



(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 201706247 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：105116013

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D211/22 (2006.01)

A61K31/445 (2006.01)

(30)優先權：2015/05/22

世界智慧財產權組織

PCT/CN2015/079609

(71)申請人：建南德克公司(美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

再諾製藥公司(加拿大) XENON PHARMACEUTICALS INC. (CA)

加拿大

(72)發明人：巧賀瑞 莎坦 CHOWDHURY, SULTAN (CA)；德哈特 克里斯多弗 馬丁 DEHNHARDT, CHRISTOPH MARTIN (US)；哈桑 阿彼德 HASAN, ABID (CA)；荷蒙 伊凡 威廉 HEMEON, IVAN WILLIAM (CA)；賈 桂 JIA, QI (CA)；勵 軍 LI, JUN (US)；劉茲國 LIU, ZHIGUO (CN)；歐特懷恩 丹尼爾 F ORTWINE, DANIEL F. (US)；沙菲那 布萊恩 SAFINA, BRIAN (US)；索茲林 丹尼爾 SUTHERLIN, DANIEL (US)；孫 紹義 SUN, SHAOYI (CA)；懷特 安德魯 D WHITE, ANDREW D. (US)；鞏 威 GONG, WEI (CA)；那瓦 艾拉 尤瑞娜 ZENOVA, ALLA YUREVNA (CA)；朱 周強 ZHU, JIUXIANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 160 頁

(54)名稱

經取代之苯甲醯胺及其使用方法

SUBSTITUTED BENZAMIDES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供具有作為鈉通道(例如 NaV1.7)抑制劑之活性的化合物，其適合用於治療鈉通道介導之疾病或病狀，諸如疼痛，以及其他與鈉通道之介導作用相關之疾病及病狀；及含有此類化合物之組合物以及使用此類化合物及組合物之方法。

The invention provides compounds having activity as sodium channel (e.g., NaV1.7) inhibitors that are useful for treating sodium channel-mediated diseases or conditions, such as pain, as well as other diseases and conditions associated with the mediation of sodium channels, and compositions containing such compounds and methods for using such compounds and compositions.

發明摘要

※ 申請案號：10516013.

※ 申請日：105.5.23.

※ IPC 分類：C07D 21/52 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之苯甲醯胺及其使用方法

SUBSTITUTED BENZAMIDES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供具有作為鈉通道(例如 NaV1.7)抑制劑之活性的化合物，其適合用於治療鈉通道介導之疾病或病狀，諸如疼痛，以及其他與鈉通道之介導作用相關之疾病及病狀；及含有此類化合物之組合物以及使用此類化合物及組合物之方法。

【英文】

The invention provides compounds having activity as sodium channel (e.g., NaV1.7) inhibitors that are useful for treating sodium channel-mediated diseases or conditions, such as pain, as well as other diseases and conditions associated with the mediation of sodium channels, and compositions containing such compounds and methods for using such compounds and compositions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經取代之苯甲醯胺及其使用方法

SUBSTITUTED BENZAMIDES AND METHODS OF USE
THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於適合用於對哺乳動物進行治療及/或預防之有機化合物，且特定而言關於適合用於治療鈉通道介導之疾病或病狀諸如疼痛以及其他與鈉通道之介導作用相關之疾病及病狀的鈉通道(例如 NAV1.7)抑制劑。

【先前技術】

【0002】 電壓門控鈉通道(引發神經、肌肉及其他電興奮細胞中之動作電位的跨膜蛋白)為正常感覺、情感、思想及運動的必需組分(Catterall, W.A., Nature (2001), 第 409 卷, 第 988-990 頁)。此等通道由與輔助 β 亞單位締合之經高度加工之 α 亞單位組成。成孔 α 亞單位足以提供通道功能，但通道門控之動力學及電壓依賴性部分由 β 亞單位調節(Goldin 等人, Neuron (2000), 第 28 卷, 第 365-368 頁)。電生理學記錄、生物化學純化及分子選殖已識別出十種不同的鈉通道 α 亞單位及四種 β 亞單位(Yu, F.H.等人, Sci. STKE (2004), 253 ; 及 Yu, F.H.等人, Neurosci. (2003), 20:7577-85)。

【0003】 鈉通道之標誌包括當可興奮細胞之質膜兩端之電壓去極化(電壓依賴性門控)時快速活化及失活，以及鈉離子通過蛋白質結構固有之傳導孔隙有效且選擇性的傳導(Sato, C.等人, Nature (2001), 409:1047-1051)。在負性或超極化膜電位下，鈉通道關閉。在膜去極化之後，鈉通道快速打開且然後失活。通道僅在打開狀態下傳導電流且一旦失活，就不得不回到休眠狀態，在其能重新打開之前有利於膜超極化。不同的鈉通道亞型的使其活化及失活的電壓範圍以及其活化及失活動力學不同。

【0004】 已廣泛地研究了蛋白質之鈉通道家族且顯示其參與許多生命體功能。此領域中之研究已識別導致通道功能及活性之重大改變的 α 亞

單位變異體，其可最終導致嚴重的病理生理學病狀。此蛋白質家族之成員表示為 NaV1.x，其中 x = 1 至 9。NaV1.1 及 NaV1.2 高度表現於腦中(Raymond, C.K.等人, J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41)且為正常腦功能所不可缺少的。在人類中 NaV1.1 的一些功能喪失型突變導致癲癇症，顯然是因為此等通道中有許多表現於抑制性神經元中(Yu, F. H.等人, Nat Neurosci (2006), 9 (9), 1142-9)。因此，阻斷 CNS 中之 NaV1.1 可起反作用，因為其可產生超興奮性。然而，NaV1.1 亦表現於周圍神經系統中且阻斷可提供止痛活性。

【0005】 NaV1.3 主要表現於胎兒中樞神經系統中。其在周圍神經系統中以非常低之水準表現或根本不表現，但在神經系統損傷之後在大鼠之背角感覺神經元中之表現上調(Hains, B.D.等人, J. Neurosci. (2003), 23(26):8881-92)。因此，其為用於治療神經損傷之後的疼痛的可誘導靶標。

【0006】 NaV1.4 主要表現於骨骼肌中(Raymond, C.K.等人, op. cit.)。已顯示此基因之突變對肌肉功能具有深入影響，包括麻痺(Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70)。

【0007】 NaV1.5 主要表現於心肌細胞(Raymond, C.K.等人, op. cit.)，包括心房、心室、竇房結、房室結及心臟浦金耶纖維(Purkinje fiber)中。心臟動作電位之快速上行及通過心臟組織快速衝動傳導係歸因於 NaV1.5 之打開。NaV1.5 功能異常可導致形成多種心律不整。人類 NaV1.5 突變導致多種心律不整症候群，包括例如長 QT3 (LQT3)、布魯格達症候群(Brugada syndrome, BS)、遺傳性心臟傳導缺陷、突發性無預警夜間死亡症候群(SUNDS)及嬰兒猝死症候群(SIDS) (Liu, H.等人, Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3):173-9)。鈉通道阻斷劑治療已廣泛用於治療心律不整。

【0008】 NaV1.6 為一種在整個中樞及周圍神經系統中發現之廣泛分佈之電壓門控鈉通道。其以高密度表現於有髓鞘的神經元之郎飛氏結(node of Ranvier)中(Caldwell, J.H.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10): 5616-20)。

【0009】 NaV1.7 為一種由基因 SCN9A 編碼之河豚毒素敏感性電壓門控鈉通道。人類 NaV1.7 最初選殖自神經內分泌細胞(Klugbauer, N.等人, 1995 EMBO J., 14 (6): 1084-90.)，而大鼠 NaV1.7 選殖自嗜鉻細胞瘤 PC12 細

胞系(Toledo-Aral, J. J.等人, Proc. Natl.Acad. Sci. USA (1997), 94:1527-1532) 及大鼠背根神經節(Sangameswaran, L.等人, (1997), J. Biol. Chem., 272 (23): 14805-9)。NaV1.7 主要表現於周圍神經系統中，尤其傷害感受器及嗅覺神經元及交感神經元。已顯示抑制或阻斷 NaV1.7 導致止痛活性。NaV1.7 在主要感受傷害結果的感覺神經元之子集中的表現之敲除導致對炎性疼痛之抗性(Nassar 等人, op. cit.)。同樣地，人類中之功能喪失型突變導致對疼痛之先天性冷漠(CIP)，其中個體對炎性與神經性疼痛均具抗性(Cox, J.J.等人, Nature (2006);444:894-898 ； Goldberg, Y.P. 等人, Clin. Genet. (2007);71:311-319)。相反地，已在兩種人類可遺傳疼痛病狀(原發性紅斑性肢痛病及家族性直腸疼痛)中確定 NaV1.7 之功能獲得性突變(Yang, Y.等人, J. Med. Genet. (2004), 41(3):171-4)。此外，對通道門控之時間依賴性及電壓依賴性具有非常細微之影響的單一核苷酸多形性(R1150W)對疼痛知覺作用具有巨大影響(Estacion, M.等人, 2009. Ann Neurol 66: 862-6 ； Reimann, F.等人, Proc Natl Acad Sci U S A (2010), 107: 5148-53)。具有多種疼痛病狀之患者中約 10%具有賦予對疼痛之較大敏感性之等位基因且因此可能更可能對阻斷 NaV1.7 作出反應。因為 NaV1.7 表現於感覺與交感神經元中，可預期疼痛知覺作用增強將伴隨有心血管異常，諸如高血壓，但尚未報導相關關係。因此，CIP 突變與 SNP 分析表明人類疼痛反應對 NaV1.7 電流之變化比自主神經功能之擾動更敏感。

【0010】 NaV1.8 主要表現於周圍神經系統之感覺神經節中，諸如背根神經節(Raymond, C.K.等人, op. cit.)。未識別關於 NaV1.8 之產生改變之疼痛反應的人類突變。NaV1.8 不同於大多數神經元 NaV，因為其對藉由河豚毒素阻斷不敏感。因此，可將由此通道運輸之電流與河豚毒素分離。此等研究已表明在一些背根神經節神經元中總鈉電流之實質部分為 NaV1.8 (Blair, N.T.等人, J Neurosci (2002), 22: 10277-90)。已藉由使用反義 DNA 或小干擾 RNA 達成大鼠中 NaV1.8 之敲低，且在脊神經結紮及慢性壓迫性損傷模型中達成神經性疼痛之幾乎完全逆轉(Dong, X.W.等人, Neuroscience (2007),146: 812-21 ； Lai J.等人 Pain (2002), 95: 143-52)。因此，NaV1.8 被視為基於此 NaV 同種型之有限組織分佈及藉由敲低通道表現產生之止痛活性

之止痛劑的有前景的靶標。

【0011】 NaV1.9 亦為一種主要表現於背根神經節神經元中之河豚毒素不敏感的鈉通道(Dib-Hajj, S.D.等人(參見 Dib-Hajj, S.D.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8)。其亦表現於腸道神經元，尤其肌間神經叢中(Rugiero, F.等人, *J Neurosci* (2003), 23: 2715-25)。此 NaV 之有限組織分佈表明其可為適合用於止痛劑之靶標(Lai, J.等人, *op. cit.*; Wood, J.N.等人, *op. cit.*; Chung, J.M.等人, *op. cit.*)。NaV1.9 之敲除導致對一些形式之炎性疼痛的抗性(Amaya, F.等人, *J Neurosci* (2006), 26: 12852-60; Priest, B.T.等人, *Proc Natl Acad Sci U S A* (2005), 102: 9382-7)。

【0012】 蛋白質之此緊密相關家族長期被視為治療劑干預之靶標。鈉通道由不同系列之藥理學藥劑靶向。此等藥劑包括神經毒素、抗心律不整劑、抗驚厥劑及局部麻醉劑(England, S.等人, *Future Med Chem* (2010), 2: 775-90; Termin, A.等人, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2008), 43: 43-60)。當前作用於鈉通道之藥理學藥劑全部在 α 亞單位上具有受體位點。已識別出神經毒素之至少六個不同受體位點及局部麻醉劑及相關藥物之一個受體位點(Cestèle, S.等人, *Biochimie* (2000), 第 82 卷, 第 883-892 頁)。

【0013】 小分子鈉通道阻斷劑或局部麻醉劑及抗癲癇劑及抗心律不整藥物與位於鈉通道之孔隙的內部空腔中之重疊受體位點相互作用(Catterall, W.A., *Neuron* (2000), 26:13-25)。來自四個結構域中之至少三者的 S6 片段中之胺基酸殘基有助於此複雜藥物受體位點，其中 IVS6 片段發揮主導作用。此等區域為高度保守的，且因此迄今已知大多數鈉通道阻斷劑與所有通道亞型以類似效能相互作用。儘管如此，已可能產生對癲癇症(拉莫三嗪(lamotrigine)、苯妥英(phenytoin)及卡馬西平(carbamazepine))及某些心律不整(例如利諾卡因(lignocaine)、妥卡尼(tocainide)及墨西律定(mexiletine))之治療具有治療選擇性及充足的治療窗之鈉通道阻斷劑。然而，此等阻斷劑之效能及治療指數並非最佳且已限制此等化合物在鈉通道阻斷劑在理論上將適合之多個治療領域中之適用性。

【0014】 已顯示鈉通道阻斷劑適合用於治療疼痛，包括急性、慢性、炎性及/或神經性疼痛(參見例如 Wood, J.N.等人, *J. Neurobiol.* (2004), 61(1),

55-71。臨床前證據表明鈉通道阻斷劑可抑制周圍及中樞感覺神經元中之神經元放電，且正是經由此機制認為其適合用於緩解疼痛。在一些情況下，異常或異位放電可來源於損傷或以其他方式敏化之神經元。舉例而言，已證實鈉通道可在軸突損傷部位在周圍神經中累積且可充當異位放電之發生器(Devor 等人, *J. Neurosci.*(1993), 132: 1976)。亦已在炎性疼痛之動物模型中顯示鈉通道表現及可興奮性之變化，其中用促炎性物質(CFA、角叉菜膠)治療促進疼痛相關行為且與增加之鈉通道亞單位表現相關聯(Gould 等人, *Brain Res.*, (1999), 824(2): 296-99；Black 等人, *Pain* (2004), 108(3): 237-47)。因此，鈉通道之表現水準或分佈之變化可對神經元可興奮性及疼痛相關行為具有主要影響。

【0015】 利多卡因(一種已知鈉通道阻斷劑)之控制輸注表明藥物針對神經性疼痛有效，但具有窄的治療指數。同樣地，經口可用之局部麻醉劑墨西哥律定具有劑量限制性副作用(Wallace, M.S.等人, *Reg. Anesth. Pain Med.* (2000), 25: 459-67)。以電壓門控鈉通道為目之藥物發現一直以來主要聚焦於改良治療指數之策略。領先策略之一為識別經設計以優先阻斷 NaV1.7、NaV1.8、NaV1.9 及/或 NaV1.3 之選擇性鈉通道阻斷劑。此等為優先表現於感覺神經元中之鈉通道同種型且大不可能參與產生任何劑量限制性副作用。舉例而言，存在阻斷 NaV1.5 將為致心律不整的擔憂，使得鈉通道阻斷劑針對 NaV1.5 之選擇性被視為高度需要的。此外，在嬰兒嚴重肌肉陣攣性癲癇(SMEI)患者中已識別出編碼 NaV1.1 之 SCN1A 基因之幾乎 700 種突變，從而使得此基因成為人類癲癇症中之最常見突變基因。此等突變中有一半導致蛋白質截短(Meisler, M.H. 等人, *The Journal of Physiology* (2010), 588: 1841-8)。因此，鈉通道阻斷劑針對 NaV1.1 之選擇性亦為所需的。

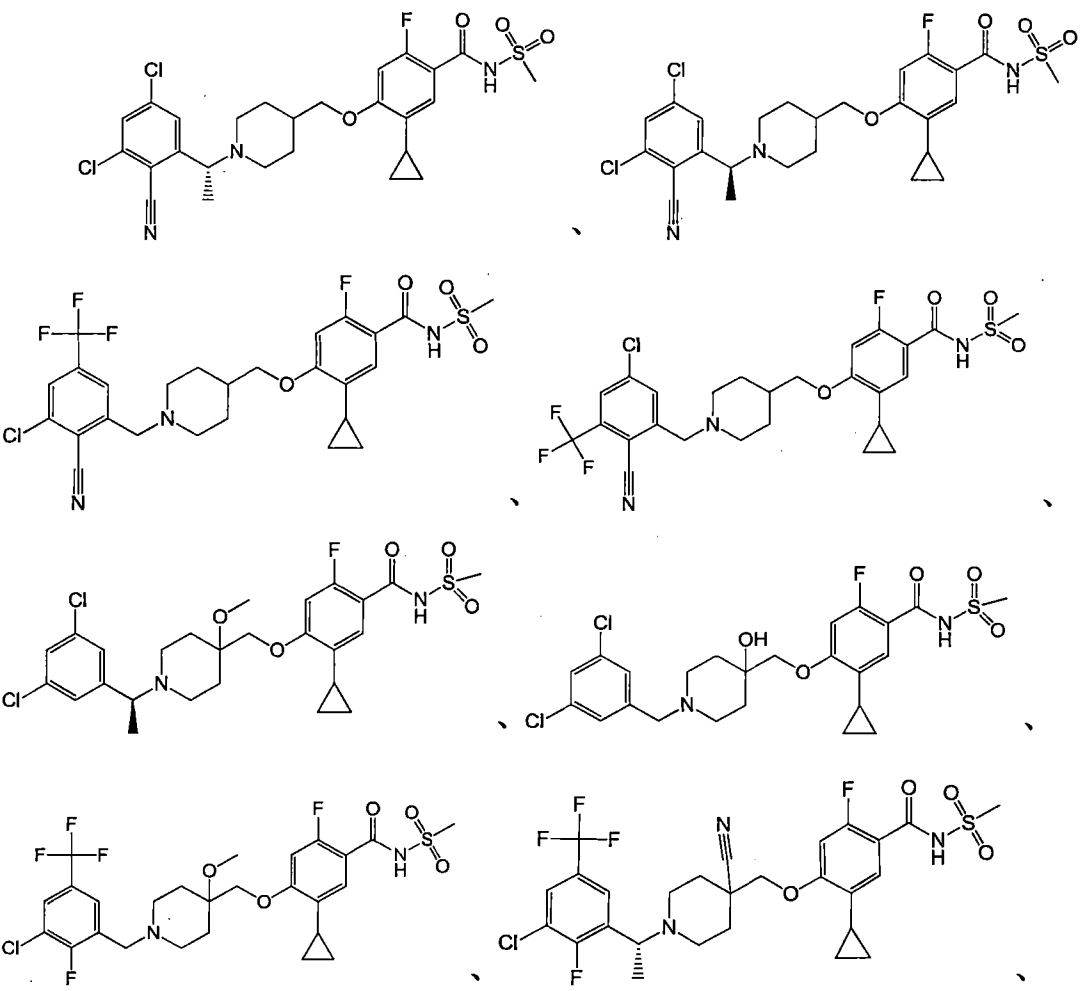
【0016】 除識別選擇性鈉通道阻斷劑之策略之外，識別用於治療神經性疼痛之治療劑的策略持續存在。在藉由使用最初批准作為抗驚厥劑之藥物(諸如加巴噴丁(gabapentin)及更近一些之普瑞巴林(pregabalin))治療神經性疼痛症狀已取得一定程度之成功。然而，對神經性疼痛之藥物治療由於各種原因已普遍具有有限之成功：尤其由最初被研發作為抗驚厥劑或抗抑

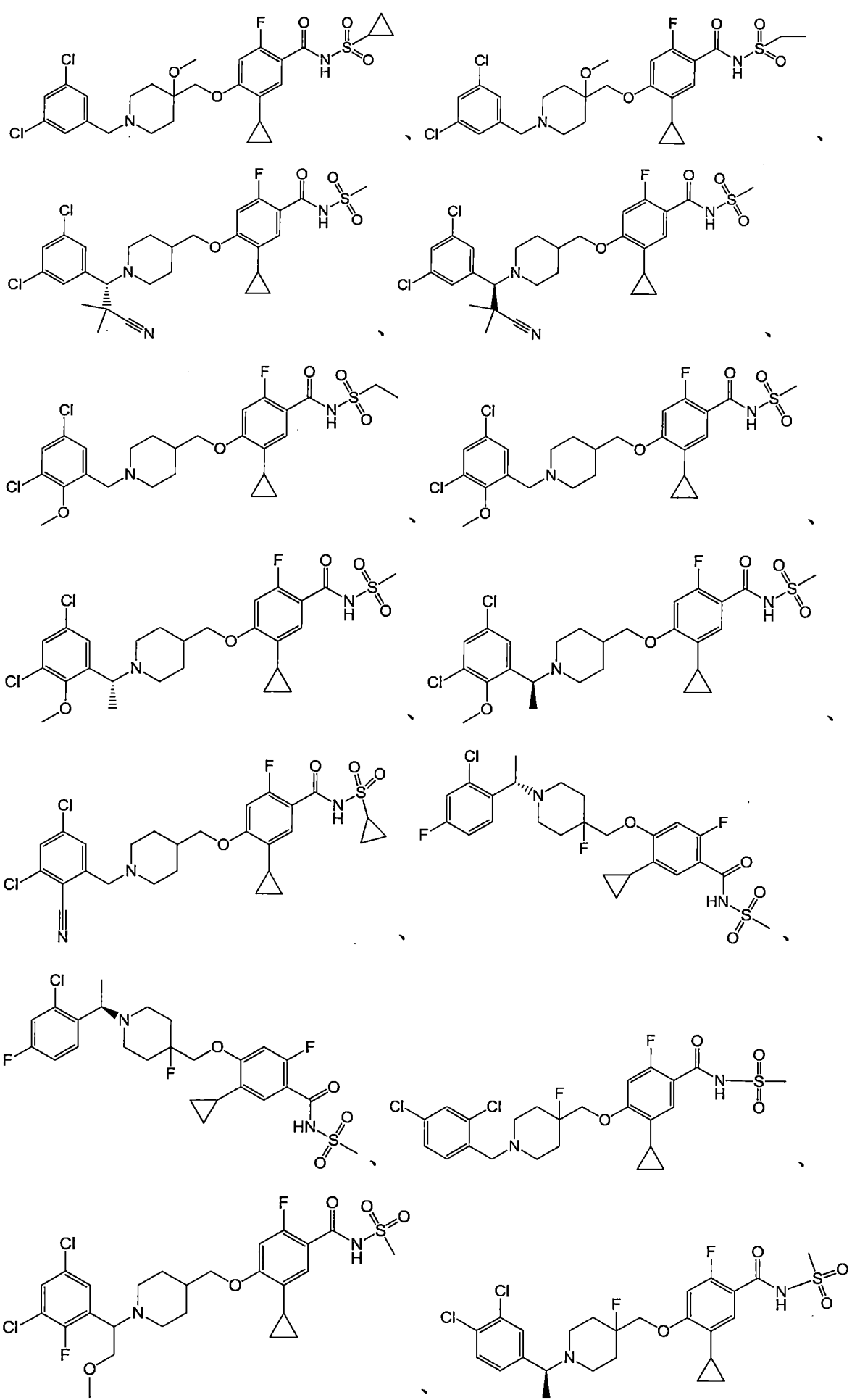
鬱劑之藥物引起的鎮靜作用、尤其由鴉片劑引起之成癮或快速減敏性或尤其由 NSAID 及消炎劑引起之缺乏功效。因此，對探索針對包括但不限於以下之神經性疼痛之新穎治療形態仍存在相當大的需要：皰疹後神經痛、三叉神經痛、糖尿病性神經病變、慢性下背部疼痛、幻肢痛及由癌症及化學治療引起之疼痛、慢性骨盆疼痛、複雜區域性疼痛症候群及相關神經痛。

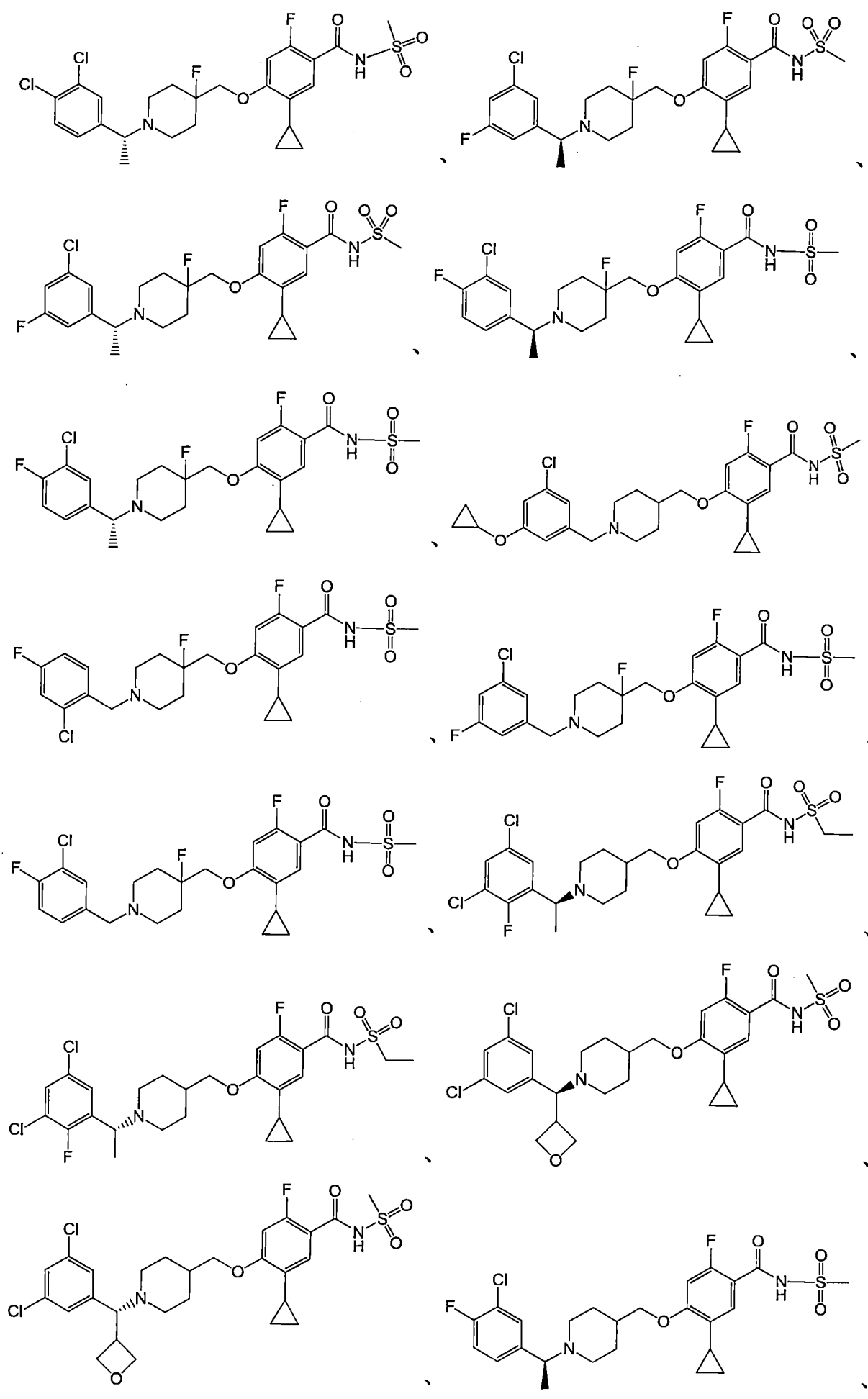
【0017】 針對以當前診所中最少之有害副作用治療疼痛存在有限數目之有效鈉通道阻斷劑。亦存在未滿足之對有效治療神經性疼痛及其他鈉通道相關病理狀態且沒有因不參與傷害感受之鈉通道的阻斷引起之有害副作用之醫學需要。本發明提供用於滿足此等關鍵需要之方法。

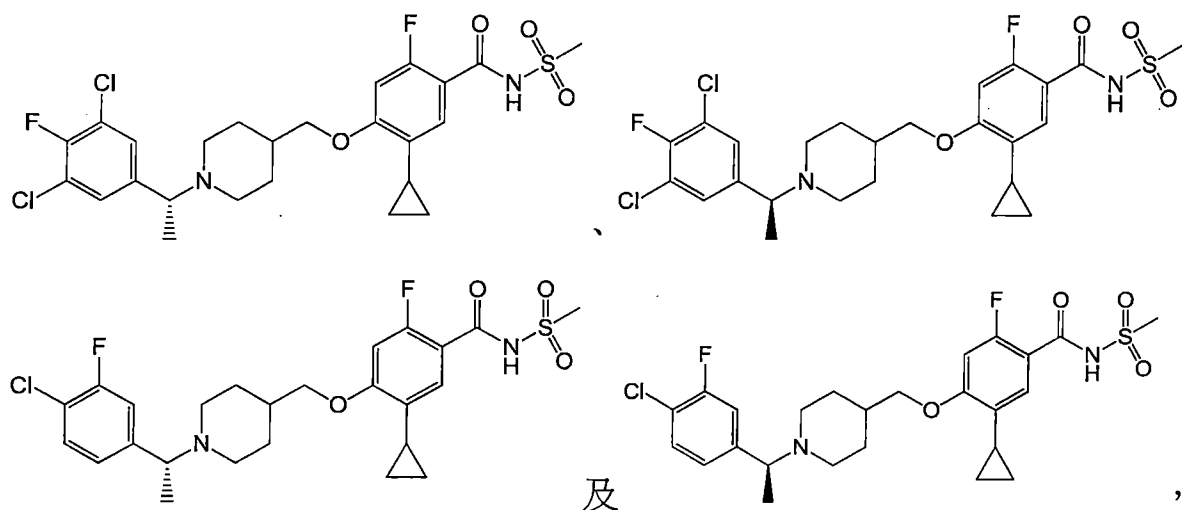
【發明內容】

【0018】 在一個態樣中，本發明提供選自由以下組成之群的新穎化合物：









以及其鹽。

【0019】 在另一態樣中，本文提供一種選自實例 1-40 之化合物的化合物及其游離鹼及鹽。

【0020】 在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物之選自由以下組成之群的疾病或病狀之方法：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病及其組合，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之另一態樣中，該疾病或病狀選自由以下組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經原性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、牙齒疼痛、周圍神經損傷或其組合。在本發明之另一態樣中，該疾病或病狀選自由以下組成之群：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘發之神經病變、三叉神經痛、疱疹後神經痛、急性疼痛(eudynia)、熱敏性、肉狀瘤病(tosarcoidosis)、腸易激症候群、克羅恩氏病(Crohns disease)、與多發性硬化(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病性神經病變、周圍神經病變、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、惡性高熱、囊性纖維化、假多

醛固酮症、橫紋肌溶解、甲狀腺功能不足、雙相性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性紅斑性肢痛病、原發性紅斑性肢痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、由中風或神經外傷造成之缺血條件下的神經保護、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供一種藉由抑制通過哺乳動物中之電壓依賴性鈉通道之離子通量來治療哺乳動物之疼痛的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種降低通過哺乳動物之細胞中之電壓依賴性鈉通道的離子通量之方法，其中該方法包括使細胞與如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物之瘙癢的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供一種治療哺乳動物之癌症的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供一種治療但不預防哺乳動物之疼痛的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在本發明之另一態樣中，疼痛選自由以下組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經原性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、牙齒疼痛、周圍神經損傷或其組合。在本發明之另一態樣中，疼痛與選自由以下組成之群的疾病或病狀有關：HIV、HIV 治療誘發之神經病變、三叉神經痛、疱疹後神經痛、急性疼痛、熱敏性、肉狀瘤病、腸易激症候群、克羅恩氏病、與多發性硬化(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿

病性神經病變、周圍神經病變、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、惡性高熱、囊性纖維化、假多醛固酮症、橫紋肌溶解、甲狀腺功能不足、雙相性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性紅斑性肢痛病、原發性紅斑性肢痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、由中風或神經外傷造成之缺血條件下的神經保護、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供一種治療但不預防哺乳動物之急性疼痛或慢性疼痛的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供一種治療但不預防哺乳動物之神經性疼痛或炎性疼痛的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供一種用於治療或預防動物之疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病或精神病學疾病或其組合之方法，該方法包括投與有效量之如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供一種如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以用作用於治療選自由以下組成之群的疾病及病症的藥劑：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病或其組合。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療選自由以下組成之群的疾病及病症的藥劑：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病或其組合。

【0032】 在另一態樣中，本發明提供如本文所描述之本發明。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

定義

【0033】 如本文所用，術語「對掌性」係指分子具有不可重疊於鏡像

配偶體之特性，而術語「非對掌性」係指分子可重疊於其鏡像配偶體。

【0034】 如本文所用，術語「立體異構體」係指具有相同化學組成，但原子或基團在空間上之排列不同的化合物。

【0035】 如本文所用，與化學結構中之鍵相交之「」指示在化學結構中波浪狀鍵與分子之其餘部分相交之鍵連接點。

【0036】 如本文所用，術語「C-鍵聯」意謂該術語描述之基團通過環碳原子附接於分子之其餘部分。

【0037】 如本文所用，術語「N-鍵聯」意謂該術語描述之基團通過環氮原子附接於分子之其餘部分。

【0038】 「非對映異構體」係指具有兩個或更多個對掌性中心且分子不為彼此之鏡像的立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。非對映異構體之混合物可在諸如電泳及層析法之高解析率分析程序下進行分離。

【0039】 「對映異構體」係指化合物之為彼此之不能重疊的鏡像的兩種立體異構體。

【0040】 本文所用之立體化學定義及慣例大體上遵循 S. P. Parker 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及 Eliel, E.及 Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同立體異構體形式存在。本發明之化合物的立體異構體形式(包括但不限於非對映異構體、對映異構體及阻轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物)旨在形成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即其具有轉動平面偏振光之平面的能力。在描述光學活性化合物時，字首 D 及 L 或 R 及 S 用於表示分子圍繞其對掌性中心之絕對組態。字首 d 及 l 或 (+)及(-)用於指定由化合物引起之平面偏振光之旋轉方向，其中(-)或 l 意謂化合物為左旋的。具有字首(+)或 d 之化合物為右旋的。對於給定化學結構，此等立體異構體相同，除了其為彼此之鏡像。特定立體異構體亦可稱為對映異構體，且此類異構體之混合物常常稱為對映異構體混合物。對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合

物或外消旋物，在化學反應或方法中在一直不存在立體選擇或立體特異性之情況下其可存在。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種對映異構體種類之等莫耳混合物，其沒有光學活性。

【0041】 當本文中之化合物式中之鍵以非立體化學方式(例如平面)繪製時，與鍵連接之原子包括所有立體化學可能性。除非另外指出，否則當本文中之化合物式中之鍵以確定之立體化學方式(例如加粗、加粗楔形、短劃線或短劃線楔形)繪製時，應瞭解，與立體化學鍵連接之原子富含所展示之絕對立體異構體。在一個實施例中，化合物可至少 51%為所展示之絕對立體異構體。在另一實施例中，化合物可至少 80%為所展示之絕對立體異構體。在另一實施例中，化合物可至少 90%為所展示之絕對立體異構體。在另一實施例中，化合物可至少 95%為所展示之絕對立體異構體。在另一實施例中，化合物可至少 97%為所展示之絕對立體異構體。在另一實施例中，化合物可至少 98%為所展示之絕對立體異構體。在另一實施例中，化合物可至少 99%為所展示之絕對立體異構體。

【0042】 如本文所用，術語「互變異構體」或「互變異構體形式」係指具有不同能量之結構異構體，其為經由低能量障壁可互換的。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子異變互變異構體)包括經由質子遷移而互變，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價態互變異構體包括藉由一些成鍵電子之再組織而互變。

【0043】 如本文所用，術語「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與本發明之化合物的締合或複合。形成溶劑合物之溶劑的實例包括但不限於水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。術語「水合物」係指溶劑分子為水之複合物。

【0044】 如本文所用，術語「保護基」係指通常用於阻斷或保護化合物上之特定官能基的取代基。舉例而言，「胺基保護基」為附接於胺基之取代基，其阻斷或保護化合物中之胺基官能基。適合之胺基保護基包括乙醯基、三氟乙醯基、第三丁氧基羰基(BOC)、苯甲氧基羰基(CBZ)及 9-芴基亞甲氧基羰基(Fmoc)。類似地，「羥基保護基」係指羥基之取代基，其阻斷或保護羥基官能基。適合之保護基包括乙醯基及矽基。「羧基保護基」係指羧

基之取代基，其阻斷或保護羧基官能基。常用羧基保護基包括苯基磺醯基乙基、氰乙基、2-(三甲基矽基)乙基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基、2-(對甲苯磺醯基)乙基、2-(對硝基苯基亞磺醯基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基及類似物。對於保護基及其用途之總體描述，參見 P.G.M. Wuts 及 T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 第 4 版, Wiley-Interscience, New York, 2006。

【0045】 如本文所用，術語「哺乳動物」包括但不限於人類、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、犬、貓、馬、牛、豬及綿羊。

【0046】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂包括活性化合物之視在本文所描述之化合物上發現之特定取代基而定用相對無毒之酸或鹼製備的鹽。當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與充足量之純的或於適合之惰性溶劑中的所需鹼接觸來獲得鹼加成鹽。衍生自醫藥學上可接受之無機鹼之鹽的實例包括鋁、銦、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、二價錳、鉀、鈉、鋅及類似物之鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼之鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，包括經取代之胺、環狀胺、天然存在之胺及類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、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、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、哈胺(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及類似物。當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與充足量之純的或於適合之惰性溶劑中的所需酸接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及類似物之無機酸的彼等，以及衍生自相對無毒之如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及類似物之有機酸的鹽。亦包括胺基酸諸如精胺酸鹽及類似物之鹽，及有機酸鹽如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及類似物之鹽(參見例如 Berge,

S. M.等人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有允許化合物轉化成鹼或酸加成鹽之鹼性與酸性官能基兩者。

【0047】 化合物之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生。化合物之母體形式在某些物理特性(諸如在極性溶劑中之溶解度)方面不同於各種鹽形式, 但在其他方面出於本發明之目的鹽等效於化合物之母體形式。

【0048】 除鹽形式之外, 本發明提供呈前藥形式之化合物。如本文所用, 術語「前藥」係指在生理條件下容易經歷化學變化以提供本發明之化合物的彼等化合物。另外, 前藥可在離體環境中藉由化學或生化方法轉化為本發明之化合物。舉例而言, 前藥當與適合之酶或化學試劑一起放置於經皮貼片儲庫中時可緩慢轉化為本發明之化合物。

【0049】 本發明之前藥包括其中胺基酸殘基或兩個或更多個(例如兩個、三個或四個)胺基酸殘基之多肽鏈通過醯胺或酯鍵共價連接至本發明化合物之自由胺基、羥基或羧酸基團的化合物。胺基酸殘基包括但不限於通常藉由三個字母符號來命名之 20 種天然存在之胺基酸, 且亦包括磷酸絲胺酸、磷酸蘇胺酸、磷酸酪胺酸、4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈素(demosine)、異鎖鏈素(isodemosine)、 γ -羧基麩胺酸鹽、馬尿酸、八氫吡啶-2-甲酸、抑胃酶胺酸、1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸、青黴胺、鳥胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、甲基-丙胺酸、對苯甲醯基苯基丙胺酸、苯基甘胺酸、炔丙基甘胺酸、肌胺酸、甲硫胺酸及第三丁基甘胺酸。

【0050】 亦涵蓋其他類型之前藥。舉例而言, 本發明化合物之自由羧基可衍生為醯胺或烷基酯。作為另一實例, 如 Fleisher, D.等人, (1996) *Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs* *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115 中所概述, 包含自由羥基之本發明化合物可藉由將羥基轉化成諸如但不限於磷酸酯、半丁二酸酯、二甲基胺基乙酸酯或磷醯基氧基甲氧基羰基之基團而衍生為前藥。亦包括羥基及胺基之胺基甲酸酯前藥、碳酸酯前藥、羥基之磺酸酯及硫酸鹽酯亦

被包括在內。亦涵蓋羥基衍生為(鹽氧基)甲醚及(鹽氧基)乙醚，其中鹽基可為視情況經包括但不限於醚、胺及羧酸官能基之基團取代之烷基酯，或其中鹽基為如上文所描述之胺基酸酯。此類型之前藥描述於 J. Med. Chem., (1996), 39:10 中。更特定之實例包括醇基的氫原子經諸如以下基團置換：(C₁₋₆)烷鹽氧基甲基、1-((C₁₋₆)烷鹽氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁₋₆)烷鹽氧基)乙基、(C₁₋₆)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁₋₆)烷氧基羰基胺基甲基、丁二鹽基、(C₁₋₆)烷鹽基、 α -胺基(C₁₋₄)烷鹽基、芳基鹽基及 α -胺基鹽基或 α -胺基鹽基- α -胺基鹽基，其中各 α -胺基鹽基獨立地選自天然存在之 L-胺基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆)烷基)₂ 或糖苷基(由碳水化合物之半縮醛形式之羥基的移除產生之基團)。

【0051】 關於前藥衍生物之其他實例，參見例如 a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編, (Elsevier, 1985)及 Methods in Enzymology, 第 42 卷, 第 309-396 頁, K. Widder 等人編 (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 及 H. Bundgaard 編, 第 5 章「Design and Application of Prodrugs」, H. Bundgaard 第 113-191 頁(1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 及 e) N. Kakeya 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)，其各自特定而言以引用之方式併入本文中。

【0052】 另外，本發明提供本發明化合物之代謝產物。如本文所用，「代謝產物」係指通過指定化合物或其鹽之體內代謝產生之產物。此類產物可例如由所投與之化合物的氧化、還原、水解、鹽胺化、去鹽胺化、酯化、去酯化、酶促裂解及類似過程產生。

