



(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 I515190 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100109428

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/12 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

A61K31/5377 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/19 美國

61/315,509

2011/02/11 美國

61/441,853

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：柏堤 鄔斯 BAETTIG, URS (CH)；賈迪 巴拉 卡麥許 BALA, KAMLESH JAGDIS

(GB)；巴德 艾瑪 BUDD, EMMA (GB)；艾德華茲 里 EDWARDS, LEE (GB)；

豪夏 凱瑟琳 HOWSHAM, CATHERINE (GB)；修傑斯 葛林 HUGHES, GLYN

(GB)；里葛蘭 達林 馬克 LEGRAND, DARREN MARK (GB)；史皮格 凱崔

恩 SPIEGEL, KATRIN (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1107144A

WO 2009/076593A1

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 177 頁

(54)名稱

用於治療囊性纖維化 (C F) 之吡啶及吡嗪衍生物

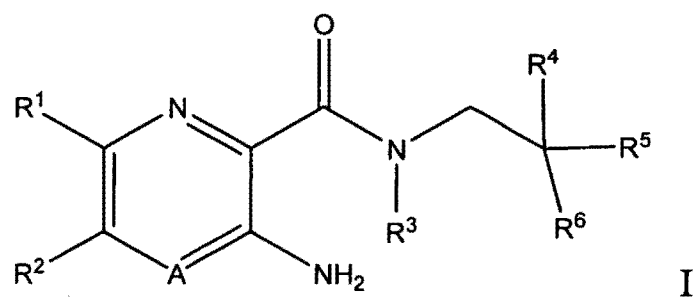
PYRIDINE AND PYRAZINE DERIVATIVE FOR THE TREATMENT OF CF

(57)摘要

本發明提供吡啶及吡嗪衍生物，其恢復或增強突變型及/或野生型 CFTR 之功能以治療以下疾病：囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及乾性角膜結膜炎或便秘(IBS、IBD、類鴉片誘發之便秘)。本發明亦涵蓋包含該等衍生物之醫藥組合物。

The present invention provides pyridine and pyrazine derivatives which restore or enhance the function of mutant and/or wild type CFTR to treat cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, or constipation (IBS, IBD, opioid induced). Pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

特徵化學式：



發明專利說明書

157年7月15日 修正本
補正

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

公告本

※申請案號：10010948

※申請日：100-7-18

※IPC 分類：C07D; A61K

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療囊性纖維化(CF)之吡啶及吡嗪衍生物

PYRIDINE AND PYRAZINE DERIVATIVE FOR THE TREATMENT OF CF

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明提供吡啶及吡嗪衍生物，其恢復或增強突變型及/或野生型 CFTR 之功能以治療以下疾病：囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及乾性角膜結膜炎或便秘 (IBS、IBD、類鴉片誘發之便秘)。本發明亦涵蓋包含該等衍生物之醫藥組合物。

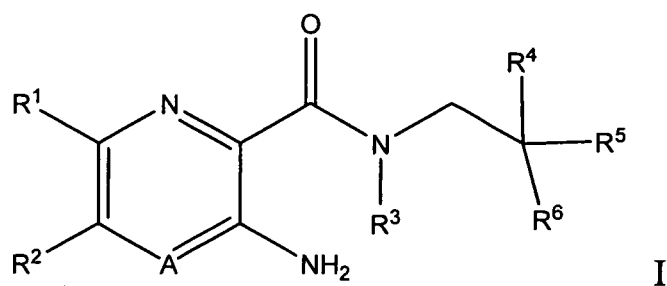
三、英文發明摘要：

The present invention provides pyridine and pyrazine derivatives which restore or enhance the function of mutant and/or wild type CFTR to treat cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections, lung carcinoma, xerostomia and keratoconjunctivitis sicca, or constipation (IBS, IBD, opioid induced). Pharmaceutical compositions comprising such derivatives are also encompassed.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

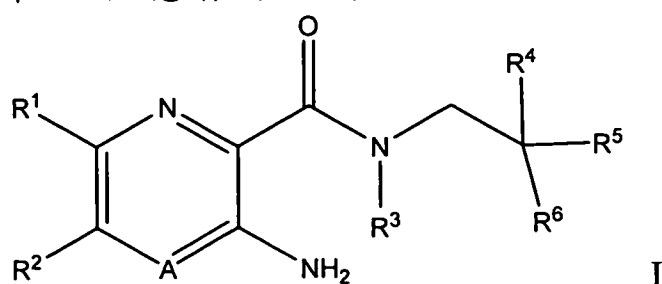
本發明係關於吡啶及吡嗪化合物、其製備及作為醫藥製劑之用途。

【先前技術】

囊性纖維化(CF)係由編碼CF跨膜傳導調節蛋白(CFTR)之基因突變引起之致命性遺傳疾病，該CFTR係一種蛋白激酶A (PKA)-活化上皮陰離子通道，其參與多個器官(包括肺)中之鹽及流體運輸。大多數CF突變會減少細胞表面處之CFTR通道的數量(例如，合成或處理突變)或損害通道功能(例如，門控或傳導突變)或同時具有該兩種影響。目前尚未批准直接靶向CFTR之療法。本發明揭示可恢復或增強突變型及/或野生型CFTR之功能以治療以下疾病的化合物：囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及乾性角膜結膜炎或便秘(IBS、IBD、類鴉片誘發之便秘)。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明提供式I化合物：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係N或CR^{4a}；

R¹係H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₂-C₈烯基；C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；C₅-C₁₀環烯基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素；SO₂NR⁸R⁹；SO₂R¹⁰；S-C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；S-C₆-C₁₄芳基；CN；NR¹¹R¹²；C(O)NR¹³R¹⁴；NR¹³SO₂R¹⁵；NR¹³C(O)R¹⁵、CO₂R¹⁵、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R²係C₁-C₄鹵代烷基；

R³及R^{4a}各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₈烷基；

R⁴係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₈烷基；

R⁵係-(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_m-OR'；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；-(C₀-C₄烷基)-CO₂R¹⁵；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基或-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R⁶係C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₃-C₁₀環烷基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；鹵素；

-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該環烷基、環烯基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁶係H，且R⁵係-(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸、-(CH₂)_m-OR'、C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；或-(C₀-C₄烷基)-CO₂R¹⁵，其中-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁴及R⁶與其結合之碳原子一起形成3至8員碳環系統；或

R⁴及R⁵一起形成側氧基(C=O)且R⁶係C₁-C₄烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₄烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁵及R⁶與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁴、R⁵及R⁶與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

R'係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₈烷基；

m為0、1、2或3；

R⁸、R¹¹、R¹³及R¹⁷各自獨立地為H、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀環烷基或-(C₁-C₄烷基)-C₃-C₈環烷基；

R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶及R¹⁸各自獨立地為H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₂-C₈烯基；C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；C₅-C₁₀環烯基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁸及R⁹、R¹¹及R¹²、R¹³及R¹⁴、及R¹⁷及R¹⁸可與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個Z取代基取代之4至14員雜環基團；

Z獨立地係OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、視情況經一或多個OH基團或NH₂基團取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基、NR¹⁸(SO₂)R²¹、(SO₂)NR¹⁹R²¹、(SO₂)R²¹、NR¹⁸C(O)R²¹、C(O)NR¹⁹R²¹、NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹、NR¹⁸C(O)OR¹⁹、NR¹⁹R²¹、C(O)OR¹⁹、C(O)R¹⁹、SR¹⁹、OR¹⁹、側氧基、CN、NO₂、鹵素或3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；

R^{19} 及 R^{21} 各自獨立地為 H； C_1 - C_8 烷基； C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基；(C_0 - C_4 烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代；(C_0 - C_4 烷基)-3-至 14 員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代；(C_0 - C_4 烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代；及(C_0 - C_4 烷基)-O-3-至 14 員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或多個鹵素原子、 C_1 - C_4 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基或 $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基)₂ 取代；或

R^{19} 及 R^{21} 與其附接之氮原子一起形成 5-至 10 員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；芳基；5-至 10 員雜環基團，其包括一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子； $S(O)_2$ -芳基； $S(O)_2$ - C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_6 烷氧基，其視情況經一或多個 OH 基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代；及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

【實施方式】

本文闡述本發明之各個實施例。應認識到在每一實施例

中所指明各特徵可與其他指明特徵組合以提供其他實施例。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，A係N。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，A係CR^{4a}。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，R¹選自H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素；C₆-C₁₄芳基；-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；及NR¹¹R¹²，其中該芳基及雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，R¹係C₁-C₄烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代。例如，-CH₃或CF₃。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，R¹係C₁-C₄烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代。例如，-OCH₃或-OCF₃。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，R¹係芳基，其中該芳基係視情況經一或多個Z取代基取代之苯基，具體實例係4-氟苯基、4-氯-2-甲基苯基或2,4-二氯苯基。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，R¹係6員雜環基，其中6員雜環基係視情況經一或多個Z取代基取代之吡啶基，具體實例係1-甲基-4-吡啶基。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，R¹係Br、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃、4-氟苯基、4-氯-2-甲基苯基

或2,4-二氯苯基。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中， R^2 係 CF_3CF_2- 、 $(CF_3)_2CH-$ 、 CH_3-CF_2- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3 、 CF_2H- 、 CH_3-CCl_2- 、 $CF_3CFCClH-$ 、 CBr_3 、 $CBr_2H-CF_3CF_2CHCF_3$ 或 $CF_3CF_2CF_2CF_2-$ 。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中， R^2 係 CF_3 。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中， R^3 係H或甲基。

在如本文任一處所述之本發明的又一實施例中， R^{4a} 係H。

如上文所定義之本發明實施例提供化合物，其中 R^5 提供雜原子，其距離醯胺氮兩個碳，其中雜原子係氧或氮。

如上文所定義之本發明實施例提供式I化合物，其中

R^4 係H、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基或不存在；

R^5 係 C_1-C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(CH_2)_m-OR'$ 或OH；

m 為0或1；

R^6 係 C_1-C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1-C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^4 與 R^5 一起形成側氧基(C=O)；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

如上文所定義之本發明實施例提供式I化合物，其中

A係 CR^{4a} ；

R^1 係鹵素、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 為H；

R^4 係H或Me；

R^{4a} 係H；

R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(CH_2)_m-OR'$ ；或OH；

m為0或1；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

如上文所定義之本發明實施例提供式I化合物，其中

A係 CR^{4a} ；

R^1 係鹵素、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 為 H；

R^{4a} 係 H；

R^4 與 R^5 一起形成側氧基 ($C=O$)；且

R^6 係 C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；
 C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；
 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代。

如上文所定義之本發明實施例提供式 I 化合物，其中

A 係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 為 H；

R^4 係 H 或 Me；

R^{4a} 係 H；

R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(CH_2)_m-OR'$ ；或 OH；

m 為 0 或 1；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 至 6 員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個 Z 取代基取代；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

如上文所定義之本發明實施例提供式I化合物，其中

A係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 為H；

R^4 係H或Me；

R^{4a} 係H；

R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(CH_2)_m-OR$ ；或OH；

m為0或1；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

如上文所定義之本發明實施例提供式I化合物，其中

A係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 為H；

R^4 係H或Me；

R^{4a} 係H；

R^5 係 $-NR^{17}R^{18}$ 或 OH；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 至 6 員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個 Z 取代基取代；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為 H 或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基。

如上文所定義之本發明實施例提供式 I 化合物，其中

A 係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基；

R^2 係 C_1-C_4 鹵代烷基；

R^3 為 H；

R^4 係 H 或 Me；

R^{4a} 係 H；

R^5 係 $-NR^{17}R^{18}$ 或 OH；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為 H 或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基。

如上文所定義之本發明實施例提供式 I 化合物，其中

A 係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷氧基；

R^2 係 C_1-C_4 鹵代烷基；

R^3 為 H；

R^4 係 H 或 Me；

R^{4a} 係 H；

R^5 係 $-NR^{17}R^{18}$ 或 OH；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為 H 或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，其中

Z 獨立地係 OH、視情況經一或多個 OH 基團或 NH_2 基團取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個 OH 基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷氧基、 $NR^{19}R^{21}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 SR^{19} 、 OR^{19} 、CN、 NO_2 或鹵素；

R^{19} 及 R^{21} 各自獨立地係 H； C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 環烷基；或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基，其中所有烷基均視情況經鹵素取代。

在如本文任一處所述之本發明的實施例中，其中

Z 獨立地係 OH、視情況經一或多個 OH 基團或 NH_2 基團取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個 OH 基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷氧基、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 OR^{19} 、CN 或鹵素；

R^{19} 係 H； C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 環烷基；或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基，其中所有烷基均視情況經鹵素取代。

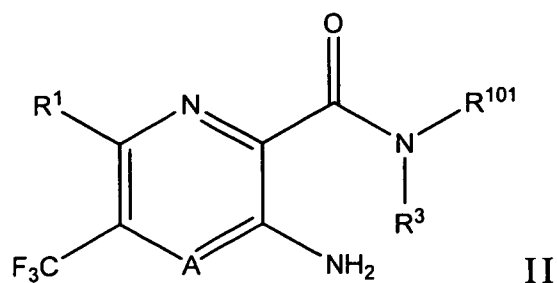
在如本文任一處所述之本發明的實施例中，其中

Z 獨立地係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或鹵素。

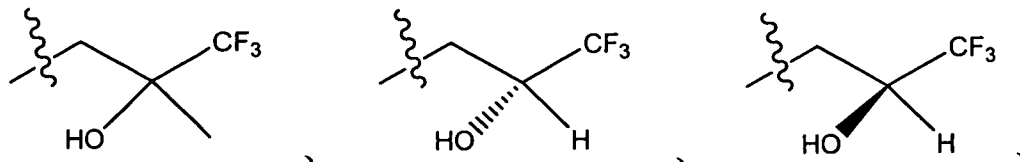
如上文所定義之本發明的另一實施例提供具有實質上純對映異構體(具有R構型)之化合物。

如上文所定義之本發明的另一實施例提供具有實質上純對映異構體(具有S構型)之化合物。

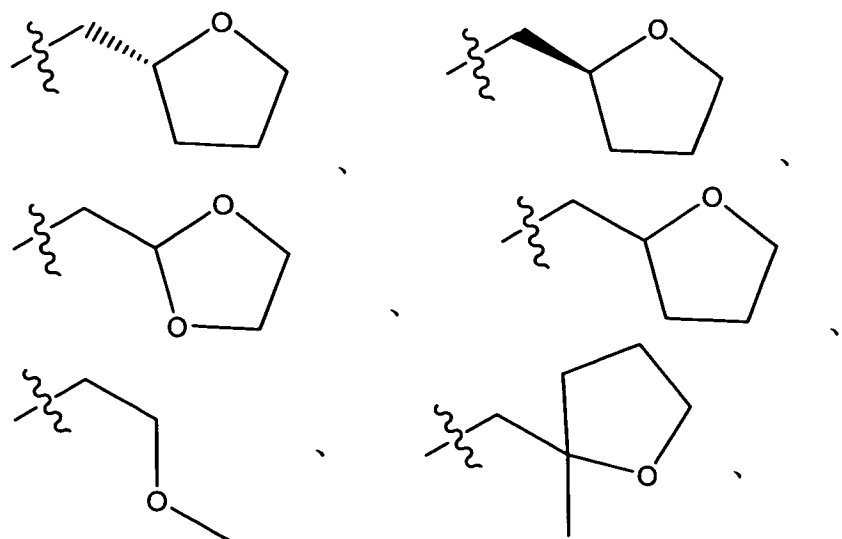
某些式I化合物包括式II化合物：

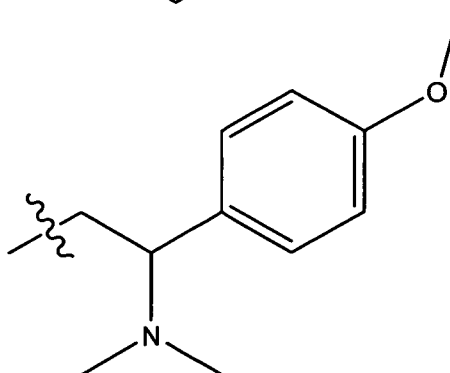
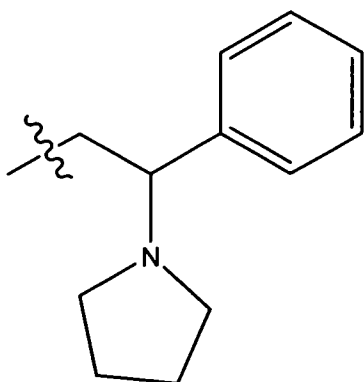
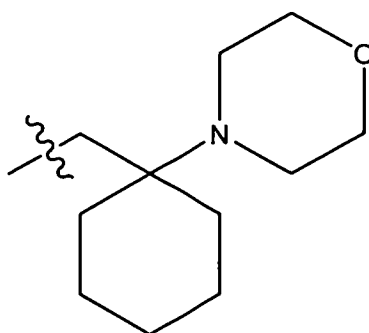
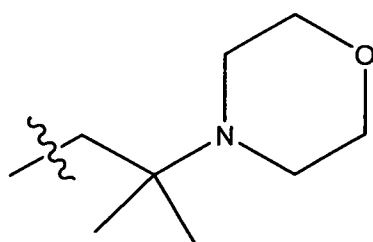
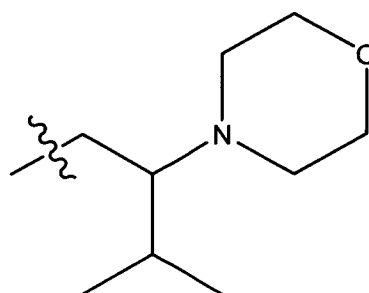
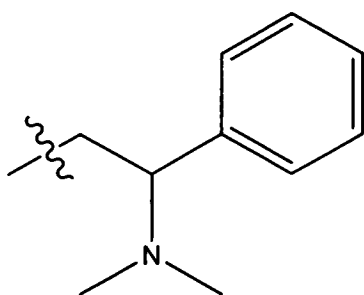
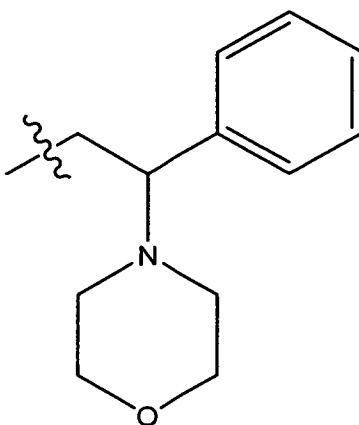
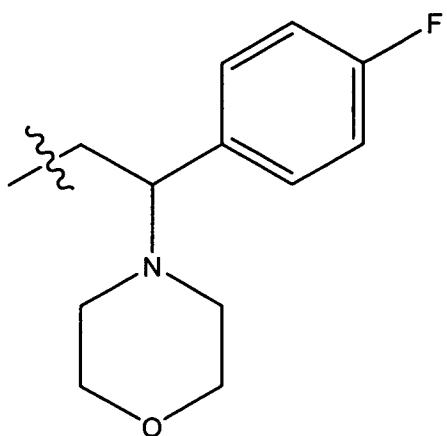
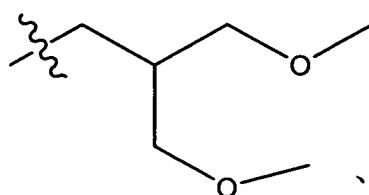
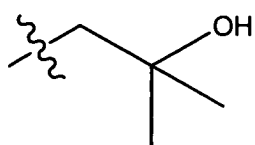
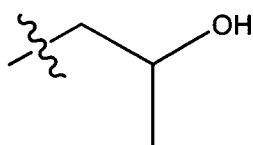


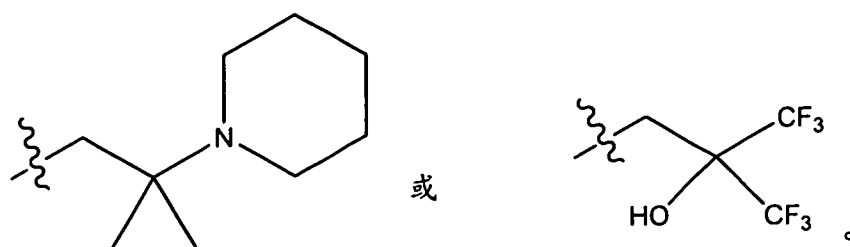
或其醫藥上可接受之鹽，其中A、 R^1 、 R^2 及 R^3 具有式I之定義，且



R^{101} 係







在本文中本發明之式II的又一實施例中，A係 CR^{4a} ，其中 R^{4a} 係H。

在本文中本發明之式II的又一實施例中， R^1 選自H； C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素； C_6 - C_{14} 芳基； $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；及 $NR^{11}R^{12}$ ，其中該芳基及雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代。

在本文中本發明之式II的又一實施例中， R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；鹵素； C_6 芳基；或6員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代。

在本發明之式II的又一實施例中，其中 R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；或鹵素。

在本文中本發明之式II的又一實施例中， R^3 係H或甲基。

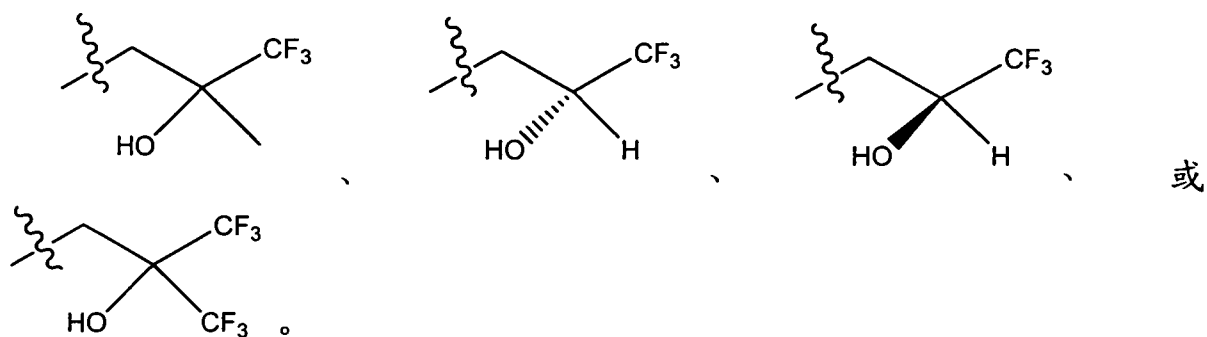
如上文所定義之本發明實施例提供式II化合物，其中A係 CR^{4a} ；

R^1 係 鹵 素 ；

R^3 係 H ；

R^{4a} 係 H ；

R^{101} 係



如上文所定義之本發明實施例提供式II化合物，其中

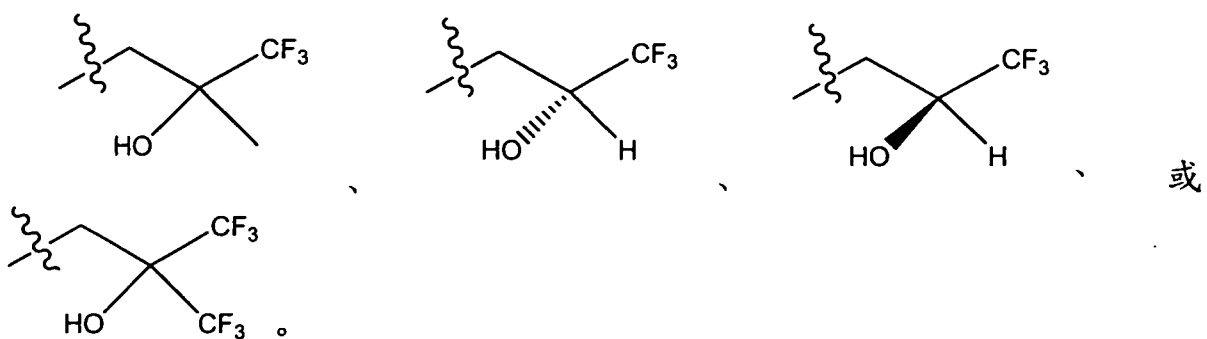
A 係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基 ；

R^3 係 H ；

R^{4a} 係 H ；

R^{101} 係



如上文所定義之本發明實施例提供式II化合物，其中

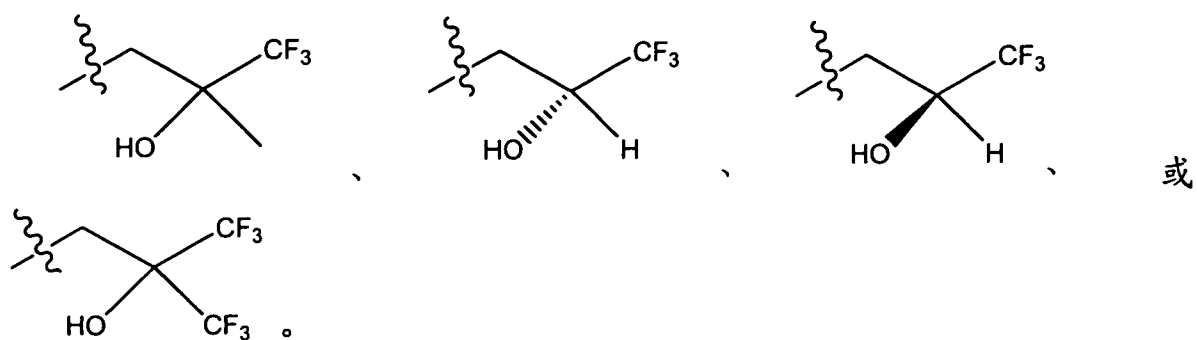
A 係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基 ；

R^3 係 H ；

R^{4a} 係 H ;

R^{101} 係

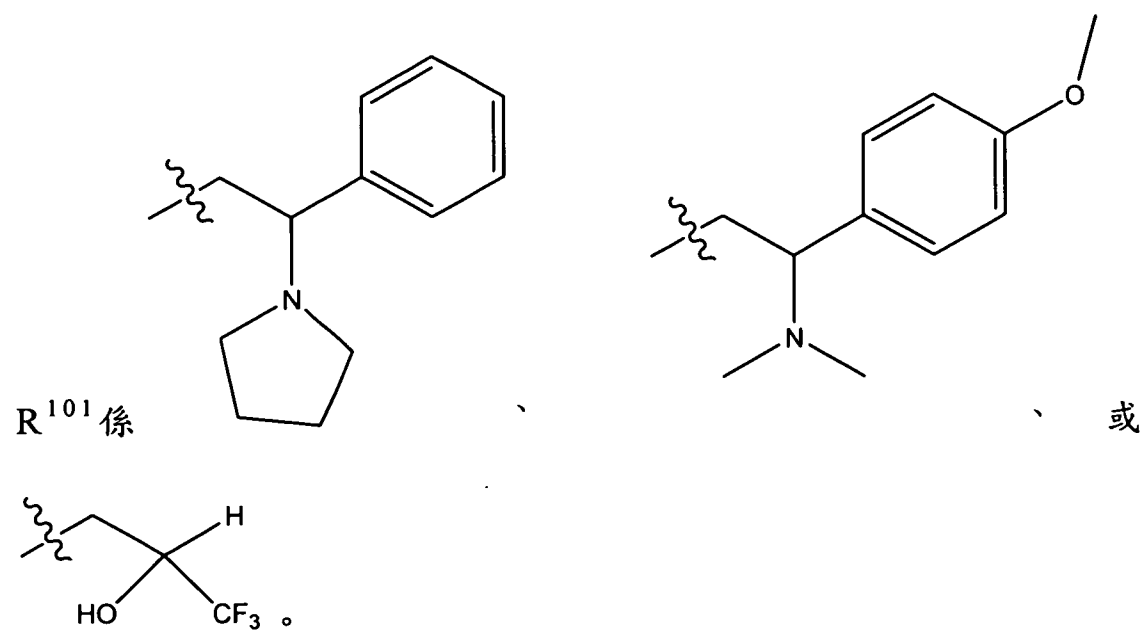


如上文所定義之本發明實施例提供式II化合物，其中
A 係 CR^{4a} ;

R^1 係鹵素、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^3 係 H ;

R^{4a} 係 H ;



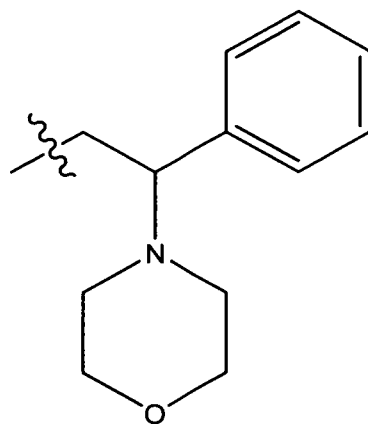
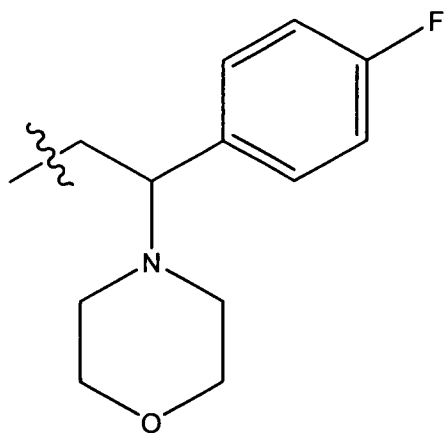
如上文所定義之本發明實施例提供式II化合物，其中
A 係 CR^{4a} ;

R^1 係鹵素、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

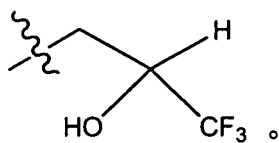
R^3 係 H；

R^{4a} 係 H；

R^{101} 係



、或



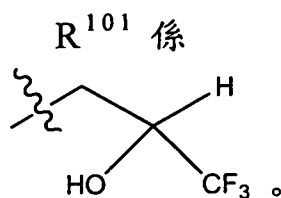
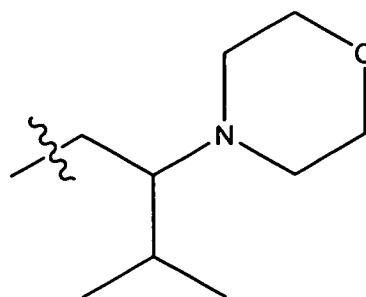
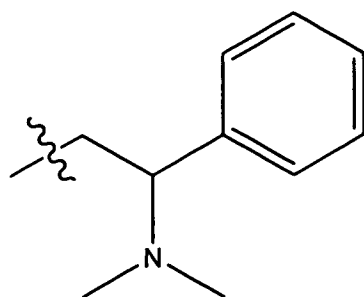
如上文所定義之本發明實施例提供式II化合物，其中

A 係 CR^{4a} ；

R^1 係鹵素、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^3 係 H；

R^{4a} 係 H；



、或

如上文所定義之本發明的另一實施例提供式I及式II之化合物，其由以下表示：

3-胺基-6-溴-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-(6-(3-(二甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

(R)-3-胺基-6-溴-N-((4-甲基哌嗪-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-5-(三氟甲

基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-(3-(N,N-二甲基胺磺醯基)苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-溴-N-異丁基-N-甲基-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

(3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

3-胺基-6-溴-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-6-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-(4-胺甲醯基-2-甲基苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-溴-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-苄基-6-溴-N-甲基-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-3-胺基-6-溴-N-((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；或

3-胺基-6-溴-N-(咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基甲基)-5-(三氟甲

基)吡嗪-2-甲醯胺。

如上文所定義之本發明的另一實施例提供式I化合物，其由以下表示：

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-(3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺基)丙酸甲酯；

3-胺基-N-(苯并[d]異噁唑-3-基甲基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-(噁唑-2-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-溴-N-(3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-(2-羥基-3-甲基-2-(三氟甲基)丁基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-環丙基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-6-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-2-側氧基-

丁基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-側氧基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(2-(1H-咪唑-2-基)丙基)-3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-(2-嗎啉基乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-3-胺基-6-乙氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-(吡咯啶-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-(2-胺基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；或

3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苄基胺基)-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺。

應理解，本發明任一及所有實施例可結合任一其他實施例來闡述本發明之額外實施例。此外，實施例之任一要素意欲與任一實施例之任一及所有其他要素組合來闡述額外

實施例。彼等熟習此項技術者應瞭解，若不可能，取代基之組合並非本發明之態樣。

尤佳之具體式(I)或式(II)化合物係彼等下文實例中闡述者。

定義

本說明書所用術語具有以下含義：

「視情況經取代」意指所提及基團可在一個或多個位置經任一個下文所列舉基團或該等基團之任一組合取代。

「視情況經一個或多個Z基團取代」表示相關基團可包括一個或多個取代基，各自獨立地選自屬於Z定義範圍內之基團。因此，當存在兩個或更多個Z基團取代基時，此等取代基可為相同的或不同的。

本文所用之術語「鹵基」或「鹵素」可為氟、氯、溴或碘。

本文所用「C₁-C₈-烷基」表示具有1至8個碳原子之直鏈或具支鏈烷基。若指明碳原子數不同(例如C₆或C₃)，則定義應作相應修改，例如，「C₁-C₄-烷基」代表甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

本文所用「C₁-C₈-烷氧基」表示具有1至8個碳原子之直鏈或具支鏈烷氧基。若指明碳原子數不同(例如C₆或C₃)，則定義應作相應修改，例如，「C₁-C₄-烷氧基」代表甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

