



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201105649 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：099111730

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 15 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/08 (2006.01)

C07D405/08 (2006.01)

C07D413/08 (2006.01)

C07D417/08 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/433 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30) 優先權：2009/04/16 美國

61/169,876

(71) 申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72) 發明人：張旭慶 ZHANG, XUQING (CN)；何納喬 惠瑟 HUFNAGEL, HEATHER RAE (US)；蔡潮鍾 CAI, CHAOZHANG (CN)；藍特 詹姆斯 LANTER, JAMES (US)；馬酷坦 湯瑪士 MARKOTAN, THOMAS (US)；隋治華 SUI, ZHIHUA (US)

(74) 代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 241 頁

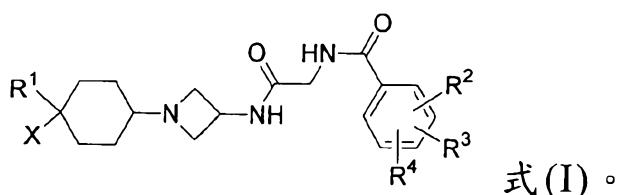
(54) 名稱

CCR2 拮抗劑 4-吖丁啶基-1-雜芳基-環己烷

4-AZETIDINYLYL-1-HETEROARYL-CYCLOHEXANE ANTAGONISTS OF CCR2

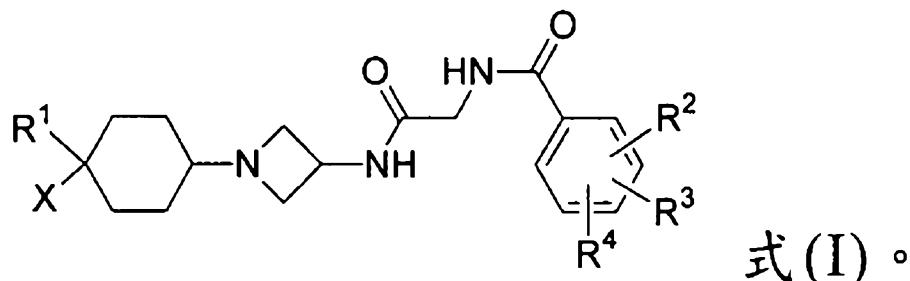
(57) 摘要

本發明包含式(I)之化合物。



式(I)。

其中：X、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如說明書中所定義。本發明亦包含一種預防、治療或緩解症狀、異常或疾病的方法，其中該症狀、異常或疾病係為第二型糖尿病、肥胖及氣喘。本發明亦包含抑制哺乳類體內 CCR2 活性之方法，其係藉由投予治療有效量的式(I)化合物。



式(I)。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201105649 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：099111730

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 15 日

(51) Int. Cl. :

C07D401/08 (2006.01)

C07D405/08 (2006.01)

C07D413/08 (2006.01)

C07D417/08 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/433 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

(30) 優先權：2009/04/16 美國

61/169,876

(71) 申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)
比利時

(72) 發明人：張旭慶 ZHANG, XUQING (CN)；何納喬 惠瑟 HUFNAGEL, HEATHER RAE (US)；蔡潮鍾 CAI, CHAOZHANG (CN)；藍特 詹姆斯 LANTER, JAMES (US)；馬酷坦 湯瑪士 MARKOTAN, THOMAS (US)；隋治華 SUI, ZHIHUA (US)

(74) 代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 241 頁

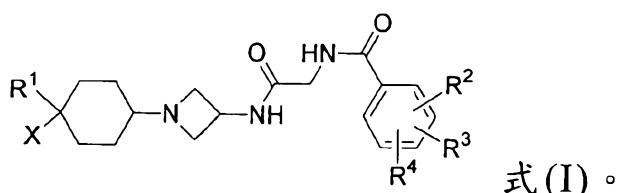
(54) 名稱

CCR2 拮抗劑 4-吖丁啶基-1-雜芳基-環己烷

4-AZETIDINYLYL-1-HETEROARYL-CYCLOHEXANE ANTAGONISTS OF CCR2

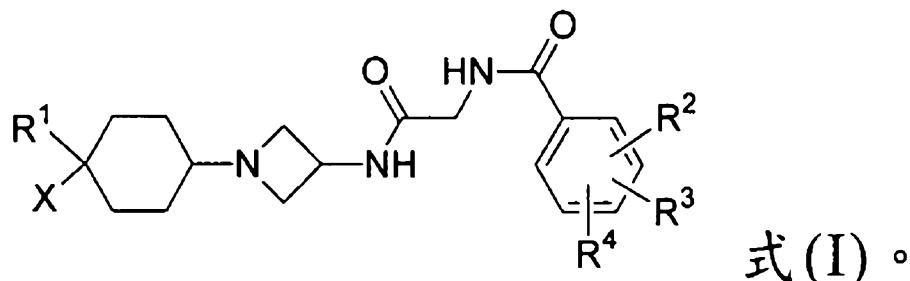
(57) 摘要

本發明包含式(I)之化合物。



式(I)。

其中：X、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如說明書中所定義。本發明亦包含一種預防、治療或緩解症狀、異常或疾病的方法，其中該症狀、異常或疾病係為第二型糖尿病、肥胖及氣喘。本發明亦包含抑制哺乳類體內 CCR2 活性之方法，其係藉由投予治療有效量的式(I)化合物。



式(I)。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代的二哌啶(dipiperidine)化合物，其為趨化(chemoattractant)細胞介素受體 2(CCR2)之拮抗劑，本發明亦關於此類化合物之醫藥組成物，以及其使用方法。更明確地說，此 CCR2 拮抗劑係經取代的哌啶基丙烯醯胺類化合物，可用於預防、治療或改善 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病。

【先前技術】

CCR2 係 GPCR 受體家族之成員，眾所知的為趨化激素(chemokine)受體，且由單核白血球與記憶 T-淋巴球表現。CCR2 的訊號傳遞涉及了磷脂酶(PLC β 2)、蛋白質激酶(PKC)以及脂質激酶(PI-3 激酶)的活化作用。

趨化細胞介素(即趨化激素)為相對小之蛋白質(8-10 kD)，其刺激細胞的移行。趨化激素家族係劃分為四個次家族，此劃分係基於第一個與第二個高度保留的半胱胺酸間之胺基酸殘基的數目。

單核白血球趨化蛋白質-1(MCP-1)是 CC 趨化激素次家族之成員(其中 CC 代表具有相鄰之第一個與第二個半胱胺酸的次家族)，且結合至細胞-表面之趨化激素受體 2(CCR2)。MCP-1 為強力之趨化因子，其在結合至 CCR2 後，媒介單核白血球與淋巴球向發炎部位移行(即趨化性)。MCP-1 也表現於心肌細胞、血管內皮細胞、纖維母細胞、軟骨細胞、平滑肌細胞、間質細胞

(mesangial cells)、肺泡細胞、T-淋巴球、巨噬細胞及類似物。

在單核白血球進入發炎組織並分化為巨噬細胞後，單核白血球的分化作用提供許多前炎性調節物的第二來源，包括腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、介白素-1(IL-1)、IL-8 (CXC 趨化激素次家族之成員，其中 CXC 代表第一個與第二個半胱胺酸間有一個胺基酸殘基)、IL-12、花生四烯酸代謝物（例如，PGE₂ 與 LTB₄）、氧衍生的自由基、基質金屬蛋白酶以及補體成分。

慢性發炎疾病之動物模式研究已顯示，藉由拮抗劑抑制 MCP-1 與 CCR2 間的結合，可壓制發炎反應。這表示 MCP-1 與 CCR2 間的交互作用係牽連(參見 Rollins B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, *Mol. Med. Today*, 1996, 2:198; and Dawson J, et al., Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2003 Feb. 7 (1):35-48))於發炎疾病病理學例如牛皮癬、眼色素層炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、多發性硬化症、克隆氏症、腎炎、器官移植排斥、纖維化肺、腎功能不足、第二型糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病視網膜炎、糖尿病微血管病變、結核病、結節病、侵襲性葡萄球菌症、白內障手術後之炎症、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、過敏性氣喘、牙周病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病變、心肌梗

塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄、再灌流異常、腎小球性腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓性白血病、多發骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)以及膀胱、乳房、子宮頸、結腸、肺、攝護腺以及胃部的癌症。

藉由 MCP-1 拮抗劑 (MCP-1 之抗體或可溶性之不活化片段) 抑制單核白血球移行，已顯示可抑制關節炎、氣喘與眼色素炎的發展。在 MCP-1 與 CCR2 兩者基因均剔除(KO)的小鼠顯示，單核白血球浸潤至發炎損傷處的現象明顯降低。此外，這類 KO 小鼠對於實驗性之過敏性腦脊髓炎 (EAE，一種人類 MS 的模式)、蟑螂過敏原誘發的氣喘、動脈粥狀硬化及眼色素層炎的發展具有抗性。類風濕性關節炎與克隆氏症的病患者在以 TNF- α 拮抗劑(例如，單株抗體與可溶的受體類)治療期間可獲得改善，該拮抗劑的劑量程度係相關於 MCP-1 表現及浸潤巨噬細胞數目之下降。

MCP-1 係與季節性及慢性過敏性鼻炎之致病機轉有關，且出現在大部分塵蟎過敏患者之鼻粘膜中。MCP-1 亦發現於體外誘發嗜鹼性白血球釋放組織胺。在過敏狀態期間，過敏原與組織胺均顯示可觸發 (即，往上調節) 帶有過敏性鼻炎者之鼻粘膜中的 MCP-1 以及其他趨化激素表現，這建議著在此類病患中存在有正向反饋迴路。

人們對於小分子 CCR2 拮抗劑仍有需求，以供預防、治療或改善 CCR2 媒介之發炎症狀、異常或疾病，

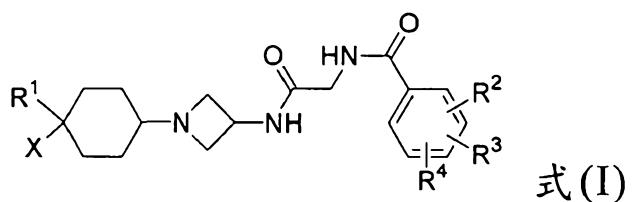
201105649

其係導因於 MCP-1 誘發單核白血球及淋巴球移行至發炎部位。

全部此處所引用之文件均以參照方式併入本文中。

【發明內容】

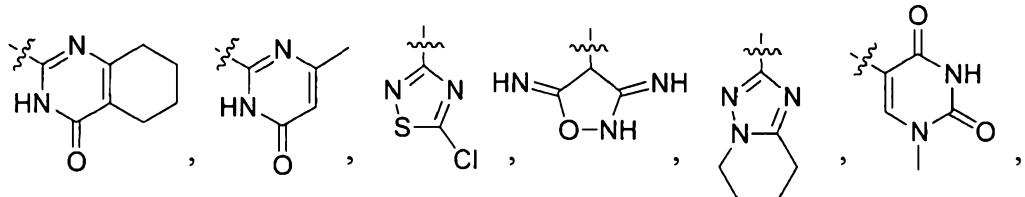
本發明包含式(I)化合物：



其中：

X 係 F、NH₂ 或 H；

R¹ 係



吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶-2-酮基(pyridin-2-onyl)、吲哚基、吡唑基、3-H-噻唑-2-酮基、嘧啶基、苯并噁唑基(benzooxazolyl)、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、[1,2,4]噁二唑基([1,2,4]oxadiazolyl)或[1,3,4]噻二唑基([1,3,4]thiadiazolyl)；其中該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基或噻唑基係視需要地

經一取代基所取代，該取代基係選自由 $\text{OC}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{OC}_{(3-6)}\text{環烷基}$ 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2Ph 、 F 、 CN 、 Cl 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2CN 、 $\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CH_2CF_3 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 SCH_3 、 $\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 SO_2CH_3 、吡咯啶基、 OH 、 NH_2 、 NHCN 、 CO_2H 、 CONH_2 、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 NSO_2CH_3 、 NHC(O)CF_3 、 $\text{NHC}_{(1-4)}$ 烷基、 NHCO_2H 、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $\text{NHCOC}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 NHCONH_2 、 $\text{NHCONHC}_{(1-4)}\text{烷基}$ 及 Br 所組成之群組；或該吡啶基可經一 OCH_3 基團及一 CH_3 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 基團所取代；或該嘧啶基係在任何二個碳原子上經二個取代基所取代，該二個取代基係分別選自由 OH 、 OCH_3 與 CH_3 所組成之群組；其中該噻唑基係經 CO_2H 、 CONH_2 、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 或 OH 所取代；或該噻唑基係視需要地在兩相鄰碳原子上經取代以形成稠合雙環系之苯并噻唑-2-基，其中該苯并噻唑-2-基係視需要地經 Br 或 OCH_3 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 CH_2CN 、 $\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CH_2CF_3 與 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH 、 CCl_3 或吡咯啶基所取代；

R^2 為 $\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 $\text{C}_{(3-6)}\text{環烷基}$ 、雜環基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $\text{OC}_{(1-4)}\text{烷基}$ ；

201105649

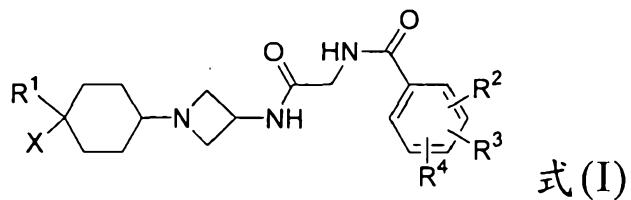
R^3 為 H、F、Cl、CF、 CF_3 或 $OC_{(1-4)}$ 烷基；或者， R^2 及 R^3 可與其附接之苯基一起形成苯并[1,3]二氧雜環戊烯基(benzo[1,3]dioxolyl)、2,3-二氫-苯并呋喃基或 2,3-二氫 - 苯 并 [1,4] 二 氧 雜 環 己 烯 基(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl)；

R^4 為 H、 $OC_{(1-4)}$ 烷基或 F；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

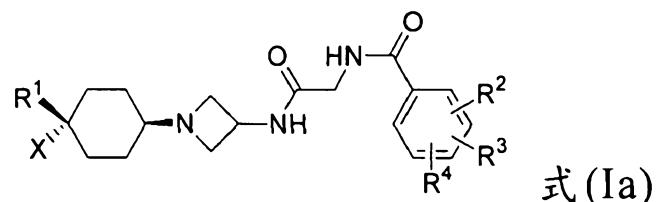
【實施方式】

本發明包含式(I)化合物：



其中 X 、 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 係如上述所定義；
及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(Ia)化合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 與 R^4 的定義係如上式(I)所定義。

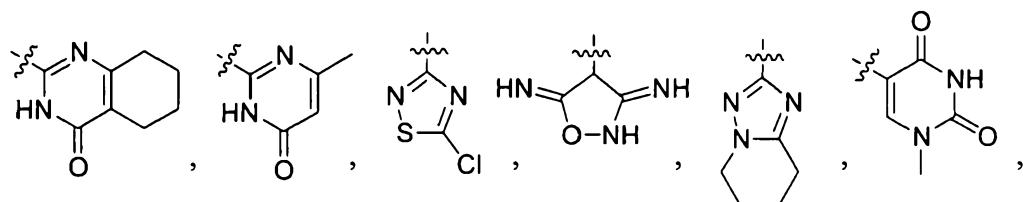
201105649

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

X 級 F 或 H；

R¹ 級



吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶-2-酮基、吲哚基、吡啶基、3-H-噻唑-2-酮基、嘧啶基、經甲基取代之咪唑基、視需要地經 Br 取代之經甲基取代之吡唑基、視需要地經 Br 取代之噻吩基、苯并噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、[1,2,4]噁二唑基或[1,3,4]噻二唑基；其中該吡啶基、吡啶基-N-氧化物或噻唑基係視需要地經一取代基取代，該取代基係選自由 OC₍₁₋₄₎烷基、OC₍₃₋₆₎環烷基、OCH₂CF₃、OCH₂Ph、F、CN、CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、C₍₁₋₄₎烷基-OH、Si(CH₃)₃、—C≡CH、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、吡咯啶基、OH、NH₂、NHCN、CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎烷基、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CF₃、NHC₍₁₋₄₎烷基與 Br 所組成之群組；或該吡啶基可經一 OCH₃ 基團或一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 N(C₍₁₋₄₎烷基)₂ 基團所

取代；或該噁啶基係在任何兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH_3 所取代；其中該噻唑基係經 CO_2H 、 CONH_2 、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 OH 所取代；或該噻唑基係視需要地在兩相鄰碳原子上經取代以形成稠合雙環系之苯并噻唑-2-基，其中該苯并噻唑-2-基係視需要地經 Br 或 OCH_3 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 CH_2CN 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2CF_3 與 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH、 CCl_3 或吡咯啶基所取代； R^2 為 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)})$ 烷基)₂、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、吡咯啶基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基；

R^3 為 H、F、Cl、 CF_3 或 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基；或者， R^2 及 R^3 可與其接附的苯基一起形成苯并[1,3]二氫雜環戊烯基基團

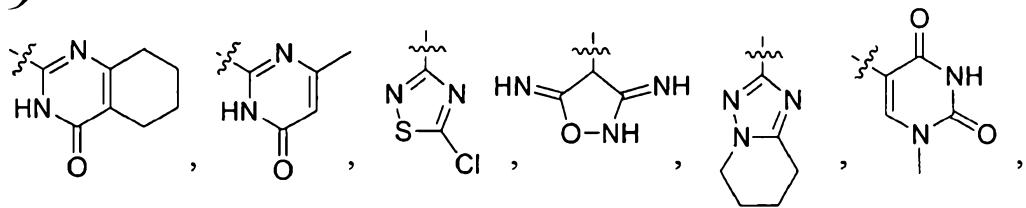
R^4 為 H、 OCH_3 或 F；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

X 係 F 或 H；

R^1 係



吲哚基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶-2-酮基、嘧啶基、吡嗪基、經甲基取代之咪唑基、視需要地經 Br 取代之經甲基取代之吡唑基、視需要地經 Br 取代之噻吩基、苯并噁唑基、噁唑基、塞唑基、[1,2,4]噁二唑基、異噁唑基或[1,3,4]噁二唑基；其中該吡啶基、吡啶基-N-氧化物或噁唑基係視需要地經一取代基取代，該取代基係選自由 OH、OC₍₁₋₄₎烷基、NHC(O)CH₃、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NHC₍₁₋₄₎烷基、OC₍₃₋₆₎環烷基、OCH₂CF₃、OCH₂Ph、F、CN、C₍₁₋₄₎烷基、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、C₍₁₋₄₎烷基 OH、Si(CH₃)₃、—C≡CH、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、吡咯啶基、NH₂、NHCN 與 Br 所組成之群組；或該吡啶基可經一 OCH₃ 基團或一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 N(C₍₁₋₄₎烷基)₂ 基團所取代；或該嘧啶基係在任何二個碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃ 與 CH₂CH₂OH 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該噁唑基係經 CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎烷基或 OH 所取代；或該噁唑基係視需要地在兩相鄰碳原子上經取代以形成一稠合雙環系之苯并噁唑-2-基，其中該苯并噁唑-2-基係視需要地經 Br 或 OCH₃ 所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基

係視需要地在任何碳原子上經 OH、CCl₃ 或吡咯啶基所取代；

R² 係 NH₂、NO₂、NHCH₂CH₂OH、N(CH₃)₂、N(SO₂CH₃)₂、CN、F、Cl、Br、CF₃、吡咯啶基或 OCH₃；

R³ 係 H、F、Cl、CF₃ 或 OCH₃；或者，R² 及 R³ 可與其接附之苯基一起而形成基苯并[1,3]二氧雜環戊烯基團；

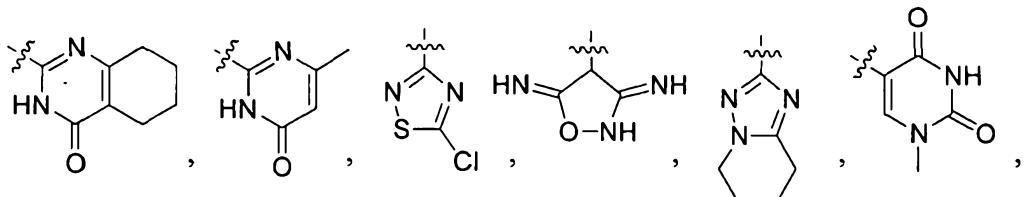
R⁴ 係 H 或 F；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

X 係 F 或 H；

R¹ 係



吲哚基、嘧啶基、吡啶-2-酮基、吡阱基、噻唑基、[1,2,4]噁二唑基或吡啶基，其中該吡啶基係視需要地在任何碳原子上經一取代基取代，該取代基係選自由 OH、OC₍₁₋₄₎烷基、NHC(O)CH₃、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NH₂、NHC₍₁₋₄₎烷基、N(CH₃)₂、NH₂CN、SO₂CH₃ 所組成之群組；或該吡啶基係視需要地在任何兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 N(CH₃)₂ 基團所取

201105649

代；或該嘧啶基係在任何兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基取代，該取代基係選自由 CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃ 與 CH₂CH₂OH 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該噻唑基係經 CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎烷基或 OH 所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH、CCl₃ 或吡咯啶基所取代；

R² 係 CF₃、CN、F 或 Cl；

R³ 係 H、Cl、CF₃ 或 F；

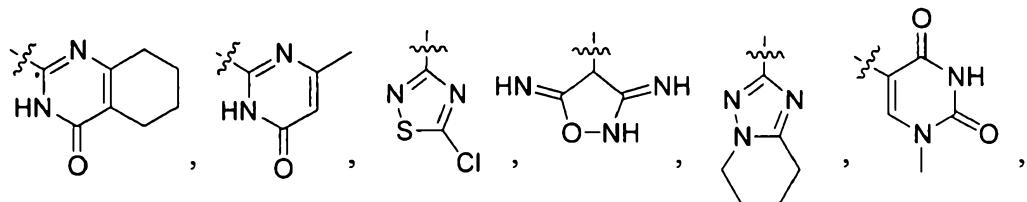
R⁴ 係 H 或 F；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例包含式(I)及/或式(Ia)之化合物，其中：

X 係 F 或 H；

R¹ 係



吲哚基、嘧啶基、吡啶-2-酮基、甲基吡啶-2-酮基、吡啶基、噻唑基、[1,2,4]噁二唑基或吡啶基，其中該吡啶基係視需要地在任何碳原子上經一取代基取代，該取代基係選自由 OH、OCH₃、NHC(O)CH₃、N(SO₂CH₃)₂、

NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NHCN、SO₂CH₃ 所組成之群組；或該吡啶基係視需要地在任何二個碳原子上經一OH基團與一CH₃所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一N(CH₃)₂基團所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基於N取代，該取代基係選自由CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃與CH₂CH₂OH所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經2個甲基基團所取代；其中該噻唑基係經CO₂H、CONH₂、NHCO₂CH₃或OH所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經OH、CCl₃或吡咯啶基所取代；

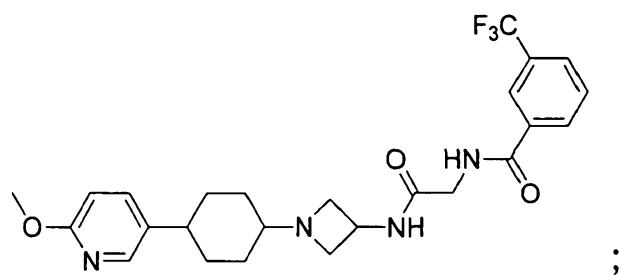
R²係CF₃；

R³係H或F；

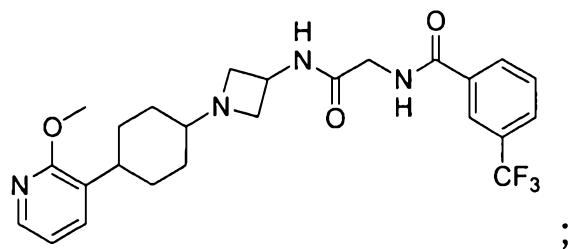
R⁴係H；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

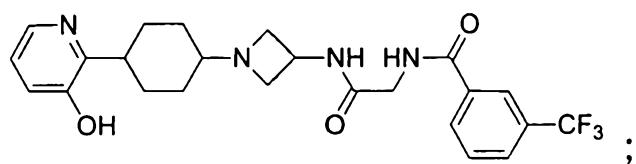
本發明之另一實施例為一化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



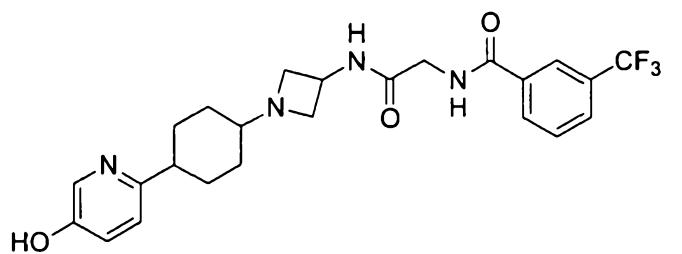
201105649



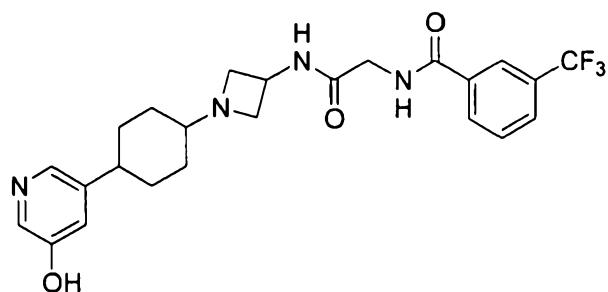
;



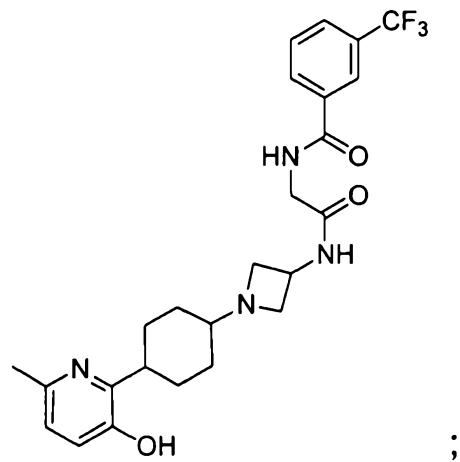
;



;

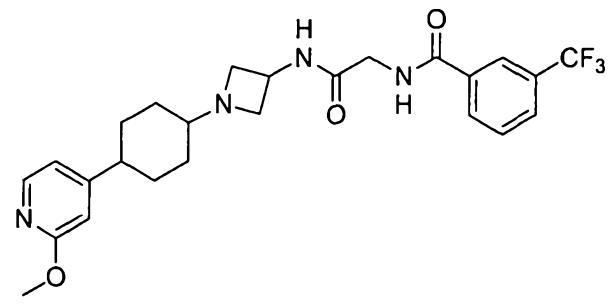


;

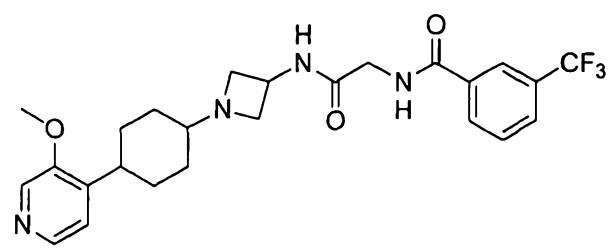


;

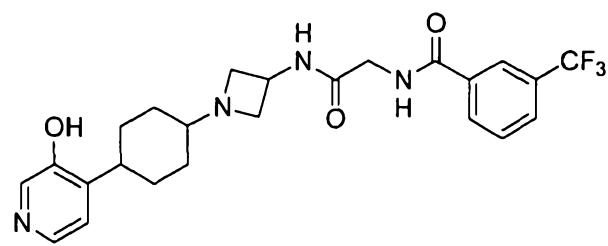
201105649



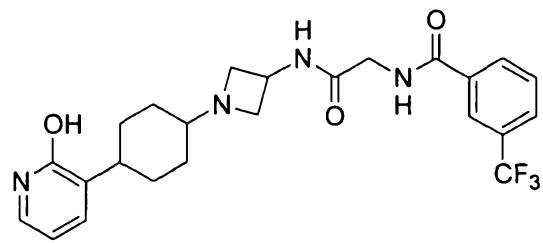
;



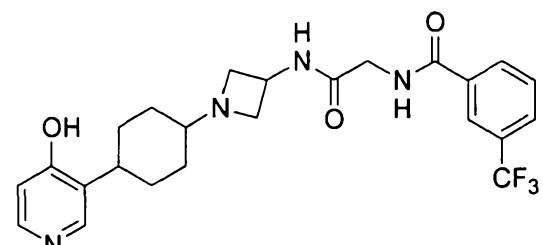
;



;

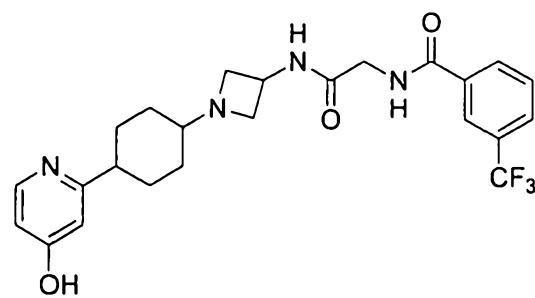


;

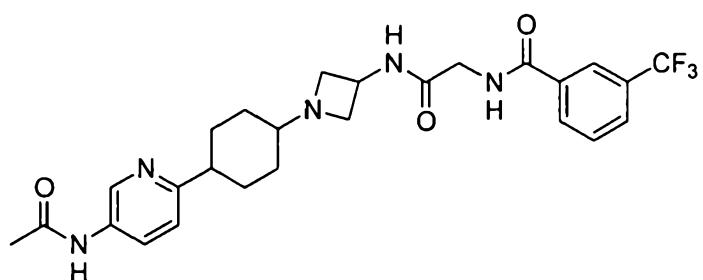


;

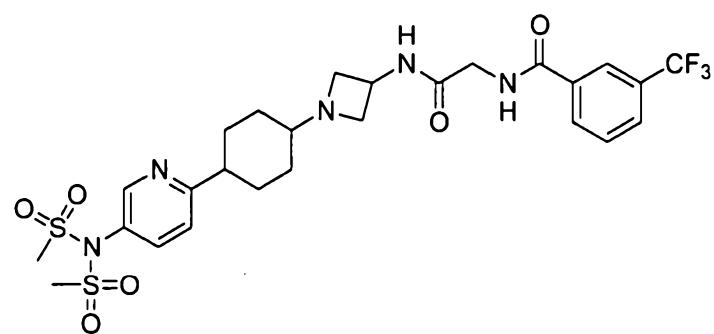
201105649



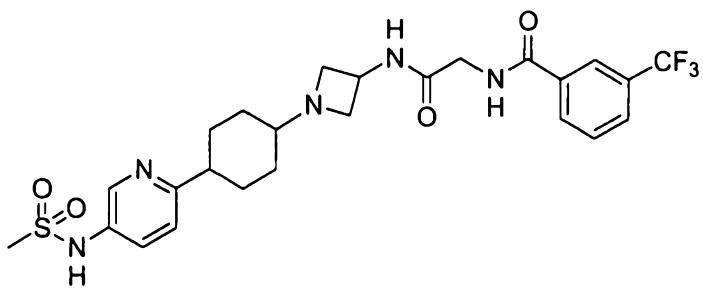
;



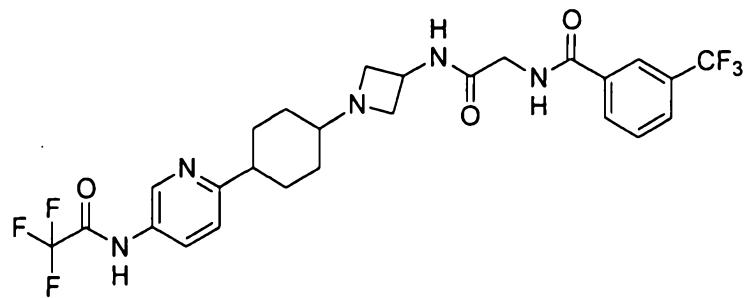
;



;

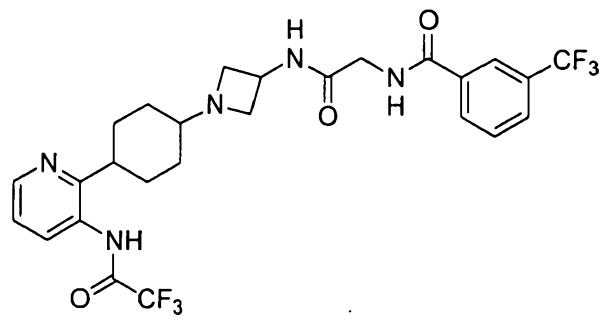


;

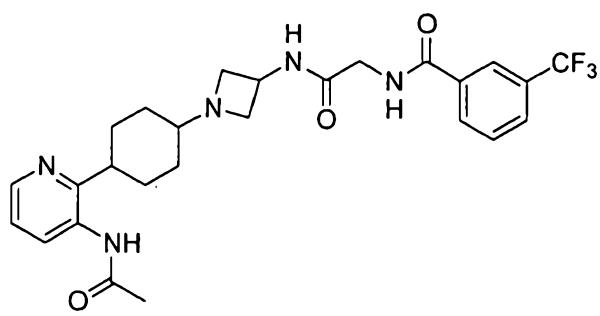


;

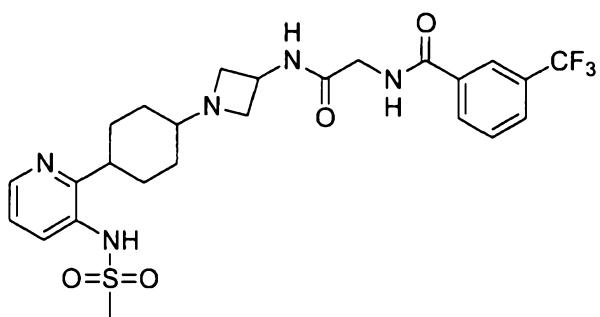
201105649



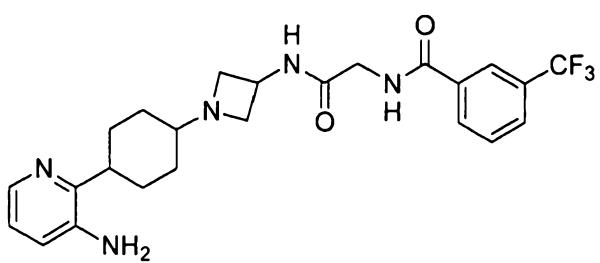
;



;

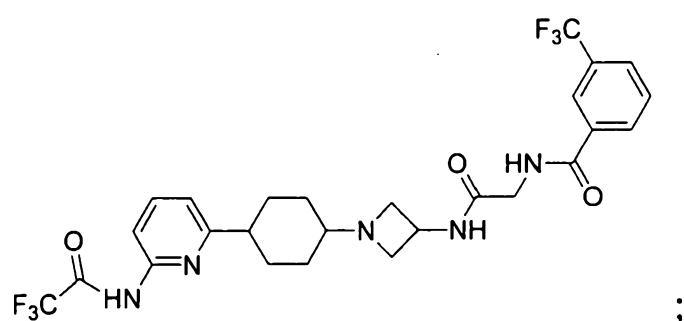
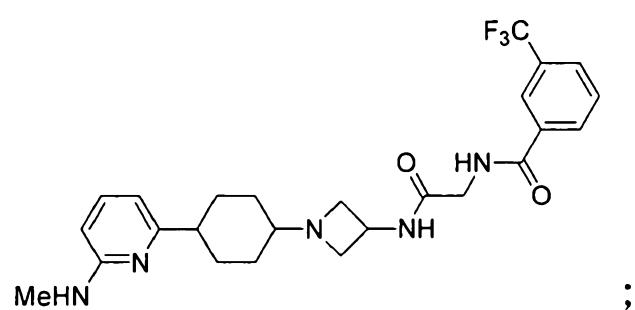
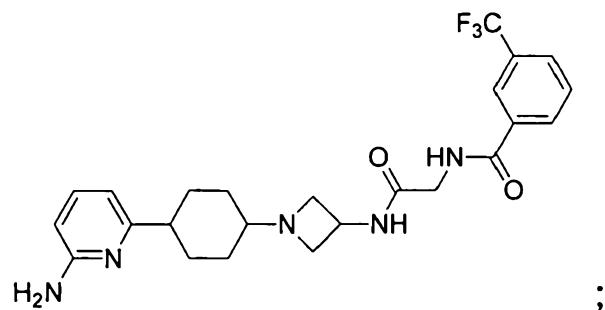
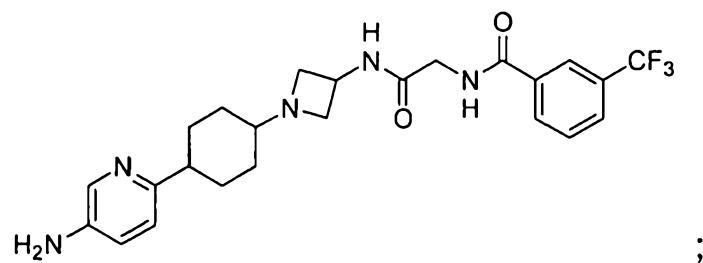


;

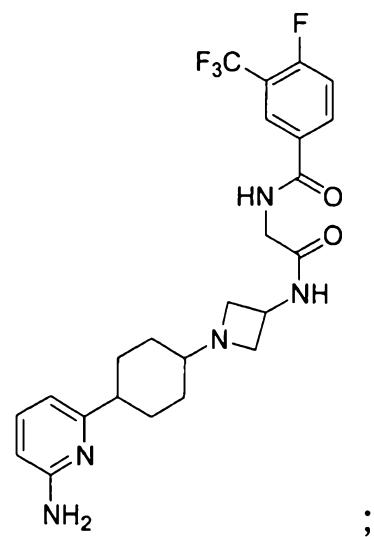
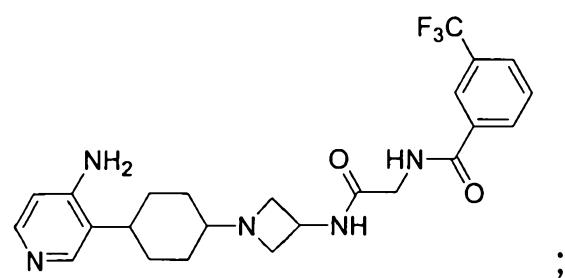
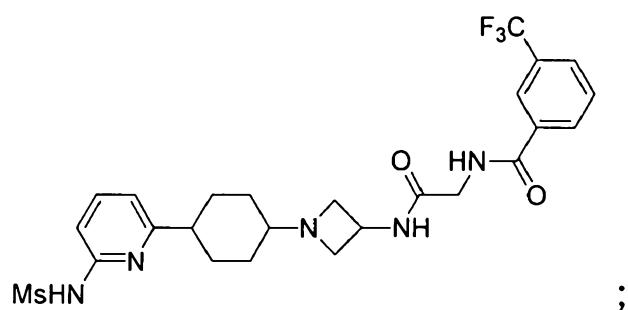
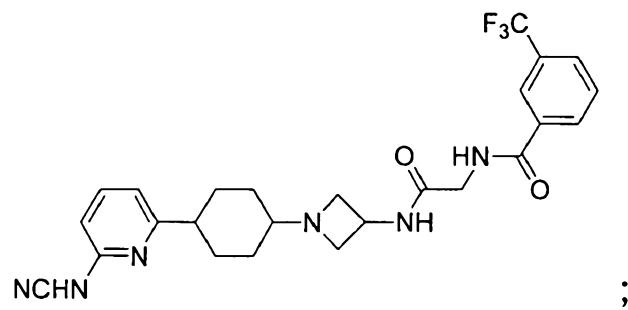


;

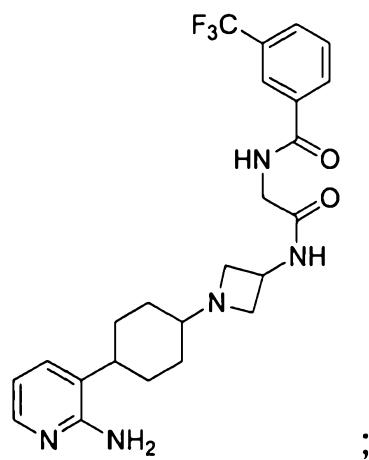
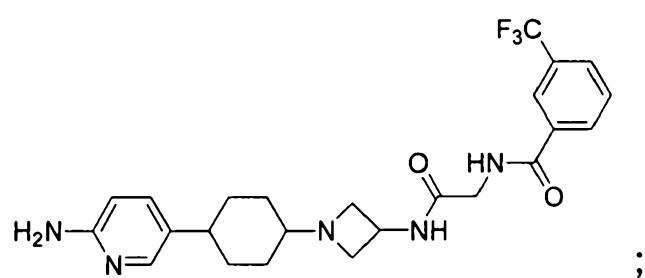
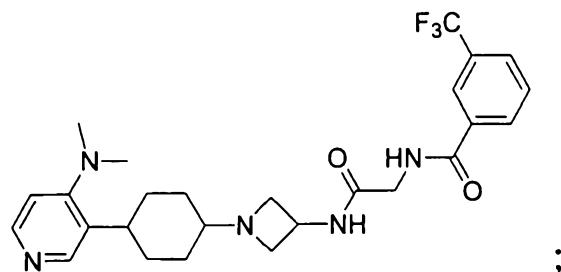
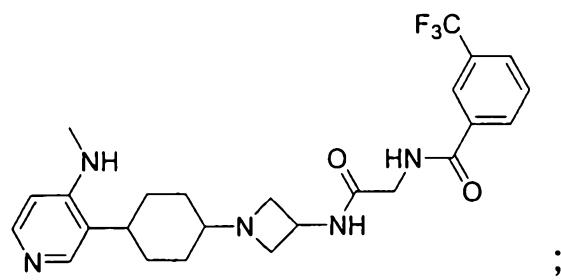
201105649



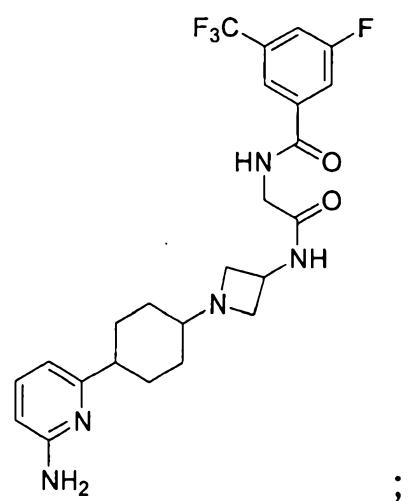
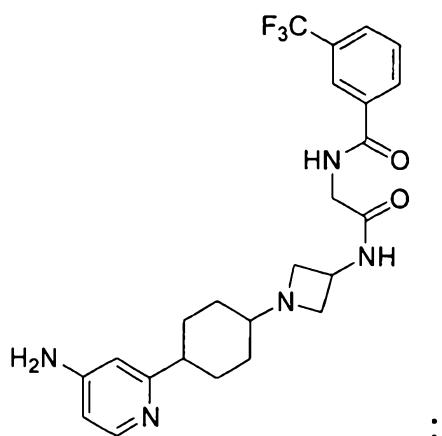
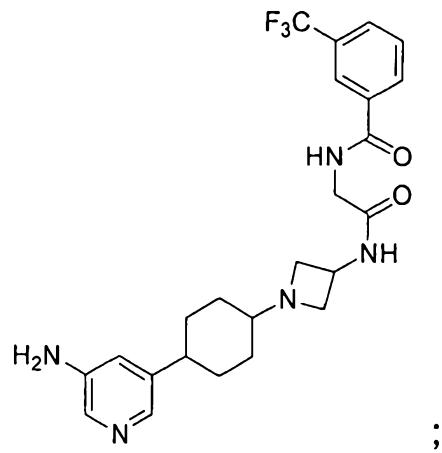
201105649



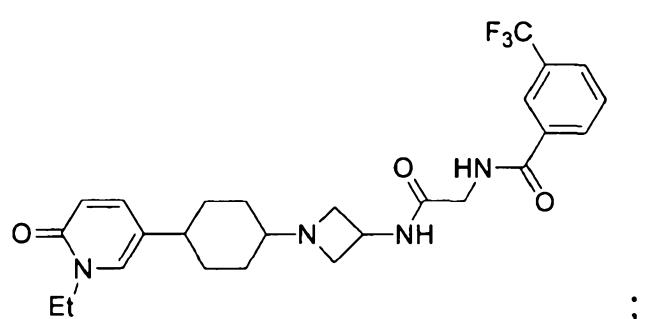
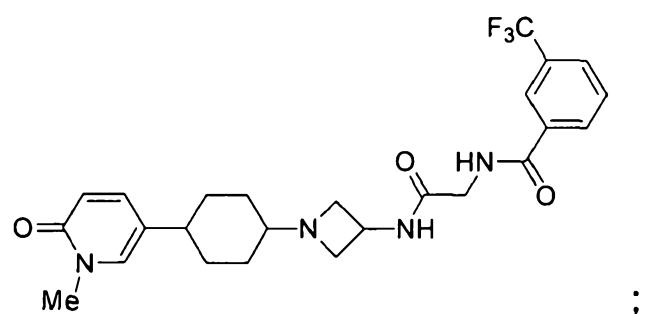
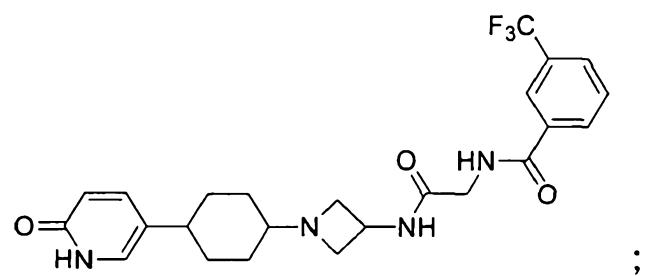
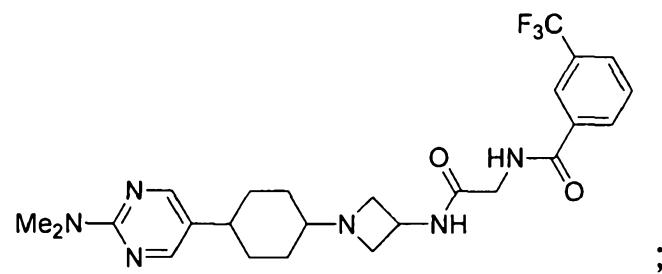
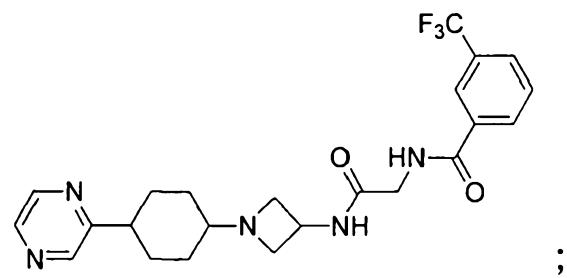
201105649



