.6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.34-2.23 (4H, m), 1.14 (1.2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.10 (1.8H, d, $J = 6.3$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

滯留時間：3.3分鐘(實例25-異構體A)，4.5分鐘(實例25-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例25-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (1H, s), 7.99-7.90 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 5.3, 8.3$ Hz), 7.25-7.16 (2H, m),

6.48 (1H, s), 5.34 (2H, s), 3.58-3.55 (1H, m), 2.49-2.32 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.02 (1H, s), 1.13 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 550 $[M+H]^+$

HRMS (ESI) $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$ ，所要 m/z 之計算值：572.0646，實驗值572.0675

滯留時間：3.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC-1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -3.8° ($c = 0.75$, EtOH)。

實例25-異構體B

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 5.9, 8.8$ Hz), 7.24-7.15 (2H, m), 6.50 (1H, s), 5.48 (2H, s), 4.03-3.92 (1H, m), 2.42 (1H, dd, $J = 3.9, 15.6$ Hz), 2.35-2.15 (5H, m), 1.14 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 550 $[M+H]^+$

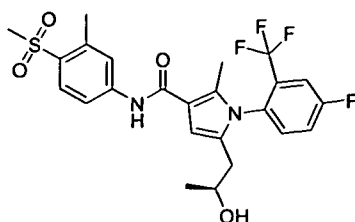
HRMS (ESI) $C_{22}H_{20}ClF_4N_3NaO_5S$ $[M+Na]^+$ ，所要 m/z 之計算值：572.0646，實驗值572.0674

滯留時間：4.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC-1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: $+0.14^\circ$ ($c = 0.50$, EtOH)。

(實例26) 1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例102之化合物(0.25 g, 0.42 mmol)獲得標題化合物(0.11 g, 51%)。

MS (FAB) m/z : 513 $[M+H]^+$ 。

· 滯留時間：5.6分鐘(實例26-異構體A)，8.4分鐘(實例26-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]

● 實例26-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.32-2.25 (4H, m), 1.76 (1H, br s), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：513.1471，實驗值513.1458。

● 滯留時間：5.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]

· $[\alpha]_D^{20}$: -5.5° ($c = 1.1$, EtOH)。

· 實例26-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 6.37 (1H, s), 4.06-3.99 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6,$

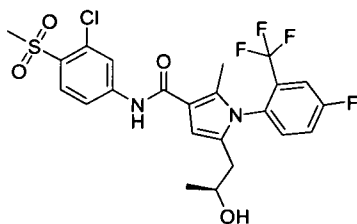
4.3 Hz), 2.26 (3H, s), 2.22 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.64 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{24}H_{25}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值: 513.1471, 實驗值 513.1472。

滯留時間: 8.4分鐘

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 等位溶劑]。

(實例27) N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例104之化合物(0.64 g, 1.0 mmol)獲得標題化合物(0.48 g, 87%)。

MS (FAB) m/z : 533 $[M+H]^+$ 。

滯留時間: 4.8分鐘(實例27-異構體A), 7.8分鐘(實例27-異構體B)

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件: LC3, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), 等位溶劑]

實例27-異構體A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.61-7.56 (2H, m), 7.47-7.42 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.43 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.26 (3H, s), 2.46

(1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.31-2.24 (4H, m), 1.86 (1H, br s), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{22}ClF_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：
533.0925，實驗值 533.0973。

滯留時間：4.8分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{20}$: -4.4° ($c = 0.93$, EtOH)。

實例27-異構體B

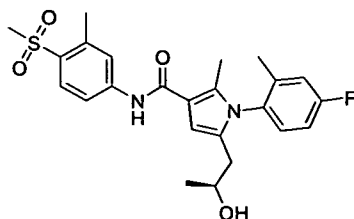
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.60-7.54 (2H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.07-3.99 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.21 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.71 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{23}H_{22}ClF_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：
533.0925，實驗值 533.0945。

滯留時間：7.8分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例28) 1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例70之化合物(0.50 g，0.91 mmol)獲得標題化合物(0.21 g，50%)。

MS (FAB) m/z : 459 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.3分鐘(實例28-異構體A)，9.7分鐘(實例28-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：己烷-EtOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [65:28:7 (v/v/v)，等位溶劑]

實例28-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.15-7.01 (3H, m), 6.39 (1H, s), 3.87-3.78 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.40 (1H, dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.75 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：459.1754，實驗值459.1742。

滯留時間：8.3分鐘

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：己烷-EtOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{21}$: -8.8° ($c = 1.1$, EtOH)。

實例28-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.15-7.01 (3H, m), 6.38 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

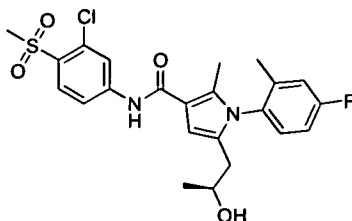
HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：459.1754，

實驗值459.1774。

滯留時間：9.7分鐘

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：己烷-EtOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例29) N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例71之化合物(0.58 g，1.0 mmol)獲得標題化合物(0.37 g，76%)。

MS (FAB) m/z : 479 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：9.1分鐘(實例29-異構體A)，10.3分鐘(實例29-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：己烷-EtOH [60:40 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC4，溶離劑：己烷-EtOH [60:40 (v/v)，等位溶劑]

實例29-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz), 7.15-7.01 (3H, m), 6.39 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.39 (1H, dd, $J = 15.2, 8.6$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 4.1$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.74 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：479.1208，

實驗值479.1198。

滯留時間：9.1分鐘

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：己烷-EtOH [60:40 (v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{21}$: -9.0° (c = 1.1, EtOH)。

實例29-異構體B

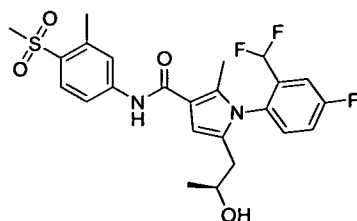
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.15-7.01 (3H, m), 6.39 (1H, s), 3.89-3.80 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.45 (1H, dd, $J = 15.3, 4.3$ Hz), 2.33 (1H, dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.68 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：479.1208，實驗值479.1210。

滯留時間：10.3分鐘

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：己烷-EtOH [60:40 (v/v)，等位溶劑]。

(實例30) 1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例100之化合物(0.37 g，0.64 mmol)獲得標題化合物(0.30 g，96%)。

MS (FAB) m/z : 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：4.6分鐘(實例30-異構體A)，6.9分鐘(實例30-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6

(v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6

(v/v/v)，等位溶劑]

實例30-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.56-7.52 (2H, m), 7.39-7.33 (1H, m), 7.29-7.25 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.09 (1H, t, $J = 54.4$ Hz), 3.89-3.81 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.39-2.35 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：495.1565，實驗值495.1550。

滯留時間：4.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: $+13^\circ$ ($c = 1.3$, EtOH)。

實例30-異構體B

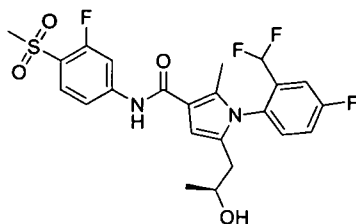
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.06 (1H, t, $J = 54.2$ Hz), 3.96-3.88 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.4, 4.5$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.60 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：495.1565，實驗值495.1564。

滯留時間：6.9分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例31) 1-[2-(二氟甲基)-4-氟苯基]-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例106之化合物(0.27 g，0.47 mmol)獲得標題化合物(0.22 g，96%)。

MS (FAB) m/z : 499 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：6.5分鐘(實例31-異構體A)，8.5分鐘(實例31-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例31-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.88-7.83 (2H, m), 7.55 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.39-7.33 (1H, m), 7.32-7.25 (2H, m), 6.44 (1H, s), 6.10 (1H, t, $J = 54.2$ Hz), 3.90-3.82 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.39-2.35 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.72 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：499.1315，實驗值499.1325。

滯留時間：6.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: +14° (c = 1.2, EtOH)。

實例31-異構體B

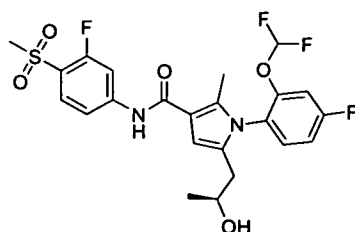
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (1H, dd, J = 12.5, 2.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.2, 8.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.40-7.34 (1H, m), 7.30-7.26 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.06 (1H, t, J = 54.9 Hz), 3.97-3.89 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.47 (1H, dd, J = 15.6, 4.3 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 15.2, 8.2 Hz), 2.27 (3H, s), 1.61 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.3 Hz)。

HRMS (ESI) C₂₃H₂₃F₄N₂O₄S [M+H]⁺，所要m/z之計算值：499.1315，實驗值499.1314。

滯留時間：8.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例32) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例107之化合物(0.37 g，0.60 mmol)獲得標題化合物(0.31 g，98%)。

MS (FAB) m/z: 515 [M+H]⁺。

滯留時間：6.5分鐘(實例32-異構體A)，8.9分鐘(實例32-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4

(v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4

(v/v/v)，等位溶劑]

