



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201305146 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100139480

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/06 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/29

美國

61/408,308

(71)申請人：默沙東公司(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：盧江貞 LU, ZHIJIAN (US)；陳怡恆 CHEN, YI-HENG (US)；史密斯 卡麥隆 SMITH, CAMERON (AU)；李虹 LI, HONG (CN)；卡拉希 佛羅里達 KALLASHI, FLORIDA (US)；杭特 喬立安 HUNT, JULIANNE (US)；董貴岑 DONG, GUIZHEN (US)；奧德卡 黛普拉 L ONDEYKA, DEBRA L. (US)；錢曉霞 QIAN, XIAOXIA (CN)；孫婉瑩 SUN, WANYING (US)；維可 佩佐 VACHAL, PETR (CZ)；趙 卡克 ZHAO, KAKE (US)；湯普森 克里斯多夫 F THOMPSON, CHRISTOPHER F. (US)；史威斯 拉姆茲 SWEIS, RAMZI (US)；辛克拉 彼得 SINCLAIR, PETER (US)；亞當森 珊曼莎 E ADAMSON, SAMANTHA E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 366 頁

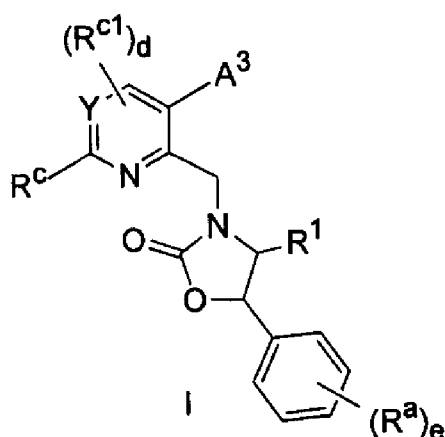
(54)名稱

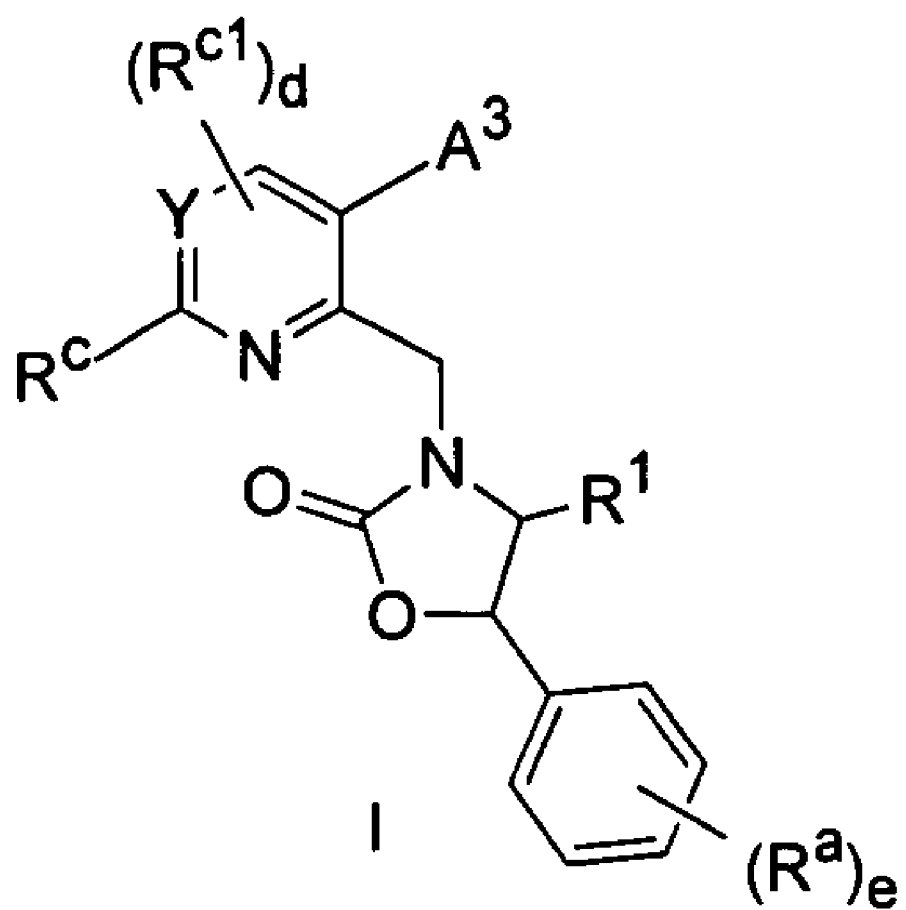
經環胺取代之嘓唑啉酮 C E T P 抑制劑

CYCLIC AMINE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE CETP INHIBITOR

(57)摘要

一種具有式 I 結構之化合物，包括該等化合物之醫藥學上可接受之鹽，其為 CETP 抑制劑且適用於升高 HDL-膽固醇、降低 LDL-膽固醇且適用於治療或預防動脈粥樣硬化。在式 I 化合物中，A³ 為經取代苯基或茚滿基。







(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201305146 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：100139480

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/06 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

(30)優先權：2010/10/29

美國

61/408,308

(71)申請人：默沙東公司(美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：盧江貞 LU, ZHIJIAN (US)；陳怡恆 CHEN, YI-HENG (US)；史密斯 卡麥隆 SMITH, CAMERON (AU)；李虹 LI, HONG (CN)；卡拉希 佛羅里達 KALLASHI, FLORIDA (US)；杭特 喬立安 HUNT, JULIANNE (US)；董貴岑 DONG, GUIZHEN (US)；奧德卡 黛普拉 L ONDEYKA, DEBRA L. (US)；錢曉霞 QIAN, XIAOXIA (CN)；孫婉瑩 SUN, WANYING (US)；維可 佩佐 VACHAL, PETR (CZ)；趙 卡克 ZHAO, KAKE (US)；湯普森 克里斯多夫 F THOMPSON, CHRISTOPHER F. (US)；史威斯 拉姆茲 SWEIS, RAMZI (US)；辛克拉 彼得 SINCLAIR, PETER (US)；亞當森 珊曼莎 E ADAMSON, SAMANTHA E. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 366 頁

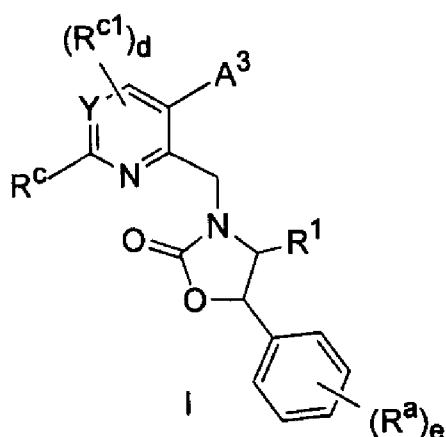
(54)名稱

經環胺取代之嘓唑啉酮 C E T P 抑制劑

CYCLIC AMINE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE CETP INHIBITOR

(57)摘要

一種具有式 I 結構之化合物，包括該等化合物之醫藥學上可接受之鹽，其為 CETP 抑制劑且適用於升高 HDL-膽固醇、降低 LDL-膽固醇且適用於治療或預防動脈粥樣硬化。在式 I 化合物中，A³ 為經取代苯基或茚滿基。



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

100139480

※ 申請日：

100.10.28

※IPC 分類：

C07D 413/06 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

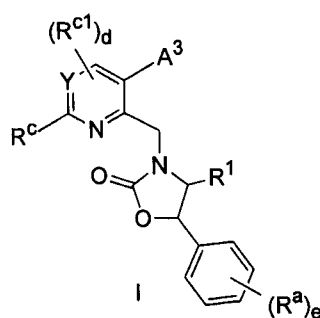
一、發明名稱：(中文/英文)

經環胺取代之嘓唑啉酮CETP抑制劑

CYCLIC AMINE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE CETP
INHIBITOR

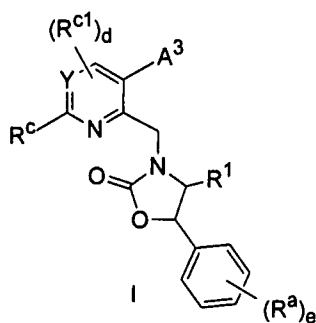
二、中文發明摘要：

一種具有式I結構之化合物，包括該等化合物之醫藥學上可接受之鹽，其為CETP抑制劑且適用於升高HDL-膽固醇、降低LDL-膽固醇且適用於治療或預防動脈粥樣硬化。在式I化合物中，A³為經取代苯基或萸滿基。



三、英文發明摘要：

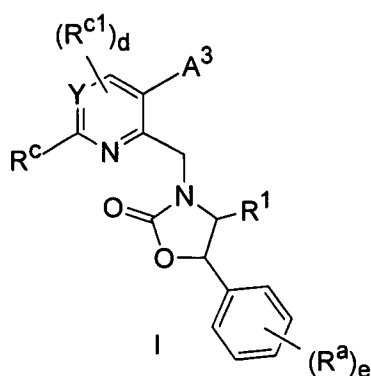
Compounds having the structure of Formula I, including pharmaceutically acceptable salts of the compounds, are CETP inhibitors and are useful for raising HDL-cholesterol, reducing LDL-cholesterol, and for treating or preventing atherosclerosis. In the compound of Formula I, A³ is a substituted phenyl group or indanyl group.



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制膽固醇酯轉移蛋白質(CETP)且預期具有升高HDL-C、降低LDL-C及治療及預防動脈粥樣硬化之效用的化合物。

【先前技術】

動脈粥樣硬化及其臨床後果(包括冠心病(CHD)、中風及周邊血管疾病)代表對工業化世界之健康照護系統的確實巨大負擔。僅在美國，約1300萬患者已經診斷患有CHD，且每年有超過50萬例死亡係歸因於CHD。另外，預期此死亡人數會隨著肥胖症及糖尿病之流行性持續增加而歷經下一四分之一世紀增長。

長久以來已認識到在哺乳動物中，循環脂蛋白概況之變化與動脈粥樣硬化及CHD之風險相關。HMG-CoA還原酶抑制劑(尤其士他汀(statins))在減少冠狀動脈事件方面的臨床成功係基於降低含量與動脈粥樣硬化之風險增加直接相關之循環低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)。最近，流行病學研究已顯示高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)含量與動脈粥樣硬化之間呈反比關係，從而得出結論為低血清HDL-C含量與CHD之風險增加相關。

脂蛋白含量之代謝控制為一個涉及許多因素之複雜及動態過程。人類中之一種重要代謝控制物為膽固醇酯轉移蛋白質(CETP)，其為一種催化膽固醇酯自HDL移動至含apoB之脂蛋白、尤其VLDL之血漿糖蛋白(參見Hesler, C.B.等人

(1987) *Purification and characterization of human plasma cholesteryl ester transfer protein. J. Biol. Chem.* **262**(5), 2275-2282)。在生理條件下，淨反應為異質交換，其中 CETP 自 apoB 脂蛋白運載三酸甘油酯至 HDL 且自 HDL 轉運膽固醇酯至 apoB 脂蛋白。

在人類中，CETP 在反向膽固醇轉運中起作用，膽固醇藉由該過程自周邊組織返回至肝中。有趣的是，許多動物不具有 CETP，包括具有高 HDL 含量且已知對冠心病具有抗性之動物，諸如齧齒動物(參見 Guyard-Dangremont, V. 等人, (1998) *Phospholipid and cholesteryl ester transfer activities in plasma from 14 vertebrate species. Relation to atherogenesis susceptibility, Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* **120**(3), 517-525)。已進行眾多與天然 CETP 活性變化對冠心病風險之影響相關的流行病學研究，包括對少數已知人類無義突變之研究(參見 Hirano, K.-I., Yamashita, S. 及 Matsuzawa, Y. (2000) *Pros and cons of inhibiting cholesteryl ester transfer protein, Curr. Opin. Lipidol.* **11**(6), 589-596)。此等研究已明確顯示血漿 HDL-C 濃度與 CETP 活性之間有反比關係(參見 Inazu, A. 等人(2000) *Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis, Curr. Opin. Lipidol.* **11**(4), 389-396)，從而假設藥理學抑制 CETP 脂質轉移活性可能藉由增加 HDL-C 含量，同時降低 LDL-C 而有益於人類。

儘管有諸如辛伐他汀(simvastatin)及阿托伐他汀

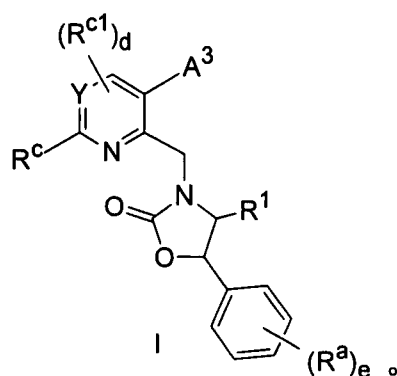
(atorvastatin)之士他汀所代表之顯著治療進步，但士他汀在治療及預防動脈粥樣硬化及隨後動脈粥樣硬化疾病事件方面僅達成約三分之一風險降低。當前，少數有利升高循環HDL-C含量之藥理學療法可用。某些士他汀及一些纖維酸酯提供適度HDL-C增加。菸酸(Niacin)提供一種有效升高HDL-C之療法，但會遭遇部分歸因於諸如潮紅(flushing)之副作用之患者順應性問題。抑制CETP之藥物(CETP抑制劑)已在開發中，預期其將有效升高HDL膽固醇含量且亦降低患者中之動脈粥樣硬化之發病率。托賽曲匹(Torcetrapib)為首個在長期結果臨床試驗中測試之藥物。歸因於相較於用單獨阿托伐他汀治療之患者，托賽曲匹及阿托伐他汀相伴投與之患者具有較高死亡發生率，托賽曲匹之臨床試驗在初期即終止。死亡率增加之起因並未完全瞭解，但咸信不與藥物之CETP抑制效應相關。

另外兩種藥物候選物達塞曲匹(dalcetrapib)及安賽曲匹(anacetrapib)當前正在III期臨床試驗，包括大規模結果試驗中測試。由安賽曲匹之新近完成之DEFINE III期試驗獲得的資料喜人。相較於僅用士他汀治療之患者，用安賽曲匹連同基線士他汀療法一起治療之患者顯示HDL-C增加138%且LDL-C減少40%。參見：*N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2406-15。DEFINE試驗中之資料足以指示用安賽曲匹治療之患者之死亡率不可能增加。仍然在探尋相較於迄今已研究或當前正在研究之CETP抑制劑，可能具有有利性質之其他藥物候選物。此等性質可包括相較於迄今已研究

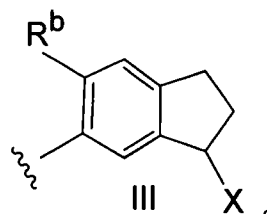
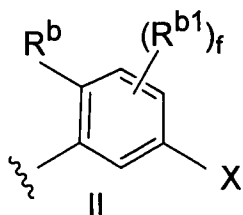
之許多高度親脂性化合物，具有例如較高效能、降低之脫靶活性(off-target activity)、較佳藥力學、較高生物可用性或降低之食物影響。「食物影響」係指暴露於活性藥物之變化性，其視患者何時最後進食、藥物是否與食物一起投與、及食物之脂肪含量而發生。

【發明內容】

式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽為一種強力CETP抑制劑，具有以下所述效用：



在式I化合物中， A^3 由式II或式III表示：



在式I化合物中：

Y為N或CH，其中若 R^{c1} 存在於結構中且不為H，則CH可經 R^{c1} 取代；

R^1 為H、 CF_3 或 C_{1-3} 烷基；

各 R^a 獨立地為視情況經1-5個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、視情況經1-5個鹵素取代之 $-OC_{1-3}$ 烷基、鹵素、-CN或視情況經

1-3個鹵素取代之C₃₋₄環烷基；

R^c為(a)包含一個與R^c所連接之雜芳族環鍵結之N的4-7員單環雜環，其中該單環雜環視情況包含1-3個雙鍵、一個羰基及1-3個各自獨立地為N、O、S、S(O)或S(O)₂之其他雜原子基團，或(b)包含一個與R^c所連接之雜芳族環鍵結之N的5-8員雙環雜環，其中該雙環雜環視情況包含1-3個雙鍵、一個羰基及1-3個各自獨立地為N、O、S、S(O)或S(O)₂之其他雜原子基團，其中如(a)或(b)中定義之R^c視情況經1-3個獨立地為鹵素、-OH、-CN、C₁₋₃烷基或-OC₁₋₃烷基之取代基取代，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基視情況經1-3個鹵素取代；

各R^{c1}獨立地為C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基或鹵素，其中在任一情況下之烷基皆視情況經1-5個鹵素取代；

R^b為H、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-OC₃₋₆環烷基、鹵素、-CN、-NO₂或-OH，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基視情況經1-5個鹵素取代，且-OC₃₋₆環烷基視情況經1-3個鹵素取代；

各R^{b1}獨立地為C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基或鹵素，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基視情況經1-5個鹵素取代；

X為：

(a) (i) 鹵素，(ii)-C₁₋₄烷基，(iii)-C₃₋₆環烷基-Y或C₁₋₃烷基-Y，其中Y為-CN、-OH或-OCH₃，或(iv)經1-3個獨立地為鹵素、-CN、-OH、-C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基或-C(=O)C₁₋₂烷基之基團取代之-苯基，其中烷基及環烷基在所有使用時皆視情況經1-3個鹵素取代；

(b) D^1 ，其中 D^1 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ；

(c) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- D^1 ，其中烷基視情況經 1-3 個鹵素取代；

(d) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基- D^1 ，其中環烷基視情況經 1-2 個獨立地為 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基或鹵素之基團取代，其中 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基視情況經 1-3 個鹵素取代；

(e) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基- CH_2-D^1 ，其中環烷基視情況經 1-2 個獨立地為 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基或鹵素之基團取代，其中 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基視情況經 1-3 個鹵素取代；

(f) -苯基- D^1 ，其中苯基視情況經 1-3 個獨立地為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代；

(g) $-\text{Het}-D^1$ ，其中 Het 為具有 1-4 個各自獨立地為 N、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 或 $\text{S}(\text{O})_2$ 之雜原子基團的 5-6 員雜芳族環，其中 Het 視情況經 1-3 個獨立地為鹵素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ 之基團取代；或

(h) $-\text{C}_{1-2}$ 烷基-Het，其中 Het 視情況經 1-3 個獨立地為 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 或鹵素之基團取代；

R^2 及 R^3 各自獨立地為 H 或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基，或 R^2 及 R^3 視情況接合以形成具有 3-5 個碳之橋基，藉此產生 4-6 員環醯胺基團；

d 為整數 0-2；

e 為整數 0-3；且

f 為整數 0-2。

應注意在以上 R^c 之定義中及在其他雜環之定義中，當定義包括視情況具有 1-3 個雙鍵之 5-6 員雜環時，一些具有 2-3

個雙鍵之雜環為芳族雜環。其仍然為如本文定義之雜環。

在式I化合物中及在本發明之子群及其他實施例中，除非另外指示，否則烷基及基於烷基之取代基(諸如烷氧基)可為直鏈或分支鏈。

一般而言，在本文中提及式I化合物或本發明之化合物意欲亦包括如可在本文中定義之式I化合物之子組，且詳言之亦意欲包括本文提供之特定經編號實例。

【實施方式】

在本發明之其他實施例中，以上定義之取代基可彼此獨立地具有替代涵義，如以下所書寫。當醫藥學上可接受之鹽可能存在時，此等實施例包括此等鹽。

在化合物之子群中， R^1 為H或 C_{1-3} 烷基。在較佳子群中， R^1 為 CH_3 。

在化合物之子群中，各 R^a 獨立地為 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、鹵素、 $-CN$ 或視情況經1-3個鹵素取代之環丙基。在較佳子群中，各 R^a 獨立地為 CF_3 、 CH_3 、 $-OCF_3$ 、Cl、F、環丙基或 $-CN$ 。

在化合物之子群中， R^c 為(a)包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之N的4-6員單環雜環，其中該單環雜環視情況包含1-2個雙鍵、一個羰基及1-2個各自獨立地為O、N或 $-S(O)_2-$ 之其他雜原子基團，或(b)包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之N的6-7員雙環雜環，其中該雙環雜環視情況包含1-2個雙鍵、一個羰基及1-2個各自獨立地為N、O或 $-S(O)_2-$ 之其他雜原子基團，其中如(a)或(b)中定義之 R^c 視

情況經1-2個各自獨立地為鹵素、-OH、CH₃、-OCH₃、CF₃或-OCF₃之取代基取代。

在化合物之其他子群中，R^c為(a)包含一個與R^c所連接之雜芳族環鍵結之N的4-6員單環雜環，其中該單環雜環視情況包含一個羰基及1個為O、N或-S(O)₂-之其他雜原子基團；(b)包含一個與R^c所連接之雜芳族環鍵結之N的5員單環雜芳族環，其中該5員單環雜芳族環視情況包含1個為N之其他雜原子基團；或(c)包含一個與R^c所連接之雜芳族環鍵結之N的6-7員雙環雜環，其中該雙環雜環視情況包含1個為N或O之其他雜原子基團；其中如(a)、(b)或(c)中定義之R^c視情況經1-2個各自獨立地為F、-OH、CH₃、-OCH₃、CF₃或-OCF₃之取代基取代。

在化合物之其他子群中，R^c為氮雜環丁烷、氮雜環丁酮、吡咯啉、哌啉、嗎啉、咪唑、吡唑、異噻唑啉1,1-二氧化物、包含橋連在兩個環成員之間的亞甲基之嗎啉環、或包含稠合環丙基環之吡咯啉環，其中R^c視情況經1-3個各自獨立地為鹵素、-OH、-CH₃、-OCH₃、-CF₃或-OCF₃之取代基取代。

在較佳實施例中，R^c視情況經1-2個各自獨立地為F、-CH₃、-OH或-OCH₃之取代基取代。

在式I化合物之子組中，R^{c1}獨立地為CH₃、CF₃、-OCH₃、-OCF₃或鹵素。在其他子群中，各R^{c1}獨立地為-CH₃或Br。

在式I化合物之其他子組中，R^b為H、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷

基、 $-\text{OC}_{3-6}$ 環烷基或鹵素，其中 C_{1-3} 烷基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基及 $-\text{OC}_{3-6}$ 環烷基視情況經1-3個鹵素取代。在較佳子群中， R^b 為H、 $-\text{C}_{1-2}$ 烷基、 $-\text{OCH}_3$ 、Cl、F或-O-環丙基。

在式I化合物之其他子群中，各 R^{b1} 獨立地為鹵素、 CF_3 或 CH_3 。在較佳子群中， R^{b1} 為F。

在本發明之其他實施例中，X係如以下兩種描述中所提供。如以下提供之對X之個別選項可替代以上或以下其他清單中對X之相應選項，以便例如以下任一清單中之X之定義中的(a)均可替換以下另一清單中或以上提供之X之定義中的(a)。對於選項(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)及(h)同樣如此。

在一個實施例或一組實施例中，X為：

(a) (i)Cl，(ii)- C_{2-4} 烷基，(iii)- C_{5-6} 環烷基-Y或 $-\text{C}_{1-3}$ 烷基-Y，其中Y為-CN、-OH或 $-\text{OCH}_3$ ，或(iv)經1-3個獨立地為鹵素、-CN、-OH、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-2}$ 烷基之基團取代之-苯基，其中烷基及環烷基在所有出現時皆視情況經1-3個鹵素取代；

(b) D^1 ，其中 D^1 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ ；

(c) $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- D^1 ，其中烷基視情況經1-3個F取代；

(d) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基- D^1 ，其中環烷基視情況經1-2個獨立地為 $-\text{CH}_3$ 、 CF_3 或鹵素之基團取代；

(e) $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基- $\text{CH}_2\text{-D}^1$ ，其中環烷基視情況經1-2個獨立地為 $-\text{CH}_3$ 、 CF_3 或鹵素之基團取代；

(f) -苯基- D^1 ，其中苯基視情況經1-3個獨立地為鹵素、

-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃之取代基取代；

(g) -HET(1)-D¹，其中HET(1)為具有1-2個獨立地為N、O、S、S(O)或S(O)₂之雜原子基團的5-6員雜芳族環，其中HET(1)視情況經1-3個獨立地為鹵素、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃之取代基取代；或

(h) -(CH₂)₁₋₂-HET(2)，其中HET(2)為具有2-4個為N、O或S之雜原子基團之5員雜芳族環，其中HET(2)視情況經1-2個獨立地為-CH₃或鹵素之基團取代。

在另一實施例或另一組實施例中，X係如下所列，且如先前所說明，如以下提供之對X之個別選項可替代以上對X之相應選項，以便例如以下清單中之(a)可替換以上對X之較早定義下之(a)。對於選項(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)及(h)同樣如此。

X為：

(a) Cl、-CH₂CN、-(CH₂)₁₋₃OH、-(CH₂)₁₋₃OCH₃、視情況經1-3個F及一個-OH取代之-CH(CH₃)₂、-環戊基-OH、-環己基-CN、或經2個取代基(其為-OH及-C(=O)CH₃)取代之苯基；

(b) D¹，其中D¹為-CO₂H或-CO₂C₁₋₄烷基；

(c) -C₁₋₄烷基-D²，其中D²為-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基或-C(=O)NR²R³；

(d) -C₃₋₆環烷基-D²；

(e) -C₃₋₆環烷基-CH₂-D¹；

(f) -苯基-D¹，其中苯基視情況經1-3個獨立地為鹵素或

-CH₃之取代基取代；

(g) -HET(1)-D¹，其中HET(1)為具有1-2個獨立地為N、O或S之雜原子的5-6員雜芳族環，其中HET(1)視情況經1-3個獨立地為鹵素、-CH₃、-CF₃、-OCH₃或-OCF₃之取代基取代；或

(h) -(CH₂)₁₋₂-HET(2)，其中HET(2)為具有2-4個N原子之5員雜芳族環，其中HET(2)視情況經1-2個獨立地為-CH₃或鹵素之基團取代。

在較佳實施例中，如上定義之HET(1)為異𪗇唑、吡唑、吡嗪、噻吩、呋喃、噻唑、吡咯、吡啶或咪唑。

在較佳實施例中，HET(2)為三唑、四唑或咪唑。

在其他實施例中，e為整數1-3。

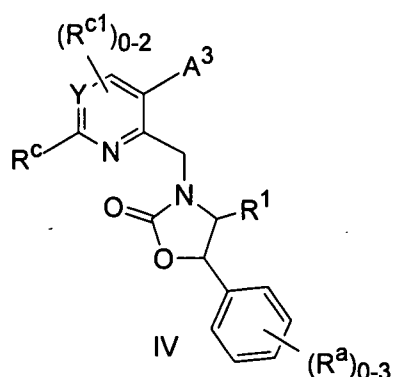
在其他實施例中，d為0或1。

在其他實施例中，d為0。

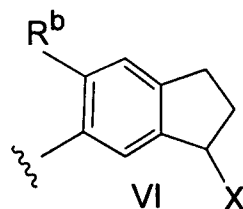
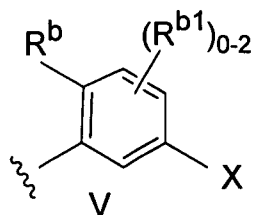
在其他實施例中，f為0或1。

在其他實施例中，f為0。

在一替代性實施例中，本發明定義為如以下所述之具有式IV之化合物，包括醫藥學上可接受之鹽：



其中 A^3 具有式 V 或式 VI 結構：



其中 Y 為 N 或 CH，其中若 R^{c1} 存在於結構中，則 CH 可經 R^{c1} 取代；

R^1 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

各 R^a 獨立地為 CF_3 、 CH_3 、鹵素或 CN；

R^c 為經由 N 與式 I 之雜芳族環連接之含有一個 N 的 4-7 員飽和環胺基團，其中 R^c 視情況經 1-3 個獨立地為鹵素、 C_{1-3} 烷基或 $-OC_{1-3}$ 烷基之取代基取代，其中 C_{1-3} 烷基及 $-OC_{1-3}$ 烷基視情況經 1-3 個鹵素取代；

各 R^{c1} 獨立地為 C_{1-3} 烷基或鹵素；

R^b 為 H、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基或鹵素，其中 C_{1-3} 烷基及 $-OC_{1-3}$ 烷基視情況經 1-3 個鹵素取代，且 $-OC_{3-6}$ 環烷基視情況經 1-2 個各自獨立地為鹵素、 CF_3 或 CH_3 之基團取代；

各 R^{b1} 獨立地為鹵素、 CF_3 或 CH_3 ；

X 為：

(a) 鹵素；

(b) D^1 ，其中 D^1 係選自由以下組成之群：H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、烷基視情況經 1-3 個鹵素取代之 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、烷基視情況經 1-3 個鹵素取代之 $-CO_2C_{1-5}$ 烷基、及 $-C(=O)NR^2R^3$ ；

(c) $-C_{1-5}$ 烷基- D^1 ；

(d) $-C_{3-6}$ 環烷基- D^2 ，其中環烷基視情況經1-2個獨立地選自 $-C_{1-2}$ 烷基及鹵素之基團取代；其中 D^2 係選自 D^1 、 $-C_{1-4}$ 烷基- CO_2H 及 $-C_{1-4}$ 烷基- CO_2C_{1-4} 烷基，其中烷基視情況經1-3個鹵素取代；

(e) -苯基- D^2 ，其中苯基視情況經1-3個獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基及 $-C(=O)C_{1-2}$ 烷基之取代基取代；

(f) -苯基，視情況經1-3個獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基及 $-C(=O)C_{1-2}$ 烷基之基團取代；或

(g) $-C_{0-2}$ 烷基-Het- D^2 ，其中Het為具有1-4個獨立地選自N、S及O之雜原子的5-6員雜芳族環，其中Het視情況經1-3個獨立地選自鹵素、視情況經1-3個鹵素取代之 $-C_{1-3}$ 烷基及視情況經1-3個鹵素取代之 $-OC_{1-3}$ 烷基之基團取代，且

R^2 及 R^3 獨立地選自由H及 $-C_{1-3}$ 烷基組成之群，或 R^2 及 R^3 接合以形成具有3-5個碳之橋基，藉此當 R^2 及 R^3 與同一N原子連接時產生4-6員環胺基團。

定義及縮寫

「Ac」為乙醯基，其為 $CH_3C(=O)-$ 。

除非碳鏈經另外定義，否則「烷基」意謂可為直鏈或分支鏈或其組合之飽和碳鏈。除非碳鏈經另外定義，否則具有字首「烷」之其他基團，諸如烷氧基及烷醯基亦可為直鏈或分支鏈或其組合。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己

基、庚基、辛基、壬基及其類似基團。

「伸烷基」為雙官能而非單官能之烷基。舉例而言，甲基為烷基且亞甲基($-\text{CH}_2-$)為相應伸烷基。顯示為雙官能之烷基為伸烷基，即使其稱為烷基。

「烯基」意謂含有至少一個碳-碳雙鍵且可為直鏈或分支鏈或其組合之碳鏈。烯基之實例包括乙烯基、烯丙基、異丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及其類似基團。

「炔基」意謂含有至少一個碳-碳參鍵且可為直鏈或分支鏈或其組合之碳鏈。炔基之實例包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基及其類似基團。

除非另外陳述，否則「環烷基」意謂具有3至8個碳原子之飽和碳環。該術語亦包括與芳基稠合之環烷基環。環烷基之實例包括環丙基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。「環烯基」意謂具有一或多個雙鍵之非芳族碳環。

當用於描述結構中之取代基或基團時，「芳基」意謂環為芳族且僅含有碳環原子之單環或雙環化合物。術語「芳基」亦可指與環烷基或雜環稠合之芳基。較佳「芳基」為苯基及萘基。苯基通常為最佳芳基。

「雜環基」、「雜環(heterocycle)」及「雜環(heterocyclic)」意謂完全或部分飽和或芳族5-7員環，其含有1個或1個以上獨立地選自N、S、O、S(O)、S(O)₂及(N)R之雜原子基團且除非另外陳述，否則視情況具有1-3個雙鍵，其中R為H或烷基。一般而言，當該等術語在本文中使用时，其將包

括環成員之數目、雙鍵(若有)之數目、及特定雜原子。在一些情況下，雜環將為芳族，視雙鍵之數目而定(例如具有3個雙鍵之6員環)。S(O)、S(O)₂及N(R)稱為雜原子基團，且各雜原子基團被視為一個環成員，N、S及O亦如此。

「苯并雜環」表示與具有1-2個各自為O、N、S或(NR)之雜原子之5-7員雜環稠合的苯基環，其中該雜環視情況具有1-3個雙鍵，且R係如上所定義。實例包括吡啶、苯并呋喃、2,3-二氫苯并呋喃及喹啉。

「AIBN」為偶氮二異丁腈。

「BISPIN」為雙(頻哪醇根基)二硼。

「Celite®」為矽藻土之商標名。Celite® 521為供實驗室使用之特定產品之名稱。

「CV」為管柱體積(層析管柱之體積)。

「DIPEA」為二異丙基乙胺。

「DCM」為二氯甲烷。

「DEA」為二乙胺。

「DMF」為N,N-二甲基甲醯胺。

「DMSO」為二甲亞砜。

「ETOAc」為乙酸乙酯。

「鹵素」包括氟、氯、溴及碘。

「HOBT」為1-羥基苯并三唑。

「HPLC」為高壓液相層析。

「IPAC」為乙酸異丙酯。

「LCMS」為液相層析質譜法。

「Me」表示甲基。

「MeOH」為甲醇。

「MsCl」為甲烷磺醯氯。

「mCPBA」為間氯過氧苯甲酸。

「NaHMDS」為六甲基二矽烷胺化鈉。

「NCS」為N-氯丁二醯亞胺。

「NMP」為N-甲基-2-吡咯啉酮。

「r.b.f.」為圓底燒瓶。

「RP」意謂逆相。

「r.t.」及「RT」為室溫之縮寫。

「SFC」為超臨界流體層析。

「SM」為起始物質。

「S-Phos」為2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(CAS# 657408-07-6)。

「TEA」為三乙胺。

「TFA」為三氟乙酸。

「THF」為四氫呋喃。

「TLC」為薄層層析。

「uw」為微波。

如醫藥組合物中之術語「組合物」意欲涵蓋包含活性成分及構成載劑之惰性成分之產品，以及直接或間接由任何兩種或兩種以上成分組合、錯合或聚集或由一或多種成分解離或由一或多種成分之其他類型之反應或相互作用所產

生的任何產品。因此，本發明之醫藥組合物涵蓋藉由摻合本發明化合物與醫藥學上可接受之載劑製得之任何組合物。

取代基「四唑」意謂2*H*-四唑-5-基取代基及其互變異構體。

光學異構體-非對映異構體-幾何異構體-互變異構體

本文揭示之化合物通常具有至少兩個不對稱中心，且因此可以純立體異構體及立體異構體之混合物，包括外消旋體、外消旋混合物、單一對映異構體、對映異構體之混合物、非對映異構體混合物及個別非對映異構體之形式存在。具有相同2維化學結構之不同立體異構體就CETP抑制而言可具有不同活性程度，因此一些立體異構體可具有高於其他立體異構體之活性。作為強力CETP抑制劑之化合物可在患者中具有升高HDL-C、降低LDL-C、治療血脂異常及預防、治療或延遲與動脈粥樣硬化相關之病狀之發作的效用。具有少許活性或不具有活性之立體異構體可具有作為用於更佳瞭解CETP抑制之研究工具之效用。因此，所主張化合物之所有立體異構體皆具有效用。式I化合物亦可以可藉由NMR譜法觀測之滯轉異構體(旋轉異構體)形式存在，且在一些情況下可足夠穩定以轉化成其他滯轉異構體以便其可經分離並分析。

鹽

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指自醫藥學上可接受之無毒鹼或酸，包括無機或有機鹼及無機或有機酸製備之

鹽。由無機鹼衍生之鹽包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似物。特別較佳為銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鉀鹽及鈉鹽。呈固體形式之鹽可以一種以上晶體結構存在，且亦可呈水合物形式。由醫藥學上可接受之有機無毒鹼衍生之鹽包括以下各物之鹽：一級、二級及三級胺；經取代胺，包括天然產生之經取代胺；環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如精胺酸、甜菜鹼(betaine)、咖啡鹼(caffeine)、膽鹼(choline)、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡糖胺(glucamine)、葡糖胺(glucosamine)、組胺酸、海卓胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼(theobromine)、三乙胺、三乙醇胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺(tromethamine)及其類似物。

當本發明化合物為鹼性時，鹽可自醫藥學上可接受之無毒酸，包括無機及有機酸製備。此等酸包括乙酸、己二酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、二乙基乙酸、乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、葡糖酸、麩胺酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙基磺酸、異菸鹼酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸(mandelic acid)、甲烷磺酸、黏液酸(mucic acid)、萘二磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸(pantothenic acid)、苯基丙酸、磷酸、庚二

酸、特戊酸、丙酸、水楊酸、丁二酸、硫酸、胺基磺酸、酒石酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸及其類似物。特別較佳為檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸及酒石酸。

應瞭解如本文所用，提及本發明化合物亦意欲提及式I化合物及實例，且意欲當醫藥學上可接受之鹽可能存在時亦包括此等鹽。

前藥

作為當向患者投與時或在已向患者投與之後轉化成式I化合物之化合物的前藥在其向患者提供所主張之醫藥活性藥物部分之意義上亦為本發明化合物。

效用

本文揭示之化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽為強力CETP抑制劑。因此，該等化合物適用於治療患有藉由抑制CETP加以治療之疾病及病狀之哺乳動物患者，較佳人類患者。

本發明之一態樣提供一種處理或降低發展可藉由抑制CETP加以治療或預防之疾病或病狀之風險的方法，該抑制係藉由向需要治療之患者投與治療有效量之式I化合物達成。患者為人類或哺乳動物，但最常為人類。「治療有效量」為在治療特定疾病時有效獲得所要臨床結果之化合物的量。

可用本發明化合物治療或可由於用本發明化合物治療患者而使發展風險降低之疾病或病狀包括：動脈粥樣硬化、

周邊血管疾病、血脂異常、高 β -脂蛋白血症(hyperbetalipoproteinemia)、低 α -脂蛋白血症(hypoalphalipoproteinemia)、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管病症、絞痛、局部缺血、心臟缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形再狹窄(angioplastic restenosis)、高血壓、糖尿病之血管併發症、肥胖症、內毒素血症(endotoxemia)及代謝症候群。

● 本文揭示之化合物特別有效升高HDL-C及/或增加HDL-C與LDL-C之比率。該等化合物亦可有效降低LDL-C，且可有效治療血脂異常。HDL-C及LDL-C之此等變化可有益於治療動脈粥樣硬化、降低或逆轉動脈粥樣硬化發展、降低發展動脈粥樣硬化之風險、或預防動脈粥樣硬化。因此，預期本文揭示之化合物有益於治療動脈粥樣硬化、降低或逆轉動脈粥樣硬化發展、降低發展動脈粥樣硬化之風險、及預防動脈粥樣硬化。

● 以下書寫使用本文所述之化合物時可能之適應症，即動脈粥樣硬化及血脂異常，其中藥品稱為「CETP抑制劑」：

動脈粥樣硬化。在由於現存冠狀動脈、腦血管或周邊血管疾病而處於心血管事件之高風險下之患者中，指示CETP抑制劑與HMG-CoA還原酶抑制劑共投與會降低冠狀動脈性死亡、心肌梗塞、冠狀動脈血管再形成程序、缺血性中風及心血管性死亡之風險。

血脂異常。指示CETP抑制劑與士他汀共投與會在患有

混合性血脂異常或原發性血脂異常之患者中降低升高之 LDL-C、脂蛋白元 B(ApoB)、脂蛋白 a(Lp(a))、非 HDL-C 及總膽固醇；且增加 HDL-C 及脂蛋白元 A-1(Apo A-1)。

投藥及劑量範圍

可採用任何適合之投藥途徑提供給哺乳動物、尤其人類有效劑量之本發明化合物。舉例而言，可採用經口、經直腸、局部表面、非經腸、經眼、經肺、經鼻及其類似途徑。劑型包括錠劑、糖衣錠、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣霧劑及其類似劑型。式 I 化合物較佳經口投與。

在治療式 I 化合物所指示之疾病時，當本發明化合物係在約 0.1 毫克至約 1000 毫克之每日劑量(以每日一次劑量或分成每天一次以上劑量)下投與時，預期會獲得大體上令人滿意之結果。

經口投藥將通常使用錠劑進行。錠劑中之劑量之實例包括 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、25 mg、50 mg、60 mg、70 mg、80 mg、90 mg、100 mg、110 mg、120 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg 及 1000 mg。其他口服形式亦可具有相同劑量(例如膠囊)。較佳劑量在 50-200 mg 之範圍內。

醫藥組合物

本發明之另一態樣提供包含式 I 化合物及醫藥學上可接

受之載劑之醫藥組合物。本發明之醫藥組合物包含式I化合物或醫藥學上可接受之鹽作為活性成分，以及醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之其他治療成分。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指自醫藥學上可接受之無毒鹼或酸，包括無機鹼或酸及有機鹼或酸製備之鹽。若投與前藥，則醫藥組合物亦可包含前藥或其醫藥學上可接受之鹽。醫藥組合物亦可基本上由式I化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、及醫藥學上可接受之載劑組成，而無其他治療成分。

醫藥組合物可經調配以適於口服、經直腸、局部表面、非經腸(包括皮下、肌肉內及靜脈內)、經眼(眼用)、經肺(經鼻或經頰吸入)或經鼻投藥，但在任何指定情況下，最適合途徑均將視所治療病狀之性質及嚴重性及活性成分之性質而定。其可呈單位劑型方便地提供且依藥劑學技術中熟知之任何方法製備。

在實際使用中，式I化合物可作為活性成分，根據習知醫藥混配技術，與醫藥載劑組合成均勻混合物。視例如口服或非經腸(包括靜脈內)投藥所需之製劑形式而定，載劑可採用多種形式。在製備用於口服劑型之組合物時，可採用任何常用醫藥介質，在口服液體製劑(諸如懸浮液、酏劑及溶液)之情況下，為諸如水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑及其類似物；或在口服固體製劑(諸如散劑、硬質膠囊及軟質膠囊及錠劑)之情況下，載劑為諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑

劑、黏合劑、崩解劑及其類似物，其中固體口服製劑優於液體製劑。

由於錠劑及膠囊易於投與，所以其代表最有利之口服單位劑型，在該情況下當然採用固體醫藥載劑。若需要時，可藉由標準水性或非水性技術包覆錠劑。此等組合物及製劑應含有至少0.1%活性化合物。活性化合物在此等組合物中之百分比當然可變化，且宜介於單位重量的約2%至約60%之間。此等治療上適用之組合物中活性化合物含量應需得以達到有效劑量。活性化合物亦可呈例如液體液滴或噴霧劑形式經鼻內投與。

錠劑、丸劑、膠囊及其類似物亦可含有黏合劑，諸如黃耆膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如蔗糖、乳糖或糖精。當單位劑型為膠囊時，除以上類型之物質之外，其亦可含有液體載劑，諸如脂肪油。

可包含各種其他物質作為包衣或修飾劑量單位之外型。舉例而言，可用蟲膠、糖或兩者包覆錠劑。除活性成分之外，糖漿或酏劑亦可含有作為甜味劑之蔗糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、及染料與調味劑，諸如櫻桃香料或甜橙香料。

式I化合物亦可非經腸投與。可在與諸如羥丙基纖維素之界面活性劑適當混合之水中製備化合物之溶液或懸浮液。分散液亦可於甘油、液態聚乙二醇及其於油中之混合

物中製備。在一般儲存及使用條件下，此等製劑含有防腐劑，以阻止微生物生長。

適於注射用之醫藥形式包括無菌水性溶液或分散液，及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。在所有情況下，該形式必須無菌，且其必需呈易於注射之流體。其必需在製造及儲存條件下保持穩定，且必須經過防腐處理以免受到諸如細菌及真菌之微生物之污染。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)、其適合混合物及植物油之溶劑或分散介質。

組合療法

式I化合物(包括醫藥學上可接受之鹽)可與其他亦適用於治療或改善式I化合物所適用疾病或病狀之藥物組合使用。此等其他藥物可依通常針對此使用途徑及用量與式I化合物同時或依序投與。當式I化合物與一或多種其他藥物同時使用時，以呈單位劑型之含有此等其他藥物及式I化合物之醫藥組合物較佳。然而，組合療法亦包括由式I化合物及一或多種其他藥物依相同或不同計畫組合投與之療法。

當使用口服調配物時，藥物可組合成單一組合錠劑或其他口服劑型，或藥物可呈個別錠劑或其他口服劑型之形式包裝在一起。此外，當與一或多種其他活性成分組合使用時，本發明化合物及其他活性成分之使用劑量可以低於其各自單獨使用時之劑量。因此，本發明之醫藥組合物包括其中除式I化合物之外亦含有一或多種其他活性成分之醫

藥組合物。

可與本發明化合物(例如式I)組合投與且以分開或同一醫藥組合物形式投與之其他活性成分之實例包括(但不限於)改良患者之脂質概況之其他化合物，諸如(i) HMG-CoA還原酶抑制劑(其通常為士他汀，包括以呈內酯前藥形式之ZOCOR®及MEVACOR®銷售且在投藥之後充當抑制劑之辛伐他汀(simvastatin)及洛伐他汀(lovastatin)、及二羥基開環酸HMG-CoA還原酶抑制劑之醫藥學上可接受之鹽(諸如阿托伐他汀(atorvastatin)(特定言之以LIPITOR®銷售之鈣鹽)、羅素他汀(rosuvastatin)(特定言之以CRESTOR®銷售之鈣鹽)、普伐他汀(pravastatin)(特定言之以PRAVACHOL®銷售之鈉鹽)及氟伐他汀(fluvastatin)(特定言之以LESCOL®銷售之鈉鹽))、瑞伐他汀(rivastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)及其他士他汀)，(ii)膽汁酸螯合劑(消膽胺(cholestyramine)、考來替潑(colestipol)、交聯葡聚糖之二烷胺基烷基衍生物、Colestid®、LoCholest®)，(iii)菸酸及相關化合物，諸如菸鹼醇、菸鹼鹽胺及菸鹼酸或其鹽，(iv)PPAR α 促效劑，諸如吉非羅齊(gemfibrozil)及非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(纖維酸酯)，包括氯貝特(clofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)及依託貝特(etofibrate)，(v)膽固醇吸收抑制劑，諸如甾烷醇(stanol)酯、 β -植固醇(sitosterol)、固醇糖苷(諸如替奎安(tiqueside))及氮雜環丁酮(諸如依澤替米貝(ezetimibe))，

(vi) 醯基 CoA:膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑，諸如阿沃斯米貝(avasimibe)及甲亞油醯胺(melinamide)，且包括選擇性 ACAT-1 及 ACAT-2 抑制劑及雙重抑制劑，(vii) 酚系抗氧化劑，諸如普羅布可(probucol)，(viii) 微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質(MTP)/ApoB 分泌抑制劑，(ix) 抗氧化劑維生素，諸如維生素 C 及維生素 E 及 β 胡蘿蔔素，(x) 擬甲狀腺素藥，(xi) LDL(低密度脂蛋白)受體誘導劑，(xii) 血小板凝集抑制劑，例如糖蛋白 IIb/IIIa 血纖維蛋白原受體拮抗劑及阿司匹靈(aspirin)，(xiii) 維生素 B12(亦稱為氰鈷胺(cyanocobalamin))，(xiv) 葉酸或其醫藥學上可接受之鹽或酯，諸如鈉鹽及甲基葡糖胺鹽，(xv) FXR 及 LXR 配體，包括抑制劑與促效劑兩者，(xvi) 增強 ABCA1 基因表現之藥劑，及(xvii) 迴腸膽汁酸轉運體。

可與本發明化合物一起使用來達成上述用途，諸如改良患者之脂質概況(亦即升高 HDL-C 及降低 LDL-C)及處理、預防或降低發展動脈粥樣硬化之風險之較佳類別的治療化合物包括士他汀及膽固醇吸收抑制劑之一或兩者。特別較佳為本發明化合物與士他汀、依澤替米貝或士他汀與依澤替米貝兩者之組合。可用於此等組合中之士他汀包括辛伐他汀、洛伐他汀、羅素他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞伐他汀及匹伐他汀。用於組合療法中之較佳士他汀包括辛伐他汀、阿托伐他汀及羅素他汀。較佳組合包括如本文揭示之 CETP 抑制劑與一或多種膽固醇還原劑之組合，該等還原劑諸如(a)阿托伐他汀；(b)辛伐他汀；(c)

羅素他汀；(d)依澤替米貝；(e)阿托伐他汀及依澤替米貝；(f)辛伐他汀及依澤替米貝；或(g)羅素他汀及依澤替米貝。

最後，本發明化合物可與適用於治療其他疾病，諸如糖尿病、高血壓及肥胖症之化合物以及其他抗動脈粥樣硬化化合物一起使用。此等組合可用於治療一或多種諸如糖尿病、肥胖症、動脈粥樣硬化及血脂異常之疾病或一種以上與代謝症候群相關之疾病。組合可展現治療此等疾病之協同活性，從而使得有可能投與降低劑量之活性成分，諸如在其他情況下可能為次治療性之劑量。

可與本發明化合物組合投與之其他活性成分之實例包括(但不限於)主要為抗糖尿病化合物之化合物，包括：

(a)PPAR γ 促效劑及部分促效劑，包括格列酮(glitazones)與非格列酮(non-glitazones)(例如吡格列酮(pioglitazone)、恩格列酮(englitazone)、MCC-555、羅格列酮(rosiglitazone)、巴格列酮(baloglitazone)、萘格列酮(netoglitazone)、T-131、LY-300512及LY-818)；

(b)雙胍，諸如二甲雙胍(metformin)及苯乙雙胍(phenformin)；

(c)蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制劑；

(d)二肽基肽酶IV(DP-IV)抑制劑，包括西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、沙克列汀(saxagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、利那列汀(linagliptin)、度格列汀(dutogliptin)及傑米列汀

(gemigliptin)；

(e) 胰島素或胰島素模擬物，諸如離脯胰島素(insulin lispro)、甘精胰島素(insulin glargine)、胰島素鋅懸浮液及吸入型胰島素調配物；

(f) 磺醯脲，諸如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列美脲(glimepiride)、乙酸己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glibenclamide)及相關物質；

(g) α -葡糖苷酶抑制劑(諸如糖祿(acarbose)；脂解素(adiposine)；卡格列波糖(camiglibose)；乙格列酯(emiglitate)；米格列醇(miglitol)；伏格列波糖(voglibose)；普拉米星-Q(pradimicin-Q)；及薩保菌素(salbestatin))；

(h) PPAR α/γ 雙重促效劑，諸如莫格他唑(muraglitazar)、特格他唑(tesaglitazar)、法格列酮(farglitazar)及那格他唑(naveglitazar)；

(i) PPAR δ 促效劑，諸如 GW501516 及 WO97/28149 中所揭示者；

(j) 升糖素受體拮抗劑；

(k) GLP-1；GLP-1衍生物；GLP-1類似物，諸如艾塞汀(exendins)，諸如艾塞那肽(exenatide)(百泌達(Byetta))；及非肽基GLP-1受體促效劑；

(l) GIP-1；及

(m) 非磺醯脲胰島素促泌素，諸如美格列奈(meglitinides)

(例如那格列奈(nateglinide)及瑞普列奈(rapeglinide))。

與抗糖尿病化合物之較佳組合包括本文揭示之化合物與DP-IV抑制劑(西他列汀、阿格列汀、維格列汀、沙克列汀、利那列汀、度格列汀或傑米列汀)之組合、與雙胍之組合、及與DP-IV抑制劑與雙胍兩者之組合。較佳DP-IV抑制劑為西他列汀，且較佳雙胍為二甲雙胍。

可與本發明組合使用之此等其他活性成分亦包括抗肥胖症化合物，包括5-HT(血清素)抑制劑、神經肽Y5(NPY5)抑制劑、黑皮素(melanocortin)4受體(Mc4r)促效劑、類大麻酚(cannabinoid)受體1(CB-1)拮抗劑/反向促效劑、及 β_3 腎上腺素激導性受體促效劑。此等活性成分隨後更詳細列於此章節中。

此等其他活性成分亦包括用於治療發炎病狀之活性成分，諸如阿司匹靈、非類固醇消炎藥、糖皮質激素、柳氮磺胺吡啶(azulfidine)及選擇性環加氧酶-2(COX-2)抑制劑，包括依託昔布(etoricoxib)、塞內昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)及伐地考昔(Bextra)。

抗高血壓化合物亦可有利地與本發明化合物一起用於組合療法中。可與本發明化合物一起使用之抗高血壓化合物之實例包括(1)血管收縮素(angiotensin)II拮抗劑，諸如坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)及鰐沙坦(valsartan)；(2)血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE抑制劑)，諸如阿拉普利(alacepril)、貝那

普利 (benazepril)、卡托普利 (captopril)、西羅普利 (ceronapril)、西拉普利 (cilazapril)、地拉普利 (delapril)、依那普利 (enalapril)、依那普利拉 (enalaprilat)、福辛普利 (fosinopril)、咪達普利 (imidapril)、賴諾普利 (lisinopril)、莫西普利 (moexepiril)、莫維普利 (moveltipril)、培哚普利 (perindopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril)、螺普利 (spirapril)、替莫普利 (temocapril) 或群多普利 (trandolapril)；(3) 鈣通道阻斷劑，諸如硝苯地平 (nifedipine) 及地爾硫卓 (diltiazam)；及(4) 內皮素 (endothelin)拮抗劑。

可與本文揭示之 CETP 抑制劑組合使用之較佳抗高血壓藥包括血管收縮素 II 拮抗劑 (洛沙坦)、ACE 抑制劑 (依那普利或卡托普利) 及氫氯噻嗪之一或多者。

抗肥胖症化合物可與本發明化合物組合投與，包括：
 (1) 生長激素促泌素及生長激素促泌素受體促效劑/拮抗劑，諸如 NN703 及海沙瑞林 (hexarelin)；(2) 蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制劑；(3) 類大麻酚受體配體，諸如類大麻酚 CB₁ 受體拮抗劑或反向促效劑，諸如利莫納班 (rimonabant) (Sanofi Synthelabo)、AMT-251、及 SR-14778 及 SR 141716A (Sanofi Synthelabo)、SLV-319 (Solvay)、BAY 65-2520 (Bayer)；(4) 抗肥胖症血清素激導性藥劑，諸如氟苯丙胺 (fenfluramine)、右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、苯丁胺 (phentermine) 及西布曲明 (sibutramine)；(5) β 3-腎上腺素受體促效劑，諸如 AD9677/TAK677 (Dainippon/

Takeda)、CL-316,243、SB 418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、曲卡君(Trecadrine)、Zeneca D7114及SR 59119A；(6)胰臟脂肪酶抑制劑，諸如羅氏鮮(orlistat)(Xenical®)、Triton WR1339、RHC80267、利普司他汀(lipstatin)、四氫利普司他汀(tetrahydrolipstatin)、茶皂素(teasaponin)及二乙基香豆素磷酸酯(diethylumbelliferyl phosphate)；(7)神經肽Y1拮抗劑，諸如BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906及GI-264879A；(8)神經肽Y5拮抗劑，諸如GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR226928、FR 240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A及JCF-104；(9)黑色素濃集激素(MCH)受體拮抗劑；(10)黑色素濃集激素1受體(MCH1R)拮抗劑，諸如T-226296(Takeda)；(11)黑色素濃集激素2受體(MCH2R)促效劑/拮抗劑；(12)食慾肽(orexin)-1受體拮抗劑，諸如SB-334867-A；(13)黑皮素促效劑，諸如美拉諾坦(Melanotan)II；(14)其他Mc4r(黑皮素4受體)促效劑，諸如CHIR86036(Chiron)、ME-10142及ME-10145(Melacure)、CHIR86036(Chiron)；PT-141及PT-14(Palatin)；(15)5HT-2促效劑；(16)5HT2C(血清素受體2C)促效劑，諸如BVT933、DPCA37215、WAY161503及R-1065；(17)甘丙胺素(galanin)拮抗劑；(18)CCK促效劑；(19)CCK-A(膽囊收縮素(cholecystokinine)-A)促效劑，諸如

AR-R 15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623及SR146131；(20) GLP-1促效劑；(21)促皮質素釋放激素促效劑；(22)組織胺受體-3(H3)調節劑；(23)組織胺受體-3(H3)拮抗劑/反向促效劑，諸如噻普醯胺(hioperamide)、N-(4-戊烯基)胺基甲酸3-(1H-咪唑-4-基)丙酯、氯苄普特(clobenpropit)、碘苄普特(iodophenpropit)、伊莫普昔芬(imoproxifan)及GT2394(Gliatech)；(24) β -羥基類固醇去氫酶-1抑制劑(11 β -HSD-1抑制劑)，諸如BVT 3498及BVT 2733，(25) PDE(磷酸二酯酶)抑制劑，諸如茶鹼(theophylline)、己酮可可鹼(pentoxifylline)、紫普司特(zaprinast)、西地那非(sildenafil)、胺力農(amrinone)、米力農(milrinone)、西洛醯胺(cilostamide)、咯利普蘭(rolipram)及西洛司特(cilomilast)；(26)磷酸二酯酶-3B(PDE3B)抑制劑；(27) NE(去甲腎上腺素)轉運抑制劑，諸如GW 320659、地昔帕明(despiramine)、他舒普侖(talsupram)及諾米芬辛(nomifensine)；(28)胃內激素(ghrelin)受體拮抗劑；(29)瘦素(leptin)，包括重組人類瘦素(PEG-OB，Hoffman La Roche)及重組甲硫胺醯基人類瘦素(Amgen)；(30)瘦素衍生物；(31) BRS3(鈴蟾素(bombesin)受體次型3)促效劑，諸如[D-Phe6, β -Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14)及[D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)丙基醯胺；(32) CNTF(睫狀神經營養因子)，諸如GI-181771(Glaxo-SmithKline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、布他賓德(butabindide)、PD 170,292及PD 149164(Pfizer)；

(33) CNTF 衍生物，諸如阿索開(axokine)(Regeneron)；
 (34)單胺再吸收抑制劑，諸如西布曲明；(35) UCP-1(非偶合蛋白質-1、非偶合蛋白質-2或非偶合蛋白質-3)活化劑，
 諸如植烷酸(phytanic acid)、4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB)及視黃酸(retinoic acid)；(36)甲狀腺激素 β 促效劑，諸如KB-2611(KaroBioBMS)；(37) FAS(脂肪酸合成酶)抑制劑，諸如淺藍菌素(Cerulenin)及C75；(38) DGAT1(二醯基甘油醯基轉移酶1)抑制劑；(39) DGAT2(二醯基甘油醯基轉移酶2)抑制劑；(40) ACC2(乙醯輔酶A羧化酶-2)抑制劑；(41)糖皮質激素拮抗劑；(42)醯基-雌激素，諸如油醯基-雌酮；
 (43)二羧酸酯轉運體抑制劑；(44)肽YY、PYY 3-36、肽YY類似物、衍生物及片段，諸如BIM-43073D、BIM-43004C，(45)神經肽Y2(NPY2)受體促效劑，諸如NPY3-36、N-乙醯基[Leu(28,31)] NPY 24-36、TASP-V及環(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY；(46)神經肽Y4(NPY4)促效劑，諸如胰臟肽(PP)；(47)神經肽Y1(NPY1)拮抗劑，諸如BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906及GI-264879A；(48)類鴉片拮抗劑，諸如納美芬(nalmefene)(Revex®)、3-甲氧基納曲酮(3-methoxynaltrexone)、納洛酮(naloxone)及納曲酮(naltrexone)；(49)葡萄糖轉運體抑制劑；(50)磷酸酯轉運體抑制劑；(51) 5-HT(血清素)抑制劑；(52) β -阻斷劑；
 (53)神經激肽(Neurokinin)-1受體拮抗劑(NK-1拮抗劑)；

(54) 氯苄雷司 (clobenzorex) ; (55) 氯福雷司 (cloforex) ; (56) 氯胺雷司 (clominorex) ; (57) 氯特胺 (clortermine) ; (58) 環己甲胺 (cyclexedrine) ; (59) 右旋安非他命 (dextroamphetamine) ; (60) 二苯甲氧啉 (diphemethoxidine) ; (61) N-乙基苯丙胺 ; (62) 芬布酯 (fenbutrazate) ; (63) 非尼雷司 (fenisorex) ; (64) 芬普雷司 (fenproporex) ; (65) 氟多雷司 (fludorex) ; (66) 氟胺雷司 (fluminorex) ; (67) 糠基甲基苯丙胺 ; (68) 左苯丙胺 (levamfetamine) ; (69) 左法哌酯 (levophacetoperane) ; (70) 美芬雷司 (mefenorex) ; (71) 甲胺苯丙酮 (metamfepramone) ; (72) 去氧麻黃鹼 (methamphetamine) ; (73) 去甲偽麻黃鹼 (norpseudoephedrine) ; (74) 噴托雷司 (pentorex) ; (75) 苯甲曲秦 (phendimetrazine) ; (76) 芬美曲秦 (phenmetrazine) ; (77) 匹西雷司 (picilorex) ; (78) phytopharm 57 ; (79) 唑尼沙胺 (zonisamide) ; (80) 阿米雷司 (aminorex) ; (81) 安非克拉 (amphechloral) ; (82) 安非他命 (amphetamine) ; (83) 苄非他明 (benzphetamine) ; 及 (84) 對氯苯丁胺 (chlorphentermine) 。

使用本發明化合物之上述組合療法亦可適用於治療代謝症候群。根據一種廣泛使用之定義，患有代謝症候群之患者之特徵為具有三種或三種以上選自下列五種症狀之群組的症狀：(1) 腹部肥胖；(2) 高三酸甘油酯血症；(3) 高密度脂蛋白膽固醇(HDL)較低；(4) 高血壓；及(5) 空腹葡萄糖升高，若患者亦為糖尿病患者，則其可在第2型糖尿病之範圍特徵中。在新近發佈之 Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection,

Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH出版號01-3670中對此等症狀之每一者均進行了臨床定義。患有代謝症候群之患者發展以上所列之大血管及微血管併發症(包括動脈粥樣硬化及冠心病)之風險增加。上述組合可同時改善代謝症候群之一種以上症狀(例如兩種症狀、三種症狀、四種症狀或所有五種症狀)。

分析

方案：CETP活性之閃爍近接分析(SPA)

藉由使第一低密度脂蛋白(LDL)(Meridian)在冰上與生物素一起培育1小時來使LDL經生物素標記，此後其經透析以移除游離生物素。接著，不同濃度之化合物在37°C下與含15 nM CETP(試劑生產組，In Vitro Pharmacology, MRL Rahway)及50 µg/ml經生物素標記之LDL的50 mM HEPES、150 mM NaCl(pH 7.4)一起培育1小時。反應藉由添加濃度為約0.6 nM之³H-膽固醇酯高密度脂蛋白(HDL)(American Radiochemicals Corp)開始。反應在37°C下進行2小時，在該時間之後，其藉由添加12%乙酸淬滅。接著以4 mg/ml之濃度添加已達到室溫之經抗生蛋白鏈菌素塗佈之PVT閃爍近接珠粒。接著混合分析物並在半小時之後於Microbeta盤讀取器中進行計數。

CETP催化之CE及TG轉移之活體外放射性分析(RTA分析)

試劑及來源為：[3H]油酸膽固醇酯(GE #TRK.886)，

[3H]三油酸甘油酯(Perkin-Elmer NET-431)，丁基化羥基甲苯(Aldrich，#D4740-4)，DOPC(Sigma，#P6354)，溴化鈉(Fisher scientific #S255-500)，PEG 8000(Fisher，#BP233-1)，及人類HDL(Intracel Corp #RP-036)。

基於公開方法(Morton及Zilversmit, (1981) A plasma inhibitor of triglyceride and cholesteryl ester transfer activities, J. Biol. Chem. 256(23), 11992-11995)之修改形式進行用於測定 IC_{50} 以鑑別抑制CETP轉移活性之化合物的活體外分析。使用兩種不同分析(一種使用重組CETP且一種使用內源性血漿CETP來源)執行抑制劑改變CETP活性之能力。兩種分析均量測自外源性LDL轉移至HDL之[3H]油酸膽固醇酯或[3H]三油酸甘油酯。

藉由首先於玻璃管中組合100 μ l含200 μ M丁基化羥基甲苯之 $CHCl_3$ 、216 μ L含21.57 mM DOPC之EtOH、及500 μ Ci [3H]-三油酸甘油酯(Perkin Elmer #NET-431)或500 μ Ci [3H]-油酸膽固醇酯(GE #TRK886)來產生經放射性標記之供體粒子。混合試劑，在氮氣下乾燥，且接著再懸浮於2 mL 50 mM Tris、27 μ M EDTA(pH 7.4)中。在短暫渦旋之後，溶液經音波處理直至澄清且與20 mL新鮮人類血清混合。混合物在37°C下培育隔夜。藉由根據(Havel, Eder等人, 1955；Chapman, Goldstein等人, 1981)之方法於NaBr中連續超離心浮選以1.063 g/ml密度分離經[3H]標記之LDL受質。一旦經分離，粒子即於CETP緩衝液(50 mM Tris(pH 7.4)、100 mM NaCl、1 mM EDTA)中透析3次。人類HDL

係自 Intracel 購買且用作接受體粒子。

轉移分析係於 96 孔 V 形底聚丙烯盤中進行。對於使用重組 CETP 之 RTA (2% RTA)，製備含有最終濃度 128 $\mu\text{g/mL}$ HDL、20 nM rCETP、2% 人類血清及 $1\times$ CETP 緩衝液之分析混合物。每孔添加 1 μL 於 DMSO 中稀釋之各測試化合物至 47 μL 分析混合物中且在 37°C 下培育 1 小時。為起始轉移反應，添加 2 μL 經放射性標記之 LDL。在 37°C 下再培育 60 分鐘之後，藉由用等體積之 20% W/V PEG 8000 使 LDL 沈澱來終止轉移作用。各盤在 4°C 下在 2000 rpm 下離心 30 分鐘。40 μL 含 HDL 之上清液之等分試樣轉移至具有 200 μL MicroScint 20 之 Packard Optiplate 中。在混合之後，各盤藉由液體閃爍進行計數。存在於空白 (僅含有 HDL 接受體、CETP 緩衝液及 DMSO 之孔) 之上清液中之計數自含有測試化合物之孔之計數減去且用於校正非特異性轉移。

對於使用來自血清之內源性 CETP 之轉移分析 (95% RTA)，使用相同程序，例外之處為添加人類血清以便達成最終血清濃度為總分析體積之 95%，從而產生分析中之內源性 CETP 之約 15 nM 的濃度。此人類血清接著與 HDL 及 CETP 緩衝液組合且如上進行反應並如所述加以終止。

比較具有抑制劑之樣品之計數與未受抑制 (僅 DMSO) 之陽性對照，產生抑制百分比。相對於 S 形 4 參數方程擬合之抑制百分比對抑制劑濃度之對數的曲線用於計算 IC_{50} 。

分析資料

下表提供使用本文所述之分析所得之資料。使用用 2%

人類血清進行之RTA分析獲得資料。在少數情況(實例142、170及277)下，用95%人類血清進行RTA分析。此等量測結果用星號(*)標記。標記有「N/A」之實例係基於分析加以選擇，但實際 IC_{50} 在資料庫中不可用。咸信此等實例之 IC_{50} 小於1000 nM。最後，少數實例之資料與結構一起包括在實例中且不包括在表中。

實例	$IC_{50}(nM)$	實例	$IC_{50}(nM)$	實例	$IC_{50}(nM)$
1	8	32	107	63	5
2	33	33	N/A	64	13
3	6	34	N/A	65	24
4	6	35	439	66	8
5	7	36	26	67	14
6	7	37	17	68	4
7	12	38	5	69	5
8	12	39	3	70	4
9	15	40	3	71	5
10	63	41	4	72	7
11	186	42	102	73	8
12	227	43	3	74	9
13	498	44	344	75	9
14	87	45	N/A	76	14
15	159	46	10	77	15
16	94	47	34	78	18
17	181	48	65	79	18
18	62	49	98	80	36
19	381	50	15	81	161
20	96	51	12	82	484
21	22	52	15	83	134
22	11	53	61	84	73
23	18	54	189	85	84
24	2	55	N/A	86	415
25	14	56	5	87	7
26	7	57	7	88	9
27	3	58	29	89	29
28	80	59	195	90	6
29	14	60	11	91	10
30	133	61	5	92	5
31	97	62	49	93	18
94	12	139	13	184	12
95	34	140	344	185	12
96	8	141	N/A	186	137
97	4	142	145*	187	4

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
98	223	143	7	188	18
99	177	144	17	189	5
100	N/A	145	16	190	146
101	37	146	160	191	9
102	8	147	94	192	N/A
103	31	148	84	193	105
104	4	149	4	194	145
105	51	150	7	195	44
106	12	151	99	196	381
107	72	152	10	197	59
108	5	153	53	198	50
109	9	154	27	199	237
110	44	155	40	200	55
111	5	156	42	201	166
112	184	157	10	202	16
113	29	158	21	203	106
114	50	159	55	204	114
115	285	160	9	205	54
116	77	161	7	206	203
117	25	162	6	207	44
118	N/A	163	14	208	25
119	5	164	16	209	99
120	33	165	11	210	22
121	28	166	46	211	23
122	15	167	771	212	75
123	N/A	168	6	213	14
124	33	169	187	214	8
125	60	170	110*	215	6
126	134	171	60	216	9
127	114	172	35	217	19
128	1085	173	21	218	12
129	18	174	18	219	44
130	32	175	72	220	330
131	10	176	415	221	145
132	4	177	19	222	115
133	39	178	6	223	289
134	N/A	179	5	224	14
135	89	180	56	225	66
136	55	181	7	226	110
137	605	182	297	227	65
138	2028	183	14	228	47
229	161	253	23	277	35*
230	95	254	15	278	N/A
231	403	255	395	279	189
232	54	256	5	280	23
233	38	257	90	281	N/A
234	267	258	7	282	N/A
235	6	259	4	283	9

實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)	實例	IC ₅₀ (nM)
236	13	260	12	284	16
237	10	261	42	285	4
238	5	262	3	286	4
239	7	263	5	287	3
240	7	264	2	288	11
241	475	265	23	289	7
242	6	266	79	290	9
243	3	267	67	291	49
244	431	268	91	292	7
245	9	269	175	293	7
246	12	270	7	294	102
247	44	271	96	295	114
248	19	272	165	296	8
249	105	273	2295	297	375
250	54	274	1624	298	14
251	24	275	605		
252	63	276	76		

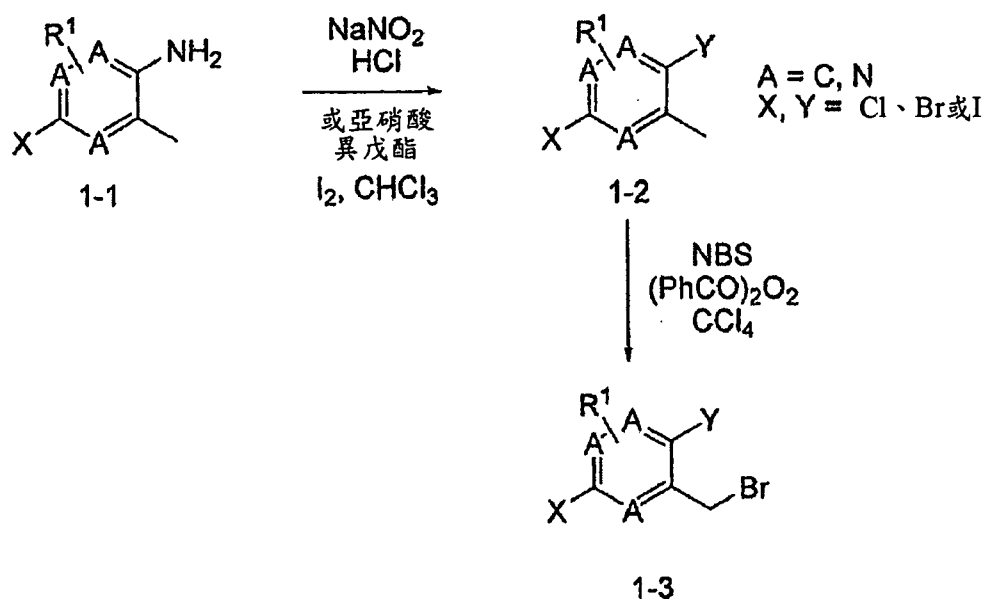
實例

提供下列流程及實例以便本發明將得到更充分瞭解及理解。此等實例為說明性的且無論如何皆不應解釋為限制本發明。隨附於此之申請專利範圍限定本發明範疇。

起始物質可購得或使用已知程序或如下所示加以製備。實例可使用以下提供之一般性流程合成。列為實例之化合物皆具有使用 RTA 或 SPA 分析量測之介於約 2 nM 與 2295 nM 之間的 IC₅₀ 值。較佳化合物具有小於約 500 nM 之 IC₅₀。更佳化合物具有小於約 100 nM 之 IC₅₀。高度較佳化合物具有小於約 50 nM 之 IC₅₀。

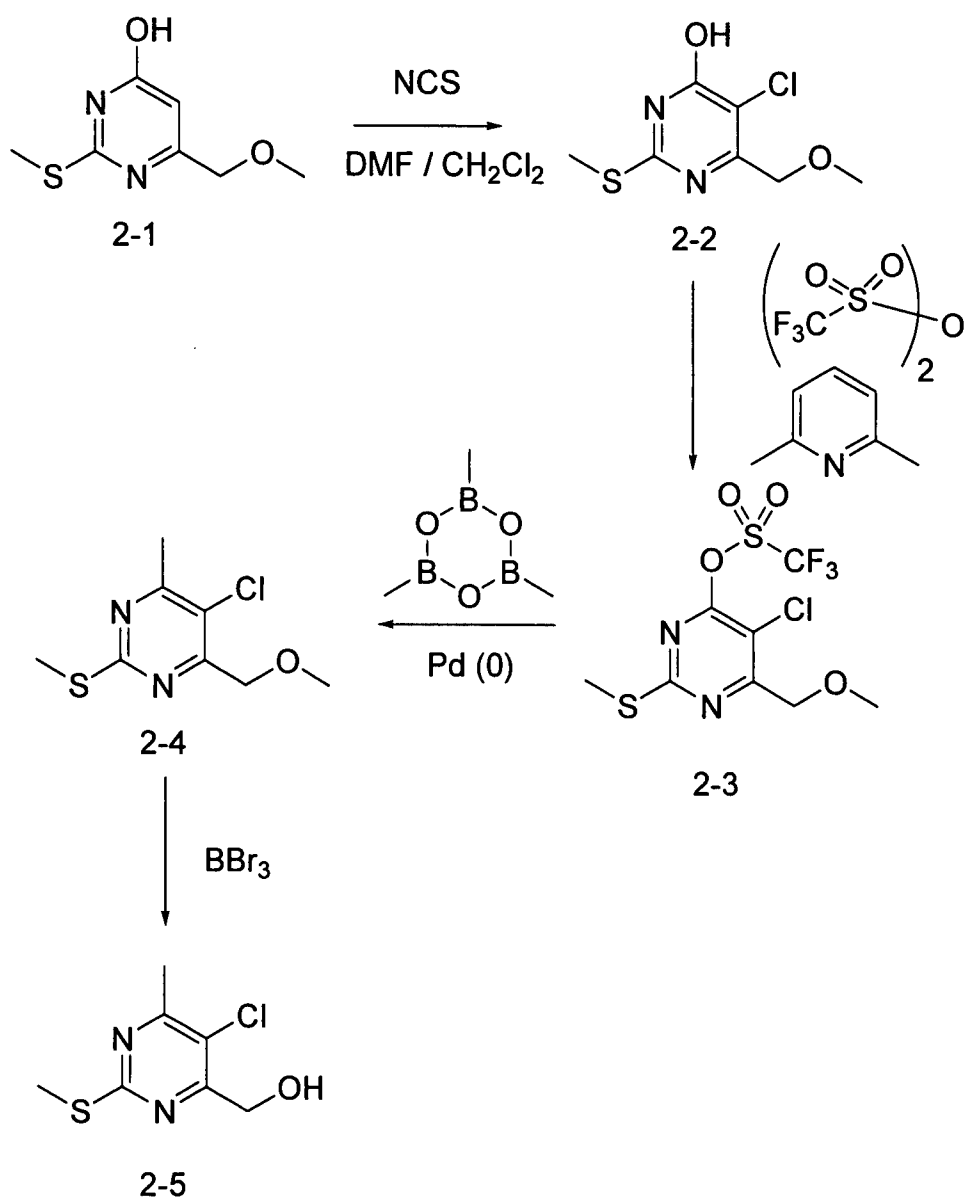
合成流程

流程 1



本發明之中間物可如流程1中所示製備。芳基鹵化物1-2可藉由在純粹或於諸如THF或乙腈之溶劑中之二碘甲烷(參見例如：Smith等人, *J. Org. Chem.* 55, 2543, (1990)及其中引用之參考文獻)存在下用諸如亞硝酸異戊酯、亞硝酸正戊酯、亞硝酸第三丁酯或其類似物之試劑處理可購買或藉由已知方法製備之經適當取代之吡啶基胺1-1獲得。或者，吡啶基鹵化物可首先藉由使用亞硝酸異戊酯、亞硝酸正戊酯、亞硝酸第三丁酯、亞硝酸鈉在鹽酸、亞硝酸或其類似物中形成重氮，隨後添加溴、碘或鹵基鹽，諸如氯化銅、溴化銅、碘化銅、碘化鈉、碘化鉀、碘化四丁銨或其類似物來製備。加熱含吡啶基甲基衍生物1-2及溴化劑(諸如*N*-溴代丁二醯亞胺或其類似物)及基團引發劑(諸如苯甲醯溴、AIBN或其類似物)之四氯化碳產生相應溴甲基吡啶1-3。

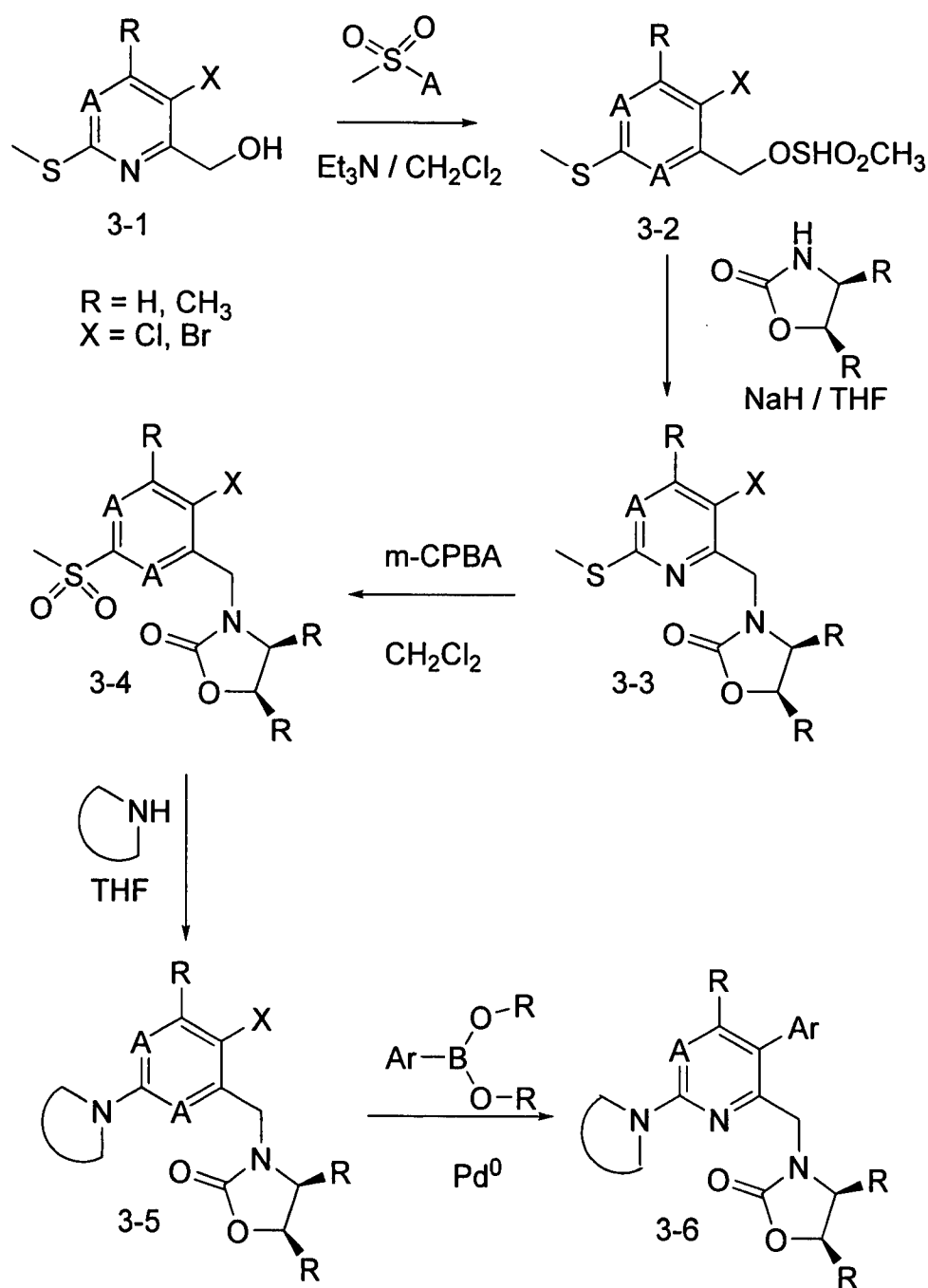
流程 2



本發明之中間物 2-5 可如流程 2 中所示製備。市售 2-1 可使用 NCS 於二氯甲烷中鹵化以產生中間物 2-2。藉由在適合鹼(諸如 2,6-二甲基吡啶)存在下與三氟甲烷磺酸酐反應使羥基活化可產生相應三氟甲磺酸酯中間物 2-3。中間物 2-4 可經由通常稱為鈴木(Suzuki)反應之有機過渡金屬催化之

交叉偶合反應製備。在此方法中，中間物2-3可在適合鈹催化劑(諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)或肆三苯基膦-鈹(0)或其類似物)及鹼(諸如碳酸鈉水溶液或磷酸三鈉水溶液或其類似物)存在下與三甲基硼氧雜環己烷反應(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。反應通常在高於室溫之溫度下在惰性有機溶劑(諸如甲苯-EtOH混合物或二噁烷)中進行3-24小時之時期。鈴木反應之新近進步已允許此類型之轉化在許多情況下在室溫下進行(例如參見：J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028及其中引用之參考文獻)。甲氧基甲基醚中間物2-4可經由與三溴化硼在二氯甲烷中反應去烷基化以產生本發明之中間物2-5。

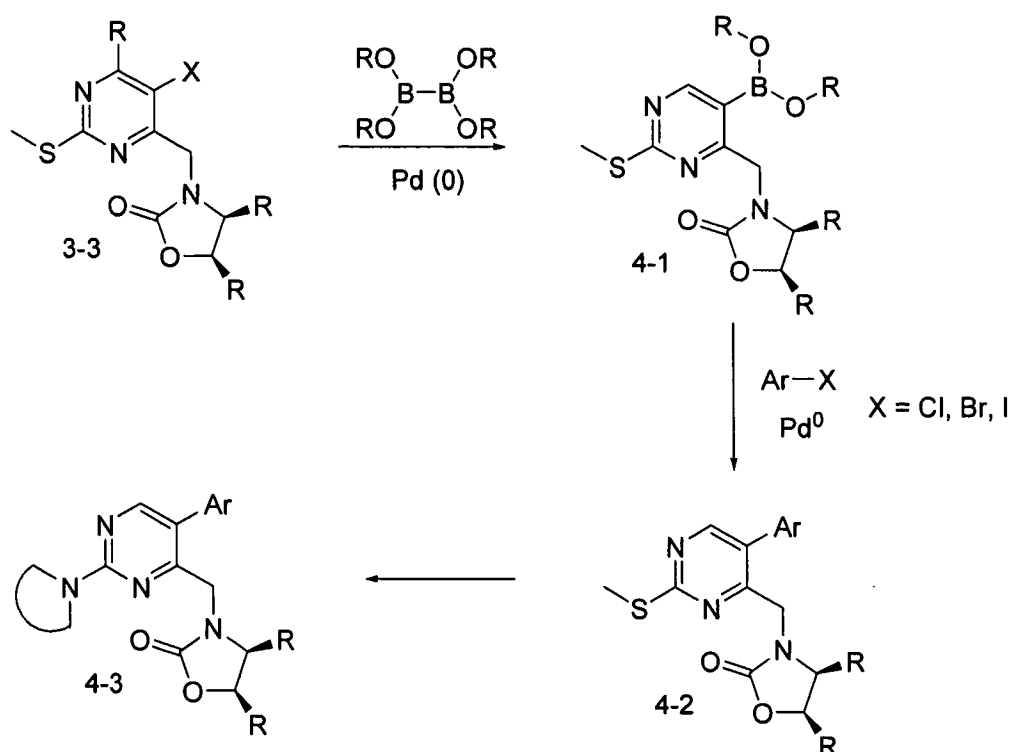
流程 3



本發明化合物可如流程3中所示製備。中間物3-1可如流程2中所示獲得或藉由還原市售嘧啶或吡啶羧酸之羧酸基團獲得。轉化可首先藉由如藉由在催化性DMF存在下用乙二醯氯在二氯甲烷中處理形成相應酸氯化物，且隨後用硼氫化鈉或其類似物還原來實現。如藉由在鹼(諸如三乙胺)

存在下用甲烷磺醯氯在非質子性溶劑(諸如二氯甲烷)中處理來製備相應甲烷磺酸酯而使羥基活化，產生中間物3-2。如流程5中所示製備之經適當取代之噁唑啉酮可使用鹼(諸如六甲基二矽烷胺化鈉或氫化鈉)在如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、乙醚或其類似物之溶劑中由3-2烷基化以產生中間物3-3。用適合氧化劑(諸如m-CPBA、OXONE®或其類似物)在二氯甲烷中處理3-3，產生甲磺中間物3-4。隨後用純粹或於非質子性溶劑(諸如THF或其類似物)中之經適當取代之胺處理中間物3-4，產生胺基嘧啶3-5。本發明化合物3-6可經由通常稱為鈴木反應之有機過渡金屬催化之交叉偶合反應製備。在此方法中，中間物3-5在適合鈰催化劑(諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)或肆三苯基膦-鈰(0)或其類似物)及鹼(諸如碳酸鈉水溶液或磷酸三鈉水溶液或其類似物)存在下與酮酸或酮酸酯偶合搭配物反應(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。反應通常在高於室溫之溫度下在惰性有機溶劑(諸如甲苯-EtOH混合物或二噁烷)中進行3-24小時之時期。鈴木反應之新近進步已允許此類型之轉化在許多情況下在室溫下進行(例如參見：J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028及其中引用之參考文獻)。

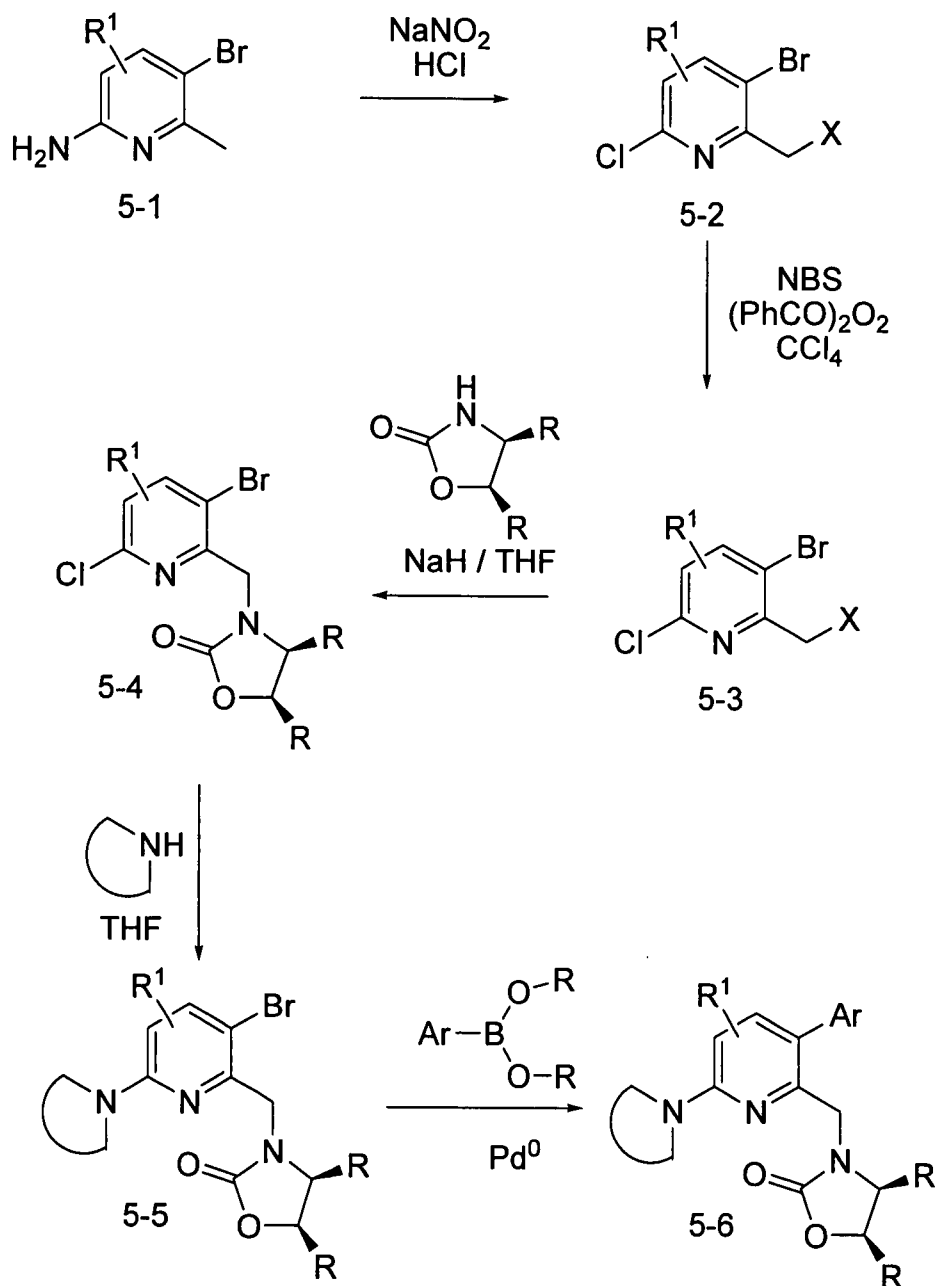
流程 4



本發明化合物可如流程4中所示製備。中間物4-1可藉由在Pd(0)催化劑(諸如肆三苯基膦鈀、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物或其類似物)存在下用適合二硼試劑(諸如雙(仲己基)乙醇根基二硼、雙(頻哪醇根基)二硼、雙(新戊基乙醇根基)二硼及其類似物)在諸如1,4-二噁烷、THF、環戊基甲基醚或其類似物之溶劑中及在添加之配體及鹽(諸如三環己基膦及乙酸鉀)存在下在加熱或不加熱下進行處理3-3以產生相應嘧啶酮酸來製備。中間物4-2可經由通常稱為鈴木反應之有機過渡金屬催化之交叉偶合反應製備。在此方法中，中間物3-1可在適合鈀催化劑(諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)或肆三苯基膦-鈀(0)或其類似物)及鹼(諸如碳酸鈉水溶液或磷

酸三鈉水溶液或其類似物)存在下與芳基鹵化物或雜芳基鹵化物偶合搭配物反應(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。反應通常在高於室溫之溫度下在惰性有機溶劑(諸如甲苯-EtOH混合物或二噁烷)中進行3-24小時之時期。鈴木反應之新近進步已允許此類型之轉化在許多情況下在室溫下進行(例如參見：J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028及其中引用之參考文獻)。本發明之化合物3-3接著藉由用適合氧化劑(諸如 m-CPBA、過硫酸氫鉀或其類似物)在二氯甲烷中氧化硫化物，隨後用純粹或於諸如 THF、2-甲基 THF 或其類似物之溶劑中之經適當取代之胺進行置換來製備。或者，胺鹽可連同添加適當清除劑鹼(諸如三乙胺、二異丙基乙胺或其類似物)一起使用。