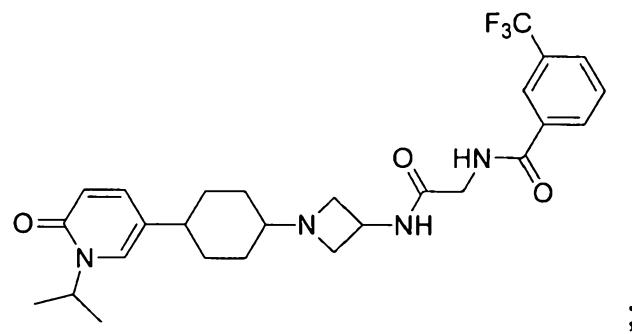
201105649



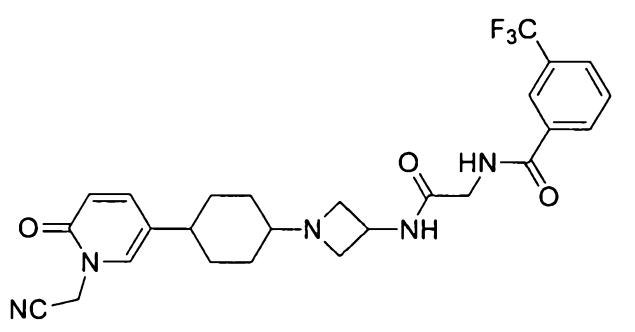
201105649



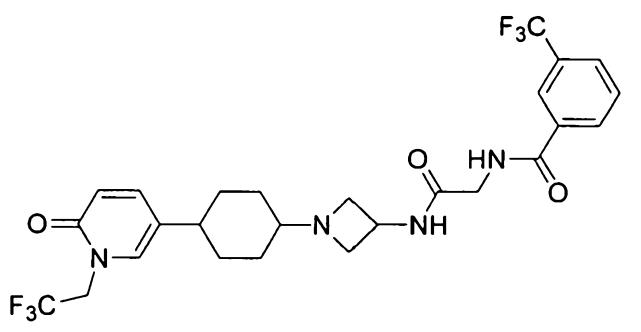
201105649



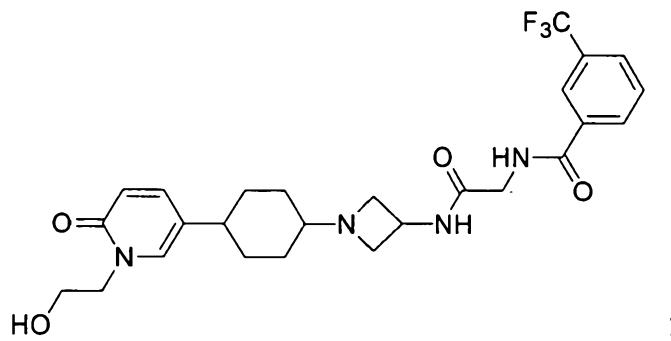
;



;

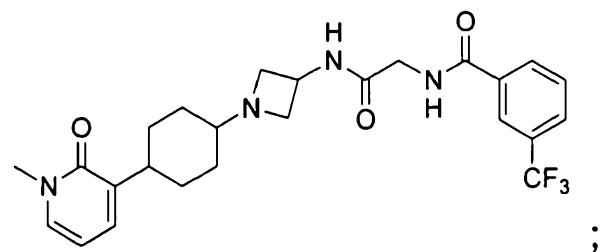
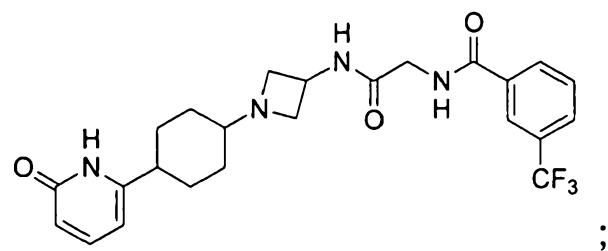
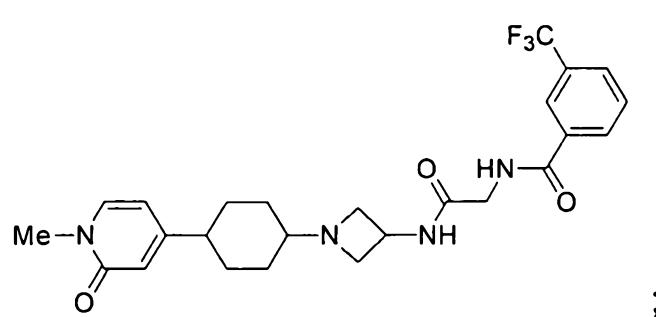
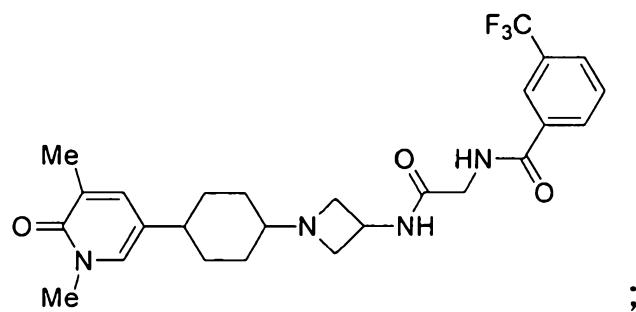
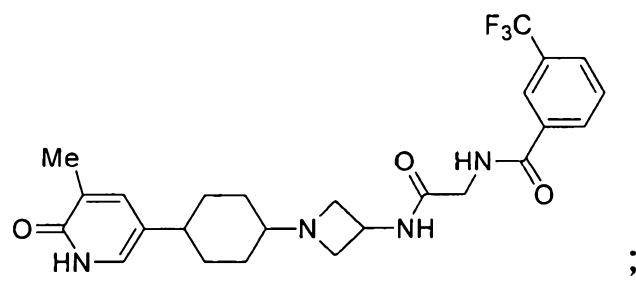


;

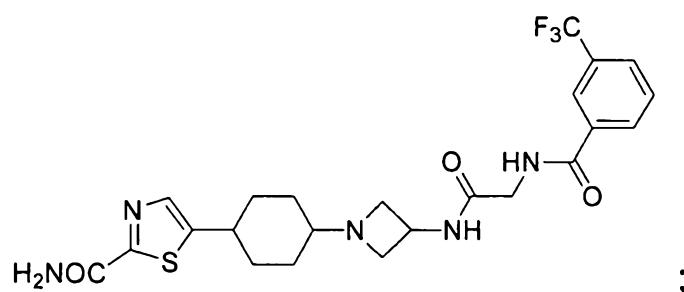
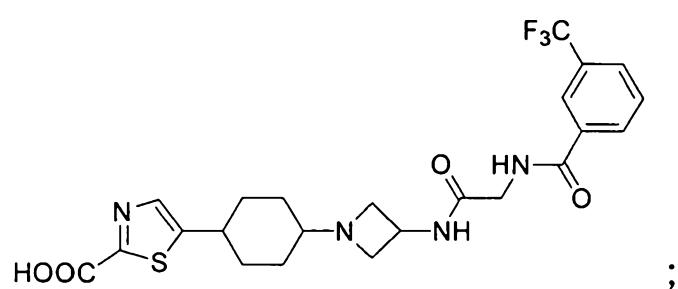
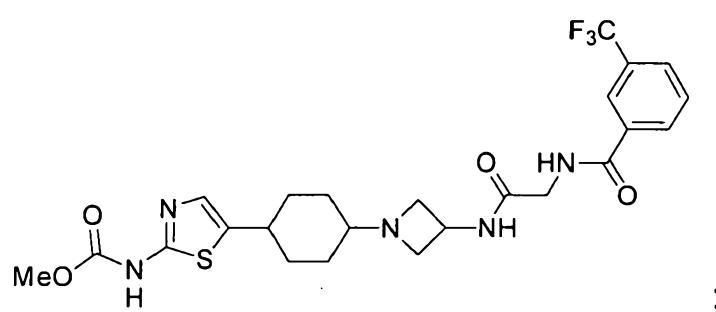
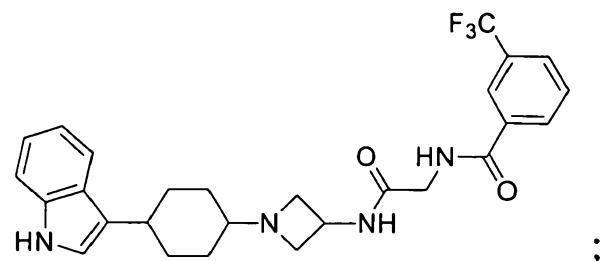
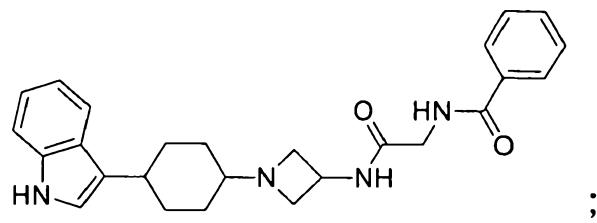


;

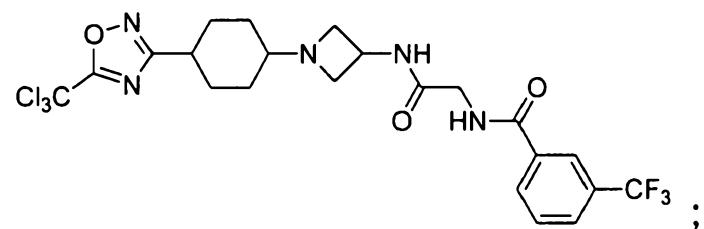
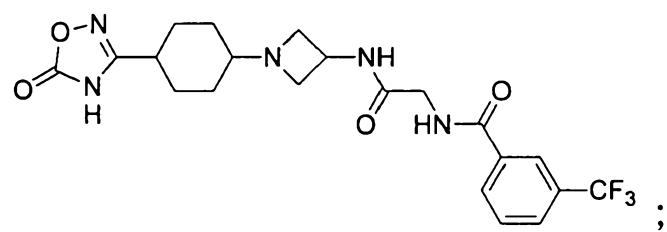
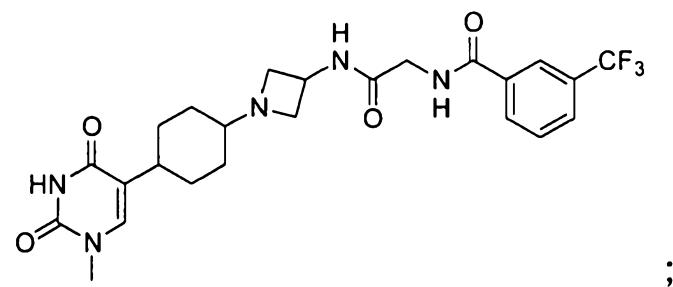
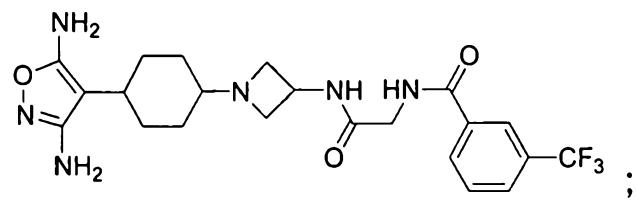
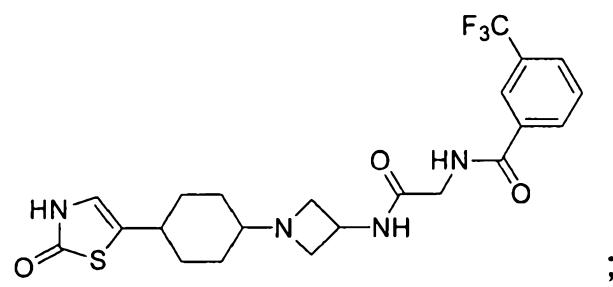
201105649



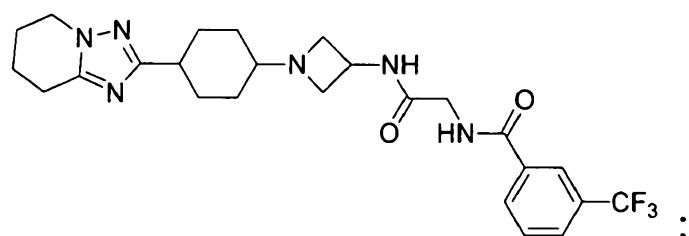
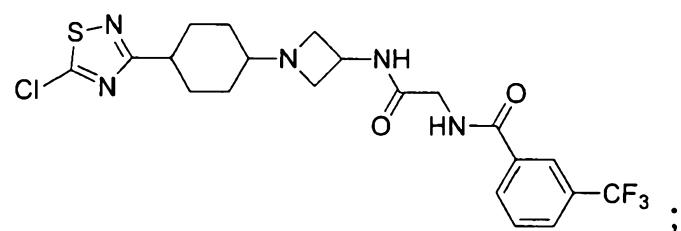
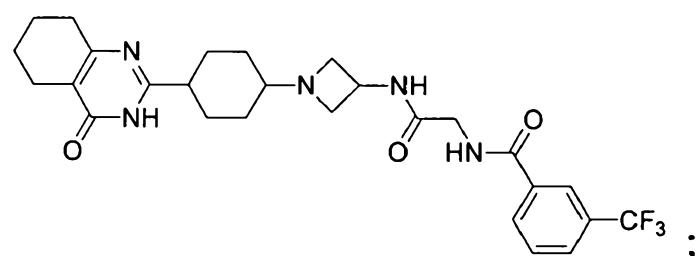
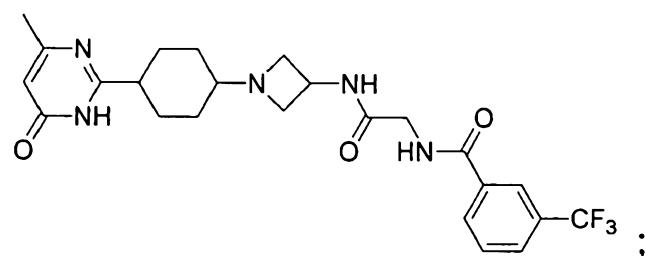
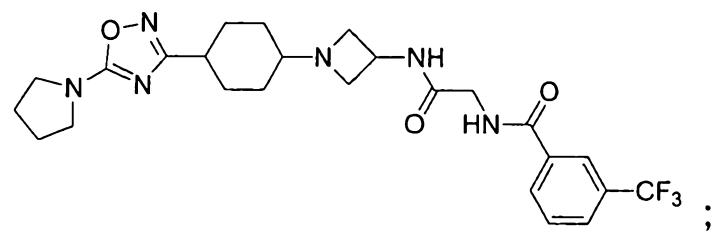
201105649

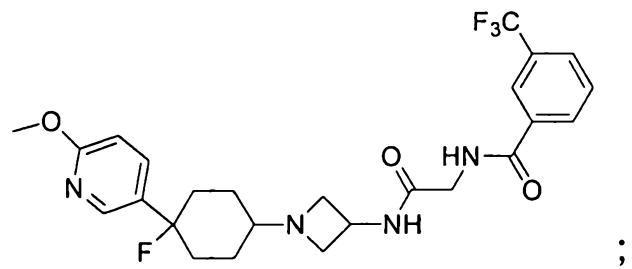


201105649



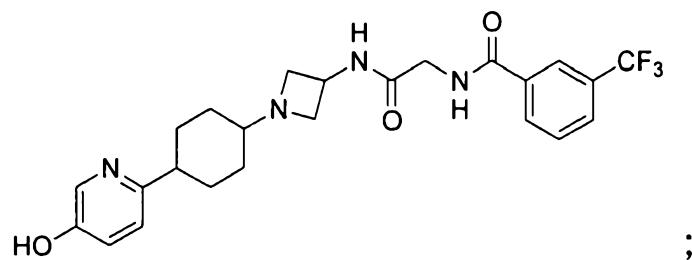
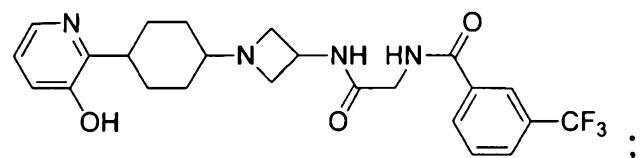
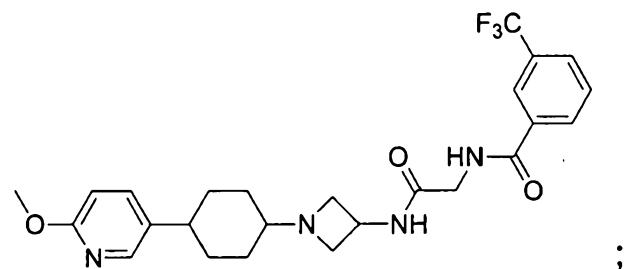
201105649



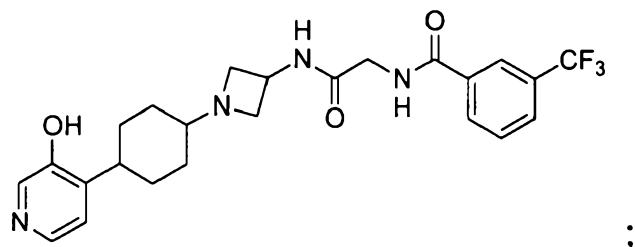
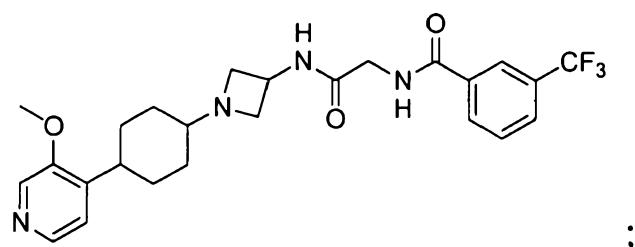
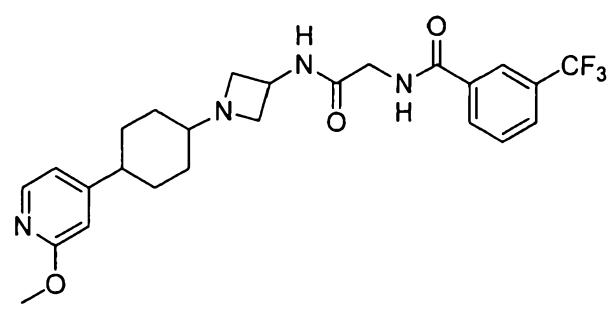
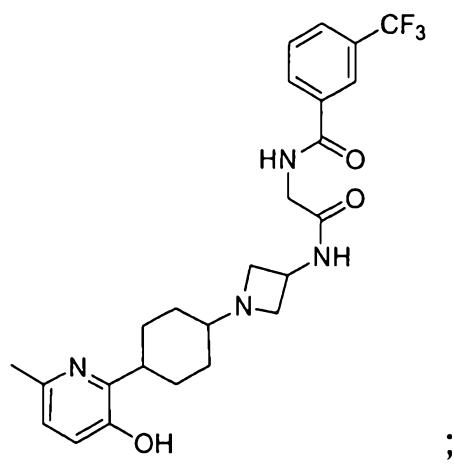


及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

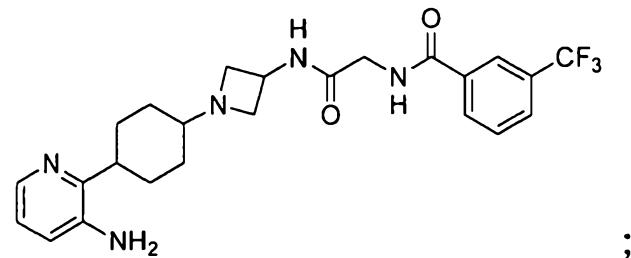
本發明的另一實施例為一化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



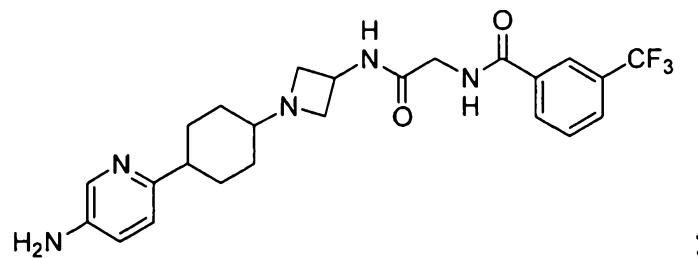
201105649



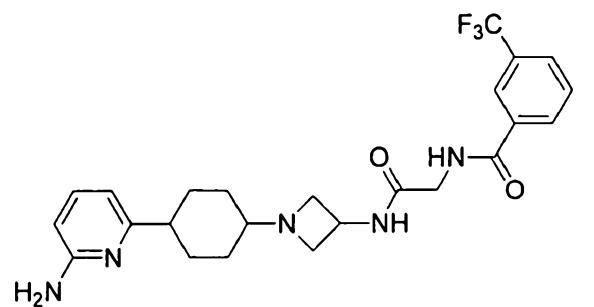
201105649



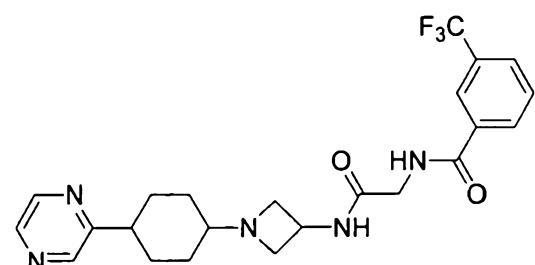
;



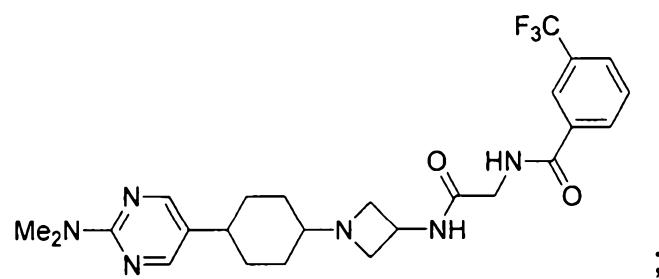
;



;

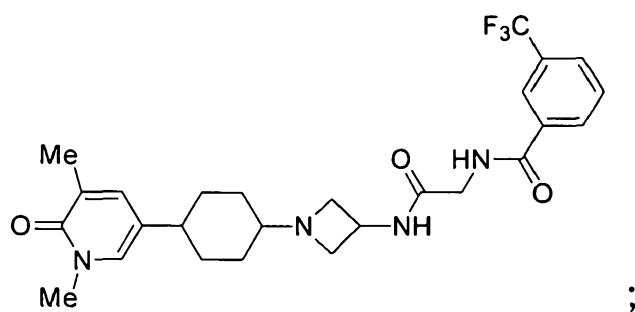
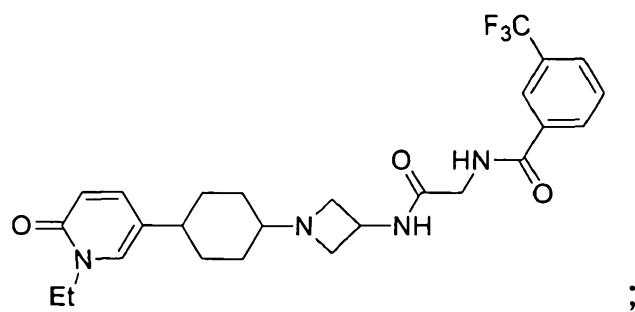
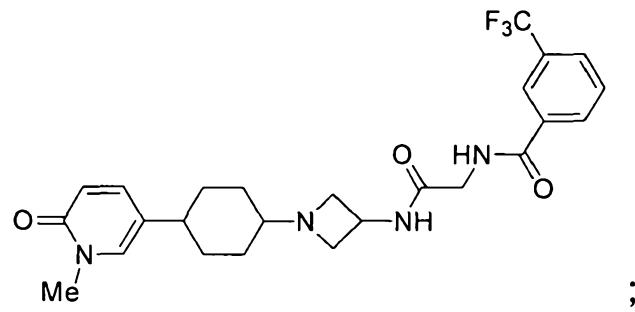


;



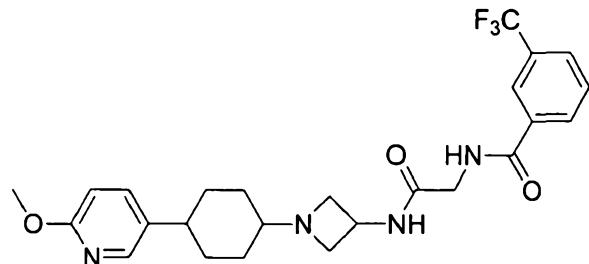
;

201105649



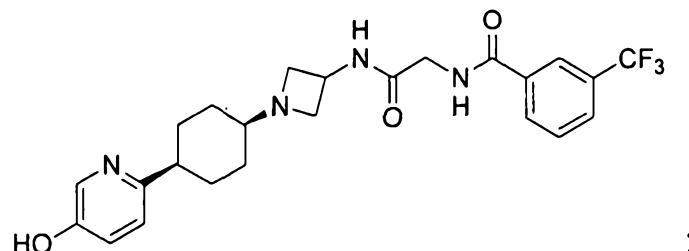
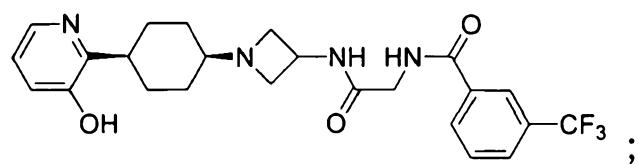
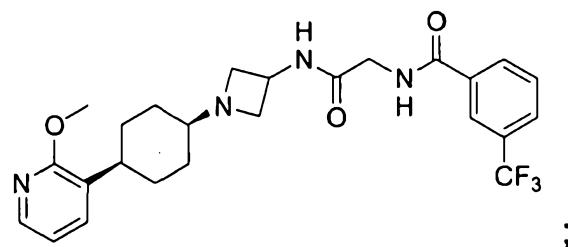
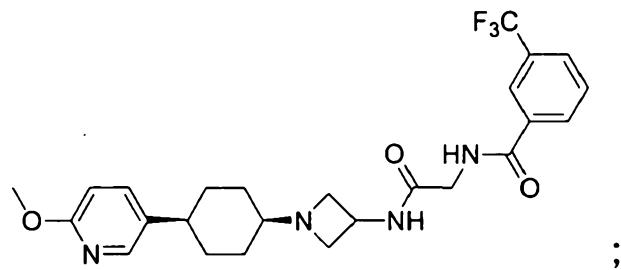
及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例為一化合物，其係

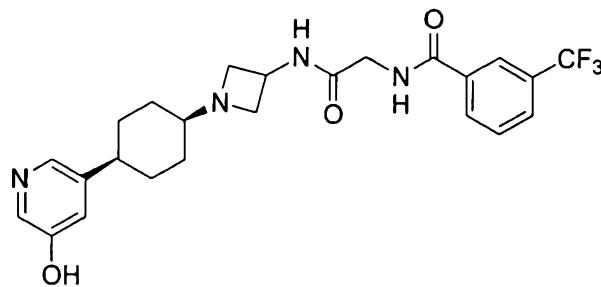


以及其溶劑合物、水合物、互變異構物以及藥學上可接受之鹽類。

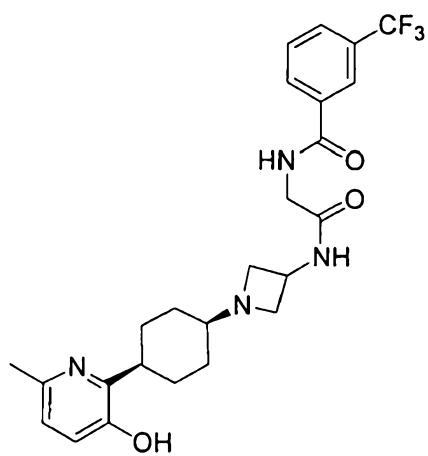
本發明的另一實施例為一化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



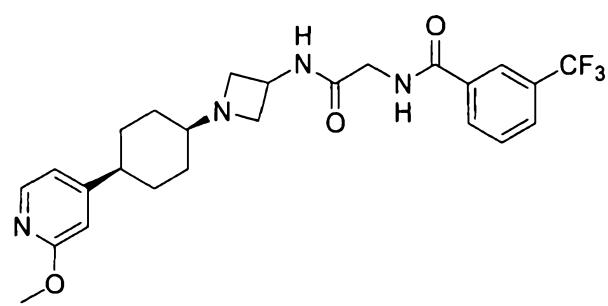
201105649



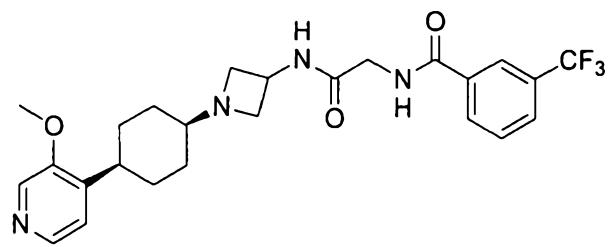
;



;

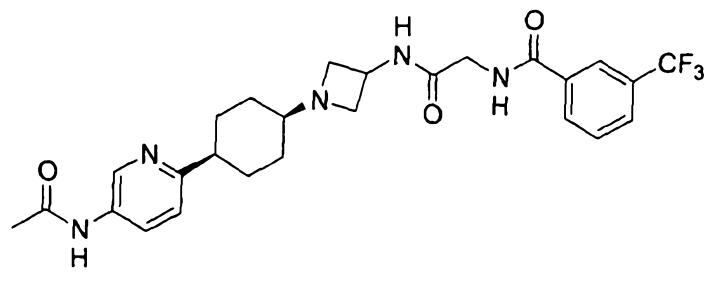
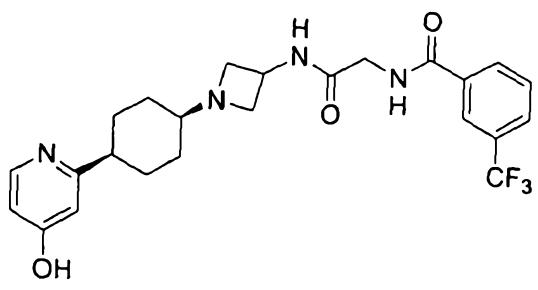
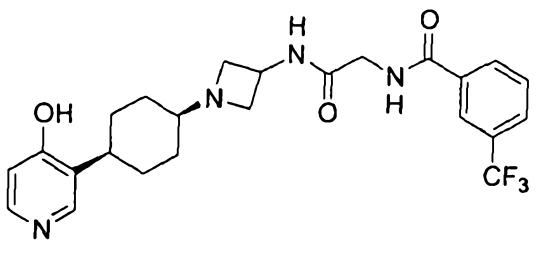
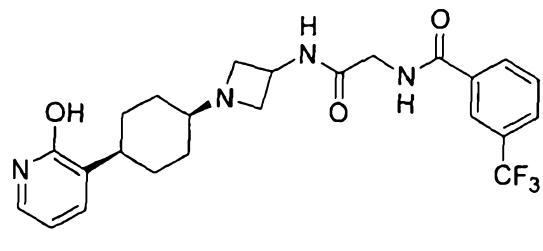
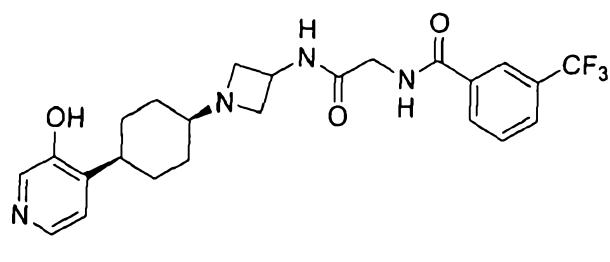


;

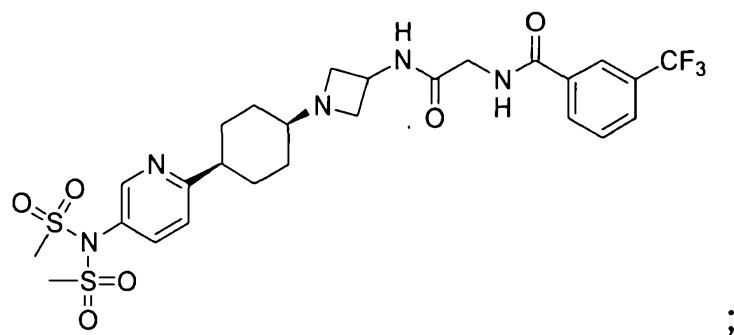


;

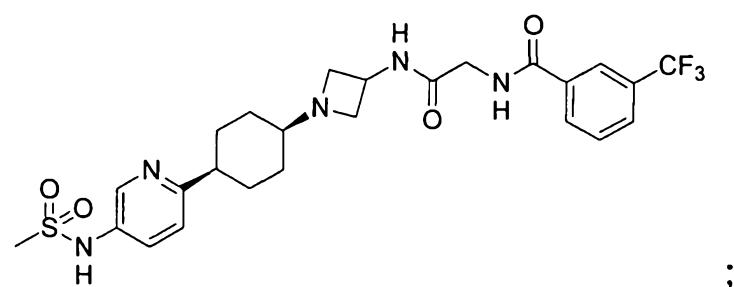
201105649



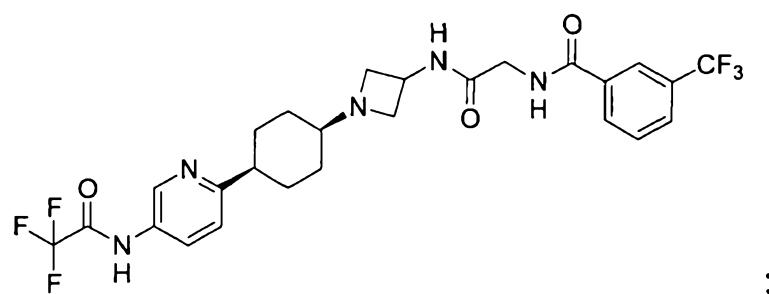
201105649



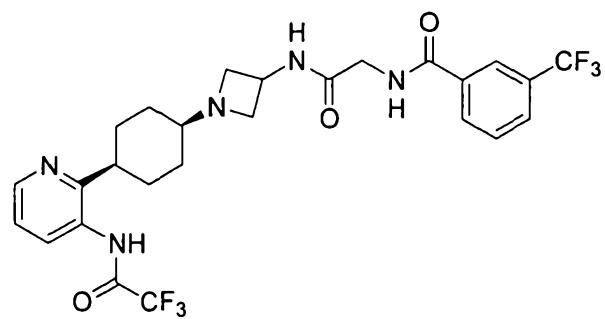
;



;

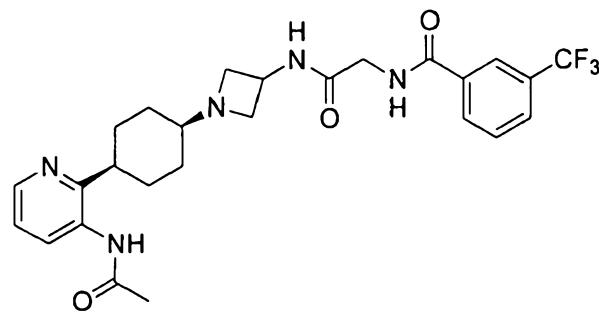


;

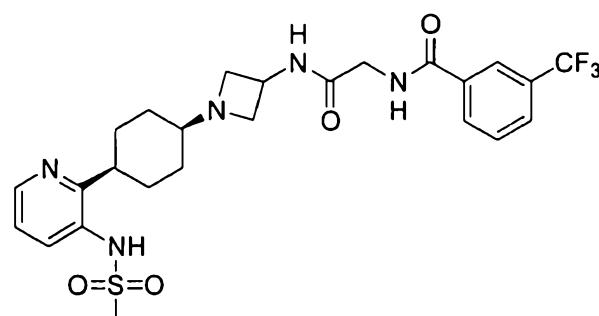


;

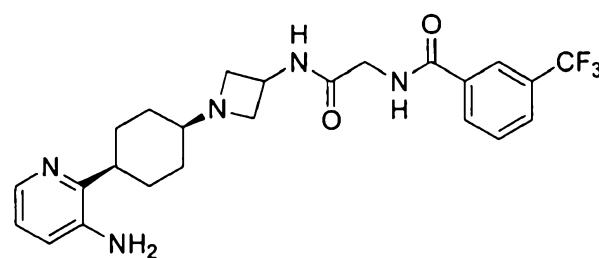
201105649



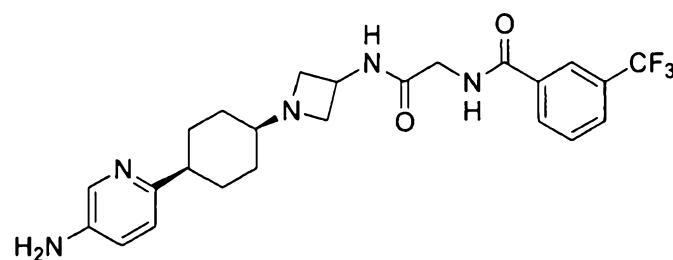
;



;

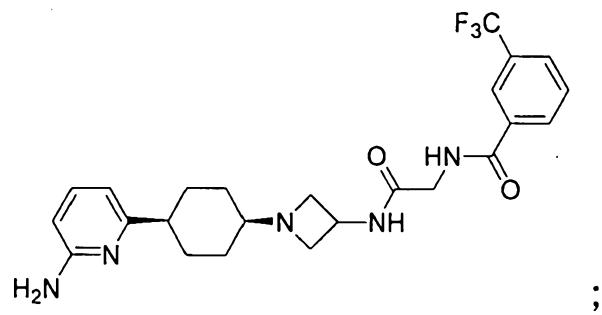


;

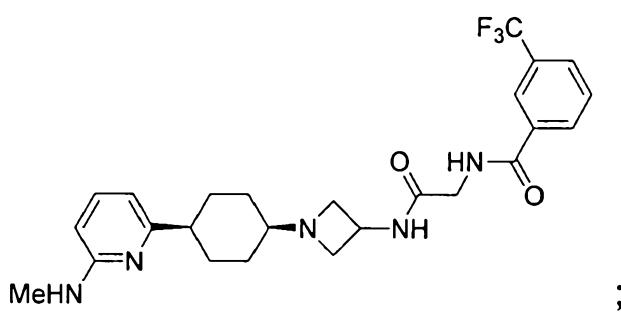


;

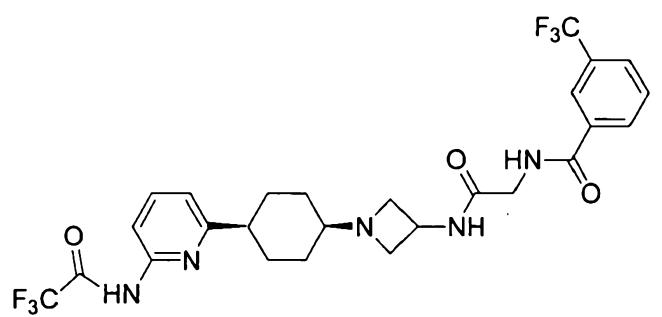
201105649



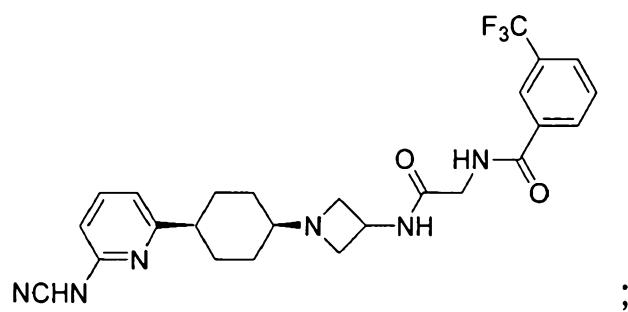
;



;

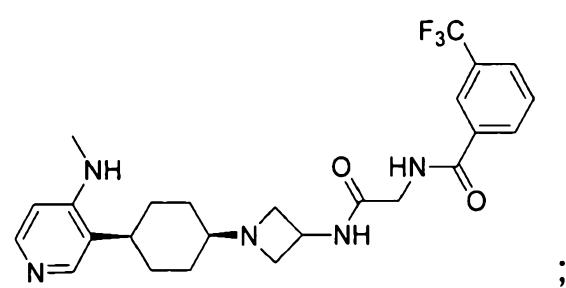
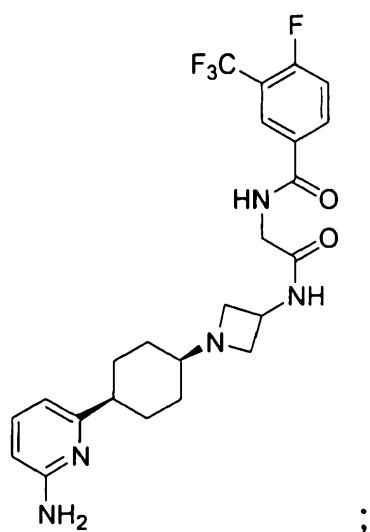
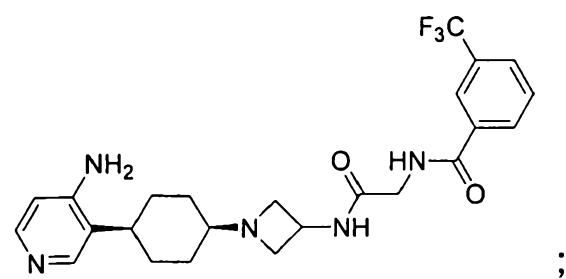
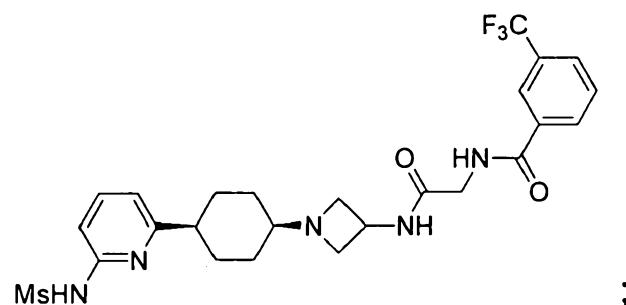


;

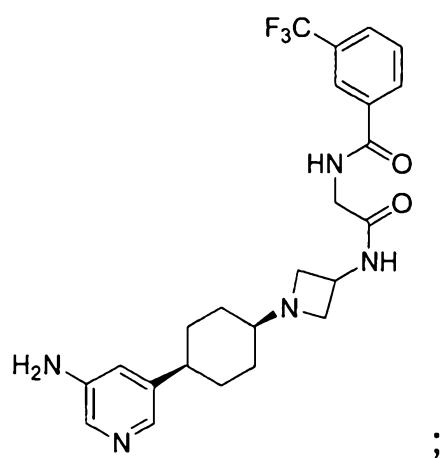
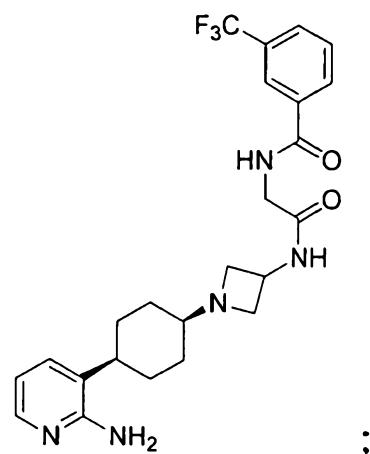
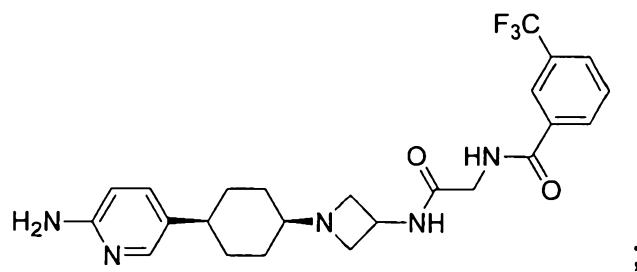
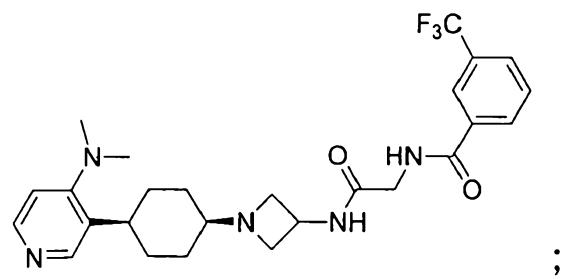


;

