



(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 201016677 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：098123842

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/17

英國

0813142.7

(71)申請人：葛蘭素集團公司 (英國) GLAXO GROUP LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：貝斯衛 保羅 BESWICK, PAUL JOHN (GB)；肯貝爾 艾利斯特 CAMPBELL, ALISTER (GB)；克利蘭 安卓 CRIDLAND, ANDREW (GB)；葛利夫 羅伯特 GLEAVE, ROBERT JAMES (GB)；荷 傑格 HEER, JAG PAUL (GB)；尼克森 尼密爾 NICHOLSON, NEVILLE HUBERT (GB)；培居 李 PAGE, LEE WILLIAM (GB)；維爾 沙迪 VILE, SADIE (GB)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 142 頁

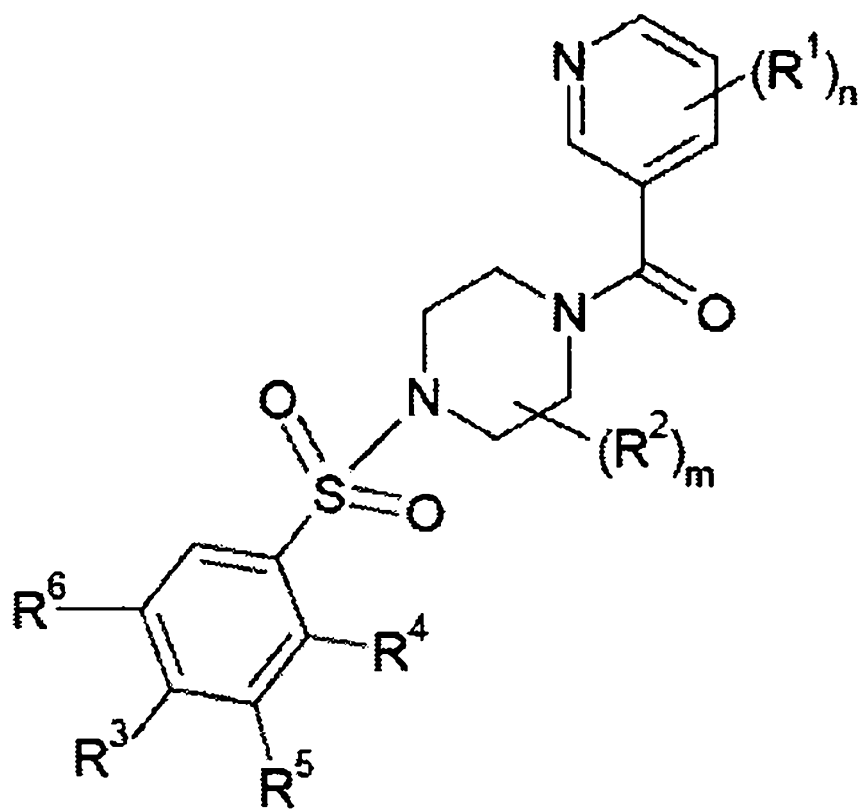
(54)名稱

新穎衍生物 (一)

NOVEL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明關於新穎六氫吡嗪衍生物；其製備方法；含有該衍生物之醫藥組成物；及該衍生物在以阻斷 $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道有益於治療疾病之治療法中的用途。



(I)



(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 201016677 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：098123842

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

A61K31/497 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/17

英國

0813142.7

(71)申請人：葛蘭素集團公司 (英國) GLAXO GROUP LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：貝斯衛 保羅 BESWICK, PAUL JOHN (GB)；肯貝爾 艾利斯特 CAMPBELL, ALISTER (GB)；克利蘭 安卓 CRIDLAND, ANDREW (GB)；葛利夫 羅伯特 GLEAVE, ROBERT JAMES (GB)；荷 傑格 HEER, JAG PAUL (GB)；尼克森 尼密爾 NICHOLSON, NEVILLE HUBERT (GB)；培居 李 PAGE, LEE WILLIAM (GB)；維爾 沙迪 VILE, SADIE (GB)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 142 頁

(54)名稱

新穎衍生物 (一)

NOVEL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明關於新穎六氫吡嗪衍生物；其製備方法；含有該衍生物之醫藥組成物；及該衍生物在以阻斷 $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道有益於治療疾病之治療法中的用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於新穎六氫吡啶衍生物；其製備方法；含有衍生物之醫藥組成物；及衍生物在以阻斷 $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道有益於治療疾病之治療法中的用途。

【先前技術】

在脊髓背角中以突觸前 $\text{Ca}_v2.2$ (N-型)電壓門控之鈣通道調節重要的傷害性前神經傳遞質，諸如麩胺酸酯、物質 P(SP)及降鈣素基因相關肽(CGRP)之釋放，顯示 $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道阻斷劑作為止痛劑之潛在治療用途。

從雞心螺之毒液分離的肽 ω -芋螺毒素已顯示出對 $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道之選擇性且可阻斷在脊髓中的 SP 釋放(Smith 等人之(2002) Pain, 96:119-127)。而且，其在以椎管內投予之後於慢性疼痛之動物模式中顯示出止痛性(Bowersox 等人之(1996) Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 279: 1243-1249；Smith 等人之(2002)前述者)，且在臨床用途中顯示為有效的止痛劑，特別在神經病性疼痛的治療(Brose 等人之(1997) Clinical Journal of Pain, 13: 256-259)。

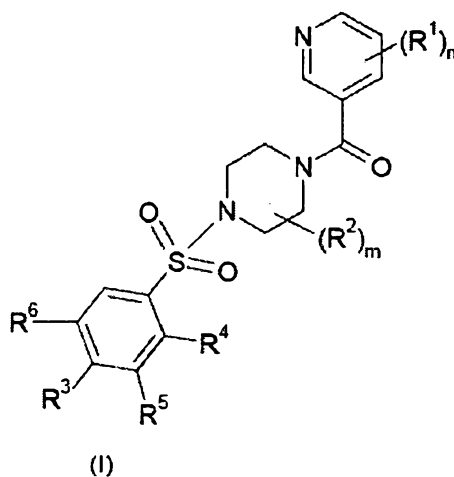
另外， $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道顯示對一般的神經元功能的重要性(Winquist 等人之(2005) Biochemical Pharmacology, 70: 489-499)。因此，目標係鑑定在增加神經元興奮性的條件下優先阻斷 $\text{Ca}_v2.2$ 的新穎分子，又稱為使用依賴型阻斷劑，如在慢性疼痛徵候的例子中。

WO 2007/111921 (Amgen Inc)敘述一系列二氮雜雜環
 醯胺衍生物，主張其有用於治療糖尿病、肥胖症及相關症
 狀與病症。DE 10155684 (Bayer AG)敘述作為抗體之2-[[[(胺
 基磺醯基)苯基]脲基]噻唑。WO 2008/024284 (Merck & Co)
 敘述作為大麻素-1(CB-1)受體調節劑的一系列磺醯化六氫
 吡咩，主張其有用於治療例如精神病、認知障礙及阿滋海
 默氏(Alzheimer's)症。

【發明內容】

本發明提供能夠阻斷這些 $\text{Ca}_v2.2$ 鈣通道的化合物。

在第一觀點中，其係提供用於治療法中的式(I)化合物
 或其醫藥上可接受之鹽，其中：



m 及 n 係獨立選自0、1及2；

當 R^1 存在時，各個 R^1 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6}
 環烷基、氰基、 $\text{NR}^{1a}\text{R}^{1b}$ 及鹵素；

R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至6員雜環
 基；或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成4至6員雜環狀
 環；

當 R^2 存在時，各個 R^2 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^6 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

使得 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中至少一者為除了氫以外的基團。

在第二觀點中，其係提供式(I)化合物或其鹽，

其中

m 及 n 係獨立選自0、1及2；

當 R^1 存在時，各個 R^1 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、氰基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 及鹵素；

R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至6員雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成4至6員雜環狀環；

當 R^2 存在時，各個 R^2 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^6 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

使得 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中至少一者為除了氫以外的基團；

其先決條件係化合物不是下列者：

1-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶；

1-[(5-溴-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-氯苯基)磺醯基]六氫吡啶；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-(3-吡啶基羰基)六氫吡啶；

1-[(5,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-[(5,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

1-[(5-溴-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-(3-吡啶基羰基)六氫吡啶；

1-(3-吡啶基羰基)-4-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-(3-吡啶基羰基)-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-(3-吡啶基羰基)-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶；

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

1-{[6-(甲氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

4-({4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-六氫吡啶基}磺醯基)苯甲腈；

1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡啶；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡啶；

4-[(4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}-1-六氫吡啶基)磺醯基]苯甲脒；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-[(3-氯苯基)磺醯基]六氫吡啶；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-[(3-氯苯基)磺醯基]六氫吡啶；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡啶；

1-[(5,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-氯苯基)磺醯基]六氫吡啶；

1-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡啶；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡啶；及

1-[(5-溴-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-氯苯基)磺醯基]六氫吡啶。

應瞭解在式(I)中，當R¹存在時，其可與吡啶基環中的4

個可能的碳原子中任一者連接。

如本文所使用之術語“烷基”(用作為基團或基團的一部分時)係指含有指定之碳原子數量的直鏈或支鏈烴鏈。例如， C_{1-6} 烷基意謂含有至少1個且至多6個碳原子的直鏈或支鏈烴鏈。烷基的實例包括，但不限於此：甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、異丙基、第三丁基、正己基及異己基。

如本文所使用之術語“烷氧基”(用作為基團或基團的一部分時)係指-O-烷基，其中烷基係如上述所定義。

本文使用之術語“鹵素”敘述(除非有其他的陳述)選自氟基(氟)、氯基(氯)、溴基(溴)或碘基(碘)之基團。在一個具體例中，本文使用之術語“鹵素”敘述(除非有其他另外的陳述)選自氯基(氯)或溴基(溴)之基團。

如本文所使用之術語 C_{1-4} 鹵烷基係指以一或多個鹵素基團，例如 CF_3 、 CF_2H 或 CF_3CH_2 取代之如本文定義之 C_{1-4} 烷基。

如本文所使用之術語 C_{1-4} 鹵烷氧基係指以一或多個鹵素基團，例如-O- CF_3 取代之如本文定義之 C_{1-4} 烷氧基。

如本文所使用之術語“ C_{3-6} 環烷基”係指3至6個碳原子之飽和單環烴環。此等基團的實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

術語4至6員雜環狀環及其單價基係指含有1或2個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的4至6員飽和單環狀環。此等基團的適合實例包括吡咯啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基及吡丁啉基。

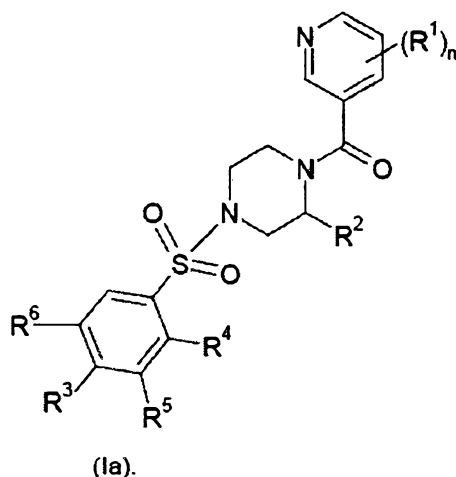
在第一或第二觀點的一個具體中， R^1 係選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、鹵基及 $NR^{1a}R^{1b}$ 。在第一或第二觀點的另一具體中， R^1 係選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。在第一或第二觀點的一個特殊具體例中， R^1 係選自甲基及甲氧基。在第一或第二觀點的更特殊具體例中， R^1 係選自2-甲基、6-甲基、2-甲氧基及6-甲氧基。在第一或第二觀點的甚至更特殊具體例中， R^1 為2-甲基。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^1 為 $NR^{1a}R^{1b}$ ，且 R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成4至6員雜環狀環。在第一或第二觀點的另一具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成4或5員雜環狀環。在第一或第二觀點的一個特殊具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成嗎啉基、吡咯啉基或吡丁啉基環。在第一或第二觀點的更特殊具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基。在第一或第二觀點的甚至更特殊具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 係選自甲基及乙基。在甚至更特殊的具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成嗎啉基、吡咯啉基或吡丁啉基環。

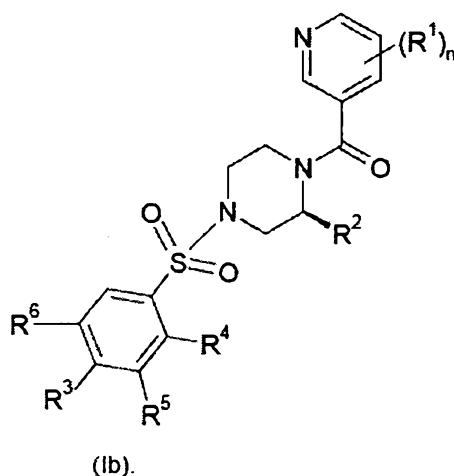
在第一或第二觀點的一個具體例中， n 為0或1。在第一或第二觀點的另一具體例中， n 為1。在第一或第二觀點的另一具體例中， n 為0。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^2 為甲基。在第一或第二觀點的另一具體例中， R^2 為甲基及 m 為1。在第一

或第二觀點的特殊具體例中，式(I)化合物為式(Ia)化合物：



在第一或第二觀點的更特殊具體例中，式(I)化合物為式(Ib)化合物：



在第一或第二觀點的一個具體例中， R^3 為 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。在第一或第二觀點的一個特殊具體例中， R^3 為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基。在第一或第二觀點的更特殊具體例中， R^3 為三氟甲基。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^4 為氫或甲基。在第一或第二觀點的一個特殊具體例中， R^4 為氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^5 及 R^6 係獨立選

自氫及C₁₋₄鹵烷基。在第一或第二觀點的一個特殊具體例中，R⁵及R⁶係獨立選自氫及三氟甲基。在第一或第二觀點的更特殊具體例中，R⁵及R⁶為氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中，R¹為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基或NR^{1a}R^{1b}，R¹特別為C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基，R¹更特別為甲基或甲氧基，R¹甚至更特別選自2-甲基、6-甲基、2-甲氧基及6-甲氧基，R¹又甚至更特別為2-甲基；n為0或1，n特別為1；R²為甲基，R²特別為甲基且m為1，更特別為相對於六氫吡啶羰基鍵(如式(Ia)中)的2-甲基，甚至更特別為(2S)-2-甲基(如式(Ib)中)；R³為C₁₋₄鹵烷基或C₁₋₄鹵烷氧基，R³特別為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基，R³更特別為三氟甲基；R⁴為氫或甲基，R⁴特別為氫；R⁵及R⁶係獨立選自氫及C₁₋₄鹵烷基，R⁵及R⁶特別獨立選自氫及三氟甲基，R⁵及R⁶更特別為氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中，R¹為C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基或NR^{1a}R^{1b}；n為0或1；當R²存在時，則其為甲基；R³為C₁₋₄鹵烷基或C₁₋₄鹵烷氧基；R⁴為氫或甲基；R⁵及R⁶係獨立選自氫及C₁₋₄鹵烷基。

在第一或第二觀點的一個具體例中，R¹為C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；n為1；R²為甲基且m為1；R³為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基；R⁴為氫；R⁵及R⁶係獨立選自氫及三氟甲基。

在第一或第二觀點的一個具體例中，R¹為甲基或甲氧基；n為1；R²為相對於六氫吡啶羰基鍵的2-甲基(如式(Ia))

中)且 m 為1； R^3 為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基； R^4 為氫； R^5 及 R^6 為氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^1 係選自2-甲基、6-甲基、2-甲氧基及6-甲氧基； n 為1； R^2 為(2S)-2-甲基(如式(Ib)中)且 m 為1； R^3 為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基； R^4 為氫； R^5 及 R^6 為氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^1 為 $NR^{1a}R^{1b}$ ，且 R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立為氫或 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成4至6員雜環狀環， R^{1a} 及 R^{1b} 特別獨立為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成4或5員雜環狀環， R^{1a} 及 R^{1b} 更特別獨立為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成嗎啉基、吡咯啉基或吡丁啉基環， R^{1a} 及 R^{1b} 甚至更特別為 C_{1-4} 烷基， R^{1a} 及 R^{1b} 又甚至更特別選自甲基及乙基； n 為0或1， n 特別為1； R^2 為甲基， R^2 更特別為甲基且 m 為1，更特別為相為於六氫吡啶羰基鍵的2-甲基(如式(Ia)中)，甚至更特別為(2S)-2-甲基(如式(Ib)中)； R^3 為 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基， R^3 特別為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基， R^3 更特別為三氟甲基； R^4 為氫或甲基， R^4 特別為氫； R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 鹵烷基， R^5 及 R^6 特別獨立選自氫及三氟甲基， R^5 及 R^6 更特別為氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^1 為 $NR^{1a}R^{1b}$ ，且 R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立為氫或 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成4至6員雜環狀環； n 為0或1；當 R^2 存在時，其為甲基； R^3 為 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基； R^4 為氫或甲基；

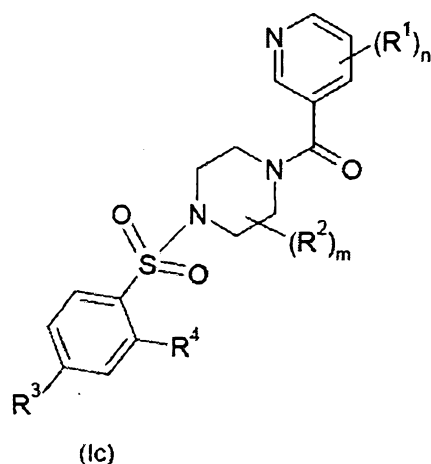
R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 鹵烷基。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立為氫或 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成4或5員雜環狀環； n 為1； R^2 為甲基且 m 為1； R^3 為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基； R^4 為氫或甲基； R^5 及 R^6 係獨立選自氫及三氟甲基。

在第一或第二觀點的一個具體例中， R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接的氮原子一起形成嗎啉基、吡咯啉基或吡丁啉基環， n 為1； R^2 為相對於六氫吡啶羰基鍵的2-甲基； R^3 為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基； R^4 為氫； R^5 及 R^6 係獨立選自氫。

在第一或第二觀點的一個具體例中，化合物係選自實例1至76的化合物或其鹽。

在第三觀點中，化合物為用於治療法中的式(Ic)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中



R^1 代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或嗎啉基；

m 及 n 獨立代表從0至1之整數；

R^2 代表 C_{1-4} 烷基；

R^3 代表鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基；

R^4 代表氫或甲基；

使得當 R^3 代表氰基時，則 R^4 代表除了氫以外的基團。

在第四觀點中，化合物為式(Ic)化合物或其鹽，其中
 R^1 代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基或嗎啉基；

m 及 n 獨立代表從0至1之整數；

R^2 代表 C_{1-4} 烷基；

R^3 代表鹵素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基；

R^4 代表氫或甲基；

使得當 R^3 代表氰基時，則 R^4 代表除了氫以外的基團；

其先決條件係化合物不是下列者：

1-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶；

1-(3-吡啶基羰基)-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；

1-(3-吡啶基羰基)-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

1-{[6-(甲氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶；

4-({4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-六氫吡啶基}磺醯基)苯甲腈；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；及

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶。

在第三或第四觀點的一個具體例中， n 代表0或1。在第三或第四觀點的另一具體例中， n 代表1。在第三或第四觀點的一個具體例中，當 R^1 存在時，則其代表 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或氟基。在第三或第四觀點的另一具體例中， R^1 代表 C_{1-4} 烷基。在第三或第四觀點的又另一具體例中， R^1 代表甲基，特別為2-甲基或6-甲基，甚至更特別為2-甲基。

在第三或第四觀點的一個具體例中， m 代表0或1。在第三或第四觀點的另一具體例中， m 代表1。在第三或第四觀點的一個具體例中，當 R^2 存在時，則其代表 C_{1-3} 烷基。在第三或第四觀點的另一具體例中， R^2 代表甲基或乙基。在第三或第四觀點的又另一具體例中， R^2 代表甲基。

在第三或第四觀點的一個具體例中， R^3 代表氯、氟基、三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基。在第三或第四觀點的另一具體例中， R^3 代表三氟甲基。

在第一至第四觀點的另一具體例中，化合物為下列者：
 (2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶；或
 (2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶，或其鹽。化合物更特別為(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶或其鹽。

如第一至第四觀點中所定義之某些化合物可在一些情

況中形成其酸加成鹽類。應理解式(I)化合物可用作用於醫藥中的鹽類，在該例子中，鹽類應為醫藥上可接受的。醫藥上可接受之鹽類包括那些由Berge, Bighley及Monkhouse於J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19所述者。術語“醫藥上可接受之鹽類”包括從醫藥上可接受之酸類，包括無機及有機酸所製備之鹽類。此等酸類包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、苦杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥萘酸、泛酸、磷酸、丁二酸、硫酸、酒石酸、對-甲苯磺酸及類似物。

醫藥上可接受之鹽類的實例包括那些從馬來酸、富馬酸、苯甲酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、丁二酸、氫氯酸、硫酸、雙亞甲基柳酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、丙酸、酒石酸、柳酸、檸檬酸、葡萄糖酸、天冬胺酸、硬脂酸、棕櫚酸、伊康酸、羥乙酸、對-胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、環己基胺甲磺酸、磷酸及硝酸所形成者。

那些熟習此技藝者應理解如第一至第四觀點中所定義之化合物的某些經保護之衍生物(其可在最後去保護階段之前達成)其本身可不具有藥理活性，但是在某些實例中，其可經口服或非經腸投予且隨後在體內代謝形成如第一至第四觀點中所定義之化合物，其具有藥理活性。此等衍生物因此可敘述為“前藥”。在第一至第四觀點中所定義之化合物的所有經保護之衍生物及前藥皆包括在本發明之範圍內。適合於本發明化合物的前藥之實例係敘述於Drugs of

Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538、Topics in Chemistry, Chapter 31, pp 306-316及“Design of Prodrugs” by H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1中(將文件中的揭示內容併入本文以供參考)。那些熟習此技藝者進一步理解可將以那些熟習此技藝者已知為“前-部分”的某些部分，例如由H. Bundgaard於“Design of Prodrugs”(將文件中的揭示內容併入本文以供參考)中所述之部分，放置在適當的官能度上，其係在此等官能度存在於如第一及第二觀點中所定義之化合物內時。因此，在另一觀點中，本發明提供如第一至第四觀點中所定義之化合物的前藥。

應理解如第一至第四觀點中所定義之某些化合物或其鹽類可以溶劑合物，諸如水合物存在。在以溶劑合物存在時，本發明包括於其範圍內的化學計量及非化學計量之溶劑合物。

應理解如第一至第四觀點中所定義之某些化合物或其鹽類可以一種以上的多晶形式存在。不論是否為純多晶形式或在與任何其他材料(諸如另一多晶形式)摻合時，本發明延伸到所有此等形式。

如第一至第四觀點中所定義之某些化合物能夠以立體異構物形式存在(例如，非鏡像異構物及鏡像異構物)，且本發明延伸到每一個這些立體異構物形式及其混合物，包括外消旋物。不同的立體異構物形式可以常見的方法互相分離，或任何既定的異構物可以立體特異性或不對稱合成法獲得。本發明亦延伸到任何互變異構物形式及其混合物。

本發明亦包括以同位素標記之化合物，其與如第一至第四觀點中所定義之化合物相同，但是事實上一或多個原子被具有原子量或質量數不同於在本性上最常發現的原子量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、氟之同位素，諸如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 及 ^{18}F 。

含有上述同位素及/或其他原子的其他同位素之如第一至第四觀點中所定義之化合物及該化合物之鹽類係在本發明之範圍內。同位素標記之本發明化合物(例如，那些併入放射性同位素，諸如 ^3H 、 ^{14}C)有用於藥物及/或基質組織分布檢定法中。就同位素的製備容易性及可偵測性而言，以氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素特別佳。 ^{11}C 及 ^{18}F 同位素特別有用於PET(正電子發射斷層攝影術)中。PET有用於腦部成像。進一步以較重的同位素，諸如氘(亦即 ^2H)之取代作用可提供由於較大的代謝穩定性所致的某些治療優點，例如增加活體內半衰期或減少劑量需求，且因此可能於一些情況中較佳。以同位素標記之式(I)化合物及本發明的下列化合物通常可藉由以可輕易取得的同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來進行在下列流程及/或實例中所揭示之程序而製備。在一個具體例中，如第一至第四觀點中所定義之化合物或其鹽類未以同位素標記。

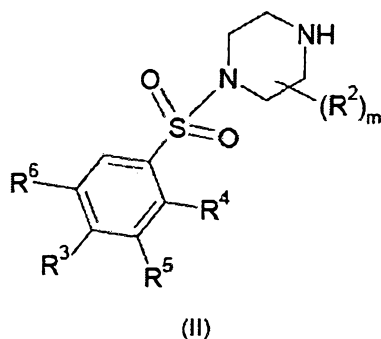
在整個說明書之中，通式係以羅馬符號(I)、(II)、(III)、(IV)等命名。這些通式的亞群係定義成(Ia)、(Ib)、(Ic)等..(IVa)、(IVb)、(IVc)等。