流程 5

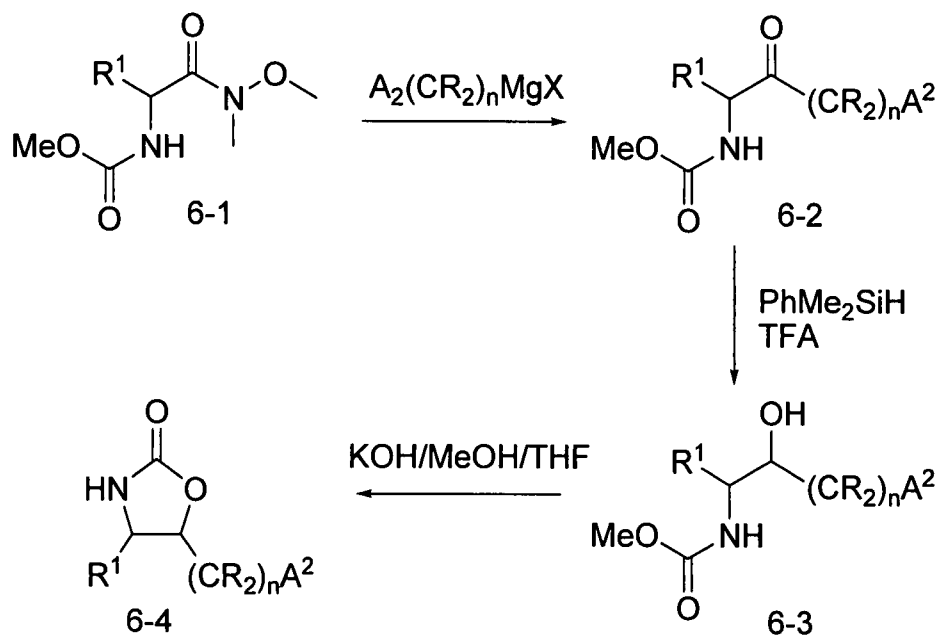


本發明化合物可如流程5中所示製備。2-鹵基吡啶5-2可藉由在純粹或於諸如THF或乙腈之溶劑中之二碘甲烷(參見例如：Smith等人, *J. Org. Chem.* 55, 2543, (1990)及其中引用之參考文獻)存在下用諸如亞硝酸異戊酯、亞硝酸正戊酯、亞硝酸第三丁酯或其類似物之試劑處理可購買或藉由

已知方法製備之經適當取代之吡啶基胺5-1獲得。或者，吡啶基鹵化物可首先藉由使用亞硝酸異戊酯、亞硝酸正戊酯、亞硝酸第三丁酯、亞硝酸鈉在鹽酸、亞硝酸或其類似物中形成重氮，隨後添加溴、碘或鹵基鹽，諸如氯化銅、溴化銅、碘化銅、碘化鈉、碘化鉀、碘化四丁銨或其類似物來製備。加熱含吡啶基甲基衍生物5-2及溴化劑(諸如*N*-溴代丁二醯亞胺或其類似物)及基團引發劑(諸如苯甲醯溴、AIBN或其類似物)之四氯化碳產生相應溴甲基吡啶5-3。如流程5中所示製備之經適當取代之嘔啞啞酮可使用鹼(諸如六甲基二矽烷胺化鈉或氫化鈉)在如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、乙醚或其類似物之溶劑中用芳基甲基溴化物5-3烷基化以產生中間物5-4。用純粹或於諸如THF、2-甲基THF或其類似物之溶劑中之經適當取代之胺處理中間物5-4，產生中間物5-5。或者，胺鹽可連同添加適當清除劑鹼(諸如三乙胺、二異丙基乙胺或其類似物)一起使用。本發明之化合物5-6可經由通常稱為鈴木反應之有機過渡金屬催化之交叉偶合反應製備。在此方法中，中間物5-5在適合鈰催化劑(諸如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈰(II)或肆三苯基膦-鈰(0)或其類似物)及鹼(諸如碳酸鈉水溶液或磷酸三鈉水溶液或其類似物)存在下與酮酸或酮酸酯偶合搭配物反應(Pure Appl. Chem. 1991, 63, 419-422)。反應通常在高於室溫之溫度下在惰性有機溶劑(諸如甲苯-EtOH混合物或二噁烷)中進行3-24小時之時期。鈴木反應之新近進步已允許此類型之轉化在許多情況下在室溫下進行(例如

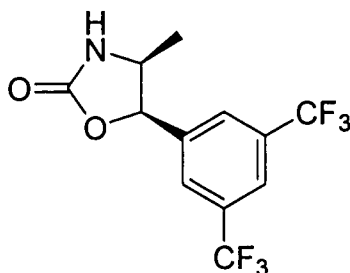
參見：J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028及其中引用之參考文獻)。

流程 6



本發明之中間物 6-4 可如流程 6 中所示製備。用格林納 (Grignard) 或其他有機金屬試劑 (諸如有機鋰) 處理可購買或藉由已知方法製備之胺基酸之 *N*-胺甲酯基-(*N*-甲氧基-*N*-甲基)酯胺 6-1，產生相應酮 6-2。用硼氫化鈉或硼氫化鋅在醇性溶劑或 THF 或其類似物中或用其他還原劑 (諸如苯基二甲基矽烷) 在三氟乙酸中還原酮，產生醇 6-3，其在用諸如 KOH 之鹼在諸如 MeOH、EtOH 或其類似物及 THF、二噁烷、二甲氧基乙烷或其類似物之溶劑中處理後可環化成嘧啶酮 6-4。

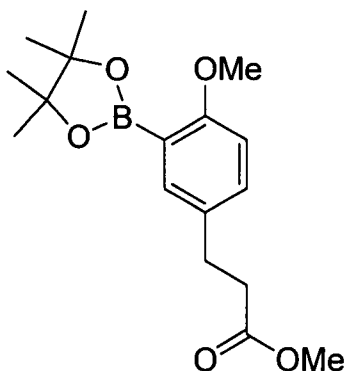
中間物 1



(4S,5R)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

中間物 1 之合成先前已描述。參見例如 WO 2007081569 之中間物 1。

中間物 2



3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]
丙酸甲酯

步驟 A：3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯

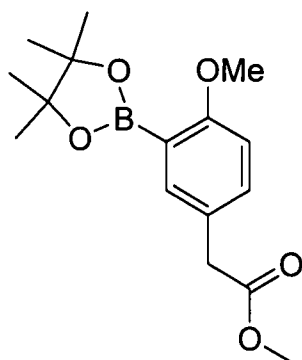
向 3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯 (5 g, 25.7 mmol) 於 MeOH (75 mL) 中之溶液中添加 Ag_2SO_4 (8.03 g, 25.7 mmol)，隨後添加 I_2 (6.53 g, 25.7 mmol)。在室溫下劇烈攪拌反應物 1 小時且接著藉由經 Celite® 過濾移除固體。濃縮濾液且殘餘物溶解於 EtOAc (150 mL) 中，並用水 (50 mL)、 NaHSO_3 水溶液 (2×50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，

過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析純化殘餘物產生3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J =8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J =8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.85 (t, J =7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J =7.8 Hz, 2H)。

步驟B：3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯。

圓底燒瓶中裝入3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(3 g, 9.37 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.97 g, 11.71 mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(765 mg, 0.937 mmol)、KOAc(1.84 g, 18.74 mmol)、二噁烷(20 mL)及DMSO(80 mL)。反應物用N₂脫氣且在50°C下加熱1小時，並接著在80°C下加熱16小時。反應物接著冷卻至室溫，用EtOAc(200 mL)稀釋，並用水(4×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經矽膠塞過濾且濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至100% EtOAc/己烷)純化殘餘物產生3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, J =8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J =8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.88 (t, J =7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J =7.8 Hz, 2H), 1.35 (s, 12H)。

中間物 3



[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙酸甲酯

步驟 A：(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯

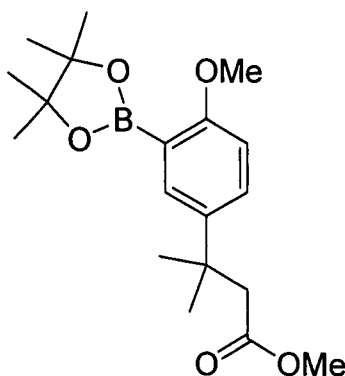
向(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯(1 mL, 6.3 mmol)於 MeOH (40 mL)中之溶液中添加 Ag_2SO_4 (1.96 g, 6.3 mmol), 隨後添加 I_2 (1.6 g, 6.3 mmol)。在室溫下劇烈攪拌反應物 1 小時且接著藉由過濾移除固體。濾液用 EtOAc(200 mL)稀釋, 且用 NaHSO_3 水溶液(2×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌。有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮以產生(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯。 $R_f=0.27$ (15% EtOAc/己烷)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 2H)。

步驟 B：[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙酸甲酯

圓底燒瓶中裝入(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酸甲酯(503 mg, 1.64 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(521 mg, 2.05 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (134 mg, 0.164 mmol)、KOAc(322

mg, 3.28 mmol)及DMSO(23 mL)。反應物用N₂脫氣且在40℃下加熱1小時，在60℃下加熱1小時，並接著在80℃下加熱12小時。反應物用EtOAc(50 mL)稀釋且用水(3×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至80% EtOAc/己烷)純化殘餘物產生[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.55 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.35 (s, 12H)。

中間物 4



3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-3-甲基丁酸甲酯

步驟 A：3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸

在乾燥燒瓶中置放3,3-二甲基丙烯酸(2.064 ml, 19.98 mmol)。添加二氯甲烷(20 ml)及苯甲醚(4.36 ml, 40.0 mmol)。一次性添加氯化鋁(10.65 g, 80 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘之後，反應物加熱至65℃。在2小時之後，反

應物冷卻至室溫且小心傾於150 g冰及50 mL濃HCl上。水層用CHCl₃(3×50 mL)萃取。合併之有機物用水(150 mL)及飽和NaHCO₃(3×75 mL)萃取。此等水性萃取物經合併且用1 N HCl酸化。酸化水溶液用4×75 mL Et₂O萃取。Et₂O萃取物經Mg₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至100% EtOAc/己烷純化殘餘物以產生3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 1.45 (s, 6H)。

步驟B：3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸甲酯

將3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸(513 mg, 2.463 mmol)溶解於甲苯(13.3 mL)及甲醇(2 mL)中。逐滴添加TMS-重氮甲烷(1.848 mL, 3.70 mmol)。觀測到氣體逸出，且黃色持久。在45分鐘之後，反應物用乙酸(200 μL, 3.5 mmol)淬滅。濃縮反應物，且殘餘物藉由急驟矽膠層析以0至75% EtOAc/己烷純化以產生3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.28 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)。

步驟C：3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸甲酯

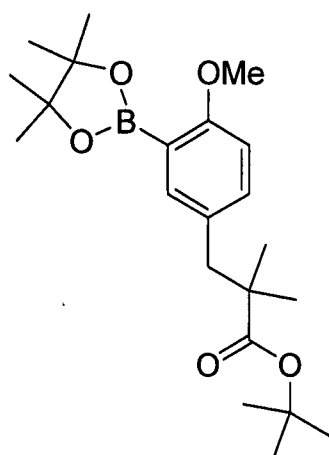
將3-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸甲酯(475 mg, 2.137 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中。添加碘(542 mg, 2.137 mmol)及硫酸銀(666 mg, 2.137 mmol)且在室溫下避光劇烈攪拌反應物1小時。反應物接著用乙酸乙酯(40 mL)稀釋

並過濾。濾液用亞硫酸氫鈉(2×50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50%乙酸乙酯/己烷純化殘餘物以產生3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.73 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。

步驟D：3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-3-甲基丁酸甲酯

烘箱乾燥之燒瓶中裝入3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酸甲酯(250 mg, 0.718 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(228 mg, 0.898 mmol)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(58.6 mg, 0.072 mmol)、乙酸鉀(141 mg, 1.436 mmol)、DMSO(5 mL)及二噁烷(1 mL)。反應物用氮氣脫氣且加熱至80℃，持續16小時。接著冷卻反應物，用乙酸乙酯(25 mL)稀釋，且用1 N NaOH(10 mL)、水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至75%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-3-甲基丁酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.63 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.59 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.35 (s, 12H)。

中間物 5



3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-
2,2-二甲基丙酸第三丁酯

步驟 A：3-(4-甲氧基苯基)丙酸第三丁酯

[參考文獻：Wright, Hageman, Wright 及 McClure, 「Convenient Preparations of t-butyl esters and ethers from t-butanol」 *Tetrahedron Letters*, 第 38 卷, 第 42 期, 第 7345-7348 頁, 1997。]

向無水硫酸鎂(4.81 g, 40.0 mmol)於二氯甲烷(40 ml)中之快速攪拌懸浮液中添加硫酸(0.55 ml, 10.32 mmol)。在室溫下劇烈攪拌反應物 15 分鐘且接著添加 3-(4-甲氧基苯基)丙酸(1.8 g, 9.99 mmol)及第三丁醇(4.78 ml, 50.0 mmol)。密封反應物且在室溫下攪拌隔夜。反應物用 75 mL 飽和碳酸氫鈉溶液淬滅且用水(2×50 mL)及鹽水(1×50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮且藉由急驟矽膠層析(0至80%乙酸乙酯/己烷)純化以產生 3-(4-甲氧基苯基)丙酸第三丁酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.11 (d,

$J=8.7$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.85 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.42 (s, 9H)。

步驟B：3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸第三丁酯

烘箱乾燥之燒瓶在氮氣下裝入 THF(40 mL) 且冷卻至 -78°C 並逐滴添加含 2 M LDA 之 THF(7.62 mL, 15.23 mmol)，隨後添加 DMPU(8 mL, 6.09 mmol)。藉由套管添加含 3-(4-甲氧基苯基)丙酸第三丁酯(1.44 g, 6.09 mmol)之 THF(4×5 mL)，且反應物在 -78°C 下攪拌 1 小時。逐滴添加碘代甲烷(1.143 mL, 18.28 mmol)，且在 -78°C 下攪拌反應物 30 分鐘並接著升溫至室溫，持續 1 小時。反應物接著用水(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層用 1 N HCl(2×30 mL)及鹽水(2×30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸第三丁酯。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.09 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (多重峰, 1H), 2.57 (多重峰, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

步驟C：3-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基丙酸第三丁酯

烘箱乾燥之燒瓶在氮氣下裝入 THF(40 mL) 且冷卻至 -78°C 並逐滴添加含 2 M LDA 之 THF(7.19 mL, 14.38 mmol)，隨後添加 DMPU(8 mL, 5.75 mmol)。藉由套管添加含 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙酸第三丁酯(1.44 g, 5.75 mmol)之 THF(4×5 mL)，且在 -78°C 下攪拌反應物 1 小時。逐滴添加碘代甲烷(1.079 mL, 17.26 mmol)，且在 -78°C 下攪

拌反應物30分鐘並接著升溫至室溫，持續1小時。反應物用水(40 mL)淬滅且用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層用1 N HCl(2×30 mL)及鹽水(2×30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生3-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基丙酸第三丁酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.07 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.11 (s, 6H)。

步驟D：3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基丙酸第三丁酯

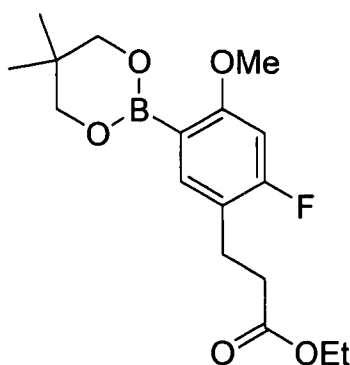
將3-(4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基丙酸第三丁酯(1.45 g, 5.48 mmol)溶解於乙醇(55 mL)中。添加碘(1.392 g, 5.48 mmol)及硫酸銀(1.710 g, 5.48 mmol)，且在室溫下避光劇烈攪拌反應物1小時。反應物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並過濾。濾液用亞硫酸氫鈉(2×60 mL)、水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50%乙酸乙酯/己烷純化殘餘物以產生3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基丙酸第三丁酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.11 (s, 6H)。

步驟E：3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]-2,2-二甲基丙酸第三丁酯

烘箱乾燥之燒瓶中裝入3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-2,2-二甲基丙酸第三丁酯(1.9 g, 4.87 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼

(1.545 g, 6.09 mmol)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(398 mg, 0.487 mmol)、乙酸鉀(956 mg, 9.74 mmol)、DMSO(35 mL)及二噁烷(10 mL)。反應物用氮氣脫氣且加熱至80℃，持續16小時。反應物接著冷卻至室溫，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，且用1 N NaOH(2×75 mL)、水(2×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至75%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基]-2,2-二甲基丙酸第三丁酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.47 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 12H), 1.12 (s, 6H)。

中間物 6



3-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-2-氟-4-甲氧基苯基]丙酸乙酯

步驟A：3-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯

烘箱乾燥之燒瓶中裝入氫化鈉(60%)(389 mg, 9.73 mmol)及THF(25 mL)且冷卻至0℃。逐滴添加亞磷羧基乙酸三乙酯(1.948 mL, 9.73 mmol)且反應物加熱至50℃，持

續1小時。反應物接著冷卻至0°C，且經由套管添加含2-氟-4-甲氧基-苯甲醛(1000 mg，6.49 mmol)之THF(4×5 mL)。接著在回流下加熱反應物16小時。接著，反應物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(75 mL)稀釋。有機層用水(2×75 mL)及鹽水(75 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於乙醇(20 mL)中且添加10%鈰/碳(100 mg)。反應物置放在H₂(氣球)氛圍下且攪拌4小時。接著過濾並濃縮反應物。經由急驟矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生3-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.09 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.12 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.90 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.58 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.23 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

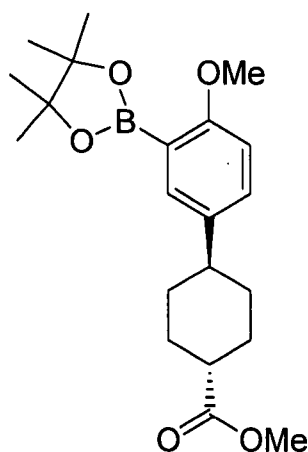
步驟B：3-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯

將3-(2-氟-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯(1480 mg，6.54 mmol)溶解於乙醇(60 mL)中。添加碘(1660 mg，6.54 mmol)及硫酸銀(2040 mg，6.54 mmol)且在室溫下避光劇烈攪拌反應物1小時。反應物接著用乙酸乙酯(100 mL)稀釋並過濾。濾液用亞硫酸氫鈉(2×60 mL)、水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50%乙酸乙酯/己烷純化殘餘物以產生3-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.13 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.87 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

步驟 C：3-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-2-氟-4-甲氧基苯基]丙酸乙酯

烘箱乾燥之燒瓶中裝入3-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)丙酸乙酯(2.05 g, 5.82 mmol)、雙(新戊基乙醇根基)二硼(1.578 g, 6.99 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.143 g, 0.175 mmol)、乙酸鉀(1.714 g, 17.46 mmol)及DMSO(50 mL)。反應物用氮氣脫氣且在60°C下加熱2小時。反應物接著傾至冰水中且用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取。合併之萃取物用水(2×50 mL)及鹽水(2×50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。經由急驟矽膠層析(0至60%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以產生半純3-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-2-氟-4-甲氧基苯基]丙酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.50 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 4.12 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 4H), 2.91 (多重峰, 2H), 2.58 (多重峰, 2H), 1.23 (多重峰, 3H), 1.02 (s, 6H)。

中間物 7



反-4-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)苯

基]環己烷甲酸甲酯

步驟A：4-(4-甲氧基苯基)環己酮

向4-(4-羥苯基)環己酮(1 g, 5.26 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(3.00 g, 9.20 mmol)，隨後添加碘代甲烷(0.411 mL, 6.57 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時且接著用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用水(3×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至100% EtOAc/己烷純化殘餘物產生4-(4-甲氧基苯基)環己酮。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.16-2.23 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H)。

步驟B：反-4-(4-甲氧基苯基)環己烷甲醛

冷卻氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(4632 mg, 13.51 mmol)於THF(60 mL)中之懸浮液至0°C。經由注射器逐滴添加六甲基二矽烷胺化鉀(22.52 mL, 11.26 mmol)且溶液變為暗紅色。在0°C下攪拌反應物15分鐘之後，以於THF(15 mL)中之溶液形式添加4-(4-甲氧基苯基)環己酮(920 mg, 4.50 mmol)。反應物升溫至室溫且在室溫下攪拌2小時。接著，添加5 mL濃HCl至10 mL水中且經由加料漏斗逐滴添加此溶液至反應物中。使反應物在室溫下攪拌16小時。反應物接著用EtOAc(150 mL)稀釋。有機層用H₂O(3×50 mL)、飽和NaHCO₃(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50% EtOAc/己

烷純化殘餘物並分離主要產物，產生反-4-(4-甲氧基苯基)環己烷甲醛。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 9.67 (s, 1H), 7.12 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 4H), 1.36-1.53 (m, 4H)。

步驟C：反-4-(4-甲氧基苯基)環己烷甲酸甲酯

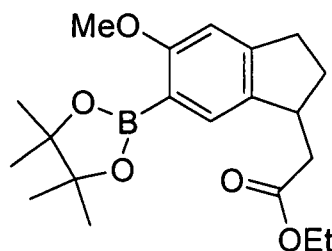
將反-4-(4-甲氧基苯基)環己烷甲醛(774 mg, 3.55 mmol)溶解於四氫呋喃(7.2 ml)中且依次添加 *t*-BuOH(18 ml)及2-甲基-2-丁烯(7.2 ml, 68.0 mmol)。以水溶液(4.1 mL)形式向此溶液中添加磷酸二氫鈉水合物(1072 mg, 7.80 mmol)。最後，以水溶液(4.1 mL)形式添加亞氯酸鈉(882 mg, 7.80 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時且接著用EtOAc(100 mL)稀釋並用水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。合併水性洗滌物，用1 N HCl酸化且用EtOAc(50 mL)萃取。合併兩種EtOAc萃取物(在酸化之前及之後)，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。殘餘物溶解於甲苯(20 ml)及MeOH(3 ml)中。逐滴添加TMS-重氮甲烷(2.82 ml, 5.64 mmol)。觀測到氣體逸出，且黃色持久。在45分鐘之後，反應物用HOAc淬滅，用EtOAc(75 mL)稀釋，且用飽和NaHCO₃及鹽水(各20 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至40% EtOAc/己烷純化殘餘物產生反-4-(4-甲氧基苯基)環己烷甲酸甲酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.12 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.47 (m 1H), 2.35

(m, 1H), 1.92-2.12 (m, 4H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 2H)。

步驟4及5：反-4-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環己烷甲酸甲酯

經由如以上實例中之中間碘化物將反-4-(4-甲氧基苯基)環己烷甲酸甲酯轉化成反-4-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環己烷甲酸甲酯。參見例如中間物2之合成中之步驟1及2。

中間物8



[5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1H-茚-1-基]乙酸乙酯

步驟A：(5-甲氧基-2,3-二氫-1H-茚-1-基)乙酸乙酯

烘箱乾燥之燒瓶中裝入氫化鈉(60 wt%)(173 mg, 4.32 mmol)及THF(15 mL)且冷卻至0℃。逐滴添加亞磷羧基乙酸三乙酯(0.864 mL, 4.32 mmol)且反應物接著加熱至50℃，持續1小時。反應物接著冷卻至0℃，且經由套管添加含5-甲氧基-1-茚酮(500 mg, 3.08 mmol)之THF(3×5 mL)。接著使反應物回流17小時。接著，反應物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。有機層用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物

溶解於乙醇(15 mL)中且添加10%鈀/碳(150 mg)。在室溫下在氫氣(氣球)氛圍下攪拌反應物17小時。此時，藉由過濾移除催化劑，且濃縮濾液。經由急驟矽膠層析(0至40%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生(5-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)乙酸乙酯。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

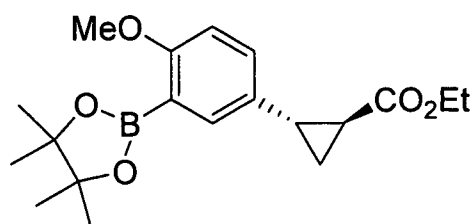
步驟B：(6-碘-5-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)乙酸乙酯

將(5-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)乙酸乙酯(472 mg, 2.015 mmol)溶解於乙醇(20 mL)中。添加碘(511 mg, 2.015 mmol)及硫酸銀(628 mg, 2.015 mmol)且在室溫下避光劇烈攪拌反應物1小時。反應物用乙酸乙酯(75 mL)稀釋並過濾以移除固體。濾液用亞硫酸氫鈉(2×50 mL)、水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50%乙酸乙酯/己烷純化殘餘物。進一步藉由在對掌性AD管柱上以15% IPA/庚烷進行SFC加以純化，移除少量區位異構物並分離(6-碘-5-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基)乙酸乙酯之兩種對映異構體。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.55 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.60-2.42 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

步驟C：[5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茛-1-基]乙酸乙酯

(6-碘-5-甲氧基-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基)乙酸乙酯之兩種對映異構體轉化成如以上實例中之[5-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-1*H*-茚-1-基]乙酸乙酯之兩種對映異構體。參見例如中間物2之合成中之步驟B。

中間物9



(1*S*,2*S*)-2-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丙烷甲酸乙酯

步驟A：(1*S*,2*S*)-2-(4-甲氧基苯基)環丙烷甲酸乙酯及
(1*S*,2*R*)-2-(4-甲氧基苯基)環丙烷甲酸乙酯

在室溫下攪拌雙(三氟甲烷磺酸銅(I))苯錯合物(0.049 g, 0.088 mmol)及(*R,R*)-(-)-2,2'-亞異丙基雙(4-第三丁基-2-噁唑啉)(0.103 g, 0.351 mmol)於無水ClCH₂CH₂Cl(10 mL)中之溶液30分鐘。添加4-甲氧基苯乙烯(11.8 mL, 88 mmol)且攪拌溶液30分鐘。溶液冷卻至-15°C且經由注射泵歷時14小時添加重氮乙酸乙酯(2.17 mL, 17.53 mmol)於無水ClCH₂CH₂Cl(15 mL)中之溶液。使反應物老化總計18小時。此反應混合物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 65i, Si, 約60-70 mL/min, 100%己烷持續360 mL, 歷經4536 mL梯度至含20% EtOAc之己烷, 歷經2448 mL梯度至含40% EtOAc之己烷)純化以按溶離順序產生反-1*S*,2*S*異構體

(94% e.e., 對掌性HPLC AD管柱)及順-1*S*,2*R*異構體(95% e.e., 對掌性HPLC OJ管柱), 呈無色油狀。反-1*S*,2*S*異構體: $R_f=0.64$ (20% EtOAc/己烷)。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H); 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H); 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H); 3.77 (s, 3 H); 2.49-2.44 (m, 1 H); 1.83-1.78 (m, 1 H); 1.56-1.51 (m, 1 H); 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H); 1.26-1.22 (m, 1 H)。順-1*S*,2*R*異構體: $R_f=0.56$ (20% EtOAc/己烷)。 ^1H NMR (600 MHz, CHCl_3 -*d*): δ 7.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H); 6.80 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H); 3.89 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H); 3.77 (s, 3 H); 2.51 (q, $J=8.4$ Hz, 1 H); 2.05-2.00 (m, 1 H); 1.67-1.63 (m, 1 H); 1.33-1.27 (m, 1 H); 1.01 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)。

步驟B: (1*S*,2*S*)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丙烷甲酸乙酯

在25°C下連續添加硫酸銀(3.47 g, 11.12 mmol)及碘(0.576 mL, 11.12 mmol)至(1*S*,2*S*)-2-(4-甲氧基苯基)環丙烷甲酸乙酯(2.45 g, 11.12 mmol)於EtOH(55.6 mL)中之溶液中且劇烈攪拌反應物4小時。在此時間之後, 反應混合物經Celite®塞過濾。濾液用EtOAc(100 mL)稀釋, 用水(2×25 mL)、 NaHSO_3 水溶液(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌, 乾燥(MgSO_4)並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續360 mL, 歷經2088 mL梯度至含20% EtOAc之己烷)純化以產生呈無色油狀之(1*S*,2*S*)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丙烷甲酸乙酯。 $R_f=0.61$ (20% EtOAc/己烷)。 ^1H

NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H); 7.04 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1 H); 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H); 4.15 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H); 3.83 (s, 3 H); 2.44-2.39 (m, 1 H); 1.82-1.78 (m, 1 H); 1.55-1.50 (m, 1 H); 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H); 1.25-1.19 (m, 1 H)。

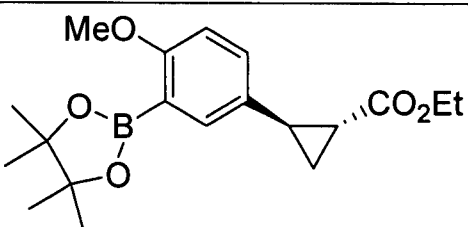
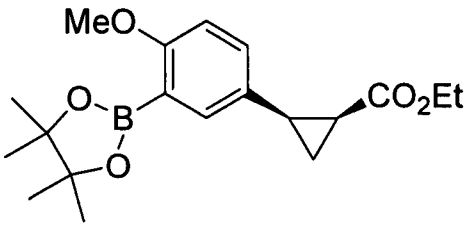
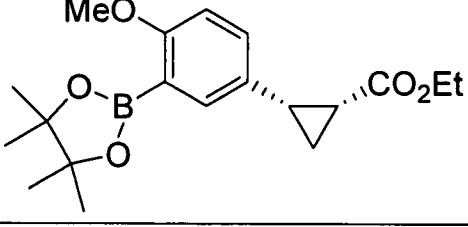
步驟 C：(1*S*,2*S*)-2-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丙烷甲酸乙酯

依序添加二噁烷(19.75 mL)及DMSO(79 mL)至(1*S*,2*S*)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丙烷甲酸乙酯(3.76 g, 10.86 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(3.45 g, 13.58 mmol)、乙酸鉀(2.132 g, 21.72 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.887 g, 1.086 mmol)之混合物中且所得溶液用 N_2 脫氣。在50°C下加熱反應物1小時且接著加熱至80°C隔夜。反應混合物用EtOAc(150 mL)稀釋，用0.5 N HCl水溶液(2×80 mL)及鹽水(2×40 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續360 mL, 歷經4536 mL梯度至含30% EtOAc之己烷)純化以產生(1*S*,2*S*)-2-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丙烷甲酸乙酯。 $R_f=0.34$ (20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=347.20；實驗值=347.06 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H); 7.11 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1 H); 6.76 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H); 4.14 (t, $J=5.4$ Hz, 2 H); 3.79 (s, 3 H); 2.50-2.45 (m, 1 H); 1.83-1.80

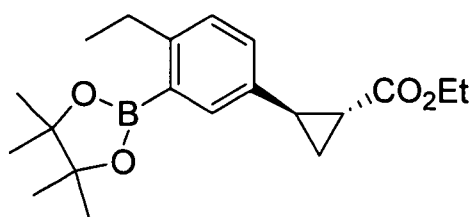
(m, 1 H); 1.34 (s, 12 H); 1.30-1.23 (m, 4 H)。

下列酮酸酯(表1)係使用與關於中間物9所述之方法類似之方法自市售物質合成。

表 1

中間物	結構
10	
11	
12	

中間物 13



(1*R*,2*R*)-2-[4-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丙烷甲酸乙酯

步驟 A：4-乙基-3-碘苯甲醛

在 25℃ 下緩慢地逐份連續添加碘(0.245 mL, 4.73 mmol)及偏過碘酸鈉(0.340 g, 1.59 mmol)至攪拌之 95% H₂SO₄

(30.0 mL)中且攪拌混合物30分鐘以產生深棕色碘化溶液。在溫度維持在25-30℃下歷時45分鐘逐滴添加碘化溶液至4-乙基苯甲醛(1.34 g, 10 mmol)於95% H₂SO₄(10.0 mL)中之攪拌懸浮液中。再繼續攪拌15分鐘且反應物藉由緩慢傾至攪拌之冰水(300 mL)中淬滅。藉由過濾收集沈澱，用水洗滌且在真空下乾燥以產生呈無色固體狀之4-乙基-3-碘苯甲醛。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.87 (s, 1 H); 8.28 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H); 7.77 (dd, *J*=7.8, 1.6 Hz, 1 H); 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); 2.78 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H); 1.23 (t, *J*=7.6 Hz, 4 H)。

步驟B：4-乙烯基-1-乙基-2-碘苯

在0℃下逐滴添加六甲基二矽烷胺化鉀(0.5 M於THF中)(46.1 mL, 23.07 mmol)至溴化甲基三苯基磷(8.24 g, 23.1 mmol)於無水THF(62 mL)中之攪拌懸浮液中且攪拌混合物20分鐘。經由套管添加4-乙基-3-碘苯甲醛(2.40 g, 9.23 mmol)於無水THF(31 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。反應物用飽和NH₄Cl(50 mL)淬滅且所得混合物用EtOAc(3×50 mL)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續2448 mL)純化以產生呈無色油狀之4-乙烯基-1-乙基-2-碘苯。*R_f*=0.79(己烷)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H); 6.83 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1 H); 6.68 (d, *J*=7.9 Hz, 1 H); 6.11 (dd, *J*=17.6, 10.9 Hz, 1 H); 5.21

(d, $J=17.6$ Hz, 1 H); 4.72 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H); 2.23 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H); 0.72 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

步驟 C：(1*R*,2*R*)-2-(4-乙基-3-碘苯基)環丙烷甲酸乙酯及 (1*R*,2*S*)-2-(4-乙基-3-碘苯基)環丙烷甲酸乙酯

在室溫下攪拌雙(三氟甲烷磺酸銅(I))苯錯合物(4.78 mg, 8.55 μ mol)及(S,S)-(-)-2,2'-亞異丙基雙(4-第三丁基-2-噁唑啉)(10.07 mg, 0.034 mmol)於無水 ClCH₂CH₂Cl(487 μ L)中之溶液30分鐘。添加4-乙基-1-乙基-2-碘苯(2207 mg, 8.55 mmol)於無水 ClCH₂CH₂Cl(487 μ L)中之溶液且攪拌溶液30分鐘。溶液冷卻至-15°C且經由注射泵歷時約17小時添加重氮乙酸乙酯(212 μ L, 1.71 mmol)於無水 ClCH₂CH₂Cl(1462 μ L)中之溶液。使反應物老化總計24小時。此反應混合物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續360 mL, 歷經4536 mL 梯度至含15% EtOAc之己烷)純化以按溶離順序產生回收之起始苯乙烯、(1*R*,2*R*)-2-(4-乙基-3-碘苯基)環丙烷甲酸乙酯及(1*R*,2*S*)-2-(4-乙基-3-碘苯基)環丙烷甲酸乙酯, 呈無色油狀。1*R*,2*R*異構體: $R_f=0.57$ (10% EtOAc/己烷)。¹H NMR (600 MHz, CHCl₃-*d*): δ 7.55 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H); 7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H); 7.01 (dd, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1 H); 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H); 2.69 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H); 2.45-2.40 (m, 1 H); 1.89-1.83 (m, 1 H); 1.57 (dt, $J=9.2, 5.0$ Hz, 1 H); 1.30-1.23 (m, 4 H); 1.18 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。1*R*,2*S*異構體: $R_f=0.48$ (10% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=345.04; 實驗值

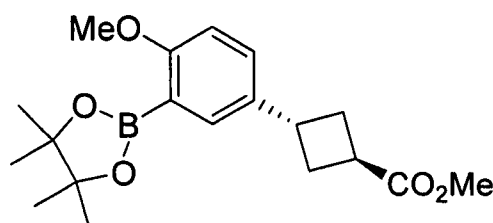
=344.94 (M+H)⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CHCl₃-d): δ 7.72 (s, 1 H); 7.17 (dd, *J*=7.9, 1.8 Hz, 1 H); 7.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H); 3.92 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H); 2.68 (q, *J*=7.5 Hz, 2 H); 2.48 (q, *J*=8.4 Hz, 1 H); 2.08-2.01 (m, 1 H); 1.67-1.62 (m, 1 H); 1.33-1.26 (m, 1 H); 1.17 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H); 1.02 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H)。

步驟D：(1*R*,2*R*)-2-[4-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丙烷甲酸乙酯

依序添加二噁烷(0.94 mL)及DMSO(3.8 mL)至(1*R*,2*R*)-2-(4-乙基-3-碘苯基)環丙烷甲酸乙酯(0.1783 g, 0.518 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.164 g, 0.648 mmol)、乙酸鉀(0.102 g, 1.036 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.042 g, 0.052 mmol)之混合物中且所得溶液用N₂脫氣。在50℃下加熱反應物1小時且接著加熱至80℃隔夜。反應混合物用EtOAc(40 mL)稀釋，用0.5 N HCl水溶液(2×40 mL)及鹽水(2×20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續144 mL, 歷經2394 mL梯度至含30% EtOAc之己烷)純化以產生(1*R*,2*R*)-2-[4-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丙烷甲酸乙酯。R_f=0.73(20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=345.22；實驗值=345.06 (M+H)⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CHCl₃-d): δ 7.57 (s, 1 H); 7.13 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H); 7.08 (dd, *J*=8.0, 2.1 Hz, 1 H); 4.18 (q, *J*=7.2 Hz,

2 H); 2.91 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H); 2.57-2.52 (m, 1 H); 1.93-1.88 (m, 1 H); 1.61-1.56 (m, 1 H); 1.45-1.25 (m, 13 H); 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H); 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)。

中間物 14



反-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丁烷甲酸甲酯

步驟 A：3-亞甲基環丁烷甲酸

添加 3-亞甲基環丁烷甲腈 (244 g; 2.62 mol) 至氫氧化鉀 (85 wt% 片狀物; 750 g; 11.4 mol) 於水 (2.7 L) 與 EtOH (2.7 L) 之混合物中之溶液中。加熱混合物以獲得溫和回流。反應在約 2 小時之後完成，此時在回流冷凝器之頂部處潮濕 pH 值試紙不變藍色，亦即氫已停止逸出。冷卻混合物且隨後用甲苯 (2×0.5 L) 及 Et₂O (4×0.5 L) 萃取。合併之有機相經 Na₂SO₄ 乾燥。在移除乾燥劑之後，所得溶液在減壓下濃縮，從而產生油狀殘餘物。¹³C NMR (CDCl₃): δ 179.3; 146.2; 107.5; 36.7; 34.8。

步驟 B：3-側氧基環丁烷甲酸

歷經 1.5 小時時期向粗 3-亞甲基環丁烷-甲酸 (280 g, 2.25 mol)、水 (5.5 L)、THF (2.5 L) 及鉞酸鉀二水合物 (2.11 g; 5.7 mmol) 之溶液中逐份裝入過碘酸鈉 (1.1 kg, 5.14 mol)。

內部溫度保持在28℃以下。為完成轉化，添加額外鐵酸鉀二水合物(0.5 g ; 1.35 mmol)及過碘酸鈉(0.45 kg ; 2.1 mol)。在攪拌2小時之後，固體經由過濾移除且隨後用THF(1 L)洗滌。所得濾液用CH₂Cl₂(7×1.5 L及5×2 L)及EtOAc(9×2 L)萃取。擱置第一1.5 L CH₂Cl₂萃取物，因為存在相對大量之副產物。合併其他有機相且在減壓下濃縮。將固體物質(約140 g)再溶解於CH₂Cl₂中且用木炭(7 g)處理。藉由經Celite®過濾移除木炭且在減壓下濃縮所得濾液，從而產生結晶物質。將此物質再溶解於甲苯(150 mL)中且己烷(150 mL)加入溶液中。此產生52 g淡微黃色/棕色晶體，其在靜置後變暗。濃縮母液並自甲苯(150 mL)再結晶固體物質(70 g)，產生48 g微黃色/棕色物質。濃縮擱置之第一CH₂Cl₂萃取物，從而產生70 g殘餘物。向殘餘物中添加CH₂Cl₂(30 mL)且剩餘溶液儲存在-15℃下，此舉引發結晶。自此漿料回收55 g深灰色/黑色針狀晶體。合併所有結晶物質且在加熱後溶解於EtOAc(750 mL)中，添加木炭(7.5 g)且在環境溫度下攪拌混合物1小時。藉由經Celite®過濾移除木炭。在減壓下移除約500 mL EtOAc。在彼時，產物開始結晶且觀測到劇烈起泡。添加己烷(500 mL)且在旋轉蒸發器上旋轉混合物1小時。過濾結晶物質產生純產物。C₅H₆O₃之分析計算值：C，52.63；H，5.30。實驗值：C，52.67；H，5.31。MS(FIA/ES；負離子化模式)：*m/e* 430 [M-H]⁻。 ¹H NMR (CDCl₃): δ 11.47 (br s, 1 H); 3.2-3.5 (m, 5 H)。 ¹³C NMR (CDCl₃): δ 203.1; 180.1; 51.5;

27.2。

步驟C：3-側氧基環丁烷甲酸甲酯

在25°C下在N₂下添加三甲基矽烷基重氮甲烷(21.0 mL 2 M己烷溶液，42.1 mmol)至3-側氧基環丁烷甲酸(3.00 g，26.3 mmol)於無水MeOH(11.1 mL)及無水CH₂Cl₂(100 mL)中之攪拌溶液中。在25°C下攪拌反應物2小時。反應混合物在真空中濃縮以產生呈油狀之3-側氧基環丁烷甲酸甲酯。¹H NMR (500 MHz, CHCl₃): δ 3.75 (s, 3 H); 3.44-3.37 (m, 2 H); 3.31-3.17 (m, 3 H)。

步驟D：3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯

在-78°C下在N₂下歷時1小時逐滴添加溴化4-對甲氧苯基鎂(15.6 mL 0.5 M THF溶液，7.80 mmol)至3-側氧基環丁烷甲酸甲酯(1.00 g，7.80 mmol)於無水Et₂O(71.0 mL)中之攪拌溶液中。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時。添加Na₂SO₄飽和水溶液且攪拌混合物直至獲得澄清溶液。此混合物用Et₂O(3×50 mL)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon，40M，Si，約30 mL/min，100%己烷持續360 mL，歷經2088 mL梯度至含20% EtOAc之己烷，歷經2448 mL梯度至含40% EtOAc之己烷)純化以產生3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯。 $R_f=0.18$ (20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=259.10；實驗值=259.01 (M+Na)⁺。¹H NMR (500 MHz, CHCl₃): δ 3.75 (s, 3 H); 3.44-3.37 (m, 2 H); 3.32-3.18 (m, 3 H)。

步驟E：反-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯及順-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯

在N₂下添加二苯基氯矽烷(0.806 mL, 3.71 mmol)至氯化銦(III)(0.021 g, 0.093 mmol)及3-羥基-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯(0.438 g, 1.85 mmol)於無水ClCH₂CH₂Cl(3.71 mL)中之混合物中。在25℃下攪拌反應混合物15分鐘。反應混合物用水(20 mL)稀釋且用Et₂O(3×20 mL)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續144 mL, 歷經2394 mL梯度至含20% EtOAc之己烷)純化以產生非對映異構體之混合物(0.37 g, 91%產率)。樣品藉由對掌性HPLC(OJ, 20×250 mm, 9 mL/min, 含5% *i*-PrOH之庚烷)解析以按溶離順序產生反-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯及順-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯。反-非對映異構體： $R_f=0.54$ (20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=221.12；實驗值=221.15 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz, CHCl₃): δ 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H); 7.37 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H); 4.29 (s, 3 H); 4.25 (s, 3 H); 4.24-4.15 (m, 1 H); 3.67-3.61 (m, 1 H); 3.20-3.14 (m, 2 H); 2.93-2.87 (m, 2 H)。順-非對映異構體： $R_f=0.54$ (20% EtOAc/己烷)。¹H NMR (600 MHz, CHCl₃): δ 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 2 H); 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H); 4.28 (s, 3 H); 4.20 (s, 3 H); 3.93-3.84 (m, 1 H); 3.63-3.54 (m, 1 H); 3.12-3.06 (m, 2 H); 2.94-2.86 (m, 2 H)。

步驟F：反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯

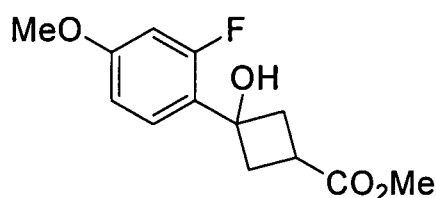
在 25°C 下連續添加硫酸銀 (0.671 g, 2.15 mmol) 及碘 (0.11 mL, 2.15 mmol) 至反-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯 (0.474 g, 2.15 mmol) 於 MeOH (10.8 mL) 中之溶液中且劇烈攪拌反應物 4 小時。在此時間之後，反應混合物經 Celite® 塞過濾。濾液用 EtOAc (50 mL) 稀釋，用水 (2×10 mL)、Na₂SO₃ 水溶液 (2×10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析 (Biotage Horizon, 25M, Si, 約 20 mL/min, 100% 己烷持續 144 mL, 歷經 2394 mL 梯度至含 20% EtOAc 之己烷) 純化以產生呈無色油狀之反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯。R_f=0.54 (20% EtOAc/己烷)。LCMS 計算值 = 347.01；實驗值 = 347.02 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CHCl₃): δ 7.58 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.08 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H); 6.69 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 3.76 (s, 3 H); 3.67 (s, 3 H); 3.65-3.54 (m, 1 H); 3.07-3.00 (m, 1 H); 2.61-2.55 (m, 2 H); 2.32-2.25 (m, 2 H)。

步驟G：反-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丁烷甲酸甲酯

依序添加二噁烷 (3.60 mL) 及 DMSO (14.4 mL) 至反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯 (0.686 g, 1.98 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (0.629 g, 2.48 mmol)、乙酸鉀 (0.389 g, 3.96 mmol) 及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II) 二氯甲烷錯合物 (0.162 g, 0.198 mmol) 之混合物中且所得

溶液用 N_2 脫氣。在 $50^\circ C$ 下加熱反應物 1 小時且接著加熱至 $80^\circ C$ 隔夜。反應混合物用 EtOAc (70 mL) 稀釋，用 0.5 N HCl 水溶液 (2×40 mL) 及鹽水 (2×20 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析 (Biotage Horizon, 25M, Si, 約 20 mL/min, 100% 己烷持續 144 mL, 歷經 2394 mL 梯度至含 30% EtOAc 之己烷) 純化以產生反-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丁烷甲酸甲酯。 $R_f = 0.27$ (20% EtOAc/己烷)。LCMS 計算值 = 347.20；實驗值 = 347.08 ($M+H$)⁺。 1H NMR (600 MHz, $CHCl_3$): δ 8.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H); 7.77-7.74 (m, 1 H); 7.31 (dd, $J=8.5, 0.8$ Hz, 1 H); 4.30 (s, 3 H); 4.23 (s, 3 H); 4.22-4.15 (m, 1 H); 3.66-3.60 (m, 1 H); 3.17-3.11 (m, 2 H); 2.94-2.87 (m, 2 H); 1.85 (s, 12 H)。

中間物 15



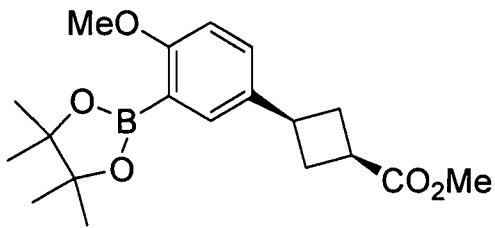
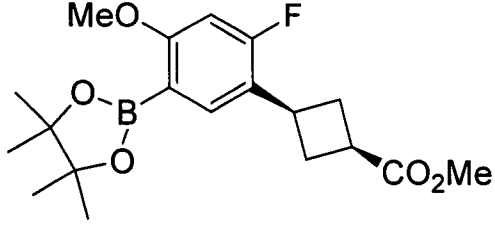
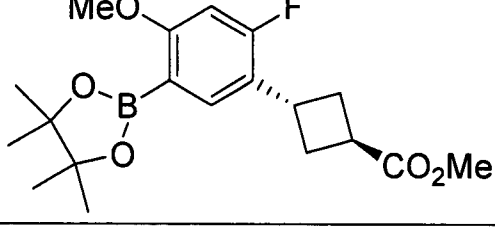
3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-羥基環丁烷甲酸甲酯

在 N_2 下向乾燥及經 N_2 沖洗之燒瓶中添加含 4-溴-3-氟苯甲醚 (1.04 g, 5.07 mmol) 之 THF (6 mL)。此溶液冷卻至 $-78^\circ C$ ，且添加 n -BuLi (1.72 mL, 4.29 mmol)。在 $-78^\circ C$ 下攪拌反應物 30 分鐘。在 $-78^\circ C$ 下在 N_2 下經由套管添加以上混合物至 3-側氧基環丁烷甲酸甲酯 (500 mg, 3.90 mmol) 於無水 Et_2O (35 mL) 中之攪拌溶液中。使反應混合物升溫至室

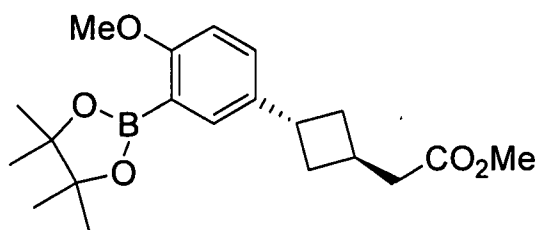
溫且攪拌1小時。添加NH₄Cl飽和水溶液且攪拌混合物直至獲得澄清溶液。此混合物用Et₂O(3×)萃取。乾燥(MgSO₄)合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物，其藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續260 mL, 歷經5184 mL梯度至含40% EtOAc之己烷)純化以產生3-(2-氟-4-甲氧基苯基)-3-羥基環丁烷甲酸甲酯(450 mg, 45%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (t, *J*=8.9 Hz, 1 H); 6.69-6.63 (m, 2 H); 3.80 (s, 3 H); 3.74 (s, 3 H); 3.40 (s, 1 H); 3.03-2.93 (m, 2 H); 2.90-2.82 (m, 1 H); 2.67-2.61 (m, 2 H)。

下列酮酸酯(表2)係使用與關於中間物14所述之方法類似之方法自中間物15及市售物質合成。

表 2

中間物	分子結構
16	
17	
18	

中間物 19



{反-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丁基}乙酸甲酯

步驟 A：[反-3-(4-甲氧基苯基)環丁基]乙酸甲酯

在 0°C 下在 N₂ 下添加正丁基鋰之溶液 (1.25 mL 2.5 M 己烷溶液, 3.12 mmol) 至 2,2,6,6-四甲基哌啶 (0.56 mL, 3.33 mmol) 於無水 THF (4.37 mL) 中之攪拌溶液中。單獨地, 在 N₂ 下冷卻反-3-(4-甲氧基苯基)環丁烷甲酸甲酯 (中間物 14, 步驟 E) (0.200 g, 0.908 mmol) 及二溴甲烷 (0.22 mL, 3.12 mmol) 於無水 THF (4.37 mL) 中之混合物至 -78°C。在 30 分鐘之後, LiTMP 溶液冷卻至 -78°C 且經由套管逐滴添加至酯 / CH₂Br₂ 溶液中。在 15 分鐘之後, 經由套管逐滴添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之冷 (-78°C) 溶液 (3.12 mL 1 M THF 溶液, 3.12 mmol)。使混合物升溫至 -20°C 且接著再冷卻至 -78°C, 並逐滴添加第二丁基鋰之溶液 (3.39 mL 1.4 M 環己烷溶液, 4.74 mmol)。混合物接著升溫至 -20°C 且添加正丁基鋰之溶液 (1.13 mL 2.5 M 己烷溶液, 2.82 mmol)。混合物升溫至室溫, 攪拌 1 小時且接著在 0°C 下歷經 20 分鐘時期淬滅入酸性甲醇之攪拌溶液 (藉由向冰冷卻無水 MeOH (10.2 mL) 中緩慢添加乙醯氯 (2.01 mL, 28.3 mmol) 製備) 中。混

合物用 Et₂O(40 mL)稀釋且用 NaHCO₃飽和水溶液洗滌。水相用 Et₂O(2×40 mL)再萃取且乾燥(MgSO₄)合併之有機萃取物並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約 20 mL/min, 100%己烷持續 144 mL, 歷經 2394 mL 梯度至含 20% EtOAc 之己烷)純化以產生呈無色油狀之[反-3-(4-甲氧基苯基)環丁基]乙酸甲酯。R_f=0.55(20% EtOAc/己烷)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H); 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H); 3.80 (s, 3 H); 3.69 (s, 3 H); 3.59-3.54 (m, 1 H); 2.74-2.71 (m, 1 H); 2.62 (d, *J*=7.9 Hz, 2 H); 2.38-2.31 (m, 2 H); 2.19-2.13 (m, 2 H)。

步驟 B: [反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丁基]乙酸甲酯

在 25°C 下連續添加硫酸銀(0.149 g, 0.478 mmol)及碘(0.025 mL, 0.478 mmol)至[反-3-(4-甲氧基苯基)環丁基]乙酸甲酯(0.1119 g, 0.478 mmol)於 MeOH(2.4 mL)中之溶液中且劇烈攪拌反應物 4 小時。在此時間之後, 反應混合物經 Celite® 塞過濾。濾液用 EtOAc(50 mL)稀釋, 用水(2×10 mL)、Na₂SO₃水溶液(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約 20 mL/min, 100%己烷持續 144 mL, 歷經 2394 mL 梯度至含 20% EtOAc 之己烷)純化以產生呈無色油狀之[反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丁基]乙酸甲酯。R_f=0.45(20% EtOAc/己烷)。LCMS 計算值=383.01; 實驗值=382.92 (M+Na)⁺。¹H NMR (500 MHz,

CDCl₃): δ 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H); 7.16 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1 H); 6.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 3.68 (s, 3 H); 3.56-3.46 (m, 1 H); 2.74-2.66 (m, 1 H); 2.60 (d, $J=7.9$ Hz, 2 H); 2.35-2.27 (m, 2 H); 2.17-2.10 (m, 2 H)。

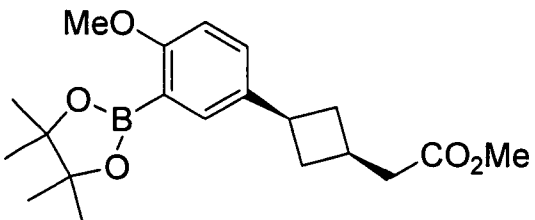
步驟 C：{反-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丁基}乙酸甲酯

依序添加二噁烷(0.71 mL)及DMSO(2.8 mL)至[反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環丁基]乙酸甲酯(0.1406 g, 0.390 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.124 g, 0.488 mmol)、乙酸鉀(0.077 g, 0.781 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.032 g, 0.039 mmol)之混合物中且所得溶液用N₂脫氣。在50℃下加熱反應物1小時且接著加熱至80℃隔夜。反應混合物用EtOAc(70 mL)稀釋，用0.5 N HCl水溶液(2×40 mL)及鹽水(2×20 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續144 mL, 歷經2394 mL梯度至含30% EtOAc之己烷)純化以產生{反-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環丁基}乙酸甲酯。 $R_f=0.34$ (20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=361.22；實驗值=361.11 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H); 7.31 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1 H); 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.67 (s, 3 H); 3.62-3.52 (m, 1 H); 2.75-2.67 (m, 1 H); 2.61 (d, $J=7.7$ Hz, 2 H); 2.38-2.32 (m, 2 H); 2.18-2.10 (m, 2

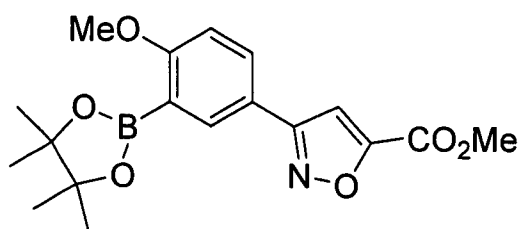
H); 1.35 (s, 12 H)。

下列硼酸酯(表3)係使用與關於中間物19所述之方法類似之方法自市售物質合成。

表3

中間物	分子結構
20	

中間物 21



3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]異呔唑-5-甲酸甲酯

步驟A：3-(4-甲氧基苯基)異呔唑-5-甲酸甲酯

在25°C下在N₂下添加三甲基矽烷基重氮甲烷(3.50 mL 2 M Et₂O溶液, 7.01 mmol)至3-(4-甲氧基苯基)-5-異呔唑甲酸(0.96 g, 4.38 mmol)於無水MeOH(4.38 mL)及無水CH₂Cl₂(39 mL)中之攪拌溶液中。在25°C下攪拌反應物2小時。在真空中濃縮反應混合物以產生呈無色固體狀之3-(4-甲氧基苯基)異呔唑-5-甲酸甲酯。LCMS計算值=234.08; 實驗值=233.98 (M+H)⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, J=8.4 Hz, 2 H); 7.19 (s, 1 H); 6.98 (d, J=8.4 Hz, 2

H); 3.99 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H)。

步驟B：3-(3-碘-4-甲氧基苯基)異噁唑-5-甲酸甲酯

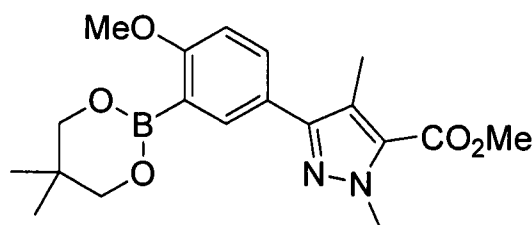
在25℃下連續添加碘(0.147 mL, 2.85 mmol)及[雙(三氟乙醯氧基)碘]苯(1.224 g, 2.85 mmol)至3-(4-甲氧基苯基)異噁唑-5-甲酸甲酯(1.021 g, 4.38 mmol)於CH₂Cl₂(13.2 mL)中之溶液中且反應物攪拌隔夜。在此時間之後，在真空中移除溶劑以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續360 mL, 歷經2088 mL梯度至含20% EtOAc之己烷, 歷經2448 mL梯度至含40% EtOAc之己烷)純化以產生呈無色油狀之3-(3-碘-4-甲氧基苯基)異噁唑-5-甲酸甲酯。LCMS計算值=359.97; 實驗值=359.81 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H); 7.78 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H); 7.19 (s, 1 H); 6.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 3.99 (s, 3 H); 3.93 (s, 3H)。

步驟C：3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]異噁唑-5-甲酸甲酯

依序添加二噁烷(1.0 mL)及DMSO(4.0 mL)至3-(3-碘-4-甲氧基苯基)異噁唑-5-甲酸甲酯(0.200 g, 0.557 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.177 g, 0.696 mmol)、乙酸鉀(0.109 g, 1.114 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.045 g, 0.056 mmol)之混合物中且所得溶液用N₂脫氣。在50℃下加熱反應物1小時且接著加熱至80℃隔夜。反應混合物用EtOAc(70 mL)稀釋, 用0.5 N

HCl水溶液(2×40 mL)及鹽水(2×20 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續144 mL, 歷經2538 mL梯度至含30% EtOAc之己烷)純化以產生3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]異噁唑-5-甲酸甲酯。 $R_f=0.20$ (20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=360.16; 實驗值=360.07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H); 7.88 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1 H); 7.24 (s, 1 H); 6.90 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.84 (s, 3 H); 1.18 (s, 12 H)。

中間物 22



3-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-4-甲氧基苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

步驟A：3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

在25°C下在 N_2 下添加三甲基矽烷基重氮甲烷(1.75 mL 2 M Et_2O 溶液, 3.49 mmol)至3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸(0.507 g, 2.182 mmol)於無水MeOH(2.2 mL)及無水 CH_2Cl_2 (19.6 mL)中之攪拌溶液中。在25°C下攪拌反應物2小時。在真空中濃縮反應混合物以產生呈無色固體狀之3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯。LCMS

計算值=247.11；實驗值=247.03 (M+H)⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H); 7.04 (s, 1 H); 6.93 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H); 4.21 (s, 3 H); 3.90 (s, 3 H); 3.83 (s, 3 H)。

步驟B：4-碘-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

在25℃下連續添加硫酸銀(640 mg, 2.053 mmol)及碘(0.106 mL, 2.053 mmol)至3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(405.8 mg, 1.648 mmol)於EtOH(20.0 mL)中之溶液中且劇烈攪拌反應物4小時。反應混合物經Celite®塞過濾。濾液用EtOAc(20 mL)稀釋且用飽和Na₂SO₃(10 mL)洗滌。乾燥(Na₂SO₄)有機層並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續144 mL, 歷經2394 mL梯度至含20% EtOAc之己烷)純化以產生呈無色固體狀之4-碘-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯。R_f=0.33 (20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=373.01；實驗值=372.89 (M+H)⁺。 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H); 6.97 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H); 4.22 (s, 3 H); 3.96 (s, 3 H); 3.85 (s, 3 H)。

步驟C：3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

藉由N₂穿過溶液鼓泡使4-碘-3-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(587.8 mg, 1.579 mmol)、三甲基硼氧雜環己烷(883 μL, 6.32 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(103 mg, 0.158 mmol)於THF(2.6 mL)中之

溶液脫氣。添加 1 N K_2CO_3 (2.6 mL) 且 N_2 穿過混合物鼓泡 30 秒。混合物在 60°C 下於密封管中加熱隔夜。再添加 4 當量三甲基硼氧雜環己烷且反應物經受微波輻射 (120°C , 30 分鐘)。反應混合物經二氧化矽塞過濾，用 EtOAc 溶離且濾液用 1 N NaOH 水溶液 (2×30 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析 (Biotage Horizon , 25M , Si , 約 20 mL/min , 100% 己烷持續 144 mL , 歷經 2394 mL 梯度至含 20% EtOAc 之己烷) 純化以產生呈無色固體狀之 3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯。 $R_f=0.33$ (20% EtOAc/ 己烷) 。 LCMS 計算值 = 261.03 ; 實驗值 = 261.12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H); 6.96 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H); 4.16 (s, 3 H); 3.92 (s, 3 H); 3.83 (s, 3 H); 2.36 (s, 3 H)。

步驟 D : 3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

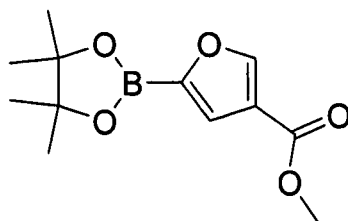
在 25°C 下連續添加硫酸銀 (261 mg , 0.837 mmol) 及碘 (212 mg , 0.837 mmol) 至 3-(4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯 (217.8 mg , 0.837 mmol) 於 EtOH (8.4 mL) 中之溶液中且反應物劇烈攪拌隔夜。反應混合物經 Celite® 塞過濾。濾液用 EtOAc (80 mL) 稀釋且用飽和 Na_2SO_3 (30 mL) 洗滌。有機層用鹽水 (2×30 mL) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析 (Biotage Horizon , 25M , Si , 約 20 mL/min , 100% 己烷持續 144 mL , 歷經 1125 mL 梯度至含 20% EtOAc 之己烷) 純化

以產生呈無色固體狀之3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯。R_f=0.31(20% EtOAc/己烷)。LCMS計算值=387.02；實驗值=386.91 (M+H)⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H); 7.48 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1 H); 6.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 4.12 (s, 3 H); 3.89 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H); 2.31 (s, 3 H)。

步驟E：3-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-4-甲氧基苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯

添加無水DMSO(2094 μL)至1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(6.41 mg, 7.85 μmol)、乙酸鉀(77mg, 0.785 mmol)、雙(新戊基乙醇根基)二硼(71.0 mg, 0.314 mmol)及3-(3-碘-4-甲氧基苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯(101.1 mg, 0.262 mmol)之混合物中且所得溶液用N₂脫氣。在50°C下加熱反應物1小時，接著在80°C下加熱2小時。反應混合物傾至冰-水中且用EtOAc(3×40 mL)萃取。合併之萃取物用鹽水(2×40 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生3-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-4-甲氧基苯基]-1,4-二甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H); 7.54 (dd, *J*=8.5, 2.4 Hz, 1 H); 6.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 4.16 (s, 3 H); 3.91 (s, 3 H); 3.86 (s, 3 H); 3.78 (s, 4 H); 2.34 (s, 3 H); 1.03 (s, 6 H)。

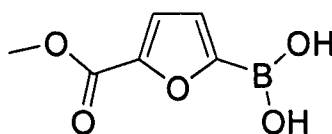
中間物23



5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-糠酸甲酯

將4-羧基呋喃-2-酮酸頻哪醇酯(200 mg, 0.840 mmol)溶解於CH₂Cl₂(4 mL)及MeOH(0.444 mL)中。逐滴添加三甲基矽烷基重氮甲烷(0.840 mL, 1.680 mmol)。在45分鐘之後，反應物用逐滴AcOH淬滅直至黃色消失。在真空中濃縮反應物以產生5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-糠酸甲酯。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (s, 1 H); 7.37 (s, 1 H); 3.84 (s, 3 H); 1.36 (s, 12 H)。

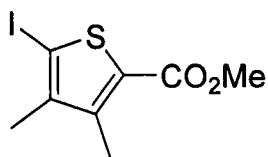
中間物 24



[5-(甲氧基羰基)-2-呋喃基]硼酸

將5-(二羥基氧硼基)-2-糠酸(200 mg, 1.283 mmol)溶解於CH₂Cl₂(5 mL)及MeOH(0.556 mL)中。逐滴添加三甲基矽烷基重氮甲烷(1.283 mL, 2.57 mmol)。在45分鐘之後，反應物用AcOH逐滴淬滅直至黃色消失。在真空中濃縮反應物以產生[5-(甲氧基羰基)-2-呋喃基]硼酸。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.20 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H); 7.05 (d, *J*=3.6 Hz, 1 H); 3.87 (s, 3 H)。

中間物 25



5-碘-3,4-二甲基噻吩-2-甲酸甲酯

步驟A：3,4-二甲基噻吩-2-甲酸甲酯

藉由 N_2 穿過溶液鼓泡使 3-碘-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (400 mg, 1.418 mmol)、三甲基硼氧雜環己烷 (793 μ L, 5.67 mmol) 及 1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹 (92 mg, 0.142 mmol) 於 THF (2363 μ L) 中之溶液脫氣。添加 1 N K_2CO_3 水溶液 (2363 μ L) 且穿過混合物鼓泡 N_2 30 秒。混合物於密封管中在 $120^\circ C$ 下經受微波輻射 30 分鐘。反應混合物經二氧化矽塞過濾，用 EtOAc 溶離且濾液用 1 N NaOH 水溶液 (2 $\times$) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析 (Biotage Horizon, 25M, Si, 約 20 mL/min, 100% 己烷持續 144 mL, 歷經 1140 mL 梯度至含 10% EtOAc 之己烷) 純化以產生 3,4-二甲基噻吩-2-甲酸甲酯。

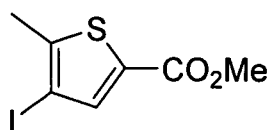
步驟B：5-碘-3,4-二甲基噻吩-2-甲酸甲酯

向 3,4-二甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (80 mg, 0.470 mmol) 於 MeOH 中之溶液中添加硫酸銀 (176 mg, 0.564 mmol) 及 I_2 (143 mg, 0.564 mmol)。混合物在室溫下在 N_2 下攪拌隔夜。

反應物用飽和 Na_2SO_3 淬滅。水層用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。合併之有機層用鹽水 (1 $\times$) 洗滌，乾燥 (Na_2SO_4) 並在真空中濃

縮。殘餘物藉由製備型TLC(1000 μm ，己烷/EtOAc(9:1))純化以產生5-碘-3,4-二甲基噻吩-2-甲酸甲酯。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3 H); 2.54 (s, 3 H); 2.18 (s, 3 H)。

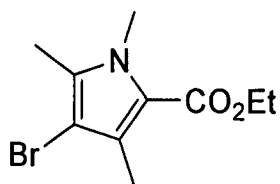
中間物 26



4-碘-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯

向5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(287 mg, 1.837 mmol)於MeOH(7 mL)中之溶液中添加硫酸銀(687 mg, 2.205 mmol)及 I_2 (513 mg, 2.021 mmol)。混合物在室溫下在 N_2 下攪拌隔夜。反應物用飽和 Na_2SO_3 淬滅。水層用EtOAc(3 $\times$)萃取。合併之有機層用鹽水(1 $\times$)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且在真空中濃縮。此濃縮物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續144 mL, 歷經1140 mL梯度至含10% EtOAc之己烷)純化以按溶離順序產生4-碘-5-甲基噻吩-2-甲酸甲酯。LCMS計算值=207.1; 實驗值=206.9 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (s, 1 H); 3.87 (s, 3 H); 2.46 (s, 3 H)。

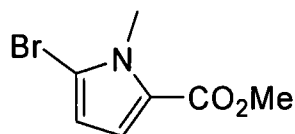
中間物 27



4-溴-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

向 4-溴-3,5-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (0.050 mL, 0.610 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中添加 NaH (36.6 mg, 0.914 mmol)。攪拌混合物 10 分鐘且接著逐滴添加 MeI (0.046 mL, 0.731 mmol)。所得混合物攪拌隔夜。反應物用飽和 NH₄Cl 淬滅。水層用 EtOAc (3×) 萃取。合併之有機層用鹽水 (1×) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮。殘餘物藉由急驟層析 (Biotage Horizon, 12M, Si, 約 10 mL/min, 100% 己烷持續 36 mL, 歷經 1032 mL 梯度至含 20% EtOAc 之己烷) 純化以產生 4-溴-1,3,5-三甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.31 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H); 3.82 (s, 3 H); 2.31 (s, 3 H); 2.26 (s, 3 H); 1.38 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H)。

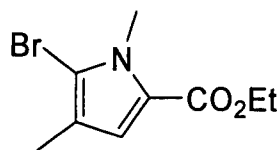
中間物 28



5-溴-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯

在 0°C 下向 1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯 (100 mg, 0.719 mmol) 於 CHCl₃ (5 mL) 中之溶液中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (128 mg, 0.719 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 5 分鐘。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。過濾反應混合物並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (1000 μm, 己烷/EtOAc (9:1)) 純化以產生 5-溴-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸甲酯。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.94 (d, *J*=4.2 Hz, 1 H); 6.21 (d, *J*=4.1 Hz, 1 H); 3.94 (s, 3 H); 3.82 (s, 3 H)。

中間物 29

5-溴-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯步驟 A：1,4-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯

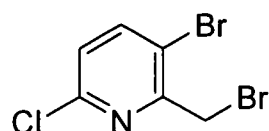
向 4-甲基-2-吡咯甲酸乙酯 (100 mg, 0.653 mmol) 於 THF (2.5 mL) 中之溶液中添加 NaH (31.3 mg, 0.783 mmol)。攪拌混合物 10 分鐘且接著逐滴添加 MeI (0.061 mL, 0.979 mmol)。所得混合物攪拌隔夜。反應物用飽和 NH₄Cl 淬滅。水層用 EtOAc (3×) 萃取。合併之有機層用鹽水 (1×) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 並在真空中濃縮。殘餘物藉由製備 TLC (1000 μm, 己烷/EtOAc (9:1)) 純化以產生 1,4-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.77 (s, 1 H); 6.58 (s, 1 H); 4.28 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H); 3.88 (s, 3 H); 2.08 (s, 3 H); 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H)。

步驟 B：5-溴-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯

在 0°C 下向 1,4-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (63 mg, 0.377 mmol) 於 CHCl₃ (3.5 mL) 中之溶液中添加 *N*-溴代丁二醯亞胺 (67.1 mg, 0.377 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 15 分鐘。反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。過濾反應混合物，且在真空中濃縮濾液。殘餘物藉由製備型 TLC (1000 μm, 己烷/EtOAc (9:1)) 純化以產生 5-溴-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯。LCMS 計算值 = 245.0；實驗值 = 245.9 (M+H)⁺。¹H NMR

(500 MHz, CDCl_3): δ 6.83 (s, 1 H); 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H); 3.91 (s, 3 H); 2.05-2.02 (m, 3 H); 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H)。

中間物 30



3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶

步驟 A：3-溴-6-氯-2-甲基吡啶

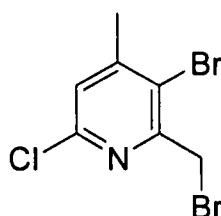
冷卻 6-胺基-3-溴-2-甲基吡啶 (239 g, 1278 mmol) 於濃 HCl (1.0 L) 中之溶液至 -5°C 。在維持反應溫度介於 -5°C 與 5°C 之間下歷時 1 小時逐滴添加亞硝酸鈉 (238 g, 3450 mmol) 於水 (1.0 L) 中之溶液。在完成添加之後，攪拌反應物 1 小時，並接著移除冷卻浴且反應物升溫至室溫並攪拌 16 小時。反應物接著傾於冰上且添加 5 N NaOH (1.7 L) 以調整溶液之 pH 值至 13。混合物用 EtOAc (3 L 及 2×2 L) 萃取 3 次。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以 100% 二氯甲烷純化殘餘物產生 3-溴-6-氯-2-甲基吡啶。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。

步驟 B：3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶

向 3-溴-6-氯-2-甲基吡啶 (105 g, 509 mmol) 於 CCl_4 (2 L) 中之攪拌溶液中添加 N-溴代丁二醯亞胺 (95 g, 534 mmol)，隨後添加 AIBN (8.35 g, 50.9 mmol)。使反應物回流 24 小時且接著冷卻至室溫，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠

層析以60%二氯甲烷/庚烷純化殘餘物產生半純產物。進一步藉由在Chiralpak AD-H管柱上以20% IPA/CO₂進行SFC加以純化[製備型分離之條件如下：管柱Chiralpak AD-H (2.1×25 cm, 5 μm粒徑)(Chiral Technologies, West Chester, PA, USA)；移動相20% 2-丙醇/CO₂；溶離模式等位泵混合溶離；流速50 mL/min；壓力100巴(bar)。]產生3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶。LCMS=285.7 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H)。

中間物 31



3-溴-2-(溴甲基)-6-氯-4-甲基吡啶

步驟 A：3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶

冷卻2-氨基-5-溴-4,6-二甲基吡啶(65 g, 323 mmol)於37%鹽酸(780 ml)中之攪拌溶液至-10℃。歷時10分鐘以小份方式添加亞硝酸鈉(66.9 g, 970 mmol)。在-10℃下攪拌反應物15分鐘且接著升溫至室溫。在室溫下攪拌1小時之後，反應物藉由傾至冰/水(4 L)中淬滅。攪拌混合物5分鐘且接著用EtOAc(4 L)萃取。有機萃取物用水(4 L)及鹽水(2 L)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將所得白色固體溶解於CH₂Cl₂(200 mL)中且添加庚烷(700 mL)。攪拌

溶液20分鐘且接著過濾以移除固體。濃縮濾液且殘餘物藉由急驟矽膠層析以0至15% EtOAc/庚烷純化以產生3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶。LCMS=219.9及221.9 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.05 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

步驟B：3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶1-氧化物

冷卻脬過氧化氫(33.9 g, 360 mmol)於CH₂Cl₂(1.985 L)中之懸浮液至0°C。添加三氟乙酸酐(25.4 mL, 180 mmol)且反應物升溫至室溫並攪拌10分鐘。接著，以於CH₂Cl₂(198 mL)中之溶液形式添加3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶(39.7 g, 180 mmol)。在室溫下攪拌反應物2.5小時且接著添加二甲基硫醚(170 mL, 2305 mmol)並再繼續攪拌30分鐘。接著，添加水(2 L)，且攪拌混合物10分鐘。分離各層且水層用CH₂Cl₂(3×500 mL)萃取。合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至75% EtOAc/庚烷純化殘餘物產生3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶1-氧化物。LCMS=235.9及237.9 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.29 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

步驟C：(3-溴-6-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲醇

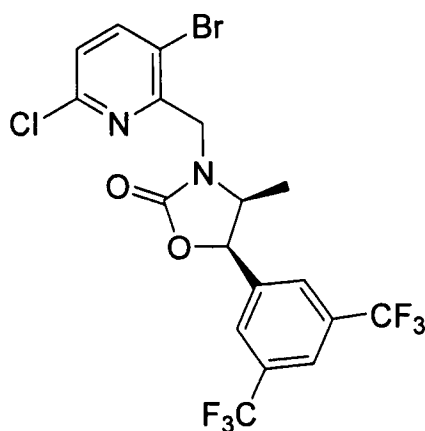
向3-溴-6-氯-2,4-二甲基吡啶1-氧化物(28.7 g, 121 mmol)於CH₂Cl₂(240 mL)中之溶液中添加三氟乙酸酐(240 mL, 1699 mmol)。在室溫下攪拌反應物3小時且接著濃縮。將殘餘物溶解於MeOH(1.7 L)中且冷卻至0°C。逐滴添加1 M K₂CO₃(360 mL, 360 mmol)，且在0°C下攪拌反應物

10分鐘並接著升溫至室溫，持續1小時。反應物接著濃縮至300 mL體積且用EtOAc(1 L)稀釋。添加水(1 L)且分離各層。水層用額外EtOAc(2×1 L)萃取。合併有機層，用鹽水(1 L)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至75% EtOAc/庚烷純化殘餘物產生(3-溴-6-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲醇。LCMS=236.1及238.1 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.17 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。

步驟D：3-溴-2-(溴甲基)-6-氯-4-甲基吡啶

冷卻(3-溴-6-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲醇(22.9 g, 97 mmol)於CH₂Cl₂(1.5 L)中之溶液至0℃。依次添加CBr₄(48.2 g, 145 mmol)及Ph₃P(38.1 g, 145 mmol)。在0℃下攪拌反應物20分鐘且接著升溫至室溫，持續16小時。接著濃縮反應物且殘餘物藉由急驟矽膠層析以0至10% EtOAc/庚烷純化以產生3-溴-2-(溴甲基)-6-氯-4-甲基吡啶。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.16 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

中間物 32

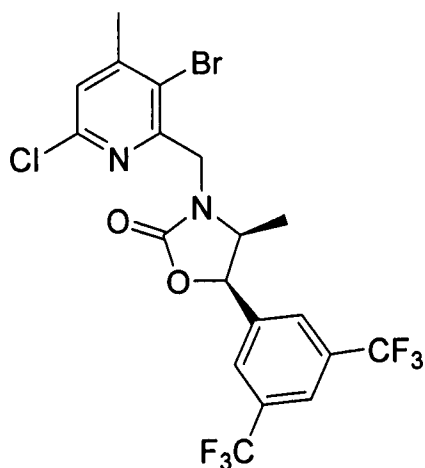


(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)]

甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(4.94 g, 15.77 mmol)於THF(75 mL)中之溶液中添加NaH(60%之礦物油分散液)(0.526 g, 13.14 mmol)。在室溫下攪拌反應物10分鐘之後，以於THF(20 mL)中之溶液形式添加3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶(3.0 g, 10.51 mmol)。在室溫下攪拌反應物16小時且接著用飽和NH₄Cl(40 mL)淬滅。混合物用EtOAc(100 mL)及己烷(50 mL)稀釋。有機層用水(2×100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50% EtOAc/己烷純化殘餘物產生(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。LCMS=518.8 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.81-7.83 (m, 3H), 7.18 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.87 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.32 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 0.80 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

中間物 33

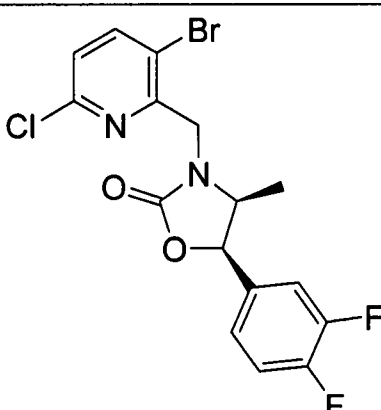


(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

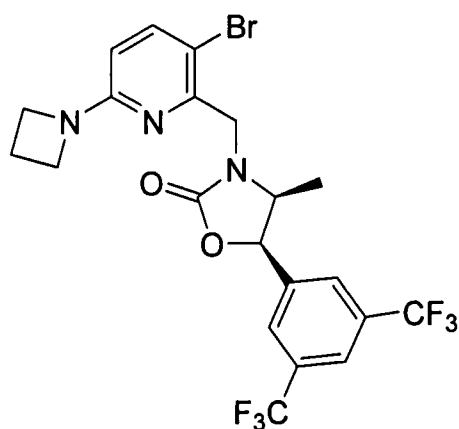
向(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(30.6 g, 98 mmol)於THF(800 mL)中之溶液中添加NaH(60%之礦物油分散液)(3.35 g, 84 mmol)。在室溫下攪拌反應物10分鐘之後，以於THF(300 mL)中之溶液形式添加3-溴-2-(溴甲基)-6-氯-4-甲基吡啶(16.7 g, 55.8 mmol)。在室溫下攪拌反應物16小時且接著用飽和NH₄Cl(200 mL)淬滅。混合物用EtOAc(1 L)稀釋。分離有機層，用水(500 mL)及鹽水(500 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至50% EtOAc/庚烷純化殘餘物產生(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。LCMS=530.8, 532.8 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 5.87 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.04 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.32 (d, *J*=17.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.80 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

下列中間物(表4)係使用與關於中間物32及33所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 4

中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
34		416.8, 418.8

中間物 35

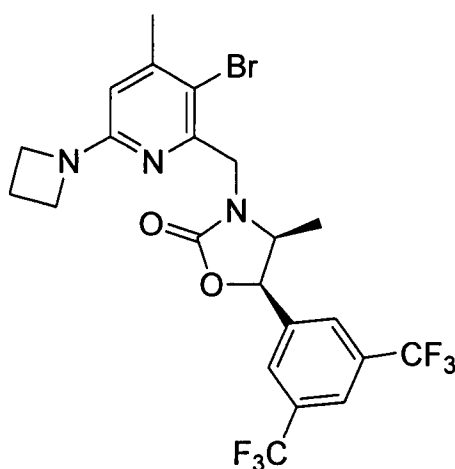


(4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向含有(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(330 mg, 0.637 mmol)之微波管中添加2 M氮雜環丁烷之THF溶液(4 mL, 8 mmol)。將管密封且在微波中在150℃下加熱反應物30分鐘。冷卻並濃縮反應物。經由急驟矽膠層析(0至75%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以產生(4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-

1,3-噁唑啉-2-酮。LCMS=537.9及539.8 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.51 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.10 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J*=17.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 0.78 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

中間物 36



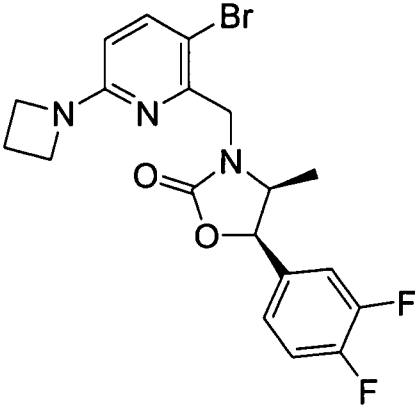
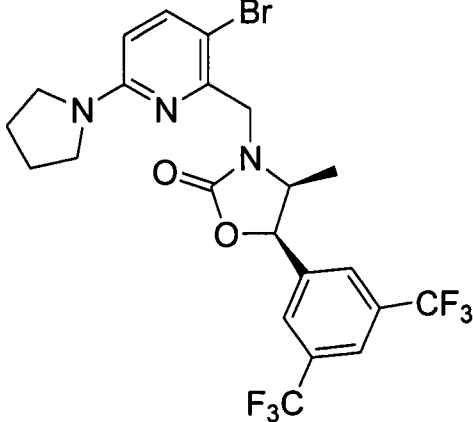
(4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在微波管中，將(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(500 mg, 0.940 mmol)溶解於2 M氮雜環丁烷之THF溶液(8 mL, 16.0 mmol)中。將管密封且在微波中加熱反應物至150°C，持續2小時。接著冷卻並濃縮反應物。經由急驟矽膠層析(0至75%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物以產生(4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。LCMS=551.9

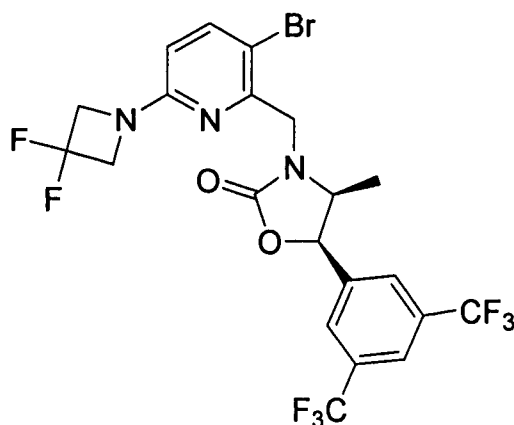
及 553.9 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.21 (d, *J*=16.9 Hz, 1H), 3.99 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.77 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

下列中間物(表 5)係使用與關於中間物 35 及 36 所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 5

中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
37		437.9, 439.9
38		551.9, 553.9

中間物 39



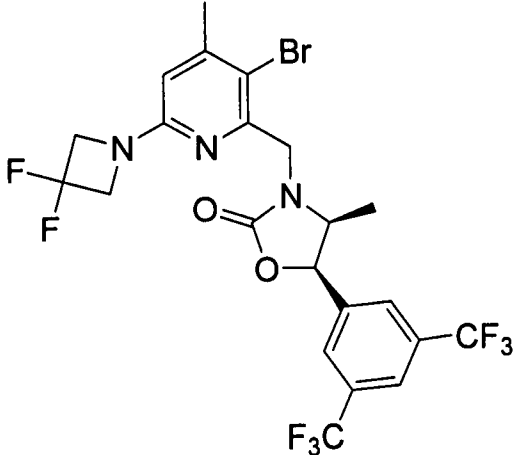
(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[3-溴-6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

反應容器中裝入(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(50 mg, 0.097 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(125 mg, 0.966 mmol)及碳酸氫鈉(162 mg, 1.932 mmol)。添加DMSO(2 mL)。在N₂氛圍下加熱反應物至150℃。在16小時之後，反應物冷卻至室溫，用EtOAc(40 mL)稀釋，且用水及鹽水(各10 mL)洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟矽膠層析以0至80% EtOAc/己烷純化殘餘物產生受少量雜質污染之(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[3-溴-6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。此物質不經進一步純化即用於隨後反應中。LCMS=575.9 (M+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.63 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6.24 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.87 (d, *J*=17.1 Hz, 1H), 4.23-4.40 (m, 6H), 0.79 (d, *J*=7.6 Hz, 3H)。

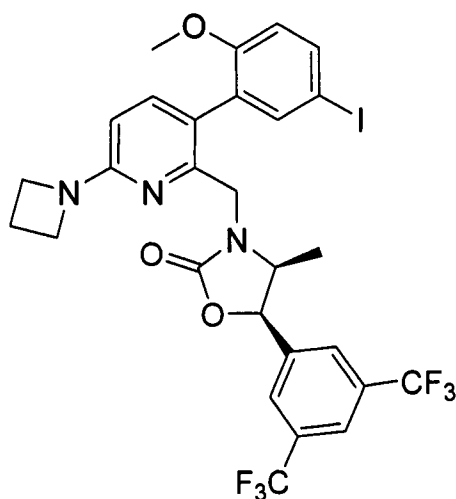
下列中間物(表6)係使用與關於中間物39所述之方法類

似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 6

中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
40		590.0

中間物 41



(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(5-碘-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟A：2-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡喃
 添加無水DMSO(35 mL)至PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物
 (0.106 g, 0.129 mmol)、乙酸鉀(1.269 g, 12.93 mmol)、
 雙(新戊基乙醇根基)二硼(1.168 g, 5.17 mmol)及2-溴-4-硝

基苯甲醚(1 g, 4.31 mmol)之混合物中且所得溶液用N₂脫氣。在50℃下加熱反應物1小時，接著在80℃下加熱2小時。反應混合物傾至冰-水中且用EtOAc(3×)萃取。合併之萃取物用鹽水(2×)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生粗產物2-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡，其不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.56 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H); 8.27 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H); 6.92 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H); 3.95 (s, 3 H); 3.82 (s, 4 H); 1.07 (s, 6 H)。

步驟B：(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在25℃下(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-溴吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(1.2 g, 2.229 mmol)及2-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡於THF(20 mL)中之溶液用N₂脫氣。依次添加1 N K₂CO₃(20 mL)及1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(0.073 g, 0.111 mmol)且在25℃下在N₂下劇烈攪拌反應物4小時。反應物用水(50 mL)稀釋且用EtOAc(3×30 mL)萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續260 mL, 歷經2240 mL梯度至含40% EtOAc之己烷)純化以產生(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-基]甲

基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。
LCMS計算值=610.2，實驗值=611.1 (M+H)⁺。

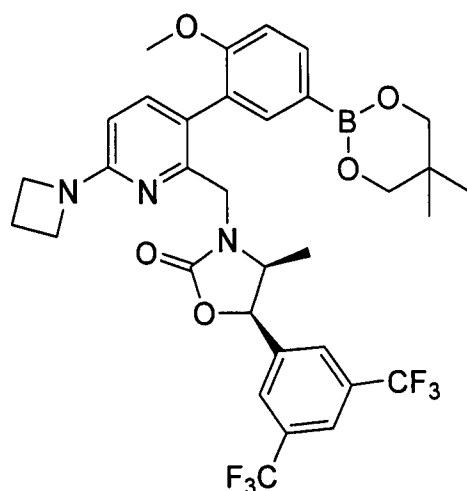
步驟C：(4*S*,5*R*)-3-{[3-(5-胺基-2-甲氧基苯基)-6-氮雜環丁-1-基吡啉-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啉-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(1.26 g, 2.064 mmol)於EtOH(80 mL)中之溶液中添加Pd-C(10%)(0.220 g, 0.206 mmol)。藉由使用H₂氣球使混合物經受氫化6.5小時。混合物經Celite®過濾且濾液在真空中濃縮。此濃縮物藉由急驟層析(Biotage Horizon, 40M, Si, 約30 mL/min, 100%己烷持續260 mL, 歷經2240 mL 梯度至含50% EtOAc之己烷)純化以產生(4*S*,5*R*)-3-{[3-(5-胺基-2-甲氧基苯基)-6-氮雜環丁-1-基吡啉-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。LCMS計算值=580.2，實驗值=581.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1 H); 7.75 (s, 2 H); 7.32 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 6.79 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H); 6.68 (dd, *J*=8.6, 2.9 Hz, 1 H); 6.54 (d, 2.9 Hz, 1 H); 6.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 5.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 4.93-4.30 (m, 1H); 4.18-4.01 (m, 6 H); 3.70 (s, 3 H); 3.51 (s, br, 2 H); 2.46-2.37 (m, 2 H); 0.68 (s, br, 3 H)。

步驟D：(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(5-碘-2-甲氧基苯基)吡啉-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在室溫下向(4*S*,5*R*)-3-{[3-(5-胺基-2-甲氧基苯基)-6-氮雜環丁-1-基吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(460 mg, 0.792 mmol)於甲苯(7 mL)及二碘甲烷(2 mL, 24.79 mmol)中之溶液中逐滴添加亞硝酸異戊酯(0.213 mL, 1.585 mmol)。在25℃下攪拌混合物15分鐘。接著在80℃下加熱混合物45分鐘。反應混合物直接裝載於二氧化矽管柱上且藉由急驟層析(Biotage Horizon, 25M, Si, 約20 mL/min, 100%己烷持續270 mL, 歷經972 mL梯度至含35% EtOAc之己烷)純化以產生(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(5-碘-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。LCMS計算值=691.1, 實驗值=692.0 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (s, 1 H); 7.75 (s, 2 H); 7.62 (dd, *J*=8.7, 2.2 Hz, 1 H); 7.54-7.38 (m, 1 H); 7.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 6.74 (d, *J*=8.7 Hz, 1 H); 6.28 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 5.75-5.30 (m, 1H); 4.81 (d, *J*=16.3 Hz, 1 H); 4.21-4.00 (m, 6 H); 3.79 (s, 3 H); 2.48-2.38 (m, 2 H); 0.67 (s, br, 3 H)。