本文所用「C₁-C₄-鹵代烷基」表示具有1至4個碳原子之

直鏈或具支鏈烷基，其中至少一個氫經鹵素取代。若指明碳原子數不同(例如 C_6 或 C_3)，則定義應作相應修改，例如，「 C_1 - C_4 -鹵代烷基」代表至少一個氫經鹵素取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基，例如其中鹵素係氟： CF_3CF_2- 、 $(CF_3)_2CH-$ 、 CH_3CF_2- 、 CF_3CF_2- 、 CF_3 、 CF_2H- 、 $CF_3CF_2CHCF_3$ 或 $CF_3CF_2CF_2CF_2-$ 。

本文所用「 C_3 - C_{15} -環烷基」表示具有3至15個環碳原子之飽和或部分飽和環烷基，例如 C_3 - C_8 -環烷基。 C_3 - C_{15} -環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基或二環基團，例如二環辛基、二環壬基(包括二氫茚基及茚基)及二環癸基。若指明碳原子數不同(例如 C_6)，則該定義應作相應修改。

本文所用「芳基」或「 C_6 - C_{15} -芳香族碳環基團」表示具有6至15個環碳原子之芳香族基團。 C_6 - C_{15} -芳香族碳環基團之實例包括(但不限於)苯基、伸苯基、苯三基、萘基、伸萘基、萘三基或伸蒽基。若指明碳原子數不同(例如 C_{10})，則該定義應作相應修改。

「4-至8員雜環基團」、「5-至6員雜環基團」、「3-至10員雜環基團」、「3-至14員雜環基團」、「4-至14員雜環基團」及「5-至14員雜環基團」分別係指含有至少一個選自由氮、氧及硫組成之雜原子的4-至8員、5-至6員、3-至10員、3-至14員、4-至14員及5-至14員雜環，其可為飽和、部分飽和或不飽和(芳香族)。雜環基團包括單環基

團、稠合環基團及橋接環基團。該等雜環基團之實例包括(但不限於)呋喃、吡咯、吡咯啉、吡唑、咪唑、三唑、異三唑、四唑、噻二唑、異噻唑、噁二唑、吡啉、六氫吡啉、吡嗪、噁唑、異噁唑、吡嗪、噻嗪、噻啉、嘧啉、嘧啉、吡咯啉、吡咯啉酮、嗎啉、三嗪、噁嗪、四氫呋喃、四氫噻吩、四氫噻喃、四氫吡喃、1,4-二噁烷、1,4-氧硫雜環己烷、吡啶、喹啉、吡啶、吡啶、8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷或噻唑。

本發明之第二態樣提供如本文任一處所定義之式(I)、(II)或(III)化合物，其用作醫藥製劑。

本發明之又一態樣提供式(I)、(II)或(III)化合物，其用於治療炎症性或過敏性病況、尤其炎症性或阻塞性氣道疾病或黏膜水化。該等病況包括(例如)囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及乾性角膜結膜炎、或便秘(IBS、IBD、類鴉片誘發之便秘)。

本發明之再一態樣提供如上文所提及實施例中之任一者所定義之呈游離或醫藥上可接受之鹽形式之式(I)、(II)或(III)化合物的用途，其用於製造用於治療炎症性或過敏性病況、尤其炎症性或阻塞性氣道疾病或黏膜水化的藥劑。

本發明之實施例提供如上文所提及實施例中之任一者所定義之呈游離或醫藥上可接受之鹽形式之式(I)、(II)或(III)化合物的用途，其用於製造用於治療以下之炎症性或過敏性病況的藥劑：囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、

慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及乾性角膜結膜炎、或便秘(IBS、IBD、類鴉片誘發之便秘)。

本發明之實施例提供預防或治療CFTR調介之病況或疾病的方法，其包含向需要該治療之個體投與有效量之至少一種如本文所述化合物。該等CFTR調介之病況或疾病選自囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口乾症及乾性角膜結膜炎、或便秘(IBS、IBD、類鴉片誘發之便秘)。

在整個本說明書及下文之申請專利範圍中，除非上下文另有要求，否則詞語「包含(comprise)」或變化形式(例如，(comprises)或(comprising))應理解為暗指包括所述整數或步驟或整數群組或步驟群組，但並不排除任何其他整數或步驟或整數群組或步驟群組。

本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」係指保留有本發明化合物之生物有效性及特性之鹽且其通常在生物上或在其他方面係期望的。在許多情形中，本發明化合物藉助所存在胺基及/或羧基或相似基團能夠形成酸性及/或鹼性鹽。

可使用無機酸及有機酸來形成醫藥上可接受之酸加成鹽，例如，乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸

鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、十八烷酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、巴莫酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

可自其衍生鹽之無機酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、及諸如此類。

可自其衍生鹽之有機酸包含(例如)乙酸、丙酸、羧乙酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、及磺基水楊酸。

可使用無機鹼及有機鹼來形成醫藥上可接受之鹼加成鹽。

可自其衍生鹽之無機鹼包括(例如)銨鹽及週期表之第I至XII行之金屬鹽。在某些實施例中，該等鹽可衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅、及銅；尤其適宜的鹽包括銨、鉀、鈉、鈣及鎂鹽。

可自其衍生鹽之有機鹼可包括(例如)一級胺、二級胺、及三級胺、包括天然存在之經取代胺的經取代胺、環狀胺、鹼離子交換樹脂及諸如此類。某些有機胺包括異丙基胺、苜星、膽鹼鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及胺丁三醇。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自母體

化合物，鹼性或酸性部分來合成。通常，該等鹽可藉由使游離酸形式之該等化合物與化學計量量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg、或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、或諸如此類)反應來製備，或藉由使游離鹼形式之該等化合物與化學計量量之適當酸反應來製備。該等反應通常係在水或有機溶劑、或二者之混合物中實施。通常，若可行，期望使用非水性介質，如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、或乙腈。其他適宜鹽之列表可參見(例如)「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing公司，Easton, Pa., (1985)、及「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」，Stahl 及 Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim，德國，2002)。

另外，本發明之化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式來獲得或包括其他用於其結晶之溶劑。

含有能夠起氫鍵之施體及/或受體作用的基團之本發明化合物(即式(I)、(II)或(III)化合物)可能夠利用適宜共晶體形成劑形成共晶體。此等共晶體可藉由已知共晶體形成程序自式(I)、(II)或(III)化合物製備。該等程序包括在結晶條件下在式(I)、(II)或(III)化合物之溶液中與共晶體形成劑一起研磨、加熱、共昇華、共熔融、或接觸並分離藉此形成之共晶體。適宜共晶體形成劑包括彼等闡述於WO 2004/078163中者。因此，本發明進一步提供包含式(I)、(II)或(III)化合物之共晶體。

如本文所用術語「異構體」係指具有相同分子式但原子

排列及構型不同之不同化合物。同樣，如本文所用術語「光學異構體」或「立體異構體」係指本發明給定化合物中可存在的各種立體異構構型之任一種且包括幾何異構體。應瞭解，取代基可附接至碳原子之對掌性中心。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋體。「對映異構體」係彼此為不可疊合鏡像之立體異構體對。對映異構體對之 1:1 混合物為「外消旋」混合物。若適宜，該術語可用於指示外消旋混合物。「非對映異構體」係具有至少兩個不對稱原子但彼此並非鏡像之立體異構體。根據 Cahn- Ingold- Prelog R-S 體系來詳細說明絕對立體化學。當化合物係純對映異構體時，每一對掌性碳之立體化學可指定為 R 或 S。絕對構型未知之分析化合物可端視其在鈉 D 線波長下旋轉平面偏極光之方向(右旋或左旋)而指定為 (+) 或 (-)。本文所述之某些化合物含有一或多個不對稱中心或軸且可由此產生對映異構體、非對映異構體、及其他立體異構形式，該等形式可根據絕對立體化學定義為 (R)- 或 (S)-。本發明意欲包括所有該等可能的異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間體混合物。可使用對掌性合成組元或對掌性試劑來製備光活性 (R)- 及 (S)- 異構體或使用習用技術來進行解析。若化合物含有雙鍵，則取代基可為 E 或 Z 構型。若化合物含有二取代之環烷基，則環烷基取代基可具有順- 或反- 構型。本發明亦欲包括所有互變異構體形式。

本發明化合物之任一不對稱原子(例如，碳或類似者)可

以外消旋異構體或對映異構體富集形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-構型。在某些實施例中，每一不對稱原子在(R)-或(S)-構型中具有至少50%對映異構體超量、至少60%對映異構體超量、至少70%對映異構體超量、至少80%對映異構體超量、至少90%對映異構體超量、至少95%對映異構體超量、或至少99%對映異構體超量。原子上具有不飽和鍵之取代基若可能則可以順-(Z)-或反-(E)-形式存在。

因此，如本文所用本發明化合物可以可能的異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物中的一種形式存在，舉例而言，為實質上純淨之幾何(順或反)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋體或其混合物。

任何所得異構體混合物均可基於其成份之物理化學差異(例如)藉由層析法及/或分段結晶分離成純淨或實質上純淨之幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋體。

可藉由已知方法將最終產物或中間體之任何所得外消旋體拆分成光學對映體，例如，藉由分離使用光學活性酸或鹼獲得之其非對映異構體鹽並釋放光學活性酸性或鹼性化合物。具體而言，由此可採用鹼性部分藉由(例如)分段結晶用光學活性酸(例如，酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-O,O'-對-甲苯甲醯基酒石酸、扁桃酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)所形成鹽來將本發明化合物拆分成其光學對映體。亦可使用對掌性吸附劑藉由對掌性層析法(例如，高壓液相層析法(HPLC))來拆分外消旋產物。

由於本發明之化合物意欲用於醫藥組合物，因此應易於理解：該等化合物各自較佳以實質純淨形式提供，舉例而言，純度為至少60%，更適宜地，純度為至少75%且較佳為至少85%，純度尤其為至少98%(%係基於重量)。該等化合物之不純淨製劑可用於製備醫藥組合物所用較為純淨形式；該等化合物之該等較不純淨製劑應含有至少1%，更適宜地，至少5%且較佳自10%至59%之本發明化合物。

本發明化合物可以游離形式、其鹽形式、或其前藥衍生物形式獲得。

當鹼基團及酸基團二者存於同一分子中時，本發明化合物亦可形成內鹽，例如兩性離子分子。

本文所給出任一式亦欲表示該等化合物之未經標記形式以及經同位素標記形式。經同位素標記之化合物具有由本文所給出式繪示之結果，只是一或多個原子由具有選定原子量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括各種如本文所定義經同位素標記之化合物，例如，彼等存在諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C 等放射性同位素者。此等經同位素標記之化合物可用於代謝研究(^{14}C)、反應動力學研究(例如， ^2H 或 ^3H)、檢測或顯像技術(諸如正電子發射斷層掃描術(PET)或單光子發射計算機化斷層顯像(SPECT)，包括藥物或基質組織分佈檢驗)、或患者之放射性治療。具體而言， ^{18}F 或經標記化合物可為PET

或SPECT研究尤其需要。經同位素標記之本發明化合物通常可藉由實施在方案中或在下文所述實例及製備中所揭示程序藉由用易於獲得之經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

此外，較重同位素，尤其是氘(亦即， ^2H 或D)取代可提供某些治療優點，此歸因於較大代謝穩定性，例如，活體內半衰期延長或劑量需求減少或治療指數改良。應瞭解，在此上下文中氘被視為式(I)、(II)或(III)化合物之取代基。此較重同位素(尤其是氘)之濃度可藉由同位素富集因子來定義。如本文所用術語「同位素富集因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度間之比率。若本發明化合物之取代基指明為氘，則此化合物之每一指定氘原子之同位素富集因子係至少3500(在每一指定氘原子處納入52.5%氘)、至少4000(納入60%氘)、至少4500(納入67.5%氘)、至少5000(納入75%氘)、至少5500(納入82.5%氘)、至少6000(納入90%氘)、至少6333.3(納入95%氘)、至少6466.7(納入97%氘)、至少6600(納入99%氘)、或至少6633.3(納入99.5%氘)。

同位素標記之式(I)、(II)或(III)化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者熟知之習用技術來製備或可藉由與彼等闡述於隨附實例及製備中者類似之方法使用適當同位素標記試劑代替先前採用的未標記試劑製備。

本發明之醫藥上可接受之溶劑合物包括彼等其中結晶化溶劑可經同位素取代者，例如， D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -

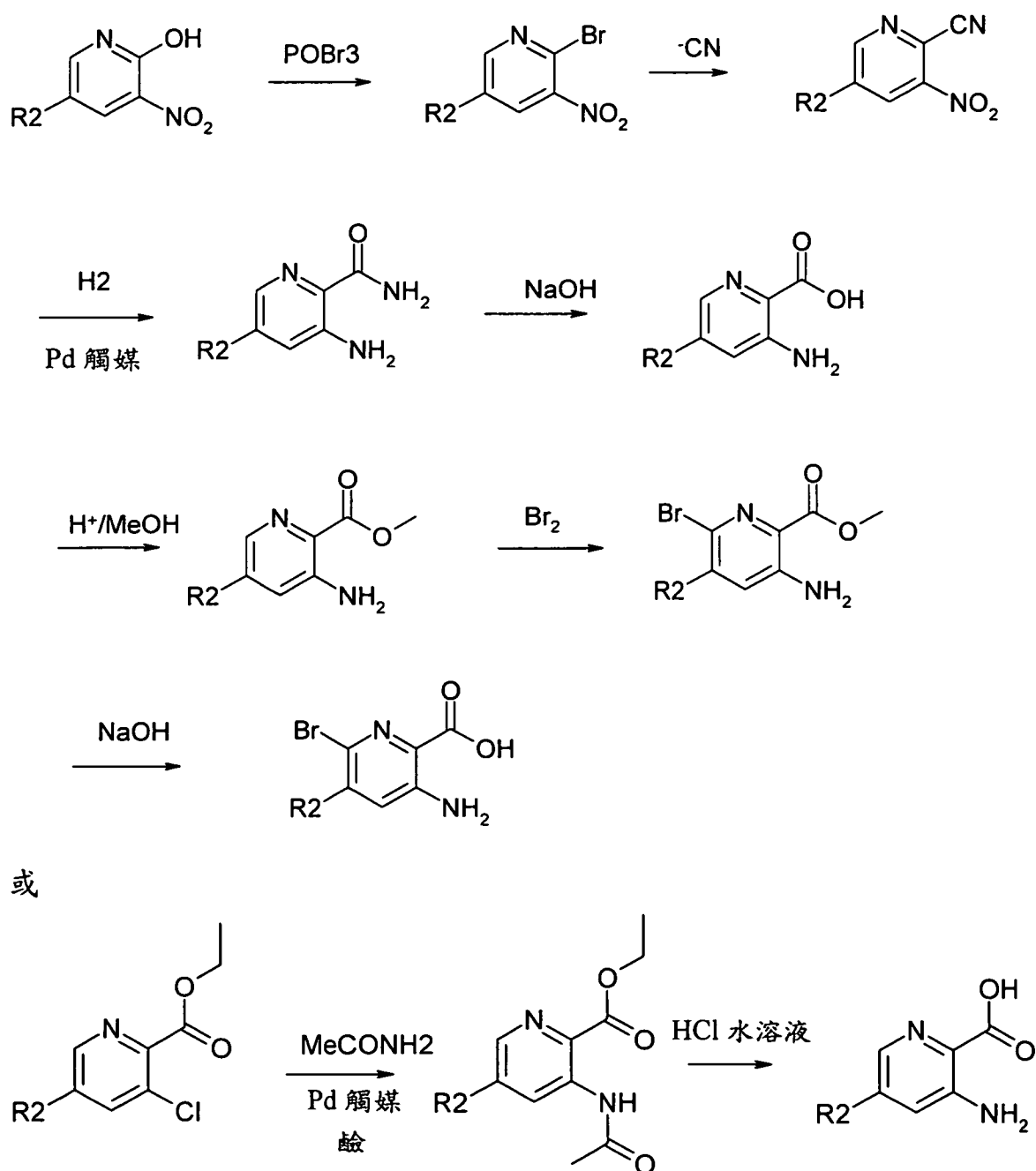
DMSO。

合成

通常，式I、II或III化合物可藉由方案1、2及3及實例中所述途徑來合成。

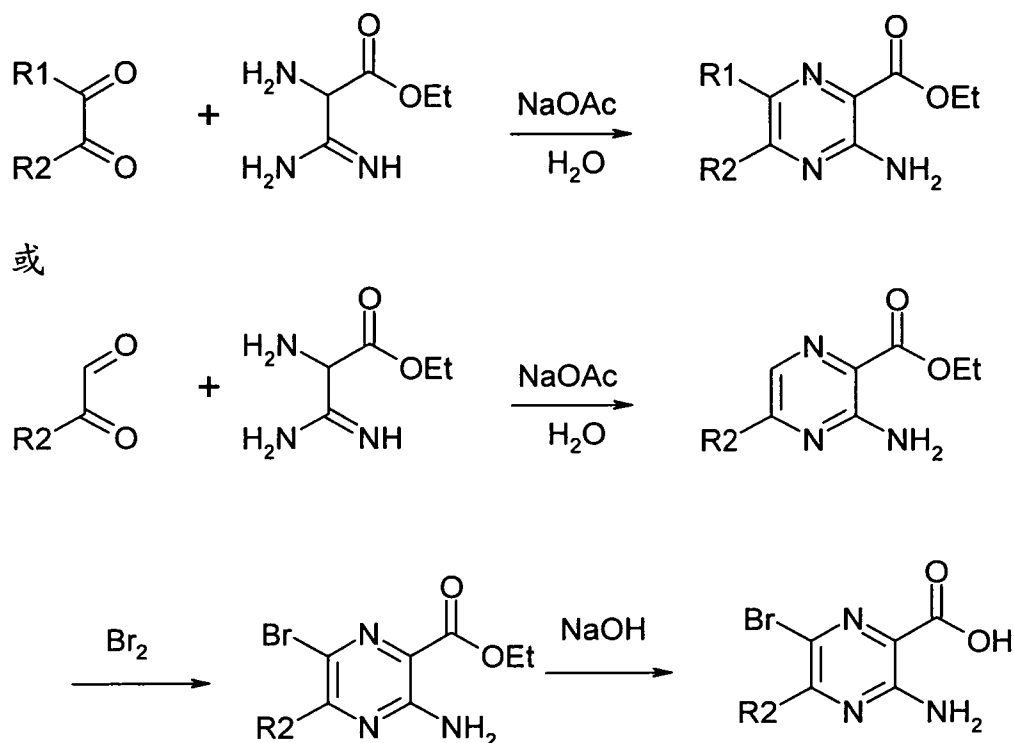
當A係CH時，可根據下文所示通用方案1合成吡啶基部分。

方案 1



當 A 係氮時，可根據下文所示通用方案 2 合成吡嗪部分。

方案 2



通常經由如下文通用方案 3 中所示醯胺形成反應添加該部分之右手側。

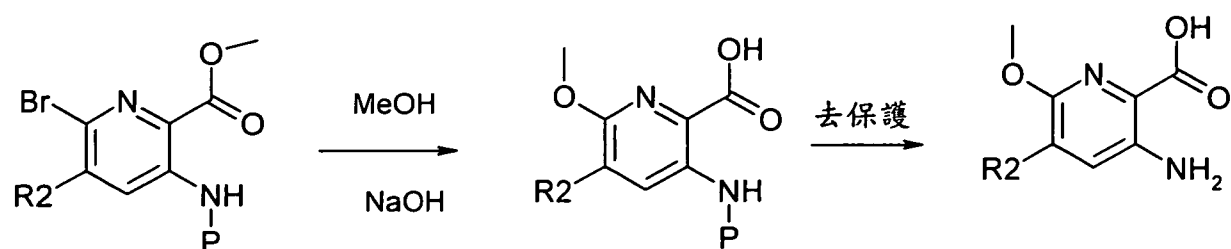
方案 3



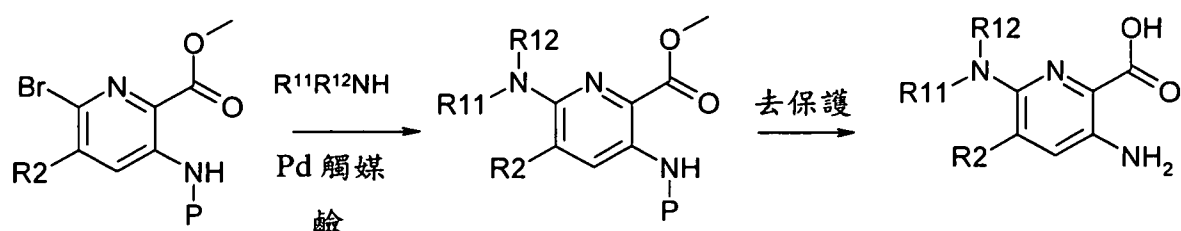
HATU(2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗六氟磷酸甲銨鎗(Methanaminium))係肽偶合劑。熟習此項技術者應瞭解，其他偶合劑可能起作用。可藉由選擇適當親核劑及觸媒用其他基團替代以上方案中之鹵素基團。可能需要芳基NH₂基團之保護且其由P表示。下文方案4至7

係一些代表性實例。

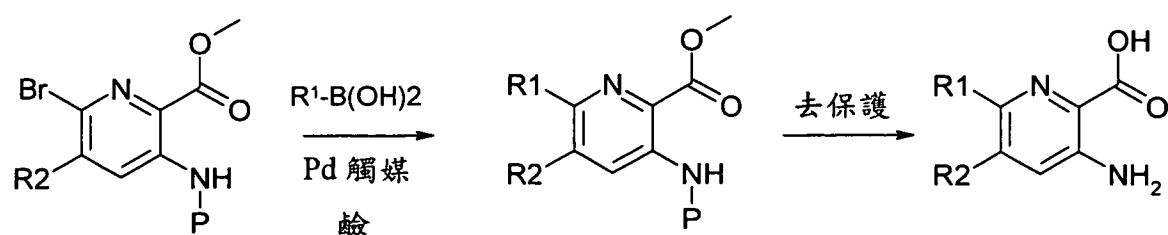
方案 4



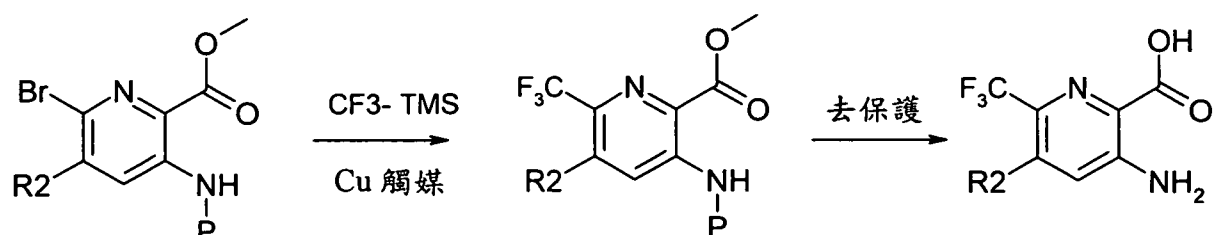
方案 5



方案 6



方案 7



熟習此項技術者應瞭解，上文詳述之通用合成途徑顯示按需要轉化起始材料之普通反應。未提供具體反應條件，但該等條件已為彼等熟習此項技術者熟知且適當條件視為在熟練人員之普通基本知識範圍內。

起始材料係市售化合物或已知化合物且可自有機化學技術中所述之程序製備。

可以彼等熟習此項技術者瞭解之習知方式將呈游離形式之式(I)、(II)或(III)化合物轉化為鹽形式，且反之亦然。可以含有用於結晶之溶劑的水合物或溶劑化物形式獲得呈游離或鹽形式之化合物。式(I)、(II)或(III)化合物可自反應混合物回收並以習知方式純化。異構體(例如，立體異構體)可以習知方式(例如，藉由分段結晶或不對稱合成)自相應經不對稱取代(例如，光學活性)之起始材料獲得。

式(I)、(II)或(III)化合物可使用(例如)下文及實例中所述反應及技術製得。可在適合於所用試劑及材料且適於所進行之轉化的溶劑中實施反應。熟習有機合成之人員應瞭解，分子上存在之官能團應與建議轉化保持一致。有時此需要進行判斷以修改合成步驟之順序或選擇一種特定製程方案而非另一種以獲得本發明之期望化合物。

以下反應方案中所示合成中間體及最終產物上的各種取代基可以其經完整加工之形式存在，且如熟習此項技術者所理解若需要則具有適宜保護基團；或呈前體形式，隨後可藉由彼等熟習此項技術者熟悉之方法加工成其最終形式)。亦可在整個合成順序之不同階段時或在完成合成順序後添加取代基。在許多情形下，可使用常用官能團操作將一種中間體轉化為另一中間體，或將一式(I)、(II)或(III)化合物轉化為另一式(I)、(II)或(III)化合物。該等操作之實例係酯或酮至醇之轉化；酯至酮之轉化；酯、酸及醃

胺之互變；醇及胺之烷基化、醃化及磺醃化；及許多其他操作。亦可使用常用反應(例如烷基化、醃化、鹵化或氧化)添加取代基。該等操作已為業內熟知，且許多參考文獻概述該等操作之程序及方法。為有機合成技術中常用之許多官能團操作、以及其他轉化之有機合成的主要文獻提供實例及參考文獻的一些參考文獻係 March's Organic Chemistry，第 5 版，Wiley 及 Chichester 編輯 (2001)；Comprehensive Organic Transformations, Larock 編輯，VCH (1989)；Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky 等人 (叢書編輯)，Pergamon (1995)；及 Comprehensive Organic Synthesis, Trost 及 Fleming (叢書編輯)，Pergamon (1991)。亦應認識到，在計劃此領域中之任一合成途徑時的另一主要考慮因素係慎重選擇用於保護本發明所述化合物中存在之反應官能團的保護基團。同一分子內可選擇多個保護基團，以便可去除該等保護基團中之每一者而不去除同一分子中之其他保護基團，或可端視期望結果使用同一反應步驟去除若干保護基團。為經訓練從業者闡述多種備選方案之權威記載係 Greene 及 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1999)。

藥理活性

考慮到 CFTR 活性之調節，呈游離或醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物(下文或者稱為「本發明之試劑」)可用於治療響應 CFTR 活性之調節的病況、尤其受益於黏膜水

合之病況(例如囊性纖維化)。

由CFTR活性之調節調介之疾病包括與跨上皮膜之流體體積調控相關之疾病。舉例而言，氣道表面液體體積係黏膜纖毛清除及肺健康之維持的關鍵調介因素。CFTR活性之調節將促使呼吸道上皮之黏膜側上的流體累積，藉此促進黏液清除並防止呼吸組織(包括肺氣道)中累積黏液及痰。該等疾病包括呼吸性疾病，例如囊性纖維化、原發性纖毛運動障礙、慢性支氣管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘、呼吸道感染(急性及慢性；病毒性及細菌性)及肺癌。藉由CFTR活性之調節調介之疾病亦包括不為呼吸性疾病之疾病，其與跨上皮之異常流體調介相關，可能涉及其表面上之保護性表面流體的異常生理，例如薛格連氏症候群(Sjögren's Syndrome)、口乾症(乾口病)或乾性角膜結膜炎(乾眼病)。此外，腎中之CFTR活性的調節可用於促進利尿並由此誘發降血壓效應。

本發明之治療可為症狀性或預防性治療。

哮喘包含內因性(非過敏性)哮喘及外因性(過敏性)哮喘、輕度哮喘、中度哮喘、嚴重哮喘、支氣管炎性哮喘、運動誘發哮喘、職業性哮喘及在細菌感染後誘發之哮喘。哮喘之治療亦可理解為涵蓋治療(例如)呈現喘息症狀且診斷或可診斷為「喘息幼兒」(一種確定的在醫學界引起重大關注之患者分類且現在通常稱作初期或早期哮喘)的小於4或5歲之個體。(出於方便之目的，該特定哮喘病狀稱作「喘息幼兒症候群」。))

可藉由降低症狀性發作(例如急性哮喘或支氣管收縮發作)之頻率或嚴重程度、改善肺功能或改善氣道超敏反應性來證明在哮喘治療中之預防功效。此預防功效可由對其他症狀性療法(亦即用於或欲限制或終止出現之症狀性發作之療法，例如消炎藥(例如，皮質類固醇)或支氣管擴張藥)之需求減少來進一步證明。對哮喘之預防益處可在易於「晨間肺功能下降(morning dipping)」之個體中尤為顯現。「晨間肺功能下降」係公認之哮喘症候群，其為大百分比之哮喘所常見且其特徵在於(例如)於上午約4點至6點之間(亦即，通常實質上距任何先前所施用症狀性哮喘療法較遠之時間)的哮喘發作。

慢性阻塞性肺疾病包含慢性支氣管炎或與其有關之呼吸困難、肺氣腫、以及隨其他藥物療法(具體而言，其他吸入藥物療法)發生之氣道超敏反應加劇。本發明亦可適用於治療任一類別或成因之支氣管炎，包括(例如)急性、花生仁吸入性、卡他性、格魯布性(croupus)、慢性或結核性支氣管炎。

乾眼病之特徵在於水性淚液產量減少及異常淚膜脂質、蛋白質及黏蛋白特徵。乾眼病具有許多起因，一些起因包含年齡、雷射眼外科手術、關節炎、藥劑、化學/熱損傷、過敏、及諸如囊性纖維化及薛格連氏症候群等疾病。經由CFTR增加陰離子分泌可增強眼睛周圍之角膜內皮細胞及分泌腺之流體運輸以增加角膜水合。此將有助於減輕與乾眼病有關之症狀。

薛格連氏症候群係自身免疫性疾病，其中免疫系統侵蝕整個機體內產生水分之腺，包括眼睛、口腔、皮膚、呼吸組織、肝、陰道、及腸。症狀包含乾眼、乾口、及乾陰道病、以及肺疾病。該疾病亦與類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、全身性硬化病、及多肌炎/皮膚炎有關。據信，蛋白輸送缺陷可引起疾病，其治療選擇有限。CFTR活性調節劑可使受疾病影響之各個器官水合且有助於減輕相關症狀。

可藉由在適宜細胞基分析中測定氯離子之移動來測試CFTR活性調節劑用於治療受益於黏膜水合之疾病的適宜性。舉例而言，可使用內源性表現或經改造以過表現CFTR之單一細胞或融合上皮使用電生理技術或離子流研究來評定通道功能。參見以下中所述方法：Hirsh等人，J Pharm Exp Ther (2004)；Moody等人，Am J Physiol Cell Physiol (2005)。

CFTR活性調節劑(包括式(I)化合物)亦可用作共治療劑與其他藥物(例如，消炎藥、支氣管擴張劑、抗組織胺藥或鎮咳藥物)組合使用，特別在治療囊性纖維化或阻塞性或炎症性氣道疾病(例如，彼等上文所提及者)中作為(例如)該等藥物治療活性之增效劑或作為降低該等藥物所需劑量或潛在副作用之方法。

式(I)、(II)或(III)化合物可與其他藥物混合於固定醫藥組合物中或其可在其他藥物之前、同時或之後單獨投與。

因此，作為又一態樣，本發明包括CFTR活性調節劑與

滲透劑(高滲鹽水、右旋糖、甘露醇、木糖醇)、ENaC阻斷劑、消炎藥、支氣管擴張藥、抗組織胺藥、鎮咳藥、抗生素及/或DNase藥物之組合，其中CFTR活性調節劑及其他藥物可存於相同或不同醫藥組合物中。

適宜抗生素包括大環內酯抗生素，例如妥布黴素(tobramycin) (TOBI™)。

適宜DNase藥物包括阿法鏈道酶(dornase alfa) (Pulmozyme™)，其係重組人類去氧核糖核酸酶I (rhDNase)之高純度溶液，其選擇性裂解DNA。阿法鏈道酶用於治療囊性纖維化。

CFTR活性調節劑與消炎藥之其他有用組合係彼等與趨化細胞素受體之拮抗劑，例如CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，尤其係CCR-5拮抗劑，例如Schering-Plough拮抗劑SC-351125、SCH-55700及SCH-D、Takeda拮抗劑(例如N-[[4-[[[6,7-二氫-2-(4-甲基-苯基)-5H-苯并-環庚烯-8-基]羰基]胺基]苯基]-甲基]四氫-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化銨(TAK-770))、及闡述於USP 6,166,037(尤其技術方案18及19)、WO 00/66558(尤其技術方案8)、WO 00/66559(尤其技術方案9)、WO 04/018425及WO 04/026873中之CCR-5拮抗劑。

適宜消炎藥包括類固醇，尤其糖皮質激素，例如布地奈德(budesonide)、二丙酸氯地米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環

索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)、或於WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其實例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99及101之彼等)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827及WO 04/66920中闡述之類固醇；非類固醇糖皮質激素受體激動劑，例如彼等於DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935及WO 04/26248中所述者；LTD4拮抗劑，例如孟魯司特(montelukast)及紮魯司特(zafirlukast)；PDE4抑制劑，例如西洛司特(cilomilast) (Ariflo[®] GlaxoSmithKline)、羅氟司特(Roflumilast) (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofylline (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID(TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)、及彼等於WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO

04/018457 、 WO 04/018465 、 WO 04/018431 、 WO 04/018449 、 WO 04/018450 、 WO 04/018451 、 WO 04/018457 、 WO 04/018465 、 WO 04/019944 、 WO 04/019945 、 WO 04/045607及WO 04/037805中所揭示者；腺苷 A2B 受體拮抗劑，例如彼等於 WO 02/42298 中所述者；及 β -2 腎上腺素受體激動劑，例如沙丁胺醇 (albuterol)(舒喘寧 (salbutamol))、奧西那林 (metaproterenol)、特布他林 (terbutaline)、沙莫特羅 (salmeterol)、非諾特羅 (fenoterol)、丙卡特羅 (procaterol)、及尤其是福莫特羅 (formoterol)、卡莫特羅 (carmoterol)及其醫藥上可接受之鹽、及 WO 0075114(該文件以引用方式併入本文中)之式(I)化合物(呈游離或鹽或溶劑化物形式)、較佳其實例之化合物、尤其是英達特羅 (indacaterol)及其醫藥上可接受之鹽、以及 WO 04/16601之式(I)化合物(呈游離或鹽或溶劑化物形式))、亦及以下之化合物：EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、USP 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/108765及WO 04/108676。

