



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I628166 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：102144352

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 04 日

(51) Int. Cl. :

C07D213/89 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61K31/4545 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30) 優先權：2012/12/05

歐洲專利局

12195738.5

(71) 申請人：吉斯藥品公司 (義大利) CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT)

義大利

(72) 發明人：亞曼尼 艾莉莎貝塔 ARMANI, ELISABETTA (IT)；阿瑪里 葛布雷列 AMARI,

GABRIELE (IT)；卡帕迪 卡梅莉達 CAPALDI, CARMELIDA (IT)；卡薩尼加

勞拉 CARZANIGA, LAURA (IT)；伊斯波西多 歐里亞娜 ESPOSITO, ORIANA (IT)

(74) 代理人：賴經臣；宿希成

(56) 參考文獻：

WO 2008/006509A1

WO 2009/018909A2

WO 2009/077068A1

WO 2010/089107A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 210 頁

(54) 名稱

作為磷酸二酯酶抑制劑之 1-苯基-2-吡啶基烷基醇衍生物

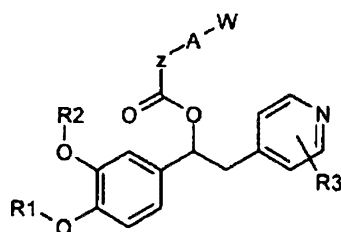
1-PHENYL-2-PYRIDINYL ALKYL ALCOHOL DERIVATIVES AS PHOSPHODIESTERASE
INHIBITORS

(57) 摘要

本發明係有關於磷酸二酯酶 4 (PDE4) 酵素之抑制劑。更明確言之，本發明係有關於 1-苯基-2-吡啶基烷基醇衍生物、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其組合及其治療用途。

The present invention relates to inhibitors of the phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme. More particularly, the invention relates to 1-phenyl-2-pyridinyl alkyl alcohol derivatives, to processes for the preparation thereof, compositions comprising them, combinations and therapeutic uses thereof.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為磷酸二酯酶抑制劑之 1-苯基-2-吡啶基烷基醇衍生物
1-PHENYL-2-PYRIDINYL ALKYL ALCOHOL DERIVATIVES AS
PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於磷酸二酯酶4 (PDE4)酵素之抑制劑。更明確言之，本發明係有關於1-苯基-2-吡啶基烷基醇衍生物之化合物、該等化合物之製備方法、包含該等化合物之組成物及其治療用途。

【先前技術】

【0002】 呼吸道阻塞乃多種重度呼吸道疾病的特徵，包括氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)。導致呼吸道阻塞的事件包括呼吸道管壁水腫、黏液的產生增加及發炎。

【0003】 用於治療呼吸道疾病諸如氣喘及COPD的藥物目前係經由吸入投予。吸入途徑優於系統性投藥的優點之一為可將藥物直接地遞送至作用部位，減少系統性副作用，如此導致更快速的臨床反應及更高的治療比。

【0004】 吸入型皮質類固醇乃目前用於氣喘的首選維持療法，及連同支氣管擴張劑 β_2 致效劑用於急性症狀緩解，構成該病的目前療法之主要支柱。COPD的目前處置大部分為症候性治療，利用吸入型抗膽鹼激性劑及吸入型 β_2 -腎上腺素受體致效劑做支氣管擴張療法。但皮質類固醇無法如同用於氣喘般減低COPD的發炎反應。

【0005】 有鑑於用於發炎性呼吸道疾病諸如氣喘及COPD之治療的抗發炎效果，已經廣泛研究的另一類治療劑係以酵素磷酸二酯酶

(PDE)之抑制劑為代表，特別為磷酸二酯酶4型(後文稱作為PDE4)。

【0006】 多種用作為PDE4抑制劑的化合物已經揭示於先前技術。但數種第一代PDE4抑制劑諸如羅利普蘭(rolipram)及皮克米拉(piclamilast)由於具有非期望的副作用故用途有限。該等副作用包括因作用在中樞神經系統的PDE4導致的噁心及嘔吐，及因作用在腸道內胃壁細胞的PDE4導致的胃酸分泌。

【0007】 該等副作用的起因已經廣泛研究。

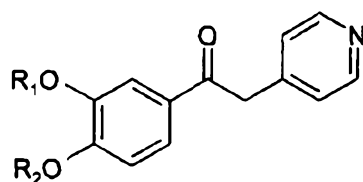
【0008】 業已發現PDE4係以表示不同構象的兩種分開形式存在，稱作為高親和力羅利普蘭結合位置或HPDE4，特別存在於中樞神經系統及胃壁細胞；及稱作為低親和力羅利普蘭結合位置或LPDE4 (Jacobitz, S 等人之 Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899)，出現在免疫細胞及發炎細胞。雖然兩個形式顯然皆具有催化活性，但就其對抑制劑的敏感度有別。特別，對LPDE4具有較高親和力的化合物顯然較不易誘發副作用，諸如噁心及嘔吐，及胃酸分泌增加。

【0009】 鎖定LPDE4目標的努力結果導致針對第二代PDE4抑制劑諸如羅福米拉(roflumilast)的選擇性略微改良。但羅福米拉係給予不足劑量以達成可為人所接受的副作用。

【0010】 用作為PDE4抑制劑的其它類別化合物已經揭示於先前技術。

【0011】 舉例言之，EP 1634606揭示酮衍生物例如苯并呋喃或1,3-苯并二噁呢衍生物。

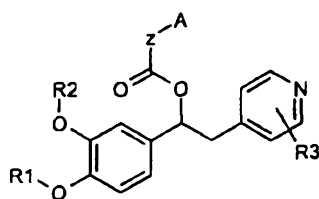
【0012】 WO 9402465揭示如下通式之酮衍生物



其中R₁為低碳烷基及R₂可為烷基、烯基、環烷基、環烷基、環烯基、環硫烷基或環硫烯基。

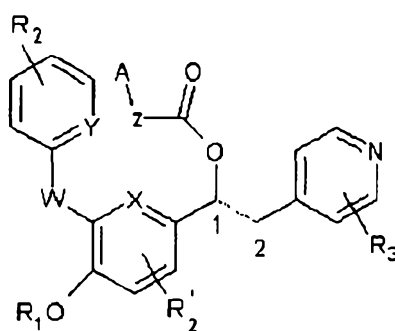
【0013】 Celltech Therapeutics的WO 9535281係有關於經三-取代之苯基衍生物。

【0014】 WO 2009/018909揭示具有如下報告之通式的1-苯基-2-吡啶烷基醇衍生物



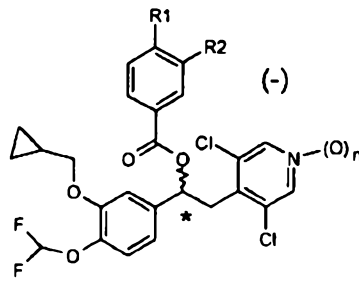
作為磷酸二酯酶4 (PDE4) 酵素之抑制劑。

【0015】 WO 2009/077068揭示具有如下報告之通式的進一步1-苯基-2-吡啶烷基醇衍生物



作為磷酸二酯酶4 (PDE4) 酵素之抑制劑。

【0016】 WO 2010/089107揭示具有如下報告之通式的進一步1-苯基-2-吡啶烷基醇衍生物



作為磷酸二酯酶4 (PDE4) 酵素之抑制劑。

【0017】 雖然如前文報告至目前為止已經揭示數種PDE4抑制劑，但仍然需要有進一步PDE4抑制劑。更明確言之，仍然需要有對PDE4酶具有高度親和力的進一步PDE4抑制劑。

【0018】 特別優異地也係識別對PDE4酶具有高度親和力及於水中及/或於水性系統中具有良好溶解度二者的進一步PDE4抑制劑。

【0019】 因此，除了呈乾粉吸入器、加壓定量吸入器、或不含推進劑的霧化配方劑型藉可吸入性製劑使用之外，由於其可吸收性及可調配性，該等化合物也可藉其它途徑諸如經口或經皮途徑投予，同時也可呈任何其它醫藥溶液劑型諸如用於注射、輸注或眼用投予的劑型投藥。

【0020】 本發明藉提出本發明之化合物而滿足前述需求。

【發明內容】

【0021】 本發明係有關於作為磷酸二酯酶4 (PDE4) 酵素之抑制劑的通式(I)化合物、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其治療用途及與其它醫藥上活性成分之組合，該等活性成分例如為目前用於呼吸道病症之治療的成分，例如 β_2 致效劑、皮質類固醇、P38 MAP激酶抑制劑、IKK2、HNE抑制劑、M3拮抗劑、白三烯調節劑、NSAID及黏液調節劑。

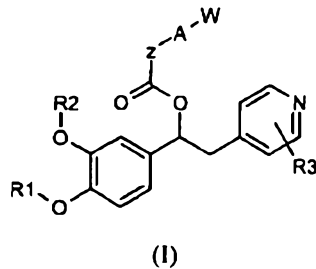
【圖式簡單說明】

【0022】 無

【實施方式】

【0023】 本發明係有關於作為磷酸二酯酶4 (PDE4) 酵素之抑制劑的通式(I)化合物、其製備方法、包含該等化合物之組成物及其治療用途。

【0024】 本發明提供式(I)化合物



其中：

R_1 及 R_2 係為相異或相同及獨立地係選自於由下列所組成之組群：

H；

線性或分支(C_1 - C_6)烷基，選擇性地經以選自於(C_3 - C_7)環烷基及(C_5 - C_7)環烯基中之一或多個取代基取代；

(C_1 - C_6)鹵烷基；

(C_3 - C_7)環烷基；

(C_5 - C_7)環烯基；

線性或分支(C_2 - C_6)烯基；及

線性或分支(C_2 - C_6)炔基；

R_3 為H或表示選自於由CN、 NO_2 、 CF_3 及鹵原子所組成的組群之一或多個取代基；

Z為 $(CH_2)_m$ 基其中 $m=0$ 或1；

A為苯基環，其係選擇性地經以一或多個取代基 R_4 取代，其可相同

或相異且係獨立地選自於由下列所組成之組群：

線性或分支(C₁-C₆)烷基，其選擇性地經以一或多個(C₃-C₇)環烷基或(C₃-C₇)雜環烷基取代；

(C₁-C₆)鹵烷基；

(C₁-C₆)烷基硫基；

鹵原子；

NH₂；及

OR₇其中R₇係選自於由下列所組成之該組群：

-H；

-(C₁-C₁₀)烷基，其選擇性地經以選自於(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基及雜芳基中之基團取代；

-由一個OH基取代之(C₁-C₁₀)烷基；

-(C₁-C₆)鹵烷基；

-(C₃-C₇)環烷基；

-(C₁-C₄)烷基胺基甲醯基；

-(C₁-C₄)烷基氧基甲醯基；

-選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代的(C₃-C₇)雜環烷基；及

-R₅R₆N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₅及R₆係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環、部分飽和環或不飽和環，其中此等環係選擇性地經以(C₁-C₄)烷基、鹵原子或R₇R₈N-(C₁-C₄)伸烷基取代，其中R₇及R₈係為相異或相同且係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環；

W係選自於由下列所組成之組群：

- -NR₉SO₂R₁₀其中

R₉係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基
甲醯基取代之(C₁-C₁₀)烷基，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個
(C₁-C₄)烷基或OH取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷
基，其各自可選擇性地經以OH基取代；及

R₁₀係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基取代之(C₁-C₄)烷基；

(C₃-C₇)環烷基；及

苯基，其中之任一者可選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷
基取代；

- -CH₂NR₁₃SO₂R₁₄其中

R₁₃係選自於由下列所組成之該組群：

H；

(C₃-C₇)環烷基；

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基取代之(C₁-C₁₀)烷
基，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷
基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

R₁₄係選自於由下列所組成之該組群：

(C₁-C₄)烷基；

(C₃-C₇)雜環烷基-(C₁-C₄)伸烷基；

苯基，其中之任一者可選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷

基取代；

--(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₇)雜環烷基，其可選擇性地經以選自於由下列所組成之組群中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、SH、(C₁-C₄)烷基及羥基(C₁-C₆)伸烷基；

-(C₃-C₇)雜環烷基環，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、SH、(C₁-C₄)烷基及羥基(C₁-C₆)伸烷基；

--(C₁-C₄)伸烷基-胺基-(C₃-C₇)雜環烷基，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、SH、(C₁-C₄)烷基及羥基(C₁-C₆)伸烷基；

--SO₂NR₁₅R₁₆，其中

R₁₅係選自於由H及(C₁-C₁₀)烷基所組成之組群；及

R₁₆係選自於由下列所組成之組群：

(C₁-C₁₀)烷基其係選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基或(C₃-C₇)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；或

R₁₅及R₁₆連同其鏈接的該氮原子一起形成選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基取代的(C₃-C₇)雜環烷基環；

--NH₂SO₂R₁₇，其中

R₁₇係選自於由下列所組成之該組群：

(C₁-C₁₀)烷基其係選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基環及雜芳基環取代，於該處任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷

基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

- -OSO₂R₁₈，其中

R₁₈係選自於由下列所組成之組群：

(C₁-C₁₀)烷基，其係選擇性地經以鹵原子、OH、(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基或雜芳基取代，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

- -OC(O)R₁₉，其中

R₁₉係選自於由下列所組成之組群：

(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；

(C₁-C₁₀)烷基，其係選擇性地經以一或多個鹵原子、OH、NH₂、(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

- -C(O)R₂₀，其中

R₂₀係選自於由下列所組成之組群：

-NR₂₁R₂₂，其中R₂₁及R₂₂係獨立地選自於：H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)環烷基及(C₃-C₇)雜環烷基(C₁-C₄)伸烷基，其各自可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基、OH、NH₂取代，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和雜環系環或部分飽和雜環系環，其可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基、OH或NH₂取代；

-OR₂₃，其中R₂₃為(C₁-C₁₀)烷基，其係經以一或多個鹵原子、OH、

(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；

- -NH-(C₁-C₄)伸烷基-NR₂₄R₂₅，其中

R₂₄及R₂₅為相同或相異，獨立地選自H及(C₁-C₆)烷基，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環，其係選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基取代；

- -NHCOR₂₆，其中

R₂₆係選自於由下列所組成之該組群：

R₂₇R₂₈N-(C₁-C₆)伸烷基，其中R₂₇及R₂₈為相同或相異，係獨立地選自H、選擇性地經以OH或NH₂取代之(C₁-C₆)烷基，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環，其係選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基、OH或NH₂基取代；

R₂₇R₂₈N-甲醯基-(C₁-C₆)伸烷基，其中R₂₇及R₂₈為相同或相異，係獨立地選自H、選擇性地經以OH或NH₂取代之(C₁-C₆)烷基，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環，其係選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基、OH或NH₂基取代；

(C₃-C₇)雜環烷基環，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個基取代：側氧基、OH、SH或羥基(C₁-C₆)伸烷基；

- -NH-(C₁-C₄)伸烷基-OR₂₉，其中R₂₉為H或(C₁-C₆)烷基；

- -CH₂OC(O)R₃₀，其中R₃₀係選自

(C₃-C₇)環烷基；

(C₃-C₇)雜環烷基，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；

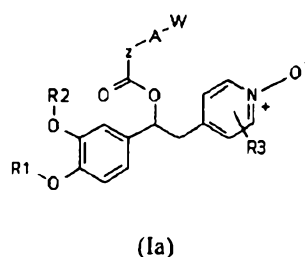
(C₁-C₁₀)烷基，其係經以一或多個鹵原子、OH、(C₃-C₇)環烷基、

(C₃-C₇)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以OH或(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

其於該吡啶環上之N-氧化物，及其醫藥上可接受之鹽類。

【0025】 本發明進一步係有關於式(I)化合物之於該吡啶環上之該等相對應N-氧化物，其係以式(Ia)表示



其中R₁、R₂、R₃、z、A及W係如前文對式(I)化合物之描述。

【0026】 本發明也係涵蓋其醫藥上可接受之鹽及/或其溶劑合物。

【0027】 如此處使用，「醫藥上可接受之鹽」一詞係指式(I)化合物之衍生物或於該吡啶環上之該等相對應N-氧化物，其中該親代化合物係經合宜地改性，改性方式係藉將自由態酸基或鹼基(若存在時)中之任一者使用習知意圖為醫藥上可接受之任何鹼或酸轉換成相對應的加成鹽。

【0028】 如此該等鹽類之合宜實例包括鹼性殘基諸如胺基之無機酸或有機酸加成鹽，以及無機酸或有機酸殘基諸如羧酸的加成鹽。

【0029】 於本發明中可合宜地用以製備鹽類之無機鹼的陽離子包含鹼金屬或鹼土金屬離子，諸如鉀、鈉、鈣或鎂。

【0030】 經由用作為鹼的主化合物與無機酸或有機酸反應以生成鹽所獲得的鹽類包含例如，鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、

樟腦磺酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽及檸檬酸鹽。

【0031】 有機化學業界之熟諳技藝人士將瞭解有機化合物可與該等有機化合物在其中反應的溶劑或從其中沈澱或結晶的溶劑生成錯合物。此等錯合物稱作為「溶劑合物」。本發明之化合物之醫藥上可接受之溶劑合物係屬於本發明之範圍內。

【0032】 含括於本發明之範圍內者也包括式(I)化合物之、於該吡啶環上之其N-氧化物之、或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑合物之多晶型及結晶型。

【0033】 後文中，於本發明之任何態樣中定義的式(I)化合物、其於該吡啶環上之相對應N-氧化物、具體例、對映異構物、非對映異構物、其醫藥上可接受之鹽類及溶劑合物、及其多晶型及結晶型(但於化學製程中描述的中間產物化合物除外)皆係稱作為「本發明之化合物」。

【0034】 本發明進一步包含本發明之化合物之製備方法。

【0035】 本發明也提供本發明之化合物或單獨或呈組合，與一或多個醫藥上可接受之載劑混合的醫藥組成物。

【0036】 於進一步態樣中，本發明提供本發明化合物作為藥物之用途。

【0037】 於一個態樣中，本發明提供本發明化合物用於製造藥物之用途。

【0038】 更明確言之，本發明提供本發明之化合物用於預防及/或治療以磷酸二酯酶4 (PDE4)過度活性為特徵的及/或其中期望抑制PDE4活性的任何疾病。

【0039】 更特別地，本發明之化合物單獨使用或組合其它活性成分可投予用於以呼吸道阻塞為特徵的呼吸道疾病諸如氣喘及COPD的

預防及/或治療。

【0040】 於進一步態樣中，本發明提供本發明之化合物用於製備預防及/或治療以磷酸二酯酶4 (PDE4)過度活性為特徵的及/或其中期望抑制PDE4活性的任何疾病之藥物的用途。

【0041】 此外，本發明提供其中期望PDE4抑制的任何疾病之預防及/或治療方法，該方法係包含對有需要此種處理之病人投予治療上有效量之本發明之化合物。

定義

【0042】 如此處使用，「鹵原子」一詞包括氟、氯、溴及碘，較佳為氯。

【0043】 如此處使用，「(C₁-C_x)烷基」一詞中x為大於1之整數，係指直鏈及分支烷基其中組成碳原子數目係於1至x之範圍內。特別烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

【0044】 同理，「(C₁-C_x)伸烷基」一詞係指二價(C₁-C_x)烷基，其中(C₁-C_x)烷基係如前文定義。

【0045】 「(C₁-C_x)烷氧基」一詞，於該處x為大於1之整數，係指直鏈及分支烷氧基其中組成碳原子數目係於1至x之範圍內。特別烷氧基為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及第三丁氧基。

【0046】 表示法「(C₁-C_x)鹵烷基」係指如前文定義之「(C₁-C_x)烷基」，其中一或多個氫原子係由一或多個鹵原子置換，其可彼此相同或相異。

【0047】 因此(C₁-C₆)鹵烷基之實例包括鹵化烷基、多-鹵化烷基、及其中全部氫原子皆由鹵原子置換的全鹵化烷基，例如三氟甲基或二氟甲基。

【0048】 「(C₁-C_x)烷硫基」一詞中x為大於1之整數，係指直鏈及分支烷基-S-基，其中組成碳原子數目係於1至x之範圍內。特別烷硫基為甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基及第三丁硫基。

【0049】 「(C₃-C_y)環烷基」一詞，於該處y為等於或大於3之整數，係指含有3至y個環碳原子的飽和環狀烴基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

【0050】 衍生表示法「(C₃-C_y)雜環烷基」係指一環(C₃-C_y)環烷基，其中至少一個環碳原子係經以雜原子(例如N、NH、S或O)置換。(C₃-C_y)雜環烷基之非限制性實例係以下列為代表：吡咯啉基、咪唑啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌啉基、咪啉基、硫咪啉基、吡啶基及其一氧化物或二氧化物。

【0051】 同理，「(C₃-C_y)伸雜環烷基」係指二價(C₃-C_y)雜環烷基，其中(C₃-C_y)雜環烷基係如前文定義。

【0052】 表示法「(C₃-C_y)環烷基甲醯基」係指(C₃-C_y)環烷基CO-基，其中「(C₃-C_y)環烷基」具有前文定義之意義。

【0053】 「(C₂-C_z)烯基」一詞係指呈順式或反式組態的具有一或多個雙鍵之直鏈或分支共軛或非共軛碳鏈，其中原子數目係於2至6之範圍。

【0054】 「(C₅-C_z)環烯基」，一詞中z為大於或等於5之整數，係指含有5至z個環碳原子及一或多個雙鍵的環狀烴基。

【0055】 「(C₂-C₆)炔基」一詞係指含一或多個參鍵的直鏈或分支碳鏈，其中原子數目係於2至6之範圍。

【0056】 「(C₃-C_y)雜環烷基(C₁-C_x)伸烷基」一詞係指前述「(C₁-C_x)伸烷基」其中一個末端碳原子係鏈接至一個「(C₃-C_y)雜環烷基」。

【0057】 如此處使用，表示法「環系」係指一環系或二環系其可為飽和、部分不飽和或不飽和，諸如芳基、(C₃-C₈)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基或雜芳基，具有5至11個環原子其中至少一個環原子為雜原子(例如N、S或O)。

【0058】 表示法「芳基」係指一環系或二環系，其含6至10個環原子，其中至少一個環為芳香環。

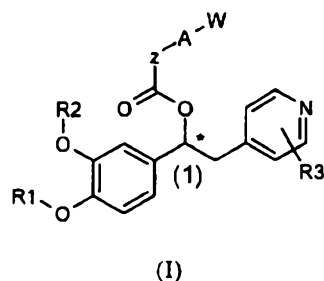
【0059】 表示法「雜芳基」係指一環系或二環系，其含5至11個環原子，其中至少一個環為芳香環，及其中至少一個環原子為雜原子(例如N、NH、S或O)。

【0060】 合宜芳基或5,6-員雜芳基一環系之實例包括例如苯、噻吩、吡咯、吡啶、咪唑、異噁唑、噁唑、異噻唑、噻唑、吡啶、呋喃衍生基團等。

【0061】 合宜芳基或雜芳基二環系之實例包括萘、伸聯苯、喹啉、喋啶、苯并三唑、喹啉、異喹啉、吲哚、異吲哚、苯并噻吩、二氫苯并二噁吡、二氫苯并二噁吩、苯并噁吡基團等。

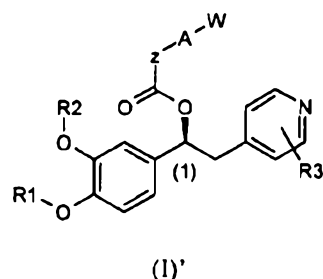
【0062】 於本詳細說明部分中，除非另行載明否則R₃表示H原子或另外，如先前指示的一或多個取代基。若有多於一個，則於該吡啶環上的該等取代基係存在於任何自由位置。

【0063】 熟諳技藝人士顯然易知通式(I)化合物至少含有一個立體中心，亦即如下具有星號的碳原子(1)，及因而呈光學立體異構物存在。



【0064】 當依據本發明之化合物具有至少一個立體中心時，可呈對映異構物存在。當依據本發明之化合物具有二或多個立體中心時，可額外地呈非對映異構物存在。須瞭解全部此等異構物及其呈任何比例的混合物皆係涵蓋於本發明之範圍內。

【0065】 於一較佳具體例中，本發明係有關於式(I)'化合物，其為式(I)化合物、於該吡啶環上之其N-氧化物及其醫藥上可接受之鹽類，其係如前文定義，於該處碳(1)之絕對組態係如下所示：



【0066】 碳(1)之絕對組態係基於基團優先順序根據Cahn-Ingold-Prelog命名而指定。

【0067】 於一個較佳具體例中，針對式(I)化合物，碳(1)之絕對組態係為(S)。

【0068】 於一較佳具體例中，本發明提供式(I)化合物其中R1及R2係為相異或相同及獨立地係選自於由下列所組成之組群：
H；

線性或分支(C₁-C₆)烷基，其選擇性地經以選自於(C₃-C₇)環烷基中之一或多個取代基取代；

(C₁-C₆)鹵烷基；

R₃為選自於由CF₃及鹵原子中之一或多個取代基；

Z為(CH₂)_m基，其中m=0或1；

A為苯基環，其係選擇性地經以一或多個取代基R₄取代，其可相同或相異且係獨立地選自於由下列所組成之組群：

· 線性或分支(C₁-C₆)烷基，其選擇性地經以一或多個(C₃-C₇)環烷基及(C₃-C₇)雜環烷基取代；

(C₁-C₆)鹵烷基；

(C₁-C₆)烷基硫基；

鹵原子；

NH₂；及

OR₇，其中R₇係選自於由下列所組成之該組群：

-H；

-(C₁-C₁₀)烷基，其選擇性地經以選自於(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基及雜芳基中之基團取代；

-由一個OH基取代之(C₁-C₁₀)烷基；

-(C₁-C₆)鹵烷基；

-(C₃-C₇)環烷基；及

-R₅R₆N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₅及R₆係獨立地選自於由下列所組成之該組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環、部分飽和環或不飽和環，其中此等環係選擇性地經以(C₁-C₄)烷基、鹵原子或R₇R₈N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₇及R₈係為相異或相同且係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環；

W係選自於由下列所組成之該組群：

- -NR₉SO₂R₁₀，其中

R₉係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)雜環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基甲醯基取代之(C₁-C₁₀)烷基，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基或OH取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；及

R₁₀係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基取代之(C₁-C₄)烷基；

(C₃-C₇)環烷基；及

苯基，其中之任一者可選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷基取代；

- -CH₂NR₁₃SO₂R₁₄，其中

R₁₃係選自於由下列所組成之組群：

H；

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基取代之(C₁-C₁₀)烷基，其中任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；

R₁₄係選自於由下列所組成之組群：

(C₁-C₄)烷基；

(C₃-C₇)雜環烷基-(C₁-C₄)伸烷基；

苯基，其中之任一者可選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷基取代；

- -(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₇)雜環烷基，其可選擇性地經以選自於由下

列所組成之組群中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、(C₁-C₄)烷基及羥基(C₁-C₆)伸烷基；

- (C₃-C₇)雜環烷基環，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、(C₁-C₄)烷基及羥基(C₁-C₆)伸烷基；

- (C₁-C₄)伸烷基-胺基-(C₃-C₇)雜環烷基，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、(C₁-C₄)烷基及羥基(C₁-C₆)伸烷基；

- -SO₂NR₁₅R₁₆，其中

R₁₅係為H；及

R₁₆係選自於由下列所組成之該組群：

(C₁-C₁₀)烷基，其係選擇性地經以(C₃-C₇)雜環烷基取代，其可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H、甲基、乙基、羥基甲基、羥基乙基；或

R₁₅及R₁₆連同其鏈接的該氮原子一起形成選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基取代的(C₃-C₇)雜環烷基環；

- -NH₂SO₂R₁₇，其中

R₁₇係選自於由下列所組成之組群：

(C₁-C₁₀)烷基其係選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基環及雜芳基環取代，於該處任何此種環可選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代；

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

- -OSO₂R₁₈，其中

R_{18} 係選自於由下列所組成之組群：

(C_1-C_{10})烷基，其係選擇性地經以鹵原子、OH、(C_1-C_4)烷氧基取代；

及

$R_{11}R_{12}N-(C_1-C_{10})$ 伸烷基，其中 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地為H或(C_1-C_6)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；

--OC(O) R_{19} ，其中

R_{19} 係為(C_1-C_{10})烷基，其係選擇性地經以鹵原子、OH、 NH_2 、(C_3-C_7)環烷基、(C_3-C_7)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以(C_1-C_4)烷基取代；

--C(O) R_{20} ，其中

R_{20} 係選自於由下列所組成之組群：

- $NR_{21}R_{22}$ ，其中 R_{21} 及 R_{22} 係獨立地選自於：H、(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_7)環烷基及(C_3-C_7)雜環烷基(C_1-C_4)伸烷基，其各自可選擇性地經以(C_1-C_4)烷基、OH、 NH_2 取代，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和雜環系環或部分飽和雜環系環其可選擇性地經以(C_1-C_4)烷基、OH或 NH_2 取代；

-OR $_{23}$ ，其中 R_{23} 為(C_1-C_{10})烷基其係經以一或多個鹵原子、OH、(C_3-C_7)環烷基、(C_3-C_7)雜環烷基取代，於該處任何此種環可選擇性地經以(C_1-C_4)烷基取代；

--NH-(C_1-C_4)伸烷基-N $R_{24}R_{25}$ ，其中

R_{24} 及 R_{25} 為相同或相異，獨立地選自H及(C_1-C_6)烷基，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環，其係選擇性地經以一或多個(C_1-C_4)烷基取代；

--NHCOR $_{26}$ ，其中

R_{26} 係選自於由下列所組成之該組群：

$R_{27}R_{28}N-(C_1-C_6)$ 伸烷基，其中 R_{27} 及 R_{28} 為相同或相異係獨立地選自H、選擇性地經以OH或 NH_2 取代之 (C_1-C_6) 烷基，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環，其係選擇性地經以一或多個 (C_1-C_4) 烷基、OH或 NH_2 基取代；

$R_{27}R_{28}N$ -甲醯基- (C_1-C_6) 伸烷基其中 R_{27} 及 R_{28} 為相同或相異係獨立地選自H、選擇性地經以OH或 NH_2 取代之 (C_1-C_6) 烷基，或與其鏈接的該氮原子一起形成飽和環或部分飽和環，其係選擇性地經以一或多個 (C_1-C_4) 烷基、OH或 NH_2 基取代；

(C_3-C_7) 雜環烷基環，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個基取代：側氧基、OH、SH或羥基 (C_1-C_6) 伸烷基；

- $-NH-(C_1-C_4)$ 伸烷基- OR_{29} ，其中 R_{29} 為H或 (C_1-C_6) 烷基；及

- $-CH_2OC(O)R_{30}$ ，其中 R_{30} 係選自 (C_1-C_{10}) 烷基，其係經以一或多個鹵原子、OH、選擇性地經以OH或 (C_1-C_4) 烷基取代之 (C_3-C_7) 雜環烷基取代；

其於該吡啶環上之N-氧化物，及其醫藥上可接受之鹽類。

【0069】 於一更佳具體例中，本發明提供式(I)化合物其中

R_1 及 R_2 係為相異或相同及獨立地係選自於由氫、甲基、乙基、二氟甲基或環丙基甲基或環丙基所組成之組群；

R_3 為選自於由 CF_3 、氟原子及氯原子中之一或多個取代基，較佳地其為在吡啶基環的位置3及位置5的相同兩個取代基；

Z為 $(CH_2)_m$ 基，其中 $m=0$ ；

A為苯基環，其係選擇性地經以一或多個取代基 R_4 取代，其可相同或相異且係獨立地選自於由下列所組成之組群：

線性或分支 (C_1-C_2) 烷基，其選擇性地經以一或多個 (C_3-C_7) 雜環烷

基取代，及較佳地為4-咪啉基；

三氟甲基；

甲硫基；

選自氟或氯之鹵原子；及

OR₇，其中R₇係選自於由下列所組成之組群：

-H；

-(C₁-C₄)烷基，其選擇性地經以選自於OH、環丙基、4-咪啉基、1-哌啶基或4-哌啶基、4-吡啶基及苯基中之基團取代；

-三氟甲基或二氟甲基；及

W係選自於由下列所組成之組群：

--NR₉SO₂R₁₀，其中

R₉係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以4-咪啉基、1-哌啶基、1-吡咯啶基、哌啶基、1,2-噁唑啶-3-基、哌啶-1-基甲醯基取代之(C₁-C₄)烷基，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個甲基、乙基或OH取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或選擇性地經以OH基取代之甲基；及

R₁₀係選自於由環丙基甲基及環丙基所組成之組群；

--CH₂NR₁₃SO₂R₁₄，其中

R₁₃係選自於由H、4-咪啉基甲基及4-咪啉基乙基所組成之組群；

R₁₄係選自於由選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷基取代之甲基、乙基及苯基所組成之組群；

--(C₁-C₂)伸烷基-(C₃-C₇)雜環烷基，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、甲基、羥基甲基及2-羥基乙

基；

- $-(C_3-C_7)$ 雜環烷基環，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個取代基取代：側氧基、OH、甲基、羥基甲基及2-羥基乙基；

- $-(C_1-C_4)$ 伸烷基-胺基- $-(C_3-C_7)$ 雜環烷基，其可為例如4-哌喃基胺基甲基；

- $-SO_2NR_{15}R_{16}$ ，其中

R_{15} 係為H；及

R_{16} 係選自於由下列所組成之組群：

4-咪啉基甲基，

2-(4-咪啉基)乙基，

4-甲基哌啶基甲基，

2-(4-甲基哌啶基)乙基；及

$R_{11}R_{12}N-(C_1-C_2)$ 伸烷基，其中 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地為H、甲基、乙基、羥基甲基、羥基乙基；或

R_{15} 及 R_{16} 連同其鏈接的該氮原子一起形成選擇性地經以一或多個甲基取代的哌啶基環、咪啉基環或哌啶基環；

- $-NHSO_2R_{17}$ ，其中

R_{17} 係選自於由下列所組成之組群：

各自選擇性地經以一或多個甲基取代的哌啶基環、咪啉基環或哌啶基環；及

胺基乙基、甲基胺基乙基、二甲基胺基乙基、羥基甲基胺基乙基及貳(羥基甲基)胺基乙基；

- $-OSO_2R_{18}$ ，其中

R_{18} 係選自於由下列所組成之組群：

甲氧基甲基；

乙氧基甲基；及

$R_{11}R_{12}N-(C_1-C_{10})$ 伸烷基，其中 R_{11} 及 R_{12} 係獨立地為H、甲基、乙基、
羥基甲基、2-羥基乙基；

--OC(O) R_{19} ，其中

R_{19} 係為 (C_1-C_{10}) 烷基，其係選擇性地經以一或多個 NH_2 取代；

--C(O) R_{20} ，其中

R_{20} 係選自於由下列所組成之組群：

--NR₂₁R₂₂，其中 R_{21} 為H； R_{22} 係選自 (C_3-C_6) 環烷基及 (C_3-C_7) 雜環烷基
 (C_1-C_2) 伸烷基，其各自可選擇性地經以 (C_1-C_4) 烷基或 NH_2 取代，或與其
鏈接的該氮原子一起形成哌啶基環或哌啉基環，其可選擇性地經以
甲基取代；

--OR₂₃，其中 R_{23} 為 (C_1-C_3) 烷基，其係經以 (C_3-C_6) 雜環烷基取代，其
可選擇性地經以甲基取代；

--NHCOR₂₆，其中

R_{26} 係選自於由下列所組成之組群：

$R_{27}R_{28}N-(C_1-C_6)$ 伸烷基，其中 R_{27} 及 R_{28} 為相同或相異係獨立地選自
H、甲基、羥基甲基、乙基或2-羥基乙基，或與其鏈接的該氮原子一起
形成飽和環，其係選擇性地經以一或多個甲基、OH或 NH_2 基取代；

$R_{27}R_{28}N$ -甲醯基- (C_1-C_6) 伸烷基，其中 R_{27} 及 R_{28} 為 (C_1-C_6) 烷基，或與
其鏈接的該氮原子一起形成經以一或多個甲基取代之飽和環；

(C_3-C_7) 雜環烷基環，其可選擇性地經以選自於下列中之一或多個
基取代：側氧基、OH、SH或羥基 (C_1-C_6) 伸烷基；

--NH- (C_1-C_4) 伸烷基-OR₂₉，其中 R_{29} 為H或 (C_1-C_6) 烷基；及

- -CH₂OC(O)R₃₀，其中R₃₀係選自1-哌啶基甲基、2-(1-哌啶基)乙基、1-吡咯啶基甲基、2-(1-吡咯啶基)乙基、哌啶基甲基、及2-(哌啶基)乙基，其環全部皆係選擇性地經以OH或甲基取代；其於該吡啶環上之N-氧化物，及其醫藥上可接受之鹽類。

【0070】 本發明之化合物被賦予對PDE4酶具有高度親和力及於水中及/或於水性系統中具有良好溶解度二者，可提供有利的經口或經皮吸收性及/或於任何醫藥溶液劑型諸如用於注射、輸注或眼用投予的可調配性。

【0071】 本發明之化合物可根據後文於實驗章節，實施例1至39描述的合成辦法經適當調整製備。

【0072】 後文說明之方法不應視為限制可資用於本發明之化合物之製備的合成方法之範圍。

【0073】 所述方法特別優異，原因在於該等方法可經適當調整，透過熟諳技藝人士已知之任何適當變化法而獲得期望的本發明之化合物中之任一者。此等變化法皆係涵蓋於本發明之範圍。

【0074】 綜上所述，熟諳技藝人士顯然易知所描述的基團中之任一者可就此存在或以任何經適當保護形式存在。

【0075】 特別，存在於本發明之化合物或其中間產物可能產生非期望的副反應及副產物的官能基在進行烷化、醯化、偶合、氧化或磺醯化之前須經妥當保護。同理，於該等反應完成後，可接著進行該等經保護之基團的脫保護。

【0076】 於本發明中，除非另行指示否則「保護基」一詞係指適用以保有所結合的該基團之官能基的一保護基。典型地，保護基係用以保有胺基、羥基或羧基官能基。因此合宜保護基例如可包括苄基、

苄氧基甲醯基、第三丁氧基甲醯基、烷基酯或苄基酯等，該等保護基為熟諳技藝人士眾所周知[參見通用參考文獻T.W. Green; *Protective Groups in Organic Synthesis* (Wiley, N.Y. 1999)]。

【0077】 同理，該等基團例如包括甲醯基、羥基或胺基中之任一者的選擇性保護及脫保護可依據有機合成化學常用的極其眾所周知之方法完成。

【0078】 通式(I)化合物之於該吡啶環上之N-氧化物及其具體例可依據參考文獻中可用的及熟諳技藝人士眾所周知的方法製備。例如其製法可藉將通式(I)化合物或其具體例溶解於 CH_2Cl_2 或 CHCl_3 ，然後添加氧化劑諸如間-氯過苯甲酸(mCPBA)至所得溶液。其它有用的氧化劑為過氧化氫、過苯甲酸及過乙酸。

【0079】 另外，特別針對包含對氧化敏感的官能基之該等化合物，相對應的N-氧化物係經由在導入額外官能基之前進行氧化步驟製備。

【0080】 於一具體例中，式(I)化合物或其具體例之製法之進行係始於中間產物化合物的吡啶環上的N-氧化物，然後許可以吡啶環上的N-氧化物形式製備式(I)化合物或其具體例。

【0081】 式(I)化合物或其於吡啶環上的N-氧化物之選擇性鹽化可經由將自由態酸基或胺基中之任一者轉換成相對應的醫藥上可接受之鹽進行。於此種情況下，採用於本發明之化合物之選擇性鹽化的操作條件全部皆係落入於熟諳技藝人士的尋常知識範圍內。

【0082】 綜上所述，熟諳技藝人士顯然易知用於製備合宜的本發明之化合物之前述方法包含其任何變化法皆可方便地經修改，因而調整反應條件配合特定需要，例如視情況而定藉選擇適當縮合劑、溶劑

及保護基。

【0083】 本發明也提出本發明之化合物混合一或多個醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物，例如描述於Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.。

【0084】 本發明之化合物之投予可根據病人的需要完成，例如經口、經鼻、經腸道外(皮下、靜脈、肌肉、胸骨內及輸注)、吸入、經直腸、經陰道、局部、原位、經皮及眼部投藥。多種口服固體劑型可用以投予本發明之化合物，包括諸如錠劑、粒狀膠囊劑、膠囊劑、橢圓錠、粒劑、菱形錠及散劑等固體劑型。本發明之化合物或式(II)化合物可單獨投予或組合各種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑(諸如蔗糖、甘露糖醇、乳糖、澱粉)及已知賦形劑投予，賦形劑包括懸浮劑、增溶劑、緩衝劑、黏結劑、崩散劑、保藏劑、著色劑、矯味劑、潤滑劑等。定時釋放膠囊劑、錠劑及膠漿劑也可優異地用以投予本發明之化合物或式(II)化合物。

【0085】 各種液體口服劑型也可用以投予本發明之化合物，包括水性及非水性溶液劑、乳液劑、懸浮液劑、糖漿劑及酏劑。此等劑型也可含有適當已知惰性稀釋劑諸如水及適當已知賦形劑，諸如保藏劑、濕潤劑、甜味劑、矯味劑及乳化及/或懸浮本發明之化合物或式(II)化合物之作用劑。本發明之化合物例如可呈等張性無菌溶液經靜脈注射。其它製劑亦屬可能。

【0086】 經直腸投予本發明之化合物之栓劑可經由混合該化合物與適當賦形劑製備，諸如可可脂、水楊酸酯類及聚乙二醇類。

【0087】 也已知陰道投藥配方可呈乳膏劑、膠漿劑、糊劑、泡沫劑、或噴霧配方劑型，除了活性成分外，含有諸如適當載劑。

【0088】 供局部投藥，醫藥組成物可呈適合投予皮膚、眼、耳或鼻的乳膏劑、軟膏劑、硬膏劑、洗劑、乳液劑、懸浮液劑、膠漿劑、溶液劑、糊劑、散劑、噴霧劑、及滴劑劑型。局部投藥也涉及透過諸如經皮貼片等手段的經皮投藥。

【0089】 為了用於呼吸道疾病之治療，依據本發明之化合物較佳係藉吸入投予。

【0090】 吸入製劑包括吸入性粉末、含推進劑之定量噴霧劑或不含推進劑之吸入性配方。

【0091】 用於呈乾粉投藥，可利用先前技藝已知之單劑或多劑吸入器。該種情況下，粉末可填充於明膠、塑膠或其它膠囊、卡匣或單板泡胞包裝內或填充於貯器內。

【0092】 稀釋劑或載劑通常為無毒且對本發明之化合物為化學惰性例如乳糖或其它適合改良可呼吸分量的添加劑可添加至本發明之粉狀化合物。

【0093】 含推進劑氣體諸如氫氟烷類之吸入噴霧劑可含有呈溶液形式或分散形式之本發明之化合物。推進劑驅動之配方也可含有其它成分諸如助溶劑、安定劑及選擇性之其它賦形劑。

【0094】 包含本發明之化合物之不含推進劑之吸入性配方可呈於水性、醇性、或水醇性介質內之溶液或懸浮液劑型，可藉先前技術已知之噴射或超音波霧化器遞送或藉軟霧噴霧器諸如Respimat[®]遞送。

【0095】 本發明之化合物可作為唯一活性劑或可組合包括目前用於治療呼吸道病症的其它醫藥活性成分投予，例如 β 2致效劑、抗蕈毒鹼劑、皮質類固醇、有絲分裂原活化蛋白質激酶(P38 MAP激酶)抑制劑、核因子 κ -B激酶亞單位 β (IKK2)抑制劑、人類嗜中性彈力蛋白酶

(HNE)抑制劑、磷酸二酯酶4 (PDE4)抑制劑、白三烯調節劑、非類固醇消炎藥(NSAID)及黏液調節劑。

【0096】 本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之 β 2致效劑的組合：卡莫特羅(carmoterol)、維拉特羅(vilanterol (GSK-642444))、英達卡特羅(indacaterol)、迷維特羅(milveterol)、亞弗莫特羅(arformoterol)、福莫特羅(formoterol)、薩美特羅(salmeterol)、雷瓦布特羅(levabuterol)、特布塔林(terbutaline)、AZD-3199、歐洛達特羅(olodaterol (BI-1744-CL))、阿比迪特羅(abediterol (LAS-100977))、班布特羅(bambuterol)、異波特瑞諾(isoproterenol)、波卡特羅(procaterol)、克蘭布特羅(clenbuterol)、瑞波特羅(reproterol)、芬諾特羅(fenoterol)及ASF-1020及其鹽類。

【0097】 本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之組群之皮質類固醇的組合：丙酸芙提卡松(fluticasone)、糠酸芙提卡松、糠酸摩米塔松(mometasone)、二丙酸貝克美沙松(beclomethasone)、喜雷索奈(ciclesonide)、布迪索奈(budesonide)、GSK 685698、GSK 870086。

【0098】 本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之抗蕈毒鹼劑的組合：雅葵帝寧(aclidinium)、堤歐托品(tiotropium)、伊帕托品(ipratropium)、托斯品(trospium)、糖基吡咯寧(glycopyrronium)及奧希托品(oxitropium)鹽類。

