

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96142666

※ 申請日期： 96.11.12

※IPC 分類：

C07D 413/02 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/02 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

~~C07D~~

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 29/60 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物 / CHEMICAL COMPOUNDS 537

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 亞斯特拉塞奈卡公司 / ASTRAZENECA AB
2. 拜耳先靈西藥部公司 / BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)

1. 羅森達爾 安娜-雷娜 / ROSENDAHL, ANNA-LENA
2. (1)平斯屈 湯加 / PINTSCH, TANJA (2)庫格 安妮塔 / KRUGER, ANITA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 瑞典索德塔吉 SE-151 85 / SE-151 85 Sodertalje, Sweden
2. 德國柏林慕樂街 178 號 / Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞典 / SWEDEN
2. 德國 / GERMANY

三、發明人：(共 13 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伯格斯壯 蓮那 / BERGSTROM, LENA
2. 達曼 珍 / DAHMEN, JAN
3. 艾力克森 安德斯 / ERIKSSON, ANDERS
4. 格伯斯 巴林特 / GABOS, BALINT
5. 亨利克森 克里斯特 / HENRIKSSON, KRISTER
6. 雷皮斯托 瑪堤 / LEPISTO, MATTI
7. 尼爾森 史堤納布雷特 / NILSSON, STINABRITT
8. 赫曼林 馬汀 / HEMMERLING, MARTIN

9. 伊瓦諾瓦 斯維特拉 / IVANOVA, SVETLANA
10. 泰弗林 卡米拉 / TAFLIN, CAMILLA
11. 伯格 馬庫斯 / BERGER, MARKUS
12. 瑞溫可 哈姆特 / REHWINKEL, HARTMUT
13. 麥可林查 達倫 / MCKERRECHER, DARREN

國 籍：(中文/英文)

- 1.-7. 瑞典 / SWEDEN
8. 德國 / GERMANY
9. 俄羅斯 / RUSSIA
10. 瑞典 / SWEDEN
- 11.-12. 德國 / GERMANY
13. 英國 / ENGLAND

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典、 2006/11/23、 0602501-9

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

9. 伊瓦諾瓦 斯維特拉 / IVANOVA, SVETLANA
10. 泰弗林 卡米拉 / TAFLIN, CAMILLA
11. 伯格 馬庫斯 / BERGER, MARKUS
12. 瑞溫可 哈姆特 / REHWINKEL, HARTMUT
13. 麥可林查 達倫 / MCKERRECHER, DARREN

國 籍：(中文/英文)

- 1.-7. 瑞典 / SWEDEN
8. 德國 / GERMANY
9. 俄羅斯 / RUSSIA
10. 瑞典 / SWEDEN
- 11.-12. 德國 / GERMANY
13. 英國 / ENGLAND

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 瑞典、 2006/11/23、 0602501-9

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於新穎吡唑磺醯胺衍生物、含此等衍生物之藥學組成物、用於製備此等新穎衍生物之方法及此等衍生物作為藥學之用途(例如用以治療炎症)。

【先前技術】

發明背景

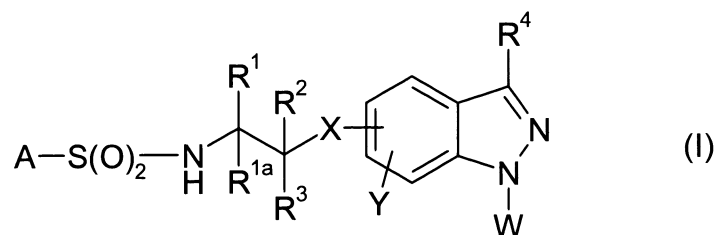
磺醯胺衍生物係以消炎劑揭示在WO 2004/019935號及WO 2004/050631號中。藥學活性磺醯胺亦揭示在以下資料中：Arch. Pharm. (1980) 313 166-173, J.Med. Chem. (2003) 46 64-73, J. Med. Chem (1997) 40 996-1004、EP 0031954, EP 1190710 (WO 200124786)、US 5861401、US 4948809、US3992441及WO 99/33786。

已知特定非類固醇化合物可以與腎上腺促糖皮質激素受體(GR)交互作用且，由於本交互作用之結果，所以可產生炎症之抑制作用(見，例如US6323199)。此等化合物可在消炎作用與代謝作用之間顯示完全的解離反應，因此使其優於先前報告的類固醇與非類固醇腎上腺促糖皮質激素)。本發明提供作為該腎上腺促糖皮質激素受體之調節劑(例如促效劑、拮抗劑、部份促效劑或部份拮抗劑)的另外非類固醇化合物。

【發明內容】

發明概要

本發明提供式(I)化合物：



其中：

- A為C₁₋₁₀烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀雜芳基、
 5 C₅₋₁₀雜芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₀鹵烷基、
 C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基OC(O)C₁₋₆烷基、
 C₁₋₆烷基(O)OC₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基C₁₋₁₀烷基或NR⁵R⁶C₀₋₆烷
 基，其中該芳基可選擇性經一或多個選自B之取代基取代；
 R¹及R^{1a}係獨立選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基
 10 及C₁₋₄烷基OC₁₋₄烷基；
 R²為氫或C₁₋₄烷基；
 R³為可選擇性經一或多個B取代之C₃₋₇環烷基(可選擇性經
 鹵素或C₁₋₆烷基取代)、C₅₋₁₀芳基C₀₋₃烷基、C₅₋₁₀芳基OC₀₋₃
 烷基、C₅₋₁₀雜芳基C₀₋₃烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基或C₁₋₆炔基；
 15 B為C₀₋₃羥烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₀₋₄烷基硫C₀₋₄烷基、
 C₃₋₆環烷基C₀₋₄硫烷基、C₀₋₃烷基S(O)_nC₀₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基、
 C₁₋₄鹵烷氧基、鹵素、硝基、氰基、C₁₋₄烷基OC₁₋₆烷基、C₀₋₆
 烷基OC₁₋₄烷基OC₀₋₄烷基、C₀₋₆烷基C(O)C₀₋₆烷基、C₀₋₄烷基
 C(O)OC₀₋₄烷基、C₀₋₄烷基OC(O)C₀₋₄烷基、NR⁵R⁶C₀₋₄烷基、
 20 NR⁵R⁶C(O)C₀₋₄ 烷 基 、 NR⁵R⁶OC(O)C₀₋₄ 烷 基 、
 NR⁵R⁶C(O)OC₀₋₄ 烷 基 、 R⁶C(O)R⁵NC₀₋₄ 烷 基 、 C₀₋₄ 烷 基

OC(O)C₀₋₄ 烷基 NH、C₀₋₄ 烷基 C(O)OC₀₋₄ 烷基 NH、C₀₋₄ 烷基 C(O)C₀₋₄ 烷基 NH 或 NR⁵R⁶S(O)_nC₀₋₄ 烷基；

R⁴ 為氫、羥基、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 鹵烷基；

W 為氫、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₄ 烷基、苯基、噻吩基、異噁唑基、

5 吡唑基、吡啶基或嘧啶基，彼等全部可選擇性經一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、C₃₋₇ 環烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄

烷氧基、C₀₋₄ 烷基硫 C₀₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基 C₀₋₄ 硫烷基、C₀₋₄ 烷基 S(O)_nC₀₋₄ 烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₄ 鹵烷氧基、鹵基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基 OC₁₋₆ 烷基 OC₁₋₆ 烷

10 基、C₀₋₆ 烷基 C(O)C₀₋₆ 烷基、C₀₋₄ 烷基 C(O)OC₀₋₄ 烷基、C₀₋₄ 烷基 OC(O)C₀₋₄ 烷基、NR⁵R⁶C₀₋₄ 烷基、NR⁵R⁶C(O)C₀₋₄ 烷基、NR⁵R⁶C(O)OC₀₋₄ 烷基、NR⁵R⁶OC(O)C₀₋₄ 烷基、R⁶C(O)R⁵NC₀₋₄ 烷基、C₀₋₄ 烷基 OC(O)C₀₋₄ 烷基 NH、C₀₋₄ 烷基 C(O)OC₀₋₄ 烷基 NH、C₀₋₄ 烷基 C(O)C₀₋₄ 烷基 NH 及
15 NR⁵R⁶S(O)_nC₀₋₄ 烷基；

X 為 CH₂、O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NH；

Y 為氫、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 硫烷基、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧鹵基、硝基、氰基、羥基、R⁵C(O)、R⁵OC(O)、R⁵C(O)O、S(O)_nC₁₋₄ 烷基、R⁵R⁶NS(O)_n、苄氧基、咪唑基、

20 C₁₋₄ 烷基 NHC(O)、NR⁵R⁶C(O)、C₁₋₄ 烷基 C(O)NH 或 NR⁵R⁶；R⁵及 R⁶ 係獨立選自氫、C₁₋₄ 烷基及 C₃₋₇ 環烷基，或 R⁵及 R⁶ 一起可形成 -(O)C₅₋₁₀ 芳基 C(O)- 基團；且

n 為 1 或 2，

或其藥學上可接受鹽。

一實施例係有關於式(I)化合物，其中：

- A為C₁₋₁₀烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀雜芳基、C₅₋₁₀雜芳基₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₀鹵烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基OC(O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基(O)OC₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基C₁₋₁₀烷基或NR⁵R⁶C₀₋₆烷基，其中該芳基可選擇性經一或多個選自B之取代基取代；
- R¹及R^{1a}係獨立選自氫及C₁₋₄烷基；
- R²為氫；
- R³為可選擇性經一或多個B取代之C₅₋₁₀芳基C₀₋₃烷基、C₅₋₁₀芳基OC₀₋₃烷基、C₅₋₁₀雜芳基C₀₋₃烷基；
- B為C₀₋₃羥烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基、鹵素或NR⁵R⁶C₀₋₄烷基；
- R⁴為氫；
- W為C₃₋₇環烷基、C₁₋₄烷基、苯基或吡啶基，彼等全部可選擇性經一或多個選自鹵素之取代基取代；
- X為O、S或S(O)₂；
- Y為氫或鹵素；且
- R⁵及R⁶係獨立選自氫及C₁₋₄烷基，或R⁵及R⁶一起可形成-(O)C₅₋₁₀芳基C(O)-基團，
- 或其藥學上可接受鹽。

一實施例係有關於式(I)化合物，其中：

A為可選擇性經一或多個選自B之取代基取代之C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀鹵烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基OC(O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基C(O)OC₁₋₆烷基NR⁵R⁶C₀₋₆烷基；

R^1 及 R^{1a} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R^2 為氫；

R^3 為可選擇性經一或多個B取代之 C_{5-10} 芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{5-10} 芳基 OC_{0-3} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{0-3} 烷基；

- 5 B為 C_{0-3} 羥烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、鹵素或 $NR^5R^6C_{0-4}$ 烷基；

R^4 為氫；

W為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基，彼等全部可選擇性經一或多個選自鹵素之取代基取代；

- 10 X為O、S或 $S(O)_2$ ；

Y為氫或鹵素；且

R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R^5 及 R^6 一起可形成 $-(O)C_{5-10}$ 芳基 $C(O)-$ 基團，或其藥學上可接受鹽。

- 15 另一實施例係有關於式(I)化合物，其中：

A為 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧基或 C_{5-10} 芳氧基 C_{1-10} 烷基，其中該芳基可選擇性經一或多個選自B之取代基取代；

R^1 及 R^{1a} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；

- 20 R^2 為氫；

R^3 為可選擇性經一或多個B取代之 C_{5-10} 芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{5-10} 芳基 OC_{0-3} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{0-3} 烷基；

B為 C_{0-3} 羥烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、鹵素或 $NR^5R^6C_{0-4}$ 烷基；

R^4 為氫；

W為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基，彼等全部可選擇性經一或多個選自鹵素之取代基取代；

X為O、S或 $S(O)_2$ ；

5 Y為氫或鹵素；且

R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R^5 及 R^6 一起可形成 $-(O)C_{5-10}$ 芳基C(O)-基團，或其藥學上可接受鹽。

另一實施例係有關於式(I)化合物，其中：

10 A為可選擇性經一或多個選自B之取代基取代之 C_{5-10} 雜芳基或 C_{5-10} 雜芳基 C_{1-6} 烷基；

R^1 及 R^{1a} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基；

R^2 為氫；

R^3 為可選擇性經一或多個B取代之 C_{5-10} 芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{5-10}

15 芳基 OC_{0-3} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{0-3} 烷基；

B為 C_{0-3} 羥烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、鹵素或 $NR^5R^6C_{0-4}$ 烷基；

R^4 為氫；

W為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基，彼等全部可選

20 擇性經一或多個選自鹵素之取代基取代；

X為O、S或 $S(O)_2$ ；

Y為氫或鹵素；且

R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，或 R^5 及 R^6 一起可形成 $-(O)C_{5-10}$ 芳基C(O)-基團，

或其藥學上可接受鹽。

一實施例係有關於式(I)化合物，其中：

A為C₁₋₁₀烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀雜芳基、C₅₋₁₀雜芳基₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₀鹵烷基、C₃₋₇

- 5 環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基OC(O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基(O)OC₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基C₁₋₁₀烷基或NR⁵R⁶C₀₋₆烷基，其中該芳基可選擇性經一或多個選自B之取代基取代；

R¹及R^{1a}係獨立選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基及C₁₋₄烷基OC₁₋₄烷基；

- 10 R²為氫或C₁₋₄烷基；

R³為可選擇性經一或多個B取代之C₃₋₇環烷基(可選擇性經鹵素或C₁₋₆烷基取代)、C₅₋₁₀芳基C₀₋₃烷基、C₅₋₁₀芳基OC₀₋₃烷基、C₅₋₁₀雜芳基C₀₋₃烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基或C₁₋₆炔基；

B為C₀₋₃羥烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₀₋₄烷基硫C₀₋₄烷基、

- 15 C₃₋₆環烷基C₀₋₄硫烷基、C₀₋₃烷基S(O)_nC₀₋₄烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基、鹵素、硝基、氰基、C₁₋₄烷基OC₁₋₆烷基、C₀₋₆烷基OC₁₋₄烷基OC₀₋₄烷基、C₀₋₆烷基C(O)C₀₋₆烷基、C₀₋₄烷基C(O)OC₀₋₄烷基、C₀₋₄烷基OC(O)C₀₋₄烷基、NR⁵R⁶C₀₋₄烷基、NR⁵R⁶C(O)C₀₋₄ 烷 基 、 NR⁵R⁶OC(O)C₀₋₄ 烷 基 、
- 20 NR⁵R⁶C(O)OC₀₋₄ 烷 基 、 R⁶C(O)R⁵NC₀₋₄ 烷 基 、 C₀₋₄ 烷 基 OC(O)C₀₋₄ 烷 基 NH、C₀₋₄ 烷 基 C(O)OC₀₋₄ 烷 基 NH、C₀₋₄ 烷 基 C(O)C₀₋₄ 烷 基 NH或NR⁵R⁶S(O)_nC₀₋₄ 烷 基 ；

R⁴為氫、羥基、鹵素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基；

W為C₃₋₇環烷基、C₁₋₄烷基、苯基、噻吩基、異呋唑基、吡

- 25 唑基、吡啶基或嘧啶基，彼等全部可選擇性經一或多個選

自以下之取代基取代：鹵素、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-4} 烷基硫 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{0-4} 硫烷基、 C_{0-4} 烷基 $S(O)_n C_{0-4}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-4} 鹵烷氧基、鹵基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基 OC_{1-6} 烷基 OC_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{0-6}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 $C(O)OC_{0-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 $OC(O)C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5 R^6 C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5 R^6 C(O)C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5 R^6 C(O)OC_{0-4}$ 烷基、 $NR^5 R^6 OC(O)C_{0-4}$ 烷基、 $R^6 C(O)R^5 NC_{0-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 $OC(O)C_{0-4}$ 烷基 NH 、 C_{0-4} 烷基 $C(O)OC_{0-4}$ 烷基 NH 、 C_{0-4} 烷基 $C(O)C_{0-4}$ 烷基 NH 及
 5 $NR^5 R^6 S(O)_n C_{0-4}$ 烷基；

X 為 CH_2 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 NH ；

Y 為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧鹵基、硝基、氰基、羥基、 $R^5 C(O)$ 、 $R^5 OC(O)$ 、 $R^5 C(O)O$ 、 $S(O)_n C_{1-4}$ 烷基、 $R^5 R^6 NS(O)_n$ 、苄氧基、咪唑基、
 15 C_{1-4} 烷基 $NHC(O)$ 、 $NR^5 R^6 C(O)$ 、 C_{1-4} 烷基 $C(O)NH$ 或 $NR^5 R^6$ ；
 R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基，或 R^5 及 R^6 一起可形成 $-(O)C_{5-10}$ 芳基 $C(O)-$ 基團；且

n 為1或2，

或其藥學上可接受鹽。

20 一實施例係有關式I化合物，其中A為 C_{1-10} 烷基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基 $_{1-6}$ 烷基 C_{5-10} 雜芳基、 C_{5-10} 雜芳基 $_{1-6}$ 烷基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-10} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $OC(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基 $(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{5-10} 芳氧基 C_{1-10} 烷基或 $NR^5 R^6 C_{0-6}$ 烷基，其中該芳基可選擇性經一或

多個選自B之取代基取代。

在另一實施例中，A為C₃₋₆環烷基。在另一實施例中，A為環丙基或環戊基。

在另一實施例中，A為C₃₋₆環烷基C₁₋₂烷基。在又另一
5 實施例中，A為環戊基-甲基。

在另一實施例中，A為C₁₋₁₀烷基。在一實施例中，A為
甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二
-丁基、第三-丁基、正-戊基、異-戊基、新-戊基、正-己基
或異-己基。

10 在另一實施例中，A為甲基。在另一實施例中，A為正
-丙基。在又另一實施例，A為正-戊基或第二-戊基。在又另
一實施例中，A為第二-丁基或正-丁基。在另一實施例中，
A為正-己基。

在一實施例中，A為C₁₋₆鹵烷基。在另一實施例中，A
15 為氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三
氟乙基或三氟丙基。在另一實施例中，A為三氟甲基。在又
另一實施例中，A為三氟甲基、三氟乙基或三氟丙基。

在另一實施例中，A為C₅₋₁₀雜芳基C₁₋₆烷基。在一實施
例中，A為二氧異吲哚基-乙基。

20 在另一實施例中，A為可選擇性經B取代之C₅₋₆雜芳
基。在另一實施例中，A為可選擇性經B取代之咪唑基或異
噁唑基。在另一實施例中，A為經1或2個甲基取代之咪唑基
或異噁唑基。

在一實施例中，A為可選擇性經C₁₋₄烷氧基取代之C₅₋₆

芳基C₁₋₆烷氧基。在又另一實施例中，A為經甲氧基取代之苯基-乙氧基。

在另一實施例中，A為C₁₋₄烷基OC(O)C₁₋₄烷基。在一實施例中，A為C₁₋₂烷基OC(O)C₁₋₂烷基。在另一實施例中，A

5 為丙酸根。

在一實施例中，A為C₅₋₁₀雜芳基。在另一實施例中，A為吡啶基。

一實施例係有關於式I化合物，其中R¹及R^{1a}係獨立選自氫及C₁₋₄烷基。在另一實施例中，R¹為氫。在另一實施例中，R¹

10 為甲基。

在又另一實施例中，R^{1a}為氫。

在又另一實施例中，R²為氫。

一實施例係有關於式I化合物，其中R³為可選擇性經一或多個B取代之C₅₋₁₀芳基OC₀₋₃烷基、C₅₋₁₀芳基OC₀₋₃烷基、

15 C₅₋₁₀雜芳基C₀₋₃烷基。在另一實施例中，R³為C₅₋₆芳基。在另一實施例中，R³為苯基。在另一實施例中，R³為經B取代之苯基。在又另一實施例中，R³為經鹵素或R⁵S(O)₂取代之苯基，其中R⁵為C₁₋₄烷基。在一實施例中，B為氟。在另一實施例中，B為甲基-S(O)₂。

20 在又另一實施例中，R³為C₅₋₆雜芳基。在一實施例中，R³為經B取代之吡啶基。在又另一實施例中，R³為經C₁₋₄烷氧基取代之吡啶基。在一實施例中，R₃為經甲氧基經取代之吡啶基。

在另一實施例中，R³與B一起形成如實例43中之二氫苯

并二氧己環基。

一實施例係有關於式I化合物，其中 R^1 為 C_{1-4} 烷基， R^{1a} 為氫， R^2 為氫且 R^3 為 C_{5-10} 芳基，其中芳基可選擇性經一或多個B取代。在另一實施例中，B為鹵素或 $R^5S(O)_2$ 。

- 5 一實施例係有關於式I化合物，其中W為 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基，彼等全部可選擇性經一或多個選自鹵素之取代基取代。在另一實施例中，W為可選擇性經一個選自鹵素之取代基取代之 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基。在又另一實施例中，W為苯基、在另一實施例中，
- 10 W為經鹵素取代之苯基。在另一實施例中，W為經氟取代之苯基。

在一實施例中，W為環戊基，在另一實施例中，W為異-丙基。在又另一實施例中，W為吡啶基。

一實施例係有關於式I化合物，其中X為O。

- 15 在另一實施例中，X為S。在另一實施例中，X為 $S(O)_2$ 。

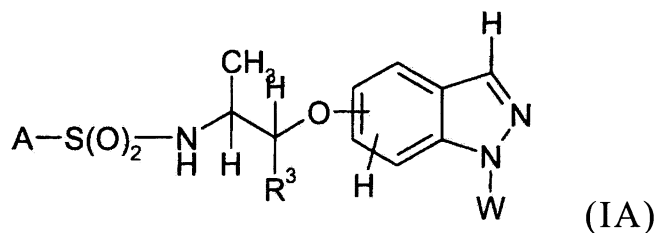
一實施例係有關於式I化合物，其中 R^1 為 C_{1-4} 烷基， R^{1a} 為氫， R^2 為氫，X為O且 R^3 為 C_{5-10} 芳基，其中芳基可選擇性經一或多個B取代。在另一實施例中，B為氫或 $R^5S(O)_2$ 。

一實施例係有關於式I化合物，其中Y為氫。

- 20 在另一實施例中，Y為鹵素。在另一實施例中，Y為氯。

一實施例係有關於式I化合物，其中 R^5 及 R^6 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基。在另一實施例中， R^5 及 R^6 一起可形成 $-(O)C_{5-10}$ 芳基C(O)-基團。

式(I)化合物之特定實例為式(IA)化合物



其中A、R³及W如上文定義；或其藥學上可接受鹽。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

- 5 為了避免疑惑，應瞭解在本專利說明書中，若一基團由“下文定義”、“上文定義”或“上述定義”修飾，則該基團涵蓋首先出現且最廣義的定義以及全部用於該基團之其它定義。

為了避免疑惑，應瞭解在本專利說明書中，“C₀₋₆”意指具有0、1、2、3、4、5或6個碳原子之碳基。

- 10 除非另有指定，在本專利說明書中，該名詞“烷基”兼包括直鏈及分支鏈烷基且可以是，但不限於：甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異-戊基、新-戊基、正-己基或異-己基。具有1至4個碳原子之該名詞C₁₋₄可以是，但不限於：甲基、乙
- 15 基、正-丙基、異-丙基或第三-丁基。該名詞“C₀”係指不含碳原子之情況。