【0053】 典型地如下識別代謝產物：藉由製備本發明化合物之放射性標記(例如 ¹⁴C 或 ³H)同位素，將其以可偵測劑量(例如大於約 0.5 mg/kg)非經腸投與給動物，諸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人類，允許代謝進行充足的時間(典型地約 30 秒至 30 小時)且自尿液、血液或其他生物樣品中分離其轉化產物。此等產物因其經標記而容易分離(其他係藉由使用在代謝產物中存活之能夠結合抗原決定基之抗體進行分離)。代謝產物結構係以習知方式，

例如藉由 MS、LC/MS 或 NMR 分析加以確定。一般而言，代謝產物之分析係以與熟習此項技術者熟知之習知藥物代謝研究相同之方式進行。代謝產物適合用於對本發明之化合物的治療性給藥進行診斷分析，只要其不以其其他方式存在於活體內即可。

【0054】 本發明之某些化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑合物形式(包括水合物形式)存在。一般而言，溶劑合物形式等效於非溶劑合物形式且旨在涵蓋於本發明範疇內。本發明之某些化合物可以多晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於由本發明所涵蓋之用途而言均為等效的且旨在在本發明範疇內。

【0055】 本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋物、非對映異構體、幾何異構體、區域異構體及個別異構體(例如單獨的對映異構體)全部旨在涵蓋於本發明範疇內。

【0056】 本發明之化合物亦可在組成此類化合物之原子中之一或多者處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，本發明亦涵蓋本發明之同位素標記變化型式，其與本文敘述之彼等相同，除了以下事實：一或多個原子經原子量或質量數不同於原子在自然界中通常所發現之優勢原子量或質量數的原子置換。如所指定之任何特定原子或元素之所有同位素均涵蓋在本發明化合物及其用途之範圍內。可併入本發明之化合物的示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 ^2H (「D」)、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及 ^{125}I 。本發明之某些同位素標記化合物(例如經 ^3H 或 ^{14}C 標記之彼等)適合用於化合物及/或受質組織分佈分析。氚化(^3H)及碳-14 (^{14}C)同位素因其製備容易及可偵測性而適用。經諸如氘(亦即 ^2H)之更重同位素進一步取代可提供由更大代謝穩定性(例如增加之活體內半衰期或減小之劑量需求)產生之某些治療優點，且因此在一些情況下可為較佳的。發射正電子之同位素(諸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F)適合用於正電子發射斷層掃描(PET)研究，以檢驗受質受體佔用率。本發明之同位素標記化合物通常可藉由遵循類似於揭示於本文以下之流程及/或實例中之彼等的程序藉由用同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來製備。

【0057】 術語「治療(treat/treatment)」係指治療性治療及/或預防性治療或預防措施，其中目標為預防或減慢(減輕)不需要之生理變化或病症，諸如癌症之發展或擴散。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括但不限於可偵測或不可偵測之症狀緩和、疾病或病症之程度減輕、疾病或病症之病況穩定(亦即不惡化)、疾病進展之延遲或減慢、疾病病況或病症之改善或減緩及緩解(局部或總體)。「治療」亦可意謂與若不接受治療之預期存活相比延長存活。需要治療之彼等包括已具有疾病或病症之彼等以及傾向於具有疾病或病症之彼等或要預防疾病或病症之彼等。

【0058】 片語「治療有效量」或「有效量」意謂本發明之化合物(i)治療或預防本文所描述之特定疾病、病狀或病症，(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多個症狀，或(iii)預防或延遲特定疾病、病狀或病症之一或多個症狀的發作的量。對於癌症治療，功效可例如藉由評估疾病進展(TTP)之時間及/或確定反應率(RR)來量測。

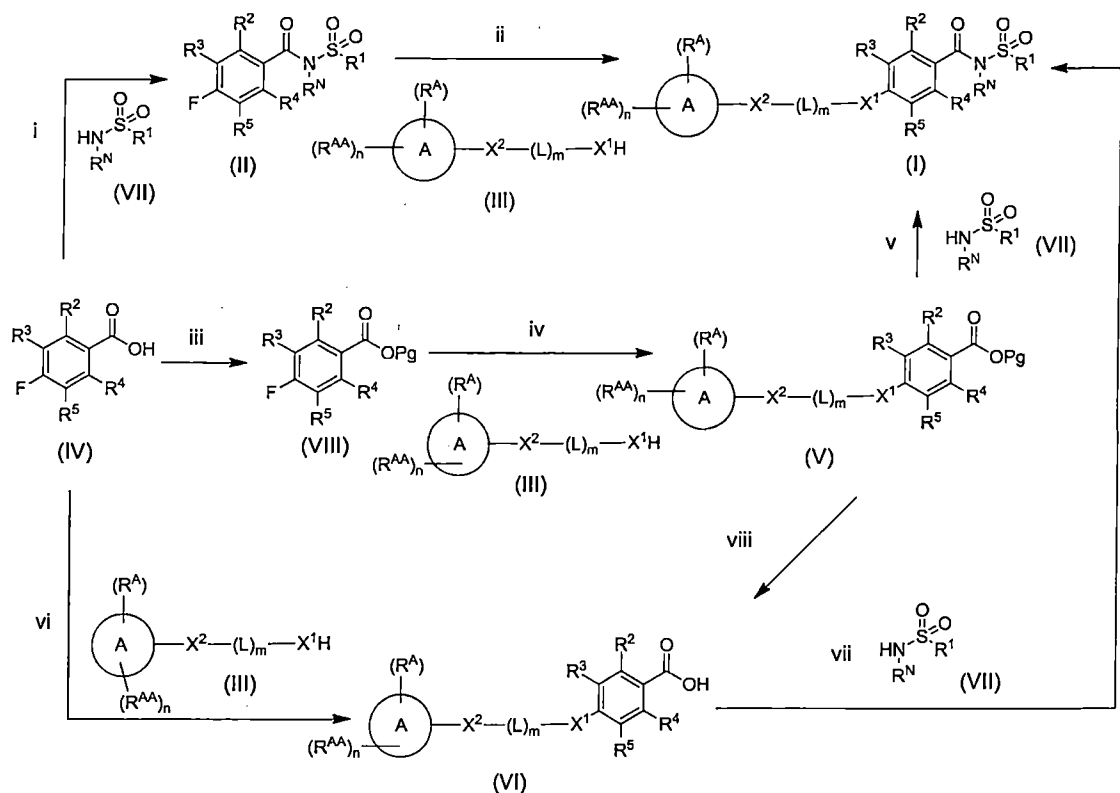
【0059】 術語「生物可用性」係指向患者投與之給定量之藥物的全身可用性(亦即血液/血漿含量)。生物可用性為一個絕對術語，其指示藥物自所投與之劑型到達整體循環之時間(速率)及總量(程度)之量測。

【0060】 在另一實施例中，化合物選自如本文在實例中所描述之化合物及其鹽。

化合物之合成

【0061】 本發明之化合物可例如藉由流程 1 及 2 中所說明之方法來製備。式(I)化合物(其中 X^1 為 O、S 或 NH)可藉由流程 1 中所說明之製程來製備。

流程 1



【0062】 式(I)化合物可由式(II)化合物藉由用式(III)及鹼置換(流程 1 中之反應步驟 ii)而製成。適合之條件包括第三丁醇鉀或碳酸鉍於 DMSO 中、NaH 於 DMF 中或 K₂CO₃ 於 DMF 中。式(II)可根據步驟(i)藉由用諸如草醯氯、羰基二-咪唑(CDI)、丙基膦酸酐、脲陽離子基醯胺偶合劑或碳二醯亞胺試劑之試劑活化式(IV)之酸基，隨後在諸如 4-二甲胺基吡啶之親核鹼存在下用式(VII)之磺醯胺置換來製備。說明性條件包括 *N,N*-二甲胺基丙基-*N'*-乙基碳二醯亞胺及 4-二甲胺基-吡啶加上 *N,N*-二異丙基乙胺。

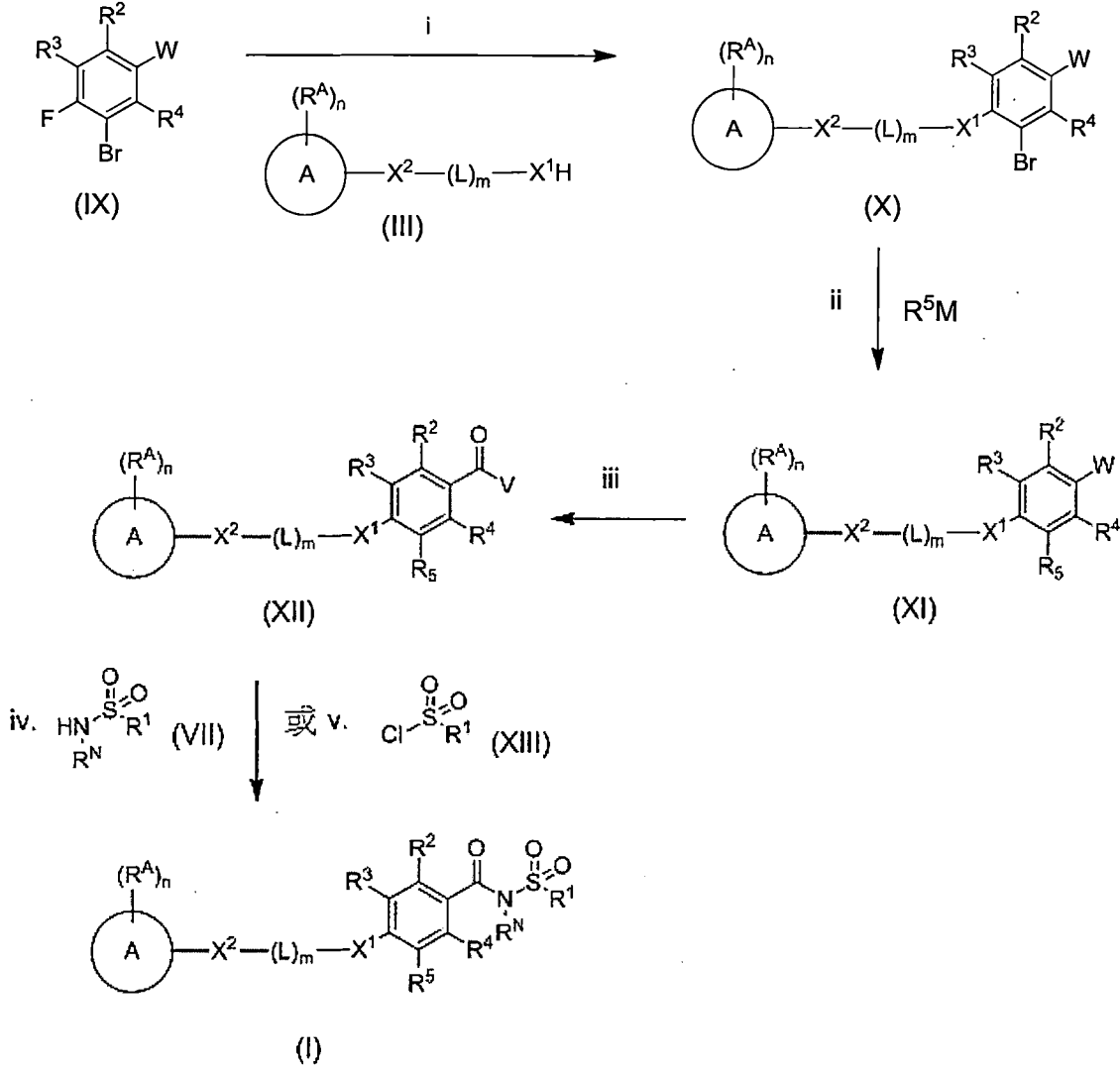
【0063】 或者，式(I)化合物可由式(IV)化合物藉由顛倒如所流程 1 中所描述之步驟(i)及(ii)而製成。步驟 vi 及 vii 之說明性條件分別如先前在步驟(ii)及(i)中所描述。

【0064】 式(I)化合物亦可由式(V)化合物根據步驟(v)藉由用式(VII)化合物及適合之鹼(諸如第三丁醇鉀、NaH 或 DBU)置換酯而製成。式(I)化合物亦可由式(v)化合物藉由連續兩個步驟(參見流程 1 中之步驟 viii 及 vii)而製成。式(V)化合物可由式(VIII)化合物使用如步驟 ii 中所描述之式(III)化合物及鹼根據步驟(iv)經由親核取代反應而製成。式(VIII)化合物可由式(IV)化合物使用如參考文獻(諸如『Greene's Protective Groups in Organic Synthesis』)中所描述之保護基方法根據步驟(iii)而製成。當 Pg 為甲苯基時，

說明性條件包括亞硫醯氯或羰基二咪唑加對甲酚。當 Pg 為第三丁基時，說明性條件包括二碳酸二第三丁酯及 4-二甲胺基吡啶於第三丁醇中。

【0065】 式(I)化合物(其中 R⁵ 為 C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 鹵烷基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 環烷基或 C₂₋₇ 雜環烷基)可藉由流程 2 中所說明之方法來製備。在某些實施例中，式(IX、X 及 XI)化合物中之 W 基團為酯基或氰基。

流程 2



【0066】 式(I)化合物可根據反應步驟(iv)由式(XII) (-V=OH)化合物藉由用諸如草醯氯、羰基二-咪唑(CDI)、脲陽離子基醯胺偶合劑、丙基膦酸酐或碳二醯亞胺試劑之試劑活化酸基，隨後在諸如 4-二甲胺基吡啶之親核鹼存在下用適合之式(VII)磺醯胺置換來製備。

【0067】 或者，式(I)化合物可由式(XII) (-V=NH₂)化合物根據反應步驟(v)藉由在鹼性反應條件下式(XIII)之磺醯氯的置換來製備。

【0068】 式(XII)化合物可按需要藉由根據步驟(iii)之酸性或鹼性方法藉由式(XI, W=CN)化合物中之腈官能基之水解或藉由式(XI, W=CO₂Pg)化合物中之酯官能基之水解來製備。

【0069】 式(XI)化合物可由式(X)化合物根據步驟(ii)藉由式(R₅M)化合物之鈀催化偶合來製備。適宜地，偶合在式(R₅M)之硼酸或酯之情況下為有效的。偶合反應可利用於各種溶劑中之多種鈀催化劑(諸如乙酸鈀或肆三苯基膦鈀(0))在鹼(諸如碳酸鈉及碳酸鉀、氟化鈉或磷酸鉀)存在下進行。式(X)化合物可在與關於流程 1 中之式(V)化合物、(VI)及(I)之製備所描述類似之條件下製備。

醫藥組合物及投藥

【0070】 除以上所提供之化合物中之一或多者(或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝產物、同位素、醫藥學上可接受之鹽或前藥)之外，本發明亦提供包含如本文所描述之化合物或及其實施例及至少一種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合物及藥劑。本發明之組合物可用於選擇性抑制患者(例如人類)中之 NaV1.7。

【0071】 如本文所用，術語「組合物」旨在涵蓋包含指定量之指定成分之產物，以及直接或間接由指定量之指定成分之組合產生的任何產物。

「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且不對其接受者有害。

【0072】 在一個實施例中，本發明提供包含如本文所提供之化合物、其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝產物、同位素、醫藥學上可接受之鹽或其前藥及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物(或藥劑)。在另一實施例中，本發明提供製備包含本發明之化合物的組合物(或藥劑)。在另一實施例中，本發明提供向有需要之患者(例如人類患者)投與如本文所提供之化合物及包含該等化合物之組合物。

【0073】 組合物係以符合良好醫療實踐之方式調配、給藥及投與。此背景下考慮之因素包括正在治療之特定病症、正在治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之病因、藥劑遞送部位、投藥方法、投藥時程及執業醫師已知之其他因素。所要投與之化合物的有效量將由此類考慮因

素決定，且為如預防或治療不需要之疾病或病症(諸如疼痛)所需抑制 NaV1.7 活性所必需之最低量。舉例而言，此類量可低於對正常細胞或作為整體之哺乳動物具毒性之量。

【0074】 在一個實例中，每一劑量非經腸投與之本發明化合物之治療有效量將在每天每公斤患者體重約 0.01-100 mg 或者約例如 0.1 至 20 mg 範圍內，且所用化合物之典型初始範圍為 0.3 至 15 mg/kg/天。在某些實施例中，日劑量係以單一日劑量或以分開的劑量每天兩至六次或以持續釋放形式給予。在 70kg 成人之情況下，總日劑量通常將為約 7mg 至約 1,400mg。此給藥方案可經調節以提供最佳治療反應。化合物可以每天 1 至 4 次、較佳每天一次或兩次之方案進行投與。

【0075】 本發明之化合物可以例如以下之任何合宜之投藥形式進行投與：錠劑、粉末、膠囊、溶液、分散體、懸浮液、糖漿、噴霧、栓劑、凝膠、乳液、貼片等。此類組合物可含有醫藥製劑中習知之組分，例如稀釋劑、載劑、pH 調節劑、甜味劑、增積劑及其他活性劑。

【0076】 本發明之化合物可藉由包括以下之任何適合之方法投與：經口、局部(包括頰內及舌下)、直腸、陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外及鼻內及(若需要)對於局部治療，病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內、腦內、眼內、病灶內或皮下投與。

【0077】 包含如本文所提供之化合物的組合物通常係根據標準醫藥作法調配成醫藥組合物。典型調配物係藉由將本發明之化合物與稀釋劑、載劑或賦形劑混合而製備。適合之稀釋劑、載劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知的且詳細描述於例如 Ansel, Howard C.等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R.等人 Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 中。調配物亦可包含一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避

光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他已知提供藥物(亦即本發明之化合物或其醫藥組合物)之精美外觀或幫助製造醫藥產品(亦即藥劑)之添加劑。

【0078】 適合之載劑、稀釋劑及賦形劑為熟習此項技術者熟知的且包括諸如以下物質：碳水化合物、蠟、水溶性及/或可膨脹聚合物、親水性或疏水性物質、明膠、油、溶劑、水及類似物。所用之特定載劑、稀釋劑或賦形劑將視施加本發明之化合物的手段及目的而定。溶劑通常係基於熟習此項技術者認可為向哺乳動物投與安全(GRAS)之溶劑來加以選擇。一般而言，安全溶劑為無毒水性溶劑，諸如水及可溶或可混溶於水中之其他無毒溶劑。適合之水性溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如 PEG 400、PEG 300)等及其混合物。調配物亦可包含一或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑及其他已知提供藥物(亦即本發明之化合物或其醫藥組合物)之精美外觀或幫助製造醫藥產品(亦即藥劑)之添加劑。

【0079】 可接受之稀釋劑、載劑、賦形劑及穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八基二甲基苯甲基銨；氯化六甲銨；苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，諸如聚乙烯吡咯酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如 Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子表面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONIC™或聚乙二醇(PEG)。本發明之活性醫藥成分亦可以膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)形式或以巨乳液形式俘獲於例如藉由凝聚技術或藉由界

面聚合製備之微膠囊(分別例如羥甲基纖維素或明膠-微膠囊及聚(甲基甲基丙烯酸酯)微膠囊)中。此類技術揭示於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 中。

【0080】 可製備本發明化合物之持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合之實例包括含有如本文所提供之化合物的固體疏水性聚合物之半透性基質，該等基質呈成形物品(例如膜或微膠囊)形式。持續釋放基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯(美國專利第 3,773,919 號)、L-麩胺酸及 γ -乙基-L-麩胺酸酯之共聚物(Sidman 等人, Biopolymers 22:547, 1983)、不可降解之伸乙基-乙酸乙烯酯(Langer 等人, J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981)、可降解之乳酸-乙醇酸共聚物，諸如 LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林組成之可注射微球)及聚 D-(-)-3-羥丁酸(EP 133,988A)。持續釋放組合物亦包括脂質體俘獲之化合物，其可藉由本身已知之方法來製備(Epstein 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; 美國專利第 4,485,045 號及第 4,544,545 號; 及 EP 102,324A)。通常，脂質體屬於小(約 200-800 埃)單層型脂質體，其中脂質含量為大於約 30 mol %膽固醇，所選比例經調節用於最佳治療。

【0081】 調配物包括適合於本文詳述之投藥途徑的彼等。調配物可適宜地以單位劑型存在且可藉由製藥技術熟知之方法中的任一者來製備。技術及調配物通常可見於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 中。此類方法包括使活性成分與構成一或多種輔助成分之載劑結合的步驟。

【0082】 一般而言，調配物係藉由使活性成分與液體載劑、稀釋劑或賦形劑或精細粉碎之固體載劑、稀釋劑或賦形劑或兩者均勻且密切地結合且然後(必要時)使產物成形來製備。典型調配物係藉由將本發明之化合物與載劑、稀釋劑或賦形劑混合而製備。調配物可使用習知溶解及混合程序來製備。舉例而言，在上文所描述之賦形劑中之一或多者存在下，將原料藥(亦

即本發明之化合物或化合物之穩定形式(例如與環糊精衍生物或其他已知複合劑之複合物)溶解於適合之溶劑中。本發明之化合物典型地調配成醫藥劑型用於提供輕易可控制之藥物劑量且實現在所規定方案情況下之患者順應性。

【0083】 在一個實例中，本文所提供之化合物可藉由在周圍溫度下在適當 pH 值下且在所需程度之純度下與生理學上可接受之載劑(亦即在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒之載劑)混合而調配成草藥投與形式。調配物之 pH 值主要取決於特定用途及化合物濃度，但較佳範圍為約 3 至約 8 內之任何範圍。在一個實例中，本文提供之化合物係在乙酸鹽緩衝液中在 pH 5 下調配。在另一實施例中，本文提供之化合物為無菌的。化合物可以例如固體或非晶形組合物形式、以凍乾調配物形式或以水溶液形式儲存。

【0084】 本發明化合物適合於經口投與之調配物可製備成離散單元，諸如丸劑、膠囊、扁囊劑或錠劑，其各自含有預定量之本發明化合物。

【0085】 壓製錠劑可藉由在適合之機器中壓製呈自由流動形式(諸如粉末或顆粒)之活性成分，視情況與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合來製備。模製錠劑可藉由在適合之機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕之粉末活性成分之混合物來製備。錠劑可視情況經塗佈或刻痕且視情況經調配，從而使得活性成分自其中緩慢或控制釋放。

【0086】 可製備錠劑、片劑、糖錠、水性或油性懸浮液、可分散性粉末或顆粒、乳液、硬膠囊或軟膠囊(例如明膠膠囊)、糖漿或酏劑以便口服使用。旨在用於口服使用之本發明化合物之調配物可根據用於製造醫藥組合物之技術中已知之任何方法來製備，且此類組合物可含有一或多種包括以下之試劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以提供可口之製劑。含有與適合於製造錠劑之無毒的醫藥學上可接受之賦形劑混合之活性成分之錠劑為可接受的。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣或碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，諸如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，諸如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未塗佈或可藉由包括微囊封之已知技術進行塗佈以延遲在胃腸道中之崩解及吸附，且由此在更長時間內提供持續作用。舉例而言，可採

用單獨或加上蠟的時間延遲物質，諸如單硬脂酸甘油酯或雙硬脂酸甘油酯。

【0087】 適合之經口投與形式之實例為含有與約 90-30mg 無水乳糖、約 5-40mg 交聯羧甲基纖維素鈉、約 5-30mg 聚乙烯吡咯啉酮(PVP) K30 及約 1-10mg 硬脂酸鎂混合之約 1 mg、5 mg、10 mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg 及 500mg 本發明化合物的錠劑。首先將粉末成分混合在一起且然後與 PVP 之溶液混合。所得組合物可經乾燥、造粒、與硬脂酸鎂混合且使用習知設備壓製至錠劑形式。氣溶膠調配物之實例可藉由將例如 5-400mg 之本發明化合物溶解於適合之緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中，若需要，則添加張力劑(例如鹽，諸如氯化鈉)來製備。溶液可例如使用 0.2 微米過濾器進行過濾以移除雜質及污染物。

【0088】 對於眼睛或其他外部組織(例如口腔及皮膚)之治療，調配物較佳係作為含有例如 0.075 至 20% w/w 之量的活性成分之局部軟膏或乳膏進行塗覆。當調配成軟膏時，活性成分可與石蠟烴或水可混溶之軟膏基質一起使用。或者，可將活性成分調配成具有水包油乳膏基質之乳膏。若需要，乳膏基質之水相可包括多羟基醇，亦即具有兩個或更多個羟基之醇，諸如丙二醇、丁烷 1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。局部調配物可理想地包括使活性成分通過皮膚或其他受影響區域之吸收或穿透增強之化合物。此類皮膚穿透增強劑之實例包括二甲亞砷及相關類似物。

【0089】 本發明之乳液的油相可以已知方式由已知成分構成。雖然該相可僅僅包含乳化劑，但其理想地包含至少一種乳化劑與脂肪或油或與脂肪及油之混合物。較佳地，包括親水性乳化劑以及親脂性乳化劑，其充當穩定劑。亦較佳包括油與脂肪兩者。總起來說，乳化劑加上或不加上穩定劑構成所謂的乳化蠟，且蠟與油脂一起構成所謂的乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物之油性分散相。適合用於本發明之調配物中之乳化劑及乳液穩定劑包括 Tween®60、Span®80、鯨蠟硬脂醇、苯甲醇、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯及月桂基硫酸鈉。

【0090】 在局部投與之一個態樣中，需要向所要治療之鄰近周圍神經元之目標區域(例如皮膚表面、黏膜及類似物)投與有效量之根據本發明之醫

藥組合物。此量通常將在每次投與約 0.0001 mg 至約 1 g 範圍內之本發明化合物，此取決於所要治療之區域(無論用途為診斷性、預防性還是治療性)、症狀之嚴重程度及所採用之局部媒劑之性質。較佳局部製劑為軟膏，其中每 cc 之軟膏基質使用約 0.001 至約 50 mg 之活性成分。醫藥組合物可調配成經皮組合物或經皮遞送裝置(「貼片」)形式。此類組合物包括例如墊片、活性化合物儲庫、控制膜、襯裏及接觸黏合劑。此類經皮貼片可用於提供連續脈動，或按需要在需要時即遞送本發明之化合物。

【0091】 本發明化合物之水性懸浮液含有與適合用於製造水性懸浮液之賦形劑混合的活性物質。此類賦形劑包括懸浮劑，諸如羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素、聚維酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；及分散或潤濕劑，諸如天然存在之磷脂(例如卵磷脂)、環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物(例如十七伸乙基氧基鯨蠟醇)、環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之偏酯的縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨醇單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，諸如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0092】 本發明化合物之調配物可呈諸如無菌可注射水性或油性懸浮液之無菌可注射製劑形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等適合之分散或潤濕劑及懸浮劑進行調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，諸如於 1,3-丁二醇中之溶液，或製備成凍乾粉末。在可接受之媒劑及溶劑之中，可採用的為水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，可習知採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發油，包括合成之甘油單酯或甘油二酯。此外，諸如油酸之脂肪酸同樣可用於製備可注射劑。

【0093】 可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分的量將視所治療之宿主及特定投藥模式而不同。舉例而言，旨在用於向人類經口投與之限時釋放調配物可含有與適當及合宜量之載劑物質(其可從總組合物之約

5%變化至約 95%(重量:重量))混合之約 1 至 1000 mg 的活性物質。可製備醫藥組合物以輕易提供可量測之投與量。舉例而言，旨在用於靜脈內輸注之水溶液可含有每毫升溶液約 3 至 500 μg 之活性成分，以使適合體積之輸注可以約 30 mL/h 之速率進行。

【0094】 適合於非經腸投與之調配物包括水性及非水性無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝液、抑菌劑及使調配物與指定接受者之血液等張的溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑及增稠劑。

【0095】 適合於向眼睛局部投與之調配物亦包括滴眼劑，其中活性成分溶解或懸浮於適合於活性成分之載劑、尤其水性溶劑中。活性成分較佳以約 0.5 至 20% w/w (例如約 0.5 至 10% w/w，例如約 1.5% w/w)之濃度存在於此類調配物中。

【0096】 適合於在口腔中局部投與之調配物包括糖錠，其包含於經調味基質(通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)中之活性成分；軟錠劑，其包含於諸如明膠及甘油之惰性基質或蔗糖及阿拉伯膠中之活性成分；及洗口水，其包含於適合之液體載劑中之活性成分。

【0097】 用於直腸投與之調配物可以具有包含例如可可脂或水楊酸鹽之適合的基質的栓劑形式存在。

【0098】 適合於肺內或鼻內投與之調配物具有例如在 0.1 至 500 微米範圍內之粒度(包括在增量為微米之 0.1 與 500 微米之間的範圍內之粒度，諸如 0.5、1、30 微米、35 微米等)，其係藉由通過鼻部通道快速吸入或藉由通過口腔吸入從而到達肺泡囊來進行投與。適合之調配物包括活性成分之水性或油性溶液。適合於氣溶膠或乾燥粉末投與之調配物可根據習知方法進行製備且可與諸如以下描述之迄今為止用於治療病症之化合物的其他治療劑一起遞送。

【0099】 調配物可包裝於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，在使用之前僅需要添加無菌液體載劑，例如水，以便即刻注射。臨時注射溶液及懸浮液係由先前所描述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。較佳單位劑量調配物為如本文在上文中所敘述之含有日劑量或單位日亞劑量或其適當部分之活性成分的彼等。

【0100】 當結合目標位於腦中時，本發明之某些實施例提供一種用於穿過血腦屏障之本發明化合物。某些神經退行性疾病與血腦屏障滲透率增加有關，使得本發明之化合物可輕易地引入腦中。當血腦屏障保持完整時，存在若干種用於將分子轉運穿過其之此項技術中已知之途徑，包括但不限於物理方法、基於脂質之方法及基於受體及通道之方法。

【0101】 將本發明之化合物轉運穿過血腦屏障的物理方法包括但不限於完全繞過血腦屏障或藉由在血腦屏障中形成開口。

【0102】 繞過方法包括但不限於直接注射至腦中(參見例如 Papanastassiou 等人, *Gene Therapy* 9:398-406, 2002)、間隙輸注/對流增強型遞送(參見例如 Bobo 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91 :2076-2080, 1994)及將遞送裝置植入腦中(參見例如 Gill 等人, *Nature Med.* 9:589-595, 2003; 及 Gliadel Wafers™, Guildford. Pharmaceutical)。在障壁中形成開口之方法包括但不限於超音波(參見例如美國專利公開案第 2002/0038086 號)、滲透壓(例如藉由投與高滲甘露糖醇(Neuwelt, E. A., *Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation*, 第 1 及 2 卷, Plenum Press, N.Y., 1989))及藉由例如緩激肽或滲透劑 A-7 進行透化(參見例如美國專利第 5,112,596 號、第 5,268,164 號、第 5,506,206 號及第 5,686,416 號)。

【0103】 將本發明化合物轉運穿過血腦屏障之基於脂質之方法包括但不限於將化合物封裝於偶合至結合於血腦屏障之血管內皮上之受體的抗體結合片段的脂質體中(參見例如美國專利申請公開案第 2002/0025313 號)及將化合物包覆於低密度脂蛋白粒子(參見例如美國專利申請公開案第 2004/0204354 號)或脫輔基脂蛋白 E (參見例如美國專利申請公開案第 2004/0131692 號)中。

【0104】 將本發明之化合物轉運穿過血腦屏障之基於受體及通道之方法包括但不限於使用糖皮質素阻斷劑來增加血腦屏障滲透性(參見例如美國專利申請公開案第 2002/0065259 號、第 2003/0162695 號及第 2005/0124533 號)；活化鉀通道(參見例如美國專利申請公開案第 2005/0089473 號)、抑制 ABC 藥物轉運體(參見例如美國專利申請公開案第 2003/0073713 號)；將化合物用轉鐵蛋白包覆包衣且調節一或多種轉鐵蛋白

受體之活性(參見例如美國專利申請公開案第 2003/0129186 號)及使抗體陽離子化(參見例如美國專利第 5,004,697 號)。

【0105】 對於腦內使用，在某些實施例中，化合物可藉由輸注至 CNS 之儲液器中而連續投與，不過快速注射可為可接受的。抑制劑可投與至腦室中或以其他方式引入 CNS 或脊髓液中。投藥可藉由使用留置導管及連續投與構件(諸如泵)來執行，或其可藉由植入(例如持續釋放媒劑之腦內植入)來進行投與。更具體地說，抑制劑可通過長期植入之套管或藉助於滲透性微型泵長期輸注來進行注射。皮下泵為可用的，其通過小管將蛋白質遞送至腦室。高度完善之泵可通過皮膚再填充且可不經外科手術設置其遞送速率。涉及皮下泵裝置或通過完全植入之藥物遞送系統進行之連續腦室內輸注之適合的投與方案及遞送系統之實例為如由 Harbaugh, J. Neural Transm. 增刊 24:271, 1987; 及 DeYebenes 等人, Mov. Disord. 2: 143, 1987 所描述用於向阿爾茨海默病(Alzheimer's disease)患者及帕金森氏病(Parkinson's disease)動物模型投與多巴胺、多巴胺促效劑及膽鹼能促效劑的彼等。

【0106】 用於本發明中之化合物係以符合良好醫療實踐之方式進行調配、給藥及投與。此背景下考慮之因素包括正在治療之特定病症、正在治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症之病因、藥劑遞送部位、投藥方法、投藥時程及執業醫師已知之其他因素。本發明之化合物不需要但視情況與當前用於預防或治療所討論之病症的一或多種藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量取決於存在於調配物中之本發明化合物之量、病症或治療之類型及以上論述之其他因素。

【0107】 此等藥劑通常以與本文所描述相同之劑量且在如本文所描述之投藥途徑情況下，或以本文所描述之劑量的約 1 至 99%，或以任何劑量且藉由經驗上/臨床上確定適當之任何途徑進行使用。

【0108】 對於疾病之預防或治療，本文所提供之化合物(當單獨或與其他藥劑組合使用時)之適當劑量將取決於所要治療之疾病的類型、化合物之特性、疾病之嚴重程度及病程(無論化合物係出於預防性還是治療性目的而投與)、先前治療、患者之病歷及對化合物之反應以及主治醫師之判斷。化合物係適當地一次性或歷經一系列治療向患者投與。視疾病之類型及嚴

重程度而定，無論例如藉由一或多次單獨投與還是藉由連續輸注，約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至 15 mg/kg (例如 0.1 mg/kg -10 mg/kg)之化合物可為用於向患者投與的初始候選劑量。視上文所提及之因素而定，一種典型日劑量可在約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至 100 mg/kg 範圍內或更多。對於重複投與超過若干天或更久，視病狀而定，通常將持續治療直至發生所需要之疾病症狀抑制。本發明化合物之一個示例性劑量將在約 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 範圍內。因此，可向患者投與約 0.5 mg/kg 、2.0 mg/kg 、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg 之一或多個劑量(或其任何組合)。此類劑量可間歇地投與，例如每週或每三週進行(例如使得患者接收約兩個至約二十個，或例如約六個劑量之抗體)。可依次投與初始較高加載劑量及一或多個較低劑量。示例性給藥方案包括投與約 4 mg/kg 之初始加載劑量，隨後約 2 mg/kg 之每週維持劑量之化合物。然而，其他給藥方案可為適用的。此等治療之進展係藉由習知技術及分析容易地監測。

【0109】 視上文所提及之因素而定，其他典型日劑量可在例如約 1 g/kg 至多至 100 mg/kg 或更多(例如約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至 1 mg/kg 、約 1 $\mu\text{g/kg}$ 至約 5 mg/kg 、約 1 mg/kg 至 10 mg/kg 、約 5 mg/kg 至約 200 mg/kg 、約 50 mg/kg 至約 150 mg/mg 、約 100 mg/kg 至約 500 mg/kg 、約 100 mg/kg 至約 400 mg/kg 及約 200 mg/kg 至約 400 mg/kg)範圍內。典型地，臨床醫師將投與化合物直至劑量達到使得所治療之疾病或病狀之一或多種症狀改善或最佳消除。此治療之進展係藉由習知分析容易地監測。本文所提供之一或多種藥劑可一起或在不同時間投與(例如一種藥劑係在投與第二藥劑之前投與)。一或多種藥劑可使用不同技術向個體投與(例如一種試劑可經口投與，而第二試劑係經由肌肉內注射或鼻內投與)。一或多種藥劑可經投與使得一或多種藥劑同時在個體中產生藥理學作用。或者，可投與一或多種藥劑，使得首先投與之藥劑的藥理學活性在投與一或多種其次投與之藥劑(例如 1、2、3 或 4 種其次投與之藥劑)之前終止。

適應症及治療方法

【0110】 本發明之化合物調節、較佳抑制通過哺乳動物(例如人類)中之電壓依賴性鈉通道之離子通量。任何此類調節(無論其為部分還是完全抑制或阻止離子通量)在本文中有時稱為「阻斷」，且對應化合物稱為「阻斷劑」

或「抑制劑」。一般而言，本發明之化合物藉由抑制鈉通道之電壓依賴性活性而向下調節鈉通道之活性，且/或藉由阻止鈉通道活性(諸如離子通量)而降低或阻止穿過細胞膜之鈉離子通量。

【0111】 本發明之化合物抑制通過電壓依賴性鈉通道之離子通量。在一個態樣中，化合物為鈉通道之狀態或頻率依賴性調節劑，對休眠/關閉狀態具有低親和力且對失活狀態具有高親和力。在不受任何特定理論限制之情況下，認為此等化合物類似於關於其他狀態依賴性鈉通道阻斷劑所描述有可能與位於通道中之鈉傳導孔隙之內部空腔中的重疊位點相互作用(Cestèle, S.等人, *op. cit.*)。此等化合物亦有可能與內部空腔外之位點相互作用，且對通過通道孔隙之鈉離子傳導具有變構效應。

【0112】 此等結果中之任一者均可最終引起由此等化合物提供之總治療益處。

【0113】 因此，本發明之化合物為鈉通道阻斷劑，且因此適合用於治療哺乳動物(例如人類)及其他有機體之疾病及病狀，包括作為電壓依賴性鈉通道生物活性異常之結果或可藉由調節電壓依賴性鈉通道生物活性而得到改善的所有彼等疾病及病狀。特定而言，本發明之化合物(或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝產物、同位素、醫藥學上可接受之鹽或前藥)適合用於治療哺乳動物(例如人類)之作為電壓依賴性 NaV1.7 生物活性異常之結果或可藉由調節、較佳抑制 NaV1.7 生物活性而得到改善的疾病及病狀。在某些態樣中，與 NaV1.5 相比，本發明之化合物選擇性抑制 NaV1.7。

【0114】 如本文所定義，鈉通道介導之疾病或病狀係指哺乳動物、較佳人類之疾病或病狀，其當調節鈉通道時得到改善且包括但不限於疼痛；中樞神經病狀，諸如癲癇症、焦慮、抑鬱及雙極性疾病；心血管病狀，諸如心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動；神經肌肉病狀，諸如不寧腿症候群及肌肉麻痺或破傷風；針對中風、神經外傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，諸如紅斑性肢痛病(erythromyalgia)及家族性直腸疼痛症候群。

【0115】 在一個態樣中，本發明係關於化合物、醫藥組合物及使用該

等化合物及醫藥組合物藉由向需要此類治療之哺乳動物(例如人類)投與有效量之鈉通道阻斷劑調節劑、尤其抑制劑來治療哺乳動物、較佳人類之鈉通道介導之疾病及較佳與以下有關之疾病及病狀的方法：疼痛、中樞神經病狀，諸如癲癇症、焦慮、抑鬱及雙極性疾病；心血管病狀，諸如心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動；神經肌肉病狀，諸如不寧腿症候群及肌肉麻痺或破傷風；針對中風、神經外傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，諸如紅斑性肢痛病及家族性直腸疼痛症候群。

【0116】 鈉通道介導之疾病或病狀亦包括與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘發之神經病變、三叉神經痛、舌咽神經痛、轉移性浸潤繼發性神經病變、痛性肥胖症、丘腦病變、高血壓、自體免疫疾病、哮喘、藥物成癮(例如鴉片劑、苯并二氮雜卓、安非他明(amphetamine)、古柯鹼(cocaine)、酒精、丁烷吸入)、阿爾茨海默病、癡呆、年齡相關記憶損傷、柯沙可夫症候群(Korsakoff syndrome)、再狹窄、排尿功能障礙、失禁、帕金森氏病、腦血管缺血、神經機能病、胃腸道疾病、鐮狀細胞貧血症、移植排斥、心臟衰竭、心肌梗塞、再灌注損傷、間歇性跛行、絞痛、驚厥、呼吸道病症、腦或心肌缺血、長-QT 症候群、兒茶酚胺能多形性室性心動過速、眼部疾病、痙攣、痙攣性截癱、肌病、重症肌無力、先天性肌強直病、高鉀性週期性癱瘓、低鉀性週期性癱瘓、脫髮、焦慮障礙、精神病症、躁狂症、偏狂症、季節性情感障礙、恐慌性障礙、強迫症(OCD)、恐怖症、孤獨症、亞斯伯格氏症候群(Aspergers Syndrome)、雷特氏症候群(Retts syndrome)、崩解性障礙、注意力缺陷障礙、攻擊性、衝動控制障礙、血栓症、子癇前期(preclampsia)、充血性心力衰竭、心動停止、弗立特裏希氏共濟失調(Freidrich's ataxia)、脊髓小腦共濟失調、脊髓病、神經根病、全身性紅斑狼瘡、肉芽腫病、橄欖-橋腦-小腦萎縮、脊髓小腦共濟失調、陣發性共濟失調、肌纖維顫動、進行性蒼白球萎縮、進行性核上性麻痺及痙攣、外傷性腦損傷、腦水腫、腦積水損傷、脊髓損傷、神經性厭食症、暴食症、普瑞德威利症候群(Prader-Willi syndrome)、肥胖症、視神經炎、白內障、視網膜出血、缺血性視網膜病變、色素性視網膜炎、急性及慢性青光眼、黃斑變性、視網膜動脈阻塞、舞蹈病、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、腦水腫、直腸炎、