如第一至第四觀點中所定義之化合物可如下列流程及

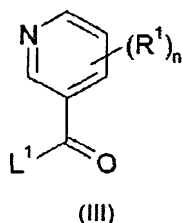
實例中所陳述而製備。下列方法構成本發明的另一觀點。

本發明亦提供一種製備如第一至第四觀點中所定義之化合物或其鹽之方法，該方法包含：

(a)將式(II)化合物

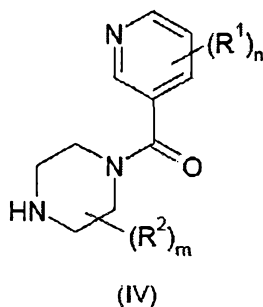


或其衍生物與式(III)化合物

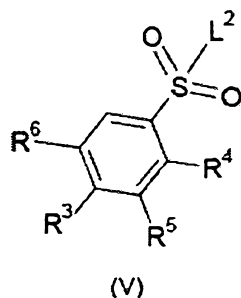


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 及 n 係如上述所定義，且 L^1 代表適合的脫離基，諸如鹵素原子(例如，氯或溴)或以市售可取得的醯胺偶合試劑(例如，HOBT、HBTU及HATU)活化之羥基，反應；

(b)將式(IV)化合物



與式(V)化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 及 n 係如上述所定義，且 L^2 代表適合的脫離基，諸如鹵素原子(例如，氯或溴)，反應；(c)相互轉變成如第一至第四觀點中所定義之其他化合物。

方法(a)典型地包含式(II)化合物與式(III)化合物在適合的溶劑中(諸如乙腈、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或二氯甲烷)，在適合的鹼存在下(例如，三乙胺、二異丙基乙胺或DIPEA)於 0°C 至周圍溫度下(例如，室溫)反應。

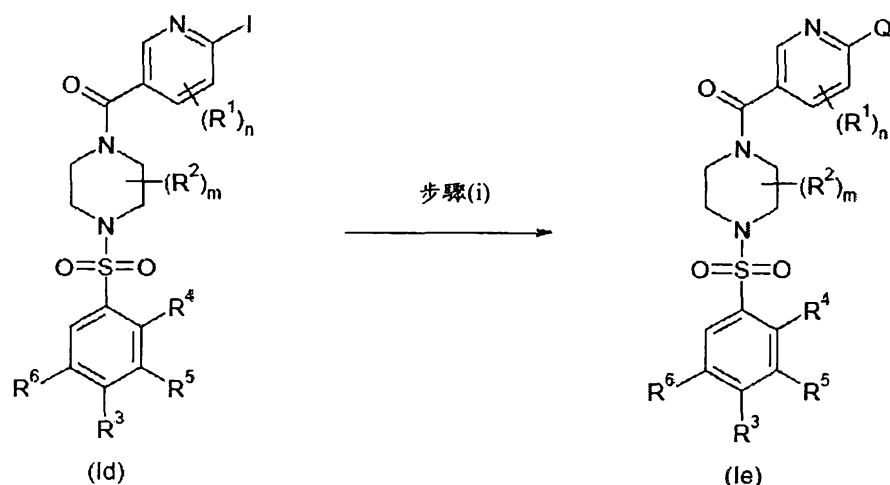
方法(b)典型地包含式(IV)與(V)化合物在適合的溶劑存在下(如二氯甲烷或乙腈)，在適合的鹼存在下(例如，三乙胺、二異丙基乙胺或DIPEA)於 0°C 至周圍溫度下(例如，室溫)反應。

另一選擇地，方法(b)典型地可包含在適合的鹼作為溶劑(例如，吡啶)存在下的中間物反應。

方法(c)可使用習知的相互轉變程序來執行，諸如差向異構作用、氧化作用、還原作用、烷基化作用、親核性或親電子性芳族取代作用。一個此種相互轉變的實例可為其中 R^3 代表溴之如第一至第四觀點中所定義之化合物成為其中 R^3 代表氰基之如第一至第四觀點中所定義之化合物的相互轉變。此相互轉變可藉由以氰化物鹽(例如氰化銅(I))在適合溶劑中(諸如N,N-二甲基甲醯胺)於上升的溫度下(諸如使

用微波照射的 200°C)處理溴化合物來進行。另一選擇地，相互轉變可使用氰化物鹽(例如，氰化鋅)在鈀觸媒來源(例如，參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0))及配體(例如，1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵)存在下，在適合的溶劑中(諸如N,N-二甲基甲醯胺)於上升的溫度下(諸如 120°C)來進行。此種相互轉變亦可在如第一至第四觀點中所定義之化合物的中間物上進行，例如在式(VII)化合物上。相互轉變的另一實例係從其中 R^4 代表溴之式(VII)化合物成為其中 R^4 代表甲基之化合物的相互轉變。此相互轉變可藉由以甲基硼酸或酯(例如，三甲基環硼氧烷)在鈀觸媒存在下(例如，肆三苯膦鈀(0))，在適合的溶劑中(諸如1,4-二噁烷)於上升的溫度下(諸如 100°C)處理溴化合物來進行。

成為如第一至第四觀點中所定義之其他化合物的相互轉變的不同實例顯示於下列流程中：

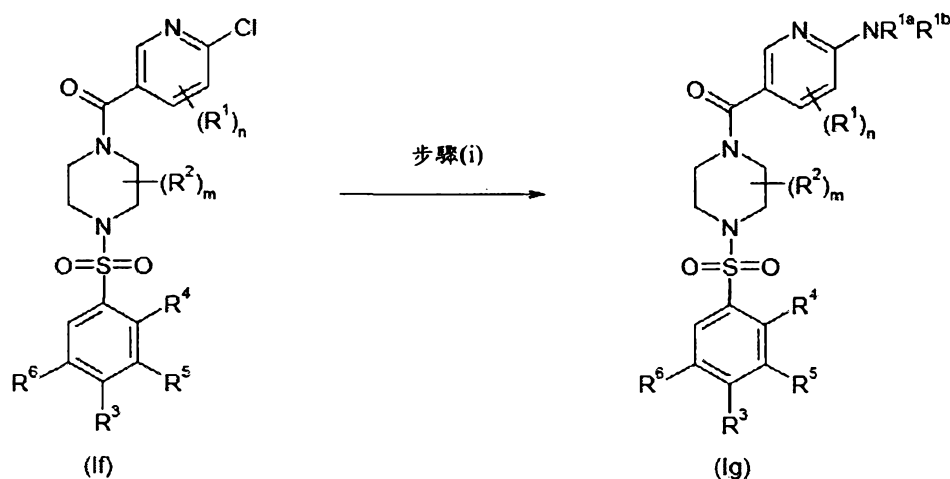


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 m 係如上述所定義， n 為0或1，且 Q 為 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基。

步驟(i)典型地包含式(Id)化合物與 C_{1-4} 烷基鋅鹵化物在

觸媒存在下(諸如PdCl₂(dppf))，在適合的溶劑中(諸如1,4-二噁烷)於上升的溫度下(諸如100°C)反應。另一選擇地，步驟(i)可包含式(Id)化合物與適合的C₁₋₄烷基硼酸或C₃₋₆環烷基硼酸在觸媒(諸如乙酸鈮(II))、配體(諸如三環己膦)及鹼(諸如磷酸鉀)存在下，在溶劑中(諸如甲苯與水之混合物)於上升的溫度下反應。

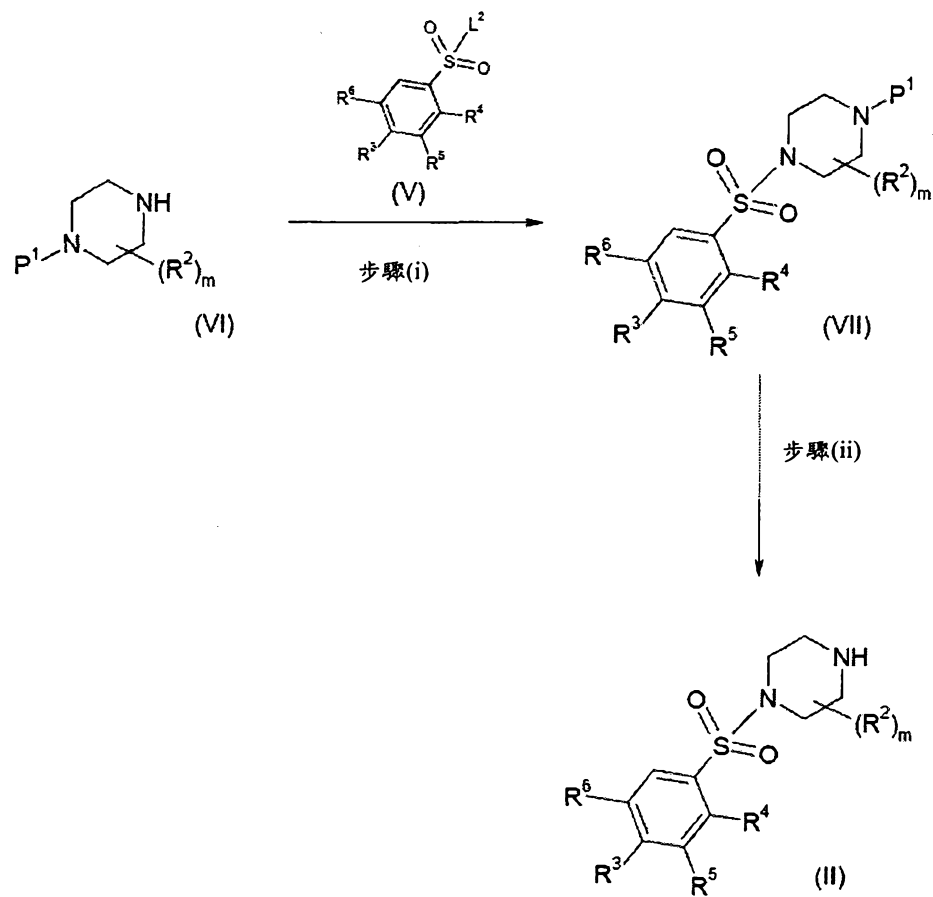
成為如第一至第四觀點中所定義之其他化合物的相互轉變的另一實例顯示於下列流程中：



其中R¹、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶及 m 係如上述所定義，且n為0或1。

步驟(i)典型地包含式(If)化合物與胺HNR^{1a}R^{1b}在適合的溶劑中(諸如異丙醇)於100-180°C之溫度範圍的微波中以達成為(Ie)之滿意的轉化率所需之時間(例如，1小時至48小時)反應。

式(II)化合物可依照下列流程製備：



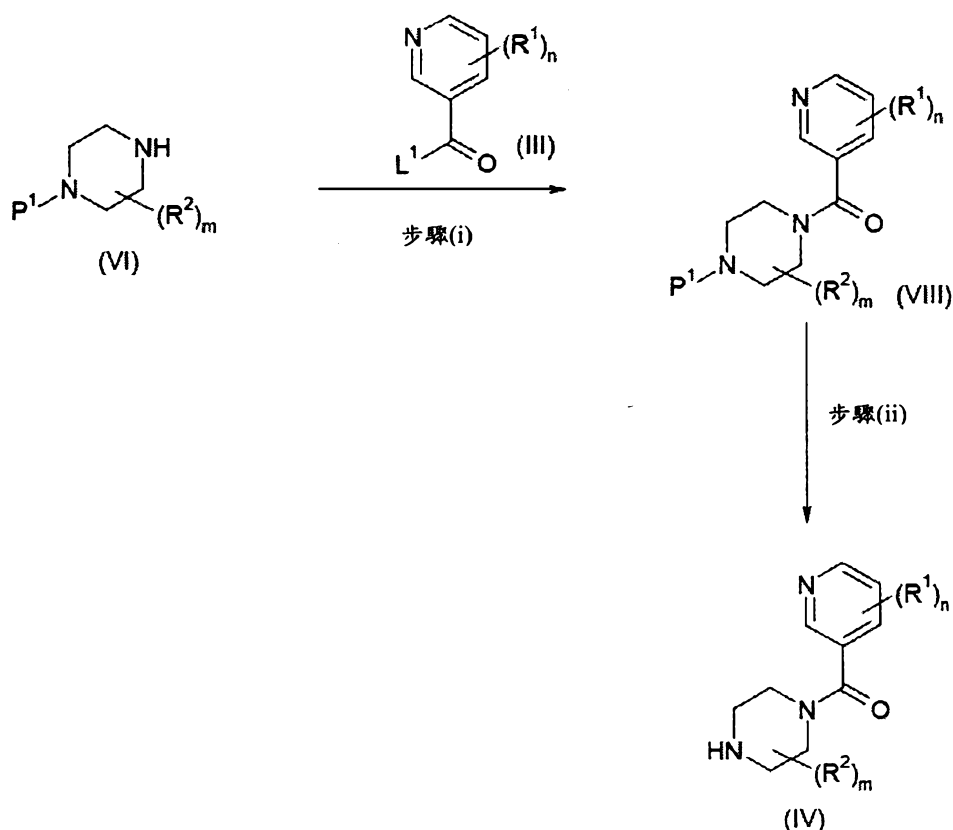
其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 m 及 L^2 係如上述所定義，且 P^1 代表適合的保護基，諸如第三丁氧基羰基。另一選擇地，如果 P^1 為 H ，則不需要步驟(ii)。

步驟(i)典型地包含式(V)與(VI)化合物在適合的溶劑中(如DCM或MeCN)，在鹼存在下(例如，三乙胺、二異丙基乙胺或DIPEA)於 $0^\circ C$ 至周圍溫度下(例如，室溫)反應。另一選擇地，步驟(i)典型地可使用適合的鹼作為溶劑(例如，吡啶)來進行，或步驟(i)亦可在THF與水之溶劑混合物中使用適合的鹼(諸如氫氧化鈉)來進行。

步驟(ii)典型地包含去保護反應。例如，當 P^1 代表第三丁氧基羰基時，則步驟(ii)典型地包含以酸，例如氫氯酸或三氟乙酸在溶劑中(諸如1,4-二噁烷、二氯甲烷或甲醇與1,4-

二噁烷之混合物)處理。

式(IV)化合物可依照下列流程製備：



其中R²、m、R¹、n及P¹係如上述所定義。

步驟(i)典型地包含式(VI)化合物與式(III)化合物在適合的溶劑中(諸如MeCN、THF、DMF或DCM)，在適合的鹼存在下(例如，三乙胺、二異丙基乙胺或DIPEA)於0°C至周圍溫度下(例如，室溫)反應。

方法(ii)典型地包含去保護反應，其可以類似於上述步驟(ii)的方式進行。

式(III)、(V)及(VI)化合物係市售可取得，或可以已知的方法製備。

可阻斷Ca_v2.2鈣通道的化合物可用於治療或預防疼痛，包括急性疼痛、慢性疼痛、慢性關節痛、肌與骨骼疼

痛、神經病性疼痛、發炎性疼痛、內臟疼痛、與癌症有關聯之疼痛、與偏頭痛有關聯之疼痛、緊張性頭痛及叢集性頭痛、與功能性腸病症有關聯之疼痛、下背及頸部疼痛、與扭傷及過勞有關聯之疼痛、交感維持性疼痛、肌炎、與流行性感冒或其他病毒感染(諸如一般感冒)有關聯之疼痛、與風濕熱有關聯之疼痛、與心肌缺血有關聯之疼痛、手術後疼痛、癌症化療法疼痛、頭痛、牙痛及經痛。

“慢性關節痛”症狀包括類風濕性關節炎、骨關節炎、類風濕性脊椎炎、痛風性關節炎及幼年關節炎。

“與功能性腸病症有關聯之疼痛”包括非潰瘍性消化不良、非心臟性胸痛及躁性大腸症候群。

“神經病性疼痛”症候群包括：糖尿病性神經病變、坐骨神經痛、非特異性下背痛、三叉神經痛、多發性硬化疼痛、肌纖維痛、與HIV相關之神經病變、疱疹後神經痛、三叉神經痛及由身體創傷、截肢、幻肢症候群、脊椎手術、癌症、毒素或慢性發炎症狀所致之疼痛。另外，神經病性疼痛症狀包括與一般非疼痛性感覺(諸如“手腳發麻”(pins and needles))有關聯之疼痛(感覺異常且感覺遲鈍)、增高對觸摸之敏感性(痛覺過敏)、在無害刺激後的疼痛敏感性(動態、靜態、熱或冷觸感痛)、增高對有害刺激的敏感性(熱、冷、機械性痛覺過敏)、移除刺激後的持續疼痛感覺(病態痛覺)或選擇性感覺途徑缺乏或不足(痛覺遲鈍)。

有可能以如第一至第四觀點中所定義之化合物治療的其他症狀包括神經退化性疾病及神經退化、創傷後神經退

化、耳鳴、對依賴性誘發劑，諸如類鴉片(例如，嗎啡)，CNS抑制劑(例如，酒精)，精神刺激劑(例如，可卡因)及尼古丁之依賴性。

神經退化性疾病包括失智症，特別為退化性失智症(包括老年性失智症，路易氏體(Lewy body)失智症、阿滋海默氏症，畢克氏(Pick's)症，亨丁頓氏(Huntingdon's)症，帕金森氏(Parkinson's)症及庫茲德-賈克氏(Creutzfeldt-Jakob)症、ALS、運動神經元疾病)；血管性失智症(包括多發性梗塞失智症)；以及與顱內空間佔用障礙有關聯之失智症；創傷；感染與相關症狀(包括HIV感染、腦膜炎及帶狀疱疹)；代謝；毒素；缺氧與缺乏維生素；及與老化有關聯之輕度認知障礙，特別為與年齡有關聯之記憶障礙。

如第一至第四觀點中所定義之化合物亦可用於神經保護及用於治療或預防創傷後，諸如中風、心動停止，肺動脈繞道、創傷性腦傷害、脊髓傷害或類似創傷後之神經退化。

有可能以如第一至第四觀點中所定義之化合物治療的另一症狀為痙攣狀態或肌肉張力過高。

因此，在第一及第三觀點的具體例中，治療法係治療或預防任何本文所述之病症，特別為疼痛。在一個特殊的具體例中，治療法係治療任何本文所述之病症，特別為疼痛。

根據另一觀點，其係提供如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療或預防任

何本文之病症(特別為疼痛)的藥劑之用途。更特別提供如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽在製造用於治療任何本文之病症的藥劑之用途。

根據另一觀點，其係提供一種治療或預防在人類中的任何本文之病症(特別為疼痛)的方法，此方法包含以有效量之如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予需要此治療或預防之人類。

在本發明的上下文中，術語“治療”係指對症治療，而術語“預防”係用於意謂預防在已受苦之受檢者中的徵候或預防在受苦之受檢者中的徵候復發且不限於完全預防痛苦。

為了使用如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽治療或預防人類及其他哺乳類，其通常係依照標準的醫藥實務調配成醫藥組成物。因此，在本發明的另一觀點中，其係提供一種包含如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物，其適合於人類或獸醫藥使用。

為了在治療法中使用如第一至第四觀點中所定義之化合物，其通常係依照標準的醫藥實務調配成醫藥組成物。本發明亦提供一種包含如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽及視需要在醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組成物。

當如第一及第二觀點中所定義之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防疼痛時，其可與有用於治療

或預防神經病性起由之疼痛(包括神經痛、神經炎及背痛)及發炎性疼痛(包括骨關節炎、類風濕性關節炎、急性發炎疼痛、背痛及偏頭痛)所必要之其他藥劑組合使用。此等治療劑包括例如COX-2(環加氧酶-2)抑制劑類，諸如希樂葆(celecoxib)、得拉可西保(deracoxib)、羅非可西保(rofecoxib)、凡地可西保(valdecoxib)、帕雷可西保(parecoxib)、COX-189或2-(4-乙氧基-苯基)-3-(4-甲烷磺醯基-苯基)-吡唑并[1,5-b]嗒咩(WO99/012930)；5-脂肪加氧酶抑制劑類；NSAID(非類固醇抗發炎藥物)，諸如二克氯吩(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、那布美冬(nabumetone)或布咯芬(ibuprofen)；雙膦酸酯類；白三烯受體拮抗劑類；DMARD(疾病改善之抗風濕藥)，諸如滅殺除癌錠(methotrexate)；腺苷酸A1受體激動劑類；鈉通道阻斷劑類，諸如樂命達(lamotrigine)；NMDA(N-甲基-D-天冬胺酸酯)受體調節劑，諸如甘胺酸受體拮抗劑或美金剛(memantine)；用於電壓門控之鈣通道的 $\alpha_2\delta$ -亞單元之配體，諸如加巴噴丁(gabapentin)、普加巴林(pregabalin)及梭茲拉(solzira)；三環抗憂鬱藥，諸如美樂力(amitriptyline)；神經元安定抗癲癇藥；膽鹼酯酶抑制劑，諸如加蘭他敏(galantamine)；單胺能攝取抑制劑，諸如維拉福新(venlafaxine)；類鴉片止痛劑；局部麻醉劑；5HT₁激動劑，諸如三坦類(triptans)(例如，蘇馬三坦(sumatriptan)、納拉三坦(naratriptan)、洛米三坦(zolmitriptan)、依利三坦(eletriptan)、福瓦三坦(frovatriptan)、阿莫三坦(almotriptan)

或瑞拉三坦(rizatriptan))；菸鹼酸乙醯基膽鹼(nACh)受體調節劑；麩胺酸酯受體調節劑，例如NR2B亞型之調節劑；EP₄受體配體；EP₂受體配體；EP₃受體配體；EP₄激動劑及EP₂激動劑；EP₄拮抗劑；EP₂拮抗劑及EP₃拮抗劑；大麻素受體配體；舒緩激肽受體配體；香草素受體或瞬時受體電位(TRP)配體；及嘌呤受體配體，包括在P2X₃、P2X_{2/3}、P2X₄、P2X₇或P2X_{4/7}之拮抗劑；KCNQ/Kv7通道打開劑，諸如瑞替加濱(retigabine)。額外的COX-2抑制劑係揭示於美國專利第5,474,995號、US5,633,272、US5,466,823、US6,310,099及US6,291,523中；且揭示於WO 96/25405、WO 97/38986、WO 98/03484、WO 97/14691、WO99/12930、WO00/26216、WO00/52008、WO00/38311、WO01/58881及WO02/18374中。

當如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於治療或預防阿滋海默氏症時，其可與用作為疾病改善或對症治療阿滋海默氏症所必要之其他藥劑組合使用。此等其他治療劑的適合實例可為已知用於改善膽鹼穿透之劑，諸如5-HT_{1A}拮抗劑(例如，利克坦(lecozotan))、5-HT₆拮抗劑、M1蕁毒鹼激動劑、M2蕁毒鹼拮抗劑、乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如，四氫胺基吡啶、多奈派齊(donepezil)或瑞瓦司地(rivastigmine))或變構調節劑；菸鹼酸受體激動劑或變構調節劑；對症劑，諸如5-HT₆受體拮抗劑(例如，SB742457)、H₃受體拮抗劑(例如，GSK 189254及GSK239512)、5-HT₄受體激動劑、PPAR激動劑；亦為NMDA

受體拮抗劑或調節劑；亦為疾病改善劑，諸如 β -或 γ -分泌酶抑制劑(例如，R-富比普芬(flurbiprofen))；亦為AMPA正性調節劑及甘胺酸運輸子再攝取抑制劑。

當如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽與另一治療劑組合使用時，化合物可以任何方便的途徑依序或同時投予。

本發明因此在另一觀點中提供一種包含如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽與另一治療劑或劑類一起之組合。

本發明的醫藥組成物(其可藉由在周圍溫度及大氣壓力下適當地摻合而製備)通常適合於口服、非經腸或直腸投予，且其本身可具有藥片、膠囊、口服液體製劑、藥粉、粒劑、錠劑、可重組藥粉、可注射或灌注溶液或懸浮液、或栓劑之形式。通常以可口服投予之組成物較佳。

用於口服投予之藥片及膠囊可具有單位劑型，且可含有習知的賦形劑，諸如結合劑、填充劑、成片潤滑劑、崩散劑及可接受之溼潤劑。可將藥片根據一般醫藥實務中所熟知的方法包膜。

口服液體製劑可具有例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、漿液或酏劑之形式，或可具有乾燥的產物形式，在使用前以水或其他適合的媒劑重組。此等液體製劑可含有習知的添加劑，諸如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可包括可食用油)、保存劑及若必要之習知的調味劑或著色劑。

用於非經腸投予之流體單位劑型係利用本發明化合物

或其藥學上可接受的鹽及無菌媒劑而製備。取決於所使用之媒劑及濃度而定，化合物可懸浮或溶解在媒劑中。在製備溶液時，化合物可經溶解用以注射且經過濾殺菌，然後填入適合的小瓶或安瓶內且密封。最好將佐劑，諸如局部麻醉劑、保存劑及緩衝劑溶解在媒劑中。為了增強穩定性，組成物可在填入小瓶之後冷凍且在真空下移除水。非經腸懸浮液實質上以相同的方式製備，除了將化合物懸浮而不是溶解在媒劑中且無法經由過濾完成殺菌。化合物可在懸浮於無菌媒劑之前經由暴露於環氧乙烷而殺菌。組成物最好包括界面活性劑或溼潤劑，以促進化合物的均勻分布。

