I774712

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I774712 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：106143291 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 12 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D471/14 (2006.01)*
C07D498/14 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01) *A61K31/5383 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/09 美國 62/432,537

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED (US)
美國

(72)發明人：阿貝拉 亞歷山大 拉賽爾 ABELA, ALEXANDER RUSSELL (US)；艾爾卡西歐 提姆西 ALCACIO, TIMOTHY (US)；安德森 寇里 ANDERSON, COREY (US)；安傑 保羅 提姆西 ANGELL, PAUL TIMOTHY (US)；貝卡 明森 BAEK, MINSON (US)；瑟萊曼斯 傑洛米 J CLEMENS, JEREMY J. (US)；克里夫蘭 湯瑪斯 CLEVELAND, THOMAS (US)；費里斯 羅里 安 FERRIS, LORI ANN (US)；葛堤赫斯 彼得 迪得瑞克 傑 GROOTENHUIS, PETER DIEDERIK JAN (NL)；葛洛斯 雷蒙 史丹利 GROSS, RAYMOND STANLEY (US)；古勒維奇 安東 GULEVICH, ANTON (RU)；哈迪達 儒雅 莎拉 賽賓娜 HADIDA RUAH, SARA SABINA (US)；夏 光如 HSIA, CLARA KUANG-JU (US)；休斯 羅伯 M HUGHES, ROBERT M. (GB)；喬許伊 伯拉摩德 維魯帕斯 JOSHI, PRAMOD VIRUPAX (US)；康 平 KANG, PING (US)；凱夏瓦茲 修克利 阿里 KESHAVARZ-SHOKRI, ALI (US)；卡杜亞 海里帕達 KHATUYA, HARIPADA (US)；克倫尼斯基 保羅 約翰 KRENITSKY, PAUL JOHN (US)；麥卡尼 傑森 MCCARTNEY, JASON (US)；米勒 馬克 湯瑪斯 MILLER, MARK THOMAS (US)；帕拉席立 帕蘇納 PARASELLI, PRASUNA (US)；皮爾瑞 法布里 珍 丹尼斯 PIERRE, FABRICE JEAN DENIS (FR)；施 誼 SHI, YI (US)；雪思塔 慕那 SHRESTHA, MUNA (US)；西索 大衛 安卓 SIESEL, DAVID ANDREW (US)；史達夫羅波羅斯 凱西 STAVROPOULOS, KATHY (US)；特明 安德亞斯 P TERMIN, ANDREAS P. (US)；烏伊 強尼 UY, JOHNNY (US)；凡 高爾 費德瑞克 F VAN GOOR, FREDRICK F. (US)；楊 堤默西 約翰 YOUNG, TIMOTHY JOHN (GB)；周 競蘭 ZHOU, JINGLAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2016/057572A1

審查人員：謝敏哲

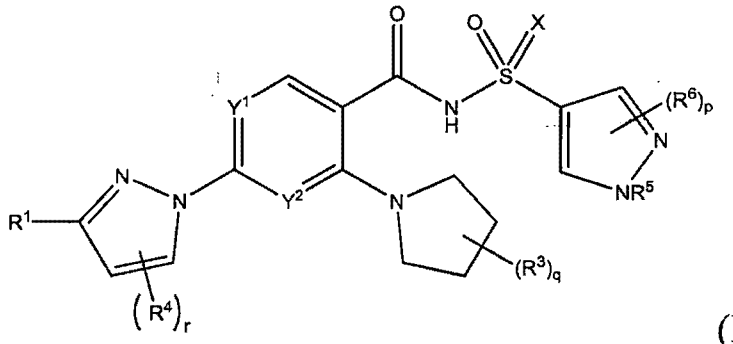
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：17 共 348 頁

(54)名稱

囊性纖維化跨膜傳導調控劑之調節劑、醫藥組合物、治療方法及製備該調節劑之方法

(57)摘要

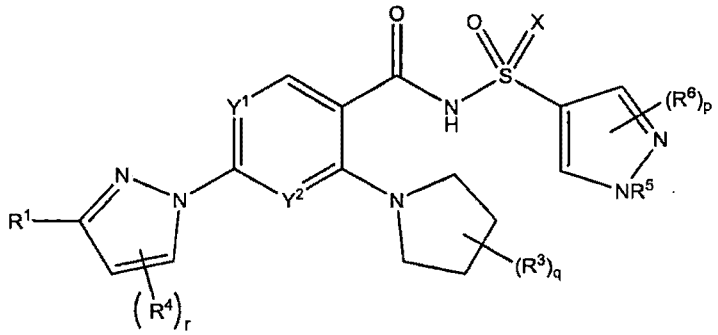
本文揭示式(I)化合物，



(I)

其醫藥學上可接受之鹽、上述任一者之氘化衍生物及上述任一者之代謝物。本文亦揭示包含上述各項之醫藥組合物、使用上述各項來治療囊性纖維化之方法及製備上述各項之方法。本文亦揭示化合物 1 及其鹽及溶劑合物之固態形式。

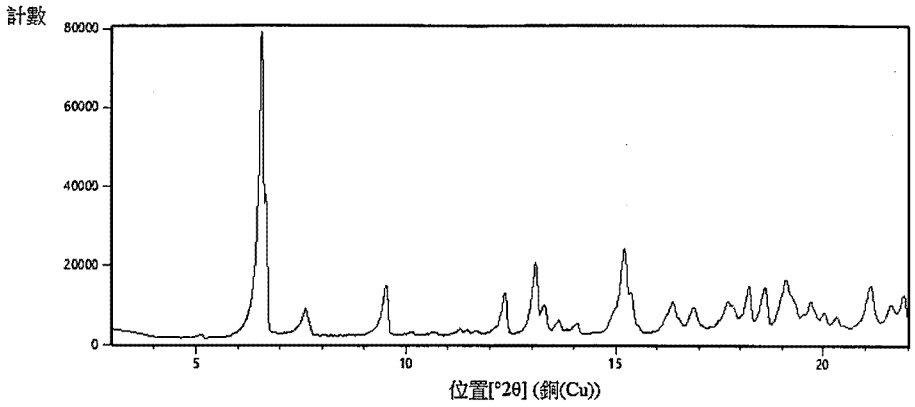
Compounds of Formula (I):



(I),

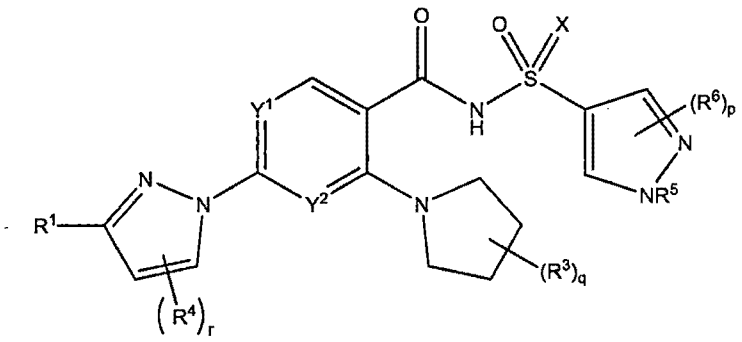
pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated derivatives of any of the foregoing, and metabolites of any of the foregoing are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising the same, methods of treating cystic fibrosis using the same, and methods for making the same are also disclosed. Also disclosed are solid state forms of Compound 1 and salts and solvates thereof.

指定代表圖：



【圖 2】

特徵化學式：


O
O
X
S
N
H
Y1
Y2
N
N
N
NR5
R1
(R6)p
(R3)q
(R4)r

I774712 案號：106143291

公告本

申請日：

IPC分類：
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

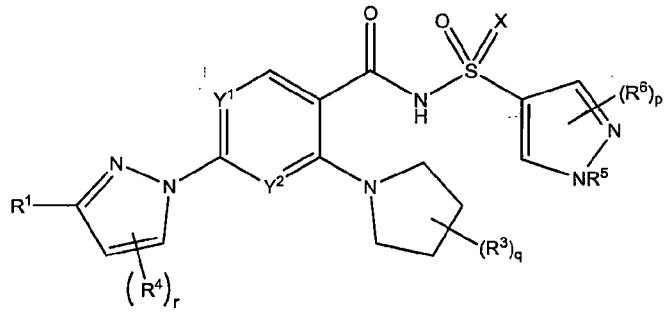
【發明摘要】

【中文發明名稱】囊性纖維化跨膜傳導調控劑之調節劑、醫藥組合物、治療方法及製備該調節劑之方法

【英文發明名稱】MODULATOR OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

【中文】

本文揭示式(I)化合物，

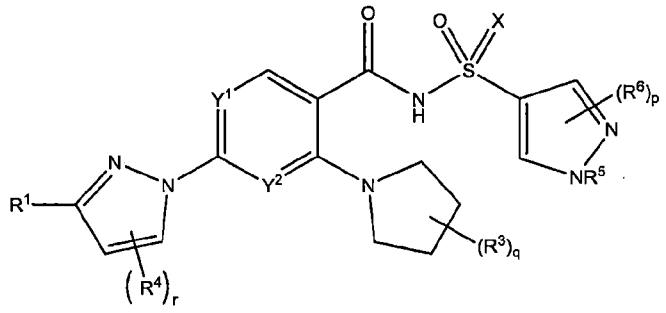


(I)

其醫藥學上可接受之鹽、上述任一者之氘化衍生物及上述任一者之代謝物。本文亦揭示包含上述各項之醫藥組合物、使用上述各項來治療囊性纖維化之方法及製備上述各項之方法。本文亦揭示化合物1及其鹽及溶劑合物之固態形式。

【英文】

Compounds of Formula (I):



(I),

pharmaceutically acceptable salts thereof, deuterated derivatives of any of the

案號：　　申請日：
IPC分類：

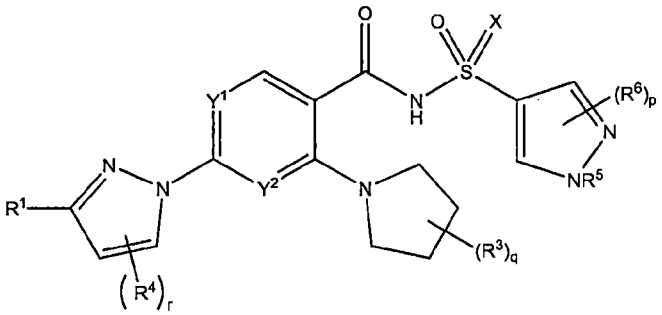
foregoing, and metabolites of any of the foregoing are disclosed. Pharmaceutical compositions comprising the same, methods of treating cystic fibrosis using the same, and methods for making the same are also disclosed. Also disclosed are solid state forms of Compound 1 and salts and solvates thereof.

【指定代表圖】圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】囊性纖維化跨膜傳導調控劑之調節劑、醫藥組合物、治療方法及製備該調節劑之方法

【英文發明名稱】MODULATOR OF CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, METHODS OF TREATMENT, AND PROCESS FOR MAKING THE MODULATOR

【技術領域】

【0001】 本文揭示囊性纖維化跨膜傳導調控劑(CFTR)之調節劑、含有該調節劑之醫藥組合物、囊性纖維化之治療方法及製備該調節劑之方法。

【先前技術】

【0002】 囊性纖維化(CF)係影響全世界大約 70,000 名兒童及成人之隱性遺傳病。儘管在 CF 之治療中取得進展，但無法治癒。

【0003】 在患有 CF 之患者中，在呼吸上皮中內源性表現之 CFTR 之突變導致頂端陰離子分泌減少，從而造成離子及流體運輸失衡。所得陰離子運輸減少可促成肺中黏液累積增強及伴隨的微生物感染，從而最終導致 CF 患者死亡。除呼吸疾病以外，CF 患者通常遭受胃腸問題及胰臟功能不全，若不加以治療則會導致死亡。另外，患囊性纖維化之大多數男性係不孕的，且患有囊性纖維化之女性的生育力會降低。

【0004】 CFTR 基因之序列分析已揭露造成突變之多種疾病(Cutting, G. R.等人(1990) Nature 346:366-369；Dean, M.等人(1990) Cell 61:863:870；及 Kerem, B-S.等人(1989) Science 245:1073-1080；Kerem, B-S 等人(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。迄今，已鑑別出 2000 種以上 CF 基因突變；目前，CFTR2 資料庫含有該等經鑑別突變中之僅 322 種之資訊，且有足夠的證據將 281 種突

變定義為致病性。最盛行的致病突變係 CFTR 胺基酸序列之 508 位苯丙胺酸之缺失，且其通常稱作 F508del 突變。此突變僅在大約 70%之囊性纖維化病例中發生且與嚴重疾病相關。

【0005】 CFTR 中殘基 508 之缺失阻止初生蛋白質正確摺疊。此造成突變蛋白無法離開內質網(ER)並轉運至細胞質膜。因此，存在於膜中用於陰離子運輸之 CFTR 通道之數量遠遠少於在表現野生型 CFTR(亦即，沒有突變之 CFTR)之細胞中所觀察到者。除受損轉運以外，突變可導致缺陷型通道門控。總之，膜中之通道數量減少及缺陷型門控導致跨越上皮之陰離子及流體運輸減少。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4：2709-2727)。由於 F508del 突變而有缺陷之通道仍有功能，但功能較野生型 CFTR 通道更差。(Dalemans 等人(1991), Nature Lond. 354: 526-528；Pasyk 及 Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。除 F508del 以外，可上調或下調造成缺陷型轉運、合成及/或通道門控之其他致病性 CFTR 突變以改變陰離子分泌並改善疾病進展及/或嚴重性。

【0006】 CFTR 係在多種細胞類型(包括吸收及分泌型上皮細胞)中表現之 cAMP/ATP 介導之陰離子通道，其中該通道調控跨越膜之陰離子通量以及其他離子通道及蛋白質之活性。在上皮細胞中，CFTR 之正常功能對於維持整個身體(包括呼吸及消化組織)中之電解質運輸至關重要。CFTR 由大約 1480 個胺基酸構成，該等胺基酸編碼由跨膜結構域之縱排重複構成之蛋白質，該等跨膜結構域之每一者含有六個跨膜螺旋及核苷酸結合結構域。兩個跨膜結構域係藉由具有多個調控通道活性及細胞轉運之磷酸化位點之大的極性調控(R)-結構域連接。

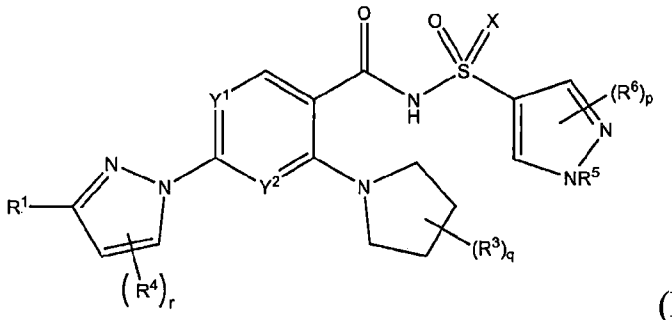
【0007】 氯離子運輸係藉由存在於頂端膜上之 ENaC 及 CFTR 及表現於細胞基底外側表面上之 Na^+-K^+-ATP 酶泵及 Cl 通道之協調活性進行。腔側之氯離子之二級主動運輸導致細胞內氯離子累積，該等氯離子然後可經由 Cl^-通道被動地離開細胞，從而導致向量運輸。$Na^+/2Cl^-/K^+$共運輸體、Na^+-K^+-ATP 酶泵及基底

外側表面上之基底外側膜 K^+通道之排列及細胞腔上之 CFTR 協調氯離子經由腔側上 CFTR 之分泌。由於水可能從不自身主動運輸，因此其跨越上皮之流動取決於由鈉及氯離子之大量流動生成之微小跨上皮滲透梯度。

【0008】 因此，需要針對 CFTR 介導之疾病之新穎治療。

【發明內容】

【0009】 本文揭示新穎化合物，包括式(I)-(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。例如，式(I)化合物可繪示為：



(I)，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- Y^1及 Y^2中之一者為 N 且另一者為 CH；

- **X 係**選自 O、NH 及 N(C_1-C_4烷基)；

- $\mathbf{R^1}$為-($C(\mathbf{R^2})_2$)$_k$-O-($C(\mathbf{R^2})_2$)$_m\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及 C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5}環烷基之取代基取代，該 C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^3}$獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之 C_1-C_4烷基，或視情況兩個孿位 $\mathbf{R^3}$與其所附接之碳原子一起形成 C_{3-4}環烷基；

- 各 $\mathbf{R^4}$獨立地選自鹵素；

- R^5係選自氫及 C_1-C_4烷基；

- 各 R^6獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化 C_1-C_2烷基；

- R^7係選自氫；鹵素；氰基；C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代；及 C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- k為0或1；

- r為0或1；

- m為0、1、2或3；

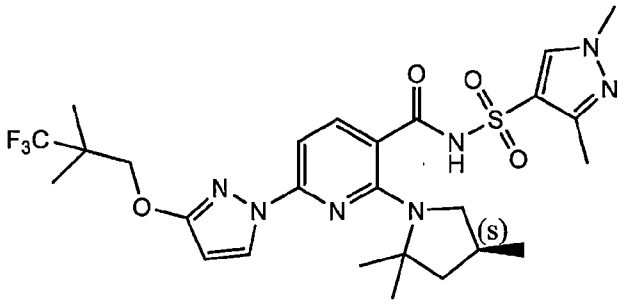
- p為0、1或2；且

- q為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0010】 本文亦揭示醫藥組合物，其包含至少一種本文所揭示之新穎化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽，該等組合物可進一步包括至少一種其他活性醫藥成分及/或至少一種載劑。本文亦揭示治療 CFTR 介導之疾病囊性纖維化之方法，其包含將至少一種本文所揭示之新穎化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽視情況作為包含至少一種其他組分之醫藥組合物之一部分投與有需要之個體。

【0011】 本文亦揭示治療 CFTR 介導之疾病囊性纖維化之方法，其包含將至少一種本文所揭示之新穎化合物及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽、(*R*)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)環丙烷甲醯胺(化合物II)及N-[2,4-雙(1,1-二甲基乙基)-5-羥基苯基]-1,4-二氫-4-側氧基喹啉-3-甲醯胺(化合物 III)視情況作為至少一種包含至少一種其他組分之醫藥組合物之一部分投與有需要之患者。

【0012】 本文亦揭示化合物1：



N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(*4S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺。

【0013】 本文亦揭示化合物 1 之醫藥組合物及其可包括至少一種其他活性醫藥成分及至少一種載劑之形式，及治療 CFTR 介導之疾病囊性纖維化之方法，該方法包含向有需要之個體投與化合物 1。本文亦揭示製備化合物 1 之製程。

【圖式簡單說明】

【0014】 **圖 1** 顯示本文所揭示新穎化合物之非限制性實例之結構。

【0015】 **圖 2** 係化合物 1 之形式 A 之 XRPD。

【0016】 **圖 3** 係與 XRD 計算值(底部)相比之化合物 1 之形式 A 之 XRPD 實驗值(頂部)，其係根據單晶資料計算。

【0017】 **圖 4** 係來自圖 3 之化合物 1 之形式 A 之 XRPD 實驗值及計算值之重疊。

【0018】 **圖 5** 係具有 HPMCAS-HG 之 50 wt%化合物 1 之噴霧乾燥分散物(SDD)之 XRPD。

【0019】 **圖 6** 係具有 HPMCAS-HG 之 50 wt%化合物 1 之 SDD 之 MDSC 光譜。

【0020】 **圖 7** 係 CFTR 突變之代表性清單。

【0021】 **圖 8** 係化合物 1 之形式 A 之固態碳-13 NMR 光譜，其中以 12.5 kHz 進行 MAS 旋轉，參考金剛烷 29.5 ppm，在 275 K 下。光譜係在 Bruker 400MHz WB SSNMR；BH085908；資產 V019431 (控制台)、V015741 (磁體)上獲取。

【0022】 圖 9 係化合物 1 之形式 A 之固態氟-19 NMR 光譜，其中以 12.5 kHz 進行 MAS 旋轉，參考金剛烷 29.5 ppm，在 275 K 下。光譜係在 Bruker 400MHz WB SSNMR；BH085908；資產 V019431 (控制台)、V015741 (磁體)上獲取。

【0023】 圖 10 顯示化合物 1 之晶形 A 之球棍圖。

【0024】 圖 11 顯示化合物 1 之晶形 A 之 TGA 圖。

【0025】 圖 12 顯示化合物 1 之晶形 A 之動態蒸氣吸附(DVS)圖形。

【0026】 圖 13 顯示化合物 1 之晶形 M 之 X 射線粉末繞射圖。

【0027】 圖 14 顯示化合物 1 之晶形 E 之 X 射線粉末繞射圖。

【0028】 圖 15 顯示化合物 1 之鉀鹽之晶形 X 之 X 射線粉末繞射圖。

【0029】 圖 16 顯示化合物 1 之鈉鹽之晶形 Y 之 X 射線粉末繞射圖。

【0030】 圖 17 顯示化合物 1 之晶形 P2 之 X 射線粉末繞射圖。

【實施方式】

定義

【0031】 如本文所用術語「烷基」係指含有碳原子(例如，1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、18 個、19 個或 20 個碳原子)之飽和、具支鏈或無支鏈的脂肪族烴。烷基可經取代或未經取代。

【0032】 如本文所用術語「烷氧基」係指共價鍵結至氧原子之烷基或環烷基。烷氧基可經取代或未經取代。

【0033】 如本文所用，「環烷基」係指具有 3 至 12 個碳(例如，3-10 個碳)之環狀、雙環、三環或多環非芳香族烴基團。「環烷基」涵蓋單環、雙環、三環、橋接環、稠合環及螺環，包括單螺環及二螺環。環烷基之非限制性實例係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、金剛烷基、降莰基及二螺[2.0.2.1]庚烷。環烷基可經取代或未經取代。

【0034】 「經取代」之前無論是否有術語「視情況」均指示「經取代」基團之至少一個氫由取代基替代。除非另有指示，否則「視情況經取代之」基團可在該基團之每一可取代位置具有適宜取代基，且當任一給定結構中之一個以上位置可經一個以上選自指定基團之取代基取代時，每一位置之取代基可相同或不同。

【0035】 如本文所用「氘化衍生物」意指相同化學結構，但其中一或多個氫原子由氘原子替代。

【0036】 如本文所用，「CFTR」意指囊性纖維化跨膜傳導調控劑。

【0037】 如本文所用，「突變」可指 *CFTR* 基因或 CFTR 蛋白質之突變。「*CFTR* 基因突變」係指 *CFTR* 基因之突變，且「CFTR 蛋白質突變」係指 CFTR 蛋白質之突變。遺傳缺陷或突變或基因中核苷酸之改變一般導致自該基因轉譯之 CFTR 蛋白質之突變或讀框移位。

【0038】 術語「F508del」係指在位置 508 缺乏胺基酸苯丙胺酸之突變 CFTR 蛋白質。

【0039】 如本文所用，對於特定基因突變為「同型接合」之患者在每一對偶基因上具有相同突變。

【0040】 如本文所用，對於特定基因突變為「異型接合」之患者在一個對偶基因上具有此突變且在另一對偶基因上具有不同突變。

【0041】 如本文所用術語「調節劑」係指增加生物化合物(例如蛋白質)之活性之化合物。例如，CFTR 調節劑係增加 CFTR 之活性之化合物。由 CFTR 調節劑引起之活性增加包括(但不限於)校正、加強、穩定及/或擴增 CFTR 之化合物。

【0042】 如本文所用術語「CFTR 校正劑」係指有利於 CFTR 之處理及轉運以增加細胞表面處 CFTR 之量之化合物。本文所揭示之式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及化合物 II 及其醫藥學上可接受之鹽係 CFTR 校正劑。

【0043】 如本文所用術語「CFTR加強劑」係指增加位於細胞表面之CFTR蛋白質之通道活性從而增強離子運輸之化合物。本文所揭示之化合物III係CFTR加強劑。

【0044】 如本文所用術語「活性醫藥成分」(「API」)係指生物活性化合物。

【0045】 如本文所用術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之鹽形式，其中鹽係無毒的。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等。醫藥學上可接受之鹽在業內熟知。例如，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19中詳細闡述醫藥學上可接受之鹽。

【0046】 如本文所用術語「非晶形」係指在其分子之位置中沒有長程序之固體材料。非晶形固體通常係過冷液體，其中分子係以隨機方式排列使得不存在定義明確的排列(例如，分子包裝)且不存在長程序。非晶形固體通常具有各向同性，亦即在所有方向上皆展現類似性質且沒有確定熔點。例如，非晶形材料係在其X射線粉末繞射(XRPD)圖案中沒有尖銳特徵結晶峰之固體材料(亦即，不為結晶，如藉由XRPD測定)。而是，在其XRPD圖案中出現一個或若干個寬峰(例如，暈圈)。寬峰係非晶形固體之特徵。對於非晶形材料及結晶材料之XRPD之比較參見US 2004/0006237。

【0047】 如本文所用術語「實質上非晶形」係指在其分子之位置中具有極少或沒有長程序之固體材料。例如，實質上非晶形材料具有小於15%之結晶度(例如，小於10%之結晶度或小於5%之結晶度)。亦應注意術語「實質上非晶形」包括描述符「非晶形」，其係指沒有(0%)結晶度之材料。

【0048】 如本文所用術語「分散」係指其中一種物質(分散相)以離散單元分佈在另一物質(連續相或媒劑)各處之分散系統。分散相之大小可發生相當大的變化(例如，大小為奈米尺寸至幾微米之膠體粒子)。一般而言，分散相可為固體、液體或氣體。在固體分散物之情形下，分散相及連續相均為固體。在醫藥應用中，

固體分散可包括於非晶形聚合物(連續相)中之結晶藥物(分散相)；或另一選擇為，於非晶形聚合物(連續相)中之非晶形藥物(分散相)。在一些實施例中，固體分散物包括構成分散相之聚合物，且藥物構成連續相。或者，固體分散物包括構成分散相之藥物及構成連續相之聚合物。

【0049】 術語「患者」及「個體」可互換使用且係指包括人類在內之動物。

【0050】 術語「有效劑量」及「有效量」在本文中可互換使用且係指化合物由於其投與而產生期望效應(例如，CF 或 CF 之症狀之改良，或減輕 CF 之嚴重性或 CF 之症狀)之量。有效劑量之確切量將取決於治療目的且將由熟悉此項技術者使用已知技術來確定(例如參見，Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

【0051】 如本文所用術語「治療(treatment、treating)」及諸如此類通常意指個體中 CF 或其症狀之改良或 CF 或其症狀之嚴重性之減輕。如本文所用「治療」包括(但不限於)以下各項：個體生長增加、增重增加、肺中之黏液減少、胰臟及/或肝功能改良、胸部感染減少及/或咳嗽或呼吸短促減少。根據業內已知之標準方法及技術可容易地評估該等症狀中之任一者之嚴重性之改良或減輕。

【0052】 如本文所用術語「與……組合」在指兩種或更多種化合物、藥劑或其他活性醫藥成分時意指兩種或更多種化合物、藥劑或活性醫藥成分彼此在之前、同時或在之後投與患者。

【0053】 術語「約」及「大約」在結合組合物或劑型之成分之劑量、量或重量百分比使用時包括指定劑量、量或重量百分比之值或可提供與自指定劑量、量或重量百分比獲得者等效之藥理學效應之由熟悉此項技術者識別之劑量、量或重量百分比之範圍。

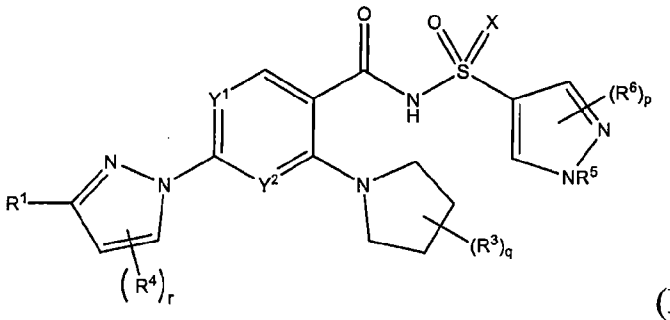
【0054】 本文所闡述之式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及化合物 II、III、IV 及其醫藥學上可接受之鹽及其氘化衍生物中之每一者可每天一次、每天

兩次或每天三次獨立地投與。在一些實施例中，每天一次投與至少一種選自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其氘化衍生物之化合物。在一些實施例中，每天兩次投與至少一種選自式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其氘化衍生物之化合物。在一些實施例中，每天一次投與至少一種選自化合物 II 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，每天兩次投與至少一種選自化合物 II 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，每天一次投與至少一種選自化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，每天兩次投與至少一種選自化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，每天一次投與至少一種選自化合物 IV 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，每天兩次投與至少一種選自化合物 IV 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，化合物 II、III 及/或 IV 或其醫藥學上可接受之鹽之氘化衍生物用於該等實施例中之任一者中。

【0055】 在一些實施例中，每日投與 10 mg 至 1,500 mg 之本文所揭示化合物其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之氘化衍生物。

【0056】 熟悉此項技術者可認識到當揭示「化合物或其醫藥學上可接受之鹽」之量時，該化合物之醫藥學上可接受之鹽形式之量為等效於該化合物之游離鹼之濃度之量。應注意，本文之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之揭示量係基於其游離鹼形式。例如，「10 mg 至少一種選自式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽之化合物」包括 10 mg 式(I)化合物及等效於 10 mg 式(I)化合物之濃度的式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

【0057】 如上所述，本文揭示式(I)化合物：



(I)，

其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- Y^1及Y^2中之一者為N且另一者為CH；

- **X**係選自O、NH及N(C_1-C_4烷基)；

- $\mathbf{R^1}$為-($C(\mathbf{R^2})_2)_k$-O-($C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各$\mathbf{R^2}$獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_2烷氧基及C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及C_{3-5}環烷基之取代基取代，該C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各$\mathbf{R^3}$獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之C_1-C_4烷基，或視情況兩個孿位$\mathbf{R^3}$與其所附接之碳原子一起形成C_{3-4}環烷基；

- 各$\mathbf{R^4}$獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$係選自氫及C_1-C_4烷基；

- 各$\mathbf{R^6}$獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化C_1-C_2烷基；

- $\mathbf{R^7}$係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- k為0或1；

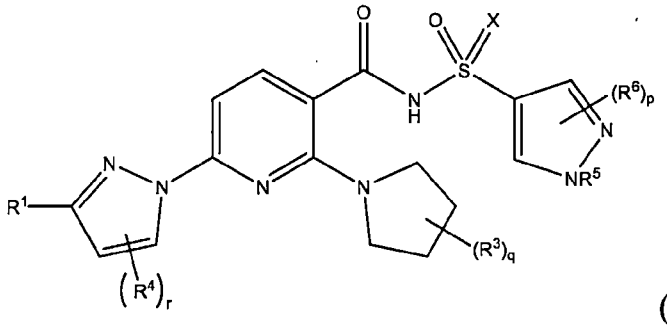
- r為0或1；

- m為0、1、2或3；

- p為0、1或2；且

- q為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0058】 本文亦揭示式(II)化合物：



(II)，

其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- **X**係選自O、NH及N(C_1-C_4烷基)；

- $\mathbf{R^1}$為-$(C(R^2)_2)_k$-O-$(C(R^2)_2)_mR^7$，

- 各$\mathbf{R^2}$獨立地選自氫、鹵素、氰基、羥基、C_1-C_2烷氧基及C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及C_{3-5}環烷基之取代基取代，該C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各$\mathbf{R^3}$獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之C_1-C_4烷基，或視情況兩個孿位$\mathbf{R^3}$與其所附接之碳原子一起形成C_{3-4}環烷基；

- 各$\mathbf{R^4}$獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$係選自氫及C_1-C_4烷基；

- 各$\mathbf{R^6}$獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化C_1-C_2烷基；

- R^7係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

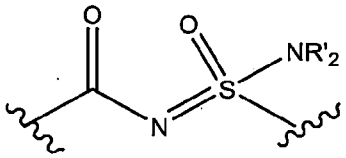
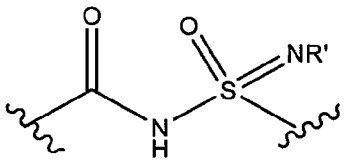
- k為0或1；

- r為0或1；

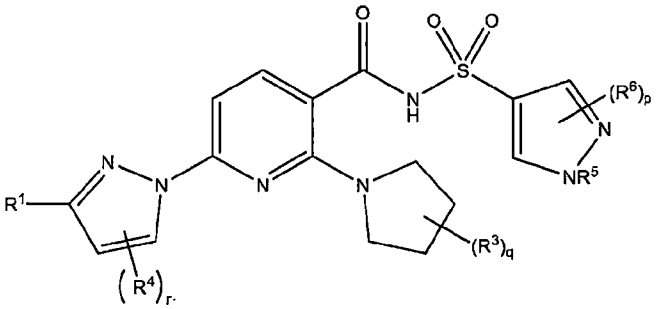
- m為0、1、2或3；

- p為0、1或2；且

- q為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

【0059】 涵蓋在式(I)及(II)之範圍內者係包含  或  基團(其中R'為H或C_1-C_4烷基，亦即，其中X係選自NH及N(C_1-C_4烷基))之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物。在一些實施例中，涵蓋具有圖 1 中所顯示結構式中之任一者但每一式中之磺醯胺基團之(S=O)基團中之一者經NH或NR'替代之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其呈異構混合物或鏡像異構物富集(例如，>90% ee、>95% ee或>98% ee)異構物之形式。

【0060】 本文亦揭示式(III)化合物：



(III)，

其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-$(C(\mathbf{R^2})_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2 烷氧基；及 C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5} 環烷基之取代基取代，該 C_{3-5} 環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^3}$ 獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之 C_1-C_4 烷基，或視情況兩個孿位 $\mathbf{R^3}$ 與其所附接之碳原子一起形成 C_{3-4} 環烷基；

- 各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_4 烷基；

- 各 $\mathbf{R^6}$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2 烷氧基、C_1-C_2 烷基及鹵化 C_1-C_2 烷基；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- k 為 0 或 1；

- r 為 0 或 1；

- m 為 0、1、2 或 3；

- p 為 0、1 或 2；且

- q 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

【0061】 在一些實施例中，在式(I)、(II)及(III)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及/或上述任一者之氘化衍生物中：

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- 各 $\mathbf{R^6}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基。

【0062】 在一些實施例中，在式(I)、(II)及(III)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及/或上述任一者之氘化衍生物中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-O-$(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}\mathbf{R^7}$，

- $\mathbf{R^7}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代，且

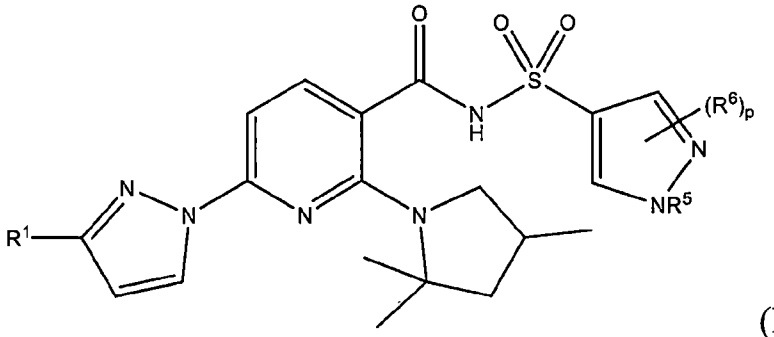
- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基、OH、C_1-C_2 烷氧基及鹵素；

- $\mathbf{R^4}$ 為 H；且

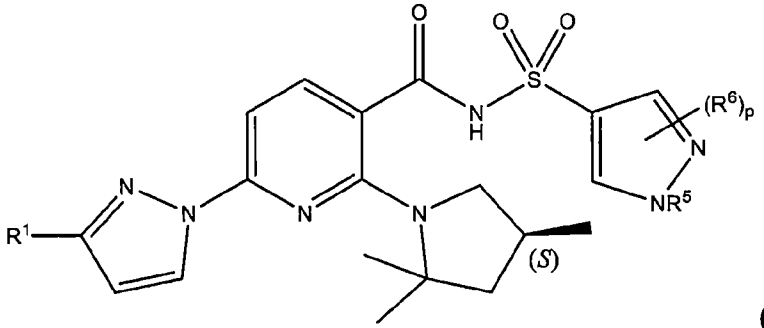
- q 為 0、1、2、3 或 4。

【0063】 在一些實施例中，在式(I)、(II)及(III)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及/或上述任一者之氘化衍生物中，r 為 0。

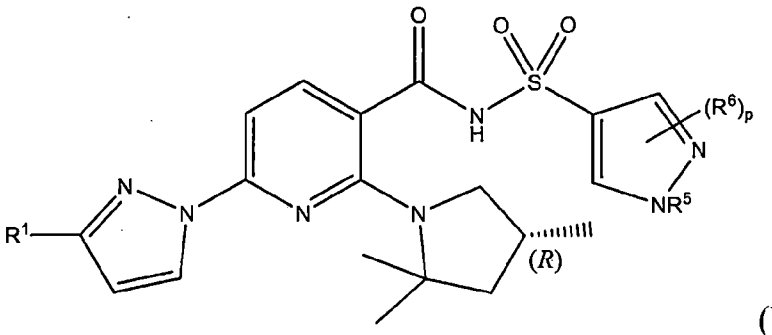
【0064】 本文亦揭示式(IV)化合物：



(IV)



(V) 或



(VI)，

上述任一者之醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-O-$(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基、OH、C_1-C_2 烷氧基及鹵素；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自 C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素之取代基取代，及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_2 烷基；

- 各 $\mathbf{R^6}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基；且

- p 為 0、1 或 2。

【0065】 在一些實施例中，p 為 0 或 1。在一些實施例中，p 為 0。

【0066】 在一些實施例中，在式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中，各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自 CH_3、OH、F 及 OCH_3。在一些實施例中，p 為 0 或 1。在一些實施例中，p 為 0。

【0067】 在一些實施例中，在式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中，p 為 1；$\mathbf{R^5}$ 為甲基；且 $\mathbf{R^6}$ 為甲基。

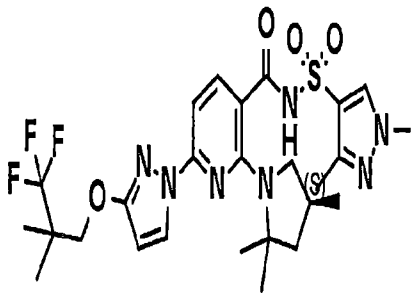
【0068】 在一些實施例中，在式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽中，$\mathbf{R^7}$ 為環丙基。在一些實施例中，$\mathbf{R^7}$ 為經鹵化 C_1 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，$\mathbf{R^7}$ 為經一或多個鹵素取代之環丙基。在一些實

施例中，$\mathbf{R}^7$ 為經一或多個 C_1 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，$\mathbf{R}^7$ 為經一或多個鹵素及一或多個 C_1 烷基取代之環丙基。在一些實施例中，$\mathbf{R}^7$ 為 CF_3 基團。在一些實施例中，$\mathbf{R}^7$ 係選自 C_4 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代。在一些實施例中，$\mathbf{R}^7$ 係選自 C_5 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代。在一些實施例中，C_5 環烷基為雙環。

【0069】 在一些實施例中，$\mathbf{R}^7$ 係選自 C_7 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代。在一些實施例中，C_7 環烷基為雙環。在一些實施例中，C_7 環烷基為三環。

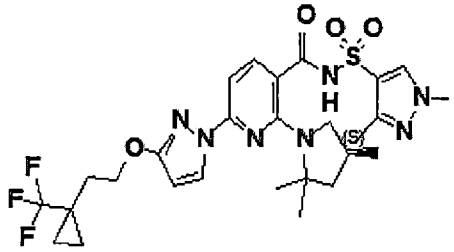
【0070】 本文亦揭示具有選自圖 1 中所繪示式中之任一者之式的化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

【0071】 本文亦揭示具有下式之化合物：



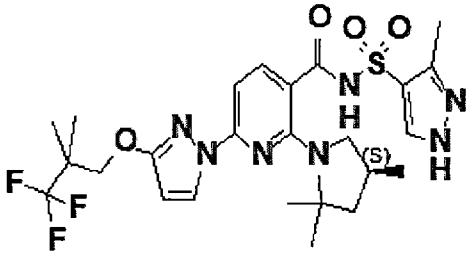
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

【0072】 本文亦揭示具有下式之化合物：



其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

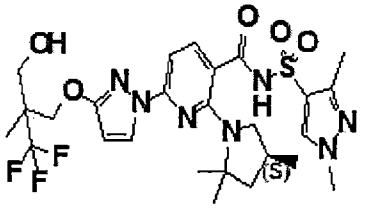
【0073】 本文亦揭示具有下式之化合物：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

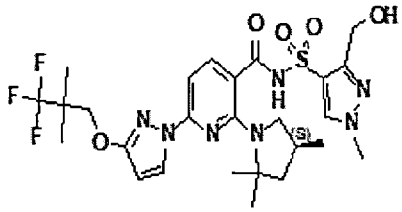
【0074】 本文亦揭示具有下式之化合物：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

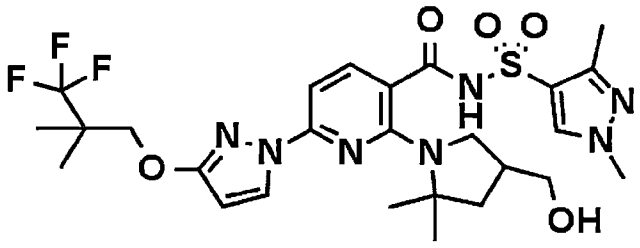
【0075】 本文亦揭示具有下式之化合物：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

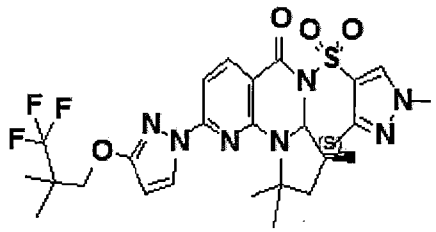
【0076】 本文亦揭示具有下式之化合物：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

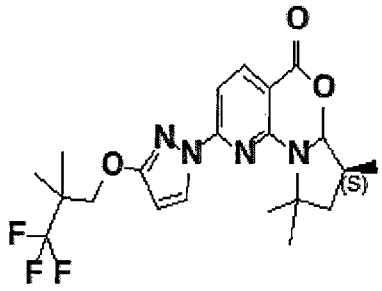
【0077】 本文亦揭示具有下式之化合物：



，

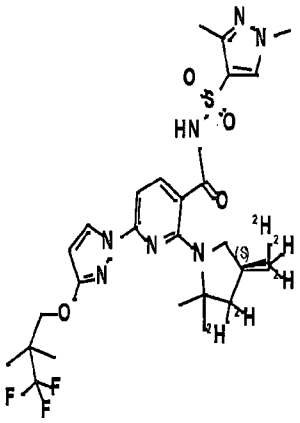
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

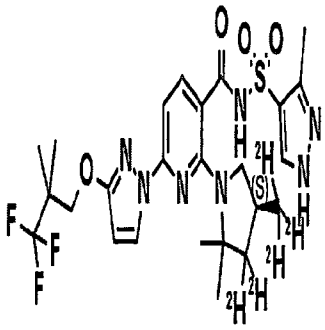
【0078】 本文亦揭示具有下式之化合物：



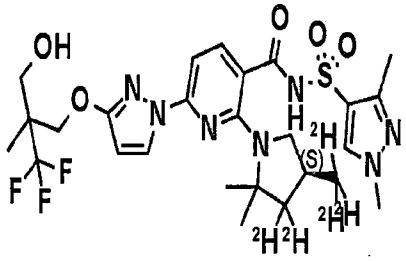
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

【0079】 本文亦揭示具有下式之化合物：





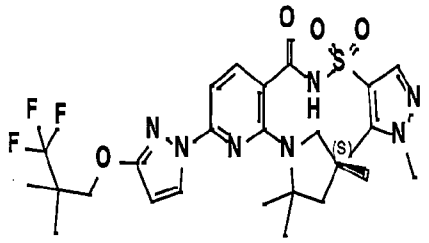
、 或

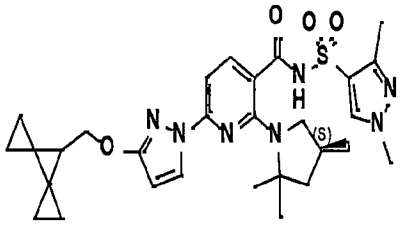


，

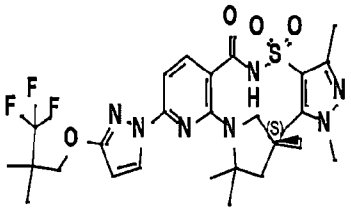
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

【0080】　本文亦揭示具有下式中之任一者之化合物：





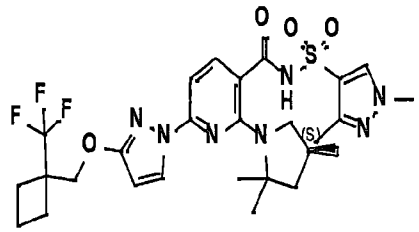
或

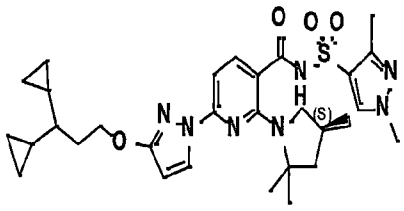


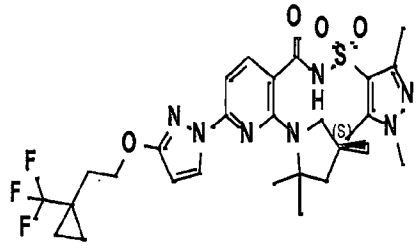
，

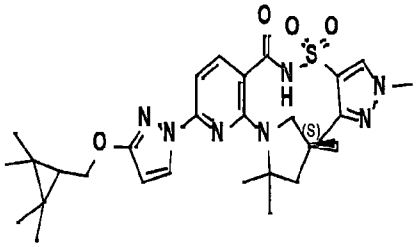
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

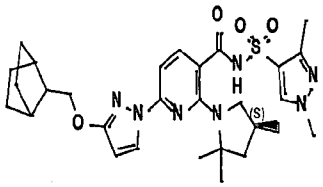
【0081】　本文亦揭示具有下式中之任一者之化合物：

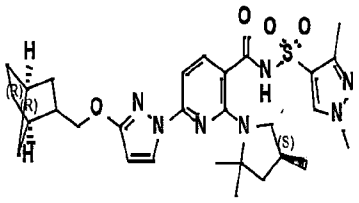


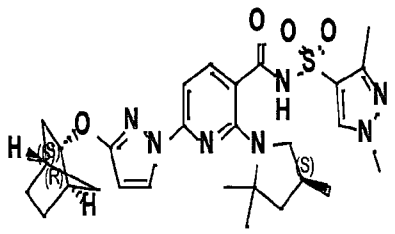


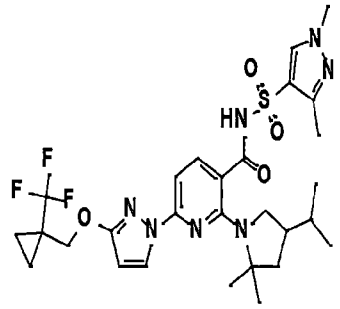




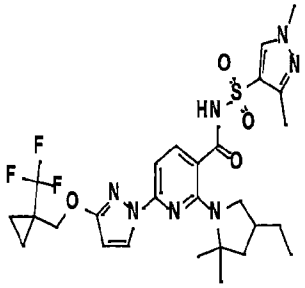


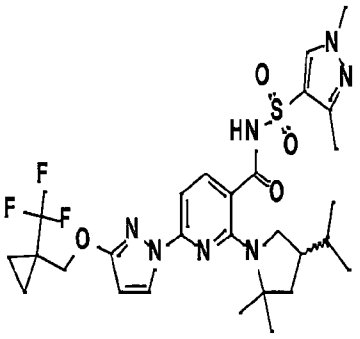




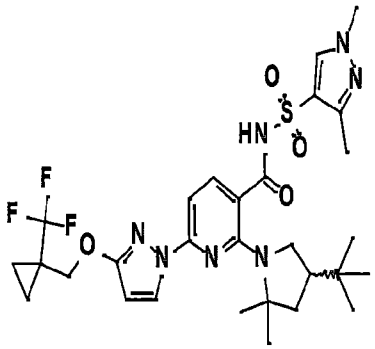


、或





、或



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

【0082】 適宜醫藥學上可接受之鹽係(例如)揭示於 S. M. Berge 等人 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19 中之彼等。例如，該文章之表 1 提供以下醫藥學上可接受之鹽：

表 1：

乙酸鹽	碘化物	苄星青黴素(Benzathine)
苯磺酸鹽	羥乙基磺酸鹽	氯普魯卡因(Chloroprocaine)
苯甲酸鹽	乳酸鹽	膽鹼

碳酸氫鹽	乳糖酸鹽	二乙醇胺
酒石酸氫鹽	蘋果酸鹽	乙二胺
溴化物	馬來酸鹽	葡甲胺
依地酸鈣	扁桃酸鹽	普魯卡因
樟腦磺酸鹽	甲磺酸鹽	鋁
碳酸鹽	甲基溴化物	鈣
氯化物	甲基硝酸鹽	鋰
檸檬酸鹽	甲基硫酸鹽	鎂
二鹽酸鹽	黏酸鹽	鉀
依地酸鹽	萘磺酸鹽	鈉
乙二磺酸鹽	硝酸鹽	鋅
依託酸鹽	雙羥萘酸鹽(恩波酸鹽(Embonate))	
乙磺酸鹽	泛酸鹽	
富馬酸鹽	磷酸鹽/二磷酸鹽	
葡庚糖酸鹽	聚半乳糖醛酸鹽	
葡萄糖酸鹽	水楊酸鹽	
麩胺酸鹽	硬脂酸鹽	
乙醇醯基胺基苯砒酸鹽	次乙酸鹽	
己基間苯二酚鹽	琥珀酸鹽	
哈胺(Hydrabamine)	硫酸鹽	
氫溴酸鹽	單寧酸鹽	
鹽酸鹽	酒石酸鹽	
羥基萘甲酸鹽	茶氯酸鹽	
	三乙碘鹽	

【0083】 衍生自適當酸之醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括：利用無機酸形成之鹽，例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸或過氯酸；利用有機酸形成之鹽，例如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸；及藉由使用業內所用之其他方法(例如離子交換)形成之鹽。醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺

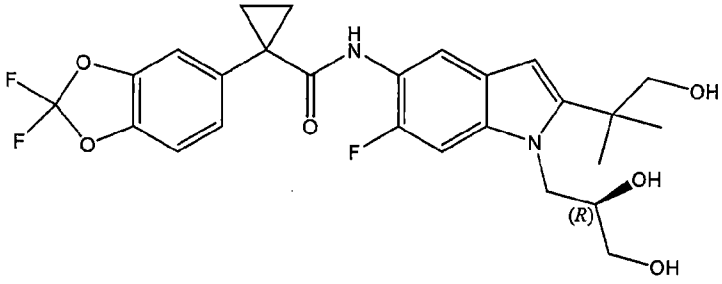
酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及戊酸鹽。衍生自適當鹼之醫藥學上可接受之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}$ 烷基$)_4$ 鹽。本發明亦想像本文所揭示化合物之任何含氮鹼性基團之四級銨化。鹼金屬及鹼土金屬鹽之適宜非限制性實例包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂。醫藥學上可接受之鹽之其他非限制性實例包括使用相對離子(例如鹵離子、氫氧根離子、羧酸根離子、硫酸根離子、磷酸根離子、硝酸根離子、低碳數烷基磺酸根離子及芳基磺酸根離子)形成之銨、四級銨及胺陽離子。醫藥學上可接受之鹽之其他適宜非限制性實例包括苯磺酸鹽及葡萄糖胺鹽。

【0084】 在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述各項之氘化衍生物的化合物係與至少一種選自化合物 II、其醫藥學上可接受之鹽及上述各項之氘化衍生物的化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述各項之氘化衍生物之化合物係與至少一種選自化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述各項之氘化衍生物的化合物係與至少一種選自化合物 IV 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述各項之氘化衍生物的化合物係與化合物 II 或其醫藥學上可接受之鹽或氘化衍生物及至少一種選自化合物 III、其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物的化合物組合投與。在一些實施例中，至少一種選自本文所揭示之新穎化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物的化合物係與至少一種選自化合物 III、

其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物的化合物及至少一種選自化合物 IV、其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物的化合物組合投與。

【0085】 在一些實施例中，至少一種新穎化合物(及/或其至少一種醫藥學上可接受之鹽及/或該化合物或鹽之至少一種氘化衍生物)可與至少一種其他活性醫藥成分組合投與。在一些實施例中，至少一種其他活性醫藥成分係選自：

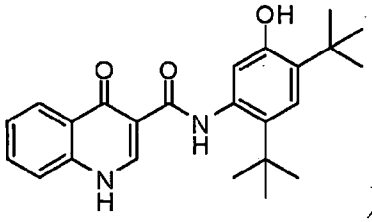
(a) 化合物 II：



及其醫藥學上可接受之鹽。

化合物 II 之化學名稱係(*R*)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-*N*-(1-(2,3-二羥丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)環丙烷甲醯胺；

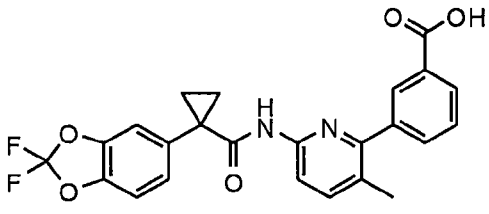
(b) 化合物 III：



及其醫藥學上可接受之鹽。

化合物 III 之化學名稱為 N-(5-羥基-2,4-二-第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲醯胺；及

(c) 化合物 IV：



及其醫藥學上可接受之鹽。

【0086】 化合物 IV 之化學名稱係 3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲醯胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。在一些實施例中，化合物 1 及/

或其醫藥學上可接受之鹽可與化合物 II 及/或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。在一些實施例中，化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽可與化合物 III 及/或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。在一些實施例中，化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽可與化合物 IV 及/或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。在一些實施例中，化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽可與化合物 II 及/或其醫藥學上可接受之鹽及化合物 III 及/或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。在一些實施例中，化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽可與化合物 II 及/或其醫藥學上可接受之鹽及化合物 IV 及/或其醫藥學上可接受之鹽組合投與。

【0087】 在一個態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0088】 在一個態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物 II 及/或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【0089】 在一個態樣中，本發明係關於包含化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物 III 及/或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0090】 在一個態樣中，本發明係關於包含化合物 1 及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物 II 及/或其醫藥學上可接受之鹽、化合物 III 及/或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0091】 本文所揭示之新穎化合物(例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物)及其醫藥學上可接受之鹽及該等化合物及鹽之氘化衍生物中之任一者可與其他額外活性醫藥成分(例如，化合物 II、III 或 IV 或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之氘化衍生物)組合包含在單一種醫藥組合物或單獨醫藥組合物中。該等醫藥組合物可每天一次或每天多次(例如每天兩次)投與。在一些實施例

中，本發明係關於醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽中之任一者之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0092】 在一些實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽之化合物、至少一種選自化合物 II 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0093】 在一些實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽之化合物、至少一種選自化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0094】 在一些實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽之化合物、至少一種選自化合物 II 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物、至少一種選自化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0095】 在一些實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包含至少一種選自本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽之化合物、至少一種選自化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物、至少一種選自化合物 IV 及其醫藥學上可接受之鹽之化合物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0096】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含至少一種其他活性醫藥成分。在一些實施例中，該至少一種其他活性醫藥成分係 CFTR 調節劑。在一些實施例中，該至少一種其他活性醫藥成分係 CFTR 校正劑。在一些實施例中，該至少一種其他活性醫藥成分係 CFTR 加強劑。在一些實施例中，醫藥組合物包含(i)式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或該化合物或鹽之氘化衍生物；及(ii)至少兩種其他活性醫藥成分，該兩種其他活性醫藥成分中之一者係 CFTR 校正劑且其另一者係 CFTR 加強劑。

【0097】 在一些實施例中，至少一種其他活性醫藥成分選自黏液分解劑、支氣管擴張劑、抗生素、抗感染劑及抗發炎劑。

【0098】 醫藥組合物可進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑選自醫藥學上可接受之媒劑及醫藥學上可接受之佐劑。在一些實施例中，該至少一種醫藥學上可接受之載劑選自醫藥學上可接受之填充劑、崩解劑、表面活性劑、黏合劑、潤滑劑。

【0099】 亦將瞭解本發明之醫藥組合物(包括包含先前所闡述組合之醫藥組合物)可用於組合療法中；亦即，該組合物可與至少一種其他活性醫藥成分或醫療程序同時、在其之前或在其之後投與。

【0100】 包含該等組合之醫藥組合物可用於治療囊性纖維化。

【0101】 如上所述，本文所揭示之醫藥組合物可視情況進一步包含至少一種醫藥學上可接受之載劑。該至少一種醫藥學上可接受之載劑可選自佐劑及媒劑。如本文所用，該至少一種醫藥學上可接受之載劑包括如適合期望特定劑型之任何及所有溶劑、稀釋劑、其他液體媒劑、分散助劑、懸浮助劑、表面活性藥劑、等滲劑、增稠劑、乳化劑、防腐劑、固體黏合劑及潤滑劑。Remington：*The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版, 2005, 編者 D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 編者 J. Swarbrick 及 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 揭示用於調配醫藥組合物之多種載劑及用於其製備之已知技術。除非任一習用載劑與本發明化合物不相容之情況(例如藉由產生任何不合意之生物效應或換言之以有害方式與醫藥組合物之任何其他組分相互作用)，否則預計該載劑之使用在本發明之範圍內。適宜的醫藥學上可接受之載劑之非限制性實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質(例如人類血清白蛋白)、緩衝物質(例如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸及山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸、水、鹽及電解質(例如

硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽)之偏甘油酯混合物、膠體二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯基吡咯啶酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(例如乳糖、葡萄糖及蔗糖)、澱粉(例如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、纖維素及其衍生物(例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)、粉末狀黃蓍膠、麥芽、明膠、滑石粉、賦形劑(例如可可油及栓劑蠟)、油(例如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、二醇(例如丙二醇及聚乙二醇)、酯(例如油酸乙酯及月桂酸乙酯)、瓊脂、緩衝劑(例如氫氧化鎂及氫氧化鋁)、海藻酸、無熱原水、等滲鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸鹽緩衝溶液、無毒相容性潤滑劑(例如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)、著色劑、釋放劑、包覆劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。

【0102】 在一些實施例中，本發明方法採用向有需要之患者投與至少一種選自本文所揭示化合物及其醫藥學上可接受之鹽中之任一者之化合物，及至少一種選自化合物 II、化合物 III、化合物 IV 及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽之化合物。

【0103】 對於本文所揭示之新穎化合物、化合物 II、化合物 III、化合物 IV 及其醫藥學上可接受之鹽可使用業內已知之任何適宜醫藥組合物。化合物 1 及其醫藥學上可接受之鹽之一些例示性醫藥組合物闡述於實例中。化合物 II 及其醫藥學上可接受之鹽之一些例示性醫藥組合物可參見 WO 2011/119984 及 WO 2014/015841，所有該等案件皆以引用方式併入本文中。化合物 III 及其醫藥學上可接受之鹽之一些例示性醫藥組合物可參見 WO 2007/134279、WO2010/019239、WO 2011/019413、WO 2012/027731 及 WO 2013/130669，所有該等案件皆以引用方式併入本文中。化合物 IV 及其醫藥學上可接受之鹽之一些例示性醫藥組合物可參見 WO 2010/037066、WO 2011/127241、WO 2013/112804 及 WO 2014/071122，所有該等案件皆以引用方式併入本文中。

【0104】　在一些實施例中，包含至少一種選自本文所揭示新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽之化合物之醫藥組合物係與包含化合物 II 及化合物 III 之醫藥組合物一起投與。包含化合物 II 及化合物 III 之醫藥組合物揭示於 PCT 公開案第 WO 2015/160787 號中，該案係以引用方式併入本文中。例示性實施例顯示於下表 2 中：

表 2. 包含 100 mg 化合物 II 及 150 mg 化合物 III 之例示性錠劑。

	成分	量/錠劑(mg)
粒內	化合物 II SDD (噴霧乾燥分散物) (80 wt %化合物 II、20 wt % HPMC)	125
	化合物 III SDD (80 wt %化合物 III、19.5 wt% HPMCAS-HG；0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5
	微晶纖維素	131.4
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.6
	總計	**473.5**
粒外	微晶纖維素	112.5
	硬脂酸鎂	5.9
	總計	**118.4**
總未包衣錠劑		**591.9**
薄膜包衣	Opadry	17.7
總包衣錠劑		**609.6**

【0105】　在一些實施例中，包含至少一種選自本文所揭示新穎化合物及其醫藥鹽之化合物之醫藥組合物係與包含化合物 III 之醫藥組合物一起投與。包含化合物 III 之醫藥組合物揭示於 PCT 公開案第 WO 2010/019239 號中，該案以引用方式併入本文中。例示性實施例顯示於下表 3 中：

表 3：化合物 III 之例示性錠劑之成分。

錠劑配方	劑量百分比 %Wt./Wt.	劑量 (mg)	批料 (g)

化合物 III SDD (80 wt %化合物 III、19.5 wt% HPMCAS-HG；0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	34.09%	187.5	23.86
微晶纖維素	30.51%	167.8	21.36
乳糖	30.40%	167.2	21.28
交聯羧甲基纖維素鈉	3.000%	16.50	2.100
SLS	0.500%	2.750	0.3500
膠體二氧化矽	0.500%	2.750	0.3500
硬脂酸鎂	1.000%	5.500	0.7000
總計	**100%**	**550**	**70**

【0106】 包含化合物 III 之其他醫藥組合物揭示於 PCT 公開案第 WO 2013/130669 號中，該案以引用方式併入本文中。使用下表 4 中所列舉成分之量來調配例示性迷你錠劑(約 2 mm 直徑，約 2 mm 厚度，每一迷你錠劑重約 6.9 mg)，以使每 26 錠迷你錠劑具有大約 50 mg 化合物 III 且每 39 錠迷你錠劑具有大約 75 mg 化合物 III。

表 4：50 mg 及 75 mg 效能之迷你錠劑之成分

錠劑配方	**劑量百分比 %Wt./Wt.**	**劑量(mg) 50 mg 效能**	**劑量(mg) 75 mg 效能**	**批料 (g)**
化合物 III SDD (80 wt %化合物 III、19.5 wt% HPMCAS-HG；0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	35	62.5	93.8	1753.4
甘露醇	13.5	24.1	36.2	675.2
乳糖	41	73.2	109.8	2050.2
三氯蔗糖	2.0	3.6	5.4	100.06
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0	10.7	16.1	300.1
膠體二氧化矽	1.0	1.8	2.7	50.0
硬脂酸鎂	1.5	2.7	4.0	74.19
總計	**100**	**178.6**	**268**	**5003.15**

【0107】 在一些實施例中，醫藥組合物係錠劑。在一些實施例中，錠劑適於經口投與。

【0108】 化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化類似物及本發明之醫藥組合物在單一療法或聯合療法中可用於治療囊性纖維化。

【0109】 在一些實施例中，本文揭示在患者中治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法，其包含向患者(例如人類)投與有效量之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化類似物或本發明之醫藥組合物，其中該患者患有囊性纖維化。在一些實施例中，患者具有F508del/最小功能(MF)基因型、F508del/F508del 基因型、F508del/門控基因型或F508del/殘留功能(RF)基因型。

【0110】 具有 F508del/最小功能基因型之患者定義為為異型接合 F508del-CFTR 之患者，其中另一 CFTR 對偶基因含有預計產生具有最小功能之 CFTR 蛋白質且預計對化合物 II、化合物 III 或化合物 II 及化合物 III 之組合沒有反應之突變。該等 CFTR 突變係使用以下 3 個主要來源來定義：

- 突變反應之生物似真性(亦即，突變類別)
- 基於群體之臨床嚴重性之證據(根據 CFTR2 患者登記；2016 年 2 月 15 日存取)
  - 平均汗液氯離子>86mmol/L，且
  - 胰臟功能不全(PI)之盛行率>50%
- 活體外測試
  - 使得基線氯離子運輸<野生型 CFTR 之 10%之突變被視為最小功能
  - 在添加化合物 II 及/或化合物 III 之後使得氯離子運輸<野生型 CFTR 之 10%之突變被視為非響應性。

【0111】 具有 F508del/殘留功能基因型之患者定義為異型接合 F508del-CFTR 之患者，其中第二 CFTR 對偶基因含有使得細胞表面之蛋白質數量或功能降低從而可產生部分 CFTR 活性之突變。在一些實施例中，已知產生殘留功能表現型之 CFTR 基因突變包括選自以下之 CFTR 殘留功能突變：2789+5G→ A、3849+10kbC→T、3272-26A→ G、711+3A→ G、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K 及 K1060T。在一些實施例中，CFTR 殘留功能突變選自 R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K 或 K1060T。在一些實施例中，CFTR 殘留功能突變選自 R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K 或 A1067T。

【0112】 具有 F508del/門控突變基因型之患者定義為異型接合 F508del-CFTR 之患者，其中第二 CFTR 對偶基因含有與門控缺陷相關且在臨床上展示對化合物 III 有反應之突變。該等突變之實例包括：G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P 及 G1349D。

【0113】 在一些實施例中，本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法各自獨立地產生超過患者之基線氯離子運輸之氯離子運輸增加。

【0114】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 突變為任一致 CF 突變。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 突變為任一致 CF 突變，且基於活體外及/或臨床資料預計對及/或對本文所揭示之新穎化合物(例如化合物 1、化合物 II、化合物 III 及

/或化合物 IV)基因型中之任一者有反應。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 突變為任一致 CF 突變，且基於活體外及/或臨床資料預計對及/或對(i)本文所揭示之新穎化合物(例如化合物 1 及(ii)化合物 II 及/或化合物 III 及/或化合物 IV)基因型之任何組合有反應。

【0115】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自表 5 中所列示突變中之任一者之 CFTR 突變。

表 5. CFTR 突變

078delT
444delA
297-1G → A
1078delT
11234V
1154insTC
1119delA
1161delC
1138insG
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G->A
1342-2A->C
1461ins4
1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1G->C
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G->A
1898+1G->A
1812-1G→A
1824delA
182delT
185+1G→T
1898+1G->T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A->G
1898+5G->T
1924del7
1949del84
2043delG
2055del9→A
2105-2117del13insAGAAA

2118del14
2143delT
2183AA→G[a]
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-lG->C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA
1138insG
3120G→A
3120 + 1G → A
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA

3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+lOkbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-lG->A
3876delA
3878delG
3905InsT
394delTT
4005+1G->A
4005+2T->C
4005+1G→A
4005+lG->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+lG->A
406-1G→A
406-lG->A
4209TGTT->A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+lG->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT
675del4
711+1G->T
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA

991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A460
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E60X
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L

F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G673X
G85E
G91R
G970D
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I336K
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N

I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T

N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
Q452P
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C
R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C

R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R785X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X
S466X
S489X
S492F
S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L

S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I
T604I
V1153E
V1240G
V1293G
V201M
V232D
V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X
W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C
Y1032C
Y1092X
Y109N
Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N
Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

[a] 亦稱為 2183delAA→G。

【0116】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G、1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R(G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、R1283M、R1283S、

R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C及Y913C。

【0117】 在一些實施例中，患者具有至少一個選自以下之組合突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C及621+3A->G。

【0118】 在一些實施例中，患者具有至少一個選自以下之組合突變：1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R(G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、

H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C 及 Y913C。

【0119】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有 CFTR 突變 G551D。在一些實施例中，患者對於 G551D 突變為同型接合。在一些實施例中，患者對於 G551D 突變為異型接合。在一些實施例中，患者對於 G551D 突變為異型接合，其在一個對偶基因上具有 G551D 突變且在另一對偶基因上具有任何其他致 CF 突變。在一些實施例中，患者對於一個對偶基因上之 G551D 遺傳突變為異型接合，且另一對偶基因上之另一致 CF 突變為以下各項中之任一者：F508del、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、ΔI507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA 或 711+1G->T。在一些實施例中，患者對於 G551D 突變為異型接合，且另一 CFTR 突變為 F508del。在一些實施例中，患者對於 G551D 突變為異型接合，且另一 CFTR 突變為 R117H。

【0120】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有 CFTR 突變 F508del。在一些實施例中，患者對於 F508del 突變為同型接合。在一些實施例中，患者對於 F508del 突變為異型接合，其中患者在一個對偶基因上具有 F508del 突變且在另一對偶基因上具有任一致 CF 突變。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 突變為任一致 CF 突變，包括(但不限於) G551D、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、ΔI507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA 或 711+1G->T。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 突變為 G551D。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 突變為 R117H。

【0121】 在一些實施例中，患者具有至少一個選自以下之組合突變：

(i) D443Y;G576A;R668C，

(ii) F508C;S1251N，

(iii) G576A;R668C，

(iv) G970R;M470V，

(v) R74W;D1270N，

(vi) R74W;V201M，及

(vii) R74W;V201M;D1270N。

【0122】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V 及 G1069R。在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R 及

S1251N。在一些實施例中，患者具有選自 E193K、F1052V 及 G1069R 之 CFTR 突變。在一些實施例中，相對於患者之基線氯離子運輸，該方法引起氯離子運輸之增加。

【0123】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N 及 D1152H。

【0124】 在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C 及 621+3A->G。在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G 及 3849+10kbC->T。在一些實施例中，患者具有選自 2789+5G->A 及 3272-26A->G 之 CFTR 突變。

【0125】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G-

>A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C 及 621+3A->G，及選自 F508del、R117H 及 G551D 之 CFTR 突變。

【0126】 在一些實施例中，在本文所揭示之治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化之方法中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G，及選自 F508del、R117H 及 G551D 之 CFTR 突變；及選自 F508del、R117H 及 G551D 之 CFTR 突變。

【0127】 在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V 及 G1069R；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、R117H 及 G551D。在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R 及 S1251N；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、

R117H 及 G551D。在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：E193K、F1052V 及 G1069R；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、R117H 及 G551D。

【0128】 在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N 及 D1152H；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、R117H 及 G551D。

【0129】 在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C 及 621+3A->G；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、R117H 及 G551D。在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G 及 3849+10kbC->T；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、R117H 及 G551D。在一些實施例中，患者具有選自以下之 CFTR 突變：2789+5G->A 及 3272-26A->G；及選自以下之 CFTR 突變：F508del、R117H。

【0130】 在一些實施例中，患者為異型接合，其在一個對偶基因上具有致 CF 突變且在另一對偶基因上具有致 CF 突變。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一致 CFTR 突變為任一致 CF 突變，包括(但不限於)一個 CFTR 對偶基因上之 F508del 及另一 CFTR 對偶基因上之 CFTR 突變，該 CFTR 突變與最小 CFTR 功能、殘留 CFTR 功能或 CFTR 通道門控活性之缺陷相關。在一些實

施例中，致 CF 突變係選自表 5。在一些實施例中，致 CF 突變係選自表 6。在一些實施例中，致 CF 突變係選自表 7。

【0131】 在一些實施例中，患者為異型接合，其在一個 CFTR 對偶基因上具有選自列示於圖 7 之表中之突變之 CFTR 突變且在另一 CFTR 對偶基因上具有選自列示於表 6 中之 CFTR 突變之 CFTR 突變：

表 6：CFTR 突變

Q39X
W57X
E60X
R75X
E92X
Q98X
Y122X
L218X
Q220X
C276X
Q290X
G330X
W401X
Q414X
S434X
S466X
S489X
Q493X
W496X
Q525X
G542X
Q552X
R553X
E585X
G673X
R709X
K710X
L732X
R764X
R785X
R792X
E822X
W846X
R851X
Q890X
S912X
W1089X
Y1092X
E1104X
R1158X
R1162X
S1196X
W1204X
S1255X
W1282X
Q1313X
621+1G→T
711+1G→T
711+5G→A
712-1G→T

405+1G→A
405+3A→C
406-1G→A
621+1G→T
1248+1G→A
1341+1G→A
1717-1G→A
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G→A
1898+1G→A
2622+1G→A
3120+1G→A
3120G→A
3850-1G→A
4005+1G→A
4374+1G→T
663delT
2183AA→G
CFTRdel2,3
3659delC
394delTT
2184insA
3905insT
2184delA
1078delT
1154insTC
2183delAA→G
2143delT
1677delTA
3876delA
2307insA
4382delA
4016insT
2347delG
3007delG
574delA
2711delT
3791delC
CFTRdele22-23
457TAT→G
2043delG
2869insG
3600+2insT
3737delA
4040delA
541delC
A46D
T338I
R347P

L927P
G85E
S341P
L467P
I507del
V520F
A559T
R560T
R560S
A561E
Y569D
L1065P
R1066C
R1066M
L1077P
H1085R
M1101K
N1303K
3849+10kbC→T
3272-26A→G
711+3A→G
E56K
P67L
R74W
D110E
D110H
R117C
L206W
R347H
R352Q
A455E
D579G
E831X
S945L
S977F
F1052V
R1070W
F1074L
D1152H
D1270N
G178R
S549N
S549R
G551D
G551S
G1244E
S1251N
S1255P
G1349D

表 7：CFTR 突變

準則	突變				
截短突變 • PI%>50%及/或 SwCl⁻>86 mmol/L • 非全長蛋白質	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
剪接突變 •PI%>50%及/或 SwCl⁻>86 mmol/L • 沒有或極少 mRNA	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C(G970R)	3600+2insT
	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G		3850-1G→A
	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
小的(≤3個核苷酸)插入/缺失(ins/del)框移突變 •PI%>50%及/或 SwCl⁻>86 mmol/L • 錯亂及/或經截短蛋白質	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
	442delA	1213delT	2183AA→G[a]	2957delT	4021dupT
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
非小(>3個核苷酸)插入/缺失(ins/del)框移突變 • PI%>50%及/或 SwCl⁻>86 mmol/L	CFTRdele2,3	1461ins4	2991del32		
	CFTRdele22,23	1924del7	3667ins4		
	124del23bp	2055del9→A	4010del4		
	852del22	2105-2117del13insAGAAA	4209TGTT→AA		
	991del5	2721del11			

準則	突變			
● 錯亂及/或經截短蛋白質				
對單獨化合物 III 或與化合物 II 或化合物 IV 之組合沒有反應之 II 類、III 類、IV 類突變 ●PI%>50 % 及 / 或 SwCl >86 mmol/L 及 ● 對單獨化合物 III 或與化合物 II 或化合物 IV 之組合沒有活體外反應	A46D[b] G85E R347P L467P[b] I507del	V520F A559T[b] R560T R560S A561E	Y569D[b] L1065P R1066C L1077P[b] M1101K	N1303K

注意：PI%：在 CFTR2 患者登記中胰臟功能不全之 *F508del-CFTR* 異型接合患者之百分比；$SwCl^-$：在 CFTR2 患者登記中 *F508del-CFTR* 異型接合患者之平均汗液氯離子

[a] 亦稱為 2183delAA→G。

[b] 資料未公開。

【0132】 上表 7 包括某些例示性 CFTR 最小功能突變，該等突變可藉由 FDA 批准之基因分型分析來檢測，但該表不包括詳盡清單。

【0133】 在一些實施例中，患者為：具有 *F508del*/MF (F/MF)基因型(對於 F508del 為異型接合，且預計 MF 突變對 CFTR 調節劑(例如化合物 III)沒有反應)；具有 *F508del*/*F508del* (F/F)基因型(對於 F508del 為同型接合)；及/或具有 *F508del*/門控(F/G)基因型(對於 F508del 為異型接合且已知門控突變對 CFTR 調節劑有反應(例如，對化合物 III 有反應)。在一些實施例中，具有 *F508del*/MF (F/MF)基因型之患者具有預計對化合物 II、化合物 III 及化合物 II 及化合物 III 二者沒有反

應之 MF 突變。在一些實施例中，具有 *F508del*/MF (F/MF)基因型之患者具有表 7 中之 MF 突變中之任一者。

【0134】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為任一致 CF 突變，包括截短突變、剪接突變、小的(≤3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變；非小(>3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變；及對單獨化合物 III 或與化合物 II 或化合物 IV 之組合沒有反應之 II 類、III 類、IV 類突變。

【0135】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為截短突變。在一些特定實施例中，截短突變為列示於表 7 中截短突變。

【0136】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為剪接突變。在一些特定實施例中，剪接突變為列示於表 7 中之剪接突變。

【0137】 在一些實施例中，患者為對於 F508del 異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為小的(≤3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。在一些特定實施例中，小的(≤3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變為列示於表 7 中之小的(≤3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。

【0138】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為基於活體外及/或臨床資料預計對及/或對以下各項之任一組合有反應之任一致 CF 突變：(i)選自本文所揭示之彼等(例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其氘化衍生物)之新穎化合物及(ii)化合物 II 及/或化合物 III 及/或化合物 IV。

【0139】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為基於活體外及/或臨床資料預計對及/或對選自本文所揭示之彼等(例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及其氘化衍

生物)之新穎化合物及化合物 II 及化合物 III 之三重組合有反應之任一致 CF 突變。

【0140】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為非小(>3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。在一些特定實施例中，非小(>3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變為列示於表 6 中之非小(>3 個核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突變。

【0141】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為對單獨化合物 III 或與化合物 II 或化合物 IV 之組合沒有反應之 II 類、III 類、IV 類突變。在一些實施例中，對單獨化合物 III 或與化合物 II 或化合物 IV 之組合沒有反應之 II 類、III 類、IV 類突變為列示於表 7 中之對單獨化合物 III 或與化合物 II 或化合物 IV 之組合沒有反應之 II 類、III 類、IV 類突變。

【0142】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為列示於表 7 中之任一突變。

【0143】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為列示於表 5、6、7 及圖 7 中之任一突變(但 F508del 除外)。

【0144】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為列示於表 5 中之任一突變。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為列示於表 6 中之任一突變。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為列示於表 7 中之任一突變。在一些實施例中，患者對於 F508del 為異型接合，且另一 CFTR 遺傳突變為列示於圖 7 中之任一突變。

【0145】 在一些實施例中，患者對於 F508del 為同型接合。

【0146】 在一些實施例中，患者為異型接合，其在一個 CFTR 對偶基因上具有一種選自列示於圖 7 之表中之突變之致 CF 突變且在另一 CFTR 對偶基因上具有另一選自列示於表 7 中之 CFTR 突變之致 CF 突變。

【0147】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於在呼吸及非呼吸上皮之頂端膜中展現殘留 CFTR 活性之患者中治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化。使用業內已知之方法(例如，標準電生理學、生物化學或組織化學技術)可容易地檢測上皮表面處殘留 CFTR 活性之存在。該等方法使用活體內或離體電生理學技術、汗液或唾液 Cl^- 濃度之量測或離體生物化學或組織化學技術監測細胞表面密度來鑑別 CFTR 活性。使用該等方法，可容易地檢測對於多種不同突變為異型接合或同型接合之患者(包括對於最常見突變 F508del 以及其他突變(例如 G551D 突變或 R117H 突變)為異型接合之患者)之殘留 CFTR 活性。在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於在展現極少至無殘留 CFTR 活性之患者中治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化。在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於在呼吸上皮之頂端膜中展現極少至無殘留 CFTR 活性之患者中治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化。

【0148】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於使用藥理學方法在展現殘留 CFTR 活性之患者中治療囊性纖維化或減輕囊性纖維化之嚴重性。該等方法可增加存在於細胞表面之 CFTR 之量，藉此在患者中誘導迄今不存在之 CFTR 活性或增加患者之殘餘 CFTR 活性之存在程度。

【0149】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於在具有某些展現殘留 CFTR 活性之基因型之患者中治療囊性纖維化或減輕囊性纖維化之嚴重性。

【0150】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於在具有某些臨床表現型(例如，通常與上皮之頂端膜中殘留 CFTR 活性之量相關之輕度至中度臨床

表現型)之患者中治療囊性纖維化、減輕囊性纖維化之嚴重性或在症狀上治療囊性纖維化。該等表現型包括展現胰臟功能不全之患者。

【0151】 在一些實施例中，本文所揭示之組合物可用於治療經診斷患有胰臟功能不全、特發性胰臟炎及先天性雙側輸精管缺如或其中患者展現殘留 CFTR 活性之輕度肺病之患者、減輕該等患者之嚴重性或在症狀上治療該等患者。

【0152】 在一些實施例中，本發明係關於增加或誘導活體外或活體內陰離子通道活性之方法，其包含使通道與本文所揭示之組合物接觸。在一些實施例中，陰離子通道係氯離子通道或碳酸氫根離子通道。在一些實施例中，陰離子通道係氯離子通道。

【0153】 所需醫藥組合物之確切量將在個體之間變化，此端視個體之物種、年齡及一般狀況、疾病之嚴重性、具體藥劑、其投與模式及諸如此類而定。本發明化合物可以劑量單位形式調配以便於投與及劑量均勻性。如本文所用表述「劑量單位形式」係指適於欲治療患者之藥劑之物理離散單位。然而，應瞭解本發明之化合物及組合物之總日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範圍內決定。任一特定患者或生物體之特定有效劑量將取決於多種因素，包括所治療之病症及該病症之嚴重性；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用之特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療之持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物，及醫學界熟知之類似因素。如本文所用術語「患者」意指動物，例如哺乳動物及甚至進一步例如人類。

【0154】 在一些實施例中，本發明亦係關於使用上述化合物之同位素標記之化合物之治療方法，該等同位素標記之化合物與本文所揭示者具有相同之結構，唯其中之一或多個原子由一或多個具有與自然界中通常存在之原子之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數(同位素標記)的原子替代除外。市面有售且適

於本發明之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 及 ^{36}Cl。

【0155】 同位素標記之化合物及鹽可以多種有益的方式使用。其可適於藥劑及/或各種類型之分析，例如基質組織分佈分析。例如，由於相對簡單的製備及極佳可檢測性，氚(^{3}H)及/或碳-14 (^{14}C)標記之化合物特別可用於各種類型之分析，例如基質組織分佈分析。例如，氘(^{2}H)標記之化合物在治療上可用，且較非 ^{2}H 標記之化合物具有潛在治療優點。一般而言，由於下文所闡述之動力學同位素效應，與未經同位素標記之彼等相比，氘(^{2}H)標記之化合物及鹽可具有更高之代謝穩定性。更高之代謝穩定性直接轉化為延長之活體內半衰期或更低之劑量，此可能係期望的。同位素標記之化合物及鹽通常可藉由實施揭示於合成方案及相關闡述中、實例部分中及本文之製備部分中之程序、藉由易於獲得之同位素標記之反應物替代非同位素標記之反應物來製備。

【0156】 在一些實施例中，同位素標記之化合物及鹽係氘(^{2}H)標記之化合物。在一些特定實施例中，同位素標記之化合物及鹽係其中之一或多個氫原子由氘替代之氘(^{2}H)標記之化合物。在化學結構中，氘表示為「^{2}H」或「D」。

【0157】 氘(^{2}H)標記之化合物及鹽可藉助一級動力學同位素效應來操縱化合物之氧化代謝。一級動力學同位素效應係由同位素核交換引起之化學反應速率的變化，該變化又係此同位素交換後共價鍵形成所需基態能量之變化造成的。較重同位素之交換通常引起化學鍵之基態能量降低且由此導致速率限制性鍵斷裂減少。若鍵斷裂發生在沿多產物反應之坐標之鞍點區或其附近，則產物分佈比率可顯著改變。出於解釋：若氘鍵結至不可交換位置之碳原子，則通常出現 k_M/k_D = 2-7 之速率差異。對於另一論述，參見 S. L. Harbeson 及 R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417；及

T.G. Gant「Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug」J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611，該等文獻之相關部分以引用方式獨立地併入本文中。

【0158】 納入同位素標記之本發明化合物及鹽中之同位素(例如，氘)之濃度可藉由同位素富集係數來定義。如本文所用術語「同位素富集係數」意指同位素豐度與指定同位素天然豐度之間之比率。在一些實施例中，若本發明化合物中之取代基指明為氘，則該化合物對於每一指定氘原子具有以下同位素富集係數：至少3500 (在每一指定氘原子處 52.5%氘納入)、至少 4000 (60%氘納入)、至少 4500 (67.5%氘納入)、至少 5000 (75%氘納入)、至少 5500 (82.5%氘納入)、至少 6000 (90%氘納入)、至少 6333.3 (95%氘納入)、至少 6466.7 (97%氘納入)、至少 6600 (99%氘納入)或至少 6633.3 (99.5%氘納入)。

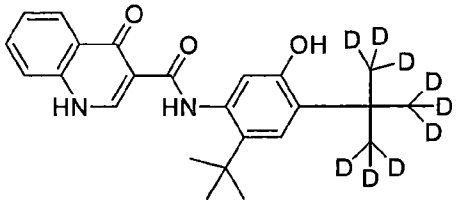
【0159】 當發現及研發治療劑時，熟悉此項技術者嘗試最佳化藥物動力學參數同時保持合意的活體外性質。可合理地假定許多具有較差藥物動力學性質之化合物對氧化代謝敏感。

【0160】 熟悉此項技術者可瞭解，與相應氫類似物相比，化合物或活性代謝物上一或多個易代謝位置之氘化可改良一或多種優異 DMPK 性質同時維持生物活性。該一或多種優異 DMPK 性質可能對用於藥物產物最佳吸收之暴露、半衰期、清除率、代謝及/或甚至食物要求有影響。氘化亦可改變氘化化合物之其他非氘化位置處之代謝。

【0161】 在一些實施例中，本發明包括本文所揭示之新穎化合物及其醫藥學上可接受之鹽之氘化衍生物。氘化化合物之非限制性實例揭示於圖 1 中。

【0162】 在一些實施例中，如本文所用化合物 III'包括揭示於美國專利第 8,865,902 號(該專利以引用方式併入本文中)及 CTP-656 中之氘化化合物。

【0163】 在一些實施例中，化合物 III'係：



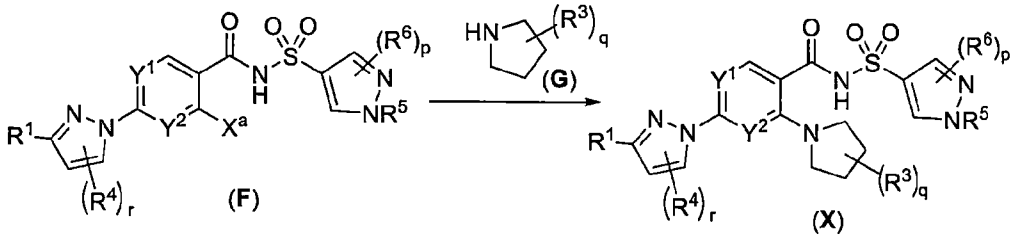
。

【0164】 本發明之例示性實施例包括：本文所揭示之新穎化合物(例如，式(I)至(VI)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物，包括圖 1 中之化合物及本文特定繪示之彼等)可藉由業內已知之適宜方法來製備。例如，其可根據闡述於 WO2016/057572 中之程序且藉由下文實例中所闡述之例示性合成來製備。例如，新穎式(I)至(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽之氘化衍生物可以與針對式(I)至(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽之彼等類似之方式藉由採用其中一或多個氫原子經氘替代之中間體及/或試劑來製備。例如參見 T.G. Gant「Using deuterium in drug discovery:leaving the label in the drug,」*J. Med. Chem*. 2014, 57, 3595-3611，其相關部分係以引用方式併入本文中。

【0165】 在一些實施例中，式(X)、(III)、(IV)、(V)及(VI)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及上述任一者之氘化衍生物係如方案 1-2 中所繪示來製備，其中其中的變量各自且獨立地如針對上文式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)之彼等，且其中各 R^a 獨立地選自 C_1-C_4 烷基；且各 X^a 獨立地選自 F 或 Cl。該等方案中所繪示之每一步驟可採用業內已知之適宜條件。在一些實施例中，方案 2-4 中之式(B)、(C)、(D)、(F)、(B-1)、(C-1)、(D-1)及(F-1)之各 X^a 獨立地為 Cl。在一些實施例中，方案 6 中之式(D)、(L)、(O)及(P)之各 X^a 獨立地為 F。在一些實施例中，式(X)、(B)、(C)、(D)及(F)中之 r 獨立地為 0。

【0166】 在一些實施例中，如方案 1 中所顯示，該等方法包含使式(F)化合物或其鹽與式(G)化合物或其鹽反應以生成式(X)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

方案 1



【0167】 在一些實施例中，在該等式(F)、(G)及(X)中：

- Y^1及Y^2中之一者為N且另一者為CH；

- $\mathbf{R^1}$為$-(C(\mathbf{R^2})_2)_k-O-(C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各$\mathbf{R^2}$獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及C_{3-5}環烷基之取代基取代，該C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各$\mathbf{R^3}$獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之C_1-C_4烷基，或視情況兩個孿位$\mathbf{R^3}$與其所附接之碳原子一起形成C_{3-4}環烷基；

- 各$\mathbf{R^4}$獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$係選自氫及C_1-C_4烷基；

- 各$\mathbf{R^6}$係選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化C_1-C_2烷基；

- $\mathbf{R^7}$係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代；及C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- X^a為F或Cl；

- k為0或1；

- r為0或1；

- m為0、1、2或3；

- p為0、1或2；且

- q為0、1、2、3、4、5、6、7或8。

在一些實施例中，式(X)中之r為0。

【0168】 可使用業內已知之任何適宜條件，例如針對胺之親核反應之彼等。在一些實施例中，方案1中所繪示之反應係在鹼(例如金屬碳酸鹽(例如，Na_2CO_3或K_2CO_3))存在下實施。

【0169】 在一些實施例中，式(X)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物(其中在式(F)、(G)及(X)中之每一者中，Y^2為N且Y^1為CH)係藉由方案1中之方法來製備。在一些實施例中，採用式(G)化合物之鹽。在一些實施例中，採用式(G)化合物之HCl鹽。

【0170】 式(F)化合物或其鹽及式(G)化合物或其鹽可藉由業內已知之任一適宜方法(例如，WO2016/57572 中之彼等及下文實例中所闡述之例示性合成中之彼等)來製備。

【0171】 在一些實施例中，如方案2中所顯示，式(F)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物係藉由以下方法來製備，該方法包含使式(D)化合物或其鹽與式(E)化合物或其鹽反應。在一些實施例中，式(D)化合物、其鹽或上述任一者之氘化衍生物係藉由以下方法來製備：該方法包含使式(A)化合物或其鹽與式(B)化合物或其鹽反應以生成式(C)化合物或其鹽；及水解式(C)化合物之-C(O)OR^a以生成式(D)化合物或其鹽。下文方案2之步驟(a)、(b)及(c)可使用業內已知之任何適宜條件，例如針對羧酸與磺醯胺之間之偶合反應之彼等或針對步驟(a)之磺醯胺之醯化之彼等、針對步驟(b)之酯之水解之彼等及針對步驟(c)之胺之親核反應之彼等。

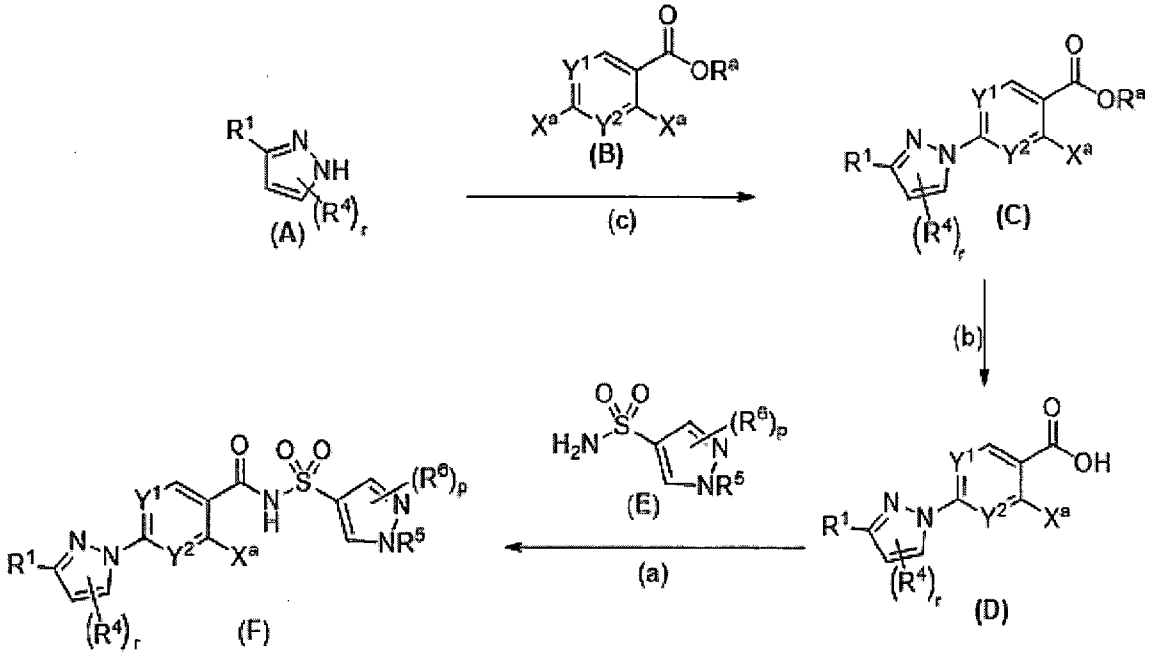
【0172】 在一些實施例中，下文方案2之步驟(a)係在鹼存在下實施。在一些特定實施例中，步驟(a)係在非親核鹼存在下實施。在一些實施例中，在步驟(a)中，式(D)化合物或其鹽與式(E)化合物或其鹽之反應包含使式(D)化合物或其鹽

與偶合試劑(例如羰基二咪唑(CDI))反應及隨後與式(E)化合物或其鹽在鹼(例如非親核鹼)存在下反應。在一些實施例中，使式(D)化合物或其鹽與 CDI 反應，之後與式(E)化合物或其鹽反應，且然後隨後與式(E)化合物或其鹽在鹼(例如 DBU (1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯))存在下反應。

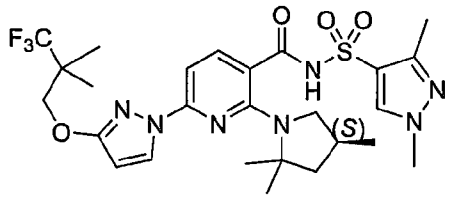
【0173】 在一些實施例中，下文方案 2 之步驟(b)係在鹼存在下實施。在一些實施例中，步驟(b)係在鹼水溶液(例如氫氧化物水溶液)存在下實施。在一些實施例中，步驟(b)在金屬氫氧化物水溶液(例如 NaOH 水溶液)存在下實施。

【0174】 在一些實施例中，下文方案 2 之步驟(c)係在鹼存在下實施。在一些實施例中，步驟(c)係在金屬碳酸鹽(例如，Na_2CO_3 或 K_2CO_3)存在下實施。

方案 2



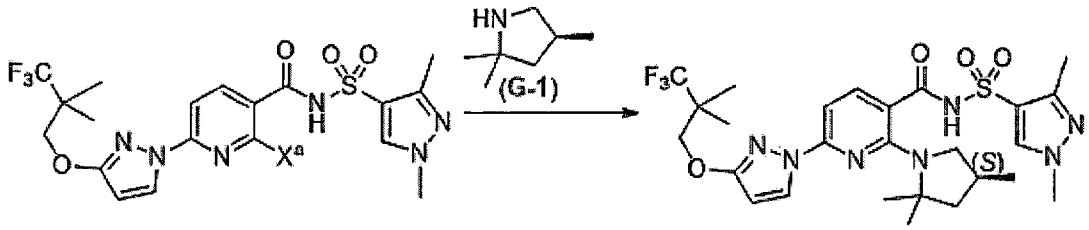
【0175】 在一些實施例中，本文揭示製備下式化合物(化合物 1)、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法：



。

【0176】 該方法包含使式(F-1)化合物或其鹽與式(G-1)化合物或其鹽(其中 X^a 為 F 或 Cl)反應，如方案 3 中所顯示：

方案 3



(F-1) 化合物 1

【0177】 可使用業內已知之任何適宜條件，例如針對胺之親核反應之彼等。在一些實施例中，方案 3 中所繪示之反應係在鹼(例如金屬碳酸鹽(例如，Na_2CO_3 或 K_2CO_3))存在下實施。

【0178】 在一些實施例中，採用式(G-1)化合物之鹽。在一些實施例中，採用式(G-1)化合物之 HCl 鹽。

【0179】 式(F-1)化合物或其鹽及式(G-1)化合物或其鹽可藉由業內已知之任一適宜方法來製備，例如，WO2016/57572 中之彼等及下文實例中所闡述之例示性合成中之彼等。