【0099】 本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之PDE4抑制劑的組合：AN-2728、AN-2898、CBS-3595、阿沛米雷(apremilast)、ELB-353、KF-66490、K-34、LAS-37779、IBFB-211913、AWD-12-281、喜潘菲林(cipamfylline)、喜洛米雷

(cilomilast)、羅芙米雷(roflumilast)、BAY19-8004及SCH-351591、AN-6415、英杜斯(indus)-82010、TPI-PD3、ELB-353、CC-11050、GSK-256066、歐格米雷(oglemilast)、OX-914、特妥米雷(tetomilast)、MEM-1414及RPL-554。

【0100】本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之P38 MAP激酶抑制劑的組合：塞瑪皮莫(semapimod)、塔瑪皮莫(talmapimod)、泊菲尼冬(pirfenidone)、PH-797804、GSK-725、米諾金(minokine)及洛瑪皮莫(losmapimod)及其鹽類。

【0101】於一較佳具體例中，本發明提供本發明之化合物與IKK2抑制劑的組合。

【0102】本發明也提供本發明之化合物與選自於下列所組成之組群的HNE抑制劑之組合：AAT、ADC-7828、亞利瓦(Aeriva)、TAPI、AE-3763、KRP-109、AX-9657、POL-6014、AER-002、AGTC-0106、瑞斯利瓦(respriva)、AZD-9668、哲麥拉(zemaira)、AAT IV、PGX-100、伊拉芬(elafin)、SPHD-400、波拉斯汀(prolastin) C及吸入性波拉斯汀。

【0103】本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之白三烯調節劑的組合：蒙特盧卡(montelukast)、哲佛盧卡(zafirlukast)及潘盧卡(pranlukast)。

【0104】本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之NSAID的組合：伊布波芬(ibuprofen)及奇托波芬(ketoprofen)。

【0105】本發明也提供本發明之化合物與選自於由下列所組成之該組群之黏液調節劑的組合：INS-37217，蒂夸佛索(diquafosol)、希貝拿代(sibenadet)、CS-003、托內坦(talnetant)、DNK-333、MSI-1956

及格菲提尼(gefitinib)。

【0106】 本發明之化合物之劑量取決於多項因素包括欲治療特定疾病、症狀嚴重程度、投藥途徑、給藥間隔、所用的特定化合物、該化合物之功效、毒理學、及藥力學資料。

【0107】 優異地，本發明之化合物例如可以0.001至1000毫克/日，較佳0.1至500毫克/日之劑量投予。

【0108】 當本發明之化合物係藉吸入途徑投予時，該等化合物之劑量優異地包含0.01至20毫克/日，較佳0.1至10毫克/日。

【0109】 較佳地，本發明之化合物單獨地或組合其它活性成分可投予用於任一種阻塞性呼吸道疾病諸如氣喘或慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)之預防及/或治療。

【0110】 但本發明之化合物可投予用於預防及/或治療其中要求PDE4抑制或M3拮抗的任何疾病。該疾病包括：過敏病狀態諸如異位性皮炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季結膜炎、嗜伊紅性肉芽腫、乾癬、發炎性關節炎、類風濕性關節炎、敗血性休克、潰瘍性大腸炎、克隆氏病、心肌及腦的再灌流傷害、慢性腎絲球體腎炎、內毒性休克、囊腫性纖維化、動脈再狹窄、動脈粥腫硬化、角化症、類風濕性脊椎炎、骨關節炎、胃灼熱、糖尿病、塵肺病、中毒性及過敏性接觸性濕疹、異位性濕疹、脂漏性濕疹、扁平苔癬、曬傷、肛門及生殖器區搔癢、圓禿、肥厚型疤痕、盤狀紅斑性狼瘡、系統性紅斑性狼瘡、濾泡性及大面積膿皮病、內因性及外因性痤瘡、酒糟鼻、貝歇特氏病、類過敏性紫斑腎炎、發炎性腸病、白血病、多發性硬化、胃腸病、自體免疫病等。

【0111】 該等疾病也包括神經及精神病症諸如，阿茲海默氏病、

多發性硬化、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、多發性系統退化症(MSA)、精神分裂、帕金森氏病、杭丁頓氏病、皮克氏病、憂鬱症、中風及脊索受傷。

【0112】 現在將藉下列非限制性實施例進一步描述本發明。

實驗

【0113】 化合物的化學名稱係使用Structure To Name Enterprise 10.0 Cambridge Software產生。

【0114】 藉預封裝SCX卡匣純化稱作Isolute SCX，此乃強力陽離子交換吸附劑。

鹽生成程序

【0115】 除非另行陳述否則於實驗章節描述的三氟乙酸鹽及甲酸鹽係根據下述程序獲得：含有一或多個鹼性中心及藉製備性HPLC純化的化合物，一旦收集自層析術的乾淨洗提分係於減壓下蒸發而未經任何進一步基本處理，係呈甲酸鹽(方法1)或三氟乙酸鹽(方法2)獲得。

【0116】 若未經另行指示，則經由於熟諳技藝人士已知之條件下使用相對應酸溶液處理鹼可獲得任何其它鹽。

【0117】 若有所需，鹽的化學計量係藉NMR決定。

NMR特徵

【0118】 NMR光譜為使用下列之記錄器：

【0119】 ^1H -NMR光譜係記錄在400 MHz Varian AS400光譜儀上。化學移位係以相對於三甲矽烷(TMS)作為內部標準以ppm報告為 δ 值。偶合常數(J值)係以赫茲(Hz)給定，及重複度係使用下列縮寫報告(s=單峰，d=雙峰，t=三峰，q=四峰，m=多峰，br=寬，nd=未測定)。

或

【0120】 $^1\text{H-NMR}$ 光譜係使用氘化溶劑諸如氘化二甲亞砜 (DMSO- d_6) 或氘化氯仿 (CDCl_3) 於 300.13 MHz (^1H) 記錄在 Bruker ARX300 光譜儀上。該儀器也裝配有多核反探針及溫度控制器。化學移位係以三甲矽烷場(d單位)的每百萬份之份數(ppm)表示。重複度指示如下：(s)單峰，(d)雙峰，(dd)雙重雙峰，(ddd)三重雙峰，(t)三峰，(dt)雙重三峰，(q)四峰，(m)多峰，(br s)寬信號。偶合常數J係以赫茲(Hz)單位表示。

製備性HPLC-方法1

管柱：Waters Symmetry Prep C18 17微米，19x300

流速：20毫升/分鐘

動相：90%水，10%乙腈，0.05% TFA (A)；10%水，90%乙腈，0.05%

TFA (B)

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	95	5
5	95	5
28	0	100
30	0	100

【0121】 動相不含TFA的相同梯度係用在中性條件下的製備性 HPLC。

製備性HPLC-方法2

Waters Micromass ZQ；試樣管理器(Sample manager) 2767；光二極體陣列檢測器2996；

管柱：XTerra製備MS C18管柱(5微米，19x150毫米，Waters；流速20毫升/分鐘以MS檢測或UV設定於254奈米。

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	100.0	0.00
1.00	100	0.00
10.00	0.00	100.0
11.00	0.00	100.0
12.00	100.0	0.00

洗提劑

溶劑A (水：乙腈：甲酸95:5:0.05)

溶劑B (水：乙腈：甲酸5:95:0.05)

製備性HPLC-方法3

Waters Micromass ZQ/試樣管理器2767

光二極體陣列檢測器：2996

管柱：XTERRA Prep MS C18管柱 10微米，19x300

流速：20毫升/分鐘

動相：水，0.1%TFA (A)；乙腈，0.1%TFA (B)

梯度：

時間(分鐘)	%A	%B
0.00	90	10
2	90	10
23	0	100
30	0	100

調理：

時間(分鐘)	%A	%B
30.5	90	10
32	90	10

對掌性HPLC：

【0122】 對映異構純度係在惠普(Hewlett Packard) 1050 HPLC系

來源溫度(°C)	110
脫溶劑合溫度(°C)	210
錐氣流流量(升/小時)	150
脫溶劑合氣體流量(升/小時)	650
質量範圍：	100至950
掃描時間(秒)：	0.32
掃描間延遲(秒)：	0.03

LC儀器：Acquity Waters UPLC

儀器：UPLC Waters耦合ZQ micromass及與2996 PDA檢測器介面接

合

管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7微米50x2.1毫米

方法：TFA長

條件：ESI+，3.2KV，25V，350°C

波長：PBI

時間(秒)	%B	流速(毫升/分鐘)	A	B
0.00	5.0	0.6	95:5水：乙腈	5:95水：乙腈
0.50	5.0	0.6	(0.1% TFA)	(0.1% TFA)
6.00	100.0	0.6		
7.00	100.0	0.6		
7.10	5.0	0.6		
8.50	5.0	0.6		

【0125】 特定實施例的合成路徑及程序之細節係摘述於實施例1至39。

【0126】 於後述程序中，在各個起始物料後方偶爾提供化合物號碼。此點只為了協助熟諳技藝化學師。起始物料可能並非必要從所指稱的批料製備。

【0127】 當述及使用「相似」或「類似」程序時，如熟諳技藝人士瞭解，此等程序可能涉及微小變化，例如反應溫度、反應劑用量/溶劑用量、反應時間、後續處理條件或層析純化條件。

【0128】 本專利案中述及的及本發明化合物之合成使用的若干化合物或中間產物已經描述於表1列舉的先前專利申請案。

表1

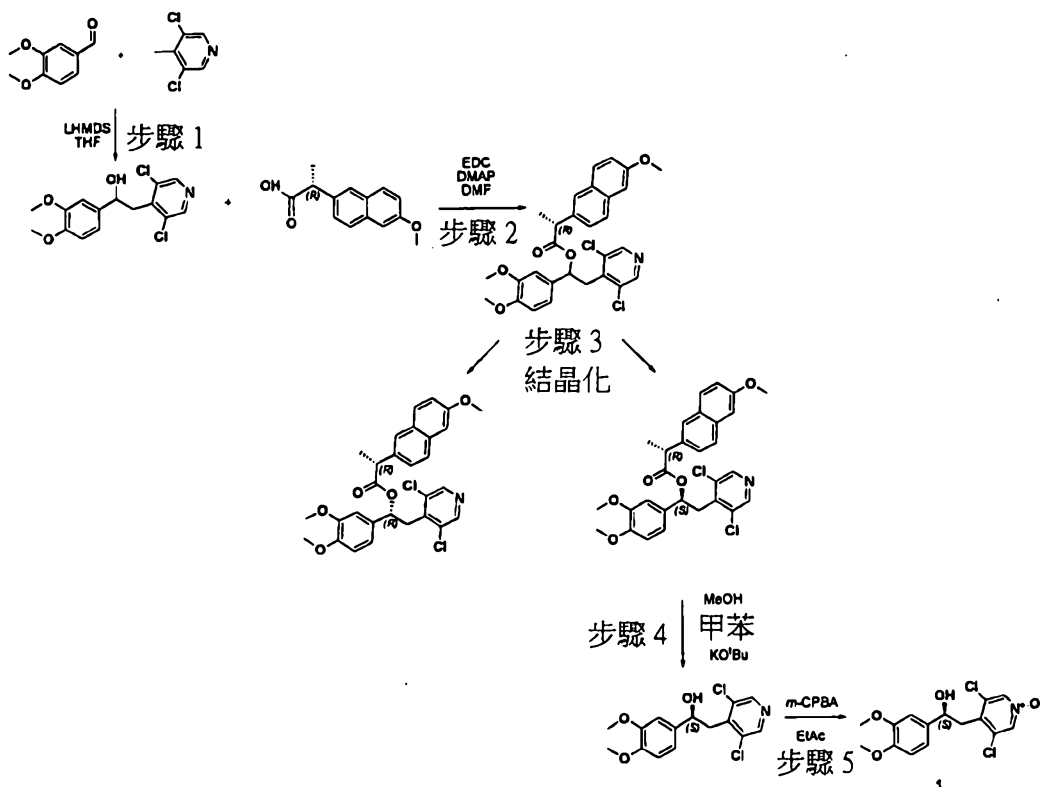
	結構式	參考文獻
3		化合物7，WO2010/089107
4		化合物9，WO2010/089107
5		化合物19，WO2009/18909
6		化合物14，WO2010/089107
7		化合物 C2，WO2010/089107
8		化合物4，WO2009/18909
9		實施例 18，反應式 2， WO2010/089107

[實施例1]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羟基乙基)吡啶1-氧化物

(化合物1)之合成

反應式1



步驟 1：2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苄基)乙醇(2)之合成

【0129】 3,5-二氯-4-甲基吡啶(54g, 331mmol)於氫氣環境下溶解於無水THF(480mL)及於乾冰/丙酮浴內於-78°C冷卻。藉將溫度維持於-78°C逐滴添加LHMDS 1N THF溶液(331 ml, 331 mmol)。混合物於-78°C攪拌1小時。其後，藉將溫度維持於-78°C逐滴添加3,4-二甲氧基苯醛(50 g, 301 mmol)於無水THF(120 ml)之溶液。當添加完成時，使混合物於室溫溫熱。

【0130】 反應傾倒入冰及水(1升(L))內及混合物攪拌直到形成大量沈澱。固體經過濾及溶解於乙酸乙酯(500 ml)，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發去除溶劑。粗產物於氯仿/己烷結晶。沈澱經過濾出，以己烷洗滌及於40°C減壓乾燥8小時獲得55 g (產率45%)。母液溶液於40°C於

減壓下蒸發，溶解於乙酸乙酯(200 ml)及以200 ml水萃取。有機溶液以硫酸鈉脫水及於40°C減壓蒸發去除溶劑。粗產物於氯仿/己烷結晶，及獲得額外15 g期望產物(總產率70%)。

步驟2：2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸((S)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)酯(11)之合成

【0131】 2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇(化合物2，50 g，152 mmol)及市售(R)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸(化合物10，38.6 g，168 mmol)，DMAP (20.5 g，168 mmol)及EDC (43.8 g，229 mmol)溶解於DMF (300 ml)及反應混合物於室溫攪拌2小時。於該時間後加水(500 ml)，及溶液於出現沈澱時攪拌。固體經過濾及溶解於DCM(500 ml)。有機溶液以水性HCl 1 N(2x500 ml)、飽和水性NaHCO₃溶液(500 ml)洗滌及以硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑及固體殘餘物於乙醇(300 ml)音振處理及濕磨1小時。所得沈澱藉過濾收集及於40°C於減壓乾燥4小時獲得標題化合物呈白色固體(79 g,產率99%)呈非對映異構混合物。

步驟3：(R)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸((S)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)酯(12)之合成：

【0132】 2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸((S)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)酯(79 g，146 mmol)溶解於氯仿(100 ml)及徐緩添加甲醇(30 ml)直到持續不透明及該混合物於室溫放置2小時。所形成之固體藉過濾收集及藉CHCl₃/MeOH (70 ml/20 ml)溶劑系統結晶獲得35 g期望化合物(產率88%，ee 98%)。

對掌性HPLC分析R_t=42.33 min (快速異構物)；洗提劑：己烷：異丙醇97:3

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.04 (s, 2 H), 7.67 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J=8.52$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 6.95 (dd, $J=8.24, 1.92$ Hz, 1 H), 6.78 - 6.88 (m, 2 H), 6.14 (dd, $J=10.44, 4.12$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.78 - 3.81 (m, 4 H), 3.55 (dd, $J=13.73, 10.44$ Hz, 1 H), 3.14 (dd, $J=13.60, 4.26$ Hz, 1 H), 1.44 (d, $J=7.14$ Hz, 3 H).

步驟4：(S)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇(13)之合成

【0133】 (R)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酸((S)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)酯(30 g, 56 mmol)溶解於甲醇，及緩慢添加甲苯。第三丁氧化鉀緩慢添加至懸浮液。混合物於室溫攪拌24小時。反應以水(500 ml)稀釋及水性混合物以氯仿(500 ml)萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物從氯仿(100 ml)及己烷(20 ml, 直到持續不透明)結晶。母液經濃縮及以相同方式再結晶獲得期望化合物之第二收獲物。共獲得16 g期望化合物(產率87%)。

對掌性HPLC分析 $R_t=58.03$ min；洗提劑：己烷：異丙醇95:5。 $[\alpha]_D^{20}=+10.21$ ($c=0.506$, 甲醇)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.47 (s, 2 H), 6.96 - 7.15 (m, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 4.93 - 5.21 (m, 1 H), 4.50 (d, $J=3.97$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 3.44 (dd, $J=12.79, 8.38$ Hz, 1 H), 3.22 (dd, $J=13.01, 5.51$ Hz, 1 H).

MS/ESI⁺ [MH]⁺: 328.19

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(1)之合成

【0134】 (S)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)乙醇(4 g, 12 mmol)溶解於乙酸乙酯，及將m-CPBA酸添加至該溶液。混合物於室溫攪拌5小時。所形成之固體藉過濾收集，以乙酸乙酯洗滌及於減壓

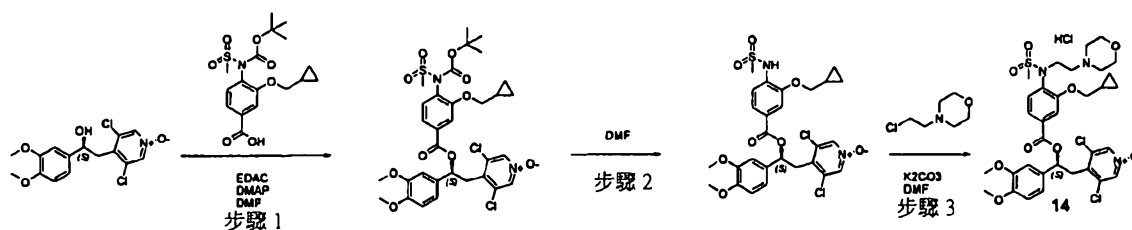
下乾燥獲得1.72 g 標題化合物(產率41%)。對掌性HPLC分析 $R_t=22.16$ min; 洗提劑: 己烷: 異丙醇6:4。 $[\alpha]_D^{20} = +68.91$ (c=0.253, 甲醇/氯仿1:1)。 MS/ESI⁺ [MH]⁺:344.19。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d₃) δ ppm 8.15 (s, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 2 H), 5.03 (dd, $J=8.50, 5.32$ Hz, 1 H), 3.75 - 3.98 (m, 6 H), 3.42 (dd, $J=13.57, 8.56$ Hz, 1 H), 3.19 (dd, $J=13.51, 5.32$ Hz, 1 H), 2.06 - 2.15 (m, 1 H)。

[實施例2]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(化合物14)之合成

反應式2



步驟1: (S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(15)之合成

【0135】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(734 mg, 2.13 mmol)溶解於DMF (5.5 ml)。添加EDAC (840 mg, 4.36 mmol)、DMAP (390 mg, 3.2 mmol)及化合物9 (1.23 g, 3.2 mmol)。混合物於室溫攪拌1小時, 然後加水, 及水相以乙酸乙酯萃取二次。組合有機相以鹽酸1 N洗滌, 以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物以正己烷濕磨獲得1.87 g 期望化合物(產率90%)。MS/ESI⁺ 710.15 [MH]⁺。

步驟2：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)吡啶1-氧化物(16)之合成

【0136】 (S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(240 mg, 0.34 mmol)溶解於DMF (4.5 ml)及溶液於100°C攪拌5日達到完全。然後使混合物冷卻至室溫及加水。水相以乙酸乙酯萃取二次。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物以乙醚濕磨獲得標題化合物(160 mg, 80%產率)。MS/ESI⁺ 610.09 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d₃) δ ppm 8.15 (s, 2 H), 7.70 (dd, *J*=8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.59 (d, *J*=8.44 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=1.59 Hz, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 6.95 - 7.08 (m, 2 H), 6.87 (d, *J*=8.31 Hz, 1 H), 6.29 (dd, *J*=10.15, 4.28 Hz, 1 H), 3.82 and 4.02 (2s, 6 H, 3H each), 3.72 (dd, *J*=14.00, 10.09 Hz, 1 H), 3.34 (dd, *J*=14.06, 4.28 Hz, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 1.22 - 1.36 (m, 1 H), 0.60 - 0.77 (m, 2 H), 0.35 (q, *J*=5.01 Hz, 2 H)

步驟3：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(14)之合成

【0137】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)吡啶1-氧化物(40 mg, 0.065 mmol)溶解於DMF (1 ml)。添加碳酸鉀(25 mg, 0.18 mmol)及4-(2-氯乙基)咪啉(20 mg, 0.133 mmol)及混合物於45°C攪拌隔夜。使反應冷卻至室溫及加水。水相以乙酸乙酯萃取二次及有機層以硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑獲得粗產物，該粗產物藉製備性HPLC(方法2)純化及從石油醚/乙醚1/1結晶。使用HCl/AcOEt處理達成鹽化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基

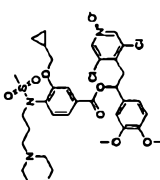

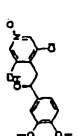
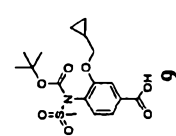
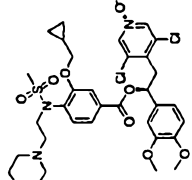

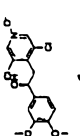
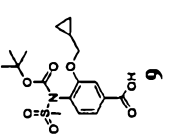
氧基)-2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(10 mg, 0.013 mmol, 產率20%)。MS/ESI⁺ 724.2 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氫仿-d₃) δ ppm 8.16 (s, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 1 H), 6.92 - 7.06 (m, 2 H), 6.87 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 6.22 - 6.32 (m, 1 H), 3.84 - 3.96 (m, 12 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 3.28 - 3.41 (m, 1 H), 3.00 (s, 3 H), 2.4 - 1.5 (m, 6 H), 1.25 (m, 1 H), 0.69 (d, *J*=7.94 Hz, 2 H), 0.37 (d, *J*=4.41 Hz, 2 H).

【0138】 表2列舉之化合物係使用類似實施例2所述之合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與適當反應劑反應製備。實驗或純化方法之特定變化係指示於表中。

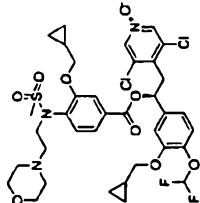
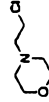
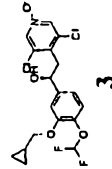
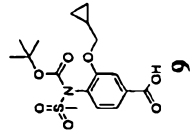
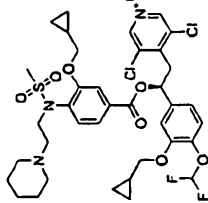
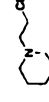
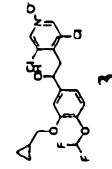
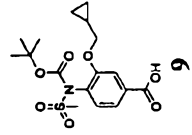
【0139】 羧酸係遵照化合物9之類似程序(WO2010/089107實施例18，步驟1-6)合成。

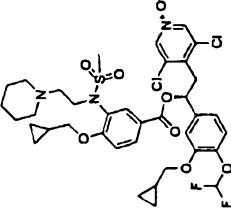
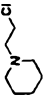
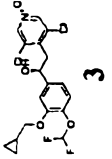
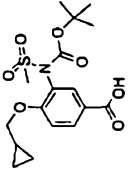
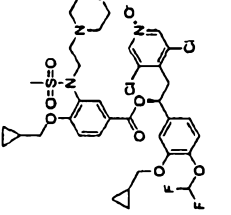

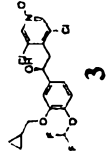
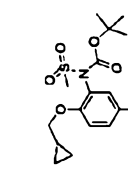
表2

結構式	化合物	NMR 特徵化及 MS/ESI [MH] ⁺	實驗程序	鹽化	烷化劑	醇(化合物)	羧酸(化合物)
	17	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d ₃) δ ppm 8.15 (s, 2 H), 7.65 (dd, J=7.94, 1.76 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=1.32 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 6.92 - 7.07 (m, 2 H), 6.86 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 6.27 (dd, J=10.14, 4.41 Hz, 1 H), 3.67 - 3.94 (m, 15 H), 3.34 (dd, J=14.11, 4.41 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.62 - 2.74 (m, 6 H), 1.80 (ddd, J=13.89, 6.84, 6.62 Hz, 2 H), 1.20 - 1.32 (m, 1 H), 0.63 - 0.72 (m, 2 H), 0.34 (q, J=5.29 Hz, 2 H). [MH] ⁺ : 738.3		無鹽			
	18	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮-d ₆) δ ppm 13.01 (bs, 1 H), 8.31 (s, 2 H), 7.56 - 7.74 (m, 2 H), 7.43 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.16, 1.98 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 6.33 (dd, J=9.70, 4.41 Hz, 1 H), 4.26 - 4.45 (m, 2 H), 3.98 - 4.18 (m, 2 H), 3.73 - 3.90 (m, 7 H), 3.36 - 3.52 (m, 3 H), 3.04 - 3.20 (m, 6 H), 2.77 - 2.99 (m, 5 H), 1.39 - 1.53 (m, 1 H), 0.61 - 0.77 (m, 2 H), 0.51 (q, J=4.85 Hz, 2 H). [MH] ⁺ : 722.3		鹽酸鹽			

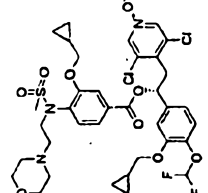

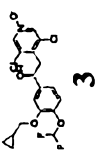
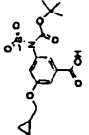
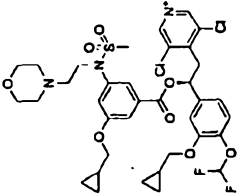
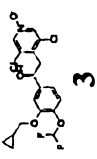
	<p style="text-align: center;">19</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 12.84 - 13.34 (bs, 1 H), 8.26 (s, 2 H), 7.53 - 7.69 (m, 2 H), 7.45 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=1.66 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.29, 2.21 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J=9.95, 4.42 Hz, 1 H), 4.14 - 4.31 (m, 2 H), 4.04 (d, J=7.19 Hz, 2 H), 3.68 - 3.84 (m, 7 H), 3.56 (d, J=4.98 Hz, 2 H), 3.38 (dd, J=13.82, 4.42 Hz, 1 H), 3.26 (d, J=6.08 Hz, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.96 (m, 2 H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.37 (d, J=6.08 Hz, 1 H), 0.58 - 0.68 (m, 2 H), 0.47 (d, J=4.98 Hz, 2 H). [MH]⁺: 708.1</p>		<p>鹽酸鹽</p>			
	<p style="text-align: center;">20</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 13.06 - 13.40 (bs, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 7.50 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.16, 1.98 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 6.33 (dd, J=9.70, 4.41 Hz, 1 H), 4.23 - 4.36 (m, 2 H), 4.08 (d, J=7.50 Hz, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 7 H), 3.42 (dd, J=14.11, 4.41 Hz, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 2 H), 3.10 - 3.15 (m, 3 H), 2.79 (s, 6 H), 1.38 - 1.57 (m, 1 H), 0.60 - 0.72 (m, 2 H), 0.44 - 0.57 (m, 2 H). [MH]⁺: 682.2</p>		<p>鹽酸鹽</p>			

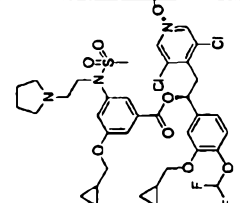
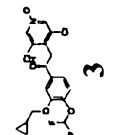
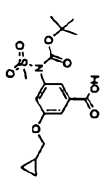
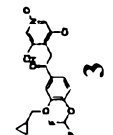
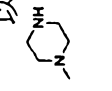


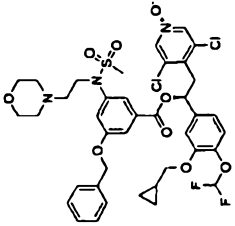
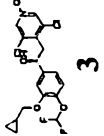
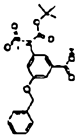
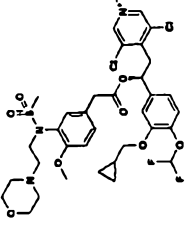

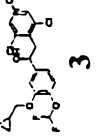
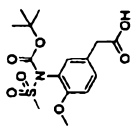
	<p style="text-align: center;">21</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 8.64 (s, 2 H), 7.64 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.36 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 6.94 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.33 - 6.41 (m, 1 H), 4.32 - 4.45 (m, 2 H), 4.10 (d, J=7.06 Hz, 4 H), 4.01 (d, J=7.06 Hz, 2 H), 3.81 - 3.97 (m, 3 H), 3.44 - 3.58 (m, 3 H), 3.23 - 3.35 (m, 2 H), 3.14 (s, 5 H), 1.39 - 1.53 (m, 1 H), 1.23 - 1.36 (m, 1 H), 0.60 - 0.69 (m, 2 H), 0.47 - 0.57 (m, 2 H), 0.40 (d, J=6.17 Hz, 2 H). [MH]⁺: 800.7</p>		鹽酸鹽			
	<p style="text-align: center;">22</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm 12.75 - 12.99 (bs, 1 H), 8.41 (m, 2 H), 7.56 - 7.70 (m, 2 H), 7.43 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.13 - 7.26 (m, 2 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.25 - 6.37 (m, 1 H), 4.27 - 4.44 (m, 2 H), 4.07 (d, J=7.06 Hz, 2 H), 3.98 (d, J=6.62 Hz, 2 H), 3.74 - 3.86 (m, 1 H), 3.46 (d, J=14.11 Hz, 3 H), 3.10 - 3.19 (m, 5 H), 2.80 - 3.00 (m, 2 H), 2.09 - 2.16 (m, 2 H), 1.68 - 1.84 (m, 3 H), 1.38 - 1.55 (m, 2 H), 1.16 - 1.34 (m, 1 H), 0.56 - 0.75 (m, 4 H), 0.50 (d, J=5.29 Hz, 2 H), 0.33 - 0.44 (m, 2 H). [MH]⁺: 798.4</p>		鹽酸鹽			

	<p style="text-align: center;">23</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d₃) δ ppm 12.16 - 12.50 (bs, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.96 - 8.04 (m, 1 H), 7.88 (d, J=1.17 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.03 (m, 3 H), 6.62 (t, 1 H, CHF₂), 6.14 - 6.29 (m, 1 H), 4.17 - 4.38 (m, 2 H), 3.90 (d, J=7.04 Hz, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 1 H), 3.37 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 - 3.36 (m, 1 H), 3.02 - 3.22 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.65 - 2.79 (m, 2 H), 2.13 - 2.33 (m, 2 H), 1.75 - 1.95 (m, 6 H), 1.26 (m, 2 H), 0.67 (dd, J=18.59, 8.02 Hz, 4 H), 0.32 - 0.49 (m, 4 H). [MH]⁺:798.2</p>	<p>步驟 2：胺之脫保護係使用鹽酸/二噁吡(4 當量)於室溫 4 小時替代 DMF 於 100°C 進行</p>	<p style="text-align: center;">鹽酸鹽</p>			
	<p style="text-align: center;">24</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.25 (s, 2 H), 8.06 - 8.13 (m, 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 1 H), 7.05 - 7.24 (m, 3 H), 6.89 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.17 - 6.45 (m, 1 H), 4.08 - 3.97 (m, 4 H), 3.66 - 3.87 (m, 3 H), 3.48 - 3.41 (m, 5 H), 3.06 (s, 3 H), 2.23 - 2.59 (m, 6 H), 1.22 - 1.46 (m, 2 H), 0.53 - 0.77 (m, 4 H), 0.33 - 0.49 (m, 4 H). [MH]⁺:800.2</p>	<p>步驟 2：胺之脫保護係使用鹽酸/二噁吡(4 當量)於室溫 4 小時替代 DMF 於 100°C 進行</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>			



	<p>25</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.48 - 7.63 (m, 2 H), 7.41 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 5 H), 7.00 - 7.14 (m, 2 H), 6.18 (dd, J=9.26, 3.97 Hz, 1 H), 3.95 (dd, J=17.64, 5.73 Hz, 4 H), 3.54 - 3.77 (m, 3 H), 3.43 (m, 4 H), 3.36 (d, J=3.53 Hz, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.20 - 2.39 (m, 6 H), 1.23 (dd, J=13.23, 7.06 Hz, 2 H), 0.58 (dd, J=12.35, 7.94 Hz, 4 H), 0.28 - 0.44 (m, 4 H). [MH]⁺:799.9</p>	<p>無鹽</p>	<p>接著透過實施例 8 反應式 8 步驟 2 所述程序以  進行 親核取代</p>	<p>4</p> 	<p>9</p> 
	<p>26</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 13.64 - 13.97 (bs, 1 H), 8.31 (s, 2 H), 7.75 (m, 1 H), 7.33 - 7.57 (m, 3 H), 7.21 (m, 2 H), 6.89 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.23 - 6.33 (m, 1 H), 4.25 - 4.50 (m, 2 H), 4.07 - 4.22 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=12.57, 6.84 Hz, 6 H), 3.68 - 3.83 (m, 1 H), 3.44 (d, J=14.11 Hz, 3 H), 3.11 (m, 7 H), 1.28 (m, 2 H), 0.61 (t, J=5.95 Hz, 4 H), 0.39 (m, 4 H). [MH]⁺:800.0</p>	<p>鹽酸鹽</p>	<p>步驟 2 : 胺之脫保護係使用鹽酸/二噁吡(4 當量)於室溫 4 小時替代 DMF 於 100°C 進行</p>	 <p>3</p>	

 <p style="text-align: center;">27</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 12.79 - 13.32 (bs, 1 H), 8.31 (s, 2 H), 7.81 (m, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 6.92 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J=9.70, 3.97 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=7.06 Hz, 2 H), 4.00 (dd, J=15.66, 6.84 Hz, 4 H), 3.52 - 3.86 (m, 3 H), 3.44 (dd, J=14.55, 4.41 Hz, 1 H), 3.31 (d, J=5.73 Hz, 2 H), 2.96 - 3.18 (m, 5 H), 1.90 - 2.15 (m, 4 H), 1.28 (m, 2 H), 0.60 (t, J=5.95 Hz, 4 H), 0.39 (m, 4 H). [MH]⁺:784.0</p>	<p style="text-align: center;">鹽酸鹽</p>	<p style="text-align: center;">3</p> 	
<p style="text-align: center;">28</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 8.55 (s, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.13 - 7.34 (m, 3 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 6.12 - 6.22 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 4 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 3.51 - 3.67 (m, 1 H), 3.14 - 3.21 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.54 - 2.60 (m, 2 H), 2.13 - 2.42 (m, 8 H), 2.07 (s, 3 H), 1.12 - 1.34 (m, 1 H), 0.50 - 0.65 (m, 4 H), 0.35 (m, 4 H) [MH]⁺:813.3</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>	<p style="text-align: center;">3</p> 	<p>接著透過 實施例 8 反 應式 8 步驟 2 所述程序 以  進行 親核取代</p>

	<p style="text-align: center;">29</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.28 (s, 2 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 - 7.48 (m, 5 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.26 - 6.39 (m, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.93 - 4.06 (m, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 1 H), 3.50 (m, 4 H), 3.32 - 3.46 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.39 - 2.46 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 1 H), 0.52 - 0.68 (m, 2 H), 0.29 - 0.46 (m, 2 H) [MH]⁺:836.4</p>	<p>步驟 2 於羧酸合成步驟中(述於 WO2010/089107 實施例 18, 步驟 1-6): 進行以苄基溴替代環丙基溴烷化。</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>		
	<p style="text-align: center;">30</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.20 (s, 2 H), 7.26 (d, J=2.21 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2 H), 6.90 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.06 (dd, J=9.70, 4.41 Hz, 1 H), 3.86 - 3.99 (m, 5 H), 3.66 (d, J=16.76 Hz, 2 H), 3.60 (d, J=3.09 Hz, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 5 H), 3.26 (dd, J=14.11, 4.41 Hz, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.23 - 2.38 (m, 6 H), 1.27 (m, 1 H), 0.52 - 0.67 (m, 2 H), 0.34 - 0.47 (m, 2 H). [MH]⁺:774.3</p>	<p>步驟 1-3 於羧酸合成步驟中未進行(述於 WO2010/089107 實施例 18, 步驟 1-6)。起始物料市售:</p> 	<p style="text-align: center;">無鹽</p>		

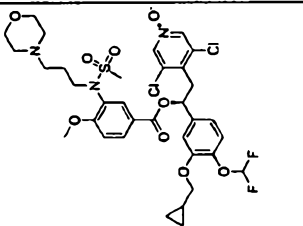

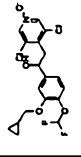
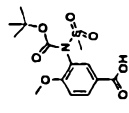
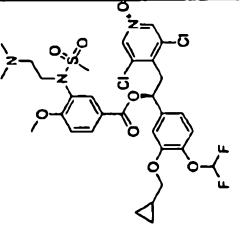

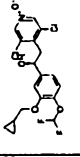
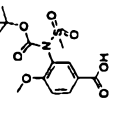


【0140】 表3列舉之化合物係以實施例2所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

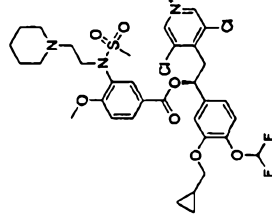
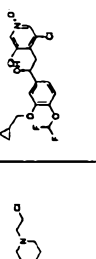
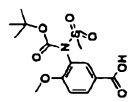
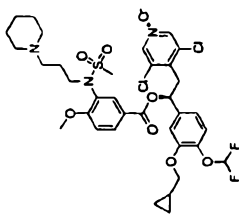
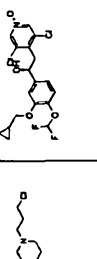
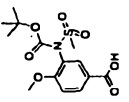
【0141】 不同醇之合成程序之參考文獻列舉於表1。

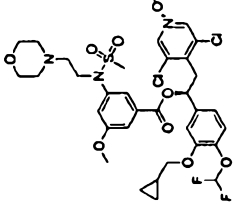
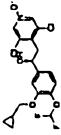

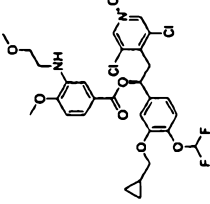
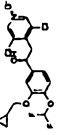
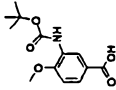
【0142】 羧酸係遵照化合物9之相同程序合成(WO2010/089107) 實施例18反應式2步驟4-6。

表3

結構式	化合物	NMR 特徵化及 MS/ESI[MH] ⁺	實驗程序	鹽化	烷化劑	醇(化合物3)	羧酸
	31	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.43 (s, 2 H), 8.03 (d, J=1.76 Hz, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 3 H), 6.73 - 6.92-7.11 (t, 1 H, CHF ₂), 6.26 - 6.34 (m, 1 H), 4.10 - 4.25 (m, 2 H), 3.96 - 4.08 (m, 5 H), 3.69 - 3.95 (m, 5 H), 3.34 - 3.51 (m, 3 H), 3.21 (m, 2 H), 3.01 (m, 5 H), 1.19 - 1.36 (m, 1 H), 0.60 (d, J=7.94 Hz, 2 H), 0.40 (d, J=4.41 Hz, 2 H). [MH] ⁺ 774.3	步驟 6(於 WO2010/089107 實施例 18, 反應代式 2): 替代酯水解, 進行使用 Pd/C 5% 於 MeOH 之去苯基化	鹽酸鹽			
	32	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 13.07 - 13.30 (m, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 7.96 - 8.16 (m, 2 H), 7.14 - 7.41 (m, 4 H), 6.66 - 6.91-7.12 (t, 1 H, CHF ₂), 6.30 (dd, J=9.70, 3.97 Hz, 1 H), 4.20 (t, J=7.50 Hz, 2 H), 3.90 - 4.10 (m, 5 H), 3.74 (dd, J=13.89, 9.92 Hz, 1 H), 3.42 (dd, J=14.11, 4.41 Hz, 1 H), 3.17 - 3.32 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.81 (s, 6 H), 1.28 (d, J=7.50 Hz, 1 H), 0.60 (d, J=7.50 Hz, 2 H), 0.40 (d, J=3.97 Hz, 2 H). [MH] ⁺ 718.2	步驟 6(於 WO2010/089107 實施例 18): 替代酯水解, 進行使用 Pd/C 5% 於 MeOH 之去苯基化	鹽酸鹽			



 <p style="text-align: center;">33</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.32 (s, 2 H), 8.07 (d, J=8.82 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.14 - 7.28 (m, 3 H), 6.71 - 6.92-7.12 (t, 1 H, CHF₂), 6.25 - 6.36 (m, 1 H), 4.27 (t, J=7.72 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=6.84, 2.87 Hz, 2 H), 3.68 - 3.80 (m, 1 H), 3.44 (d, J=4.41 Hz, 3 H), 3.09 - 3.27 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.87 - 3.00 (m, 2 H), 2.07 - 2.19 (m, 2 H), 1.78 (d, J=11.03 Hz, 3 H), 1.38 - 1.55 (m, 1 H), 1.12 - 1.35 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=8.16, 1.54 Hz, 2 H), 0.40 (d, J=4.41 Hz, 2 H). [MH]⁺ 758.3</p>	<p>步驟 6(於 WO2010/089107 實施例 18)：替代表醋水，進行使用 Pd/C 5% 於 MeOH 之去苄基化</p> <p style="text-align: center;">鹽酸鹽</p>		
 <p style="text-align: center;">34</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.33 (s, 2 H), 7.98 - 8.10 (m, 2 H), 7.34 (m, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 3 H), 6.73-6.927.11 (t, 1 H, CHF₂), 6.25 - 6.35 (m, 1 H), 3.94 - 4.13 (m, 5 H), 3.80 (d, J=6.62 Hz, 3 H), 3.43 (d, J=4.41 Hz, 3 H), 3.11 - 3.13 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.83 - 2.86 (m, 2 H), 2.12 - 2.27 (m, 2 H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.78 (m, 3 H), 1.38 - 1.53 (m, 1 H), 1.21 - 1.32 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=7.94, 1.32 Hz, 2 H), 0.40 (d, J=4.41 Hz, 2 H). [MH]⁺ 772.3</p>	<p>步驟 6(於 WO2010/089107 實施例 18)：替代表醋水，進行使用 Pd/C 5% 於 MeOH 之去苄基化</p> <p style="text-align: center;">鹽酸鹽</p>		

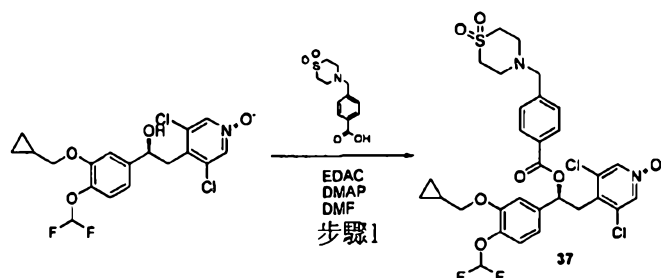
	35	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 13.59 - 14.10 (bs, 1 H), 8.32 (s, 2 H), 7.77 (m, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.92 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.25 - 6.37 (m, 1 H), 4.27 - 4.59 (m, 2 H), 4.07 - 4.26 (m, 2 H), 3.87 - 4.05 (m, 7 H), 3.77 (dd, J=14.11, 10.14 Hz, 1 H), 3.44 (dd, J=14.33, 4.19 Hz, 4 H), 3.11 (m, 6 H), 2.29 - 2.51 (m, 1 H), 1.28 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=8.16, 1.54 Hz, 2 H), 0.40 (d, J=4.85 Hz, 2 H). [MH] ⁺ 760.0	步驟 6(於 WO2010/089107 實例 18)： 替代酯水 解，進行使 用 Pd/C 5%於 MeOH 之化 去 苯基化	鹽酸鹽		
	36	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.29 (s, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.24 - 7.26 (m, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 2 H), 6.27 - 6.35 (m, 1 H), 4.74 - 4.86 (m, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.68 - 3.78 (m, 1 H), 3.65 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 3.37 (m, 5 H), 1.23 - 1.36 (m, 1 H), 0.57 - 0.65 (m, 2 H), 0.34 - 0.42 (m, 2 H). [MH] ⁺ 626.14	於 羧酸製 備 期 間 只 進 行 步 驟 5 (於 WO2010/089107 實例 18)	無鹽		



[實施例3]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(化合物37)之合成

反應式3



【0143】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(化合物3, 40 mg, 0.095 mmol)溶解於DMF(1.5 ml)。添加EDAC (55 mg, 0.285 mmol), DMAP (14 mg, 0.114 mmol)及1,1-二側氧基硫味啉基甲基)苯甲酸(39 mg, 0.143 mmol)。混合物於室溫攪拌1小時, 然後加水及水相以乙酸乙酯萃取二次。組合有機相以1 N鹽酸洗滌, 以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得40 mg期望化合物(產率65%)。MS/ESI⁺ 671.1 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.27 (s, 2 H), 8.05 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J*=7.94 Hz, 2 H), 7.31 (m, 1 H), 7.20 (q, *J*=8.38 Hz, 2 H), 6.92 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.34 (dd, *J*=9.26, 4.41 Hz, 1 H), 3.98 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 3 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.07 (d, *J*=3.97 Hz, 4 H), 2.99 (d, *J*=4.41 Hz, 4 H), 1.22 - 1.35 (m, 1 H), 1.11 (t, *J*=7.06 Hz, 1 H), 0.55 - 0.64 (m, 2 H), 0.33 - 0.42 (m, 2 H).