組成物可含從0.1至99重量%，較佳從10至60重量%之活性材料，其係取決於投予方法。如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽在治療或預防上述病症所使用之劑量將隨著病症的嚴重度、患者的體重及其他類似因素而以常見的方式變動。然而，通則上適合的單位劑量可為0.05至1000毫克，更適合為1.0至200毫克，且此單位劑量可以每天投予一次以上，例如每天二或三次。此治療法可以延伸數週、月、年或甚至終生。

本發明的另一觀點係一種包含0.05至1000毫克如第一至第四觀點中所定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽及0至3公克，更適合為0至2公克之至少一種醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物。

將所有的發表案(包括(但不限於在此)在說明書中引用之專利及專利申請案)併入本文以供參考，如同各個發表案

係經具體且個別指示以充分說明而併入本文以供參考。

縮寫：

Ar：	氫氣
aq.：	水性
dba：	二亞苯甲基丙酮
DCM：	二氯甲烷
DIPEA：	二異丙基乙胺
DMF：	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO：	二甲亞砜
DPPF：	1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵
EDC：	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽
EtOAc：	乙酸乙酯
HATU：	O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽
HBTU：	O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎢六氟磷酸鹽
HOBT：	羥基苯并三唑
iHex：	異己基
LCMS：	液相層析術質譜法
MS：	質譜法
MeCN：	乙腈
MDAP：	質量導向式自動化製備性液相層析術
MeOH：	甲醇
rt：	室溫

sat. :	飽和
SCX :	強陽離子交換層析術
SPE :	固相萃取法
SP4 :	Biotage-SP® 自動化純化系統
THF :	四氫呋喃
TFA :	三氟乙酸
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$:	參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$:	肆(三苯膦)鈀
h :	小時
min :	分鐘
Boc :	第三丁氧基羰基
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$:	(1,1'-雙(二苯膦)二茂鐵)-二氯鈀(II)
API-ES :	大氣壓力離子化電噴霧

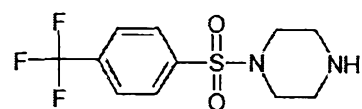
【實施方式】

許多如第一至第四觀點中所定義之支持化合物的製備作用係敘述於下。

在下列程序中，典型係在每一起始材料之後提供製法說明編號。此僅用以協助熟習的化學家而提供。起始材料可不必從所述之批料製備。

製法說明1

1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將DIPEA(9.85毫升，56.4毫莫耳)加入在DCM(200毫升)

中的1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(5.00公克, 26.8毫莫耳)之溶液中, 並接著加入4-(三氟甲基)苯磺醯氯(7.22公克, 29.5毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。接著將反應混合物在真空中縮減至乾燥, 得到標題化合物。

m/z (API-ES) 295 $[M+H-100]^+$

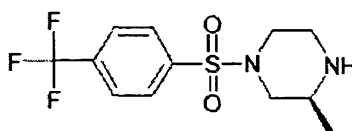
將在1,4-二噁烷中的4M HCl(50毫升, 200毫莫耳)及3滴蒸餾水加入在1,4-二噁烷(100毫升)中的4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯之溶液中。將反應混合物攪拌隔夜。接著將反應混合物在真空中縮減至乾燥。將殘餘物溶解在DCM(200毫升)中且以2M NaOH(50毫升)清洗兩次。將有機層經無水硫酸鎂乾燥, 將不溶物以過濾移除且將濾液在真空中縮減至乾燥, 得到成為淡黃色固體的標題化合物(6.60公克)。

m/z (API-ES) 295 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.89-2.98 (m, 4H), 2.99-3.09 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 2H)。

製法說明2

(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將DIPEA(11.4毫升, 65.5毫莫耳)及4-(三氟甲基)苯磺醯氯(5.68公克, 23.2毫莫耳)加入在DCM(200毫升)中的(2S)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(5.00公克, 25.0毫莫耳, 供應商: Small Molecules Inc.)之溶液中。將反應混合

物攪拌1小時。將DCM(200毫升)加入反應混合物中，將其轉移至分液漏斗中。將溶液以碳酸氫鈉飽和溶液(50毫升，兩次)及接著以蒸餾水(50毫升)清洗。將有機層經硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在旋轉蒸發器上蒸發至乾燥，得到8.90公克白色固體。將固體溶解在1,4-二噁烷(30毫升)中，並加入在1,4-二噁烷中的4M HCl(10毫升)及數滴水且將反應混合物攪拌1小時。接著再加入在1,4-二噁烷中的4M HCl(20毫升)且將反應攪拌隔夜。將反應混合物在真空中蒸發至乾燥，並將殘餘物溶解在MeOH中且裝載在SCX管柱(Biotage)上。將管柱以MeOH(2倍管柱體積)清洗且將產物以在MeOH中的1M氨溶析。LCMS顯示大量的所欲產物存在於MeOH洗液中，所以將其在旋轉蒸發器上蒸發至乾燥。將殘餘物溶解在EtOAc(100毫升)中且以2M水性HCl(50毫升)萃取。將水層以2M NaOH水溶液鹼化，直到pH維持在大於7為止，且以EtOAc(100毫升)萃取。將有機層在旋轉蒸發器上蒸發至乾燥，得到成為白色固體的標題化合物(4.34公克)。

m/z (API-ES) 309 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1.36 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 2.62-2.73 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.80-3.95 (m, 2H), 7.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.05 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶的可替換合成法：製法說明2a

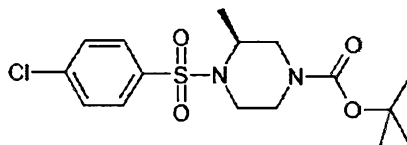
將(2S)-2-甲基六氫吡啶(15公克，150毫莫耳)溶解在四氫呋喃(300毫升)中且將溶液冷卻至0°C。加入氫氧化鈉(150毫升，449毫莫耳)，接著逐滴加入4-(三氟甲基)苯磺醯氯(40公克，164毫莫耳)(溶解在200毫升THF中)且將所得混合物攪拌1小時。再加入4-(三氟甲基)苯磺醯氯(0.06當量，2.2公克)且將混合物攪拌10分鐘。將混合物以DCM(500毫升)及水(500毫升)稀釋且攪拌5分鐘。將相分離，將水層以DCM(100毫升)萃取且將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物以1M HCl(500毫升)溶解且以DCM清洗，以萃取雜質。將水相以3M NaOH鹼化成pH=9，以DCM(3x500毫升)萃取且將合併的有機相經Na₂SO₄乾燥，然後在減壓下移除溶劑，得到標題化合物(30公克)。

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 1.06 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.94 (t, J=10.4Hz, 1H), (td, J=11.2, 4.0Hz, 1H), 2.88-3.07 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4Hz, 2H)。

製法說明3

(3S)-4-[(4-氯苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



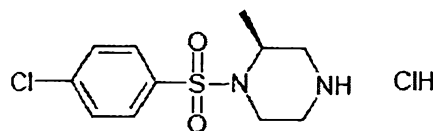
將4-氯苯磺醯氯(12.7公克，59.9毫莫耳)分批加入在吡啶(30毫升)中的(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(10.0公克，49.9毫莫耳，供應商：Aldrich)之溶液中。將

反應在室溫及氫氣下攪拌2小時。接著將反應蒸發，分溶在2N水性HCl(70毫升)與DCM(80毫升)之間。將水層再以DCM(2x80毫升)萃取，並將合併的DCM層通過疏水性濾片且蒸發。將產物在40°C之真空下經18小時乾燥，得到成為橘色固體的標題化合物(24.14公克)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.03 (3H, dd, $J=6.8, 0.4\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 3.05 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.80 (1H, m), 4.10 (2H, m), 7.48 (2H, m), 7.74 (2H, m)。

製法說明4

(2S)-1-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-甲基六氫吡啶鹽酸鹽



將(3S)-4-[(4-氯苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明3中所述製備)(粗重量24.14公克，理論值49.9毫莫耳)懸浮在1,4-二噁烷中的4M HCl(80毫升，過量)中且劇烈攪拌3小時。將樣品蒸發，懸浮在二乙醚(100毫升)中且經由燒結片過濾。將收集的固體在40°C的真空下經18小時乾燥，得到成為黃色固體的標題化合物(15.45公克)。

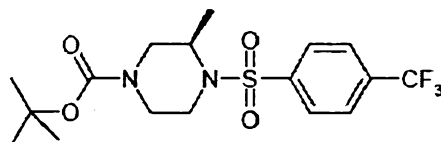
m/z (API-ES) 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d₄) δ 1.21 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.91-3.45 (5H, br m), 3.89 (1H, m), 4.38 (1H, m), 7.64 (2H, m), 7.88 (2H, m)。

製法說明5

(3R)-3-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧

酸1,1-二甲基乙酯



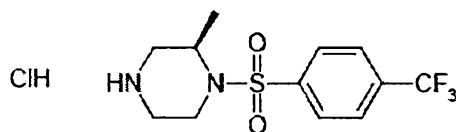
將DIPEA(1.962毫升，11.23毫莫耳)加入在室溫下在DCM(30毫升)中的(3R)-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(1.5公克，7.49毫莫耳，供應商：Aldrich)之溶液中，並接著分批加入4-(三氟甲基)苯磺醯氯(2.2公克，8.99毫莫耳)。將所得混合物在氫氣下攪拌2小時，接著加入1M HCl溶液(75毫升)及DCM(75毫升)。將層分離，並接著將水層以DCM(75毫升)再萃取，將有機層合併且以食鹽水飽和溶液(100毫升)清洗。接著將有機層分離，乾燥(MgSO₄)且濃縮至乾燥，得到標題化合物(3.39公克)。

m/z (API-ES) 309 [M+H-100]⁺

¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.03 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.65-3.22, (m, 3H), 3.54-4.27 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 2H)。

製法說明6

(2R)-2-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



將HCl(在1,4-二噁烷中的4M溶液)(10.37毫升，41.5毫莫耳)加入在1,4-二噁烷(20毫升)中的(3R)-3-甲基-4-{[4-(三氟

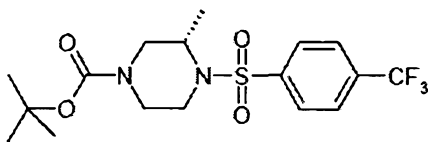
甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明5中所述製備)(3.39公克, 8.30毫莫耳)之溶液中, 並將所得混合物在氫氣下攪拌16小時。再加入5毫升在二噁烷中的4M HCl且將混合物在室溫下攪拌72小時。將混合物濃縮至乾燥, 並將殘餘物以二乙醚濕磨且以過濾收集固體, 得到成為白色粉末的標題化合物(2.507公克)。

m/z (API-ES) 309 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.72-2.86 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=13.0, 4.28$ Hz, 1H), 3.08-3.24 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 1H), 4.16-4.32 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 9.16 (br.s, 2H)。

製法說明7

(3S)-3-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



將DIPEA(2.68毫升, 15.4毫莫耳)加入在DCM(50毫升)中的(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(2.05公克, 10.2毫莫耳)之溶液中, 並將混合物在室溫下攪拌10分鐘, 然後在0°C下加入4-(三氟甲基)苯磺醯氯(3.00公克, 12.3毫莫耳)。將所得混合物在氫氣下攪拌16小時, 然後加入水(50毫升)及DCM(30毫升)。將層使用疏水性濾片分離且將有機層濃縮至乾燥, 得到成為白色固體的標題化合物(4.4公

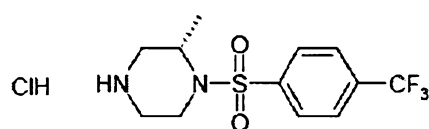
克)。

m/z (API-ES) 309 $[M+H-100]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.03 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.59-3.33 (m, 3H), 3.43-4.35 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

製法說明8

(2S)-2-甲基-1-{\[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



將HCl(在1,4-二噁烷中的4M溶液)(5.39毫升, 21.55毫莫耳)加入在1,4-二噁烷(30毫升)中的(3S)-3-甲基-4-{\[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明7中所述製備)(4.4公克, 10.77毫莫耳)之溶液中, 並將混合物在室溫下攪拌2小時。接著加入另一份HCl(在1,4-二噁烷中的4M溶液)(16.16毫升, 64.6毫莫耳)且將混合物再攪拌16小時。接著在真空中移除揮發物, 得到成為白色固體的標題化合物(3.8公克)。

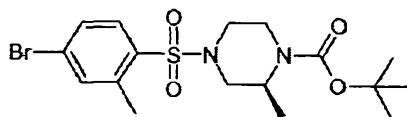
m/z (API-ES) 309 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1.20 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 2.95-3.25 (m, 3H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.56-3.77 (m, 1H), 3.87-4.00 (m, 1H), 4.34-4.51 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

製法說明9

(2S)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸

1,1-二甲基乙酯



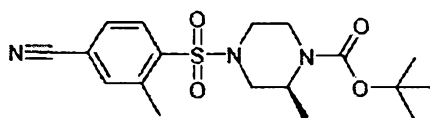
將4-溴-2-甲 苯磺醯氯(2.96公克，10.98毫莫耳)加入在0°C及氬氣下在無水DCM(25毫升)中的(2S)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(2.00公克，9.99毫莫耳)及DIPEA(2.62毫升，14.98毫莫耳)之溶液中，並允許所得黃色溶液溫熱至室溫，接著在室溫下攪拌18小時。加入半飽和水性NH₄Cl(40毫升)，接著將水層以DCM(30毫升)萃取。將合併的有機層通過疏水性濾片，接著在真空中濃縮，得到黃色油(5.01公克)。以快速層析術(矽膠；Flash 40M；在異己烷中的(6-50%)EtOAc之線性梯度)得到成為淡黃色油的標題化合物(3.52公克)。

m/z (API-ES) 333及335, 1 : 1, [M+H-100]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δppm 1.19 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.59 (td, J=12.0, 3.4Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.78 (dd, J=12.0, 3.8Hz, 1H), 3.11 (td, J=12.0, 3.2Hz, 1H), 3.44 (dt, J=12.0, 2.0Hz, 1H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.93 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.33 (br.s., 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H)。

製法說明10

(2S)-4-[(4-氟基-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



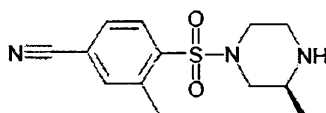
將氫氣起泡流經在無水DMF(40毫升)中的(2S)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明9中所述製備)(3.51公克, 8.10毫莫耳)之溶液0.5小時, 接著加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.523公克, 4.45毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.223公克, 0.243毫莫耳)及DPPF(0.269公克, 0.486毫莫耳), 並將所得棕色溶液在 120°C 及氫氣下攪拌2.5小時。將混合物冷卻至室溫, 在真空中濃縮且將殘餘物分溶在DCM(100毫升)與水(100毫升)之間。將水層以DCM(2x100毫升)萃取, 接著將合併的有機層通過疏水性濾片。以濃縮得到棕色殘餘物(4.31公克)。以快速層析術(矽膠; 在異己烷中的(6-50%)EtOAc之線性梯度)得到成為黃色固體的標題化合物(2.88公克)。

m/z (API-ES) 280 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.20 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.65 (td, $J=12.0, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.86 (dd, $J=12.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.13 (td, $J=12.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.49 (dt, $J=12.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.69 (m, 1H), 3.95 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.35 (br.s., 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.96 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H)。

製法說明11

3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶基]磺醯基}苯甲腈



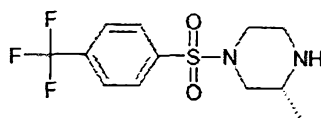
將在無水DCM(10毫升)中的(2S)-4-[(4-氟基-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明10中所述製備)(2.88公克, 7.59毫莫耳)及TFA(10毫升, 130毫莫耳)之溶液在室溫下攪拌1小時, 接著在真空中濃縮, 與甲苯(25毫升)共沸, 得到棕色油。將其分溶在DCM(50毫升)與飽和水性NaHCO₃(50毫升)之間, 接著將水層以DCM(50毫升)萃取。將合併的有機層通過疏水性濾片且在真空中濃縮, 得到成為黃色油的標題化合物(2.29公克)。

m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.06 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.33 (dd, J=11.6, 10.2Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.69-2.75 (td, J=11.5, 3.1Hz, 1H), 2.82-2.92 (m, 2H), 3.03 (dt, J=12.1, 2.6Hz, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H)。

製法說明12

(3R)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將DIPEA(5.40毫升, 30.9毫莫耳)加入在DCM(120毫升)中的(2R)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(2.95公克, 14.73毫莫耳)之溶液中, 並接著加入4-(三氟甲基)苯磺醯氯(3.96公克, 16.20毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌2.5小時, 接著以水(250毫升)清洗, 在相分離匣上乾燥且在

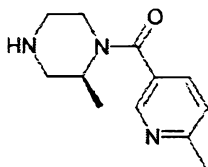
真空中濃縮。將所獲得的產物溶解1,4-二噁烷(60毫升)中且以在1,4-二噁烷中的4M水性HCl(18.41毫升，73.6毫莫耳)處理隔夜。將混合物在真空下濃縮，接著溶解在EtOAc(150毫升)中，以2N NaOH水溶液(200毫升)清洗，接著在相分離匣上乾燥且在真空中濃縮。接著將產物溶解在EtOAc(100毫升)中且以2M水性HCl(2x200毫升)萃取。將2M NaOH水溶液加入水層中，直到鹼性pH為止，接著將產物以EtOAc(500毫升)萃取。將有機層在相分離匣上乾燥且在真空下濃縮，得到標題化合物(3.76公克)。

m/z (API-ES) 309 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.05 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.93 (t, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 2.31 (td, $J=11.2, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.86-3.08 (m, 3H), 3.59-3.73 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H)。

製法說明13

(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶



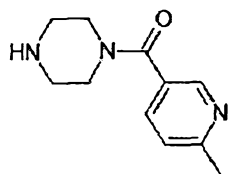
將6-甲基-3-吡啶羧酸(0.685公克，0.340毫莫耳)，HOBT· H_2O (0.765公克，4.99毫莫耳)及HBTU(1.894公克，4.99毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(1公克，4.99毫莫耳)之溶液中。最後加入DIPEA(2.62毫升，14.98毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌20小時。將溶劑以蒸發移除，並將EtOAc加入殘餘物

中且將溶液以飽和水性碳酸氫鈉及氯化鈉溶液萃取。將有機層蒸發至乾燥，並溶解在二噁烷(100毫升)中且與在二噁烷中的4M HCl(15毫升)及水(0.25毫升)攪拌隔夜。將溶液蒸發至乾燥且使用離子交換管柱(SCX, Biotage)純化，得到成為油的標題化合物(1.04公克)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.36 (dd, $J=6.8, 1.8\text{Hz}$, 3H), 2.02-3.35 (m, 7 H), 2.60 (s, 3 H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

製法說明14

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶

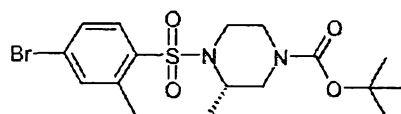


此化合物係以類似於製法說明13的化合物方式製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.60 (s, 3H), 2.8-3.1 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)。

製法說明15

(3S)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯



將4-溴-2-甲基苯磺醯氯(2.96公克，11.0毫莫耳)加入在 0°C 及氬氣下在無水DCM(25毫升)中的(3S)-3-甲基-1-六氫

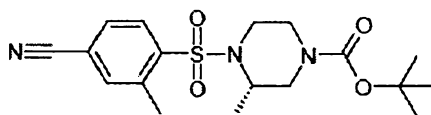
吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (2.00 公克, 9.99 毫莫耳) 及 DIPEA (2.62 毫升, 15.0 毫莫耳) 之溶液中, 並允許所得黃色溶液溫熱至室溫, 接著在室溫下攪拌 90 分鐘。加入半飽和 NH_4Cl (25 毫升), 接著將水層以 DCM (20 毫升) 萃取。將合併的水機層通過疏水性濾片, 接著在真空下濃縮, 得到淡黃色油 (4.99 公克)。以快速層析術 (矽膠; Flash 40M; 在異己烷中的 (6-50%) EtOAc 之線性梯度) 純化, 得到成為黏性透明油的標題化合物 (4.46 公克)。

m/z (API-ES) 333 及 335 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.18 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.56 (s, 3H), 2.69-2.91 (m, 1H), 2.93-3.12 (m, 1H), 3.20 (td, $J=12.8$ 及 3.3Hz , 1H), 3.37 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.78-4.06 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.83 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。

製法說明 16

(3S)-4-[(4-氰基-2-甲基苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯



將氫氣起泡流經在無水 DMF (40 毫升) 中的 (3S)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯 (可如製法說明 15 中所述製備) (4.32 公克, 9.98 毫莫耳) 之溶液 30 分鐘, 接著加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.645 公克, 5.49 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.274 公克, 0.299 毫莫耳) 及 DPPF (0.332 公克, 0.599 毫莫耳) 且將所得棕色溶液在 120°C 及氫氣下攪拌 40 分

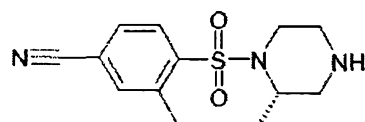
鐘。將混合物冷卻至室溫，在真空下濃縮且將殘餘物分溶在DCM(50毫升)與半飽和食鹽水(50毫升)之間。將水層以DCM(2x50毫升)萃取，接著將合併的有機層通過疏水性濾片。在真空下濃縮得到棕色殘餘物(5.75公克)。以快速層析術(矽膠；Flash 40M；在異己烷中的(6-50%)EtOAc之線性梯度)得到成為白色固體的標題化合物(3.71公克)。

m/z (API-ES) 280 $[M+H-100]^+$

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.18 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 1H), 2.94-3.14 (m, 1H), 3.23 (td, $J=12.8$ 及 3.2Hz, 1H), 3.41 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 3.80-4.19 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)。

製法說明17

3-甲基-4-{[(2S)-2-甲基-1-六氫吡咩基]磺醯基}苯甲腈



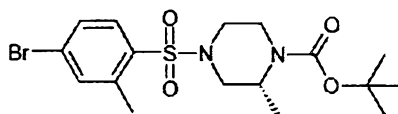
將在無水DCM(15毫升)中的(3S)-4-[(4-氯基-2-甲基苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡咩羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明16中所述製備)(3.71公克, 9.78毫莫耳)及TFA(5.00毫升, 64.9毫莫耳)之溶液在室溫下攪拌1小時，接著在真空下濃縮，與甲苯(25毫升)共沸。將殘餘物溶解在MeOH(20毫升)中且加入SCX-2匣(50公克)中，以MeOH清洗。將產物以在MeOH中的2M NH_3 溶析；在真空下濃縮得到成為白色固體的標題化合物(2.50公克)。

m/z (API-ES) 280 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.66 (td, $J=11.9$ 及 3.9Hz , 1H), 2.79 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 2.94 (dd, $J=12.3$ 及 3.5Hz , 2H), 3.24 (td, $J=11.6$ 及 3.0Hz , 1H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.07 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)。

製法說明18

(2R)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯



將4-溴-2-甲基苯磺醯氯(2.96公克，11.0毫莫耳)加入在 0°C 及氬氣下在無水DCM(25毫升)中的(2R)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(2.00公克，9.99毫莫耳)及DIPEA(2.62毫升，15.0毫莫耳)之溶液中，並將所得淡黃色溶液在 0°C 下攪拌1小時。加入半飽和 NH_4Cl (20毫升)，接著將水層以DCM(30毫升)萃取。將合併的有機層通過疏水性濾片，接著在真空下濃縮，得到黃色油(5.12公克)。以快速層析術(矽膠；Flash 40M；在異己烷中的(6-50%)EtOAc之線性梯度)得到成為黏性透明油的標題化合物(4.34公克)。

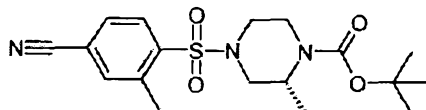
m/z (API-ES) 333及335 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.19 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.59 (td, $J=12.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.78 (dd, $J=11.9, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.11 (td, $J=12.9, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.44 (dt, $J=11.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 3.62 (ddt, $J=11.8, 3.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 3.93

(d, J=13.3Hz, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 1H)。

製法說明19

(2R)-4-[(4-氰基-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



將氫氣起泡流經在無水DMF(40毫升)中的(2R)-4-[(4-溴-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明18中所述製備)(4.34公克, 10.0毫莫耳)之溶液30分鐘, 接著加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.647公克, 5.51毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.275公克, 0.300毫莫耳)及DPPF(0.333公克, 0.601毫莫耳)且將所得棕色溶液在120°C及氫氣下攪拌1小時。將混合物冷卻至室溫, 在真空下濃縮且將殘餘物分溶在DCM(100毫升)與水(100毫升)之間。將水層以DCM(2x50毫升)萃取, 接著將合併的有機層通過疏水性濾片。以濃縮得到棕色殘餘物, 將其以快速層析術(矽膠; Flash 40M; 在異己烷中的(8-66%)EtOAc之線性梯度)純化, 得到成為黏性淡黃色油的標題化合物(3.42公克)。

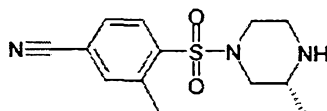
m/z (API-ES) 280 $[\text{M}+\text{H}-100]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.65 (td, J=12.1, 3.5Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.85 (dd, J=12.1, 3.7Hz, 1H), 3.12 (td, J=13.0, 3.5Hz, 1H), 3.48 (dt, J=12.0, 1.9Hz, 1H), 3.66 (ddt, J=11.9, 3.5, 1.8Hz, 1H), 3.94