實例32-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.87 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.30-7.24 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.42 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：537.1083，實驗值537.1093。

滯留時間：6.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4

(v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -11° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例32-異構體B

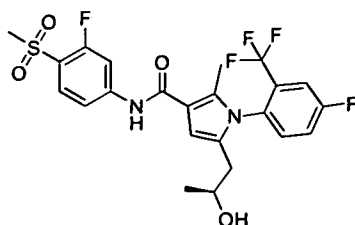
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.6, 2.0$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 8.6, 8.2$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.30-7.26 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 7.13-7.07 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 71.7$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.93-3.85 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.37 (1H, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：515.1264，實驗值515.1270。

滯留時間：8.9分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例33) N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例108之化合物(0.58 g，0.96 mmol)獲得標題化合物(0.44 g，90%)。

MS (ESI) m/z : 517 $[M+H]^+$

滯留時間：5.4分鐘(實例33-異構體A)，8.5分鐘(實例33-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例33-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.90-7.81 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.48-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.40 (1H, s), 3.89-3.79 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.28 (1H, dd, $J = 15.6, 4.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.76 (1H, brs), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：517.1220，實驗值517.1192。

滯留時間：5.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{20}$: -3.4° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例33-異構體B

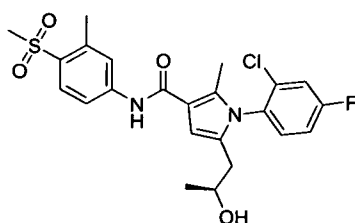
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz), 7.90-7.81 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 6.40 (1H, s), 4.09-3.98 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.21 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 1.70 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：517.1220，實驗值517.1196。

滯留時間：8.5分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例34) 1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例99之化合物(0.32 g，0.57 mmol)獲得標題化合物(0.25 g，93%)。在以下條件下光學上拆分所獲得之混合物得到單一異構體。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J =$

2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz), 7.20-7.15 (1H, m), 6.38 (1H, s), 3.87-3.78 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.1, 8.2$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 15.2, 4.7$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.2$ Hz)。

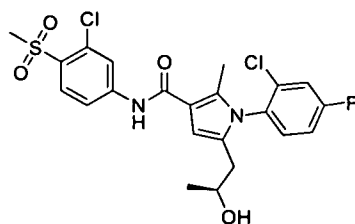
HRMS (ESI) $C_{23}H_{25}ClFN_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值: 479.1208, 實驗值 479.1200。

滯留時間: 6.1分鐘

對掌性 HPLC 條件: LC1, 溶離劑: 己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), 等位溶劑]

$[\alpha]_D^{20}$: -26° ($c = 1.0$, EtOH)。

(實例35) 1-(2-氯-4-氟苯基)-N-[3-氯-4-(甲磺醯基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例105之化合物(0.36 g, 0.60 mmol)獲得標題化合物(0.27 g, 88%)。在以下條件下光學上拆分所獲得之混合物得到單一異構體。

對掌性 HPLC 條件: LC4, 溶離劑: 己烷-EtOH [60:40 (v/v), 等位溶劑]

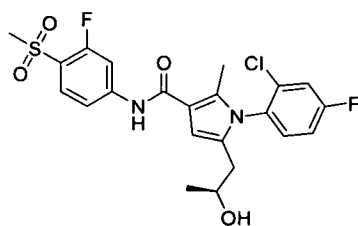
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.12 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37-7.14 (3H, m), 6.38 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.27 (3H, s), 2.49-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.66 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz)。

HRMS (ESI) $C_{22}H_{22}Cl_2FN_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值 : 499.0728 , 實驗值 499.0700 。

滯留時間 : 8.5分鐘

對掌性 HPLC 條件 : LC2 , 溶離劑 : 己烷-EtOH [60:40 (v/v) , 等位溶劑] 。

(實例36) 1-(2-氯-4-氟苯基)-N-[3-氟-4-(甲磺醯基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例109之化合物(0.24 g , 0.42 mmol)獲得標題化合物(0.20 g , 98%)。在以下條件下光學上拆分所獲得之混合物得到單一異構體。

對掌性 HPLC 條件 : LC3 , 溶離劑 : 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v) , 等位溶劑]

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.00 (1H, dd, $J = 12.5, 1.9$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.6, 8.2$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 7.32-7.25 (2H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 6.38 (1H, s), 3.86-3.79 (1H, m), 3.22 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz), 2.39 (1H, dd, $J = 15.3, 4.7$ Hz), 2.29 (3H, s), 1.67 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 5.9$ Hz) 。

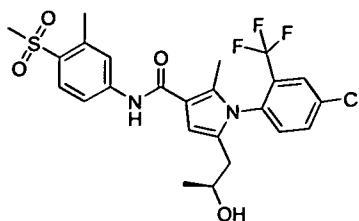
HRMS (ESI) $C_{22}H_{22}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, 所要 m/z 之計算值 : 483.0957 , 實驗值 483.0941 。

滯留時間 : 6.7分鐘

對掌性 HPLC 條件 : LC1 , 溶離劑 : 己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v) , 等位溶劑]

$[\alpha]_D^{21}$: -25° ($c = 1.2$, EtOH)。

(實例37) 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例97之化合物(0.58 g, 0.94 mmol)獲得標題化合物(0.45 g, 91%)。

MS (ESI) m/z : 529 $[M+H]^+$

滯留時間：4.3分鐘(實例37-異構體A)，6.2分鐘(實例37-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分以僅分離實例37-異構體A。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例37-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77-7.68 (3H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.89-3.79 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.46 (1H, dd, $J = 15.6, 8.6$ Hz), 2.29 (1H, dd, $J = 15.6, 3.9$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.73 (1H, brs), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

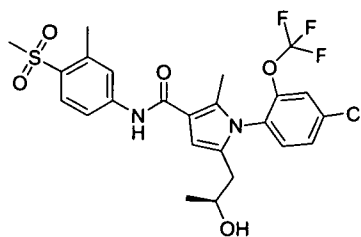
HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：529.1176，實驗值529.1160。

滯留時間：4.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -3.5° ($c = 1.0$, EtOH)。

(實例38) 1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[3-甲基-4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例98之化合物(0.59 g, 0.93 mmol)獲得標題化合物(0.44 g, 86%)。

MS (ESI) m/z : 545 $[M+H]^+$

滯留時間：3.9分鐘(實例38-異構體A)，5.7分鐘(實例38-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分以僅分離實例38-異構體A。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例38-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.51-7.48 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.39 (1H, s), 3.87-3.76 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz), 2.38 (1H, dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67 (1H, brs), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz)。

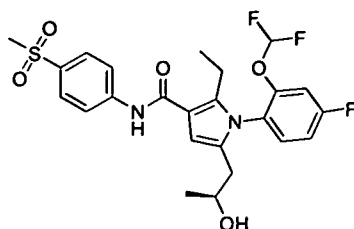
HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：545.1125，實驗值545.1107。

滯留時間：3.9分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -8.7° ($c = 1.0$, EtOH)。

(實例39) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例110之化合物(0.44 g，0.73 mmol)獲得標題化合物(0.37 g，98%)。在以下條件下光學上拆分所獲得之混合物得到單一異構體。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v)，等位溶劑]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 7.19-7.15 (1H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 6.44 (1H, t, $J = 71.8$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.88-3.80 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.91-2.82 (1H, m), 2.62-2.53 (1H, m), 2.40 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.69 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.03 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)。

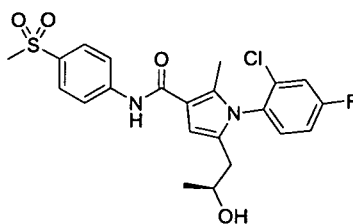
HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：511.1515，實驗值 511.1503。

滯留時間：6.3分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{21}$: $+2.4^\circ$ ($c = 1.1$, EtOH)。

(實例40) 1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例91之化合物(4.2 g, 7.6 mmol)獲得標題化合物(2.9 g, 83%)。

MS (ESI) m/z : 465 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.3分鐘(實例40-異構體A)，9.6分鐘(實例40-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]

實例40-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.84 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.34-7.24 (2H, m), 6.39 (1H, s), 3.86-3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.49-2.36 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 465 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例40-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.84 (2H, dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.34-7.24 (2H, m), 6.39 (1H, s), 3.86-

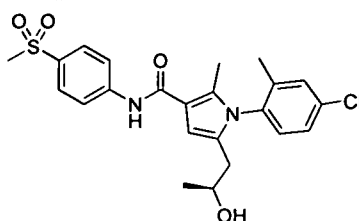
3.78 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.52-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 465 $[M+H]^+$ 。

· 滯留時間：10.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例41) 1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例92之化合物(1.7 g, 3.1 mmol)獲得標題化合物(1.2 g, 84%)。

MS (ESI) m/z : 461 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：6.0分鐘(實例41-異構體A)，7.1分鐘(實例41-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]

● 在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]

· 實例41-異構體A

· $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.43-2.29 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.67。

MS (ESI) m/z : 461 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：6.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例41-異構體B

