



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217367 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132315

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.：

*C07D413/12 (2006.01)*

*C07D417/12 (2006.01)*

*A61K31/422 (2006.01)*

*A61K31/4427(2006.01)*

*A61K31/506 (2006.01)*

*A61K31/427 (2006.01)*

*A61P9/10 (2006.01)*

*A61P3/06 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2010/09/09

歐洲專利局

10175984.3

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：漢畢森 保羅 HEBEISEN, PAUL (CH)；詹生 珊娜 若夫曼 JENSEN, SANNAH

ZOFFMANN (DK)；馬泰爾 胡吉 MATILE, HUGUES (CH)；羅艾維爾 史堤芬

ROEVER, STEPHAN (DE)；懷特 馬修 WRIGHT, MATTHEW (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 181 頁

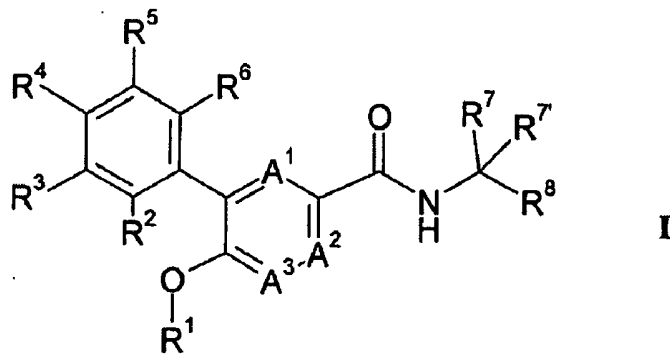
(54)名稱

雜芳基甲基醯胺

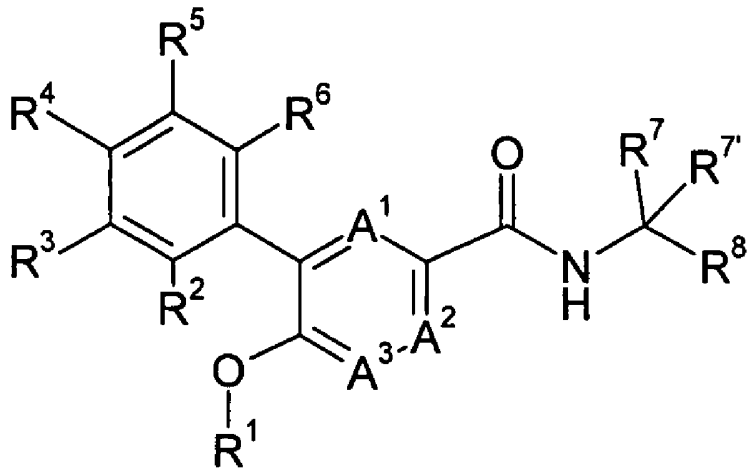
HETEROARYLMETHYL AMIDES

(57)摘要

本發明係關於下式之化合物



其中 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及 R<sup>1</sup> 至 R<sup>8</sup> 在本說明書中定義，及其醫藥上可接受之鹽、其製造、含有其之醫藥組合物，及其作為藥劑之用途，用於治療及/或預防可用 HDL-膽固醇提升劑治療之疾病，尤其例如血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217367 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100132315

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.：

*C07D413/12 (2006.01)*

*C07D417/12 (2006.01)*

*A61K31/422 (2006.01)*

*A61K31/4427(2006.01)*

*A61K31/506 (2006.01)*

*A61K31/427 (2006.01)*

*A61P9/10 (2006.01)*

*A61P3/06 (2006.01)*

*A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2010/09/09

歐洲專利局

10175984.3

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：漢畢森 保羅 HEBEISEN, PAUL (CH)；詹生 珊娜 若夫曼 JENSEN, SANNAH

ZOFFMANN (DK)；馬泰爾 胡吉 MATILE, HUGUES (CH)；羅艾維爾 史堤芬

ROEVER, STEPHAN (DE)；懷特 馬修 WRIGHT, MATTHEW (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 181 頁