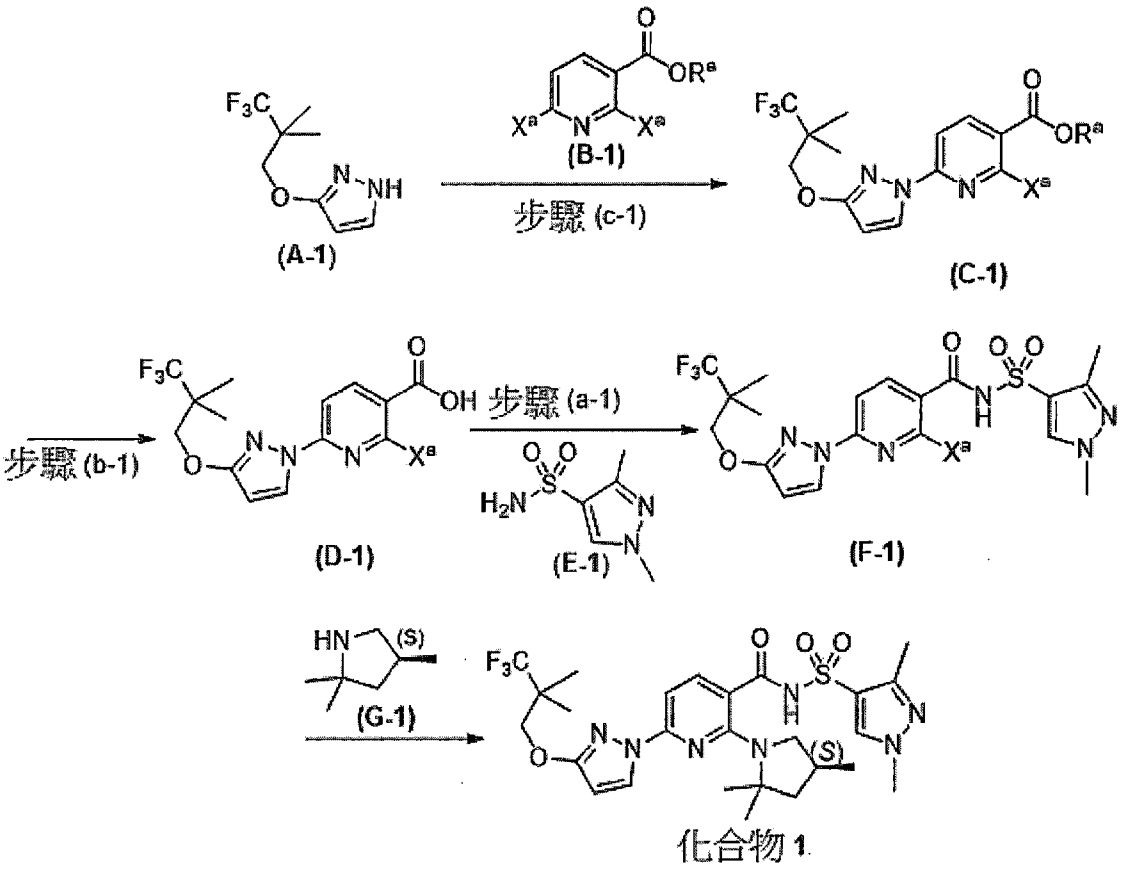
【0180】 在一些實施例中，如方案 4 中所顯示，式(F-1)化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物係藉由以下方法來製備，該方法包含使式(D-1)化合物或其鹽與式(E-1)化合物或其鹽反應。在一些實施例中，式(D-1)化合物或其鹽或其氘化衍生物係藉由以下方法來製備：該方法包含使式(A-1)化合物或其鹽與式(B-1)化合物或其鹽反應以生成式(C-1)化合物或其鹽；及水解式(C-1)化合物或其鹽之 $-C(O)OR^a$ 以生成式(D-1)化合物或其鹽。下文方案 4 之步驟(a-1)、(b-1)及(c-1)可使用業內已知之任何適宜條件，例如針對羧酸與磺醯胺之間之偶合反應之彼等或針對步驟(a-1)之磺醯胺之醯化之彼等、針對步驟(b-1)之酯水解之彼等及針對步驟(c-1)之胺之親核反應之彼等。

【0181】 在一些實施例中，下文方案 4 之步驟(a-1)係在鹼存在下實施。在一些實施例中，下文方案 4 之步驟(a-1)係在非親核鹼存在下實施。在一些實施例中，在步驟(a-1)中，式(D-1)化合物或其鹽與式(E-1)化合物或其鹽之反應包含使式(D-1)化合物或其鹽與偶合試劑(例如羰基二咪唑(CDI))反應，及隨後與式(E-1)化合物或其鹽在鹼(例如非親核鹼)存在下反應。在一些實施例中，(i)使式(D-1)化合物或其鹽在與式(E-1)化合物或其鹽反應之前與 CDI 反應，且然後隨後使(ii)步驟(i)之反應產物與式(E-1)化合物或其鹽在鹼(例如 DBU (1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯))存在下反應。

【0182】 在一些實施例中，下文方案 4 之步驟(b-1)係在鹼存在下實施。在一些實施例中，步驟(b-1)係在鹼水溶液(例如氫氧化物水溶液)存在下實施。在一些實施例中，步驟(b-1)係在金屬氫氧化物水溶液(例如 NaOH 水溶液)存在下實施。

【0183】 在一些實施例中，下文方案 4 之步驟(c-1)係在鹼存在下實施。在一些實施例中，步驟(c-1)係在金屬碳酸鹽(例如，Na_2CO_3 或 K_2CO_3)存在下實施。

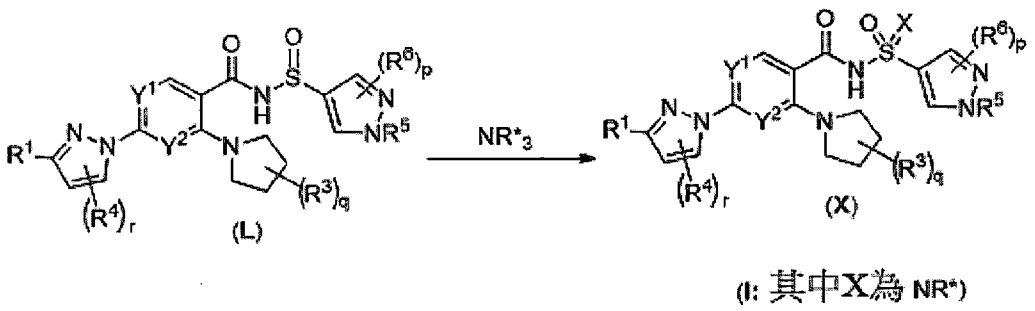
方案 4



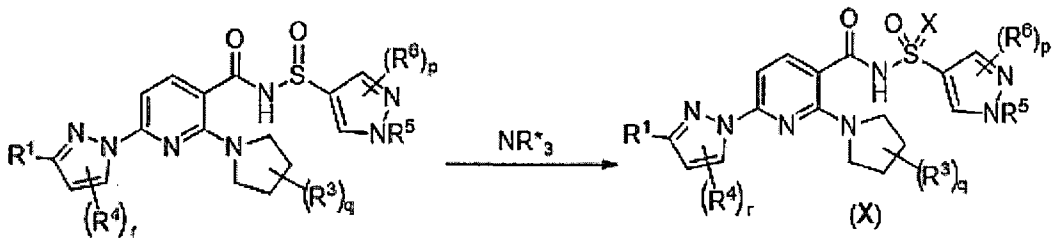
【0184】 在方案 4 中，R^a選自 C_1-C_4烷基；且各 X^a獨立地為 F 或 Cl。

【0185】 在一些實施例中，製備式(I)及(II)之化合物(其中 X 為 NH 或 N(C_1-C_4烷基))或其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法包含使式(L)化合物或其鹽與 NR^*_3反應，其中 R*為 H 或 C_1-C_4烷基，如方案 5 及 6 中所繪示：

方案 5

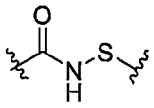


方案 6

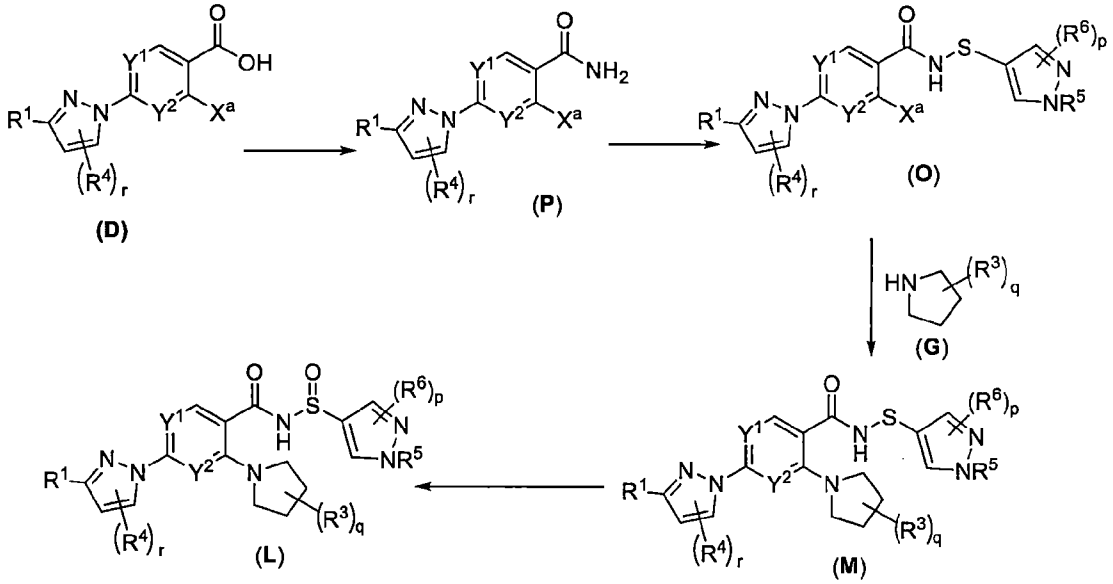


(L: 其中Y^2為 CH)　　(II: 其中X為 NR*)

【0186】　亞碸亞胺化(sulfoxamination)反應可使用業內已知之任何適宜條件，例如，針對胺之親電子加成之彼等。在一些實施例中，亞碸亞胺化反應係在氯化劑或氧化劑(例如 N-氯琥珀醯亞胺(NCS))存在下實施。

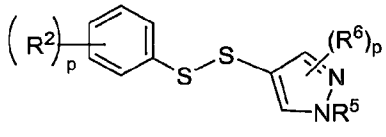
【0187】　在一些實施例中，式(L)化合物或其鹽係藉由包含氧化式(M)化合物或其鹽之  基團之硫單元之方法來製備，如下文方案 7 中所顯示：

方案 7



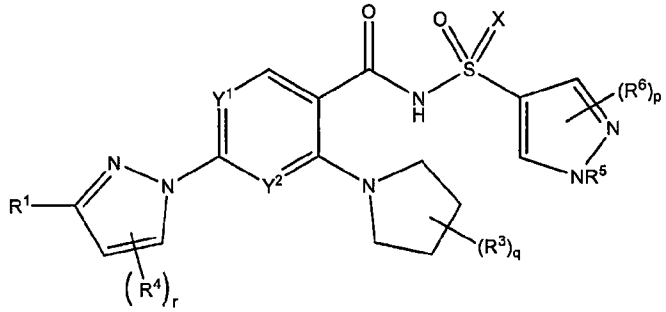
【0188】　氧化反應可使用業內已知之任何適宜條件。在一些實施例中，氧化係在過氧羧酸(例如間氯過氧苯甲酸(m-CPBA))存在下實施。

【0189】　在一些實施例中，式(M)化合物或其鹽係藉由包含使式(O)化合物與式(G)化合物或其鹽反應之方法來製備。可使用業內已知之任何適宜條件。

【0190】 在一些實施例中，式(O)化合物或其鹽係藉由包含使式(P)化合物或其鹽與式(Q)：  之二硫化苯反應之方法來製備。在一些實施例中，式(P)化合物或其鹽係藉由醯胺化式(D)化合物或其鹽之-C(O)OH 基團來製備。可使用業內已知之任何適宜條件。

【0191】 其他實施例包括：

1. 一種式 I 化合物，



(I)

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- Y^1 及 Y^2 中之一者為 N 且另一者為 CH；

- **X** 係選自 O、NH 及 N(C_1-C_4烷基)；

- $\mathbf{R^1}$ 為-(C($\mathbf{R^2}$)$_2$)$_k$-O-(C($\mathbf{R^2}$)$_2$)$_m\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及 C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5}環烷基之取代基取代，該 C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^3}$ 獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之 C_1-C_4烷基，或視情況兩個geminal位 $\mathbf{R^3}$ 與其所附接之碳原子一起形成 C_{3-4}環烷基；

- 各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_4烷基；

- 各 **R**^{6} 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化 C_1-C_2烷基；

- **R**^{7} 係選自氫；鹵素；氰基；C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代；及 C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- k 為 0 或 1；

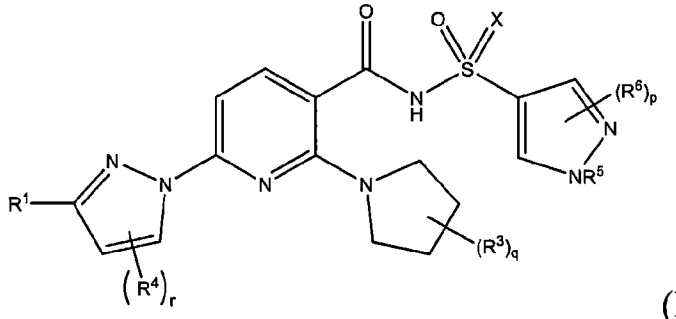
- r 為 0 或 1；

- m 為 0、1、2 或 3；

- p 為 0、1 或 2；且

- q 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

2. 一種式 II 化合物，



(II)

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- **X** 係選自 O、NH 及 N(C_1-C_4烷基)；

- **R**^{1} 為-(C(**R**^{2})$_2$)$_k$-O-(C(**R**^{2})$_2$)$_m$**R**^{7}，

-各 **R**^{2} 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及 C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5}環烷基之取代基取代，該 C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^3}$ 獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之 C_1-C_4 烷基，或視情況兩個孿位 $\mathbf{R^3}$ 與其所附接之碳原子一起形成 C_{3-4} 環烷基；

-各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_4 烷基；

- 各 $\mathbf{R^6}$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2 烷氧基、C_1-C_2 烷基及鹵化 C_1-C_2 烷基；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自氫；鹵素；氰基；C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代；及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- k 為 0 或 1；

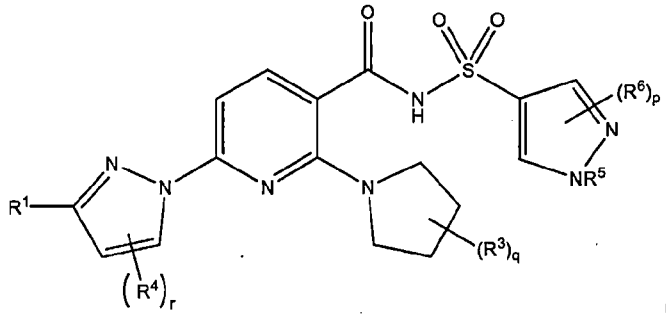
- r 為 0 或 1；

- m 為 0、1、2 或 3；

- p 為 0、1 或 2；且

- q 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

3. 一種式 III 化合物，



(III)，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-$(C(\mathbf{R^2})_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2 烷氧基；及 C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5} 環烷基之取代基取代，該 C_{3-5} 環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^3}$ 獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之 C_1-C_4 烷基，或視情況兩個孿位 $\mathbf{R^3}$ 與其所附接之碳原子一起形成 C_{3-4} 環烷基；

- 各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_4 烷基；

- 各 $\mathbf{R^6}$ 獨立地選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2 烷氧基、C_1-C_2 烷基及鹵化 C_1-C_2 烷基；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- k 為 0 或 1；

- r 為 0 或 1；

- m 為 0、1、2 或 3；

- p 為 0、1 或 2；且

- q 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

4. 如實施例 1 至 3 中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中：

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫及 C_1-C_2 烷基；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_2 烷基；且

- 各 $\mathbf{R^6}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基。

5. 如實施例 1 至 3 中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-O-$(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}\mathbf{R^7}$，

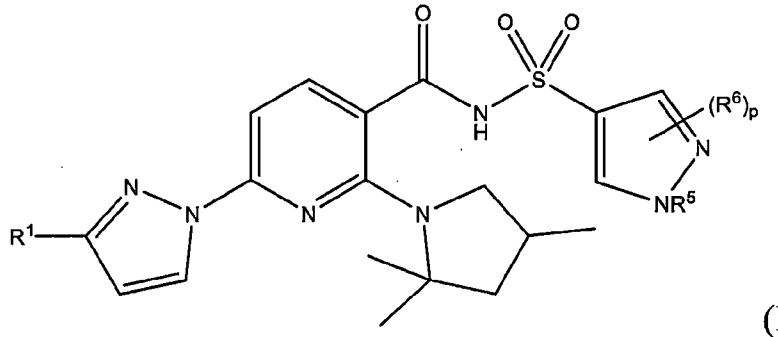
- $\mathbf{R^7}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代，且

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基、OH、C_1-C_2 烷氧基及鹵素；

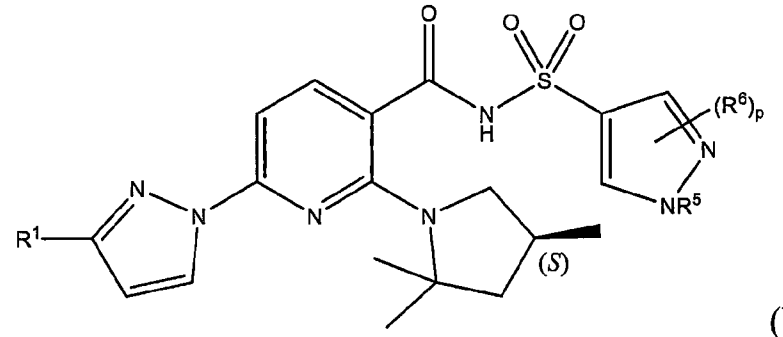
- $\mathbf{R^4}$ 為 H；且

- q 為 0、1、2、3 或 4。

6. 如實施例 4 之化合物，其具有式 IV 或 V：



(IV)或



(V)，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，

其中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-O-$(CH_2)(C(R^2)_2)_{(m-1)}\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自 C_1-C_2 烷基、OH、C_1-C_2 烷氧基及鹵素；

- $\mathbf{R^7}$係選自C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素之取代基取代，及C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代

- $\mathbf{R^5}$係選自氫及C_1-C_2烷基；

- 各$\mathbf{R^6}$獨立地選自C_1-C_2烷基；且

- p為0、1或2。

7. 如實施例6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中p為0或1。

8. 如實施例6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中p為0。

9. 如實施例1至8中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中各$\mathbf{R^2}$獨立地選自CH_3、OH、F及OCH_3。

10. 如實施例9之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中p為0或1。

11. 如實施例10之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中：

- p為1；

- $\mathbf{R^5}$為甲基；且

- $\mathbf{R^6}$為甲基。

12. 如實施例6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中$\mathbf{R^7}$為環丙基。

13. 如實施例6之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中$\mathbf{R^7}$為經鹵化C_1烷基取代之環丙基。

14. 如實施例 13 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 為經 CF_3 基團取代之環丙基。

15. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 為經一或多個鹵素取代之環丙基。

15. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 為經一或多個 C_1 烷基取代之環丙基。

15. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 為經一或多個鹵素及一或多個 C_1 烷基取代之環丙基。

16. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 為 CF_3 基團。

17. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 係選自 C_4 環烷基，該 C_4 環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代。

18. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 係選自 C_5 環烷基，該 C_5 環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代。

19. 如實施例 18 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中該等 C_5 環烷基為雙環。

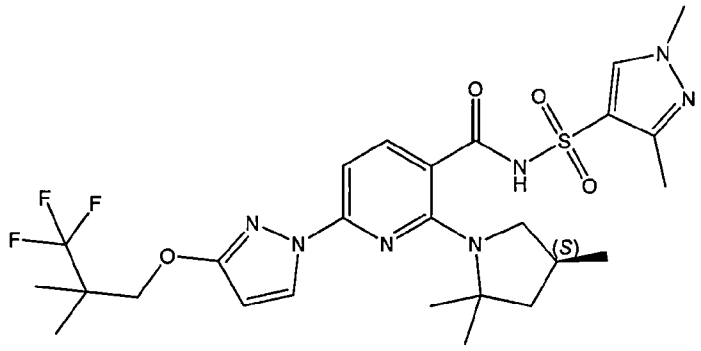
20. 如實施例 6 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 $\mathbf{R^7}$ 係選自 C_7 環烷基，該 C_7 環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代。

21. 如實施例 20 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中該等 C_7 環烷基為雙環。

22. 如實施例 20 之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中該等 C_7 環烷基為三環。

23. 一種具有選自繪示於圖 1 中之式中任一者之式的化合物，其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

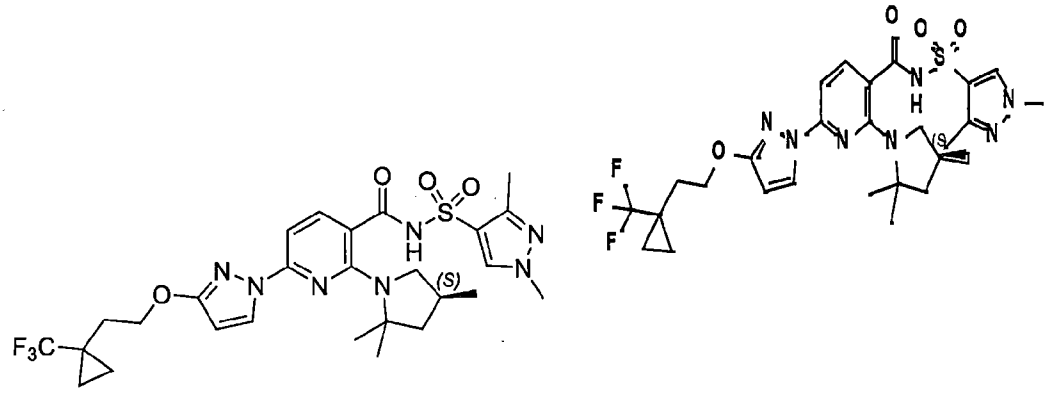
24. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

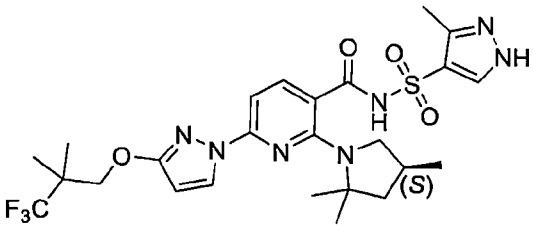
25. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

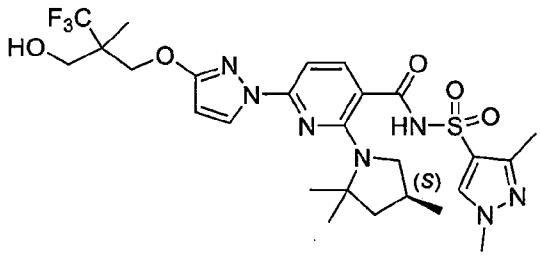
26. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

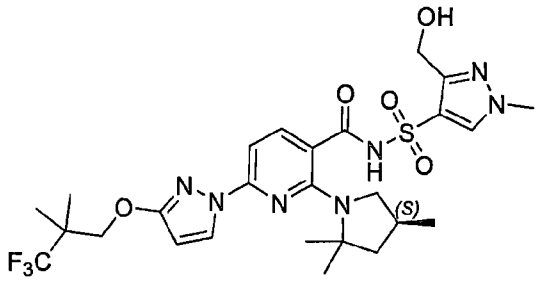
27. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

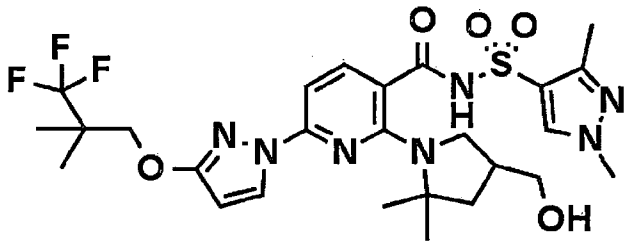
28. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：

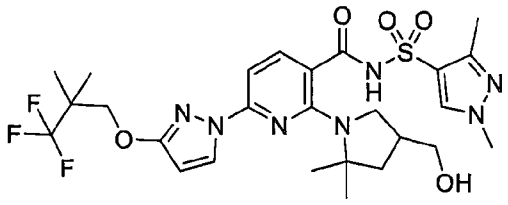


，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

29. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：

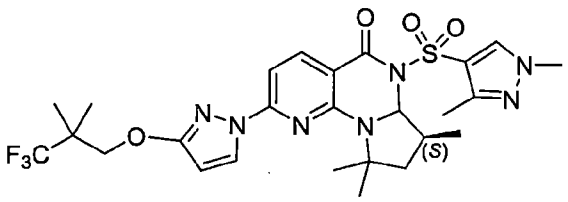




，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

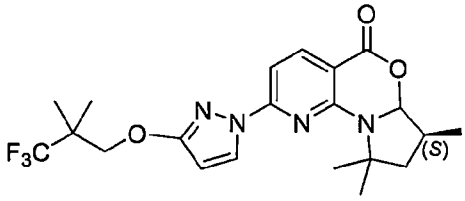
30. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：



，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

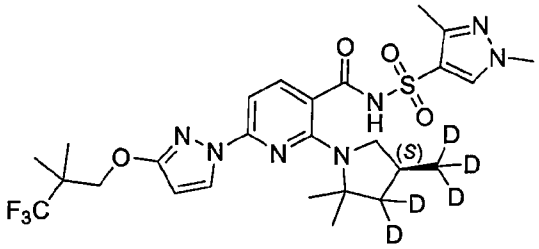
31. 如實施例 1 之化合物，其具有下式：



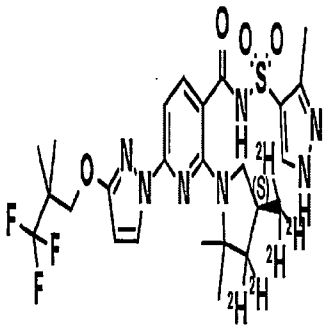
，

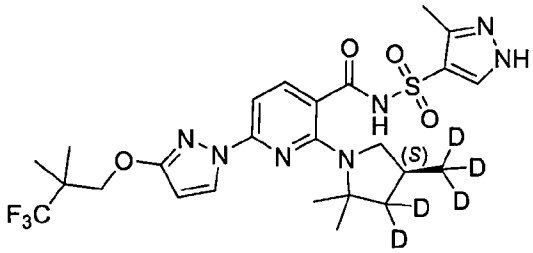
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

32. 如實施例 1 之化合物，其具有下式中之任一者：

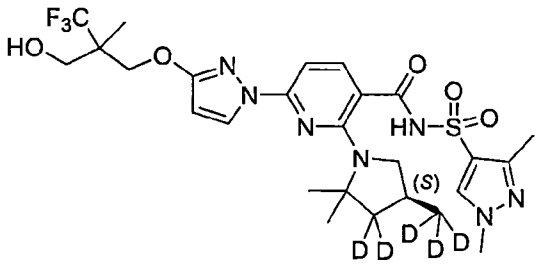


、





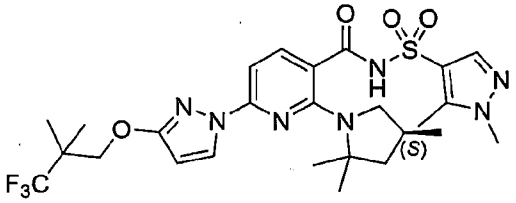
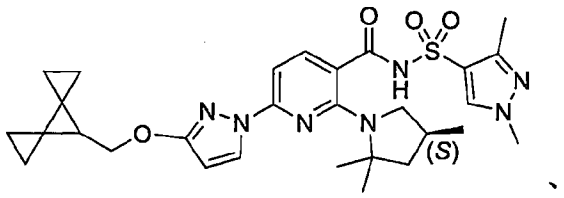
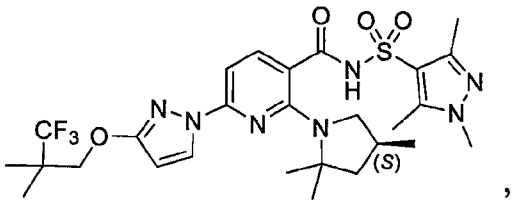
或



，

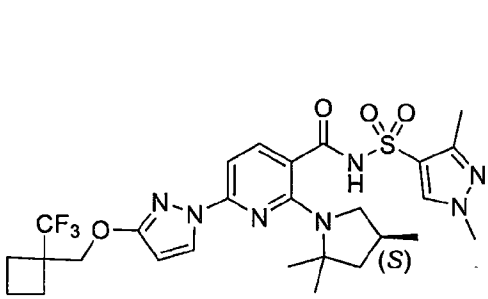
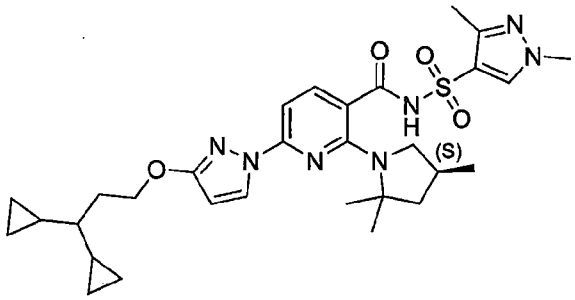
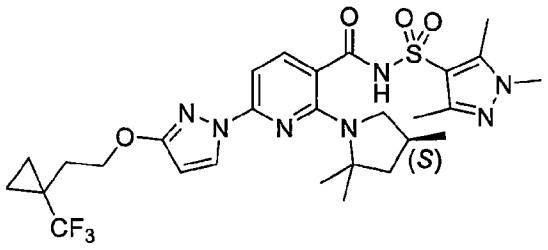
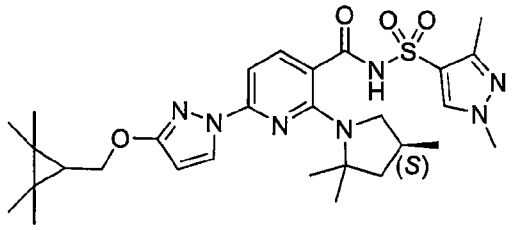
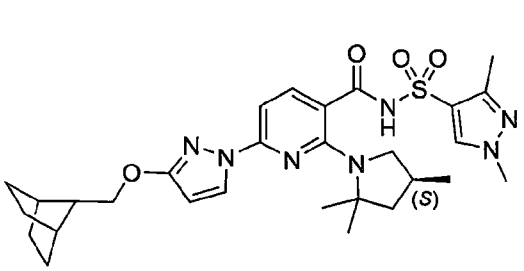
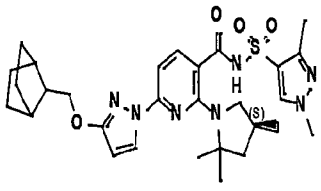
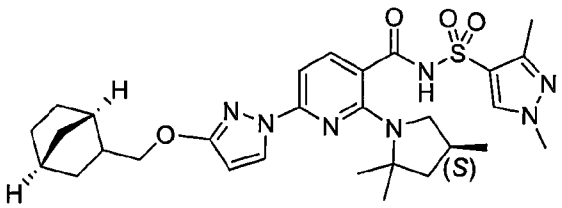
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

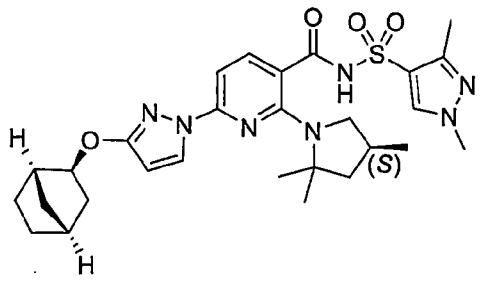
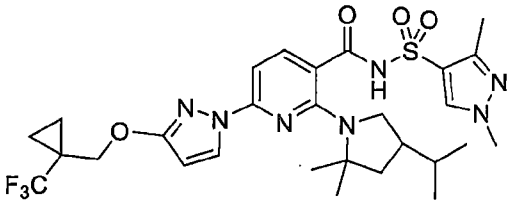
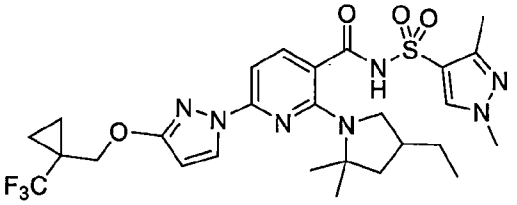
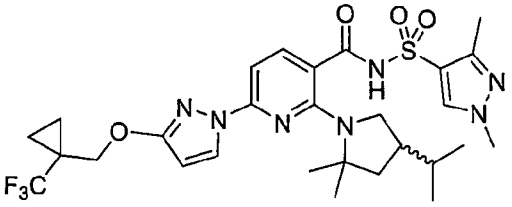
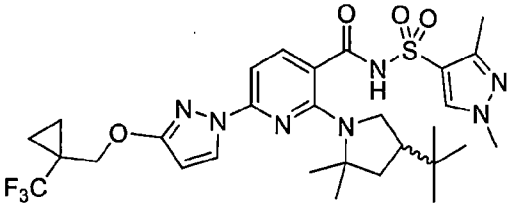
33. 如實施例 1 之化合物，其具有下式中之任一者：


、

、

，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

34. 如實施例 1 之化合物，其具有以下各式中之任一者：

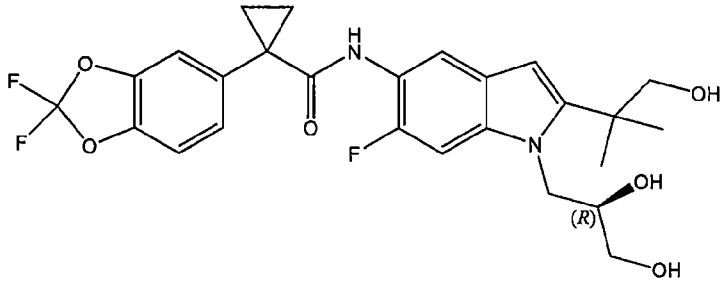

、

、

、

、

、

、

、


、

或

、

或

，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物。

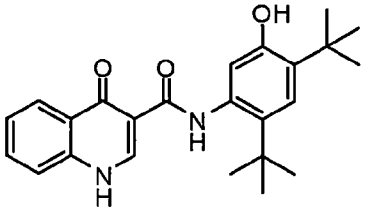
35. 一種醫藥組合物，其包含至少一種選自如實施例 1 至 34 中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物的化合物及視情況以下各項中之一或多者：

(a) 化合物 II：


，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物；

(b) 化合物 III：

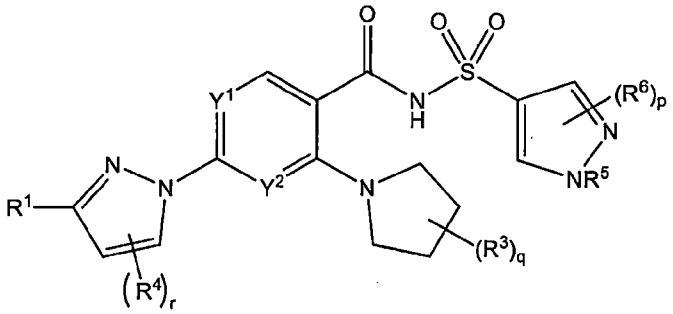

，

其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物；及

(c) 醫藥學上可接受之載劑。

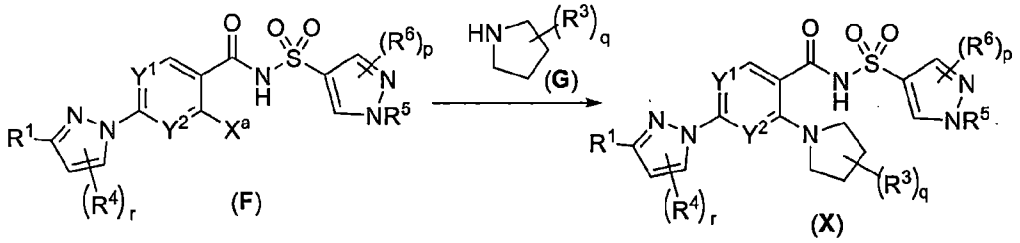
36. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例 1 至 34 中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物；或如實施例 35 之醫藥組合物。

37. 一種製備下式(X)化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法，



，

其包含使式(F)化合物或其鹽與式(G)化合物或其鹽反應以生成式(X)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物：



其中在該等式中之每一者中：

- Y^1 及 Y^2 中之一者為 N 且另一者為 CH；

- $\mathbf{R^1}$ 為-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R}^2)_2)_m\mathbf{R}^7$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及 C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5}環烷基之取代基取代，該 C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^3}$ 獨立地選自視情況經一或多個羥基取代之 C_1-C_4 烷基，或視情況兩個孿位 $\mathbf{R^3}$ 與其所附接之碳原子一起形成 C_{3-4} 環烷基；

- 各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_4 烷基；

- 各 $\mathbf{R^6}$ 係選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2 烷氧基、C_1-C_2 烷基及鹵化 C_1-C_2 烷基；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2 烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10} 環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2 烷基、鹵化 C_1-C_2 烷基及鹵素之取代基取代；

- X^a 為 F 或 Cl；

-k 為 0 或 1；

- r 為 0 或 1；

- m 為 0、1、2 或 3；

- p 為 0、1 或 2；且

- q 為 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8。

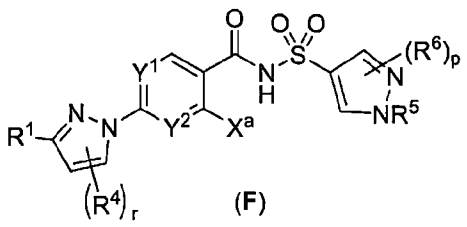
38. 如實施例 37 之方法，其中 Y^2 為 N；且各 Y^1 為 CH。

39. 如實施例 37 或 38 之方法，其中式(F)化合物或其鹽與式(G)化合物或其鹽之該反應係在鹼存在下實施。

40. 如實施例 37 至 39 中任一者之方法，其中採用式(G)化合物之鹽。

41. 如實施例 40 之方法，其中式(G)化合物之該鹽為式(G)化合物之 HCl 鹽。

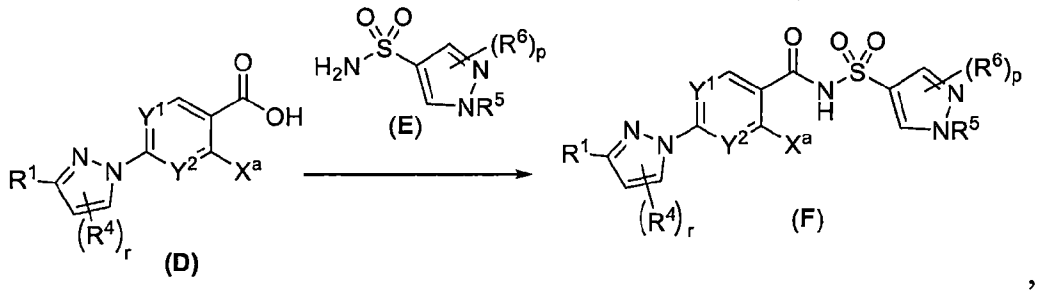
42. 一種製備式(F)化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法，



(F)

，

其包含使式(D)化合物或其鹽與式(E)化合物或其鹽反應以生成式(F)化合物或其鹽：



其中在該等式中之每一者中：

- Y^1及Y^2中之一者為N且另一者為CH；

- $\mathbf{R^1}$為$-(C(\mathbf{R^2})_2)_k-O-(C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各$\mathbf{R^2}$獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及C_{3-5}環烷基之取代基取代，該C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各$\mathbf{R^4}$獨立地選自鹵素；

- 各$\mathbf{R^5}$獨立地選自氫及C_1-C_4烷基；

- 各$\mathbf{R^6}$係選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化C_1-C_2烷基；

- $\mathbf{R^7}$係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- X^a為F或Cl；

- k為0或1；

- r為0或1；

- m為0、1、2或3；且

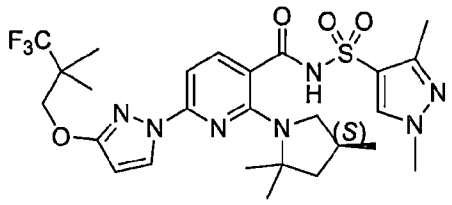
- p 為 0、1 或 2。

43. 如實施例 42 之方法，其中 Y^2 為 N；且 Y^1 為 CH。

44. 如實施例 42 或 43 之方法，其中式(D)化合物或其鹽與式(E)化合物或其鹽之該反應係在鹼或酸存在下實施。

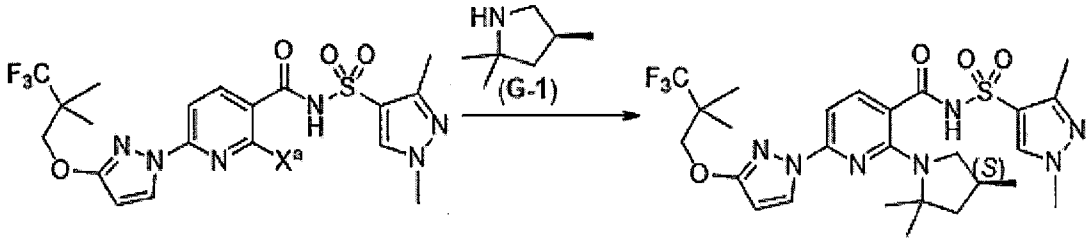
45. 如實施例 42 或 43 之方法，其中式(D)化合物或其鹽與式(E)化合物或其鹽之該反應包含使式(D)化合物與偶合試劑反應且隨後與式(E)化合物在鹼存在下反應。

46. 一種製備下式化合物或其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法，



(化合物 1)

其包含使其中 X^a 為 F 或 Cl 之式(F-1)化合物或其鹽與式(G-1)化合物或其鹽反應以生成該化合物或其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物：



(F-1)　　(G-1)　　化合物 (1)

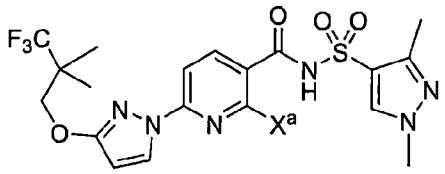
其中式(F-1)中之 X^a 為 F 或 Cl。

47. 如實施例 46 之方法，其中式(F-1)化合物或其鹽與式(G-1)化合物或其鹽之該反應係在鹼存在下實施。

48. 如實施例 46 或 47 之方法，其中採用式(G-1)化合物之鹽。

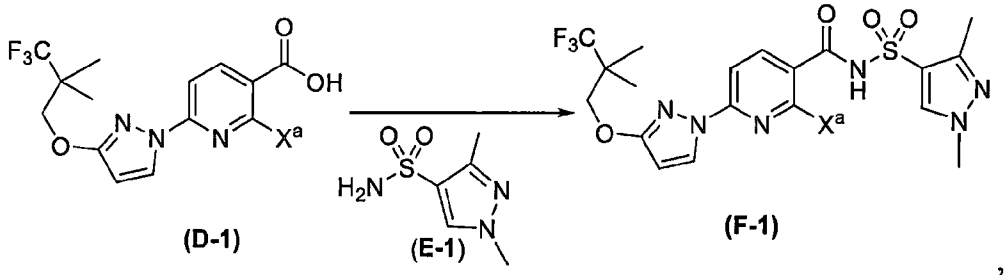
49. 如實施例 48 之方法，其中式(G-1)化合物之該鹽係式(G-1)化合物之 HCl 鹽。

50. 一種製備式(F-1)化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法，



(F-1)

其包含使式(D-1)化合物及式(E-1)化合物反應以生成式(F-1)化合物或其鹽：



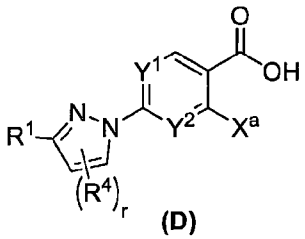
(D-1)　(E-1)　(F-1)

其中在該等式中之每一者中，X^a為 F 或 Cl。

51. 如實施例 50 之方法，其中式(D-1)化合物或其鹽與式(E-1)化合物或其鹽之該反應係在鹼存在下實施。

52. 如實施例 50 之方法，其中式(D-1)化合物或其鹽與式(E-1)化合物或其鹽之該反應包含使式(D-1)化合物與偶合試劑反應且隨後與式(E-1)化合物在鹼存在下反應。

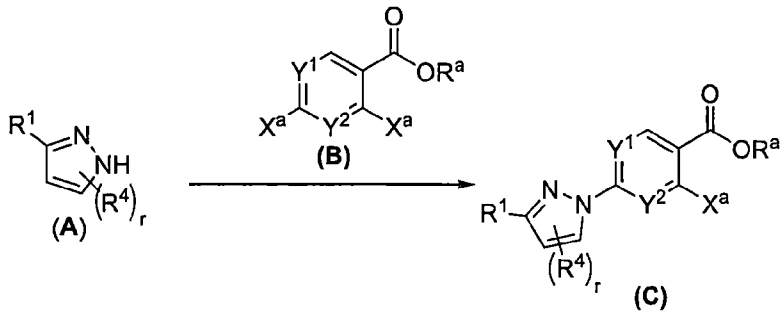
53. 一種製備式(D)化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法，



(D)

其包含：

(i) 使式(A)化合物或其鹽與式(B)化合物或其鹽反應以生成式(C)化合物或其鹽：



；及

(ii) 水解式(C)化合物之-C(O)OR^{a}基團以生成式(D)化合物或其鹽，

其中在該等式中之每一者中：

- Y^1及Y^2中之一者為N且另一者為CH；

- $\mathbf{R^1}$為-(C($\mathbf{R^2}$)$_2$)$_k$-O-(C($\mathbf{R^2}$)$_2$)$_m$$\mathbf{R^7}$，

- 各$\mathbf{R^2}$獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及C_{3-5}環烷基之取代基取代，該C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各$\mathbf{R^4}$獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^7}$係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自C_1-C_2烷基、鹵化C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- X^a為F或Cl；

-k為0或1；

- r為0或1；且

- m為0、1、2或3。

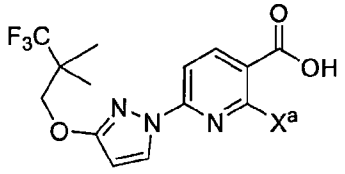
54. 如實施例53之方法，其中Y^2為N；且Y^1為CH。

55. 如實施例53或54之方法，其中該-C(O)OR^{a}基團之該水解係在鹼存在下實施。

56. 如實施例 53 至 55 中任一者之方法，其中式(A)化合物或其鹽與式(B)化合物或其鹽之該反應係在鹼存在下實施。

57. 如實施例 53 至 56 中任一者之方法，其中 R^a 為乙基或第三丁基。

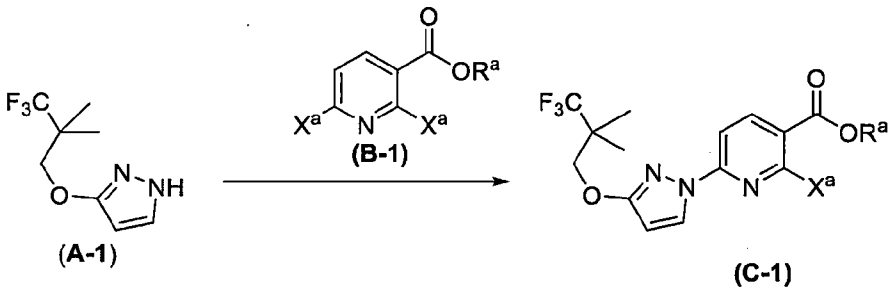
58. 一種製備式(D-1)化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物之方法，



(D-1)，

其包含：

(i) 使式(A-1)化合物或其鹽及式(B-1)化合物或其鹽反應以生成式(C-1)化合物或其鹽：



(A-1)　　(B-1)　　(C-1)；及

(ii) 水解式(C-1)化合物或其鹽之-C(O)OR^a基團以生成式(D-1)化合物或其鹽，

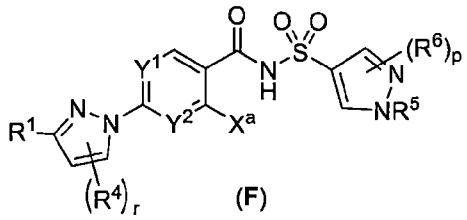
其中在該等式中之每一者中，各 R^a 獨立地選自 C_1-C_4 烷基；且各 X^a 獨立地為 F 或 Cl。

59. 如實施例 58 之方法，其中該-C(O)OR^a基團之該水解係在鹼或酸存在下實施。

60. 如實施例 58 或 59 之方法，其中式(A-1)化合物或其鹽及式(B-1)化合物或其鹽之該反應係在鹼存在下實施。

61. 如實施例 58 至 60 中任一者之方法，其中 R^a 為乙基或第三丁基。

62. 一種式(F)化合物或其鹽，



(F)

或上述任一者之氘化衍生物，其中在該等式中之每一者中：

- $\mathbf{R^1}$ 為-$(C(\mathbf{R^2})_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及 C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5}環烷基之取代基取代，該 C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^5}$ 係選自氫及 C_1-C_4烷基；

- 各 $\mathbf{R^6}$ 係選自鹵素、氰基、羥基、羥甲基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2烷基及鹵化 C_1-C_2烷基；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- X^a 為 F 或 Cl

- k 為 0 或 1；

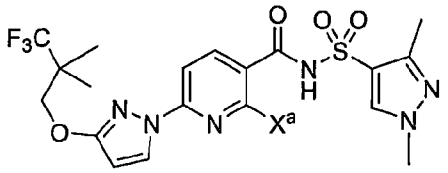
- r 為 0 或 1；

- m 為 0、1、2 或 3；且

- p 為 0、1 或 2。

63. 如實施例 62 之化合物，其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 Y^2 為 N；且各 Y^1 為 CH。

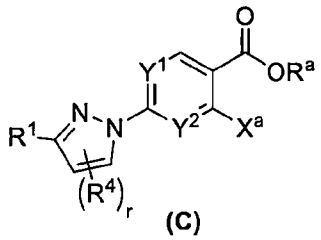
64. 一種式(F-1)化合物或其鹽，



(F-1)

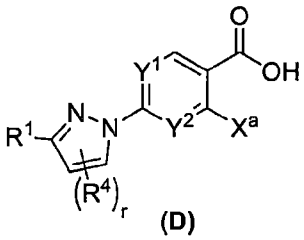
或上述任一者之氘化衍生物，其中 X^a 為 F 或 Cl。

65. 一種式(C)化合物或(D)或其鹽，



(C)

或



(D)

，

或上述任一者之氘化衍生物，其中在該等式中之每一者中：

- Y^1 及 Y^2 中之一者獨立地為 N 且另一者獨立地為 CH；

- $\mathbf{R^1}$ 為-$(C(\mathbf{R^2})_2)_k$-O-$(C(\mathbf{R^2})_2)_m\mathbf{R^7}$，

- 各 $\mathbf{R^2}$ 獨立地選自氫；鹵素；氰基；羥基；C_1-C_2烷氧基；及 C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素、羥基及 C_{3-5}環烷基之取代基取代，該 C_{3-5}環烷基視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- 各 $\mathbf{R^4}$ 獨立地選自鹵素；

- $\mathbf{R^7}$ 係選自氫、鹵素、氰基、C_1-C_2烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自鹵素及羥基之取代基取代，及 C_3-C_{10}環烷基，其視情況經一或多個各自獨立地選自 C_1-C_2烷基、鹵化 C_1-C_2烷基及鹵素之取代基取代；

- R^a 為 C_1-C_4烷基；

- X^a 為 F 或 Cl；

- k 為 0 或 1；

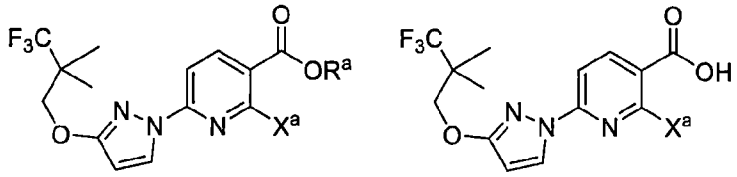
- r 為 0 或 1；且

- m為0、1、2或3。

66. 如實施例65之化合物，其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中各 Y^2 獨立地為N；且各 Y^1 獨立地為CH。

67. 如實施例65之化合物，其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 R^a 為乙基或第三丁基。

68. 一種式(C-1)或(D-1)之化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物，

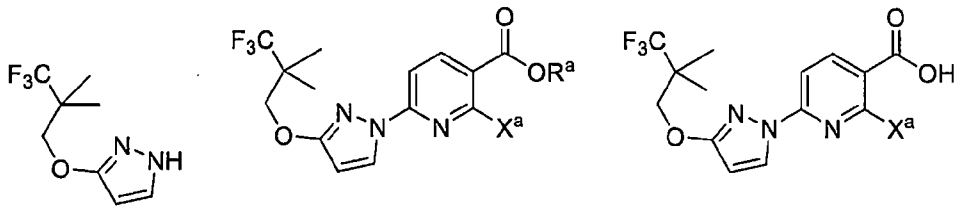


(C-1) 或 (D-1) ，

其中 R^a 為 C_1-C_4 烷基；且各 X^a 獨立地為F或Cl。

69. 如實施例68之化合物，其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其中 R^a 為乙基或第三丁基。

70. 一種式(A-1)、(C-1)或(D-1)之化合物或其鹽或上述任一者之氘化衍生物，

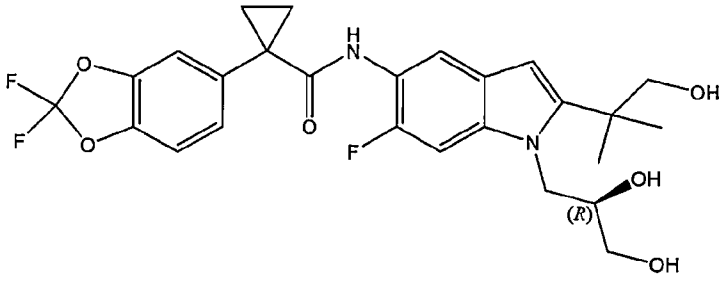


(A-1) 、 (C-1) 或 (D-1) ，

其中 R^a 為 C_1-C_4 烷基；且各 X^a 獨立地為F或Cl。

71. 一種至少一種選自如實施例1至34中任一者之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物的化合物及視情況以下各項中之一或多者的用途，

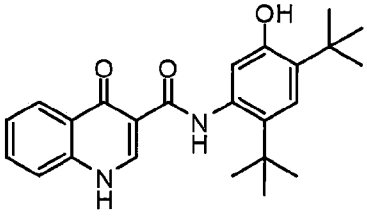
(a) 化合物II：



，

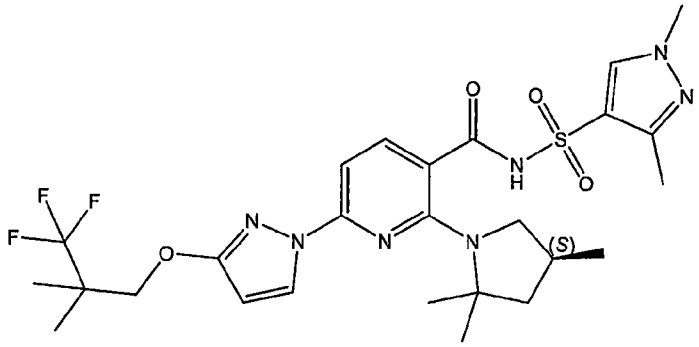
其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物；及

(b) 化合物 III：



，其醫藥學上可接受之鹽或上述任一者之氘化衍生物，其用於治療囊性纖維化。

72. 一種化合物 **1** 之晶形 A，



1。

73. 如實施例 72 之晶形 A，其呈實質上純的形式。

74. 如實施例 72 之晶形 A，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：6.6 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.6 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2。

75. 如實施例 72 之晶形 A，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：6.6 ± 0.2、9.6 ± 0.2、13.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2。

76. 如實施例 72 之晶形 A，其特徵在於在三個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：6.6 ± 0.2、13.1 ± 0.2、18.2 ± 0.2。

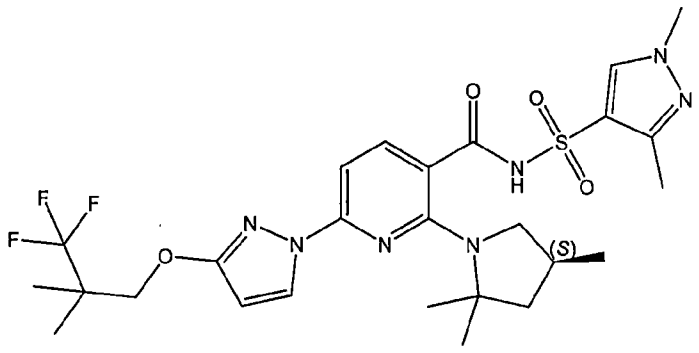
77. 如實施例 72 之晶形 A，其特徵在於在六個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：6.6 ± 0.2、9.6 ± 0.2、13.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2。

78. 如實施例 72 之晶形 A，其特徵在於實質上類似於圖 2 中者之 X 射線粉末繞射圖。

79. 一種化合物 **1** 之晶形 A，其係藉由包含以下之製程來製備：去溶劑化至少一種選自晶形 M、晶形 E、晶形 P1、晶形 P2 及晶形 AA2 之化合物 **1** 之晶形。

80. 一種化合物 **1** 之晶形 A，其係藉由包含以下之製程來製備：去溶劑化至少一種選自晶形 PA、晶形 AN、晶形 MK 及晶形 AA1 之化合物 **1** 之晶形，隨後使所得去溶劑化物經受在室溫下真空乾燥 12 至 100 小時。

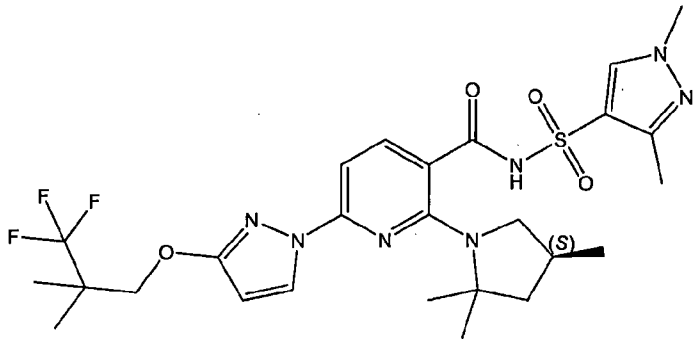
81. 至少一種化合物 **1** 之溶劑合物，



1

其選自化合物 **1** 之甲醇溶劑合物、乙醇溶劑合物、1-丙醇溶劑合物、2-丙醇溶劑合物、乙酸溶劑合物、甲苯溶劑合物、環丁碸溶劑合物、丙酸溶劑合物、甲基第三丁基醚溶劑合物、異丁酸溶劑合物、苯甲醚溶劑合物、甲基丁基酮溶劑合物及二甲苯溶劑合物。

83. 一種化合物 **1** 之晶形 M，



1。

84. 如實施例 83 之晶形 M，其呈實質上純的形式。

85. 如實施例 83 之晶形 M，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：7.0 ± 0.2、11.6 ± 0.2、13.1 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.2 ± 0.2、15.9 ± 0.2、16.4 ± 0.2、17.8 ± 0.2 及 19.3 ± 0.2。

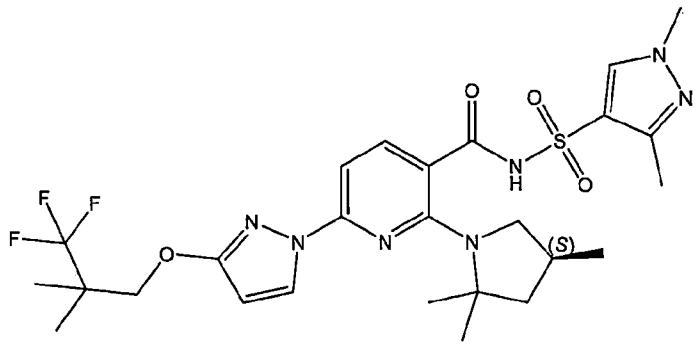
86. 如實施例 83 之晶形 M，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：11.6 ± 0.2、13.1 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.2 ± 0.2、17.8 ± 0.2 及 19.3 ± 0.2。

87. 如實施例 83 之晶形 M，其特徵在於在三個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：11.6 ± 0.2、17.8 ± 0.2 及 13.1 ± 0.2。

88. 如實施例 83 之晶形 M，其特徵在於在六個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：11.6 ± 0.2、13.1 ± 0.2、13.7 ± 0.2、15.2 ± 0.2、17.8 ± 0.2 及 19.3 ± 0.2。

89. 如實施例 83 之晶形 M，其特徵在於實質上類似於圖 13 中者之 X 射線粉末繞射圖。

90. 一種化合物 **1** 之晶形 E，



1。

91. 如實施例 90 之晶形 E，其呈實質上純的形式。

92. 如實施例 90 之晶形 E，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：7.0 ± 0.2、11.2 ± 0.2、12.8 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.1 ± 0.2、15.1 ± 0.2、16.1 ± 0.2、17.8 ± 0.2 及 18.9 ± 0.2。

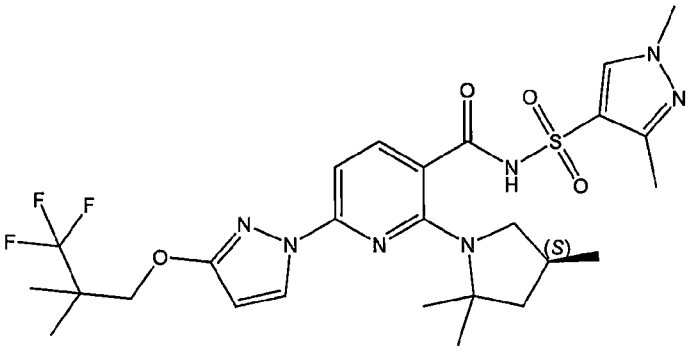
93. 如實施例 90 之晶形 E，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：11.2 ± 0.2、12.8 ± 0.2、13.2 ± 0.2、15.1 ± 0.2、16.1 ± 0.2 及 17.8 ± 0.2。

94. 如實施例 90 之晶形 E，其特徵在於在三個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：12.8 ± 0.2、16.1 ± 0.2 及 17.8 ± 0.2。

95. 如實施例 90 之晶形 E，其特徵在於在六個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：11.2 ± 0.2、12.8 ± 0.2、13.2 ± 0.2、15.1 ± 0.2、16.1 ± 0.2 及 17.8 ± 0.2。

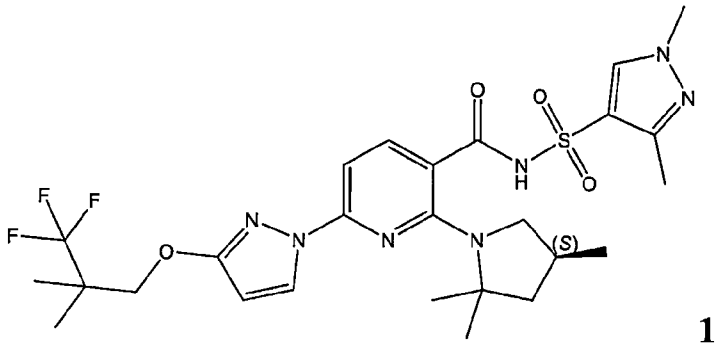
96. 如實施例 90 之晶形 E，其特徵在於實質上類似於圖 14 中者之 X 射線粉末繞射圖。

97. 一種製備化合物 **1** 之晶形 A 之方法，



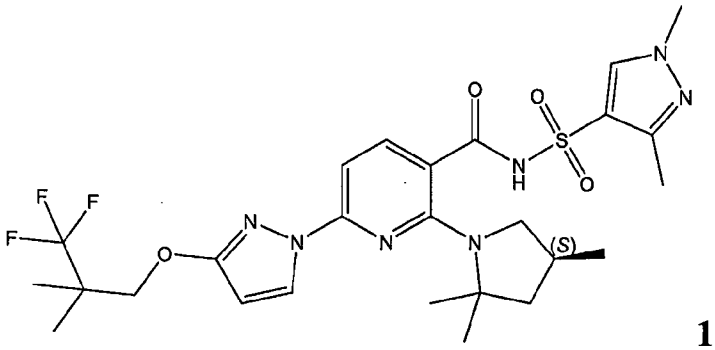
1，其包含在 50℃至 85℃範圍內之溫度下攪拌化合物 **1** 於溶劑系統中之溶液或懸浮液。

98. 一種製備化合物 **1** 之晶形 A 之方法，



1，其包含去溶劑化選自以下之化合物 **1** 之溶劑合物：化合物 1 之甲醇溶劑合物、乙醇溶劑合物、1-丙醇溶劑合物、2-丙醇溶劑合物、乙酸溶劑合物、甲苯溶劑合物、環丁碸溶劑合物、丙酸溶劑合物、甲基第三丁基醚溶劑合物、異丁酸溶劑合物、苯甲醚溶劑合物、甲基丁基酮溶劑合物及二甲苯溶劑合物。

99. 一種化合物 **1** 之鉀鹽之晶形 X，



1。

100. 如實施例 99 之晶形 X，其呈實質上純的形式。

101. 如實施例 99 之晶形 X，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：4.9 ± 0.2、5.9 ± 0.2、8.1 ± 0.2、8.5 ± 0.2、10.3 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.9 ± 0.2、14.6 ± 0.2 及 17.0 ± 0.2。

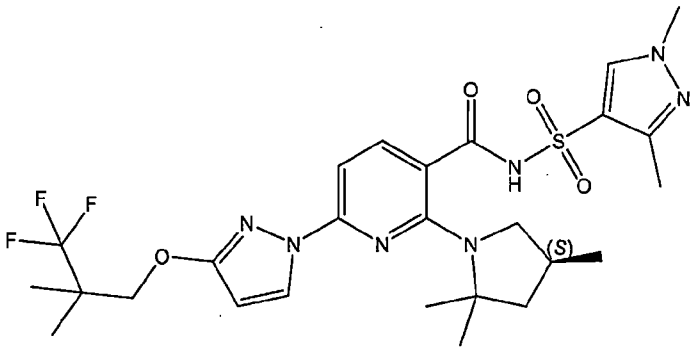
102. 如實施例 99 之晶形 X，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：4.9 ± 0.2、5.9 ± 0.2、8.1 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.9 ± 0.2 及 17.0 ± 0.2。

103. 如實施例 99 之晶形 X，其特徵在於在三個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：4.9 ± 0.2、5.9 ± 0.2 及 13.0 ± 0.2。

104. 如實施例 99 之晶形 X，其特徵在於在六個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：4.9 ± 0.2、5.9 ± 0.2、8.1 ± 0.2、13.0 ± 0.2、13.9 ± 0.2 及 17.0 ± 0.2。

105. 如實施例 99 之晶形 X，其特徵在於實質上類似於圖 15 中者之 X 射線粉末繞射圖。

106. 一種化合物 **1** 之鈉鹽之晶形 Y，



1。

107. 如實施例 106 之晶形 Y，其呈實質上純的形式。

108. 如實施例 106 之晶形 Y，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：3.5 ± 0.2、7.0 ± 0.2、11.7 ± 0.2、12.8 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.2 ± 0.2、15.4 ± 0.2、16.6 ± 0.2 及 18.0 ± 0.2。

109. 如實施例 106 之晶形 Y，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：3.5 ± 0.2、7.0 ± 0.2、11.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.2 ± 0.2 及 18.0 ± 0.2

110. 如實施例 106 之晶形 Y，其特徵在於在三個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：7.0 ± 0.2、11.7 ± 0.2 及 13.2 ± 0.2。

111. 如實施例 106 之晶形 Y，其特徵在於在六個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：3.5 ± 0.2、7.0 ± 0.2、11.7 ± 0.2、13.2 ± 0.2、14.2 ± 0.2 及 18.0 ± 0.2。

112. 如實施例 106 之晶形 Y，其特徵在於實質上類似於圖 16 中者之 X 射線粉末繞射圖。

113. 一種固體分散物，其包含化合物 **1** 及聚合物。

114. 如實施例 113 之固體分散物，其包含以該固體分散物之總重量計 50 wt%之化合物 **1** 及 50 wt%之聚合物或以該固體分散物之總重量計 80 wt%之化合物 **1** 及 20 wt%之聚合物。

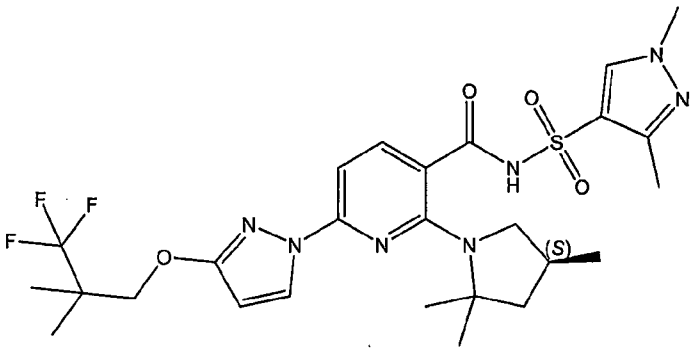
115. 如實施例 113 或 114 之固體分散物，其中該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素或聚乙烯基吡咯啶酮。

116. 一種醫藥調配物，其包含至少一種如實施例 72 至 96 及 99 至 112 中任一者之晶形及醫藥學上可接受之載劑。

117. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與至少一種如實施例 72 至 96 及 199 至 112 中任一者之晶形。

118. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例 113 至 115 中任一者之固體分散物。

119. 一種化合物 **1** 之晶形 P2，



1。

120. 如實施例 119 之晶形 P2，其呈實質上純的形式。

121. 如實施例 119 之晶形 P2，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：10.2 ± 0.2、10.9 ± 0.2、12.6 ± 0.2、12.9 ± 0.2、15.0 ± 0.2、15.9 ± 0.2、16.2 ± 0.2、16.5 ± 0.2 及 17.6 ± 0.2。

122. 如實施例 119 之晶形 P2，其特徵在於在至少三個選自以下之 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：10.9 ± 0.2、12.6 ± 0.2、12.9 ± 0.2、15.0 ± 0.2、16.5 ± 0.2 及 17.6 ± 0.2。

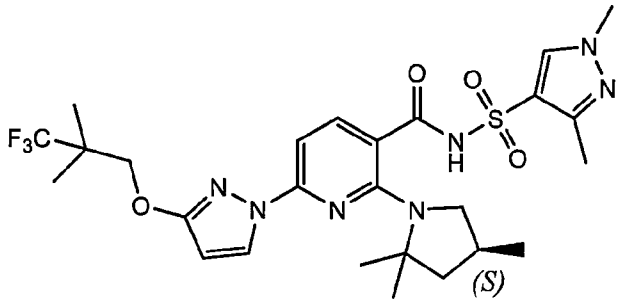
123. 如實施例 119 之晶形 P2，其特徵在於在三個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：10.9 ± 0.2、12.6 ± 0.2 及 17.6 ± 0.2。

124. 如實施例 119 之晶形 P2，其特徵在於在六個以下 2θ 值具有信號之 X 射線粉末繞射圖：10.9 ± 0.2、12.6 ± 0.2、12.9 ± 0.2、15.0 ± 0.2、16.5 ± 0.2 及 17.6 ± 0.2。

125. 如實施例 119 之晶形 P2，其特徵在於實質上類似於圖 17 中者之 X 射線粉末繞射圖。

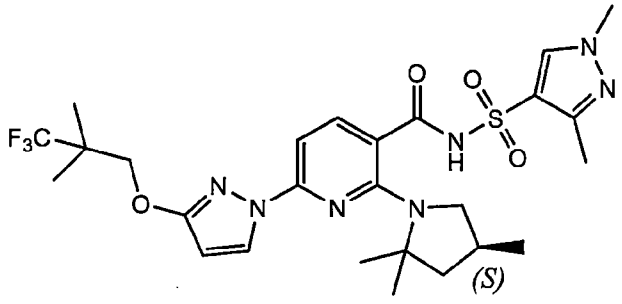
【0192】 其他實施例包括：

A. 一種化合物 1，其具有下式：



。

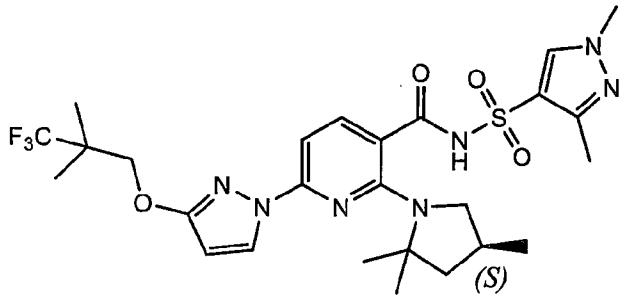
B. 一種化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽，其具有式



。

C. 一種醫藥組合物，其包含：

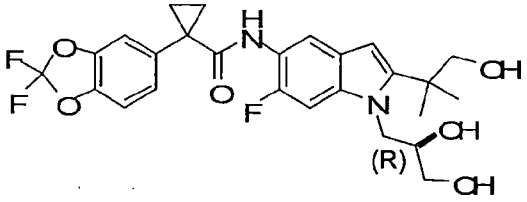
(i) 式之化合物 1



及

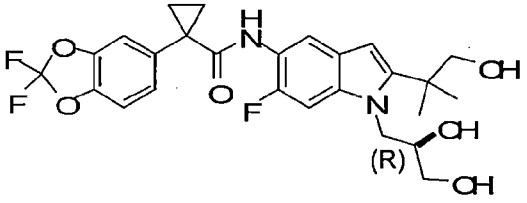
(ii) 醫藥學上可接受之載劑。

D. 如實施例 C 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 II：



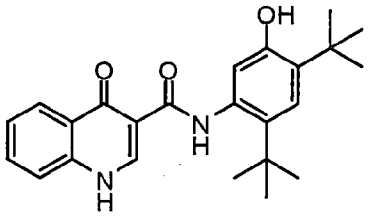
。

E. 如實施例 C 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 II 之醫藥學上可接受之鹽：



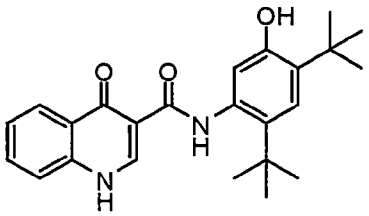
。

F. 如實施例 C 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



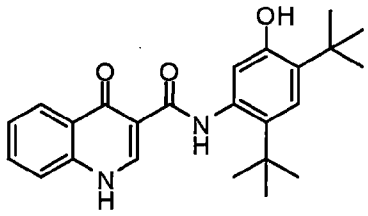
。

G. 如實施例 C 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III 之醫藥學上可接受之鹽：



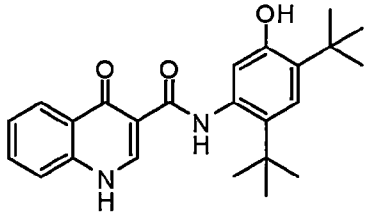
。

H. 如實施例 D 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



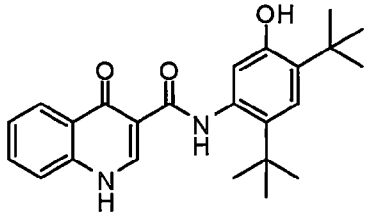
。

I. 如實施例 D 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III 之醫藥學上可接受之鹽：



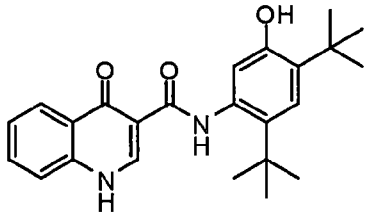
。

J. 如實施例 E 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



。

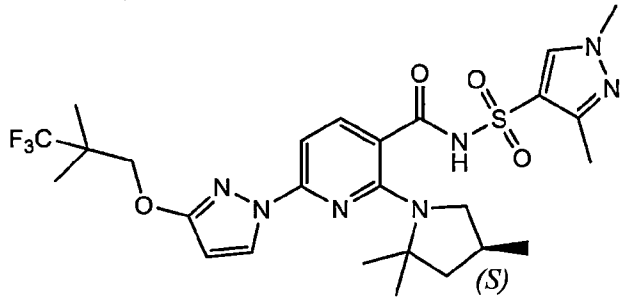
K. 如實施例 E 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III 之醫藥學上可接受之鹽：



。

L. 一種醫藥組合物，其包含：

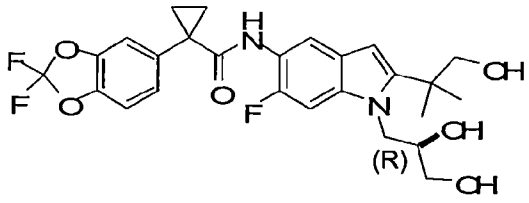
(A) 式之化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽



及

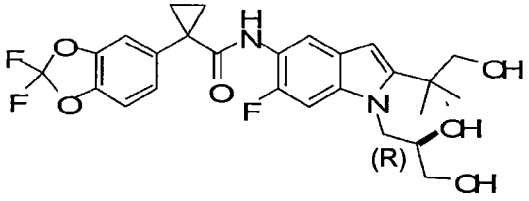
(B) 醫藥學上可接受之載劑。

M. 如實施例 L 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 II：



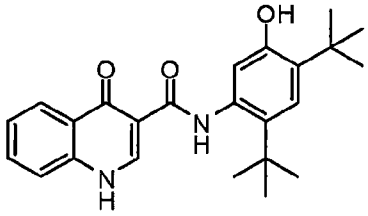
。

N. 如實施例 L 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 II 之醫藥學上可接受之鹽：



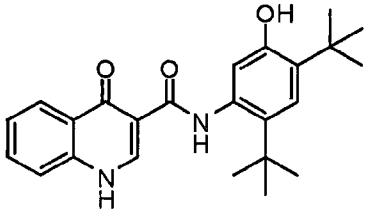
。

O. 如實施例 L 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



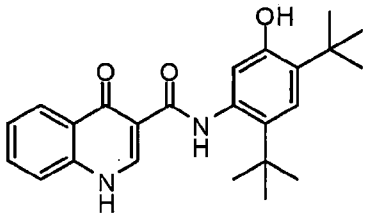
。

P. 如實施例 L 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III 之醫藥學上可接受之鹽：



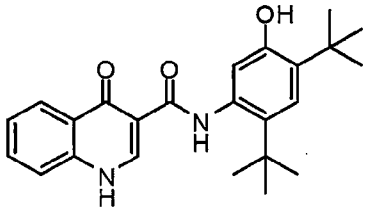
。

Q. 如實施例 M 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



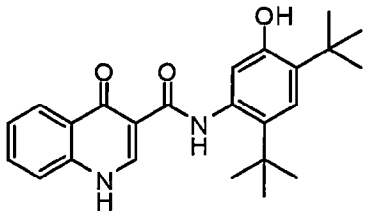
。

R. 如實施例 M 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III 之醫藥學上可接受之鹽：



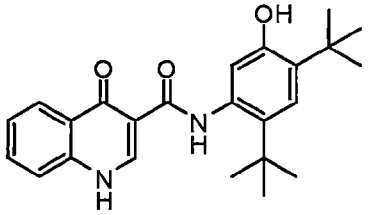
。

S. 如實施例 M 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



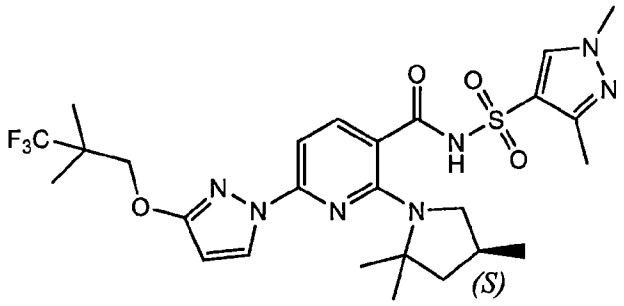
。

T. 如實施例M之醫藥組合物，其進一步包含化合物III之醫藥學上可接受之鹽：



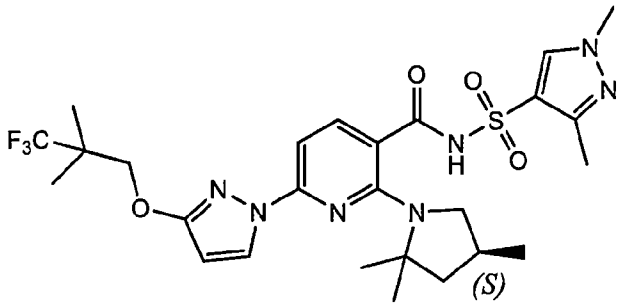
。

U. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與下式之化合物 1



。

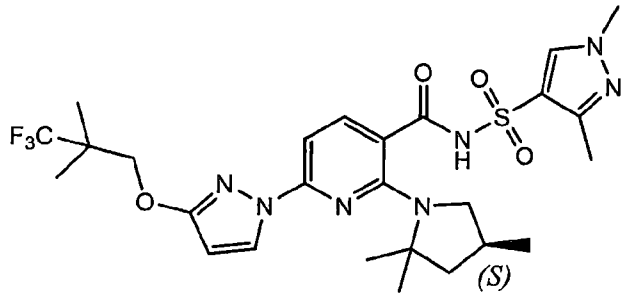
V. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與下式化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽



。

W.一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與包含以下之醫藥組合物：

(A) 下式之化合物 1

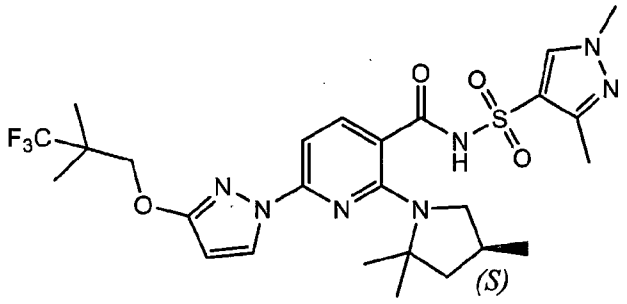


及

(B) 醫藥學上可接受之載劑。

X. 一種治療囊性纖維化之方法，其包含向有需要之患者投與包含以下之醫藥組合物：

下式化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽



及

醫藥學上可接受之載劑。

一般實驗程序

【0193】 下文實例之某些縮寫之定義係如下文所概述：

Boc 酸酐($(Boc)_2O$)：二碳酸二第三丁基酯

CDI：羰基二咪唑

DABCO：1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷

DBU：1,8-二氮雜雙環(5.4.0)十一-7-烯

DCM：二氯甲烷

DIAD：偶氮二甲酸二異丙基酯

DIEA (DIPEA；*N,N*-二異丙基乙胺)

DMA：*N,N*-二甲基乙醯胺

DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺

DMSO：二甲基亞碸

Et_2O：乙醚

EtOH：乙醇

HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸鹽

IPA：異丙醇

MeOH：甲醇

NMP：*N*-甲基-2-吡咯啶酮

MTBE：甲基第三丁基醚

TBS-Cl：第三丁基二甲基矽基氯

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

p-TsOH：對甲苯磺酸

TPPO-DIAD 複合物：氧化三苯膦與偶氮二甲酸二異丙基酯之複合物

【0194】 除非另有所述，否則試劑及起始物質係藉由商業來源獲得且不經純化即使用。在以分別 400MHz 及 100 MHz 之 ^1H 及 ^{13}C 共振頻率操作之 Bruker Biospin DRX 400 MHz FTNMR 光譜儀或 300 MHz NMR 光譜儀上獲取質子及碳 NMR 光譜。使用寬帶觀察(BBFO)探針利用 20 Hz 試樣旋轉以分別 0.1834 及 0.9083 之 Hz/Pt 數位解析度獲取一維質子及碳光譜。所有質子及碳光譜皆在溫度控制下在 30°C下使用標準的先前公開之脈衝序列及常規處理參數來獲取。藉由逆相 UPLC 使用 Waters 製造之 Acquity UPLC BEH C_{18} 管柱(50 × 2.1 mm, 1.7 μm 粒子) (pn：186002350)及以 1-99%移動相 B 運行 3.0 分鐘之雙重梯度來測定化合物之最終純度。移動相 A = H_2O (0.05 % CF_3CO_2H)。移動相 B = CH_3CN (0.035 % CF_3CO_2H)。流速= 1.2 mL/min，注入體積= 1.5 μL，且管柱溫度 = 60°C。藉由對

兩個 UV 跡線(220 nm, 254 nm)之曲線下面積(AUC)求平均值來計算最終純度。低解析度質譜係報告為使用配備有電噴霧離子化(ESI)源且能夠達成 0.1 Da 之質量準確度及 1000(解析度無單位)之最小解析度之單一四極桿質譜儀在檢測範圍內獲得之 $[M+H]^+$物質。使用對掌性氣相層析(GC)分析(15 分鐘)在 Agilent 7890A/MSD 5975C 儀器上使用 Restek Rt-βDEXcst (30m × 0.25mm × 0.25um_df) 管柱利用 2.0 mL/min 流速(H_2載氣)在 220°C之注入溫度及 120°C之烘箱溫度下測定(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯之光學純度。

粉末 X 射線繞射

【0195】 在室溫下使用 PANalytical's X-pert Pro 繞射儀利用銅輻射(1.54060 Å)實施粉末 x 射線繞射量測。入射光束源包括可變發散狹縫以確保試樣上及繞射光束側上之照明長度恆定；使用快速線性固態檢測器，其中以掃描模式測得之活性長度為 2.12 度 2θ。將粉末試樣包裝於零背景矽夾持具之凹陷區域上並實施旋轉以達成較佳統計。自 4 至 40 度 2θ 以 0.017 度之步長及 15.5s 之掃描步進時間量測對稱掃描。

【0196】 圖 2 顯示化合物 1 之形式 A 之 XRPD 光譜。形式 A 之單晶結構已經闡明。晶體結構證實分子之絕對構形，且所計算 XRPD 圖案顯示與實驗圖案具有良好一致性。化合物 1 之形式 A 以 $P2_12_12_1$ 之斜方單位晶胞形成，a=15.74，b=22.86，c=26.59 (埃)，α=β=γ=90，Z=12V=9575，Flack =0.08。熟悉此項技術者將認識到該等晶體參數可能存在變化，此端視(例如)溫度、壓力或儀器間之可變性而定。

【0197】 圖 3 顯示與 XRD 計算值(底部)相比之化合物 1 之形式 A 之 XRPD 實驗值(頂部)，該 XRPD 實驗值係自單晶資料計算。圖 3 顯示圖 3 之化合物 1 之形式 A 之 XRPD 實驗值及計算值之重疊。

【0198】 圖 5 顯示藉由 50 wt%化合物 1 於 HPMCAS-HG 中之噴霧乾燥分散物(SDD)製備之非晶形化合物 1 之 XRPD 光譜。

調節式差示掃描量熱法(MDSC)

【0199】 使用 MDSC 來測定非晶形材料之玻璃轉變溫度。MDSC 係使用 TA Discovery DSC 差示掃描量熱計(TA Instruments, New Castle, DE)來實施。該儀器係利用銦來校準。將大約 1-3 mg 之試樣稱重至使用帶一個孔之蓋捲曲之密封盤中。在 1 分鐘內自-20°C至 200°C以 2°C/min 之加熱速率以+/- 1°C之調節掃描 MDSC 試樣。收集資料並藉由 TA Instruments Trios 軟體(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析。

【0200】 圖 6 顯示 50 wt%化合物 1 於 HPMCAS-HG 中之噴霧乾燥分散物(SDD)之 MDSC 光譜且顯示 SDD 具有約 106°C之中點溫度。

單晶分析

【0201】 λλ 在配備有 Mo K_α 輻射(λ = 0.71073 Å)或 Cu K_α 輻射(λ = 1.5478)及 CCD 檢測器之 Bruker 繞射儀上在 100K 或 298K 下獲取 X 射線繞射資料。解析結構並使用 SHELX 程式進行精修(Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122)。

熱重分析(TGA)

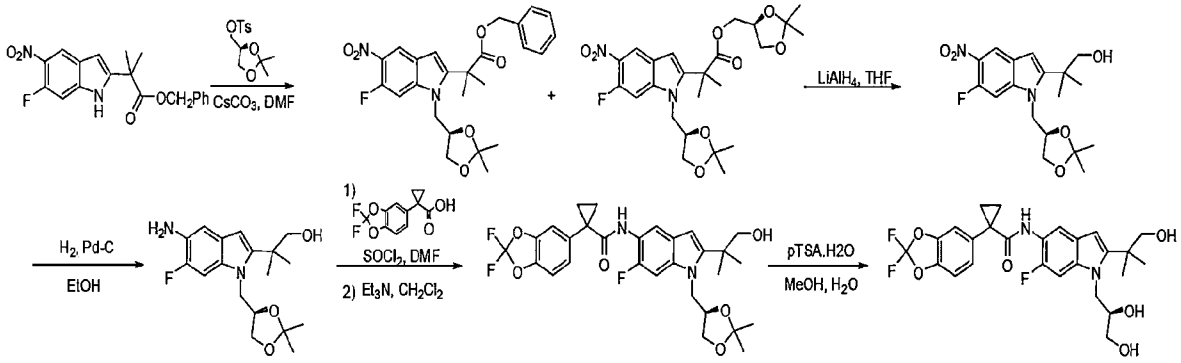
【0202】 使用 TGA 來研究所表徵批料中殘留溶劑之存在，且鑑別試樣發生分解之溫度。在 TA Discovery 熱重分析儀或等效儀器上收集 TGA 資料。自 25°C至 350°C以 10°C/min 之加熱速率掃描大約 1-5 mg 重量之試樣。收集資料並藉由 Trios 軟體(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析或藉由 Thermal Advantage Q SeriesTM 軟體收集並藉由 Universal 分析軟體(TA Instruments, New Castle, DE)進行分析。

差示掃描量熱法(DSC)

【0203】 使用 TA Instruments Q2000 或等效儀器獲取 DSC 資料。將具有介於 1mg 與 10 mg 之間之重量之試樣稱重至鋁盤中。將此盤置於量熱計池中之試樣位置中。將空盤置於參考位置中。閉合量熱計池並使氮流通過該池。設置加熱程式以將試樣以 10°C/min 之加熱速率加熱至 200-350°C之溫度。當完成運行時，使用系統軟體中之 DSC 分析程式來分析資料。在高於及低於觀察到吸熱之溫度範圍之基線溫度點之間對所觀察到之吸熱及放熱進行積分。所報告資料為分解起始溫度、峰溫度及焓。

合成實例

化合物 II：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)環丙烷甲醯胺之合成



步驟 1：(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸苄基酯及 2-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基酯

【0204】 將碳酸銫(8.23 g, 25.3 mmol)添加至 2-(6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸苄基酯(3.0 g, 8.4 mmol)及 4-甲基苯磺酸(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基酯(7.23 g, 25.3 mmol)於 DMF (N,N-二甲基甲醯胺) (17 mL)中之混合物中。將反應物在氮氣氛圍下在 80°C下攪拌 46 小時。然後將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌合併之乙酸乙酯層，經 $MgSO_4$

乾燥，過濾並濃縮。粗產物為含有上文所顯示之兩種產物之黏性褐色油狀物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸苄基酯，ESI-MS *m/z* 計算值 470.2，實驗值 471.5 $(M+1)^+$。滯留時間 2.20 分鐘。2-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲酯，ESI-MS *m/z* 計算值 494.5，實驗值 495.7 $(M+1)^+$。滯留時間 2.01 分鐘。

步驟 2：(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇

【0205】 將在步驟(A)中獲得之粗製反應混合物溶解於 THF (四氫呋喃) (42 mL)中並在冰水浴中冷卻。逐滴添加 $LiAlH_4$ (16.8 mL 1 M 溶液, 16.8 mmol)。在完成添加之後，將混合物再攪拌 5 分鐘。藉由添加水(1 mL)、15% NaOH 溶液(1 mL)及然後水(3 mL)淬滅反應。經由矽藻土過濾混合物，且用 THF 及乙酸乙酯洗滌固體。濃縮濾液並藉由管柱層析(30-60%乙酸乙酯-己烷)純化，以獲得褐色油狀(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇(2.68g，87 %，經 2 個步驟)。ESI-MS *m/z* 計算值 366.4，實驗值 367.3 $(M+1)^+$。滯留時間 1.68 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.52 - 4.42(m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H)及 1.19 (s, 3H) ppm。(DMSO 為二甲基亞碸)。

步驟 3：(R)-2-(5-胺基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇

【0206】 將(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇(2.5 g, 6.82 mmol)溶解於乙醇(70 mL)中並用 N_2 沖洗反應物。然後添加 Pd-C (250 mg, 5 wt%)。用氮再次沖洗反應物且然後在 H_2 (atm)下攪拌。2.5 小時後，藉由 LCMS 觀察到僅部分轉化為產物。藉助矽藻土過濾反應物並濃縮。使殘餘物再經受上文條件。2 小時後，LCMS 指示完全轉化為產物。藉助矽藻土過濾反應混合物。濃縮濾液以得到產物(1.82 g, 79 %)。ESI-MS *m/z* 計算值 336.2，實驗值 337.5 $(M+1)^+$。滯留時間 0.86 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 3H),4.06 (dd, J = 6.1, 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)及 1.21 (s, 3H) ppm。

步驟 4：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)環丙烷甲醯胺

【0207】 將 DMF (3 滴)添加至 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲酸(1.87 g, 7.7 mmol)及亞硫醯氯(1.30 mL, 17.9 mmol)之攪拌混合物中。1 小時後，形成澄清溶液。在真空下濃縮溶液且然後添加甲苯(3 mL)且再次濃縮混合物。將甲苯步驟再重複一次並將殘餘物置於高真空上並保持 10 分鐘。然後將醯氯溶解於二氯甲烷(10 mL)中並將其添加至(R)-2-(5-胺基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇(1.8 g, 5.4 mmol)及三乙胺(2.24 mL, 16.1 mmol)於二氯甲烷(45 mL)中之混合物中。將反應物在室溫下攪拌 1 小時。用 1N HCl 溶液、飽和 $NaHCO_3$ 溶液及鹽水洗滌反應物，經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮以得到產物(3g, 100%)。ESI-MS *m/z* 計算值 560.6，實驗值 561.7 $(M+1)^+$。滯留時間 2.05 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.34

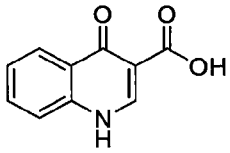
(m,2H), 4.08 (dd, J = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 3H)及 1.14 - 1.12 (m, 2H) ppm。

步驟 5：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)環丙烷甲醯胺

【0208】 將(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-基)環丙烷甲醯胺(3.0 g, 5.4 mmol)溶解於甲醇(52 mL)中。相繼添加水(5.2 mL)及 p-TsOH.H_2O (對甲苯磺酸水合物) (204 mg, 1.1 mmol)。將反應物在 80°C下加熱 45 分鐘。濃縮溶液且然後將其分配於乙酸乙酯與飽和 $NaHCO_3$ 溶液之間。將乙酸乙酯層經 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮。藉由管柱層析(50-100 %乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物以得到產物。(1.3 g, 47 %, ee >98%，藉由 SFC)。ESI-MS *m/z* 計算值 520.5，實驗值 521.7 $(M+1)^+$。滯留時間 1.69 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.6, 15.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.7, 15.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)及 1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm。

化合物 III：N-(2,4-二-第三丁基-5-羥基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺之合成

部分 A：4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之合成



步驟 1：2-苯基胺基亞甲基-丙二酸二乙酯

【0209】 將苯胺(25.6 g, 0.275 mol)及 2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙酯(62.4 g, 0.288 mol)之混合物在 140-150°C下加熱 2 h。使混合物冷卻至室溫並在減壓下乾燥，以得到固體狀 2-苯基胺基亞甲基-丙二酸二乙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H)。

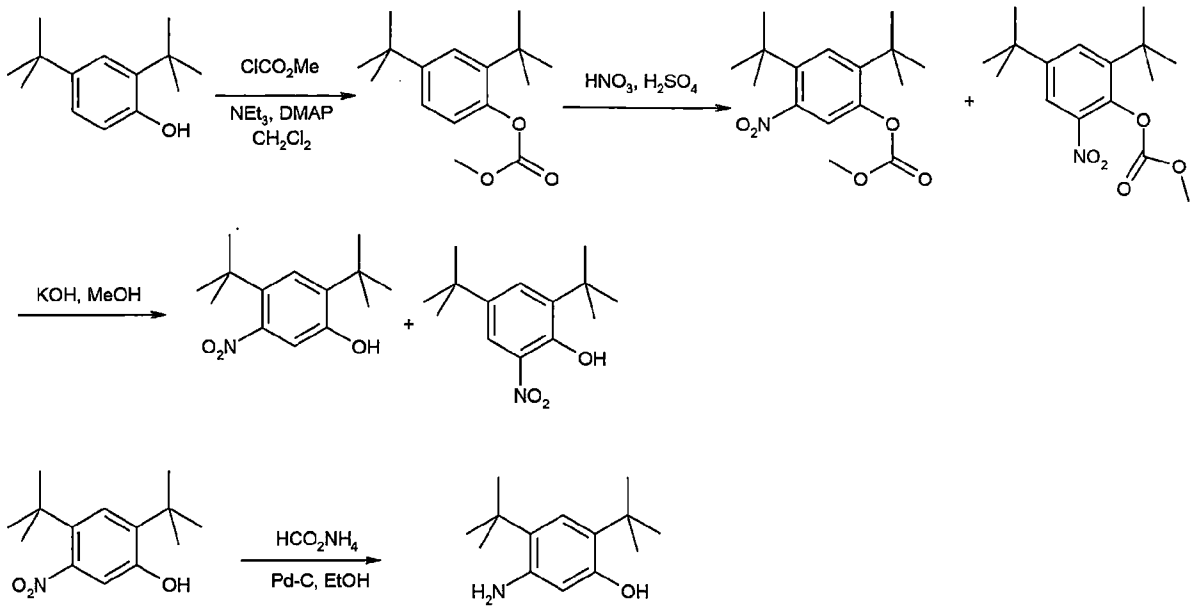
步驟 2：4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯