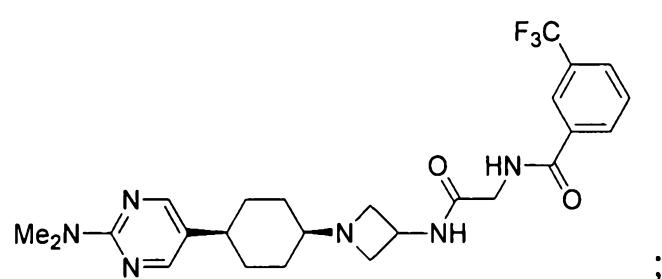
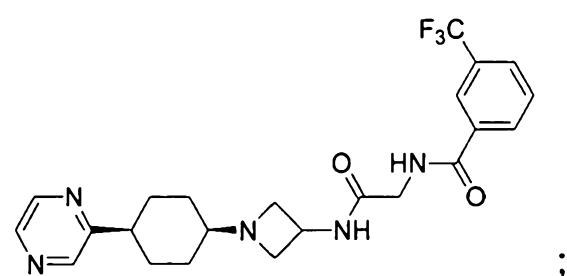
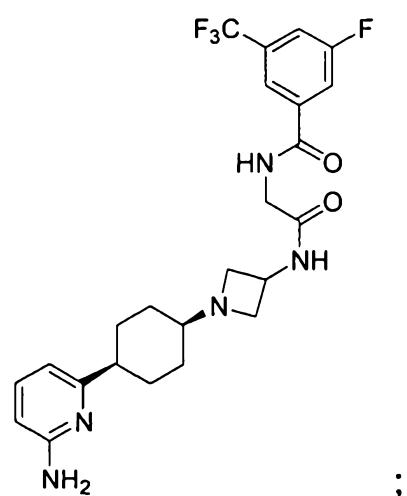
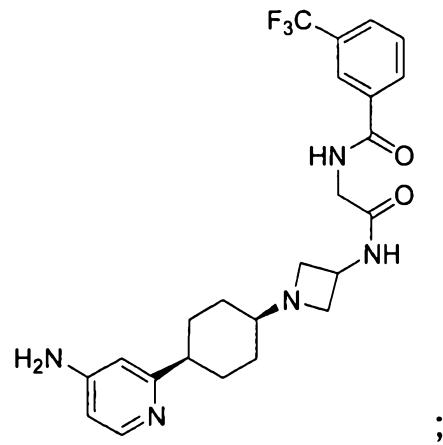
201105649



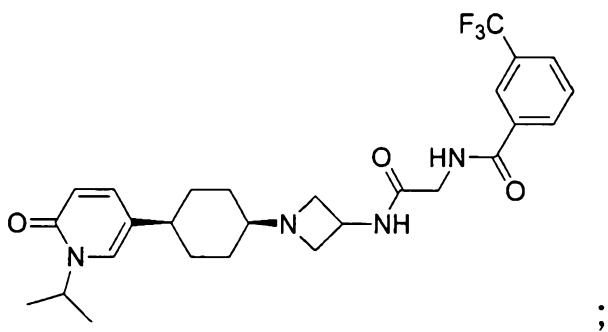
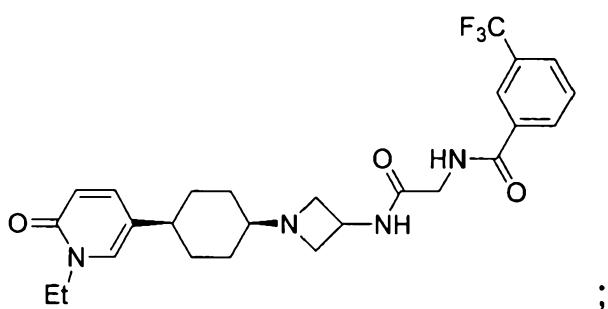
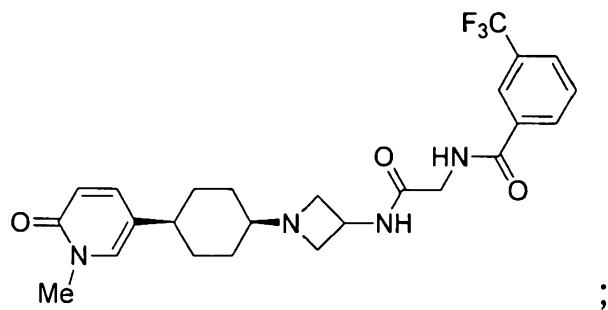
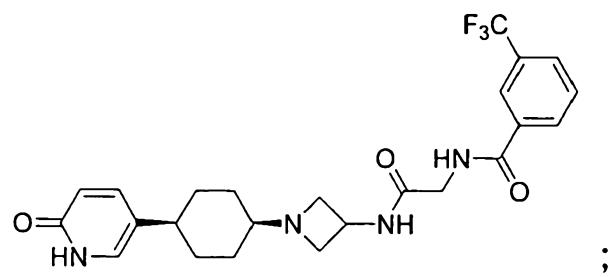
201105649



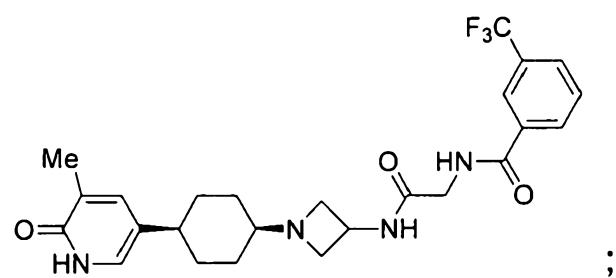
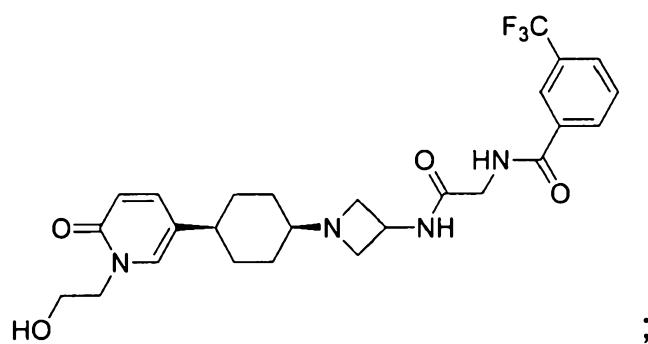
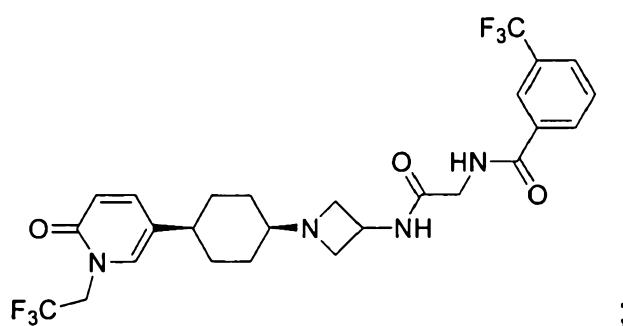
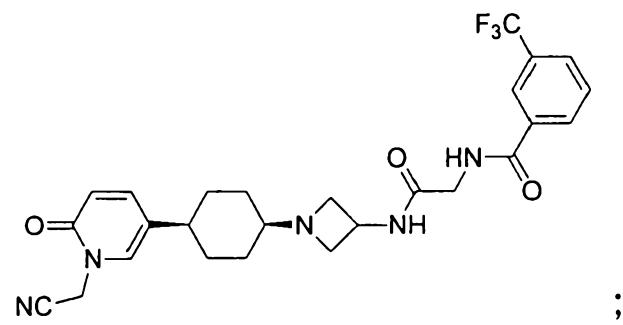
201105649



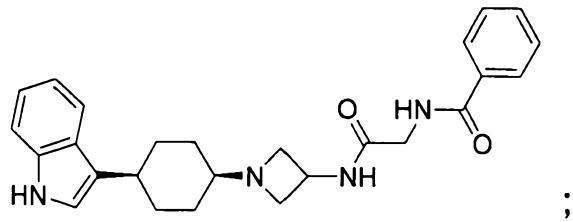
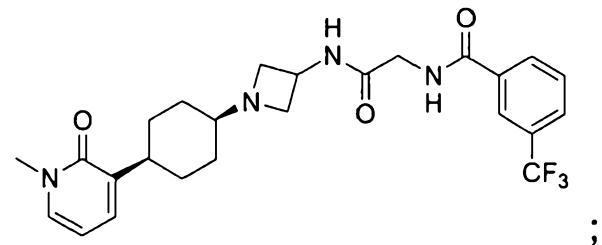
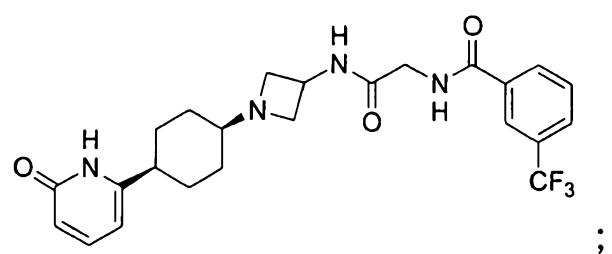
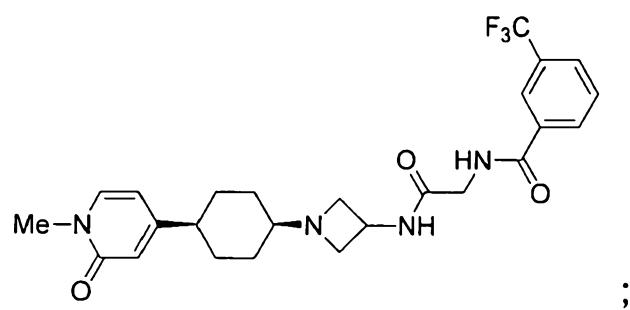
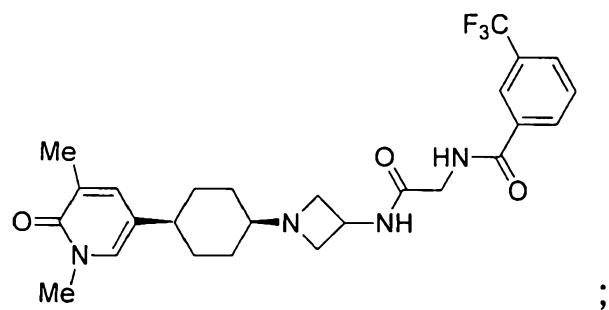
201105649



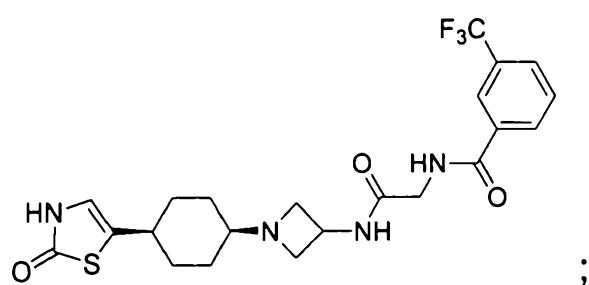
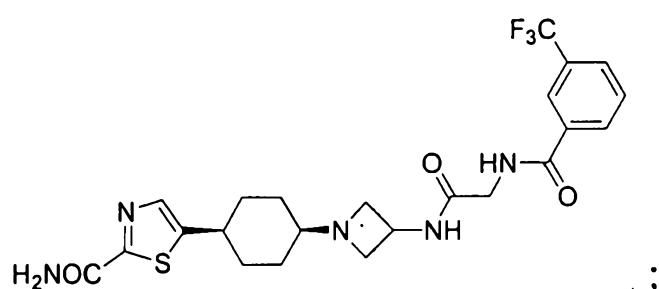
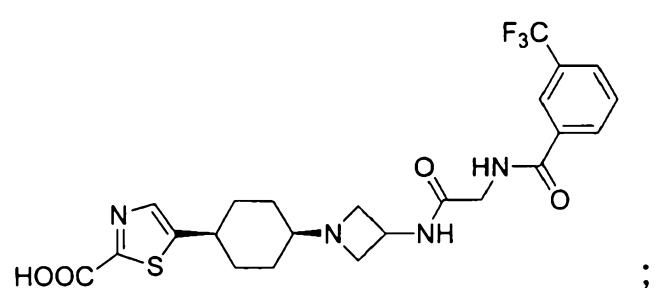
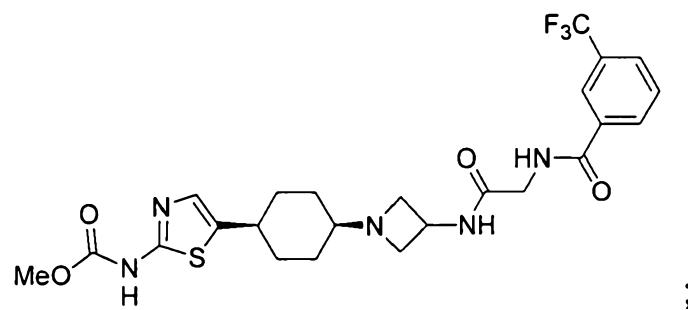
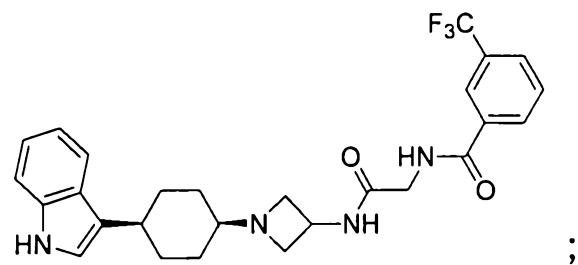
201105649



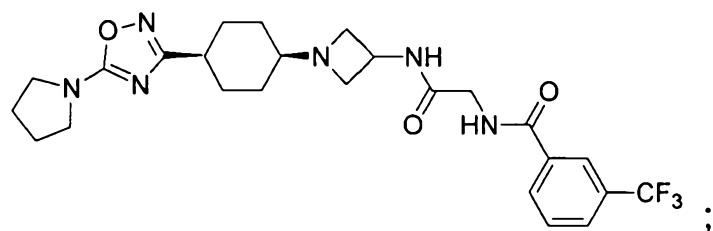
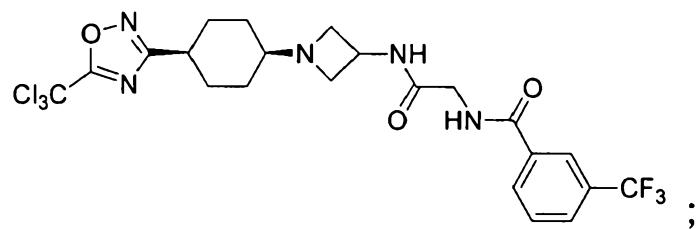
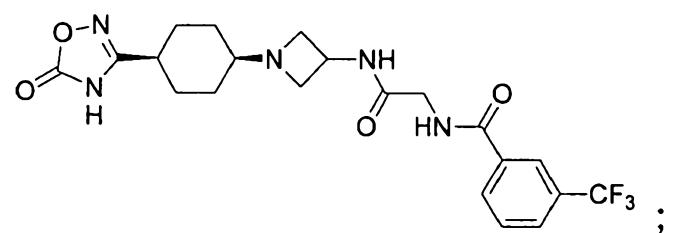
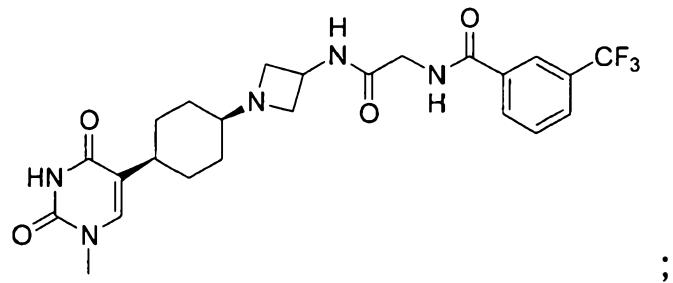
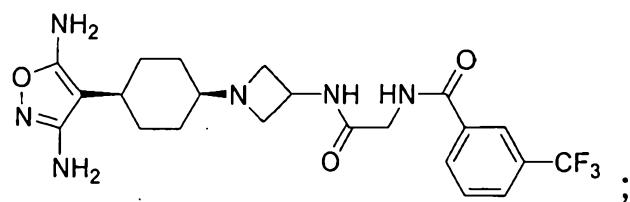
201105649



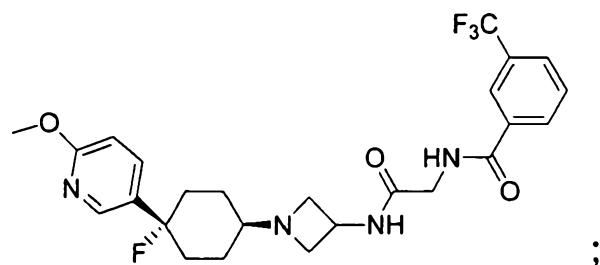
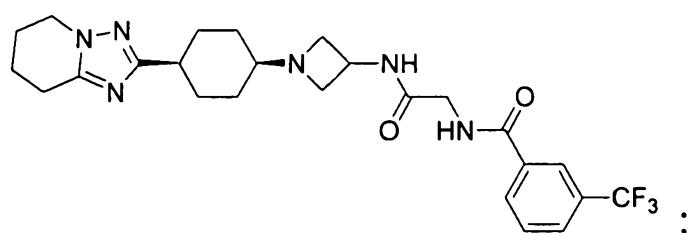
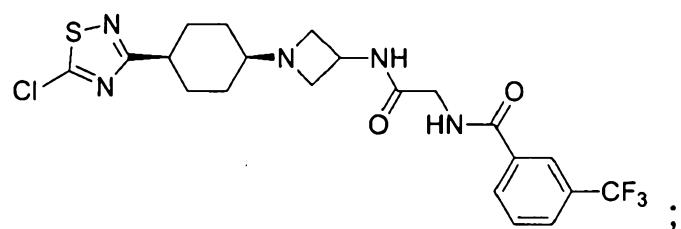
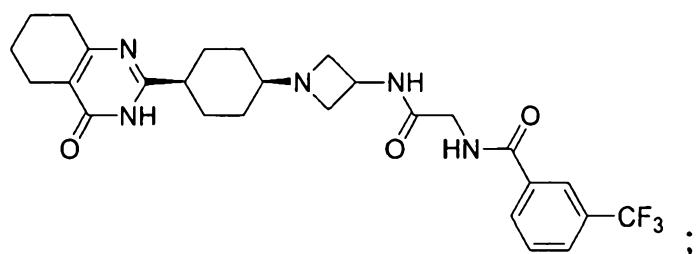
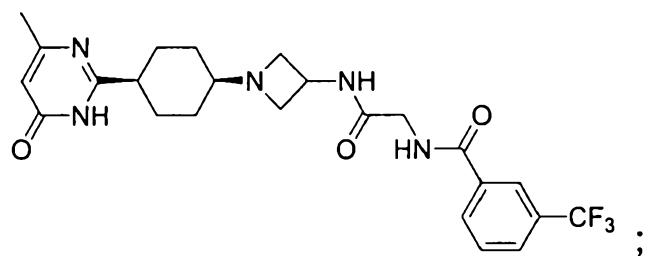
201105649



201105649

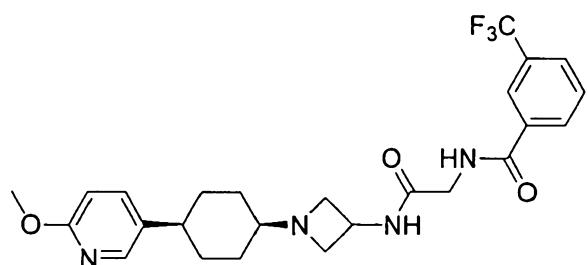


201105649



及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例為一化合物：



及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

本發明之另一實施例為藥學組合物，其包含式(I)及/或(Ia)之化合物及藥學上可接受之載劑。

本發明之另一實施例為藥學組合物，其包含列於本說明書中實例部分之化合物以及藥學上可接受之載劑。

本發明也提供了一種預防、治療或改善 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病的方法，其包含對有需要之對象投予治療有效量的式(I)及/或(Ia)化合物或其型式、組合物或藥劑。在本發明之一實施例中，該 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病係為發炎症狀、異常或疾病。

本發明亦提供了一種預防、治療或改善 CCR2 媒介之發炎症狀、異常或疾病的方法，其中這些症狀、異常或疾病與昇高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關，或為發炎狀態，其伴隨著與昇高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關的症狀、異常或疾病，該方法包含有需要之對象投予治療有效量的式(I)或(Ia)之化合物或其型式、組合物或藥劑。

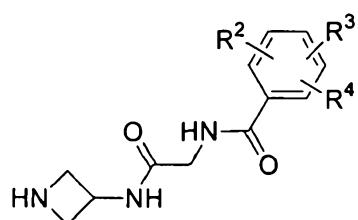
本發明亦提供一種預防、治療或改善症狀、異常或疾病的方法，其中所述之症狀、異常或疾病係選自由慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、眼部異常、眼色素層炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、腎炎、器官移植排斥、纖維化肺、腎功能不全、第二型糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、肥胖、體重異常、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病微血管病變、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵襲性葡萄球菌症、白內障手術後之炎症、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、氣喘、過敏性氣喘、牙周病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病變、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄、再灌流異常、腎小球性腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病、膀胱、乳房、子宮頸、結腸、肺部、攝護腺或胃部的癌症所組成之群組，該方法包含有需要之對象投予治療有效量的式(I)或(Ia)之化合物或其型式、組合物或藥劑至該對象。較佳的是，該症狀、異常或疾病係選自由眼部異常、類風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、慢性阻塞性肺部疾病、過敏性鼻炎、氣喘、過敏性氣喘與牙周病所組成之群組。

本發明另關於哺乳動物中抑制 CCR2 活性的方法，其係藉由投予治療有效量之至少一式(I)或(Ia)之化合物。

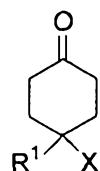
於另一實施例中，本發明關於一種製品，其係經由任何實例 1 至實例 64 之方法所製造者。

在另一實施例中，本發明關於實例 #1-64 中任一較低極性異構物的化合物。較佳的是，該化合物係為實例 #1 之較低極性異構物。

在另一實施例中，本發明亦關於一種製備式(I)化合物的方法，其係包含於還原劑存在下，將式(V)化合物



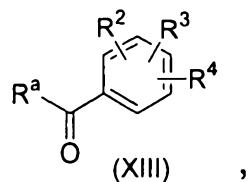
與式(VI)化合物



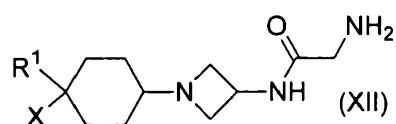
反應，以提供式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明關於藉由上述方法所製造的製品。

在另一實施例中，本發明關於製備式(I)化合物之方法，其係包含於 HOBr/EDCI 或 Et₃N 存在下，將式(XIII)化合物



其中 R_a 係 OH 或 Cl，與式(XII)化合物



反應，以提供該式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明關於藉由上述方法所製造的製品。

在另一實施例中，本發明關於使用 hCCR2 嵌入(knock-in)小鼠來辨識 CCR2 拮抗劑，該拮抗劑係用於治療選自由氣喘或肥胖之異常。

在另一實施例中，本發明關於使用 hCCR2 嵌入小鼠來辨識 CCR2 拮抗劑，如任何之實例 69、70 或 71 所述者。

定義

術語「烷基」係指線性和支鏈且至多有 12 個碳原子之基，較佳為至多有 6 個碳原子，除非另有指明，其包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、己基、異己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基。

術語「 $C_{(a-b)}$ 」（其中 a 與 b 為整數，係為碳原子之指定數目）係指烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基之基或指基的烷基部分，其中烷基係作為前綴字根，其兼容含有由 a 到 b 個碳原子。例如， $C_{(1-4)}$ 表示含有 1、2、3 或 4 個碳原子之基。

術語「環烷基」係指飽和或部分不飽和之單環或雙環烴環基，其衍生自由單環碳原子上移除一氫原子。典型之環烷基包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基與環辛基。額外的例子包括 $C_{(3-8)}$ 環烷基、 $C_{(5-8)}$ 環烷基、 $C_{(3-12)}$ 環烷基、 $C_{(3-20)}$ 環烷基、十氫萘基與 2,3,4,5,6,7-六氫-1H-茚基。

術語「酮基」係指官能基 C=O 。

術語「雜環基」係指飽和或部分不飽和之單環環烷基環之基，其中由 1 至 3 個環碳原子係經雜原子所替換，該雜原子係選自由 N、O 或 S。該雜原子可存在於任何容許之氧化態。該自由基可衍生自由碳或氮原子上移除一氫原子。典型之雜環基自由基包括但不限於 2H-吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯啶基、1,3-二氣雜環戊烷基(1,3-dioxolanyl)、2-咪唑啉基（亦稱為 4,5-二氫-1H-咪唑基）、咪唑啉基、2-咪唑啉基、咪唑啶基、四唑基、哌啶基、1,4-二氣雜環己烷基(1,4-dioxanyl)、嗎啉基、1,4-二硫雜環己烷基(1,4-dithianyl)、硫嗎啉基、哌嗪基(piperazinyl)、氮雜環庚烷基(azepanyl)、六氫-1,4-二氣雜環庚烯基(hexahydro-1,4-diazepinyl)及類似物。

術語「雜芳族」或「雜芳基」係指 5 至 7 員單或 8 至 10 員雙環芳族環系，其包含一至四個選自 N、O 或 S

之雜原子，其中氮和硫原子可存在於任何容許之氧化態。實例包括，但不僅限於苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、異噁唑基、異噁唑基、噁唑基、吡阱基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基及噻吩基。

術語「雜原子」是指氮原子、氧原子或硫原子，其中該氮和硫原子可存在於任何容許之氧化態。

本發明化合物的鹽類當使用於藥品中時，係指無毒性之「藥學上可接受的鹽類」。FDA 已認可之藥學上可接受的鹽形式(*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Jan, 66(1), p1)包括藥學上可接受的酸性/陰離子性或鹼性/陽離子性鹽。

於本說明書中，雖然化合物描述為通常藉由矽膠管柱分離，但亦可使用製備型薄層層析法或者高或低壓液相層析法。當透過矽膠型分離介質沖提化合物時，普遍認為最低極性化合物會較高極性化合物先沖提出來。此，術語「較低極性異構物」係指首先由矽膠型分離介質沖提出來之異構物。

縮寫

下列縮寫會使用於本文與整個申請案中。

BOC 或 Boc	三級丁氧基羰基
Bu	丁基
DAST	三氟化二乙胺硫
DBU	1,8--二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCC	二環己基碳二亞胺
DCM	二氯甲烷

DMF	二甲基甲醯胺
EDCI	1-乙基-3-(3'-二甲基胺丙基)碳二亞胺
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
HOEt	羥基苯并三唑
IPA	異丙醇
Me	甲基 I
Ms	甲磺酸酯
OAc	乙酸酯
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉑(II)
PPh ₃	三苯基膦
iPr	異丙基
PyBrop	六氟磷酸溴-參-吡咯啶鏹
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
Ts	甲苯磺酸酯

藥學上可接受的酸性/陰離子性鹽包括但不限於乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、溴化物、伊地酸鈣 (calcium edetate)、樟腦磺酸鹽 (camsylate)、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二氯化氫、伊地酸鹽 (edetate)、伊地磺酸鹽 (edisylate)、艾梭酸鹽 (estolate)、艾梭磺酸鹽 (esylate)、反丁烯二酸鹽、葛萊希鹽 (glyceptate)、葡萄糖酸鹽、麩氨酸鹽、甘苯砷鹽 (glycolylarsanilate) 、己基間苯二酚鹽 (hexylresorcinate)、海巴明 (hydrabamine)、氫溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘酸鹽 (hydroxynaphthoate)、碘化物、羥基乙磺酸鹽 (isethionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽 (mucate)、奈佩希鹽 (napsylate)、硝酸鹽、羥萘酸鹽 (pamoate)、泛酸鹽、磷

酸鹽/二磷酸鹽、聚半乳糖酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、8-氯茶鹼鹽(teoclolate)、甲苯磺酸鹽與三乙碘化物(triethiodide)。有機或無機酸類也包括但不限於氫碘酸、過氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、羥基乙酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己磺醯胺酸、糖精酸或三氟乙酸。

藥學上可接受的鹼性/陽離子性鹽類包括但不限於鋁、2-胺基-2-羥甲基-丙烷-1,3-二醇(也稱之為參(羥甲基)胺基甲烷、tromethane或「TRIS」)、氨、苯札辛(benzathine)、三級丁胺、鈣、葡萄糖酸鈣、氫氧化鈣、氯普魯卡因、膽鹼、膽鹼碳酸氫鹽、氯化膽鹼、環己胺、二乙醇胺、乙二胺、鋰、LiOMe、L-離胺酸、鎂、美洛明(meglumine)、NH₃、NH₄OH、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、哌啶、鉀、三級丁氧化鉀、氫氧化鉀(水溶液)、普魯卡因(procaine)、奎寧、鈉、碳酸鈉、鈉-2-乙基己醇酸鹽(SEH)、氫氧化鈉、三乙醇胺或鋅。

使用方法

本發明係關於一種預防、治療或改善CCR2媒介之症狀、異常或疾病的方法，包含對有需要之對象投予治療有效量的式(I)或(Ia)之化合物或其型式、組合物或藥劑至該對象。

一式(I)或(Ia)之化合物對於下列CCR2媒介症狀、異常或疾病的實例有用，包括慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、眼部異常、眼色素層炎、動脈粥狀硬化、類

風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、腎炎、器官移植排斥、纖維化肺、腎功能不全、第一型糖尿病、第二型糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病微血管病變、過重、肥胖、肥胖相關之胰島素抗性、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵襲性葡萄球菌症、白內障手術後之炎症、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性蕁麻疹、氣喘、過敏性氣喘、牙周病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病變、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄、再灌流異常、腎小球性腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病、膀胱、乳房、子宮頸、結腸、肺部、攝護腺或胃部的癌症所組成之群組。

關於本發明方法中之術語「投予」，其係指一種藉由使用式(I)或(Ia)之化合物或其型式、組合物或藥劑，在治療上或預治上預防、治療或改善此處所述之症狀、異常或疾病的方法。這類方法包括在療程的不同時期或於組合型態下同時，投予有效量的所述化合物、其化合物型式、組合物或藥劑。本發明方法應理解為包括所有已知的治療處理方案。

術語「對象」係指患者，其可為動物，典型地為哺乳類動物，典型地為人類，其為治療、觀察或實驗之標的。於本發明中之一面向，該對象為具有風險於（或容易）發展症狀、異常或疾病，該症狀、異常或疾病與昇

高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關，或該對象為發炎狀態之患者，該發炎狀態伴隨著與昇高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關的症狀、異常或疾病。

術語「治療有效量」意指在組織系統、動物或人類中，引發生物或醫學反應之活性化合物或藥劑的量，其為研究者、獸醫師、醫師或其他的臨床師所尋求，而包括能預防、治療或改善欲治療之症狀、異常或疾病的徵狀。

術語「眼色素層炎」通常係指任何牽涉到眼睛之炎性疾病。眼色素層炎可根據炎症存在於眼睛之部位而在臨牀上劃分為不同子型(百分比對應於已知符合適合下列類型的患者)：前段(51%)、中段(13%)、後段(20%)或全眼色素層炎(panuveitis, 16%)，以及根據病程分為：急性(16%)、復發(26%)或慢性(58%)。那些屬於前段眼色素層炎(·19%)者，不管是否有積極的治療，終究會發展成不可彌補之視覺損傷，例如單側失明(9%)、雙側失明(2%)或單側或雙側視覺障礙(8%)，大部分的眼色素層炎係先天性的，但已知的肇因包括感染（例如，弓形蟲病、細胞巨大性病毒及類似者）或全身性炎症及/或自體免疫疾病(例如，幼年型 RA、HLA-B27—相關的脊椎前移病變、類肉瘤病及類似者)之成分導致的罹病。（HLA-B27：人類白血球抗原 B*27-係 I 類表面抗原，其係藉由在染色體 6 上之主要組織相容性複合體(MHC)之 B 位點而編碼，並表現對 T 細胞的微生物抗原。HLA-B27 與一些特定自體免疫疾病如血清陰性脊椎關

節病變(seronegative spondyloarthropathies)有強烈相關性。)

當使用做為 CCR2 抑制劑時，本發明化合物可投予之治療有效量的劑量範圍為約 0.5 mg 至約 10 g，較佳為 0.5 mg 至約 5 g 間，其為每日單次或分次投予之劑量。投予之劑量會受到下列因素影響：投予途徑、受藥者的健康、體重及年齡、治療的頻率以及同時及無關之處理的存在。

下列情況對於熟悉該項技術者亦為顯而易見，即本發明化合物或其藥學組合物的治療有效劑量會根據所欲效果而變化。因此，最佳投予劑量可由熟悉該項技術者迅速決定，並可依特定化合物之使用、投予模式、製劑強度以及病情進程而變化。此外，與受治療之特定對象相關的因素，包括對象年齡、體重、飲食及投予時間，會導致需要將劑量調整至適當的治療水準。因此，上述劑量為平均情況下的例示性說明。當然，在個別情況下會需要較高或較低劑量，此亦包含於本發明之範疇中。

式(I)及/或(Ia)之化合物可調配為藥學組合物，其包括任何已知藥學上可接受的載劑。例示性載劑包括但不限於任何適當的溶劑、分散介質、塗層、抗菌和抗真菌劑以及等張劑。亦可為調配物成分的例示性賦型劑包括填料、黏合劑、崩散劑以及潤滑劑。

式(I)及/或(Ia)之化合物其藥學上可接受之鹽包含傳統的的無毒性鹽或四級銨鹽，其可形成自無機或有機的酸或鹼。這些酸加成鹽的例子包括乙酸鹽、己二酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、十二

烷基硫酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽以及酒石酸鹽。鹼鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽如鈉鹽和鉀鹽、鹼土金屬鹽包括鈣鹽和鎂鹽、與有機鹼之鹽如雙環己胺鹽以及與胺基酸之鹽如精胺酸。此外，鹼性含氮之基團可用如齒化烷基加以四級化。

本發明之藥學組合物可藉由任何可達到其預期之目的手段而投予。實例包括透過非經腸的(parenteral)、皮下、靜脈、肌肉內、腹膜內、經皮、經口(buccal)或經眼(ocular)之途徑而投予。投予可透過口服途徑為交替地或同時地進行。適宜的非經腸投予之調配物包括水溶性型式之活性化合物的水溶液，例如水溶性鹽、酸性溶液、鹼溶液、葡萄糖水溶液、等張碳水化合物溶液以及環糊精包含錯合物。

本發明亦包含一種製造藥學組合物的方法，其包含將藥學上可接受之載劑與本發明之任何化合物混合。此外，本發明包含藥學組合物，其係由將藥學上可接受之載劑與本發明之任何化合物混合而製成。如此處所用者，術語「組合物」意欲包含一製品，其包含特定量之特定成分，以及任何製品，其直接或間接來自特定量之特定成分的組合。

多形體(Polymorph)及溶劑合物

再者，本發明化合物可具有一種或多種的多形體或非晶型結晶形式，其意欲包含於本發明之範疇中。此外，這些化合物可形成溶劑合物，例如與水(即水合物)

或與常見的有機溶劑。如此處所用，術語「溶劑合物」意指本發明化合物與一種或多種溶劑分子形成之物理性結合。此物理性結合涉及不同程度的離子或共價鍵結，包括氫鍵。在一些特別的狀況下，可分離該溶劑合物，例如，當一個或多個溶劑分子係結合於該結晶固體之晶格中時。術語「溶劑合物」意欲涵括溶液相和可單離之溶劑合物兩者。非限定之合適溶劑合物實例包括，乙醇合物(ethanolates)、甲醇合物(methanolates)及類似物。

本發明之範疇意欲包含本發明化合物的多形體以及溶劑合物。因此，於本發明中的治療方法，術語「投予」應包含使用本發明化合物或其多形體或溶劑合物來治療、改善或預防此處所述之症狀、異常或疾病，儘管未特別揭露，然本發明的範疇中顯然包含其多形體或溶劑合物。

於另一實施例中，本發明關於一種如實例或式(I)或(Ia)中所述用於作為藥劑，特別是用於作為治療 CCR2 媒介的症狀、病症或疾病之藥劑之化合物。

於另一實施例中，本發明關於使用式(I)或(Ia)之實例所述之化合物來製備一藥劑，該藥劑係用於治療與昇高或不適宜之 CCR2 活性相關的疾病。

本發明的範疇包含本發明化合物的前驅藥物。通常而言，此前驅藥物為該化合物的功能性衍生物，其可迅速於體內轉換為所需之化合物。因此，在本發明中的治療方法中，術語「投予」應包含使用特定揭露之化合物或未特定揭露之化合物來治療不同的疾病，而該未特定

揭露之化合物可於投予病患後，於體內轉變為特定之化合物。選擇及製備適宜之前驅藥物衍生物的傳統程序已描述於如“Design of Prodrugs”, Ed. H.Bundgaard, Elsevier, 1985。

若根據本發明化合物具有至少一個掌性中心，則它們可因此存在為鏡像異構物。若化合物具有兩個或以上的掌性中心，則它們可額外存在為非鏡像異構物。應理解的是所有此類異構物以及其混合物都包含於本發明的範疇中。

若根據本發明化合物的製備方法提供立體異構物的混合物，則這些異構物可透過傳統技術如製備型層析法來分離。該化合物可製備為消旋形式，或是個別之鏡像異構物可透過鏡像選擇合成(enantiospecific synthesis)或解析法(resolution)來製備。舉例來說，化合物可藉由標準技術，例如以光學活性酸(例如(-)-二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯甲醯基-L-酒石酸)藉由鹽形成而形成非鏡像異構物對，接著分段結晶與游離鹼再生，而解析為其成分的鏡像異構物。該化合物亦可藉由形成非鏡像異構物的酯或醯胺，接著使用層析法分離並移除該掌性助劑(chiral auxiliary)而解析。或者，該化合物可使用掌性HPLC管柱解析。

在任何製備本發明化合物的方法中，可能必須及/或理想為保護任何相關分子上之敏感性或反應性基團。此可以透過傳統的保護基團的方式而達成，如描述於下列文獻者：Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; and T.W. Greene

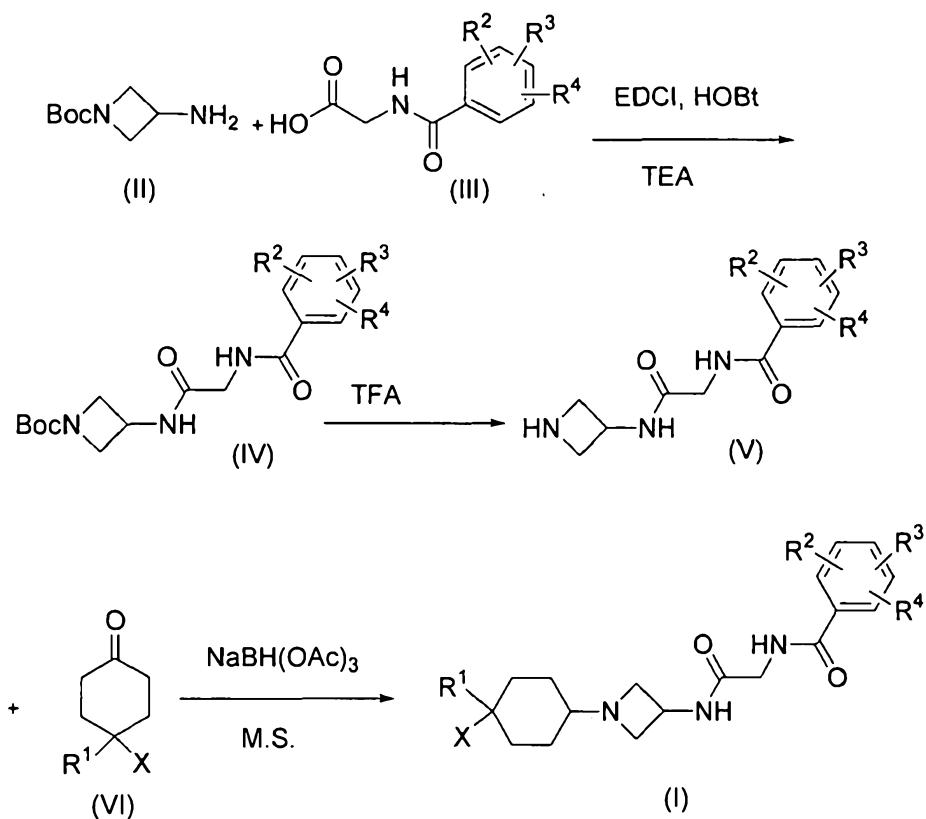
& P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。保護基團可透過該技術領域中已知的方法於一適宜的後續階段移除。

一般的反應方案

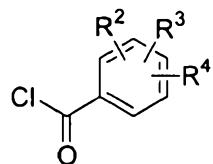
本發明的代表性化合物可依照下述之一般合成方式來合成。式(I)化合物可透過熟悉該項技術者所知的方法來製備。以下的反應方案僅意在代表本發明的實例，並不意欲為本發明之限制。

式(I)化合物可根據方案 1 所概述之製程來製備

方案 1



方案 1 說明式(I)化合物的合成途徑。將市售可得之氣雜環丁烷(azetidine(II))與酸(III)反應，其中(III)是根據下列文獻所述方法來製備：Ingersoll, A. W. et. al., *Organic Syntheses 1932, XII*, 40-2 取代市售可得之



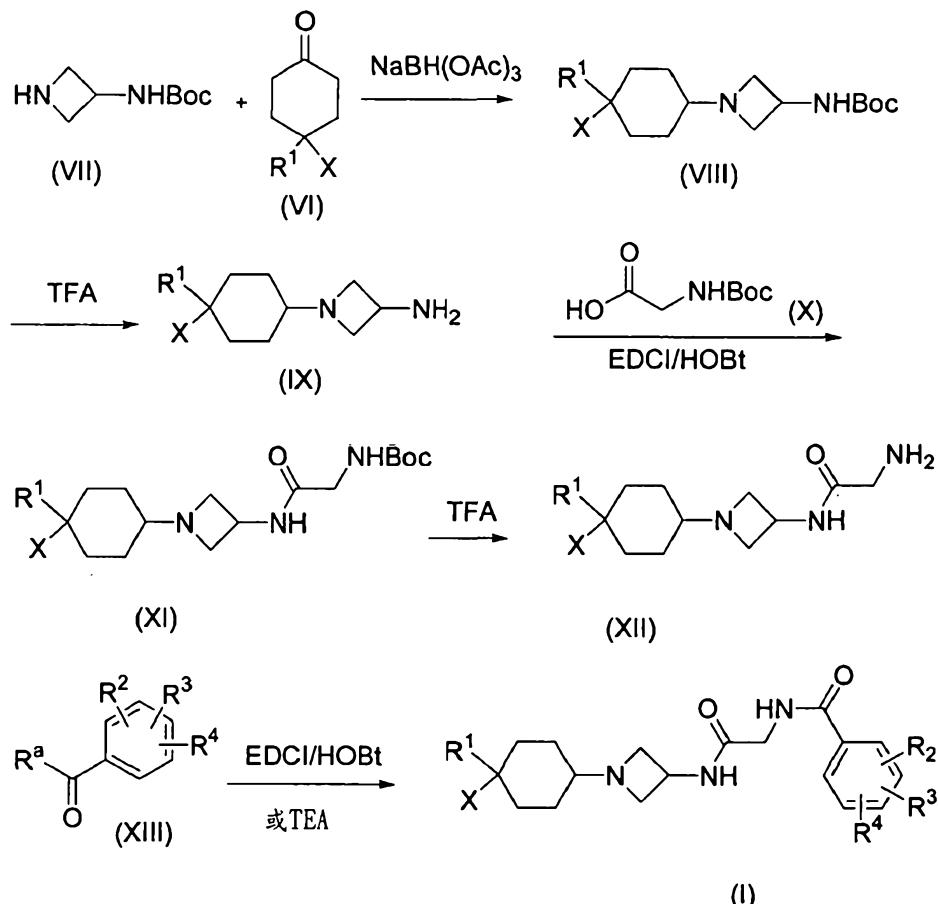
苯甲醯氯，該反應係於偶合劑如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 存在下，並在有機溶劑如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，而製得相應的醯胺(IV)。

將醯胺(IV)用酸如 1N HCl、1N H₂SO₄ 或三氟乙酸處理，並於有機溶劑如二乙基醚、THF、二氯甲烷或二噁烷(dioxane)中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生胺(V)。

將胺(V)與經適當取代之酮(VI)反應，並於還原劑如 NaBH₄、NaBH(CN)₃ 或 NaBH(OAc)₃ 存在下，於有機鹼如三乙胺、二乙丙基胺或 N-甲基嗎啉中，含有或不含分子篩且於有機溶劑如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之氣雜環丁烷(I)。

或者，式(I)化合物可根據方案 2 所概述之方法製備。

方案 2



其中 R^a 為 OH 或 Cl

將市售可得的氮雜環丁烷(VII)與經適當取代之酮(VI)反應，並於還原劑如 NaBH_4 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 或 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ，存在下，於有機鹼如三乙胺、二乙基丙基胺或 N -甲基嗎啉中，含有或不含分子篩且於有機溶劑如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中，於溫度範圍約 0 °C 至約 25 °C 下進行，以產生相應之氮雜環丁烷(VIII)。

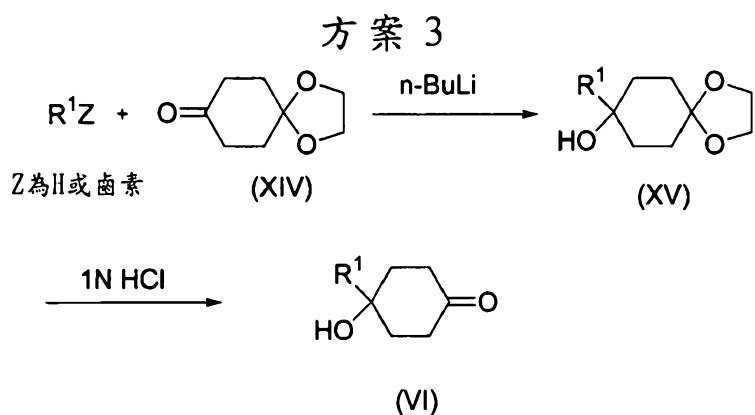
將氮雜環丁烷(VIII)用 1N HCl 、1N H_2SO_4 或三氟乙酸處理，並於有機溶劑如二乙基醚、THF、二氯甲烷或二噁烷中，在溫度範圍約 0 °C 至約 25 °C 下進行，以產生相應之胺(IX)。