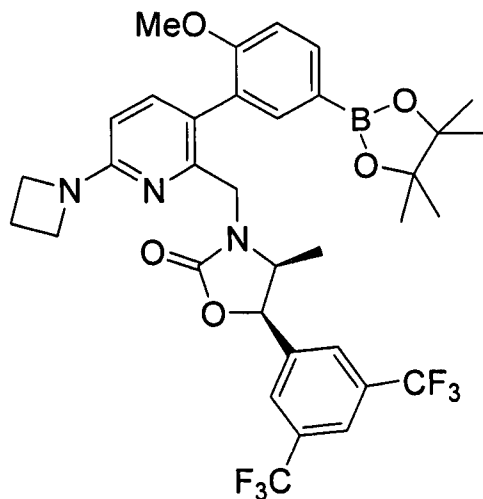
中間物 42



(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

添加無水DMSO(3.6 mL)至PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(9.39 mg, 0.011 mmol)、乙酸鉀(113 mg, 1.150 mmol)、雙(新戊基乙醇根基)二硼(104 mg, 0.460 mmol)及(4*S*,5*R*)-3-{{[6-氮雜環丁-1-基-3-(5-碘-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(265 mg, 0.383 mmol)之混合物中且所得溶液用N₂脫氣。在50°C下加熱反應物2.5小時。反應混合物傾至冰-水中且用EtOAc(3×)萃取。合併之萃取物用鹽水(2×)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生粗產物(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡啶-2-基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。此產物不經進一步純化即使用。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, br, 1 H); 7.79 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H); 7.76-7.67 (m, 2 H); 7.66-7.53 (m, 1 H); 7.37 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 6.96 (dd, *J*=8.3 Hz, 1 H); 6.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 5.77-5.09 (m, 1 H); 4.99-4.71 (m, 1 H); 4.19-4.03 (m, 6 H); 3.84 (s, 3 H); 3.75 (s, 4 H); 2.46-2.37 (m, 2 H); 0.71-0.48 (m, 3 H)。

中間物 43

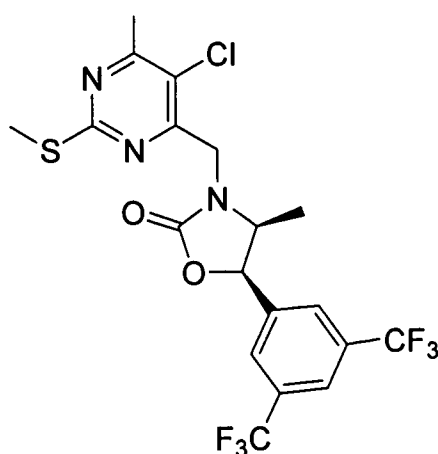


(4*S*,5*R*)-3-({6-(氮雜環丁-1-基)-3-[2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在 85°C 下在 N₂ 下於密封管中加熱乙酸鈹(II)(6.4 mg, 0.28 mmol)及二環己基[2',4',6'-三(丙-2-基)聯苯-2-基]磷烷(29.8 mg, 0.62 mmol)於環丙基甲基醚(3.5 mL)中之溶液 1 小時。所得深棕色不透明溶液轉移至(4*S*,5*R*)-3-{[6-(氮雜環丁-1-基)-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(實例 22)(851 mg, 1.42 mmol)、乙酸鉀(278 mg, 2.84 mmol)及雙(頻哪醇根基)二硼(540 mg, 2.13 mmol)之混合物中且在 85°C 下在 N₂ 下於密封管中加熱所得混合物 20 小時。反應混合物用 EtOAc 稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)並在真空中濃縮以產生(4*S*,5*R*)-3-({6-(氮雜環丁-1-基)-3-[2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。此不經進一步純化即使用。LCMS 計算值=692.3；實驗值

=692.1 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.77 (m, 2 H); 7.81-7.65 (m, 2 H); 7.71-7.51 (m, 1 H); 7.45-7.24 (m, 1 H); 7.07-6.93 (m, 1 H); 6.28 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H); 5.77-5.20 (m, 1 H); 4.92-4.77 (m, 1 H); 4.28-3.95 (m, 7 H); 3.85 (s, 3 H); 2.46-2.37 (m, 2 H); 1.28 (s, 12 H); 0.72-0.52 (m, 3 H)。

中間物 44



(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-氯-6-甲基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟 A：5-氯-6-(甲氧基甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-4-醇

在室溫下攪拌 4-羥基-6-甲氧基甲基-2-(甲硫基)嘧啶 (10.0 g, 53.7 mmol)、NCS(14.34 g, 107 mmol)、DMF(10 mL)及 CH₂Cl₂(200 mL)之混合物 4 小時。TLC(EtOAc/己烷 40:60)顯示無起始物質剩餘。移除溶劑。最終產物自 EtOAc 再結晶。母液藉由使用 EtOAc/己烷=40:60 作為溶離劑進行矽膠管柱層析純化。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ

4.58 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

步驟 B：三氟甲烷磺酸 5-氯-6-(甲氧基甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基酯

在 0℃ 下冷卻來自步驟 A 之標題化合物 (3.0 g, 13.59 mmol) 於 CH₂Cl₂ (20 mL) 中之溶液。添加三氟甲烷磺酸酐 (Tf₂O) (5.75 g, 20.39 mmol) 及 2,6-二甲基吡啶 (2.91 g, 27.2 mmol)。在 0℃ 下攪拌混合物且接著在室溫下攪拌 2 小時。添加水 (10 mL) 且混合物用 CH₂Cl₂ (3×30 mL) 萃取。合併之有機部分用鹽水 (10 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (Biotage 40M)，用 EtOAc/己烷 (1/9) 溶離加以純化以產生呈淺棕色油狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.68 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

步驟 C：5-氯-4-(甲氧基甲基)-6-甲基-2-(甲基硫基)嘧啶

在微波下在 140℃ 下攪拌來自步驟 B 之標題化合物 (1.00 g, 2.83 mmol)、三甲基硼氧雜環己烷 (1.78 g, 14.18 mmol)、Cs₂CO₃ (0.92 g, 2.83 mmol) 及催化量 Pd(PPh₃)₄ 之混合物 1 小時。移除溶劑。添加 CH₂Cl₂ 及水。有機物用 CH₂Cl₂ (3×10 mL) 萃取，用鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (Biotage 40M)，用 EtOAc/己烷 (1/9) 溶離加以純化以產生無色油狀物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。

步驟 D：[5-氯-6-甲基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲醇

在 0°C 下添加含 1 M BBr₃之 CH₂Cl₂(9.5 ml, 9.5 mmol)至來自步驟 C 之標題化合物(0.52 g, 2.78 mmol)於 CH₂Cl₂(5 mL)中之溶液中。在 0°C 下攪拌混合物 1 小時。添加水(1 mL)。混合物用 CH₂Cl₂(3×10 mL)萃取，且經 Na₂SO₄ 乾燥。移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40S)，用 EtOAc/己烷(3/7)溶離加以純化以產生呈無色膠狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 4.76 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟 E：5-氯-4-甲基-2-(甲基硫基)-6-[(甲磺基)甲基]嘧啶

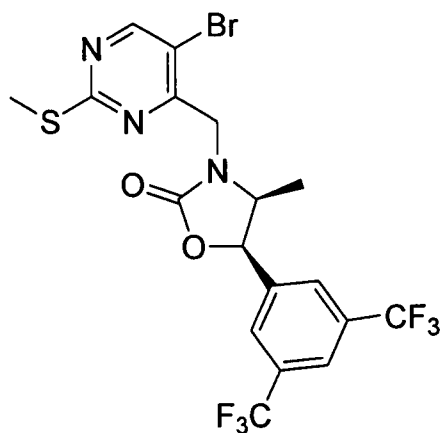
添加 MsCl(248 mg, 2.169 mmol)至來自步驟 D 之標題化合物(370 mg, 1.808 mmol)於 CH₂Cl₂(10 mL)中之經攪拌、冷卻(0°C)之混合物中，隨後添加 Et₃N(274 mg, 2.71 mmol)。在 0°C 下攪拌混合物 30 分鐘。TLC 顯示無起始物質剩餘。混合物用水(5 mL)淬滅且混合物用更多水(10 mL)洗滌。有機部分用鹽水(飽和，10 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40S)，用 EtOAc/己烷(2/8)溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.40 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

步驟 F：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[[5-氯-6-甲基-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

冷卻(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(614 mg, 1.961 mmol)於 THF(20 mL)中之溶液至 0°C。添加 NaH(58.8 mg, 2.451 mmol)。在 0°C 下攪拌混合

物30分鐘。添加含來自步驟E之標題化合物(462 mg, 1.63 mmol)之THF(30 mL)。在0°C下攪拌混合物且接著在室溫下攪拌4小時。添加飽和NH₄Cl(10 mL)。混合物用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。合併之有機部分用鹽水(飽和, 10 mL)洗滌, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40S), 用EtOAc/己烷(30/70)分離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 5.85 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 6H), 0.83 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

中間物 45



(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟 A: 5-溴-2-(甲基硫基)-4-[(甲磺醯基)甲基]嘧啶

添加 MsCl(5.85 g, 51.0 mmol)至 2-甲硫基-5-溴-3-甲基羥基嘧啶(10 g, 42.5 mmol)於 CH₂Cl₂(200 mL)中之經攪拌、冷卻(0°C)之混合物中, 隨後添加 Et₃N(6.46 g, 63.8

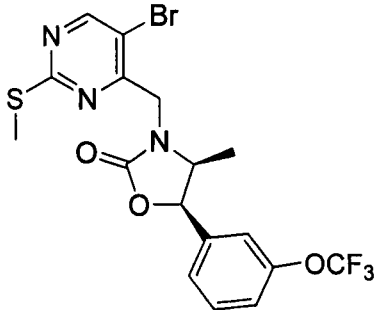
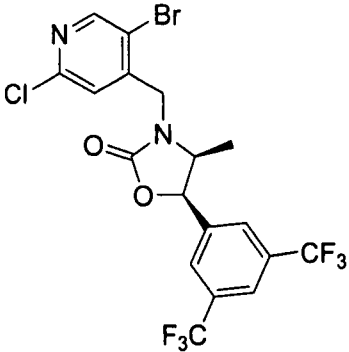
mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。TLC顯示無起始物質剩餘。混合物用水(30 mL)淬滅且混合物用更多水(50 mL)洗滌。有機部分用鹽水(飽和, 50 mL)洗滌, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 65i), 用EtOAc/己烷(3/7)溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.61 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

步驟B: (4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

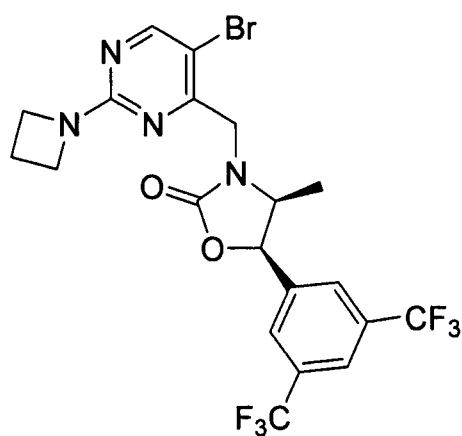
冷卻(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(12.00 g, 38.3 mmol)於THF(200 mL)中之溶液至0℃。添加NaH(0.919 g, 38.3 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘。添加含來自步驟A之標題化合物(10.0 g, 31.9 mmol)之THF(30 mL)。在0℃下攪拌混合物且接著在室溫下攪拌4小時。添加飽和 NH_4Cl (10 mL)。混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。合併之有機部分用鹽水(飽和, 20 mL)洗滌, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 65i), 用EtOAc/己烷(20/80)溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 5.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.28 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.83 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

下列中間物(表X)係使用與關於中間物45所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 6A

中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
45(a)		480.1
45(b)		517.0, 519.0

中間物 46



(4*S*,5*R*)-3-{[2-(氮雜環丁-1-基)-5-溴嘧啶-4-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟 A： (4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲磺醯基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在 25°C 下攪拌中間物 45 (2.1 g, 3.96 mmol) 及 mCPBA (1.50 g, 8.71 mmol) 於 CH₂Cl₂ (20 mL) 中之混合物 4 小時。溶液用 Na₂S₂O₃ (5 mL)、鹽水洗滌且乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (Biotage 40M)，用 EtOAc/己烷 (1:1) 溶離加以純化以產生呈無色膠狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.16 (d, *J*=18.5 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.42 (d, *J*=18.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 0.86 (d, *J*=7.0 Hz, 3H)。

步驟 B： (4*S*,5*R*)-3-{[2-(氮雜環丁-1-基)-5-溴嘧啶-4-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

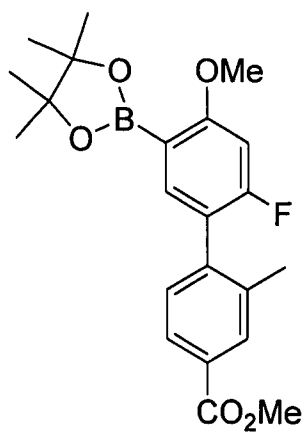
來自步驟 A 之標題化合物 (300 mg, 0.534 mmol) 及氮雜環丁烷 (152 mg, 2.67 mmol) 於 THF (5 mL) 中之混合物在 25°C 下攪拌隔夜。移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (Biotage 40M)，用 EtOAc/己烷溶離加以純化以產生呈無色膠狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 5.82 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.16 (m, 5H), 2.43 (m, 2H), 0.82 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

下列中間物 (表 7) 係使用與關於中間物 46 所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 7

中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
47		558.9
48		553.9
49		575.1

中間物 50



2'-氟-4'-甲氧基-2-甲基-5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯

步驟A：2'-氟-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

4-溴-3-氟苯甲醚(2.0 g, 9.75 mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(2.8 g, 10.14 mmol)、Cs₂CO₃(6.99 g, 21.46 mmol)及催化量之Pd(PPh₃)₄(1.13 g, 0.975 mmol)於二噁烷(50 mL)中之混合物在80℃下攪拌隔夜。移除溶劑。添加水。混合物用CH₂Cl₂(3×20 mL)萃取。用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40M)，用EtOAc/己烷(1:9)溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。

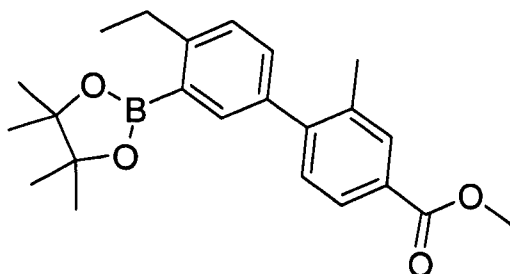
步驟B：2'-氟-5'-碘-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

向Ag₂SO₄(2.56 g, 8.22 mmol)及I₂(2.088 g, 8.22 mmol)於MeOH(30 mL)中之混合物中添加來自步驟A之標題化合物(1.88 g, 6.85 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液。混合物在25℃下攪拌隔夜。藉由粗產物¹H NMR監測反應之進展。約在24小時內，反應結束。過濾混合物。移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40M)，用EtOAc/己烷(1:9)溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.29 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。

步驟C：2'-氟-4'-甲氧基-2-甲基-5'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯

將來自步驟B之標題化合物(2.00 g, 5.00 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.523 g, 6.00 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.702 g, 1.000 mmol)及KOAc(1.030 g, 10.50 mmol)於二噁烷(20 mL)中之混合物分成4份。各份用微波在 140°C 下加熱2小時。LC/MS顯示無起始物質。合併所有份且移除溶劑。添加水(50 mL)且混合物用 CH_2Cl_2 (3×40 mL)萃取。合併之層用鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑且殘餘物經由逆相HPLC純化以產生呈棕色固體狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.00 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (s, 12H)。

中間物 51



4'-乙基-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯

步驟A：4-氯-1-乙烯基-2-硝基苯。

溴-4-氯-2-硝基苯(3 g, 12.69 mmol)、乙烯基三氟硼酸鉀(2.039 g, 15.23 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(1.857 g, 2.54 mmol)、碳酸鈉(8.27 g, 25.4 mmol)及THF(50 mL)在 80°C 油浴中加熱隔夜。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，

經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO₂，Biotage 65i濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至10%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生黃色固體作為標題化合物。¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.94 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.12 (dd, *J*=17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.75 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J*=10.8 Hz)。

步驟B：4'-乙烯基-2-甲基-3'-硝基聯苯-4-甲酸甲酯。

4-氯-1-乙烯基-2-硝基苯(1.1406 g, 6.21 mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(2.059 g, 7.46 mmol)、1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(0.422 g, 0.621 mmol)、碳酸鈹(4.25 g, 13.05 mmol)及THF(30 mL)在80℃油浴中加熱隔夜。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用二氯甲烷溶解並過濾。濾液在真空中濃縮以產生深色固體。所得固體藉由急驟層析(SiO₂，Biotage SNAP濾筒，矽膠，100 g濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淡橙色固體作為標題化合物。LCMS計算值=297.10；實驗值=298.10 (M+H)⁺。

步驟C：3'-胺基-4'-乙基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯。

4'-乙烯基-2-甲基-3'-硝基聯苯-4-甲酸甲酯(1.6206 g, 5.45 mmol)、鈹/碳(0.290 g, 0.273 mmol)及MeOH(50 mL)在室溫下在H₂氣球氛圍下攪拌隔夜。過濾反應粗產物並在真空中濃縮以產生淡黃色油狀物。所得油狀物藉由急驟層

析(SiO_2 , Biotage SNAP濾筒, 矽膠, 100 g濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淡黃色油狀物作為標題化合物。LCMS計算值=269.14; 實驗值=270.30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟D: 4'-乙基-3'-碘-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯。

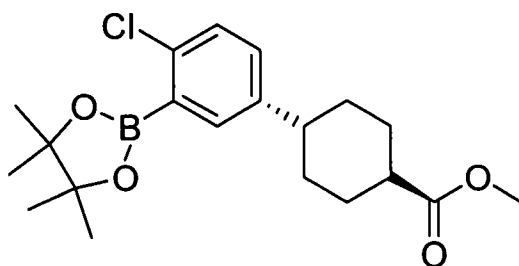
3'-胺基-4'-乙基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(1.1263 g, 4.18 mmol)及碘(0.258 ml, 5.02 mmol)混合於氯仿(40 mL)中且浸漬在預加熱油浴(當浸漬時為90°C)中。向此熱混合物中添加亞硝酸正戊酯(0.668 ml, 5.02 mmol)。反應混合物在80°C油浴中加熱2小時, 接著使其冷卻至環境溫度隔夜。與 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液一起攪拌粗產物。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用鹽水處理, 用乙酸乙酯萃取, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並蒸發。所得混合物藉由急驟層析(SiO_2 , Isolute Flash Si; 100 g)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至30%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淡黃色固體作為標題化合物。LCMS計算值=380.03; 實驗值=381.09 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟E: 4'-乙基-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯。

4'-乙基-3'-碘-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(1.11 g, 2.92 mmol)、1,1'-雙(二苯基磷基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.238 g, 0.292 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.890 g, 3.50 mmol)、乙酸鉀(0.430 g, 4.38 mmol)、1,4-二噁烷(3.24 ml)及DMSO(11.35 mL)密封於微波反應容器中且在

140°C 下經受微波輻射 20 分鐘。LCMS 指示起始物質完全消耗及形成所要產物。粗產物與來自相同探針反應 (38.5 mg 規模) 之反應粗產物合併且藉由急驟層析 (SiO_2 , Biotage SNAP 濾筒, 矽膠, KP-Sil, 100 g 濾筒) 純化。管柱藉由 EtOAc/己烷混合物 (0% 至 10%) 溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淺紫色膠狀物。此紫色膠狀物進一步藉由急驟層析 (SiO_2 , Biotage SNAP 濾筒, 矽膠, KP-Sil, 50 g 濾筒) 純化。管柱藉由 EtOAc/己烷混合物 (0% 至 10%) 溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生稠密澄清油狀物作為標題化合物。LCMS 計算值 = 380.22; 實驗值 = 381.28 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.87 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

中間物 52



反-4-[4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環己烷甲酸甲酯

步驟 A: 反-4-(4-氯苯基)環己烷甲酸甲酯。

在室溫下緩慢添加三甲基矽烷基重氮甲烷 (15.71 ml, 31.4 mmol) 至 (E)-4-(4-氯苯基)環己烷甲酸 (3 g, 12.57

mmol)於MeOH(75 mL)中之溶液中。LCMS指示在1小時內完全轉化。添加數滴TFA以淬滅反應物。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage 65i 濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至20%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生白色固體作為標題化合物。LCMS計算值=252.09；實驗值=253.20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟B：反-4-(4-氯-3-碘苯基)環己烷甲酸甲酯。

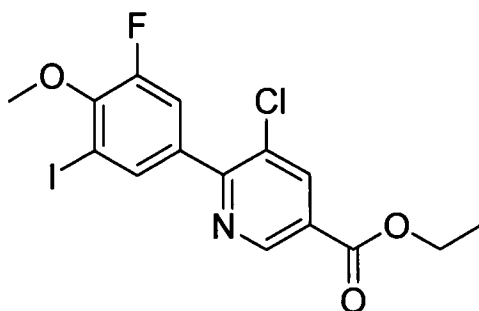
添加硫酸(0.708 mL, 13.29 mmol)至反-4-(4-氯苯基)環己烷甲酸甲酯(3.3588 g, 13.29 mmol)及n-碘代丁二醯亞胺(2.99 g, 13.29 mmol)於乙酸(0.798 g, 13.29 mmol)中之冷(冰浴)混合物中。在冰浴中攪拌反應混合物且使其升溫至環境溫度隔夜。反應粗產物傾至冰水中且用EtOAc萃取。分離之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage 65i 濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至10%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生結晶固體作為標題化合物。LCMS計算值=377.99；實驗值=379.00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟C：反-4-[4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]環己烷甲酸甲酯。

反-4-(4-氯-3-碘苯基)環己烷甲酸甲酯(488.8 mg, 1.291 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(211 mg, 0.258 mmol)、乙酸鉀(266 mg, 2.71 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(393 mg, 1.549 mmol)及1,4-二噁烷(1.200 mL)密封於微波容器中且在80°C油浴中攪拌

隔夜。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。所得混合物藉由急驟層析(SiO_2 ，Biotage SNAP濾筒，矽膠，KP-Sil，50 g濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淺綠色結晶固體作為標題化合物。LCMS計算值=378.18；實驗值=379.20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.49 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=8.3$, 2.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (m 1H), 2.36 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)。

中間物 53



5-氯-6-(3-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酸乙酯

步驟A：5-氯-6-(3-氟-4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酸乙酯。

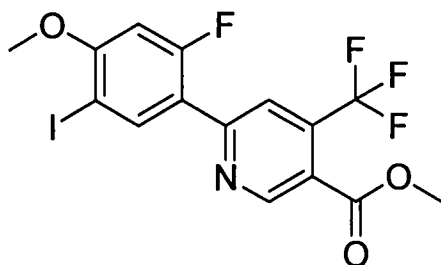
使5,6-二氯菸鹼酸乙酯(1 g, 4.54 mmol)、3-氟-4-甲氧基苯基醯酸(0.965 g, 5.68 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.371 g, 0.454 mmol)、碳酸鈹(3.26 g, 10.00 mmol)及THF(30 mL)在80°C油浴中在 N_2 下回流2.5小時。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘

物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO_2 ，Biotage 65i濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生白色蓬鬆固體作為標題化合物。LCMS計算值=309.06；實驗值=310.01 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟B：5-氯-6-(3-氯-5-碘-4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酸乙酯。

添加硫酸(2.5 mL)至5-氯-6-(3-氯-4-甲氧基苯基)吡啶-3-甲酸乙酯(500 mg, 1.614 mmol)及1-碘吡咯啶-2,5-二酮(400 mg, 1.776 mmol)於乙酸(7.5 mL)中之冷(冰浴)混合物中。在冰浴中攪拌反應混合物且在1小時內升溫至室溫，隨後置放於55°C油浴中隔夜。粗產物與來自相同探針反應(33 mg規模)之粗產物合併。合併之粗產物傾至冰/水混合物中且用 NaHCO_3 中和。所得混合物用EtOAc萃取。分離之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。此深色粗混合物藉由急驟層析(SiO_2 ，Biotage SNAP濾筒，矽膠，KP-Sil, 100 g濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至30%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生白色固體作為標題化合物。LCMS計算值=434.95；實驗值=435.77 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 9.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=12.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

中間物 54



6-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯

步驟 A：6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯。

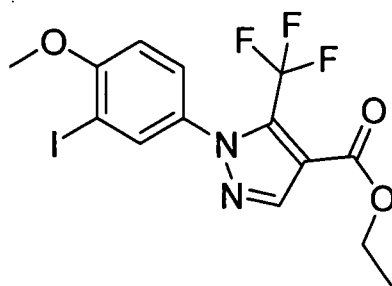
使 6-氯-4-(三氟甲基)菸鹼酸甲酯 (963.6 mg, 4.02 mmol)、2-氟-4-甲氧基苯醌酸 (854 mg, 5.03 mmol)、碳酸鉍 (2883 mg, 8.85 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (328 mg, 0.402 mmol) 及 THF (30 mL) 在 80°C 油浴中回流隔夜。反應物等分試樣之 LCMS 跡線指示反應完成。反應粗產物經 Celite® 521 層過濾。濾液在真空中濃縮且藉由急驟層析 (SiO₂, Biotage SNAP 濾筒, 矽膠, KP-Sil, 100 g 濾筒) 純化。管柱藉由 EtOAc/己烷混合物 (0% 至 20%) 溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生無色油狀物作為標題化合物。LCMS 計算值 = 329.07; 實驗值 = 330.17 (M+H)⁺。

步驟 B：6-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯。

在 70°C 油浴中攪拌 6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酸甲酯 (750 mg, 2.278 mmol)、碘 (578 mg, 2.278 mmol)、硫酸銀 (710 mg, 2.278 mmol) 及 MeOH (20 mL) 且藉由 LCMS 監測。深色消失且 LCMS 指示當反應時間

=1 小時時，轉化率 >50%。添加額外 I_2 (280 mg, 0.788 mmol) 及 Ag_2SO_4 (355 mg, 1.074 mmol) 且繼續攪拌/加熱 30 分鐘。冷卻反應物且藉由添加 $Na_2S_2O_3$ (飽和) 淬滅。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中蒸發。所得混合物藉由急驟層析 (SiO_2 , Biotage SNAP 濾筒，矽膠，KP-Sil, 100 g 濾筒) 純化。管柱藉由 EtOAc/己烷混合物 (0% 至 40%) 溶離。匯合純溶離份且蒸發以產生白色固體作為標題化合物。LCMS 計算值 = 454.96；實驗值 = 456.03 ($M+H$)⁺。¹H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.61 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.68 (d, $J=11.0$, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H)。

中間物 55



1-(3-碘-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

步驟 A：1-(4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。

在室溫下攪拌含 4-甲氧基苯肼 (1 g, 7.24 mmol) 及 2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯 (1.408 ml, 7.24 mmol) 之乙腈 (40 mL)。向此混合物中添加三乙胺 (1.0 mL, 7.24 mmol)。在添加之後即刻獲取之等分試樣的

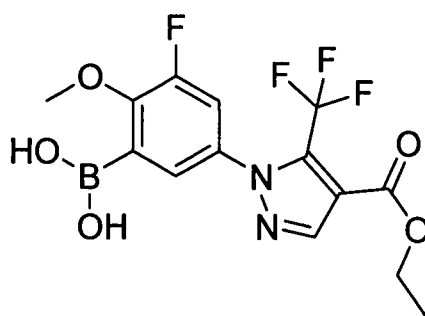
LCMS跡線指示反應完成。使粗混合物再老化1小時。在減壓下移除揮發性組分。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO_2 , Isolute Flash Si; 100 g)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至20%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生1.4015 g黃色油狀物。此油狀物進一步藉由製備型HPLC(逆相, Kromasil® 100-5C18, 100×21.1 mm), 用乙腈/水+0.1% TFA(在10分鐘內30%至100%有機物, 接著100%持續2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生呈標題化合物之TFA鹽形式之油狀物。LCMS計算值=314.09; 實驗值=315.22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟B: 1-(3-碘-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯。

在75°C油浴中攪拌1-(4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(1.1499 g, 3.66 mmol)、碘(0.929 g, 3.66 mmol)、硫酸銀(1.141 g, 3.66 mmol)及MeOH(30 mL)。反應進程由LCMS追蹤。添加額外 $\text{I}_2/\text{Ag}_2\text{SO}_4$ (各1.5當量)。LCMS指示一些未反應之起始物質同時觀測到甲氧基之去甲基化。添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和水溶液)以淬滅反應物。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用EtOAc溶解, 隨後過濾。分離之水相用EtOAc反萃取。合併之萃取物經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空中蒸發。所得釜殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, Kromasil® 100-5C18, 100×21.1 mm), 用乙腈/水+0.1% TFA(在10分鐘內30%至100%有機物, 接著100%持續2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶

離份且在減壓下蒸發以產生呈標題化合物之TFA鹽形式之白色固體。LCMS計算值=439.98；實驗值=441.05 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, J =2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J =8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J =8.5 Hz, 1H), 4.37 (q, J =7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.38 (t, J =7.0 Hz, 3H)。

中間物 56



{5-[4-(乙氧基羰基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-氟-2-甲氧基苯基}硼酸

步驟 A：(3-氟-4-甲氧基苯基)肼鹽酸鹽。

3-氟-4-甲氧基苯胺(1.5871 g, 11.24 mmol)於37%鹽酸(14 mL)中之懸浮液用亞硝酸鈉(0.776 g, 11.24 mmol)之水(7 mL)溶液重氮化且在0°C下用氯化錫(ii)二水合物(1.873 mL, 22.49 mmol)之37%鹽酸(5 mL)溶液還原。接著在室溫下攪拌反應物20分鐘。藉由過濾收集沈澱。濾餅用乙醇(50 mL, 室溫)濕磨，隨後過濾以產生淺黃色固體作為標題化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 10.17 (br s, 2H), 8.12 (br s, 1H), 7.10 (dd, J =9.0, 9.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =13.0, 2.5 Hz, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H) 3.76 (s, 3H), 3.42

(br s, 1H)。

步驟B：1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯。

在室溫下攪拌含(3-氟-4-甲氧基苯基)肼鹽酸鹽(1.7346 g, 9.01 mmol)及2-(乙氧基亞甲基)-4,4,4-三氟-3-側氧基丁酸乙酯(1.751 mL, 9.01 mmol)之乙腈(50 mL)。向此混合物中添加三乙胺(1.255 mL, 9.01 mmol)。在反應時間30分鐘時之反應物等分試樣之LCMS跡線指示反應完成。在減壓下移除揮發性組分。粗混合物與來自相同探針反應(112 mg規模)之反應粗產物合併。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage 65i濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至25%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淡黃色固體作為標題化合物。LCMS計算值=332.08；實驗值=333.22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟C：1-(3-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯。

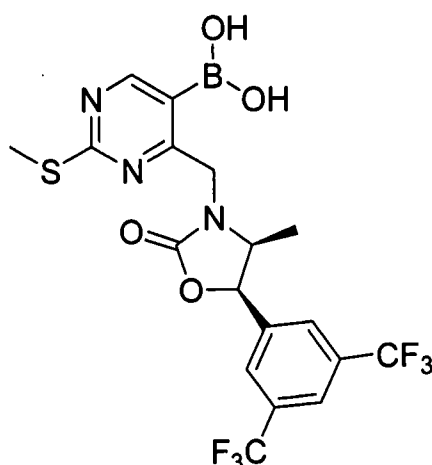
添加硫酸(3 mL)至1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(500 mg, 1.505 mmol)及NIS(339 mg, 1.505 mmol)於乙酸(10 mL)中之冷(冰浴)混合物中。在冰浴中攪拌所得混合物且使其升溫至環境溫度隔夜。接著在55°C油浴中加熱反應物5小時。粗混合物與來自相同探針反應(32 mg規模)之反應粗產物合併。合併之粗產物傾至冰/水混合物中且用EtOAc萃取。分離之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。此深色混合

物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage SNAP 濾筒, 矽膠, KP-Sil, 100 g 濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至30%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生無色油狀物作為標題化合物。LCMS計算值=457.98; 實驗值=459.06 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步驟D: {5-[4-(乙氧基羰基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-1-基]-3-氟-2-甲氧基苯基}酮酸。

1-(3-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*h*-吡唑-4-甲酸乙酯(340 mg, 0.742 mmol)、雙(仲己基乙醇根基)二硼(283 mg, 1.113 mmol)、三環己基膦(62.4 mg, 0.223 mmol)、乙酸鉀(182 mg, 1.855 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(121 mg, 0.148 mmol)及1,4-二噁烷(10 mL)密封於微波容器中且在140°C下經受微波輻射總計2小時(1+1)。粗混合物與來自相同探針反應(32 mg規模)之反應粗產物合併。在減壓下移除揮發性組分。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage SNAP 濾筒, 矽膠, KP-Sil, 100 g 濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生呈標題化合物與去碘化還原副產物(步驟B)之混合物形式的棕色油狀物。LCMS計算值=376.09; 實驗值=377.18 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

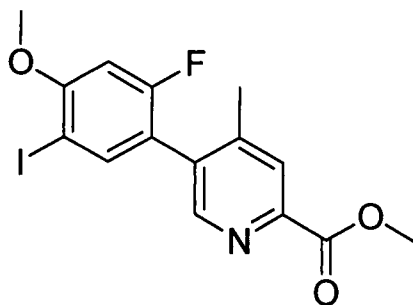
中間物 57



[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]硼酸

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(400 mg, 0.754 mmol)、雙(仲己基乙醇根基)二硼(249 mg, 0.981 mmol)、三環己基膦(85 mg, 0.302 mmol)、乙酸鉀(163 mg, 1.659 mmol)、1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈦(51.3 mg, 0.075 mmol)及 THF(10 mL)密封於微波容器中且在 140°C 下經受微波輻射 60 分鐘。LCMS 指示起始物質完全消耗及形成所要產物。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO₂, Biotage SNAP 濾筒, 矽膠, KP-Sil, 50 g 濾筒)純化。管柱藉由 EtOAc/己烷混合物(0%至 40%)溶離。相關溶離份蒸發成棕色固體泡沫物作為標題化合物。LCMS 計算值=495.09; 實驗值=495.91 (M+H)⁺。

中間物 58



5-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯

步驟A：5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯。

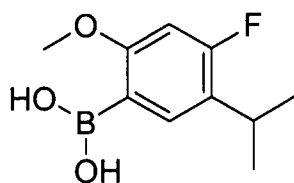
(2-氟-4-甲氧基苯基)酮酸(177 mg, 1.043 mmol)、5-溴-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(200 mg, 0.869 mmol)、1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(89 mg, 0.130 mmol)、碳酸鉍(623 mg, 1.913 mmol)及THF(5 mL)密封於微波容器中且在140℃下經受微波輻射20分鐘。反應粗產物與來自相同探針反應(44.3 mg規模)之粗產物合併。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, Kromasil® 100-5C18, 100×21.1 mm), 用乙腈/水+0.1% TFA(在10分鐘內30%至100%有機物, 接著100%持續2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生深色固體。此固體進一步藉由急驟層析(SiO₂, Biotage SNAP濾筒, 矽膠, KP-Sil, 50 g濾筒)純化。管柱用EtOAc/己烷混合物(0%至100%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淡黃色油狀物作為標題化合物。LCMS計算值=275.10; 實驗值=276.11 (M+H)⁺。

步驟B：5-(2-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯。

5-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯(190

mg, 0.690 mmol)、硫酸銀(430 mg, 1.380 mmol)、碘(0.071 ml, 1.380 mmol)及MeOH(10 mL)在室溫下攪拌隔夜。過濾粗混合物。在真空中濃縮濾液。所得釜殘餘物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage SNAP濾筒, 矽膠, KP-Sil, 50 g濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生無色油狀物作為標題化合物。LCMS計算值=400.99; 實驗值=402.08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

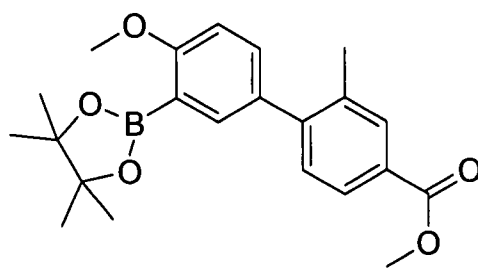
中間物 59



(4-氟-5-異丙基-2-甲氧基苯基)硼酸

中間物 59 先前揭示為 WO 2007081569 中之中間物 2, 且藉由 WO 2007081569 中揭示之方法合成。

中間物 60

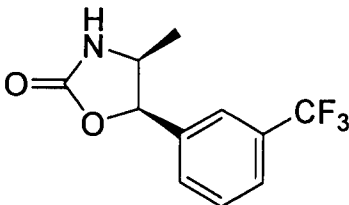
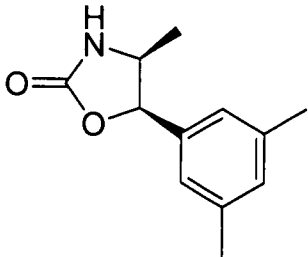
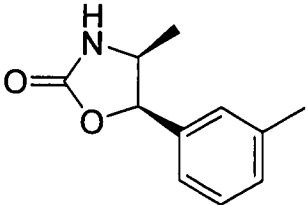


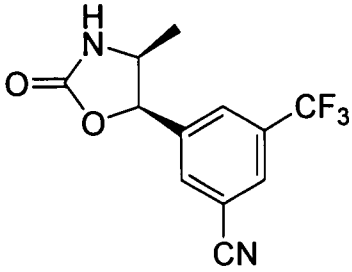
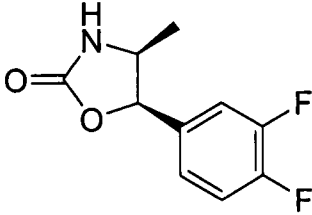
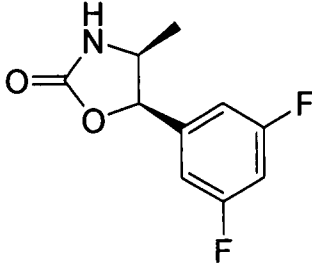
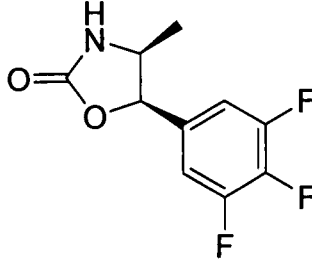
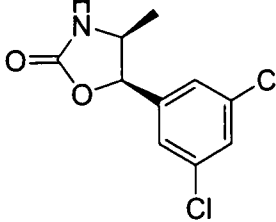
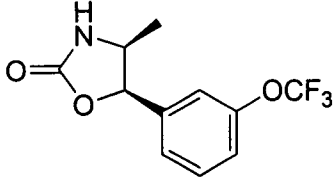
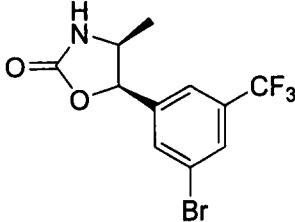
4'-甲氧基-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯

3'-碘-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(500 mg, 1.308 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(353 mg, 1.57 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹二氯甲烷加合物(214

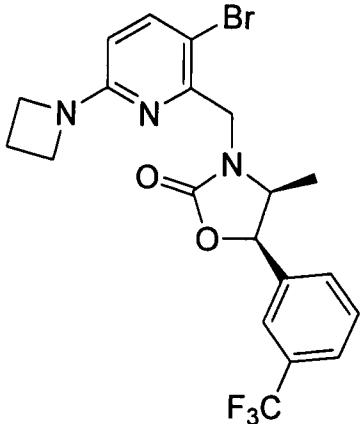
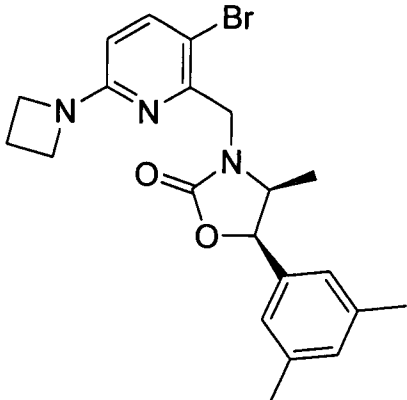
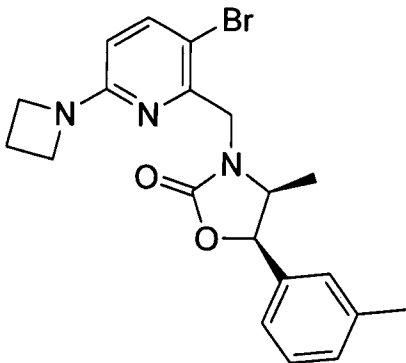
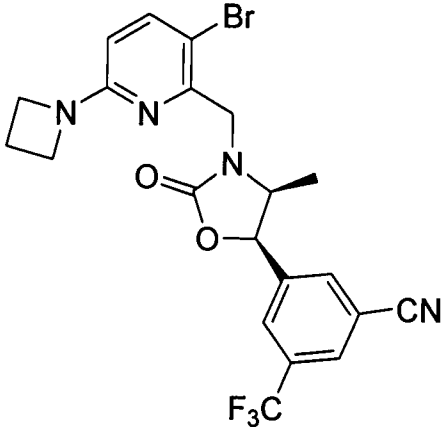
mg, 0.262 mmol)、乙酸鉀(257 mg, 2.616 mmol)及1,4-二噁烷(2.5 mL)密封於微波容器中。反應混合物在140°C下由微波輻射20分鐘, 接著在130°C下輻照30分鐘。反應粗產物用鹽水處理, 隨後進行乙酸乙酯萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥, 隨後過濾並在真空中濃縮以產生呈4'-甲氧基-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯之粗混合物形式之深色油狀物, 其不經進一步純化即用於下一偶合步驟。LCMS計算值=382.20; 實驗值=383.41 (M+1)⁺。

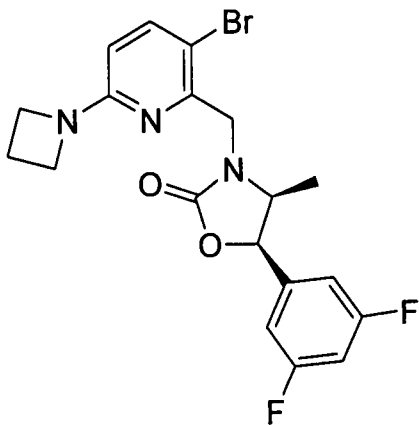
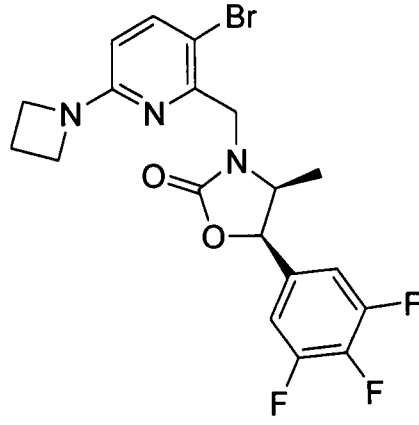
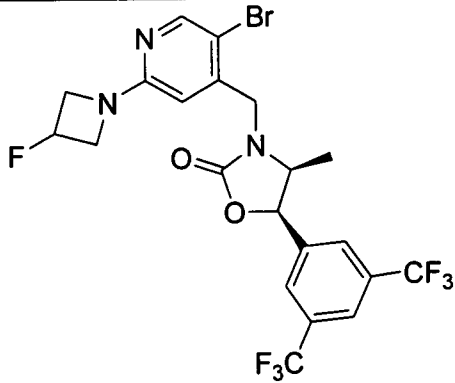
下列中間物(表8)係使用市售物質藉由與關於WO 2007081569之中間物1所述之方法類似之方法合成。

表8		
中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
61		246.3
62		206.3
63		192.3

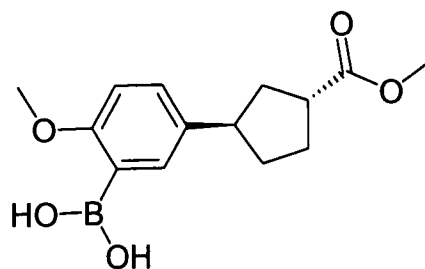
64		271.0
65		214.3
66		214.3
67		232.3
67(a)		246.1
67(b)		262.1
67(c)		324.2 , 326.2

下列中間物(表9)係使用與關於中間物35所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表9		
中間物	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
68		470.0 , 472.0
69		430.1 , 432.1
70		416.1 , 418.1
71		495.0 , 497.0

72		439.8 (M+3)
73		455.8, 457.8
73(a)		556.2, 558.2

中間物 74



{2-甲氧基-5-[反-3-(甲氧基羰基)環戊基]苯基}硼酸

步驟 A：2-碘-4-(4-甲氧基苯基)環己酮

在 0℃ 下在氮氣下向 4-(4-甲氧基苯基)環己酮(中間物 7，

步驟A)(219.6 mg, 1.075 mmol)於DCM(5 ml)中之溶液中添加六甲基二矽氮烷(0.272 ml, 1.290 mmol), 隨後逐滴添加碘三甲基矽烷(0.161 ml, 1.183 mmol)。接著添加碘化鈉(161 mg, 1.075 mmol)於THF(3.3 ml)中之溶液, 隨後添加*m*-CPBA(318 mg, 1.290 mmol)於DCM(3 ml)中之混濁混合物。在10分鐘時, 添加乙酸乙酯且用1 M鹽酸水溶液洗滌(添加鹽水以幫助破壞乳液)。水層用EtOAc萃取且合併之有機物依次用硫代硫酸鈉飽和水溶液、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析, 用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物之各非對映異構體。任一者均可用於步驟B。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)(反式): δ 7.19-7.14 (m, 2 H); 6.90-6.85 (m, 2 H); 4.73-4.71 (m, 1 H); 3.80 (s, 3 H); 3.54 (td, J=14.6, 6.2 Hz, 1 H); 3.46-3.40 (m, 1 H); 2.42-2.37 (m, 1 H); 2.30-2.25 (m, 1 H); 2.23-2.09 (m, 2 H); 1.93 (qd, J=13.3, 4.2 Hz, 1 H)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)(順式): δ 7.16-7.11 (m, 2 H); 6.88-6.83 (m, 2 H); 5.05 (dd, J=13.5, 5.9 Hz, 1 H); 3.78 (s, 3 H); 3.12-3.08 (m, 1 H); 2.88-2.77 (m, 2 H); 2.68 (dd, J=14.1, 6.1 Hz, 1 H); 2.48 (q, J=12.9 Hz, 1 H); 2.29-2.25 (m, 1 H); 1.98 (dd, J=13.2, 4.4 Hz, 1 H)。

步驟B: 反-3-(4-甲氧基苯基)環戊烷甲酸甲酯

在氮氣下向2-碘-4-(4-甲氧基苯基)環己酮(步驟A)(363 mg, 1.099 mmol)於乙醚(3 ml)中之0°C溶液中添加甲醇鈉

(77 mg, 1.429 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。添加水且用乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 6.84 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 3.79 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 3.17 (p, J=8.6 Hz, 1 H); 3.06-2.91 (m, 1 H); 2.34 (ddd, J=13.2, 8.1, 4.7 Hz, 1 H); 2.19-2.06 (m, 2 H); 2.03-1.80 (m, 2 H); 1.70-1.58 (m, 1 H)。

步驟C：反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環戊烷甲酸甲酯

在室溫下在氮氣下向反-3-(4-甲氧基苯基)環戊烷甲酸甲酯(步驟B)(60 mg, 0.256 mmol)於MeOH(2 ml)中之溶液中依次添加硫酸銀(80 mg, 0.256 mmol)及碘(65.0 mg, 0.256 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，接著過濾固體，用MeOH洗滌並濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。

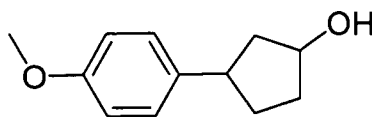
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1 H); 7.15 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H); 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 3.85 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 3.12 (m, 1 H); 3.00 (m, 1 H); 2.33 (ddd, J=13.2, 8.0, 4.6 Hz, 1 H); 2.17-2.10 (m, 2 H); 1.94 (m, 1 H); 1.83 (m, 1 H); 1.61 (m, 1 H)。

步驟D：{2-甲氧基-5-[反-3-(甲氧基羰基)環戊基]苯基}硼酸

反-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)環戊烷甲酸甲酯(步驟C)(64 mg, 0.178 mmol)、雙(新戊基乙醇根基)二硼(48.2 mg,

0.213 mmol)、乙酸鉀(100 mg, 1.019 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷錯合物(10 mg, 0.012 mmol)於DMSO(3 ml)中之混合物用氮氣沖洗脫氣且在80℃下加熱1小時。接著, 添加乙酸乙酯且依次用水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析, 用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (d, J=2.5 Hz, 1 H); 7.29 (m, 1 H); 6.85 (m, 1 H); 6.10 (s, 2 H); 3.90 (s, 3 H); 3.70 (s, 3 H); 3.19 (m, 1 H); 3.02 (m, 1 H); 2.35 (ddd, J=13.3, 8.0, 4.6 Hz, 1 H); 2.19-2.11 (m, 2 H); 2.01-1.85 (m, 2 H); 1.72-1.63 (m, 1 H)。

中間物 75



3-(4-甲氧基苯基)環戊醇

步驟 A: 3-(4-甲氧基苯基)環戊-2-烯-1-酮

向溴化 4-甲氧基苯基鎂(1 M 於 THF 中)之 0℃ 溶液(30 ml, 30.0 mmol)中逐滴添加 3-乙氧基環戊-2-烯-1-酮(3.56 ml, 30.0 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 1 M 鹽酸水溶液及 EtOAc。存在乳液。兩相混合物經 Celite® 墊過濾。用 EtOAc 萃取濾液 3 次。合併之有機物用鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下蒸發溶劑。攪拌 EtOAc/經合併水層中之 Celite®/經過濾固體。過濾固體, 分離濾液層, 且用 EtOAc 再次萃取水層。合併之有機物用

鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。合併兩批粗產物且藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。質譜(ESI) 189.3 (M+1)。

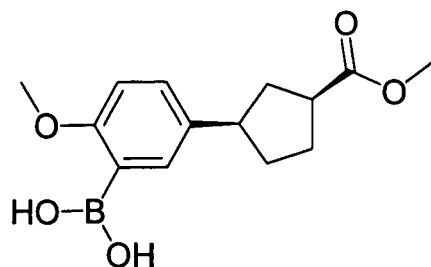
步驟B：3-(4-甲氧基苯基)環戊酮

向3-(4-甲氧基苯基)環戊-2-烯-1-酮(步驟A)(4.68 g, 24.86 mmol)於EtOAc(100 ml)中之室溫溶液中添加Pd/C(Degussa E101 NE/W, 10%乾重, 50%水)(2.65 g, 1.243 mmol)。反應混合物用氮氣脫氣並沖洗，接著使用氣球用氮氣脫氣並沖洗。在2小時之後，反應物經Celite®墊過濾，用EtOAc洗滌。濾液藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生呈外消旋混合物形式之標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (d, J=8.5 Hz, 1 H); 6.88 (d, J=8.6 Hz, 1 H); 3.80 (s, 3 H); 3.42-3.32 (m, 1 H); 2.65 (dd, J=18.1, 7.4 Hz, 1 H); 2.48-2.36 (m, 2 H); 2.34-2.23 (m, 2 H); 2.00-1.90 (m, 1 H)。

步驟C：3-(4-甲氧基苯基)環戊醇

向3-(4-甲氧基苯基)環戊酮(步驟B)(482.5 mg, 2.54 mmol)於MeOH(5 ml)中之室溫溶液中添加硼氫化鈉(96 mg, 2.54 mmol)。在氮氣下攪拌反應混合物30分鐘，接著濃縮，添加水並用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑以產生呈非對映異構體之混合物形式之標題化合物，其不經進一步純化即使用。質譜(ESI) 175.3 (M+1減18)。

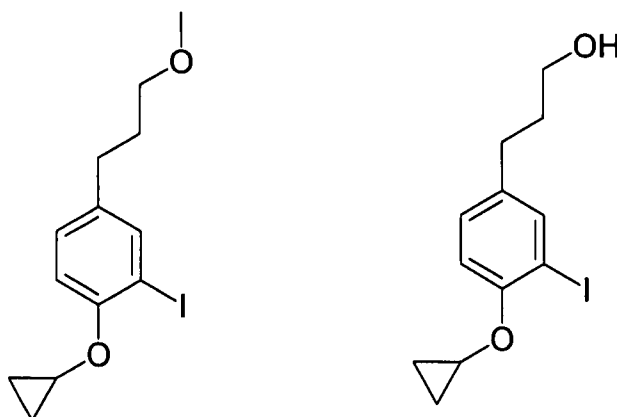
中間物 76



{2-甲氧基-5-[順-3-(甲氧基羰基)環戊基]苯基}硼酸

標題化合物係使用與關於中間物 7 所述之方法類似之方法自 3-(4-甲氧基苯基)環戊酮(中間物 75, 步驟 B)及市售起始物質合成。雙(新戊基乙醇根基)二硼替代 BISPIN 加以使用以產生標題化合物與 (1*S*,3*R*)-3-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡喃-2-基)-4-甲氧基苯基]環戊烷甲酸甲酯之混合物。混合物不經進一步純化即使用。

中間物 77 及 78



1-(環丙基氧基)-2-碘-4-(3-甲氧基丙基)苯(中間物 77)及 3-[4-(環丙基氧基)-3-碘苯基]丙-1-醇(中間物 78)

步驟 A: 4-(3-羥基丙基)-2-碘苯酚

在室溫下在氮氣下向 4-(3-羥基丙基)苯酚(2.00 g, 13.14 mmol)於 MeOH(10 ml)中之溶液中依次添加硫酸銀(4.10

g, 13.14 mmol)及碘(3.34 g, 13.14 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，接著過濾固體，用MeOH洗滌。濃縮濾液且藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.51 (d, J=2.1 Hz, 1 H); 7.02-6.97 (m, 1 H); 6.73 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 3.53 (t, J=6.5 Hz, 2 H); 2.59-2.51 (m, 2 H); 1.80-1.71 (m, 2 H)。

步驟B：3-[4-(2-氯乙氧基)-3-碘苯基]丙-1-醇

4-(3-羥基丙基)-2-碘苯酚(步驟A)(2.94 g, 10.57 mmol)、對甲苯磺酸2-氯乙酯(2.88 ml, 15.86 mmol)及碳酸鉀(3.65 g, 26.4 mmol)於DMF(11 ml)中之混合物在50℃下在氮氣下加熱隔夜。添加EtOAc且混合物用水洗滌2次，隨後用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.62 (d, J=2.1 Hz, 1 H); 7.18-7.13 (m, 1 H); 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1 H); 4.24 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 3.86 (t, J=5.5 Hz, 2 H); 3.54 (t, J=6.4 Hz, 2 H); 2.59 (t, J=7.7 Hz, 2 H); 1.77 (p, J=7.2 Hz, 2 H)。

步驟C：3-[3-碘-4-(乙烯基氧基)苯基]丙-1-醇

向3-[4-(2-氯乙氧基)-3-碘苯基]丙-1-醇(步驟B)(1.00 g, 2.94 mmol)於THF(10 ml)中之0℃溶液中添加第三丁醇鉀(1 M於THF中)(6.61 ml, 6.61 mmol)。所得溶液升溫至室溫(變混濁)且在氮氣下攪拌3小時。添加稀HCl至混合物中且

用乙酸乙酯萃取2次。合併之有機物用鹽水洗滌並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.66 (s, 1 H); 7.23-7.13 (m, 1 H); 6.96-6.88 (m, 1 H); 6.66 (ddd, $J=28.0, 13.7, 6.2$ Hz, 1 H); 4.64-4.60 (m, 1 H); 4.43 (dd, $J=6.1, 1.6$ Hz, 1 H); 3.54 (t, $J=6.4$ 2 H); 2.62 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H); 1.81-1.74 (m, 3 H)。

步驟D：1-(環丙基氧基)-2-碘-4-(3-甲氧基丙基)苯(中間物 77)及3-[4-(環丙基氧基)-3-碘苯基]丙-1-醇(中間物 78)

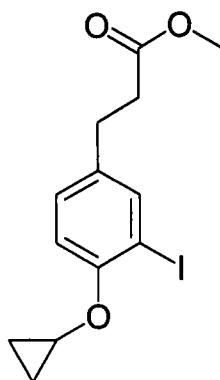
向3-[3-碘-4-(乙烯基氧基)苯基]丙-1-醇(步驟C)(786 mg, 2.58 mmol)於氯碘甲烷(0.600 ml, 8.27 mmol)及1,2-二氯乙烷(5 ml)中之 0°C 溶液中緩慢添加二乙基鋅(0.424 ml, 4.14 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時，接著添加氯化銨飽和水溶液且嘗試用二氯甲烷萃取。有機層不澄清。分離各層且濃縮有機層。其接著與來自以上之水層合併且用EtOAc萃取3次。合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。

中間物 77： ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.55 (s, 1 H); 7.14 (s, 2 H); 3.81 (m, 1 H); 3.36 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H); 3.31 (s, 3 H); 2.56 (t, $J=7.7$ Hz, 2 H); 1.80 (m, 2 H); 0.78 (m, 2 H); 0.71 (m, 2 H)。

中間物 78： ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.57 (s, 1 H); 7.14 (m, 2 H); 3.81 (m, 1 H); 3.54 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H); 2.58 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H); 1.77 (m, 2 H);

0.78 (m, 2 H); 0.71 (m, 2 H)。

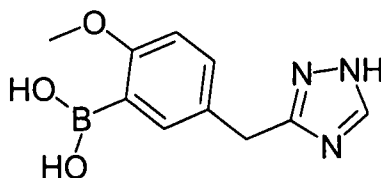
中間物 79



3-[4-(環丙基氧基)-3-碘苯基]丙酸甲酯

標題化合物係使用與關於中間物 78 所述之方法類似之方法自 3-(4-羥苯基)丙酸甲酯合成。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (s, 1 H); 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1 H); 7.08 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 3.77 (m, 1 H); 3.67 (s, 3 H); 2.85 (t, J=7.8 Hz, 2 H); 2.59 (t, J=7.8 Hz, 2 H); 0.84-0.78 (m, 4 H)。

中間物 80



[2-甲氧基-5-(1H-1,2,4-三唑-3-基甲基)苯基]硼酸

步驟 A：3-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑

將於配備有迪恩-斯達克收集器(Dean-Stark trap)之圓底燒瓶中之 2-(4-甲氧基苯基)乙醯胺(1.51 g, 9.14 mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(6 ml, 45.0 mmol)的混合物置放於 120°C 浴中(一旦加熱, 即變為溶液)1.5 小時。冷卻

並濃縮反應物，接著添加 AcOH(18 ml)、胼水合物(0.611 ml, 10.06 mmol)，且在 90°C 下加熱 1.5 小時。在冷卻至室溫之後，添加 2 M 氫氧化鈉水溶液且用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含 MeOH 之 DCM 溶離加以純化以產生標題化合物。質譜(ESI) 190.3 (M+1)。

步驟 B：3-(3-碘-4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑

在室溫下在氮氣下向 3-(4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(335 mg, 1.770 mmol)於 MeOH(5 ml)中之溶液中依次添加硫酸銀(552 mg, 1.770 mmol)及碘(449 mg, 1.770 mmol)。添加第二等量硫酸銀且攪拌 3 天。反應未達到完全。過濾固體，用 MeOH 洗滌，濃縮濾液，且殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含 MeOH 之 DCM 溶離加以純化以產生受約 20% 之起始物質污染之標題化合物。質譜(ESI) 316.1 (M+1)。

步驟 C：[2-甲氧基-5-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基甲基)苯基]酮酸

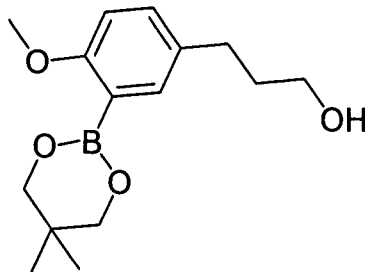
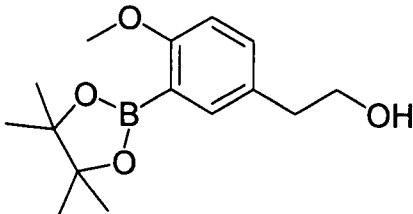
3-(3-碘-4-甲氧基苯甲基)-1*H*-1,2,4-三唑(步驟 B)(397 mg, 1.260 mmol)、雙(新戊基乙醇根基)二硼(342 mg, 1.512 mmol)、乙酸鉀(495 mg, 5.04 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(51.4 mg, 0.063 mmol)於 DMSO(10 ml)中之混合物用氮氣沖洗脫氣且在 80°C 下加熱隔夜。反應物用乙酸乙酯稀釋且依次用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑以產

生粗標題產物，其不經進一步純化即使用。質譜 (ESI) 234.3 (M+1)。

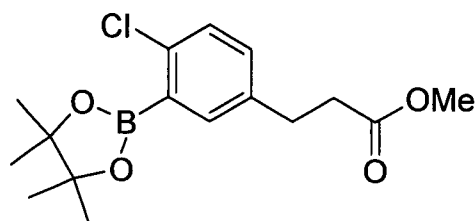
下列中間物(表10)係使用與關於中間物74步驟C及D或中間物2所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。當使用雙(新戊基乙醇根基)二硼時，產物為以下指示之硼酸酯與相應酬酸之混合物。

表 10

中間物	分子結構
81	
82	
83	
84	

85	
86	

中間物 87



3-[4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯

步驟A：3-(4-氯苯基)丙酸甲酯

向3-(4-氯苯基)丙酸(2.45 g, 13.27 mmol)於甲苯(65 mL)及甲醇(10 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M之己烷溶液, 7.63 mL, 15.26 mmol)。使混合物攪拌1小時且初始觀測到氣體逸出。在1小時之後, 混合物變為均質且經由添加3.5 mL乙酸淬滅。在真空中濃縮混合物, 且經由在Biotage 65i管柱上進行管柱層析, 用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV), 隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化以提供所要產物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.67

(s, 3H), 2.92 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.7 Hz, 2H)。

步驟B：3-(4-氯-3-碘苯基)丙酸甲酯

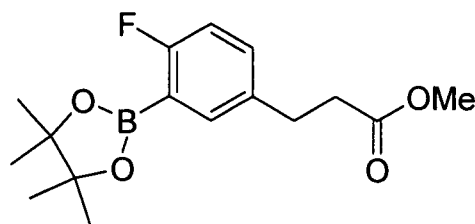
緩慢添加偏過碘酸鈉(0.240 g, 1.121 mmol)至碘(0.846 g, 3.33 mmol)於硫酸(21.1 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌此反應物30分鐘。此深棕色碘化溶液接著緩慢添加至3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(1.40 g, 7.05 mmol)於硫酸(7.04 ml)中之溶液(預冷卻至0°C)中，注意不讓溫度上升至30°C以上。再攪拌此反應物50分鐘，且接著藉由傾於100 mL攪拌冰水上淬滅反應物。此反應物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取且合併之有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且經由在Biotage 40M管柱上進行管柱層析，依次用己烷(1 CV)及含0-50%乙酸乙酯之己烷之梯度溶離加以純化以提供呈澄清無色液體狀之所要產物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.70 (t, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.2 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.88 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.7 Hz, 2H)。

步驟C：3-[4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯

向3-(4-氯-3-碘苯基)丙酸甲酯(1.0 g, 3.08 mmol)於二噁烷(2 ml)及DMSO(9.5 ml)中之溶液中添加乙酸鉀(0.605 g, 6.16 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.978 g, 3.85 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(0.377 g, 0.462 mmol)。混合物經脫氣，用氮氣淨化，且升溫至80°C，持續15小時。混合物接著用乙酸乙酯(50

mL)稀釋，且依次用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且經由在Biotage 40M管柱上進行管柱層析，用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV)，隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化以提供標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.51 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.3 Hz, 2.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.36 (s, 12 H)。

中間物 88



3-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯

步驟 A：3-(4-氟苯基)丙酸甲酯

向3-(4-氟苯基)丙酸(4.75 g, 28.2 mmol)於甲苯(130 mL)及甲醇(20 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M之己烷溶液, 16.24 mL, 32.5 mmol)。使混合物攪拌1小時且初始觀測到氣體逸出。在1小時之後，混合物變為均質且經由添加3.5 mL乙酸淬滅。在真空中濃縮混合物，且經由在Biotage 65i管柱上進行管柱層析，用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV)，隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化以提供所要產物。¹H NMR (CDCl₃, 500

MHz) δ 7.16 (dd, $J=8.0$ Hz, 5.6 Hz, 2H), 6.97 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.92 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.7$ Hz, 2H)。

步驟B：3-(4-氟-3-碘苯基)丙酸甲酯

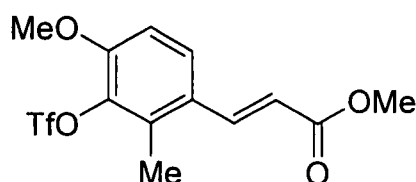
偏過碘酸鈉(0.971 g, 4.54 mmol)緩慢添加至碘(3.43 g, 13.5 mmol)於硫酸(86 ml)中之溶液中。在室溫下攪拌此反應物30分鐘。此深棕色碘化溶液接著緩慢添加至3-(4-氟苯基)丙酸甲酯(5.20 g, 28.5 mmol)於硫酸(28.5 ml)中之溶液(預冷卻至0°C)中，注意不讓溫度上升至30°C以上。再攪拌此反應物50分鐘，且接著藉由傾於100 mL攪拌冰水上淬滅反應物。此反應物用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取且合併之有機層用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥且經由在Biotage 40M管柱上進行管柱層析，依次用己烷(1 CV)及含0-50%乙酸乙酯之己烷之梯度溶離加以純化以提供呈澄清無色液體狀之所要產物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.58 (dd, $J=5.8$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.96 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.88 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.7$ Hz, 2H)。

步驟C：3-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯

向3-(4-氟-3-碘苯基)丙酸甲酯(2.0 g, 6.49 mmol)於二噁烷(4.12 ml)及DMSO(20.10 ml)中之溶液中添加乙酸鉀(1.274 g, 12.98 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.06 g, 8.11 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷

錯合物(0.795 g, 0.974 mmol)。混合物經脫氣，用氮氣淨化，且升溫至80℃，持續15小時。混合物接著用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且依次用水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，在真空中濃縮且經由在Biotage 40M管柱上進行管柱層析，用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV)，隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化以提供標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.54 (dd, $J=5.6$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.94 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.92 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.36 (s, 12 H)。

中間物 89



(2E)-3-(4-甲氧基-2-甲基-3-[[三(氟)甲基]磺基]氧基)苯基)丙-2-烯酸甲酯

步驟 A：(2E)-3-(3-羥基-2-碘-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酸甲酯

向3-羥基-2-碘-4-甲氧基苯甲醛(2.5 g, 8.99 mmol)於甲醇(30 ml)中之溶液中添加碳酸鉀(3.11 g, 22.48 mmol)及二乙基亞磷羧基乙酸甲酯(1.980 ml, 10.79 mmol)。隨著鹼(儘管鹼本身大多不可溶)之添加，初始混濁混合物變澄清。混合物在55℃下攪拌隔夜且再次變黃及混濁。接著在真空中濃縮溶液且殘餘物溶解於乙酸乙酯(20 mL)及1 M

HCl(水溶液)(20 mL)中。分離有機層且用鹽水(1×20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮，且經由在Biotage 65i管柱上進行管柱層析，用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV)，隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化以提供呈*E*烯烴形式之所要產物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.95 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟B：(2*E*)-3-(3-羥基-4-甲氧基-2-甲基苯基)丙-2-烯酸甲酯

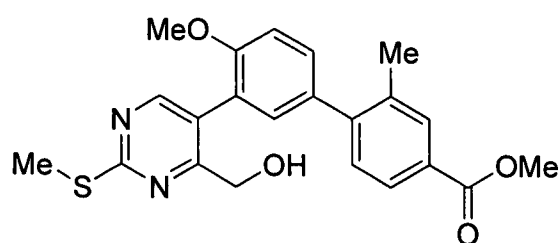
向(2*E*)-3-(3-羥基-2-碘-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酸甲酯(2.0 g, 5.99 mmol)於甲醇(30 ml)中之溶液中添加三甲基硼氧雜環己烷(1.683 ml, 11.97 mmol)、碳酸鉀(2.482 g, 17.96 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(1.170 g, 1.796 mmol)。混合物在90℃下攪拌隔夜。溶液接著經矽膠塞過濾(用乙酸乙酯溶離)，在真空中濃縮且殘餘物經由在Biotage 65i管柱上進行管柱層析，依次用己烷(1 CV)及含0-50%乙酸乙酯之己烷之梯度(歷經6.7 CV)溶離加以純化以提供所要化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.95 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 6.27 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步驟C：(2*E*)-3-(4-甲氧基-2-甲基-3-[[三(三氟甲基)磷基]氧基]苯基)丙-2-烯酸甲酯

向(2*E*)-3-(3-羥基-4-甲氧基-2-甲基苯基)丙-2-烯酸甲酯

(722 mg, 3.25 mmol)於吡啶(5592 μ l)中之冷卻至0°C之溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(533 μ l, 3.25 mmol)。(首先一等量, 接著升溫至室溫並在室溫下每15分鐘添加另一等量直至經由LC/MS觀測到完全反應)。此反應在約5個等量(2.66 mL)時終止。反應混合物接著用乙酸乙酯(40 mL)稀釋, 再次冷卻至0°C且添加40 mL水淬滅任何過量試劑。分離有機層且用鹽水(2 $\times$ 30 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 在真空中濃縮, 且經由在Biotage 65i管柱上進行管柱層析, 用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV), 隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化以提供所要產物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.86 (d, J =15.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.29 (d, J =15.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

中間物 90



3'-[4-(羥甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

步驟A：4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯

向10,000 mL 4頸圓底燒瓶中置放4-溴-3-甲基苯甲酸(500 g, 2.33 mol, 1.00當量)於甲醇(5000 mL)中之溶液。隨後在<10°C下在攪拌下歷時120分鐘逐滴添加SOCl₂(556 g,

4.67 mol, 2.00當量)。所得溶液在油浴中加熱至回流，持續5小時。冷卻所得混合物並在真空下濃縮。此產生535 g(粗)呈暗紅色固體狀之4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯。

步驟B：4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

向用惰性氮氣氛圍淨化及維持之10000 mL 4頸圓底燒瓶中置放(4-甲氧基苯基)酮酸(350 g, 2.30 mol, 1.00當量)於1,4-二噁烷(3500 mL)中之溶液、4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯(527 g, 2.30 mol, 1.00當量)、Pd(PPh₃)₄(79.8 g, 69.06 mmol, 0.03當量)、Cs₂CO₃(1501 g, 4.60 mol, 2.00當量)、水(850 mL)。所得溶液在100°C下在油浴中攪拌隔夜。接著冷卻反應物且藉由添加3000 mL水淬滅。所得溶液用2×2000 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用1×2000 mL鹽水洗滌，乾燥並在真空下濃縮。殘餘物施加於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:50-1:20)溶離。此產生471.6 g(粗)呈紅色固體狀之4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲酸甲酯。

步驟C：3'-碘-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

向10000 mL 4頸圓底燒瓶中置放4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲酸甲酯(470 g, 1.83 mol, 1.00當量)、Ag₂SO₄(572.8 g, 1.84 mol, 1.00當量)、碘(466.3 g, 1.84 mol, 1.00當量)、甲醇(4000 mL)、乙酸乙酯(1000 mL)。在室溫下攪拌所得溶液3小時。在真空下濃縮所得混合物。殘餘物用3000/1500 mL EtOAc/鹽水稀釋。濾出固體。濾液用2×1000 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，經無水硫

酸鈉乾燥並在真空下濃縮。此產生630 g(粗)呈黃色固體狀之4-(3-碘-4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲酸甲酯。

步驟D：[4-甲氧基-4'-(甲氧基羰基)-2'-甲基聯苯-3-基]酮酸

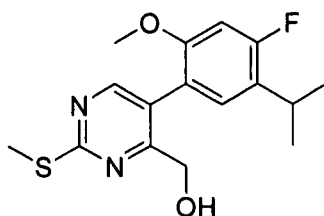
向用惰性氮氣氛圍淨化及維持之10000 mL 4頸圓底燒瓶中置放4-(3-碘-4-甲氧基苯基)-3-甲基苯甲酸甲酯(600 g, 1.57 mol, 1.00當量)於四氫呋喃(5000 mL)中之溶液。隨後在<-25℃下在攪拌下歷時60分鐘逐滴添加氯化異丙基鎂(960 mL, 1.20當量)。在-15℃下維持反應物1小時，隨後在<-20℃下在攪拌下歷時30分鐘逐滴添加硼酸三甲酯(329.2 g, 3.17 mol, 2.00當量)。在<0℃下攪拌所得溶液60分鐘，接著藉由添加5000 mL H₃PO₄(1 M水溶液)淬滅。在真空下移除大部分THF。藉由過濾收集固體且用2×200 ml甲苯洗滌。此產生300 g(粗)呈黃色固體狀之[2-甲氧基-5-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]苯基]酮酸。

步驟E：3'-[4-(羥甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

向用惰性氮氣氛圍淨化及維持之3000 mL 4頸圓底燒瓶中置放[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲醇(130 g, 560 mmol, 1.00當量)、[2-甲氧基-5-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]苯基]酮酸(87.5 g, 0.5當量)、Pd(PPh₃)₄(32.3, 28 mmol, 0.05當量)、Cs₂CO₃(365.1 g, 2.00當量)、水(300 mL)、1,4-二噁烷(1200 mL)。在100℃下攪拌所得溶液5小時，接著添加第2批[2-甲氧基-5-[4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基]苯基]酮酸(50 g, 0.3當量)。在2小時之後添加末批(37

g, 0.2當量)。在100℃下攪拌所得溶液3小時。冷卻反應混合物至室溫且用1000 mL水稀釋。所得溶液用2×1000 mL乙酸乙酯萃取。合併有機層，用1×1000 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。殘餘物施加於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:8)溶離。此產生81 g(35.7%)呈黃色固體狀之4-[3-[4-(羥甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基]-3-甲基苯甲酸甲酯。LCMS (ES, m/z): 411 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 8.398 (1H, s), 7.976 (1H, s), 7.916 (2 H, d), 7.410 (1H, d), 7.284-7.325 (1H, m), 7.066-7.114 (2H, m), 4.583 (2H, s), 3.954 (3H, s), 3.853 (3H, s), 2.663 (3H, s)。

中間物 91

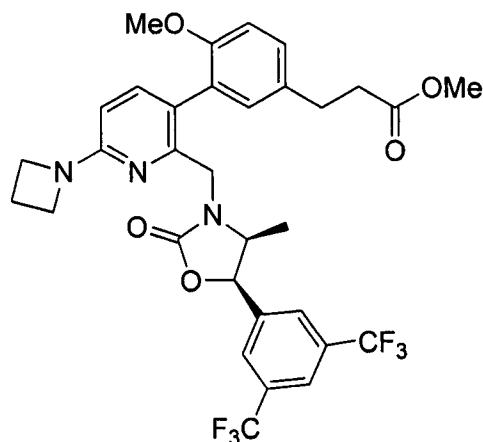


{5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲醇

向用惰性氮氣氛圍淨化及維持之3000 mL 4頸圓底燒瓶中置放[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲醇(115.4 g, 490.85 mmol, 1.00當量)、水(400 mL)、1,4-二噁烷(1000 mL)、(5-乙基-4-氟-2-甲基苯基)酮酸(115 g, 631.87 mmol, 1.20當量)及Pd(PPh₃)₄(28.47 g, 24.64 mmol, 0.05當量)。在90℃下攪拌所得溶液24小時。反應混合物冷卻至室溫，接著藉由添加1000 mL水淬滅。所得溶液用3×1000 mL乙酸

乙酯萃取。合併有機層，用2×1000 mL鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮。殘餘物施加於矽膠管柱上且用乙酸乙酯/石油醚(1:30-1:10)溶離。此產生100.3 g(63%)呈淡黃色油狀之[5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲醇。LCMS (ES, m/z): 323 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.311(1H, s), 6.954(1H, d), 6.673(1H, d), 4.484(2H, s), 3.736(3H, s), 3.196(1H, m), 2.632(3H, s), 1.249(6H, m)。

實例 1



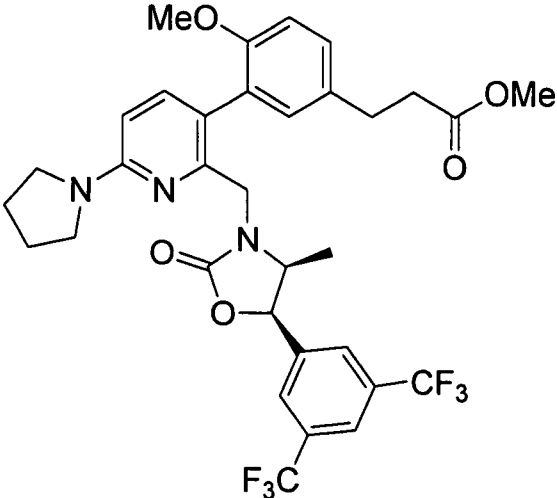
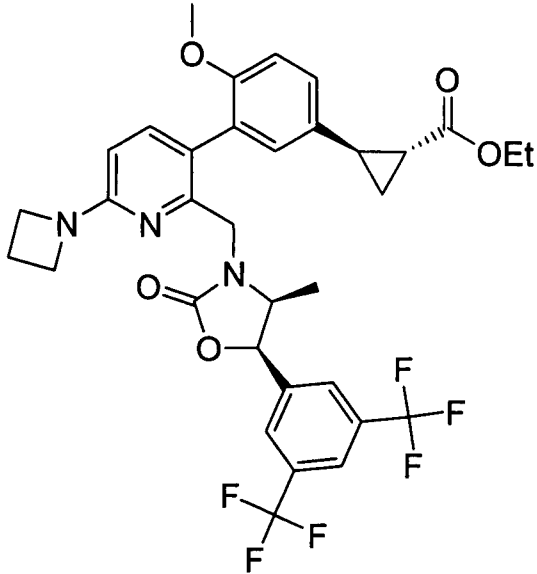
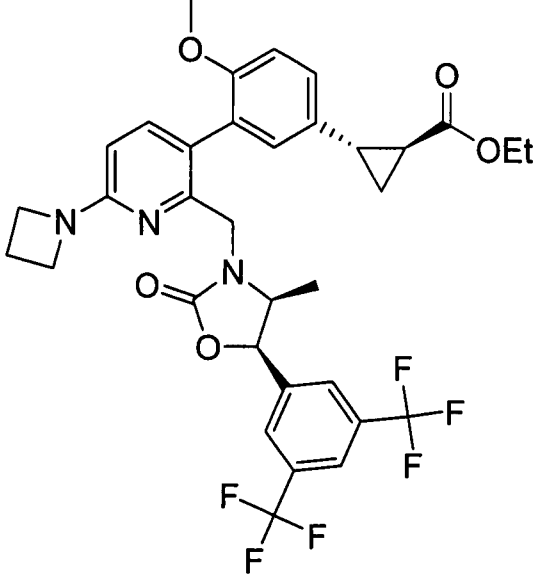
3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯

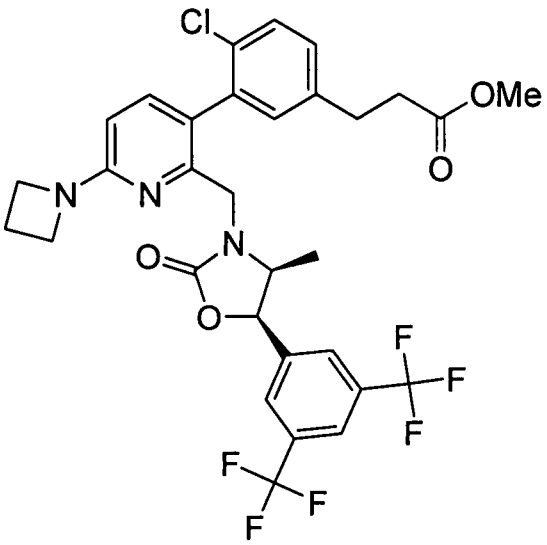
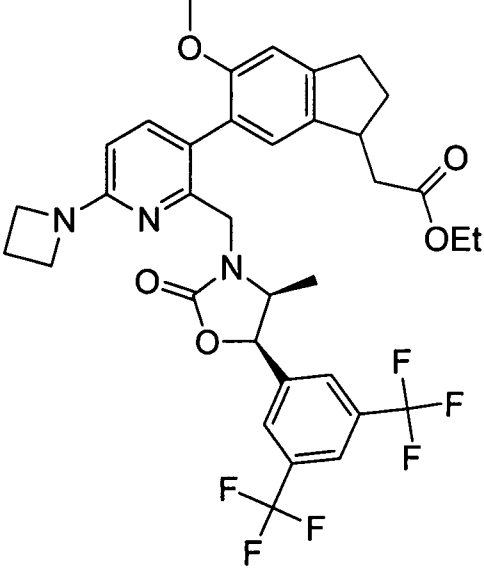
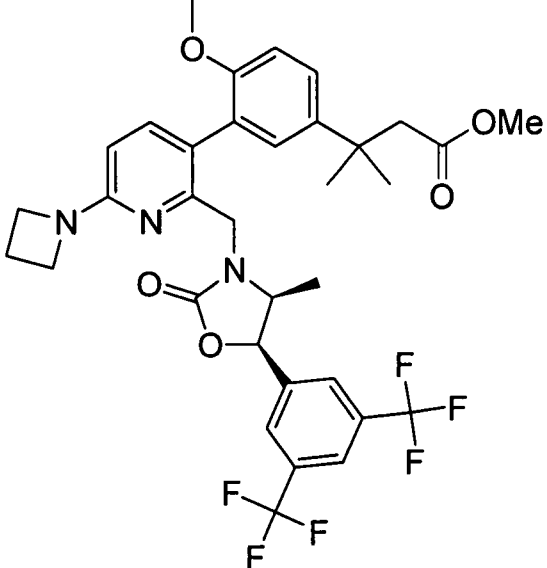
燒瓶中裝入(4*S*, 5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(134 mg, 0.249 mmol)、3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯(100 mg, 0.312 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(8.11 mg, 0.012 mmol)及THF(3 mL)。反應物用 N_2 脫氣接著添加

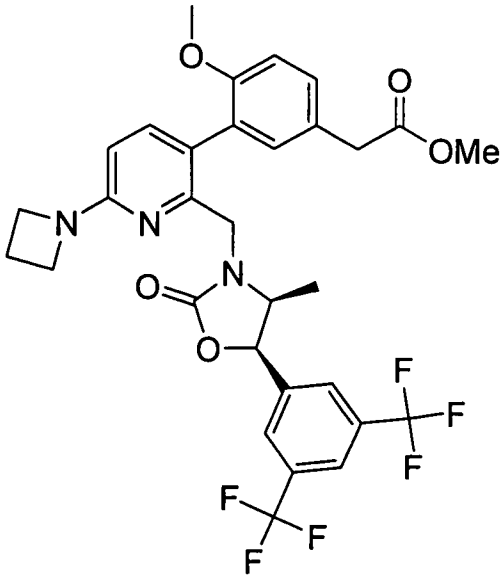
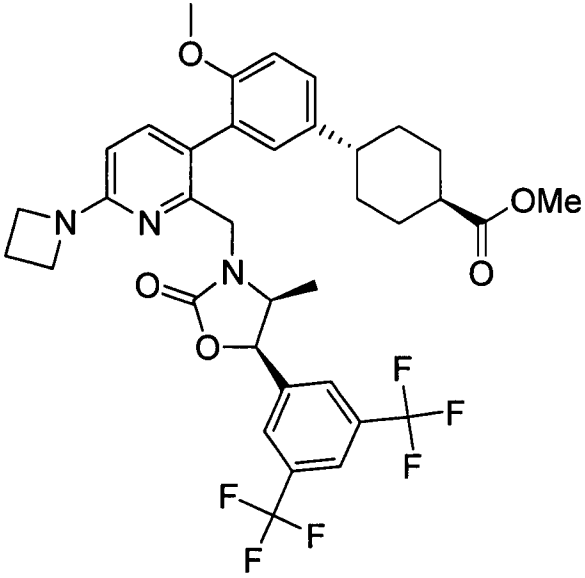
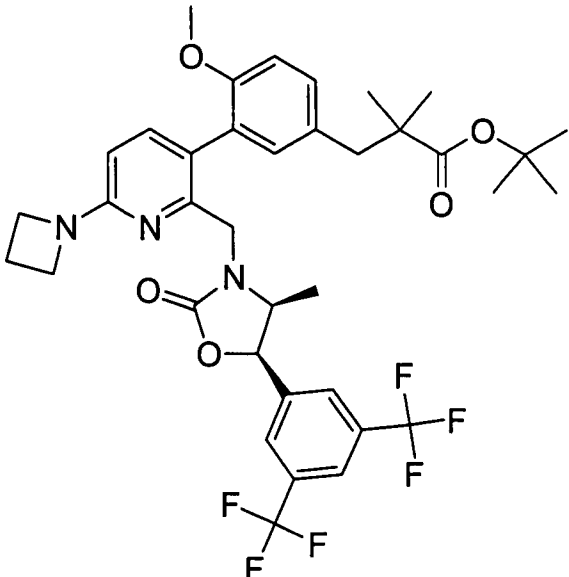
1 M K_2CO_3 (3 mL, 3.00 mmol)。在室溫下攪拌反應物 45 分鐘。反應物接著用乙酸乙酯 (20 mL) 稀釋，用水 (2×15 mL) 及鹽水 (15 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析 (0 至 100% 乙酸乙酯/己烷) 純化以產生 3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。LCMS=652.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.57 (bs, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.33-3.95 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 3H)。

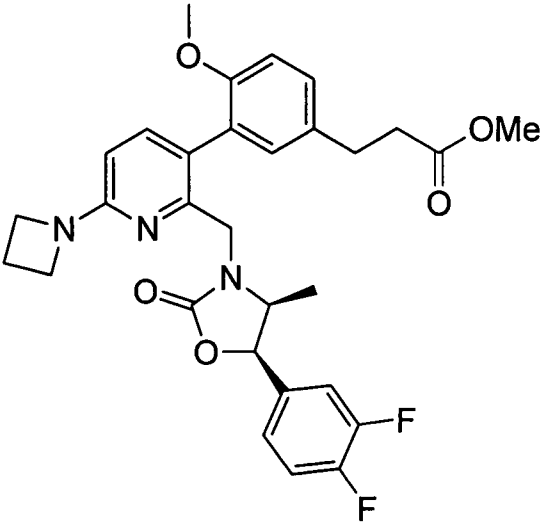
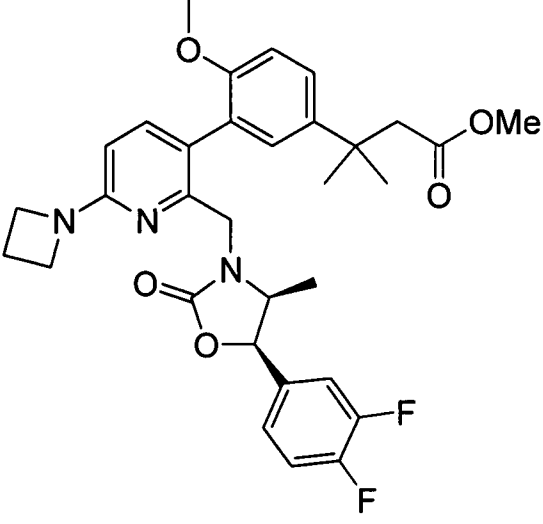
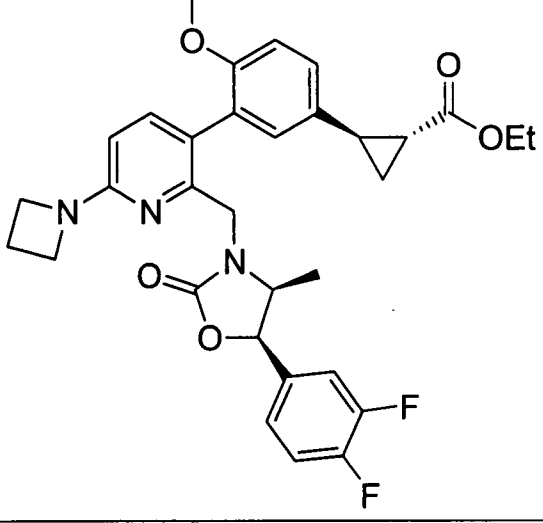
下列化合物(表 11)係使用與關於實例 1 所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

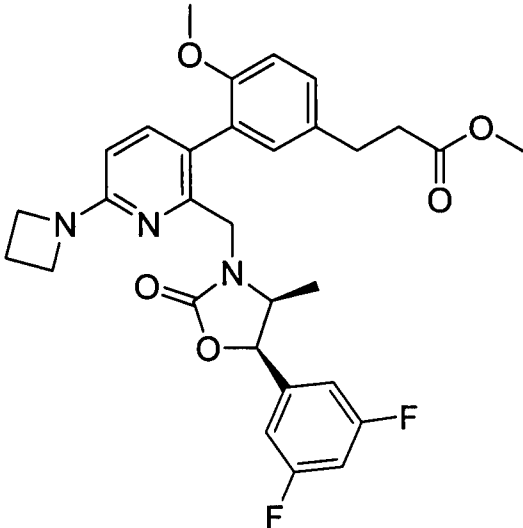
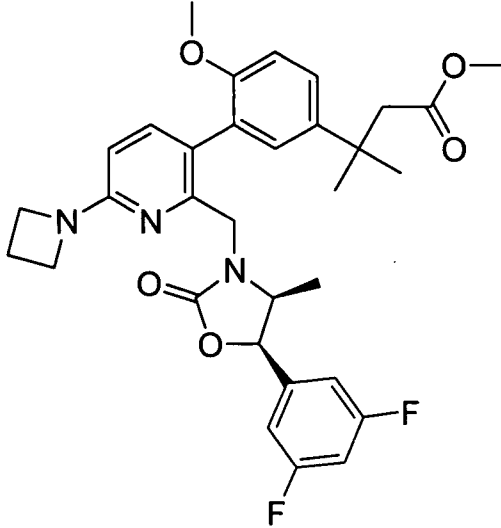
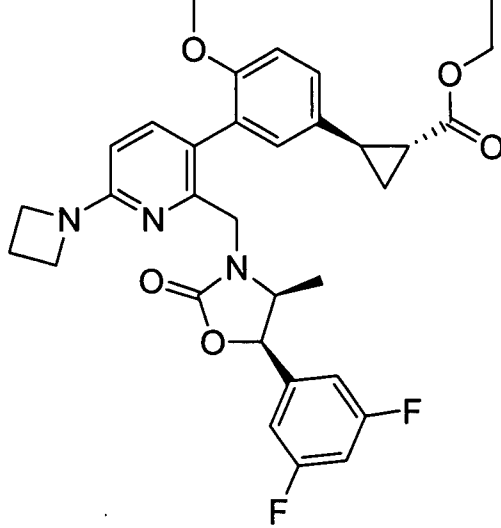
表 11

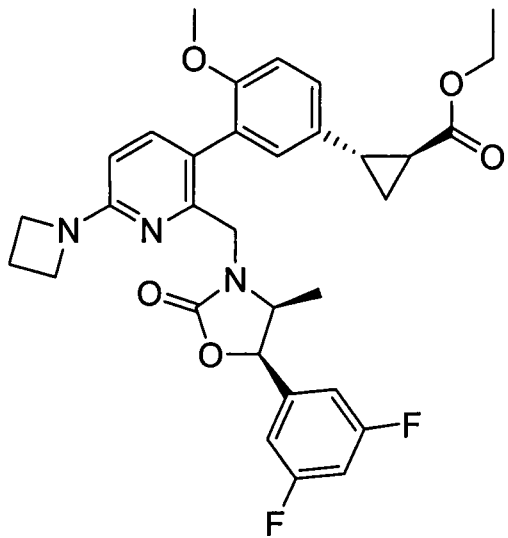
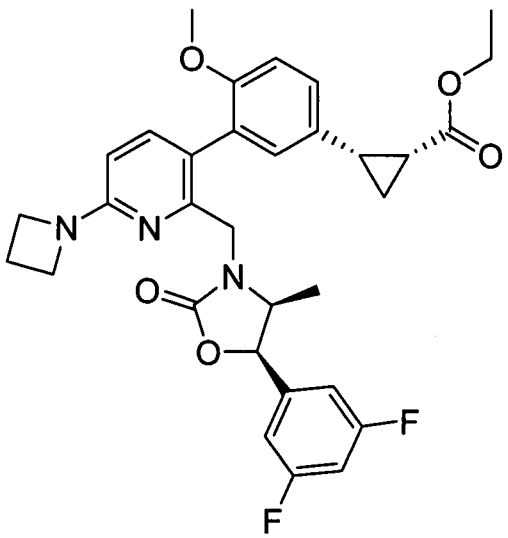
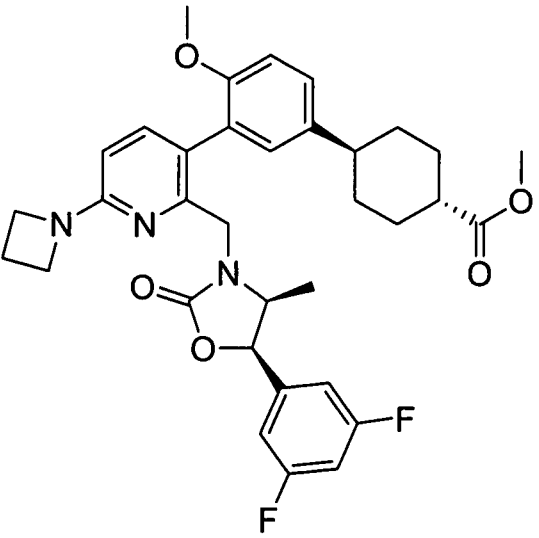
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
2		666.2
3		678.2
4		678.2