(d, J=13.4Hz, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H)。

製法說明20

3-甲基-4-{[(3R)-3-甲基-1-六氫吡啶基]磺醯基}苯甲腈



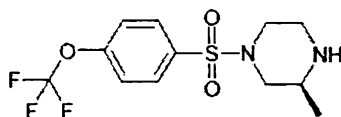
將在無水DCM(10毫升)中的(2R)-4-[(4-氰基-2-甲基苯基)磺醯基]-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明19中所述製備)(3.24公克, 8.54毫莫耳)及TFA(7.00毫升, 91.0毫莫耳)之溶液在室溫下攪拌1小時, 接著在真空下濃縮, 與甲苯(25毫升)共沸, 得到橘色油。將其再溶解在MeOH(10毫升)中, 接著施加於SCX-2匣(50公克), 以MeOH清洗。將產物以在MeOH中的2M NH₃溶析; 在真空下濃縮得到成為淡橘色油的標題化合物(8.17毫莫耳)。

m/z (API-ES) 280 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.06 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.30 (dd, J=11.7, 10.4Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.70 (td, J=11.6, 3.1Hz, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.89 (td, J=11.5, 3.1Hz, 1H), 3.04 (dt, J=12.1, 2.5Hz, 1H), 3.54-3.63 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 1H)。

製法說明21

(3S)-3-甲基-1-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶



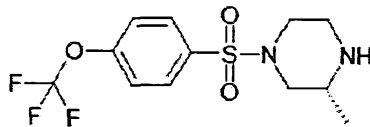
將在DCM(200毫升)中的4-[(三氟甲基)氧基]苯磺醯氯(3.25公克, 12.48毫莫耳)、(2S)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(2.5公克, 12.48毫莫耳)及DIPEA(4.58毫升, 26.2毫莫耳)之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物以飽和水性NaHCO₃及接著以食鹽水清洗。將有機物在真空下濃縮, 接著再溶解在二噁烷(200毫升)中。加入在二噁烷中的4M HCl溶液(20毫升)及水(0.5毫升)且將混合物攪拌隔夜。將混合物在減壓下濃縮, 施加於SCX-2匣(20公克), 以MeOH清洗及以在MeOH中的0.5M NH₃溶析; 在真空下濃縮得到成為白色固體的標題化合物(2.56公克)。

m/z (API-ES) 325[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.93 (t, J=10.6Hz, 1H), 2.31 (td, J=11.2, 3.4Hz, 1H), 2.86-3.07 (m, 3H), 3.58-3.68 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H)。

製法說明22

(3R)-3-甲基-1-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶



將DIPEA(3.66毫升, 20.97毫莫耳)加入在DCM(200毫升)中的(2R)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(2.00公克, 9.99毫莫耳)之溶液中, 並接著加入4-[(三氟甲基)氧基]苯磺醯氯(1.69毫升, 9.99毫莫耳)且將所得混合物在室溫下攪拌90分鐘。接著將反應混合物在真空下濃縮且再溶解在

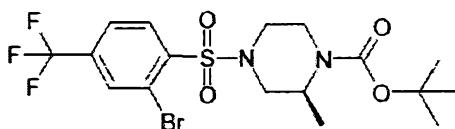
1,4-二噁烷(100毫升)中。加入在1,4-二噁烷中的4M HCl溶液(100毫升, 400毫莫耳)及數滴蒸餾水且將混合物攪拌3小時。將反應混合物在真空下濃縮, 再溶解在DCM(200毫升)中且以2M水性NaOH(2×50毫升)清洗。將有機層乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空下濃縮。將殘餘物溶解在醚中且在真空下濃縮。將油溶解在MeOH(150毫升)中, 施加於SCX匣(50公克), 將其以MeOH、DCM及再以MeOH清洗。將產物以在甲醇中的2M氨、DCM及接著以在甲醇中的2M氨從管柱溶析; 在真空下濃縮得到黃色透明油的標題化合物(2.92公克)。

m/z (API-ES) 325 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.93 (t, J=10.6Hz, 1H), 2.31 (td, J=11.2, 3.5Hz, 1H), 2.86-3.07 (m, 3H), 3.58-3.69 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.77-7.85 (m, 2H)。

製法說明23

(2S)-4-{[2-溴-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



將2-溴-4-(三氟甲基)苯磺醯氯(2.04公克, 6.29毫莫耳)加入在0℃及氬氣下在無水DCM(60毫升)中的(2S)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(1.20公克, 5.99毫莫耳)及DIPEA(5.45毫升, 31.2毫莫耳)之溶液中, 並將所得透明溶

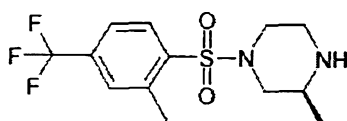
液在0℃下攪拌2小時。加入EtOAc(100毫升)及飽和水性NaHCO₃(100毫升)，將層分離，接著將有機層以2M水性HCl(100毫升)清洗且通過疏水性濾片。移除溶劑，留下標題化合物(2.36公克)。

m/z (API-ES) 387及389 [M+H-100]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.02 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.83 (td, J=12.3, 3.4Hz, 1H), 3.00 (dd, J=12.6, 3.8Hz, 1H), 3.07 (td, J=12.8, 3.0Hz, 1H), 3.45 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.73 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 7.99 (dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.30 (d, J=1.1Hz, 1H)。

製法說明24

(3S)-3-甲基-1-{[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將在1,4-二噁烷(43毫升)中的(2S)-4-{[2-溴-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明23中所述製備)(1.00公克，2.05毫莫耳)、碳酸鉀(0.737公克，5.34毫莫耳)之溶液攪拌5分鐘，接著加入三甲基環硼氧烷(0.743毫升，5.34毫莫耳)及Pd(Ph₃P)₄(0.403公克，0.349毫莫耳)且將反應混合物在100℃下加熱隔夜。加入EtOAc(100毫升)，接著將混合物以水性碳酸氫鈉(100毫升)、水(100毫升)清洗且在真空下濃縮。以快速層析術(矽

膠；在異己烷中的(0-20%)EtOAc之線性梯度)得到(2S)-2-甲基-4-{[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(0.785公克)。

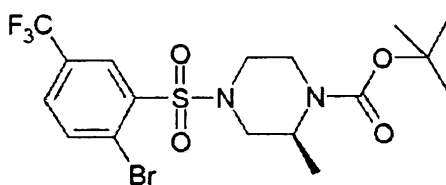
將此材料再溶解在DCM(10毫升)及1,4-二噁烷(3毫升)中，接著加入在二噁烷中的HCl(5當量)且將混合物在室溫下攪拌4小時。加入水性碳酸氫鈉(20毫升)及EtOAc(20毫升)，並將有機相以水性碳酸氫鈉(2×10毫升)、食鹽水(10毫升)清洗且使用疏水性濾片乾燥。在真空下移除溶劑。將殘餘物再溶解在DCM(10毫升)及1,4-二噁烷(3毫升)中，接著加入在1,4-二噁烷中的4M HCl(6.97毫升，27.9毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌4小時。將溶劑在真空下蒸發，得到成為鹽酸鹽的標題化合物(0.615公克)。

m/z (API-ES) 323 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.77 (dd, $J=12.8, 10.5\text{Hz}$, 1H), 2.93-3.11 (m, 2H), 3.29-3.39 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 2H), 7.84 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 9.18 (br.s., 2H)。

製法說明25

(2S)-4-{[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



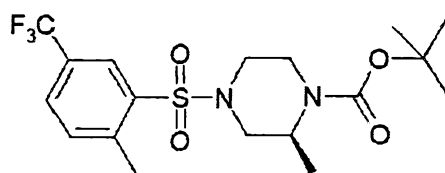
將DIPEA(2.70毫升，15.45毫莫耳)加入在二氯甲烷(40

毫升)中的(2S)-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(1.18公克，25 4.98毫莫耳)之溶液中，並接著加入2-溴-5-(三氟甲基)苯磺醯氯(1.613公克，4.98毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時20分鐘。接著將反應混合物以水(50毫升)清洗，在相分離匣上乾燥且在真空下濃縮，得到粗標題化合物(2.5公克)，將其直接用於下一步驟中。

m/z (API-ES) 387 + 389 (1 : 1) [(M-Boc)+H]⁺

製法說明26

(2S)-2-甲基-4-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



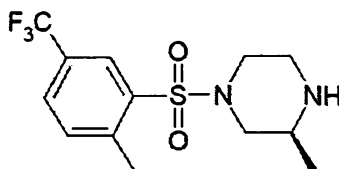
將在1,4-二噁烷(80毫升)中的(2S)-4-{[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-甲基-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明25中所述製備)(2.5公克，5.13毫莫耳)、碳酸鉀(1.134公克，8.21毫莫耳)攪拌5分鐘，接著加入三甲基環硼氧烷(1.142毫升，8.21毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄(0.593公克，0.513毫莫耳)且將反應混合物在100°C下加熱1.5小時。再加入三甲基環硼氧烷(0.5毫升)且將反應加熱30分鐘，然後允許其冷卻隔夜。將混合物在真空下濃縮，接著加入EtOAc(120毫升)，以200毫升水清洗，在相分離匣上乾燥且在真空下蒸發。將粗材料(2.8公克)經由使用從0/100至30/70之EtOAc/異己烷梯度的Biotage(40+M矽膠管柱)純化。收集

所欲分液且在真空下濃縮，得到標題化合物(2.1公克)。

m/z (API-ES) 323 [(M-Boc)+H]⁺

製法說明27

(3S)-3-甲基-1-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡
 嘓



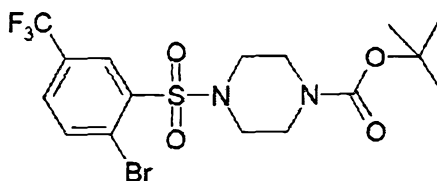
將在1,4-二噁烷(50毫升)中的(2S)-2-甲基-4-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡嘓羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明26中所述製備)(2.1公克，4.97毫莫耳)以在二噁烷中的4M HCl(6.21毫升，24.85毫莫耳)處理。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示介於起始材料與預期產物之間的1:1之比。加入在二噁烷中的4M HCl(6.21毫升，24.85毫莫耳)且將反應混合物攪拌4小時。LCMS顯示約10%之剩餘起始材料。加入在二噁烷中的4M HCl(6.21毫升，24.85毫莫耳)且將反應混合物攪拌1小時。接著將反應混合物在真空下濃縮，溶解在EtOAc(100毫升)中且以2N HCl(3x75毫升)萃取。將2N NaOH加入水層中，直到鹼性為止，接著將產物以EtOAc萃取，在相分離匣上乾燥且在真空下濃縮，得到標題化合物(1.16公克)。

m/z (API-ES) 323 [M+H]⁺

製法說明28

4-{[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡嘓羧酸1,1-二

甲基乙酯

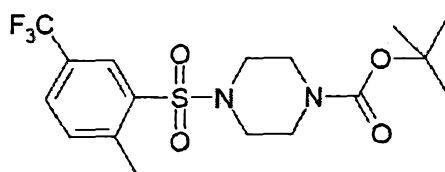


將DIPEA(1.969毫升，11.28毫莫耳)加入在DCM(40毫升)中的1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(1公克，5.37毫莫耳)之溶液中，並接著加入2-溴-5-(三氟甲基)苯磺醯氯(1.737公克，5.37毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌1小時20分鐘，然後將其以水(50毫升)清洗，在相分離匣上乾燥且在真空下濃縮。將粗產物溶解在MeOH中且經由10公克SCX匣(以MeOH溶析)溶析，在真空下濃縮，得到標題化合物(2.59公克)。

m/z (API-ES) 373+375 (1:1) $[(M-Boc)+H]^+$

製法說明29

4-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯



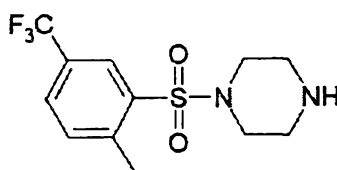
將在1,4-二噁烷(80毫升)中的4-{[2-溴-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明28中所述製備)(2.59公克，5.47毫莫耳)、碳酸鉀(1.513公克，10.94毫莫耳)攪拌5分鐘，接著加入三甲基環硼氧烷(1.523毫升，10.94毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄(0.632公克，0.547毫莫耳)且將反應混合物在100°C下加熱1.5小時。再加入三甲基環硼氧烷(0.5毫升)且將混合物在100°C下加熱30分鐘，然後允許

冷卻隔夜。將混合物在真空下濃縮，接著加入EtOAc(150毫升)，以200毫升水清洗，在相分離匣上乾燥且在真空下蒸發。將粗材料(3.1公克)經由使用從10/90至30/70之EtOAc/異己烷梯度的Biotage(40+M矽膠管柱)純化。收集所欲分液且在真空下濃縮，得到標題化合物(2.1公克)。

m/z (API-ES) 309 [(M-Boc)+H]⁺

製法說明30

1-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶

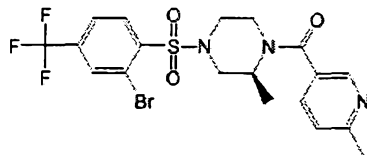


將在1,4-二噁烷(50毫升)中的4-{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶羧酸1,1-二甲基乙酯(可如製法說明29中所述製備)(2.1公克，5.14毫莫耳)以在二噁烷中的4M HCl(6.43毫升，25.7毫莫耳)處理。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS顯示起始材料與產物之混合物，所以加入8毫升在二噁烷中的4M HCl。在2小時之後，LCMS顯示仍有一些起始材料，所以加入5毫升在二噁烷中的4M HCl。在2小時之後，LCMS顯示少量起始材料。將反應混合物在真空下濃縮，溶解在EtOAc(70毫升)中且以2N HCl(3x80毫升)萃取。將2N NaOH加入水層中，直到鹼性為止，接著將產物以EtOAc萃取，在相分離匣上乾燥且在真空下濃縮，得到標題化合物(1.38公克)。

m/z (API-ES) 309 [M+H]⁺

製法說明31

(2S)-4-{[2-溴-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶



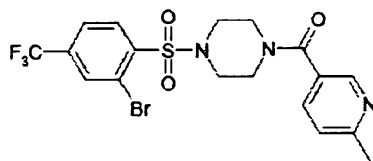
將2-溴-4-(三氟甲基)苯磺醯氯(295毫克，0.912毫莫耳)加入在DCM(10毫升)中的(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶(可如製法說明13中所述製備)(200毫克，0.912毫莫耳)之溶液中，接著加入DIPEA(0.159毫升，0.912毫莫耳)。將反應混合物留置在室溫下攪拌15小時。將溶劑以蒸發移除且將粗殘餘物溶解在DCM(30毫升)中，以飽和碳酸氫鈉(40毫升)清洗，乾燥(疏水性濾片)且在真空下蒸發。將粗產物以使用從20/80至100/0之EtOAc/異己烷梯度的矽膠層析術純化。合併所欲分液且在真空下濃縮，得到標題化合物(216毫克)。

m/z (API-ES) 506+508 (1 : 1) $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.88 (td, $J=12.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 3.08 (dd, $J=12.8, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.64 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.9-4.8 (brm, 2H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.21 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H)。

製法說明32

1- {[2-溴-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶

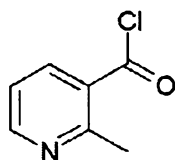


此化合物係以類似於製法說明31的化合物方式使用對應之反應物製備。

m/z (API-ES) 492+494 (1 : 1) [M+H]⁺

製法說明33

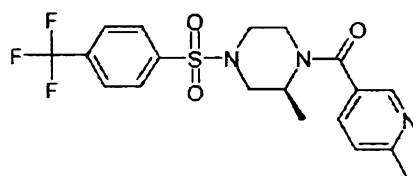
2-甲基-3-吡啶羧醯氯



將2-甲基-3-吡啶羧酸(20公克，146毫莫耳)溶解在亞硫醯氯(60毫升，822毫莫耳)中且在室溫下攪拌24小時。將反應在減壓下濃縮，獲得成為白色固體的標題化合物(28.1公克，146毫莫耳)。藉由驟冷在MeOH中的樣品來檢查醯基氯，LCMS顯示甲酯衍生物。{[M+H]⁺=152}

實例1

(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4- {[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將DIPEA(0.170毫升，0.973毫莫耳)、HOBT·H₂O(49.7

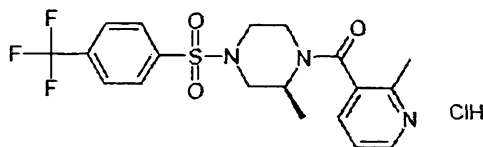
毫克，0.324毫莫耳)、HBTU(123毫克，0.324毫莫耳)及6-甲基-3-吡啶羧酸(44.5毫克，0.324毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克，0.324毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中蒸發，加入DCM(50毫升)且將溶液以NaHCO₃(5毫升x2)清洗。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在真空中蒸發至乾燥。將殘餘油溶解在1:1之MeCN/DMSO(1.8毫升)中且以MDAP分兩批純化。合併含有所欲產物之分液且在真空中蒸發至乾燥。將殘餘物與甲苯共沸，以移除任何剩餘水，得到標題化合物(86毫克)。

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.56-2.58 (m, 5H), 3.28-3.47 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.82-4.93 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.75-7.88 (m, 4H), 8.44(d, J=2.0Hz, 1H)。

實例2

(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



將2-甲基-3-吡啶羧酸(44.5毫克，0.324毫莫耳)、HOBt·H₂O(49.7毫克，0.324毫莫耳)及HATU(123毫克，0.324

毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克, 0.324毫莫耳)之溶液中。最後加入DIPEA(0.170毫升, 0.973毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌20小時。將溶劑以蒸發移除且以MDAP純化, 得到成為甲酸鹽的標題化合物。將甲酸鹽懸浮在飽和水性碳酸氫鈉中且將游離鹼萃取至DCM中。以蒸發得到成為淺黃色油的游離鹼。將油以1M含醚HCl處理, 得到成為乳白色粉末的標題化合物(118毫克)。

m/z (API-ES) 428 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d)(游離鹼的NMR; 旋轉異構物混合物) δ ppm 1.28-1.53 (m, 3H), 1.98 (br.s., 1H), 2.16-2.64 (m, 4H), 3.17-3.33 (m, 1H), 3.38-3.98 (m, 3H), 4.61-4.75 (m, 0.5H), 4.99-5.15 (m, 0.5H), 7.10-7.23 (m, 1H), 7.31-7.52 (m, 1H), 7.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.47-8.59 (m, 1H)。

(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶的可替換合成法:

實例2a

將(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明2或2a中所述製備)(30公克, 97毫莫耳)溶解在四氫呋喃(300毫升)中, 然後在 0°C 下逐滴加入3M氫氧化鈉(97毫升, 292毫莫耳)且將反應攪拌10分鐘。分批加入2-甲基-3-吡啶碳醯氯(可如製法說明33中所述製備)(26.2公克, 136毫莫耳)且將所得混合物在室溫下攪拌10分鐘。在

減壓下從混合物移除THF且將所得懸浮液以DCM(2x300毫升)萃取。將有機相以食鹽水清洗，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮至乾燥，得到標題化合物(39.9公克)。

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

NMR顯示旋轉異構物混合物：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 1.33-1.50 (m, 3H), 2.20-2.62 (m, 5H), 3.27 (m, 1H), 3.45-3.97 (m, 3H), 4.70+5.10 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.56 (m, 1H)。

實例2b

將(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例2或2a中所述製備)(39.9公克，93毫莫耳)溶解在二乙醚(500毫升)中。逐滴加入在醚中的1.0M HCl(103毫升，103毫莫耳)(固體係從溶液粉碎)且將混合物攪拌20分鐘。以過濾回收白色固體且在70°C之真空下經36小時乾燥，得到成為鹽酸鹽的標題化合物(41.48公克)。

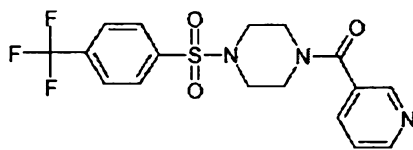
m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

NMR顯示旋轉異構物混合物：

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δppm 1.19-1.34 (m, 3H), 2.36-2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.49-3.63 (m, 1H), 3.65-3.84 (m, 1H), 4.44+4.85 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.88-8.21 (m, 1H), 8.68-8.73 (m, 1H)。

實例3

1-(3-吡啶基羰基)-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將HOBT·H₂O(52.0毫克，0.340毫莫耳)、HBTU(129毫克，0.340毫莫耳)、3-吡啶羧酸(41.8毫克，0.340毫莫耳)及DIPEA(0.178毫升，1.019毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明1)(100毫克，0.340毫莫耳)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物轉移至100毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中，並轉移至分液漏斗中，接著以NaHCO₃飽和溶液(5毫升)清洗兩次。收集有機層且以無水硫酸鎂乾燥。以過濾移除固體，並將濾液收集在250毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥。接著將殘餘物溶解在1.8毫升1：1之MeCN/DMSO中且以MDAP分兩批純化。將含有所欲產物之分液合併在250毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥，得到標題化合物(63毫克)。

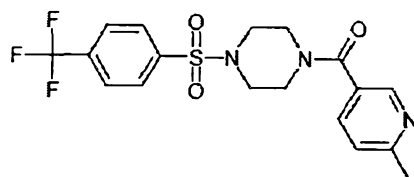
m/z (API-ES) 400 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.11 (br.s., 4H), 3.38-4.15 (m, 4H), 7.37 (ddd, J=7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, J=7.9, 1.93 Hz, 1H), 7.80-7.95 (m, 4H), 8.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.68 (dd, J=4.9, 1.6 Hz, 1H)。

實例4

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}

六氫吡啶



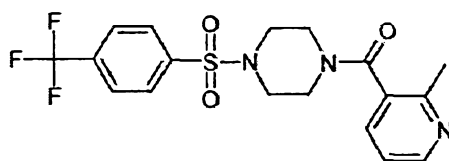
將HOBT·H₂O(52.0毫克，0.340毫莫耳)、HBTU(129毫克，0.340毫莫耳)，6-甲基-3-吡啶羧酸(46.6毫克，0.340毫莫耳)及DIPEA(0.18毫升，1.02毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明1)(100毫升，0.340毫莫耳)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物轉移至100毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中且轉移至分液漏斗中，接著以NaHCO₃飽和溶液(5毫升)清洗兩次。收集有機層且以無水硫酸鎂乾燥。以過濾移除固體，並將濾液收集在250毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥。接著將殘餘物溶解在1.8毫升1：1之MeCN/DMSO中且以MDAP分兩批純化。將含有所欲產物之分液合併在250毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥，得到標題化合物(69毫克)。

m/z (API-ES) 414 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.59 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 3.40-4.08 (m, 4H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.47 (d, J=2.0Hz, 1H)。

實例5

1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡吡



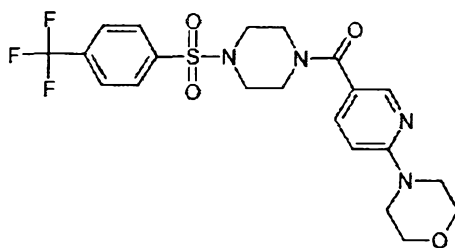
將HOBT·H₂O(52.0毫克，0.340毫莫耳)、HBTU(129毫克，0.340毫莫耳)、2-甲基-3-吡啶羧酸(46.6毫克，0.340毫莫耳)及DIPEA(0.178毫升，1.019毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡吡(製法說明1)(100毫克，0.340毫莫耳)之溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物轉移至100毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中且轉移至分液漏斗中，接著以NaHCO₃飽和溶液(5毫升)清洗兩次。收集有機層且以無水硫酸鎂乾燥。以過濾移除固體，並將濾液收集在250毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥。接著將殘餘物溶解在1.8毫升1：1之MeCN/DMSO中且以MDAP分兩批純化。將含有所欲產物之分液合併在250毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥，得到標題化合物(107毫克)。

m/z (API-ES) 414 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.45 (s, 3H), 2.83-3.43 (m, 6H), 3.75-4.12 (m, 2H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.41 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.93 (m, 4H), 8.55 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H)。

實例6

4-{5-[(4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羧基]-2-吡啶基}嗎啉



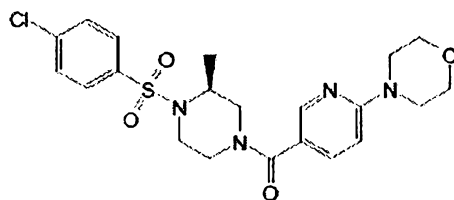
將6-(4-嗎啉基)-3-吡啶羧酸(56.6毫克，0.272毫莫耳)、HOBT·H₂O(41.6毫克，0.272毫莫耳)、HBTU(103毫克，0.272毫莫耳)及DIPEA(0.142毫升，0.816毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明1)(80毫克，0.272毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將DMF在真空中蒸發，接著加入5毫升DMF，並以NaHCO₃飽和水溶液(5毫升)清洗，在相分離匣上乾燥且在真空中蒸發。將粗材料溶解在1:1之MeCN/DMSO中且以MDAP純化。收集所欲分液且在真空中濃縮，得到標題化合物(103毫克)。

m/z (API-ES) 485 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 3.01-3.15 (m, 4H), 3.53-3.62 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 3.79-3.85 (m, 4H), 6.60 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.3Hz, 2H), 8.19 (d, J=2.4Hz, 1H)。