【0144】 表4列舉之化合物係以實施例3所述類似的合成步驟及程序, 經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表4

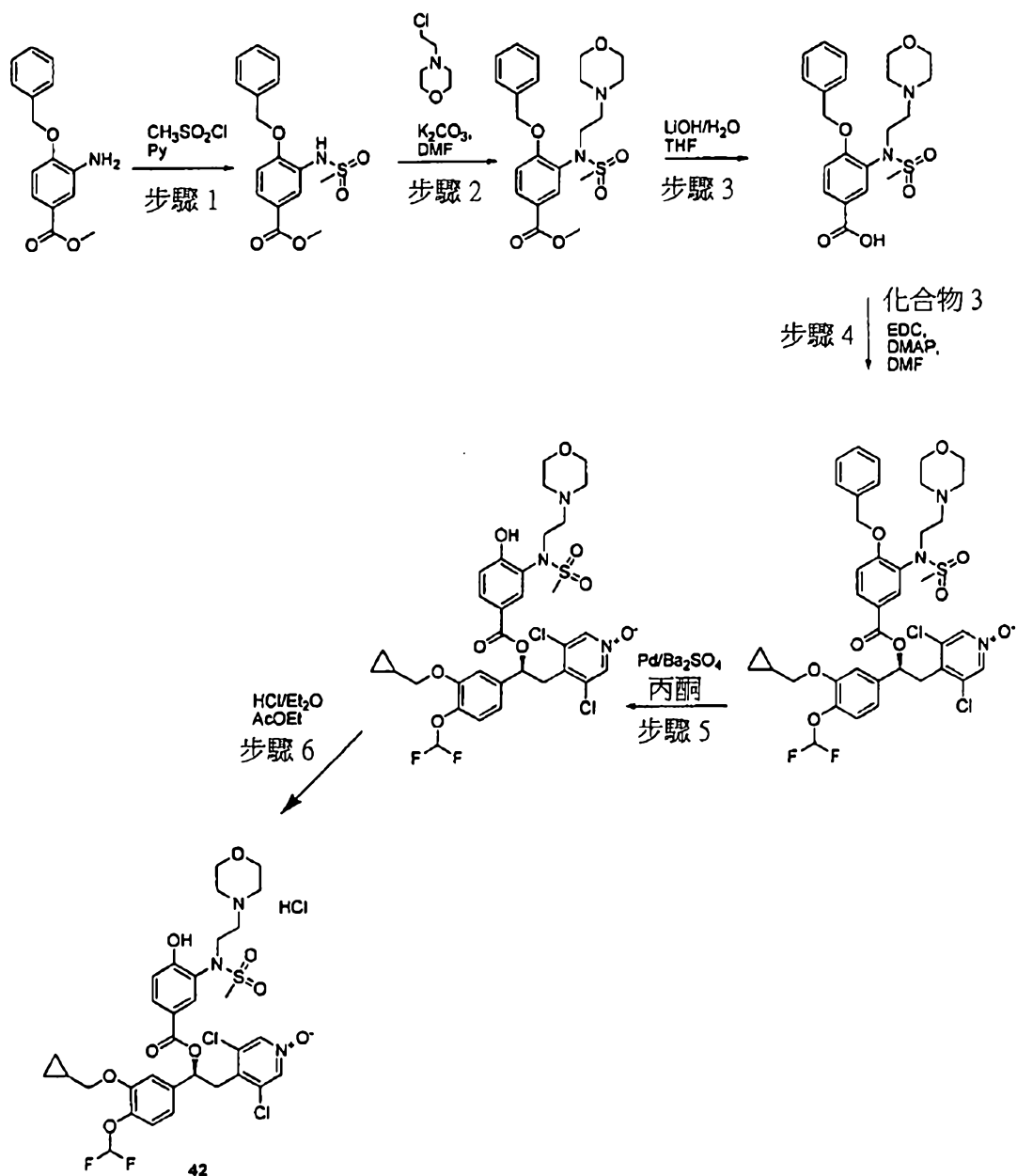
結構式	化合物	NMR 特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	鹽化	羧酸
	38	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.54 (d, <i>J</i> =2.20 Hz, 1 H), 8.23 - 8.29 (m, 3 H), 8.13 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 7.14 - 7.19 (m, 1 H), 6.92 (t, <i>J</i> =75.00 Hz, 1 H), 6.32 (dd, <i>J</i> =9.70, 4.41 Hz, 1 H), 6.14 - 6.26 (bs, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.99 (dd, <i>J</i> =6.62, 3.97 Hz, 2 H), 3.76 (dd, <i>J</i> =14.11, 9.70 Hz, 1 H), 3.45 (dd, <i>J</i> =14.11, 4.41 Hz, 1 H), 2.89 - 3.05 (m, 2 H), 2.38 (t, <i>J</i> =6.17 Hz, 2 H), 2.11 (m, 6 H), 1.28 (m, 1 H), 0.55 - 0.66 (m, 2 H), 0.34 - 0.42 (m, 2 H).	703.9	無鹽	
	39	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.26 (s, 2 H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.82 Hz, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 7.06 - 7.23 (m, 4 H), 6.91 (t, 1 H, CHF ₂), 6.31 (dd, <i>J</i> =9.70, 4.41 Hz, 1 H), 4.05 (d, <i>J</i> =4.85 Hz, 4 H), 3.97 (d, <i>J</i> =7.06 Hz, 2 H), 3.71 (dd, <i>J</i> =14.11, 9.70 Hz, 1 H), 3.41 (dd, <i>J</i> =14.11, 4.85 Hz, 1 H), 3.12 (d, <i>J</i> =4.41 Hz, 4 H), 1.23 - 1.35 (m, 1 H), 0.52 - 0.67 (m, 2 H), 0.31 - 0.44 (m, 2 H)	657.51	無鹽	

	<p style="text-align: center;">40</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.47 - 8.60 (m, 1 H), 8.28 (m, 3 H), 8.06 - 8.17 (m, 1 H), 7.15 - 7.44 (m, 4 H), 6.71 - 7.13 (m, 1 H), 6.23 - 6.41 (m, 1 H), 4.09-3.97 (m, 5 H), 3.68 - 3.82 (m, 1 H), 3.55 (m, 5 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 2.19 - 2.46 (m, 6 H), 1.56 - 1.74 (m, 2 H), 1.16 - 1.38 (m, 1 H), 0.52 - 0.70 (m, 2 H), 0.33 - 0.48 (m, 2 H).</p>	<p style="text-align: center;">760.1</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>	
	<p style="text-align: center;">41</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.23 - 8.36 (m, 4 H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.38 Hz, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 6.68-6.91-7.12 (t, 1 H, CHF₂), 6.37 (dd, <i>J</i>=9.48, 4.63 Hz, 1 H), 3.99 (d, <i>J</i>=6.62 Hz, 2 H), 3.79 (dd, <i>J</i>=14.33, 9.48 Hz, 1 H), 3.47 (dd, <i>J</i>=14.11, 4.85 Hz, 1 H), 3.00 (d, <i>J</i>=4.41 Hz, 4 H), 2.41 (t, <i>J</i>=4.85 Hz, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.22 - 1.35 (m, 1 H), 0.54 - 0.66 (m, 2 H), 0.37 (q, <i>J</i>=5.00 Hz, 2 H).</p>	<p style="text-align: center;">686.2</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>	

[實施例4]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-羥基-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(化合物42)之合成

反應式4



步驟1：4-(苄基氧基)-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(47)之合成

【0145】 3-胺基-4-(苄氧基)苯甲酸甲酯(1.7 g, 6.61 mmol)溶解於

吡啶(5 ml)，然後於0°C添加甲磺醯氯(0.62 ml, 7.93 mmol)及混合物於室溫攪拌2小時。反應以HCl 1 N淬熄，及產物以乙酸乙酯萃取。有機相以HCl 1 N (2x30 ml)及鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水。去除溶劑獲得1.7 g期望中間產物(產率：77%)。

步驟2：4-(苄基氧基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(46)之合成

【0146】 4-(苄基氧基)-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(700 mg, 2.1 mmol)溶解於DMF(5 ml)。添加碳酸鉀(580 mg, 4.2 mmol)及4-(2-氯乙基)咪啉(628 mg, 4.2 mmol)。混合物於60°C攪拌3小時。反應以水淬熄，及產物以乙酸乙酯萃取。有機相以水洗滌(2次)及以NaCl飽和溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得750 mg期望化合物(產率80%)。

步驟3：4-(苄基氧基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸(45)之合成

【0147】 4-(苄基氧基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(750 mg, 1.7 mmol)溶解於THF (10 ml)。添加LiOH 1 N (1.5 ml)及所得混合物於室溫攪拌5小時。藉添加HCl 1 N將pH調整至中性及然後於減壓下去除揮發物獲得650 mg粗產物。

步驟4：(S)-4-(2-(4-(苄基氧基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(44)之合成

【0148】 化合物3 (200 mg, 0.5 mmol)及4-(苄基氧基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸(652 mg, 1.5 mmol)溶解於DMF (5 ml)，然後添加EDC (767 mg, 4 mmol)及DMAP (122 mg, 1 mmol)。混合物於室溫攪拌24小時，然後藉加水淬熄及產物以乙酸乙酯萃取。有

機相以碳酸鉀飽和溶液(2次)、水(2次)及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得350 mg粗產物，該粗產物未經任何進一步純化即用於次一步驟。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.25 (s, 2 H), 8.00 - 8.14 (m, 2 H), 7.58 (d, $J=7.06$ Hz, 2 H), 7.27 - 7.48 (m, 5 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 6.69-6.91-7.11 (t, 1 H, CHF_2), 6.32 (dd, $J=9.70, 4.85$ Hz, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 3.91 - 4.05 (m, 2 H), 3.74 (dd, $J=14.11, 9.70$ Hz, 3 H), 3.33 - 3.54 (m, 5 H), 2.91 (s, 3 H), 2.19 - 2.50 (m, 6 H), 1.18 - 1.36 (m, 1 H), 0.54 - 0.66 (m, 2 H), 0.39 (q, $J=4.85$ Hz, 2 H).

MS/ESI⁺ 836.2 [MH]⁺

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-羥基-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(43)之合成

【0149】 (S)-4-(2-(4-(苄基氧基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(120 mg, 0.14 mmol)溶解於丙酮(10 ml)，然後添加5% Pd/Ba₂SO₄ (149 mg, 0.07 mmol)及混合物藉於巴爾(Parr)裝置(H₂: 30 psi)振搖30分鐘氫化。添加額外5% Pd/Ba₂SO₄ (149 mg, 0.07 mmol)及持續振搖30分鐘。催化劑經矽藻土(celite)墊過濾，及於減壓下蒸發去除溶劑。粗產物藉製備性HPLC(方法1)純化獲得50 mg標題化合物。

MS/ESI⁺ 712.15 [MH]⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.22 (m, 1 H), 8.07 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.04 - 7.22 (m, 2 H), 6.65 - 7.04 (m, 2 H), 6.20 - 6.28 (m, 1 H), 3.95 (d, $J=5.73$ Hz, 2 H), 3.73 (t, $J=4.41$ Hz, 6 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.31 - 3.43 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.75 - 2.62 (m, 6 H), 1.19 - 1.37 (m, 1 H), 0.60 (d, $J=7.06$ Hz, 2 H), 0.37 (d, $J=4.85$ Hz, 2 H).

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯

基)-2-(4-羥基-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(42)之合成

【0150】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-羥基-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(50 mg, 0.07 mmol)溶解於乙酸乙酯(1.5 ml)及添加HCl/Et₂O 2 N (100微升(μl))。添加Et₂O (5 ml)直到形成大量沈澱。藉過濾獲得標題化合物(35 mg)(產率67%)。MS/ESI⁺ 746.2 [MH]⁺。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 10.33 - 10.77 (m, bs H), 8.31 (s, 2 H), 7.99 - 8.12 (m, 1 H), 7.79 - 7.98 (m, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 1 H), 7.05 - 7.27 (m, 3 H), 6.90 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.20 - 6.38 (m, 1 H), 5.60 - 5.90 (m, bs H), 3.85 - 4.41 (m, 8 H), 3.69 - 3.81 (m, 1 H), 3.22 - 3.63 (m, 7 H), 3.14 (s, 3 H), 1.16 - 1.39 (m, 1 H), 0.53 - 0.68 (m, 2 H), 0.29 - 0.48 (m, 2 H)。

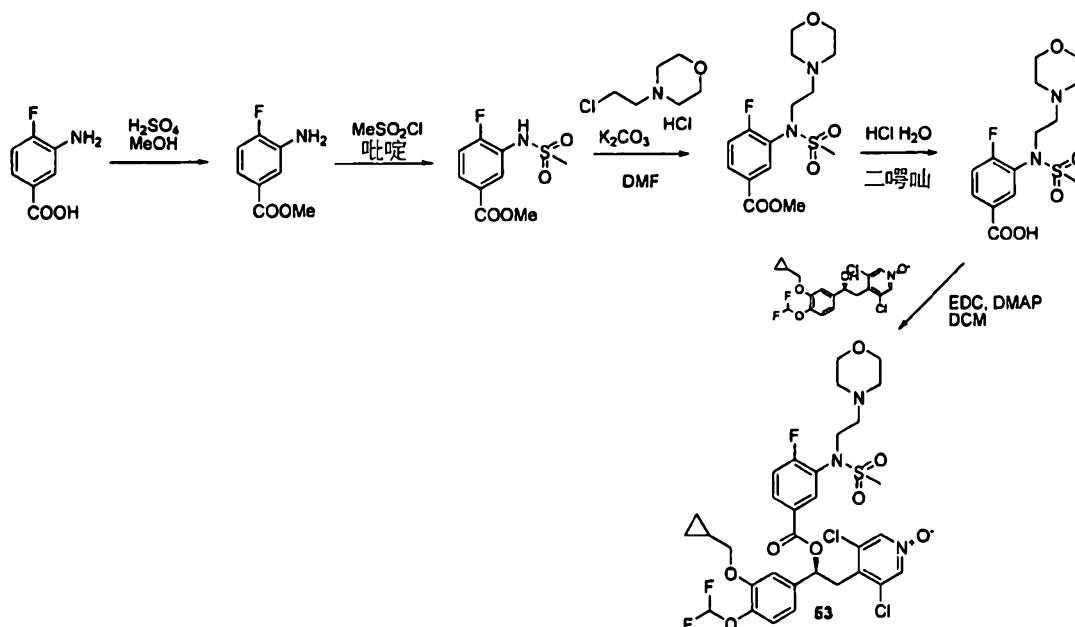
【0151】 表5列舉之化合物係以實施例4, 步驟1-4所述類似的合成步驟及程序, 經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。

	<p style="text-align: center;">50</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 8.07 (dd, J=8.80, 2.02 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=2.02 Hz, 1 H), 7.13 - 7.35 (m, 4 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J=10.00, 4.31 Hz, 1 H), 4.28 (t, J=7.61 Hz, 2 H), 4.03 - 4.18 (m, 5 H), 3.88 - 4.02 (m, 4 H), 3.83 (dd, J=13.76, 9.90 Hz, 1 H), 3.36 - 3.55 (m, 3 H), 3.09 - 3.34 (m, 4 H), 3.06 (s, 3 H), 1.27 (ddd, J=12.20, 7.43, 4.77 Hz, 1 H), 0.51 - 0.68 (m, 2 H), 0.39 (q, J=4.95 Hz, 2 H). [MH]⁺ 744.1</p>	<p style="text-align: center;">鹽酸鹽</p>			
	<p style="text-align: center;">51</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.25 (s, 2 H), 7.96 - 8.10 (m, 2 H), 7.22 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=1.76 Hz, 2 H), 6.98 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 6.27 - 6.36 (m, 1 H), 3.96 - 4.10 (s, 3 H), 3.68 - 3.92 (m, 6 H), 3.46 - 3.61 (m, 4 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.27 - 2.48 (m, 6 H), 1.18 - 1.36 (m, 1 H), 0.59 (dd, J=7.94, 1.32 Hz, 2 H), 0.36 (d, J=4.85 Hz, 2 H). [MH]⁺ 724.1</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>			
	<p style="text-align: center;">52</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.37 (s, 2 H), 8.07 (dd, J=8.66, 1.61 Hz, 1 H), 8.00 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.10 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=8.22 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J=9.98, 4.11 Hz, 1 H), 4.27 (t, J=7.34 Hz, 2 H), 4.06 - 4.16 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.93 (d, J=12.33 Hz, 2 H), 3.83 (d, J=13.79 Hz, 6 H), 3.72 - 3.78 (m, 1 H), 3.37 - 3.55 (m, 3 H), 3.11 - 3.31 (m, 4 H), 3.06 (s, 3 H). [MH]⁺ 684.2</p>	<p style="text-align: center;">鹽酸鹽</p>			

[實施例5]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物53)之合成：

反應式5



步驟1：3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(54)之製備

【0152】 於3-胺基-4-氟苯甲酸(1 g, 6.45 mmol)於MeOH (20 ml)之混合物內逐滴添加濃硫酸 H_2SO_4 (0.687 ml, 12.89 mmol)及反應回流20小時。冷卻至室溫後去除溶劑及殘餘物分溶於水性碳酸氫鈉飽和溶液及乙酸乙酯；有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯呈褐色固體(0.970 g, 5.73 mmol, 89%產率，MS/ESI⁺ 170.0 [MH]⁺)(43)

步驟2：4-氟-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(55)之製備：

【0153】 3-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(0.970 g, 5.73 mmol)於無水吡啶(12 ml)之溶液冷卻至0°C及逐滴添加甲烷磺醯氯(0.577 ml, 7.45

mmol)。許可所得混合物溫熱至室溫及攪拌3小時。蒸發去除溶劑及殘餘物分溶於DCM及水性碳酸氫鈉飽和溶液。有機層以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水；蒸發去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(乙酸乙酯：石油醚：35：65)獲得4-氟-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈灰白色粉末(0.400 g, 1.618 mmol, 28.2%產率, MS/ESI⁺ 248.1 [MH]⁺)。

步驟3：4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(56)之製備

【0154】 於4-氟-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.400 g, 1.618 mmol)於無水DMF (16.200 ml)之溶液內於氮氣環境下添加碳酸鉀(0.492 g, 3.56 mmol)接著添加4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(0.361 g, 1.941 mmol)。所得白色懸浮液加熱至70°C歷1小時，於室溫攪拌隔夜及加熱至70°C又經3.5小時。加水(20 ml)及混合物以乙醚萃取數次(25 ml x 5)。組合有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。殘餘物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(乙酸乙酯：石油醚=85:15)獲得4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈無色油(0.512 g, 1.421 mmol, 88%產率, MS/ESI⁺ 361.0 [MH]⁺)。

步驟4：4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(57)之製備

【0155】 4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.504 g, 1.398 mmol)溶解於二噁吡(14.000 ml)及添加水性6 N HCl(1.398 ml, 8.39 mmol)。混合物加熱至70°C歷24小時。分成三份添加額外水性6 N HCl(2.80 ml, 16.78 mmol)，加熱至100°C歷4小時。於減壓下去除揮發物獲得4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸鹽酸

鹽呈淡黃色固體(0.518 g, 1.353 mmol, 97%產率, MS/ESI⁺ 347.0 [MH]⁺)。此產物未經任何進一步純化即供使用。

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(53)之製備：

【0156】 4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(0.180 g, 0.470 mmol)懸浮於無水DCM (13.100 ml)；循序添加(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(0.165 g, 0.392 mmol)，EDC (0.225 g, 1.175 mmol)及DMAP (0.096 g, 0.784 mmol)及混合物於室溫攪拌5小時。添加第二份4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸鹽酸鹽(0.030 g, 0.078 mmol)及反應於室溫攪拌隔夜。混合物以DCM (20 ml)稀釋及以水性1 N HCl (15 ml x 3)洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM:MeOH=97:3)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈白色海綿狀固體(0.202 g, 0.270 mmol, 69%產率, MS/ESI⁺ 748.52 [MH]⁺, [α_D]=-30.52, c=0.5, MeOH)。

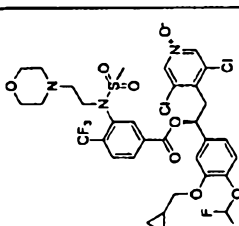
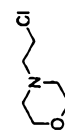
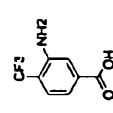
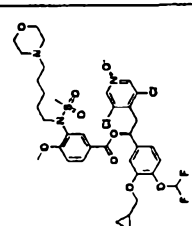
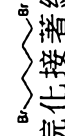
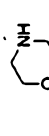
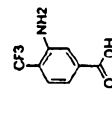
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.97 - 8.14 (m, 2 H), 7.49 (t, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 3.95 (dd, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.66 - 3.81 (m, 2 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.31 - 3.44 (m, 5 H), 3.13 (s, 3 H), 2.32 - 2.45 (m, 2 H), 2.11 - 2.31 (m, 4 H), 1.05 - 1.39 (m, 1 H), 0.46 - 0.67 (m, 2 H), 0.20 - 0.44 (m, 2 H)

【0157】 表6列舉之化合物係以實施例5所述類似的合成步驟及

程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。

【0158】 實驗或純化方法之特定變化指示於表中。

表6

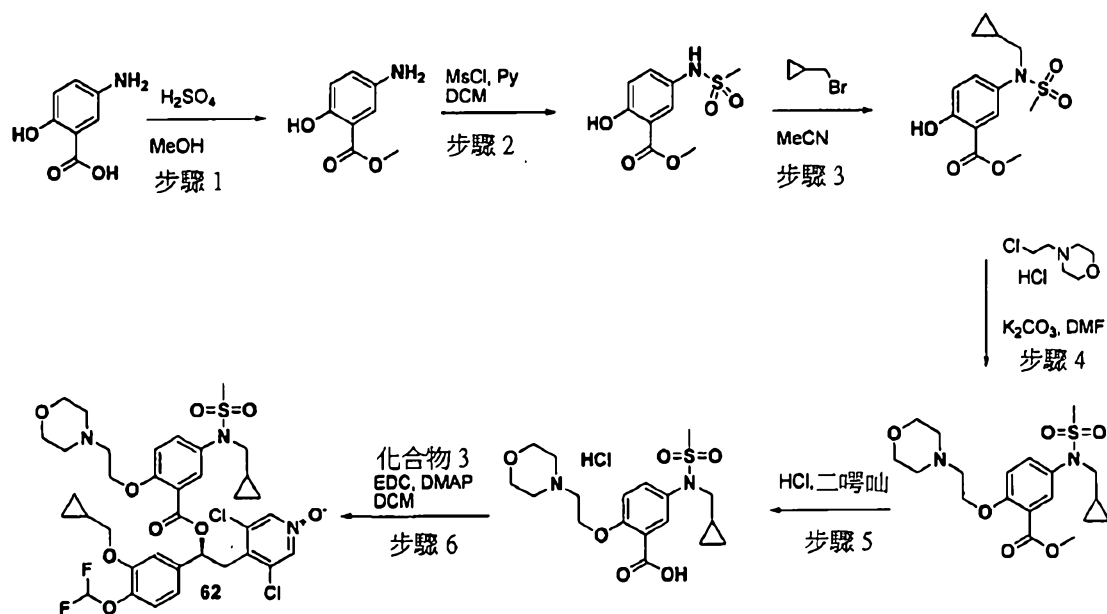
結構式	化合物	NMR 特徵化及 MS/ESI [MH]	[α _D]	鹽化	烷化劑	實驗程序	羧酸
	58	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ +Na ₂ CO ₃ 353K) δ ppm 8.39 (s, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 7.06 - 7.15 (m, 1 H), 6.98 (t, 1 H), 6.30 (dd, 1 H), 3.96 (d, 2 H), 3.77 - 3.94 (m, 1 H), 3.53 - 3.76 (m, 2 H), 3.43 (dd, 1 H), 3.29 - 3.39 (m, 4 H), 3.17 (s, 3 H), 2.36 - 2.47 (m, 2 H), 2.10 - 2.36 (m, 4 H), 1.13 - 1.32 (m, 1 H), 0.50 - 0.67 (m, 2 H), 0.26 - 0.41 (m, 2 H) [MH] ⁺ 798.52	[α _D]=-28.36, c=0.5, MeOH	.HCl			
	59	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.27 (s, 2 H), 7.97 - 8.09 (m, 2 H), 7.30 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.16 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.28 - 6.35 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.98 (t, J=6.84 Hz, 2 H), 3.74 (m, 1 H), 3.50 - 3.68 (m, 6 H), 3.37 - 3.47 (m, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.16 - 2.35 (m, 6 H), 1.34 - 1.53 (m, 6 H), 1.20 - 1.32 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=7.94, 1.76 Hz, 2 H), 0.34 - 0.42 (m, 2 H) [MH] ⁺ 802.1		無鹽	以  烷化接著經 由反應式 8 實施例 8 步 驟 1-2 所述 程序以  進行親核取代		

	<p>60</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 8.06 - 8.24 (m, 3 H), 7.27 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 3.96 (dd, 1 H), 3.91 (dd, 1 H), 3.80 - 3.89 (m, 2 H), 3.68 (dd, 1 H), 3.39 (dd, 1 H), 3.30 - 3.36 (m, 4 H), 3.09 (s, 3 H), 2.31 - 2.42 (m, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 4 H), 1.11 - 1.31 (m, 1 H), 0.49 - 0.66 (m, 2 H), 0.28 - 0.40 (m, 2 H)</p> <p>[MH]⁺ 797.98</p>	<p>[α]_D = -24.04 (c=0.5; DCM)</p>	<p>無鹽</p>		<p>步驟 2 : MeSO₂Cl 1.1 eq, 0°C 至室溫 3 h</p> <p>步驟 3 : 4-(2-氯乙基)哌啶鹽酸 鹽 1.5 eq, K₂CO₃ 2.8 eq, 100°C, o.n.</p> <p>步驟 4 : 6M HCl 12eq, 100°C, 6h。</p> <p>純化 : 於二氧氮 矽凝膠上急速 層析術 (DCM/MeOH=9 8/2 至 90/10)</p>	
	<p>61</p> <p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 8.13 - 8.22 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.15 - 6.31 (m, 1 H), 3.93 (d, 2 H), 3.31 - 3.90 (m, 4 H), 3.19 (s, 3 H), 2.12 - 2.42 (m, 6 H), 1.40 - 1.65 (m, 4 H), 1.00 - 1.30 (m, 1 H), 0.47 - 0.67 (m, 2 H), 0.22 - 0.42 (m, 2 H)</p> <p>[MH]⁺ 782.04</p>	<p>[α]_D = -1.52 (c=0.5, MeOH)</p>	<p>無鹽</p>		<p>步驟 2 : MeSO₂Cl 1.1 eq, 0°C 至室溫 3 h</p> <p>步驟 3 : 4-(2-氯乙基)哌啶鹽酸 鹽 1.5 eq, K₂CO₃ 2.8 eq, 100°C, o.n.</p> <p>步驟 4 : 6M HCl 12eq, 100°C, 6h。</p> <p>純化 : 於二氧氮 矽凝膠上急速 層析術 (DCM/MeOH=9 8/2 至 90/10)</p>	

[實施例6]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(62)之合成

反應式6



步驟1：5-氨基-2-羥基苯甲酸甲酯(63)之合成

【0159】 5-氨基-2-羥基苯甲酸(10 g, 65.3 mmol)懸浮於MeOH (150 ml)及逐滴添加96%硫酸(12 ml, 225 mmol)。混合物回流加熱96小時，然後冷卻至室溫；部分溶劑被蒸發(留下90 ml)及添加5% NaHCO₃溶液(pH鹼性)。混合物以乙酸乙酯萃取。組合有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發。獲得期望產物呈固體(9.68 g, 89%產率)及未經進一步純化即用於隨後反應。

MS/ESI⁺ 168 [MH]⁺

步驟2：2-羥基-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(64)之合成

【0160】 5-氨基-2-羥基苯甲酸甲酯(9.58 g, 57.3 mmol)溶解於

DCM (150 ml)。添加吡啶(9.27 ml, 115 mmol)及甲烷磺醯氯(4.47 ml, 57.3 mmol)。反應混合物於室溫攪拌4小時，及然後加水(50 ml)及6 M HCl (15 ml)。桃紅色固體開始結晶化。固體藉過濾回收及以水洗滌。獲得標題化合物呈桃紅色固體(13 g, 92%產率)及未經進一步純化即用於隨後反應。

MS/ESI⁺ 246 [MH]⁺

步驟3：5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-羥基苯甲酸甲酯(65)之合成

【0161】 2-羥基-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(5.565 g, 22.69 mmol)溶解於乙腈(250 ml)。添加溴甲基環丙烷(4.59 g, 34 mmol)及碳酸鉀(6.27 g, 45.4 mmol)及該混合物於室溫攪拌4日。反應混合物傾倒入冰水(200 ml)內及添加36% HCl直到pH=1。然後混合物以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。所得粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯4:1)獲得4.75 g期望產物(70%產率)

MS/ESI⁺ 300 [MH]⁺。

步驟4：5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(66)之合成

【0162】 5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-羥基苯甲酸甲酯(200 mg, 0.668 mmol)，4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(149 mg, 0.802 mmol)及K₂CO₃ (231 mg, 1.670 mmol)於10 ml DMF之混合物於80°C攪拌4小時。混合物傾倒入水中及以乙酸乙酯萃取二次，然後以鹽水洗滌，乾燥及蒸發獲得期望產物(259 mg, 94%產率)，該產物未經進一步純化即用於次一步驟。

MS/ESI⁺ 413.0 [MH]⁺

步驟5：5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(67)之合成

【0163】 5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(260 mg, 0.630 mmol)及濃鹽酸(1.5 ml, 18.00 mmol)於3 ml 二噁咄之混合物於微波照射下於100°C加熱1小時。混合物經蒸發獲得標題化合物(303 mg, 定量產率)，該化合物未經進一步純化即用於次一步驟。

MS/ESI⁺ 434.9 [MH]⁺

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(62)之合成

【0164】 5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(303 mg, 0.627 mmol)，化合物3(220 mg, 0.522 mmol)，DMAP(128 mg, 1.045 mmol)及EDC(250 mg, 1.306 mmol)於25 ml無水DCM之混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以稀鹽酸及鹽水洗滌，然後乾燥及蒸發。粗產物藉製備性HPLC純化；含該產物之洗提分以碳酸氫鈉鹼化及以乙酸乙酯萃取，然後以鹽水洗滌，乾燥及蒸發獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(5-(N-(環丙基甲基)甲基磺醯胺基)-2-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(31 mg, 7.41%產率)。

MS/ESI⁺ 800.27 [MH]⁺,

$[\alpha]_D^{20} = -25.21 (c=0.365, \text{MeOH})$.

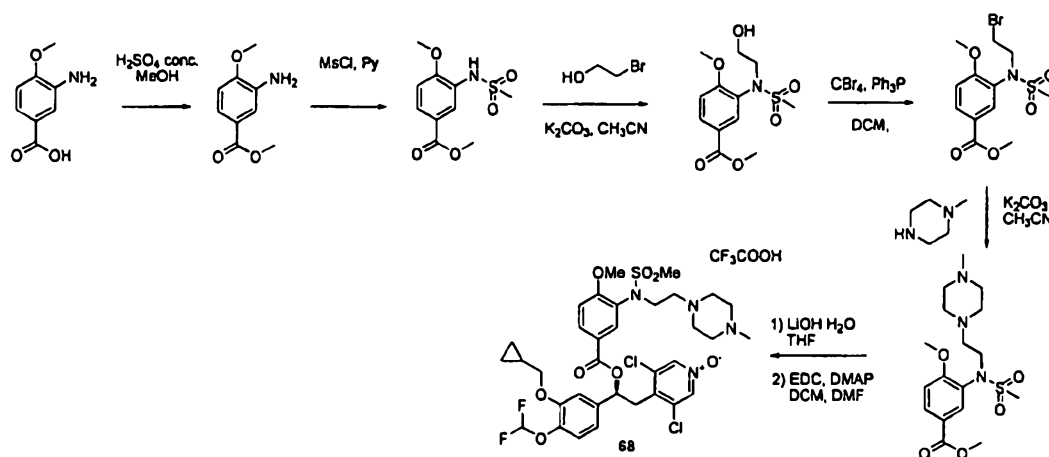
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.64 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.17 (dd, 1 H), 4.15 (t, 2 H), 3.93 (dd, 1 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.56 (dd, 1 H), 3.49 - 3.53 (m, 4 H), 3.47 (d, 2 H), 3.32 (dd, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.56 - 2.69 (m, 2 H), 2.33 - 2.45 (m, 4 H), 1.11 - 1.23 (m, 1 H), 0.72 - 0.92 (m, 1 H), 0.48 - 0.63 (m, 2 H), 0.25 - 0.47 (m, 4 H), -0.07 - 0.19 (m, 2 H)

MS/ESI⁺ 800.27 [MH]⁺

[實施例7]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物三氟乙酸鹽(68)之合成

反應式7



步驟1：3-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(69)之製備

【0165】 3-胺基-4-甲氧基苯甲酸(2.00 g, 11.96 mmol)及硫酸(1.275 ml, 23.93 mmol)於MeOH(25 ml)之混合物回流加熱24小時。冷卻至室溫後於減壓下去除溶劑及殘餘物分溶於水性碳酸氫鈉飽和溶液

及乙酸乙酯。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得3-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯呈灰白色粉末(2.00 g, 11.04 mmol, 92%產率, MS/ESI⁺ 182.1 [MH]⁺)。

步驟2：4-甲氧基-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(70)之製備

【0166】 3-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(2.00 g, 11.04 mmol)於無水吡啶(25 ml)之溶液冷卻至0°C及逐滴添加甲烷磺醯氯(1.115 ml, 14.35 mmol)。許可反應溫熱至室溫及攪拌3小時。溶劑經蒸發至乾及殘餘物分溶於DCM及水性2 N HCl；有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，及於減壓下去除溶劑。殘餘物以iPr₂O濕磨及所得固體藉過濾收集獲得4-甲氧基-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈灰白色粉末(2.6 g, 10.03 mmol, 91%產率, MS/ESI⁺ 260.1 [MH]⁺)。

步驟3：3-(N-(2-羥基乙基)甲基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(71)之製備

【0167】 4-甲氧基-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.300 g, 1.157 mmol), 2-溴乙醇(0.434 g, 3.47 mmol)及碳酸鉀(0.320 g, 2.314 mmol)於乙腈(5 ml)之混合物於110°C於微波照射下加熱5小時。蒸發去除溶劑及殘餘物以乙酸乙酯處理。過濾去除無機鹽類及濾液經蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=1:9)獲得3-(N-(2-羥基乙基)甲基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯呈淺褐色油(0.200 g, 0.659 mmol, 57.0%產率, MS/ESI⁺ 326.3 [MNa]⁺)。

步驟4：3-(N-(2-溴乙基)甲基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(72)之製備：

【0168】 於3-(N-(2-羥基乙基)甲基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(0.200 g, 0.659 mmol)及三苯基膦(0.173 g, 0.659 mmol)於無水DCM

(3 ml)之溶液內於氮氣環境下於室溫分成數份添加四溴化碳(219 mg, 0.659 mmol), 及該混合物攪拌30分鐘。於減壓下去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(乙酸乙酯:石油醚=9:1)獲得3-(N-(2-溴乙基)甲基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯呈白色固體(0.150 g, 0.410 mmol, 62.1%產率, MS/ESI⁺ 365.9-367.9 [MH]⁺)。

步驟5: 4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(73)之製備:

【0169】 3-(N-(2-溴乙基)甲基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(0.150 g, 0.410 mmol), 1-甲基哌啶(0.041 g, 0.410 mmol)及碳酸鉀(0.085 g, 0.614 mmol)於乙腈(3 ml)之混合物於130°C於微波照射下加熱3小時。過濾去除不可溶性殘餘物及濾液經蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM:MeOH:aq. 32% NH₄OH=95:5:0.5)獲得4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈淺褐色油(0.140 g, 0.363 mmol, 89%產率, MS/ESI⁺ 386.4 [MH]⁺)。

步驟6: (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物三氟乙酸鹽(68)之製備:

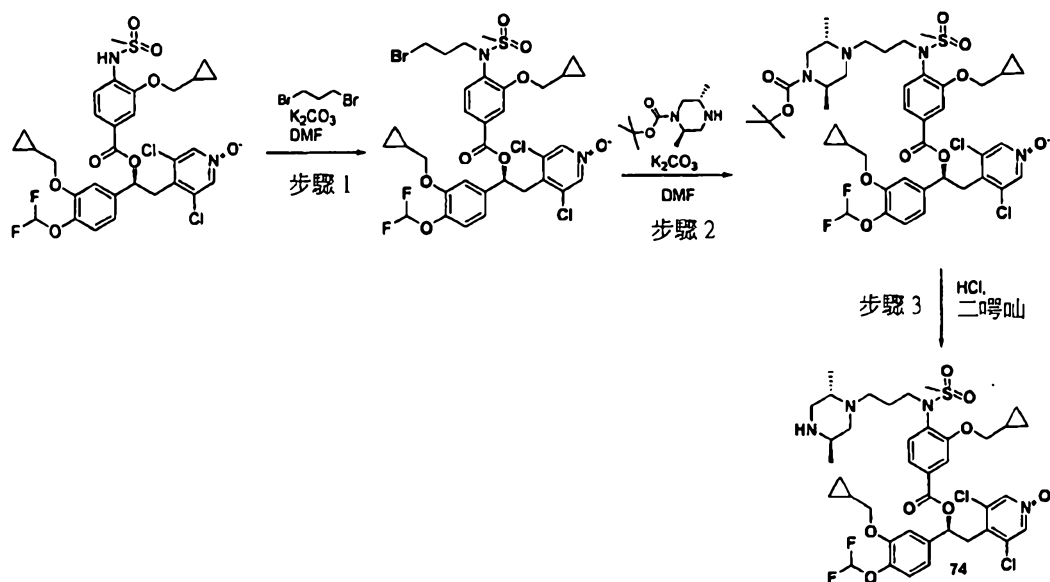
【0170】 4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.140 g, 0.363 mmol)於THF(5 ml)之溶液內添加LiOH·H₂O(0.183 g, 0.436 mmol)於水(0.5 ml)之溶液及混合物於室溫攪拌24小時。於減壓下蒸發去除溶劑。乾固體粗產物與EDC(0.209 g, 1.089 mmol), (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(0.137 g, 0.327 mmol)及DMAP(0.44 g, 0.363 mmol)懸浮於DCM/DMF = 1/1及所得溶液於室溫攪拌隔夜。蒸發去除溶劑及殘餘

物分溶於乙酸乙酯及水性碳酸氫鈉飽和溶液。有機相以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水；於減壓下去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM:MeOH:aq.32% NH₄OH=95:5:0.5)獲得0.150 g期望產物。要求藉製備性HPLC(方法3)進行額外純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物三氟乙酸鹽(白色粉末)(0.068 g, 0.077 mmol, 21.10%產率, LC-MS純度(BPI):99.2%, MS/ESI⁺ 773.36 [MH]⁺, [α_D]=-30.48, c=0.5, DCM)。

[實施例8]

(3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(N-(3-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)丙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(74)之合成

反應式8



步驟1：(S)-4-(2-(4-(N-(3-溴丙基)甲基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二

氯吡啶1-氧化物(75)之合成

【0171】 於(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物7, 1 g, 1.5 mmol)溶解於DMF (10 ml)之溶液內添加1,3-二溴丙烷(1.52 ml, 15 mmol)及K₂CO₃ (414 mg, 3 mmol)及該混合物於40°C攪拌6小時。反應以水稀釋及然後以乙酸乙酯萃取。有機相以水(3x30 ml)洗滌, 以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。固體以乙醚濕磨及過濾獲得700 mg期望產物(產率: 58%)。

MS/ESI⁺ 808.51[MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.28 (s, 2 H), 7.68 (dd, *J*=7.94, 1.76 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 6.92 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.31 (dd, *J*=9.92, 4.63 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 3.99 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 3.86 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H), 3.77 (dd, *J*=14.33, 9.92 Hz, 1 H), 3.56 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H), 3.44 (dd, *J*=14.11, 4.41 Hz, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 1.96 - 2.03 (m, 2 H), 1.34 - 1.46 (m, 1 H), 1.21 - 1.33 (m, 1 H), 0.64 - 0.75 (m, 2 H), 0.54 - 0.63 (m, 2 H), 0.42 - 0.51 (m, 2 H), 0.34 - 0.41 (m, 2 H).

步驟2: 4-((S)-2-(4-(N-(3-((2S,5R)-4-(第三丁氧基甲醯基)-2,5-二甲基哌啶-1-基)丙基)甲基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(76)之合成

【0172】 (S)-4-(2-(4-(N-(3-溴丙基)甲基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(200 mg, 0.21 mmol)於DMF (4 ml)之溶液內添加(2R,5S)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(135 mg, 0.63 mmol)及K₂CO₃

(58 mg, 0.42 mmol), 及該混合物於室溫攪拌隔夜。反應以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以水洗滌, 以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得250 mg粗產物, 其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟3: (3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(N-(3-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)丙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(74)之合成

【0173】 4-((S)-2-(4-(N-(3-((2S,5R)-4-(第三丁氧基甲醯基)-2,5-二甲基哌啶-1-基)丙基)甲基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(250 mg, 0.26 mmol)溶解於鹽酸/二噁吡 4 M及該反應於室溫攪拌6小時。於減壓下蒸發去除溶劑及殘餘物分溶於碳酸氫鈉飽和溶液及乙酸乙酯。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發。所得粗產物藉半製備性HPLC純化獲得150 mg終化合物(產率: 68%)。

MS/ESI⁺ 841.8[MH]⁺

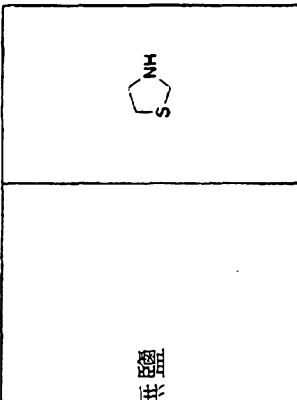
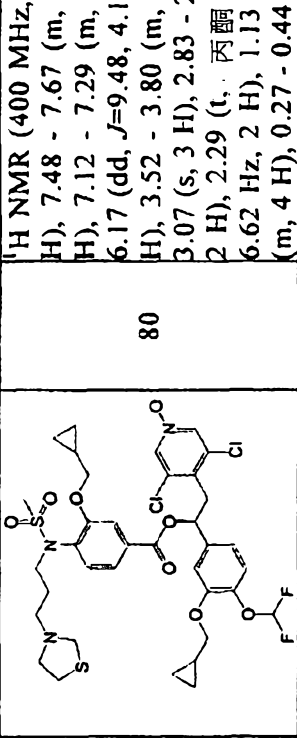
¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.23 (s, 2 H), 7.67 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=1.32 Hz, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 6.91 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.31 (dd, *J*=9.70, 4.41 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 3.98 (d, *J*=6.62 Hz, 2 H), 3.65 - 3.87 (m, 4 H), 3.43 (dd, *J*=14.11, 4.41 Hz, 2 H), 2.93 - 3.07 (d, 3 H), 2.79 (d, *J*=12.79 Hz, 2 H), 2.39 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 - 1.84 (m, 1 H), 1.57 (m, 2 H), 1.32 - 1.47 (m, 1 H), 1.21 - 1.31 (m, 1 H), 1.11 (dd, *J*=6.84, 4.19 Hz, 1 H), 1.01 (d, *J*=6.62 Hz, 1 H), 0.91 (d, *J*=5.73 Hz, 3 H), 0.64 - 0.73 (m, 2 H), 0.55 - 0.63 (m, 2 H), 0.45 (d, *J*=4.41 Hz, 2 H), 0.37 (d, *J*=5.73 Hz, 2 H).