【0210】 用 2-苯基胺基亞甲基-丙二酸二乙酯(26.3 g, 0.100 mol)、多磷酸(270 g)及磷醯氯(750 g)裝填安裝有機械攪拌器之 1 L 三頸燒瓶。將混合物加熱至 70°C 並攪拌 4 h。使混合物冷卻至室溫並過濾。用 Na_2CO_3 水溶液處理殘餘物，過濾，用水洗滌並乾燥。獲得淺褐色固體狀 4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯(15.2 g, 70%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

***步驟 3：*4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸**

【0211】 將 4-羥基喹啉-3-甲酸乙酯(15 g, 69 mmol)懸浮於氫氧化鈉溶液(2N, 150 mL)中並在回流下攪拌 2 h。在冷卻後，過濾混合物，並用 2N HCl 將濾液酸化至 pH 4。經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌並在真空下乾燥以得到淡白色固體狀 4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(10.5 g, 92 %)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 15.34 (s, 1 H), 13.42 (s, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H)。

部分 B：N-(2,4-二-第三丁基-5-羥基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺之合成



步驟 1：碳酸 2,4-二-第三丁基-苯基酯甲基酯

【0212】 將氯甲酸甲酯(58 mL, 750 mmol)逐滴添加至在冰水浴中冷卻至 0°C 之 2,4-二-第三丁基-苯酚(103.2 g, 500 mmol)、Et_3N (139 mL, 1000 mmol)及 DMAP (3.05 g, 25 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液中。使混合物升溫至室溫，同時攪拌隔夜，然後藉助矽膠(約 1L)使用 10%乙酸乙酯-己烷(約 4 L)作為溶離劑過濾。濃縮合併之濾液以得到黃色油狀碳酸 2,4-二-第三丁基-苯基酯甲基酯(132 g, 定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

步驟 2：碳酸 2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯基酯甲基酯及碳酸 2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯基酯甲基酯

【0213】 向在冰水浴中冷卻之碳酸 2,4-二-第三丁基-苯基酯甲基酯(4.76 g, 180 mmol)於濃硫酸(2 mL)中之攪拌混合物中添加硫酸(2 mL)及硝酸(2 mL)之經冷卻混合物。該添加係緩慢進行使得反應溫度不超過 50°C。將反應物攪拌 2 h 同時升溫至室溫。然後將反應混合物添加至冰水中並將其萃取至乙醚中。乾燥($MgSO_4$)醚層，濃縮並藉由管柱層析(0 - 10%乙酸乙酯-己烷)純化以得到碳酸 2,4-二-第三

丁基-5-硝基-苯基酯甲基酯及碳酸 2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯基酯甲基酯之淡黃色固體狀混合物(4.28 g)，其直接用於下一步驟中。

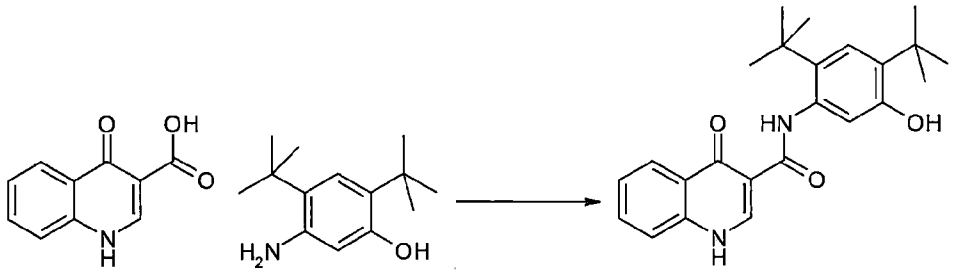
步驟 3：2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚及 2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯酚

【0214】 將碳酸 2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯基酯甲基酯及碳酸 2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯基酯甲基酯之混合物(4.2 g, 14.0 mmol)溶解於 MeOH (65 mL)中，之後添加 KOH (2.0 g, 36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 h。然後藉由添加濃 HCl 使反應混合物成為酸性(pH 2-3)並將其分配於水與乙醚之間。乾燥($MgSO_4$)醚層，濃縮並藉由管柱層析(0 - 5 %乙酸乙酯-己烷)純化，以得到 2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚(1.31 g, 29%，經 2 個步驟)及 2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯酚。2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H、OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯酚：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

步驟 4：5-胺基-2,4-二-第三丁基-苯酚

【0215】 向 2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚(1.86 g, 7.40 mmol)及甲酸銨(1.86 g)於乙醇(75 mL)中之回流溶液中添加活性碳載 Pd-5 wt%(900 mg)。將反應混合物在回流下攪拌 2 h，冷卻至室溫並藉助矽藻土過濾。用甲醇洗滌矽藻土並濃縮合併之濾液以得到灰色固體狀 5-胺基-2,4-二-第三丁基-苯酚(1.66 g, 定量)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H、OH), 6.84 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H, NH_2), 1.27 (m, 18H)；HPLC 滯留時間 2.72 min, 10-99 % CH_3CN, 5 min 運行；ESI-MS 222.4 m/z $[M+H]^+$。

步驟 5：N-(5-羥基-2,4-二-第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲醯胺

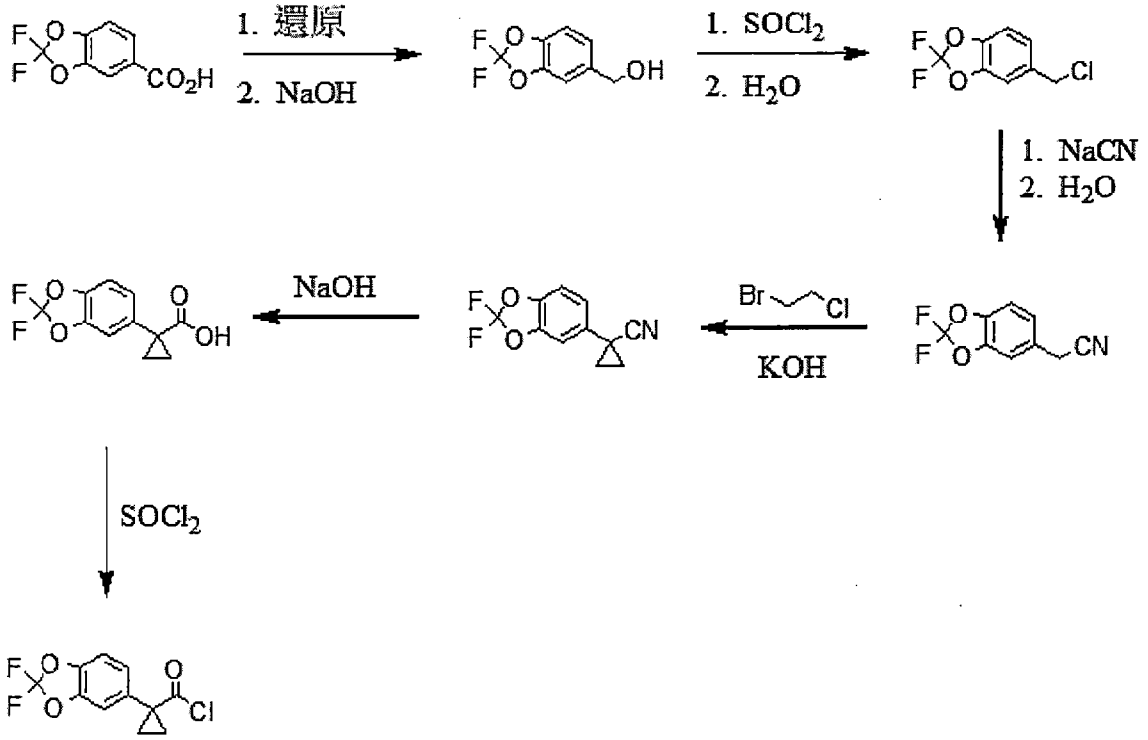


【0216】 在周圍溫度下向 4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(35.5 g, 188 mmol)及 HBTU (85.7 g, 226 mmol)於 DMF (280 mL)中之懸浮液中添加 Et_3N (63.0 mL, 451 mmol)。混合物變得均勻並將其攪拌 10 min，之後以小份添加 5-胺基-2,4-二-第三丁基-苯酚(50.0 g, 226 mmol)。在周圍溫度下將混合物攪拌隔夜。混合物在反應過程中變得異質。在所有酸皆消耗(LC-MS 分析, MH+ 190, 1.71 min)之後，在真空中去除溶劑。將 EtOH (乙醇)添加至橙色固體材料中以產生漿液。在不將系統置於真空下之情況下將混合物在旋轉蒸發器(浴溫 65°C)上攪拌 15 min。過濾混合物並用已烷洗滌所捕獲固體，以得到為 EtOH 晶體鹽(crystalate)之白色固體。將 Et_2O (乙醚)添加至中上文所獲得之固體中直至形成漿液為止。在不將系統置於真空下之情況下將混合物在旋轉蒸發器(浴溫 25°C)上攪拌 15 min。過濾混合物並捕獲固體。將此程序實施總共五次。將在第五次沈澱之後獲得之固體置於真空下隔夜，以得到 N-(5-羥基-2,4-二-第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲醯胺(38 g, 52%)。HPLC 滯留時間 3.45 min，10-99% CH_3CN，5 min 運行；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.88 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)；ESI-MS m/z 計算值 392.21；實驗值 393.3 $[M+H]^+$。

化合物 IV：3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲醯胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸之合成

【0217】 可根據方案 IV-A 至 IV-D 藉由使醯氯部分與胺部分偶合來製備化合物 IV。

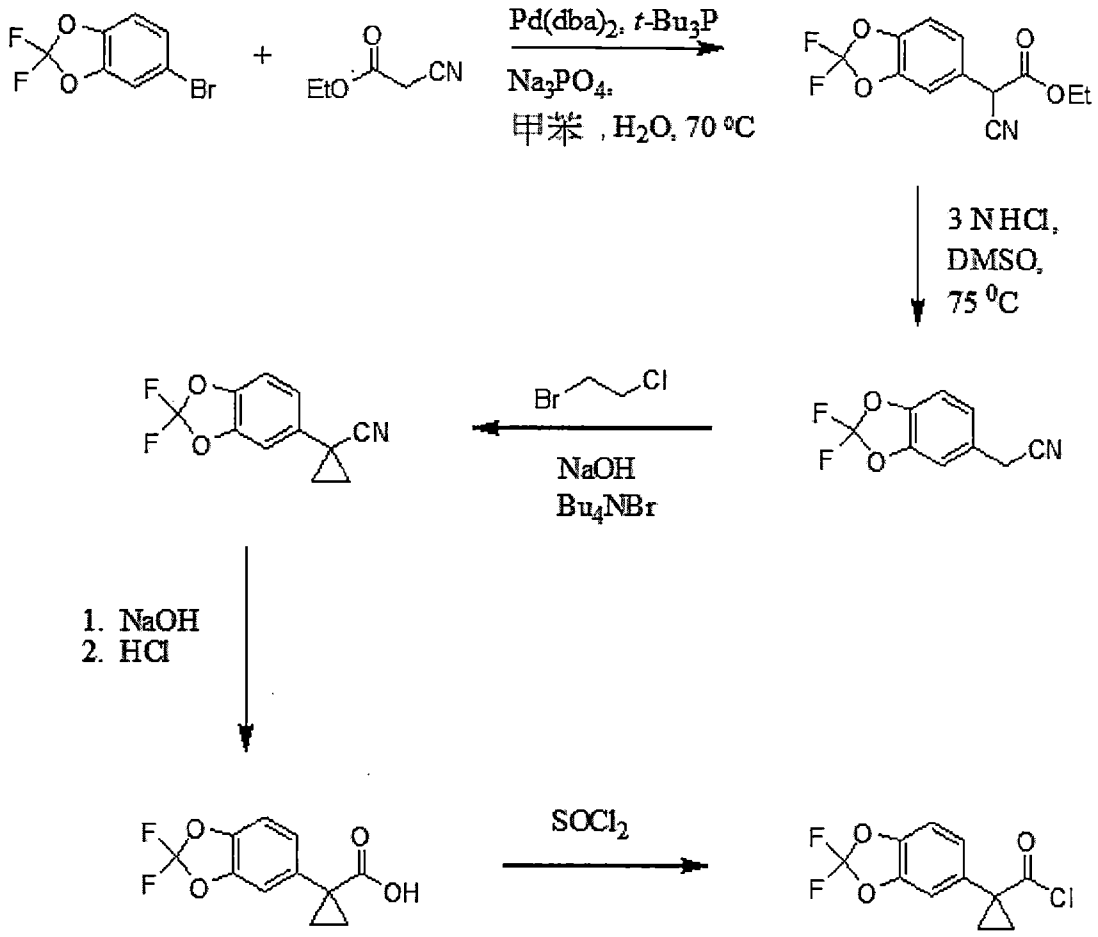
方案 IV-A. 醯氯部分之合成。



【0218】 方案 IV-A 繪示 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷羰基氯之製備，其在方案 IV-C 中用於製備化合物 IV 之醯胺鍵聯。

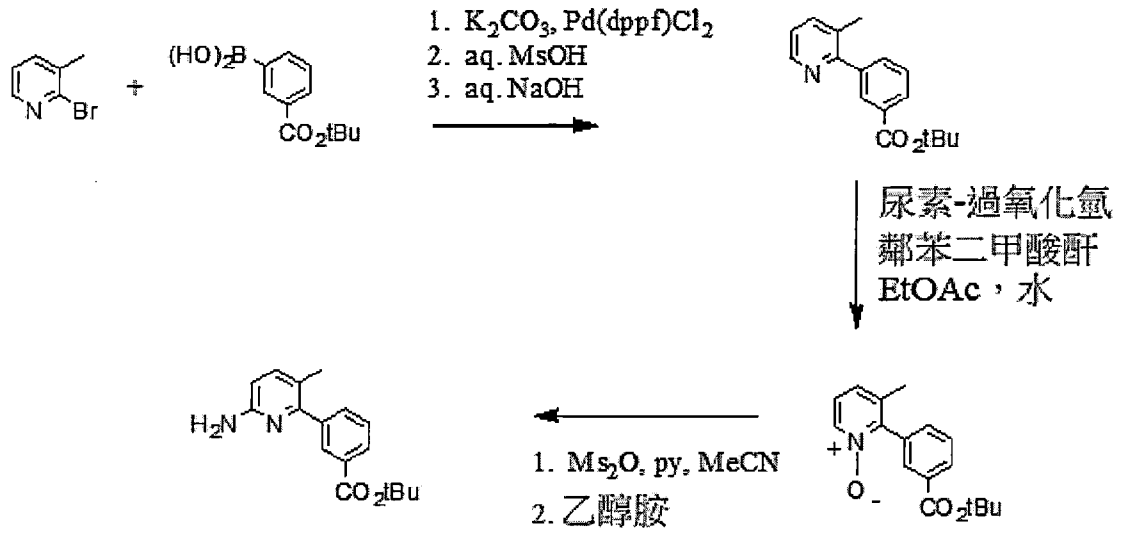
【0219】 起始物質 2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-甲酸係購自 Saltigo (Lanxess Corporation 之分公司)。將 2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-甲酸中之羧酸部分還原為一級醇，隨後使用亞硫醯氯($SOCl_2$)將其轉化為相應氯化物，得到 5-(氯甲基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯，隨後使用氰化鈉將其轉化為 2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙腈。用鹼及 1-溴-2-氯乙烷處理 2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)乙腈，得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲腈。使用鹼將 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲腈中之腈部分轉化為羧酸以得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲酸，使用亞硫醯氯將其轉化為期望醯氯。

方案 IV-B. 醯氯部分之替代合成。



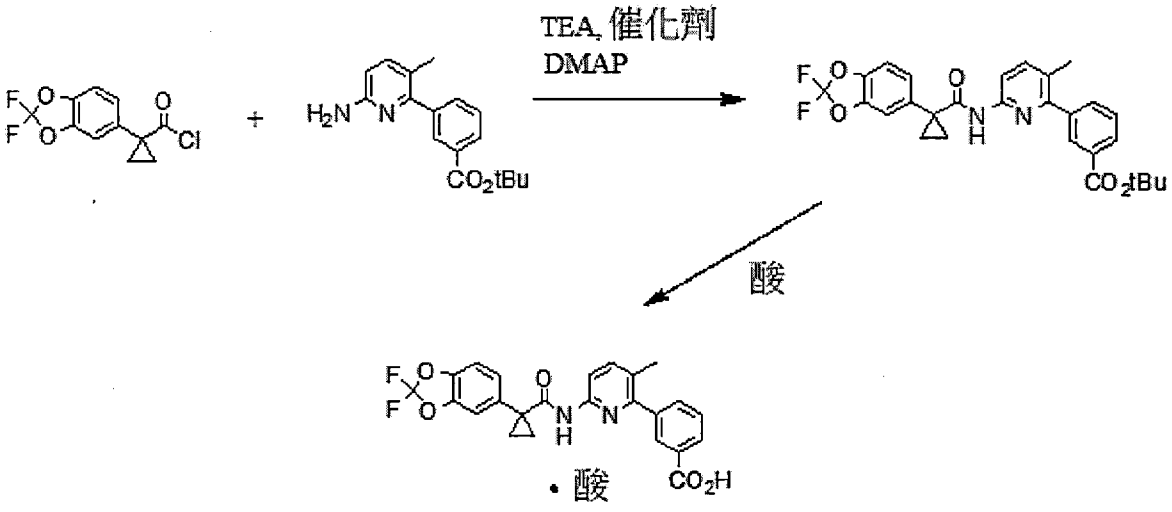
【0220】 方案 IV-B 繪示必需醯氯之替代合成。使 5-溴甲基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊烯與氰基乙酸乙酯在鈀觸媒存在下偶合以形成相應 α 氰基乙基酯。將酯部分皂化成羧酸得到氰基乙基化合物 IV。在鹼存在下用 1-溴-2-氯乙烷烷基化氰基乙基化合物，得到氰基環丙基化合物。用鹼處理氰基環丙基化合物得到羧酸鹽，藉由用酸處理將該羧酸鹽轉化為羧酸。然後使用氯化劑(例如亞硫醯氯或諸如此類)將羧酸轉化為醯氯。

方案 IV-C. 胺部分之合成。



【0221】 方案 IV-C 繪示必需 3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁基酯之製備，使其與方案 IV-C 中之 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷羰基氯偶合以得到化合物 IV。2-溴-3-甲基吡啶與 3-(第三丁氧基羰基)苯基酉朋酸之鈀催化之偶合得到 3-(3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁基酯，隨後將其轉化為期望化合物。

方案 IV-D. 3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲醯胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸之酸鹽之形成.

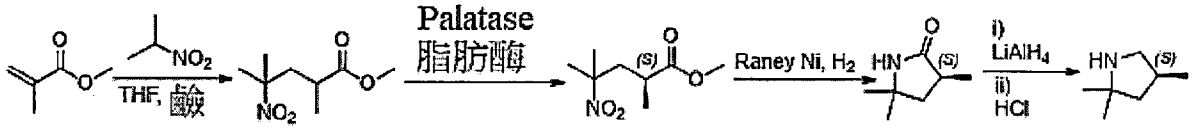


【0222】 方案 IV-D 繪示使用三乙胺及 4-二甲基胺基吡啶之 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷羰基氯與 3-(6-胺基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸第三丁基酯之偶合，最初得到化合物 IV 之第三丁基酯。

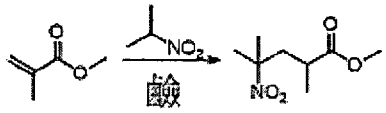
化合物之合成

化合物 1 之合成

部分 A： *(4S)*-2,2,4-三甲基吡咯啶鹽酸鹽之合成



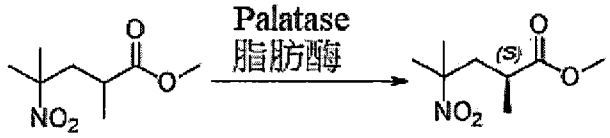
步驟 1：2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯



【0223】 將四氫呋喃(THF, 4.5 L)添加至 20 L 玻璃反應器中並在 N_2 及室溫下攪拌。然後將 2-硝基丙烷(1.5 kg, 16.83 mol)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU) (1.282 kg, 8.42 mol)裝填至反應器，並使夾套溫度增加至 50°C。在反應器內容物接近 50°C後，經 100 分鐘緩慢添加甲基丙烯酸甲酯(1.854 kg, 18.52 mol)。將反應溫度維持為 50°C或接近 50°C並持續 21 小時。在真空中濃縮反應混合物，然後將其轉移回至反應器並用甲基第三丁基醚(MTBE) (14 L)稀釋。添加 2 M HCl (7.5 L)，並將此混合物攪拌 5 分鐘，然後容許沈降。看到兩個透明層，下部黃色水相及上部綠色有機相。去除水層，且與 2 M HCl (3 L)一起再次攪拌有機層。分離後，再合併 HCl 洗滌液且與 MTBE (3 L)一起攪拌 5 分鐘。去除水層，並在反應器中合併所有有機層且與水(3 L)一起攪拌 5 分鐘。分離後，在真空中濃縮有機層，以得到混濁綠色油狀物。用 $MgSO_4$ 處理粗產物並過濾，以得到澄清綠色油狀 2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯(3.16 kg, 99%產率)。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 3.68 (s, 3H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

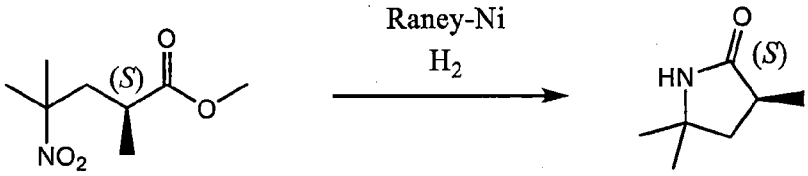
步驟 2：(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯之合成



【0224】 用純化水(2090 L；10 體積)及然後磷酸二氫鉀(27 kg, 198.4 莫耳；對於水裝填 13 g/L)裝填反應器。用 20% (w/v)碳酸鉀溶液將反應器內容物之 pH 調節至 pH 6.5 (± 0.2)。用外消旋 2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯(209 kg；1104.6 莫耳)及 Palatase 20000L 脂肪酶(13 L，15.8 kg；0.06 體積)裝填反應器。

【0225】 將反應混合物調節至 32 ± 2°C並攪拌 15-21 小時，並使用恆定 pH 法(pH stat)藉由自動添加 20%碳酸鉀溶液維持 pH 6.5。當外消旋起始物質轉化為 >98% ee 之 S 鏡像異構物時（如藉由對掌性 GC 所測定），切斷外部加熱。然後用 MTBE (35 L；5 體積)裝填反應器，並用 MTBE (3 次，400-1000L)萃取水層。用 Na_2CO_3 水溶液(4 次，522 L，18 % w/w 2.5 體積)、水(523 L；2.5 體積)及 10% NaCl 水溶液(314 L, 1.5 體積)洗滌合併之有機萃取物。在真空中濃縮有機層，以得到可移動黃色油狀(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯(>98% ee，94.4 kg；45 % 產率)。

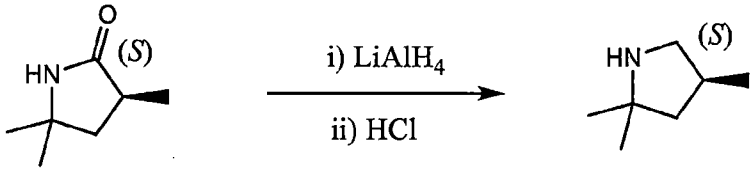
步驟 3： (*3S*)-3,5,5-三甲基吡咯啶-2-酮之合成



【0226】 用 N_2 吹掃 20 L 反應器。用 DI 水沖洗之潮濕 Raney® Ni (2800 級，250 g)、(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯(1741g, 9.2 mol)及乙醇(13.9 L, 8 體積)依序裝填容器。以 900 rpm 攪拌反應物，並用 H_2 沖洗反應器並維持在約 2.5 巴(bar)。然後使反應混合物升溫至 60°C並保持 5 小時。冷卻反應混合物並過濾以去除 Raney 鎳，並用乙醇(3.5 L, 2 體積)沖洗固體餅。將產物之乙醇溶液與第二等大小之批料合併並在真空中濃縮以使減少至最小體積之乙醇(約 1.5 體積)。添

加庚烷(2.5 L)，並將懸浮液再次濃縮至約 1.5 體積。將此重複 3 次；使所得懸浮液冷卻至 0-5°C，在抽吸下過濾，並用庚烷(2.5 L)洗滌。將產物在真空下乾燥 20 分鐘，然後轉移至乾燥盤並在真空烘箱中在 40°C下乾燥隔夜，以得到白色結晶固體狀(*3S*)-3,5,5-三甲基吡咯啶-2-酮(2.042 kg, 16.1 mol, 87 %)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, J = 9.9, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 12.5, 9.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

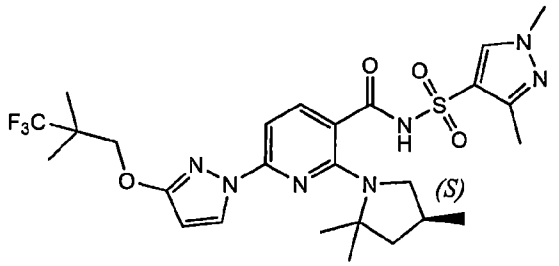
步驟 4： (*4S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶鹽酸鹽之合成

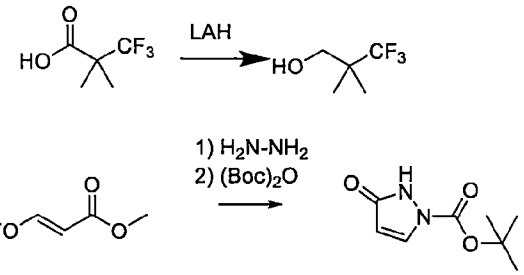


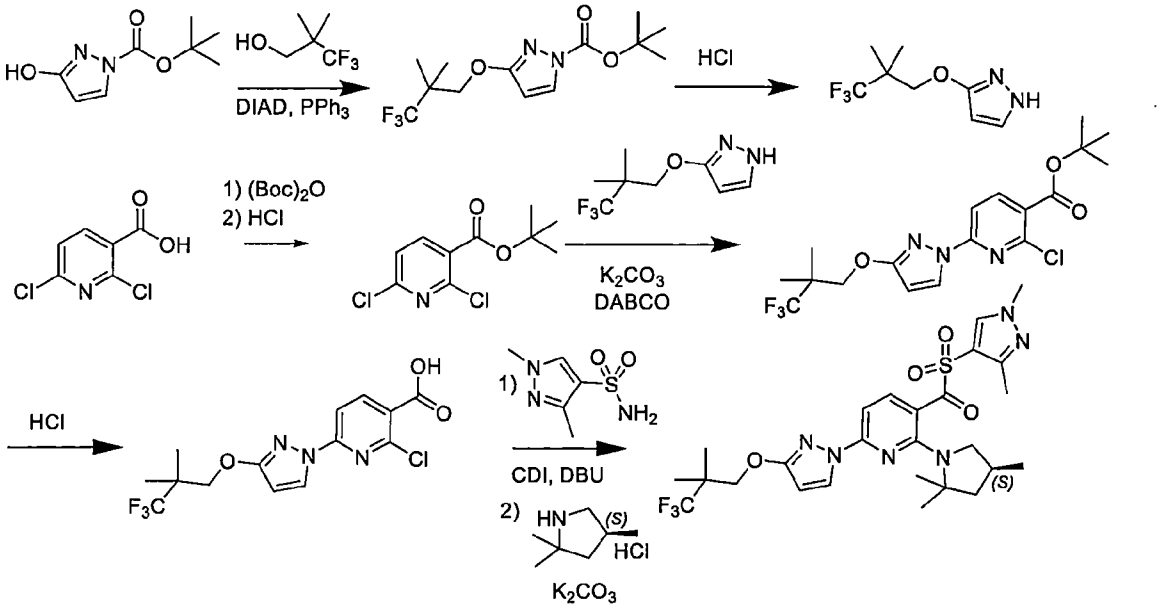
【0227】 用鋁氫化鋰團粒(2.5 kg, 66 mol)及無水 THF (60 L)裝填玻璃襯裡的 120 L 反應器並升溫至 30°C。經 2 小時用於 THF (25 L)中之*(S)*-3,5,5-三甲基吡咯啶-2-酮(7.0 kg, 54 mol)裝填所得懸浮液，同時將反應溫度維持為 30 至 40°C。在完成添加之後，使反應溫度增加至 60 - 63°C並維持隔夜。使反應混合物冷卻至 22°C，然後藉由添加乙酸乙酯(EtOAc) (1.0 L, 10 莫耳)、隨後 THF (3.4 L)及水(2.5 kg, 2.0 當量)之混合物及然後水(1.75 kg)與 50%氫氧化鈉水溶液(750 g, 相對於鋁 2 當量水與 1.4 當量氫氧化鈉)之混合物、隨後 7.5 L 水小心淬滅。在完成添加之後，使反應混合物冷卻至室溫，且藉由過濾去除固體並用 THF (3 × 25 L)洗滌。合併濾液及洗滌液並用 5.0 L (58 莫耳) 37% HCl 水溶液(1.05 當量)處理同時維持溫度低於 30°C。藉由真空蒸餾將所得溶液濃縮成漿液。添加異丙醇(8 L)並藉由真空蒸餾將溶液濃縮至接近乾燥。添加異丙醇(4 L)，並藉由升溫至約 50°C漿化產物。添加 MTBE (6 L)，並使漿液冷卻至 2-5°C。藉由過濾收集產物並用 12 L MTBE 沖洗並在真空烘箱(55°C/300 托(torr)/N_2 排氣)中乾燥，以得到白色結晶固

體狀(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶•HCl (6.21 kg, 75%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.34 (br d, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

部分 B：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(*4S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 1)之製備







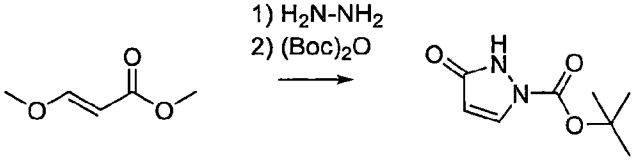
起始物質之製備：

3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙烷-1-醇



【0228】 用機械攪拌器、冷卻浴、另一漏斗及 J-Kem 溫度探針安裝 1 L 3 頸圓底燒瓶。在氮氣氛圍下用鋁氫化鋰(LAH)團粒(6.3 g, 0.1665 mol)裝填容器。然後在氮氣氛圍下用四氫呋喃(200 mL)裝填容器。將混合物在室溫下攪拌 0.5 小時以容許團粒溶解。然後用於水中之碎冰裝填冷卻浴並使反應溫度降低至 0°C。用 3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酸(20 g, 0.1281 mol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液裝填添加漏斗且經 1 小時逐滴添加澄清淡黃色溶液。在完成添加之後，使混合物緩慢升溫至室溫並繼續攪拌 24 小時。在冷卻浴中用碎冰水使懸浮液冷卻至 0°C且然後藉由極其緩慢且逐滴的添加水(6.3 ml)、隨後氫氧化鈉溶液(15 重量%；6.3 mL)且然後最後用水(18.9 mL)來淬滅。記錄所得白色懸浮液之反應溫度為 5°C。將懸浮液在約 5°C下攪拌 30 分鐘且然後藉助 20 mm 矽藻土層過濾。用四氫呋喃(2 × 100 mL)洗滌濾餅。將濾液經硫酸鈉(150 g)乾燥且然後過濾。在減壓下濃縮濾液，以得到含有產物 3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙烷-1-醇於 THF 中之混合物(73 %重量產物(約 10.95g)及 27 wt.% THF，如藉由 1H-NMR 所測定)之澄清無色油狀物(15 g)。在大氣壓力下使用 30 cm Vigreux 管柱蒸餾來自旋轉蒸發之餾出物以得到 8.75 g 含有 60 %重量 THF 及 40 %重量產物(約 3.5 g)之殘餘物。估計產物之總量為 14.45 g (79%產率)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 0.9 Hz, 6H)。

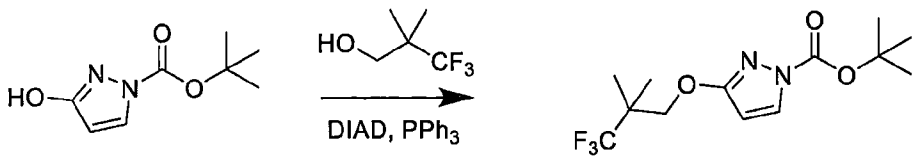
3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0229】 啟動 50L Syrris 受控反應器並將夾套設為 20°C，在 150 rpm、回流冷凝器(10°C)及氮氣吹掃下攪拌。添加 MeOH (2.860 L)及(E)-3-甲氧基丙-2-烯酸甲

酯(2.643 kg, 22.76 mol)並將反應器蓋上蓋。將反應物加熱至 40°C之內部溫度並將系統設定為保持夾套溫度為 40°C。經由添加漏斗經 30 min 逐份添加肼水合物(1300 g 55 w/w%, 22.31 mol)。將反應物加熱至 60°C並保持 1 h。使反應混合物冷卻至 20°C並逐份添加三乙胺(2.483 kg, 3.420 L, 24.54 mol) (放熱)，維持反應溫度<30°C。逐份添加 Boc 酸酐(二碳酸二第三丁基酯) (4.967 kg, 5.228 L, 22.76 mol)於 MeOH (2.860 L)中之溶液，維持溫度<45°C。將反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。部分地濃縮反應溶液以去除 MeOH，得到澄清淺琥珀色油狀物。將所得油狀物轉移至 50L 反應器，攪拌並添加水(7.150 L)及庚烷(7.150 L)。添加導致少量產物沈澱。將水層排放至清潔容器中並過濾界面及庚烷層以分離固體(產物)。將水層轉移回至反應器，並將所收集固體放回至反應器中且與水層混合。將滴液漏斗添加至反應器並用乙酸(1.474 kg, 1.396 L, 24.54 mol)加載，然後開始逐滴添加酸。將夾套設為 0°C以吸收淬滅放熱。在添加(pH=5)後，將反應混合物攪拌 1 h。藉由過濾收集固體並用水(7.150 L)洗滌，且用水(3.575 L)再洗滌一次並抽乾。將結晶固體自過濾器鏟出至 20L 旋蒸球(rotovap bulb)中並添加庚烷(7.150 L)。將混合物在 45°C下漿化 30 min，且然後蒸餾掉 1-2 體積之溶劑。過濾旋轉蒸發燒瓶中之漿液並用庚烷(3.575 L)洗滌固體並抽乾。在真空(50°C , 15 毫巴)中進一步乾燥固體以得到粗糙結晶固體狀 5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁基酯(2921 g, 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)。

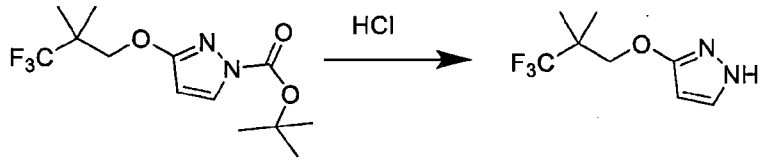
步驟 A：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0230】 用三苯基膦(20.30 g, 77.40 mmol)、隨後 N-異丙氧基羰基亞胺基胺基甲酸異丙基酯(14.99 mL, 77.40 mmol)處理 3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙烷-1-醇(10 g,

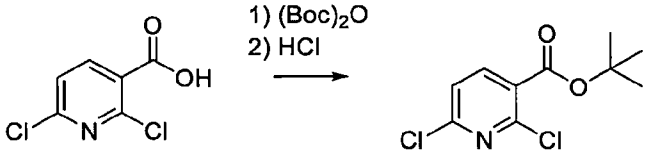
70.36 mmol)及 3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(12.96 g, 70.36 mmol)於甲苯(130 mL)中之混合物並將混合物在 110°C下攪拌 16 小時。在減壓下濃縮黃色溶液，用庚烷(100mL)稀釋並藉由過濾去除沈澱之氧化三苯膦並用庚烷/甲苯 4:1 (100mL)洗滌。蒸發黃色濾液並藉由矽膠層析利用乙酸乙酯於己烷(0-40%)中之線性梯度純化殘餘物以得到灰白色固體狀 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(12.3 g, 57%)。ESI-MS *m/z* 計算值 308.13477，實驗值 309.0 $(M+1)^+$；滯留時間：1.84 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (*d*, J = 3.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)。

步驟 B：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑



【0231】 用於二噁烷中之 4 M 鹽酸(54.75 mL, 219.0 mmol)處理 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(13.5 g, 43.79 mmol)並將混合物在 45°C下攪拌 1 小時。將反應混合物蒸發至乾燥並用 1 M NaOH 水溶液(100ml)及甲基第三丁基醚(100ml)萃取殘餘物，用鹽水(50ml)洗滌並用甲基第三丁基醚(50ml)萃取。乾燥合併之有機相，過濾並蒸發以得到灰白色蠟狀固體狀 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0 g, 96%)。ESI-MS *m/z* 計算值 208.08235，實驗值 209.0 $(M+1)^+$；滯留時間：1.22 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)。

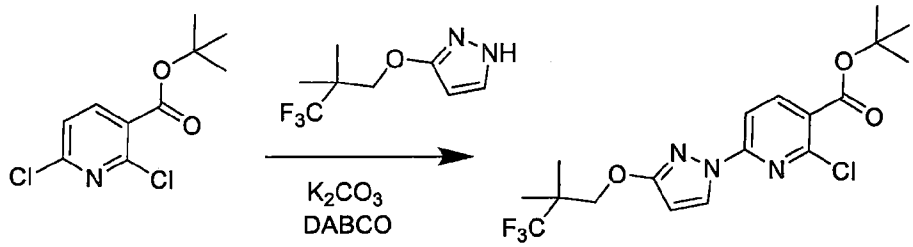
步驟 C：2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0232】 用二碳酸二第三丁基酯(17 g, 77.89 mmol)及 4-(二甲基胺基)吡啶(3.2 g, 26.19 mmol)接續處理 2,6-二氯吡啶-3-甲酸(10 g, 52.08 mmol)於 THF (210 mL)

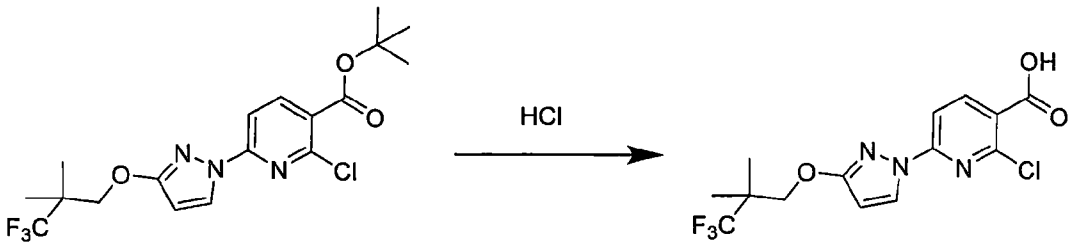
中之溶液並在室溫下攪拌隔夜。在此點，添加 HCl 1N (400 mL)並將混合物劇烈攪拌約 10 分鐘。用乙酸乙酯(2×300mL)萃取產物並用水(300 mL)及鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層並經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以得到 12.94 g (96%產率)無色油狀 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯。ESI-MS *m/z* 計算值 247.01668，實驗值 248.1 $(M+1)^+$；滯留時間：2.27 分鐘。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H)。

步驟 D：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



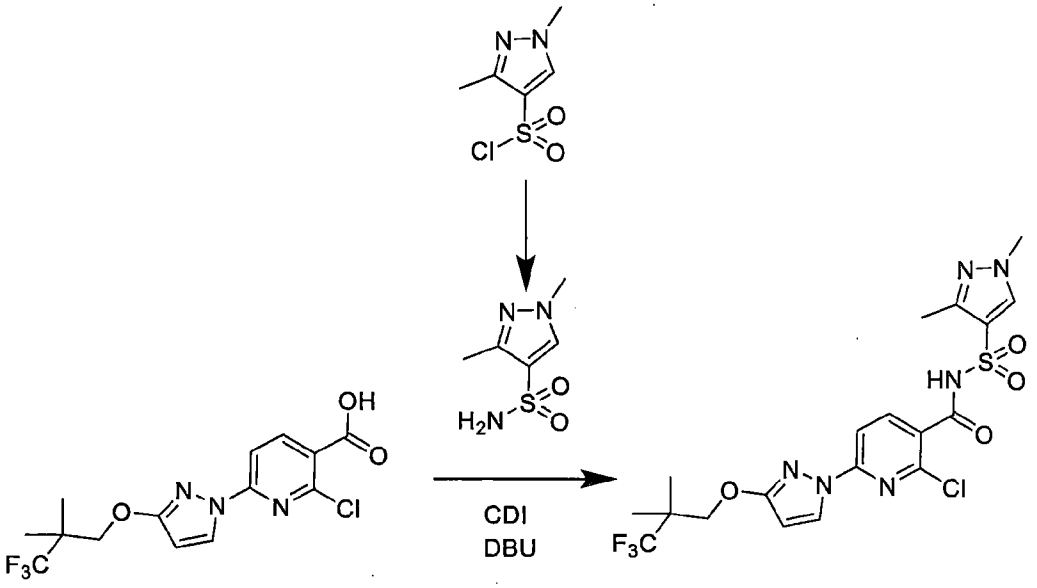
【0233】 向 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(10.4 g, 41.9 mmol)及 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0 g, 41.93 mmol)於 DMF (110 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.53 g, 54.5 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(706 mg, 6.29 mmol)並將混合物在室溫下攪拌 16 小時。在冷水浴中冷卻乳霜狀懸浮液並緩慢添加冷水(130 mL)。將濃稠懸浮液在室溫下攪拌 1 小時，過濾並用大量水洗滌以得到灰白色固體狀 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(17.6 g, 99%)。ESI-MS *m/z* 計算值 419.12234，實驗值 420.0 $(M+1)^+$；滯留時間：2.36 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 6H)。

步驟 E：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



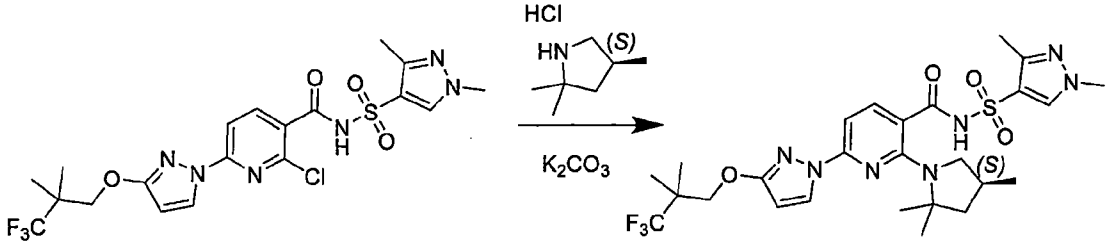
【0234】 將 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(17.6 g, 40.25 mmol)懸浮於用鹽酸(34 mL 6 M, 201 mmol)處理之異丙醇(85 mL)中並加熱至回流並保持 3 小時(在回流下幾乎完全進入溶液中且開始再次沈澱)。在回流下用水(51 mL)稀釋懸浮液並在攪拌 2.5 h 下冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用異丙醇/水 1:1 (50mL)、大量水洗滌，並在乾燥箱中在真空下在 45-50°C下在氮排氣下乾燥隔夜，以得到灰白色固體狀 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(13.7 g, 91%)。ESI-MS *m/z* 計算值 363.05975，實驗值 364.0 $(M+1)^+$；滯留時間：1.79 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。

步驟 F :2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0235】 在 THF (582.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2667 mmol)及 CDI (512 mg, 3.158 mmol)並在室溫下攪拌混合物。同時，在單獨小瓶中將 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯氯(62 mg, 0.3185 mmol)與氨(於甲醇中)合併，立即形成白色固體。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。然後添加 DBU (100 μL, 0.6687 mmol)並將混合物在 60°C下攪拌 5 分鐘，隨後添加 THF (1 mL)，隨後將其蒸發。然後將含有於 THF 中之 CDI 活化之羧酸之小瓶之內容物添加至含有新形成的磺醯胺及 DBU 之小瓶中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 10 mL 檸檬酸(1 M)溶液洗滌。用乙酸乙酯(2× 10 mL)萃取水層並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體狀產物(137 mg, 99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值 520.09076，實驗值 521.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.68 分鐘。

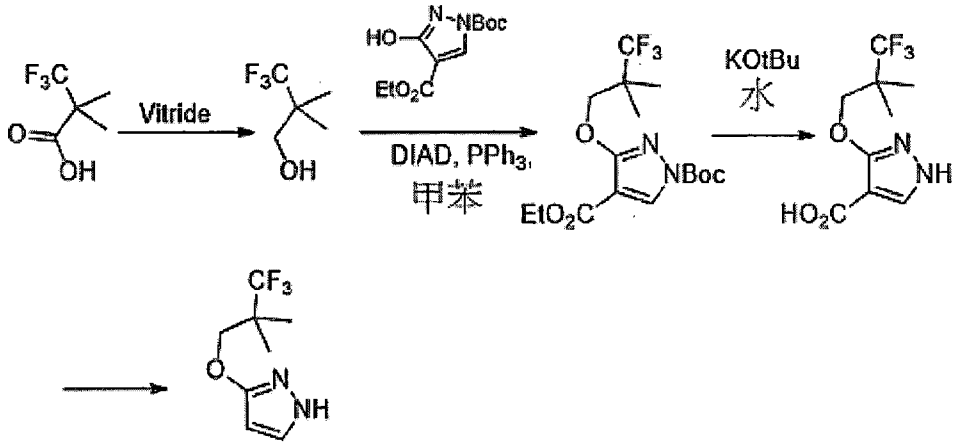
步驟 G：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(*4S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



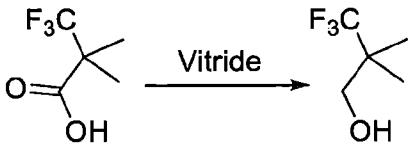
【0236】 在 DMSO (685.0 μL)中合併 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(137 mg, 0.2630 mmol)、(*4S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (118 mg, 0.7884 mmol)及碳酸鉀(219 mg, 1.585 mmol)並將混合物在 130°C下加熱 16 小時。使反應物冷卻至室溫，並添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，並經由移液去除液體部分並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體並用 1 M 檸檬酸(15 mL)洗滌。分離各層並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃

縮。藉由矽膠層析利用甲醇於二氯甲烷(0-10%)中之梯度溶離進一步純化所得固體，以得到白色固體狀 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(72 mg, 41%)。ESI-MS m/z 計算值 597.2345，實驗值 598.3 $(M+1)^+$；滯留時間：2.1 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑之替代合成



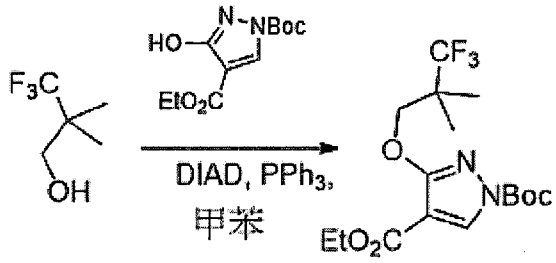
步驟 1：3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙烷-1-醇之製備



【0237】 用甲苯(300 mL)及 3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(30 g, 192.2 mmol)加載反應器，蓋上蓋，在氮下吹掃。設定反應以將內部溫度控制至 40°C。建立 Vitride 之溶液(65%於甲苯中，大約 119.6 g 65 w/w%, 115.4 mL 65 w/w%, 384.4 mmol)用於經由注射器添加，且添加係在 40°C下開始，且目標添加溫度在 40°C與 50°C之間。將反應物在 40°C下攪拌 90 min。使反應物冷卻至 10°C然後藉由緩慢添加水

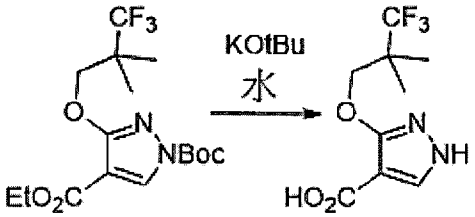
(6 mL)淬滅剩餘 Vitride。逐份添加 15 % aq NaOH 之溶液(30 mL)，且藉助鹼添加中途沈澱出固體。添加水(60.00 mL)。使混合物升溫至 30°C並保持至少 15 min。然後使混合物冷卻至 20°C。去除水層。用水(60 mL × 3)洗滌有機層，且然後用鹽水(60 mL)洗滌。將經洗滌有機層經 Na_2SO_4、隨後經 $MgSO_4$ 乾燥。藉助矽藻土過濾混合物，並用甲苯(60.00 mL)洗滌餅並抽乾。獲得澄清無色溶液形式之產物 3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙烷-1-醇(22.5 g, 82%)。

步驟 2： 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二甲酸 1-(第三丁基)酯 4-乙基酯之製備



【0238】 用於甲苯(250g)中之 3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙烷-1-醇(17.48 g, 123.0 mmol)溶液、3-羥基-1H-吡唑-1,4-二甲酸 1-(第三丁基)酯 4-乙基酯(30.0 g, 117.1 mmol)及 PPh_3 (35.33 g, 134.7 mmol)裝填反應器。將反應物加熱至 40°C。對 DIAD (26.09 mL, 134.7 mmol)進行稱重並將其置於注射器中並經 10 分鐘添加，同時維持內部溫度在 40°C與 50°C之間之範圍內。然後經 30 分鐘將反應物加熱至 100°C。在 100°C下保持 30 分鐘之後，完成反應，並經 15 分鐘使混合物冷卻至 70°C。添加庚烷(180.0 mL)，並經 1 小時使夾套使冷卻至 15°C。(TPPO 在約 35°C下開始結晶)。過濾(快速)在 15°C下攪拌之混合物，用甲苯(60 mL)及庚烷(60 mL)之預混合溶液洗滌餅且然後抽乾。將澄清溶液濃縮成蠟狀固體(45°C, 真空, 旋轉蒸發器)。獲得蠟狀固體狀粗製 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二甲酸 1-(第三丁基)酯 4-乙基酯(53.49g) (回收理論質量之約 120%)。

步驟 3：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-甲酸之製備

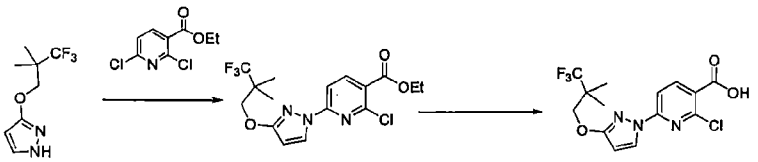


【0239】 在反應器中製備 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二甲酸 1-(第三丁基)酯 4-乙基酯(50.0 g, 131 mmol)於 2-甲基四氫呋喃(500 mL)中之溶液並在 40°C下攪拌。然後經 30 分鐘添加部分 KOt-Bu (80.85 g, 720.5 mmol)。添加係放熱的。在 20 53.49g 之後，UPLC-MS 顯示 Boc 基團完全去除，因此經由注射器經 20 min 逐滴添加水(3.53 g, 3.53 mL, 196 mmol)以保持反應溫度在 40°C至 50°C之間。然後將混合物攪拌 17 小時以完成反應。然後使混合物冷卻至 20°C並添加水(400 mL)。停止攪拌並分離各層。將水層中期望產物返回至反應器並棄去有機層。用 2-Me-THF (200 mL)洗滌水層。添加異丙醇(50. mL)且隨後逐滴添加 HCl 水溶液(131 mL 6.0 M, 786.0 mmol)以將 pH 調節至<3，同時維持溫度低於 30°C。然後藉由過濾分離所得固體並用水(100 mL)洗滌濾餅，然後抽乾直至獲得黏性餅為止。然後在 55°C下在真空下乾燥固體以得到灰白色微細固體狀 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-甲酸(23.25 g)。

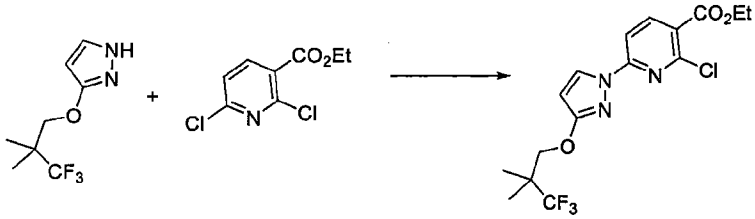
步驟 4：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑之製備

【0240】 將 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-甲酸(1.0 當量)添加至反應器中隨後添加 DMF (6.0 體積，2.6 wt 當量)。在 18 - 22°C下攪拌混合物。將 DBU (0.2 當量)以大約 45 mL/min 之速率裝填至反應混合物。然後經 45 分鐘使反應溫度升高至 98 - 102°C。將反應混合物在 98 - 102°C下攪拌不短於 10 h。然後經大約 1 小時使反應混合物冷卻至-2°C至 2°C且其不分離即用於製備 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯。

2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸之製備之替代程序

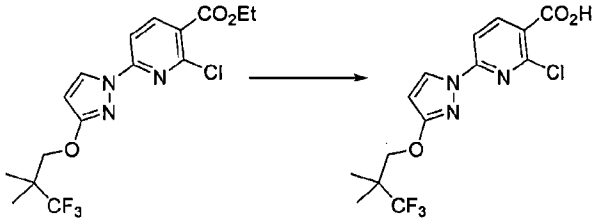


步驟 1. 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯



【0241】 用碳酸鉀(209 g, 1.51 mol)及 DABCO (19.6 g, 174 mmol)處理 2,6-二氯菸鹼酸乙酯(256 g, 1.16 mol)及 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(242 g, 1.16 mol)於 DMF (1.53L)中之溶液。攪拌所得懸浮液，使得自 14°C放熱至 25°C且然後在外部冷卻下在 20 至 25°C下維持 3 天。當以細流添加水(2.0 L)同時維持溫度低於 25°C時使懸浮液冷卻至 10°C以下。在完成添加之後，將懸浮液再攪拌 1 h。藉由過濾(燒結玻璃/polypad)收集固體並用水(2 × 500mL)洗滌濾餅並在抽吸下乾燥 2 h，以得到水濕的白色粉末狀 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯(512 g；113%產率)，其不經其他步驟即用於後續反應中。

步驟 2. 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1h-吡唑-1-基)菸鹼酸



【0242】 當添加 1 M NaOH (1.16 L, 1.16 mol)時，在周圍溫度(17°C)下攪拌於 EtOH (1.14 L)及 THF (455 mL)中之水濕 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯(455 g, 1.16 mol；假定 100%產率，來自先前步驟)。使反應混合物放熱至 30°C並在 40°C下進一步升溫 2 h。用 1 M HCl (1.39 L, 1.39 mol)淬滅溶液，此立即產生沈澱，其在添加酸時變得更濃稠。使乳霜狀懸浮液冷

卻至室溫並攪拌隔夜。藉由過濾(燒結玻璃/poly pad)收集固體。用水(2 × 500mL)洗滌濾餅。藉由抽吸將濾餅乾燥 1 h，但保持濕潤。將潮濕固體轉移至 10L Buchi 燒瓶用於進一步乾燥(50°C/20 托)，但無效。藉由用 i-PrOH 驅除來乾燥之進一步努力亦無效。在用 i-PrOAc (3 L)回填潮濕固體之後實現成功乾燥，在 60°C (均質化)下加熱懸浮液，並再濃縮至乾燥(50°C/20 托)，以得到乾燥的微細白色粉末狀 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1h-吡唑-1-基)菸鹼酸(408 g；97%產率，對於兩個步驟)。將產物在真空烘箱(50°C/10 托/N2 排氣)中進一步乾燥 2 h，但觀察到極少重量損失。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -75.2。KF 分析：0.04%水。

2. 化合物 1 之形式 A 之製備

【0243】 獲得化合物 1 之晶形 A 作為以下合成之結果。在具有回流冷凝器之 1L RB 燒瓶中在 DMSO (432.0 mL)及 1,2-二乙氧基乙烷(108.0 mL)中合併經合併 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(108 g, 207.3 mmol)、(*4S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (77.55 g, 518.2 mmol)與 K_2CO_3 (143.2 g, 1.036 mol)。在 120°C下加熱所得懸浮液並在溫度下攪拌隔夜。然後用 DCM (1.080 L)稀釋反應物且緩慢添加 HCl (933.0 mL 2 M, 1.866 mol)。分離液相，並用 DCM (540.0 mL)萃取水相。合併有機相，用水(540.0 mL) (3 ×)洗滌，然後用(Na_2SO_4)乾燥，以得到琥珀色溶液。添加矽膠(25 g)且然後過濾掉乾燥劑/矽膠。用 DCM (3 × 50 mL)洗滌濾床。合併有機相並濃縮(40°C/40 托)，以得到粗製灰白色固體狀 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(198.6 g, 160%理論值)。用 MTBE (750 mL)稀釋固體，在 60°C (外部溫度)下升

溫，且混合成均質懸浮液。在攪拌下使懸浮液冷卻至 30°C且藉由過濾收集固體，風乾，且真空乾燥以得到微細白色粉末狀化合物 1 (111.1 g；90 %)。

【0244】 化合物 1 之晶形 A 亦可藉助以下程序獲得。在 82°C下加熱化合物 1 (150.0 g, 228.1 mmol)於 iPrOH (480 mL)及水(120 mL)中之懸浮液以獲得溶液。利用 J-Kem 控制器以 10°C/h 之冷卻速率冷卻溶液。在溫度達到 74°C之後，利用呈晶形 A 之化合物 1 之試樣對溶液加晶種。立即出現結晶。使懸浮液冷卻至 20°C。藉由過濾收集固體，用 i-PrOH (2 × 75 mL)洗滌，利用抽吸風乾，且真空乾燥(55°C/300 托/N_2 排氣)以得到白色粉末狀化合物 1 形式 A (103.3 g)。使試樣冷卻至約 5°C，攪拌 1 h，且然後藉由過濾(燒結玻璃/紙)收集固體。用 i-PrOH (75 mL) (2 ×)洗滌濾餅，利用抽吸風乾，在乾燥盤中風乾(120.6 g 大多乾燥)，真空乾燥(55°C/300 托/N2 排氣)持續 4 h，且然後 RT 隔夜。隔夜乾燥得到 118.3 g (87%產率)白色粉末。

化合物 1 之晶形 M (化合物 1 之甲醇溶劑合物)之製備

【0245】 將化合物 1 (游離酸中性形式) (800 mg)添加至 9.2 g 甲醇中且形成澄清溶液。添加另外 701.2 mg 化合物 1，並形成懸浮液。使溫度升高至 45°C，此時形成澄清溶液。緩慢冷卻溶液，且沈澱出固體。

【0246】 化合物 1 之晶形 M 之 XRPD 資料概述於下文中。化合物 1 之晶形 M 之 X 射線粉末繞射圖顯示於圖 13 中。

表. 化合物 1 之晶形 M 之 XRPD 資料

位置[°2θ]	D 間距
6.99	12.64
11.61	7.60
13.08	6.76
13.66	6.48

15.24	5.81
15.91	5.56
16.44	5.39
17.82	4.97
19.25	4.61

化合物1之晶形E (化合物1之乙醇溶劑合物)之製備

【0247】 將化合物 1 (游離酸中性形式) (800 mg)添加至 9.2 g 乙醇中並加熱至 80°C。形成澄清溶液。緩慢冷卻溶液，且沈澱出固體。

【0248】 化合物 1 之晶形 E 之 XRPD 資料概述於下文中。化合物 1 之晶形 E 之 X 射線粉末繞射圖顯示於圖 14 中。

表. 化合物 1 之晶形 E 之 XRPD 資料

位置[°2θ]	D 間距
7.03	12.56
11.16	7.92
12.79	6.91
13.21	6.70
15.08	5.87
16.12	5.49
14.08	6.28
17.79	4.98
18.92	4.69

化合物1之晶形P2 (化合物1之異丙醇溶劑合物)之製備

【0249】 將化合物 1 於 2-丙醇中之 200 mg/mL 溶液加熱至 75℃，且所有固體皆溶解。使溶液冷卻至 50℃，且出現沈澱。使混合物在 50℃下保持若干小時，然後冷卻至室溫且老化若干小時。

【0250】 化合物 1 之晶形 P2 之 XRPD 資料概述於下文中。化合物 1 之晶形 P2 之 X 射線粉末繞射圖顯示於圖 17 中。

表. 化合物 1 之晶形 P2 之 XRPD 資料

位置[°2θ]	D 間距
10.15	8.71
10.86	8.14
12.55	7.05
12.88	6.87
15.01	5.90
15.87	5.58
16.22	5.46
16.52	5.36
17.63	5.03

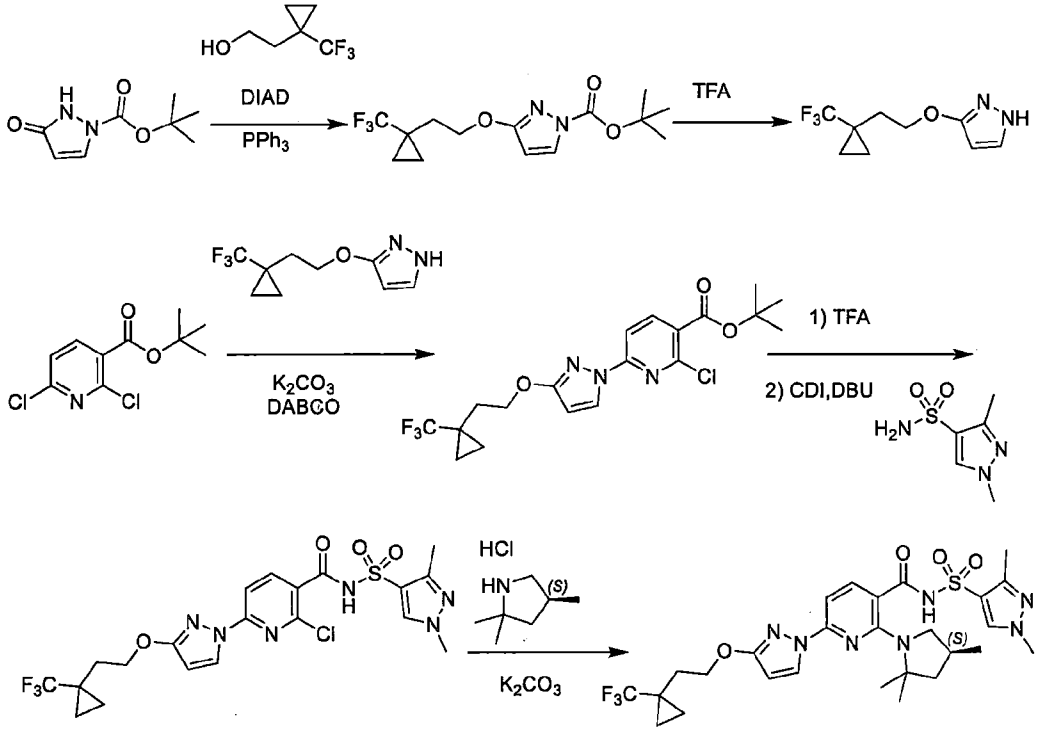
【0251】 *化合物 1 之各種溶劑合物之製備*藉由在室溫下(對於環丁碸、丙酸、MTBE、異丁酸、苯甲醚、甲基丁基酮、乙酸及二甲苯溶劑合物而言)或在 40℃下(對於甲苯溶劑合物而言)將非晶形化合物 1 在如下表 8 中所顯示之相關無水溶劑中攪拌三週來製備化合物 1 之各種溶劑合物。在真空中在室溫下真空乾燥所得溶劑合物之後觀察到之固體形式亦概述於該表中。

表 8：

溶劑	濃度(mg/mL)	去溶劑化後之形式
甲苯	74	形式 A
環丁碸	249	形式 A
丙酸	420	形式 A
MTBE	123	形式 A
異丁酸	213	形式 A
苯甲醚	194	ND

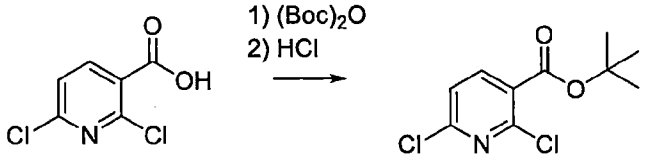
甲基丁基酮	465	--
乙酸	267	形式 A
二甲苯	126	大半非晶形

_N_-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4_S_)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 15)之合成



起始物質之合成：

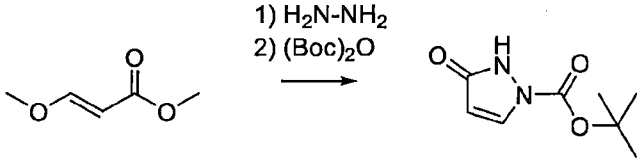
2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯之合成



【0252】 用二碳酸二第三丁基酯(17 g, 77.89 mmol)及 4-(二甲基胺基)吡啶(3.2 g, 26.19 mmol)接續處理 2,6-二氯吡啶-3-甲酸(10 g, 52.08 mmol)於 THF (210 mL)中之溶液並在室溫下攪拌隔夜。在此點，添加 HCl 1N (400 mL)，並將混合物劇烈攪拌約 10 分鐘。用乙酸乙酯(2×300mL)萃取產物，並用水(300 mL)及鹽水(150 mL)洗滌合併之有機層並經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮以得到 12.94 g (96%產率)無色油狀 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯。ESI-MS *m/z* 計算值 247.02，實驗值

248.1 $(M+1)^+$；滯留時間：2.27 分鐘。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.2 Hz, 1H)。

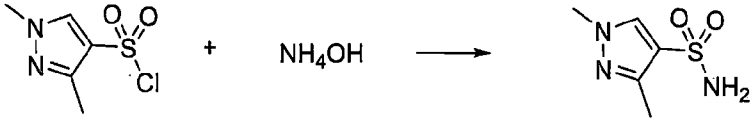
3-側氧基-2,3-二氫-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯之合成



【0253】 啟動 50L 反應器，並將夾套設為 20°C，在 150 rpm、回流冷凝器(10°C)及氮氣吹掃下攪拌。添加 MeOH (2.860 L)及(*E*)-3-甲氧基丙-2-烯酸甲酯(2.643 kg, 22.76 mol)，並將反應器蓋上蓋。將反應物加熱至 40°C之內部溫度，並將系統設定為保持夾套溫度為 40°C。經由添加漏斗經 30 min 逐份添加肼水合物(1300 g 55 w/w%, 22.31 mol)。將反應物加熱至 60°C並保持 1 h。使反應混合物冷卻至 20°C並逐份添加三乙胺(2.483 kg, 3.420 L, 24.54 mol)，維持反應溫度<30°C。逐份添加 Boc 酸酐(二碳酸二第三丁基酯) (4.967 kg, 5.228 L, 22.76 mol)於 MeOH (2.860 L)中之溶液，維持溫度<45°C。將反應混合物在 20°C下攪拌 16 h。部分地濃縮反應溶液以去除 MeOH，得到澄清淺琥珀色油狀物。將所得油狀物轉移至 50L 反應器，攪拌並添加水(7.150 L)及庚烷(7.150 L)。添加導致少量產物沈澱。將水層排放至清潔容器中，並過濾界面及庚烷層以分離固體(產物)。將水層轉移回至反應器，並將所收集固體放回至反應器中且與水層混合。將滴液漏斗添加至反應器且用乙酸(1.474 kg, 1.396 L, 24.54 mol)加載並逐滴添加。將夾套設為 0°C以吸收淬滅放熱。在完成添加(pH=5)之後，將反應混合物攪拌 1 h。藉由過濾收集固體並用水(7.150 L)洗滌，並用水(3.575 L)再洗滌一次。將結晶固體轉移至 20L 旋蒸球中，並添加庚烷(7.150 L)。將混合物在 45°C下漿化 30 min，並蒸餾掉 1-2 體積之溶劑。過濾旋轉蒸發燒瓶中之漿液，且用庚烷(3.575 L)洗滌固體。在真空(50°C, 15 毫巴)中進一步乾燥固體以得到粗糙、結晶固體狀 5-側氧基-1*H*-吡唑-2-甲酸第

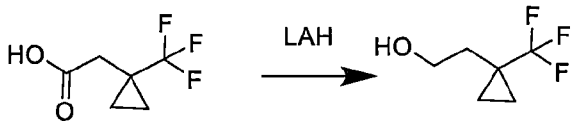
三丁基酯(2921 g, 71%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)。

1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胺之合成



【0254】 在備有夾套之反應容器中在 0-5°C下冷卻氫氧化銨(大約 186.5 mL 28 w/v%, 1.490 mol)。添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯氯(29.0 g, 149.0 mmol)於 DCM (116.0 mL)中之溶液，同時維持反應溫度介於 0 至 5°C之間。分離兩個相，並用水(100 mL)洗滌有機相。合併水相並濃縮以去除大多數殘餘氨。用乙酸乙酯(200 mL 及 100 mL)將水相萃取兩次。合併有機相，經硫酸鈉乾燥並濃縮，以得到 14.1 g 白色固體。用檸檬酸(大約 28.63 g, 17.20 mL, 149.0 mmol) (pH 約 2)酸化水相。用乙酸乙酯(200 mL 及 100 mL)將酸性水溶液萃取兩次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮，以得到另外 7.8 g 白色固體。合併固體並自熱(78°C)乙酸乙酯(50 mL)再結晶，以得到 16.1 g 白色結晶固體狀 1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胺。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

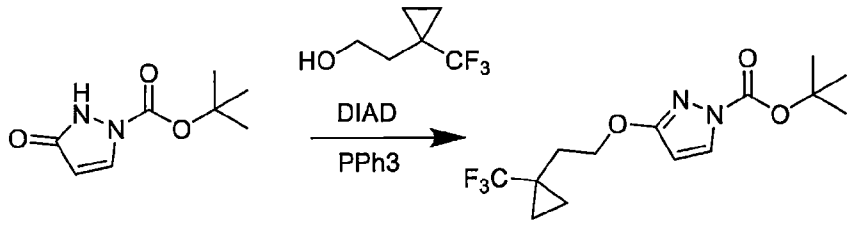
2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇之合成



【0255】 經 30 分鐘之時段向冰浴中之鋁氫化鋰(293 mg, 7.732 mmol)於 THF (10.00 mL)中之溶液中逐滴添加於 THF (3.0 mL)中之 2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙酸(1.002 g, 5.948 mmol)，使反應溫度保持低於 20°C。使混合物逐漸升溫至周圍溫度並攪拌 18 h。利用冰浴冷卻混合物且用水(294 mg, 295 μL, 16.36 mmol)、NaOH (297 μL6 M, 1.784 mmol)及然後水(884.0 μL, 49.07 mmol)依序淬滅，以得到混合物形式之顆粒狀固體。使用矽藻土過濾掉固體，且用乙醚洗滌沈澱物。用

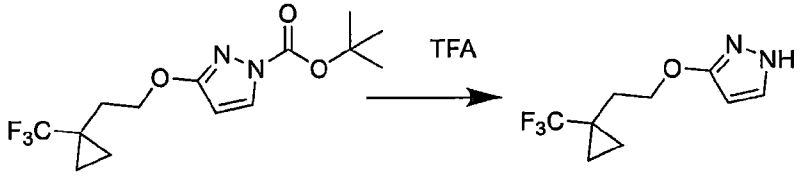
$MgSO_4$進一步乾燥濾液且過濾並在真空中濃縮，以得到具有殘餘 THF 及醚之產物。混合物不經進一步純化直接用於下一步驟。

步驟 1：3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0256】 在 THF (10.48 mL)中合併 5-側氧基-1*H*-吡唑-2-甲酸第三丁基酯(1.043 g, 5.660 mmol)、2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙醇(916 mg, 5.943 mmol)及三苯基膦(1.637 g, 6.243 mmol)，並在冰浴中冷卻反應物。將偶氮二甲酸二異丙基酯(1.288 g, 1.254 mL, 6.368 mmol)逐滴添加至反應混合物中，並使反應升溫至室溫並保持 16 小時。蒸發混合物，並將所得物質分配於乙酸乙酯(30 mL)與 1N 氫氧化鈉(30 mL)之間。分離有機層，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用乙酸乙酯於己烷(0- 30%)中之梯度溶離來純化粗製物質以得到 3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.03 g, 57%)。ESI-MS *m/z* 計算值 320.13，實驗值 321.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.72 分鐘。

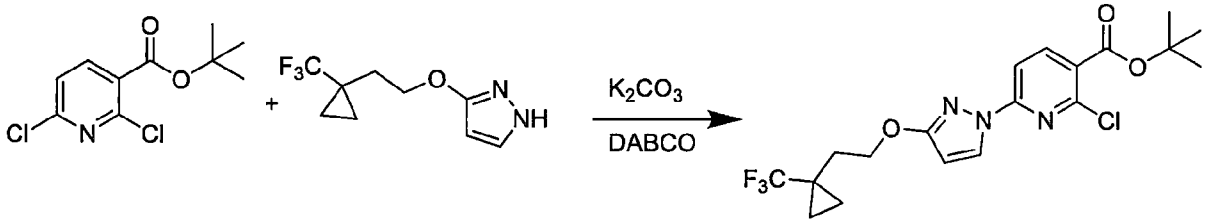
步驟 2：3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1*H*-吡唑



【0257】 將 3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.03 g, 3.216 mmol)溶解於具有三氟乙酸(2.478 mL, 32.16 mmol)之二氯甲烷(10.30 mL)中，並將反應物在室溫下攪拌 2 小時。蒸發反應物，並將所得油狀物分配於乙酸乙酯(10 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1*H*-吡唑(612 mg, 86%)。ESI-MS

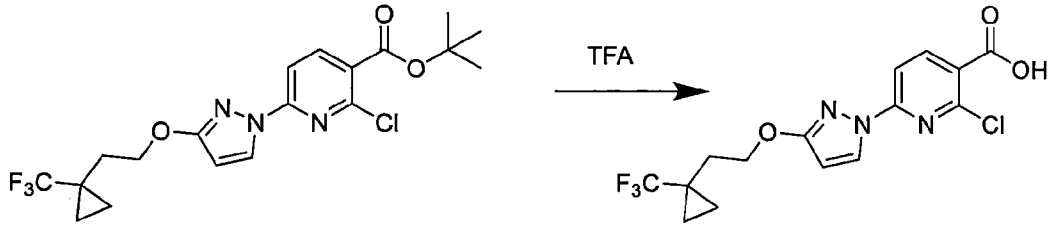
m/z 計算值 220.08，實驗值 221.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.86 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.81 (m, 2H)。

步驟 3：2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0258】 在無水 DMSO (13.75 mL)中合併 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(687 mg, 2.770 mmol)、3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]-1*H*-吡唑(610 mg, 2.770 mmol)及剛剛磨碎的碳酸鉀(459 mg, 3.324 mmol)。添加 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO (1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷), 62 mg, 0.5540 mmol)，並在室溫下在氮下將混合物攪拌 16 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物並攪拌 15 分鐘。收集所得固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並經硫酸鎂乾燥。過濾混合物並濃縮以得到 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.01 g, 84%)。ESI-MS *m/z* 計算值 431.12，實驗值 432.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.88 分鐘。

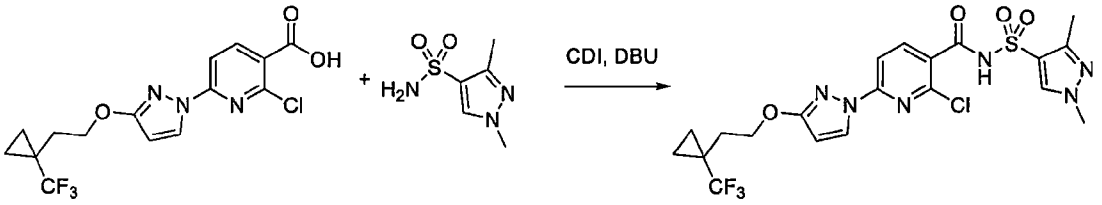
步驟 4：2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0259】 在二氯甲烷(10 mL)中合併 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.01 g, 2.339 mmol)及三氟乙酸(1.8 mL, 23.39

mmol)並在 40°C下加熱 3 h。濃縮反應物。添加己烷，且再次濃縮混合物以得到 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(873 mg, 99%)。ESI-MS *m/z* 計算值 375.06，實驗值 376.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.69 分鐘。

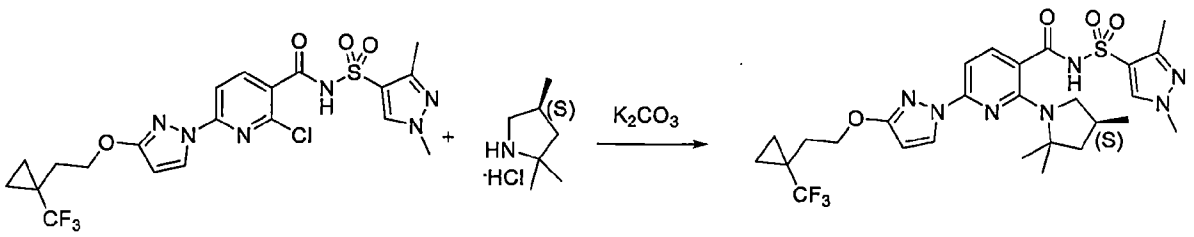
步驟 5：2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0260】 用 CDI (大約 3.107 g, 19.16 mmol)處理於 THF (60.00 mL)中之 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(6 g, 15.97 mmol)，並將混濁溶液在室溫下攪拌 1 h。然後添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 3.110 g, 17.57 mmol)、隨後 DBU (大約 2.917 g, 2.865 mL, 19.16 mmol)，並將反應物在室溫下攪拌 12 小時。用冷檸檬酸(大約 83.84 mL 1 M, 83.84 mmol)處理混合物以得到乳液。在減壓下去除大多數 THF 並用乙酸乙酯(100ml)萃取，用 0.5M 檸檬酸(80ml)及鹽水(80ml)洗滌，並用乙酸乙酯(80ml)將水相反萃取一次。乾燥合併之有機相，過濾並蒸發。藉由在矽膠上利用二氯甲烷至 2%甲醇之線性梯度層析來純化粗製物。蒸發產物級分以得到 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(4.64 g, 53%)。ESI-MS m/z 計算值 532.09076，實驗值 533.0 (M+1)+；滯留時間：1.83 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01 - 0.82 (m, 4H)。

步驟 6：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

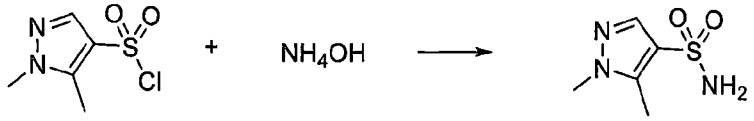


【0261】 將 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(5.9 g, 10.74 mmol)溶解於 NMP (28.62 mL)及1,2-二乙氧基乙烷(5.723 mL)中，用碳酸鉀(大約 7.422 g, 53.70 mmol)及(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 3.537 g, 23.63 mmol)處理，在真空/氮下循環 3 次並在攪拌及氮下加熱至 130°C (135°C下之油浴)並保持 20 小時。冷卻反應懸浮液，用水(34.34 mL)稀釋並小心添加至乙酸(大約 9.674 g, 9.161 mL, 161.1 mmol)於水(137.4 mL)中之強烈攪拌之溶液中。將懸浮液在室溫下攪拌 1 小時，過濾並用大量水洗滌。將仍舊水濕的粗製物溶解於溫熱乙醇中(約 100ml，褐色混濁溶液)，利用木炭經由矽藻土清除(僅略輕)且用水(約 25ml)處理熱澄清溶液直至混濁為止。在攪拌 2 小時下使熱混濁溶液冷卻至室溫以得到濃稠懸浮液。藉由過濾收集固體，用冷乙醇/水 1:1 及大量水洗滌。將固體在真空下在乾燥箱中在 45°C下在氮排氣下乾燥整個週末以得到 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(4.27 g, 65%)。ESI-MS m/z 計算值 609.2345，實驗值 610.0 (M+1)+；滯留時間：3.07 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 10.1, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (dp, J = 17.8, 6.2 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

_N_-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4_S_)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺之合成

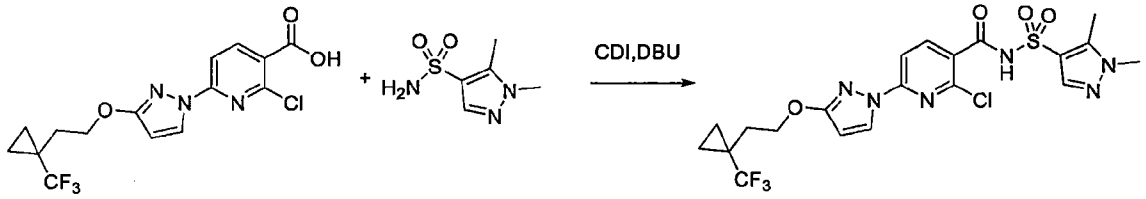
步驟 1：1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(化合物 14)



【0262】 將 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯氯(9 g, 46.24 mmol)懸浮於冷氫氧化銨(54 mL 30 w/w%)中，並添加 THF (27.00 mL)作為共溶劑，並將混濁乳液在室溫下攪拌 2 小時。在減壓下濃縮混合物(去除 THF 及氨)以得到細微懸浮液。藉由過濾收集固體，用冰水洗滌並乾燥以得到灰白色固體狀 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(7.35 g, 90%)。ESI-MS m/z 計算值 175.04155，實驗值 176.0 (M+1)+；滯留時間：2.8 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.58 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

步驟 2：2-氯-_N_-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺

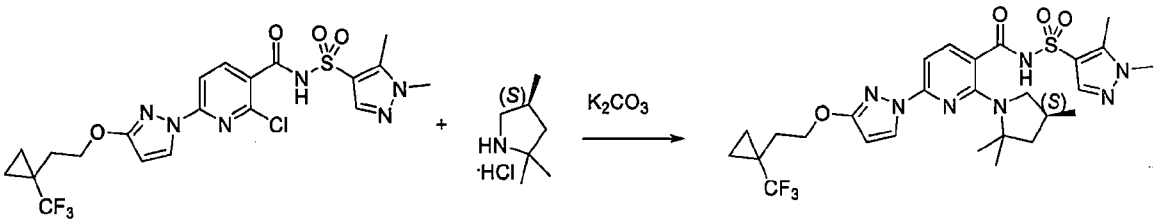


【0263】 用 CDI (大約 3.107 g, 19.16 mmol)處理於 THF (60.00 mL)中之 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(6 g, 15.97 mmol)，並將混濁溶液在室溫下攪拌 1 小時。然後添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 3.110 g, 17.57 mmol)、隨後 DBU (大約 2.917 g, 2.865 mL, 19.16 mmol)，並將所形成之濃稠懸浮液在室溫下攪拌 4 小時。用冷檸檬酸(大約 83.84 mL 1 M, 83.84 mmol)處理懸浮液，並在減壓下去除大多數 THF，且藉由過濾收集固體，用大量水洗滌且吸乾。自乙醇(對於溶液 150ml，在回流下)結晶出粗製物(8g)以得到灰白色固體狀 2-氯-_N_-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]

吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(6.9 g, 80%)。ESI-MS m/z 計算值 532.09076，實驗值 533.0 (M+1)+；滯留時間：0.53 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.02 - 0.84 (m, 4H)。

步驟 3：*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



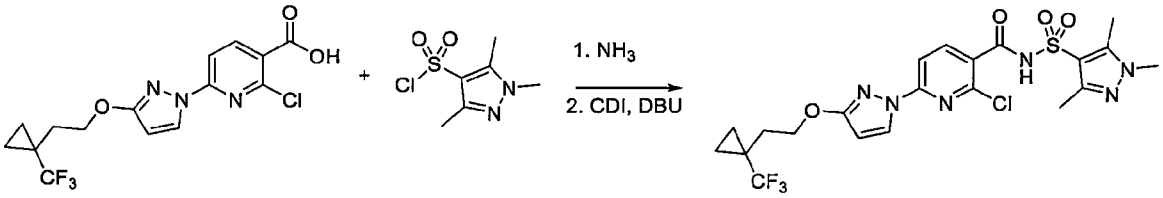
【0264】 在 DMSO (685.0 μL)中合併 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(137 mg, 0.2571 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (115 mg, 0.7684 mmol)及碳酸鉀(214 mg, 1.548 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，且藉由移液去除液體部分，並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體狀 *N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(93 mg, 59%)。ESI-MS m/z 計算值 609.2345，實驗值 610.3 (M+1)+；滯留時間：2.09 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.31 (t, J =

7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 1H), 2.17 (dq, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.96 (td, J = 5.0, 4.5, 3.2 Hz, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 18)之合成

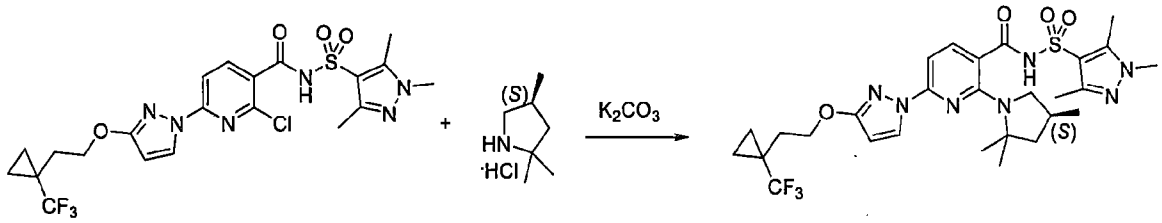
步驟 1：2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0265】 在 THF (600.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2661 mmol)及 CDI (大約 51.38 mg, 0.3169 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。同時，在單獨小瓶中將 1,3,5-三甲基吡唑-4-磺醯氯(大約 55.53 mg, 0.2661 mmol)與氨(大約 250.0 μL 7 M, 1.750 mmol) (於甲醇中)合併，立即形成白色固體。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。添加 DBU (大約 54.41 mg, 53.45 μL, 0.3574 mmol)並在 60°C下攪拌 5 分鐘(以有利於自任何殘餘氯化銨去除氨)，隨後添加 1 mL THF，隨後將其蒸發。然後將含有於 THF 中之 CDI 活化羧酸之小瓶之內容物添加至含有新形成的磺醯胺及 DBU 之小瓶中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 10 mL 1M 檸檬酸洗滌。用乙酸乙酯(2× 10 mL)萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-

3-甲醯胺(139 mg, 96%)。ESI-MS m/z 計算值 546.1064，實驗值 547.1 (M+1)+；滯留時間：0.7 分鐘。

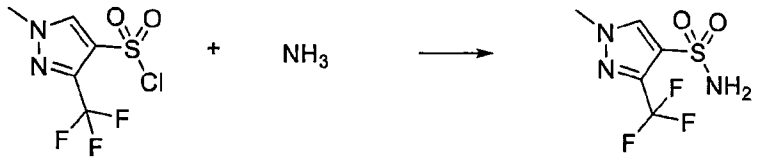
步驟 2：6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0266】 在 DMSO (508.2 μL)中合併 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(139 mg, 0.2541 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (114 mg, 0.7617 mmol)及碳酸鉀(211 mg, 1.527 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，並添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，藉由移液去除液體部分，並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體狀 6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(80 mg, 50%) ESI-MS m/z 計算值 623.2502，實驗值 624.3 (M+1)+；滯留時間：2.16 分鐘。

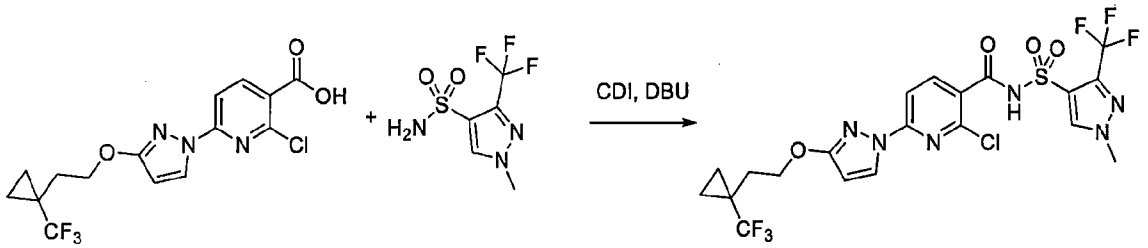
***N*-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 55)之合成**

步驟 1：1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-磺醯胺



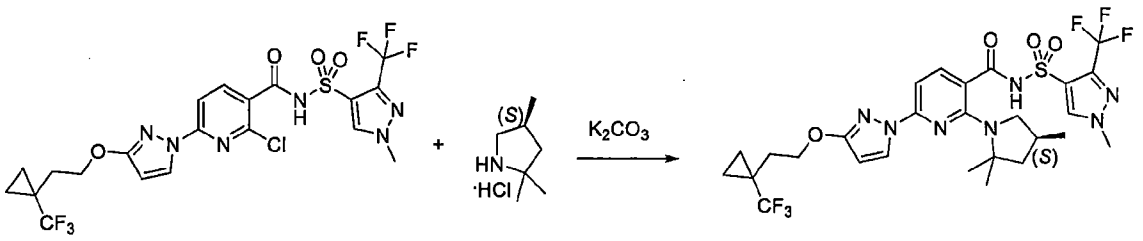
【0267】 將 1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-磺醯氯(250 mg, 1.006 mmol)溶解於 THF (2 mL)中，並添加於甲醇中之氨(750 μL 7 M, 5.2 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物蒸發至乾燥，並將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中並在 65°C下加熱 20 min。熱過濾混合物(以去除反應中形成之氯化銨)，並棄去固體。蒸發母液以得到 1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-磺醯胺(186 mg, 81%) ESI-MS m/z 計算值 229.01328，實驗值 230.0 (M+1)+；滯留時間：0.28 分鐘。

步驟 2：2-氯-*N*-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0268】 在 THF (1 mL)中合併 2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(51 mg, 0.14 mmol)及 CDI (37 mg, 0.23 mmol)並在室溫下攪拌 1 h。添加 1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-磺醯胺(34 mg, 0.15 mmol)及 DBU (64 μL, 0.4280 mmol)，並將反應物再攪拌 16 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗製物質直接用於下一步驟中。2-氯-*N*-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(82 mg, 100%) ESI-MS m/z 計算值 586.0625，實驗值 587.2 (M+1)+；滯留時間：0.73 分鐘

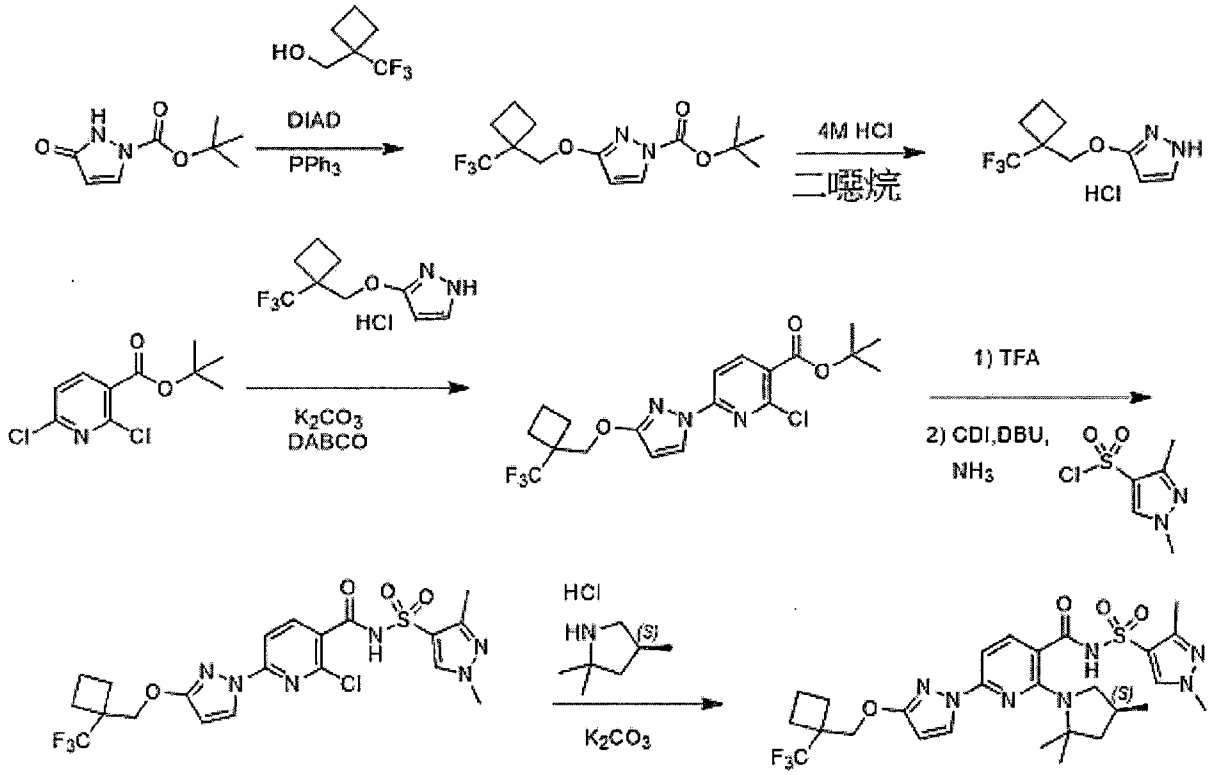
步驟 3：*N*-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



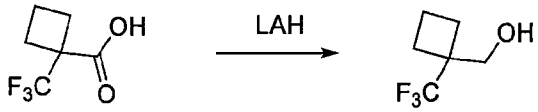
【0269】 在 DMSO (1 mL)中合併 2-氯-*N*-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(82 mg, 0.14 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (64 mg, 0.43 mmol)及碳酸鉀(100 mg, 0.724 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。用水(3mL)稀釋反應混合物，產生膠狀物。傾析水並棄去。將殘餘物分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 *N*-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)環丙基]乙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(29.6 mg, 32%)。ESI-MS m/z 計算值 663.20624，實驗值 664.4 (M+1)+；滯留時間：2.16 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 3.9, 2.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.12 (m, 1H), 2.07 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.88 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.90 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

_N_-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 19)之合成

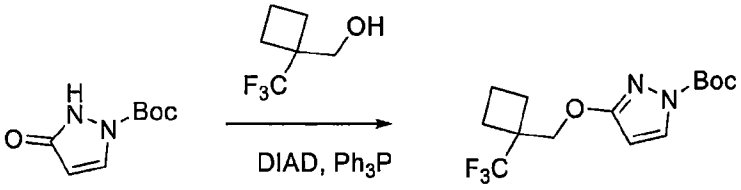


(1-三氟甲基-環丁基)-甲醇之合成



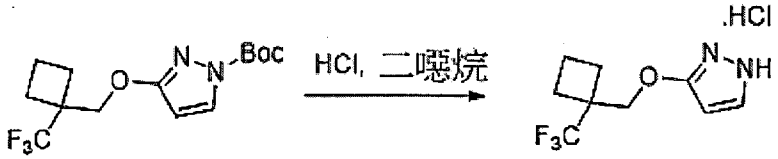
【0270】 將 1-三氟甲基-環丁烷羧酸(5.0 g, 30. mmol)溶解於乙醚(60 mL)中並冷卻至 0°C。逐滴添加鋁氫化鋰(38.66 mL, 1M 於乙醚中)，並使溶液升溫至室溫隔夜。在攪拌下使反應溶液冷卻至 0°C，並添加硫酸鈉十水合物，此使得氣體逐漸放出。繼續逐份添加直至在室溫下再也觀察不到鼓泡為止。然後經矽藻土床過濾反應溶液，用乙醚洗滌。在減壓下濃縮濾液以得到 5.44 g 含有期望產物及一些乙醚殘餘物(36%，藉由 NMR 積分)之混合物。此得到無色油狀 1-三氟甲基-環丁基-甲醇(3.46 g, 78%)。^{1}H NMR (250MHz, CDCl3) δ (ppm)：3.82 (s, 2H), 2.39-2.14 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 4H)。