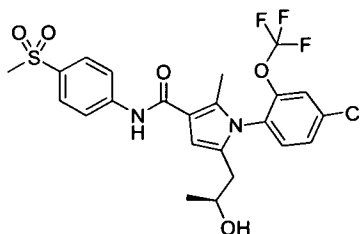
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.38 (1H, s), 3.87-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.43-2.29 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s), 1.67。

MS (ESI) m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：7.2分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例42) 1-[4-氯-2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例93之化合物(2.2 g, 3.6 mmol)獲得標題化合物(1.2 g, 64%)。

MS (ESI) m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：7.3分鐘(實例42-異構體A)，9.1分鐘(實例42-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [75:25 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC8，溶離劑：EtOH-MeOH [75:25 (v/v)，等位溶

劑]

實例42-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.52-7.45 (2H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 6.39 (1H, s), 4.02-3.92 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.51 (1H, dd, $J = 15.6, 4.4$ Hz), 2.38-2.33 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.60 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.19 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：7.7分鐘

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [75:25 (v/v)，等位溶劑]。

實例42-異構體B

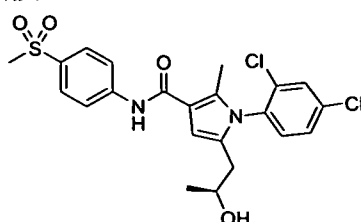
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.52-7.45 (2H, m), 6.39 (1H, s), 3.88-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.52-2.36 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.60 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：9.2分鐘

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [75:25 (v/v)，等位溶劑]。

(實例43) 1-(2,4-二氯苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例94之化合物(0.40 g, 0.7 mmol)

獲得標題化合物(0.27 g, 80%)。

MS (ESI) m/z : 481 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：12.2分鐘(實例43-異構體A)，17.0分鐘(實例43-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

實例43-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 2.4$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$), 6.40 (1H, s), 3.85-3.80 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.47 (1H, dd, $J = 15.6, 8.4$ Hz), 2.41 (1H, dd, $J = 15.2, 4.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 481 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：12.2分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

實例43-異構體B

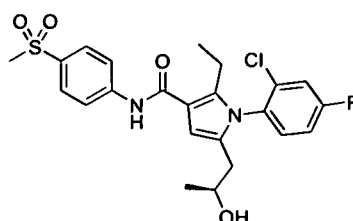
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$), 7.44 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$), 6.40 (1H, s), 3.88-3.84 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.48 (1H, dd, $J = 15.2, 3.8$ Hz), 2.36 (1H, dd, $J = 15.6, 8.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 481 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：17.0分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例44) 1-(2-氯-4-氟苯基)-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例111之化合物(2.3 g，4.0 mmol)獲得標題化合物(1.0 g，50%)。

MS (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺。

滯留時間：10.17分鐘(實例44-異構體A)，13.56分鐘(實例44-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC8，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

實例44-異構體A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (2H, m), 7.85 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.37-7.32 (2H, m), 7.20-7.16 (1H, m), 6.40 (1H, s), 3.92-3.88 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.93-2.83 (1H, m), 2.59-2.50 (1H, m), 2.46 (1H, dd, J = 15.2, 3.6 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 15.2, 8.8 Hz), 1.71 (1H, br s), 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz)。

MS (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺。

滯留時間：11.17分鐘。

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

實例44-異構體B

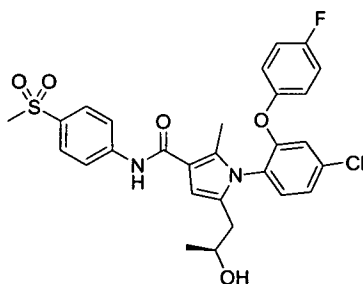
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, m), 7.83 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.37-7.32 (2H, m), 7.25-7.15 (1H, m), 6.39 (1H, s), 3.85-3.79 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.88-2.78 (1H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $J = 15.2, 8.2$ Hz), 2.32 (1H, dd, $J = 15.2, 4.0$ Hz), 1.67 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.03 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：13.56分鐘。

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

(實例45) 1-[4-氯-2-(4-氟苯氧基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例95之化合物(1.5 g, 2.3 mmol)獲得標題化合物(0.90 g, 70%)。

MS (ESI) m/z : 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：9.5分鐘(實例45-異構體A)，15.8分鐘(實例45-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]

實例45-異構體A

MS (ESI) m/z : 557 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：9.4分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

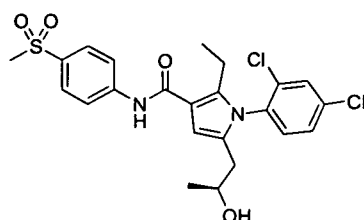
實例45-異構體B

MS (ESI) m/z : 557 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：15.8分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

(實例46) 1-(2,4-二氯苯基)-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例112之化合物(0.54 g，0.92 mmol)獲得標題化合物(0.38 g，84%)。

MS (ESI) m/z : 495 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.1分鐘(實例46-異構體A)，12.6分鐘(實例46-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC8，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]

實例46-異構體A

MS (ESI) m/z : 495 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.1分鐘。

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

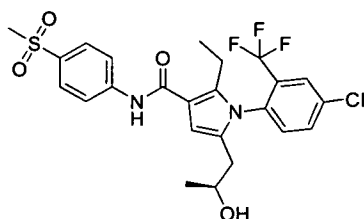
實例46-異構體B

MS (ESI) m/z : 495 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：12.6分鐘

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [65:35 (v/v)，等位溶劑]。

(實例47) 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-乙基-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例113之化合物(1.0 g，1.6 mmol)獲得標題化合物(0.68 g，81%)。

MS (ESI) m/z : 529 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：9.1分鐘(實例47-異構體A)，11.3分鐘(實例47-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

實例47-異構體A

MS (ESI) m/z : 529 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：9.1分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶

劑]。

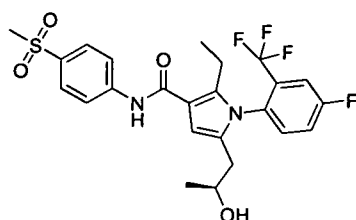
實例47-異構體B

MS (ESI) m/z : 529 $[M+H]^+$ 。

· 滯留時間：11.3分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例48) 2-乙基-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2S)-2-羥丙基]-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例114之化合物(1.3 g，2.2 mmol)獲得標題化合物(0.38 g，34%)。

MS (ESI) m/z : 513 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：16.5分鐘(實例48-異構體A)，23.8分鐘(實例48-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH [等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

● 對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH [等位溶劑]

實例48-異構體A

MS (ESI) m/z : 513 $[M+H]^+$ 。

· 滯留時間：16.6分鐘

· 對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH [等位溶劑]。

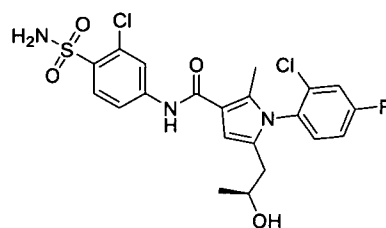
實例48-異構體B

MS (ESI) m/z : 513 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：23.3分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH [等位溶劑]。

(實例49) N-[4-(胺基磺醯基)-3-氯苯基]-1-(2-氯-4-氟苯基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例78之化合物(0.80 g, 1.4 mmol) 獲得標題化合物(0.32 g, 47%)。

MS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：7.3分鐘(實例49-異構體A)，8.9分鐘(實例49-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC6，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

實例49-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.40-7.15 (2H, m), 6.37 (1H, s), 5.06 (2H, s), 3.86-3.77 (1H, m), 2.49-2.32 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.64 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：8.9分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

實例49-異構體B

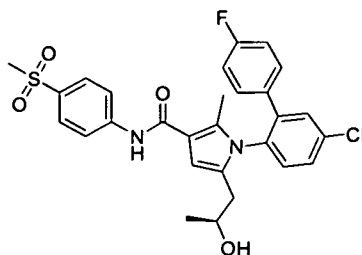
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.40-7.15 (2H, m), 6.37 (1H, s), 5.06 (2H, s), 3.86-3.77 (1H, m), 2.49-2.32 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.66-1.63 (1H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 500 $[\text{M-H}]^-$ 。

滯留時間：7.3分鐘

對掌性HPLC條件：LC5，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例50) 1-(5-氯-4'-氟聯苯-2-基)-5-[(2S)-2-羥丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-吡咯-3-甲酰胺



以類似於實例3之方法由比較實例96之化合物(0.50 g，0.79 mmol)獲得標題化合物(0.32 g，47%)。

MS (ESI) m/z : 541 $[\text{M+H}]^+$ 。

滯留時間：11.2分鐘(實例50-異構體A)，19.8分鐘(實例50-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC8，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]

實例50-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$

Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.98-6.96 (4H, m), 6.22 (1H, s), 3.82-3.73 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.23-2.19 (2H, m), 1.46 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 1.09 (3H, d, $J = 6.0$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 541 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：11.2分鐘

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

實例50-異構體B

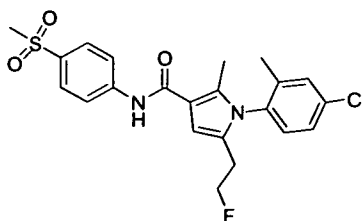
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.99-6.97 (4H, m), 6.22 (1H, s), 3.82-3.73 (1H, m), 3.06 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.25-2.21 (2H, m), 1.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 1.10 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