- 除非另有指定，該名詞“烷氧基”係指通式O-R基團，其中R係選自烴基。該名詞“烷氧基”可包括，但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三-丁氧基、
- 20 異丁氧基、環丙基甲氧基、烯丙氧基或炔丙氧基。

除非另有指定，在本專利說明書中，該名詞“環烷基”

係指可選擇性經取代之部份或完全飽和單環系、雙環系或橋連烴環系統。該名詞“C₁₋₆環烷基”可以是，但不限於：環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

除非另有指定，在本專利說明書中，該名詞“鹵”及“鹵素”可以是氟、碘、氯或溴。

除非另有指定，在本專利說明書中，該名詞“鹵烷基”意指經如上文定義之鹵素取代之如上文定義的烷基。該名詞“C₁₋₆鹵烷基”可包括，但不限於：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基或溴丙基。該名詞“C₁₋₃鹵烷基O”可包括，但不限於：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基或二氟乙氧基。

除非另有指定，在本專利說明書中，該名詞“C₅₋₁₀芳基”係指芳香族基團，諸如苯基或萘基。

除非另有指定，在本專利說明書中，該名詞“C₅₋₁₀雜芳基”係指含有一或多個獨立選自氮、氧、硫之雜原子的單環系或雙環系芳香族或部份芳香族環。雜芳基之實例為呋唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基。雜芳基亦可以是二氫苯并二氧呋基、喹啉基或異喹啉基。

當苯基經OCH₂O、OCH₂CH₂O或OCH₂CH₂取代時，這些基團係鍵聯至該苯基環上之鄰接碳。

C₅₋₁₀芳基C₁₋₄烷基為例如苄基。C₅₋₁₀芳基C₁₋₄烷氧基為，例如經苯基取代之甲氧基。C₁₋₄烷氧基C₅₋₁₀芳基為，例如經甲氧基取代之苯基。

從本專利說明書從頭至尾可知在本發明該等化合物中之環上的取代基數及性質可經選用以避免立體上非所欲組合。

本發明化合物業經電腦軟體 (ACDLabs 8.0/ 命名
5 (IUPAC))協助而命名。

在另一實施例中，本發明該等化合物係選自：

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

10 丙烷-1-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-4-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙
-2-基]環丙烷磺醯胺、

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
甲磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-
基]-1-苯基-甲磺醯胺、

1,1,1-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯

20 基-丙-2-基]甲磺醯胺、

5-[(1R,2S)-2-(二甲基胺磺醯基)-1-苯基-丙氧基]-1-(4-氟苯
基)吡啶、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
丙烷-2-磺醯胺、

2-(1,3-二氧異吲哚-2-基)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-3-(4-甲氧基苯氧基)丙烷-1-磺醯胺、

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]戊烷-2-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

10 丁烷-2-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丁烷-1-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-2-甲基-丙烷-1-磺醯胺、

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]戊烷-1-磺醯胺、

3,3,3-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丙烷-1-磺醯胺、

3-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

20 胺磺醯基]丙酸甲酯、

1-環戊基-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環戊烷磺醯胺、

2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺酰胺、

1-環己基-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺酰胺、

- 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]己烷-1-磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]吡啶-3-磺酰胺、

N-[1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-甲基-1-苯基-丙-2-基]

- 10 環丙烷磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺酰胺、

N-[(1S,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺酰胺、

- 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-苯基-1-(1-丙-2-基吡啶-5-基)氧基-丙-2-基]甲磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基亞磺

- 20 基苯基)丙-2-基]環丙烷磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-(1-環戊基吡啶-5-基)氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-苯基-1-(1-丙-2-基吡啶-5-基)氧基-丙-2-基]環丙烷磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基磺酰基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

5 N-[(1R,2R)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]烷硫基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]烷硫基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]磺醯基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

N-[(2R)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺、

15 N-[(2S)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-喹啉-3-基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-(2,5-二噁雙環[4.4.0]十-7,9,11-三烯-8-基)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

環丙烷磺酸N-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺、

環丙烷磺酸N-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺、

環丙烷磺酸N-{1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-
吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺、

環丙烷磺酸N-{1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-
吡啶-5-基)氧基]丁-2-基}醯胺、

- 5 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-
基]氧基-1-苯基-丙-2-基]醯胺、及

3,5-二甲基異噁唑-4-磺酸N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶
-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]醯胺、

或其藥學上可接受鹽。

- 10 式(I)化合物及其藥學上可接受鹽可以以溶劑化形式
(例如水合形式)以及非溶劑化形式存在，且本發明涵蓋所有
此等形式。

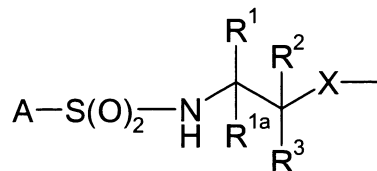
- 上述式(I)化合物可轉化成其藥學上可接受鹽，較佳為
酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、乙
15 酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、半反丁烯
二酸鹽、糠酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、
檸檬酸鹽、草酸鹽、羥苯甲酸鹽(xinafoate)、甲磺酸鹽、對
-甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、伸苯基
磺酸鹽、硝酸、1,5-萘-二磺酸鹽、對-二甲苯磺酸鹽、天冬
20 胺酸鹽或麩胺酸鹽。

其亦包括鹼加成鹽，諸如鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；
鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；過渡金屬鹽，諸如鋅鹽；有
機胺鹽，例如三乙胺鹽、二乙胺鹽、嗎啉鹽、N-甲基哌啶
鹽、N-乙基哌啶鹽、哌啶鹽、普羅卡因(procaine)鹽、二苄

胺鹽、N,N-二苄基乙胺鹽、膽鹼鹽或2-胺基乙醇鹽、或胺基酸鹽，例如賴胺酸鹽或精胺酸鹽。

式(I)化合物可包括不對稱中心且可具對掌性。若該化合物具對掌性，則其可以呈單一立體異構物形式，諸如鏡像異構物，或其可以呈以任何比例之這些立體異構物的混合物形式，其包括外消旋混合物。因此，本發明範圍包括所有鏡像異構物、非對映異構物、消旋物及彼等之混合物。可藉使用習知技術，例如分段結晶法或HPLC，分離該等化合物之外消旋混合物而離析各種光學異構物。或者，可藉不對稱合成法或藉自光學活性起始物質進行合成法而獲得該等光學異構物。

本發明另一方法係提供式(I)化合物，其中該基團：



係鍵結至吡啶基環系之第5位置。

本發明另一方面係提供個別化合物：

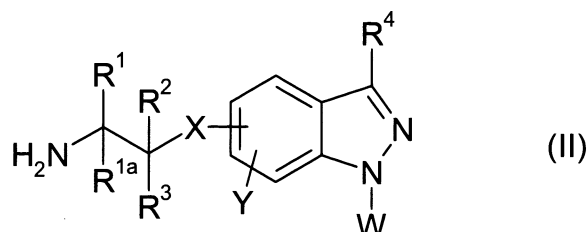
N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺
或其藥學上可接受鹽。

方法

可使用或修飾本項技藝中所揭示之方法或藉使用或修飾以下實例中所揭示之方法以製備式(I)化合物。用於該等製備方法之起始物質係市售或可藉使用或修飾文獻方法而

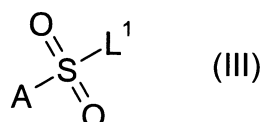
製成。

例如可以在合適鹼(諸如三(C₁₋₆烷基)胺，例如二異丙基乙胺；或吡啶)存在及合適溫度(諸如-10至50°C)下，在合適溶劑(諸如吡啶、THF或DMF)中藉使式(II)化合物：



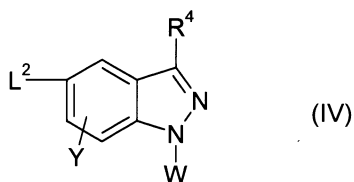
5

與式(III)化合物：

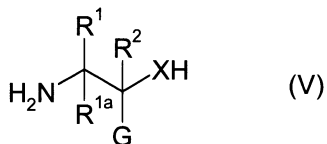


其中L¹為脫離基(諸如鹵素(例如氯)或甲烷磺酸根或甲苯磺酸根)，進行偶合反應而製成式(I)化合物。

10 可藉使式(IV)化合物



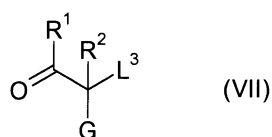
其中R⁴、W及Y如式(I)化合物中所定義且L²為脫離基(諸如鹵素或三氟甲烷磺酸鹽)，與式(V)化合物：



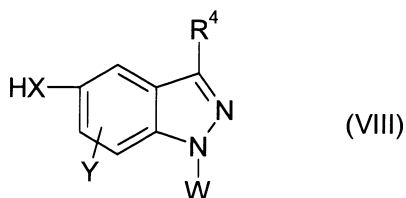
15 其中R¹、R^{1a}及R²如式(I)化合物中之定義且G相當於R³或R³之經保護前驅物，進行偶合反應而製成式(II)化合物，其中X為O、S或NH。

可以於合適溫度(例如在80°至120°C之範圍內)下在合適鹼(諸如鹼金屬烷氧化物(例如第三-丁氧化鈉)或碳酸銨(其較佳經合適金屬觸媒，諸如碘化銅(I)，而媒介)存在下，在合適溶劑(諸如芳香族溶劑，例如甲苯，或極性非質子性溶劑，諸如DMF或丁腈)中進行該反應。

或者，可藉使式(VII)化合物



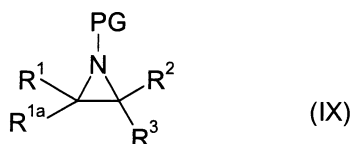
與式(VIII)化合物



10 其中R¹、R²、R⁴、X、W及Y如式(I)化合物中之定義。G相當於G³或R³之經保護前驅物且L³為脫離基(諸如鹵素、甲烷磺酸根或甲苯磺酸根)，進行反應而製成式(II)化合物。

可以於合適溫度(例如在-10°至50°C之範圍內)下在合適鹼(諸如鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸銨或碳酸鉀)存在下在合適溶劑(諸如DCM、DMF或乙腈)中進行該反應，繼而使用或修飾文獻方法以進行後續還原胺化步驟。

或者，可藉使式(VIII)化合物與式(IX)化合物

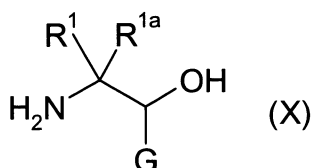


其中R¹、R¹ᵃ、R²及R³如式(I)化合物中之定義且PG為合適保護基團，諸如BOC、Ms、Ts或相關羰基、或磺基殘基，

進行反應而製成式(III)化合物。

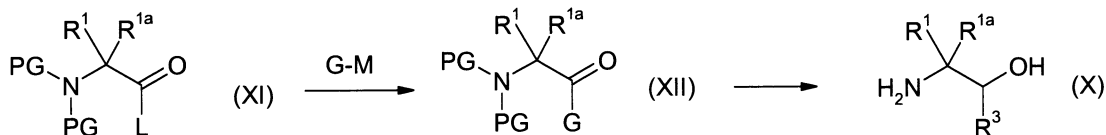
可以在合適鹼，諸如NaH或KOtBu，存在下在合適溶劑(諸如DCM或甲苯)中進行該反應，繼而使用或修飾文獻方法以進行脫除保護步驟。

- 5 作為式(V)化合物之特定實例，可使用式(X)化合物以製備式(II)化合物



其中 R^1 、 R^2 及G如式(X)化合物中之定義。

- 10 可藉使親核物G-M與式(IX)羰基化合物進行反應，繼而使式(XII)中間產物進行還原反應及後續脫除保護作用而製成式(X)化合物

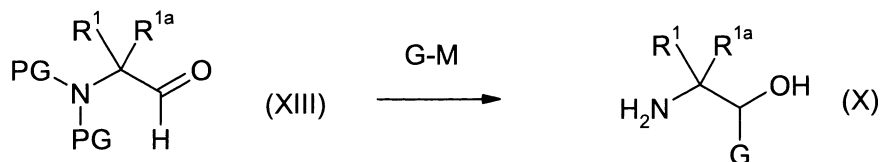


其中 R^1 、 R^{1a} 如式(I)化合物中之定義且G相當於 R^3 或 R^3 之經保護前驅物，而L為脫離基(諸如烷氧基、甲氧(甲基)胺基)。

- 15 M為金屬，諸如Li或Mg-鹵化物。

可以於-10與50°C間之一般溫度下在合適非質子溶劑(諸如THF)中進行該親核物之添加。可藉使用或修飾文獻方法而進行後續還原反應或脫除保護步驟。

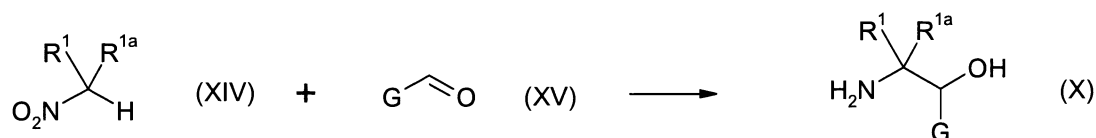
- 20 或者，可藉使親核物G-M與式(XIII)醛進行反應並進行後續脫除保護作用而製成式(X)化合物。



其中 R^1 、 R^{1a} 如式(I)化合物中之定義且G相當於 R^3 或 R^3 之經保護前驅物而PG為保護基團或氫。M為金屬，諸如鹼金屬(例如Li)或Mg-鹵化物。

5 可藉下文揭示之添加碳陰離子至醛的程序而進行該反應。

另一種製備式(X)化合物之方法為使式(XIV)硝基烷基物與式(XV)醛進行反應，繼而使該硝基官能基進行還原反應而製成式(X)化合物。



10 其中 R^1 及 R^{1a} 如式(I)化合物中之定義，G相當於 R^3 或 R^3 之經保護前驅物且PG為保護基團或氫

可藉遵照或修飾文獻方法而進行上述兩種步驟。

本發明進一步提供用於製備這些式(I)化合物之方法。

醫療用途

15 由於式(I)化合物可結合腎上腺促糖皮質激素受體，所以可作為消炎劑且亦可顯示抗過敏、免疫抑制及抗增生作用。因此，式(I)化合物或其藥學上可接受鹽可作為用於治療或預防哺乳動物(諸如人類)之一或多種下述病症：

(i)肺病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 20
- 任何起源之慢性阻塞性肺病，主要為支氣管氣喘
 - 不同起源之支氣管炎

- 所有形式之限制性肺病，主要為過敏性肺泡炎
- 所有形式之肺水腫，主要為中毒性肺水腫
- 肉狀瘤病及肉芽腫症，諸如伯克氏症(Boeck's disease)

5 (ii)風濕病/自體免疫病/關節變性病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 所有形式之風濕病，特別為類風濕性關節炎、急性風濕性熱、風濕病性多肌痛、膠原性病

- 反應性關節炎

10 • 其它起源之炎性軟組織疾病

- 關節變性病(關節病)之關節炎性症狀

- 創傷性關節炎

- 其它起源之膠原疾病，例如全身性紅斑狼瘡、硬皮病、多肌炎、皮肌炎、結節性多動脈炎、顱動脈炎

15 • 索格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)、史提爾氏症候群(Still's syndrome)、費爾提氏症候(Felty's syndrome)

(iii)過敏症，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 所有形式之過敏反應，例如昆克氏水腫(Quincke's edema)；花粉熱；昆蟲叮；藥劑、血液衍生物、顯影介質等之過敏反應；過敏性休克；蕁麻疹；接觸性皮膚炎

20 (iv)皮膚病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 異位性皮膚炎(主要發生於兒童)

25 • 牛皮癬

- 紅斑性疾病，其係由不同病因，例如輻射、化學品、燒傷等所引發
- 酸燒傷
- 大泡性皮膚病
- 5 • 苔蘚樣群組之疾病
- 瘙癢症(例如過敏起源之瘙癢症)
- 所有形式之濕疹，諸如異位性濕疹或皮脂溢性濕疹
- 酒糟鼻
- 尋常天庖瘡
- 10 • 多形滲出性紅斑
- 結節性紅斑
- 龜頭炎
- 女陰炎
- 炎性掉髮，諸如簇圓禿
- 15 • 皮膚T細胞淋巴瘤
- (v)腎病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：
 - 腎病症候群
 - 腎炎
- (vi)肝病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：
 - 20 • 急性肝細胞分解
 - 不同起源之急性肝炎，例如病毒性-、毒性-或藥劑-誘發之肝炎
 - 慢性侵襲性及/或慢性間歇性肝炎
- (vii)胃腸病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 局部腸炎(克隆氏症(Crohn's disease))
- 潰瘍性結腸炎
- 其它起源之胃腸炎，例如天然口炎性腹瀉

(viii)直腸病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 5
- 肛門濕疹
 - 裂傷
 - 痔
 - 特發性直腸炎

(ix)眼疾，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 10
- 過敏性角膜炎，葡萄膜炎、虹膜炎
 - 結膜炎
 - 瞼炎
 - 視神經炎
 - 脈絡膜炎
- 15
- 交感性眼炎

(x)耳鼻喉區域之疾病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 過敏性鼻炎，花粉熱
 - 外耳炎，例如由接觸性皮膚炎、感染等所導致之外
- 20
- 耳炎
 - 中耳炎

(xi)神經疾病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 腦水腫，主要為腫瘤誘發之腦水腫

- 多發性硬化
- 急性腦脊髓炎
- 不同形式之痙攣，例如嬰兒痙攣症

(xii)血液疾病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時

5 發生：

- 後天溶血性貧血
- 特發性血小板減少症

(xiii)腫瘤疾病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時

發生：

- 10 • 急性淋巴球性白血病
- 惡性淋巴瘤
- 淋巴肉芽腫病
- 淋巴肉瘤
- 蔓延性轉移物，主要發生長乳癌及攝護腺癌內

15 (xiv)內分泌疾病，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同

時發生：

- 內分泌眶病
- 甲狀腺毒性危象
- 迪魁凡氏甲狀腺炎(de Quervain's thyroiditis)
- 20 • 橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)
- 甲狀腺機能亢進

(xv)移植物，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

(xvi)嚴重休克症狀，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生，例如過敏性休克

(xvii)替補療法，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生，其會產生以下病症：

- 先天性原發性腎上腺機能不足，例如先天性腎上腺性性徵症候群
- 5 • 後天性原發性腎上腺機能不足，例如愛迪生氏症(Addison's disease)、自體免疫腎上腺炎、傳染病後恢復期中之發熱(meta-infective)、腫瘤、轉移物等
- 先天性繼發性腎上腺機能不足，例如先天性腦下垂體機能不足
- 10 • 後天性繼發性腎上腺機能不足，例如傳染病後恢復期中之發熱、腫瘤等

(xvii)嘔吐，其係與炎性、過敏性及/或增生性病程同時發生：

- 例如在細胞生長抑制劑誘發之嘔吐中併用5-HT₃-拮抗劑。
- 15 不想影響上文，式(I)化合物亦可用以治療以下病症，諸如：康尼斯症候群(Conies Syndrome)、原發性及繼發性醛固醇過多症、鈉滯留增加、鎂及鉀排洩增加(多尿)、水滯留增加、高血壓(孤立性收縮期及合併性收縮期/舒張期血壓)、心律不整、心肌纖維變性、心肌梗塞、巴爾特氏症候
- 20 群(Bartter's Syndrome)、與兒茶酚胺過量有關之病症、舒張期及收縮期充血性心衰竭(CHF)、外周血管疾病、糖尿病性腎病、有水腫及腹水特徵之肝硬化、食道靜脈曲張、愛迪生氏症、肌虛弱、皮膚之黑色素沈積增加、失重、低血壓、低血糖症、庫辛氏症候群(Cushing's Syndrome)、肥胖症、

- 高血壓、葡萄糖不耐症、高血糖症、糖尿病、骨質疏鬆症、多尿症、劇渦、炎症、自體免疫障礙、與器官移植物有關之組織排斥、惡性腫瘤(諸如白血病及淋巴瘤)、急性腎上腺機能不足、先天性腎上腺增生、風濕熱、結節性多動脈炎、
- 5 肉芽腫性多動脈炎、骨髓巨核細胞株之抑制、免疫增生/細胞凋亡、HPA軸抑制及調節、腎上腺皮質機能亢進、Th1/Th2細胞素平衡之調節、慢性腎病、中風及脊髓損傷、高鈣血症、高血糖症、急性腎上腺機能不足、慢性原發性腎上腺機能不足、繼發性腎上腺機能不足、先天性腎上腺增生、
- 10 腦水腫、血小板減少症、利德爾氏症候群(Little's syndrome)、全身性炎症、發炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、盤狀紅斑狼瘡、結節性多動脈炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、巨細胞關節炎、類風濕性關節炎、骨關節炎、花粉熱、過敏性鼻炎、接觸性皮膚炎、異
- 15 位性皮膚炎、脫落性皮膚炎、蕁麻疹、血管神經性水腫、慢性阻塞性肺病、氣喘、腱炎、黏液囊炎、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、自體免疫慢性主動性肝炎、肝炎、肝硬化、炎症性頭皮禿髮、脂層炎、牛皮癬、炎症性囊腫、壞疽性膿皮病、尋常天疱瘡、大疱性類天疱瘡、皮肌炎、嗜伊紅性
- 20 肌膜炎、復發性多軟骨症、炎症性血管炎、肉狀瘤病、史威特氏症(Sweet's disease)、第1型反應性麻疹病、毛細血管性血管瘤、扁平苔癬、結節性紅斑瘡、多毛症、中毒性表皮壞死溶脫、多形紅斑、皮膚T細胞淋巴瘤、精神病、認知障礙(諸如記憶紊亂)、情緒障礙(諸如抑鬱及兩極性障礙)、

焦慮症及人格障礙。

如文中使用，該名詞“充血性心衰竭”(CHF)或“充血性心臟病”係指心血管系統之病症，其中心臟不能有效壓送合適血液量以符合身體組織及器官系統之需求。典型上，CHF
5 之特徵為左心室衰竭(收縮期機能障礙)及肺內之流體蓄積，其基本病因為一或多種心臟或心血管疾病，其包括冠狀動脈疾病、心肌梗塞、高血壓、糖尿病、瓣膜性心臟病、及心肌病。該名詞“舒張期的充血性心衰竭”係指其特徵為心臟合適舒張或充滿血液之能力受損的CHF症狀。反之，
10 該名詞“收縮期的充血性心衰竭”係指其特徵為心臟合適收縮並排出血液之能力受損的CHF症狀。

如藉熟悉本項技藝者可知，生理障礙可以以“慢性”症狀或“急性”發作呈現。如文中使用，該名詞“慢性”意指緩慢進展及長持續性的症狀。因此，當經診斷為慢性症狀時，
15 進行治療且在該疾病之過程期間持續治療。反之，該名詞“急性”意指短過程之惡化事件或侵襲，繼而經過一段緩解期。因此，生理病症之治療兼涵蓋急性事件及慢性病症。在急性事件中，於症狀開始時投予化合物，然後當該等症狀消失時停止投藥。