步驟 1：3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



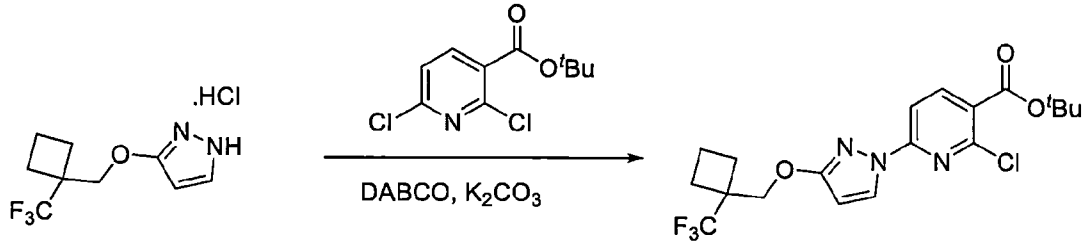
【0271】 將 1-三氟甲基-環丁基-甲醇(1.50 g, 9.73 mmol)及 3-側氧基-2,3-二氫-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.63 g, 8.85 mmol)溶解於無水四氫呋喃(32 mL)中。藉由超音波處理將溶液脫氣並用氮氣沖洗。添加三苯基膦(2.55 g, 9.73 mmol)，且然後逐滴添加偶氮二甲酸二異丙基酯(1.92 mL, 9.73 mmol)。在完成添加之後，將反應物加熱至 50°C並保持 16 小時。在冷卻至室溫之後，用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應物並用 1M 氫氧化鈉溶液(2 × 100 mL)、然後鹽水(125 mL)洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急速層析使用 0-10%乙酸乙酯於己烷中之梯度方法來純化粗製黃色油狀物，以得到灰白色固體狀 3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.48 g, 87%)。ESI-MS m/z 計算值 320.31，實驗值 321.1 $(M+1)^+$。滯留時間：3.74 分鐘

步驟 2：3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-1*H*-吡唑鹽酸鹽



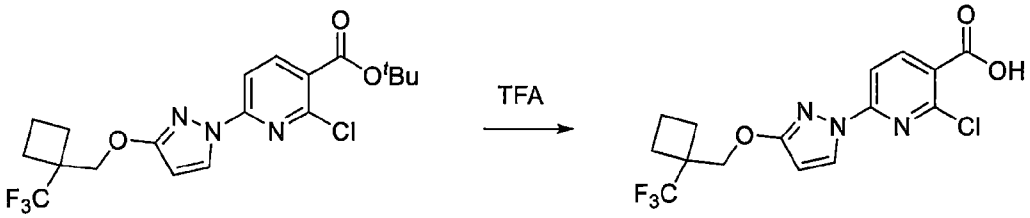
【0272】 將 3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.48 g, 7.74 mmol)溶解於於二噁烷(77 mL)中之 4M 鹽酸中。將溶液在室溫下攪拌隔夜，隨後在減壓下去除揮發物，以得到白色粉末狀 3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-1*H*-吡唑鹽酸鹽(1.95 g, 98%)。ESI-MS m/z 計算值 220.20，實驗值 221.2 $(M+1)^+$。滯留時間：2.67 分鐘。

步驟 3：2-氯-6-[3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸第三丁基酯



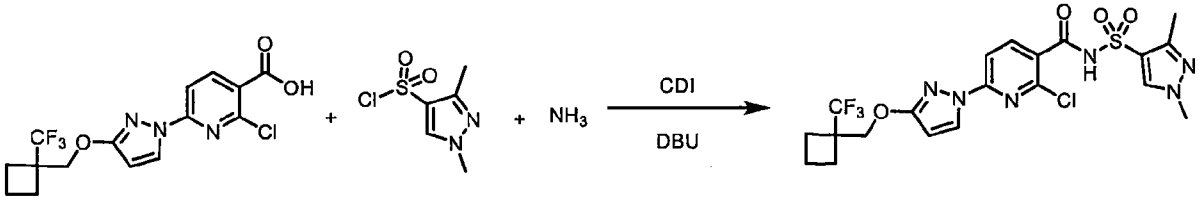
【0273】 將 3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-1*H*-吡唑鹽酸鹽(1.95 g, 7.61 mmol)及 2,6-二氯-菸鹼酸第三丁基酯(1.89 g, 7.62 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(15 mL)中，且相繼添加碳酸鉀(4.21 g, 30.5 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(0.43 g, 3.8 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，然後添加水(150 mL)並用 4:1 乙酸乙酯:己烷(100 mL)萃取水層。用鹽水(70 mL)洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析使用 0-10%乙酸乙酯於己烷中之梯度方法來純化粗製油狀物，以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸第三丁基酯(1.94 g, 66%)。ESI-MS m/z 計算值 431.85，實驗值 432.2 $(M+1)^+$。滯留時間：4.61 分鐘。

步驟 4：2-氯-6-[3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸



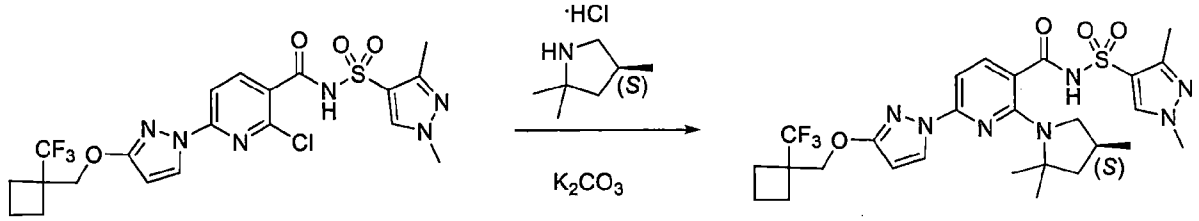
【0274】 將 2-氯-6-[3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸第三丁基酯(1.9 g, 4.40 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，並添加三氟乙酸(5.0 mL)。將反應溶液在室溫下攪拌隔夜，此後在減壓下去除揮發物，以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-(1-三氟甲基-環丁基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸(1.61 g, 97%)。ESI-MS m/z 計算值 375.74，實驗值 376.2 $(M+1)^+$。滯留時間：3.57 分鐘。

步驟 5：2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0275】 在 THF (600.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2661 mmol)及 CDI (51 mg, 0.3145 mmol)並在小瓶(小瓶 1)中在室溫下攪拌 2 小時。同時，在單獨小瓶(小瓶 2)中將 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯氯(62 mg, 0.3185 mmol)與氨(大約 250.0 μL 7 M, 1.750 mmol) (於甲醇中)合併。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發自小瓶 2 去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。然後將 DBU (60 μL, 0.4012 mmol)添加至小瓶 2 中並在 60°C下攪拌 5 分鐘(以有利於自任何殘餘氯化銨去除氨)。在冷卻至室溫之後，添加 1 mL THF 且然後在減壓下蒸發。然後藉由注射器將小瓶 1 之內容物添加至小瓶 2 中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物並用 10 mL 1M 檸檬酸洗滌。用 2× 10 mL 乙酸乙酯萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(132 mg, 93%) ESI-MS m/z 計算值 532.09076，實驗值 533.1 (M+1)+；滯留時間：0.7 分鐘。

步驟 6：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

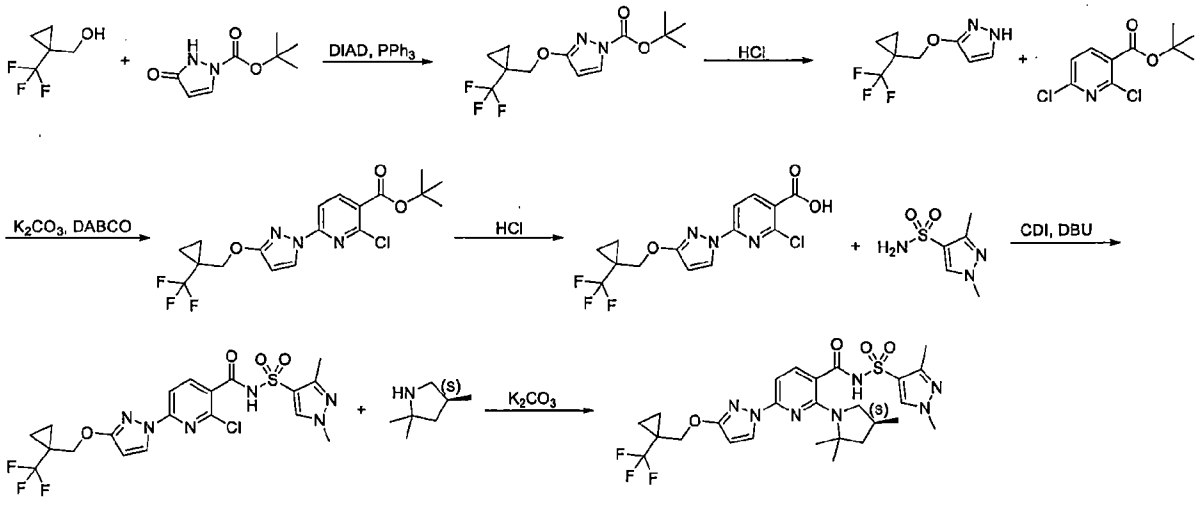


【0276】 在 DMSO (500 μL)中合併 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(132 mg, 0.2477 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (111 mg, 0.7417 mmol)及碳酸鉀(206 mg, 1.491 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，藉由移液去除液體部分，並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然

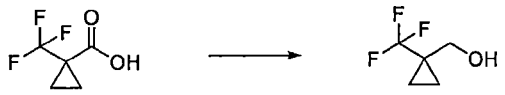
後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體狀 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丁基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(93 mg, 62%) ESI-MS m/z 計算值 609.2345，實驗值 610.3 (M+1)+；滯留時間：2.14 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 10.2、7.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31 - 2.26 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.88 (dt, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

_N_-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 10)之合成



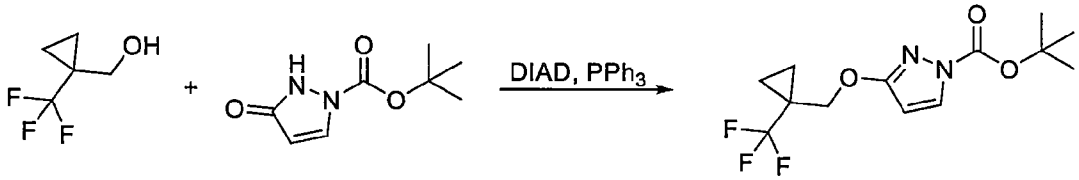
步驟 A：(1-(三氟甲基)環丙基)甲醇



【0277】 將鋁氫化鋰(大約 78.45 g, 2.067 mol) (團粒)添加至燒瓶中，將 THF (2.450 L)添加至添加漏斗中，並在真空/氮下將系統循環 3 次。將溶劑快速添加

至 LAH 團粒中，在室溫下攪拌 0.5h (團粒開始散開以得到灰色懸浮液)，並在冰浴中冷卻。經由添加漏斗經 0.5-1h 緩慢添加 1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(245 g, 1.590mol)於 THF (735.0 mL)中之溶液，保持內部溫度低於 30°C。將灰色懸浮液在融化冰浴中攪拌 14 小時。在冰冷卻下藉由緩慢添加水(大約 75.92 g, 75.92 mL, 4.214 mol)、隨後 NaOH (大約 76.32 mL 6 M, 457.9 mmol)及水(大約 75.92 g, 75.92 mL, 4.214 mol)淬滅灰色懸浮液。在約 50°C下攪拌灰色懸浮液直至固體變成無色(約 0.5h)為止，用硫酸鎂(20g)處理，經由矽藻土過濾，並用三部分熱 THF 洗滌鋁鹽。將濾液再次經硫酸鎂乾燥，過濾，並藉由在 55°C及 450 毫巴下蒸發濃縮以得到[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇之於 THF 中之 62 wt%溶液(NMR)(327 g, 91%)。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 4.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.91 - 0.74 (m, 4H)

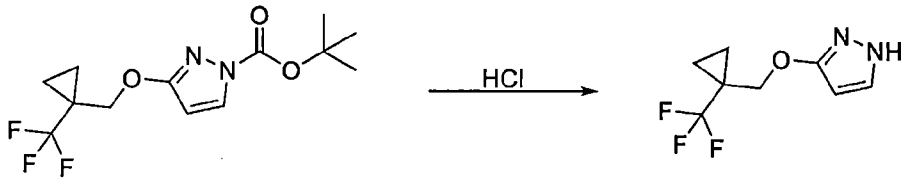
步驟 1：3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0278】 用機械攪拌器、加熱套、J-Kem 溫度探針/控制器、添加漏斗、水冷卻型回流冷凝器及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸圓底燒瓶。在氮氣氛圍下用 5-側氧基-1*H*-吡唑-2-甲酸第三丁基酯(70 g, 0.3800 mol)及四氫呋喃(840 mL, 12 mL/g)裝填容器，此得到澄清淡黃色溶液。開始攪拌，並記錄釜溫度為 19°C。然後用一次性添加之純淨[1-(三氟甲基)環丙基]甲醇(58.56 g, 0.4180 mol)、隨後一次性添加之固體三苯基膦(109.6 g, 0.4180 mol)裝填容器。然後用經 1 小時逐滴添加之純淨偶氮二甲酸二異丙基酯(澄清淡紅色-橙色液體) (82.3 mL, 0.4180 mol)處理所得澄清淡黃色溶液，此導致逐漸放熱至 40°C及澄清淺琥珀色溶液。然後將反應混合物加熱至 50°C之釜溫度，並將該條件維持 2 小時，當藉由 LC/MS 分析時

指示起始物質完全消耗。在減壓下濃縮澄清琥珀色反應混合物，並將所得澄清深琥珀色油狀物懸浮於甲苯(560 mL)中並在室溫下攪拌 1 小時，在此時間期間沈澱出固體(氧化三苯膦 MW = 278.28)。藉助玻璃料布氏漏斗(Buchner funnel)過濾濃稠漿液，並用甲苯(150 mL)置換洗滌濾餅且然後抽濾 30 分鐘。在減壓下濃縮澄清琥珀色濾液，以得到澄清琥珀色油狀物。藉由矽膠管柱急速層析(固體加載於矽藻土 1.5 kg RediSep 管柱上)利用 100%己烷至 20% EtOAc 於己烷之梯度溶離來純化該物質收集 450 mL 級分。在於己烷中之 5% EtOAc 附近溶離出產物。合併期望級分並在減壓下濃縮，以得到澄清淡黃色油狀期望產物 3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(81 g, 0.264 mol, 70%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.07 (dp, J = 4.9, 1.3 Hz, 4H)。ESI-MS m/z 計算值 306.11914，實驗值 259.0 (M-48)+；滯留時間：1.76 分鐘

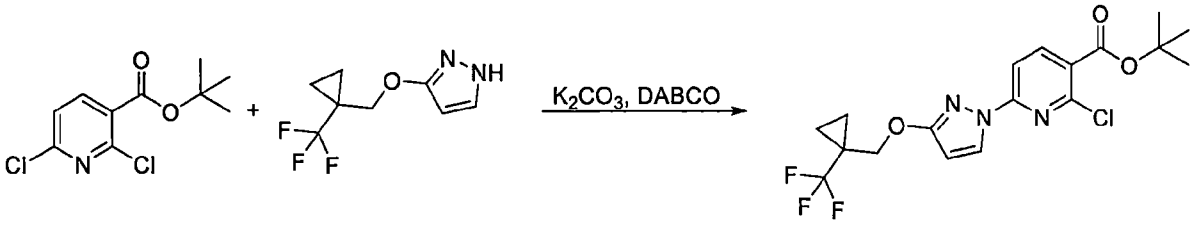
步驟 2：3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-1*H*-吡唑



【0279】 用機械攪拌器之、加熱套、J-Kem 溫度探針、水冷卻型回流冷凝器、添加漏斗及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸圓底燒瓶。在氮氣氛圍下用 3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(80 g, 0.2612 mol)、二氯甲烷(320 mL, 4 mL/g)及甲醇(320 mL, 4 mL/g)裝填容器，此得到澄清淡黃色溶液。開始攪拌，並記錄釜溫度為 19°C。用隨後經 1 小時逐滴添加之於 1,4-二噁烷中之 4 M HCl (195.9 mL, 0.7836 mol)裝填添加漏斗，此導致逐漸放熱至 30°C。將所得澄清淡黃色溶液加熱至 45°C之釜溫度，並將該條件維持 1 小時，當藉由 LC/MS 分析時指示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫且然後在減壓下濃縮。將剩餘殘餘物

溶解於第三丁基甲基醚(640 mL)中且然後轉移至分液漏斗並用 2 M 氫氧化鈉溶液(391.8 mL, 0.7836 mol)分配。去除有機層，並用第三丁基甲基醚(2 × 200 mL)萃取殘餘水溶液。用飽和氯化鈉溶液(500 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉(300 g)乾燥，且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。在減壓下濃縮澄清淡黃色濾液，以得到澄清淺黃色油狀物，其在靜置時固化，以得到白色固體狀(49.5 g, 0.240 mol, 92%)期望產物 3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-1*H*-吡唑。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 4H)。ESI-MS m/z 計算值 206.0667，實驗值 207.0 (M+1)+；滯留時間：1.07 分鐘。

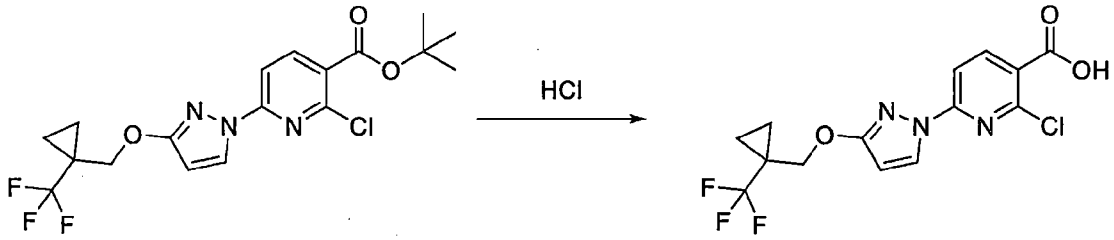
步驟 3：2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0280】 用機械攪拌器、用作二級安全殼之冷卻浴、J-Kem 溫度探針、水冷卻型回流冷凝器、添加漏斗及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸圓底燒瓶。在氮氣氛圍下用 3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]-1*H*-吡唑(45 g, 0.2183 mol)及 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(540 ml, 12 mL/g)裝填容器，此得到澄清淡黃色溶液。開始攪拌，且記錄釜溫度為 17°C。然後用一次性添加之固體 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(54.16 g, 0.2183 mol)裝填容器。然後用一次性添加之固體碳酸鉀(39.22 g, 0.2838 mol)、隨後一次性添加之固體 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(3.67 g, 0.03274 mol)處理所得澄清淡黃色溶液。將所得淺黃色懸浮液在室溫下攪拌 24 小時。用碎冰/水冷卻浴使反應混合物冷卻至 10°C。用經 45 分鐘逐滴添加之水(540 mL)裝填添加漏斗，此導致濃稠懸浮液及放熱至 15°C。將所得懸浮液繼續在 15°C下攪拌 30 分鐘且

然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。用水(2 × 500 ml)置換洗滌濾餅且然後在 Buchner 中抽濾 2 小時。然後將該物質風乾隔夜，以得到(73 g, 0.175 mol, 80%)白色顆粒狀固體狀 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯。ESI-MS *m/z* 計算值 361.0441，實驗值 361.9 (M+1)+；滯留時間：2.27 分鐘。

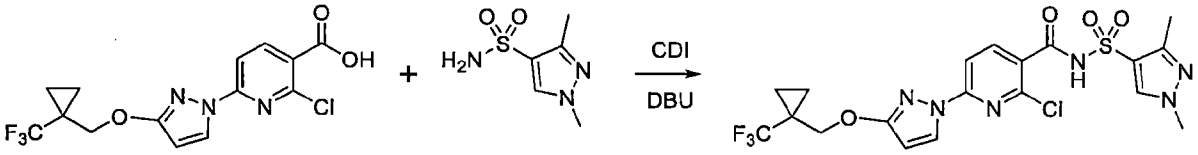
步驟 4：2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0281】 用機械攪拌器、加熱套、J-Kem 溫度探針/控制器、添加漏斗、水冷卻型回流冷凝器及氮入口/出口安裝 1000 mL 3 頸圓底燒瓶。在氮氣氛圍下用 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(70 g, 0.1675 mol)及 2-丙醇(350 mL)裝填容器，此得到灰白色懸浮液。開始攪拌，且記錄釜溫度為 19°C。用經 10 分鐘逐滴添加之 6 M HCl 水溶液(139.6 mL, 0.8375 mol)裝填添加漏斗，此導致放熱至 30°C。然後將所得懸浮液加熱至回流(釜溫度約 82°C)。在加熱之後，懸浮液變成澄清淡黃色溶液(在此點釜溫度約 75°C)。在回流下攪拌約 30 分鐘之後，固體開始沈澱。將懸浮液在回流下繼續再攪拌 30 分鐘，在此點經 15 分鐘逐滴添加水(210 mL)。然後去除熱，並繼續攪拌懸浮液並使其緩慢冷卻至室溫。藉由在玻璃料布氏漏斗中真空過濾收集物質，且用 1:1 水/2-丙醇(100 mL)、隨後水(2 × 100 mL)置換洗滌濾餅，且然後在 Buchner 中抽濾 30 分鐘。將該物質在真空烘箱中在 45°C下進一步乾燥 24 小時，以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(56 g, 0.155 mol, 92%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.64 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H),

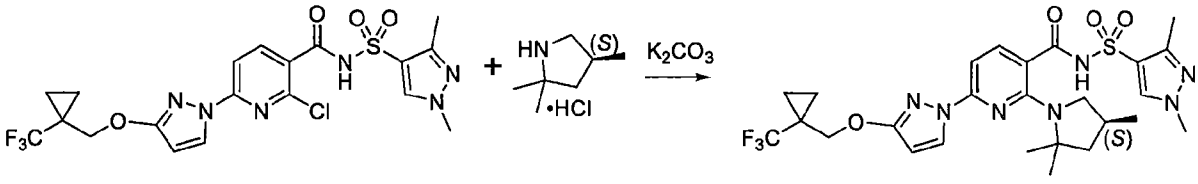
1.16 - 1.07 (m, 4H)。ESI-MS m/z 計算值 361.0441，實驗值 361.9 (M+1)+；滯留時間：3.23 分鐘

步驟 5：2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0282】 向 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸 (1.05 g, 2.903 mmol)於 THF (20.0 mL)中之溶液中添加羰基二咪唑(670.8 mg, 4.137 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 1 小時。然後，添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(580.5 mg, 3.313 mmol)及 DBU (670.0 μL, 4.480 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發，以得到黏性白色固體狀 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.4 g, 93%)，其原樣用於下一反應中。ESI-MS m/z 計算值 518.0751，實驗值 519.4 (M+1)+；滯留時間：0.66 分鐘。

步驟 6：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

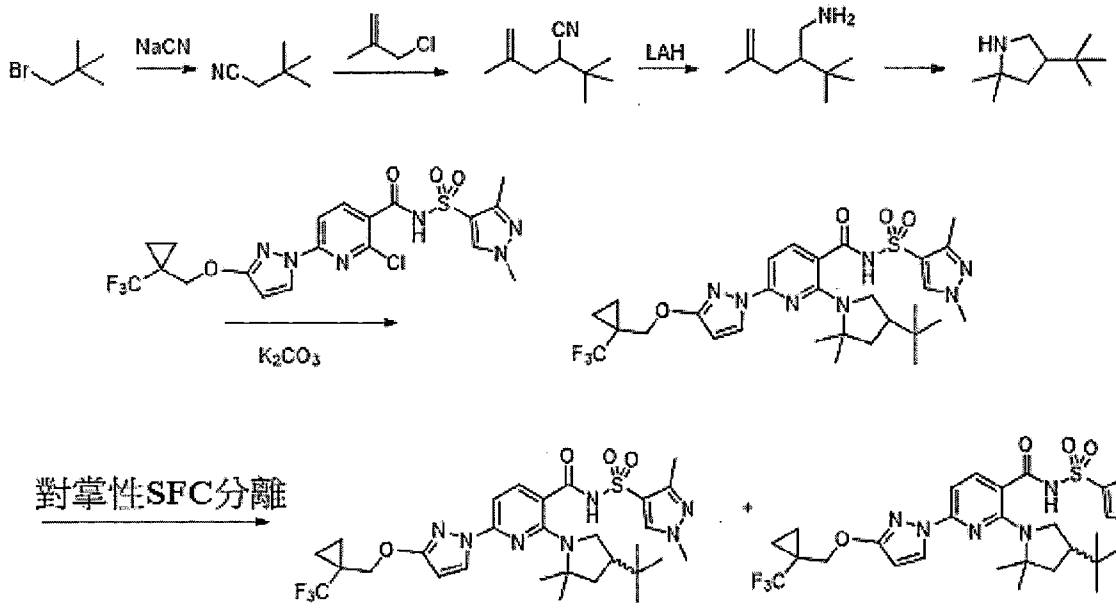


【0283】 將 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(190 mg, 0.3662 mmol)溶解於 DMSO (1 mL)中，且相繼添加(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(大約 124.4 mg, 1.099 mmol)及磨細的碳酸鉀(大約 303.6 mg, 2.197 mmol)。將反應混合物在 130°C下攪拌隔夜。用 EtOAc (50

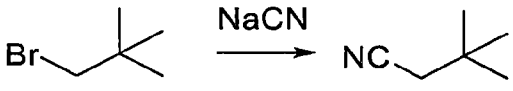
mL)稀釋反應混合物並用 1 M 檸檬酸水溶液(1× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析分離產物：12 公克矽膠管柱，0-5% MeOH/DCM 梯度。獲得 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(49.5 mg, 0.08310 mmol, 22.70%)。ESI-MS m/z 計算值 595.2189，實驗值 596.5 (M+1)+；滯留時間：2.06 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.32 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dq, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 4H), 0.82 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺之兩種鏡像異構物之合成



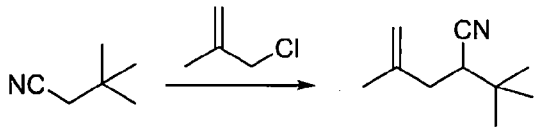
步驟 1：3,3-二甲基丁腈



【0284】 將氰化鈉(9.20 g, 187.7 mmol)添加至 1-溴-2,2-二甲基丙烷(15.74 g, 104.2 mmol)於 DMSO (100 mL)中之溶液中，並將反應混合物在 90°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，將反應混合物倒入水(900 mL)中並使用乙醚(3 × 300 mL)萃取。合併有機層，用 3 N HCl (300 mL)、水(300 mL)及鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，以得到澄清液體狀 3,3-二甲基丁腈(11.78 g 含有 50%乙醚, 58%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1.09 (s, 9 H), 2.22 (s, 2 H)。

步驟 2：2-第三丁基-4-甲基-戊-4-烯腈



【0285】 在-78°C下將正丁基鋰(27.2 mL 2.5 M, 68.00 mmol)添加至二異丙胺(8.7 mL, 62.07 mmol)於無水 THF (100 mL)中之溶液中，並將混合物在此溫度下攪拌 15 分鐘，在 0°C下升溫 15 分鐘，然後冷卻回至-78°C。在此之後，添加 3,3-二甲基丁腈(6.0 g, 61.75 mmol)，並將反應混合物在-78°C下攪拌 1 小時。添加 3-氯-2-甲基-丙-1-烯(12.1 mL, 123.6 mmol)，並使反應混合物緩慢升溫至室溫並在室溫下攪拌隔夜。用 DCM (200 mL)稀釋反應混合物並用水(3×100 mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥並在減壓下濃縮，以得到黃色油狀 2-第三丁基-4-甲基-戊-4-烯腈(10.69 g, 87%純度(13%之 THF), 99%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 1.08 (s, 9H), 1.78 (s, 3H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.46 (dd, J=11.3, 4.8 Hz, 1H), 4.91 (d, J=9.4 Hz, 2H)。

步驟 3：2-第三丁基-4-甲基-戊-4-烯-1-胺



【0286】 在 0°C下將鋁氫化鋰(9.33 g, 245.8 mmol)懸浮於無水乙醚(250 mL)中。添加 2-第三丁基-4-甲基-戊-4-烯腈(9.30 g, 61.49 mmol)，並將反應混合物在室溫

下在氮下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至 0°C並用水(10 mL)、2N NaOH (10 mL)及水(30 mL)淬滅。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後添加硫酸鎂，並繼續攪拌 30 分鐘以上。經由矽藻土過濾反應物，用乙醚洗滌，且在減壓下濃縮，以得到淺黃色液體狀 2-第三丁基-4-甲基-戊-4-烯-1-胺(10.70 g,含有 29% mol 之溶劑, 79%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 0.91 (s, 9H), 1.22-1.45 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.20 (d, J=14.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J=13.1, 6.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.1, 3.7 Hz, 1H), 4.73-4.82 (m, 2H)。

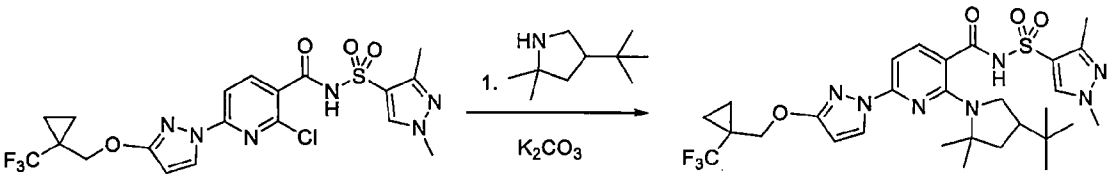
步驟 4：4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶



【0287】 在密封管中將雙(1,5-環辛二烯)四氟硼酸銥(I)(262 mg, 0.64 mmol)及 DavePhos (305 mg, 0.77 mmol)添加至 2-第三丁基-4-甲基-戊-4-烯-1-胺(2.00 g, 12.88 mmol)於二噁烷(12 mL)中之溶液中，並用氮將反應混合物鼓泡 5 分鐘。密封管並在 120°C下加熱 48 小時。在冷卻至室溫之後，添加於二噁烷(6.0 mL)中之 4M HCl，並在減壓下濃縮反應混合物。用 1N HCl (20 mL)稀釋殘餘物並使用乙醚(3×20 mL)洗滌。用 2N NaOH 將水層鹼化至 pH 8-9，並用乙醚(3×20 mL)萃取所得溶液。合併有機層，經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，以得到褐色液體狀 4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶(1.18 g, 59%產率)。

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) ppm 0.85 (s, 9H), 1.14 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.24-1.32 (m, 1H), 1.50-1.63 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 2.73 (dd, J=11.3, 8.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=11.4, 8.2 Hz, 1H)。

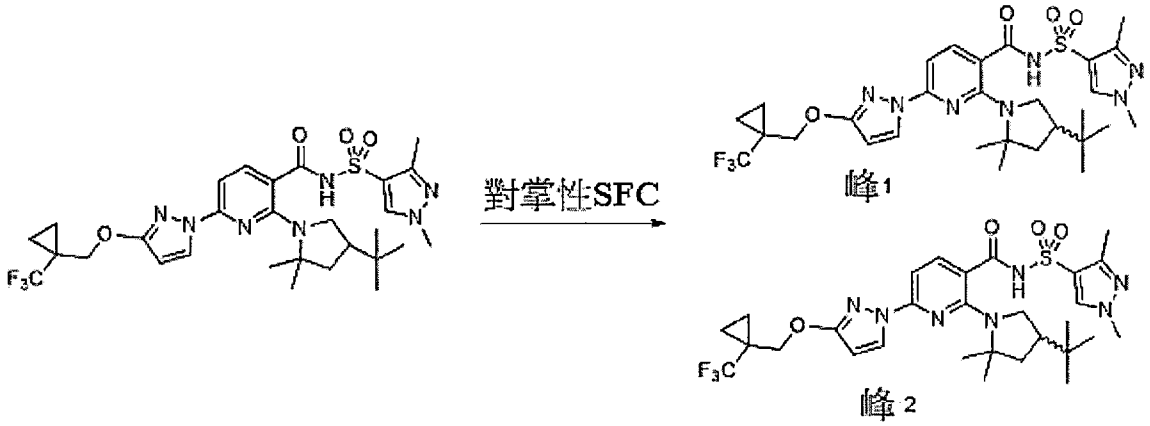
步驟 5：2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 40)



【0288】 向 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(300.6 mg, 0.5793 mmol)及 4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶(272.8 mg, 1.757 mmol)於無水 DMSO (6.012 mL)中之溶液中添加氟化銫(441.2 mg, 2.904 mmol)。將反應混合物在油浴中在 130℃下攪拌 16 h。過濾反應混合物且藉由逆相 HPLC-MS 利用 50-99%乙腈於 5 mM HCl 中之梯度進行純化，以得到白色固體狀外消旋 2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(78 mg, 20%)。ESI-MS m/z 計算值 637.2658，實驗值 638.6 (M+1)+；滯留時間：2.32 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.37 - 8.31 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (dt, J = 19.1, 9.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m,1H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.20 - 1.12 (m, 2H),0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)。

步驟 6：2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺之兩種鏡像異構物



【0289】 藉由對掌性 SFC 使用 ChiralPak AD-3 管柱(250×10 mm, 5 μm)、利用 15%甲醇溶離、在 85% CO_2、100 巴之壓力及 10 mL/min 之流速下純化外消旋 2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(78 mg, 0.122 mmol)。

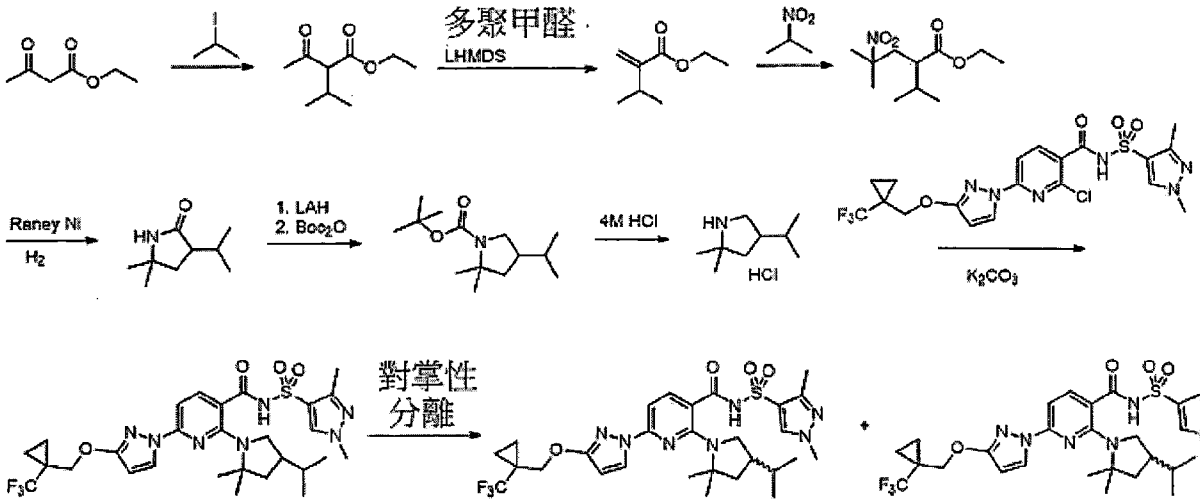
【0290】 峰 1：2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(24.9 mg, 7%)之純鏡像異構物 1，其具有 100%純度及 98% ee (化合物 53)。ESI-MS m/z 計算值 637.2658，實驗值 638.6 (M+1)+；滯留時間：1.19 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 13.68 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.39 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)。

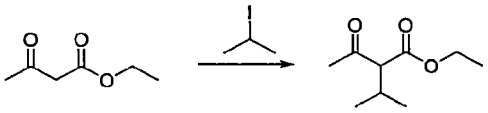
【0291】 峰 2： 2-(4-第三丁基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(25.0 mg)之純鏡像異構物 2，其具有 100%純度及 98%ee (化合物 54)。ESI-MS m/z 計算值 637.2658，實驗值 638.6 (M+1)+；滯留時間：1.18 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 13.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.43 - 3.27 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 2H),0.97 (s, 9H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺之兩種鏡像異構物之合成



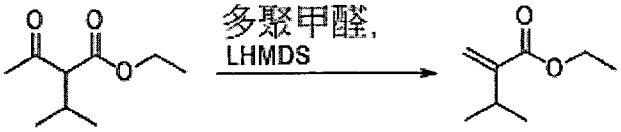
步驟 1：2-異丙基-3-側氧基-丁酸乙基酯



【0292】 向冰浴中之於四氫呋喃(1 L)中之第三丁醇鉀(61.7 g, 550 mmol)中逐滴添加乙醯乙酸乙酯(64 mL, 500 mmol)。向此溶液中添加 2-碘丙烷(55 mL, 750 mmol)。在 70°C下加熱隔夜之後，冷卻反應物，並添加 2-碘丙烷(18 mL, 250 mmol)，並將反應物在 70°C下再加熱 24 小時。將水(250 mL)及飽和碳酸氫鈉水溶液(250 mL)添加至反應物中，並用乙醚(3 × 250 mL)對其進行萃取。在真空下濃縮粗製物且藉由矽膠管柱層析使用 0-7%己烷-乙酸乙酯來純化以得到黃色油狀 2-異丙基-3-側氧基-丁酸乙基酯(55.11 g, 64%)。ESI-MS m/z 計算值 172.2，實驗值 173.0 (M1)。滯留時間：2.99 分鐘。

^{1}H NMR (250MHz, CDCl3) (ppm)：0.87 - 1.07 (m, 6 H) 1.27 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.32 - 2.52 (m, 1 H) 3.18 (d, J=9.45 Hz, 1 H) 4.19 (q, J=7.07 Hz, 2 H)。

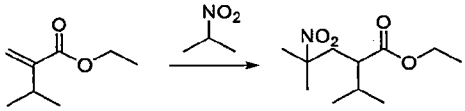
步驟 2：3-甲基-2-亞甲基-丁酸乙基酯



【0293】 使 2-異丙基-3-側氧基-丁酸乙基酯(53.77 g, 312.2 mmol)於四氫呋喃(1.07 L)中之溶液冷卻至-78°C。逐滴添加於四氫呋喃中之 1.0M 雙(三甲基矽基)醯胺鋰溶液(343.0 mL, 343.0 mmol)，並去除乾冰浴並持續 30 分鐘。使反應物再冷卻至-78°C，且一次性添加多聚甲醛(43 g, 1.4 mol)。30 分鐘後，去除乾冰浴並使其升溫至室溫隔夜。然後藉助矽藻土過濾反應物。在真空中濃縮濾液，並藉由蒸餾純化粗製物質，收集在 72-75°C及 67 托下沸騰之級分，以得到澄清油狀物 3-甲基-2-亞甲基-丁酸乙基酯(19.63 g, 40%)。

^{1}H NMR (250MHz, CDCl3) (ppm)：1.09 (d, J=6.92 Hz, 6 H) 1.31 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.75-2.90 (m, 1H) 4.22 (d, J=7.14 Hz, 2 H) 5.51 (d, J=1.21 Hz, 1 H) 6.12 (s, 1 H)。

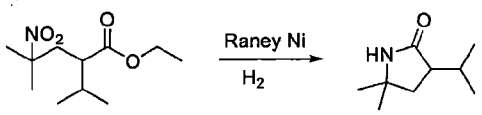
步驟 3：2-異丙基-4-甲基-4-硝基-戊酸乙基酯



【0294】 將 3-甲基-2-亞甲基-丁酸乙基酯(15.6 g, 109.7 mmol)及 2-硝基丙烷(2.2 mL, 24.2 mmol)添加至乙腈(250 mL)中。逐滴添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.6 mL, 24.2 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在真空下去除乙腈，並將 1M 鹽酸(200 mL)添加至殘餘物中。用乙醚(3 × 150 mL)萃取產物並濃縮。藉由矽膠管柱層析使用 0-15 %己烷-乙醚純化粗製殘餘物以得到無色油狀 2-異丙基-4-甲基-4-硝基-戊酸乙基酯(13.4 g, 53%)。

^{1}H NMR (250MHz, CDCl3) (ppm):0.83 - 0.97 (m, 6 H) 1.18 - 1.35 (m, 3 H) 1.54 (d, J=17.03 Hz, 6 H) 1.86 (d, J=13.21, 1 H) 2.06 - 2.22 (m, 2 H) 2.25 - 2.45 (m, 1 H) 4.07 - 4.21 (m, 2 H)。

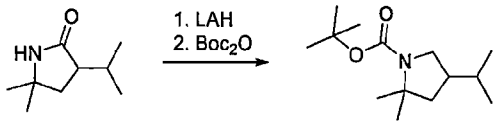
步驟 4：3-異丙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮



【0295】 向2-異丙基-4-甲基-4-硝基-戊酸乙基酯(14.6 g, 63.2 mmol)於乙醇(100 mL)中之溶液中添加 Raney 鎳(約 2 g, 34.0 mmol)並將反應物在氫氣氛圍及 60°C 及 120 PSI 下加熱 24 小時。然後添加其他 Raney 鎳(約 1 g, 17.0 mmol)，並將反應物在 60°C及 120 PSI 下加熱隔夜持續 24 小時。藉助矽藻土過濾反應物，並濃縮母液以得到 4-胺基-2-異丙基-4-甲基-戊酸及 3-異丙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮之混合物。將混合物溶解於甲苯(125 mL)中並在 110°C下加熱 16 小時。去除溶劑，並藉由矽膠管柱層析使用 0-10%二氯甲烷-甲醇純化殘餘物以得到褐色固體狀 3-異丙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮(6.18 g, 63%)。ESI-MS m/z 計算值 155.0，實驗值 155.3 [M+1]。滯留時間：2.14 分鐘。

^{1}H NMR (250MHz, CDCl3) (ppm):0.87 (d, J=6.81 Hz, 3 H) 0.97 (d, J=6.92 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=10.66 Hz, 6 H) 1.64 - 1.76 (m, 1 H) 1.84 - 1.96 (m, 1 H) 2.13 - 2.30 (m, 1 H) 2.57 (ddd, J=10.57, 8.98, 4.61 Hz, 1 H) 5.59 (br. s., 1 H)。

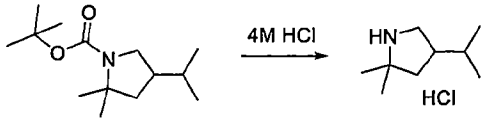
步驟 5：4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯



【0296】 在室溫下向鋁氫化鋰(1.00 g, 26.28 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之懸浮液中逐滴添加(3-異丙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮(1.02 g, 6.57 mmol)於四氫呋喃(7 mL)中之溶液，並將反應物在 60°C下加熱 3 天。然後在冰浴中冷卻反應物，且相繼添加 2-甲基四氫呋喃(20 mL)及羅謝爾鹽(Rochelle's salt)水溶液(50 mL)。然後用 2-甲基四氫呋喃(4 × 50 mL)萃取反應物，經硫酸鈉乾燥並濃縮，以得到粗製 4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶。將粗製物質溶解於二氯甲烷(26 mL)中並在 0°C 下用二碳酸二第三丁基酯(1.72 g, 7.88 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(1.4 mL, 7.88 mmol)處理並經 48 小時使其升溫。然後將反應物倒入 5%碳酸氫鈉水溶液(40 mL)中並用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且藉由矽膠管柱層析使

用 0- 30%已烷-乙醚純化以得到黃色油狀 4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(1.23 g, 76%)。ESI-MS m/z 計算值 241.0，實驗值 242.0 [M+1]。滯留時間：4.01 分鐘。

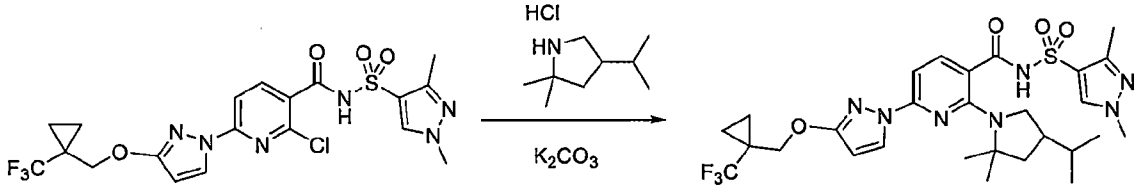
步驟 6：4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶鹽酸鹽



【0297】 向 4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-甲酸第三丁基酯(1.23 g, 5.1 mmol)中相繼添加二氯甲烷(15 mL)及於 1,4-二噁烷中之 4M 鹽酸(5 mL, 20.0 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜並濃縮。將殘餘物與已烷(30 mL)一起進行音波處理且過濾以得到白色結晶固體狀 4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶鹽酸鹽(669 mg, 74%)。ESI-MS m/z 計算值 141.0，實驗值 140.6 [M+1]。滯留時間：1.53 分鐘。

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) (ppm)：0.87 (dd, J=6.43, 3.46 Hz, 6 H) 1.30 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 1.42 - 1.59 (m, 2 H) 1.91 (dd, J=12.69, 7.53 Hz, 1 H) 1.99 - 2.21 (m, 1 H) 2.88 (t, J=9.72 Hz, 1 H)。

步驟 7：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 41)

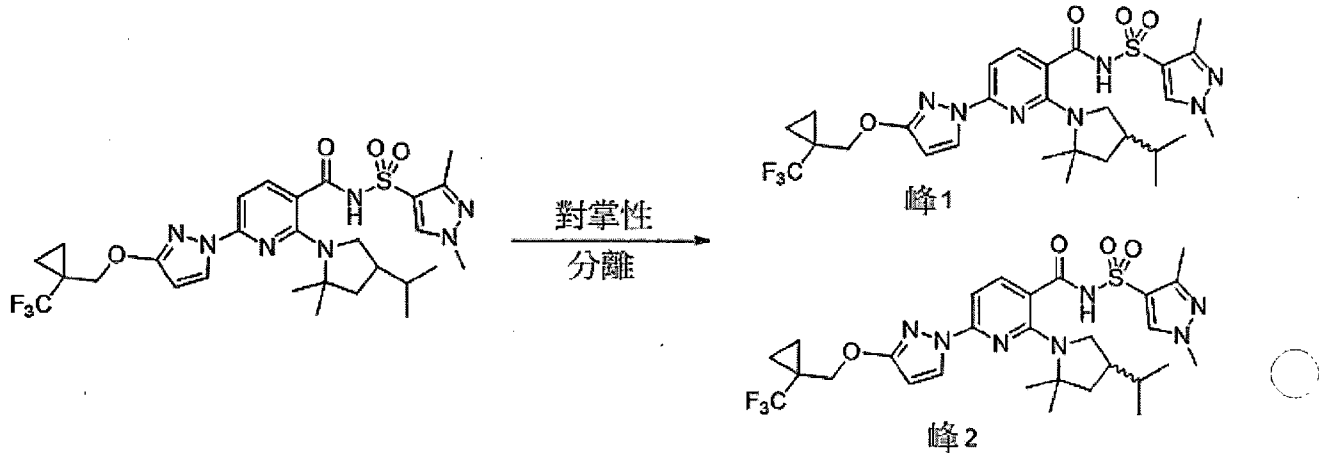


【0298】 向 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(300 mg, 0.5781 mmol)及 4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶(250.0 mg, 1.770 mmol)於無水 DMSO (5.0 mL)中之溶液中添加氟化銫(450.0 mg, 2.962 mmol)。將反應混合物在油浴中在 130℃下攪拌 16 h。將反應混合物倒於碎冰上。藉由過濾收集所得褐色固體並乾燥。藉由矽膠管柱層析使用 10-100 % EtOAc-己烷純化粗製物質，以得到白色非晶形固體狀外消旋 N-(1,3-二

甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(90 mg,25%)。ESI-MS m/z 計算值 623.2502，實驗值 624.5 (M+1)+；滯留時間：2.25 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (dd, J = 10.3, 8.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.78 (dd, J = 12.0, 10.1 Hz, 1H), 1.67 (dt, J = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

步驟 8：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺之兩種鏡像異構物



【0299】 藉由對掌性 SFC 使用 ChiralPak AD-3 管柱(250×10 mm, 5μm)、利用 15%甲醇溶離、在 85% CO_2、100 巴之壓力及 10 mL/min 之流速下純化外消旋 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(90 mg, 0.144 mmol)。

【0300】 峰 1： N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺之純鏡像異

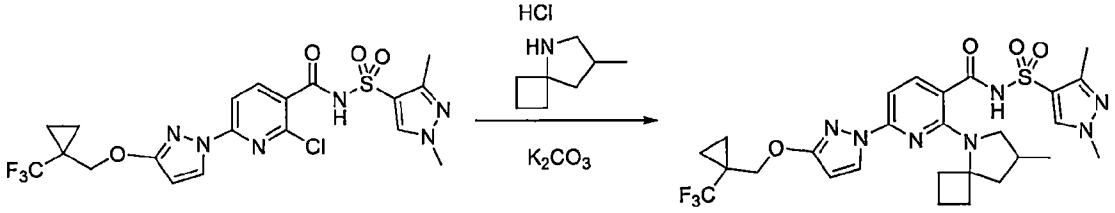
構物 1 (33.8 mg, 19%)；(>98% ee) (化合物 46)。ESI-MS m/z 計算值 623.2502，實驗值 624.5 (M+1)+；滯留時間：2.25 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 13.91 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (dt, J = 17.4, 8.7 Hz, 1H), 2.06 (dd, J = 12.0, 7.6 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 12.0, 10.1 Hz, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.94 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

【0301】 峰 2：純鏡像異構物 2 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-異丙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(34.2 mg, 19%)；(>98% ee) (化合物 47)。ESI-MS m/z 計算值 623.2502，實驗值 624.5 (M+1)+；滯留時間：2.25 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 13.75 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 10.3, 8.3 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.75 (dd, J = 11.9, 10.2 Hz, 1H), 1.64 (dp, J = 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

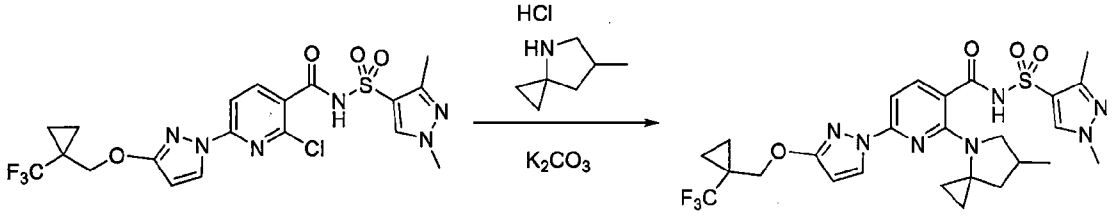
N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(7-甲基-5-氮雜螺[3.4]辛烷-5-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 43)之合成



【0302】 向 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(50.0 mg, 0.09636 mmol)及 7-甲基-5-氮雜螺[3.4]辛烷(鹽酸鹽) (50.0 mg, 0.3093 mmol)於無水 DMSO (1.000 mL)中之溶液中添加氟化銫(75.0 mg, 0.4937 mmol)。將反應混合物在油浴中在 130°C下攪拌 16 h。過濾反應混合物並使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(7-甲基-5-氮雜螺[3.4]辛烷-5-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(8.6 mg, 15%)。ESI-MS m/z 計算值 607.2189，實驗值 608.5 (M+1)+；滯留時間：2.18 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 2.54 (q, J = 6.5, 5.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.10 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.02 - 0.90 (m, 2H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(6-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-4-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 44)之合成

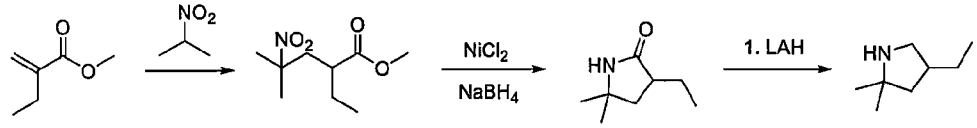


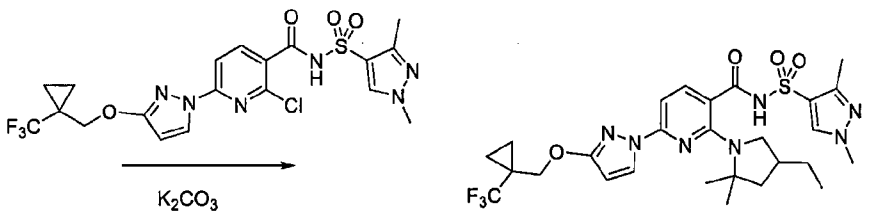
【0303】 向 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(50.0 mg, 0.09636 mmol)及 6-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷(鹽酸鹽) (45.0 mg, 0.3048 mmol)於無水 DMSO (1 mL)中之溶液中添加氟化銫(75.0 mg, 0.4937 mmol)。將反應混合物在油浴中在 130°C下攪拌隔夜。過濾反

應混合物且使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(6-甲基-4-氮雜螺[2.4]庚烷-4-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(42.8 mg, 75%)。ESI-MS m/z 計算值 593.2032，實驗值 594.6 (M+1)+；滯留時間：2.17 分鐘。

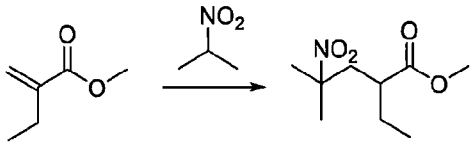
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 10.5, 7.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (dd, J = 12.2、8.8 Hz, 1H), 1.77 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 2H), 0.95 (tt, J = 5.6, 2.8 Hz, 2H), 0.72 - 0.54 (m, 4H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 49)之合成





步驟 1：2-乙基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲酯

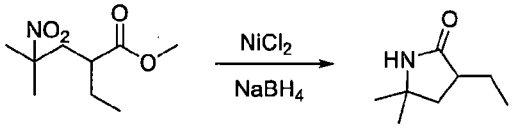


【0304】 將 2-硝基丙烷(1.20 mL, 13.36 mmol)溶解於二噁烷(10.0 mL)中。添加苄基(三甲基)氫氧化銨之水溶液(110.0 µL 40 w/v%, 0.2631 mmol)。在經 20 分鐘逐滴添加 2-亞甲基丁酸甲酯(2.5 g, 21.90 mmol)期間在 70°C下攪拌反應混合物。

然後將反應混合物在 100°C下攪拌 4.5 小時。藉由添加 HCl 水溶液(50.0 mL 1 M, 50.00 mmol)淬滅反應。用乙醚(75 mL)稀釋混合物並用水(3× 75 mL)及鹽水(1× 75 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到黃色液體。藉由矽膠管柱層析使用 5%至 25% EtOAc-己烷之梯度純化粗產物，以得到無色油狀 2-乙基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲酯(1.6 g, 34%)。

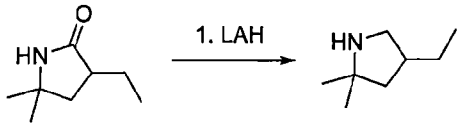
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.68 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.30 (tdd, J = 9.8, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 2.10 (dd, J = 14.6, 2.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.45 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

步驟 2：3-乙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮



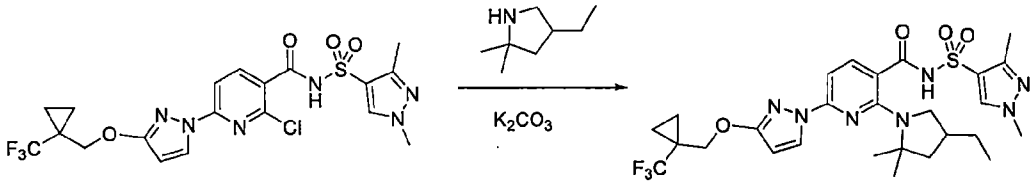
【0305】 使 2-乙基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲酯(1.56 g, 7.676 mmol)及二氯鎳六水合物(366.4 mg, 1.541 mmol)於 1:4 水(5 mL)及 MeOH (20.0 mL)中之溶液冷卻至 0°C。向此溶液中緩慢逐份添加硼氫化鈉(730.8 mg, 19.32 mmol)。在完成添加之後，使反應混合物升溫至室溫並在室溫下攪拌 2 h。再次冷卻反應混合物，並添加碳酸鉀水溶液之溶液(1M, 25 mL)。色彩自黑色變為灰色至綠色。將混合物老化 3 h，然後添加矽藻土。藉助填塞矽藻土之過濾器墊過濾去除固體並用 MeOH (3 × 100 mL)洗滌。濃縮合併之濾液及洗滌液以去除大多數 MeOH。將固體氯化鈉添加至水性濃縮物中並用乙醚萃取。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鎂乾燥並濃縮。藉由矽膠管柱層析使用 10% EtOAc-己烷至 100% EtOAc 純化所得殘餘物，以得到無色油狀 3-乙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮(608 mg, 14%)，其具有約 59%純度。ESI-MS m/z 計算值 141.11537，實驗值 142.2 (M+1)+；滯留時間：0.38 分鐘

步驟 3：4-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶



【0306】 在 0°C下在氮氣氛圍下向 3-乙基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮(302.6 mg, 2.143 mmol)於無水 THF (3 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加鋁氫化鋰(3.5 mL 2 M, 7.000 mmol)溶液。使混合物升溫至周圍溫度並攪拌 1 h，然後在 60°C下加熱 14 h。在冰浴中冷卻混合物且用水(150.0 μL, 8.326 mmol) (緩慢)、隨後 NaOH (150.0 μL 6 M, 0.9000 mmol)、然後水(500 μL, 27.75 mmol)依序淬滅，得到混合物形式之顆粒狀固體。使用矽藻土過濾掉固體，且用乙醚洗滌沈澱物。將濾液經硫酸鎂進一步乾燥，過濾，並在不利用真空下在旋轉蒸發器上濃縮，以得到 4-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶(130.9 mg, 24%)。混合物直接用於下一步驟(E33068-152)。

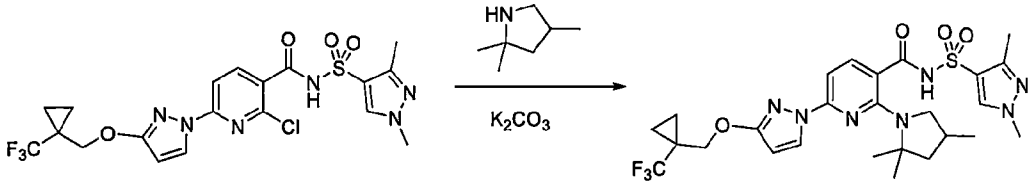
步驟 4：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0307】 向 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(175.4 mg, 0.3380 mmol)及 4-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶(130.9 mg, 1.029 mmol)於無水 DMSO (2 mL)中之溶液中添加氟化銫(267.2 mg, 1.759 mmol)。將反應混合物在油浴中在 130°C下攪拌 16 h。過濾反應混合物且使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-(4-乙基-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(4.5 mg, 2%)。ESI-MS m/z 計算值 609.2345，實驗值 610.59 (M+1)+；滯留時間：2.17 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H),

3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (dt, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.72 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.59 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (s,3H), 1.30 (s,3H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 0.99 - 0.94 (m, 5H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(化合物 42)之合成

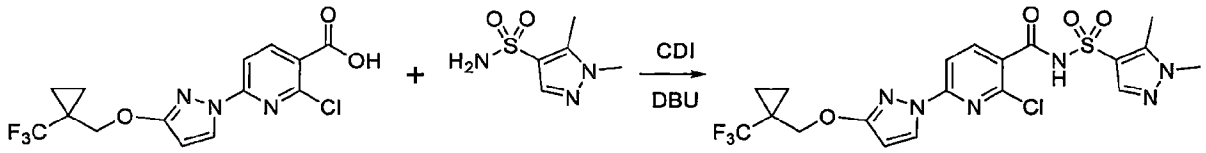


【0308】 向 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(50.0 mg, 0.09636 mmol)及 2,2,5-三甲基吡咯啶(35.0 mg, 0.3092 mmol)於無水 DMSO (1.000 mL)中之溶液中添加氟化銫(75.0 mg, 0.4937 mmol)。將反應混合物在油浴中在 130°C下攪拌 16 h。過濾反應混合物且使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)吡啶-3-甲醯胺(5.8 mg, 10%)。ESI-MS m/z 計算值 595.2189，實驗值 596.6 (M+1)+；滯留時間：1.91 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.99 -1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 2H)。

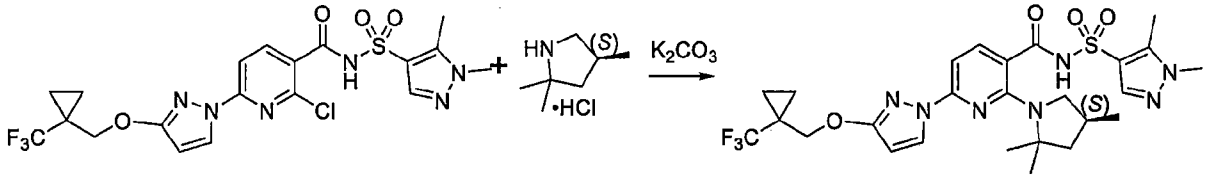
***N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 9)之合成**

步驟 1：2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0309】 將 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5529 mmol)溶解於 THF (2 mL)中，並添加 CDI (大約 107.6 mg, 0.6635 mmol)。在室溫下攪拌 1.5 小時之後，相繼添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 125.9 mg, 0.7188 mmol)及 DBU (大約 101.0 mg, 99.21 μL, 0.6635 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物並用 1 M 檸檬酸水溶液(1× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(332 mg) ESI-MS *m/z* 計算值 518.08，實驗值 519.0 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65 分鐘。

步驟 2：*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



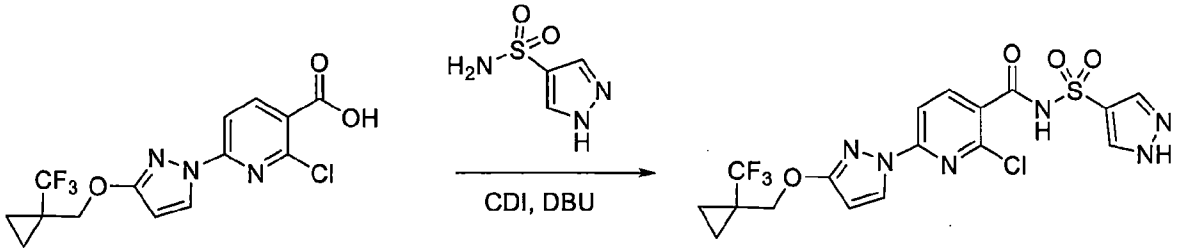
【0310】 將 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(286.8 mg, 0.5528 mmol)溶解於 DMSO (2 mL)中。相繼添加(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 248.1 mg, 1.658 mmol)及磨細的碳酸鉀(大約 458.4 mg, 3.317 mmol)。將反應混合物在 130°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，添加 EtOAc (50 mL)。用 1 N HCl (1× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到 *N*-(1,5-二甲基吡

唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(72.7 mg) ESI-MS *m/z* 計算值 595.22，實驗值 596.4 $(M+1)^+$；滯留時間：2.07 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 10.2、7.1 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.09 (dt, J = 6.7, 2.0 Hz, 4H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

N-(1H-吡唑-4-基磺醯基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 5)之合成

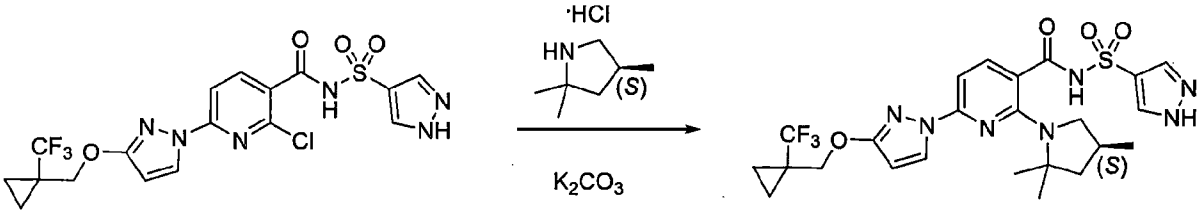
步驟 1 :2-氯-N-(1H-吡唑-4-基磺醯基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0311】 在 THF (1.200 mL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5529 mmol)及 CDI (大約 107.6 mg, 0.6635 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1H-吡唑-4-磺醯胺(大約 105.8 mg, 0.7188 mmol)及 DBU (大約 101.0 mg, 99.21 μL, 0.6635 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 16 h。用 1 M 檸檬酸及水進一步洗滌反應混合物，並用 3× 20 mL 乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，濃縮，然後藉由矽膠層析使用 0-10% 甲醇於二氯甲烷中之梯度進行純化以得到白色固體。2-氯-N-(1H-吡唑-4-基磺醯

基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(190 mg, 70%) ESI-MS m/z 計算值 490.0438，實驗值 491.1 (M+1)+；滯留時間：0.61 分鐘。

步驟 2：N-(1H-吡唑-4-基磺醯基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

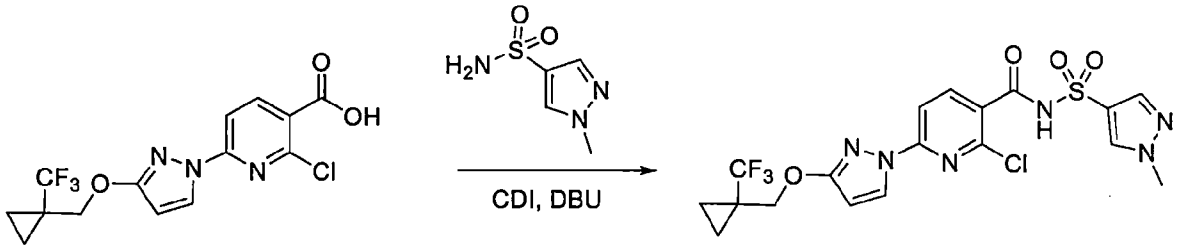


【0312】 在 DMSO (575.0 μL)中合併 2-氯-N-(1H-吡唑-4-基磺醯基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(115 mg, 0.2343 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (105 mg, 0.7016 mmol)及碳酸鉀(194 mg, 1.404 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，並用 15 mL 水、15 mL 1M 檸檬酸及 30 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層及有機層，並用 30 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用 0-10%甲醇於二氯甲烷中之梯度溶離來純化所得固體以得到白色固體：N-(1H-吡唑-4-基磺醯基)-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 75%) ESI-MS m/z 計算值 567.18756，實驗值 568.2 (M+1)+；滯留時間：1.84 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.71 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 2.60 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 17.6 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

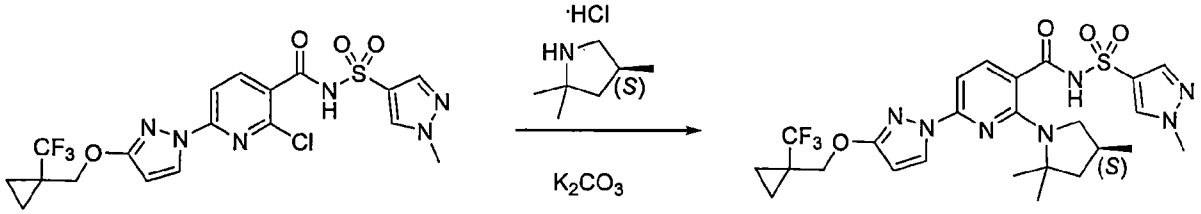
N-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 6)之合成

步驟 1 :2-氯-N-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0313】 在 THF (1.200 mL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5529 mmol)及 CDI (大約 107.6 mg, 0.6635 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1-甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 115.9 mg, 0.7188 mmol)及 DBU (大約 101.0 mg, 99.21 μL, 0.6635 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 16 h。用 1 M 檸檬酸及水稀釋反應混合物，並用 3× 20 mL 乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，然後經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析利用 0-10% 甲醇/二氯甲烷梯度溶離進行純化以得到白色固體。2-氯-N-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(227 mg, 81%) ESI-MS m/z 計算值 504.05945，實驗值 505.1 (M+1)+；滯留時間：0.64 分鐘。

步驟 2：N-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



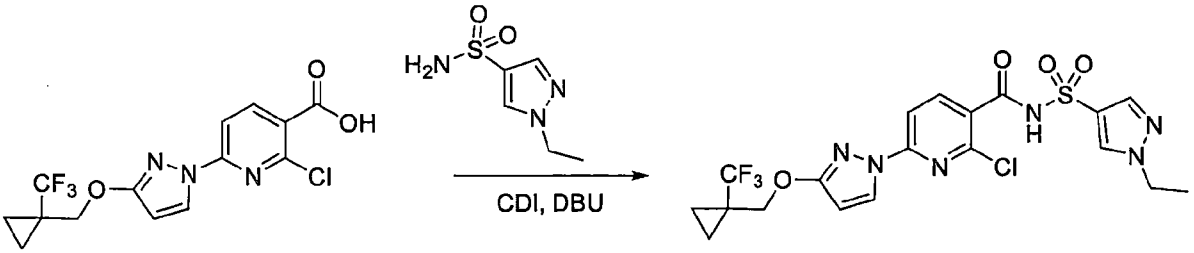
【0314】 在 DMSO (575.0 μL)中合併 2-氯-N-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(115 mg, 0.2278 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (102 mg, 0.6815 mmol)及碳酸鉀(189 mg, 1.368 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫並用 15 mL 水、15 mL 1M 檸

檸酸及 30 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層及有機層，並用 30 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用 0-10%甲醇於二氯甲烷中之梯度溶離進一步純化所得固體以得到 N-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(88 mg, 66%) ESI-MS m/z 計算值 581.2032，實驗值 582.3 (M+1)+；滯留時間：1.95 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.17 (dp, J = 18.4, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 17.0 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.14 - 1.04 (m, 4H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

N-(1-乙基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 7)之合成

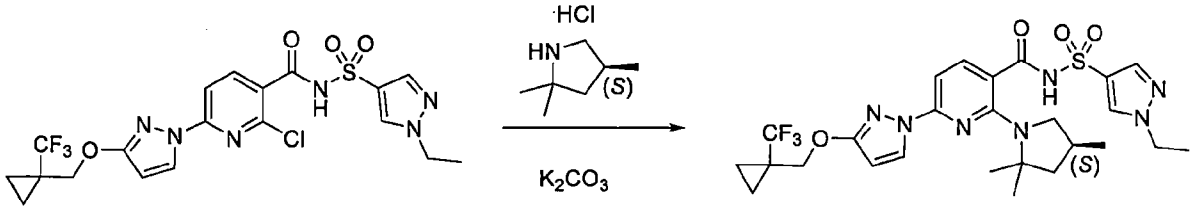
步驟 1 :2-氯-N-(1-乙基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0315】 在 THF (1.200 mL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5529 mmol)及 CDI (大約 107.6 mg, 0.6635 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1-乙基吡唑-4-磺醯胺(大約 125.9 mg, 0.7188 mmol)及 DBU (大約 101.0 mg, 99.21 μL, 0.6635 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 6 h。添加 1M 檸檬酸溶液(1 mL)並將反應物攪拌 20 min。用 1 M 檸檬酸及水

稀釋反應混合物，並用 3× 20 mL 乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，濃縮，然後藉由矽膠層析使用 0-10%甲醇於二氯甲烷中之梯度進行純化以得到白色固體。2-氯-N-(1-乙基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(250 mg, 87%) ESI-MS m/z 計算值 518.0751，實驗值 519.0 (M+1)+；滯留時間：0.67 分鐘。

步驟 2：N-(1-乙基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



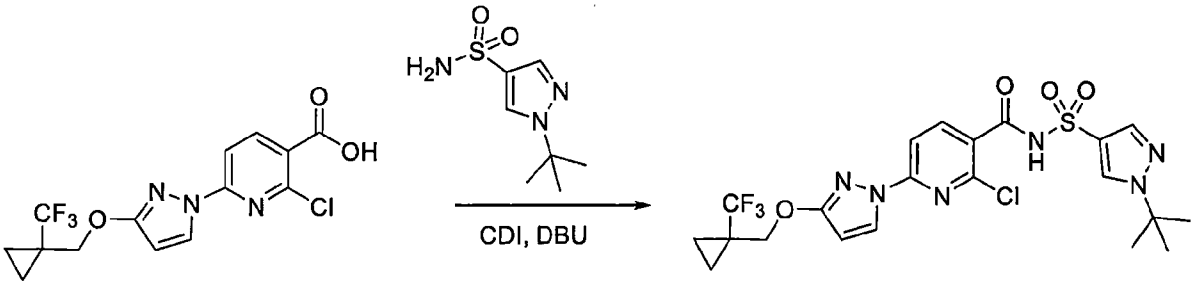
【0316】 在 DMSO (570 μL)中合併 2-氯-N-(1-乙基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(115 mg, 0.2216 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (100 mg, 0.6682 mmol)及碳酸鉀(184 mg, 1.331 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，並用 15 mL 水、15 mL 1M 檸檬酸及 30 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層及有機層，並用 30 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化所得物質以得到白色固體。N-(1-乙基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(110 mg, 83%)ESI-MS m/z 計算值 595.2189，實驗值 596.2 (M+1)+；滯留時間：2.03 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.34 (s, 1H), 8.53 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (qd, J = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.17 (dp, J = 18.3, 6.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.55

(d, J = 17.5 Hz, 6H), 1.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09 (dt, J = 5.2、1.6 Hz, 4H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

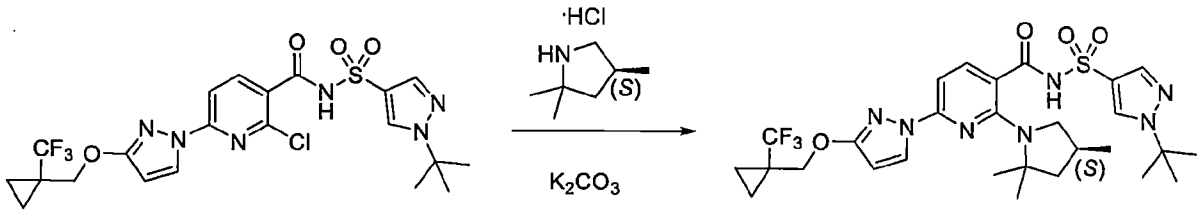
N-(1-第三丁基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 8)之合成

步驟 1 :N-(1-第三丁基吡唑-4-基)磺醯基-2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0317】 在 THF (1.200 mL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5529 mmol)及 CDI (大約 107.6 mg, 0.6635 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1-第三丁基吡唑-4-磺醯胺(大約 146.1 mg, 0.7188 mmol)及 DBU (大約 101.0 mg, 99.21 μL, 0.6635 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 6 h。添加 1M 檸檬酸溶液(1 mL)，並將反應物攪拌 20 min。用 1 M 檸檬酸及水稀釋反應物，並用 3× 20 mL 乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析使用 0-10%甲醇於二氯甲烷中之梯度進行純化以得到白色固體。N-(1-第三丁基吡唑-4-基)磺醯基-2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(190 mg, 63%) ESI-MS m/z 計算值 546.1064，實驗值 547.1 (M+1)+；滯留時間：0.73 分鐘。

步驟 2 :N-(1-第三丁基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

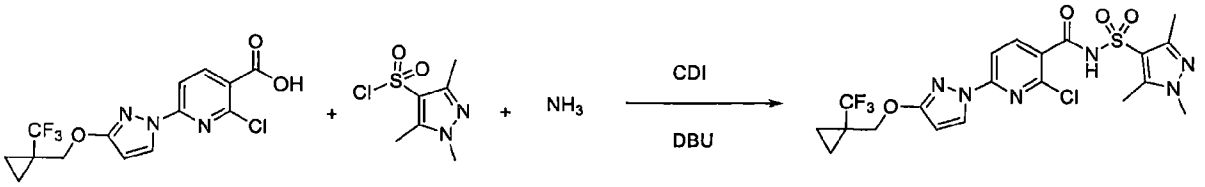


【0318】 在 DMSO (600 μL)中合併 N-(1-第三丁基吡唑-4-基)磺醯基-2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(125 mg, 0.2285 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (103 mg, 0.6882 mmol)及碳酸鉀(190 mg, 1.375 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，並用 15 mL 水、15 mL 1M 檸檬酸及 30 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層及有機層，並用 30 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體。N-(1-第三丁基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(122 mg, 86%)ESI-MS m/z 計算值 623.2502，實驗值 624.3 (M+1)+；滯留時間：2.19 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 2.73 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 9.9, 7.1 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 11.3, 5.9 Hz, 1H), 1.89 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 15H), 1.45 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.13 - 1.06 (m, 4H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

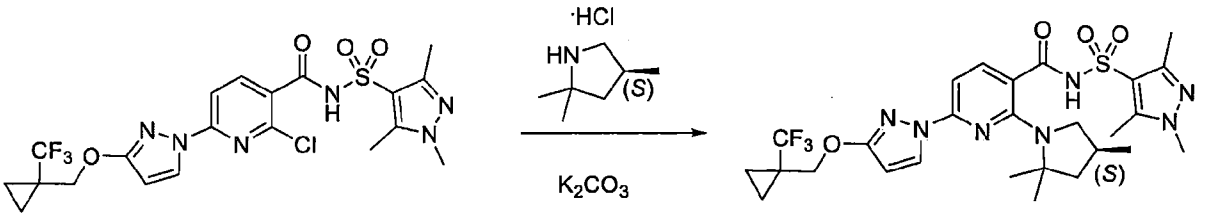
6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 16)之合成

步驟 1：2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0319】 在 THF (582.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2682 mmol)及 CDI (52 mg, 0.3207 mmol)並在室溫下在小瓶(小瓶 1)中攪拌 2 小時。同時，在單獨小瓶(小瓶 2)中將 1,3,5-三甲基吡唑-4-磺醯氯(56 mg, 0.2684 mmol)與氨(250 μL 7 M, 1.750 mmol) (於甲醇中)合併。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發自小瓶 2 去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。然後將 DBU (54 μL, 0.3611 mmol)添加至小瓶 2 中並在 60°C下攪拌 5 分鐘(以有利於自任何殘餘氯化銨去除氨)。在冷卻至室溫之後，添加 1 mL THF 且然後在減壓下蒸發。然後藉由注射器將小瓶 1 之內容物添加至小瓶 2 中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 10 mL 1M 檸檬酸洗滌。用 2× 10 mL 乙酸乙酯萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(140 mg, 98%) ESI-MS m/z 計算值 532.09076，實驗值 533.1 (M+1)+；滯留時間：0.67 分鐘。

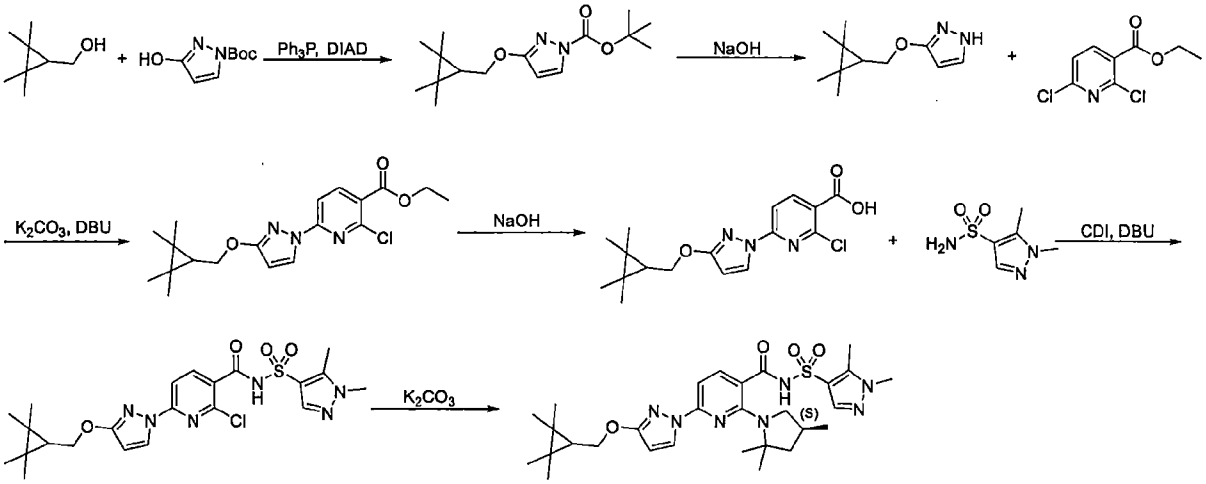
步驟 2：6-[3-[[1-(T 三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



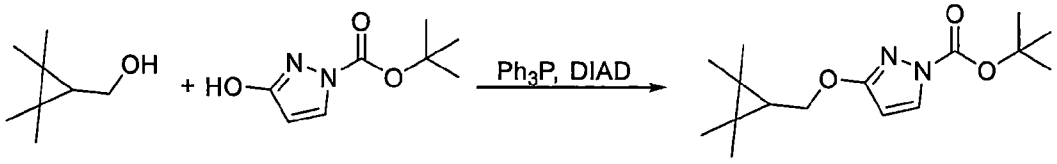
【0320】 在 DMSO (700.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(140 mg, 0.2627

mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (118 mg, 0.7884 mmol)及碳酸鉀(219 mg, 1.585 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，藉由移液去除液體部分，並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體。6-[3-[[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基]吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(77 mg, 48%) ESI-MS m/z 計算值 609.2345，實驗值 610.3 (M+1)+；滯留時間：2.07 分鐘。

N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 21)之合成



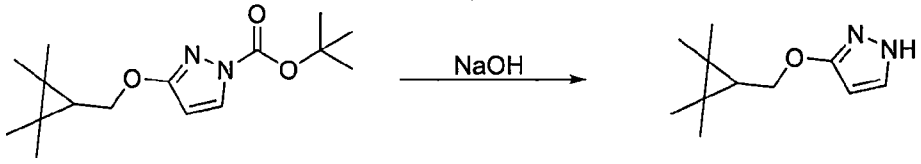
步驟 1：3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0321】 在氮氣下在 0°C下向三苯基膦(大約 51.28 g, 195.5 mmol)於甲苯(360.0 mL)中之脫氣溶液中逐滴添加 DIAD (偶氮二甲酸二異丙基酯) (大約 39.53 g, 37.86 mL, 195.5 mmol)。將混合物在 0°C下攪拌 30 min 得到白色漿液。在約 5°C

下經 2 小時向混合物中逐滴添加(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲醇(大約 29.84 g 70 w/w%, 162.9 mmol)及 3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(30 g, 162.9 mmol)於甲苯(600.0 mL)中之溶液。使混合物升溫至周圍溫度並攪拌 18 小時。將混合物加熱至 75°C並保持總共 6 小時且然後使其冷卻至周圍溫度。用庚烷(900.0 mL)稀釋漿液並在周圍溫度下攪拌 3 小時。經由矽藻土過濾漿液，並用 100 mL 庚烷將沈澱物洗滌 3 次。在真空中濃縮濾液得到濃稠黃色油狀物。在加載有二氯甲烷且利用 0-20% EtOAc/己烷梯度溶離之 750 公克矽膠管柱上對粗產物進行層析。在真空中濃縮含有產物之所收集級分得到灰白色固體。獲得 3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(30.1 g, 63%)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 計算值 294.19434，實驗值 295.0 (M+1)+；滯留時間：2.19 分鐘

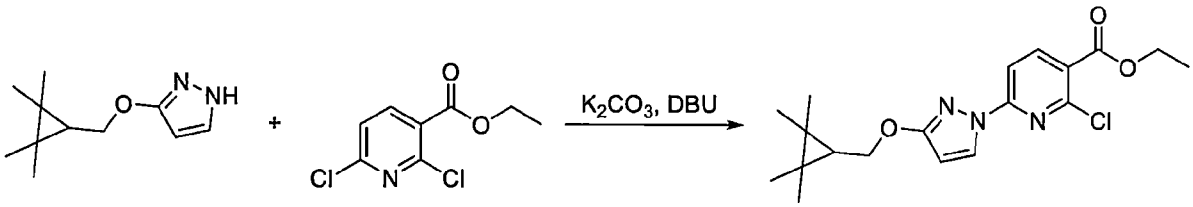
步驟 2：3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡唑



【0322】 向 3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(127 g, 431.4 mmol)於 THF (317.5 mL)及乙醇(635.0 mL)中之溶液中緩慢添加氫氧化鈉(大約 431.4 mL 2 M, 862.8 mmol)並在室溫下攪拌隔夜。在減壓下去除大多數溶劑。用水(400 mL)稀釋水性殘餘物並用甲基第三丁基醚(762.0 mL)萃取。用鹽水(2 × 300 mL)將有機相洗滌兩次，且用甲基第三丁基醚(250 mL)將水相反萃取一次。乾燥合併之有機相，過濾並蒸發以得到黏性油狀 3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡唑(75 g, 89%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (s, 1H), 7.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.05 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.00 (s, 6H),

0.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。ESI-MS m/z 計算值 194.1419，實驗值 195.0 (M+1)+；滯留時間：1.43 分鐘。

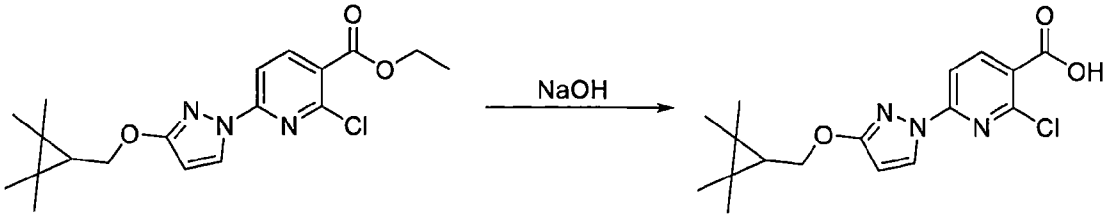
步驟 3：2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯



【0323】 向於 DMF (201.6 mL)中之 2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(16.8 g, 76.35 mmol)及 3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]-1H-吡唑(大約 14.83 g, 76.35 mmol)中相繼添加碳酸鉀(大約 13.72 g, 99.26 mmol)及 DABCO (大約 1.284 g, 11.45 mmol)。將漿液在周圍溫度下攪拌 16 小時。用水(201.6 mL)緩慢稀釋乳霜狀微細懸浮液，並利用頂置式攪拌器將所得濃稠漿液在周圍溫度下攪拌 30 分鐘。使用中孔玻料收集沈澱並用 25 mL 水洗滌 3 次。將固體風乾 30 分鐘，且然後在真空中使用 EtOAc 共沸液乾燥。獲得灰白色固體狀 2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(28.8 g, 100%)。ESI-MS m/z 計算值 377.1506，實驗值 378.37 (M+1)+；滯留時間：2.47 分鐘。

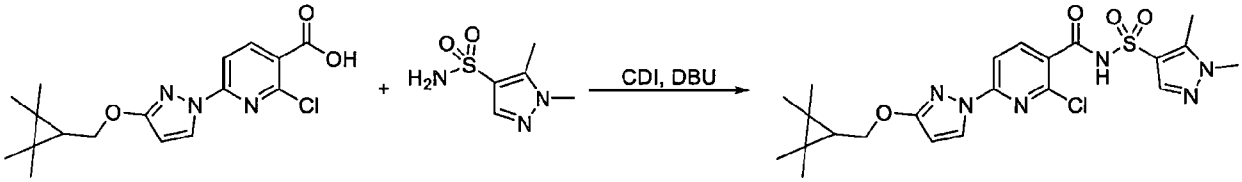
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 7.5, 6.6 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (td, J = 7.1, 0.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 6H), 1.05 (s, 6H), 0.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

步驟 4：2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0324】 用 NaOH (大約 772.8 mL 1 M, 772.8 mmol)處理於 THF (730.0 mL)及 EtOH (292.0 mL)中之 2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(146 g, 386.4 mmol)並將溶液在室溫下攪拌 5 小時。在減壓下去除大多數溶劑，並在冰冷卻下藉由添加檸檬酸(大約 148.5 g, 89.19 mL, 772.8 mmol)來酸化溶液。將所形成之濃稠懸浮液(pH 2-3)在冰浴中攪拌 1 小時，過濾，用大量水洗滌並在乾燥箱中在真空下在 45°C下在氮排氣下乾燥兩天以得到灰白色固體狀 2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(128.2 g, 90%)。ESI-MS m/z 計算值 349.11932，實驗值 350.0 (M+1)+；滯留時間：2.11 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 8.69 - 8.22 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.08 (d, J = 24.9 Hz, 12H), 0.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

步驟 5 :2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺

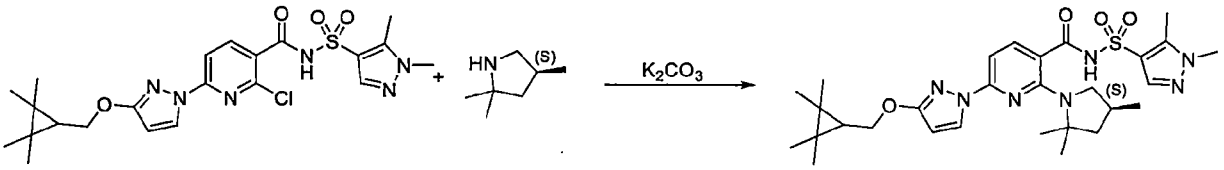


【0325】 用 CDI (大約 2.225 g, 13.72 mmol)處理於 THF (40.00 mL)中之 2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(4 g, 11.43 mmol)並將混濁溶液在室溫下攪拌 1 小時。然後相繼添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 2.225 g, 12.57 mmol)及 DBU (大約 2.089 g, 2.052 mL, 13.72 mmol)，並將所形成之濃稠懸浮液在室溫下攪拌 4.5 小時。用冷檸檬酸(大約 60.01 mL 1 M, 60.01 mmol)(pH 約 2)處理懸浮液以得到乳液，其開始沈澱出一些固體。在減壓下去除大多數 THF，且藉由過濾收集固體，用大量水洗滌，並乾燥。將粗製固體吸收於矽膠上且藉由在矽膠(220g)上利用二氯甲烷至 10%甲醇於二氯甲烷中之線性梯度層析

進行純化。蒸發產物級分並乾燥以得到 2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(5 g, 86%)。ESI-MS m/z 計算值 506.1503，實驗值 507.0 (M+1)+；滯留時間：2.9 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.74 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

步驟 6：N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



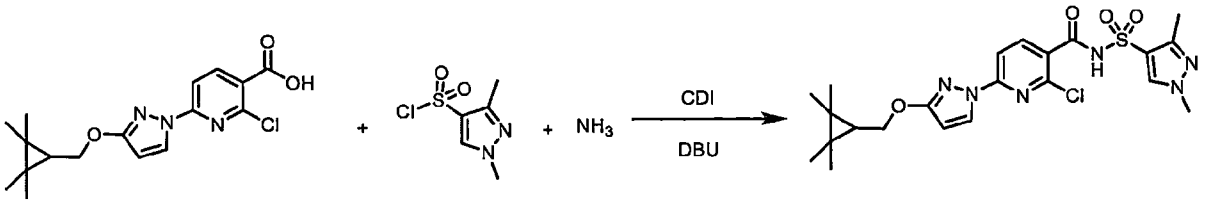
【0326】 用碳酸鉀(大約 6.678 g, 48.32 mmol)處理於 NMP (24.50 mL)及 1,2-二乙氧基乙烷(4.900 mL)中之 2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(4.9 g, 9.665 mmol)，隨後小心添加(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 3.182 g, 21.26 mmol)。將懸浮液在真空/氮下循環 3 次且在 130°C (油浴)下在氮下加熱 16 小時。然後添加另一部分(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (1 g, 6.682 mmol)，並將懸浮液在 130°C (油浴)下在氮下再加熱 3 小時。將溫熱懸浮液緩慢添加至乙酸(大約 8.708 g, 8.246 mL, 145.0 mmol)於水(147.0 mL)中之劇烈攪拌之溶液中(排氣，發泡)，在室溫下攪拌 1h，過濾並用大量水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中，經硫酸鎂乾燥，過濾並蒸發。藉由在矽膠(220g，固體負荷)上利用 DCM 至 5%甲醇於二氯甲烷中之線性梯度層析來純化粗產物。蒸發產物級分以得到 4.9g 黃色泡沫狀物。將化合物溶解於 DMSO (12 ml)中並緩慢添加甲醇(12 mL)及水(8 mL)，引起結晶。再次加熱並用更多甲醇(約 30ml)稀釋並將濃稠的熱懸浮液在室溫下攪拌 1h。藉由過濾收集固體，用冷甲醇/水 4:1、大量冷水洗滌並在真空下在乾燥箱中在 45°C下在氮排氣

下乾燥整個週末以得到灰白色固體狀 N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(3.12 g, 55%)。ESI-MS m/z 計算值 583.29407，實驗值 584.0 (M+1)+；滯留時間：3.39 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.32 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.40 (dd, J = 10.2、7.1 Hz, 1H), 2.18 (tt, J = 12.4, 6.6 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 15.2 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 20)之合成

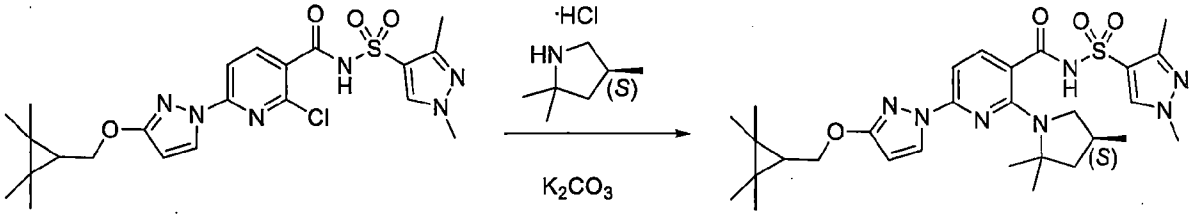
步驟 1 :2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0327】 在 THF (500 μL)中合併 2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2773 mmol)及 CDI (54 mg, 0.3330 mmol)並在小瓶(小瓶 1)中在室溫下攪拌 2 小時。同時，在單獨小瓶(小瓶 2)中將 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯氯(64 mg, 0.3288 mmol)與氨(260 μL 7 M, 1.820 mmol) (於甲醇中)合併。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發自小瓶 2 去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。然後將 DBU (100 μL, 0.6687 mmol)添加至小瓶 2 中並在 60°C下攪拌 5 分鐘(以有利於自任何殘餘氯化銨去除氨)。在冷卻至室溫之

後，添加 1 mL THF 且然後在減壓下蒸發。然後藉由注射器將小瓶 1 之內容物添加至小瓶 2 中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 10 mL 1M 檸檬酸洗滌。用 2× 10 mL 乙酸乙酯萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(133 mg, 95%) ESI-MS m/z 計算值 506.1503，實驗值 507.2 (M+1)+；滯留時間：0.75 分鐘。

步驟 2：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

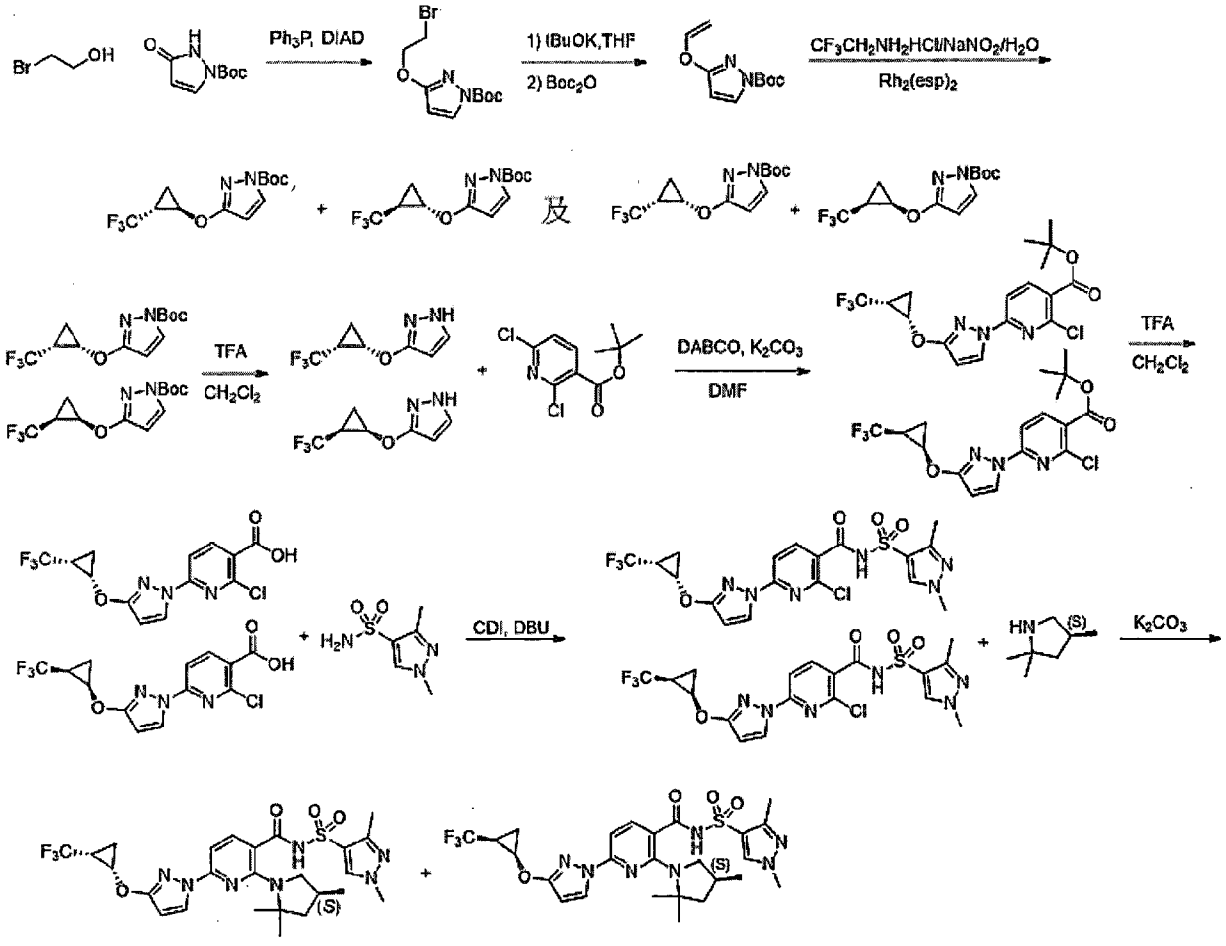


【0328】 在 DMSO (444.6 μL)中合併 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(131 mg, 0.2584 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 116.0 mg, 0.7752 mmol)及碳酸鉀(大約 214.8 mg, 1.554 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，藉由移液去除液體部分，並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化所得固體以得到白色固體。藉由第二輪矽膠層析利用 0-100%乙酸乙酯於二氯甲烷中之梯度進一步純化所得物質，以得到白色固體。N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基