皰疹後神經痛、急性疼痛、熱敏性、結節病、腸易激症候群、妥瑞氏症候群(Tourette syndrome)、萊施-奈恩症候群(Lesch-Nyhan Syndrome)、布魯格達症候群(Brugado syndrome)、李德爾症候群(Liddle syndrome)、克羅恩氏病、多發性硬化及與多發性硬化(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、播散性硬化、糖尿病性神經病變、周圍神經病變、恰克-馬利-杜斯症候群(charcot marie tooth syndrome)、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、假性痛風、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、肌強直性營養不良、肌肉萎縮、惡性高熱、囊性纖維化、假多醛固酮症、橫紋肌溶解、精神障礙、甲狀腺低能症、雙極性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性紅斑性肢痛病、原發生紅斑性肢痛病、直腸疼痛、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、發熱性癲癇發作、失神性癲癇發作(小發作)、肌陣攣性癲癇發作、失張力性癲癇發作、陣攣性癲癇發作、雷格氏病(lennox Gastaut)、韋斯特症候群(嬰兒痙攣症)、多種難治性癲癇發作、癲癇發作預防(抗癲癇發作)、家族性地中海熱症候群、痛風、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、由中風或神經外傷造成之缺血條件下的神經保護、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動及呈全部或局部麻醉狀態。

【0117】 如本文所用，術語「疼痛」係指所有類別之疼痛且經識別包括但不限於神經性疼痛、炎性疼痛、感受傷寒性疼痛、突發性疼痛、神經痛、口面痛、灼傷疼痛、灼傷口腔症候群、軀幹疼痛、內臟疼痛、肌筋膜疼痛、牙齒疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、慢性區域性疼痛症候群(CRPS)、反射性交感神經營養不良、臂叢撕脫、神經原性膀胱、急性疼痛(例如肌骨骼及手術後疼痛)、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、家族性偏癱性偏頭痛、與頭部疼痛相關之病狀、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、周圍神經損傷、中風後疼痛、丘腦病變、神經根病變、HIV 疼痛、皰疹後疼痛、非心臟胸痛、腸易激症候群及與腸道病症及消化不良相關之疼痛以及其組合。

【0118】 此外，鈉通道阻斷劑具有除疼痛之外的臨床用途。因此，本

發明亦關於化合物、醫藥組合物及使用該等化合物及醫藥組合物來治療諸如癌症及瘙癢(發癢)之疾病或病狀的方法。

【0119】 瘙癢(通常稱為發癢)為一種常見皮膚病狀。雖然瘙癢之確切原因為複雜的且未完全理解，但長期以來已有證據表明，發癢與感覺神經元、尤其C纖維有關，此與介導疼痛之彼等類似(Schmelz, M.等人, J. Neurosci. (1997), 17: 8003-8)。特定而言，鹹信鈉通過電壓門控鈉通道流入為皮膚之發癢感覺增長所必需的。發癢衝動之傳輸導致使人不愉快之感覺，從而引發搔抓之希望或反射。

【0120】 已知多種原因及電學通道引起發癢。在人類中，瘙癢可由組胺或活化不同C纖維群體之PAR-2促效劑(諸如黎豆因(mucunain))引發(Namer, B.等人, J. Neurophysiol. (2008), 100: 2062-9)。已知多種神經營養肽在動物模型中介導發癢(Wang, H.及Yosipovitch, G., International Journal of Dermatology (2010), 49: 1-11)。發癢亦可由類鴉片引發，其為來自疼痛反應之不同藥理學的證據。

【0121】 在發癢與疼痛反應之間存在複雜的相互作用，其部分產生於來自皮膚的重疊感覺輸入(Ikoma, A.等人, Arch. Dermatol. (2003), 139: 1475-8)且亦來自疼痛與瘙癢之不同病原學。疼痛反應可因增強中樞敏化作用而加重發癢或導致抑制令人痛苦的搔抓。當疼痛反應不存在時發生特別嚴重形式之慢性發癢，正如在疱疹後發癢之情況下一般(Oaklander, A.L.等人, Pain (2002), 96: 9-12)。

【0122】 本發明之化合物亦可適合用於治療瘙癢。用電壓門控鈉通道、尤其NaV1.7之抑制劑治療發癢之基本原理如下：

感覺瘙癢刺激劑之C纖維中之電活性的增加需要鈉通過電壓門控鈉通道進入。

【0123】 NaV1.7表現於人類皮膚中之C纖維及角質形成細胞中(Zhao, P.等人, Pain (2008), 139: 90-105)。

【0124】 NaV1.7之引起紅斑性肢痛病之功能獲得性突變(L858F)亦引起慢性發癢(Li, Y.等人, Clinical and Experimental Dermatology (2009), 34: e313-e4)。

【0125】 在藉由鈉通道阻斷劑(諸如局部麻醉劑利多卡因)治療之情況下，慢性發癢可緩解(Oaklander, A.L.等人, Pain (2002), 96: 9-12；Villamil, A.G.等人, The American Journal of Medicine (2005), 118: 1160-3)。在此等報導中，當靜脈內或表面(利多卡因貼片)投與時利多卡因為有效的。因當全身投與時，利多卡在所達成之血漿濃度下可具有多種活性，但當表面投與時，血漿濃度僅為約 1 μ M (Center for Drug Evaluation and Research NDA 20-612)。在此等濃度下，利多卡因對於鈉通道阻斷而言為選擇性的，且抑制在動物模型中在 C 纖維及疼痛反應中之自發性電活性(Xiao, W.H.及 Bennett, G.J.. Pain (2008), 137: 218-28)。發癢或皮膚刺激之類型包括但不限於：

銀屑病瘙癢、由血液透析相起之發癢、水因性瘙癢及由皮膚病症(例如接觸性皮炎)、全身性病症、神經病變、精神性因素或其混合物所引起之發癢；

由變態反應、蟲咬、超敏性(例如皮膚乾燥、痤瘡、濕疹、銀屑病)、炎症病狀或損傷引起之發癢；

與外陰前庭炎相關之發癢；及

由另一治療劑(諸如抗生素、抗病毒劑及抗組胺)之投與產生的皮膚刺激或炎症結果。

【0126】 本發明之化合物亦適合用於治療哺乳動物、較佳人類之某些癌症，諸如激素敏感性癌症，諸如前列腺癌(腺癌瘤)、乳房癌、卵巢癌、睪丸癌及甲狀腺腫瘤形成。已證實電壓門控鈉通道表現於前列腺及乳房癌細胞中。新生 NaV1.5 之上調作為人類乳房癌中之轉移過程之主要部分而存在且可充當轉移表型之新穎標記物與治療靶標兩者(Clin. Cancer Res. (2005), 8月1日; 11(15): 5381-9)。電壓門控鈉通道 α -亞單位、尤其 NaV1.7 之功能表現與活體外前列腺癌(CaP)中之強轉移潛能有關。使用對鈉通道 α 亞單位具特異性之抗體進行的電壓門控鈉通道 α -亞單位免疫染色在前列腺組織中為明顯的且相較於非CaP患者在CaP中明顯更強(Prostate Cancer Prostatic Dis., 2005; 8(3):266-73)。亦參見 Diss, J.K.J.等人, Mol. Cell. Neurosci. (2008), 37:537-547 及 Kis-Toth, K. 等人, The Journal of Immunology (2011),

187:1273-1280。

【0127】 考慮到以上情況，在一個實施例中，本發明提供一種用於治療哺乳動物之鈉通道介導之疾病、尤其疼痛或使哺乳動物不發展鈉通道介導之疾病、尤其疼痛的方法，其包括向有需要之哺乳動物、尤其人類投與治療有效量之本發明化合物或包含治療有效量之本發明化合物之醫藥組合物，其中該化合物調節一或多種電壓依賴性鈉通道之活性。

【0128】 在本發明之另一實施例中為一種治療哺乳動物、較佳人類之疾病或病狀之方法，其中該疾病或病狀選自由以下組成之群：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病及其組合，且其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，或包含治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物的實施例。

【0129】 此實施例之一個實施例為其中疾病或病狀選自由以下組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經原性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、周圍神經損傷或其組合。

【0130】 本發明之另一實施例為其中疾病或病狀選自由以下組成之群：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘發之神經病變、三叉神經痛、疱疹後神經痛、急性疼痛、熱敏性、肉狀瘤病、腸易激症候群、克羅恩氏病、與多發性硬化(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病性神經病變、周圍神經病變、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、惡性高熱、囊性纖維化、假多醛固酮症、橫紋肌溶解、甲狀腺功能不足、雙相性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性紅斑性肢痛病、原發性紅斑性肢痛病、

家族性直腸疼痛、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、由中風或神經外傷造成之缺血條件下的神經保護、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動。

【0131】 本發明之另一實施例為一種治療但不預防哺乳動物之疼痛的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，或包含治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0132】 此實施例之一個實施例為一種方法，其中該疼痛選自由以下組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、牙齒疼痛、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、周圍神經損傷、三叉神經痛、後皰疹神經痛、急性疼痛、家族性紅斑性肢痛病、原發性紅斑性肢痛病、家族性直腸疼痛或纖維肌痛及其組合。

【0133】 此實施例之另一實施例為一種方法，其中該疼痛與選自以下之疾病或病狀有關：HIV、HIV 治療誘發之神經病變、熱敏性、肉狀瘤病、腸易激症候群、克羅恩氏病、多發性硬化、肌萎縮性側索硬化、糖尿病性神經病變、周圍神經病變、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、惡性高熱、囊性纖維化、假多醛固酮症、橫紋肌溶解、甲狀腺低能症、雙極性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、神經原性膀胱、潰瘍性結腸炎、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、不寧腿症候群、心律不整、由中風或神經外傷引起之缺血病狀、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動。

【0134】 本發明之另一實施例為一種藉由抑制哺乳動物中通過電壓依賴性鈉通道之離子通量來治療哺乳動物、較佳人類之疼痛的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所闡述呈立體異

構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，或包含治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物的實施例。

【0135】 本發明之另一實施例為治療哺乳動物、較佳人類之瘙癢的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，或包含治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物的實施例。

【0136】 本發明之另一實施例為治療哺乳動物、較佳人類之癌症的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，或包含治療有效量之如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物的實施例。

【0137】 本發明之另一實施例為降低通過哺乳動物細胞中之電壓依賴性鈉通道的離子通量的方法，其中該方法包括使細胞與如上文所闡述呈立體異構體、對映異構體或互變異構體或其混合物形式之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之實施例接觸。

【0138】 本發明之另一實施例為相對於哺乳動物中之第二電壓門控鈉通道選擇性抑制第一電壓門控鈉通道之方法，其中該方法包括向哺乳動物投與抑制量之本文所提供之化合物。

【0139】 本發明之另一實施例為與 NaV1.5 相比選擇性抑制哺乳動物或哺乳動物細胞中之 NaV1.7 的方法，其中該方法包括向有需要之哺乳動物投與抑制量之如本文所提供之化合物或其醫藥組合物。

【0140】 對於上文描述與治療哺乳動物之疾病及病狀有關之實施例中的各者，本發明亦相關地涵蓋如本文所提供之化合物用作此類疾病及病狀之治療中的藥劑的用途。

【0141】 對於上文描述與治療哺乳動物之疾病及病狀有關之實施例中的各者，本發明亦相關地涵蓋如本文所提供之化合物用於製造用於治療此類疾病及病狀之藥劑的用途。

【0142】 本發明之另一實施例為一種在確定測試化合物在調製電壓依賴性鈉通道中之功效時使用本文所提供之化合物作為活體外或活體內分析中之標準物或對照的方法。

【0143】 在本發明之另一實施例中，本文所提供之化合物藉由使其中一或多個原子由具有不同原子量或質量數之原子置換而經同位素標記。此類同位素標記(亦即放射性標記)化合物視為在本發明之範疇內。可併入化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，分別諸如但不限於 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 以及 ^{125}I 。此等同位素標記化合物將適合用於藉由表徵例如在鈉通道上之位點或作用方式，或對鈉通道、尤其 NaV1.7 上之藥理學重要作用位點之結合親和力而幫助測定或量測化合物之有效性。本發明之某些同位素標記化合物(例如並有放射性同位素之彼等)適合用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氘(亦即 ^3H)及碳-14 (亦即 ^{14}C)鑒於其併入簡易及現成偵測手段而尤其適合用於此目的。

【0144】 經諸如氘(亦即 ^2H)之更重同位素取代可提供由更大代謝穩定性(例如增加之活體內半衰期或降低之劑量需求)引起之某些治療優點，且因此在一些情況下可為較佳的。

【0145】 經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代可適合用於用於檢驗受質受體佔用率之正電子發射形貌學(PET)研究。本發明之同位素標記化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於如下文所闡述之實例中所描述之彼等的方法使用適當的同位素標記試劑替代先前採用之非標記試劑來製備。

測試化合物

【0146】 對本發明之化合物在調節、尤其抑制鈉通道離子通量中之評估可使用在下文中所描述之分析來測定。或者，對化合物在治療人類之病狀及疾病中之評估可在用於證實化合物在治療疼痛中之功效的行業標準動物模型中建立。已開發出人類神經性疼痛病狀動物模型，其導致可藉由感官檢驗評估之在持續時間段內之可重現性感覺缺陷(異常性疼痛、痛覺過敏及自發性疼痛)。藉由建立所存在之機械、化學及溫度誘導之異常性疼痛及痛覺過敏之程度，可將在人類中觀測之若干病理生理學病狀模型化，從而允許對藥物治療進行評估。

【0147】 在周圍神經損傷大鼠模型中，損傷神經之異位活性對應於疼痛之行為跡象。在此等模型中，以不影響一般行為及運動功能之濃度靜脈內施加鈉通道阻斷劑及局部麻醉劑利多卡因可抑制異位活性且逆轉觸覺異常性疼痛(Mao, J.及 Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17)。將在此等大鼠模型中有效之劑量異速比例(allometric scaling)轉化為類似於在人類中顯示有效之彼等的劑量 (Tanelian, D.L. 及 Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951)。此外，以皮膚貼片形式施加之 Lidoderm®利多卡因當前為FDA批准用於疱疹後神經痛治療的(Devers, A.及 Glaser, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8)。

【0148】 本發明容易地提供許多用於鑑別適合作為治療劑之鈉通道調節劑的不同手段。鈉通道調節劑之鑑別可使用例如量測電流、量測膜電位、量測離子通量(例如鈉或鉀鹽)、量測鈉濃度、量測第二信使及轉錄水準之多種活體外及活體內分析且使用例如電壓敏感性染料、放射性示蹤劑及貼片鉗電生理學進行評估。

【0149】 一個此類方案涉及針對調節鈉通道活性之能力對化學劑進行篩選，由此將其識別為調節劑。

【0150】 Bean 等人, J. General Physiology (1983), 83:613-642 及 Leuwer, M.等人, Br. J. Pharmacol (2004), 141(1):47-54 中所描述之典型分析使用貼片鉗技術來研究通道之行為。此類技術為熟習此項技術者已知的，且可使用當前技術研製成用於評估化合物調節鈉通道行為之能力的低等或中等通量分析。

【0151】 在選擇要使用之篩選分析時，測試化合物之通量為一個重要因素。在一些要測試成千上萬之化合物的策略中，不需要使用低通量手段。然而，在其他情況下，低通量足以識別有限數目化合物之間的重要差異。經常將需要組合分析類型來識別調節化合物之特定鈉通道。

【0152】 使用貼片鉗技術之電生理學分析被視作用於鈉通道化合物相互作用之詳細表徵的黃金標準，且如 Bean 等人, *op. cit.*及 Leuwer, M.等人, *op. cit.*中所描述。存在一種人工低通量篩選(LTS)方法，其每天可比較 2-10 種化合物；最近開發之系統，其用於按每天 20-50 個貼片(亦即化合物)進行自動中等通量篩選(MTS)；及來自 Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA)之技術，其允許按每天 1000-3000 個貼片(亦即化合物)進行自動高通量篩選(HTS)。

【0153】 一種自動貼片鉗系統使用平面電極技術來加快發現藥物之速率。平面電極能夠達成高阻抗、細胞黏附密封，隨後達成穩定、低噪音全細胞記錄，其類似於習知記錄。適合之儀器為 PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA)。對多個細胞系及培養技術(其包括黏附細胞以及在懸浮液中自發生長之細胞)之密封成功率及穩定性劃分了等級。穩定表現高含量之相關鈉離子通道的永生化細胞(例如 HEK 及 CHO)可適合於高密度懸浮液培養。

【0154】 可選擇允許研究者鑒定阻斷通道之特定狀態(諸如打開狀態、關閉狀態或休眠狀態)或阻斷自打開狀態至關閉狀態、關閉狀態至休眠狀態或休眠狀態至打開狀態之過渡的化合物的其他分析。熟習此項技術者通常熟悉此類分析。

【0155】 結合分析亦為可用的。設計包括可購自 Evotec OAI 公司集團(Hamburg, Germany)之基於傳統放射性過濾器之結合分析或基於共聚焦之螢光系統，該兩者均為 HTS。

【0156】 亦可使用放射性通量分析。在此分析中，用藜蘆定(veratridine)或烏頭鹼(aconitine)刺激通道打開且用毒素保持在穩定打開狀態，且藉由其防止離子流入之能力鑒定通道阻斷劑。分析可使用放射性 ^{22}Na 及 ^{14}C 脈鹽離子作為示蹤劑。活細胞中之 FlashPlate & Cytostar-T 板

避免分離步驟且適合於 HTS。閃爍板技術亦已將該方法推進至 HTS 適合性。由於該分析之功能態樣，故資訊內容相當好。

【0157】 然而，另一形式使用可購自 Molecular Dynamics (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ 之一個部門)的 FLIPR 系統膜電位套組(HTS)量測膜電位之再分佈。此方法受限於緩慢膜電位改變。可能因化合物之螢光背景而產生一些問題。測試化合物亦可能直接影響細胞膜之流動性且導致細胞內染料濃度增加。仍然，由於該分析之功能態樣，故資訊內容相當好。

【0158】 鈉染料可用於量測鈉離子通過通道流入之速率或量。考慮潛在通道阻斷劑，此類型之分析提供極高資訊內容。該分析為功能性的且將直接量測 Na⁺流入量。可使用 CoroNa Red、SBFI 及/或鈉綠(sodium green) (Molecular Probes, Inc. Eugene OR)來量測 Na 流入量；所有均為 Na 反應性染料。其可與 FLIPR 儀器組合使用。此等染料在篩選中之用途先前尚未描述於文獻中。鈣染料亦可在此形式中具有潛力。

【0159】 在另一分析中，使用基於 FRET 之電壓感應器來量測測試化合物直接阻斷 Na 流入之能力。可商購獲得之 HTS 系統包括 VIPR™ II FRET 系統(Life Technologies 或 Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA，其為 Vertex Pharmaceuticals, Inc.之一個部門)，其可與亦可購自 Aurora Biosciences 之 FRET 染料結合使用。此分析量測對電壓改變之亞秒響應。不存在對通道功能修飾劑之需要。該分析量測去極化及超極化，且提供用於定量之比例輸出。此分析之略微不昂貴之 MTS 型式採用與來自 Aurora Biosciences 之 FRET 染料結合之 FLEXstation™ (Molecular Devices Corporation)。測試本文所揭示之化合物的其他方法亦為熟習此項技術者容易已知的及可獲得的。

【0160】 然後將如此識別之調節劑在多種活體內模型中進行測試，從而測定其是否減輕疼痛，尤其慢性疼痛或其他病狀，諸如癌症及瘙癢(發癢)而具有最少有害事件。以下在生物分析部分中所描述之分析適合用於評估本發明化合物之生物活性。

【0161】 典型地，本發明化合物之功效係藉由其 IC₅₀ 值(「抑制濃度-50%」)來表述，其為在特定時間段內對目標鈉通道之活性達成 50%抑制所

需之化合物的量。舉例而言，在本文所描述之貼片電壓鉗 NaV1.7 電生理學分析中，代表性本發明化合物之已證實的 IC50 在小於 100 奈莫耳至小於 10 微莫耳範圍內。

【0162】 在本發明之另一態樣中，本發明之化合物可作為示例性試劑出於比較目的而用於活體外或活體內研究中，以發現亦適合用於治療本文所揭示之各種疾病或防止其發生的其他化合物。

【0163】 本發明之另一態樣係關於抑制生物樣品或哺乳動物、較佳人類中之 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 活性，較佳 NaV1.7 活性，該方法包括向哺乳動物、較佳人類投與如本文所提供之化合物或包含本文所提供之化合物的醫藥組合物，或使該生物樣品與如本文所提供之化合物或包含本文所提供之化合物的醫藥組合物接觸。如本文所用，術語「生物樣品」包括但不限於細胞培養物或其萃取物；獲自哺乳動物之活檢材料或其萃取物；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

【0164】 生物樣品中 NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8 或 NaV1.9 活性之抑制適合用於熟習此項技術者已知之多種目的。此類目的之實例包括但不限於研究生物及病理現象中之鈉離子通道；及比較性評估新的鈉離子通道抑制劑。

【0165】 本發明之化合物(或其立體異構體、幾何異構體、互變異構體、溶劑合物、代謝產物、同位素、醫藥學上可接受之鹽或前藥)及/或本文所描述之包含醫藥學上可接受之賦形劑及一或多種本發明化合物之醫藥組合物可用於製備用於治療哺乳動物之鈉通道介導之疾病或病狀的藥劑。

組合治療

【0166】 本發明化合物在鈉通道介導之疾病及病狀之治療中可與一種或多種其他本發明化合物或一種或多種其他治療劑或以其任何組合之形式有效地組合。舉例而言，本發明之化合物可同時、依序或分開地與包括但不限於以下之其他治療劑組合投與：

鴉片劑止痛劑，例如嗎啡、海洛因(heroin)、古柯鹼、脫氫嗎啡(oxymorphone)、左啡諾(levorphanol)、萊瓦洛芬(levallorphan)、經可酮

(oxycodone)、可待因(codeine)、二氫可待因、丙氧芬(propoxyphene)、納美芬(nalmefene)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮、美匹力定(meripidine)、美沙酮(methadone)、納洛芬(nalorphine)、納洛酮(naloxone)、納曲酮(naltrexone)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、納布啡(nalbuphine)及噴他佐辛(pentazocine)；

非鴉片劑止痛劑，例如乙醯美尼芬(acetomeniphen)、水楊酸鹽(例如阿司匹林(aspirin))；

非類固醇抗炎藥(NSAID)，例如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、塞來昔布(celecoxib)、雙氯芬酸、二氟新諾(diflusal)、依託度酸(etodolac)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟苯柳(flufenisal)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬、酮咯酸(ketorolac)、甲氯滅酸(meclofenamic acid)、甲滅酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生、尼美舒利(nimesulide)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、奧沙拉秦(olsalazine)、奧沙普秦(oxaprozin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)及佐美酸(zomepirac)；

抗驚厥劑，例如卡馬西平、奧卡西平(oxcarbazepine)、拉莫三嗪(lamotrigine)、丙戊酸鹽、托比拉邁(topiramate)、加巴噴丁及普瑞巴林；

抗抑鬱劑，諸如三環抗憂鬱劑，例如阿米替林(amitriptyline)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(despramine)、伊米帕明(imipramine)及去甲替林(nortriptyline)；

COX-2 選擇性抑制劑，例如塞來昔布、羅非昔布(rofecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、德拉昔布(deracoxib)、依託昔布(eticoxib)及魯米昔布(lumiracoxib)；

α -腎上腺素能劑，例如多沙唑嗪(doxazosin)、坦索羅辛(tamsulosin)、可尼丁(clonidine)、胍法辛(guanfacine)、地塞托咪定(dexmetatomidine)、莫達非尼(modafinil)及 4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；

巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、布他比妥(butabital)、甲苯巴比妥(mephobarbital)、美沙比妥(metharbital)、美索比妥(methohexital)、戊巴比妥(pentobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、速可巴比妥(secobarbital)、他布酮(talbutal)、西美拉(theamylal)及硫噴妥(thiopental)；

速激肽(NK)拮抗劑，尤其 NK-3、NK-2 或 NK-1 拮抗劑，例如 (α R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苯甲基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮芳辛并[2,1-g][1,7]-蔡啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎啉基]-甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞匹坦(aprepitant)、拉奈匹坦(lanepitant)、達匹坦(dapitant)或 3-[[2-甲氧基 5-(三氟甲氧基)苯基]-甲胺基]-2-苯基哌啶(2S,3S)；

煤-焦油止痛劑，尤其對乙醯胺基酚；

血清素重攝取抑制劑，例如帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、諾氟西汀(norfluoxetine)(諾氟西汀去甲基代謝產物)、代謝產物去甲基舍曲林、3 氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀、西酞普蘭(citalopram)、西酞普蘭代謝產物去甲基西酞普蘭、艾司西酞普蘭(escitalopram)、d,l-芬氟拉明(fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、伊福西汀(ifoxetine)、氰基度硫平(cyanodothiepin)、利托西汀(litoxetine)、達泊西汀(dapoxetine)、奈法唑酮(nefazodone)、西文氯胺(cericlamine)、曲唑酮(trazodone)及氟西汀(floxetine)；

去甲基腎上腺素(降腎上腺素)重攝取抑制劑，例如馬普替林(maprotiline)、洛非帕明(lofepramine)、米氮平(mirtazepine)、輕丙替林(oxaprotiline)、非唑拉明(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米塞林(mianserin)、安非布他酮(bupropion)、安非布他酮代謝產物經基安非布他酮、諾米芬辛(nomifensine)及維洛沙秦(viloxazine)(Vivalan®))，尤其選擇性去甲腎上腺素重攝取抑制劑，諸如瑞波西汀(reboxetine)，尤其(S,S)-瑞波西汀；及文拉法辛(venlafaxine)度洛西汀(duloxetine)神經安定劑鎮靜劑/抗焦慮劑；

雙重血清素-去甲腎上腺素重攝取抑制劑，諸如文拉法辛、文拉法辛代謝產物 O-去甲基文拉法辛、氯米帕明、氯米帕明代謝物去甲基氯米帕明、度洛西汀、米那普侖(milnacipran)及伊米帕明；

乙醯膽鹼酯酶抑制劑，諸如多奈哌齊(donepezil)；

5-HT₃ 拮抗劑，諸如昂丹司瓊(ondansetron)；

促代謝性麩胺酸鹽受體(mGluR)拮抗劑；

局部麻醉劑，諸如墨西律定及利多卡因；

皮質類固醇，諸如地塞米松；

抗心律不整劑，例如墨西律定及苯妥英；

毒蕈鹼拮抗劑，例如托特羅定(tolterodine)、丙哌維林(propiverine)、曲司氯銨(tropium chloride)、達非那辛(darifenacin)、索利那辛(solifenacin)、替米維林(temiverine)及異丙托銨(ipratropium)；

大麻素；

辣椒素受體促效劑(例如樹脂毒素(resiniferatoxin))或拮抗劑(例如辣椒氮平(capsazepine))；

鎮靜劑，例如格魯米特(glutethimide)、美普巴(meprobamate)、甲喹酮(methaqualone)及氯醛比林(dichloralphenazone)；

抗焦慮劑，諸如苯并二氮雜卓，

抗抑鬱劑，諸如米氮平，

局部藥劑(例如利多卡因、辣椒素(capsacin)及樹脂毒素(resiniferotoxin))；

肌肉鬆弛劑，諸如苯并二氮雜卓、貝可芬(baclofen)、卡利索普若多(carisoprodol)、氯唑沙宗(chlorzoxazone)、環苯紮林(cyclobenzaprine)、美索巴莫(methocarbamol)及奧芬那君(orphenadine)；

抗組胺或 H₁ 拮抗劑；

NMDA 受體拮抗劑；

5-HT 受體促效劑/拮抗劑；

PDEV 抑制劑；

Tramadol®；

膽鹼能(菸鹼)止痛劑；

α -2- δ 配位體；
 前列腺素 E2 亞型拮抗劑；
 白細胞三烯 B4 拮抗劑；
 5-脂肪氧合酶抑制劑；及
 5-HT3 拮抗劑。

【0167】 可使用此類組合治療及/或預防之鈉通道介導之疾病及病狀包括但不限於疼痛、伴有相關疼痛之中樞及周圍介導之急性、慢性、神經疾病以及其他疾病及其他中樞神經病症，諸如癲癇症、焦慮、抑鬱及雙極性疾病；或心血管病症，諸如心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動；神經肌肉病症，諸如不寧腿症候群及肌肉麻痺或破傷風；針對中風、神經外傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，諸如紅斑性肢痛病及家族性直腸疼痛症候群。

【0168】 如本文所用，「組合」係指一或多種本發明化合物與一或多種其他本發明化合物或一或多種其他治療劑之任何混合物或變換形式。除非上下文講明，否則「組合」可包括本發明化合物與一或多種治療劑之同時或依序遞送。除非上下文講明，否則「組合」可包括本發明化合物加上另一治療劑之劑型。除非上下文講明，否則「組合」可包括本發明化合物加上另一治療劑之投藥途徑。除非上下文講明，否則「組合」可包括本發明化合物加上另一治療劑之調配物。劑型、投藥途徑及醫藥組合物包括但不限於本文所描述之彼等。

【0169】 參考以下實例將更充分理解本發明。然而，其不應視為限制本發明之範疇。

實例

【0170】 此等實例用以為熟練技工製備及使用本發明之化合物、組合物及方法提供指導。雖然描述了本發明之特定實施例，但技術人員將瞭解可進行各種變化及修改，而不會脫離本發明之精神及範疇。

【0171】 所描述之實例中的化學反應可輕易進行修改以製備許多其他本發明化合物，且用於製備本發明化合物之替代方法被認為在本發明之範疇內。舉例而言，可藉由對熟習此項技術者而言顯而易見之修改，例如

藉由利用此項技術中已知之其他適合之試劑來適當地保護干擾基團，例如藉由利用不是所描述之彼等的此項技術中已知之其他適合之試劑來適當地保護干擾基團，及/或藉由對反應條件作出常規修改而成功地執行對根據本發明之非示例性化合物的合成。

【0172】 在以下實例中，除非另外指出，否則所有溫度均以攝氏溫度形式闡述。市售試劑係購自供應商諸如 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge 且除非另外指出，否則未進一步純化即使用。下文所闡述之反應通常在氮氣或氬氣之正壓下或使用乾燥管(除非另外說明)於無水溶劑中進行，且反應燒瓶典型地配有橡膠隔片以經由注射器引入受質及試劑。玻璃器皿經烘乾及/或加熱乾燥。¹H NMR 譜係使用三甲基矽烷(TMS)或殘餘非氘化溶劑峰作為參考標準在氘化 CDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD 或 d₆-丙酮溶劑溶液(以 ppm 報告)中獲得。當報告峰多重性時，使用以下縮寫：s (單峰)，d (雙峰)，t (三重峰)，q (四重峰)，m (多重峰)，br (變寬)，dd (雙峰之雙峰)，dt (三重峰之雙峰)。耦合常數(當給出時)以 Hz (赫茲)報告。

【0173】 用於描述試劑、反應條件或裝置之所有縮寫旨在與「標準縮寫及首字母縮寫列表」中所闡述之定義一致。離散本發明化合物之化學名稱係使用 ChemDraw 命名程式之結構命名特徵獲得。

LCMS 分析方法

【0174】 最終化合物係使用三種不同 LC/MS 條件進行分析，其中 UV 偵測器在 214 nm 及 254 nm 下監測，且質譜以 ESI+電離模式掃描 110-800 amu。

【0175】 LC/MS 方法 A (LC-MS 運行 8.0 min): XBridge C18 管柱(4.6 × 50 mm, 3.5 μm, 40°C); 移動相: A = 10 mM 碳酸氫銨水溶液，B = 乙腈; 梯度: 0.0-8.0 min, 5%-95% B; 流速= 1.2 mL/min。

【0176】 LC/MS 方法 B (LC-MS 運行 8.0 min): XBridge C18 管柱(4.6 × 50 mm, 3.5 μm, 40°C); 移動相: A = 0.1% 氨水溶液，B = 乙腈; 梯度: 0.0-8.0 min, 5%-95% B; 流速= 1.2 mL/min。

【0177】 LC/MS 方法 C (LC-MS 運行 8.0 min): XBridge C18 管柱(4.6 × 50 mm, 3.5 μm, 40°C); 移動相: A = 0.1% TFA 水溶液，B = 乙腈; 梯度:

0.0-8.0 min，5%-95% B；流速= 1.2 mL/min。

【0178】 LC/MS 方法 D：Agilent SB C18，2.1 × 30 mm，1.8 μm；移動相：A 水(0.05% TFA)，B CH₃CN (0.05% TFA)；梯度：3% B (0.3 min)，隨後 3-95% B (6.5 min)，95% B (1.5 min)；流速：0.4 mL/min；烘箱溫度 25 °C。

【0179】 LC/MS 方法 E：Acquity BEH C18，2.1 × 50mm，1.8 μm；移動相：A 水(0.1% FA)，B CH₃CN (0.1% FA)；梯度：3% B (0.4 min)，隨後 3-95% B (7.5 min)，95% B (0.5 min)；流速：0.5 mL/min；烘箱溫度 25°C。

【0180】 LC/MS 方法 F：Agilent SB C18，2.1 × 30 mm，1.8 μm；移動相：A 水(0.05% TFA)，B CH₃CN (0.05% TFA)；梯度：3% B (0.3 min)，隨後 3-95% B (6.5 min)，95% B (1.5 min)；流速：0.4 mL/min；烘箱溫度 25 °C。

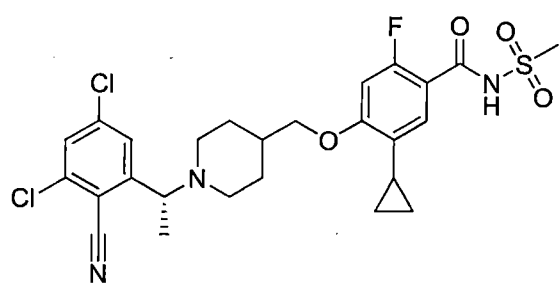
【0181】 LC/MS 方法 G：Acquity BEH C18，2.1 × 50mm，1.8 μm；移動相：A 水(0.1% FA)，B CH₃CN (0.1% FA)；梯度：3% B (0.4 min)，隨後 3-95% B (7.5 min)，95% B (0.5 min)；流速：0.5 mL/min；烘箱溫度 25°C。

縮寫

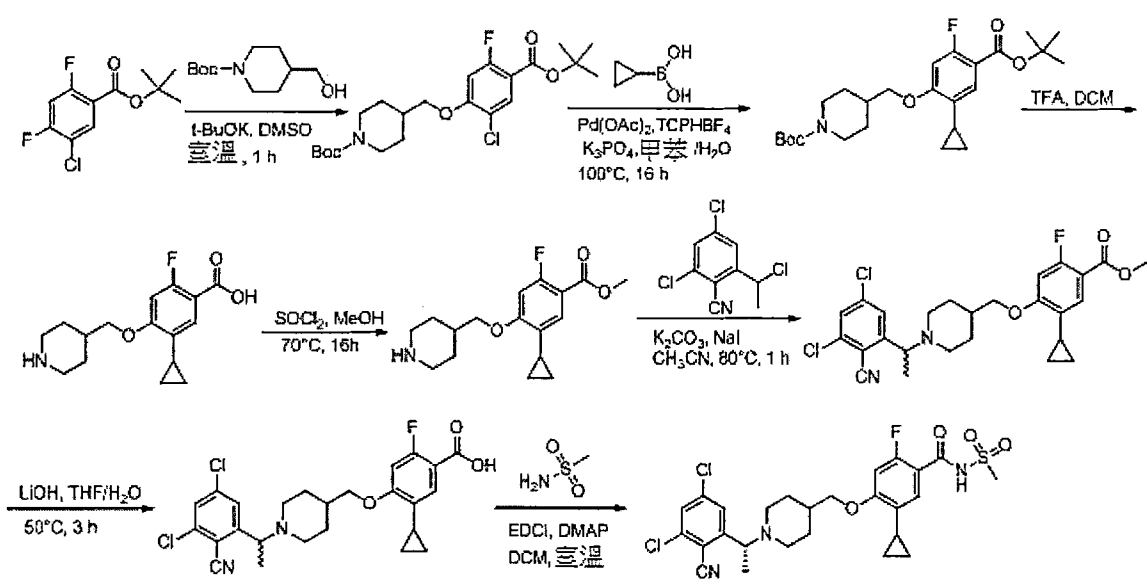
MeCN	乙腈
EtOAc	乙酸乙酯
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DEA	二乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
FA	甲酸
IPA	異丙醇
TFA	三氟乙酸
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽

HCl	鹽酸
HPLC	高壓液相層析
LCMS	液相層析質譜法
MeOH	甲醇
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
RPHPLC	逆相高壓液相層析
RT	滯留時間
THF	四氫呋喃

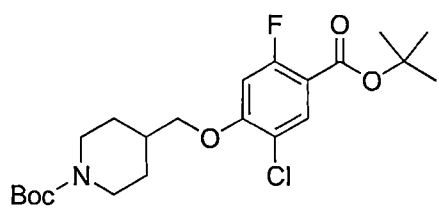
實例 1



(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺



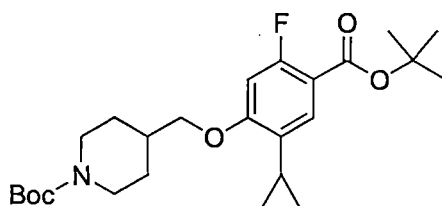
步驟 1



4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0182】 將第三丁醇鉀(6.2 g, 55.6 mmol)添加至 4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(10.0 g, 46.3 mmol)及 5-氯-2,4-二氟苯甲酸第三丁酯(12.6 g, 50.9 mmol)於 DMSO (200 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 1h 之後，將反應混合物為用水(500 mL)稀釋且用 EtOAc (200 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(用石油醚/乙酸乙酯溶離，自 20/1 至 5/1)，以提供呈淡黃色液體狀之目標化合物(12.3 g, 產率：60%)。LCMS (ESI) m/z ：331.9. $[M-111]^+$ 。

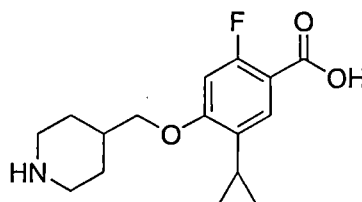
步驟 2



4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)-甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0183】 在氮氣氛圍下，將乙酸鉍(672 mg, 3 mmol)添加至 4-((4-(第三丁氧基羰基)環己基)甲氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸第三丁酯(13.3 g, 30 mmol)、環丙基硼酸(5.16 g, 60 mmol)、磷酸鉀(25.5 g, 120 mmol)及三環己基磷四氟硼酸鹽(2.2 g, 6 mmol)於甲苯(200 mL)及水(10 mL)中之溶液中。將反應混合物在 100°C 下加熱 16 小時，然後冷卻至室溫。將混合物用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化(用石油醚/乙酸乙酯溶離，自 10/1 至 2/1)，以提供呈淡黃色液體狀之目標化合物(10.8 g, 產率：80%)。LCMS (ESI) m/z ：338.0 $[M-111]^+$ 。

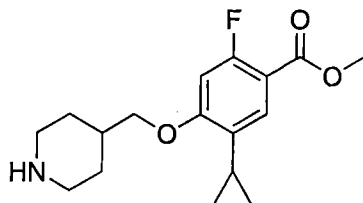
步驟 3



5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸

【0184】 將 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.0 g, 24.5 mmol)於 DCM (20 mL)及 TFA (20 mL)中之溶液在室溫下攪拌 1 h。用飽和碳酸氫鈉水溶液中止反應且用 DCM (50 mL×3)萃取。將經合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之目標化合物(6.5 g, 產率：90%)，其未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z ：294.1[M+H]⁺。

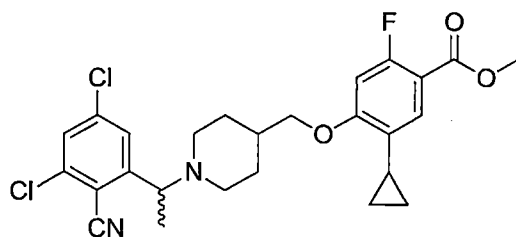
步驟 4



5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯

【0185】 將亞硫醯氯(8 mL)逐滴添加至 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸(5.0 g, 17 mmol)於 MeOH (80 mL)中之溶液中。在 70°C 下攪拌 16 h 之後，將溶液濃縮，得到棕色固體，其經再結晶(石油醚/乙酸乙酯=5/1)，得到呈灰色固體狀之目標化合物(產率：80%)。LCMS (ESI) m/z ：308.1[M+H]⁺。

步驟 5

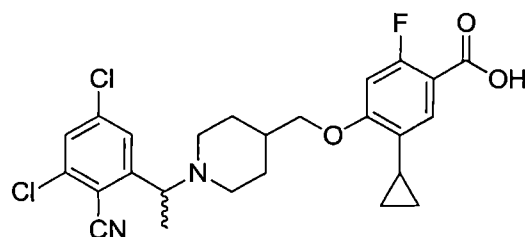


環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

【0186】 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸甲酯(500 mg, 1.63 mmol)、2,4-二氯-6-(1-氯乙基)苯甲腈(382 mg, 1.63 mmol)、碘化鈉(366 mg, 2.43 mmol)及碳酸鉀(336 mg, 2.43 mmol)於 MeCN (30 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 1 h。將反應混合物用 EtOAc (100 mL)及鹽水(50 mL)稀釋。將有機層分離，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將

殘餘物藉由矽膠層析法純化(用石油醚/EtOAc = 5/1 溶離)得到呈淡黃色油狀之目標化合物(300 mg, 36%)。LCMS (ESI) m/z : 505.2, 507.2 $[M+H]^+$ 。

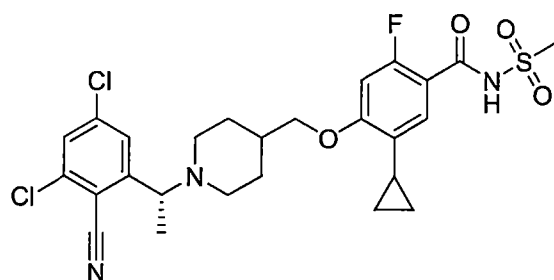
步驟 6



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

【0187】 將環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(300 mg, 0.60 mmol)及氫氧化鋰(28 mg, 1.2 mmol)於 THF (5 mL)及水(5 mL)中之混合物在 50°C 下攪拌 3 h。在冷卻至室溫之後，用 HCl (2M)將混合物調節至 pH 值為 2-3，然後用 EtOAc (10×2 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈淡黃色固體狀之產物(68 mg, 64%)。LCMS (ESI) m/z : 491.1, 493.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 7

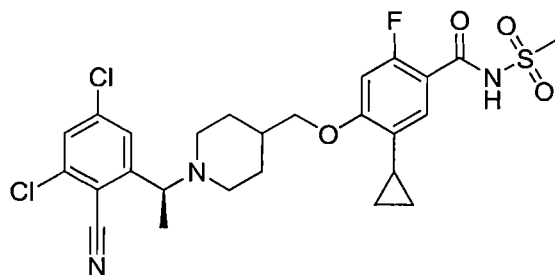


(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。

【0188】 將 5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(230 mg, 0.47 mmol)、甲烷磺醯胺(90 mg, 0.95 mmol)、EDCI (180 mg, 0.95 mmol)及 DMAP (120 mg, 0.98 mmol)於 DCM (12 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物用 EtOAc (100 mL)稀釋，用 HCl (2.0 M, 20 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

將殘餘物藉由對掌性 SFC 分離，且將第二溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OJ-H，4.6×250mm，5μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH(0.5%NH₄OH)，A:B=85:15；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.0℃；RT = 6.25 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.89 min，m/z：568.1, 570.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.15-1.96 (m, 3H), 1.84-1.72 (m, 3H), 1.43-1.26 (m, 5H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.70-0.58 (m, 2H)。

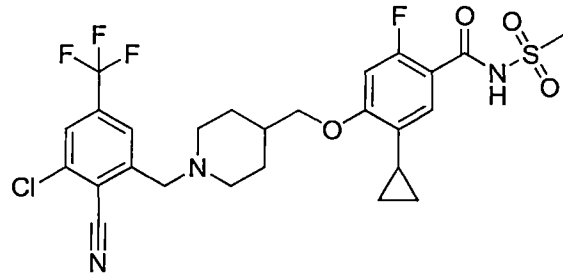
實例 2



(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0189】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氰基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OJ-H，4.6×250mm，5μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH(0.5%NH₄OH)，A:B=85:15；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.0℃；RT = 5.54 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.91 min，m/z：568.1, 570.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 3H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.41-1.27 (m, 5H), 0.88-0.82 (m, 2H), 0.70-0.59 (m, 2H)。

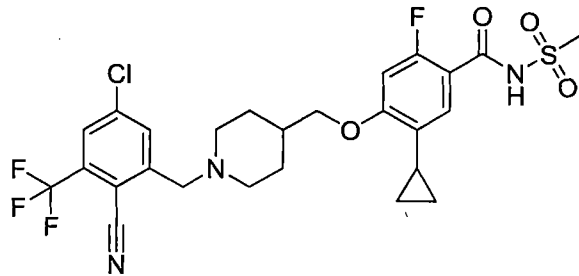
實例 3



4-((1-(3-氯-2-氰基-5-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0190】 如實例 1 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A : RT = 5.96 min , m/z 589.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 2H), 0.89 (s, 2H), 0.66 (s, 2H) .