適宜支氣管擴張藥物包括抗膽鹼或抗毒蕈鹼試劑，具體而言係異丙托溴銨 (ipratropium bromide)、氧托溴銨 (oxitropium bromide)、噻托銨鹽 (tiotropium salts) 及 CHF 4226 (Chiesi)、及胃長寧 (glycopyrrolate)，但亦包括彼等闡述於 EP 424021、USP 3,714,357、USP 5,171,744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422 及 WO 04/05285 中者。

適宜雙重抗炎及支氣管擴張藥包括雙重 β -2 腎上腺素受體激動劑 / 毒蕈鹼拮抗劑，例如，彼等揭示於 USP 2004/0167167、WO 04/74246 及 WO 04/74812 中者。

適宜抗組織胺藥物包括鹽酸西替利嗪 (cetirizine hydrochloride)、乙醯胺基酚、富馬酸氯馬斯汀 (clemastine fumarate)、異丙嗪 (promethazine)、氯雷他定 (loratidine)、地氯雷他定 (desloratadine)、苯海拉明 (diphenhydramine) 及鹽酸非索那定 (fexofenadine hydrochloride)、阿替法斯叮 (activastine)、阿司咪唑 (astemizole)、氮卓斯汀 (azelastine)、依巴斯汀 (ebastine)、依匹斯汀 (epinastine)、咪唑斯汀 (mizolastine) 及特芬那定 (tefenadine)、以及彼等揭示於 JP 2004107299、WO 03/099807 及 WO 04/026841 中者。

根據上文，作為又一態樣，本發明亦提供治療響應於 CFTR 活性之調節的病況、例如與跨上皮膜之流體體積調節有關的疾病、尤其阻塞性氣道疾病的方法，其包含向需要其之個體、尤其人類個體投與呈游離形式或呈醫藥上可

接受之鹽形式的式(I)、(II)或(III)化合物。

在另一態樣中，本發明提供呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式的式(I)、(II)或(III)化合物，其用於製造用於治療響應於CFTR活性之調節的病況、尤其阻塞性氣道疾病(例如囊性纖維化及COPD)的藥劑。

本發明之藥劑可藉由適當途徑投與，例如，以(例如)錠劑或膠囊形式經口投與；非經腸投與，例如經靜脈內；吸入，例如在治療阻塞性氣道疾病中；經鼻內，例如在治療過敏性鼻炎中；局部地外敷於皮膚上；或經直腸投與。在又一態樣中，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含呈游離形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，視情況聯合用於其之醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。該組合物可含有共同治療劑，例如，消炎劑、支氣管擴張劑、抗組織胺藥或鎮咳藥，如上文所述。可使用習用稀釋劑或賦形劑及蓋倫氏(galenic)技術中已知之技術製備此等組合物。因此，口服劑型可包括錠劑及膠囊劑。局部投與用調配物可採取乳霜、軟膏、凝膠或經皮遞送系統(例如貼劑)形式。吸入用組合物可包含氣溶膠或其他可霧化調配物或乾燥粉末調配物。

當該組合物包括氣溶膠調配物時，其較佳含有(例如)氫-氟-烷烴(HFA)推進劑(例如HFA134a或HFA227或該等之混合物)，且可含有一或多種此項技術中已知之共溶劑，例如乙醇(多達20重量%)；及/或一或多種表面活性劑，例如，油酸或去水山梨糖醇三油酸酯；及/或一或多種膨脹

劑，例如乳糖。當該組合物包含乾燥粉末調配物時，其較佳含有(例如)粒徑至多10微米之式(I)、(II)或(III)化合物，視情況連同具有期望粒徑分佈之稀釋劑或載劑(例如，乳糖)及有助於保護其免受濕氣引起的產品性能退化之化合物(例如，硬脂酸鎂)。當該組合物包含霧化調配物時，其較佳含有(例如)溶解或懸浮於含水媒劑、共溶劑(例如，乙醇或丙二醇)及穩定劑(其可為表面活性劑)中之式(I)、(II)或(III)化合物。

本發明之其他態樣包括：

- (a) 式(I)、(II)或(III)化合物，其呈可吸入形式，例如呈氣溶膠或其他可霧化組合物或可吸入微粒(例如微粉化)形式；
- (b) 包含呈可吸入形式之式(I)、(II)或(III)化合物的可吸入藥劑；
- (c) 包含呈可吸入形式之式(I)化合物的醫藥產品，其與吸入裝置聯合；及
- (d) 吸入裝置，其含有呈可吸入形式之式(I)、(II)或(III)化合物。

當然，實施本發明所用式(I)、(II)或(III)化合物之劑量應視(例如)待治療特定病況、期望效應及投藥模式而定。一般而言，藉由吸入投與適宜之日劑量為約0.005 mg至10 mg，而對於經口投與適宜日劑量為約0.05 mg至100 mg。

醫藥用途及分析

式(I)、(II)或(III)化合物及其醫藥上可接受之鹽(下文或

者稱為「本發明之藥劑」)可用作藥物製劑。具體而言，該等化合物係適宜CFTR活性調節劑且可在以下分析中進行測試。

膜電位分析

可藉由量測跨膜電位對CFTR活性進行定量。用於量測生物系統中之跨膜電位的方式可利用多種方法，其包括電生理及光學螢光基膜電位分析。

光學膜電位分析採用帶負電荷之電位差染料，例如FLIPR膜電位染料(FMP)(參見Baxter DF, Kirk M, Garcia AF, Raimondi A, Holmqvist MH, Flint KK, Bojanic D, Distefano PS, Curtis R, Xie Y. 「A novel membrane potential-sensitive fluorescent dye improves cell-based assays for ion channels.」 J Biomol Screen. 2002年2月；7(1):79-85)，在細胞外時其結合至驟冷劑。在細胞去極化時，帶負電荷之染料重新分佈至細胞內隔室，自膜非滲透驟冷劑解開，從而使螢光增強。螢光之此改變與跨膜電位成正比，該跨膜電位可自CFTR之活性產生。可藉由適當配備之螢光檢測器(例如FLIPR(螢光成像板讀數器)在96或384孔微滴定板中實時監測螢光變化。

細胞培養：

使用穩定表現 $\Delta F508$ -CFTR通道之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞進行膜電位實驗。在37°C、5% v/v CO₂及100%濕度下，將細胞維持補充有8% v/v胎牛血清、100 µg/ml胺甲蝶呤及100 U/ml青黴素/鏈黴素之改良鷹氏培養基(Modified

Eagles medium) (MEM)中。使細胞在225 cm²組織培養燒瓶中生長。對於膜電位分析而言，將細胞以40,000細胞/孔接種於96孔板中，使其黏附且隨後維持於26℃下達48 h以有利於通道插入。

增效劑分析：

膜電位篩分分析採用含有低氯離子之細胞外溶液(約5 mM)與雙重添加方案組合。首次添加具有或無測試化合物之緩衝液，5分鐘後添加福司柯林(forskolin) (1-20 μM)-此方案對響應於ΔF508-CFTR活化之最大氯離子外流有利。ΔF508-CFTR調介之氯離子外流導致膜去極化，藉由FMP染料對其進行光學監測。

溶液：

細胞外低氯離子(mM)：120葡萄糖酸鈉、1.2 CaCl₂、3.3 KH₂PO₄、0.8 K₂HPO₄、1.2 MgCl₂、10.0 D-葡萄糖、20.0 HEPES(pH 7.4)與NaOH。

FMP染料：根據製造商之說明書在上文詳述之低氯離子細胞外溶液中以10x最終濃度製造，並於-20℃下以1 mL等份試樣形式儲存。

IonWorks Quattro分析：

亦可使用膜片箝技術之全細胞組態以電生理方式對CFTR活性進行定量(Hamill等人，Pflugers Archive 1981)。此分析直接量測在維持或調節跨膜電壓的同時與穿過CFTR通道之氯離子流量有關的電流。此分析可使用單一玻璃微量移液管或平行平面陣列來量測來自天然或重組細

胞系統之 CFTR 活性。可使用適當配備之儀器(例如 IonWorks Quattro (Molecular Devices)或 Qpatch (Sophion))對使用平行平面陣列量測之電流進行定量。Quattro系統可量測每個記錄孔中單一細胞(HT組態)或者每個孔中64個細胞之群體(群體膜片箱 PPC)的 CFTR 電流(Finkel A、Wittel A、Yang N、Handran S、Hughes J、Costantin J. 「Population patch clamp improves data consistency and success rates in the measurement of ionic currents.」 J Biomol Screen. 2006年8月；11(5):488-96)。

細胞培養：

使用穩定表現 $\Delta F508$ -CFTR通道之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞進行 IonWorks Quattro 實驗。在 37°C、5% v/v CO₂ 及 100%濕度下，將細胞維持於補充有 10% (v/v) FCS、100 U/mL青黴素/鏈黴素、1% (v/v) NEAA、1 mg/ml吉歐黴素(Zeocin)及 500 μ g/ml潮黴素B之D-MEM中。在實驗中，使細胞在 225 cm²組織培養燒瓶中生長直至接近鋪滿且隨後在 26°C 下培養 48 h至 72 h以有利於通道插入。自燒瓶移出細胞並重新懸浮於細胞外記錄溶液(recording solution)中以供立即進行實驗，或另一選擇為使其重新懸浮於補充有 10% v/v DMSO之生長培養基中並以 1 mL至 2 mL等份試樣冷凍至 -80°C 以供之後擇期使用。

增效劑分析：

將細胞以 150萬至 300萬/mL之密度置於 Quattro系統上，添加至平面膜片陣列(planar patch array)中，且經 5 min至

10 min以使得可建立密封。在評定封接電阻(通常 $>50\text{ M}\Omega$)後，藉由用 $100\text{ }\mu\text{g/mL}$ 兩性黴素B穿孔獲得全細胞通路。藉由施加自 -100 mV 至 $+100\text{ mV}$ 之電壓斜坡來實施化合物前掃描，藉此量測基線電流。之後向平面膜片陣列384個孔之每一者中添加緩衝液或稀釋於補充有 $20\text{ }\mu\text{M}$ 福司柯林之細胞外溶液中之測試化合物。在培育步驟(5分鐘至20分鐘)後，藉由施加自 -100 mV 至 $+100\text{ mV}$ 之電壓斜坡(voltage ramp)再次量測化合物後電流。化合物前掃描與化合物後掃描之間之電流差界定CFTR增強之功效。

溶液：

細胞外溶液(ECS)： 145 mM NaCl 、 4 mM CsCl 、 5 mM D-葡萄糖 、 10 mM TES 、 1 mM CaCl_2 、 1 mM MgCl_2 、 $\text{pH } 7.4\text{ NaOH}$

細胞內緩衝液(ICS)： 113 mM L-天冬胺酸 、 113 mM CsOH 、 27 mM CsCl 、 1 mM NaCl 、 1 mM MgCl_2 、 1 mM EGTA 、 10 mM TES ， $\text{pH } 7.2$ 與 CsOH 。在使用之前過濾滅菌。

離子運輸分析：

量測CFTR功能之另一方法係Ussing室短路電流量測。使經改造或天然上皮細胞在半透性濾膜上生長至鋪滿單層並將其夾於兩個帕佩斯有機玻璃(perspex)塊之間。可藉由在將跨上皮電位維持在 0 mV 的同時量測電流流量來對氯離子經由CFTR自上皮之一側流至另一側的流量進行定量。此係使用基於填充 KCl 之瓊脂的電極同時夾緊細胞單層並

量測電流流量來達成。

細胞培養：

在塑膠上於作為生長培養基之庫恩改良F-12培養基(Coon's modified F-12 medium)中培養穩定表現 $\Delta F508$ -CFTR之FRT細胞，該培養基補充有32 mM NaHCO_3 、10% v/v胎牛血清、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/mL青黴素、100 $\mu\text{g/mL}$ 鏈黴素及30 $\mu\text{g/mL}$ 潮黴素B。在Ussing室實驗中，使細胞以極化上皮形式在Snapwell滲透性支架插入物上生長(在生長培養基中500000個細胞/插入物)並培養7至9天。每48小時及在Ussing室實驗之前24小時向插入物餵入庫恩改良F-12生長培養基。為提高細胞表面之 $\Delta F508$ CFTR蛋白表現，在實施Ussing室實驗之前將板於27°C下培育48 h。

增效劑分析：

使用穩定表現人類 $\Delta F508$ -CFTR之Fischer大鼠甲狀腺(FRT)上皮細胞作為滲透支架上之單層培養物。在Ussing室中，在所施加基底外側至頂部 Cl^- 梯度下使用短路電流技術量測 Cl^- 電流。為量測穩定 Cl^- 電流，將FRT細胞於27°C下培養48 h以利於將 $\Delta F508$ CFTR插入質膜。同樣，於27°C下實施Ussing室研究。在該等條件下，可利用效能及功效終點二者來定量累積添加測試化合物對 $\Delta F508$ CFTR電流之效應。向頂部及基底外側添加化合物，之後添加10 μM 福司柯林。比較化合物與已知增效劑(例如染料木素)的功效。

溶液：

基底外側林格氏溶液 (Basolateral Ringer solution) (mM) : 126 NaCl、24 NaHCO₃、0.38 KH₂PO₄、2.13 K₂HPO₄、1 MgSO₄、1 CaCl₂及10葡萄糖。

頂部林格氏溶液 (mM) : 140葡萄糖酸鈉、1 MgSO₄、2 CaCl₂、1 HCl、10葡萄糖及24 NaHCO₃。

亦可使用以上分析測試化合物刺激 $\Delta F508$ CFTR 插入細胞膜之能力。對於該等分析而言，方案係相同的，只是細胞並非在低溫 (26°C 或 27°C) 下培養而是在分析之前與測試化合物一起培育 12 h 至 24 h。

本文以下實例之化合物在上述數據量測中通常具有低於 10 μM 之 EC₅₀ 值。表 1 提供代表性化合物與其 EC₅₀ 值之列表。

表 1.

實例編號	EC ₅₀ μM	實例編號	EC ₅₀
2	0.015	9	0.090
3	0.055	10	0.112
4	0.076	11	0.037
5	0.05	12	0.035
6	0.426	14	0.115
7	0.040	15	0.051
8	0.060	16	0.008
		17	0.010

以下所列舉化合物屬於最廣泛申請專利範圍之範疇且上述數據量測中之 CFTR EC₅₀ 值高於 5 μM ：

3-胺基-6-溴-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

2-(3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)甲基吡啶鹽胺基)乙酸；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

3-胺基-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

6-((3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氧基)-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺；

3-胺基-6-(6-(3-(二甲基胺基)丙氧基)吡啶-3-基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

(R)-3-胺基-6-溴-N-((4-甲基哌嗪-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

3-胺基-6-(3-(N,N-二甲基胺磺鹽基)苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺；

3-胺基-6-溴-N-異丁基-N-甲基-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

3-胺基-6-溴-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲鹽胺；

6-溴-3-(甲基胺基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺；

(3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮；

3-胺基-6-溴-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-6-(1-側氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-(4-胺甲醯基-2-甲基苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-溴-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-(3,4-二甲基苯基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-苄基-6-溴-N-甲基-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-羥基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-羥基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

(3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)(4-甲基-3-苯基哌嗪-1-基)甲酮；

(S)-3-胺基-6-溴-N-((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；及

3-胺基-6-溴-N-(咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基甲基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺。

藉由以下實例闡明本發明。

實例

一般條件：

藉助LC-MS系統使用電噴射離子化來實施質譜分析。該等系統係Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform質譜儀組合或Waters Acquity UPLC與SQD質譜儀。 $[M+H]^+$ 意指單同位素之分子量。

藉助開放式存取Bruker AVANCE 400 NMR光譜儀使用ICON-NMR來實施NMR譜分析。於298 K下量測光譜且使用溶劑峰進行描述。

於21°C下在589 nm及546 nm下使用Optical activity AA-1000偏光計量測旋光性。

以下實例僅欲闡釋本發明而不應理解為限制本發明。溫度係以攝氏溫度錶示。若無另外說明，則所有蒸發皆係在較佳介於約15 mm Hg與100 mm Hg(= 20毫巴至133毫巴)之低壓下實施。終產物、中間體及起始材料之結構皆係藉由標準分析方法來證實，例如微量分析法及光譜特徵分析法(例如MS、IR及NMR)。所用縮寫係彼等業內習用者。若未加以定義，則該等術語具有其公認的含義。

縮寫：

app	表觀
ATP	5'-三磷酸腺苷
BINAP	外消旋2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
BOC	第三丁基羧基

br	寬峰
d	雙重峰
dd	雙重峰之雙重峰
DCM	二氯甲烷
DIEA	二乙基異丙基胺
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DTT	二硫蘇糖醇
ESI	電噴霧離子化
EtOAc	乙酸乙酯
eq	當量
h	小時
HATU	2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基 脲鎢六氟磷酸鹽
HPLC	高壓液相層析
IR	紅外光譜
LCMS	液相層析及質譜法
MeOH	甲醇
MS	質譜法
MW	微波
m	多重峰
min	分鐘
ml	毫升

m/z	質荷比
NMR	核磁共振
ppm	百萬份數
PS	聚合物負載
rac	外消旋
RT	室溫
Rt	保留時間
s	單峰
SCX-2	強陽離子交換(例如 Isolute® SCX-2管柱，來自 Biotage)
t	三重峰
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

參照以下實例，使用本文所述方法或業內已知之其他方法合成較佳實施例之化合物。

各種起始材料、中間體及較佳實施例之化合物若適宜可使用以下習用技術進行分離及純化：例如，沉澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾、及層析。除非另有說明，否則所有起始材料均自商業供應商獲得且無需進一步純化即使用。鹽可藉由已知鹽形成程序自化合物製備。

應瞭解，根據較佳實施例之有機化合物可呈現互變異構現象。由於本說明書中化學結構僅可代表可能的互變異構體形式中的一種，因此應理解較佳實施例涵蓋所繪示結構

之任一互變異構體形式。

若未另外指明，則分析型HPLC條件係如下：

方法10minLC_v001

管柱	Waters BEH C18 100×2.1 mm, 1.7 μm
管柱溫度	50°C
洗脫劑	A：H ₂ O，B：乙腈，二者均含有0.1% TFA
流速	0.7 ml/min
梯度	0.25 min 5% B；在 7.75 min 內 5% 至 95% B，1.00 min 95% B

方法10minLC_v002

管柱	Waters BEH C18 50×2.1 mm, 1.7 μm
管柱溫度	50°C
洗脫劑	A：H ₂ O，B：甲醇，二者均含有0.1% TFA
流速	0.8 ml/min
梯度	0.20 min 5% B；在 7.80 min 中 5% 至 95% B，1.00 min 95% B

方法10minLC_v003

管柱	Waters BEH C18 50×2.1 mm, 1.7 μm
管柱溫度	50°C
洗脫劑	A：H ₂ O，B：乙腈，二者均含有0.1% TFA
流速	0.8 ml/min
梯度	0.20 min 5% B；在 7.80 min 中 5% 至 95% B，1.00 min 95% B

方法2minLC_v001

管柱 Waters BEH C18 100×2.1 mm, 1.7 μm
 管柱溫度 50℃
 洗脫劑 A：H₂O，B：乙腈，二者均含有0.1% TFA
 流速 0.7 ml/min
 梯度 0.25 min 5% B；在 1.00 min 中 5% 至 95%
 B，0.25 min 95% B

方法 2minLC_v002

管柱 Waters BEH C18 50×2.1 mm, 1.7 μm
 管柱溫度 50℃
 洗脫劑 A：H₂O，B：甲醇，二者均含有0.1% TFA
 流速 0.8 ml/min
 梯度 0.20 min 5% B；在 1.30 min 中 5% 至 95%
 B，0.25 min 95% B

方法 2minLC_v003

管柱 Waters BEH C18 50×2.1 mm, 1.7 μm
 管柱溫度 50℃
 洗脫劑 A：H₂O，B：乙腈，二者均含有0.1% TFA
 流速 0.8 ml/min
 梯度 0.20 min 5% B；在 1.30 min 中 5% 至 95%
 B，0.25 min 95% B

方法 10minC18

管柱： Gemini C18 100×3 mm，3微米
 管柱溫度 50℃
 洗脫劑： A：H₂O，B：甲醇、0.1% 甲酸

流速： 1 ml/min

梯度洗脫： 0.00 min 0% B， 10.00 min 95% B

方法 AD25IPA_DEA

流動相： 25% 異丙醇 + 0.1% v/v DEA / 75 % CO₂

管柱： Chiralpak AD-H, 250×10 mm id, 5 μm

檢測： UV @ 220 nm

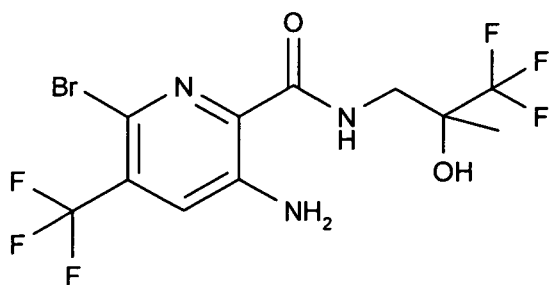
流速： 10 ml/min

本發明之實例化合物包括

最終化合物之製備

實例 1.0

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺

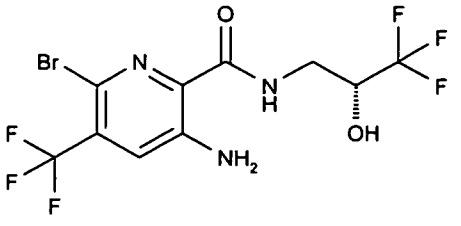


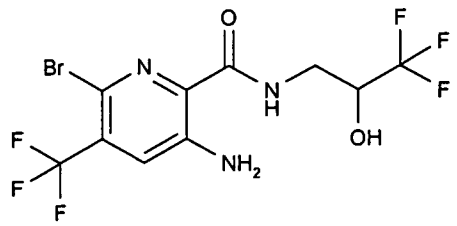
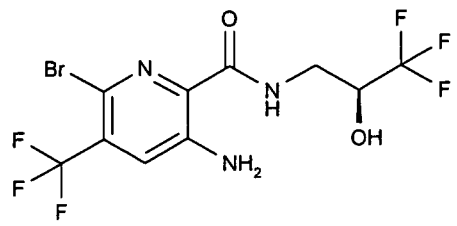
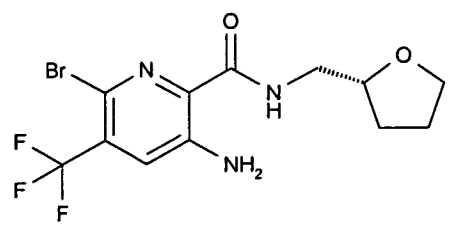
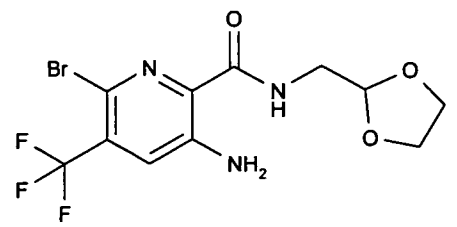
將 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體 A)(397 mg, 1.392 mmol)、3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基-丙-2-醇鹽酸鹽(250 mg, 1.392 mmol)及 HATU (529 mg, 1.392 mmol)溶解於 DMF (10 ml) 中並於 RT 下攪拌 2 min。添加 4-甲基嗎啉(0.413 ml, 4.18 mmol)並於 RT 下繼續攪拌 3 h。將反應混合物傾倒至冰/水(100 ml)上並用 EtOAc (250 ml)萃取。將有機萃取物用 NH₄Cl 飽和溶液(約 50 ml)洗滌，經 MgSO₄ 乾燥

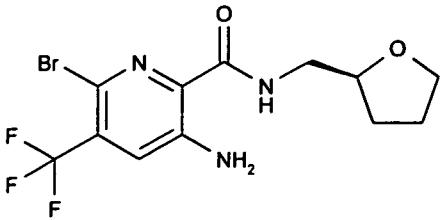
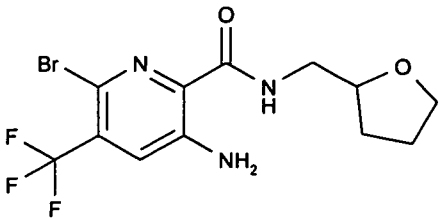
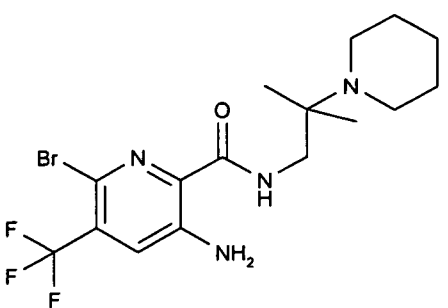
並在真空中濃縮，從而得到淺褐色油。將該油溶解於CHCl₃(約3 ml)中並裝載於24 g ISCO(二氧化矽)管柱上且用異己烷:EtOAc洗脫，從而獲得標題產物；LC-MS Rt=1.46 min；[M+H]⁺ 410.1，方法2minLC_v002。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH₂, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s)。¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -62.71 (CF₃, s), -80.48 (CF₃, s)。

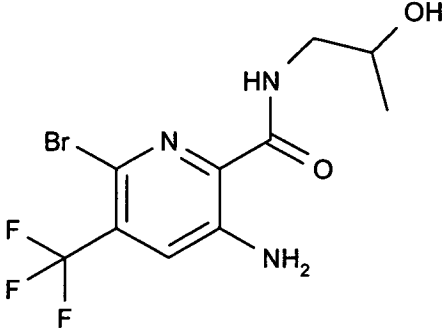
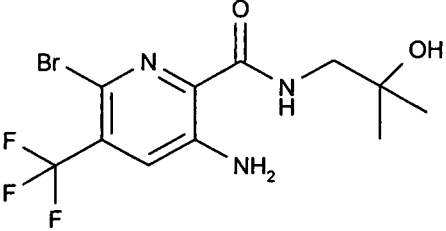
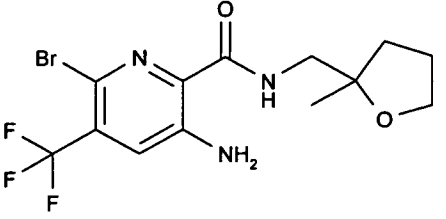
藉由類似於實例1之方法自適當起始化合物及胺製備以下列舉實例(表2)的化合物。藉由使用對掌性胺或藉由超臨界流體層析分離產物來分離單一對映異構體。起始化合物及胺之製備闡述於中間體部分中，除非其有市售。在一些反應中，可使用DIPEA或TEA替代4-甲基嗎啉。

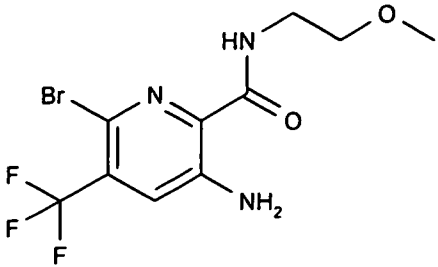
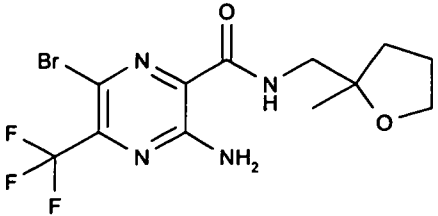
表 2

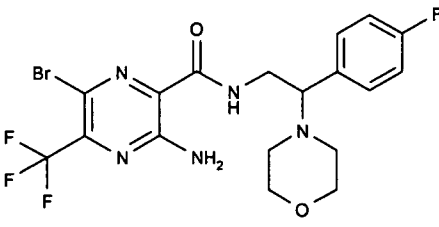
實例	結構	名稱	保留時間， [M+H] ⁺ ， ¹ H NMR
1.1		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺 (藉由SFC分離，第二洗脫峰)	R.t 3.26 min；方法=AD25IPA_DEA ¹ H NMR (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, s), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t),

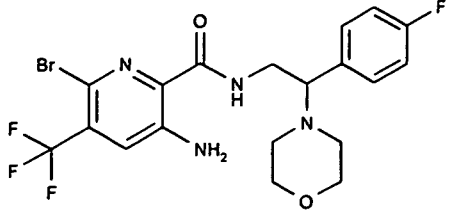
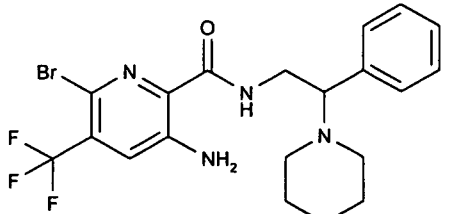
1.2		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺(外消旋異構體) Rt 1.42 min ; [M+H]⁺ 398 方法 : 2minLC_v002 ¹H NMR (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t),
1.3		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺 使用(S)-3-胺基-1,1,1-三氟-丙-2-醇製備 Rt 1.41 min ; [M+H]⁺ 398 方法 : 2minLC_v002 ¹H NMR (DMSO) δ 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, m), 4.3 (1H, m), 6.5 (1H, d), 7.3 (2H, s), 7.7 (1H, s), 8.6 (1H, t)
1.4		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺 使用(R)-(-)-四氫糠基胺製備 Rt 1.51 min ; [M+H]⁺ 370 方法 : 2minLC_v002 ¹H NMR (DMSO) δ 1.6 (1H, m), 1.9, (3H, m), 3.4, (2H, m), 3.7, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.1, (1H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t)
1.5		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸([1,3]二氧環戊-2-基甲基)-醯胺 Rt 1.42 min ; [M+H]⁺ 370 方法 : 2minLC_v002 ¹H NMR (DMSO) δ 3.4, (2H, t), 3.8, (2H, m), 3.9, (2H, m), 5.0, (1H, t), 7.3, (2H, br), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t),

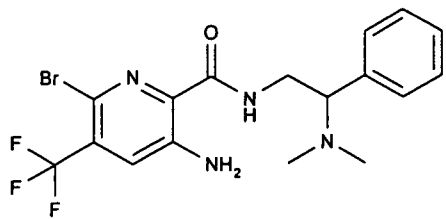
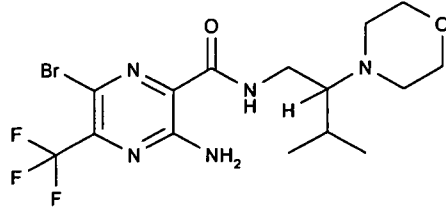
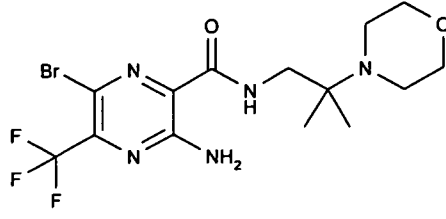
1.6		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-醯胺 使用(S)-(+)-四氫糠基胺製備	Rt 1.52 min ; [M+H]⁺ 370 方法 : 2minLC_v002. ¹H NMR (DMSO) 1.6, (1H, m), 1.9, (3H, m), 3.3, (2H, m), 3.6, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.0, (1H, m), 7.4, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, d)
1.7		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(四氢-呋喃-2-基甲基)-醯胺	Rt 1.49 min ; [M+H]⁺ 368 方法 : 2minLC_v002. ¹H NMR (DMSO) δ 1.55, (1H, m), 1.8, (3H, m), 3.3, (2H, m), 3.6, (1H, m), 3.8, (1H, m), 4.0, (1H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.4, (1H, t)
1.8		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙基)-醯胺	Rt 1.14 min ; [M+H]⁺ 423 方法 : 2minLC_v002 ¹H NMR (DMSO) δ 1.3, (6H, s), 1.4, (1H, m), 1.7, (3H, m), 1.9, (2H, m), 2.9, (2H, m), 3.6, (2H, m), 3.7, (2H, m), 7.3, (2H, s), 7.7, (1H, s), 8.7, (1H, t)

1.9		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羟基-丙基)-酯胺 Rt 4.06 min ; [M+H]⁺ 344. 方 法 : 10minLC_v002 ¹H NMR. ([400MHz], [DMSO-d₆]) δ 8.30 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 4.84 (1H, d), 3.78 (1H, m), 3.29 (1H, m), 3.14 (1H, m), 1.05 (3H, d) °
1.10		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羟基-2-甲基-丙基)-酯胺 Rt 4.35 min ; [M+H]⁺ 338. 方 法 : 10minLC_v002 ¹H NMR. ([400MHz], [DMSO-d₆]) δ 8.14 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.29 (2H, br s), 4.70 (1H, s), 3.24 (1H, d), 1.10 (6H, s) °
1.11		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲基-四氢-呋喃-2-基甲基)-酯胺 Rt 1.53 min ; [M+H]⁺ 384 方法 : 2minLC_v002. ¹H NMR. ([400MHz], [DMSO-d₆]) δ 8.12 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 3.76 (2H, t), 3.33 (2H, d), 1.88 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.13 (3H, s) °

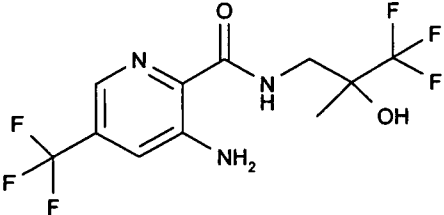
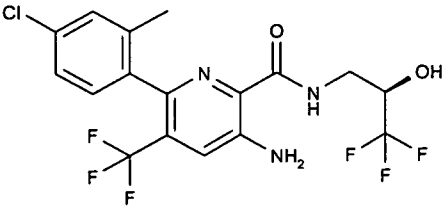
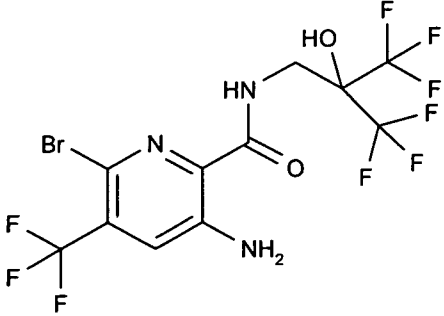
1.12		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酯胺 Rt 1.43 min ; [M+H]⁺ 342 ; 方法 : 2minLC_v002. ¹H NMR. ([400MHz], [DMSO-d₆]) δ 8.41 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.28 (2H, br s), 3.44 (4H, m), 3.27 (3H, s) .
1.13		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲基-四氢-呋喃-2-基甲基)-酯胺 Rt 1.52 min ; [M+H]⁺ 385 ; 方法 : 2minLC_v002. ¹H NMR. ([400MHz], [DMSO-d₆]) δ 8.35 (1H, t), 8.09 (2H, br s), 3.76 (2H, t), 3.34 (2H, d), 1.86 (3H, m), 1.58 (1H, m), 1.13 (3H, s).