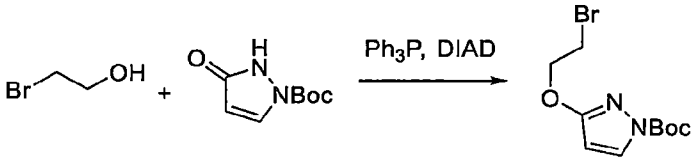
吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(31 mg, 21%) ESI-MS m/z 計算值 583.29407，實驗值 584.4 (M+1)+；滯留時間：2.29 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.42 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H)。

_N_-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-(三氟甲基)環丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4_S_)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(順式異構物之混合物) (化合物 34)之合成



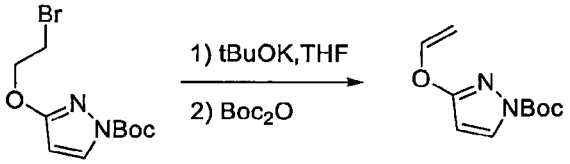
步驟 1：3-(2-溴乙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0329】 在 0°C下向 2-溴乙醇(1.69 g, 13.53 mmol)、2,3-二氫-3-側氧基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.08 g, 11.28 mmol)及三苯基膦(3.55 g, 13.53 mmol)於無水四氫呋喃(45 mL)中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙基酯(2.74 g, 13.53 mmol)。在完成添加之後，將反應溶液在 0°C下攪拌 1 小時，然後升溫至室溫並再攪拌 2 小時。添加乙醚(400 mL)。用飽和碳酸鈉水溶液(80 mL)、鹽水(50 mL)洗滌有機溶液，然後經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析使用己烷-乙酸乙酯梯度方法(0 至 15%乙酸乙酯)純化所獲得殘餘物，以得到白色固體狀 3-(2-溴乙氧基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.56 g, 78%)。

^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)：7.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J =6.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J =6.0 Hz, 2H),1.64 (s, 9H)。ESI-MS m/z 計算值 292.0 實驗值 292.9 $(M+1)^+$。滯留時間：4.91 分鐘。

步驟 2：3-(乙烯基氧基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯

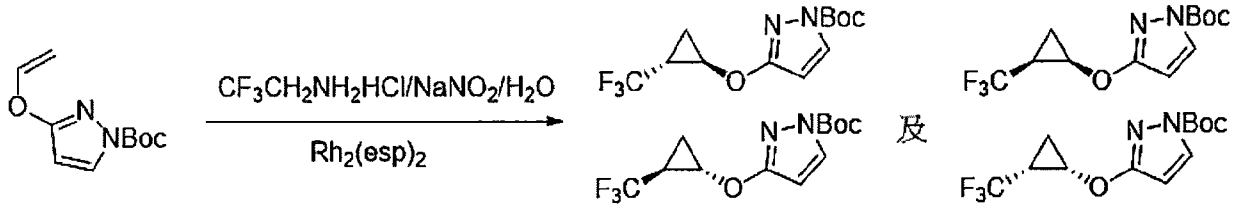


【0330】 向 3-(2-溴乙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.52 g, 8.66 mmol)於無水四氫呋喃(90 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(1.46 g, 13.0 mmol)。將所得溶液攪拌 2 小時，然後添加二碳酸二第三丁基酯(5.67 g, 26.0 mmol)，並將反應物再攪拌 1 小時。添加乙醚(400 mL)。用水(50 mL)、鹽水(2 × 50mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析使用己烷-乙酸乙酯梯度方法

(0 至 10%乙酸乙酯)純化所獲得殘餘物，以得到無色油狀 3-(乙烯基氧基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.10 g, 60%)。

^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)：7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 6, 13.5 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 1.8, 13.5 Hz, 1H), 4.50(dd, J = 1.8, 6.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H)。ESI-MS m/z 計算值 210.1 實驗值 211.0 $(M+1)^+$。滯留時間：4.74 分鐘。

步驟 3：3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯及 3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0331】 向梨形燒瓶(100 mL)中之 3-(乙烯基氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.10 g, 5.23 mmol)中添加水(20 mL)並用氬氣鼓泡 5 分鐘，然後相繼添加乙酸鈉(85.8 mg, 1.05 mmol)及 2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽(3.57 g, 26.17 mmol)及濃硫酸(51.3 mg, 0.523 mmol)。用氬氣將溶液再鼓泡 5 分鐘，之後添加雙[(α,α,α′,α′-四甲基-1,3-苯二丙酸)銠] (397 mg, 0.523 mmol)。利用氣球在氬氣下保持反應溶液，同時在 10 小時內藉由注射器泵添加亞硝酸鈉(2.17 g, 31.4 mmol)於水 (12.8 mL)中之水溶液。在完成添加之後，將所得溶液再攪拌 6 小時。添加乙醚(300 mL)並分離有機層。然後用鹽水(30 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析使用己烷-二氯甲烷梯度方法(0 至 100%二氯甲烷)純化所獲得殘餘物。使所獲得殘餘物使再次經受矽膠層析(己烷及乙酸乙酯，0 至 10%乙酸乙酯梯度)，以得到順式及反式異構物。

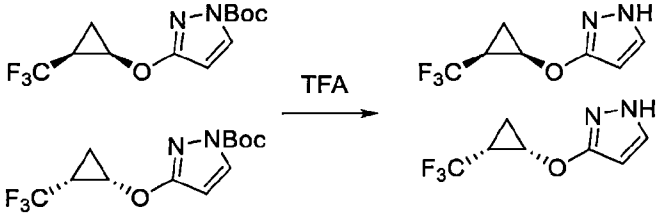
【0332】 3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯：(366 mg, 24%)。ESI-MS*m/z* 計算值 292.1 實驗值 293.1 $(M+1)^+$。滯留時間：5.22 分鐘。

^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ(ppm)：7.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.56-1.25 (m, 2H)。

【0333】 第三丁基 3-(1,2-順式-2-3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯：(314 mg, 21%)。ESI-MS m/z 計算值 292.1 實驗值 293.1 $(M+1)^+$。滯留時間：5.48 分鐘。

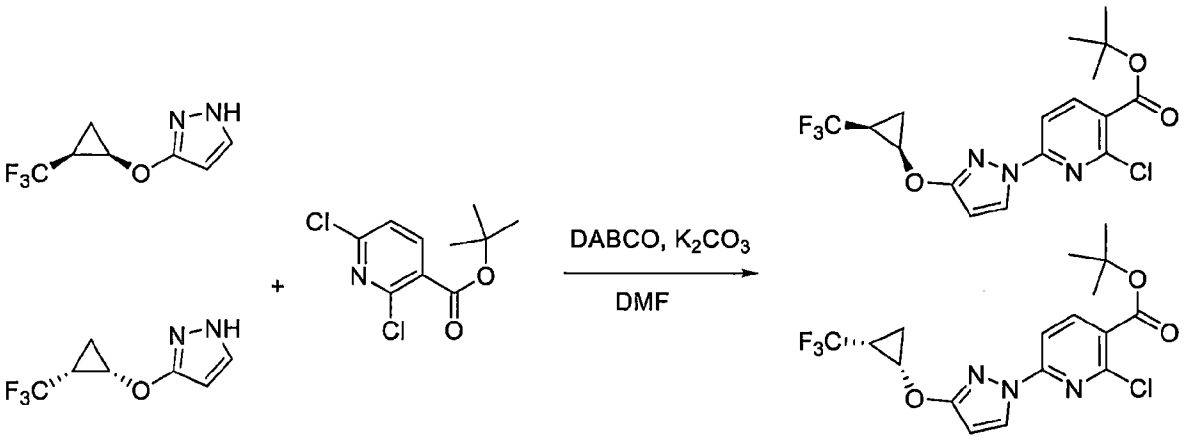
^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ(ppm)：7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.30 (m, 2H)。

步驟 4：3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑



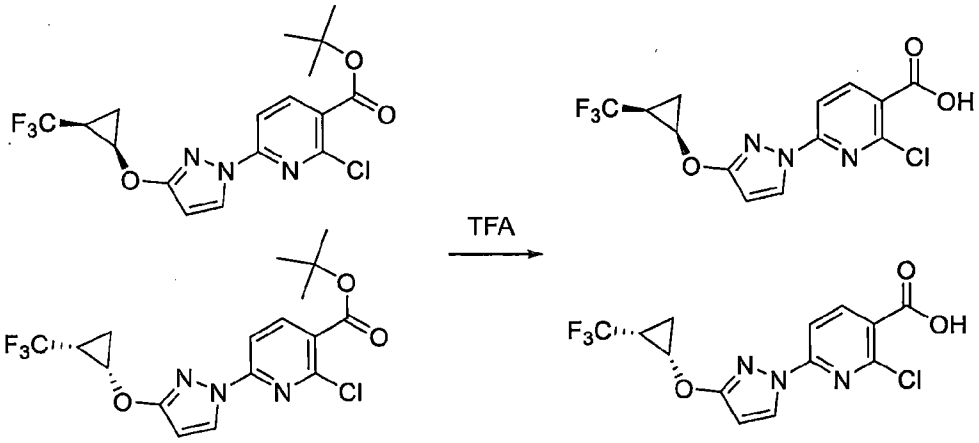
【0334】 將三氟乙酸(2.76 g, 24.3 mmol)添加至 3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(708 mg, 2.43 mmol)於無水二氯甲烷(24 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將 1,2-二氯乙烷(10 mL)添加至反應溶液中。在減壓下去除所有溶劑。將所獲得殘餘物溶解於乙醚(150 mL)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)洗滌。將有機溶液經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到粗製黃褐色油狀 3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑(461 mg, 99%)。粗產物不經任何其他純化即直接用於下一步驟中。ESI-MS *m/z* 計算值 192.1 實驗值 193.0 $(M+1)^+$。滯留時間：3.26 分鐘。

步驟 5：2-氯-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸第三丁基酯



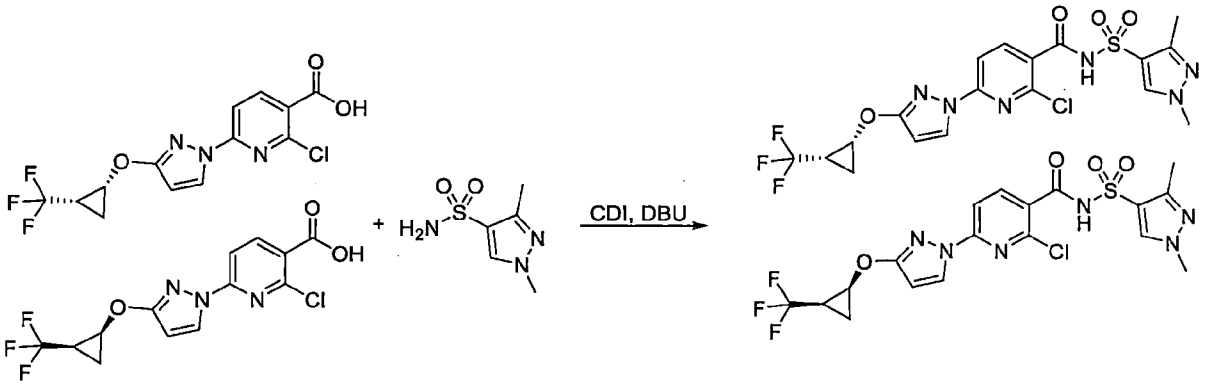
【0335】 向粗製 3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑(461 mg, 2.43 mmol)於二甲基甲醯胺(8 mL)中之溶液中添加 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(659 mg, 2.67 mmol)、碳酸鉀(669 mg, 4.85 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(55 mg, 0.49 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 48 小時。用乙醚(200 mL)稀釋反應溶液，用水(4 × 20mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析使用己烷-二氯甲烷梯度方法(0 至 100%二氯甲烷)純化所獲得殘餘物，以得到白色固體狀 2-氯-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸第三丁基酯(731mg, 68%)。^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ(ppm)：8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J= 8.5Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.62(s, 9H), 1.45-1.26(m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 403.1 實驗值 404.1 $(M+1)^+$。滯留時間：7.29 分鐘。

步驟 6：2-氯-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸



【0336】 將三氟乙酸(2.03 g, 17.8 mmol)添加至 2-氯-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸第三丁基酯(718 mg, 1.78 mmol)於無水二氯甲烷(18 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將 1,2-二氯乙烷(10 mL)添加至反應溶液中。在減壓下去除所有溶劑。向所獲得粗製固體中添加於己烷(25 mL)中之 10%乙醚且用超音波處理 30 分鐘，過濾，用於己烷中之 10%乙醚(10 ml)、己烷(10 mL)洗滌且在高真空下乾燥，以得到白色固體狀 2-氯-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸(517mg, 84%)。^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ (ppm)：13.6 (bs, 1H), 8.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.32 (m, 1H)。ESI-MS m/z 計算值 347.0 實驗值 347.9 $(M+1)^+$。滯留時間：5.20 分鐘。

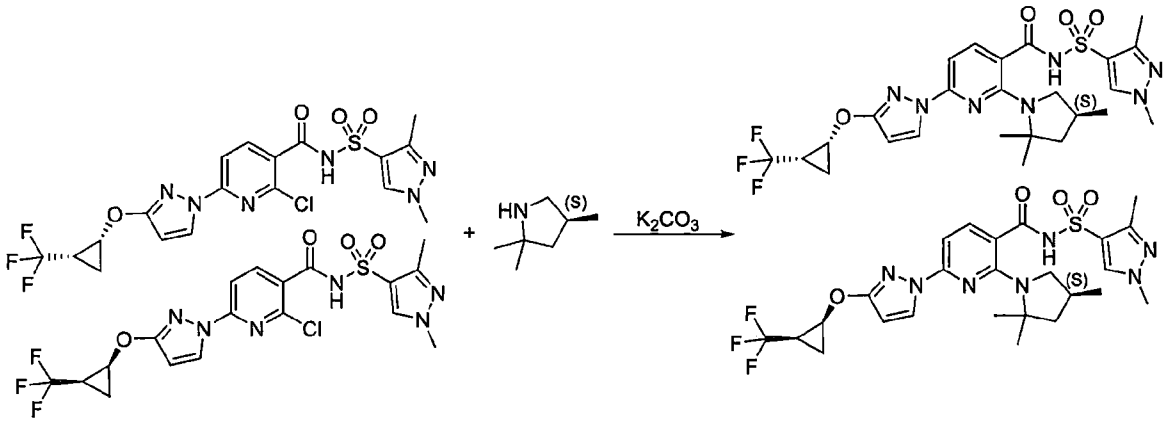
步驟 7：2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺



【0337】 將 2-氯-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸(125 mg, 0.3595 mmol)溶解於 THF (1 mL)中。添加二(咪唑-1-基)甲酮(大約 69.95 mg, 0.4314 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。相繼添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 75.59 mg, 0.4314 mmol)及 DBU (大約 65.67 mg, 64.51 μL, 0.4314 mmol)。將最終反應混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由蒸發去除揮發物。將其吸收於 EtOAc (50 mL)中並用 1 M 檸檬酸水溶液(2× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。

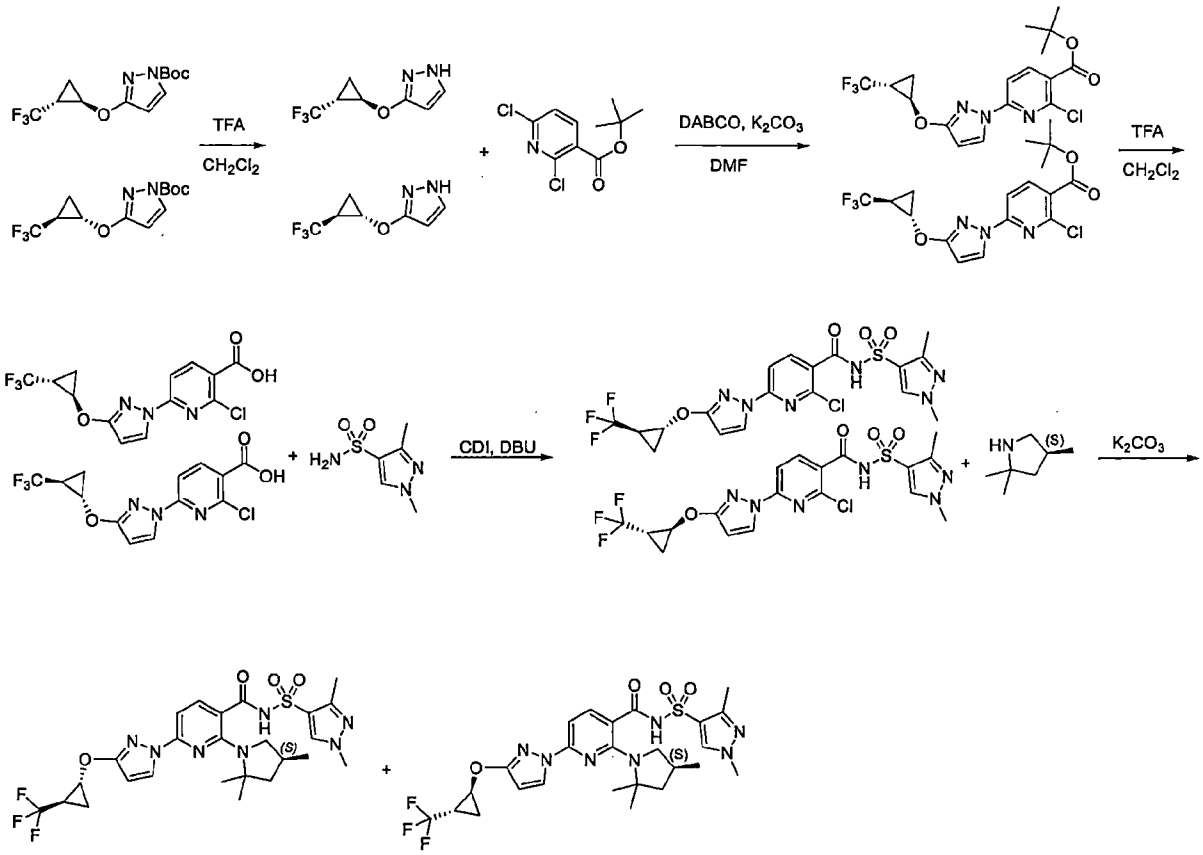
將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以得到 2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(210 mg)。ESI-MS m/z 計算值 504.05945，實驗值 505.0 (M+1)+；滯留時間：0.61 分鐘。

步驟 8：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-(三氟甲基)環丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(順式異構物之混合物)

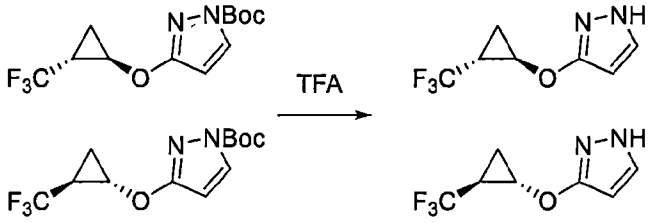


【0338】 將 2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-((順式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(181.5 mg, 0.3595 mmol)溶解於 DMSO (1 mL)中。相繼添加(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 161.3 mg, 1.078 mmol)及碳酸鉀(大約 298.1 mg, 2.157 mmol)。將反應混合物在 130°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物並用檸檬酸水溶液(1 M, 2× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在 12 公克矽膠管柱上利用 0-10% EtOAc/己烷梯度溶離進行矽膠管柱層析來分離產物以得到 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-(三氟甲基)環丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(順式異構物之混合物)(128.4 mg)ESI-MS m/z 計算值 581.2032，實驗值 582.3 (M+1)+；滯留時間：1.93 分鐘。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-(三氟甲基)環丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(反式異構物之混合物) (化合物 35)之合成



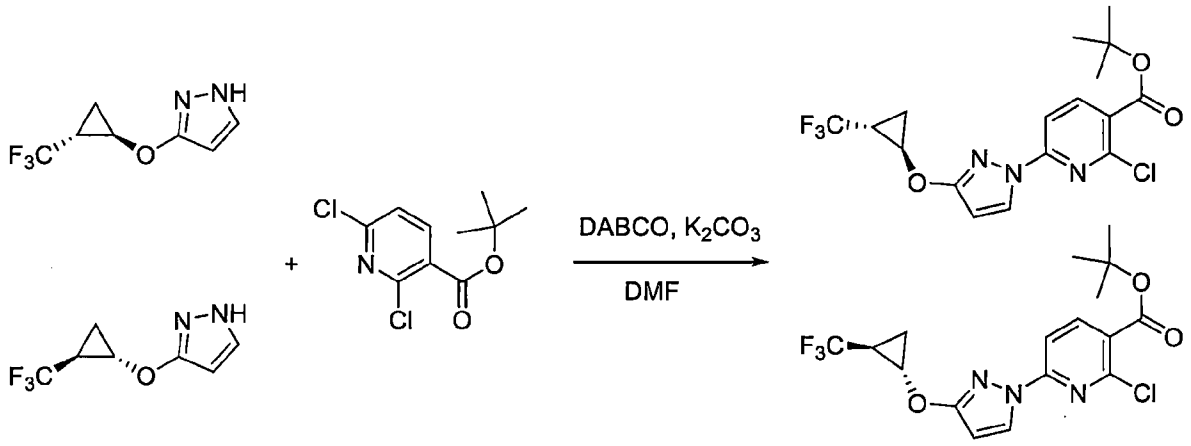
步驟 1：3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑



【0339】 將三氟乙酸(3.15 g, 27.64 mmol)添加至 3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(807 mg, 2.76 mmol)於無水二氯甲烷(28 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 16 小時。將 1,2-二氯乙烷(15 mL)添加至中反應溶液中。在減壓下去除所有溶劑。將所獲得殘餘物溶解於乙醚(200 mL)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)洗滌。將有機溶液經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到粗製黃褐色油狀 3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑(525mg,

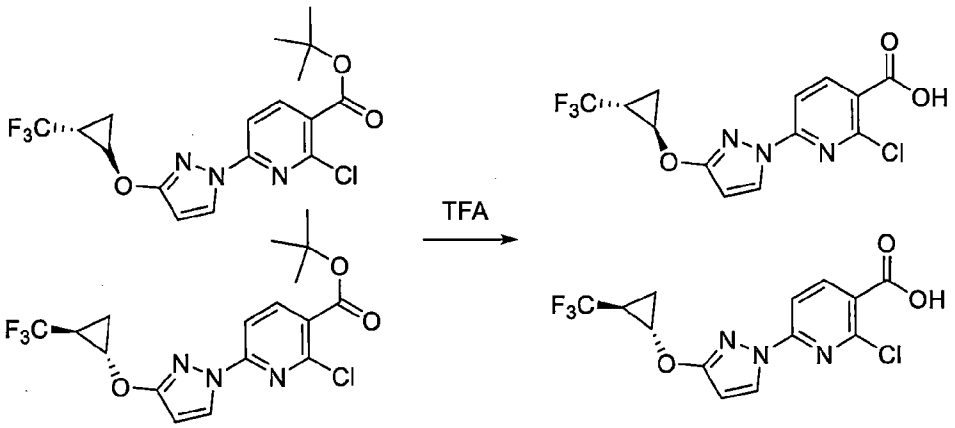
99%)。粗產物不經任何其他純化即直接用於下一步驟中。ESI-MS*m/z* 計算值 192.1 實驗值 193.0 $(M+1)^+$。滯留時間：2.97 分鐘。

步驟 2：2-氯-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸第三丁基鹽



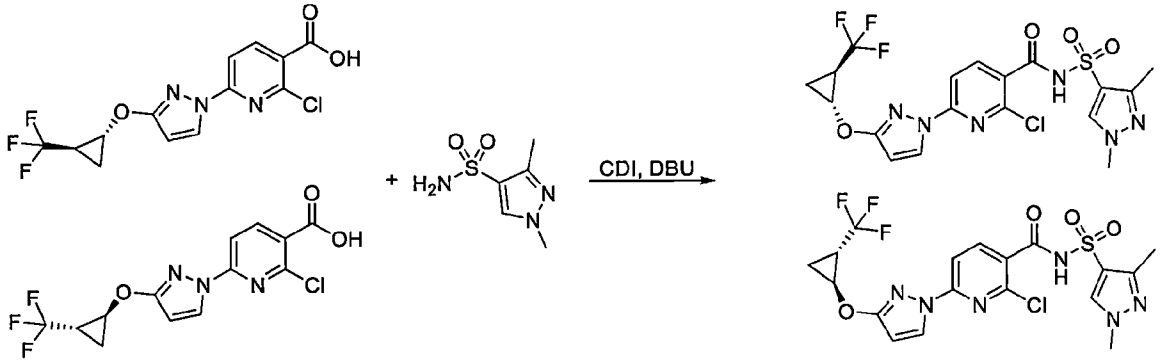
【0340】 向粗製 3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑(525 mg, 2.76 mmoL)於二甲基甲醯胺(9.2 mL)中之溶液中添加 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(751 mg, 3.04 mmol)、碳酸鉀(763 mg, 5.53 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(62 mg, 0.55 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 48 小時。用乙醚(250 mL)稀釋反應溶液，用水(4 × 20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析使用己烷-二氯甲烷梯度方法(0 至 100%二氯甲烷)純化所獲得殘餘物，以得到無色油狀 2-氯-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸第三丁基酯(314 mg, 21%)。ESI-MS m/z 計算值 403.1 實驗值 404.1$(M+1)^+$。滯留時間：6.92 分鐘。^{1}H NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ(ppm)：8.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.44 (m, 1H), 1.31 (m, 1H)。

步驟 3：2-氯-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸



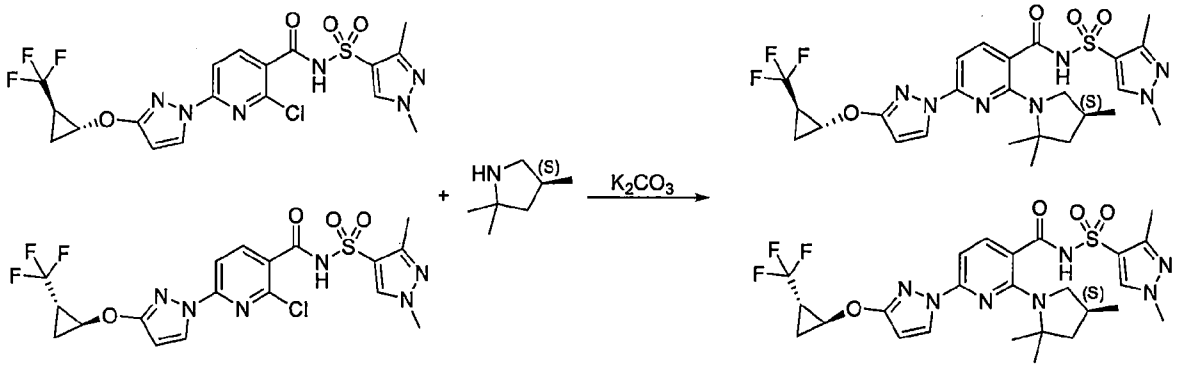
【0341】 將三氟乙酸(2.39 g, 21.0 mmol)添加至 2-氯-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸第三丁基酯(847 mg, 2.10 mmol)於無水二氯甲烷(21 mL)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 20 小時。將 1,2-二氯乙烷(15 mL)添加至反應混合物中。在減壓下去除所有溶劑。向所獲得粗製固體中添加於己烷(30 mL)中之 10%乙醚且用超音波處理 30 分鐘，過濾，用於己烷中之 10%乙醚(10 mL)、己烷(10 mL)洗滌且在高真空下乾燥，以得到白色固體狀 2-氯-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸(600 mg, 82%)。ESI-MS m/z 計算值 347.0 實驗值 347.9 $(M+1)^+$。滯留時間：4.91 分鐘。^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ(ppm)：8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.34 (m, 1H)。

步驟 4：2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺



【0342】 將 2-氯-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸(125 mg, 0.3595 mmol)溶解於 THF (1 mL)中。添加二(咪唑-1-基)甲酮(大約 69.95 mg, 0.4314 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。相繼添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 75.59 mg, 0.4314 mmol)及 DBU (大約 65.67 mg, 64.51 μL, 0.4314 mmol)。將最終反應混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由蒸發去除揮發物。將其吸收於 EtOAc (50 mL)中並用 1 M 檸檬酸水溶液(2× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮以得到 2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(203 mg)。ESI-MS m/z 計算值 504.05945，實驗值 505.0 (M+1)+；滯留時間：0.59 分鐘。

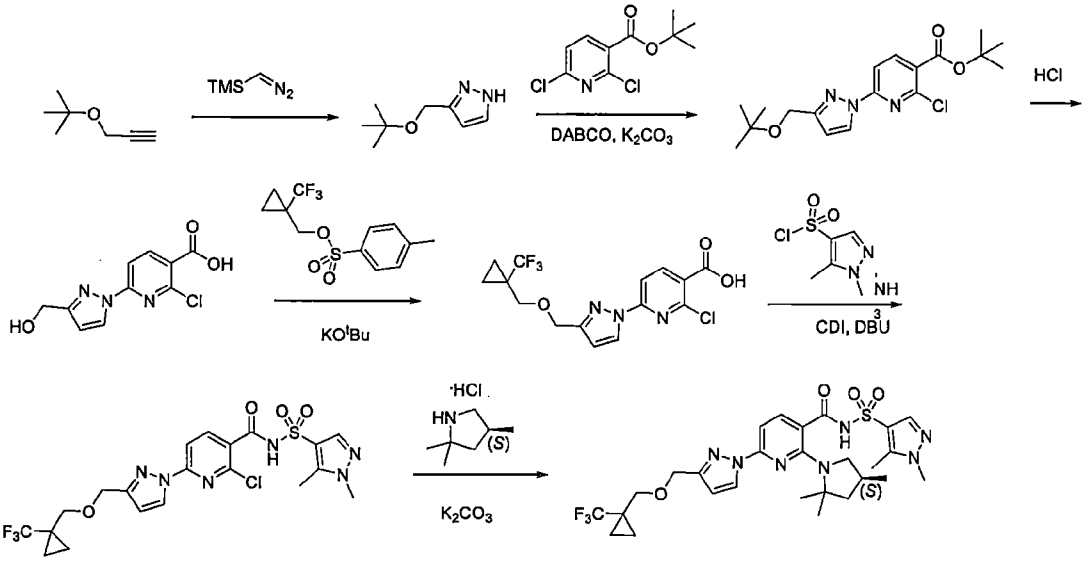
步驟 5：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-(三氟甲基)環丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(反式異構物之混合物)



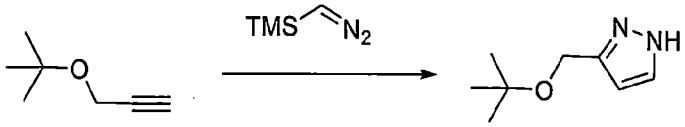
【0343】 將 2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-((反式)-2-(三氟甲基)環丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(181.5 mg, 0.3595 mmol)溶解於 DMSO (1 mL)中。相繼添加(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 161.3 mg, 1.078 mmol)及碳酸鉀(大約 298.1 mg, 2.157 mmol)。將反應混合物在 130°C下攪拌隔夜。在冷卻至室溫之後，用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物並用檸檬酸水溶液(1 M, 2× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由在 12 公克矽膠管柱上利用 0-10% EtOAc/己烷梯度溶離進行矽膠管柱層析來

分離產物以得到 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[2-(三氟甲基)環丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(反式異構物之混合物)(114.9 mg)。ESI-MS m/z 計算值 581.2032，實驗值 582.4 (M+1)+；滯留時間：1.86 分鐘。

(S)-N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(化合物 25)之合成

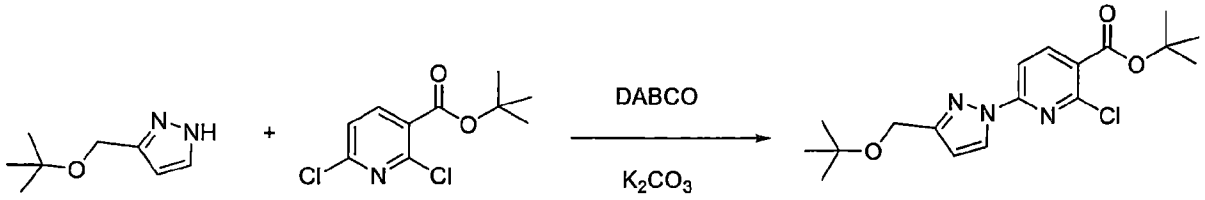


步驟 1：3-(第三丁氧基甲基)-1H-吡唑



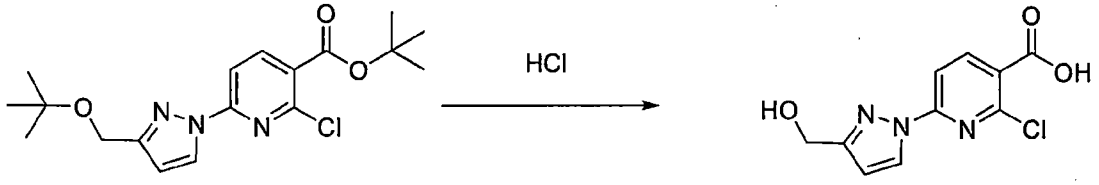
【0344】 將第三丁基丙炔醇(2.5 g, 22.2 mmol)與三甲基矽基重氮甲烷(2.0 M 於己烷中，11.1 mL, 22.2 mmol)混合並在密封管中在 115°C下攪拌 18 小時。使混合物冷卻至 40°C並用甲醇(5 mL)淬滅並濃縮。管柱層析(二氧化矽；庚烷/EtOAc 2:1 至 1:1)得到無色油狀 3-(第三丁氧基甲基)-1H-吡唑(1.5 g, 44%)。^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz)：δ 1.26 (s, 9H)；4.53 (s, 2H)；6.22 (s, 1H)；7.48 (s, 1H)。

步驟 2：6-[3-(第三丁氧基甲基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯



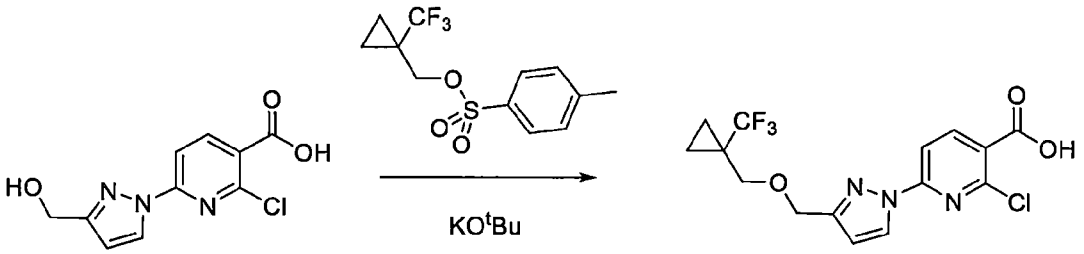
【0345】 在氮下用 3-(第三丁氧基甲基)-1H-吡唑(1.241 g, 8.047 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(2.0 g, 8.061 mmol)、碳酸鉀(1.448 g, 10.48 mmol) (在研缽中剛剛磨碎)及無水 DMF (12.41 mL)裝填 100 mL 圓底燒瓶。添加 DABCO (163 mg, 1.453 mmol)，並在室溫下在氮下將混合物攪拌 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)及水及鹽水(50 mL)稀釋反應混合物，並分離兩個相。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)進一步萃取水相。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並在減壓下去除溶劑。使物質經受在矽膠上使用乙酸乙酯(0 至 10%)於己烷中之梯度之急速層析。合併純級分並在減壓下去除溶劑，以得到無色油狀 6-[3-(第三丁氧基甲基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.956 g, 66%)，其在高真空上固化成白色固體隔夜。ESI-MS m/z 計算值 365.1506，實驗值 366.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.82 分鐘。

步驟 3：2-氯-6-[3-(羥甲基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



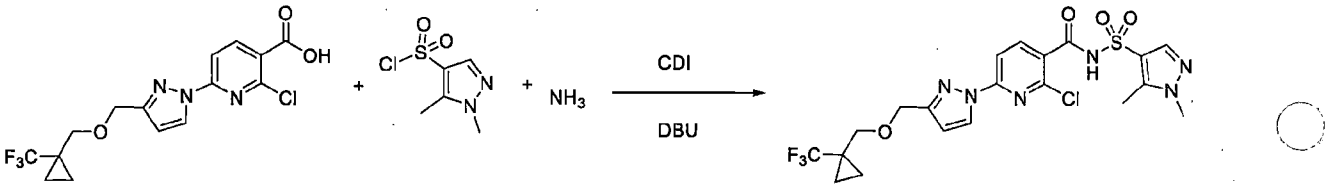
【0346】 將 6-[3-(第三丁氧基甲基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(538 mg, 1.471 mmol)溶解於於二噁烷中之 HCl (8.0 mL 4 M, 32.00 mmol)中並在 60°C下加熱 2 小時。然後使反應混合物冷卻至室溫並濃縮至乾燥，得到白色粉末狀物。2-氯-6-[3-(羥甲基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(370 mg, 99%) ESI-MS m/z 計算值 253.02542，實驗值 254.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.33 分鐘

步驟 4：2-氯-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸



【0347】 在無水 DMSO (9.250 mL)中合併 4-甲基苯磺酸[1-(三氟甲基)環丙基]甲基酯(1.3 g, 4.417 mmol)及 2-氯-6-[3-(羥甲基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(370 mg, 1.459 mmol)。添加第三丁氧基鉀(660 mg, 5.882 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌。在 30 分鐘之後，將反應混合物倒入 1 M 檸檬酸(15 mL)中並用 3 × 15 mL 乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上使用 0-10%甲醇於二氯甲烷中之梯度層析來純化所得物質。收集含有產物之級分並濃縮以得到白色固體。2-氯-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸(292 mg, 53%)ESI-MS m/z 計算值 375.05975，實驗值 376.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.62 分鐘。

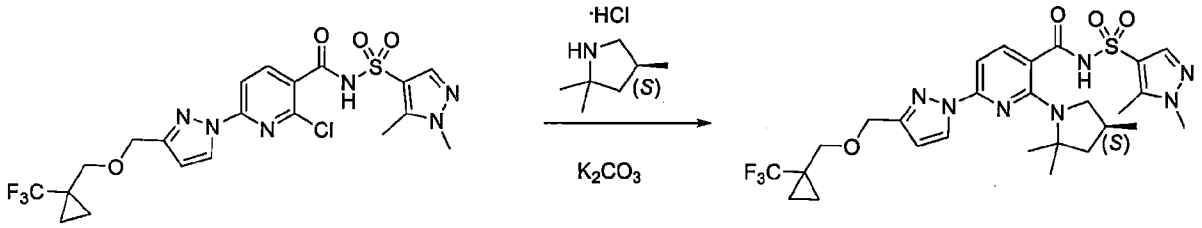
步驟 5：2-氯-N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺



【0348】 在 THF (300.0 μL)中合併 2-氯-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸(50 mg, 0.1331 mmol)及 CDI (26 mg, 0.1603 mmol)並在小瓶(小瓶 1)中在室溫下攪拌 2 小時。同時，在單獨小瓶(小瓶 2)中將 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯氯(31 mg, 0.1593 mmol)與氨(125 μL 7 M, 0.8750 mmol)合併。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發自小瓶 2 去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。然後將 DBU (60 μL, 0.4012 mmol)添加至小瓶 2 中並在 60°C下攪拌 5 分鐘(以有利於自任何殘餘氯化銨去除氨)。在冷卻至室溫之後，添

加 1 mL THF 且然後在減壓下蒸發。然後藉由注射器將小瓶 1 之內容物添加至小瓶 2 中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 10 mL 1M 檸檬酸洗滌。用 2× 10 mL 乙酸乙酯萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(65 mg, 50%) ESI-MS m/z 計算值 532.09076，實驗值 533.2 (M+1)+；滯留時間：1.34 分鐘。

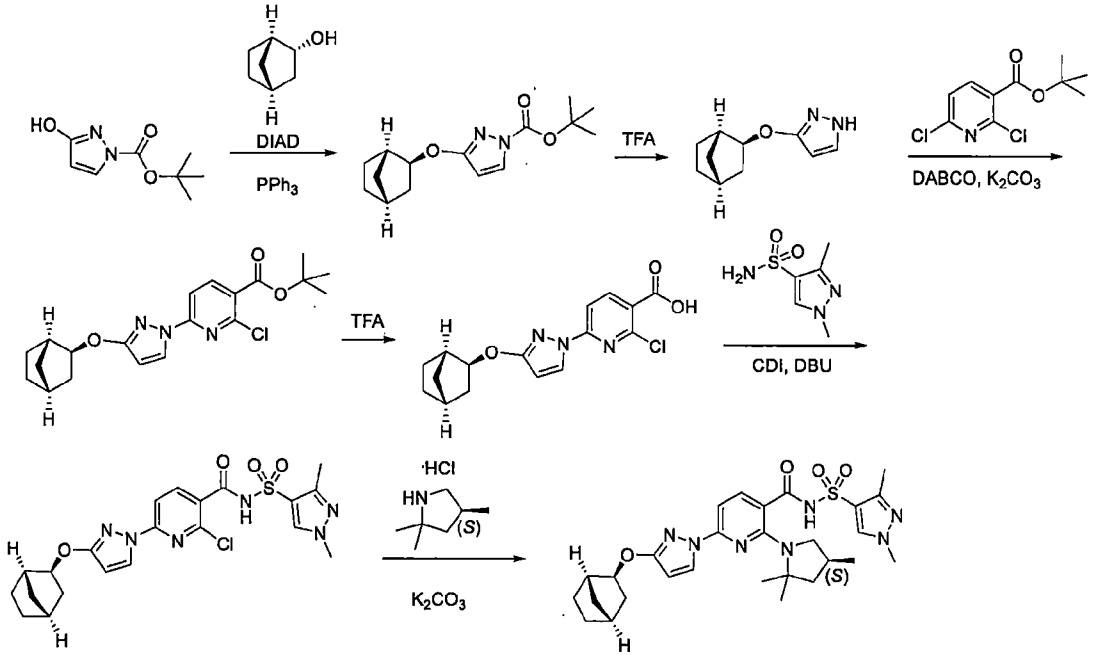
步驟 6：(S)-N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺



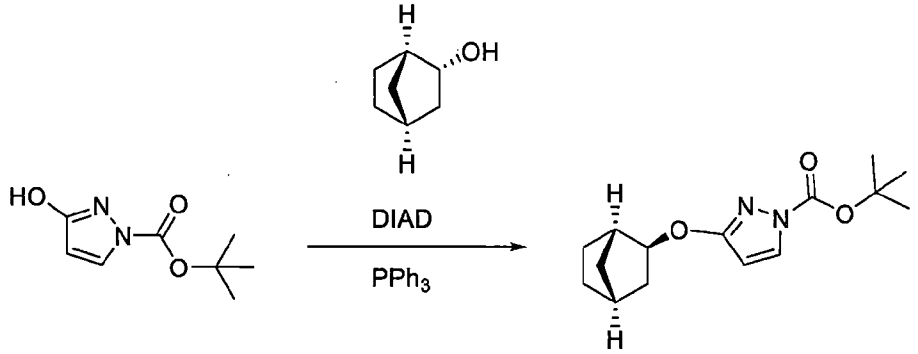
【0349】 在 DMSO (335.0 μL)中合併 2-氯-N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(67 mg, 0.1257 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (94 mg, 0.6281 mmol)及碳酸鉀(174 mg, 1.259 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，藉由移液去除液體部分，並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體。(S)-N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(((1-(三氟甲基)環丙基)甲氧基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(17 mg, 22%)。ESI-MS m/z 計算值 609.2345，實驗值 610.3 (M+1)+；滯留時間：1.96 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.71 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.58 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 12.2、6.6 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.00 - 0.96 (m, 2H), 0.86 (tq, J = 4.4, 3.1, 2.4 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 51)之合成



步驟 1：3-(((1S,2S,4R)-雙環[2.2.1]庚烷-2-基)氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯

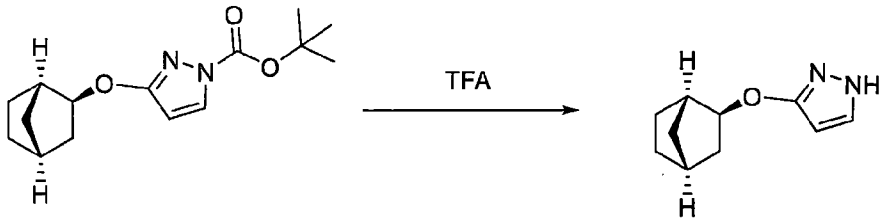


【0350】 在 THF (21.98 mL)中合併 3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.632 g, 8.860 mmol)、(+)-內型-2-降冰片(norborneol)(1 g, 8.915 mmol)及三苯基膦(2.57 g, 9.798 mmol)，並在冰浴中冷卻反應物。向混合物中逐滴添加 DIAD (2 mL, 10.16

mmol)，並使反應物升溫至室溫並攪拌 16 h。蒸發混合物，並將所得物質分配於乙酸乙酯(30 mL)與 1N 氫氧化鈉(30 mL)之間。分離有機物，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-30%乙酸乙酯溶離來純化粗製物質以得到 3-(((1S,2S,4R)-雙環[2.2.1]庚烷-2-基)氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.08 g, 84%) ESI-MS m/z 計算值 278.16306，實驗值 279.3 (M+1)+；滯留時間：0.72 分鐘。

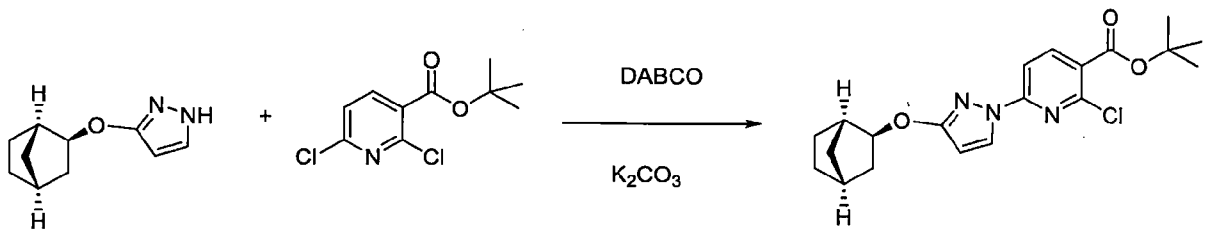
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.75 (td, J = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.53 - 1.49 (m, 2H), 1.42 (ddt, J = 14.8, 7.8, 4.4 Hz, 2H), 1.18 - 1.07 (m, 3H)。

步驟 2：3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基-1H-吡唑



【0351】 將 3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.08 g, 7.473 mmol)溶解於具有三氟乙酸(5.8 mL, 75.28 mmol)之二氯甲烷(20.80 mL)中並將反應物在室溫下攪拌 1 h。在減壓下蒸發反應物，並將所得油狀物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到油狀 3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基-1H-吡唑(1.29 g, 97%) ESI-MS m/z 計算值 178.11061，實驗值 179.2 (M+1)+；滯留時間：0.45 分鐘。

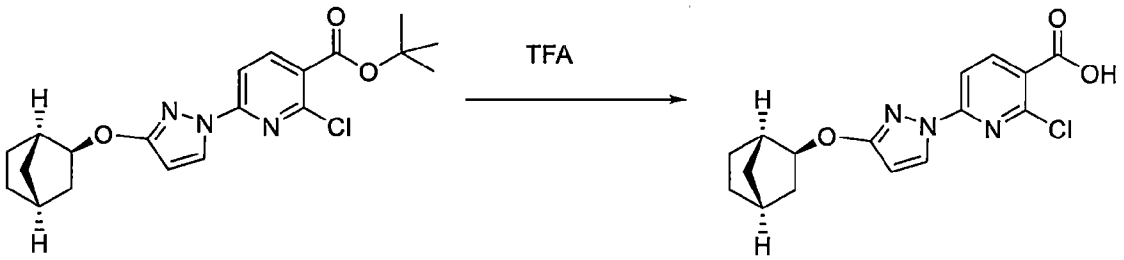
步驟 3：2-氯-6-[3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0352】 在氮下用 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.796 g, 7.239 mmol)、3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基-1H-吡唑(1.29 g, 7.238 mmol)及碳酸鉀(1.310 g, 9.479 mmol) (在研缽中剛剛磨碎)及無水 DMF (12 mL)裝填 100 mL 圓底燒瓶。添加 DABCO (146 mg, 1.302 mmol)，並在室溫下在氮下將混合物攪拌 8 小時。用乙酸乙酯(50 mL)、水及鹽水(50 mL)稀釋反應混合物，並分離兩個相。用乙酸乙酯(2 × 50 mL)進一步萃取水相。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥並在減壓下去除溶劑。使物質經受在矽膠上使用乙酸乙酯(0 至 20%)於己烷中之梯度之急速層析。合併純級分並在減壓下去除溶劑，以得到 2-氯-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.814 g, 64%) ESI-MS m/z計算值389.1506，實驗值 390.3 (M+1)+；滯留時間：0.92 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 2.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.29 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.55 - 1.39 (m, 4H), 1.22 - 1.08 (m, 3H)。

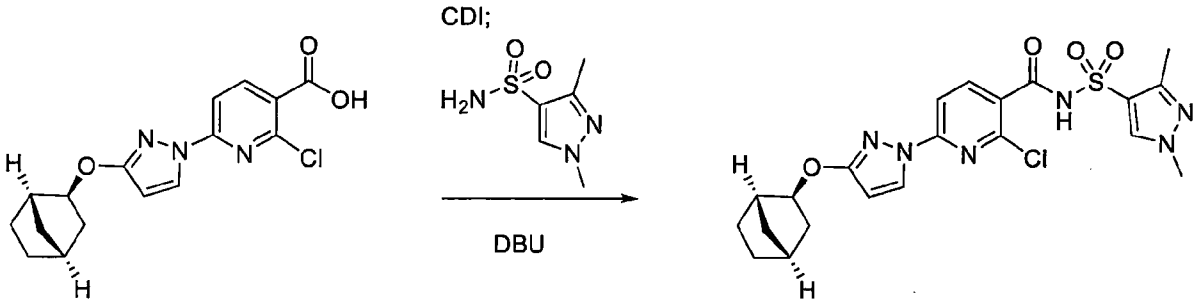
步驟 4：2-氯-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0353】 在二氯甲烷(18.14 mL)中合併 2-氯-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.814 g, 4.653 mmol)及 TFA (5 mL, 64.90

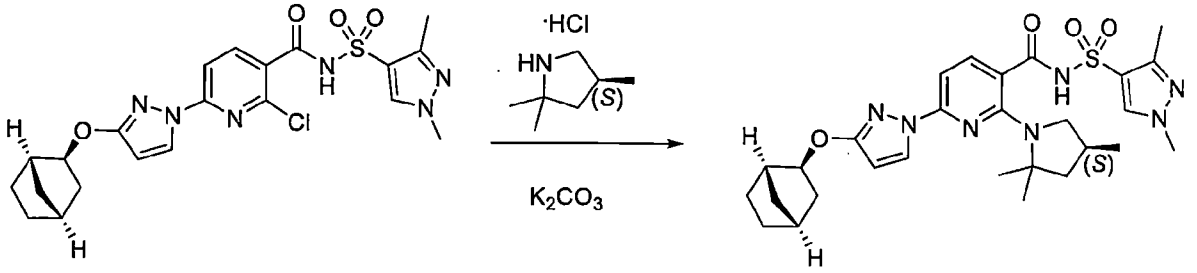
mmol)並在 40°C下加熱 2 h。蒸發反應物。添加已烷並再次蒸發混合物以得到白色固體，其不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.47 g, 79%) ESI-MS m/z 計算值 333.088，實驗值 334.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.71 分鐘。

步驟 5：2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0354】 在 THF (大約 415.4 μL)中合併 2-氯-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2487 mmol)及 CDI (大約 52.42 mg, 0.3233 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。然後添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(58 mg, 0.3310 mmol)及 DBU (大約 48.35 μL, 0.3233 mmol)，並將反應物在室溫下再攪拌 2 小時。然後將反應混合物倒入 20 mL 1 M 檸檬酸中並用 3× 20 mL 乙酸乙酯萃取。用水、然後鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到粗製物(實質雜質，但其不經進一步純化即用於下一步驟中) 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺 ESI-MS m/z 計算值 490.12，實驗值 491.3 (M+1)+；滯留時間：0.75 分鐘。

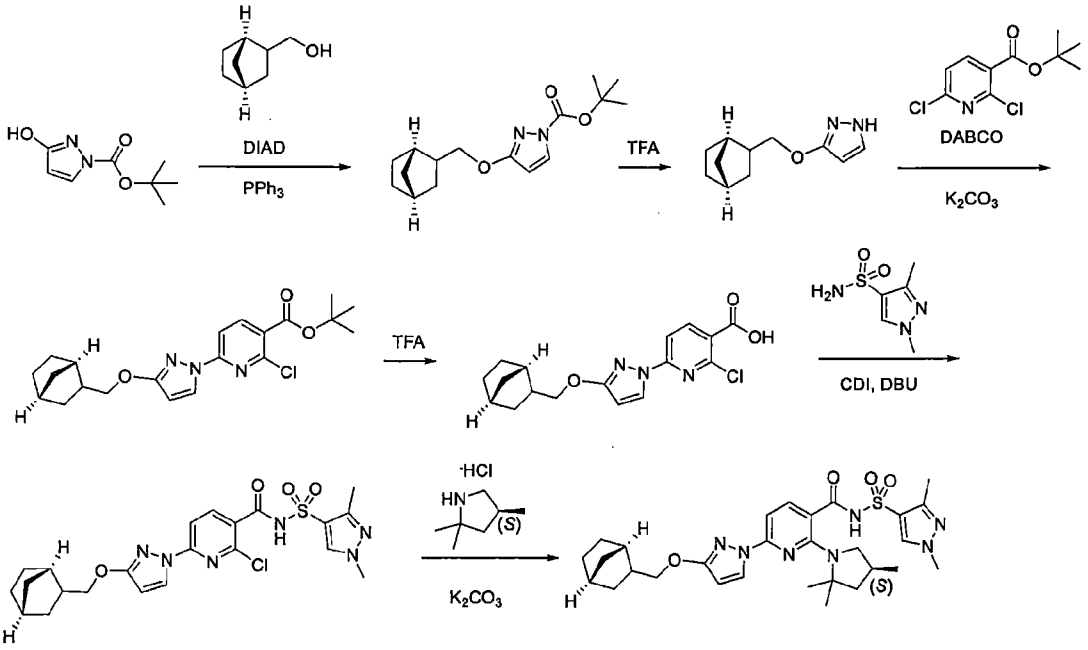
步驟 6：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(1S,2S,4R)-降莰烷-2-基]氧基吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



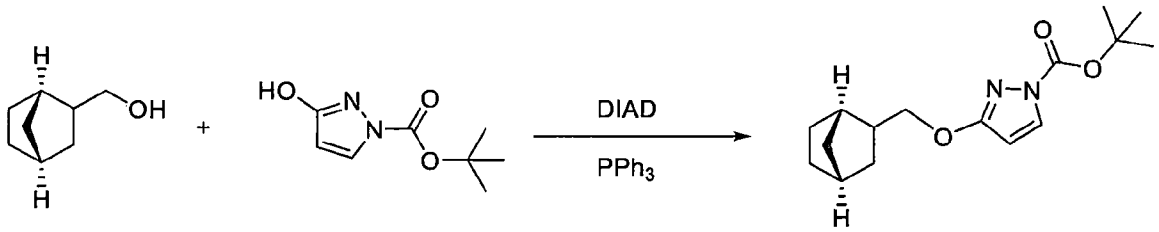
【0355】 在螺蓋小瓶中在 DMSO (大約 0.4243 mL)中合併粗製 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(125 mg, 0.2546 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 114.3 mg, 0.7638 mmol)及碳酸鉀(大約 211.2 mg, 1.528 mmol)，並將其加熱至 130°C並保持 16 小時。然後使反應混合物冷卻至室溫，並添加 3 mL 水，使得形成沈澱物。在 30 分鐘之後，藉由注射器去除液體部分並棄去，並將剩餘固體溶解於 15 mL 乙酸乙酯中。用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌有機物並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取一次。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上使用 0-10% 甲醇於二氯甲烷中之梯度進行管柱層析來純化粗製物質。合併純級分並濃縮以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(1S,2S,4R)-降菩烷-2-基]氧基吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(37 mg, 25%) ESI-MS m/z 計算值 567.26，實驗值 568.3 (M+1)+；滯留時間：2.23 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.19 (tt, J = 12.1, 6.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 11H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 50)之合成



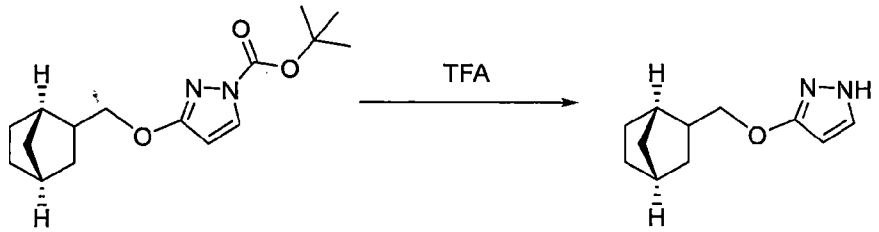
步驟 1：3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0356】 在 THF (17.87 mL)中合併 3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.327 g, 7.204 mmol)、[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲醇(1 g, 7.924 mmol) (內型及外型之混合物)及三苯基膦(2.09 g, 7.968 mmol)，並在冰浴中冷卻反應物。向混合物中逐滴添加 DIAD (1.627 mL, 8.263 mmol)並使反應物升溫至室溫並攪拌 72 h。蒸發混合物，並將所得物質分配於乙酸乙酯(50 mL)與 1N 氫氧化鈉(50 mL)之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-30%乙酸乙酯溶離來純化粗製物質以得到 3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.698 g, 81%) ESI-MS m/z 計算值 292.17868，實驗值 293.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.77 分鐘。(2 種非鏡像異構物 -內型及外型經取代降菩烷之混合物)

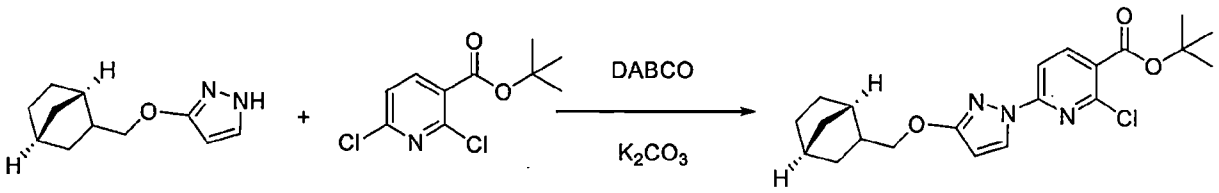
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 2.9, 1.0 Hz, 1H), 4.23 - 3.81 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 1.4 Hz, 9H), 1.51 - 1.03 (m, 7H), 0.75 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 1H)。

步驟 2：3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]-1H-吡唑



【0357】 將 3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.698 g, 5.808 mmol)溶解於具有三氟乙酸(大約 6.622 g, 4.474 mL, 58.08 mmol)之二氯甲烷(16.98 mL)中並將反應物在室溫下攪拌 2 h。蒸發反應物，並將所得油狀物分配於乙酸乙酯(50 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮以得到油狀 3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]-1H-吡唑(1.11 g, 99%) ESI-MS m/z 計算值 192.12627，實驗值 193.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.52 分鐘。

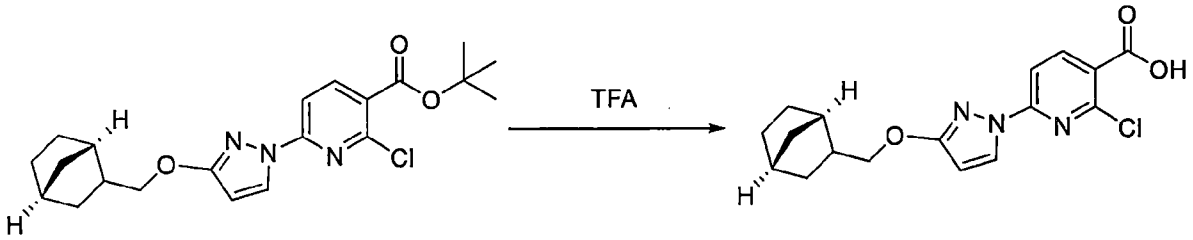
步驟 3：2-氯-6-[3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0358】 在氮下用 3-[[(1S,4R)-降菩烷-2-基]甲氧基]-1H-吡唑(1.11 g, 5.774 mmol) (兩種非鏡像異構物之混合物)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.433 g, 5.776 mmol)、碳酸鉀(1.05 g, 7.597 mmol) (在研缽中剛剛磨碎)及無水 DMF (10 mL)裝填圓底燒瓶。添加 DABCO (117 mg, 1.043 mmol)，並在室溫下在氮下將混合物攪拌 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)稀釋反應混合物，並分離兩

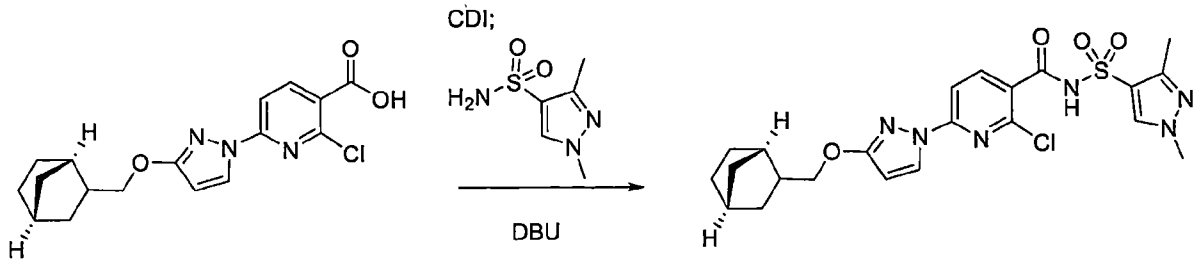
個相。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)進一步萃取水相。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並在減壓下去除溶劑。使物質經受在矽膠上使用乙酸乙酯(0 至 20%)於己烷中之梯度之急速層析。合併純級分並在減壓下去除溶劑，以得到 2-氯-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.88 g, 81%) ESI-MS m/z 計算值 403.16626，實驗值 404.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.94 分鐘

步驟 4：2-氯-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0359】 在二氯甲烷(18.80 mL)中合併 2-氯-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.88 g, 4.655 mmol)及 TFA (5 mL, 64.90 mmol)並在 40°C下加熱 2 h。蒸發反應物。添加己烷並再次蒸發混合物以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.58 g, 98%) ESI-MS m/z 計算值 347.10367，實驗值 348.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.75 分鐘。

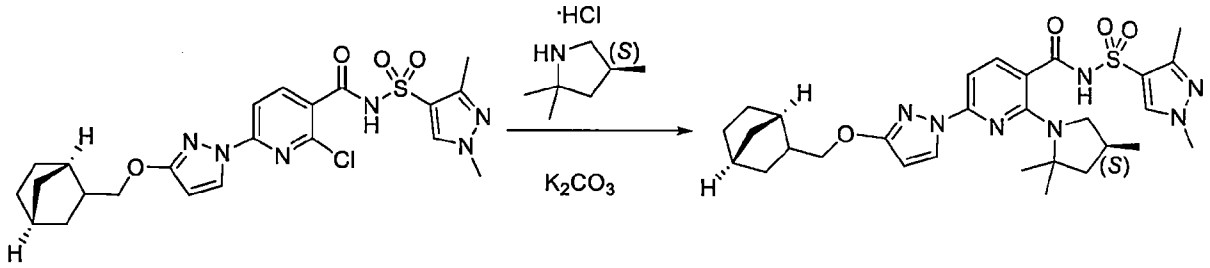
步驟 5：2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0360】 將 2-氯-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2875 mmol)及 CDI (60.59 mg, 0.3737 mmol)在 THF (0.5 mL)中在室溫下攪拌 2 小時。然後添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(56 mg, 0.3196 mmol)，隨後

添加 DBU (55.88 μL, 0.3737 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 4 小時。然後用 25 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物並倒入 25 mL 1 M 檸檬酸中並分離各層。用另外 25 mL 乙酸乙酯萃取水層，並用水然後鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。產物不經進一步純化即用於下一步驟中，2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(138 mg, 95%) (外型及內型降萜烷立體異構物之混合物) ESI-MS m/z 計算值 504.13，實驗值 505.3 (M+1)+；滯留時間：0.78 分鐘。

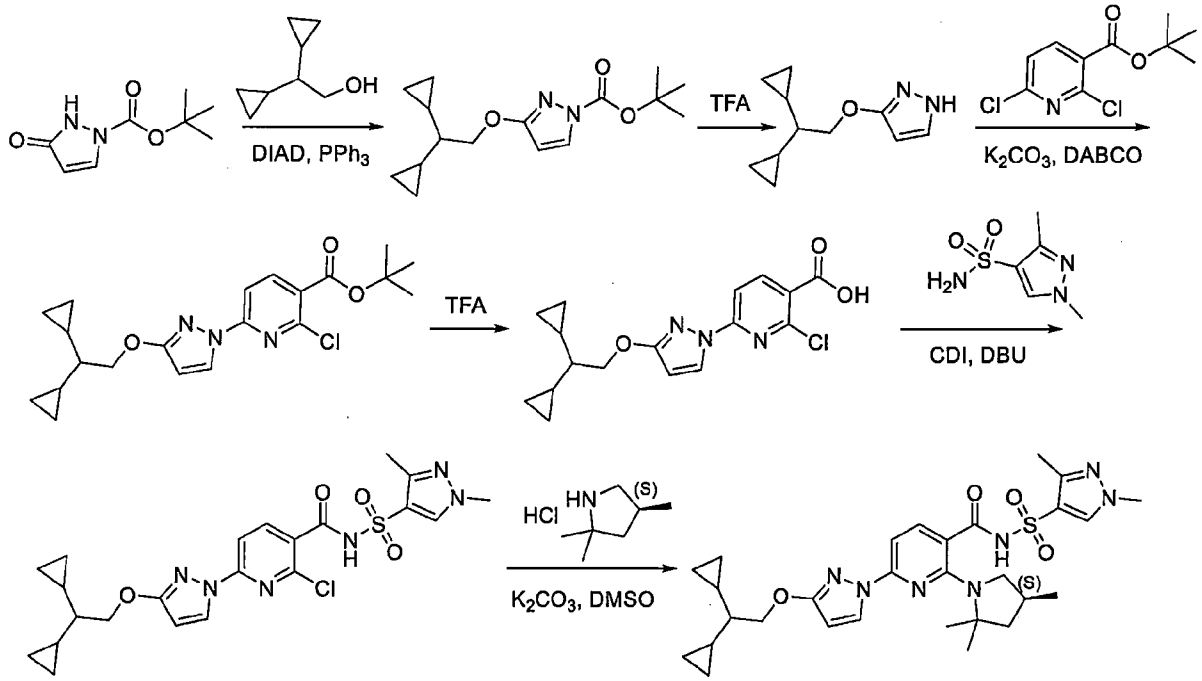
步驟 6：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



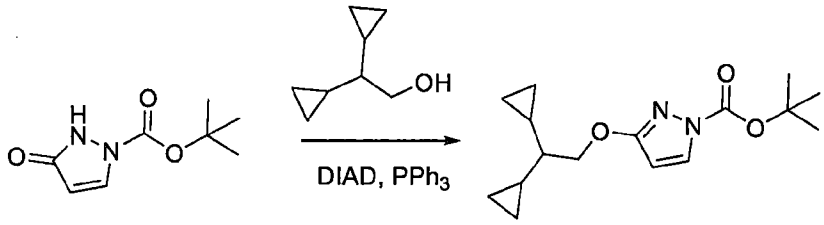
【0361】 在螺蓋小瓶中在 DMSO (0.4555 mL)中合併 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(138 mg, 0.2733 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (122.7 mg, 0.8199 mmol)及碳酸鉀(226.7 mg, 1.640 mmol)，並將其加熱至 130°C並保持 16 小時。然後使反應混合物冷卻至室溫，並添加 3 mL 水，使得形成沈澱物。在 30 分鐘之後，藉由注射器去除液體部分並棄去，並將剩餘固體溶解於 15 mL 乙酸乙酯中並用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取一次。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上使用 0-10%甲醇於二氯甲烷中之梯度進行管柱層析來純化粗製物質。合併純級分並濃縮以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[[(1S,4R)-降萜烷-2-基]甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯

啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(101 mg, 63%) (外型及內型降莰烷立體異構物之混合物) ESI-MS m/z 計算值 581.28，實驗值 582.4 (M+1)+；滯留時間：2.32 分鐘。

6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 32)之合成



步驟 1：3-(2, 2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯

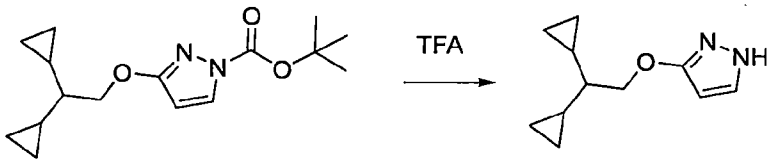


【0362】 在冰浴中冷卻 2,2-二環丙基乙醇(500 mg, 3.962 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(730 mg, 3.963 mmol)及三苯基磷烷(1.1 g, 4.194 mmol)於無水 THF (20.0 mL)中之溶液，且在氮氣氛圍下緩慢添加 DIAD (800.0 μL, 4.063 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫並攪拌 16 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於己烷中之 100%己烷至 50%乙酸乙酯來純化殘餘物，以得到無色油狀 3-(2, 2-二環丙基乙氧

基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(783 mg, 68%)。ESI-MS m/z 計算值 292.17868，實驗值 293.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.98 分鐘。

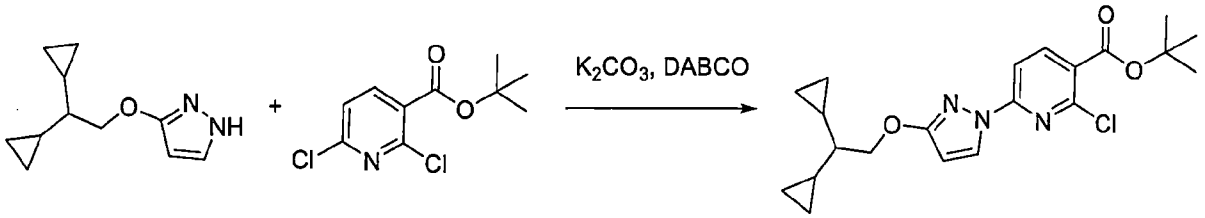
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.13 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.58 (qt, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 0.36 (tt, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 0.32 - 0.12 (m, 4H) 0.10 - 0.08 (m, 4H)。

步驟 2：3-(2, 2-二環丙基乙氧基)-1H-吡唑：



【0363】 將 3-(2, 2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(750 mg, 2.565 mmol)及三氟乙酸(1.0 mL, 12.98 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液攪拌 2.5 小時。在減壓下去除揮發物，並用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘餘物並用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到無色油狀 3-(2,2-二環丙基乙氧基)-1H-吡唑，其不經進一步純化原樣用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值 192.12627，實驗值 193.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.32 分鐘。

步驟 3：2-氯-6-[3-(2, 2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯

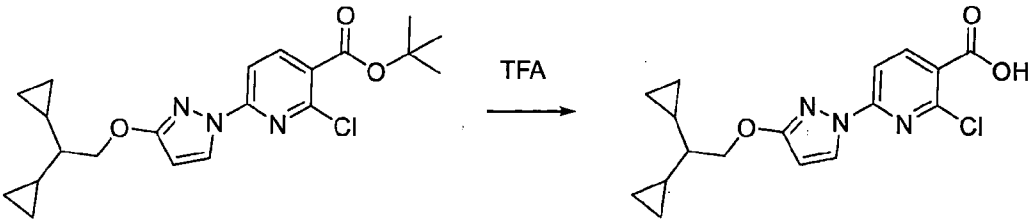


【0364】 將 3-(2,2-二環丙基乙氧基)-1H-吡唑(493.0 mg, 2.564 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(682.0 mg, 2.749 mmol)、碳酸鉀(430.0 mg, 3.111 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(60 mg, 0.5349 mmol)於 DMSO (20.0 mL)中之混合物在室溫下攪拌 15 小時。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物並經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠管柱層析利用於已烷中之 100%已烷至 20%乙酸乙酯來純化殘餘物，以得到無色油狀 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡

唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(680 mg, 66%)。ESI-MS m/z 計算值 403.16626，實驗值 404.4 $(M+1)^+$；滯留時間：2.49 分鐘。

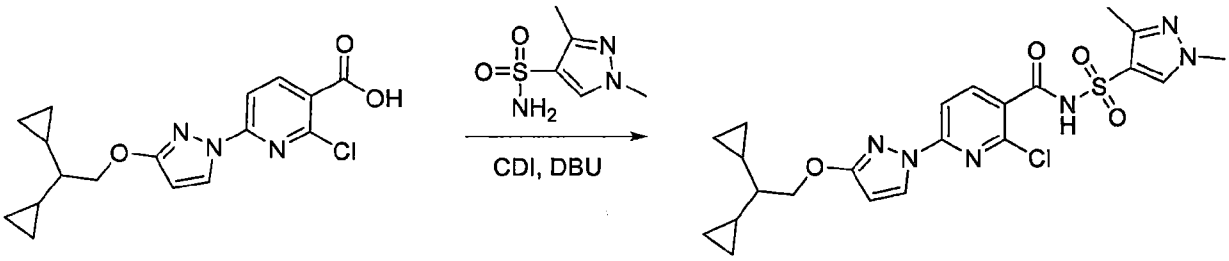
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 0.92 - 0.75 (m, 2H), 0.70 - 0.56 (m, 1H), 0.54 - 0.36 (m, 4H), 0.32 - 0.13 (m, 4H)。

步驟 4：2-氯-6-[3-(2, 2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0365】 將 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(675 mg, 1.671 mmol)於三氟乙酸(1.5 mL, 19.47 mmol)及二氯甲烷(4.5 mL)中之溶液在室溫下攪拌 4 小時。蒸發溶劑，並再次將殘餘物吸收於 THF 中並在真空下濃縮，以得到 2-氯-6-[3-(2, 2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(580 mg, 100%)。ESI-MS m/z 計算值 347.10367，實驗值 348.3 $(M+1)^+$；滯留時間：1.95 分鐘。

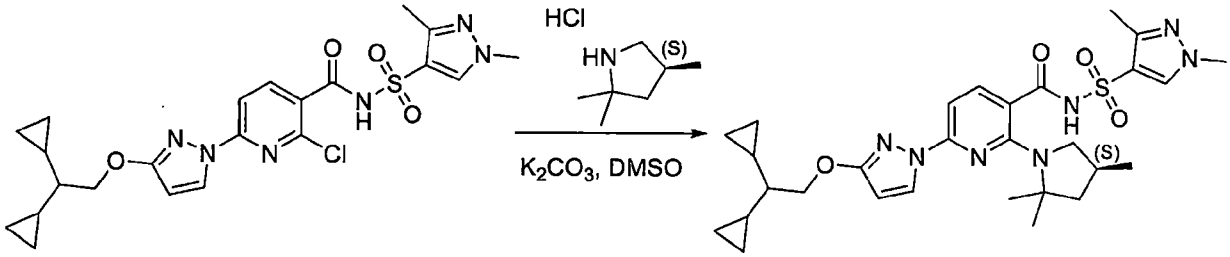
步驟 5：2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0366】 將 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2875 mmol)及羰基二咪唑(60 mg, 0.3700 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液攪拌 45 分鐘。然後添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(60.0 mg, 0.3424 mmol)及

2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶並[1,2-a]氮呯(60 μL, 0.4012 mmol)，並將反應混合物在室溫下再攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺，其原樣用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值 504.13464，實驗值 505.5 (M+1)+；滯留時間：0.73 分鐘。

步驟 6：6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



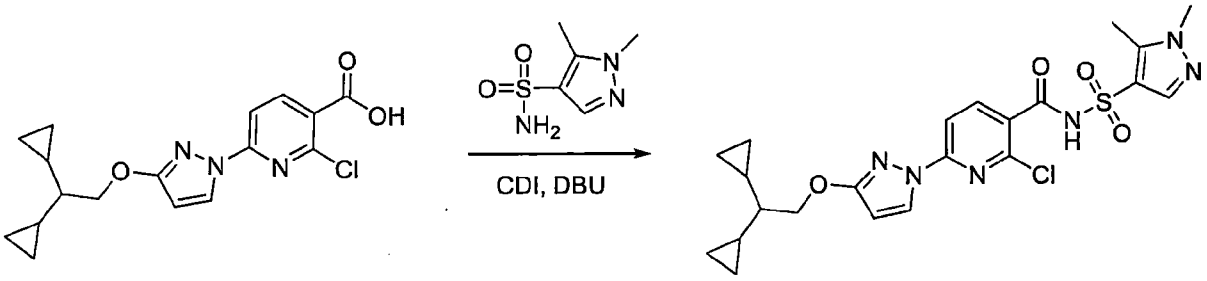
【0367】 將 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(140.0 mg, 0.2772 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (125.0 mg, 0.8352 mmol)及碳酸鉀(230.0 mg, 1.664 mmol)於 DMSO (2.0 mL)中之混合物在 130°C下攪拌 15 小時。過濾反應混合物且使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(50.1 mg, 31%)。ESI-MS m/z 計算值 581.27844，實驗值 582.5 (M+1)+；滯留時間：2.2 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.5

Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.53 - 0.38 (m, 4H), 0.31 - 0.11 (m, 4H)。

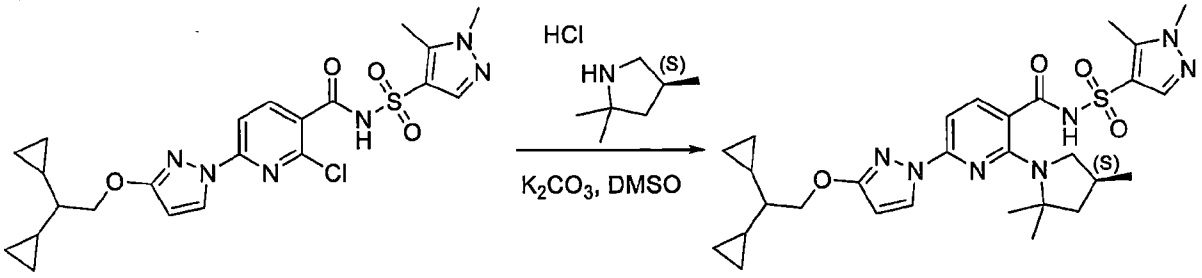
6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 33)

步驟 1：2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0368】 將 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.1438 mmol)及羰基二咪唑(30 mg, 0.1850 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液攪拌 45 分鐘。然後，添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(30 mg, 0.1712 mmol)及 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶並[1,2-a]氮呯(30 μL, 0.2006 mmol)，並將反應混合物在室溫下再攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺，其原樣用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值 504.13464，實驗值 505.5 (M+1)+；滯留時間：0.74 分鐘。

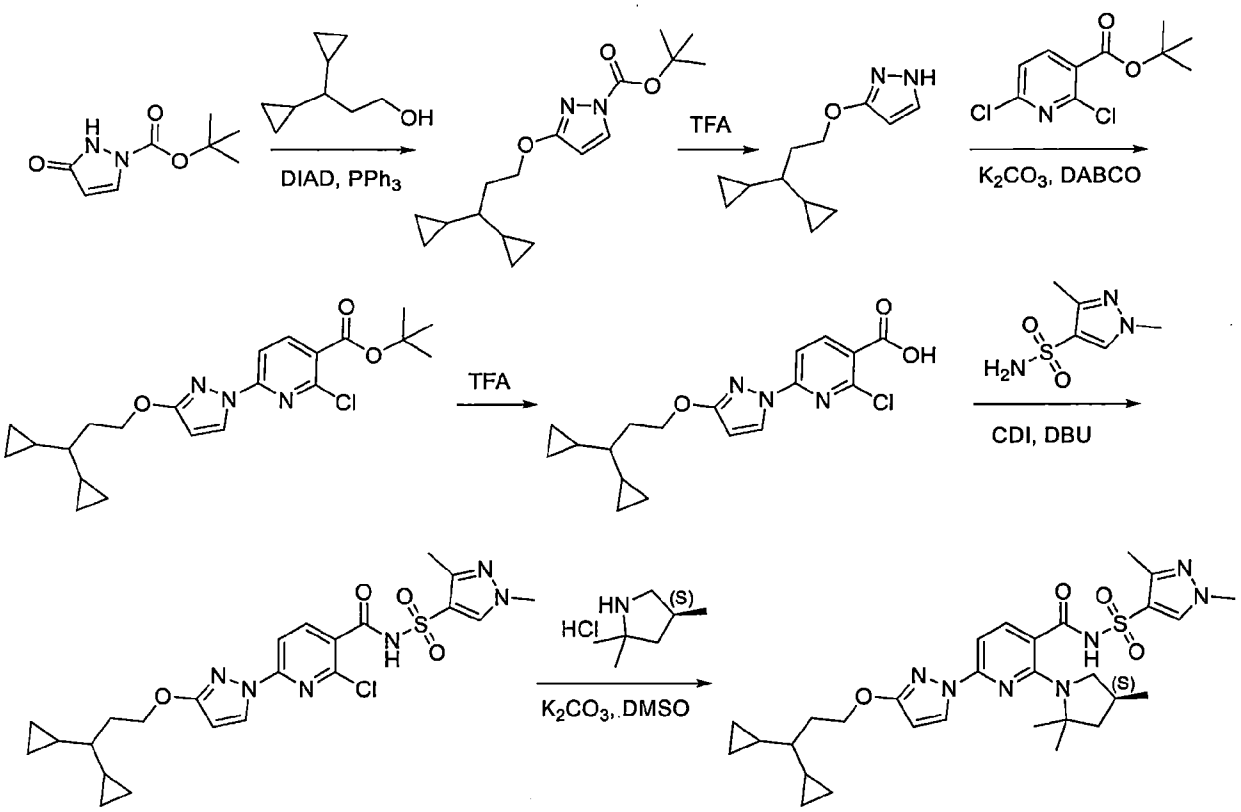
步驟 2：6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



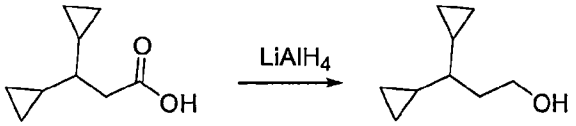
【0369】 將 2-氯-6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(72.0 mg, 0.1426 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (72.0 mg, 0.4811 mmol)及碳酸鉀(120.0 mg, 0.8683 mmol)於 DMSO (2.0 μL)中之混合物在 130°C下攪拌 15 小時。過濾反應混合物且使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 6-[3-(2,2-二環丙基乙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(33.6 mg, 41%)。ESI-MS m/z 計算值 581.27844，實驗值 582.5 (M+1)+；滯留時間：2.2 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.53 - 0.38 (m, 4H), 0.31 - 0.11 (m, 4H)。

6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 38)之合成

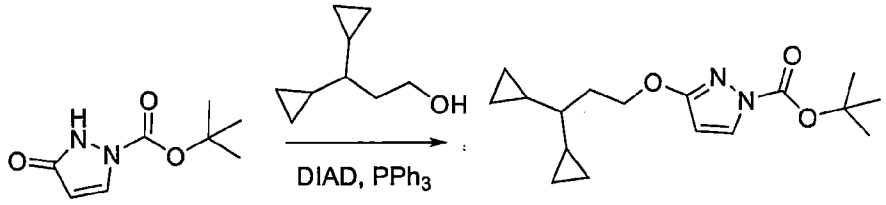


3, 3-二環丙基丙烷-1-醇



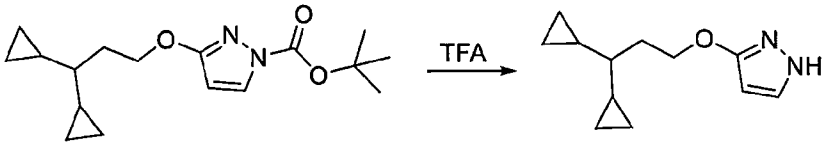
【0370】 在冰/水浴中在氮氣氛圍下向 3, 3-二環丙基丙酸(200 mg, 1.297 mmol)於無水 THF (2.000 mL)中之溶液中緩慢逐滴添加鋁氫化鋰(845.0 μL 2 M, 1.690 mmol)。使混合物逐漸升溫至室溫並攪拌 16 小時。在冰浴中再次冷卻燒瓶並用水(70.0 μL, 3.886 mmol) (緩慢)、隨後 NaOH (70.0 μL 6 M, 0.4200 mmol)、然後水(200 μL, 11.10 mmol)依序淬滅得到混合物形式之白色顆粒狀固體。向此混合物中添加無水硫酸鎂並攪拌 10 分鐘。藉助矽藻土過濾所得白色異質混合物，用乙醚洗滌沈澱物。濃縮濾液，以得到 3, 3-二環丙基丙烷-1-醇(140 mg, 77%)。ESI-MS m/z 計算值 140.12012，實驗值 141.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.5 分鐘。

步驟 1：3-(3, 3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



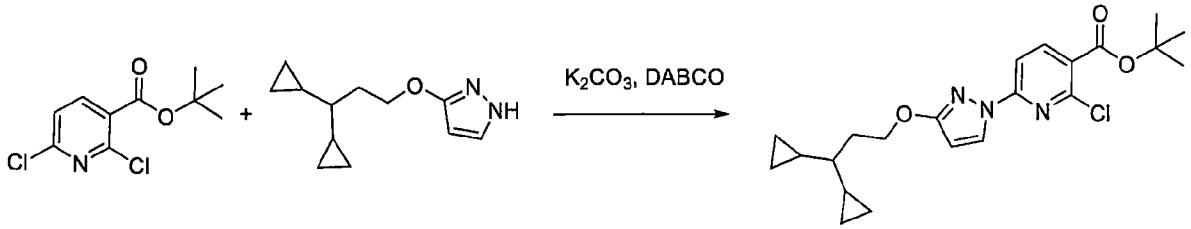
【0371】 在冰浴中冷卻 3, 3-二環丙基丙烷-1-醇(140.0 mg, 0.9984 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(185.0 mg, 1.004 mmol)及三苯基磷烷(278 mg, 1.060 mmol)於無水 THF (7.0 mL)中之溶液，並在氮氣氛圍下緩慢添加 DIAD (200.0 μL, 1.016 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫並攪拌 16 小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用飽和碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。藉由矽膠層析使用於己烷中之 100%己烷至 50%乙酸乙酯來純化殘餘物，以得到無色油狀 3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(255 mg, 83%)。ESI-MS m/z 計算值 306.19434，實驗值 307.4 $(M+1)^+$；滯留時間：0.81 分鐘。

步驟 2：3-(3, 3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑



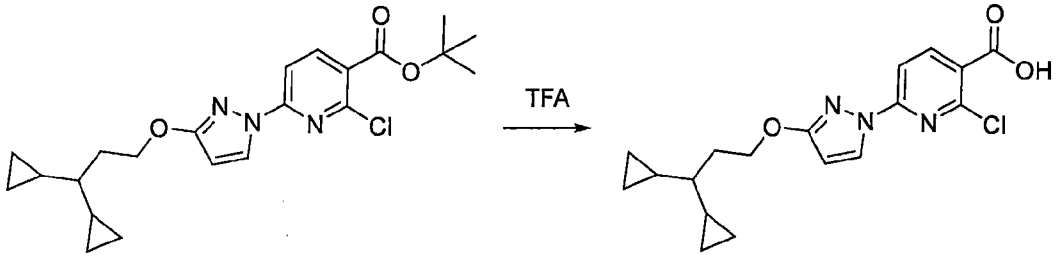
【0372】 將 3-(3, 3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(255 mg, 0.8322 mmol)及三氟乙酸(325.0 μL, 4.218 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液攪拌 2.5 小時。在真空下去除揮發物，以得到無色油狀 3-(3, 3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸鹽)，其不經進一步純化原樣用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值 206.1419，實驗值 207.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.59 分鐘。

步驟 3：2-氯-6-[3-(3, 3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0373】 將 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(220.0 mg, 0.8867 mmol)、3-(3,3-二環丙基丙氧基)-1H-吡唑(266.0 mg, 0.8305 mmol)、碳酸鉀(230 mg, 1.664 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(20 mg, 0.1783 mmol)於 DMSO (10 mL)中之混合物在室溫下攪拌 15 小時。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之有機萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠管柱層析使用於己烷中之 100%己烷至 20%乙酸乙酯來純化殘餘物，以得到無色油狀 2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(245 mg, 71%)。ESI-MS m/z 計算值 417.18192，實驗值 418.4 $(M+1)^+$；滯留時間：1.28 分鐘。

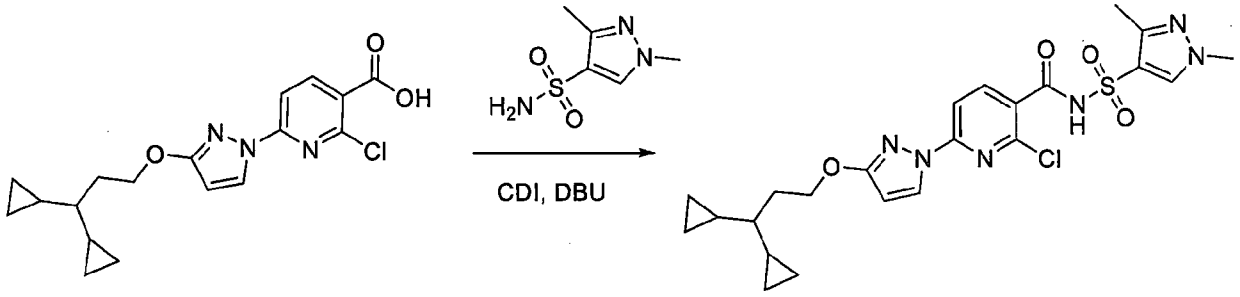
步驟 4：2-氯-6-[3-(3, 3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0374】 將 2-氯-6-[3-(3, 3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(245.0 mg, 0.5862 mmol)於三氟乙酸(500.0 µL, 6.490 mmol)及二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液在室溫下攪拌 4 小時。蒸發溶劑，並再次將殘餘物吸收於 THF 中並在真空下濃縮，以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(204 mg, 96%)，其原樣用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值 361.11932，實驗值 362.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.8 分鐘。

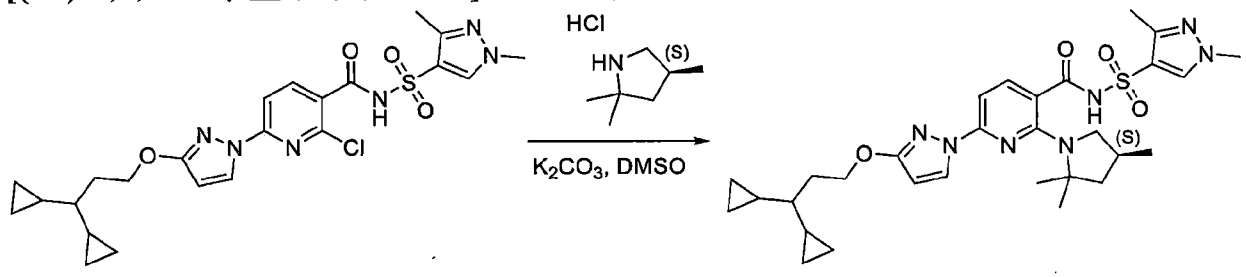
^{1}H NMR (400 MHz,甲醇-d4) δ 8.47 - 8.32 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.50 - 0.39 (m, 4H), 0.35 - 0.26 (m, 1H), 0.26 - 0.19 (m, 2H), 0.15 - 0.06 (m, 2H)。

步驟 5：2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0375】 將 2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.1382 mmol)及羰基二咪唑(30.0 mg, 0.1850 mmol)於 THF (1.000 mL)中之溶液攪拌 45 分鐘。然後添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(30.0 mg, 0.1712 mmol)及 2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呯(30.0 μL, 0.2006 mmol)，並將反應混合物在室溫下再攪拌 2 小時。用飽和氯化銨溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(70 mg, 98%)，其原樣用於下一反應。ESI-MS m/z 計算值 518.1503，實驗值 519.5 (M+1)+；滯留時間：0.78 分鐘。

步驟 6：6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

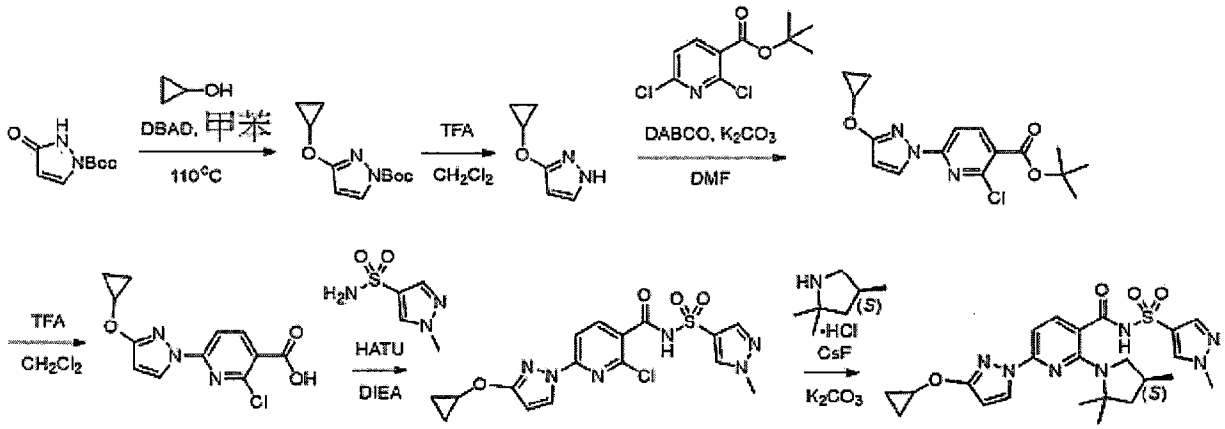


【0376】 將 2-氯-6-[3-(3,3-二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(70.0 mg, 0.1349 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (70.08 mg, 0.4683 mmol)及碳酸鉀(112.0 mg, 0.8104 mmol)於 DMSO (1 mL)中之混合物在 130°C下攪拌 15 小時。過濾反應混合物且使用逆相 HPLC-MS 方法利用於 5 mM HCl 中之 50-99%乙腈運行之雙重梯度進行純化，以得到 6-[3-(3,3-

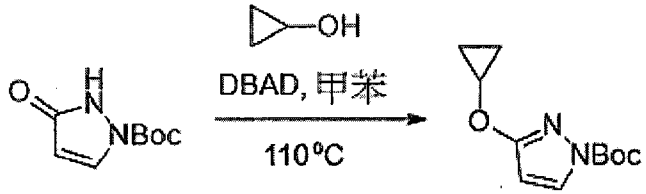
二環丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(34.7 mg, 43%)。ESI-MS m/z 計算值 595.29407，實驗值 596.6 (M+1)+；滯留時間：2.42 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 10.2、8.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13 (dd, J = 12.3, 7.9 Hz, 1H), 1.97 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.73 - 0.60 (m, 2H), 0.48 - 0.38 (m, 4H), 0.39 - 0.27 (m, 1H), 0.23 - 0.16 (m, 2H), 0.16 - 0.07 (m, 2H)。

6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 22)之合成



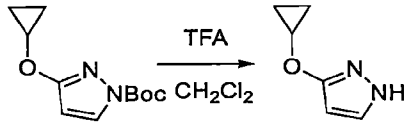
步驟 1：3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0377】 向環丙醇(30.8 mg, 0.531 mmol)、2,3-二氫-3-側氧基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(97.7 mg, 0.531 mmol)及三苯基膦(139.3 mg, 0.531 mmol)於無水甲苯(2 mL)

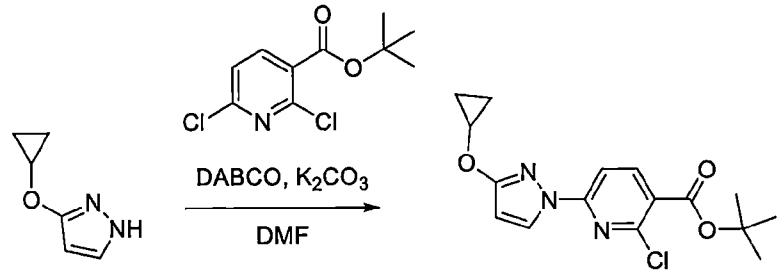
中之溶液中添加偶氮二甲酸二-第三丁基酯(122.2 mg, 0.531 mmol)。用氬氣將溶液吹掃 1 分鐘，且在周圍溫度下攪拌 30 分鐘。然後將反應溶液在 110°C下再加熱 5 小時，之後使其冷卻至周圍溫度。用乙醚(50 mL)稀釋溶液，用 NaOH 水溶液、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(己烷及乙酸乙酯，0 至 10%乙酸乙酯梯度)純化所獲得殘餘物，以得到白色固體狀 3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(52mg, 46%)。ESI-MS m/z 計算值 224.116，實驗值 225.0 $(M+1)^+$；滯留時間：4.38 分鐘。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.86 (d, J = 2.8Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.8Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 1.61 (s, 9H), 0.85-0.72 (m, 4H)。