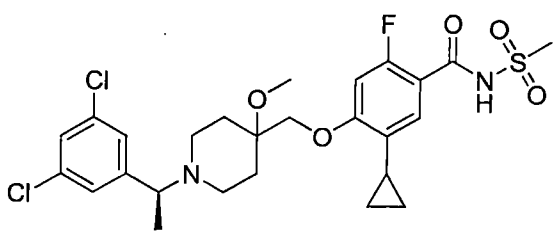
實例 4



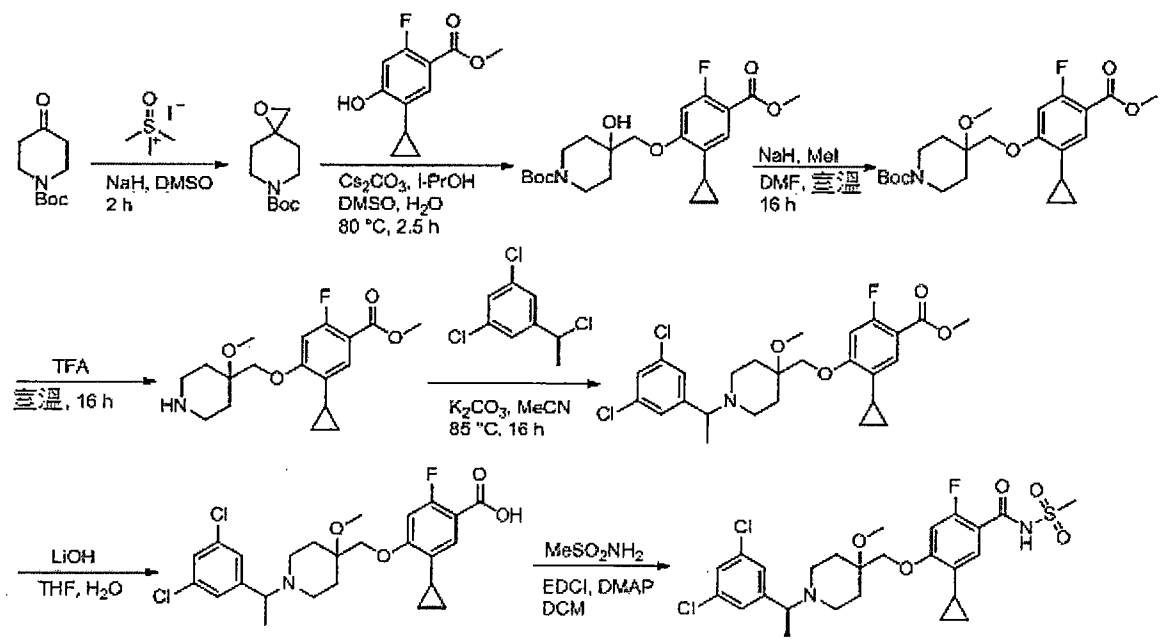
4-((1-(5-氯-2-氰基-3-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0191】 如實例 1 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 B : RT = 5.84 min , m/z : 589.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.86 (br, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.86 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.65 (m, 2H) .

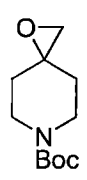
實例 5



(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺



步驟 1

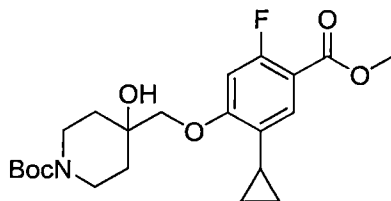


1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯

【0192】 在 0°C 下將氫化鈉(60%，3.6 g，149.8 mmol)分散於 N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中。然後添加碘化三甲基氧化銻(30.6 g，149.8 mmol)且在室溫下攪拌 40 分鐘，然後添加 4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(19.9 g，99.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h，用冰水(10 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3×50 ml)萃取。將有機相用水(30 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物未進一步純化即直接用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.73-3.70 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.69 (s, 2H),

1.83-1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.43-1.42 (m, 2H)。

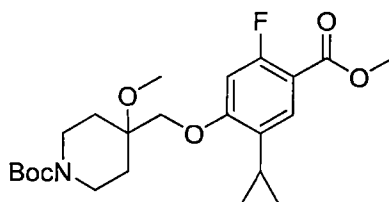
步驟 2



4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0193】 向 1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯(3.0 g, 14.1 mmol)及碳酸銨(4.58 g, 14.1 mmol)於 2-丙醇(18 mL)、二甲亞碸(3 mL)及水(3 mL)中之經攪拌溶液中添加 5-環丙基-2-氟-4-羥基-苯甲酸甲酯(2.96 g, 14.1 mmol)。將所得混合物在 80°C 下回流 2.5 h 且濃縮。將殘餘物分配於水(30 mL)與乙酸乙酯(150 mL)之間。將有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化(用 40%乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈棕色固體狀之所需產物(3.8 g, 64%)。LCMS (ESI): m/z 324.2 $[M-100+H]^+$ 。

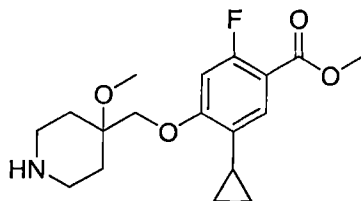
步驟 3



4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯

【0194】 在 0°C 下，將氫化鈉(73.7 mg, 3.07 mmol)添加至碘甲烷(435.7 mg, 3.07 mmol)及 4-[(2-環丙基-5-氟-4-甲氧基羰基-苯氧基)甲基]-4-羥基-哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g, 3.07 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌 4 h，用水(20 mL)中止反應且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將經合併之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。將粗物質藉由快速管柱層析純化(用 45%乙酸乙酯/石油醚溶離)以提供所需化合物(1.1 g, 82%)。LCMS (ESI) m/z : 338.1 $[M-100+H]^+$ 。

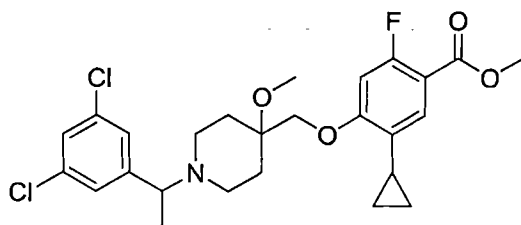
步驟 4



5-環丙基-2-氟-4-((4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

【0195】 將 4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg, 0.22 mmol)於三氟乙酸(5 mL)中之溶液在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮至乾燥且殘餘物未進一步純化即用於下一步驟。LCMS (ESI) : m/z 338.2 $[M+H]^+$ 。

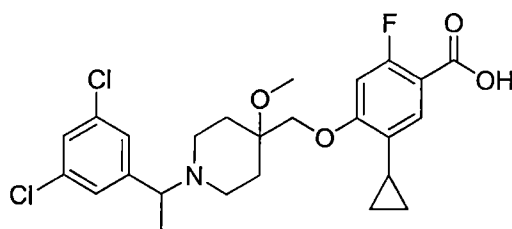
步驟 5



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

【0196】 如實例 1 之步驟 5 一般合成該化合物。LCMS (ESI) m/z : 510.1, 512.1 $[M+H]^+$ 。

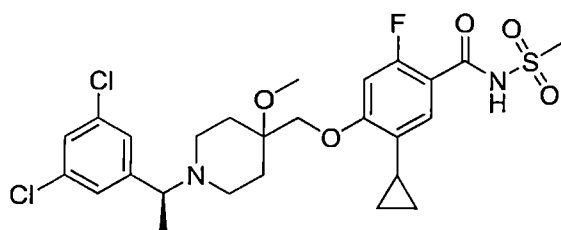
步驟 6



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

【0197】 如實例 1 之步驟 6 一般合成該化合物。LCMS (ESI) m/z : 496.1, 498.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 7

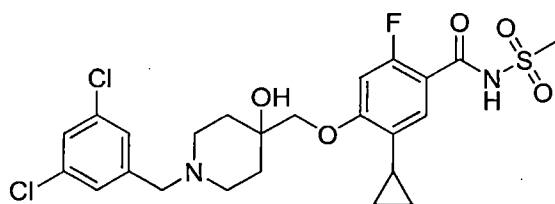


(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

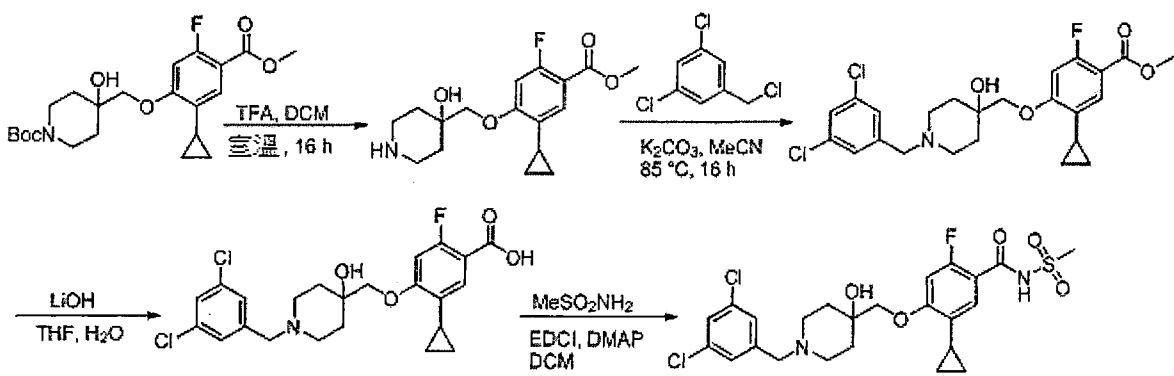
【0198】 將 5-環丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)(苯基)甲基)-氮雜環丁烷-3-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(80 mg, 0.16 mmol)、甲磺醯胺(23 mg, 0.24 mmol)、EDCI (61 mg, 0.32 mmol)及 DMAP (39 mg, 0.32 mmol)於 DCM (4 mL)中之混合物在 25°C 下攪拌 16 h。將反應混合物用 EtOAc (100 mL)稀釋，用 HCl (2.0 M, 20 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由逆相 combiflash (30-40% MeCN/0.1% NH_4HCO_3)純化，得到呈灰白色固體狀之目標產物(35 mg, 38%)。

【0199】 藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一分離級分隨意指定為(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：IC, 4.6 × 150 mm, 5 μm ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.5% NH_4OH)，A:B=70:30；流速：3 mL/min；管柱溫度：40°C；RT = 5.72 min)。LCMS (ESI) 方法 A：RT = 5.91 min, m/z：573.1, 575.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 1H), 2.34-2.32 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.33 (d, $J=5.6$ Hz, 3H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H)。

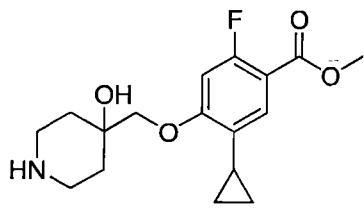
實例 6



5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲磺酰基)苯甲酰胺



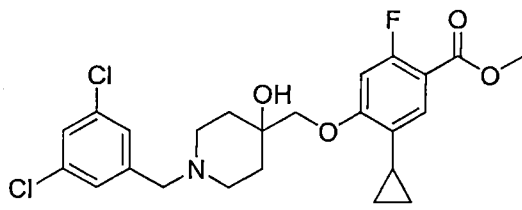
步驟 1



5-環丙基-2-氟-4-((4-羥基哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯

【0200】 如實例 5 之步驟 4 一般合成該化合物。LCMS (ESI) : m/z 324.2 $[M+H]^+$ 。

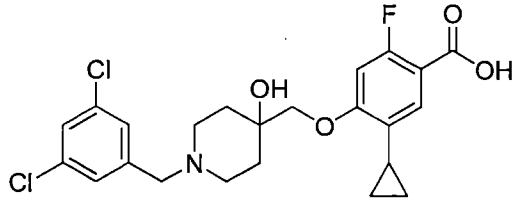
步驟 2



5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

【0201】 如實例 1 之步驟 5 一般合成該化合物。LCMS (ESI) m/z : 482.1, 484.1 $[M+H]^+$ 。

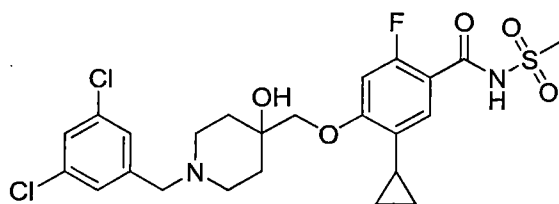
步驟 3



5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

【0202】 如實例 1 之步驟 6 一般合成該化合物。LCMS (ESI) m/z : 468.2, 470.2 $[M+H]^+$ 。

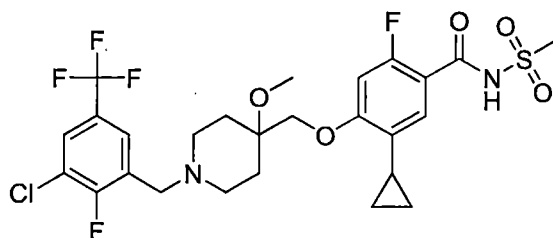
步驟 4



5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯苯甲基)-4-羥基哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0203】 如實例 1 之步驟 7 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A : $RT = 5.21$ min , m/z : 545.0, 547.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.55 (s, 1H), 7.44-7.43 (m, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H)。

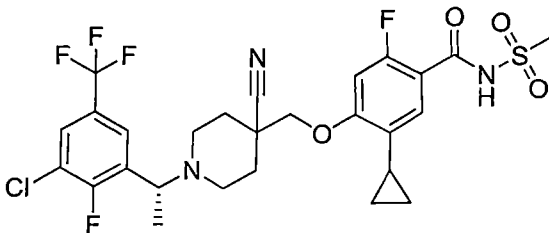
實例 7



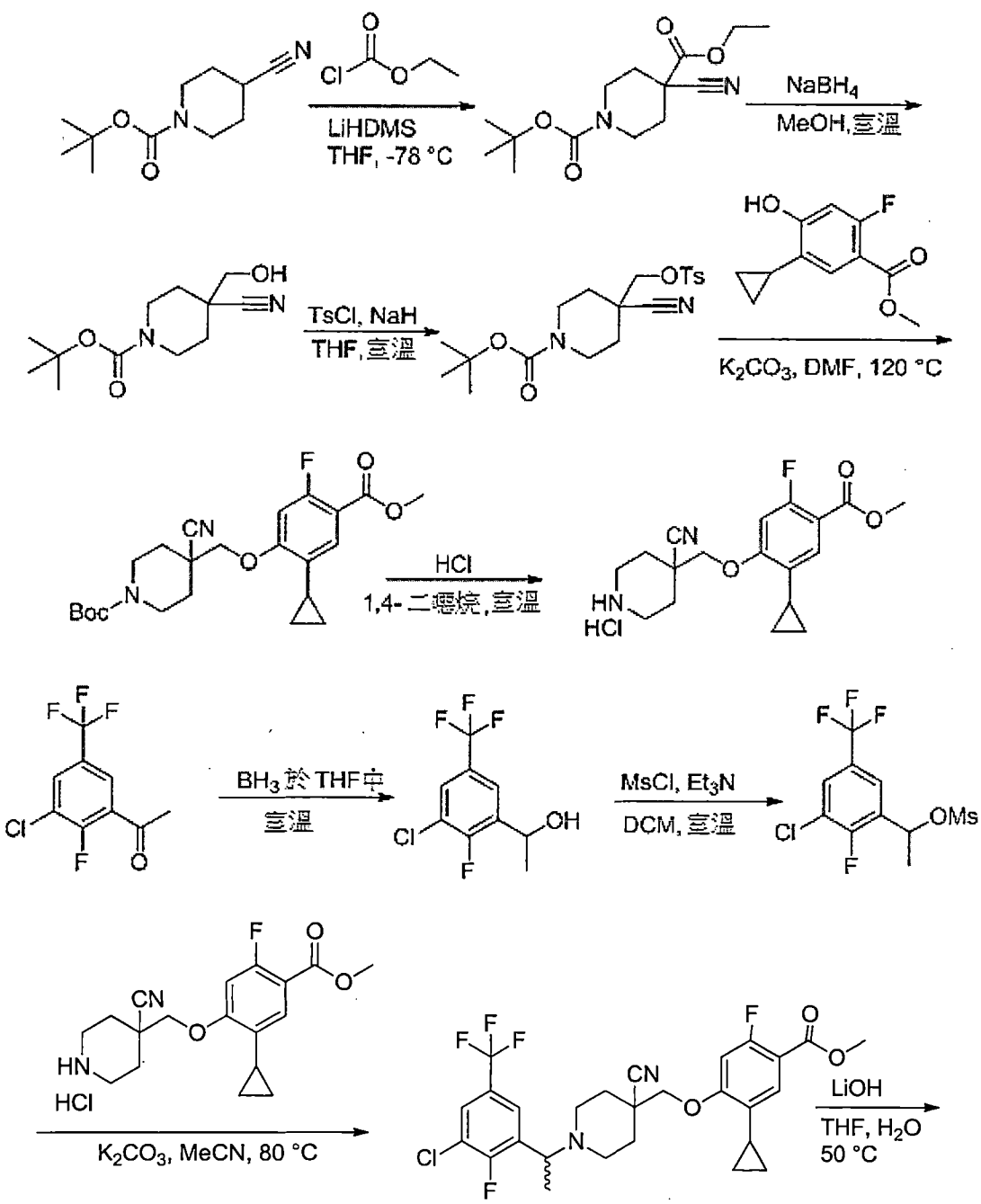
4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-4-甲氧基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

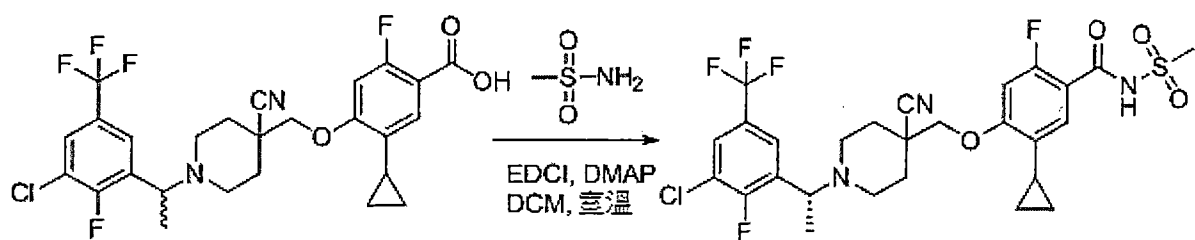
【0204】 如實例 5 一般合成化合物。LCMS (ESI)方法 A : $RT = 5.94$ min , m/z : 612.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.02-8.01 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H)。

實例 8



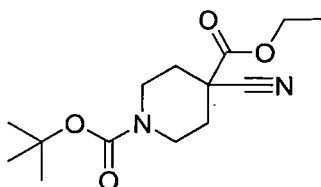
(R)-4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-环丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲酰胺





步驟 1

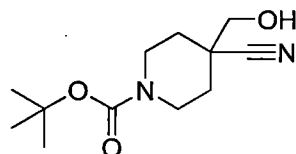
4-氰基哌啶-1,4-二甲酸 1-(第三丁基)酯 4-乙基酯



【0205】 在-78℃下，將六甲基二矽氮烷鋰(1 M，20 mL，20 mmol)逐滴添加至 4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.1 g，10 mmol)於無水 THF (30 mL)中之溶液中。將所得混合物在此溫度下攪拌 1 h，然後在-78℃下添加氯甲酸乙酯(2.2 g，20 mmol)且在此溫度下攪拌 1 h。用碳酸氫鈉水溶液(1 M，30 mL)中止反應且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將粗產物藉由二氧化矽管柱層析純化(用 10-25%乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈無色油狀之產物(2.8 g，99%)。LCMS (ESI) m/z：183.1 [M-99]⁺。

步驟 2

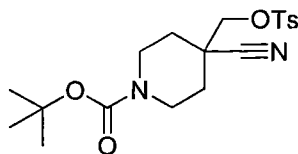
4-氰基-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0206】 在 0℃下，將硼氫化鈉(1.5 g，40 mmol)添加至 4-氰基哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁基酯 4-乙基酯(2.8 g，10 mmol)於 MeOH (30 mL)中之溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下移除溶劑且將粗物質用水(30 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，用鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物(2.4 g，99%)。粗物質未進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 3

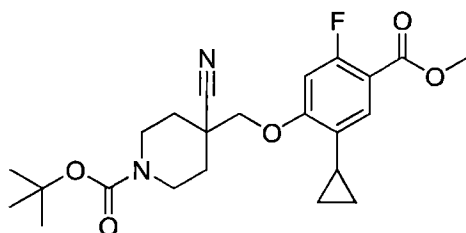
4-氰基-4-(甲苯磺醯基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0207】 將氫化鈉(2.0 g, 50 mmol)添加至 4-氰基-4-(經甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.4 g, 10 mmol)於無水 THF (20 mL)中之冰冷卻溶液中且攪拌 1 h, 然後添加甲苯磺醯氯(3.8 g, 20 mmol)於 THF (10 mL)中之溶液, 且將混合物在室溫下攪拌 16 h。將混合物用水(40 mL)驟冷, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 用鹽水(40 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。將粗產物藉由二氧化矽管柱層析純化(用 25%乙酸乙酯/石油醚溶離), 得到呈白色固體狀之產物(2.0 g, 50%)。LCMS (ESI) m/z : 295.1 $[M-99]^+$ 。

步驟 4

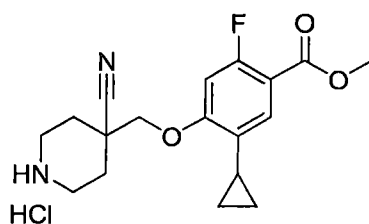
4-氰基-4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)-苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0208】 4-氰基-4-(甲苯磺醯基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.5 mmol)、5-環丙基-2-氟-4-羥基苯甲酸甲酯(525 mg, 2.5 mmol)及碳酸鉀(1.1 g, 7.5 mmol)於 DMF (10 mL)中之混合物在密封管中在 120°C 下攪拌 4 h。將反應混合物用水(40 mL)稀釋, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 用鹽水(20 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮, 得到粗產物(1.0 g, 93%)。粗物質未進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z : 433.1 $[M+1]^+$ 。

步驟 5

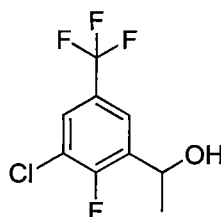
4-((4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯鹽酸鹽



【0209】 將鹽酸之 1,4-二噁烷溶液(4 M, 20 mL)添加至 4-氟基-4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g, 2.3 mmol)於 1,4-二噁烷中之溶液中，將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將溶液濃縮，得到棕色固體，將其在乙酸乙酯(4 mL)中再結晶，得到呈灰色固體狀之目標化合物(0.6 g, 74%)。LCMS (ESI) m/z : 333.1 $[M-HCl+1]^+$ 。

步驟 6

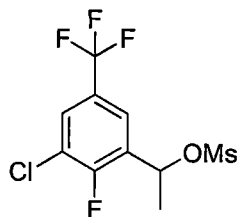
1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇



【0210】 在 0°C 下，將硼烷-四氫呋喃複合物(1M, 20 mL, 20 mmol)與 1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(300 mg, 1.3 mmol)混合，將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，用 MeOH (20 mL)驟冷。在減壓下移除溶劑，得到粗產物(300 mg, 99%)，其未進一步純化即直接用於下一步驟。LCMS (ESI) m/z : 241.1 $[M-1]^-$ 。

步驟 7

甲磺酸 1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酯

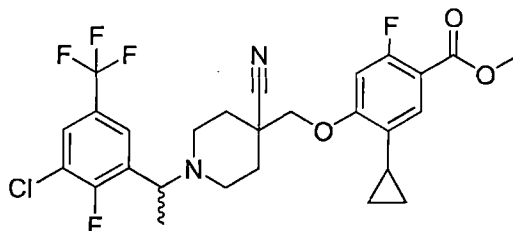


【0211】 在 0°C 下，將甲磺醯氯(283 mg, 2.4 mmol)逐滴添加至 1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙-1-醇(300 mg, 1.2 mmol)及三乙胺(375 mg, 3.7 mmol)於 DCM (10 mL)中之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h，用

DCM (20 mL)稀釋，用水(10 ml×2)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物(300 mg，76%)。粗物質未進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 8

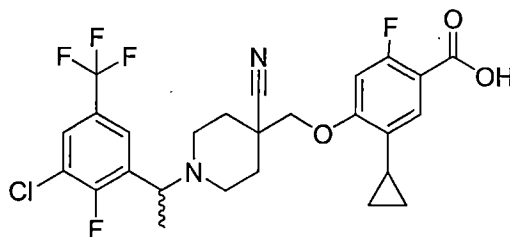
4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯



【0212】 將甲烷磺酸 1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酯(172 mg，0.54 mmol)、4-[(4-氰基-4-哌啶基)甲氧基]-5-環丙基-2-氟-苯甲酸甲酯(90 mg，0.27 mmol)及碳酸鉀(187 mg，1.35 mmol)於乙腈(10 mL)中之混合物在 80℃下攪拌 16 h。將反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)及水(10 mL)稀釋，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化(用 20%乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈無色油狀之目標化合物(70 mg，47%)。LCMS (ESI) m/z ：557.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 9

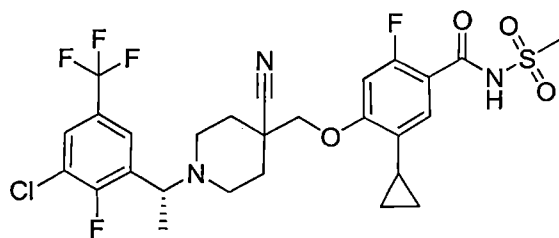
4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸



【0213】 4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯(70 mg，0.13 mmol)及氫氧化鋰((30 mg，1.3 mmol)於 THF (3 mL)及水(3 mL)中之混合物在 50℃下攪拌 3 h。用 HCl (2M)將反應混合物調節至 pH 值為 2-3，用乙酸乙酯(10×2 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈白色固體狀之產物(68 mg，99%)。LCMS (ESI) m/z ：543.1 $[M+H]^+$ 。

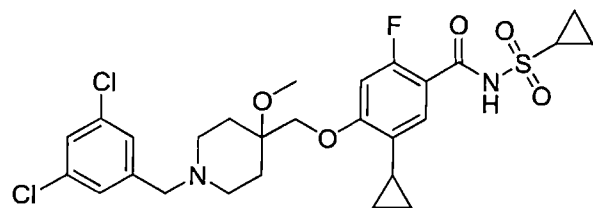
步驟 10

(R)-4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺



【0214】 將 4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸(68 mg, 0.13 mmol)、甲烷磺醯胺(26 mg, 0.27 mmol)、1-乙基-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(107 mg, 0.56 mmol)及 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(34 mg, 0.27 mmol)於 DCM (4 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物用 DCM (50 mL)稀釋，用 HCl (2.0 M, 10 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物藉由逆相 combiflash (40-50% MeCN/0.1% NH₄HCO₃)純化，得到呈白色固體狀之目標產物(40 mg, 51%)。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(R)-4-((1-(1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氰基哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.5%NH₄OH)，A:B=85:15；流速：3 mL/min；管柱溫度：39.6 °C；RT = 4.65 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.10 min, m/z 621.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 12.4Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 4H), 2.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.25-1.98 (m, 5H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)。

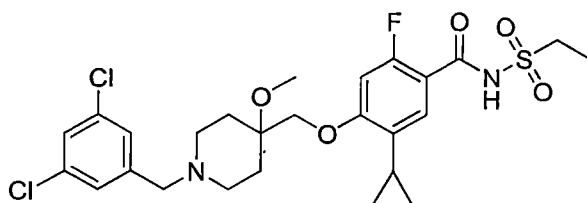
實例 9



5-環丙基-N-(環丙基磺醯基)-4-((1-(3,5-二氯苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲醯胺

【0215】 如實例 5 一般合成化合物。LCMS (ESI)方法 A : RT = 5.91 min , m/z : 585.1, 587.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.17(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H) , 3.61(s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.45-2.39 (s, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.73-1.68(m, 2H), 1.09-0.99 (m, 4H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H) 。

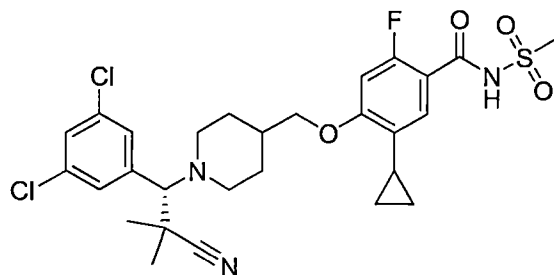
實例 10



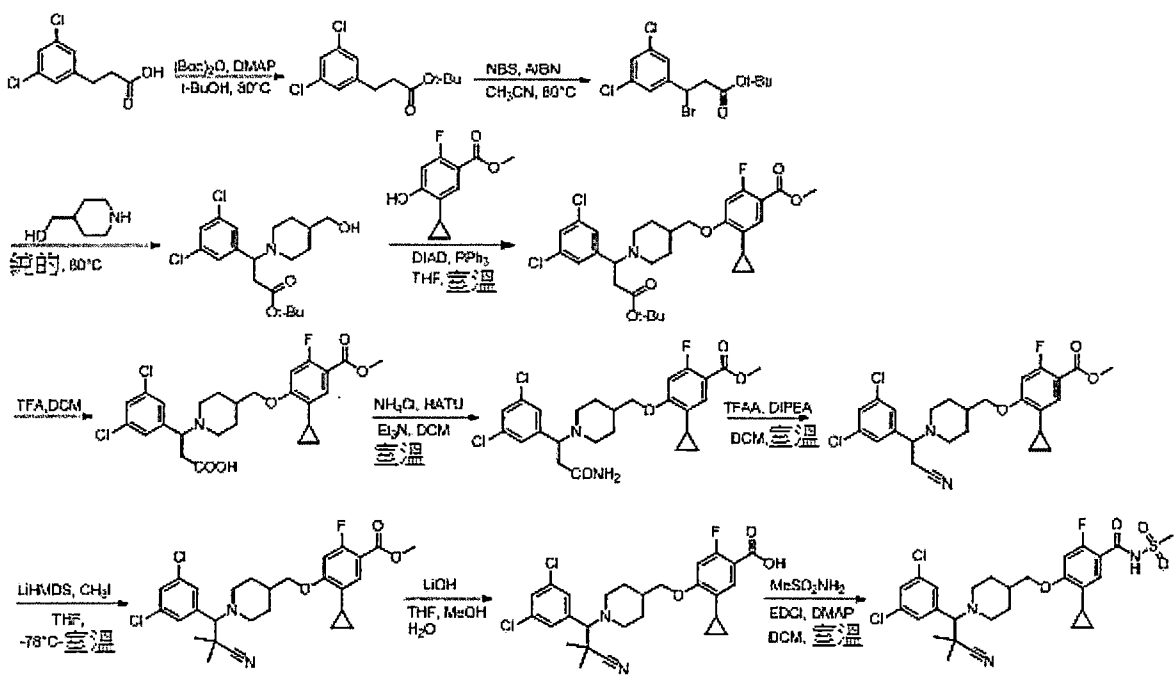
5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯苯基)-4-甲氧基吡啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺

【0216】 如實例 5 一般合成化合物。LCMS (ESI)方法 A : RT = 6.27 min , m/z : 573.2, 574.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.24-1.20 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.67-0.66 (m, 2H) 。

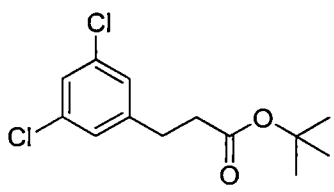
實例 11



(S)-4-((1-(2-氯基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺



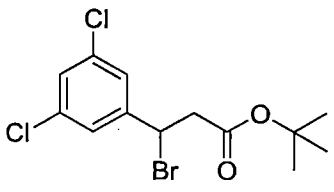
步驟 1



3-(3,5-二氯苯基)丙酸第三丁酯

【0217】 將 3-(3,5-二氯苯基)丙酸(10.0 g , 45.6 mmol)、二碳酸二第三丁酯(14.9 g , 68.5 mmol)及 4-二甲胺基吡啶(2.78 g , 22.8 mmol)於 2-甲基-2-丙醇(150 mL)中之混合物在 80°C下加熱 6 h。在冷卻至室溫之後，將混合物濃縮且藉由管柱層析純化(用 1/100 至 1/20 之乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈油狀之產物 3-(3,5-二氯苯基)丙酸第三丁酯(9 g , 71.6%)。

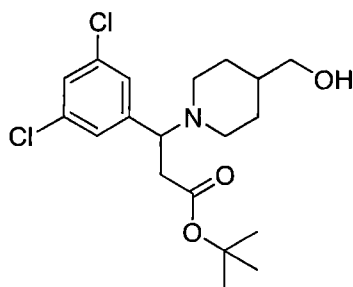
步驟 2



3-溴-3-(3,5-二氯苯基)丙酸第三丁酯

【0218】 將 3-(3,5-二氯苯基)丙酸第三丁酯(8.0 g, 29.1 mmol)、N-溴丁二醯亞胺(5.66 g, 32.0 mmol)及 2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (2.41 g, 14.5 mmol) 於乙腈(30 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌 16 h。將反應混合物濃縮且藉由管柱層析純化(用乙酸乙酯/石油醚= 1/100 溶離)，得到呈黃色油狀之產物 3-溴-3-(3,5-二氯苯基)丙酸第三丁酯(4 g, 38.9%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.29 (m, 3H), 5.22-5.19 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

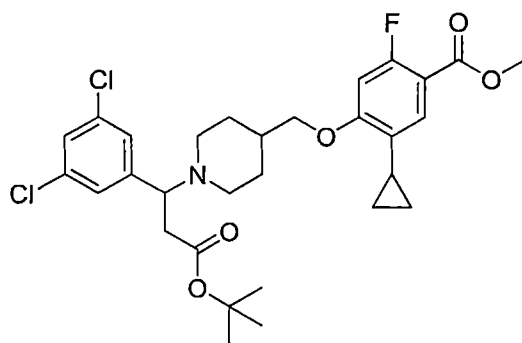
步驟 3



3-(3,5-二氯苯基)-3-(4-(羥甲基)哌啶-1-基)丙酸第三丁酯

【0219】 將 3-溴-3-(3,5-二氯苯基)丙酸第三丁酯(4.0 g, 11.3 mmol)及 4-哌啶基甲醇(19.5 g, 169.5 mmol)之混合物在 80°C 下加熱 16 h。將反應混合物用水(50 mL)驟冷且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化(用 1/3 至 1/1 之乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈黃色固體狀之產物 3-(3,5-二氯苯基)-3-[4-(羥甲基)-1-哌啶基]丙酸第三丁酯(3.1 g, 70.7%)。LCMS (ESI) m/z : 388.1 [M+H]⁺。

步驟 4

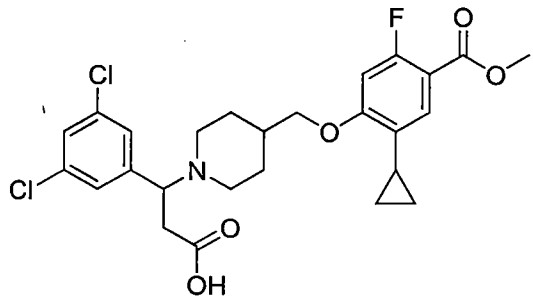


4-((1-(3-第三丁氧基-1-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯

【0220】 將 3-(3,5-二氯苯基)-3-[4-(羥甲基)-1-哌啶基]丙酸第三丁酯

(3.3 g, 8.5 mmol)、5-環丙基-2-氟-4-羥基-苯甲酸甲酯(1.79 g, 8.5 mmol)及三苯基磷(4.46 g, 17 mmol)於四氫呋喃(60 mL)中之混合物在 0℃下攪拌 30 min。然後添加氮雜二甲酸二異丙酯(3.43 g, 17 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。將反應混合物在 23℃下攪拌 16 h, 用水(50 mL)驟冷且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將經合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化(用 1/20 至 1/15 之乙酸乙酯/石油醚溶離), 得到呈油狀之所需產物(3.13 g, 63.4%)。LCMS (ESI) m/z : 580.7 $[M+H]^+$ 。

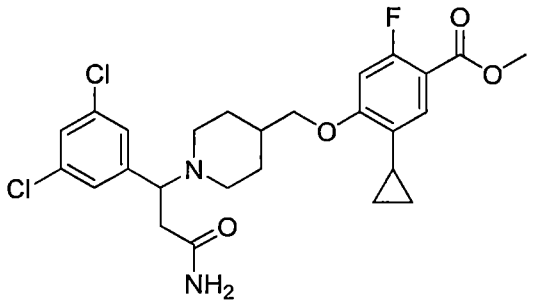
步驟 5



3-(4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙酸

【0221】 將 4-((1-(3-第三丁氧基-1-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸酯(3.6 g, 6.2 mmol)於二氯甲烷(20 mL)及三氟乙酸(20 mL)中之混合物在 25℃下攪拌 16 h。將混合物濃縮以提供呈黃色固體狀之所需化合物(3.2 g, 98.4%)。LCMS (ESI) m/z : 524.7, 526.7 $[M+H]^+$ 。

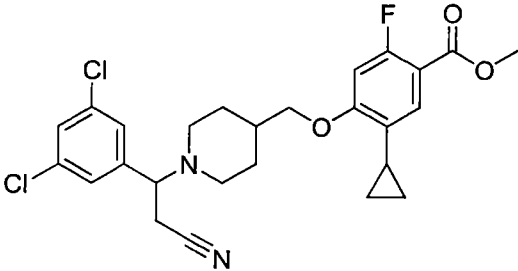
步驟 6



4-((1-(3-胺基-1-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯

【0222】 將 3-(4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-3-(3,5-二氯苯基)丙酸(3.2 g, 6.1 mmol)、氯化銨(0.65 g, 12.2 mmol)、三乙胺(1.85 g, 18.3 mmol)及 2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(4.64 g, 12.2 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之混合物在 25℃下攪拌 16 h。將混合物濃縮且藉由管柱層析純化(用 100/1 至 20/1 之 DCM/MeOH 溶離)，得到呈油狀之所需化合物(2.54 g, 79.5%)。LCMS (ESI) m/z : 523.7, 525.7 $[M+H]^+$ 。