【0174】 表7列舉之化合物係以實施例8, 反應式8, 步驟1-2所述類似的合成步驟及程序, 經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)

與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表7

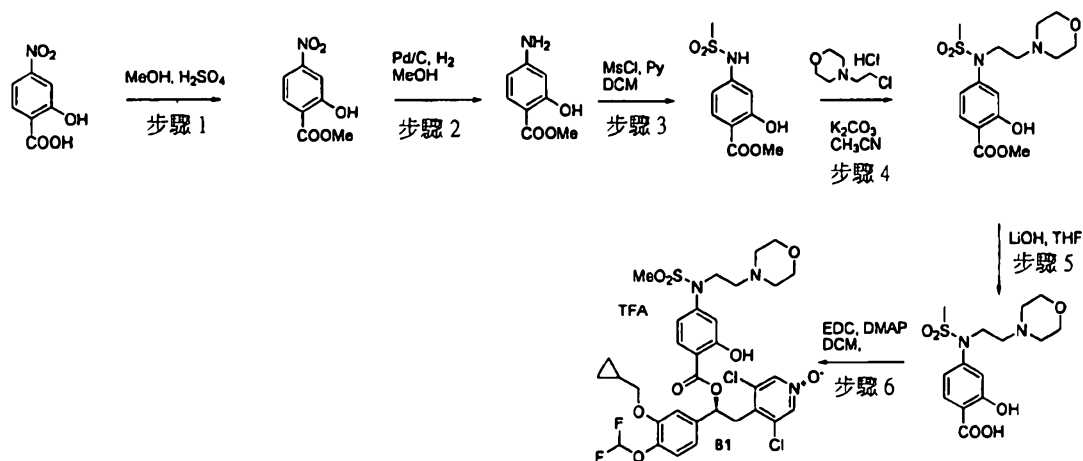
結構式	NMR 特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	鹽名稱	親核劑
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.87 (d, J=8.82 Hz, 2 H), 8.58 (s, 2 H), 7.93 (d, J=7.06 Hz, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 6.01 - 6.26 (m, 1 H), 3.93 (d, J=7.06 Hz, 4 H), 3.24 - 3.61 (m, 8 H), 3.08 (s, 3 H), 2.71 - 2.92 (m, 6 H), 2.51 - 2.53 (s, 3 H), 1.44 - 1.88 (m, 2 H), 1.11 - 1.35 (m, 2 H), 0.50 - 0.70 (m, 4 H), 0.27 - 0.45 (m, 4 H).	827.8	1,5-萘二磺酸	
	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 10.97 - 11.42 (bs, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 1 H), 7.14 - 7.23 (m, 2 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.26 - 6.35 (m, 1 H), 3.90 - 4.08 (m, 12 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 3.24 - 3.49 (m, 7 H), 3.07 (s, 3 H), 1.34 - 1.51 (m, 1 H), 1.17 - 1.33 (m, 1 H), 0.55 - 0.73 (m, 4 H), 0.33 - 0.51 (m, 4 H).	752.3 [M+Na] ⁺	鹽酸鹽	
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.58 (s, 2 H), 7.58 (m, J=8.16, 1.54 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.32 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.03 - 7.12 (m, 2 H), 6.16 (dd, J=9.70, 4.41 Hz, 1 H), 4.45 - 4.65 (bs, 1 H), 3.85 - 4.07 (m, 4 H), 3.52 - 3.70 (m, 3 H), 3.24 - 3.27 (m, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.58 (d, J=11.03 Hz, 2 H), 2.27 (t, J=6.84 Hz, 2 H), 1.93 (t, J=10.14 Hz, 2 H), 1.64 (d, J=9.70 Hz, 2 H), 1.45 (t, J=6.84 Hz, 2 H), 1.11 - 1.37 (m, 4 H), 0.49 - 0.66 (m, 4 H), 0.31 - 0.43 (m, 4 H).	828.1	無鹽	

 <p>Chemical structure of compound 80, featuring a central benzene ring substituted with a morpholine ring, a sulfonamide group, a cyclopropylmethoxy group, and a complex side chain containing a chlorinated pyridine ring, a chlorine atom, and a trifluoromethoxy group.</p>	80	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.57 (s, 2 H), 7.48 - 7.67 (m, 2 H), 7.40 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.12 - 7.29 (m, 2 H), 7.02 - 7.12 (m, 2 H), 6.17 (dd, J=9.48, 4.19 Hz, 1 H), 3.84 - 4.04 (m, 6 H), 3.52 - 3.80 (m, 3 H), 3.35 - 3.42 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.83 - 2.94 (m, 2 H), 2.64 - 2.82 (m, 2 H), 2.29 (t, 丙酮 Hz, 2 H), 1.47 (qd, J=6.76, 6.62 Hz, 2 H), 1.13 - 1.38 (m, 2 H), 0.45 - 0.65 (m, 4 H), 0.27 - 0.44 (m, 4 H)	816.0	無鹽	 <p>Chemical structure of morpholine, a six-membered heterocyclic ring containing one oxygen and one nitrogen atom.</p>
---	----	---	-------	----	--

[實施例9]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羥基-4-(N-(2-(咪啉-4-鎊)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物2,2,2-三氟乙酸鹽(化合物81)之合成

反應式9



步驟1：2-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯(82)之製備：

【0175】 於2-羥基-4-硝基苯甲酸(3 g, 16.38 mmol)於MeOH (150 ml)於0°C冷卻(冰/水浴)之溶液內逐滴添加濃硫酸(15 ml)。反應溫熱至室溫然後於80°C加熱16小時。於減壓下部分去除甲醇及加水至該混合物。形成的淡黃色沈澱經過濾出及以大量水洗滌。乾燥後獲得2-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯呈淡黃色固體(3.03 g, 15.37 mmol, 94%產率, UPLC-MS純度：98%，MS/ESI⁺非可檢測[MH]⁺)。

步驟2：4-胺基-2-羥基苯甲酸甲酯(83)之製備

【0176】 於500毫升巴爾瓶內添加2-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯(1.3 g, 6.59 mmol)至10% Pd/C (100 mg)於MeOH (40 ml)之懸浮液內。反應於氫氣環境(30 psi)下振搖1小時。通過矽藻土墊過濾催化劑及母液於減壓下蒸發。獲得4-胺基-2-羥基苯甲酸甲酯呈黃色固體(1.08 g, 6.46

mmol, 98%產率, UPLC-MS純度: 100%, MS/ESI⁺ 167.9 [MH]⁺。

步驟3: 2-羥基-4-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(84)之製備

【0177】 於4-胺基-2-羥基苯甲酸甲酯(1.08 g, 6.46 mmol)於DCM(100 ml)之溶液內於室溫添加吡啶(1.043 ml, 12.92 mmol)及甲烷磺醯氯(0.600 ml, 7.75 mmol)。反應於同溫攪拌48小時。添加2 N HCl至混合物, 有機相經分離, 脫水(硫酸鈉), 過濾及於減壓下蒸發。獲得2-羥基-4-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈桃紅色固體(0.87 g, 3.55 mmol, 54.9%產率, UPLC-MS純度: 95%, MS/ESI⁺ 245.8, 167.9 [MH]⁺)及未經進一步純化及就此用於隨後反應。

步驟4: 2-羥基-4-(N-(2-(咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(85)之製備

【0178】 於2-羥基-4-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.435 g, 1.774 mmol)於乙腈(50 ml)之溶液內於室溫添加碳酸鉀(0.368 g, 2.66 mmol)。該反應於同溫攪拌10分鐘, 然後一次添加4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(0.330 g, 1.774 mmol)。懸浮液於80°C攪拌隔夜。於減壓下去除乙腈及剩餘粗產物分溶於飽和水性氯化銨溶液及DCM。有機相經分離及水相經中和及以DCM萃取。組合有機相經脫水(硫酸鈉), 過濾及於減壓下蒸發。於二氧化矽凝膠藉急速層析術純化(DCM:MeOH 95:5)獲得2-羥基-4-(N-(2-(咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈淡黃色油(0.21 g, 0.586 mmol, 33.0%產率, UPLC-MS純度: 95%, MS/ESI⁺ 358.9 [MH]⁺)。

步驟5: 2,2,2-三氟乙酸4-(2-(N-(4-羧基-3-羥基苯基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎊(86)之製備

【0179】 1 M氫氧化鋰(1.172 ml, 1.172 mmol)添加至2-羥基

-4-(N-(2-(咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.21 g, 0.586 mmol)於THF:MeOH (4:1)混合物(20 ml)之溶液內。該反應於80°C攪拌16小時。於減壓下蒸發去除溶劑。藉反相製備性HPLC純化獲得2,2,2-三氟乙酸4-(2-(N-(4-羧基-3-羥基苯基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎊呈白色固體(0.1 g, 0.218 mmol, 37.2%產率, UPLC-MS純度: 100%, MS/ESI⁺ 345.0 [MH]⁺)。

步驟6: (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羥基-4-(N-(2-(咪啉-4-鎊)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物2,2,2-三氟乙酸鹽(81)之製備:

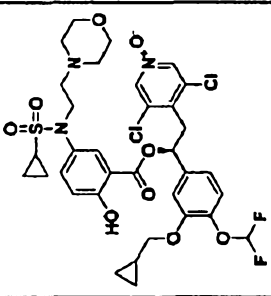
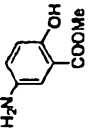
【0180】 於2,2,2-三氟乙酸4-(2-(N-(4-羧基-3-羥基苯基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎊(0.1 g, 0.218 mmol)於DCM (10 ml)之溶液內, 於室溫添加化合物3 (0.092 g, 0.218 mmol), EDC (0.042 g, 0.218 mmol)及DMAP (0.053 g, 0.436 mmol)。反應於同溫攪拌隔夜。添加2 N HCl至該反應及有機相經分離, 脫水(硫酸鈉), 過濾及於減壓下蒸發。所得粗產物藉反相製備性HPLC純化。獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-羥基-4-(N-(2-(咪啉-4-鎊)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物2,2,2-三氟乙酸鹽呈灰白色固體(0.032 g, 0.037 mmol, 17.04%產率, LC-MS純度: 100%, MS/ESI⁺ 746.22 [MH]⁺, [α_D]=-37.84, c=0.5, MeOH)。

【0181】 表8列舉之化合物係以實施例9, 反應式9所述類似的合成步驟及程序, 經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。

表 8

結構式	化合物	[α] _D	NMR NMR特徵化及 MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	鹽名稱	磺醯氯	羧酸
	87	-16.65, c=0.46, MeOH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.34 (s, 1 H) 8.52 (s, 2 H) 7.79 - 7.87 (m, 1 H) 7.55 (ddd, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 7.20 (d, 1 H) 7.07 (dd, 1 H) 6.99 (dd, 1 H) 7.07 (t, 1 H) 6.21 (dd, 1 H) 3.95 (dd, 1 H) 3.89 (dd, 1 H) 3.56 - 3.81 (m, 3 H) 3.49 (t, 4 H) 3.35 (dd, 1 H) 3.03 (s, 3 H) 2.22 - 2.41 (m, 6 H) 1.10 - 1.37 (m, 1 H) 0.48 - 0.70 (m, 2 H) 0.25 - 0.47 (m, 2 H) [MH] ⁺ 746.16	無鹽	MeSO ₂ Cl	
	88	-39.63, c=0.49, MeOH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.84 (br. s, 1 H) 9.65 (br. s, 1 H) 8.58 (s, 2 H) 8.08 (dd, 1 H) 7.66 (dd, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.22 (d, 1 H) 7.11 (dd, 1 H) 7.08 (t, 1 H) 7.07 (t, 1 H) 6.22 (dd, 1 H) 3.94 (d, 2 H) 3.82 - 3.92 (m, 4 H) 3.69 (dd, 1 H) 3.37 (dd, 1 H) 3.12 - 3.64 (m, 8 H) 3.09 (s, 3 H) 1.17 - 1.30 (m, 1 H) 0.46 - 0.65 (m, 2 H) 0.25 - 0.45 (m, 2 H) [MH] ⁺ 746.16	三氟乙酸鹽	MeSO ₂ Cl	
	89		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.33 (s, 1 H) 8.53 (s, 2 H) 7.82 (d, J=2.65 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.82, 2.65 Hz, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 6.97 (d, J=8.82 Hz, 1 H) 6.20 (dd, J=9.26, 4.41 Hz, 1 H) 3.85 - 3.97 (m, 2 H) 3.68 - 3.82 (m, 2 H) 3.62 (dd, J=14.11, 9.26 Hz, 1 H) 3.46 (t, J=4.41 Hz, 4 H) 3.36 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 3.12 (dd, J=7.06, 4.85 Hz, 2 H) 2.23 - 2.39 (m, 6 H) 1.21 - 1.27 (m, 1 H) 1.08 (d, J=7.50 Hz, 1 H) 0.51 - 0.65 (m, 4 H) 0.28 - 0.41 (m, 4 H) [MH] ⁺ 786.0	甲酸鹽		

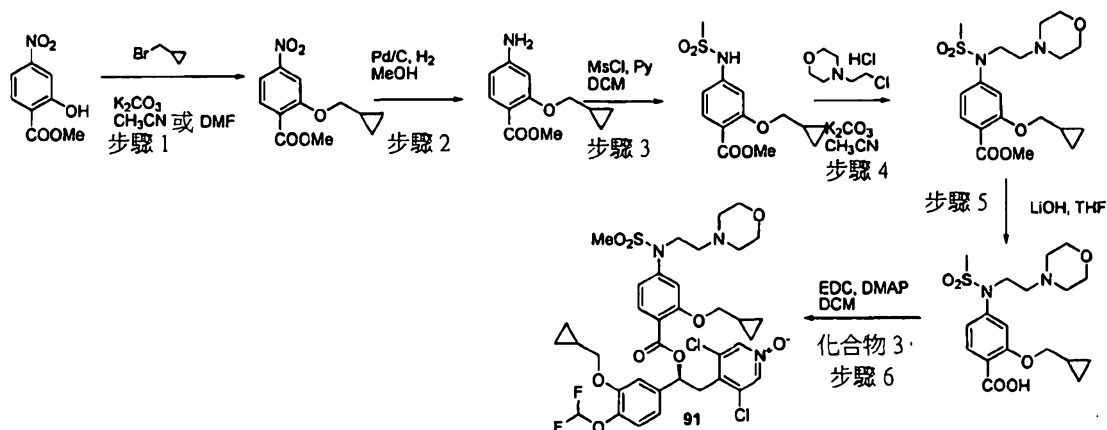


 <p>90</p>		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.41 (s, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.79 - 7.94 (m, 1 H), 7.40 - 7.64 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 6.93 - 7.01 (m, 1 H), 6.09 - 6.27 (m, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 2 H), 3.67 - 3.83 (m, 2 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.48 (t, J=4.41 Hz, 4 H), 3.29 (m, 1 H), 2.72 - 2.86 (m, 1 H), 2.32 (m, 6 H), 1.16 - 1.33 (m, 1 H), 0.92 - 1.01 (m, 2 H), 0.73 - 0.82 (m, 2 H), 0.52 - 0.61 (m, 2 H), 0.24 - 0.40 (m, 2 H) [MH] ⁺ 771.9	無鹽	SO ₂ Cl	
---	--	---	----	--------------------	---

[實施例10]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(2-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-(咪啉-4-鎊)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基吡啶1-氧化物(化合物91)之製備

反應式10



步驟1：2-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯甲酸甲酯(92)之製備

【0182】 於2-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯(0.5 g, 2.54 mmol)於CH₃CN(30 ml)之溶液內，於室溫添加碳酸鉀(0.701 g, 5.07 mmol)。該反應於同溫攪拌15分鐘然後添加(溴甲基)環丙烷(0.372 ml, 3.80 mmol)。反應加熱至80°C及攪拌48小時。於減壓下去除溶劑及粗產物分溶於氯化銨飽和溶液及DCM。有機相經分離，脫水(硫酸鈉)，過濾及於減壓下蒸發。獲得2-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯甲酸甲酯呈淡黃色固體(0.49 g, 1.950 mmol, 77%產率，MS/ESI⁺非可檢測[MH]⁺)及未經進一步純化即用於次一步驟。

步驟2：4-胺基-2-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(93)之製備：

【0183】 於250 ml巴爾瓶內，2-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯甲酸甲

酯(0.49 g, 1.950 mmol)添加至10% Pd/C (0.05 g, 2.070 mmol)於MeOH (40 ml)之懸浮液內。反應於氫氣氣氛(30 psi)下振搖1小時。藉過濾去除催化劑及溶液於減壓下蒸發。獲得4-胺基-2-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯呈無色油(0.27 g, 1.220 mmol, 62.6%產率, MS/ESI⁺ 221.9, 243.9 [MH]⁺)及未經進一步純化即用於次一步驟。

步驟3：2-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(94)之製備：

【0184】 於4-胺基-2-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(0.27 g, 1.220 mmol)於DCM(20 ml)之溶液內，於室溫添加吡啶(0.197 ml, 2.441 mmol)及甲烷磺醯氯(0.113 ml, 1.464 mmol)。反應於同溫及於氮下攪拌3日。添加2 N HCl至該混合物，分離有機相，經脫水(硫酸鈉)，過濾及蒸發至乾。獲得2-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈淡黃色油(0.35 g, 1.169 mmol, 96%產率, MS/ESI⁺ 300.0 [MH]⁺)及未經進一步純化即用於次一步驟。

步驟4：2-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(95)之製備：

【0185】 於2-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.35 g, 1.169 mmol)於乙腈(20 ml)之溶液內於室溫添加碳酸鉀(0.323 g, 2.338 mmol)及如此所得懸浮液於同溫攪拌10分鐘。添加4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(0.326 g, 1.754 mmol)及該混合物於80°C加熱20小時。於減壓下去除溶劑及粗產物化合物分溶於水及DCM。有機層經分離，脫水(硫酸鈉)，過濾及蒸發至乾。獲得2-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈淡黃色油(0.42 g, 1.018 mmol, 87%產率, MS/ESI⁺ 412.9 [MH]⁺)及未經進一步純化即用於次一步驟。

步驟5：2,2,2-三氟乙酸4-(2-(N-(4-羧基-3-(環丙基甲氧基)苯基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎂(96)之製備

【0186】 於2-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.42 g, 1.018 mmol)於THF(30 ml)之溶液內，添加1 M氫氧化鋰(2.036 ml, 2.036 mmol)。反應於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑及剩餘粗產物藉反相製備性HPLC純化。獲得2,2,2-三氟乙酸4-(2-(N-(4-羧基-3-(環丙基甲氧基)苯基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎂呈無色沾黏性油(0.19 g, 0.371 mmol, 36.4%產率, MS/ESI⁺ 398.9 [MH]⁺)。

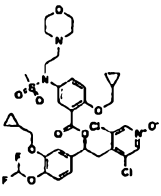
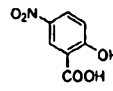
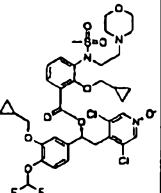

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(2-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-(咪啉-4-鎂)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基吡啶1-氧化物(91)之製備：

【0187】 於2,2,2-三氟乙酸4-(2-(N-(4-羧基-3-(環丙基甲氧基)苯基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎂(0.19 g, 0.371 mmol)於DCM (20 ml)內於室溫添加(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(0.171 g, 0.408 mmol), EDC(0.071 g, 0.371 mmol)及DMAP (0.091 g, 0.741 mmol)。該反應於同溫攪拌16小時。添加2 N HCl, 有機相經分離, 脫水(硫酸鈉), 過濾及於減壓下蒸發。粗產物藉製備性HPLC(方法1)純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(2-(環丙基甲氧基)-4-(N-(2-(咪啉-4-鎂)乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物呈灰白色固體(0.04 g, 0.044 mmol, 11.80%產率, MS/ESI⁺ 800.23 [MH]⁺, [α_D]=-8.8, c=0.5, MeOH)。

【0188】 表9列舉之化合物係以實施例10反應式10所述類似的合

成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。

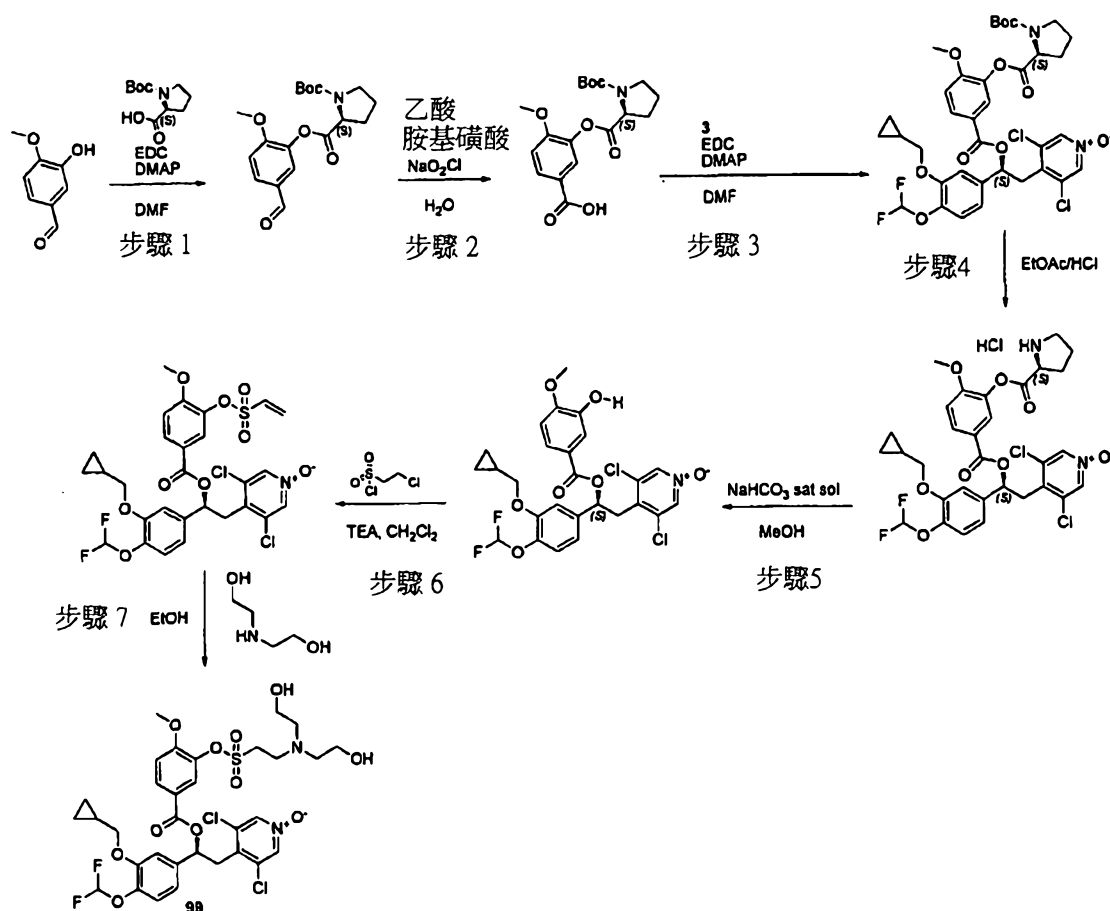
表9

結構式	化合物	$[\alpha_D]$	NMR 特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	鹽名稱	羧酸
	97	-11.44, c=0.50, MeOH	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.65 (br. s., 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.67 (d, 1 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.09 - 7.25 (m, 4 H), 7.06 (t, 1 H), 6.18 (dd, 1 H), 3.79 - 4.10 (m, 8 H), 3.40 - 3.76 (m, 6 H), 3.09 - 3.26 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 1.04 - 1.31 (m, 2 H), 0.49 - 0.68 (m, 4 H), 0.21 - 0.46 (m, 4 H)	800.34	三氟乙酸鹽	
	98	-18.20, c=0.42, DCM	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.68 (br. s., 1 H) 8.58 (s, 2 H) 7.71 (dd, 1 H) 7.67 (dd, 1 H) 7.27 (t, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.09 (dd, 1 H) 7.08 (t, 1 H) 6.19 (dd, 1 H) 3.86 - 3.99 (m, 8 H) 3.48 - 3.70 (m, 5 H) 3.34 (dd, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 2.94 - 3.29 (m, 4 H) 1.14 - 1.23 (m, 1 H) 0.98 - 1.14 (m, 1 H) 0.53 - 0.67 (m, 2 H) 0.40 - 0.53 (m, 2 H) 0.26 - 0.40 (m, 2 H) -0.03 - 0.19 (m, 2 H)	800.27	三氟乙酸鹽	

[實施例11]

(S)-4-(2-(3-(2-(貳(2-羥基乙基)胺基)乙基磺醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(99)之合成

反應式11



步驟1：(S)-2-(5-甲醯基-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1,2-二羧酸1-第三丁基酯(105)之合成

【0189】 3-羥基-4-甲氧基苄醛(200 mg, 1.315 mmol)溶解於DMF(5 ml)接著添加(S)-1-(第三丁氧基甲醯基)吡咯啉-2-羧酸(290 mg, 1.347 mmol), 及DMAP (50 mg, 0.410 mmol)。反應經音振處理30分鐘及於室溫攪拌約2小時。於該時間後, 反應以碳酸鉀(50 ml)稀釋及以二異丙基醚(50 ml)萃取。有機萃取物以碳酸鉀濃溶液洗滌(6x50 ml)。該溶液以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑獲得400 mg期望產物(產率=87%)。

步驟2：(S)-3-(1-(第三丁氧基甲醯基)吡咯啉-2-甲醯基氧基)-4-甲氧基苯甲酸(104)之合成

【0190】 (S)-2-(5-甲醯基-2-甲氧基苯基)吡咯啉-1,2-二羧酸1-第

三丁基酯(380 mg, 1.088 mmol)溶解於乙酸及藉冰浴冷卻至0°C。添加胺基磺酸(106 mg, 1.088 mmol)接著逐滴添加預先溶解於水(0.5 mL)之亞氯酸鈉(180 mg, 1.990 mmol)。該反應於室溫攪拌隔夜，以水(30 mL)稀釋及以乙酸乙酯(40 mL)萃取。於減壓下去除溶劑及油性殘餘物以氯仿及己烷(10:90)溶劑系統濕磨獲得白色固體。固體於真空烤爐內乾燥隔夜前經過濾及以水(100 mL)洗滌獲得300 mg標題化合物(產率75%)。

步驟3：4-((S)-2-(3-((S)-1-(第三丁氧基甲醯基)吡咯啉-2-甲醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啉1-氧化物(103)之合成

【0191】 於實施例4反應式4步驟4之相同條件及實驗程序下偶合化合物3至(S)-3-(1-(第三丁氧基甲醯基)吡咯啉-2-甲醯基氧基)-4-甲氧基苯甲酸獲得相對應酯衍生物，定量產率。

步驟4：3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-((S)-吡咯啉-2-甲醯基氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啉1-氧化物鹽酸鹽(102)之合成

【0192】 4-((S)-2-(3-((S)-1-(第三丁氧基甲醯基)吡咯啉-2-甲醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啉1-氧化物(103) (620 mg; 0.808 mmol)溶解於HCl/AcOEt 4 M (2.0 ml)及於室溫攪拌2小時。於減壓下去除溶劑獲得粗產物，粗產物從乙酸乙酯：己烷(1:2)再結晶。固體經過濾獲得標題化合物(480 mg; 產率 = 89%)。MS/ESI⁺ 667.1 [MH]⁺。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.29 (s, 2 H), 7.90 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.12 - 7.23 (m, 1 H), 6.93 - 7.10 (m, 3 H), 6.39 - 6.85 (m, 1 H, CHF_2), 6.20 (dd, $J=9.78, 3.91$ Hz, 1 H), 4.83 (br. s., 1 H), 3.77 - 3.96 (m, 5 H), 3.53 - 3.76 (m, 2 H), 3.34 (d, $J=11.35$ Hz, 1 H), 1.80 - 2.70 (m, 6 H), 1.27 (d, $J=4.30$ Hz, 1 H), 0.58 - 0.75 (m, 2 H), 0.37 (q, $J=5.09$ Hz, 2 H).

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(101)之合成

【0193】 3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-((S)-吡咯啶-2-甲醯基氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(150.0 mg; 0.2 mmol)溶解於MeOH (2.0 ml)接著添加碳酸氫鈉飽和溶液(2.0 ml)。溶液於室溫攪拌5小時。於減壓下蒸發去除甲醇及水相以HCl 1M (50 ml)酸化及然後以乙酸乙酯萃取(50 ml; x3)。有機萃取物以硫酸鈉(1.0 g)脫水及於減壓下去除溶劑獲得100.0 mg期望產物呈白色粉末(產率 = 78.0%)。

MS/ESI⁺ 570.366 [MH]⁺。

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(乙基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(100)之合成

【0194】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(30 mg, 0.05 mmol)溶解於DCM (2.5 ml)，然後添加TEA (8.4 μ l, 0.06 mmol)及2-氯乙烷磺醯氯(6.3 μ l, 0.06 mmol)，及該混合物於室溫攪拌30分鐘。反應以DCM稀釋及以HCl 1 N (2x10 ml)洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得30 mg粗產物，其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟7：(S)-4-(2-(3-(2-(貳(2-羥基乙基)胺基)乙基磺醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(99)之合成

【0195】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(乙烯基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(30 mg, 0.045 mmol)溶解於EtOH (1.5 ml)，及然後添加二乙醇胺(9.5 μ l, 0.09 mmol)，及該反應於室溫攪拌30分鐘。於減壓下去除溶劑及粗產物藉半製備性HPLC純化獲得20 mg終產物。(產率=59%) MS/ESI⁺ 765.3 [MH]⁺, 787.2 [MNa]⁺

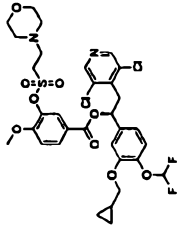

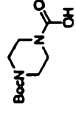
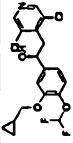
¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.27 (s, 2 H), 7.93 - 8.07 (m, 2 H), 7.27 - 7.35 (m, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 1 H), 6.91 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.31 (dd, $J=9.70, 4.41$ Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.98 (dd, $J=6.62, 3.97$ Hz, 2 H), 3.65 - 3.82 (m, 3 H), 3.53 - 3.62 (m, 4 H), 3.43 (dd, $J=14.11, 4.41$ Hz, 1 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 2.72 - 2.78 (m, 4 H), 1.27 (m, 1 H), 0.60 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H), 0.34 - 0.42 (m, 2 H).

【0196】 表10列舉之化合物係以實施例11反應式11步驟1-3、5-7所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表10

結構式	化合物	NMR 特徵化及 MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	鹽化	親核劑	羧酸	醇
	106	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮-d ₆) δ ppm 13.28 - 13.72 (m, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 7.97 - 8.08 (m, 2 H), 7.27 - 7.39 (m, 2 H), 7.12 - 7.25 (m, 2 H), 6.68-6.91- 7.11 (t, 1 H, CHF ₂), 6.31 (dd, J=9.30, 4.74 Hz, 1 H), 4.24 - 4.41 (m, 2 H), 4.11 (s, 3 H), 4.00 (dq, J=6.93, 3.51 Hz, 2 H), 3.65 - 3.80 (m, 3 H), 3.46 (dd, J=14.04, 4.56 Hz, 1 H), 1.10 - 1.34 (m, 1 H), 0.50 - 0.65 (m, 2 H), 0.38 (q, J=4.81 Hz, 2 H). [MH] ⁺ 705.2	鹽酸鹽		步驟 1: 作為 羧酸, 使用 	
	107	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮-d ₆) δ ppm 8.31 (s, 2 H), 7.99 - 8.10 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.26 - 6.34 (m, 1 H), 4.33 - 4.45 (m, 2 H), 3.94 - 4.20 (m, 9 H), 3.69 - 3.83 (m, 3 H), 3.56 - 3.66 (m, 2 H), 3.40 (m, 3 H), 1.24 - 1.34 (m, 1 H), 0.52 - 0.67 (m, 2 H), 0.32 - 0.48 (m, 2 H). [MH] ⁺ 747.2	鹽酸鹽		步驟 1: 作為 羧酸, 使用 	

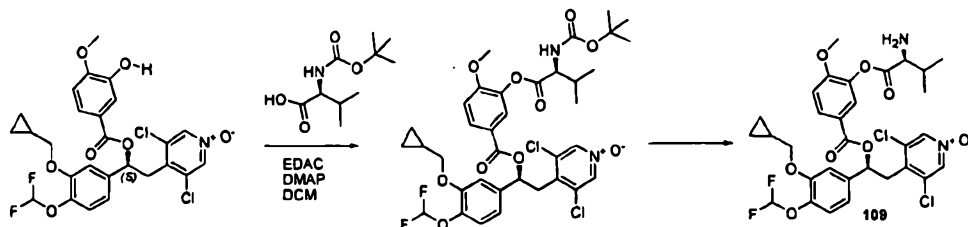


	<p style="text-align: center;">108</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.51 (s, 2 H), 7.90 - 8.06 (m, 2 H), 7.30 (dd, J=5.07, 3.31 Hz, 2 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 6.71 - 7.11 (t, 1 H, CHF₂), 6.38 (dd, J=9.92, 4.19 Hz, 1 H), 3.91 - 4.11 (m, 5 H), 3.84 (dd, J=13.89, 9.92 Hz, 1 H), 3.57 - 3.70 (m, 6 H), 3.51 (dd, J=13.67, 4.41 Hz, 1 H), 2.91 - 3.02 (m, 2 H), 2.47 - 2.55 (m, 4 H), 1.22 - 1.38 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=8.16, 1.54 Hz, 2 H), 0.32 - 0.45 (m, 2 H). [MH]⁺ 731.2</p>	<p style="text-align: center;">無鹽</p>		<p>步驟1: 作為 羧酸, 使用</p> 	
---	---	--	---------------------------------------	---	--	---

[實施例12]

4-((S)-2-(3-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物鹽酸鹽(化合物109)之合成

反應式12



步驟1：4-((S)-2-(3-((S)-2-(第三丁氧基甲醯基胺基)-3-甲基丁醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(110)之合成

【0197】 於實施例10反應式10步驟6之相同條件及實驗程序下，(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(20 mg, 0.035 mmol)(化合物101，如實施例11反應式11步驟1-5所述獲得)偶合至(S)-Boc-纈胺酸(20 mg, 0.092 mmol)，獲得相對應酯衍生物，定量產率。MS/ESI⁺ 768.2 [MH]⁺。

步驟2：4-((S)-2-(3-((S)-2-胺基-3-甲基丁醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物鹽酸鹽(109)之合成

【0198】 4-((S)-2-(3-((S)-2-(第三丁氧基甲醯基胺基)-3-甲基丁醯基氧基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)

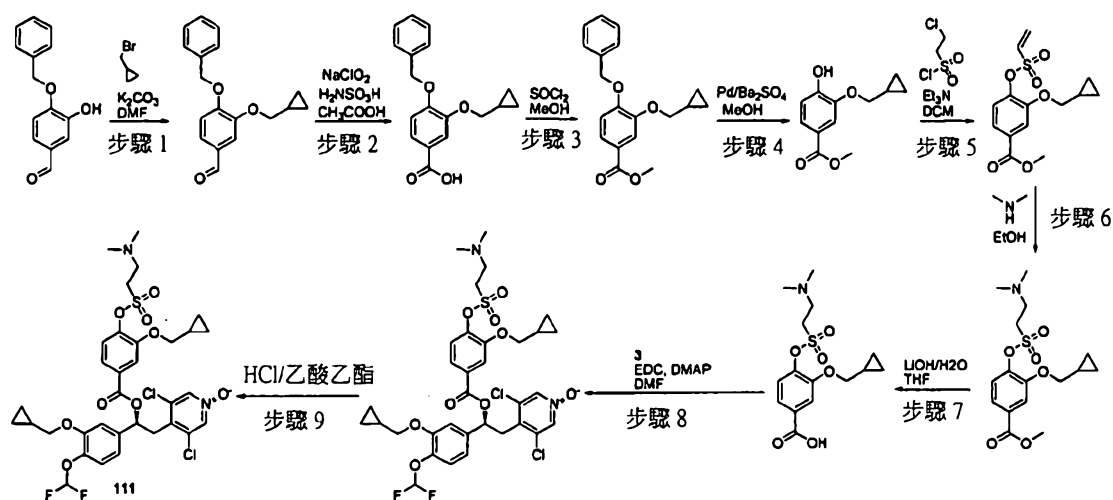
苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(20 mg, 0.026 mmol)進行脫保護反應(如實施例11反應式11步驟4所述)獲得期望產物(15 mg, 0.021 mmol, 產率81%)。MS/ESI⁺ 669.07 [MH]⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d₃) δ ppm 9.22 (br. s., 3 H), 8.40 (s, 2 H), 7.73 - 7.93 (m, 2 H), 7.15 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 7.01 (m, 1 H), 6.93 (d, J=8.61 Hz, 1 H), 6.38-6.61-6.83 (t, 1 H, CHF₂), 6.20 (dd, J=9.20, 4.50 Hz, 1 H), 4.27 (br. s., 1 H), 3.80 - 3.98 (m, 5 H), 3.62 (d, J=4.30 Hz, 1 H), 3.33 (d, J=10.17 Hz, 1 H), 2.51 - 2.75 (m, 1 H), 1.13 - 1.34 (m, 7 H), 0.53 - 0.71 (m, 2 H), 0.29 - 0.45 (m, 2 H).

[實施例13]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基氨基)乙基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(111)之合成

反應式13



步驟1：4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醛(119)之合成

【0199】 4-(苄基氧基)-3-羥基苄醛(640 mg, 2.8 mmol)溶解於DMF (5 ml), 然後添加碳酸鉀(774 mg, 5.6 mmol)及(溴甲基)環丙烷(544 μl, 5.6 mmol), 及該混合物於90°C攪拌2小時。反應以乙醚稀釋及有機相以

碳酸氫鈉飽和溶液、水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得750 mg期望產物(產率95%)。

步驟2：4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸(118)之合成

【0200】 4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸係遵照實施例11反應式11步驟2所述程序得自化合物4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醛。

步驟3：4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(117)之合成

【0201】 4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸(300 mg, 1 mmol)溶解於MeOH (6 ml)，然後添加亞磺醯氯(109 μ l, 1.05 mmol)，及該混合物於70°C攪拌2小時。去除溶劑，粗產物於石油醚濕磨及過濾獲得200 mg期望產物(產率64%)。

步驟4：3-(環丙基甲氧基)-4-羥基苯甲酸甲酯(116)之合成

【0202】 4-(苄基氧基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(200 mg, 0.64 mmol)溶解於MeOH，然後添加Pd/Ba₂SO₄ 5% (136 mg, 0.064 mmol)，及該混合物於巴爾裝置上於35 psi氫壓下振搖1小時。於矽藻土墊上過濾去除催化劑及於減壓下蒸發去除溶劑獲得130 mg期望產物(產率91%)。

步驟5：3-(環丙基甲氧基)-4-(乙烯基磺醯基氧基)苯甲酸甲酯(115)之合成

【0203】 3-(環丙基甲氧基)-4-(乙烯基磺醯基氧基)苯甲酸甲酯係遵照實施例11反應式11步驟6所述程序得自3-(環丙基甲氧基)-4-羥基苯甲酸甲酯。

步驟6：3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲酸甲酯(114)之合成

【0204】 3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲酸甲酯係遵照實施例11反應式11步驟7所述程序使用二乙基胺置換二乙醇胺而得自3-(環丙基甲氧基)-4-(乙烯基磺醯基氧基)苯甲酸甲酯。

步驟7：3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲酸(113)之合成

【0205】 3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲酸甲酯(190 mg, 0.53 mmol)溶解於THF (3 ml)，然後添加LiOH 1 N (2 ml)，及該混合物於室溫攪拌2日。反應混合物藉添加HCl 1 N酸化至pH:7及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發。粗產物藉半製備性HPLC純化獲得47 mg終產物(產率：26%)。

步驟8：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(112)之合成

【0206】 標題化合物係遵照實施例2步驟1所述程序得自3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲酸。

步驟9：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(111)之合成

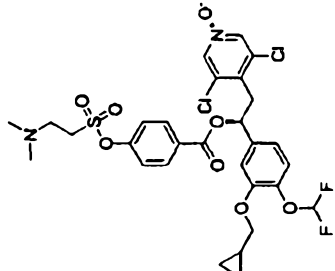
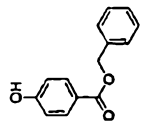
【0207】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(10 mg, 0.013 mmol)溶解於鹽酸/乙酸乙酯溶液(500 μ l)及維持於室溫2小時然後去除溶劑。粗產物於真空烤爐內乾燥獲得10 mg終產物。

MS/ESI⁺ 745.2 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 13.29 - 13.80 (bs, 1 H), 8.29 (s, 2 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.57 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 6.61 (t, 1 H, CHF₂), 6.32 (dd, $J=9.70, 4.41$ Hz, 1 H), 4.26 - 4.42 (m, 2 H), 4.11 (d, $J=7.06$ Hz, 2 H), 3.99 (d, $J=6.62$ Hz, 2 H), 3.76 (dd, $J=9.04, 5.07$ Hz, 3 H), 3.44 (dd, $J=14.11, 4.41$ Hz, 1 H), 2.05 - 2.10 (m, 6 H), 1.39 - 1.53 (m, 1 H), 1.22 - 1.34 (m, 1 H), 0.63 - 0.73 (m, 2 H), 0.55 - 0.63 (m, 2 H), 0.44 - 0.52 (m, 2 H), 0.34 - 0.41 (m, 2 H).

【0208】 表11列舉之化合物係以實施例13反應式13步驟5-8所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

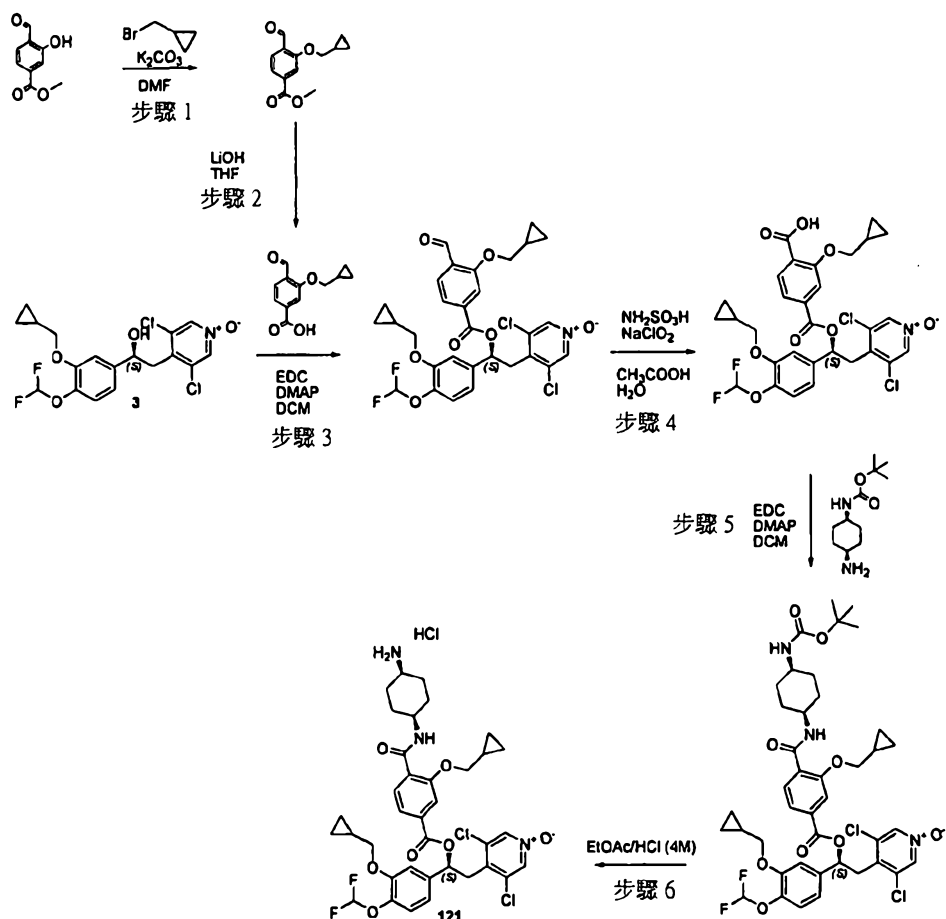
表11

結構式	化合物	鹽名稱	NMR 特徵化及 MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	羧酸	合成程序
	120	甲酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ ppm 8.16 (s, 2 H), 8.08 (d, J=8.51 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=8.51 Hz, 2 H), 7.19 (d, J=7.92 Hz, 1 H), 6.98 - 7.10 (m, 2 H), 6.63 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.27 (dd, J=9.98, 4.11 Hz, 1 H), 3.90 (d, J=6.75 Hz, 2 H), 3.70 (dd, J=14.23, 10.12 Hz, 1 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 3.33 (dd, J=14.23, 4.26 Hz, 1 H), 2.86 - 3.03 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 1.17 - 1.38 (m, 1 H), 0.60 - 0.72 (m, 2 H), 0.32 - 0.44 (m, 2 H). [MH] ⁺ 675.5		步驟 7: 替代酯水解, 進行以 Pd/C 5% 於 MeOH 之脫苄基化。

[實施例14]

4-((S)-2-(4-((1*s*,4*R*)-4-胺基環己基胺基甲醯基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物鹽酸鹽(121)之合成

反應式14



步驟1：3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(125)之合成

【0209】 於4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(50 mg, mmol)於DMF (1 ml)之溶液內於室溫添加環丙基溴(0.5 ml, mmol)及碳酸鉀(50 mg, mmol)。反應於60°C攪拌3小時，然後倒入水中及水相以乙酸乙酯萃取兩次。組合有機相以硫酸鈉脫水，及於減壓下去除溶劑獲得50 mg標題化合物(mmol, 產率%)，其未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺

180.04 [MH]⁺。

步驟2：3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸(126)之合成

【0210】 於3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(50 mg, mmol)於THF (2 ml)之溶液內添加LiOH 1 M (1 ml)及該混合物於室溫攪拌隔夜。

【0211】 添加HCl 1 M而沈澱產物，產物經過濾獲得期望化合物(50 mg, mmol)，其未經進一步純化即用於次一步驟。

MS/ESI⁺ 234.09 [MH]⁺。

步驟3：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(124)之合成

【0212】 化合物3(200.0 mg, 0.48 mmol)及3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸(200.0 mg, 0.9 mmol)溶解於DCM (20 ml)，其後添加DMAP (100.0 mg, 0.82 mmol)及EDC-HCl (200 mg, 1.04 mmol)。反應於室溫攪拌3小時及然後以水(50 ml)稀釋及以DCM(50 ml)萃取。有機相以HCl 1 N洗滌及以氯化鈉飽和溶液洗滌。所得有機萃取物以硫酸鈉脫水，及於減壓下去除溶劑獲得200 mg標題化合物(產率 = 67.5%)呈黃色油。
MS/ESI⁺ 622.44 [MH]⁺。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d₃) δ ppm 10.59 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.84 - 7.96 (m, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 6.96 - 7.12 (m, 2 H), 6.41-6.63-6.85 (t, 1 H, CHF₂), 6.20 - 6.34 (m, 1 H), 3.85 - 4.12 (m, 4 H), 3.59 - 3.76 (m, 1 H), 3.26 - 3.40 (m, 1 H), 1.21 - 1.41 (m, 2 H), 0.52 - 0.77 (m, 4 H), 0.29 - 0.46 (m, 4 H).