步驟 2：3-環丙氧基-1*H*-吡唑



【0378】 向 3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(131 mg, 0.584 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加 TFA (667 mg, 0.38 mL, 5.84 mmol)。將所得溶液在周圍溫度下攪拌 3 小時。在減壓下去除所有溶劑。將所獲得之殘餘物溶解於乙醚(100 mL)中，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮，以得到淡黃色油狀 3-環丙氧基-1*H*-吡唑。所獲得之粗產物直接用於下一步驟中。

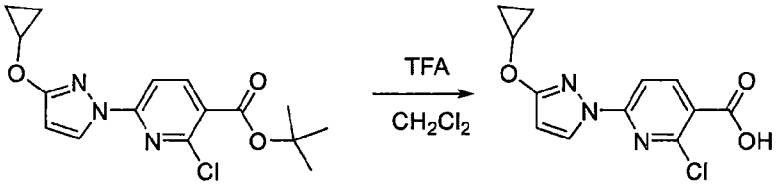
步驟 3：2-氯-6-(3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0379】 將粗製 3-環丙氧基-1*H*-吡唑(73mg, 0.584 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(159 mg, 0.643 mmol)、K_2CO_3 (162mg, 1.17 mmol)及 DABCO (13 mg, 0.117 mmol)溶解於無水 DMF (1.5 mL)中。將反應溶液在周圍溫度下攪拌 16

小時。用乙醚(100 mL)稀釋反應溶液，用水(3 × 25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌。分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(己烷及二氯甲烷，0 至 100%二氯甲烷梯度)純化所獲得殘餘物，以得到黏性油狀 2-氯-6-(3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酸第三丁基酯(153 mg, 78%)。ESI-MS m/z 計算值 335.104，實驗值 336.1 $(M+1)^+$；滯留時間：6.84 分鐘。

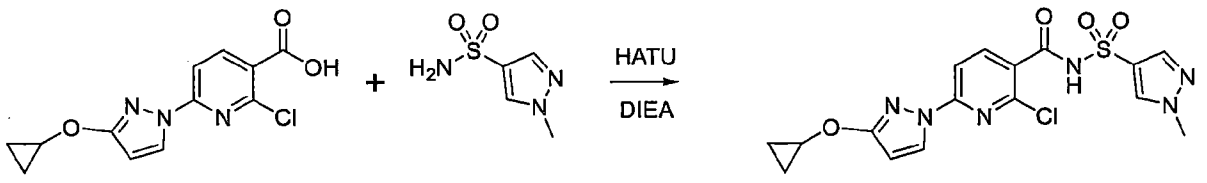
步驟 4：2-氯-6-(3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酸



【0380】 向 2-氯-6-(3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酸第三丁基酯(153 mg, 0.456 mmol)於二氯甲烷(2.2 mL)中之溶液中添加 TFA (519 mg, 0.35 mL, 4.56 mmol)。將所得溶液在周圍溫度下攪拌 48 小時。然後添加 1,2-二氯乙烷(2 mL)，並在減壓下去除所有溶劑。將所獲得之白色固體懸浮於己烷及乙醚之混合物(10 mL，己烷/乙醚，19/1)中，超音波處理，過濾，用己烷(10 mL)洗滌並乾燥以得到白色固體狀 2-氯-6-(3-環丙氧基-1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酸(122 mg, 97%)。ESI-MS m/z 計算值 279.041，實驗值 279.9 $(M+1)^+$；滯留時間：4.43 分鐘。

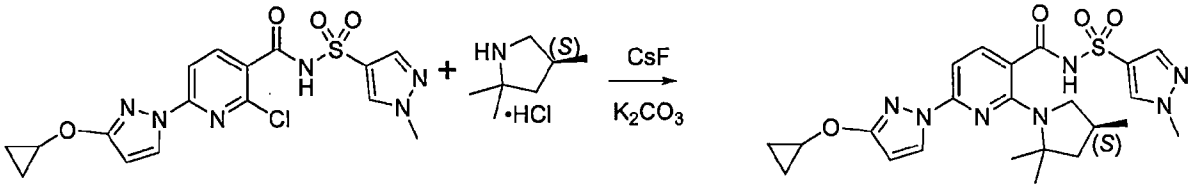
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 13.6 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.39 (d , J = 8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.0Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 4H)。

步驟 5：2-氯-6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0381】 合併於 DMF (0.5 mL)中之 2-氯-6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(25 mg, 0.08939 mmol)、1-甲基吡唑-4-磺醯胺(24 mg, 0.1489 mmol)、HATU (70 mg, 0.1841 mmol)及 DIEA (32 μL, 0.1837 mmol)並在室溫下攪拌 16 小時。過濾反應混合物並在逆相 HPLC (Waters, HCl, 25-75% ACN-H_2O)上進行純化以得到 2-氯-6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(25 mg)。直接用於下一步驟中。

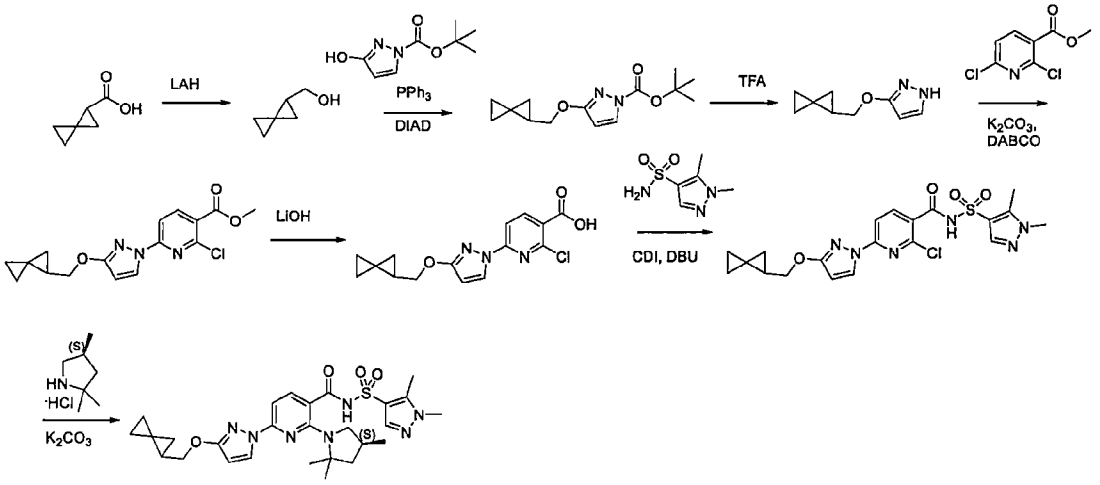
步驟 6 :6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0382】 將 2-氯-6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(25 mg)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (20 mg, 0.1336 mmol)、氟化銫(30 mg, 0.1975 mmol)、碳酸鉀(60 mg, 0.4341 mmol)於 DMSO (0.5 mL)中之混合物在 140°C下攪拌 16 小時。過濾反應物並在逆相 HPLC (Waters, HCl, 25-75% ACN-H_2O)上進行純化以得到 6-[3-(環丙氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1-甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(8.3 mg, 18%)。ESI-MS m/z 計算值 499.20016，實驗值 500.0 (M+1)+；滯留時間：1.69 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 1H), 1.55 (d, J = 17.1 Hz, 6H), 1.44 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73 (s, 4H)。

N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 26)之合成



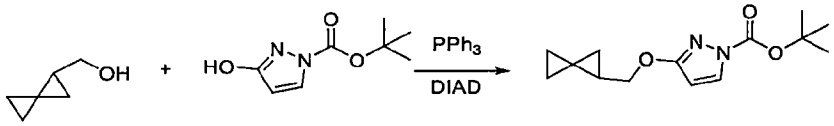
步驟 1：螺[2.2]戊-1-基-甲醇



【0383】 經 5 分鐘向鋁氫化鋰(888 mg, 23.4 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之懸浮液中逐滴添加於四氫呋喃(5 mL)中之螺[2.2]戊烷-1-甲酸(1.75g, 15.6 mmol)。將反應物加熱至 50°C並保持 16 小時。用乙醚(20 mL)稀釋反應物並用固體硫酸鈉十水合物淬滅。用乙醚(100 mL)稀釋混合物，藉助矽藻土墊過濾並濃縮以得到油狀螺[2.2]戊-1-基-甲醇(793 mg, 52%)。ESI-MS m/z 計算值 98.15 實驗值 98.8 $(M+1)^+$。滯留時間：2.54 分鐘。

^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) ppm 0.58 - 0.89 (m, 4 H) 0.91 - 1.09 (m, 1 H) 1.20 - 1.37 (m, 1 H) 1.43 (m, 1 H) 3.60 (dd, J = 11.98, 6.37 Hz, 2 H)

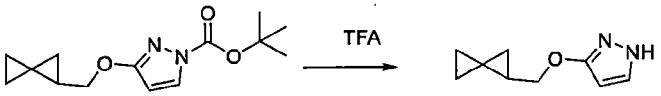
步驟 2：3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0384】 向粗製螺[2.2]戊-1-基-甲醇(966 mg, 9.8 mmol)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液中添加三苯基膦(2.58 g, 9.8 mmol)、3-羥基-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.64 g,

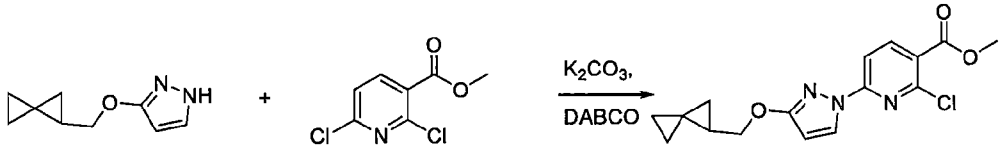
8.9 mmol)。在冰浴中冷卻反應混合物，隨後添加偶氮二甲酸二異丙基酯(1.9 mL, 9.8 mmol)。去除冰浴並將反應物攪拌 2 小時。在真空中去除溶劑並藉由矽膠管柱層析使用 10-20%己烷-乙醚純化粗製混合物以得到澄清油狀 3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.20 g, 44%)。ESI-MS m/z 計算值 264.33 實驗值 265.1 (M+1)+。滯留時間：3.36 分鐘

步驟 3：3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-1H-吡唑



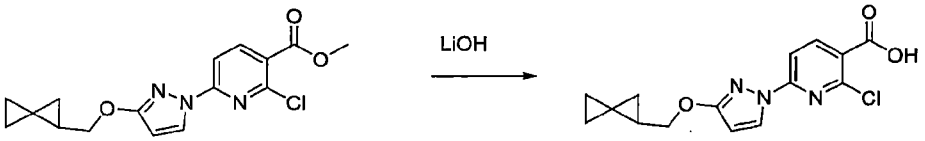
【0385】 向 3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.2 g, 4.54 mmol)中添加二氯甲烷(30 mL)及三氟乙酸(3.4 mL, 45 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時並在真空中濃縮至乾燥。將殘餘物與 1,2-二氯乙烷(15 mL)一起共沸兩次以得到粗製黃色油狀 3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-1H-吡唑(1.87 g, 51%)。ESI-MS m/z 計算值 164.09 實驗值 164.6 (M+1)+。滯留時間：2.11 分鐘

步驟 4：2-氯-6-[3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)吡唑-1-基]-菸鹼酸甲基酯



【0386】 向粗製 3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-1H-吡唑(1.87 g, 假定 4.54 mmol)中添加 2,6-二氯菸鹼酸甲酯(935 mg, 4.54 mmol)、1, 4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(102 mg, 0.91 mmol)、二甲基甲醯胺(8 mL)及碳酸鉀(1.9 g, 13.6 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 48 小時，用乙醚(75 mL)稀釋並用含有少量鹽水之水(3 × 50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將此有機層經硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析使用 0-15%己烷:乙醚純化粗製反應混合物，以得到灰白色固體狀 2-氯-6-[3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)吡唑-1-基]-菸鹼酸甲基酯(1.02 g, 67%)。ESI-MS m/z 計算值 333.09 實驗值 333.9 (M+1)+。滯留時間：3.85 分鐘。

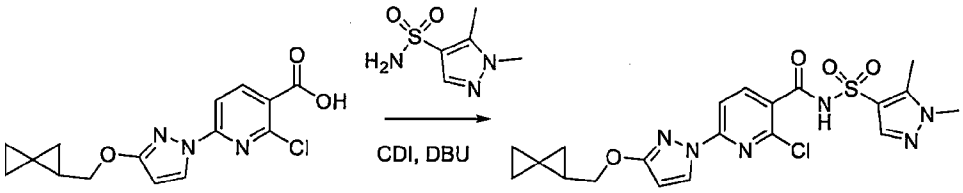
步驟 5：2-氯-6-[3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸



【0387】 向 2-氯-6-[3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)吡唑-1-基]-菸鹼酸甲基酯(990 mg, 2.97 mmol)中添加水(6 mL)、甲醇(6 mL)及四氫呋喃(6 mL)隨後氫氧化鋰(285 mg, 11.88 mmol)。將反應物攪拌 1 小時並添加 1M 鹽酸(12 mL)。過濾掉所形成之白色固體，用水及己烷洗滌以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-(螺[2.2]戊-1-基甲氧基)-吡唑-1-基]-菸鹼酸(927 mg, 98%)。ESI-MS m/z 計算值 319.07 實驗值 320.0 (M+1)+。滯留時間：3.25 分鐘

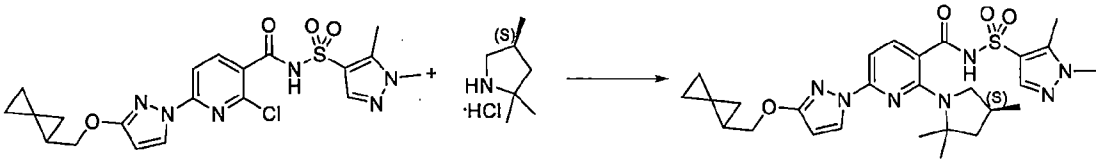
^{1}H NMR (250 MHz, CDCl3) ppm：0.76 - 0.88 (m, 5 H), 1.11-1.13 (m, 1 H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 4.22 (dd, J=7.0, 3.3, Hz, 2H) 6.00 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.5 Hz, 1H)。

步驟 6：2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



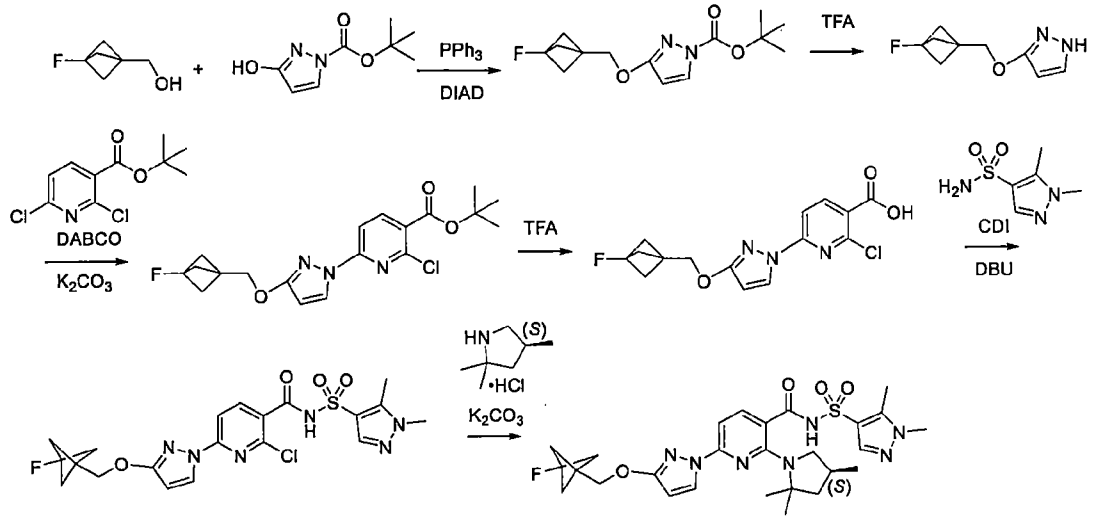
【0388】 在 THF (1.5 mL)中合併 2-氯-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(大約 50 mg, 0.16 mmol)及羰基二咪唑(大約 38 mg, 0.23 mmol)並攪拌 1 h。在此點，相繼添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 28 mg, 0.16 mmol)及 DBU (大約 70 μL, 0.47 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 3 h。用乙酸乙酯稀釋反應物並用 1M 檸檬酸溶液、隨後鹽水洗滌。分離有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗製物質未經進一步純化。2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(75 mg, 98%) ESI-MS *m/z* 計算值 476.10336，實驗值 477.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67 分鐘。

步驟 7：N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

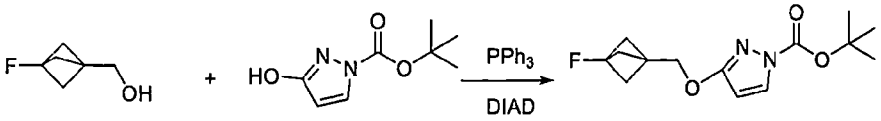


【0389】 在 DMSO (1 mL)中合併 2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(75 mg, 0.16 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 70.63 mg, 0.4719 mmol)及碳酸鉀(大約 108.7 mg, 0.7865 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。用水(3mL)稀釋反應物並攪拌 20 min。形成固體並傾析水性液體。將固體溶解於乙酸乙酯中並用 1M 檸檬酸溶液、然後鹽水洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(螺[2.2]戊烷-2-基甲氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(35 mg, 40.19%)。ESI-MS *m/z* 計算值 553.24713，實驗值 554.3 $(M+1)^+$；滯留時間：2.07 分鐘。

***N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 27)之合成**

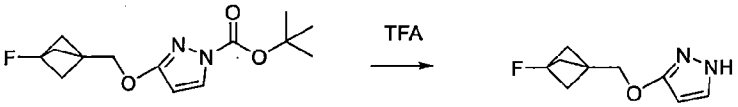


步驟 1：3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



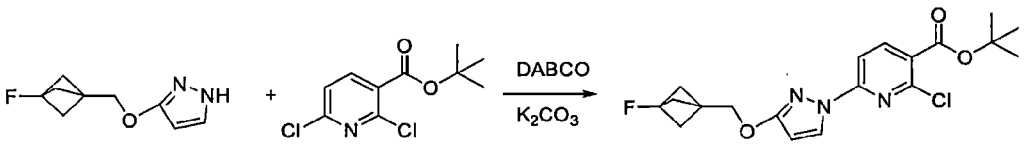
【0390】 在冰浴中冷卻(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲醇(0.27 g, 2.3 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.46 g, 2.5 mmol)及三苯基膦(0.67 g, 2.6 mmol)於 THF (12 mL)中之溶液，且緩慢添加 N-異丙氧基羰基亞胺基胺基甲酸異丙基酯(0.50 mL, 2.6 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫並將其攪拌三天。用乙酸乙酯對其進行稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-40%乙酸乙酯來純化殘餘物以得到 3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.43 g, 66%) ESI-MS *m/z* 計算值 282.13797，實驗值 283.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.65 分鐘。

步驟 2：3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]-1H-吡唑



【0391】 將 3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.43 g, 1.523 mmol)及三氟乙酸(587 μL, 7.62 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液攪拌 5 小時。在真空下去除揮發物，且用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘餘物並用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]-1H-吡唑(0.28 g, 100%) ESI-MS *m/z* 計算值 182.08554，實驗值 183.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.39 分鐘。

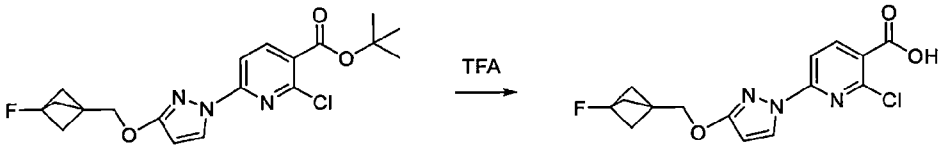
步驟 3：2-氯-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0392】 將 3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]-1H-吡唑(0.28 g, 1.5 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(0.38 g, 1.5 mmol)、碳酸鉀(0.26 g, 1.9 mmol)及

1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(34 mg, 0.30 mmol)於 DMSO (7.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 h。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水及水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-5%甲醇純化殘餘物以得到 2-氯-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(0.50 g, 85%) ESI-MS *m/z* 計算值 393.12555，實驗值 394.2 $(M+1)^+$；滯留時間：0.86 分鐘。

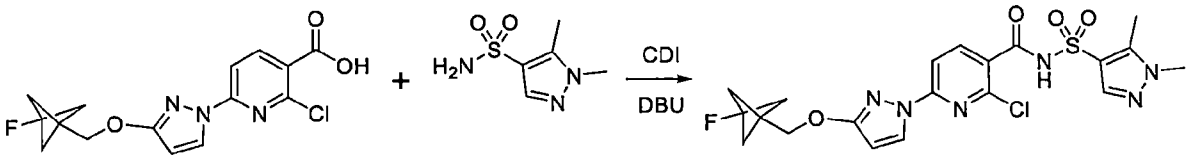
步驟 4：2-氯-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0393】 將 2-氯-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(0.50 g, 1.270 mmol)及三氟乙酸(978 μL, 12.7 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液攪拌 15 小時。蒸發溶劑，並將殘餘物吸收於乙腈中。蒸發溶劑以得到 2-氯-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(0.43 g, 100%) ESI-MS *m/z* 計算值 337.06296，實驗值 338.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63 分鐘

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.13 (d, J = 2.6 Hz, 6H)。

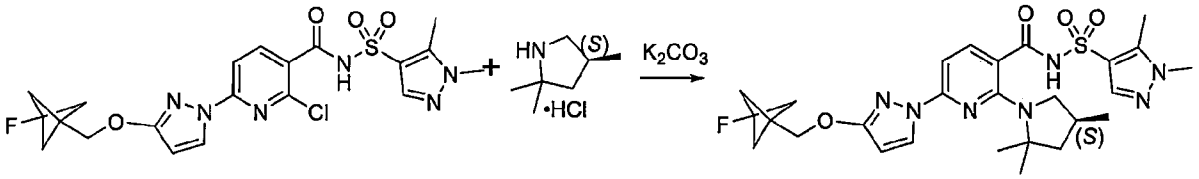
步驟 5：2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0394】 將 2-氯-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(0.10 g, 0.30 mmol)及羰基二咪唑(大約 58 mg, 0.36 mmol)於 THF (1.5 mL)中之溶液攪拌 30 分鐘，並添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 68 mg, 0.39 mmol)及

2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呯(大約 55 mg, 54 μL, 0.36 mmol)。16 小時後，用 1 M 檸檬酸水溶液稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(0.18 g)。該物質原樣用於下一步驟。

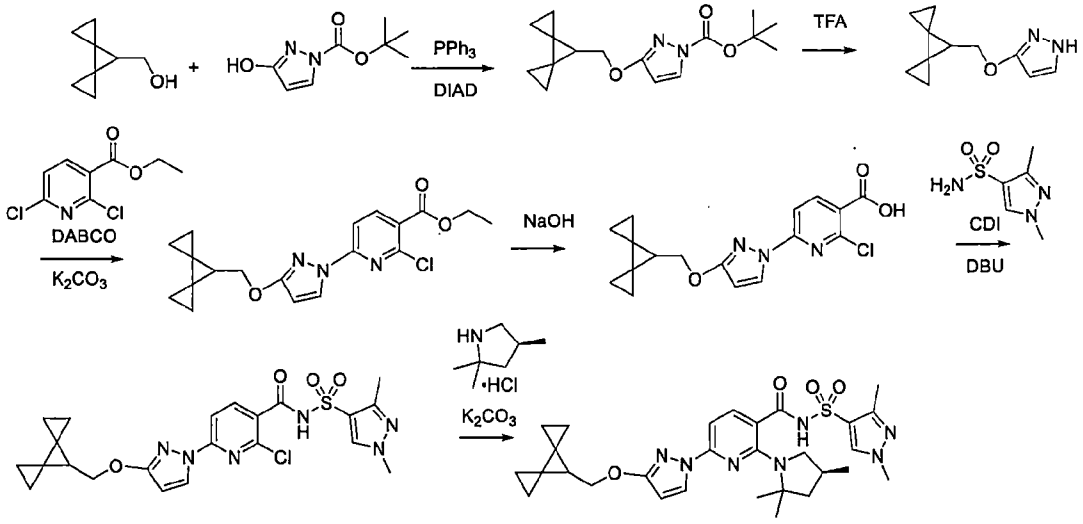
步驟 6：*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



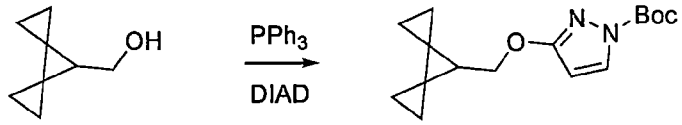
【0395】 將粗製 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(0.15 g, 0.3031 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 136.1 mg, 0.9093 mmol)及碳酸鉀(大約 251.4 mg, 1.819 mmol)於 DMSO (1.515 mL)中之混合物在 130°C下攪拌 15 小時。過濾反應物且藉由逆相 HPLC-MS (30%-99%乙腈/水(5 mM HCl))純化以得到無色固體狀 *N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[(3-氟-1-雙環[1.1.1]戊烷基)甲氧基]吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(51 mg, 29%)。ESI-MS m/z 計算值 571.23773，實驗值 572.4 (M+1)+；滯留時間：2.01 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.08 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

(*S*)-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(化合物 28)之合成



步驟 1：3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



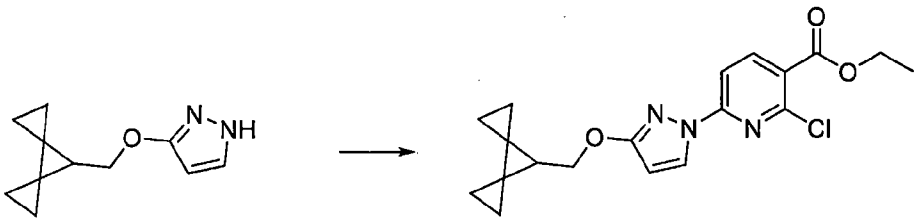
【0396】 在冰浴中冷卻二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲醇(1.36 g, 11.0 mmol) (Meijere 等人，*Eur. J. Org. Chem*. 2002, 485-492)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.3 g, 12 mmol)及三苯基膦(3.2 g, 12 mmol)於 THF (28 mL)中之溶液，且緩慢添加偶氮二甲酸二異丙基酯(DIAD) (2.4 mL, 12 mmol)。去除冷卻浴，並將反應物攪拌 15 小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-20%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物以得到無色油狀 3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.57 g, 49%產率)。ESI-MS m/z 計算值 290.16306，實驗值 291.3 $(M+1)^+$；滯留時間：0.76 分鐘。

步驟 2：3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑



【0397】 將 3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.57 g, 5.41 mmol)及三氟乙酸(2.2 mL, 29 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液攪拌 3 小時。在真空下去除揮發物，並用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘餘物並用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到淡黃色油狀 3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑(0.94 g, 91%產率)。ESI-MS m/z 計算值 190.11061，實驗值 191.1 (M+1)+；滯留時間：0.52 分鐘

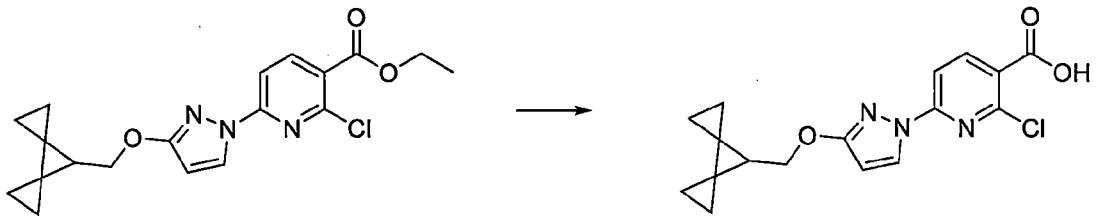
步驟 3：2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯



【0398】 將 3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑(0.94 g, 4.9 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(1.15 g, 5.23 mmol)、碳酸鉀(0.83 g, 6.0 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(0.12 g, 1.1 mmol)於 DMSO (16 mL)中之混合物攪拌 24 小時。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水及水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。藉由矽膠管柱層析利用於己烷中之 0-20%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物以得到無色固體狀 2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯(1.39 g, 75%產率)。ESI-MS m/z 計算值 373.11932，實驗值 374.2 (M+1)+；滯留時間：0.87 分鐘。

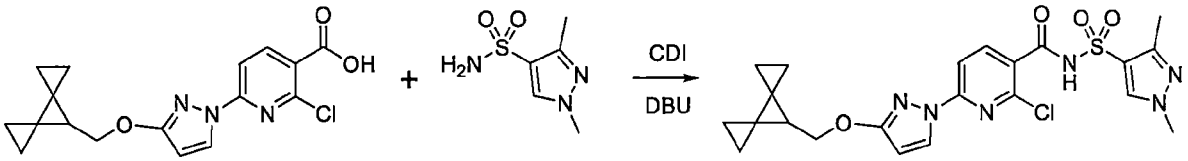
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 4H), 0.75 - 0.65 (m, 2H), 0.65 - 0.53 (m, 2H)

步驟 4：2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0399】 將 2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼酸乙酯(1.39 g, 3.72 mmol)及氫氧化鈉(7.5 mL 1 M 溶液, 7.5 mmol)於 THF (6 mL)及乙醇(3 mL)中之溶液攪拌 90 分鐘。在真空下去除揮發物，並添加水。使反應物在冰浴中冷卻，並緩慢添加鹽酸(7.5 mL 1 M 溶液, 7.5 mmol)。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到無色固體狀 2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.16 g, 82%產率)。ESI-MS m/z 計算值 345.088，實驗值 346.1 (M+1)+；滯留時間：0.73 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.97 - 0.79 (m, 4H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.65 - 0.56 (m, 2H)

步驟 5：2-氯-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺

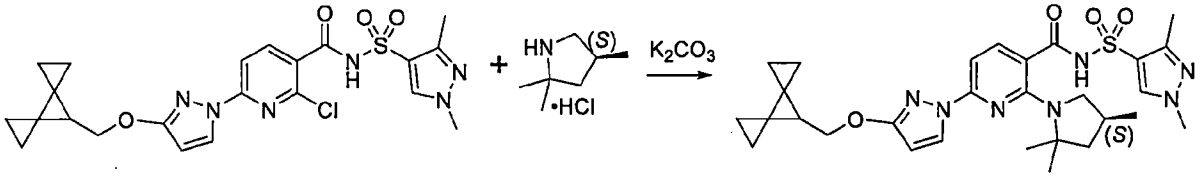


【0400】 向於 THF (250 mL)中之 2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼酸(19.0 g, 54.95 mmol)中緩慢添加 CDI (11.1 g, 68.5 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌兩小時。添加其他 CDI (1.0 g, 6.167 mmol)並攪拌 1 小時。向經活化酯中逐份添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(12.0 g, 68.5 mmol)隨後 DBU (12.3 mL, 82.2 mmol)，並將混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。向反應混合物中緩慢添加於水(500 mL)中之檸檬酸(61 g, 320 mmol)。用 EtOAc (1.0 L)稀釋混合物，並用 1 M 鹽酸將水相進一步酸化至約 pH 1。分離有機相，用 300 mL 鹽水

洗滌，經硫酸鎂乾燥，經由矽藻土過濾，並在真空中濃縮。使用 80 mL EtOH 並加溫使產物結晶。向溶液中添加 50 mL 水至濁點。使溶液升溫直至均質為止並使其在周圍溫度下靜置 16 小時，得到灰白色固體。向混合物中添加 200 mL 50% EtOH 水溶液，且過濾漿液。用 200 mL 50% EtOH 水溶液將固體洗滌兩次，風乾 3 小時，然後在真空中在 45°C下乾燥 24 小時，得到灰白色固體狀 2-氯-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(25.49 g, 92%)。ESI-MS m/z 計算值 502.119，實驗值 503.0 (M+1)+；滯留時間：1.95 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.73 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.84 (m, 4H), 0.76 - 0.65 (m, 2H), 0.65 - 0.54 (m, 2H)。

步驟 6：(*S*)-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺



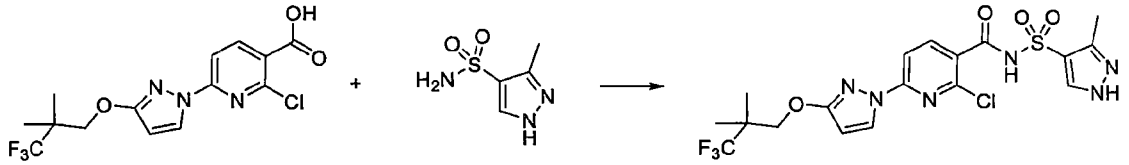
【0401】 向 2-氯-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(2.0 g, 3.976 mmol)及(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (2.0 g, 13 mmol)於 NMP (10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.9 g, 21 mmol)。將漿液在 130°C下加熱 20 小時。使反應物冷卻至周圍溫度並添加緩慢至 HCl (7 mL 6 M, 42.00 mmol)於冰水(100 mL)中之快速攪拌之溶液中，得到灰白色漿液。收集沈澱並用 10 mL 水洗滌三次。將固體風乾 1 小時。將固體溶解於 50 mL EtOAc 中，並去除水。在真空中去除溶劑，將油狀物溶解於乙腈中，並在 415g

ISCO 逆相管柱上利用 5-100%乙腈/水溶離對粗產物進行層析。收集產物級分並在真空中濃縮，得到灰白色泡沫狀(*S*)-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基甲氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(1.8 g, 75%)。ESI-MS m/z 計算值 579.26276，實驗值 580.1 (M+1)+；滯留時間：3.26 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dq, J = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.54 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.94 - 0.84 (m, 4H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.75 - 0.66 (m, 2H), 0.63 - 0.56 (m, 2H)。

(*S*)-*N*-((3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺(化合物 31)之合成

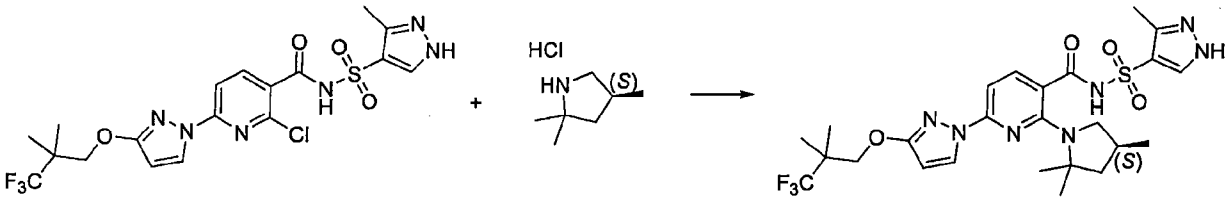
步驟 1：2-氯-*N*-[(3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0402】 在 THF (1.5 mL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(75 mg, 0.2000 mmol)及羰基二咪唑(大約 42.16 mg, 0.2600 mmol)並攪拌 2 h。在此點，相繼添加 5-甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯胺(大約 32.24 mg, 0.2000 mmol)及 DBU (大約 101.4 mg, 99.61 μL, 0.6658 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 2 h。用乙酸乙酯稀釋反應物並用 1M 檸檬酸溶液、隨後鹽水洗滌。分離有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10 %甲醇溶離來純化粗製物質以得到 2-氯-*N*-[(3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基]-6-[3-

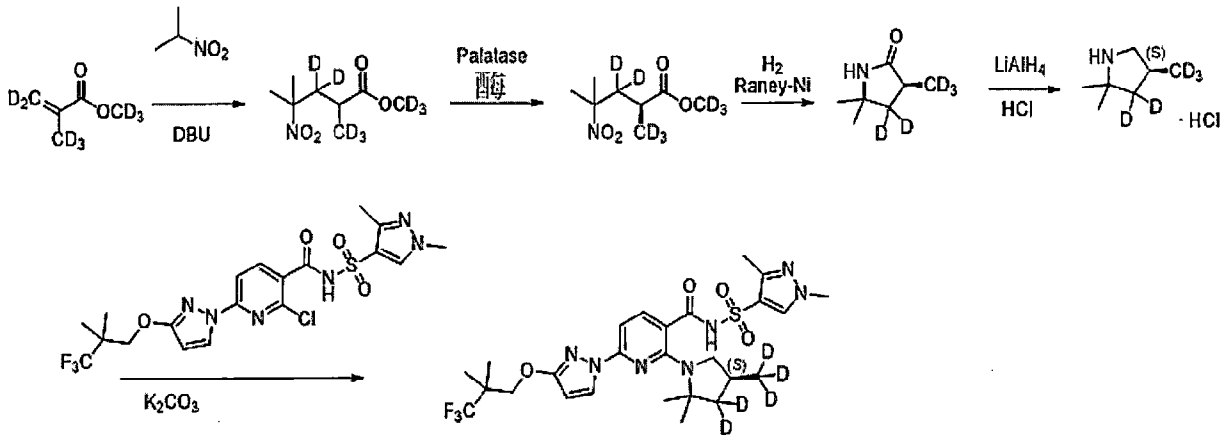
(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(70 mg, 69%) ESI-MS *m/z* 計算值 506.07507，實驗值 507.1 $(M+1)^+$；滯留時間：0.67 分鐘。

步驟 2：(*S*)-*N*-((3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-2-(2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基)菸鹼醯胺

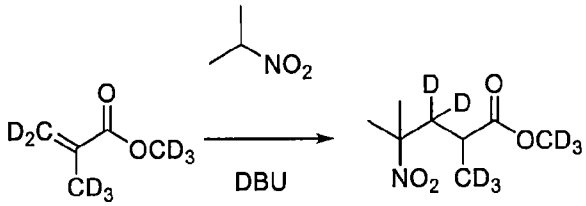


【0403】 在 DMSO (1 mL)中合併 2-氯-*N*-[(3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(70 mg, 0.1381 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 62.00 mg, 0.4143 mmol)及碳酸鉀(大約 95.43 mg, 0.6905 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。將反應物分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 *N*-[(3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(18 mg, 23%)。ESI-MS *m/z* 計算值 583.2189，實驗值 584.3 $(M+1)^+$；滯留時間：2.07 分鐘。

(*S*)-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-2-(2,2-二甲基-4-(甲基-*d*3)吡咯啶-1-基-3,3-*d*2)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(化合物 29)之合成



步驟 1：4-甲基-2-(甲基-d_3)-4-硝基戊酸-3,3-d_2 甲基-d_3 酯



【0404】 用 2-硝基丙烷(34.3 g, 385 mmol)、d_8-甲基丙烯酸甲酯(50.0 g, 460 mmol)裝填配備有磁力攪拌棒、氮管線及具有加熱套之 J-Kem 熱電偶之 500 mL 三頸圓底燒瓶，且在一次性添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 1.47 g, 9.62 mmol)時在周圍溫度下攪拌。反應溶液自 20°C放熱至約 40°C且在不加熱或冷卻下將其攪拌 16 h。反應僅部分地完成(HPLC)，因此使溶液在 80°C下升溫 4 h。用 MTBE (170 mL)稀釋反應混合物，用 1 M HCl (15 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮(29'' Hg，在 60°C下)以去除溶劑及任何殘餘起始物質，以得到淺黃色油狀產物(75 g, 99%)。其不藉由蒸餾進行進一步純化即用於下一步驟。

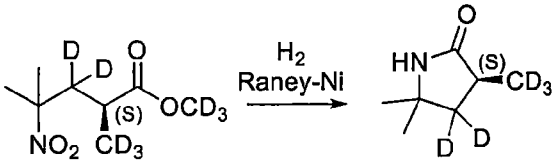
步驟 2： (*S*)-4-甲基-2-(甲基-d_3)-4-硝基戊酸-3,3-d_2 甲基-d_3 酯



【0405】 用 4-甲基-2-(甲基-d_3)-4-硝基戊酸-3,3-d_2 甲基-d_3 酯(75 g, 380 mmol)及 2000 mL 0.8 M 磷酸鈉緩衝液(pH 7.5)裝填配備有頂置式機械攪拌器、氮管線及具有加熱套之 J-Kem 熱電偶之 5L 三頸圓底燒瓶。向此圓底燒瓶中添加來自

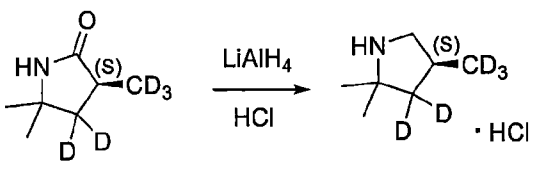
Rhizomucor miehei 之脂肪酶(sigma L4277,來自 Novozymes 之 palatase) (0.5 體積)並在 30°C下攪拌 25 h。對掌性 HPLC (ADH 4.6 ×250 mm, 5μm, 1.0 mL/min, 98% 庚烷/2% IPA)顯示鏡像異構物之 99.8/0.2 比率。用 MTBE 將反應混合物萃取兩次(每次 1 L)。有機物包括在萃取期間形成之任一乳液。用碳酸氫鈉水溶液(5 體積)、鹽水(5 體積)將合併之有機物洗滌兩次，經硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，以得到淡黃色油狀期望產物(*S*)-4-甲基-2-(甲基-d_3)-4-硝基戊酸-3,3-d_2 甲基-d_3 酯(32.5 g, 43%產率)。

步驟 3：(*S*)-5,5-二甲基-3-(甲基-d_3)吡咯啶-2-酮-4,4-d_2



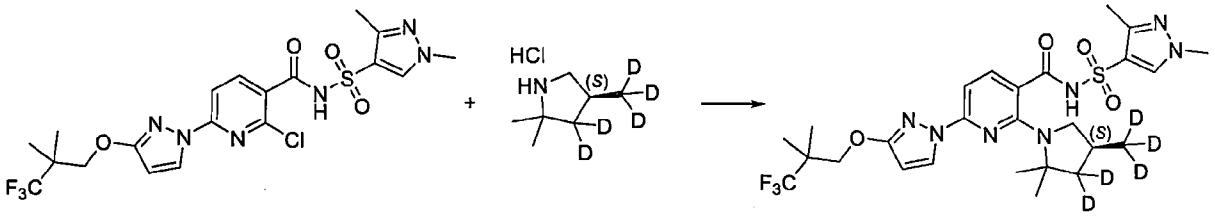
【0406】 用 N_2 吹掃高壓容器(Parr 振盪瓶, 500 mL)並在 N_2 下維持。用去離子水沖洗(3 次)之潮濕 Raney®2800 Ni (6.1 g)、(*S*)-4-甲基-2-(甲基-d_3)-4-硝基戊酸-3,3-d_2 甲基-d_3 酯(32.5 g, 165 mmol)及乙醇(290 mL)依序裝填容器。密封容器且抽真空/用 N_2 回填(3 次)。在不攪拌下，然後將容器抽真空並用 H_2 (30 psi)回填。振盪 Parr 瓶同時將內容物加熱至 60°C，且將 H_2 壓力在 30 psi 下維持 8 小時。將容器抽真空/用 N_2 回填(3 次)並藉由真空過濾(矽藻土墊；N_2 覆蓋層)去除內容物。用乙醇(3 × 50 mL)洗滌燒瓶/過濾墊。在最後洗滌之後，將溶劑-濕濾餅轉移至另一接收器並用水覆蓋用於處置。注意：觸媒在任何時候均不應完全乾燥(在整個過濾過程中保持潮濕)。合併濾液及洗滌液並濃縮(40°C/40 托)，以得到白色固體狀(*S*)-5,5-二甲基-3-(甲基-d_3)吡咯啶-2-酮-4,4-d_2 (20 g, 92%)。

步驟 4：(4S)-3,3-二氘代-2,2-二甲基-4-(三氘代甲基)吡咯啶鹽酸鹽



【0407】 用自 20°C升溫至 36°C (混合熱)之於 THF (80 mL, 4 體積)中之鋁氫化鋰團粒(7.6 g, 202 mmol)裝填配備有頂置式機械攪拌器、氮管線及 J-Kem 熱電偶之 1-L 三頸圓底燒瓶。經 30 分鐘將(*S*)-5,5-二甲基-3-(甲基-d_3)吡咯啶-2-酮-4,4-d_2 (20. g, 150 mmol)於 THF (120 mL, 6 體積)中之溶液添加至懸浮液中，同時使反應溫度升高至約 60°C。使反應溫度增加至接近回流(約 68°C)且在該溫度下維持 16 h。使反應混合物冷卻至 40°C以下並用 200 mL (10 體積) MTBE 稀釋。藉由經 2 h 逐滴添加飽和硫酸鈉水溶液(1 體積)緩慢淬滅混合物。注意：觀察到劇烈脫氣(H_2)，混合物變得濃稠然後變稀，且深灰色混合物變成白色。在完成添加之後，使反應混合物冷卻至室溫。藉由過濾(矽藻土墊)去除固體並用乙酸乙酯(4 體積)洗滌。利用外部冷卻及 N_2 覆蓋層，合併濾液及洗滌液並藉由逐滴添加於二噁烷中之無水 4 M HCl (38 mL, 152 mmol)進行處理，同時維持溫度低於 20°C。在完成添加(20 分鐘)之後，在真空下在 45°C下濃縮所得懸浮液。在濃縮期間用庚烷(4 體積)將懸浮液回填兩次。使懸浮液冷卻至 30°C以下，此時藉由在 N_2 覆蓋層下過濾來收集固體。在 N_2 抽吸下乾燥固體且在高真空及 45°C下進一步乾燥以得到(4S)-3,3-二氘代-2,2-二甲基-4-(三氘代甲基)吡咯啶鹽酸鹽(17.5 g, 75%)。產物具有極強吸濕性，因此其係在氮下操作。

步驟 5：(*S*)-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-2-(2,2-二甲基-4-(甲基-*d*3)吡咯啶-1-基-3,3-*d*2)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺

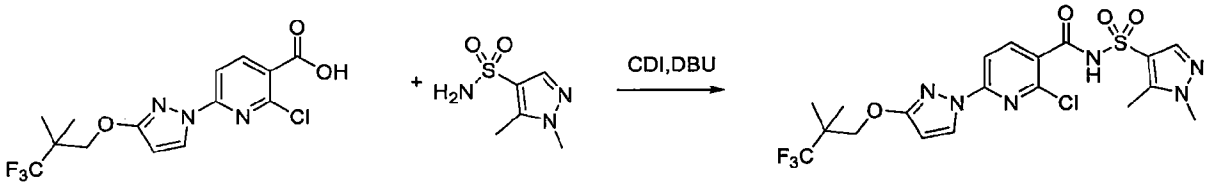


【0408】 將 2-氯-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(2 g, 3.839 mmol)溶解於 DMSO (10 mL)及 1,2-二乙氧基乙烷(2.000 mL)中。添加碳酸鉀(大約 2.654 g, 19.20 mmol)及(4*S*)-3,3-

二氘代-2,2-二甲基-4-(三氘代甲基)吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 1.485 g, 9.598 mmol)並將所得漿液在 130℃下加熱 28 h。冷卻反應混合物並將其快速倒入攪拌冰水(60.00 mL)及乙酸(大約 3.458 g, 3.275 mL, 57.58 mmol)中。在攪拌 20 min 之後，過濾掉固體並用水洗滌。將所得固體溶解於乙酸乙酯中並用水、然後鹽水洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥並濃縮。在庚烷中加熱所得物質並收集所得固體並乾燥以得到(*S*)-*N*-((1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基)-2-(2,2-二甲基-4-(甲基-*d*3)吡咯啶-1-基-3,3-*d*2)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(0.8 g, 35%)。ESI-MS *m/z* 計算值 602.27，實驗值 603.1 $(M+1)^+$；滯留時間：1.82 分鐘。

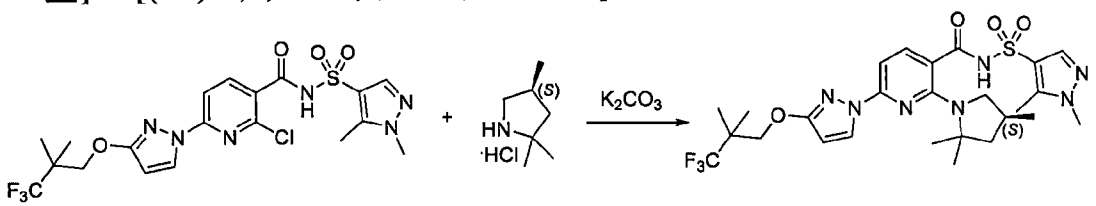
_N_-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 13)之合成

步驟 1 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0409】 在 THF (600.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2749 mmol)及羰基二咪唑(53 mg, 0.3269 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(53 mg, 0.3025 mmol)及 DBU (55 μL, 0.3678 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 16 h。用 10 mL 1 M 檸檬酸稀釋反應混合物，並用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體，其不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(140 mg, 98%) ESI-MS m/z 計算值 520.09076，實驗值 521.1 (M+1)+；滯留時間：0.68 分鐘。

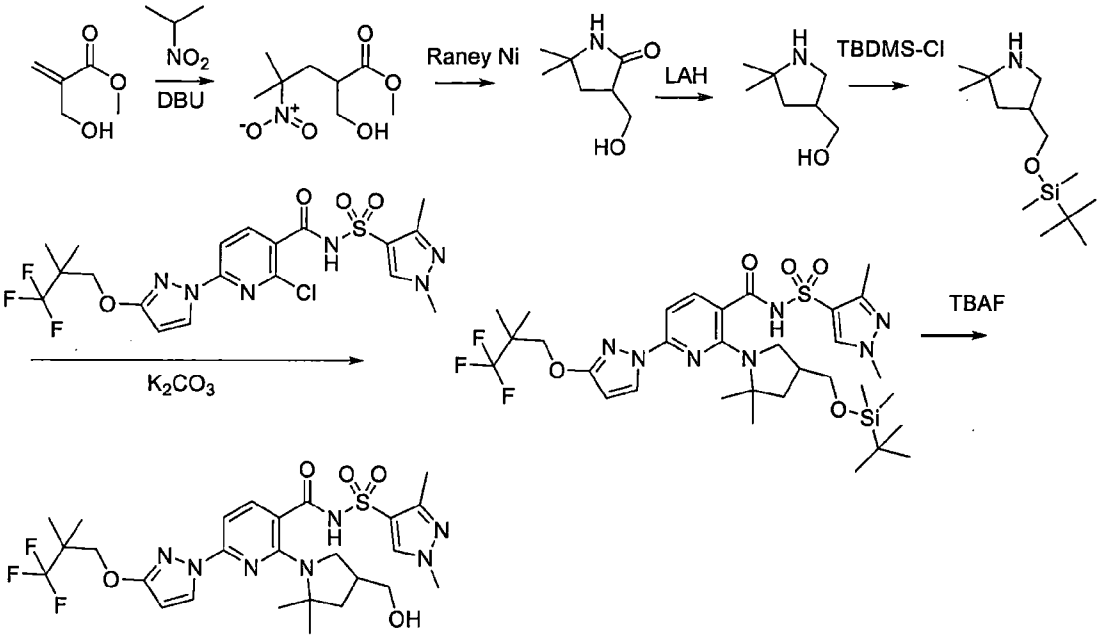
步驟 2 :*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



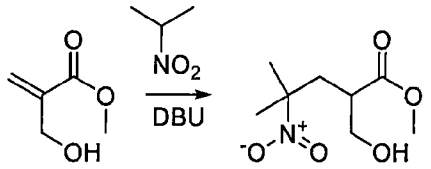
【0410】 在 DMSO (700.0 μL)中合併 2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(140 mg, 0.2688 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (120 mg, 0.8018 mmol)及碳酸鉀(224 mg, 1.621 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，且藉由移液去除液體部分。用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體，然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體。*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(96 mg, 60%) ESI-MS m/z 計算值 597.2345，實驗值 598.3 (M+1)+；滯留時間：2.1 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.57 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dq, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.43 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[4-(羥甲基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 30)之合成

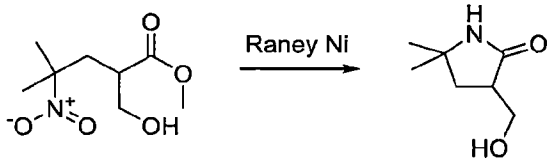


步驟 1：2-羥甲基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲基酯



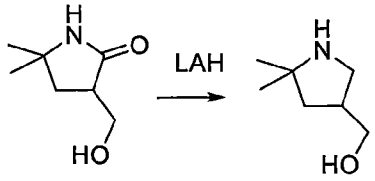
【0411】 將 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(3.6 mL, 24 mmol)添加至 2-硝基丙烷(26.5 mL, 292 mmol)中。將此混合物加熱至 65°C並將熱關掉且逐滴添加 2-(羥甲基)丙烯酸甲酯(25 mL, 243 mmol)。然後將熱重新打開設為 80°C。在加熱 1h 之後，將熱關掉並將反應物在室溫下攪拌隔夜，之後在 80°C下再加熱 2h。用乙酸乙酯(250 mL)稀釋反應物並用 1M 鹽酸(2 × 125 mL)、碳酸氫鹽水溶液(125 mL)及鹽水(125 mL)洗滌。在 330g 矽膠管柱上在 0-60%己烷:55-60%乙醚中溶離對反應產物混合物進行層析以得到淺綠色油狀 2-羥甲基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(29.68g, 60%)。ESI-MS m/z 計算值 205.21，實驗值 206.1 $(M+1)^+$。滯留時間：1.67 分鐘。

步驟 2：3-羥甲基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮



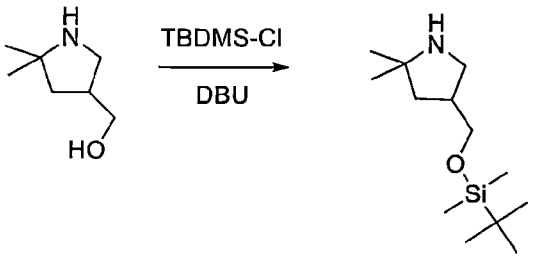
【0412】 將2-羥甲基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(4.45g, 21.7 mmol)添加至無水乙醇(60 mL)中，隨後添加 Raney 鎳(1.7g, 約 15 wt%)。將反應物在 60°C及 2 巴 H_2 下加熱隔夜。添加更多 Raney 鎳(1.0g，約 50 wt%)並將反應物在 60°C及 5 巴 H_2 下加熱 3.5 h。在此點，添加更多 2-羥甲基-4-甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(3.95g, 19.3 mmol)並將反應物加熱 72 h，再填充 H_2 以維持 5 巴。藉助矽藻土過濾反應物並用甲醇洗滌。在矽膠上且用 0-10%二氯甲烷:10%甲醇溶離對粗製反應物進行層析，得到白色固體狀 3-羥甲基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮(3.69g, 63%)。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (d, J=9.01 Hz, 6 H) 1.72 (dd, J=12.52, 10.33 Hz, 1 H) 2.04 (dd, J=12.58, 8.84 Hz, 1 H) 2.73 - 2.91 (m, 1 H) 3.31 (d, J=4.72 Hz, 1 H) 3.64 - 3.95 (m, 2 H) 5.93 (br. s., 1 H)

步驟 3：(5,5-二甲基-吡咯啶-3-基)-甲醇



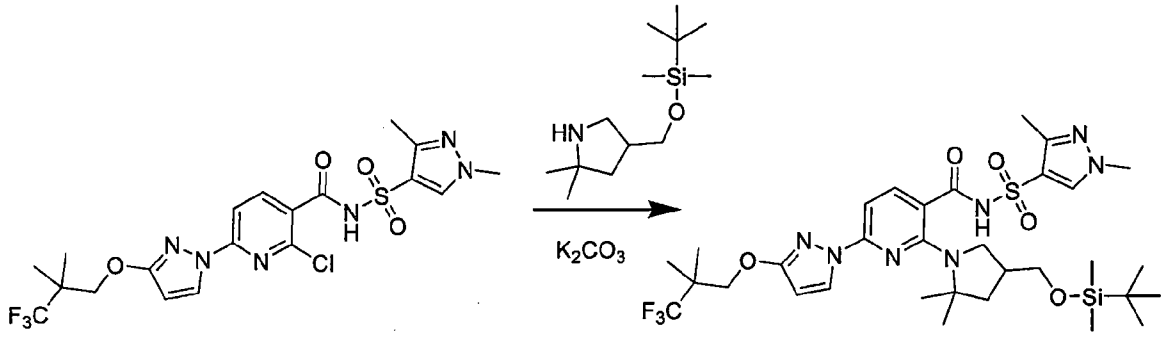
【0413】 將鋁氫化鋰(3.90g, 103.00 mmol)懸浮於四氫呋喃(60 mL)中。然後逐滴添加於四氫呋喃(30 mL)中之 3-羥甲基-5,5-二甲基-吡咯啶-2-酮(3.69g, 25.77 mmol)並將反應物在 65°C下加熱 40h。用 2-甲基-四氫呋喃(125 mL)稀釋反應物且然後在冰浴中冷卻，之後逐滴添加飽和羅謝爾鹽水溶液(200 mL)。用 2-甲基-四氫呋喃(2 × 200 mL)萃取有機層並經硫酸鈉乾燥以得到粗製(5,5-二甲基-吡咯啶-3-基)-甲醇(3.47g, 104%)。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$ δ ppm 1.06 - 1.24 (m, 6 H) 1.29 (dd, J=12.58, 7.20 Hz, 2 H) 1.43 (s, 1 H) 1.68 - 1.89 (bs, 1 H) 2.31 - 2.52 (m, 1 H) 2.83 (dd, J=11.10, 5.49 Hz, 1 H) 3.05 - 3.26 (m, 1 H) 3.48 - 3.71 (m, 1 H)

步驟 4：4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啶



【0414】 向於乙腈(24 mL)中之(5,5-二甲基-吡咯啶-3-基)-甲醇(3.08g, 23.8 mmol)、第三丁基二甲基矽基氯(4.31g, 28.6 mmol)中添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(5.3 mL, 35.7 mmol)。將反應物攪拌 3.5 h。用氯仿(250 mL)稀釋反應物並用水(125 mL)及鹽水(125 mL)洗滌然後經硫酸鈉乾燥。在矽膠上且用二氯甲烷/甲醇溶離、在 15-35%甲醇溶離對粗製物進行層析以在兩個管柱之後得到黃色油狀 4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2,2-二甲基-吡咯啶(3.88g, 67%)。ESI-MS m/z 計算值 243.47，實驗值 244.2 $(M+1)^+$ 滯留時間：2.52 分鐘。^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -0.05 - 0.11 (m, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.19 (d, J=18.02 Hz, 6 H) 1.25 - 1.32 (m, 1 H) 1.74 (dd, J=12.63, 8.79 Hz, 1 H) 1.92 (br. s., 1 H) 2.32 - 2.50 (m, 1 H) 2.81 (dd, J=11.54, 6.37 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=11.48, 7.97 Hz, 1 H) 3.45 - 3.61 (m, 2 H)。

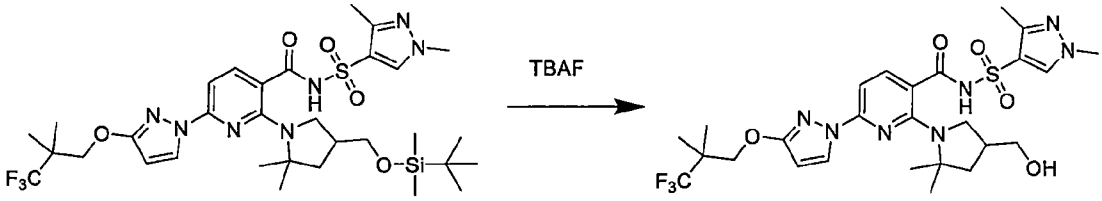
步驟 5.2-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0415】 在 DMSO (600.0 μL)中合併 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(30 mg, 0.05759 mmol)、第三丁基-[(5,5-二甲基吡咯啶-3-基)甲氧基]-二甲基-矽烷(大約 42.07 mg, 0.1728

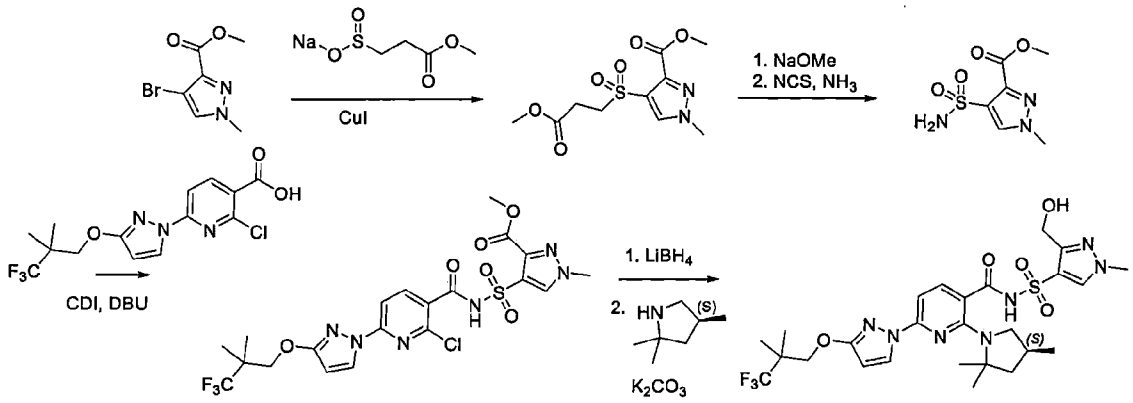
mmol)及 K_2CO_3 (大約 39.80 mg, 0.2880 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。將反應物分配於 1M 檸檬酸溶液與乙酸乙酯之間並分離有機物。用鹽水洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 2-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(19 mg, 45%)。ESI-MS m/z 計算值 727.3159，實驗值 728.4 (M+1)+；滯留時間：0.94 分鐘。

步驟 6.N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[4-(羥甲基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺

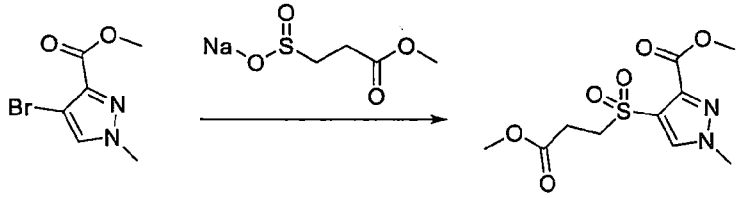


【0416】 將 2-[4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(19 mg)溶解於 THF (1 mL)中並在冰浴中冷卻。添加 TBAF (大約 288.0 μL 1 M, 0.2880 mmol)並使反應物升溫至室溫。將反應混合物攪拌 1 h 且然後分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。用鹽水洗滌有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[4-(羥甲基)-2,2-二甲基-吡咯啶-1-基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(8.7 mg, 54%)。ESI-MS m/z 計算值 613.22943，實驗值 614.3 (M+1)+；滯留時間：1.81 分鐘。

N-[3-(羥甲基)-1-甲基-吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 39)之合成

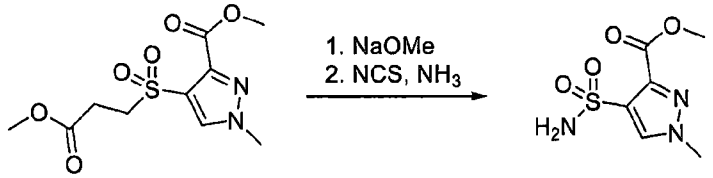


步驟 1：4-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)磺醯基-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯



【0417】 在經脫氣 DMSO (3.048 mL)中合併 4-溴-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯(508 mg, 2.319 mmol)、(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)亞磺醯氧基鈉(810 mg, 4.651 mmol)及銅(1+) (碘化物離子(1)) (1.31 g, 6.878 mmol)。藉助反應物使氮再鼓泡 5 min 且然後將其密封並加熱至 80°C。將反應物加熱 48 h，然後冷卻至室溫。用乙酸乙酯(25 mL)及 NH_4Cl (10 mL)稀釋反應物。形成濃稠沈澱物，將其過濾並棄去。分離各層並用飽和 NH_4Cl (30 mL)溶液、飽和 $NaHCO_3$ 溶液(30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌有機物。將有機物經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離來純化粗製物質以得到 4-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)磺醯基-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯(297 mg, 44%) ESI-MS m/z 計算值 290.05725，實驗值 291.1 (M+1)+；滯留時間：0.32 分鐘。

步驟 2：1-甲基-4-胺磺醯基-吡唑-3-甲酸甲酯



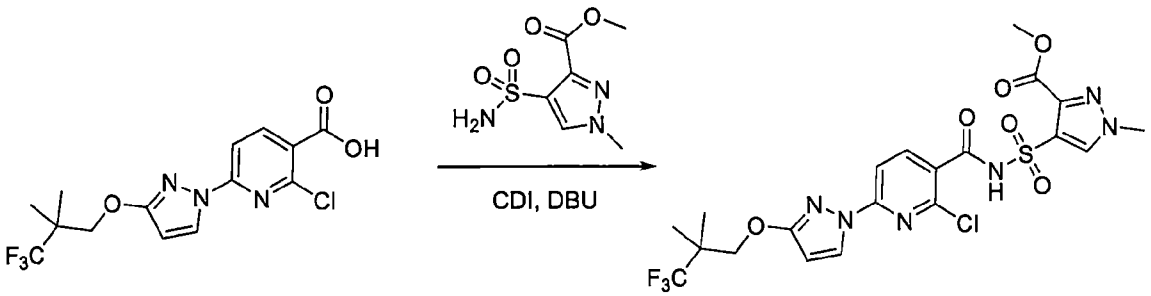
步驟 1：

【0418】 將 4-(3-甲氧基-3-側氧基-丙基)磺醯基-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯(297 mg, 1.023 mmol)溶解於 THF (4 mL)中並添加於甲醇中之 25% NaOMe(220 μL 25 w/v%, 1.018 mmol)。將反應物攪拌 5 min 並蒸發。添加已烷並再次蒸發混合物。

步驟 2：

【0419】 將步驟 1 之產物溶解於二氯甲烷(4 mL)中並添加 N-氯琥珀醯亞胺(138 mg, 1.033 mmol)。將反應物攪拌 30 min。將反應混合物緩慢添加至氨於甲醇中之冰浴冷卻之溶液(1.5 mL 7 M, 10.50 mmol)中並將其再攪拌 30 min。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。1-甲基-4-胺磺醯基-吡唑-3-甲酸甲酯(110 mg, 49%) ESI-MS m/z 計算值 219.03137，實驗值 220.1 (M+1)+；滯留時間：0.2 分鐘。

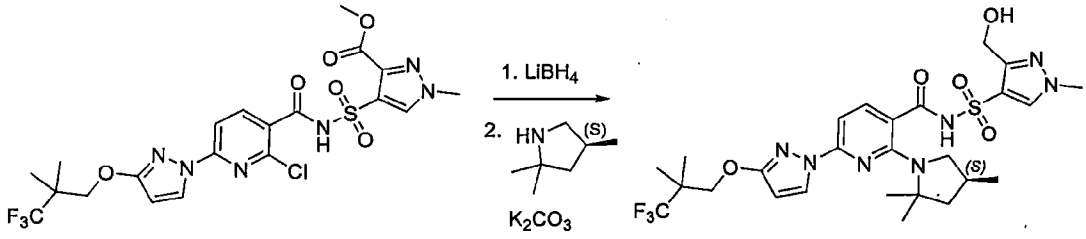
步驟 3：4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯



【0420】 在 THF (2 mL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(大約 186.2 mg, 0.5018 mmol)及羰基二咪唑(大約 81.37 mg, 0.5018 mmol)並在室溫下攪拌 3 h。向反應混合物中添加 1-甲基-4-胺磺醯基-吡唑-3-甲酸甲酯(110 mg, 0.5018 mmol)及 DBU (大約 76.39 mg, 75.04 μL, 0.5018 mmol)並將反應物再攪拌 16 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟。

【0421】 4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯(178 mg, 63%) ESI-MS m/z計算值 564.08057，實驗值 565.1 (M+1)+；滯留時間：0.67 分鐘。

步驟 4. N-[3-(羥甲基)-1-甲基-吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



步驟 1：

【0422】 將 4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]胺磺醯基]-1-甲基-吡唑-3-甲酸甲酯(145 mg, 0.2567 mmol)溶解於中硼氫化鋰(2.0 M於 THF 中) (大約 1.283 mL 2 M, 2.567 mmol)並攪拌 4h。用甲醇淬滅反應混合物，然後分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。

步驟 2：

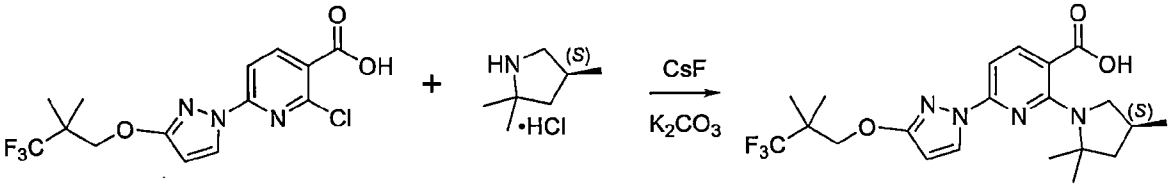
【0423】 將步驟 1 之所得醇溶解於具有(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 76.84 mg, 0.5134 mmol)及碳酸鉀(大約 106.4 mg, 0.7701 mmol)之 NMP (0.5 mL)中並將反應物在 130°C下加熱 16 h。將反應混合物分配於乙酸乙酯與 1M 檸檬酸溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製反應混合物。產物含有 NMP，因此藉由 LC/MS 利用 10-99%乙腈於 5 mM HCl 水溶液中之梯度進一步純化產物。用乙酸乙酯萃取期望級分。分離有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 N-[3-(羥甲基)-1-甲基-吡唑-4-基]磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡

唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(8 mg, 5%) ESI-MS m/z 計算值 613.22943，實驗值 614.5 (M+1)+；滯留時間：1.96 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.25 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.60 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.56 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

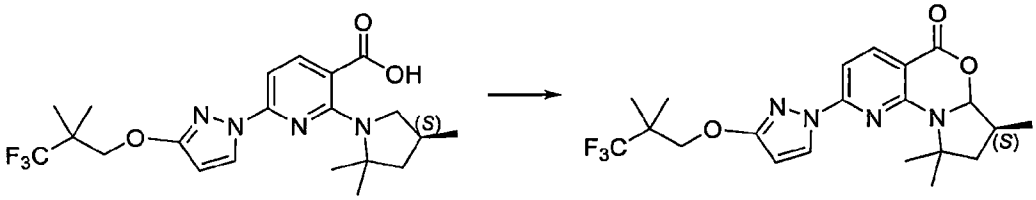
(7*S*)-7,9,9-三甲基-2-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]吡咯并[2,1-*b*][1,3]噁嗪-5-酮(化合物 57)之合成

步驟 1：6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸



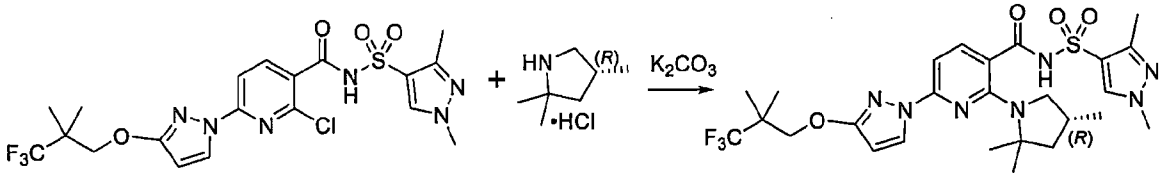
【0424】 在 DMSO (2 mL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200 mg, 0.5389 mmol)及氟化銫(大約 81.86 mg, 0.5389 mmol)。相繼添加(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 242.0 mg, 1.617 mmol)及磨細的碳酸鉀(大約 223.5 mg, 1.617 mmol)。將反應混合物蓋上蓋並將其在 150°C下攪拌隔夜。用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物並用檸檬酸水溶液(1 M, 2× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在 12 公克矽膠管柱上利用 0-5% MeOH/DCM 梯度溶離 40 分鐘進行矽膠管柱層析來分離產物。合併純級分並濃縮，以得到白色發泡固體狀 6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸(154 mg, 65%)。ESI-MS m/z 計算值 440.20352，實驗值 441.6 (M+1)+；滯留時間：1.87 分鐘。

步驟 2：(7*S*)-7,9,9-三甲基-2-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]吡咯并[2,1-*b*][1,3]噁嗪-5-酮



【0425】 將 6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.1135 mmol)、水(20 μL, 1.110 mmol)、乙酸鈉(19 mg, 0.2316 mmol)及[Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbpy)]PF_6 (5 mg, 0.004457 mmol)溶解於 DMA (872 mL)中。將反應混合物置於 23 W 螺旋式螢光省電燈源(compact fluorescent light source)下達 5 小時。該光源發射之熱足以使反應混合物升溫之約 40°C。藉由矽膠層析利用 0-100% EtOAc/己烷梯度溶離來純化粗製混合物以得到(7*S*)-7,9,9-三甲基-2-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[2,3-*d*]吡咯并[2,1-*b*][1,3]噁嗪-5-酮(24.6 mg, 50%)。ESI-MS m/z 計算值 438.18787，實驗值 439.6 (M+1)+；滯留時間：2.27 分鐘。

***N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*R*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 37)之合成**



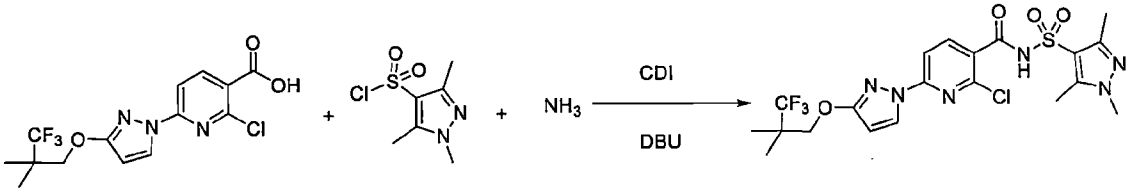
【0426】 向 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(2 g, 3.839 mmol)及(4*R*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 1.322 g, 8.830 mmol)於 *N*-甲基吡咯啶一種(10.00 mL)及 1,2-二乙氧基乙烷(2.000 mL)中之混合物中添加碳酸鉀(大約 2.654 g, 19.20 mmol)。將漿液在 130°C下加熱 40 小時。使反應懸浮液冷卻至周圍溫度並緩慢添加至 HCl (大約 8.958 mL 6 M, 53.75 mmol)於冰水(100.0 mL)中之快速攪拌之溶液中得到灰白色

漿液。收集沈澱並用 10 mL 水洗滌三次。將固體風乾 1 小時。將粗製固體溶解於熱異丙醇(30.00 mL)中並容許靜置兩小時。收集固體，並用 2 mL 冷異丙醇將灰白色固體洗滌三次。將固體風乾 1 小時且然後在真空中在 45°C下乾燥 18 小時以得到 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*R*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(1.4 g, 61%)。ESI-MS m/z 計算值 597.2345，實驗值 598.1 (M+1)+；滯留時間：3.1 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, J = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 17)之合成

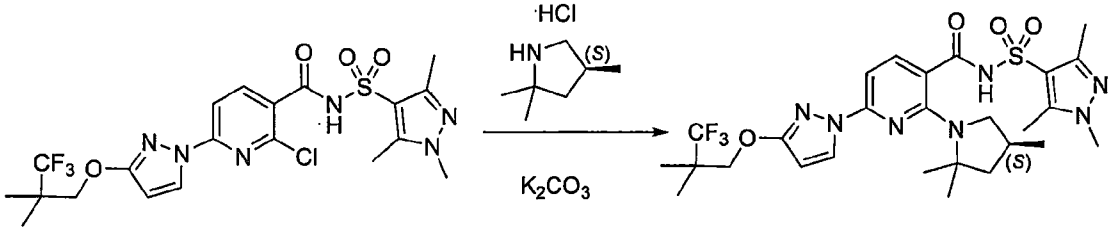
步驟 1：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0427】 在 THF (600.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2749 mmol)及 CDI (53 mg, 0.3269 mmol)並在室溫下在小瓶(小瓶 1)中攪拌 2 小時。同時，在單獨小瓶(小瓶 2)中將 1,3,5-三甲基吡唑-4-磺醯氯(69 mg, 0.3307 mmol)與氨(250 μL 7 M, 1.750 mmol) (於甲醇中)合併。在再攪拌 20 min 之後，藉由蒸發自小瓶 2 去除揮發物，並將 1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物中，且亦蒸發。然後將 DBU (60 μL, 0.4012 mmol)添加至小瓶 2 中

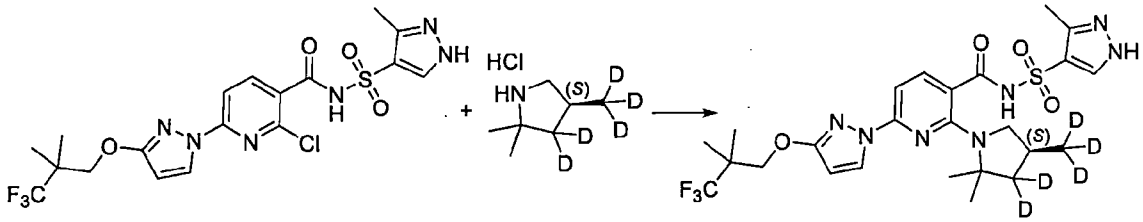
並在 60°C下攪拌 5 分鐘(以有利於自任何殘餘氯化銨去除氨)。在冷卻至室溫之後，添加 1 mL THF 且然後在減壓下蒸發。然後藉由注射器將小瓶 1 之內容物添加至小瓶 2 中，並將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用 10 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 10 mL 1M 檸檬酸洗滌。用 2× 10 mL 乙酸乙酯萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體。此物質不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(142 mg, 97%) ESI-MS m/z 計算值 534.1064，實驗值 535.1 (M+1)+；滯留時間：0.7 分鐘。

步驟 2：6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



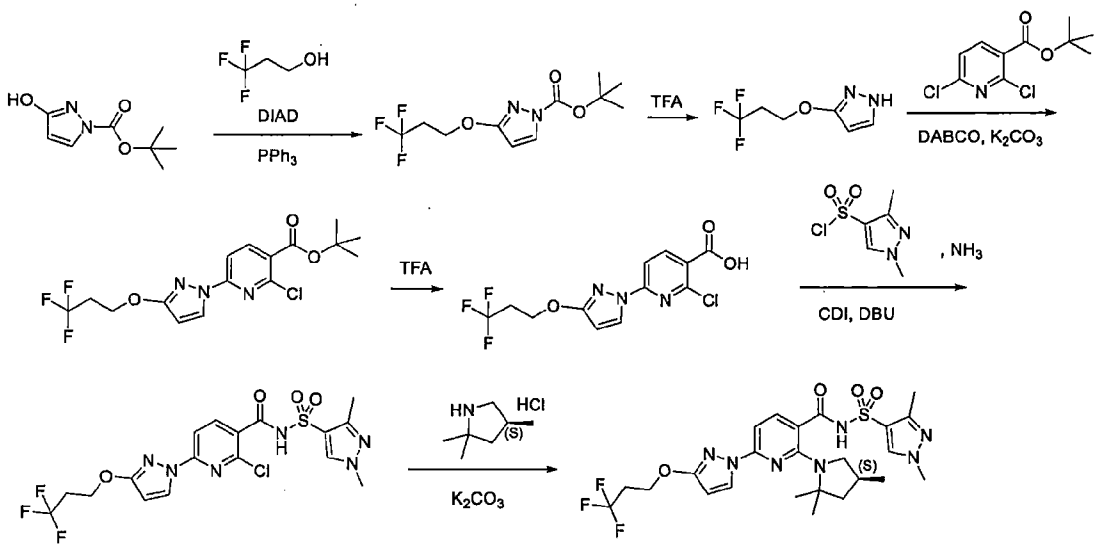
【0428】 在 DMSO (531.0 μL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(142 mg, 0.2655 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (119 mg, 0.7951 mmol)及碳酸鉀(221 mg, 1.599 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫，且添加 1 mL 水。在攪拌 15 分鐘之後，容許小瓶之內容物沈降，藉由移液去除液體部分並用 20 mL 乙酸乙酯溶解剩餘固體然後用 15 mL 1M 檸檬酸洗滌。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離進一步純化所得固體以得到白色固體。6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-N-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(84 mg, 52%) ESI-MS m/z 計算值 611.2502，實驗值 612.2 (M+1)+；滯留時間：2.16 分鐘。

(S)-2-(2,2-二甲基-4-(甲基-d3)吡咯啶-1-基-3,3-d2)-N-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(化合物 3)

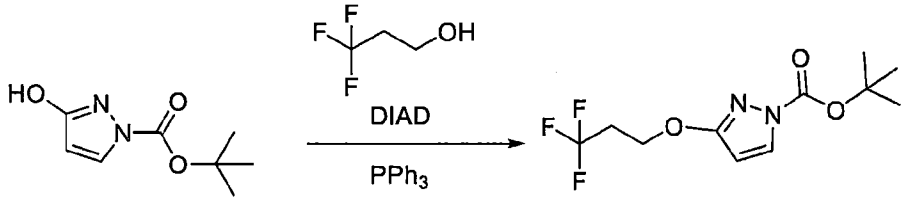


【0429】 在 DMSO (45 mL)中合併 2-氯-*N*-[(3-甲基-1*H*-吡唑-4-基)磺醯基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(5.34 g, 10.5 mmol)、碳酸鉀(7.27 g, 52.6 mmol)及(4*S*)-3,3-二氘代-2,2-二甲基-4-(三氘代甲基)吡咯啶(鹽酸鹽) (4.88 g, 31.6 mmol)且在 130°C下加熱 16 h。將反應物分配於乙酸乙酯(30 體積)與 1M 檸檬酸溶液(pH 4-5)之間。分離有機物，並用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於庚烷中之 0-40%乙酸乙酯溶離隨後用 MTBE/二氯甲烷(2:1)濕磨來純化粗製物質。將所獲得固體轉移至 100 mL 圓底燒瓶並在室溫下乾燥 4 天以得到(S)-2-(2,2-二甲基-4-(甲基-d3)吡咯啶-1-基-3,3-d2)-N-((3-甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(2.6 g, 42%)。ESI-MS *m/z* 計算值 588.66，實驗值 589.2 $(M+1)^+$；滯留時間：20.2 分鐘(35 min run)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 11)之合成

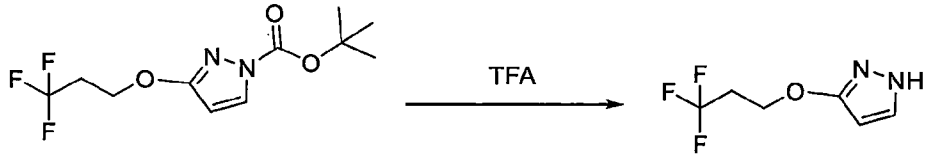


步驟 1：3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



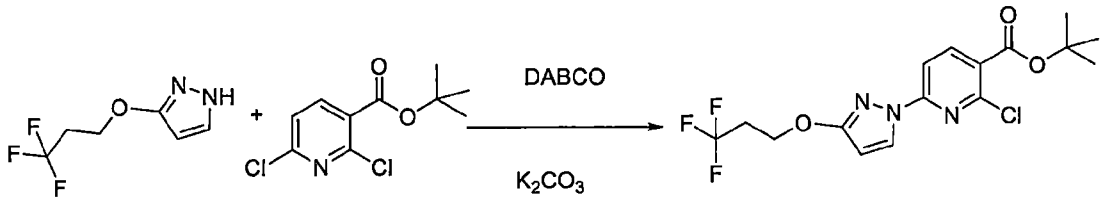
【0430】 在THF (20.40 mL)中合併3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.03 g, 11.02 mmol)、3,3,3-三氟丙烷-1-醇(大約 1.320 g, 11.57 mmol)及三苯基膦(大約 3.189 g, 2.817 mL, 12.16 mmol)並在冰浴中冷卻反應物。向混合物中逐滴添加 DIAD (大約 2.507 g, 2.441 mL, 12.40 mmol)並使反應物升溫至室溫並保持 16 h。蒸發混合物並將所得物質分配於乙酸乙酯(50 mL)與 1N 氫氧化鈉(50 mL)之間。分離有機物，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-30%乙酸乙酯溶離來純化粗製物質以得到 3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.0 g, 65%) ESI-MS m/z 計算值 280.1035，實驗值 281.1 (M+1)+；滯留時間：0.62 分鐘。

步驟 2：3-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡唑



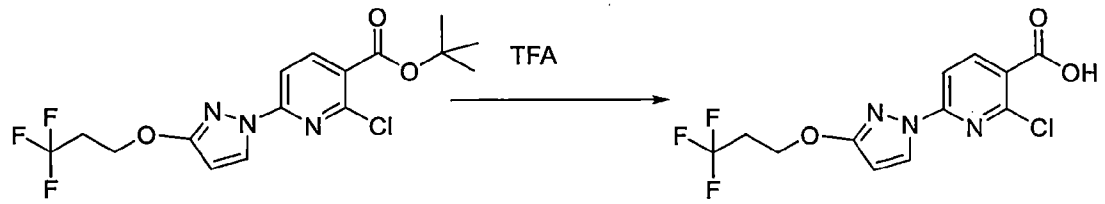
【0431】 將 3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(2.0 g, 7.137 mmol)及 TFA (大約 8.138 g, 5.499 mL, 71.37 mmol)溶解於二氯甲烷(20.00 mL)中並攪拌 2 h 且然後蒸發成固體。將固體分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。分離有機物，用鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥。乾燥有機物以得到 3-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡唑(1.24 g, 96%) ESI-MS m/z 計算值 180.05104，實驗值 180.9 (M+1)+；滯留時間：0.37 分鐘。

步驟 3：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0432】 在無水 DMSO (28.66 mL)中合併 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(大約 1.433 g, 5.774 mmol)、3-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡唑(1.04 g, 5.774 mmol)及碳酸鉀(大約 957.6 mg, 6.929 mmol) (剛剛磨碎的)。添加 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(大約 129.6 mg, 1.155 mmol)並在室溫下在氮下將混合物攪拌 16 小時。用水(20 mL)稀釋反應混合物並攪拌 15 min。收集所得固體並用水洗滌。將固體溶解於二氯甲烷中並去除少量水層。將有機物經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.81 g, 80%) ESI-MS m/z 計算值 391.09106，實驗值 392.2 (M+1)+；滯留時間：0.84 分鐘。

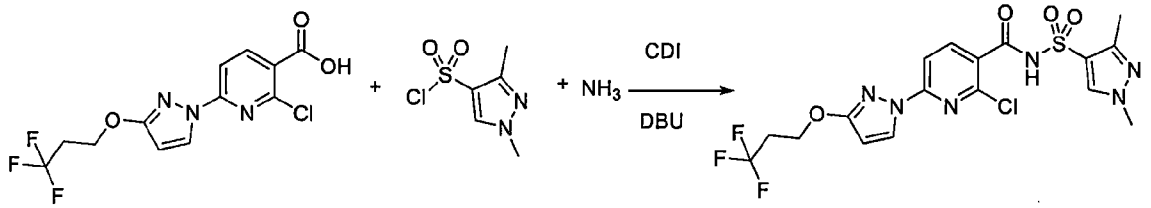
步驟 4：2-氯-6-[3-[(1R,2S,4S)-降菩烷-2-基]氧基吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0433】 在亞甲基氯(18 mL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(1.81 g, 4.620 mmol)及 TFA (3.6 mL, 47 mmol)並在 40°C下

加熱 3 h。將反應物蒸發至乾燥並將所得固體自己烷再蒸發。進一步乾燥固體以得到 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.55 g, 100%) ESI-MS m/z 計算值 335.02844，實驗值 336.0 (M+1)+；滯留時間：0.61 分鐘。

步驟 5：2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



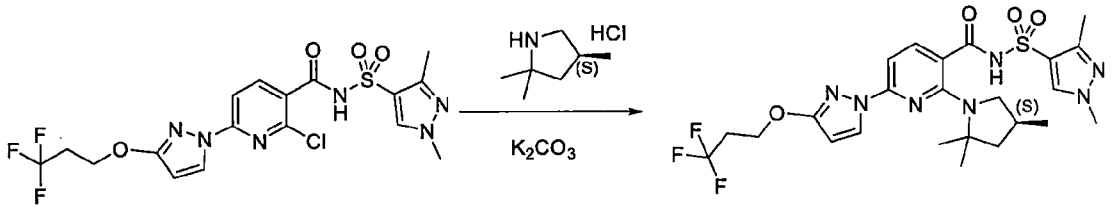
步驟 1：磺醯胺形成

【0434】 將 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯氯(大約 97.42 mg, 0.5005 mmol)溶解於存於甲醇中之氨(大約 298.0 μL 7 M, 2.086 mmol)中並在室溫下攪拌 30 min。將混合物蒸發至乾燥並自二氯甲烷再蒸發。將固體溶解於 THF (1 mL)中並添加 DBU (大約 211.6 mg, 207.9 μL, 1.390 mmol)。將混合物在 70°C下攪拌 30 min 以自反應物釋放任何剩餘氨。

步驟 2：

【0435】 在 THF (1.250 mL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(140 mg, 0.4171 mmol)及羰基二咪唑(大約 85.36 mg, 0.5264 mmol)並攪拌 2 h。在此點，將混合物添加至步驟 1 之磺醯胺混合物中。添加 DBU (大約 211.6 mg, 207.9 μL, 1.390 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 30 min。用乙酸乙酯稀釋反應物並用 1M 檸檬酸溶液、隨後鹽水洗滌。分離有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(196 mg, 95%) ESI-MS m/z 計算值 492.05945，實驗值 493.1 (M+1)+；滯留時間：0.61 分鐘。

步驟 6：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

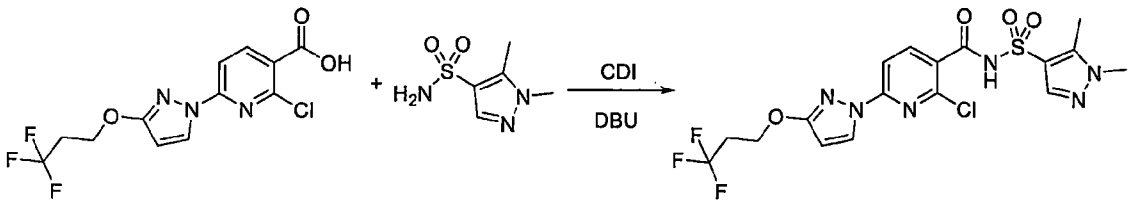


【0436】 在 DMSO (500.0 μL)中合併 2-氯-N-甲基磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(大約 100 mg, 0.2 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 91 mg, 0.60 mmol)及碳酸鉀(大約 141 mg, 1.0 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。用水(3mL)稀釋反應物並攪拌 20 min。形成固體並傾析水性液體。將固體溶解於乙酸乙酯中並用 1M 檸檬酸溶液、然後鹽水洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(29 mg, 25%) ESI-MS m/z 計算值 569.20，實驗值 570.3 (M+1)+；滯留時間：1.89 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (qt, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

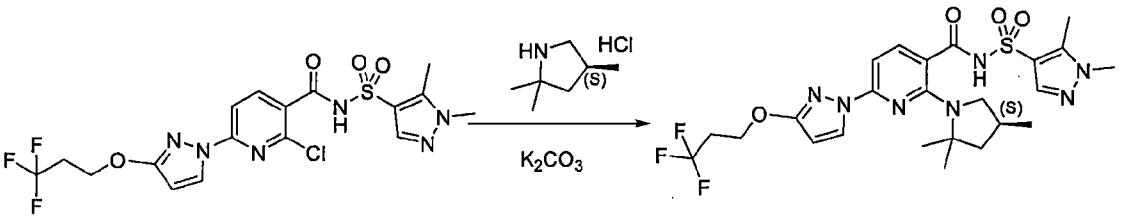
N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 12)之合成

步驟 1：2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0437】 在 THF (1.348 mL)中合併 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(151 mg, 0.4499 mmol)及羰基二咪唑(大約 92.07 mg, 0.5678 mmol)並攪拌 2 h。在此點，相繼添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 78.83 mg, 0.4499 mmol)及 DBU (大約 228.4 mg, 224.4 μL, 1.500 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 30 min。用乙酸乙酯稀釋反應物並用 1M 檸檬酸溶液、隨後鹽水洗滌。分離有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到 2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(216 mg, 97%) ESI-MS m/z 計算值 492.05945，實驗值 493.1 (M+1)+；滯留時間：0.61 分鐘。

步驟 2：N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

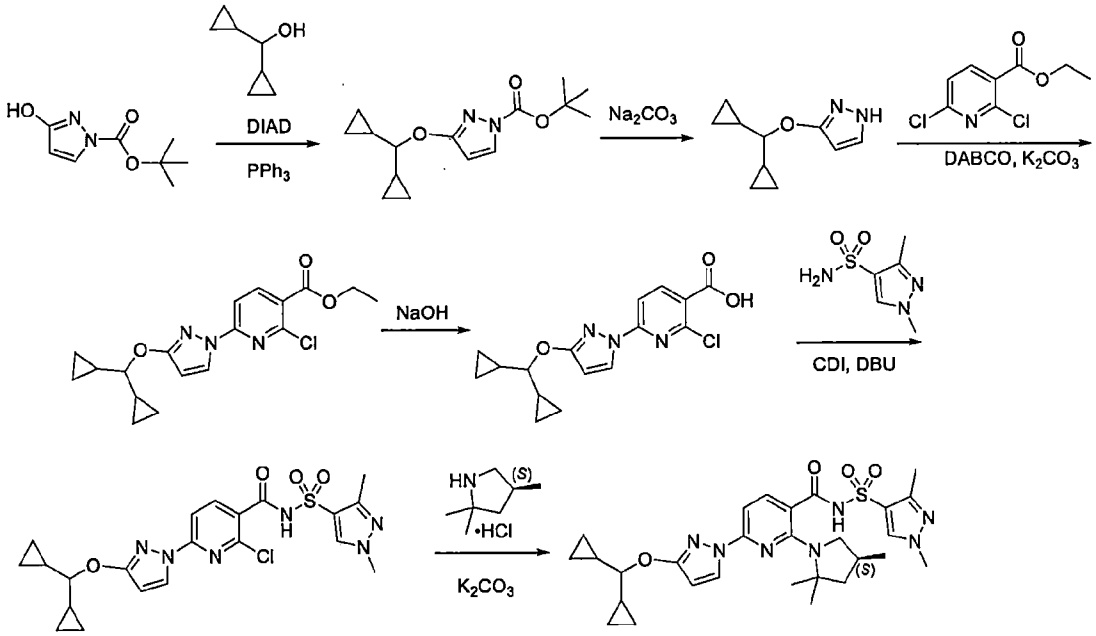


【0438】 在 DMSO (500.0 μL)中合併 2-氯-N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(大約 100 mg, 0.2 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 91 mg, 0.60 mmol)及碳酸鉀(大約 141 mg, 1.0 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。用水(3mL)稀釋反應物並攪拌 20 min。形成固體並傾析水性液體。將固體溶解於乙酸乙酯中並用 1M 檸檬酸溶液、然後鹽水洗滌。將有機物經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-10%甲醇溶離來純化粗製物質以得到 N-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟

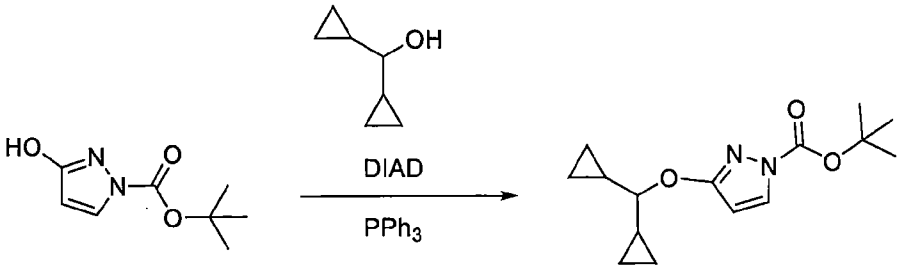
丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(51 mg, 44%) ESI-MS m/z 計算值 569.20，實驗值 570.3 (M+1)+；滯留時間：1.89 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.83 (qt, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.1 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 48)之合成



步驟 1：3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯

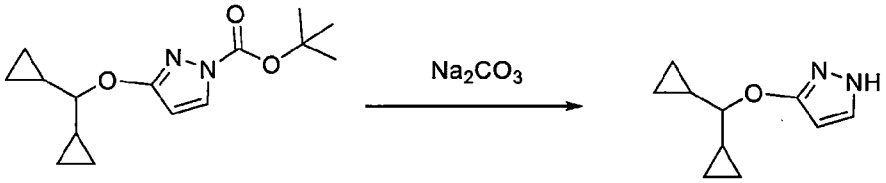


【0439】 將二環丙基甲醇(大約 468.9 mg, 4.180 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(700 mg, 3.800 mmol)及 PPh3 (大約 1.296 g, 4.940 mmol)溶解於 THF