將 胺 (IX) 與 酸 (X) 反 應，並 於 偶 合 劑 如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 存 在 下，於 有 機 溶 劑 如 THF、二 氯 甲 烷 或 1,2 二 氯 乙 烷 中，於 溫 度 範 圍 約 0°C 至 約 25°C 下 進 行，以 產 生 相 應 之 氮 雜 環 丁 烷 (XI)。

將 氮 雜 環 丁 烷 (XI) 用 1N HCl 或 H₂SO₄ 或 三 氣 乙 酸 處 理，並 於 有 機 溶 劑 如 二 乙 基 醚、THF、二 氯 甲 烷 或 二 噻 烷 中，於 溫 度 範 圍 約 0°C 至 約 25°C 下 進 行，以 產 生 相 應 之 胺 (XII)。

將 胺 (XII) 與 酸 (XIII) 反 應。當 R^a 為 OH 時，該 反 應 係 於 偶 合 劑 如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 存 在 下，並 在 有 機 溶 劑 如 THF、二 氯 甲 烷 或 1,2-二 氯 乙 烷 中，於 溫 度 範 圍 約 0°C 至 約 25°C 下 進 行。當 R^a 為 氯 時，該 反 應 係 於 有 機 鹼 如 三 乙 胺、二 乙 基 丙 基 胺 或 N-甲 基 嘧 咪 存 在 下，於 有 �机关 溶 劑 如 THF，二 氯 甲 烷 或 1,2-二 氯 乙 烷 中，於 溫 度 範 圍 約 0°C 至 約 25°C 下 進 行，以 產 生 相 應 之 氮 雜 環 丁 烷 (I)。

式 (I) 化 合 物 可 衍 生 自 酮 (VI)。(VI) 的 製 備 係 概 述 於 方 案 3 中。

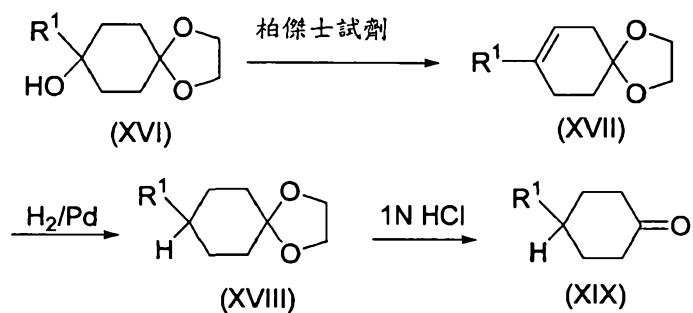


將市售可得之芳基鹵化物或芳基烷 R^1Z (其中 R^1 級如式(I)中所定義) 與市售可得之酮(XIV)反應，並在有機金屬劑如 $n\text{-BuLi}$ 、 $i\text{-PrMgBr}$ 或 $i\text{-PrMgCl}$ 存在下，於有機溶劑如醚、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 -78°C 至約 0°C 下進行，以產生相應之縮酮(ketal)(XV)。

將縮酮(XV)用酸如 1N HCl 或 1N H_2SO_4 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產相應之酮(VI)。

式(I)化合物可衍生自酮(XIX)。(XIX)之製備係概述於方案 4。

方案 4

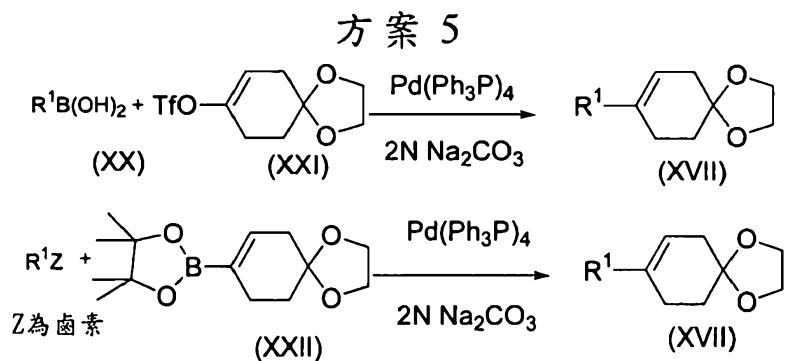


將縮酮(XVI)用脫水劑如柏傑士試劑(Burgess' reagent)處理，並在有機溶劑如醚、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之烯(XVII)。

將烯(XVII)用氫氣處理，並在壓力由約 5 至 50 psi 下且以 5 至 10% Pd/C 催化下，在有機溶劑如甲醇中，在溫度範圍約 25°C 至約 50°C 下進行，以產生相應之烷(XVIII)。

將烷(XVIII)用 1N HCl 或 1N H₂SO₄ 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，於溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之酮(XIX)。

此外，化合物(XVII)可根據方案 5 所概述的方法製備。



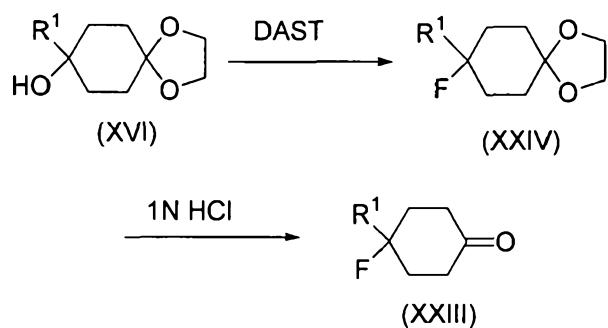
將市售可得之芳基硼酸(XX)（其中 R¹ 係如式(I)中所定義）與三氟甲磺酸乙烯酯(vinyl triflate)(XXI)反應，該乙烯基三氟甲磺酸酯係根據下列文獻之程序製備：Pearson, W. et. al., *J. Org. Chem.* 2004, 69, 9109-9122，並於催化劑如 Pd(Ph₃P)₄、PdCl₂(Ph₃P)₂ 或 PdCl₂(dppf)以及鹼如 2N Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 存在下，於有機溶劑如甲苯、二噁烷或 THF 中，於溫度範圍約 80°C 至約 120°C 下進行，以產生相應之烯(XVII)。

或者，將市售可得之芳基鹵化物或雜芳基鹵化物 R¹Z 與乙烯基硼酸酯(boronic ester)(XXII)反應，該乙烯基硼酸酯係根據下列文獻製備：Birch, A.M. et. al., PCT Int. Appl. 2006, WO 2006064189，並於催化劑如 Pd(Ph₃P)₄、PdCl₂(Ph₃P)₂ 或 PdCl₂(dppf)以及鹼如 2N

Na_2CO_3 或 K_2CO_3 存在下，於有機溶劑如甲苯、二噁烷或 THF 中，於溫度範圍約 80°C 至約 120°C 下進行，以產生相應之烯(XVII)。

式(I)化合物可衍生自酮(XXIII)。酮(XXIII)可根據方案 6 所概述的方法來製備。

方案 6

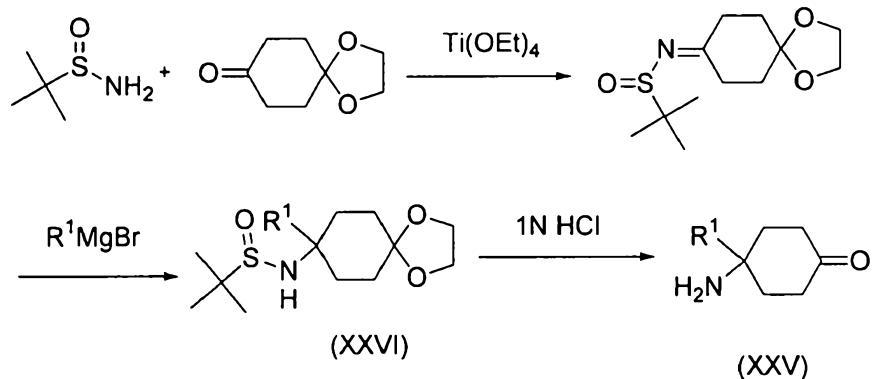


將縮酮(XVI)用氟化劑如 DAST 或三氟碘鎓氟化物處理，並在有機溶劑如二氯甲烷、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 -78°C 至約 0°C 下進行，以產生相應之氟化物(XXIV)。

將氟化物(XXIV)用酸如 1N HCl 或 1N H_2SO_4 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之酮(XXIII)。

式(I)化合物可衍生自酮(XXV)。酮(XXV)可根據方案 7 所概述的方法來製備。

方案 7



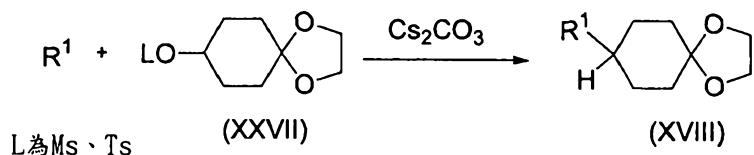
將市售可得之 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸醯胺與市售可得之 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-酮 (1,4-dioxa-spiro[4.5]decan-8-one) 反應，並於偶合劑如 $Ti(OEt)_4$ 或 $CuSO_4$ 存在下，於有機溶劑如二氯甲烷、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 $25^\circ C$ 至約 $80^\circ C$ 下進行，以產生 2-甲基-丙烷-2-亞磺酸(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-亞基)-醯胺 (2-methyl-propane-2-sulfinic acid (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-ylidene)-amide)。

將 2-甲基-丙烷-2-亞礦酸(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-亞基)-醯胺用有機金屬劑如 R^1MgBr 或 R^1Li 處理，並於有機溶劑如醚、THF 或二噁烷中，於溫度範圍約 $-78^\circ C$ 至約 $25^\circ C$ 下進行，以產生相應之礦醯胺(XXVI)。

將礦醯胺(XXVI)用酸如 1N HCl 或 1N H₂SO₄ 處理，並於有機溶劑如丙酮、乙腈或 THF 中，在溫度範圍約 0°C 至約 25°C 下進行，以產生相應之酮(XXV)。

式(I)化合物（其中 R¹ 結構透過 N 或 O 連結於該環己基環）可根據方案 8 所概述的方法製備。

方案 8



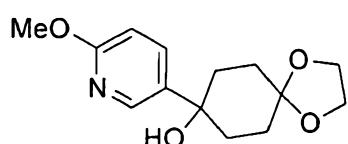
將市售可得之經 OH 或 NH 取代的 R^1 與烷基甲苯
礦酸酯或烷基甲礦酸酯(XXVII)反應，並於無機鹼如
 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 或 NaH 存在下，於有機溶劑如 DMF 或
THF 中，於溫度範圍約 $25^\circ C$ 至約 $80^\circ C$ 下進行，以產
生相應之縮酮(XVIII)。

實例

本發明的代表性化合物可依照下述之一般合成方法合成。式(I)化合物可透過熟悉該項技術者所知的方法製備。以下的實例僅意欲作為本發明的代表性例子，並不意欲為本發明之限制。

實例 1：N-({1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

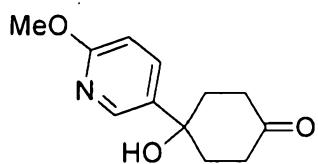
步驟 A : 8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-醇



將 5-溴-2-甲氧基-吡啶(Aldrich, 5.0 g, 26.6 mmol)於 THF 或醚(30 ml)中之溶液在溫度-78°C 下，用緩慢滴加的 *n*-BuLi (2.5 M 於己烷中，12 mL，30 mmol) 處理十分鐘。該反應於-78°C 下攪拌額外 20 分鐘。將 1,4-二
氧化雜-螺[4.5]癸-8-酮 (Aldrich, 4.37 g, 28 mmol) 於 THF(10 ml) 中之溶液緩慢滴加於該反應物中。添加之後，將該反應物於-78°C 下攪拌額外 2 小時。而後將該反應物以水中止(quenched)並溫熱至室溫。在真空中移除溶劑，並將該殘留物分配(partitioned)在乙酸乙酯及水間。將該有機層以鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色固體，該固體再藉由使用己烷以及乙酸乙酯 (由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱(Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)純化，而製得黃色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (m, 4H), 2.35 (s, br, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

步驟 B : 4-羥基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己酮

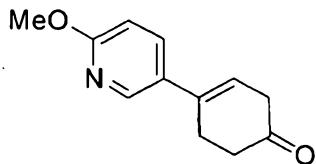


將如上述步驟所製備之 8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1,4-二
氧化雜-雜螺[4.5]癸-8-醇(4.00 g, 15.7 mmol)於室溫下用丙

酮(20 mL)中之 1N HCl 1 (~ 16 mL) 處理 4 小時。將該反應物以飽和 NaHCO₃ 溶液中和，並移除溶劑。將該殘留物分配在乙酸乙酯和水間。將該有機層以鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色固體，該固體再藉由使用己烷以及乙酸乙酯（由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯）之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱 (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) 純化，而製得淺黃色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (m, 4H)。

步驟 C : 4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯酮



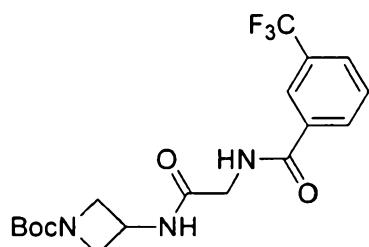
將於 THF (5 mL) 中之 4-羥基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己酮（如前述步驟製備者，750 mg, 3.40 mmol）於室溫下用柏傑士試劑 (Aldrich, 1.19 g, 5.0 mmol) 處理。將該反應物攪拌 10 小時。在真空中移除溶劑，並將該殘留物分配在乙酸乙酯和水間。將該有機層以鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色油，該油再藉由使用己烷以及乙酸乙酯（由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯）之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱

201105649

(Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)純化，而製得白色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.08 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

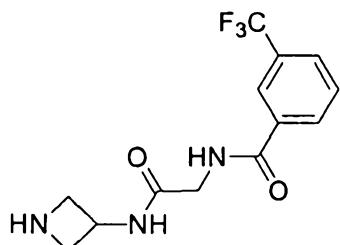
步驟 D : 3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯



將 3-胺基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(AstaTech, 1.2 g, 6.97 mmol)以及 (3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-乙酸(Bionet Building Blocks, 1.57 g, 6.36 mmol)在室溫下用 DCM 中的 EDCI(Aldrich, 1.57 g, 6.36 mmol)及 HOBT (Aldrich, 1.22 g, 6.36 mmol)處理四小時。將該反應溶液分配在 DCM 及水間。將有機層以鹽水洗滌、以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮後得到黃色油，之後藉由使用己烷及乙酸乙酯(由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯)之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱(Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)純化，而製得白色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

步驟 E : N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯
甲醯胺游離鹼、HCl 及 TFA 鹽



將如上述步驟所製備之 3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(7.5 g, 18.7 mmol)於室溫下溶於在二噁烷(5 mL)及 MeOH (20 mL)中的 4N HCl。將該反應攪拌額外 4 小時。移除溶劑後，將該殘留物烘乾而製得 HCl 鹽(黃色泡沫)之標題化合物。

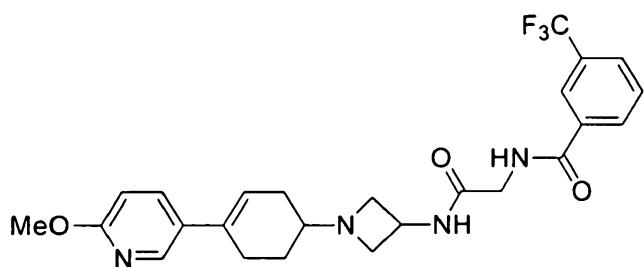
將 3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯基胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(2.10 g, 5.24 mmol)在室溫下溶於 1:1 之 TFA 與 DCM 之混合溶液(10 mL)中。將該反應攪拌額外 2 小時。移除溶劑後，將該殘留物烘乾而製得含額外 TFA 之 TFA 鹽(無色油)的標題化合物。

將於 MeOH 中的鹽用固體之 Na₂CO₃處理整夜而得到游離鹼。濾出固體並將該殘餘物烘乾而製得用於示性分析

之標題化合物。該 HCl 及 TFA 鹽一般用於進一步的反應。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.15 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

步驟 F : N-({1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

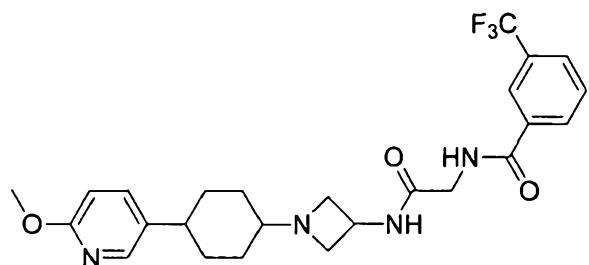


將於 DCM (15 mL) 中之 4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯酮 (如步驟 C 中所製備者, 1.02 g, 5.02 mmol) 及 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的 HCl 鹽 (如上述步驟所製備者, 2.54 g, 7.53 mmol) 用 TEA (2.80 mL, 20 mmol) 處理 10 分鐘，接著在室溫下用 NaBH(OAc)₃ (Aldrich, 3.20 g, 15 mmol) 另處理四小時。以飽和碳酸氫鈉中止該反應。將有機層分離且將水層用氯仿/IPA 「雞尾酒(cocktail)混合物」 (~ 3:1, v/v) 萃取三次。合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮而製得粗產物，該粗產物而後使用乙酸乙酯及在 MeOH 中之 7N NH₃ 作為沖提液 (由純乙酸乙酯至在乙

201105649

酸乙酯中之 MeOH 中的 5% 7N NH₃) 並藉由 CombiFlash® 系統純化，以提供白色固體之標題化合物。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.92 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.28 (m, 1H)。

步驟 G : N-({1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷
-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



驅使於 MeOH (40 mL) 中之得自步驟 B 的 N-({1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-enyl]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (如上述步驟所製備者, 500 mg, 1.02 mmol) 通過 H-Cube®連續流氫化反應器 (ThalesNano, Budapest, Hungary), 並在全氫模式及室溫下使用 5% Pd/C 匣進行。將所得溶液使用乙酸乙酯及在 MeOH 中之 7N NH₃ 作為沖提液 (由純乙酸乙酯至

201105649

在乙酸乙酯中之 MeOH 中的 5% 7N NH₃)，並藉由 CombiFlash® 系統純化並濃縮，以提供白色固體之兩標題化合物。

1a：來自矽膠管柱之較低極性異構物

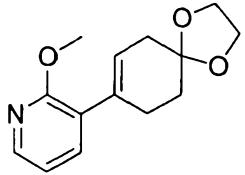
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.25 (s, br, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.65 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 4H)。

1b：來自矽膠管柱之較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.19 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

實例 2：N-({1-[4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

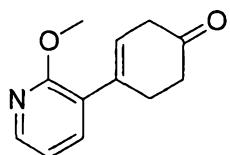
步驟 A：3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-2-甲氧基-吡啶



將肆三苯基膦鉑(120 mg, 0.10 mmol)、二噁烷(10 mL)及碳酸鈉水溶液(4.00 mL, 8.00 mmol, 2N)添加至三氟-甲磺酸 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基酯（根據下列文獻製備：JOC, 69, 3943, 2004, 1.27 g, 3.47 mmol）與2-甲氧基吡啶-3-硼酸(Aldrich, 637 mg, 4.17 mmol)之混合物中。在氫氣中將該反應混合物加熱至 100°C 持續 16 小時，而後冷卻至室溫並以乙酸乙酯萃取。將該有機層以鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)並在真空中濃縮。該殘留物藉由快速層析法(flash chromatography, SiO_2 , 0 至 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)純化，以提供無色油之 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-2-甲氧基-吡啶。

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.04 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.2, 4.9$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.99 - 4.07 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 2.46 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 1.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

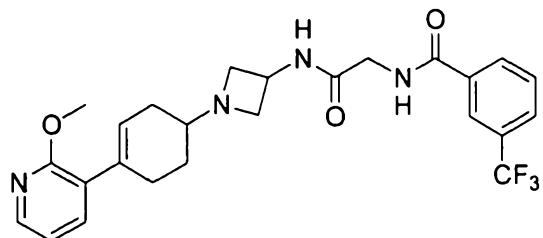
步驟 B : 4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯酮



將 HCl 水溶液(5 mL, 5 mmol, 1M)添加至於乙腈中之 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-2-甲氧基-吡啶（如上述步驟所製備者，211 mg, 0.854 mmol）的混合物中。將該混合物在室溫下攪拌直至 HPLC 顯示起始材料耗盡。將該混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取。將該有機層用鹽水洗滌、用無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮。該殘留物藉由快速層析法(flash chromatography, SiO₂, 0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化，以提供 4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯酮。

LCMS (ESI, M/Z): 204 (MH⁺)。

步驟 C : N-({1-[4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



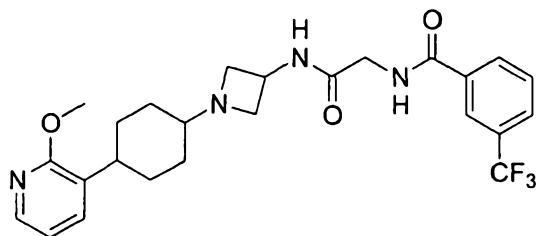
呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法由 4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺之還原性胺化反應而製得。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.12 (s, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 2H),

201105649

7.39 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.2, 4.9$ Hz, 1H), 5.76 - 5.82 (m, 1H), 4.52 - 4.64 (m, 1H), 4.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.86 - 3.98 (m, 4H), 3.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 4H), 1.76 - 1.98 (m, 2H), 1.41 (none, 1H); LCMS (ESI, M/Z): 489 (MH $^{+}$)。

步驟 D : N -($\{1-[4-(2-\text{甲氧基}-\text{吡啶}-3-\text{基})-\text{環己基}]-\text{氮雜環丁烷}-3-\text{基}\}$ -甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

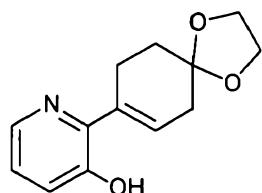


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 N -(1-[4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-環己-3-烯基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺（如上述步驟所製備者）之氫化反應而製得。

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.13 (s, 1H), 7.95 - 8.06 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 1H), 6.76 - 6.88 (m, 1H), 5.78 (br. s., 1H), 4.47 - 4.66 (m, 1H), 4.19 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.55 - 3.75 (m, 2H), 2.96 - 3.10 (m, 2H), 1.06 - 2.53 (series of m, 9H)；LCMS (ESI, M/Z): 491 (MH $^{+}$)。

實例 3：N-({1-[4-(3-羥基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-3-醇

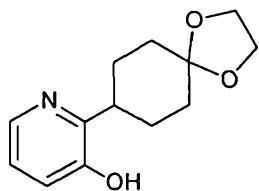


將 8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯(8-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-7-ene)（如下列文獻所述者製備：PCT Int. Appl. WO2006064189，0.292 g, 1.10 mmol)、2-碘-3-羥基吡啶(Aldrich, 0.177 g, 0.801 mmol)以及肆(三苯基膦基)鈀(0) (Aldrich, 0.048 g, 0.042 mmol)溶於 1,4-二噁烷(9 mL)中、用 2M 之 Na_2CO_3 水溶液(2.0 mL, 4.0 mmol)處理、用氫氣鼓泡數分鐘並在迴流冷凝器中加熱至 100 °C 持續 24 小時。在冷卻至周圍溫度後，將該反應物用水(30 mL)稀釋、用二氯甲烷萃取三次、將水層酸化至約 pH 7、用二氯甲烷再多萃取兩次，並且將合併之有機層用鹽水洗滌、用 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮，而製得橘色油。此物用薄層層析法在矽膠(EtOAc)上純化，而製得黃色固體之該標題化合物。

201105649

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.16 (dd, *J*=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 0 H), 7.07 (dd, *J*=8.2, 4.7 Hz, 1 H), 5.95 - 6.09 (m, 2 H), 4.03 (s, 4 H), 2.73 (dddd, *J*=6.4, 4.4, 2.2, 2.0 Hz, 2 H), 2.49 (d, *J*=2.8 Hz, 2 H), 1.96 (t, *J*=6.6 Hz, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₁₃H₁₅NO₃：233；實測值：234 (M+H)。

步驟 B : 2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-醇



成白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 的程序自 2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-3-醇 (如上述步驟所製備者) 的氫化反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-d₃) δ 8.05 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.06 (dd, *J*=8.1, 4.5 Hz, 1 H), 3.86 - 3.99 (m, 4 H), 3.12 (tt, *J*=11.7, 3.7 Hz, 1 H), 1.72 - 1.94 (m, 6 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₁₃H₁₇NO₃ 計算值：235；實測值：236 (M+H)。

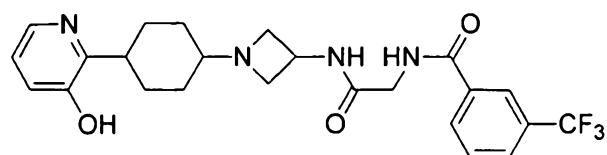
步驟 C : 4-(3-羥基-吡啶-2-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 的程序自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-醇（如上述步驟所製備者）的去保護反應(deprotection)而製得。

^1H NMR (400 MHz, ACETONITRILE- d_3) δ 7.94 (dd, $J=4.7, 1.4$ Hz, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 7.07 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1 H), 6.96 (dd, $J=8.1, 4.5$ Hz, 1 H), 3.46 (tt, $J=11.2, 3.7$ Hz, 1 H), 2.34 - 2.52 (m, 2 H), 2.22 - 2.34 (m, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ 計算值：191；實測值：192 ($\text{M}+\text{H}$)。

實例 D : N -({1-[4-(3-羥基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(3-羥基-吡啶-2-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N -(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-*d*₃) δ 7.95 (s, 1 H), 7.89 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J*=4.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 6.89 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1 H), 6.83 (br. s., 1 H), 6.78 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.18 (m, *J*=6.9, 6.9, 6.9, 6.9, 6.8 Hz, 1 H), 3.75 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.42 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 2.82 - 2.89 (m, 1 H), 2.61 - 2.74 (m, 2 H), 2.18 (br. s., 1 H), 1.51 (br. s., 2 H), 1.15 - 1.38 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₄H₂₇N₄O₃F₃ 計算值：476；實測值：477(M+H)。

步驟 E : *N*-(*{1-[4-(3-羥基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺之半琥珀酸
(hemisuccinate) 鹽*

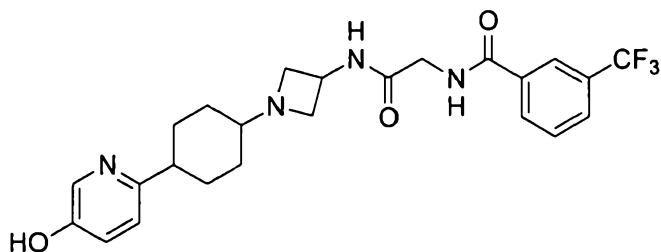
將上述步驟之產物(0.556 g, 1.17 mmol)與琥珀酸(0.069 g, 0.585 mmol)溶於 2-丙醇中，在真空中濃縮至乾燥，溶於乙腈/水(100 mL)，冷卻至-78°C (乾冰/丙酮) 直至完全結凍並於冷凍乾燥器中冷凍乾燥 18 小時，而製得絨毛狀白色非晶型粉末(672 mg)之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.63 (br. s., 1 H), 9.02 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 2 H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J*=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 6.99 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 3.88 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.77 (spt, *J*=6.1 Hz, 0.5 H [2-PrOH]), 3.55 (t, *J*=6.8 Hz, 2 H), 3.02 (m, 1 H), 2.86 (br. s., 2 H), 2.31 - 2.42 (m, 3 H),

201105649

1.79 - 1.96 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.29 - 1.51 (m, 4 H),
1.04 (d, $J=6.1$ Hz, 3 H [2-PrOH])。ESI-MS (m/z)：對於
 $C_{24}H_{27}N_4O_3F_3$ 計算值：476；實測值：477(M+H)。

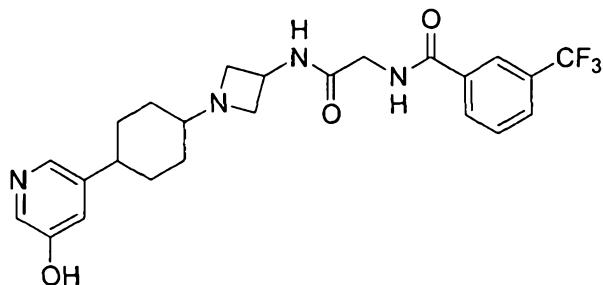
**實例 4：N-({1-[4-(5-羥基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺之半琥珀酸
(hemisuccinate)鹽**



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A-E 所述者
自 2-溴-5-羥基吡啶(Aldrich)而製得。

1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.54 (br. s., 1 H),
9.00 (t, $J=5.8$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H),
8.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.02 (dd, $J=2.7, 0.6$ Hz, 1 H),
7.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.74 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 6.98 -
7.08 (m, 2 H), 4.28 (sxt, $J=7.0$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J=5.8$ Hz,
2 H), 3.53 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 2.76 - 2.91 (m, 2 H), 2.54 -
2.61 (m, 1 H), 2.39 (s, 2 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.72 -
1.90 (m, 2 H), 1.53 - 1.67 (m, 2 H), 1.33 - 1.50 (m, 4 H)。
ESI-MS (m/z)：對於 $C_{24}H_{27}N_4O_3F_3$ 計算值：476；實測
值：477(M+H)。

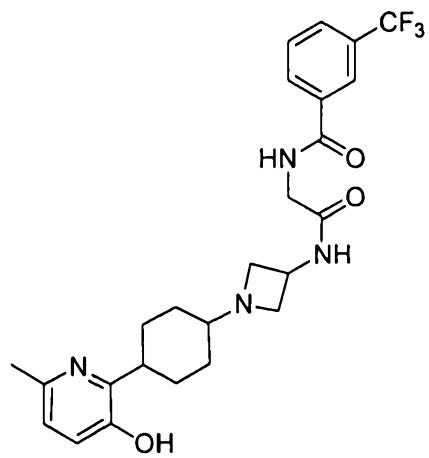
實例 5：N-({1-[4-(5-羥基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 至 D 所述者自 5-溴-3-羥基吡啶(Aldrich)而製得。

^1H NMR (400 MHz, *METHANOL-d*₄) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.70 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.17 (t, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J*=2.1 Hz, 1 H), 4.52 (quin, *J*=7.2 Hz, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 3.55 - 3.67 (m, 1 H), 2.47 - 2.57 (m, 1 H), 2.00 - 2.11 (m, 2 H), 1.71 - 1.93 (m, 4 H), 1.48 - 1.65 (m, 4 H), 1.33 - 1.48 (m, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₄H₂₇N₄O₃F₃ 計算值：476；實測值：477(M+H)。

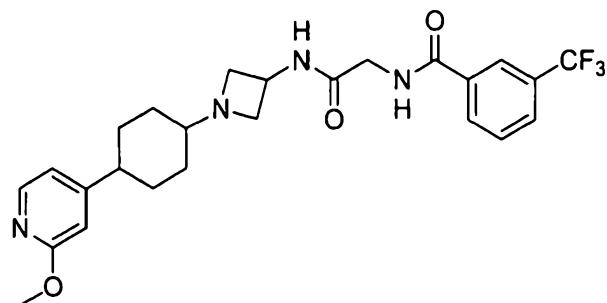
實例 6：N-({1-[4-(3-羥基-6-甲基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈金色固體之標題化合物係如實例 2 之步驟 A 至 D 所述者自 5-溴-3-羥基吡啶(Ryan Scientific)而製得。

^1H NMR (400 MHz, *CHLOROFORM-d*) δ ppm 8.19 (s, 1 H), 8.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.59 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.05 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.73 (s, 3 H), 4.25 (d, *J*=5.1 Hz, 2 H), 3.71 (m, 4 H), 2.39 - 2.45 (m, 2 H), 1.96 - 2.08 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H), 1.51 - 1.76 (m, 5 H)。ESI-MS (m/z) : 對於 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$ 計算值 : 490 ; 實測值 : 491(M+H)。

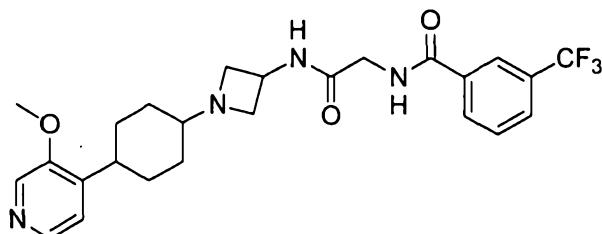
實例 7 : N-({1-[4-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 至 D 所述者自 4-碘-2-甲氧基吡啶(Aldrich)而製得。

^1H NMR (400 MHz, *CHLOROFORM-d*) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 8.00 - 8.08 (m, 2 H), 7.77 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.44 (br. s., 1 H), 6.82 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 4.50 - 4.66 (m, 1 H), 4.19 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.87 - 3.96 (m, 4 H), 3.63 - 3.82 (m, 2 H), 2.41 - 2.51 (m, 1 H), 1.79 - 1.97 (m, 3 H), 1.70 (m, 2 H), 1.36 - 1.63 (m, 5 H)。ESI-MS (*m/z*)：對於 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3$ 計算值：490；實測值：491(M+H)。

實例 8：N-(1-[4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 至 D 所述者自 4-溴-3-甲氧基吡啶(Aldrich)而製得。

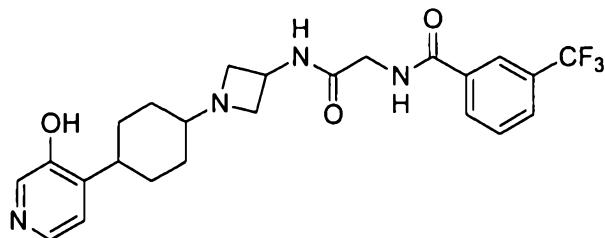
^1H NMR (400 MHz, *CHLOROFORM-d*) δ ppm 8.22 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.02 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.42 (t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 4.56 (sxt,

201105649

$J=6.6$ Hz, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.84 - 3.04 (m, 3 H), 2.30 - 2.37 (m, 1 H), 1.88 (m, 3 H), 1.64 - 1.77 (m, 3 H), 1.47 - 1.54 (m, 2 H)。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{25}H_{29}N_4O_3F_3$ 計算值：490；實測值：491(M+H)。

實例 9：N-({1-[4-(3-羥基-吡啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



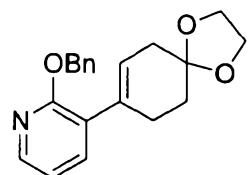
將 N-(1-[4-(3-甲氧基-吡啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (0.101 g, 0.206 mmol, 如實例 8 所述者製備) 在 Ar 中溶於無水二氯甲烷(10 mL)，使用於二氯甲烷(Aldrich, 2.00 mL, 1.66 mmol)中之 0.83 N 三溴化硼處理並在周圍溫度下攪拌 24 小時。以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液中止後，將該反應物在周圍溫度下攪拌 30 分鐘並用 3:1 EtOAc/2-丙醇萃取三次。合併之有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮後得到金色膠，該金色膠藉由製備型薄層層析法在矽膠管柱(15% MeOH 於 CH_2Cl_2 , 0.6N 氨中)純化，而製得呈淺黃色固體之標題化合物。

201105649

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 9.01 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.18 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.89 - 7.99 (m, 2 H), 7.74 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 4.28 (sxt, J=7.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 3.51 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 2.70 - 2.89 (m, 3 H), 2.26 - 2.38 (m, 1 H), 1.58 - 1.76 (m, 4 H), 1.31 - 1.50 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₄H₂₇N₄O₃F₃ 計算值：476；實測值：477(M+H)。

實例 10：N-({1-[4-(2-羥基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：2-苄氨基-3-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶

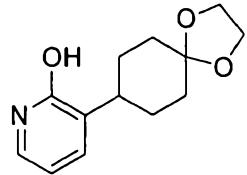


呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 所述者自 2-苄氨基-3-溴-吡啶(Alfa Aesar)而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 324 (MH⁺)。

步驟 B：3-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-醇

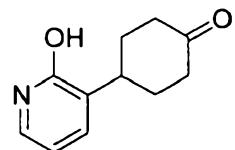
201105649



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟G所述方法自 2-苄氧基-3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH⁺)。

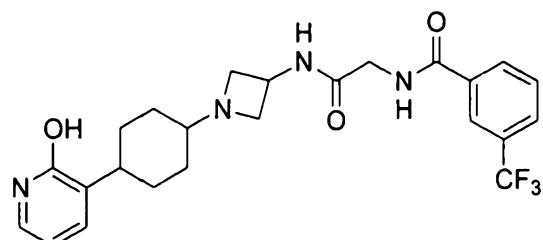
步驟 C : 4-(2-羥基-吡啶-3-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-醇（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 192 (MH⁺)。

步驟 D : N-({1-[4-(2-羥基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

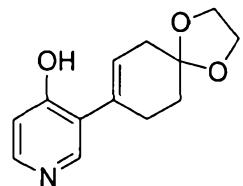


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(2-羥基-吡啶-3-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 477 (MH⁺)。

實例 11：N-({1-[4-(4-羥基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

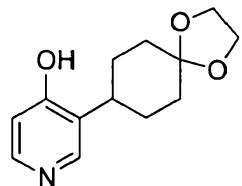
步驟 A : 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-4-醇



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 所述者自 4-羥基-3-溴-吡啶 (SynChem) 而製得。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 7.89 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 6.76 - 6.90 (m, 1H), 5.89 - 6.04 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.55 - 2.72 (m, 2H), 2.42 (br. s., 2H), 1.87 (s, 2H)。LCMS (ESI, M/Z): 234 (MH⁺)。

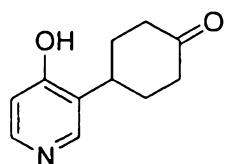
步驟 B : 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-4-醇



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟G所述方法自 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-4-醇（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 7.81 - 7.94 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.88 - 4.04 (m, 4H), 2.92 - 3.10 (m, 1H), 1.80 - 2.02 (m, 4H), 1.52 - 1.80 (m, 4H)。LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH $^+$)。

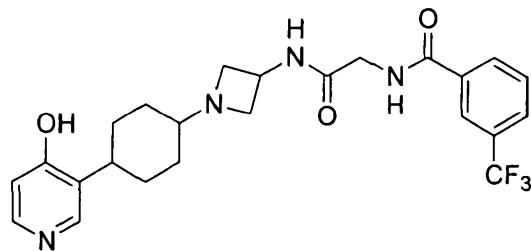
步驟C：4-(4-羥基-吡啶-3-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-4-醇（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 192 (MH $^+$)。

步驟D： N -({1-[4-(4-羥基-吡啶-3-基)-環己基]-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

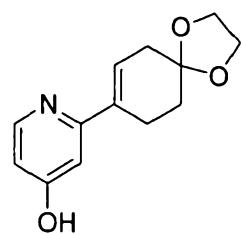


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(4-羥基-吡啶-3-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺之還原性胺化反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 477 (MH⁺)。

實例 12：N-({1-[4-(4-羥基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-4-醇



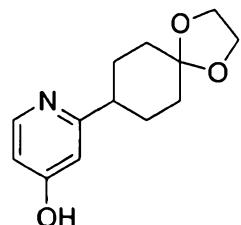
呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者自 2-溴-吡啶-4-醇 (SynChem) 而製得。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.05 - 8.14 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 - 7.06 (m, 1H), 6.54 - 6.69 (m, 1H), 3.99 (s,

201105649

4H), 2.83 - 2.95 (m, 1H), 2.58 - 2.69 (m, 2H), 2.52 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.90 (s, 2H). LCMS (ESI, M/Z): 234 (MH⁺)。

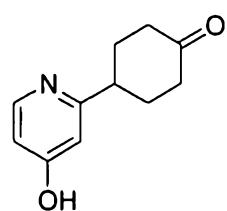
步驟 B : 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-4-醇



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-4-醇（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

¹H NMR (CHLOROFORM-d) δ: 8.07 - 8.16 (m, 1H), 7.07 (none, 2H), 3.50 (s, 4H), 2.82 - 3.01 (m, 0H), 1.94 - 2.04 (m, 2H), 1.84 (s, 4H), 1.57 - 1.76 (m, 2H). LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH⁺)。

步驟 C : 4-(4-羥基-吡啶-2-基)-環己酮

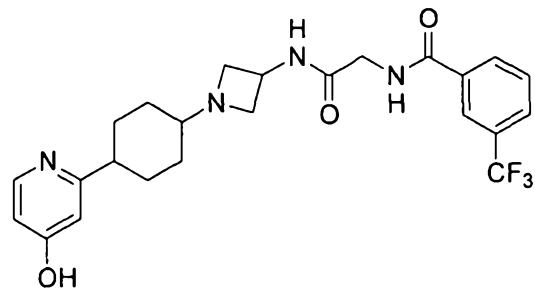


201105649

呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-4-醇（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 8.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 5.8, 2.3$ Hz, 1H), 2.66 - 2.81 (m, 1H), 1.60 - 2.04 (series of m, 8H)。LCMS (ESI, M/Z): 192 (MH $^+$)。

步驟 D : N -({1-[4-(4-羥基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

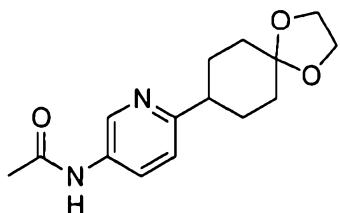


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(4-羥基-吡啶-2-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N -(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺之還原性胺化反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 477 (MH $^+$)。

實例 13: N -({1-[4-(5-乙醯基胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

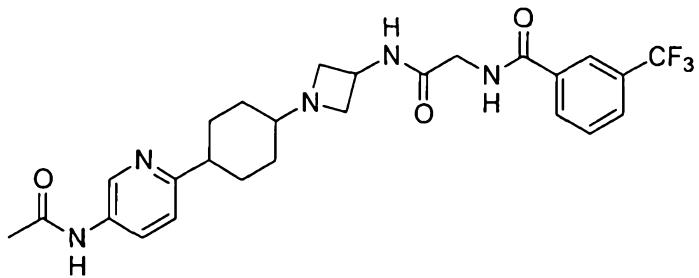
步驟 A : *N*-[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-乙醯胺



將 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基胺 (0.158 g, 0.675 mmol, 如實例 3：步驟 A 至 B 所述者自 5-胺基-2-溴吡啶所製備者, Aldrich) 溶於無水二氯甲烷(10 mL)中，用乙酐(Aldrich, 0.080 mL, 0.846 mmol)處理並在 Ar 中與周圍溫度下攪拌 18 小時。將該反應物以飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應，二氯甲烷萃取三次，並將合併之有機層用鹽水洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並將該濾液在真空中濃縮，而製得呈灰白色固體之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, *CHLOROFORM-d*) δ ppm 8.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.07 (dd, $J=8.6, 2.5$ Hz, 1 H), 7.42 (br. s., 1 H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 1.77 - 1.91 (m, 4 H), 1.63 - 1.77 (m, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ 計算值：276；實測值：277($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 B : *N*-({1-[4-(5-乙醯基胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

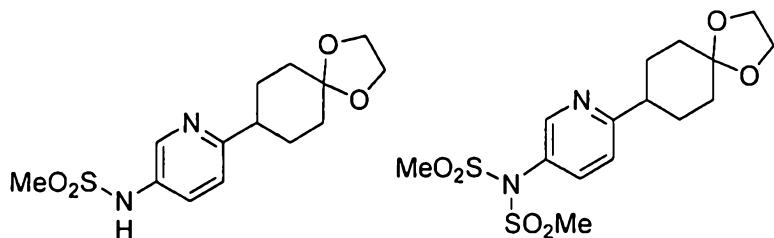


呈淺黃色固體之標題化合物係如實例 3：步驟 C 至 D 所述者自 N-[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-乙醯胺（如上述步驟所製備者）而製得。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.07 (s, 1 H), 9.03 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 8.41 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.98 (m, 2 H), 7.75 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 3.88 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H), 3.49 - 3.62 (m, 2 H), 2.83 (br. s., 1 H), 2.56 - 2.69 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.77 - 1.93 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.35 - 1.56 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3$ 計算值：517；實測值：518($\text{M}+\text{H}$)。

實例 14：N-({1-[4-(5-雙-甲礦醯基-胺基-吡啶-2-基)-環己基]- 氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A： N -[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-甲礦
醯胺以及 N -[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-雙
-(甲礦醯基)-醯胺



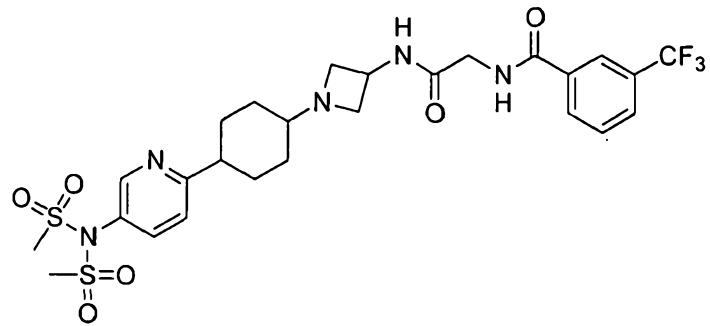
將 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基胺 (0.158 g, 0.675 mmol, 如實例 2：步驟 A 至 B 所述者自 5-胺基-2-溴吡啶所製備者) 溶於無水二氯甲烷(10 mL)中，用乙酐(0.20 mL, 1.43 mmol)與甲磺醯氯(Aldrich, 0.065 mL, 0.837 mmol)處理並在 Ar 中與周圍溫度下攪拌 2 天。將該反應在真空中濃縮至乾燥並藉由製備型薄層層析法在矽膠(1:1 EtOAc:CH₂Cl₂)上純化，而製得慢速移動(slow-running)之白色針狀單-磺醯胺以及快速移動之非晶型白色粉末狀的雙-磺醯胺。