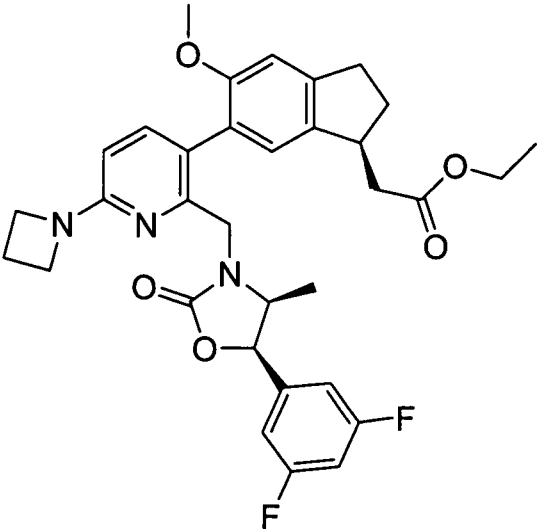
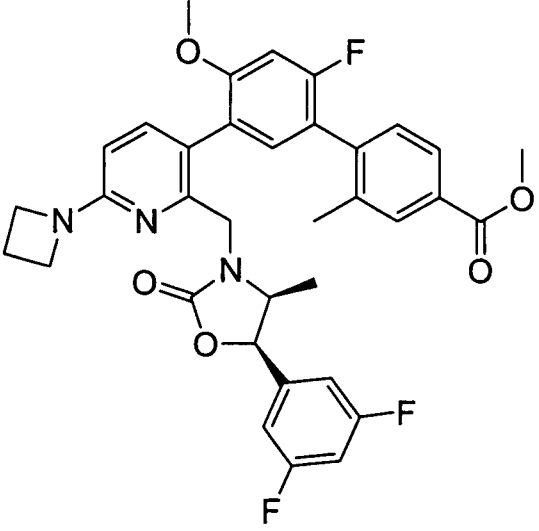
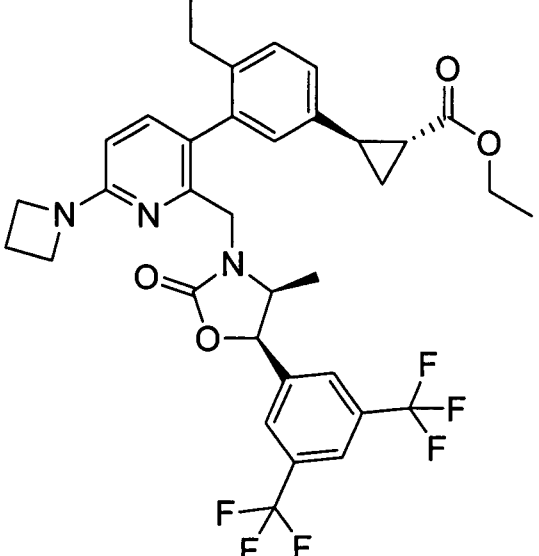
5	 <chem>COCCc1ccc(Cl)cc1c2cc(CN3CC3)c(CN4C(=O)OC[C@H]4C[C@@H]5C=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)cc2c1</chem>	656.1
6	 <chem>COCC(=O)Cc1ccc2c(c1)ccc(O)c2c3cc(CN4CC4)c(CN5C(=O)OC[C@H]5C[C@@H]6C=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)cc3c4</chem>	692.3
7	 <chem>COCC(=O)C(C)(C)c1ccc(OC)c1c2cc(CN3CC3)c(CN4C(=O)OC[C@H]4C[C@@H]5C=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)cc2c1</chem>	680.2

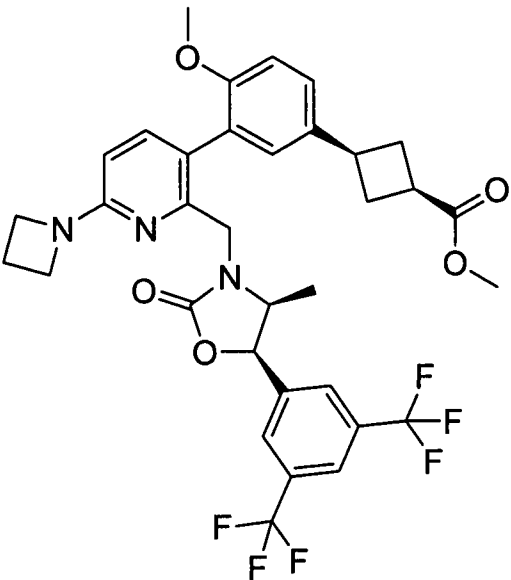
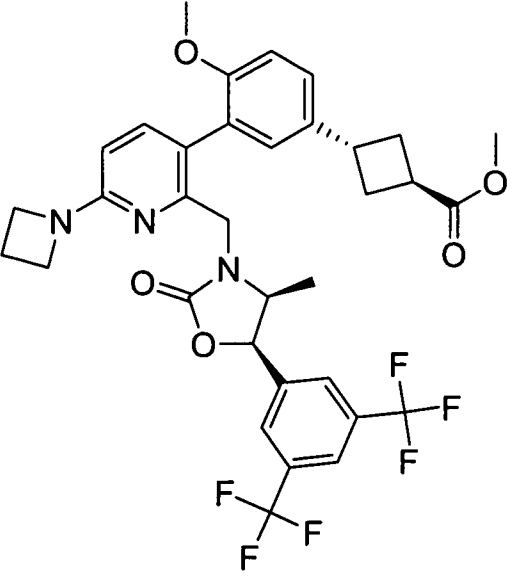
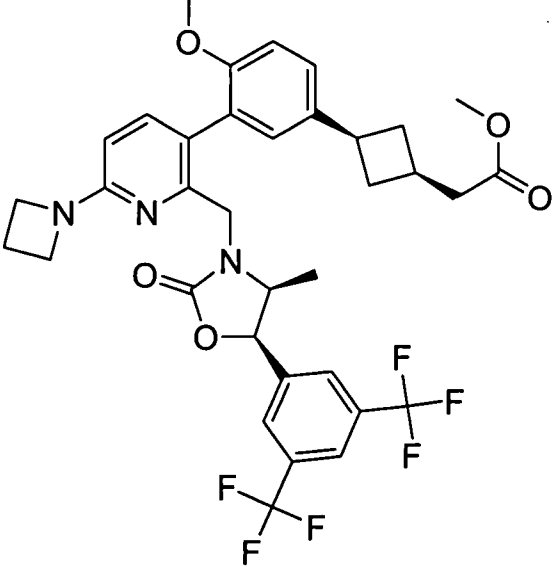
8	 <chem>COC(=O)CCc1ccc(OC)cc1Cc2cc(C3CCN3)cnc2C[C@H]4O[C@@H](c5ccc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c5)[C@@H](C)N4C(=O)OC</chem>	638.1
9	 <chem>COC(=O)[C@H]1CCCCC1Cc2ccc(OC)cc2Cc3cc(C4CCN4)cnc3C[C@H]5O[C@@H](c6ccc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c6)[C@@H](C)N5C(=O)OC</chem>	706.3
10	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)C(C)(C)Cc1ccc(OC)cc1Cc2cc(C3CCN3)cnc2C[C@H]4O[C@@H](c5ccc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c5)[C@@H](C)N4C(=O)OC</chem>	722.3

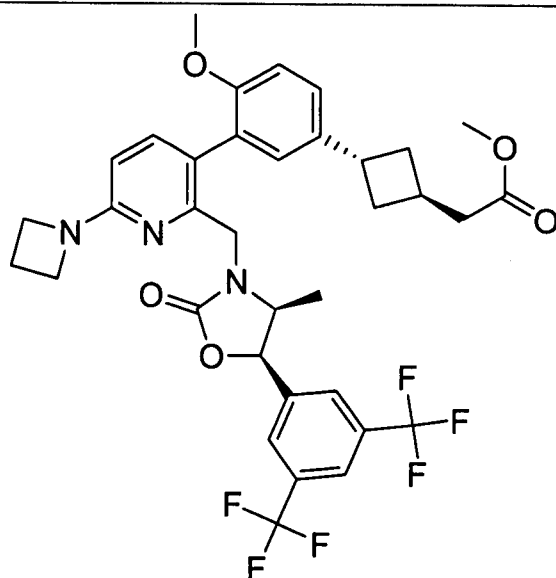
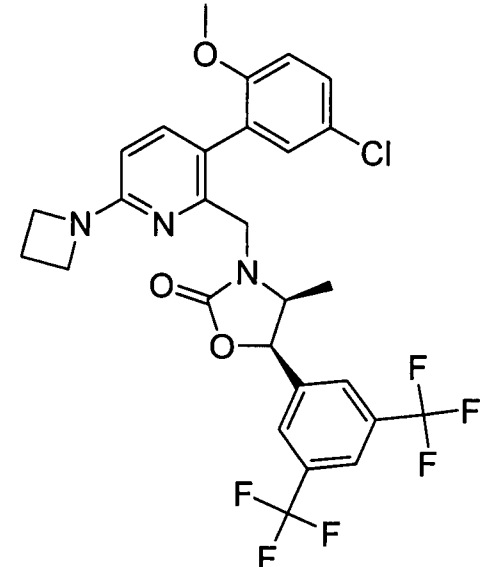
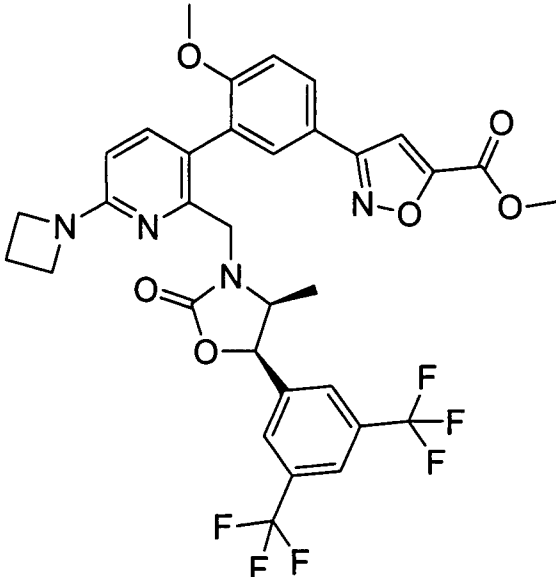
11	 <chem>COC(=O)CCc1ccc(OC)cc1Cc2cc(C3CCN3)cnc2[C@H]4O[C@@H](C5=CC=C(C=C5)F)C(C)N4C(=O)O</chem>	552.1
12	 <chem>COC(=O)C(C)(C)Cc1ccc(OC)cc1Cc2cc(C3CCN3)cnc2[C@H]4O[C@@H](C5=CC=C(C=C5)F)C(C)N4C(=O)O</chem>	580.1
13	 <chem>CCOC(=O)C1CC1Cc2ccc(OC)cc2Cc3cc(C4CCN4)cnc3[C@H]5O[C@@H](C6=CC=C(C=C6)F)C(C)N5C(=O)O</chem>	578.1

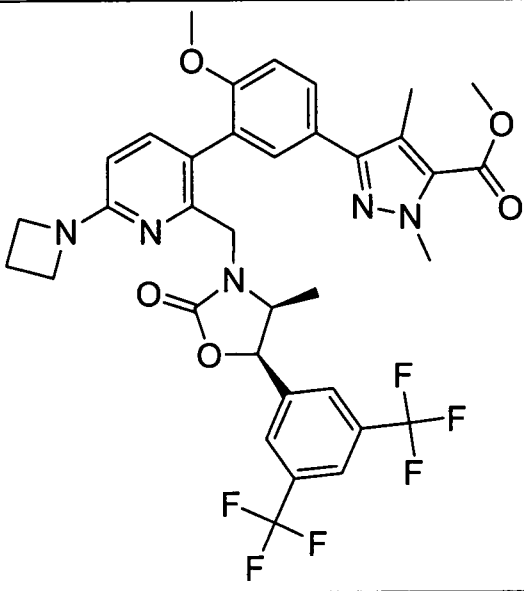
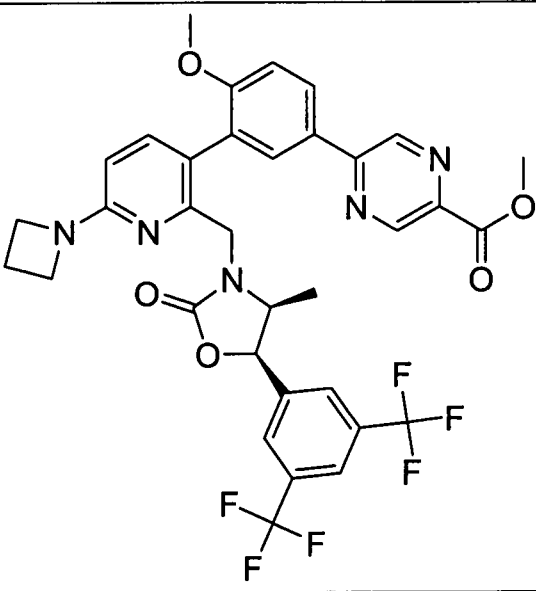
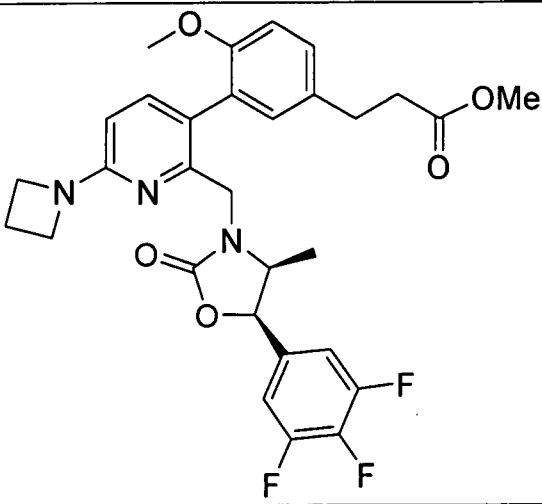
14		552.09
15		580.13
16		578.10

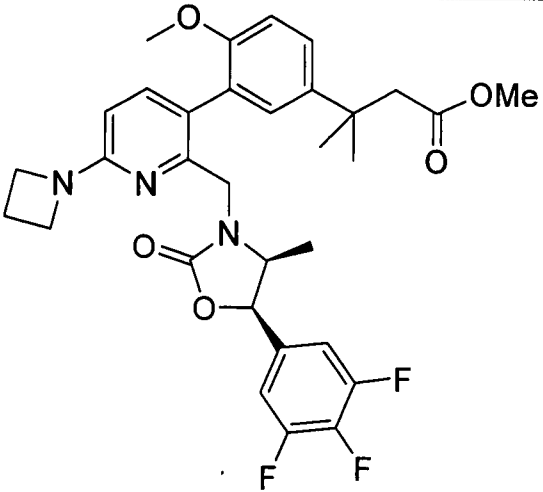
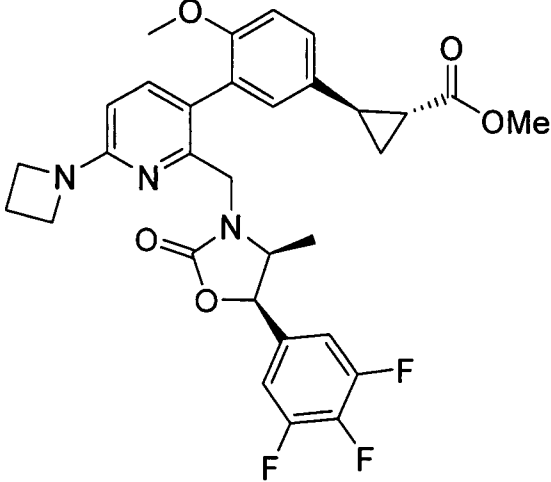
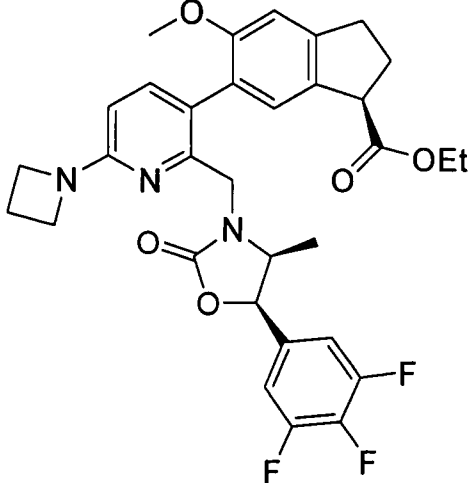
17		578.16
18		578.13
19		606.15

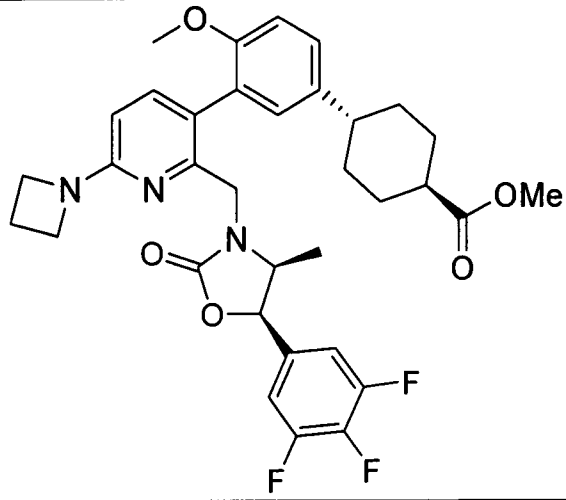
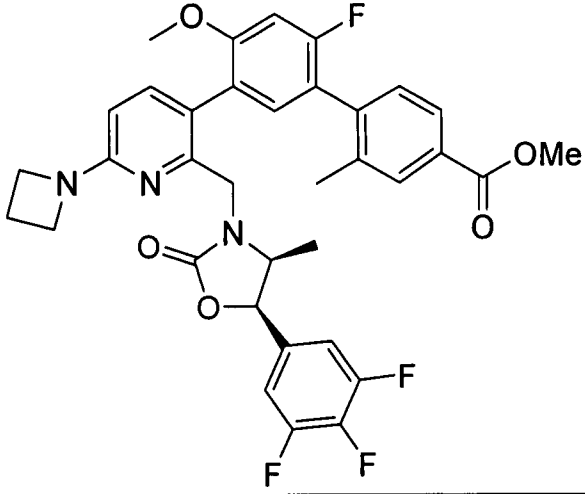
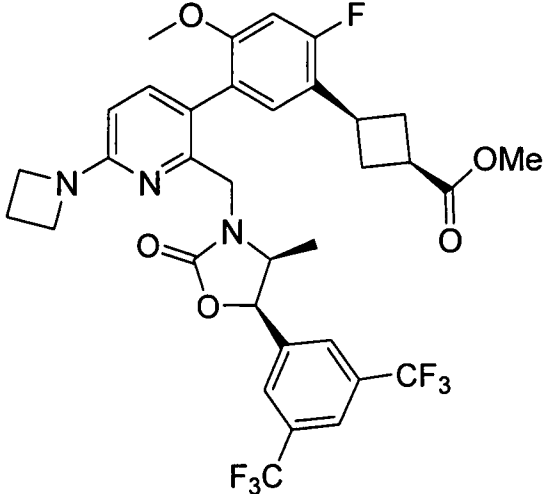
20		592.14
21		632.08
22		676.24

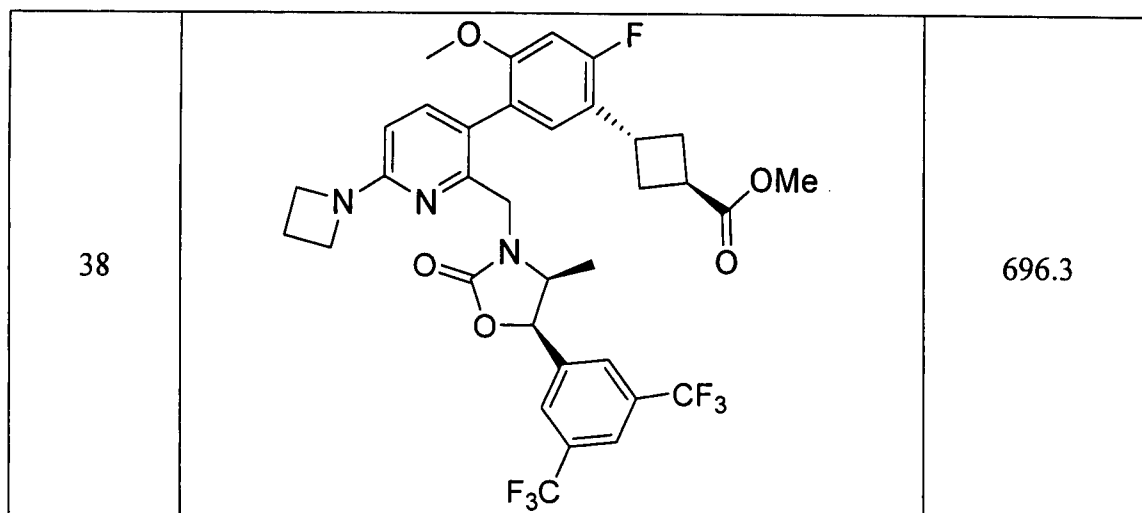
23		678.23
24		678.33
25		692.35

26		692.29
27		600.08
28		691.20

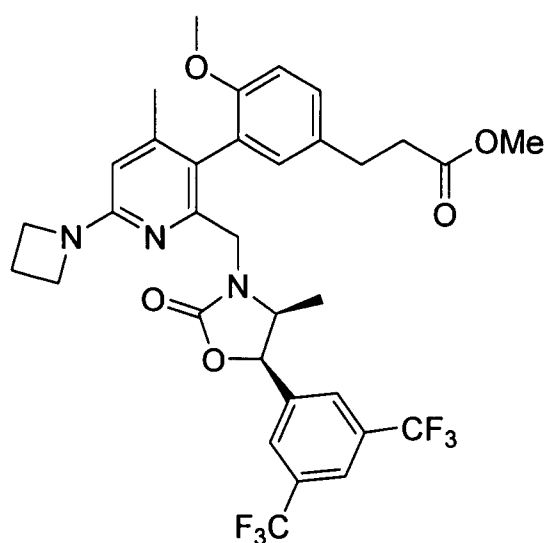
29		718.22
30		702.25
31		570.1

32	 <chem>COCC(C)(C)c1ccc(OC)c(Cc2cc(CCN3C(=O)OC[C@H](C2)c4cc(F)c(F)c(F)c4)c5cccnc5N6CCCC6)c3</chem>	598.1
33	 <chem>COCC1(C)CC1[C@H](C2=CC=C(C=C2)C(=O)OC)c3ccc(OC)c(Cc4cc(CCN5C(=O)OC[C@H](C4)c6cc(F)c(F)c(F)c6)c7cccnc7N8CCCC8)c9</chem>	596.1
34	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1Cc2ccc(OC)c(Cc3cc(CCN4C(=O)OC[C@H](C3)c5cc(F)c(F)c(F)c5)c6cccnc6N7CCCC7)c8</chem>	610.2

35		624.2
36		650.1
37		696.3



實例 39



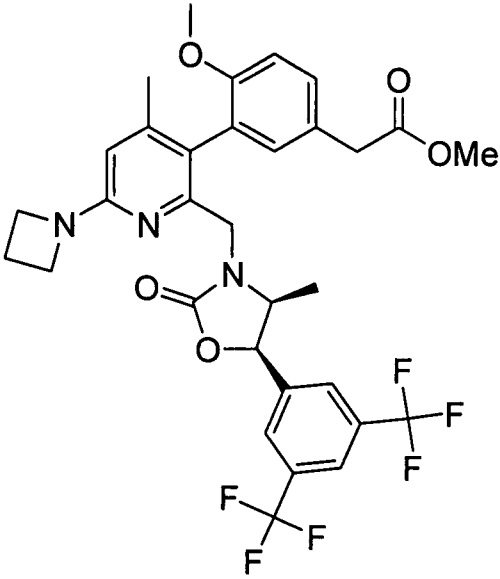
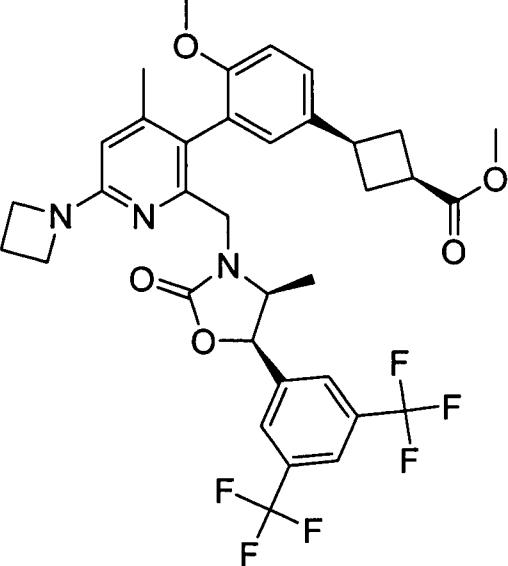
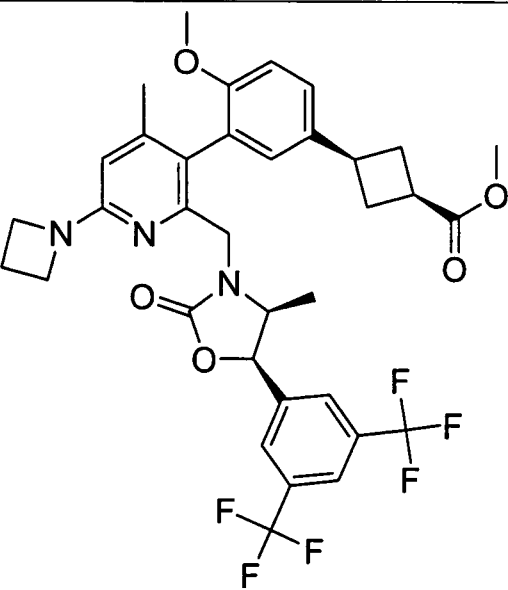
3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(460 mg, 0.833 mmol)、3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯(347 mg, 1.083 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(27.1 mg, 0.042 mmol)及THF(9 mL)。反應物用氮氣

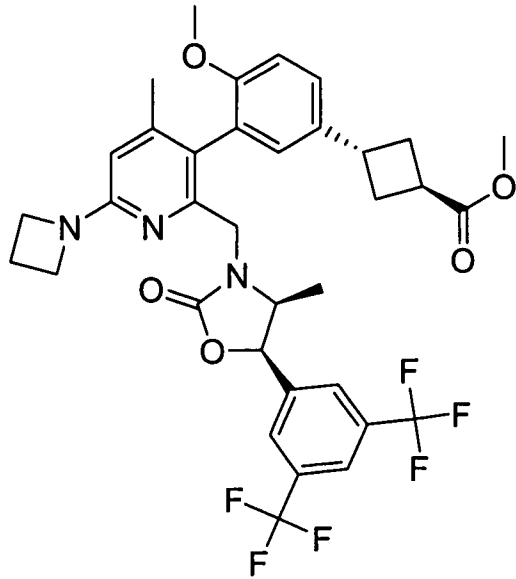
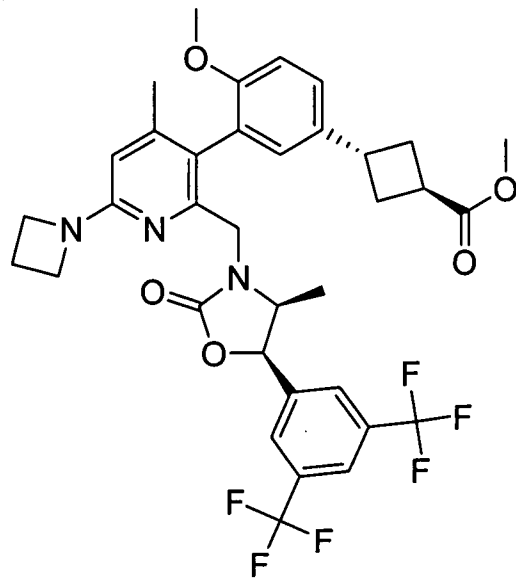
燒瓶在氮氣下裝入(4*S*, 5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(460 mg, 0.833 mmol)、3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯(347 mg, 1.083 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(27.1 mg, 0.042 mmol)及THF(9 mL)。反應物用氮氣

脫氣5分鐘且接著經由注射器添加1 M碳酸鉀(9 mL, 9.00 mmol)。在室溫下攪拌反應物45分鐘。反應物接著用乙酸乙酯(50 mL)稀釋, 用水(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化以產生呈滯轉異構體之混合物形式之3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-4-甲基吡啉-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。滯轉異構體藉由使用20% IPA/CO₂在AD對掌性管柱上進行SFC加以分離。LCMS=666.3 (M+H)⁺。對於滯轉異構體A: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.17 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 0.63 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。對於滯轉異構體B: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.16 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.61 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 0.65 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

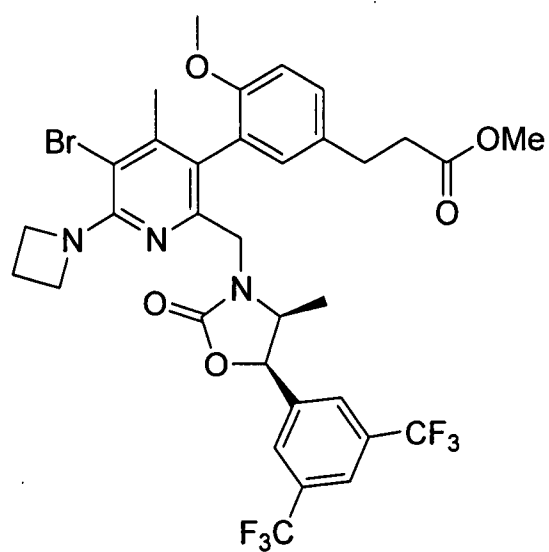
下列化合物(表12)係使用與關於實例39所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 12

實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
40		652.2
41	 滯轉異構體A	692.31
42	 滯轉異構體B	692.31

43	 滯轉異構體A	692.32
44	 滯轉異構體B	692.30

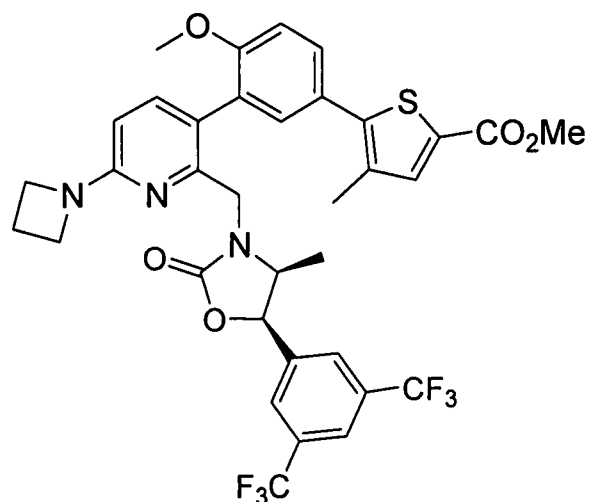
實例 45



3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-5-溴-4-甲基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯

烘箱乾燥之燒瓶在氮氣下裝入3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-4-甲基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(滯轉異構體A)(19.1 mg, 0.029 mmol)及CH₂Cl₂(1 mL)。冷卻溶液至-10°C。添加N-溴代丁二醯亞胺(5.1 mg, 0.029 mmol)。在-10°C下攪拌反應物15分鐘且接著直接裝載於矽膠管柱上並藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化以產生3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-5-溴-4-甲基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。LCMS=744.4及746.4 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.65 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.50 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.62 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。

實例 46

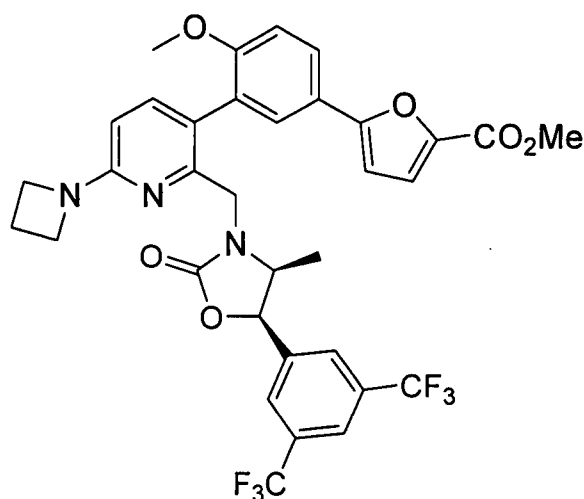


5-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯

(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼吡-2-基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮 (27 mg, 0.040 mmol) 及 5-溴-4-甲基-2-噻吩甲酸甲酯 (18.74 mg, 0.080 mmol) 於 THF (0.5 mL) 中之溶液在 25°C 下用 N₂ 脫氣。依次添加 1 N K₂CO₃ (0.5 mL) 及 1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹 (2.60 mg, 3.99 μmol) 且反應物在 25°C 下在 N₂ 下劇烈攪拌隔夜。反應物用水稀釋且用 EtOAc (3×) 萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由製備型 TLC (20×20, 1000 μm, 己烷/EtOAc (70/30)) 純化以產生 5-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯。LCMS 計算值=719.2, 實驗值=720.2 (M+H)⁺。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (s, 1 H); 7.73 (s, br, 2 H); 7.62 (s, 1 H); 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H); 7.35 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H); 7.33-7.23 (m, 1 H); 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H); 6.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H); 5.74-5.31 (m, 1H); 4.87 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H); 4.24 (s, br, 1 H); 4.23-3.97 (m, 5 H); 3.88 (s, 3 H); 3.87 (s, 3 H); 2.47-2.41 (m, 2 H); 2.33 (s, 3 H); 0.75-0.53 (m, 3 H)。

實例 47



5-{{3-[[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-2-糠酸甲酯

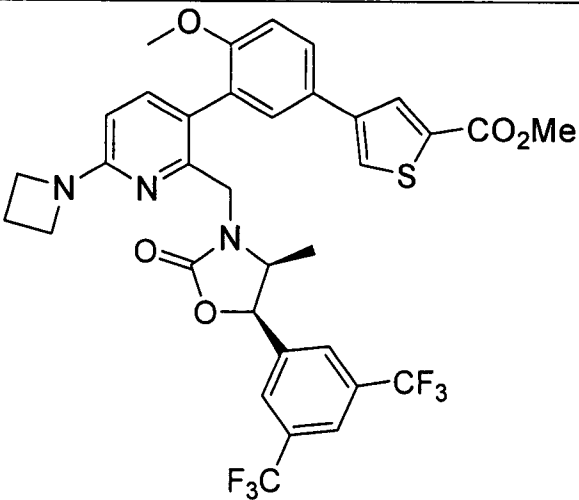
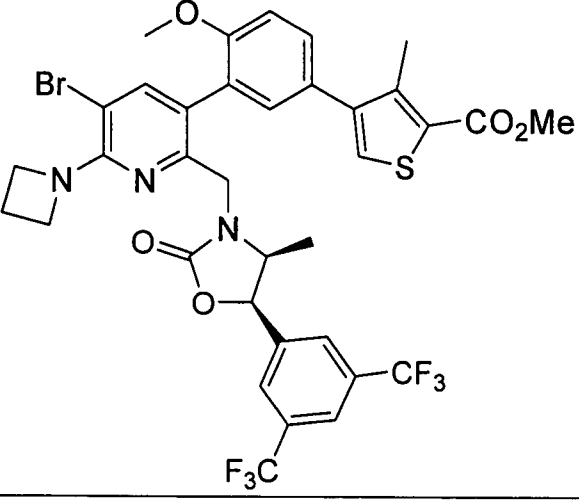
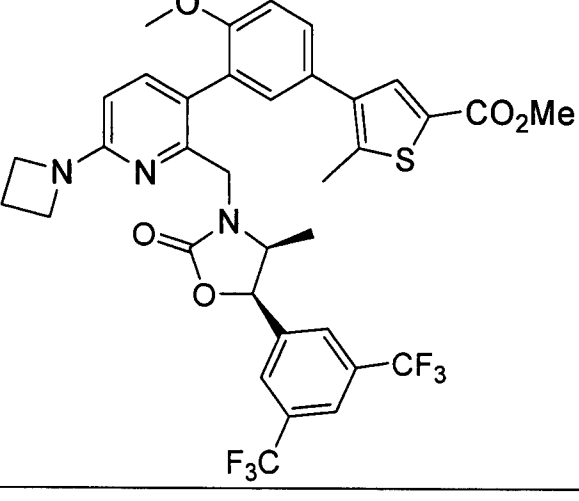
(4*S*,5*R*)-3-{{[6-氮雜環丁-1-基-3-(5-碘-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(20 mg, 0.029 mmol)及[5-(甲氧基羰基)-2-呋喃基]酮酸(14.75 mg, 0.087 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液在25℃下用 N_2 脫氣。依次添加1 N K_2CO_3 (0.5 mL)及1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(1.885 mg, 2.89 μmol)

且反應物在25℃下在N₂下劇烈攪拌隔夜。反應物用水稀釋且用EtOAc(3×)萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併之萃取物且在真空中濃縮以產生粗產物。此產物藉由製備型TLC(20×20, 1000 μm, 己烷/EtOAc(70/30))純化以產生5-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-2-糠酸甲酯。LCMS計算值=689.2, 實驗值=690.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1 H); 7.81-7.55 (m, 4 H); 7.37 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 7.24 (d, *J*=3.7 Hz, 1 H); 7.02 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H); 6.66 (s, 1 H); 6.31 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 5.74-5.36 (m, 1H); 4.84 (d, *J*=16.1 Hz, 1 H); 4.25 (s, 1 H); 4.18-4.01 (m, 5 H); 3.90 (s, 3 H); 3.87 (s, 3 H); 2.48-2.39 (m, 2 H); 0.75-0.59 (m, 1 H)。

下列化合物(表13)係使用與實例46及47中所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

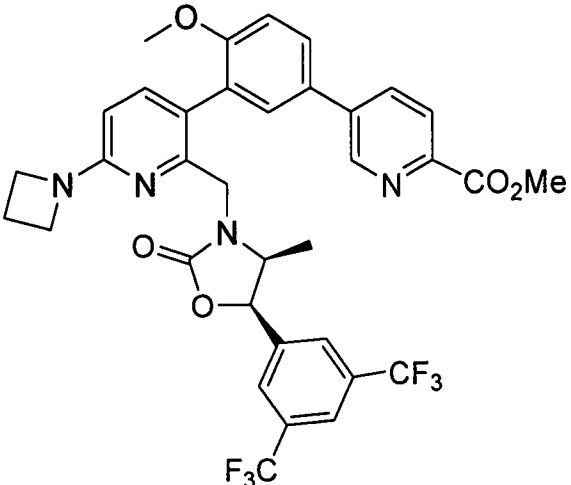
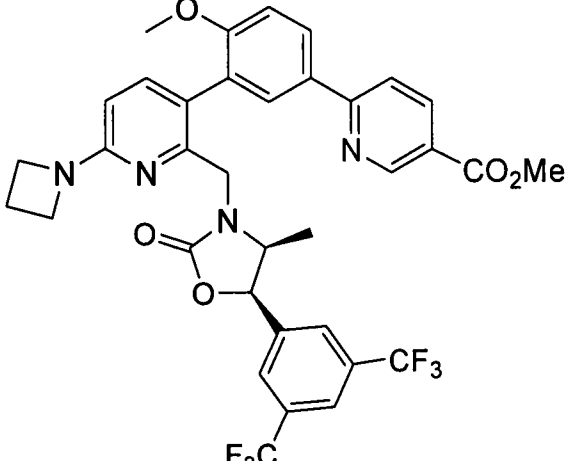
表 13

實例	結構	LCMS (M+H) ⁺
48		706.2

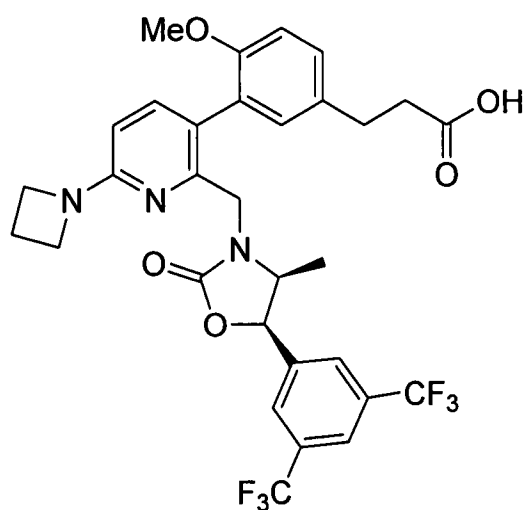
49		706.3
50		798.2
51		720.3

- 186 -

55	 <chem>COC(=O)c1cc(C2=CC(OC)=CC=C2C3=CC(=CC=C3)N(C)C3C4=CC(=CC=C4)C(=O)N(C3)C5C(OC)C(=O)N5C6=CC=CC=C6C7=CC=C(C=C7)C8=CC=CC=C8N8)C(C)C9OC(=O)N9C10=CC=CC=C10N10)CC1=CC=CC=C1N1</chem>	703.3
56	 <chem>CCOC(=O)c1cc(C2=CC(OC)=CC=C2C3=CC(=CC=C3)N(C)C3C4=CC(=CC=C4)C(=O)N(C3)C5C(OC)C(=O)N5C6=CC=CC=C6C7=CC=C(C=C7)C8=CC=CC=C8N8)C(C)C9OC(=O)N9C10=CC=CC=C10N10)CC1=CC=CC=C1N1</chem>	731.4
57	 <chem>CCOC(=O)c1cc(C2=CC(OC)=CC=C2C3=CC(=CC=C3)N(C)C3C4=CC(=CC=C4)C(=O)N(C3)C5C(OC)C(=O)N5C6=CC=CC=C6C7=CC=C(C=C7)C8=CC=CC=C8N8)C(C)C9OC(=O)N9C10=CC=CC=C10N10)CC1=CC=CC=C1N1C</chem>	745.4

58		701.3
59		701.3

實例 60

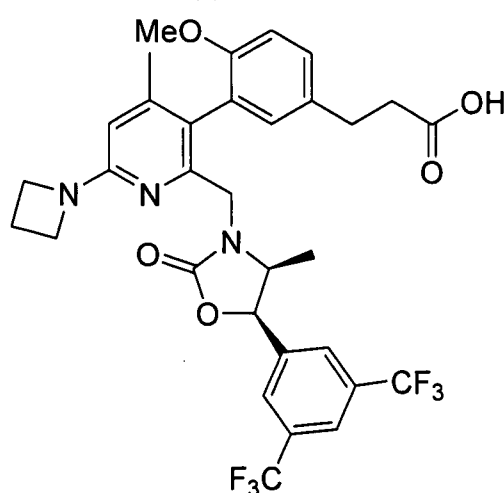


3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸

將 3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲

基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(93 mg, 0.143 mmol)溶解於二噁烷(2 mL)及水(0.5 mL)中。隨著溶液劇烈攪拌，逐滴添加1 M氫氧化鋰(0.285 mL, 0.285 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時且接著用乙酸(0.020 mL, 0.357 mmol)淬滅。反應物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋且用水(2×10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物再溶解於二氯甲烷(2 mL)及庚烷(2 mL)中且再次濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸。LCMS=638.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.30 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.61 (bs, 1H), 4.8-4.4 (m, 2H), 4.07 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 0.75-0.58 (m, 3H)。

實例 61



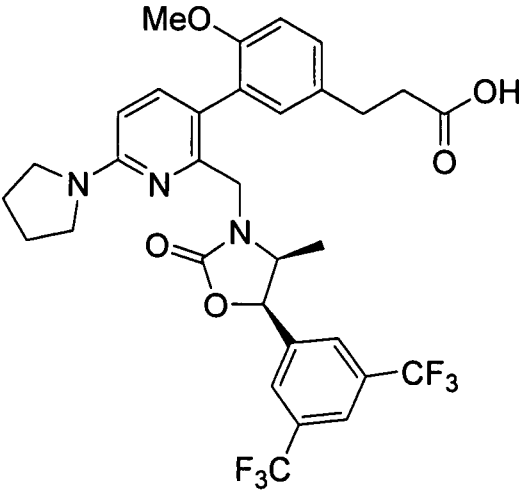
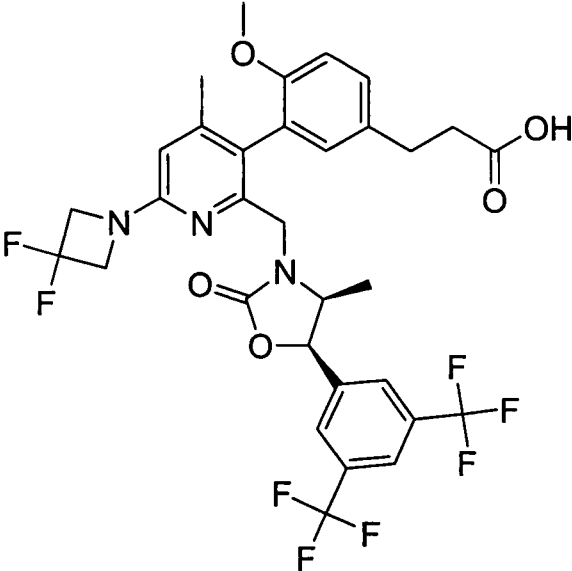
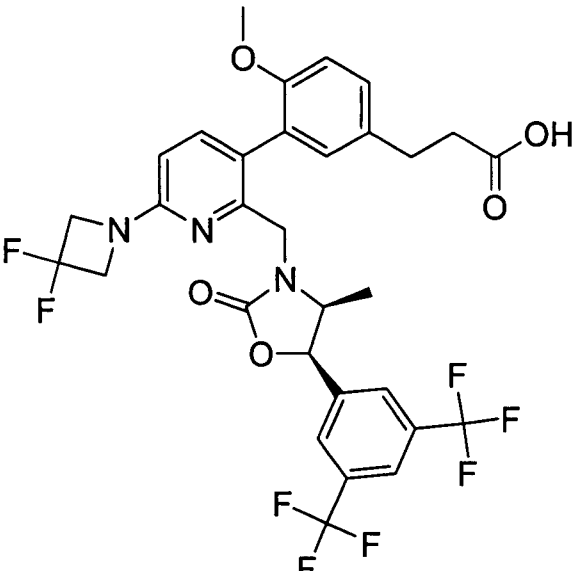
3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-4-甲基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸

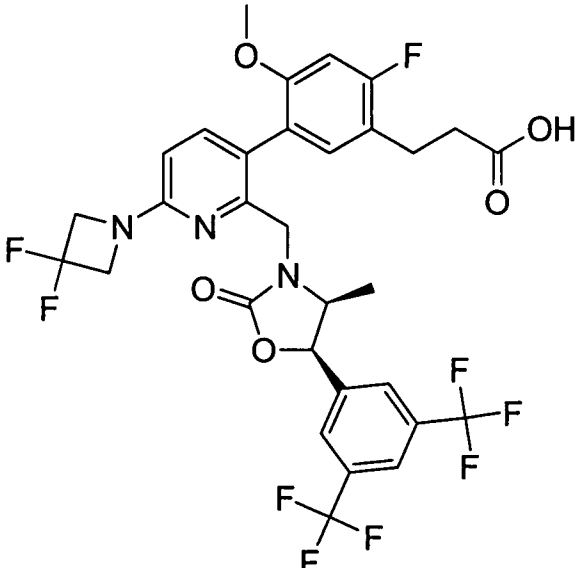
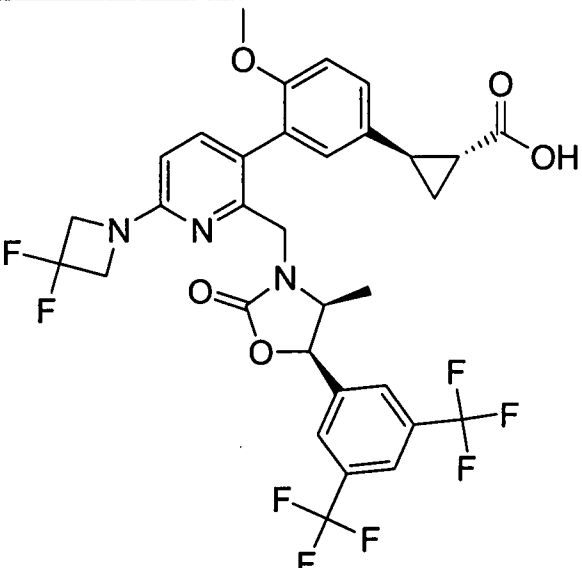
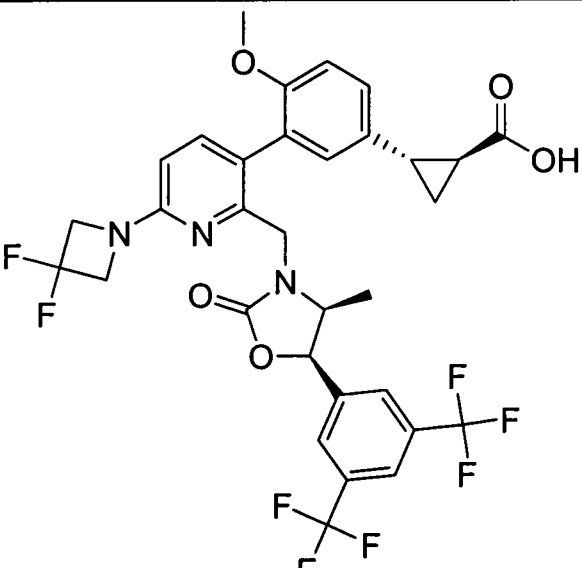
將3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*, 5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-4-甲基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(滯轉異構體A)(450 mg, 0.676 mmol)溶解於二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中。隨著反應物劇烈攪拌，逐滴添加1 M氫氧化鋰(1.352 mL, 1.352 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時且接著用乙酸(0.097 mL, 1.690 mmol)淬滅。反應物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用水(2×25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物再溶解於二氯甲烷(3 mL)及庚烷(3 mL)中且再次濃縮。藉由急驟矽膠層析(0至100%乙酸乙酯/己烷)純化殘餘物產生呈單一滯轉異構體形式之3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-4-甲基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸。LCMS=652.5 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (bs, 1H), 6.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.76 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 0.67 (d, *J*=6.7 Hz, 3H)。

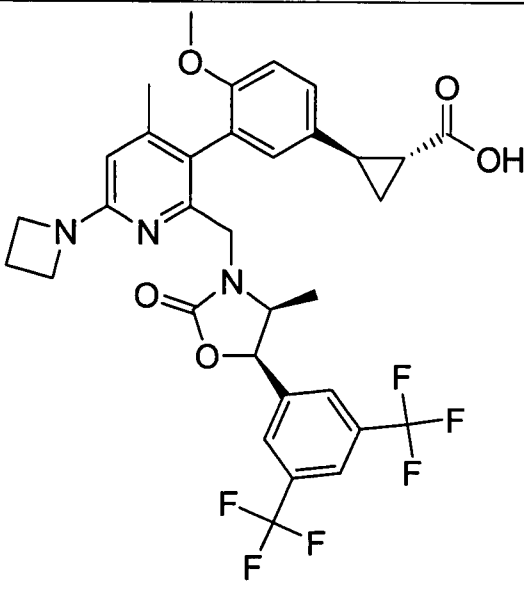
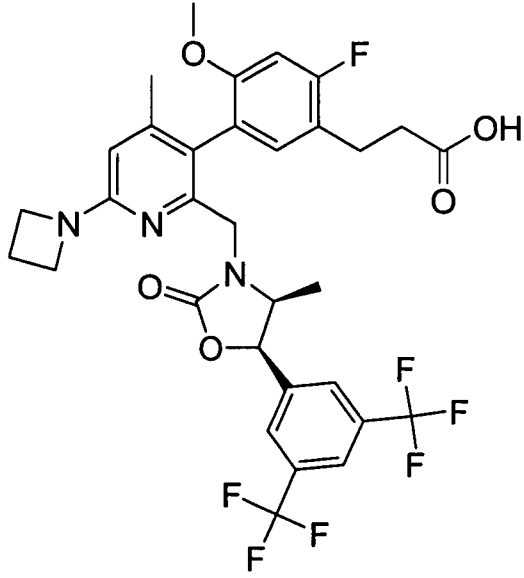
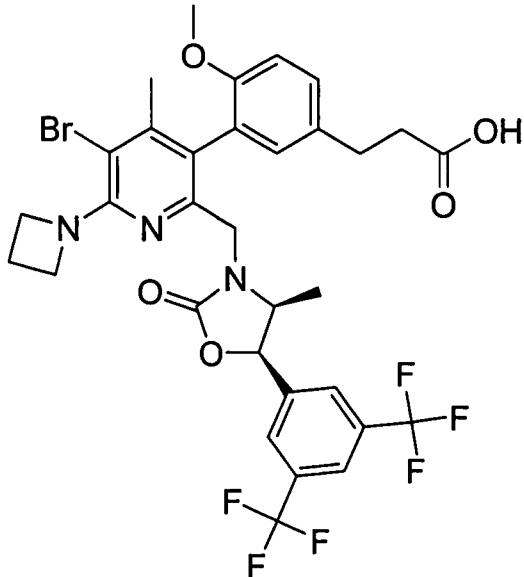
下列化合物(表14)係使用與實例60及61中所述之方法類

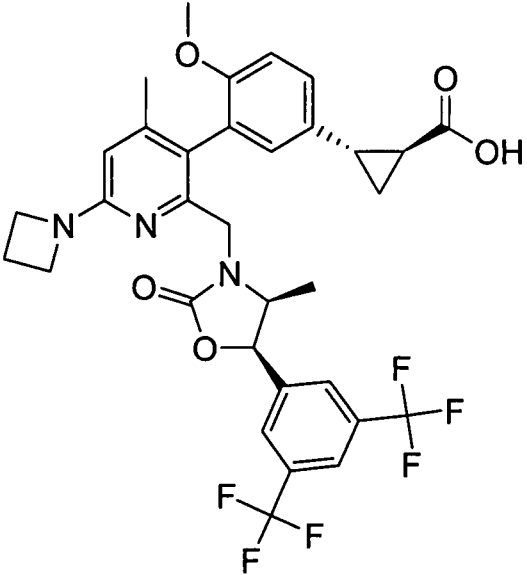
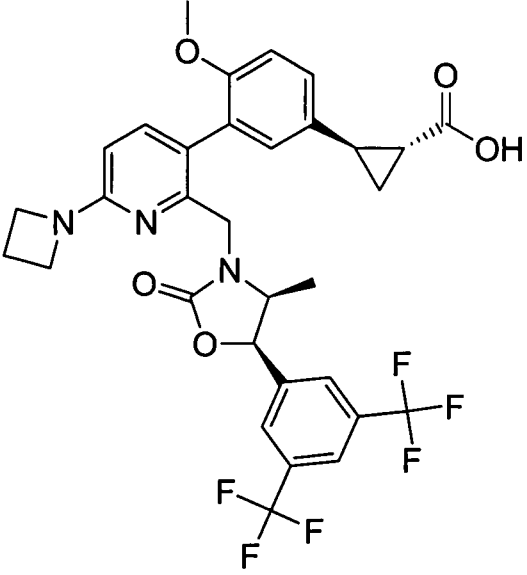
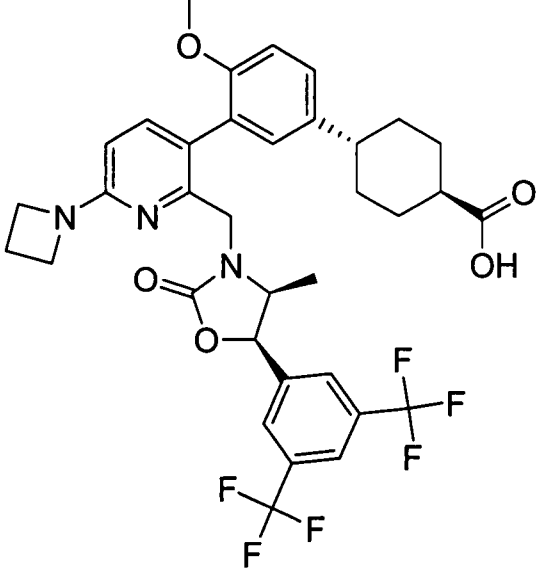
似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

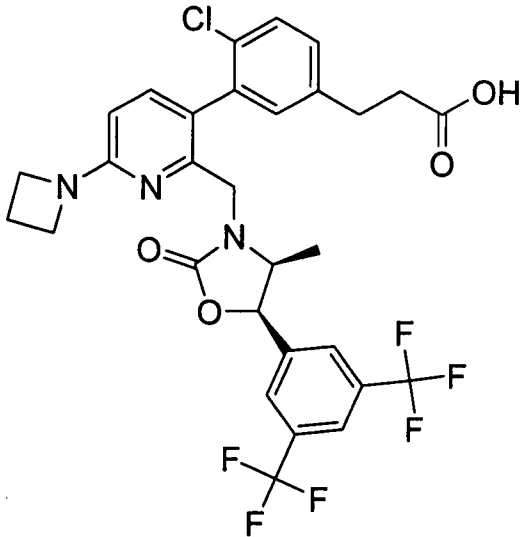
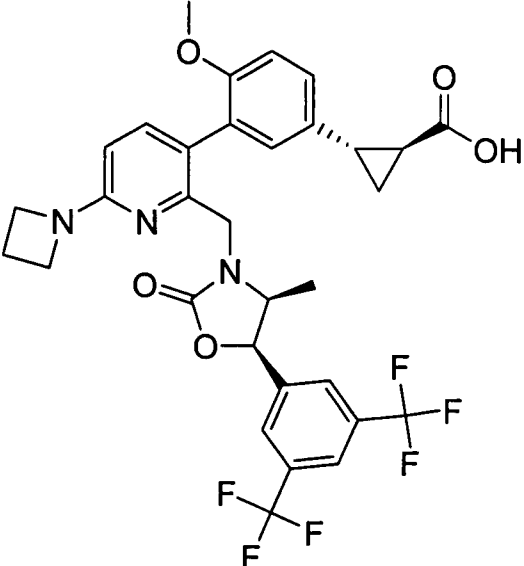
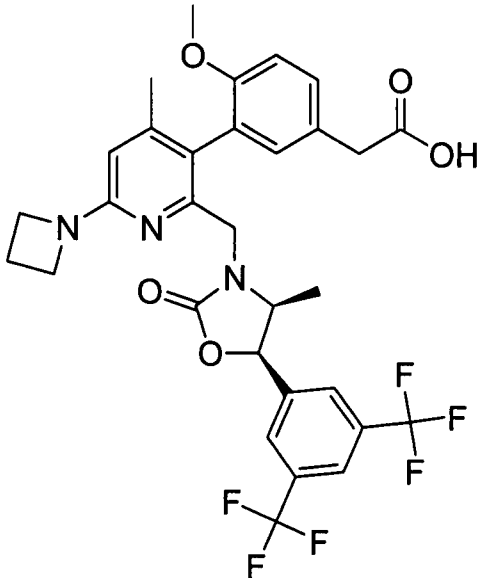
表 14

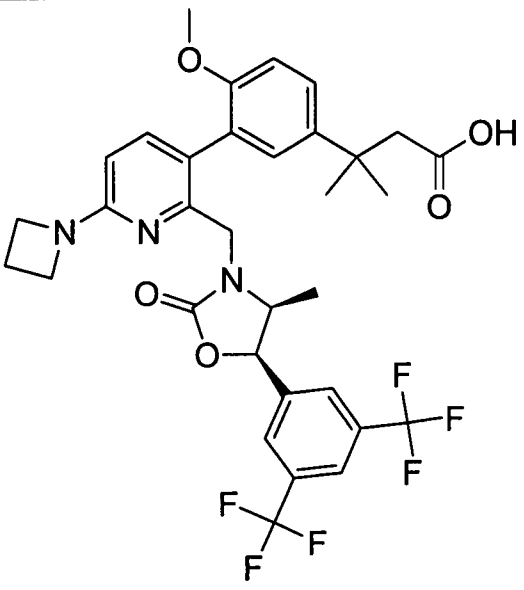
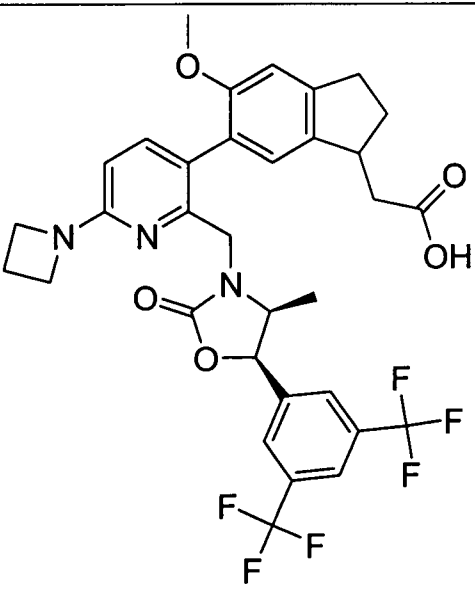
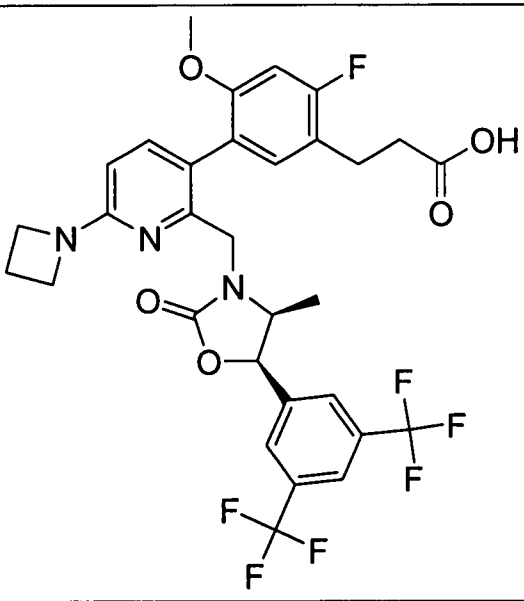
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
62		652.2
63		688.3
64		674.1

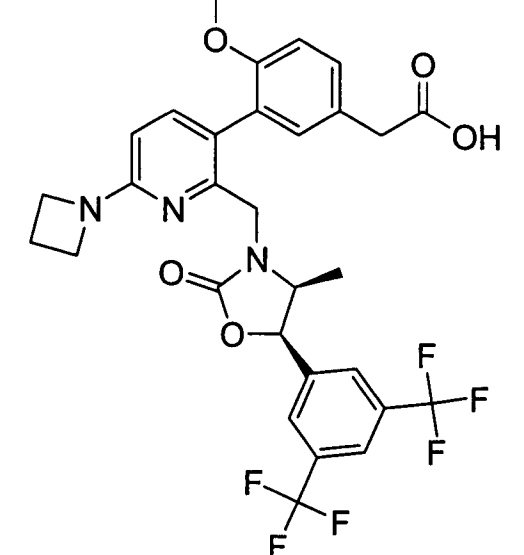
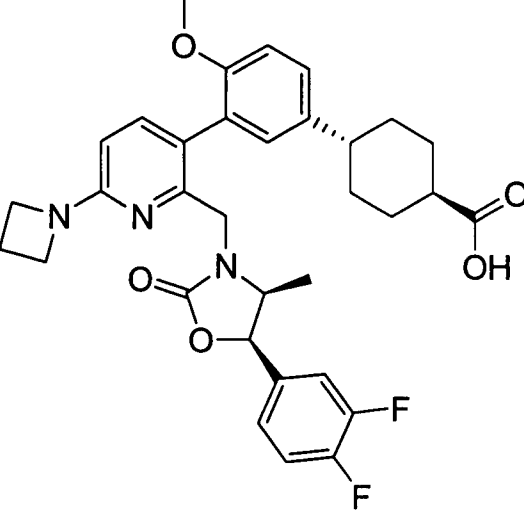
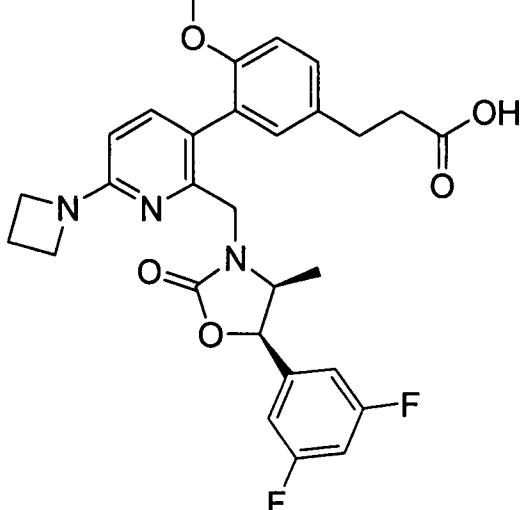
65		692.3
66		686.1
67		686.2

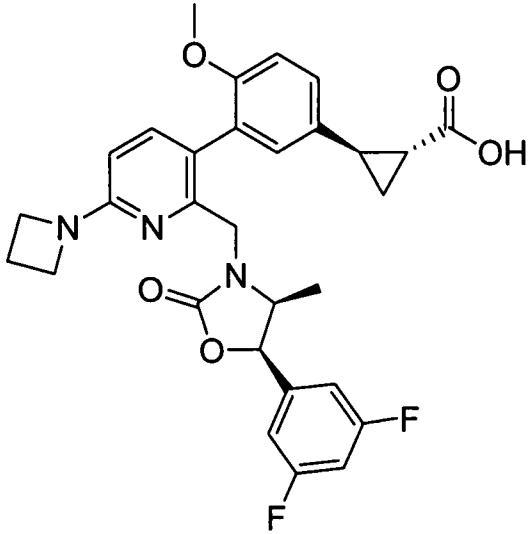
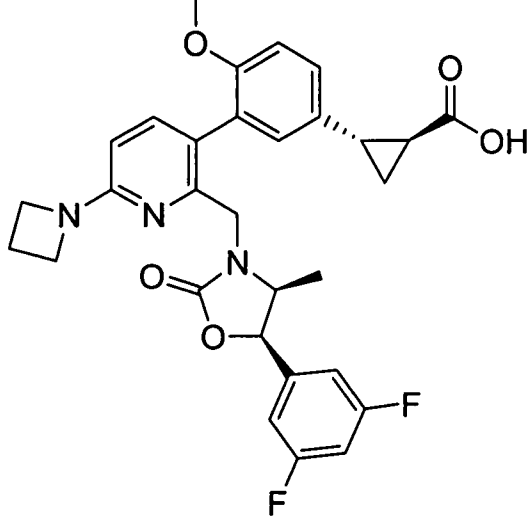
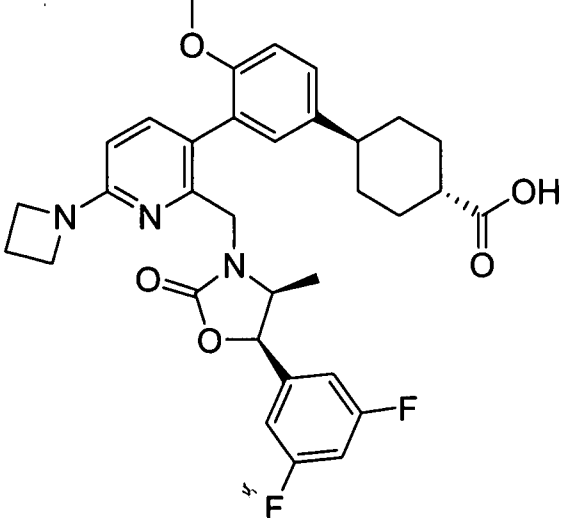
68		664.2
69		670.2
70		730.3, 732.3

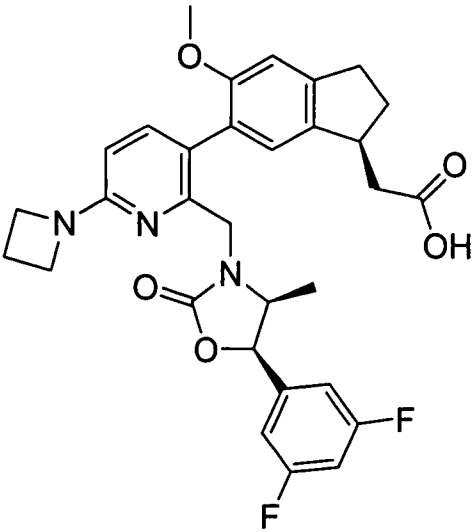
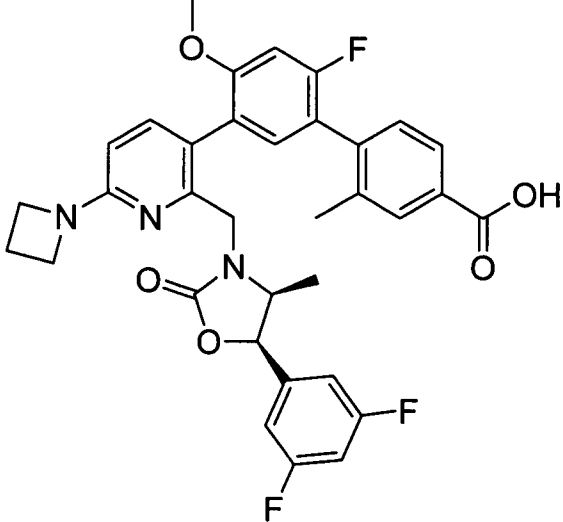
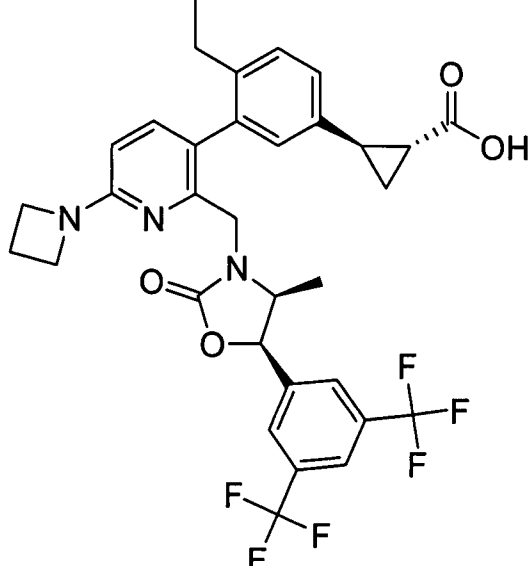
71		664.3
72		650.2
73		692.2

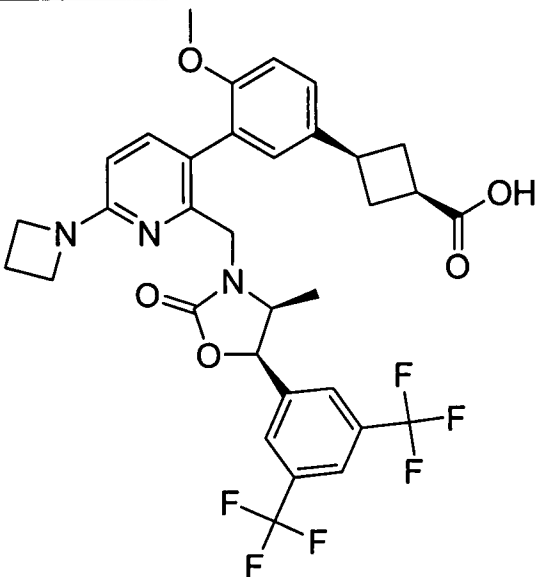
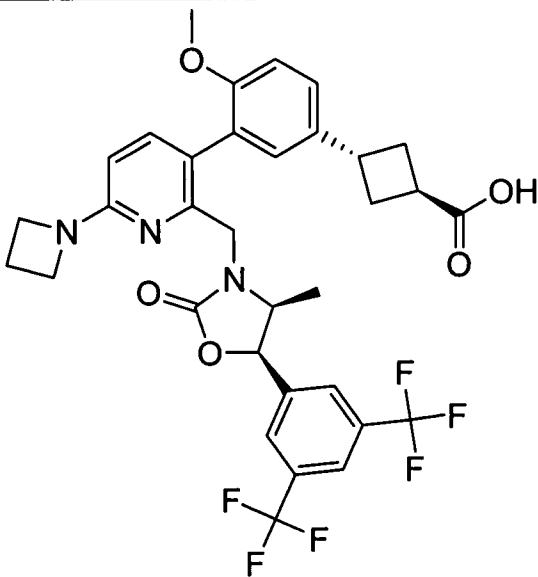
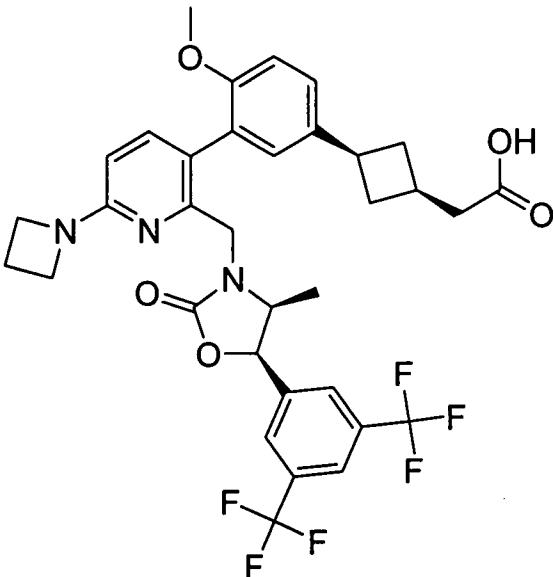
74	 <chem>Clc1ccc(cc1)CC(=O)Oc2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem>	642.1
75	 <chem>COc1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	650.2
76	 <chem>COc1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	638.2

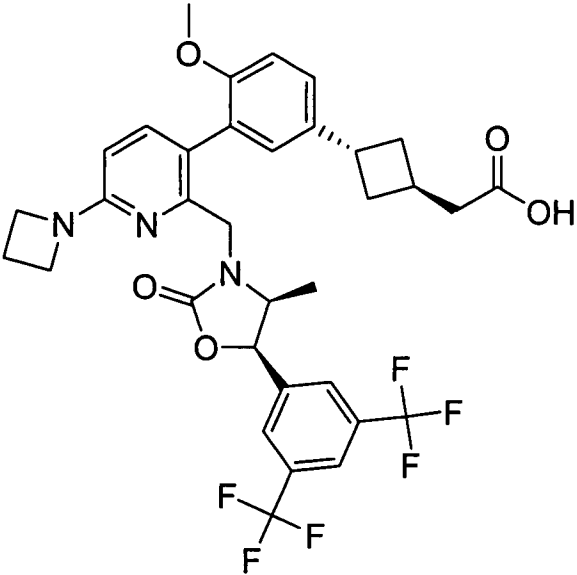
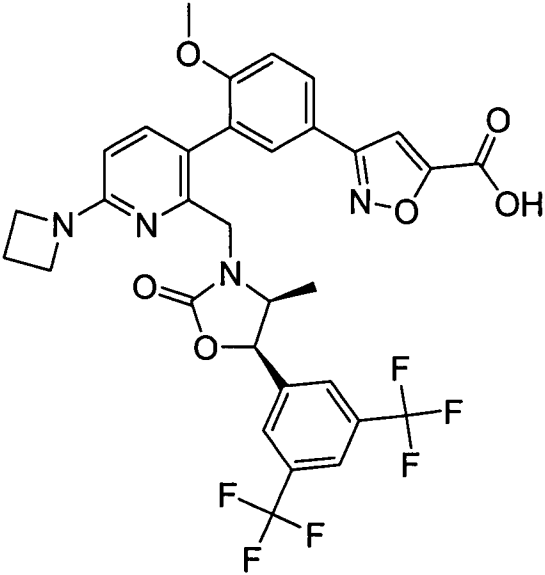
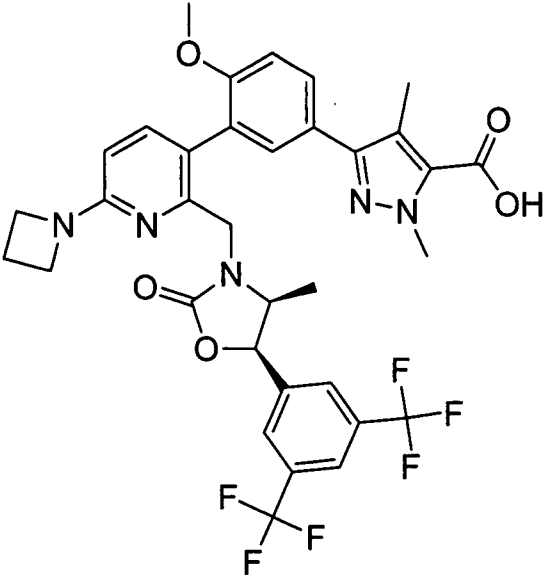
77		666.2
78		664.2
79		656.2

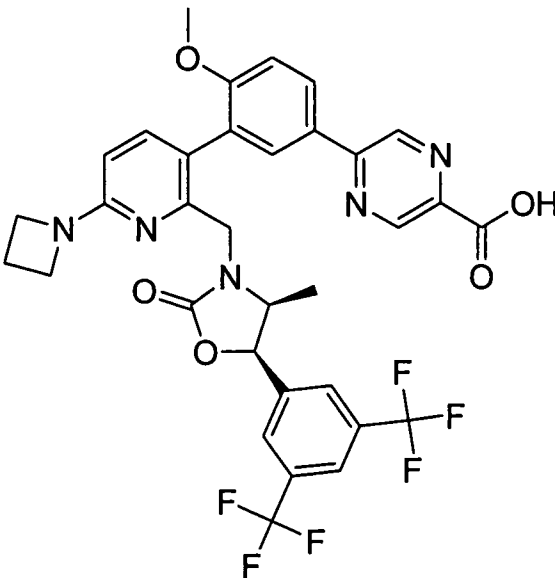
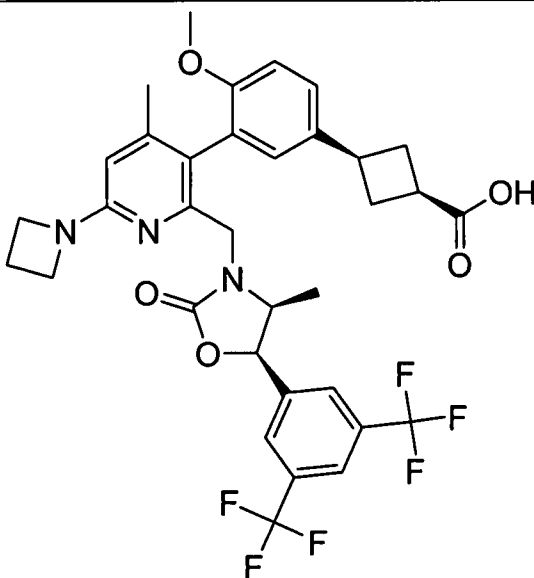
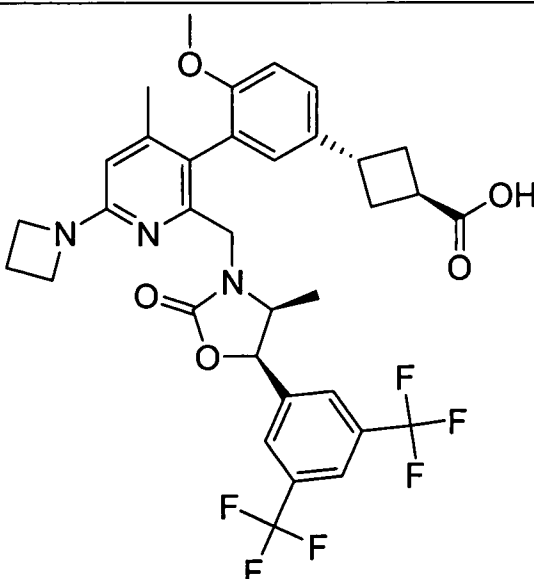
80		624.1
81		592.2
82		538.2

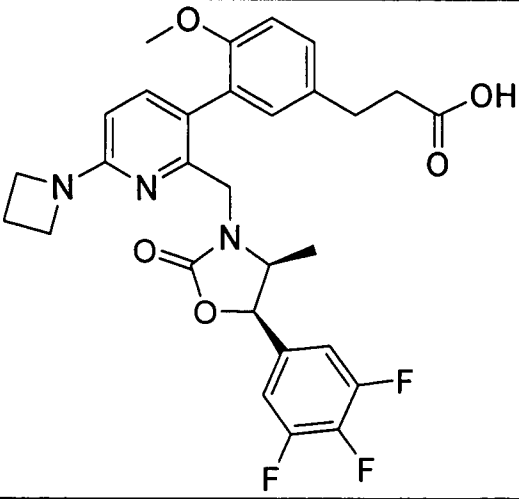
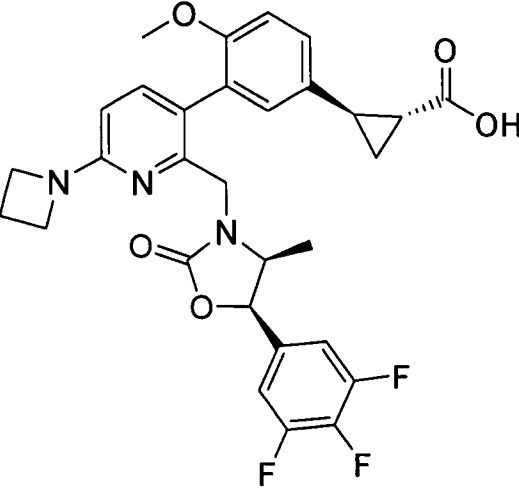
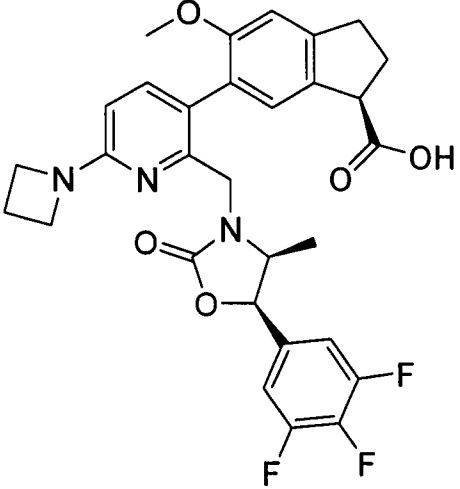
83	 <chem>COc1ccc(cc1[C@H]2C[C@H](C(=O)O)C2)[C@H]3C[C@@H](C(=O)N4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)F)C5)C(=O)N(C6=CC=CC=C6N7CCCC7)C6</chem>	550.0
84	 <chem>COc1ccc(cc1[C@H]2C[C@H](C(=O)O)C2)[C@H]3C[C@@H](C(=O)N4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)F)C5)C(=O)N(C6=CC=CC=C6N7CCCC7)C6</chem>	550.0
85	 <chem>COc1ccc(cc1[C@H]2C[C@H](C(=O)O)C2)[C@H]3C[C@@H](C(=O)N4C[C@H](C5=CC=C(C=C5)F)C5)C(=O)N(C6=CC=CC=C6N7CCCC7)C6</chem>	592.2

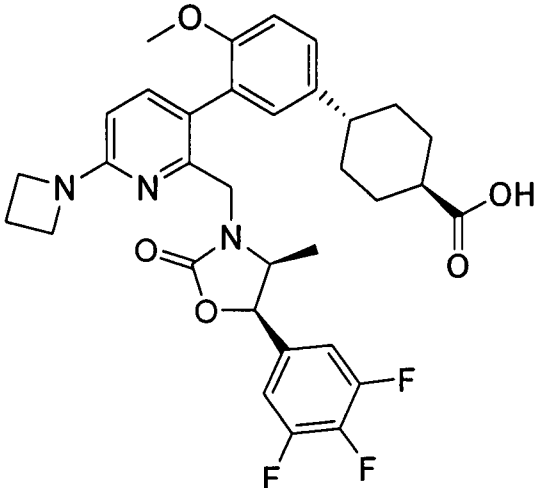
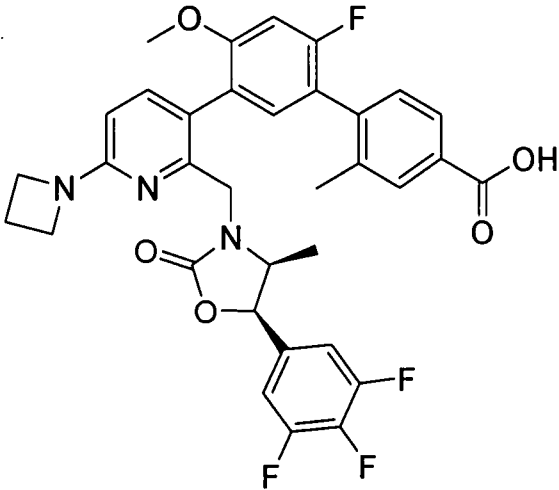
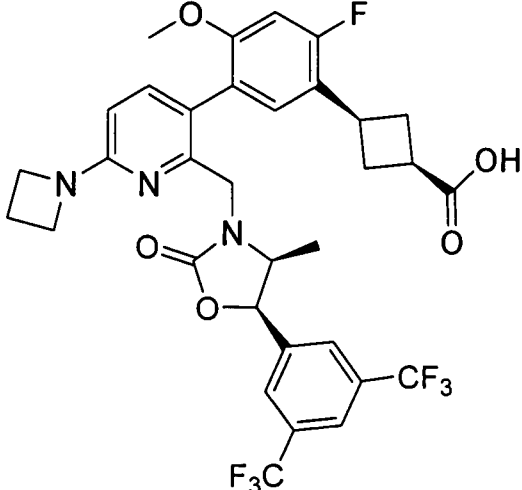
86		564.2
87		618.1
88		648.5

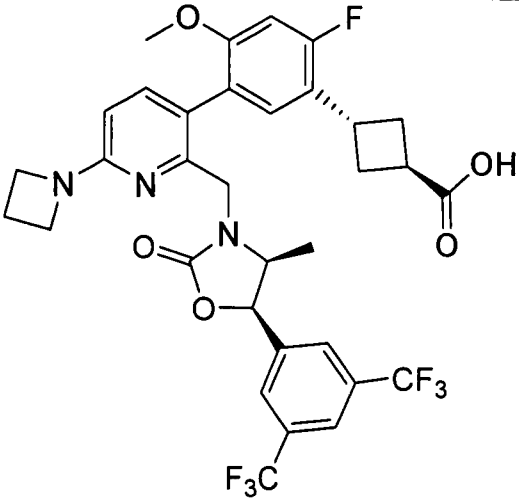
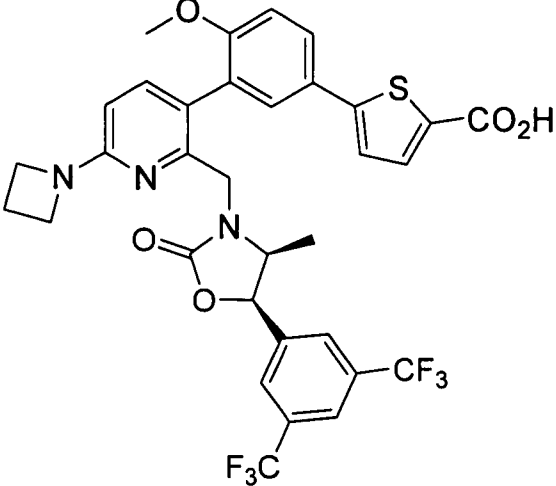
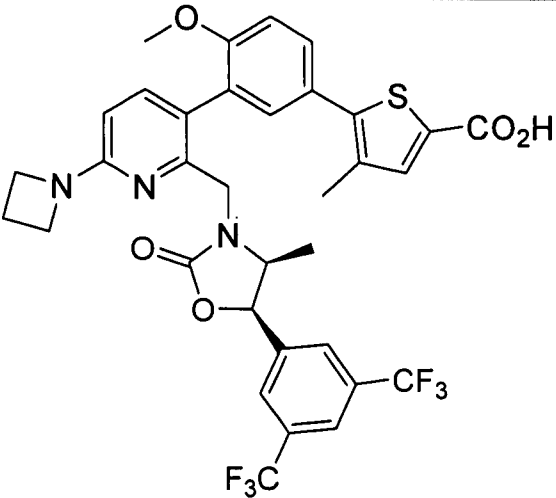
89		664.2
90		664.2
91		678.3

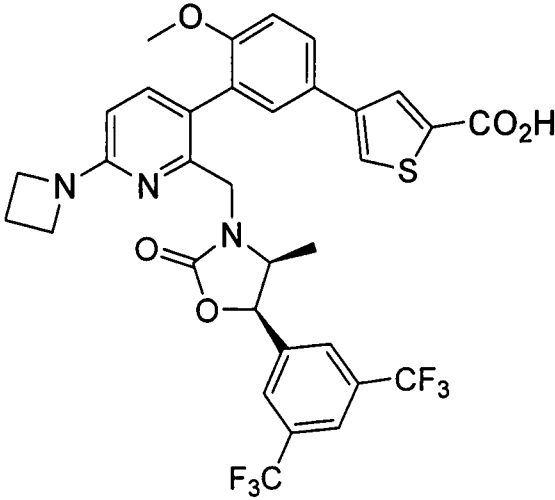
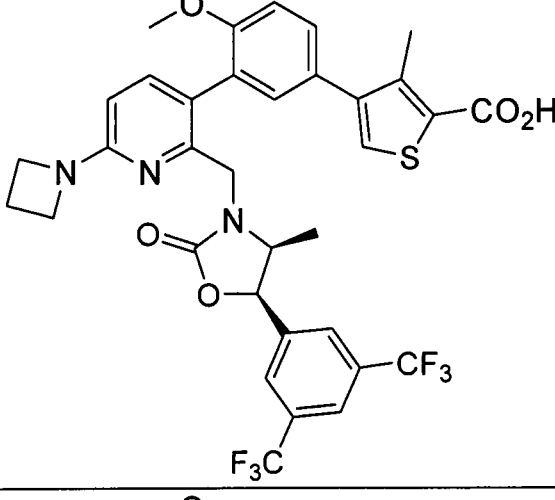
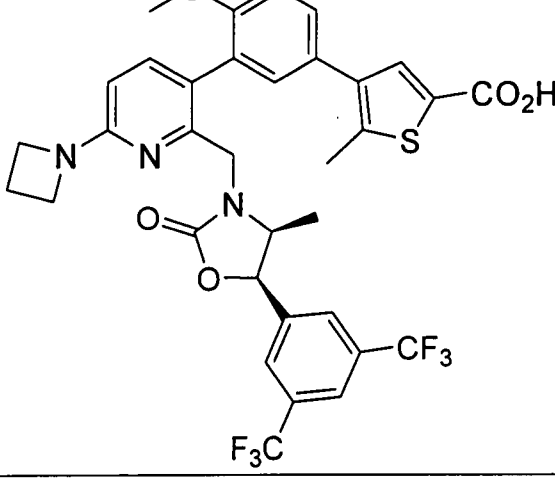
92		678.3
93		677.2
94		704.3