MS (ESI) m/z : 541 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：19.8分鐘

對掌性HPLC條件：LC7，溶離劑：EtOH-MeOH [50:50 (v/v)，等位溶劑]。

(實例51) 1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例67之化合物(8.9 g、17 mmol)獲得1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(6.8 g, 92%)。MS (ES+) m/z : 447 $[M+H]^+$ 。

向三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(11 ml, 61 mmol)於二氯甲烷

(200 ml)中之溶液中添加以上1-(4-氯-2-甲基苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(6.8 g, 15 mmol)於二氯甲烷(200 ml)中之溶液，及在室溫下攪拌該混合物3小時。將反應混合物傾入冷卻至0℃之飽和碳酸氫鈉水溶液中，且在室溫下攪拌該混合物15分鐘。用飽和鹽水洗滌有機層，且在用硫酸鎂乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(己烷-己烷：乙酸乙酯=4:1)純化殘餘物得到呈固體之標題化合物(3.8 g, 56%)。

HRMS (ESI) $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$ ，所要m/z之計算值：449.1102，實驗值449.1116。

● 滯留時間：8.4分鐘(實例51-異構體A)，12.8分鐘(實例51-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例51-異構體A

● 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84-7.90 (5H, m), 7.39 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.45 (1H, s), 4.55 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.45 (1H, t, $J = 6.1$), 3.05 (3H, s), 2.54-2.73 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s)。

HRMS (ESI) $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$ ，所要m/z之計算值：449.1102，實驗值449.1094。

滯留時間：8.4分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -4.7° ($c = 1.0$, $CHCl_3$)。

實例51-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77-7.92 (5H, m), 7.39 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.41 (1H, s), 4.56 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.45 (1H, t, $J = 6.1$), 3.06 (3H, s), 2.53-2.76 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.94 (3H, s)。

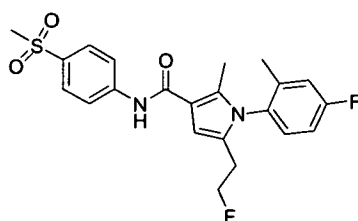
HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：449.1102，實驗值449.1120。

滯留時間：12.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +4.3° ($c = 1.0$, CHCl_3)。

(實例52) 5-(2-氟乙基)-1-(4-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例66之化合物(12 g、24 mmol)獲得1-(4-氟-2-甲基苯基)-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(9.6 g，95%)。MS (ES+) m/z : 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以類似於實例51之方法由藉由以上方法合成之化合物(10 g，24 mmol)製備標題化合物(3.7 g，38%)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：433.1397，實驗值433.1397。

滯留時間：8.1分鐘(實例52-異構體A)，11.9分鐘(實例52-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

實例52-異構體A

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.82-7.91 (5H, m), 7.01-7.17 (3H, m), 6.42 (1H, s), 4.55 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.4$), 3.05 (3H, s), 2.55-2.73 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.95 (3H, s)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：433.1397，實驗值433.1382。

● 滯留時間：8.1分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -6.3° ($c = 1.0$, EtOH)。

實例52-異構體B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.83-7.91 (5H, m), 7.02-7.16 (3H, m), 6.42 (1H, s), 4.55 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.1$), 3.05 (3H, s), 2.53-2.74 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.95 (3H, s)。

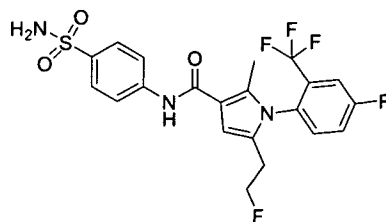
● HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：433.1397，實驗值433.1401。

滯留時間：11.9分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+6.3^\circ$ ($c = 1.0$, EtOH)。

(實例53) N-[4-(胺基磺醯基)苯基]-5-(2-氟乙基)-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例2之方法由比較實例61之化合物(0.37 g, 0.64 mmol)獲得N-[4-(胺基磺醯基)苯基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺(0.27 g, 86%)。MS (ES+) m/z: 486 [M+H]⁺。

以類似於實例51之方法由以上化合物(87 mg, 0.18 mmol)獲得標題化合物(60 mg, 44%)。

滯留時間：6.3分鐘(實例53-異構體A)，8.7分鐘(實例53-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例53-異構體A

MS (ES+) m/z: 488 [M+H]⁺。

滯留時間：6.2分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

實例53-異構體B

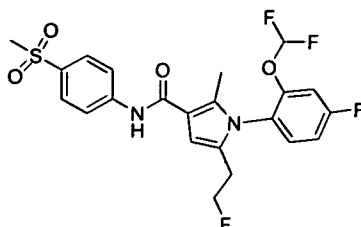
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.83-7.89 (4H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 6.71 (1H, s), 4.61 (1H, t, J = 6.3 Hz), 4.49 (1H, t, J = 6.5), 2.47-2.80 (2H, m), 2.22 (3H, s)。

HRMS (ESI) C₂₁H₁₉F₅N₃O₃S [M+H]⁺，所要m/z之計算值：488.1067，實驗值488.1084。

滯留時間：8.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例54) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例68之化合物(11 g，21 mmol)獲得1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(8.9 g，89%)。MS (FAB+) m/z: 483 [M+H]⁺。

以類似於實例51之方法由以上化合物(8.9，18 mmol)獲得標題化合物(4.4 g，49%)。

HRMS (ESI) C₂₂H₂₁F₄N₂O₄S [M+H]⁺，所要m/z之計算值：485.1158，實驗值485.1159。

滯留時間：6.7分鐘(實例54-異構體A)，8.1分鐘(實例54-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v)，等位溶劑]

實例54-異構體A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (1H, s), 7.83-7.89 (4H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 6.44 (1H, s), 6.42

(1H, t, J = 72.0 Hz), 4.58 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.46 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.05 (3H, s), 2.62-2.75 (2H, m), 2.30 (3H, s)。

HRMS (ESI) $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，所要m/z之計算值：485.1158，實驗值485.1181。

滯留時間：6.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: -13.3° (c = 1.0, EtOH)。

實例54-異構體B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.17-7.20 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.40 (1H, t, J = 72.0 Hz), 4.59 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.48 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.06 (3H, s), 2.63-2.77 (2H, m), 2.31 (3H, s)。

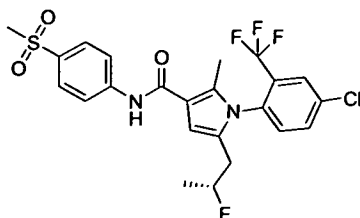
HRMS (ESI) $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$ ，所要m/z之計算值：485.1158，實驗值485.1157。

滯留時間：8.1分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

$[\alpha]_D^{22}$: +12.9° (c = 1.0, EtOH)。

(實例55) 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例51之方法由實例6-異構體A(150 mg，0.29 mmol)獲得標題化合物(78 mg，52%)。

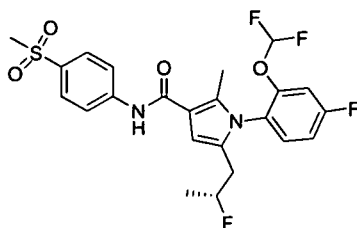
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.26 (1H, d, 8.4 Hz), 6.40 (1H, s), 4.64-4.86 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.63-2.77 (1H, m), 2.31-2.45 (1H, m), 2.26 (3H, s), 1.31 (3H, dd, $J = 23.5, 5.9\text{Hz}$)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：517.0976，實驗值517.0993。

滯留時間：5.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例56) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



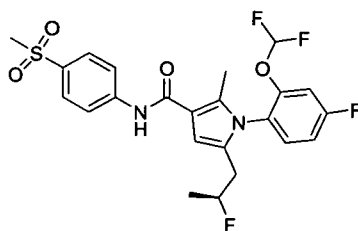
以實例51中之方法由實例9-異構體A(0.14 g，0.29 mmol)獲得標題化合物(99 mg，69%)。

MS (ES+) m/z : 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

滯留時間：5.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例57) 1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[(2S)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



向實例9-異構體A(0.33 g, 0.66 mmol)於四氫呋喃(10 ml)中之溶液中添加4-硝基苯甲酸(0.17 g, 0.99 mmol)及三苯基膦(0.26 g, 0.99 mmol)，且將混合物冷卻至0℃。此後，逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.19 mL, 0.99 mmol)，且在室溫下攪拌混合物7小時。在減壓下濃縮反應混合物之後，藉由矽膠管柱層析(己烷-己烷：乙酸乙酯=3:1)純化殘餘物得到呈滯轉異構體混合物之4-硝基苯甲酸(1R,S)-2-(1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-甲基-4-{[4-(甲磺醯基)苯基]胺甲醯基}-1H-吡咯-2-基)-1-甲基乙酯(0.33 g, 78%)。MS (ES+) m/z: 646 [M+H]⁺。

在以下條件下光學上拆分以上滯轉異構體混合物(0.42 g, 0.65 mmol)得到4-硝基苯甲酸(1R)-2-(1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-甲基-4-{[4-(甲磺醯基)苯基]胺甲醯基}-1H-吡咯-2-基)-1-甲基乙基酯(0.14 g, 0.22 mmol)。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