(19.00 mL)中，並在冰浴中冷卻至 0°C。藉由注射器逐滴添加 DIAD (大約 998.9 mg, 956.8 μL, 4.940 mmol)並使反應混合物在 1 小時內緩慢升溫至室溫，且然後在室溫下攪拌 16 小時，且在 60°C下攪拌 2 小時。在減壓下去除溶劑。然後將剩餘油狀物溶解於 60 mL 乙酸乙酯中，並用 50 mL 1N NaOH 洗滌。用乙酸乙酯(2×40mL)進一步萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。然後藉由矽膠層析採用 0-40%乙酸乙酯於己烷中之梯度來純化粗製物質。合併含有期望產物之級分並濃縮以得到 3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(483 mg, 46%)。ESI-MS m/z 計算值 278.16306，實驗值 279.3 (M+1)+；滯留時間：2.11 分鐘。

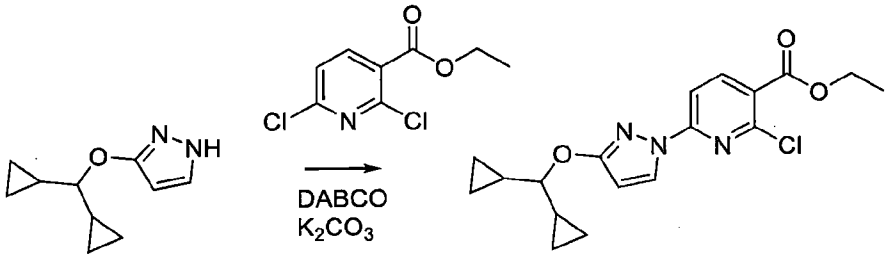
^{1}H NMR (400 MHz, DMF) δ 8.02 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 6.07 (dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 1.0 Hz, 9H), 1.23 - 1.04 (m, 2H), 0.59 - 0.27 (m, 8H)。

步驟 2：3-(二環丙基甲氧基)-1H-吡唑



【0440】 向於 1,2-二甲氧基乙烷(5.875 mL)中之 3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(470 mg, 1.689 mmol)中添加於水(2.5 mL)中之碳酸鈉(537 mg, 5.067 mmol)，並在螺蓋小瓶中將反應混合物加熱至 90°C並保持 16 小時。使反應混合物冷卻至室溫並用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。分離有機物，並用 2× 25 mL 乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，並經硫酸鈉乾燥，然後濃縮以得到無色油狀物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。3-(二環丙基甲氧基)-1H-吡唑(230 mg, 76%) ESI-MS m/z 計算值 178.11061，實驗值 179.1 (M+1)+；滯留時間：1.32 分鐘。

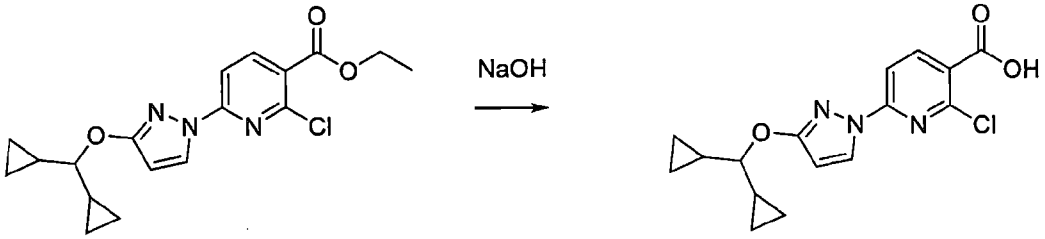
步驟 3：2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯



【0441】 在氮下用 3-(二環丙基甲氧基)-1H-吡唑(226 mg, 1.268 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(280 mg, 1.272 mmol)、K_2CO_3 (264 mg, 1.910 mmol) (在研缽中剛剛磨碎)及無水 DMF (2.100 mL)裝填圓底燒瓶。添加 DABCO (26 mg, 0.2318 mmol)並在室溫下在氮下將混合物攪拌 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)稀釋反應混合物並分離兩個相。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)進一步萃取水相，並用鹽水洗滌合併之萃取物並經硫酸鈉乾燥，此後在減壓下去除溶劑。使物質經受矽膠上使用 0-30%乙酸乙酯於己烷中之梯度之急速層析。合併純級分並在減壓下去除溶劑，以得到白色固體；2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(210 mg, 46%)。ESI-MS m/z 計算值 361.11932，實驗值 362.3 (M+1)+；滯留時間：0.82 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 - 8.31 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 0.60 - 0.35 (m, 8H)。

步驟 4：2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

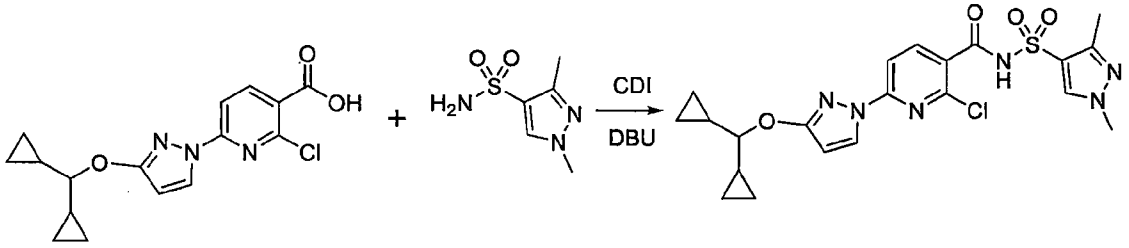


【0442】 向 2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(5 g, 13.82 mmol)於 THF (35.00 mL)及 MeOH (15.00 mL)中之溶液中添加 NaOH (大約 13.82

mL 2 M, 27.64 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌 45 min。藉由緩慢添加 HCl (大約 27.64 mL 1 M, 27.64 mmol)酸化混合物並用 EtOAc (125 mL)萃取混合物。分離水相並用 75 mL 鹽水洗滌有機相，經 MgSO4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。產物為灰白色固體，其不經進一步純化即使用。2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(4.5 g, 98%)。ESI-MS m/z 計算值 333.088，實驗值 334.0 (M+1)+；滯留時間：1.81 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.29 - 1.12 (m, 2H), 0.59 - 0.38 (m, 8H)。

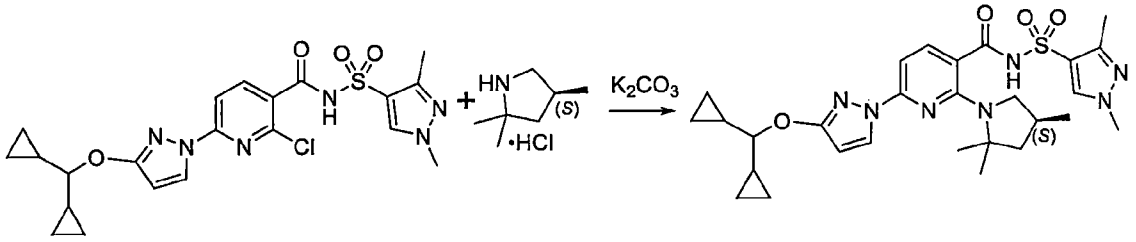
步驟 5：2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0443】 向於 THF (45 mL)中之 2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(4.5 g, 13.48 mmol)中緩慢添加 CDI (2.4 g, 15 mmol)。將混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。向經活化酯中逐份添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(2.6 g, 14.84 mmol)，隨後添加 DBU (2.4 mL, 16 mmol)，並將混合物在周圍溫度下攪拌 1 小時。向反應混合物中緩慢添加於水(90 mL)中之檸檬酸(10.4 g, 54.1 mmol)。用 EtOAc (120 mL)萃取混合物，並用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。在 120g ISCO 矽膠管柱上利用 0-100% EtOAc/己烷溶離對粗產物進行層析得到 2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(5.3 g, 80%)。ESI-MS m/z 計算值 490.119，實驗值 491.1 (M+1)+；滯留時間：2.57 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (s, 1H), 8.52 - 8.25 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 0.55 - 0.40 (m, 8H)。

步驟 6：6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

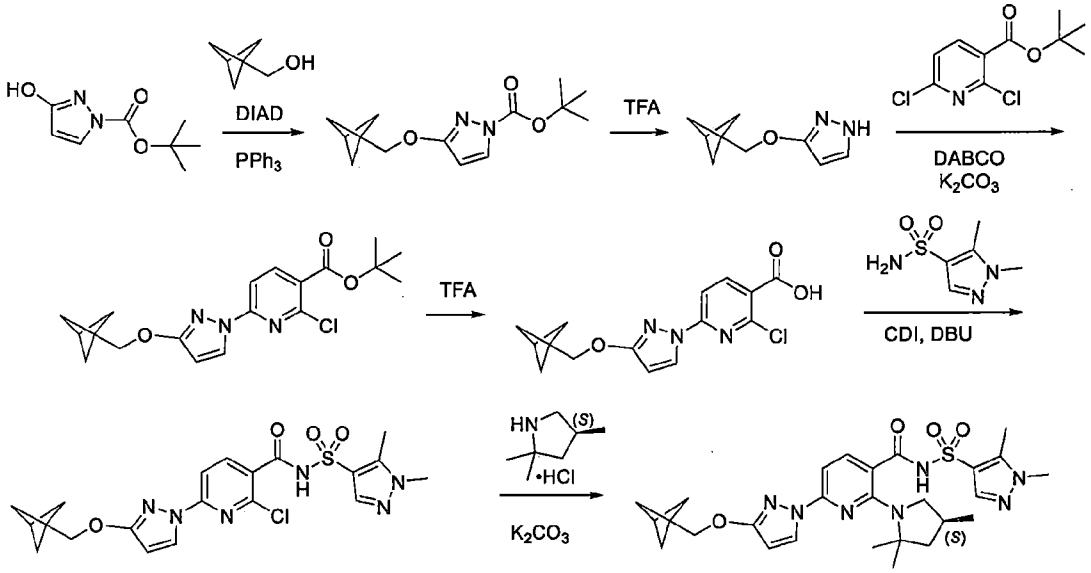


【0444】 向 2-氯-6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(5.2 g, 10.59 mmol)及(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (3.65 g, 24.39 mmol)於 NMP (25 mL)及 1,2-二乙氧基乙烷(5 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.32 g, 53.0 mmol)。將漿液在 130°C下加熱 20 小時。使反應懸浮液冷卻至周圍溫度並添加緩慢至 HCl (18 mL 6 M, 108 mmol)於冰水(150 mL)中之快速攪拌之溶液中，得到灰白色漿液。收集沈澱並用 10 mL 水洗滌三次。將固體風乾 1 小時。將固體溶解於 150 mL EtOAc 中並用 100 mL 1 M HCl 及 100 mL 鹽水洗滌。將有機相經硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮，得到灰白色固體。將固體溶解於 20 mL 乙腈中並在 415g ISCO 逆相管柱上利用 5-100%乙腈/水溶離進行層析。收集產物級分並在真空中濃縮。在 80g ISCO 矽膠管柱上利用 0-100% EtOAc/己烷溶離對產物再層析。收集純級分並在真空中濃縮得到灰白色固體。將固體在真空下在 45°C下乾燥 4 小時以得到 6-[3-(二環丙基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(4.1 g, 68%)。ESI-MS m/z 計算值 567.26276，實驗值 567.0 (M+1)+；滯留時間：3.06 分鐘。

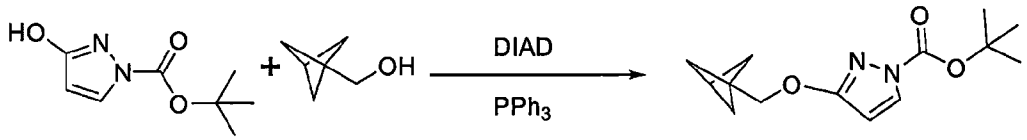
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (t, J =

7.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dq, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.41 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.18 (dtd, J = 12.9, 8.0, 5.1 Hz, 2H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.56 - 0.38 (m, 8H)。

6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 23)之合成



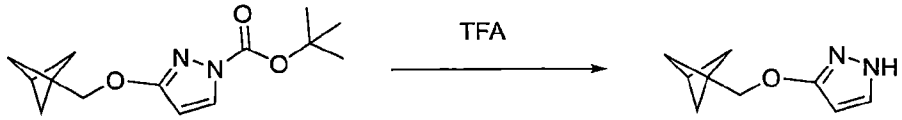
步驟 1：3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0445】 在冰浴中冷卻 3-雙環[1.1.1]戊烷基甲醇(0.23 g, 2.3 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.42 g, 2.3 mmol)及三苯基膦(0.66 g, 2.5 mmol)於 THF (12 mL)中之溶液，並緩慢添加 N-異丙氧基羰基亞胺基胺基甲酸異丙基酯(0.49 mL, 2.5 mmol)。使反應物緩慢升溫至室溫並將其攪拌三天。用乙酸乙酯對其進行稀釋，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-40%乙酸乙酯來純化殘餘物以得到無色油狀 3-(3-雙環[1.1.1]

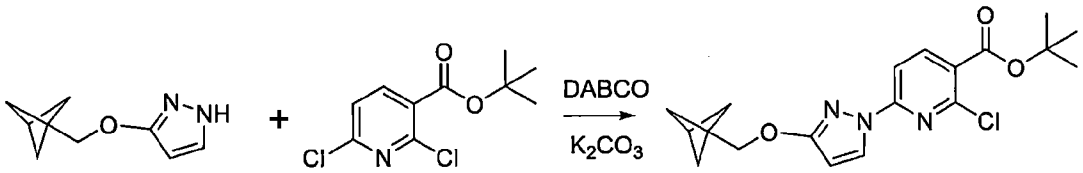
戊烷基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.40 g, 66%) ESI-MS m/z 計算值 264.15，實驗值 265.2 (M+1)+；滯留時間：0.79 分鐘。

步驟 2：3-({雙環[1.1.1]戊烷-1-基}甲氧基)-1*H*-吡唑



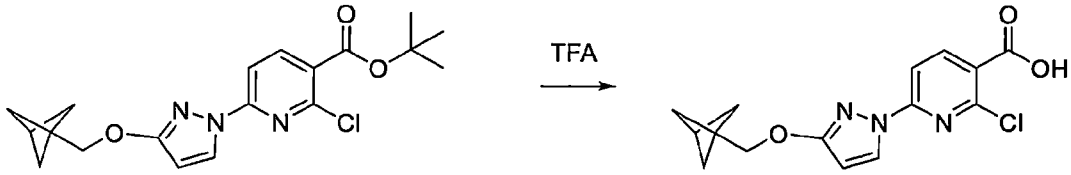
【0446】 將 3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(0.40 g, 1.513 mmol)及三氟乙酸(583 μL, 7.57 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液攪拌 4 小時。在真空下去除揮發物，並用飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化殘餘物並用乙酸乙酯萃取。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到無色油狀 3-({雙環[1.1.1]戊烷-1-基}甲氧基)-1*H*-吡唑(0.23 g, 93%) ESI-MS m/z 計算值 164.09，實驗值 165.1 (M+1)+；滯留時間：0.45 分鐘。

步驟 3：6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯



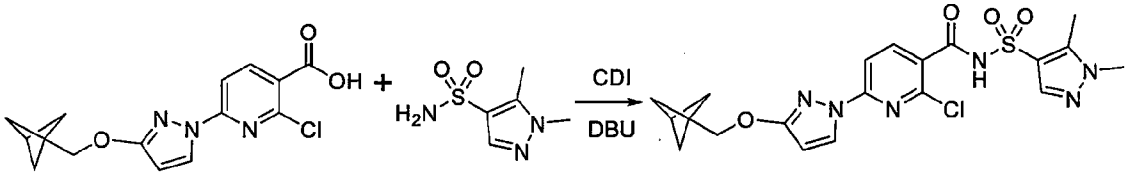
【0447】 將 3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)-1*H*-吡唑(0.23 g, 1.4 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(0.35 g, 1.4 mmol)、碳酸鉀(0.23 g, 1.7 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(32 mg, 0.29 mmol)於 DMSO (7 mL)中之混合物在室溫下攪拌 16 小時。用水稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水及水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由矽膠層析利用於二氯甲烷中之 0-5%甲醇純化殘餘物以得到 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(0.45 g, 85%) ESI-MS m/z 計算值 375.13，實驗值 376.2 (M+1)+；滯留時間：0.93 分鐘。

步驟 4：6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸



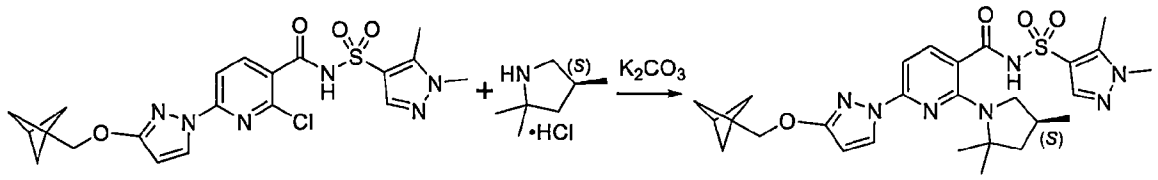
【0448】 將 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(0.45 g, 1.2 mmol)及三氟乙酸(0.95 mL, 12 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液攪拌 4 小時。蒸發溶劑，並將殘餘物吸收於乙腈中。蒸發溶劑以得到無色固體狀 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(0.38 g, 100%) ESI-MS m/z 計算值 319.07，實驗值 320.1 (M+1)+；滯留時間：0.69 分鐘 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 - 8.34 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 1.81 (s, 6H)。

步驟 5：6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



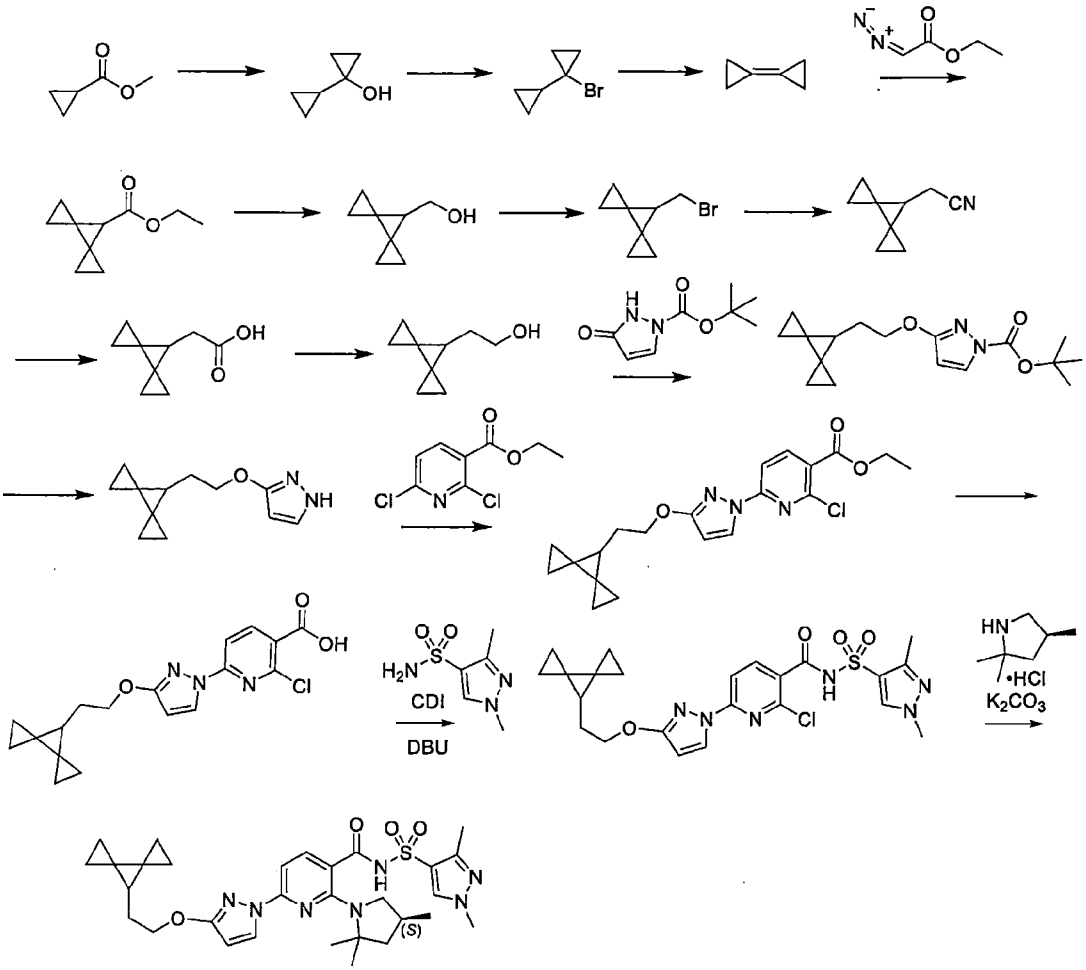
【0449】 將 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(0.12 g, 0.3753 mmol)及羰基二咪唑(大約 73 mg, 0.45 mmol)於 THF (1.9 mL)中之溶液攪拌 30 分鐘，並添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 85 mg, 0.49 mmol)及二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(大約 68 mg, 67 μL, 0.45 mmol)。16 小時後，用 1 M 檸檬酸水溶液稀釋反應物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到粗製 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(0.19 g, 106%)，其原樣用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值 476.10，實驗值 477.2 (M+1)+；滯留時間：0.68 分鐘。

步驟 6：6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

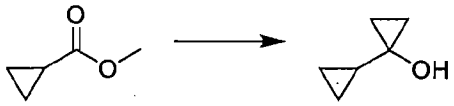


【0450】 將 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-2-氯-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(大約 0.18 g, 0.38 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 160 mg, 1.1 mmol)及碳酸鉀(大約 320 mg, 2.3 mmol)於 DMSO (1.9 mL)中之混合物在 130°C下攪拌 16 小時。過濾反應物且藉由逆相 HPLC-MS (30%-99%乙腈/水(5 mM HCl))純化以得到 6-[3-(3-雙環[1.1.1]戊烷基甲氧基)吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(90 mg, 42%) ESI-MS m/z 計算值 553.25，實驗值 554.5 (M+1)+；滯留時間：2.11 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 5H), 2.40 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 1.80 (s, 6H), 1.55 (d, J = 15.0 Hz, 6H), 1.43 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 0.80 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

_N_-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 56)之合成



步驟 1：1-環丙基環丙醇

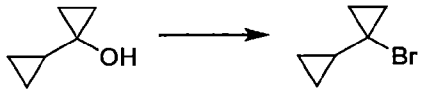


【0451】 向環丙烷甲酸甲酯(75 g, 749.1 mmol)於乙醚(450 mL)中之溶液中添加異丙氧化鈦(IV) (55.3 mL, 187.4 mmol)。經 2 小時向混合物中緩慢添加乙基溴化鎂(1.6 L 1 M, 1.60 mol)。添加係放熱的且係藉由監測添加速率及使用冷卻浴來控制。在添加期間保持反應溫度在 21℃至 26℃之間。將混合物在周圍溫度下再攪拌 2 小時。2 小時後，使用丙酮/乾冰浴使混合物冷凍至-5℃且用硫酸(970 g 10 w/w%, 990 mmol)緩慢淬滅。在乾冰/丙酮浴中冷卻反應混合物以在淬滅期間保持反應容器低於 0℃。隨著淬滅進展，形成灰色/紫色固體。在完成添加硫酸水溶液之後，固體絲毫未進入溶液中。將混合物在 0℃下攪拌 1 小時。藉助矽藻土使用中孔玻料過濾沈澱並用乙醚(900 mL)洗滌沈澱。將濾液轉移至分液漏斗並用鹽水

(1 L)、飽和碳酸氫鈉(1L)及鹽水(1L)洗滌有機相。將有機相經硫酸鎂乾燥，經由矽藻土過濾，並在 100 托之真空及設為 20°C之水浴中蒸發溶劑。粗產物在-23°C下儲存隔夜且不經進一步純化即使用。發現 1-環丙基環丙醇(61 g, 83%)含有約 50%溶劑(THF 及 iPrOH)且其原樣用於下一步驟中。

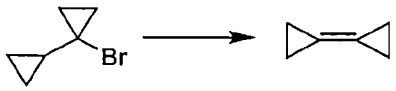
^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.32 (tt, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 0.71 - 0.61 (m, 2H), 0.51 - 0.43 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H)。

步驟 2：1-溴-1-環丙基-環丙烷



【0452】 使三苯基膦(56.1 g, 213.9 mmol)於 DCM (200 mL)中之溶液冷卻至-10°C。添加溴(11.0 mL, 214 mmol)於 DCM (40 mL)中之溶液並將反應物在-10°C下再攪拌 15 分鐘。然後使反應物冷卻至-30°C並添加吡啶(3.3 mL, 41 mmol)。逐滴添加 1-環丙基環丙醇(20.0 g, 204 mmol)、吡啶(17.3 mL, 214 mmol)及 DCM (100 mL)之溶液，同時維持溫度在-15°C至-20°C之間。30 分鐘後，完成添加並使反應物逐漸升溫至 rt。^{1}H NMR 分析顯示一些產物。將反應物在 40°C下攪拌隔夜。GCMS 分析顯示 89%產物。使反應物冷卻至 rt 且然後用水(100 mL)淬滅。將反應物攪拌 10 分鐘且然後分離各相。用 1 M HCl (102 mL)、飽和碳酸氫鈉(50 mL)接續洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並濃縮(30°C/約 300 托之清掃真空)以去除大多數 DCM。閃蒸(40°C/20 托)粗製反應混合物，以得到產物(大約 50 g)。將固體殘餘物(Ph_3PO 及產物)再加熱並蒸餾(50 - 60°C/20 托)，以得到 60.4 g。在合併所有上述物質並用 DCM 沖洗之後，濃縮得到 21.5 g (65%產率)混濁無色液體。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.30 (s, 1H), 1.61 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H), 0.67 - 0.51 (m, 2H), 0.35 - 0.21 (m, 2H)。

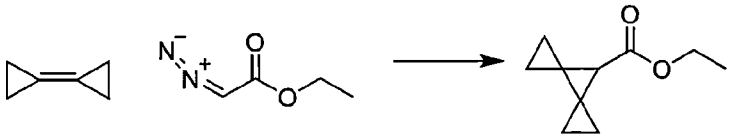
步驟 3：亞環丙基環丙烷



【0453】 在RT下在3頸250 mL RB燒瓶中攪拌第三丁醇鉀(16.7 g, 148.8 mmol)於DMSO (100 mL)中之溶液。逐滴添加1-溴-1-環丙基-環丙烷(20.0 g, 124.2 mmol)且反應物立即變成深色且然後變成褐色。反應輕度放熱(使用冰水浴維持溫度在18°C至22°C之間)。10分鐘後，完成添加。去除冰水浴並在RT下攪拌反應物。90分鐘後，^{1}H NMR分析顯示反應接近完成。使用球對球蒸餾真空蒸餾反應混合物。該蒸餾係在60°C至80°C下在40托與100托之間進行。在接收器中緩慢收集餾出物，以得到18.2 g (約95%，對於合併之烯烴/t-BuOH；)無色液體，藉由^{1}H NMR分析該液體含有(7.28公克烯烴)以及t-BuOH。

【0454】 用水(5× 10 mL)進一步洗滌餾出物。添加DCM (10 mL)且利用每一洗滌來分離反應相。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，並蒸發，以得到17.30 g (含有7.30 g產物；73%)無色液體(溶液)。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 1.19 (s, 8H)。^{1}H NMR證實存在DCM及少量第三丁醇。

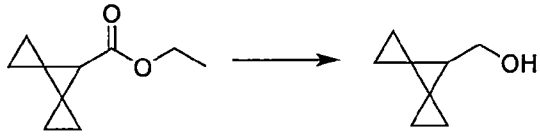
步驟4：二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯



【0455】 在0°C下在氮氣氛圍下向亞環丙基環丙烷(49.5 g, 617.8 mmol)於DCM (110 mL)中之溶液中添加乙酸銠(II) (4.2 g, 9.503 mmol)。使用設為0.02 mL/min (1.2 mL/hr)之添加速率之注射器泵在0°C下向混合物中添加2-重氮乙酸乙酯(106.8 mL, 1.016 mol)。添加持續89小時。藉助二氧化矽塞過濾粗製反應混合物，用150 mL DCM洗滌3次。在真空中去除揮發性物質得到深黃色油狀物，其含有20% DCM、(E)-丁-2-烯二酸二乙酯及(Z)-丁-2-烯二酸二乙酯作為副產物。二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(100 g, 97%)，^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.13 (q,

J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 - 0.93 (m, 4H), 0.90 - 0.82 (m, 2H), 0.77 (ddd, J = 8.2, 5.0, 3.5 Hz, 2H)。

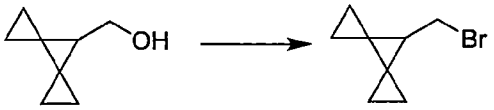
步驟 5：二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基}甲醇



【0456】 向 $LiAlH_4$ (7.8 g, 200.2 mmol)於利用冰浴冷凍之乙醚(300 mL)中之漿液中緩慢添加二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(10.77 g, 64.79 mmol)。在添加期間使混合物升溫至輕微回流且在周圍溫度下繼續攪拌 1 小時。藉由 ^{1}H NMR，反應係完全的。利用冰浴冷凍反應物並藉由添加水(8.0 mL, 440 mmol)、隨後氫氧化鈉(8.0 mL 2 M, 16 mmol)且然後水(24.0 mL, 1.33 mol)緩慢淬滅。經由矽藻土過濾淺黃色漿液且用 150 mL MTBE 洗滌 3 次。在真空中濃縮濾液，得到 8.87 g 澄清油狀{二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基}甲醇(8.87 g, 110%)。

^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.71 (dd, J = 6.7, 5.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 0.87 (q, J = 1.9 Hz, 4H), 0.72 - 0.61 (m, 2H), 0.60 - 0.50 (m, 2H)。

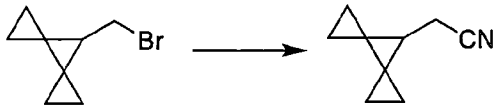
步驟 6：7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷



【0457】 用機械攪拌器、冷卻浴、添加漏斗、J-Kem 溫度探針及氮入口/出口安裝 1000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用三苯基膦(102.7 mL, 443.2 mmol)及二氯甲烷(1 L)裝填容器，此得到澄清無色溶液。開始攪拌並用丙酮裝填冷卻浴。逐份添加乾冰直至獲得-15°C之釜溫度為止。用溴(22.82 mL, 443.0 mmol)於二氯甲烷(220 mL, 10 mL/g)中之溶液裝填添加漏斗，隨後經 1 小時逐滴添加該溶液。在該添加期間逐份添加乾冰以維持釜溫度為-15°C。在完成添加之後，將淡黃色懸浮液在-15°C下繼續攪拌 15 分鐘，此時使懸浮液冷卻至-30°C。用二螺[2.0.2.1]

庚烷-7-基甲醇(50 g, 402.6 mmol)、吡啶(35.82 mL, 442.9 mmol)及二氯甲烷(250 mL, 5 mL/g)之溶液裝填添加漏斗。然後經 1.5 小時逐滴添加澄清淡黃色溶液，維持釜溫度為-30°C。使所得澄清淺黃色反應混合物逐漸升溫至-5°C之釜溫度且然後在-5°C下繼續攪拌 1 小時。去除等分試樣，用已烷稀釋，此導致形成沈澱物。藉助矽藻土塞過濾懸浮液。在減壓(20°C之水浴溫度)下濃縮澄清濾液，以得到澄清黃色油狀物。藉由 ^{1}H NMR 分析指示無剩餘起始物質。藉由 3.71 ppm 處起始物質雙重峰之消失及 3.49 ppm 處產物雙重峰之出現確定反應完成。將反應混合物倒入己烷(2000 mL)中，此導致形成沈澱物。將懸浮液在室溫下攪拌 30 分鐘且然後藉助玻璃料布氏漏斗利用 20 mm 矽藻土層過濾。在減壓(20°C之水浴溫度)下濃縮澄清濾液，以得到黃色油狀物，其中存在一些沈澱物。用己烷稀釋該油狀物，使其在室溫下靜置 15 分鐘，且然後藉助玻璃料布氏漏斗利用 20 mm 矽藻土層過濾。在減壓(20°C下之水浴溫度)下濃縮澄清濾液，以得到 7-(溴甲基)二螺[2.0.24.13]庚烷(70 g, 93%)，其為澄清黃色油狀物(70 g, 0.374 mol, 93%產率) ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.06 - 0.84 (m, 4H), 0.71 (ddd, J = 9.1, 5.1, 4.0 Hz, 2H), 0.54 (dddd, J = 8.6, 4.8, 3.8, 1.0 Hz, 2H)。

步驟 7：2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙腈



【0458】 用機械攪拌器、用作二級安全殼之冷卻浴、J-Kem 溫度探針及氮入口/出口安裝 1000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用 7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷(35 g, 187.1 mmol)及二甲基亞碸(245 mL)裝填容器，此得到澄清琥珀色溶液。開始攪拌並記錄釜溫度為 19°C。然後用一次性添加之固體氰化鈉(11.46 g, 233.8 mmol)裝填容器，此在 15 分鐘內導致深色溶液及逐漸放熱至 49°C。幾分鐘後，

釜溫度開始降低並將混合物在室溫下繼續攪拌隔夜(約 15 小時)。用冰冷飽和碳酸鈉溶液(500 mL)淬滅深色反應混合物且然後轉移至分液漏斗並用乙醚(500 mL)分配。去除有機物並用乙醚(2 × 250 mL)萃取殘餘水溶液。用水(500 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥(200 g)且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。在減壓(水浴溫度 20°C)下濃縮澄清琥珀色濾液，以得到澄清深琥珀色油狀 2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙腈(21 g, 84%) ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.42 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.69 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.02 - 0.88 (m, 4H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), 0.66 - 0.55 (m, 2H) (21 g, 0.158 mol, 84%產率)。

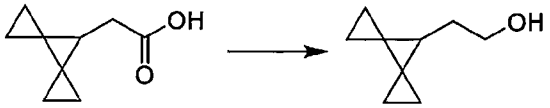
步驟 8：2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙酸



【0459】 用機械攪拌器、加熱套、J-Kem 溫度探針/控制器、水冷卻型回流冷凝器及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸 RB 燒瓶。隨後在氮氣氛圍下用 2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙腈(105 g, 788.3 mmol)及乙醇(1.05 L)裝填容器，此得到澄清琥珀色溶液。開始攪拌並記錄釜溫度為 19°C。然後用一次性添加之氫氧化鈉(525.5 mL 6 M, 3.153 mol)裝填容器。將所得澄清琥珀色溶液加熱至 70°C之釜溫度並將該條件維持 24 小時。在冷卻至室溫之後，濃縮反應混合物以去除乙醇。用水(500 ml)稀釋殘餘水溶液且然後轉移至分液漏斗並用乙醚(250 mL)分配。去除有機物並用乙醚(250 mL)萃取殘餘水溶液。去除水相並用 6 莫耳 HCl 溶液將 pH 調節至 pH 約 1。將所得水溶液轉移至分液漏斗並用乙醚(500 ml)分配。去除有機物並用乙醚(2 × 250 mL)萃取殘餘水溶液。將合併之有機物經硫酸鈉(250 g)乾燥且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。在減壓下濃縮澄清濾液，以得到期望產物 2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙酸(103 g, 86%) ^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.91 (ddd, J = 9.0, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.81 (ddd,

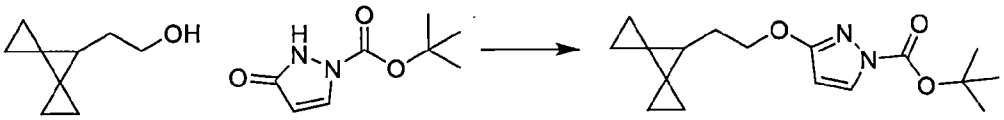
J = 8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.68 (ddd, J = 8.9, 5.2, 3.9 Hz, 2H), 0.50 (dddd, J = 8.9, 5.0, 3.9, 0.9 Hz, 2H)。(103 g, 0.676 mol, 86%產率)澄清琥珀色油狀物，其在靜置時固化。

步驟 9：2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙醇



【0460】 用機械攪拌器、冷卻浴、添加漏斗、J-Kem 溫度探針及氮入口/出口安裝 1000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用鋁氫化鋰(6.483 g, 170.8 mmol)裝填容器。然後在氮氣氛圍下用四氫呋喃(200 mL)裝填容器。開始攪拌並記錄釜溫度為 20°C。將混合物在室溫下攪拌 0.5 小時以容許團粒溶解。記錄所得灰色懸浮液之釜溫度為 24°C。然後用碎冰/水裝填冷卻浴並使釜溫度降低至 0°C。用 2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙酸(20 g, 131.4 mmol)於四氫呋喃(60 mL, 3 mL/g)中之溶液裝填添加漏斗且經 1 小時逐滴添加澄清淡琥珀色溶液。在完成添加之後，記錄所得淺灰褐色懸浮液之釜溫度為 5°C。使混合物緩慢升溫至室溫並在 RT 下繼續攪拌 24 小時。利用碎冰/水冷卻浴使懸浮液冷卻至 0°C且然後藉由極緩慢的逐滴添加水(6.483 mL)、隨後 15 wt%氫氧化鈉溶液(6.483 mL)且然後最後用水(19.45 mL)來淬滅。記錄所得白色懸浮液之釜溫度為 5°C。將懸浮液在約 5°C下繼續攪拌 30 分鐘且然後藉助玻璃料布氏漏斗利用 20 mm 矽藻土層過濾。用四氫呋喃(2 × 150 ml)置換洗滌濾餅且然後在減壓下乾燥 15 分鐘。將濾液經硫酸鈉(250 g)乾燥且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。在減壓下濃縮濾液，以得到澄清淡琥珀色油狀 2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙醇(16.7 g, 92%) 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.68 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 0.90 - 0.73 (m, 4H), 0.65 (ddd, J = 8.0, 4.8, 3.5 Hz, 2H), 0.57 - 0.43 (m, 2H)。質子 NMR 指示 5 wt%之殘餘四氫呋喃(0.95) 17.6 g = 16.7 g (92%產率)

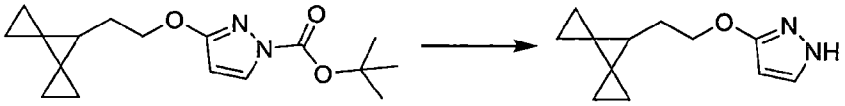
步驟 10：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0461】 用機械攪拌器、加熱套、J-Kem 溫度探針/控制器、添加漏斗、水冷卻型回流冷凝器及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用 5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁基酯(100 g, 542.9 mmol)及四氫呋喃(1,200 mL)裝填容器，此得到澄清淡黃色溶液。開始攪拌並記錄釜溫度為 19°C。然後用一次性添加之純淨 2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙醇(82.54 g, 597.2 mmol)、隨後一次性添加之固體三苯基膦(156.6 g, 597.1 mmol)裝填容器。然後用經 60 分鐘逐滴添加之純淨偶氮二甲酸二異丙基酯(120.8 g, 597.4 mmol) (澄清淡紅色-橙色液體)處理所得澄清淡黃色溶液，此導致逐漸放熱至 40°C及澄清淺琥珀色溶液。然後將反應混合物加熱至 50°C之釜溫度並將該條件維持 2 小時，此時藉由 LC/MS 分析指示起始物質完全消耗。在減壓下濃縮澄清琥珀色反應混合物並將所得澄清深琥珀色油狀物懸浮於甲苯(800 mL)中並在室溫下攪拌 1 小時，在此時間期間沈澱出固體(氧化三苯膦)。藉助玻璃料布氏漏斗過濾濃稠漿液並用甲苯(2 × 500 mL)置換洗滌濾餅，且真空抽濾另外 30 分鐘。對於氧化三苯膦，藉由 LC/MS 灰白色固體濾餅係一致的。在減壓下濃縮澄清琥珀色濾液，以得到澄清淡琥珀色油狀物(175 g)。藉由矽膠塞急速層析利用 100%己烷至 20%乙酸乙酯於己烷中之梯度溶離來純化該物質，收集到 50 ml 級分。在於己烷中之 5%乙酸乙酯附近溶離出產物。合併期望級分並在減壓下濃縮，以得到 3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(124 g, 75%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.77 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.43 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.88 - 0.77 (m, 4H), 0.67 - 0.60 (m, 2H), 0.52 - 0.45 (m,

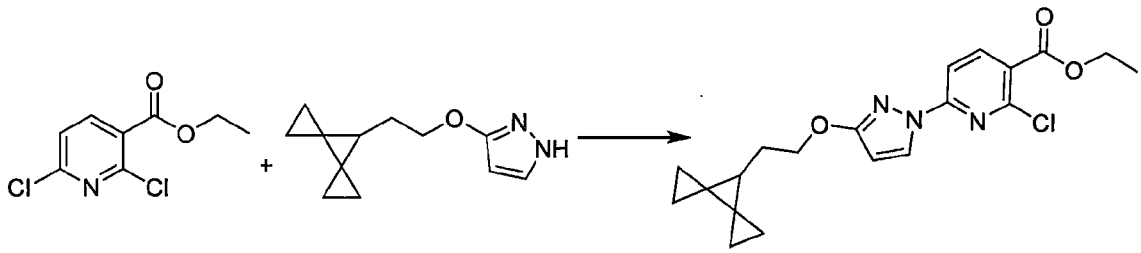
2H)。ESI-MS m/z計算值304.17868，實驗值305.0 (M+1)+；滯留時間：2.18分鐘，為澄清淡黃色油狀物(124 g, 0.407 mol, 75%產率)，其在靜置時固化。

步驟11：3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)-1H-吡唑



【0462】 用機械攪拌器、加熱套、J-Kem溫度探針/控制器、水冷卻型回流冷凝器、添加漏斗及氮入口/出口安裝5000 mL 3頸RB燒瓶。在氮氣氛圍下用3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(123 g, 404.1 mmol)、二氯甲烷(492 mL)及甲醇(492 mL)裝填容器，此得到澄清淡黃色溶液。開始攪拌並記錄釜溫度為19°C。用於1,4-二噁烷中之鹽酸(303 mL 4 M, 1.212 mol)裝填添加漏斗，隨後經2小時逐滴添加該溶液，此導致逐漸放熱至30°C。將所得澄清淡黃色溶液加熱至45°C之釜溫度並將該條件維持1小時，此時藉由LC/MS分析指示反應完成。使反應混合物冷卻至室溫且然後在減壓下濃縮。將剩餘白色固體殘餘物溶解於甲基第三丁基醚(984 mL)中且然後轉移至分液漏斗並用冰冷氫氧化鈉(606 mL 2 M, 1.212 mol)分配。去除有機物並用第三丁基甲基醚(2 × 250 mL)萃取殘餘水溶液。用飽和氯化鈉溶液(2 × 100 mL)洗滌合併之有機物，經硫酸鈉(150 g)乾燥且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。在減壓下濃縮澄清淡黃色濾液，以得到3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)-^{1}H-吡唑(77 g, 93%) ESI-MS m/z計算值204.12627，實驗值205.1 (M+1)+；滯留時間：1.53分鐘，其為澄清淺黃色油狀物(77 g, 0.377 mol, 93%產率)。

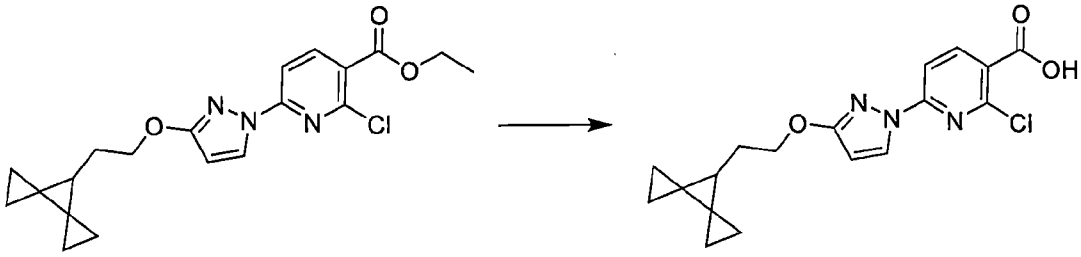
步驟12：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯



【0463】 用機械攪拌器、用作二級安全殼之冷卻浴、J-Kem 溫度探針、水冷卻型回流冷凝器、添加漏斗及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用 3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)-1H-吡唑(64.98 g, 318.1 mmol)及 N,N-二甲基甲醯胺(840 mL)裝填容器，此得到澄清淡黃色溶液。開始攪拌並記錄釜溫度為 17℃。然後用一次性添加之固體 2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(70 g, 318.1 mmol)裝填容器。然後用一次性添加之固體碳酸鉀(57.15 g, 413.5 mmol)、隨後一次性添加之固體 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(5.353 g, 47.72 mmol)處理所得澄清淡黃色溶液。將所得淺黃色懸浮液在 RT 下攪拌 24 小時。

【0464】 24 小時後，用機械攪拌器、用作二級安全殼之冷卻浴、J-Kem 溫度探針及添加漏斗安裝 5000 mL 3 頸 RB 燒瓶。用冰冷的水(2.800 L)裝填容器並開始攪拌。記錄釜溫度為 5℃。用反應混合物裝填添加漏斗，隨後經 1 小時添加該反應混合物，導致形成沈澱物及放熱至 15℃。將所得懸浮液在 15℃下繼續攪拌 30 分鐘且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。用水(3 × 500 mL)置換洗滌濾餅且然後在減壓下在布氏漏斗中乾燥 2 小時。然後將物質在真空下乾燥隔夜，以得到(137 g)灰白色固體狀粗產物。藉由在玻璃料布氏漏斗中利用 100%己烷至 10%乙酸乙酯於己烷中之梯度溶離進行矽膠(15:1)塞急速層析來純化該物質，收集到 1000 mL 級分。合併期望級分並在減壓下濃縮以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(121 g, 98%) ESI-MS m/z 計算值 387.13498，實驗值 388.1 (M+1)+；滯留時間：3.57 分鐘。

步驟 13：2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0465】 用機械攪拌器、加熱套、J-Kem 溫度探針/控制器、添加漏斗、水冷卻型回流冷凝器及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(155 g, 399.6 mmol)、四氫呋喃(1,240 mL)及甲醇(1,240 mL)裝填容器，此得到澄清淡琥珀色溶液。開始攪拌並記錄釜溫度為 19°C。用氫氧化鈉(399.6 mL 2 M, 799.2 mmol)裝填添加漏斗，隨後經 15 分鐘添加該氫氧化鈉，此導致逐漸放熱至 27°C。將澄清淺琥珀色反應混合物加熱至 40°C之釜溫度並保持 30 分鐘。藉由 LC/MS 分析指示起始物質完全消耗。在減壓下濃縮反應混合物以去除大多數有機溶劑。用水(1000 mL)進一步稀釋剩餘水性懸浮液。然後用冰冷的 2 M HCl 溶液將 pH 調節至 pH 約 1。藉助玻璃料布氏漏斗真空過濾所得極濃稠漿液。用水(2 × 250 mL)置換洗滌濾餅且然後在減壓下乾燥 45 分鐘。將物質溶解於二氯甲烷(1000 mL)中並轉移至分液漏斗並用飽和氯化鈉溶液(250 mL)分配。去除有機物並經硫酸鈉(250 g)乾燥且然後藉助玻璃料布氏漏斗過濾。在減壓下濃縮澄清濾液，以得到白色固體狀 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(143 g, 97%) ESI-MS m/z 計算值 359.10367，實驗值 360.1 (M+1)+；滯留時間：2.97 分鐘。HPLC 分析指示 97.12 面積%

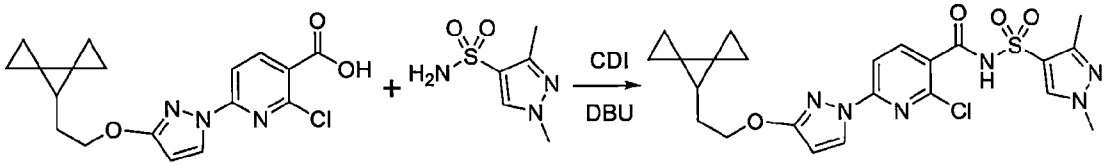
實際產率：0.9712 (143) = 138.9 g (96%產率)

2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸之**再結晶**

【0466】 將 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(143 g, 397.4 mmol)溶解於二氯甲烷(1000 mL)中，此得到澄清淡黃色溶液。藉助布氏漏斗利用瓦特曼紙(Whatman paper)真空過濾該溶液以去除任何固體雜質。在減壓下濃縮澄清二氯甲烷溶液，以得到白色固體。然後在減壓下自甲苯(1000 mL)濃縮固體。在減壓下再次自甲苯(1000 mL)濃縮所得固體，此得到白色固體。用機械攪拌器、加熱套、J-Kem 溫度探針/控制器、添加漏斗、水冷卻型回流冷凝

器及氮入口/出口安裝 5000 mL 3 頸 RB 燒瓶。在氮氣氛圍下用 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(143 g, 0.3974 mol)及甲苯(1430 mL) (10 mL/g)裝填容器，此得到白色懸浮液。開始攪拌(緩慢旋轉)並將釜溫度加熱至(110°C)回流，此得到稍微混濁的淡黃色溶液。將溶液在回流下維持 15 分鐘且然後使其極緩慢冷卻至室溫。經 6 小時時間段進行 110°C至室溫之冷卻過程。當記錄釜溫度為 90°C時開始形成固體。藉由在布氏漏斗中利用瓦特曼紙真空過濾來收集該物質。用甲苯(125 mL)置換洗滌濾餅且然後在布氏漏斗中抽濾 1 小時，以得到 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(113 g, 79%) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, 1H), 8.56 - 8.33 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 0.95 - 0.75 (m, 4H), 0.72 - 0.58 (m, 2H), 0.60 - 0.44 (m, 2H)。ESI-MS m/z 計算值 359.10367，實驗值 360.1 (M+1)+；滯留時間：2.98 分鐘(113 g, 0.314 mol, 79%回收率)白色固體。HPLC 分析指示 99.45 面積%。

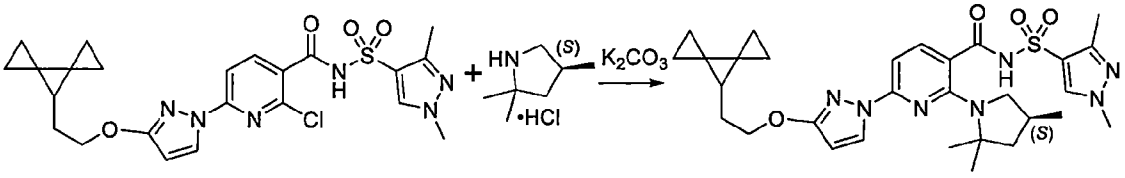
步驟 14：2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0467】 在 THF (260 μL)中合併 2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(20 mg, 0.05559 mmol)及羰基二咪唑(13.52 mg, 0.08338 mmol)並在室溫下攪拌 1 小時。相繼添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(97.4 mg, 0.5559 mmol)及 DBU (42.34 mg, 0.2781 mmol)並將反應物再攪拌 3 小時。用 1 M 檸檬酸稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取兩次。用水及鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體狀 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(28.74 mg, 100%) ESI-MS m/z

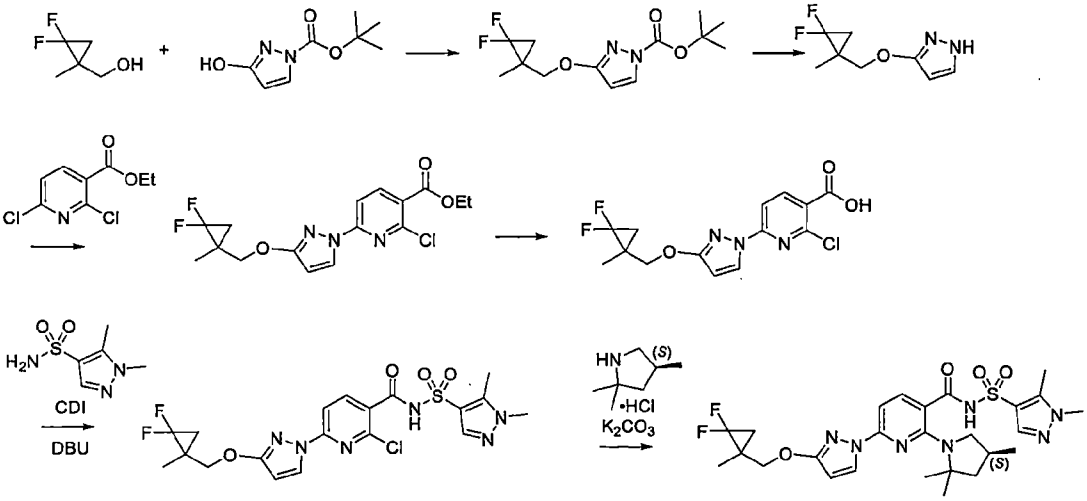
計算值 516.13464，實驗值 517.0 (M+1)+；滯留時間：0.77 分鐘，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 15：*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

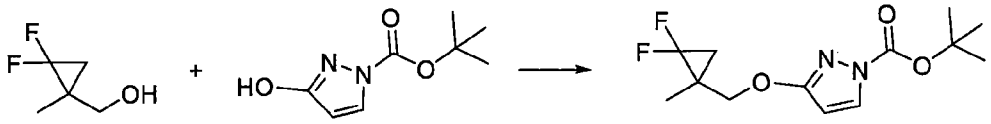


【0468】 在 DMSO (492.6 μL)中合併 2-氯-*N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(28.74 mg, 0.05559 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (81.79 mg, 0.5465 mmol)、三埃分子篩(1 種珠粒)及碳酸鉀(150.1 mg, 1.086 mmol)並在 165°C下加熱 16 小時。使粗製反應混合物冷卻至室溫，過濾且然後藉由逆相製備型層析利用 C18 管柱及方法 HPLC 50-99 (乙腈-(水+ 5 mmol HCl))經 15 分鐘直接純化，以得到 *N*-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚烷-7-基乙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺之白色固體(13 mg, 39%) ESI-MS *m/z* 計算值 593.27844，實驗值 594.2 $(M+1)^+$；滯留時間：2.38 分鐘。

6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 24)之合成



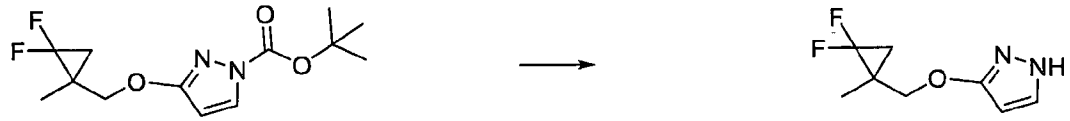
步驟 1：3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0469】 合併 3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.00 g, 5.429 mmol)、(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲醇(大約 729.3 mg, 5.972 mmol)及三苯基膦(大約 1.994 g, 1.761 mL, 7.601 mmol)並溶解於 THF (10 mL)中。使所得溶液冷卻至 0°C，且逐滴添加 DIAD (大約 1.537 g, 1.472 mL, 7.601 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌隔夜。在減壓下蒸發揮發物。將剩餘殘餘物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中並用飽和碳酸氫鈉水溶液(2× 50 mL)及鹽水(2× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由在 80 公克矽膠管柱上利用 0-25% EtOAc/己烷梯度溶離進行矽膠管柱層析來純化粗產物。獲得澄清無色油狀 3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.27 g, 75%)。ESI-MS m/z 計算值 288.12854，實驗值 289.2 (M+1)+；滯留時間：1.75 分鐘。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.32 (dt, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.66 (dt, J = 11.4, 7.8 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.39 (dt, J = 10.2、7.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 2.3 Hz, 3H)。

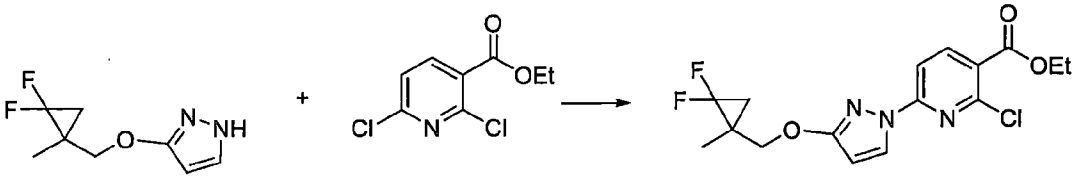
步驟 2：3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]-1*H*-吡唑



【0470】 將 3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(1.27 g, 4.405 mmol)溶解於 1,2-二甲氧基乙烷(15.88 mL)中。添加碳酸鈉(大約 750.7 mg, 7.083 mmol)於水(4.762 mL)中之溶液。密封反應小瓶並在 90°C下加熱隔夜且然後在 100°C下加熱 1 天。使反應混合物冷卻至室溫並用水(50 mL)及乙酸乙酯(50 mL)稀釋。分離有機層，並用乙酸乙酯(2× 50 mL)萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在 80 公克矽膠管柱上利用 0-100% EtOAc/

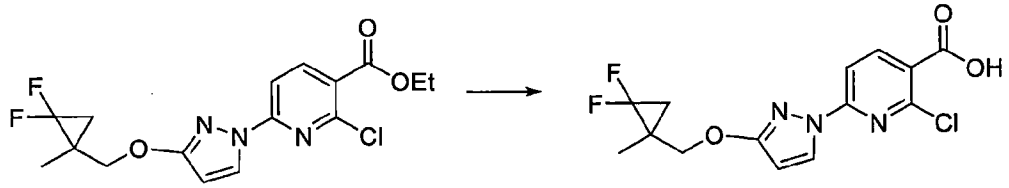
已烷梯度溶離進行矽膠管柱層析來純化產物。獲得澄清淡黃色油狀 3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]-1H-吡唑(490 mg, 59%)。ESI-MS m/z 計算值 188.07613，實驗值 189.0 (M+1)+；滯留時間：1.01 分鐘。

步驟 3： 2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯



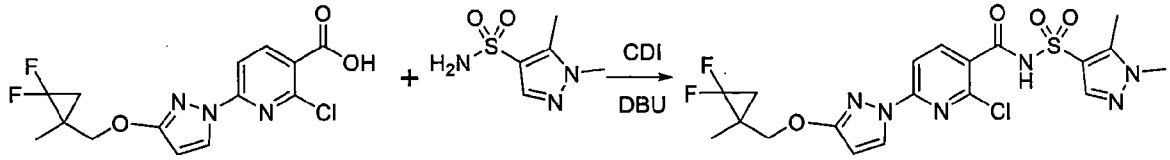
【0471】 將 3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]-1*H*-吡唑(490 mg, 2.604 mmol)溶解於 DMF (5 mL)中。相繼添加 2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(大約 573.0 mg, 2.604 mmol)及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(大約 58.42 mg, 0.5208 mmol)及磨細的碳酸鉀(大約 539.8 mg, 3.906 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用水(50 mL)稀釋反應混合物並用 EtOAc (2× 50 mL)萃取。然後用鹽水(1× 75 mL)洗滌合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由在 40 公克矽膠管柱上利用 0-20% EtOAc/已烷梯度溶離進行矽膠管柱層析來分離粗產物。獲得白色固體狀 2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(797 mg, 82%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.46 (dd, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.9, 0.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.17 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.67 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 1.42 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 1.38 - 1.30 (m, 6H)。ESI-MS m/z 計算值 371.08484，實驗值 372.0 (M+1)+；滯留時間：2.09 分鐘。

步驟 4：2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



【0472】 將氫氧化鈉(大約 428.8 mg, 10.72 mmol)於水(3.985 mL)中之溶液添加至在90°C下攪拌之2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(797 mg, 2.144 mmol)於異丙醇(3.985 mL)中之溶液中。將反應混合物在 85°C下攪拌 30 分鐘。在冷卻至室溫之後，用 EtOAc (50 mL)稀釋反應混合物並用 NaOH 水溶液(1 N, 2× 50 mL)萃取。合併水層，冷卻至 0°C，並藉由添加 6 N HCl 酸化至 pH 1。藉由過濾收集固體。將自水層獲得之固體溶解於 EtOAc 中並添加至有機層中。然後將其經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。獲得白色固體狀 2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(950 mg, 129%)。^{1H} NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 10.8, 2.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 1.40 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。ESI-MS m/z 計算值 343.05353，實驗值 344.2 (M+1)+；滯留時間：0.63 分鐘。

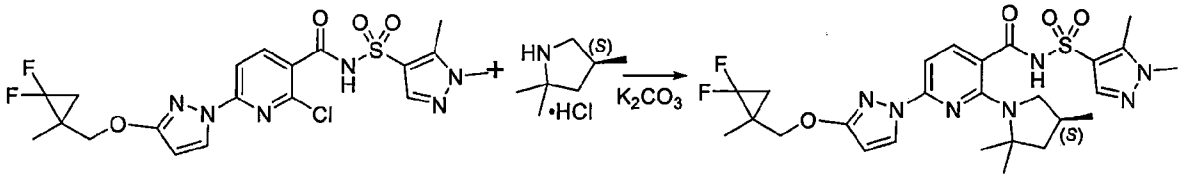
步驟 5：2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0473】 將羰基二咪唑(大約 28.31 mg, 0.1746 mmol)添加至 2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(50 mg, 0.1455 mmol)於 THF (2 mL)中之溶液中。將溶液在室溫下攪拌 1 小時。相繼添加 1,5-二甲基吡唑-4-磺醯胺(大約 33.15 mg, 0.1891 mmol)及 DBU (大約 26.58 mg, 26.11 μL, 0.1746 mmol)。然後將最終反應混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由蒸發去除揮發物。用乙酸乙酯(2 mL)稀釋剩餘殘餘物並用檸檬酸水溶液(1 M, 2 × 2 mL)及鹽水(1 × 2 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。產物不經進一步純化即用於下一

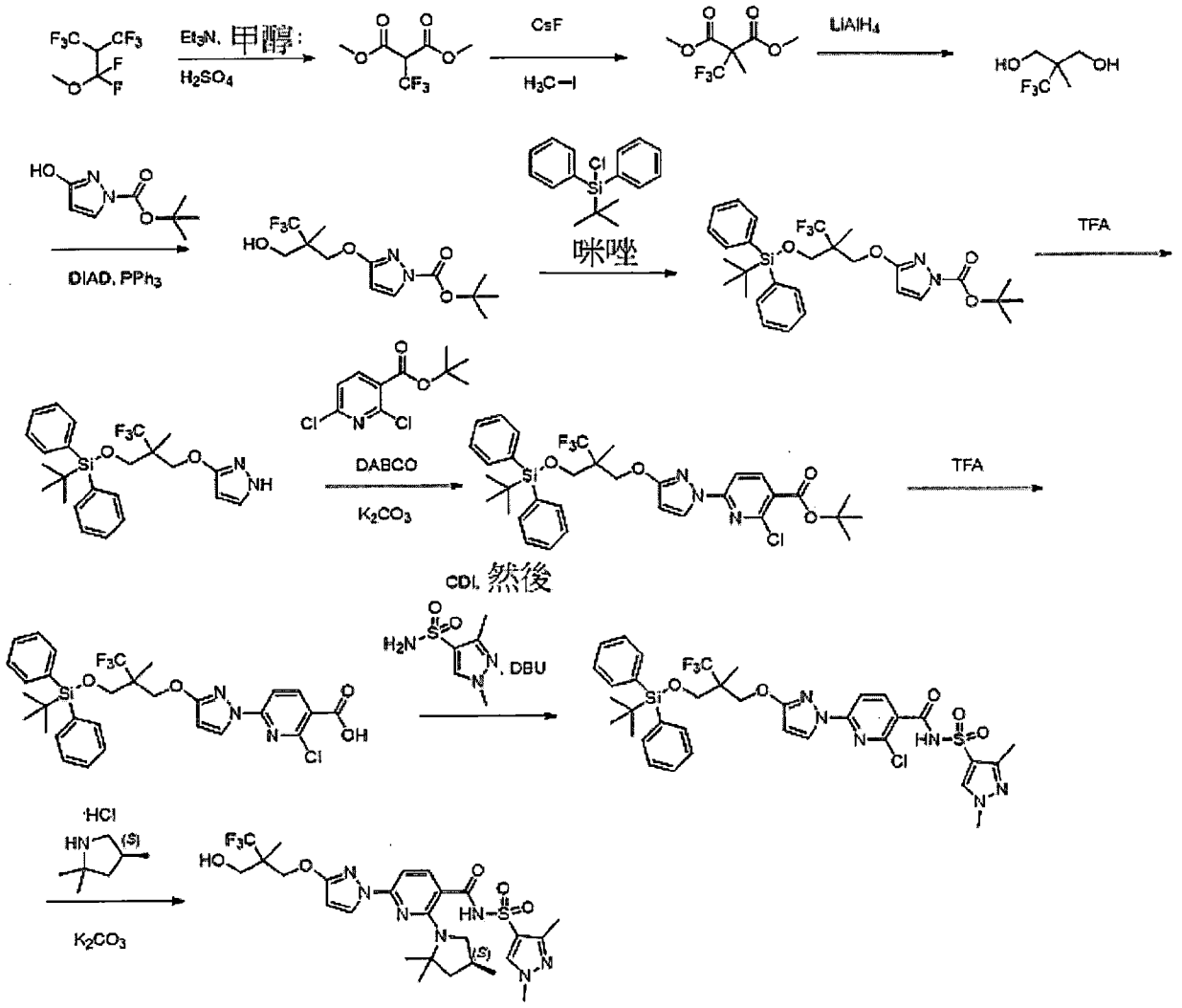
步驟中。獲得 2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(61 mg, 83.70%)。ESI-MS m/z 計算值 500.0845，實驗值 501.0 (M+1)+；滯留時間：1.67 分鐘。

步驟 6：6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

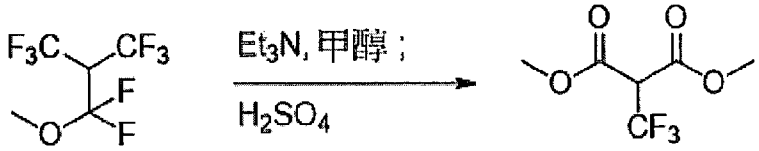


【0474】 將 2-氯-6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(61 mg, 0.1218 mmol)溶解於 DMSO (2 mL)中。相繼添加(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (大約 54.69 mg, 0.3654 mmol)及磨細的碳酸鉀(大約 101.0 mg, 0.7308 mmol)。密封反應小瓶並將其在 130°C下攪拌隔夜。用乙酸乙酯(50 mL)稀釋反應混合物並用檸檬酸水溶液(1 N, 2× 50 mL)及鹽水(1× 50 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在 24 公克矽膠管柱上利用 0-5% MeOH/DCM 梯度溶離進行矽膠管柱層析來分離產物，以得到 6-[3-[(2,2-二氟-1-甲基-環丙基)甲氧基]吡唑-1-基]-*N*-(1,5-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(20.3 mg, 28.85%) ESI-MS m/z 計算值 577.2283，實驗值 578.5 (M+1)+；滯留時間：1.99 分鐘。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 45)之合成



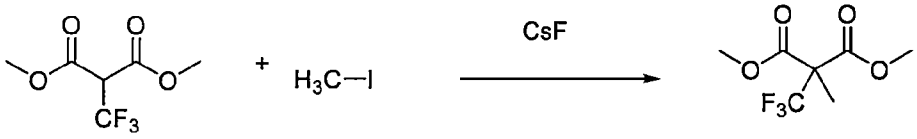
步驟 1： 2-(三氟甲基)丙烷二酸二甲酯



【0475】 將 2-[二氟(甲氧基)甲基]-1,1,1,3,3,3-六氟-丙烷(4.64 g, 19.99 mmol)溶解於無水 DMF (4 mL)中並在冰浴中冷卻。藉由注射器逐滴添加三乙胺(5.6 mL, 40.18 mmol)，隨後逐滴添加甲醇(4 mL, 98.75 mmol)且在 0°C下繼續攪拌 90 分鐘。將反應混合物倒入具有 70 mL 水之分液漏斗中，並分離所得有機層。用 2× 40 mL 乙醚進一步萃取水層，且合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。然後將硫酸(0.5 mL, 9.380 mmol)添加至所得油狀物中，並將反應物在室溫下攪拌 16 小時。然後將反應混合物倒入 40 mL 冷凍水中並用 3×20mL 乙醚萃取。用鹽水

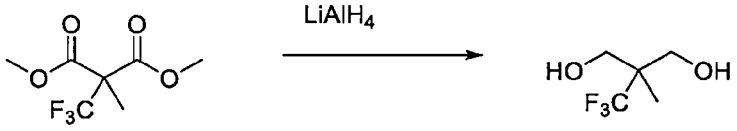
洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。然後藉由二氧化矽層析使用 0-90%乙酸乙酯於己烷中之梯度純化粗製物質以得到無色油狀 2-(三氟甲基)丙烷二酸二甲酯(1.79 g, 45%)，其中剩餘一些溶劑，但其不經額外純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.39 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H)。

步驟 2：2-甲基-2-(三氟甲基)丙烷二酸二甲酯



【0476】 在二甘二甲醚(18 mL)中合併 2-(三氟甲基)丙烷二酸二甲酯(1.79 g, 8.945 mmol)及碘甲烷(640 μL, 10.28 mmol)，且一次性添加氟化銫(4.1 g, 26.99 mmol)。然後將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在此時間之後，用 100 mL 水及 100 mL 乙醚稀釋反應混合物，並分離有機物。用另外 50 mL 乙醚萃取水層併合併有機物並用 50 mL 水、然後用鹽水洗滌，並經硫酸鈉乾燥。在過濾之後，濃縮反應混合物以得到 6 g 粗製油狀物。使粗製物質經受二氧化矽上使用 0-100%乙酸乙酯於己烷中之梯度之管柱層析。合併級分並濃縮。然後用 250 mL 乙醚稀釋所得油狀物並用 10×50mL 水及 1×50 mL 鹽水洗滌以去除在層析後剩餘之二甘二甲醚。濃縮有機物並經硫酸鈉乾燥以得到淡黃色油狀物(剩餘一些殘餘溶劑)。該物質不經額外純化即用於下一步驟中。2-甲基-2-(三氟甲基)丙烷二酸二甲酯(880 mg, 46%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.79 (s, 6H), 1.65 (q, J = 0.8 Hz, 3H)。

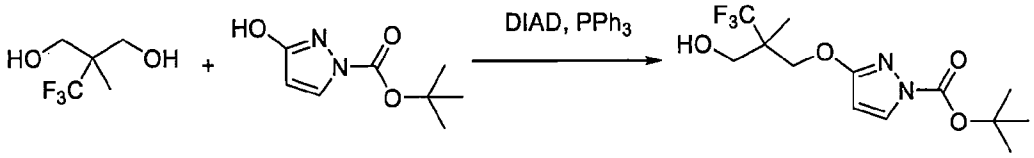
步驟 3：2-甲基-2-(三氟甲基)丙烷-1,3-二醇



【0477】 在 0°C下將溶解於無水 THF (8.218 mL)中之 2-甲基-2-(三氟甲基)丙烷二酸二甲酯(880 mg, 4.109 mmol)逐滴添加至鋁氫化鋰之溶液(8 mL 2 M, 16.00 mmol) (於 THF 中)中。20 分鐘後，使反應混合物升溫至室溫，並再攪拌 5 小時。

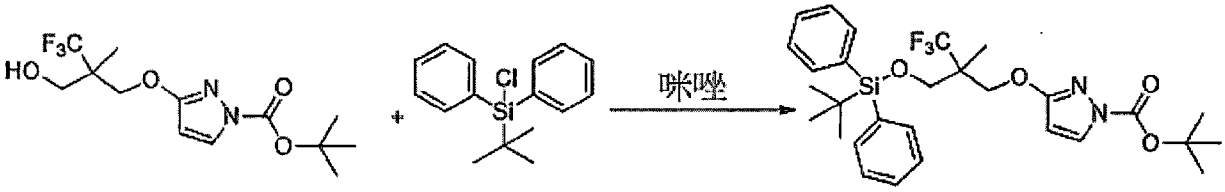
然後使反應混合物再次冷卻至 0°C，並用 2 mL 水及 2 mL 1M NaOH 小心淬滅。在室溫下攪拌 20 分鐘之後，用乙醚稀釋反應混合物，藉助矽藻土過濾，然後經硫酸鈉充分乾燥並濃縮。然後藉由矽膠層析使用 0-100%乙酸乙酯於己烷中之梯度純化此粗製物質，得到無色固體。2-甲基-2-(三氟甲基)丙烷-1,3-二醇(280 mg, 43%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 0.97 (d, J = 0.7 Hz, 3H)。

步驟 4： 3-[3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



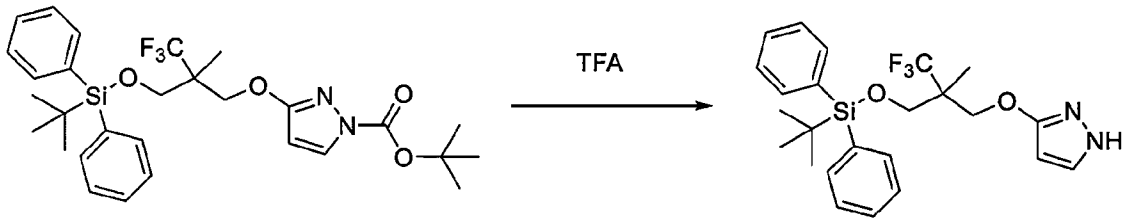
【0478】 將 2-甲基-2-(三氟甲基)丙烷-1,3-二醇(278 mg, 1.758 mmol)、3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(324 mg, 1.759 mmol)及 PPh_3 (507 mg, 1.933 mmol)溶解於 THF (11.72 mL)中，並在冰浴中冷卻至 0°C。藉由注射器逐滴添加 DIAD (358 μL, 1.848 mmol)並使反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌 16 h。UPLC/LCMS 顯示極少轉化為期望產物，並使反應溫度增加至 60°C。至產物之轉化率增加，然後在 7 小時後停止。自反應物去除熱，且在減壓下去除溶劑。然後將剩餘油狀物溶解於 60 mL 乙酸乙酯中，並用 50 mL 1N NaOH 洗滌。用 2×40mL 乙酸乙酯進一步萃取水層，並用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。然後藉由矽膠層析採用乙酸乙酯於己烷中之 0-100%梯度純化粗製物質。合併純級分並濃縮以得到 3-[3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(115 mg, 20%) ESI-MS m/z 計算值 324.1297，實驗值 325.3 (M+1)+；滯留時間：0.58 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 11.2、5.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 11.2、5.6 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.14 (s, 3H)。

步驟 5：3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0479】 將 3-[3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(113 mg, 0.3484 mmol)及咪唑(47 mg, 0.6904 mmol)溶解於 DMF (696.8 μL)中並在冰浴中冷卻。然後一次性添加第三丁基-氯-二苯基-矽烷(110 μL, 0.4230 mmol)，且在 15 分鐘後去除冰浴並將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加 2 mL 飽和氯化銨水溶液並將反應物攪拌 10 分鐘，然後用乙醚(50 mL)及另外飽和氯化銨(10mL)及水(30mL)進一步稀釋。分離各層，並用乙醚將水性部分再萃取兩次，然後用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析使用乙酸乙酯於已烷中之 0-20%梯度純化所得油狀物，以得到無色油狀(未鑑別所存在雜質，但不經額外純化即用於下一步驟中) 3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(195 mg, 99%)。ESI-MS m/z 計算值 562.2475，實驗值 563.4 (M+1)+；滯留時間：0.97 分鐘

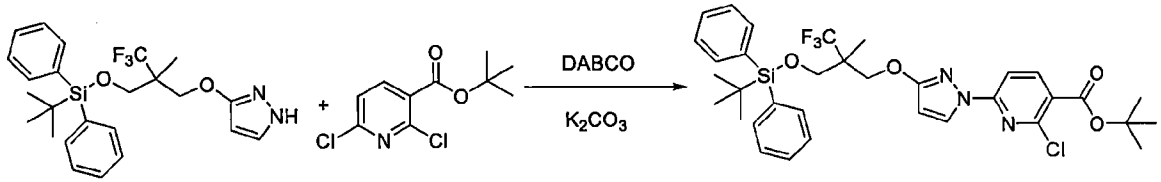
步驟 6：第三丁基-二苯基-[3,3,3-三氟-2-甲基-2-(1H-吡唑-3-基氧基甲基)丙氧基]矽烷



【0480】 將 3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-甲酸第三丁基酯(195 mg, 0.3465 mmol)溶解於具有 TFA (350 μL, 4.543 mmol)之 DCM (4.062 mL)中並將反應物在室溫下攪拌 60 分鐘。添加已烷(1 mL)，

並蒸發反應物。將所得油狀物分配於乙酸乙酯(10 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)之間。分離有機物，並用另外 2×10mL 乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並蒸發以得到無色油狀(存在未鑑別之雜質，但其不經進一步純化即用於下一步驟中)第三丁基-二苯基-[3,3,3-三氟-2-甲基-2-(1H-吡唑-3-基氧基甲基)丙氧基]矽烷(159 mg, 99%) ESI-MS m/z 計算值 462.19504，實驗值 463.4 (M+1)+；滯留時間：0.86 分鐘。

步驟 7：6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0481】 用第三丁基-二苯基-[3,3,3-三氟-2-甲基-2-(1H-吡唑-3-基氧基甲基)丙氧基]矽烷(159 mg, 0.3437 mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(110 mg, 0.4434 mmol)、K_2CO_3 (76 mg, 0.5499 mmol) (在研缽中剛剛磨碎)及無水 DMF (572.8 μL)裝填氮氣吹掃之小瓶。添加 DABCO (7 mg, 0.06240 mmol)並在室溫下在氮下將混合物攪拌 16 小時。用乙酸乙酯(50 mL)及水(50 mL)稀釋反應混合物並分離兩個相。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)進一步萃取水相。用鹽水洗滌合併之萃取物並經硫酸鈉乾燥並在減壓下去除溶劑。使物質經受在矽膠上使用乙酸乙酯(0-5%)於己烷中之梯度之急速層析。合併純級分並在減壓下去除溶劑，以得到 6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(170 mg, 73%) ESI-MS m/z 計算值 673.23505，實驗值 674.5 (M+1)+；滯留時間：0.87 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 4H), 7.50 - 7.40 (m, 6H), 6.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J =

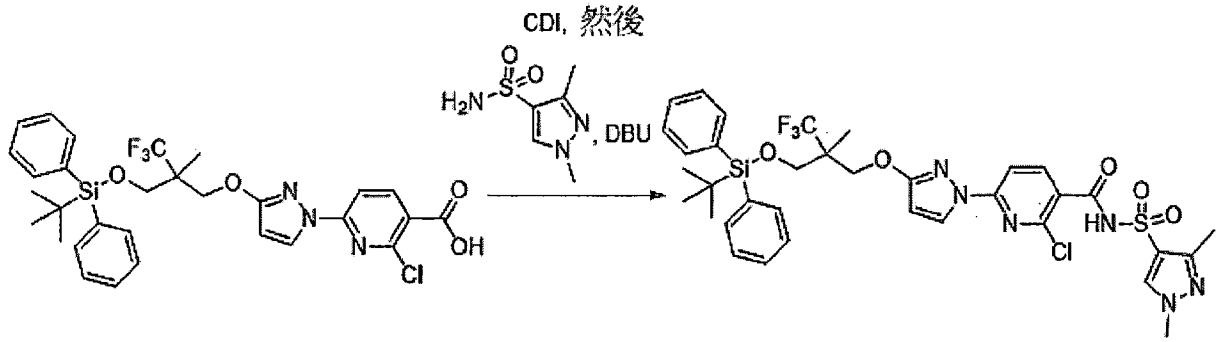
10.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。

步驟 8：6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸



【0482】 在二氯甲烷(1.703 mL)中合併 6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸第三丁基酯(170 mg, 0.2521 mmol)及 TFA (450 μL, 5.841 mmol)且在室溫下攪拌 4 小時。蒸發反應物。添加己烷並再次蒸發混合物以得到白色固體 6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(117 mg, 75%) ESI-MS m/z 計算值 617.1724，實驗值 618.5 $(M+1)^+$；滯留時間：0.63 分鐘。

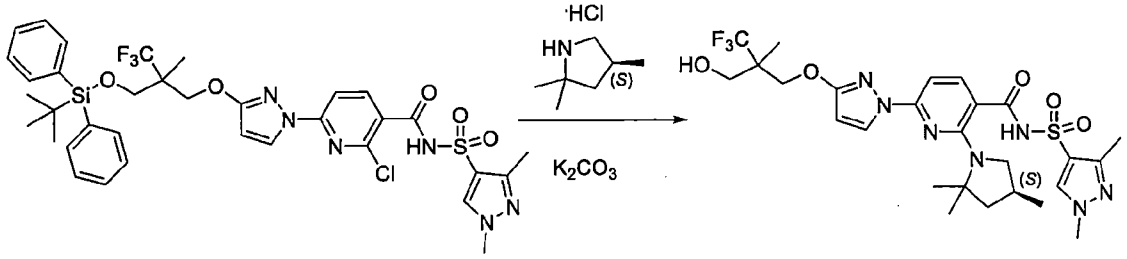
步驟 9：6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺



【0483】 在 THF (200 μL)中合併 6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(40 mg, 0.06471 mmol)及 CDI (14 mg, 0.08634 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(14 mg, 0.07990 mmol)及 DBU (13 μL, 0.08693 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 2 h。用 10 mL 1 M 檸檬酸稀釋反應混合物並用 3× 10 mL 乙酸乙酯萃取。

用水、鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體，其不經進一步純化即用於下一步驟中(剩餘一些起始物質)。6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(48 mg, 96%) ESI-MS m/z計算值 774.2034，實驗值 775.5 $(M+1)^+$；滯留時間：0.6 分鐘

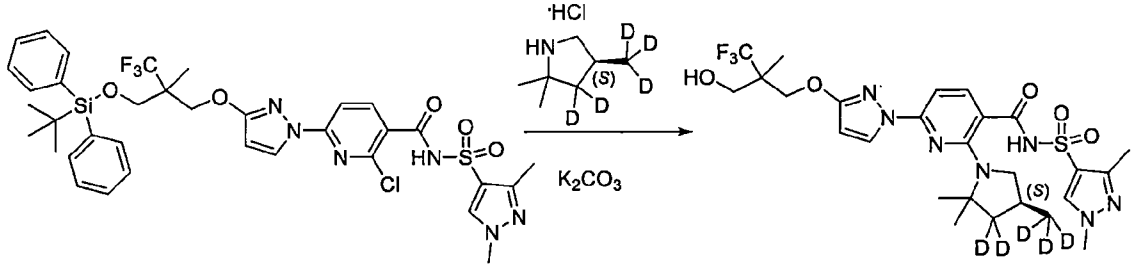
步驟 10：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0484】 在 DMSO (154.8 μL)中合併 6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(48 mg, 0.06191 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (56 mg, 0.3742 mmol)及碳酸鉀(103 mg, 0.7453 mmol)並在 130°C下加熱 9 小時。使反應物冷卻至室溫並用 15 mL 1M 檸檬酸及 20 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上層析(利用於 DCM 中之 0-10%甲醇溶離)來純化反應混合物，並分離已在反應條件下脫矽基化之產物之一部分。藉由利用 HCl 改質劑之製備型 HPLC (1-99ACN)進一步純化此物質，在用乙酸乙酯萃取且在減壓下濃縮之後得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-[3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(8 mg, 21%) ESI-MS m/z計算值 613.22943，實驗值 614.4 (M+1)+；滯留時間：1.81 分鐘。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 2.71 - 2.62 (m, 1H),

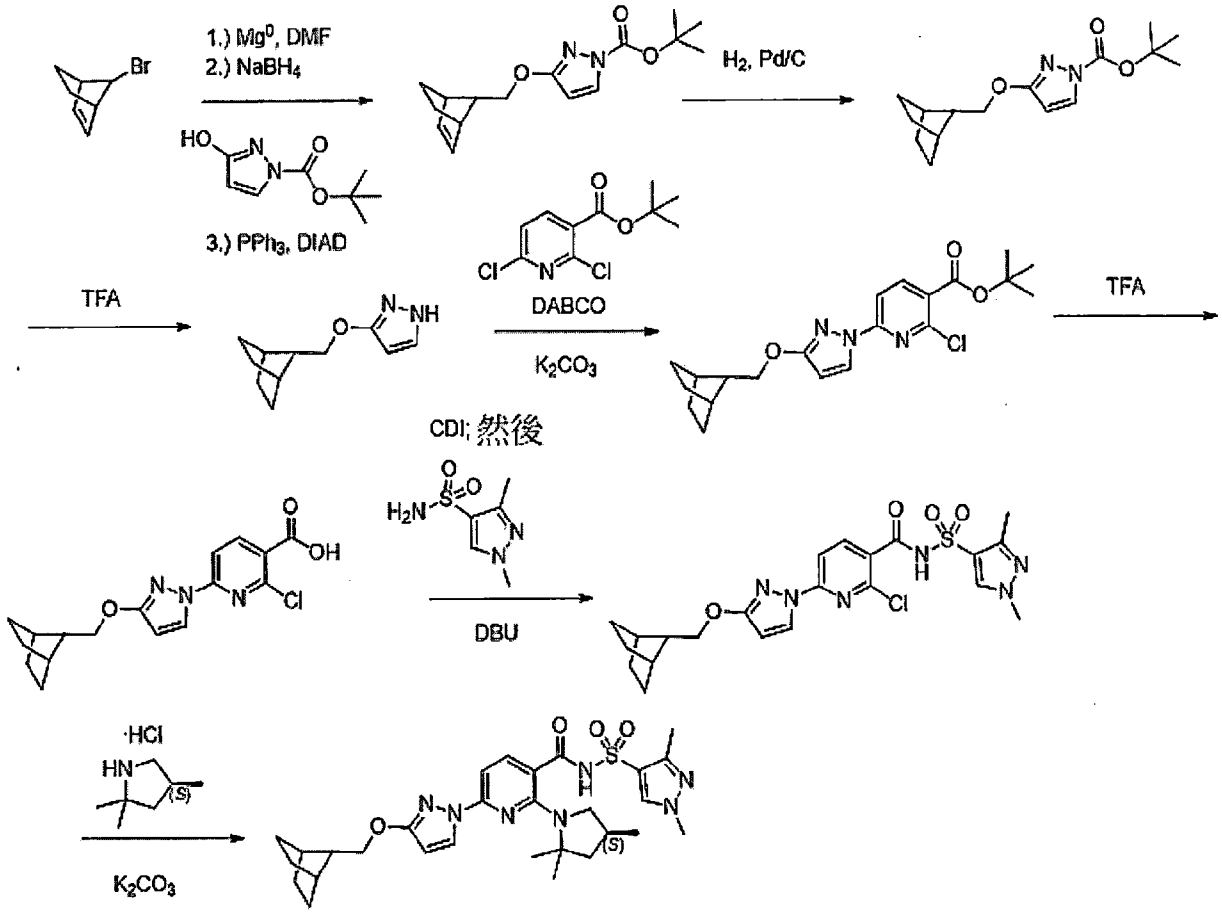
8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 11.2、5.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 1.43 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-(甲基-d3)吡咯啶-1-基-3,3-d2)-6-(3-(3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(化合物 4)

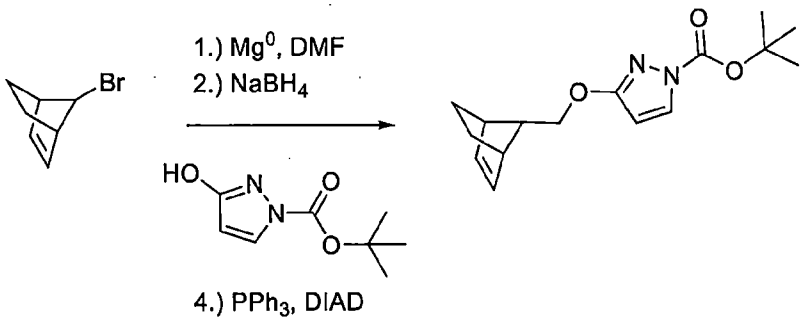


【0485】 在 DMSO (3 mL)及二甲氧基乙烷(0.5 mL)中合併 6-[3-[2-[[第三丁基(二苯基)矽基]氧基甲基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-吡啶-3-甲醯胺(900 mg, 1.16 mmol)、(4*S*)-3,3-二氘代-2,2-二甲基-4-(三氘代甲基)吡咯啶(鹽酸鹽)(1.8 g, 12 mmol)及碳酸鉀(3.2 g, 23 mmol)並在 130°C下加熱 2 天。使反應物冷卻至室溫並用 20 mL 1M 檸檬酸及 40 mL 乙酸乙酯稀釋。分離水層及有機層，並用 50 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上層析來純化反應混合物以得到游離醇 N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-2-((S)-2,2-二甲基-4-(甲基-d3)吡咯啶-1-基-3,3-d2)-6-(3-(3,3,3-三氟-2-(羥甲基)-2-甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼醯胺(0.7 g, 98%) ESI-MS m/z 計算值 618.26，實驗值 619.7 $(M+1)^+$；滯留時間：5.06 分鐘(17 分鐘運行)。

N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物 52)之合成



步驟 1-3： 3-(7-雙環[2.2.1]庚-2-烯基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



步驟 1：雙環[2.2.1]庚-2-烯-7-甲醛

【0486】 在小瓶中在無水乙醚(4 mL)中合併 7-溴雙環[2.2.1]庚-2-烯(400 mg, 2.311 mmol)及鎂(67 mg, 2.757 mmol) (表面經刮擦)，並將其加熱至 40°C並保持 2 小時，此時鎂大多消耗但未完全消耗。然後使反應混合物冷卻至 0°C，且逐滴添加 DMF (220 μL, 2.841 mmol)，使得形成白色固體沈澱物。使反應混合物返回至

40°C並再保持 2 小時，然後冷卻至室溫並用 3 mL 0.1 M HCl 淬滅。在用 25 mL 水及 25 mL 乙醚稀釋之後，分離各層，並用另外 3× 20 mL 乙醚萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物並經硫酸鈉乾燥，然後部分地濃縮至小於 1 mL 之體積，然後不經分離即用於下一步驟中。

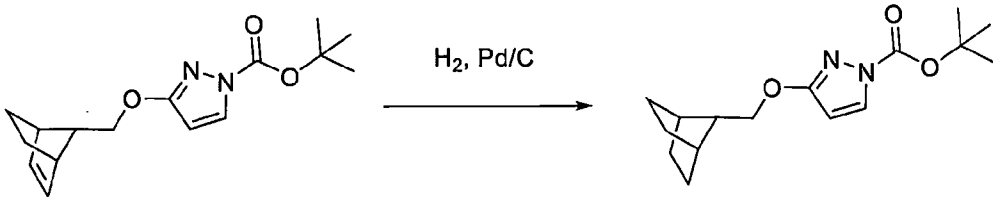
步驟 2：7-雙環[2.2.1]庚-2-烯基甲醇

【0487】 用甲醇(3 mL)稀釋來自先前步驟之混合物並在冰浴中冷卻至 0°C。添加硼氫化鈉(262 mg, 6.925 mmol)，並將反應混合物攪拌 2 小時，在此時間期間冰大多融化。用 3 mL 飽和氯化銨淬滅反應混合物，然後用 20 mL 水及 20 mL 乙酸乙酯稀釋。分離有機物，並用另外 4× 20 mL 乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機物並經硫酸鈉乾燥，然後濃縮成油狀物。所得粗製混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 3：

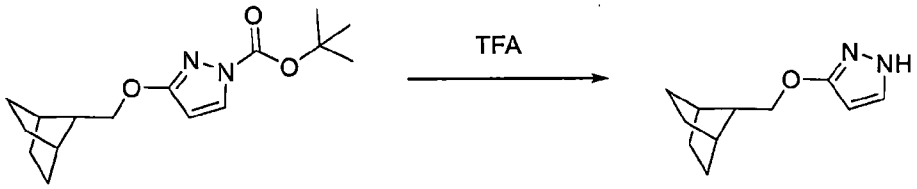
【0488】 在 THF (6 mL)中將來自步驟 2 之粗製物質與 PPh_3 (606 mg, 2.310 mmol)及 3-羥基吡唑-1-甲酸第三丁基酯(426 mg, 2.313 mmol)合併，然後冷卻至 0°C，此時逐滴添加 DIAD (448 μL, 2.313 mmol)。30 分鐘後使反應混合物升溫至室溫並攪拌 1 小時。然後使反應溫度增加至 50°C並保持 1 小時，但似乎快速變得髒亂，並返回至室溫並再保持 16 小時。然後用 100 mL 乙酸乙酯稀釋反應混合物，並用 50 mL 1M NaOH 水溶液洗滌，並用另外 50 mL 乙酸乙酯萃取水層。然後用鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上急速層析來純化所得物質以得到具有大量未經鑑別雜質之 3-(7-雙環[2.2.1]庚-2-烯基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(20 mg, 2%) ESI-MS m/z 計算值 290.16306，實驗值 291.3 (M+1)+；滯留時間：0.74 分鐘。

步驟 4： 3-(降菪烷-7-基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



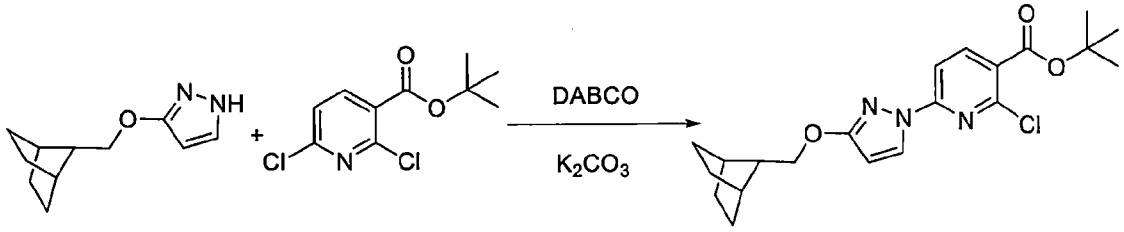
【0489】 在乙醇(500 μL)中將 3-(7-雙環[2.2.1]庚-2-烯基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.04959 mmol)與碳載 10%鈀(20 mg, 0.01879 mmol)合併，並使來自氣球之氫氣鼓泡通過反應混合物達 15 分鐘，並將反應物再攪拌 6 小時，其中氫氣球在溶劑位準以上。然後將反應混合物過濾並濃縮以得到 3-(降萜烷-7-基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(17 mg, 84%) ESI-MS m/z 計算值 292.17868，實驗值 293.3 (M+1)+；滯留時間：0.83 分鐘。

步驟 5：3-(降萜烷-7-基甲氧基)-1H-吡唑



【0490】 將 3-(降萜烷-7-基甲氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(17 mg, 0.0412 mmol)溶解於具有 TFA (大約 84.81 mg, 57.30 μL, 0.7438 mmol)之二氯甲烷(1 mL)中並在室溫下攪拌 1 小時。然後在減壓下濃縮反應混合物。添加己烷並再濃縮反應混合物以得到 3-(降萜烷-7-基甲氧基)-1H-吡唑(11 mg, 83%) ESI-MS m/z 計算值 192.12627，實驗值 193.1 (M+1)+；滯留時間：0.56 分鐘

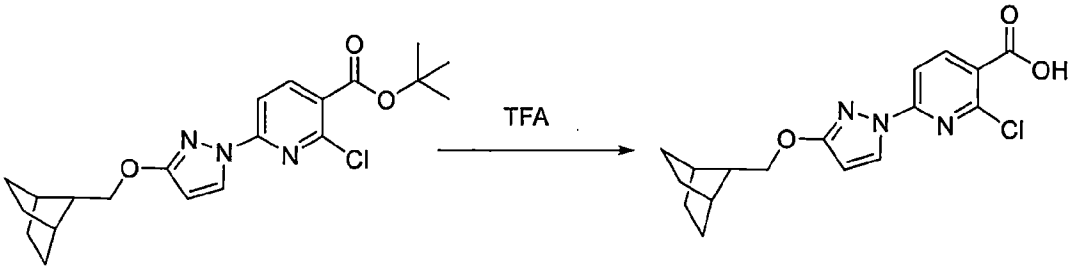
步驟 6： 2-氯-6-[3-(降萜烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0491】 在氮下用 2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(14 mg, 0.05643 mmol)、3-(降萜烷-7-基甲氧基)-1H-吡唑(11 mg, 0.04119 mmol)及 K_2CO_3 (10 mg, 0.07236 mmol) (在研缽中剛剛磨碎)及無水 DMF (200 μL)裝填反應小瓶。添加 DABCO (1