20 本發明另一方面係提供化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽用於治療(諸如上述之治療法)上之用途。

本發明又另一方面係提供化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽在製備用以治療經腎上腺促糖皮質激素受體媒介之病症(諸如上述病症)的藥物之用途。

本發明另一方面係提供式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療炎性(諸如關節炎性)病症之藥物的用途。

本發明又另一方面係提供式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療氣喘性病症之藥物的用途。

- 5 本發明另一方面係提供式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療COPD之藥物的用途。

- 本發明進一步提供一種治療哺乳動物(諸如人類)之經腎上腺促糖皮質激素受體媒介之病症、炎性病症、氣喘性病症及/或COPD的方法，其包括對需要此療法之哺乳動物
10 投予有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

就本專利說明書而言，除非特定相反，該名詞“治療法”亦包括“預防法”因此可推斷該名詞“治療上”及“治療性”。

- 在本專利說明書中，除非另有陳述，該名詞“抑制劑”及“拮抗劑”意指無論如何可部份或完全阻斷轉導路徑以藉
15 該促效劑而產生反應之化合物。

除非另有陳述，該名詞“障礙”意指與腎上腺促糖皮質激素受體活性有關之病症及疾病。

藥學組成物

- 為了使用式(I)化合物或其藥學上可接受鹽以治療哺乳
20 動物，該活性成份係根據標準藥學實務而正常地調配成藥學組成物。

因此，本發明另一方面係提供含式(I)化合物或其藥學上可接受鹽(活性成份)及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑之藥學組成物。本發明另一方面係提供一種用於製備該組

成物之方法，其包括混合該活性成份及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。根據投藥方式，該藥學組成物可包含自0.05至99重量%(w%)，例如自0.05至80重量%，諸如自0.10至70重量%(例如自0.10至50重量%)活性成份，所有重量%

5 係以總組成為基準計。

可以使用較佳用以治療該病症之標準方式投予本發明藥學組成物，例如藉局部(諸如對肺及/或氣道或對皮膚局部投藥)、口服、直腸或非經腸投藥。因此，可將該式(I)化合物或其藥學上可接受鹽調配成以下劑型，例如氣溶膠、散劑(例如乾或可分散性)、錠劑、膠囊、糖漿、顆粒、水性或油性溶液或懸浮液、(脂質)乳液、栓劑、軟膏、乳劑、滴劑或無菌可注射水性或油性溶液或懸浮液。

本發明一合適藥學組成物為一種適於以單位劑型口服之藥學組成物，例如含介於0.1毫克及1克之間的活性成份之錠劑或膠囊。

在另一方面中，本發明藥學組成物為一種適於靜脈、皮下、關節內或肌內注射之藥學組成物。

可使用緩衝劑、藥學上可接受共溶劑(諸如聚乙二醇、聚丙二醇、甘油或乙醇)或錯合劑(諸如羥基-丙基 β -環糊精)以幫助調配。

可藉本藥學技藝中已為吾人所熟知之習知程序以獲得上述配方。可藉習知方法，例如提供乙酸酐酸纖維素之塗覆物而製備腸溶衣錠劑。

本發明進一步係有關於組合治療物或組成物，其中式

(I)GR促效劑或其藥學上可接受鹽或含式(I)GR促效劑或其藥學上可接受鹽之藥學組成物係與一或多種藥劑同時(也許在相同組成物中)或相繼地投予以治療任何上述病症。

例如就類風濕性關節炎、骨關節炎、COPD、氣喘或過敏性鼻炎之治療法而言，本發明GR促效劑可併用一或多種藥劑以治療此病症。若此組合欲藉吸入法而投予，則該一或多種藥劑係選自以下所列：

- PDE4抑制劑，其包括變異體PDE4D之抑制劑；
- 選擇性 β .sub2.腎上腺素受體促效劑，諸如美它丙基腎上腺素(metaproterenol)、異丙基腎上腺素、沙丁胺醇(albuterol)、沙布塔莫(salbutamol)、福莫特醇(formoterol)、沙美特醇(salmeterol)、特布塔林(terbutaline)、歐西普那林(orciprenaline)、必妥特羅(bitolterol)甲磺酸鹽、吡布特醇(pirbuterol)或印達卡特醇(indacaterol)；
- 毒蕈鹼受體拮抗劑(例如M1、M2或M3拮抗劑，諸如選擇性M3拮抗劑)，諸如異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、匹倫吉品(pirenzepine)或特能吉品(telenzepine)；
- 類固醇(諸如布地松耐德(budesonide))；
- 趨化激素受體機能之調節劑(諸如CCR1受體拮抗劑)；
- 或
- p38激酶機能之抑制劑。

在此組合係用於治療COPD、氣喘或過敏性鼻炎之本發明另一方面中，可藉吸入法或藉口服方式而投予式(I)GR促效劑或其藥學上可接受鹽且其係與可藉吸入法或藉口服方式而投予之黃嘌呤素(諸如胺基非林(aminophylline)或茶鹼)

5 併用。

實例

以下實例係闡明本發明。以下縮寫係用於該等實例中：

TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
10 DCM	二氯甲烷
HPLC	高效液相層析法
LC/MS	液相柱式層析法/質譜法
GC	氣相層析法
DMSO	二甲基亞砷
15 APCI-MS	常壓化學電離質譜法；
r.t.	室溫，其係為在自16°C至25°C範圍內之溫度

通用方法

在 Varian Mercury-VX 300MHz儀器 或 Varian Inova 400MHz儀器上記錄NMR光譜。使用氯仿-d(H 7.27ppm)、丙酮(H 2.05ppm)、二氯甲烷-d₂(H 5.32ppm)或DMSO-d₆(H 2.50ppm)之中央尖峰作為內參考。

20

以下方法係用於LC/MS分析：

儀器Agilent 1100；柱Waters Symmetry 2.1×30毫米；質量APCI；流率0.7毫米/分鐘；波長254奈米；溶劑A：水+0.1%

TFA；溶劑B：乙腈+0.1% TFA；梯度15-95%/B 2.7分鐘、95% B 0.3分鐘。

以下方法係用於GC-MS分析：

在配備EI電離室(70eV)之Hewlett-Packard GC. MS系統

5 上記錄低解析度質譜及準確的質量測定。

以下方法係用於LC分析：

方法A.儀器Agilent 1100；柱：Kromasil C18 100×3毫米，5

微米粒度；溶劑A：0.1%TFA/水，溶劑B：0.08%TFA/乙腈；流

率：1毫升/分鐘；梯度10-100%/B 20分鐘、100% B 1分鐘。於

10 220、254及280奈米處測定吸收性。

Kromasil KR-100-5-C18柱(250×20毫米，Akzo Nobel)

及流率為10毫升/分鐘之乙腈/水(0.1% TFA)的混合物係用

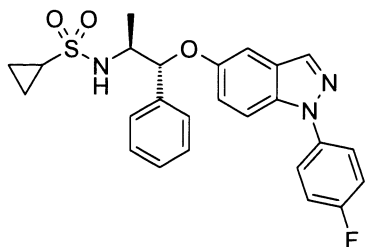
於製備性HPLC。除非另有陳述，起始物質係市售。所有溶

劑及商用試劑為實驗室等級且可在得到時使用。

15 實例1

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

環丙烷磺醯胺



使(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-基]氧基-1-苯基-丙-2-

20 胺(1a，16毫克，0.044毫莫耳)溶解在無水吡啶(2毫升)中並

冷卻至0°C。添加環丙烷磺醯氯(16微升，0.056毫莫耳)並於

室溫下攪拌該混合物，費時45分鐘。監測該反應之演變過程，繼而進行HPLC((R.P C-18，在水0.1%THF中之CH₃CN梯度為20-90%)。45及75分鐘後，再添加環丙烷磺醯氯(分別為5及6微升)。當該反應進行很緩慢時，在攪拌2.5小時後

5 添加三乙胺(27微升，0.2毫莫耳)。於環境溫度下再持續攪拌，費時18.5小時，然後使該反應混合物在乙酸乙酯與水性鹽酸(1.7M)之間分溶。以水性鹽酸(1.7M)清洗有機相兩次，接著先後經水及鹽清洗。蒸發及驟層分析法(SiO₂，在庚烷中之EtO梯度為0-50%)且最後自二噁烷凍乾以得到含

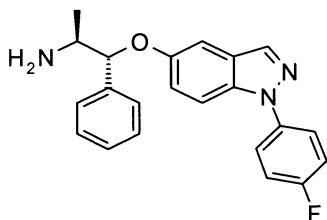
10 15莫耳%二噁烷之標題化合物(7毫克，33%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.16(1H,s)、7.76-7.73(2H, m)、7.70(1H, d)、7.44-7.34(7H, m)、7.28(1H, t，進一步經偶合)、7.11(1H, d)、7.24(1H, dd)、5.33(1H, d)、3.73(1H, m)、2.39-2.33(1H, m)、1.24(3H, d)、0.89-0.79(4H, m)。

15 ¹⁹F-NMR(DMSO-d₆)：-115.8(tt，未拆分)

APCI-MS m/z：466.0[MH⁺]。

(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-胺(1a)



基本上 Job & Buchwald 在 Org. Lett. 2002, 4 (21),

20 3703-3706中所述之方法而製成該副標題化合物。

使1-(氟苯基)-5-碘吡啶(43毫克，0.12毫莫耳)、(1R,2S)-

降麻黃鹼(16毫克, 0.1毫莫耳)、碘化銅(I)(2.2毫克, 5莫耳%)及碳酸鉍(84毫克, 0.26毫莫耳)懸浮在丁腈(1毫升)中。覆蓋反應容器並於125°C下攪拌該混合物。監測該反應之演變過程, 繼而進行HPLC(R.P C-18, 在水、0.1%TFA中之CH₃CN梯度為20-90%)。7.5小時後, 添加(1R,2S)-降麻黃鹼(70毫克)、碘化銅(I)(16毫克)及碳酸鉍(136毫克)並於125°C下持續攪拌。2小時後, 所有1-(氟苯基)-5-碘吲唑業經消耗且使該混合物冷卻、過濾並蒸發。驟層分析法(SiO₂, 在EtOAc中之MeOH梯度為0-30%)得到該副標化合物(19毫克, 41%)。

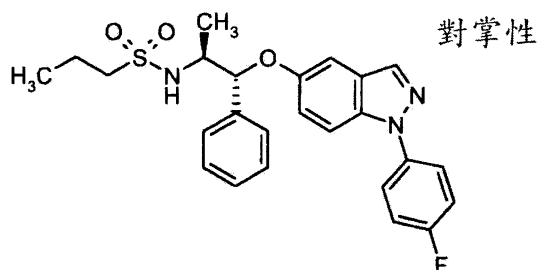
¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆+D₂O, 添加TFA) δ 8.16(1H, d)、7.76-7.68(3H, m)、7.43-7.28(8H, m)、7.12(1H, d)、5.64(1H, d)、3.70(1H, qd)、1.16(3H, d)。

¹⁹F-NMR(DMSO-d₆): δ -115.97(tt, 未拆分)。

APCI-MS m/z: 362.2[MH⁺]。

15 實例2

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丙烷-1-磺醯胺



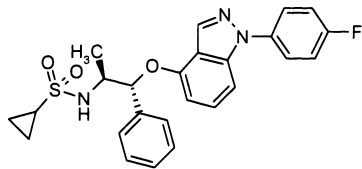
先後添加三乙胺(100微升)及丙烷-1-磺醯氯(21毫克, 150毫莫耳)至(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吲唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-胺(1a, 18毫克, 50微莫耳)在乙腈(1毫升)中之攪拌

溶液內。持續攪拌，費時1夜。然後以水((300微升)稀釋該混合物並藉製備性HPLC而離析該標題化合物以得到23毫克(83%)如白色固體之產物。

^1H NMR(400MHz, d_6 -丙酮) δ 8.04(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)、7.77(m, 2H)、7.71(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H)、7.49(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)、7.41-7.29(m, 5H)、7.27(dd, $J=9.1, 2.4\text{Hz}$, 1H)、7.16(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.25(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)、5.47(d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H)、3.89(m, 1H)、2.86(m, 2H)、1.67(m, 2H)、1.33(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)、0.92(t, $J=7$. APCI-MS m/z : 468 $[\text{MH}^+]$ 。

10 實例3

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-4-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺



根據實例1所述之程序使用(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-4-基]氧基-1-苯基-丙-2-胺(1a, 30毫克, 0.08毫莫耳)及環丙基磺醯氯(22微升, 0.21毫莫耳)製成。產率：20毫克(53%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51(s, 1H)、7.77(td, $J=8.7, 3.8\text{Hz}$, 2H)、7.49(d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、7.44-7.35(m, 6H)、7.31-7.20(m, 3H)、6.40(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H)、5.50(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H)、3.85-3.77(m, 1H)、2.43-2.35(m, 1H)、1.31(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)、0.90-0.79(m, 4H)。

APCI-MS : 466 m/z $[\text{MH}^+]$ 。

(1R,2S)-1-[(4-氟苯基)吡啶-4-基]氧基-1-苯基-丙-2-胺(3a)

根據 1a 所述之程序自 4-碘-(4-氟苯基)吡啶(3b, 332 毫克, 0.98 毫莫耳)及(1R,2S)-降麻黃鹼(742 毫克, 4.9 毫莫耳)製備。產率：150 毫克(42%)。

5 APCI-MS : 362 m/z[MH⁺]。

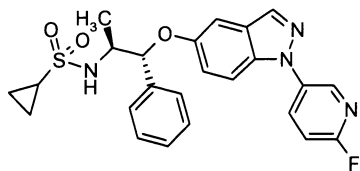
4-碘-(4-氟苯基)吡啶(3b)

於 110°C 在氫氣下混合並攪拌 4-溴-(4-氟苯基)吡啶(291 毫克, 1 毫莫耳)、碘化銅(I)(9.5 毫克, 0.05 毫莫耳)、碘化鈉(300 毫克, 2 毫莫耳)及(1R,2R)-(N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(14.2 毫克, 0.1 毫莫耳)在二噁烷(1 毫升)中之溶液。24 小時後, 消耗所有起始物質。冷卻該混合物且添加氨(5 毫升, 在水中 28%)及水(20 毫升), 繼而經 DCM(2×15 毫升)萃取。濃縮有機相並藉驟層分析法(EtOAc/庚烷)而純化粗產物以得到標題化合物(322 毫克, 98%)。

15 APCI-MS m/z : 339[MH⁺]。

實例 4

N-[(1R,2S)-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺



20 根據實例 1 所述程序使用 1-[(6-氟-1-吡啶-3-基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-胺(20 毫克, 0.06 毫莫耳)及氯化環丙基磺(18 微升, 0.17 毫莫耳)。產率：5 毫克(71%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(s, 1H)、8.36(ddd, J=9.1, 6.8, 2.6Hz, 1H)、8.24(s, 1H)、7.78(d, J=9.2Hz, 1H)、7.45-7.34(m, 6H)、7.30-7.25(m, 2H)、7.14(d, J=2.3Hz, 1H)、5.34(d, J=4.4Hz, 1H)、3.76-3.70(m, 1H)、2.40-2.31(m, 1H)、1.24(d, J=6.9Hz, 3H)、0.88-0.80(m, 4H)。

APCI-MS : 466 m/z[MH⁺]。

1-[(6-氟-1-吡啶-3-基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-胺(4b)

於125°C在氬氣下混合並攪拌4-碘-(6-氟-1-吡啶-3-基)吡啶(4c, 191毫克, 0.56毫莫耳)、(1R,2S)-降麻黃鹼(426毫克, 2.8毫莫耳)、碘化銅(I)(139毫克, 0.73毫莫耳)及碳酸鉀(1.8克, 5.6毫莫耳)在丁腈(3毫升)中之溶液, 費時2小時。根據LC-MS消耗該起始物質。藉驟層分析法(EtOAc/庚烷/甲醇)而純化粗混合物, 繼而進行製備性HPLC(MeCN/水/1%TFA)以獲得標題化合物(20毫克, 10%)。

APCI-MS m/z : 363[MH⁺]。

4-碘-(6-氟-1-吡啶-3-基)吡啶(4c)

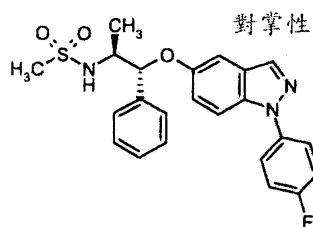
於110°C在氬氣下混合並攪拌4-溴-(6-氟-1-吡啶-3-基)吡啶(184毫克, 0.63毫莫耳)、碘化鈉(189毫克, 1.26毫莫耳)、碘化銅(I)(6毫克, 0.03毫莫耳)及(1R,2R)-(N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(8.5毫克, 0.06毫莫耳)在二噁烷(1毫升)中之溶液。添加氨(5毫升, 在水中28%)及水(20毫升)並以2×15毫升DCM萃取該混合物。濃縮有機相並藉驟層分析法(EtOAc/庚烷)而純化粗產物以得到標題化合物(191毫克, 89%)。

APCI-MS m/z : 340[MH⁺]。

實例5

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

甲磺醯胺



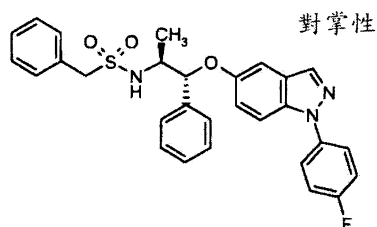
5 使用實例2所述程序進行製備及純化。產率11毫克。

APCI-MS m/z : 440 $[MH^+]$ 。

實例6

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-

基]-1-苯基-甲磺醯胺



10

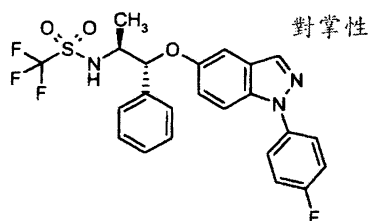
使用實例2所述程序進行製備及純化。產率5.7毫克。

APCI-MS m/z : 516 $[MH^+]$ 。

實例7

1,1,1-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯

15 基-丙-2-基]甲磺醯胺



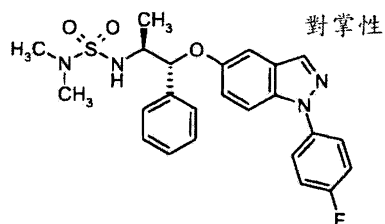
使用實例2所述程序進行製備及純化。產率9.5毫克。

APCI-MS m/z : 494 $[MH^+]$ 。

實例8

5-[(1R,2S)-2-(二甲基胺磺醯基胺基)-1-苯基-丙氧基]-1-(4-

5 氟苯基)吡啶



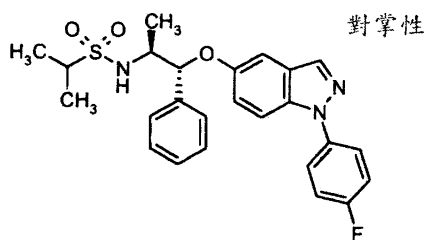
使用實例2所述程序進行製備及純化。產率12.3毫克。

APCI-MS m/z : 469 $[MH^+]$ 。

實例9

10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

丙烷-2-磺醯基

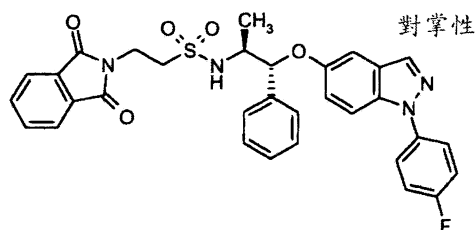


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率1.2毫克。

APCI-MS m/z : 468 $[MH^+]$ 。

15 實例10

2-(1,3-二氧基異吡啶-2-基)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶
-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺醯胺

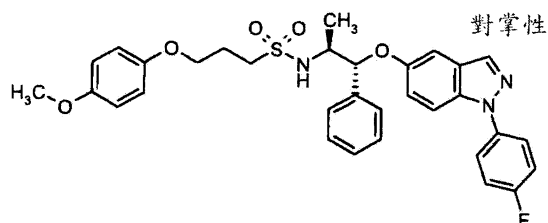


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率2.8毫克。

APCI-MS m/z : 599 $[MH^+]$ 。

實例11

- 5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-3-(4-甲氧苯氧基)丙烷-1-磺醯胺

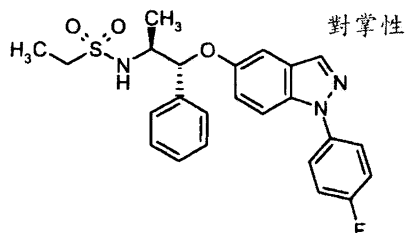


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率11.3毫克。

APCI-MS m/z : 590 $[MH^+]$ 。

10 實例12

- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺醯胺

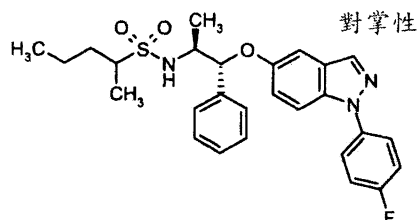


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率10.6毫克。

- 15 APCI-MS m/z : 454 $[MH^+]$ 。

實例13

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
戊烷-2-磺醯胺



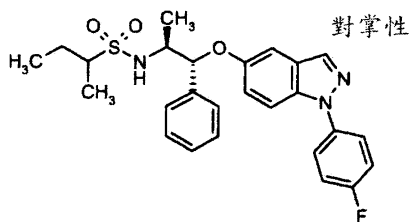
5 使用實例2所述程序進行製備及純化。產率0.4毫克。

APCI-MS m/z : 496 $[MH^+]$ 。

實例14

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
丁烷-2-磺醯胺

10

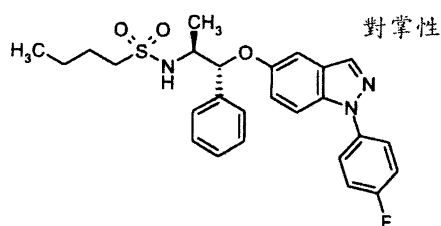


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率0.9毫克。

APCI-MS m/z : 482 $[MH^+]$ 。

實例15

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]
乙磺醯胺

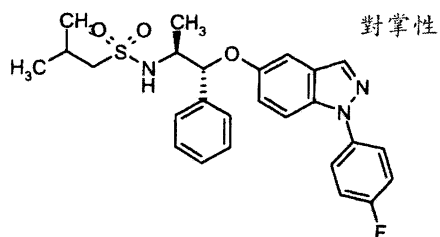


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率1.2毫克。

APCI-MS m/z : 482 $[MH^+]$ 。

實例16

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-2-甲基-丙烷-1-磺醯胺

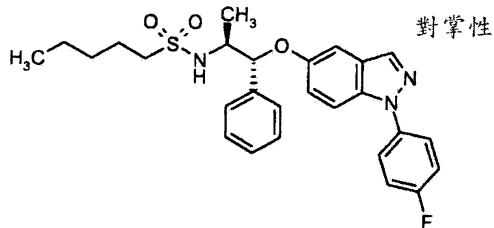


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率7.2毫克。

APCI-MS m/z : 482 $[MH^+]$ 。

實例17

10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]戊烷-1-磺醯胺

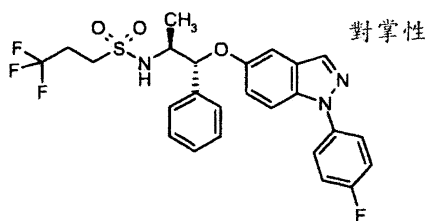


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率8.8毫克。

APCI-MS m/z : 496 $[MH^+]$ 。

15 實例18

3,3,3-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丙烷-1-磺醯胺

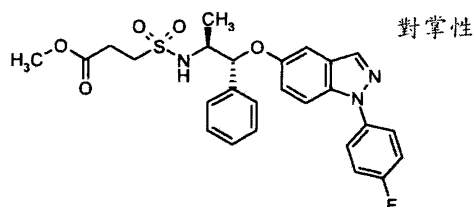


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率16.4毫克。

APCI-MS m/z : 522 $[MH^+]$ 。

實例19

- 5 3-[[[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]胺磺醯基]丙酸甲酯

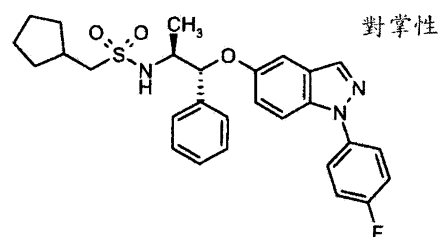


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率8毫克。

APCI-MS m/z : 512 $[MH^+]$ 。

10 實例20

- 1-環戊基-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺



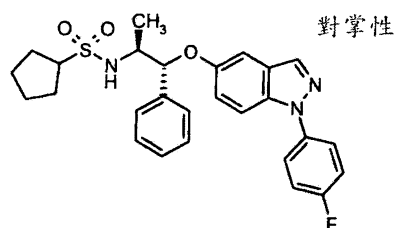
使用實例2所述程序進行製備及純化。產率9.1毫克。

- 15 APCI-MS m/z : 508 $[MH^+]$ 。

實例21

- N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]