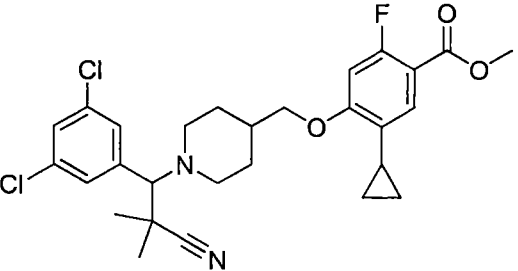
步驟 7



4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯

【0223】 向 4-((1-(3-胺基-1-(3,5-二氯苯基)-3-側氧基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯(2.5 g, 4.78 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加二異丙基乙胺(3.08 g, 23.9 mmol)，隨後逐滴添加三氟乙酸酐(5.02 g, 23.9 mmol)。將反應混合物攪拌 2 h 且濃縮。將粗物質溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到油狀物。將殘餘物藉由管柱層析純化(用 1/20 至 1/10 之乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈油狀之所需化合物(1.1 g, 45.6%)。LCMS (ESI) m/z : 505.1, 507.1 $[M+H]^+$ 。

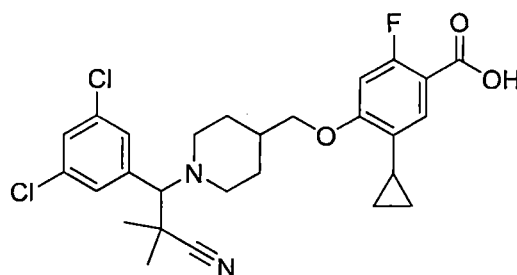
步驟 8



4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯

【0224】 在-78℃下，向 4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯(900.0 mg, 1.78 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽基)胺基鋰(8.9 mL, 8.9 mmol)。在 30 min 後添加碘甲烷(2.02 g, 14.3 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌 2 h，用飽和氯化銨(10 mL)驟冷，用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化(用 1/20 至 1/10 之乙酸乙酯/石油醚溶離)，得到呈油狀之所需化合物(230 mg, 24.2%)。LCMS (ESI) m/z : 533.7, 535.7 $[M+H]^+$ 。

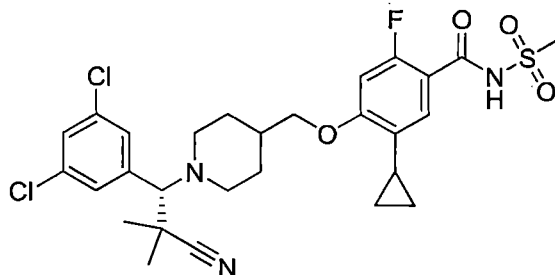
步驟 9



4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸

【0225】 如實例 1 之步驟 6 一般合成該化合物。LCMS (ESI) m/z : 519.7, 521.7 $[M+H]^+$ 。

步驟 10

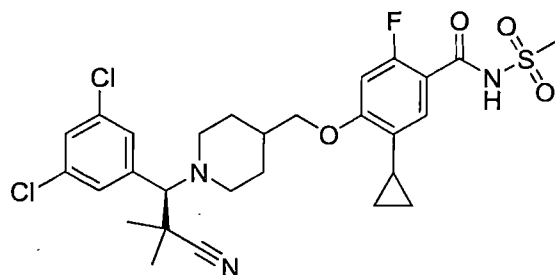


(S)-4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0226】 如實例 1 之步驟 7 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自

外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(S)-4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H 4.6 × 250mm 5μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.5%NH₄OH)，A:B=80:20；流速：3.0 mL/min；管柱溫度：39.9℃；RT = 5.84 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.27 min，m/z：596.0, 598.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。

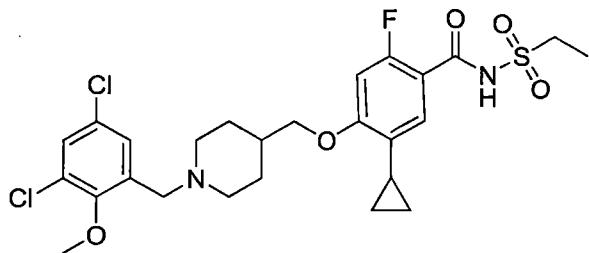
實例 12



(R)-4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0227】 如實例 11 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(R)-4-((1-(2-氰基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基丙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H 4.6 × 250 mm 5μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.5%NH₄OH)，A:B=80:20；流速：3.0 mL/min；管柱溫度：39.9℃；RT = 4.70 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.26 min，m/z：596.0, 598.0[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.36-3.29 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)。

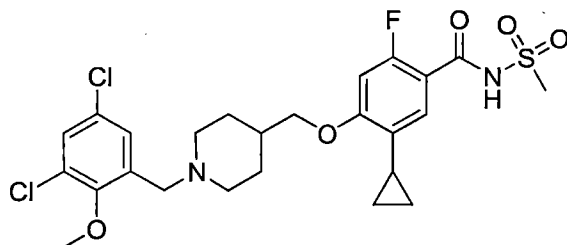
實例 13



5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺

【0228】 如實例 1 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A : RT = 6.12 min , m/z 573.1, 575.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (brs, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.80 (m, 3H), 1.44-1.36 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.90-0.84 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H) 。

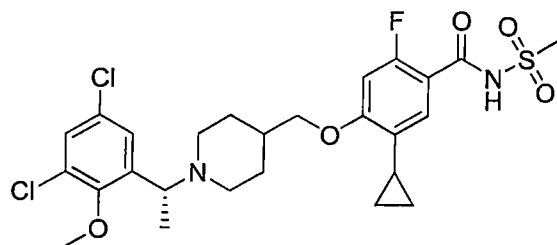
實例 14



5-環丙基-4-((1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0229】 如實例 1 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 C : RT = 5.83 min , m/z 559.1, 561.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.07-1.98 (m, 3H), 1.80-1.77 (m, 3H), 1.37-1.34 (m, 2H), 0.86-0.83 (m, 2H), 0.54-0.51 (m, 2H) 。

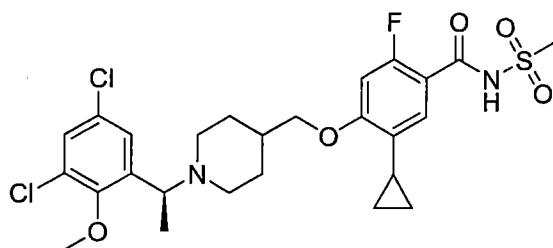
實例 15



(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0230】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.1%NH₄OH)，A:B=65:35；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.1℃；RT = 4.89 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.11 min，m/z 573.0, 575.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

實例 16

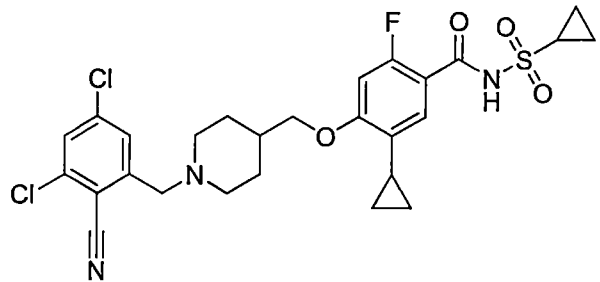


(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0231】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.1%NH₄OH)，A:B=65:35；流速：3 mL/min；管柱溫

度：40.1℃；RT = 2.81 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.13 min，m/z 573.0, 575.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.17-3.15 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

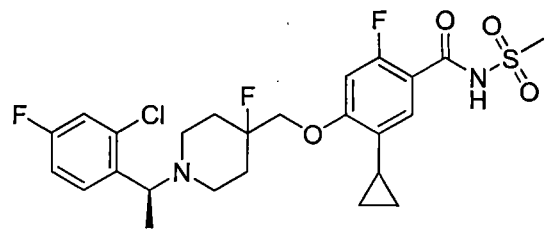
實例 17



5-環丙基-N-(環丙基磺醯基)-4-((1-(3,5-二氯-2-氰基苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲醯胺

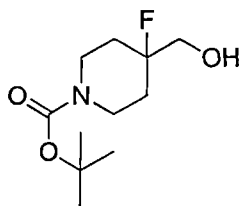
【0232】 如實例 1 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.93 min，m/z：580.1, 582.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 4H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

實例 18



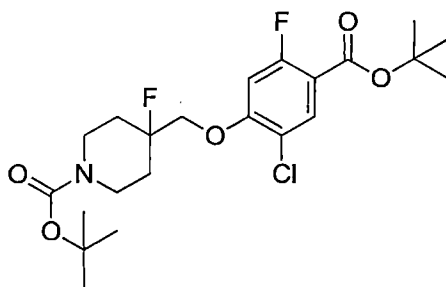
(S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1. 4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



【0233】 向 1-(第三丁氧基羰基)-4-氟哌啶-4-甲酸(5.00 g, 20.20 mmol) 於四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加硼烷四氫呋喃複合物(30.3 mL, 30.30 mmol, 1.0 M 四氫呋喃溶液)之溶液。將反應混合物回流 16 小時，且然後再添加 24 mL 硼烷四氫呋喃複合物且繼續再回流 16 小時。在冷卻至周圍溫度之後，將反應混合物傾倒至冰冷之水(50 mL)及飽和氯化銨(100 mL)上，且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液濃縮以提供標題化合物(4.60 g, 98%)。其未進一步純化即用於下一步驟：MS (ES+) m/z 234.1 $[M+H]^+$ 。

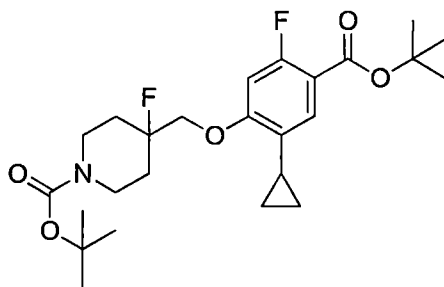
步驟 2. 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



【0234】 向 4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.60 g, 19.70 mmol) 及 5-氯-2,4-二氟苯甲酸第三丁酯(4.89 g, 19.70 mmol)於二甲亞碸(50 mL)中之混合物中添加碳酸銨(9.65 g, 29.60 mmol)，且將反應混合物在 80°C 下加熱 4 小時。在冷卻至周圍溫度之後，添加水(50 mL)，且然後用乙酸乙酯(3×100 mL 萃取)。將有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用梯度為 0-30% 之乙酸乙酯/己烷溶離以提供呈無色膠狀之標題化合物(6.60 g, 73%)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 3H), 3.07 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.84-1.56 (m, 2H), 1.51 (s, (H), 1.40 (s, 9H); MS (ES+) m/z 464.1, 462.1 $[M+H]^+$ 。

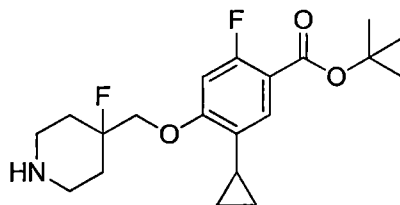
步驟 3. 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶

-1-甲酸第三丁酯之製備



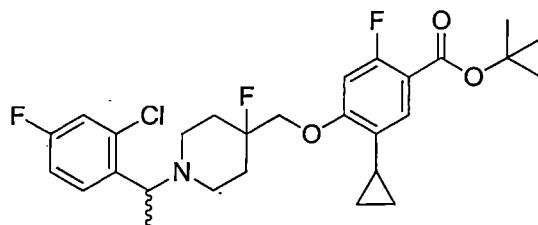
【0235】 在氮氣氛圍下，向 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氟-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(6.60 g, 14.30 mmol)、環丙基硼酸(3.07 g, 35.80 mmol)、磷酸鉀(12.2 g, 57.3 mmol)及三環己基磷四氟硼酸鹽(0.79 g, 2.15 mmol)於甲苯(120 mL)及水(12 mL)中之混合物中添加乙酸鈮(0.32 g, 1.43 mmol)。將反應混合物在 100℃下加熱 16 小時且冷卻至周圍溫度。向反應混合物中添加水(20 mL)且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮，且將殘餘物藉由管柱層析純化，用 5%乙酸乙酯/己烷溶離以提供呈無色膠狀之標題化合物(4.00 g, 60%)：MS (ES+) m/z 468.6 $[M+H]^+$ 。

步驟 4. 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽之製備



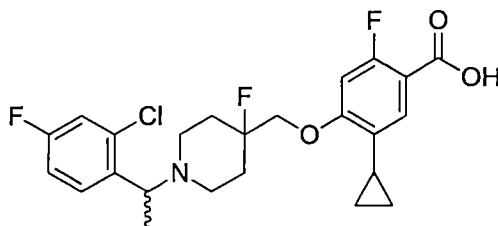
【0236】 向 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.00 g, 8.50 mmol)於二噁烷(12 mL)中之溶液中添加氯化氫於二噁烷中之溶液(4M, 4.0 mL, 16.00 mmol)。將反應溶液在周圍溫度下攪拌 3 小時。藉由過濾收集自溶液中沈澱析出之標題化合物。將濾液濃縮以提供呈淡黃色固體狀之另一部分之產物(總計 1.90 g, 61%)： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (br s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 3.31-3.20 (m 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H); MS (ES+) m/z 368.2 $[M+H]^+$ 。

步驟 5. 5-環丙基-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



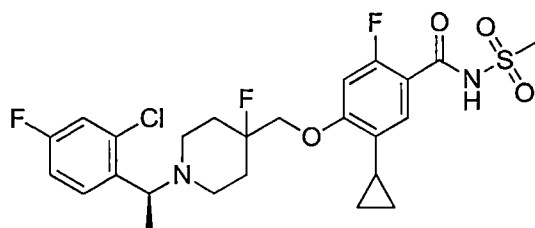
【0237】 將 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽(315 mg, 0.78 mmol)、1-氯-1-(2-氯-4-氟苯基)乙烷(150 mg, 0.78 mmol)、碘化鈉(117 mg, 0.78 mmol)及碳酸鉀(322 mg, 2.34 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在 90°C 下加熱 16 小時。濾掉固體且對濾液進行管柱層析, 用 40% 乙酸乙酯/己烷溶離, 以提供呈膠狀之標題化合物(225 mg, 55%) : MS (ESI) m/z 468.1 $[M-55]^+$ 。

步驟 6. 5-環丙基-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸之製備



【0238】 向 5-環丙基-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯(225 mg, 0.43 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。將反應混合物攪拌 3 小時且真空濃縮, 以提供呈無色固體狀之標題化合物(173 mg, 88%) : MS (ESI) m/z 468.1 $[M+H]^+$ 。

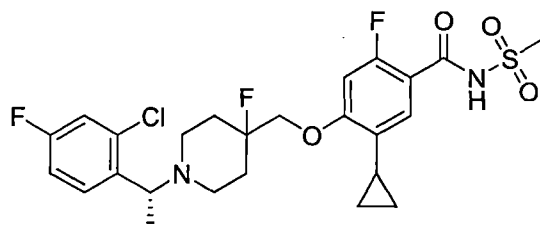
步驟 7. (S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0239】 向 5-環丙基-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲

氧基)-2-氟苯甲酸(173 mg, 0.37 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二醯亞胺(143 mg, 0.74 mmol)、4-二甲氨基吡啶(90 mg, 0.74 mmol)之混合物中添加含甲烷磺醯胺(52 mg, 0.55 mmol)之二氯甲烷(3 mL)。在周圍溫度下攪拌 16 小時之後，將反應混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋，用鹽水(10 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮，且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以提供呈無色固體狀之標題化合物(83 mg, 41%)。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(S)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟吡啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂, B：MeOH(0.1%NH₄OH), A:B=65:35；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.1 °C；RT = 7.15 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.79 min, m/z：545.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.27-7.16(m, 2H), 6.93 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 5H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.67-0.63(m, 2H)。

實例 19

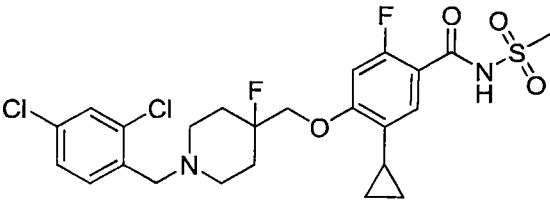


(R)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟吡啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0240】 如實例 18 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(R)-4-((1-(1-(2-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟吡啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂, B：MeOH(0.1%NH₄OH), A:B=65:35；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.1 °C；RT = 2.80 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.79 min, m/z：545.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62-7.58 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H),

7.27-7.16(m, 2H), 6.93 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.03-1.79 (m, 5H), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.67-0.63(m, 2H)。

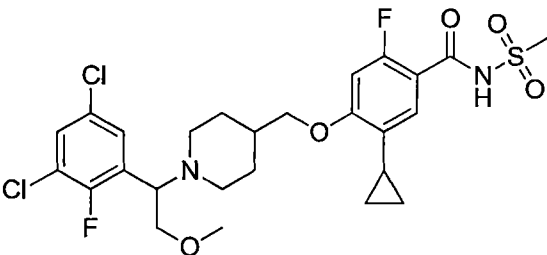
實例 20



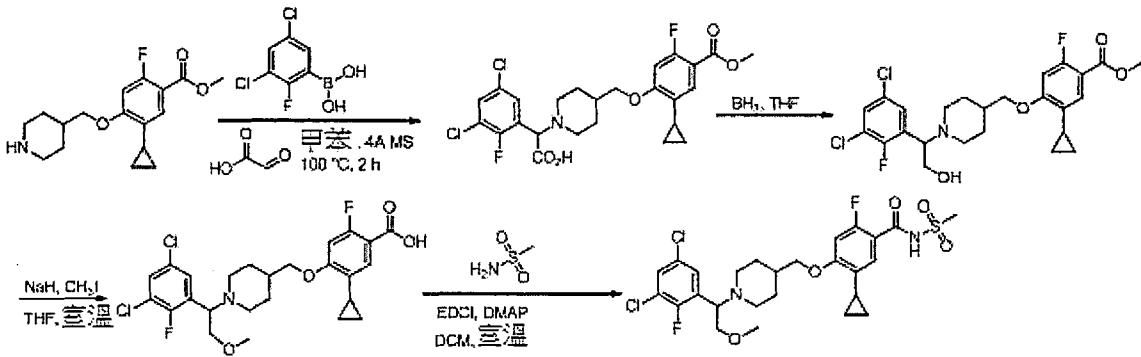
5-環丙基-4-((1-(2,4-二氯苯甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0241】 如實例 18 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A:RT = 5.96 min, m/z : 547.1, 549.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44(dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.61(s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.05-1.79 (m, 5H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)。

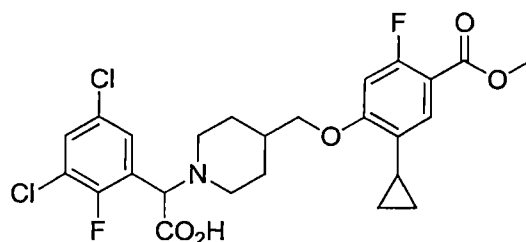
實例 21



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺



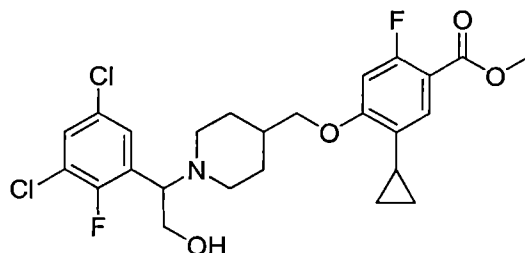
步驟 1



2-(4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙酸

【0242】 將 5-環丙基-2-氟-4-((哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(70 mg, 0.23 mmol)、3,5-二氯-2-氟苯基硼酸(69 mg, 0.33 mmol)、2-側氧基乙酸(24 mg, 0.33 mmol)及 1.8 g 之 4A 分子篩於甲苯(10 mL)中之混合物在 100 °C 下攪拌 2 h。然後過濾混合物，用 DCM (20 mL)洗滌且濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化(用 100/1 至 10/1 之 DCM/MeOH 溶離)以提供呈白色固體狀之目標化合物(85 mg, 70%)。LCMS (ESI) m/z : 528.1, 530.1[M+H]⁺。

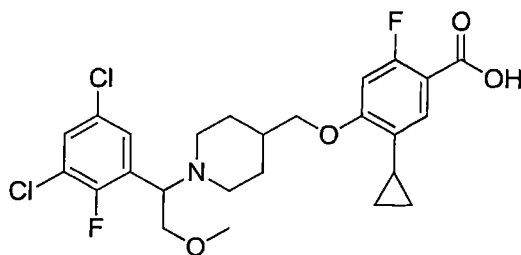
步驟 2



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)-2-羥乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯

【0243】 將 2-(4-((2-環丙基-5-氟-4-(甲氧基羰基)苯氧基)甲基)哌啶-1-基)-2-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙酸(85 mg, 0.16 mmol)於硼烷-THF (20 mL)中之混合物在室溫下攪拌 2 h，用 MeOH (20 mL)驟冷且濃縮。將殘餘物藉由矽膠層析法純化(用 300/1 至 100/1 之 DCM/MeOH 溶離)以提供呈黃色固體狀之外消旋物(70 mg, 86%)。LCMS (ESI) m/z : 514.1, 516.1[M+H]⁺。

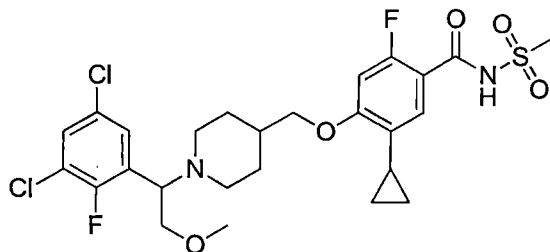
步驟 3



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸

【0244】 在 0℃下，向 5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸甲酯(70 mg, 0.13 mmol)於 THF (5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(13 mg, 0.33 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 30 min，然後添加碘甲烷(19 mg, 0.13 mmol)。將混合物再攪拌 16 h，用水(15 mL)驟冷，用 HCl (1 M)酸化至 pH 值為 2-3，且用 EtOAc (20 mL×3)萃取。將經合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下蒸餾掉溶劑以提供黃色固體。LCMS (ESI) m/z : 514.1, 516.1 $[M+H]^+$ 。

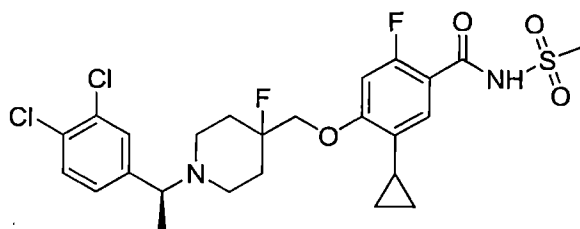
步驟 4



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)-2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0245】 如實例 1 之步驟 7 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A : RT = 6.15 min, m/z : 591.0, 593.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.15(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.20 (m, 6H), 2.99(m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.11-1.71 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.64-0.61(m, 2H)。

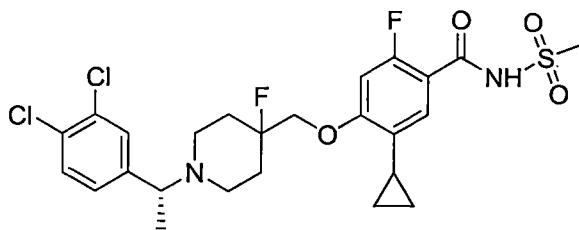
實例 22



(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0246】 如實例 18 一般合成該化合物。(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH，A:B=55:45；流速：3 mL/min；管柱溫度：40℃；RT = 7.5 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.84 min，m/z 561.0, 563.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.35-7.33 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 5H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.68-0.64 (m, 2H)。

實例 23

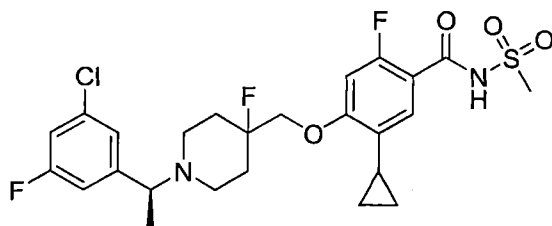


(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0247】 如實例 18 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH，A:B=55:45；流速：3 mL/min；管柱溫度：40℃；RT = 5.85 min，m/z 561.0, 563.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.60-7.58 (m, 2H),

7.35-7.32 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 20.8$ Hz, 2H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.02-1.73 (m, 5H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H)。

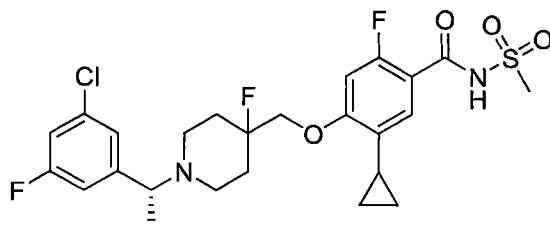
實例 24



(S)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0248】 如實例 18 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(S)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OJ-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.1% NH_4OH)，A:B=80:20；流速：2.4 mL/min；管柱溫度：35.2℃；RT = 3.77 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.69 min， m/z 545.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 20.8$ Hz, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.84-2.82 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

實例 25

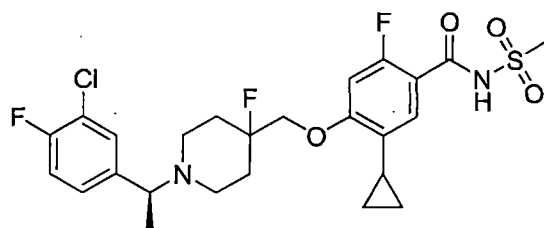


(R)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0249】 如實例 18 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物

中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(R)-4-((1-(1-(3-氯-5-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OJ-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.1% NH_4OH)，A:B=80:20；流速：2.4 mL/min；管柱溫度：44.2°C；RT = 4.84 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.70 min， m/z 545.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 20.8$ Hz, 2H), 3.71-3.70 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.33-2.31 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 5H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 2H)。

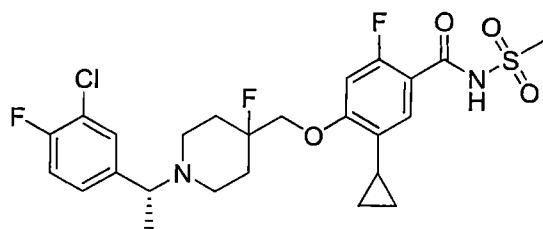
實例 26



(S)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0250】 如實例 18 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(S)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.1% NH_4OH)，A:B=60:40；流速：3 mL/min；管柱溫度：40°C；RT = 3.19 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.51 min， m/z ：545.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.18(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.03-1.78 (m, 5H), 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.86-0.63(m, 2H)。

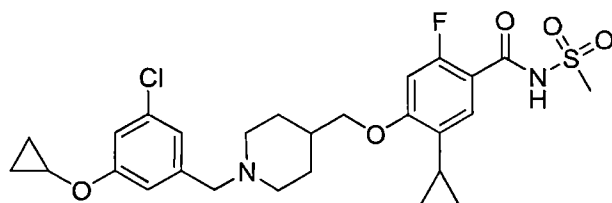
實例 27



(R)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0251】 如實例 18 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(R)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.1% NH_4OH)，A:B=60:40；流速：3 mL/min；管柱溫度： 40°C ；RT = 6.36 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.51 min， m/z ：545.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.18(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.03-1.78 (m, 5H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.86-0.63(m, 2H)。

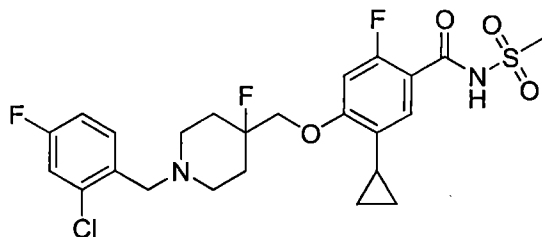
實例 28



4-((1-(3-氯-5-環丙氧基苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0252】 如實例 1 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.92 min， m/z 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 3H), 6.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 3H), 1.49-1.44 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.83-0.78 (m, 2H), 0.87-0.66 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H)。

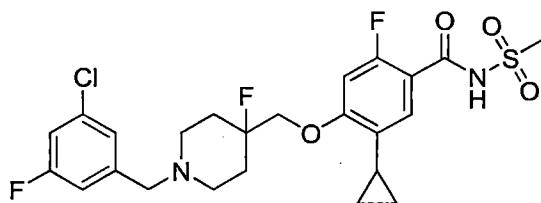
實例 29



4-((1-(2-氯-4-氟苯甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲醯胺

【0253】 如實例 18 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A: RT = 5.37 min, m/z : 531.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57-7.53 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.05-1.79 (m, 5H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

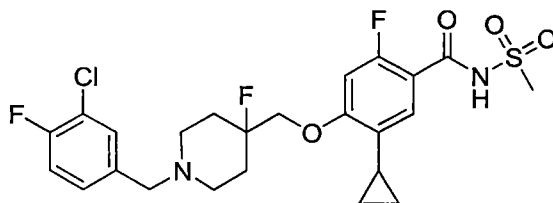
實例 30



4-((1-(3-氯-5-氟苯甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺酰基)苯甲醯胺

【0254】 如實例 18 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A: RT = 5.08 min, m/z : 531.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 5H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.67-0.65 (m, 2H)。

實例 31

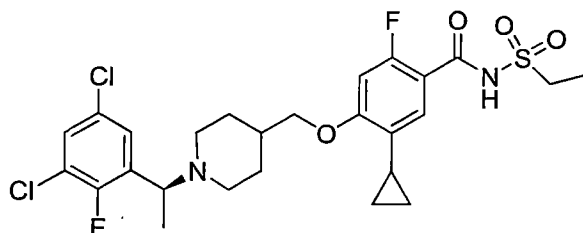


4-((1-(3-氯-4-氟苯甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基

磺基)苯甲酰胺

【0255】 如實例 18 一般合成該化合物。LCMS (ESI)方法 A: RT = 5.30 min, m/z 531.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 20.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.09-1.76 (m, 5H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 2H)。

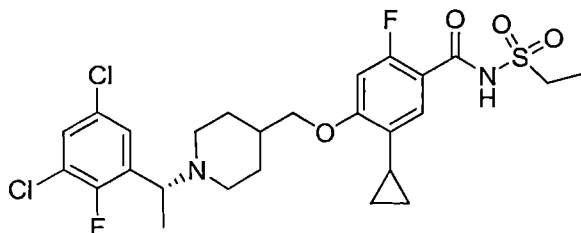
實例 32



(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺基)-2-氟苯甲酰胺

【0256】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺基)-2-氟苯甲酰胺。對掌性 HPLC (管柱: AD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μ m; 移動相: A: 超臨界 CO₂, B: MeOH (0.1% NH₄OH), A:B=70:30; 流速: 3mL/min; 管柱溫度: 40.0 °C, RT = 4.05 min)。LCMS (ESI)方法 A: RT = 6.23 min, m/z 575.2, 577.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.36-3.00 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 5H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H)。

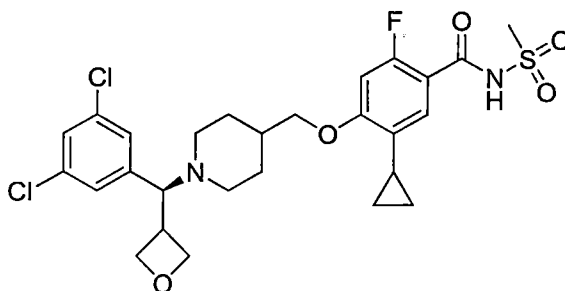
實例 33



(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺

【0257】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-2-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(乙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH (0.1% NH₄OH)，A:B=70:30；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.0 °C，RT = 3.71 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.20 min，m/z 575.2, 577.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.38 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.80-3.79 (m, 2H), 3.36-3.00 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.69 (m, 5H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H)。

實例 34

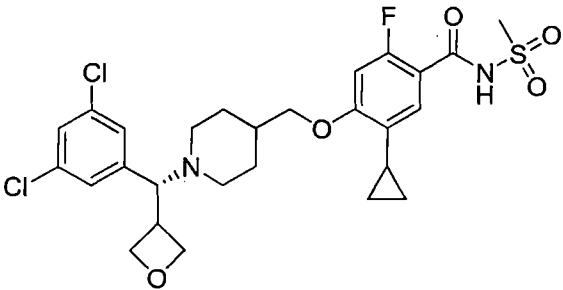


(S)-5-環丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(氧雜環丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0258】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(氧雜環丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AS-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH(0.5% DEA)，A:B=75:25；流速：3 mL/min；管柱溫度：40 °C，RT = 4.41 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.30 min，m/z：585.2, 587.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.05 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.49-4.46

(m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.34-1.32 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)。

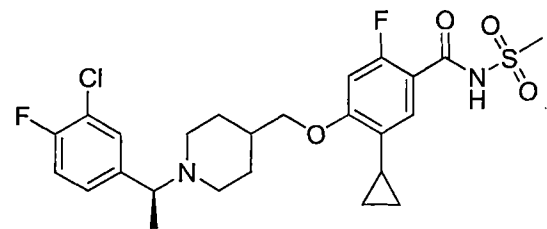
實例 35



(R)-5-環丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(氧雜環丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0259】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-((3,5-二氯苯基)(氧雜環丁-3-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AS-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH(0.5% DEA)，A:B=75:25；流速：3mL/min；管柱溫度：40℃，RT = 3.73 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.31 min，m/z：585.2, 587.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 4H), 1.34-1.32 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H)。

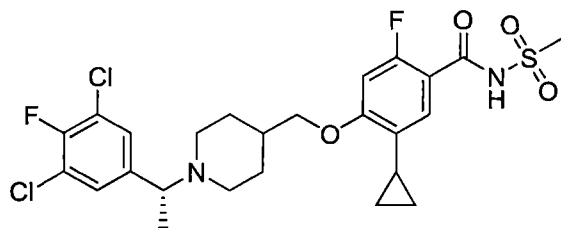
實例 36



(S)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0260】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(S)-4-((1-(1-(3-氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OD-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：正己烷(0.1%DEA)，B：EtOH(0.1%DEA)，A:B = 50:50；流速：3 mL/min；管柱溫度：40.2℃；RT = 10.82 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 5.33 min， m/z ：527.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.18(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.45-1.38 (m, 5H), 0.89-0.84 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H)。

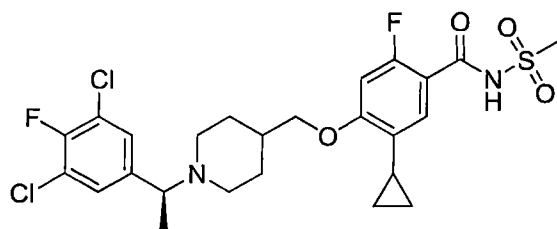
實例 37



(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0261】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(R)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.5%DEA)，A:B=70:30；流速：2.1 mL/min；管柱溫度：40.2℃；RT = 5.53 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.06 min， m/z 561.0, 563.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58-7.57 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78-3.77 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.07-3.04 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.41-1.35 (m, 5H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H)。

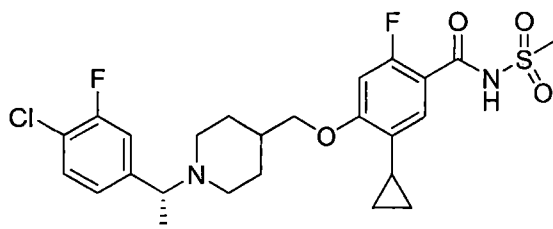
實例 38



(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0262】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(S)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯-4-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：AD-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.5%DEA)，A:B=70:30；流速：2.1 mL/min；管柱溫度：39.9°C；RT = 4.70 min)。LCMS (ESI)方法 A：RT = 6.07 min， m/z 561.0, 563.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58-7.57 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.18-2.13 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.42-1.36 (m, 5H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H)。

實例 39

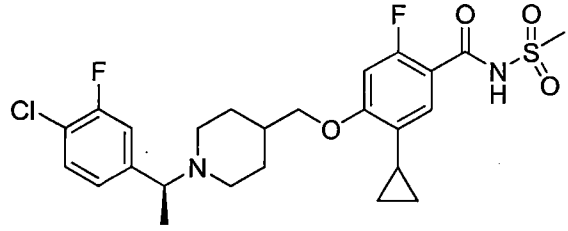


(R)-4-((1-(1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0263】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第一溶離級分隨意指定為(R)-4-((1-(1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OJ-H， 4.6×250 mm， $5 \mu\text{m}$ ；移動相：A：超臨界 CO_2 ，B：MeOH(0.1% DEA)，A:B=75:25；流速：3.0 mL/min；管柱溫度：40.2°C；

RT = 4.16 min) 。 LCMS (ESI)方法 A : RT = 5.62 min , m/z 527.2 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59-7.56 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (brs, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.46-1.37 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H) 。

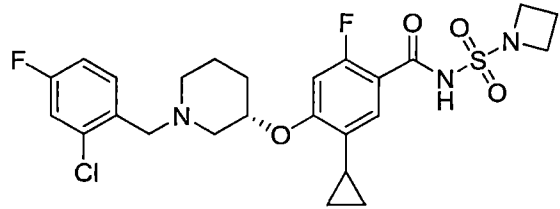
實例 40



(S)-4-((1-(1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0264】 如實例 1 一般合成該化合物。藉由對掌性 SFC 自外消旋物中分離對映異構體，將第二溶離級分隨意指定為(S)-4-((1-(1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺。對掌性 HPLC (管柱：OJ-H，4.6 × 250 mm，5 μm；移動相：A：超臨界 CO₂，B：MeOH(0.1% DEA)，A:B=75:25；流速：3.0 mL/min；管柱溫度：40.2℃；RT = 4.94 min) 。 LCMS (ESI)方法 A : RT = 5.62 min , m/z 527.2 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.59-7.56 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (brs, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 5H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H) 。

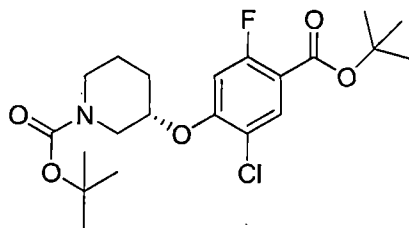
實例 41



(S)-N-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲醯胺

步驟 1

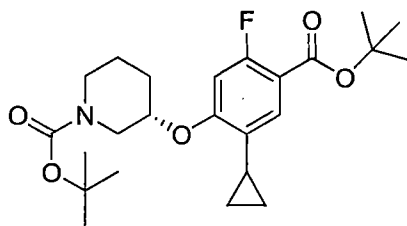
(S)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



【0265】 向(S)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.0 g, 54.7 mmol)及 5-氯-2,4-二氟苯甲酸第三丁酯(16.3 g, 65.6 mmol)於無水二甲亞碲(40 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(35.6 g, 109 mmol)。在氮氣氛圍下將反應混合物在 75°C 下攪拌 72 h 且冷卻至周圍溫度。將反應混合物為用水(200 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(150 mL)洗滌，經乾燥無水硫酸鎂且過濾。將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，用梯度為 5-40%之乙酸乙酯及己烷溶離，以提供呈無色油狀之標題化合物(21.0 g, 89% 產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.57 (s, 9H), 1.40 (br s, 9H)。

步驟 2

(S)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備

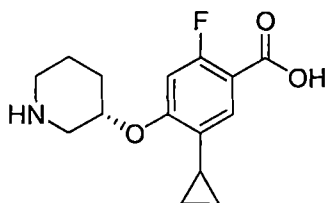


【0266】 向(S)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(20.0 g, 46.5 mmol)及環丙基硼酸(7.99 g, 93.0 mmol)於甲苯(120 mL)及水(12 mL)中之溶液中添加磷酸三鉀(39.5 g, 186 mmol)、乙酸鈣

(II)(1.04 g, 4.65 mmol)及四氟硼酸三環己基磷(3.43 g, 9.30 mmol)。將反應混合物在氮氣下回流 16 h 且冷卻至周圍溫度。將反應混合物為用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，用梯度為 5-40%之乙酸乙酯及己烷溶離，以提供呈淺黃色油狀之標題化合物(20.0 g, 90%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.66-3.44 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 4H), 1.63-1.55 (s, 10H), 1.37 (br s, 9H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)。

步驟 3

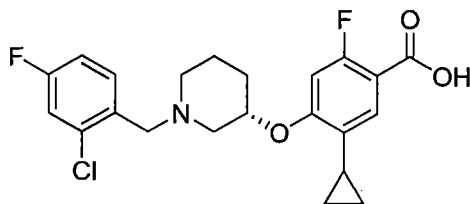
(*S*)-5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸之製備



【0267】 向(*S*)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(8.40 g, 19.3 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(20 mL)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 16 h 且真空濃縮以提供呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(9.0 g, 定量產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.98-8.68 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.84 (br, 1H), 3.42-3.12 (m, 4H), 2.31-2.12 (m, 1H), 1.95-1.68 (m, 4H), 0.96-0.85 (m, 2H), 0.69-0.53 (m, 2H)。

步驟 4

(*S*)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備

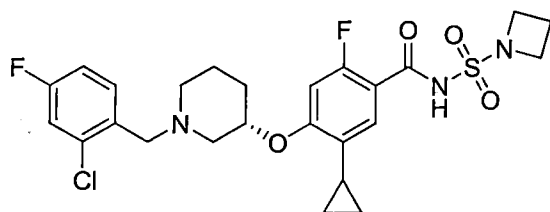


【0268】 向(*S*)-5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸(2.02 g, 7.23 mmol)及 2-氯-4-氟苯甲醛(1.49 g, 9.40 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中

添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.76 g, 13.0 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 16 h 且真空濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用氯化銨水溶液(25%溶液，2×25 mL)洗滌；經無水硫酸鈉乾燥且真空濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用梯度為 10-60%之含有 0.2%乙酸之乙酸乙酯及己烷溶離，以提供呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.75 g, 58%產率)：MS (ES+) m/z 424.0, 422.0 ($M + 1$)。