MS (ES+) m/z: 646 [M+H]⁺。

滯留時間：10.0分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v)，等位溶劑]

向以上4-硝基苯甲酸(1R)-2-(1-[2-(二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-甲基-4-{[4-(甲磺醯基)苯基]胺甲醯基}-1H-吡咯-2-基)-1-甲基乙基酯(0.14 g, 0.21 mmol)於甲醇(3 ml)及二氯甲烷(3 ml)中之溶液中逐滴添加0.5 M 甲醇鈉(0.85 ml, 0.42 mmol)於甲醇中之溶液，且在室溫下攪拌該混

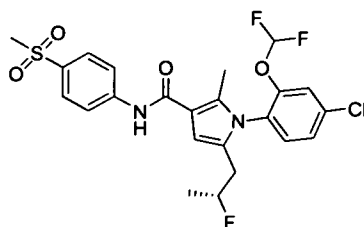
合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物之後，添加乙酸乙酯及水。在用飽和氯化銨水溶液及飽和鹽水洗滌有機層及用硫酸鎂乾燥之後，在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=3:1-乙酸乙酯)純化殘餘物得到呈固體之標題化合物(96 mg，92%)。

MS (ES+) m/z : 499 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：5.7分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例58) 1-[4-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-5-[(2R)-2-氟丙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例51之方法由實例11-異構體A(95 mg，0.20 mmol)獲得標題化合物(62 mg，62%)。

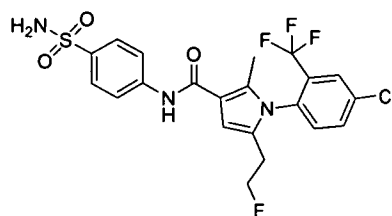
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.84 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.42 (1H, s), 6.39 (1H, t, $J = 72.0$ Hz), 4.63-4.81 (1H, m), 3.05 (3H, s), 2.45-2.74 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.29 (3H, dd, $J = 24.2, 6.1$ Hz)。

HRMS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[M+H]^+$ ，所要 m/z 之計算值：515.1019，實驗值515.1025。

滯留時間：5.8分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例 59) N-[4-(胺基磺醯基)苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-氟乙基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺



以類似於實例3之方法由比較實例62之化合物(0.86 g, 1.5 mmol)獲得N-[4-(胺基磺醯基)苯基]-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺(0.63 g, 86%)。MS (ES+) m/z: 502 [M+H]⁺。

以類似於實例51之方法由以上化合物(0.63 g, 1.3 mmol)獲得標題化合物(0.30 g, 47%)。

MS (ES+) m/z: 504 [M+H]⁺。

滯留時間：6.6分鐘(實例59-異構體A)，8.8分鐘(實例59-異構體B)

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性 HPLC 條件：LC3，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v)，等位溶劑]

實例59-異構體A

MS (ES+) m/z: 504 [M+H]⁺。

滯留時間：6.6分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

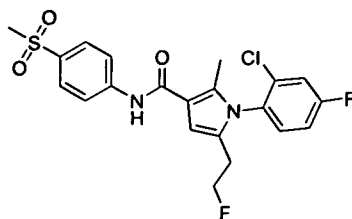
實例59-異構體B

MS (ES+) m/z: 504 [M+H]⁺。

滯留時間：8.8分鐘

對掌性 HPLC 條件：LC1，溶離劑：己烷-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v)，等位溶劑]。

(實例60) 1-(2-氯-4-氟苯基)-5-(2-氟乙基)-2-甲基-N-(4-(甲磺醯基)苯基)-1H-吡咯-3-甲醯胺



向實例3之化合物(0.90 g，2.0 mmol)於二氯甲烷(20 ml)中之溶液中添加三氟化(二乙基胺基)硫(0.32 mL，2.4 mmol)。在於室溫下攪拌混合物20分鐘之後，藉由飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)中止反應，且用乙酸乙酯萃取混合物。在用硫酸鈉乾燥有機層之後，過濾且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物得到呈固體之標題化合物(0.36 g，40%)。

MS (ESI) m/z : 453 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：10.1分鐘(實例60-異構體A)，10.8分鐘(實例60-異構體B)

對掌性HPLC條件：LC9，溶離劑：Hex-EtOH [70:30 (v/v)，等位溶劑]

在以下條件下進行異構體之拆分。

對掌性HPLC條件：LC10，溶離劑：Hex-EtOH [70:30 (v/v)，等位溶劑]

實例60-異構體A

MS (ESI) m/z : 453 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：10.1分鐘

對掌性HPLC條件：LC9，溶離劑：Hex-EtOH [70:30 (v/v)，等位溶劑]。

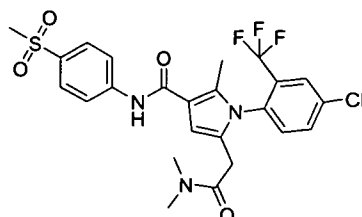
實例60-異構體B

MS (ESI) m/z : 453 $[M+H]^+$ 。

滯留時間：10.8分鐘

對掌性HPLC條件：LC9，溶離劑：Hex-EtOH [70:30 (v/v)，等位溶劑]。

(實例61) 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(二甲基胺基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



在0℃下，向實例1之化合物(1.0 g，2.0 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁試劑(1.3 g，3.0 mmol)。使反應溫度升至室溫，且在再攪拌混合物1小時之後，用乙酸乙酯稀釋且用碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液、水及飽和鹽水洗滌有機層。在用硫酸鈉乾燥溶液之後，過濾且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=1:1)純化殘餘物得到1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-5-(2-側氧基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺(0.85 g，85%)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.57 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.79 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.48 (1H, s), 3.55 (1H, dd, J = 18.0, 1.6 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 18.0, 1.6 Hz), 3.06 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

MS (ESI) m/z: 499 [M+H⁺]

向以上1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-5-(2-側氧基乙基)-1H-吡咯-3-甲醯胺(0.85 g，1.7 mmol)於第三丁醇(14 mL)-水(3.4 mL)中之溶液中添加磷酸二氫鈉(0.40 g，2.6 mmol)、2-甲基-2-丁烯(0.77 mL，6.8 mmol)及亞氯酸鈉(0.85 g，5.1 mmol)，且在

室溫下攪拌混合物1小時。將10%亞硫酸氫鈉水溶液及1 M鹽酸添加至混合物中以中止反應，且用二氯甲烷萃取混合物。用飽和鹽水洗滌所獲得之有機層，且在用硫酸鈉乾燥溶液之後，過濾且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到(1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-甲基-4-{{4-(甲磺醯基)苯基}胺甲磺醯基}-1H-吡咯-2-基)乙酸(0.50 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93-7.77 (6H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.52 (1H, s), 3.52 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.05 (3H, s), 2.26 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}^+]$

向以上(1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5-甲基-4-{{4-(甲磺醯基)苯基}胺甲磺醯基}-1H-吡咯-2-基)乙酸(30 mg, 0.518 mmol)於DMF(0.58 mL)中之溶液中相繼添加單水合1-羥基苯并三唑(18 mg, 0.12 mmol)及鹽酸1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(23 mg, 0.12 mmol)，且在室溫下攪拌該混合物1小時。此後，將2 M二甲基胺/THF溶液添加至混合物中，且攪拌混合物隔夜。在反應之後，用乙酸乙酯稀釋，且用1 M鹽酸、水及飽和鹽水洗滌有機層。此後，用硫酸鈉乾燥，進行過濾，且在減壓下蒸餾出溶劑。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到標題化合物(17 mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.52 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.14 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 3.05 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.26 (3H, s)。

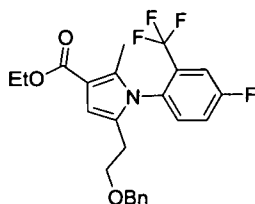
HRMS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，所要 m/z 之計算值：542.1128，實驗值542.1108。

$[\alpha]_D^{22}$: -25.1° (c = 1.0, EtOH)。

實例62

1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺

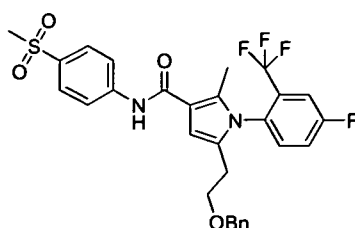
5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯



向比較化合物5(300 mg, 0.98 mmol)於AcOH(1 mL)中之溶液中添加2-胺基-5-氟三氟甲苯(179 mg, 0.98 mmol)且在100°C下攪拌8小時。用AcOEt萃取反應混合物，用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮。經矽膠(AcOEt/正己烷, 3:7 v/v)純化殘餘物得到呈油狀物之標題化合物(332 mg, 75%)之滯轉異構體混合物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (1H, dd, J = 8.2, 3.1 Hz), 7.35-7.25 (6H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.44 (1H, s), 4.45 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.62-2.55 (1H, m), 2.41-2.34 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺

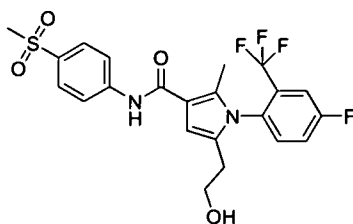


在N₂氛圍下在室溫下向5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(332 mg, 0.74 mmol)及4-(甲磺