環戊烷磺醯胺

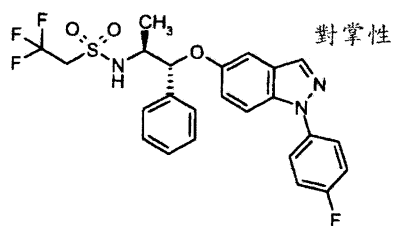


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率0.7毫克。

APCI-MS m/z : 494 $[MH^+]$ 。

5 實例22

2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺醯胺

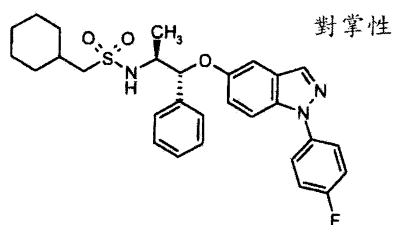


使用實例2所述程序進行製備及純化。產率6.7毫克。

10 APCI-MS m/z : 508 $[MH^+]$ 。

實例23

1-環己基-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺

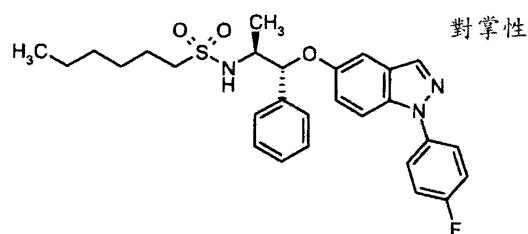


15 使用實例2所述程序進行製備及純化。產率5.6毫克。

APCI-MS m/z : 522 $[MH^+]$ 。

實例24

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]己烷-1-磺醯胺

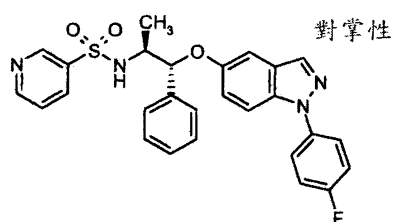


5 使用實例2所述程序進行製備及純化。產率5.3毫克。

APCI-MS m/z : 510 $[MH^+]$ 。

實例25

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]吡啶-3-磺醯胺



10

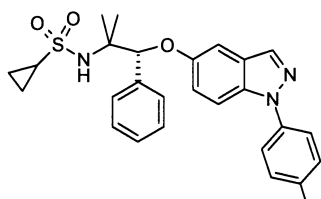
使用實例2所述程序進行製備及純化。產率18.6毫克。

APCI-MS m/z : 503 $[MH^+]$ 。

實例26

(R)-N-(2-甲基-1-苯基-1-(1-對-甲苯基-1H-吡唑-5-基氧)丙-2-基)環丙烷磺醯胺

15



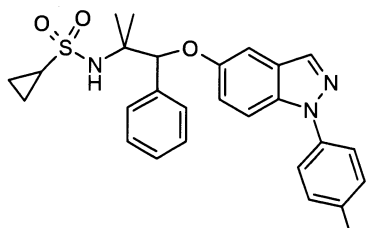
在 Thales SFC, Chiralpak IA 柱 (70% CO_2 , 20% MeOH)

上收集第一溶離尖峰以分離N-(1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)-2-甲基-1-苯基丙-2-基)環丙烷磺醯胺(26-rac, 10毫克)之外消旋混合物。產率：4毫克(40%)

APCI-MS：m/z 468[MH⁺]

- 5 使用CHIRALPAK[®] IB, 150×0.46毫米柱, 10% MeOH/90% CO₂, 3.5毫升/分鐘, UV=254奈米：>98%ee, Rt=9.0分鐘進行對掌性分析。

(RS)-N-(2-甲基-1-苯基-1-(1-對-甲苯基-1H-吡唑-5-基氧)丙-2-基)環丙烷磺醯胺(26-rac)



10

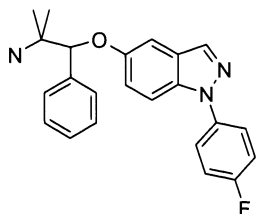
- 於室溫下添加環丙烷磺醯氯(155微升, 1.52毫莫耳)至1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)-2-甲基-1-苯基丙-2-胺(26a, 0.070克, 0.19毫莫耳)、三乙胺(80微升, 0.57毫莫耳)在MeCN(3毫升)中之溶液內, 攪拌該反應混合物, 費時一夜, 濃縮, 經10% NaHSO₄(水性)稀釋並經EtOAc萃取。以
- 15 10% NaHSO₄(水性)清淡有機相。進一步藉HPLC而純化該粗產物。產率25毫克(30%)。

- ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(s, 1H)、7.73(dd, J=9.0, 4.8Hz, 2H)、7.67(d, J=9.2Hz, 1H)、7.48(d, J=7.3Hz, 2H)、
- 20 7.37(m, 4H)、7.25(m, 2H)、7.05(d, J=2.3Hz, 1H)、7.00(s, 1H)、5.46(s, 1H)、2.56(m, 1H)、1.46(s, 3H)、1.27(s, 3H)、

0.89(m, 4H)。

APCI-MS : m/z 480.2[MH⁺]

1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)-2-甲基-1-苯基丙-2-胺(26a)

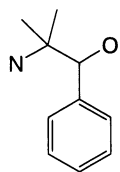


5 基本上藉 Job & Buchwald 在 Org. Lett. 2002, 4(21), 3703-3706 中所述之方法而製成該副標題化合物。

於 100°C 下在經氫沖洗之密封小玻璃瓶內將 2-胺基-2-甲基-1-苯基丙-1-醇(26b, 231 毫克, 1.39 毫莫耳)、1-(4-氟苯基)-5-碘-1H-吡唑(47 毫克, 1.39 毫莫耳)、碘化銅(I)(38.1 毫克, 0.20 毫莫耳)及 Cs₂CO₃(1.3 克, 4.20 毫莫耳)在丁腈(20 毫升)中之混合物加熱 5 小時。冷卻該反應混合物, 並在 EtOAc(20 毫升)與水(5 毫升)之間分溶, 以鹽液清洗有機相。在 HPLC 上純化粗產物。產率 70 毫克(14%)。

APCI-MS : m/z 376.2[MH⁺]

15 2-胺基-2-甲基-1-苯基丙-1-醇(26b)



添加 37% 鹽酸(1 毫升)至 2-甲基-2-硝基-1-苯基丙-1-醇(26c, 0.12 克, 在 EtOH(10 毫升)及水(5 毫升)中 0.6 毫莫耳)之攪拌溶液內。以小份數緩慢添加鋅粉(0.241 克, 3.6 毫莫耳), 於 +70°C 下攪拌該混合物, 費時 4 小時。過濾該混合物以移

- 除固體鋅殘留物並藉蒸發而濃縮至 $\frac{1}{3}$ 積體，經水(50毫升)稀釋並經醚(125毫升)清洗。使用KOH(水性)溶液使該酸性水相變成鹼性，以醚(3×150毫升)萃取所形成漿體。在MgSO₄上乾燥有機相，過濾並蒸發。進一步藉HPLC而純化粗產物。產率60毫克(60%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.27(m, 5H)、6.14(s, 1H)、5.47(d, J=4.8Hz, 1H)、4.90(s, 1H)、1.26(s, 3H)、1.00(s, 3H)。
APCI-MS: m/z 164[MH⁺]

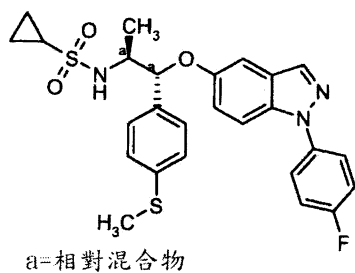
2-甲基-2-硝基-1-苯基丙-1-醇(26c)

- 10 添加無水硫酸鎂(3.5克，29毫莫耳)及2-硝基丙烷(16毫升)至圓底燒瓶內。將該燒瓶之空氣抽空並充填氫。激烈攪拌該反應混合物以得到均質懸浮液，然後添加苯甲醛(1.3毫升，13.1毫莫耳)。以5分鐘攪拌後，添加2,5,8,9-四氮雜-1-磷雙環[3.3.3]十一烷，2,8,9-叁(1-甲基乙基)(395毫克，1.3毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混合物，費時一夜，然後藉
- 15 驟層分析法(SiO₂，庚烷-乙酸乙酯)而純化。產率0.8克(30%)。
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.35(m, 5H)、6.07(d, J=4.5Hz, 1H)、5.08(d, J=4.4Hz, 1H)、1.39(s, 3H)、1.33(s, 3H)。

APCI-MS: m/z 376.2[MH⁺]

20 實例27

N-[(1RS,2SR)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基烷硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺



使 (1RS,2SR)-1-{[1-(4- 氟 苯 基)-1H- 吲 唑 -5- 基] 氧
基}-1-[4-(甲 基 硫) 苯 基] 丙 -2- 胺 (27a, 11 毫 克 , 0.02 毫 莫 耳)
之 外 消 旋 混 合 物 溶 解 在 THF (1.5 毫 升) 中 。 以 3 小 時 一 份 份 地
5 添 加 過 量 N- 乙 基 二 異 丙 胺 (0.185 毫 升 , 1.1 毫 莫 耳) 及 環 丙 烷
磺 醯 氯 (0.063 毫 升 , 0.62 毫 莫 耳) 。 於 室 溫 下 攪 拌 該 反 應 混 合
物 , 費 時 一 夜 , 藉 添 加 水 而 中 止 反 應 並 藉 HPLC 而 純 化 。 使
用 Chiralpak IBTM, 150×0.46 毫 米 柱 , 在 異 己 烷 中 15% EtOH ,
0.5 毫 升 / 分 鐘 , UV = 245 奈 米 進 行 對 掌 性 HPLC 。 發 現 兩 尖
10 峰 呈 1 : 1 比 率 。

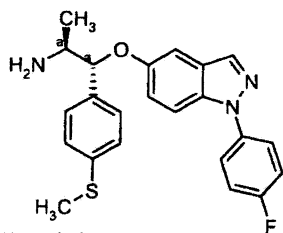
產 率 6 毫 克 (58%)

對 掌 性 HPLC : 兩 尖 峰 , 1 : 1 比 率 , Rt = 30.64 + 32.92 分 鐘 。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.16(d, 1H)、7.78-7.66(m,
3H)、7.44-7.30(m, 5H)、7.28-7.19(m, 3H)、7.11(d, 1H)、5.28(d,
15 J=4.38 Hz, 1H)、3.71(m, 1H)、2.44(s, 3H)、2.42(m, 1H)、1.24(d,
J=6.76 Hz, 3H)、0.90-0.80(m, 4H)。

APCI-MS m/z : 512.1[MH⁺]

(1RS,2SR)-1-{[1-(4- 氟 苯 基)-1H- 吲 唑 -5- 基] 氧 基 }-1-[4-(甲
基 硫) 苯 基] 丙 -2- 胺 (27a)

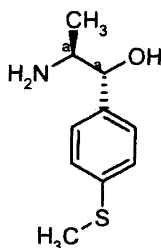


a=相對混合物

該副標題外消旋化合物之製法如實例1所述，於+125°C
下攪拌外消旋(1RS,2SR)-2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇
(49毫克，0.25毫莫耳)、1-(氟苯基)-5-碘吲唑(27b-erythro，
5 100毫克，0.3毫莫耳)、CuI(5毫克，0.03毫莫耳)、Cs₂CO₃(163
毫克，0.5毫莫耳)在丁腈(0.5毫升)中之溶液，費時一夜。處
理後，藉HPLC而純化，離析呈該三氟乙酸鹽之標題化合
物，在本物質上並未進行NMR，使用LC/MS以進行鑑定且
所有獲得之物質可直接用於下一步驟。產率11毫克(8%)。

10 APCI-MS m/z：408.1[MH⁺-TFA]

(1RS,2SR)-2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇&(1R*,2R*)-2-
胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇(27b-erythro)



a=相對混合物

添加37%鹽酸(13毫升，166毫莫耳)至1-[4-(甲基硫)苯
15 基]-2-硝基丙-1-醇(2.14克，9.41毫莫耳)在EtOH(60毫升)及
水(30毫升)中之攪拌溶液內。以小份數緩慢添加鋅粉(3.7
克，56.6毫莫耳)，於+70°C下攪拌該混合物，費時4小時、
過濾該混合物以移除固體鋅殘留物並藉蒸發而濃縮至1/3體

積，經水(50毫升)稀釋並經醚(125毫升)清洗。使用KOH(水性)溶液使該酸性水相變成鹼性，以醚(3×150毫升)萃取所形成漿體。在MgSO₄上乾燥有機相，過濾並蒸發。藉HPLC而進一步純化粗產物並分離成其兩外消旋非對決異構性對。

- 5 使各對之少量試樣溶解在DCM/THF中並經1莫耳當量1-1'-羰基二咪唑處理且環化以產生對應嘮唑啉酮，使其藉NMR而解離並分析。藉比較位移及偶合常數與自具有已知化學性質之降麻黃鹼製成之嘮唑啉酮的文獻值(Tetrahedron assym, 1993, vol 4. no 12, pp 2513-2516 & Org. lett, 2005, 7, 10 13, 2755-2758)，可測定所獲得消旋物之相對立體化學性質。

使用Xterra[®] C18, 5微米, 3.0×100毫米柱，在15mM NH₃/水中10% MeCN至100% MeCN之20分鐘梯度，1毫升/分鐘/分鐘，UV=254奈米。

獲得副標題外消旋化合物27b-erythro：

- 15 產率243毫克(3%)

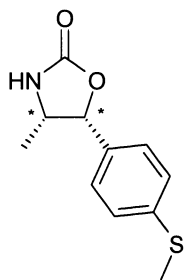
HPLC：R_t=3.9分鐘。99.3% d.e。

APCI-MS m/z：198.2[MH⁺]。

- ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.22(m, 4H)、5.14(vbrs, 1H, -OH)、4.28(d, J=4.78Hz, 1H)、3.26(vbrs, 3.3H -NH₂+水)、
20 2.86(brm, 1H)、2.45(s, 3H)、0.84(d, J=6.37Hz, 1H)

將上述物質環化以形成對應外消旋嘮唑啉酮：

(4R*,5S*)-4-甲基-5-[4-(甲基硫)苯基]-1,3-嘮唑啉-2-酮。

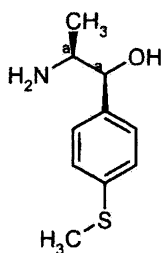


HPLC : $R_t = 6.27$ 分鐘。100% d.e。

APCI-MS m/z : 223.9 $[MH^+]$ 。

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 7.25(m, 4H)、5.68(d, $J=7.83$ Hz, 1H)、5.45(brs, 1H)、4.19(m, 1H)、2.51(s, 3H)、0.83(d, $J=6.63$ Hz, 3H)。

(1R,2R)-2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇(27b-threo)



a=相對混合物

如 27b-threo 所述，藉分離 2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇而離析第二溶離之異構物。產率 418 毫克(22%)

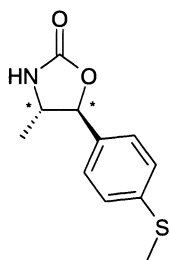
HPLC : $R_t = 4.5$ 分鐘。96.4% d.e. .

APCI-MS m/z : 198.2 $[MH^+]$ 。

1H -NMR(300MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.21(m, 4H)、5.22(vbrs, 1H, -OH)、4.07(brd, 1H)、2.75(brm, 1H)、2.45(s, 3H)、1.51(vbrs, 2H, -NH₂)、0.76(brd, 3H)

將上述物質環化以形成對應外消旋噁唑啉酮：

(4R*,5R*)-4-甲基-5-[4-(甲基硫)苯基]-1,3-噁唑啉-2-酮。

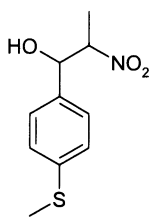


HPLC : R_t =6.41 分鐘。100% d.e。

APCI-MS m/z : 224.0 $[MH^+]$ 。

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 7.29(m, 4H)、5.59(brs, 1H)、
5 5.01(d, J =7.43Hz, 1H)、3.82(m, 1H)、2.50(s, 3H)、1.38(d,
 J =6.11Hz, 3H)

1-[4-(甲基硫)苯基]-2-硝基丙-1-醇(27c)



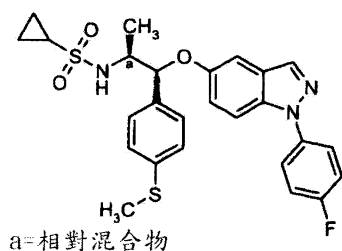
於室溫下添加2,8,9-二異丙基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雙環
10 -[3.3.3]十一烷(395毫克, 1.3毫莫耳)在硝基乙烷(8毫升)中
之溶液至無水 $MgSO_4$ (3.5克)及4-(甲基硫)苯甲醛(2克, 131
毫莫耳)在硝基乙烷(8毫升)中之攪拌懸浮液內。攪拌該黃色
漿體, 費時一夜, 經醚稀釋並經中已經過醚清洗之短二氧化
矽管塞而過濾。藉蒸發而移除溶劑並藉驟層分析法(使用
15 在庚烷中0% EtOAc至30% EtOAc之梯度)而純化粗產物。獲
得如油之產物, 其可藉靜置而晶化。LC/MS及GC/MS並不
能得到相當於所欲質量之任何 m/z 。NMR可證實結構並顯示
10:19之非對映異構性混合物。產率2.4克(81%)

1H -NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 7.29(m, 4H)、5.36(d, J =3.74Hz,

0.35H)、5.00(d, J=9Hz, 0.65H)、4.81-4.63(m, 1H)、2.51+
2.50(s+s, 總3H)、2.39(vbrs, 1H)、1.52(d, J=6.84Hz, 1.02H)、
1.33(d, J=6.84Hz, 1.98H)

實例28

- 5 N-[(1RS,2RS)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺



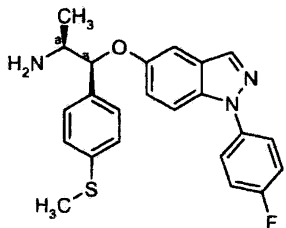
- 使 (1RS,2RS)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]氧基}-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-2-胺(28a, 32毫克, 0.06毫莫耳)溶解
10 在THF(2毫升)中。以3小時一份份地添加過量N-乙基二異丙胺
(0.285毫升, 1.7毫莫耳)及環丙烷磺醯氯(0.069毫升, 0.68毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混合物, 費時一夜, 藉添加水而中止反應並藉HPLC而純化。凍該具有產物之溶離份以得到如無色固體之標題化合物。使用Chiralpak IBTM, 150×0.46毫米柱, 在異
15 己烷中15% EtOH, 0.5毫升/分鐘, UV=254奈米進行對掌性HPLC。發現兩尖峰呈1:1比率。產率9毫克(29%)。

對掌性HPLC: 兩尖峰, 1:1比率, Rt=30.07+35.59分鐘。

- ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.16(d, 1H)、7.78-7.64(m, 3H)、7.44-7.34(m, 4H)、7.30-7.13(m, 5H)、5.25(d, J=5.57Hz, 1H)、3.80(m, 1H)、2.48(m, 1H)、2.43(s, 3H)、1.14(d, J=6.77Hz, 3H)、0.90-0.81(m, 4H)。
- 20

APCI-MS m/z : 512.1[MH⁺].