步驟4：(S)-4-(2-(4-羧基-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環

丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(123)之合成

【0213】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(200.0 mg, 0.32 mmol)溶解於乙酸(4 ml)及冷卻至0°C(冰/水浴)。添加胺基磺酸(46.8 mg, 0.48 mmol)接著逐滴添加預先溶解於水(0.5 mL)之亞氯酸鈉(34.9 mg, 0.386 mmol)。反應於室溫攪拌3小時。加水及水相以乙酸乙酯萃取。於減壓下去除溶劑及油殘餘物於-20°C從2-丙醇/庚烷(10:90)溶劑系統再結晶。過濾出沈澱，於40°C真空烤爐內乾燥獲得標題化合物呈白色固體(67 mg; 產率32.7%)。MS/ESI⁺ 638.44 [MH]⁺

步驟5：(S)-4-(2-(4-(4-(第三丁氧基甲醯基胺基)環己基胺基甲醯基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(122)之合成

【0214】 (S)-4-(2-(4-羧基-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(20 mg; 0.031 mmol)溶解於DMF (1.0 ml)及添加(S)-1-(第三丁氧基甲醯基)吡咯啶-2-羧酸(20.0 mg, 0.093 mmol)接著添加EDC (20.0 mg, 0.104 mmol)及DMAP (10.0 mg, 0.082 mmol)。反應於室溫攪拌6小時。於該時間後，反應以15 ml HCl 1 M稀釋及以AcOEt (15 ml)萃取。有機相以HCl 1 M (15 ml; x3)及以碳酸鉀濃縮液(3x15 ml)萃取。所得有機萃取物以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。粗產物由殘餘物藉製備性HPLC純化獲得20.0 mg標題化合物76%(產率)。

步驟6：4-((S)-2-(4-((1s,4R)-4-胺基環己基胺基甲醯基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙

基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物鹽酸鹽(121)之合成

【0215】 (S)-4-(2-(4-(4-(第三丁氧基甲醯基胺基)環己基胺基甲醯基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(20 mg ; 0.024 mmol)溶解於HCl/AcOEt 4M (0.3 ml)及於室溫攪拌30分鐘。於該時間後添加HCl 1 M (5 ml)及反應混合物以AcOEt (5 ml)萃取。所得有機萃取物以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑獲得期望產物(15 mg ; 產率85%)。MS/ESI⁺ 733.88 [MH]⁺。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.28 (s, 2 H), 8.12 - 8.22 (m, 1 H), 7.65 - 7.78 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 1 H), 7.15 - 7.26 (m, 2 H), 6.90 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.30 - 6.41 (m, 1 H), 4.11 - 4.36 (m, 3 H), 3.92 - 4.06 (m, 2 H), 3.65 - 3.83 (m, 1 H), 3.38 - 3.51 (m, 1 H), 2.16 - 2.28 (m, 3 H), 1.63 - 1.99 (m, 6 H), 1.17 - 1.39 (m, 2 H), 0.50 - 0.78 (m, 6 H), 0.27 - 0.43 (m, 2 H).

【0216】 表12列舉之化合物係以實施例14反應式14步驟1-5所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。唯有當報告鹽化時才進行鹽化步驟(步驟6)。

表12

結構式	化合物	鹽名稱	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	NMR 特徵化	胺/醇	羧酸
	127	鹽酸鹽	719.81	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.45 - 10.72 (bs, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 7.65 (d, J=6.62 Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 2 H), 7.02 - 7.13 (m, 2 H), 6.19 (d, J=5.29 Hz, 1 H), 3.82 - 4.11 (m, 4 H), 3.40 - 3.60 (m, 5 H), 3.14 - 3.35 (m, 5 H), 2.75 (s, 3 H), 1.21 (m, 2 H), 0.48 - 0.72 (m, 4 H), 0.35 (m, 4 H)		
	128	鹽酸鹽	748.88	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 12.87 - 13.18 (m, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 7.53 - 7.90 (m, 3 H), 7.15 - 7.50 (m, 3 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.25 - 6.43 (m, 1 H), 4.32 - 4.53 (m, 2 H), 3.89 - 4.23 (m, 4 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 3.36 - 3.59 (m, 3 H), 3.05 - 3.26 (m, 2 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 2.33 - 2.54 (m, 2 H), 1.74 - 1.87 (m, 2 H), 1.54 - 1.71 (m, 2 H), 1.30 (m, 2 H), 0.54 - 0.73 (m, 4 H), 0.32 - 0.50 (m, 4 H).		

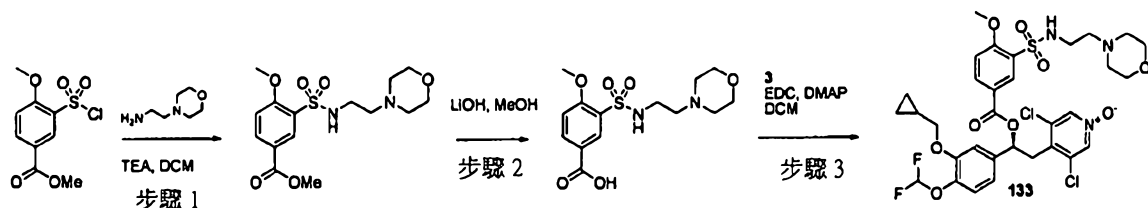
	<p>131</p>	<p>無鹽</p>	<p>750.0</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (s, 2 H), 8.28 - 8.40 (m, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 6.12 - 6.28 (m, 1 H), 3.99 - 4.15 (m, 2 H), 3.88 - 3.99 (m, 2 H), 3.57 (t, J=4.63 Hz, 5 H), 3.40 - 3.46 (m, 2 H), 3.34 - 3.37 (m, 1 H), 2.48 (m, 2 H), 2.40 (m, 4 H), 1.25 - 1.43 (m, 1 H), 1.13 - 1.25 (m, 1 H), 0.52 - 0.67 (m, 4 H), 0.38 - 0.48 (m, 2 H), 0.31 - 0.38 (m, 2 H)</p>		
	<p>132</p>	<p>無鹽</p>	<p>751.59</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 2 H), 8.25 (m, 1 H), 8.08 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 3 H), 7.07 (d, J=4.85 Hz, 2 H), 6.10 - 6.27 (m, 1 H), 4.37 (t, J=5.07 Hz, 2 H), 3.79 - 4.12 (m, 4 H), 3.51 - 3.70 (m, 5 H), 3.35 (m, 1 H), 2.67 (m, 2 H), 2.46 (m, 4 H), 1.08 - 1.33 (m, 2 H), 0.56 (m, 4 H), 0.36 (m, 4 H)</p>		



[實施例15]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)胺基磺醯基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(133)之合成

反應式15



步驟1：4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)胺基磺醯基)苯甲酸甲酯(134)之合成

【0217】 於3-(氯磺醯基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(400 mg, 1.511 mmol)及TEA (0.421 ml, 3.02 mmol)於DCM (7 ml)之經攪拌的溶液內分成數份添加2-咪啉基乙胺(236 mg, 1.813 mmol)。混合物於室溫攪拌2小時。反應混合物以DCM稀釋，以0.5 M HCl、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發。獲得期望產物呈固體(540 mg, 100%產率)及未經進一步純化即用於隨後反應。

MS/ESI⁺ 359 [MH]⁺

步驟2：4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)胺基磺醯基)苯甲酸(135)之合成

【0218】 於4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)胺基磺醯基)苯甲酸甲酯(540 mg, 1.507 mmol)於MeOH (10 ml)之經攪拌之溶液內逐滴添加1 M氫氧化鋰溶液(5 ml, 5.00 mmol)。混合物於室溫攪拌4小時，然後混合物於0°C冷卻(冰-水浴)及逐滴添加6 M HCl直到pH 4-5。白色固體沈

澱出及藉過濾收集。獲得期望產物呈固體(480 mg, 93%產率)及未經進一步純化即用於隨後反應。

MS/ESI⁺ 345 [MH]⁺

步驟3：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)胺基磺醯基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(133)之合成

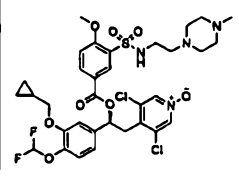
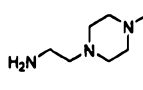
【0219】 4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)胺基磺醯基)苯甲酸(146 mg, 0.424 mmol)於氮氣環境下懸浮於無水DCM (10 ml)；循序添加DMAP (24.86 mg, 0.203 mmol)及EDC (156 mg, 0.814 mmol)。混合物於室溫攪拌1小時。一次添加化合物3 (171 mg, 0.407 mmol)至該混合物及反應於室溫攪拌隔夜。該混合物於減壓下濃縮及於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM:丙酮1:1)獲得212 mg期望產物呈白色固體。需要於二氧化矽凝膠上之第二次急速層析術(DCM:MeOH 10:0.5)及獲得期望產物(170 mg, 56%產率)。

MS/ESI⁺ 746.23 [MH]⁺. $[\alpha]_D^{20} = -42.95$, (c=0.50, DCM).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H) 8.33 (d, 1 H) 8.18 (dd, 1 H) 7.36 (d, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 3 H) 7.03 - 7.11 (m, 1 H) 7.07 (t, 1 H) 6.20 (dd, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.86 - 3.98 (m, 2 H) 3.63 (dd, 1 H) 3.38 - 3.45 (m, 4 H) 3.31 - 3.38 (m, 1 H) 2.93 (dd, 2 H) 2.26 (t, 2 H) 2.14 - 2.21 (m, 4 H) 1.16 - 1.28 (m, 1 H) 0.51 - 0.62 (m, 2 H) 0.30 - 0.40 (m, 2 H)

【0220】 表13列舉之化合物係以實施例15反應式15所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

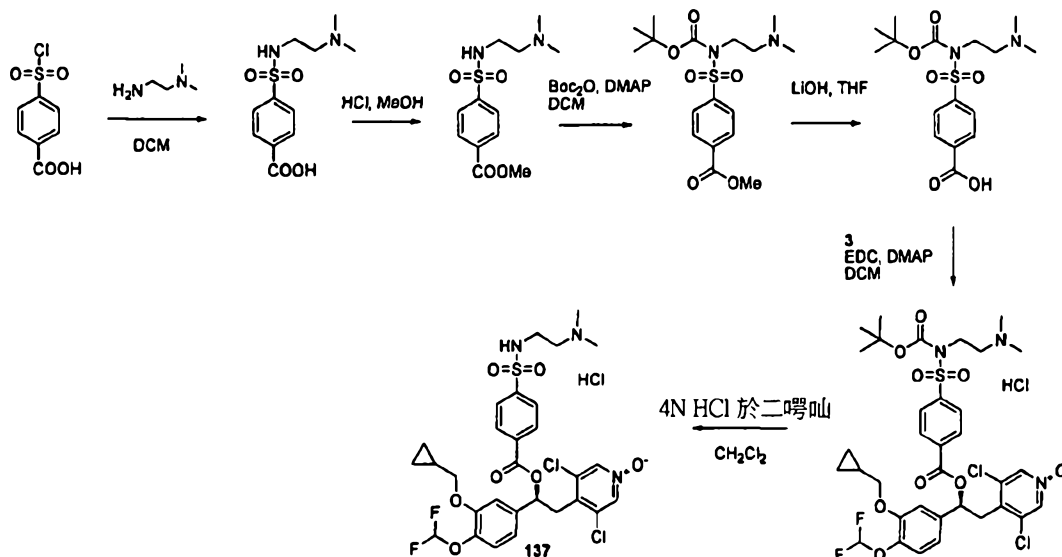
表13

結構式	化合物	鹽名稱	NMR特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	胺
	136	無鹽	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 8.33 (d, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.11 (t, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.94 (dd, 2 H), 3.63 (dd, 1 H), 3.34 (dd, 1 H), 2.92 (q, 2 H), 2.23 (t, 2 H), 2.13 (br. s., 4 H), 2.17 (br. s., 4 H), 2.04 (s, 3 H), 1.19 - 1.27 (m, 1 H), 0.51 - 0.62 (m, 2 H), 0.31 - 0.40 (m, 2 H)	759.38	

[實施例16]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基磺醯基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物化合物(137)之合成

反應式16



步驟1：4-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸(142)之合成

【0221】 4-(氯磺醯基)苯甲酸(500 mg, 2.266 mmol)溶解於DCM (50 ml)。添加N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(999 mg, 11.33 mmol)及所得溶液於室溫攪拌24小時。注意：溶液變成紅色。添加HCl (4 M於二噁吡溶液, 10 ml)獲得產物及過量N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺之完全鹽化。蒸發去除溶劑及粗產物(1.7 g)未經進一步純化即用於隨後反應。

步驟2：4-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸甲酯(141)之合成：

【0222】 粗產物4-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸(1.7 g, 2.497 mmol)溶解於MeOH (100 ml)；添加氯化氫4 M於二噁吡溶液(5 ml, 20.00 mmol)，及所得混合物於室溫攪拌24小時。反應混合物經蒸發至乾，然後分溶於EtOAc (100 ml)及水性NaHCO₃ (5% w/w, 100 ml)。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得期望產物呈白色固體(610 mg, 2.130 mmol, 85%產率, MS/ESI⁺ 287 [MH]⁺)及未經進一步純化即用於隨後反應。

步驟3：4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸甲酯(140)之合成：

【0223】 4-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸甲酯(610 mg, 2.130 mmol)溶解於DCM (50 ml)。添加Boc₂O (0.495 ml, 2.130 mmol)及DMAP (260 mg, 2.130 mmol)及該混合物於室溫攪拌24小時。反應混合物以1 N HCl (2x20 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。獲得粗產物期望產物(780 mg, 2.018 mmol, 95%產率, MS/ESI⁺ 387 [MH]⁺)及未經進一步純化即用於隨後反應。

步驟4：4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)胺基磺

醯基)苯甲酸(139)之合成：

【0224】 4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸甲酯(0.78 g, 2.018 mmol)溶解於四氫呋喃(15 ml)。添加LiOH, 1 N溶液(2.220 ml, 2.220 mmol)及該混合物於室溫攪拌24小時。反應混合物以EtOAc (60 ml)稀釋，添加1 N HCl及分離各相。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得粗產物期望產物(220 mg, 0.591 mmol, 29.3%產率, MS/ESI⁺ 373 [MH]⁺)其未經進一步純化即用於隨後反應。

步驟5：(S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基磺醯基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(138)之合成：

【0225】 化合物3 (200 mg, 0.476 mmol)溶解於DCM (20 ml)。添加DMAP(29.1 mg, 0.238 mmol), EDC (182 mg, 0.952 mmol)及4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基磺醯基)苯甲酸(220 mg, 0.591 mmol)及所得混合物於室溫攪拌24小時。該反應混合物以水性飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)及1 N HCl (2x30 ml)洗滌；有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物期望產物(290 mg, 0.374 mmol, 79%產率, MS/ESI⁺ 774.3 [MH]⁺)未經進一步純化即用於隨後反應。

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(N-(2-(二甲基胺基)乙基)-胺基磺醯基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(137)之合成：

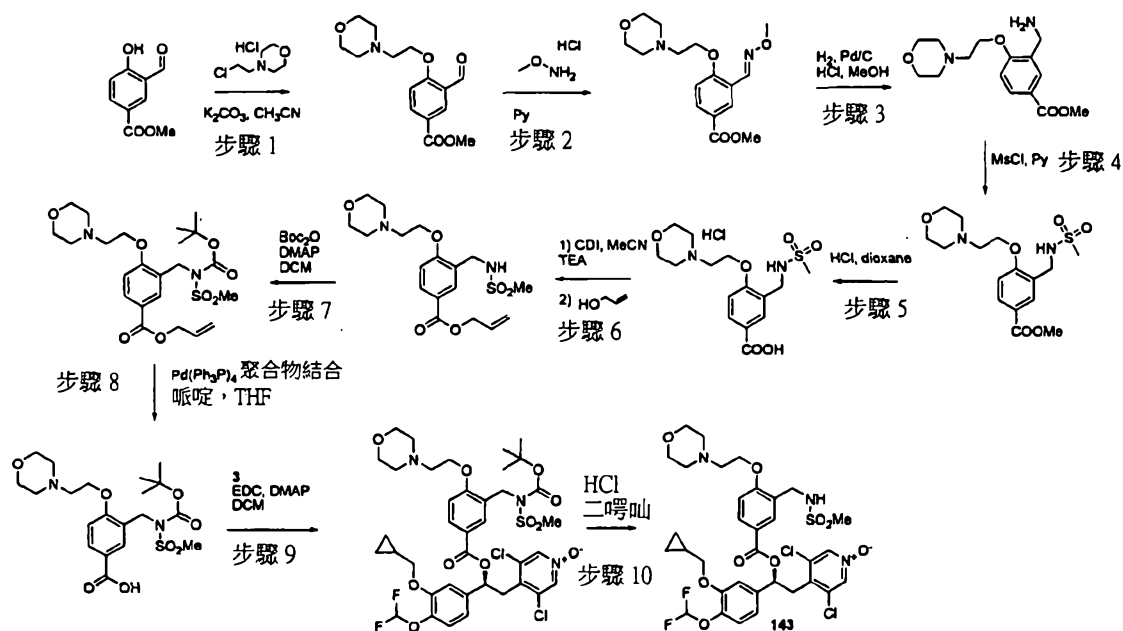
【0226】 (S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)胺基磺醯基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(290 mg, 0.374 mmol)溶解於DCM (20 ml)。添加4 N HCl於二噁呋喃之溶液(3 ml, 12.00 mmol)及所得混合物

於室溫攪拌24小時。該反應混合物經蒸發至乾，溶解於DCM (30 ml) 及以5%水性碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠藉急速層析術純化(洗提劑：DCM:EtOAc=8:2至7:3)獲得120 mg期望產物呈無色油。油溶解於DCM (20 ml)及添加4 N HCl於二噁吡之溶液(0.5 ml)；所得溶液經蒸發至乾獲得期望產物呈鹽酸鹽(102 mg, 0.143 mmol, 38.3%產率, MS/ESI⁺ 673.87 [MH]⁺, [α_D]=-54.9, c=0.51, DCM)。

[實施例17]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物143)之合成

反應式17



步驟1：3-甲醯基-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(152)之合成

【0227】 3-甲醯基-4-羥基苯甲酸甲酯(0.800 g, 4.44 mmol), 4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(1.653 g, 8.88 mmol)及碳酸鉀(1.227 g, 8.88 mmol)

於CH₃CN(5 ml)之混合物於100°C於微波照射下加熱2小時。該混合物分溶於乙酸乙酯及水。有機相以硫酸鈉脫水，去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM:MeOH=99:1至97:3)獲得3-甲醯基-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯呈淡黃色固體(1.177 g, 90%產率)。

MS/ESI⁺ 294.2 [MH]⁺

步驟2：(E)-3-((甲氧基亞胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(151)之合成

【0228】 3-甲醯基-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(0.450 g, 1.534 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(0.141 g, 1.688 mmol)於吡啶(15 ml)之溶液於60°C加熱1小時。去除溶劑及粗產物分溶於乙酸乙酯及5% NaHCO₃。有機相以硫酸鈉脫水，去除溶劑及獲得粗產物(E)-3-((甲氧基亞胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯呈白色固體(0.492 g, 99%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 323.2 [MH]⁺

步驟3：3-(胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(150)之合成

【0229】 (E)-3-((甲氧基亞胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(0.492 g, 1.526 mmol)，10% Pd/C (0.050 g, 0.047 mmol)及濃鹽酸(0.093 ml, 3.05 mmol)於MeOH (30 ml)之混合物於巴爾裝置內於35 psi氫化48小時。添加Pd/C (0.030 g, 0.028 mmol)及HCl (0.023 ml, 0.763 mmol)及該混合物又於38 psi氫化24小時。過濾去除催化劑及殘餘物分溶於乙酸乙酯及5%碳酸氫鈉。水相以DCM及若干MeOH萃取二次，組合有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得3-(胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯呈無色油(0.405 g, 90%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 295.2, 278.2 [MH]⁺

步驟4：3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(149)

之合成

【0230】 3-(胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(0.405 g, 1.376 mmol)於吡啶(15 ml)之混合物冷卻至0°C及添加甲烷磺醯氯(0.118 ml, 1.514 mmol)。混合物溫熱至室溫及攪拌48小時。去除溶劑及粗產物分溶於乙酸乙酯及5% NaHCO₃。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉急速層析術純化(DCM:MeOH=99:1)獲得3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯呈白色固體(0.233 g, 45.5%產率)。MS/ESI⁺ 373.2 [MH]⁺

步驟5：3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(148)之合成

【0231】 3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸甲酯(0.233 g, 0.626 mmol)及6 N HCl (2.61 ml, 15.64 mmol)於二噁咄之溶液於70°C加熱36小時。去除溶劑及殘餘物於減壓下乾燥獲得3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸鹽酸鹽呈灰白色固體(0.245 g, 99%產率)其未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 359.2 [MH]⁺

步驟6：3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸烯丙基酯(147)之合成

【0232】 3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸鹽酸鹽(0.245 g, 0.620 mmol), CDI (0.121 g, 0.745 mmol)及TEA (0.086 ml, 0.620 mmol)於乙腈(30 ml)之混合物加熱至70°C歷3小時。去除溶劑及粗產物溶解於丙-2-烯-1-醇(10 ml, 146 mmol)及加熱至70°C 2小時然後於室溫下度過週末。該混合物以乙酸乙酯稀釋及以飽和氯化銨(x4)及以5%碳酸氫鈉洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑。粗產物藉SCX卡匣純化(DCM:MeOH=1:1; MeOH: conc. NH₃=90:10)。獲得3-(甲基磺醯

胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸烯丙基酯呈白色固體(0.215 g, 87%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 399.2 [MH]⁺

步驟7：3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸烯丙基酯(146)之合成

【0233】 3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸烯丙基酯(0.215 g, 0.540 mmol), 二碳酸二第三丁酯(0.130 g, 0.594 mmol)及DMAP (0.073 g, 0.594 mmol)於DCM (20 ml)之溶液於室溫攪拌1小時。該混合物以0.5 N HCl及5% NaHCO₃洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得粗產物3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸烯丙基酯呈無色非晶型固體(0.251 g, 93%產率), 未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 499.3 [MH]⁺

步驟8：3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸(145)之合成

【0234】 3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸烯丙基酯(0.251 g, 0.503 mmol), 肆(三苯基膦)鈾聚合物結合(載荷量0.5-0.9 mmol/g)(0.700 g, 0.503 mmol)及哌啶(0.050 ml, 0.503 mmol)於THF之混合物加熱至50°C歷48小時。該混合物分溶於飽和氯化銨及乙酸乙酯及水相以乙酸乙酯萃取數次。組合有機層以5%碳酸氫鈉洗滌。鹼性水相以1 N HCl (pH=5)酸化及以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸呈淡黃色非晶型固體(0.116 g, 50.3%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 459.3, 359.3 [MH]⁺

步驟9：(S)-4-(2-(3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲

基)-4-(2-咪啉基乙氧基)-苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(144)之合成

【0235】 3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲酸(0.116 g, 0.253 mmol), 化合物3(0.097 g, 0.230 mmol), EDC (0.132 g, 0.690 mmol)及DMAP (0.014 g, 0.115 mmol)於DCM之混合物於室溫攪拌度過週末。該混合物以DCM稀釋及以1 N HCl及5% NaHCO₃洗兩次。有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑。殘餘物於SCX卡匣上過濾純化(DCM:MeOH=1:1; MeOH:NH₄OH=90:10)。鹼性洗提分分溶於乙酸乙酯及水及有機相以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水。去除溶劑及獲得(S)-4-(2-(3-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物呈無色非晶型固體(0.108 g, 54.6%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 860.6 [MH]⁺

步驟10：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(143)之合成

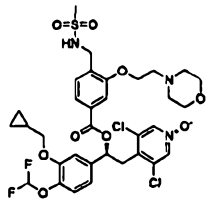
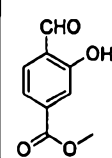
【0236】 於(S)-4-(2-(3-((N-(第三丁氧基甲醯基)-甲基磺醯胺基)甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(0.108 g, 0.125 mmol)於DCM (10 ml)之溶液內添加HCl 4 M於二噁咄(2 ml, 8.00 mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。混合物分溶於DCM及5% NaHCO₃及有機相以硫酸鈉脫水。去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉過濾純化(DCM:MeOH=99:1至98:2)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯胺基甲基)-4-(2-咪啉基乙氧基)

苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈無色非晶型固體(0.056 g, 59.0%產率)。MS/ESI⁺ 760.04 [MH]⁺. $[\alpha]_D^{20} = -38.18$ (c=0.44, MeOH).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 8.00 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.31 (t, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 4.24 (t, 2 H), 4.16 (d, 2 H), 3.93 (d, 2 H), 3.53 - 3.66 (m, 5 H), 3.34 (dd, 1 H), 2.88 (s, 3 H), 2.74 - 2.81 (m, 2 H), 2.53 - 2.61 (m, 4 H), 1.10 - 1.22 (m, 1 H), 0.45 - 0.63 (m, 2 H), 0.28 - 0.45 (m, 2 H)

【0237】 表14列舉之化合物係以實施例17反應式17所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表14

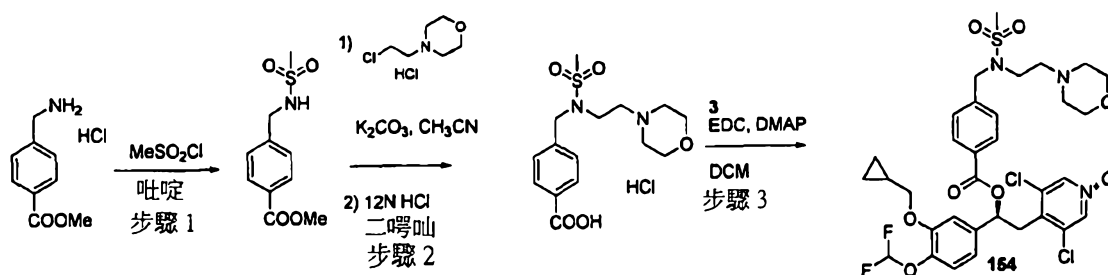
結構式	化合物	鹽名稱	NMR特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	羧酸
	153	鹽酸鹽	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.44 - 7.55 (m, 2 H), 7.35 (t, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 4.15 - 4.27 (m, 4 H), 3.94 (d, 2 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.55 - 3.61 (m, 4 H), 3.35 (dd, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.76 (t, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 4 H), 1.10 - 1.21 (m, 1 H), 0.49 - 0.64 (m, 2 H), 0.24 - 0.43 (m, 2 H)	760.38	

[實施例18]

((S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-((4-甲氧基-3-(N-(2-咪啉基乙基)-甲基磺醯胺基)苯氧基)甲醯基氧基)乙基)

吡啶1-氧化物(154)之合成

反應式18



步驟1：4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(156)之合成

【0238】 於4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(2 g, 9.92 mmol)於吡啶(90 ml)之溶液內添加甲烷磺醯氯(1.183 ml, 14.88 mmol)及該混合物於室溫攪拌3小時。蒸發去除溶劑，殘餘物分溶於乙酸乙酯(100 ml)及1 N HCl (100 ml)及水層以乙酸乙酯(3x100 ml)萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑獲得粗產物4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯呈淡黃色固體(2.8 g)，其未經任何額外純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 244.1 [MH]⁺

步驟2：氯化4-(2-(N-(4-羧基苄基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎊(155)之合成：

【0239】 於4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(理論值9.92 mmol)於CH₃CN (100 ml)之溶液內添加4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(2.75 g, 14.80 mmol)及K₂CO₃ (2.045 g, 14.80 mmol)，及該混合物回流3小時。固體經過濾出，蒸發去除溶劑及所得黃色油溶解於二噁吡(50 ml)。添加水性12 N HCl (50 ml, 600 mmol)及該混合物加熱至70°C 歷3小時。於減壓下去除溶劑及所得粗產物使用乙腈濕磨純化以回收氯化4-(2-(N-(4-羧基苄基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎊呈白色固體(3步驟共2.4 g, 64%產

率)。MS/ESI⁺ 739.0 [MH]⁺

步驟3：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-((N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(154)之合成

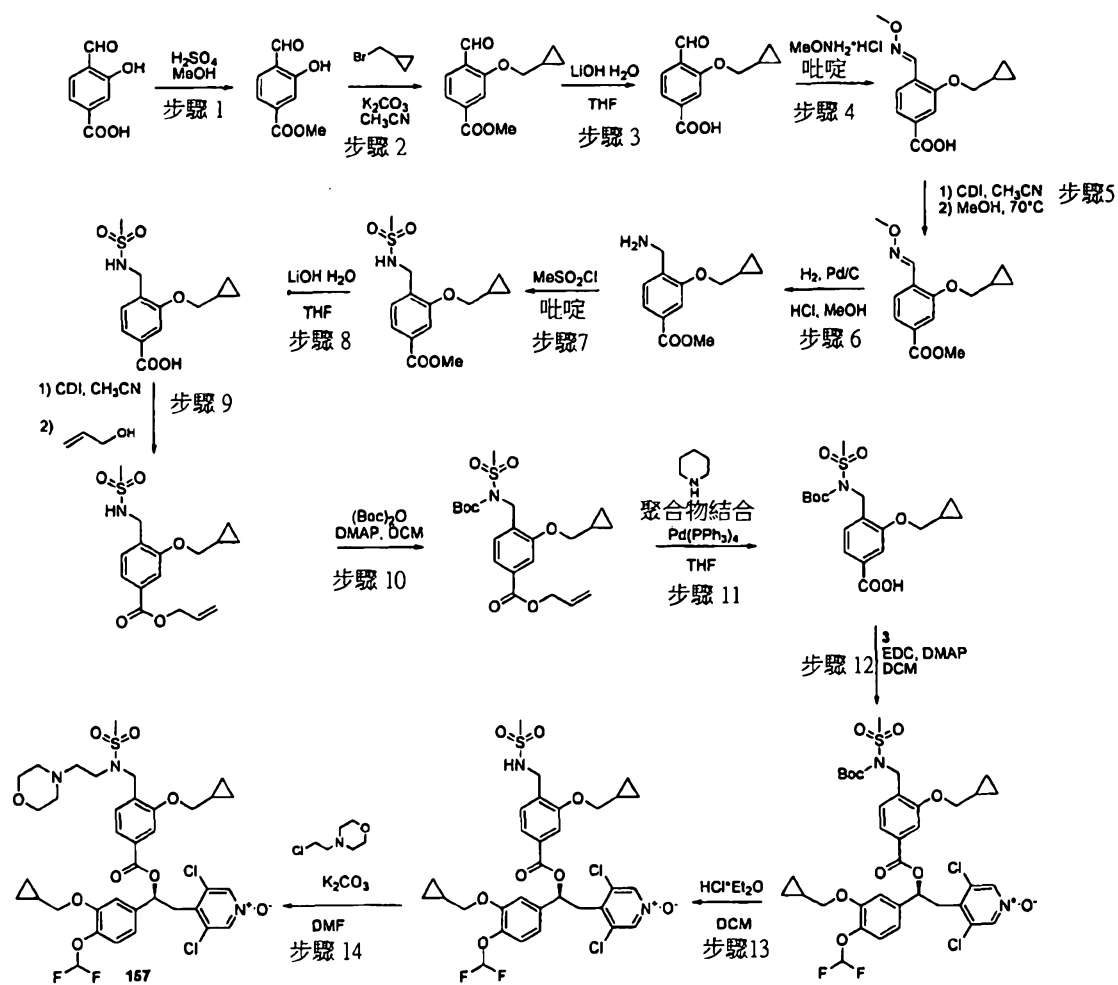
【0240】...於氯化4-(2-(N-(4-羧基苄基)甲基磺醯胺基)乙基)咪啉-4-鎊(1.0 g, 2.64 mmol)於DCM (35 ml)之溶液內添加化合物3 (1.109 g, 2.64 mmol), EDC (1.518 g, 7.92 mmol)及DMAP (0.161 g, 1.320 mmol)及該混合物於室溫攪拌3小時。添加乙醇(50 ml)至該反應混合物及沈澱藉過濾收集回收1.3 g期望化合物。此產物進一步於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM/MeOH=9:1)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-((N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈白色固體(1.100 g, 56%產率)。MS/ESI⁺ 744.41 [MH]⁺。[α]_D²⁰ = -35.96 (c=0.5, DCM)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.54 (s, 2 H), 7.96 - 8.04 (m, 2 H), 7.43 - 7.58 (m, 2 H), 7.22 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.22 (dd, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.93 (d, 2 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 4 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.24 (t, 2 H), 3.08 (s, 3 H), 2.33 (t, 2 H), 2.21 - 2.30 (m, 4 H), 1.01 - 1.32 (m, 1 H), 0.48 - 0.66 (m, 2 H), 0.25 - 0.48 (m, 2 H)

[實施例19]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-((N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(157)之合成

反應式19



步驟1：4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(170)之合成

【0241】 4-甲醯基-3-羥基苯甲酸(1 g, 6.02 mmol)懸浮於MeOH (50 ml)。添加硫酸(數滴)及所得混合物加熱至60°C歷6小時。反應混合物以乙酸乙酯(150 ml)稀釋及以鹽水洗滌(2x100 ml)。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(0.970 g, 5.38 mmol, 89%產率)。該化合物未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 181.1 [MH]⁺

步驟2：3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(169)之合成

【0242】 4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(0.97 g, 5.38 mmol)溶解於乙腈(30 ml)。添加碳酸鉀(1.488 g, 10.77 mmol)及(溴甲基)環丙烷(0.945

g, 7.00 mmol)及該混合物於激烈攪拌下加熱至60°C歷30小時。反應混合物倒入水(100 ml)中,以水性36% HCl (pH=1)酸化及然後以乙酸乙酯萃取(2x100 ml)。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(1.100 g, 87%產率)未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 235.1 [MH]⁺

步驟3: 3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸(168)之合成

【0243】 3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(1.1 g, 4.70 mmol)溶解於THF (60 ml)及添加氫氧化鋰1 N於水之溶液(5.64 ml, 5.64 mmol)。該混合物於室溫攪拌3日及然後以乙酸乙酯(100 ml)稀釋及以水性1 N HCl (50 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸(0.940 g, 91%產率)。此中間產物未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 221.1 [MH]⁺

步驟4: (Z)-3-(環丙基甲氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸(167)之合成

【0244】 3-(環丙基甲氧基)-4-甲醯基苯甲酸(0.560 g, 2.54 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(0.234 g, 2.80 mmol)於吡啶(12 ml)之溶液加熱至60°C 1小時。去除溶劑及粗產物溶解於乙酸乙酯及以水性1 N HCl及鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉脫水,蒸發去除溶劑及獲得(Z)-3-(環丙基甲氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸呈白色固體(0.620 g, 98%產率)。此產物未經任何進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 272.3 [MNa]⁺

步驟5: (Z)-3-(環丙基甲氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸甲酯(166)之合成

【0245】 (Z)-3-(環丙基甲氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸

(0.620 g, 2.487 mmol)及CDI (0.444 g, 2.74 mmol)於乙腈(40 ml)之溶液加熱至70°C 3小時，於室溫靜置隔夜及然後又加熱至70°C 歷1小時。去除溶劑及粗產物溶解於MeOH (30 ml)及加熱至70°C 1.5小時。去除溶劑及粗產物溶解於乙酸乙酯及以水性1 N HCl及鹽水洗兩次。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得(Z)-3-(環丙基甲氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸甲酯呈黃色油(0.635 g, 97%產率)。MS/ESI⁺ 264.1 [MH]⁺

步驟6：4-(胺基甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(165)之合成

【0246】 (Z)-3-(環丙基甲氧基)-4-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.635 g, 2.412 mmol)溶解於甲醇直到完全溶解及添加10%Pd/C (0.070 g, 0.066 mmol)接著添加37%水性鹽酸(0.297 ml, 3.62 mmol)。混合物於巴爾裝置內於35 psi氫化隔夜。過濾去除催化劑，濾液經蒸發至乾及殘餘物分溶於乙酸乙酯及水性碳酸氫鈉飽和溶液。有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得4-(胺基甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯呈灰黃色非晶型固體(0.530 g, 93%產率)。此中間產物未經任何進一步純化即供使用。MS/ESI⁺ 236.2[MH]⁺

步驟7：3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(164)之合成

【0247】 4-(胺基甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(0.530 g, 2.253 mmol)於吡啶(20 ml)之溶液冷卻至0°C及添加甲烷磺醯氯(0.193 ml, 2.478 mmol)。許可該混合物溫熱至室溫及攪拌3小時。以2小時時間添加1份新的甲烷磺醯氯(0.088 ml, 1.127 mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。去除溶劑及粗產物分溶於乙酸乙酯及水性1 N HCl。有機相以水性5% NaHCO₃洗滌及以硫酸鈉脫水。溶劑經蒸發至乾及粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉過濾純化(石油醚：乙酸乙酯 = 70:30至60:40)獲得

3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯呈淡黃色固體(0.435 g, 61.6%產率)。MS/ESI⁺ 336.3 [MNa]⁺。

步驟8：3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸(163)之合成

【0248】 於3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(0.435 g, 1.388 mmol)於THF (20 ml)之溶液內添加LiOH 1 N水性溶液(1.527 ml, 1.527 mmol), 及該混合物於室溫攪拌隔夜。添加第二份LiOH 1 N水性溶液(1.388 ml, 1.388 mmol)及該混合物又於室溫攪拌24小時。反應混合物以水性1 N鹽酸酸化及以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水；於減壓下去除溶劑獲得粗產物3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸呈淡黃色固體(0.400 g, 96%產率)。此中間產物未經任何進一步純化即供使用。MS/ESI⁺ 322.2 [MNa]⁺

步驟9：3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸烯丙基酯(162)之合成

【0249】 3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸(0.350 g, 1.169 mmol)及CDI (0.209 g, 1.286 mmol)於乙腈(35 ml)之混合物加熱至70°C 3小時。於減壓下去除溶劑；殘餘物溶解於烯丙醇(10 ml, 147 mmol), 加熱至70°C 30分鐘及於室溫靜置隔夜。反應混合物分溶於乙酸乙酯及水性氯化銨飽和溶液。有機相以硫酸鈉脫水，去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉過濾純化(石油醚：乙酸乙酯=70:30)獲得3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸烯丙基酯呈白色固體(0.320 g, 81%產率)。MS/ESI⁺ 340.2 [MH]⁺

步驟10：4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸烯丙基酯(161)之合成

【0250】 3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸烯丙基酯(0.320 g, 0.943 mmol), 二碳酸二第三丁酯(0.226 g, 1.037 mmol)及DMAP (0.115 g, 0.943 mmol)於DCM (30 ml)之溶液於室溫攪拌1小時。反應混合物以水性1N HCl及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑獲得4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸烯丙基酯呈無色非晶型固體(0.385 g, 93%產率)。此產物未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 462.2 [MNa]⁺

步驟11：4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸(160)之合成

【0251】 4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸烯丙基酯(0.385 g, 0.876 mmol), 吡啶(0.087 ml, 0.876 mmol)及聚合物結合肆(三苯基膦)鈾(載荷量0.5-0.9 mmol/g, 1 g, 0.876 mmol)於THF (70 ml)之混合物加熱至50°C 24小時。添加第二份聚合物結合肆(三苯基膦)鈾(載荷量0.5-0.9 mmol/g, 0.300 g, 0.263 mmol)及吡啶(0.030 ml, 0.303 mmol)及該混合物又加熱至50°C 24小時。聚合物經過濾出及以乙酸乙酯洗滌。濾液以水性氯化銨飽和溶液洗滌；有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得粗產物4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸呈深黃色固體(0.350 g, 100%產率)其未經進一步純化即供使用。MS/ESI⁺ 422.2 [MNa]⁺

步驟12：(S)-4-(2-(4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(159)之合成

【0252】 4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸(0.350 g, 0.876 mmol), EDC(0.420 g, 2.190 mmol),

DMAP (0.045 g, 0.365 mmol)及(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物化合物3(0.307g, 0.730 mmol)於DCM (30 ml)之混合物於室溫攪拌隔夜。該反應混合物以DCM稀釋及以水性5% NaHCO₃、水性1 N HCl及鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠卡匣上藉急速層析術純化(DCM:乙酸乙酯=80:20至70:30)獲得(S)-4-(2-(4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物呈白色非晶型固體(0.305 g, 52.1%產率)。MS/ESI⁺ 801.3 [MH]⁺

步驟13：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(158)之合成

【0253】 (S)-4-(2-(4-((N-(第三丁氧基甲醯基)甲基磺醯胺基)甲基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(0.305 g, 0.380 mmol)及HCl 4 M於Et₂O (3 ml, 12.00 mmol)於DCM (25 ml)之混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除揮發物及粗產物以乙醇濕磨純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈白色固體(0.207 g, 78%產率)。MS/ESI⁺ 700.96 [MH]⁺。[α]_D²⁰ = -35.81, c=0.54, MeOH

步驟14：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-((N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(157)之合成

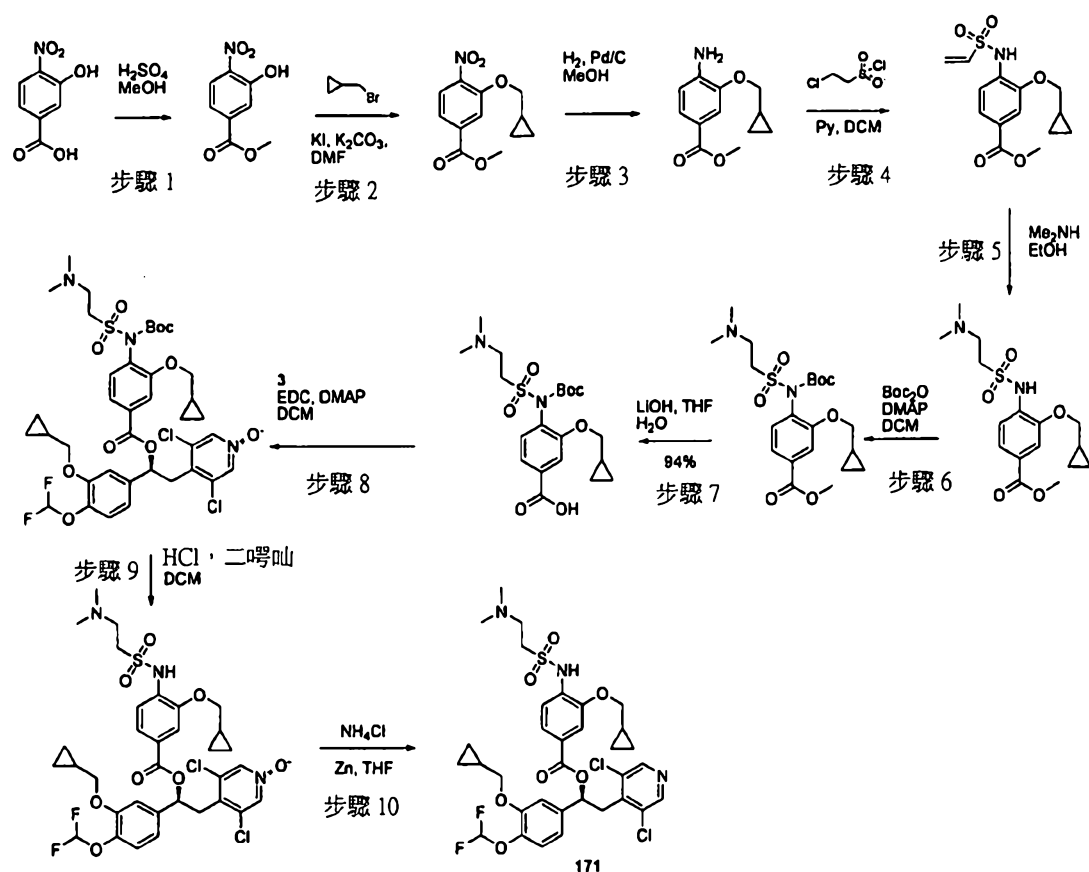
【0254】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(100 mg, 0.24 mmol)溶解於DMF (1 ml)。添加4-(2-氯乙基)哌啶(64 mg, 0.43 mmol)及碳酸鉀(30 mg, 0.21 mmol)，及該混合物於60°C攪拌4小時。反應以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發。粗產物藉半製備性HPLC純化獲得8.1 mg終化合物。MS/ESI⁺ 814.2 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, *acetone*) δ ppm 13.65 - 13.95 (bs, 1 H), 8.30 (s, 2 H), 7.66 - 7.75 (m, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 6.90 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.27 - 6.42 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.99 (d, *J*=6.62 Hz, 10 H), 3.69 - 3.82 (m, 1 H), 3.29 - 3.47 (m, 3 H), 3.03 - 3.27 (m, 4 H), 2.97 (s, 3 H), 1.35 - 1.50 (m, 1 H), 0.79 - 1.00 (m, 1 H), 0.54 - 0.71 (m, 4 H), 0.32 - 0.52 (m, 4 H).