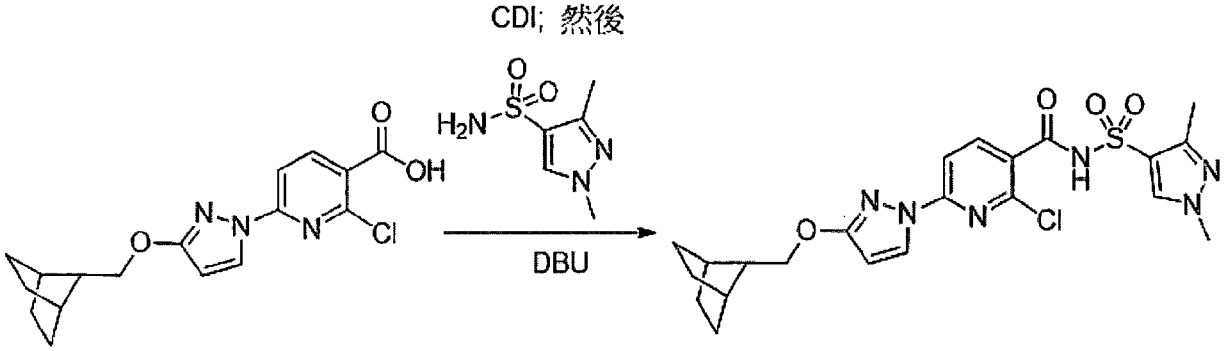
mg, 0.008915 mmol)並在室溫下在氮下將混合物攪拌 8 小時。用乙酸乙酯(10 mL)及水(10 mL)稀釋反應混合物並分離兩個相。用乙酸乙酯(2 × 10 mL)進一步萃取水相。用鹽水洗滌合併之萃取物，經硫酸鈉乾燥並在減壓下去除溶劑。使物質經受在矽膠上使用乙酸乙酯(0 至 20%)於己烷中之梯度之急速層析。合併純級分並在減壓下去除溶劑，以得到 2-氯-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(9 mg, 39%) ESI-MS m/z 計算值 403.16626，實驗值 404.3 (M+1)+；滯留時間：0.95 分鐘。

步驟 7：2-氯-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸



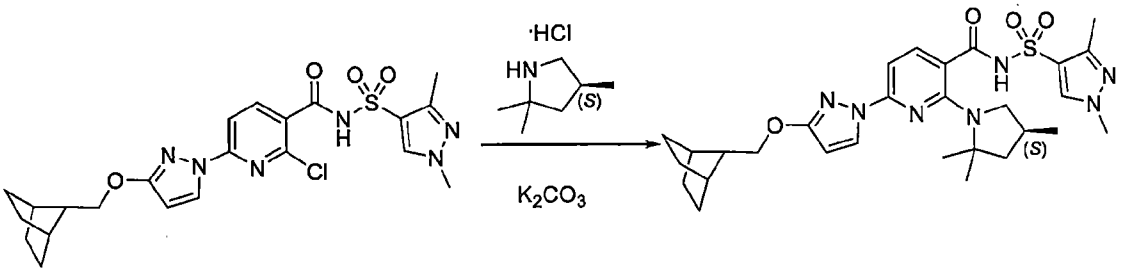
【0492】 在二氯甲烷(90.00 μL)中合併 2-氯-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(9 mg, 0.02228 mmol)及 TFA (30 μL, 0.3894 mmol)並在 40℃下加熱 2 h。在減壓下蒸發溶劑，然後添加己烷並再次蒸發混合物以得到白色固體 2-氯-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(7 mg, 90%) ESI-MS m/z 計算值 347.10367，實驗值 348.2 (M+1)+；滯留時間：0.76 分鐘。

步驟 8：2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0493】 在 THF (100 μL)中合併 2-氯-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(7 mg, 0.02013 mmol)及 CDI (5 mg, 0.03084 mmol)並在室溫下攪拌 2 小時。相繼添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺醯胺(54.233 mg, 0.3095 mmol)及 DBU (8 μL, 0.05350 mmol)並將反應物在室溫下再攪拌 16 h。用 10 mL 1 M 檸檬酸稀釋反應混合物並用 3× 10 mL 乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機物，經硫酸鈉乾燥並濃縮以得到白色固體，其不經進一步純化即用於下一步驟中。2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(10 mg, 98%) ESI-MS m/z 計算值 504.13464，實驗值 505.3 (M+1)+；滯留時間：0.74 分鐘。

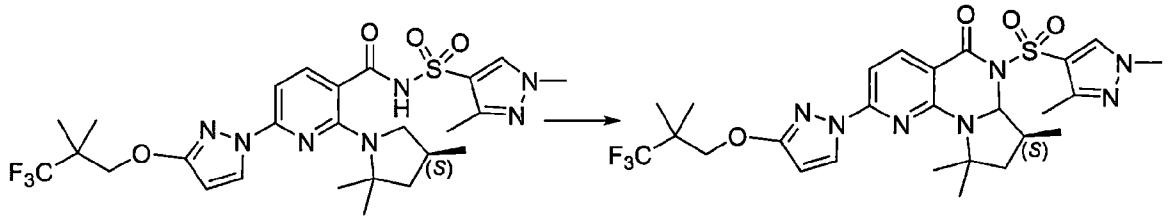
步驟 9：N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0494】 在 DMSO (150 μL)中合併 2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(10 mg, 0.01980 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶(鹽酸鹽) (15 mg, 0.1002 mmol)及碳酸鉀(27 mg, 0.1954 mmol)並在 130°C下加熱 16 h。使反應物冷卻至室溫並用 15 mL 乙酸乙酯及 15 mL 1M 檸檬酸稀釋。分離水層及有機層，並用 15 mL 乙酸乙酯將水層再萃取兩次。合併有機物，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由利用 HCl 改質劑之製備型 HPLC (1-99ACN)(運行 30 分鐘)純化所得粗製物。濃縮含有產物之級分並在真空下乾燥以得到 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(降菩烷-7-基甲氧基)吡唑-1-基]-2-

[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(2 mg, 17%) ESI-MS m/z 計算值 581.27844，實驗值 582.5 (M+1)+；滯留時間：2.32 分鐘。

(7S)-6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺醯基)-7,9,9-三甲基-2-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)-6a,7,8,9-四氫吡啶并[3,2-e]吡咯并[1,2-a]嘧啶-5(6H)-酮(化合物 36)之合成



【0495】 在 DMA (880.7 μL)中合併 N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(50.5 mg, 0.08450 mmol)、NaOAc (13.86 mg, 0.1690 mmol)、水(15.22 mg, 15.22 μL, 0.8450 mmol)及[Ir{dF(CF3)ppy}2(dtbpy)]PF6 (94.80 mg, 0.08450 mmol)，並將反應混合物置於 23 WCFL 光源附近並保持 1.5 h。將反應物在未進行任何後處理下直接注入至矽膠管柱上。藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離來純化粗製混合物。產物經 DMA 污染，因此藉由矽膠層析利用於己烷中之 0-100%乙酸乙酯溶離再純化產物以得到 C26H32F3N7O4S (10.4 mg, 21%) ESI-MS m/z 計算值 595.2189，實驗值 596.4 (M+1)+；滯留時間：2.4 分鐘。

化合物 1 之噴霧乾燥分散物(SDD)之製備

【0496】 使用 Buchi 微型噴霧乾燥機 B290 製備化合物 1 之噴霧乾燥分散物。將 HPMCAS-HG (6.0 公克)溶解於 200 mL MeOH (甲醇)/DCM (二氯甲烷) (1/3)中，並添加化合物 1 (15.0 公克)並攪拌 30 分鐘，形成澄清溶液。在以下條件下噴霧乾燥所得溶液，得到 50 wt%化合物 1/50 wt% HPMCAS- HG 噴霧乾燥分散物(產率：70%，固體負荷：13%)。

	條件
入口溫度(°C)	80

出口溫度(℃)	39
氮壓力(PSI)	95
抽氣器(%)	100
泵(%)	25
轉子流量計(mm)	60
過濾器壓力(毫巴)	-50
冷凝器溫度(℃)	-10

【0497】 如下製備化合物 1 之其他 SDD：將 400mg 化合物 1 添加至 100mg 以下聚合物中之一者中：HPMC E15、HPC、HPMCAS-HF 及 PVP VA64。藉由攪拌隔夜將所得四種混合物中之每一者溶解於 40mL 第三丁醇中且然後在丙酮/乾冰浴中急速冷凍溶液。經 72 小時將冷凍試樣凍乾(0.01 毫巴真空，-55C 收集器)。藉由 XRPD 確定凍乾試樣為非晶形。

用於檢測及量測化合物之 F508del-CFTR 調節劑性質之分析

用於分析 F508del-CFTR 調節劑之性質之膜電位光學方法

【0498】 該分析利用螢光電壓敏感性染料使用螢光讀板儀(例如，FLIPR III, Molecular Devices, Inc.)量測膜電位變化作為 NIH 3T3 細胞中功能 F508del 增加之讀出值。反應之驅動力係連同通道活化且在細胞先前已加載電壓敏感性染料之後藉由單一液體添加步驟處理化合物之同時產生氯離子梯度。

A1. F508del-CFTR 調節劑之鑑別

【0499】 為鑑別 F508del 之調節劑，研發出基於螢光之 HTS 分析格式。此 HTS 分析利用螢光電壓敏感性染料在 FLIPR III 上量測膜電位變化作為 F508del NIH 3T3 細胞之門控(傳導)增加之量測。反應之驅動力係連同通道活化且在細胞先前已加載電壓敏感性染料之後藉由單一液體添加步驟處理化合物之同時產生氯離子梯度。使用本文所闡述之分析獲得之化合物 1-65 之資料概述於下表 9 中。例如，使用此方法，化合物 1 具有小於 3 μM 之 EC_{50} 及相對於化合物 II≥ 100%之功效%。

溶液

【0500】 1號電解液：(以 mM 計) NaCl 160、KCl 4.5、$CaCl_2$ 2、$MgCl_2$ 1、HEPES 10 (pH 7.4，利用 NaOH)、葡萄糖 10。

【0501】 無氯化物之電解液：用葡萄糖酸鹽取代 1 號電解液(上文)中之氯化物鹽。

細胞培養

【0502】 使用穩定表現 F508del 之 NIH3T3 小鼠纖維母細胞光學來量測膜電位。在 37°C及 5% CO_2 及 90%濕度下在 175 cm^2 培養瓶中在補充有 2 mM 麩醯胺酸、10 %胎牛血清、1 XNEAA、β-ME、1 X 青黴素/鏈黴素(pen/strep)及 25 mM HEPES 之達爾伯克改良之伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)中維持細胞。對於所有光學分析，將細胞以 12,000 個細胞/孔接種於 384 孔基質膠塗覆之板中並在 37°C下培養 18-24 小時用於加強劑分析。對於校正分析，將細胞在 37°C下在具有及沒有化合物下培養 18 至 24 小時。用於分析化合物之 F508del 調節性質之電生理學分析。

尤斯室分析(Ussing Chamber Assay)

【0503】 在表現 F508del 之極化氣道上皮細胞中實施尤斯室實驗以進一步描述在光學分析中鑑別之 F508del 調節劑。自支氣管組織分離非 CF 及 CF 氣道上皮，如先前所闡述進行培養(Galietta, L.J.V., Lantero, S., Gazzolo, A., Sacco, O., Romano, L., Rossi, G.A.及 Zegarra-Moran, O. (1998) In Vitro Cell. Dev. Biol. **34**, 478-481)，並將其平鋪至用 NIH3T3 調整之培養基預塗覆之 Costar® Snapwell™ 過濾器上。4 天後，去除頂端培養基並使細胞在空氣液體界面處生長>14 天，之後使用。此產生單層完全分化之柱狀細胞，該等細胞具纖毛，此為氣道上皮特徵性之特性。自沒有任何已知肺病之不吸菸者分離非 CF HBE。自患有在另一對偶

基因上造成突變之不同疾病且對於 F508del 為同型接合或對於 F508del 為複合異型接合之患者分離 CF-HBE。

【0504】 將在 Costar® Snapwell™細胞培養插件上生長之 HBE 安裝於尤斯室(Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)中，並使用電壓箝系統量測在存在基底外側至頂端 Cl^- 梯度(I_{SC})下之跨膜電阻及短路電流(Department of Bioengineering, University of Iowa, IA)。簡言之，在電壓箝記錄條件($V_{保持}$ = 0 mV)及 37°C下檢查 HBE。基底外側溶液含有(mM) 145 NaCl、0.83 K_2HPO_4、3.3 KH_2PO_4、1.2 $MgCl_2$、1.2 $CaCl_2$、10 葡萄糖、10 HEPES (利用 NaOH 將 pH 調節至 7.35)，且頂端溶液含有(mM) 145 葡萄糖酸鈉、1.2 $MgCl_2$、1.2 $CaCl_2$、10 葡萄糖、10 HEPES (用 NaOH 將 pH 調節至 7.35)。

A2. F508del-CFTR 調節劑之鑑別

【0505】 典型方案利用基底外側至頂端膜之 Cl^- 濃度梯度。為建立此梯度，在基底外側膜上使用正常林格液(ringer)，而用等莫耳葡萄糖酸鈉(用 NaOH 滴定至 pH 7.4)替代頂端 NaCl 以得到跨越上皮之 Cl^- 濃度梯度。將調節劑在分析前 18 - 24 添加至基底外側或在分析期間添加至頂端側。在分析期間將佛司可林(Forskolin) (10 μM)添加至頂端側中以刺激 CFTR 介導之 Cl^- 運輸。

膜片箝記錄

【0506】 使用如先前所闡述之穿孔膜片記錄配置來監測 F508del-NIH3T3 細胞中之總 Cl^- 電流(Rae, J., Cooper, K., Gates, P.及 Watsky, M. (1991) *J. Neurosci. Methods***37**, 15-26)。在 22°C下使用 Axopatch 200B 膜片箝放大器(Axon Instruments Inc., Foster City, CA)實施電壓箝記錄。移液溶液含有(以 mM 計) 150 *N*-甲基-D-葡糖胺(NMDG)-Cl、2 $MgCl_2$、2 $CaCl_2$、10 EGTA、10 HEPES 及 240 μg/mL 兩性黴素 B (amphotericin-B) (用 HCl 將 pH 調節至 7.35)。細胞外培養基含有(以 mM 計) 150 NMDG-Cl、2 $MgCl_2$、2 $CaCl_2$、10 HEPES (用 HCl 將 pH 調節至 7.35)。

使用配備有 Digidata 1320 A/D 界面及 Clampex 8 (Axon Instruments Inc.)之 PC 實施脈衝生成、資料獲取及分析。為活化 F508del，將 10 μM 佛司可林及 20 μM 金雀異黃酮(genistein)添加至浴中且每 30 sec 監測電流-電壓關係。

A3. F508del-CFTR 調節劑之鑑別

【0507】 亦使用穿孔膜片記錄技術研究 F508del-CFTR 調節劑增加穩定表現 F508del 之 NIH3T3 細胞中之宏觀 F508del Cl^-電流($I_{F508del}$)之能力。自光學分析鑑別之調節劑引起 $I\Delta_{F508}$劑量依賴性增加，且在光學分析中觀察到類似效能及功效。

細胞培養

【0508】 使用穩定表現 F508del 之 NIH3T3 小鼠纖維母細胞進行全細胞記錄。在 37°C及 5% CO_2及 90 %濕度下在 175 cm^2培養瓶中在補充有 2 mM 麩醯胺酸、10 %胎牛血清、1 X NEAA、β-ME、1 X 青黴素/鏈黴素及 25 mM HEPES 之達爾伯克改良之伊格爾培養基中維持該等細胞。為進行全細胞記錄，將 2,500 至 5,000 個細胞接種於聚 L-離胺酸塗覆之玻璃蓋玻片上並在 37°C下在存在或不存在調節劑下培養 18 - 24 小時。

單通道記錄

【0509】 使用如先前所述之切除型內面向外式膜片記錄(excised inside-out membrane patch recording) (Dalemans, W., Barbry, P., Champigny, G., Jallat, S., Dott, K., Dreyer, D., Crystal, R.G., Pavirani, A., Lecocq, J-P., Lazdunski, M. (1991) *Nature* 354, 526 - 528)使用 Axopatch 200B 膜片箝放大器(Axon Instruments Inc.)觀察到在調節劑處理後在 NIH3T3 細胞中表現之 F508del-CFTR 之門控活性。移液溶液含有(以 mM 計)：150 NMDG、150 天門冬胺酸、5 $CaCl_2$、2 $MgCl_2$及 10 HEPES (用 Tris 鹼將 pH 調節至 7.35)。浴含有(以 mM 計)：150 NMDG-Cl、2 $MgCl_2$、5 EGTA、10 TES 及 14 Tris 鹼(用 HCl 將 pH 調節至 7.35)。在切除之後，藉由添加 1 mM Mg-ATP、75 nM cAMP 依賴性蛋白質激酶(PKA；Promega Corp. Madison, WI)之

催化亞單元及 10 mM NaF 以抑制蛋白質磷酸酶來活化 wt-及 F508del，此防止電流下降。移液電位維持為 80 mV。自含有≤2 個活性通道之膜片分析通道活性。同時開放之最大數量決定實驗過程期間活性通道之數量。為測定單通道電流幅值，以 100 Hz「離線」過濾自 120 sec 之 F508del 活性記錄之資料且然後使用該資料來使用 Bio-Patch 分析軟體(Bio-Logic Comp. France)構建利用多高斯(multigaussian)函數擬合之全點幅值直方圖。自 120 sec 之通道活性測定總微觀電流及開放概率(P_o)。P_o係使用 Bio-Patch 軟體或根據關係 $P_o = I/i(N)$測得，其中 I =平均電流，i =單通道電流幅值，且 N =膜片中活性通道之數量。

細胞培養

【0510】 使用穩定表現 F508del 之 NIH3T3 小鼠纖維母細胞進行切除型膜片箝記錄。在 37°C及 5% CO_2及 90%濕度下在 175 cm^2培養瓶中在補充有 2 mM 麩醯胺酸、10 %胎牛血清、1 X NEAA、β-ME、1 X 青黴素/鏈黴素及 25 mM HEPES 之達爾伯克改良之伊格爾培養基中維持該等細胞。對於單通道記錄，將 2,500 至 5,000 個細胞接種於聚 L-離胺酸塗覆之玻璃蓋玻片上並在 37°C下在存在或不存在調節劑下培養 18 - 24 小時。

B. 人類血清白蛋白(HSA)分析之層析測定

【0511】 在使用來自 Sigma Aldrich 之 ChiralPak® HSA 管柱(p/n：58469AST)之 UPLC-MS 系統上實施人類血清白蛋白(HSA)值之層析測定。移動相 A 由 50 mM 調節至 pH=7.4 之乙酸銨水溶液緩衝液組成，且移動相 B 為 2-丙醇。管柱區室保持 30°C之恆定溫度。藉由以下來測定 HSA 管柱上之滯留時間：在 2.5 分鐘內使用 0%至 30% B 之線性梯度注入 3 mL 0.5 mM 化合物(於 DMSO 中)，隨後在 30 %B 下保持 2 分鐘，及在 1.5 分鐘內進行 30%至 0% B 之最終平衡步驟，總運行時間為 6 分鐘。流速在整個梯度中保持恆定且設為 1.8 mL/min。根據先前公開之將管柱滯留時間與自透析實驗獲得之標準血漿蛋白質結合(PPB)值關聯之方

案(Valko 等人，2003)將 HSA 管柱上之化合物滯留時間轉化為 HSA%值。某些化合物之 HSA 資料在下文概述於下表 9 中。

【0512】 Valko, K., Nunhuck, S., Bevan, C., Abraham, M. H., Reynolds, D. P. Fast Gradient HPLC Method to Determine Compounds Binding to Human Serum Albumin。Relationships with Octanol/Water and Immobilized Artificial Membrane Lipophilicity. *J. of Pharm. Sci.***2003,** 92, 2236-2248。

C. 用於大鼠 IV 及 PO PK 研究之實驗方案

【0513】 將測試化合物以 3.0mg/kg 之單一標稱靜脈內劑量以於 10% NMP、10% solutol、15% EtOH、35% PEG400 及 30% D5W 中之溶液形式投與雄性 Sprague-Dawley 大鼠。亦將測試化合物以 3mg/kg 之單一標稱口服劑量以於 5%NMP、30%PEG400、10%TPGS、5%PVP-K30 中之溶液形式以 5mL/kg 劑量體積投與雄性 Sprague-Dawley 大鼠。使用 LC/MS/MS 實施血漿及劑量製備物之分析。

【0514】 使用 Watson LIMS 軟體, 版本 7.4.2 (Thermo Scientific Inc, Waltham, MA)內之 PK 功能藉由非區室藥物動力學方法來分析經排程(標稱)取樣時間之 Sprague-Dawley 大鼠中測試化合物之血漿濃度-時間曲線。使用線性梯形法則計算 AUC 值。

D. 用於 PXR 分析之實驗方案

【0515】 使用 DPX-2 細胞系活體外評估 PXR 介導之 CYP3A4 誘導之傾向。此細胞系已自 Puracyp Inc.獲得許可，其源於 HepG2 細胞且已經編碼人類 PXR 之基因以及連接至 CYP3A4 啟動子區及相關遠端及近端增強子之經修飾螢光素酶報告基因穩定轉染。

【0516】 該分析係以 384 孔格式運行且每一測試物品係以在 0.1μM 至 60 μM 範圍內之 11 個劑量來投與。在第 1 天，使先前已在室內擴增且冷藏保存之 DPX-

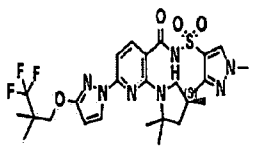
2細胞解凍並將其接種於組織培養板中。第二天，更換培養基並在含有測試物品、媒劑對照或陽性對照化合物、臨床驗證之 CYP3A4 誘導劑利福平(rifampicin)之培養基中培養細胞。將細胞在測試物品存在下培養 48 小時且然後使用基於螢光之分析(Cell Titer-Fluor, Promega)利用 EnVision 讀板儀(PerkinElmer)來評估細胞活力。隨後，藉由使用 Promega One-Glo 試劑系統使用相同讀板儀讀取發光來量測 CYP3A4 轉活化，其與螢光素酶活性成比例。

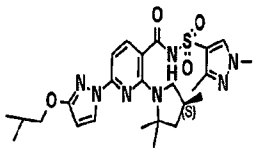
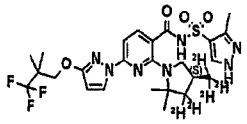
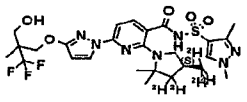
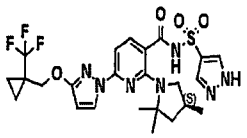
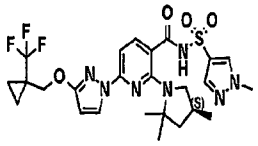
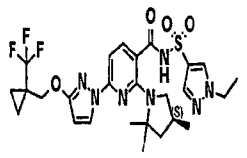
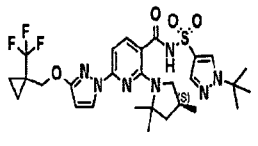
【0517】 Genedata 軟體包內之資料處理容許報告與媒劑對照相比之最大誘導倍數、CYP3A4 誘導劑之 EC_{50} 值及 11 點劑量反應曲線。該分析不使用具有小於 70%之細胞活力之孔，且未報告利福平陽性對照反應在效能或最大誘導倍數之預計範圍外之板。

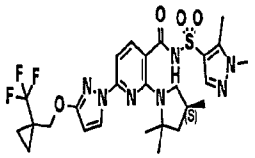
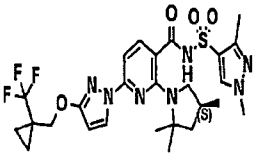
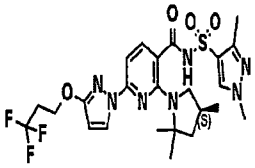
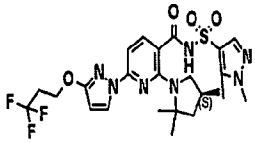
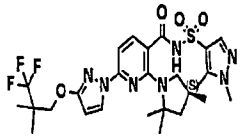
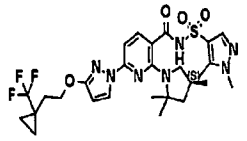
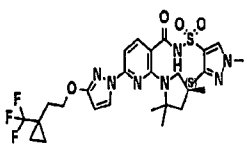
E. 化合物 1 至 65 之 CFTR 資料

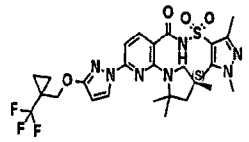
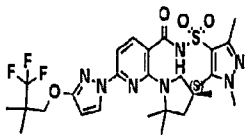
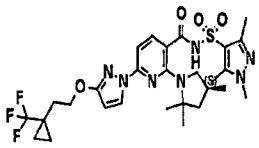
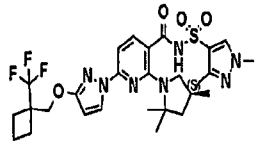
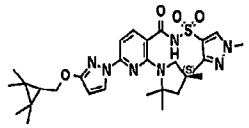
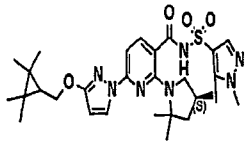
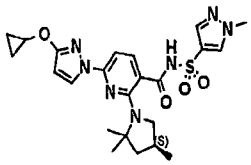
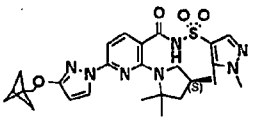
【0518】 式(I)化合物可用作 CFTR 活性之調節劑。下表 9 闡釋使用上述程序(上文在 A1 中闡述之分析)之表 9 之化合物之 EC50。下表 9 亦概述上文所闡述之某些化合物之 CFTR 活性(CFTR dF508 EC50)、PXR Max 誘導、大鼠 IV 清除率、大鼠 PO AUC 及大鼠 PO 資料。

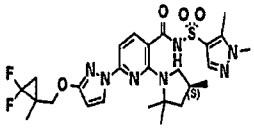
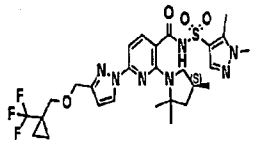
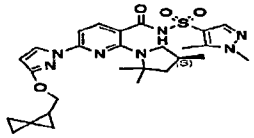
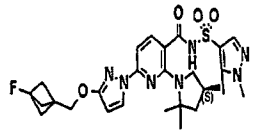
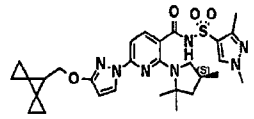
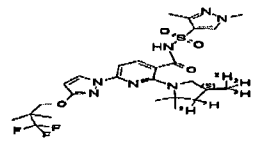
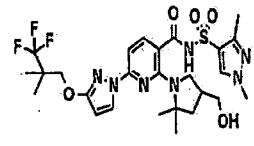
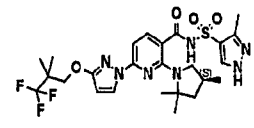
表 9. CFTR 活性及 HAS 資料

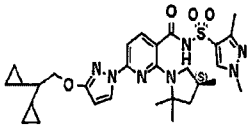
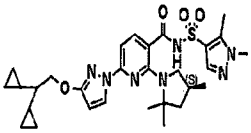
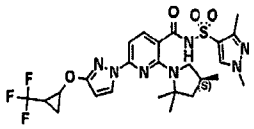
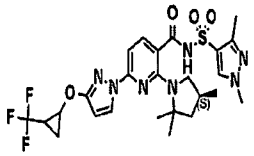
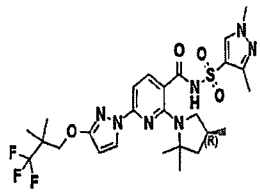
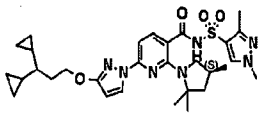
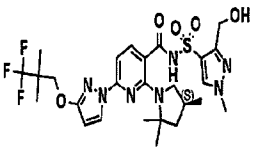
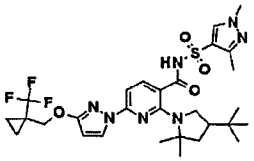
化合物編號	分子	CFTRdF508 Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4 誘導 - PXR 人類 PXR 內部最大活性 % (%)	MDCK-野生型-滲透性 96 孔 +0.1%BSA Papp 化合物 (A-B) (10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞 CL pct_未改變(%)	大鼠血漿 - 原始 IV-推注 CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿 - 原始 PO %F_drg (%)	大鼠血漿 - 原始 PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
1		0.07	2	4.5	66	1.6	83	23.5

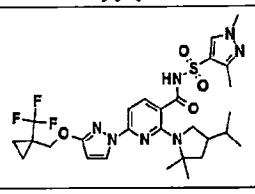
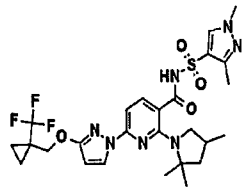
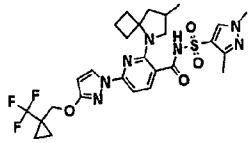
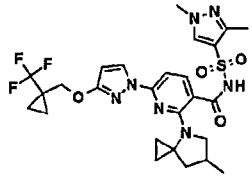
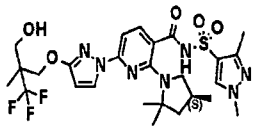
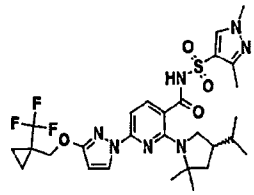
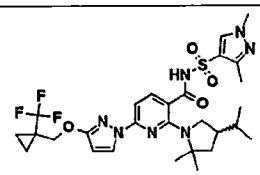
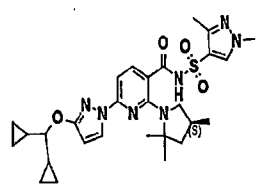
化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導 - PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B)(10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿 - 原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿 - 原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿 - 原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
2								
3								
4								
5		1.3	0	0.3	33			
6		0.3	9	2.1	53			
7		0.65	4	3.1				
8		0.4	10	3.2	62			

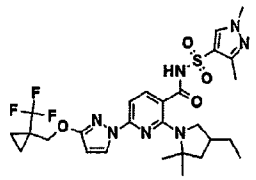
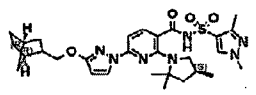
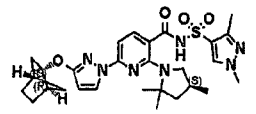
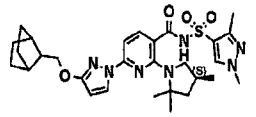
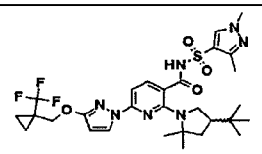
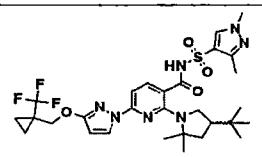
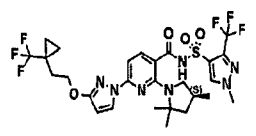
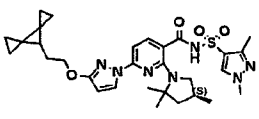
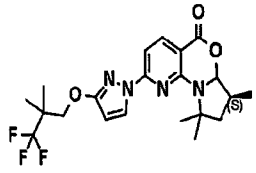
化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導 - PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B)(10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿 - 原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿 - 原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿 - 原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
9		0.42	7	6.1	30	1.7	99	23.4
10		0.22	4	7.1				
11		0.41	18					
12		0.86	33.5					
13		0.13	4	11.7	117	3	65	13.4
14		0.28	2	2.8	50	3.9	61	10.5
15		0.13	3	2.7	97	2.5	66	16.3

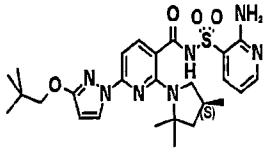
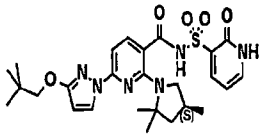
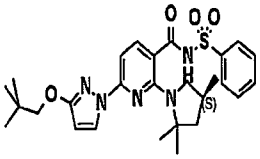
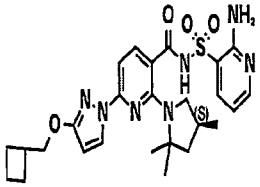
化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導 - PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B)(10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿 - 原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿 - 原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿 - 原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
16		0.4	13	3.9	10			
17		0.17	3	3.8	19			
18		0.17	5	8	0			
19		0.09	1	8.8				
20		0.17	4	1.4	13	4.9	21	3
21		0.52	1	3	0	6.7	47	3.9
22		2.1						
23		0.54	4					

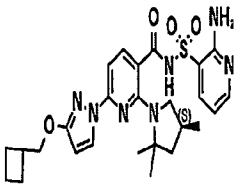
化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508 MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導-PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B)(10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿-原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿-原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿-原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
24		0.71	6					
25		0.44	6	1.3				
26		1	6	2.3				
27		1.4						
28		0.09	4	2.2	41	1.8	80	7.1
29		0.11						
30		0.95	4	0.6	39			
31		0.41	1	1.1	30			

化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導-PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B)(10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿-原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿-原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿-原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
32		0.2	5	3.8				
33		0.37	5					
34		0.61	6	7.5	39			
35		1.4	21	5.5	54			
36								
37		0.29	7	5.1				
38		0.11	2	1	56			
39		0.46	1		39			
40		0.08	13					

化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導-PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B) (10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿-原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿-原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿-原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
41		0.12	4					
42		0.61	16					
43		0.22	4					
44		0.39						
45		0.56	9	1.2	49			
46		0.39						
47		0.06						
48		1	8	4.6				

化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導 - PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B)(10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿 - 原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿 - 原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿 - 原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
49		0.19						
50		0.08	4	1.3	20			
51		0.15	6	2.9	29			
52		0.17	2	2	18			
53		0.39	7					
54		0.05	5	1.1	30			
55		0.1	9					
56			11					
57		30	13		35			

化合物編號	分子	CFTRdF508Cor 3T3 FLIPR 384 CFTRdF508MP 3T3 770 EC50 (uM)	CYP3A4誘導-PXR人類PXR內部最大活性% (%)	MDCK-野生型-滲透性96孔+0.1%BSA Papp化合物(A-B) (10E-6 cm/s)	肝細胞清除率-大鼠肝細胞CL pct_未改變(%)	大鼠血漿-原始IV-推注CL_drg (mL/min/kg)	大鼠血漿-原始PO %F_drg (%)	大鼠血漿-原始PO AUC(0-inf)_drg (ug*h/mL)
A		0.06	2	2.6	13	17.8	28	2.7
B		0.26	3	0.4	13			
C		0.12	9	1.5	6	29.2		
D		0.21	10		19			



F. 代謝物

【0519】 已確定化合物 1 在活體外及活體內二者內代謝，大多藉由氧化代謝進行。化合物 30、31、36、39、45 及 57 係化合物 1 之代謝物。

實例 G：氯離子運輸實驗

【0520】 在一個利用 F508del/F508del-HBE 細胞之尤斯室實驗中，化合物 1 可增強氯離子運輸。化合物 1 對氯離子運輸之效應可與化合物 II 之效應相加。另外，化合物 III 可加強藉由單獨化合物 1 或與化合物 II 之組合遞送至細胞表面之 F508del-CFTR。在大多數測試條件下，與 3 個雙重方案相比，化合物 1 /化合物 II /化合物 III 之三重組合提供優異的氯離子運輸增加。

實例 G2：F508del-CFTR 處理及活體外轉運實驗

【0521】 與單獨 CFTR 校正劑相比，化合物 1 及化合物 II 之組合引起 CFTR 處理及轉運之超過加和之改良，表明兩種 CFTR 校正劑藉助不同的作用機制起作用，其協同地起作用以增加遞送至細胞表面之 F508del-CFTR 之量。

【0522】 另外，化合物 1 及化合物 II 之組合對 CFTR 之處理及轉運之超過加和的效應表明與單獨 CFTR 校正劑相比，兩種 CFTR 校正劑藉助不同機制起作用以將更多的 CFTR 蛋白質遞送至細胞表面。

其他實施例

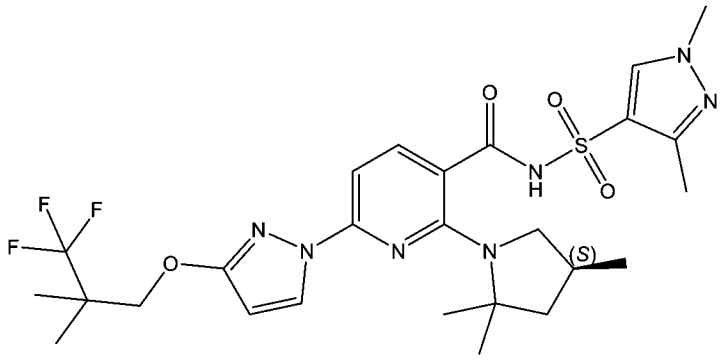
【0523】 上述論述僅揭示並闡述本發明之例示性實施例。熟悉此項技術者自該論述及附圖及申請專利範圍將容易地認識到，可在其中作出各種改變、修改及變化而不背離如以下申請專利範圍中所界定之本發明精神及範圍。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

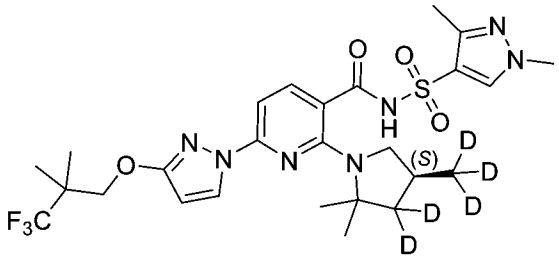
【第 1 項】　一種具有下式之化合物，



(化合物 1)，

或其氘化衍生物，或上述任一者之醫藥學上可接受之鹽。

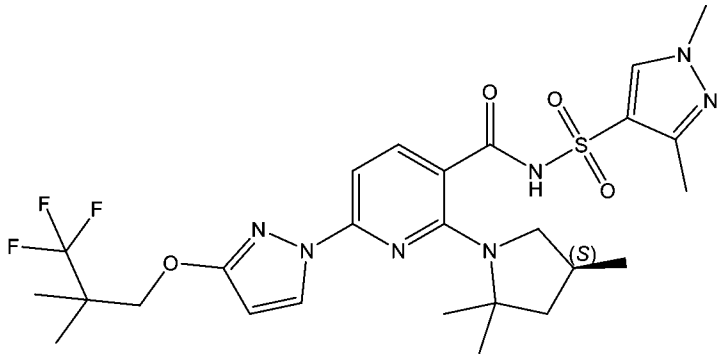
【第 2 項】　如申請專利範圍第 1 項之化合物，其具有下式：



，

或其醫藥學上可接受之鹽。

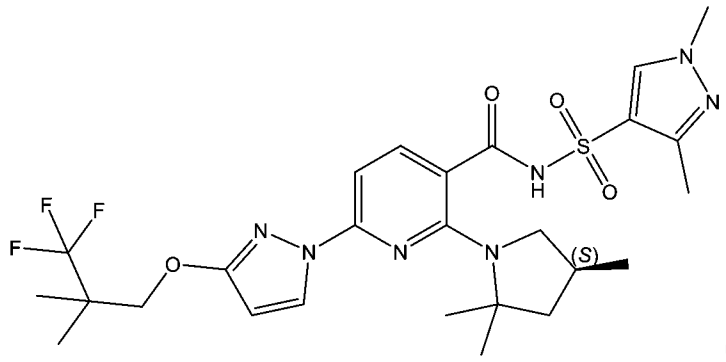
【第 3 項】　一種具有下式之化合物，



(化合物 1)。

【第 4 項】　一種醫藥組合物，其包含：

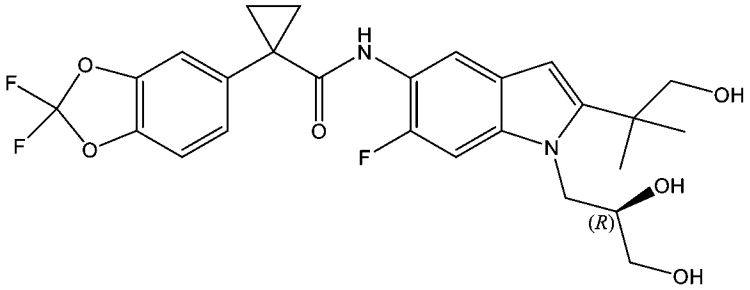
(a)　具有下式之化合物，



(化合物 1)，及

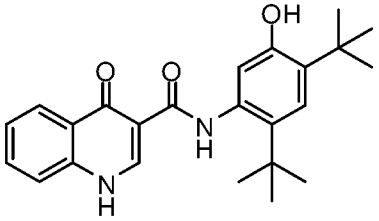
(b) 醫藥學上可接受之載劑。

【第 5 項】 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其進一步包含化合物 II：



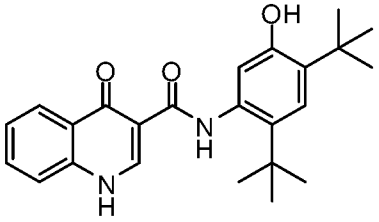
。

【第 6 項】 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



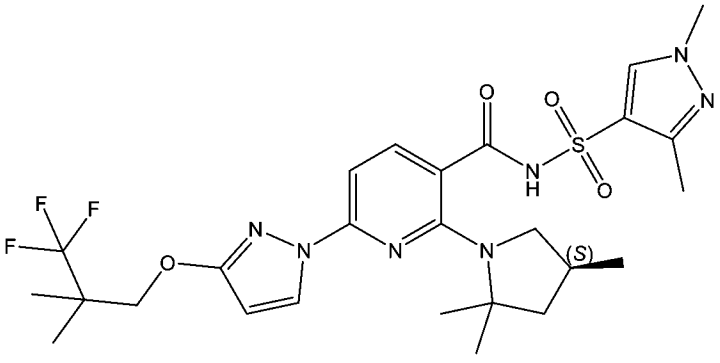
。

【第 7 項】 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



。

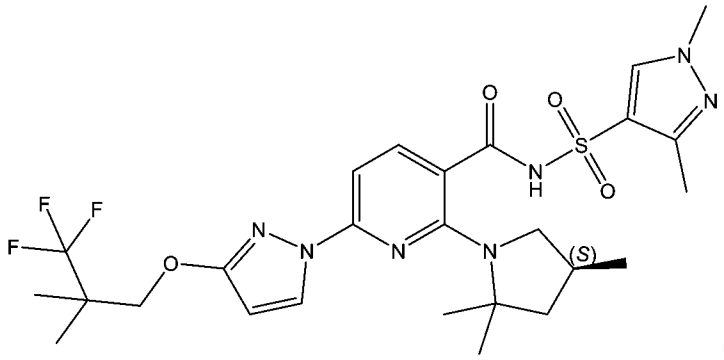
【第 8 項】 一種化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽，



(化合物 1)。

【第 9 項】　一種醫藥組合物，其包含：

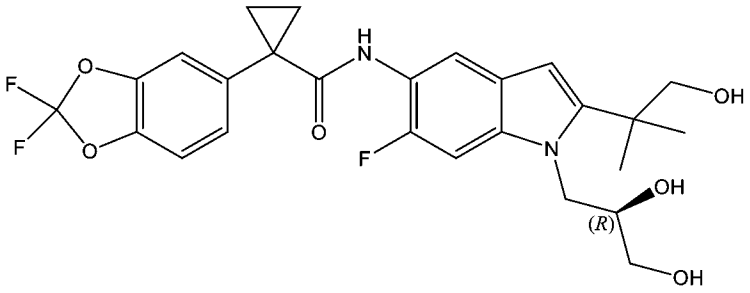
(a) 化合物 1 之醫藥學上可接受之鹽，



(化合物 1)，及

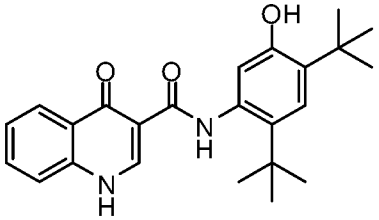
(b) 醫藥學上可接受之載劑。

【第 10 項】　如申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其進一步包含化合物 II：



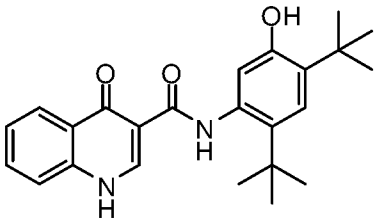
。

【第 11 項】　如申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：



。

【第 12 項】　如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其進一步包含化合物 III：

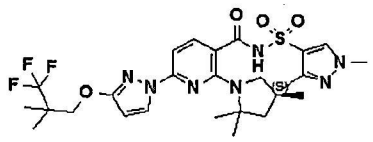
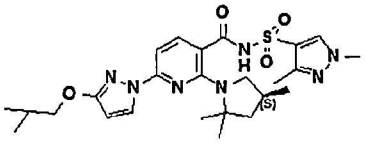
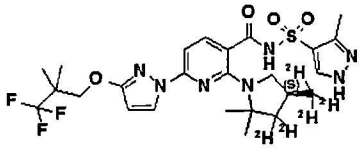
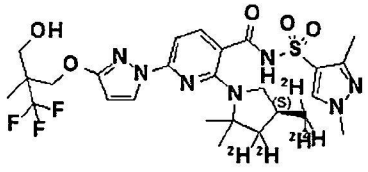
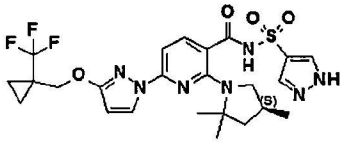
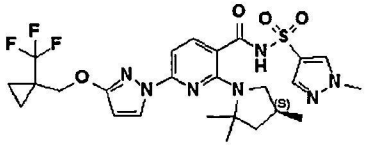
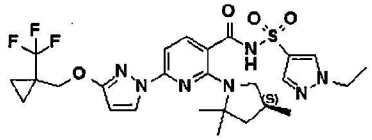
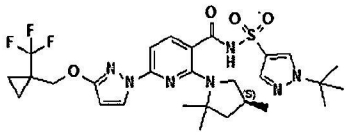
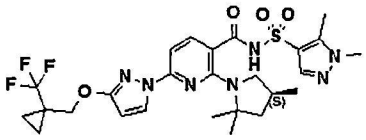


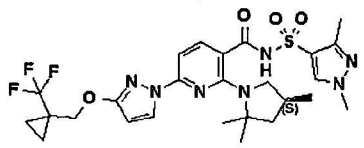
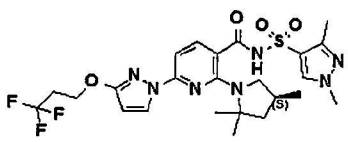
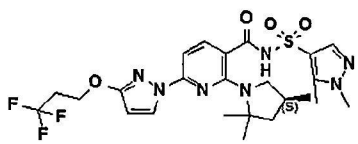
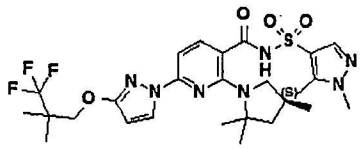
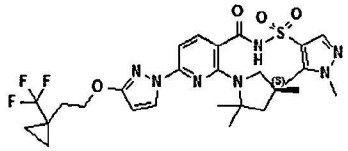
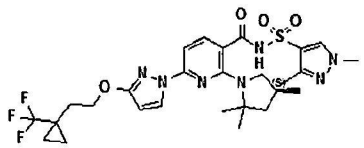
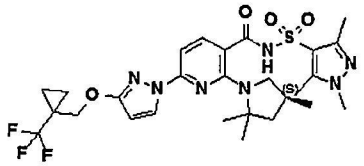
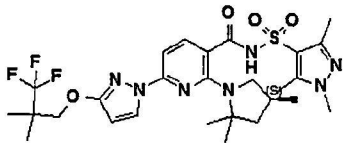
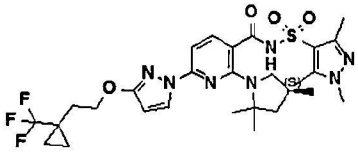
。

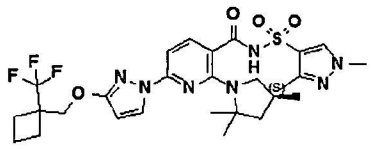
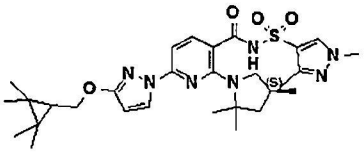
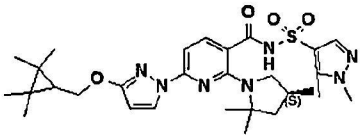
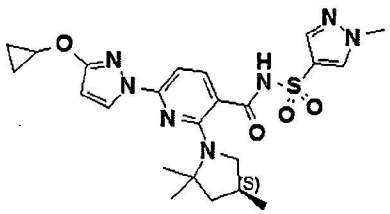
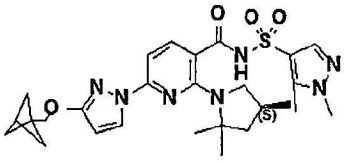
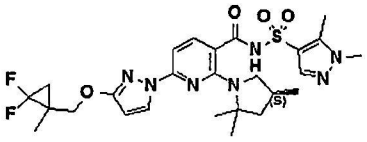
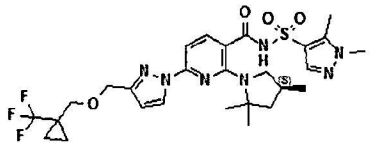
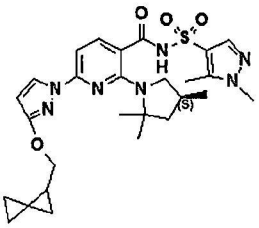
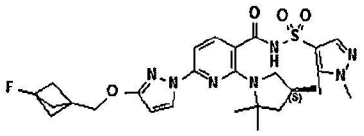
【第 13 項】　一種如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、如申請專利範圍第 8 項之醫藥學上可接受之鹽或上述任一

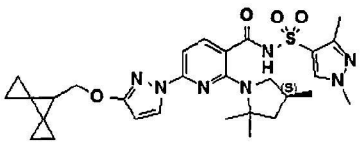
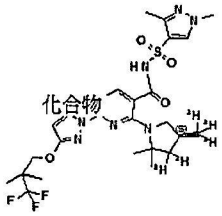
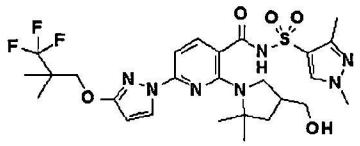
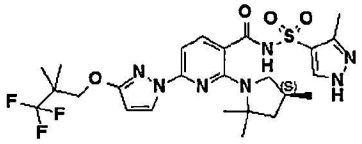
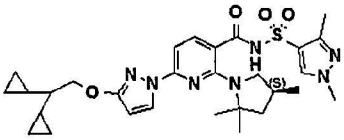
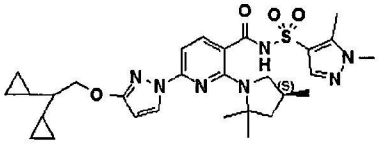
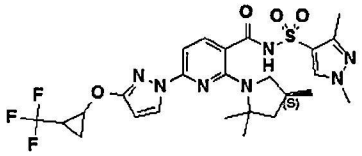
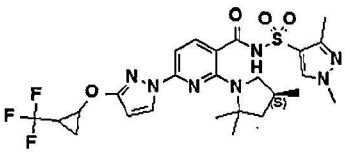
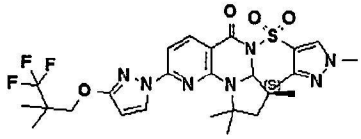
者之氘化衍生物或如申請專利範圍第 4 項至第 7 項及第 9 項至第 12 項中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製備治療患者之囊性纖維化之藥劑。

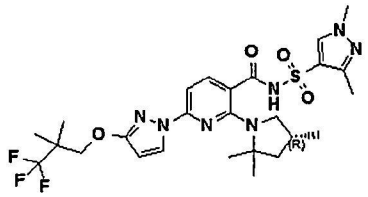
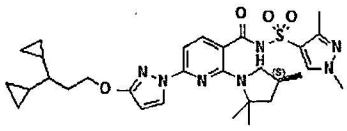
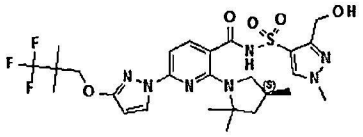
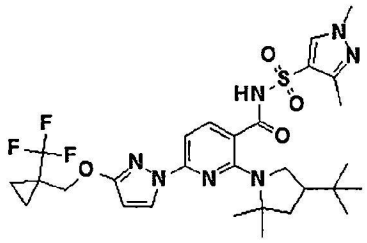
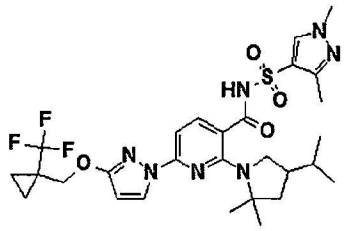
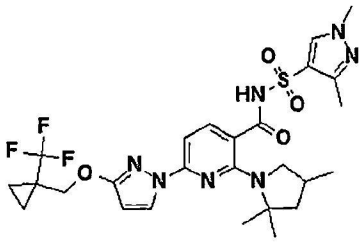
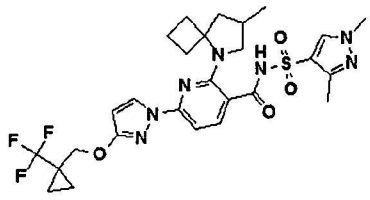
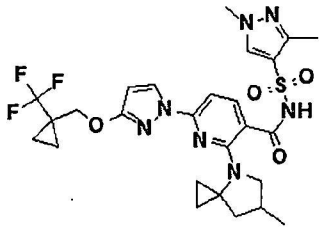
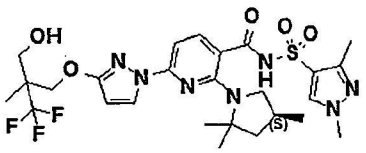
【發明圖式】

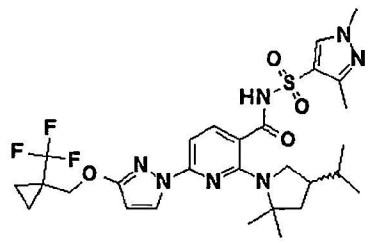
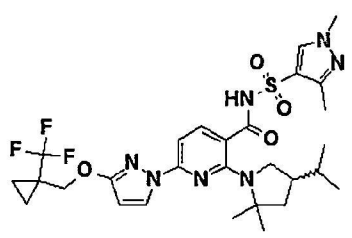
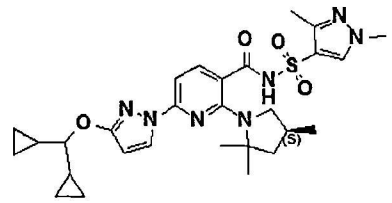
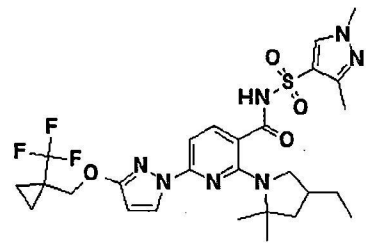
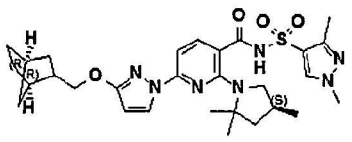
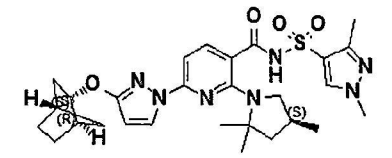
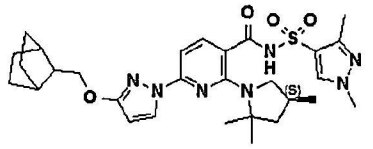
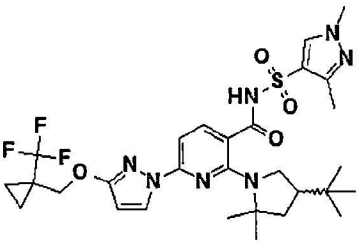
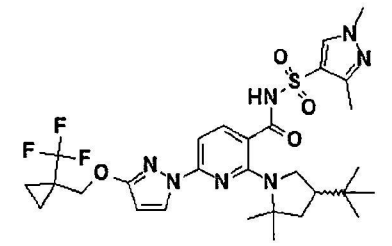
化合物 1 	化合物 2 	化合物 3 
化合物 4 	化合物 5 	化合物 6 
化合物 7 	化合物 8 	化合物 9 

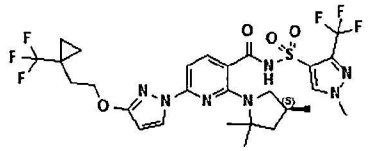
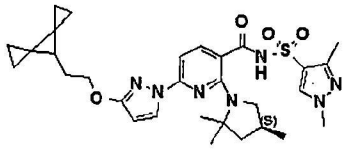
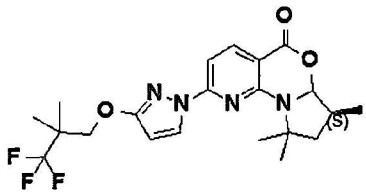
化合物 10 	化合物 11 	化合物 12 
化合物 13 	化合物 14 	化合物 15 
化合物 16 	化合物 17 	化合物 18 

化合物 19 	化合物 20 	化合物 21 
化合物 22 	化合物 23 	化合物 24 
化合物 25 	化合物 26 	化合物 27 

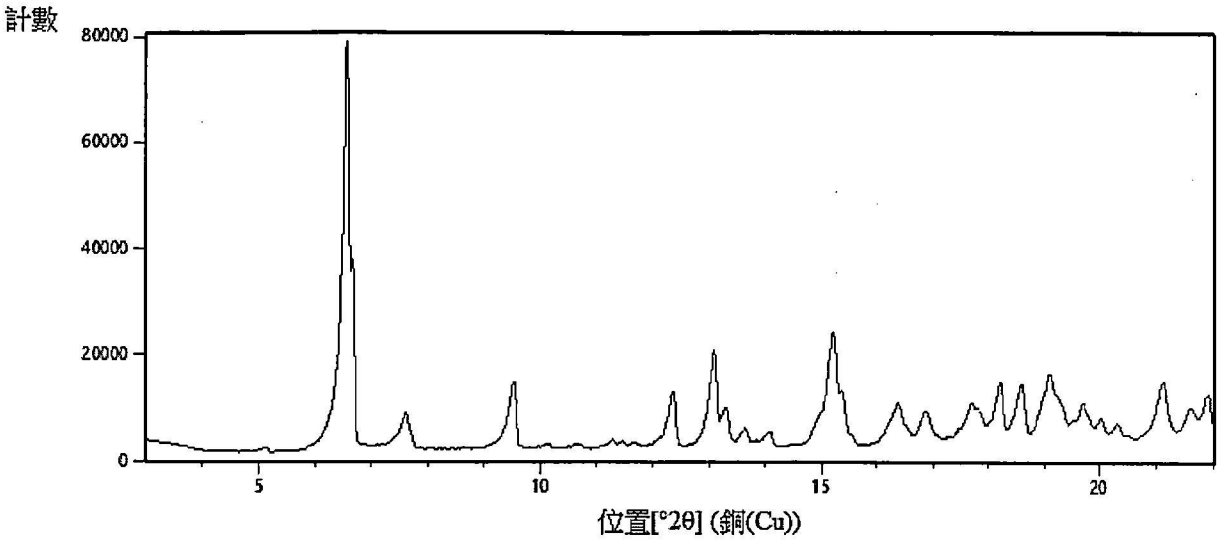
化合物 28 	化合物 29 	化合物 30 
化合物 31 	化合物 32 	化合物 33 
化合物 34 	化合物 35 	化合物 36 

化合物 37 	化合物 38 	化合物 39 
化合物 40 	化合物 41 	化合物 42 
化合物 43 	化合物 44 	化合物 45 

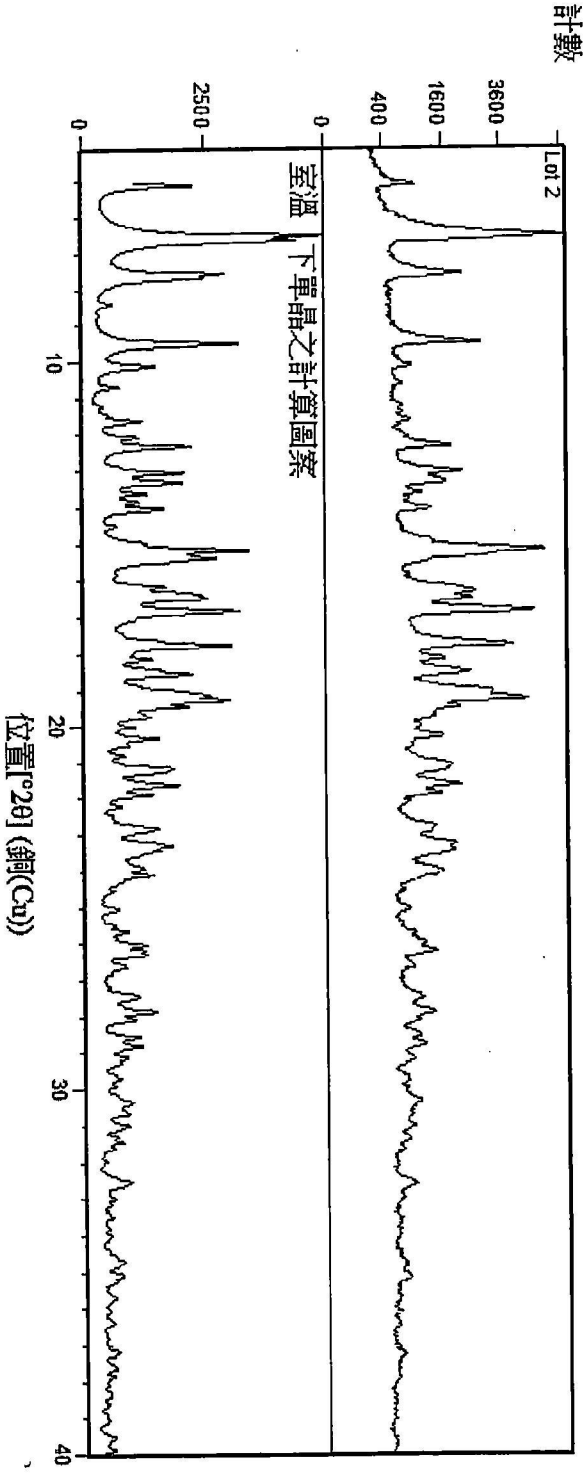
化合物 46 	化合物 47 	化合物 48 
化合物 49 	化合物 50 	化合物 51 
化合物 52 	化合物 53 	化合物 54 

化合物 55	化合物 56	化合物 57
		

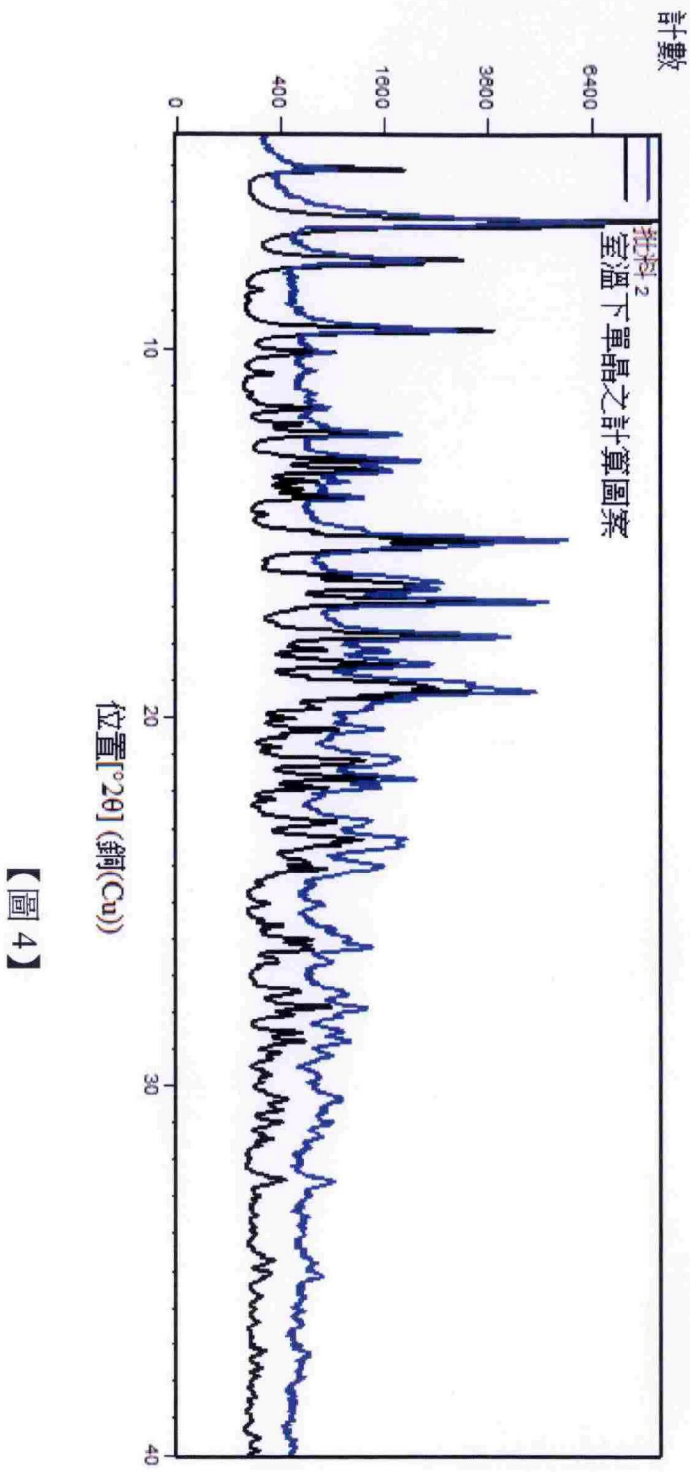
【圖 1】



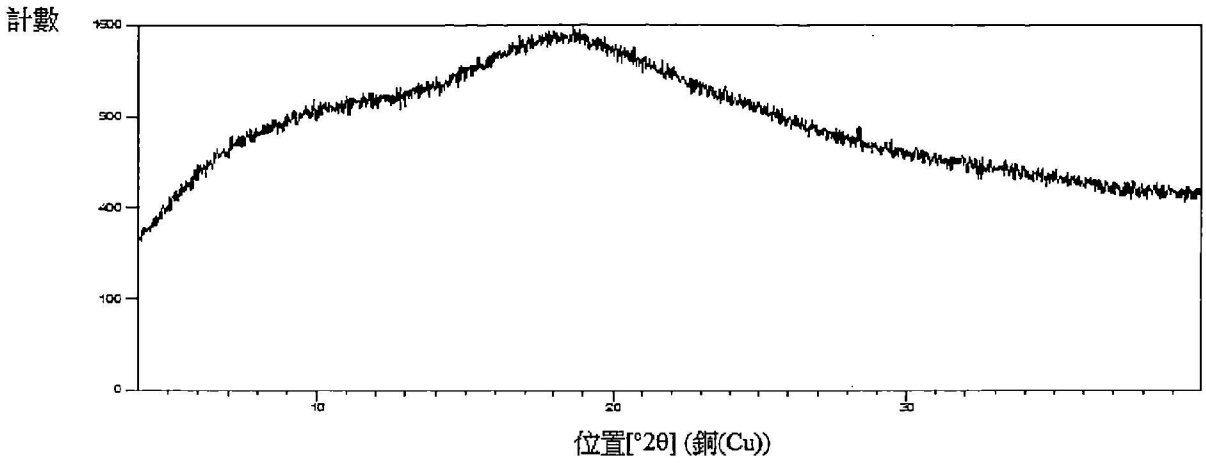
【圖 2】



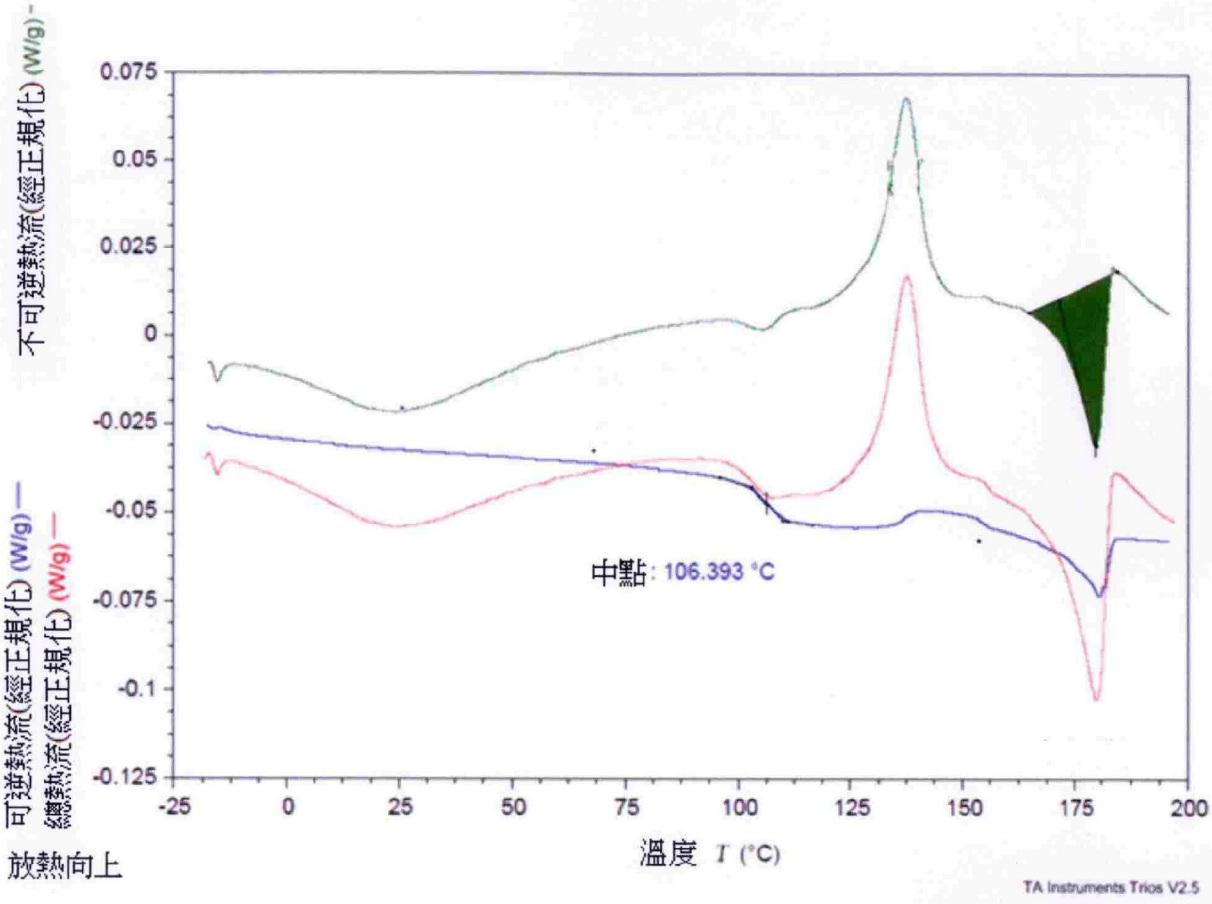
【圖 3】



【圖 4】



【圖 5】


不可逆熱流(經正規化) (W/g)
可逆熱流(經正規化) (W/g)
總熱流(經正規化) (W/g)
放熱向上
0.075
0.05
0.025
0
-0.025
-0.05
-0.075
-0.1
-0.125
-25
0
25
50
75
100
125
150
175
200
中點: 106.393 °C
溫度 T (°C)
TA Instruments Trios V2.5

【圖 6】

突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c1A>G	p.? (未知)	M1V
c.54-5940_273+10250del21kb	pSer18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gin39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	無蛋白質名稱	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	無蛋白質名稱	405+1G->A
c.274-1G>A	無蛋白質名稱	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ilel05SerfsX2	444delA
c.325_327delTATinsG	p.Tyrl09GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ilel48LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T

突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.489+1G>T	無蛋白質名稱	621+1G->T
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	無蛋白質名稱	711+1G->T
c.579+3A>G	無蛋白質名稱	711+3A->G
c.579+5G>A	無蛋白質名稱	711+5G->A
c.580-1G>T	無蛋白質名稱	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsXl 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C> A]	p.[Gln359Lys;Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	無蛋白質名稱	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA

突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A 或 c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	無蛋白質名稱	1341+1G->A
c.1210-12[5]	無蛋白質名稱	5T
c.1210-12(7]	無蛋白質名稱	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGA T	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	無蛋白質名稱	1525-1G->A
c.1397C>A 或 c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	' p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	無蛋白質名稱	1717-8G->A
c.1585-1G>A	無蛋白質名稱	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C 或 c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S

突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	無蛋白質名稱	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	無蛋白質名稱	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	無蛋白質名稱	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	無蛋白質名稱	1898+1G->A
c.1766+1G>C	無蛋白質名稱	1898+1G->C
c.1766+3A>G	無蛋白質名稱	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	pSer641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985dell3insAGAAA	p.Arg658 LysfsX4	2105-2117dell3insAGAAA
c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685Th rfsX4	2184insA

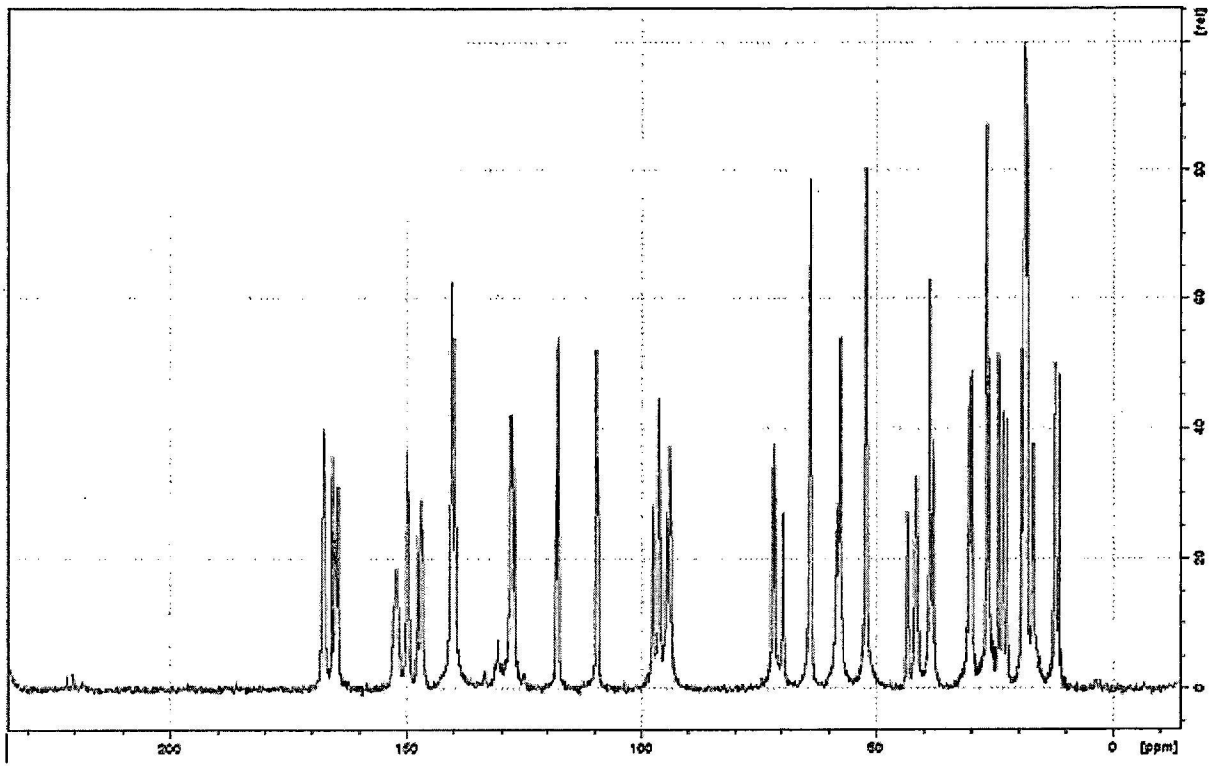
突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Va!739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809llefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	無傳統名稱
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	無蛋白質名稱	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A 或 c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	無蛋白質名稱	2789+2insA
c.2657+5G>A	無蛋白質名稱	2789+5G->A
c.2658-lG>C	無蛋白質名稱	2790-lG->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG

突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	無蛋白質名稱	3120G->A
c.2988+1G>A	無蛋白質名稱	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	無蛋白質名稱	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	無蛋白質名稱	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Val1001AspfsX45	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	無蛋白質名稱	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A 或 c.3276C>G	p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L

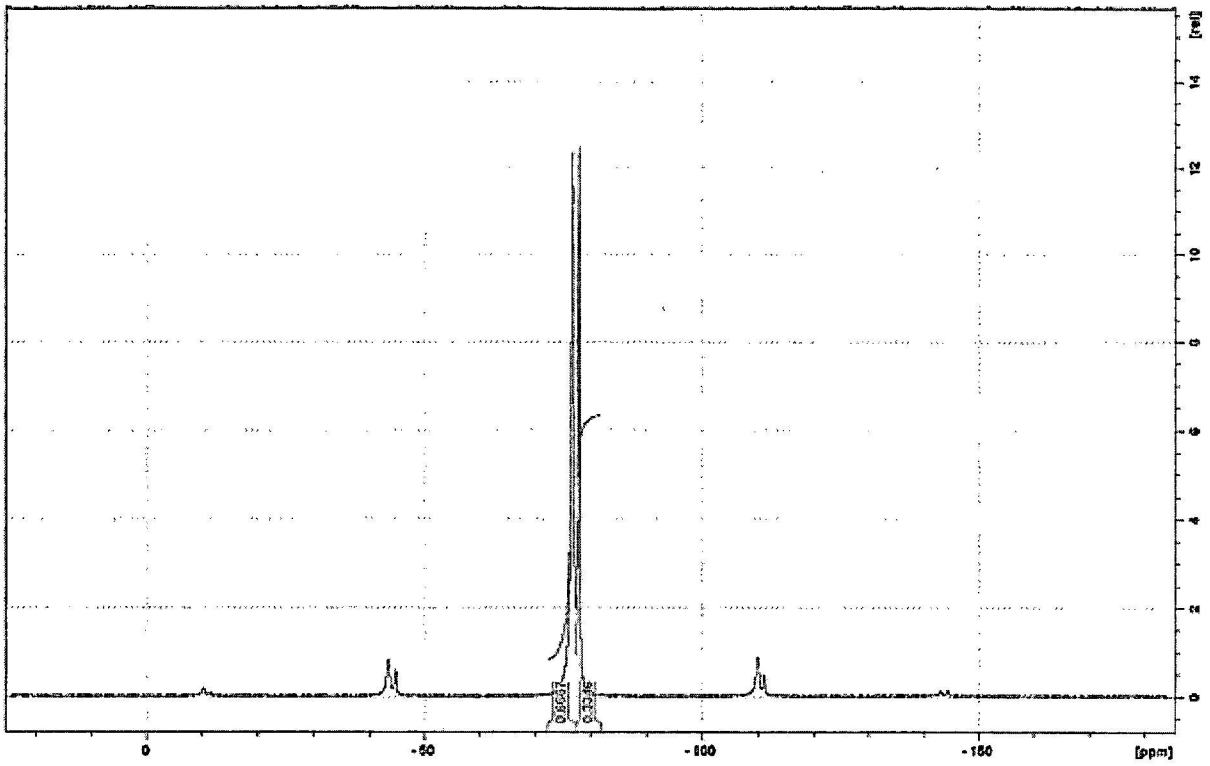
突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.3528delC	p.Lysl177SerfsXl 5	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thrl179llefsXl 7	3667ins4
c.3587C>G	p.Serll96X	S1196X
c.3605delA	p.Aspl202AlafsX 9	3737delA
c.3611G>A 或 c.3612G>A	p.Trpl204X	W1204X
c.3659delC	p.Thrl220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Serl231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.llel234Val	11234V
c.3705T>G	p.Serl235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	無蛋白質名稱	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	無蛋白質名稱	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Glyl244Glu	G1244E
c.3744delA	p. Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX 7	3905insT
c.3808G>A	p.Aspl270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trpl2S2X	W1282X
c.3873+1G>A	無蛋白質名稱	4005+1G->A
c.3883delA	p.lle1295PhefsX3 3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Serl297PhefsX 5	4016insT
c.3909C>G	p.Asnl303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Glnl313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Glyl349Asp	G1349D

突變 cDNA 名稱	突變蛋白質名稱	突變遺產名稱
c.4077_4080delTGT TinsAA	無蛋白質名稱	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	無蛋白質名稱	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX 14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX1 4	4428insGA

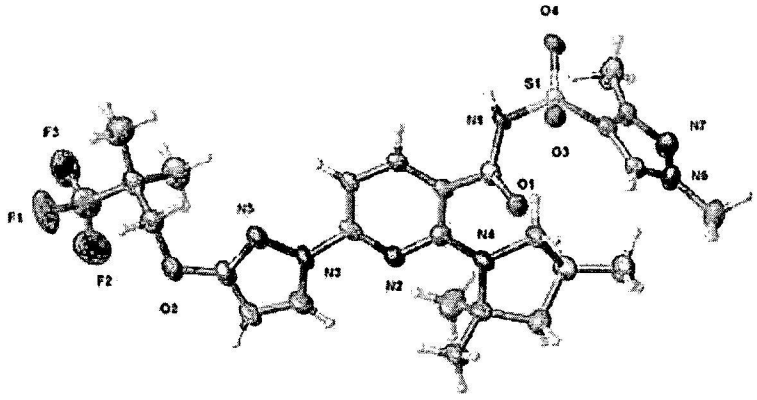
【圖 7】



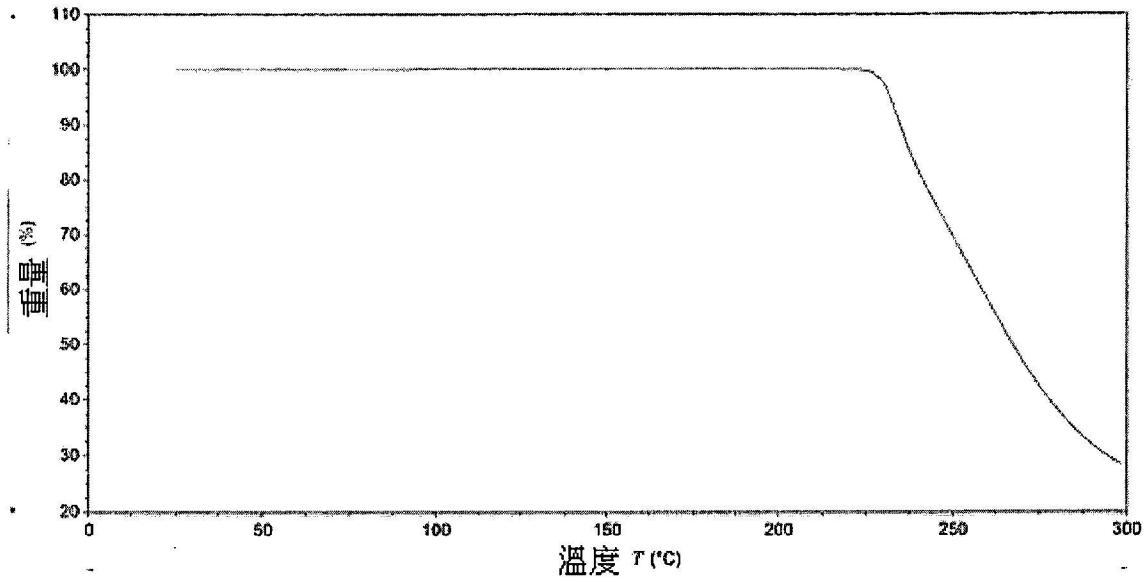
【圖 8】



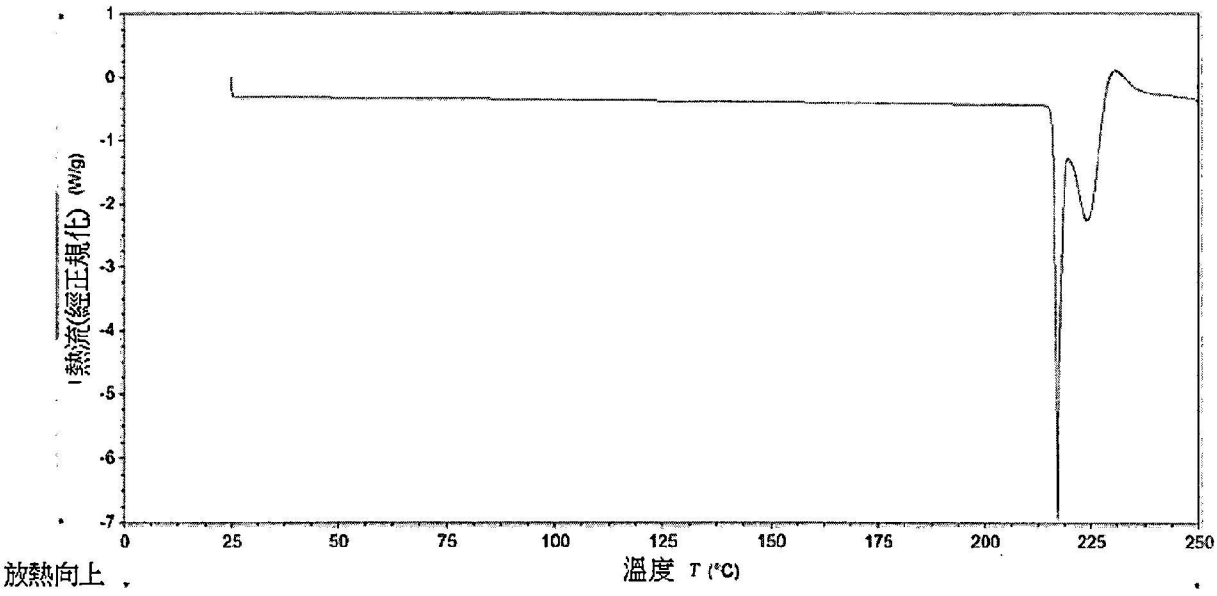
【圖 9】



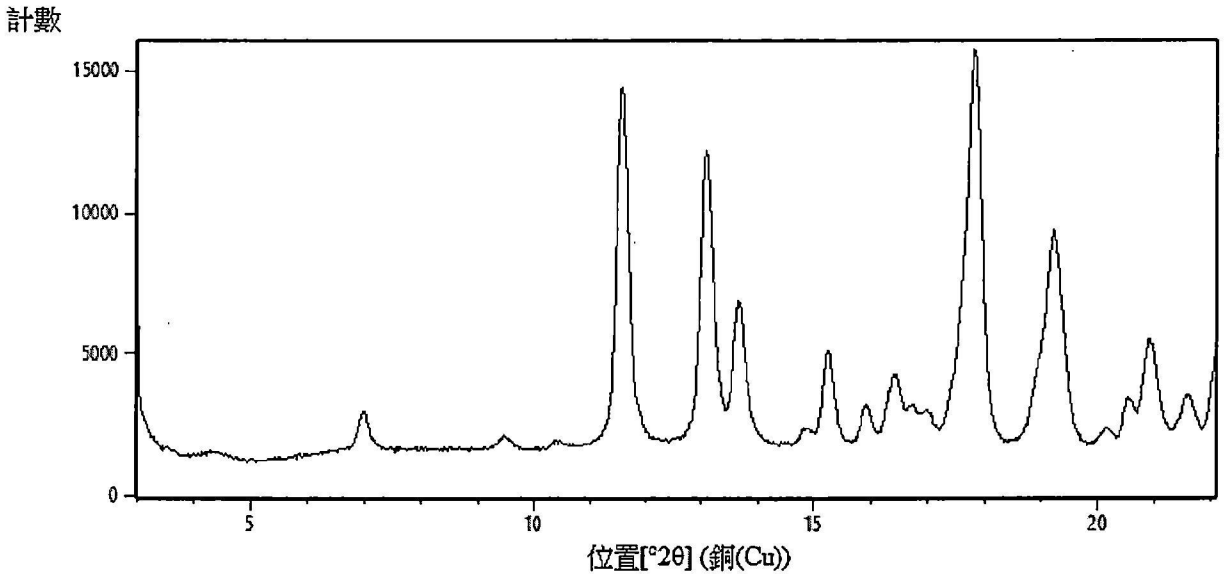
【圖 10】



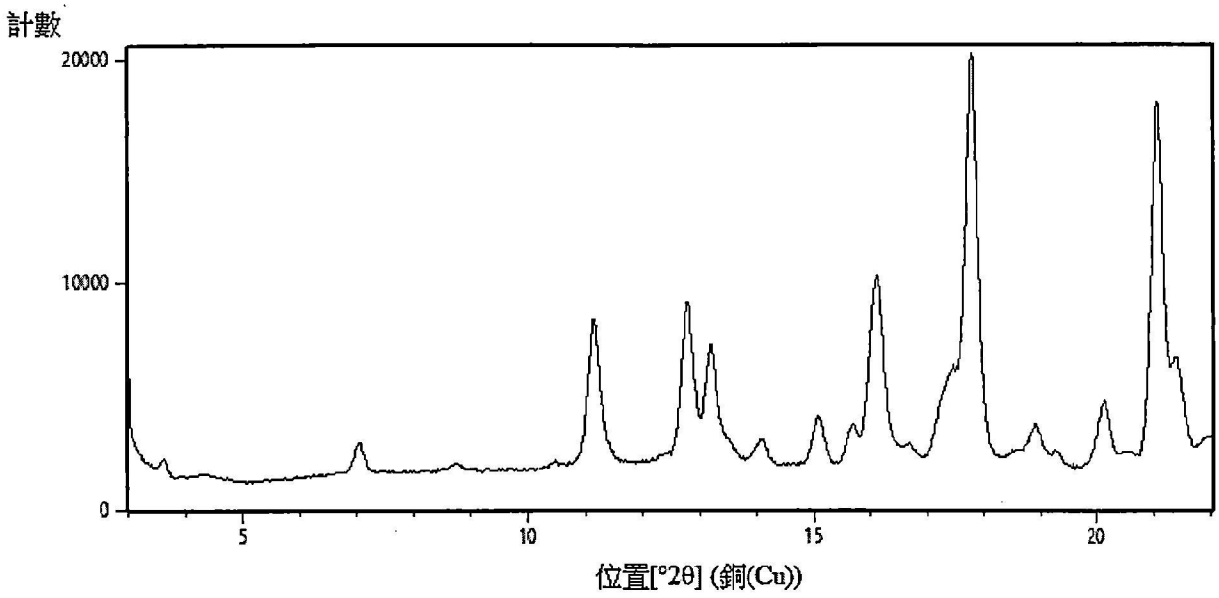
【圖 11】


熱流(經正規化) (W/g)
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
0
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
溫度 T (°C)
放熱向上

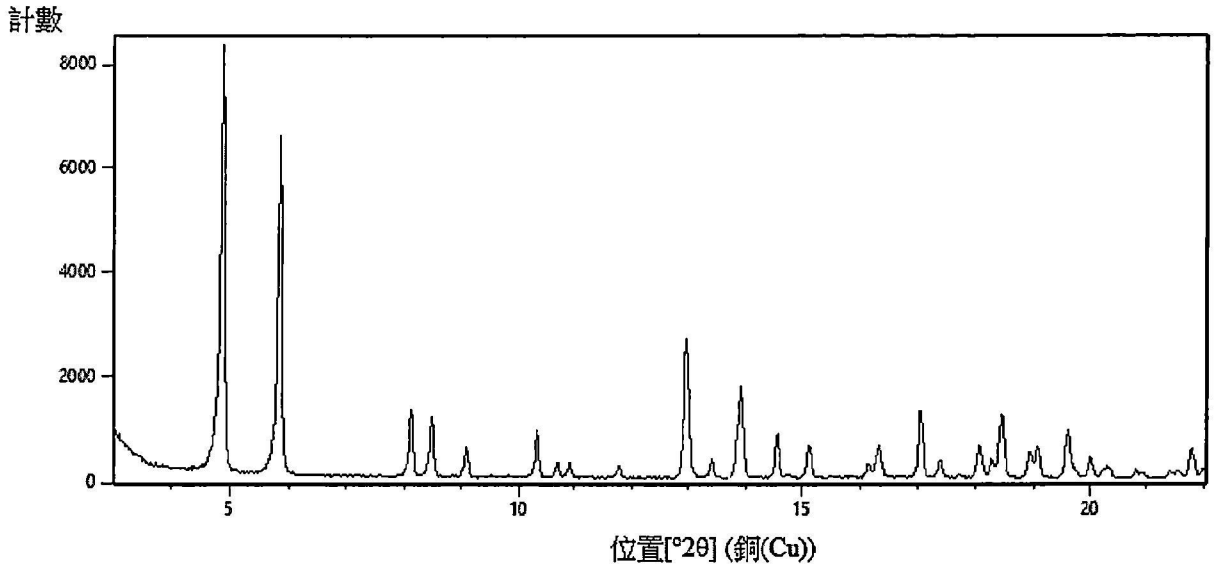
【圖 12】



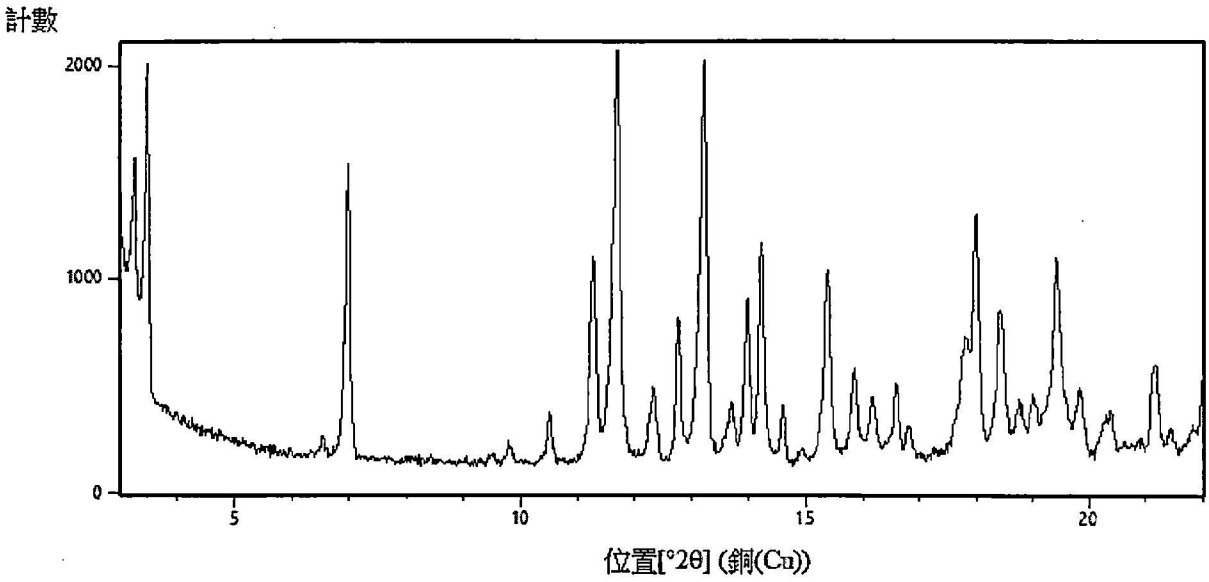
【圖 13】



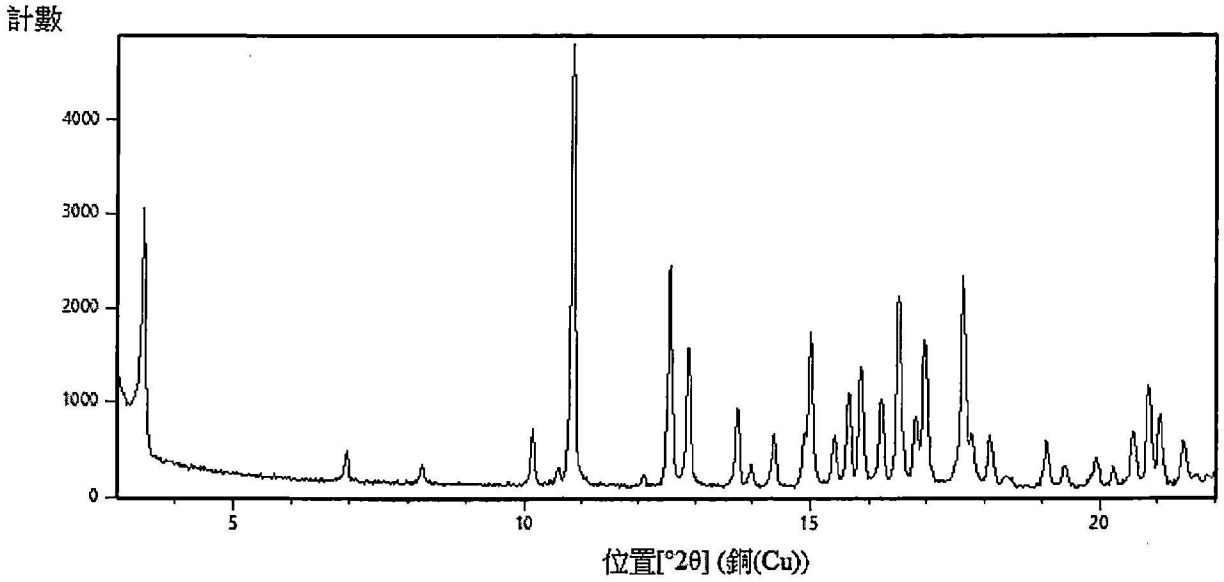
【圖 14】



【圖 15】



【圖 16】



【圖 17】