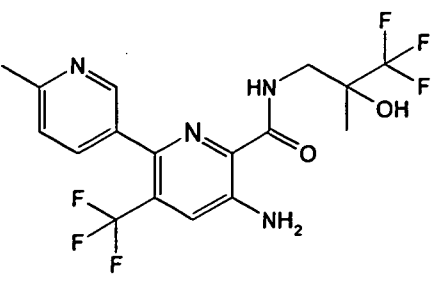
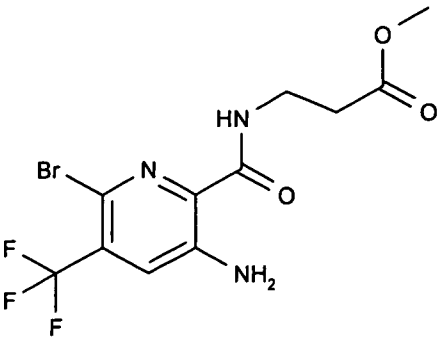
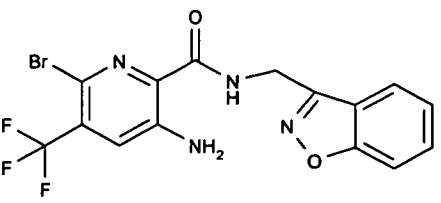
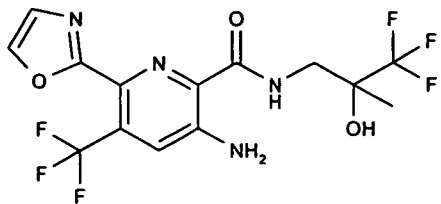
1.14		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-吗啉-4-基-乙基]-酰胺	Rt 4.29 min ; [M+H]⁺ 492. 方法 : 10minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ_H 7.61-7.64 (2H, m, 2× Ar'H (AA'BB'X 系统)), 7.28-7.32 (2H, m, 2× Ar'H (AA'BB'X 系统)), 4.65-4.73 (1H, br m, NHCH_AH_BCH_XN (Ar')), 4.31 (1H, dd_{ABX}, J=6.5/14.4Hz, NHCH_AH_BCH_XN (Ar')), 3.70-4.14 (6H, m, NHCH_AH_BCH_XN (Ar') + 5× 吗啉CH), 3.00-3.30 (3H, m, 3× 吗啉CH)。
------	---	---	--

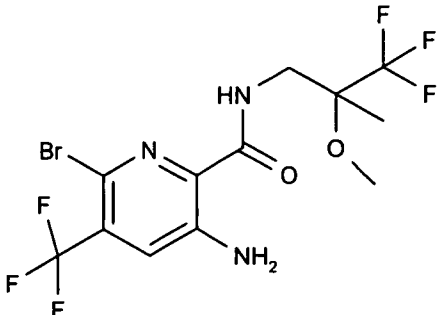
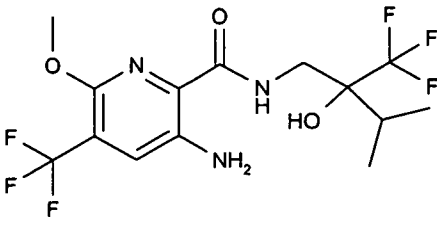
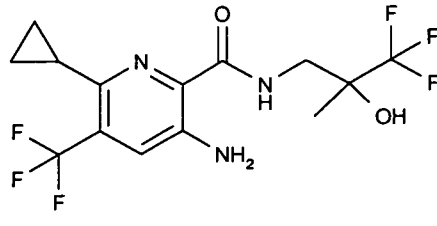
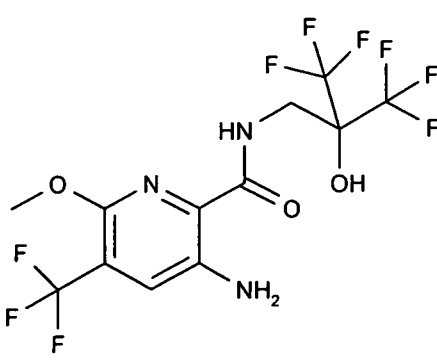
1.15		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-吗啉-4-基-乙基]-醯胺 Rt 4.39 min ; [M+H]⁺ 491 方法 : 10minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.37-8.38 (1H, m, ArC(O)NHCH₂), 7.68 (1H, s, ArH-1), 7.35 (2H, m (AA'BB'X 系統), 2×Ar'H-2), 7.17-7.25 (4H, br s + m (AA'BB'X 系統), ArNH₂ + 2×Ar'H-3), 3.73-3.81 (2H, m, NHCH_AH_BCH(N)Ar' + NHCH_AH_BCH(N)Ar'), 3.53-3.58 (5H, 嗎啉2×CH₂ + NHCH_AH_BCH(N)Ar'), 2.34-2.43 (4H, m, 2×嗎啉CH₂)。
1.16		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-嗎啉-4-基-2-苯基-乙基)-醯胺 Rt 4.20 min ; [M+H]⁺ 473 方法 : 10minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (1H, 寬單峰), 7.70 (1H, s), 7.32 (7H, 寬多重峰), 3.75 (2H, 寬多重峰), 3.59 (4H, 寬峰), 2.40 (2H, 寬峰), 2.30 (2H, 寬峰)。

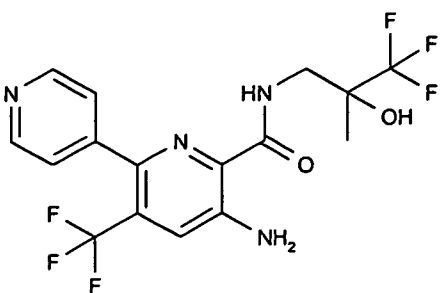
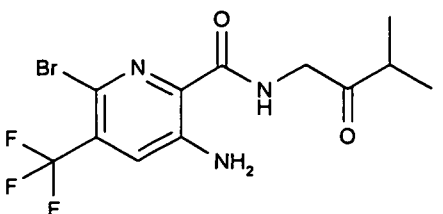
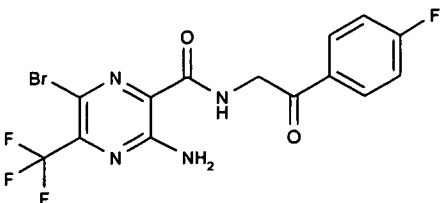
1.17		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-二甲基氨基-2-苯基-乙基)-醯胺	Rt 4.25 min ; [M+H] ⁺ 431 ; 方法 : 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.20 (1H, s), 8.72 (1H, t), 7.71 (1H, s), 7.60 (2H, 寬單峰), 7.50 (3H, 寬單峰) 7.30 (2H, 寬單峰), 4.67 (1H, m), 4.19 (1H, qui), 3.83 (m), 2.80 (3H, d), 2.61 (3H, d)。
1.18		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(3-甲基-2-嗎啉-4-基-丁基)-醯胺	Rt 3.39 min ; [M+H] ⁺ 442. 方法 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.03 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.12 (2H, s), 4.00-3.20 (12H, 寬峰), 1.10 (3H, 寬峰), 1.00 (3H, 寬峰)。
1.19		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-醯胺	Rt 2.83 min ; [M+H] ⁺ 428 ; 方法 10minLC_v002. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.10 (2H, s), 4.04 (2H, d), 3.75 (2H, t), 3.60 (4H + 水下寬單峰), 3.20 (2H, q), 1.35 (6H, s)。

1.20		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(1-吗啉-4-基-环己基甲基)-醯胺	Rt 3.59 mins ; [M+H] ⁺ 466. 方法 10minLC_v002。 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.00 (1H, 寬峰), 8.90 (1H, 寬峰), 8.10 (1H, s), 4.02-3.35 (20H, 極寬)
1.21		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-嗎啉-4-基-2-苯基-乙基)-醯胺	Rt 6.09 min ; [M+H] ⁺ 474 方法 10minC18
1.22		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-二甲基氨基-2-苯基-乙基)-醯胺	Rt 5.42 min ; [M+H] ⁺ 432 方法 10minC18
1.23		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-甲氧基-苯基)-2-吡咯啉-1-基-乙基]-醯胺	Rt 5.64 min ; [M+H] ⁺ 488 方法10minC18
1.24		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-二甲基氨基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺	Rt 5.51 min ; [M+H] ⁺ 462 ; 方法 10minC18
1.25		3-氨基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺	Rt 5.41 min ; [M+H] ⁺ 426 ; 方法 10minLC_v002. 1H NMR δ 8.42 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, t), 7.22 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.46 (1H, m), 1.24 (3H, s)

1.26		3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙基)-醯胺	Rt 4.18 min ; [M+H]⁺ 332 ; 方法 10minLC_v002. ¹H NMR δ 8.58 (1H, t), 8.1 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.2 (2H, br s), 6.29 (1H, s), 3.61 - 3.7 (1H, m), 3.42-3.5 (1H, m), 1.26 (3H, s)。
1.27		3-氨基-6-(4-氯-2-甲基-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-醯胺 使用(R)-3-氨基-1,1,1-三氟丙-2-醇製備	Rt 1.59 min ; [M+H]⁺ 442 方法 : 2minLC_v002. ¹H NMR. ([400MHz], [DMSO-d₆]) δ 8.54 (1H, br), 7.69 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.24 (2H, br s), 7.20 (1H, d), 6.40 (1H, br), 4.19(1H, m), 3.54 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.01 (3H, s)。
1.28		3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羟基-2-三氟甲基-丙基)-醯胺	Rt 1.59 min ; [M+H]⁺ 466 ; 方法 2minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (1H, t), 8.30 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.30 (2H, s), 4.00 (2H, d)

1.29		5-氨基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']联吡啶基-6-甲酸(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙基)-酰胺 Rt 1.16 min ; [M+H]⁺ 423 ; 方法2minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (1H, d), 8.45 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.25 (2H, s), 6.21 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.54 (3H, s), 1.22 (3H, s)。
1.30		3-(3-氨基-6-溴-5-(三氟甲基)甲基吡啶基)丙酸甲酯。 Rt 4.64 min ; [M+H]⁺ 372.1 ; 方法10minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (1H, t), 7.68 (1H, s), 7.27 (2H, br s), 3.61 (3H, s), 3.50 (2H, q), 2.60 (2H, t)。
1.31		3-氨基-N-(苯并[d]异噁唑-3-基甲基)-6-溴-5-(三氟甲基)吡啶酰胺 Rt 4.18min ; [M+H]⁺ 417.1 ; 方法10minLC_v002. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (NH, t), 7.96 (1H, dt), 7.74 (1H, dt), 7.70 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, m), 7.40-7.36 (1H, m), 7.29 (NH₂, b s), 4.88 (2H, d)
1.32		3-氨基-6-(噁唑-2-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺 Rt 3.44min ; [M+H]⁺ 399.1 ; 方法10minLC_v003.

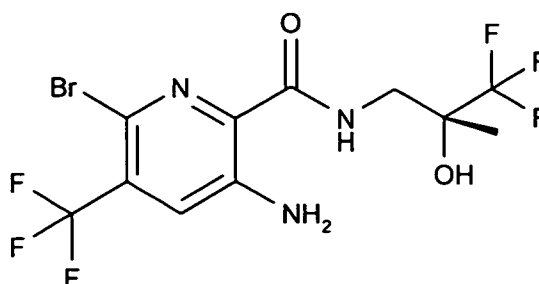
1.33		3-胺基-6-溴-N-(3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺之單一對映異構體 (藉由SFC分離，第二洗脫峰)	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (1H, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (2H, s), 3.65 (2H, m), 3.37 (3H, s), 1.35 (3H, s)
1.34		3-胺基-N-(2-羥基-3-甲基-2-(三氟甲基)丁基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶醯胺之單一對映異構體 (藉由SFC分離，第一洗脫峰)	Rt 4.48 min ; [M+H]⁺ 390.3 ; 方法10minLC_v003. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (1H, m), 7.69 (1H, s), 6.59 (2H, s), 6.26 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.68 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.02 (6H, m)
1.35		3-胺基-6-環丙基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺	Rt 1.23 min ; [M+H]⁺ 372.2 ; 方法2minLC_v003. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (1H, m), 7.56 (1H, s), 6.9 (2H, br s), 6.3 (1H, s), 3.62 (1H, m), 3.48 (1H, m), 2.1 (1H, m), 1.24 (3H, s), 0.9-1.1 (4H, m)
1.36		3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺	Rt 4.27 min ; [M+H]⁺ 416.3 ; 方法10minLC_v003. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (1H, t), 8.32 (1H, br s), 7.69 (1H, s), 6.70 (2H, br s), 3.99 (2H, d), 3.93 (3H, s),

1.37		5-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-6-甲醯胺之單一對映異構體 (藉由SFC分離，第一洗脫峰)	Rt 0.86 min ; [M+H]⁺ 409.1 ; 方法2minLC_v003. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (2H, d), 8.45 (1H, t), 7.75 (1H, s), 7.50 (2H, d), 7.33 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 1.21 (3H, s)。
1.38		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-2-側氧基-丁基)-醯胺	Rt 1.18 min ; [M+H]⁺ 368 ; 方法2minLC_v003. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (1H, t), 7.71 (1H, s), 7.29 (2H, 寬單峰), 4.2 (2H, d), 2.7-2.8 (1H, m), 1.08 (6H, d, 2 × CH₃)。
1.39		3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-側氧基-乙基]-醯胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.0 (1H, t, NH), 8.1 (4H, m, NH₂, Ar-H), 7.4 (2H, t, Ar-H), 4.8 (2H, s, CH₂)

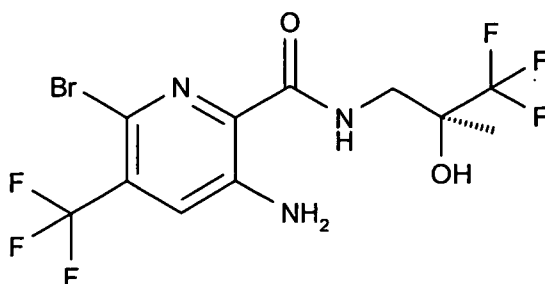
實例 2 及 3

此等化合物，即

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例 2)



及 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 ((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺 (實例 3)



係藉由在以下條件下使用超臨界流體層析對掌性分離 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 (3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺 (實例 1) 來製得：

流動相：12% 異丙醇 + 0.1% DEA / 88% CO₂

管柱：Chiralpak OJ-H, 250×10 mm id, 5 μm

檢測：UV @ 220 nm

流速：10 ml/min

試樣濃度：347 mg，存於 5 ml EtOH 中。

注射體積：50 μl

實例 2：第一洗脫峰：3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 ((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺。

LC-MS：Rt=4.97 min [M+H]⁺ 410.1/412.2 (方法 10minLC_v002)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH₂, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s)

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d -62.70 (CF₃, s), -80.47 (CF₃, s)

589 nm 處之旋光性 [α]²¹_D +14.4° (c= 0.522, MeOH)。

實例3：第二洗脫峰：3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺。

LC-MS Rt=4.94 min [M+H]⁺ 412.1(方法10minLC_v002)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (NH, t), 7.72 (1H, s), 7.29 (NH₂, b s), 6.28 (OH, s), 3.68 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 1.24 (3H, s)

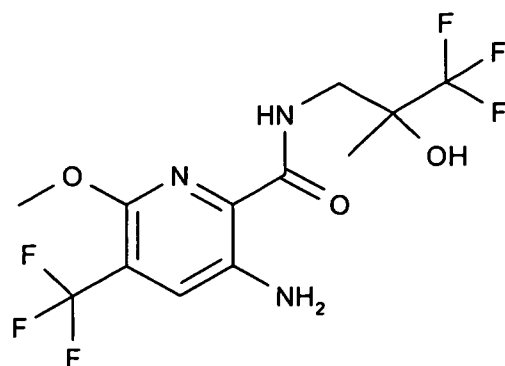
¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d -62.70 (CF₃, s), -80.48 (CF₃, s)。

藉由X射線結晶照相術證實此化合物之立體化學。

實例4、5及6

此化合物，即

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例4)



係根據以下程序製得：

用 HATU (7.73 g, 20.33 mmol) 處理包含存於 NMP (188 ml) 中之 3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體 D)(4 g, 16.94 mmol) 及 3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽(中間體 R)(3.04 g, 16.94 mmol) 之溶液，之後經 1 小時

逐滴添加DIPEA (8.88 ml, 50.8 mmol)(2 ml部分)。再攪拌1小時後，將反應混合物倒入水(450 ml)及EtOAc (450 ml)中。用5 M HCl (50 ml)酸化水相並分離各層。用2 M NaOH (200 ml)、水(4×200 ml)、鹽水(2×100 ml)洗滌有機部分，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而獲得褐色固體。藉由二氧化矽(220 g預填裝二氧化矽柱)上層析用存於異己烷中之0-50% EtOAc洗脫來純化固體，從而獲得黃色固體狀外消旋異構體3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例4)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.3 (1H, t), 7.7 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.7 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.2 (3H, s)。

LC-MS: Rt 1.24 min; MS m/z 362.4 [M+H]⁺; 方法 2minLC_v003。

使用以下條件實施藉由超臨界流體層析而對掌性分離外消旋異構體，從而獲得下文所列舉之化合物：

流動相： 12% 2-丙醇 + 0.1% DEA/50% CO₂

管柱： Chiralcel OD-H, 250×10 mm id, 5 μm(2個串聯連接之管柱)

檢測： UV @ 220 nm

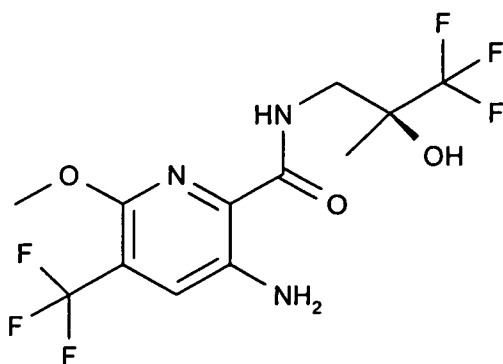
流速： 10 ml/min

試樣濃度： 3.5 g，存於30 ml EtOH中

注射體積： 100 μl

實例5及6係對映異構體。

實例5：第一洗脫峰 $R_t=7.30$ 分鐘。3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺：



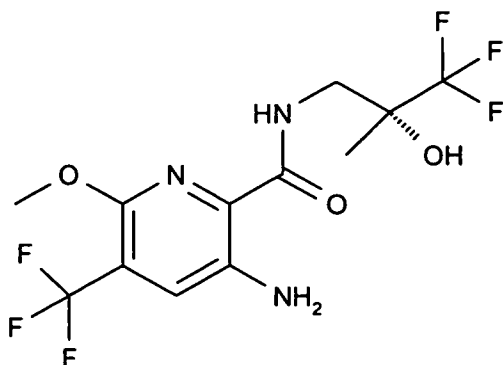
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.6 (1H, s), 6.6 (2H, 寬峰), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.6 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.3 (3H, s) ;

LC-MS $R_t=1.15$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.4(方法2minLC_v003)。

589 nm處之旋光性 $[\alpha]^{21}_D -20.83^\circ$ ($c=0.513$, MeOH)。

藉由X射線結晶照相術證實此化合物之立體化學。

實例6：第二洗脫峰 $R_t=8.29$ 分鐘。3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.6 (1H, s), 6.6 (2H, 寬峰), 6.2 (1H, s), 3.9 (3H, s), 3.6 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.3 (3H, s);

LC-MS R_t =1.15 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.4(方法2minLC_v003)。

或者，可根據以下方法製備實例5：

向3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體D)(10 g, 42.3 mmol)及(S)-3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽(中間體RA)(7.60 g, 42.3 mmol)存於NMP (400 ml)中之溶液中添加HATU (19.3 g, 50.8 mmol)，之後經約1 hr逐滴添加DIPEA (22.19 ml, 127 mmol)。在室溫下攪拌30 min後，將混合物添加至EtOAc (2 L)中，用1 M NaOH (2×1 L)、水(1 L)、鹽水(1 L)洗滌，乾燥(MgSO_4)並在減壓下蒸發，從而得到深褐色油狀粗產物。藉由二氧化矽上層析用存於異己烷中之1-25% EtOAc之梯度洗脫進行純化，從而獲得黃色油。自異己烷/DCM重結晶，從而獲得結晶固體狀3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

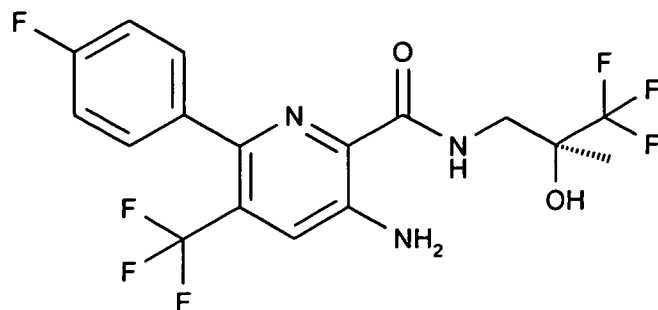
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (1H, t), 7.66 (1H, s), 6.67 (2H, s), 6.27 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.45 (1H, m), 1.24 (3H, s)。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) -62.58 ppm (s), -80.43 ppm (s)

實例7

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-

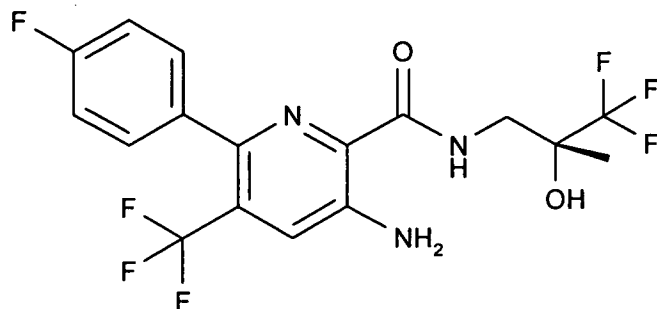
三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺。



將包含 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例 3)(100 mg, 0.244 mmol)、4-氟苯基硼酸(37.5 mg, 0.268 mmol)及 1,1'雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈾(19.90 mg, 0.024 mmol)之混合物懸浮於 THF (2 ml)及 1M Cs₂CO₃ (0.667 ml)中。用 N₂ 沖洗小瓶，密封並於 160°C 下使用微波輻射加熱 15 分鐘。在 EtOAc (50 ml)與水(50 ml)之間分配混合物。分離有機部分並用鹽水(30 ml)洗滌，乾燥(MgSO₄)，經 Celite®(過濾材料)過濾並在真空中濃縮。將粗製殘餘物溶解於 DMSO (2 ml)中並藉由大規模定向 LCMS 使用 MeCN/水/0.1% TFA 洗脫劑純化，從而獲得澄清產物。將所獲得呈 MeCN/水/0.1% TFA 溶液形式之產物流份倒入 EtOAc (50 ml)中並用飽和 NaHCO₃ (50 ml)洗滌以使產物呈游離鹼形式。合併有機部分，乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮，從而獲得淺橙色結晶固體狀標題化合物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.4 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.49 (2H, m), 7.29 (2H, t), 7.2 (2H, br s), 6.22 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.44 (1H, m), 1.22 (3H, s); LC-MS Rt 4.41 min [M+H]⁺ 426(方法 10minLC_v003)。

實例 8

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺。

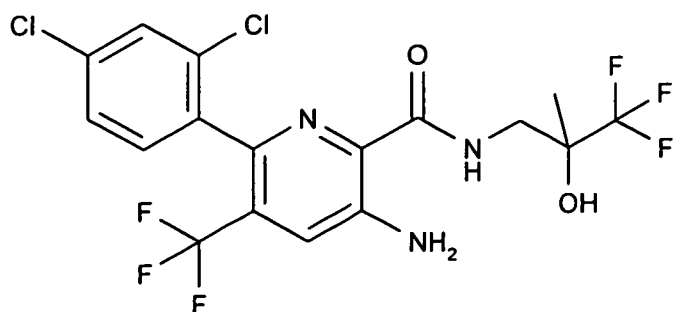


此化合物係自3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例2)以類似於實例7之方式製得。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (1H, m), 7.7 (1H, s), 7.5 (2H, m), 7.3 (2H, t), 7.21 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 3.68 (1H, m), 3.44 (1H, m), 1.22 (3H, s); LC-MS Rt=4.39 min [M+H]⁺ 426(方法10minLC_v003)。

實例9及10

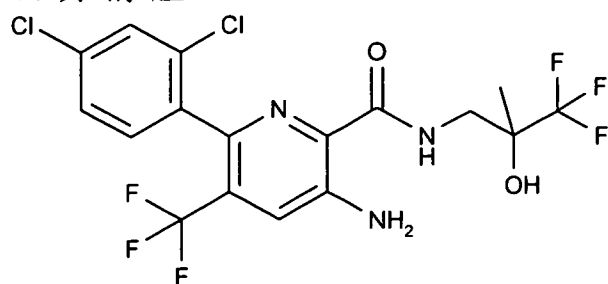
3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺之對映異構體係自3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體H)及3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽以類似於實例1之方式製得且藉由使用超臨界流體層析之對掌性分離進行分離：

實例9：第一洗脫峰。3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺之對映異構體1：



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 1.26 (s, 3H); LC-MS R_t =1.65 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476(方法2minLC_v002)。

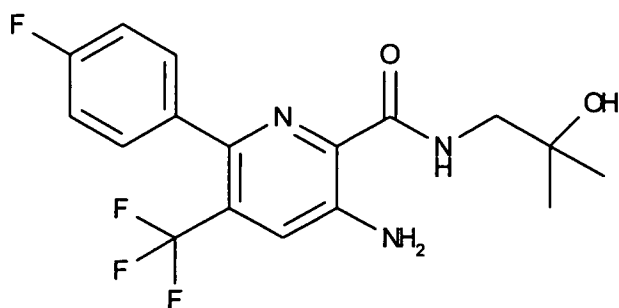
實例 10：第二洗脫峰。3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺之對映異構體 2。



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.25 (br s, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 1.26 (s, 3H); LC-MS R_t 1.65 min $[\text{M}+\text{H}]^+=476.1$ (方法2minLC_v002)。

實例 11

3-胺基-6-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺



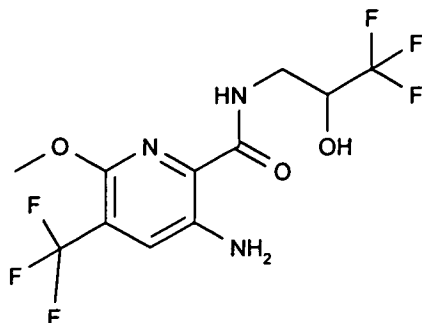
在氮下向3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例1.10)(180 mg, 0.505 mmol)及4-氟苯基硼酸(106 mg, 0.758 mmol)存於甲苯:EtOH之2:1混合物(12 ml)中之攪拌懸浮液中添加2M Na₂CO₃(水溶液)(1.011 ml, 2.022 mmol), 之後添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加成物(41 mg, 0.051 mmol)。於140°C下使用微波輻射將反應混合物加熱1小時且隨後冷卻至RT。將混合物用EtOAc (100 ml)稀釋並用水(100 ml)洗滌。分離有機相, 經Celite®(過濾材料)過濾, 乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮, 從而產生褐色油/固體。藉由二氧化矽上層析用MeOH/DCM洗脫進行純化, 從而產生黃色油/固體。使其穿過500 mg Isolute® Si-TMT柱(2,4,6-三巯基三嗪二氧化矽, 用DCM預潤濕)且用30% MeOH/DCM (50 ml)洗脫, 從而獲得黃色油/固體。在真空中乾燥粗產物並在約0.5 ml DCM中製成漿液。藉由過濾去除所得懸浮液並蒸發濾液, 從而產生淺黃色/褐色發泡體狀固體形式的標題化合物; LC-MS Rt=5.30 min [M+H]⁺ 372(方法10minLC_v002)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 8.29 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.49 (2H, t), 7.29 (2H, t), 7.22 (2H, s), 4.63 (1H, s),

3.24 (2H, d), 1.08 (6H, s)。

實例 12

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺

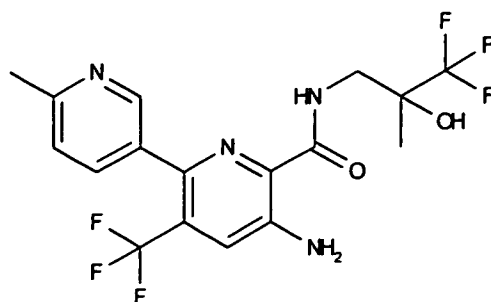


步驟 1：3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺

此化合物係自 3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體 D2)及 3-胺基-1,1,1-三氟丙-2-醇以類似於實例 1 之方式製得；LC-MS Rt=1.50 min [M+H]⁺ 426(方法 2minLC_v002)。

步驟 2：3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺

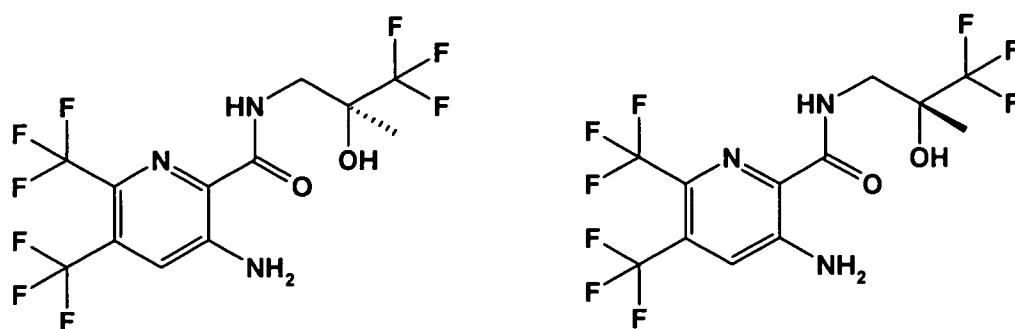
將 3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺(350 mg, 0.823 mmol)溶解於 EtOH (14 ml)及水(7 ml)中。先後添加羥基胺鹽酸鹽(572 mg, 8.23 mmol)及 TEA (167 mg, 1.646 mmol)，並將混合物回流加熱過夜。在冷卻至 RT 後，藉由反相層析用 MeOH、水(0.1% TFA)洗脫來純化混合物，從而獲得淺黃色固體狀標題化合物；LC-MS Rt= 4.20 min [M+H]⁺ 348.2(方法 10minLC_v002)。



此化合物係藉由使用超臨界流體層析對掌性分離5-胺基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']聯吡啶基-6-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(實例1.29)來製得；LC-MS Rt 3.15 min [M+H]⁺ 423；(方法10 minLC_v002)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (1H, s), 8.49 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, s), 6.22 (1H, s), 3.69 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.54 (3H, s), 1.22 (3H, s)。SFC滯留時間：4.87 min。

實例16及17

3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺及3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺



步驟1：3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺

向3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲

酸(中間體M)(1.16 g, 3.29 mmol)存於NMP (32 ml)中之攪拌溶液中添加3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基-丙-2-醇鹽酸鹽(有市售)(591 mg, 3.29 mmol), 之後添加HATU (1.25 g, 3.29 mmol)及NEt₃ (918 μ l, 6.59 mmol), 並於RT下攪拌反應混合物。1 h後, 再添加0.2當量NEt₃。15 min, 再添加0.4當量NEt₃及0.2當量胺。30 min, 再添加0.1當量HATU。30 min後, 已消耗大多數起始材料。將反應混合物添加至EtOAc (50 ml)中, 用0.1 M NaOH洗滌並用EtOAc (2 $\times$ 50 ml)反萃取水層。用水(2 $\times$ 150 ml)、鹽水(100 ml)洗滌合併之有機萃取物, 乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮, 從而產生橙色油狀粗產物。