鹽基)苯胺(133 mg, 0.78 mmol)於甲苯(3 mL)中之懸浮液中添加 Me_3Al (0.41 mL, 0.74 mmol, 1.8 M 甲苯溶液)且在 110°C 下攪拌30分鐘。在反應結束之後，用1 N HCl中止反應，且用AcOEt萃取。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮，且經矽膠(AcOEt/正己烷, 2:3 v/v)純化殘餘物得到呈油狀物之標題化合物(220 mg, 52%)的滯轉異構體混合物。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz), 7.37-7.26 (6H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.27 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.63-3.59 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.66-2.60 (1H, m), 2.46-2.40 (1H, m), 2.25 (3H, s)。

1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5-(2-羥乙基)-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺



向5-[2-(苯甲氧基)乙基]-1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(220 mg, 0.38 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OH})_2\cdot\text{C}$ (20 mg)且在 H_2 氛圍下在室溫下攪拌隔夜。在反應之後，濾出 $\text{Pd}(\text{OH})_2\cdot\text{C}$ 且蒸發溶劑。經矽膠(AcOEt/正己烷, 9:1 v/v)純化殘餘物得到呈泡沫之標題化合物(170 mg, 92%)之滯轉異構體混合物。

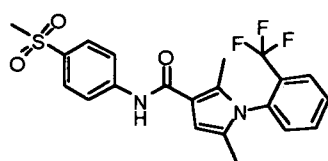
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz), 7.47-7.42 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz), 6.37 (1H, s), 3.82-3.72 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.63-2.56 (1H, m), 2.45-2.39 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.52 (1H, t, $J =$

5.9 Hz)。

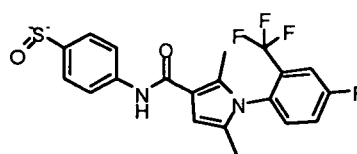
滯留時間：4.9分鐘(實例62-異構體A)，5.7分鐘(實例62-異構體B)。

對掌性HPLC條件：LC2，溶離劑：EtOH(等位溶劑)

在以下測試實例中，自先前技術(WO 2006/012642)中所述之化合物中選擇1-[2-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(比較化合物A)及1-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-2,5-二甲基-N-[4-(甲磺醯基)苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺(比較化合物B)作為最適當的比較化合物且使用該等化合物。



比較化合物 A



比較化合物 B

(測試實例1)

製備表現GAL4-hMR受體之質體pM-hMR-LBD，其具有與酵母轉錄因子GAL4之DNA結合域(與胺基末端之147個胺基酸對應)結合之人類鹽皮質激素受體(hMR，NM_000901)的配位體結合域(LBD，與羧基末端之約308個胺基酸對應)。藉由使用包括螢光素酶基因之報導體質體(諸如STRATAGENE CLONING SYSTEMS之質體pFR-Luc)進行報導體檢定，該基因具有與GAL4之DNA結合域結合之序列(UAS序列)。

藉由脂質體轉染將如上所獲得之質體pM-hMR-LBD及報導體質體基因轉移至人類胎兒之腎細胞株HEK293中。次日，藉由胰蛋白酶處理收集細胞，且以每孔95微升之量與含有5%經活性炭處理之FBS的DMEM培養基一起分配至白色96孔板(Costar)中。

將測試化合物以預定濃度溶解於二甲亞砷中而使用，且將由培養基適當稀釋之測試化合物添加至白色96孔板上之細胞中，使得最終濃度為0.1%。當添加測試化合物時，附加1 nM醛固酮。對照組1之孔

組添加有二甲亞碲，且對照組2之孔組添加有1 nM醛固酮。在添加之後，進行培養隔夜。

次日，移除培養基，且接著根據附加文獻製備螢光素酶受質 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)且以50微升添加至各孔中。進行攪拌約30分鐘，且藉由使用Analyst (Molecular Devices)量測各孔之發光量以獲得螢光素酶活性。繪製圖表，該圖表繪製出在將對照組1之螢光素酶活性值視為0%且將對照組2之螢光素酶活性值視為100%時，測試化合物添加組之量各自之相對螢光素酶活性值。根據圖表，展示最大值之測試化合物之濃度計算為Imax(%)，且展示Imax/2之濃度計算為ICmax₅₀(nM)。表15中展示ICmax₅₀值。

(結果)

如以下(表15)所示，本發明之滯轉異構體當與相應外消旋化合物相比較時展示顯著鹽皮质激素受體拮抗作用。

(表15)		
測試化合物	ICmax ₅₀ (nM)	Imax (%)
參考化合物A	14	114
參考化合物B	12	93
實例1	11	110
實例1-異構體A	3.7	87
實例1-異構體B	> 1000	N.D. ¹
實例3	30	109
實例3-異構體A	21	114
實例3-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例5	3.9	125
實例5-異構體A	3.4	119
實例5-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例6	6.2	92

(表15)		
測試化合物	IC _{max50} (nM)	Imax (%)
實例6-異構體A	3.1	79
實例6-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例9	41	114
實例9-異構體A	18	84
實例9-異構體B	>1000	N.D. ¹¹
實例11	13	107
實例11-異構體A	7.3	89
實例11-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例12	6.8	108
實例12-異構體A	3.1	113
實例12-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例16	7.8	94
實例16-異構體A	3.6	101
實例16-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例22	9.1	111
實例22-異構體A	6.1	99
實例22-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例40	26	112
實例40-異構體A	9.6	91
實例40-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例42	4.8	110
實例42-異構體A	>1000	N.D. ¹
實例42-異構體B	2.7	95
實例43	40	100
實例43-異構體A	5.5	123
實例43-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例44	24	111
實例44-異構體A	>1000	N.D. ¹
實例44-異構體B	12	98

(表15)		
測試化合物	IC _{max50} (nM)	I _{max} (%)
實例45	7.1	85
實例45-異構體A	1.9	105
實例45-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例49	8.3	96
實例49-異構體A	>1000	N.D. ¹
實例49-異構體B	4.5	104
實例50	2.7	114
實例50-異構體A	>1000	N.D. ¹
實例50-異構體B	1.2	104
實例51	19	115
實例51-異構體A	11	124
實例51-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例54	14	75
實例54-異構體A	6.5	99
實例54-異構體B	>1000	N.D. ¹
實例61	5.5	115

¹：未測定

(測試實例2)

使用獼猴(雄性)，且使其在投與測試化合物之前一天禁食。

藉由向測試化合物中添加0.5% MC(甲基纖維素)溶液以使劑量為3 mg/2 mL/kg來製備投與樣品。藉由使用管將各投與樣品胃內投與獼猴。在投與樣品之後，投與約5 mL 0.5% MC。對於各投與樣品而言，投與一組兩個獼猴。

關於收集血液，藉由在投與之前及投與之後30分鐘、1、2、4、6、8、24及48小時使用經肝素處理之玻璃注射器自胯靜脈收集約0.5 mL血液來進行。離心血液(1,700 × g，15分鐘，4℃)獲得血漿。將血

漿儲存於冷凍箱(-20℃)中直至預處理。

製備標準溶液及內標(IS)溶液：將各測試化合物溶解於DMSO(二甲亞砜)中以製備各10 mM溶液。用乙腈稀釋各化合物溶液，且藉此製備標準溶液。此外，將尼氟酸(niflumic acid)(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)以2 mM之濃度溶解於DMSO中，之後用乙腈稀釋以製備2 μM IS溶液。

預處理血漿樣品：收集20 μL血漿樣品，且接著添加25 μL純水、100 μL乙腈及100 μL甲醇。為製備校正曲線，將25 μL純水、20 μL各標準溶液(乙腈溶液)、80 μL乙腈及100 μL甲醇添加至20 μL空白血漿中。將40 μL乙腈IS溶液添加至所有樣品中，且接著攪拌樣品，藉由使用Captiva過濾板(Varian, Inc.)抽吸過濾，且接著將濾液用作LC-MS/MS分析之樣品。

定量測定測試化合物：藉由LC-MS/MS方法分析各測試化合物之血漿濃度。

[HPLC分析條件]

HPLC：WATERS 2795(Waters Corporation)；

管柱：CAPCELL PAK C8，2.0 mm I.D.×50 mm，5 μm (Shiseido Co., Ltd.)