(1RS,2RS)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]氧基}-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-2-胺(28a)



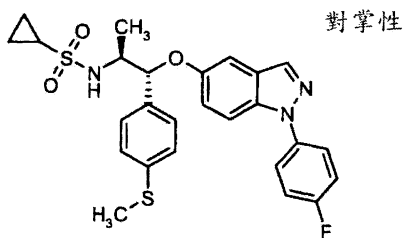
a=相對混合物

- 5 如實例1所述製成該副標題外消旋化合物。於+125°C下攪拌外消旋(1RS,2RS)-2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙基-1-醇(27b-threo, 46毫克, 0.23毫莫耳)、1-(氟苯基)-5-碘吡唑(95毫克, 0.28毫莫耳)、CuI(5毫克, 0.03毫莫耳)、Cs₂CO₃(163毫克, 0.5毫莫耳)在丁腈(0.5毫升)中之溶液, 費時一夜。處理並藉HPLC純化後離析呈三氟乙酸鹽之該副標題化合物, 在該物質上並未進行NMR, LC/MS係用於鑑定且所有獲得之物質可直接用於下一步驟。產率32毫克(26%)。

APCI-MS m/z : 408.2[MH⁺-TFA]

實例29

- 15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-(4-甲基硫)基苯基]丙-2-基]環丙烷磺醯胺



對掌性

使 (1R,2S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]氧

基}-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-2-胺(29a, 100毫克, 0.24毫莫耳)溶解在MeCN(3毫升)中, 並先後添加三乙胺(0.104毫升, 0.75毫莫耳)及環丙烷磺醯氯(0.025毫升, 0.25毫莫耳)。在該反應後進行LC/MS。一小時後, 約50%轉化率經偵測, 嘗試添加更多環丙烷磺醯氯(0.025毫升, 0.25毫莫耳)及三乙胺(0.07毫升, 0.50毫莫耳)以增加轉化率, 但並未成功。藉添加飽和NH₄Cl(水性)而中止該反應並濃縮。藉HPLC而純化殘留物質, 凍乾所收集之溶離份以得到如無色固體之標題化合物。使用Chiralpak IBTM, 150×0.46毫米柱, 在異己烷中15%EtOH, 0.5毫升/分鐘, UV=254奈米, 一主要尖峰位於32.39分鐘下(99.7%), 而一次要尖峰位於30.69分鐘下(0.3%)。

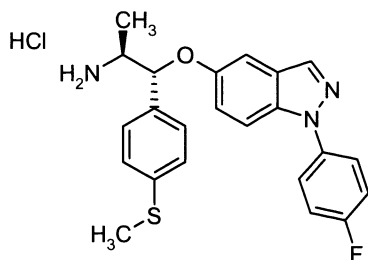
產率48毫克(39%)。

對掌性HPLC: Rt=32.39分鐘, 99.4% e.e。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.16(d, 1H)、7.79-7.66(m, 3H)、7.45-7.30(m, 5H)、7.28-7.18(m, 3H)、7.11(d, 1H)、5.28(d, J=4.34Hz, 1H)、3.71(m, 1H)、2.44(s, 3H)、2.41(m, 1H)、1.24(d, 3H)、0.89-0.81(m, 4H)。

APCI-MS m/z: 512.2[MH⁺]。

(1R,2S)-1-{[1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]氧基}-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-2-胺鹽酸鹽(29a)



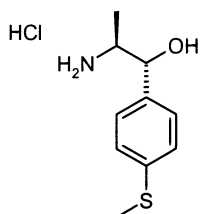
如實例1所述製成該副標題化合物。

於+125°C下攪拌(1R,2S)-2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇(595毫克, 3毫莫耳)、1-(氟苯基)-5-碘吡唑(913毫克, 2.7毫莫耳)、CuI(28毫克, 0.15毫莫耳)、Cs₂CO₃(1.95克, 6毫莫耳)在丁腈(5毫升)及甲苯(2毫升)中之溶液, 費時6小時。處理並藉HPLC純化後, 藉添加6至7N HCl/2-丙醇溶液而離析呈鹽酸鹽之該副標題化合物並自MeCN重覆蒸發以得到如米色固體之副標題化合物。產率300毫克(25%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.40(brs, 3H)、8.20(d, 1H)、7.79-7.71(m, 3H)、7.45-7.24(m, 7H)、7.14(d, 1H)、5.69(d, J=2.92 Hz, 1H)、3.65(m, 1H)、2.45(s, 3H)、1.19(d, 3H)。

APCI-MS m/z: 408.0[MH⁺-HCl]

(1R,2S)-2-胺基-1-[4-(甲基硫)苯基]丙-1-醇鹽酸鹽(29b)



15

遵照Jingjun Yin等人在J. Org. Chem. 2006, 71, 840-843中所述之程序製成該副標題化合物。

於+50°C在氫氣下加熱1-(4-(甲基硫)苯基)-1-氧基丙-2-

基胺基甲酸(S)-第三-丁酯(29c, 2.7克, 9.14毫莫耳)、異丙
 氧化鋁(0.373克, 1.83毫莫耳)及2-丙醇(7.75毫升, 100.54毫
 莫耳)在甲苯(11.5毫升)中之混合物, 費時16小時。使該反
 應混合物冷卻, 添加EtOAc(100毫升)及0.5N HCl(60毫升),
 5 以水及鹽液清洗有機層, 在Na₂SO₄上乾燥, 過濾並蒸發以
 得到2.65克如無色固體之粗產物。

在二氧化矽上, 藉驟層分析法(在庚烷中10%EtOAc至
 30%EtOAc之梯度, 繼而等濃度溶離液最終濃度)而進一步純化
 粗產物, 直到所有產物業經溶析為止。獲得2.18克如無色固體
 10 之中間產物, 經BOC保護之副標題化合物。APCI-MS m/z:
 180.1、198.1、224.1[MH⁺-BOC-水, MH⁺-BOC, MH⁺-tBu-水]。
 使所獲得物質溶解在EtOAc(50毫升)中並於+70°C下經1.5M
 HCl在EtOAc(40毫升, 60.00毫莫耳)中之溶液處理, 費時90分
 鐘。藉蒸發而移除溶劑並使固體殘留物懸浮在EtOAc(30毫升)
 15 及Et₂O(100毫升)中, 藉過濾而收集該鹽並經醚(50毫升)清洗。
 產率1.68克(78%產率)。

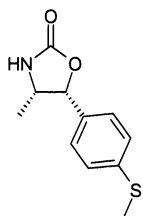
APCI-MS m/z: 198.1[MH⁺]
¹H-NMR(400Mhz, DMSO-d₆): δ 8.05(bris, 3H)、7.30(d,
 2H)、7.26(d, 2H)、6.02(d, J=4.24Hz, 1H)、4.89(t, 1H)、3.35(m,
 20 1H)、2.47(s, 3H)、0.94(d, 3H)

使用1莫耳當量1-1'-羰基二咪唑及三乙胺在DCM中之
 溶液將上述物質之試樣環化以形成對應嘮唑啉酮。

藉NMR分析並比較位移及偶合常數與自具有已知立體
 化學性質之降麻黃鹼製成之嘮唑啉酮的文獻之值

(Tetrahedron asym, 1993, vol 4. no 12, pp 2513-2516 & Org. lett, 2005, 7, 13, 2755-2758), 可測定該副標題化合物之相對立體化學性質及絕對立體化學性質。

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



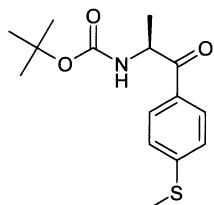
5

APCI-MS m/z : 224.0 $[MH^+]$

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): δ 7.27(d, 2H, Ar-H)、7.22(d, 2H)、5.77(brs, 1H, -NH)、5.68(d, $J=7.96$ Hz, 1H, PhCH--)、4.19(m, 1H, -CH(Me)-)、2.50(s, 3H, Ar-SCH3)、0.83(d, $J=6.5$

10 Hz, 3H, -CH3)ppm。

1-(4-(甲基硫)苯基)-1-氧基丙-2-基胺基甲酸(S)-第三-丁酯 (29c)



使1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-氧基丙-2-基胺基甲酸(S)-第三-

15 丁酯(2.32克, 9.99毫莫耳)懸浮在無水THF(20毫升)中並經氬氣惰性化。使用冰/丙酮浴使該漿體冷卻至-15至-10°C並緩慢充填在THF(4.74毫升, 9.49毫莫耳)中2.0M氯化異丙基鎂溶液。添加, 獲得清澈溶液, 緩慢添加在THF(24毫克, 12.00毫莫耳)中0.5M溴化4-硫茴香醚鎂至該溶液內, 添加後, 於室溫下攪拌該

20 反應混合物, 費時4小時。藉將其倒入1N HCl(100毫升)內而中

止該反應，添加EtOAc(250毫升)至該混合物內。分離各相，以鹽液清洗有機相，並以EtOAc逆萃取水相共一次。在Na₂SO₄上乾燥合併EtOAc相，過濾並蒸發。在二氧化矽上藉驟層分析法而純化粗產物。使用100%庚烷至50%庚烷/DCM+5% MeOH之溶劑梯度，然後維持於最終溶劑比下，直到該產物經溶析為止。合併具有產物之溶離份並進行溶劑蒸發以得到如無色固體之副標題化合物。產率2.7克(92%)。

LC/MS(APCI)：(M+1)=295.9

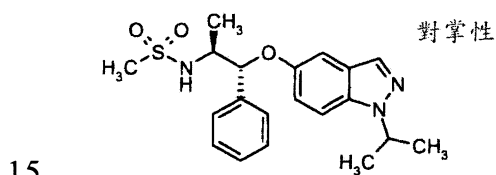
¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.89(d, 2H)、7.36(d, 2H)、7.28(d, 1H)、5.00(m, 1H)、2.54(s, 3H)、1.35(s, 9H)、1.21(d, 3H)

APCI-MS m/z：295.9, 195.9[MH⁺, MH⁺-BOC]

實例30

N-[(1R,2S)-1-苯基-1-(1-丙-2-基吡啶-5-基)氧基-丙基-2-基]

甲磺醯胺



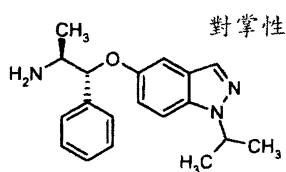
自如實例2b所述之(1R,2S)-1-[(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)氧基]-1-苯基丙-2-胺(30b, 31毫克, 100微莫耳)及甲磺醯氯(34毫克, 300微莫耳)製成標題化合物。產率28毫克(72%)。

APCI-MS：m/z 388[MH⁺]

¹H NMR(400MHz, d₆-丙酮) δ 7.75(s, 1H)、7.50(m, 3H)、7.38(t, J=7.5Hz, 2H)、7.29(m, 1H)、7.15(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H)、7.03(d, J=2.3Hz, 1H)、6.26(d, J=8.8Hz, 1H)、5.41(d,

$J=4.4\text{Hz}$, 1H)、4.88(septet, $J=6.7\text{Hz}$, 1H)、3.90(m, 1H)、2.77(s, 3H)、1.47(dd, $J=6.7$, 3.5Hz, 6H)、1.32(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

(1R,2S)-1-[(1-異丙基-1H-吲唑-5-基)氧基]-1-苯基丙-2-胺(30b)

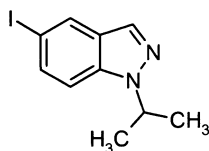


- 5 於 125°C 下攪拌5-碘-1-異丙基-1H-吲唑(30c, 461毫克, 1.26毫莫耳)、(1R,2S)-2-胺基-1-苯基丙-1-醇(286毫克, 1.89毫莫耳)、碘化銅(I)(25毫克, 130微莫耳)及碳酸鉍(1.45克, 3.8毫莫耳)在丁腈(5毫升)中之混合物, 費時2小時。然後使該混合物冷卻至室溫, 藉過濾而移除無機物質並經乙酸乙
- 10 酯清洗。真空濃縮該等合併有機溶液並在矽凝膠上藉驟層分析法(乙酸乙酯/甲醇)而純化該產物。如褐色油之產率200毫克(51%)

APCI-MS: m/z 310 $[\text{MH}^+]$

- ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}/\text{TFA}$) δ 7.80(s, 1H)、7.53(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)、7.40(d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H)、7.33(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)、7.24(m, 1H)、7.08(dd, $J=9.0$, 2.3Hz, 1H)、6.98(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、5.75(s, 1H)、5.03(d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H)、4.86(septet, $J=6.7\text{Hz}$, 1H)、3.15(quintet, $J=6.0\text{Hz}$, 1H)、1.41(dd, $J=6.4$, 5.5Hz, 6H)、1.06(d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

- 20 5-碘-1-異丙基-1H-吲唑(30c)



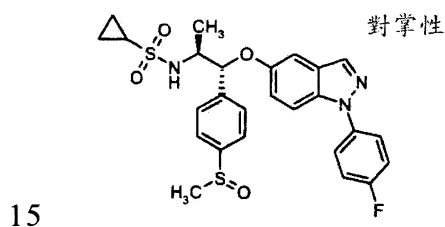
於室溫下攪拌5-碘-1H-吡啶(488毫克，2毫莫耳)、異丙基溴(244毫克，2毫莫耳)、及KOtBu(336毫克，3毫莫耳)在無水DMF(4毫升)中之混合物，費時一夜。然後使其經乙酸乙酯(50毫升)稀釋，經水(2×50毫升)清洗並在Na₂SO₄上乾燥。蒸發溶劑並在矽凝膠上藉驟層分析法(正-庚烷/乙酸乙酯)而純化以得到該副標題化合物(298毫克，52%)及5-碘-2-異丙基-2H-吡啶(227毫克，40%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.11(d, J=0.9Hz, 1H)、7.94(s, 1H)、7.60(dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H)、7.26(d, J=8.8Hz, 1H)、4.83(septet, J=6.8Hz, 1H)、1.61(d, J=6.7Hz, 6H)。

APCI-MS: m/z 287[MH⁺]

實例31

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基亞磺基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺



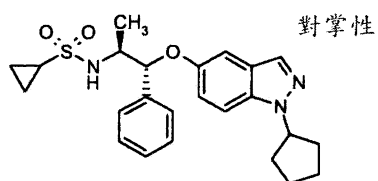
使N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基亞磺基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺(29，20.5毫克，0.04毫莫耳)溶解在DCM(2毫升)中並在冰浴內冷卻。添加3-氯過苯甲酸(70-75%)(10毫克，0.04毫莫耳)在DCM(0.1毫升)中之溶液。攪拌該反應，費時30分鐘，藉添加10% Na₂SO₄溶液(0.5毫升)而中止反應。藉HPLC而純化並凍乾具有產物之溶劑份以得到如無色固體之標題化合物。產率17毫克(80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.17(d, 1H)、7.78-7.58(m, 7H)、7.48-7.35(m, 3H)、7.25(dd, 1H)、7.16(d, 1H)、5.40(d, $J=4.51\text{Hz}$, 1H)、3.77(m, 1H)、2.72(s, 3H)、2.42(m, 1H)、1.25(d, 3H)、0.90-0.80(m, 4H)

5 APCI-MS m/z : 528.1[MH^+]

實例32

N-[(1R,2S)-1-(1-環戊基吡啶-5-基)氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺

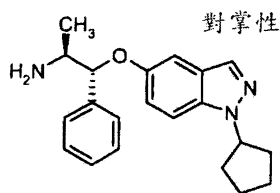


10 例如實例2b中所述之N-[(1R,2S)-1-(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)氧基]-1-苯基丙-2-胺(32b, 17毫克, 51毫莫耳)及環丙烷磺醯氯(34毫克, 153微莫耳)製成該標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -丙酮) δ 7.73(s, 1H)、7.49(m, 3H)、7.37(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H)、7.28(m, 1H)、7.16(dd, $J=9.0, 2.3\text{Hz}$, 1H)、7.02(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)、6.30(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)、5.47(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H)、5.06(quintet, $J=7.1\text{Hz}$, 1H)、3.90(m, 1H)、2.42(m, 1H)、1.88(m, 2H)、1.70(m, 2H)、1.33(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)、1.01-0.83(m, 4H)。

APCI-MS : m/z 440[MH^+]

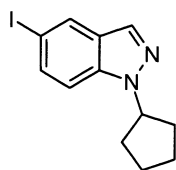
20 (1R,2S)-1-[(1-環戊基-1H-吡啶-5-基)氧基]-1-苯基丙-2-胺(32b)



自如30b所述之1-環戊基-5-碘-1H-吲唑(37c, 158毫克, 500微莫耳)製成。產率34毫克(20%)。

APCI-MS: m/z 336 $[MH^+]$

5 1-環戊基-5-碘-1H-吲唑(32c)



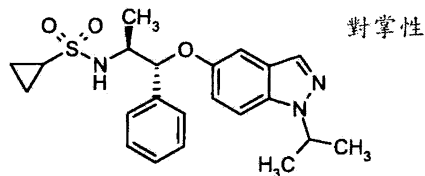
於100℃下攪拌2-氟-5-碘苯甲醛(500毫克, 2毫莫耳)、環戊基肼(273毫克, 2毫莫耳)、及碳酸鉍(1.91克, 5毫莫耳)在NMP(5毫升)中之混合物, 費時一夜。然後添加KOtBu(560毫克, 5毫莫耳)及DMF(10毫升), 並於150℃下攪拌該混合物, 費時5小時。冷卻至室溫後, 以乙酸乙酯(100毫升)稀釋該混合物, 並經水(3×50毫升)清洗, 乾燥。蒸發該溶劑以得到黑色殘留物, 使其溶解在乙腈(50毫升)中並藉過濾而移除不可溶性物質。在矽凝膠上進行驟層分析法(正-庚烷/乙酸乙酯)以得到黃色油, 158毫克(25%)。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.08(d, $J=0.9$ Hz, 1H)、7.91(s, 1H)、7.59(dd, $J=8.8, 1.5$ Hz, 1H)、7.26(d, $J=9.4$ Hz, 1H, 部份經該溶劑信號覆蓋)、4.95(quintet, $J=7.4$ Hz, 1H)、2.17(m, 4H)、1.98(m, 2H)、1.75(m, 2H)。

APCI-MS: m/z 313 $[MH^+]$

實例33

N-[(1R,2S)-1-苯基-1-(1-丙-2-基吡啶-5-基)氧基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺



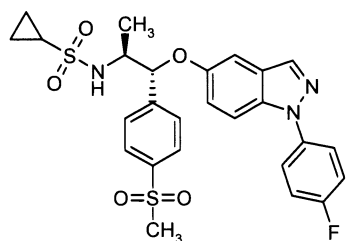
- 5 自如實例2b中所述之(1R,2S)-1-[(1-異丙基-1H-吡啶-5-基)氧基]-1-苯基丙-2-胺(30b, 31毫克, 100微莫耳)及環丙烷磺醯氯(42毫克, 300微莫耳)製成該標題化合物。產率33毫克(80%)。

¹H NMR(400MHz, d₆-丙酮) δ 7.74(s, 1H)、7.49(m, 3H)、
 10 7.38(t, J=7.5Hz, 2H)、7.28(m, 1H)、7.16(dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H)、7.03(d, J=2.3Hz, 1H)、6.30(d, J=8.8Hz, 1H)、5.47(d, J=4.1Hz, 1H)、4.88(septet, J=6.7Hz, 1H)、3.90(m, 1H)、2.42(m, 1H)、1.48(dd, J=6.6, 3.8Hz, 6H)、1.33(d, J=6.9Hz, 3H)、1.01-0.83(m, 4H)。

15 APCI-MS : m/z 414[MH⁺]

實例34

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基磺醯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺



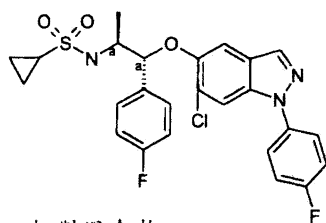
使N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺(29, 19毫克, 0.037毫莫耳)溶解在乙酸(1.5毫升)內, 添加35% H₂O₂(1毫升)並於+60℃下攪拌該混合物, 費時45分鐘。冷卻至室溫後, 以水稀釋該反應混合物並藉HPLC而純化。凍乾含所欲產物之所收集溶離份。獲得如無色固體之標題化合物。產率16毫克(57%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.17(d, 1H)、7.94(d, 2H)、7.78-7.65(m, 5H)、7.49-7.35(m, 3H)、7.26(dd, 1H)、7.16(d, 1H)、5.45(d, J=4.51Hz, 1H)、3.80(m, 1H)、3.20(s, 3H)、2.45(m, 1H)、1.25(d, 3H)、0.90-0.80(m, 4H)。

APCI-MS m/z: 544.1[MH⁺]

實例35

N-[(1RS,2SR)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺



15 a=相對混合物

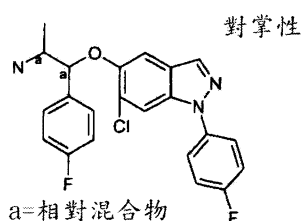
根據實例1所述程序自(1RS,2SR)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-胺(350a-rac-2, 55毫克, 0.13毫莫耳)及環丙基磺醯氯(42微升, 0.4毫莫耳)開始反應而製成。產率: 2毫克(3%)。

20 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.02(d, J=0.7Hz, 1H)、7.78(s, 1H)、7.67(td, J=8.7, 3.8Hz, 2H)、7.48(dd, J=8.7, 5.3Hz,

2H)、7.31(ddd, $J=12.4, 8.5, 3.7\text{Hz}$, 2H)、7.19(s, 1H)、7.11(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)、5.48(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H)、3.90(dt, $J=11.5, 6.8\text{Hz}$, 1H)、2.39(tt, $J=8.0, 4.8\text{Hz}$, 1H)、1.41(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)、1.03-0.99(m, 2H)、0.92-0.87(m, 2H)。

5 APCI-MS : 518 m/z [MH^+]

1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-胺(35a)



在甲醇(3毫升)內混合1-{[6-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]氧基}-1-(4-氟苯基)丙酮(500毫克, 1.21毫莫耳)、乙酸
 10 銨(35b, 934毫克, 12.11毫莫耳)及聚合物載體氰基硼氫化物(1.82克, 3.63毫莫耳)並於 140°C 在微波爐內加熱10分鐘。
 濃縮該混合物並經 NaHCO_3 及DCM處理。濃縮有機相並藉駢
 層分析法(EtOAc/庚烷, 繼而EtOAc/甲醇)而純化粗產物。
 在製備性HPLC(Kromasil柱, 經2克 NH_4OAc /1緩衝之水, 以
 15 HOAc將pH設定為5.5, 及MeCN25%至75%)上分離該等非對
 映異構物以得到作為第一溶析異構物(由 ^1H -NMR指定)之
 同側異構物(1RS,2RS)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基
 -1-(4-氟苯基)丙-2-胺(35a-rac-1)。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.05(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)、7.75(s,
 20 1H)、7.65(tt, $J=4.6, 2.3\text{Hz}$, 2H)、7.53(dd, $J=12.0, 1.9\text{Hz}$, 2H)、
 7.34-7.26(m, 3H)、7.13(t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H)、5.28(d, $J=8.3\text{Hz}$,
 1H)、3.69(dd, $J=8.2, 6.8\text{Hz}$, 1H)、1.17(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

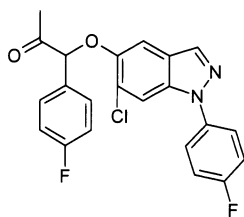
APCI-MS : 414 m/z[MH⁺]

接著溶析該對側異構物(1RS,2SR)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-胺(35a-rac-2)。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.02(s, 1H)、7.79(s, 1H)、
5 7.69-7.64(m, 2H)、7.48-7.43(m, 2H)、7.31(dd, J=20.8, 3.4Hz, 2H)、7.18-7.10(m, 3H)、5.41(d, J=4.6Hz, 1H)、3.46(dt, J=11.1, 6.6Hz, 1H)、1.27(d, J=6.5Hz, 3H)。

APCI-MS : 414 m/z[MH⁺]。

1-{[6-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]氧基}-1-(4-氟苯基)丙酮
10 (35b)