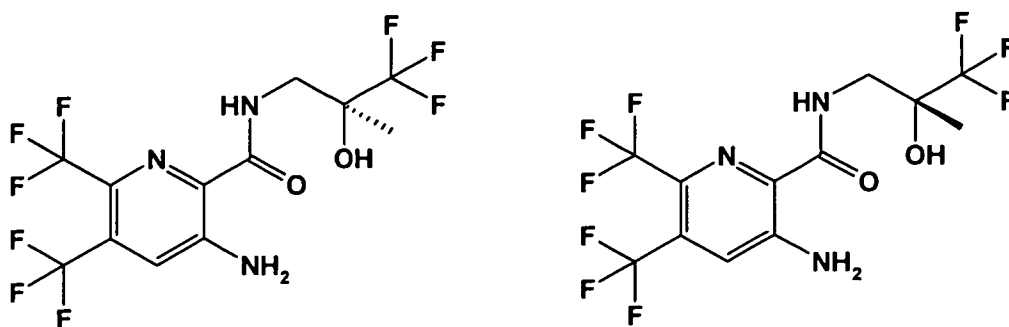
藉由二氧化矽上層析用存於異己烷中之0-15% EtOAc洗脫來純化粗物質, 從而獲得黃色固體狀標題產物; LC-MS Rt 1.32 min; MS m/z 478.2 [M+H]⁺; 方法2minLC_v003。

步驟2: 3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺

向3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺(985 mg, 2.064 mmol)存於2:1 EtOH/H₂O (7.5 ml)中之攪拌溶液中添加羥基胺鹽酸鹽(1.43 g, 20.64 mmol), 之後添加NEt₃ (575 ml, 4.13 mmol)。將反應混合物加熱至回流溫度(約98 $^{\circ}$ C)並保持11.5小時且隨後冷卻至RT。在真空中去除溶劑, 且使所得殘餘物在EtOAc (25 ml)與水(25 mL)之間分配。分離水層並使用EtOAc(2 $\times$ 25 ml)萃取, 且用鹽水(50 ml)洗滌合併

之有機萃取物，乾燥(MgSO₄)，並在真空中濃縮。藉由二氧化矽上層析用存於異己烷中之0-25% EtOAc洗脫來純化粗物質，從而獲得淺黃色固體狀標題產物；LC-MS：Rt 1.24 min；MS m/z 400.0 [M+H]⁺；方法2minLC_v003。

步驟3：3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺及3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺



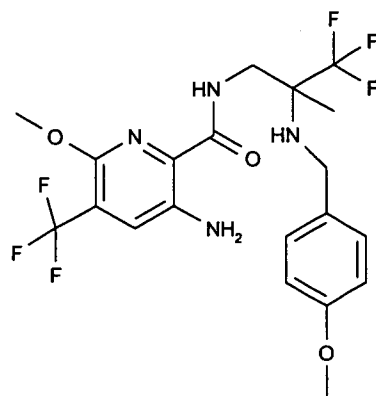
該等化合物係藉由對掌性分離3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺來製得；

對映異構體1：LC-MS Rt 1.23 min；MS m/z 400.0 [M+H]⁺；方法2minLC_v003。SFC滯留時間：5.07 min。

對映異構體2：LC-MS Rt 1.23 min；MS m/z 400.0 [M+H]⁺；方法2minLC_v003。SFC滯留時間：5.13 min。

實例18

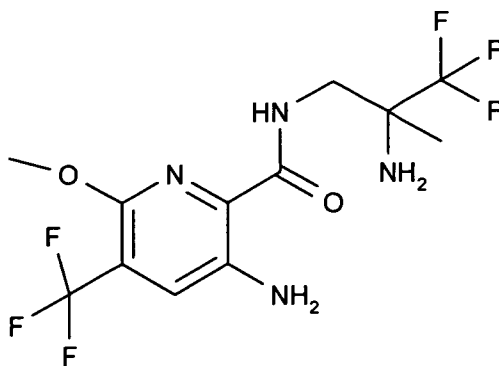
3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苄基胺基)-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺



自 3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體 D) 及 3,3,3-三氟-N2-(4-甲氧基苄基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺(中間體 N)以類似於實例 1 之方式製備標題化合物。此反應中使用 DIPEA。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.25 (2H, d), 6.83 (2H, d), 6.70 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.75 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.47 (1H, m), 2.80 (1H, t), 1.24 (3H, s)。

實例 19

3-胺基-N-(2-胺基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺



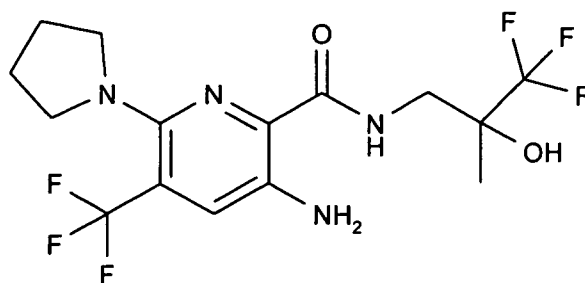
將包含存於 TFA (50 ml) 中之 3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苄基胺基)-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺(實例 18)(0.9 g, 1.873 mmol)的混合物加熱至 50°C 並

保持 2 h。在冷卻至 RT 後，使用 2 M NaOH 將 pH 調節至 pH 12。用 DCM 萃取產物並用水洗滌有機萃取物，經 MgSO_4 乾燥並在真空中濃縮。將粗產物裝載至 SCX-2 柱上，依次用 MeOH 以及存於 MeOH 中之 2 M NH_3 洗脫。在真空中濃縮甲醇氨部分並在真空下乾燥以獲得標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (1H, m), 7.67 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.22 (2H, s), 1.14 (3H, s)。

LC-MS Rt 0.94 min ; MS m/z 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2minLC_v003。

實例 20

3-胺基-6-(吡咯啉-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺



步驟 1：3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(吡咯啉-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶鹽胺

標題化合物係自中間體 DA 以類似於實例 1 之方式製得；
LC-MS Rt 1.42 min ; MS m/z 479.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 2minLC_v003。

步驟 2：3-胺基-6-(吡咯啉-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-

2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺

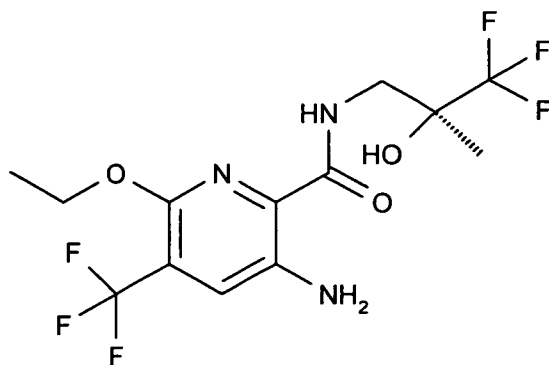
此化合物係自 3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(吡咯啉-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺以類似於中間體D(最終步驟)之方式製得。藉由SFC分離所得外消旋異構體，從而獲得標題化合物；第一洗脫峰：

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (1H, m), 7.6 (1H, s), 6.4 (2H, br s), 6.32 (1H, s), 3.64 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.35 (4H), 1.88 (4H, m), 1.25 (3H, s)；

LC-MS Rt 3.87 min；MS m/z 401.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；方法 10minLC_v003。

實例 21

(S)-3-胺基-6-乙氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺



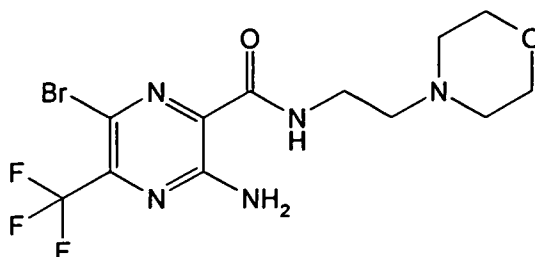
標題化合物係自中間體DB及中間體R以類似於實例20之方式製得； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (1H, t), 7.7 (1H, s), 6.6 (2H, 寬峰), 6.3 (1H, s), 4.4 (2H, q), 3.6 (1H, mult), 3.5 (1H, mult), 1.3 (3H, t), 1.2 (3H, s)。

LC-MS Rt 1.20 min；MS m/z 376.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；方法

2minLC_v003。

實例 22

3-胺基-6-溴-N-(2-嗎啉基乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺



向 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(中間體 C)(250 mg, 0.874 mmol)存於 NMP (8 ml)中之攪拌溶液中添加 4-(2-胺基乙基)嗎啉(138 μ l, 1.049 mmol)，之後添加 DIPEA (763 μ l, 4.37 mmol)。隨後向此溶液中逐份添加 HATU (499 mg, 1.311 mmol)並將反應混合物於 RT 下攪拌 1 小時。再添加 1 當量 4-(2-胺基乙基)嗎啉。又一 1.5 hr 後，添加 0.5 當量 HATU (166 mg, 0.425 mmol) 並將 RM 再攪拌 30 min。將混合物添加至 EtOAc (50 ml)中並用 0.1 M NaOH (50 ml)洗滌。用 EtOAc (50 ml)反萃取水層。用水(50 ml)、鹽水(50 ml)洗滌合併之有機物，經硫酸鎂乾燥並在減壓下蒸發，從而產生褐色油(418 mg)。藉由層析(Biotage-二氧化矽 20 g/70 ml 管柱，3:1 EtOAc/異己烷)純化粗產物。將所得黃色殘餘物裝載於經 MeOH 預潤濕之 SCX-2 柱(10 g)上。將該柱用 MeOH (140 ml)洗滌並用甲醇中之 3.5 M 氨溶液(70 ml)洗脫。在減壓下蒸發適當部分以得到固體。將此固體溶解於 EtOAc 中並在真空下過濾。在減壓下蒸發濾液且隨後在真

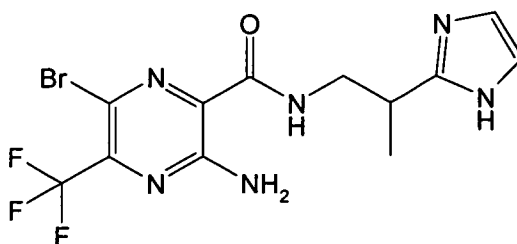
空中乾燥，從而獲得黃色固體狀標題化合物；

LC-MS：Rt 2.61 min；MS m/z 398.2 [M+H]⁺；方法
10minLC_v002

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (1H, s), 8.10 (2H, s), 3.58 (4H, t), 3.40 (2H, q), 2.45 (2H, m), 2.40 (4H, s)。

實例 23

N-(2-(1H-咪唑-2-基)丙基)-3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺

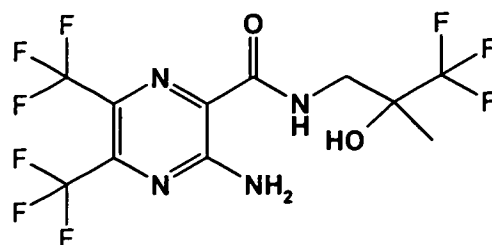


標題化合物係自 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸
(中間體 C)及 2-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺(根據以下製得：
Steffens, Robert; Schunack, Walter. Histamine analogs, XXVI.
Racemic histamine H₁-agonists. Archiv der Pharmazie (Weinheim,
Germany) (1984), 317(9), 771-6)製得；¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆) δ 11.8 (1H, s), 9.0 (1H, t), 8.1 (2H, s), 7.0 (1H, s), 6.8
(1H, s), 3.55 (2H, m), 3.15 (1H, m), 1.2 (3H, d)。

LC-MS [M+H]⁺
393.0/395.1

實例 24a 及 24b

3-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-雙(三氟甲
基)吡嗪-2-甲醯胺之對映異構體



標題化合物係自中間體BA及3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇以類似於實例4之方式製得。藉由超臨界流體層析對掌性分離外消旋異構體，從而獲得標題化合物；

實例24a：第一洗脫峰：3-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺之對映異構體1；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.74 (1H, 寬峰), 8.5-8.61 (1H, 寬峰), 8.46 (1H, t), 6.3 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.29 (3H, s)

LC-MS : Rt 4.23 min ; MS m/z 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 10minLC_v003。

實例24b：第二洗脫峰：3-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺之對映異構體2；

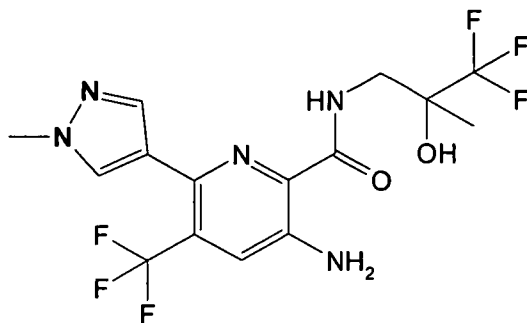
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61-8.76 (1H, 寬峰), 8.5-8.60 (1H, 寬峰), 8.46 (1H, t), 6.3 (1H, s), 3.69 (1H, m), 3.5 (1H, m), 1.29 (3H, s)

LC-MS : Rt 4.24 min ; MS m/z 401.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 方法 10minLC_v003。

589 nm處之旋光性 $[\alpha]^{21}_D +22.0^\circ (c=0.517, \text{MeOH})$ 。

實例25

3-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺



步驟 1：3-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸

在 N_2 及 $150^\circ C$ 下使用微波輻射將存於 THF (12 ml) 中之 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (中間體 A4) (500 mg, 1.672 mmol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加成物 (205 mg, 0.251 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡唑 (383 mg, 1.839 mmol) 及 Cs_2CO_3 (6.69 ml, 6.69 mmol) 加熱 10 分鐘。添加 2 M NaOH (5 ml) 並將混合物於 RT 下攪拌過夜。經 Celite® (過濾材料) 過濾混合物並去除有機溶劑。用 EtOAc 洗滌所得水層並酸化至 pH1。用 DCM 萃取產物並在真空中濃縮，從而獲得標題化合物；

步驟 2：3-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺

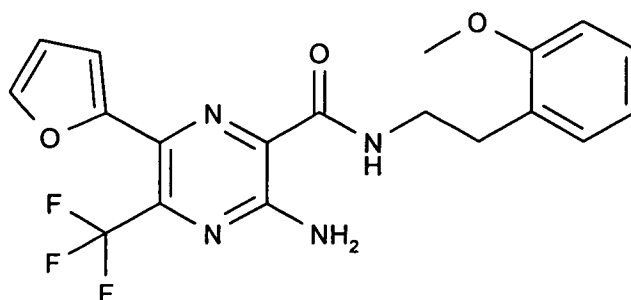
標題化合物係自 3-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸及 3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇以類似於實例 4 之方式製得。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.77

(1H, m), 3.56 (1H, m), 1.37 (3H, s)

LC-MS : Rt 3.22 min ; MS m/z 412.3 [M+H]⁺ ; 方法
10minLC_v003。

實例 26

3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(2-甲氧基-
苯基)-乙基]-醯胺

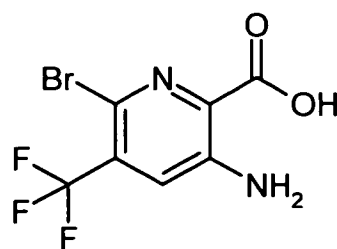


標題化合物係自 3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-
甲酸(中間體 PA)及適當胺製得 ; MS m/z 406.93 [M+H]⁺。

中間體之製備

中間體 A

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



中間體 A1 : 2-溴-3-硝基-5-三氟甲基-吡啶

將 3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (31.00 g, 149 mmol) 溶
解於乙腈 (250 ml) 中，從而得到深褐色溶液。添加三溴氧

磷(V) (85 g, 298 mmol)並將混合物加熱回流4.5小時且隨後於RT下攪拌過夜。藉由傾倒入含碳酸氫鈉(110 g)之劇烈攪拌水(600 ml)中驟冷反應混合物。用DCM (3×200 ml)萃取深褐色混合物並用水(200 ml)及鹽水(100 ml)洗滌有機相，乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮，從而獲得褐色油狀標題產物。¹H-NMR: [400 MHz, CDCl₃, δ_H 8.87 (1H, d, J=1.4 Hz, ArH), 8.39 (1H, d, J=1.9 Hz, ArH)。

中間體 A2: 3-硝基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲腈

在攪拌下將2-溴-3-硝基-5-三氟甲基-吡啶(10.00 g, 36.87 mmol)溶解於甲苯(250 ml)中，從而得到淺黃色溶液。先後添加溴化四丁銨(11.90 g, 36.9 mmol)及氰化亞酮(I) (9.92 g, 111 mmol)並將混合物加熱回流10 h。在冷卻至RT後，將反應混合物在水(750 ml)與EtOAc (750 ml)之間分配。合併有機部分，用水(2×250 ml)及鹽水(100 ml)洗滌，乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮，從而獲得標題產物。¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆ δ_H 9.55 (1H, m, ArH), 9.24 (1H, m, ArH)

中間體 A3: 3-胺基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯

將3-硝基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲腈(6.5 g, 29.9 mmol)溶解於EtOAc (150 ml)中以得到淺黃色溶液並置於氮氣氛下。添加10 %活性炭載鈀(3.19 g, 2.99 mmol)並將反應混合物在氮氣氛下攪拌18小時。將反應混合物過濾並在真空中濃縮。將粗製殘餘物溶解於濃HCl (45 ml)中並加熱回流24小時。將反應混合物冷卻至RT並在真空中濃縮。將固體

溶解於MeOH (300 ml)中並添加硫酸(14.4 ml)。將所得溶液加熱回流48小時。使反應物冷卻至RT，隨後藉由添加10% NaHCO₃(水溶液) (600 ml)進行中和。將產物萃取至DCM (3×200 ml)中並將合併之有機相用水(200 ml)、鹽水(50 ml)洗滌，乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮。藉由二氧化矽上層析純化所得固體，從而獲得淺黃色固體狀標題化合物，洗脫梯度：異己烷(500 ml)、存於異己烷中之10% EtOAc (1000 ml)、存於異己烷中之20% EtOAc (1500 ml)，¹H-NMR: [400 MHz, DMSO-d₆, δ_H 8.13 (1H, d, J=1.7 Hz, ArH), 7.60 (1H, d, J=1.3 Hz, ArH), 7.01 (2H, br, NH₂), 3.85 (3H, s, ArOCH₃), m/z 221.1 [M+H]⁺。

中間體A4：3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯

將3-胺基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(9.49 g, 43.16 mmol)懸浮於水(300 ml)中。添加硫酸(4.60 ml, 86 mmol)，之後經30分鐘逐滴添加溴(2.222 ml, 43.1 mmol)存於乙酸(29.6 ml, 517 mmol)中之溶液。將反應混合物於RT下攪拌18小時。再添加100 ml水，之後再添加0.25當量溴/AcOH混合物(550 μL溴，存於7.4 ml AcOH中)並將反應混合物於RT下再攪拌90分鐘。將反應混合物用500 ml水稀釋並藉由添加固體NaHCO₃(約85 g)中和。用DCM (3×300 ml)萃取懸浮液並用飽和NaHCO₃(水溶液)(250 ml)、水(250 ml)及鹽水(100 ml)洗滌合併之有機相，乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮。自沸騰MeOH(約300 ml)重結晶粗物質，從而得到淺橙色固體狀標題產物。m/z 301.0 [M+H]⁺ ¹H-NMR: [400 MHz,

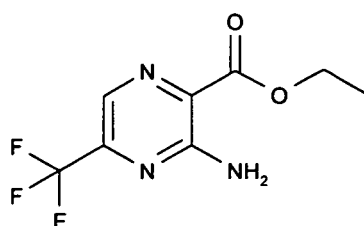
DMSO- d_6 δ_H 7.77 (1H, s, ArH), 7.17 (2H, s, NH_2), 3.86 (3H, s, $ArCO_2CH_3$)。

中間體 A：3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

將 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (1.40 g, 4.68 mmol) 懸浮於 MeOH (15 ml) 中；添加氫氧化鈉 (2.0 M 水溶液) (14.04 ml, 28.1 mmol) 並將懸浮液於 RT 下攪拌過夜。在真空中濃縮混合物並將所得殘餘物溶解於水 (100 ml) 中且隨後藉由添加 5.0 M HCl (水溶液) 酸化。將產物萃取至乙酸乙酯 (2 x 75 ml) 中並將合併之有機萃取物用水 (50 ml)、鹽水 (25 ml) 洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 並在真空中濃縮，從而獲得黃色固體狀標題產物。 ^1H -NMR：[400 MHz, DMSO- d_6 , δ_H 13.24 (1H, br s, CO_2H), 7.74 (1H, s, ArH), 7.17 92H, br s $ArNH_2$)。m/z 285.1, 287.1 $[M+H]^+$

中間體 B

3-胺基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙基酯



中間體 B1：甲脒基-亞硝基-乙酸乙基酯 於 $0^\circ C$ 至 $5^\circ C$ 下經 30 分鐘向乙醇中 2 M 氮溶液 (152 ml, 0.304 mmol) 中添加乙氧基羰基亞胺逐乙酸乙酯 HCl (25 g, 0.127 mmol)。將反應物於此溫度下劇烈攪拌 3 小時，其後一次性添加硝酸鈉水溶液 (9.63 g, 0.139 mmol)。利用添加 5 N HCl 將混合物之

pH調節至 pH 6。將該反應混合物在 RT 下攪拌過夜。在真空下過濾所形成黃色沉澱，用水洗滌並乾燥，從而得到標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.1 (2H, br s), 7.6 (2H, br s), 4.3 (2H, q), 1.3 (3H, t)。

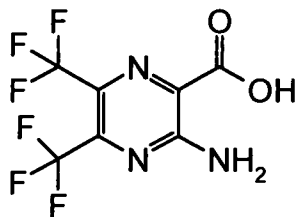
中間體 B2：胺基-甲脒基-乙酸乙基酯 向甲脒基-亞硝基-乙酸乙基酯 (5.5 g, 31.4 mmol) 存於乙醇/5 M HCl (1:1 比率, 250 ml) 中之溶液中添加 10% Pd/C (1.3 g)。於低壓下經 2 夜氫化 ($\text{H}_{2(g)}$) 反應混合物。經 Celite® (過濾材料) 過濾 Pd/C，並在真空中減少濾液，從而得到白色固體狀標題化合物。將此物質以粗物質形式帶至下一步驟。

中間體 B：3-胺基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙基酯 向胺基-甲脒基-乙酸乙基酯 (2 g, 9.22 mmol) 及水 (50 ml) 之混合物中添加 20% 三氟丙酮醛水溶液 (2.32 g, 18.43 mmol)。向此混合物中添加乙酸鈉 (5.29 g, 64.52 mmol) (反應混合物之 pH 係 pH 5)。將該反應混合物在 RT 下攪拌過夜。在真空下過濾所得沉澱，藉由二氧化矽上層析用異己烷：EtOAc (0 至 10% EtOAc 之梯度) 洗脫進行純化，從而獲得標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.4 (1H, s), 7.8 (2H, br s), 4.4 (2H, q), 1.4 (3H, t)。

中間體 BA

3-胺基-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸



步驟 1：3-胺基-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸乙酯

標題化合物係自胺基-甲脒基-乙酸乙基酯(中間體B2)及 1,1,1,4,4,4-六氟丁烷-2,3-二酮以類似於中間體B之方式製得；10 LCMS Rt=4.72分鐘，[M+H]⁺ 304.2/326.1方法10 minLC_v002。

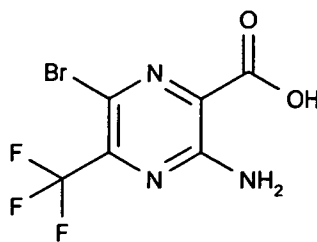
步驟 2：3-胺基-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸

向3-胺基-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲酸乙酯(300 mg, 0.990 mmol)存於EtOH (10 ml)中之溶液中經1分鐘逐滴添加2 M NaOH (0.495 ml, 0.990 mmol)。在RT下攪拌30分鐘後，將反應混合物倒入水(30 ml)中並藉由添加1 M HCl將pH調節至pH 4。用EtOAc (2×50 ml)萃取混合物並將合併之有機萃取物用鹽水(30 ml)洗滌，經MgSO₄ (5 g)乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而獲得灰白色結晶固體狀標題化合物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.6-9.2 (2H, 寬峰), 7.8-8.3 (2H, 寬峰), 4.4 (2H, q), 1.32 (3H, t)。

中間體 C

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸



中間體 C1： 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙基酯

向 3-胺基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙基酯(中間體B)(30 mg, 0.13 mmol)存於乙酸(5 ml)中之溶液中添加碳酸鈉(15 mg, 0.14 mmol)。向此混合物中添加溴(7 μ L, 0.13 mmol)存於乙酸(5 ml)中之溶液的一半內容物，之後添加碳酸鈉(15 mg, 0.14 mmol)。添加溴存於乙酸中之剩餘溶液並使反應混合物於RT下攪拌2小時。用水稀釋混合物並在真空下過濾所得黃色沉澱，從而獲得標題化合物。

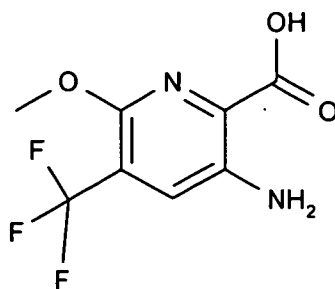
中間體 C： 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸

向 3-胺基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙基酯(10 g, 31.8 mmol)存於乙醇(20 ml)中之攪拌溶液中添加 2 M NaOH (20 ml, 31.8 mmol)。將所得溶液於RT下攪拌5分鐘並倒入水(50 ml)中。藉助添加 1 M HCl將pH調節至pH6。在真空下過濾所得懸浮液，用水(20 ml)洗滌並乾燥，從而獲得標題化合物；

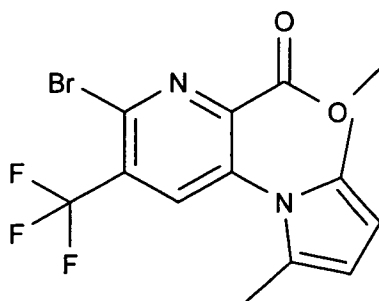
MS m/z 287[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (2H, s)。

中間體 D

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



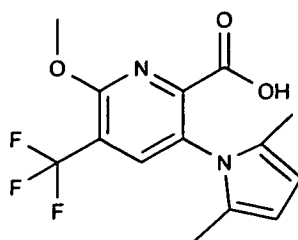
中間體 D1： 6-溴-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯



將 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯 (中間體 A4) (2 g, 6.69 mmol) 懸浮於甲苯 (8 ml) 中，並用對甲苯磺酸 (TsOH) (0.115 g, 0.669 mmol) 及丙酮基丙酮 (0.941 ml, 8.03 mmol) 處理。將反應混合物加熱回流 2 小時 (使用 Dean-Stark 設備) 並冷卻至 RT 過夜。在真空中濃縮所得深紅色/黑色溶液以去除甲苯並將粗製殘餘物用 EtOAc (200 ml) 稀釋，用 NaHCO₃ (50 ml) 洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並在真空中濃縮，從而得到褐色固體。藉由二氧化矽上層析用 EtOAc/異己烷洗脫來純化固體，從而獲得標題化合物；LC-MS Rt=5.58 min [M+H]⁺ 377/379 (方法 10minLC_v002)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (1H, s), 7.77 (2H, s), 5.83 (3H, s), 1.90 (6H, s); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -62.26 (CF₃, s)。

中間體 D2： 3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



將 6-溴-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯 (2 g, 5.30 mmol) 溶解於 MeOH (40 ml) 中並用 2 M NaOH (20 ml) 處理以得到懸浮液，將其在 RT 下攪拌 1 h，從而獲得澄清溶液。在真空中去除溶劑並將所得殘餘物用 5 M HCl 酸化至 pH 1。用 EtOAc (200 ml) 萃取混合物並乾燥 (MgSO₄) 有機萃取物，並在真空中濃縮，從而獲得深褐色固體狀標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟；LC-MS Rt=1.50 min [M+H]⁺ 315.2.1/316.2 (方法 2minLC_v002)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.42-12.61 (COOH, b), 8.25 (1H, s), 5.84 (2H, s), 4.13 (3H, s), 1.97 (6H, s); ¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ -62.43 (CF₃, s)。

中間體 D：3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

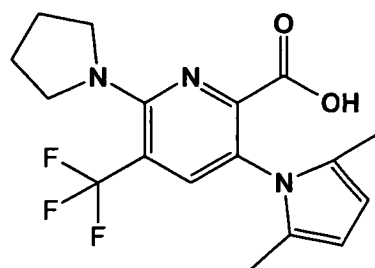
將 3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 (2.1 g, 6.68 mmol) 溶解於 EtOH (40 ml) 及水 (20 ml) 中。先後向此混合物中添加 TEA (2.79 ml, 20.05 mmol) 及羥基胺鹽酸鹽 (4.64 g, 66.8 mmol)。將所得混合物在回流下加熱 5 小時。冷卻至 RT 後，將混合物用 EtOAc (100 ml) 稀釋並用 HCl 水溶液 (1 M, 100 ml) 洗滌。用 EtOAc (100 ml) 反萃取水相並將合併之有機相用鹽水 (100 ml) 洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並在真空中濃縮，從而獲得橙色固體狀產物。該材料可粗製使用或自異己烷-EtOAc (10:1) 重結晶。LC-MS

Rt=1.0 min [M+H]⁺ 237(方法 2 minLC_v003)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.5 (NH₂, b), 7.70 (1H, s), 3.89 (3H, s)。

中間體 DA

3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸



步驟 1：6-溴-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸

將存於 THF (10 ml) 中之 6-溴-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (1.9 g, 5.04 mmol) 及 2 M NaOH (2.52 ml, 5.04 mmol) 在 RT 下攪拌 1 小時。將反應混合物倒入水 (50 ml) 中並藉由添加 1 M HCl 將 pH 調節至 pH 4。用 EtOAc (2×50 ml) 萃取混合物並將有機部分用鹽水 (30 ml) 洗滌，經 MgSO₄ (5 g) 乾燥，過濾並濃縮，從而得到結晶橙色固體狀標題化合物；LC_MS Rt=1.21 min [M+H]⁺ 363.1 (方法 2 minLC_v003)。

步驟 2：3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-(吡咯啉-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸

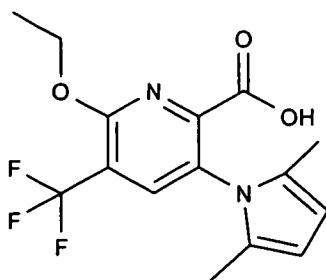
向 6-溴-3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶

甲酸(300 mg, 0.826 mmol)存於THF (1 ml)中之攪拌溶液中添加吡咯啉(0.136 ml, 1.652 mmol)。將橙色溶液在RT下攪拌過夜。將反應混合物在0.5 M HCl (30 ml)與EtOAc (30 ml)之間分配並振盪。將有機部分分離並用鹽水(30 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而得到紅色油。在二氧化矽上用存於異己烷中之0-40% EtOAc洗脫來純化粗產物，從而獲得標題產物；

¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ 13.45 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 5.74 (2H, s), 3.58 (5H, br s), 1.88-2.0 (11H, 未拆分峰)。

中間體 DB

3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶
甲酸



步驟 1：3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯

用H₂SO₄ (0.0424 ml, 0.795 mmol)處理存於甲醇(15.91 ml)中之3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體D2)(500 mg, 1.591 mmol)並將溶液加熱回流過夜。在真空中去除所去除溶劑並使用飽和碳酸氫鈉

將所得褐色油中和至pH 7。用EtOAc (20 ml)萃取混合物並將合併之有機萃取物用水(20 ml)、鹽水(20 ml)洗滌，穿過相分離器並在真空中濃縮。藉由二氧化矽上層析用異己烷：EtOAc(0至10 % EtOAc之梯度)洗脫純化粗產物，從而獲得灰白色粉末狀標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (1H, s), 5.8 (2H, s), 4.1 (3H, s), 3.6 (3H, s), 1.9 (6H, s)。

步驟2：3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯

用KI (202 mg, 1.218 mmol)及TMS-氯化物(0.156 ml, 1.221 mmol)處理存於乙腈(3.05 ml)中之3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(100 mg, 0.305 mmol)並加熱回流6小時。在真空中去除溶劑並將粗產物溶解於EtOAc (20 ml)中並用水(2×10 ml)及鹽水(10 ml)洗滌，經相分離器乾燥並在真空中濃縮。藉由二氧化矽上層析用異己烷：EtOAc(0至30 % EtOAc之梯度)洗脫來純化粗產物，從而獲得黃色粉末狀標題化合物。LC-MS Rt=1.11 min [M+H]⁺ 315.4(方法2minLC_v003)。

步驟3：3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯

用EtOH (0.020 ml, 0.335 mmol)及三苯基膦(88 mg, 0.335 mmol)處理存於1,4-二噁烷(1.5 ml)(無水)中之3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-羥基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(62 mg, 0.168 mmol)並攪拌溶液。逐滴添加DEAD (0.053 ml,

0.335 mmol)並使該反應混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中去除溶劑並藉由二氧化矽上層析用異己烷：EtOAc(0至10% EtOAc之梯度)洗脫來純化粗產物，從而獲得標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.3 (1H, s), 5.8 (2H, s), 4.5 (2H, q), 3.6 (3H, s), 1.9 (6H, s), 1.4 (3H, t)。

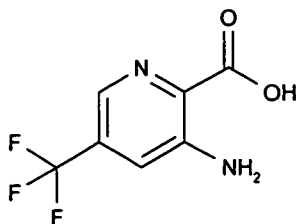
步驟4：3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸

將3-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯(140 mg, 0.409 mmol)溶解於THF (2.045 ml)中。添加NaOH (0.613 ml, 1.226 mmol)並加熱回流6小時。在真空中去除溶劑並將所得混合物用EtOAc (25 ml)稀釋，使用HCl (5 M)酸化至pH 1。將有機部分用鹽水洗滌，使用相分離器乾燥並在真空中濃縮，從而獲得黃色油狀標題化合物。