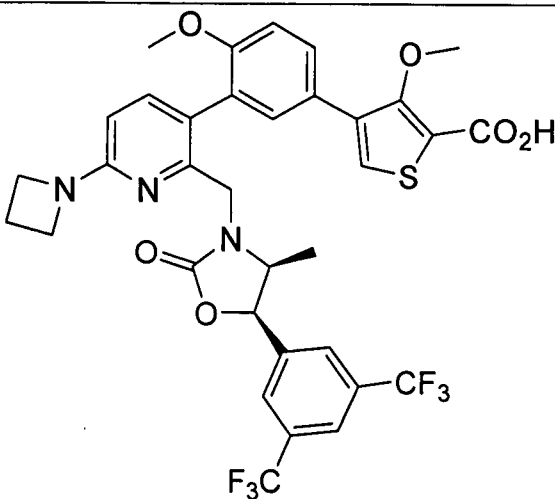
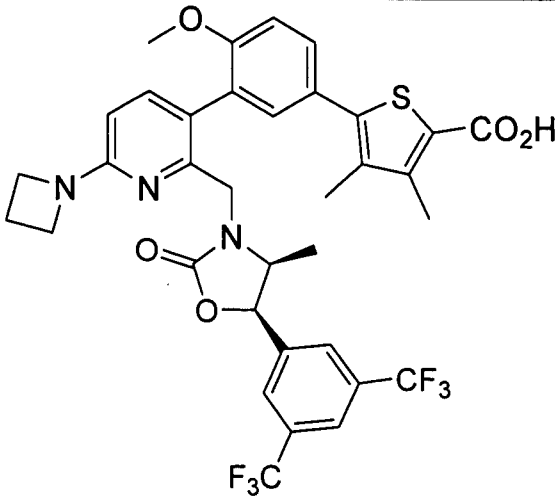
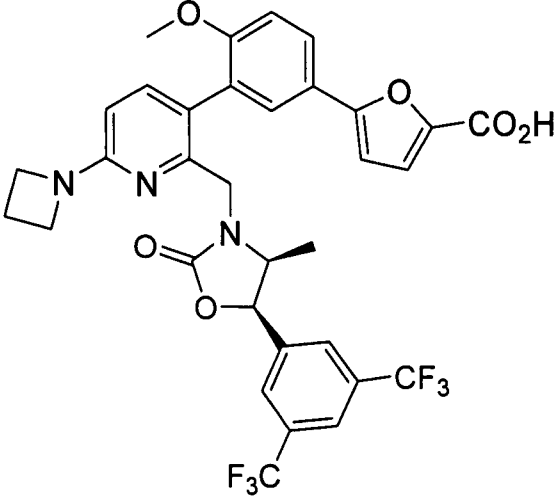
95		688.3
96		678.3
97		678.3

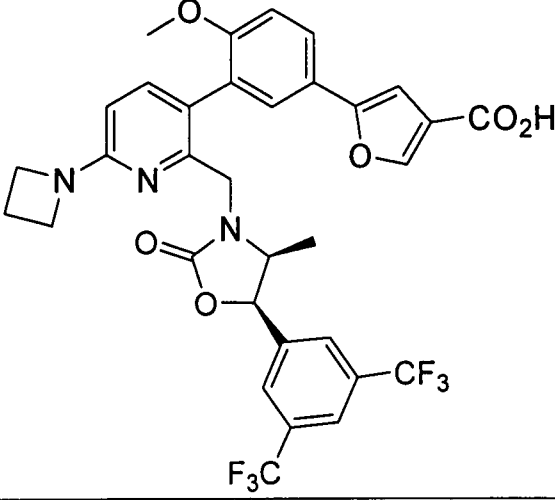
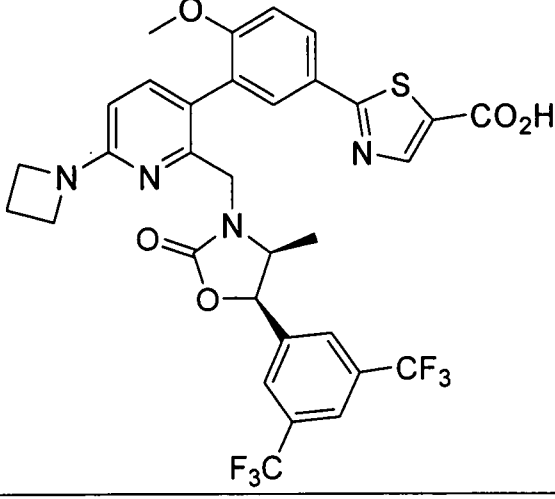
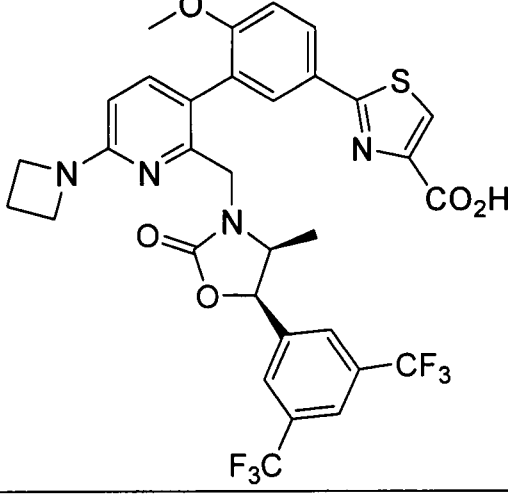
98		556.0
99		368.1
100		582.1

101		610.2
102		636.1
103		682.2

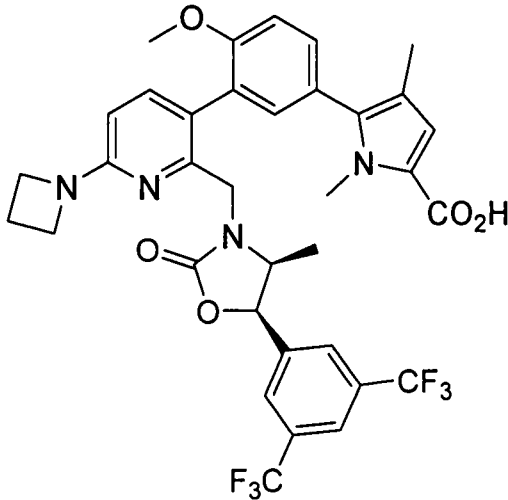
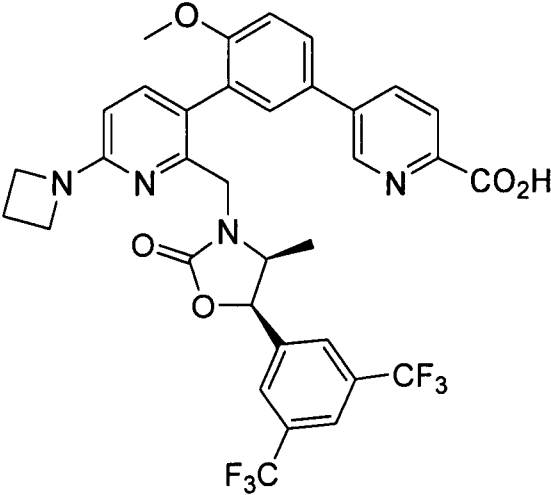
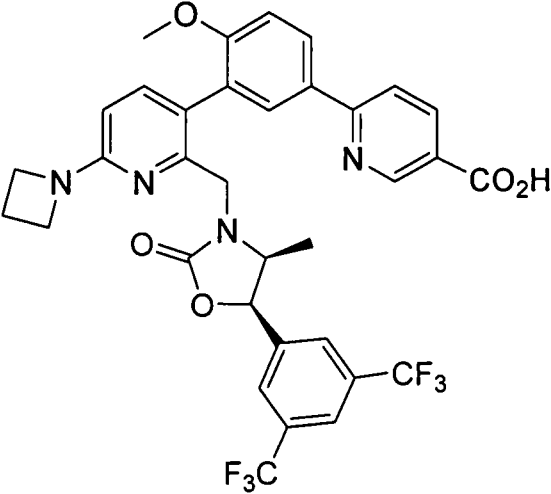
104		682.3
105		692.1
106		706.3

107	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2ccn(c2)C3CCN3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>	692.2
108	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2ccn(c2)C3CCN3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>	706.3
109	 <chem>COc1ccc(cc1Cc2ccn(c2)C3CCN3)C4=CC=C(C=C4)C(=O)O</chem>	706.3

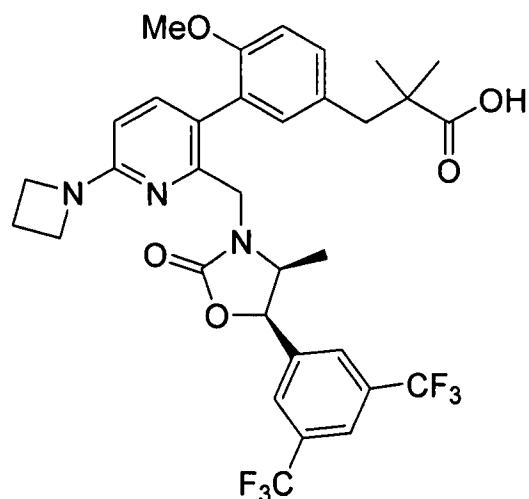
110		722.3
111		720.3
112		676.2

113		676.2
114		693.3
115		693.1

116	 <chem>COc1ccc(cc1C2=NC(C(=O)O)=NS2)C3=CC=C(C=C3)C4C(C)OC(=O)N4Cc5ccnc6c5n(c6)N7CCCC7</chem>	707.3
117	 <chem>COc1ccc(cc1C2=NC(C(=O)O)=N2)C3=CC=C(C=C3)C4C(C)OC(=O)N4Cc5ccnc6c5n(c6)N7CCCC7</chem>	690.3
118	 <chem>COc1ccc(cc1C2=NC(C(=O)O)=CN2)C3=CC=C(C=C3)C4C(C)OC(=O)N4Cc5ccnc6c5n(c6)N7CCCC7</chem>	689.3

119		703.3
120		687.3
121		687.4

實例 122

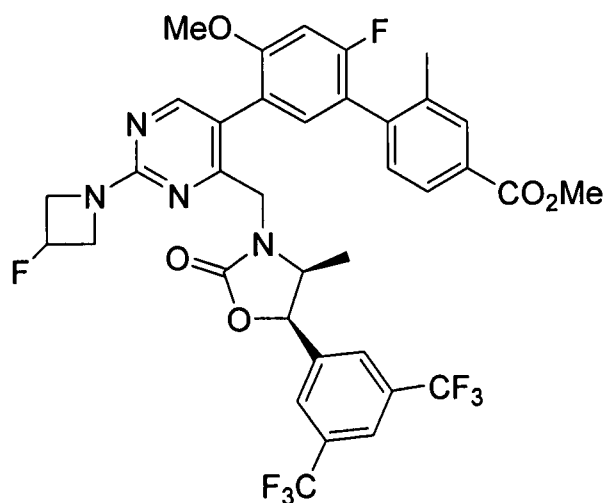


3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-2,2-二甲基丙酸

將 3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-2,2-二甲基丙酸第三丁酯 (48 mg, 0.067 mmol) 溶解於二氯甲烷 (1 mL) 中。添加 TFA (0.1 mL, 1.298 mmol) 且在室溫下攪拌反應物 4 小時。接著濃縮反應物且將殘餘物溶解於甲醇 (1 mL) 中。添加 4 M KOH (0.333 mL, 1.330 mmol)，且在室溫下攪拌反應物 10 分鐘。接著，添加乙酸 (0.076 mL, 1.330 mmol)。反應物用乙酸乙酯 (10 mL) 稀釋，用水 (2×8 mL) 及鹽水 (8 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由 PTLC (50% 乙酸乙酯/己烷) 純化以產生 3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}-2,2-二甲基丙酸。LCMS=666.2 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.85

(s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.10-6.90 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 5H), 3.73 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.42 (bs, 2H), 1.35-1.15 (m, 6H), 0.75-0.58 (m, 3H)。

實例 123

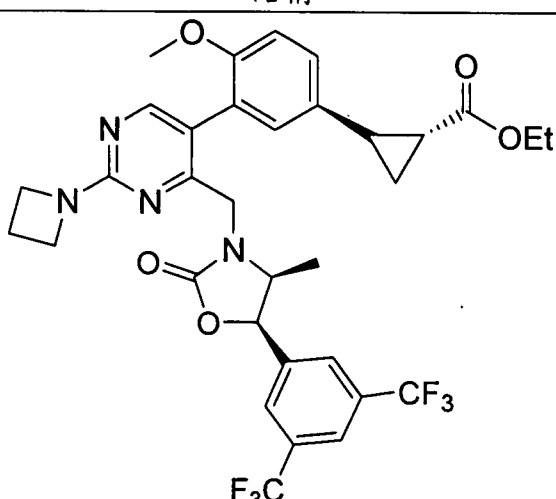
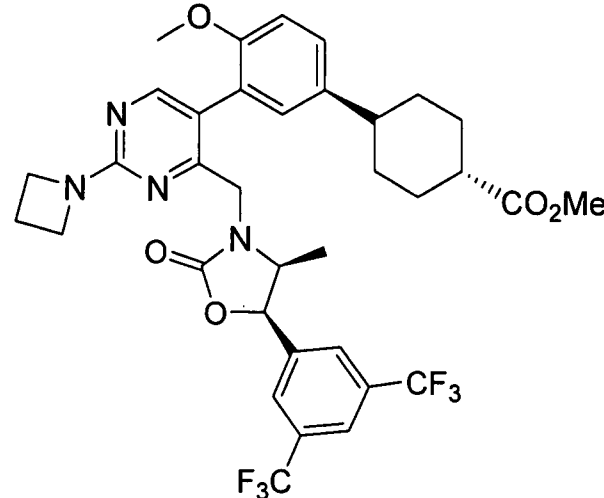


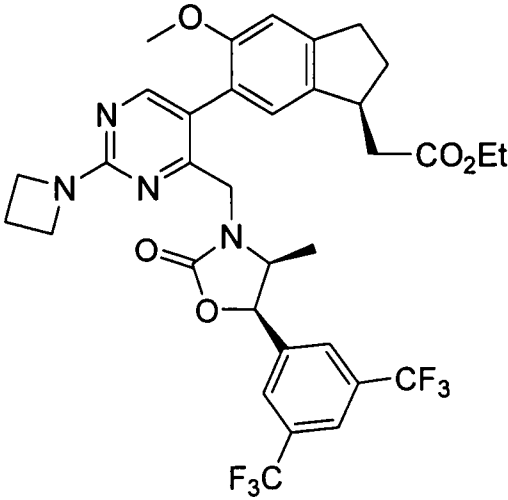
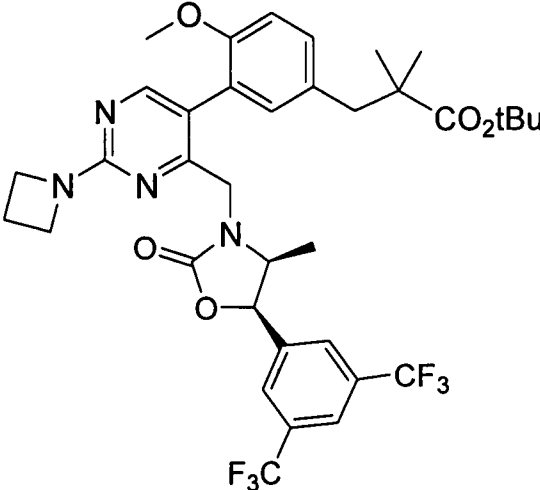
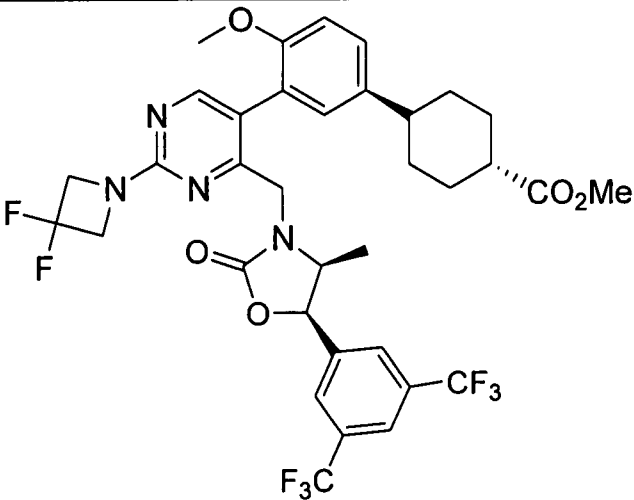
5'-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3-氟-4-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯基)-2'-氟-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

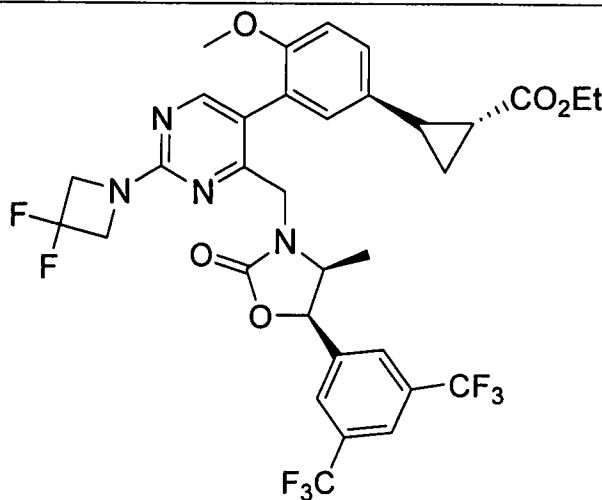
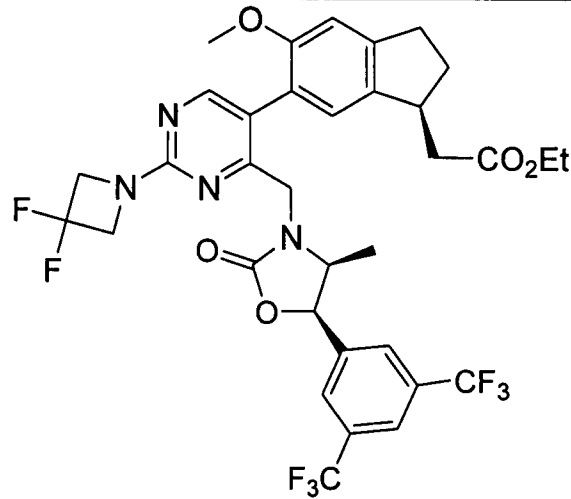
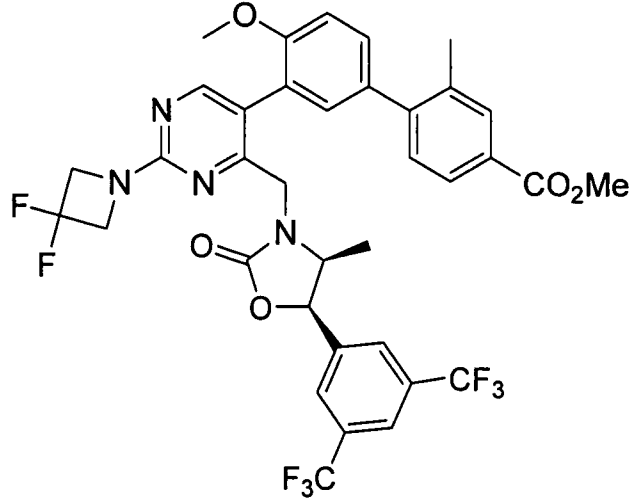
中間物 49(50 mg, 0.09 mmol)、中間物 50(45 mg, 0.112 mmol)、 K_2CO_3 (27.3 mg, 0.197 mmol) 及催化量之 $Pd(PPh_3)_4$ 之混合物混合於水/EtOH/甲苯(1:2:4)(7 ml)中。在 80°C 下攪拌混合物 1 小時。冷卻混合物，且移除溶劑。添加水(5 mL)且混合物用二氯甲烷(3×5 mL)萃取。合併之有機部分用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40S)，用 EtOAc/己烷(2:8)溶離加以純化以產生呈黃色膠狀之標題

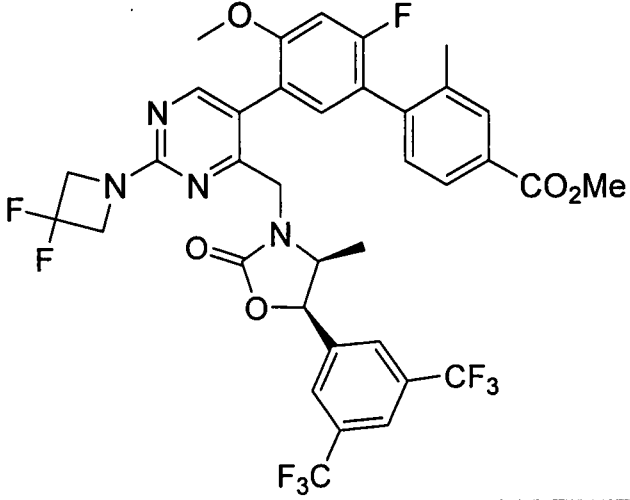
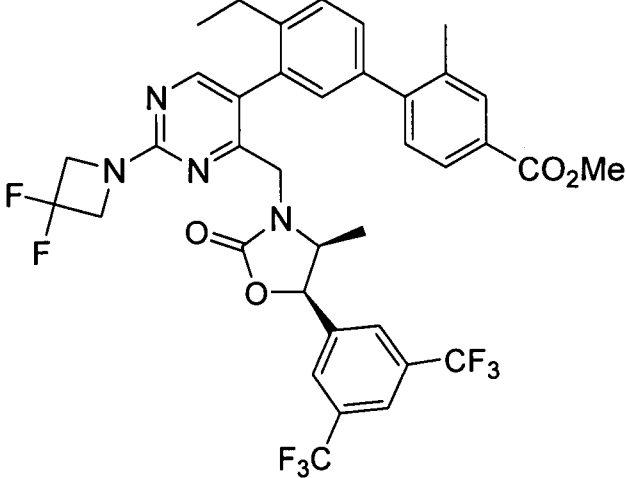
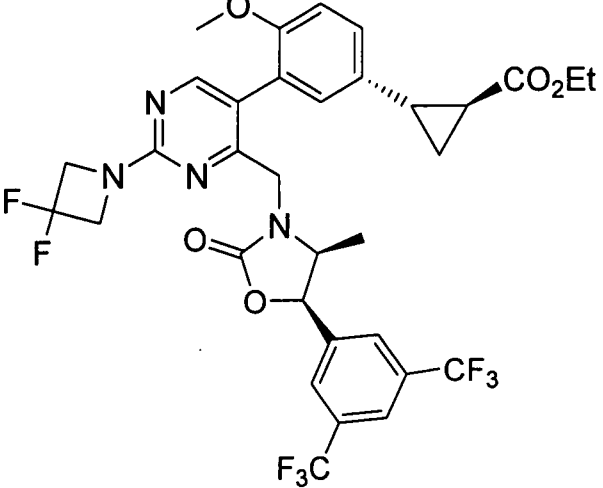
化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.54 (m, 1/2H), 5.42 (m, 1/2H), 4.79 (m, 1H), 4.28-4.56 (m, 5H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.78 (m, 3H)。

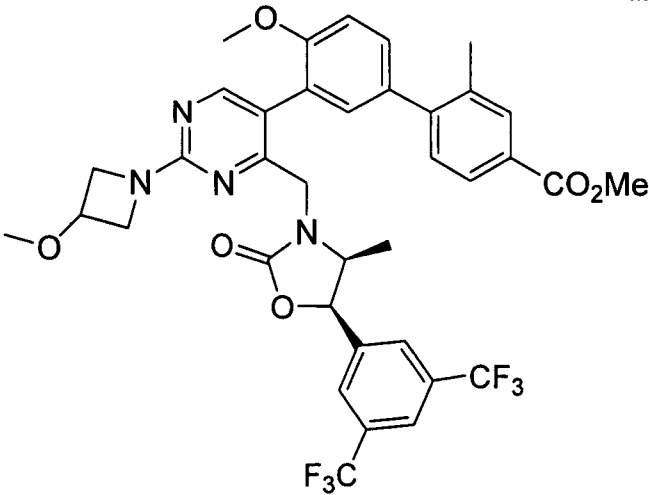
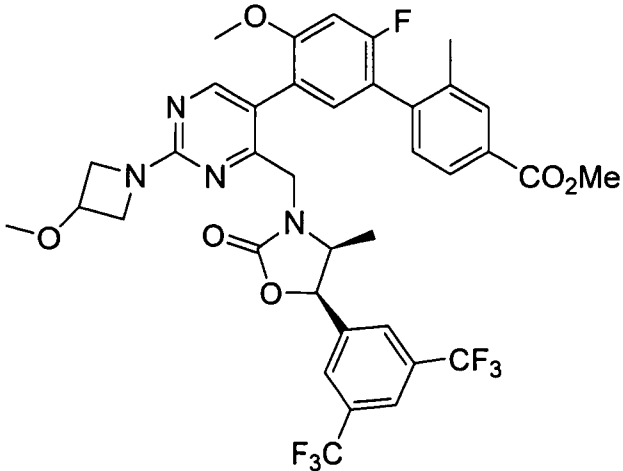
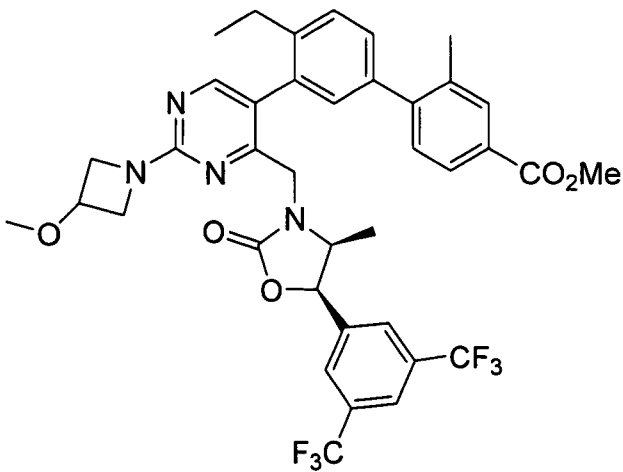
下列化合物(表15)係使用與實例123中所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

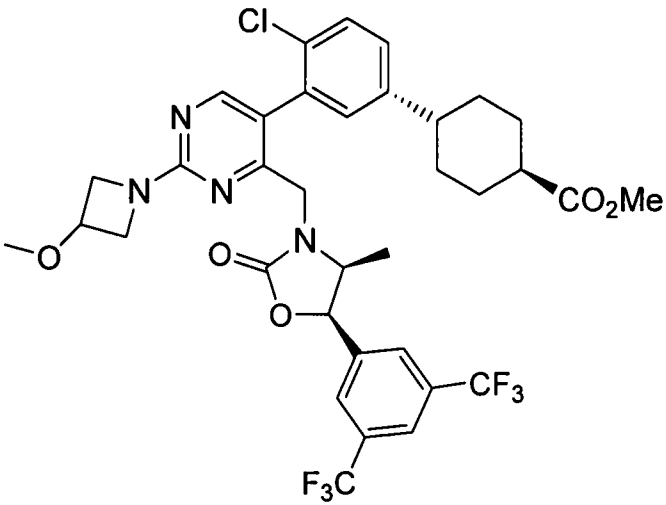
表15		
實例	結構	LCMS (M+H) ⁺
124		679.2
125		707.3

126	 <chem>CCOC(=O)C[C@H]1Cc2cc(C(F)(F)F)cc2[C@@H]1C(=O)N(C)Cc3nc(N4CC4)c5cc(C6Cc7cc(OC)ccc7C6)cc5n3</chem>	693.2
127	 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCC[C@H]1Cc2cc(C(F)(F)F)cc2[C@@H]1C(=O)N(C)Cc3nc(N4CC4)c5cc(C6Cc7cc(OC)ccc7C6)cc5n3</chem>	723.4
128	 <chem>COC(=O)[C@H]1CCc2cc(C3Cc4cc(OC)ccc4C3)cc2N1C(=O)N(C)Cc5nc(N6CC(F)(F)C6)c7cc(C8Cc9cc(C(F)(F)F)ccc9C8)cc7n5</chem>	743.3

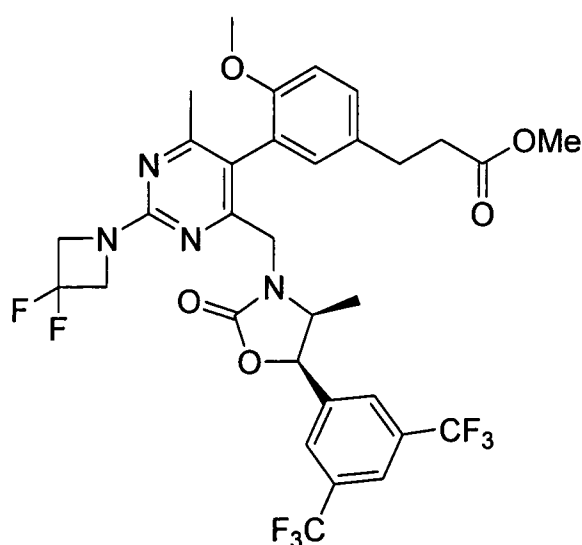
129	 <chem>CCOC(=O)[C@H]1C[C@H](c2ccc(OC)c(CCN3C=NC(=C3)C(CN4C(=O)OC[C@H](C4)c5ccc(C(F)(F)F)cc5)cc2)C1)c6ccc(C(F)(F)F)cc6</chem>	715.2
130	 <chem>CCOC(=O)C[C@H]1C[C@H](c2ccc(OC)c(CCN3C=NC(=C3)C(CN4C(=O)OC[C@H](C4)c5ccc(C(F)(F)F)cc5)cc2)C1)c6ccc(C(F)(F)F)cc6</chem>	729.3
131	 <chem>COC(=O)c1ccc(Cc2ccc(OC)c(CCN3C=NC(=C3)C(CN4C(=O)OC[C@H](C4)c5ccc(C(F)(F)F)cc5)cc2)cc1</chem>	751.3

132		769.3
133		749.4
134		715.4

135		745.4
136		763.4
137		743.4

138		741.4
-----	--	-------

實例 139



3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6-甲基嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯

步驟 A：3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-甲基-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯

在微波下在 140℃ 下攪拌中間物 44(140 mg, 0.28 mmol)、中間物 2(120 mg, 0.375 mmol)、K₂CO₃(85 mg,

0.616 mmol)及用於偶合反應之催化量之約翰遜麥澤(Johnson Matthey)催化劑於THF水溶液(5 mL)之混合物中的混合物1小時。移除溶劑。添加水。混合物用CH₂Cl₂萃取，用鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40S)，用EtOAc/己烷(2:8)溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。LCMS=658.3 (M+H)⁺。

步驟B：3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-𪔐唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-6-甲基𪔐啉-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯

在室溫下攪拌來自步驟A之標題化合物(20 mg, 0.030 mmol)及mCPBA(10.50 mg, 0.061 mmol)於CH₂Cl₂(2 mL)中之混合物1小時。TLC顯示無起始物質。混合物用CH₂Cl₂(10 mL)稀釋並用Na₂S₂O₃及Na₂HCO₃洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑。在微波下在140°C下加熱殘餘物、3,3-二氟-氮雜環丁烷(19.70 mg, 0.152 mmol)及Et₃N(3.08 mg, 0.030 mmol)於THF中之混合物4小時。移除溶劑且標題化合物藉由製備型TLC板，使用EtOAc/己烷(2/8)作為溶離劑純化為白色固體。LCMS=703.4 (M+H)⁺。

最終化合物為兩種可分離滯轉異構體之混合物，該等滯轉異構體可藉由對掌性OD管柱，使用EtOH/庚烷作為溶離劑來分離。

滯轉異構體A之資料(較快溶離份)：

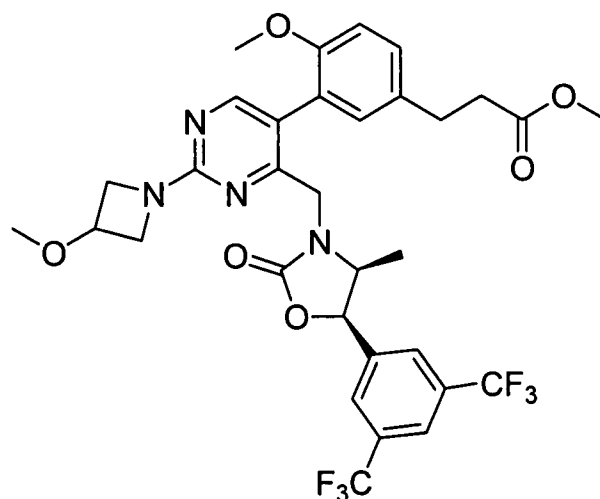
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.24 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.92

(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.53 (m, 6H), 4.39 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 0.68 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

滯轉異構體B之資料(較慢溶離份)：

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.23 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.53 (m, 6H), 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.93 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 0.68 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

實例 140



3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基}甲基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯

步驟A：3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-

基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物 45)(307 mg, 0.579 mmol)、3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯(中間物 2)(185 mg, 0.579 mmol)、1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈦(39.4 mg, 0.058 mmol)、碳酸鉀(0.724 ml, 1.447 mmol)及 THF(5 mL)密封於微波容器中且在 140°C 下經受微波輻射 20 分鐘。反應粗產物經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且藉由用 EtOAc/己烷(40% 乙酸乙酯 v/v)展開之製備型 TLC(矽膠)純化以產生棕色固體作為標題化合物。LCMS 計算值=643.16；實驗值=644.17 (M+H)⁺。

步驟 B：3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。

將來自步驟 A 之 3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(311 mg, 0.483 mmol)溶解於 DCM(8 mL)中。向此溶液中添加氯過氧苯甲酸(250 mg, 1.450 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時。在真空中蒸發粗混合物。釜殘餘物藉由製備型 HPLC(逆相, SunFire Prep C18 OBD 5 μm 19×150 mm)，用乙腈/水+0.05% HCOOH(在 10 分鐘內 30% 至 100% 有機物，保持 100% 2 分鐘，20 mL/min)溶離加以純化以產生無色玻璃狀

物作為標題化合物。LCMS計算值=675.15；實驗值=676.15 (M+H)⁺。

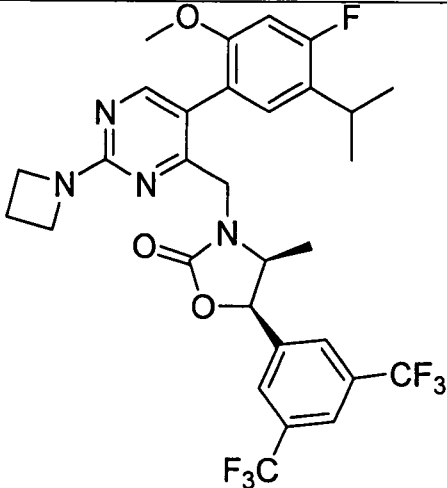
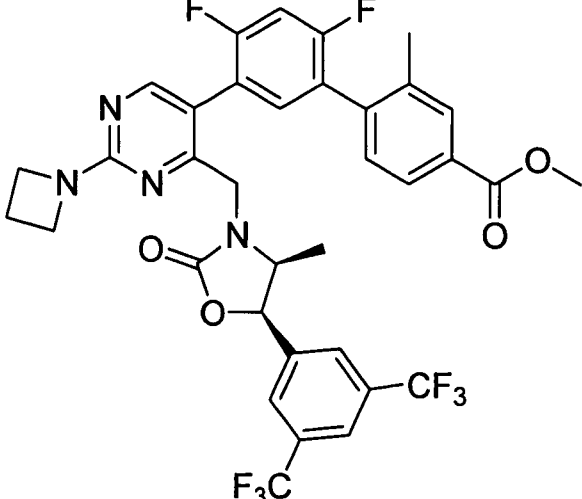
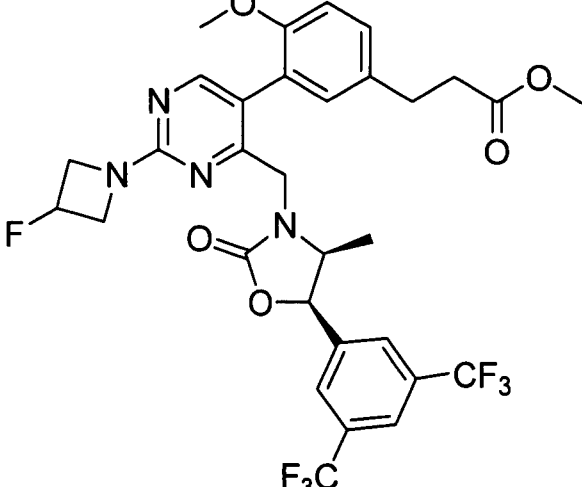
步驟C：3-{3-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。

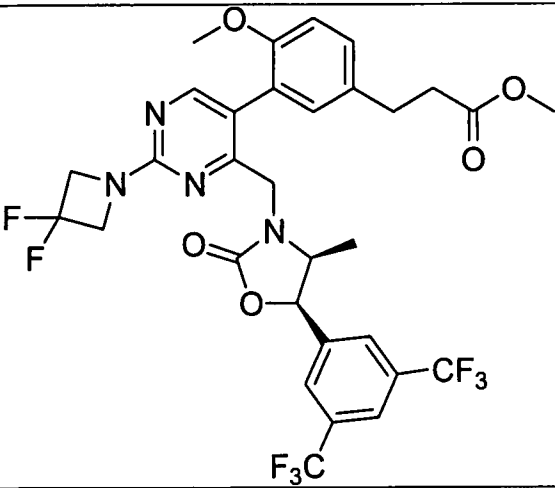
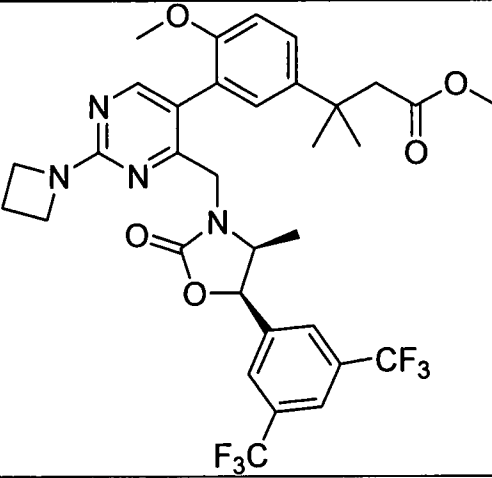
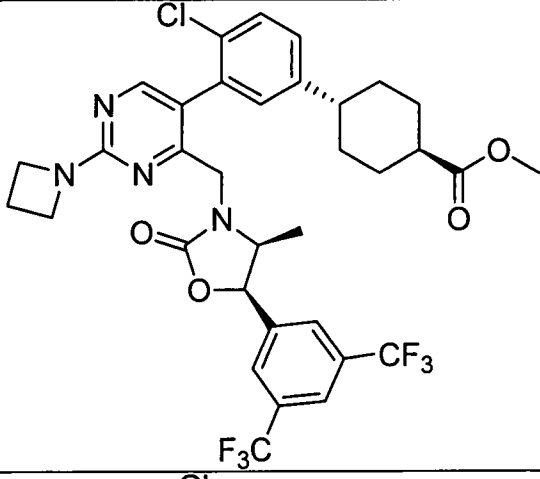
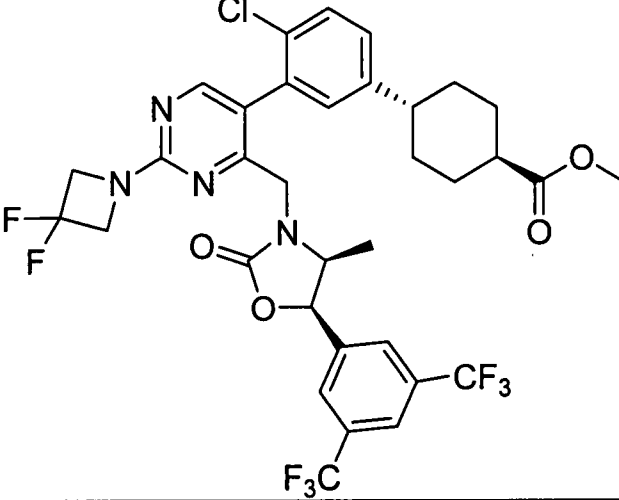
在室溫下添加3-甲氧基-氮雜環丁烷鹽酸鹽(60.4 mg, 0.488 mmol)至3-{3-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(66 mg, 0.098 mmol)及三乙胺(0.068 mL, 0.488 mmol)於THF(1 mL)中之攪拌混合物中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮黃色反應粗產物。所得釜殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, SunFire Prep C18 OBD 5 μm 19×150 mm), 用乙腈/水+0.05% HCOOH(在10分鐘內20%至100%有機物, 保持100% 2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化以產生無色玻璃狀物作為標題化合物。LCMS計算值=682.22；實驗值=683.27 (M+H)⁺。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.20 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.59 (br d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.73 (br d, *J*=17 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 3H), 4.28 (br s, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.91 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.92 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 0.66 (br s, 3H)。

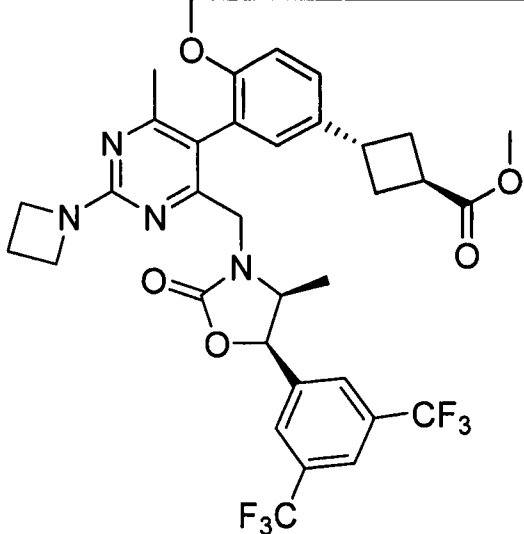
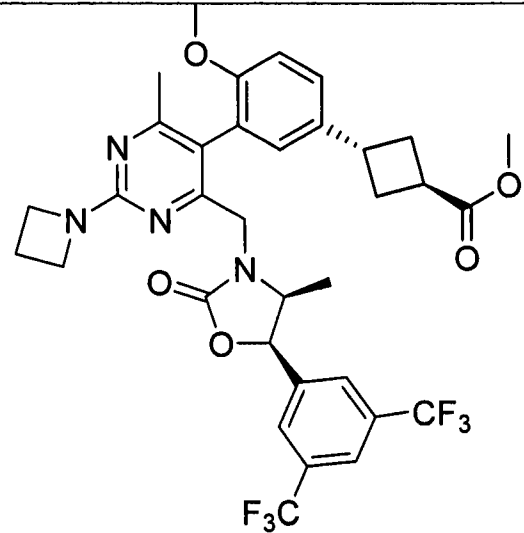
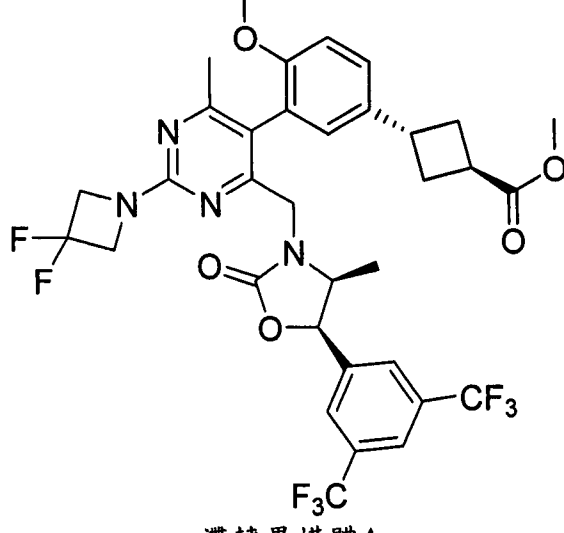
下列化合物(表16)係使用與實例139及140中所述之方法

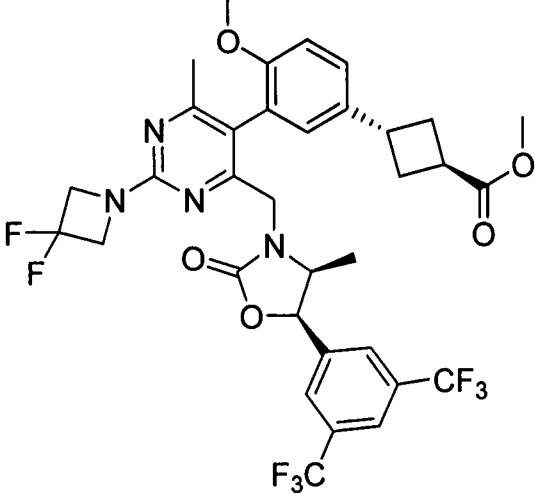
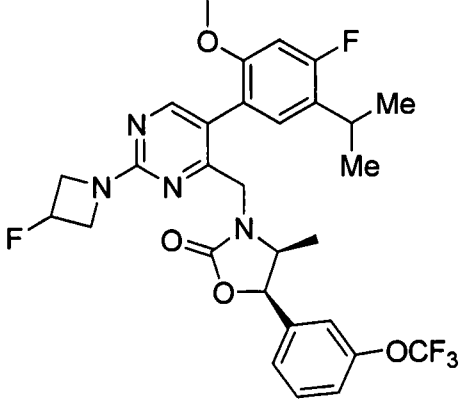
類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 16

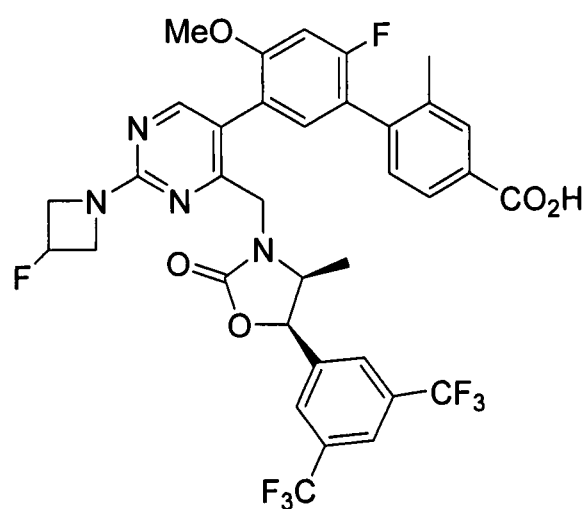
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
141		627.4
142		721.3
143		671.3

144		689.2
145		681.2
146		711.2
147		747.2

148	 148 693.4 滯轉異構體A	
149	 149 693.4 滯轉異構體B	
150	 150 729.4 滯轉異構體A	

151	 滯轉異構體B	729.5
151(a)	 SPA=417.3 nM	593.4

實例 152



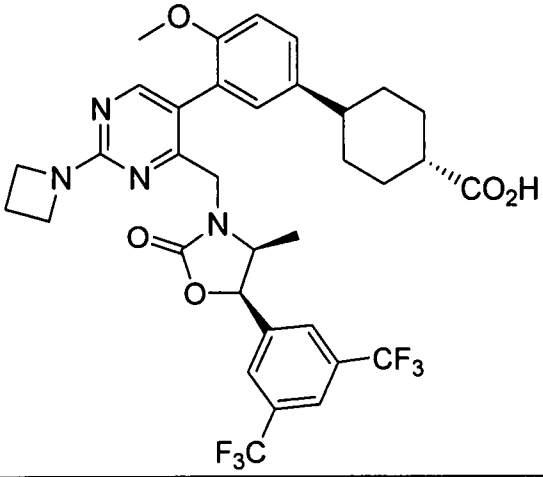
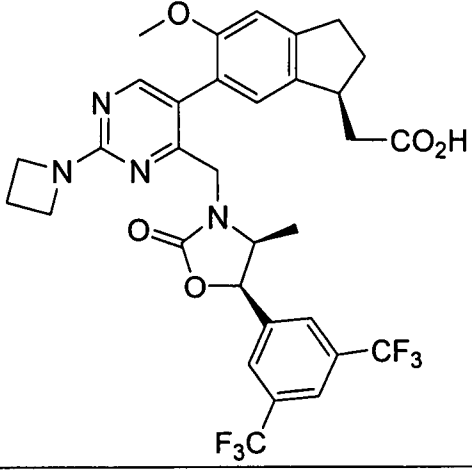
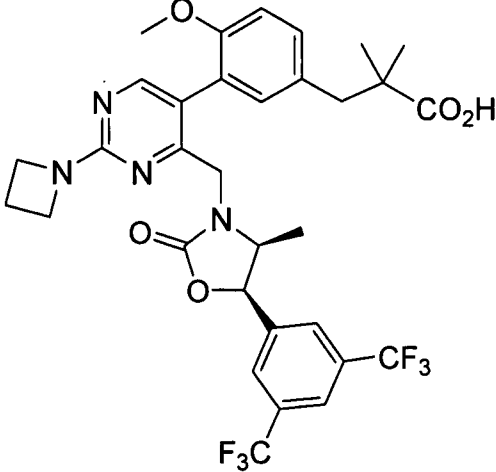
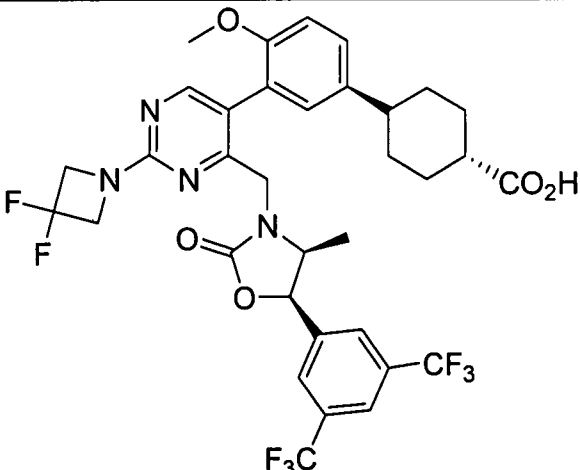
5'-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-嘔唑啉-3-基}甲基)-2-(3-氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-2'-氟-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸

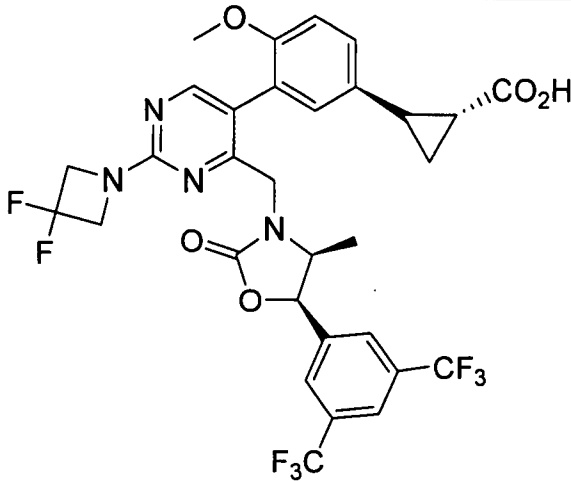
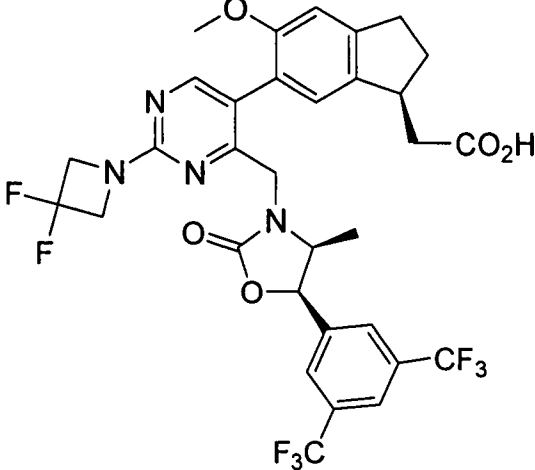
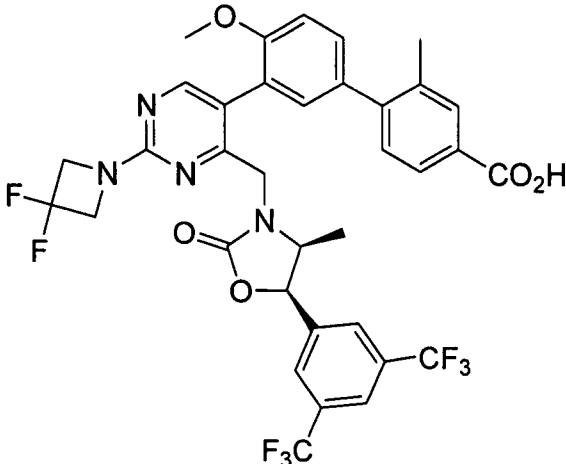
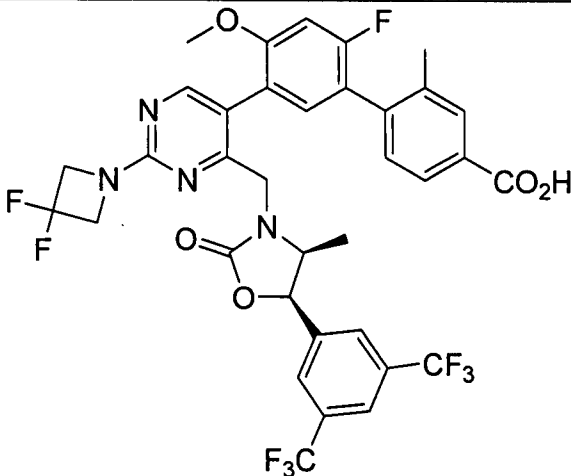
實例 123(10 mg , 0.013 mmol)及 LiOH(3.2 mg , 0.13 mmol)於二噁烷水溶液(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。移除溶劑。添加數滴 1 N HCl及 CH₃CN(5 mL)。標題化合物藉由逆相 HPLC 純化為無色固體。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.34 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J*=8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=11 Hz, 1H), 5.70 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.55 (m, 0.5H), 5.44 (m, 0.5H), 4.80 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1H), 2.33 (s, 3H), 0.75 (m, 3H)。LCMS=737.4 (M+H)⁺

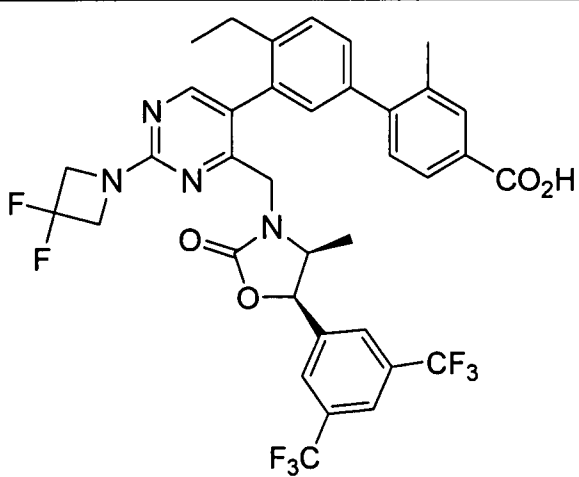
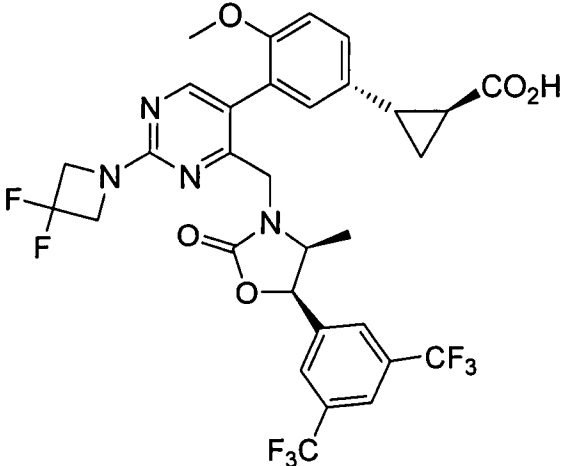
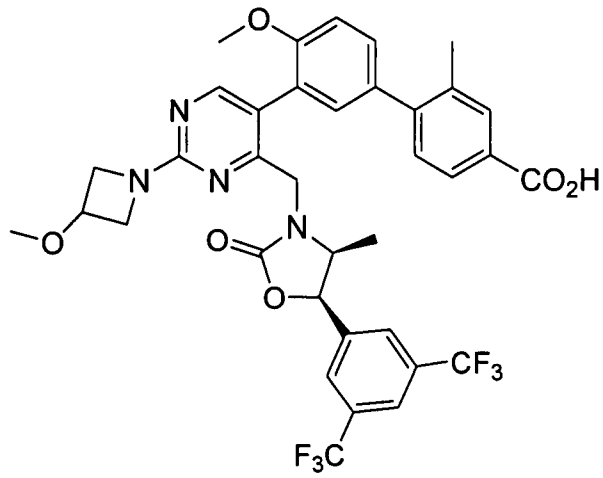
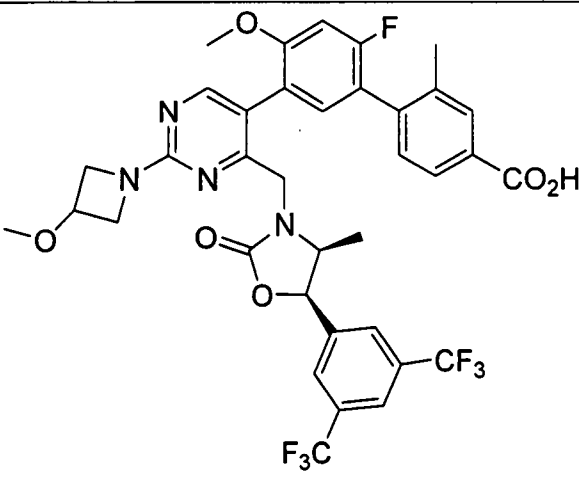
下列化合物(表 17)係使用與實例 152 中所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

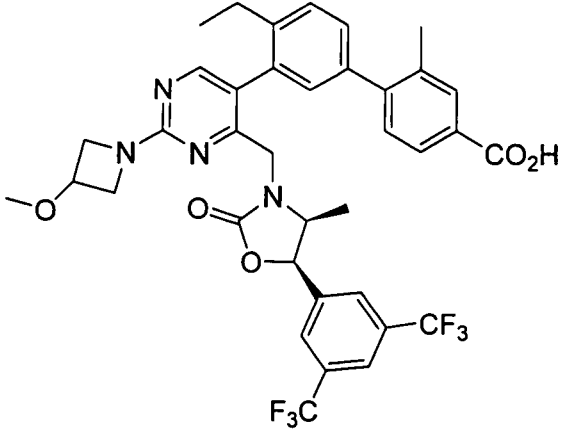
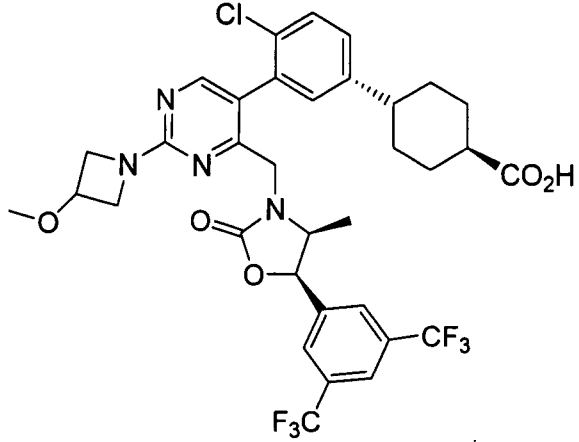
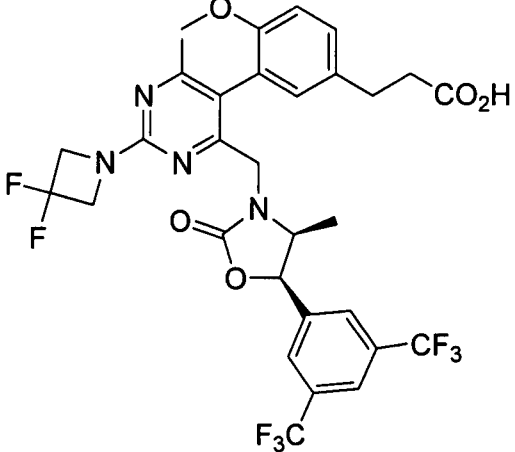
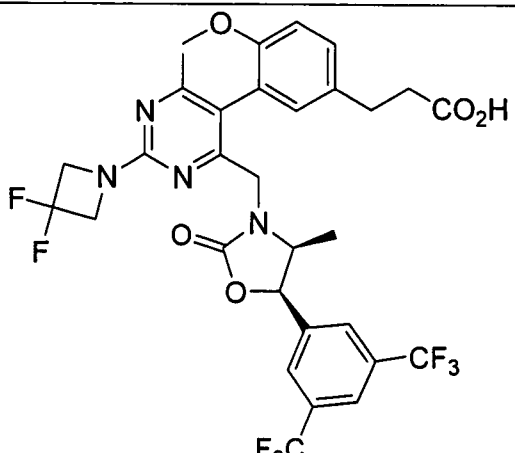
表 17

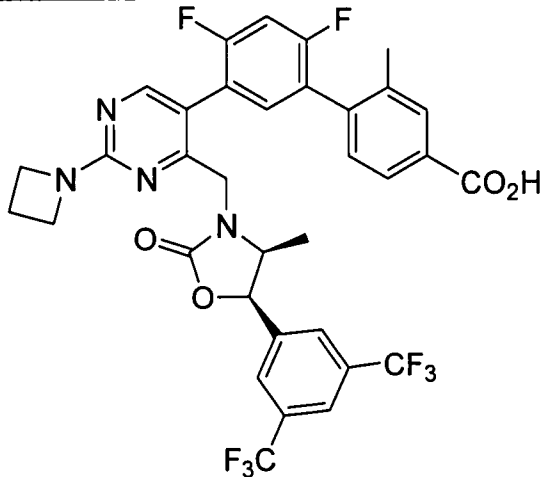
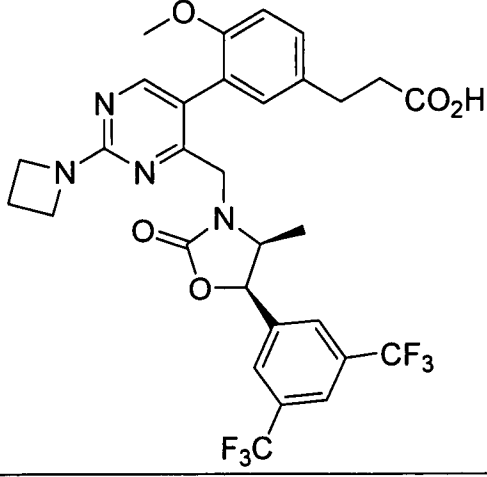
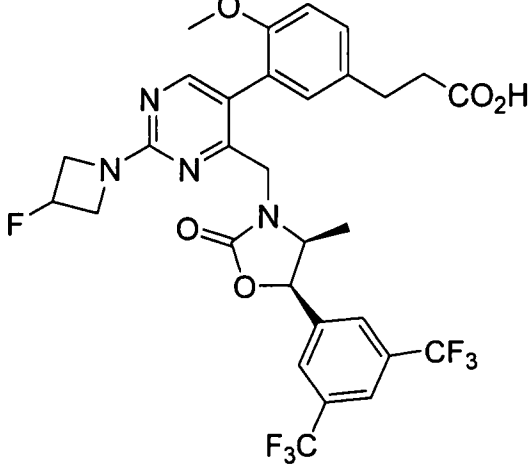
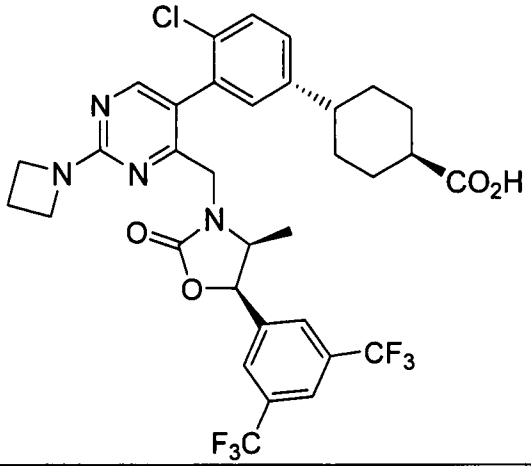
實例	結構	LCMS (M+H) ⁺
153		651.3

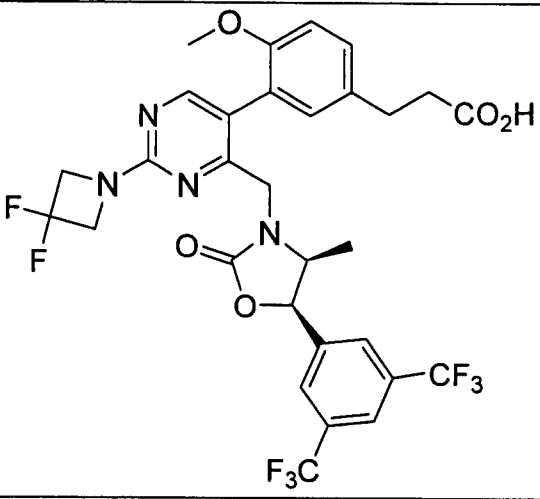
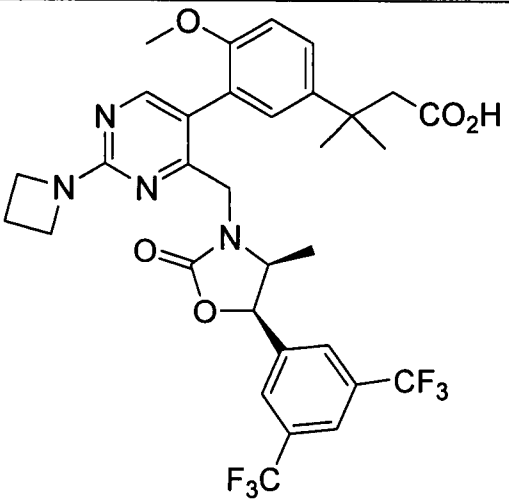
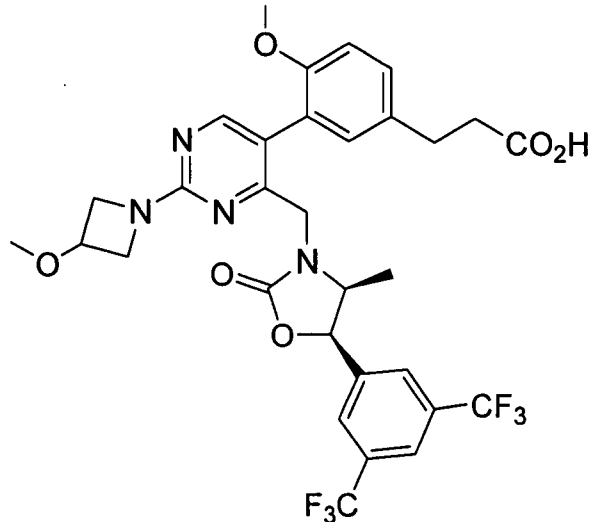
154		693.3
155		665.2
156		667.3
157		729.3

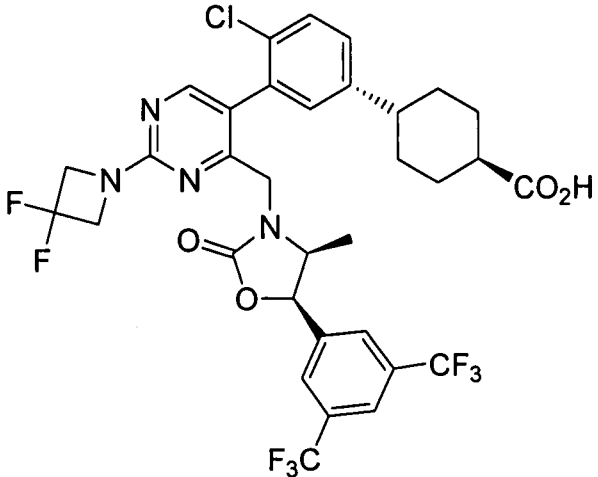
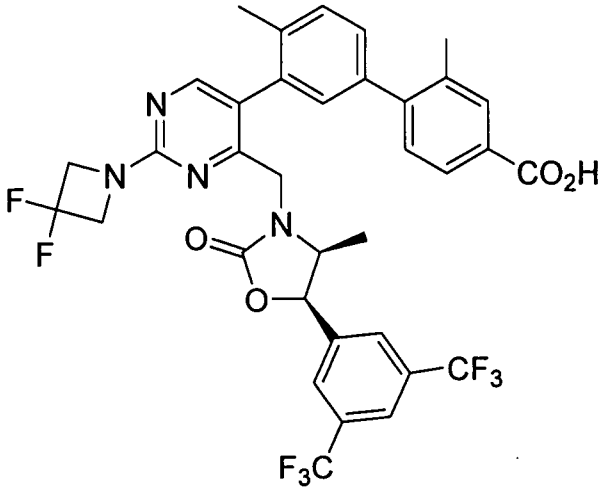
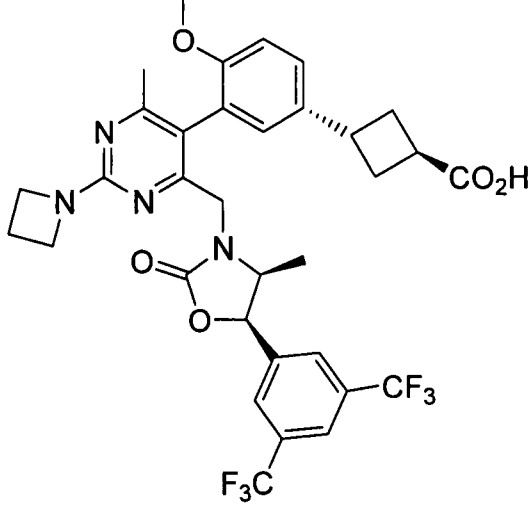
158		687.2
159		701.3
160		737.3
161		755.3

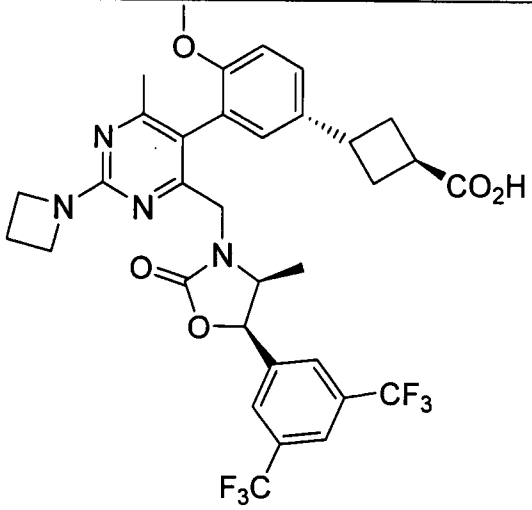
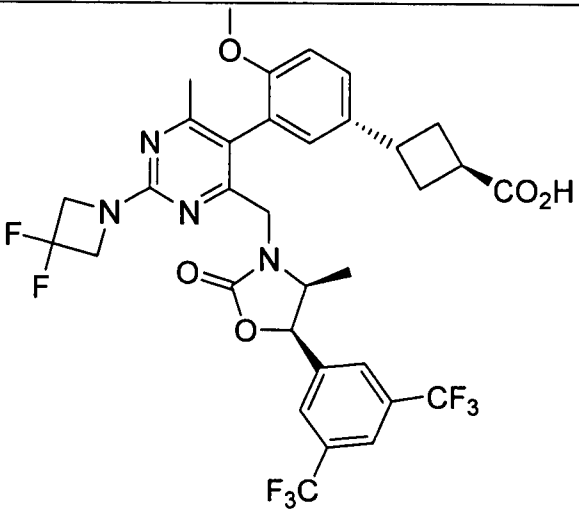
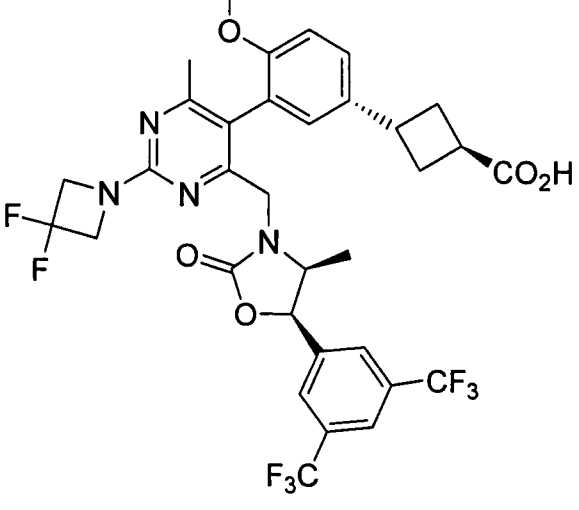
162		735.3
163		687.2
164		731.4
165		749.4

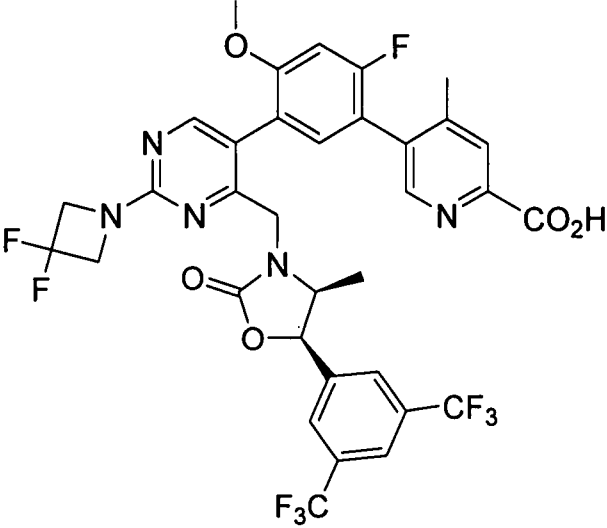
166		729.4
167		727.4
168	 滯轉異構體A	689.4
169	 滯轉異構體B	689.4

170		707.2
171		639.3
172		657.2
173		697.2

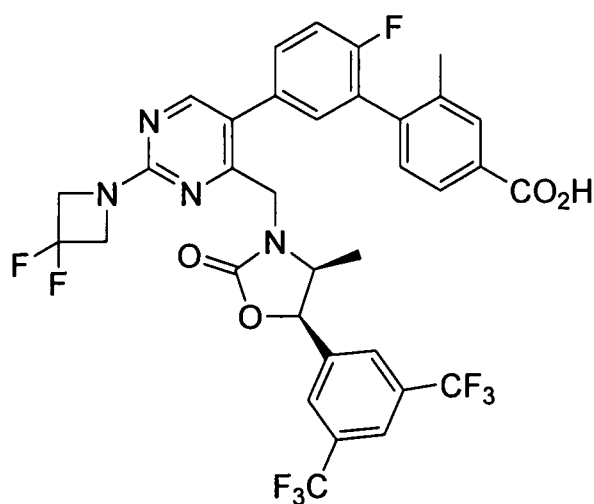
174		675.2
175		667.3
176		669.2

177	 <chem>Clc1ccc(cc1)[C@H]2CCCC[C@@H]2Cc3nc(nc3N(Cc4c(C)cc(C(F)(F)F)cc4)C(=O)O5C[C@H](c6cc(C(F)(F)F)cc6)O5)C(F)F</chem>	733.2
178	 <chem>Cc1ccc(cc1)[C@H]2CCCC[C@@H]2Cc3nc(nc3N(Cc4c(C)cc(C(F)(F)F)cc4)C(=O)O5C[C@H](c6cc(C(F)(F)F)cc6)O5)C(F)F</chem>	721.4
179	 <chem>COc1ccc(cc1)[C@H]2CCCC[C@@H]2Cc3nc(nc3N(Cc4c(C)cc(C(F)(F)F)cc4)C(=O)O5C[C@H](c6cc(C(F)(F)F)cc6)O5)C(F)F</chem> 滯轉異構體A	679.3

180	 180 679.3 滯轉異構體B	
181	 181 715.4 滯轉異構體A	
182	 182 715.4 滯轉異構體B	

183		756.4
-----	--	-------

實例 184



5'-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-2'-氟-2-甲基聯苯-4-甲酸

步驟 A：(4*S*,5*R*)-3-[[5-(3-胺基-4-氟苯基)-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在 80℃ 下攪拌中間物 45 (2.0 g, 3.77 mmol)、3-胺基-4-氟苯基甲酸 (0.92 g, 5.94 mmol)、Na₂CO₃ (0.88 g, 8.3 mmol)

及催化量之 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 於甲苯/EtOH/水(4:2:1)(28 mL)之混合物中之混合物1小時。冷卻混合物，且移除溶劑。添加水(5 mL)且混合物用二氯甲烷(3×5 mL)萃取。合併之有機部分用鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40M)，用EtOAc/異己烷溶離加以純化以產生呈黃色膠狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.10 (dd, $J=11, 8$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.74 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。LCMS=561.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟B：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-(4-氟-3-碘苯基)-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在80℃下攪拌來自步驟A之標題化合物(2.1 g, 3.75 mmol)、亞硝酸正戊酯(0.66 g, 5.62 mmol)及 I_2 (1.24 g, 4.87 mmol)於氯仿(20 mL)中之混合物1小時。冷卻混合物，且溶劑用 CH_2Cl_2 稀釋。混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL)及鹽水(5 mL)洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40M)，用EtOAc/己烷(10/90)溶離加以純化以產生呈黃色膠狀之標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.76

(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.06 (d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 0.76 (d, $J=7$ Hz, 3H)。LCMS=672.1 (M+H)⁺。

步驟 C：5'-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-2'-氟-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

來自步驟 B 之標題化合物 (400 mg, 0.596 mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯 (247 mg, 0.894 mmol)、Na₂CO₃ (139 mg, 1.31 mmol) 及催化量之 Pd(PPh₃)₄ 之混合物混合於水/EtOH/甲苯 (1:2:4) (7 mL) 中。在 80℃ 下攪拌混合物 1 小時。冷卻混合物，且移除溶劑。添加水 (5 mL) 且混合物用二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取。合併之有機部分用鹽水 (5 mL) 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (Biotage 40S)，用 EtOAc/己烷 (2:8) 溶離加以純化以產生呈黃色膠狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 5.76 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.13 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 0.78 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

步驟 D：5'-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲磺基)嘧啶-5-基]-2'-氟-2-甲基聯苯-4-甲酸

來自步驟 C 之標題化合物 (150 mg, 0.216 mmol) 及

LiOH(51.8 mg, 2.16 mmol)於二噁烷及水中之混合物攪拌隔夜。移除溶劑且添加水。添加數滴1 N HCl。有機物質用EtOAc(3×10 mL)萃取。合併之EtOAc層經Na₂SO₄乾燥。移除溶劑。在25℃下將殘餘物溶解於CH₂Cl₂(5 mL)中且添加mCPBA(82 mg, 0.476 mmol)。在25℃下攪拌溶液3小時。溶液用Na₂S₂O₃洗滌且經Na₂SO₄乾燥。殘餘物藉由逆相HPLC純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。LCMS=712.6 (M+H)⁺

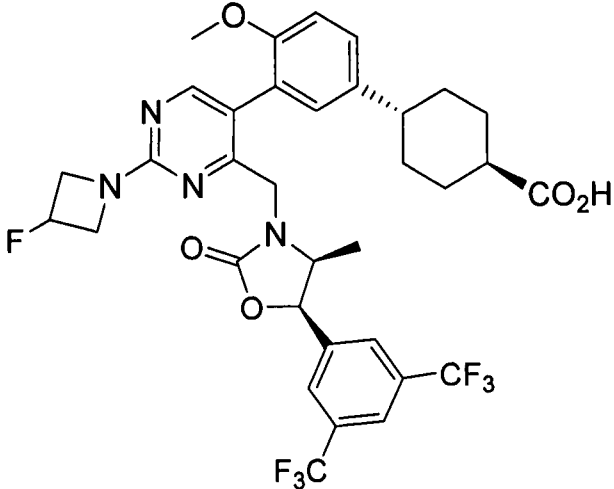
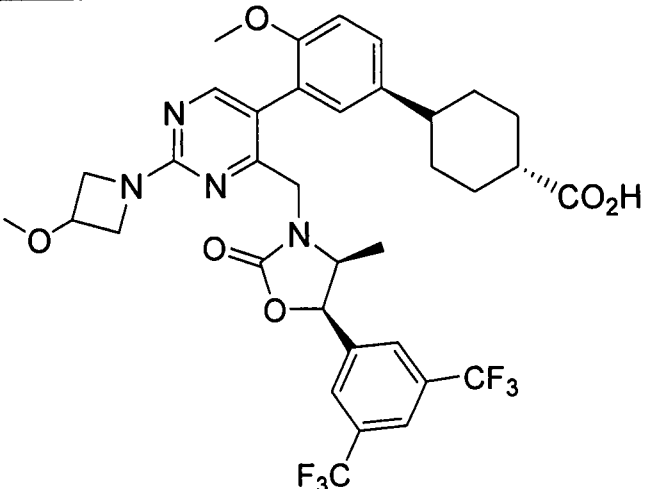
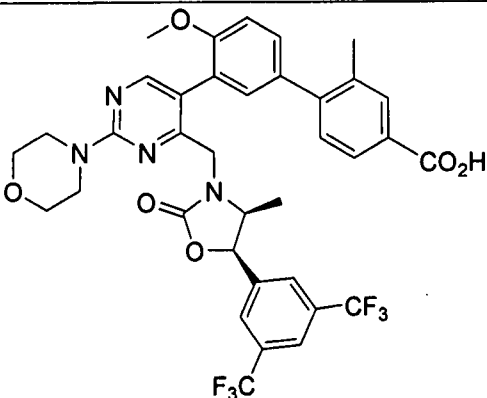
步驟E：5'-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-2'-氟-2-甲基聯苯-4-甲酸

來自步驟D之標題化合物(22 mg, 0.031 mmol)、3,3-二氟-氮雜環丁烷鹽酸鹽(20 mg, 0.155 mmol)及Et₃N(31.3 mg, 0.309 mmol)於THF(5 mL)中之混合物在60℃下攪拌隔夜。移除溶劑。殘餘物藉由製備型逆相HPLC(C-18)，用乙腈/水+0.1% TFA溶離加以純化以產生呈無色固體狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.17-7.42 (m, 4H), 5.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.90 (d, *J*=17 Hz, 1H), 4.55 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.08 (d, *J*=17 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 0.77 (d, *J*=7 Hz, 3H)。LCMS=725.3 (M+H)⁺。

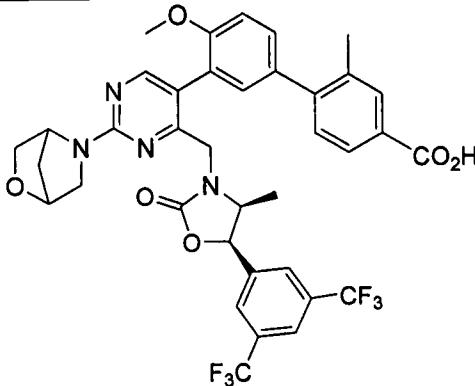
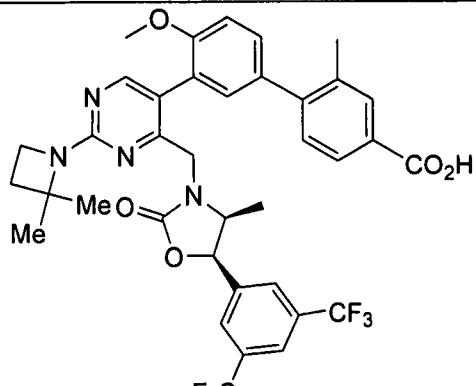
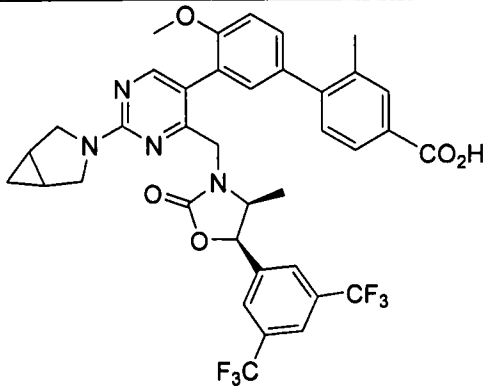
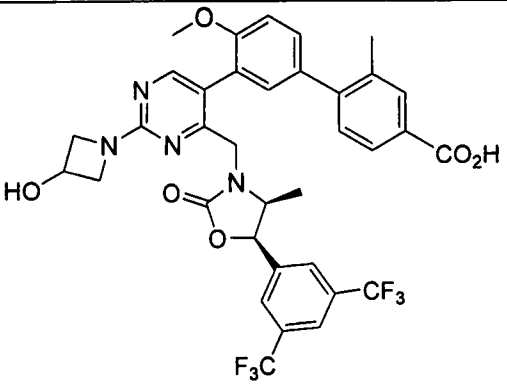
下列化合物(表18)係使用與實例184中所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。在一些情況下，步驟E可在步驟D之前操作，且步驟E可於微波

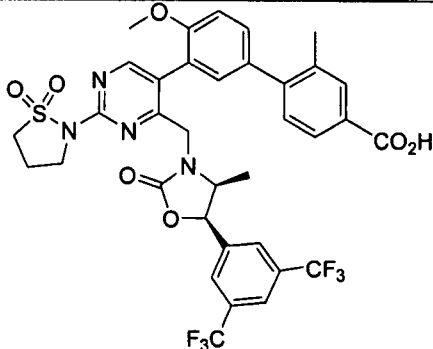
中在較高溫度(高達100℃)下操作。

表 18

實例	結構	LCMS (M+H) ⁺
185		711.3
186		723.3
186(a)	 SPA=15.8 nM	731.5

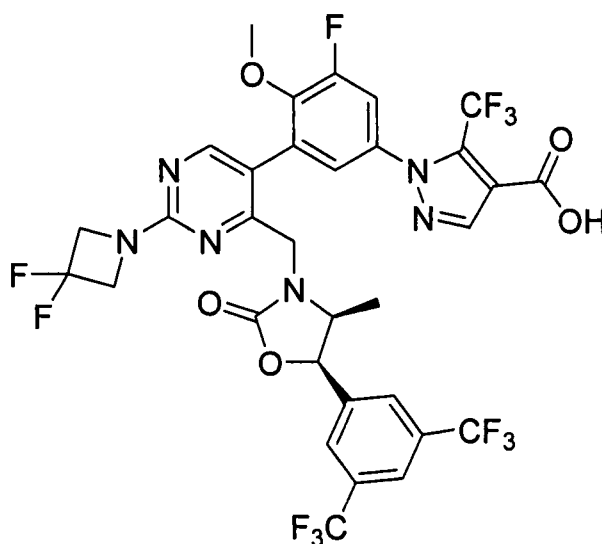
186(b)	 SPA=8.8 nM	712.2
186(c)	 SPA=24.5 nM	715.3
186(d)	 SPA=331 nM	726.2
186(e)	 SPA=15.6 nM	726.2

186(f)	 SPA=68.7 nM	743.3
186(g)	 SPA=10.9 nM	729.3
186(h)	 SPA=55.6 nM	727.3
186(i)	 SPA=224 nM	717.3

186(j)		765.3
--------	---	-------

SPA=2121 nM

實例 187



1-{3-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-5-氟-4-甲氧基苯基}-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸

步驟 A：3-{3-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯。

[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]酮酸(中間物 57)(200 mg, 0.404 mmol)、1-(3-氟-5-碘-4-甲氧基苯基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(步驟 C, 中間物 56)(185 mg, 0.404 mmol)、碳酸鉀(0.404 ml, 0.808 mmol)、

1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(27.5 mg, 0.040 mmol)及THF(5 mL)密封於微波容器中且在120°C下經受微波輻射30分鐘。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, Waters SunFire PrepC18 OBD 5 μ m 19 $\times$ 150 mm), 用乙腈/水+0.1% TFA(在10分鐘內30%至100%有機物, 接著100%持續2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生深色固體。此深色固體進一步藉由用EtOAc/己烷(30%乙酸乙酯v/v)展開之製備型TLC(矽膠)純化以產生呈無色固體泡沫物狀之標題化合物。LCMS計算值=781.14; 實驗值=782.25 (M+H)⁺。

步驟B: 1-{3-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-5-氟-4-甲氧基苯基}-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸。

在室溫下添加氫氧化鋰單水合物(7.57 mg, 0.180 mmol)於水(1 mL)中之溶液至3-{3-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(47 mg, 0.060 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)中之溶液中。所得混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS跡線指示反應完成。向粗產物中添加HCl(1 N)直至混合物變混濁。此混濁狀態藉由添加MeCN得以消散。所得溶液藉由製備型HPLC(逆相, Kromasil® 100-5C18, 100 $\times$ 21.1 mm), 用乙腈/水+0.05% HCOOH(在10分鐘內30%至100%有機物, 保持100% 2分鐘, 20

mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生白色固體作為標題化合物。LCMS計算值=753.11；實驗值=754.19 (M+H)⁺。

步驟C：1-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基]-5-氟-4-甲氧基苯基}-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸。

在室溫下攪拌1-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-5-氟-4-甲氧基苯基}-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(38 mg, 0.050 mmol)、mCPBA(26.1 mg, 0.151 mmol)及DCM(1 mL)2小時。LCMS跡線指示反應完成。在減壓下移除揮發性組分。所得殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, Kromasil® 100-5C18, 100×21.1 mm), 用乙腈/水+0.05% HCOOH(在10分鐘內30%至100%有機物, 保持100% 2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生白色固體作為標題化合物。LCMS計算值=785.10；實驗值=786.22 (M+H)⁺。

步驟4：1-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-5-氟-4-甲氧基苯基}-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸。

1-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基]-5-氟-4-甲氧基苯基}-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸(32 mg,

0.041 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(21.11 mg, 0.163 mmol)、三乙胺(0.057 mL, 0.407 mmol)及 THF(1 mL)密封於微波容器中且在120°C下經受微波輻射20分鐘。粗混合物藉由急驟層析(SiO_2 , Biotage SNAP濾筒, 矽膠, KP-Sil, 50 g濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生白色固體玻璃狀物作為標題化合物。LCMS計算值=798.15; 實驗值=799.32 ($\text{M}+\text{L}$)⁺。¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.20 (dd, $J=11.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 4.54 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.951 (s, 1.5H), 3.946 (s, 1.5H), 0.72 (s, 1.5H), 0.72 (s, 1.5H)。

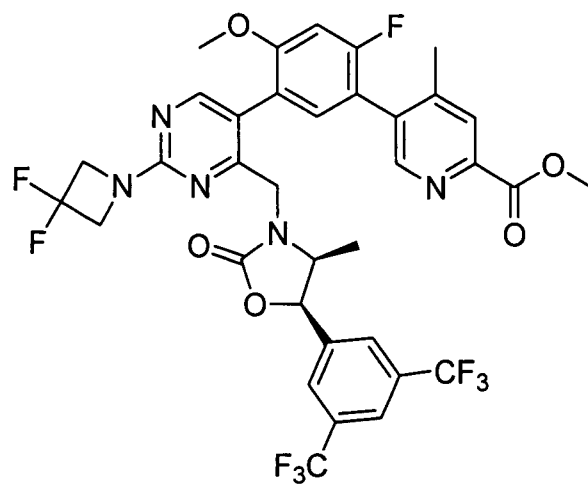
下列化合物(表19)係使用與實例187中所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 19

實例	分子結構	LCMS ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
188		776.26

189		776.30
190		810.30
191		781.34

實例 192



5-{5-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-2-氟-4-甲氧基苯基}-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯

步驟 A：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。

(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物 45)(1.2544 g, 2.366 mmol)及 3-氟過氧苯甲酸(1.225 g, 7.10 mmol)在室溫下於CH₂Cl₂(20 mL)中混合隔夜。粗產物藉由急驟層析(SiO₂, Isolute Flash Si; 100 g預填充濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至60%)溶離以產生無色固體作為標題化合物。LCMS計算值=560.98; 實驗值=564.04。

步驟 B：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。

來自步驟 A 之(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(1.4428 g, 2.57 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(0.997 g, 7.70 mmol)、三乙胺(1.788 mL, 12.83 mmol)及 THF(25 mL)於 63°C 油浴中加熱隔夜。反應粗產物藉由急驟層析(SiO₂, Isolute Flash Si; 100 g預填充濾筒)純化。管柱藉由EtOAc/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以產生淡黃色固體泡沫物作為標題化合物。LCMS計

算值=574.03；實驗值=575.09 (M+H)⁺。

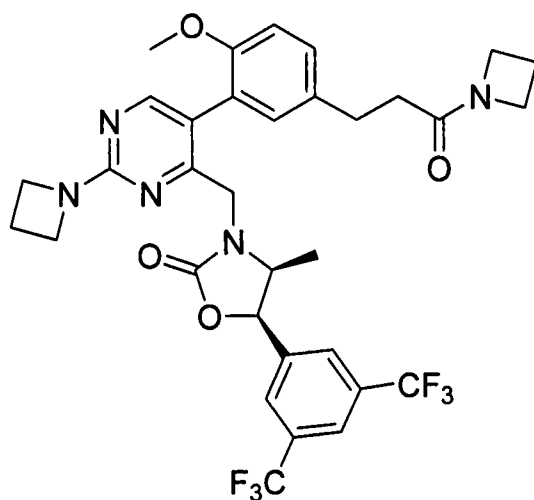
步驟C：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。