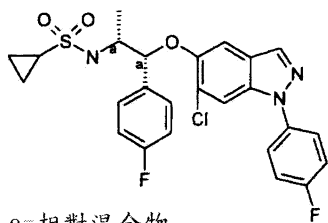


4-氟苯基丙酮(388微升, 2.9毫莫耳)在DCM(12毫升)中之溶液冷卻至0°C並緩慢添加溴(672毫克, 2.9毫莫耳)。攪拌該混合物, 費時30分鐘然後真空濃縮。添加該粗中間產
15 物至6-氯-1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-醇(如第102561案, 實例4中所述而製成, 762毫克, 2.9毫莫耳)及碳酸鉀(804毫克, 5.8毫莫耳)在THF(12毫升)中之混合物內。攪拌該混合物, 費時4小時, 過濾並濃縮。藉層析法(EtOAc/庚烷, 於40% EtOAc/下溶析產物)而純化粗產物以得到標題化合物(1.06
20 克, 88%)。

APCI-MS : 413 m/z[MH⁺]。

實例36

N-[(1RS,2RS)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺



a=相對混合物

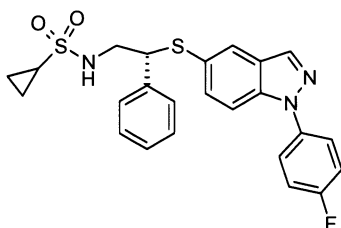
- 5 根據實例1所述之程序，以(1RS,2SR)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-胺(35a-rac-1，35毫克，0.08毫莫耳)及環丙基磺醯氯(27微升，0.25毫莫耳)開始反應而製成。產率：2毫克(5%)。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.04(d, J=0.7Hz, 1H)、7.77(s, 1H)、7.67(td, J=8.7, 4.1Hz, 2H)、7.53(dd, J=8.8, 5.4Hz, 2H)、7.31(ddd, J=15.6, 5.3, 3.3Hz, 2H), 7.26(s, 1H)、7.10(t, J=8.8Hz, 2H)、5.49(d, J=5.1Hz, 1H)、4.04(dt, J=12.0, 6.8Hz, 1H)、2.52(tt, J=8.0, 4.9Hz, 1H)、1.29(d, J=6.9Hz, 3H)、1.05-0.90(m, 4H)。

15 APCI-MS：518 m/z[MH⁺]。

實例37

(R)-N-[2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]烷硫基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺



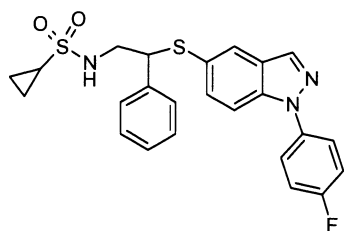
在 Thales SFC, Chiralpak IA 柱 (74% CO₂, 26% MeOH) 上分離 N-(1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基硫)-2-甲基-1-苯基丙-2-基)環丙烷磺醯胺 (37-rac, 10 毫克) 之外消旋混合物, 以收集第一個溶析尖峰。

5 產率：4 毫克 (40%)。

APCI-MS: m/z 376.2 [MH⁺]

使用 CHIRALPAK[®] IB, 150×0.46 毫米柱, 26% MeOH/74% CO₂, 3.5 毫升/分鐘, UV=254 奈米: >98% ee, Rt=6.78 分鐘進行對掌性分析。

10 N-(2-(1-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基硫)-2-苯基乙基)環丙烷磺醯胺 (37a)



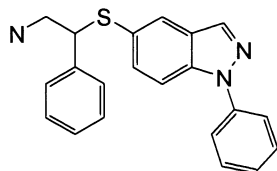
於室溫下添加環丙烷磺醯氯 (7 微升, 0.068 毫莫耳) 至 2-苯基-2-(4-對-甲苯基-1H-吡啶-5-基氧)-乙胺 (37b, 0.01 克, 0.027 毫莫耳)、三乙胺 (15 微升, 0.11 毫莫耳) 在 MeCN (1 毫升) 中之溶液內。攪拌該反應混合物, 費時 2 小時, 濃縮, 經 10% NaHSO₄ (水性) 稀釋並經 EtOAc 萃取。以 10% NaHSO₄ (水性) 清洗有機相。藉 HPLC 而進一步純化粗產物。
產率 12 毫克 (95%)。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.78 (dd, J=8.9, 4.8 Hz, 1H)、7.73 (d, J=9.2 Hz, 2H)、7.43 (s,

3H)、7.31(d, J=4.2Hz, 6H)、4.43(t, J=22.1Hz, 1H)、3.49(s, 2H)、2.41(m, 1H)、0.78(s, 4H)。

APCI-MS : m/z 468[MH⁺]。

2-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基硫)-2-苯基-乙胺(37b)



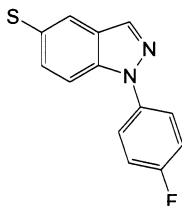
5

於 70°C 下攪拌 1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-硫醇(37c, 0.068 克, 0.28 毫莫耳)、(E)-(2-硝基乙烯基)苯(0.055 克, 0.37 毫莫耳)及 DMAP(觸媒量(cat.amount))在 THF(5 毫升)中之溶液, 費時 2 小時。蒸發該溶劑並使該混合物在水 /EtOAc 之間分溶。乾燥有機相並在減壓下蒸發。添加 EtOH(5 毫升)、水(3 毫升)、濃 HCl(1 毫升)及 Zn(0.26 克)至溼混合物內並於 70°C 下攪拌該混合物, 費時 2 小時。冷卻至室溫後, 添加水(15 毫升)並蒸發該 EtOH。使用 NaOH(5N, 水性)將該混合物之 pH 調整至 pH 10 並經 EtOAc(3×25 毫升)萃取。合併有機相並乾燥, 在減壓下蒸發該溶劑。藉 HPLC 而純化。產率 0.010 克(10%)。

10
15

APCI-MS : m/z 364[MH⁺]

1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-硫醇(37c)

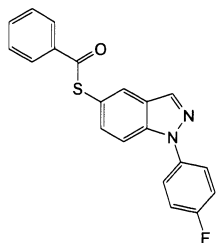


20

添加碳酸鉀(0.011毫升，0.20毫莫耳)至苯并硫醇酸
S-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基酯(37d，0.046克，0.13毫莫耳)
在甲醇(3毫升)中之混合物內並於室溫上攪拌該混合物，費
時2小時，然後添加水及1N HCl(2毫升)並經EtOAc(2×20毫
5 升)萃取，乾燥，蒸發然後在HPLC上純化。凍乾所收集相
關溶離份並藉LC/MS而分析。

APCI-MS：m/z 245[MH⁺]

苯并硫醇酸S-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基酯(37d)

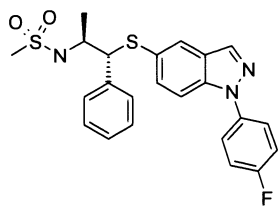


10 添加碘化銅(I)(2.245微升，0.07毫莫耳)至1-(4-氟苯基)-5-碘
-1H-吡唑(0.224克，0.66毫莫耳)、硫苯甲酸(0.093毫升，0.79
毫莫耳)、3,4,7,8-四甲基-1,10-啡啉(0.031克，0.13毫莫耳)
及N,N-二異丙胺(0.220毫升，1.32毫莫耳)在甲苯(2.5毫升)
中之溶液內。於110°C O/N下攪拌所形成混合物。使該反應
15 混合物冷卻至室溫，經EtOAc稀釋並經水清洗。乾燥有機
相，蒸發該溶劑然後在HPLC上純化。凍乾所收集相關溶離
份以得到45毫克(20%)可藉LC/MS分析之產物。

APCI-MS：m/z 349[MH⁺]

實例38

20 N-((1R,2S)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基硫)-1-苯基丙-2-
基)甲磺醯胺

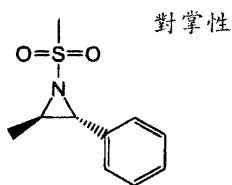


在攪拌下，添加1-(4-氟苯基)-1H-吲唑-5-硫醇(37c，0.038克，0.16毫莫耳)及氫化鈉(5.11毫克，0.21毫莫耳)至冰浴上的(2R,3R)-2-甲基-1-(甲磺醯基)-3-苯基吡丙啉(38a，0.03克，0.14毫莫耳)在THF(4毫升)中之溶液內。移除冰浴並於室溫下攪拌該混合物，費時一夜。移除該溶劑並在HPLC上純化該混合物。產率0.007克(11%)。

^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.27(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)、7.79(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H)、7.74(m, 2H)、7.66(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H)、7.40(m, 5H)、7.29(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)、7.19(m, 2H)、4.42(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H)、4.14(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)、2.62(s, 3H)、1.35(s, 3H)。

APCI-MS: m/z 456[MH^+]。

(2R,3R)-2-甲基-1-(甲磺醯基)-3-苯基吡丙啉(38a)



15 添加N,N-二異丙基甲胺(0.219毫升，1.32毫莫耳)至(2R,3R)-2-甲基-3-苯基吡丙啉(38b，0.08克，0.60毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (3毫升)中之混合物內並使該反應混合物冷卻至 -10°C ，然後添加甲磺醯氯(0.051毫升，0.66毫莫耳)。於 -10°C 下攪拌該混合物，費時30分鐘，然後於室溫下攪拌1小時。

20 添加該粗試樣至Chromasil C18柱內並經MeCN/ H_2O 35-70%

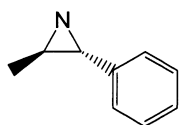
溶析，費時20分鐘。

產率0.055克(43%)。

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.36(m, 5H)、3.72(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H)、3.13(s, 3H)、3.03(m, 1H)、1.64(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

5 APCI-MS: m/z 253.1[MH^+]

(2R,3R)-2-甲基-3-苯基吡丙啉(38b)



添加三苯基磷(1.98毫升，7.94毫莫耳)、偶氮二羧酸二異丙酯(1.401毫升，7.27毫莫耳)及三乙胺(2.6毫升，18.8毫莫耳)至(1R,2S)-(-)-降麻黃鹼(1克，6.61毫莫耳)在THF(20毫升)中之混合物內並於室溫下攪拌該混合物，費時一夜。蒸發該溶劑並在二氧化矽上經庚烷/EtPAc 1+4至EtOAc 100%及EtOAc/MeOH 95+5%溶析以純化該粗物質，根據LC/MS收集含產物之溶離份，得到2.5克含有大量 $\text{P}(\text{Ph})_3\text{O}$ 之固體。

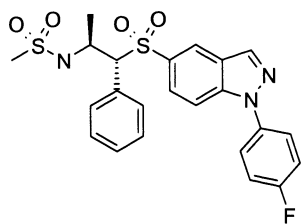
15 在己烷(50毫升)O/N內攪拌該固體，然後經由實力特矽藻土545墊而過濾以得到0.6克油。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.32(m, 5H)、2.75(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、2.22(m, 1H)、1.45(d, $J=5.5\text{Hz}$, 3H)

APCI-MS m/z 134.1[MH^+]

20 實例39

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基硫]磺醯基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺



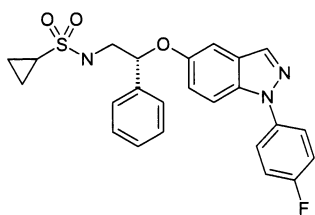
使N-((1R,2S)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡噪-5-基硫)-1-苯基
丙-2-基)甲磺醯胺(實例38, 3.00毫克, 6.59微莫耳)溶解在
H₂O₂(0.5毫升, 16.32毫莫耳)及乙酸(0.5毫升)中並於50℃下
5 攪拌120分鐘。移除溶劑後, 在HPLC上純化該混合物。產
率0.0015克(46%)。

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(s, 1H), 8.19(d, J=1.1Hz,
1H)、7.75(q, J=4.6Hz, 3H)、7.56(m 1H)、7.46(d, J=8.8Hz,
2H)、7.26(m, 2H)、7.20(m, 3H)、7.08(m, 1H)、4.58(m, 1H)、
10 4.40(m, 1H)、2.61(s, 3H)、1.46(d, J=6.6Hz, 3H)。

APCI-MS: m/z 505[MH⁺+18]

實例40

N-[(2R)-2-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-2-苯基-乙基]環丙
烷磺醯胺



15

根據實例1所述程序自[(1R)-2-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]
氧基-1-苯基-乙-2-胺(40a, 31毫克, 0.09毫莫耳)及氯化環丙
基砒(28微升, 0.27毫莫耳)製成。

產率: 10毫克(25%)。

20 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.01(s, 1H)、7.68-7.63(m,

2H)、7.58 (d, J=9.2Hz, 1H)、7.47(d, J=7.3Hz, 2H)、7.37(t, J=7.4Hz, 2H)、7.32-7.24(m, 4H)、7.14(d, J=2.3Hz, 1H)、5.41(dd, J=8.1, 4.1Hz, 1H)、3.61-3.47(m, 2H)、2.51(tt, J=8.0, 4.8Hz, 1H)、1.06-0.90(m, 4H)。

5 APCI-MS : 452 m/z[MH⁺]

(1R)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-乙-2-胺(40a)

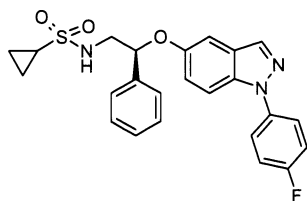
根據1a之程序自(1R)-1-苯基-乙-2-胺(294毫克, 2.15毫莫耳)及1-(4-氟苯基)-5-碘吡啶(484毫克, 1.43毫莫耳)製成。

產率: 125毫克(17%)。

10 APCI-MS : 348 m/z[MH⁺]

實例41

N-[(2S)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺



15 根據實例1所述之程序自(1S)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-乙-2-胺(41a, 31毫克, 0.09毫莫耳)及氯化環丙基砒(28微升, 0.27毫莫耳)製成。產率: 22毫克(54%)。

(1S)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-乙-2-胺(41a)

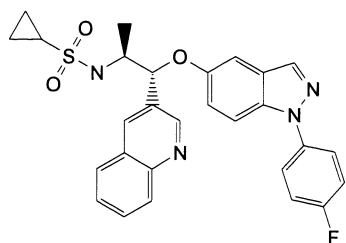
根據1a之程序自((1S)-1-苯基-乙-2-胺(294毫克, 2.15毫莫耳)及1-(4-氟苯基)-5-碘吡啶(484毫克, 1.43毫莫耳)製成。

產率: 175毫克(23%)。

APCI-MS : 348 m/z[MH⁺]

實例42

N-((1R,2S)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)-1-(喹啉-3-基)丙-2-基)環丙烷磺酰胺

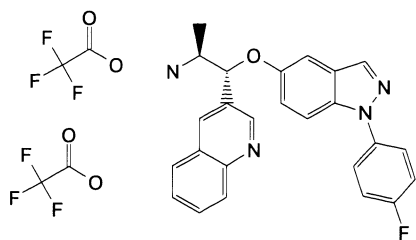


- 5 使(1R,2S)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)-1-(喹啉-3-基)丙-2-胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(42a, 65毫克, 0.10毫莫耳)溶解在THF(1.5毫升)中, 先後添加三乙胺(75微升, 0.54毫莫耳)及環丙烷磺醯氯(15微升, 0.15毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混合物, 1.5小時後, 再添加三乙胺(75微升, 0.54
- 10 毫莫耳)及過量環丙烷磺醯氯(50微升, 0.49毫莫耳)。於室溫下靜置該反應混合物, 費時一夜。藉蒸發而移除溶劑並藉HPLC而純化殘留物質。產率18毫克(34%)。

- ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.99(d, 1H)、8.37(d, 1H)、8.14(d, 1H)、8.00(m, 2H)、7.80-7.66(m, 4H)、7.60(m, 1H)、
- 15 7.48-7.22(m, 5H)、5.53(d, J=5.3 Hz, 1H)、3.94(m, 1H)、2.45(m, 1H)、1.35(d, 3H)、0.89-0.74(m, 4H)。

APCI-MS m/z: 517[MH⁺]

(1R,2S)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)-1-(喹啉-3-基)丙-2-胺雙(2,2,2-三氟乙酸酯)(42a)

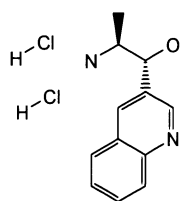


遵照實例1中所述之程序。自(1R,2S)-2-胺基-1-(喹啉-3-基)丙-1-醇二鹽酸鹽(42b, 250毫克, 0.80毫莫耳)、1-(4-氟苯基)-5-碘-1H-吡唑(340毫克, 1.01毫莫耳)、Cs₂CO₃(1070
5 毫克, 3.28毫莫耳)及CuI(36毫克, 0.19毫莫耳)在丁腈(4毫升)中之混合物開始反應, 特該反應容器密封並經氬氣沖洗, 於+125°C下攪拌所形成漿體, 費時5小時, 然後使溫度降至100°C並攪拌該混合, 費時一夜(16小時)。處理並藉HPLC而純化以得到如吸收濕性黃色粉末之副標題化合物。
10 產率200毫克(39%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 9.01(d, 1H)、8.41(d, 1H)、8.26(brs, 3H)、8.17(d, 1H)、8.02(t, 2H)、7.84-7.68(m, 4H)、7.64(m, 1H)、7.44-7.34(m, 3H)、7.28(d, 1H)、5.89(d, J=3.32Hz, 1H)、3.95(m, 1H)、1.26(d, 3H)。

15 APCI-MS m/z: 413.1[MH⁺ -2TFA]

(1R,2S)-2-胺基-1-(喹啉-3-基)丙-1-醇二鹽酸鹽(42b)



遵照29b之製法所述的程序。於+50°C下, 在經氬氣沖洗之密封反應管中攪拌1-側氧基-1-(喹啉-3-基)丙-2-基胺基

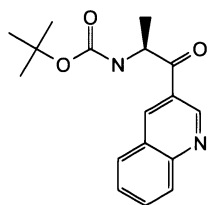
甲酸(S)-第三-丁酯(42c, 1.6克, 5.33毫莫耳)、異丙氧化鋁(0.68克, 3.33毫莫耳)及2-丙醇(4.5毫升, 59.16毫莫耳)在甲苯(7毫升)中之混合物, 費時16小時, 處理並使該中間產物, 經BOC-保護之胺, 進行脫除保護作用以得到如無色固體之

5 副標題化合物。產率1.29克(88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mhz, DMSO- d_6): δ 9.23(d, 1H)、8.97(s, 1H)、8.42-8.24(m, 5H)、8.06(t, 1H)、7.89(t, 1H)、6.68(vbrs, 1H)、5.28(d, $J=3.72\text{Hz}$, 1H)、3.68(m, 1H)、1.10(d, 3H)。

APCI-MS m/z : 203[$\text{MH}^+ - 2\text{HCl}$]

10 1-側氧基-1-(喹啉-3-基)丙-2-基胺基甲酸(S)-第三-丁酯(42c)



使1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-氧基丙-2-基胺基甲酸(S)-第三-丁酯(2.5克, 10.76毫莫耳)懸浮在THF(5毫升)中並於-10°C下攪拌, 添加在THF(5.4毫升, 10.80毫莫耳)中2.0M氯化

15 異丙基鎂溶液並形成一種溶液。添加三(3-喹啉基)鎂酸鋰在THF/己烷中之溶液(其係根據Sylvain Dumouchel等人在Tetrahedron 59 (2003) 8629-8640中所述之程序而自3-溴喹啉(1.471毫升, 10.81毫莫耳)製成)至該溶液內。於-10°C下攪拌該混合物, 費時30分鐘並使其達室溫且攪拌一夜(15小
20 時)。將該反應混合物(清澈紅色溶液)緩慢倒入冰浴之1M HCl(水性)(100毫升)中。添加EtOAc(150毫升)並攪拌該混合物, 費時數分鐘, 使水相經EtOAc萃取一次, 使合併EtOAc

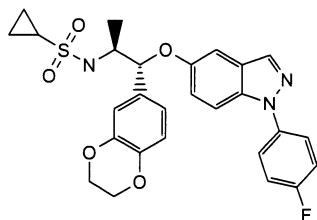
溶液進一步經飽和 NaHCO_3 (水性)及鹽液清洗。在二氧化矽上藉驟層分析法(使用在庚烷中0%至40% EtOAc之梯度)而純化該粗物質。進一步藉HPLC而純化獲得物質以得到如黃色黏性油之副標題化合物。產率1.6克(49%)。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400Mhz, CDCl_3): δ 9.44(d, 1H)、8.81(s, 1H)、8.20(d, 1H)、7.98(d, 1H)、7.89(t, 1H)、7.67(t, 1H)、5.53(brd, 1H)、5.42(m, 1H)、1.48(d, 3H)、1.47(s, 9H)。

APCI-MS m/z : 301.1 $[\text{MH}^+]$

實例43

- 10 N-((1R,2S)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)丙-2-基)環丙烷磺醯胺

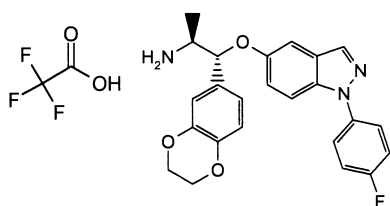


- 使 (1R,2S)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)丙-2-胺(43a, 102毫克, 0.24毫莫耳)及DIPEA(170微升, 0.97毫莫耳)溶解在NMP(2毫升)中。添加環丙烷磺醯氯(40微升, 0.39毫莫耳)並於室溫下攪拌該反應混合物, 費時一小時。以水(10毫升)稀釋該反應混合物並經EtOAc(2×10毫升)萃取, 以鹽液清洗有機相, 在 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾並蒸發以得到油性殘留物
- 20 (NMPP殘留物)。進一步藉HPLC而純化該粗物質。產率80毫克(62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.18(d, 1H)、7.79-7.67(m, 3H)、7.46-7.32(m, 3H)、7.21(dd, 1H)、7.12(d, 1H)、6.89-6.81(m, 3H)、5.21(d, 1H)、4.20(s, 4H)、3.67(m, 1H)、2.39(m, 1H)、1.22(d, 3H)、0.90-0.81(m, 4H)。

5 APCI-MS m/z : 524.1[MH^+]

(1R,2S)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)-1-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基氧)丙-2-胺三氟乙酸酯(43a)

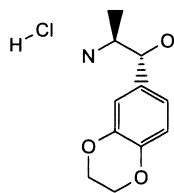


遵照實例1中所述之程序製成該副標題化合物。自
 10 (1R,2S)-2-胺基-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)丙-1-醇鹽
 酸鹽(43b, 1.46克, 5.94毫莫耳)、1-(4-氟苯基)-5-碘-1H-吡唑(2.4
 克, 7.10毫莫耳)、碳酸鉍(5.8克, 17.80毫莫耳)及CuI(0.23克,
 1.21毫莫耳)在丁腈(18毫升)中之混合物開始反應。覆蓋該反應
 管並經氫沖洗, 於+100°C下攪拌該反應混合物, 費時16小時,
 15 藉HPLC而進行最後純化。產率1.16克(36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ 8.22(d, 1H)、8.13(brs, 3H)、7.79-7.69(m, 3H)、7.41(m, 2H)、7.27(dd, 1H)、7.15(d, 1H)、6.94-6.82(m, 3H)、5.51(d, $J=3.32\text{Hz}$, 1H)、4.21(s, 4H)、3.68(m, 1H)、1.17(d, 3H)。