LC-MS R_t =1.26 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.2 方法2minLC_v003。

中間體E

3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

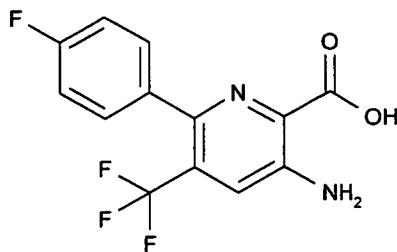


向3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(中間體A3)(1 g, 4.54 mmol)存於MeOH (20 ml)中之攪拌溶液中添加2 M

NaOH (0.182 g, 4.54 mmol)。將橙色溶液於RT下攪拌1分鐘且隨後攪拌至水(10 ml)中。利用添加1 M HCl將溶液酸化至pH 1並用EtOAc (150 ml)萃取產物。合併有機部分，用鹽水(50 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得橙色固體狀標題化合物；LC-MS Rt=0.82 min [M+H]⁺ 207.1(方法2 minLC_v002)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.9 (1H, 寬峰), 8.11 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.08 (2H, 寬峰)(存在痕量EtOAc，但與所提出結構相關)。

中間體 G

3-氨基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



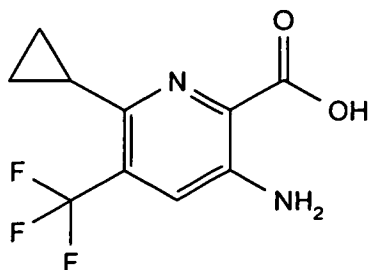
將包含存於THF (10 ml)中之3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體A)(1 g, 3.51 mmol)、4-氟苯基硼酸(0.736 g, 5.26 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈣(0.286 g, 0.351 mmol)及1.0 M Cs₂CO₃ (3.3 ml)的混合物加熱回流10小時。在冷卻至RT後，將混合物在DCM (100 ml)與1 M NaOH (2×100 ml)之間分配。用5 M HCl酸化水相並將所得乳狀溶液萃取至DCM (2×100 ml)中。分離有機部分，乾燥(MgSO₄)並在真空中濃縮，從而獲得粗製油狀產物。藉由二氧化矽柱上急驟層析用0%至10% MeOH之DCM: MeOH梯度洗脫來純化粗物質，從而獲得淺黃色固體狀標題產

物；

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.9 (1H, br s, COOH), 7.7 (1H, s, CH, Ar-H), 7.4 (2H, m, Ar-H), 7.25 (2H, m, Ar-H), 7.1 (2H, br s, NH₂)。

中間體 GA

3-胺基-6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸



步驟 1：3-胺基-6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸

向微波小瓶中裝入胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(中間體 A4)(0.5 g, 1.754 mmol)、環丙基硼酸(0.753 g, 8.77 mmol)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈾(0.143 g, 0.175 mmol)。使混合物吸收至 THF (6 ml) 溶液中並用 N₂ 沖洗，密封並於 150°C 下使用微波輻射加熱 20 分鐘。經 Celite®(過濾材料)過濾反應混合物並用 EtOAc (20 ml) 充分洗滌。將濾液在 EtOAc (30 ml) 與水 (50 ml) 之間分配。分離各相並將有機部分用鹽水 (30 ml) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空下濃縮。將粗物質溶解於 EtOAc (20 ml) 中並乾燥裝載至二氧化矽 (2 g 至 3 g) 上。隨後在 Combiflash Rf Teledyne ISCO 系統 100% 異己烷至 60% EtOAc: 異己烷上對物質進行純化，從而獲得半純淨物質，其未經進一步純化

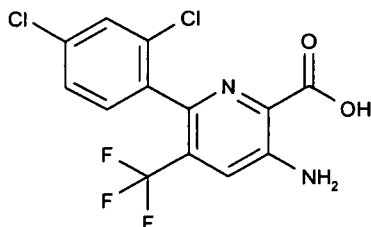
即使用。

步驟2：3-胺基-6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸

向3-胺基-6-環丙基-5-(三氟甲基)吡啶甲酸(472 mg, 1.814 mmol)存於THF (10 ml)中之攪拌溶液中添加2 M NaOH (10 ml, 20.00 mmol)。將橙色溶液於RT下攪拌2天。將反應混合物倒入水(30 ml)中並利用添加1 M HCl而將pH調節至pH 6。用EtOAc (50 ml)萃取產物並將有機部分經MgSO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而得到黃色/橙色油狀標題化合物。LC-MS Rt=1.10 min [M+H]⁺ 247.1(方法2 minLC_v003)。

中間體H

3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



中間體H1：3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯

將3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(中間體A4)(3 g, 10.03 mmol)、2,4-二氯苯基硼酸(2.297 g, 12.04 mmol)、磷酸鉀(4.26 g, 20.06 mmol)及FibreCat® 1034A(Johnson Matthey, 聚合物載鈀錯合物)(500 mg, 10.03 mmol)懸浮於甲苯(50 ml)及水(15 ml)中。在劇烈攪拌下將反應混合物加熱至110°C並保持3小時。使混合物冷

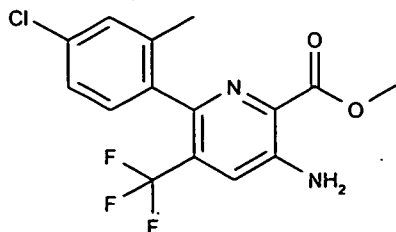
卻至 RT 並添加 EtOAc (100 ml)。分離有機層並用鹽水 (15 ml) 洗滌。添加 MP-TMT (大孔聚苯乙烯結合之三巰基三嗪, 3 g, Polymern labs) 並於 RT 下攪拌 1 小時。添加 MgSO_4 並過濾出懸浮液。在真空中濃縮濾液並藉由反相層析 (130 g C18 管柱) 用水/MeOH 洗脫純化殘餘物, 從而獲得白色固體狀標題化合物; LS-MS $R_t=1.55$ min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365 (方法 2 minLC_v002)。

中間體 H: 3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

將 3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (0.9 g, 2.465 mmol) 懸浮於 MeOH (15 ml) 中並在攪拌下添加 NaOH 2 M (2.465 ml, 4.93 mmol)。添加 1,4-二噁烷 (15.00 ml) 並將該溶液於 RT 下靜置過夜。在真空中去除溶劑並將所得殘餘物溶解於水 (10 ml) 中並利用在攪拌的同時緩慢添加 2 M HCl (2 ml) 小心地酸化至 pH 4。用 EtOAc (20 ml) 萃取混合物並將有機部分用鹽水洗滌並在真空中濃縮。藉由反相層析 (130 g C18 管柱) 用水/MeOH 洗脫來純化殘餘物, 從而獲得標題化合物; LS-MS $R_t=1.57$ min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351.0 (方法 2 minLC_v002)。

中間體 I

3-胺基-6-(4-氯-2-甲基-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯



此化合物係自 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(中間體 A4)及 4-氯-2-甲基苯基硼酸以類似於中間體 H 之方式製得；LC-MS $R_t = 1.53$ min, $[M+H]^+$ 331(方法 2 minLC_v002)。

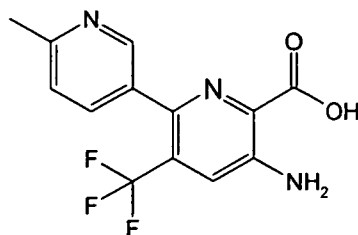
中間體 J

2-胺基甲基-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

向 35% 胺溶液(1 ml)及二乙醚(1 ml)之攪拌混合物中逐滴添加 3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)-1,2-氧化丙烯(500 mg, 2.78 mmol)並將反應混合物於 RT 下攪拌 3 小時。分離反應混合物並用二乙醚(2×3 ml)萃取水層。乾燥($MgSO_4$)合併之有機部分並在真空中濃縮，從而得到白色結晶固體； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.20 (寬峰), 3.30 (寬峰), 3.15 (s), 3.02 (s), 2.50 (s, DMSO)。 ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ -85 (CF₃), -84.5 (CF₃)。

中間體 K

5-胺基-6'-甲基-3-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-6-甲酸



中間體 K1：5-胺基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']聯吡啶基-6-甲酸甲基酯

此化合物係自 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(中間體 A4)及 2-甲基吡啶-5-硼酸以類似於 3-胺基-6-(4-

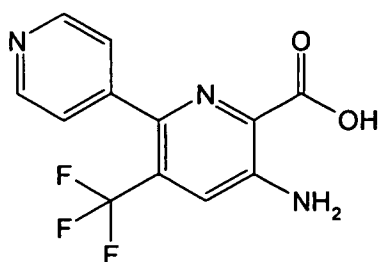
氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(中間體G)之方式製得；
LC-MS Rt 0.96 min $[M+H]^+$ 312(方法2 minLC_v002)； ^1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (1H, s), 7.79 (1H, s),
7.69 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.10 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.52
(3H, s)。

中間體K：5-胺基-6'-甲基-3-(三氟甲基)-2,3'-聯吡啶-6-
甲酸

此化合物係自5-胺基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']聯吡啶
基-6-甲酸甲基酯以類似於3-胺基-6-(4-氯-2-甲基-苯基)-5-
三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(中間體I)之方式製得；LC-
MS Rt 0.90 min； $[M+H]^+$ 298(方法2 minLC_v002)； ^1H
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.90 (1H, 寬峰), 8.45 (1H,
s), 7.72 (2H), 7.32 (1H, d), 7.12 (2H, 寬峰), 2.51 (3H)。

中間體KA

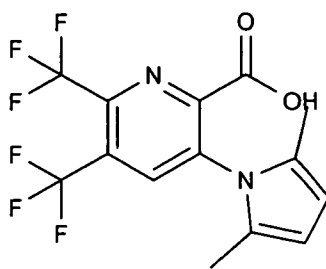
5-胺基-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-6-甲酸



標題化合物係以類似於中間體K之方式使用步驟1中之適
當硼酸製得； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.00
(1H, 寬峰), 8.65 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.18
(2H, 寬峰)。

中間體 M

3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸



中間體 M1：3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯

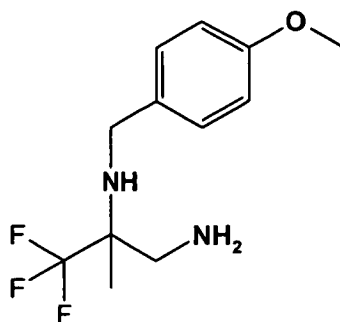
在真空下於密封之 10.0 ml 至 20.0 ml 微波小瓶中加熱 KF (2.12 g, 5.62 mmol) 及 CuI (0.490 g, 8.43 mmol) 之攪拌混合物直至開始出現淺綠色為止。隨後將小瓶置於氮下進行冷卻。隨後添加 6-溴-3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (中間體 D) (2.64 ml, 16.86 mmol) 存於 1:1 無水 DMF/無水 NMP (14 ml) 中之溶液，之後添加 TMS- CF_3 (2.64 ml, 16.86 mmol)。隨後使用新隔片密封小瓶且在攪拌及 100°C 下使用微波輻射將反應混合物加熱 3 h 並進行冷卻。將混合物添加至 5 M NH_3 溶液 (50 ml) 中且隨後用二乙醚 (4×50 ml) 萃取。將合併之有機萃取物用 5 M NH_3 溶液 (3×20 ml)、1 M HCl (50 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液 (2×50 ml)、鹽水 (50 ml) 洗滌，乾燥 (MgSO_4) 並在真空中濃縮，從而得到褐色油。藉由二氧化矽上層析用 0-10% 異己烷/EtOAc 洗脫來純化粗物質，從而獲得橙色固體狀標題化合物；LC-MS Rt 1.37 min；MS m/z 367.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；方法 2minLC_v003。

中間體 M：3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸

向 3-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯 (1.28 g, 3.49 mmol) 存於甲醇 (25 ml) 中之攪拌溶液中添加 1 M NaOH (7 ml, 6.99 mmol) 並將反應混合物於 RT 下攪拌 30 min。在真空中去除溶劑並向剩餘殘餘物添加水 (20 ml)。藉由添加 1 M HCl 將 pH 調節至 pH 4/5。用 EtOAc (3×20 ml) 萃取混合物並將合併之有機萃取物用鹽水 (30 ml) 洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並在真空中濃縮並在真空爐 (50°C) 中乾燥過夜，從而得到橙色固體狀粗製標題產物，其未經進一步純化即使用；LC-MS: Rt 1.23 min; MS m/z 353.1 [M+H]⁺；方法 2 minLC_v003。

中間體 N

3,3,3-三氟-N2-(4-甲氧基苄基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺



步驟 1：1-(4-甲氧基苄基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-亞基)甲胺
於 -40°C 下向三氟丙酮 (7.75 g, 69.2 mmol) 存於二乙醚 (60 ml) 中之攪拌溶液中添加存於二乙醚 (40 ml) 中之 4-甲氧基苄基胺 (9.49 g, 69.2 mmol) 及三乙胺 (14 g, 138 mmol)。經 10 分鐘逐滴添加 TiCl₄ (6.56 g, 34.6 mmol) 存於己烷 (40 ml)

中之冷卻(0°C)混合物並經20 min將所得混合物升溫至環境溫度並於50°C下攪拌2.5 h。藉由過濾去除無機沉澱並用二乙醚洗滌。在真空中濃縮濾液，從而獲得黃色油。藉由二氧化矽上層析用存於異己烷中之0%至25% EtOAc洗脫來純化粗產物，從而獲得標題產物。

步驟2：3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苄基胺基)-2-甲基丙腈

向1-(4-甲氧基苄基)-N-(1,1,1-三氟丙-2-亞基)甲胺(4.41 g, 19.07 mmol)存於DCM (100 ml)中之冷卻(0°C)溶液中添加氰基三甲基矽烷(2.84 g, 28.6 mmol)及溴化鎂。將混合物於RT下攪拌90 h且隨後用飽和NaHCO₃ (200 ml)稀釋。在RT下攪拌1 h後，分離有機相，用另一部分飽和NaHCO₃ (100 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得標題化合物。

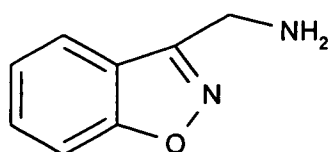
步驟3：3,3,3-三氟-N2-(4-甲氧基苄基)-2-甲基丙烷-1,2-二胺

向3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苄基胺基)-2-甲基丙腈(1.5 g, 5.81 mmol)存於無水二乙醚(50 ml)中之冷卻(0°C)溶液中添加LiAlH₄(11.62 ml存於THF中之2 M溶液)且將所得混合物於RT下攪拌過夜。藉由依序添加水、15% KOH及水來水解反應混合物。利用Celite®(過濾材料)過濾所得沉澱並用水洗滌有機部分，經MgSO₄乾燥並在減壓下濃縮，從而獲得標題產物；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.60 (1H, s), 3.97 (3H, s), 3.77 (1H, m), 3.56 (1H, m), 1.37 (3H, s)

LC-MS : Rt 3.22 min ; MS m/z 412.3 [M+H]⁺ ; 方法 10minLC_v003。

中間體 O

苯并[d]異噁唑-3-基甲胺



標題化合物係根據以下程序製得：Pigini, Maria; Giannella, Mario; Gualtieri, Fulvio; Melchiorre, Carlo; Bolle, Paola ; Angelucci, Luciano. Analogs with a 1,2-benzisoxazole nucleus of biologically active indole derivatives. III. Tryptamine and gramine isosteres. European Journal of Medicinal Chemistry (1975), 10(1), 29-32(第31至32頁之化合物11)。

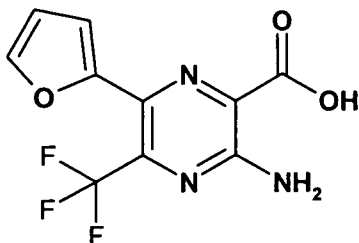
中間體 P

3-氨基-6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯

將3-氨基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲基酯(中間體 A4)(500 mg, 1.672 mmol)、2-(三丁基甲錫烷基)噁唑(0.704 ml, 3.34 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (193 mg, 0.167 mmol)存於二噁烷(10 ml)中之溶液加熱回流13小時。在經8小時冷卻至室溫後，蒸發溶劑並將所得殘餘物與熱甲醇一起研磨以去除黃色固體雜質。剩餘粗物質未經進一步純化即使用。LC-MS : Rt 0.95 min; MS m/z 288 [M+H]⁺ ; 方法 2 minLC_v003。

中間體 PA

3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸



步驟 1：3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸

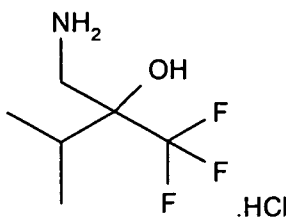
標題化合物係自 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸乙基酯 (中間體 C1) 及三丁基錫-2-呋喃基錫烷以類似於 3-胺基-6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲酸甲酯 (中間體 P) 之方式製得。

步驟 2：3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸

標題化合物係自 3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸及 6 M NaOH 以類似於 3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸 (中間體 C，最終步驟) 之方式製得。

中間體 Q

2-羥基-3-甲基-2-(三氟甲基)丁烷-1-氯化銨



步驟 1：1,1,1-三氟-3-甲基-2-(硝基甲基)丁-2-醇

對氫氧化鋰 (0.048 g, 2.015 mmol) 存於水 (20 ml) 中之冷卻 (0 °C) 溶液進行攪拌並用硝基甲烷 (1.23 g, 20.15 mmol)、1,1,1-三氟-3-甲基丁-2-酮 (3.11 g, 22.17 mmol)、

十六烷基三甲基氯化銨 (0.871 g, 2.72 mmol) 及 MgSO_4 (0.485 g, 4.03 mmol) 處理。將白色懸浮液於 0°C 下攪拌 1 hr，隨後於 RT 下攪拌 2 天。分離所得二相混合物並收集更緻密之下層並溶解於二乙醚 (30 ml) 中。將混合物經 MgSO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，從而得到淺黃色油。將該油溶解於二乙醚 (10 ml) 中並使其穿過預填裝 SCX-2 柱且用 100% 二乙醚洗脫。在真空中濃縮濾液，從而獲得無色油狀標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (1H, d), 4.59 (1H, d), 4.29 (1H, s), 2.29 (1H, m), 1.1 (6H, 兩組未拆分雙峰)

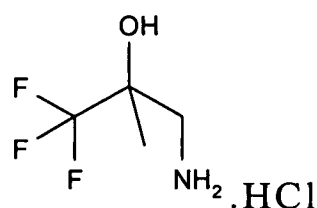
步驟 2: 2-羥基-3-甲基-2-(三氟甲基)丁烷-1-氯化銨

在 N_2 下向 25 ml 中壓玻璃氫化容器中之 1,1,1-三氟-3-甲基-2-(硝基甲基)丁-2-醇 (753 mg, 3.74 mmol) 存於 EtOH (10 ml) 中的溶液中添加 10% 碳載鈀 (39.8 mg, 0.374 mmol)。於 5 巴壓力下依次用 N_2 及 H_2 (22.64 mg, 11.23 mmol) 沖洗容器，並於 RT 下攪拌 6 天。經 Celite® 過濾混合物並先後用 EtOH (30 ml) 及 DCM (10 ml) 充分洗滌。在真空中濃縮濾液，從而得到無色油。將粗產物溶解於甲醇 (20 ml) 中並用 1.25 M HCl 之甲醇溶液處理。將所得無色溶液於 RT 下攪拌 1 小時並在真空中濃縮，從而獲得標題化合物；

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (3H, 寬峰), 6.74 (1H, s), 3.58 (寬峰), 3.6 (2H, m), 2.12 (1H, m), 0.99 (6H)。

中間體 R

3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽



步驟1：1,1,1-三氟-2-甲基-3-硝基丙-2-醇

向3頸圓底燒瓶中之LiOH (0.193 g, 8.06 mmol)中添加水 (25 ml)、硝基甲烷(3.76 ml, 81 mmol)及三氟丙酮(7.95 ml, 89 mmol)。添加十六烷基三甲基氯化銨(3.8 g, 10.88 mmol)及MgSO₄ (1.9 g, 16.12 mmol)並將所得黃色溶液於20°C至25°C下攪拌2天。將反應混合物倒入二乙醚(120 ml)中並用水(3×200 ml)及鹽水(1×100 ml)洗滌。將有機部分經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮，從而獲得黃色液體狀標題化合物。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.7 (1H d), δ 4.5 (1H, d), δ 3.7 (1H, 寬峰), δ 1.6 (3H, s)。

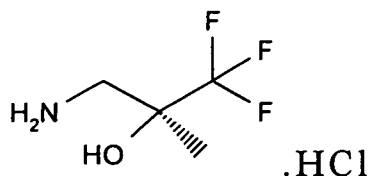
步驟2：3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽

向200 ml玻璃容器中添加Pd/C (1 g)。在CO₂氣氛下小心地添加乙醇(50 ml, 無水)。將1,1,1-三氟-2-甲基-3-硝基丙-2-醇(10 g, 57.8 mmol)溶解於乙醇(50 ml, 無水)中並添加至玻璃容器中。將反應混合物放置於正氫壓力(5巴)及室溫下並氫化2天。經Celite®(過濾材料)過濾反應混合物並用過量乙醇洗滌。在真空中去除溶劑以產生無色油。將該油溶解於MeOH (50 ml)中並逐滴用存於MeOH中之HCl (1 M) (30 ml)處理。將溶液攪拌30分鐘並在真空中濃縮，與MeCN共沸，從而獲得蠟質白色固體狀標題化合物； ¹H

NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.3 (3H, 寬 s), 6.9 (1H, 寬峰), 3.0 (2H, q), 1.4 (3H, s)。

中間體 RA

(S)-3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽



步驟 1：3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基胺基甲酸苄基酯

先後向胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽(中間體 R)(1.5 g, 8.35 mmol)存於DCM (50 ml)中之攪拌懸浮液中添加TEA (93.54 g, 35.0 mmol)及碳酸苄基2,5-二側氧基吡咯啶-1-基酯(1.983 g, 7.96 mmol)。將混合物於RT下攪拌6小時且隨後用水稀釋。使用相分離器分離有機部分並在真空中濃縮。藉由二氧化矽上層析用存於異己烷中之0-70% EtOAc洗脫進行純化，從而獲得標題產物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (6H, m), 5.98 (1H, s), 5.05 (2H, s), 3.31 (1H, m), 3.18 (1H, m), 1.21 (3H, s) LC-MS：R_t 1.05 min；MS m/z 278.1 [M+H]⁺；方法2 minLC_v003。

步驟 2：3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基胺基甲酸苄基酯之對映異構體的分離

將3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基胺基甲酸苄基酯(1.7 g)溶解於2-丙醇(10 ml)中並使用以下層析條件進行純化：
流動相： 10% 2-丙醇/90% CO₂

管柱： 2× Chiralcel OJ-H, 250×10 mm id, 5 μm(串聯連接之管柱)

檢測： UV @ 220 nm

流速： 10 ml/min

試樣濃度： 1.7 g存於10 ml 2-丙醇中

注射體積： 75 μl

第一洗脫峰： Rt=6.94分鐘 (R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基胺基甲酸苄基酯

第二洗脫峰： Rt=8.04分鐘 (S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基胺基甲酸苄基酯(藉由後續步驟製得之最終化合物的分析證實立體化學)

步驟3： (S)-3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇鹽酸鹽

使用10%碳載鈀觸媒柱經由H-Cube(氫化反應器，1-2 ml/min，1巴壓力，RT)泵送包含存於EtOH(165 ml)中之(S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基胺基甲酸苄基酯的混合物達8小時。向混合物中添加存於甲醇中之1.25 M HCl(130 ml)，攪拌30 min。在真空中去除溶劑，與MeCN共沸，從而獲得白色粉末狀標題產物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.3 (3H, 寬峰), 6.8 (1H, s), 3.0 (2H, s), 1.5 (3H, s)。

或者，可藉由用存於異丙醇或乙醇中之(S)-苯乙醇酸或L-酒石酸重結晶將外消旋3-胺基-1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-醇拆分成單獨對映異構體。

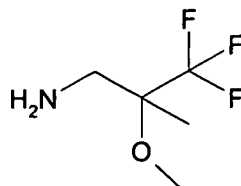
中間體S

2-胺基甲基-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇

向氨水溶液(0.88 g/ml, 3 ml)及二乙醚(3 ml)之攪拌溶液中添加 3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)-1,2-氧化丙烯(1 g, 5.55 mmol)。將所得無色溶液於室溫下攪拌3小時。分離二相混合物並用二乙醚(2×5 ml)進一步萃取水性部分。將合併之有機層經MgSO₄乾燥並在真空中濃縮(未加熱)，從而獲得白色結晶固體狀標題化合物，其未經進一步純化即使用；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)信號未指定δ 4.20 (寬峰), 3.15 (s)。

中間體 T

3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺



步驟 1：2-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮

將包含存於氯仿(30 ml)中之3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基-胺(0.9 g)、鄰苯二甲酸酐(1.039 g)及DIPEA (2.188 ml)的混合物於70°C下加熱5小時。冷卻至RT後，將混合物用水洗滌並使其穿過相分離器。將有機相減少至乾燥。藉由二氧化矽上層析用0%至30%異己烷：EtOAc洗脫來純化粗產物，從而得到標題產物；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.92 (2H, m), 7.85 (2H, m), 3.95 (2H, m), 1.36 (3H, s)。

步驟 2：2-(3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙基)異吲哚啉-

1,3-二酮

於 0°C 下向 2-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(250 mg, 0.915 mmol)存於 THF (8 ml)中之攪拌溶液中添加 NaH (80 mg, 2 mmol)。30分鐘後，添加碘甲烷(1.299, 9.15 mmol)。將反應混合物在冰浴中進行攪拌並經 3.5 小時升溫至 25°C。用飽和 NH₄Cl 驟冷反應物並用 DCM 萃取混合物。使用相分離器分離有機萃取物，並藉由二氧化矽上層析用 0%至 30%異己烷:EtOAc 洗脫來進行純化，從而獲得標題產物；¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.91 (2H, m), 7.85 (2H, m), 3.97 (2H, m), 3.44 (3H, s), 1.42 (3H, s)；

LC-MS：R_t 1.17 min; MS m/z 288.10 [M+H]⁺；方法 2 minLC_v003。

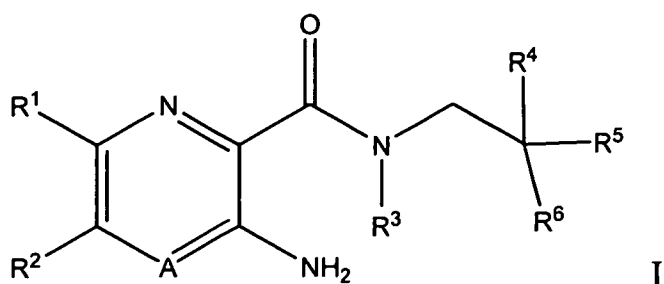
步驟 3：3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙-1-胺

將包含 2-(3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙基)異吲哚啉-1,3-二酮(272 mg, 0.95 mmol)及胼(0.033 ml, 1.045 mmol)之混合物於 75°C 下攪拌 4 小時。在冷卻至 RT 後，過濾混合物並在真空中濃縮濾液，從而獲得標題產物，其未經進一步純化即使用(未獲得表徵數據)。

自上文應瞭解，儘管本文出於闡釋之目的已對本發明之具體實施例予以闡述，但可對其實施各種修改，此並不背離本發明之精神及範疇。因此，除隨附申請專利範圍外，本發明不受其他限制。

實施例/監督條款(Consistory Clauses)

實施例 1：一種式 I 化合物，



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係N或CR^{4a}；

R¹係H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₂-C₈烯基；C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；C₅-C₁₀環烯基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素；SO₂NR⁸R⁹；SO₂R¹⁰；S-C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；S-C₆-C₁₄芳基；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；CN；NR¹¹R¹²；CONR¹³R¹⁴；NR¹³SO₂R¹⁵；NR¹³C(O)R¹⁵及CO₂R¹⁵，其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R²係C₁-C₄鹵代烷基；

R³、R⁴及R^{4a}各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₈烷基；

R⁵及R⁶各自獨立地為H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₂-C₈烯基；C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；C₅-C₁₀環烯基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；鹵素；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環

基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-CO_2R^{15}$ ，其中該環烷基、環烯基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至 14 員雜環基團各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；或

R^5 及 R^6 各自獨立地為式 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 之基團；或

R^5 及 R^6 各自獨立地為式 $-(CH_2)_m-OR^4$ 之基團；或

R^4 及 R^5 與其結合之碳原子一起形成 3 至 8 員碳環系統；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子的 5 至 8 員碳環系統或 5 至 8 員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個 Z 取代基取代；

R^4 、 R^5 及 R^6 不可皆相同；

m 為 0、1、2 或 3；

R^8 、 R^{11} 、 R^{13} 及 R^{17} 各自獨立地為 H、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_{10} 環烷基或 $-(C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基；

R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及 R^{18} 各自獨立地為 H； C_1-C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_2-C_8 烯基； C_2-C_8 炔基； C_3-C_{10} 環烷基； C_5-C_{10} 環烯基； $-(C_1-C_4\text{烷基})-C_3-C_8$ 環烷基； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})-3$ 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子，其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；或

R^8 及 R^9 、 R^{11} 及 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 、及 R^{17} 及 R^{18} 可與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個 Z 取代基取代之 4 至 14 員

雜環基團；

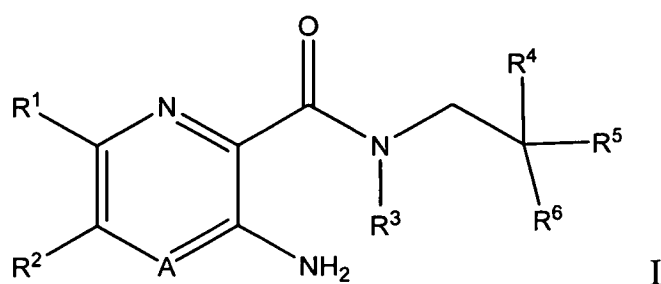
Z獨立地係OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、視情況經一或多個OH基團或NH₂基團取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基、NR¹⁸(SO₂)R²¹、(SO₂)NR¹⁹R²¹、(SO₂)R²¹、NR¹⁸C(O)R²¹、C(O)NR¹⁹R²¹、NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹、NR¹⁸C(O)OR¹⁹、NR¹⁹R²¹、C(O)OR¹⁹、C(O)R¹⁹、SR¹⁹、OR¹⁹、側氧基、CN、NO₂、鹵素或3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；

R¹⁹及R²¹各自獨立地為H；C₁-C₈烷基；C₃-C₈環烷基；C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基；(C₀-C₄烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代；(C₀-C₄烷基)-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代；(C₀-C₄烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代；及(C₀-C₄烷基)-O-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、C₁-C₆烷基或C(O)C₁-C₆烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或多個鹵素原子、C₁-C₄烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NHC₁-C₆烷基或C(O)N(C₁-C₆烷基)₂取代；或

R¹⁹及R²¹與其附接之氮原子一起形成5-至10員雜環基

團，該雜環基團包括一或多個選自 N、O 及 S 之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；芳基；5-至10員雜環基團，其包括一或多個選自 N、O 及 S 之雜原子；S(O)₂-芳基；S(O)₂-C₁-C₆烷基；C₁-C₆烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₆烷氧基，其視情況經一或多個 OH 基團或 C₁-C₄烷氧基取代；及 C(O)OC₁-C₆烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經 C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或 C₁-C₆烷氧基取代。

實施例 2：一種式 I 化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係 N 或 CR^{4a}；

R¹ 係 H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₂-C₈烯基；C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；C₅-C₁₀環烯基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素；SO₂NR⁸R⁹；SO₂R¹⁰；S-C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；S-C₆-C₁₄芳基；CN；NR¹¹R¹²；C(O)NR¹³R¹⁴；NR¹³SO₂R¹⁵；NR¹³C(O)R¹⁵、CO₂R¹⁵、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選

自 N、O 及 S 之雜原子；其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 及 R^{4a} 各自獨立地為 H 或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_8 烷基；

R^4 係 H 或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_8 烷基；

R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CH_2)_m-OR'$ ； C_1 - C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(C_0-C_4\text{烷基})-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基或 -3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；其中該 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基團各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

R^6 係 C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_3 - C_{10} 環烷基； $-C_1-C_4\text{烷基}-C_3-C_8$ 環烷基； C_1 - C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；其中該環烷基、環烯基、 $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基團各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；或

R^6 係 H，且 R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CH_2)_m-OR'$ 、 C_1 - C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6-C_{14}$ 芳基； $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})$

基)-CO₂R¹⁵，其中-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁴及R⁶與其結合之碳原子一起形成3至8員碳環系統；或

R⁴及R⁵一起形成側氧基(C=O)且R⁶係C₁-C₄烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₄烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁵及R⁶與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁴、R⁵及R⁶與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

R'係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₈烷基；

m為0、1、2或3；

R⁸、R¹¹、R¹³及R¹⁷各自獨立地為H、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₈烷基、C₃-C₁₀環烷基或-(C₁-C₄烷基)-C₃-C₈環烷基；

R⁹、R¹⁰、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶及R¹⁸各自獨立地為H；C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₂-C₈烯基；C₂-C₈炔基；C₃-C₁₀環烷基；C₅-C₁₀環烯基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷

基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^8 及 R^9 、 R^{11} 及 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 、及 R^{17} 及 R^{18} 可與其附接之氮原子一起形成視情況經一或多個Z取代基取代之4至14員雜環基團；