N-[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-甲磺醯胺
ESI-MS (m/z)：對於 C₁₄H₂₀N₂O₄S 計算值：312；實測值：313(M+H)。

N-[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-雙-(甲磺醯基)-醯胺

ESI-MS (m/z)：對於 C₁₅H₂₂N₂O₆S₂ 計算值：390；實測值：391(M+H)。

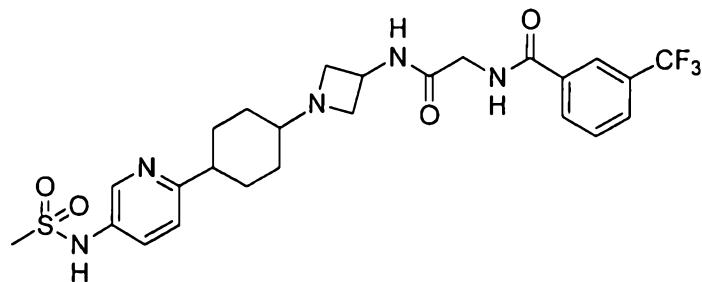
步驟 B : N-(1-[4-(5-雙-甲磺醯基-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



標題化合物係如實例 3：步驟 C 至 D 所述者自 N-[6-(1,4-二氳雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-雙-(甲磺醯基)-醯胺（如上述步驟所製備者），並藉由製備型薄層層析法在矽膠(15% MeOH in CH₂Cl₂)上純化，而製得黃橘色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.01 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J*=8.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.74 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 3.88 (d, *J*=6.1 Hz, 2 H), 3.56 (s, 6 H), 3.49 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.77 (m, 3 H), 2.31 (br. s., 1 H), 1.83 - 1.97 (m, 2 H), 1.58 - 1.69 (m, 2 H), 1.39 - 1.58 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₆H₃₂N₅O₆F₃S₂ 計算值：631；實測值：632(M+H)。

實例 15：N-({1-[4-(5-甲磺醯基-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



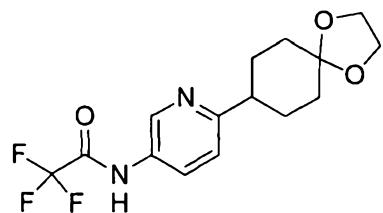
標題化合物係如實例 3：步驟 C 至 D 所述者自 N-[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基吡啶-3-基]-甲礦醯胺（如實例 14 之步驟 A 所製備者），並藉由製備型薄層層析法在矽膠 (15% MeOH in CH₂Cl₂) 上純化，而製得淺黃色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.81 (br. s., 1 H), 9.02 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 8.32 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.18 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.74 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.5, 2.7 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.27 (sxt, *J*=7.1 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.50 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.78 (t, *J*=6.4 Hz, 2 H), 2.56 - 2.70 (m, 1 H), 2.30 (br. s., 1 H), 1.75 - 1.93 (m, 2 H), 1.55 - 1.68 (m, 2 H), 1.35 - 1.55 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₅H₃₀N₅O₄F₃ 計算值：553；實測值：554(M+H)。

實例 16：N-[(1-{4-[5-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-吡啶-2-基]-環己基}-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A : *N*-[6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-2,2,2-

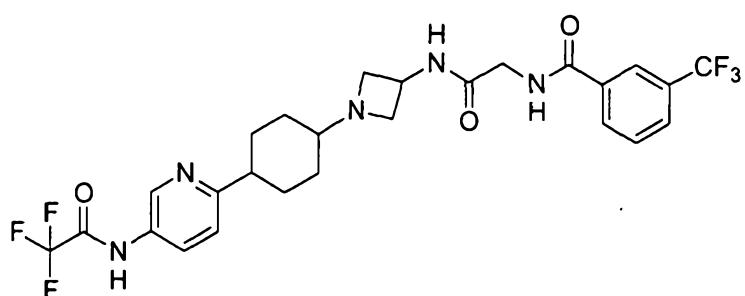
三氟-乙醯胺



將 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基胺 (0.148 g, 0.632 mmol, 如實例 3：步驟 A 至 B 所述者自 5-胺基-2-溴吡啶所製備者) 在 Ar 中溶於無水二氯甲烷(10 mL)中，用三氟乙酐(Aldrich, 0.100 mL, 0.720 mmol)處理並於 50°C 下在迴流冷凝器中攪拌 3 天。將該反應冷卻至周圍溫度，用二氯甲烷稀釋，用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌、該水層用二氯甲烷萃取兩次，並且將合併之有機層用鹽水洗滌、以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且將該濾液在真空中濃縮，而製得呈淺黃色固體之標題化合物。

ESI-MS (m/z)：對於 C₁₅H₁₇N₂O₃F₃ 計算值：330；實測值：331(M+H)。

步驟 B : N-[{(1-{[4-{[(2,2,2-三氟-乙醯基)氨基]-吡啶-2-基]-環己基}-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯}胺

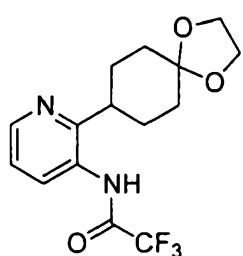


標題化合物係如實例 3：步驟 C 至 D 所述者自 N-[6-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-乙醯胺（如上述步驟所製備者），並藉由製備型薄層層析法在矽膠(3:2:1 MeCN:CH₂Cl₂:MeOH)上純化，而製得淺黃色固體。

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 11.45 (br. s., 1 H), 9.07 (m, 1 H), 8.72 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.45 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.98 (dt, *J*=8.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.75 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.83 - 3.94 (m, 3 H), 2.58 - 2.79 (m, 1 H), 1.82 - 2.01 (m, 3 H), 1.39 - 1.74 (m, 5 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₆H₂₇N₅O₃F₆ 計算值：571；實測值：572(M+H)。

實例 17：N-[(1-{4-[3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-吡啶-2-基]-環己基}-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲
醯胺

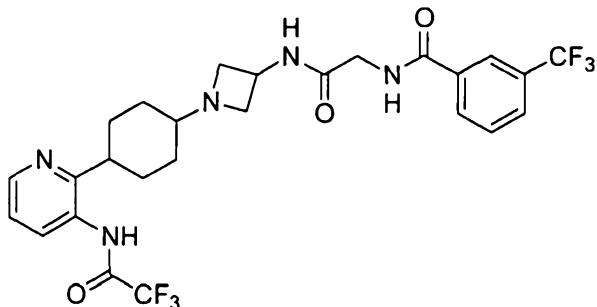
步驟 A：N-[2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-2,2,2-
三氟-乙醯胺



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 至 B 與實例 16 之步驟 A 所述者自 3-胺基-2-溴吡啶(Aldrich)而製得。

ESI-MS (*m/z*)：對於 $C_{15}H_{17}N_2O_3F_3$ 計算值：330；實測值：331($M+H$)。

步驟 B : $N-[(1-\{4-[3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-吡啶-2-基]-環己基}-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-$ 三氟甲基-苯甲醯胺



標題化合物係如實例 3: 步驟 C 至 D 所述者自 $N-[2-(1,4-\text{二}\text{氧}\text{雜}\text{-}\text{螺}[4.5]\text{癸}-8\text{-基}-\text{吡啶}-3\text{-基}]-2,2,2-\text{三}\text{氟}\text{-乙}\text{醯}\text{胺}$ (如上述步驟所製備者)，並藉由製備型薄層層析法在矽膠(3:2:1 MeCN:CH₂Cl₂:MeOH)上純化，而製得淡桃紅色固體。

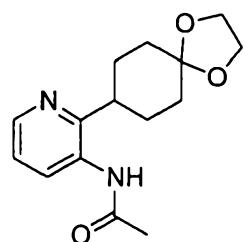
¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 11.21 (br. s., 1 H), 9.08 (br. s., 1 H), 8.50 - 8.55 (m, 1 H), 8.39 - 8.50 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.20 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H),

201105649

7.32 (dd, $J=6.9, 5.2$ Hz, 1 H), 4.20 - 4.55 (m, 1 H), 3.89 (d, $J=5.6$ Hz, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 1.65 - 1.98 (m, 4 H), 1.16 - 1.64 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 $C_{26}H_{27}N_5O_3F_6$ 計算值：571；實測值：572(M+H)。

實例 18：N-({1-[4-(3-乙醯基胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

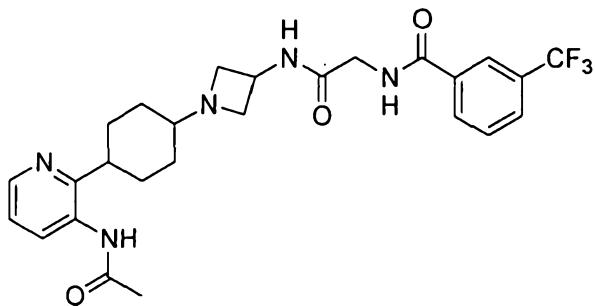
步驟 A： $N-[2-(1,4-\text{二}\text{氧}\text{雜}\text{-}\text{螺}[4.5]\text{癸}-8\text{-基})-\text{吡啶-3-基}]\text{-乙酰胺}$



呈白色固體之標題化合物係如實例 2 之步驟 A 至 B 與實例 13 步驟 A 所述者自 3-胺基-2-溴吡啶(Aldrich)而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{15}H_{20}N_2O_3$ 計算值：276；實測值：277(M+H)。

步驟 B： $N-(\{1-[4-(3-\text{乙酰基胺基-吡啶-2-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基胺甲酰基}-甲基)-3-\text{三氟甲基-苯甲酰胺}$



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (s, 1 H), 9.03 (t, *J*=5.6 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 8.33 (dd, *J*=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.75 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J*=8.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.18 - 4.38 (m, 1 H), 3.89 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.42 - 3.59 (m, 2 H), 2.94 (t, *J*=11.5 Hz, 1 H), 2.66 - 2.88 (m, 2 H), 2.22 - 2.41 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.57 - 1.75 (m, 2 H), 1.33 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₆H₃₀N₅O₃F₃ 計算值：517；實測值：518(M+H)。

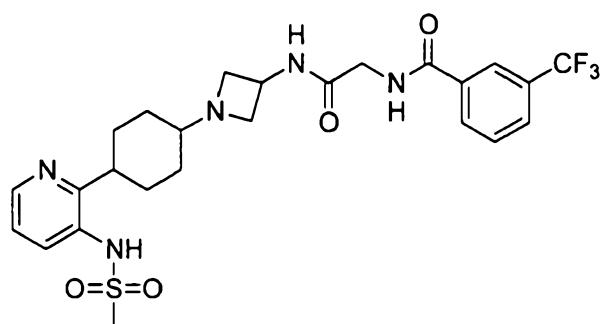
實例 19:N-({1-[4-(3-甲磺醯胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環
丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A : N-[2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-甲磺
醯胺



將 2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基胺 (0.141 g, 0.603 mmol, 如實例 3：步驟 A 至 B 所述者自 3-胺基-2-溴吡啶所製備者) 在 Ar 中溶於無水二氯甲烷(10 mL)中，用甲磺醯氯(0.155 mL, 1.48 mmol)與幾滴無水吡啶處理並在周圍溫度下攪拌 24 小時。將該反應物用飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應，水層用二氯甲烷萃取三次，並將合併之有機層用鹽水洗滌、以 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並將該濾液在真空中濃縮，而製得呈極具吸濕性黃色固體之標題化合物。ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 計算值：312；實測值：313($\text{M}+\text{H}$)。

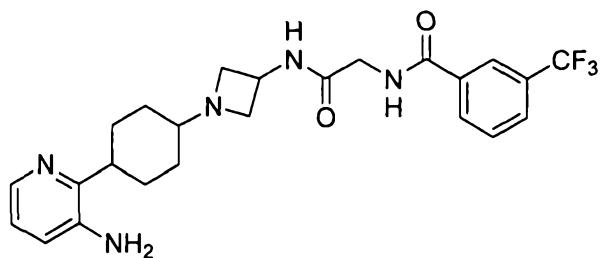
步驟 B： N -({1-[4-(3-甲磺醯胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈灰白色固體之標題化合物係如實例 3：步驟 C 至 D 所述者自 N-[2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-3-基]-甲礦醯胺（如上述步驟所製備者）而製得。

¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 9.03 (t, *J*=5.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, *J*=4.7, 1.6 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.75 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.21 (dd, *J*=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.29 (sxt, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.52 (m, 2 H), 3.16 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.82 (m, 2 H), 2.26 - 2.41 (m, 1 H), 1.83 - 2.00 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H), 1.37 - 1.51 (m, 2 H), 1.33 (m, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₅H₃₀N₅O₄F₃ 計算值：553；實測值：554(M+H)。

實例 20：N-({1-[4-(3-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



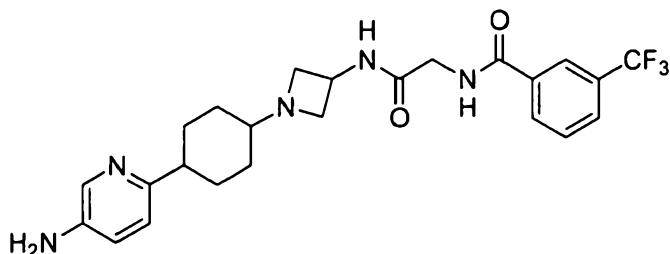
將 N-[(1-4-[3-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-吡啶-2-基]-環己基-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺(0.042 g, 0.073 mmol, 如實例 17：步驟 B 所製備者)溶於甲醇(3 mL)中，用溶於水(3 mL)中之粉末狀碳酸

201105649

鉀(1.103, 0.730 mmol)溶液處理並於周圍溫度下攪拌 5 天，而後在迴流冷凝器中加熱至 70°C 持續 18 小時。在真空中移除甲醇後，將該反應用水稀釋並以 3:1 EtOAc/2-PrOH 萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌、以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並將該濾液在真空中濃縮，而製得呈米黃色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 8.15 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J=8.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.44 (quin, J=6.7 Hz, 1 H), 4.05 (s, 2 H), 3.64 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.92 - 3.04 (m, 2 H), 2.84 (tt, J=10.8, 3.6 Hz, 1 H), 2.37 - 2.51 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.47 - 1.65 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₄H₂₈N₅O₂F₃ 計算值：475；實測值：476(M+H)。

實例 21：N-(1-[4-(5-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



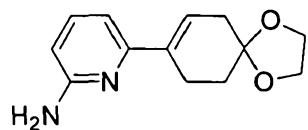
呈黃色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 至 D 所述者自 5-胺基-2-溴吡啶(Aldrich)而製得。

201105649

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11 (br. s., 1 H), 8.47 - 8.75 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.21 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.75 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.00 (br. s., 1 H), 6.87 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 1 H), 5.04 (br. s., 2 H), 4.31 - 4.56 (m, 1 H), 3.97 - 4.23 (m, 1 H), 3.90 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 1.89 (m, 2 H), 1.35 - 1.75 (m, 6 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₄H₂₈N₅O₂F₃ 計算值：475；實測值：476(M+H)。

實例 22：N-({1-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

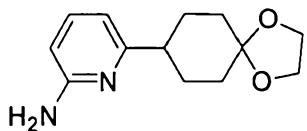
步驟 A：6-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者自 6-溴-吡啶-2-基胺 (Aldrich) 而製得。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.72 9d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.31 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.32 (s, br, 1H), 4.02 9s, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

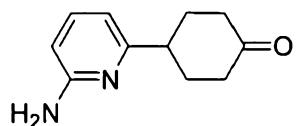
步驟 B：6-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-基胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟G所述方法自 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基胺（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：計算值對於 $C_{13}H_{18}N_2O_2$ ，234；實測值：235(M+H)。

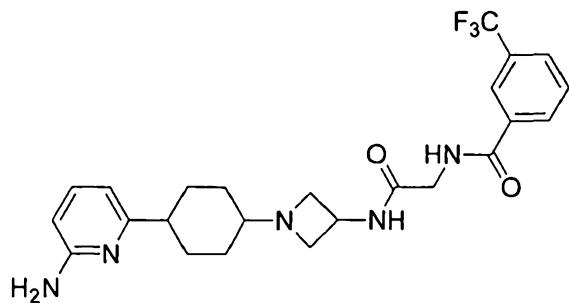
步驟 C : 4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-基胺（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{11}H_{14}N_2O$ 計算值：190；實測值：191(M+H)。

步驟 D : N-({1-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

22a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

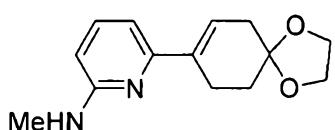
^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 7.5, 5.2$ Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.51 - 2.68 (m, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 1.70 - 1.86 (m, 4H), 1.52 - 1.69 (m, 4H)。

22b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.80 (m, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 1H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.61 - 6.74 (m, 1H), 4.52 (quin, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 2H), 2.95 - 3.00 (m, 1H), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 - 2.62 (m, 1H), 1.71 - 1.87 (m, 4H), 1.54 - 1.68 (m, 4H)

實例 23:N-({1-[4-(6-甲基胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

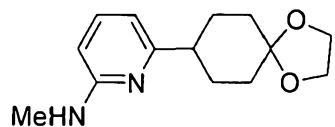
步驟 A : [6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺



將於 DMF (10 mL) 中之 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基胺 (如實例 22 之步驟 A 所製備者, 2.5 g, 10.8 mmol) 在 0°C 下用 NaH (Aldrich, 95%, 550 mg, 21.6 mmol) 處理。將該反應物攪拌 20 分鐘並緩慢添加 MeI (Aldrich, 810 μL, 12 mmol)。將該反應物在 2 小時內溫熱至室溫。添加 MeOH (~1 mL) 以中止多餘之 NaH。將反應溶液分配在乙酸乙酯與水間。將有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色油，該油再藉由使用己烷以及乙酸乙酯 (由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱 (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) 純化，而製得呈白色固體的標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.42 (s, br, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.98 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 2.72 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H)。

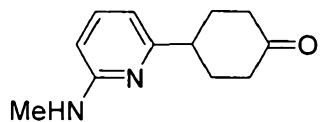
步驟 B : [6-(1,4-二氳雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 [6-(1,4-二氳雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{14}H_{20}N_2O_2$ ，計算值：248；實測值：249(M+H)。

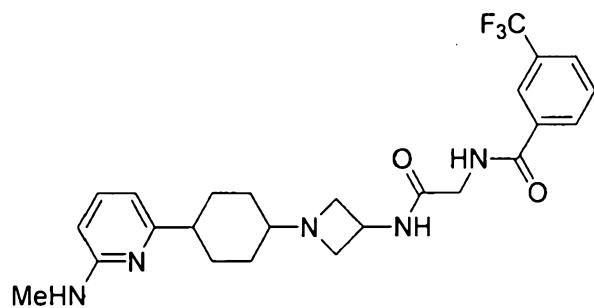
步驟 C : 4-(6-甲基胺基-吡啶-2-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 [6-(1,4-二氳雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-基]-甲基-胺基（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{12}H_{16}N_2O$ 計算值：204；實測值：205(M+H)。

步驟 D : N-({1-[4-(6-甲基胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(6-甲基胺基-吡啶-2-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

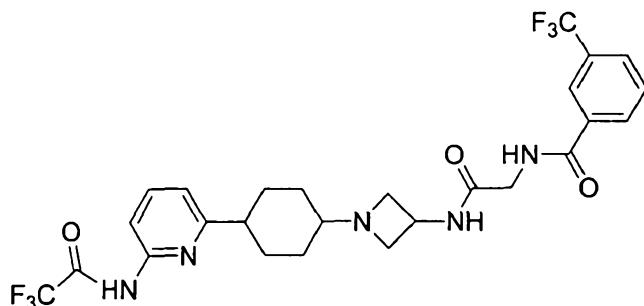
23a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, br, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 3H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (4H)。

23b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.35 (4H)。

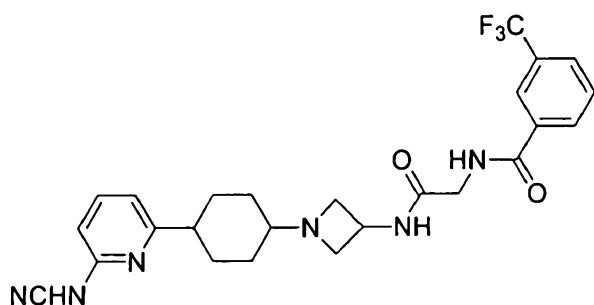
實例 24：N-[(1-{4-[6-(2,2,2-三氟-乙醯基胺基)-吡啶-2-基]-環己基}-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 16 之步驟 A 所述方法自 N-(1-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺而製得。

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。

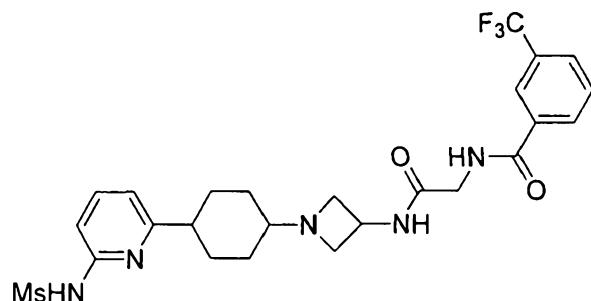
實例 25：N-({1-[4-(6-氯胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



將於 DMF (2 mL) 中之 N-(1-[4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)-3-基胺甲醯基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (120 mg, 0.25 mmol) 的溶液於 0°C 下用 NaH (95%, 10 mg, 0.40 mmol) 處理。將該反應物攪拌 20 分鐘並緩慢添加 BrCN (Aldrich, 32 mg, 0.30 mmol)。將該反應物在 2 小時內溫熱至室溫。添加 MeOH (~0.2 mL) 以中止多餘 NaH。將該反應溶液分配在 DCM 及水層間。將水層用氯仿/IPA 「雞尾酒混合物」 (3:1 v/v) 萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色油，該油而後使用乙酸乙酯及在 MeOH 中之 7N NH_3 作為沖提液 (由純乙酸乙酯至在乙酸乙酯中之在 MeOH 中的 5% 7N NH_3) 並藉由 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱純化，以提供呈白色固體之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, br, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.70 (m, 4H)。

實例 26：N-({1-[4-(6-甲磺醯胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

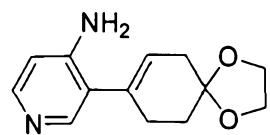


呈白色固體之標題化合物係使用實例 19 之步驟 A 所述方法自 N-(1-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的甲磺醯化反應(mesylation)而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.65 (m, 4H)。

實例 27：N-({1-[4-(4-氨基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-4-基胺

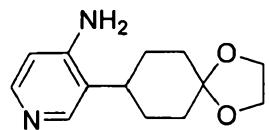


201105649

呈白色固體之標題化合物係使用實例3之步驟A所述者自3-溴-吡啶-4-基胺(Aldrich)而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.25 (s, br, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

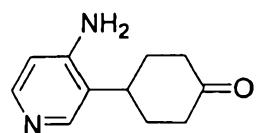
步驟B：3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-4-基胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟G所述方法自3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-4-基胺(如上述步驟所製備者)的氫化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ，計算值 234；實測值：235($\text{M}+\text{H}$)。

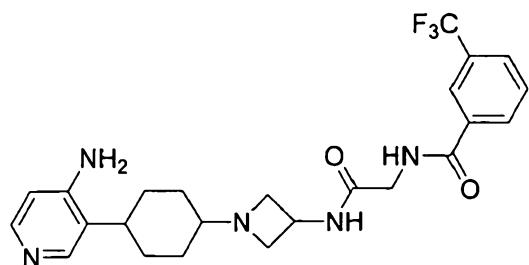
步驟C：4-(4-胺基-吡啶-3-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-4-基胺(如上述步驟所製備者)的去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 C₁₁H₁₄N₂O 計算值：190；實測值：191(M+H)。

步驟 D : N-({1-[4-(4-胺基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(4-胺基-吡啶-3-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

27a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.65 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)。

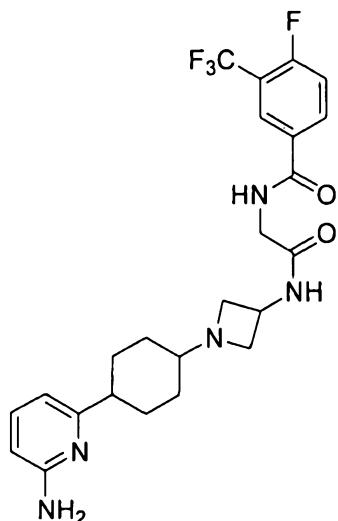
27b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.70 (t,

201105649

$J = 6.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)。

實例 28：N-({1-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-4-氟-3-三氟甲基-苯甲醯胺



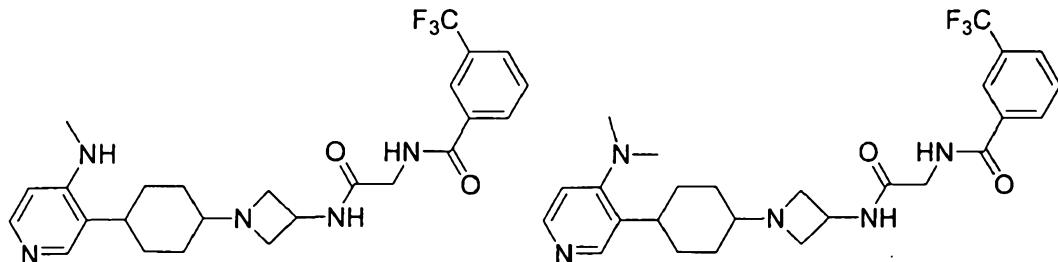
呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己酮 (如實例 22 步驟 C 所製備者) 與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-4-氟-3-三氟甲基-苯甲醯胺(藉由根據 Organic Synthesis XII, 40-2, 1932 中敘述之程序進行類比合成)的還原性胺化反應。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),

201105649

4.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.20 - 2.34 (m, 1H), 1.70 - 1.85 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 1.46 - 1.55 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 2H)。

**實施例 29: N-({1-[4-(4-甲基胺基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺及
N-({1-[4-(4-二甲基胺基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺**



呈白色固體之標題化合物係使用實例 23 之步驟 A 所述方法自 N-(1-[4-(4-胺基-吡啶-3-基)-環己烯基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺（如實例 27 所製備者）之 NaH 誘發甲基化反應而製得。

29a：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.59 (m, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.65 (s, br, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.55 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (s,

201105649

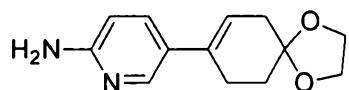
1H), 2.28 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)。

29b：得自矽膠管柱之較低極性異構物

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{26}H_{32}F_3N_5O_2$ ，計算值：503；實測值：504(M+H)。

實例 30：N-({1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

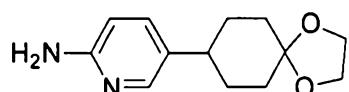
步驟 A：5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者自 5-溴-吡啶-2-基胺 (Aldrich) 而製得。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.55 (s, br, 2H), 4.02 (s, 4H), 2.59 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

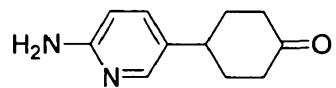
步驟 B：5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-基胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶-2-基胺（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：計算值對於 $C_{13}H_{18}N_2O_2$ ，計算值：234；實測值：235(M+H)。

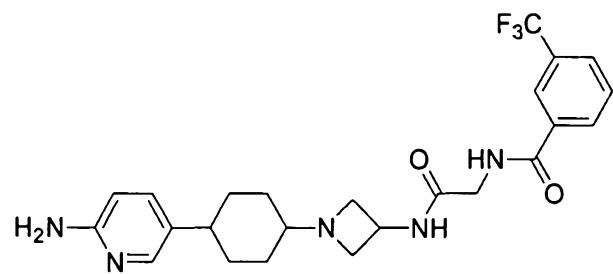
步驟 C：4-(6-胺基-吡啶-3-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-基胺（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{13}H_{18}N_2O_2$ ，計算值：234；實測值：235(M+H)。

步驟 D： N -({1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-環己基]-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



201105649

呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(6-胺基-吡啶-3-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

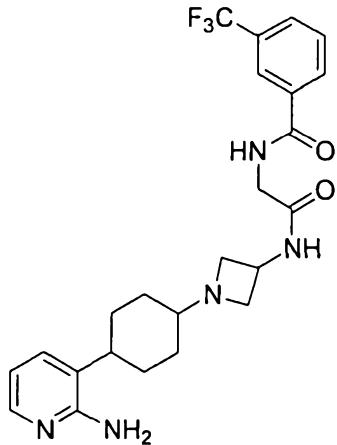
30a：得自矽膠管柱之較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.73 (m, 4H), 1.35 (m, 4H)。

30b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.60 (m, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.20 (m, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.64 (m, 2H)。

實例 31： $\text{N}-(\{1-[4-(2-\text{胺基}-\text{吡啶}-3-\text{基})-\text{環己基}]-\text{氮雜環丁烷}-3-\text{基胺甲醯基}\}-\text{甲基})-3-\text{三氟甲基}-\text{苯甲醯胺}$



呈黃色固體之標題化合物係根據實例 3：步驟 A 至 D 所述方法自 3-溴-吡啶-2-基胺(Lancaster)而製得。

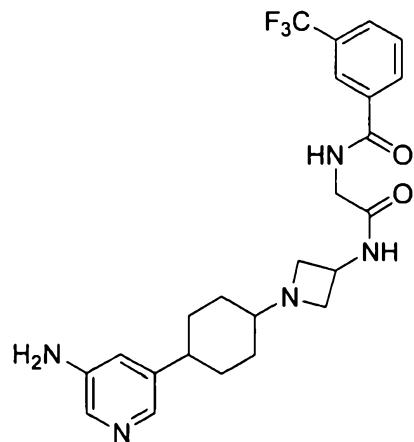
31a：較低極性異構物，

¹H NMR (MeOH) δ: 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.50 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.62 (m, 1H), 2.42 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 1.84 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.81 (m, 2H), 1.49 - 1.68 (m, 4H) °

31b：較高極性異構物

¹H NMR (MeOH) δ: 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 1H), 2.42 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.63 (br. s., 2H), 1.44 - 1.60 (m, 2H)

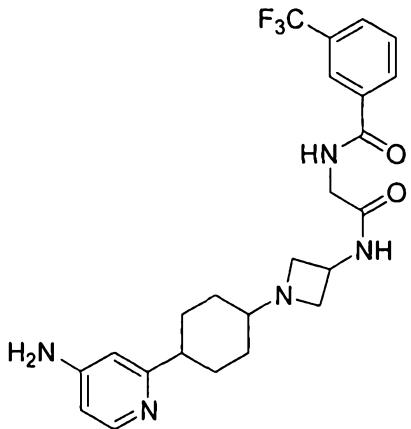
實例 32：N-({1-[4-(5-胺基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷
-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈黃色固體之標題化合物係根據實例 3：步驟 A 至 D 所述方法自 5-溴-吡啶-3-基胺 (Aldrich) 而製得。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.38 - 4.57 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62 - 3.76 (m, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.38 - 2.47 (m, 2H), 1.79 - 1.92 (m, 2H), 1.74 (br. s., 2H), 1.50 - 1.67 (m, 4H)。

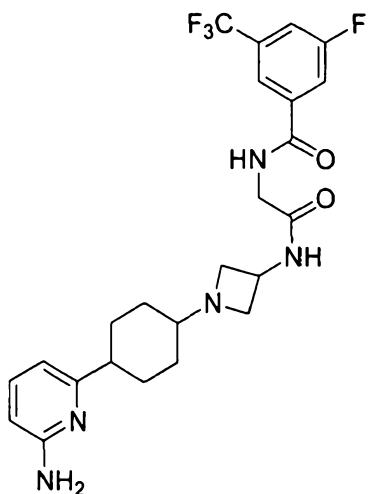
實例 33：N-({1-[4-(4-胺基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷
-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈黃色固體之標題化合物係根據實例 3：步驟 A 至 D 所述方法自 2-溴-吡啶-4-基胺(Aldrich)而製得。

^1H NMR (MeOH) δ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.43 - 4.59 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.92 (br. s., 2H), 3.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.96 - 3.08 (m, 1H), 2.46 - 2.59 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.46 - 1.67 (m, 4H)。

實例 34：N-(1-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-氟-5-三氟甲基-苯甲醯胺

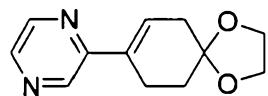


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(6-胺基-吡啶-2-基)-環己酮（如實例 22 之步驟 C 所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-5-氟-3-三氟甲基-苯甲醯胺（藉由依照下列文獻所述之類似合成 (analog synthesis)：Organic Synthesis XII, 40-2, 1932）的還原性胺化反應而製得。

^1H NMR (MeOH) δ : 7.97 (br. s., 1H), 7.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.15 - 7.34 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.23 - 4.46 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.54 - 3.69 (m, 2H), 2.74 - 2.89 (m, 2H), 2.50 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.12 (br. s., 2H), 1.87 (br. s., 2H), 1.82 (br. s., 4H)。

實施例 35：N-{[1-(4-吡嗪-2-基-環己基)-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺

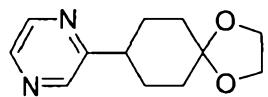
步驟 A : 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡嗪



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者自 2-碘-吡嗪 (Aldrich) 而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ，計算值：218；實測值：219($\text{M}+\text{H}$)。

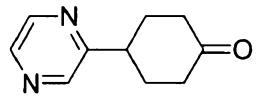
步驟 B : 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡嗪



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡嗪（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{12}H_{16}N_2O_2$ ，計算值：220；
實測值：221($M+H$)。

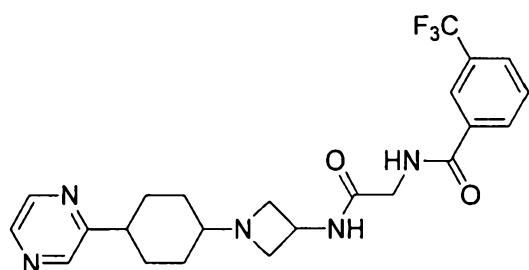
步驟 C : 4-吡嗪-2-基-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡嗪（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)。

步驟 D : N -{[1-(4-吡嗪-2-基-環己基)-氮雜環丁烷-3-基胺甲
醯基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-吡嗪-2-基-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

35a：較低極性異構物

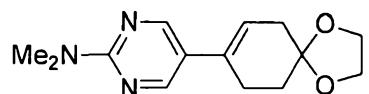
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

35b：較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.21 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 22.80 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

實施例 36:N-({1-[4-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基)-環己基]-氮雜
環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

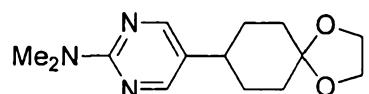
步驟 A : [5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-嘧啶-2-基]-二
甲基-胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者
自(5-溴-嘧啶-2-基)二甲基-胺(Aldrich)而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{14}H_{19}N_3O_2$ ，計算值：261；
實測值：262(M+H)。

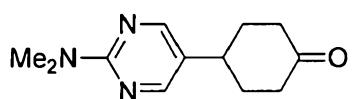
步驟 B : [5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-嘧啶-2-基]-二甲基-
胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方
法自[5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-嘧啶-2-基]-二
甲基-胺（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (s, 1H), 3.98 (s, 4H),
3.17 (s, 6H), 2.42 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.70 (m, 4H)。

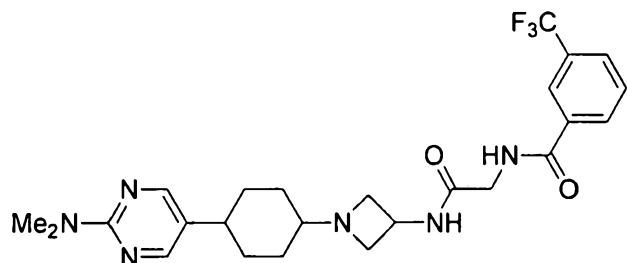
步驟 C : 4-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基)-環己酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 [5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-嘧啶-2-基]-二甲基胺（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 3.20 (s, 6H), 2.90 (m, 1H), 2.50 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.92 (m, 2H)。

步驟 D : N -({1-[4-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(2-二甲基胺基-嘧啶-5-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）與 N -(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

36a：較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.52 (m,

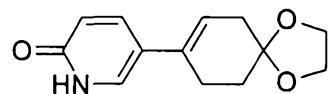
2H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.48 (m, 4H)。

36b：較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 3.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例 37：N-({1-[4-(6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-
氫雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

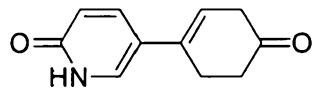
步驟 A：5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者
自 5-碘-1H-吡啶-2-酮(Aldrich)而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.45 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

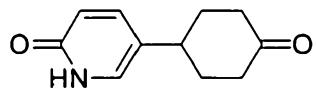
步驟 B : 5-(4-側氨基-環己-1-烯基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自[5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-2-酮(如上述步驟所製備者)的去保護反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.61 (s, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

步驟 C : 5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮

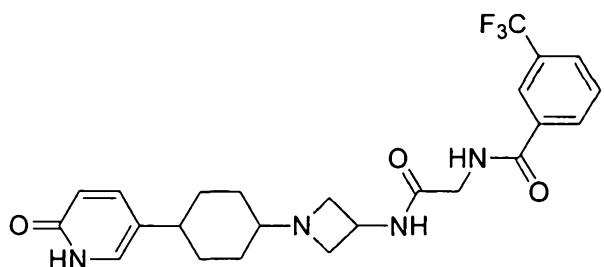


呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟G所述方法自5-(4-側氨基-1-烯基)-1H-吡啶-2-酮之氫化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.67 (m, 4H)。

步驟 D : N -({1-[4-(6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-

氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮(如上述步驟所製備者)與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

37a：較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, br, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.48 (m, 4H)。

37b：較高極性異構物

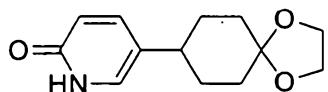
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s, br, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 6.0$ Hz,

201105649

2H), 2.36 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.80 (4, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。

實例 38：N-({1-[4-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

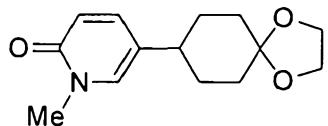
步驟 A：5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮



將得自實例 37 之步驟 A 且於乙酸乙酯(30 mL)中之 5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-2-酮(5.2 g, 22.1 mmol)在室溫下用 5% Pd/C (Aldrich, 2.6 g)處理。而後將該反應混合物用氫氣球充填氫氣並攪拌 2 小時。藉由通過矽藻土濾墊過濾該反應物而將該催化劑移除。將該濾液濃縮而製得該粗產物，而後使用 CombiFlash® 系統之矽膠管柱及利用己烷中之 40% 乙酸乙酯作為沖提液而純化該粗產物，而製得呈白色固體之標題化合物。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{13}H_{17}NO_3$ ，計算值：235；實測值：236 ($M+H$)，258 ($M+Na$)。

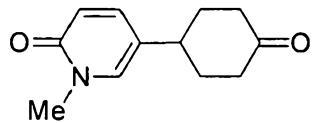
步驟 B：5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮



將於 DMF (5 mL) 中之 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮的溶液 (如上述步驟所製備者, 750 mg, 3.19 mmol) 在室溫下用 Cs_2CO_3 (Aldrich, 1.56 g, 4.80 mmol) 處理 10 分鐘。將 MeI (Aldrich, 330 μL , 4.80 mmol) 添加至該反應溶液中並加熱至 70°C 持續 6 小時。將該反應溶液分配在乙酸乙酯與水間。將有機層以鹽水洗滌、以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濃縮而製得黃色油，而後該油藉由使用己烷和乙酸乙酯 (從 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱純化，以提供呈白色固體的標題化合物以及 O-烷基化產物，5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-2-甲氧基-吡啶。

ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 計算值：249；實測值：250($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 C：1-甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮

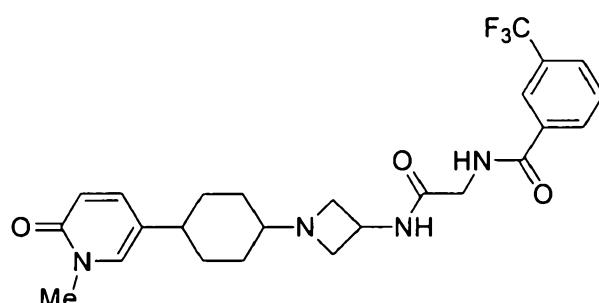


呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (如上述步驟所製備者) 的去保護反應而製得。

201105649

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.57 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.44 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.80 (m, 2H)。

步驟 D : N-({1-[4-(1-甲基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1-甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

38a：較低極性異構物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (s, br, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.48 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H),

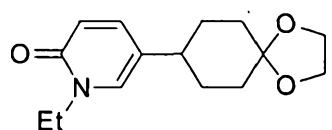
2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 1.45 (m, 4H)。

38b：較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, br, 1H), 7.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)。

實例 39：N-($\{1-[4-(1-\text{乙基}-6-\text{側氧基}-1,6-\text{二氮}-\text{吡啶}-3-\text{基})-\text{環己基}]-\text{氮雜環丁烷}-3-\text{基}\text{胺甲醯基}\}-\text{甲基})-3-\text{三氟甲基}-\text{苯甲醯胺}$

步驟 A： $5-(1,4-\text{二氮雜-螺}[4.5]\text{癸}-8-\text{基})-1-\text{乙基}-1H-\text{吡啶}-2-\text{酮}$



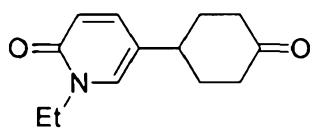
呈白色固體之標題化合物係使用實例 38 之步驟 B 所述方法自 $5-(1,4-\text{二氮雜-螺}[4.5]\text{癸}-7-\text{烯}-8-\text{基})-1H-\text{吡啶}-2-\text{酮}$ 與 EtI (Aldrich) 的乙基化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.00 (q, $J = 6.5$ Hz,

201105649

2H), 3.98 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

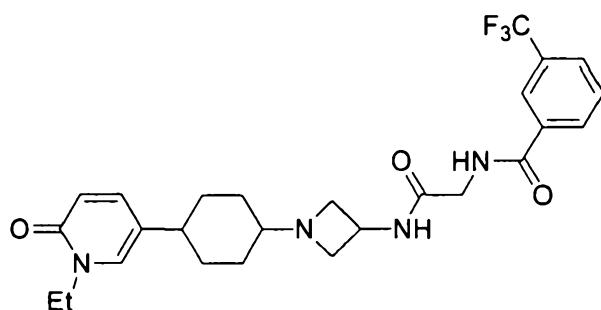
步驟 B : 1-乙基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-乙基-1H-吡啶-2-酮的去保護反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

步驟 C : N -(1-[4-(1-乙基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

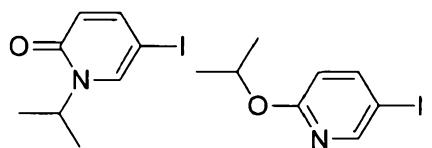


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1-乙基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 6.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

實例 40：N-({1-[4-(1-異丙基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：5-碘-1-異丙基-1H-吡啶-2-酮及 5-碘-2-異丙基-吡啶



呈白色固體之標題化合物係使用實例 38 之步驟 A 所述方法自 5-碘-1H-吡啶-2-酮與 i-PrI (Aldrich)的異丙基化反應而製得。

201105649

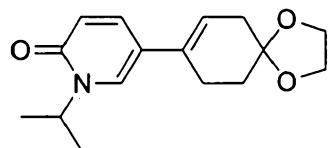
5-碘-1-異丙基-1H-吡啶-2-酮

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H)。

5-碘-2-異丙基-吡啶

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

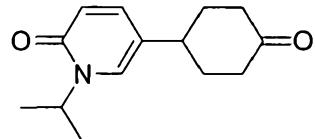
步驟 B : 5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-異丙基-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例3之步驟A所述方法自上述步驟所製備的 5-碘-1-異丙基-1H-吡啶-2-酮而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.33 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.95 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

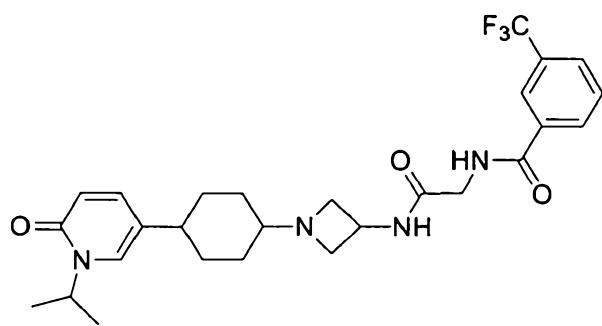
步驟 C : 1-異丙基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係先使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-異丙基-1H-吡啶-2-酮之氫化反應，並接著使用實例 2 之步驟 B 所述方法，藉由相應縮酮之去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{14}H_{19}NO_2$ 計算值：233；實測值：234($M+H$)。

步驟 D : N-({1-[4-(1-異丙基-6-側氨基-1,6-二氮-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲
醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1-異丙基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

40a：較低極性異構物

201105649

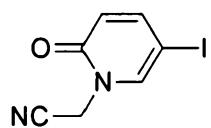
^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H)。

40b：較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.00 (m, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.25 (m, 2H)。

實例 41： $\text{N}-(\{1-[4-(1-\text{氟甲基}-6-\text{側氨基}-1,6-\text{二氮-3-基})-\text{環己基}]-\text{氨基雜環丁烷-3-基}\text{胺甲醯基}\}-\text{甲基})-\text{3-三氟甲基-苯甲酰胺}$

步驟 A： $(5-\text{碘-2-\text{側氨基}-2H-\text{吡啶-1-基})-\text{乙腈}$

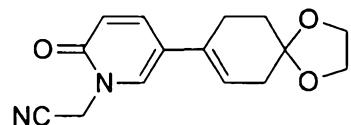


201105649

呈白色固體之標題化合物係使用實例 38 之步驟 A 所述方法自 5-碘-1H-吡啶-2-酮與 CNCH_2I 的烷基化反應而製得。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H)。