實例7

4-[5-((3S)-4-[(4-氯苯基)磺醯基]-3-甲基-1-六氫吡啶基)羧基)-2-吡啶基]嗎啉

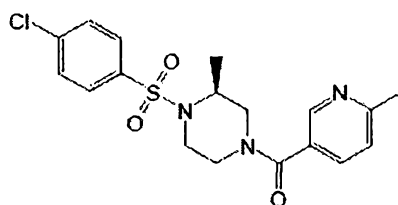


將N-乙基嗎啉(0.090毫升，0.710毫莫耳)加入在DCM(5毫升)中的(2S)-1-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-甲基六氫吡啶鹽酸鹽(製法說明4)(105毫克，0.338毫莫耳)、EDC(71.3毫克，0.372毫莫耳)、HOBt·H₂O(56.9毫克，0.372毫莫耳)及6-(4-嗎啉基)-3-吡啶羧酸(77毫克，0.372毫莫耳)之懸浮液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將水(3毫升)加入反應中且經由疏水性濾片收集有機層。將有機層體積縮減至約2毫升，接著裝填在矽膠SP4層析匣上。將匣以從異己烷中的60%乙酸乙酯至乙酸乙酯之梯度及接著以乙酸乙酯溶析。合併含有所欲產物之分液且在真空中縮減至乾燥，得到成為白色固體的標題化合物(88毫克)。

m/z (API-ES) 465 $[M+H]^+$

實例8

(2S)-1-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶



將N-乙基嗎啉(0.090毫升，0.710毫莫耳)加入在DCM(5毫升)中的(2S)-1-[(4-氯苯基)磺醯基]-2-甲基六氫吡啶鹽酸鹽(製法說明4)(105毫克，0.338毫莫耳)、EDC(71.2毫克，

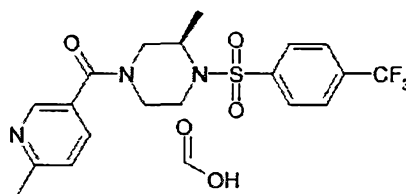
0.371毫莫耳)、HOBt·H₂O(56.9毫克, 0.371毫莫耳)及6-甲基-3-吡啶羧酸(51.0毫克, 0.372毫莫耳)之懸浮液中。將反應在室溫下攪拌18小時。將水(3毫升)加入反應中且經由疏水性濾片收集有機層。將有機層體積縮減至約2毫升, 接著裝填在矽膠SP4層析匣上。將匣以乙酸乙酯, 接著以在乙基中的0-10%(在二氯甲烷中的20%甲醇)之梯度溶析。合併含有所欲產物之分液且在真空中縮減至乾燥, 得到成為白色固體的標題化合物(55毫克)。

m/z (API-ES) 394 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.0 (brs, 3H), 2.6 (s, 3H), 3.2 (brs, 2H), 3.7 (brs, 2H), 4.0-4.8 (brm, 3H), 7.2 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.6 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.7 (m, 2H), 8.5 (d, J=1.5 Hz, 1H)。

實例9

(2R)-2-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶甲磺酸鹽



將HATU(132毫克, 0.348毫莫耳)及DIPEA(0.152毫升, 0.870毫莫耳)加入在DCM(2.00毫升)中的6-甲基-3-吡啶羧酸(47.7毫克, 0.348毫莫耳)之溶液中, 並將混合物攪拌15分鐘, 然後加入在DMF(2毫升)中的(2R)-2-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽(製法說明6)(100毫克,

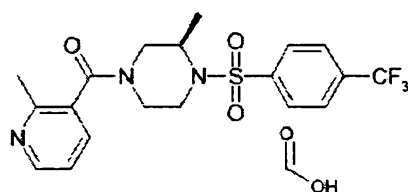
0.290毫莫耳)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時，接著將反應混合物濃縮，並將殘餘物溶解在DMSO中且以MDAP純化。將收集的分液在真空中濃縮且以異己烷濕磨，得到成為白色固體的標題化合物(77.7毫克)。

m/z (API-ES) 428 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 旋轉異構物混合物 δ ppm 0.74-1.17 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.73-3.09 (m, 1H), 3.34-4.56 (m, 6H), 7.42 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.94 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 4H), 8.41-8.64 (m, 1H)。

實例10

(2R)-2-甲基-4-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶甲酸鹽



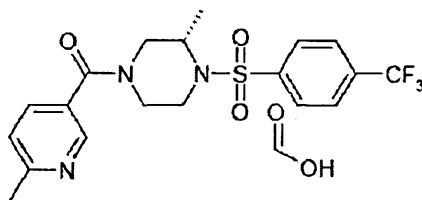
將HATU(132毫克，0.348毫莫耳)及DIPEA (0.152毫升，0.870毫莫耳)加入在DCM(2.000毫升)中的2-甲基-3-吡啶羧酸(47.7毫克，0.348毫莫耳)之溶液中，並將混合物攪拌15分鐘，然後加入在DCM(2毫升)中的(2R)-2-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽(製法說明6)(100毫克，0.290毫莫耳)。將所得混合物在室溫下攪拌16小時，接著將反應混合物濃縮，並將殘餘物溶解在DMSO中且以反相MDAP純化。將收集的分液在真空中濃縮，得到成為白色固體的標題化合物(80.7毫克)。

m/z (API-ES) 428 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 旋轉異構物混合物 δ ppm
 0.79-1.10 (m, 3H), 2.23-2.48 (m, 3H), 2.80-2.96 (m, 1H),
 3.00-3.13 (m, 1H), 3.19-3.33 (m, 1H), 3.54-3.81 (m, 2H),
 3.97-4.49 (m, 2H), 7.26-7.43 (m, 1H), 7.60-7.87 (m, 1H),
 7.93-8.12 (m, 4H), 8.55 (td, $J=5.1, 1.4$ Hz, 1H)。

實例 11

(2S)-2-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶甲酸鹽



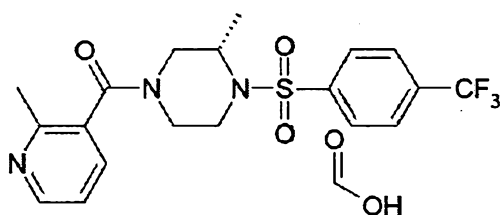
將 HOBT·H₂O (41.3 毫克，0.270 毫莫耳)、HBTU (102 毫克，0.270 毫莫耳) 及 6-甲基-3-吡啶羧酸 (40.7 毫克，0.297 毫莫耳) 加入在 THF (5 毫升) 中的 (2S)-2-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽 (製法說明 8) (100 毫克，0.270 毫莫耳) 之溶液中。將混合物攪拌 5 分鐘，然後加入 DIPEA (0.118 毫升，0.674 毫莫耳) 且將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。接著將混合物濃縮且將殘餘物分溶在 DCM (10 毫升) 與水 (10 毫升) 之間，將層使用疏水性濾片分離，接著將有機層濃縮至乾燥，並將粗材料溶解在 DMSO 中且以 MDAP 純化，得到成為無色油的標題化合物 (100.2 毫克)，其在靜置時固化。

m/z (API-ES) 428 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.04 (br.s., 3H), 2.61 (s, 3H), 2.85-3.41 (m, 4H), 3.62-3.84 (m, 1H), 3.91-4.92 (m, 2H), 7.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=8.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 8.52 (s, 1H)。

實例12

(2S)-2-甲基-4-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶甲酸鹽



將HOBT·H₂O(41.3毫克，0.270毫莫耳)、HBTU(102毫克，0.270毫莫耳)及2-甲基-3-吡啶羧酸(40.7毫克，0.297毫莫耳)加入在THF(5毫升)中的(2S)-2-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽(製法說明8)(100毫克，0.270毫莫耳)之溶液中。將混合物攪拌5分鐘，然後加入DIPEA(0.118毫升，0.674毫莫耳)且將所得溶液在室溫下攪拌16小時。接著將混合物濃縮且將殘餘物分溶在DCM(10毫升)與水(10毫升)之間，將層使用疏水性濾片分離，將有機層濃縮至乾燥，並將粗材料溶解在DMSO中且以MDAP純化，得到成為白色固體的標題化合物(61.2毫克)。

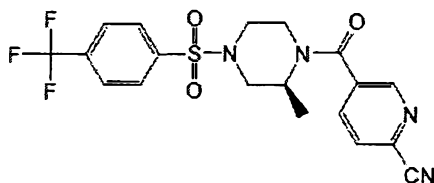
m/z (API-ES) 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) 旋轉異構物混合物 δ ppm 0.88-1.19 (m, 3H), 2.41-2.62 (m, 3H), 2.88-3.44 (m, 4H),

3.58-3.88 (m,1H), 4.03-4.44 (m,1H), 4.51-4.87 (m,1H), 7.13-7.26 (m,1H), 7.35-7.60 (m,1H), 7.80 (d,J=8.3Hz,2H), 7.93 (d,J=8.3Hz,2H), 8.51-8.64 (m,1H)。

實例13

5-(((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-1-六氫吡啶基)羰基)-2-吡啶甲腈



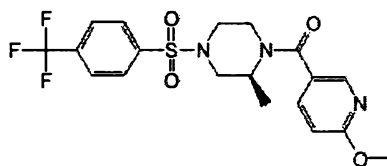
將HOBT·H₂O(49.7毫克，0.324毫莫耳)、HBTU(123毫克，0.324毫莫耳)、6-氰基-3-吡啶羧酸(48.0毫克，0.324毫莫耳)及DIPEA(0.170毫升，0.973毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克，0.324毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在真空中縮減。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中，轉移至分液漏斗中且將溶液以NaHCO₃(5毫升)清洗兩次。將有機層以硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在真空中蒸發至乾燥。將殘餘油溶解在1:1之MeCN/DMSO(1.8毫升)中且以MDAP分兩批純化。合併含有所欲產物之分液且在真空中蒸發至乾燥，得到標題化合物(77毫克)。

m/z (API-ES) 439 [M+H]⁺, 480 [M+H+41]⁺

實例14

(2S)-2-甲基-1-{[6-(甲氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-{[4-(三氟甲

基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將HOBT·H₂O(49.7毫克，0.324毫莫耳)、HBTU(123毫克，0.324毫莫耳)、6-(甲氧基)-3-吡啶羧酸(49.7毫克，0.324毫莫耳)及DIPEA(0.170毫升，0.973毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克，0.324毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在真空中蒸發。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中，轉移至分液漏斗中且將溶液以NaHCO₃(5毫升)清洗兩次。將有機層以硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在真空中蒸發至乾燥。將殘餘油溶解在1:1之MeCN/DMSO(1.8毫升)中且以MDAP分兩批純化。合併含有所欲產物之分液且在真空中蒸發至乾燥，得到標題化合物(85毫克)。

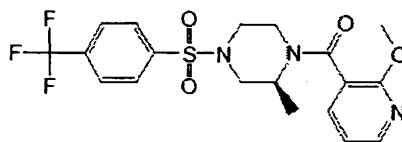
m/z (API-ES) 444 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δppm 1.45 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.01-4.25 (m, 1H), 4.37-4.68 (m, 1H), 6.76 (dd, J=8.6, 0.7Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.78-7.91 (m, 4H), 8.16 (d, J=2.4Hz, 1H)。

實例15

(2S)-2-甲基-1-{[2-(甲氧基)-3-吡啶基]羧基}-4-{[4-(三氟甲

基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



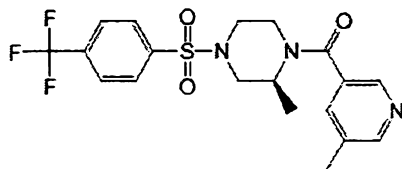
將HOBT·H₂O(49.7毫克，0.324毫莫耳)、HBTU(123毫克，0.324毫莫耳)、2-(甲氧基)-3-吡啶羧酸(49.7毫克，0.324毫莫耳)及DIPEA(0.170毫升，0.973毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克，0.324毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在真空中縮減。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中，轉移至分液漏斗中且將溶液以NaHCO₃(5毫升)清洗兩次。將有機層以硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在真空中蒸發至乾燥。將殘餘油溶解在1:1之MeCN/DMSO(1.8毫升)中且以MDAP分兩批純化。合併含有所欲產物之分液且在真空中蒸發至乾燥，得到標題化合物(95毫克)。

m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) 旋轉異構物混合物 δ ppm 1.23-1.55 (m, 3H), 2.06-2.79 (m, 2H), 3.05-4.21 (m, 7H), 4.53+5.14 (m, 1H), 6.93 (br.s., 1H), 7.36-7.63 (m, 1H), 7.69-7.95 (m, 4H), 8.20 (d, J=4.8Hz, 1H)。

實例16

(2S)-2-甲基-1-[(5-甲基-3-吡啶基)羧基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



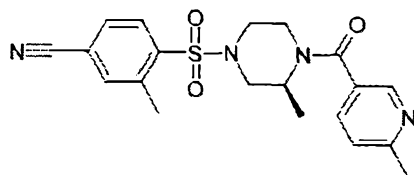
將HOBT·H₂O(49.7毫克，0.324毫莫耳)、HBTU(123毫克，0.324毫莫耳)、5-甲基-3-吡啶羧酸(44.5毫克，0.324毫莫耳)及DIPEA(0.170毫升，0.973毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克，0.324毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在真空中蒸發。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中，轉移至分液漏斗中且將溶液以水性NaHCO₃(5毫升)清洗兩次。將有機層以硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在真空中蒸發至乾燥。將殘餘油溶解在1:1之MeCN/DMSO(1.8毫升)中且以MDAP分兩批純化。合併含有所欲產物之分液且在真空中蒸發至乾燥，得到標題化合物(95毫克)。

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 3.2-5.0 (m, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.35 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.6Hz, 1H)。

實例17

3-甲基-4-((3S)-3-甲基-4-((6-甲基-3-吡啶基)羰基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-1,2,3,4-四氫吡啶-2-基)-1-甲基-1H-吡唑



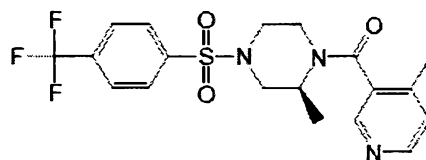
將HATU(122毫克，0.322毫莫耳)加入在室溫及氬氣下在無水DMF(3毫升)中的3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶基]磺醯基}苯甲腈(製法說明11)(75毫克，0.268毫莫耳)、6-甲基-3-吡啶羧酸(40.5毫克，0.295毫莫耳)及DIPEA(0.070毫升，0.403毫莫耳)之溶液中，並將所得黃色溶液在室溫下攪拌1小時。在真空中濃縮得到黃色油，將其以MDAP純化法純化；濃縮所欲分液得到透明膜(78.8毫克)。以快速層析術(矽膠；Flash 12S；在DCM中的(1-8%)[在MeOH中的2M NH₃]之梯度)得到成為透明膜的標題化合物(54.5毫克)，在真空中(1毫巴)靜置1小時變成白色固體。

m/z (API-ES) 399 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.72 (td, J=11.8, 3.2Hz, 1H), 2.90 (dd, J=12.3, 3.2Hz, 1H), 3.28-3.43 (m, 1H), 3.58 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.72 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.88-4.82 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 2.3Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.7Hz, 1H)。

實例18

(2S)-2-甲基-1-[(4-甲基-3-吡啶基)羧基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



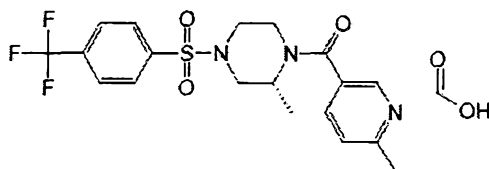
將HOBT·H₂O(49.7毫克，0.324毫莫耳)、HBTU(123毫克，0.324毫莫耳)、4-甲基-3-吡啶羧酸(44.5毫克，0.324毫莫耳)及DIPEA(0.170毫升，0.973毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明2)(100毫克，0.324毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在真空中縮減。將殘餘物溶解在DCM(50毫升)中，轉移至分液漏斗中且將溶液以水性NaHCO₃(5毫升)清洗兩次。將有機層以無水硫酸鎂乾燥，將硫酸鎂以過濾移除且將濾液在真空中蒸發至乾燥。將殘餘油溶解在1：1之MeCN/DMSO(1.8毫升)中且以MDAP分兩批純化。合併含有所欲產物之分液且在真空中蒸發至乾燥。接著將殘餘物溶解在二乙醚(50毫升)中，並轉移至100毫升圓底燒瓶中且在真空中縮減至乾燥，得到標題化合物(67毫克)。

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d)(旋轉異構物混合物)δppm 1.26-1.52 (m, 3H), 2.60-2.64 (m, 10H), 7.43-7.62 (m, 1H), 7.87 (d, J=6.5Hz, 4H), 8.44-8.66 (m, 2H)。

實例19

(2R)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶甲酸鹽(1：1)

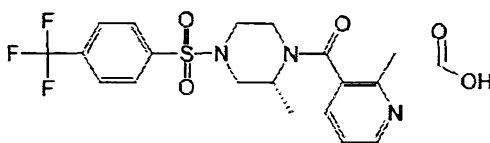


將 6-甲基-3-吡啶羧酸(35.6 毫克，0.259 毫莫耳)、HOBT·H₂O(39.7 毫克，0.259 毫莫耳)、HBTU(98 毫克，0.259 毫莫耳)及 DIPEA(0.136 毫升，0.778 毫莫耳)加入在 DMF(4 毫升)中的 (3R)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明 12)(80 毫克，0.259 毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將 DMF 在真空中蒸發，接著加入 5 毫升 DCM，並以 NaHCO₃ 飽和溶液(5 毫升)清洗，在相分離匣上乾燥且在真空中蒸發。將粗材料溶解在 1 : 1 之 MeCN/DMSO 中且以 MDAP 純化，得到標題化合物(93 毫克)。
m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.37 (td, J=11.9, 2.9 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=11.4, 2.4 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 3.33-3.49 (m, 1H), 3.62 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.00-4.90 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.80-7.91 (m, 4H), 8.47 (d, J=1.8 Hz, 1H)。

實例 20

(2R)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶甲酸鹽(1 : 1)



將 2-甲基-3-吡啶羧酸(35.6 毫克，0.259 毫莫耳)、

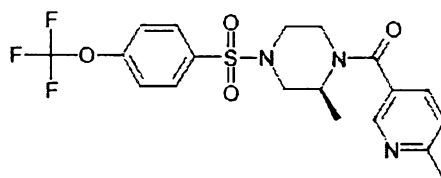
HOBT·H₂O(39.7毫克，0.259毫莫耳)、HBTU(98毫克，0.259毫莫耳)及DIPEA(0.136毫升，0.778毫莫耳)加入在DMF(4毫升)中的(3R)-3-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(製法說明12)(80毫克，0.259毫莫耳)之溶液中，並將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將DMF在真空下蒸發，加入5毫升DCM，並接著以NaHCO₃飽和溶液(5毫升)清洗，在相分離匣上乾燥且在真空中蒸發。將粗材料溶解在1:1之MeCN/DMSO中且以MDAP純化，得到標題化合物(75毫克)。

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d)(旋轉異構物混合物)δppm
 1.28-1.41 (m, 1.5H), 1.41-1.55 (m, 1.5H), 2.19-2.34 (m, 1H),
 2.37-2.51 (m, 3H), 2.51-2.66 (m, 1H), 3.17-3.36 (m, 1H),
 3.38-3.62 (m, 1H), 3.62-3.85 (m, 1.5H), 3.85-4.01 (m, 0.5H),
 4.61-4.76 (m, 0.5H), 5.01-5.16 (m, 0.5H), 7.13-7.26 (m, 1H),
 7.34-7.59 (m, 1H), 7.79-7.93 (m, 4H), 8.54 (d, J=3.5Hz, 1H)。

實例21

(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-20 [(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶



將4-[(三氟甲基)氧基]苯磺醯氯(143毫克，0.547毫莫耳)加入在DMF(10毫升)中的(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶(製法說明13)(100毫克，0.456毫莫耳)之溶液

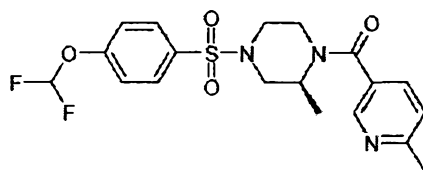
中。最後加入DIPEA(0.239毫升，1.368毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌20小時。將溶劑以蒸發移除，將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且將溶液以飽和水性NaHCO₃萃取。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，並蒸發至乾燥且將殘餘物以MDAP純化，得到成為白色粉末的標題化合物(32毫克)。

m/z (API-ES) 444 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.45 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.15-4.94 (m, 7H), 2.65 (s, 3H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.8, 0.8Hz, 2H), 7.71 (dd, J=8.0, 2.2Hz, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.56 (d, J=1.8Hz, 1H)。

實例22

(2S)-4-({4-[(二氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶



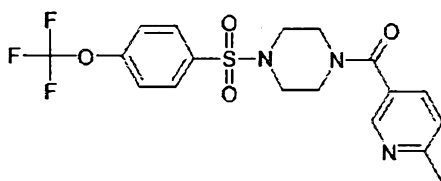
將4-[(二氟甲基)氧基]苯磺醯氯(133毫克，0.547毫莫耳)加入在DMF(10毫升)中的(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶(製法說明13)(100毫克，0.456毫莫耳)之溶液中。最後加入DIPEA(0.239毫升，1.368毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌20小時。將溶劑以蒸發移除，將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且將溶液以飽和水性NaHCO₃清洗。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾，並蒸發至乾燥且將殘餘物以MDAP純化，得到成為白色粉末的標題化合物(72毫克)。

m/z (API-ES) 426 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.12-4.80 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 6.63 (t, $J=72.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.61 (dd, $J=8.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.48 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

實例23

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-25 [(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶



將4-[(三氟甲基)氧基]苯磺醯氯(152毫克, 0.585毫莫耳)加入在DMF(10毫升)中的1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶(製法說明14)(100毫克, 0.487毫莫耳)之溶液中。最後加入DIPEA(0.255毫升, 1.462毫莫耳)且將反應混合物在室溫下攪拌20小時。將溶劑以蒸發移除, 將殘餘物溶解在乙酸乙酯中且將溶液以飽和水性 NaHCO_3 萃取。將有機層經 MgSO_4 乾燥, 過濾, 並蒸發至乾燥且將殘餘物以MDAP純化, 得到成為白色粉末的標題化合物(42毫克)。

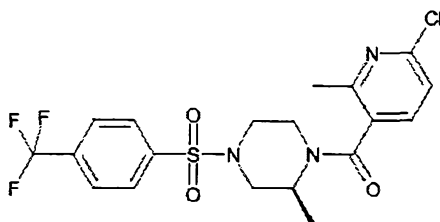
m/z (API-ES) 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.63 (s, 3H), 2.91-4.10 (m, 8H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=8.9, 0.85\text{Hz}$, 2H), 7.69 (dd, $J=8.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 8.54 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H)。

實例24

(2S)-1-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲

基)苯基]磺醯基}六氫吡啶

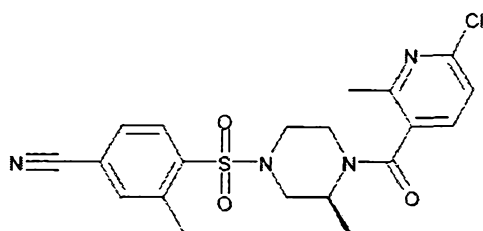


將HATU(460毫克，1.21毫莫耳)加入在DMF(4毫升)中的6-氯-2-甲基-3-吡啶羧酸(市售可取得，例如從Anichem，或可以根據已知的方法製備)(173毫克，1.01毫莫耳)之溶液中，並將混合物以DIPEA(0.440毫升，2.52毫莫耳)處理。將此混合物在室溫下攪拌約10分鐘。接著加入(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明2中所述製備)(371毫克，1.20毫莫耳)且持續攪拌1小時。將反應混合物分溶在DCM與NaHCO₃飽和水溶液(各20毫升)之間。將層分離且將水層再以DCM(2x20毫升)清洗。將合併的有機層濃縮，留下深棕色膠。以在異己烷中的12-100%乙酸乙酯溶析之矽膠層析術(Biotage SP4，25S匣)純化，得到成為淡黃色膠的標題化合物(456毫克)。

m/z (API-ES) 462/464 [M+H]⁺(Cl同位素)