20 APCI-MS m/z : 420.1[MH^+ -TFA]

(1R,2S)-2-胺基-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)丙-1-醇鹽酸鹽(43b)



遵照 29b 之製法所述之程序。於 +50℃ 在氫下攪拌
1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)-1-氧基丙-2-基胺基甲
酸(S)-第三-丁酯(43c, 3.76克, 12.23毫莫耳)、2-丙醇(12毫
5 升, 157.75毫莫耳)及異丙氧化鋁(0.5克, 2.45毫莫耳)在甲
苯(22毫升)中之混合物, 費時16小時。處理並藉驟層分析法
(使用 EtOAc : 己烷(1 : 2)作為溶離劑)而純化以得到3.19克
(84%)該中間產物, 經BOC-保護之副標題化合物。APCI-MS
m/z : 236, 210, 192, 在LC/MS系統中該化合物並不穩定。

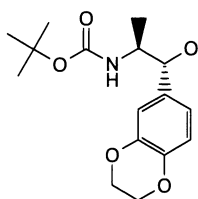
10 進行該BOC基團之脫除保護作用以得到如吸濕性鹽之
副標題化合物。

產率2.10克(70%)

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 8.01(brs, 3H)、6.87-6.75(m,
3H)、5.93(brd, 1H)、4.79(brt, 1H)、4.22(s, 4H)、3.32(m, 1H)、
15 0.95(d, 3H)。

APCI-MS m/z : 210[MH⁺-HCl]

1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧吡-6-基)-1-氧基丙-2-基胺基甲
酸(S)-第三-丁酯(43c)



20 添加在THF(6.5毫升, 13.00毫莫耳)中2M氯化異丙基鎂

- 至1-(甲氧基(甲基)胺基)-1-氧基丙-2-基胺基甲酸(S)-第三-
 丁酯(3克, 12.92毫莫耳)在THF(30毫升)中之混合物內, 維
 持該溫度在-10°C以下。添加溴化(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧
 吡-6-基)鎂在THF(20毫升, 14.00毫莫耳)中之0.7M溶液。於
 5 室溫下攪拌該反應混合物, 費時17小時。在冰浴上使1N
 HCl(300毫升)冷卻至+10°C, 將該反應混合物倒入該酸性水
 溶液內並經TBME(第三-丁基甲基醚)萃取。以水及鹽液清洗
 醚相並在Na₂SO₄上乾燥。過濾並蒸發該溶劑以得到如淺黃
 色油之粗產物, 其可藉驟層分析法(使用TBME: 庚烷=1:
 10 2作為溶離劑)而純化。

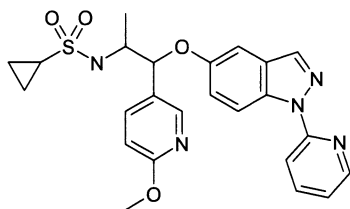
淺黃色黏性油/膠之產率為3.76(95%)。

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.50(dd, 1H)、7.46(d, 1H)、
 7.23(d, 1H)、6.97(d, 1H)、4.97(m, 1H)、4.30(m, 4H)、1.36(s,
 9H)、1.19(d, 3H)。

- 15 APCI-MS m/z: 208[MH⁺-BOC]

實例44

環丙烷磺酸N-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-
 吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺



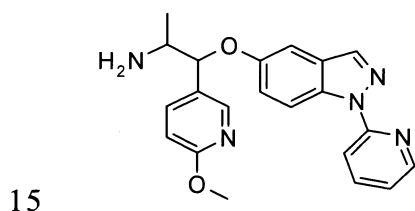
- 20 先後添加三乙胺(44微升)、環丙烷磺酸氯化物(28毫克, 200
 微莫耳)及DMAP(1.6毫克, 13微莫耳)至1-[6-甲氧基吡啶-3-
 基]-1-[1-(吡啶-2-基)吡啶-5-基]氧基丙-2-胺(50毫克, 130微莫耳)

在二氯甲烷(5毫升)中之攪拌溶液內。於室溫下持續攪拌20分鐘。將該反應混合物倒入飽和NH₄Cl溶液內並經二氯甲烷萃取，然後真空移除該溶劑，並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物，而非對映異構物之外消旋混合物產率為24毫克(37%)。

5 ESI+MS: m/z 480[MH⁺]

¹H-NMR(CDCl₃); δ=8.74(d, 1H)、8.49(d, 1H)、8.24(d, 0.5H)、8.20(d, 0.5H)、8.01(s, 1H)、8.00(d, 1H)、7.80(ddd, 1H)、7.66(dd, 0.5H)、7.59(dd, 0.5H)、7.21(dd, 0.5H)、7.18(dd, 0.5H)、7.13(m, 1H)、7.0(d, 0.5H)、6.98(d, 0.5H)、6.75(d, 1H)、5.42(d, 0.5H)、5.22(d, 0.5H)、4.66(d, 0.5H)、4.58(d, 0.5H)、3.94(m, 1H)、3.92(s, 3H)、2.43(dddd, 0.5H)、2.18(dddd, 0.5H)、1.45(d, 1.5H)、1.33(d, 1.5H)、1.20-0.78(m, 4H)。

1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[1-(吡啶-2-基)吡唑-5-基]氧基丙-2-胺



基本上藉 Job & Buchwald 在 Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706 中所述之方法而製成該標題化合物。

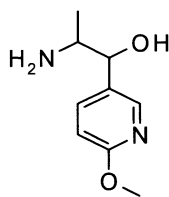
使 5-碘-1-(2-吡啶基)吡唑(2.82 克, 8.8 毫莫耳)、2-胺基-1-[6-甲氧基吡啶-3-基]丙-2-醇(1.6 克, 8.8 毫莫耳, 非對映異構物之混合物)、碘化銅(I)(167 毫克, 0.88 毫莫耳)及碳酸銨(5.72 克, 17.6 毫莫耳)懸浮在丁腈(6 毫升)及甲苯(12 毫升)中。覆蓋該反應容器並於 130°C 下攪拌該混合物, 費時 3 天。以二氯甲烷稀釋該

反應混合物並經由賽力特矽藻土之作用而過濾。然後真空移除該溶劑並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。兩非對映異構物之外消旋混合物產率為1.2克(36%)。

ESI+MS : m/z 376[MH^+]

- 5 1H -NMR($CDCl_3$); δ =8.70(d, 0.5H)、8.68(d, 0.5H)、8.47(d, 1H)、8.20(d, 0.5H)、8.17(d, 0.5H)、7.99(s, 1H)、7.98(d, 1H)、7.79(ddd, 1H)、7.62(dd, 0.5H)、7.59(dd, 0.5H)、7.20(dd, 1H)、7.12(m, 1H)、7.03(d, 0.5H)、6.98(d, 0.5H)、6.75(d, 1H)、5.08(br., 0.5H)、4.91(br., 0.5H)、3.91(s, 3H)、3.50(br., 3H)、
- 10 1.24(br., 1.5H)、1.11(br., 1.5H)。

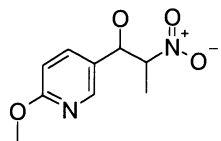
2-氨基-1-[6-甲氧基吡啶-3-基]丙-2-醇



- 使1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-硝基-丙-1-醇(2.20克, 10.37毫莫耳)溶解在甲醇(410毫升)中並利用配備10% Pd/C之藥筒的
- 15 H-Cube™氫化反應器(THALES奈米科技)進行氫化。將流率設定為0.8毫升/分鐘, 溫度80°C且以最大模式裝滿氫。蒸發該溶液後, 可在製備性HPLC(XTerra C₁₈, 19×50毫米)(使用在水(+1% NH₃)中5至30%乙腈之梯度)上分離非對映異構物以得到純副標題化合物(448毫克, 24%)。
- 20 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ =8.05、(1H, d)、7.63(1H, dd)、6.76(1H, d)、4.29(1H, d)、3.82(3H, s)、2.90(1H, quintet)、0.87(3H, d)。

APCI-MS: m/z 183.0 $[MH^+]$ 。

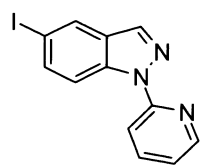
1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-硝基-丙-1-醇



添加無水硫酸鎂(4.77克，40毫莫耳)及硝基乙烷(15毫
5 升)至圓底燒瓶內。將該燒瓶之空氣抽掉並充填氬。激烈攪
拌該反應混合物以得到均質懸浮液，然後添加6-甲氧基菸
鹼醛(2.37克，在5毫升硝基乙烷中，18毫莫耳)。攪拌5分鐘
後，添加2,5,8,9-四氮基-1-磷雙環[3.3.3]十一烷，2,8,9-叁(1-
甲基乙基)(1082毫克，3.6毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混
10 合物，費時一夜，然後藉驟層分析法(SiO_2 ，庚烷-乙酸乙酯)
而純化。產率2.22克，58%。

APCI-MS: m/z 213.1 $[MH^+]$ 。

5-碘-1-(2-吡啶基)吡唑



15 添加碳酸鉍(29.86克，91.6毫莫耳)至2-氟-5-碘苯甲醛(11.45
克，45.8毫莫耳)及2-吡啶基肼(5克，45.8毫莫耳)在230毫升N-
甲基吡啶酮中之懸浮液內。於室溫下攪拌該反應混合物，費時
兩小時。證實該肼業經形成(1H -NMR)後，於150°C下加熱該反
應混合物，費時3小時。使該反應混合物冷卻並將該暗褐色懸
20 浮液倒入冰水中。於室溫下激烈攪拌15分鐘後，以乙酸乙酯萃
取該混合物。以鹽液清洗有機相，在 Na_2SO_4 上乾燥，真空移除

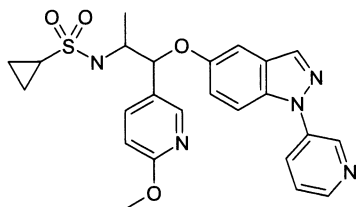
該溶劑並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。產率4.8克(33%)。

ES+MS : 322(MH⁺)

¹H-NMR(CDCl₃); δ=7.18(ddd, 1H)、7.75(dd, 1H)、7.84(ddd, 1H)、8.05(d, 1H)、8.11(s, 1H)、8.14(d, 1H)、8.53(m, 1H)、
5 8.66(1H)。

實例45

環丙烷磺酸N-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[(1-吡啶-3-基-1H-
吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺



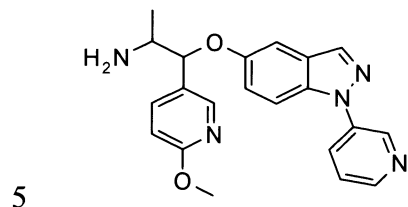
- 10 先後添加三乙胺(40微升)、環丙烷磺酸氯(25毫克，180微莫耳)及 DMAP(1.5 毫克，12 微莫耳)至 1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[1-(吡啶-3-基)吡啶-5-基]氧丙基-2-胺(45毫克，120微莫耳)在二氯甲烷(4.5毫升)中之攪拌溶液內。於室溫下持續攪拌20小
15 時。將該反應混合物倒入飽和NH₄Cl溶液內並經二氯甲烷萃
取，然後真空移除該溶劑，並在矽凝膠上藉層析法而純化該產
物。產率4毫克，呈兩非對映異構物之外消旋混合物形式(7%)。

ES+MS : m/z 480[MH⁺]

- ¹H-NMR(CDCl₃); δ=9.03(br., 1H)、8.60(br., 1H)、8.24(d, 0.5H)、8.20(d, 0.5H)、8.07(s, 0.5H)、8.06(s, 0.5H)、8.03(d, 1H)、7.66(dd, 0.5H)、7.64(d, 1H)、7.59(dd, 0.5H)、7.48(ddd, 1H)、7.19(dd, 0.5H)、7.16(dd, 0.5H)、7.05(d, 0.5H)、7.02(d, 0.5H)、6.76(d, 1H)、5.42(d, 0.5H)、5.22(d, 0.5H)、4.71(d, 20

0.5H)、4.60(d, 0.5H)、3.93(s, 3H)、3.92(m, 1H)、2.44(dddd, 0.5H)、2.19(dddd, 0.5H)、1.43(d, 1.5H)、1.33(d, 1.5H)、1.24-0.78(m, 4H)。

1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[1-(吡啶-3-基)吡唑-5-基]氧基丙-2-胺

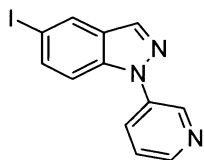


使5-碘-1-(3-吡啶基)吡唑(750毫克, 2.3毫莫耳)、2-胺基-1-[6-甲氧基吡啶-3-基]丙-2-醇(410毫克, 2.2毫莫耳)、碘化銅(I)(42毫克, 0.22毫莫耳)及碳酸鉍(1.45克, 45毫莫耳)懸浮在丁腈(2.4毫升)及甲苯(4.8毫升)中。覆蓋該反應容器並於130°C下攪拌該混合物, 費時20小時。然後真空移除該溶劑並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。產率254毫克(30%), 呈兩非對映異構物之外消旋混合物形式。

ESI+MS: m/z 376[MH⁺]

¹H-NMR(CDCl₃); δ =9.01(br., 1H)、8.57(d, 1H)、8.19(d, 0.5H)、8.17(d, 0.5H)、8.04(s, 1H)、8.01(m, 1H)、7.59(m, 2H)、7.46(ddd, 1H)、7.18(d, 0.5H)、7.14(d, 0.5H)、7.05(d, 0.5H)、7.02(d, 0.5H)、6.75(d, 1H)、5.16(d, 0.5H)、5.15(d, 0.5H)、3.93(s, 3H)、3.13(dq, 0.5H)、3.11(dq, 0.5H)、1.20(d, 1.5H)、1.10(d, 1.5H)。

20 5-碘-1-吡啶-3-基1H-吡唑



添加碳酸鉍(26.84克, 82.38毫莫耳)至2-氟-5-碘苯甲醛(6.87克, 27.46毫莫耳)及3-吡啶基肼二鹽酸鹽(5克, 27.46毫莫耳)在136毫升N-甲基吡咯啉酮中之懸浮液內。於室溫下攪拌該反應混合物, 費時一夜。在證實該肼業經形成($^1\text{H-NMR}$)後, 於160

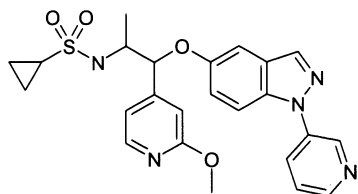
5 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱該反應混合物, 費時4小時。使該反應混合物冷卻並將該暗褐色懸浮液在1000毫升冰水上。於室溫下激烈攪拌45分鐘後, 經由玻璃微纖維濾紙吸出已沈澱產物, 經水清洗並於45 $^{\circ}\text{C}$ 下經蒸發器乾燥。獲得8.28克(93.9%)標題化合物。

MS(CI $^{+}$): m/z 322(M $^{+}$)

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO[d $_6$]): δ =7.62(1H)、7.72(2H)、8.20(1H)、8.32(1H)、8.49(1H)、8.61(1H)、9.01(1H)。

實例46

環丙烷磺酸N-{1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺



15

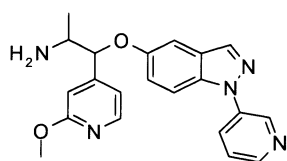
先後添加三乙胺(36微升)、環丙烷磺酸氯(23毫克, 160微莫耳)及DMAP(1.3毫克, 11微莫耳)至1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[1-(吡啶-2-基)吡啶-5-基]氧基丙-2-胺(41毫克, 110微莫耳)在二氯甲烷(4毫升)中之攪拌溶液內。於室溫下持續攪拌20小

20 時。將該反應混合物倒入飽和 NH_4Cl 溶液內並經二氯甲烷萃取, 然後真空移除該溶劑並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。產率4毫克(7.6%), 呈一非對映異構物之外消旋混合物形式。

ES+MS : m/z 480 $[MH^+]$

1H -NMR($CDCl_3$); δ =9.04(d, 1H)、8.61(d, 1H)、8.18(d, 1H)、
8.06(s, 1H)、7.66(d, 1H)、7.49(dd, 1H)、7.19(dd, 1H)、6.97(d,
1H)、6.90(dd, 1H)、6.76(s, 1H)、5.42(d, 1H)、4.74(d, 1H)、
5 3.95(m, 1H)、3.92(s, 3H)、2.44(dddd, 1H)、1.29(d., 3H)、
1.21(m, 1H)、1.01(m, 3H)。

1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[1-(吡啶-2-基)吡唑-5-基]氧丙基-2-胺

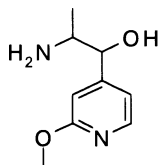


基本上藉 Job & Buchwald 在 Org. Lett. 2002, 4(21),
10 3703-3706 中所述之方法而製成該標題化合物。

使 5-碘-1-(3-吡啶基)吡唑(750 毫克, 2.3 毫莫耳)、2-胺
基-1-[6-甲氧基吡啶-3-基]丙-2-醇(410 毫克, 2.2 毫莫耳)、碘
化銅(I)(42 毫克, 0.22 毫莫耳)及碳酸鉍(1.45 克, 45 毫莫耳)
懸浮在丁腈(2.4 毫升)及甲苯(4.8 毫升)中。覆蓋該反應容器
15 並於 130°C 下攪拌該混合物, 費時 20 小時。然後真空移除該
溶劑並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。產率 243 毫克
(30%), 呈一非對映異構物之外消旋混合物形式。

1H -NMR($CDCl_3$); δ =9.01(d, 1H)、8.58(dd, 1H)、8.12(d, 1H)、
8.04(s, 1H)、8.02(m, 1H)、7.63(d, 2H)、7.46(dd, 1H)、7.18(dd,
20 1H)、6.96(d, 1H)、6.85(dd, 1H)、6.72(s, 1H)、4.14(d, 1H)、
3.93(s, 3H)、3.12(dq, 1H)、1.27(d, 3H)。

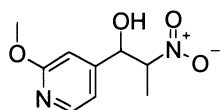
2-胺基-1-[2-甲氧基吡啶-4-基]丙-2-醇



添加甲酸銨(1.13克，18毫莫耳)及碳載鈀(10%，175毫克)至1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基-丙-1-醇(760毫克，3.6毫莫耳)在17.5毫升THF及75.5毫升甲醇中之溶液內。於室溫下攪拌該反應混合物，費時一夜，經由賽力特矽藻土之作用而過濾並濃縮。兩非對映異構物之外消旋混合物之產率為620毫克(95%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; $\delta=8.11(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $6.85(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.83(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.74(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $6.73(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $4.53(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.22(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $3.93(\text{s}, 3\text{H})$ 、 $3.24(\text{dq}, 0.5\text{H})$ 、 $3.03(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $1.63(\text{br}, 2\text{H})$ 、 $1.11(\text{d}, 1.5\text{H})$ 、 $0.90(\text{d}, 1.5\text{H})$ 。

1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基丙-1-醇



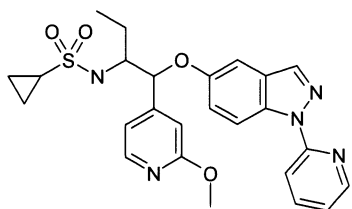
添加無水硫酸鎂(0.97克，8毫莫耳)及硝基乙烷(1.34毫升，18.7毫莫耳)至圓底燒瓶內。將該燒瓶之空氣抽掉並充填氫。激烈攪拌該反應混合物以得到均質懸浮液，然後添加2-甲氧基吡啶-4-羧醛(500毫克，3.65毫莫耳)。攪拌5分鐘後，添加2,5,8,9-四氫雜-1-磷雙環[3.3.3]十一烷，2,8,9-叁(1-甲基乙基)(109毫克，0.36毫莫耳)。於室溫下攪拌該反應混合物，費時一夜，然後藉驟層分析法(SiO_2 ，二乙醚)而純化。

兩非對映異構物之外消旋混合物產率為770毫克(99%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; $\delta=8.17(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $8.15(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.87(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.85(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.80(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $6.75(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $5.42(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.98(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.73(\text{dq}, 0.5\text{H})$ 、 $4.67(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $3.94(\text{s}, 3\text{H})$ 、 $1.47(\text{d}, 1.5\text{H})$ 、 $1.40(\text{d}, 1.5\text{H})$ 。

實例47

環丙烷磺酸N-{1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丁-2-基}醯胺



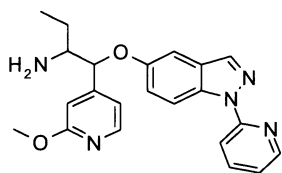
先後添加三乙胺(100微升)、環丙烷磺酸氯(66毫克，470微莫耳)及DMAP(3.8毫克，31微莫耳)至1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丁-2-胺(122毫克，310微莫耳)在二氯甲烷(11毫升)中之攪拌溶液內。於室溫下持續攪拌48小時。將該反應混合物倒入飽和 NH_4Cl 溶液內並經二氯甲烷萃取，然後真空移除該溶劑，並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。而非對映異構物之外消旋混合物產率為10毫克(6.5%)。

ESI+MS: m/z 494 $[\text{MH}^+]$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; $\delta=8.76(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $8.49(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $8.21(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $8.16(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $8.02(\text{s}, 1\text{H})$ 、 $8.00(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $7.81(\text{ddd}, 1\text{H})$ 、 $7.19(\text{dd}, 1\text{H})$ 、 $7.13(\text{m}, 1\text{H})$ 、 $6.94(\text{m}, 2\text{H})$ 、 $6.83(\text{br}, 0.5\text{H})$ 、 $6.77(\text{br}, 0.5\text{H})$ 、 $5.47(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $5.29(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.62(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.56(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $3.94(\text{m}, 1\text{H})$ 、 $3.91(\text{s}, 3\text{H})$ 、 $2.47(\text{dddd},$

0.5H)、2.28(dddd, 0.5H)、1.94(m, 1H)、1.64(m, 1H)、1.22(t, 1.5H)、1.09(t, 1.5H)、0.98(m, 2.5H)、0.78(m, 0.5H)。

1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[1-(吡啶-2-基)呋唑-5-基]氧基丁-2-胺



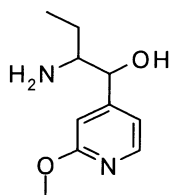
5 基本上藉 Job & Buchwald 在 Org. Lett. 2002, 4 (21), 3703-3706 中所述之方法製成該標題化合物。

使 5-碘-1-(2-吡啶基)呋唑(830 毫克, 2.6 毫莫耳)、2-(胺基-1-[2-甲氧基吡啶-4-基]丁-2-醇(510 毫克, 2.6 毫莫耳)、碘化銅(I)(49 毫克, 0.26 毫莫耳)及碳酸鉍(1.68 克, 5.2 毫莫耳)

10 懸浮在丁腈(1.7 毫升)及甲苯(3.5 毫升)中。覆蓋該反應容器並於 130°C 下攪拌該混合物, 費時 60 小時。然後真空移除該溶劑並在矽凝膠上藉層析法而純化該產物。而非對映異構物之外消旋混合物產率為 680 毫克(67%)。