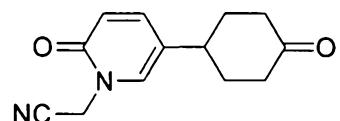
步驟 B : [5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-2-側氨基-2H-吡啶-1-基]-乙腈



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述方法自 (5-碘-2-側氨基-2H-吡啶-1-基)-乙腈 (Aldrich) 而製得。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 2.50 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.92 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

步驟 C : [2-側氨基-5-(4-側氨基-環己基)-2H-吡啶-1-基]-乙腈

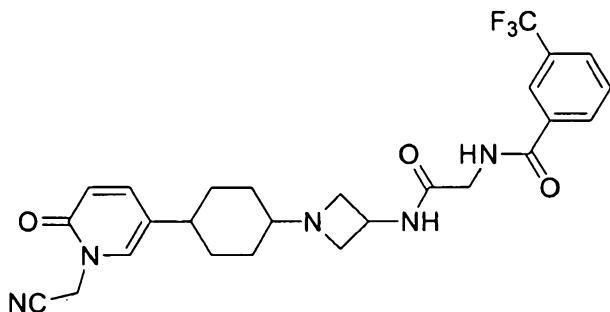


201105649

呈白色固體之標題化合物係先使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-2-側氨基-2H-吡啶-1-基]-乙腈（如上述步驟所製備者）之氫化反應，並接著使用實例 2 之步驟 B 所述方法，藉由相應縮酮之去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{13}H_{14}N_2O_2$ ，計算值：230；
實測值：231($M+H$)。

步驟 D : N-({1-[4-(1-氟甲基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氛雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲
醯胺



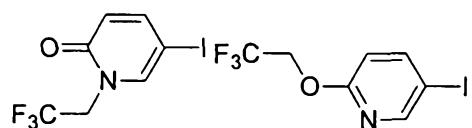
呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 [2-側氨基-5-(4-側氨基-環己基)-2H-吡啶-1-基]-乙腈（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-1-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 7.0

Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。

實例 42：N-[(1-{4-[6-側氨基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,6-二氫-吡啶-3-基]-環己基}-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：5-碘-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮及 5-碘-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶



呈白色固體之標題化合物係使用實例 38 之步驟 A 所述方法自 5-碘-1H-吡啶-2-酮與 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{I}$ (Aldrich)的異丙基化反應而製得。

5-碘-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮

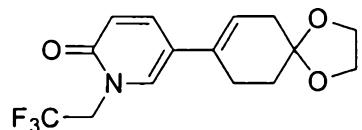
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H)、7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、6.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、4.55 (q, J = 6.5 Hz, 2H)。

5-碘-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H)、7.85 (d, J = 6.5 Hz, 1H)、6.68 (d, J = 6.6 Hz, 1H)、4.71 (q, J = 6.8 Hz, 2H)。

201105649

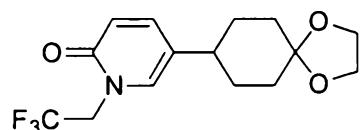
步驟 B : 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮



該呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述方法自 5-碘-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{15}H_{16}F_3NO_3$ 計算值：315；實測值：316(M+H)。

步驟 C : 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮



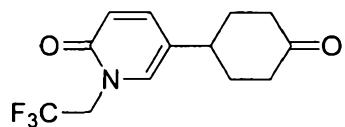
呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）之氫化反應而製得。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.5$ Hz,

201105649

2H), 3.95 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.105(m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.55 (m, 2H)。

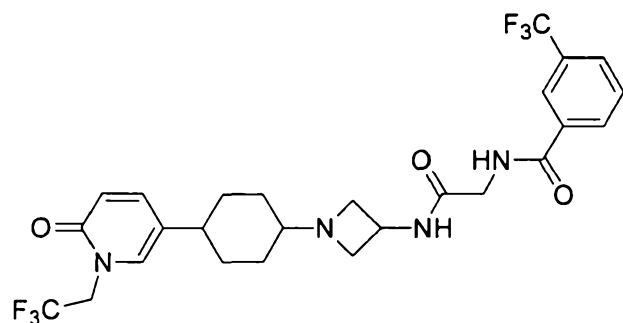
步驟 D : 5-(4-側氨基-環己基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶
-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ 計算值：273；實測值：274($\text{M}+\text{H}$)。

步驟 E : N -[(1-{4-[6-側氨基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,6-二氮-吡啶-3-基]-環己基}-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺



201105649

呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 5-(4-側氧基-環己基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

42a：較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.80 (q, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.58 (m, 4H)。

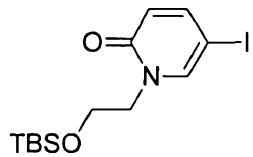
42b：較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.63 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.30 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

實例 43：N-[(1-{4-[1-(2-羥基-乙基)-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-環己基}-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A : 1-[2-(三級丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-5-碘-1H-

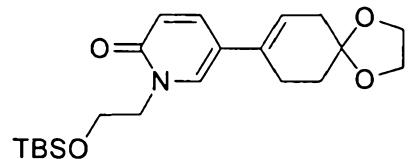
吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 38 之步驟 A 所述方法製自 5- 碘 -1H- 吡啶 -2- 酮 與 BrCH₂CH₂OTBS (Aldrich) 的烷基化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 C₁₃H₂₂INO₂Si 計算值：379；實測值：380(M+H)。

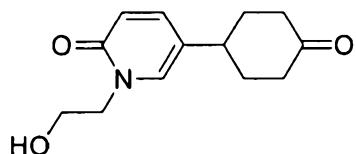
步驟 B : 1-[2-(三級丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述方法自 1-[2-(三級丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-5-碘-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）而製得。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.58 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.90 (m, 1H), 4.15 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.02 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.98 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H)。

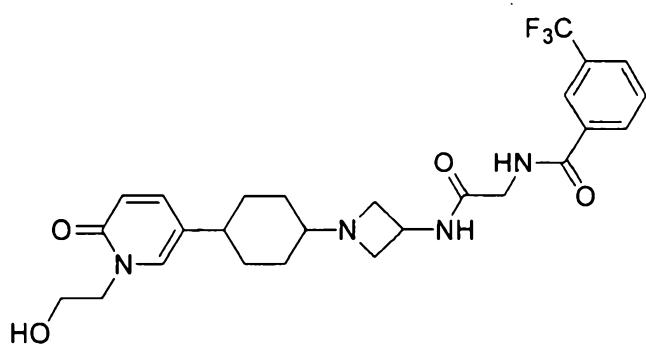
步驟 C : 1-(2-羥基-乙基)-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係先使用實例 1 之步驟 G 所述方法，自 1-[2-(三級丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）之氫化反應，並接著使用實例 2 之步驟 B 所述方法，藉由相應縮酮之去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{13}H_{17}NO_3$ ，計算值：235；實測值：236($M+H$)。

步驟 D : N -[(1-{4-[1-(2-羥基-乙基)-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基]-環己基}-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲醯胺

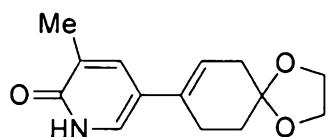


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1-(2-羥基-乙基)-5-(4-側氧基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.50 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.98 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.45 (m, 4H)。

實例 44：N-({1-[4-(5-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：5-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-甲基-1H-吡啶-2-酮

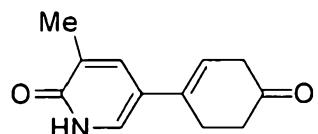


呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者製自 5-溴-3-甲基-1H-吡啶-2-酮(Aldrich)而製得。

201105649

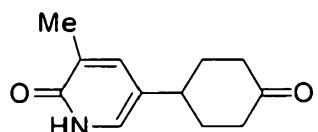
ESI-MS (m/z)：對於 $C_{14}H_{17}NO_3$ 計算值：247；實測值：248(M+H)。

步驟 B：3-甲基-5-(4-側氨基-環己-1-烯基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-3-甲基-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。
 1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7.67 (s, 1H)、7.25 (s, 1H)、3.00 (m, 2H)、2.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)、2.66 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

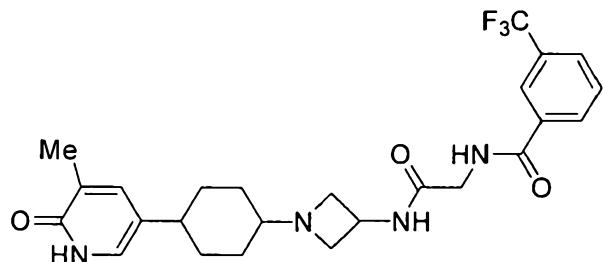
步驟 C：3-甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 3-甲基-5-(4-側氨基-環己-1-烯基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）之氫化反應而製得。

1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7.40 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

步驟 D : *N*-(*{1-[4-(5-甲基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺*



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 3-甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1*H*-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 *N*-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

44a：較低極性異構物，

^1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.75 (m 4H), 1.54 (m, 4H)。

44b：較高極性異構物

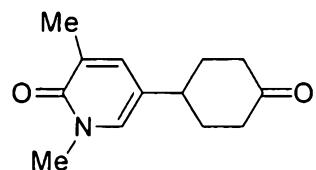
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (m, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.10 (m, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.45

201105649

(m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.01 (m, 4H), 1.90 (m 2H), 1.44 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)。

實例 45：N-({1-[4-(1,5-二甲基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

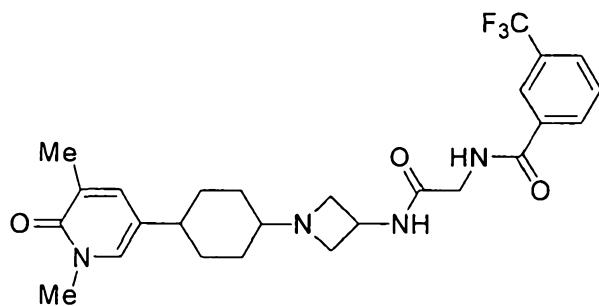
步驟 A：1,3-二甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 38 之步驟 B 所述方法自 3-甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如實例 44 之步驟 C 所製備者）與 MeI 之甲基化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 $C_{13}H_{17}NO_2$ 計算值：219；實測值：220(M+H)。

步驟 B：N-({1-[4-(1,5-二甲基-6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1,3-二甲基-5-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

45a：較低極性異構物，

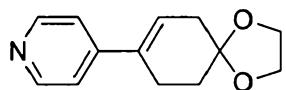
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.06 (m, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.10 (m, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.60 (m, 4H)。

45b：較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。

實例 46：N-({1-[4-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

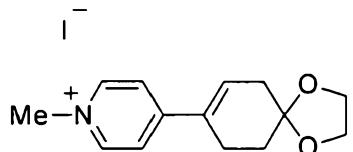
步驟 A：4-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 所述者自 4-溴-吡啶而製得。

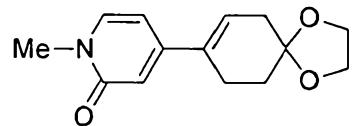
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.10 (s, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H)。

步驟 B：4-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物



將於 MeI (~ 10 mL) 之 4-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶 (如上述步驟所製備者, 1.5 g, 6.91 mmol) 加熱迴流直至該沉澱物完全溶解。將該反應物冷卻並過濾以收集棕色固體之標題化合物。

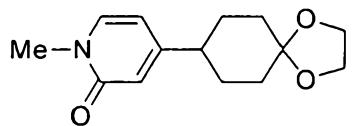
步驟 C : 4-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-甲基-1H-吡啶
-2-酮



將於 THF (5 mL) 與 1N NaOH (5 mL) 中之 4-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-甲基-1H-吡啶鎘碘化物 (如上述步驟所製備者 864 mg, 2.40 mmol) 在室溫下用 $K_3Fe(CN)_6$ (Aldrich, 1.58 g, 4.80 mmol) 處理 4 小時。將該反應溶液分配在乙酸乙酯與水間。將有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色油，該油再藉由使用己烷以及乙酸乙酯 (由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱 (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) 純化，而製得呈白色固體的標題化合物。

1H NMR (400 MHz, d_4 -MeOH) δ 7.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.47 (s, br, 2H), 1.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

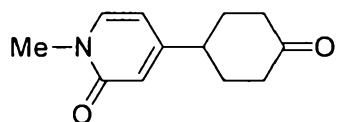
步驟 D : 4-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟G所述方法自 4-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）之氫化反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.65 (m, 4H)。

步驟E：1-甲基-4-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮

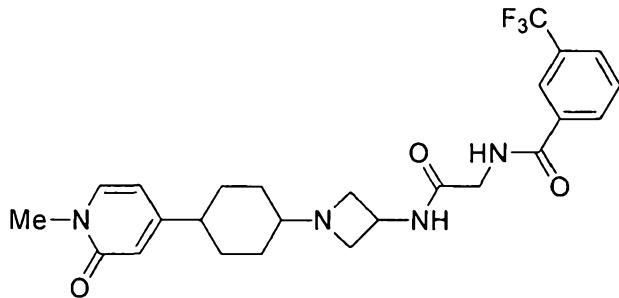


呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自 4-(1,4-二氧螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)。

步驟F：N-({1-[4-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

胺



該呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1-甲基-4-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

46a：較低極性異構物，

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.42 (m, 4H)。

46b：較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)。

實例 47：N-(1-[4-(6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-2-基)-環己基]-

201105649

氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

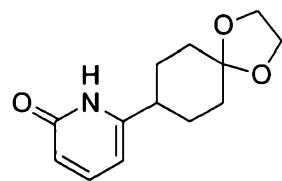
步驟 A : 2-苄氧基-6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶



呈白色固體之標題化合物係如實例 3 之步驟 A 所述者自 2-苄氧基-6-溴-吡啶(TCI)而製得。

^1H NMR (CHLOROFORM-d) δ : 7.43 - 7.55 (m, 3H)、7.28 - 7.41 (m, 3H)、6.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)、6.71 (s, 1H)、6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、5.41 (s, 2H)、4.03 (s, 4H)、2.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H)、2.52 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H)、1.94 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)；LCMS (ESI, M/Z): 324 (MH^+)。

步驟 B : 6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-1*H*-吡啶-2-酮

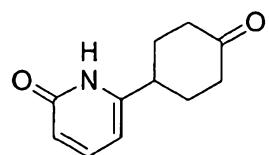


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 2-苄氧基-6-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-吡啶 (如上述步驟所製備者) 的氫化反應而製得。

201105649

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.26 - 11.60 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 2.38 - 2.50 (m, 2H), 1.44 - 1.90 (m, 8H); LCMS (ESI, M/Z): 236 (MH⁺)。

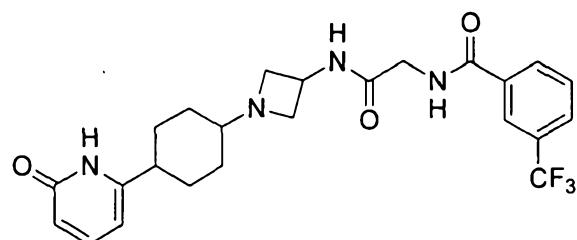
步驟 C : 6-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自 6-(1,4-二氫螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 192 (MH⁺)。

步驟 D : N-({1-[4-(6-側氨基-1,6-二氫-吡啶-2-基)-環己基]-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟F所述方法自 6-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所

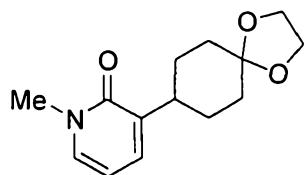
201105649

製備者) 與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.53 - 9.72 (m, 1H), 9.06 - 9.24 (m, 1H), 8.52 - 8.66 (m, 1H), 8.11 - 8.28 (m, 2H), 7.87 - 8.01 (m, 1H), 7.70 - 7.83 (m, 1H), 7.28 - 7.47 (m, 1H), 6.13 - 6.21 (m, 1H), 5.98 - 6.10 (m, 1H), 4.52 - 4.68 (m, 1H), 4.37 - 4.51 (m, 2H), 3.99 - 4.21 (m, 3H), 3.81 - 3.98 (m, 3H), 1.69 (none, 8H); LCMS (ESI, M/Z): 477 (MH⁺)。

實例 48：N-({1-[4-(1-甲基-2-側氧基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：3-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮



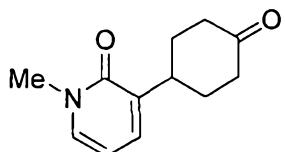
將碳酸鉍(367 mg, 1.13 mmol)及碘甲烷(80 μL, 1.28 mmol)添加至於無水 DMF (5 mL)中之 3-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-吡啶-2-醇(如實例 10 之步驟 B 所製備者, 182 mg, 0.774 mmol) 的混合物中。將該反應混合物在室溫下攪拌 16 小時、倒入飽和碳酸氫鈉溶液中並用乙酸乙酯萃取。藉由快速層析法(SiO₂, 0 至 10% MeOH/CH₂Cl₂)純化而得到較高極性材料之 2-(1,4-二氫

201105649

雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-4-酮，以及較低極性異構物之 O-甲基異構物。

LCMS (ESI, M/Z): 250 (MH⁺)。

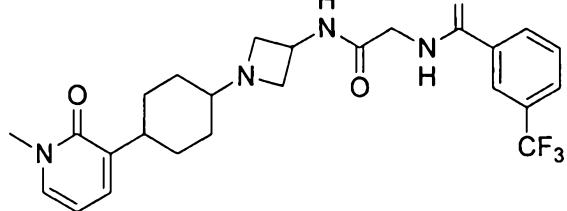
步驟 B : 1-甲基-3-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 206 (MH⁺)。

步驟 C : N-({1-[4-(1-甲基-2-側氨基-1,2-二氫-吡啶-3-基)-環己基]-氨基環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 1-甲基-3-(4-側氨基-環己基)-1H-吡啶-2-酮（如上

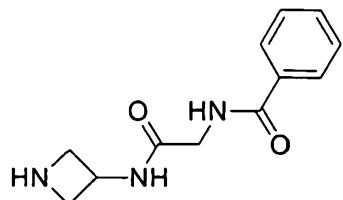
201105649

述步驟所製備者) 與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

LCMS (ESI, M/Z): 477 (MH⁺)。

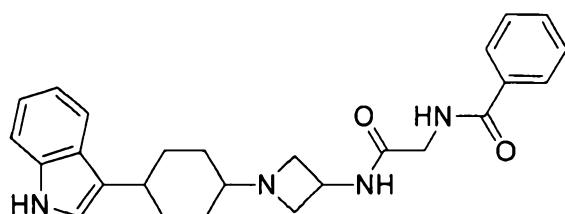
**實例 49：N-({1-[4-(1H-吲哚-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基
胺甲醯基}-甲基)-苯甲醯胺**

步驟 A：N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-苯甲醯胺之
TFA 鹽



標題化合物係製備為 TFA 鹽，係先自馬尿酸(Fluka)與 3-胺基-氮雜環丁烷-1-羧酸三級丁酯(BetaPharm)之 EDCI 偶合，而後使用實例 1 之步驟 D 與 E 所述方藉由使用 TFA 進行 N-Boc 的去保護反應而製得。

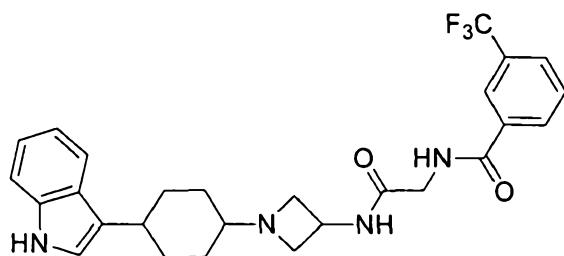
**步驟 B：N-({1-[4-(1H-吲哚-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基
胺甲醯基}-甲基)-苯甲醯胺**



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(1H-吲哚-3-基)-環己酮（根據 EP 345808 A119891213 中所述之步驟製備的）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-苯甲醯胺之 TFA 鹽使用的還原性胺化反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.85 9d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.45 (s, br, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.15 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.98~1.55 (m, 8H)。

**實例 50：N-({1-[4-(1H-吲哚-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基
胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺**



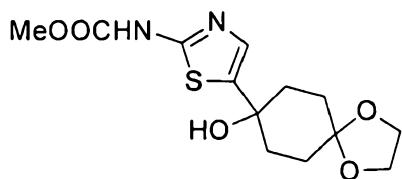
呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(1H-吲哚-3-基)-環己酮（依照 EP 345808 A119891213 所述方法所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

201105649

¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.05~1.81 (m, 8H)。

實例 51：[5-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-基}-環己基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯

步驟 A：[5-(8-羥基-1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯

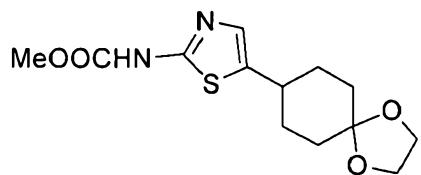


將 n-BuLi(2.5 M 於己烷中, 28 mL, 70 mmol)溶液在-78 °C 下緩慢滴加至於 THF(100 mL)中之噻唑-2-基-胺甲酸甲酯(Aldrich, 5.0 g, 31.6 mmol)的溶液中，滴加過程歷時 10 分鐘。將該反應物在-78°C 下攪拌額外 20 分鐘。將於 THF(20 ml)中之 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-酮(Aldrich, 7.0 g, 45 mmol)的溶液緩慢滴加於該反應物中。添加後，將反應物於-78°C 下攪拌額外 2 小時。將該反應物用稀釋之 NH₄Cl 溶液中止反應，並溫熱至室溫。在真空

中移除溶劑，並將該殘留物分配在乙酸乙酯及水間。將有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色固體，該固體再藉由使用己烷以及乙酸乙酯（由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯）之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱(Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE)純化，而製得呈白色固體的標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.72 (m, 2H)。

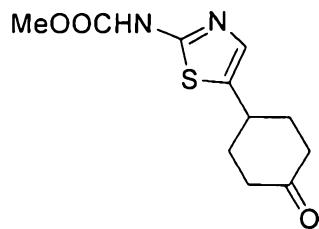
步驟 B : [5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-2-基]-胺甲酸
甲酯



呈白色固體之標題化合物係先使用實例 1 之步驟 C 所述方法，自 [5-(8-羥基-1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯（如上述步驟所製備者）之柏傑士試劑脫氫反應，並接著依照實例 1 之步驟 G 所述方法，藉由相應烯之氫化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.70 (m, 2H)。

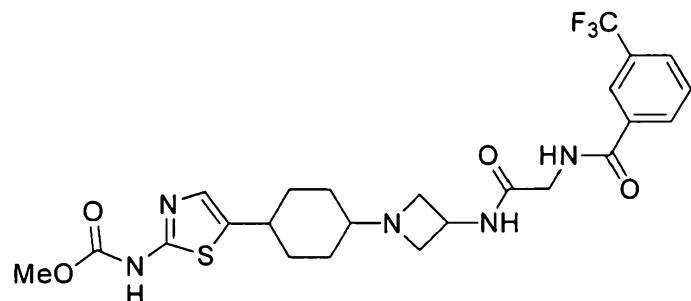
步驟 C : [5-(4-側氧基-環己基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯



呈白色固體之標題化合物係使用實例2之步驟B所述方法自[5-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (s, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.31 (m, 1H)、2.52 (m, 4H)、2.40 (m, 2H)、2.02 (m, 2H)。

步驟D：[5-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙醯基胺基}-氣雜環丁烷-1-基)-環己基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯



呈白色固體之標題化合物係使用實例1之步驟F所述方法自[5-(4-側氧基-環己基)-噻唑-2-基]-胺甲酸甲酯（如上步驟所製備者）與N-(氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

51a：較低極性異構物，

201105649

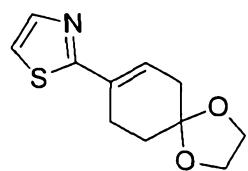
¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.12 (s, br, 2H), 2.85 (s, br, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)。

51b：較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.21 (m, 2H)。

實例 52：5-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-基}-環己基)-噻唑-2-羧酸

步驟 A：2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-噻唑

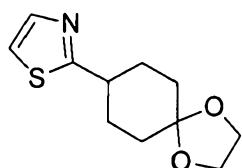


呈白色固體之標題化合物係使用實例 3 之步驟 A 所述者自 2-溴-噻唑 (Aldrich) 而製得。

201105649

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.52 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 2.82 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.92 (t, J = 4.0 Hz, 2H)。

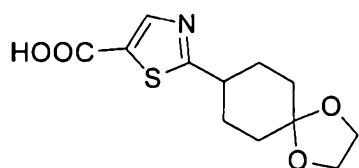
步驟 B : 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-噻唑（如上述步驟所製備者）的氫化反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 C₁₁H₁₅NO₂S，計算值：225；實測值：226(M+H)。

步驟 C : 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-5-羧酸



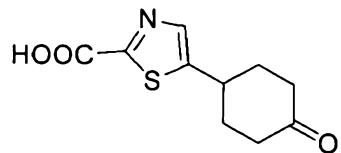
將 n-BuLi (2.5 M 於己烷中, 5 mL, 12 mmol) 溶液在 -78 °C 下緩慢滴加至於 THF (10 mL) 中之 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑 (2.50 g, 11 mmol) 的溶液中。該反應物於 -78 °C 下保持 30 分鐘。將該溶液以滴加方式添加至固體乾冰 (~ 5 g) 中。添加後，將該反應物在 1 小時內緩慢

201105649

溫熱至室溫，並以 1 N NaOH (~ 10 mL) 溶液中止反應。移除溶劑並將該殘留物分配在醚和水間。將水層用 5% HCl 調整至 pH = 6，並用乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌，以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮，而製得呈白色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.9 (s, br, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), .76 (m, 2H)。

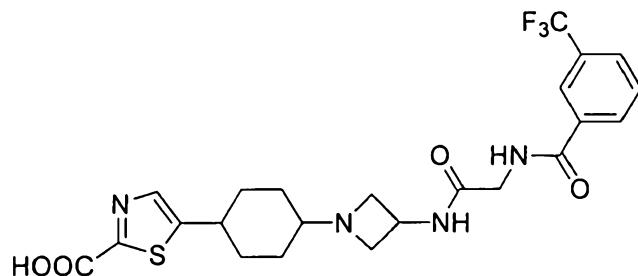
步驟 D : 5-(4-側氨基-環己基)-噻唑-2-羧酸



呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-5-羧酸（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

ESI-MS (m/z)：對於 C₁₀H₁₁NO₃S，計算值：225；實測值：226(M+H)。

步驟 E : 5-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙醯基胺基]-氣雜環丁烷-1-基}-環己基)-噻唑-2-羧酸



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 5-(4-側氨基-環己基)-噻唑-2-羧酸（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

52a：較低極性異構物，

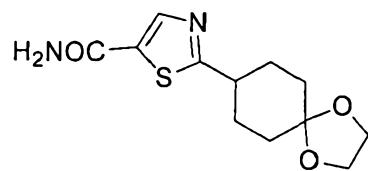
¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.25 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.35 (s, br, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.82 (m, 4H)。

52b：較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, *d*₄-MeOH) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)。

實例 53：5-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-基}-環己基)-噻唑-2-羧酸醯胺

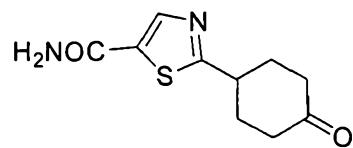
步驟 A : 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-5-羧酸醯胺



將於 DCM (10 mL) 中之 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-5-羧酸 (如實例 52 之步驟 C 所製備者, 700 mg, 2.60 mmol)、EDCI (600 mg, 3.12 mmol)、HOBT (420 mg, 3.12 mmol) 與 TEA (490 μL, 3.50 mmol) 的溶液在室溫下以二噁烷 (2 mL) 中之 2N NH₃ 處理整夜。在真空中移除溶劑，並將該殘留物藉由使用己烷及乙酸乙酯之 CombiFlash® 系統純化，而製得呈白色固體之標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 5.85 (s, br, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.75 (m, 2H)。

步驟 B : 2-(4-側氨基-環己基)-噻唑-5-羧酸醯胺

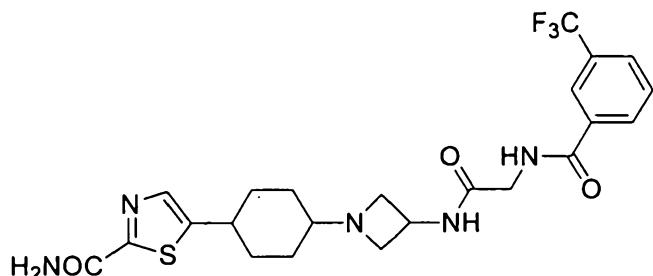


201105649

呈白色固體之標題化合物係使用實例 2 之步驟 B 所述方法自 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-噻唑-5-羧酸醯胺（如上述步驟所製備者）的去保護反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 5.95 (s, br, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

步驟 C : 5-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙醯基胺基]-氮雜環丁烷-1-基}-環己基)-噻唑-2-羧酸醯胺

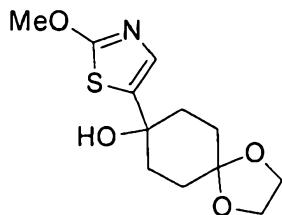


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 2-(4-側氨基-環己基)-噻唑-5-羧酸醯胺（如上述步驟所製備者）與 N-(氮雜環丁烷-5-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, $d_4\text{-MeOH}$) δ 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, br, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.45 (m, 4H)。

實例 54：N-({1-[4-(2-側氨基-2,3-二氫-噻唑-5-基)-環己基]-
氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

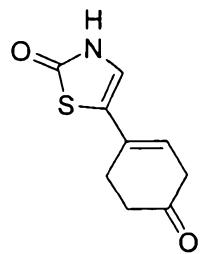
步驟 A：8-(2-甲氨基-噻唑-5-基)-1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-醇



呈白色固體之標題化合物係使用實例 51 之步驟 A 所述方法自 2-甲氨基-噻唑(Aldrich)而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.69 (m, 2H)。

步驟 B：5-(4-側氨基-環己-1-烯基)-3H-噻唑-2-酮



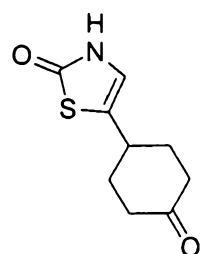
將於 THF (5 mL) 中之 8-(2-甲氨基-噻唑-5-基)-1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-醇 (如上述步驟所製備者，1.05 g, 3.87 mmol) 在室溫下用 6N HCl (~ 2 mL) 處理 4 小時。將該反應用飽和 NaHCO_3 溶液中和，並將溶劑移除。將該殘

201105649

留物在分配乙酸乙酯及水間。將有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮而製得黃色固體，該固體再藉由使用己烷以及乙酸乙酯（由 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯）之 CombiFlash® 系統上的矽膠管柱純化，而製得呈白色固體的標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, br, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.98 (s, br, 1H), 2.65 (, 2H), 2.58 (m, 2H)

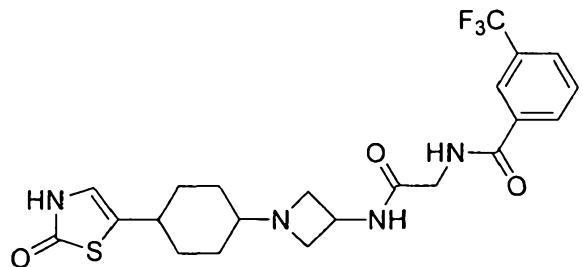
步驟 C : 5-(4-側氨基-環己基)-3H-噻唑-2-酮



呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 G 所述方法自 5-(4-側氨基-1-烯基)-3H-噻唑-2-酮（如上述步驟所製備者）之氫化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, br, 1H)、6.38 (s, 1H)、2.45 (m, 5H)、2.31 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)。

步驟 D : N -({1-[4-(2-側氨基-2,3-二氫-噻唑-5-基)-環己基]-
氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

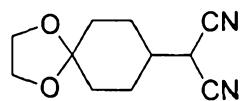


呈白色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 5-(4-側氧基-環己基)-3H-噻唑-2-酮(如上述步驟所製備者)與 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的還原性胺化反應而製得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, br, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)。

實例 55：N-({1-[4-(3,5-二亞胺基-異噁唑-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A : 2-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-丙二腈

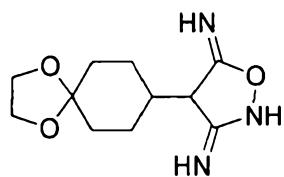


標題化合物係用 Dunham 等人(Synthesis 2006 (4)、680)的方法製備。將 1,4-環己二酮單乙二醇縮酮(1,4-Cyclohexanedione monoethylene ketal, 3.15 g, 20.0

mmol)溶於無水 2-丙醇(20 mL)中、經由注射器用溫熱之丙二腈(Aldrich, 0.70 mL, 11.1 mmol)處理並且將該反應物在冰中冷卻並用粉末狀硼氫化鈉(sodium borohydride, Aldrich, 0.42 g, 11.1 mmol)處理。於冰中攪拌 2 小時後，將該反應物用水中止反應並用 1N 之 HCl 水溶液酸化至 pH 6，並且所得懸浮液用二氯甲烷萃取三次。合併之有機層以鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮後得到淺黃色油，之後藉由快速層析法在矽膠管柱（梯度沖提，在己烷中之 30 至 80% EtOAc）純化，而製得呈淺黃色晶型固體之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3.96 (t, $J=3.7$ Hz, 4 H)、3.59 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H)、2.00 (m, 3H)、1.80 – 1.91 (m, 2H)、1.57 – 1.73 (m, 4H)。

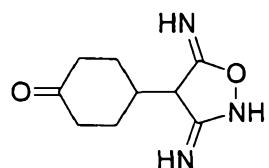
步驟 B : 4-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-異噁唑啶-3,5-二亞基
二胺



將於無水吡啶(5 mL)之 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-丙二腈 (如上述步驟所製備者，0.207 g，1.00 mmol) 與 鹽酸 羥 胺 (hydroxylamine hydrochloride, Aldrich, 0.107 g, 1.54 mmol)的溶液於迴流冷凝器中加熱至 100 °C 持續 18 小時。在冷卻至周圍溫度並在真空中蒸發溶

劑後，該粗產物藉由薄層層析法於矽膠（於二氯甲烷中之 10% 甲醇）上純化，而製得呈橘色固體之標題化合物。 ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 7.68 (br. s., 1 H)、7.47 (br. s., 1 H)、5.70 (s, 1 H)、3.84 (s, 4 H)、3.58 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H)、1.83 - 2.03 (m, 1 H)、1.55 - 1.83 (m, 4 H)、1.25 - 1.55 (m, 4 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₁₁H₁₇N₃O₃ 計算值：239；實測值：240(M+H)。

步驟 C : 4-(3,5-二亞胺基-異噁唑啶-4-基)-環己酮

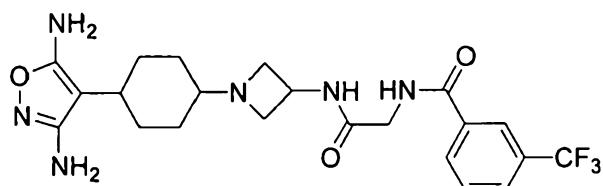


將溶於乙腈(10 mL)之 4-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-異噁唑-3,5-二亞基二胺（如上述步驟所製備者，0.078 g, 0.326 mmol）的溶液用 1N 之 HCl 水溶液(3.2 mL, 3.2 mmol)處理，並在周圍溫度下攪拌 6 小時。於真空中移除 MeCN 後，將該反應物用飽和 NaHCO₃ 水溶液(約 7 mL)處理、在周圍溫度下攪拌整夜並用 EtOAc 萃取三次。將合併之有機層用鹽水洗滌、以 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮，而製得呈橘色膠之標題化合物。

^1H NMR (400 MHz, *ACETONITRILE-d*₃) δ 6.47 (br. s., 1 H)、6.06 (br. s., 1 H)、4.70 (br. s., 0 H)、3.52 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H)、2.34 - 2.55 (m, 3 H)、2.18 - 2.34 (m, 2 H)、1.97 -

2.12 (m, 2 H)、1.61 (m, 2 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₉H₁₃N₃O₂ 計算值：195；實測值：196(M+H)。

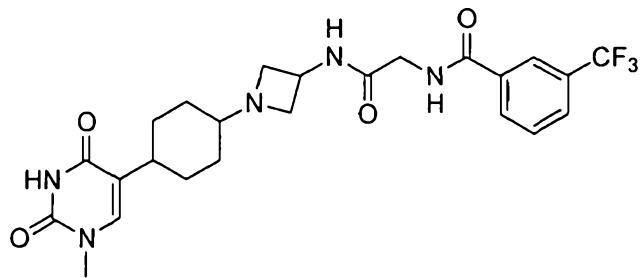
步驟 D：N-({1-[4-(3,5-二亞胺基-異噁唑啶-4-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈淺黃色固體之標題化合物係使用實例 1 之步驟 F 所述方法自 4-(3,5-二亞胺基-異噁唑啶-4-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）而製得。

¹H NMR (400 MHz, ACETONITRILE-*d*₃) δ 8.06 (s, 1 H), 8.01 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 6.93 (d, *J*=5.8 Hz, 1 H), 6.40 (br. s., 1 H), 5.97 (br. s., 1 H), 4.26 (sxt, *J*=7.0 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 3.48 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.32 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 2.72 (t, *J*=7.1 Hz, 2 H), 2.16 - 2.23 (m, 1 H), 1.37 - 1.60 (m, 5 H), 1.22 - 1.37 (m, 3 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₂H₂₇N₆O₃F₃ 計算值：480；實測值：481(M+H)。

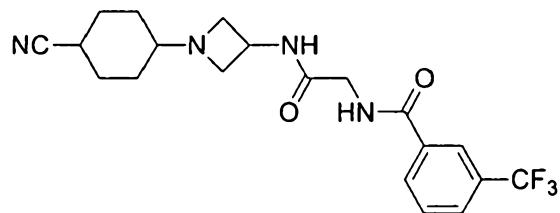
實例 56：N-({1-[4-(1-甲基-2,4-二側氨基-1,2,3,4-四氫-嘧啶-5-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



呈白色固體之標題化合物係使用實例 3：步驟 A 至 D 所述者自 5-溴-1-甲基-1H-密啶-2,4-二酮(Aldrich)而製得。
 ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 11.15 (br. s., 1 H), 9.00 (br. s., 1 H), 8.35 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.18 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.74 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 4.24 (br. s., 1 H), 3.87 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 3.49 (br. s., 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.74 (br. s., 2 H), 2.20 - 2.43 (m, 2 H), 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.27 - 1.57 (m, 5 H)。ESI-MS (m/z)：對於 C₂₅H₂₉N₄O₃F₃ 計算值：490；實測值：491(M+H)。

實例 57：N-({1-[4-(5-側氨基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲
醯胺

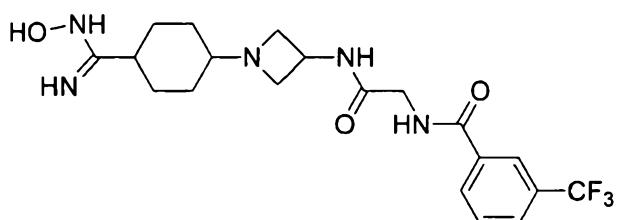
步驟 A : N-{[1-(4-氨基-環己基)-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基]-
甲基}-3-三氟甲基-苯甲醯胺



標題化合物係係根據實例 1 之步驟 F 的一般還原胺化反應方法自 4-側 氧 基 - 環 己 烷 甲 脂
(4-oxo-cyclohexanecarbonitrile，依照下列文獻所述之程序製備：Tremblay, Maxime, PCT Int. Appl. (2007)、WO 2007013848) 而製得。

順式/反式異構物的混合物。LC/MS: 409.0 [M+H]。

步驟 B : *N*-(*{1-[4-(N-羥基甲脒基)-環己基]-氨基雜環丁烷-3-基*
胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

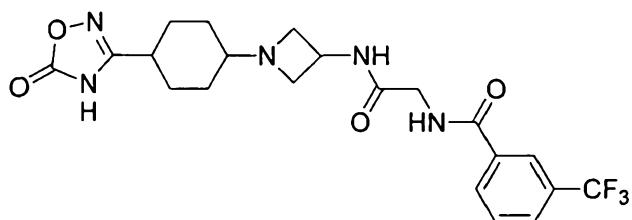


將於乙醇(10 mL)中之上述中間物 (得自步驟 A，1 g，2.4 mmol)、鹽酸羥胺(Aldrich, 0.51 g, 7.32 mmol)及 K_2CO_3 (0.67 g, 4.88 mmol)的混合物置於密閉管中，並加熱至 86°C 持續 18 小時。在藉由蒸發移除有機溶劑後，將該殘留物溶於水中、用 EtOAc 萃取並以 Na_2SO_4 乾燥。過濾並蒸發至乾燥後得到順式/反式異構物的混合物。

201105649

LC/MS: 442.2 [M+H]。

步驟 C : *N*-(*{1-[4-(5-側氨基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基}-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺*

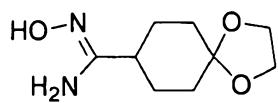


將於 CH₃CN (1 mL) 中之上述中間物(得自步驟 B, 0.044 g, 0.1 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(Aldrich, 0.0178 g, 0.11 mmol)及 DBU (Acros, 0.06 mL, 0.4 mmol)的混合物攪拌整夜。將該粗產物藉由 HPLC 純化而製得呈淡黃色固體之 TFA 鹽。

LC/MS: 468.2 [M+H]。

實例 58 : *N*-(*{1-[4-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基}-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺*

步驟 A : *N*-羥基-1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-甲脒



201105649

將於乙醇(1.5 mL)中之 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-甲腈(0.40 g, 2.4 mmol, 依照下列文獻製備: Tremblay, Maxime, PCT Int. Appl. (2007)、WO 2007013848)與羥胺(Aldrich, 50% in H₂O, 0.7 mL, 9.6 mmol)的混合物置於密閉管中，並加熱至 80°C 持續 6 小時。在藉由蒸發移除有機溶劑後，將該殘留物溶於水中、用 EtOAc 萃取並於 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發至乾燥後得到呈白色固體之產物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.5 (2H, br s)、3.92-3.97 (4H, m)、2.13-2.20 (1H, m)、1.57-1.90 (8H, m)。

步驟 B : 3-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑與 4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己酮



將三氯乙酸酐(Fluka, 0.36 mL, 1.97 mmol)在 Ar 中以滴加的方式，添加至於甲苯(11 mL)中之上述中間物（得自步驟 A, 0.34 g, 1.7 mmol) 的混合物中。所得混合物在 80°C 下加熱迴流 2 小時。在反應物冷卻至室溫後，將其倒入至用冰稀釋的 NaHCO₃ 溶液中並分離。將水相用 EtOAc 萃取，有機相則用 Na₂SO₄ 乾燥。藉由管柱層析（沖提液：於己烷中之 10% 至 30% EtOAc）純化而得到縮酮，以及去保護酮之標題化合物。

該縮酮

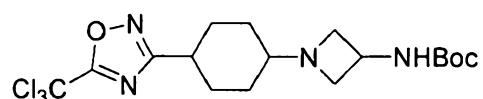
201105649

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.96-3.99 (4H, m)、2.88-2.96 (1H, m)、2.10-2.14 (2H, m)、1.86-2.03 (4H, m)、1.64-1.72 (2H, m)。

4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己酮

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.33-3.40 (1H, m)、2.37-2.63 (6H, m)、2.15-2.26 (2H, m)。

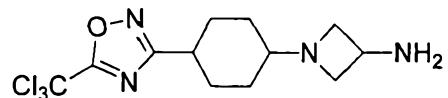
步驟 C : {1-[4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基}-胺甲酸三級丁酯



標題化合物係根據實例 1 之步驟 F 所述的一般還原性胺化反應方法而自 4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己酮 (如上述步驟所製備者) 及氮雜環丁烷-3-基-碳酸三級丁酯(Beta Pharma)而製得。

順式/反式異構物的混合物：LC/MS: 439.2 [M+H]⁺。

步驟 D : 1-[4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺

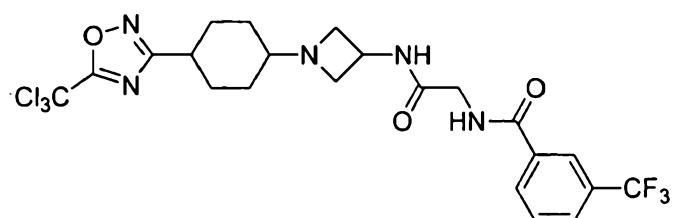


201105649

將 1-[4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基-胺甲酸三級丁酯（如上述步驟所製備者）在室溫下用 1:1 比例的 DCM 與 TFA 處理。在 2 小時後，在真空中移除該溶劑並且將該殘留物乾燥整夜，而製得呈 TFA 鹽（無色油）之標題化合物。

順式/反式異構物的混合物：LC/MS: 339.0 [M+H]。

步驟 E：N-(1-[4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

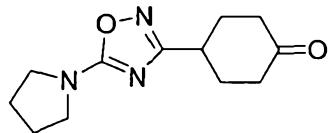


該標題化合物係藉由 1-[4-(5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺（如上述步驟所製備者）與 (3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-乙酸 (Bionet Building Blocks) 的 EDCI 偶合而製得。藉由 HPLC 純化而製得順式及反式異構物。

LC/MS: 568.0 [M+H]。

實例 59：N-(1-[4-(5-吡咯啶-1-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

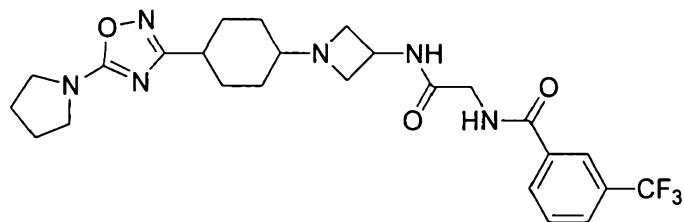
步驟 A：4-(5-吡咯啶-1-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己酮