來自步驟B之(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[5-溴-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(574.7 mg, 0.999 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(82 mg, 0.100 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(304 mg, 1.199 mmol)、乙酸鉀(147 mg, 1.499 mmol)、1,4-二噁烷(2.220 mL)及DMSO(7.770 mL)密封於微波容器中且在140°C下經受微波輻射20分鐘。LCMS指示起始物質完全消耗及形成所要產物及其他雜質/副產物。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, Waters SunFire PrepC18 OBD 5 μm 19×150 mm), 用乙腈/水+0.05% HCOOH(在10分鐘內30%至100%有機物, 保持100% 2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生呈標題化合物(純度約40%)與其他雜質/副產物之混合物形式之深色固體玻璃狀物。其不經純化即用於隨後步驟。LCMS計算值=622.20；實驗值=623.28 (M+H)⁺。

步驟D：5-{5-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基)-2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)嘧啶-5-基]-2-氟-4-甲氧基苯基}-4-甲基吡啶-2-甲酸甲酯。

來自步驟C之(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[2-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(83 mg, 0.133 mmol)、中間物58(40 mg, 0.100 mmol)、碳酸鉀(0.138 ml, 0.277 mmol)、1,1-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(5 mg, 7.36 μ mol)及四氫呋喃(1.5 mL)密封於微波容器中且在140°C下經受微波輻射25分鐘。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物藉由製備型HPLC(逆相, Waters SunFire PrepC18 OBD 5 μ m 19 $\times$ 150 mm), 用乙腈/水+0.05% HCOOH(在10分鐘內30%至100%有機物, 保持100% 2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生呈標題化合物之甲酸鹽形式之棕色玻璃狀物。LCMS計算值=769.19; 實驗值=770.35 (M+H)⁺。

實例 193



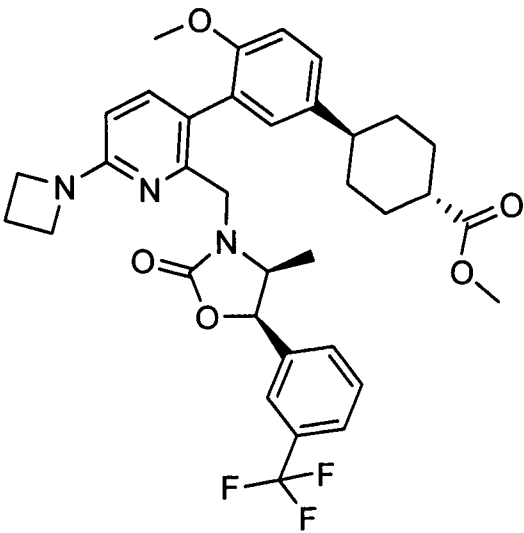
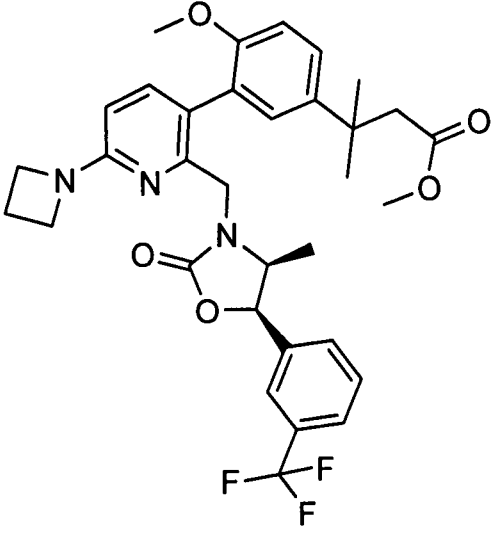
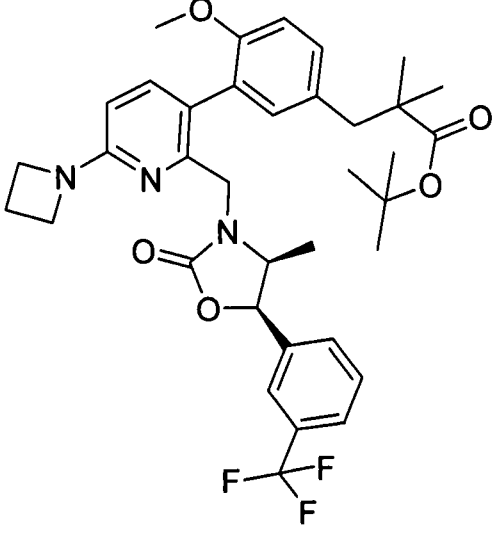
氮雜環丁烷3-{3-[4-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基)-2-(氮雜環丁-1-基)

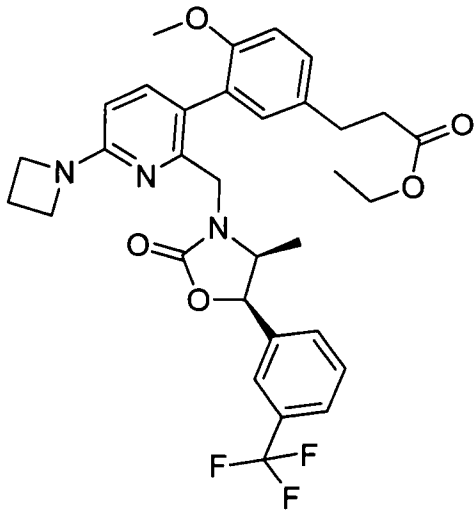
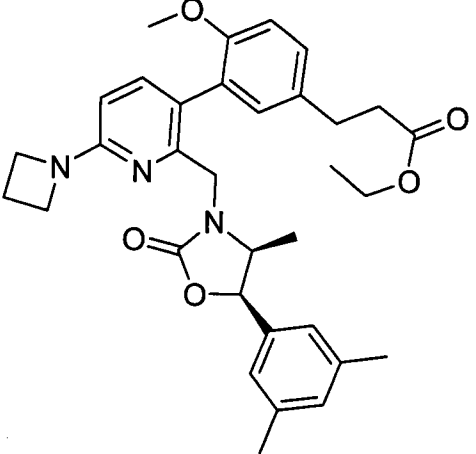
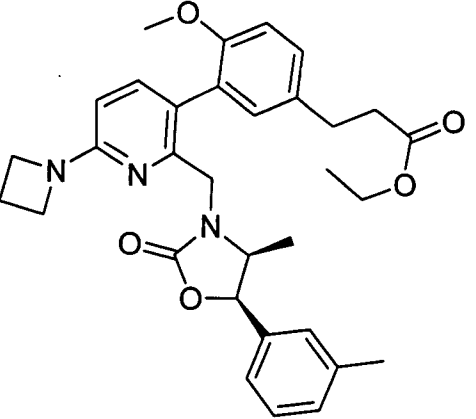
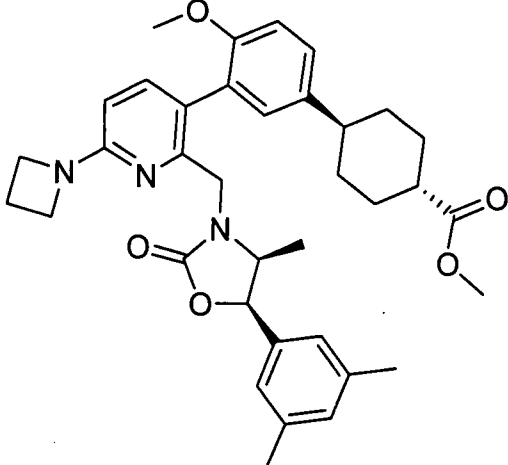
嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙醯胺

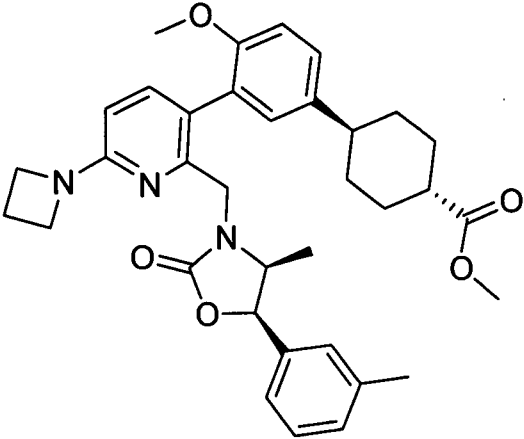
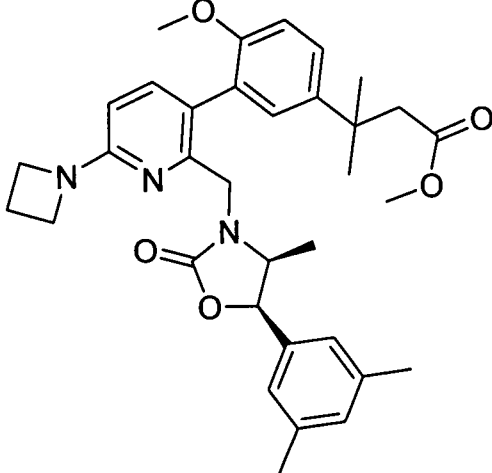
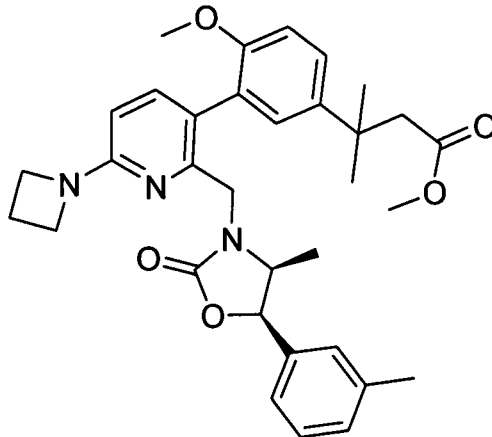
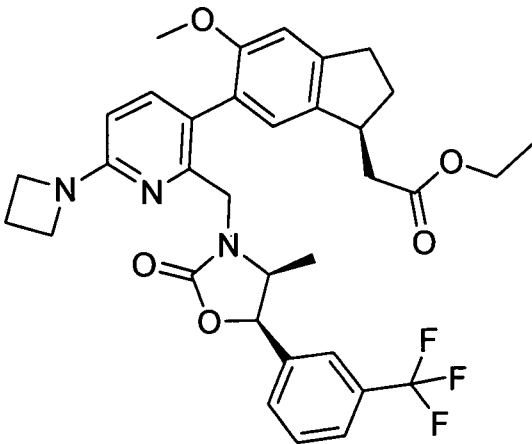
來自實例 140 步驟 B 之 3-{3-[4-({(4S,5R)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基]-4-甲氧基苯基}丙酸甲酯(50 mg, 0.074 mmol)、氮雜環丁烷(21.1 mg, 0.37 mmol)於 THF(5 mL)中之混合物在 25℃ 下攪拌隔夜。移除溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱層析(Biotage 40S), 用 EtOAc/己烷(2/8)溶離加以純化以產生呈黃色膠狀之標題化合物。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.41 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.80-4.08 (m, 5H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.38 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.24 (m, 2H), 0.71 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。LCMS=678.7 (M+H)⁺

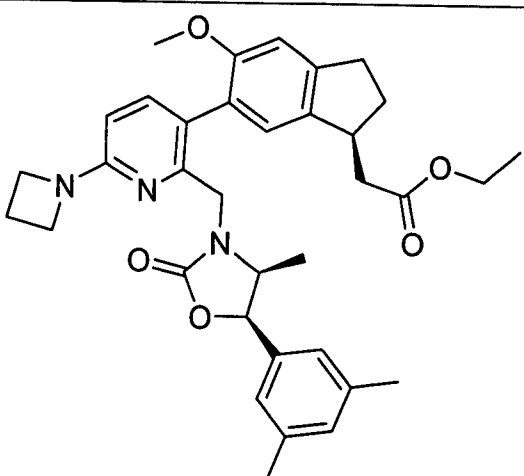
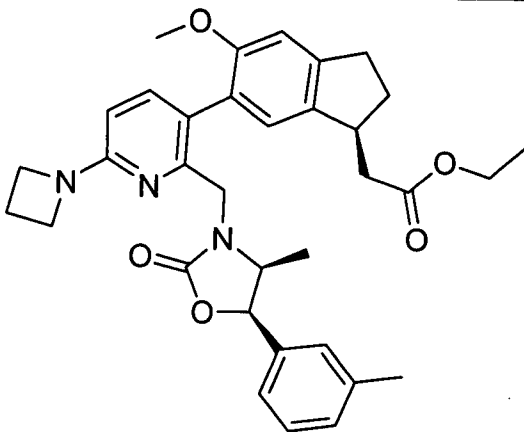
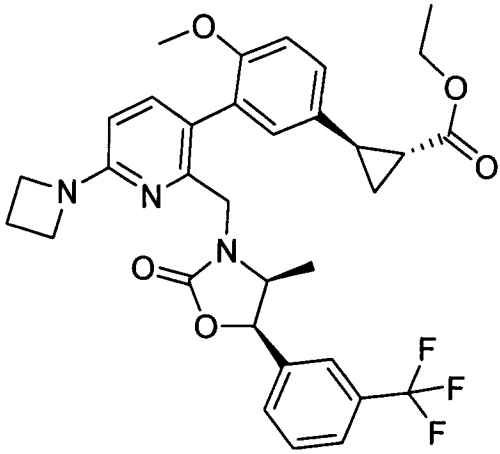
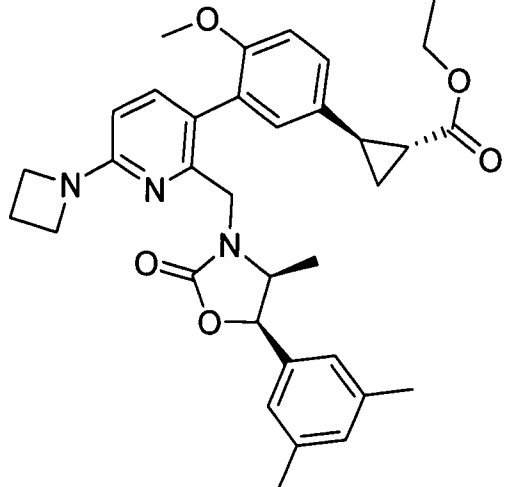
下列化合物(表 20)係使用與先前所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

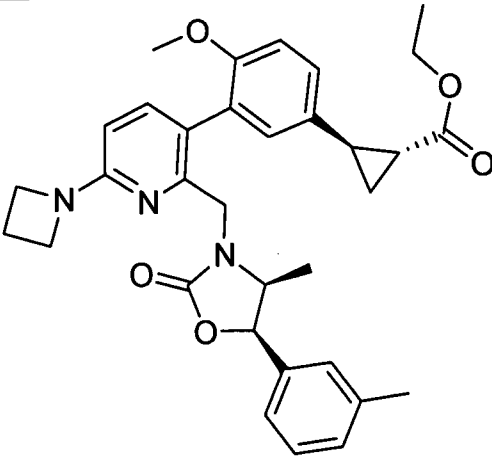
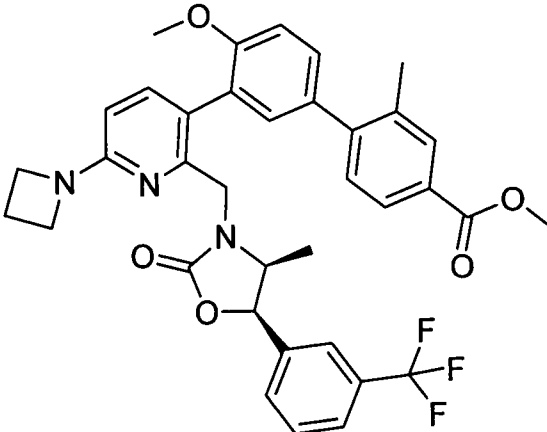
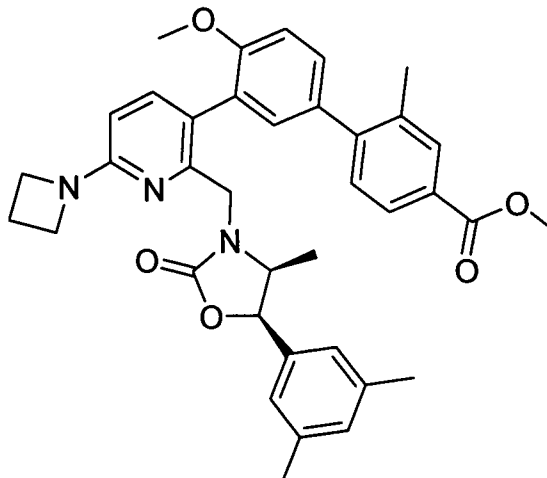
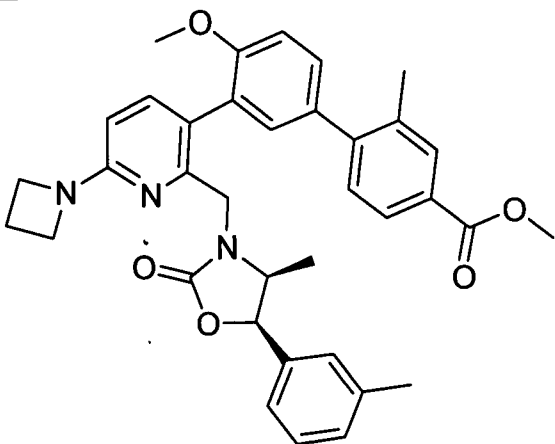
表 20

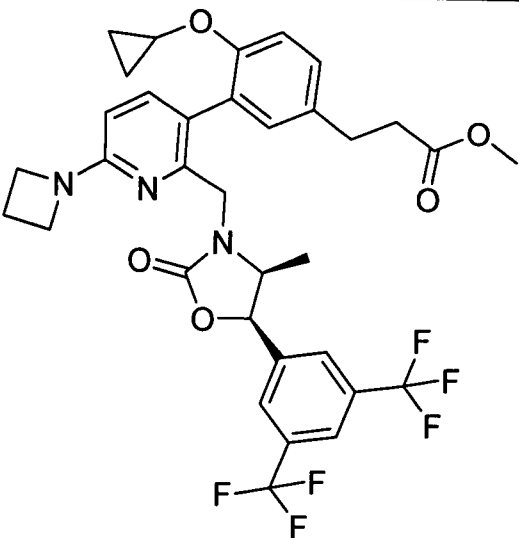
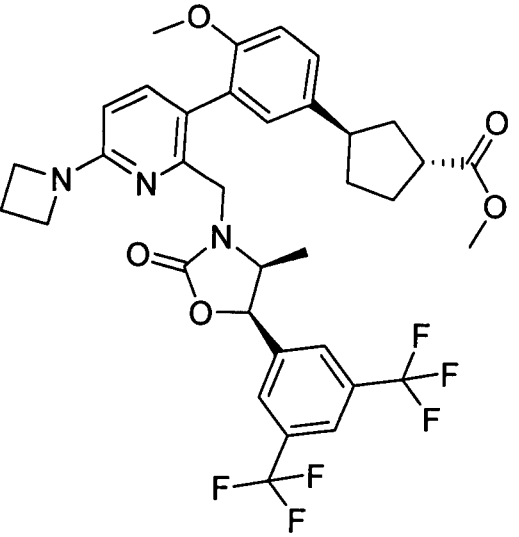
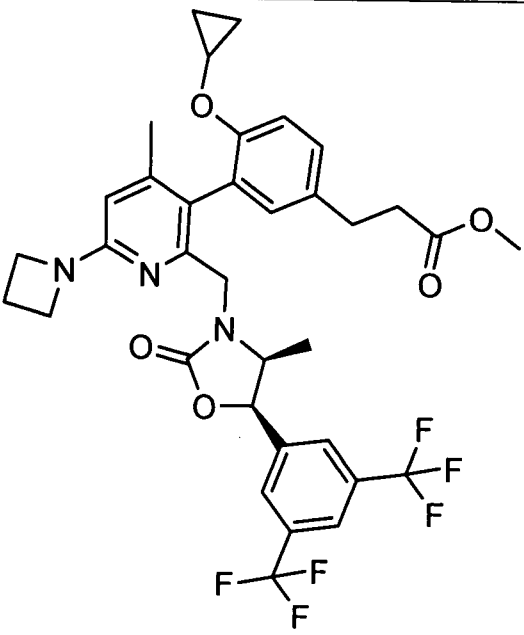
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
194		638.2
195		612.3
196		654.3

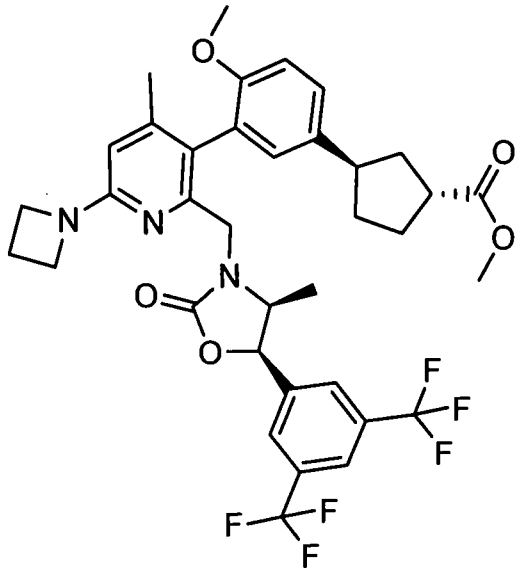
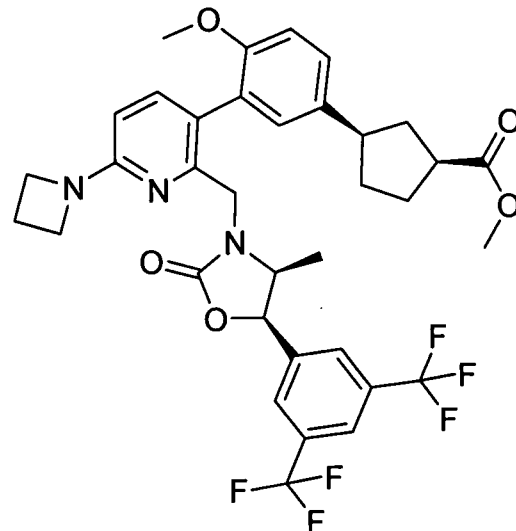
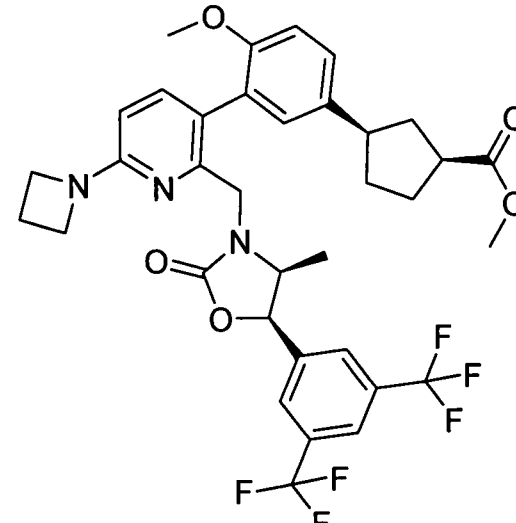
197		598.2
198		558.3
199		544.2
200		598.3

201		584.4
202		572.3
203		558.3
204		624.2

205		584.3
206		570.4
207		610.2
208		570.4

209		556.2
210		646.3
211		606.3
212		592.3

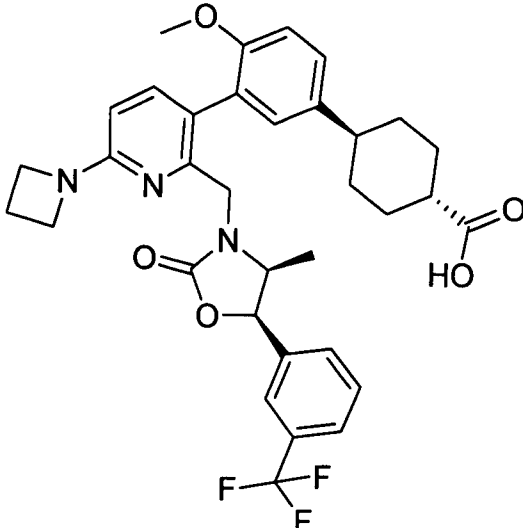
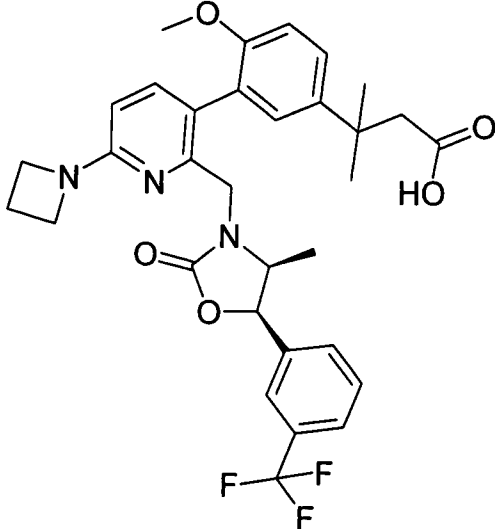
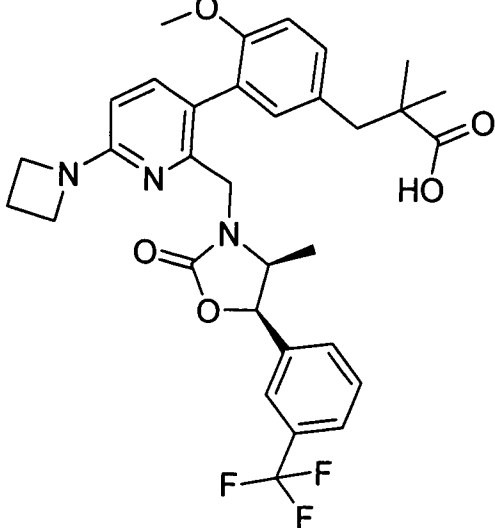
213		678.4
214	 在環戊基處為反式/外消旋	692.4
215		692.4

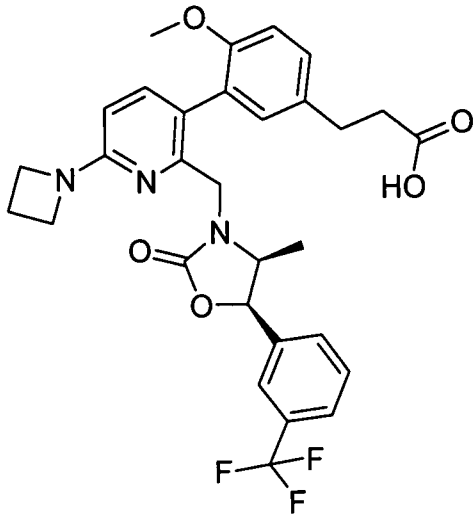
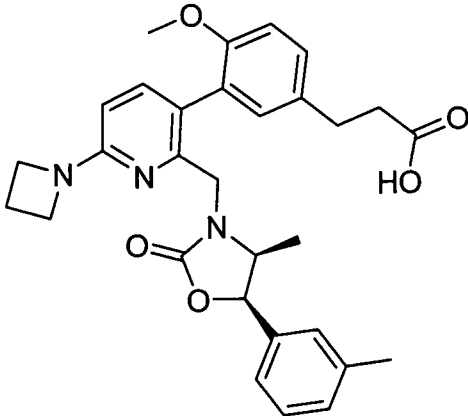
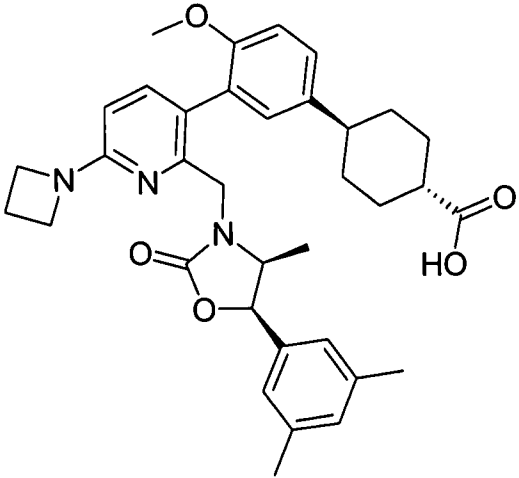
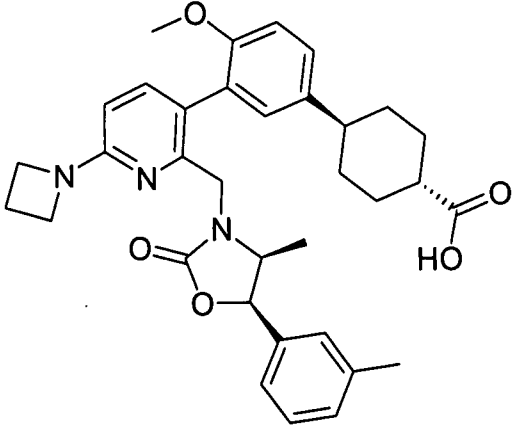
216	 在環戊基處為反式/外消旋；滯轉異構體之混合物	706.4
217	 在環戊基處為順式，對映異構體1	692.4
218	 在環戊基處為順式，對映異構體2	692.4

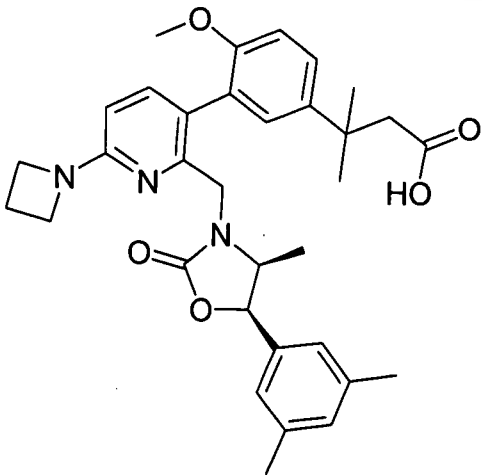
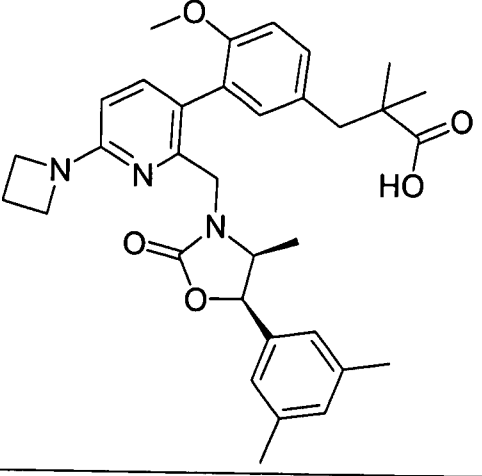
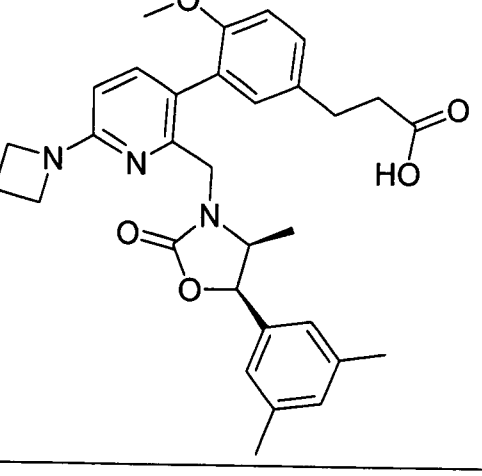
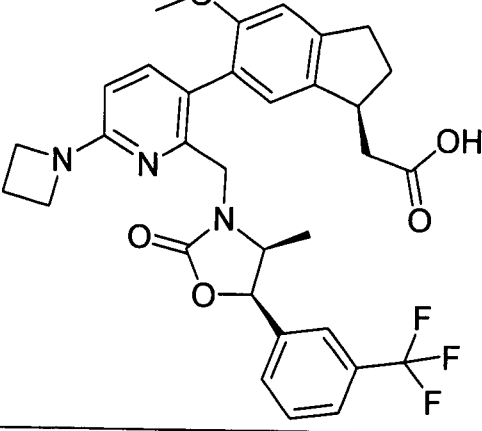
下列化合物(表21)係使用與關於實例60及61所述之方法

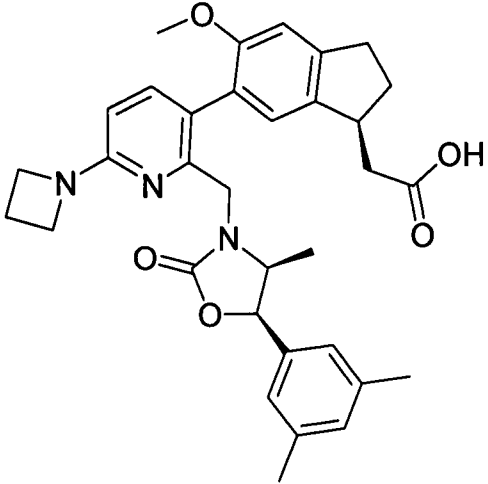
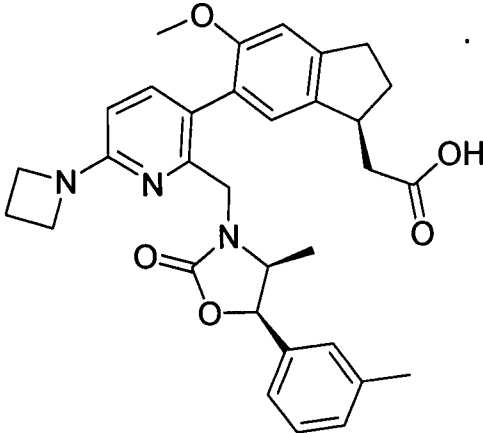
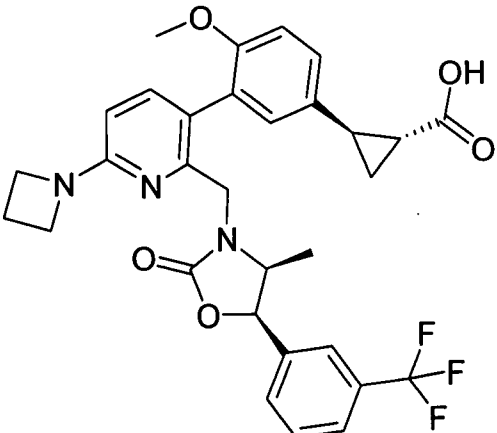
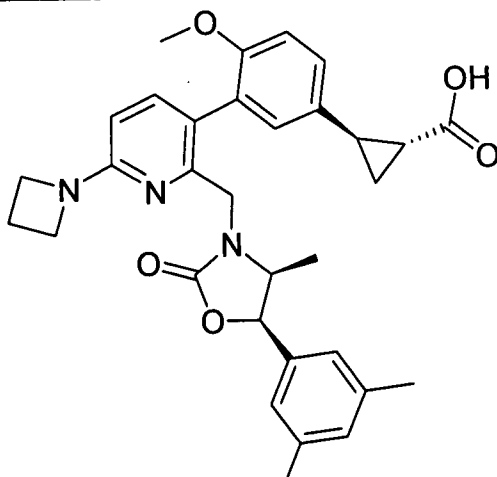
類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

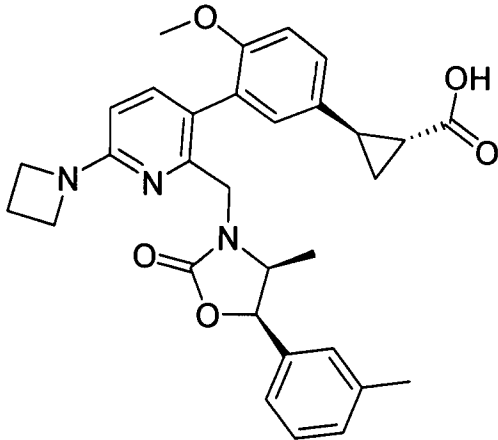
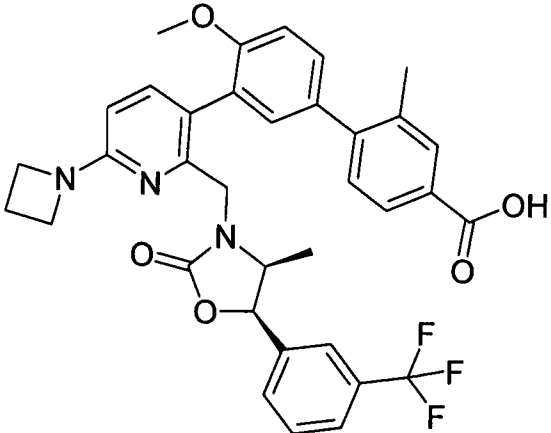
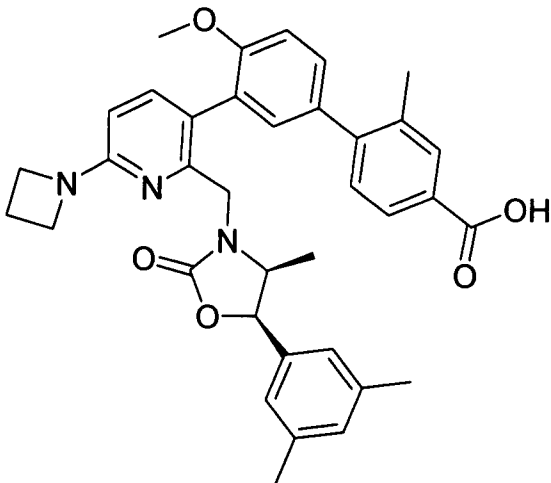
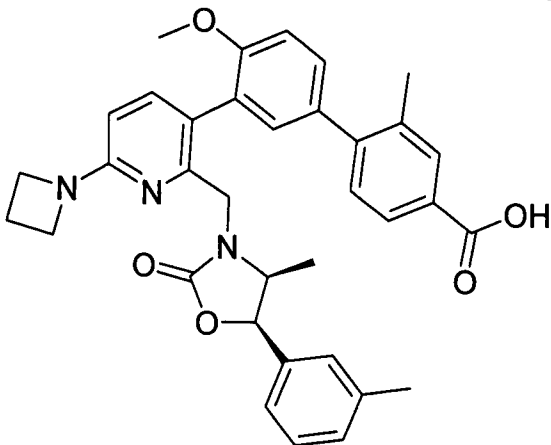
表 21

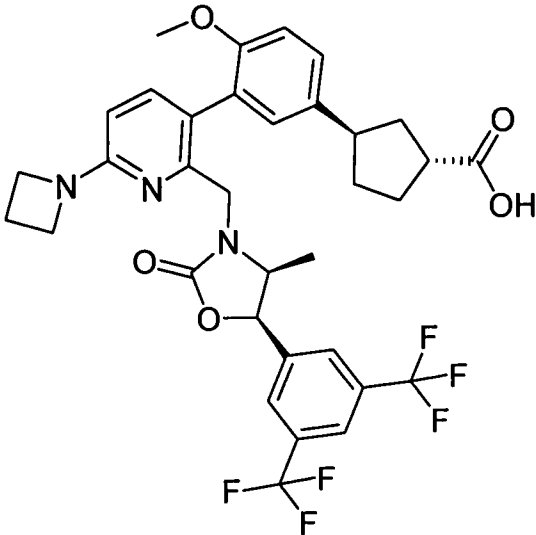
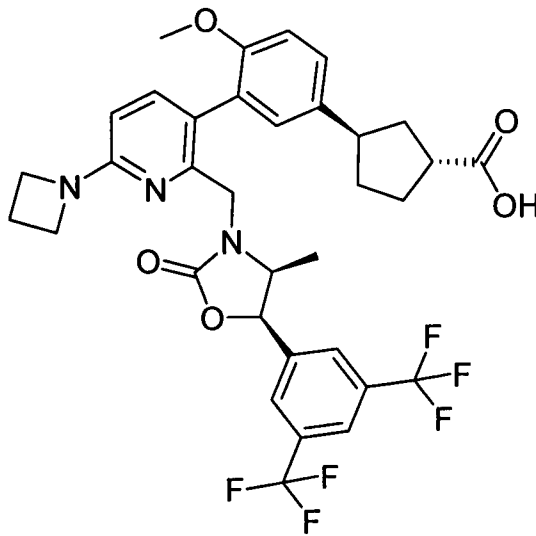
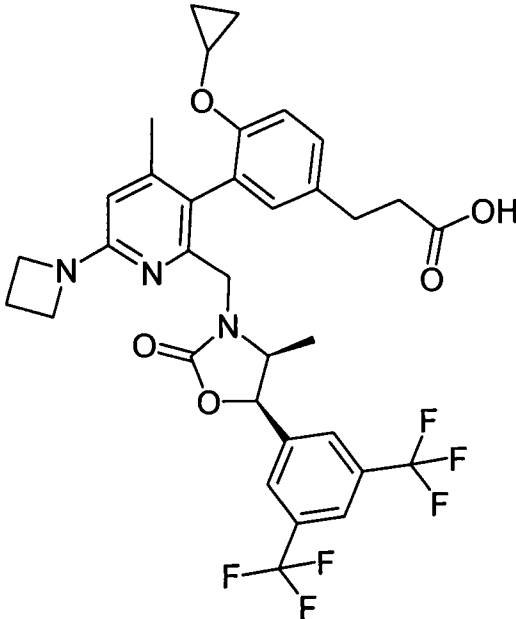
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
219		624.2
220		598.2
221		598.2

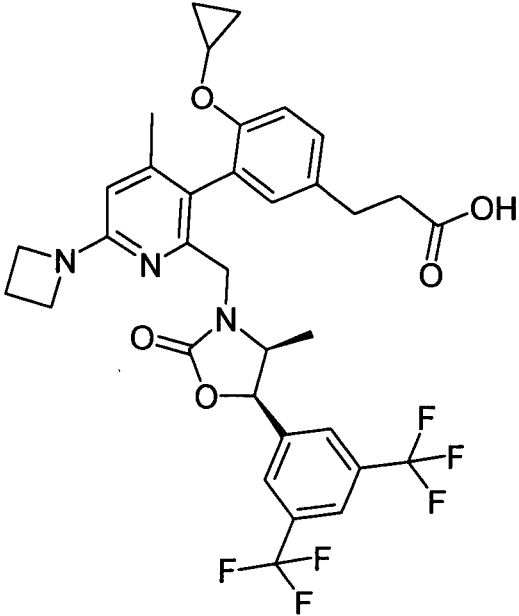
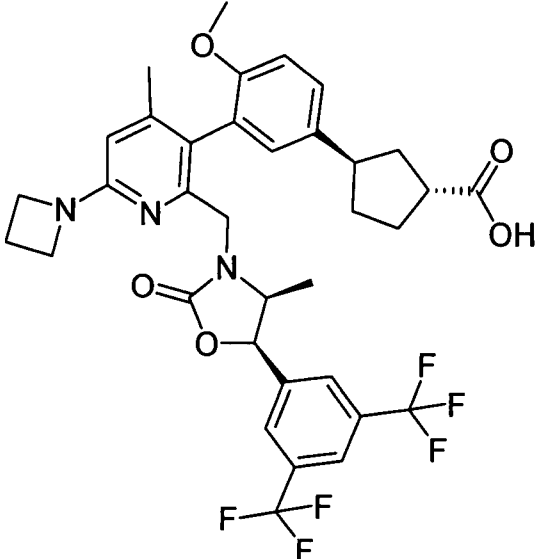
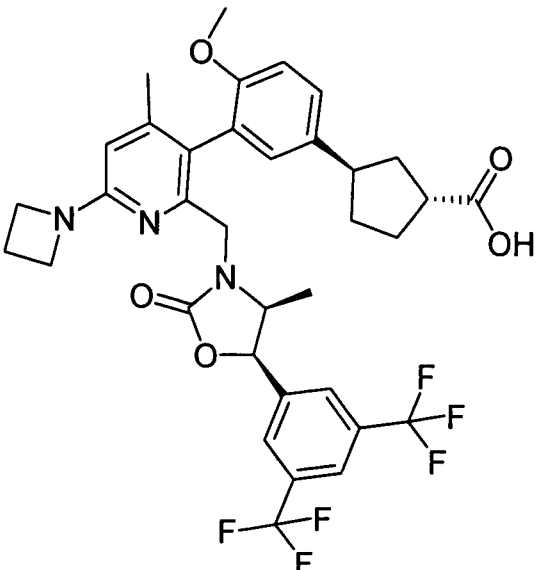
222		570.2
223		516.2
224		584.3
225		570.3

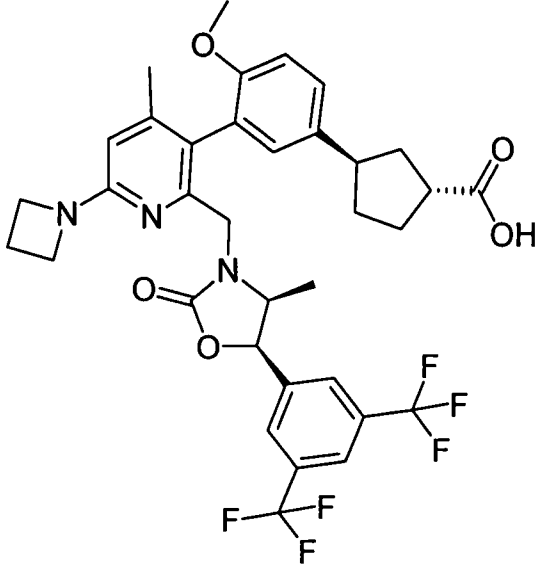
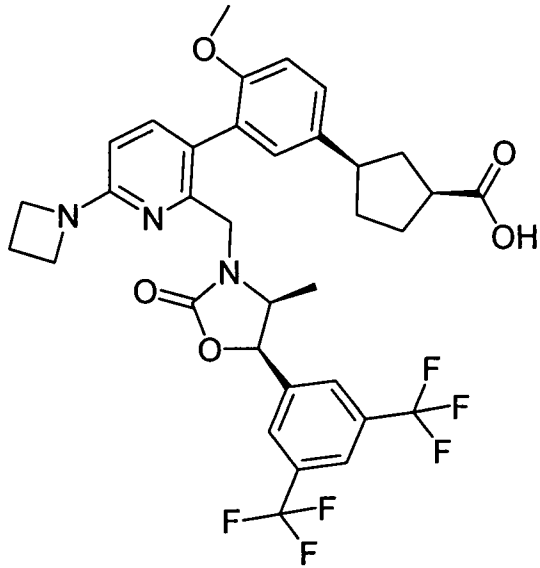
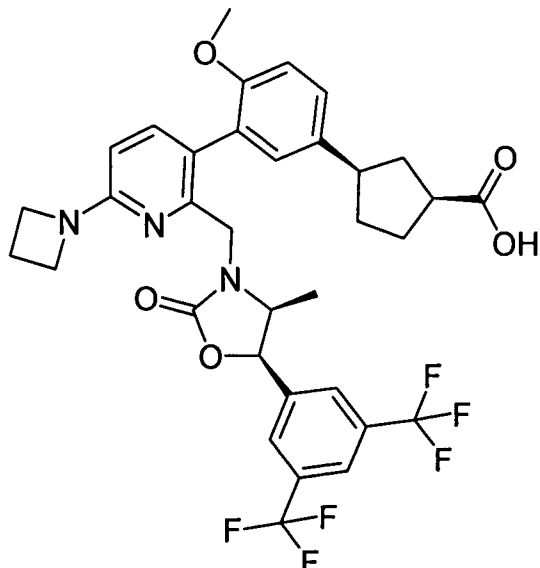
226		558.3
227		558.3
228		530.2
229		596.4

230		556.3
231		542.3
232		582.2
233		542.2

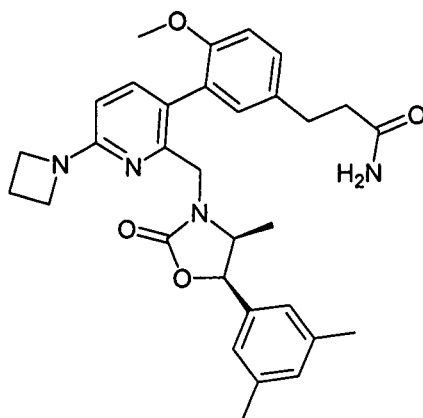
234		528.5
235		632.3
236		592.3
237		578.3

238	 在環戊基處為反式，對映異構體A	678.3
239	 在環戊基處為反式，對映異構體B	678.3
240	 滯轉異構體A	678.4

241	 滯轉異構體B	678.4
242	 滯轉異構體A，對映異構體1	692.4
243	 滯轉異構體A，對映異構體2	692.4

244	 244 692.4 滯轉異構體B，對映異構體1	
245	 245 678.3 在環戊基處為順式，對映異構體1	
246	 246 678.3 在環戊基處為順式，對映異構體2	

實例 249



3-[3-(6-氮雜環丁-1-基-2-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}吡啶-3-基)-4-甲氧基苯基]丙醯胺

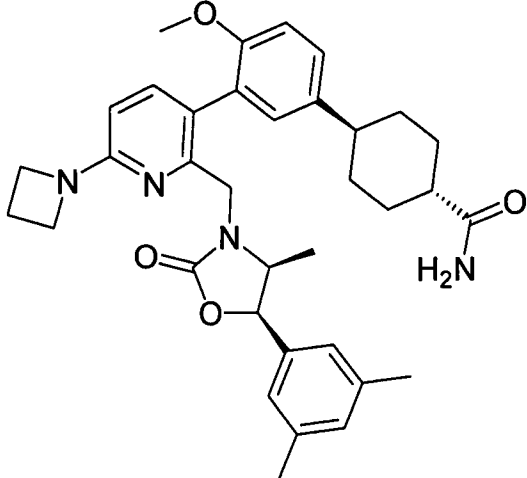
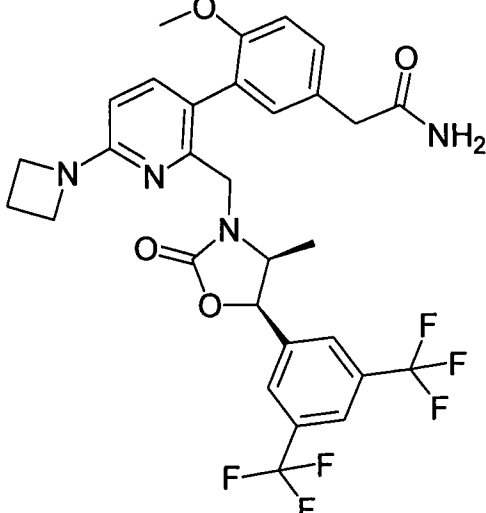
向 3-[3-(6-氮雜環丁-1-基-2-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}吡啶-3-基)-4-甲氧基苯基]丙酸(實例 228)(8 mg, 0.014 mmol)於 DCM(2 ml)中之溶液中添加乙二醯氯(2 M 於 DCM 中)(100 μ l, 0.200 mmol)及一滴 DMF。攪拌溶液 30 分鐘，濃縮，溶解於 THF (2 ml)中，添加氫氧化銨(50 μ l, 0.360 mmol)且攪拌隔夜。混合物用 50 μ l TFA 酸化，濃縮，溶解於 MeOH 中，過濾且藉由 RP HPLC 純化以產生標題化合物。質譜(ESI) 529.5。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.31 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 7.20 (dd, *J*=8.4, 2.3 Hz, 1 H); 7.02 (s, 1 H); 6.96 (s, 2 H); 6.83 (s, 2 H); 6.35 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H); 5.40 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 4.80-4.48 (m, 1H); 4.24-3.64 (m, 2H); 4.05 (t, *J*=7.4 Hz, 4 H); 3.75 (s, 3 H); 2.88 (m, 2 H); 2.48 (m, 3 H); 2.41 (m, 2 H); 2.28 (s, 6 H); 0.59 (m, 3 H)。

下列化合物(表 22)係使用與關於實例 249 所述之方法類

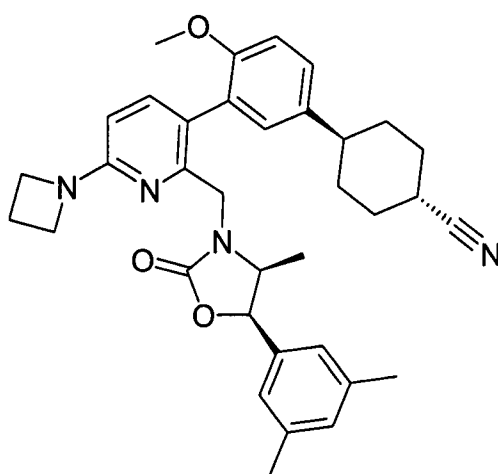
似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 22

實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
250		541.5
251		623.5
252		581.4

253		583.4
254		623.3

實例 255

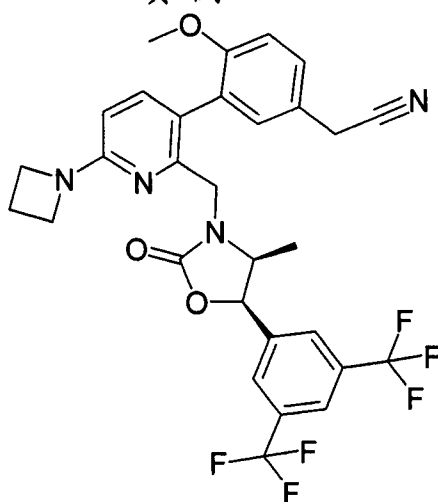


反-4-[3-(6-氮雜環丁-1-基-2-[(4S,5R)-5-(3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}吡啶-3-基)-4-甲氧基苯基]環己烷甲腈

在室溫下在氮氣下攪拌反-4-[3-(6-氮雜環丁-1-基-2-

{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}吡啶-3-基)-4-甲氧基苯基]環己烷甲醯胺(實例 253)(21 mg, 0.036 mmol)及三聚氯化氮(13.29 mg, 0.072 mmol)於DMF(2 ml)中之溶液。在30分鐘之後，添加水且用乙酸乙酯萃取。有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。粗產物藉由在Kromasil®-5C18 21.2×100 mm管柱上進行RP HPLC，用含MeCN(0.1% TFA)之水(0.1% TFA)之梯度(歷時8分鐘自10%至100%，在100%下保持1分鐘，流速為20 ml/min)溶離加以純化以產生呈TFA鹽形式之標題化合物。質譜(ESI) 565.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD):(滯轉異構體)δ 7.69 (d, J=8.9 Hz, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.13-7.02 (m, 2H); 6.97 (s, 1H); 6.79 (d, J=8.9 Hz, 1H); 6.75 (s, 2H); 5.14 (dd, J=7.7, 33.1 Hz, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.38 (t, J=7.7 Hz, 4H); 4.26 (dd, J=16.1, 61.4 Hz, 1H); 3.78 (d, J=8.5 Hz, 3H); 3.59 (m, 1H); 2.67-2.53 (m, 4H); 2.27 (s, 6H); 2.18 (d, J=11.2 Hz, 2H); 1.95-1.84 (m, 2H); 1.69 (q, J=12.6 Hz, 2H); 1.51 (q, J=12.5 Hz, 2H); 0.41 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

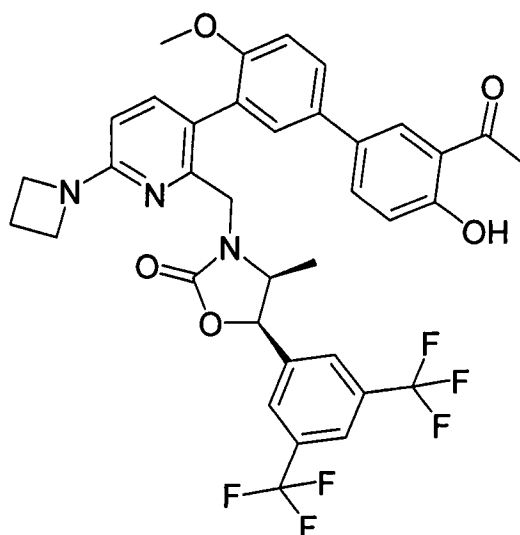
實例 256



{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}乙腈

標題化合物係使用與關於實例255所述之方法類似之方法自2-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}乙醯胺(實例254)合成。質譜(ESI) 605.2 (*M*+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.97 (s, 1 H); 7.87 (s, 2 H); 7.50 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H); 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H); 7.22 (s, 1 H); 7.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 6.57 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H); 5.67 (m, 1H); 4.68 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H); 4.20 (t, *J*=7.4 Hz, 4 H); 4.07 (m, 2 H); 3.86 (s, 2 H); 3.81 (s, 3 H); 2.49 (m, 2 H); 0.56 (m, 3 H)。

實例 257



(4*S*,5*R*)-3-[[3-(3'-乙醯基-4'-羥基-4-甲氧基聯苯-3-基)-6-氮雜環丁-1-基吡啶-2-基]甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-

4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟A：(4*S*,5*R*)-3-({3-[3'-乙醯基-4'-(苯甲基氧基)-4-甲氧基聯苯-3-基]-6-氮雜環丁-1-基吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

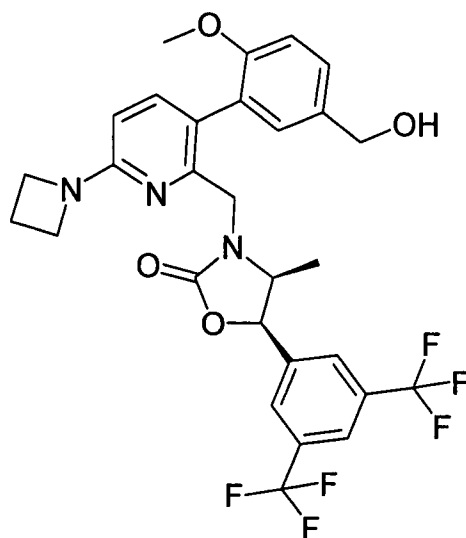
向1-(5-溴-2-羥苯基)乙酮(505 mg, 2.348 mmol)及碳酸鉍(1339 mg, 4.11 mmol)於DMF(5 ml)中之混合物中添加苯甲基溴化物(0.351 ml, 2.94 mmol)且所得混合物攪拌隔夜。反應混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌2次，隨後用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生709 mg 1-[2-(苯甲基氧基)-5-溴苯基]乙酮，其中703 mg(2.304 mmol)與BISPIN(731 mg, 2.88 mmol)、PdCl₂(dppf)(202 mg, 0.276 mmol)及乙酸鉀(452 mg, 4.61 mmol)組合於1,4-二噁烷(2 ml)/DMSO(10 ml)中。混合物在80℃下加熱隔夜。固體經二氧化矽塞過濾，用EtOAc洗滌。添加水且濾液用EtOAc萃取3次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生634 mg 1-[2-(苯甲基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙酮。用微波在120℃下加熱64 mg(0.182 mmol)1-[2-(苯甲基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]乙酮、63 mg(0.105 mmol)(4*S*,5*R*)-3-{[6-氮雜環丁-1-基-3-(5-氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(實例27)、碳酸鉀(1 M水

溶液)(0.400 ml, 0.400 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈾(15 mg, 0.023 mmol)於1,4-二噁烷(1.5 ml)中之混合物4小時，接著轉移至在120℃下之油浴中隔夜。混合物經二氧化矽塞過濾，用EtOAc洗滌。濃縮濾液且藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物。質譜(ESI) 790.6 (M+1)。

步驟B：(4*S*,5*R*)-3-([3-(3'-乙醯基-4'-羥基-4-甲氧基聯苯-3-基)-6-氮雜環丁-1-基吡啶-2-基]甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

使用氣球用H₂對(4*S*,5*R*)-3-([3-[3'-乙醯基-4'-(苯甲氧基)-4-甲氧基聯苯-3-基]-6-氮雜環丁-1-基吡啶-2-基]甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(實例257步驟A)(42 mg, 0.053 mmol)及10% Pd/C(20 mg, 0.053 mmol)於EtOAc(2 ml)中之混合物進行脫氣及沖洗。在室溫下在H₂下攪拌混合物6小時，接著用氮氣沖洗，且過濾，用EtOAc洗滌。濃縮濾液且殘餘物藉由TLC，用3:2己烷/tOAc溶離加以純化以產生標題化合物。質譜(ESI) 700.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD):(滯轉異構體)δ 8.05 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.91-7.70 (m, 3H); 7.61 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H); 7.49-7.36 (m, 2H); 7.13 (d, J=8.2 Hz, 1H); 6.98 (d, J=8.7 Hz, 1H); 6.38 (d, J=8.5 Hz, 1H); 5.70 (br d, J=75.7 Hz, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.43-3.73 (m, 9H); 2.68 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 0.65 (br d, J=37.5 Hz, 3H)。

實例258



(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(羥甲基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟A：[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]甲醇

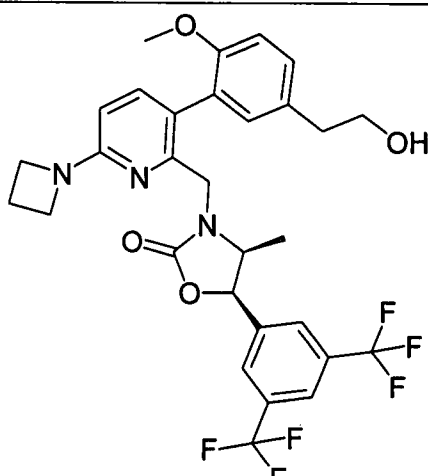
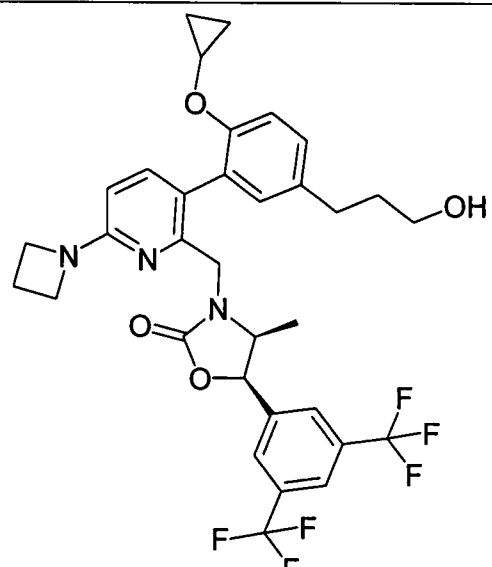
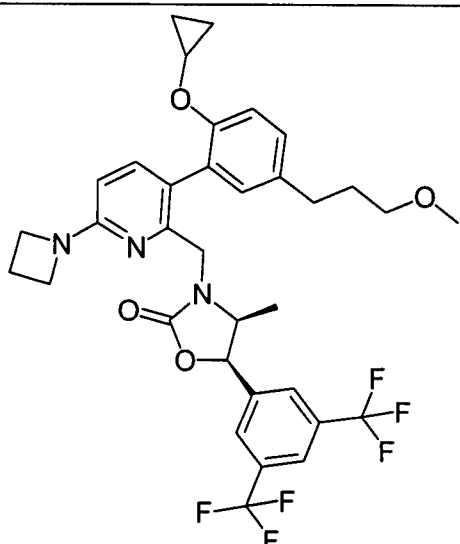
(3-碘-4-甲氧基苯基)甲醇(4.0 g, 15.15 mmol)、BISPIN 4.81 g, 18.94 mmol)、PdCl₂(dppf)(1.330 g, 1.818 mmol)及乙酸鉀(2.97 g, 30.3 mmol)於1,4-二噁烷(10 ml)/DMSO(50 ml)中之混合物在80℃下加熱隔夜。經二氧化矽塞過濾固體，用EtOAc洗滌。添加水至濾液中且用EtOAc萃取3次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生標題化合物，其不經進一步純化即繼續使用。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.62 (d, *J*=2.1 Hz, 1H); 7.40 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.92 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 4.51 (s, 2H); 3.79 (s, 3H); 1.33 (s, 12H);

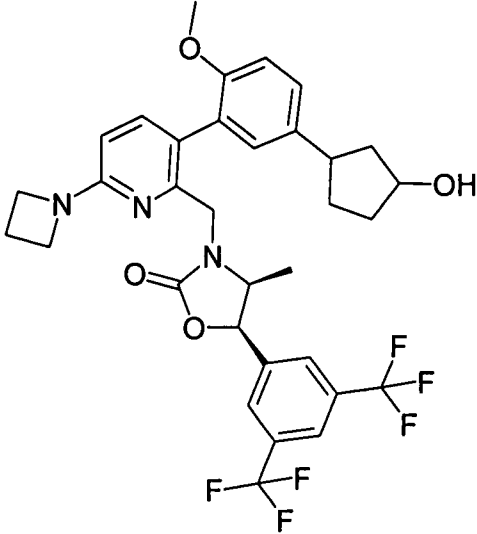
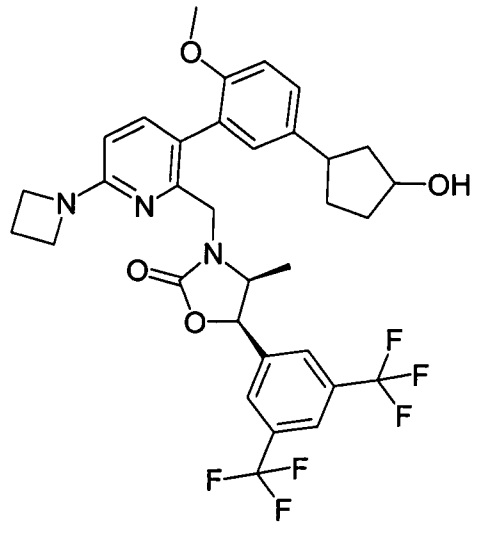
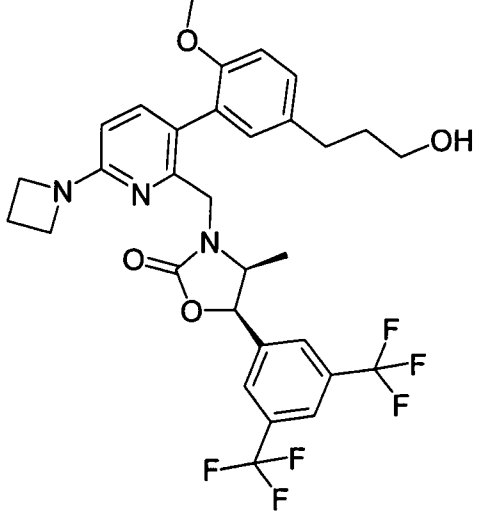
1.23 (s, 6H); 1.19 (s, 12H)。

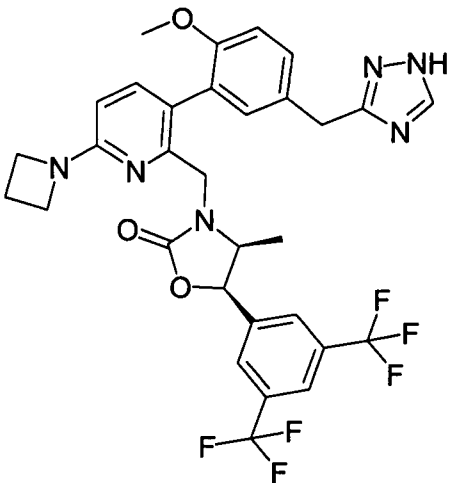
步驟 B：(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(羥甲基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在微波下在 60°C 下攪拌 (4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-溴吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物 35)(943 mg, 1.752 mmol)、[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]甲醇(實例 258, 步驟 A)(555 mg, 2.102 mmol)、碳酸鉀(1 M 水溶液)(4 ml, 4.00 mmol)及 1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(114 mg, 0.175 mmol)於 THF(12 ml)中之混合物 1 小時。添加 125 mg [4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]甲醇且再繼續加熱 30 分鐘。反應混合物經二氧化矽塞過濾，用 EtOAc 洗滌且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含 EtOAc 之己烷溶離加以純化。使用 RP HPLC 進行之第二純化產生純標題化合物。質譜 (ESI) 596.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.96 (s, 1 H); 7.88 (s, 2 H); 7.32 (d, J=8.2 Hz, 2 H); 7.16 (s, 1 H); 7.01 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 6.35 (d, J=8.3 Hz, 1 H); 5.72 (m, 1H); 4.65 (d, J=16.3 Hz, 1 H); 4.55 (s, 2 H); 4.23 (s, 1 H); 4.05 (t, J=7.3 Hz, 4 H); 3.90 (br s, 1H); 3.77 (s, 2 H); 2.43-2.36 (m, 2 H); 0.60 (s, 3 H)。

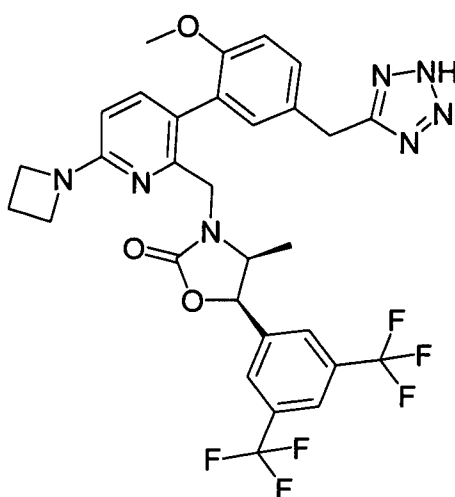
下列化合物(表 23)係使用與關於實例 258 所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表23		
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
259		610.3
260		650.4
261		664.4

262	 非對映異構體A，外消旋	650.3
263	 非對映異構體B，外消旋	650.4
264		624.2

265		647.3
-----	--	-------

實例 266

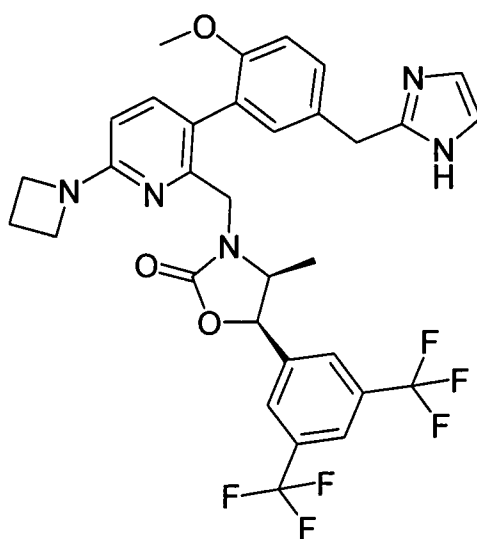


(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[2-甲氧基-5-(2*H*-四唑-5-基甲基)苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在 150°C 下在氮氣下攪拌三氟乙酸 6-氮雜環丁-1-基-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-3-[5-(氟基甲基)-2-甲氧基苯基]吡啶(實例 256)(15 mg, 0.021 mmol)、三乙胺鹽酸鹽(15 mg, 0.109 mmol)及疊氮化鈉(30 mg, 0.461 mmol)於 NMP(2 ml)中之混合物 3 天。添加水且混合物用乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發

溶劑。殘餘物藉由RP HPLC純化以產生標題化合物。質譜 (ESI) 648.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.97 (s, 1 H); 7.88 (s, 2 H); 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 7.26 (m, 1 H); 7.08 (s, 1 H); 7.01 (d, J=8.5 Hz, 1 H); 6.34 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 5.70 (m, 1 H); 4.62 (d, J=14.3 Hz, 1 H); 4.25 (s, 2 H); 4.20 (s, 1 H); 4.04 (t, J=7.4 Hz, 4 H); 3.86 (br s, 1 H); 3.77 (s, 3 H); 2.43-2.36 (m, 2 H); 0.59 (m, 3 H)。

實例 267

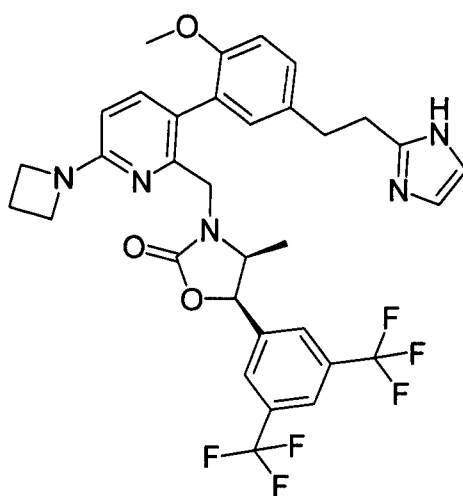


(4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(1*H*-咪唑-2-基甲基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向 (4*S*,5*R*)-3-({6-氮雜環丁-1-基-3-[5-(2-羥基乙基)-2-甲氧基苯基]吡啶-2-基}甲基)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮 (實例 259)(32 mg, 0.052 mmol) 於 DCM(2 ml) 中之溶液中添加戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷 (24.49 mg, 0.058 mmol) 且在室溫下攪拌所得混合物 40 分鐘。混合物用二氯甲烷稀釋且用水洗滌。有機物經硫酸鈉

乾燥，過濾，並在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物(32 mg，0.053 mmol)溶解於MeOH(1 ml)中且在0℃下在氮氣下依次添加乙二醛(20 μ l，0.175 mmol)及氨(7 M於MeOH中)(60 μ l，0.420 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2.5小時，接著藉由RP HPLC純化，溶解於EtOAc中且依次用2 M NaOH及鹽水洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。其接著自MeCN/水凍乾以產生標題化合物。質譜(ESI) 646.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.97 (s, 1 H); 7.86 (s, 2 H); 7.29 (d, J=8.3 Hz, 1 H); 7.21 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 7.02 (s, 1 H); 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1 H); 6.87 (s, 2 H); 6.34 (d, J=8.3 Hz, 1 H); 5.64 (m, 1 H); 4.62 (d, J=15.8 Hz, 1 H); 4.18 (s, 1 H); 4.06-3.66 (m, 10 H); 2.40 (p, J=7.4 Hz, 2 H); 0.57 (br s, 3 H)。

實例 268

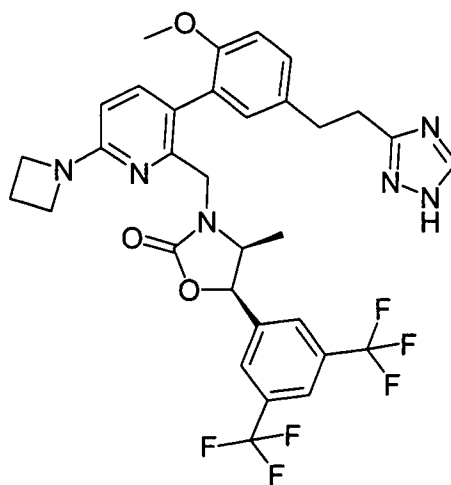


(4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-{5-[2-(1*H*-咪唑-2-基)乙基]-2-甲氧基苯基}吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮



268)(19 mg, 0.029 mmol)於THF(2 ml)中之溶液中逐滴添加NaHMDS(1 M於THF中)(0.027 ml, 0.027 mmol), 隨後添加碘代甲烷(3.60 μ l, 0.058 mmol)且在室溫下攪拌所得混合物。在45分鐘時, 添加一滴碘代甲烷且攪拌隔夜。添加二氯甲烷且依次用碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由使用SunFire-5C18 OBD 19 $\times$ 150 mm管柱進行RP HPLC, 用含MeCN(0.05% HCOOH)之水(0.05% HCOOH)之梯度(歷時8分鐘自10%至100%, 在100%下保持1分鐘, 流速為20 ml/min)溶離加以純化。產物自MeCN/水凍乾以產生標題化合物。質譜(ESI) 688.4 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1 H); 7.99 (s, 1 H); 7.91 (s, 2 H); 7.43 (s, 2 H); 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1 H); 7.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H); 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 6.33 (d, J=8.4 Hz, 1 H); 5.83 (m, 1 H); 4.72-3.69 (m, 3 H); 4.04 (s, 4 H); 3.76 (s, 3 H); 3.63 (s, 6 H); 3.36 (t, J=7.0 Hz, 2 H); 3.02 (m, 2 H); 2.41 (t, J=7.6 Hz, 2 H); 0.71 (s, 3 H)。

實例 270

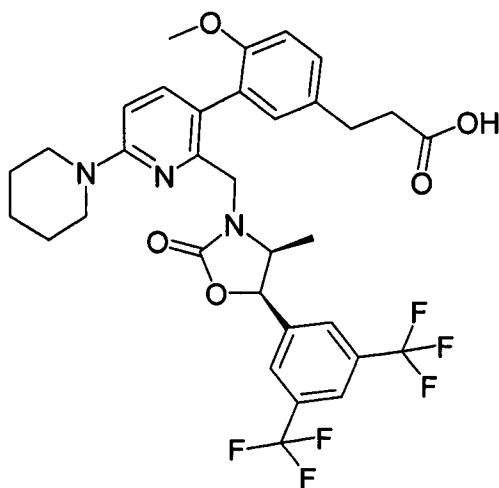


(4*S*,5*R*)-3-[(6-氮雜環丁-1-基-3-{2-甲氧基-5-[2-(1*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基]苯基}吡啶-2-基)甲基]-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向 3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸(實例 60)(66 mg, 0.104 mmol)於 DCM(4 ml)中之溶液中添加乙二醯氯(2 M 於 DCM 中)(0.259 ml, 0.518 mmol)及一滴 DMF。攪拌溶液 20 分鐘，濃縮，溶解於 THF(3 ml)中，添加氫氧化銨(0.144 ml, 1.035 mmol)且攪拌隔夜。濃縮粗產物，溶解於 MeOH 中，過濾且藉由 RP HPLC 純化以產生 38 mg(0.060 mmol)3-{3-[6-氮雜環丁-1-基-2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙醯胺。此物質與 *N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(1 ml, 7.50 mmol)組合且在 120°C 下加熱 40 分鐘。濃縮反應混合物，添加 AcOH(1 ml)、胼水合物(7.26 μ l, 0.119 mmol)且在 90°C 下加熱 1.5 小時。添加碳酸氫鈉飽和水溶液至反應混合物中且用乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由 TLC 及 RP HPLC 純化且自 MeCN/水凍乾以產生標題化合物。質譜(ESI) 661.3 (*M*+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.07 (br s, 1 H); 7.97 (s, 1 H); 7.89 (s, 2 H); 7.25 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 7.14 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H); 6.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 6.34 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H); 5.76 (s, 1 H);

4.57 (m, 1 H); 4.24 (m, 1 H); 4.05 (t, $J=7.4$ Hz, 4 H); 3.92 (m, 1 H); 3.73 (s, 3 H); 3.03 (d, $J=14.7$ Hz, 4 H); 2.45-2.37 (m, 2 H); 0.60 (s, 3 H)。

實例 271



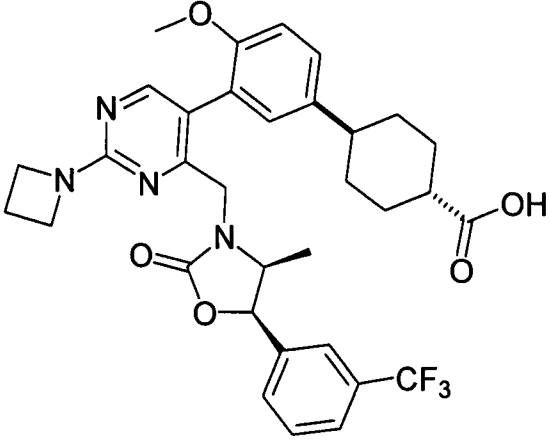
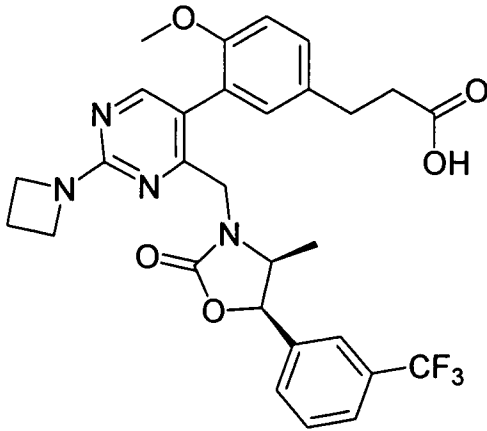
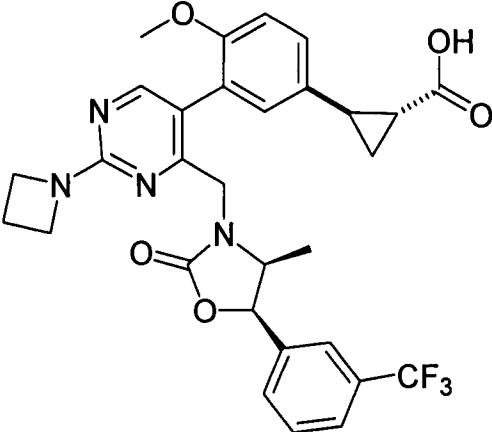
3-{3-[2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-🵽唑啉-3-基}甲基)-6-哌啶-1-基吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸

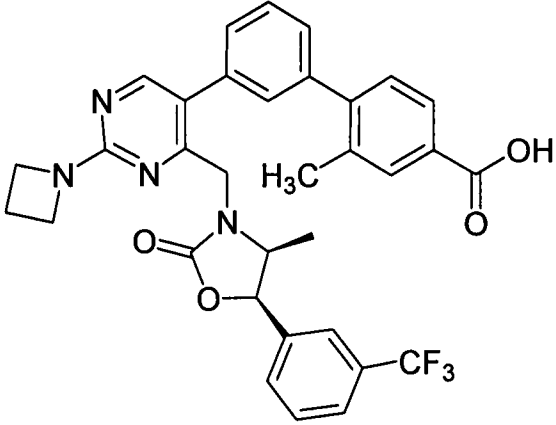
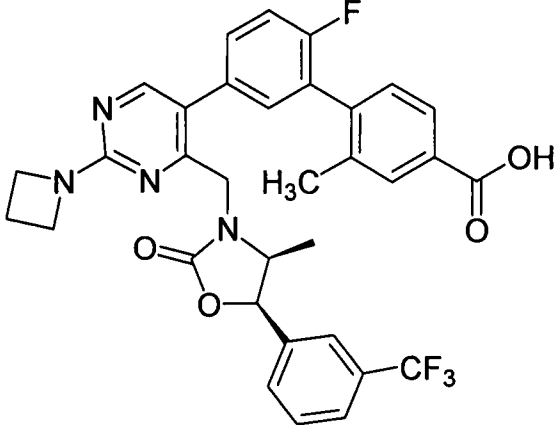
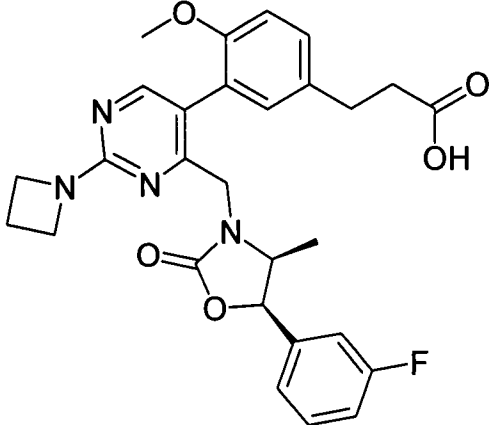
(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-🵽唑啉-2-酮(中間物 32)(500 mg, 0.966 mmol)、3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基]丙酸甲酯(中間物 2)(370 mg, 1.107 mmol)、碳酸鉀(1 M水溶液)(3 ml, 3.00 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(94 mg, 0.145 mmol)於THF(5 ml)中之混合物在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。反應物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取3次。合併之有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下蒸發溶劑。殘餘物藉由急驟矽膠管柱層析，用含EtOAc之己烷溶離加以純化以產生582

mg 3-{3-[2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-氯吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸乙酯。294 mg(0.456 mmol)此酯與LiOH(1 M水溶液)(1 ml, 1.000 mmol)組合於THF(2 ml)/EtOH(0.5 ml)中且在室溫下在氮氣下攪拌隔夜。混合物用氯化銨飽和水溶液稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機物經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發溶劑以產生267 mg 3-{3-[2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-氯吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}丙酸，其中30 mg與銅(刮勺尖端)及吡啶(5 ml, 50.5 mmol)組合且於密封管中在150℃下加熱5小時。濃縮反應物且藉由RP HPLC純化以產生標題化合物。質譜(ESI) 666.2 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)(滯轉異構體)δ 7.96 (s, 1H); 7.88 (s, 2H); 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.20 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H); 7.02 (s, 1H); 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H); 6.73 (d, J=8.5 Hz, 1H); 5.76 (br s, 1H); 4.60 (br s, 1H); 3.49-4.34 (m, 9H); 2.87 (t, J=7.1 Hz, 2H); 2.57 (br s, 2H); 1.61-1.73 (m, 6H); 0.56 (br s, 3H)。

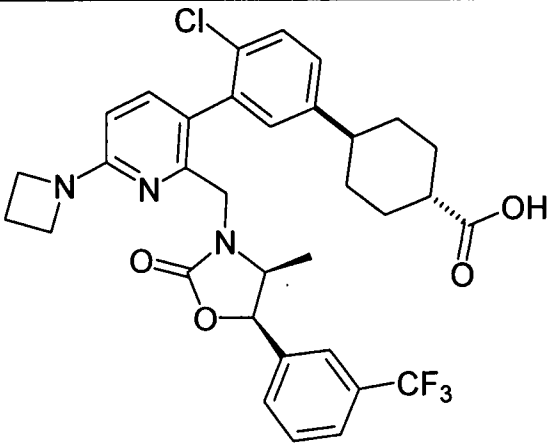
下列化合物(表24)係使用與關於實例60及61所述之方法類似之方法自市售物質或合成在以上描述之中間物合成。

表 24

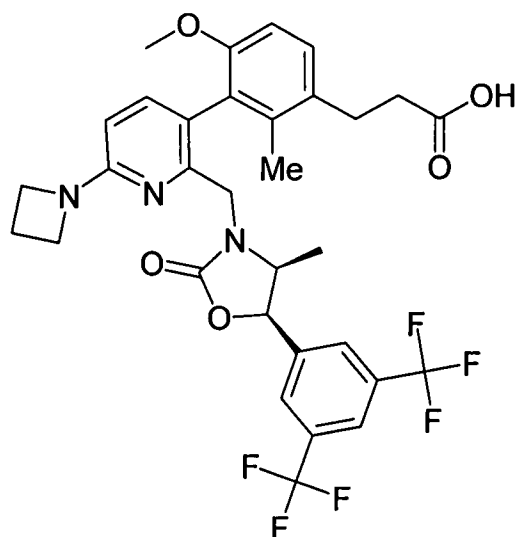
實例	分子結構	LCMS (M+H) ⁺
272		625.2
273		571.2
274		583.1

275		603.2
276		621.2
277		521.3

278	<chem>COc1ccc(cc1)CC(=O)N2C(=O)OC(c3ccc(F)cc3)C2Cc4nc5c(ncn5C4)C(=O)O</chem>	549.3
279	<chem>COc1cc(F)ccc1CC(=O)N2C(=O)OC(c3ccc(F)cc3)C2Cc4nc5c(ncn5C4)C(=O)O</chem>	601.2
280	<chem>Clc1ccc(cc1)CC(=O)N2C(=O)OC(c3cc(C(F)(F)F)cc(C(F)(F)F)c3)C2Cc4nc5c(ncn5C4)C(=O)O</chem>	643.1

281		696.4
-----	--	-------

實例 282



3-{3-[6-(氮雜環丁-1-基)-2-((4S,5R)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯基}丙酸

步驟 A：(4S,5R)-3-{[6-(氮雜環丁-1-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向中間物 32(1140 mg, 2.118 mmol)於 DMA(2.35 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(807 mg, 3.18 mmol)、

乙酸鉀(416 mg, 4.24 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(606 mg, 1.271 mmol)及乙酸鈮(II)(95 mg, 0.424 mmol)。混合物接著升溫至85℃，持續15小時。混合物接著用稀釋，經矽膠塞過濾(用乙酸乙酯溶離)並在真空中濃縮。殘餘物不經進一步純化即繼續使用。

步驟B：(2E)-3-{3-[6-(氮雜環丁-1-基)-2-((4S,5R)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯基}丙-2-烯酸甲酯

向中間物89(171 mg, 0.292 mmol)於二噁烷(3961 μ l)及水(990 μ l)中之溶液中添加(4S,5R)-3-{[6-(氮雜環丁-1-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(207 mg, 0.584 mmol)、碳酸鉀(81 mg, 0.584 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(38.1 mg, 0.058 mmol)。混合物接著升溫至85℃，持續1小時。接著稀釋混合物且經矽膠塞過濾(用乙酸乙酯溶離)並在真空中濃縮。殘餘物經由在Biotage 65i管柱上進行管柱層析，用含0%乙酸乙酯之己烷(1 CV)，隨後梯度至含50%乙酸乙酯之己烷(歷經7 CV)溶離加以純化，提供所要產物。質譜(ESI) 664.3 (M+1)。

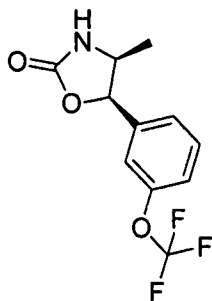
步驟C：3-{3-[6-(氮雜環丁-1-基)-2-((4S,5R)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯基}丙酸

向(2E)-3-{3-[6-(氮雜環丁-1-基)-2-((4S,5R)-5-[3,5-雙

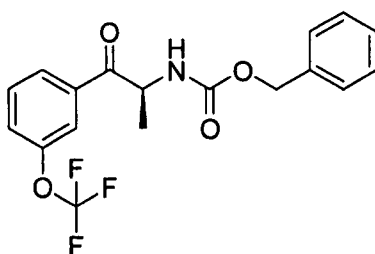
(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-🇚唑啉-3-基}甲基)吡啉-3-基]-4-甲氧基-2-甲基苯基}丙-2-烯酸甲酯(118 mg, 0.178 mmol)於甲醇(2371 μ l)中之溶液中添加鈀/碳(10%) 9 mg, 0.178 mmol)。此混合物置放在氬氣氣球下且用真空淨化3次, 接著在45°C下攪拌1.5小時。LC/MS指示完全轉化成所要產物。混合物接著用稀釋, 經Celite®塞過濾。濃縮殘餘物以提供呈滯轉異構體之53/47混合物形式之所要產物。向此混合物(98 mg, 0.147 mmol)於二🇚烷(1996 μ l)及水(499 μ l)中之溶液中添加氫氧化鋰(35.3 mg, 1.472 mmol)。在室溫下攪拌反應物5小時直至完成。接著在真空中濃縮混合物且用逆相HPLC(C-18管柱, 含0-90%乙腈之水)純化。接著用對掌性SFC(Chiralcel AD-H管柱, 含10% EtOH之CO₂)分離滯轉異構體之純混合物以提供兩種滯轉異構體。滯轉異構體A: 質譜(ESI) 652.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)(滯轉異構體) δ 7.85 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.64 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2.44 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 0.71 (d, *J*=6.6 Hz, 3H)。滯轉異構體B: 質譜(ESI) 652.3 (M+1)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)(滯轉異構體) δ 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.20 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 6.32 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.51 (d, *J*=8.0 Hz,

1H), 4.62 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.09 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.64 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 0.68 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

中間物 92



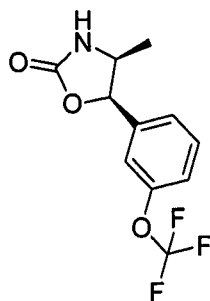
(4*S*,5*R*)-4-甲基-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮



步驟 1：{(2*S*)-1-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-基}胺基甲酸苯甲酯。

在氮氣下向市售 {(2*S*)-1-[甲氧基(甲基)胺基]-1-側氧基丙-2-基}胺基甲酸苯甲酯 (5.52 g, 20.75 mmol) 及 1-溴-3-(三氟甲氧基)苯 (5 g, 20.75 mmol) 於 THF (100 ml) 中之在冰/甲醇/乾冰冷卻浴中冷卻的溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂 (20.75 ml, 41.5 mmol)，同時內部溫度維持在 -35°C 與 -15°C 之間 (用浸漬之溫度探針監測)。在添加之後，冷攪拌反應物且使其升溫至環境溫度隔夜。反應粗產物接著冷卻至 -20°C 且緩慢淬滅入碎冰與 HCl (1 N, 冰浴冷卻) 之攪拌混合物中。所得混合物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經

Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下蒸發。釜殘餘物藉由急驟層析(SiO₂，Biotage SNAP濾筒，矽膠，KP-Sil，100 g濾筒)純化。管柱藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至40%乙酸乙酯)溶離。匯合相關溶離份且在真空中濃縮以產生3.9824 g無色油狀物作為標題化合物。LCMS計算值=367.1；實驗值=390.00 (M+Na)⁺。