[實施例20]

(S)-3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)乙基酯(171)之合成

反應式20



步驟1：3-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯(180)之合成

【0255】 3-羥基-4-硝基苯甲酸(5.17 g, 28.2 mmol)溶解於甲醇(100 ml, 2466 mmol)獲得懸浮液及然後添加50%硫酸於水(0.25 ml, 2.345 mmol)。反應混合物於60°C攪拌6日，然後蒸發去除溶劑及黃色殘餘物溶解於乙酸乙酯及水。水相以乙酸乙酯萃取及有機相以硫酸鈉脫水及濃縮獲得期望產物呈黃色固體(5.53 g, 99%產率)。

步驟2：3-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯甲酸甲酯(179)之合成

【0256】 3-羥基-4-硝基苯甲酸甲酯(5.53 g, 28.1 mmol)於氮氣環境下溶解於無水DMF (65 ml)。添加碘化鉀(1.397 g, 8.42 mmol)，碳酸鉀(12.79 g, 93 mmol)及然後添加(溴甲基)環丙烷(5.44 ml, 56.1 mmol)。反應混合物於50°C激烈攪拌隔夜。蒸發去除溶劑及殘餘物以乙酸乙酯及水處理。水相以乙酸乙酯萃取及組合有機層以硫酸鈉脫水及濃縮獲

得期望產物呈黃色固體(7 g, 100%產率)。MS/ESI⁺ 252 [MH]⁺

步驟3：4-胺基-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(178)之合成

【0257】 3-(環丙基甲氧基)-4-硝基苯甲酸甲酯(0.890 g, 3.54 mmol)及10% Pd/C (0.80 g, 7.52 mmol)於MeOH (80 ml)之混合物於巴爾裝置內於15 psi氫化2小時。過濾去除催化劑及去除溶劑。獲得粗產物4-胺基-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯呈淡黃色固體(0.760 g, 97%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 222.3 [MH]⁺

步驟4：3-(環丙基甲氧基)-4-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(177)之合成

【0258】 4-胺基-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(0.760 g, 3.43 mmol)及吡啶(3.33 ml, 41.2 mmol)於DCM (60 ml)之溶液冷卻至0°C及逐滴添加2-氯乙烷磺醯氯(0.431 ml, 4.12 mmol)。混合物溫熱至室溫及攪拌1小時。混合物以DCM稀釋及以1 N HCl及鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑。粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉過濾純化(石油醚：乙酸乙酯 = 90:10至70:30)獲得3-(環丙基甲氧基)-4-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈淡橙色固體(0.788 g, 73.7%產率)。MS/ESI⁺ 334.2 [MNa]⁺

步驟5：3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(176)之合成

【0259】 於3-(環丙基甲氧基)-4-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.788 g, 2.53 mmol)於EtOH (30 ml)之溶液內添加二甲基胺(0.678 ml, 3.80 mmol) 5.6 M於EtOH及該混合物於室溫攪拌1小時。去除溶劑及獲得粗產物3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸甲酯呈黃色油(0.902 g, 100%產率)及未經進一步純化即用於次一步驟。

MS/ESI⁺ 357.4 [MH]⁺

步驟6：4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(175)之合成

【0260】 3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(0.902 g, 2.53 mmol), Boc₂O(0.552 g, 2.53 mmol)及DMAP(0.309 g, 2.53 mmol)於DCM (40 ml)之溶液於室溫攪拌1小時。混合物以水及鹽水洗滌，有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑。粗產物(1.15 g, 100%產率)未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 457.3 [MH]⁺

步驟7：4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸(174)之合成

【0261】 4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸甲酯(1.155 g, 2.53 mmol)及1 N LiOH (3.79 ml, 3.79 mmol)於水之混合物於室溫攪拌24小時。該混合物以乙酸乙酯及水稀釋及添加1 N HCl至pH 5。分離各相及有機層以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水。去除溶劑及獲得期望產物呈淡橙色非晶型固體(0.660 g, 1.491 mmol, 59.0%產率)。水相之pH調整至6及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得期望產物呈無色非晶型固體(0.394 g, 35.2%產率)。總量(1.05 g, 94%產率)未經進一步純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 443.3 [MH]⁺

步驟8：(S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(173)之合成

【0262】 4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲酸(0.411 g, 0.928 mmol)、EDC(0.411g,

2.142mmol)、DMAP(0.044g, 0.357mmol)及化合物3 (0.300 g, 0.714 mmol)於DCM (30 ml)之溶液於室溫攪拌24小時。混合物以5%碳酸氫鈉及鹽水洗滌；有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉急速層析術純化(DCM:MeOH=99:1至98:2)獲得(S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物呈淡黃色非晶型固體(0.455 g, 75%產率)。MS/ESI⁺ 844.4 [MH]⁺

步驟9：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(172)之合成

【0263】 (S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)-3-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(0.455 g, 0.539 mmol)及4 M HCl (4 ml, 16.00 mmol)於二噁吡於DCM (25 ml)之溶液於室溫攪拌隔夜。去除溶劑及粗產物溶解於乙酸乙酯及以飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水，去除溶劑及粗產物於SCX卡匣上過濾(DCM:MeOH=1:1；aq.NH₃:MeOH=1:9)。鹼性相分溶於乙酸乙酯及鹽水，水相以乙酸乙酯萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物呈淡黃色非晶型固體(0.321 g, 80%產率)。MS/ESI⁺ 744.02 [MH]⁺。[α]_D²⁰ = -33.81 (c=0.53, MeOH)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.49 (br. s., 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.56 (s, 2 H), 7.59 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 3.97 (d, 2 H), 3.93 (d, 2 H), 3.73 - 3.80 (m, 2 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 2 H), 3.26 - 3.41 (m, 1 H), 2.80 (d, 6 H), 1.28 - 1.41 (m, 1 H), 1.15 - 1.27 (m, 1 H), 0.60 - 0.69 (m, 2 H), 0.51 - 0.60 (m, 2 H), 0.39 - 0.47 (m, 2 H), 0.24 - 0.38 (m, 2 H)

步驟10：(S)-3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)乙基酯(171)之合成：

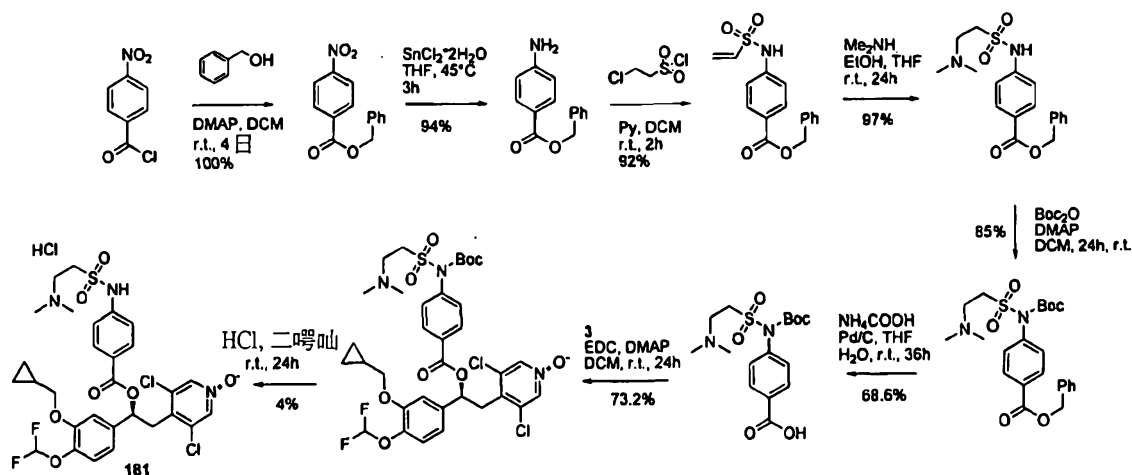
【0264】於(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(0.321 g, 0.431 mmol)於THF(25 ml)之溶液內添加氯化銨(0.922 g, 17.24 mmol)於水(5 ml)之溶液接著添加鋅粉(1.409 g, 21.55 mmol)。混合物於室溫攪拌30分鐘然後通過矽藻土墊過濾及濾液以乙酸乙酯稀釋及以鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉過濾純化(DCM:MeOH=99:1)。獲得(S)-3-(環丙基甲氧基)-4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸1-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3,5-二氯吡啶-4-基)乙基酯呈淡黃色非晶型固體(0.250 g, 80%產率)。MS/ESI⁺ 727.95 [MH]⁺。[α]_D²⁰ = -26.87, c=0.55, MeOH。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.99 (br. s., 1 H), 9.71 (br. s., 1 H), 8.61 (s, 2 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.22 (d, 0 H), 7.21 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.26 (dd, 1 H), 3.83 - 4.01 (m, 4 H), 3.65 - 3.79 (m, 3 H), 3.38 - 3.57 (m, 3 H), 2.79 (s, 5 H), 1.25 - 1.39 (m, 1 H), 1.06 - 1.27 (m, 2 H), 0.49 - 0.70 (m, 4 H), 0.22 - 0.48 (m, 4 H)

[實施例21]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-(二甲基氨基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(化合物181)之合成：

反應式21



步驟1：4-硝基苯甲酸苄酯(188)之合成：

【0265】 4-硝基苯甲醯氯(1 g, 5.39 mmol)於氮氣環境下溶解於無水DCM (30 ml)；添加DMAP (0.329 g, 2.69 mmol)及苄醇(0.616 ml, 5.93 mmol)及該反應於室溫攪拌4日。添加碳酸氫鈉飽和溶液及DCM至該反應混合物；水相以DCM萃取二次，有機層以1 N HCl洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得期望產物(1.5 g, 5.83 mmol, 100%產率)，UPLC-MS純度：100%，

步驟2：4-氨基苯甲酸苄酯(187)之合成：

【0266】 4-硝基苯甲酸苄酯(1.5 g, 5.83 mmol)溶解於THF (40 ml)，添加SnCl₂二水合物(5.92 g, 26.2 mmol)及該混合物於45°C攪拌3小時。添加碳酸氫鈉飽和溶液及EtOAc至該反應混合物，於矽藻土墊上過濾。溶液經分離及水相以乙酸乙酯萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。獲得期望產物呈淡黃色固體(1.25 g, 5.50 mmol, 94%

產率，MS/ESI⁺ 228.1 [MH]⁺)及未經進一步純化即用於隨後步驟。

步驟3：4-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(186)之合成：

【0267】 4-胺基苯甲酸苄酯(620 mg, 2.73 mmol)溶解於DCM (20 ml)。添加吡啶(1 ml, 12.36 mmol)，然後添加2-氯乙烷磺醯氯(0.371 ml, 3.55 mmol)及所得混合物於室溫攪拌2小時。該反應混合物以DCM (20 ml)稀釋及以1 N HCl (2x50 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物期望產物(0.8 g, 2.52 mmol, 92%產率)係未經進一步純化即用於隨後步驟。

步驟4：4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(185)之合成：

【0268】 4-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(800 mg, 2.52 mmol)溶解於THF (30 ml)。添加二甲基胺5.6 M於EtOH(0.585 ml, 3.28 mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除過量反應劑及溶劑獲得粗產物期望產物(0.89 g, 2.45 mmol, 97%產率，MS/ESI⁺ 363 [MH]⁺)其未經進一步純化即用於隨後步驟。

步驟5：4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(184)之合成：

【0269】 4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(890 mg, 2.456 mmol)溶解於DCM (40 ml)。添加DMAP (300 mg, 2.456 mmol)及二碳酸二第三丁酯(536 mg, 2.456 mmol)及所得混合物於室溫攪拌24小時。反應混合物以1 N HCl (2x20 ml)洗滌，有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物期望產物(0.96 g, 2.075 mmol, 85%產率)未經進一步純化即用於隨後步驟。

步驟6：4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸(183)之合成：

【0270】 4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(0.96 g, 2.075 mmol)溶解於四氫呋喃(40 ml)。添加甲酸鉍(1.7 g, 27.0 mmol)、水(20.0 ml)及Pd/C、10%w/w (0.200 g, 0.188 mmol)及該混合物於室溫攪拌36小時。然後反應混合物以矽藻土墊過濾，以乙酸乙酯(100 ml)稀釋及以水(2x80 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物期望產物(0.53 g, 1.423 mmol, 68.6%產率)未經進一步純化即用於隨後步驟。

步驟7：(S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(182)之製備：

【0271】 化合物3 (200 mg, 0.476 mmol)溶解於DCM (20 ml)。添加DMAP (29.1 mg, 0.238 mmol), EDC (182 mg, 0.952 mmol)及4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲酸(266 mg, 0.714 mmol)及所得混合物於室溫攪拌24小時。反應混合物以水性飽和碳酸氫鈉溶液(30 ml)及1 N HCl (2x30 ml)洗滌；有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物期望產物(0.27 g, 0.349 mmol, 73.2%產率)未經進一步純化即用於隨後步驟。

步驟8：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(181)之合成：

【0272】 (S)-4-(2-(4-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(二甲基胺基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(270 mg, 0.349 mmol)溶解於DCM (20 ml)。添加4 N鹽酸於二噁吡之溶液(3 ml, 12.00 mmol)及所得混合物於室溫

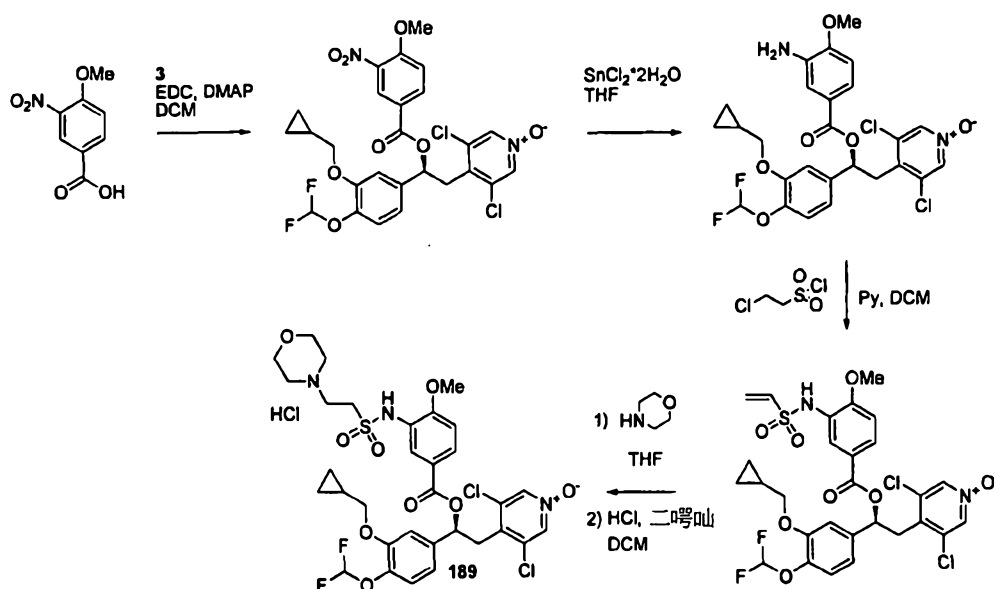
攪拌24小時。反應混合物經蒸發至乾，再度溶解於DCM (30 ml)及以5%水性碳酸氫鈉溶液(30 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(洗提劑：DCM:EtOAc=8:2至7:3)獲得80 mg期望產物混合相對應醇衍生物。藉結晶化及SCX卡匣之其它純化嘗試皆失敗。最終產物藉製備性HPLC(方法1)純化。HPLC洗提分(20 ml, 溶劑：H₂O+CH₃CN+0.1% TFA)以鹽水(20 ml)及DCM (40 ml)稀釋。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。如此所得油溶解於DCM (50 ml)及添加4 N鹽酸於二噁吡之溶液(0.1 ml)；所得溶液經蒸發至乾獲得期望產物呈鹽酸鹽(10 mg, 0.014 mmol, 4.0%產率, MS/ESI⁺ 673.79 [MH]⁺)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.75 (s, 1 H), 9.98 (br. s., 1 H), 8.56 (s, 2 H), 7.87 - 8.05 (m, 2 H), 7.25 - 7.41 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 3.93 (d, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 3.58 - 3.66 (m, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 4 H), 2.79 (s, 6 H), 1.09 - 1.32 (m, 1 H), 0.47 - 0.65 (m, 2 H), 0.16 - 0.46 (m, 2 H)

[實施例22]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(2-咪啉基乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物 (化合物189)之合成

反應式22



步驟1：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(192)之合成

【0273】 4-甲氧基-3-硝基苯甲酸(244 mg, 1.237 mmol), DMAP (76 mg, 0.619 mmol), EDC (474 mg, 2.475 mmol), 化合物3 (520 mg, 1.237 mmol)溶解於DCM (60 ml)及所得混合物於室溫攪拌1小時。該混合物以1 N HCl (2x60 ml)及水性飽和碳酸氫鈉溶液(1x60 ml)洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物期望產物(0.71 g, 1.185 mmol, 96% 產率)未經進一步純化即用於次一步驟。

步驟2：(S)-4-(2-(3-胺基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(191)之合成：

【0274】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-硝基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(710 mg, 1.185 mmol)溶解於四氫呋喃(100 ml)。添加氯化亞錫二水合物(1336 mg, 5.92 mmol)及所得混合物於40°C攪拌24小時。該反應混合物以水性5% NaHCO₃ (300 ml)及EtOAc (400 ml)稀釋：獲得稠厚乳液。該乳液於矽藻土墊上過濾，如此獲得二澄清相。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發

至乾。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(洗提劑：DCM:EtOAc=8:2至純EtOAc，然後EtOAc:MeOH=95:5)獲得期望產物(180 mg，0.316 mmol，26.7%產率，MS/ESI⁺ 569 [MH]⁺)。

步驟3：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(乙烯基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(190)之合成：

【0275】 (S)-4-(2-(3-胺基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(180 mg，0.316 mmol)溶解於DCM (50 ml)。添加吡啶(0.077 ml，0.948 mmol)及2-氯乙烷磺醯氯(61.8 mg，0.379 mmol)及該混合物於室溫攪拌24小時。反應混合物以DCM (50 ml)稀釋及以1 N HCl (2x50 ml)洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾，獲得粗產物期望產物(199 mg，0.302 mmol，95%產率)其未經進一步純化即用於次一步驟。

步驟8：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(2-咪啉基乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(189)之合成：

【0276】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(乙烯基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(199 mg，0.302 mmol)溶解於THF(30 ml)。添加咪啉(26.3 μl，0.302 mmol)及該混合物於室溫攪拌24小時。該反應混合物倒入水(50 ml)中及以EtOAc (2x50 ml)萃取。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠卡匣上藉急速層析術純化(洗提劑：DCM:EtOAc=8:2至1:1，然後純EtOAc)獲得80 mg期望產物呈褐色油。藉製備性LC-MS進行進一步純化。收集洗提分及蒸發至乾；殘餘物溶解於DCM (10 ml)及以4 N

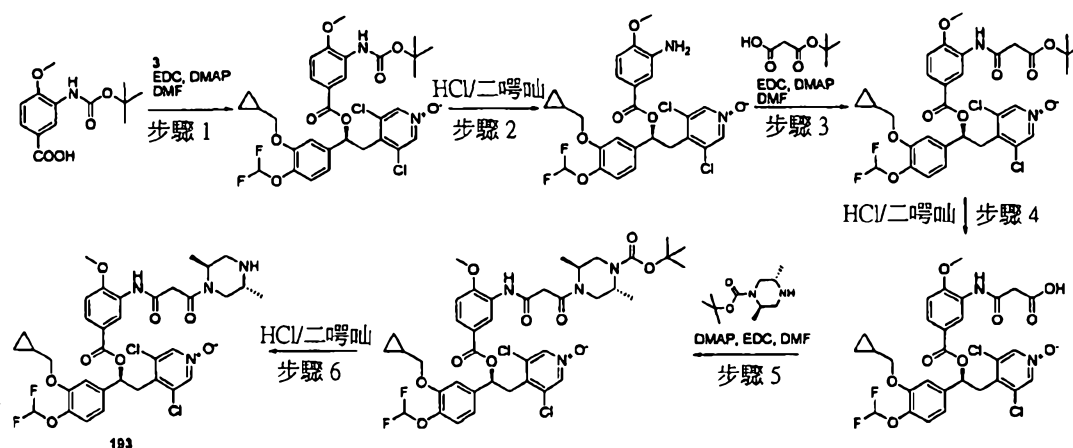
HCl於二噁吡(100 μ l)處理；溶液經蒸發至乾獲得期望產物呈鹽酸鹽，呈白色非晶型固體(30 mg, 0.038 mmol, 12.7%產率, MS/ESI⁺ 746.1 [MH]⁺, [α_D]⁻ = -38.8, c=0.36, DCM)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.51 (s, 1 H), 9.65 (br. s., 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.91 (dd, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 3 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89 - 3.94 (m, 4 H), 3.41 - 3.81 (m, 10 H), 3.00 - 3.27 (m, 2 H), 1.15 - 1.28 (m, 1 H), 0.51 - 0.64 (m, 2 H), 0.26 - 0.41 (m, 2 H)

[實施例23]

3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(193)之合成

反應式23



步驟1：(S)-4-(2-(3-(第三丁氧基甲醯基胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(198)之合成

【0277】 化合物3 (500 mg, 1.2 mmol)及3-(第三丁氧基甲醯基胺基)-4-甲氧基苯甲酸(481 mg, 1.8 mmol)溶解於DMF(5 ml)。添加DMAP(176 mg, 1.44 mmol)及EDC (690 mg, 3.6 mmol)，及該混合物於

室溫攪拌隔夜。反應以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以HCl 1 N (2x)、氫氧化鈉飽和溶液及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得650 mg粗產物，其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟2：(S)-4-(2-(3-胺基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(197)之合成

【0278】 (S)-4-(2-(3-(第三丁氧基甲醯基胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(650 mg, 0.97 mmol)溶解於HCl/二噁吡4 M (5 ml)，及該混合物於室溫攪拌隔夜。反應以碳酸氫鈉飽和溶液稀釋及然後以乙酸乙酯萃取。有機相以水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得600 mg粗產物，其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟3：(S)-4-(2-(3-(3-第三丁氧基-3-側氧基丙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(196)之合成

【0279】 (S)-4-(2-(3-胺基-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(100 mg, 0.17 mmol)及3-第三丁氧基-3-側氧基丙酸(31 μ l, 0.2 mmol)溶解於DMF (1.5 ml)。添加DMAP (24 mg, 0.2 mmol)及EDC (65 mg, 0.34 mmol)，及該混合物於室溫攪拌2小時。反應以水淬熄及產物以乙酸乙酯萃取。有機相以HCl 1 N (2x)、碳酸氫鈉飽和溶液及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得150 mg粗產物，其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟4：(S)-4-(2-(3-(2-羧基乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧

化物(195)之合成

【0280】 (S)-4-(2-(3-(3-第三丁氧基-3-側氧基丙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(150 mg, 粗產物)溶解於鹽酸/二噁吡4 M (1.5 ml), 及該混合物於室溫攪拌6小時。反應以水稀釋然後以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得140 mg粗產物, 其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟5: 4-((S)-2-(3-(3-((2S,5R)-4-(第三丁氧基甲醯基)-2,5-二甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(194)之合成

【0281】 (S)-4-(2-(3-(2-羧基乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(40 mg, 0.06 mmol)及(2R, 5S)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(26 mg, 0.12 mmol)溶解於DMF (2 ml), 然後添加DMAP(15 mg, 0.12 mmol)及EDC (34 mg, 0.18 mmol), 及該混合物於室溫攪拌2小時。反應以水稀釋然後以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得50 mg粗產物, 其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟6: 3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(193)之合成

【0282】 4-((S)-2-(3-(3-((2S,5R)-4-(第三丁氧基甲醯基)-2,5-二甲基哌啶-1-基)-3-側氧基丙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(50 mg, 粗產物)溶解於鹽酸/二噁吡4 M (1.5 ml), 及該混合物於室溫攪拌5小時。於

減壓下蒸發去除溶劑，及粗產物藉製備性HPLC(方法2)純化獲得20 mg 終產物。

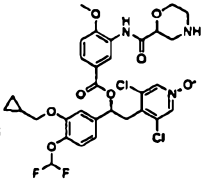
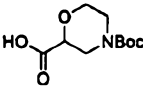
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 丙 酮) δ ppm 10.18 - 10.46 (bs, 1 H), 9.16 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 7.79 (dd, $J=8.82, 2.21$ Hz, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.17 - 7.25 (m, 1 H), 7.07 - 7.15 (m, 2 H), 6.91 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.19 - 6.44 (m, 1 H), 3.92 - 4.06 (m, 5 H), 3.66 - 3.75 (m, 1 H), 3.48 - 3.62 (m, 2 H), 3.41 (dd, $J=14.11, 4.41$ Hz, 1 H), 3.19 (m, 6 H), 1.21 - 1.43 (m, 6 H), 1.14 (d, $J=9.26$ Hz, 1 H), 0.60 (dd, $J=8.16, 1.54$ Hz, 2 H), 0.40 (d, $J=4.41$ Hz, 2 H).

MS/ESI⁺ 727.95 [MH]⁺: 751.4

【0283】 表15列舉之化合物係以實施例23反應式23步驟1-3、6類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表15

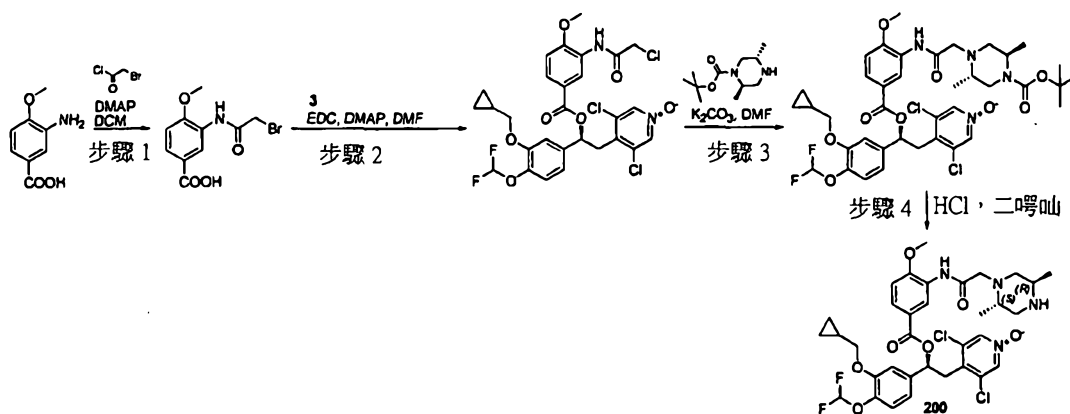


結構式	化合物	鹽名稱	NMR特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	實驗程序	羧酸
	199	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.17 (m, 1 H), 8.89 - 8.99 (bs, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 7.76 - 7.87 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.08 - 7.25 (m, 3 H), 6.91 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.28 - 6.39 (m, 1 H), 3.94 - 4.11 (m, 7 H), 3.64 - 3.76 (m, 2 H), 3.38 - 3.47 (m, 1 H), 3.22 - 3.35 (m, 1 H), 2.60 - 2.74 (m, 4 H), 1.25 - 1.35 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=7.94, 1.76 Hz, 2 H), 0.40 (d, J=4.41 Hz, 2 H)	682.5	步驟 3： 反應係使用CDI(1.2 eq)於DCM進行	

[實施例24]

3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物200)之合成

反應式24



步驟1：3-(2-溴乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸(203)之合成

【0284】 3-胺基-4-甲氧基苯甲酸(300 g, 1.8 mmol)溶解於DCM (10 ml)。添加DMAP (440 mg, 3.6 mmol), 及2-溴乙醯氯(225 μ l, 2.7 mmol) 緩慢逐滴添加至該混合物。反應於室溫攪拌1小時, 然後以DCM稀釋及以HCl 1 N (x2)洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發, 獲得300 mg 粗產物, 其未經任何進一步純化即用於次一步驟。(產率: 58%)

步驟2：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(2-氯乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(202)之合成

【0285】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(羥基乙基)吡啶1-氧化物, 化合物3 (200 mg, 0.5 mmol)及3-(2-溴乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸(288 mg, 1 mmol)溶解於DMF (5 ml), 然後添加EDC (288 mg, 1.5 mmol)及DMAP (122 mg, 1 mmol)。該混合物於室溫攪拌隔夜, 然後藉加水淬熄及以乙酸乙酯萃取。有機相以HCl 1 N(2x)、碳酸氫鈉飽和溶液及鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得140 mg粗產物, 其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟3：4-((S)-2-(3-(2-((2S,5R)-4-(第三丁氧基甲醯基)-2,5-二甲基哌啶-1-基)乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(201)之合成

【0286】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(2-氯乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(30 mg, 0.05 mmol)溶解於DMF (1.5 ml), 然後添加(2R,5S)-2,5-二甲基哌啶-1-羧酸第三丁酯(32 mg, 0.15 mmol)及K₂CO₃ (14 mg, 0.1 mmol), 及該混合物於室溫攪拌隔夜。該反應以水稀釋然後以乙酸乙酯萃取。有

機相以水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾，獲得40 mg粗產物，其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟4：3,5-二氯-4-((S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(200)之合成

【0287】 4-((S)-2-(3-(2-((2S,5R)-4-(第三丁氧基甲醯基)-2,5-二甲基哌啶-1-基)乙醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(40 mg, 0.05 mmol)溶解於鹽酸/二噁吡4 M (1.5 ml)及該混合物於室溫攪拌5小時，然後於減壓下蒸發及藉半製備性HPLC純化獲得25 mg終化合物(產率：69%)。MS/ESI⁺ 723.4 [MH]⁺。

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.00 - 9.27 (m, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 7.63 - 7.86 (m, 1 H), 7.33 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 7.00 - 7.27 (m, 3 H), 6.91 (t, *J*=75.00 Hz, 1 H), 6.26 - 6.39 (m, 1 H), 4.06 (s, 2 H), 3.82 - 4.03 (m, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 3.28 - 3.51 (m, 3 H), 2.88 - 3.00 (m, 2 H), 2.80 - 2.87 (m, 1 H), 2.35 - 2.47 (m, 1 H), 2.09 (m, 3H), 1.19 - 1.36 (m, 1 H), 0.98 - 1.05 (m, 3 H), 0.60 (dd, *J*=8.16, 1.54 Hz, 2 H), 0.32 - 0.46 (m, 2 H).

【0288】 表16列舉之化合物係以實施例24反應式24，步驟1-4所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

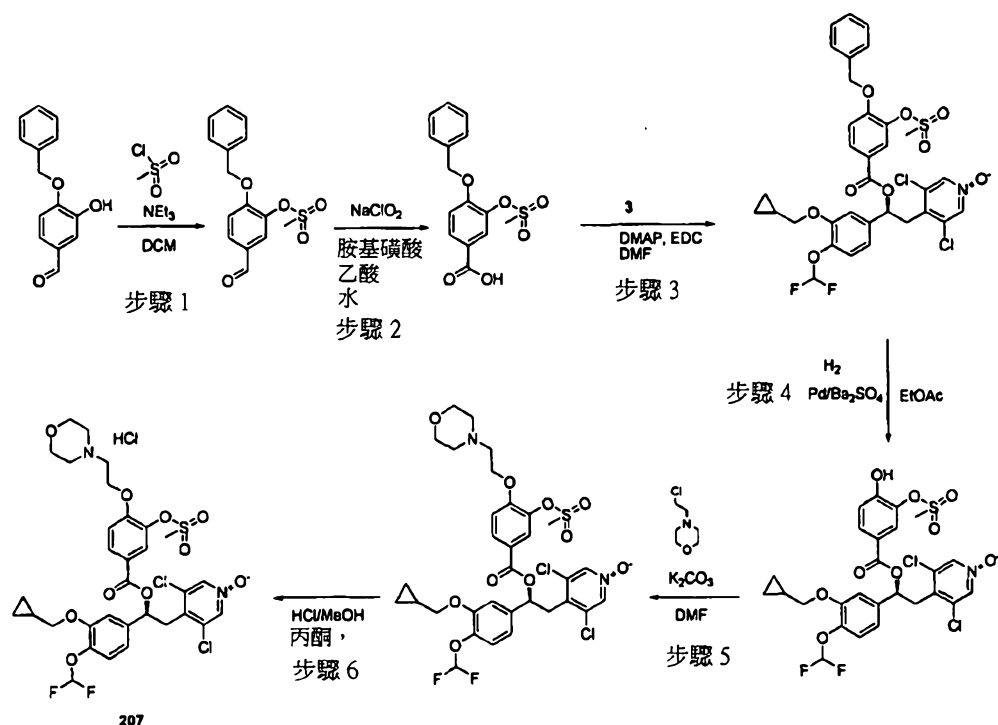
表16

結構式	化合物	鹽名稱	NMR 特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	胺
	204	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.75 - 9.95 (bs, 1 H), 9.15 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.24 (s, 2 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H), 7.33 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.12 - 7.23 (m, 3 H), 7.00 (t, J=75.00 Hz, 1 H), 6.27 - 6.40 (m, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 4.01 (dd, J=6.62, 4.85 Hz, 2 H), 3.66 - 3.80 (m, 5 H), 3.36 - 3.49 (m, 1 H), 3.17 (d, J=1.76 Hz, 2 H), 2.56 - 2.68 (m, 4 H), 1.22 - 1.35 (m, 1 H), 0.60 (dd, J=7.94, 1.76 Hz, 2 H), 0.35 - 0.46 (m, 2 H).	696	
	205	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 9.74 - 9.95 (bs, 1 H), 8.91 - 9.17 (bs, 1 H), 8.11 - 8.36 (m, 2 H), 7.78 (m, 1 H), 7.31 (d, J=1.76 Hz, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.07 - 7.17 (m, 2 H), 6.91 (t, 1 H, CHF ₂), 6.29 - 6.38 (m, 1 H), 3.94 - 4.08 (m, 5 H), 3.78 - 3.92 (m, 4 H), 3.70 (dd, J=14.11, 9.26 Hz, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.27 - 3.37 (m, 2 H), 2.94 - 2.80 (m, 2 H), 1.19 - 1.35 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 2 H), 0.31 - 0.47 (m, 2 H).	714.3	
	206	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.32 (s, 2 H), 8.11 - 8.20 (m, 1 H), 7.71 - 7.85 (m, 1 H), 7.05 - 7.26 (m, 4 H), 6.90 (t, 1 H, CHF ₂), 6.22 - 6.39 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.61 - 3.79 (m, 1 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 1.27 (m, 1 H), 1.14 (m, 1 H), 0.51 - 0.66 (m, 2 H), 0.31 - 0.45 (m, 2 H).	640.3	

[實施例25]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(2咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(化合物207)

反應式25



步驟1：甲烷磺酸2-(苄基氧基)-5-甲醯基苯基酯(212)之合成

【0289】 標題化合物係遵照實施例13步驟5所述程序使用甲基磺醯氯替代2-氯乙烷磺醯氯得自4-(苄基氧基)-3-羧基苯基酯。

步驟2：4-(苄基氧基)-3-(甲基磺醯基氧基)苯甲酸(211)之合成

【0290】 標題化合物係遵照實施例13步驟2所述程序得自甲烷磺酸2-(苄基氧基)-5-甲醯基苯基酯。

步驟3：(S)-4-(2-(4-(苄基氧基)-3-(甲基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(210)之合成

【0291】 化合物3 (1.5 g, 3.6 mmol)及4-(苄基氧基)-3-(甲基磺醯基氧基)苯甲酸(1.5 g, 4.7 mmol)溶解於DMF (10 ml), 然後添加EDC (2.1 g, 10.8 mmol)及DMAP (484 mg, 4 mmol)。混合物於室溫攪拌2小時, 然後藉加水淬熄。沈澱經過濾出然後溶解於乙酸乙酯。有機相以HCl 1 N(2x)、碳酸氫鈉飽和溶液(2x)及鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發。粗產物從乙醇結晶獲得1.8 g期望化合物(產率: 69%)。

MS/ESI⁺ 724.55 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.16 (s, 2 H), 8.01 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 7.93 (dd, $J=8.61, 1.96$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.49 (m, 5 H), 7.18 (d, $J=8.61$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J=9.00$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2 H), 6.38-6.63-6.85 (t, 1 H, CHF₂), 6.24 (dd, $J=9.98, 4.11$ Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.91 (dd, $J=6.85, 4.89$ Hz, 2 H), 3.69 (dd, $J=14.09, 10.17$ Hz, 1 H), 3.31 (dd, $J=14.09, 4.30$ Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 1.28 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H), 0.59 - 0.73 (m, 2 H), 0.34 - 0.45 (m, 2 H).

步驟4: (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-羥基-3-(甲基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(209)之合成

【0292】 (S)-4-(2-(4-(苄基氧基)-3-(甲基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(1.8 g, 2.5 mmol)溶解於乙酸乙酯(50 ml)及添加5% Pd/Ba₂SO₄ (5.85 g, 2.75 mmol)及該混合物於巴爾裝置(H₂:30 psi)氫化1小時。以矽藻土墊過濾去除催化劑及溶劑於減壓下蒸發獲得1.5 g粗產物, 其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

MS/ESI⁺ 634.43 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 10.08 (bs, 1 H), 8.19 (s, 2 H), 8.01 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H), 7.90 (dd, $J=8.38, 1.76$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 6.91 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.31 (dd, $J=9.70, 4.41$ Hz, 1 H), 3.91 - 4.03 (m, 2 H), 3.74 (dd, $J=14.11, 9.70$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J=14.11, 4.41$ Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 1.22 - 1.36 (m, 1 H), 0.52 - 0.66 (m, 2 H), 0.31 - 0.45 (m, 2 H).

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(208)之合成

【0293】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-羥基-3-(甲基磺醯基氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物 (1.5 g, 2.4 mmol)溶解於DMF (10 ml)，然後添加4-(2-氯乙基)咪啉(1.1 g, 7.2 mmol)及K₂CO₃ (431 mg, 3.12 mmol)及該混合物於40°C攪拌4小時。反應以水淬熄，及沈澱經過濾及溶解於乙酸乙酯(50 ml)。有機相以HCl 1 N (4.8 ml, 4.8 mmol)、水(50 ml)、碳酸氫鈉飽和溶液(50 ml)及氯化鈉飽和溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得1.8 g粗產物，其未經任何進一步純化即用於次一步驟。

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物鹽酸鹽(207)之合成

【0294】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(2-咪啉基乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物溶解於丙酮，及添加HCl/MeOH 7 M (343 μ l, 2.5 mmol)。蒸發去除溶劑及所得鹽溶解於氯仿及逐滴加入乙醚(200 ml)內。過濾出沈澱獲得1.4 g終化合物(產率：78%)。MS/ESI⁺ 747.3 [MH]⁺

^1H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 13.86 - 14.37 (bs, 1 H), 8.25 (s, 2 H), 8.06 (dd, $J=8.60, 1.98$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=2.21$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.82$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 6.91 (t, $J=75.00$ Hz, 1 H), 6.32 (dd, $J=9.70, 4.41$ Hz, 1 H), 4.89 (t, $J=4.63$ Hz, 2 H), 4.15 (d, $J=11.91$ Hz, 2 H), 3.88 - 4.05 (m, 4 H), 3.52 - 3.82 (m, 5 H), 3.36 - 3.49 (m, 4 H), 3.30 (d, $J=9.26$ Hz, 2 H), 1.27 (m, 1 H), 0.60 (dd, $J=7.94, 1.32$ Hz, 2 H), 0.29 - 0.47 (m, 2 H).

【0295】 表17列舉之化合物係以實施例25反應式25，步驟1-5所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

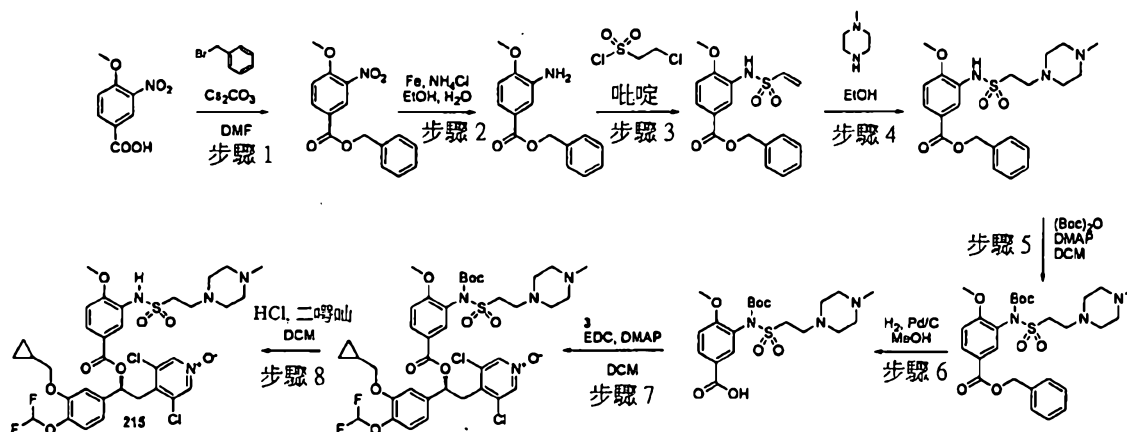
表17

結構式	化合物	鹽名稱	NMR 特徵化及 MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	烷化劑	醇
	213	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, 丙酮) δ ppm 8.63 (d, J=3.97 Hz, 2 H), 8.25 (s, 2 H), 7.97 - 8.08 (m, 2 H), 7.55 (d, J=5.29 Hz, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.12 - 7.24 (m, 2 H), 6.70 - 6.90-7.11 (t, 1 H, CHF ₂), 6.31 (dd, J=9.70, 4.41 Hz, 1 H), 5.45 (s, 2 H), 3.89 - 4.06 (m, 2 H), 3.75 (dd, J=14.11, 9.70 Hz, 1 H), 3.43 (dd, J=14.33, 4.63 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 1.23 - 1.38 (m, 1 H), 0.51 - 0.66 (m, 2 H), 0.38 (q, J=4.85 Hz, 2 H). [MH] ⁺ 725.541		
	214	甲烷磺酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.67 - 9.93 (bs, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 7.92 - 8.03 (m, 1 H), 7.80 - 7.91 (m, 1 H), 7.35 - 7.49 (m, 1 H), 7.15 - 7.30 (m, 2 H), 7.02 - 7.13 (m, 2 H), 6.11 - 6.39 (m, 1 H), 4.42 - 4.63 (m, 2 H), 3.80 - 4.08 (m, 4 H), 3.59 - 3.77 (m, 5 H), 3.53 (d, J=11.91 Hz, 2 H), 3.36 - 3.48 (m, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 1.11 - 1.28 (m, 1 H), 0.47 - 0.63 (m, 2 H), 0.22 - 0.40 (m, 2 H). [MH] ⁺ 730.99		

[實施例26]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(215)之合成

反應式26.