實例25

4-({(3S)-4-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈

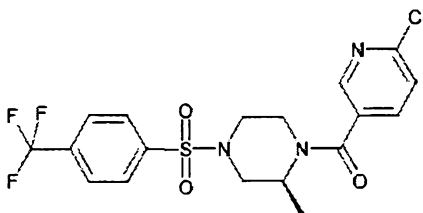


將HATU(425毫克，1.12毫莫耳)加入在DMF(3毫升)中的6-氯-2-甲基-3-吡啶羧酸(市售可取得，例如從Anichem，或可以根據已知的方法製備)(160毫克，0.93毫莫耳)之溶液中，並將混合物以DIPEA(0.407毫升，2.33毫莫耳)處理。將此混合物在室溫下攪拌約10分鐘。接著加入在DMF(2毫升)中成為溶液的3-甲基-4-{[(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶基]磺醯基}苯甲腈(可如製法說明11中所述製備)(313毫克，1.12毫莫耳)且持續攪拌約1小時。將反應混合物分溶在DCM與NaHCO₃飽和水溶液(各20毫升)之間。將層分離且將水層再以DCM(2x20毫升)清洗。將合併的有機層乾燥(疏水性濾片)，留下深棕色膠。以在異己烷中的12-100%乙酸乙酯溶析之矽膠層析術(Biotage SP4，25S匣)純化，得到成為淡乳白色泡沫的標題化合物(376毫克)。

m/z (API-ES) 433/435 [M+H]⁺ (Cl同位素)

實例26

(2S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



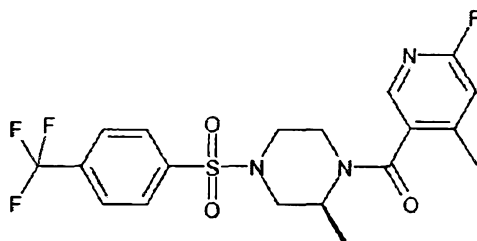
將HATU(458毫克，1.21毫莫耳)加入在DMF(4毫升)中的6-氯-3-吡啶羧酸(由Aldrich供應)(174毫克，1.10毫莫耳)之溶液中，並將混合物以DIPEA(0.437毫升，2.50毫莫耳)處理。將此混合物在室溫下攪拌約10分鐘。加入(3S)-3-甲

基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明2中所述製備)(308毫克, 1.0毫莫耳)且持續攪拌1.25小時。將反應混合物分溶在DCM與NaHCO₃飽和水溶液(各20毫升)之間。將層分離且將水層再以DCM(2x20毫升)清洗。將合併的有機層濃縮, 留下深棕色膠。以在戊烷中的12-100%乙酸乙酯溶析之矽膠層析術(Biotage SP4, 25S匣)純化, 得到成為淡黃色膠的標題化合物(439毫克)。

m/z (API-ES) 448/450 [M+H]⁺ (Cl同位素)

實例27

(2S)-1-[(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)羧基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



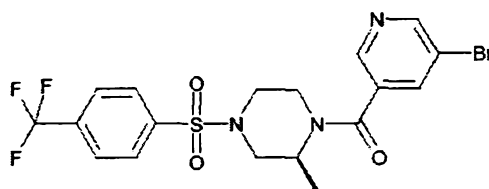
將HATU(440毫克, 1.16毫莫耳)加入在DMF(4毫升)中的6-氟-4-甲基-3-吡啶羧酸(由Frontier Scientific供應)(150毫克, 0.97毫莫耳)之溶液中, 並將混合物以DIPEA(0.422毫升, 2.42毫莫耳)處理。將此混合物在室溫下攪拌約10分鐘。加入(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明2中所述製備)(358毫克, 1.16毫莫耳)且持續攪拌1.25小時。將反應混合物分溶在DCM與NaHCO₃飽和水溶液(各20毫升)之間。將層分離且將水層再以DCM(2x20毫升)清洗。將合併的有機層濃縮, 留下深棕色膠。以在己

烷中的12-100%乙酸乙酯溶析之矽膠層析術(Biotage SP4, 25S匣)純化, 得到成為黃色膠的標題化合物(432毫克)。

m/z (API-ES) 446 $[M+H]^+$

實例28

(2S)-1-[(5-溴-3-吡啶基)羧基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



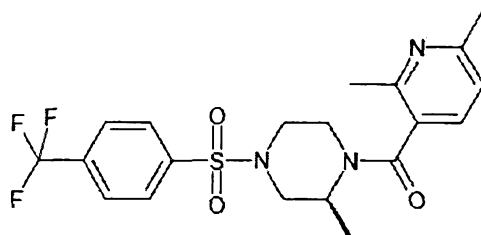
將HATU(458毫克, 1.21毫莫耳)加入在DMF(4毫升)中的5-溴-3-吡啶羧酸(由Aldrich供應)(203毫克, 1.01毫莫耳)之溶液中, 並將混合物以DIPEA(0.438毫升, 2.51毫莫耳)處理。將此混合物在室溫下攪拌約10分鐘。加入(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明2中所述製備)(372毫克, 1.21毫莫耳)且持續攪拌1.5小時。將反應混合物分溶在DCM與NaHCO₃飽和水溶液(各20毫升)之間。將層分離且將水層再以DCM(2x20毫升)清洗。將合併的有機層濃縮, 留下深棕色膠。以在異己烷中的12-100%乙酸乙酯溶析之矽膠層析術(Biotage SP4, 25S匣)純化, 得到成為黃色膠的標題化合物(496毫克), 其在真空中乾燥時變成黃色泡沫。

m/z (API-ES) 492/494 $[M+H]^+$ (Br同位素)

實例29

(2S)-1-[(2,6-二甲基-3-吡啶基)羧基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲

基)苯基]磺醯基}六氫吡啶

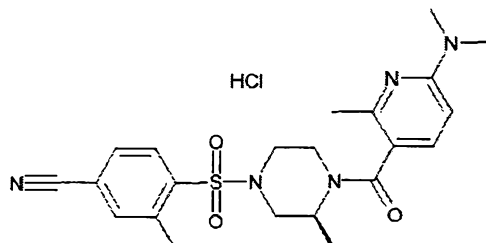


將2,6-二甲基-3-吡啶羧酸(GSK1770624A, Atlantic)(98毫克, 0.65毫莫耳)及HATU(247毫克, 0.65毫莫耳)懸浮在DMF(2毫升)中, 並加入DIPEA(0.170毫升, 0.97毫莫耳)。將此混合物在室溫下攪拌40分鐘。加入(3S)-3-甲基-1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明2中所述製備)(100毫克, 0.32毫莫耳)且持續攪拌3小時。將反應混合物分溶在DCM與NaHCO₃飽和水溶液(各10毫升)之間。將層分離且將水層再以DCM(2x5毫升)清洗。將合併的有機層濃縮, 留下棕色油。將其以MDAP純化, 得到成為橘色固體的標題化合物(92毫克)。

m/z (API-ES) 442 [M+H]⁺

實例30

4-(((3S)-4-{[6-(二甲胺基)-2-甲基-3-吡啶基]羰基}-3-甲基-1-六氫吡啶基)磺醯基)-3-甲基苯甲腈鹽酸鹽



將4-(((3S)-4-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基)磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例25中所述製

備)(60毫克, 0.14毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並懸浮在異丙醇(1毫升)中。加入在甲醇中的2M二甲胺(0.7毫升, 1.4毫莫耳)且將混合物在微波中以攪拌加熱至100°C經30分鐘。LCMS分析顯示不完全反應(~13%之轉化率)。將混合物再以在甲醇中的2M二甲胺(0.35毫升, 0.7毫莫耳)處理且在微波中以攪拌加熱至100°C經6小時, 隨後以LCMS分析顯示>50%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為黃色膠的粗材料, 將其以MDAP純化, 得到成為無色膠的產物游離鹼(25毫克)。

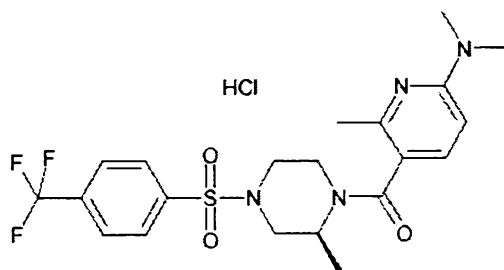
m/z (API-ES) 442 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(17.6毫克)。

m/z (API-ES) 442 $[M+H]^+$

實例31

N,N,6-三甲基-5-(((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基)-2-吡啶胺鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例24中所述製備)(65毫克, 0.14毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並懸浮在

異丙醇(0.7毫升)中。加入在甲醇中的2M二甲胺(0.7毫升，1.40毫莫耳)且將混合物短暫攪拌，得到透明溶液。將其微波中以攪拌加熱至120°C經4小時。將反應混合物濃縮，得到成為黃色膠的粗材料，將其以MDAP純化，得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(47毫克)。

m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.37 (brs, 3H), 2.23-2.35 (m, 4H), 2.42-2.53 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 3.24-3.50 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 1H), 3.68-3.84 (m, 1H), 4.0-4.5 (vbr, 1H), 4.8-5.2 (vbr, 1H), 6.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 4H)。

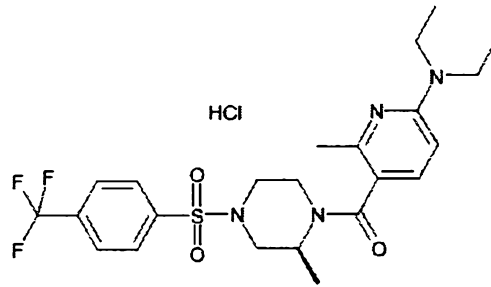
將材料溶解在THF(0.5毫升)中，以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨，接著乾燥，得到成為無色固體的標題化合物(37.6毫克)。

m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (brs, 3H), 2.30 (brs, 3H), 2.33-2.46 (m, 1H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.14 (s, 6H), 3.0-4.0 (m, 被水遮蔽, 3H), 4.2-4.5 (vbr, 1H), 4.6-4.9 (vbr, 1H), 6.82 (brs, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)。

實例32

N,N-二乙基-6-甲基-5-(((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基)-2-吡啶胺鹽酸鹽



將 (2S)-1-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]磺基]六氫吡啶(可如實例24中所述製備)(55毫克, 0.12毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並懸浮在異丙醇(1.2毫升)中。加入二乙胺(0.124毫升, 1.19毫莫耳)且將透明溶液在微波中以攪拌加熱至120°C經5小時。LCMS分析顯示非常差的轉化率(~5%)。再加入二乙胺(0.25毫升, 2.39毫莫耳), 將小瓶再密封且在微波中以攪拌加熱至140°C經5小時, 隨後以LCMS分析顯示~24%之轉化率。再加入二乙胺(0.25毫升, 2.39毫莫耳), 將小瓶再密封且在微波中以攪拌加熱至140°C經15小時, 以LCMS分析得到約65%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到深色膠(68毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(26毫克)。

m/z (API-ES) 499 $[M+H]^+$

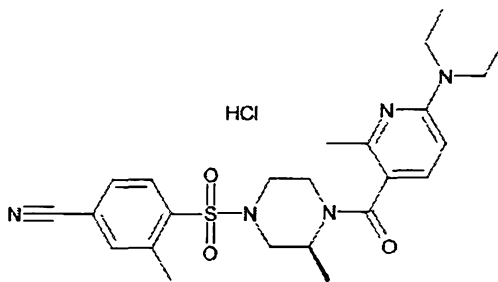
將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(19毫克)。

m/z (API-ES) 499 $[M+H]^+$

實例33

4-(((3S)-4-[[6-(二乙胺基)-2-甲基-3-吡啶基]羰基]-3-甲基

-1-六氫吡咩基)磺醯基]-3-甲基苯甲腈鹽酸鹽



將4-((3S)-4-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡咩基)磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例25中所述製備)(49毫克, 0.11毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並懸浮在異丙醇(1.1毫升)中。加入二乙胺(0.237毫升, 2.26毫莫耳)且將混合物在微波中以攪拌加熱至140°C經15小時。LCMS分析顯示34%之轉化率。將反應再以二乙胺(0.237毫升, 2.26毫莫耳)處理且送回在140°C之微波中, 設定18小時。然而, 微波係在此運轉期間於未知的反應時間之後停止, 並且LCMS分析顯示少許額外的轉化率。再加入二乙胺(0.118毫升, 1.13毫莫耳)且將反應再在140°C之微波中以攪拌加熱16.5小時。LCMS分析現顯示~65%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為深棕色膠的粗材料(68毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為淡棕色膠的標題化合物游離鹼(26毫克)。

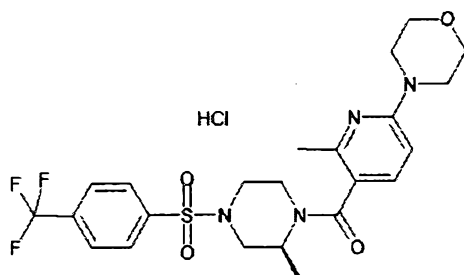
m/z (API-ES) 470 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為淡棕色固體的標題化合物(24毫克)。

m/z (API-ES) 470 $[M+H]^+$

實例34

4-{6-甲基-5-[(2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶基}嗎啉鹽酸鹽



將 (2S)-1-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例24中所述製備)(67毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並溶解在異丙醇(1.4毫升)中。加入嗎啉(0.253毫升, 2.90毫莫耳)且將透明溶液在微波中以攪拌加熱至120°C經4小時。LCMS分析顯示~40%之轉化率。再加入嗎啉(0.126毫升, 1.45毫莫耳)且將攪拌之反應加熱至120°C經6小時。LCMS分析顯示~79%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為無色膠的粗材料(87毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(44毫克)。

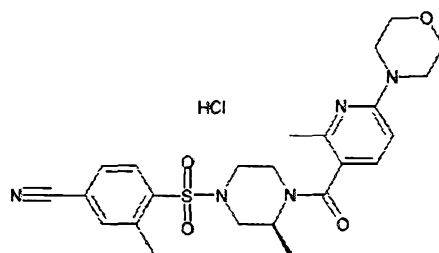
m/z (API-ES) 513 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(40毫克)。

m/z (API-ES) 513 $[M+H]^+$

實例35

3-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-{[2-甲基-6-(4-嗎啉基)-3-吡啶基]羰基}-1-六氫吡啶基]磺醯基]苯甲腈鹽酸鹽



將4-({(3S)-4-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例25中所述製備)(55毫克, 0.13毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並懸浮在異丙醇(1.3毫升)中。加入嗎啉(0.221毫升, 2.54毫莫耳)且將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經12小時。LCMS分析顯示>65%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為淡黃色膠的粗材料(78毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(31毫克)。

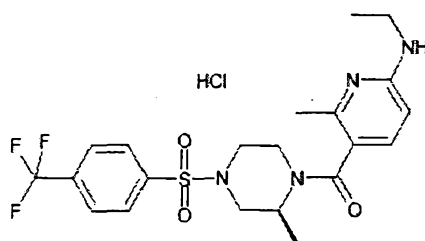
m/z (API-ES) 484 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(26毫克)。

m/z (API-ES) 484 $[M+H]^+$

實例36

N-乙基-6-甲基-5-[((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺鹽酸鹽



將 (2S)-1-[(6- 氯 -2- 甲 基 -3- 吡 啶 基) 羰 基]-2- 甲 基 -4- {[4-(三 氯 甲 基) 苯 基] 磺 醯 基} 六 氫 吡 嘧 啶 (可 如 實 例 24 中 所 述 製 備) (67 毫 克, 0.15 毫 莫 耳) 秤 重 至 微 波 小 瓶 中, 並 溶 解 在 異 丙 醇 (0.7 毫 升) 中。加 入 在 甲 醇 中 的 2.0M 乙 胺 (1.5 毫 升, 3.0 毫 莫 耳) 且 將 透 明 溶 液 在 微 波 中 以 攪 拌 加 熱 至 120°C 經 6 小 時。LCMS 分 析 顯 示 < 20% 之 轉 化 率。將 混 合 物 再 以 甲 醇 中 的 2.0M 乙 胺 (0.75 毫 升, 1.50 毫 莫 耳) 處 理 且 送 回 在 120°C 之 微 波 中 以 攪 拌 加 熱 18 小 時。LCMS 分 析 顯 示 ~50% 之 轉 化 率。將 反 應 混 合 物 再 以 甲 醇 中 的 2.0M 乙 胺 (1.5 毫 升, 3.0 毫 莫 耳) 處 理 且 再 在 120°C 之 微 波 中 以 攪 拌 加 熱 18 小 時。LCMS 現 顯 示 適 當 的 轉 化 率, > 65%。將 反 應 混 合 物 濃 縮, 得 到 成 為 黃 色 膠 的 粗 材 料 (76 毫 克)。將 其 以 MDAP 純 化, 得 到 成 為 淡 黃 色 膠 的 標 題 化 合 物 游 離 鹼 (34 毫 克)。

m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

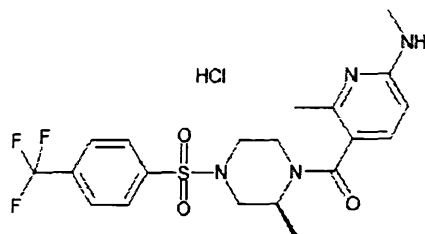
1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.15-1.28 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.21 (quint, $J=6.5$ Hz, 2H) 3.10-3.76 (m, 被 水 遮 蔽, 3H), 3.8-4.3 (vbr, 1H), 4.5-5.0 (vbr, 1H), 6.22 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J=6$ Hz, N-H), 7.13 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=8$ Hz, 2H)。

將 材 料 溶 解 在 THF (0.5 毫 升) 中, 並 以 含 醚 HCl (0.5 毫 升) 處 理 且 再 濃 縮。將 所 得 淡 黃 色 膠 以 醚 濕 磨, 接 著 乾 燥, 得 到 成 為 淡 黃 色 固 體 的 標 題 化 合 物 (25 毫 克)。

m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

實例37

N,6-二甲基-5-[[[(2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺鹽酸鹽



將 (2S)-1-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例24中所述製備)(66毫克, 0.14毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並以在 THF 中的 2M 甲胺(1.5 毫升, 3.00 毫莫耳)處理。將透明溶液在微波中以攪拌加熱至 120°C 經 24 小時。LCMS 分析顯示僅 ~16% 之轉化率。將混合物再以 THF 中的 2M 甲胺(0.75 毫升, 1.50 毫莫耳)處理且送回 140°C 之微波中攪拌 16 小時。LCMS 分析顯示 ~23% 之轉化率。將反應混合物在氫氣流下濃縮。將粗殘餘物溶解在甲醇(10 毫升)中。將此溶液再以 THF 中的 2M 甲胺(1.5 毫升, 3.00 毫莫耳)處理且送回 150°C 之微波中攪拌 24 小時。LCMS 分析現顯示完全轉化成產物。將反應混合物濃縮, 得到成為黃色膠的粗材料(77 毫克)。將其以 MDAP(高 pH 系統)純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(49 毫克)。

m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17-1.25 (m, 3H), 2.12(s, 3H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H, 被 DMSO 遮

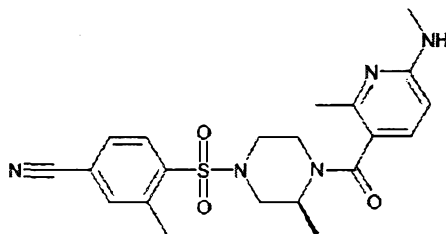
蔽), 2.74 (d, J=4.5Hz, 3H), 3.08-3.45 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.56-3.75 (m, 1H), 3.9-4.3 (vbr, 1H), 4.5-4.9 (vbr, 1H), 6.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.62-6.68 (m, N-H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=8Hz, 2H), 8.05 (d, J=8Hz, 2H)。

將材料溶解在THF(0.5毫升)中，並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨，接著乾燥，得到成為無色固體的標題化合物(49毫克)。

m/z (API-ES) 457 [M+H]⁺

實例38

3-甲基-4-(((3S)-3-甲基-4-{[2-甲基-6-(甲基胺基)-3-吡啶基]羰基}-1-六氫吡啶基)磺醯基)苯甲腈



將4-(((3S)-4-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基)磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例25中所述製備)(62毫克, 0.14毫莫耳)秤重至具有攪拌器的微波小瓶中，並以在THF中的2M甲胺(1.5毫升, 3.00毫莫耳)處理。將小瓶在微波中以攪拌加熱至140°C經12小時。LCMS分析顯示僅~13%之轉化率。將反應混合物再以THF中的2M甲胺(0.75毫升, 1.50毫莫耳)處理且在微波中加熱至150°C經24小時，接著在室溫下留置3天。LCMS分析顯示~52%之轉化率。將反應混合物在氫氣流下濃縮，使總體積減少約0.75

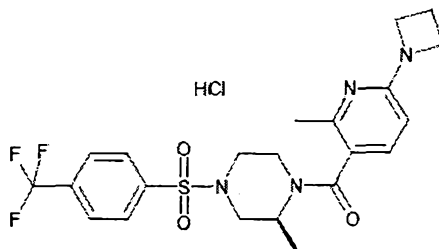
毫升。將其再以THF中的2M甲胺(0.75毫升，1.50毫莫耳)。將小瓶密封且將反應在150℃之微波中以攪拌加熱24小時。LCMS分析現顯示~60%之轉化率。將反應混合物在氫氣流下濃縮，得到成為黃色膠的粗材料(87毫克)。將其以MDAP(高pH系統)純化，得到無色膠(25毫克)。然而，LCMS分析顯示有雜質存在。將材料再以MDAP(高pH系統，延長運轉)純化，得到無色膠(17毫克)。在轉化成鹽酸鹽期間，此化合物表現出對以LCMS分析顯示為雜質的酸略具敏感性。將材料再以MDAP(高pH系統，延長運轉)純化，得到無色膠，將其再溶解在甲醇中，以水處理且再濃縮，得到成為無色固體的標題化合物(14毫克)。

m/z (API-ES) 428 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.23-1.35 (m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.61-2.73 (m, 4H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.91 (d, $J=5\text{Hz}$, 3H), 3.17-3.34 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.9-4.4 (vbr, 1H), 4.68-4.75 (m, N-H), 4.9-5.2 (vbr, 1H), 6.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.96 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H)。

實例39

(2S)-1-{[6-(1-吡啶基)-2-甲基-3-吡啶基]羰基}-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



將在異丙醇(1.4毫升)中成為溶液的(2S)-1-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例24中所述製備)(66毫克, 0.14毫莫耳)轉移至微波小瓶中。加入吡丁啉(0.163毫升, 2.42毫莫耳)且將透明溶液在微波中以攪拌加熱至120°C經18小時。LCMS分析顯示>80%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為無色膠的粗材料(~200毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為棕色膠的標題化合物游離鹼(45毫克)。

m/z (API-ES) 483 $[M+H]^+$

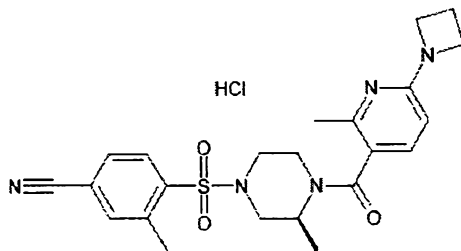
^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.28-1.43 (m, 3H), 2.12-2.55 (m, 7H), 3.20-3.52 (m, 1H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.69-3.90 (m, 1H), 3.9-4.1 (vbr, 1H), 4.04 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 4.2-5.2 (vbr, 1H), 6.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br, 1H), 7.80-7.90 (m, 4H)。

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 並以在二噁烷中的4M HCl(0.1毫升)處理且再濃縮。將所得棕色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為固體的標題化合物(46毫克)。

m/z (API-ES) 483 $[M+H]^+$

實例40

4-[[[(3S)-4-{[6-(1-吡丁啉基)-2-甲基-3-吡啶基]羰基}-3-甲基-1-六氫吡啶基]磺醯基]-3-甲基苯甲腈鹽酸鹽



將4-({(3S)-4-[(6-氯-2-甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例25中所述製備)(65毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並懸浮在異丙醇(1.5毫升)中。加入吡丁啉(0.203毫升, 3.01毫莫耳)且將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經18小時。LCMS分析顯示>80%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為無色膠的粗材料(273毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(32毫克)。

m/z (API-ES) 454 $[M+H]^+$

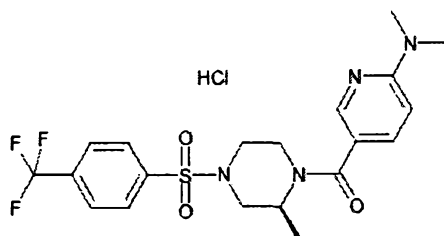
1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.21-1.32 (m, 3H), 2.20-2.42 (m, 4H), 2.39 (quintet, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.59-2.72 (m, 4H), 2.82-2.95 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 1H), 3.50-3.61 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 1H), 4.05 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.2-5.2 (vbr, 1H), 6.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.96 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)。

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 並以在二噁烷中的4M HCl(0.2毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(29毫克)。

m/z (API-ES) 454 $[M+H]^+$

實例41

N,N-二甲基-5-(((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基)-2-吡啶胺鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例26中所述製備)(67毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 懸浮在異丙醇(0.75毫升)中且以在甲醇中的2M二甲胺(0.75毫升, 1.50毫莫耳)處理。將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經18小時。LCMS分析顯示完全轉化成產物。將反應混合物濃縮, 得到成為淡黃色膠/固體的粗材料。將其以MDAP(高pH系統)純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(61毫克)。

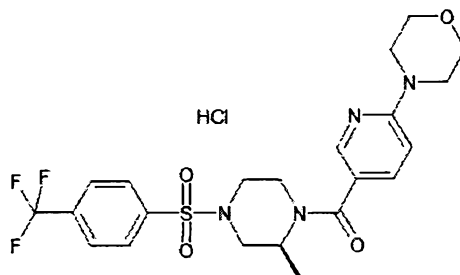
m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(73毫克)。

m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

實例42

4-{5-[((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶基}嗎啉鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例26中所述製備)(67毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 懸浮在異丙醇(1.5毫升)中且以嗎啉(0.261毫升, 2.99毫莫耳)處理。將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經18小時。LCMS分析顯示完全轉化成產物。將反應混合物濃縮, 得到成為淡黃色膠的粗材料。將其以MDAP(高pH系統)純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(69毫克)。