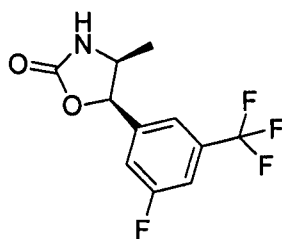


步驟2：(4*S*,5*R*)-4-甲基-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮。

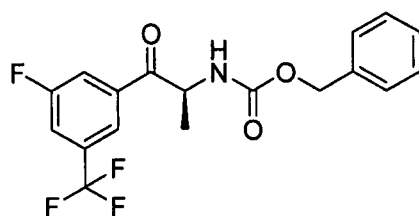
添加三第三丁氧基氫化鋁鋰(13.78 g，54.2 mmol)至{(2*S*)-1-側氧基-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-基}胺基甲酸苯甲酯(3.98 g，10.84 mmol)於乙醇(100 ml)中之冷(乾冰/丙酮浴)溶液中。LCMS指示反應在10分鐘內完成。反應物藉由HCl(1 N)淬滅。粗混合物用乙酸乙酯稀釋且經Celite® 521層過濾(緩慢過濾)。在減壓下自濾液移除揮發性組分。所得釜殘餘物用碳酸氫鈉水溶液/鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生白色固體。此固體在室溫下與氫氧化鉀(7.22 ml，54.2 mmol)一起於THF(100 ml)/甲醇(50 ml)混合物中攪拌2小時。LCMS指示反應完成。添加HCl(1 N)以酸化反應混合物。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，

經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。所得粗混合物藉由急驟層析(SiO₂，Biotage 65i濾筒)純化。管柱藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至100%乙酸乙酯)溶離。匯合相關溶離份且蒸發以獲得1.4170 g白色固體作為標題化合物。LCMS計算值=261.06；實驗值=260.21 (M-1)⁻。

中間物 93



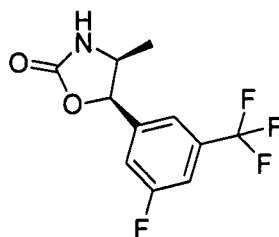
(4*S*,5*R*)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮



步驟 1：{(2*S*)-1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1-側氧基丙-2-基}胺基甲酸苯甲酯。

在-30℃下在氮氣下向市售{(2*S*)-1-[甲氧基(甲基)胺基]-1-側氧基丙-2-基}胺基甲酸苯甲酯(5.48 g, 20.58 mmol)及3-溴-5-氟三氟甲苯(5 g, 20.58 mmol)於THF(52 ml)中之溶液中逐滴添加氯化異丙基鎂(20.58 ml, 41.2 mmol)。移除冷浴且使反應物老化隔夜至環境溫度。冷卻粗產物至-20℃，隨後添加HCl(1 N，冰浴冷卻)。所得混合物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發。釜殘餘物藉由急驟層析(SiO₂，Biotage 65i濾筒)純化。管柱

藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至40%乙酸乙酯)溶離。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生5.4655 g黃色油狀物作為標題化合物。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 5.7 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.3 (ps五重峰, *J*=7.5 Hz, 1H), 1.45 (d, *J*=7 Hz, 3H)。

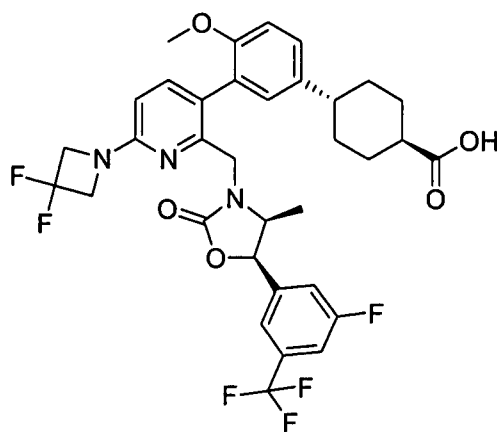


步驟2：(4*S*,5*R*)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。

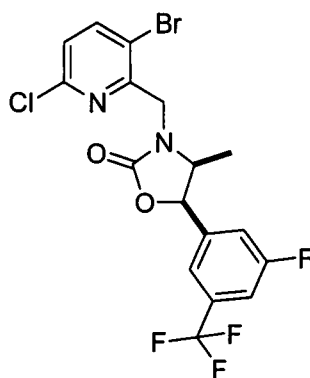
添加三第三丁氧基氫化鋁鋰(18.27 ml, 74.0 mmol)至{(2*S*)-1-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1-側氧基丙-2-基}胺基甲酸苯甲酯(5.4655 g, 14.80 mmol)於乙醇(100 ml)中之冷(乾冰/丙酮浴)溶液中。LCMS指示反應在10分鐘內完成。反應物藉由HCl(1 N)淬滅。粗混合物用乙酸乙酯稀釋且經Celite® 521層過濾(緩慢過濾)。在減壓下自濾液移除揮發性組分。所得釜殘餘物用碳酸氫鈉水溶液/鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生白色固體。此固體在室溫下與氫氧化鉀(10 ml, 75 mmol)一起於THF(100 ml)/甲醇(50 ml)混合物中攪拌2小時。LCMS指示反應完成。添加HCl(1 N)以酸化反應混合物。在減壓下移除揮發性組分。釜殘餘物用鹽水處理，用乙酸乙酯萃取，

經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。所得混合物藉由急驟層析(SiO₂，Biotage 65i濾筒)純化。管柱藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至100%乙酸乙酯)溶離。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生2.6765 g白色固體作為標題化合物。LCMS計算值=263.06；實驗值=262.11 (M-1)⁻。
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.36 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=9 Hz, 1H), 5.8 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 4.3 (ps五重峰, *J*=6.9 Hz, 1H), 0.85 (d, *J*=6.5 Hz, 3H)。

實例 283



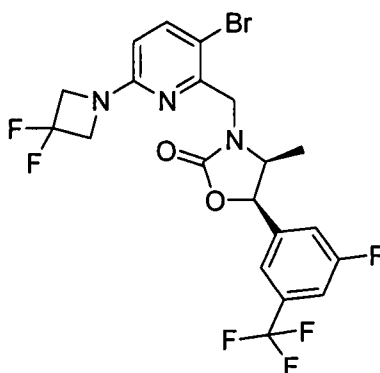
反-4-{3-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-({(4*S*,5*R*)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}環己烷甲酸。



步驟 1：(4*S*,5*R*)-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[3-氟-5-

(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。

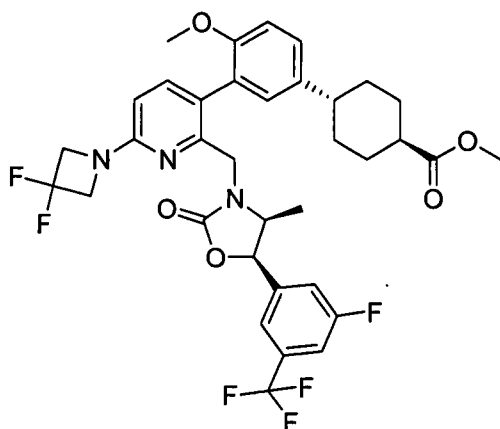
向 (4*S*,5*R*)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物 93)(5000 mg, 19.00 mmol)於 THF(100 ml)中之冷(冰/甲醇浴)混合物中一起添加氫化鈉(912 mg, 22.80 mmol)。冷(冰浴)攪拌所得混合物 1.5 小時，隨後添加 3-溴-2-(溴甲基)-6-氯吡啶(中間物 30)(5963 mg, 20.90 mmol)。在 3 小時內使反應混合物緩慢升溫至環境溫度。冷卻(冰浴)反應物且藉由 HCl(1 N, 水溶液)淬滅。所得混合物用乙酸乙酯萃取，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下蒸發以產生油狀物。此油狀物藉由急驟層析(SiO₂, Biotage 65i 濾筒)純化。管柱藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至 40%乙酸乙酯)溶離。匯合相關溶離份且在真空中濃縮以產生 8.2522 g 淡琥珀色膠狀物作為標題化合物。LCMS 計算值 = 465.97；實驗值 = 468.91。



步驟 2：(4*S*,5*R*)-3-[(3-溴-6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基]甲基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮。

(4*S*,5*R*)-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮 (1.0721 g, 2.293

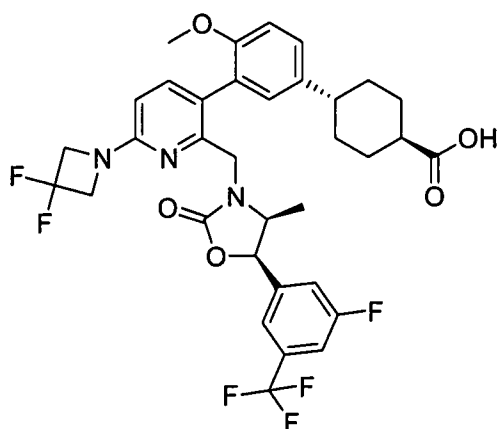
mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(1.336 g, 10.32 mmol)、三乙胺(3.20 ml, 22.93 mmol)及THF(10 ml)密封於微波容器中且在150℃下經受微波輻射8小時。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物用鹽水/乙酸乙酯處理。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。此深色混合物藉由急驟層析(SiO₂, Biotage SNAP濾筒，矽膠，KP-Sil, 100 g濾筒)純化。管柱藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至40%乙酸乙酯)溶離。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生530.8 mg淡琥珀色玻璃狀物作為標題化合物。LCMS計算值=523.03；實驗值=525.99。



步驟3：反-4-{3-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-((4*S*,5*R*)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}環己烷甲酸甲酯。

(4*S*,5*R*)-3-{[3-溴-6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)吡啶-2-基]甲基}-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(530.8 mg, 1.012 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈮(66.0 mg, 0.101 mmol)、碳酸鉀(1.519 ml, 3.04 mmol)、反-4-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

硼啶-2-基)苯基]環己烷甲酸甲酯(中間物7)(436 mg, 1.164 mmol)及THF(6 ml)密封於反應容器中且在90℃油浴中置放4小時。LCMS指示起始物質完全消耗及形成所要產物。在減壓下移除揮發性組分。所得釜殘餘物用鹽水/乙酸乙酯處理。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並蒸發以產生深色混合物。此混合物藉由急驟層析(SiO₂, Biotage SNAP濾筒，矽膠，KP-Sil, 100 g濾筒)純化。管柱藉由乙酸乙酯/己烷混合物(0%至40%)溶離。匯合相關溶離份且在真空中蒸發以產生507 mg棕色固體泡沫物作為標題化合物。LCMS計算值=691.25；實驗值=692.49 (M+1)⁺。



步驟4：反-4-{3-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-({(4S,5R)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}環己烷甲酸。

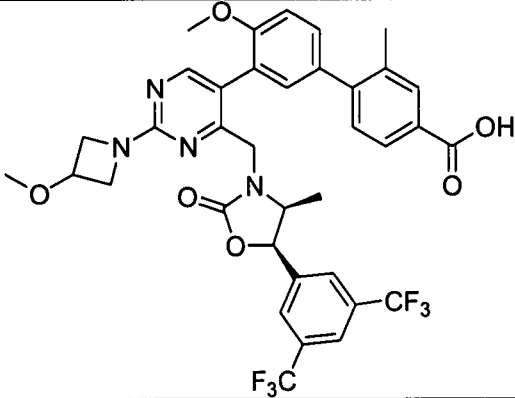
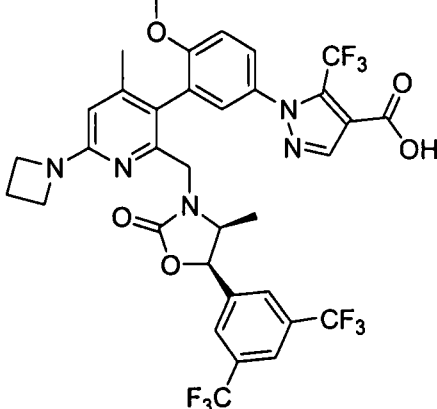
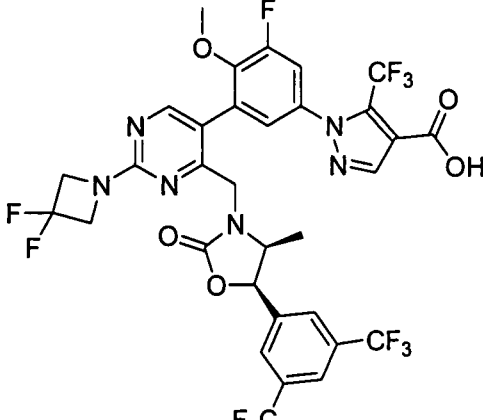
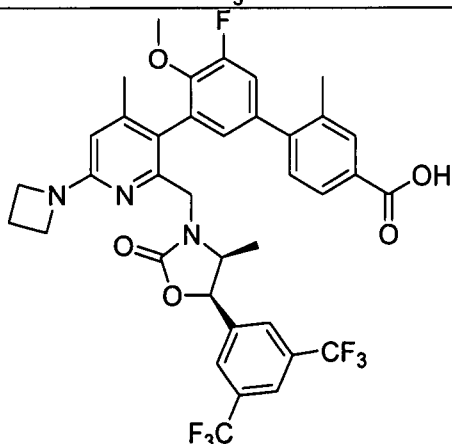
在室溫下添加氫氧化鋰單水合物(154 mg, 3.67 mmol)於水(4 ml)中之溶液至反-4-{3-[6-(3,3-二氟氮雜環丁-1-基)-2-({(4S,5R)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啶-3-基}甲基)吡啶-3-基]-4-甲氧基苯基}環己烷甲酸甲酯(507 mg, 0.733 mmol)於1,4-二噁烷(6 ml)中之溶液

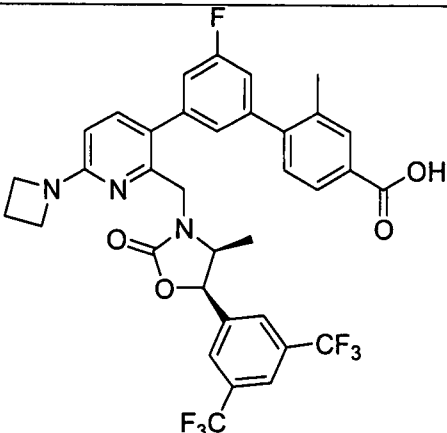
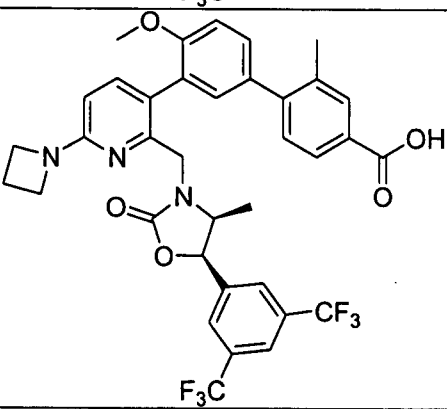
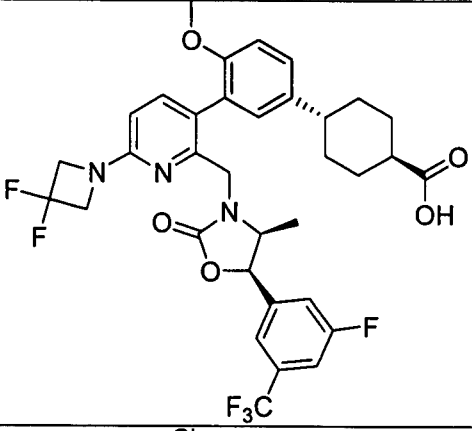
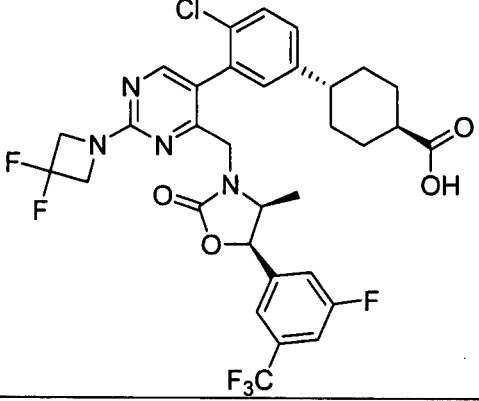
中且攪拌隔夜。向所得粗產物中添加HCl(1 N, 水溶液)直至混合物變混濁。此混濁狀態藉由添加乙腈得以消散。此澄清溶液藉由製備型HPLC(逆相, Waters SunFire PrepC18 OBD 5 μ m 19 $\times$ 150 mm), 用乙腈/水+0.05% HCOOH(在10分鐘內30%至100%有機物, 保持100% 2分鐘, 20 mL/min)溶離加以純化。匯合相關溶離份且在減壓下蒸發以產生無色玻璃狀物。此玻璃狀物再溶解於乙腈/水混合物中且凍乾隔夜以產生430.5 mg蓬鬆白色固體作為標題化合物。

LCMS計算值=677.23; 實驗值=678.44 (M+1)⁺。 ¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.34 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.06-6.94 (br m, 2H), 6.54 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.71-5.58 (br m, 1H), 4.68-4.53 (br m, 1H), 4.39 (d, *J*=12.5 Hz, 2H), 4.36 (d, *J*=12 Hz, 2H), 4.28-4.18 (br s, 0.5H), 4.16-4.02 (br m, 1H), 3.96-3.86 (br m, 0.5H), 3.74 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.96-1.88 (br m, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H), 0.65 (br s, 1.6H), 0.54 (br s, 1.4H)。

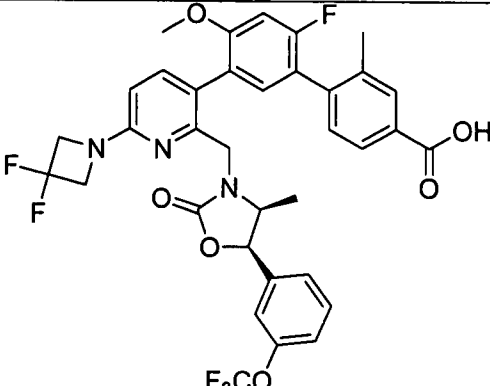
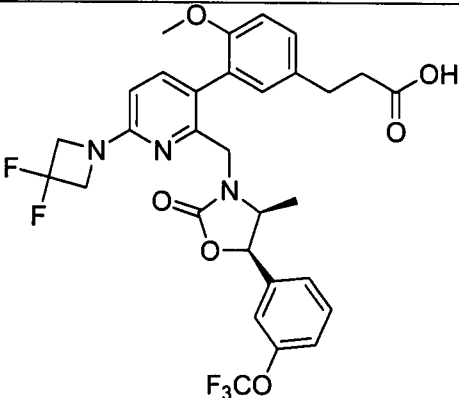
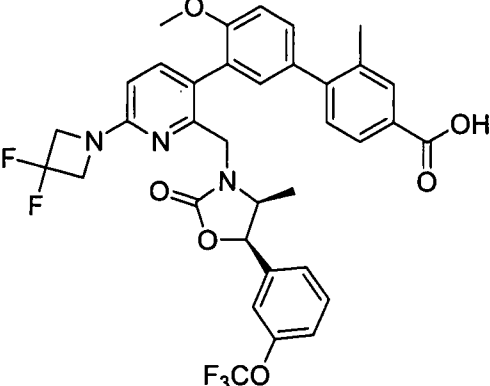
下列化合物(表25)係使用與上述方法類似之方法合成。

表 25

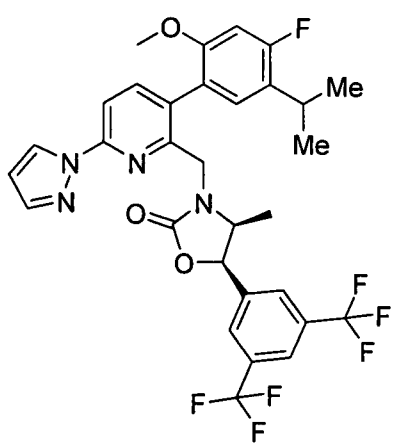
實例	分子結構	LCMS (M+1) ⁺
284		731.38
285		758.32
286		799.32
287		732.32

288		688.39
289		700.42
290		678.48
291		683.36

292		656.43
293		674.45
294		676.39
295		648.41

296		702.43
297		622.38
298		668.43

實例 299



(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-({3-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-2-基}甲基)-4-甲基-

1,3-噁唑啉-2-酮

步驟 1：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-({6-氯-3-[4-氯-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]吡啉-2-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向含(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啉-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物 32)(460 mg, 0.889 mmol)之 THF(10 mL)中添加碳酸鉀(2 M 於水中, 1.3 mL, 2.67 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(57.9 mg, 0.089 mmol)及(4-氯-5-異丙基-2-甲氧基苯基)酮酸(中間物 59)(283 mg, 1.33 mmol)。反應物用氮氣脫氣且在 32°C 下加熱 16 小時。反應物接著傾至鹽水中且用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。殘餘物經由急驟矽膠層析純化以產生(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-({6-氯-3-[4-氯-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]吡啉-2-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(419.4 mg, 0.693 mmol)。LCMS 計算值=605.1; 實驗值=605.1

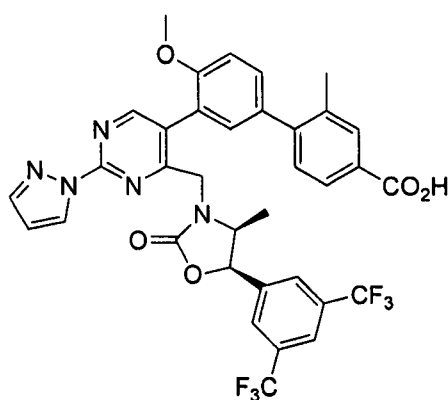
步驟 2：(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-({6-氯-3-[4-氯-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]吡啉-2-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在 2-5 mL 微波小瓶中將(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-({6-氯-3-[4-氯-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]吡啉-2-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮氯化物(40 mg, 0.066 mmol)及吡啉(5.40 mg, 0.079 mmol)溶解於二噁烷(0.7 mL)

中。添加碳酸鉍(43.1 mg, 0.132 mmol)及碘化銅(I)(12.6 mg, 0.066 mmol)且將混合物脫氣。添加 *N,N*-二甲基乙二胺(23.3 mg, 0.264 mmol), 隨後密封系統且加熱(以熱方式)至 110°C 隔夜。冷卻反應物並經 Celite® 過濾(乙酸乙酯洗滌)且濃縮濾液並藉由逆相 HPLC 純化以產生 (4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-({6-氯-3-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]吡啶-2-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(5.5 mg, 8.64 μmol)。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.63 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.88 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 1.29 (m, 6H), 0.64 (d, *J*=41.1 Hz, 3H)。

SPA=55.8 nM

實例 300



3'-[4-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-2-(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸

步驟 1: (4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{{[3-溴-6-(1*H*-

吡啶-1-基)吡啶-2-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-[(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物32, 198 mg, 0.382 mmol)中添加吡啶(450 mg, 6.61 mmol)及對甲苯磺酸(20 mg, 0.116 mmol)。混合物藉由微波輻射加熱至180℃, 持續30分鐘。反應物用乙酸乙酯及氫氧化鈉水溶液(1 M)稀釋。有機物用水及鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析純化以產生(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[3-溴-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-2-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(173 mg, 0.316 mmol)。LCMS計算值=549.0/551.0, 實驗值=549.0/551.0。

步驟2: 3'-[2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基)甲基)-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

向含(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-3-{[3-溴-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-2-基]甲基}-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(100 mg, 0.182 mmol)之THF(0.91 mL)中添加4'-甲氧基-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)聯苯-4-甲酸甲酯(84 mg, 0.218 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈹(17.8 mg, 0.027 mmol)及碳酸鉀(2 M於水中, 0.273 mL, 0.546 mmol)。系統用氮氣沖洗, 封蓋且在室溫下攪拌隔夜。反應物用乙酸乙酯稀釋且有機物用水(2×)、鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾並濃縮。粗物質藉由管柱層析純化以產生3'-[2-((4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲

基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (91.4 mg, 0.126 mmol)。LCMS計算值=725.2, 實驗值=725.3

步驟3: 3'-[2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸

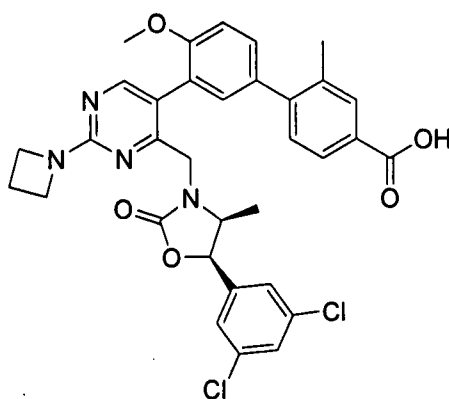
向含3'-[2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (91.4 mg, 0.126 mmol)之二噁烷(2 mL)中添加氫氧化鋰(0.5 M, 1.0 mL, 0.505 mmol)。系統加熱至40°C並攪拌1.5小時。冷卻反應物至室溫且添加TFA(100 µL)至反應物中,隨後移除揮發性組分。粗物質藉由逆相HPLC純化以產生3'-[2-({(4*S*,5*R*)-5-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基}甲基)-6-(1*H*-吡啶-1-基)吡啶-3-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸(86.1 mg, 0.104 mmol)。LCMS計算值=711.2, 實驗值=711.2。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 7.88 (m, 8H), 7.34 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.90 (br s, 3H), 3.36 (br s, 3H), 0.67 (d, J=33.5 Hz, 3H)。RTA=14.8 nM

下列化合物(表26)係使用與上述方法類似之方法合成。

表 26

實例	分子結構	LCMS (M+1) ⁺
301	SPA=260 nM	725.2

實例 302



3'-[2-(氮雜環丁-1-基)-4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲
基-2-側氧基-1,3-𪗇唑啉-3-基]甲基}嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-
2-甲基聯苯-4-甲酸

步驟1：4'-甲氧基-2-甲基-3'-[2-(甲基硫基)-4-[[[(甲磺基)氧基]甲基}嘧啶-5-基]聯苯-4-甲酸甲酯

向含3'-[4-(羥甲基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(中間物90, 5.0 g, 12.18 mmol)之DCM(40.6 mL)中添加TEA(2.55 mL, 18.27 mmol)。在氮氣氛圍下在冰浴中冷卻系統且添加甲烷磺醯氯(1.14 mL, 14.62 mmol)。在0℃下攪拌反應物1小時且接著用DCM稀

釋。有機物用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮至乾燥，隨後藉由管柱層析純化。4'-甲氧基-2-甲基-3'-[2-(甲基硫基)-4-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}嘧啶-5-基]聯苯-4-甲酸甲酯 (5.67 g, 11.61 mmol)。LCMS 計算值=489.1；實驗值=489.1

步驟 2：3'-[4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

在 0℃ 下向含 (4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮 (中間物 XX-參見表 18, 202 mg, 0.821 mmol) 之 THF (6 mL) 中添加氫化鈉 (60 wt%, 37.3 mg, 0.933 mmol)。在 0℃ 下攪拌反應物 1 小時且添加 4'-甲氧基-2-甲基-3'-[2-(甲基硫基)-4-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}嘧啶-5-基]聯苯-4-甲酸甲酯 (364 mg, 0.746 mmol) 於 THF (500 μ L) 中之溶液。使反應物升溫至室溫隔夜。反應物冷卻至 0℃ 且用 HCl (1 N, 373 μ L) 淬滅且反應物傾至 NaHCO₃ 飽和水溶液及乙酸乙酯中。有機物用鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析純化以產生 3'-[4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}-2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (295 mg, 0.462 mmol)。LCMS 計算值=638.1；實驗值=638.2

步驟 3：3'-[4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}-2-(甲磺醯基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧

基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

在 0℃ 下向含 3'-[4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}-2-(甲磺基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (294 mg, 0.46 mmol) 之 DCM (5 mL) 中添加間氯過苯甲酸 (319 mg, 1.381 mmol)。使反應物升溫至室溫且用 DCM 及飽和硫代硫酸鈉溶液稀釋。有機物用飽和 NaHCO₃、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 濃縮物，隨後藉由管柱層析純化以產生 3'-[4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}-2-(甲磺基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (292 mg, 0.435 mmol)。LCMS 計算值=670.2；實驗值=670.2。

步驟 4：3'-[2-(氮雜環丁-1-基)-4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯

向含 3'-[4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}-2-(甲磺基)嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (81 mg, 0.121 mmol) 之 THF (1.6 mL) 中添加氮雜環丁烷 (40.7 μL, 0.604 mmol)。反應物在 100℃ 下經受微波輻射 15 分鐘。濃縮反應物，接著溶解於乙酸乙酯中且用水 (2×)、鹽水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾，濃縮。粗反應物藉由管柱層析純化以產生 3'-[2-(氮雜環丁-1-基)-4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯 (78 mg, 0.121 mmol)。LCMS 計算值

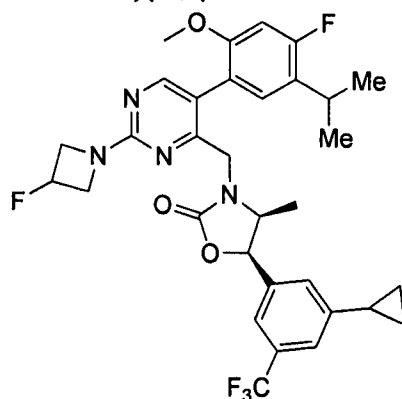
=647.2；實驗值=647.4。

步驟5：3'-[2-(氮雜環丁-1-基)-4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸

向含3'-[2-(氮雜環丁-1-基)-4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸甲酯(78 mg, 0.121 mmol)之二噁烷(2.4 mL)中添加LiOH(0.5 M, 1.2 mL, 0.605 mmol)。

反應物加熱至60℃，持續1小時，隨後冷卻並用TFA酸化。移除揮發性組分且粗物質藉由逆相HPLC純化以產生3'-[2-(氮雜環丁-1-基)-4-{[(4*S*,5*R*)-5-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-2-側氧基-1,3-噁唑啉-3-基]甲基}嘧啶-5-基]-4'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-甲酸(70 mg, 0.110 mmol)。LCMS計算值=633.2，實驗值=633.3。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.23 (m, 5H), 4.01 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 0.73 (s, 3H)。RTA=4.43 nM

實例 303



(4*S*,5*R*)-5-[3-環丙基-5-(三氟甲基)苯基]-3-({2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

步驟1：甲烷磺酸{5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲酯

向含{5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲醇(中間物91, 3.22 g, 10.0 mmol)之DCM(40 mL)中添加TEA(2.79 mL, 20.0 mmol)。在氮氣氛圍下在冰浴中冷卻系統且添加甲烷磺醯氯(1.09 mL, 14.0 mmol)。在0℃下攪拌反應物30分鐘且接著用DCM稀釋。有機物用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、鹽水洗滌，且接著經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮至乾燥，隨後藉由管柱層析純化。甲烷磺酸{5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲酯(3.39 g, 8.46 mmol)。LCMS計算值=401.1；實驗值=401.2。

步驟2：(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在0℃下向含(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(中間物67(c)-(表8), 145 mg, 0.447 mmol)之THF(4 mL)中添加氫化鈉(60 wt%, 23.3 mg, 0.582 mmol)。在0℃下攪拌反應物1小時且添加甲烷磺酸{5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲酯(188 mg, 0.470 mmol)於THF(500 µL)中之溶液。使反應

物升溫至室溫且在室溫下攪拌6小時。反應物用HCl(1 N)淬滅且反應物傾至NaHCO₃飽和水溶液及乙酸乙酯中。有機物用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾並濃縮。所得殘餘物藉由管柱層析純化以產生(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(190 mg, 0.302 mmol)。LCMS計算值=628.1/630.1；實驗值=628.2/630.2

步驟3：(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲磺基)嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

在室溫下向含(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲基硫基)嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮之水(0.75 mL)及乙腈(1.5 mL)中添加Oxone®氧化劑(0.39 g, 0.634 mmol)。反應物攪拌隔夜且用乙酸乙酯及水稀釋。有機物用10%硫代硫酸鈉及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。粗物質不經進一步純化即繼續使用(190 mg, 0.288 mmol)。LCMS計算值=662.1，實驗值=662.3。

步驟4：(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向含(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]-2-(甲磺基)嘧啶-4-基}甲基)-4-

甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(175 mg, 0.265 mmol)之THF(1 mL)中添加TEA(0.369 mL, 2.65 mmol)及3-氟氮雜環丁烷(236 mg, 2.120 mmol)。封蓋反應物且藉由微波輻射在100℃下加熱10分鐘。反應物用EtOAc稀釋，用NaHCO₃飽和水溶液、水及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，隨後藉由管柱層析純化以產生(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(160 mg, 0.244 mmol)。LCMS計算值=655.2/657.2，實驗值=655.4/657.4。

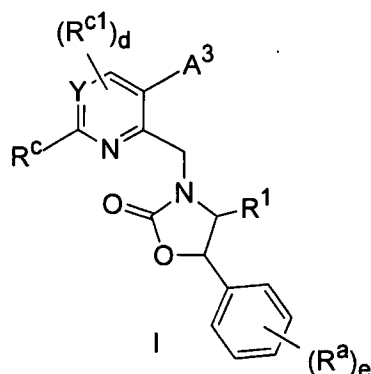
步驟5：(4*S*,5*R*)-5-[3-環丙基-5-(三氟甲基)苯基]-3-({2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮

向含(4*S*,5*R*)-5-[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]-3-({2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-4-甲基-1,3-噁唑啉-2-酮(0.031 g, 0.047 mmol)之二噁烷(0.5 mL)中添加磷酸三鉀(0.071 mL, 0.142 mmol)、環丙基硼酸(6.10 mg, 0.071 mmol)及肆(三苯基膦)鈰(0)(5.47 mg, 4.74 μmol)。系統用氮氣沖洗且密封，隨後藉由微波輻射在140℃下加熱30分鐘。反應混合物用EtOAc稀釋，用碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且粗產物藉由管柱層析純化以產生呈白色固體狀之(4*S*,5*R*)-5-[3-環丙基-5-(三氟甲基)苯基]-3-({2-(3-氟氮雜環丁-1-基)-5-[4-氟-2-甲氧基-5-(丙-2-基)苯基]嘧啶-

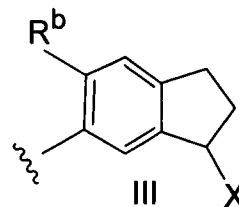
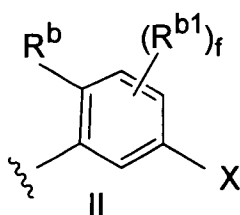
4-基 } 甲基)-4- 甲基 -1,3-噁唑啉 -2- 酮 (13.3 mg , 0.022 mmol) 。 LCMS 計 算 值 =617.3 , 實 驗 值 =617.5 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.29 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5.54~5.33 (br m, 2H), 4.74 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.33 (m, 3H), 4.16~4.15 (br m, 1H), 3.97~3.94 (br m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.25~3.19 (m, 1H), 1.31~1.26 (m, 6H), 1.07 (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 0.69 (m, 3H) 。 RTA=98 nM 。

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中 A^3 由式II或式III表示：



其中 Y 為 N 或 CH，其中若 R^{c1} 存在於結構中，則 CH 可經 R^{c1} 取代；

R^1 為 H、 CF_3 或 C_{1-3} 烷基；

各 R^a 獨立地為視情況經 1-5 個鹵素取代之 C_{1-3} 烷基、視情況經 1-5 個鹵素取代之 $-OC_{1-3}$ 烷基、鹵素、 $-CN$ 或視情況經 1-3 個鹵素取代之 C_{3-4} 環烷基；

R^c 為 (a) 包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之 N 的 4-7 員單環雜環，其中該單環雜環視情況包含 1-3 個雙鍵、一個羰基及 1-3 個各自獨立地為 N、O、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 之其他雜原子基團，或 (b) 包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之 N 的 5-8 員雙環雜環，其中該雙環雜環視情況包含 1-3 個雙鍵、一個羰基及 1-3 個各自獨立地為 N、O、S、

S(O)或S(O)₂之其他雜原子基團，其中如(a)或(b)中定義之R^c視情況經1-3個獨立地為鹵素、-OH、-CN、C₁₋₃烷基或-OC₁₋₃烷基之取代基取代，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基視情況經1-3個鹵素取代；

各R^{c1}獨立地為C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基或鹵素，其中在任一情況下之烷基皆視情況經1-5個鹵素取代；

R^b為H、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、-OC₃₋₆環烷基、鹵素、-CN、-NO₂或-OH，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基視情況經1-5個鹵素取代，且-OC₃₋₆環烷基視情況經1-3個鹵素取代；

各R^{b1}獨立地為C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基或鹵素，其中C₁₋₃烷基及-OC₁₋₃烷基視情況經1-5個鹵素取代；

X為：

(a)(i)鹵素，(ii)-C₁₋₄烷基，(iii)-C₃₋₆環烷基-Y或C₁₋₃烷基-Y，其中Y為-CN、-OH或-OCH₃，或(iv)經1-3個獨立地為鹵素、-CN、-OH、-C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基或-C(=O)C₁₋₂烷基之基團取代之-苯基，其中烷基及環烷基在所有使用時皆視情況經1-3個鹵素取代；

(b) D¹，其中D¹為-CO₂H、-CO₂C₁₋₄烷基或-C(=O)NR²R³；

(c) -C₁₋₄烷基-D¹，其中烷基視情況經1-3個鹵素取代；

(d) -C₃₋₆環烷基-D¹，其中環烷基視情況經1-2個獨立地為-C₁₋₂烷基或鹵素之基團取代，其中-C₁₋₂烷基視情況經1-3個鹵素取代；

(e) -C₃₋₆環烷基-CH₂-D¹，其中環烷基視情況經1-2個獨

立地為 $-C_{1-2}$ 烷基或鹵素之基團取代，其中 $-C_{1-2}$ 烷基視情況經 1-3 個鹵素取代；

(f) - 苯基 $-D^1$ ，其中苯基視情況經 1-3 個獨立地為鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 之取代基取代；

(g) $-Het-D^1$ ，其中 Het 為具有 1-4 個各自獨立地為 N、O、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 之雜原子基團的 5-6 員雜芳族環，其中 Het 視情況經 1-3 個獨立地為鹵素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 之基團取代；或

(h) $-C_{1-2}$ 烷基 $-Het$ ，其中 Het 視情況經 1-3 個獨立地為 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 或鹵素之基團取代；

R^2 及 R^3 各自獨立地為 H 或 $-C_{1-3}$ 烷基，或 R^2 及 R^3 視情況接合以形成具有 3-5 個碳之橋基，藉此產生 4-6 員環醯胺基團；

d 為整數 0-2；

e 為整數 0-3；且

f 為整數 0-2。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

R^1 為 H 或 C_{1-3} 烷基；

各 R^a 獨立地為 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、鹵素、 $-CN$ 或視情況經 1-3 個鹵素取代之環丙基；

各 R^{c1} 獨立地為 CH_3 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 或鹵素；

R^b 為 H、 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基或鹵素，其中 C_{1-3} 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基及 $-OC_{3-6}$ 環烷基視情況經

1-3個鹵素取代；

各 R^{b1} 獨立地為鹵素、 CF_3 或 CH_3 ；且

X為：

(a) (i) Cl ，(ii)- C_{2-4} 烷基，(iii)- C_{5-6} 環烷基-Y或- C_{1-3} 烷基-Y，其中Y為- CN 、- OH 或- OCH_3 ，或(iv)經1-3個獨立地為鹵素、- CN 、- OH 、- C_{1-4} 烷基、- OC_{1-4} 烷基或- $C(=O)C_{1-2}$ 烷基之基團取代之-苯基，其中烷基及環烷基在所有出現時皆視情況經1-3個鹵素取代；

(b) D^1 ，其中 D^1 為- CO_2H 、- CO_2C_{1-4} 烷基或- $C(=O)NR^2R^3$ ；

(c) - C_{1-4} 烷基- D^1 ，其中烷基視情況經1-3個F取代；

(d) - C_{3-6} 環烷基- D^1 ，其中環烷基視情況經1-2個獨立地為- CH_3 、 CF_3 或鹵素之基團取代；

(e) - C_{3-6} 環烷基- CH_2-D^1 ，其中環烷基視情況經1-2個獨立地為- CH_3 、 CF_3 或鹵素之基團取代；

(f) -苯基- D^1 ，其中苯基視情況經1-3個獨立地為鹵素、- CH_3 、- CF_3 、- OCH_3 或- OCF_3 之取代基取代；

(g) - $HET(1)-D^1$ ，其中 $HET(1)$ 為具有1-2個獨立地為N、O、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ 之雜原子基團的5-6員雜芳族環，其中 $HET(1)$ 視情況經1-3個獨立地為鹵素、- CH_3 、- CF_3 、- OCH_3 或- OCF_3 之取代基取代；或

(h) - $(CH_2)_{1-2}-HET(2)$ ，其中 $HET(2)$ 為具有2-4個為N、O或S之雜原子基團之5員雜芳族環，其中 $HET(2)$ 視情況經1-2個獨立地為- CH_3 或鹵素之基團取代。

3. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 為 CH_3 ；

各 R^a 獨立地為 CF_3 、 CH_3 、 $-OCF_3$ 、 Cl 、 F 、環丙基或 $-CN$ ；

R^c 為 (a) 包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之 N 的 4-6 員單環雜環，其中該單環雜環視情況包含 1-2 個雙鍵、一個羰基及 1-2 個各自獨立地為 O 、 N 或 $-S(O)_2$ - 之其他雜原子基團，或 (b) 包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之 N 的 6-7 員雙環雜環，其中該雙環雜環視情況包含 1-2 個雙鍵、一個羰基及 1-2 個各自獨立地為 N 、 O 或 $-S(O)_2$ - 之其他雜原子基團，其中如 (a) 或 (b) 中定義之 R^c 視情況經 1-2 個各自獨立地為鹵素、 $-OH$ 、 CH_3 、 $-OCH_3$ 、 CF_3 或 $-OCF_3$ 之取代基取代；

各 R^{c1} 獨立地為 $-CH_3$ 或 Br ；

R^b 為 H 、 $-C_{1-2}$ 烷基、 $-OCH_3$ 、 Cl 、 F 或 $-O$ -環丙基；

R^{b1} 為 F ；

X 為：

(a) Cl 、 $-CH_2CN$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OH$ 、 $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$ 、視情況經 1-3 個 F 及一個 $-OH$ 取代之 $-CH(CH_3)_2$ 、-環戊基- $-OH$ 、-環己基- $-CN$ 、或經 2 個取代基(其為 $-OH$ 及 $-C(=O)CH_3$)取代之苯基；

(b) D^1 ，其中 D^1 為 $-CO_2H$ 或 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基；

(c) $-C_{1-4}$ 烷基- D^2 ，其中 D^2 為 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基或 $-C(=O)NR^2R^3$ ；

(d) $-C_{3-6}$ 環烷基- D^2 ；

(e) $-C_{3-6}$ 環烷基- CH_2-D^1 ；

(f) -苯基- D^1 ，其中苯基視情況經1-3個獨立地為鹵素或 $-CH_3$ 之取代基取代；

(g) $-HET(1)-D^1$ ，其中 $HET(1)$ 為具有1-2個獨立地為N、O或S之雜原子的5-6員雜芳族環，其中 $HET(1)$ 視情況經1-3個獨立地為鹵素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$ 之取代基取代；或

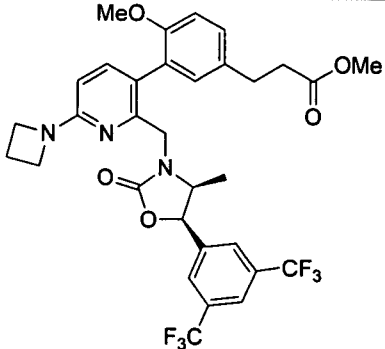
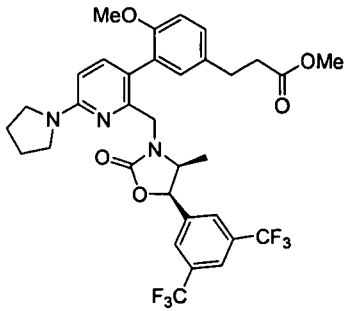
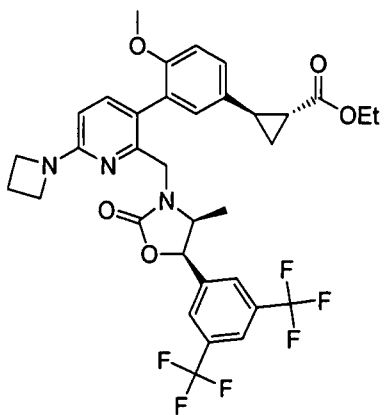
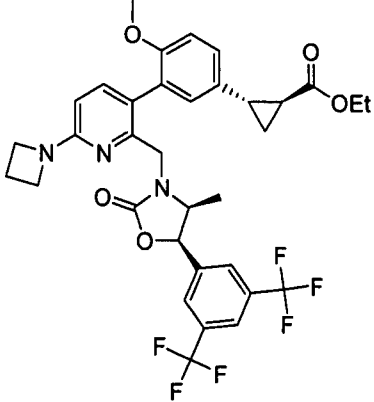
(h) $-(CH_2)_{1-2}-HET(2)$ ，其中 $HET(2)$ 為具有2-4個N原子之5員雜芳族環，其中 $HET(2)$ 視情況經1-2個獨立地為 $-CH_3$ 或鹵素之基團取代；且

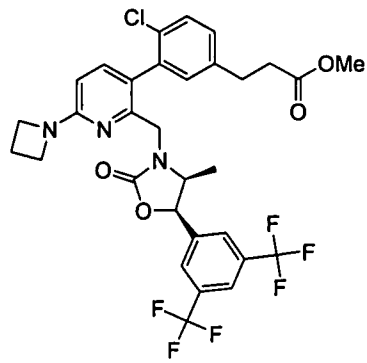
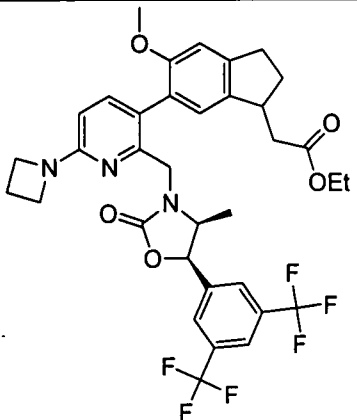
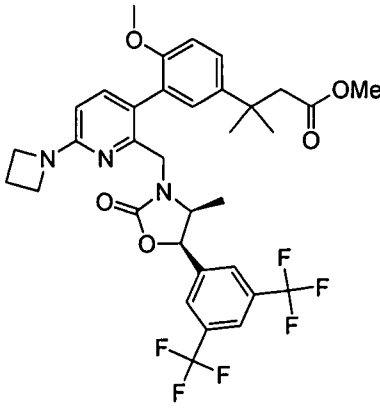
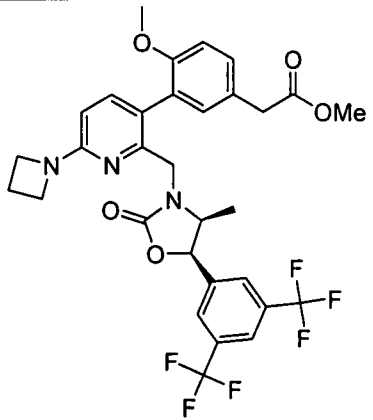
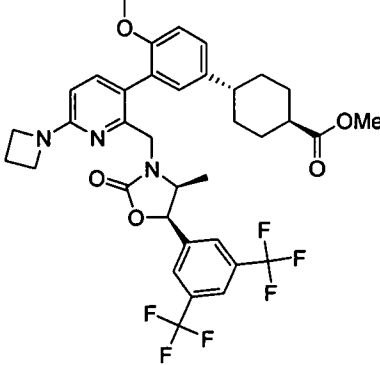
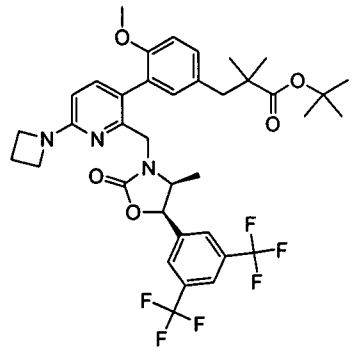
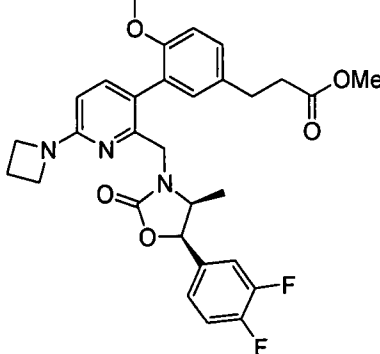
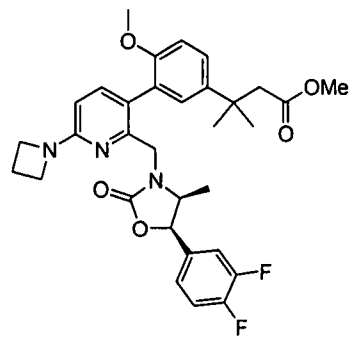
e為整數1-3。

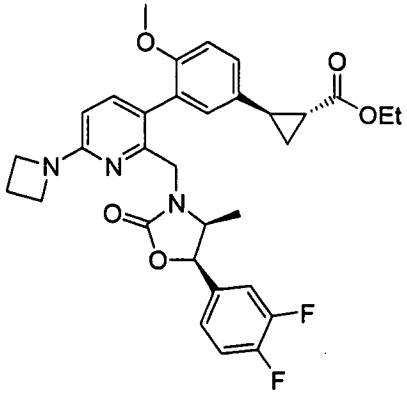
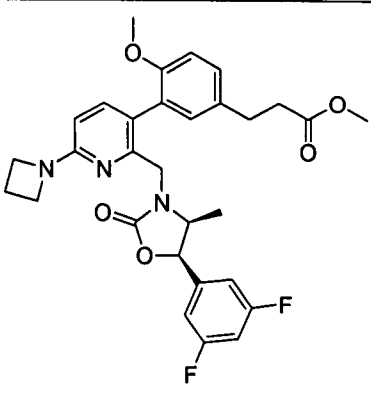
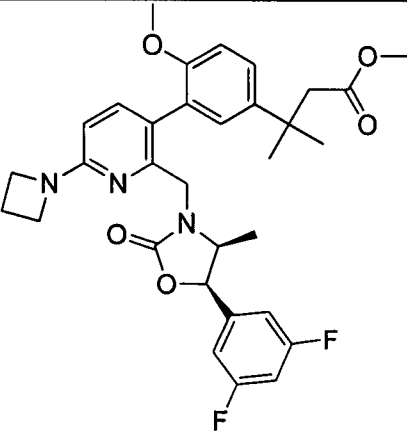
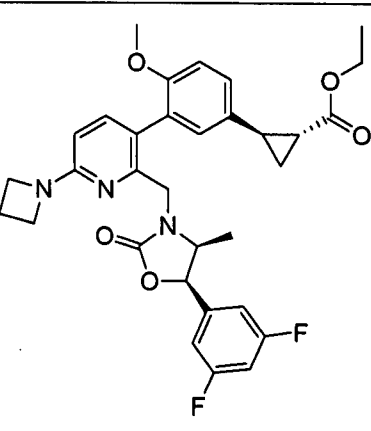
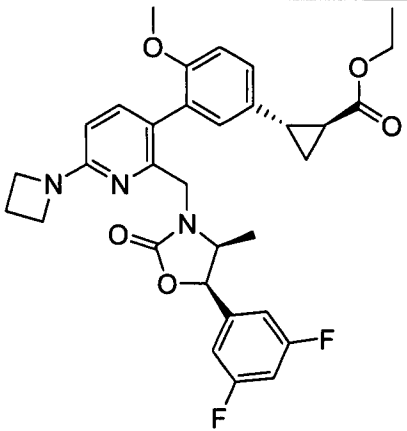
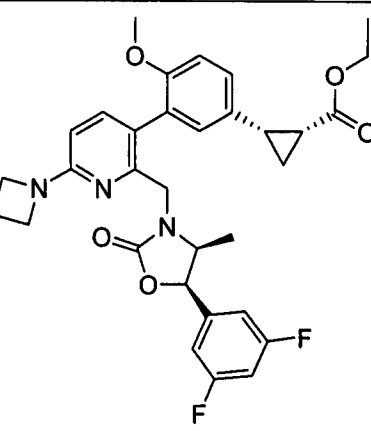
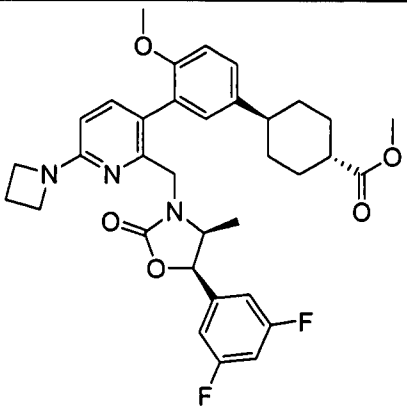
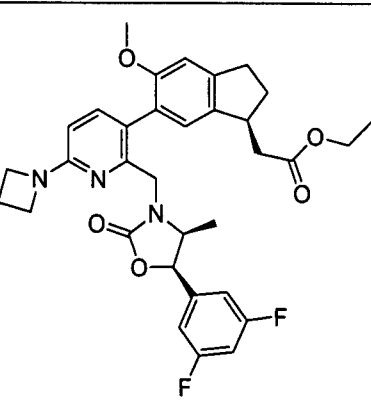
4. 如請求項3之化合物，其中 $HET(1)$ 為異噁唑、吡唑、吡嗪、噻吩、呋喃、噻唑、吡咯、吡啶或咪唑。
5. 如請求項3之化合物，其中 $HET(2)$ 為三唑、四唑或咪唑。
6. 如請求項3之化合物，其中 R^c 為(a)包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之N的4-6員單環雜環，其中該單環雜環視情況包含一個羰基及另一個為O、N或 $-S(O)_2-$ 之其他雜原子基團；(b)包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之N的5員單環雜芳族環，其中該5員單環雜芳族環視情況包含另一個為N之其他雜原子基團；或(c)包含一個與 R^c 所連接之雜芳族環鍵結之N的6-7員雙環雜環，其中該雙環雜環視情況包含另一個為N或O之其他雜原子基團；其中如(a)、(b)或(c)中定義之 R^c 視情況經1-2個各自獨立地為

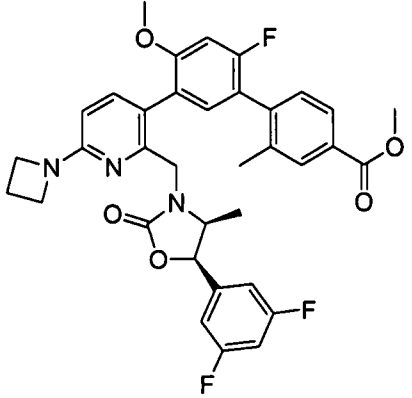
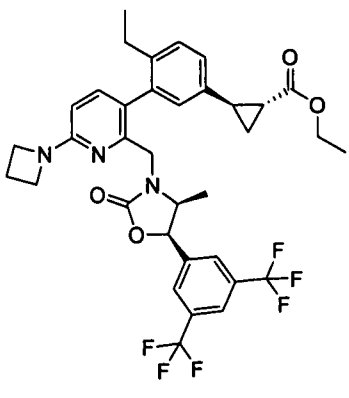
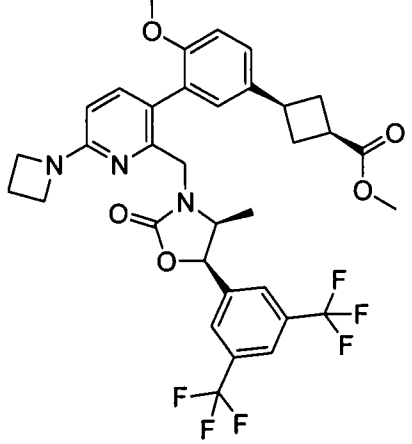
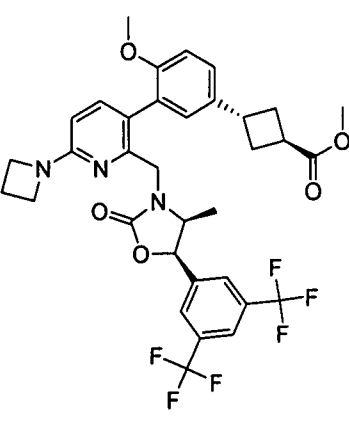
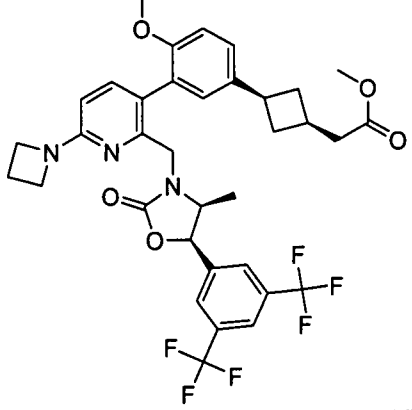
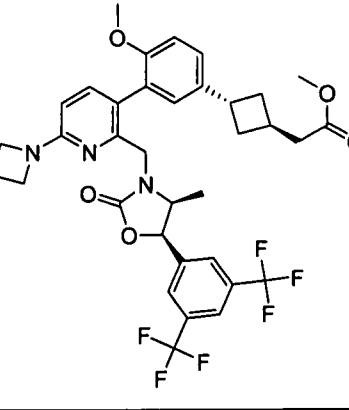
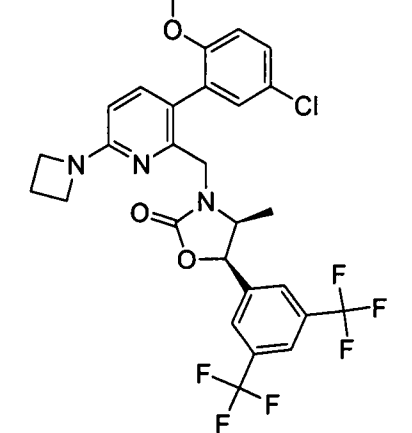
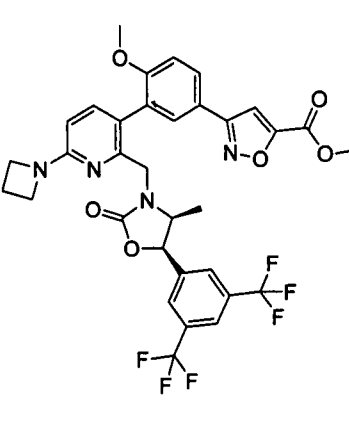
F、-OH、CH₃、-OCH₃、CF₃或-OCF₃之取代基取代。

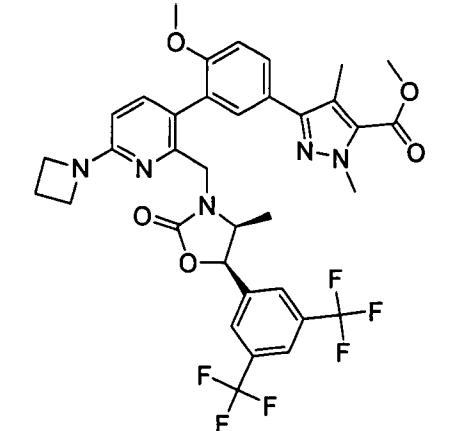
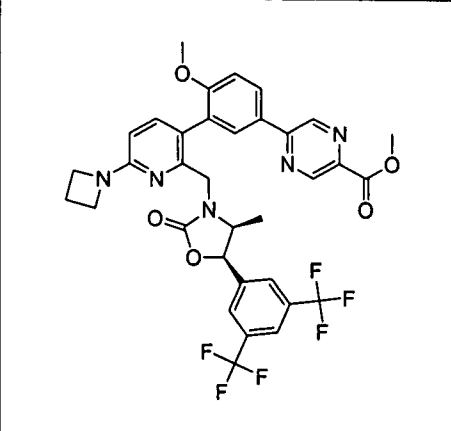
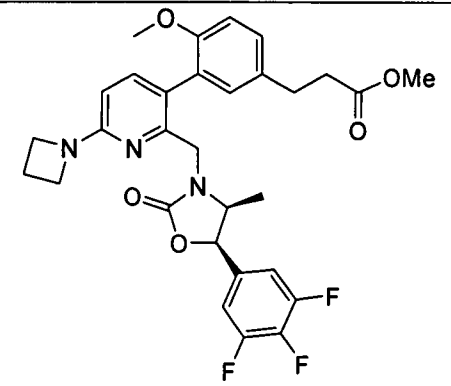
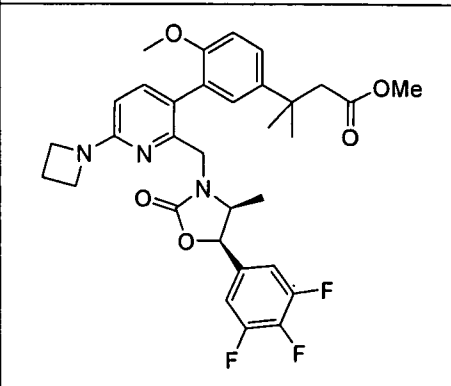
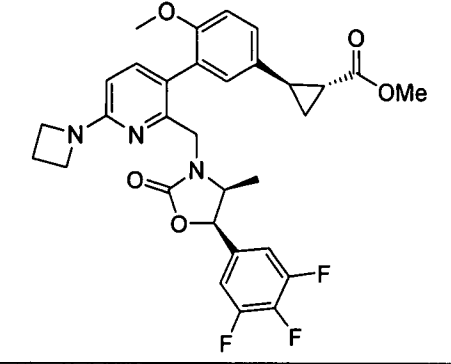
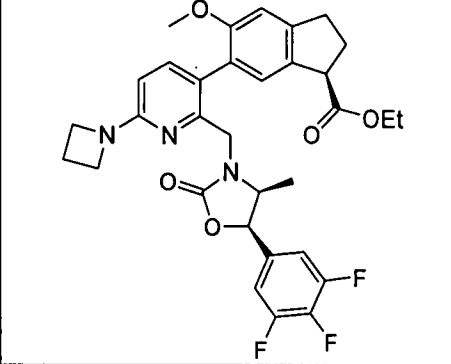
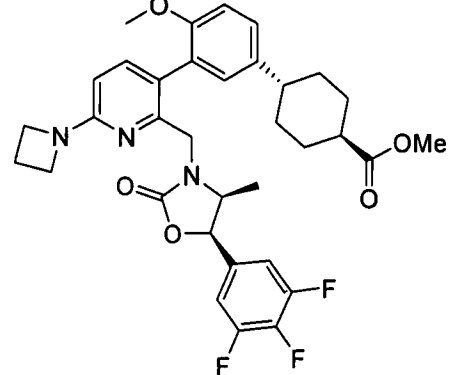
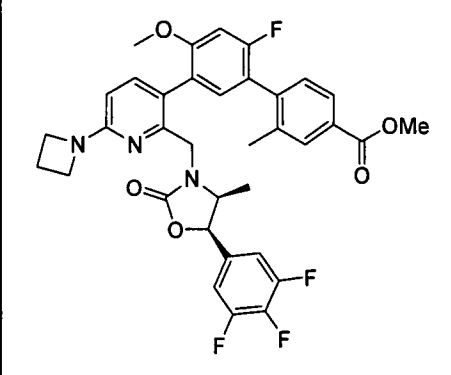
7. 如請求項3之化合物，其中該取代基R^c為氮雜環丁烷、氮雜環丁酮、吡咯啉、哌啉、嗎啉、咪唑、吡唑、異噻唑啉1,1-二氧化物、包含橋連在兩個環成員之間的亞甲基之嗎啉環、或包含稠合環丙基環之吡咯啉環，其中R^c視情況經1-3個各自獨立地為鹵素、-OH、-CH₃、-OCH₃、-CF₃或-OCF₃之取代基取代。
8. 如請求項7之化合物，其中R^c視情況經1-2個各自獨立地為F、-CH₃、-OH或-OCH₃之取代基取代。
9. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其具有以下結構：

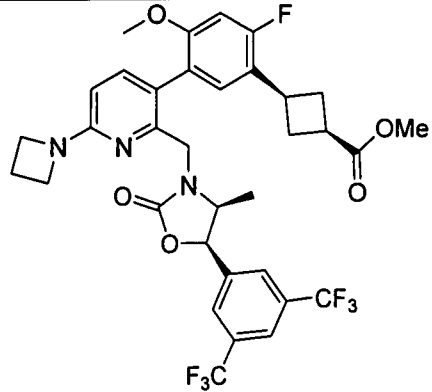
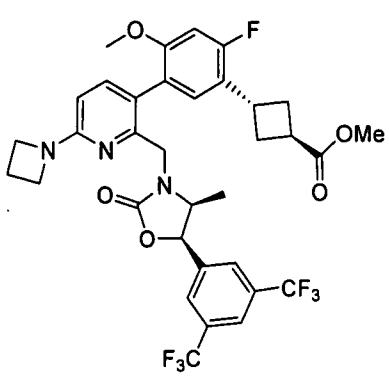
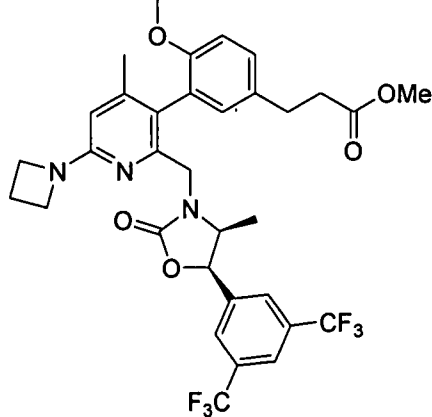
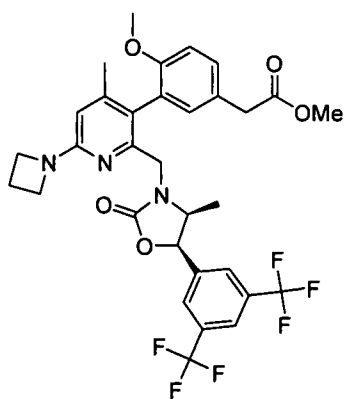
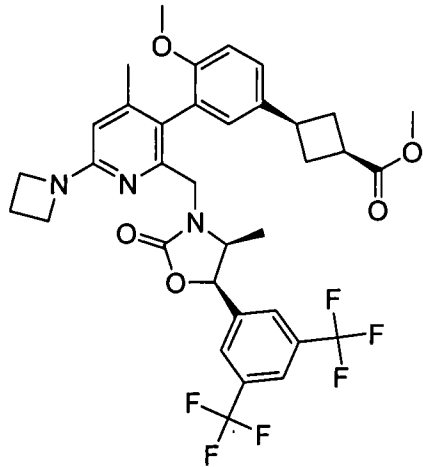
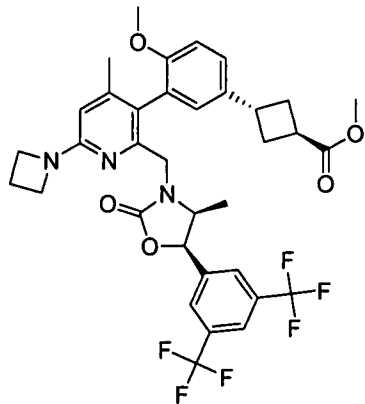
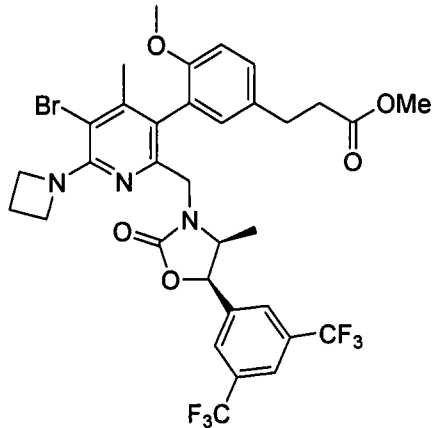
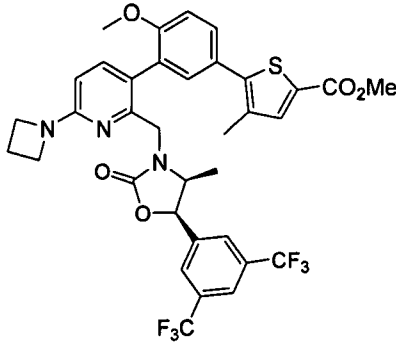
實例1		實例2	
實例3		實例4	

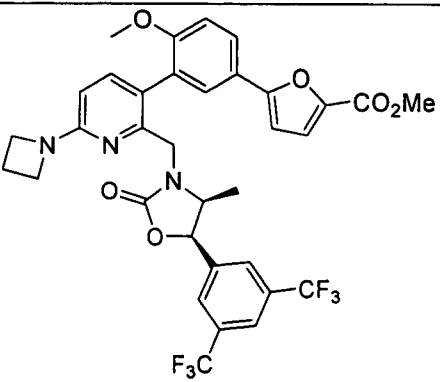
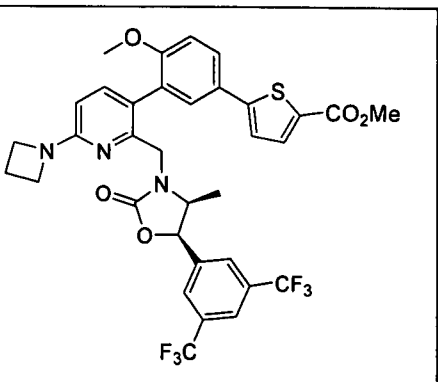
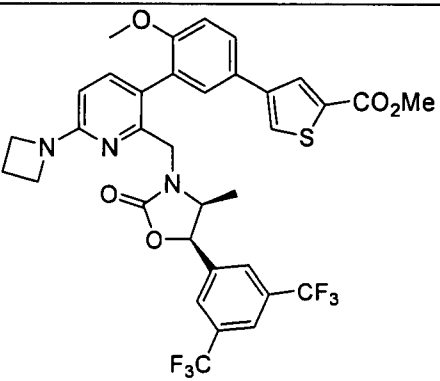
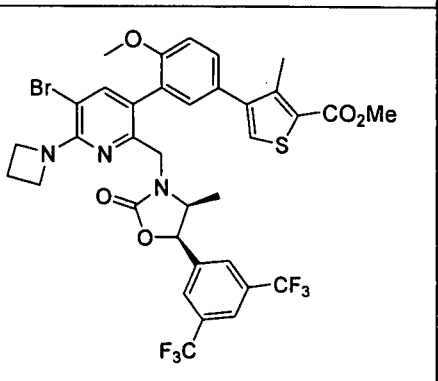
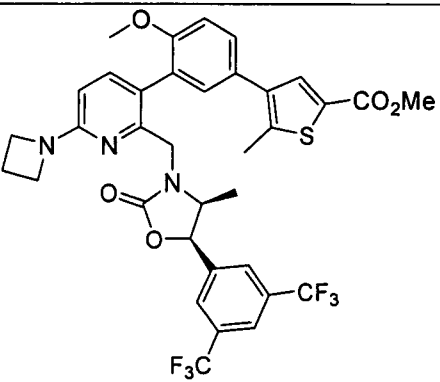
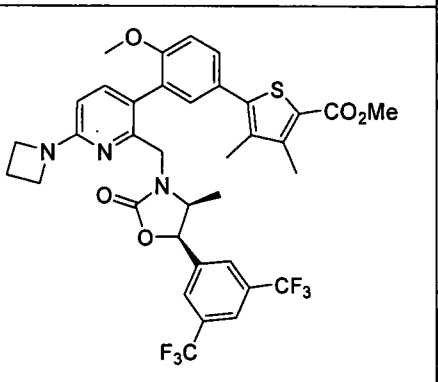
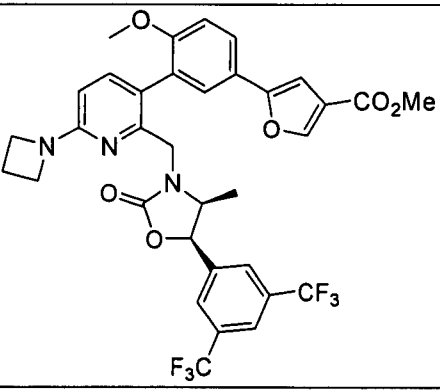
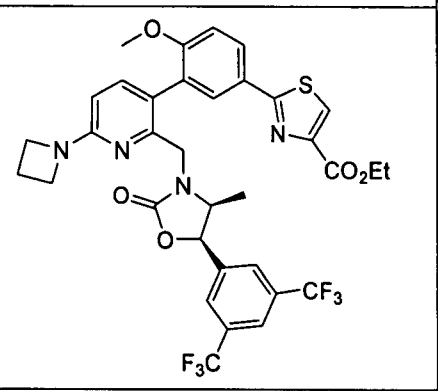
實例5		實例6	
實例7		實例8	
實例9		實例10	
實例11		實例12	

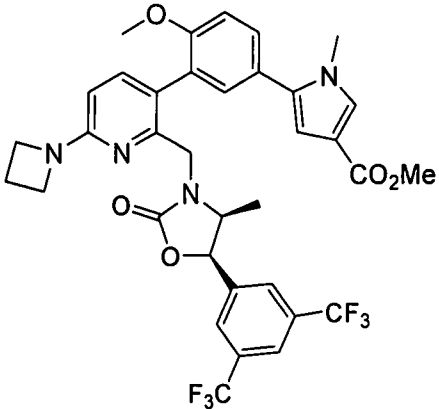
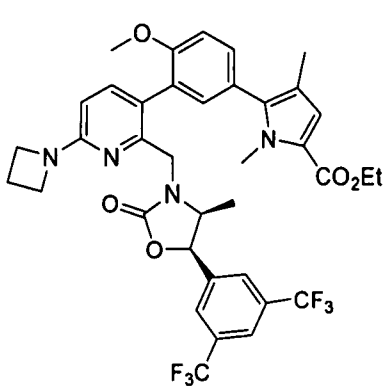
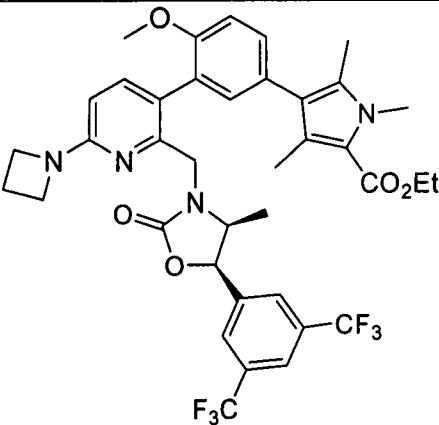
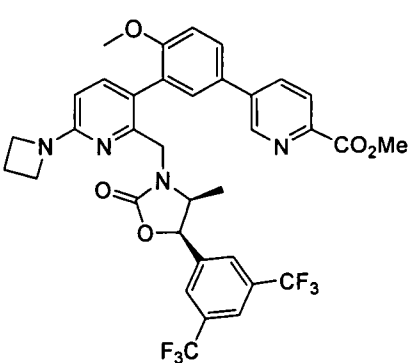
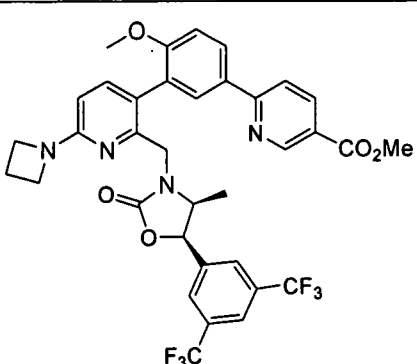
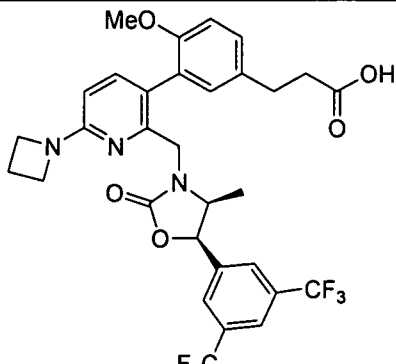
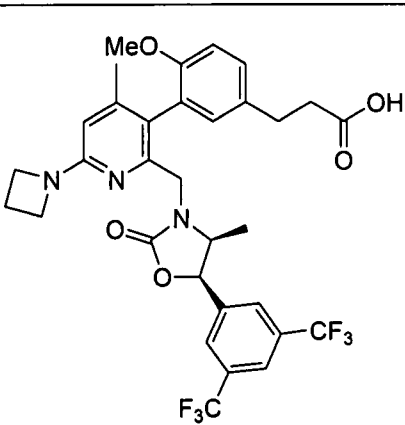
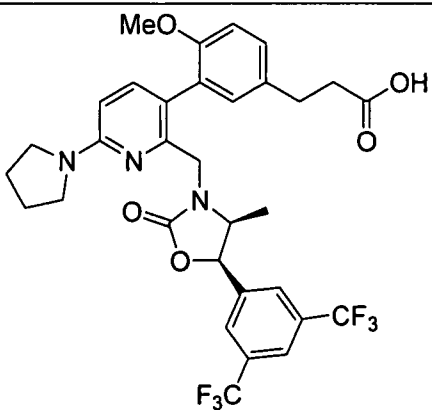
實例13		實例14	
實例15		實例16	
實例17		實例18	
實例19		實例20	

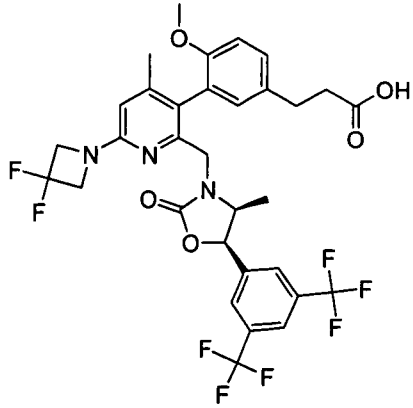
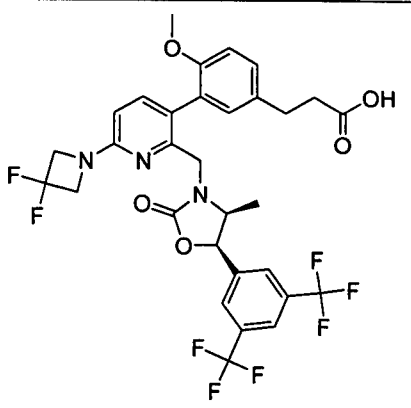
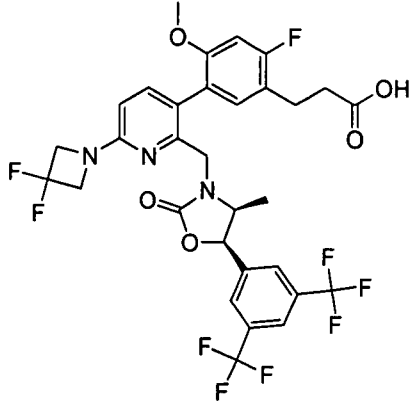
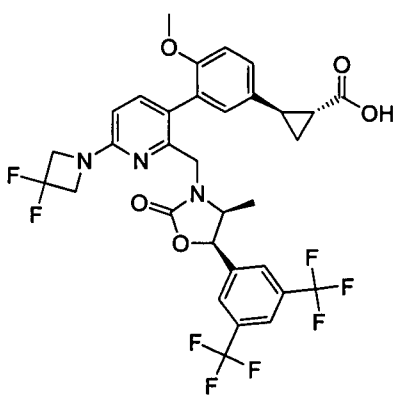
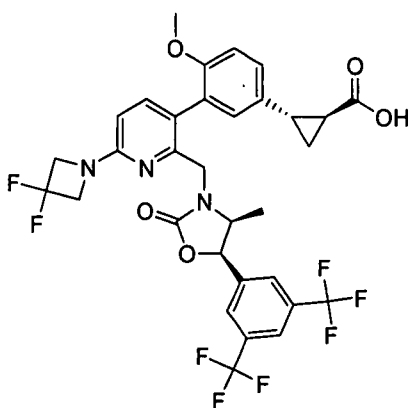
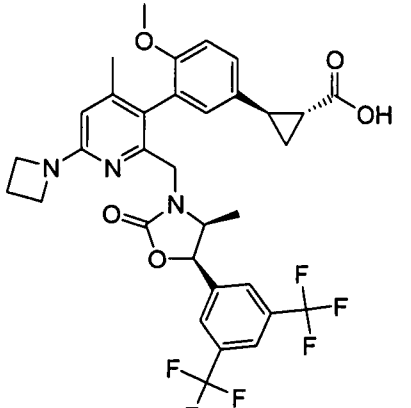
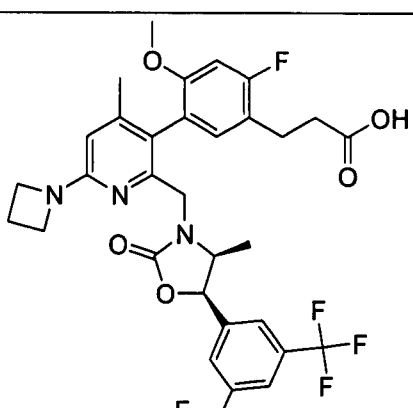
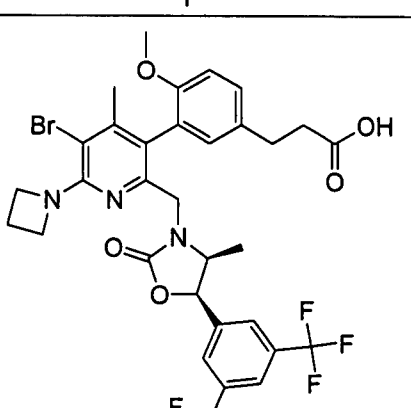
實例21		實例22	
實例23		實例24	
實例25		實例26	
實例27		實例28	

實例29		實例30	
實例31		實例32	
實例33		實例34	
實例35		實例36	

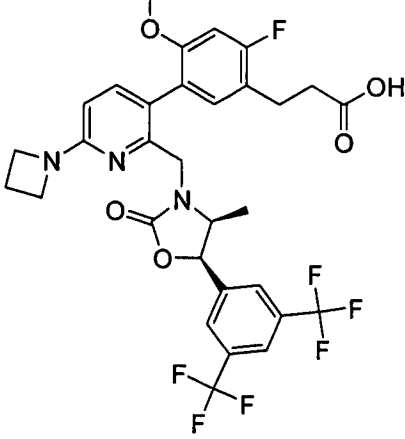
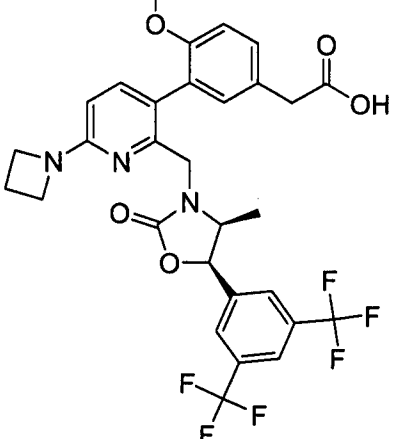
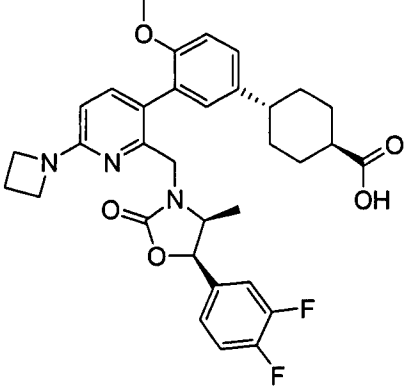
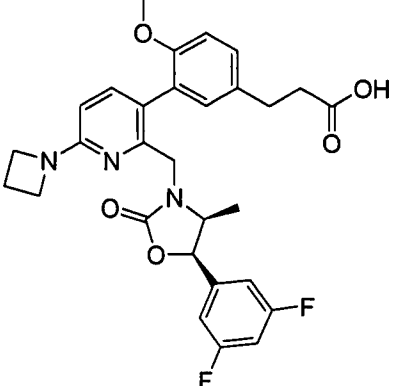
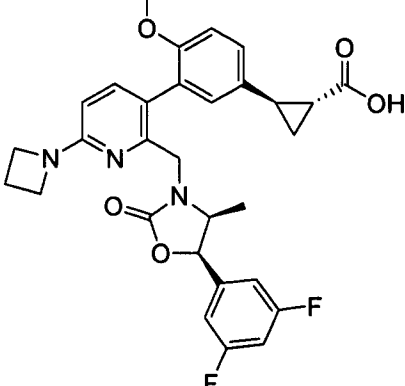
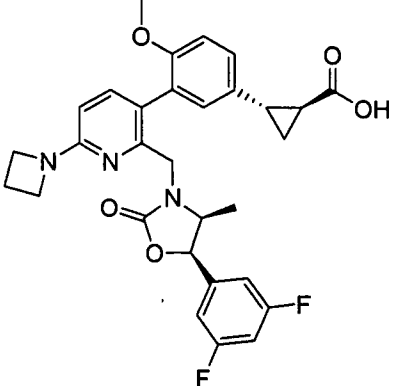
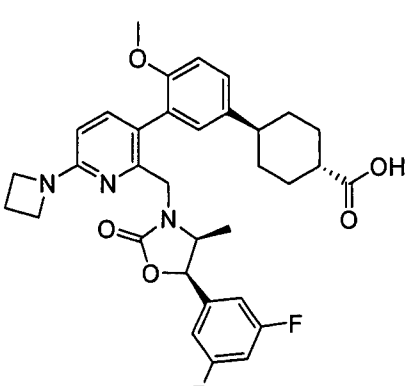
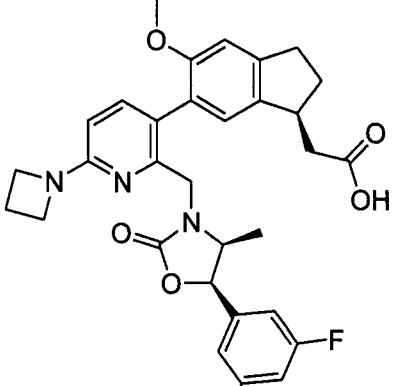
實例37		實例38	
實例39		實例40	
實例 41-42	 滯轉異構體A及B	實例 43-44	 滯轉異構體A及B
實例45		實例46	

實例47		實例48	
實例49		實例50	
實例51		實例52	
實例53		實例54	

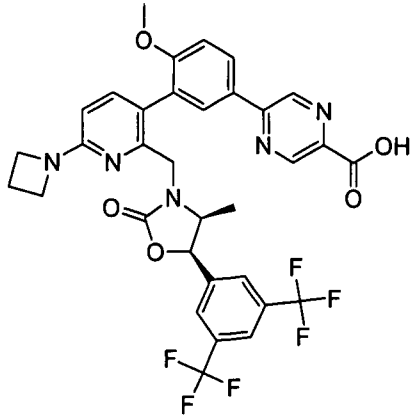
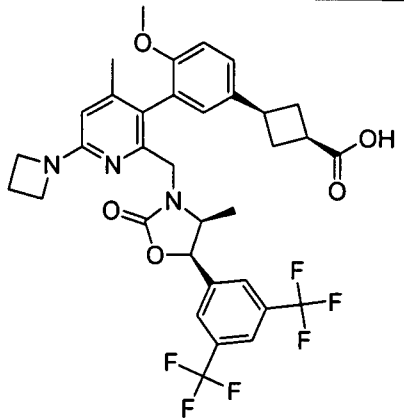
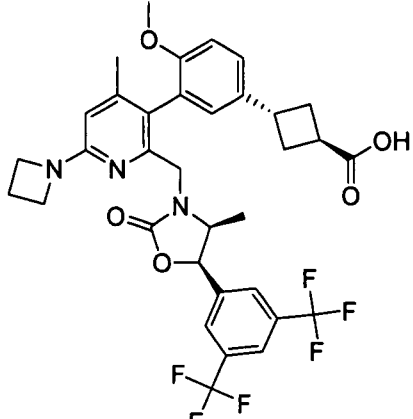
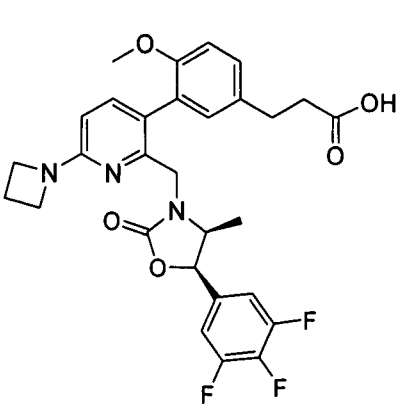
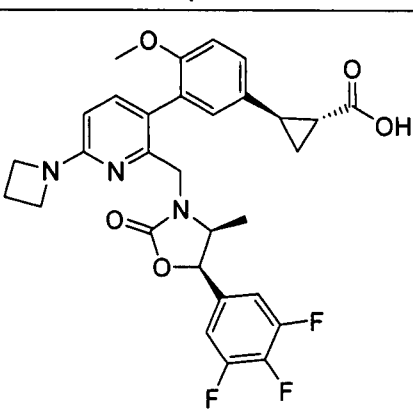
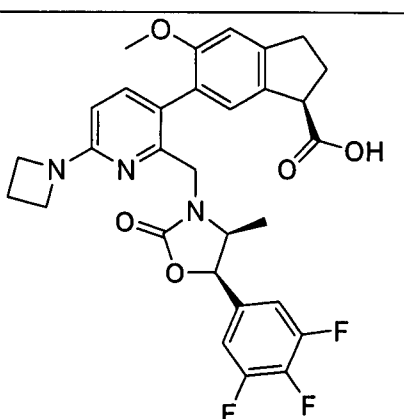
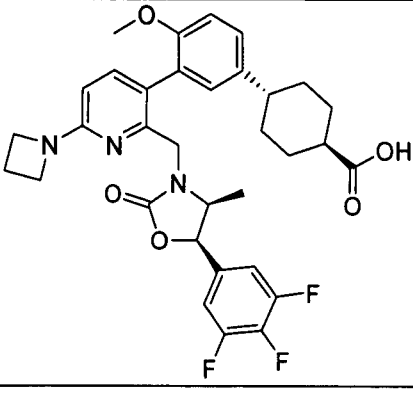
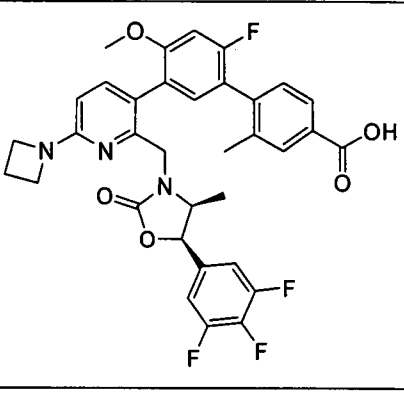
實例55		實例56	
實例57		實例58	
實例59		實例60	
實例61		實例62	