步驟1：4-甲氧基-3-硝基苯甲酸苄酯(222)之合成

【0296】於4-甲氧基-3-硝基苯甲酸(1 g, 5.07 mmol)於無水DMF (50 ml)之溶液內添加碳酸鈣(0.992 g, 3.04 mmol)及該混合物於室溫攪拌1小時。添加苄基溴(0.724 ml, 6.09 mmol)及該反應於室溫攪拌2小時。添加額外量碳酸鈣(0.413 g, 1.268 mmol)及苄基溴(0.302 ml, 2.54 mmol)，於同溫攪拌6小時。混合物以水性1 M HCl酸化及以乙酸乙酯萃取兩次。組合有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=95:5至80:20)獲得4-甲氧基-3-硝基苯甲酸苄酯呈白色固體(1.450 g, 5.05 mmol, 100%產率)。

步驟2：3-胺基-4-甲氧基苯甲酸苄酯(221)之合成

【0297】於4-甲氧基-3-硝基苯甲酸苄酯(1.450 g, 5.05 mmol)於乙

醇(38 ml)及水(16 ml)之懸浮液內添加氯化銨(0.189 g, 3.534 mmol)接著添加鐵粉(1.693 g, 30.29 mmol)。反應加熱至80°C歷2.5小時。該混合物經過濾及濾液經蒸發至乾。殘餘物溶解於乙酸乙酯及以水及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑獲得3-胺基-4-甲氧基苯甲酸苄酯呈黃色油(1.0837 g, 83.3%產率)。此產物未經任何進一步純化即供使用。MS/ESI⁺ 258.0 [MH]⁺

步驟3：4-甲氧基-3-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(220)之合成

【0298】 3-胺基-4-甲氧基苯甲酸苄酯(1.0837 g, 4.21 mmol)及吡啶(4.09 ml, 50.5 mmol)於DCM (55 ml)之溶液冷卻至0°C。添加2-氯乙烷磺醯氯(0.528 ml, 5.05 mmol)及該混合物於氮氣環境下於室溫攪拌隔夜。添加第二部分2-氯乙烷磺醯氯(0.220 ml, 2.106 mmol)及該混合物於同溫又攪拌4小時。該混合物以水性1N HCl及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=7:3)獲得4-甲氧基-3-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸苄酯呈淡黃色油(1.1423 g, 78%產率)。MS/ESI⁺ 348.0 [MH]⁺

步驟4：4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(219)之合成

【0299】 於4-甲氧基-3-(乙烯基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(1.1423 g, 3.29 mmol)於乙醇(40 ml)之溶液內添加N-甲基哌啶(0.548 ml, 4.93 mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑及殘餘物溶解於乙酸乙酯及以水性碳酸氫鈉及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水，蒸發去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM：MeOH=95:5)獲得4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯呈黃色油(1.38 g, 94%產率)。MS/ESI⁺ 448.1 [MH]⁺

步驟5：3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸苄酯(218)之合成

【0300】 於4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(1.38 g, 3.08 mmol)於DCM (30 ml)之溶液內添加DMAP (0.414 g, 3.39 mmol)及二碳酸二第三丁酯(0.740 g, 3.39 mmol)及該混合物於室溫攪拌4小時。添加額外量DMAP (0.828 g, 6.79 mmol)及二碳酸二第三丁酯(1.48 g, 6.78 mmol)及於同溫持續攪拌24小時。該混合物以水、水性5%碳酸氫鈉及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸苄酯呈白色固體(1.680 g, 99%產率)。此粗產物未經進一步純化即供使用。MS/ESI⁺ 548.2 [MH]⁺

步驟6：3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸(217)之合成

【0301】 3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸苄酯(1.680 g, 3.07 mmol)與催化量之10% Pd/C (懸浮於3 ml水)於MeOH (25 ml)之混合物於巴爾裝置內於30 psi氫化5小時。過濾去除催化劑及溶劑經蒸發至乾獲得3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲酸呈黃色固體(1.400 g, 100%產率)。此產物未經純化即用於次一步驟。MS/ESI⁺ 458.1 [MH]⁺

步驟7：(S)-4-(2-(3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(216)之合成

【0302】 3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯

胺基)-4-甲氧基苯甲酸(0.4 g, 0.874 mmol), 化合物3 (0.334 g, 0.795 mmol), EDC (0.457 g, 2.384 mmol)及DMAP (0.146 g, 1.192 mmol)於DCM (30 ml)之混合物於室溫攪拌4小時。混合物以水、水性碳酸氫鈉及鹽水洗滌; 有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM: MeOH = 98:2)獲得(S)-4-(2-(3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物呈白色固體(0.261 g, 38.2%產率)。MS/ESI⁺ 859.3 [MH]⁺

步驟8: (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(215)之合成

【0303】 於(S)-4-(2-(3-(N-(第三丁氧基甲醯基)-2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)-4-甲氧基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(0.261 g, 0.304 mmol)於DCM(20 ml)之溶液內添加4 M HCl於二噁吡(1.518 ml, 6.07 mmol)及該反應於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除揮發物及殘餘物以水性碳酸氫鈉處理及以乙酸乙酯萃取二次。組合有機層以鹽水洗滌, 以Na₂SO₃脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM:MeOH=98:2至90:10)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈灰白色泡沫體(0.0703 g, 30.5%產率)。MS/ESI⁺ 759.41 [MH]⁺。[α]_D²⁰ = -54.06 (c=0.33, MeOH)。

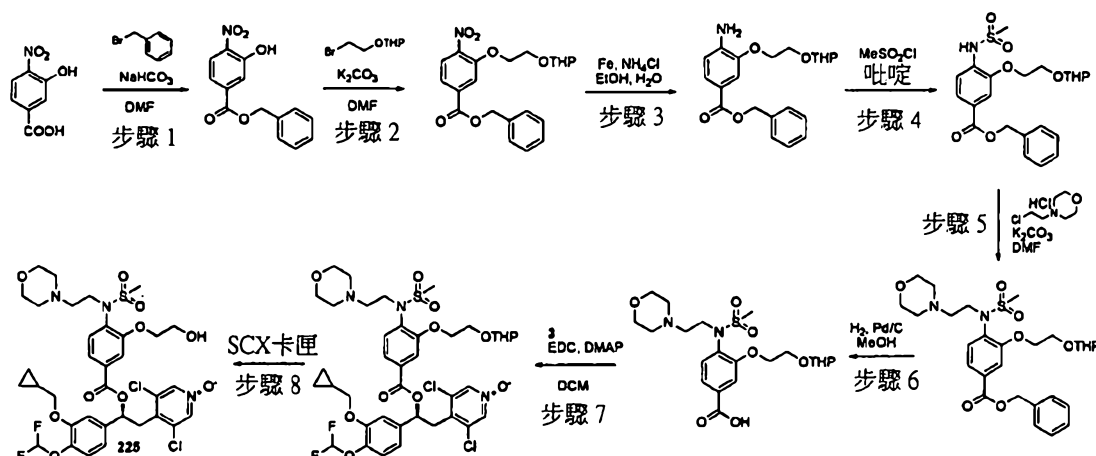
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.14 (br. s., 1 H), 8.53 (s, 2 H), 7.96 (d, 1 H), 7.82 (dd, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 3 H), 7.00 - 7.08 (m, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 3.92 - 4.00 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.59 (dd, 1 H), 3.33 (dd, 1 H), 3.19 - 3.27 (m, 2 H), 2.67 - 2.78 (m, 2 H), 2.30 - 2.43 (m, 4 H), 2.17 - 2.30 (m, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 1.09 - 1.30 (m, 1 H), 0.50 - 0.65 (m, 2 H), 0.26 - 0.46 (m, 2 H)

【0304】 表18列舉之化合物係以實施例26所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

[實施例27]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-羥基乙氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)-甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物225)之合成

反應式27



步驟1：3-羥基-4-硝基苯甲酸苄酯(232)之合成

【0305】 於3-羥基-4-硝基苯甲酸(1.1 g, 5.976 mmol)於無水DMF (55 ml)之溶液內添加碳酸氫鈉(0.606 g, 7.205 mmol)及該混合物於室溫攪拌45分鐘。添加苄基溴(0.857 ml, 7.22205 mmol)及該反應加熱至50°C 歷5小時。添加第二部分碳酸氫鈉(0.115 g, 1.365 mmol)及苄基溴(0.162 ml, 1.365 mmol)及該反應又加熱至50°C 歷1小時及於室溫靜置隔夜。添加水性1 N HCl及該混合物以乙酸乙酯萃取兩次。組合有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=98:2)獲得3-羥基-4-硝基苯甲酸苄酯呈黃色固體(1.600 g, 100%產率)。

步驟2：4-硝基-3-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(231)之合成

【0306】 於3-羥基-4-硝基苯甲酸苄酯(1.6 g, 5.86 mmol)於無水

DMF (50 ml)之溶液內添加2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃(1.238 ml, 8.20 mmol)及 K_2CO_3 (1.133 g, 8.20 mmol)及該反應於100°C加熱48小時。添加第二部分2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃(0.442 ml, 2.93 mmol)及 K_2CO_3 (0.405 g, 2.93 mmol)及該混合物於100°C又攪拌6小時。反應混合物以1 N HCl稀釋及以乙酸乙酯萃取數次。組合有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=95:5至90:10)獲得4-硝基-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯呈黃色油(0.7884 g, 33.5%產率)。MS/ESI⁺ 424.0 [MNa]⁺

步驟3：4-胺基-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(230)之合成

【0307】 於4-硝基-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(0.707 g, 1.761 mmol)於乙醇(15 ml)及水(7 ml)之懸浮液內添加氯化銨(0.066 g, 1.233 mmol)接著添加鐵粉(0.590 g, 10.57 mmol)。所得混合物加熱至80°C 2小時，冷卻至室溫及過濾。濾液經蒸發至乾及殘餘物溶解於乙酸乙酯及以水及鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑獲得4-胺基-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯呈黃色油(0.652 g, 100%產率)。此產物未經任何進一步純化即供使用。MS/ESI⁺ 372.1 [MNa]⁺。

步驟4：4-(甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(229)之合成

【0308】 4-胺基-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(0.652 g, 1.755 mmol)於吡啶(20 ml)之溶液冷卻至0°C及添加甲烷磺醯氯(0.150 ml, 1.931 mmol)。反應於室溫攪拌隔夜及加熱至50°C 2小

時。冷卻至室溫後，以24小時時間添加額外甲烷磺醯氯(0.232 ml, 2.984 mmol)。於減壓下去除溶劑及殘餘物溶解於乙酸乙酯及以水性1 N HCl洗滌及然後以鹽水洗滌。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(石油醚：乙酸乙酯=75:25)獲得4-(甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯呈黃色油(0.720 g, 91%產率)。MS/ESI⁺ 472.0 [MNa]⁺

步驟5：4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(228)之合成

【0309】 於4-(甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(0.720 g, 1.602 mmol)於DMF (25 ml)之溶液內添加K₂CO₃ (0.531 g, 3.84 mmol)及4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(0.358 g, 1.922 mmol)。該反應混合物加熱至70°C歷5小時及加熱至80°C歷1小時。混合物分溶於乙酸乙酯及水；有機相以鹽水洗滌，以Na₂SO₃脫水及蒸發至乾。粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(100%乙酸乙酯)獲得4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯呈黃色油(0.680 g, 75%產率)。MS/ESI⁺ 563.2 [MH]⁺

步驟6：4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸(227)之合成

【0310】 4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸苄酯(0.680 g, 1.209 mmol)與10% w/w Pd/C (0.643 g, 0.604 mmol)於水(2 ml)之懸浮液於甲醇(15 ml)之混合物於巴爾裝置內於30 psi氫化3.5小時。過濾去除催化劑及濾液經蒸發至乾獲得4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸呈淡紅色油(0.428 g, 74.9%產率)。此產物未經任何進一步純

化即供使用。MS/ESI⁺ 473.1 [MH]⁺

步驟7：3,5-二氯-4-((2S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(226)之合成

【0311】 4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸(0.428 g, 0.906 mmol), (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(0.346 g, 0.823 mmol), EDC(0.474 g, 2.470 mmol)及DMAP(0.151 g, 1.235 mmol)於DCM(20 ml)之混合物於室溫攪拌4小時。該反應混合物以水性氯化銨飽和溶液、水性碳酸氫鈉及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。此粗產物通過二氧化矽凝膠卡匣過濾(DCM:MeOH=99:1)獲得標題化合物呈白色泡沫體(0.566 g, 79%產率)。MS/ESI⁺ 874.2 [MH]⁺

步驟8：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-羥基乙氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)-甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(225)之合成

【0312】 3,5-二氯-4-((2S)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-3-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(0.250 g, 0.286 mmol)載荷至SCX卡匣上，首先以DCM:MeOH=1:1洗提及然後以MeOH:aq. 32% NH₄OH=9:1洗提。於減壓下去除揮發物及殘餘物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(DCM:MeOH=99:1至95:5)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(2-羥基乙氧基)-4-(N-(2-咪啉基乙基)-甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧

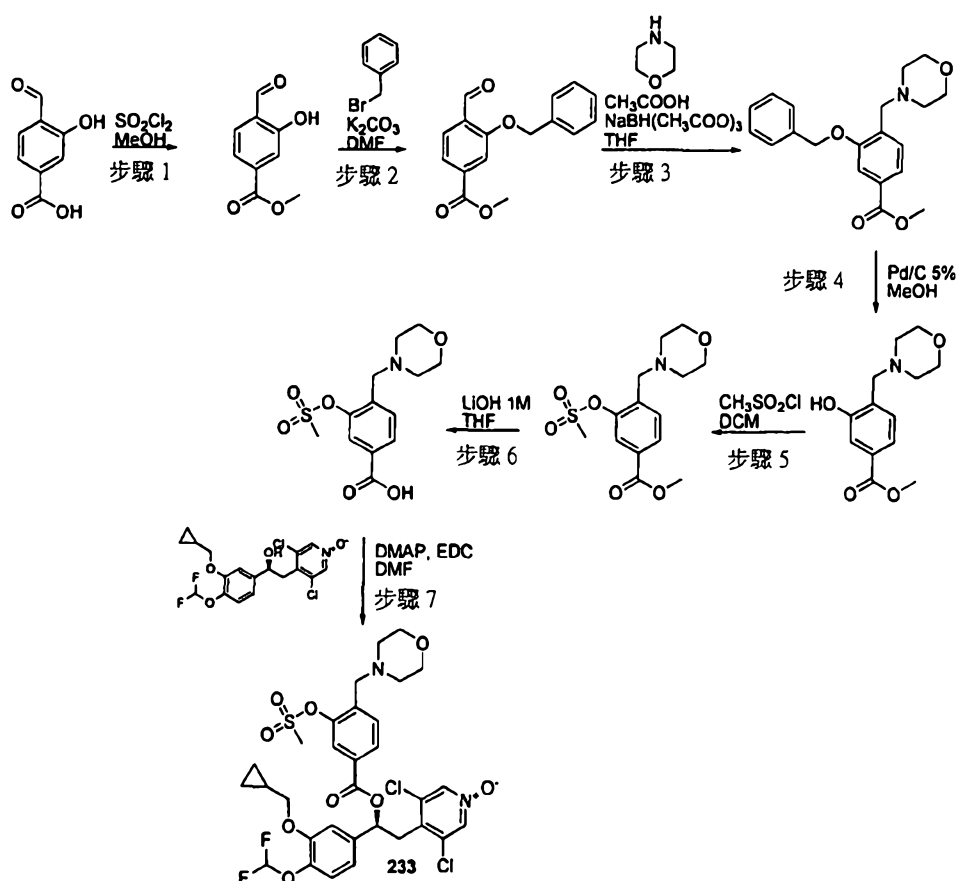
化物呈白色泡沫體(0.113 g, 50.0%產率)。MS/ESI⁺ 790.53 [MH]⁺。[α]_D²⁰ = -44.63, c=0.32, MeOH

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.58 (d, 1 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 4.88 (t, 1 H), 4.05 - 4.26 (m, 2 H), 3.94 (d, 2 H), 3.79 (q, 2 H), 3.69 (t, 2 H), 3.64 (dd, 1 H), 3.39 - 3.46 (m, 4 H), 3.35 (dd, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 2.32 (t, 2 H), 2.16 - 2.29 (m, 4 H), 1.10 - 1.32 (m, 1 H), 0.48 - 0.66 (m, 2 H), 0.23 - 0.46 (m, 2 H)

[實施例28]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物233)之合成

反應式28



步驟1：4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(239)之合成

【0313】 4-甲醯基-3-羥基苯甲酸(1.2 g, 7.22 mmol)溶解於MeOH (10 ml)。添加亞磺醯氯(1.054 ml, 14.45 mmol)，及該反應於60°C攪拌3小時而達到完全。反應混合物經濃縮，及粗產物於己烷濕磨及過濾獲得4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(1.3 g, 7.22 mmol, 100%產率)。MS/ESI⁺ 181.04 [MH]⁺

步驟2：3-(苄基氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(238)之合成

【0314】 4-甲醯基-3-羥基苯甲酸甲酯(312 mg, 1.732 mmol)溶解於DMF (3 ml)。添加(溴甲基)苯(592 mg, 3.46 mmol)及碳酸鉀(359 mg, 2.60 mmol)，及該反應於室溫攪拌3日而達成完全。反應混合物以水稀釋及沈澱經過濾出，溶解於乙酸乙酯及以水洗滌(2次)。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得3-(苄基氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(423 mg, 1.565 mmol, 90%產率)。MS/ESI⁺ 271.09 [MH]⁺

步驟3：3-(苄基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(237)之合成

【0315】 3-(苄基氧基)-4-甲醯基苯甲酸甲酯(423 mg, 1.565 mmol)溶解於THF無水(3.5 ml)。添加咪啉(205 mg, 2.348 mmol)及乙酸(141 mg, 2.348 mmol)，及該混合物於室溫攪拌30分鐘。添加三乙醯氧基氫硼酸鈉(498 mg, 2.348 mmol)，及該混合物於室溫攪拌2小時而達成完全。該反應混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以碳酸氫鈉飽和溶液、水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得3-(苄基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(491 mg, 1.438 mmol, 92%產率)。MS/ESI⁺ 342.17 [MH]⁺

步驟4：3-羥基-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(236)之合成

【0316】 3-(苄基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(491 mg, 1.438

mmol)溶解於MeOH (20 ml)及然後添加Pd/C 5%(306 mg, 2.88 mmol)。該溶液於巴爾裝置上於氫氣環境(35 psi)下振搖1小時。過濾去除催化劑及於減壓下去除溶劑獲得3-羥基-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(317 mg, 1.262 mmol, 88%產率)。MS/ESI⁺ 252.12 [MH]⁺

步驟5：3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(235)之合成

【0317】 3-羥基-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(317 mg, 1.262 mmol)溶解於DCM (10 ml)。添加甲烷磺醯氯(217 mg, 1.892 mmol)及TEA (191 mg, 1.892 mmol)，及該反應於室溫攪拌1小時而達成完全。該反應混合物以DCM稀釋及以水萃取(2x)、以鹽水萃取，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(420 mg, 1.275 mmol, 101%產率)。MS/ESI⁺ 330.10 [MH]⁺

步驟6：3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸(234)之合成

【0318】 3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸甲酯(420 mg, 1.275 mmol)溶解於THF (6 ml)。添加LiOH 1 M (2.5 ml, 1.275 mmol)，及該反應於室溫攪拌隔夜而達成完全。該反應混合物以HCl 1 N稀釋直到中和及於減壓下濃縮獲得3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸(400 mg, 1.268 mmol, 99%產率)。MS/ESI⁺ 316.08 [MH]⁺

步驟7：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(233)之合成。

【0319】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(60 mg, 0.143 mmol)，3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲酸(400 mg, 1.268 mmol)，N,N-二甲基吡啶-4-



胺(20.93 mg, 0.171 mmol)及N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(219 mg, 1.142 mmol)溶解於DMF (2 ml)。該反應於室溫攪拌3日而達成完全。反應混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。粗產物藉製備性HPLC純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯基氧基)-4-(咪啉基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(30 mg, 0.042 mmol, 29.3%產率)。MS/ESI⁺ 716.9 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.94 - 8.01 (m, 1 H), 7.90 - 7.92 (m, 1 H), 7.63 - 7.78 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 - 7.11 (m, 2 H), 6.07 - 6.26 (m, 1 H), 3.86 - 3.98 (m, 2 H), 3.47 - 3.69 (m, 11 H), 2.35 - 2.42 (m, 4 H), 1.13 - 1.27 (m, 1 H), 0.50 - 0.63 (m, 2 H), 0.30 - 0.41 (m, 2 H).

【0320】 表19列舉之化合物係以實施例28反應式28，步驟2-7所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

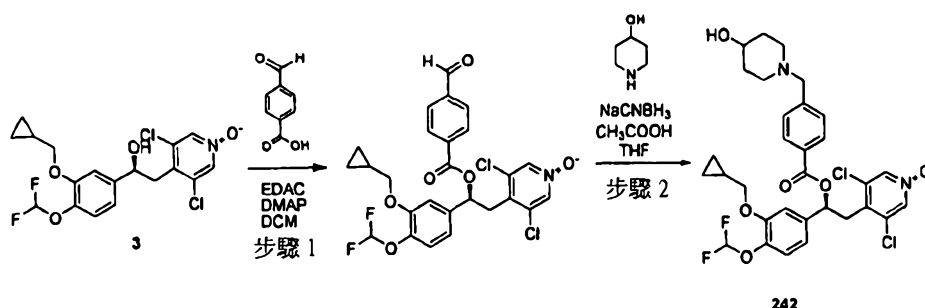
表 19

結構式	化合物	鹽名稱	NMR 特徵化及 MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	實驗程序	羧酸	磺酰氯
	240	甲酸鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 8.08 - 8.17 (m, 1 H), 7.92 - 8.03 (m, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 6.09 - 6.26 (m, 1 H), 3.87 - 4.00 (m, 2 H), 3.52 - 3.71 (m, 10 H), 3.35 - 3.40 (m, 1 H), 2.39 (m, 4 H), 1.16 - 1.28 (m, 1 H), 0.50 - 0.61 (m, 2 H), 0.27 - 0.40 (m, 2 H) [MH] ⁺ 717.2			
	241	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 2 H), 7.16 - 7.28 (m, 3 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 6.10 - 6.24 (m, 1 H), 4.11 - 4.25 (m, 2 H), 3.89 - 3.97 (m, 2 H), 3.83 - 3.88 (m, 2 H), 3.76 - 3.82 (m, 2 H), 3.57 (m, 5 H), 3.35 - 3.38 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.64 - 2.76 (m, 2 H), 2.43 - 2.48 (m, 4 H), 1.16 - 1.27 (m, 1 H), 0.51 - 0.62 (m, 2 H), 0.28 - 0.42 (m, 2 H) [MH] ⁺ 791.0	步驟 3：替代還原胺化，進行使用 碳酸鉀(1.3 eq)於 DMF(10 vv)烷化。		

[實施例29]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物242)之合成

反應式29



步驟1：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲醯基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(243)之合成

【0321】 EDC (593 mg, 3.09 mmol)於室溫於氮氣環境下添加至化合物3 (1 g, 2.38 mmol), 2-(3-(4-硝基苄基)-2,4,5-三側氧基咪唑啶-1-基)乙酸(464 mg, 3.09 mmol)及DMAP (87 mg, 0.714 mmol)於CH₂Cl₂ (10 mL)之溶液。該混合物於室溫攪拌隔夜。然後該混合物以二氯甲烷稀釋及以碳酸氫鈉飽和溶液、HCl 0.1 N及鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲醯基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈淡黃色非晶型固體(1.24 g, 94%產率)。

步驟2：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(242)之合成

【0322】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯

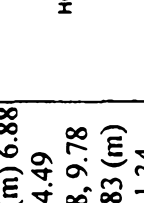
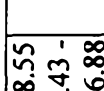
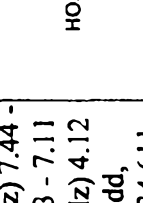

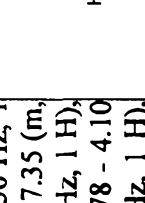
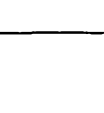
基)-2-(4-甲醯基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(250 mg, 0.452 mmol)及哌啶-4-醇(55 mg, 0.543 mmol)於無水THF (12 ml)之溶液，於氫氣環境下於室溫攪拌15分鐘。然後添加NaCNBH₃ (71.9 mg, 0.34 mmol)及CH₃COOH (13 μl, 0.27 mmol)及該混合物於室溫攪拌24小時。去除溶劑及粗產物溶解於乙酸乙酯及以飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑。獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-((4-羥基哌啶-1-基)甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物呈黃色非晶型固體(122 mg, 0.191 mmol)，藉製備性HPLC純化獲得47 mg標題化合物呈白色固體(32%產率)。MS/ESI⁺ 637.49 [MH]⁺

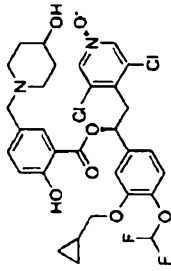
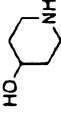
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.94 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 7.16 - 7.27 (m, 2 H), 7.08 (d, *J*=10.27 Hz, 2 H), 6.12 - 6.25 (m, 1 H), 4.53 (d, *J*=2.69 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 3.40 - 3.50 (m, 3 H), 2.63 (d, *J*=10.52 Hz, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 1.11 - 1.27 (m, 1 H), 0.55 (d, *J*=6.85 Hz, 2 H), 0.34 (d, *J*=3.42 Hz, 2 H).

【0323】 表20列舉之化合物係以實施例29所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表 20

結構式	化合物	鹽名稱	NMR 特徵化	胺	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺
	244	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.56 (s) 7.94 (d, <i>J</i> =8.31 Hz) 7.44 (d, <i>J</i> =8.31 Hz) 7.25 (s) 7.17 - 7.23 (m) 7.05 - 7.11 (m) 6.88 (s) 6.19 (dd, <i>J</i> =9.42, 4.28 Hz) 4.24 - 4.58 (m) 3.92 (d, <i>J</i> =7.09 Hz) 3.56 - 3.67 (m) 3.51 (s) 3.10 - 3.38 (m) 2.75 (s) 1.92 (t, <i>J</i> =11.62 Hz) 1.61 (d, <i>J</i> =10.76 Hz) 1.32 (dd, <i>J</i> =9.17, 5.26 Hz) 1.05 - 1.27 (m) 0.49 - 0.61 (m) 0.28 - 0.40 (m)		651.53
	245	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.56 (s) 7.94 (d, <i>J</i> =8.31 Hz) 7.44 (d, <i>J</i> =8.31 Hz) 7.25 (s) 7.17 - 7.23 (m) 7.05 - 7.11 (m) 6.88 (s) 6.19 (dd, <i>J</i> =9.42, 4.28 Hz) 4.24 - 4.58 (m) 3.92 (d, <i>J</i> =7.09 Hz) 3.56 - 3.67 (m) 3.51 (s) 3.10 - 3.38 (m) 2.75 (s) 1.92 (t, <i>J</i> =11.62 Hz) 1.61 (d, <i>J</i> =10.76 Hz) 1.32 (dd, <i>J</i> =9.17, 5.26 Hz) 1.05 - 1.27 (m) 0.49 - 0.61 (m) 0.28 - 0.40 (m)		666.54
	246	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.55 (s) 7.82 - 7.93 (m) 7.41 - 7.61 (m) 7.17 - 7.28 (m) 7.04 - 7.12 (m) 6.88 (s) 6.20 (dd, <i>J</i> =9.66, 4.28 Hz) 4.45 - 4.65 (m) 3.92 (dd, <i>J</i> =6.85, 1.47 Hz) 3.62 (dd, <i>J</i> =14.31, 9.66 Hz) 3.15 - 3.54 (m) 2.56 - 2.71 (m) 2.05 (t, <i>J</i> =10.03 Hz) 1.70 (d, <i>J</i> =9.78 Hz) 1.32 - 1.46 (m) 1.15 - 1.26 (m) 0.50 - 0.61 (m) 0.30 - 0.39 (m)		637.49

	247	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.55 (s) 7.84 - 7.93 (m) 7.57 (d, <i>J</i> =7.83 Hz) 7.43 - 7.51 (m) 7.16 - 7.27 (m) 7.03 - 7.12 (m) 6.88 (s) 6.20 (dd, <i>J</i> =9.54, 4.40 Hz) 4.31 - 4.49 (m) 3.88 - 3.97 (m) 3.62 (dd, <i>J</i> =14.18, 9.78 Hz) 3.50 (s) 3.18 - 3.45 (m) 2.72 - 2.83 (m) 1.84 - 1.98 (m) 1.62 (d, <i>J</i> =11.00 Hz) 1.34 (br. s.) 1.04 - 1.27 (m) 0.47 - 0.61 (m) 0.30 - 0.38 (m)		651.53
	248	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.55 (s) 7.80 - 7.97 (m) 7.57 (d, <i>J</i> =7.58 Hz) 7.44 - 7.51 (m) 7.25 (s) 7.17 - 7.23 (m) 7.03 - 7.11 (m) 6.88 (s) 6.20 (dd, <i>J</i> =9.54, 4.40 Hz) 4.12 - 4.61 (m) 3.92 (d, <i>J</i> =6.85 Hz) 3.62 (dd, <i>J</i> =14.06, 9.66 Hz) 3.45 - 3.54 (m) 3.34 (dd, <i>J</i> =14.18, 4.40 Hz) 2.38 (t, <i>J</i> =6.36 Hz) 1.13 - 1.27 (m) 0.51 - 0.60 (m) 0.28 - 0.39 (m)		666.54
	249	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 8.16 (s, 2 H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.50 Hz, 1 H), 7.46 (d, <i>J</i> =7.06 Hz, 1 H), 7.16 - 7.35 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 6.88 (t, <i>J</i> =7.50 Hz, 1 H), 6.21 (dd, <i>J</i> =8.38, 4.41 Hz, 1 H), 3.78 - 4.10 (m, 8 H), 3.58 (dd, <i>J</i> =13.89, 9.48 Hz, 1 H), 3.16 - 3.30 (m, 1 H), 2.64 (t, <i>J</i> =10.14 Hz, 1 H), 1.79 (d, <i>J</i> =12.35 Hz, 2 H), 1.08 - 1.43 (m, 3 H), 0.56 (d, <i>J</i> =7.06 Hz, 2 H), 0.35 (d, <i>J</i> =3.53 Hz, 2 H)		652.8

	250	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.14 (bs, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.80 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.38, 1.76 Hz, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 6.85 - 6.94 (m, 1 H), 6.14 - 6.26 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 3.92 (dd, J=6.84, 2.87 Hz, 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 3 H), 3.45 (m, 3 H), 2.66 (d, J=10.58 Hz, 2 H), 1.71 (d, J=11.91 Hz, 2 H), 1.39 (d, J=9.26 Hz, 2 H), 1.10 - 1.30 (m, 1 H), 0.50 - 0.65 (m, 2 H), 0.35 (m, 2 H)		652.9
---	-----	----	--	---	-------

g, 1.813 mmol, 65%產率, MS/ESI⁺ 194.9 [MH]⁺)其未經純化即供使用。

步驟3: (E)-2-甲氧基-5-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸甲酯(256)之合成:

【0326】 5-甲醯基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.352 g, 1.813 mmol)及O-甲基羥基胺鹽酸鹽(0.167 g, 1.994 mmol)於吡啶(20 ml)之溶液於60°C加熱2小時。於減壓下去除溶劑及粗產物分溶於EtOAc及1 N HCl。有機相以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水; 去除溶劑獲得(E)-2-甲氧基-5-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.395 g, 1.770 mmol, 98%產率, MS/ESI⁺ 224.0 [MH]⁺)。該粗產物未經純化即供使用。

步驟4: 5-(胺基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(255)之合成:

【0327】 (E)-2-甲氧基-5-((甲氧基亞胺基)甲基)苯甲酸甲酯(0.395 g, 1.770 mmol), 10% Pd/C (催化量)及濃鹽酸(0.108 ml, 1.740 mmol)於MeOH (50 ml)之混合物於巴爾裝置內於35 psi氫化40小時。過濾去除催化劑, 濾液經蒸發至乾及殘餘物於SCX卡匣上藉過濾純化(DCM:MeOH=1:1; aq. conc. NH₄OH:MeOH=1:9)。鹼性洗提分經蒸發獲得5-(胺基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.271 g, 1.388 mmol, 78%產率)。

步驟5: 2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(254)之合成:

【0328】 於5-(胺基甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.271 g, 1.388 mmol)及吡啶(1.123 ml, 13.88 mmol)於DCM (30 ml)之溶液內逐滴添加甲烷磺醯氯(0.162 ml, 2.082 mmol)及該混合物於室溫攪拌2小時。於同溫攪拌22小時添加額外量甲烷磺醯氯(0.216 ml, 2.776 mmol)。該混合物以DCM稀釋及以2 N HCl及水洗滌; 有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑。粗產物經二氧化矽凝膠卡匣藉過濾純化(DCM:MeOH=90:10)獲得2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(0.304 g, 1.112 mmol, 80%

產率，MS/ESI⁺ 274.0 [MH]⁺。

步驟6：2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸(253)之合成：

【0329】 於2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸甲酯(0.304 g, 1.112 mmol)於THF (15 ml)之溶液內添加水性1 N LiOH (1.335 ml, 1.335 mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。添加額外量1 N LiOH (0.700 ml, 0.700 mmol)及該反應於同溫又攪拌8小時。混合物分溶於EtOAc及1 N HCl;有機層以硫酸鈉脫水及去除溶劑獲得2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸(0.170 g, 0.656 mmol, 59%產率, MS/ESI⁺ 259.9 [MH]⁺)。

步驟7：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(252)之合成：

【0330】 於(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(0.230 g, 0.546 mmol), EDC (0.282 g, 1.476 mmol)及DMAP (0.160 g, 1.311 mmol)於DCM (20 ml)之混合物內添加2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲酸(0.170 g, 0.656 mmol)及該反應於室溫攪拌1小時。混合物以1 N HCl及aq. 5% NaHCO₃洗滌;有機相以硫酸鈉脫水, 去除溶劑及粗產物藉製備性HPLC(方法3)純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(0.145 g, 0.219 mmol, 40%產率, MS/ESI⁺ 661.26 [MH]⁺, [α_D]=-27.80, c=0.49, MeOH)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.55 (s, 2 H), 7.65 (d, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.14 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.07 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.90 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.52 (dd, 1 H), 3.32 (dd, 1 H), 2.86 (s, 3 H), 1.09 - 1.33 (m, 1 H), 0.49 - 0.66 (m, 2 H), 0.27 - 0.43 (m, 2 H)

步驟8：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-甲氧基-5-((N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(251)之合成：

【0331】於(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(2-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(40 mg, 0.06 mmol)於DMF (2 ml)之溶液內添加碳酸鉀(17 mg, 0.12 mmol)及4-(2-氯乙基)咪啉(18 mg, 0.12 mmol)。該反應混合物加熱至45°C歷4小時及加熱至60°C歷2小時。該混合物分溶於乙酸乙酯及水；有機相以鹽水洗滌，以 Na_2SO_3 脫水及蒸發至乾。粗產物藉製備性HPLC(方法2)純化獲得期望產物(15 mg, 32%產率)。MS/ESI⁺ 773.8[MH]⁺。

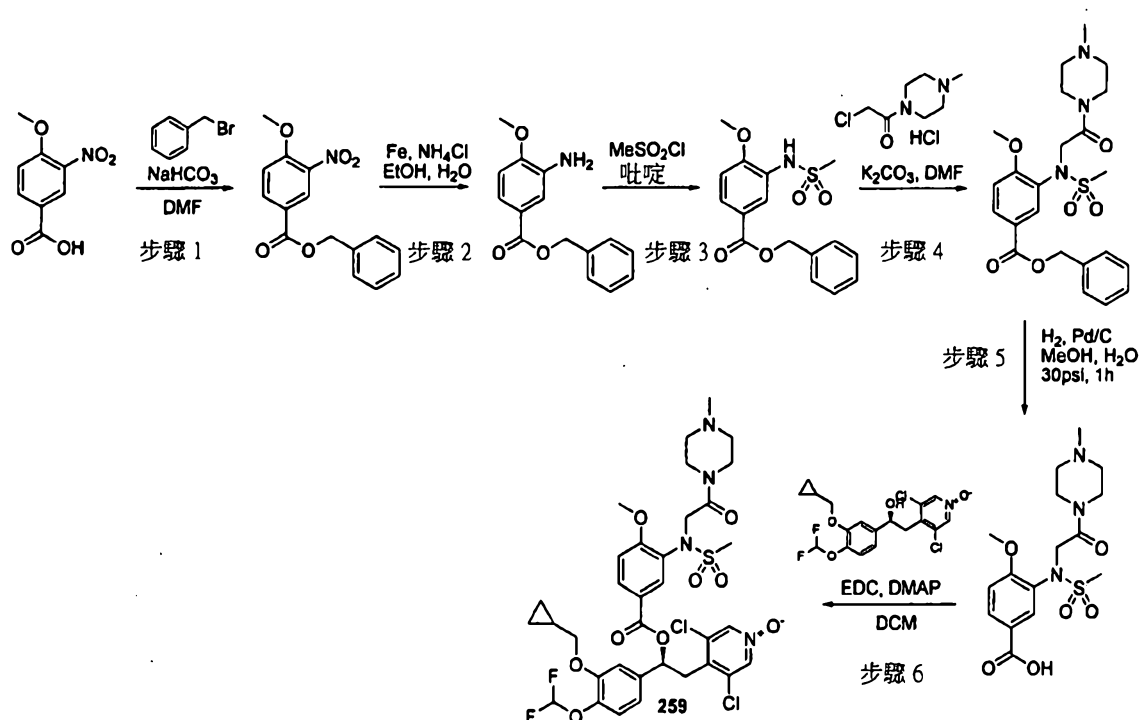
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.70 (m, 1 H), 7.55 (d, $J=8.38$ Hz, 1 H), 6.98 - 7.32 (m, 5 H), 6.18 (d, $J=3.97$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 3.91 (t, $J=6.39$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.28 (m, 5 H), 3.48 (m, 1 H), 3.19 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 2.20 - 2.35 (m, 6 H), 1.21 (m, 1 H), 0.56 (d, $J=7.06$ Hz, 2 H), 0.35 (d, $J=3.53$ Hz, 2 H).

[實施例31]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯

基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物259)之合成：

反應式31



步驟1：4-甲氧基-3-硝基苯甲酸苄酯(264)之合成：

【0332】 於4-甲氧基-3-硝基苯甲酸(1 g, 5.07 mmol)於無水DMF (50 ml)之溶液內添加碳酸氫鈉(0.511 g, 6.09 mmol)及苄基溴(0.724 ml, 6.09 mmol)及該反應於50°C攪拌4小時。該混合物以1 N HCl處理及以乙酸乙酯萃取二次；組合有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及減壓至乾。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(石油醚/AcOEt=9/1)獲得4-甲氧基-3-硝基苯甲酸苄酯(1.2539 g, 4.36 mmol, 86%產率, MS/ESI⁺ 288.1 [MH]⁺)。

步驟2：3-胺基-4-甲氧基苯甲酸苄酯(263)之合成：

【0333】 於4-甲氧基-3-硝基苯甲酸苄酯(1.2539 g, 4.36 mmol)於EtOH (25 ml)及水(12 ml)之懸浮液內添加氯化銨(0.163 g, 3.06 mmol)，接著添加鐵粉(1.463 g, 26.2 mmol)及該反應於80°C加熱2小時。過濾去

除不溶物及濾液經蒸發至乾。殘餘物溶解於乙酸乙酯及以水及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑獲得3-胺基-4-甲氧基苯甲酸苄酯(1.035 g, 4.02 mmol, 92%產率, MS/ESI⁺ 257.9 [MH]⁺)。此產物未經任何額外純化即供使用。

步驟3：4-甲氧基-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(262)之合成

【0334】於3-胺基-4-甲氧基苯甲酸苄酯(1.035 g, 4.02 mmol)於吡啶(40 ml)於0°C冷卻之溶液內添加甲烷磺醯氯(0.376 ml, 4.83 mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。蒸發去除溶劑及殘餘物分溶於EtOAc及1 N HCl；有機相以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水。於減壓下去除溶劑及粗產物使用乙醚濕磨純化獲得4-甲氧基-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(0.920 g, 2.74 mmol, 68.2%產率, MS/ESI⁺ 336.0 [MH]⁺)。

步驟4：4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(261)之合成：

【0335】4-甲氧基-3-(甲基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(0.500 g, 1.491 mmol), 2-氯-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙酮鹽酸鹽(0.381 g, 1.789 mmol)及碳酸鉀(0.495 g, 3.58 mmol)於DMF (15 ml)之混合物於70°C加熱1小時。該混合物以乙酸乙酯稀釋及以水洗滌及以鹽水洗數次。有機相以硫酸鈉脫水，去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠管柱上藉急速層析術純化(EtOAc:MeOH=90:10至80:20)獲得4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸苄酯(0.561 g, 1.180 mmol, 79%產率, MS/ESI⁺ 475.9 [MH]⁺)。

步驟5：4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸(260)之合成：

【0336】4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基

磺醯胺基)苯甲酸苄酯(0.555 g, 1.167 mmol)溶解於MeOH (22.200 ml)及添加10% w/w Pd/C (0.248 g, 0.233 mmol)。所得混合物於巴爾裝置內於30 psi氫化1小時。過濾去除催化劑及以MeOH、EtOAc及DCM洗滌。組合濾液經蒸發至乾獲得4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸(0.339 g, 0.880 mmol, 75%產率, MS/ESI⁺ 386.1 [MH]⁺)。

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(259)之合成

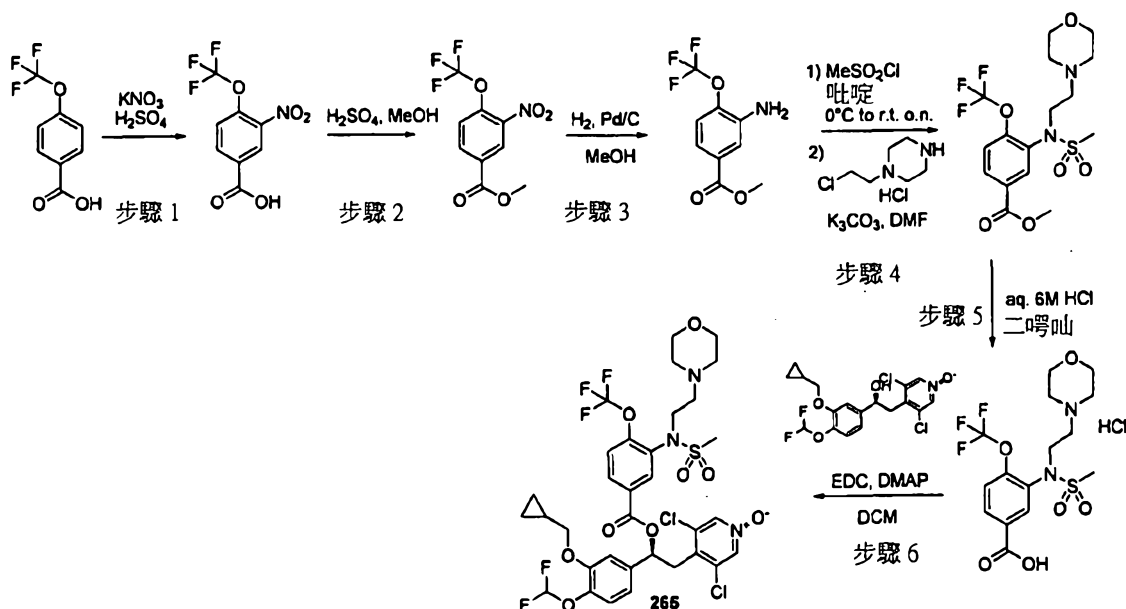
【0337】 4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸(0.200 g, 0.519 mmol)懸浮於無水DCM (3.459 ml)及於室溫攪拌，循序添加(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(0.145 g, 0.346 mmol)，EDC (0.199 g, 1.038 mmol)及DMAP (0.0423 g, 0.346 mmol)。該懸浮液於室溫反應24小時。混合物經蒸發及殘餘物於二氧化矽凝膠SNAP管柱上藉急速層析術純化(DCM/MeOH=95/5至93/7)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-甲氧基-3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(197 mg, 0.250 mmol, 72.3%產率, MS/ESI⁺ 787.24 [MH]⁺, [α_D]=-41.60, c=0.5, MeOH)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.52 (s, 2 H), 8.15 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.16 - 7.26 (m, 3 H), 7.06 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.19 (dd, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.94 (d, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.62 (dd, 1 H), 3.33 - 3.45 (m, 4 H), 3.33 (dd, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 2.20 - 2.36 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.07 - 1.39 (m, 1 H), 0.49 - 0.66 (m, 2 H), 0.22 - 0.46 (m, 2 H)

[實施例32]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物265)之合成：

反應式32



步驟1：3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(270)之合成：

【0338】於4-(三氟甲氧基)苯甲酸(900 mg, 4.37 mmol)於濃硫酸(9 ml)冷卻於0°C之溶液內添加硝酸鉀(486 mg, 4.80 mmol)於濃硫酸(4.5 ml)之溶液及該反應於同溫攪拌2小時。混合物以水(50 ml)處理及以EtOAc (150 ml)萃取。有機相以鹽水(2x100 ml)洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發至乾獲得3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(2)(1.05 g, 4.18 mmol, 96%產率，MS/ESI⁺ 252.1 [MH]⁺)。此產物未經純化即供使用。

步驟2：3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(269)之合成：

【0339】於3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(1.05 g, 4.18 mmol)於MeOH (40 ml)之溶液內添加濃硫酸(0.446 ml)及所得混合物加熱至回流

隔夜。於減壓下去除溶劑及添加水性飽和碳酸氫鈉(60 ml)至該殘餘物。該混合物以EtOAc (2x100 ml)萃取及組合有機層以硫酸鈉脫水，過濾及蒸發獲得3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(1.05 g, 3.96 mmol, 95%產率, MS/ESI⁺ 265.9 [MH]⁺)。

步驟3：3-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(268)之合成：

【0340】 於3-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯(1.0 g, 3.77 mmol)於MeOH (20 ml)之溶液內添加催化量之Pd/C (10% w/w)及該混合物於巴爾裝置內於20 psi氫化2小時。過濾去除催化劑及濾液經蒸發至乾獲得3-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(730 mg, 3.10 mmol, 82%產率, MS/ESI⁺ 235.9 [MH]⁺)。

步驟4：3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(267)之合成：

【0341】 於3-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(730 mg, 3.10 mmol)於無水吡啶(8 ml)於0°C冷卻之溶液內，添加甲烷磺醯氯(0.721 ml, 9.31 mmol)及任該混合物溫熱至室溫及攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑及殘餘物以水性飽和碳酸氫鈉(50 ml)處理及以EtOAc(2x150 ml)萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水，過濾及於減壓下蒸發。殘餘物以乙醚(20 ml)濕磨獲得1.00 g粗產物。500 mg該粗產物溶解於無水DMF (10 ml)，添加4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(401 mg, 2.156 mmol)接著添加碳酸鉀(496 mg, 3.59 mmol)及該反應混合物於100°C加熱隔夜。於減壓下去除溶劑及殘餘物分溶於乙酸乙酯及水；有機相以鹽水洗滌及以硫酸鈉脫水。去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM:EtOAc=90:10至100% EtOAc)獲得3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(600 mg, 1.407 mmol, 50%起始物料為91%產率, MS/ESI⁺