移動相：A=5 mM乙酸銨水溶液，B=乙腈

[MS/MS分析條件]

MS：Quattro micro API(Waters Corporation)

電離方法：電噴霧電離(ESI)

電離模式：正

偵測模式：MRM

分析：藥物動力學參數藉由使用WinNonlin專業版(WinNonlin Professional)(4.0.1版，Pharsight Corporation)由各藥物之血漿濃度計

算。此處，將非房室模型(Noncompartment model)用作參數計算之模型。

(結果)

由於評估參考化合物A及參考化合物B及以下列舉之實例化合物，如(表16)中所示測試實例1中所提及之具有高活性之滯轉異構體當與參考藥物相比較時展示顯著改良之血漿濃度。此外，具有2-羥乙基作為R²之實例62之化合物當與具有甲基作為R²之參考化合物A及參考化合物B相比較時展示顯著改良之血漿濃度。

(表16)		
測試化合物	AUC ¹ (μg·h/mL)	Cmax ² (μg/mL)
參考化合物A	0.03	< 0.01
參考化合物B	0.17	0.01
實例1-異構體A	14.11	0.99
實例5-異構體A	31.31	1.60
實例6-異構體A	30.28	1.73
實例9-異構體A	23.95	2.35
實例11-異構體A	24.81	1.60
實例16-異構體A	13.49	1.00
實例40-異構體A	15.11	1.30
實例42-異構體B	23.86	1.66
實例43-異構體A	14.82	1.14
實例44-異構體B	16.92	0.94
實例51-異構體A	10.94	0.83
實例54-異構體A	11.41	0.97
實例62	8.06	0.66

¹：AUC(ng·h/mL)：血漿濃度(由LC-MS/MS方法量測)相對於時間曲線下之面積；

² : C_{max}(ng/mL) : 最大濃度

[產業可利用性]

因為由通式(I)表示之本發明化合物之滯轉異構體展示藥理學活性，諸如尤其優良鹽皮質激素受體拮抗活性、抗高血壓作用、血管擴張作用、心臟保護作用、腎病抑制作用、抗動脈硬化作用及利尿作用，且安全性高，其適用作用於高血壓、心絞痛、急性冠狀動脈症候群、充血性心臟衰竭、腎病(包括糖尿病性腎病)、動脈硬化、腦梗死、纖維化及原發性多醛固酮症之預防性藥物或治療性藥物。

【圖式簡單說明】

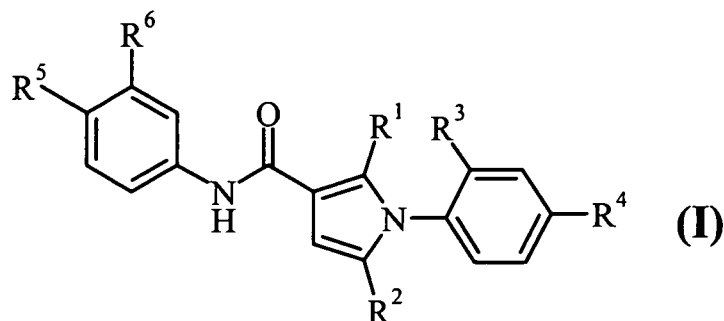
無

【符號說明】

無

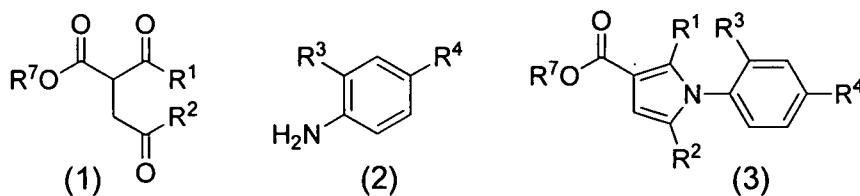
申請專利範圍

1. 一種製備式(I)化合物或其氮氧化物、其非對映異構體、外消旋體或富集有非對映異構體之化合物、其滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物或富集有滯轉異構體之化合物、或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽之方法，



該方法包含以下步驟：

- i) 在酸催化劑存在下，於有機溶劑存在或不存在下，將式(1)之化合物與式(2)之苯胺衍生物或其鹽反應，以產生式(3)之化合物；



其中，

R^1 表示 C_1 - C_3 烷基；

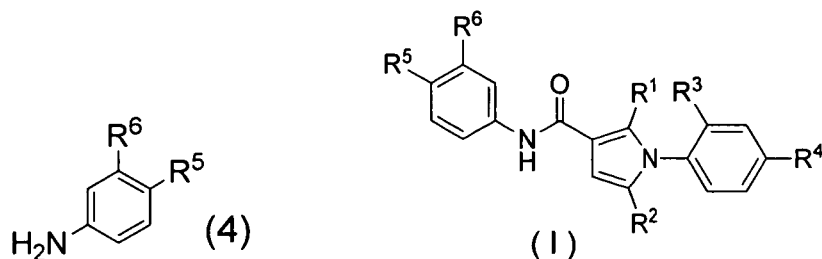
R^2 表示羥基- C_1 - C_4 烷基、氟- C_1 - C_4 烷基、胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基、N-單(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基或N,N-二(C_1 - C_3 烷基)胺甲醯基- C_1 - C_2 烷基；

R^3 表示鹵代基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、鹵代- C_1 - C_3 烷基、鹵代- C_1 - C_3 烷氧基、4-鹵代苯基或4-鹵代苯氧基；

R^4 表示氫原子、鹵代基或 C_1 - C_3 烷基；且

R^7 表示 C_1 - C_4 烷基或芳基；

- ii) 將式(3)之化合物與式(4)之苯胺衍生物化合物反應，以產生式(I)之化合物；

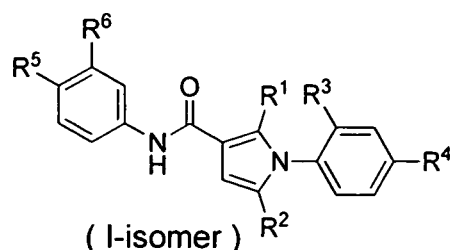


其中，

R^5 表示胺磺醯基或 C_1 - C_3 烷基磺醯基；且

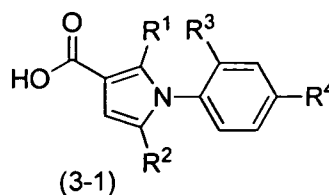
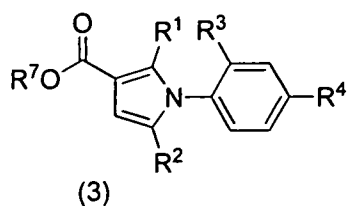
R^6 表示氫原子、鹵代基、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。

2. 如請求項1之方法，其中該酸催化劑包含無機酸、有機酸、路易斯酸(Lewis acid)或其組合。
3. 如請求項2之方法，其中該無機酸包含鹽酸、硫酸或硫酸氫鈉。
4. 如請求項2之方法，其中該有機酸包含乙酸、甲苯磺醯酸或樟腦磺酸。
5. 如請求項2之方法，其中該路易斯酸包含三氟甲磺酸銦(III)或氯化錫(II)。
6. 如請求項2之方法，其中該酸催化劑包含乙酸、甲苯磺醯酸或三氟甲磺酸銦(III)。
7. 如請求項1之方法，進一步包含光學拆分式(I)之化合物以形成異構物：

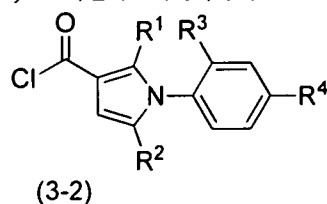


8. 如請求項1之方法，進一步包含：

iii) 鹼性水解式(3)之吡咯羧酸酯衍生物以形成式(3-1)之化合物化或其醫藥學上可接受之鹽；



iv) 將式(3-1)之化合物轉化為式(3-2)之酸氯化合物



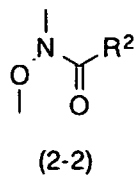
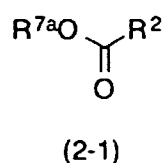
；及

v) 在選自鹵代烴溶劑、烴溶劑或醚溶劑之溶劑及式(4)之苯胺化合物存在下，使用縮合反應將式(3-2)之酸氯化合物轉化形成式(I)之化合物；或其氫氧化物；其非對映異構體、外消旋體或富集有非對映異構體之化合物；其滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物或富集有滯轉異構體之化合物；或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

9. 如請求項8之方法，其中該溶劑包含二氯甲烷、甲苯或四氫呋喃。

10. 如請求項1之方法，其中該式(1)之化合物係由包含以下之步驟形成：

vi) 將式(2-1)之化合物轉化為式(2-2)之N-甲氧基醯胺化合物；

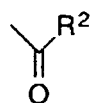


；

其中R^{7a}為C₁-C₄烷基或芳基；

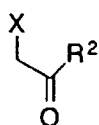
vii) 在格林納試劑(Grignard reagent)存在下，將式(2-2)之化合

物轉化為式(2-3)之甲基酮；



(2-3)

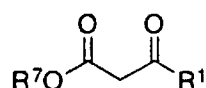
viii) 在鹵化劑存在下，鹵化式(2-3)之甲基酮以形成式(2-4)之鹵代甲基酮



(2-4) ；及

其中X為鹵代基；

ix) 在式(2-5)之β-酮酯存在下，烷基化式(2-4)之化合物



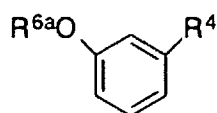
(2-5)

以形成式(1)之化合物。

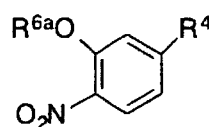
11. 如請求項10之方法，其中該鹵化劑包含N-溴代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、溴或氯。

12. 如請求項1之方法，其中該式(2)之化合物係由包含以下之步驟形成：

x) 轉化式(3A-1)之化合物以製造式(3A-2)之化合物



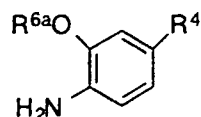
(3A-1)