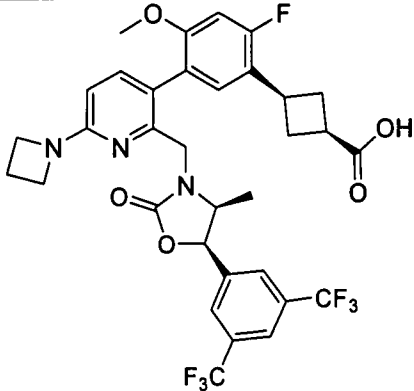
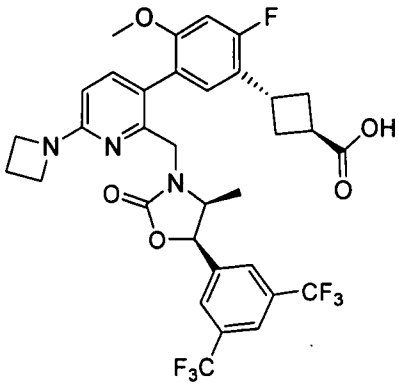
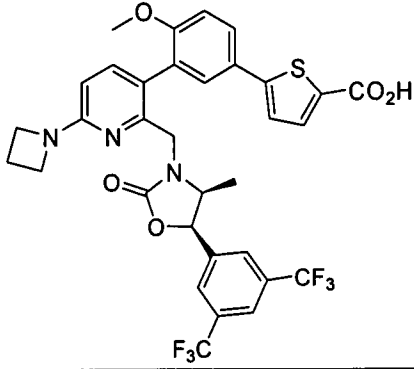
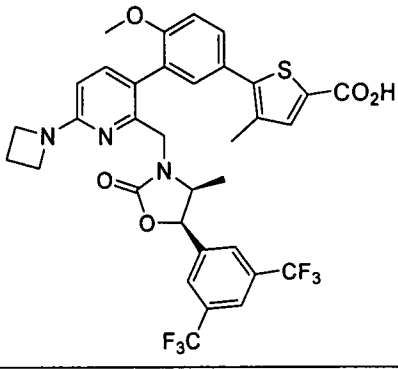
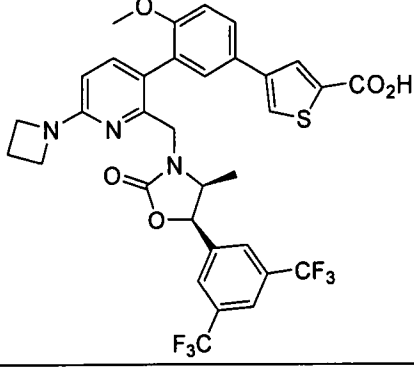
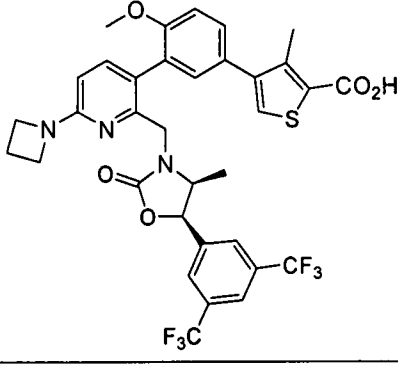
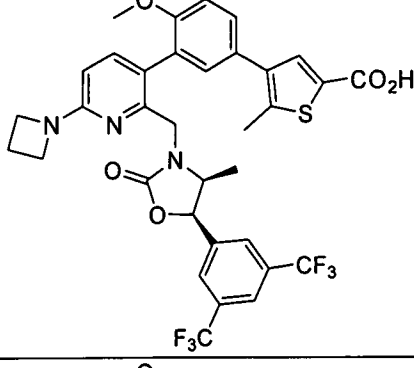
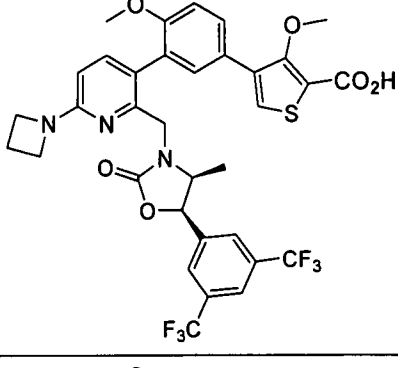
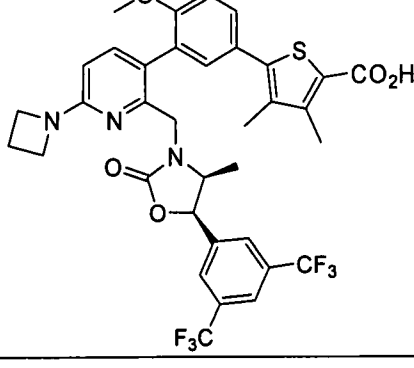
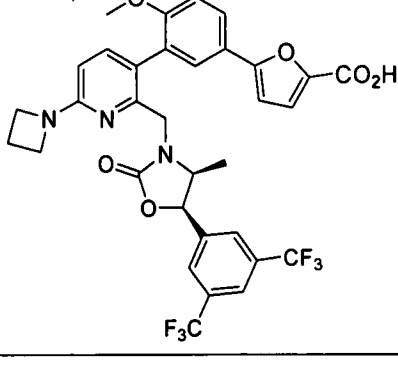
實例63		實例64	
實例65		實例66	
實例67		實例68	
實例69		實例70	

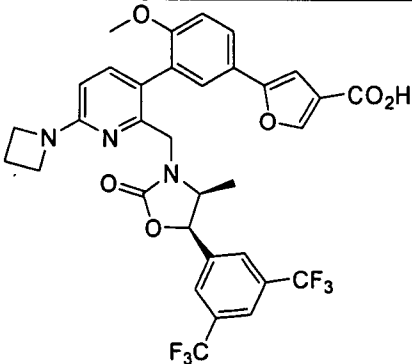
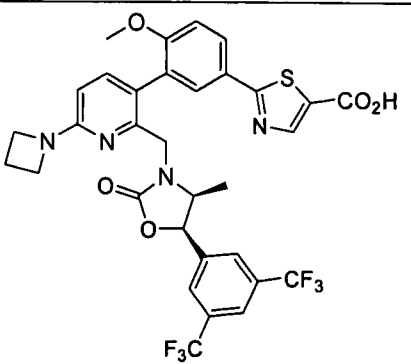
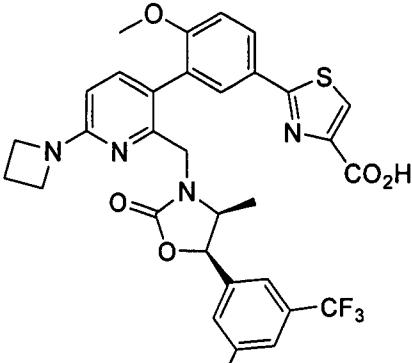
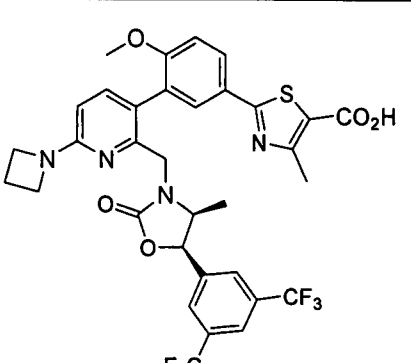
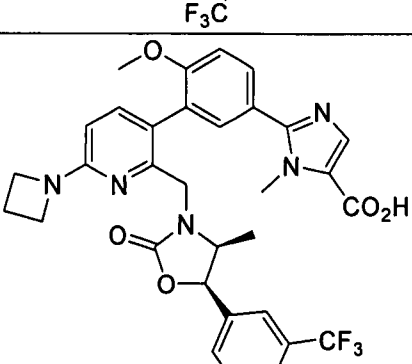
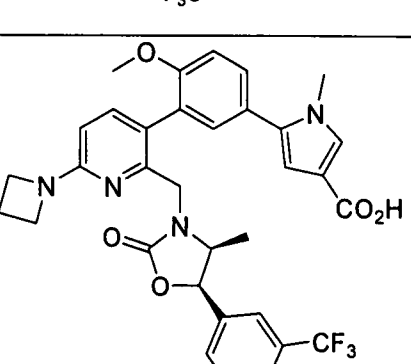
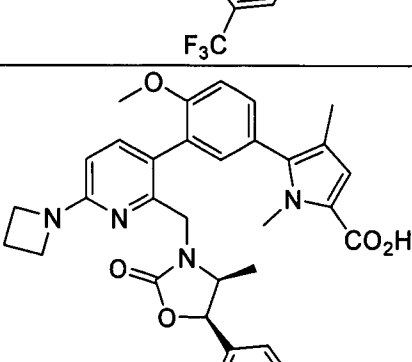
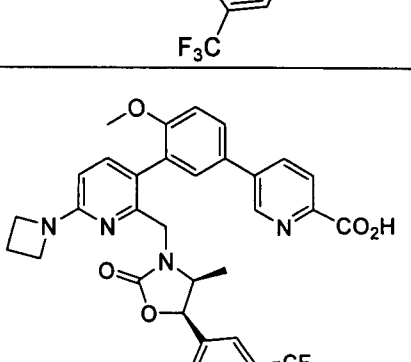
實例71		實例72	
實例73		實例74	
實例75		實例76	
實例77		實例78	

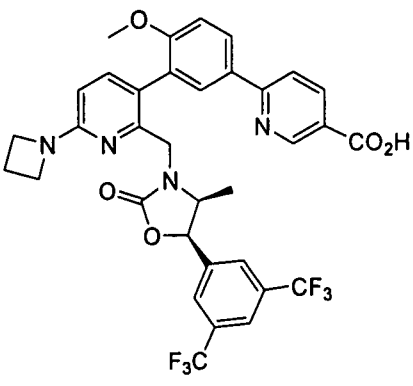
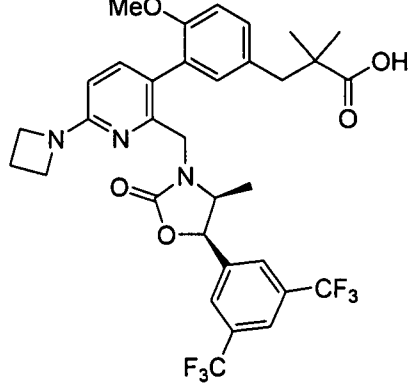
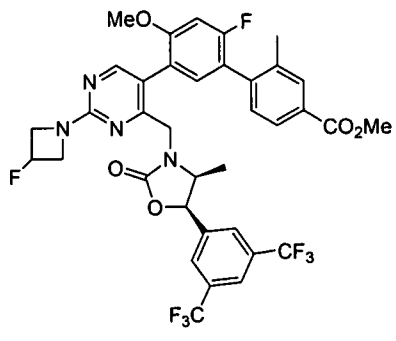
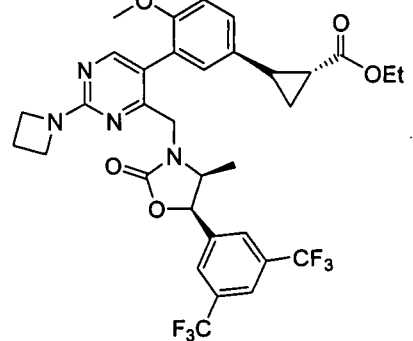
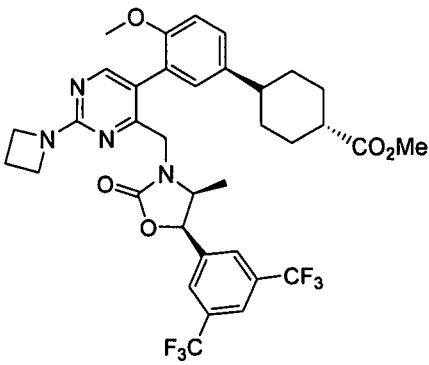
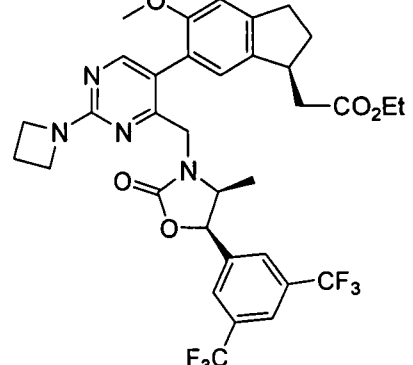
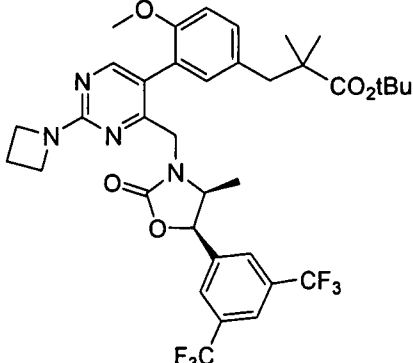
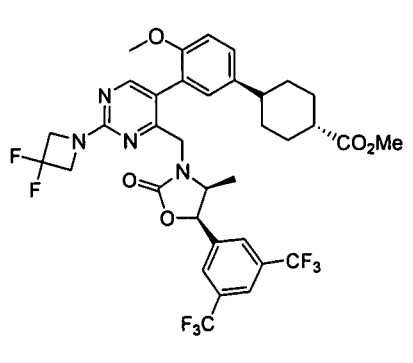
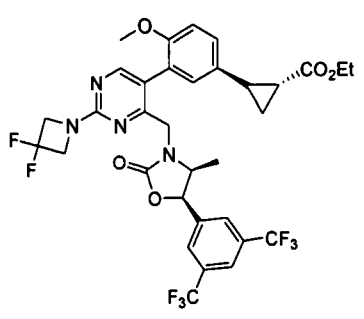
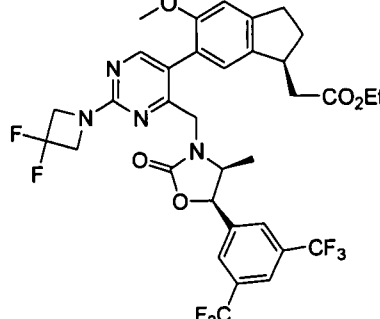
實例79		實例80	
實例81		實例82	
實例83		實例84	
實例85		實例86	

實例87		實例88	
實例89		實例90	
實例91		實例92	
實例93		實例94	

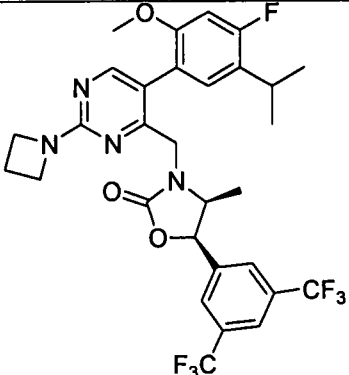
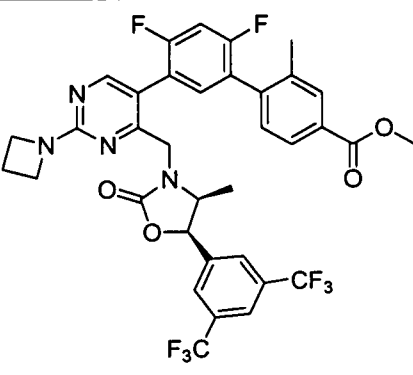
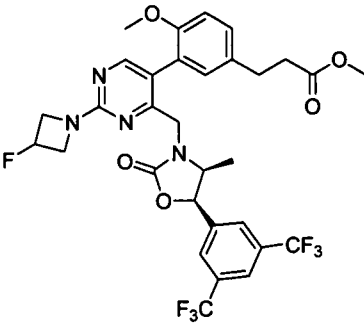
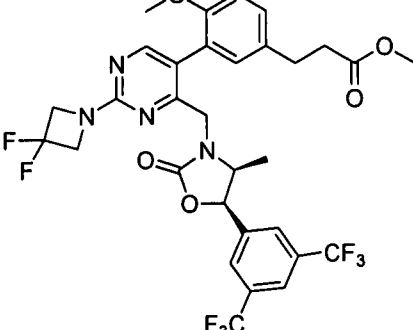
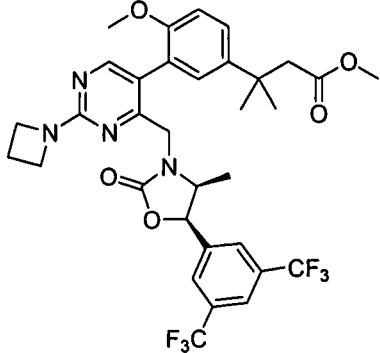
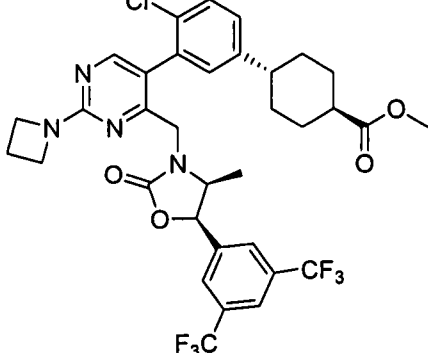
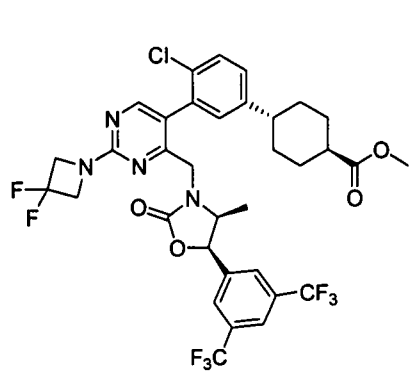
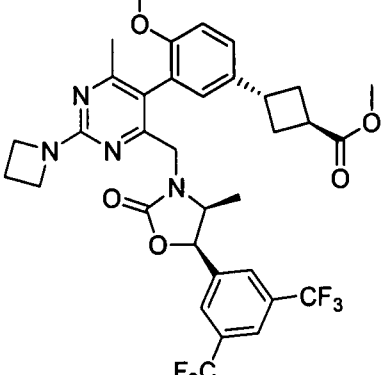
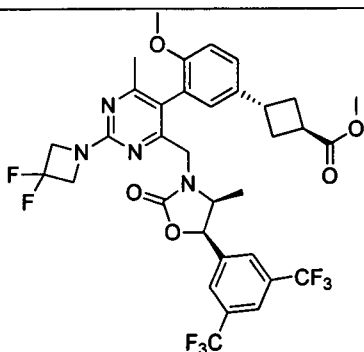
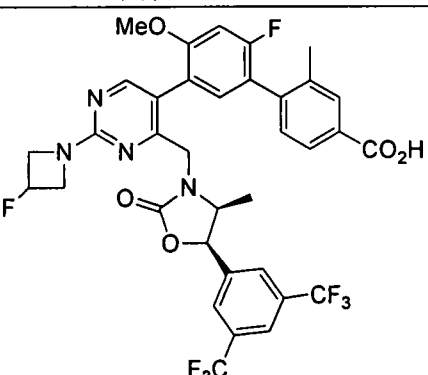
實例95		實例96	
實例97		實例98	
實例99		實例100	
實例101		實例102	

實例103		實例104	
實例105		實例106	
實例107		實例108	
實例109		實例110	
實例111		實例112	

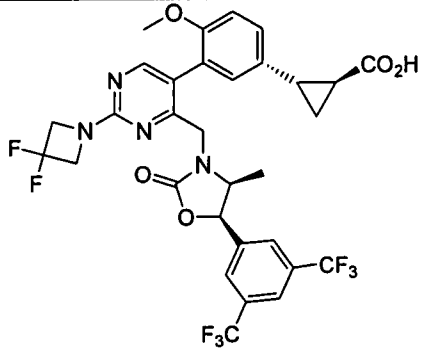
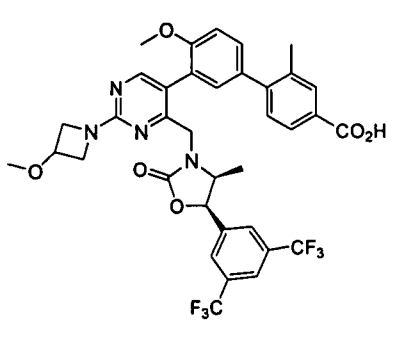
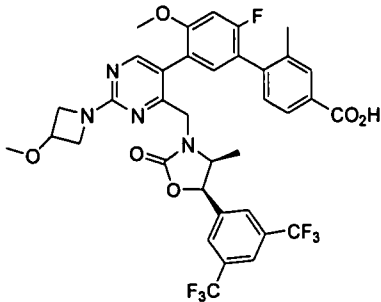
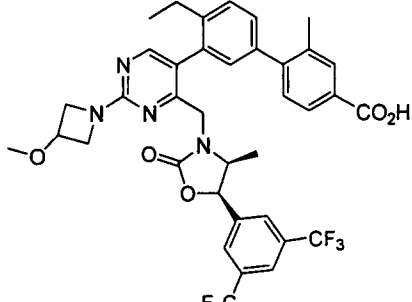
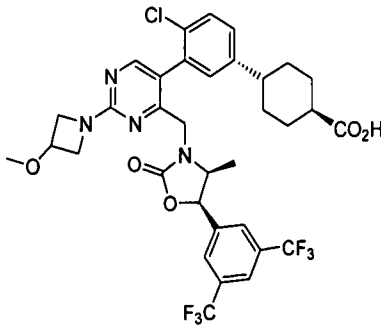
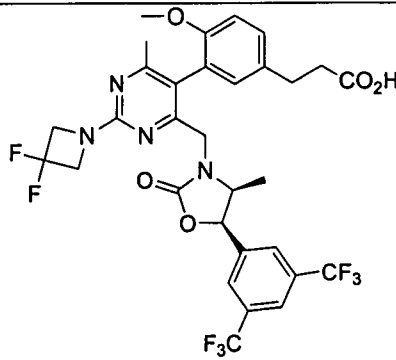
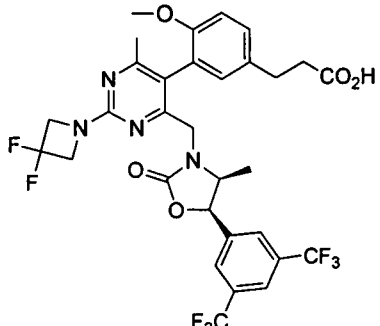
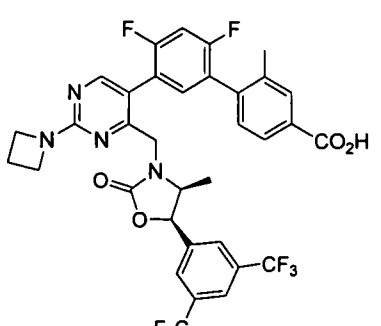
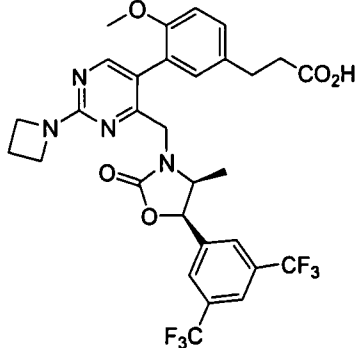
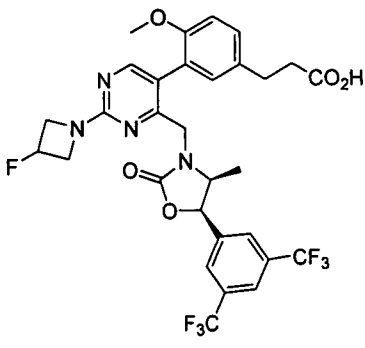
實例113		實例114	
實例115		實例116	
實例117		實例118	
實例119		實例120	

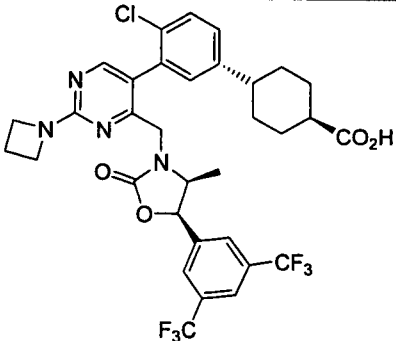
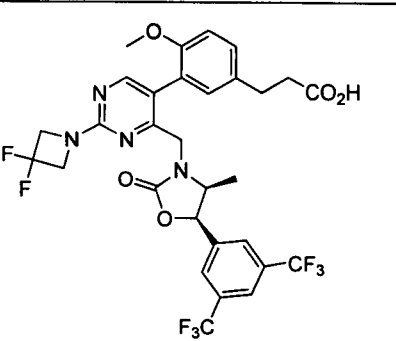
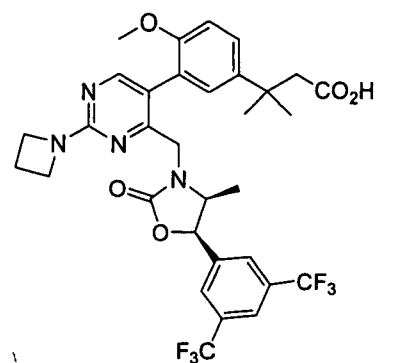
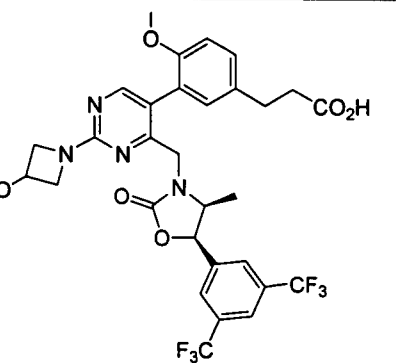
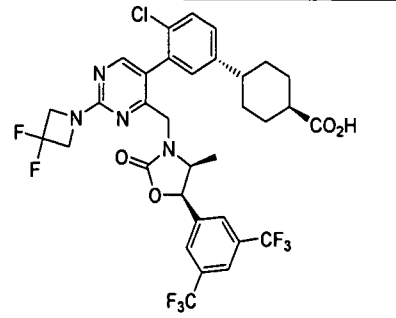
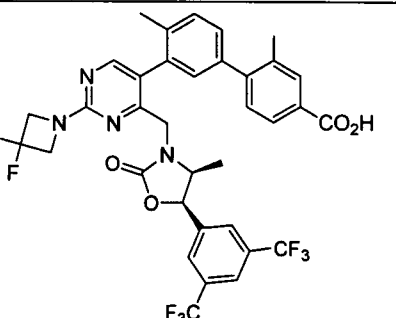
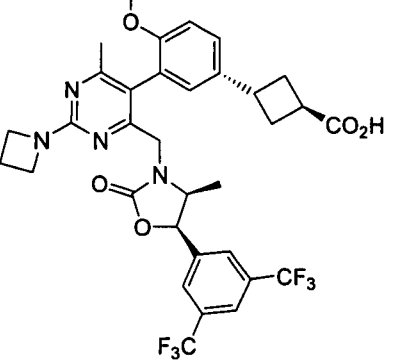
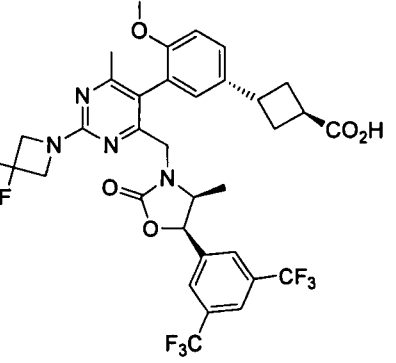
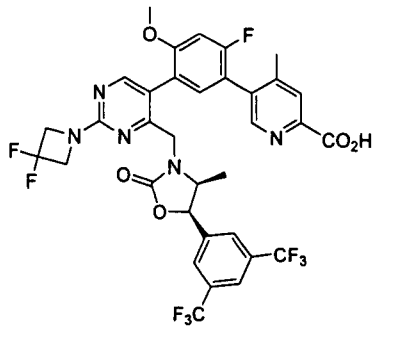
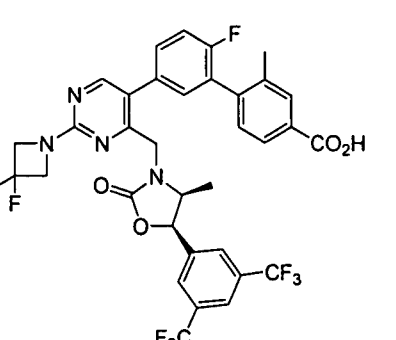
實例121		實例122	
實例123		實例124	
實例125		實例126	
實例127		實例128	
實例129		實例130	

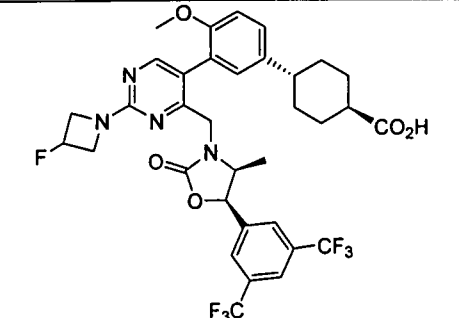
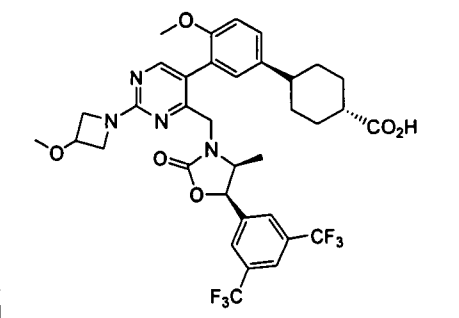
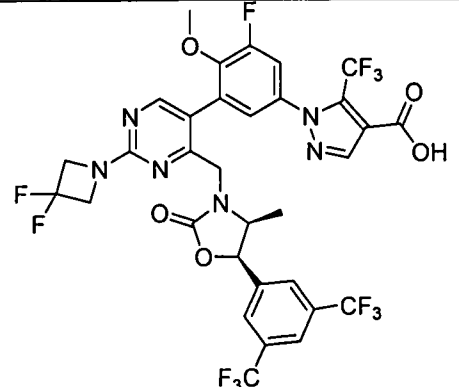
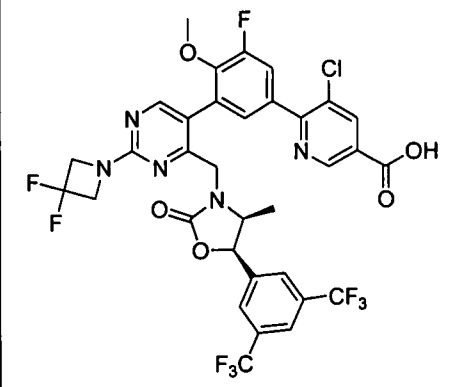
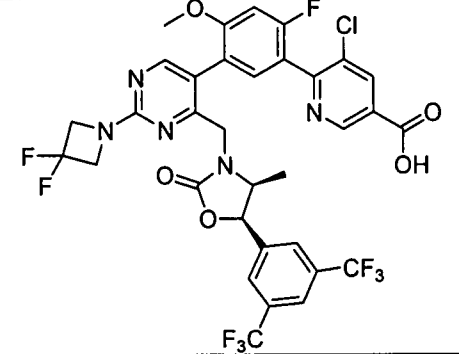
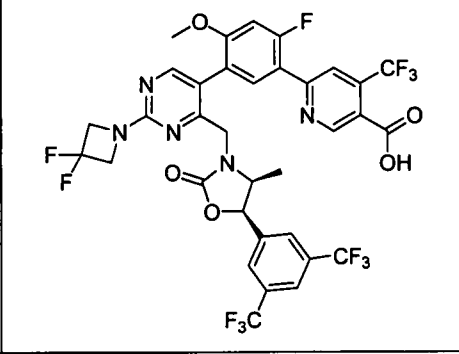
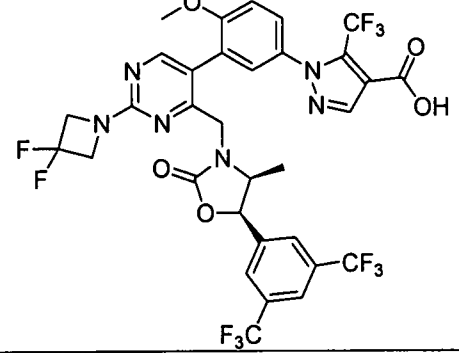
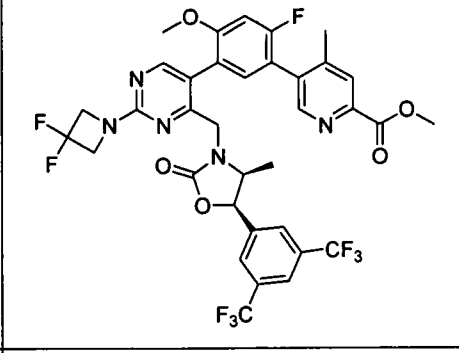
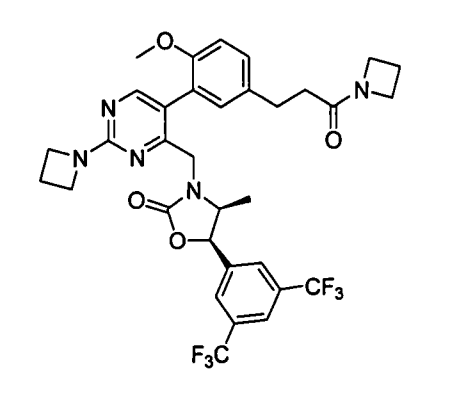
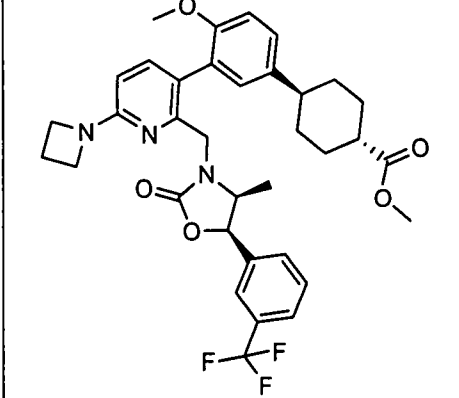
實例131		實例132	
實例133		實例134	
實例135		實例136	
實例137		實例138	
實例139		實例140	

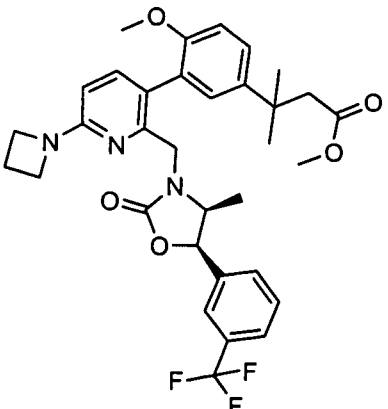
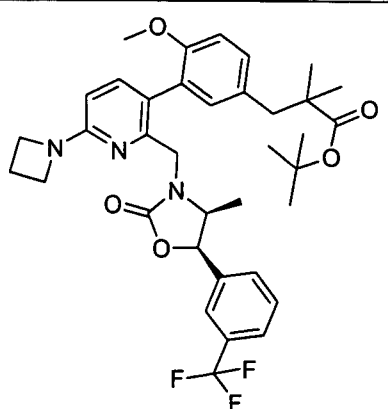
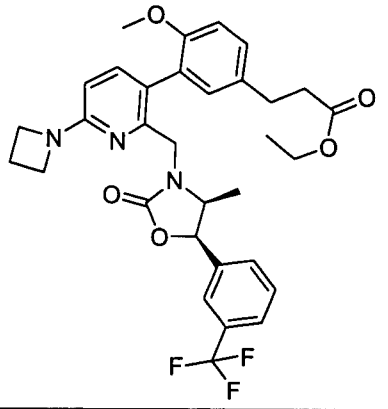
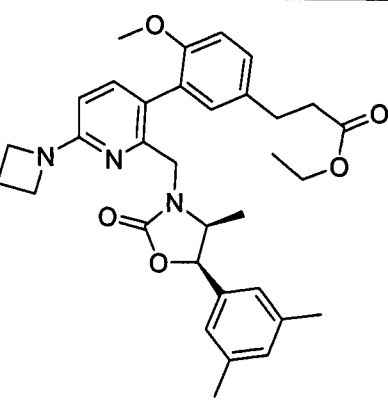
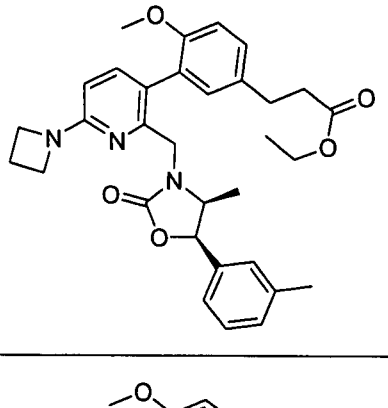
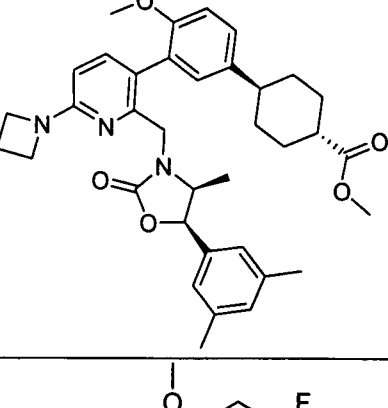
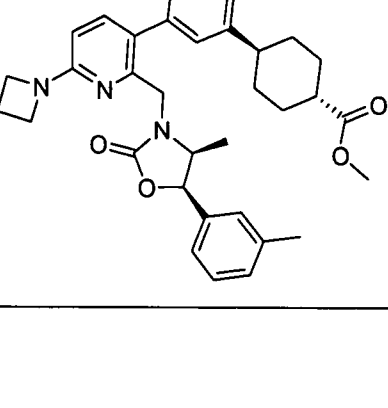
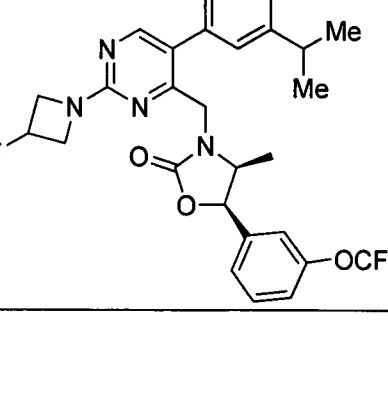
實例141		實例142	
實例143		實例144	
實例145		實例146	
實例147		實例 148-149	 滯轉異構體A及B
實例 150-151	 滯轉異構體A及B	實例152	

實例153		實例154	
實例155		實例156	
實例157		實例158	
實例159		實例160	
實例161		實例162	

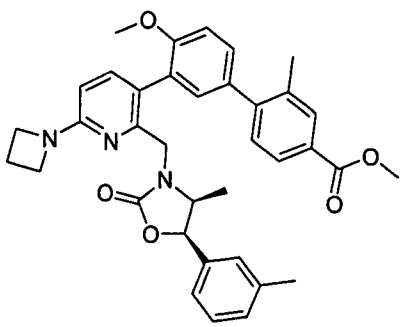
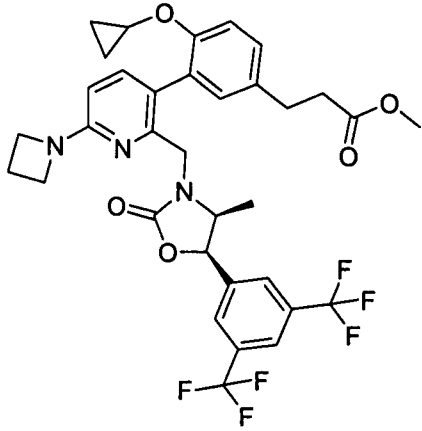
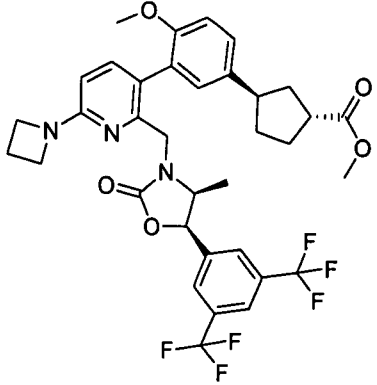
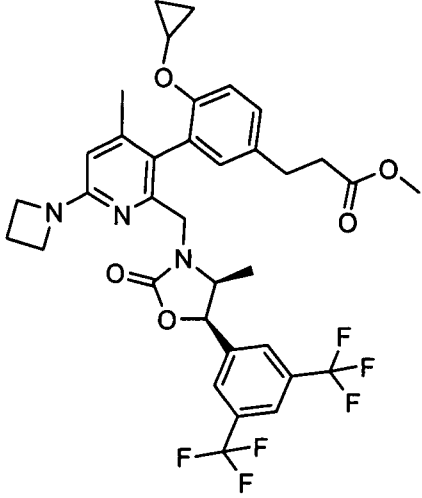
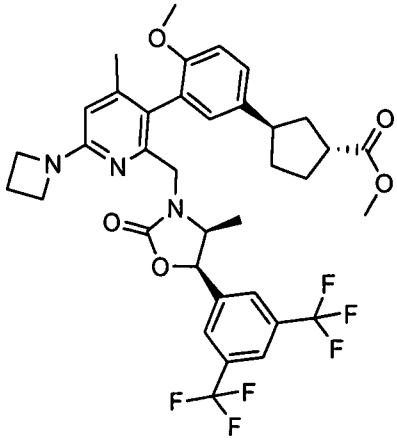
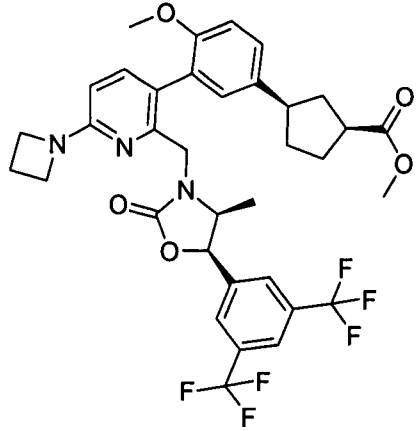
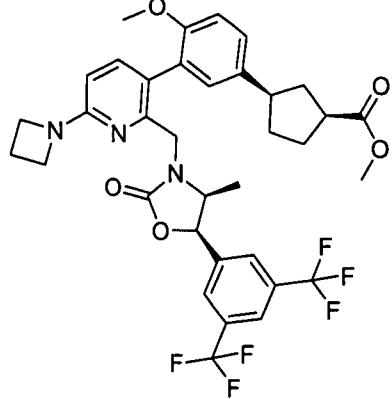
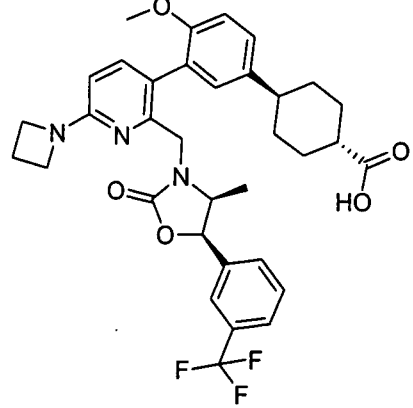
實例163		實例164	
實例165		實例166	
實例167		實例168	 滯轉異構體A
實例169		實例170	
實例171		實例172	

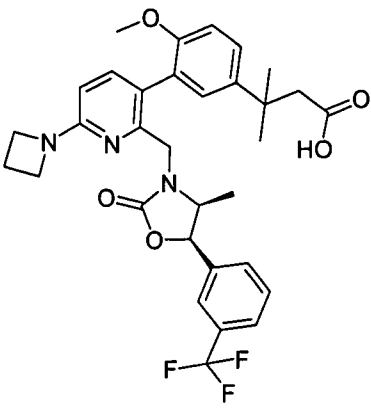
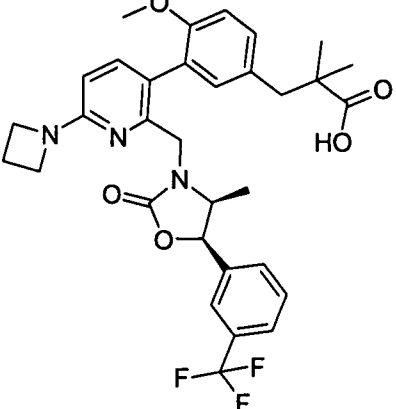
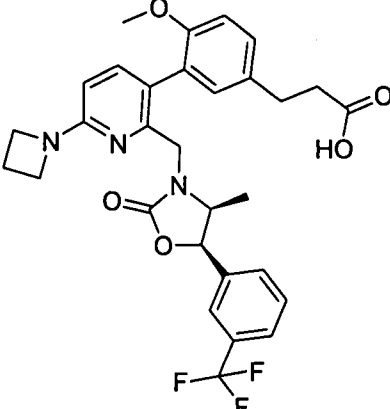
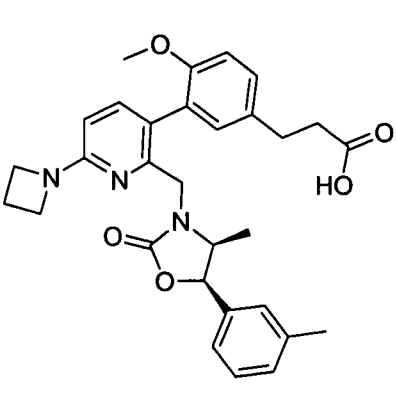
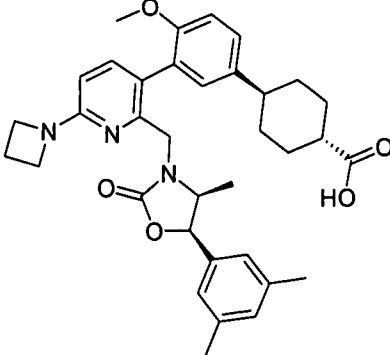
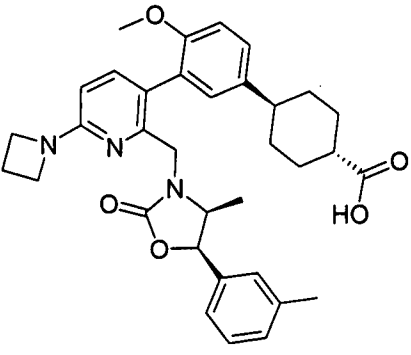
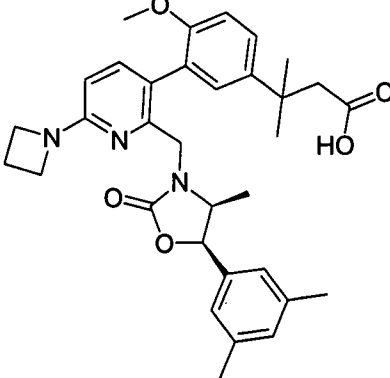
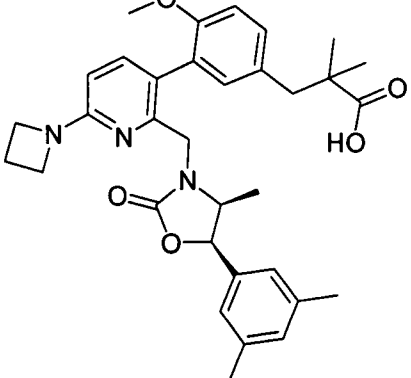
實例173		實例174	
實例175		實例176	
實例177		實例178	
實例 179-180		實例181- 182	
實例183		實例184	

實例185		實例186	
實例187		實例188	
實例189		實例190	
實例191		實例192	
實例193		實例194	

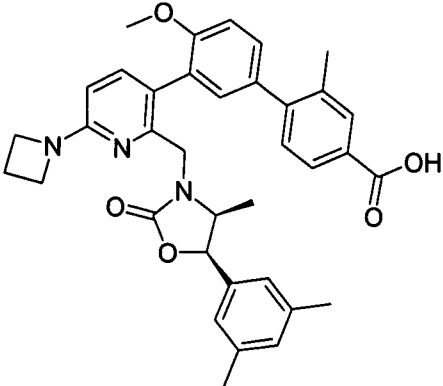
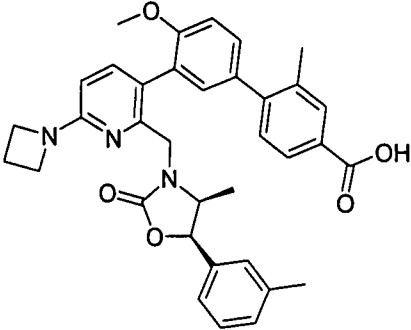
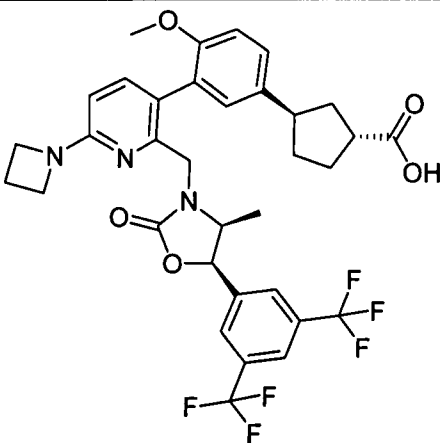
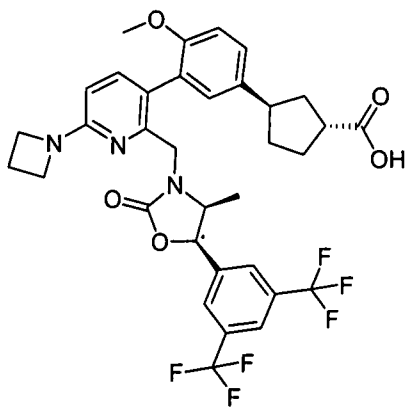
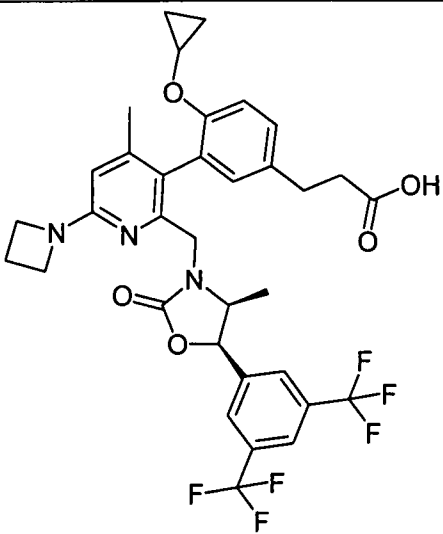
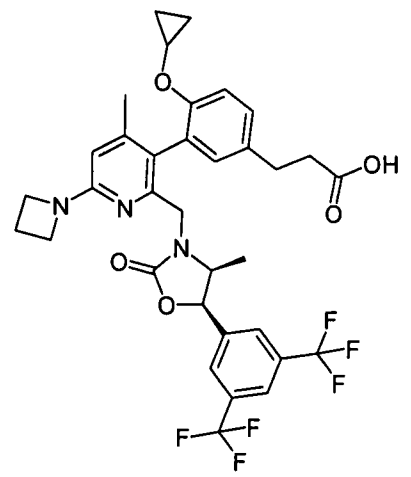
實例195		實例196	
實例197		實例198	
實例199		實例200	
實例201		實例 151(a)	

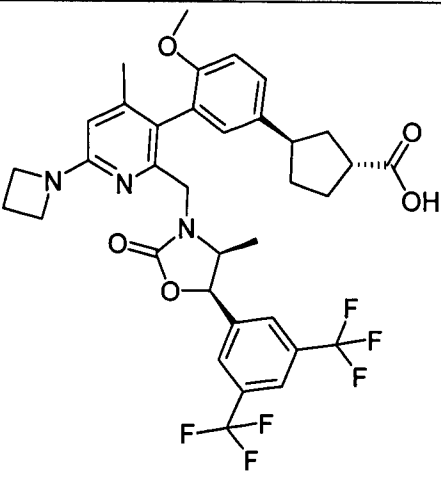
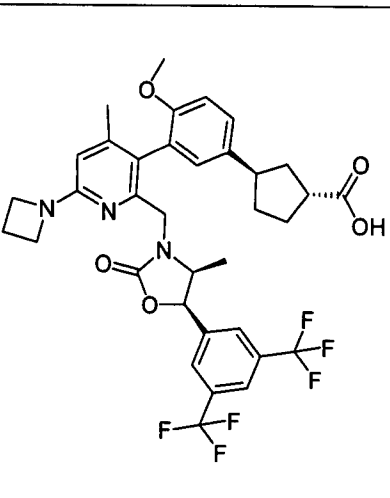
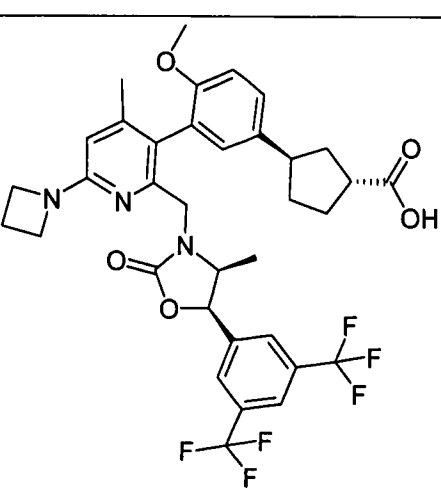
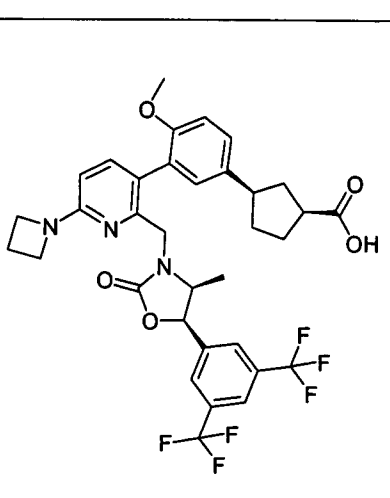
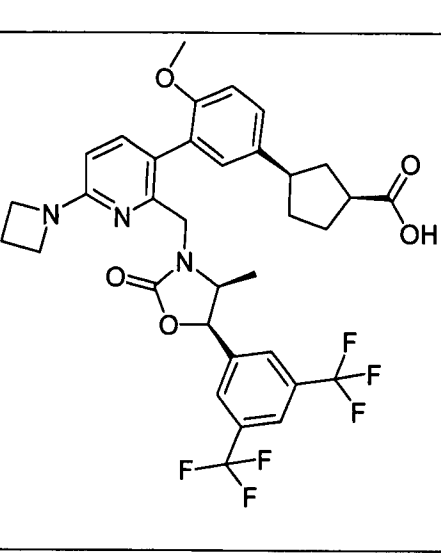
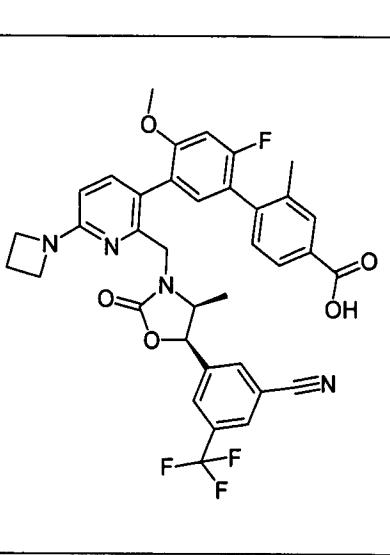
實例202		實例203	
實例204		實例205	
實例206		實例207	
實例208		實例209	
實例210		實例211	

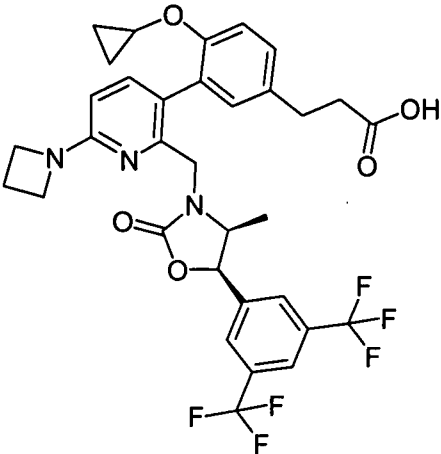
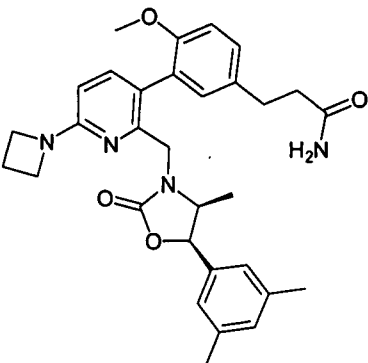
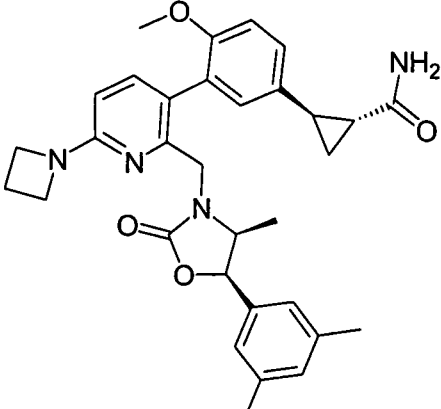
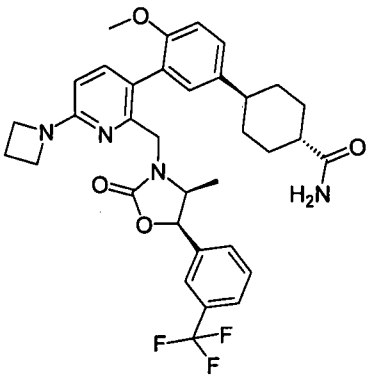
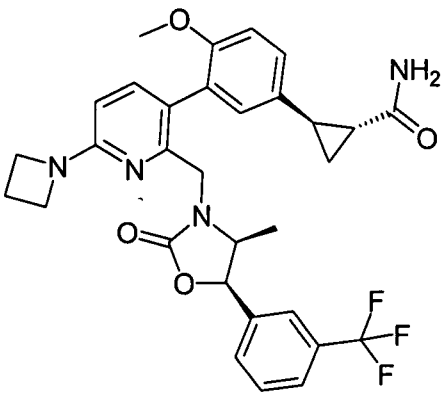
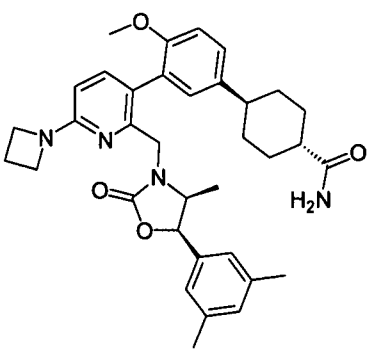
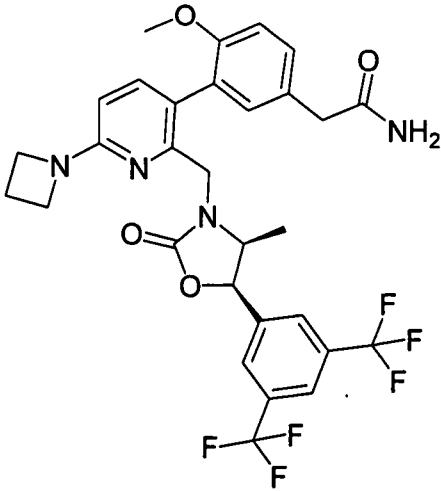
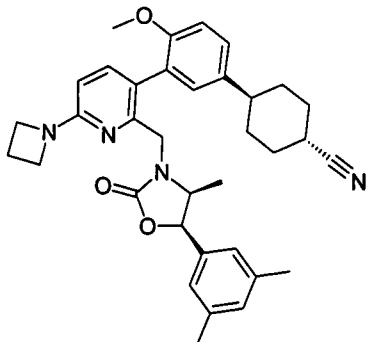
實例212		實例213	
實例214		實例215	
實例216		實例217	
實例218		實例219	

實例220		實例221	
實例222		實例223	
實例224		實例225	
實例226		實例227	

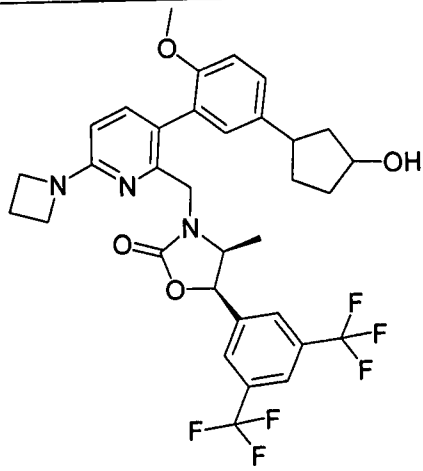
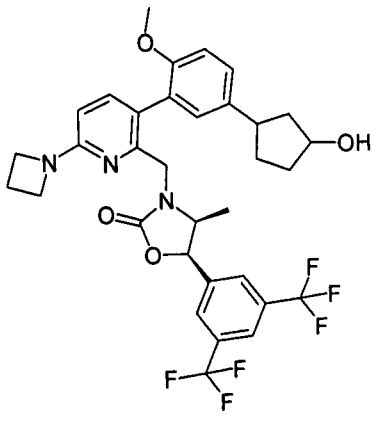
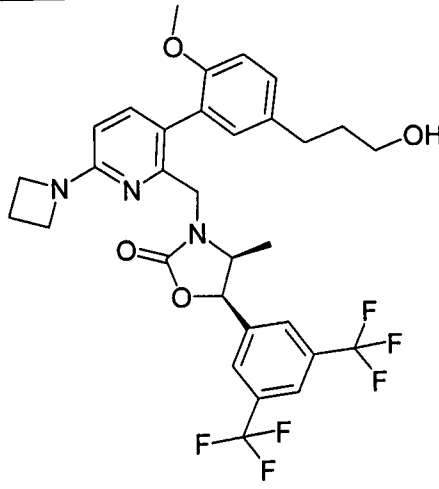
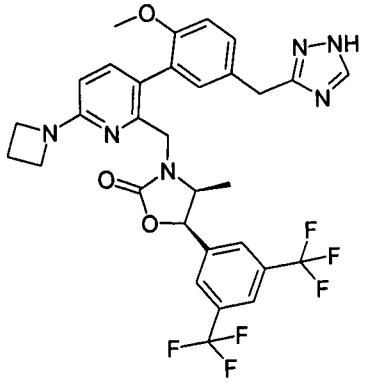
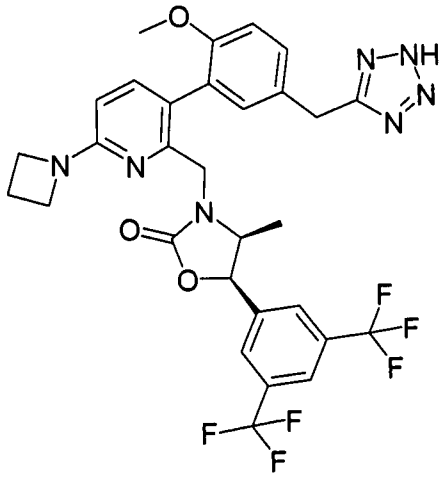
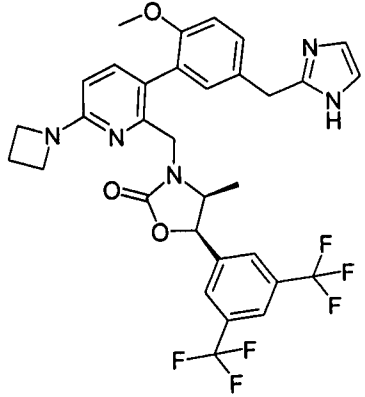
實例228		實例229	
實例230		實例231	
實例232		實例233	
實例234		實例235	

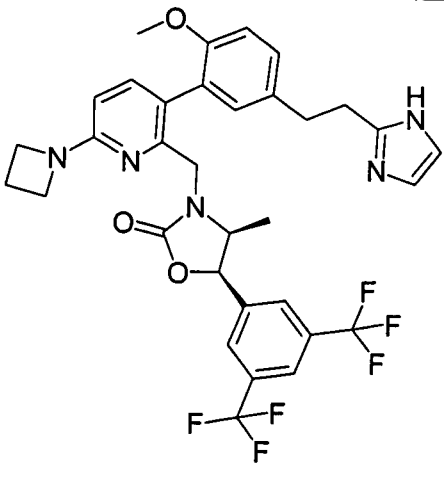
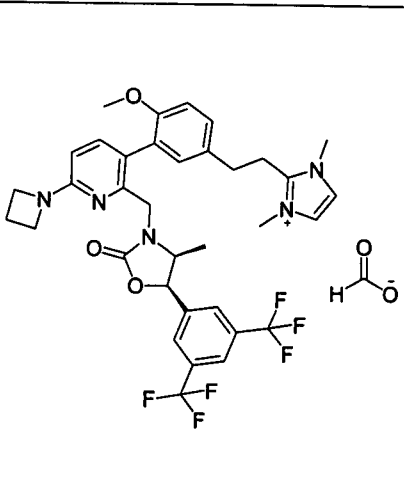
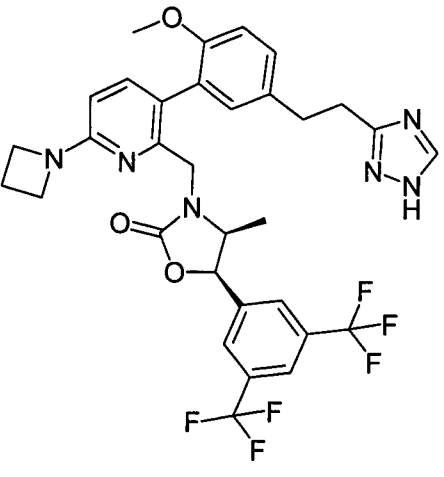
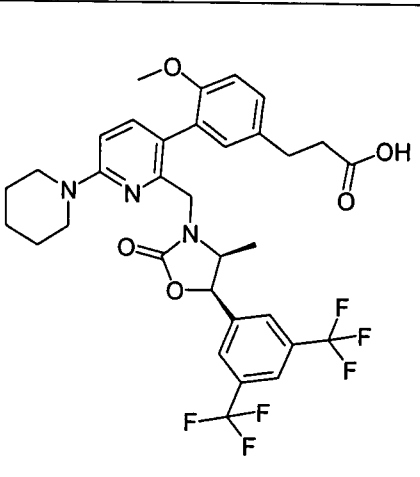
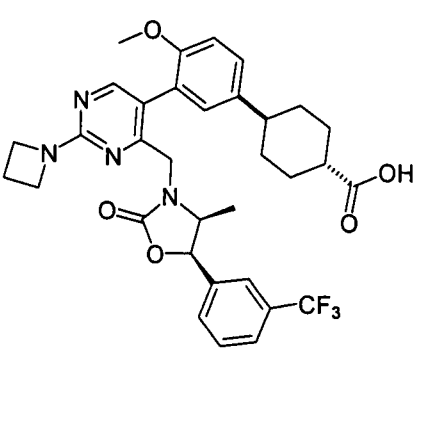
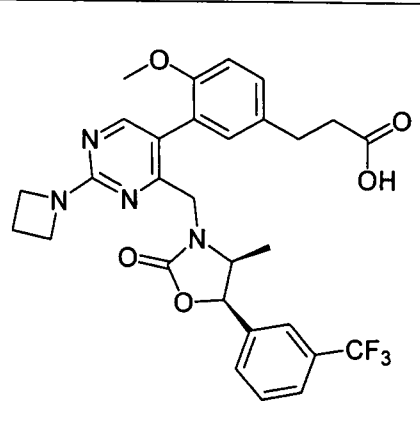
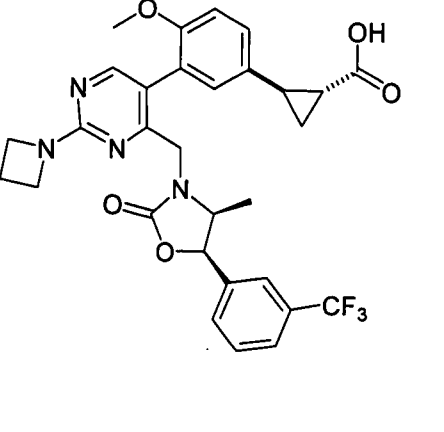
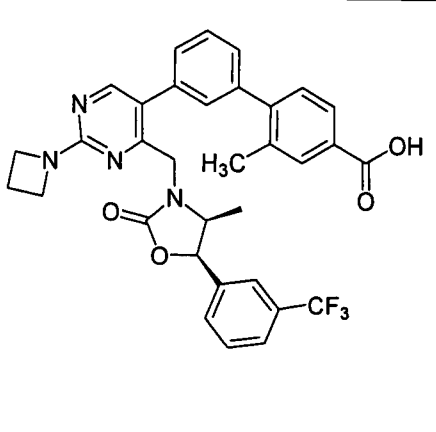
實例236		實例237	
實例238		實例239	
實例240		實例241	

實例242		實例243	
實例244		實例245	
實例246		實例247	

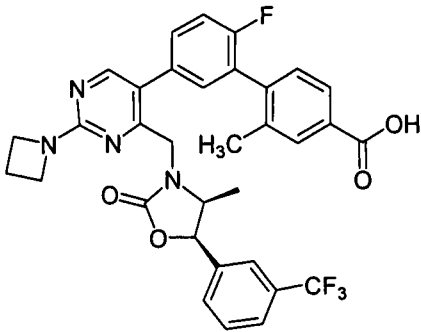
實例248		實例249	
實例250		實例251	
實例252		實例253	
實例254		實例255	

實例256	<chem>COC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CC=C2C#N.CC1(C)OC(=O)N1Cc2cc(C3=CC=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)nc(C4CC4)n2</chem>	實例257	<chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1)C(OC)=CC=C1.CC1(C)OC(=O)N1Cc2cc(C3=CC=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)nc(C4CC4)n2</chem>
實例258	<chem>OC1=CC=C(C=C1)C(OC)=CC=C1.CC1(C)OC(=O)N1Cc2cc(C3=CC=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)nc(C4CC4)n2</chem>	實例259	<chem>OC1CCOC1=CC=C(C=C1)C(OC)=CC=C1.CC1(C)OC(=O)N1Cc2cc(C3=CC=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)nc(C4CC4)n2</chem>
實例260	<chem>OC1CCOC1=CC=C(C=C1)C(OC)=CC=C1.CC1(C)OC(=O)N1Cc2cc(C3=CC=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)nc(C4CC4)n2</chem>	實例261	<chem>COC1CCOC1=CC=C(C=C1)C(OC)=CC=C1.CC1(C)OC(=O)N1Cc2cc(C3=CC=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)nc(C4CC4)n2</chem>

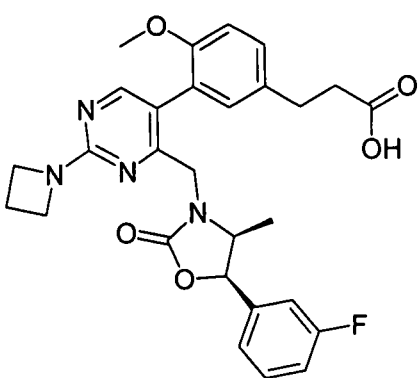
實例262		實例263	
實例264		實例265	
實例266		實例267	

實例268		實例269	
實例270		實例271	
實例272		實例273	
實例274		實例275	

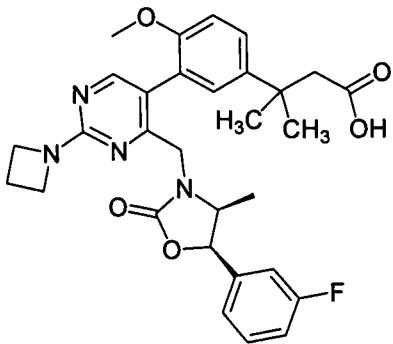
實例276



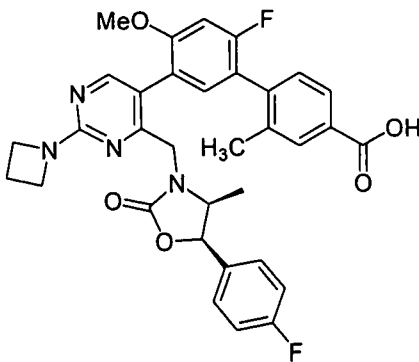
實例277



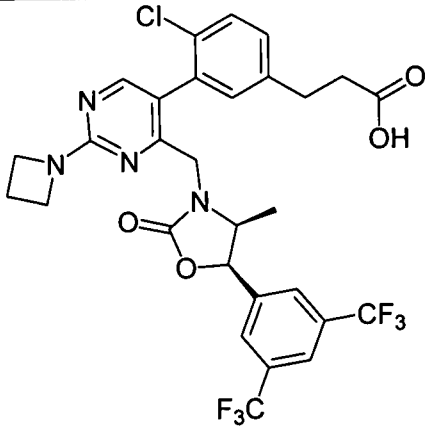
實例278



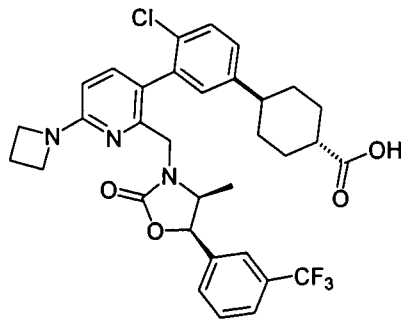
實例279



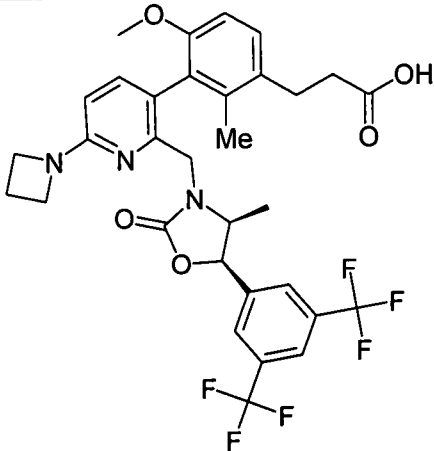
實例280



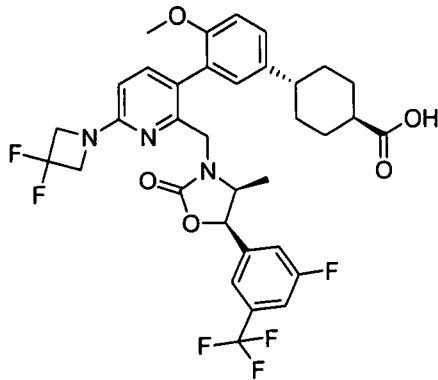
實例281

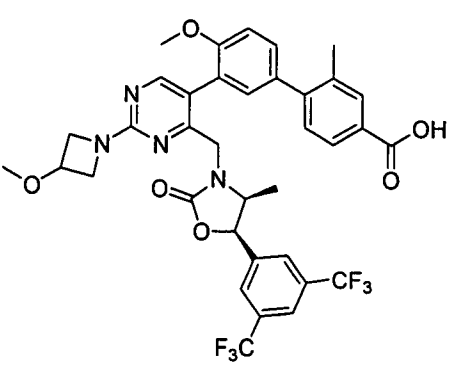
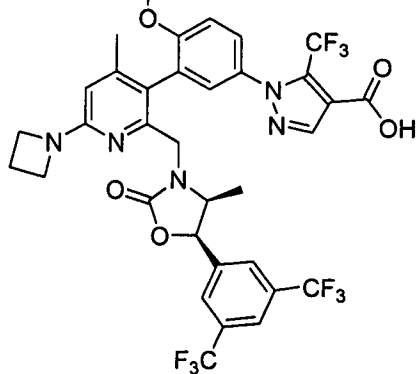
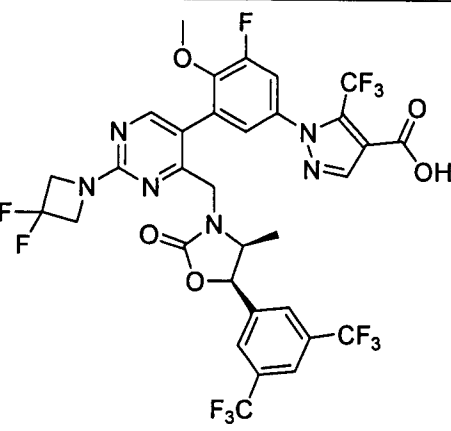
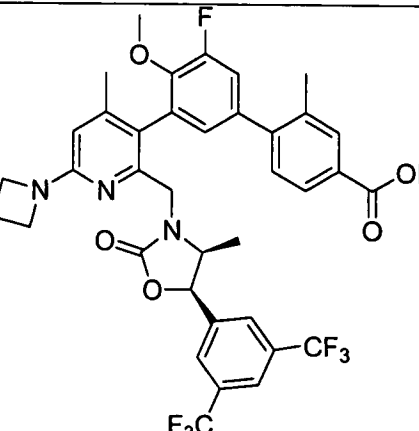
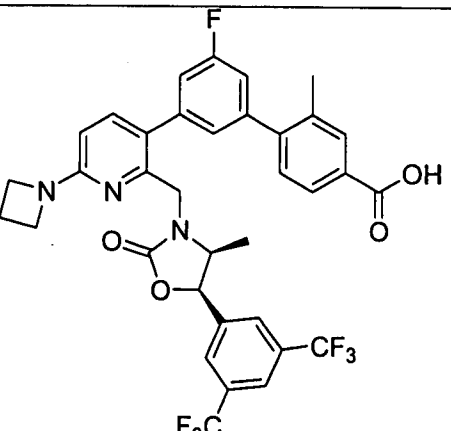
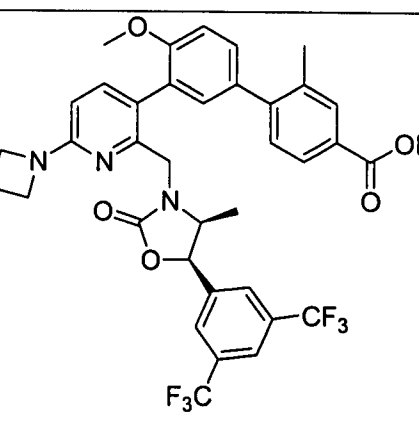
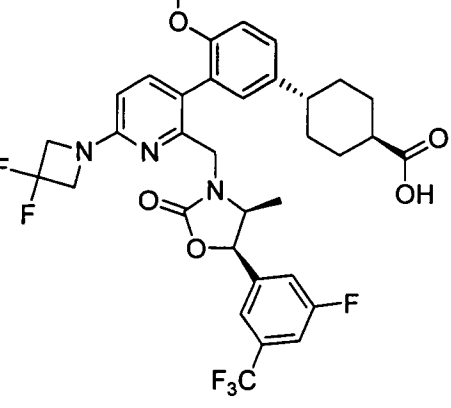
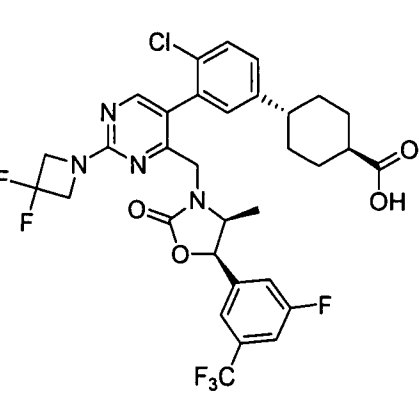


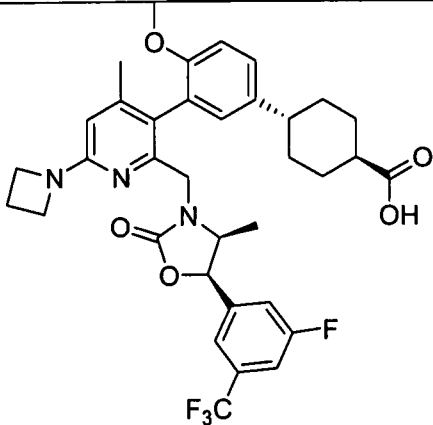
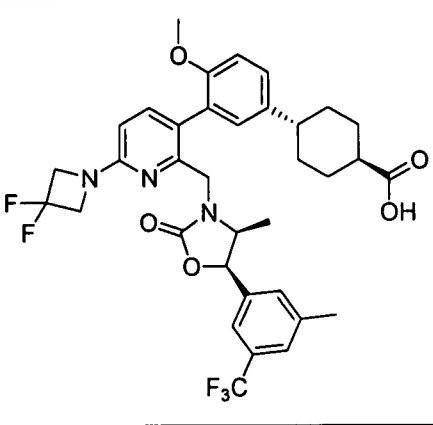
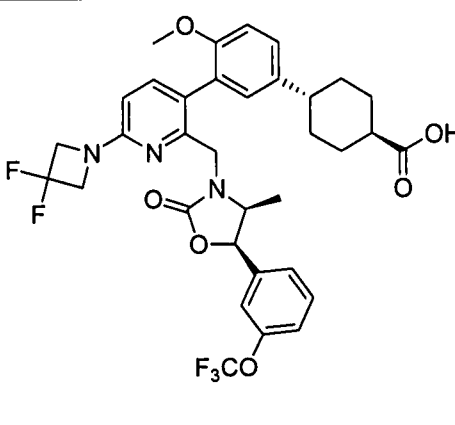
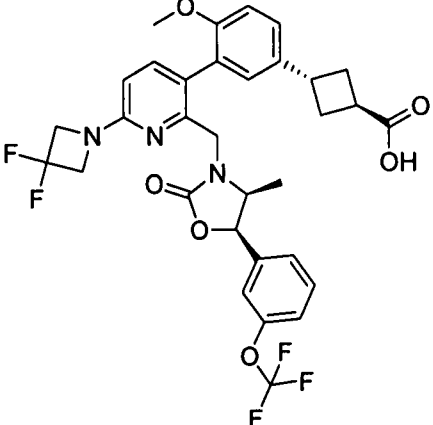
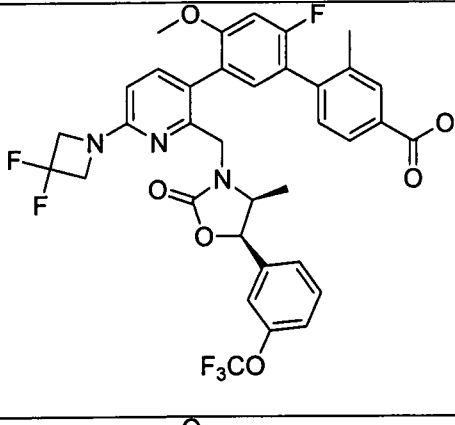
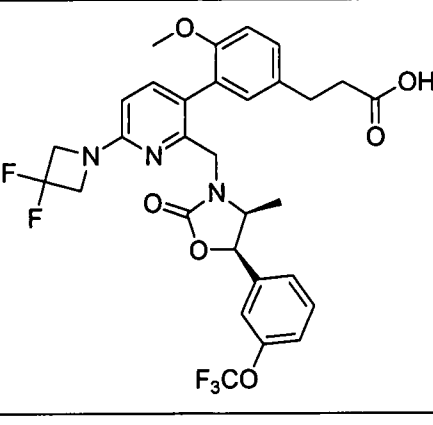
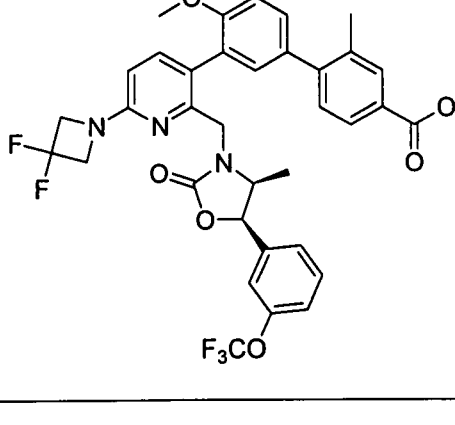
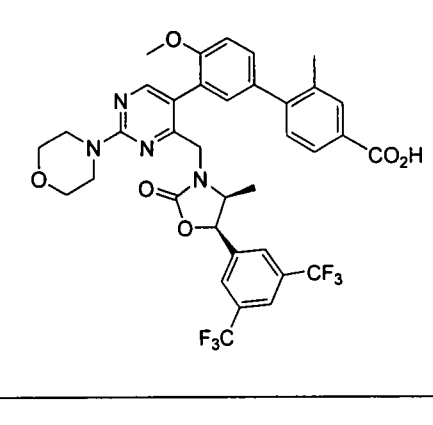
實例282

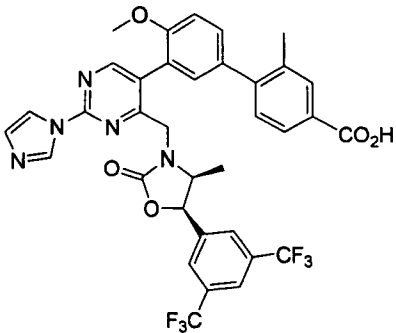
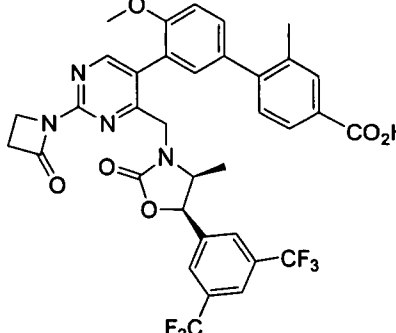
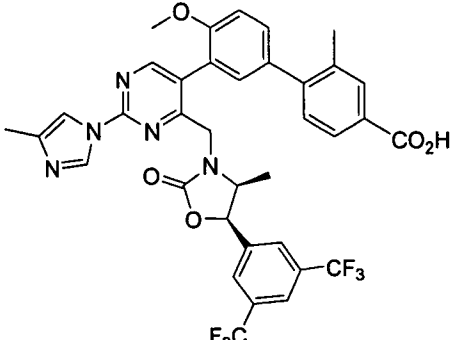
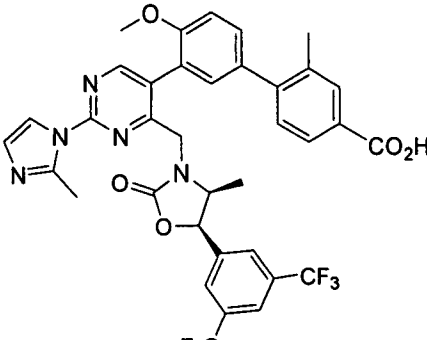
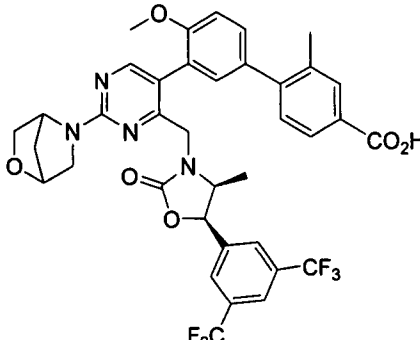
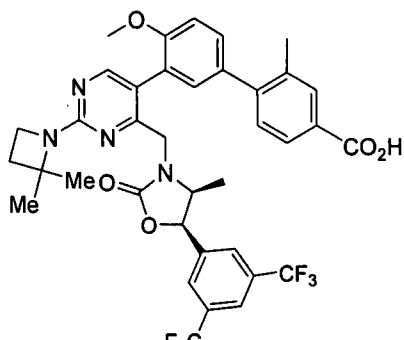
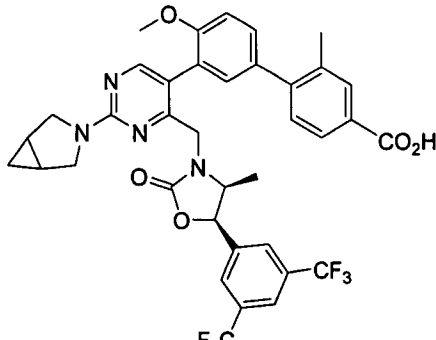
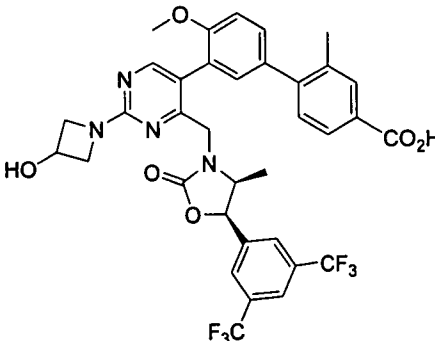


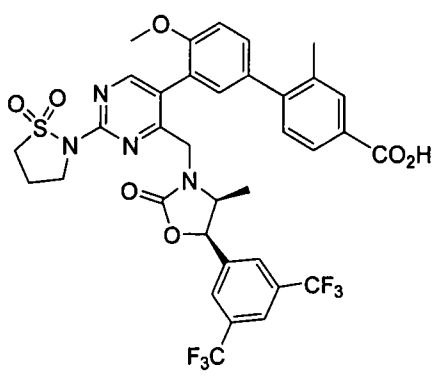
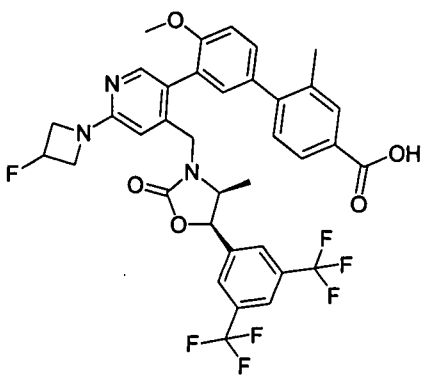
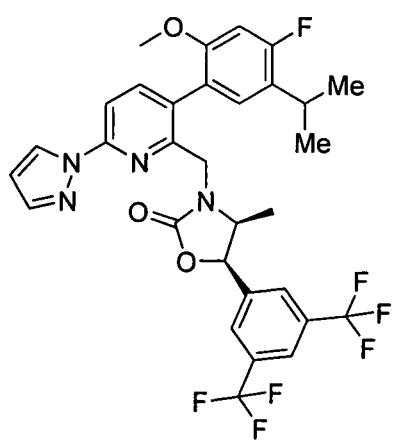
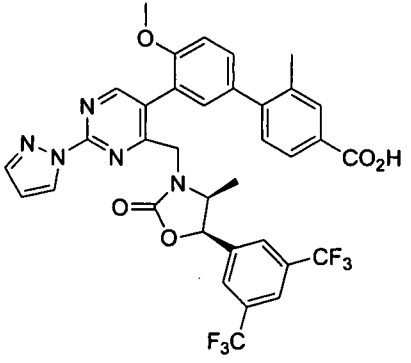
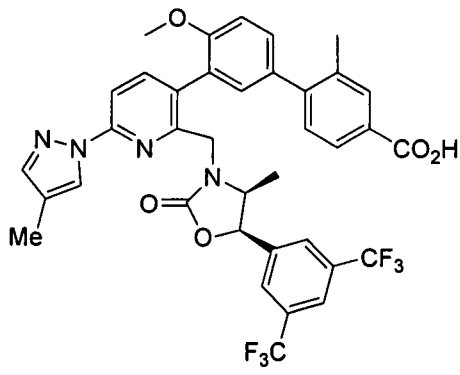
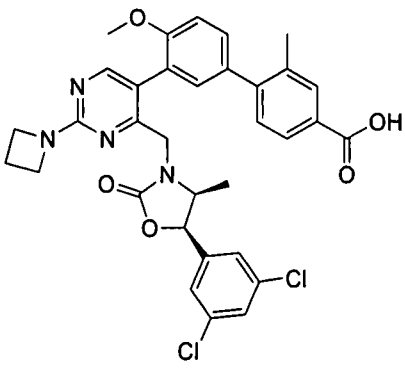
實例283

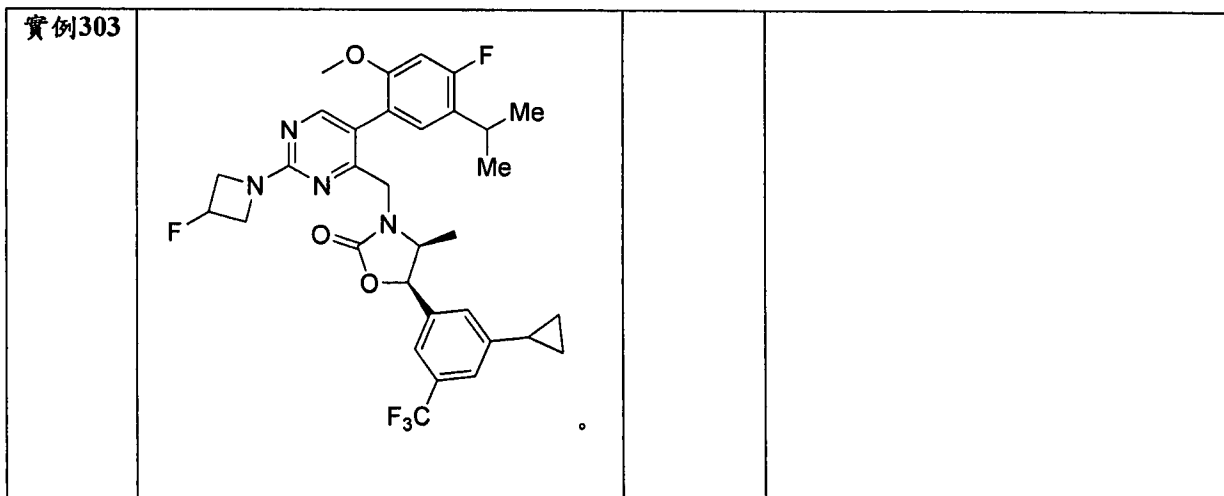


實例284		實例285	
實例286		實例287	
實例288		實例289	
實例290		實例291	

實例292		實例293	
實例294		實例295	
實例296		實例297	
實例298		實例 186(a)	

實例 186(b)		實例 186(c)	
實例 186(d)		實例 186(e)	
實例 186(f)		實例 186(g)	
實例 186(h)		實例 186(i)	

實例 186(j)		實例 248(a)	
實例299		實例300	
實例301		實例302	 或



10. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

11. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療動脈粥樣硬化之藥劑。

12. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療動脈粥樣硬化。

13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之載劑及一或多種活性成分，該等活性成分為：

(i) HMG-CoA還原酶抑制劑；

(ii) 膽汁酸螯合劑；

(iii) 菸酸及相關化合物；

(iv) PPAR α 促效劑；

(v) 膽固醇吸收抑制劑；

(vi) 醯基 CoA：膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 抑制劑；

(vii) 酚系抗氧化劑；

(viii) 微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質 (MTP)/ApoB 分泌抑制劑；

- (ix) 抗氧化劑維生素；
- (x) 擬甲狀腺素藥；
- (xi) LDL(低密度脂蛋白)受體誘導劑；
- (xii) 血小板凝集抑制劑；
- (xiii) 維生素B12(亦稱為氰鈷胺(cyanocobalamin))；
- (xiv) 葉酸或其醫藥學上可接受之鹽或酯；
- (xv) FXR及LXR配體；
- (xvi) 增強ABCA1基因表現之藥劑；或
- (xvii) 迴腸膽汁酸轉運體。