Z獨立地係OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、視情況經一或多個OH基團或 NH_2 基團取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經一或多個OH基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基、 $NR^{18}(SO_2)R^{21}$ 、 $(SO_2)NR^{19}R^{21}$ 、 $(SO_2)R^{21}$ 、 $NR^{18}C(O)R^{21}$ 、 $C(O)NR^{19}R^{21}$ 、 $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$ 、 $NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $NR^{19}R^{21}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 SR^{19} 、 OR^{19} 、側氧基、CN、 NO_2 、鹵素或3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；

R^{19} 及 R^{21} 各自獨立地為H； C_1 - C_8 烷基； C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基； $(C_0$ - C_4 烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代； $(C_0$ - C_4 烷基)-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代； $(C_0$ - C_4 烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代；及 $(C_0$ - C_4 烷基)-O-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S

之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、 C_1-C_6 烷基或 $C(O)C_1-C_6$ 烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或多個鹵素原子、 C_1-C_4 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代；或

R^{19} 及 R^{21} 與其附接之氮原子一起形成5-至10員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；芳基；5-至10員雜環基團，其包括一或多個選自N、O及S之雜原子； $S(O)_2$ -芳基； $S(O)_2-C_1-C_6$ 烷基； C_1-C_6 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1-C_6 烷氧基，其視情況經一或多個OH基團或 C_1-C_4 烷氧基取代；及 $C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵代烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

實施例3：如實施例1或2之化合物，其中

R^1 係H； C_1-C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1-C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素； C_6-C_{14} 芳基； $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；或 $-NR^{11}R^{12}$ ，其中該芳基及雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代。

實施例4：如實施例1至3之化合物，其中

R^1 係視情況由一或多個鹵素原子取代之 C_1-C_4 烷基。

實施例5：如實施例1至4之化合物，其中

R^1 係 $-CH_3$ 或 CF_3 。

實施例6：如實施例1、2或3之化合物，其中

R^1 係視情況由一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基。

實施例7：如實施例1、2、3或6之化合物，其中

R^1 係 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCF_3$ 。

實施例8：如實施例1、2或3之化合物，其中 R^1 係芳基，

其中芳基係視情況經一或多個Z取代基取代之苯基。

實施例9：如實施例1、2、3或8之化合物，其中 R^1 係4-氟苯基、4-氯-2-甲基苯基或2,4-二氯苯基。

實施例10：如實施例1、2或3之化合物，其中 R^1 係吡啶基、噁唑、吡咯啉或吡唑且視情況經一或多個Z取代基取代。

實施例11：如實施例1、2、3或10之化合物，其中 R^1 係1-甲基-4-吡啶基、噁唑-2-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基或吡咯啉-1基。

實施例12：如實施例1至11之化合物，其中 R^1 係Br、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCF_3$ 、4-氟苯基、4-氯-2-甲基苯基、2,4-二氯苯基、1-甲基-4-吡啶基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、噁唑-2-基或吡咯啉-1基。

實施例13：如實施例1至12之化合物，其中 R^5 提供雜原子，其距離醯胺氮兩個碳，其中該雜原子係氧或氮。

實施例14：如實施例1至13之化合物，其中

R^4 係H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^5 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；
 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ ； $-(CH_2)_m-OR'$ 或OH；

R'係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基；

m為0、1或2；

R⁶係C₁-C₄烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；
C₁-C₄烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；
CN；鹵素；-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基；或-(C₀-C₄烷基)-5至6員
雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之
雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取
代基取代；或

R⁴及R⁶與其結合之碳原子一起形成3至8員碳環系統；或

R⁵及R⁶與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自
N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情
況經一或多個Z取代基取代；

R¹⁷及R¹⁸各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子
取代之C₁-C₄烷基。

實施例15：如前述實施例中任一項之化合物，其中

R³為H；

R⁴係H或Me；

R^{4a}係H；

R⁵係-(CH₂)_m-NR¹⁷R¹⁸；-(CH₂)_m-OR'；或OH；

m為0或1；

R'係H；

R⁶係視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷基；或

R⁵及R⁶與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自
N、O及S之雜原子的5至6員雜環系統，其中該環系統視情

況經一或多個Z取代基取代；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

實施例16：如前述實施例中任一項之化合物，其中

R^3 為H；

R^4 係H或Me；

R^{4a} 係H；

R^5 係- $NR^{17}R^{18}$ 或OH；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至6員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

實施例17：如前述技術方案中任一項之化合物，其中

R^3 為H；

R^4 係H或Me；

R^{4a} 係H；

R^5 係- $NR^{17}R^{18}$ 或OH；

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；且

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

實施例18：如實施例1至13之化合物，其中

R^3 為H；

R^{4a} 係 H；

R^4 與 R^5 形成側氧基；

R^6 係 C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；
 C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；苯基；或 5 至 6 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子，其中該等苯基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代。

實施例 19：如實施例 1 至 13 或 18 之化合物，其中

R^3 為 H；

R^{4a} 係 H；

R^4 與 R^5 形成側氧基；

R^6 係 C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；或苯基，其中該苯基視情況經一或多個 Z 取代基取代；

Z 獨立地係 OH、視情況經一或多個 OH 基團或 NH_2 基團取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經一或多個 OH 基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_4 烷氧基、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 OR^{19} 、CN 或鹵素；

R^{19} 係 H； C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 環烷基；或 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基，其中所有烷基均視情況經鹵素取代。

實施例 20：如實施例 1 至 13 或 18 至 19 之化合物，其中

R^3 為 H；

R^{4a} 係 H；

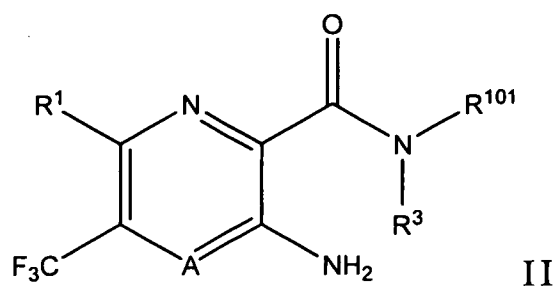
R^4 與 R^5 形成側氧基；

R^6 係 C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；

或苯基，其中該苯基視情況經一或多個Z取代基取代；

Z獨立地係視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或鹵素。

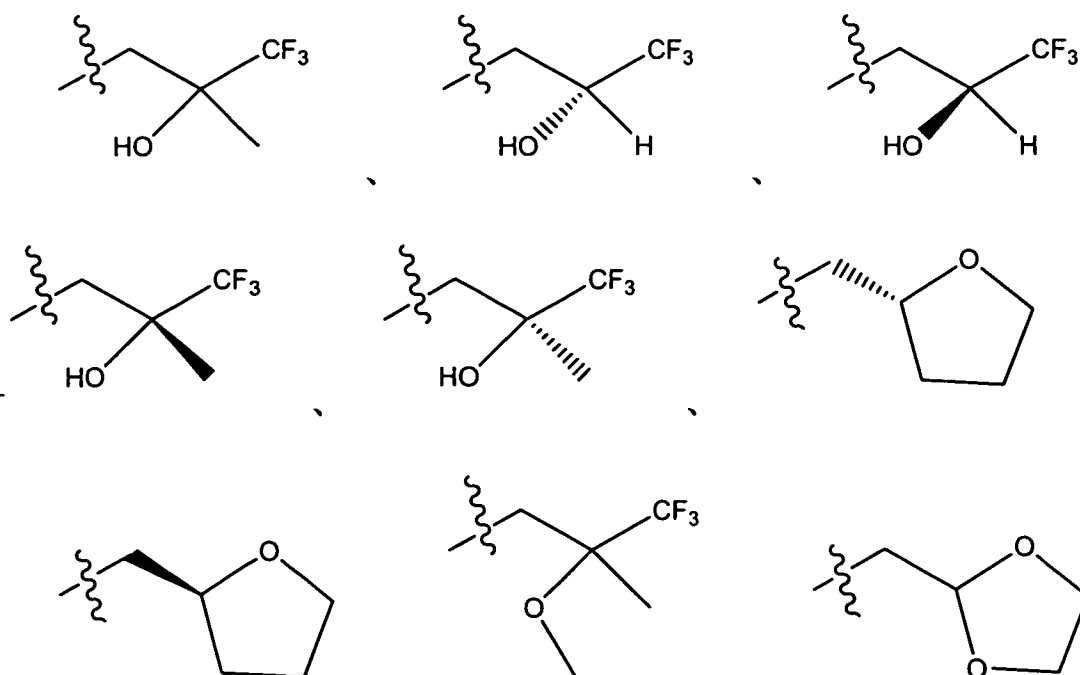
實施例21：如實施例1至13之化合物，其中該化合物由式II表示，

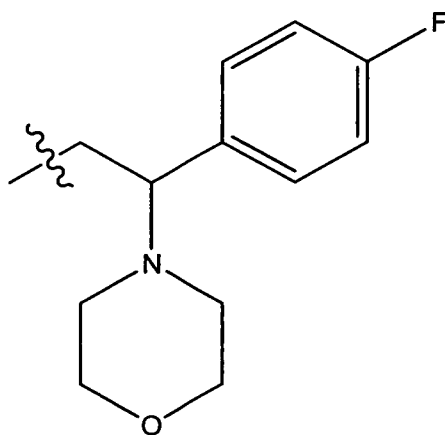
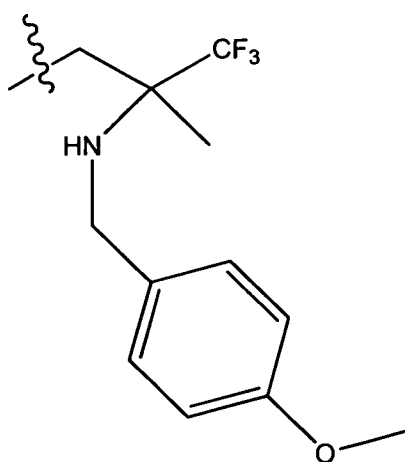
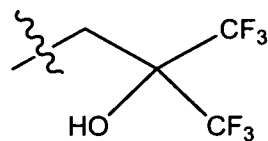
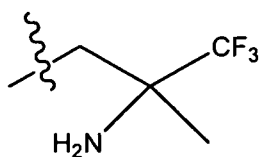
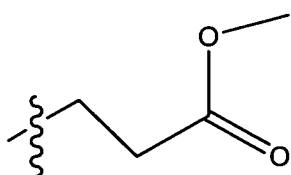
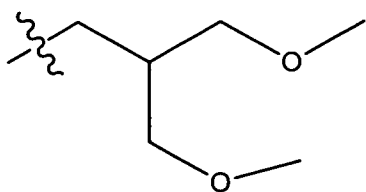
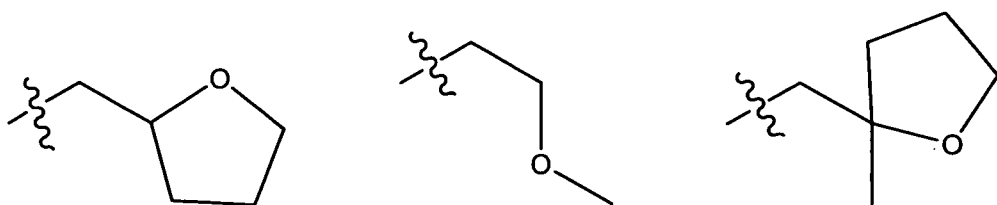


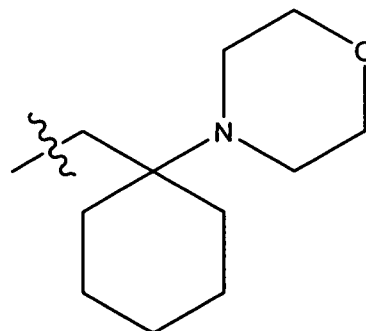
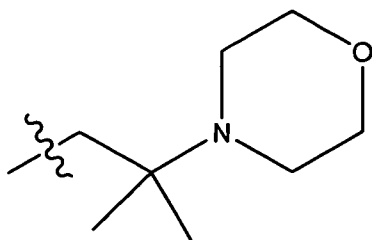
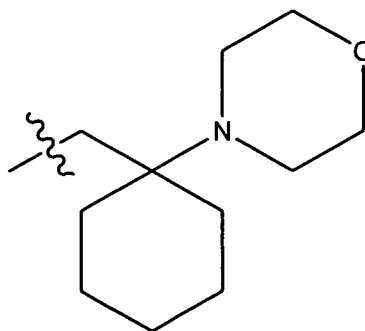
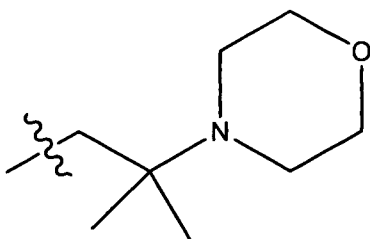
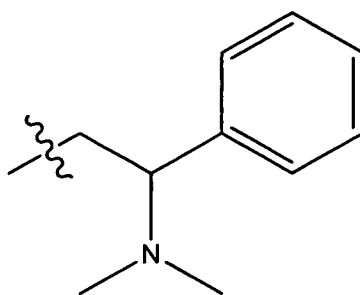
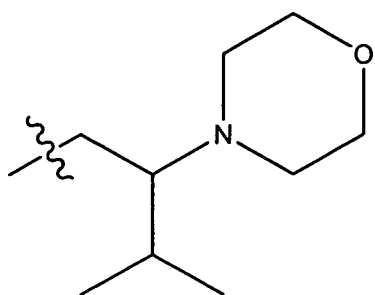
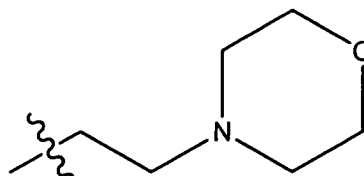
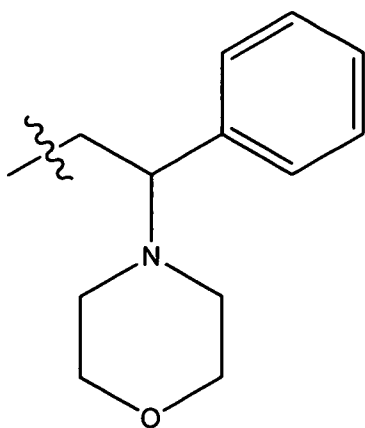
或其醫藥上可接受之鹽，

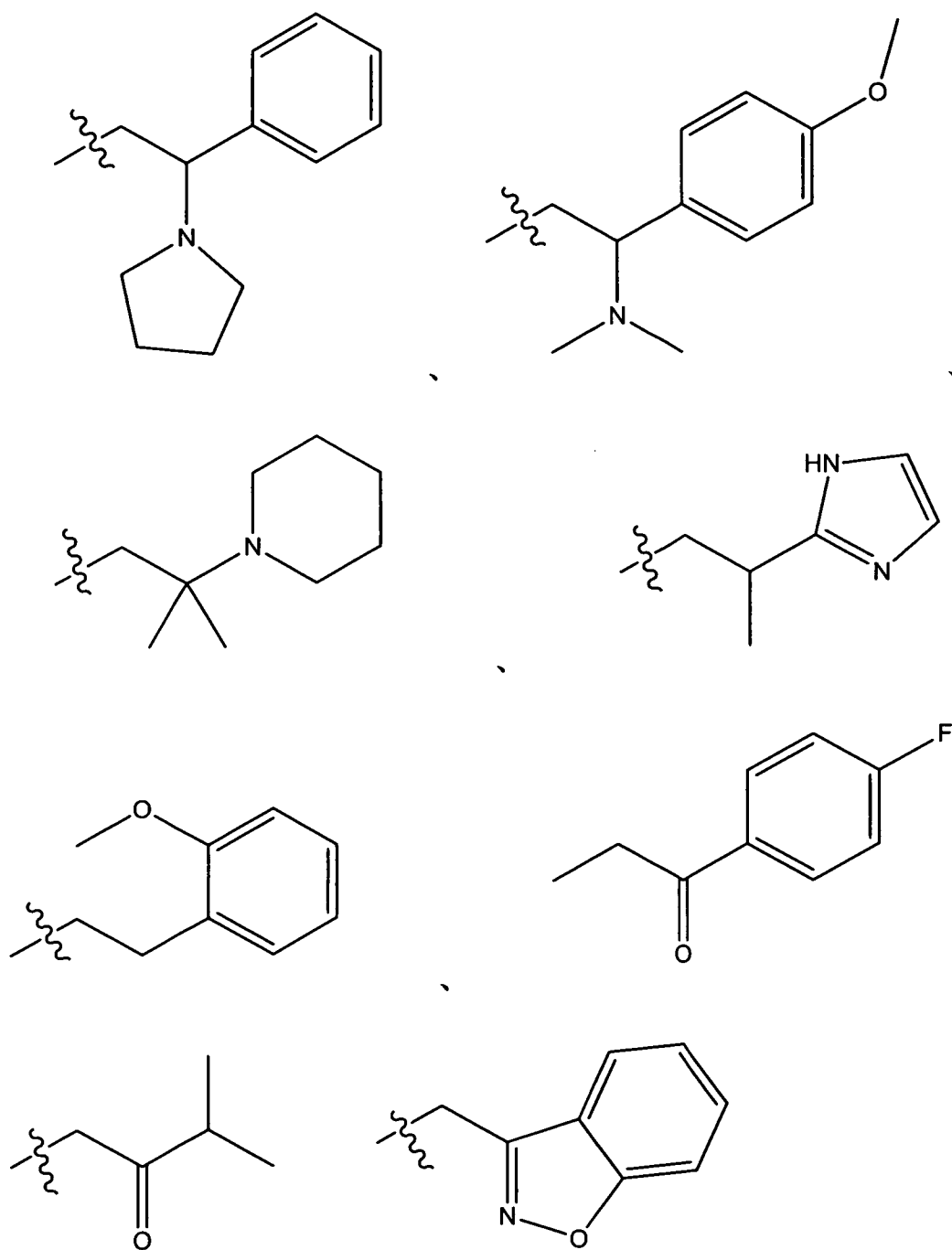
其中：

R¹⁰¹係選自以下：





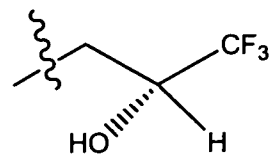
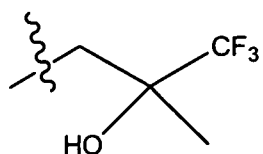


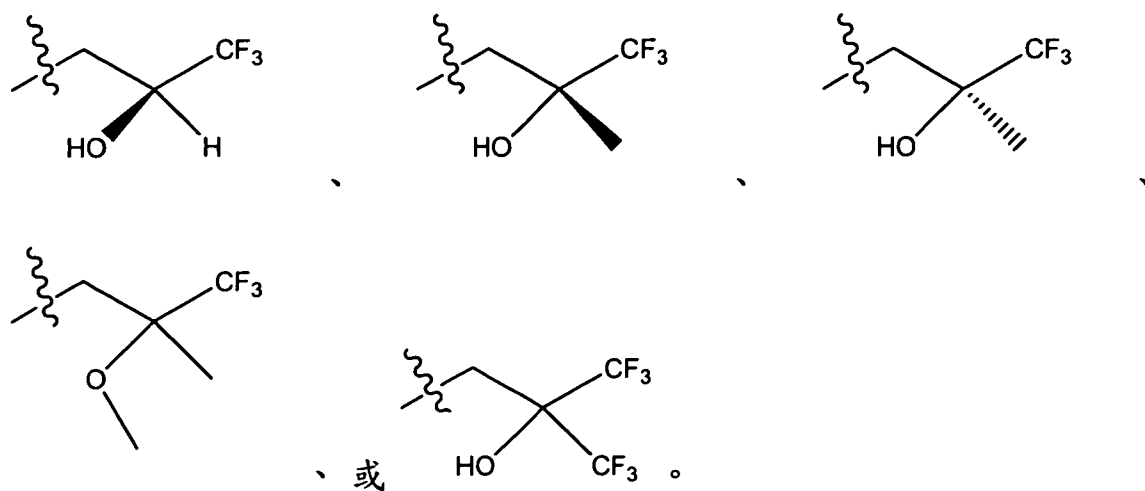


或

實施例 22：如實施例 21 之化合物，其中
 R^3 為 H；

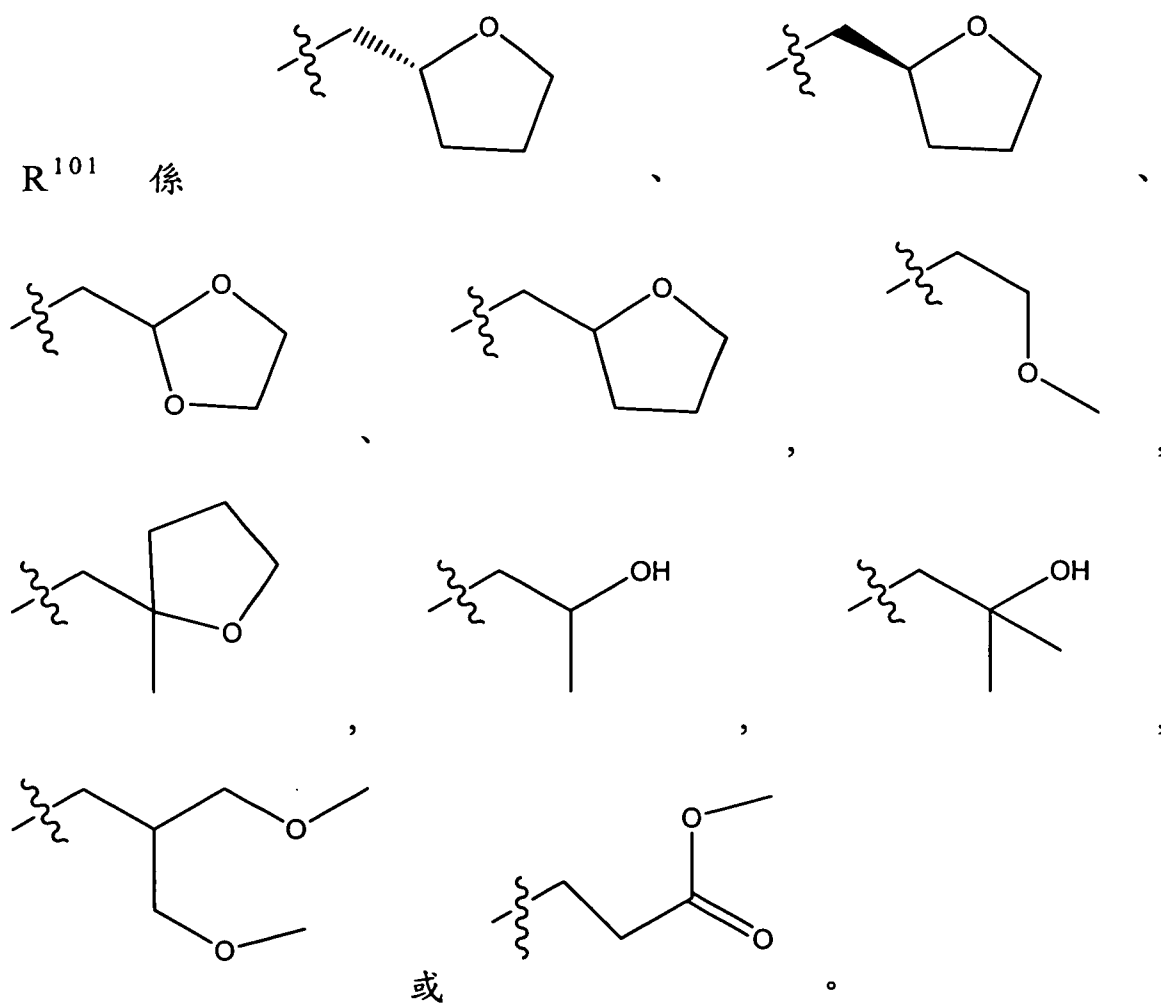
R^{101} 係





實施例 23：如實施例 21 之化合物，其中

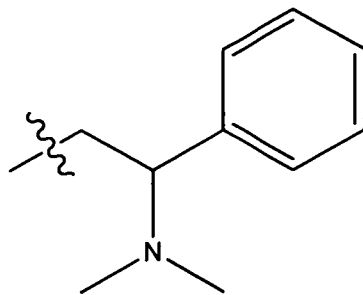
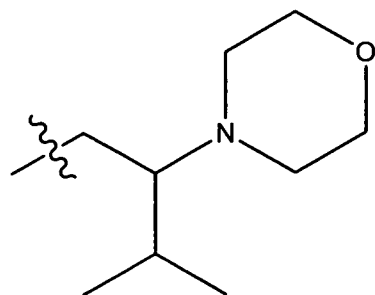
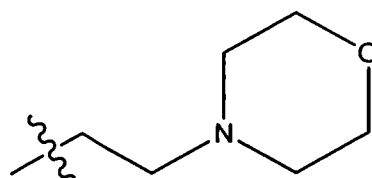
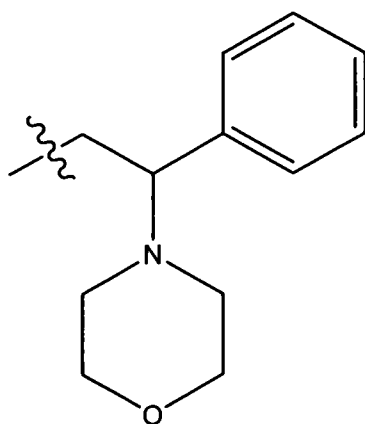
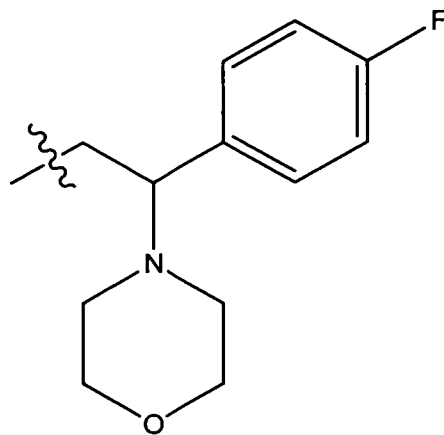
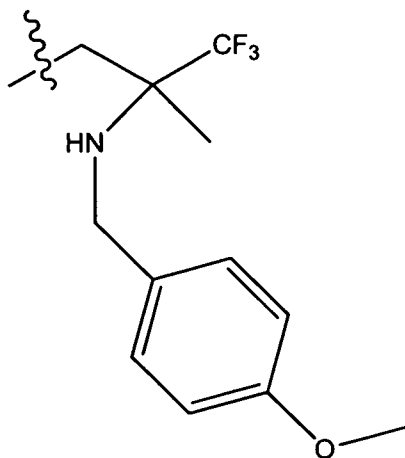
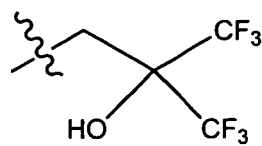
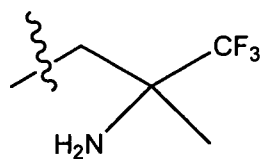
R^3 為 H；

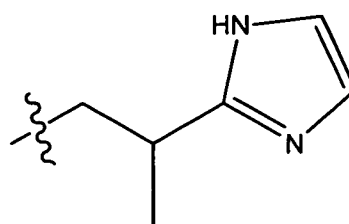
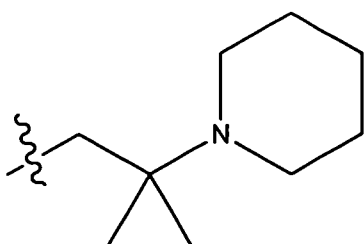
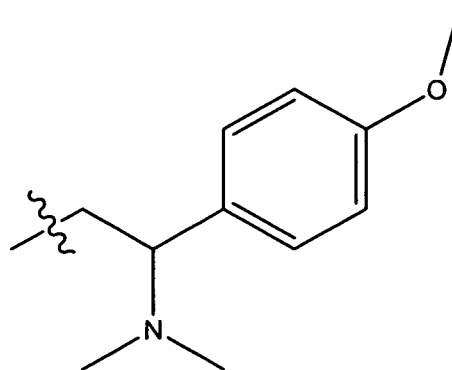
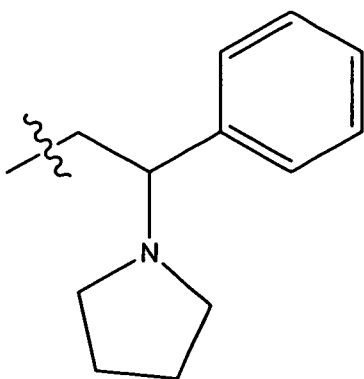
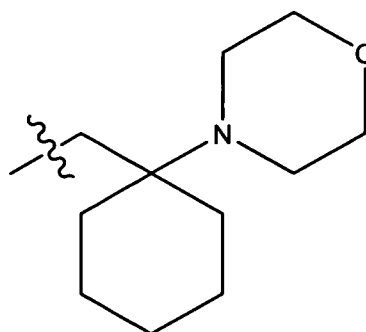
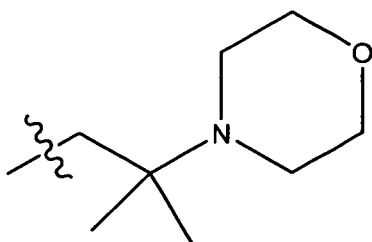
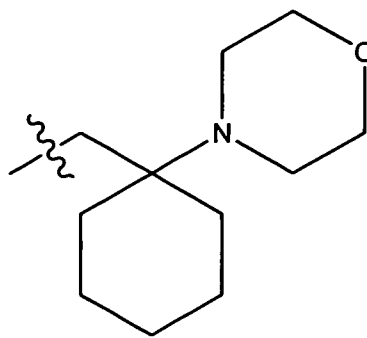
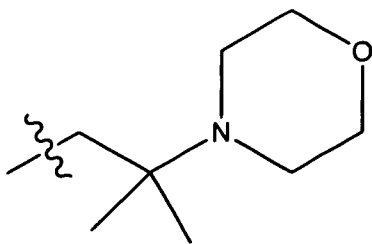


實施例 24：如實施例 21 之化合物，其中

R^3 為 H；

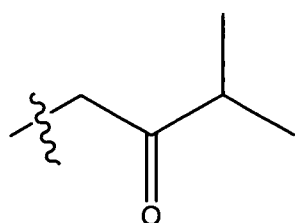
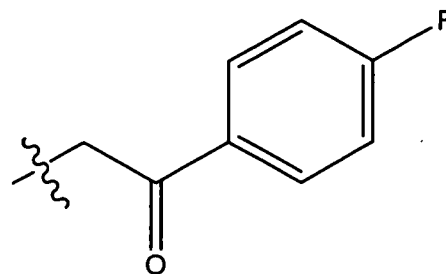
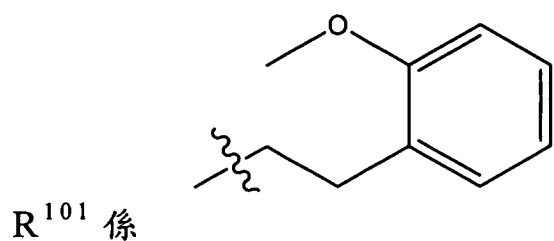
R¹⁰¹ 係





或

實施例 25：如實施例 21 之化合物，其中
 R^3 為 H；



或

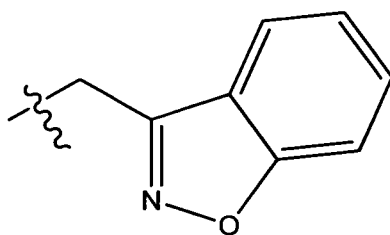
實施例 26：如實施例 1 至 13 之化合物，其中

R^3 為 H；

R^{101} 係 $-(C_1-C_2 \text{ 烷基})-5$ 至 10 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代。

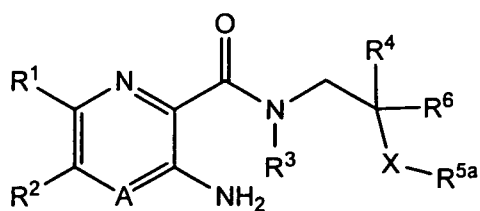
實施例 27：如實施例 21 或 26 之化合物，其中

R^3 為 H；



R^{101} 係

實施例 28：一種式 III 化合物



III

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A係N或CR^{4a}；

X係NR^y或O；

R¹係C₁-C₈烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₃-C₁₀環烷基；-C₁-C₄烷基-C₃-C₈環烷基；C₁-C₈烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素；CN；NR¹¹R¹²；C(O)NR¹³R¹⁴；NR¹³C(O)R¹⁵、CO₂R¹⁵、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基；或-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該環烷基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R²係C₁-C₄鹵代烷基；

R³及R^{4a}各自獨立地為H或視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₈烷基；

R⁴係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₈烷基；

R^{5a}係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₈烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基或-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R^y係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₈烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基或-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該-(C₀-C₄烷基)-C₆-C₁₄芳基及-(C₀-C₄烷基)-3至14員雜環基團各自視情

況經一或多個Z取代基取代；

R^6 係 C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_3 - C_{10} 環烷基； $-C_1$ - C_4 烷基- C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；鹵素； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該環烷基、環烯基、 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基及 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^4 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成3至8員碳環系統；或

R^{5a} 及 R^6 與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^{5a} 及 R^y 與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

R^{11} 及 R^{13} 各自獨立地為H、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-(C_1$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基；