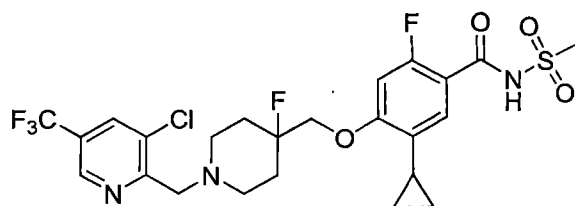
步驟 5

(*S*)-*N*-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲醯胺之製備



【0269】 在周圍溫度下，向(*S*)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸(0.14 g, 0.32 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺(0.15 g, 0.80 mmol)及 4-二甲胺基吡啶(0.20 g, 1.60 mmol)於無水二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加氮雜環丁烷-1-磺醯胺(0.09 g, 0.64 mmol)。將所得混合物在周圍溫度下攪拌 16 h。將混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，用氯化銨水溶液(25%溶液，2×25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮。殘餘物藉由管柱層析純化，使用 10-100%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑，以提供呈無色固體狀之標題化合物(0.09 g, 49%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (br, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 4H), 4.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); MS (ES+) m/z 542.0, 540.0 ($M + 1$)。

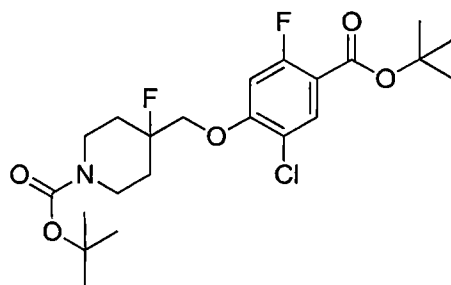
實例 42



4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

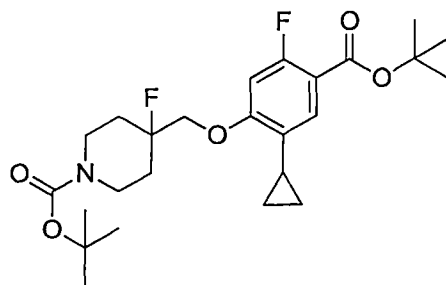
4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



【0270】 向 4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(3.20 g, 13.7 mmol)及 5-氯-2,4-二氟苯甲酸第三丁酯(3.40 g, 13.7 mmol)於二甲亞碲(50 mL)中之混合物中添加碳酸銨(8.94 g, 27.5 mmol)，且將反應混合物在 80°C 下加熱 4 h。在冷卻至周圍溫度之後，添加水(50 mL)且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。將有機層用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將溶劑真空濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，使用梯度為 0-30%之乙酸乙酯/己烷作為溶離劑，以提供呈無色膠狀之標題化合物(6.6 g, 73%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 3H), 3.07 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.84-1.56 (m, 2H), 1.51 (s, (H), 1.40 (s, 9H); MS (ES⁺) *m/z* 464.1, 462.1 (*M* + 1)。

步驟 2

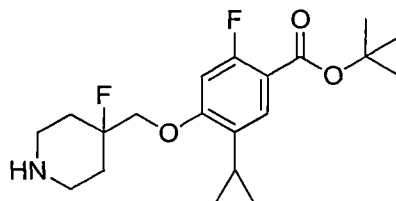
4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



【0271】 遵循如實例 41 (步驟 2)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯用 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色膠狀之標題化合物(0.8 g, 79%產率)：MS (ES+) m/z 468.6 (M + 1)。

步驟 3

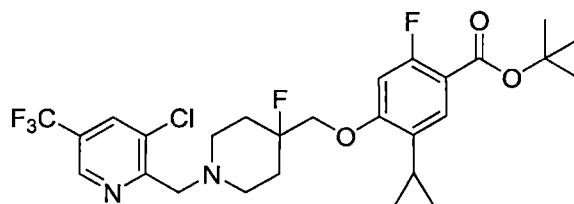
5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽之製備



【0272】 向 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.80 g, 1.72 mmol)於二噁烷(2.4 mL)中之溶液中添加氯化氫於二噁烷中之溶液(0.8 mL, 4.0 N)。將反應溶液在周圍溫度下攪拌 16 h。將溶劑濃縮，以提供呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.60 g, 63%產率)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.97 (br s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 19.9$ Hz, 2H), 3.31-3.20 (m 2H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.04-1.92 (M, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.91-0.85 (M, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H); MS (ES+) m/z 368.2 (M + 1)。

步驟 4

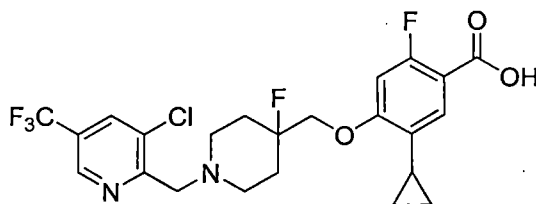
4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0273】 向 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯(0.88 g, 2.17 mmol)及 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶(0.50 g, 2.17 mmol)於無水乙腈(40 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(0.90 g, 6.52 mmol)及碘化鈉(0.98 g, 6.52 mmol)。將反應混合物在 80℃下攪拌 5 h 且藉由添加 20 mL 之水驟冷。將混合物用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取；將有機層全併且用鹽水(150 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，使用 5-40%乙酸乙酯及己烷作為溶離劑，以提供呈黃色油狀之標題化合物(0.82 g, 67%產率)：MS (ES⁺) *m/z* 563.2, 561.2 (*M* + 1)。

步驟 5

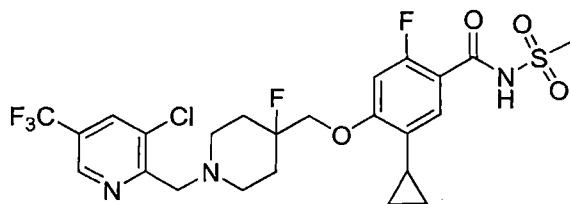
4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備



【0274】 向 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯(0.80 g, 1.42 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 2 h，且將溶劑真空濃縮，以提供呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(9.0 g, 定量產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.13-4.11 (m, 2H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.66-2.30 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 2H)。

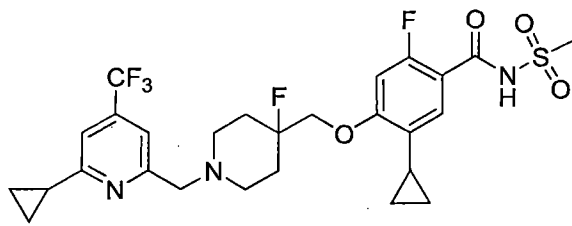
步驟 6

4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0275】 遵循如實例 41 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.05 g，26%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.94 (br, 1H), 9.93-8.92 (m, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.06-1.72 (m, 5H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 584.1, 582.1 (*M* + 1)。

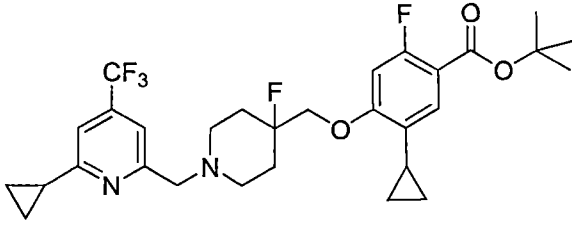
實例 43



5-環丙基-4-((1-((6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

5-環丙基-4-((1-((6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備

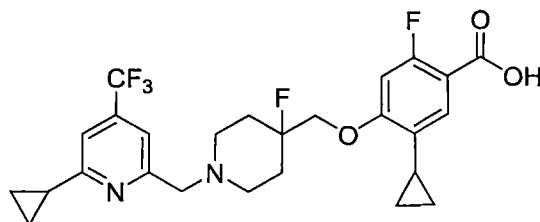


【0276】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 2-(氯甲基)-6-環丙基-4-(三氟甲

基)吡啶代替，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(0.70 g, 56%產率)：MS (ES+) m/z 567.2 (M + 1)。

步驟 2

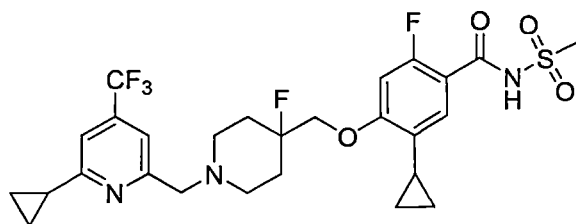
5-環丙基-4-((1-((6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸之製備



【0277】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 5-環丙基-4-((1-((6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(定量產率)：MS (ES+) m/z 511.2 (M + 1)。

步驟 3

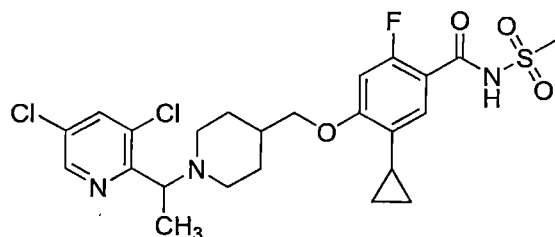
5-環丙基-4-((1-((6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0278】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 5-環丙基-4-((1-((6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.06 g, 33%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 20.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 4H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 4H),

0.93-0.86 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); (^1H NMR 顯示少量乙腈); MS (ES+) m/z 588.1 (M + 1)。

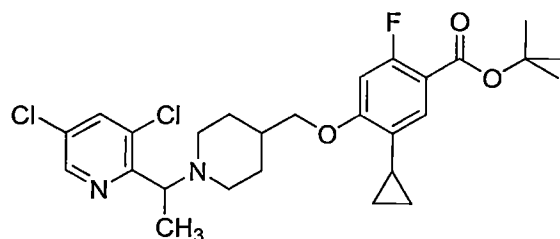
實例 44



5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

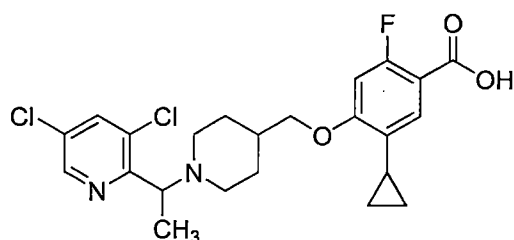
5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0279】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯用 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯代替，且將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 3,5-二氯-2-(1-氯乙基)吡啶代替，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(0.60，48%產率)：MS (ES+) m/z 525.1, 523.2 (M+1)。

步驟 2

5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸之製備

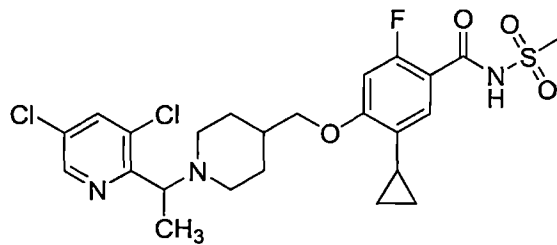


【0280】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改

變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈油狀之標題化合物(定量產率)：MS (ES-) m/z 467.1, 465.1 ($M - 1$)。

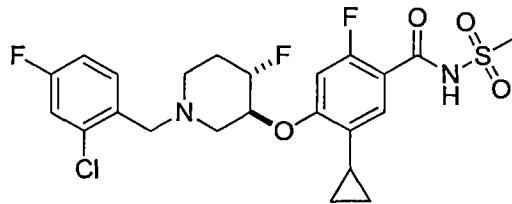
步驟 3

5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0281】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.10 g, 20%產率)： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (br, 1H), 8.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.51 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 4H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H); MS (ES+) m/z 546.1, 544.1 ($M + 1$)。

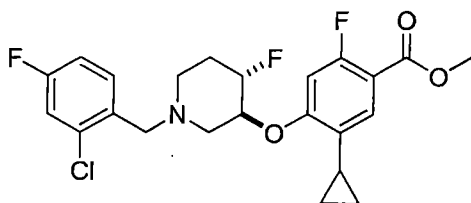
實例 45



反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

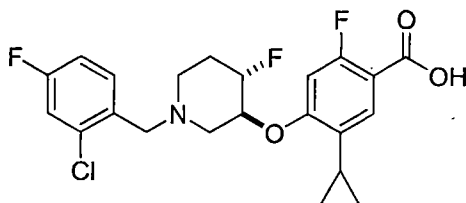
反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯之製備



【0282】 遵循如實例 41 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸用 4-(((3S,4S)-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替，獲得呈無色油狀之標題化合物(0.70 g，69%產率)：MS (ES+) m/z 456.0, 454.0 (M + 1)。

步驟 2

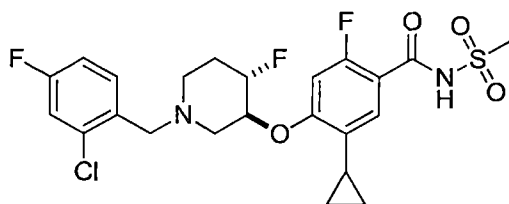
反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備



【0283】 將反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯(0.70 g, 1.54 mmol)及氫氧化鋁於四氫呋喃(12 mL)及水(4 mL)中之混合物回流 2 h 且真空濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋且用 1N 氫氧化鈉溶液(3×40 mL)萃取。將水層合併且用 3N 鹽酸酸化且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。將有機層合併，用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液真空濃縮以提供呈無色固體狀之標題化合物(0.42 g，62%產率)：MS (ES-) m/z 440.1, 438.1 (M - 1)。

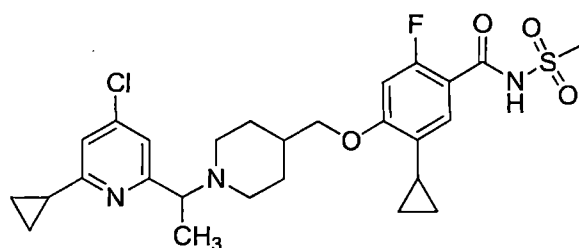
步驟 3

反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0284】 遵循如實例 41 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲烷磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.19 g, 40%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (br, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 4.74 (br, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 519.1, 517.0 (M + 1)。

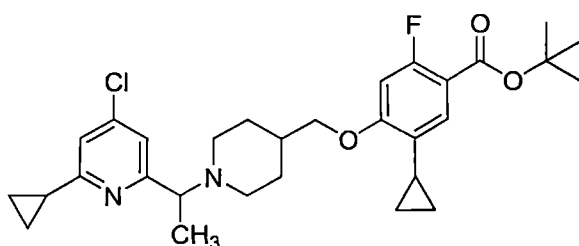
實例 46



4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

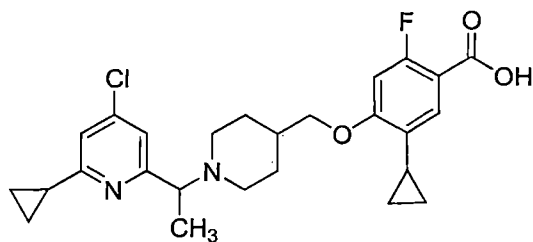
4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0285】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸酯用 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯代替且將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 4-氯-2-(1-氯乙基)-6-環丙基吡啶，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(1.40, 64%產率)：MS (ES+) 531.3, 529.3 (M + 1)。

步驟 2

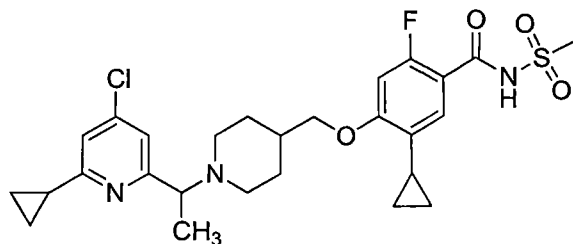
4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備



【0286】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈油狀之標題化合物(定量產率)：MS (ES+) m/z 475.2, 473.2 ($M + 1$)。

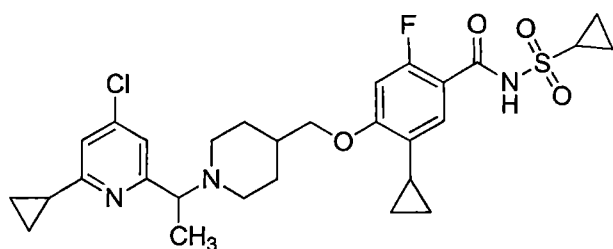
步驟 3

4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0287】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.14 g, 13%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (br s, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.14-4.15 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 4H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01-0.98 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H); MS (ES+) m/z 552.2, 550.2 ($M + 1$)。

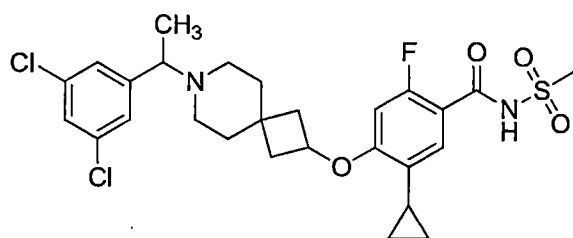
實例 47



4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)吡啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲醯胺-N-(環丙基磺醯基)

【0288】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)吡啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用4-((1-(1-(4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)乙基)吡啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用環丙烷磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.09 g，14%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (br s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.93-3.91 (m, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99-0.84 (m, 10H), 0.65-0.59 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 578.2, 576.2 (*M* + 1)。

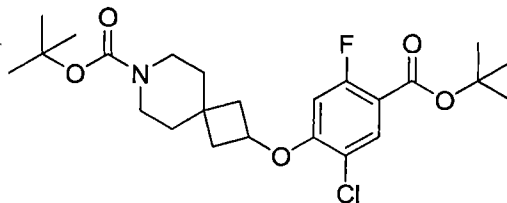
實例 48



5-環丙基-4-((7-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

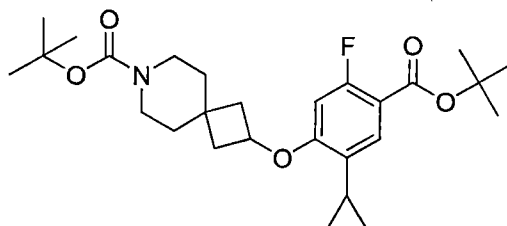
2-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯之製備



【0289】 遵循如實例 41 (步驟 1)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯用 2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(5.40 g，56%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 13H), 1.43 (s, 9H)。

步驟 2

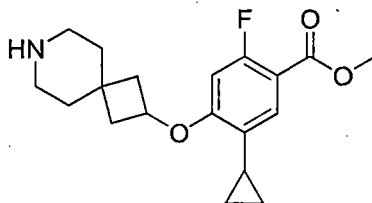
2-(4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯之製備



【0290】 遵循如實例 41 (步驟 2)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯用 2-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(3.45 g，66%產率)：MS (ES⁺) *m/z* 476.3 (*M* + 1)。

步驟 3

4-((7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯之製備

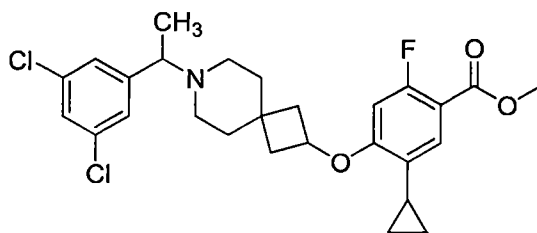


【0291】 將硫酸(5 ml)逐滴添加至 2-(4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基-5-氟苯氧基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(3.40 g，7.15 mmol)於甲醇

(30 ml)中之溶液中且將反應溶液回流 2 h。將溶劑濃縮且用 5.0 *N* 氫氧化鈉溶液將殘餘物鹼化至 pH = 10。將混合物用乙酸乙酯(200 mL)，用鹽水(50 mL)萃取，經無水硫酸鎂乾燥且過濾。將濾液真空濃縮以提供呈無色油狀之標題化合物，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中(2.16 g，91%產率)；MS (ES+) *m/z* 334.2 (*M* + 1)。

步驟 4

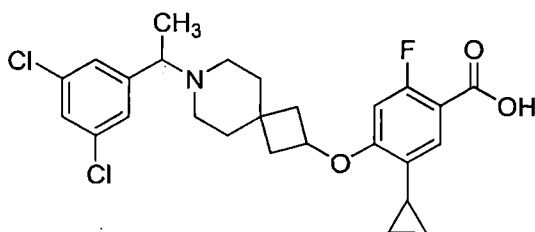
5-環丙基-4-((7-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯之製備



【0292】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟吡啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯用 4-((7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯代替且將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 4-甲基苯磺酸 1-(3,5-二氯苯基)乙酯代替，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(定量產率)：MS (ES+) *m/z* 508.1, 506.2 (*M* + 1)。

步驟 5

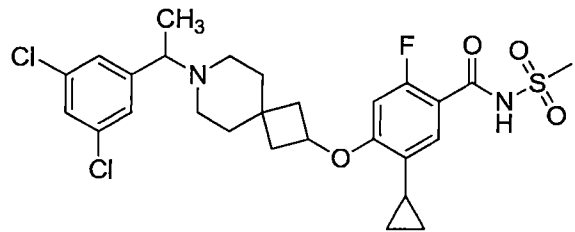
5-環丙基-4-((7-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸之製備



【0293】 遵循如實例 45 (步驟 2)中所描述之程序，且按需要作出改變，將反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟吡啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸甲酯用 5-環丙基-4-((7-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸甲酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(定量產率)：MS (ES+) *m/z* 494.2, 492.2 (*M* + 1)。

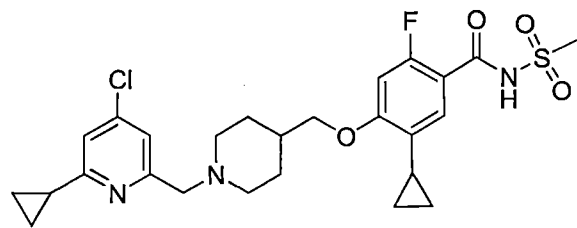
步驟 6

5-環丙基-4-((7-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0294】 遵循如實例 41 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用反式 4-((1-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲磺醯胺加上 5-環丙基-4-((7-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)氧基)-2-氟苯甲酸代替，且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.25 g，43%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.1 (br s, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 4H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 4H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 571.2, 569.2 (*M* + 1)。

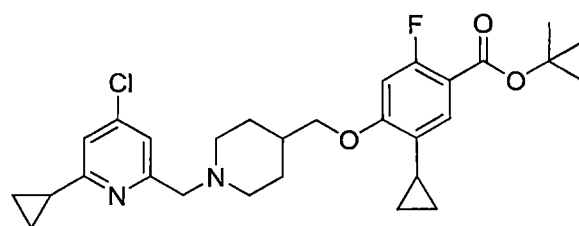
實例 49



4-((1-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

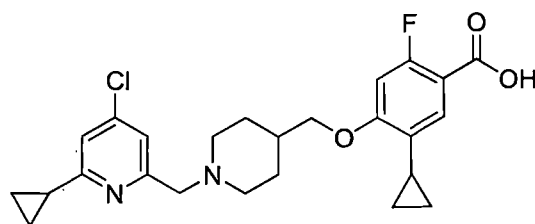
4-((1-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)吡咯啉-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0295】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-3-基氧基)苯甲酸用 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯代替且將 2-氯-4-氟苯甲醛用 4-氯-6-環丙基吡啶甲醛代替，獲得呈膠狀之標題化合物，其未進一步純化即使用：MS (ES+) m/z 517.2, 515.2 ($M + 1$)。

步驟 2

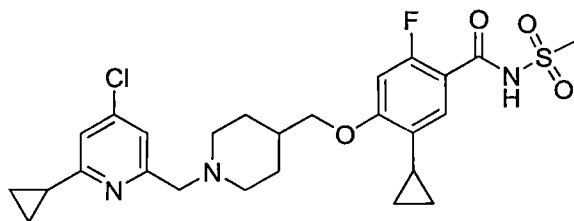
4-((1-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備



【0296】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.29 g，在兩個步驟中 57%產率)：MS (ES-) m/z 459.2, 457.2 ($M - 1$)。

步驟 3

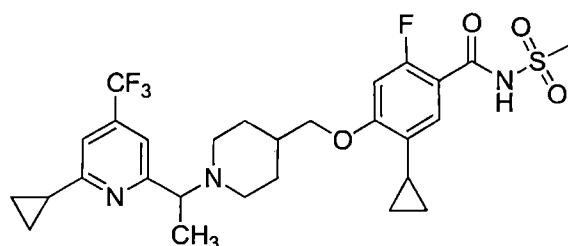
4-((1-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0297】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改

變，將(S)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用4-((1-((4-氯-6-環丙基吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.07 g，21%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (br s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.12-3.07 (m, 5H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.17-2.121 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 3H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.00-0.85 (m, 6H), 0.65-0.60 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 538.2, 536.2 (*M* + 1)。

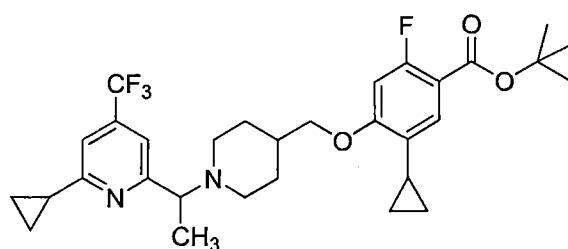
實例 50



5-環丙基-4-((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

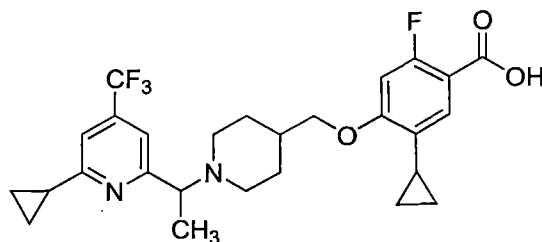
5-環丙基-4-((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0298】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸酯用 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯代替且將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 2-(1-氯乙基)-6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶代替，獲得呈淺黃色油狀之標題化合物(0.90 g，38%產率)：MS (ES⁺) *m/z* 563.3 (*M* + 1)。

步驟 2

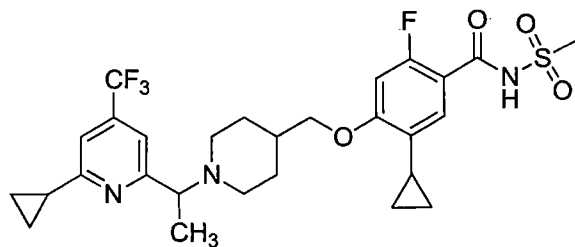
5-環丙基-4-((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸之製備



【0299】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 5-環丙基-4-((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈油狀之標題化合物(定量產率)：MS (ES-) m/z 505.3 ($M - 1$)。

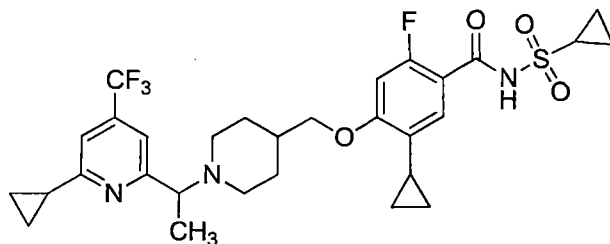
步驟 3

5-環丙基-4-((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0300】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(*S*)-4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 5-環丙基-4-((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用甲磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.11 g, 16%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.23 (br, 1H), 3.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.34-3.07 (m, 6H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 4H), 1.54-1.44 (m, 5H), 1.06-1.04 (m, 4H), 0.89-0.86 (m, 2H), 0.64-0.62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 584.2 ($M + 1$)。

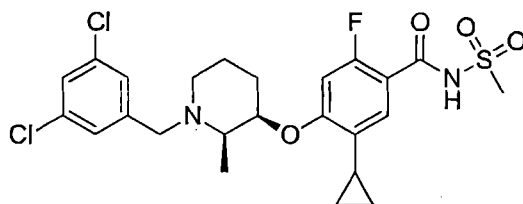
實例 51



5-環丙基-4-(((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(環丙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺

【0301】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-4-(((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 5-環丙基-4-(((1-(1-(6-環丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替且將氮雜環丁烷-1-磺醯胺用環丙烷磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.13 g, 18%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.04 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 3H), 3.34 (br, 2H), 3.12-2.97 (m, 3H), 2.33-2.29 (m, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.82-1.83 (m, 3H), 1.46-1.38 (m, 5H), 1.02-0.86 (m, 8H), 0.63-0.62 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 610.2 (*M* + 1)。

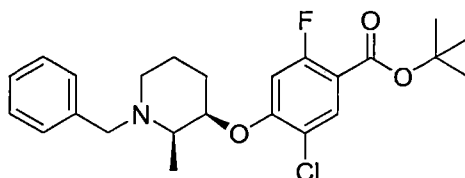
實例 52



5-環丙基-4-(((2R,3R)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

4-(((2R,3R)-1-苯基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備

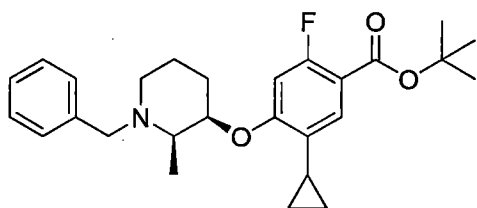


【0302】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改

變，將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用(2*R*,3*R*)-1-苯甲基-2-甲基哌啶-3-醇(遵循如由 Peter H. Huy 等人, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5178 所描述之程序製備),獲得呈淡黃色油狀之標題化合物(0.21 g, 12%產率):MS (ES+) *m/z* 436.3, 434.2 (M + 1)。

步驟 2

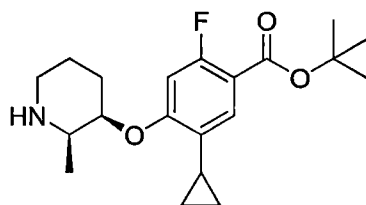
4-(((2*R*,3*R*)-1-苯甲基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯



【0303】 將 4-(((2*R*,3*R*)-1-苯甲基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-氯-2-氟苯甲酸第三丁酯(0.21 g, 0.48 mmol)、環丙基硼酸(0.063 g, 0.73 mmol)及磷酸三鉀(0.46 g, 2.16 mmol)於甲苯(10 mL)及水(0.5 mL)中之混合物用氫氣鼓泡 10 分鐘。添加三環己基膦四氟硼酸鹽(0.035 g, 0.096 mmol)及乙酸鈮(II)(0.011 g, 0.048 mmol)且將反應混合物加熱至 100°C 持續 18 h。將混合物冷卻至周圍溫度，用水(15 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(3×35 mL)萃取。將經合併之有機層為用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，用 0 至 25% 梯度之乙酸乙酯/己烷溶離以提供呈無色油狀之標題化合物(0.15 g, 71%):MS (ES+) *m/z* 441.3 (M + 1)。

步驟 3

5-環丙基-2-氟-4-(((2*R*,3*R*)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸第三丁酯之製備

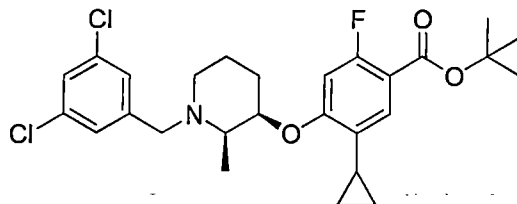


【0304】 向 4-(((2*R*,3*R*)-1-苯甲基-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯(0.14 g, 0.32 mmol)及甲酸銨(0.20 g, 3.20 mmol)於甲醇(7 mL)中之混合物中添加 10%鈮/碳(0.015 g)。將反應混合物在回流下攪拌 1

h，冷卻至周圍溫度，且經矽藻土墊過濾。將濾液真空濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋，用鹽水(40 mL)洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且真空濃縮以提供呈無色固體狀之標題化合物(0.119 g，100%)：MS (ES+) m/z 350.3 ($M + 1$)。

步驟 4

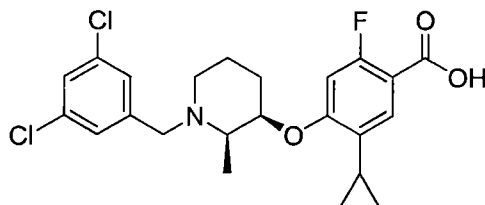
5-環丙基-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0305】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 5-環丙基-2-氟-4-(((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯用 5-環丙基-2-氟-4-(((2*R*,3*R*)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)苯甲酸第三丁酯代替且將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 1,3-二氯-5-(氯甲基)苯代替，獲得呈無色油狀之標題化合物(0.14 g，99%產率)：MS (ES+) m/z 510.2, 508.2 ($M + 1$)。

步驟 5

5-環丙基-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸之三氟乙酸鹽之製備

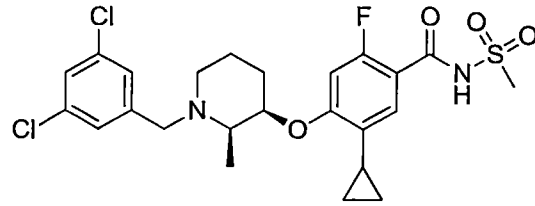


【0306】 向 5-環丙基-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸第三丁酯(0.14 g，0.28 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(3 mL)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 2 h 且真空濃縮以提供呈無色固體狀之標題化合物(0.16 g，定量產率)：MS (ES+) m/z 454.0, 452.1 ($M + 1$)。

步驟 6

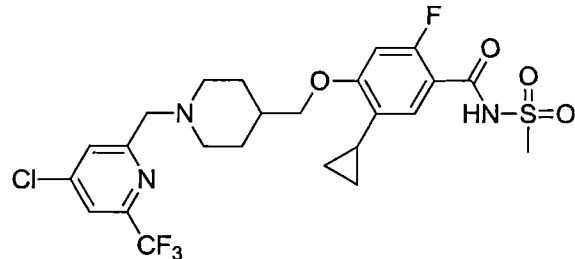
5-環丙基-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟

-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0307】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 5-環丙基-4-(((2*R*,3*R*)-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基哌啶-3-基)氧基)-2-氟苯甲酸三氟乙酸鹽(0.158 g, 0.28 mmol)代替且在將殘餘物藉由半製備型 HPLC (水及乙腈加上 0.1%三氟乙酸)純化之後，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.027 g, 15%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83-8.61 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 1H), 6.67-6.54 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 4.58-4.44 (m, 1H), 3.77-3.49 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.93-1.67 (m, 4H), 1.18-1.02 (m, 3H), 1.02-0.88 (m, 2H), 0.76-0.55 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 531.1, 529.1 (M + 1)。

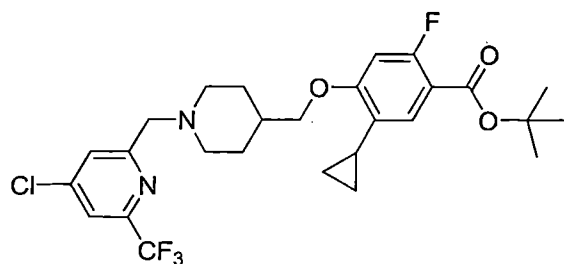
實例 53



4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

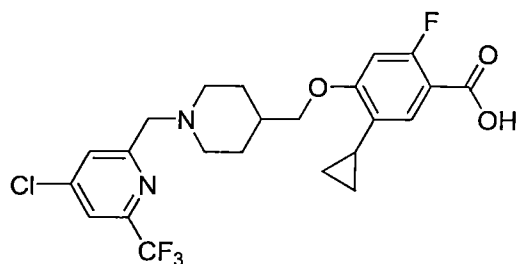
4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0308】 遵循如實例 42 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 3-氯-2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)吡啶用 5-環丙基-2-氟-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色油狀之標題化合物(0.58 g，63%產率)：MS (ES+) m/z 545.3, 543.1 ($M + 1$)。

步驟 2

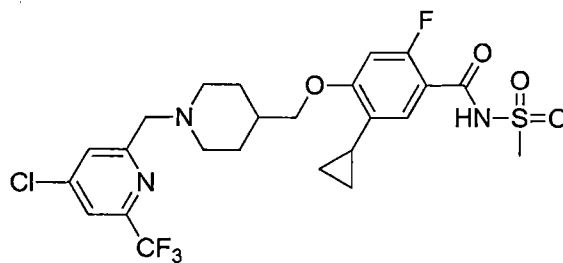
4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之三氟乙酸鹽的製備



【0309】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.51 g，79%產率)：MS (ES+) m/z 489.0, 487.0 ($M + 1$)。

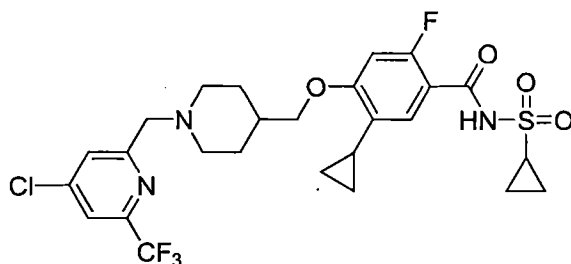
步驟 3

4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0310】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸鹽代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.045 g，13%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.73 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H) (注意：NH 質子歸因於 CDCl₃ 交換而丟失); MS (ES-) *m/z* 562.1, 564.1 (M - 1)。

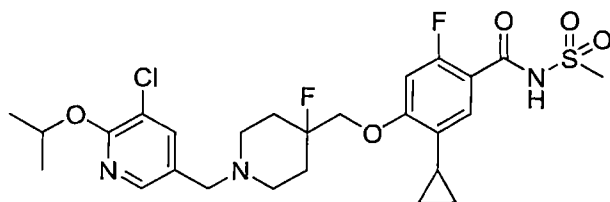
實例 54



4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

【0311】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-((4-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸三氟乙酸鹽代替且將甲烷磺醯胺用環丙烷磺醯胺代替，在將粗殘餘物藉由半製備型 HPLC (水及乙腈加上 0.1%三氟乙酸)純化之後，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.085 g，29%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.73 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.64-6.53 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 5H), 1.22-1.07 (m, 2H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.74-0.60 (m, 2H); MS (ES-) *m/z* 592.2, 590.1 (M - 1)。

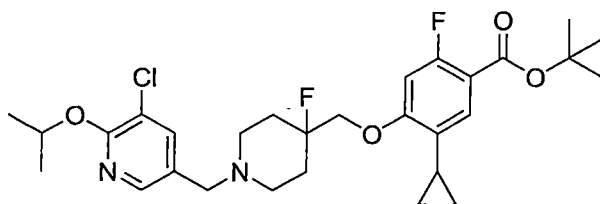
實例 55



4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

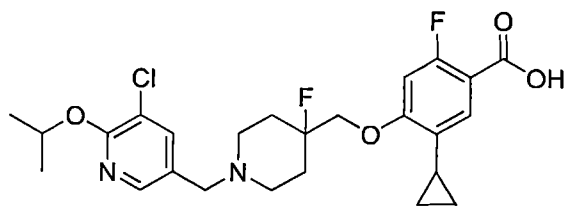
4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0312】 向 5-氯-6-異丙氧基菸鹼醛(1.15 g, 5.76 mmol)於無水四氫呋喃(100 mL)中之溶液中添加 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽(1.78 g, 4.41 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(2.82 g, 13.3 mmol)。將反應物在周圍溫度下攪拌 17 h 然後用甲醇(10 mL)驟冷。將反應溶劑濃縮至四分之一體積，用乙酸乙酯(250 mL)稀釋，且用飽和氯化銨水溶液(2×200 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，用梯度為 0-20%之乙酸乙酯/己烷溶離以提供呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.18 g, 49%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 18.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.91-0.85 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H)。

步驟 2

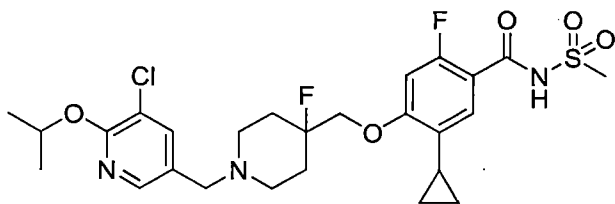
4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備



【0313】 向 4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯(1.15 g, 2.09 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。將溶液在周圍溫度下攪拌 30 分鐘且真空濃縮。將殘餘物在二乙醚(20 mL)中研磨以提供呈無色固體狀之標題化合物(1.18 g, 92%產率)：MS (ES+) m/z 497.1, 495.1 ($M + 1$)。

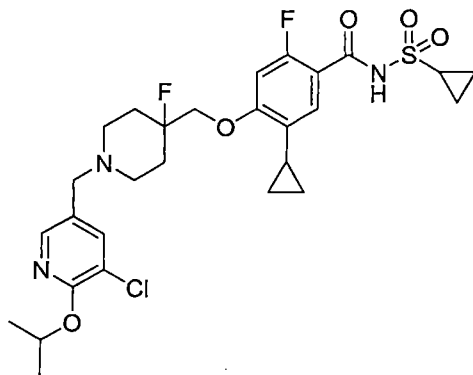
步驟 3

4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0314】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替，隨後將殘餘物藉由半製備型 HPLC (水及乙腈加上 0.1%三氟乙酸)純化，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.10 g, 45%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.9 (br s, 1H), 9.99 (br s, 1H), 8.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.24-1.87 (m, 5H), 1.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 2H); MS (ES+) m/z 574.0, 572.0 ($M + 1$)。

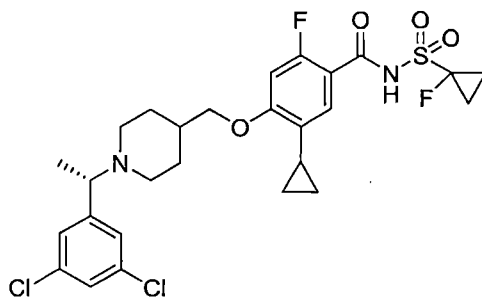
實例 56



4-((1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-N-(環丙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺

【0315】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((4-羧基-2-環丙基-5-氟苯氧基)甲基)-1-((5-氯-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)-4-氟哌啶-1-三氟乙酸鹽代替且將甲烷磺醯胺用環丙烷磺醯胺代替，隨後進行粗殘餘物之管柱層析，用乙酸乙酯及己烷溶離，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.27 g，52%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.30 (septet, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.01 (d, *J* = 18.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.19-3.01 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.34 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 2.10-1.72 (m, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H) (注意：歸因於與 CDCl₃ 交換而丟失 NH 質子); MS (ES⁺) *m/z* 600.2, 598.2 (*M* + 1)。

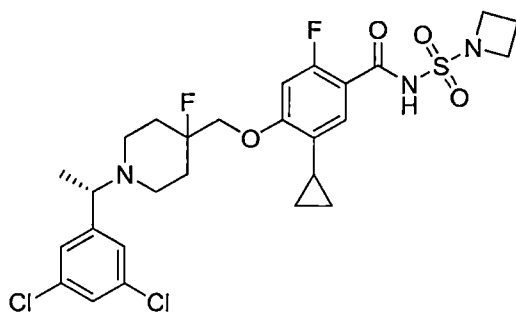
實例 57



(S)-4-((2-環丙基-5-氟-4-(((1-氟環丙基)磺醯基)胺甲醯基)苯氧基)甲基)-1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-1-三氟乙酸鹽