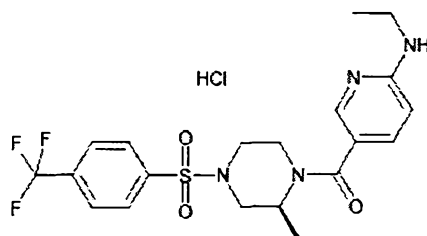
m/z (API-ES) 499 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物(77毫克)。

m/z (API-ES) 499 $[M+H]^+$

實例43

N-乙基-5-(((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基)-2-吡啶胺鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例26中所述製備)(67毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並以在甲醇中的2.0M乙胺(1.5毫升, 3.0毫莫耳)處理。將透明溶液在微波中以攪

拌加熱至120°C經18小時。LCMS分析顯示完全轉化。將反應混合物濃縮，得到成為黃色膠的粗材料(76毫克)。將其以MDAP純化，得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(59毫克)。

m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.11 (t,J=7.5Hz,3H), 1.24 (d,J=6.5Hz,3H), 2.38 (td,J=6.5,3.5Hz,1H), 2.48-2.54(m,被DMSO遮蔽,1H), 3.20-3.30 (m,2H), 3.30-3.40 (m,被水遮蔽,1H), 3.48 (d,J=12Hz,1H), 3.66 (d,J=12Hz,1H), 3.89-3.99 (m,1H), 4.36-4.50 (m,1H), 6.40 (d,J=8Hz,1H), 6.96 (t,J=5Hz,N-H), 7.36 (dd,J=8,2Hz,1H), 7.94 (d,J=8Hz,2H), 8.01 (d,J=2Hz,1H), 8.05 (d,J=8Hz,2H)。

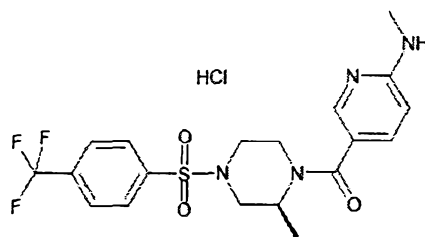
將材料溶解在THF(0.5毫升)中，並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨，接著乾燥，得到成為乳白色固體的標題化合物(56毫克)。

m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (t,J=7.5Hz,3H), 1.27 (d,J=6.5Hz,3H), 2.37-2.47 (m,,1H), 2.56(dd,J=12,3.5Hz,1H), 3.20-3.80(m,被水遮蔽,5H), 3.75-4.0 (vbr,1H), 4.20-4.50 (vbr,1H), 6.96 (d,J=8.5Hz,1H), 7.76 (dd,J=8.5Hz,1H), 7.93-7.99 (m,3H), 8.06 (d,J=8Hz,2H), 8.7-9.2 (vbr,NH)。

實例44

甲基-5-[((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}六氫吡啶(可如實例26中所述製備)(67毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並以在THF中的2.0M甲胺(1.5毫升, 3.0毫莫耳)處理。將透明溶液在微波中以攪拌加熱至120°C經12小時。LCMS分析顯示~60%之轉化率。將混合物再以THF中的2.0M甲胺(0.75毫升, 1.50毫莫耳)處理且送回120°C之微波中攪拌16小時。LCMS分析顯示>71%之轉化率。將反應混合物濃縮, 得到成為黃色膠的粗材料(73毫克)。將其以MDAP(高pH系統)純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(35毫克)。

m/z (API-ES) 443 [M+H]⁺

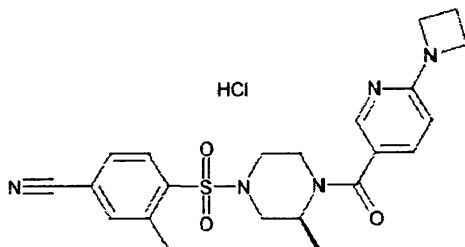
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δppm 1.44 (d, J=6.5Hz, 3H), 2.34 (td, J=12, 3.5Hz, 1H), 2.48 (dd, J=12, 3.5Hz, 1H), 2.94 (d, J=6, 3H), 3.40 (td, J=13, 3Hz, 1H), 3.59 (d, J=12Hz, 1H), 3.78 (brd, J=12Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 4.80-4.88 (m, N-H), 6.36 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 2Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 4H), 8.10 (d, J=2Hz, 1H)。

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著乾燥, 得到成為灰白色固體的標題化合物(29毫克)。

m/z (API-ES) 443 $[M+H]^+$

實例45

(2S)-1-{[6-(1-吡啶基)-3-吡啶基]羰基}-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



將在異丙醇(1.5毫升)中成為溶液的(2S)-1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例26中所述製備)(69毫克, 0.154毫莫耳)轉移至微波小瓶中。加入吡啶(0.208毫升, 3.08毫莫耳)且將透明溶液在微波中以攪拌加熱至120°C經12小時。LCMS分析顯示完全轉化。將反應混合物濃縮, 得到成為無色膠的粗材料(206毫克)。將其以MDAP(高pH系統)純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(65毫克)。

m/z (API-ES) 469 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.42 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 2.33 (td, $J=12, 3\text{Hz}$, 1H), 2.39-2.50 (m, 3H), 3.38 (td, $J=12.5, 3\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.73-3.80 (m, 1H), 4.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 4.10-4.20 (m, 1H), 4.52-4.63 (br, 1H), 6.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=8, 2\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 8.12 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H)。

將材料溶解在THF(0.5毫升)中, 並以在二噁烷中的4M HCl(0.2毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨, 接著

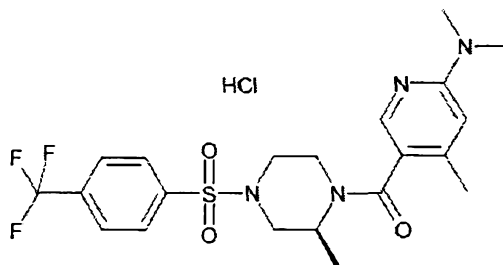
乾燥，得到成為無色固體的標題化合物(79毫克)。

m/z (API-ES) 469 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.42 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 2.38 (td, $J=12, 3$ Hz, 1H), 2.48-2.64 (m, 3H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.68-3.87 (m, 5H), 3.92-4.06 (br, 1H), 4.4-4.6 (被 H_2O 遮蔽, 1H), 6.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.82-7.91 (m, 4H), 7.97 (d, $J=2$ Hz, 1H)。

實例46

N,N,4-三甲基-5-[((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺鹽酸鹽



將 (2S)-1-[(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基}六氫吡啶(可如實例27中所述製備)(62毫克, 0.14毫莫耳)秤重至微波小瓶中, 並溶解在異丙醇(0.7毫升)中。加入在甲醇中的2M二甲胺(0.7毫升, 1.40毫莫耳), 並將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經4小時。LCMS分析顯示完全轉化成產物。將反應混合物濃縮, 得到成為淡黃色膠的粗材料(80毫克)。將其以MDAP(高pH系統)純化, 得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(56毫克)。

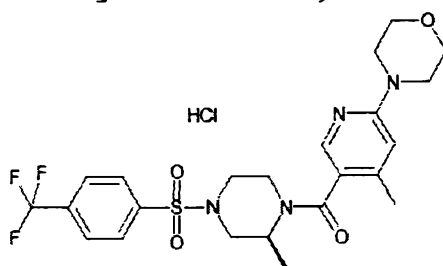
m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

將材料溶解在THF(0.5毫升)中，並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨，接著乾燥，得到成為無色固體的標題化合物(56毫克)。

m/z (API-ES) 471 $[M+H]^+$

實例47

4-{4-甲基-5-[(2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基]羰基]-2-吡啶基}嗎啉鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例27中所述製備)(60毫克，0.14毫莫耳)秤重至微波小瓶中，並溶解在異丙醇(1.4毫升)中。加入嗎啉(0.236毫升，2.71毫莫耳)，並將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經5小時。LCMS分析顯示完全轉化成產物。將反應混合物濃縮，得到成為無色膠/玻璃狀的粗材料(85毫克)。將其以MDAP(高pH系統)純化，得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(25毫克)。

m/z (API-ES) 513 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.32-1.45 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 1H), 3.28-3.41 (m, 1H), 3.47-3.54 (m, 4H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 5H), 4.0-4.50 (vbr, 1H), 4.8-5.1 (vbr, 1H), 6.44 (s, 1H),

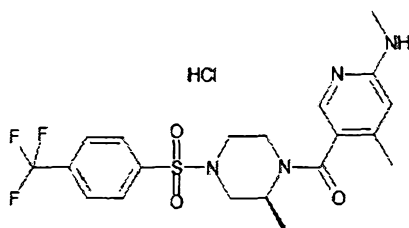
7.80-7.93 (m,5H)。

將材料溶解在THF(0.5毫升)中，並以含醚HCl(0.5毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨，接著乾燥，得到成為無色固體的標題化合物(54毫克)。

m/z (API-ES) 513 $[M+H]^+$

實例48

N,4-二甲基-5-[((2S)-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺鹽酸鹽



將(2S)-1-[(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例27中所述製備)(67毫克，0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中。加入在THF中的2M甲胺(1.5毫升，3.00毫莫耳)，並將混合物在微波中以攪拌加熱至120℃經18小時。LCMS分析顯示完全轉化成產物。將反應混合物濃縮，得到成為淡黃色膠的粗材料(70毫克)。將其以MDAP(高pH系統)純化，得到成為無色膠的標題化合物游離鹼(60毫克)。

m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.32-1.43 (m,3H), 2.16 (s,3H), 2.30 (brt,J=11Hz,1H), 2.43-2.52 (m,1H), 2.91(d,J=5Hz,3H), 3.27-3.41 (m,1H), 3.54-3.65 (m,1H),

3.70-3.84 (m, 1H), 4.0-4.50 (vbr, 1H), 4.65 (q, $J=4.5\text{Hz}$, N-H), 4.7-5.2 (vbr, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80-7.89 (m, 4H)。

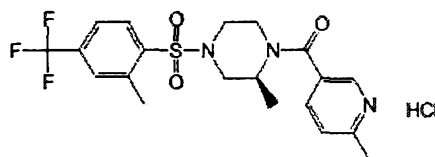
將材料溶解在 THF(0.5 毫升)中，並以在二噁烷中的 4M HCl(0.1 毫升)處理且再濃縮。將所得無色膠以醚濕磨，接著乾燥，得到標題化合物(63 毫克)。

m/z (API-ES) 457 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.18-1.32 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.10-3.75 (m, 被水遮蔽, 3H), 4.3-4.5 (vbr, 1H), 4.7-5.0 (vbr, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.96 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 8.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 8.4-9.2 (vbr, N-H)。

實例 49

(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



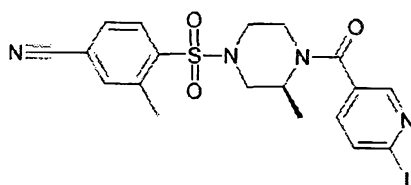
將在 1,4-二噁烷(9 毫升)中的 (2S)-4-{[2-溴-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶(可如製法說明 31 中所述製備)(216 毫克, 0.427 毫莫耳)、碳酸鉀(153 毫克, 1.109 毫莫耳)攪拌 5 分鐘，接著加入三甲基環硼氧烷(0.154 毫升, 1.109 毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (84 毫克, 0.073 毫莫耳)且將反應混合物在 100°C 下加熱 1 小時。將反應混合物在真空下濃縮，溶解在 MeOH 中且經由 5 公克 SCX 管柱過濾。LCMS 顯示仍有一些三苯膦氧化物及另外少量雜

質，所以將產物溶解在EtOAc(40毫升)中且以2N HCl(40毫升)萃取。將2N NaOH加入水層中，直到pH12為止，並將產物以EtOAc(100毫升)萃取。將有機相在相分離匣上乾燥且在真空下濃縮。第一次EtOAc層的LCMS顯示其含有一些產物，所以再以2N HCl(40毫升)萃取。將2N NaOH加入水層中，直到pH12為止，並將產物以EtOAc(100毫升)萃取。將有機層在相分離匣上乾燥，並將兩批合併且在真空下濃縮，得到產物游離鹼。將產物懸浮在DCM中，加入0.5毫升在醚中的1N HCl且將溶劑蒸發，得到標題化合物(193毫克)。
 m/z (API-ES) 442 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.22 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.94 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.2-4.2 (5H隱藏在寬的水波峰下), 7.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H)。

實例50

4-({(3S)-4-[(6-碘-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈



將HBTU(432毫克，1.14毫莫耳)在室溫及氫氣下加入在無水DMF(5毫升)中的3-甲基-4-{{(3S)-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基}苯甲腈(可如製法說明11中所述製備)(300毫克，

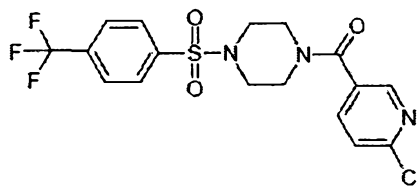
0.950毫莫耳)、6-碘-3-吡啶羧酸(從6-氯菸鹼酸製備,其係根據文獻程序:G. R. Newkome, C. N. Moorfield及B. Sabbaghian之J. Org. Chem., 1986, 51, 953-954)(248毫克, 0.997毫莫耳)、HOBT(175毫克, 1.14毫莫耳)及Et₃N(0.331毫升, 2.38毫莫耳)之溶液中,並將所得棕色溶液在室溫下攪拌16小時。將混合物在真空下濃縮,留下紅色膠(743毫克)。以快速層析術(矽膠;Flash 25S;在異己烷中的(6-50%)乙酸乙酯之線性梯度)得到成為淡黃色泡沫的標題化合物(301毫克)。

m/z (API-ES) 511[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d)δppm 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.37 (br.s., 1H), 3.61 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.74 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.49 (br.s., 2H), 7.35 (dd, J=8.1, 2.5Hz, 1H), 7.62-7.67 (brs, 2H), 7.82 (dd, J=8.1, 0.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.0Hz, 1H)。

實例51

1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將EDC·HCl(2.93公克, 15.3毫莫耳)、HOBt(2.34公克, 15.3毫莫耳)及DIPEA(7.52毫升, 40.8毫莫耳)在0℃下加入在

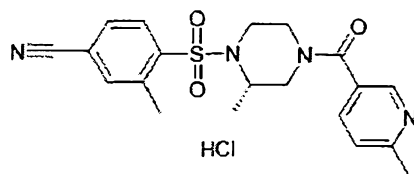
DCM(50毫升)中的6-氯菸鹼酸(1.76公克，11.2毫莫耳)之懸浮液中，並將混合物攪拌20分鐘。加入1-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明1中所述製備)(3.00公克，10.2毫莫耳)且允許溶液溫熱至室溫，接著攪拌隔夜。將混合物以DCM(20毫升)稀釋，以水(5×20毫升)清洗，接著將有機層乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮，留下粗化合物。以快速層析術(矽膠；在石油醚中的60%EtOAc)得到成為白色固體的標題化合物(2.20公克)。

m/z (API-ES) 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.10 (brs, 4H), 3.77 (brs), 7.39 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.38 (s, 1H)。

實例52

3-甲基-4-({(2S)-2-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-六氫吡啶基}磺醯基)苯甲腈鹽酸鹽



將HATU(112毫克，0.295毫莫耳)加入在室溫及氬氣下在無水DMF(3毫升)中的3-甲基-4-{[(2S)-2-甲基-1-六氫吡啶基]磺醯基}苯甲腈(可如製法說明17中所述製備)(75.0毫克，0.268毫莫耳)、6-甲基-3-吡啶羧酸(44.2毫克，0.322毫莫耳)及DIPEA(0.070毫升，0.403毫莫耳)之溶液中，並將所得黃色溶液在室溫下攪拌1小時。在真空下濃縮得到黃色

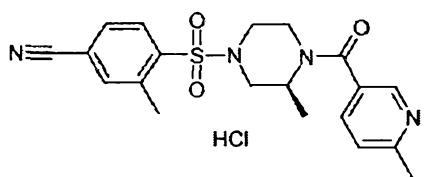
油，將其以MDAP純化；以2M HCl水溶液(2毫升)濃縮所欲分液得到透明模(110毫克)。以快速層析術(矽膠；Flash 12M；在DCM中的(1.2-10%)[在MeOH中的2M NH₃]之線性梯度)得到成為透明膜的標題化合物(88.8毫克，0.215毫莫耳)，在真空下(2毫巴)靜置18小時時變成白色固體。

m/z (API-ES) 399 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18 (brs, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.81-3.86 (m, 5H), 4.09 (brs, 1H), 4.32-4.91 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 3H), 8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

實例53

4-((3S)-4-[(6-乙基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈鹽酸鹽



將氫氣起泡流經在無水1,4-二噁烷(3毫升)中的4-((3S)-4-[(6-碘-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例50中所述製備)(50.0毫克，0.098毫莫耳)之溶液30分鐘，接著加入PdCl₂(dppf)(7.17毫克，9.80微莫耳)及二乙基鋅(在己烷中的1M溶液，0.118毫升，0.118毫莫耳)且將溶液在100°C下加熱30分鐘。將溶液冷卻至室溫，接著分溶在NaHCO₃飽和水溶液(5毫升)與DCM(25毫升)之間。將混合物搖動，接著施加於相分離器；

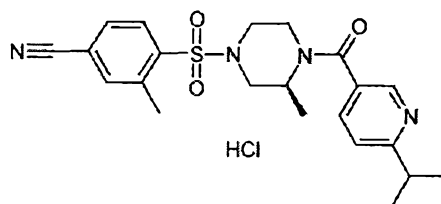
將有機層在真空下濃縮，留下深棕色油(59毫克)。以MDAP純化及濃縮所欲分液得到透明膜(21毫克)。將膜再溶解在THF(1毫升)中，以HCl(在醚中1M溶液，0.051毫升，0.051毫莫耳)處理且在35°C之氫氣流下乾燥，留下成為淺棕色膠的標題化合物，在以醚濕磨時變成淡黃色粉末(35.8毫克)。

m/z (API-ES) 413 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.73 (td, $J=12.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.87 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.60 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.81-4.80 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.68 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

實例 54

3-甲基-4-[(3S)-3-甲基-4-{[6-(1-甲基乙基)-3-吡啶基]羰基}-1-六氫吡啶基]磺醯基]苯甲腈鹽酸鹽



將氫氣起泡流經在無水1,4-二噁烷(3毫升)中的4-({(3S)-4-[(6-碘-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈(可如實例50中所述製備)(50.0毫克，0.098毫莫耳)之溶液30分鐘，接著加入PdCl₂(dppf)(7.17毫克，9.80微莫耳)及二異丙基鋅(在甲苯中的1M溶液，0.118毫升，0.118毫莫耳)且將溶液在100°C下加熱30分鐘。將溶

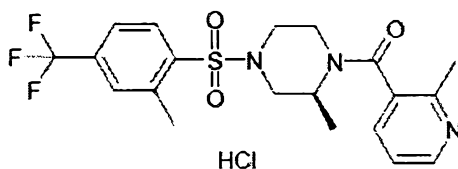
液冷卻至室溫，接著分溶在 NaHCO_3 飽和水溶液(5毫升)與DCM(25毫升)之間。將混合物搖動，接著施加於相分離器；將有機層在真空下濃縮，留下深棕色油(64毫克)。以MDAP純化及濃縮所欲分液得到淡黃色膜。將膜再溶解在THF(1毫升)中，接著以HCl(在醚中1M溶液，0.045毫升，0.045毫莫耳)處理且在 35°C 之氫氣流下移除溶劑，留下成為淡棕色膠的標題化合物，在以醚濕磨時變成淡黃色粉末(27.9毫克)。

m/z (API-ES) 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.31 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.38 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.74 (td, $J=12.4, 3.1\text{Hz}$, 1H), 2.91 (dd, $J=12.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.11 (spt, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.60 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.87-4.81 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.96 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.54 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H)。

實例55

(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶鹽酸鹽



將HOBt(46.9毫克，0.307毫莫耳)、N-乙基嗎啉(0.078毫升，0.613毫莫耳)及HBTU(116毫克，0.307毫莫耳)加入在DMF(5毫升)中的(3S)-3-甲基-1-{[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如製法說明24中所述製備)(100毫克，

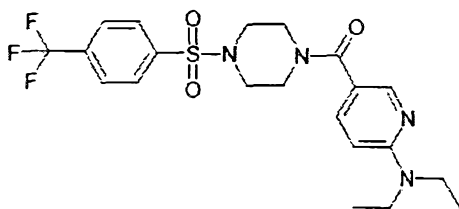
0.279毫莫耳)及2-甲基-3-吡啶羧酸(38.2毫克, 0.279毫莫耳)之溶液中, 並將反應混合物在室溫下攪拌60小時。將混合物在真空下濃縮, 接著分溶在水(10毫升)與DCM(10毫升)之間。將水層以DCM(10毫升)萃取且將有機層以疏水性濾片分離。將有機層在減壓下濃縮, 留下黃色油, 將其再溶解在1:1之DMSO/MeCN(1.7毫升)中, 分成兩批且以MDAP純化。將相關分液合併且在真空下濃縮, 留下黃色油(91毫克)。將其再溶解在THF(5毫升)中且以在醚中的1M HCl(0.2毫升)處理。在40°C之氫氣流下移除溶劑, 留下成為白色固體的標題化合物(101毫克)。

m/z (API-ES) 442 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1.26-1.44 (m, 3H), 2.64-2.79 (m, 6H), 2.83-2.98 (m, 1H), 3.10 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.76 (m, 3H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 7.72 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.96 (br.s., 1H), 8.06 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.49 (br.s., 1H), 8.80 (br.s., 1H)。

實例56

N,N-二乙基-5-[(4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羧基]-2-吡啶胺



將在異丙醇(3毫升)中的1-[(6-氯-3-吡啶基)羧基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例51中

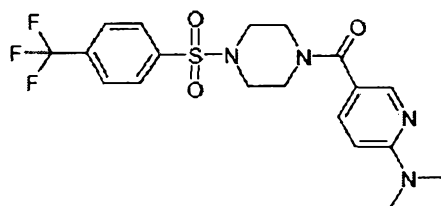
所述製備)(100毫克，0.23毫莫耳)及二乙胺(0.45毫升，2.3毫莫耳)之溶液照射至180°C經1小時。將混合物濃縮，接著將殘餘物再溶解在EtOAc(100毫升)中，以水(25毫升)、食鹽水(25毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮，留下橘色固體(110毫克)。以快速層析術(矽膠；在石油醚中的40% EtOAc)得到成為固體的標題化合物(35毫克)。

m/z (API-ES) 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.08 (t, 6H), 3.04 (brs, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.59 (brs, 4H), 6.55 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.04 (d, 2H), 8.11 (d, 1H)。

實例57

N,N-二甲基-5-[(4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺



將1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例51中所述製備)(300毫克，0.692毫莫耳)及二甲胺(2M，0.35毫升，6.921毫莫耳)之溶液照射至100°C經3小時。將混合物在真空下濃縮，再溶解在DCM(20毫升)中，以水(3×10毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)且在真空下濃縮，留下粗產物。以快速層析術(矽膠；在石油醚中的50% EtOAc)得到成為固體的標題化合物(169毫克)。

m/z (API-ES) 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

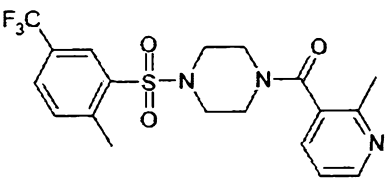
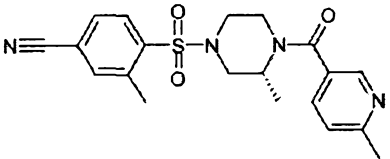
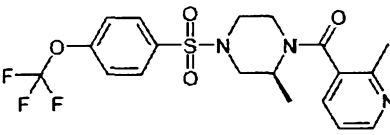
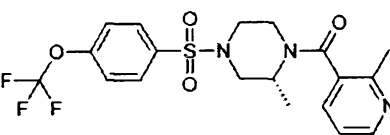
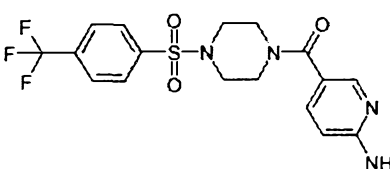
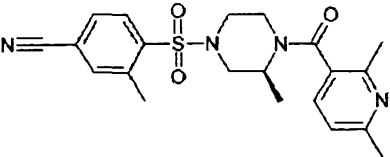
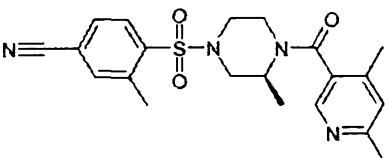
^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 3.08 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 3.67 (m, 4H), 6.48 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.18 (d, 1H)。