426.9 [MH]⁺。

步驟5：3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸鹽酸鹽(266)之合成：

【0342】於3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯(600 mg, 1.407 mmol)於二噁咄(10 ml)之溶液內添加水性6 M HCl (2.814 ml, 16.89 mmol)及該混合物於100°C加熱4小時。於減壓下去除揮發物獲得3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸鹽酸鹽(600 mg, 1.337 mmol, 95%產率, MS/ESI⁺ 412.9 [MH]⁺)。

步驟4：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(265)之合成：

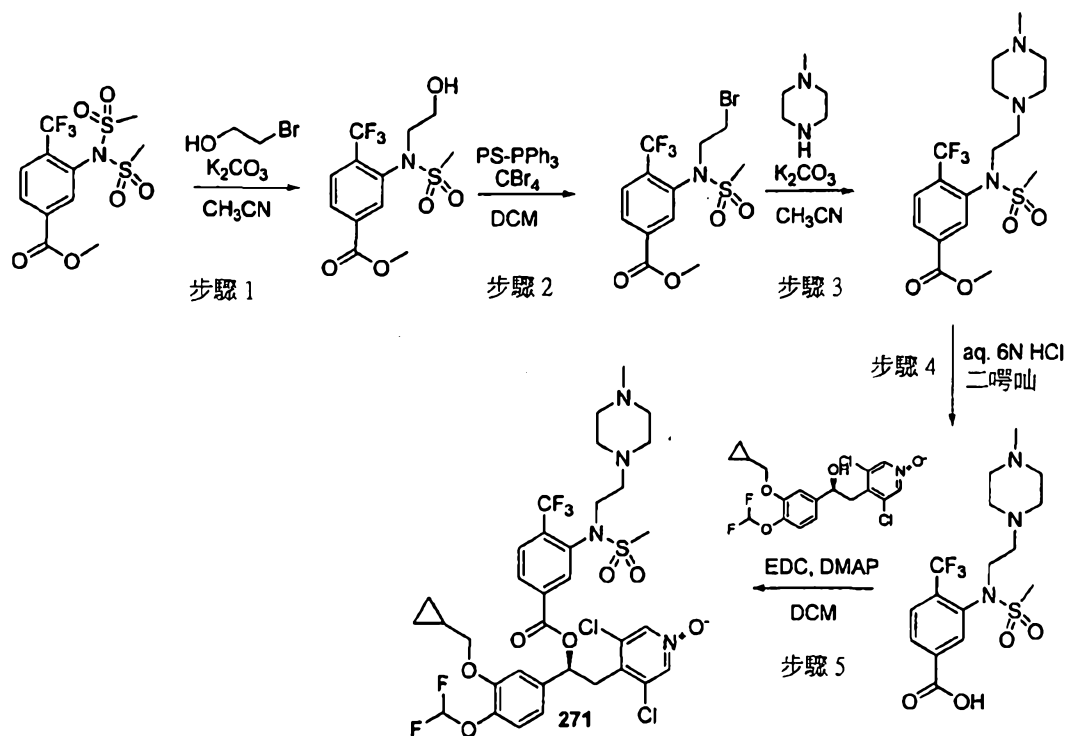
【0343】3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸(236 mg, 0.571 mmol), (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(200 mg, 0.476 mmol), EDC (128 mg, 0.666 mmol)及DMAP (116 mg, 0.952 mmol)於無水DCM (10 ml)之混合物於室溫攪拌3日。反應混合物以1 M HCl處理及以DCM萃取二次。組合有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及蒸發。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM/MeOH=98/2至90/10)。要求於二氧化矽凝膠卡匣上藉急速層析術進一步純化(DCM/MeOH=99/1)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(28 mg, 0.034 mmol, 7.22%產率, MS/ESI⁺ 814.06 [MH]⁺, [α_D]=-20.55, c=0.510, DCM)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.54 (s, 2 H), 8.11 (d, 1 H), 8.11 (dd, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.06 (t, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 3.83 - 4.03 (m, 2 H), 3.55 - 3.80 (m, 3 H), 3.31 - 3.42 (m, 5 H), 3.15 (s, 3 H), 2.09 - 2.46 (m, 6 H), 1.06 - 1.38 (m, 1 H), 0.45 - 0.69 (m, 2 H), 0.21 - 0.45 (m, 2 H)

[實施例33]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物 (化合物271)之合成

反應式33



步驟1：3-(N-(2-羥基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯 (275)之合成：

【0344】 3-(N-(甲基磺醯基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(1.12 g, 2.98 mmol)，2-溴乙醇(0.847 ml, 11.94 mmol)及碳酸鉀(825

mg, 5.97 mmol)於乙腈(20 ml)之混合物平分至兩個小瓶及於110°C於微波照射下加熱2小時。於減壓下去除溶劑及殘餘物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(石油醚/EtOAc=80/20)獲得3-(N-(2-羥基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(700 mg, 2.051 mmol, 69%產率, MS/ESI⁺ 342.0 [MH]⁺)。

步驟2：3-(N-(2-溴乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(274)之合成：

【0345】 PS-PPh₃ (裝載：1.88 mmol/g, 2.3 g, 1.324 mmol)於無水DCM (40 ml)之懸浮液於室溫攪拌30分鐘；添加CBr₄ (874 mg, 2.64 mmol)及3-(N-(2-羥基乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(500 mg, 1.465 mmol)及所得混合物於室溫攪拌1.5小時。過濾去除樹脂及濾液經蒸發至乾獲得3-(N-(2-溴乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(590 mg, 1.460 mmol, 定量產率, MS/ESI⁺ 403.8-405.7 [MH]⁺)。此中間產物未經任何額外純化即供使用。

步驟3：3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(273)之合成：

【0346】 3-(N-(2-溴乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(780 mg, 1.930 mmol), K₂CO₃ (400 mg, 2.89 mmol)及1-甲基哌啶(0.536 ml, 4.82 mmol)於CH₃CN (40 ml)之混合物平分於兩個小瓶內及於130°C於微波照射下加熱1小時。於減壓下去除溶劑及殘餘物混合對58 mg(0.143 mmol)起始化合物進行相同反應獲得的粗產物。組合粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM/MeOH=97/3至95/5)獲得3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(600 mg, 1.418 mmol, 47%產率, MS/ESI⁺ 424.0 [MH]⁺)。

步驟4：3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(272)之合成：

【0347】 於3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(460 mg, 1.086 mmol)於二噁咄(11 ml)之溶液內添加水性6 N HCl (2.173 ml, 13.04 mmol)及該反應混合物於100°C加熱2小時。於減壓下去除揮發物獲得3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(440 mg, 0.988 mmol, 92%產率, MS/ESI⁺ 409.8 [MH]⁺)。

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(271)之合成：

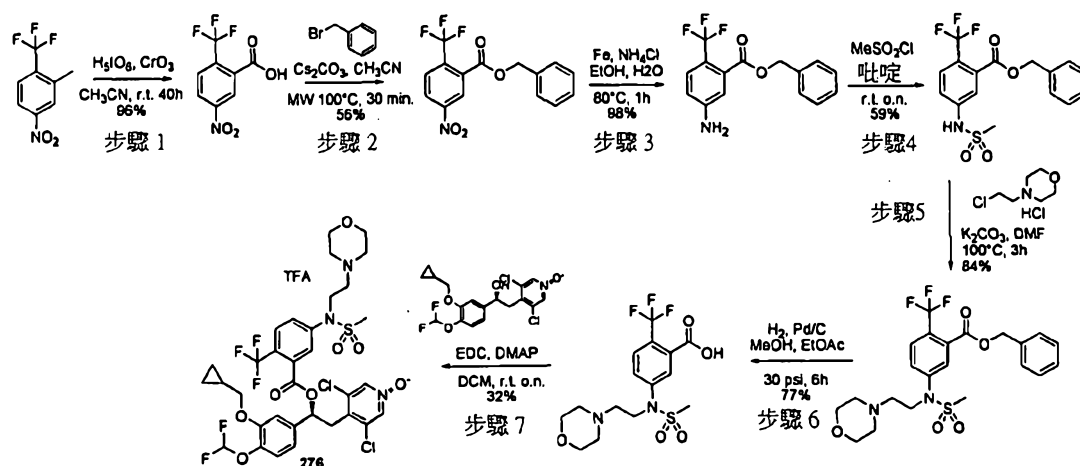
【0348】 3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲酸(234 mg, 0.525 mmol), (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(200 mg, 0.476 mmol), EDC (128 mg, 0.666 mmol)及DMAP (116 mg, 0.952 mmol)於無水DCM (8 ml)之混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物以1 M HCl處理及水相以DCM萃取二次。組合有機層以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水, 過濾及蒸發。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM/MeOH=97/3 至 90/10)獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)甲基磺醯胺基)-4-(三氟甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(186 mg, 0.229 mmol, 48.2%產率, MS/ESI⁺ 811.19 [MH]⁺, [α_D] = -19.36, c=0.500, DCM)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.54 及 8.55 (s, 2 H), 8.17 (d, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.18 - 7.27 (m, 2 H), 7.06 - 7.13 (m, 1 H), 7.06 及 7.07 (t, 1 H), 6.10 - 6.32 (m, 1 H), 3.92 (t, 2 H), 3.75 - 4.07 (m, 1 H), 3.45 - 3.75 (m, 2 H), 3.37 (dt, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.30 - 2.43 (m, 4 H), 2.06 - 2.24 (m, 4 H), 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 1.98 及 2.00 (s, 3 H), 1.14 - 1.32 (m, 1 H), 0.44 - 0.70 (m, 2 H), 0.12 - 0.44 (m, 2 H)

[實施例34]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物2,2,2-三氟乙酸鹽(化合物276)之合成

反應式34



步驟1：5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸(282)之合成

【0349】於2-甲基-4-硝基-1-(三氟甲基)苯(1 g, 4.87 mmol)於 CH_3CN (30 ml)之溶液內添加 H_5IO_6 (5.56 g, 24.37 mmol)及 CrO_3 (0.126 ml, 3.40 mmol)及該反應混合物於室溫攪拌2小時。添加額外 CrO_3 (0.0722ml, 1.950mmol)及該混合物於室溫攪拌隔夜。添加 $i\text{PrOH}$ (150 ml)至反應混合物及懸浮液轉成綠色。過濾出沈澱及濾液經蒸發至乾；固體殘餘物以 AcOEt (40 ml)濕磨及過濾獲得5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸

(1.1 g, 4.68 mmol, 96%產率)。

步驟2：5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(281)之合成：

【0350】 於5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸(1.0 g, 4.25 mmol)及苄基溴(0.506 ml, 4.25 mmol)於CH₃CN (8 ml)之溶液內添加Cs₂CO₃ (416 mg, 1.276 mmol)，及該所得混合物於100°C於微波照射下加熱30分鐘。該反應混合物於減壓下濃縮及殘餘物分溶於水及乙酸乙酯。有機相以硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(石油醚/DCM=95/5)獲得5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(770 mg, 2.367 mmol, 56%產率)。

步驟3：5-胺基-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(280)之合成：

【0351】 於5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(770 mg, 2.367 mmol)於乙醇(8 ml)及水(4 ml)之懸浮液內一次添加氯化銨(253 mg, 4.73 mmol)。該混合物於80°C加熱，添加鐵粉(793 mg, 14.20 mmol)及該反應於同溫攪拌1小時。混合物通過矽藻土墊過濾及濾液經蒸發至乾。殘餘物溶解於乙酸乙酯及以水及鹽水洗滌；有機相以硫酸鈉脫水及去除溶劑獲得5-胺基-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(688 mg, 2.330 mmol, 98%產率，MS/ESI⁺ 296.0 [MH]⁺)。此中間產物未經純化即供使用。

步驟4：5-(甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(279)之合成：

【0352】 於5-胺基-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(688 mg, 2.330 mmol)於無水吡啶(6 ml)於0°C冷卻之溶液內逐滴添加甲烷磺醯氯(0.198 ml, 2.56 mmol)及該反應混合物於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除揮發物及該殘餘物以水性飽和碳酸氫鈉處理及以乙酸乙酯萃取二次；組合有機層以硫酸鈉脫水，去除溶劑及粗產物使用乙醚(100 ml)濕磨純化以獲得5-(甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(510 mg, 1.366 mmol, 59%

產率)。

步驟5：5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(278)之合成：

【0353】 5-(甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(510 mg, 1.366 mmol)溶解於無水DMF (6 ml)及添加4-(2-氯乙基)咪啉鹽酸鹽(381 mg, 2.049 mmol)接著添加碳酸鉀(529 mg, 3.82 mmol)。該反應於100°C加熱3小時。混合物分溶於乙酸乙酯及水；有機層以鹽水洗數次及以硫酸鈉脫水。於減壓下去除溶劑及粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(EtOAc/石油醚=80/20至AcOEt)獲得5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(560 mg, 1.151 mmol, 84%產率, MS/ESI⁺ 487.1 [MH]⁺)。

步驟6：5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸(277)之合成：

【0354】 5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸苄酯(560 mg, 1.151 mmol)及催化量之10% Pd/C於AcOEt (5 ml)及MeOH (15 ml)之混合物於巴爾裝置於30 psi氫化6小時。過濾去除催化劑及於減壓下去除溶劑；粗產物殘餘物以MeOH (5 ml)濕磨，過濾後獲得5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸(350 mg, 0.883 mmol, 77%產率, MS/ESI⁺ 396.9 [MH]⁺)。

步驟5：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物2,2,2-三氟乙酸鹽(276)之合成：

【0355】 5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸(200 mg, 0.505 mmol), (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟

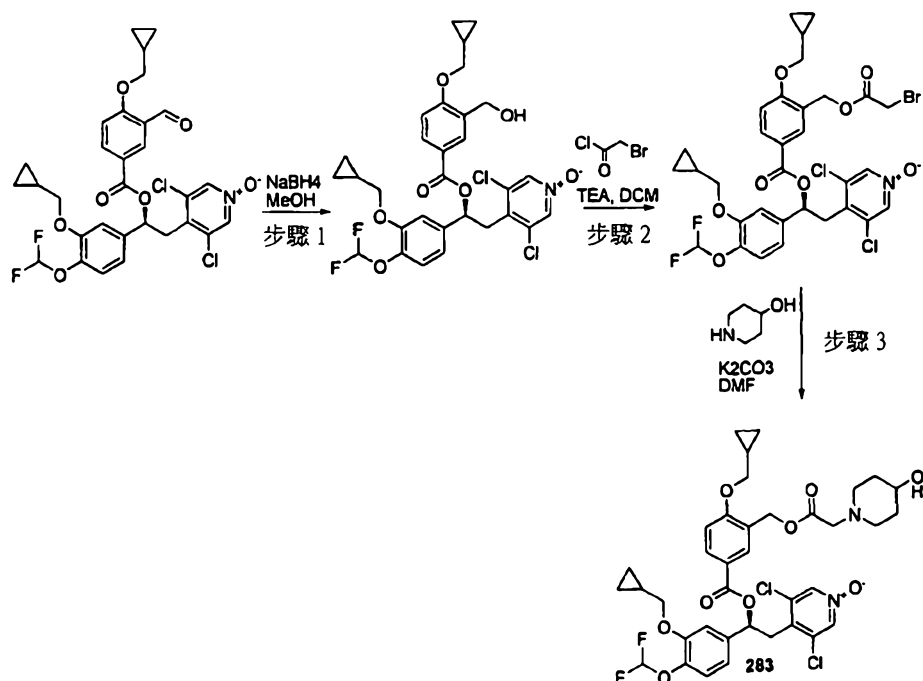
甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(177 mg, 0.420 mmol), EDC (121 mg, 0.631 mmol)及DMAP (128 mg, 1.051 mmol)於無水DCM之混合物於室溫攪拌3小時。添加額外量5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲酸(7)(167 mg, 0.420 mmol), EDC (81 mg, 0.420 mmol)及DMAP (25.7 mg, 0.210 mmol), 及該反應於室溫攪拌隔夜。混合物以水及鹽水洗滌; 有機相以硫酸鈉脫水, 過濾及蒸發。粗產物於二氧化矽凝膠上藉急速層析術純化(DCM/MeOH=95/05)及然後又於二氧化矽凝膠上藉進一步層析術純化(DCM/AcOEt 60/40, 然後DCM/MeOH 90/10)。所得產物以EtOH (3 ml)濕磨及最終藉製備性HPLC純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)-2-(三氟甲基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物2,2,2-三氟乙酸鹽(121 mg, 0.133 mmol, 31.6%產率, MS/ESI⁺ 798.1 [MH]⁺, [α_D]=-2.513, c=0.390, DCM)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ +Na₂CO₃) δ ppm 8.56 (s, 2 H), 7.91 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.78 (d, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 7.03 (dd, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.20 (dd, 1 H), 3.94 (dd, 1 H), 3.87 (dd, 1 H), 3.85 (t, 2 H), 3.60 (dd, 1 H), 3.36 - 3.47 (m, 4 H), 3.40 (dd, 1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.39 (t, 2 H), 2.18 - 2.32 (m, 4 H), 1.12 - 1.31 (m, 1 H), 0.48 - 0.69 (m, 2 H), 0.25 - 0.48 (m, 2 H)

[實施例35]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-((2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯氧基)甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)(化合物283)之合成

反應式35



步驟1: (S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-(羥基甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物 (285)之合成

【0356】 如實施例 14 反應式 16，步驟 1-3 獲得的 (S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-甲醯基苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物 (100 mg, 0.161 mmol) 溶解於 MeOH (2 ml)。添加硼氫化鈉 (18.2 mg, 0.482 mmol) 及該混合物於室溫攪拌 2 小時。反應以 HCl 1 N 稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以 HCl 1 N 及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得 (S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-(羥基甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物 (90 mg, 0.144 mmol, 90% 產率)。MS/ESI⁺ 624.5 [MH]⁺

步驟2: (S)-4-(2-(3-((2-溴乙醯氧基)甲基)-4-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物 (284) 之合成

【0357】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-(羥基甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(50 mg, 0.080 mmol)溶解於DCM (1.5 ml)。添加2-溴乙醯氯(16.38 mg, 0.104 mmol)及TEA (0.044 ml, 0.317 mmol)及該混合物於室溫攪拌1.5小時直到完全。反應混合物以HCl 1 N稀釋，及以DMC萃取。有機相以HCl 1 N、碳酸氫鈉5%及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得(S)-4-(2-(3-((2-溴乙醯氧基)甲基)4-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(50 mg, 0.067 mmol, 84%產率)。MS/ESI⁺ 746.39 [MH]⁺

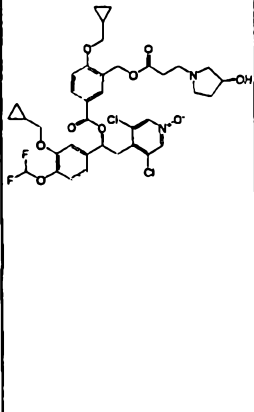
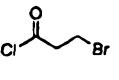
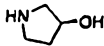
步驟3：(S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-((2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯氧基)甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(283)之合成

【0358】 (S)-4-(2-(3-((2-溴乙醯氧基)甲基)4-(環丙基甲氧基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(50 mg, 0.067 mmol)溶解於DMF。添加哌啶-4-醇(20.35 mg, 0.201 mmol)及碳酸鉀(11.12 mg, 0.080 mmol)，及該反應於室溫攪拌2小時而達成完全。反應混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。粗產物藉製備性HPLC純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(4-(環丙基甲氧基)-3-((2-(4-羥基哌啶-1-基)乙醯氧基)甲基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(18 mg, 0.024 mmol, 35.0%產率)。MS/ESI⁺ 764.9 [MH]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.55 (s, 2 H), 7.93 (m, 2 H), 6.96 - 7.31 (m, 5 H), 6.03 - 6.28 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.52 (bs, 1 H), 3.85 - 4.08 (m, 4 H), 3.51 - 3.66 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 2.71 (d, $J=11.03$ Hz, 2 H), 2.23 (m, 2 H), 1.67 (d, $J=10.14$ Hz, 2 H), 1.36 (d, $J=9.70$ Hz, 2 H), 1.23 (m, 2 H), 0.56 (m, 4 H), 0.35 (m, 4 H).

【0359】 表21列舉之化合物係以實施例35所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

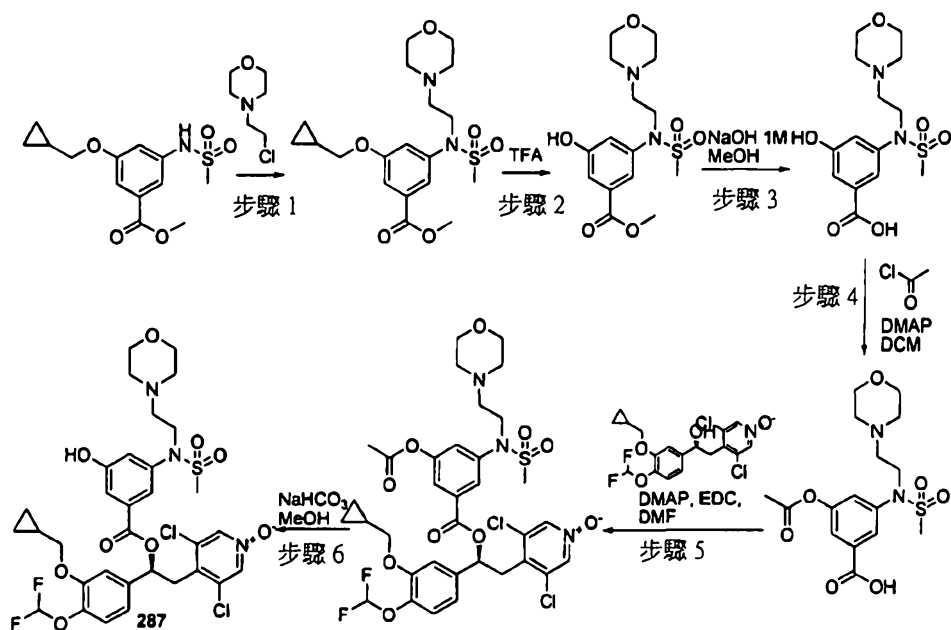
表21

結構式	化合物	鹽名稱	NMR特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	鹼基	胺
	286	無鹽	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.55 (s, 2 H), 7.86 - 8.00 (m, 2 H), 7.01 - 7.27 (m, 5 H), 6.19 (d, $J=5.29$ Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.87 - 4.04 (m, 4 H), 3.48 - 3.70 (m, 2 H), 2.61 - 2.77 (m, 3 H), 2.44 (d, $J=6.17$ Hz, 4 H), 2.29 (d, $J=6.62$ Hz, 1 H), 1.91 (dd, $J=13.01, 6.84$ Hz, 1 H), 1.49 (d, $J=3.97$ Hz, 1 H), 1.13 - 1.28 (m, 2 H), 0.57 (d, $J=6.17$ Hz, 4 H), 0.35 (m, 4 H)	764.9		

[實施例36]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物287)之合成

反應式36



步驟1：3-(環丙基甲氧基)-5-(N-(2-哌啶基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(292)之合成

【0360】 3-(環丙基甲氧基)-5-(甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(202 mg, 0.675 mmol)(遵照WO2010/089107, 反應式2實施例16步驟1-4所述相同程序始於3-羥基-5-硝基-苯甲酸甲酯獲得)如實施例5反應式5步驟3所述反應獲得期望產物(152 mg, 0.368 mmol, 55%產率)。MS/ESI⁺ 299.08 [MH]⁺

步驟2：3-羥基-5-(N-(2-哌啶基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(291)之合成

【0361】 3-(環丙基甲氧基)-5-(N-(2-哌啶基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(50 mg, 0.121 mmol)溶解於TFA (1.5 ml, 19.47 mmol)。反應於室溫攪拌4小時達成完成。於減壓下濃縮溶劑獲得3-羥基-5-(N-(2-哌啶基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯(40 mg, 0.112 mmol, 92%產率)。MS/ESI⁺ 359.12 [MH]⁺

步驟3：3-羥基-5-(N-(2-哌啶基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸(290)之

合成

【0362】 3-羥基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸甲酯 (40 mg, 0.112 mmol) 溶解於 MeOH (1.5 ml)。添加 NaOH 1 M (500 μ l)，及該反應於 50°C 攪拌 2 小時而達成完全。反應混合物使用 HCl 1 N 中和及濃縮獲得 3-羥基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸 (60 mg, 0.174 mmol, 156% 產率)。MS/ESI⁺ 345.11 [MH]⁺

步驟 4: 3-乙醯氧基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸 (289) 之合成

【0363】 3-羥基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸 (200 μ l, 0.764 mmol) 溶解於 DCM (2 ml)。添加乙醯氯 (60 mg, 0.764 mmol) 及 DMAP (100 mg, 0.819 mmol)。反應於室溫攪拌 2 小時而達成完全。反應混合物經濃縮，殘餘物於己烷濕磨，過濾及於減壓烤爐內乾燥獲得 3-乙醯氧基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸 (60 mg, 0.155 mmol, 20.31% 產率)。MS/ESI⁺ 387.42 [MH]⁺

步驟 5: (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-乙醯氧基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶 1-氧化物 (288) 之合成

【0364】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶 1-氧化物 (20 mg, 0.048 mmol)，3-乙醯基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲酸 (60 mg, 0.155 mmol)，DMAP (20 mg, 0.164 mmol) 及 EDC (100 mg, 0.522 mmol) 溶解於 DMF (1.5 ml)。該反應於 40°C 攪拌 8 小時而達成完全。該反應混合物以水稀釋及沈澱溶解於乙酸乙酯。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-乙醯氧基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧

基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物(30 mg, 0.038 mmol, 80%產率)。MS/ESI⁺ 788.64 [MH]⁺

步驟6：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(287)之合成

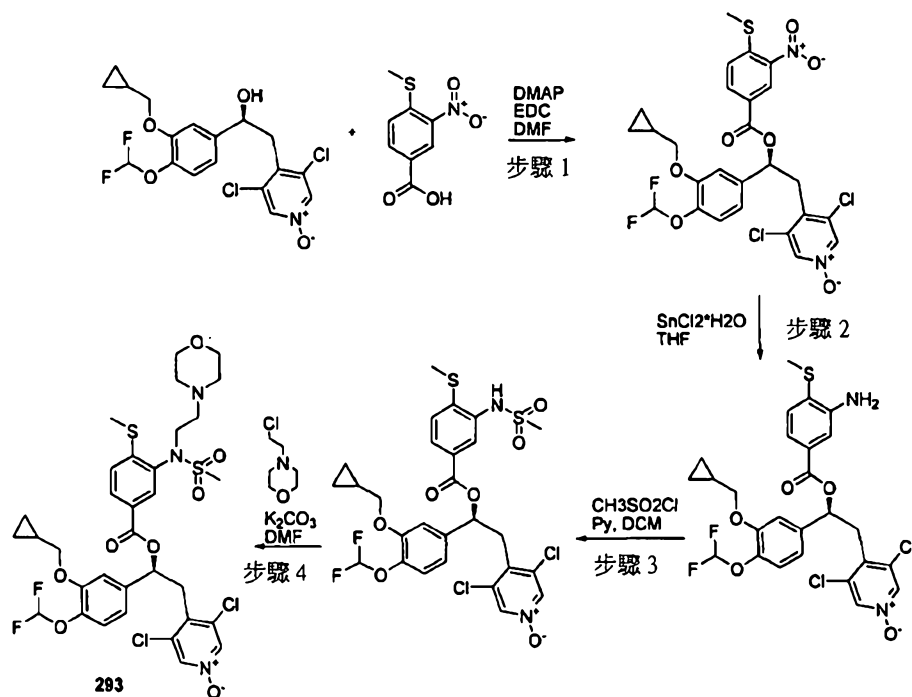
【0365】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-乙醯氧基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)吡啶1-氧化物溶解於MeOH (1.5 ml)。添加碳酸氫鈉飽和溶液(500 μL)，及該反應於室溫攪拌2小時而達成完全。反應混合物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取及於減壓下濃縮。粗產物藉製備性HPLC純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羥基-5-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(10 mg, 0.013 mmol)。MS/ESI⁺ 745.8 [MH]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.03 - 10.22 (s, 1 H), 8.43 - 8.69 (s, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.00 - 7.12 (m, 3 H), 6.05 - 6.25 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H), 3.66 - 3.78 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.47 (m, 5 H), 3.02 (s, 3 H), 2.23 - 2.38 (m, 6 H), 1.08 - 1.33 (m, 1 H), 0.49 - 0.67 (m, 2 H), 0.24 - 0.45 (m, 2 H).

[實施例37]

(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基硫基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(化合物293)之合成

反應式37



步驟1：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基硫基)-3-硝基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(296)之合成

【0366】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-羥基乙基)吡啶1-氧化物(240 mg, 0.571 mmol), N,N-二甲基吡啶-4-胺(84 mg, 0.685 mmol), N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(328 mg, 1.713 mmol)溶解於DMF (2 ml)。反應於室溫攪拌隔夜。反應混合物以HCl 1 N稀釋，及沈澱經過濾，以HCl 1 N洗滌，溶解於乙酸乙酯及HCl 1 N、碳酸氫鈉5%及鹽水萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基硫基)-3-硝基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(300 mg, 0.487 mmol, 85%產率)。MS/ESI⁺ 615.43 [MH]⁺

步驟2：(S)-4-(2-(3-胺基-4-(甲基硫基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(295)之合成

【0367】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基硫基)-3-硝基苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(320 mg, 0.520 mmol)溶解於THF (5 ml)。添加氯化錫(II)二水合物(587 mg, 2.60 mmol), 及該混合物於室溫攪拌隔夜。溶劑於減壓下濃縮及粗產物溶解於乙酸乙酯及以HCl 1 N、鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。20 mg粗產物藉製備性HPLC純化獲得(S)-4-(2-(3-胺基-4-(甲基硫基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(10 mg, 0.017 mmol, 3.29%產率)。MS/ESI⁺ 584.8 [MH]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.57 (s, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.19 (m, 4 H), 7.01 - 7.10 (m, 2 H), 6.06 - 6.27 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.91 (d, *J*=7.06 Hz, 2 H), 3.51 - 3.64 (m, 1 H), 3.29 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.12 - 1.30 (m, 1 H), 0.48 - 0.62 (m, 2 H), 0.26 - 0.41 (m, 2 H)

步驟3: (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯胺基)-4-(甲基硫基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(294)之合成

【0368】 (S)-4-(2-(3-胺基-4-(甲基硫基)苯甲醯基氧基)-2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)乙基)-3,5-二氯吡啶1-氧化物(200 mg, 0.342 mmol)溶解於DCM (3 ml)。添加甲烷磺醯氯(0.053 ml, 0.683 mmol)及吡啶(0.028 ml, 0.342 mmol), 及該反應於室溫攪拌8小時而達成完全。反應混合物以HCl 1 N及鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。30 mg粗產物藉製備性HPLC純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯胺基)-4-(甲基硫基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(20 mg, 0.030 mmol, 8.82%產率)。MS/ESI⁺ 663.0 [MH]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.32 - 9.56 (bs, 1 H), 8.55 (s, 2 H), 7.83 - 7.93 (m, 1 H), 7.76 - 7.82 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.17 - 7.24 (m, 2 H), 7.00 - 7.10 (m, 2 H), 6.12 - 6.27 (m, 1 H), 3.85 - 3.97 (m, 2 H), 3.52 - 3.66 (m, 1 H), 3.36 - 3.42 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.18 - 1.27 (m, 1 H), 0.50 - 0.61 (m, 2 H), 0.31 - 0.40 (m, 2 H).

步驟4：(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基硫基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(293)之合成

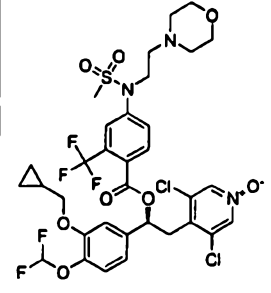
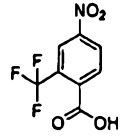
【0369】 (S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(甲基磺醯胺基)-4-(甲基硫基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(50 mg, 0.075 mmol)溶解於DMF。添加4-(2-氯乙基)咪啉(56.4 mg, 0.377 mmol)及碳酸鉀(20.83 mg, 0.151 mmol)，及該反應於45°C攪拌6小時而達成完全。反應混合物以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。有機相以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。粗產物藉製備性HPLC純化獲得(S)-3,5-二氯-4-(2-(3-(環丙基甲氧基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-(甲基硫基)-3-(N-(2-咪啉基乙基)甲基磺醯胺基)苯甲醯基氧基)乙基)吡啶1-氧化物(30 mg, 0.039 mmol, 51.3%產率)。MS/ESI⁺ 776.3 [MH]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.55 (d, $J=10.14$ Hz, 2 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 7.87 (t, $J=2.21$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 1 H), 7.21 (d, $J=7.94$ Hz, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 6.13 - 6.24 (m, 1 H), 3.93 (d, $J=7.06$ Hz, 2 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 3.48 - 3.67 (m, 2 H), 3.39 (d, $J=4.41$ Hz, 4 H), 3.18 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 2.07 - 2.45 (m, 6 H), 1.14 - 1.29 (m, 1 H), 0.50 - 0.63 (m, 2 H), 0.27 - 0.42 (m, 2 H).

【0370】 表22列舉之化合物係以實施例37所述類似的合成步驟及程序，經由適當前驅物(市售或由熟諳技藝人士合成)與合宜反應劑反

應製備。實驗方法或純化方法之特定變化係於表中指示。

表22

結構式	化合物	鹽名稱	NMR特徵化	MS/ESI ⁺ [MH] ⁺	羧酸
	297	無鹽	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.57 (s) 7.86 (s) 7.28 (s) 7.19 (dd, <i>J</i> =11.86, 5.01 Hz) 7.10 (s) 7.07 (d, <i>J</i> =1.96 Hz) 6.91 (s) 6.16 - 6.25 (m) 3.81 - 3.96 (m) 3.54 - 3.64 (m) 3.35 - 3.42 (m) 3.13 (s) 2.37 (t, <i>J</i> =6.24 Hz) 2.26 (d, <i>J</i> =4.16 Hz) 1.23 (br. s.) 0.56 (dd, <i>J</i> =7.95, 1.83 Hz) 0.27 - 0.38 (m).	798.60	

本發明化合物之藥理活性

於不含細胞檢定分析中於試管內PDE4抑制活性之測定

【0371】 測定U937人類單核細胞上清液細胞融解產物之PDE4活性。細胞經培養、收穫及上清液選分之製備大致上係如Torphy TJ等人於J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 263:1195-1205所述。

【0372】 U937細胞(Cell Bank, Interlab Cell Line Collection, ICLC HTL94002)於37°C 5% CO₂於RPMI 1640含GlutaMAX™-I培養基添加10%胎牛血清及100 µg/ml青黴素-鏈黴素(Pen-strep) Gibco內生長。

【0373】 細胞經收穫及於冷PBS藉離心洗兩次(150 x g, 8分鐘)。洗滌後之細胞以終濃度 20 X 10⁶ 細胞 / 毫升懸浮於冷Krebs-Ringer-Henseleit緩衝液及音振處理。於15000 x g離心20分鐘後，匯集上清液，分成數份及儲存於-80°C。

【0374】 PDE4活性係於細胞上清液內藉檢定分析cAMP從培養

混合物中消失決定。

【0375】 試驗化合物之濃度係於 10^{-12} M至 10^{-6} M之範圍。藉酶加熱去活化(於 100°C 2.5分鐘)而中止反應，遵照提供廠商的指示使用得自PerkinElmer之「LANCCE cAMP檢定分析」測定殘餘cAMP含量。

【0376】 本發明之代表性試驗化合物結果係以可產生cAMP消失之50%抑制(IC_{50})之試驗化合物的nM濃度平均表示，係小於1 nM。

【0377】 計算PDE4活性之抑制百分比，假設於無抑制劑存在下cAMP之消失為100%及於熱去活化試樣中cAMP之消失為0%。

【符號說明】

無

發明摘要

※ 申請案號：102144352

※ 申請日：102/12/04

※IPC 分類：

C07D 213/89 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

作為磷酸二酯酶抑制劑之1-苯基-2-吡啶基烷基醇衍生物

1-PHENYL-2-PYRIDINYL ALKYL ALCOHOL DERIVATIVES AS
PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

【中文】

本發明係有關於磷酸二酯酶4 (PDE4)酵素之抑制劑。更明確言之，本發明係有關於1-苯基-2-吡啶基烷基醇衍生物、其製備方法、包含該等化合物之組成物、其組合及其治療用途。

【英文】

The present invention relates to inhibitors of the phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme. More particularly, the invention relates to 1-phenyl-2-pyridinyl alkyl alcohol derivatives, to processes for the preparation thereof, compositions comprising them, combinations and therapeutic uses thereof.

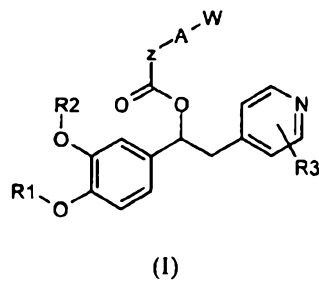
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

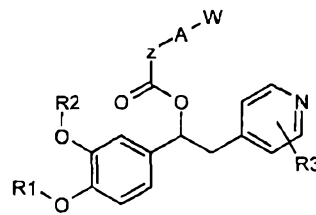


23 JAN 2018

替換本

申請專利範圍

1. 一種通式(I)化合物，



(I)

其中：

R_1 及 R_2 係為相異或相同及獨立地係選自於由下列所組成之組群：

H；

線性或分支(C_1 - C_6)烷基，其選擇性地經以選自於(C_3 - C_7)環烷基及(C_5 - C_7)環烯基中之一或多個取代基取代；

(C_1 - C_6)鹵烷基；

(C_3 - C_7)環烷基；

(C_5 - C_7)環烯基；

線性或分支(C_2 - C_6)烯基；及

線性或分支(C_2 - C_6)炔基；

R_3 為H或表示獨立地選自於由CN、 NO_2 、 CF_3 及鹵原子所組成的組群之一或多個取代基；

Z為 $(CH_2)_m$ 基，其中 $m=0$ 或1；

A為苯基環，其係選擇性地經以一或多個取代基 R_4 取代，其可相同或相異且係獨立地選自於由下列所組成之組群：

線性或分支(C_1 - C_6)烷基，其選擇性地經以一或多個(C_3 - C_7)環烷基及

(C_3 - C_7)雜環烷基取代；

(C_1 - C_6)鹵烷基；

(C₁-C₆)烷基硫基；

鹵原子；

NH₂；及

OR₇，其中R₇係選自於由下列所組成之組群：

-H；

-(C₁-C₁₀)烷基，其選擇性地經以選自於(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基及雜芳基中之基團取代；

-由一個OH基取代之(C₁-C₁₀)烷基；

-(C₁-C₆)鹵烷基；

-(C₃-C₇)環烷基；

-(C₁-C₄)烷基胺基甲醯基；

-(C₁-C₄)烷基氧基甲醯基；

-選擇性地經以(C₁-C₄)烷基取代的(C₃-C₇)雜環烷基；及

-R₅R₆N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₅及R₆係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的氮原子一起形成飽和環、部分飽和環或不飽和環，其中此等環係選擇性地經以(C₁-C₄)烷基、鹵原子或R₇R₈N-(C₁-C₄)伸烷基取代，其中R₇及R₈係為相異或相同且係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的氮原子一起形成飽和環或部分飽和環；

W係選自於由下列所組成之組群：

- -NR₉SO₂R₁₀，其中

R₉係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基甲醯基取代之(C₁-C₁₀)烷基，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個

(C₁-C₄)烷基或OH取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；及

R₁₀係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基取代之(C₁-C₄)烷基；

(C₃-C₇)環烷基；

其中之任一者可選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷基取代；

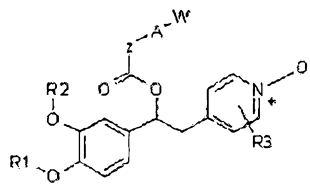
- -NHSO₂R₁₇，其中

R₁₇係選自於由下列所組成之組群：

(C₁-C₁₀)烷基，其係經以選自於由哌啶基、咪啉基及哌啉基所組成之組群之(C₃-C₇)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個甲基取代；

其於吡啶環上之N-氧化物，及其醫藥上可接受之鹽類。

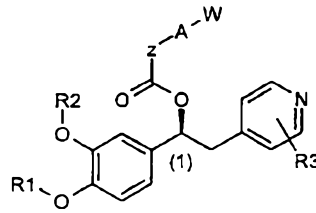
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為於吡啶環上之N-氧化物，以式(Ia)表示



(Ia)

其中R₁、R₂、R₃、Z、A及W係如申請專利範圍第1項所描述。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係以式(I)'表示，其中碳(1)的絕對組態係如下所示：



(I)

其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 A 及 W 係如前述式(I)化合物之定義，及其於吡啶環上之 N -氧化物，或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑合物。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之化合物，其中，

R_1 及 R_2 係為相異或相同，及係獨立地選自於由下列所組成之組群：

H；

線性或分支(C_1 - C_6)烷基，其選擇性地經以選自於(C_3 - C_7)環烷基中之一或多個取代基取代；

(C_1 - C_6)鹵烷基；

R_3 為選自於 CF_3 及鹵原子中之一或多個取代基；

Z 為 $(CH_2)_m$ 基，其中 $m=0$ 或 1 ；

A 為苯基環，其係選擇性地經以一或多個取代基 R_4 取代，其可相同或相異且係獨立地選自於由下列所組成之組群：

線性或分支(C_1 - C_6)烷基，其選擇性地經以一或多個(C_3 - C_7)環烷基或

(C_3 - C_7)雜環烷基取代；

(C_1 - C_6)鹵烷基；

(C_1 - C_6)烷基硫基；

鹵原子；

NH_2 ；及

OR_7 ，其中 R_7 係選自於由下列所組成之組群：

-H；

-(C₁-C₁₀)烷基，其選擇性地經以選自於(C₃-C₇)環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基、芳基及雜芳基中之基團取代；

-由一個OH基取代之(C₁-C₁₀)烷基；

-(C₁-C₆)鹵烷基；

-(C₃-C₇)環烷基；及

-R₅R₆N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₅及R₆係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的氮原子一起形成飽和環、部分飽和環或不飽和環，其中此等環係選擇性地經以(C₁-C₄)烷基、鹵原子或R₇R₈N-(C₁-C₄)伸烷基取代，其中R₇及R₈係為相異或相同且係獨立地選自於由下列所組成之組群：H、線性或分支(C₁-C₆)烷基或與其鏈接的氮原子一起形成飽和環或部分飽和環；

W係選自於由下列所組成之組群：

- -NR₉SO₂R₁₀，其中

R₉係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)雜環烷基、(C₃-C₇)雜環烷基甲醯基取代之(C₁-C₁₀)烷基，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個(C₁-C₄)烷基或OH取代；及

R₁₁R₁₂N-(C₁-C₁₀)伸烷基，其中R₁₁及R₁₂係獨立地為H或(C₁-C₆)烷基，其各自可選擇性地經以OH基取代；及

R₁₀係選自於由下列所組成之組群：

選擇性地經以(C₃-C₇)環烷基取代之(C₁-C₄)烷基；

(C₃-C₇)環烷基；

其中之任一者可選擇性地經以一或多個鹵原子或(C₁-C₄)烷基取代；

- -NHSO₂R₁₇，其中

R_{17} 係選自於由下列所組成之組群：

(C_1 - C_{10})烷基，其係經以選自於由哌啶基、咪啉基及哌啶基所組成之組群之(C_3 - C_7)雜環烷基取代，其中任何此種環可選擇性地經以一或多個甲基取代；

其於吡啶環上之N-氧化物，及其醫藥上可接受之鹽類。

5. 一種醫藥組成物，其係包含申請專利範圍第1至4項中任一項定義之式(I)化合物，及一或多個醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑。
6. 如申請專利範圍第1至3項中任一項定義之式(I)化合物，其係用作為藥物。
7. 如申請專利範圍第1至3項中任一項定義之式(I)化合物，其係用於預防及/或治療過敏病狀態或以呼吸道阻塞為特徵的呼吸道疾病。
8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中，該以呼吸道阻塞為特徵的呼吸道疾病係選自氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)。
9. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中，該過敏病狀態係選自異位性皮膚炎、蕁麻疹及過敏性鼻炎。
10. 一種申請專利範圍第1至4項中任一項定義之式(I)化合物之用途，其係用於製備預防及/或治療過敏病狀態或以呼吸道阻塞為特徵的呼吸道疾病之藥物。
11. 如申請專利範圍第10項之用途，其中，該以呼吸道阻塞為特徵的呼吸道疾病係選自氣喘及慢性阻塞性肺病(COPD)。
12. 如申請專利範圍第10項之用途，其中，該過敏病狀態係選自異位性皮膚炎、蕁麻疹及過敏性鼻炎。
13. 一種裝置，其係包含申請專利範圍第5項之醫藥組成物。
14. 一種套組，其係包含申請專利範圍第3項之醫藥組成物及一裝置，

該裝置可為單劑或多劑乾粉吸入器、定量吸入器或軟霧霧化器。

·
·
·