【0316】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用(*S*)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸代替且將甲烷磺醯胺用 1-氟環丙烷-1-磺醯胺代替，隨後將殘餘物藉由半製備型 HPLC (水及乙腈加上 0.1%三氟乙酸)純化，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.18 g, 61%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20-8.55 (br s, 1H), 7.56-7.37 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 2H), 6.60-6.45 (m, 1H), 5.80-5.15 (br s, 1H), 4.48-4.25 (br s, 1H), 3.95-3.70 (m, 3H), 3.68-3.45 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 10H), 1.80-1.45 (m, 5H), 0.98-0.80 (m, 2H), 0.65-0.50 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -75.81 (s, 3F), -110.52 (s, 1F), -191.94 (s, 1F); MS (ES⁺) *m/z* 589.1, 587.1 (*M* + 1)。

實例 58

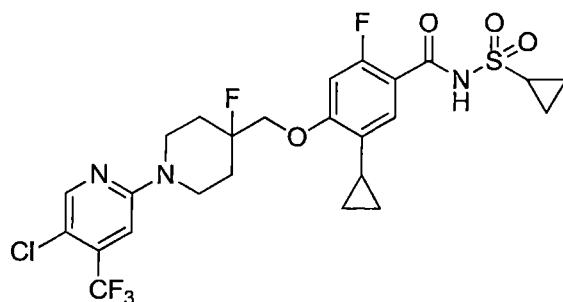


(*S*)-*N*-(氮雜環丁烷-1-基磺醯基)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲醯胺

【0317】 向(*S*)-5-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-2-氟苯甲酸(0.36 g, 0.80 mmol)於無水乙腈(5 mL)中之溶液中添加羥基苯并三唑(0.12 g, 0.88 mmol)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎂四氟硼酸鹽(0.28 g, 0.88 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(1.39 mL, 8.0 mmol)及氮雜環丁烷-1-磺醯胺(0.27 g, 2.0 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 16 h，其後將其用飽和碳酸氫鈉(50 mL)稀釋且用乙酸乙酯(6×50 mL)萃取。將經合併之有機萃取物經乾燥硫酸鎂，過濾且在真空中蒸發。將殘餘物藉由半製備型 HPLC (水及乙腈加上 0.1%甲酸)純化，以提供呈無色固體狀之標題化合物(0.07 g, 15%產率)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 9.0

Hz, 1H), 7.23 (s, 3H), 6.57 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 4.01 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.15-1.75 (m, 5H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01-0.84 (m, 2H), 0.72-0.57 (m, 2H) (注意：酸性質子歸因於與 CDCl_3 交換而丟失); MS (ES⁺) m/z 604.0, 602.0 ($M + 1$)。

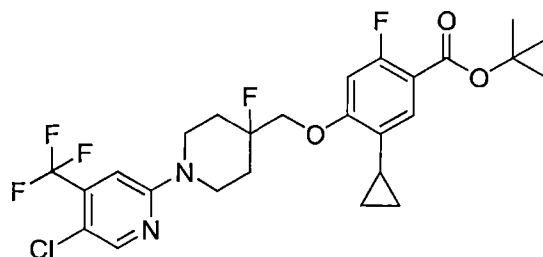
實例 59



4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酰胺

步驟 1

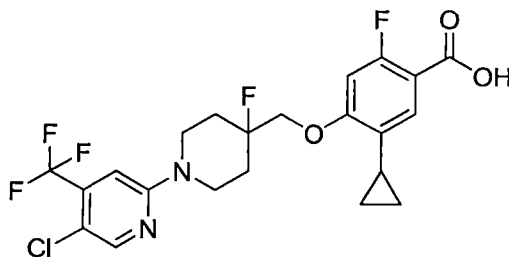
4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0318】 向 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯(1.22 g, 3.00 mmol)及 2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶(0.72 g, 3.33 mmol)於無水 N,N -二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(1.24 g, 9.00 mmol)。將反應混合物在 80°C 下攪拌 4 h 且藉由添加水(20 mL)中止反應。將混合物用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取，用鹽水(2×50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮，且將殘餘物藉由矽膠管柱層析純化，用梯度為 0-20% 之乙酸乙酯/己烷溶離，以提供呈黃色膠狀之標題化合物(定量產率)，其未經任何進一步表徵即直接使用：MS (ES⁺) m/z 549.1, 547.1 ($M + 1$)。

步驟 2

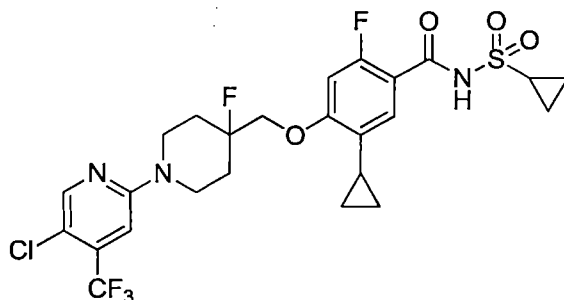
4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備



【0319】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.48 g，34%產率)：MS (ES+) m/z 493.0, 491.0 ($M + 1$)。

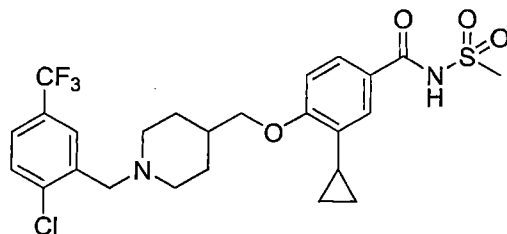
步驟 3

4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-*N*-(環丙基磺醯基)-2-氟苯甲醯胺之製備



【0320】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-(5-氯-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替且將甲烷磺醯胺用環丙烷磺醯胺代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.054 g，19%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 4H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.02-1.72 (m, 5H), 1.08-1.06 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H); MS (ES-) m/z 594.0, 592.0 ($M - 1$)。

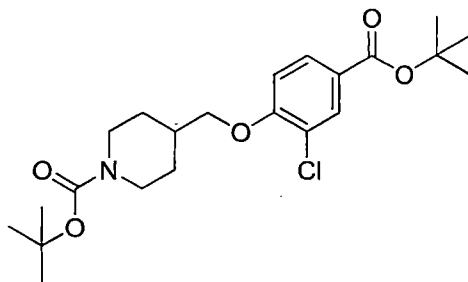
實例 60



4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基-N-(甲基磺酰基)苯甲醯胺

步驟 1

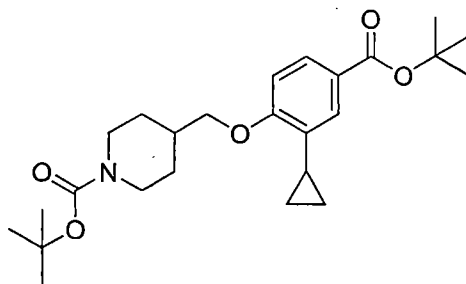
4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備



【0321】 遵循如實例 41 (步驟 1)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯用 4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯代替且將 5-氯-2,4-二氟苯甲酸酯用 3-氯-4-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色膠狀之標題化合物(12.8 g, 72%產率)：MS (ES+) m/z 428.1, 426.1 (M + 1)。

步驟 3

4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之製備

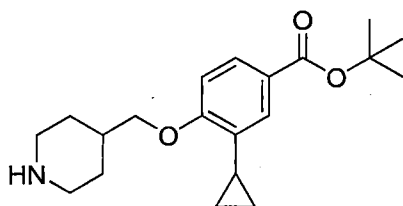


【0322】 遵循如實例 41 (步驟 2)中所描述之程序，且按需要作出改變，將(S)-3-(4-(第三丁氧基羰基)-2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯用 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色膠狀之標題化合物(2.2 g, 59%產率)： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.25-4.00 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.84-2.60 (m, 2H), 2.17-1.91 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.33-1.15 (m, 2H), 0.96-0.81 (m, 2H), 0.69-0.57 (m, 2H)。

步驟 3

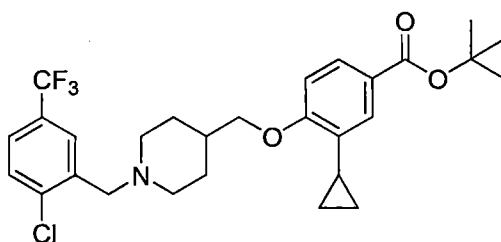
3-環丙基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽之製備



【0323】 在周圍溫度下，向 4-((4-(第三丁氧基羰基)-2-環丙基苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.20 g, 5.10 mmol)於二噁烷(12 mL)中之溶液中添加氯化氫於二噁烷(3.0 mL, 4.0 N)中之溶液。將反應溶液在相同溫度下攪拌 16 h 且將溶劑濃縮以提供呈無色膠狀之標題化合物(2.5 g, 定量產率)：MS (ES+) m/z 332.2 ($M + 1$)。

步驟 4

4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸第三丁酯之製備

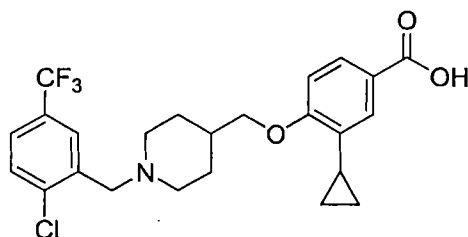


【0324】 將 3-環丙基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽(2.00 g, 6.04 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)苯基甲磺酸酯(2.61 g, 9.06 mmol)及碳酸鉀(2.50 g, 18.1 mmol)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物在 90 °C 下加熱 16 h。將反應混合物用水(15 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。將經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，且真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，用 0 至 20 % 梯度之乙酸乙酯/己烷溶離以提供呈無色固體狀獲得之標題化合物(3.0 g, 95%產率)：MS (ES+) m/z

523.9, 525.2 (M + 1)。

步驟 5

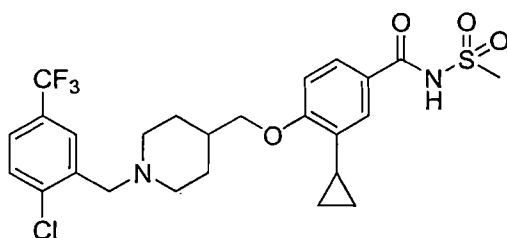
4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸之製備



【0325】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物 (2.23 g, 83%產率)：MS (ES+) m/z 470.1, 468.1 (M + 1)。

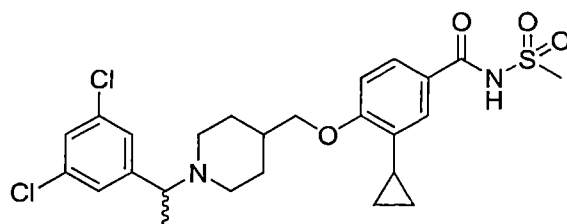
步驟 6

4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0326】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物 (0.16 g, 45%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.6 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80-7.63 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.38-3.24 (m, 4H), 2.92 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.42 (q, J = 11.9 Hz, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H); MS (ES+) m/z 547.1, 545.1 (M + 1)。

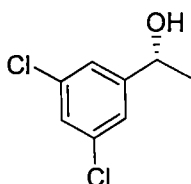
實例 61



3-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-N-(甲基磺醯基)-苯甲醯胺

步驟 1

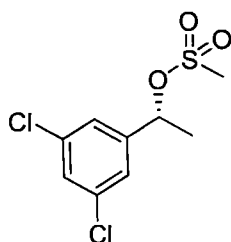
(R)-1-(3,5-二氯苯基)乙-1-醇之製備



【0327】 在 -78°C 下，依次向 1-(3,5-二氯苯基)乙-1-酮(5.00 g，26.4 mmol)於無水四氫呋喃(50 mL)中之溶液中添加(S)-(-)-2-甲基-CBS-氧雜硼啶(2.6 mL，2.64 mmol，1.0 M 甲苯溶液)及硼烷甲硫醚複合物(2.75 mL，29.0 mmol)。將反應物攪拌 2.5 小時，然後用甲醇中止反應。將反應混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀釋且用 1.0 N HCl 水溶液(3×25 mL)、鹽水(3×25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮。將殘餘物藉由管柱層析純化，用 0 至 20 % 梯度之乙酸乙酯/己烷溶離以提供呈無色液體狀之標題化合物(5.5 g，定量產率)，其未經任何進一步表徵即直接用於下一步驟。

步驟 2

(R)-甲磺酸 1-(3,5-二氯苯基)乙酯之製備

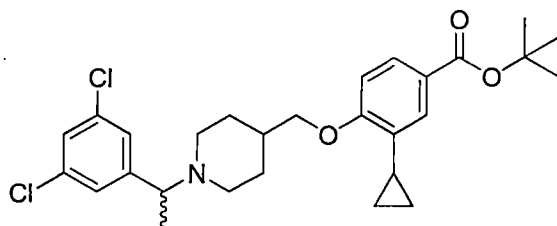


【0328】 在 0°C 下，依次向(R)-1-(3,5-二氯苯基)乙-1-醇(5.50 g，28.9 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(6.0 mL，43.4 mmol)及甲磺

鹽氯(2.5 mL, 31.8 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 3 h, 用二氯甲烷(50 mL)稀釋且鹽水(3×50 mL)洗滌。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且過濾。將濾液真空濃縮以提供標題化合物(6.8 g, 定量產率), 其未經任何進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟 3

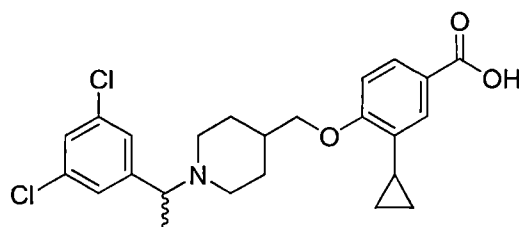
3-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯之製備



【0329】 遵循如實例 60 (步驟 4)中所描述之程序, 且按需要作出非關鍵性改變, 將 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲基甲烷磺酸酯用(*R*)-甲烷磺酸 1-(3,5-二氯苯基)乙酯代替, 獲得呈無色固體狀之標題化合物(2.0 g, 98%產率): MS (ES+) m/z 506.2, 504.2 ($M + 1$)。

步驟 4

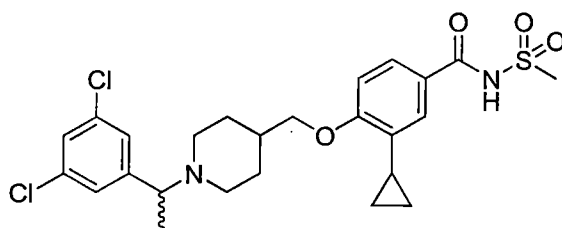
3-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸之製備



【0330】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序, 且按需要作出改變, 將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 3-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯代替, 獲得呈無色固體狀之標題化合物(1.20 g, 67%產率): MS (ES+) m/z 450.1, 448.1 ($M + 1$)。

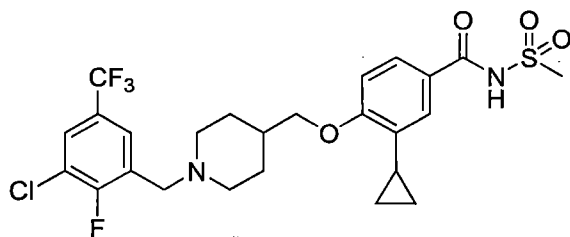
步驟 5

3-環丙基-4-((1-(1-(3,5-二氯苯基)乙基)哌啶-4-基)甲氧基)-*N*-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0331】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.17 g, 40%產率)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.53 (br s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.50-1.18 (m, 5H), 0.97-0.83 (m, 2H), 0.73-0.61 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 527.1, 525.1 (M+1)。

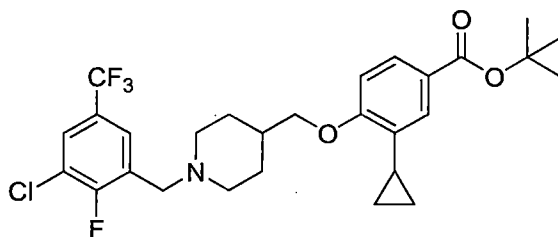
實例 62



4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸第三丁酯之製備

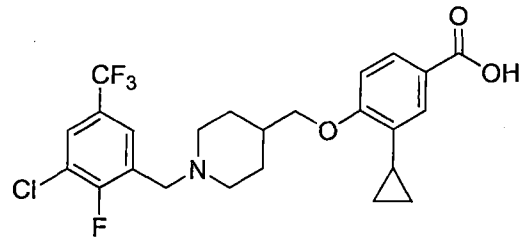


【0332】 遵循如實例 60 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出非關鍵改變，將甲磺酸 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酯用甲磺酸 3-氯-2-氟-5-(三氟

甲基)苯甲酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(2.7 g，73%產率)：MS (ES+) m/z 544.2, 542.2 ($M + 1$)。

步驟 2

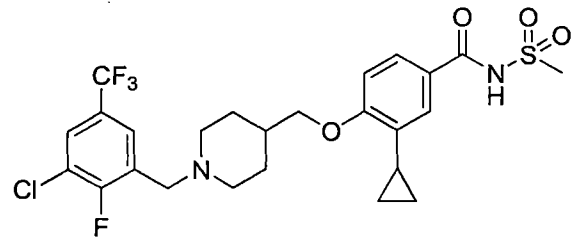
4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸之製備



【0333】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物 (1.85 g，76%產率)：MS (ES+) m/z 488.0, 486.0 ($M + 1$)。

步驟 3

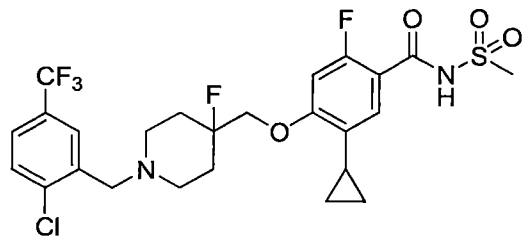
4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0334】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-(3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基苯甲酸代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.13 g，45%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (br, s, 1H), 8.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.29-2.04 (m, 3H), 1.92-1.71 (m, 3H), 1.53-1.17 (m, 2H), 0.97-0.85 (m, 2H), 0.75-0.64 (m, 2H);

MS (ES+) m/z 565.0, 563.1 ($M + 1$)。

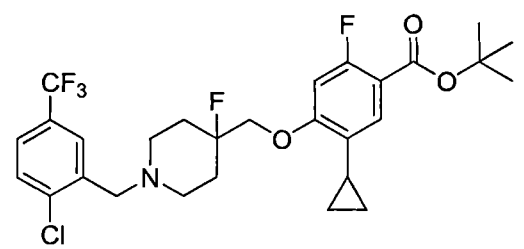
實例 63



4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-環丙基-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺

步驟 1

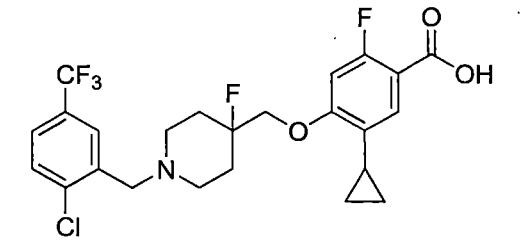
4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯之製備



【0335】 遵循如實例 60 (步驟 4)中所描述之程序，且按需要作出非關鍵改變，將 3-環丙基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽用 5-環丙基-2-氟-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯甲酸第三丁酯鹽酸鹽代替且將甲烷磺酸 2-氯-5-(三氟甲基)苯甲酯用甲烷磺酸 3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(8.3 g，84%產率)：MS (ES+) m/z 563.1, 561.1 ($M + 1$)。

步驟 2

4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸之製備

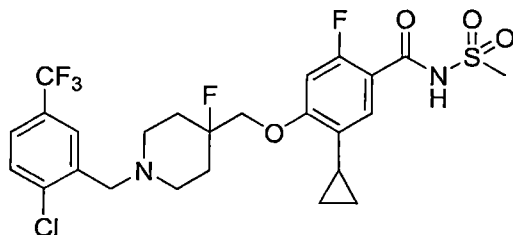


【0336】 遵循如實例 42 (步驟 5)中所描述之程序，且按需要作出改變

將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯用 4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸第三丁酯代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(6.50 g，85%產率)：MS (ES+) m/z 506.2, 504.2 ($M + 1$)。

步驟 3

4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟-N-(甲基磺醯基)苯甲醯胺之製備



【0337】 遵循如實例 42 (步驟 6)中所描述之程序，且按需要作出改變，將 4-((1-((3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸用 4-((1-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-環丙基-2-氟苯甲酸代替，獲得呈無色固體狀之標題化合物(0.021 g，18%產率)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 20.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.58-2.40 (m, 2H), 2.12-1.72 (m, 5H), 0.98-0.82 (m, 2H), 0.75-0.62 (m, 2H); MS (ES+) m/z 583.1, 581.1 ($M + 1$)。

實例 64

結合於分離自異源性表現 hNav1.7 及 $\beta 1$ 亞單位之細胞之膜的氟化磺醯胺

【0338】 含有重組表現之鈉通道之膜的製備：將冷凍重組細胞球粒在冰上解凍且用冰冷之 50 mM Tris HCl, pH 7.4 緩衝液稀釋至 4 倍細胞球粒重量。使用機動化玻璃杜恩斯勻漿器(motorized glass dounce homogeniser)將細胞懸浮液冰上均質化。用冰冷之 50 mM Tris HCl, pH 7.4 緩衝液將勻漿再稀釋 8.4 倍且然後在 4°C 下以 200 x g 離心 15 min。收集上清液且在 4°C 下以 10000 x g 離心 50 min。然後將球粒再懸浮於含有 1% v/v 蛋白酶抑制劑之

100 mM NaCl, 20 mM Tris HCl, pH 7.4 緩衝液(Calbiochem)中且在冰上再均質化。然後將均質化膜通過配備有 26 號針頭之注射器進行加工。藉由布拉德福分析(Bradford Assay)測定蛋白質濃度且將膜儲存在-80℃下。

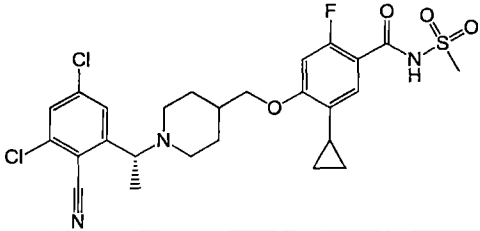
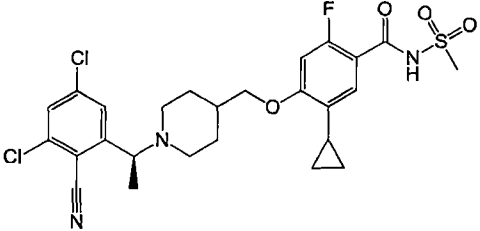
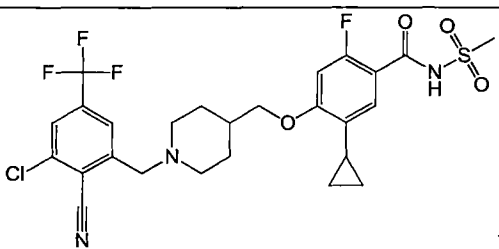
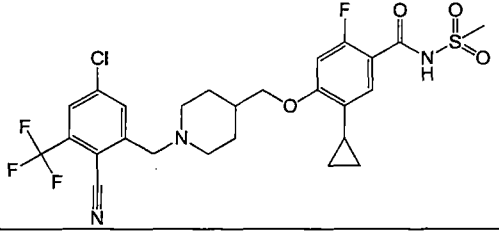
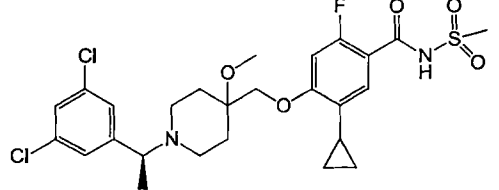
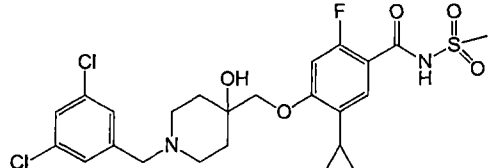
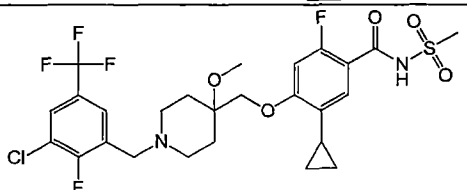
【0339】 放射性配位體結合研究：飽和實驗。將具有甲基之競爭性 NaV1.7 抑制劑氙化。併入三個氙替代甲基氫以產生 $[^3\text{H}]$ 化合物。此放射性配位體之結合係在室溫下在 5 mL 硼矽酸鹽玻璃試管中進行。藉由將膜添加至在含有 0.01% w/v 牛血清白蛋白(BSA)之 100 mM NaCl, 20 mM Tris HCl, pH 7.4 緩衝液中之漸增濃度之 $[^3\text{H}]$ 化合物中持續 18h 來引發結合。在 1 μM 未標記化合物存在下測定非特異性結合。在 18h 之後,將反應物通過於 0.5% w/v 聚乙烯亞胺中預浸漬之 GF/C 玻璃纖維過濾器過濾。將過濾器用 15 mL 含有 0.25% BSA 之冰冷之 100 mM NaCl, 20 mM Tris HCl, pH 7.4 緩衝液洗滌以將結合之配位體與游離配位體分離。[結合於過濾器之 $[^3\text{H}]$ 化合物係藉由液體閃爍計數來定量。

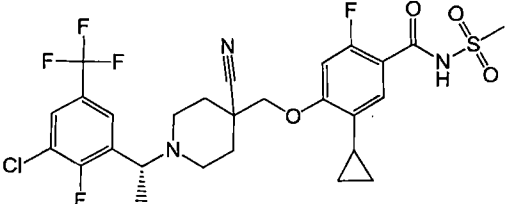
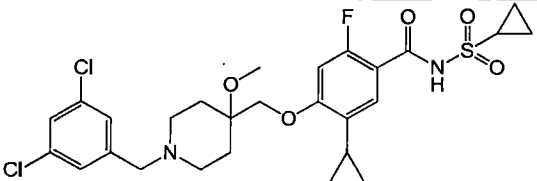
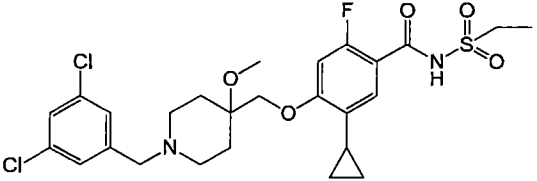
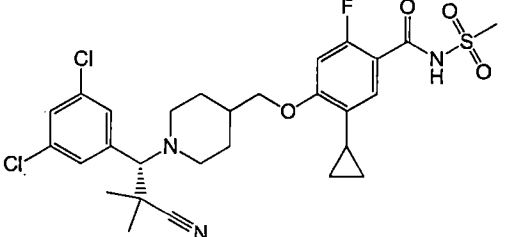
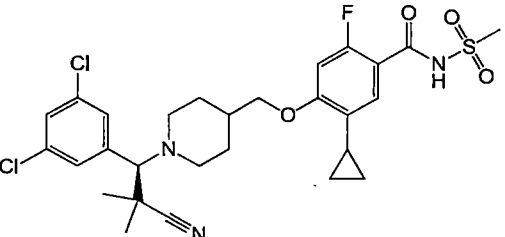
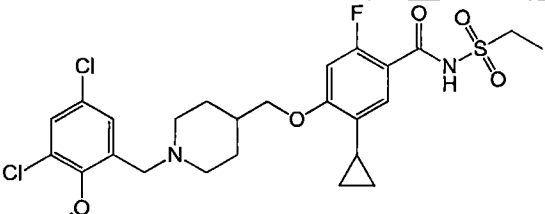
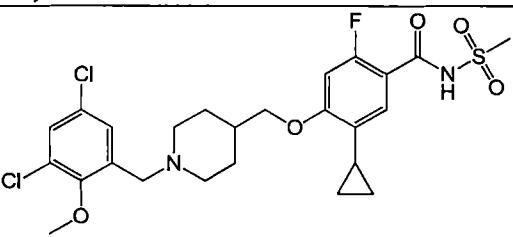
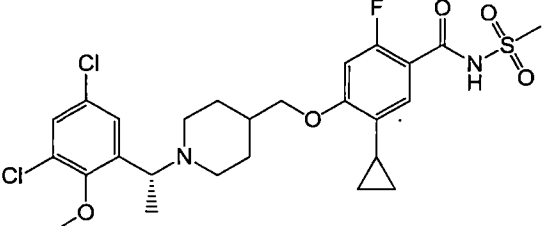
【0340】 競爭性結合實驗：結合反應係在室溫下在 96 孔聚丙烯板中進行 18h。以 360 μL , 將膜與 100 pM $[^3\text{H}]$ 化合物及漸增濃度之測試化合物一起孵育。在 1 μM 未標記化合物存在下測定非特異性結合。將反應物轉移且經用 0.5%聚乙烯亞胺預浸漬之 96 孔玻璃纖維/C 過濾器板過濾。將經過濾之反應物用 200 μL 冰冷之含有 0.25% BSA 之緩衝液洗滌 5 次。結合放射性係藉由液體閃爍計數來測定。

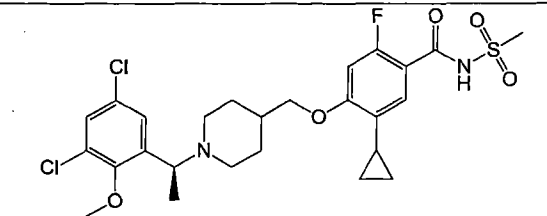
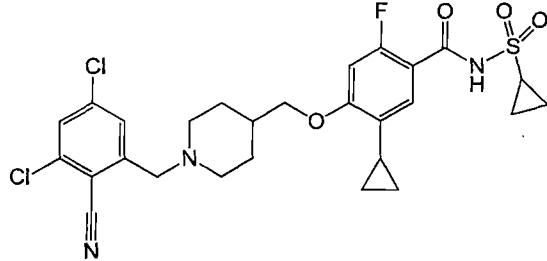
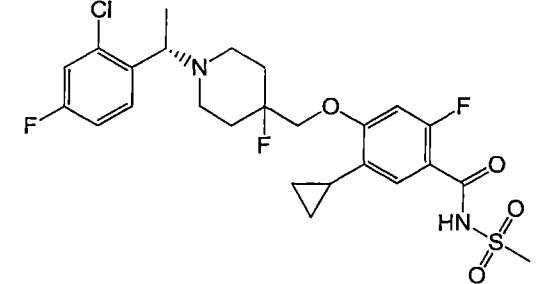
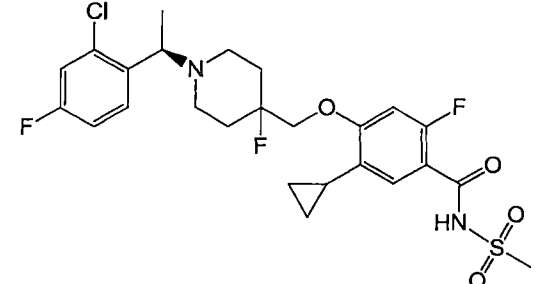
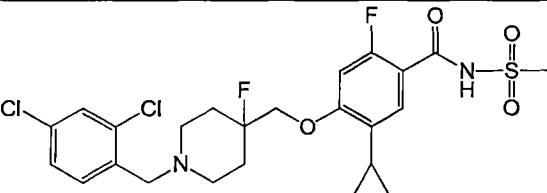
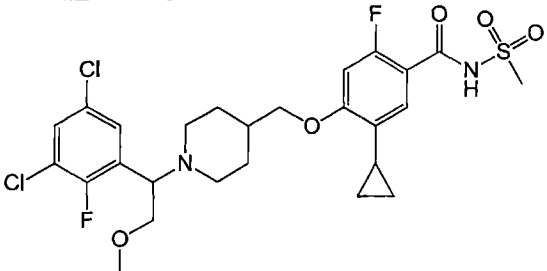
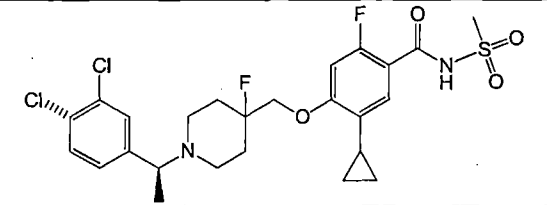
【0341】 數據分析：對於飽和實驗,自總結合中扣除非特異性結合以提供特異性結合,且根據每毫克蛋白質所結合之配位體的皮莫耳數重新計算此等值。構建飽和曲線且使用單點配位體結合模型計算解離常數： $\text{Beq} = (\text{Bmax} * \text{X}) / (\text{X} + \text{Kd})$,其中 Beq 為在平衡狀態下結合之配位體的量, Bmax 為最大受體密度, Kd 為配位體之解離常數,而 X 為游離配位體濃度。對於競爭研究,測定抑制百分比且使用 4 參數羅吉斯模型(logistic model)(抑制 $\% = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$)使用 XLfit 計算 IC_{50} 值,其中 A 及 B 分別為最大及最小抑制, C 為 IC_{50} 濃度而 D 為(希爾(Hill))斜率。

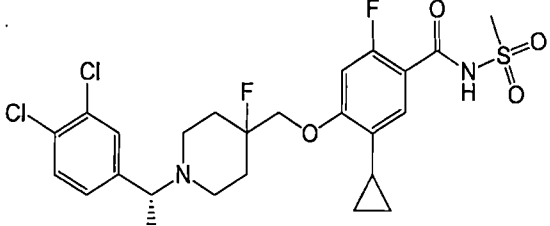
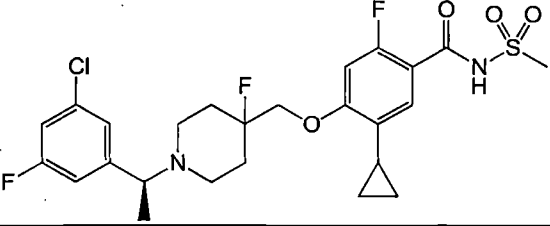
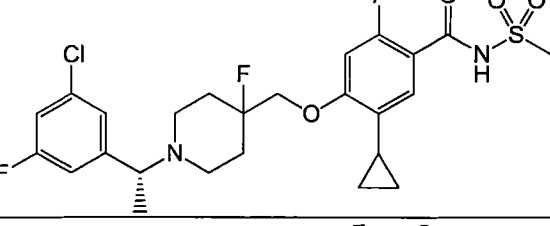
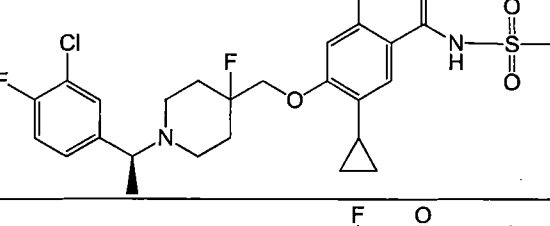
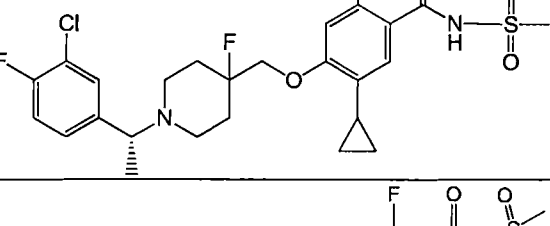
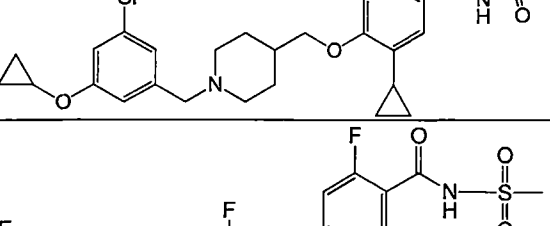
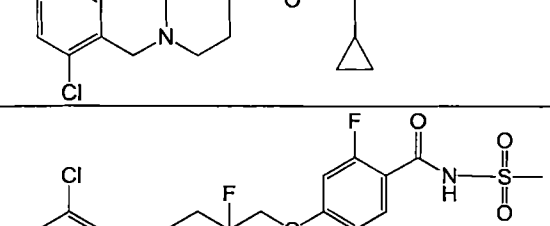
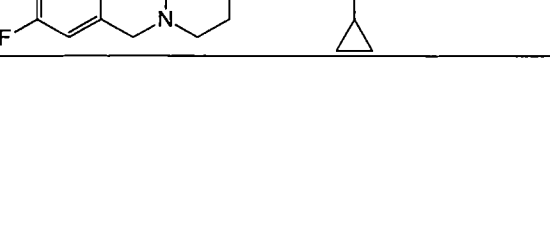
【0342】 當在此模型中測試時,代表性化合物展現如表 1 中所闡述之親和力。

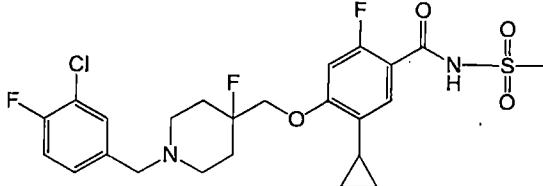
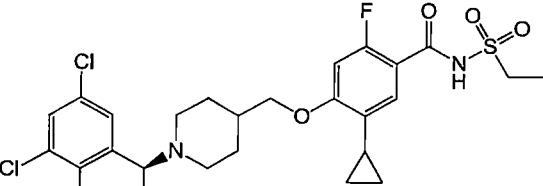
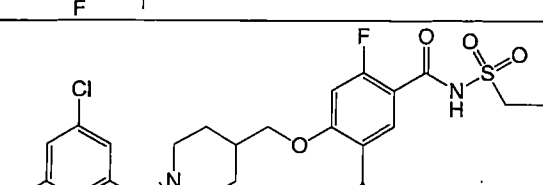
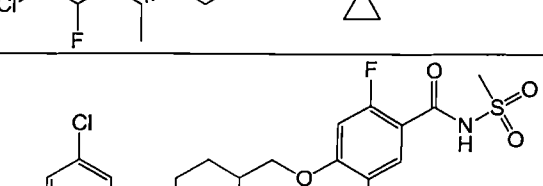
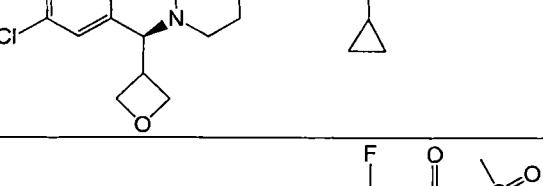
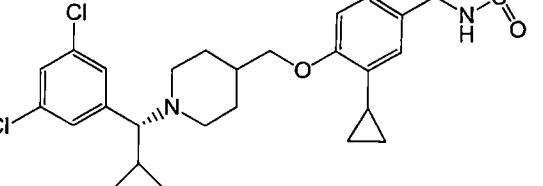
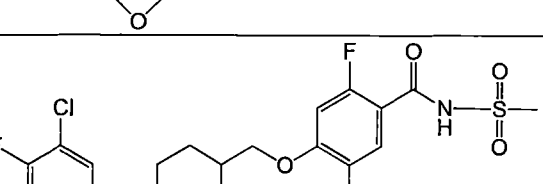
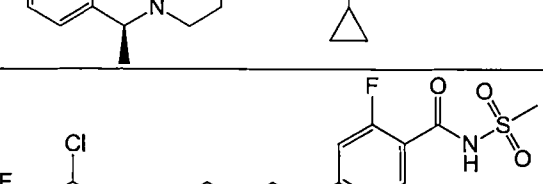
表 1

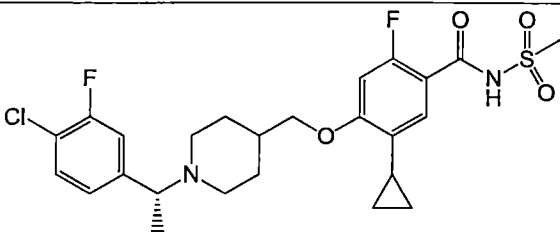
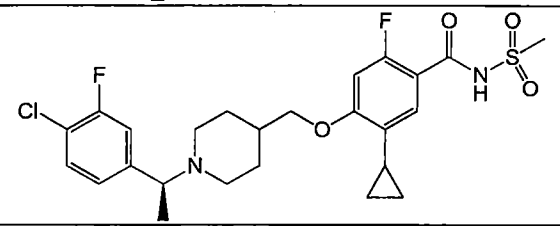
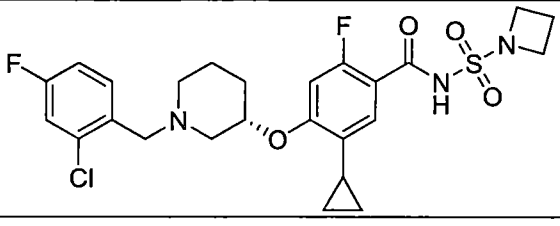
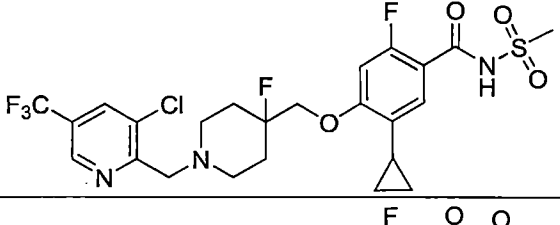
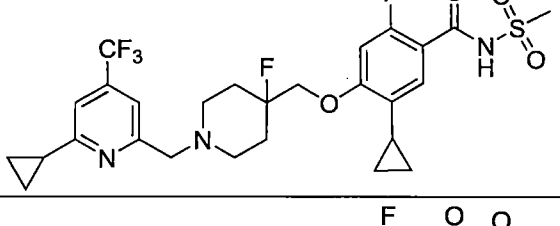
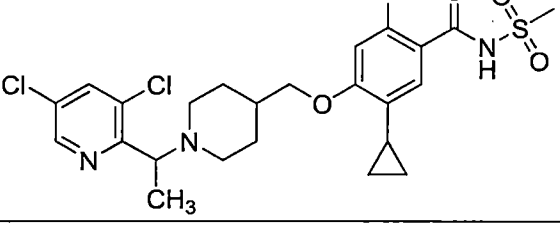
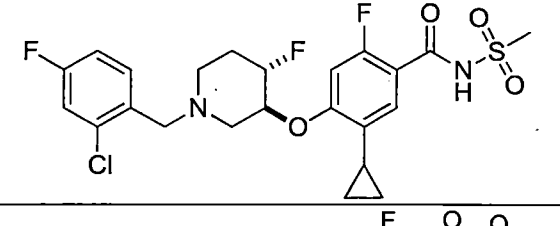
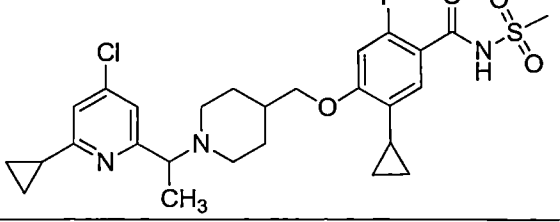
實例	結構	Nav 1.7 配 位體結合分 析(uM)
1		0.0088
2		0.0055
3		0.0045
4		0.0066
5		0.0092
6		0.01
7		0.0079