將於甲醇(30 mL)中之中間物 3-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-5-三氯甲基-[1,2,4]噁二唑(得自實例 58 之步驟 B, 0.2 g, 0.6 mmol)與吡咯啶(Aldrich, 0.45 mL, 5.4 mmol)的溶液在室溫下攪拌 2 天。在蒸發溶劑後，將該殘留物藉由管柱層析法(沖提液：於 DCM 中之 EtOAc 至 10% MeOH)並得到 0.08 g 縮酮，將該縮酮溶於 CH₃CN(5 mL)及 2N HCl(5 mL)中，並在室溫下攪拌整夜。藉由蒸發移除揮發物而得到呈 HCl 鹽之產物。

LC/MS: 236.0 [M+H]⁺

步驟 B : N-({1-[4-(5-吡咯啶-1-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己基]-氨基環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺



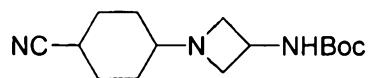
標題化合物係根據實例 1 之步驟 F 所述的一般還原性胺化反應方法自 4-(5-吡咯啶-1-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）製得。

順式/反式(1:1)異構物的混合物。LC/MS: 521.3 [M+H]。

201105649

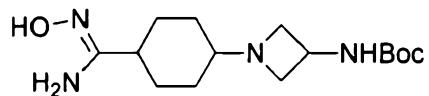
實例 60：N-({1-[4-(4-甲基-6-側氨基-1,6-二氫-嘧啶-2-基)-環己基]-氨基雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：[1-(4-氨基-環己基)-氨基雜環丁烷-3-基]-胺甲酸三級
丁酯



將 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (Aldrich, 6.84 g, 32.25 mmol) 添加至於 DCM (20 mL) 中之 4-側氨基-環己烷甲腈 (2.66 g, 21.5 mmol)，依照下列文獻的方法製備：Tremblay, Maxime, PCT Int. Appl. (2007)、WO 2007013848) 與氨基雜環丁烷-3-基-碳酸三級丁酯(Beta Pharma, 3.70 g, 21.5 mmol)的溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌 6 小時並用飽和 NaHCO_3 中止反應。藉由管柱層析法（沖提液：在己烷中之 80% EtOAc 至純 EtOAc ）操作及純化而製得順式/反式異構物的混合物之產物。LC/MS: 280.2 [M+H]⁺。

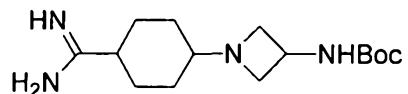
步驟 B：{1-[4-(N-羥基甲脒基)-環己基]-氨基雜環丁烷-3-基-胺
甲酸三級丁酯



將於乙醇(4 mL)中之上述中間物(1.68 g, 6 mmol)及羥胺(Aldrich, 50% in H₂O, 1.75 mL, 24 mmol)的混合物置於密閉管中，並加熱至 86°C 持續 6 小時。在藉由蒸發移除有機溶劑後，將該殘留物溶於水中、用 EtOAc 萃取並於 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發至乾燥而製得呈白色固體之順式/反式異構物的混合物。

LC/MS: 313.3 [M+H]。

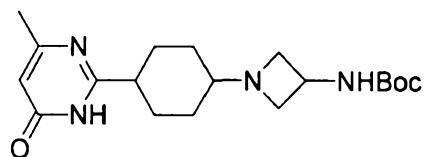
步驟 C : [1-(4-甲脒基-環己基)-氨基雜環丁烷-3-基]-胺甲酸三級丁酯



將上述中間物(1.30 g, 4.16 mmol)與於 HOAc(14 mL)與乙酸酐(0.6 mL)中之 10% Pd-C (0.1 g)的混合物在帕而(Parr)搖動器中氫化，並於 55 psi 及室溫下反應整夜。過濾並蒸發至乾燥而製得呈 HOAc 鹽之順式/反式異構物的混合物。

LC/MS: 270.2 [M+H]。

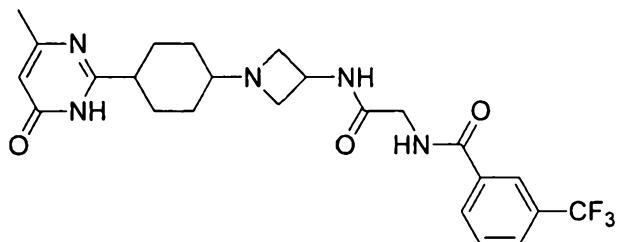
步驟 D : {1-[4-(4-甲基-6-側氨基-1,6-二氫-嘧啶-2-基)-環己基]-氨基雜環丁烷-3-基}-胺甲酸三級丁酯



將於乙醇(6 mL)中之上述中間物(0.2 mmol)、乙醯乙酸乙酯(ethyl acetoacetate, Fluka, 0.025 mL, 0.2 mmol)及 NaOH (0.018 g, 0.44 mmol)的混合物置於密閉管中，並加熱至 80°C 持續 8 小時。在藉由蒸發移除有機溶劑後，將該殘留物溶於水中、用 EtOAc 萃取並以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發至乾燥而製得順式/反式異構物的混合物產物。

LC/MS: 363.3 [M+H]。

步驟 E : N-(1-[4-(4-甲基-6-側氨基-1,6-二氫-嘧啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

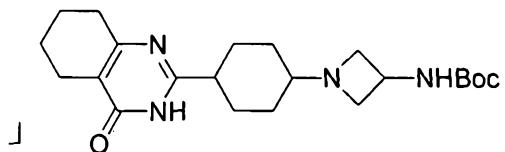


標題化合物係根據實例 58 之步驟 D 與 E 所述之去保護及偶合方法自 1-[4-(4-甲基-6-側氨基-1,6-二氫-嘧啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲酸三級丁酯（如上述步驟所製備者）而製得。

TFA 鹽、順式/反式(1:1)異構物的混合物：LC/MS: 492.3 [M+H]。

實例 61：N-(1-[4-(4-側氨基-3,4,5,6,7,8-六氫-喹唑啉-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲
醯胺

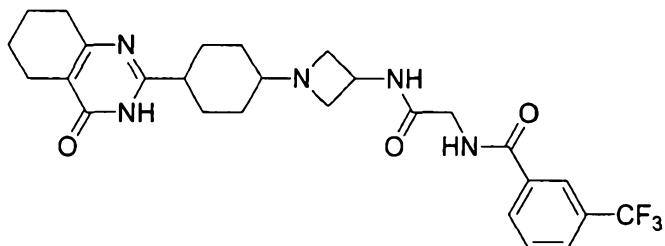
步驟 A：{1-[4-(4-側氨基-3,4,5,6,7,8-六氫-喹唑啉-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基}-胺甲酸三級丁酯



標題化合物係根據實例 60 之步驟 D 所述方法，使用於乙醇 (16 mL) 之 2-環己酮羧酸乙酯 (ethyl 2-cyclohexanone carboxylate, Aldrich, 0.1 mL, 0.6 mmol)、該中間物 [1-(4-甲脒基-環己基)-氮雜環丁烷-3-基]-胺甲酸三級丁酯 (如實例 60 之步驟 C 所述者製備，0.6 mmol) 及 NaOH (0.53 g, 1.32 mmol) 而製得。

LC/MS: 403.3 [M+H]⁺。

步驟 B：N-(1-[4-(4-側氨基-3,4,5,6,7,8-六氫-喹唑啉-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲
醯胺

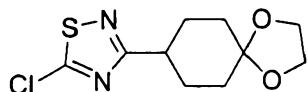


標題化合物係根據實例 58 之步驟 D 所述之一般去保護及偶合方法自 {1-[4-(4-側氧基-3,4,5,6,7,8-六氫-噠唑啉-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基}-胺甲酸三級丁酯（如上述步驟所製備者）而製得。

TFA 鹽，順式/反式(1:1)異構物之混合物：LC/MS: 532.3 [M+H]。

實例 62：N-({1-[4-(5-氯-[1,2,4]噠二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基}甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A：5-氯-3-(1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-基)-[1,2,4]噠二唑

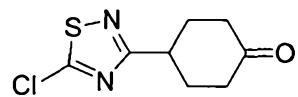


將於甲苯(Aldrich, 2M, 2.5 mL, 5 mmol)中之三甲基鋁溶液在 Ar 中及 5°C 下緩慢添加至溶於無水甲苯(2 mL)中之 NH₄Cl (0.29 g, 5.4 mmol)的攪拌懸浮液中。在添加後，將該混合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時直至氣體停止逸出。而後添加於甲苯(1 mL)中之中間物 1,4-二氫雜-螺[4.5]癸-8-甲腈 (0.50 g, 3 mmol, 依照下列文獻製備：Tremblay, Maxime, PCT Int. Appl. (2007)) 的溶液並將該混合物加熱至 80°C 持續 18 小時。將該反應混合物緩慢倒入溶於 CHCl₃ (5 mL) 中之矽膠(1.5 g)的漿液中並攪拌 5 分鐘。將該矽膠濾出並用甲醇洗滌。將該濾液濃縮為

1/3 體積並再次過濾。將該濾液蒸發至乾燥而製得該 HCl 鹽之粗中間物，並將其溶於 NaOH 溶液(5N, 3.48 mL, 17.4 mmol)中且冷卻至 0°C，接著添加全氯甲硫醇(Aldrich, 0.39 mL, 3.6 mmol)溶液。將該混合物在室溫下激烈攪拌整夜。藉由管柱層析法(沖提液：EtOAc/己烷，1:6)進行水性操作及純化而製得該產物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 3.95-3.97 (4H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 1.83-1.88 (2H, m), 1.53-1.70 (2H, m)。

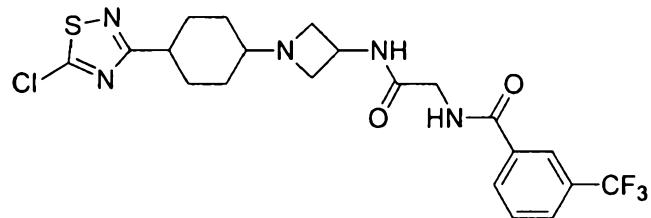
步驟 B : 4-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-環己酮



將上述中間物縮酮(0.08 g, 0.3 mmol)溶於 CH₃CN (6 mL)中並添加至 8N HCl 溶液(6 mL)。將所得溶液在室溫下攪拌 3 小時並用 NaOH 小心地中和至 pH ~7，然後冷凝。將水相用 EtOAc 萃取並於 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發至乾燥而製得呈 HCl 鹽之標題化合物。

LC/MS: 217.0 [M+H]⁺。

步驟 C : N-({1-[4-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

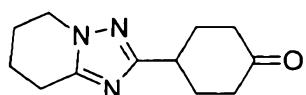


標題化合物係根據實例 1 之步驟 F 所述的一般還原性胺化反應方法自 4-(5-氯-[1,2,4]噻二唑-3-基)-環己酮（如上述步驟所製備者）而製得。

順式/反式異構物的混合物。LC/MS: 502.0 [M+H]。

實例 63：N-({1-[4-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺

步驟 A : 4-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-環己酮

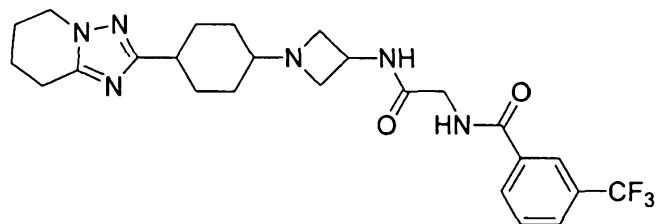


將於 CH₃CN (20 mL) 與 2N HCl (30 mL) 中之 2-(1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.05 g, 4 mmol, 如下列文獻方法製備: Quanrui Wang, Atef Amer, Susanne Mohr, Eveline Ertel, Johannes C. Jochims, Tetrahedron, 1993, 49(44)、9973-9986) 的溶液在室溫下攪拌 2 小時。蒸發至乾燥而製得呈 HCl 鹽之中間物。

201105649

LC/MS: 220.0 [M+H]。

步驟 B : *N*-(*{1-[4-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-環己基]-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺*

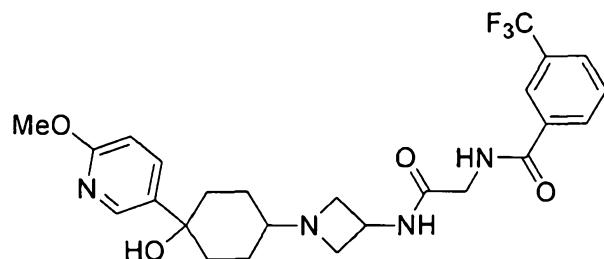


標題化合物係根據實例 1 之步驟 F 所述的一般還原性胺化反應方法自 4-(5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶-2-基)-環己酮而製得。

順式/反式(1:3)異構物的混合物。LC/MS: 505.3 [M+H]。

實例 64 : *N*-(*{1-[4-氟-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己基]-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺*

步驟 A : *N*-(*{1-[4-羥基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己基]-氣雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺*



將於 DCM (5 mL) 中之 4-羥基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己酮(300 mg, 1.36 mmol) 及 N-(氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺的 HCl 鹽(460 mg, 1.36 mmol) in DCM (5 mL) 用 TEA (1 mL, 7.12 mmol) 處理 10 分鐘，接著在室溫下用 NaBH(OAc)₃ (860 mg, 4.07 mmol) 處理另外四小時。該反應物用飽和碳酸氫鈉中止反應。將該有機層分離且該水層用氯仿/IPA 「雞尾酒混合物」 (~ 3:1, v/v) 萃取三次。將合併之有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮而製得粗產物，該粗產物而後藉由使用乙酸乙酯及溶在 MeOH 中之 7N NH₃ 作為沖提液 (由純乙酸乙酯至在乙酸乙酯中在 MeOH 中的 5% 7N NH₃) 之 CombiFlash® 系統純化，以提供呈白色固體之兩標題化合物：

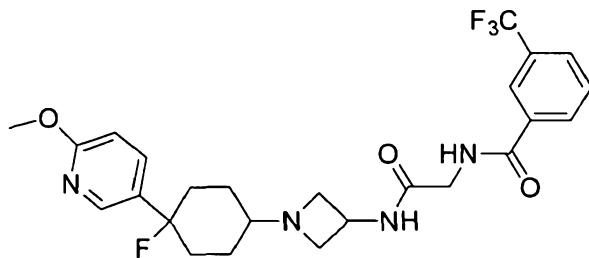
得自矽膠管柱之較低極性異構物，

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

得自矽膠管柱之較高極性異構物

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H),

4.55 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.85~1.50 (m, 8H)。



將於 DCM (5 mL) 中之 N-({1-[4-羥基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-環己基]-氮雜環丁烷-3-基胺甲醯基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲醯胺 (300 mg, 0.60 mmol) 的溶液在 -78°C 下用 DAST (Aldrich, 292 μL , 3.0 mmol) 滴加處理 4 小時。將該反應物用 MeOH 中止反應、加熱至室溫並分配在 DCM 及水間。將有機層用鹽水洗滌，以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮，而該殘留物藉由使用乙酸乙酯及溶在 MeOH 中之 7N NH_3 作為沖提液（由純乙酸乙酯至在乙酸乙酯中之 MeOH 中的 5% 7N NH_3 ）之 CombiFlash® 系統純化，以提供呈白色固體之兩標題化合物。

64a：得自矽膠管柱之較低極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.5$ Hz 1H), 6.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 6.8$

201105649

Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20~2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

64b：得自矽膠管柱之較高極性異構物

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (s, 2H), 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.24 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.21 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.75 (m, 3H), 1.55 (m, 2H)。

實例 65：體外生物數據

將本發明化合物進行各種代表性的生物試驗。

這些試驗的結果是為了以非限制的方式說明本發明。

在 THP-1 細胞中的 MCP-1 受體結合分析

從 American Type Culture Collection(Manassas, Va., USA)取得人類單核細胞株 THP-1 細胞。在 37°C 含 5% CO_2 的潮濕大氣下，將 THP-1 細胞培養在補充有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 中 (RPMI: Roswell Park Memorial Institute Medium-cell culture growth media)。將細胞密度維持在 $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 。

在 96 孔盤中，將 THP-1 細胞於不同濃度之未標記 MCP-1 (R & D Systems, Minneapolis, Minn.) 或試驗化合物存在下，用 0.5 nM ^{125}I 標記之 MCP-1 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) 在 30°C 下培養 2 小時。將細胞收取至濾盤上、乾燥並加入 20 μL 的

Microscint 20 至各孔中。將濾盤在 TopCount NXT 微孔盤閃爍及冷光計數器(Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.)中計數。所有數值均減去空白值(只含緩衝液時所測得數值)，並將經藥品處理之值與經載劑處理之值比較。使用 $1 \mu\text{M}$ 的冷 MCP-1 來作非專一性結合。

表 1 列出本發明之試驗化合物其抑制 MCP-1 結合至 CCR2 的 IC_{50} 值。當 IC_{50} 值非針對特定化合物而取得時，其抑制百分比係在試驗濃度為 $25 \mu\text{M}$ 的條件下得出。

表 1 : MCP-1 結合 IC_{50}
的抑制性

實例	CCR2 結合(nM)
1a	7.0
2	210
3	24
4	13
5	260
6	50
7	32
8	25
9	52
10	970
11	460
12	> 25,000
13	90
14	280
15	230
16	95
17	920
18	380
19	1,900
20	43
21	85

201105649

22a	25
23a	72
24	60
25	210
26	840
27a	2,700
28	89
29a	1,200
29b	10,000
30a	189
31a	150
32	320
33	250
34	120
35a	44
36a	31
37a	170
38a	46
39a	37
40a	330
41	130
42a	150
43	330
44a	250
45a	61
46a	550
47	180
48	630
49	> 25,000
50	920
51a	340
52a	2,800
53	1,000
54	340
55	125
56	5,800
57	1,100
58	510
59	400
60	3,900
61	4,000
62	390

201105649

63	1,500
64a	110

實例 66：動物。

使用標的之 129Sv/Evbrd 胚胎幹細胞株注射至 C57BL/6 小鼠中，以產生小鼠 CCR2 剔除/人類 CCR2 嵌入之小鼠。*hCCR2* 轉錄(transcript)的表現係藉由定量反轉錄聚合酶鏈鎖反應，在來自同型合子 *hCCR2* 嵌入小鼠之脾臟和血液的總 RNA 上進行來確認。回交至 C57BL/6 基因背景係持續進行至第八代。將基因轉殖小鼠安置於無特定病原體、控制溫度的設施中，該設施並維持 12 小時光照/12 小時黑暗之循環。小鼠可自由取用 水和食物。所進行的實驗過程符合動物照護的研究機構標準，並且已被該機構的動物保護及使用委員會所認可。

實例 67：小鼠體內細胞移行分析

動物以載劑或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服投予 3、10 及 30 mg/kg 的劑量。使動物進行麻醉與剖腹術。將小腸 (5 cm 長) 的遠端迴圈(distal loop)輕輕地膨出至濕潤之無菌紗布上。將合成之人類 MCP-1 (1 mg/100 ml 無菌 PBS) 或單獨之 PBS 滴狀投予至該膨出迴圈之漿膜上。將縫合結置於腸繫膜中以標示處理區域的邊界。24 小時之後，犧牲動物並移除腸段以及其鄰近區域。將組織沿著腸繫膜的邊緣打開，用針攤平並將黏膜移除。剩餘之肌肉層在 100% EtOH 中簡單固定而後用

漢克葉慈(Hanker-Yates)試劑染色，以檢測含骨髓過氧化酶(myeloperoxidase)之免疫細胞。在每天兩次口服(P.O. bid)10 mpk 的劑量下，相較於以載劑處理的動物，若細胞移行抑制達 30%，則認為化合物有效。

實例 68：巯乙酸鹽(Thiolycollate)在小鼠中誘發的腹膜炎

動物以載劑或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服投予 3、10、30 及 100 mg/kg 的劑量。1 小時後，在動物腹膜內注射無菌的巯乙酸鹽(25 mL/kg, ip, Sigma)以誘發腹膜炎。動物以載劑或 CCR2 拮抗劑每天兩次以口服的方式處理。在第 72 個小時的時間點，以 10 mL 的無菌生理食鹽水灌洗腹腔。用顯微鏡計算腹腔灌洗液中的細胞總數，並在吉姆沙(Giemsa, Hema Tek 2000)染色後使用細胞離心塗片分析進行細胞的區分。藉由比較 CCR2 拮抗劑處理小鼠與載劑處理小鼠間的白血球數量變化，計算出巯乙酸鹽誘發腹膜炎的抑制百分比。

實例 69：MCP-1-誘發之小鼠呼吸道單核白血球上昇

動物以載劑或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服投予 3、10 及 30 mg/kg 的劑量。1 小時後，動物經鼻投劑 4 mg 在無菌鹽水中的 MCP-1。動物以載劑或 CCR2 拮抗劑每天兩次以口服的方式處理。48 小時後，藉由腹膜內注射麻醉液(Sleepaway-戊巴比妥鈉)使小鼠安樂死。使用 1.4 ml 之含 3 mM EDTA 的冰冷 PBS，進行全支氣管肺泡灌洗(BAL)。用顯微鏡計算全支氣管肺泡灌洗液中的

細胞總數，並在吉姆沙(Giemsa, Hema Tek 2000)染色後使用細胞離心塗片分析進行細胞的區分。藉由比較化合物處理小鼠與載劑處理小鼠間的全部白血球(包含單核球/巨噬細胞及淋巴球)數量變化，計算出抑制百分比。若抑制百分比達 30%，則認為化合物有效。

實例 70：高油脂飲食在小鼠中誘發的肥胖和胰島素抗性

藉由約 60% 卡路里來自脂質的高油脂飲食(D-12492; Research Diets Inc.)在 7 週齡的動物中誘發肥胖 10 到 24 個星期。在 7 週齡之前，餵食動物標準的顆粒飼料，其中 5% 卡路里是以脂肪提供。以體重和脂肪質量隨機化肥胖動物。肥胖動物以載劑或 CCR2 拮抗劑，每天兩次口服(po bid)投予 3、10 及 30 mg/kg 的劑量。監測體重及食物攝入量和空腹血糖水準。以 NMR 分析器(Burker MiniSpec)決定身體質量。在禁食 3 小時的動物中進行胰島素抗性試驗。在腹膜內高劑量注射(intraperitoneal bolus injection)重組之人類胰島素(1.5 U/kg)後，在注射之前以及注射後 15、30、45、60、90 及 120 分鐘，以血糖測量儀測量血糖濃度。在整夜(17 小時)禁食後，進行葡萄糖耐受試驗。口服給予溶於水中的葡萄糖(1 g/kg)後，測量之前以及 15、30、60、90、120 分鐘後的血糖濃度。藉由完整的實驗動物監測系統監測能量消耗分析。以載劑或 CCR2 拮抗劑處理 40 天後，藉由 CO₂ 窒息犧牲動物。藉由比較化合物處理小鼠與載劑處理小鼠的體重變化，計算出減重百分比。

實例 71：過敏性氣喘的老鼠模式

在第 0 天及第 5 天，藉由腹膜內注射 10 mg 雞蛋白蛋白(OVA)使動物過敏，該 OVA 係被吸收至在 100 mL 之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中的 1 mg Inject®。對照組動物則接受 PBS 的腹膜內注射。在第 12、16 及 20 天，藉由吸入超音波噴霧器噴出的 0.5%OVA 霧劑 10 分鐘以刺激 OVA 免疫動物。對照組動物則以相同方式用 PBS 刺激。以 3、10、30 mg/kg 的劑量，從第 9 到 20 天每天兩次以及在第 21 天的犧牲前 2 小時一次，給予 OVA 過敏動物口服載劑 (0.5%美多秀(Methocel)) 或 CCR2 拮抗劑。每天口服給予一次地塞米松(Dexamethason, 5 mg/kg)以及孟魯司特(Montelukast, 1 mg/kg)。在第 21 天，CCR2 化合物最後一次投劑的 2 小時後，使用 Buxco 全體體積變化描記器測量支氣管對霧化甲基膽鹼(methacholine)的反應性。在第 21 天犧牲動物。收集支氣管肺泡灌洗液(1 mL)並計算全部細胞數。在吉姆沙染色(Hema Tek 2000)後，使用細胞離心塗片分析決定嗜酸性白血球(eosinophils)、淋巴球、單核白血球及嗜中性白血球(neutrophils)的數量。藉由比較化合物處理小鼠與載劑處理小鼠，計算出全部 BAL 白血球計數 (及嗜酸性白血球計數) 的抑制百分比。若抑制達 30%，則認為化合物有效。

雖然本案係以若干用作說明目的之實例，而在上述說明書中教示本發明的理論，但應理解本發明之實際運

201105649

用涵括所有通常之變化、改變及/或修改，上述皆落入
於下列申請專利範圍及其均等物之範疇中。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

201105649

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99111730

C07D 40/08 (2005.01)

C07D 405/00 (2005.01)

C07D 413/08 (2005.01)

C07D 417/08 (2005.01)

C07D 471/04 (2005.01)

A61K 31/4427 (2005.01)

※申請日：99.4.15

※IPC 分類：

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

CCR2 拮抗劑 4-氮雜環丁基-1-雜芳基-環己烷
4-AZETIDINYLYL-1-HETEROARYL-CYCLOHEXANE

ANTAGONISTS OF CCR2

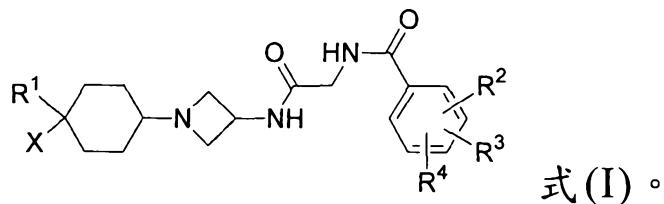
A61P 3/10 (2005.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

○ 二、中文發明摘要：

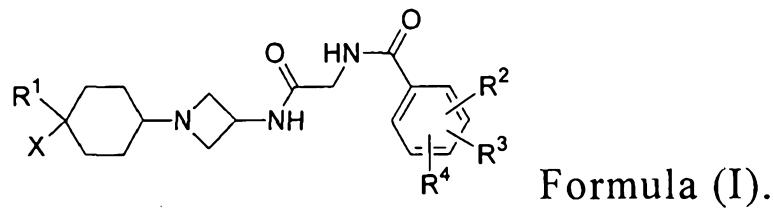
本發明包含式(I)之化合物。



其中：X、R¹、R²、R³及R⁴係如說明書中所定義。本發明亦包含一種預防、治療或緩解症狀、異常或疾病的方法，其中該症狀、異常或疾病係為第二型糖尿病、肥胖及氣喘。本發明亦包含抑制哺乳類體內CCR2活性之方法，其係藉由投予治療有效量的式(I)化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention comprises compounds of Formula (I).

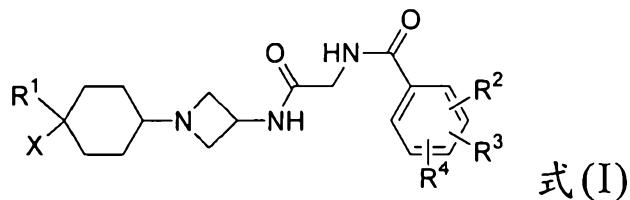


wherein: X, R¹, R², R³, and R⁴ are as defined in the specification. The invention also comprises a method of preventing, treating or ameliorating a syndrome, disorder or disease, wherein said syndrome, disorder or disease is type II diabetes, obesity and asthma. The invention also comprises a method of inhibiting CCR2 activity in a mammal by administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of Formula (I).

201105649

七、申請專利範圍：

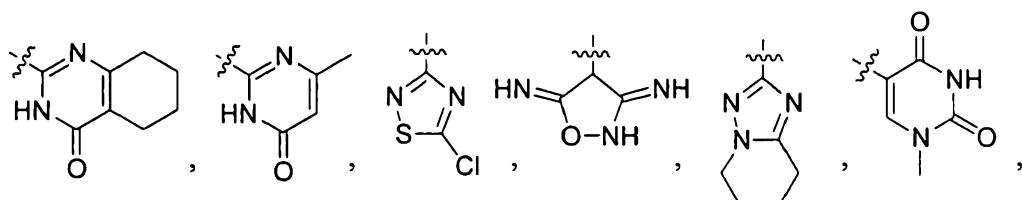
1. 一種式(I)化合物



其中：

X 為 F、NH₂ 或 H；

R¹ 為



吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶-2-酮基、吲哚基、吡啶基、3-H-噻唑-2-酮基、嘧啶基、苯并噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、[1,2,4]噁二唑基或[1,3,4]噁二唑基；其中該吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基或噁唑基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自 OC₍₁₋₄₎烷基、OC₍₃₋₆₎環烷基、OCH₂CF₃、OCH₂Ph、F、CN、Cl、OCF₃、CF₃、CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、C₍₁₋₄₎烷基 OH、Si(CH₃)₃、—C≡CH、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、吡咯啶基、OH、NH₂、NHCN、CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎烷基、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NHC₍₁₋₄₎

烷基、 NHCO_2H 、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{NHCOC}_{(1-4)}$ 烷基、 NHCONH_2 、 $\text{NHCONHC}_{(1-4)}$ 烷基及 Br 所組成之群組；或該吡啶基可經一 OCH_3 基團及一 CH_3 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 基團所取代；或該嘧啶基係在任何兩個碳原子上經二個取代基所取代，該二個取代基係分別選自 OH 、 OCH_3 及 CH_3 ；其中該噻唑基係經 CO_2H 、 CONH_2 、 $\text{NHCO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 OH 所取代；或該噻唑基係視需要地在兩相鄰碳原子上經取代以形成一稠合雙環系之苯并噻唑-2-基，其中該苯并噻唑-2-基係視需要地經 Br 或 OCH_3 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 CH_2CN 、 $\text{C}_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CH_2CF_3 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH 、 CCl_3 或吡咯啶基所取代；

R^2 為 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、 $\text{C}_{(3-6)}$ 環烷基、雜環基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $\text{OC}_{(1-4)}\text{烷基}$ ；

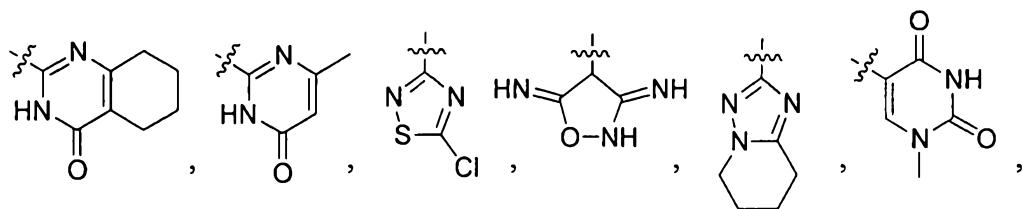
R^3 為 H 、 F 、 Cl 、 CF 、 CF_3 或 $\text{OC}_{(1-4)}\text{烷基}$ ；或者， R^2 及 R^3 可與其附接之苯基一起形成基苯并[1,3]二氧雜環戊烯基、2,3-二氫-苯并呋喃基或 2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己基(dioxinyl)基團；

R^4 為 H 、 $\text{OC}_{(1-4)}\text{烷基}$ 或 F ；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

R^1 係



吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、吡啶-2-酮基、吲哚基、吡啶基、3-*H*-噻唑-2-酮基、嘧啶基、經甲基取代之咪唑基、視需要地經 Br 取代之經甲基取代之吡唑基、視需要地經 Br 取代之噁吩基、苯并噁唑基、噁唑基、噻唑基、異噻唑基、[1,2,4]噁二唑基或[1,3,4]噻二唑基；其中該吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物或噻唑基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(3-6)}$ 環烷基、 OCH_2CF_3 、 OCH_2Ph 、F、CN、 CH_2CN 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2CF_3 、 $N(C_{(1-4)}$ 烷基)₂、 $C_{(1-4)}$ 烷基 OH、 $Si(CH_3)_3$ 、—C≡CH、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、吡咯啶基、OH、NH₂、NHCN、CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎ 烷基、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CF_3$ 、 $NHC_{(1-4)}$ 烷基及 Br 所組成之群組；或該吡啶基可經一 OCH₃ 基團及一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 $N(C_{(1-4)}$ 烷基)₂ 基團所取代；或該嘧啶基係在任何兩碳原子上經一 OH 基團及一 CH₃ 所取代；其中該噻唑基係經 CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎ 烷基或 OH 所取代；或該噻唑基係在兩相鄰碳原子上視需要地經取代以形成一稠合雙環系之苯并噻唑-2-基，其中該苯并噻唑-2-基係視需要地經 Br 或 OCH₃ 所

取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 CH_2CN 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2CF_3 及 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH 、 CCl_3 或吡咯啶基所取代；

R^2 為 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 NO_2 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)})$ 烷基)、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 CF_3 、吡咯啶基、 OCF_3 、 OCF_2H 、 CF_2H 或 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基；

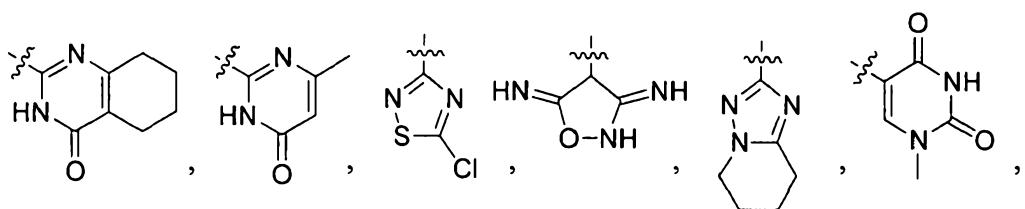
R^3 為 H 、 F 、 Cl 、 CF_3 或 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基；或者， R^2 及 R^3 可與其接附的苯基一起形成基苯并[1,3]二氧雜環戊烯基基團；

R^4 為 H 、 OCH_3 或 F ；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

R^1 係



吲哚基、吡啶基、吡啶基- N -氧化物、吡啶-2-酮基、嘧啶基、吡嗪基、經甲基取代之咪唑基、視需要地經 Br 取代之經甲基取代之吡唑基、視需要地經 Br 取代之噻吩基、苯并噁唑基、噁唑基、噻唑基、[1,2,4]噁二唑基、異噁唑基或[1,3,4]噁二唑基；其中該吡啶基、吡啶基- N -氧化物或

噻唑基係視需要地經一取代基取代，該取代基係選自由 OH、OC₍₁₋₄₎烷基、NHC(O)CH₃、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NHC₍₁₋₄₎烷基、OC₍₃₋₆₎環烷基、OCH₂CF₃、OCH₂Ph、F、CN、C₍₁₋₄₎烷基、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、C₍₁₋₄₎烷基OH、Si(CH₃)₃、—C≡CH、SCH₃、S(O)CH₃、SO₂CH₃、吡咯啶基、NH₂、NHCN 與 Br 所組成之群組；或該吡啶基可經一 OCH₃ 基團或一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 N(C₍₁₋₄₎烷基)₂ 基團所取代；或該嘧啶基係在任兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基所取代，該取代基係選自由 CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃ 與 CH₂CH₂OH 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該噻唑基係經 CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎烷基或 OH 所取代；或該噻唑基係視需要地在兩相鄰碳原子上經取代以形成一稠合雙環系之苯并噻唑-2-基，其中該苯并噻唑-2-基係視需要地經 Br 或 OCH₃ 所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH、CCl₃ 或吡咯啶基所取代；

R² 係 NH₂、NO₂、NHCH₂CH₂OH、N(CH₃)₂、N(SO₂CH₃)₂、CN、F、Cl、Br、CF₃、吡咯啶基或 OCH₃；

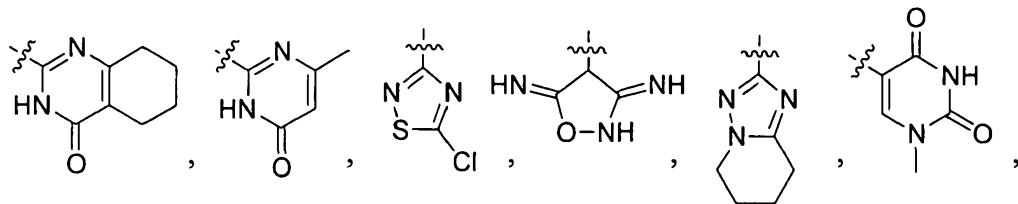
R³ 係 H、F、Cl、CF₃ 或 OCH₃；或者，R² 及 R³ 可與其接附之苯基一起而形成基苯并[1,3]二氫雜環戊烯基團；

R⁴ 係 H 或 F；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中：

R¹ 級



吲哚基、嘧啶基、吡啶-2-酮基、吡阱基、噻唑基、[1,2,4]噁二唑基或吡啶基，其中該吡啶基係視需要地在任何碳原子上經一取代基取代，該取代基係選自由 OH、OC₍₁₋₄₎烷基、NHC(O)CH₃、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NH₂、NHC₍₁₋₄₎烷基、N(CH₃)₂、NHCN、SO₂CH₃所組成之群組；或該吡啶基係視需要地在任何兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 N(CH₃)₂ 基團所取代；或該嘧啶基係在任何兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基取代，該取代基係選自由 CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃ 與 CH₂CH₂OH 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該噻唑基係經 CO₂H、CONH₂、NHCO₂C₍₁₋₄₎烷基或 OH 所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH、CCl₃ 或吡咯啶基所取代；

R² 級 CF₃、CN、F 或 Cl；

R³ 級 H、Cl、CF₃ 或 F；

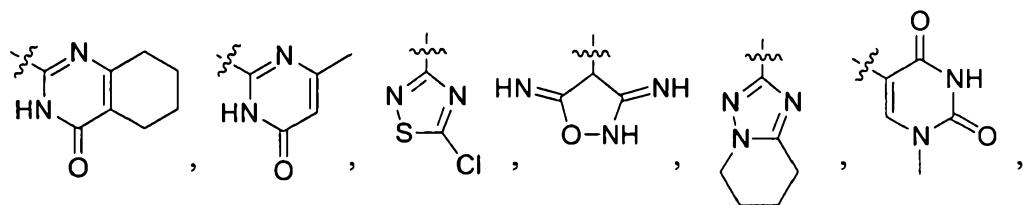
R⁴ 級 H 或 F；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中：

X 級 F 或 H；

R¹ 級



呡哚基、嘧啶基、吡啶-2-酮基、甲基吡啶-2-酮基、吡阱基、噻唑基、[1,2,4]噁二唑基或吡啶基，其中該吡啶基係視需要地在任何碳原子上經一取代基取代，該取代基係選自由 OH、OCH₃、NHC(O)CH₃、N(SO₂CH₃)₂、NHSO₂CH₃、NHC(O)CF₃、NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NHCN、SO₂CH₃所組成之群組；或該吡啶基係視需要地在任何兩碳原子上經一 OH 基團與一 CH₃ 所取代；其中該嘧啶基係視需要地在任何碳原子上經一 N(CH₃)₂ 基團所取代；其中該吡啶-2-酮基係視需要地經一取代基於 N 取代，該取代基係選自由 CH₂CN、C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CF₃ 與 CH₂CH₂OH 所組成之群組，或該吡啶-2-酮基係經 2 個甲基基團所取代；其中該噻唑基係經 CO₂H、CONH₂、NHCO₂CH₃ 或 OH 所取代；其中該[1,2,4]噁二唑基係視需要地在任何碳原子上經 OH、CCl₃ 或吡咯啶基所取代；

R² 級 CF₃；

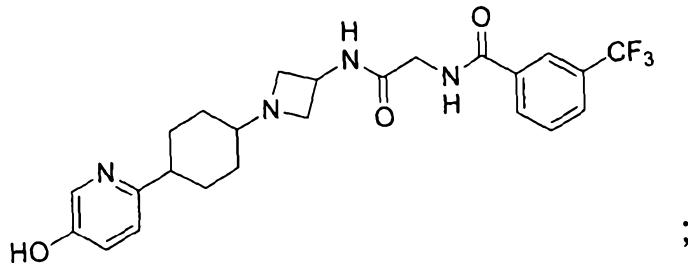
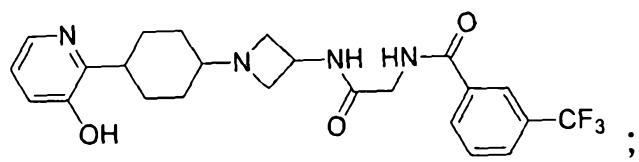
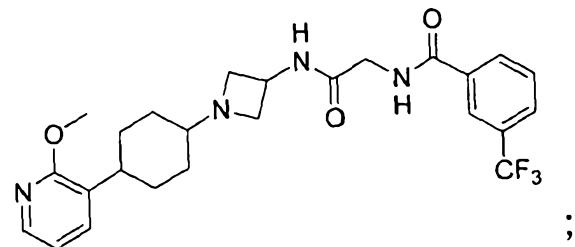
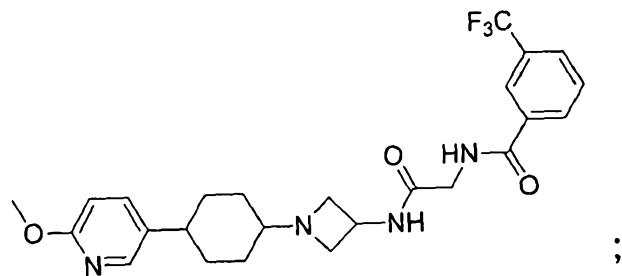
201105649

R^3 係 H 或 F；

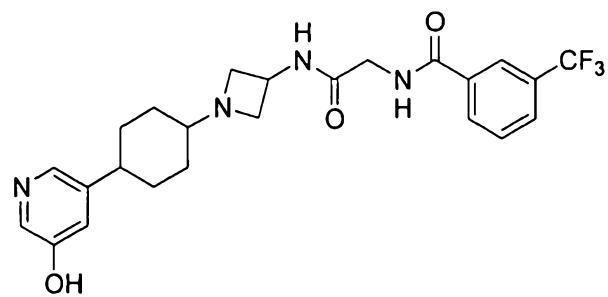
R^4 係 H；

及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

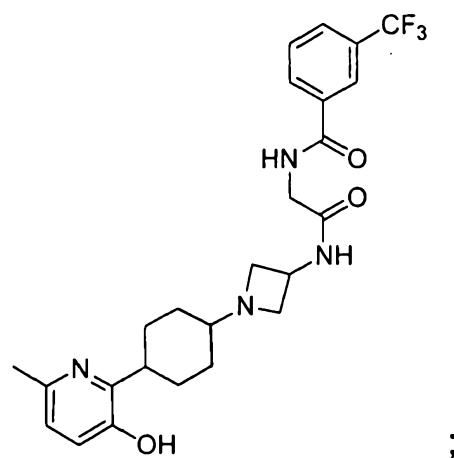
6. 一種化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



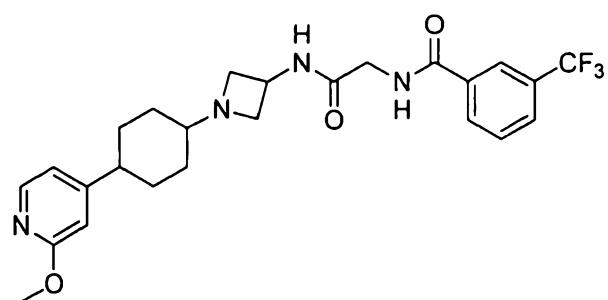
201105649



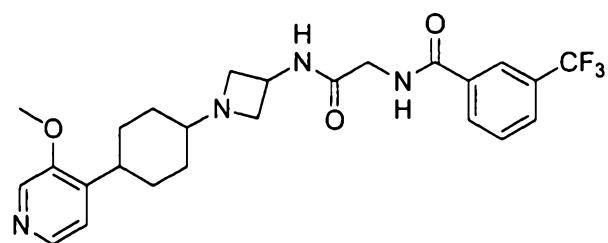
;



;

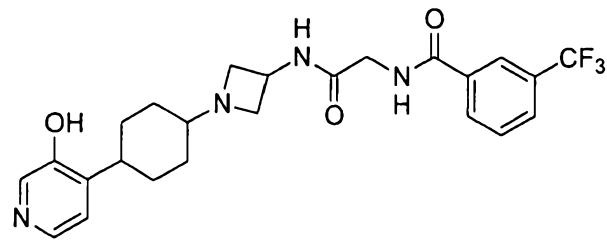


;

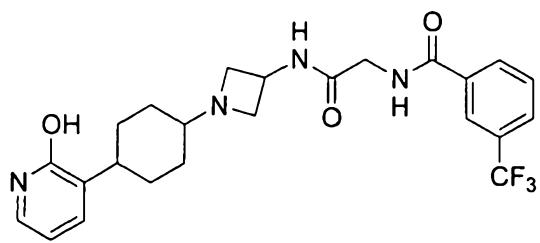


;

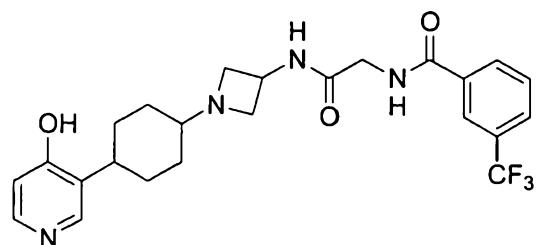
201105649



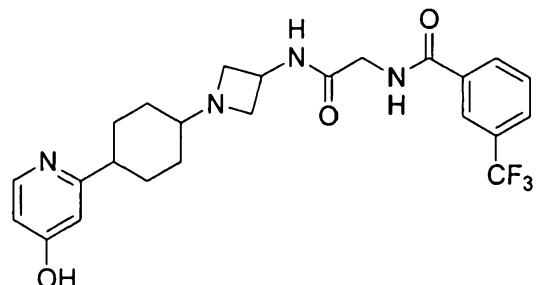
;