實例58至68：

表1之化合物係以類似於實例1之化合物方式使用對應之反應物而製備。

表1：

實例 編號	名稱	結構	m/z (API-ES) [M+H] ⁺
58	(2R)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡嘧		444
59	(2S)-2-甲基-1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{{2-甲基-5-(三氟甲基)苯基}磺醯基}六氫吡嘧		442
60	(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{{2-甲基-5-(三氟甲基)苯基}磺醯基}六氫吡嘧		442
61	1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{{2-甲基-5-(三氟甲基)苯基}磺醯基}六氫吡嘧		428

62	1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{{[2-甲基-5-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶		428
63	3-甲基-4-(((3R)-3-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-六氫吡啶基]磺醯基)苯甲腈		399
64	(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶		444
65	(2R)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡啶		444
66	5-[(4-{{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基}羰基)-2-吡啶胺		415
67	4-(((3S)-4-[(2,6-二甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈		413
68	4-(((3S)-4-[(4,6-二甲基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈		413

實例69至71：

表2之化合物係以類似於實例56及57之化合物方式使用對應之反應物而製備。

表 2 :

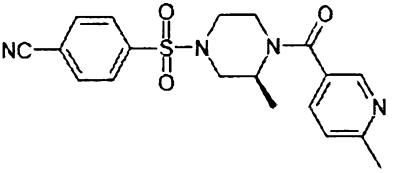
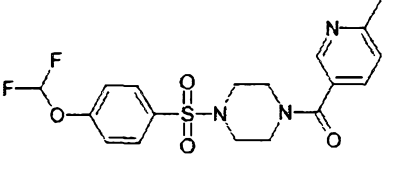
實例 編號	名稱	結構	m/z (API-ES) [M+H] ⁺
69	1-{[6-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶		469
70	N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-5-[(4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-1-六氫吡啶基)羰基]-2-吡啶胺		499
71	4-(((3S)-4-{[6-(二甲胺基)-3-吡啶基]羰基}-3-甲基-1-六氫吡啶基)磺醯基)-3-甲基苯甲腈		428

實例 72 及 73 :

表 3 之化合物係以類似於實例 22 之化合物方式使用對應之反應物而製備。

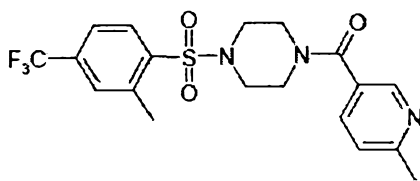
表 3 :

實例 編號	名稱	結構	m/z (API-ES) [M+H] ⁺

72	4-((3S)-3-甲基-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-六氫吡啶基)磺醯基)苯甲腈		385
73	1-({4-[(二氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶		412

實例74

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[2-甲基-4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶

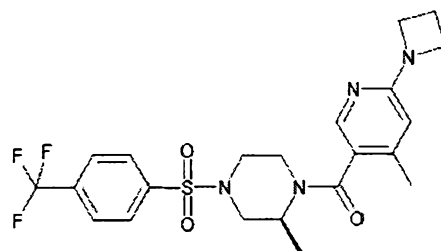


實例74之化合物係以類似於實例49之化合物方式使用對應之反應物而製備。

m/z (API-ES) 428 [M+H]⁺

實例75

(2S)-1-{[6-(1-吡啶基)-4-甲基-3-吡啶基]羰基}-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶



將 (2S)-1-[(6-氟-4-甲基-3-吡啶基)羰基]-2-甲基-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶(可如實例27中所

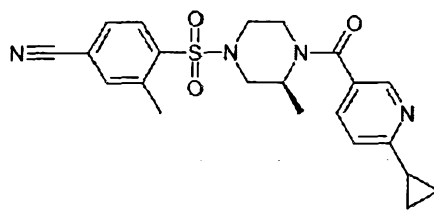
述製備)(67毫克, 0.15毫莫耳)秤重至微波小瓶中且溶解在異丙醇(1.5毫升)中。加入吡丁啉(0.203毫升, 3.01毫莫耳)且將混合物在微波中以攪拌加熱至120°C經12小時。將反應混合物濃縮, 得到成為無色膠的粗材料(~187毫克)。將其以MDAP純化, 得到成為淡黃色膠的標題化合物(67毫克)。將膠再溶解在MeOH中, 加入水, 並將混合物在氬氣流下濃縮, 接著在真空中乾燥, 得到成為無色固體的標題化合物。

m/z (API-ES) 483 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.32-1.45 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.36-2.53 (m, 3H), 3.26-3.41 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 1H), 3.70-3.83 (m, 1H), 4.04 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.0-4.5 (vbr, 1H), 4.6-5.1 (vbr, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.77-7.90 (m, 5H)。

實例76

4-((3S)-4-[(6-環丙基-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈



將氬氣起泡流經在甲苯(3毫升)及水(200微毫升)中的4-((3S)-4-[(6-碘-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈(50.0毫克, 0.098毫莫耳)(可如實例50中所述製備)、磷酸鉀(72.8毫克, 0.343毫莫耳)及環丙基硼酸(25.2毫克, 0.294毫莫耳)之溶液30分鐘。加入三環己膦

(2.75毫克，9.80微莫耳)及乙酸鈹(II)(1.100毫克，4.90微莫耳)且將所得淡黃色溶液在100℃下加熱2小時。LCMS在45℃下從1分鐘起未曾改變。將溶液冷卻且在真空下濃縮，留下淡黃色固體。以MDAP純化且濃縮所欲分液，得到成為透明膜的標題化合物(1.0毫克)且批料回收4-((3S)-4-[(6-碘-3-吡啶基)羰基]-3-甲基-1-六氫吡啶基}磺醯基)-3-甲基苯甲腈(28.2毫克)起始材料。

m/z (API-ES) 425 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δppm 1.03-1.07 (m, 4H), 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.71 (td, J=12.0, 3.2Hz, 1H), 2.89 (dd, J=12.0, 3.2Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.12 (brm, 1H), 4.53 (brm, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.4Hz, 1H)。

設備：

質量導向式自動化HPLC/質量導向式自動化製備作用(MDAP)

在上述實例中所指定之質量導向式自動化HPLC之純化作用係使用下列裝置及條件進行：

硬體

Waters 2525兩相梯度模組

Waters 515補充泵浦

Waters泵浦控制模組

Waters 2767注射收集器

Waters管柱流向管理器

Waters 2996光學偶極陣列偵測儀

Waters ZQ質譜儀

Gilson 202分液收集器

Gilson Aspec廢液收集器

軟體

Waters MassLynx版本4 SP2

管柱

所使用之管柱為Waters Atlantis，其尺寸為19毫米x100毫米(小規格)及30毫米x100毫米(大規格)。靜相粒子尺寸為5微米。

溶劑

A：水性溶劑=水+0.1%甲酸

B：有機溶劑=乙腈+0.1%甲酸

補充溶劑=80：20之甲醇：水

針頭沖洗溶劑=甲醇

方法

取決於待測化合物之分析滯留時間而定，有五種使用方法。該等方法具有13.5分鐘運轉時間，其包含10分鐘梯度，接著3.5分鐘管柱沖洗與再平衡步驟。

大/小規格1.0-1.5 = 5-30%B

大/小規格1.5-2.2 = 15-55%B

大/小規格2.2-2.9 = 30-85%B

大/小規格2.9-3.6 = 50-99%B

大/小規模3.6-5.0 = 80-99%B(在6分鐘內，接著以7.5分鐘沖洗與再平衡)

流速

所有上述方法皆具有20毫升/分鐘(小規格)或40毫升/分鐘(大規格)之流速。

液相層析術/質譜法

以液相層析術/質譜法(LC/MS)的上述化合物分析係使用下列裝置及條件進行：

硬體

Waters Acquity兩相溶劑管理器

Waters Acquity取樣管理器

Waters Acquity PDA

Waters ZQ質譜儀

Sedere Sedex 75

軟體

Waters MassLynx版本4.1

管柱

所使用之管柱為Waters Acquity BEH UPLC C18，其尺寸為2.1毫米x50毫米。靜相粒子尺寸為1.7微米。

溶劑

A：水性溶劑=水+0.05%甲酸

B：有機溶劑=乙腈+0.05%甲酸

弱清洗劑=1：1之甲醇：水

強清洗劑=水

方法

所使用之通用方法具有2分鐘運轉時間。

時間/分鐘	%B
0	3
0.1	3
1.5	97
1.9	97
2.0	3

上述方法具有1毫升/分鐘之流速。

通用方法之注入體積為0.5微升。

管柱溫度為40°C。

UV偵測範圍係從220至330奈米。

Biotage SP4®

Biotage-SP4®為自動化純化系統。其使用預裝填之矽膠管柱。使用者施加此材料於管柱頂端且選擇溶劑、梯度、流速、管柱尺寸、收集方法及溶析體積。

相分離器(疏水性濾片)

相分離器為配備最適化濾片材料的ISOLUTE®管柱系列，該濾片材料在重力下可輕易從氯化溶劑分離出水相。

SCX-強陽離子交換匣

在實例中所指定之SCX匣係用作為化合物純化法的一部分。典型係使用ISOLUTE SCX-2匣。ISOLUTE SCX-2為以矽膠為主之吸收劑，其具有以化學鍵結之丙基磺酸官能基。

ISOLUTE SCX-2化學數據

基本材料：矽膠，50微米

官能基：丙基磺酸

容量：0.6毫當量/公克

抗衡離子：質子

藥理數據

可在依照下列研究的hCa_v2.2檢定法中測試本發明化合物的試管內生物活性：

方法

細胞生物學

表現人類Ca_v 2.2α(α1_B)亞單元與人類β3及α2δ1輔助亞單元一起的穩定細胞株係在連續轉染及選擇人類胚胎腎(HEK293)細胞之後產生。HEK293細胞係在杜貝可氏(Dulbecco's)改良之伊格斯(Eagles)培養基/F12培養基(Invitrogen, Cat# 041-95750V)中培育，該培養基含有10%胎牛血清，經加入之L-麩醯胺酸(2 mM；Invitrogen, Cat# 25030-024)及非必需胺基酸(5%；Invitrogen, Cat# 11140-035)。初步將HEK293細胞以兩種表現hCa_v 2.2α亞單元(pCIN5-hCa_v 2.2，其攜帶抗新黴素標記物)及hCa_vβ3亞單元(pCIH-hCa_vβ3，其攜帶抗潮黴素標記物)之質體載體轉染。無性系細胞株係在補充0.4毫克/毫升之遺傳黴素(Geneticin)G418(Invitrogen, Cat# 10131-027)及0.1毫克/毫升之潮黴素(Invitrogen, Cat# 10687-010)之培養基中選擇之後分離。使用IonWorks之平面陣列電生理學技術評定這些

選殖細胞株以Ca_v2.2 α / β 3-介導之電流表現(敘述於下)。無性系細胞株係經鑑證得到合理的功能性Ca_v2.2 α / β 3電流表現值。此細胞株係以表現人類 α 2 δ 1亞單元(pCIP- α 2 δ 1, 其攜帶抗嘌呤黴素標記物)之質體載體轉染且選殖細胞株係在含有除了0.4毫克/毫升之遺傳黴素G418及0.1毫克/毫升之潮黴素以外還有0.62微克/毫升之嘌呤黴素(Sigma, Cat# P-7255)之培養基中選擇之後分離。許多細胞株係經鑑證得到穩固的Ca_v2.2 α / β 3/ α 2 δ 1-介導之電流表現值且選擇這些亞單元中之一用於化合物輪廓化。在此細胞株內的所有三種亞單元的表現係以G418(0.4毫克/毫升)、潮黴素(0.1毫克/毫升)及嘌呤黴素(0.62微克/毫升)內含物連續維持。細胞係維持37°C及在空氣中含有5%CO₂之潮濕環境中。細胞係從用於繼代之T175培育燒瓶釋出且使用TrpLE(Invitrogen, Cat# 12604-013)收成。

細胞製備

細胞係在T175燒瓶中生長至30-60%匯流量且在記錄之前在30°C下維持24小時。以移除生長培養基而使細胞升起, 以不含Ca²⁺之PBS(Invitrogen, Cat# 14190-094)清洗且以3毫升溫熱(37°C)之TrpLE(Invitrogen, Cat# 12604-013)培育6分鐘。升起之細胞懸浮在10毫升細胞外緩衝液中。接著將細胞懸浮液置入15毫升試管中且在700 rpm下離心2分鐘。在離心之後, 將上層清液移除且將細胞沉澱物再懸浮在4.5毫升細胞外溶液中。

電生理學

使用 IonWorks 平面陣列電生理學技術 (Molecular Devices Corp.) 在室溫下 (21-23°C) 記錄電流。刺激模式及數據獲取係使用微型電腦 (Dell Pentium 4) 進行。為了測定平面電極孔電阻 (R_p)，故以 10 mV，160 ms 電位差施予每一電極孔。這些測量係在加入細胞之前執行。在加入細胞之後，在抗體 (兩性黴素) 循環以前執行密封試驗，以達成細胞內擷取。漏電減法 (leak subtraction) 係在試驗脈衝之前 200 ms 施予 160 ms 超極化 (10 mV) 預脈衝而執行於所有實驗中，以測量漏電傳導。施予 20 ms 從 -90 mV 之固定電位 (V_H) 至 +10 mV 之階程的試驗脈衝且在 10 Hz 頻率下重複 10 次。在所有實驗中，試驗脈衝模式係在化合物的不存在下 (讀取前) 及存在下 (讀取後) 執行。讀取前及讀取後係以 3-3.5 分鐘培育之後的化合物加入予以區分。

溶液和藥物

細胞內溶液含有下列者 (以 mM 計)：120 mM 之 K-葡萄糖酸酯、20 mM 之 KCl、5 mM 之 $MgCl_2$ 、5 mM 之 EGTA、10 mM 之 HEPES，調整至 pH 7.3。將兩性黴素製備成 30 毫克/毫升之儲備溶液且在細胞內緩衝溶液中稀釋成 0.2 毫克/毫升之最終操作濃度。細胞外溶液含有下列者 (以 mM 計)：120 mM 之 Na-葡萄糖酸酯、20 mM 之 NaCl、1 mM 之 $MgCl_2$ 、10 mM 之 HEPES、5 mM 之 $BaCl_2$ ，調整至 pH 7.4。

化合物通常係在 DMSO 中製備成 10 mM 儲備溶液且接著執行 1:3 之系列稀釋。最後，化合物係在外部溶液中以 1:100 稀釋，得到 1% 之最終 DMSO 濃度。

數據分析

記錄值係在化合物不存在下使用密封電阻($>40\text{M}\Omega$)、降低電阻($>35\%$)及尖峰電流振幅($>200\text{pA}$)分析且過濾，從進一步的分析消除不適合的細胞。使用加入化合物前與後的配對比較來測定各化合物的抑制效應。用於抑制50%由第一次去極化脈衝激化之電流所需之化合物濃度(強度 pIC_{50})係以希爾(Hill)方程式擬合於濃度反應數據而測定。另外，化合物的使用依賴型抑制性質係藉由評定第10次對第1次去極化脈衝的化合物效應而測定。第10次除以第1次之比係在藥物不存在或存在下測定且計算使用依賴型抑制作用%。數據係使用與強度 pIC_{50} 相同的方程式擬合且測定達成30%抑制作用的濃度(使用依賴型 pUD_{30})。

在 $\text{hCa}_v2.2$ 檢定法中測試實例1至49及52至74之化合物且顯示下列的 pUD_{30} 及 pIC_{50} 值。化合物係以實例中所述之形式測試。所有測試的化合物皆測試一或多次(至多12次)。可在試驗之間出現 pUD_{30} 及 pIC_{50} 值之變化。

化合物1至49及52至74展現出4.5或超過4.5之 pUD_{30} 值。化合物1至4、6、7、9、11至19、21至25、28至49、53至57、59、61、63、65至69、71及74展現出5.0或超過5.0之 pUD_{30} 值。化合物1、6、7、14、21、24、25、28、30至34、36、37、39至41、43至49、54至57、61、69、71及74展現出5.5或超過5.5之 pUD_{30} 值。

化合物1至25、28至30、34、35、38至42、44、45、47、52至53、56至74展現出5.0或少於5.0之平均 pIC_{50} 值。化合物

1至23、38至40、52、53、57至59、61至74展現出4.5或少於4.5之平均 pIC_{50} 值。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98123842

※申請日：98.7.15

※IPC 分類：

C07D 40/06

(2006.01)

A61K 31/497

(2006.01)

A61P 29/00

(2006.01)

A61P 25/00

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎衍生物(一)

NOVEL DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

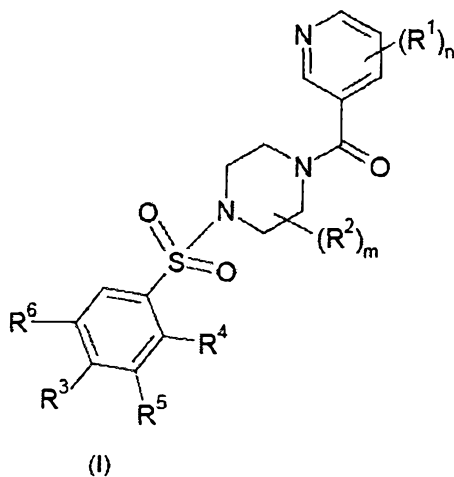
本發明關於新穎六氫吡啶衍生物；其製備方法；含有該衍生物之醫藥組成物；及該衍生物在以阻斷 $Ca_v2.2$ 鈣通道有益於治療疾病之治療法中的用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to novel piperazine derivatives; to processes for their preparation; to pharmaceutical compositions containing the derivatives; and to the use of the derivatives in therapy to treat diseases for which blocking the $Ca_v2.2$ calcium channels is beneficial.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於治療法中的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中：



m 及 n 係獨立選自0、1及2；

當 R^1 存在時，各個 R^1 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、氰基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 及鹵素；

R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至6員雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成4至6員雜環狀環；

當 R^2 存在時，各個 R^2 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^6 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

使得 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中至少一者為除了氫以外的基團。

2.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基及 $NR^{1a}R^{1b}$ 。

3.根據申請專利範圍第 2 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係選自 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

4.根據申請專利範圍第 3 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係選自甲基及甲氧基。

5.根據申請專利範圍第 4 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 係選自 2-甲基、6-甲基、2-甲氧基及 6-甲氧基。

6.根據申請專利範圍第 5 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 2-甲基。

7.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 為 $NR^{1a}R^{1b}$ ，且 R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成 4 至 6 員雜環狀環。

8.根據申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成 4 或 5 員雜環狀環。

9.根據申請專利範圍第 8 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基，或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成嗎啉基、吡咯啉基或吡啶基環。

10.根據申請專利範圍第 9 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 C_{1-4} 烷基。

11.根據申請專利範圍第 10 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 係選自甲基及乙基。

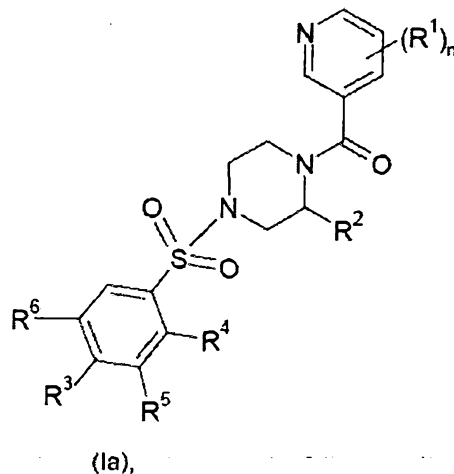
12.根據申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 為 0 或 1。

13.根據申請專利範圍第 12 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 n 為 1。

14.根據申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為甲基。

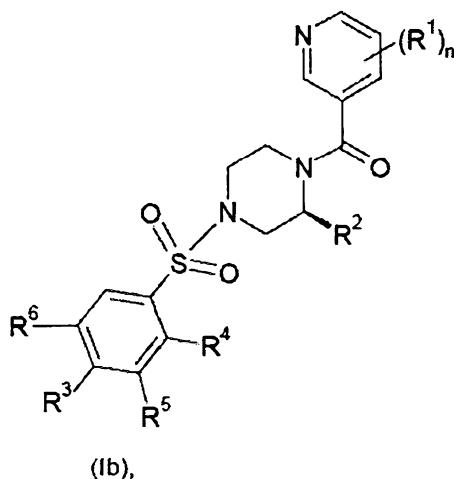
15.根據申請專利範圍第 14 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 為甲基及 m 為 1。

16.根據申請專利範圍第 15 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式(Ia)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

17.根據申請專利範圍第 16 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物為式(Ib)化合物：



或其醫藥上可接受之鹽。

18.根據申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 係選自 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基。

19.根據申請專利範圍第 18 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^3 為三氟甲基、三氟甲氧基或二氟甲氧基。

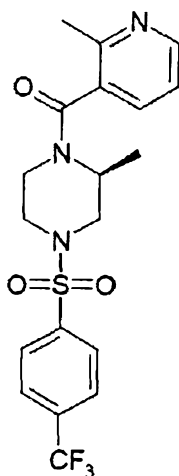
20.根據申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為氫或甲基。

21.根據申請專利範圍第 20 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^4 為氫。

22.根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 鹵烷基。

23.根據申請專利範圍第 22 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 R^5 及 R^6 係獨立選自氫及三氟甲基， R^5 及 R^6 特別為氫。

24.根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其為下式之(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶：



或其醫藥上可接受之鹽。

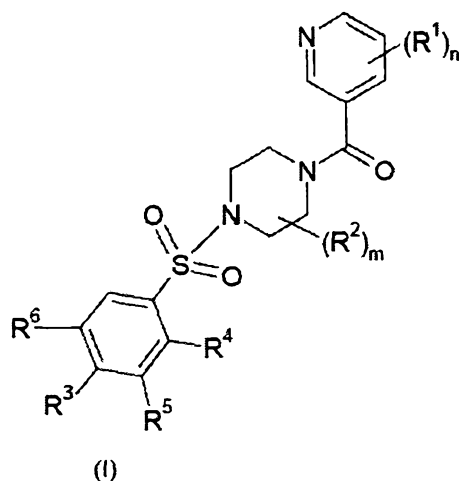
25.根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於治療疼痛。

26.一種根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其係製造用於治療疼痛之藥劑。

27.一種治療在需要其之人類中的疼痛之方法，其包含以治療有效量之根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽投予該人類。

28.一種醫藥組成物，其包含(a)根據申請專利範圍第 1 至 24 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及(b)醫藥上可接受之賦形劑。

29.一種式(I)化合物：



其中m及n係獨立選自0、1及2；

當 R^1 存在時，各個 R^1 係獨立選自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、氰基、 $NR^{1a}R^{1b}$ 及鹵素；

R^{1a} 及 R^{1b} 係獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基及4至6員雜環基；或 R^{1a} 及 R^{1b} 與彼等連接之氮原子一起形成4至6員雜環狀環；

當 R^2 存在時，各個 R^2 為 C_{1-4} 烷基；

R^3 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^4 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

R^6 為氫、鹵素、氰基、 C_{1-4} 鹵烷基或 C_{1-4} 鹵烷氧基；

使得 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中至少一者為除了氫以外的基團；

其先決條件係化合物不是下列者：

1-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡啶；

1-[(5-溴-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-氯苯基)磺醯基]六氫吡啶；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-(3-吡啶基羰基)六氫吡啶；

1-[(5,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}

六氫吡咩；

1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡咩；

1-[(5,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡咩；

1-[(5-溴-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡咩；

1-[(6-氯-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡咩；

1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-(3-吡啶基羰基)六氫吡咩；

1-(3-吡啶基羰基)-4-{[3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡咩；

1-(3-吡啶基羰基)-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡咩；

1-(3-吡啶基羰基)-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡咩；

1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]六氫吡咩；

1-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡咩；

1-{[6-(甲氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡咩；

4-({4-[(6-甲基-3-吡啶基)羰基]-1-六氫吡咩基}磺醯基)苯甲脞；

1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-4-{[2-(乙氧基)-3-吡啶

基]羰基}六氫吡咩；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡咩；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-({4-[(三氟甲基)氧基]苯基}磺醯基)六氫吡咩；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡咩；

4-[(4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}-1-六氫吡咩基)磺醯基]苯甲腈；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-[(3-氯苯基)磺醯基]六氫吡咩；

1-{[2-(乙氧基)-3-吡啶基]羰基}-4-[(3-氯苯基)磺醯基]六氫吡咩；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡咩；

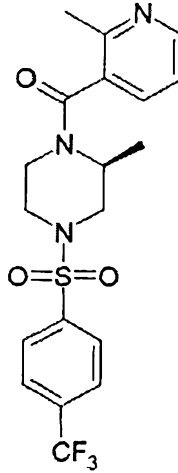
1-[(5,6-二氯-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-氯苯基)磺醯基]六氫吡咩；

1-[(4-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡咩；

1-[(3-氯苯基)磺醯基]-4-{[2-(1-吡咯啶基)-3-吡啶基]羰基}六氫吡咩；及

1-[(5-溴-3-吡啶基)羰基]-4-[(4-氯苯基)磺醯基]六氫吡咩；或其鹽。

30.根據申請專利範圍第 29 項之化合物或其鹽，其為下式之(2S)-2-甲基-1-[(2-甲基-3-吡啶基)羰基]-4-{[4-(三氟甲基)苯基]磺醯基}六氫吡啶：



或其鹽。

四、指明代表圖：

(一)本案指明代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