¹H-NMR(CDCl₃); δ=8.71(d, 1H)、8.48(d, 1H)、8.15(d, 0.5H)、8.11(d, 0.5H)、8.00(s, 1H)、7.99(d, 1H)、7.80(dd, 1H)、7.22(dd, 1H)、7.13(dd, 1H)、6.94(m, 2H)、6.77(s, 0.5H)、6.72(s, 0.5H)、5.22(d, 0.5H)、5.05(d, 0.5H)、3.93(s, 3H)、3.12(m, 0.5H)、2.98(m, 0.5H)、2.36(br., 2H)、1.60(m, 2H)、1.02(t, 1.5H)、0.98(t, 1.5H)。

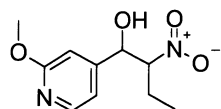
20 2-胺基-1-[2-甲氧基吡啶-3-基]丁-2-醇



添加甲酸銨(2.5克, 40毫莫耳)及碳載鈀(10%, 390毫克)至1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基丁-1-醇(1.7克, 7.5毫莫耳)在38毫升THF及38毫升甲醇中之溶液內。於室溫下攪拌該
5 反應混合物, 費時一夜。經由賽力特矽藻土之作用而過濾並濃縮。兩非對映異構物之外消旋混合物產率為620毫克(42%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; $\delta=8.11(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $8.10(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.84(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.83(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.74(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $6.72(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $4.61(\text{d},$
10 $0.5\text{H})$ 、 $4.31(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $3.92(\text{s}, 3\text{H})$ 、 $2.95(\text{ddd}, 0.5\text{H})$ 、 $2.77(\text{ddd}, 0.5\text{H})$ 、 $2.33(\text{br. } 2\text{H})$ 、 $1.55(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $1.38(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $1.30(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $1.12(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $0.96(\text{t}, 1.5\text{H})$ 、 $0.90(\text{t}, 1.5\text{H})$ 。

1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基丁基-1-醇



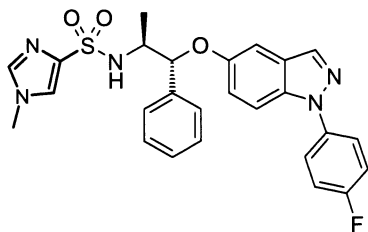
15 添加無水硫酸鎂(3.09克, 25.7毫莫耳)及硝基丙烷(5.35毫升, 60毫莫耳)至圓底燒瓶內。將該燒瓶之空氣抽掉並充填氫。激烈攪拌該反應混合物以得到均質懸浮液, 然後添加2-甲氧基吡啶-4-羧醛(500毫克, 3.65毫莫耳)在5毫升內之溶液。攪拌5分鐘後, 添加2,8,9-叁(1-甲基乙基)-2,5,8,9-四
20 氮雜-1-磷酸環[3.3.3]十一烷(350毫克, 1.2毫莫耳)在5毫升硝基丙烷中之溶液。於室溫下攪拌該反應混合物, 然後

藉層析法(SiO_2 ，二乙醚)而純化。兩非對映異構物之外消旋混合物產率為1.7克(64%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$; $\delta=8.17(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $8.15(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $6.87(\text{d}, 1\text{H})$ 、 $6.79(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $6.74(\text{s}, 0.5\text{H})$ 、 $5.19(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.98(\text{d}, 0.5\text{H})$ 、 $4.58(\text{ddd}, 0.5\text{H})$ 、 $4.55(\text{ddd}, 0.5\text{H})$ 、 $3.94(\text{s}, 3\text{H})$ 、 $2.16(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $1.90(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $1.78(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $1.55(\text{m}, 0.5\text{H})$ 、 $0.93(\text{t}, 1.5\text{H})$ 、 $0.92(\text{t}, 1.5\text{H})$ 。

實例48

1-甲基咪唑-4-磺酸N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]醯胺



先後添加三乙胺(55微升)、1-甲基咪唑-4-磺醯氯(36毫克，200微莫耳)及 DMAP(2毫克，17微莫耳)至(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基丙-2-胺(1a，60毫克，0.14毫莫耳，130微莫耳)在二氯甲烷(6毫升)中之溶液內。於室溫下持續攪拌18小時並將該反應混合物倒入水中且經二氯甲烷萃取。以鹽液清洗合併有機相，在硫酸鈉上乾燥，真空移除該溶劑，並在矽凝膠上藉層析法而過濾該產物。

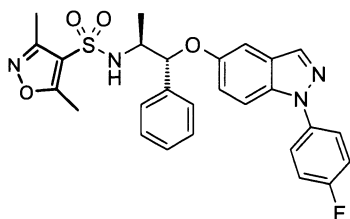
產率39毫克(46%)。MS(CI⁺): m/z 506(MH⁺)。

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta=7.93(\text{s}, 1\text{H})$ 、 $7.62(\text{dd}, 2\text{H})$ 、

7.53(d, 1H)、7.40(d, 2H)、7.33(m, 4H)、7.28(t, 1H)、7.20(t, 2H)、7.14(dd, 1H)、6.85(d, 1H)、5.46(d, 1H)、5.24(d, 1H)、3.93(dq, 1H)、3.63(s, 3H)、1.12(d, 3H)。

實例49

- 5 3,5-二甲基異噁唑-4-磺酸N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]醯胺



- 先後添加三乙胺(55微升)、3, 5-二甲基異噁唑-4-磺醯
 氯(39毫克, 200微莫耳)及DMAP(2毫克, 17微莫耳)至
 10 (1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基丙-2-胺
 (1a, 60毫克, 0.14毫莫耳, 130微莫耳)在二氯甲烷(6毫升)
 中之溶液內。於室溫下持續攪拌18小時並將該反應混合物
 倒入水中且經二氯甲烷萃取。以鹽液清洗合併有機相, 在
 硫酸鈉上乾燥, 真空移除該溶劑並在矽凝膠上藉層析法而
 15 純化該產物。

產率31毫克(36%)。MS(CI⁺): m/z 521(MH⁺)。

- ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ=7.96(s, 1H)、7.62(dd, 2H)、
 7.54(d, 1H)、7.35(m, 3H)、7.28(m, 1H)、7.21(t, 2H)、7.04(dd,
 1H)、6.87(d, 1H)、5.26(d, 1H)、4.97(d, 1H)、3.77(dq, 1H)、
 20 2.64(s, 3H)、2.38(s, 3H)、1.22(d, 3H)。

檢定

人類腎上腺促糖皮質激素受體(GR)檢定

該檢定係以得自Panvera/Invitrogen(編號P2893)之商用套組為基礎。該檢定技術為螢光極化作用。該套組利用重組型人類GR(Panvera, 編號P2812)、Fluoromone™標記示蹤物(GS Red, Panvera, 編號P2894)及安定性肽10X(Panvera, 5 編號P2815)。該GR及安定性肽試劑係貯存於-70℃下, 而該GS Red係貯存於-20℃下。該套組亦包括1M DTT(Panvera, 編號P2325, 貯存於-20℃下)及GR篩檢緩衝劑10X(Panvera, 編號P2814, 首先貯存於-70℃下, 但一旦解凍, 則貯存於室溫下)。所有試劑皆應避重複凍結/解凍。該10 GR篩檢緩衝劑10X包含100mM磷酸鉀、200mM鉬酸鈉、1mM EDTA及20% DMSO。

添加試驗化合物(1微升)及對照物(1微升)在100% DMSO中之溶液以將聚苯乙烯384#平皿(Greiner低容量黑平皿, 編號784076)塗黑。0%對照物為100% DMSO, 而100% 15 對照物為10μM地塞米松(Dexamethasone)。添加背景溶液(8微升; 檢定緩衝劑10X, 安定性肽、DTT及冰冷MQ水)至該背景井內。添加GS Red溶液(7微升; 檢定緩衝劑10X、安定性肽、DTT、GS Red及冰冷水)至所有井內, 但背景井除外。添加GR溶液(7微升; 檢定緩衝劑10X、安定性肽、DTT、20 GR及冰冷水)至所有井。將該平皿密封並於室溫下在黑暗中培育費時2小時。在可記錄螢光極化作用(激發波長530奈米, 發射波長590奈米, 分色鏡於561奈米處)之Analyst平皿讀數器(LJL Biosystems/Molecular Devices Corporation)或其它類似平皿讀數器內進行該平皿之讀數。使用XLfit 205 25 型計算IC50值。

實 例	GRhuFL_FP_v2 平均 IC50 (nM)
1	6
2	6.9
3	90
4	4.9
5	2.3
6	5.9
7	4.6
8	4.6
9	3.2
10	6.5
11	6.9
12	2.8
13	5
14	4.3
15	5.4
16	6.4
17	5.7
18	4.3
19	5.1
20	8.7
21	9.9
22	2.7
23	9.5

24	7.6
25	7
26	77
27	6.3
28	6.3
29	21
30	330
31	6.4
32	7.6
33	170
34	2.5
35	6.2
36	4.3
37	17
38	4.8
39	280
40	13
41	250
42	3.6
43	2.3

【圖式簡單說明】

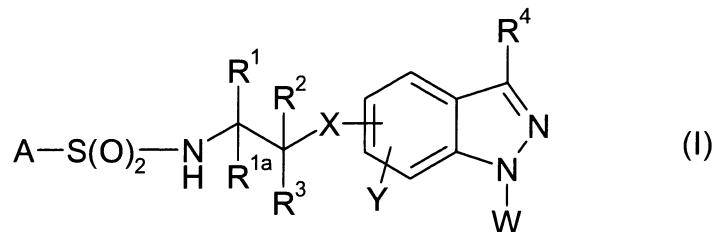
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

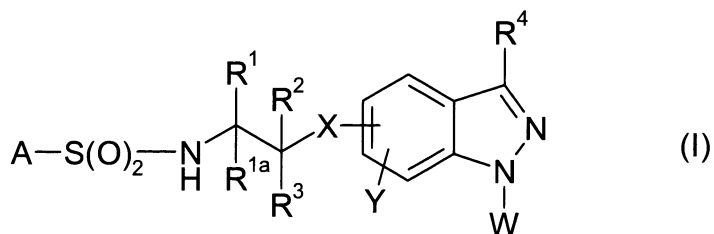
本發明係有關於式(I)化合物：



或其藥學上可接受鹽；含彼等之組成物、製備彼等之方法及彼等在醫療之用途(例如調節溫血動物內之腎上腺促糖皮質激素受體)。

六、英文發明摘要：

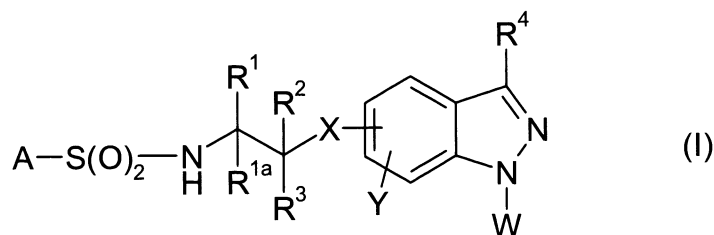
Compounds of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof; compositions comprising them, processes for preparing them and their use in medical therapy (for example modulating the glucocorticoid receptor in a warm blooded animal).

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

- 5 A為C₁₋₁₀烷基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀雜芳基、C₅₋₁₀雜芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳基C₁₋₆烷氧基、C₁₋₁₀鹵烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷基OC(O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基(O)OC₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基C₁₋₁₀烷基或NR⁵R⁶C₀₋₆烷基，其中該芳基可選擇性經一或多個
10 選自B之取代基取代；

R¹及R^{1a}係獨立選自氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄羥烷基及C₁₋₄烷基OC₁₋₄烷基；

R²為氫或C₁₋₄烷基；

- R³為可選擇性經一或多個B取代之C₃₋₇環烷基(可選擇性
15 經鹵素或C₁₋₆烷基取代)、C₅₋₁₀芳基C₀₋₃烷基、C₅₋₁₀芳基OC₀₋₃烷基、C₅₋₁₀雜芳基C₀₋₃烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烯基或C₁₋₆炔基；

- B為C₀₋₃羥烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₀₋₄烷基硫C₀₋₄烷基、C₃₋₆環烷基C₀₋₄硫烷基、C₀₋₃烷基S(O)_nC₀₋₄烷基、
20 C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₄鹵烷氧基、鹵素、硝基、氰基、C₁₋₄烷基OC₁₋₆烷基、C₀₋₆烷基OC₁₋₄烷基OC₀₋₄烷基、C₀₋₆烷基

$C(O)C_{0-6}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 $C(O)OC_{0-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基
 $OC(O)C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5R^6C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5R^6C(O)C_{0-4}$ 烷基、
 $NR^5R^6OC(O)C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5R^6C(O)OC_{0-4}$ 烷基、
 $R^6C(O)R^5NC_{0-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 $OC(O)C_{0-4}$ 烷基 NH、 C_{0-4}
 5 烷基 $C(O)OC_{0-4}$ 烷基 NH、 C_{0-4} 烷基 $C(O)C_{0-4}$ 烷基 NH 或
 $NR^5R^6S(O)_nC_{0-4}$ 烷基；

R^4 為氫、羥基、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基；

W 為氫、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基、噻吩基、異噁
 唑基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基，彼等全部可選擇性經
 10 一或多個選自以下之取代基取代：鹵素、 C_{3-7} 環烷基、
 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{0-4} 烷基硫 C_{0-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基
 C_{0-4} 硫烷基、 C_{0-4} 烷基 $S(O)_nC_{0-4}$ 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-4}
 鹵烷氧基、鹵基、硝基、氰基、 C_{1-4} 烷基 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
 烷基 OC_{1-6} 烷基 OC_{1-6} 烷基、 C_{0-6} 烷基 $C(O)C_{0-6}$ 烷基、 C_{0-4}
 15 烷基 $C(O)OC_{0-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基 $OC(O)C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5R^6C_{0-4}$
 烷基、 $NR^5R^6C(O)C_{0-4}$ 烷基、 $NR^5R^6C(O)OC_{0-4}$ 烷基、
 $NR^5R^6OC(O)C_{0-4}$ 烷基、 $R^6C(O)R^5NC_{0-4}$ 烷基、 C_{0-4} 烷基
 $OC(O)C_{0-4}$ 烷基 NH、 C_{0-4} 烷基 $C(O)OC_{0-4}$ 烷基 NH、 C_{0-4} 烷
 基 $C(O)C_{0-4}$ 烷基 NH 及 $NR^5R^6S(O)_nC_{0-4}$ 烷基；

20 X 為 CH_2 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 NH ；

Y 為氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫烷基、 C_{1-4}
 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧鹵基、硝基、氰基、羥基、 $R^5C(O)$ 、
 $R^5OC(O)$ 、 $R^5C(O)O$ 、 $S(O)_nC_{1-4}$ 烷基、 $R^5R^6NS(O)_n$ 、苄氧
 基、咪唑基、 C_{1-4} 烷基 $NHC(O)$ 、 $NR^5R^6C(O)$ 、 C_{1-4} 烷基

$C(O)NH$ 或 NR^5R^6 ；

R^5 及 R^6 係獨立選自氫、 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基，或 R^5 及 R^6 一起可形成 $-(O)C_{5-10}$ 芳基 $C(O)-$ 基團；且

n 為1或2，

5 或其藥學上可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為 C_{1-10} 烷基、
 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基、 C_{5-10} 雜芳基
 C_{1-6} 烷基、 C_{5-10} 芳基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-10} 鹵烷基、 C_{3-7} 環烷
10 基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基 $OC(O)C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6}
 烷基 $(O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{5-10} 芳氧基 C_{1-10} 烷基或 $NR^5R^6C_{0-6}$ 烷
 基，其中該芳基可選擇性經一或多個選自B之取代基取代。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為 C_{3-6} 環烷基。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^3
 為可選擇性經一或多個B取代之 C_{5-10} 芳基 C_{0-3} 烷基、 C_{5-10}
 15 芳基 OC_{0-3} 烷基、 C_{5-10} 雜芳基 C_{0-3} 烷基。

5. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中 R^3
 為苯基或 R^3 與B一起可形成二氫苯并二氧吡基。

6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中W為
 全部可選擇性經一或多個選自鹵素之取代基取代的 C_{3-7}
 20 環烷基、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基。

7. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中W為
 經氟取代之苯基。

8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，其中 R^1
 為 C_{1-4} 烷基， R^{1a} 為氫， R^2 為氫，X為O且 R^3 為 C_{5-10} 芳基，

其中芳基可選擇性經一或多個B取代。

9. 一種化合物，其係選擇自：

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丙烷-1-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-4-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

10 N-[(1R,2S)-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-1-苯基-甲磺醯胺、

15 1,1,1-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

5-[(1R,2S)-2-(二甲基胺磺醯基)-1-苯基-丙氧基]-1-(4-氟苯基)吡啶、

20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丙烷-2-磺醯胺、

2-(1,3-二氧異吡啶-2-基)-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-3-(4-甲氧基苯氧基)丙烷-1-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]戊烷-2-磺酰胺、

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丁烷-2-磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丁烷-1-磺酰胺、

10 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]-2-甲基-丙烷-1-磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]戊烷-1-磺酰胺、

3,3,3-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]丙烷-1-磺酰胺、

15 3-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]胺磺酰基]丙酸甲酯、

1-環戊基-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺酰胺、

20 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]環戊烷磺酰胺、

2,2,2-三氟-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]乙磺酰胺、

1-環己基-N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]甲磺酰胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]己烷-1-磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]吡啶-3-磺醯胺、

5 N-[1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-甲基-1-苯基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基烷
硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

10 N-[(1S,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基烷
硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基烷
硫基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-苯基-1-(1-丙-2-基吡啶-5-基)氧基-丙-2-基]
甲磺醯胺、

15 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基亞
磺醯基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-(1-環戊基吡啶-5-基)氧基-1-苯基-丙-2-基]
環丙烷磺醯胺、

20 N-[(1R,2S)-1-苯基-1-(1-丙-2-基吡啶-5-基)氧基-丙-2-基]
環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-甲基磺
醯基苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟
苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2R)-1-[6-氯-1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-(4-氟苯基)丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

N-[2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]烷硫基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺、

5 N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]烷硫基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]磺醯基-1-苯基-丙-2-基]甲磺醯胺、

10 N-[(2R)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺、

N-[(2S)-2-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-2-苯基-乙基]環丙烷磺醯胺、

N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-1-喹啉-3-基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、

15 N-[(1R,2S)-1-(2,5-二噁雙環[4.4.0]十-7,9,11-三烯-8-基)-1-[1-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基-丙-2-基]環丙烷磺醯胺、
環丙烷磺酸N-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺、

20 環丙烷磺酸N-{1-[6-甲氧基吡啶-3-基]-1-[(1-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺、

環丙烷磺酸N-{1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丙-2-基}醯胺、

環丙烷磺酸N-{1-[2-甲氧基吡啶-4-基]-1-[(1-吡啶-2-基-1H-吡啶-5-基)氧基]丁-2-基}醯胺、

1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]醯胺、及

3,5-二甲基異噁唑-4-磺酸N-[(1R,2S)-1-[1-(4-氟苯基)吡唑-5-基]氧基-1-苯基-丙-2-基]醯胺、

5 或其藥學上可接受鹽。

10. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽、及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。

11. 如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽，其係用於治療法。

12. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽在製備用於治療經腎上腺促糖皮質激素受體媒介之病症的藥物之用途。

13. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽在製備用於治療炎症性病症之藥物的用途。

14. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽在製備用於治療氣喘性病症之藥物的用途。

15. 一種如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物或式(I)或其藥學上可接受鹽在製備用於治療COPD之藥物的用途。

16. 一種治療哺乳動物之經腎上腺促糖皮質激素受體媒介之病症、炎症性病症、氣喘性病症及/或COPD的方法，其包括對需要此治療法之哺乳動物投予有效量之如申請

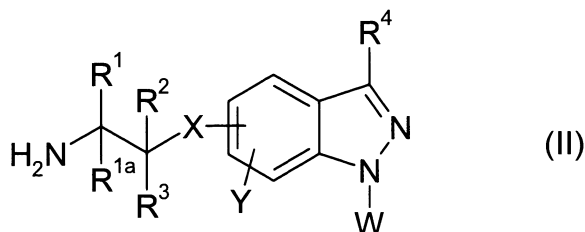
專利範圍第1至9項中任一項的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

17. 一種如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽，與一或多選自以下所列之藥劑的組合：

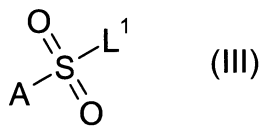
- 5
- PDE4抑制劑；
 - 選擇性 β .sub2.腎上腺素受體促效劑；
 - 毒蕈鹼受體拮抗劑；
 - 類固醇；
 - 趨化激素受體機能之調節劑；或
- 10
- p38激酶機能之抑制劑。

18. 一種用於製備式(I)化合物之方法，其係藉在合適鹼存在下，

a)使式(II)化合物



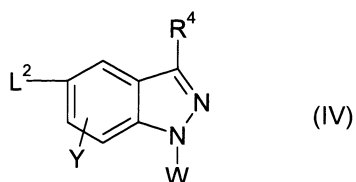
與式(III)化合物：



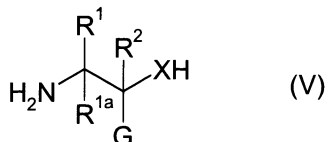
其中 L^1 為脫離基，進行偶合反應。

19. 一種用於製備式(II)化合物之方法，其係藉

a)當X為O、S或NH時，在合適鹼存在下，在合適溶劑中使式(IV)化合物

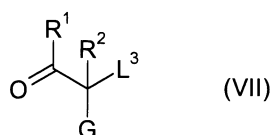


其中 R^4 、 W 及 Y 如申請專利範圍第 1 項之定義且 L^2 為脫離基，與式 (V) 化合物

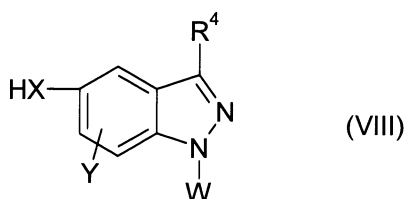


5 其中 R^1 、 R^{1a} 及 R^2 如申請專利範圍第 1 項之定義且 G 相當於 R^3 或 R^3 之經保護前驅物，進行偶合反應，

b) 在合適鹼存在下，在合適溶劑中使式 (VII) 化合物



與式 (VIII) 化合物

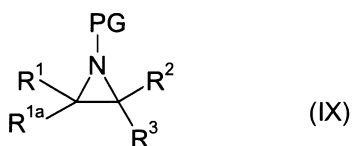


10

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 X 、 W 及 Y 如申請專利範圍第 1 項之定義， G 相當於 R^3 或 R^3 之經保護前驅物且 L^3 為脫離基，進行反應，繼而進行後續還原胺化步驟，

c) 在合適鹼存在下，在合適溶劑中使式 (VIII) 化合物與式 (IX) 化合物

15



其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 及 R^3 如申請專利範圍第 1 項之定義且 PG

為合適保護基團，諸如BOC、Ms、Ns、Ts或相關羰基-
或磺醯基殘基，進行反應，繼而進行脫除保護步驟。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：