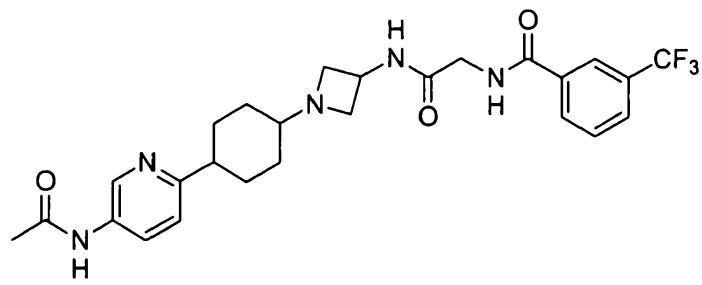
;



;

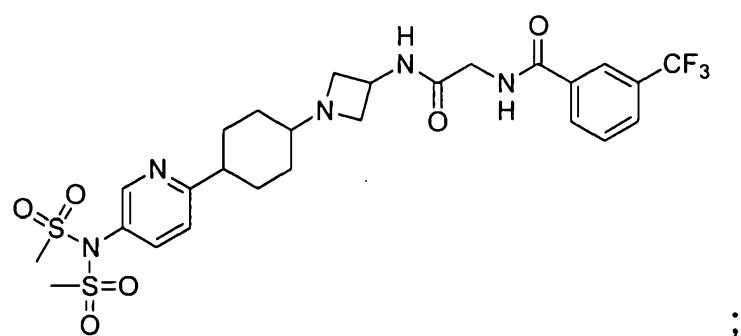


;

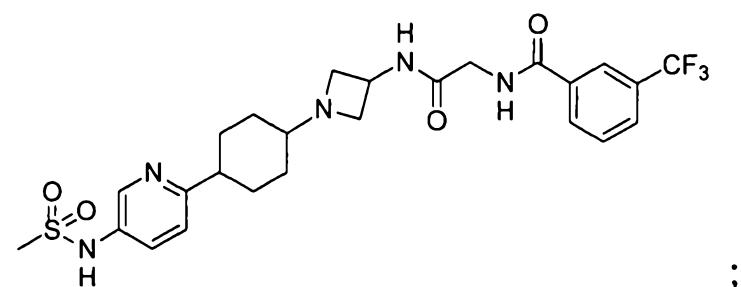


;

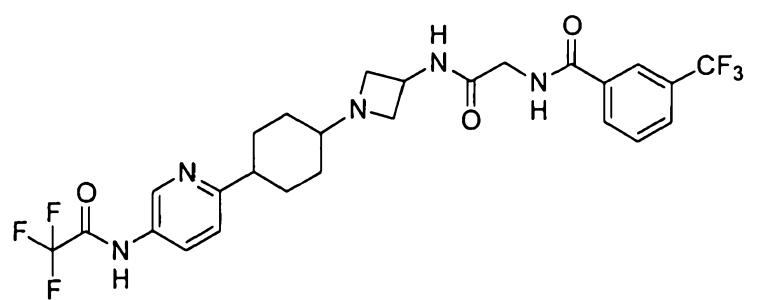
201105649



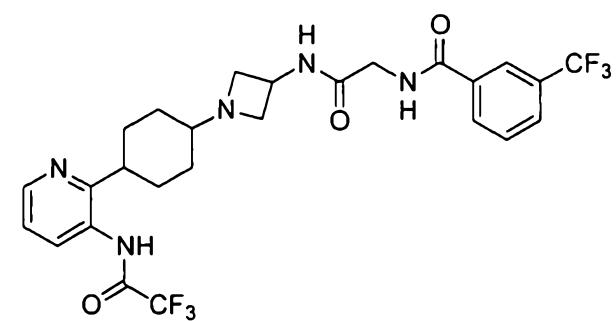
;



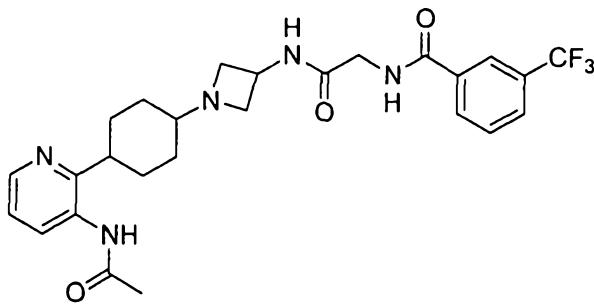
;



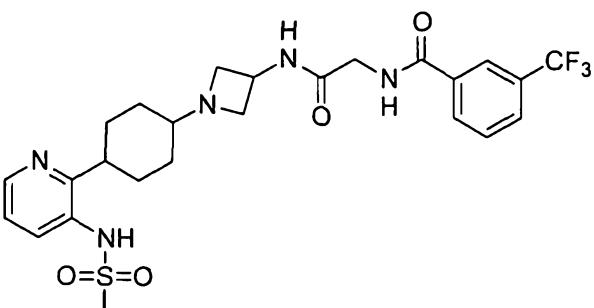
;



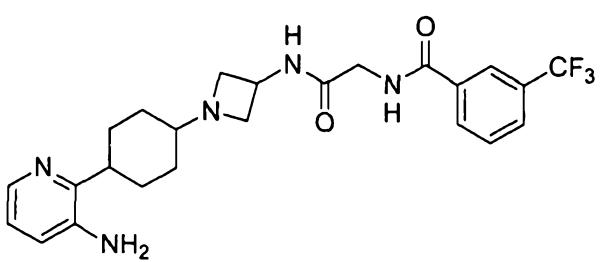
;



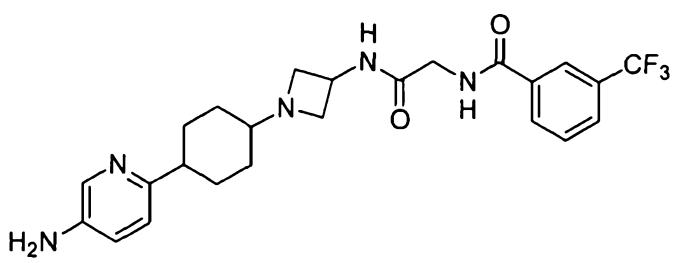
;



;

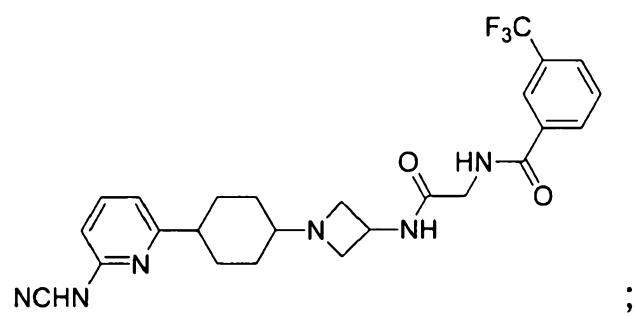
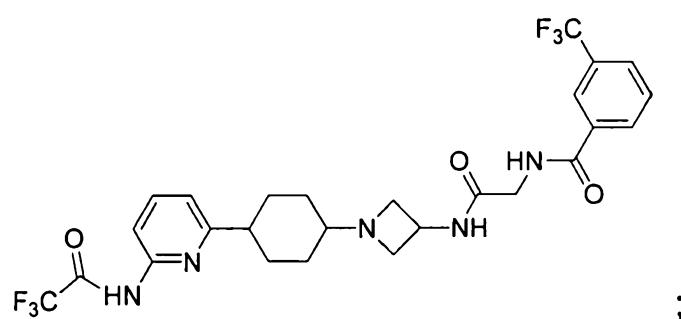
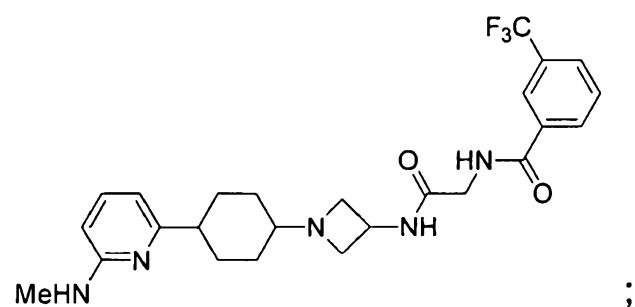
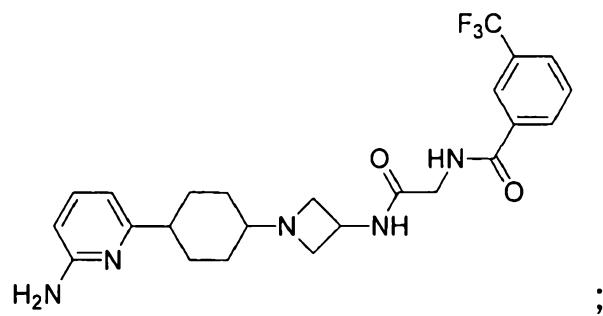


;

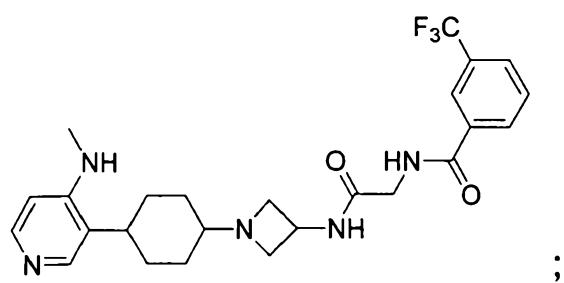
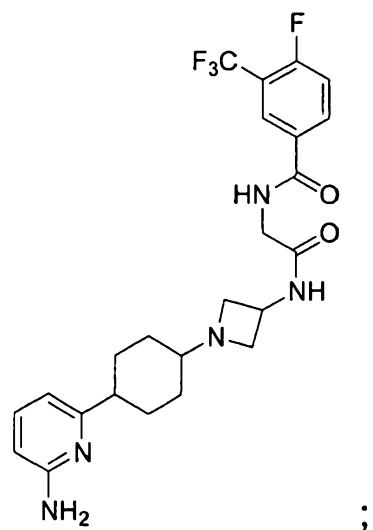
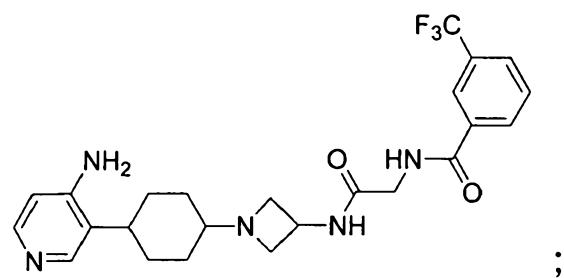
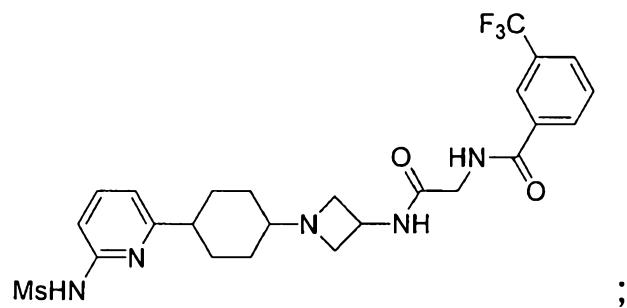


;

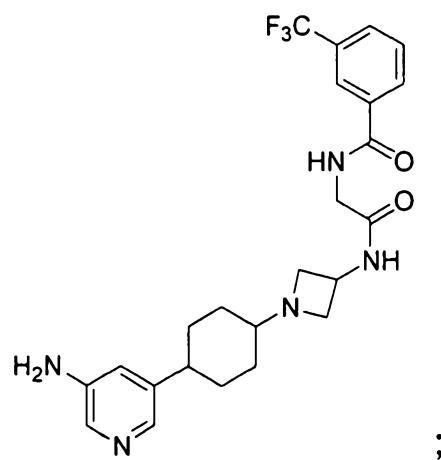
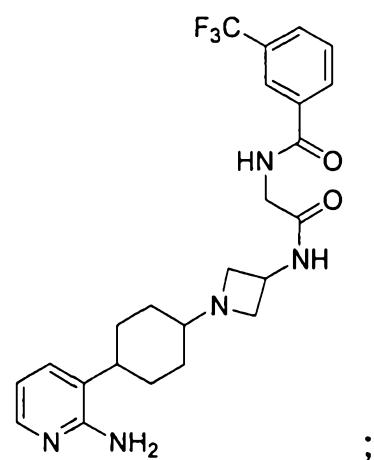
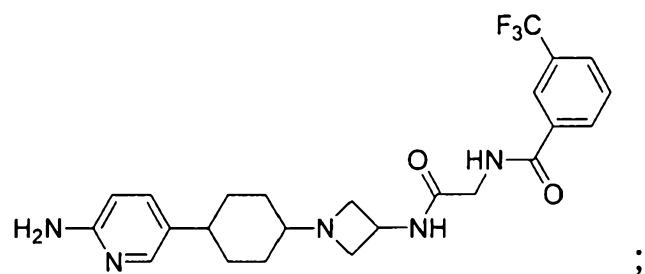
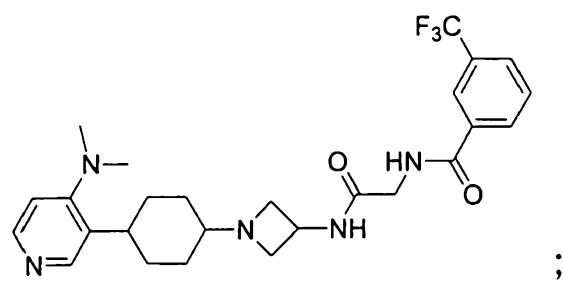
201105649



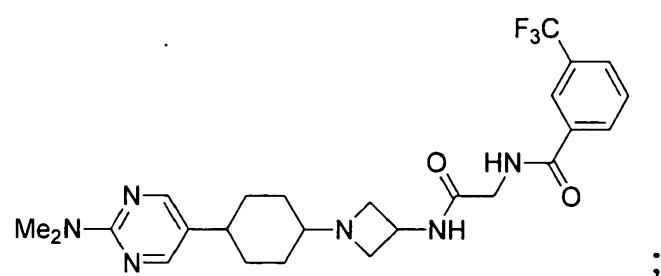
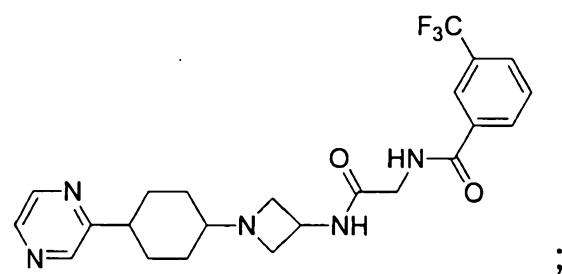
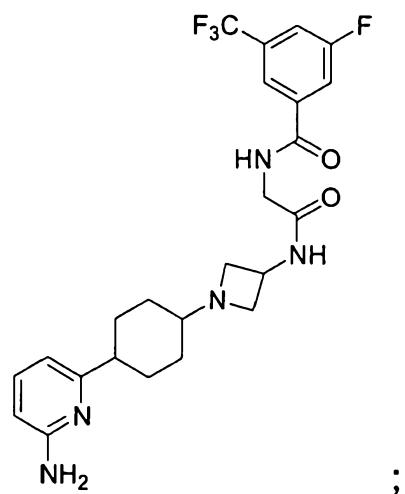
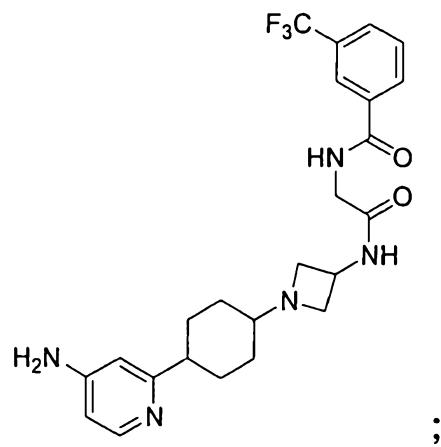
201105649



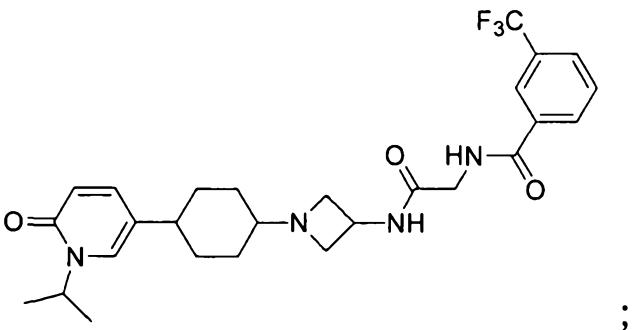
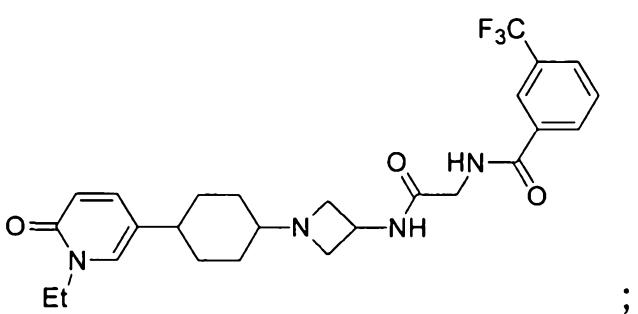
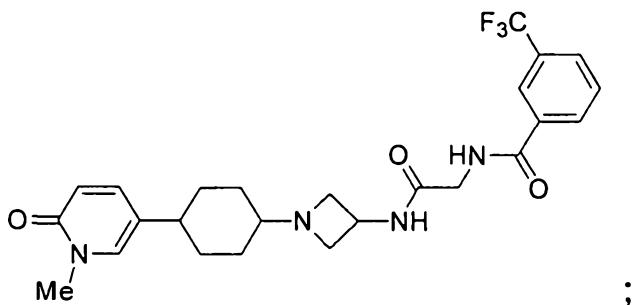
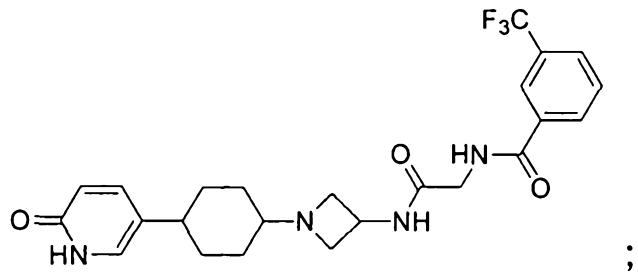
201105649



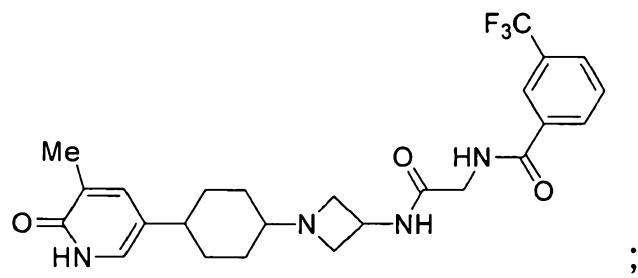
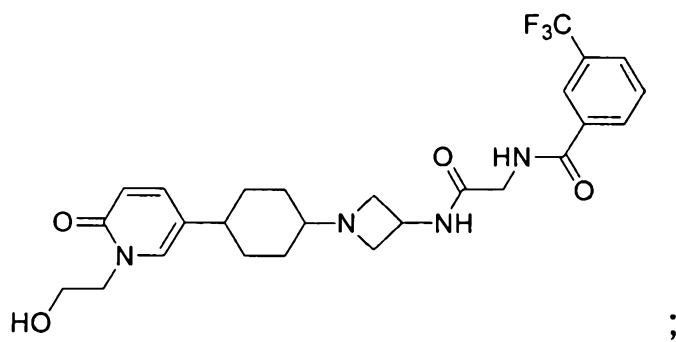
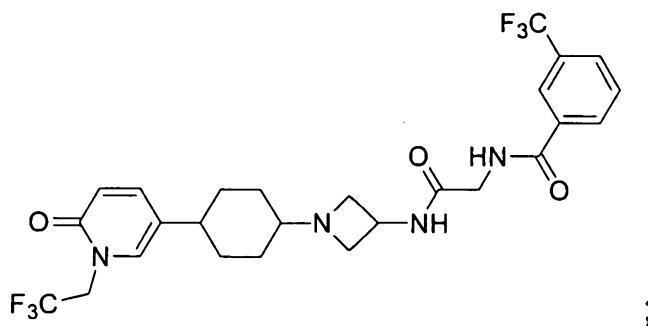
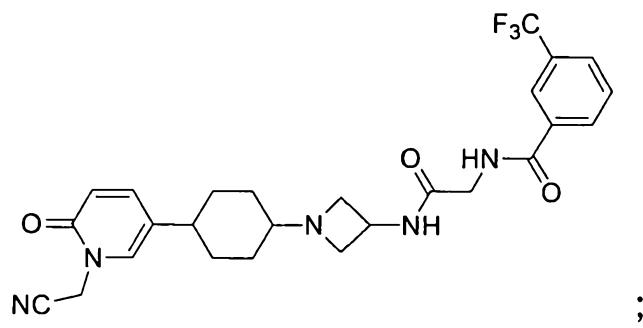
201105649



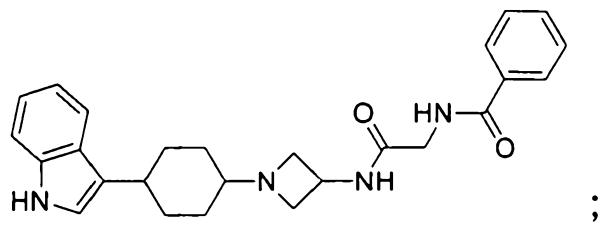
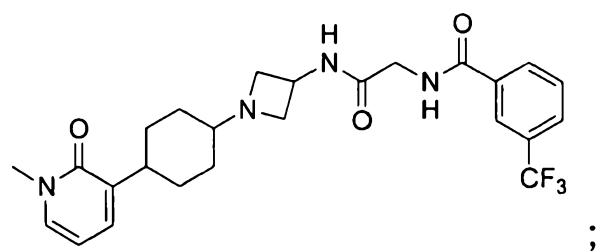
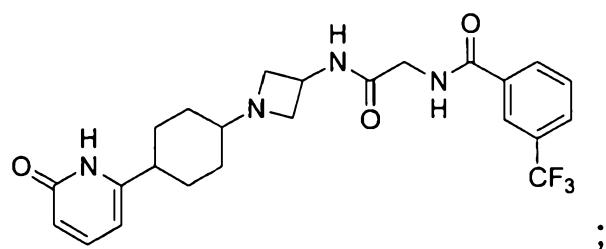
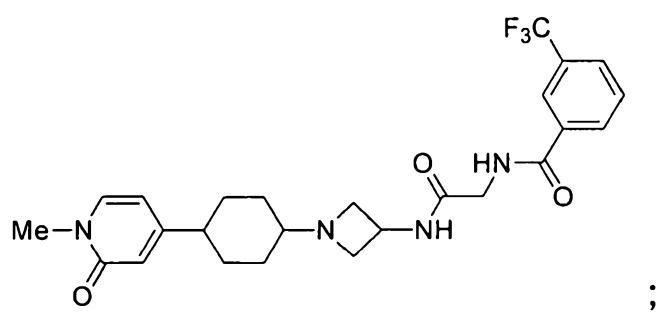
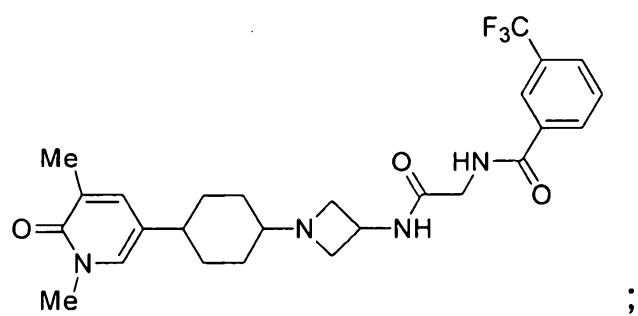
201105649



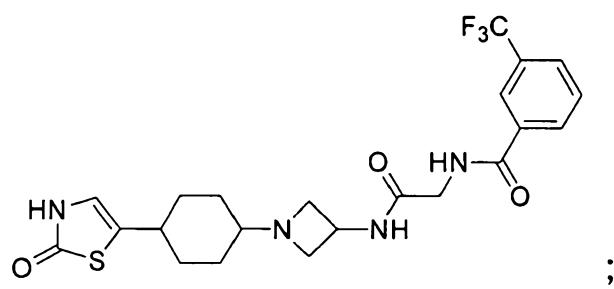
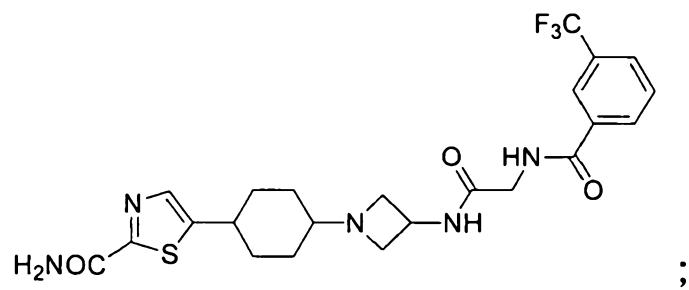
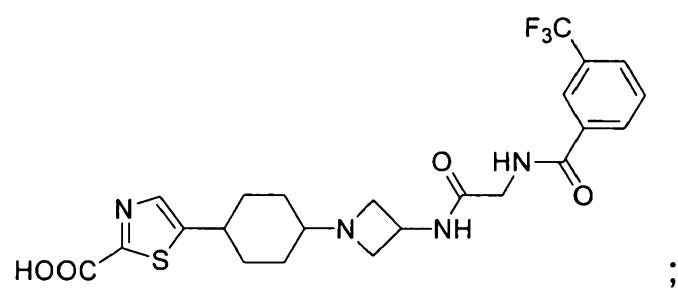
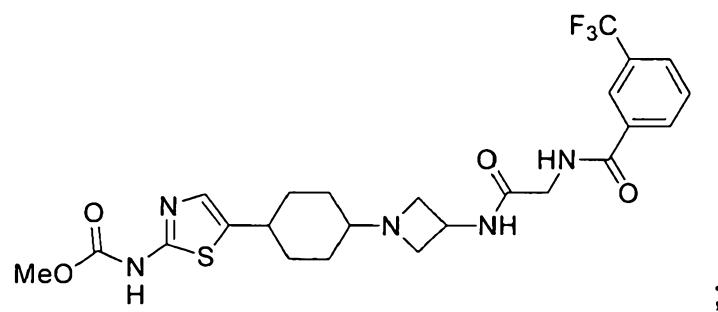
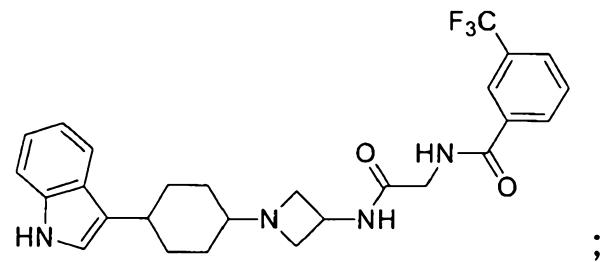
201105649

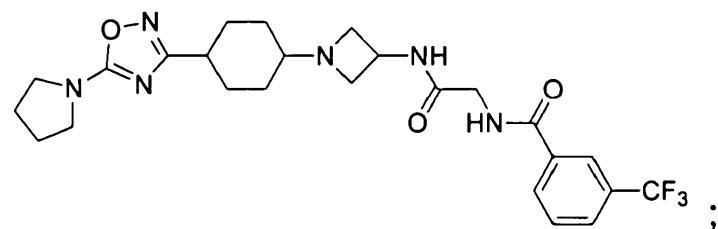
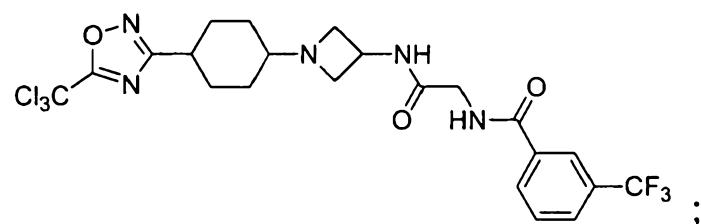
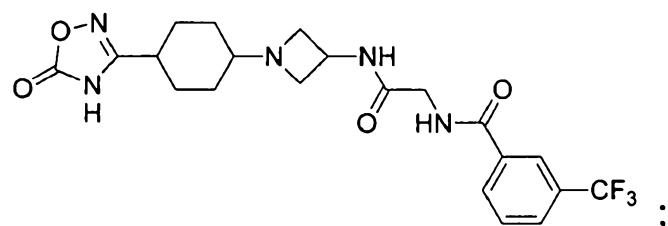
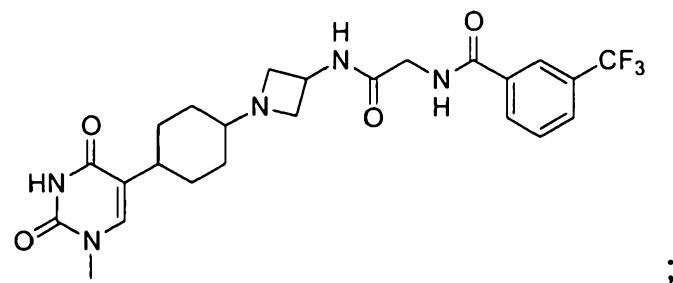
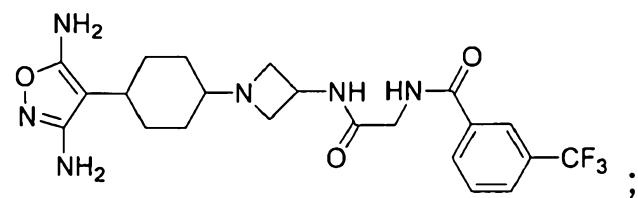


201105649

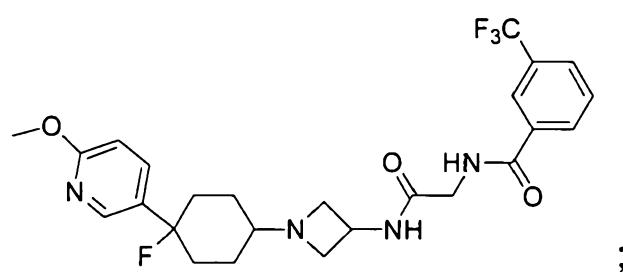
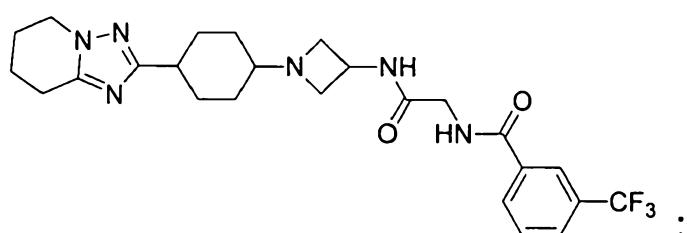
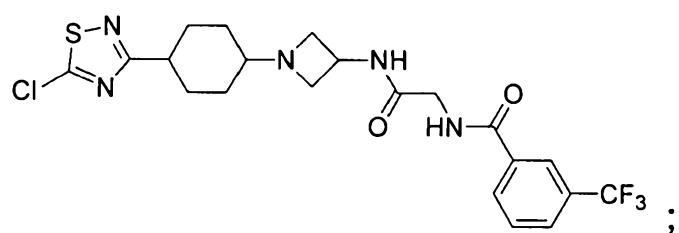
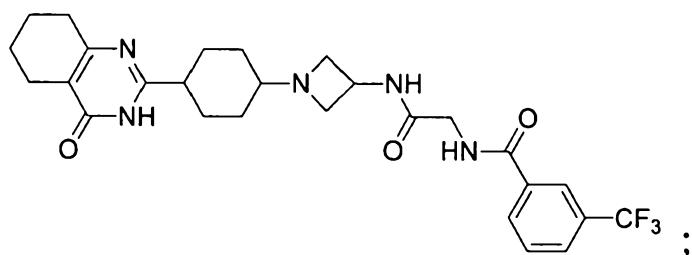
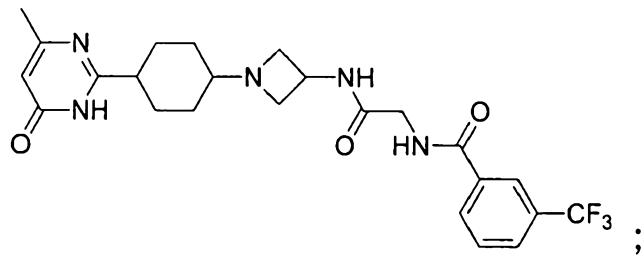


201105649



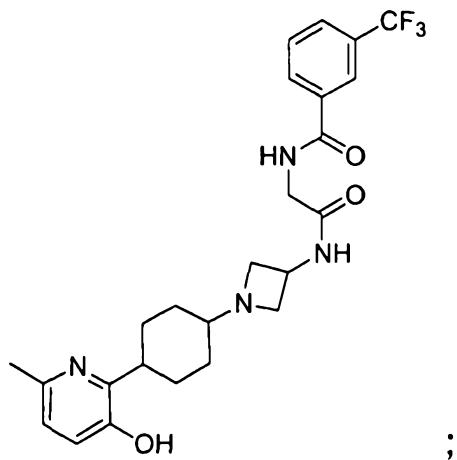
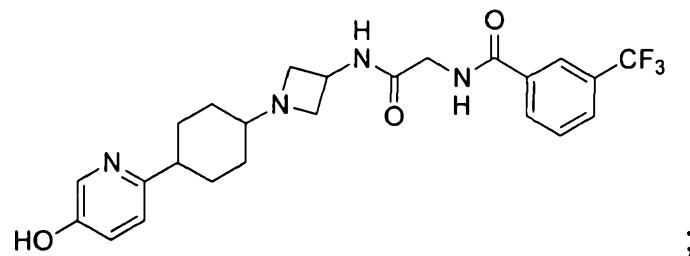
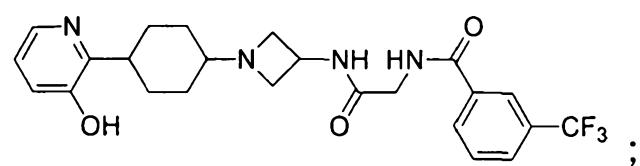
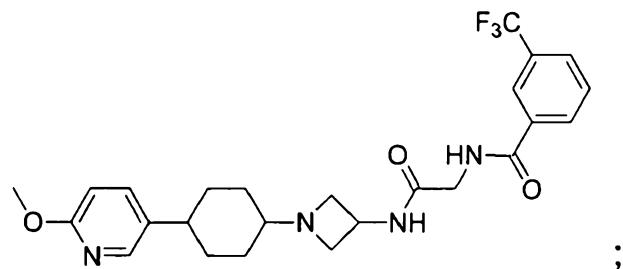


201105649

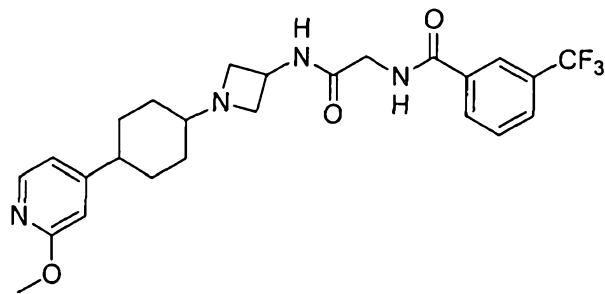


及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

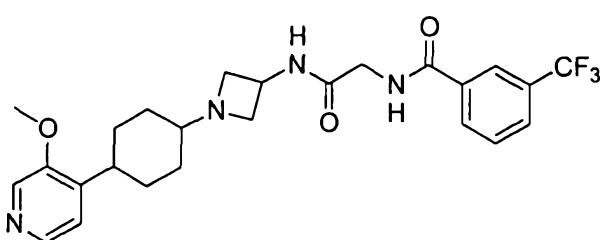
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其係選自由下列化合物所組成之群組：



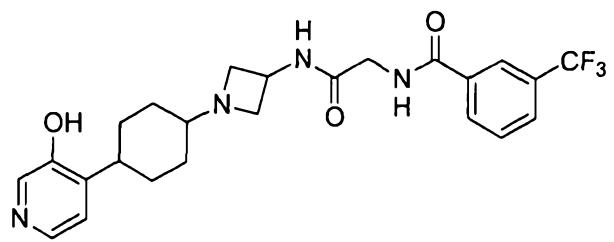
201105649



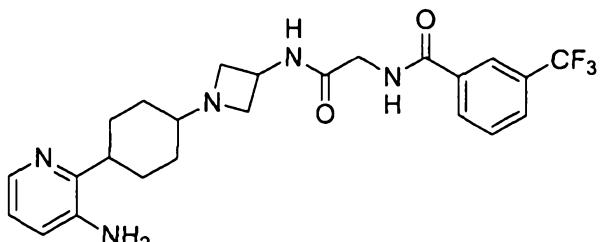
;



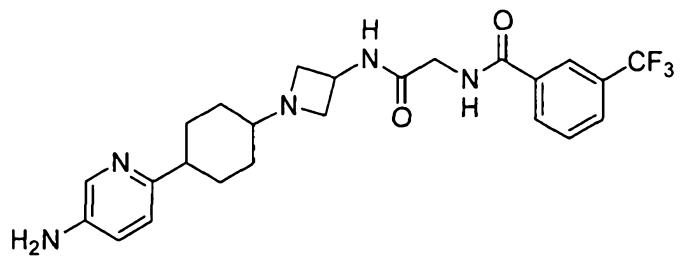
;



;

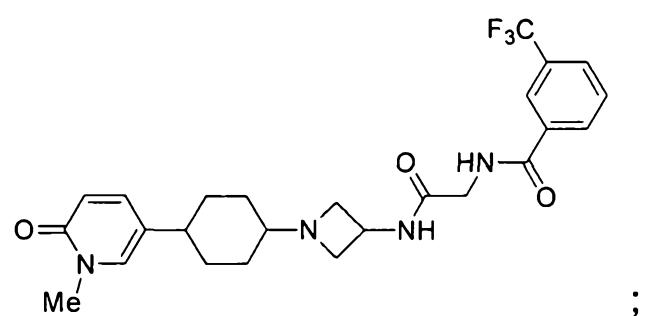
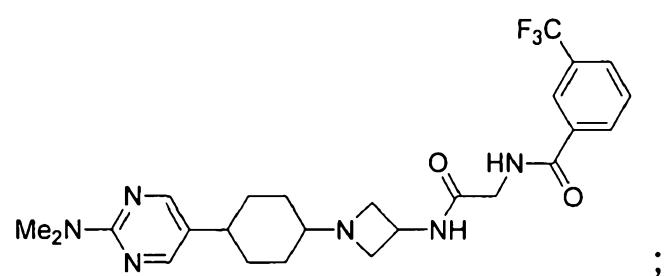
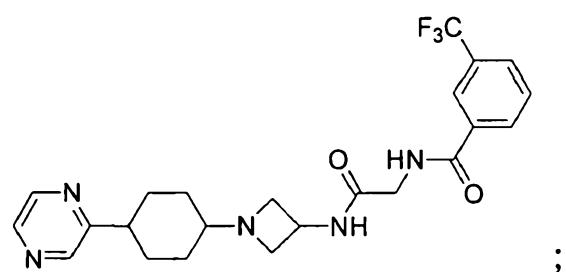
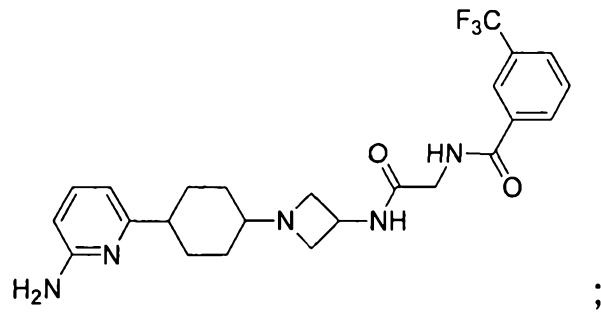


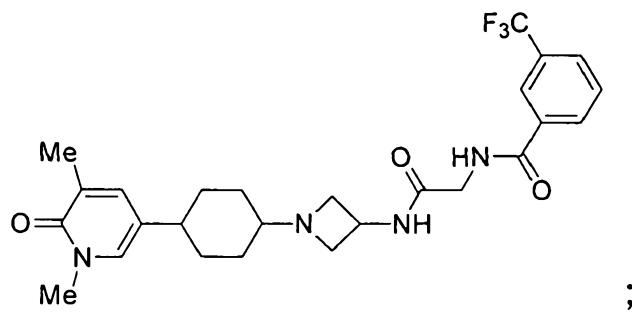
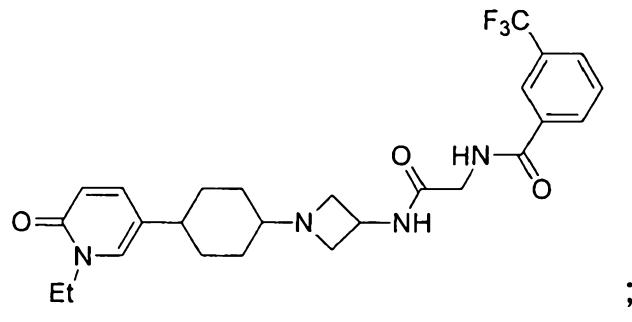
;



;

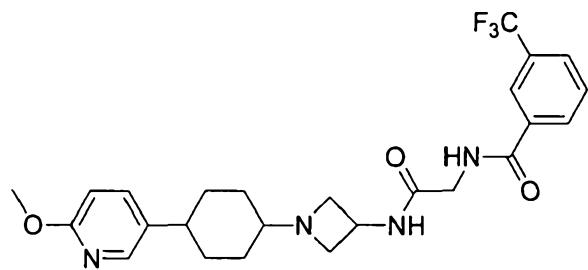
201105649





及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其為



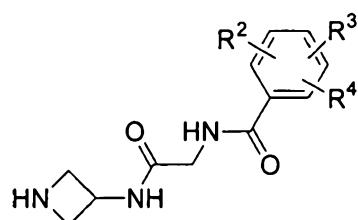
及其溶劑合物、水合物、互變異構物、前驅藥物以及藥學上可接受之鹽類。

9. 一種藥學組合物，其包含一申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載體。

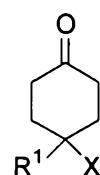
10. 一種藥學組合物，其係藉由混合一申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載劑而製造。

11. 一種用於製造藥學組合物的方法，其係包含混合一申請專利範圍第 1 項之化合物及一藥學上可接受之載劑。

12. 一種用於製備申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其係包含於一還原劑存在下，將一式(V)化合物



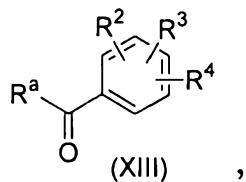
與一式(VI)化合物



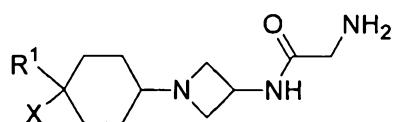
反應，以提供該式(I)化合物。

13. 一種製品，其係藉由申請專利範圍第 12 項之方法而製備。

14. 一種製備申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物的方法，其係包含於 HOBr/EDCI 或 Et₃N 存在下，將一式(XIII)化合物



其中 R_a 係 OH 或 Cl，與



反應，以提供該式(I)化合物。

15. 一種製品，其係藉由申請專利範圍第 14 項之方法而製備。

16. 一種用於預防、治療或改善 CCR2 媒介之症狀、異常或疾病的方法，其係包含對有需要之對象投予治療有效量的申請專利範圍第 1 項之化合物。

17. 一種預防、治療或改善 CCR2 媒介之發炎症狀、異常或疾病的方法，其中該症狀、異常或疾病與昇高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關，或為發炎狀態，其伴隨著與昇高之 MCP-1 表現或 MCP-1 過度表現有關的症狀、

異常或疾病，該方法包含對有需要之對象投予治療有效量的申請專利範圍第1項之化合物。

18. 一種預防、治療或改善症狀、異常或疾病的方法，其中該症狀、異常或疾病係選自由慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、眼部異常、眼色素層炎、動脈粥狀硬化、類風濕性關節炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、異位性皮膚炎、多發性硬化症、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、腎炎、器官移植排斥、纖維化肺、腎功能不全、第一型糖尿病、第二型糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視網膜炎、糖尿病微血管病變、過重、肥胖、肥胖相關之胰島素阻抗性、結核病、慢性阻塞性肺部疾病、類肉瘤病、侵襲性葡萄球菌症、白內障手術後之炎症、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、慢性尋麻疹、氣喘、過敏性氣喘、牙周病、牙周炎、齒齦炎、牙齦疾病、舒張性心肌病變、心肌梗塞、心肌炎、慢性心衰竭、血管狹窄、再狹窄、再灌流異常、腎小球性腎炎、實體腫瘤與癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、多發性骨髓瘤、惡性骨髓瘤、霍奇金氏病以及膀胱、乳房、子宮頸、結腸、肺部、攝護腺或胃部的癌症所組成之群組，該方法包含對有需要之對象投予治療有效量的申請專利範圍第1項之化合物。

19. 一種預防、治療或改善症狀、異常或疾病的方法，其中該症狀、異常或疾病係選自由第二型糖尿病與糖尿病併發症、糖尿病腎病變、糖尿病視網膜病變、糖尿病性視

網膜炎、糖尿病微血管病變、肥胖、氣喘及過敏性氣喘所組成之群組，其係包含對有需要之對象投予治療有效量的申請專利範圍第 1 項之化合物。

20. 一種治療異常的方法，該異常係選自第二型糖尿病、肥胖及氣喘所組成之群組，該方法係包含對有需要之對象投予治療有效量的申請專利範圍第 1 項之化合物。
21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為任何實例編號 1 至 64 之較低極性異構物。
22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為實例 1 之較低極性異構物。

201105649

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