(3A-2) ；

其中，R^{6a}表示C₁-C₃烷基或鹵代-C₁-C₃烷基；

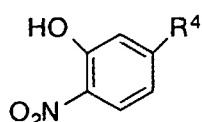
xi) 在氫、催化劑及反應溶劑存在下，催化還原式(3A-2)之化合物以形成式(3A-3)之化合物



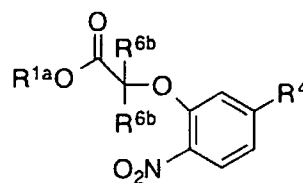
(3A-3)

13. 如請求項12之方法，其中該催化劑包含鈀-碳、氧化鉑或氫氧化鈀。
14. 如請求項12之方法，其中該反應溶劑包含醇溶劑或醚溶劑。
15. 如請求項14之方法，其中該反應溶劑為甲醇或乙醇。
16. 如請求項1之方法，其中該式(2)之化合物係由包含以下之步驟形成：

xii) 在烷基化劑存在下，烷基化式(3B-1)之化合物以製造式(3B-2)之化合物



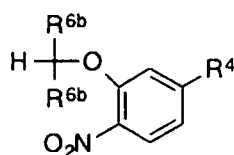
(3B-1)



(3B-2)

其中， R^{6b} 表示鹵代基，且 R^{1a} 表示氫、 C_1 - C_3 烷基或鹵代- C_1 - C_3 烷基；

xiii) 去羧基化式(3B-2)之化合物以形成式(3B-3)之化合物



(3B-3)

；及

xiv) 催化還原式(3B-3)之化合物以形成式(3B-4)之化合物；



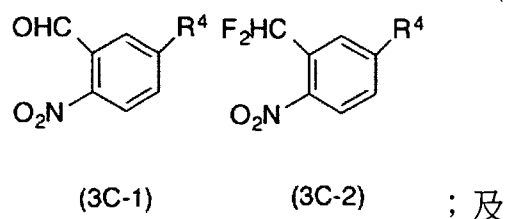
(3B-4)

17. 如請求項16之方法，其中該烷基化劑包含 α -鹵乙酸酯。

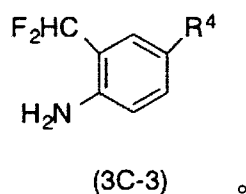
18. 如請求項17之方法，其中該 α -鹵乙酸酯為溴乙酸乙酯、溴乙酸甲酯或二氟氯乙酸甲酯。

19. 如請求項1之方法，其中該式(2)之化合物係由包含以下之步驟形成：

xv) 以氟化劑氟化式(3C-1)之化合物以製造式(3C-2)之化合物，



xvi) 催化還原式(3C-2)之化合物以形成式(3C-3)之化合物；



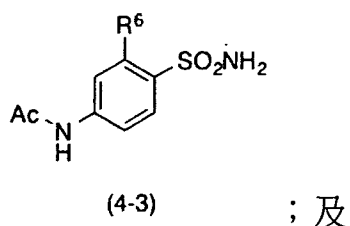
20. 如請求項19之方法，其中該氟化劑為三氟化二甲胺基硫(DAST)或三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(BAST)。

21. 如請求項1之方法，其中該式(4)之化合物係由包含以下之步驟形成：

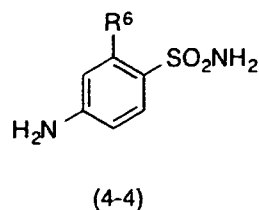
xvii) 將式(4-1)之化合物與氯磺醯酸反應以製造式(4-2)之化合物



xviii) 將式(4-2)之化合物與胺反應以製造式(4-3)之化合物

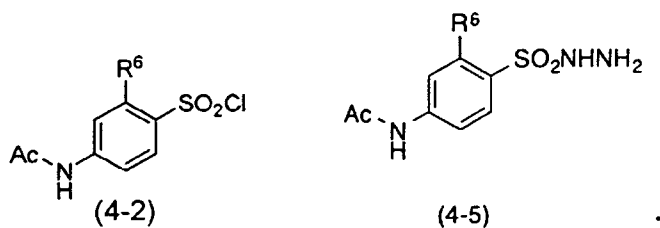


xix) 使用酸脫除乙醯胺保護以製造式(4-4)之化合物

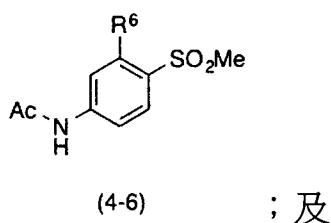


22. 如請求項1之方法，其中該式(4)之化合物係由包含以下之步驟形成：

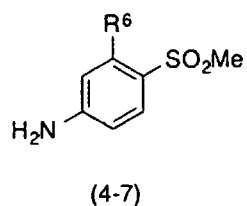
xx) 將式(4-2)之化合物與胺反應以製造式(4-5)之化合物



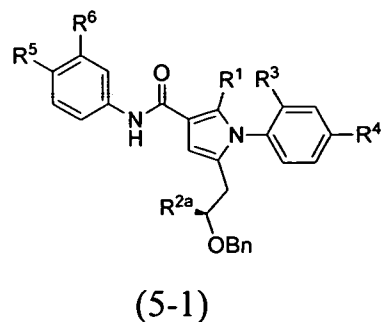
xxi) 將式(4-5)之化合物進行反應以製造式(4-6)之化合物



xxii) 使用酸脫除乙醯胺保護以製造式(4-7)之化合物

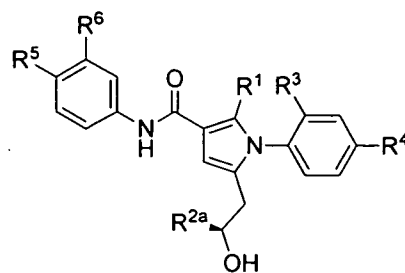


23. 如請求項1之方法，其中該式I之化合物為式(5-1)之化合物



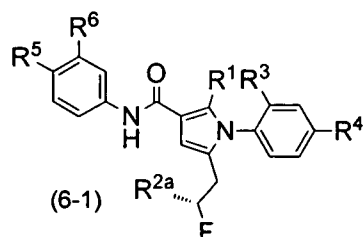
其中，Bn為苄基，且R^{2a}表示氫原子或C₁-C₂烷基。

24. 如請求項23之方法，其中式(5-1)之化合物係使用催化還原、酸處理或三溴化硼脫除保護以製造式(5-2)之化合物



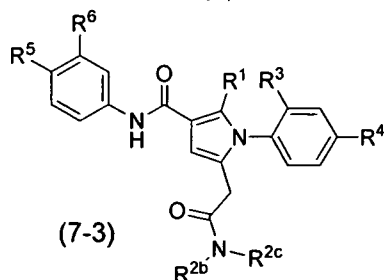
(5-2)。

25. 如請求項24之方法，進一步包含將式(5-2)之化合物與氟化劑反應以形成式(6-1)之化合物



26. 如請求項25之方法，其中該氟化劑為三氟化二甲基胺基硫(DAST)或三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(BAST)。

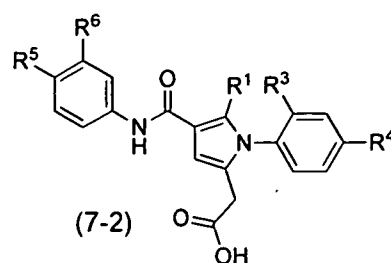
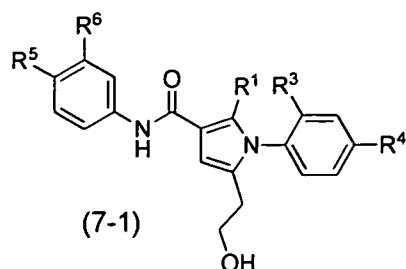
27. 如請求項1之方法，其中該式(I)之化合物為式(7-3)之化合物：



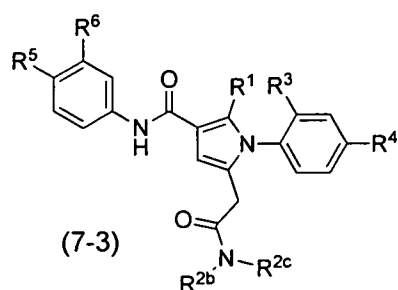
其氮氧化物；其非對映異構體、外消旋體或富集有非對映異構體之化合物；其滯轉異構體、滯轉異構體之等量混合物或富集有滯轉異構體之化合物；或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽；

其中 R^{2b} 及 R^{2c} 為相同或不同，且各獨立表示氫或 C_1 - C_3 烷基；該方法包含以下步驟：

xxiii) 在氧化劑存在下氧化式(7-1)之化合物以形成式(7-2)之化合物：



xxiv) 將式(7-2)之化合物與縮合劑進行縮合以形成式(7-3)之化合物



28. 如請求項27之方法，其中該氧化劑為磷酸二氫鈉、2-甲基-2-丁烯或亞氯酸鈉。
29. 如請求項27之方法，其中該縮合劑為1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽與單水合1-羥基苯并三唑之組合。