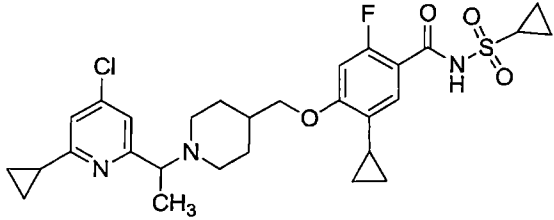
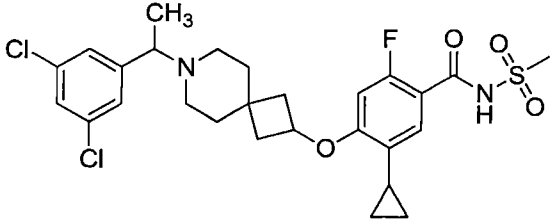
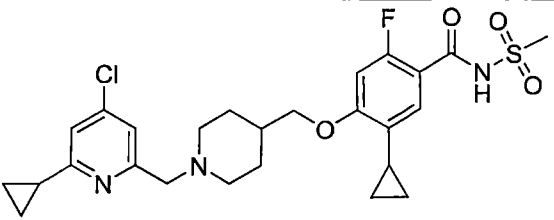
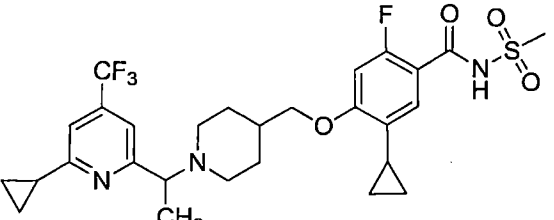
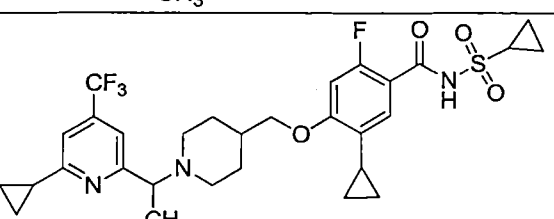
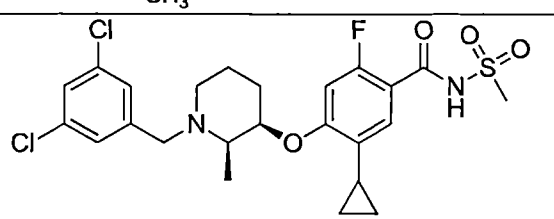
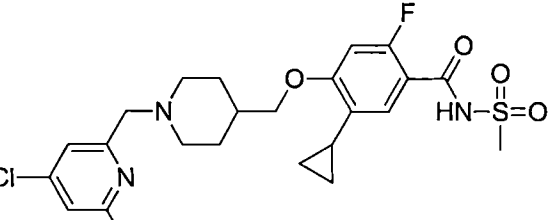
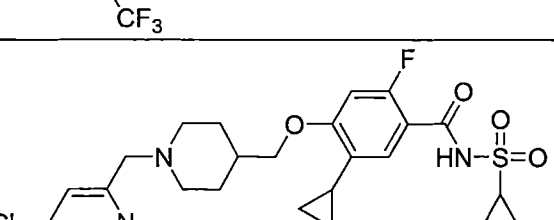
8		0.0098
9		0.0057
10		0.009
11		0.0042
12		0.0039
13		0.0041
14		0.0065
15		0.0051

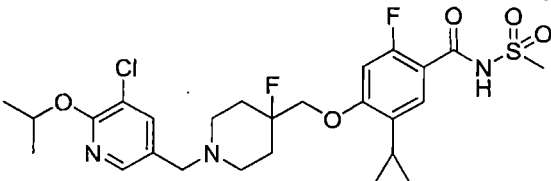
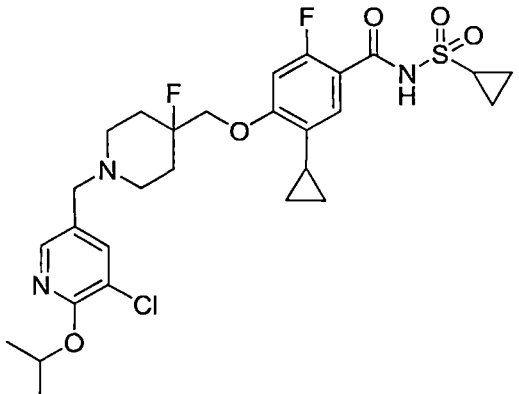
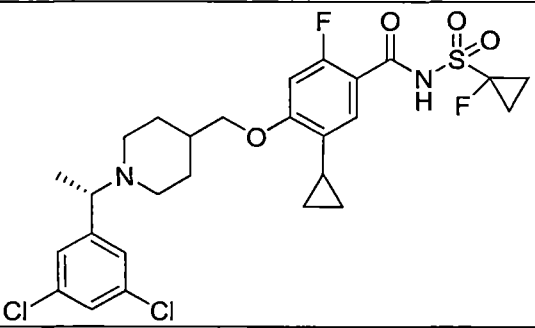
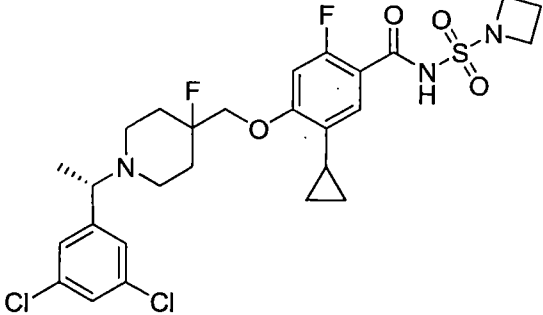
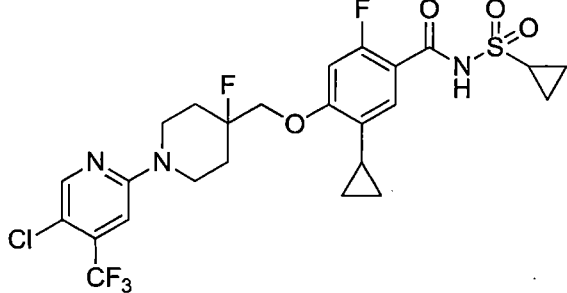
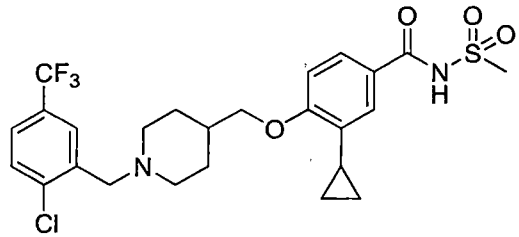
16		0.0057
17		0.0059
18		0.01
19		0.006
20		0.0035
21		0.0044
22		0.0056

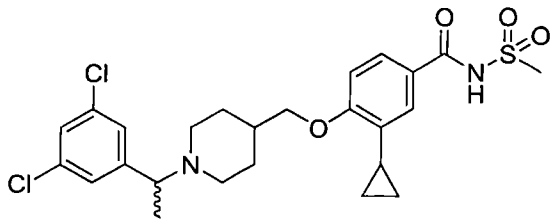
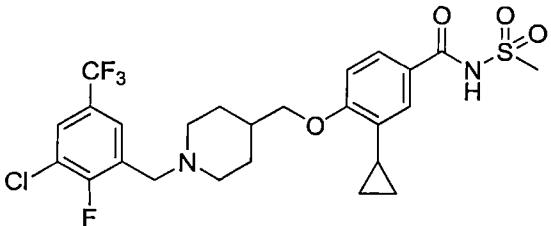
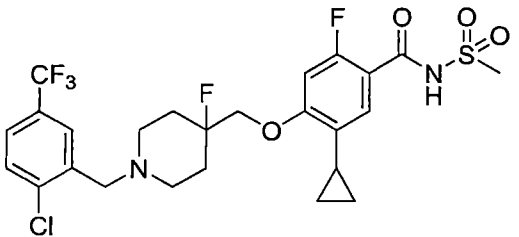
23		0.0064
24		0.0041
25		0.002
26		0.0047
27		0.0086
28		0.006
29		0.0042
30		0.0049

31		0.0053
32		0.0051
33		0.0024
34		0.0099
35		0.0082
36		0.006
37		0.003
38		0.0031

39		0.0046
40		0.0066
41		0.14
42		0.019
43		0.0098
44		0.018
45		0.083
46		0.012

47		0.0099
48		0.009
49		0.011
50		0.0091
51		0.011
52		0.0024
53		0.0094
54		0.0042

55		0.0056
56		0.0068
57		0.0086
58		0.0056
59		0.0093
60		0.0081

61		0.01
62		0.0098
63		0.007

實例 65

由鈉通道阻斷劑誘導之止痛

熱誘導之用尾潛伏期測試

【0343】 在此測試中，藉由投與本發明之化合物產生之止痛效果可通過小鼠中熱誘導之用尾進行觀測。測試包括由具有聚焦且指向正在測試之小鼠尾部上之一點的光束的投射燈組成之熱源。在 40、80、120 及 160 分鐘量測及記錄用尾潛伏期，亦即自在尾部之背面上施加輻射熱至發生甩尾的響應時間，該等甩尾潛伏期係在藥物治療且響應於有害熱刺激之前進行評估。

【0344】 對於此研究之第一部分，65 只動物以每天一次歷時連續兩天經歷基線甩尾潛伏期評估。然後將此等動物隨機分配至包括媒劑對照、嗎啡對照之 11 個不同處理組中之一者中，且以 30 mg/Kg 肌肉內投與 9 種化合物。在劑量投與之後，密切監測動物之毒性跡象，包括震顫或癲癇發作；活動過度；淺的、快速的或壓低的呼吸；及不能理毛。各化合物之最佳孵育時間係經由回歸分析確定。測試化合物之止痛活性以最大可能效應之百分比(% MPE)表示且使用下式計算：

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{給藥後潛伏期} - \text{給藥前潛伏期}}{\text{截止時間}(10 \text{ s}) - \text{給藥前潛伏期}} \times 100\%$$

其中：

給藥後潛伏期=在接受藥物之後在尾部自熱源移開(甩開)之前各個別動物所用之潛伏時間。

給藥前潛伏期=在接受藥物之前在尾部自熱源甩開之前各個別動物所用之潛伏時間。

截止時間(10 s)=為暴露於熱源之最大值。

急性疼痛(福爾馬林測試)

【0345】 使用福爾馬林測試作為急性疼痛之動物模型。在福爾馬林測試中，在實驗日之前當天使動物短暫地習慣於樹脂玻璃測試室 20 分鐘。在測試當天，為動物隨機注射測試物品。在藥物投與之後 30 分鐘，將 50 μ L 之 10%福爾馬林皮下注射至大鼠左後爪之蹠面。在福爾馬林投與之後即刻開始視訊資料採集，持續 90 分鐘。

【0346】 使用 Actimetrix Limelight 軟體捕獲圖像，該軟件在*.lmi 擴展名下儲存文件，然後將其轉化成 MPEG-4 編碼。然後將視訊使用行為分析軟體「The Observer 5.1」，(版本 5.0，Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands)進行分析。藉由觀察動物行為且根據類型對各自進行評分，且確定行為長度來進行(Dubuisson 及 Dennis, 1977)視訊分析。經過評分之行為包括：(1)正常行為，(2)爪上未增重，(3)舉爪，(4)舔/咬或搔抓爪。經注射之爪抬高、偏好或過度舔、咬及搔抓指示疼痛反應。若兩隻爪均在地板上休息而無明顯之偏好、過度舔、咬或搔抓經注射之爪，則指示因化合物引起之止痛反應或保護作用。

【0347】 根據兩個因素進行福爾馬林試驗數據之分析：(1)最大潛在抑制作用% (%MPIE)及(2)疼痛得分。藉由一系列步驟計算%MPIE，其中首先將各動物之非正常行為(行為 1、2、3)之長度求和。藉由將媒劑處理組內之所有得分取平均值獲得媒劑組之單個值。計算之後產生各動物之 MPIE 值：

$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{處理總和}/\text{平均媒劑值}) \times 100\%]$$

【0348】 疼痛得分係由如上文所描述之加權標度計算。將行為之持續時間乘以重量(反應嚴重程度之等級)，且除以觀測之總長度以確定各動物之

疼痛等級。計算由下式表示：

$$\text{疼痛等級} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

CFA 誘導之慢性炎性疼痛

【0349】 在此測試中，用經校準之弗萊細絲(von Frey filament)評估觸覺異常性疼痛。在適應動物飼養所設備一整週之後，在輕微異氟醚麻醉下將 150 μ L 之「完全弗氏佐劑(Complete Freund ' s Adjuvant)」(CFA)乳液(以 0.5 mg/mL 之濃度懸浮於油/鹽水(1:1)乳液中之 CFA)皮下注射至大鼠左後爪之蹠面。使動物自麻醉中恢復且在投與 CFA 之後一週評估所有動物之基線熱傷害性閾值及機械傷害性閾值。在實驗開始之前當天使所有動物習慣於實驗設備 20 分鐘。向動物投與測試及對照物品，且在藥物投與之後的限定時間點量測傷害性閾值以確定六種可用治療中之每一者的止痛反應。先前確定使用之時間點以顯示各測試化合物之最高止痛效應。

【0350】 使用哈格裏夫斯測試(Hargreaves test)評估動物之熱傷害性閾值。將動物放置於在具有加熱元件之升高玻璃平臺的頂部的樹脂玻璃(Plexiglas)外殼裝備中。對於所有測試試驗，將玻璃平臺恆溫控制在約 30°C 之溫度下。在放置於外殼中之後使動物適應 20 分鐘直至所有探索行為停止。使用 226 型蹠/尾部刺激物止痛儀(IITC, Woodland Hills, CA)將來自玻璃平板下方之輻射熱束施加至後爪之蹠面。在所有測試試驗期間，將熱源之空轉密度及活性密度分別設定為 1 及 45，且採用 20 秒之截止時間以防止組織損傷。

【0351】 在哈格裏夫斯測試之後，使用 2290 型 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)量測動物對觸覺刺激之反應閾值。將動物放置於在線網表面上之升高之樹脂玻璃外殼裝備中。在適應 10 分鐘之後，用足夠的力將經預校準之弗萊毛以自 0.1 g 毛開始之升序垂直地施加至動物之兩隻爪的蹠面以引起毛對爪之輕微屈曲。繼續測試直至確定誘導爪之快速縮回的具有最小力之毛或當達到約 20 g 之截止力。使用此截止力，因為其代表約 10%之動物體重且用於防止由於使用較硬之毛而導致整個肢體舉起，此將改變刺激之性質。

傷害感受之手術後模型

【0352】 在此模型中，由爪中之平面內切口引起之感覺過敏係如下量測：向爪施加增加之觸覺刺激直至動物因所施加之刺激而縮回其爪。當動物在 3.5%異氟醚下麻醉時，該異氟烷係經由鼻錐遞送，使用 10 號解剖刀片在通過皮膚及筋膜之左後爪的蹠態樣中形成 1 cm 縱向切口，其自足跟近邊 0.5 cm 起始並朝向腳趾延伸。在切口之後，使用 2,3-0 滅菌絲縫線將皮膚對合。將損傷部位用多鏈絲黴素(Polysporin)及聚維酮碘(Betadine)覆蓋。動物回到其居住籠以過夜恢復。

【0353】 可使用 2290 型 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)量測接受手術之(同側)及未接受手術之(對側)爪的動物對觸覺刺激之縮回閾值。將動物放置於在線網表面上之升高之樹脂玻璃外殼裝備中。在馴化至少 10 分鐘之後，用足夠的力將經預校準之弗萊毛以自 10 g 毛開始之升序垂直地施加至動物之兩隻爪的蹠面以引起毛對爪之輕微屈曲。繼續測試直至確定誘導爪之快速縮回的具有最小力之毛或當達到約 20 g 之截止力。使用此截止力，因為其代表約 10%之動物體重且用於防止由於使用較硬之毛而導致整個肢體舉起，此將改變刺激之性質。

神經性疼痛模型；慢性壓迫性損傷

【0354】 簡單而言，使用 10 號解剖刀片在動物左後肢之中間大腿位准通過皮膚及筋膜形成約 3 cm 切口。經由通過股二頭肌小心地進行鈍器解剖暴露左側坐骨神經以使出血減至最低程度。使用 4-0 不可降解滅菌絲縫線以分隔 1 至 2 mm 之間隔沿坐骨神經系四個鬆散綁結。鬆散綁結之拉緊足夠緊密以誘導當以 4 倍放大倍數在解剖顯微鏡下觀察時坐骨神經之輕微收縮。在假手術動物中，無進一步操縱即暴露左側坐骨神經。將抗細菌軟膏直接施加至傷口，且使用滅菌縫合線使肌肉閉合。將聚維酮碘施加於肌肉上及其周圍，隨後用外科夾子使皮膚閉合。

【0355】 使用 2290 型 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)量測動物對觸覺刺激之反應閾值。將動物放置於在線網表面上之升高之樹脂玻璃外殼裝備中。在適應 10 分鐘之後，用足夠的力將經預校準之弗萊毛以自 0.1 g 毛開始之升序垂直地施加至動物之兩隻爪的蹠面以引起毛對爪之輕微屈曲。繼續測試直至確定誘導爪之快速縮回的具有

最小力之毛或當達到約 20 g 之截止力。使用此截止力，因為其代表約 10% 之動物體重且用於防止由於使用較硬之毛而導致整個肢體舉起，此將改變刺激之性質。

【0356】 使用哈格裏夫斯測試評估動物之熱傷害性閾值。在量測觸覺閾值之後，將動物放置於在具有電熱元件之升高之玻璃平臺頂部之樹脂玻璃外殼裝備中。對於所有測試試驗，將玻璃平臺恆溫控制在約 24 至 26°C 之溫度下。在放置於外殼中之後使動物適應 10 分鐘直至所有探索行為停止。使用 226 型蹠/尾部刺激物止痛儀(IITC, Woodland Hills, CA)將來自玻璃平板下方之輻射熱束施加至後爪之蹠面。在所有測試試驗期間，將熱源之空轉密度及活性密度分別設定為 1 及 55,且使用 20 秒之截止時間以防止組織損傷。

神經性疼痛模型：脊神經結紮

【0357】 使用脊神經結紮(SNL)神經性疼痛模型作為神經性疼痛之動物(亦即大鼠)模型。在 SNL 測試中，將脊神經 L5 及 L6 之腰根緊緊地結紮以造成神經損傷，此導致形成機械痛覺過敏、機械異常性疼痛及熱超敏性。在測試日前兩週進行手術以便在動物中完全形成疼痛狀態。使用若干脊神經結紮變化以表徵本發明化合物之止痛劑性質。

L5 脊神經之結紮；

L5 及 L6 脊神經之結紮；

L5 脊神經之結紮及橫切；

L5 及 L6 脊神經之結紮及橫切；或

L4 脊神經之輕微刺激與以上(1)-(4)中之任一者組合。

【0358】 當將動物在經由鼻椎遞送之 3.5%異氟烷下麻醉時，使用髂後脊之位準作為切口中點，僅在背部中線側面之皮膚中使用 10 號解剖刀片形成約 2.5 cm 縱向切口。在切口之後，將異氟烷再調整至維護水準(1.5%-2.5%)。在中部骶區中，用解剖刀片形成切口，使刀片沿脊柱側面(在矢狀平面中)滑行直至刀片碰到骶骨。通過切口引入剪刀端部且自脊椎至暴露 2-3 cm 之脊柱中移除肌肉及韌帶。將肌肉及筋膜自脊椎骨中清除以便定位神經離開脊椎骨之點。將小玻璃導鉤放置於脊神經中間且將脊神經相對

步驟周圍組織輕輕地抬高。一旦脊神經已分離，即將一小段不可降解之 6-0 滅菌絲線圍繞玻璃導鉤尖端之小球纏繞兩次並在神經下回傳。然後藉由系結將脊神經牢固地結紮，確保神經在綁結之兩側凸起。可按需要重複程序。在一些動物中，可用小玻璃導鉤輕輕摩擦 L4 脊神經(多至 20 次)以使神經性疼痛之產生最大化。將抗細菌軟膏直接施加至切口，且使用滅菌縫合線使肌肉閉合。將聚維酮碘施加至肌肉及其周圍，隨後用手術縫合釘或無菌不可吸收單絲 5-0 耐綸縫合線使皮膚閉合。

【0359】 然後可藉由量測動物對機械觸覺刺激之爪縮回閾值來觀察藉由向動物局部投與本發明化合物產生之止痛效應。此等可使用如下文所描述之機械異常性疼痛程序或機械痛覺過敏程序進行量測。在藉由任一方法建立適當之基線量測之後，將本發明化合物之局部調配物施加於同側踝及足。然後將動物放置於塑料棚中持續 15 分鐘以防止其舔舐經處理區域且移除化合物。將動物放置於丙烯酸外殼中持續 15 分鐘，然後藉由下文所描述之方法中之任一種測試同側爪，且在治療後 0.5、1.0 及 2.0 小時記錄反應。

機械異常性疼痛方法

【0360】 針對手術動物及對照動物之動物對機械異常性疼痛的疼痛閾值可如下使用經手工校準之弗萊細絲在手術後約 14 天進行量測。將動物放置於在線網表面上之升高之樹脂玻璃外殼裝備中。使動物適應 20-30 分鐘。用足夠的力將經預校準之弗萊毛以自 2.0 g 毛開始垂直地施加至動物之同側爪的蹠面以引起毛對爪之輕微屈曲以建立基線量測。刺激以連續方式(以升序或降序)呈現直至注意到反應之首次變化，此後再記錄四次反應，總計六次反應。將以克量測之六次反應輸入如由 Chaplan, S.R.等人, J. Neurosci. Methods, 1994 年 7 月;53(1):55-63 所描述之式子中，且計算 50%縮回閾值。此構成機械異常性疼痛值。

機械痛覺過敏方法

【0361】 使用 2290 型 Electrovonfrey 麻醉度計(IITC Life Science, Woodland Hills, CA)量測動物對觸覺刺激之反應閾值。將動物放置於在線網表面上之升高之樹脂玻璃外殼裝備中。在此外殼中適應 15 分鐘之後，用充足的力(以克量測)將弗萊毛垂直地施加至動物之同側後爪之蹠面以引發爪

之捲曲反應。該反應指示因令其痛苦之刺激而縮回且構成功效端點。數據以相對於以克量測之基線閾值的變化百分比表示。

實例 66

針對瘙癢治療之活體內分析

【0362】 可使用齧齒動物模型藉由活體內測試評估本發明化合物作為止癢劑之活性。針對周圍引起之瘙癢的一種已建立之模型為通過將血清素注射至無毛大鼠之嘴側背部區域(頸)中。在血清素注射之前(例如 2 mg/mL, 50 μ L)，可將一劑本發明化合物通過經口、靜脈內或腹膜內途徑全身投與或局部施加至固定直徑(例如 18 mm)的圓形區域。在給藥之後，在局部給藥之區域內給予血清素注射。在血清素注射之後，藉由視訊記錄 20 min-1.5 h 來監控動物行為及與媒劑處理之動物相比在此時間內的搔抓次數。因此，施加本發明化合物可抑制大鼠中之血清素誘導之搔抓。

【0363】 所有在本說明書中提及之美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案及非專利公開案係以全文引用之方式併入本文中。

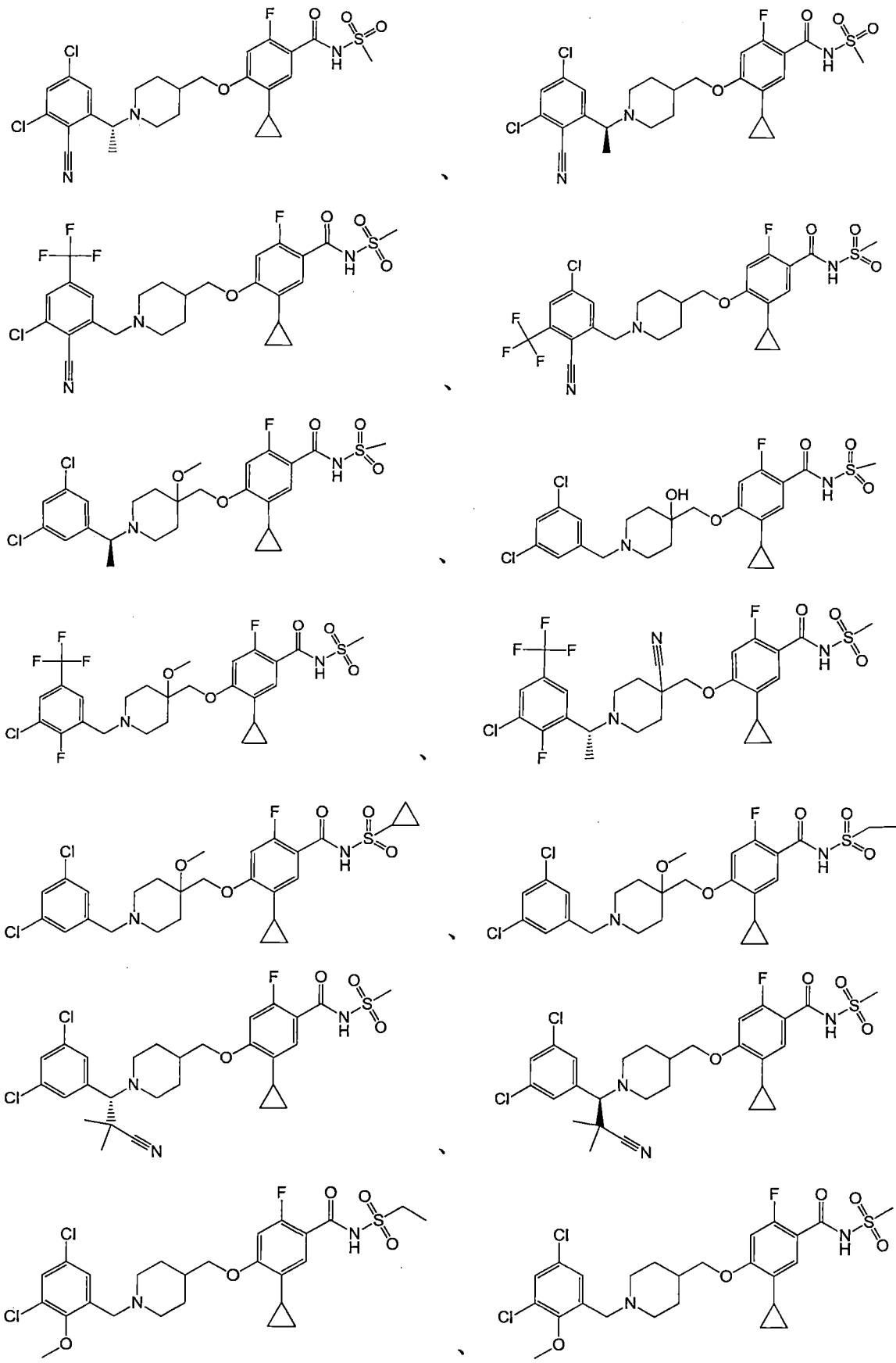
【0364】 儘管為了促進理解已一定程度上詳細描述了上述發明，但將顯而易見的是可在隨附申請專利範圍之範疇內實踐某些變化及修改。因此，所描述之實施例應視為示例性而非限制性，且本發明不應限於本文給出之細節，但可在隨附申請專利範圍之範疇及等效形式內加以修改。

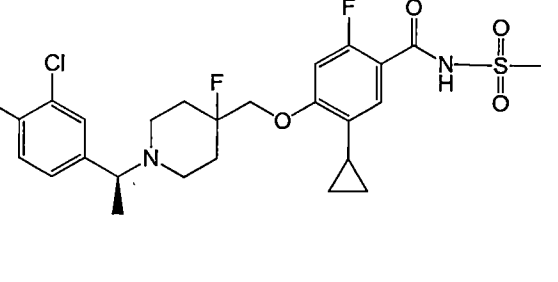
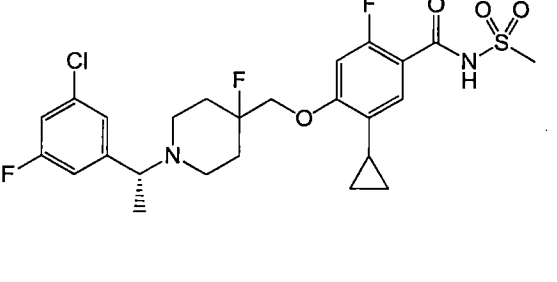
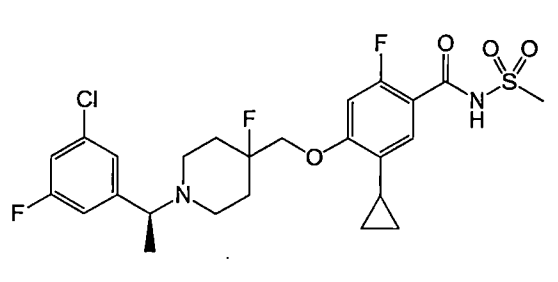
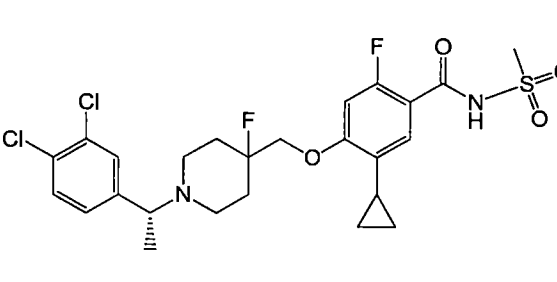
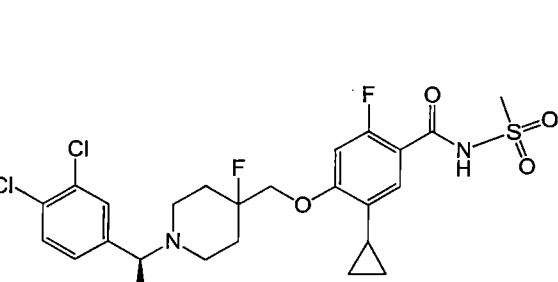
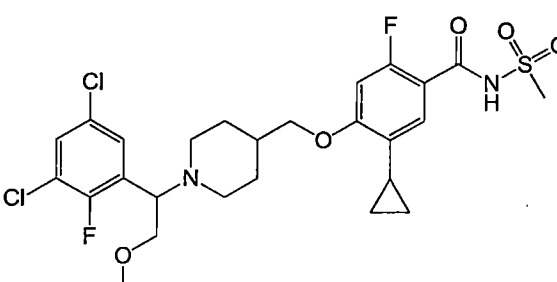
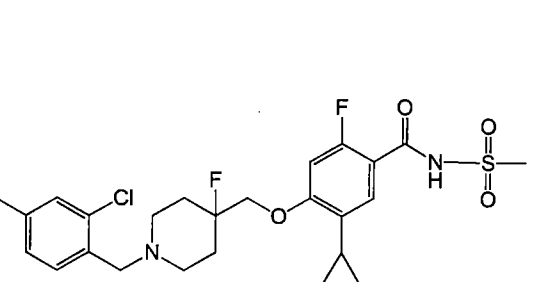
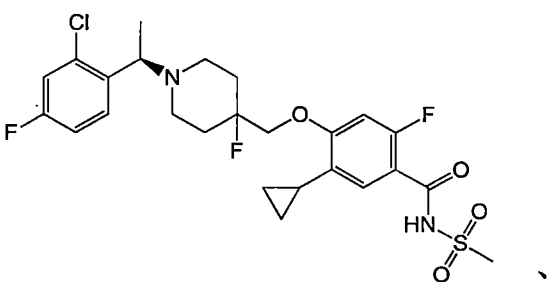
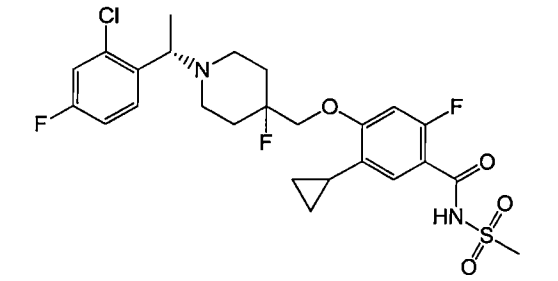
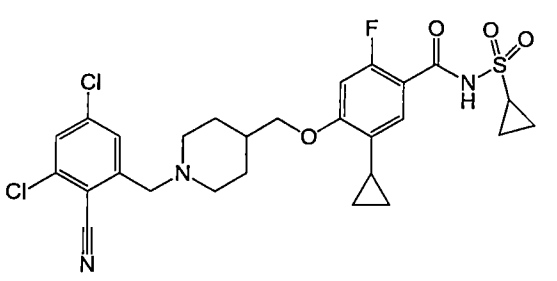
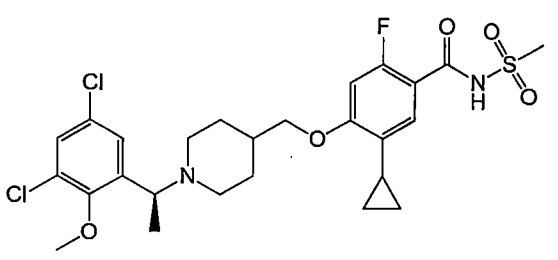
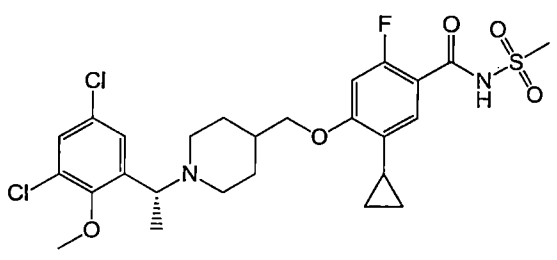
【符號說明】

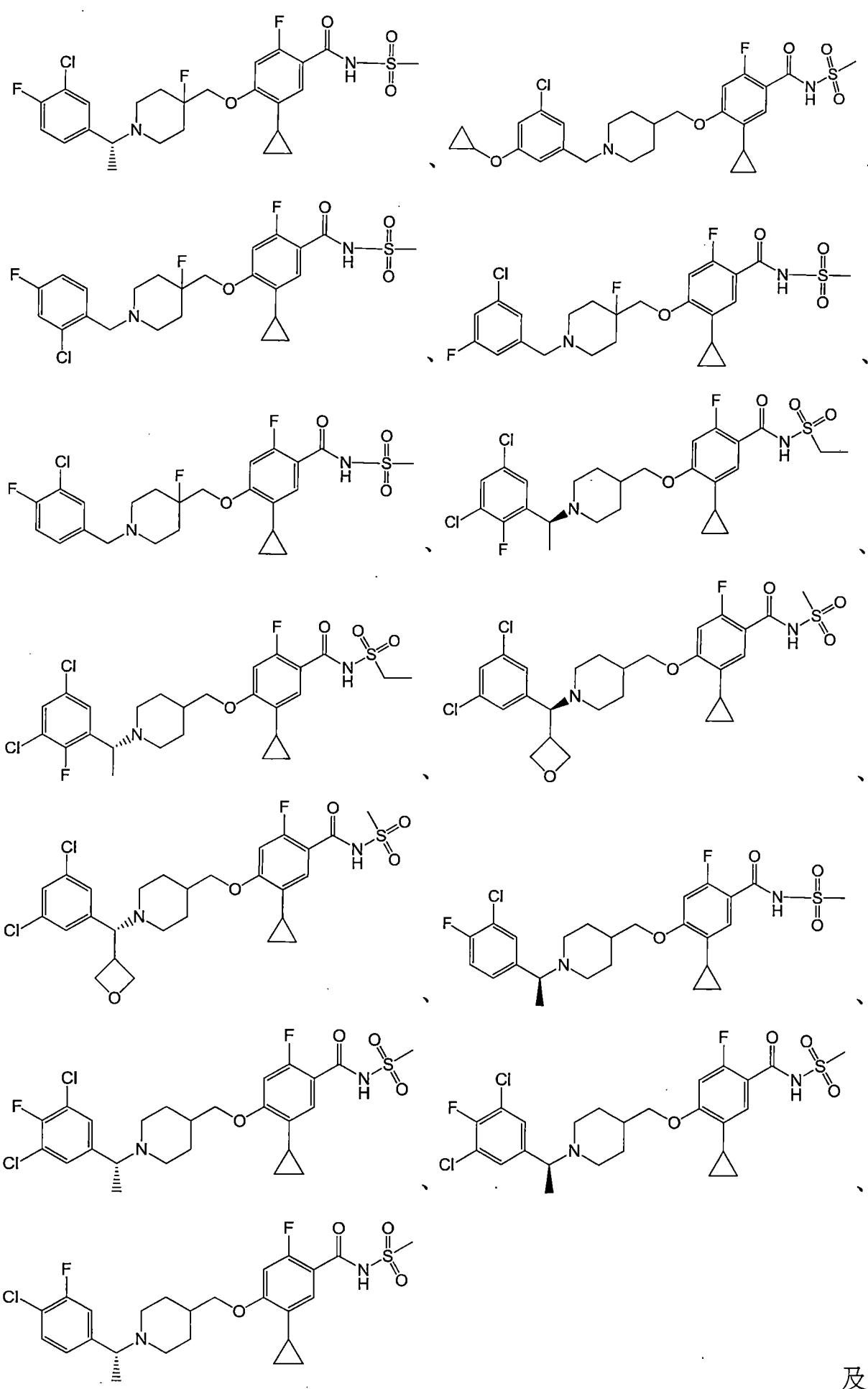
無

申請專利範圍

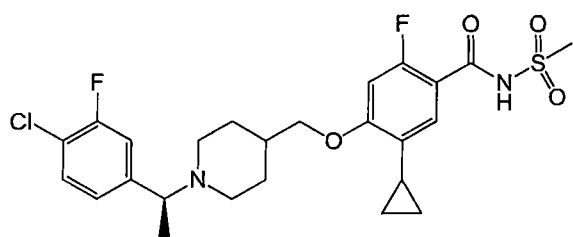
1. 一種化合物，其選自由以下組成之群：







及



，以及其鹽。

2. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。
3. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療哺乳動物的選自由以下組成之群的疾病或病狀之藥劑：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病及其組合。
4. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該疾病或病狀選自由以下組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經原性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、牙齒疼痛、周圍神經損傷或其組合。
5. 如申請專利範圍第 3 項之用途，其中該疾病或病狀選自由以下組成之群：與 HIV 相關之疼痛、HIV 治療誘發之神經病變、三叉神經痛、疱疹後神經痛、急性疼痛、熱敏性、肉狀瘤病、腸易激症候群、克羅恩氏病、與多發性硬化(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病性神經病變、周圍神經病變、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、惡性高熱、囊性纖維化、假多醛固酮症、橫紋肌溶解、甲狀腺功能不足、雙相性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性紅斑性肢痛病、原發性紅斑性肢痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、由中風或神經外傷造成之缺血條件下的神經保護、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動。
6. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療哺乳動物之瘙癢的藥劑。
7. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，

其用於製造用於治療但不預防哺乳動物之疼痛的藥劑。

8. 如申請專利範圍第 7 項之用途，其中該疼痛選自由以下組成之群：神經性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學治療疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、分娩疼痛、陣痛、神經原性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持久性疼痛、周圍介導之疼痛、中樞介導之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、牙齒疼痛、周圍神經損傷或其組合。
9. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該疼痛為急性或慢性疼痛。
10. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該疼痛為神經性或炎性疼痛。
11. 如申請專利範圍第 8 項之用途，其中該疼痛與選自由以下組成之群的疾病或病狀有關：HIV、HIV 治療誘發之神經病變、三叉神經痛、疱疹後神經痛、急性疼痛、熱敏性、肉狀瘤病、腸易激症候群、克羅恩氏病、與多發性硬化(MS)相關之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病性神經病變、周圍神經病變、關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、陣發性肌張力障礙、肌無力症候群、肌強直、惡性高熱、囊性纖維化、假多醛固酮症、橫紋肌溶解、甲狀腺功能不足、雙相性抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性紅斑性肢痛病、原發性紅斑性肢痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇症、部分及全身強直性癲癇發作、不寧腿症候群、心律不整、纖維肌痛、由中風或神經外傷造成之缺血條件下的神經保護、快速心律不整、心房纖維性顫動及心室纖維性顫動。
12. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療或預防疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病或精神病學疾病或其組合的藥劑。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其用於作為用於治療選自由以下組成之群的疾病及病症之藥劑的用途：疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病或其組合。
14. 一種發明，其如上文所描述。