R^{12} 、 R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地為H； C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_2 - C_8 烯基； C_2 - C_8 炔基； C_3 - C_{10} 環烷基； C_5 - C_{10} 環烯基； $-C_1$ - C_4 烷基- C_3 - C_8 環烷基； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中

該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^{11} 及 R^{12} 、及 R^{13} 及 R^{14} 可與其所附接之氮原子一起形成視情況經一個或多個Z取代基取代之4至14員雜環基團；

Z獨立地係OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、視情況經一或多個OH基團或 NH_2 基團取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經一或多個OH基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基、 $NR^{18}(SO_2)R^{21}$ 、 $(SO_2)NR^{19}R^{21}$ 、 $(SO_2)R^{21}$ 、 $NR^{18}C(O)R^{21}$ 、 $C(O)NR^{19}R^{21}$ 、 $NR^{18}C(O)NR^{19}R^{21}$ 、 $NR^{18}C(O)OR^{19}$ 、 $NR^{19}R^{21}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 SR^{19} 、 OR^{19} 、側氧基、CN、 NO_2 、鹵素或3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；

R^{19} 及 R^{21} 各自獨立地為H； C_1 - C_8 烷基； C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基； $(C_0$ - C_4 烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代； $(C_0$ - C_4 烷基)-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代； $(C_0$ - C_4 烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代；及 $(C_0$ - C_4 烷基)-O-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或

多個鹵素原子、 C_1 - C_4 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1-C_6$ 烷基或 $C(O)N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 取代；或

R^{19} 及 R^{21} 與其附接之氮原子一起形成5-至10員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；芳基；5-至10員雜環基團，其包括一或多個選自N、O及S之雜原子； $S(O)_2$ -芳基； $S(O)_2$ - C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_6 烷氧基，其視情況經一或多個OH基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代；及 $C(O)OC_1-C_6$ 烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

實施例29：如實施例28之化合物，其中

A係N或 CR^{4a} ；

X係 NR^y 或O；

R^1 係 C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素； $-(C_0-C_4\text{烷基})-C_6$ 芳基；或 $-(C_0-C_4\text{烷基})$ -5至6員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該環烷基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 及 R^{4a} 係H；

R^4 係H或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^{5a} 係H、視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基、

-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基或-5至8員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該等-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基及-5至8員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R^y係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基、-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基或-5至8員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該等-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基及-5至8員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R⁶係C₁-C₄烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₄烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；-(C₀-C₄烷基)-C₆芳基；或-5至8員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該等-C₆芳基及-5至8員雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R⁴及R⁶與其結合之碳原子一起形成3至8員碳環系統；或R^{5a}及R⁶與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環基團，其中該雜環基團視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^{5a}及R^y與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

Z獨立地為OH、芳基、O-芳基、視情況經一或多個OH基團或NH₂基團取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個鹵素

原子取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經一或多個OH基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代之 C_1 - C_6 烷氧基、 $NR^{18}C(O)R^{21}$ 、 $C(O)NR^{19}R^{21}$ 、 $NR^{19}R^{21}$ 、 $C(O)OR^{19}$ 、 $C(O)R^{19}$ 、 SR^{19} 、 OR^{19} 、側氧基、CN、 NO_2 、鹵素或5至8員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；其中該雜環基團視情況經鹵素、視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或-CN取代；

R^{18} 係H或 C_1 - C_4 烷基；

R^{19} 及 R^{21} 各自獨立地為H； C_1 - C_8 烷基； C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基；(C_0 - C_4 烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代；(C_0 - C_4 烷基)-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代；(C_0 - C_4 烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基及鹵素之基團取代；及(C_0 - C_4 烷基)-O-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、 C_1 - C_6 烷基或 $C(O)C_1$ - C_6 烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或多個鹵素原子、 C_1 - C_4 烷氧基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_1$ - C_6 烷基或 $C(O)N(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 取代；或

R^{19} 及 R^{21} 與其附接之氮原子一起形成5-至10員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取

代：OH；鹵素；芳基；5-至10員雜環基團，其包括一或多個選自N、O及S之雜原子；S(O)₂-芳基；S(O)₂-C₁-C₆烷基；C₁-C₆烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₆烷氧基，其視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代；及C(O)OC₁-C₆烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

實施例30：如實施例28或29之化合物，其中

A係N或CR^{4a}；

X係NR^y或O；

R¹係視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷氧基；或鹵素；

R²係CF₃；

R³及R^{4a}係H；

R⁴係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基；

R^{5a}係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基，

R^y係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基，

R⁶係視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷氧基；OH；CN；或

R⁴及R⁶與其結合之碳原子一起形成3至6員碳環系統；或

R^{5a}及R⁶與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環基團，其中該雜環基團視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^{5a}及R^y與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經

一或多個Z取代基取代；

Z獨立地係OH、視情況經一或多個OH基團或NH₂基團取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基、NR¹⁹R²¹、C(O)OR¹⁹、C(O)R¹⁹、SR¹⁹、OR¹⁹、側氧基、CN、NO₂或鹵素；

R¹⁹係H；C₁-C₈烷基；(C₀-C₄烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代；(C₀-C₄烷基)-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代；(C₀-C₄烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代；及(C₀-C₄烷基)-O-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、C₁-C₆烷基或C(O)C₁-C₆烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或多個鹵素原子、C₁-C₄烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NHC₁-C₆烷基或C(O)N(C₁-C₆烷基)₂取代；或

R¹⁹及R²¹與其附接之氮原子一起形成5-至6員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；芳基；5-至10員雜環基團，其包括一或多個選自N、O及S之雜原子；S(O)₂-芳基；S(O)₂-C₁-C₆烷基；C₁-C₆烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；C₁-C₆烷氧

基，其視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代；及C(O)OC₁-C₆烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基或C₁-C₆烷氧基取代。

實施例31：如實施例28至30之化合物，其中

A係N或CR^{4a}；

X係NR^y或O；

R¹係視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷氧基；或鹵素；

R²係CF₃；

R³及R^{4a}係H；

R⁴係H或視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基；

R^{5a}係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基，

R^y係H、視情況經一或多個鹵素取代之C₁-C₄烷基，

R⁶係視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₄烷氧基；OH；CN；或

R^{5a}及R⁶與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環基團，其中該雜環基團視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^{5a}及R^y與其結合之原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

Z獨立地係OH、視情況經一或多個OH基團或NH₂基團取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-

C₆烷氧基、側氧基、CN、NO₂或鹵素；

實施例32：如前述實施例中任一項之化合物，A係N。

實施例33：如實施例1至31之化合物，其中A係CR^{4a}。

實施例34：如實施例33之化合物，其中A係CR^{4a}且R^{4a}係H。

實施例35：如前述實施例中任一項之化合物，其中R²係CF₃CF₂-、(CF₃)₂CH-、CH₃-CF₂-、CF₃CF₂-、CF₃、CF₂H-、CH₃-CCl₂-、CF₃CFCClH-、CBr₃、CBr₂H-CF₃CF₂CHCF₃或CF₃CF₂CF₂CF₂-。

實施例36：如前述實施例中任一項之化合物，其中R²係CF₃。

實施例37：如前述實施例中任一項之化合物，其中該化合物係具有S構型之實質上純淨對映異構體。

實施例38：如實施例1至36之化合物，其中該化合物係具有R構型之實質上純淨對映異構體。

實施例39：如實施例2、21或28之化合物，其中該化合物由以下表示：

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[(R)-1-(四氫-呋喃-

2-基)甲基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸([1,3]二氧環戊-2-基甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(四氫-呋喃-2-基甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲基-2-六氫吡啶-1-基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羥基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲基-四氫-呋喃-2-基-甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-嗎啉-4-基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-嗎啉-4-基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-二甲基胺基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三

氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-2-甲基-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-三氟甲基-丙基)-醯胺；

5-胺基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']聯吡啶基-6-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(2,4-二氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-

羥基-丙基)-醯胺；

5-胺基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']聯吡啶基-6-甲酸
(3,3,3-三氟-2-羥基-2-三氟甲基-丙基)-醯胺；

5-胺基-6'-甲基-3-三氟甲基-[2,3']聯吡啶基-6-甲酸
(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-
羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-
羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三
氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三
氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-(3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺基)丙酸甲
酯；

3-胺基-N-(苯并[d]噁唑-3-基甲基)-6-溴-5-(三氟甲基)
吡啶醯胺；

3-胺基-6-(噁唑-2-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙
基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-溴-N-(3,3,3-三氟-2-甲氧基-2-甲基丙基)-5-(三
氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-(2-羥基-3-甲基-2-(三氟甲基)丁基)-6-甲氧基-
5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-環丙基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-

(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-(三氟甲基)丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

5-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-3-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-6-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3-甲基-2-側氧基-丁基)-醯胺；

3-胺基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

(S)-3-胺基-6-乙氧基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-6-(吡咯啶-1-基)-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；

3-胺基-N-(2-胺基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；或

3-胺基-6-甲氧基-N-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苄基胺基)-2-甲基丙基)-5-(三氟甲基)吡啶醯胺。

實施例 40：如實施例 39 之化合物，其中該化合物係

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[(R)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸([1,3]二氧環戊-2-基甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[(S)-1-(四氫-呋喃-2-基)甲基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(四氫-呋喃-2-基甲基)-醯胺；或

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-甲基-四氫-呋喃-2-基-甲基)-醯胺。

實施例 41：如實施例 2、21 或 28 之化合物，其中該化合物係

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-嗎啉-4-基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-嗎啉-4-基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-嗎啉-4-基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-二甲基胺基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(3-甲基-2-嗎啉-4-基-丁基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(1-嗎啉-4-基-環己基甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-嗎啉-4-基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-二甲基胺基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-甲氧基-苯基)-2-吡咯啉-1-基-乙基]-醯胺；

3-胺基-N-(2-胺基-3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶醯胺；或

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-二甲基胺基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺。

實施例 42：如實施例 2、21 或 28 之化合物，其中該化合物係

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-甲基-四氫-呋喃-2-基-甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-嗎啉-4-基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(3-甲基-2-嗎啉-4-基-丁基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(1-嗎啉-4-基-環己基甲基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-嗎啉-4-基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸(2-二甲基胺基-2-苯基-乙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-甲氧基-苯基)-2-吡咯啉-1-基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-二甲基胺基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-側氧基-乙基]-醯胺；

3-胺基-6-呋喃-2-基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-醯胺；

3-胺基-N-(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基丙基)-5,6-雙(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(2-(1H-咪唑-2-基)丙基)-3-胺基-6-溴-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-溴-N-(2-嗎啉基乙基)-5-(三氟甲基)吡嗪-2-甲醯胺；或

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[2-(4-氟-苯基)-2-側氧基-乙基]-醯胺。

實施例43：如實施例39之化合物，其中該化合物係

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-溴-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-丙基)-醯胺；

3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-5,6-雙-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-

羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((S)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(2,4-二氯-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；

3-胺基-6-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸(2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺；或

3-胺基-6-甲氧基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸((R)-3,3,3-三氟-2-羥基-2-甲基-丙基)-醯胺。

實施例44：一種如實施例1至43之化合物的用途，其用於製造用於治療炎症性或阻塞性氣道疾病或黏膜水化的藥劑。

實施例45：一種如實施例1至43之化合物的用途，其用於製造用於治療由CFTR調介之疾病的藥劑。

實施例46：一種如實施例42之化合物的用途，其用於製造用於治療由CFTR調介之疾病的藥劑，其中該疾病係CF或COPD。

實施例47：一種如實施例1至43之化合物的用途，其用於製造用於治療囊性纖維化的藥劑。

實施例48：一種醫藥組合物，其用於治療由CFTR調介

之疾病或病症，其包含：

如實施例1至43之化合物及

一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

實施例49：如實施例48之醫藥組合物，其中該疾病或病症係囊性纖維化或COPD。

實施例49.1：如實施例49之醫藥組合物，其中該疾病或病症係囊性纖維化。

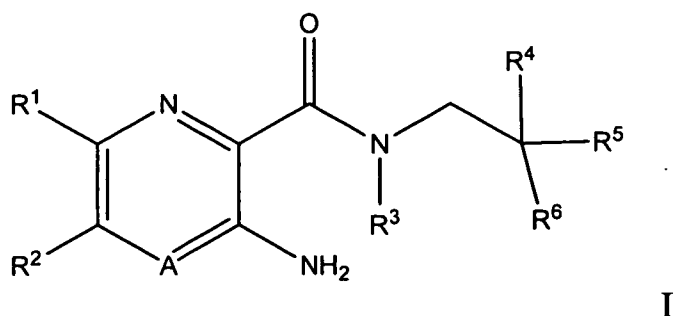
實施例50：一種醫藥組合，其包含：

第一活性劑，其包含如實施例1至43之化合物，及

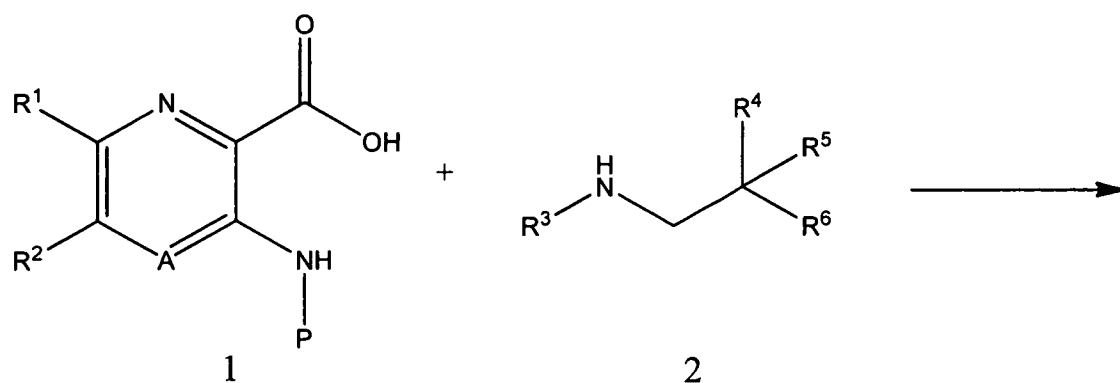
第二活性劑，其選自滲透劑、ENaC阻斷劑、消炎劑、支氣管擴張劑、抗組織胺劑、鎮咳藥劑、抗生素藥劑及DNase藥物，其中該第一及第二活性劑可存於相同或不同醫藥組合物中。

實施例51：如實施例50之醫藥組合，其中該第二活性劑係EnaC阻斷劑。

實施例52：一種製備式(I)化合物之方法，其包含：



使化合物1與化合物2在肽偶合反應中反應，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如本文中所定義且 P 係適宜胺基保護基團；

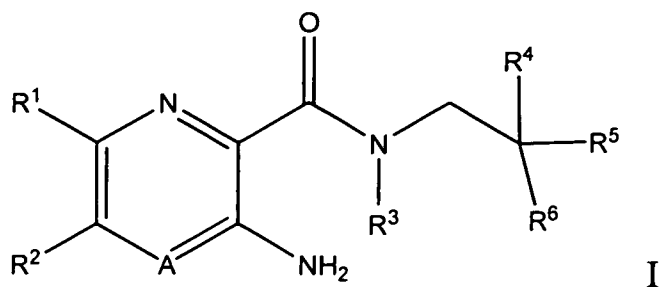
去除保護基團並分離式 I 化合物。

實施例 53：如實施例 48 之方法，其中該肽偶合條件係存於非質子溶劑中之 HATU。

七、申請專利範圍：

104年7月15日修(更)正

1. 一種式 I 化合物



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

A 係 N 或 CR^{4a} ；

R^1 係 H； C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_3 - C_{10} 環烷基；- C_1 - C_4 烷基- C_3 - C_8 環烷基； C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素； $SO_2NR^8R^9$ ； SO_2R^{10} ；S- C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；S- C_6 - C_{14} 芳基；CN； $NR^{11}R^{12}$ ； $C(O)NR^{13}R^{14}$ ； $NR^{13}SO_2R^{15}$ ； $NR^{13}C(O)R^{15}$ 、 CO_2R^{15} 、-(C_0 - C_4 烷基) - C_6 - C_{14} 芳基；或-(C_0 - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

R^2 係 C_1 - C_4 鹵代烷基；

R^3 及 R^{4a} 各自獨立地為 H 或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_8 烷基；

R^4 係 H 或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_8 烷基；

R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CH_2)_m-OR'$ ； C_1-C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(C_0-C_4$ 烷基) $-CO_2R^{15}$ ； $-(C_0-C_4$ 烷基) $-C_6-C_{14}$ 芳基或 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；其中該 $-(C_0-C_4$ 烷基) $-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 員雜環基團各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；

R^6 係 C_1-C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_3-C_{10} 環烷基； $-C_1-C_4$ 烷基 $-C_3-C_8$ 環烷基； C_1-C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；OH；CN；鹵素； $-(C_0-C_4$ 烷基) $-C_6-C_{14}$ 芳基；或 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；其中該環烷基、 $-(C_0-C_4$ 烷基) $-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 員雜環基團各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；或

R^6 係 H，且 R^5 係 $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CH_2)_m-OR'$ 、 C_1-C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(C_0-C_4$ 烷基) $-C_6-C_{14}$ 芳基； $-(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自 N、O 及 S 之雜原子；或 $-(C_0-C_4$ 烷基) $-CO_2R^{15}$ ，其中 $-(C_0-C_4$ 烷基) $-C_6-C_{14}$ 芳基及 $-(C_0-C_4$ 烷基)-3 至 14 員雜環基團各自視情況經一或多個 Z 取代基取代；或

R^4 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成 3 至 8 員碳環系統；或

R^4 及 R^5 一起形成側氧基 (C=O) 且 R^6 係 C_1-C_4 烷基，其視

情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^4 、 R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

R' 係H或視情況經一或多個鹵素取代之 C_1 - C_8 烷基；

m 為0、1、2或3；

R^8 、 R^{11} 、 R^{13} 及 R^{17} 各自獨立地為H、視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基或 $-(C_1$ - C_4 烷基)- C_3 - C_8 環烷基；

R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 及 R^{18} 各自獨立地為H； C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_3 - C_{10} 環烷基； $-C_1$ - C_4 烷基- C_3 - C_8 環烷基； $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該環烷基、環烯基、芳基及雜環基各自視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^8 及 R^9 、 R^{11} 及 R^{12} 、 R^{13} 及 R^{14} 、及 R^{17} 及 R^{18} 可與其附接

之氮原子一起形成視情況經一或多個Z取代基取代之4至14員雜環基團；

Z獨立地係OH、芳基、O-芳基、苄基、O-苄基、視情況經一或多個OH基團或NH₂基團取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個鹵素原子取代之C₁-C₆烷基、視情況經一或多個OH基團或C₁-C₄烷氧基取代之C₁-C₆烷氧基、NR¹⁸(SO₂)R²¹、(SO₂)NR¹⁹R²¹、(SO₂)R²¹、NR¹⁸C(O)R²¹、C(O)NR¹⁹R²¹、NR¹⁸C(O)NR¹⁹R²¹、NR¹⁸C(O)OR¹⁹、NR¹⁹R²¹、C(O)OR¹⁹、C(O)R¹⁹、SR¹⁹、OR¹⁹、側氧基、CN、NO₂、鹵素或3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子；

R¹⁹及R²¹各自獨立地為H；C₁-C₈烷基；C₃-C₈環烷基；C₁-C₄烷氧基-C₁-C₄烷基；(C₀-C₄烷基)-芳基，其視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代；(C₀-C₄烷基)-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、側氧基、C₁-C₆烷基及C(O)C₁-C₆烷基之基團取代；(C₀-C₄烷基)-O-芳基，其視情況經一或多個選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基及鹵素之基團取代；及(C₀-C₄烷基)-O-3-至14員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之雜原子，其視情況經一或多個選自鹵素、C₁-C₆烷基或C(O)C₁-C₆烷基之基團取代；其中該等烷基視情況經一或多個鹵素原子、C₁-C₄烷氧基、C(O)NH₂、C(O)NHC₁-C₆烷基或C(O)N(C₁-C₆烷基)₂取代；或

R^{19} 及 R^{21} 與其附接之氮原子一起形成5-至10員雜環基團，該雜環基團包括一或多個選自N、O及S之其他雜原子，該雜環基團視情況經一或多個選自以下之取代基取代：OH；鹵素；芳基；5-至10員雜環基團，其包括一或多個選自N、O及S之雜原子； $S(O)_2$ -芳基； $S(O)_2$ - C_1 - C_6 烷基； C_1 - C_6 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_6 烷氧基，其視情況經一或多個OH基團或 C_1 - C_4 烷氧基取代；及 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基，其中該芳基及雜環取代基本身視情況經 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基或 C_1 - C_6 烷氧基取代。

2. 如請求項1之化合物，其中A係 CR^{4a} 。

3. 如請求項1或請求項2之化合物，其中

R^1 係 C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素； $NR^{11}R^{12}$ 、 C_6 - C_{14} 芳基；或-(C_0 - C_4 烷基)-5至6員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代。

4. 如請求項1或請求項2之化合物，其中

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；或鹵素。

5. 如請求項1或請求項2之化合物，其中

R^1 係芳基，其中芳基係視情況經一或多個Z取代基取代之苯基。

6. 如請求項1或請求項2之化合物，其中

R^2 係 CF_3 。

7. 如請求項1或請求項2之化合物，其中

R^4 係H或視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；

R^5 係 C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； $-(CH_2)_m-NR^{17}R^{18}$ 、 $-(CH_2)_m-OR'$ ；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-3至14員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該等芳基雜環基視情況經一或多個Z取代基取代；

R^6 係 C_1 - C_4 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代； C_1 - C_4 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)- C_6 - C_{14} 芳基，其中該芳基視情況經一或多個Z取代基取代；或

R^4 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成3至6員碳環系統；或

R^5 及 R^6 與其結合之碳原子一起形成含有一或多個選自N、O及S之雜原子的5至8員雜環系統，其中該環系統視情況經一或多個Z取代基取代；

m為0或1；

R^{17} 及 R^{18} 各自獨立地為H；視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_8 烷基。

8. 如請求項1或請求項2之化合物，其中

A係 CR^{4a} ；

R^1 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基；或

視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷氧基；

R^2 係 CF_3 ；

R^3 係H、 CH_3 或 CF_3 ；

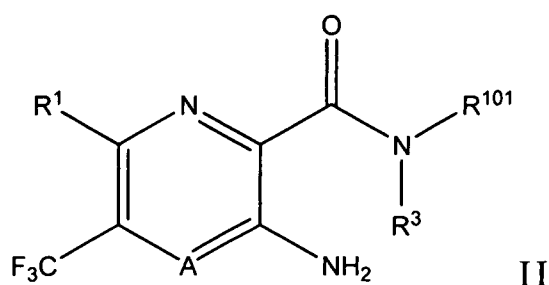
R^4 係H或Me；

R^{4a} 係H；

R^5 係 $-NR^{17}R^{18}$ 或OH，且

R^6 係視情況經一或多個鹵素原子取代之 C_1 - C_4 烷基。

9. 如請求項1之化合物，其由式II表示，



或醫藥上可接受之鹽；

其中

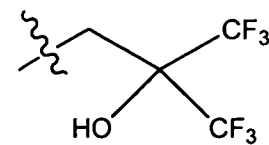
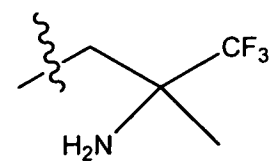
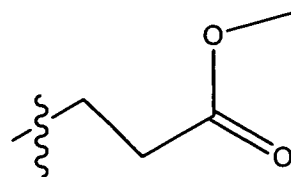
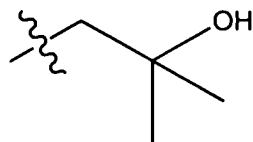
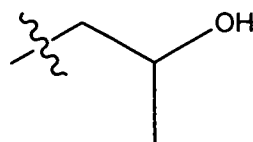
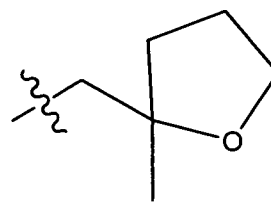
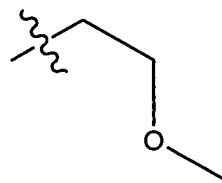
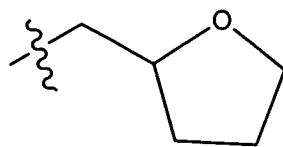
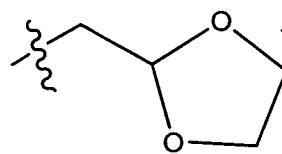
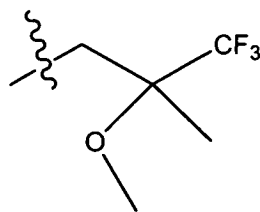
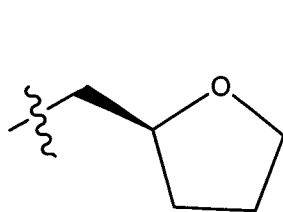
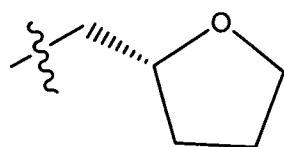
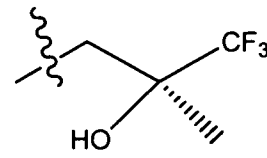
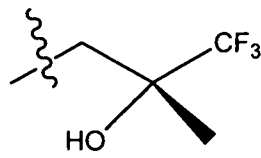
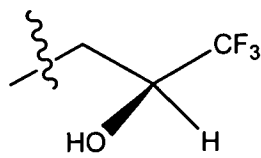
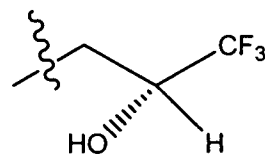
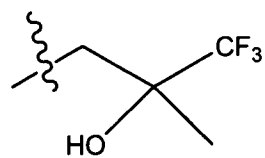
A係N或 CR^{4a} ；

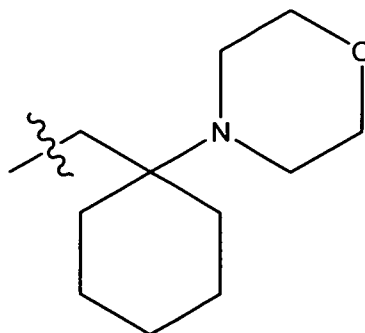
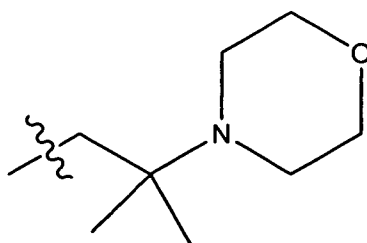
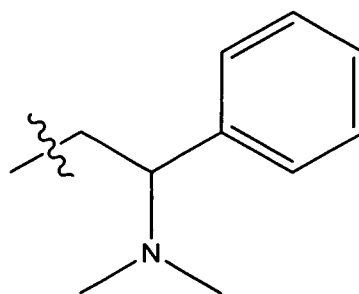
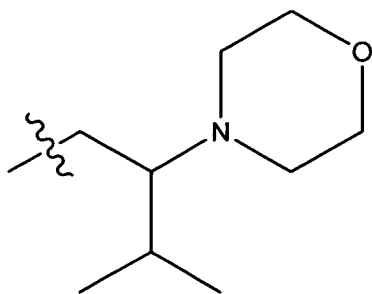
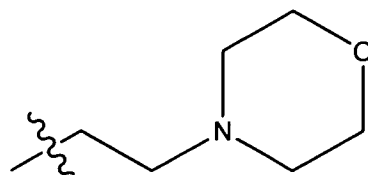
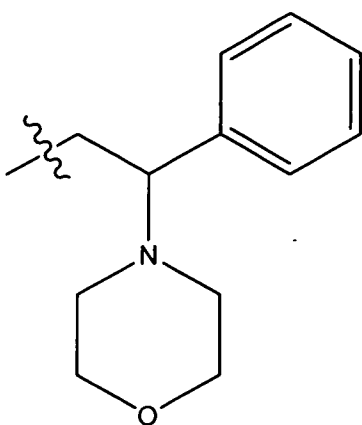
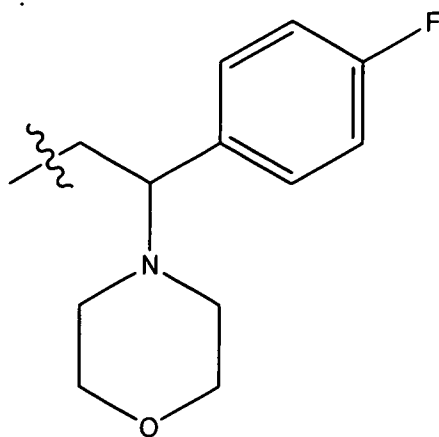
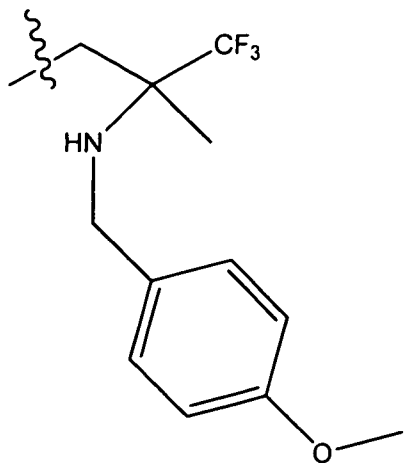
R^a 係H或 C_1 - C_4 烷基；

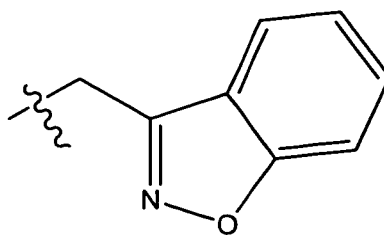
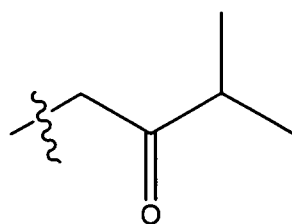
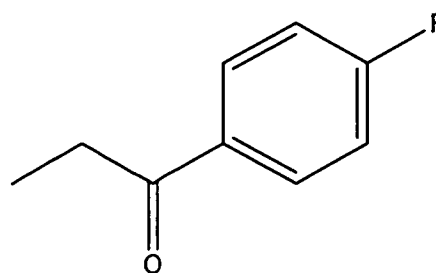
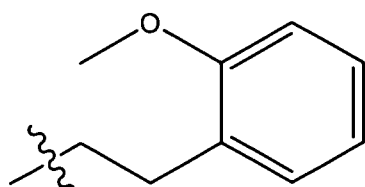
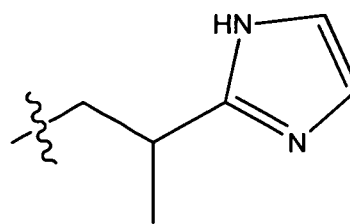
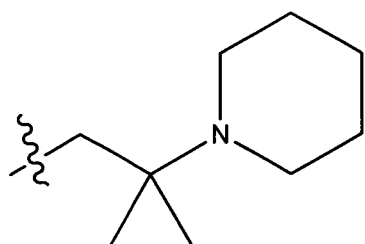
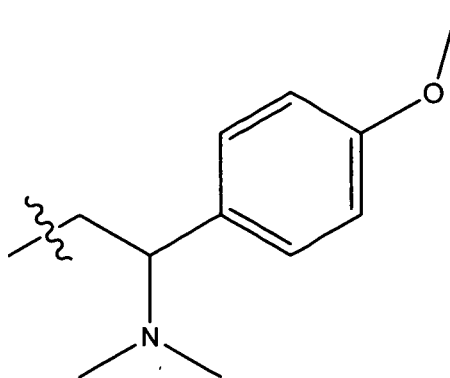
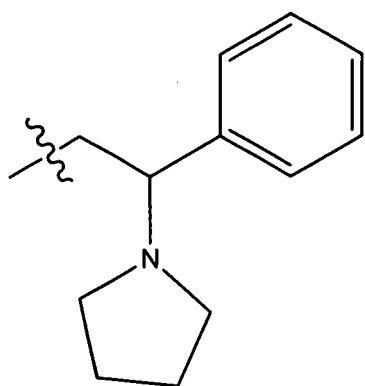
R^1 係 C_1 - C_8 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；
 C_1 - C_8 烷氧基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；鹵素；
 $NR^{11}R^{12}$ 、 C_6 - C_{14} 芳基；或 $-(C_0$ - C_4 烷基)-5至6員雜環基團，其中該雜環基團含有至少一個選自N、O及S之雜原子，其中該芳基及雜環基團各自視情況經一或多個Z取代基取代；

R_3 係H或 CH_3 ；

R¹⁰¹ 係







或

10. 如請求項1、2及9中任一項之化合物，其用作醫藥製劑。

11. 如請求項1、2及9中任一項之化合物，其用於治療炎症性或阻塞性氣道疾病或黏膜水化。

12. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的用途，其用於製造用於治療炎症性或阻塞性氣道疾病或黏膜水化之藥

劑。

13. 一種醫藥組合物，其包含：

如請求項1至9中任一項之化合物，及

一或多種醫藥上可接受之賦形劑。

14. 一種醫藥組合，其包含：

第一活性劑，其包含如請求項1至9中任一項之化合物，及

第二活性劑，其選自滲透劑、ENaC阻斷劑、消炎劑、支氣管擴張劑、抗組織胺劑、鎮咳藥劑、抗生素藥劑及DNase藥物，其中該第一及第二活性劑可存於相同或不同醫藥組合物中。

15. 一種如請求項1至9中任一項之化合物的用途，其用於製造用於治療囊性纖維化跨膜傳導調節蛋白(CFTR)調介之病況或疾病的藥劑。