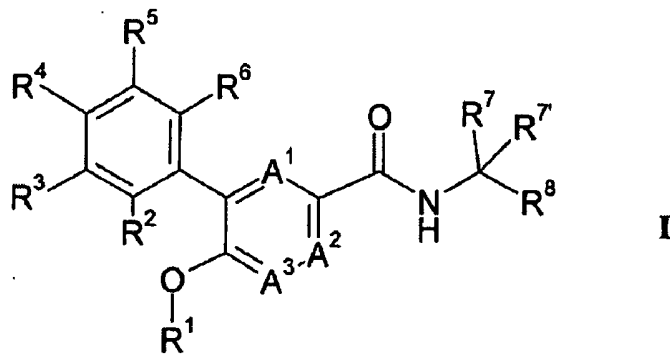
(54)名稱

雜芳基甲基醯胺

HETEROARYLMETHYL AMIDES

(57)摘要

本發明係關於下式之化合物



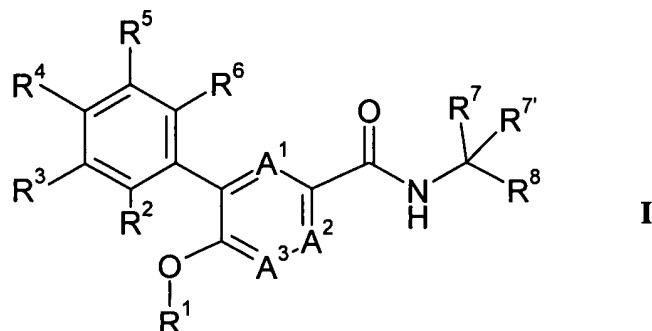
其中 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及 R<sup>1</sup> 至 R<sup>8</sup> 在本說明書中定義，及其醫藥上可接受之鹽、其製造、含有其之醫藥組合物，及其作為藥劑之用途，用於治療及/或預防可用 HDL-膽固醇提升劑治療之疾病，尤其例如血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於為 HDL-膽固醇提升劑之雜芳基甲基醯胺化合物、其製造、含有其之醫藥組合物及其作為治療活性物質之用途。

具體而言，本發明係關於式 I 化合物



其中  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及  $R^1$  至  $R^8$  係如下文所定義，且係關於其異構形式及其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物係 HDL-膽固醇提升劑且因此可用於治療性及/或預防性治療諸如血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病等疾病及病症。

### 【先前技術】

在工業化世界中，動脈粥樣硬化及其相關冠狀動脈心臟病係主要死亡原因。已顯示形成冠狀動脈心臟病之風險與一定血漿脂質濃度緊密相關。脂質係由脂蛋白在血液中轉化而成。脂蛋白之一般結構係中性脂質(甘油三酯及膽固醇酯)之核心及極性脂質(磷脂及非酯化膽固醇)之包膜。存在 3 種不同類別之具有不同核心脂質含量的血漿脂蛋白：

富含膽固醇酯(CE)之低密度脂蛋白(LDL)；亦富含膽固醇酯(CE)之高密度脂蛋白(HDL)；及富含甘油三酯(TG)之極低密度脂蛋白(VLDL)。不同脂蛋白可根據其不同漂浮密度或尺寸進行分離。

LDL-膽固醇(LDL-C)及甘油三酯之高濃度與形成心血管疾病之風險正相關，但HDL-膽固醇(HDL-C)之高濃度與形成心血管疾病之風險負相關。

目前尚無完全令人滿意之HDL-升高療法。菸鹼酸(Niacin)可顯著提高HDL，但具有會降低順應性之嚴重耐受性問題。貝特類(Fibrates)及HMG CoA還原酶抑制劑僅稍微地(-10-12%)提高HDL-膽固醇。結果，顯然未滿足人們對於可顯著提升血漿HDL濃度之良好耐受試劑的需要。

因此，HDL-膽固醇提升劑可用作治療及/或預防以下疾病之藥劑：動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管病症、心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓、及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。

另外，HDL-膽固醇提升劑可與另一化合物組合使用，該化合物係HMG-CoA還原酶抑制劑、微粒體甘油三酯轉移蛋白(MTP)/ApoB分泌抑制劑、PPAR活化劑、膽汁酸重攝取抑制劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、貝特、菸鹼酸、含有菸鹼

酸或其他HM74a激動劑之製劑、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT抑制劑或膽汁酸多價螯合劑。

因此，本發明之目的係提供為有效HDL-膽固醇提升劑之化合物。已發現，本發明之式I化合物極適用於治療及/或預防可用HDL-膽固醇提升劑治療之疾病及病症，即，式I之化合物尤其可用於治療及/或預防血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病。本發明之目的亦係提供於增加HDL濃度之治療活性濃度下不與CB1受體相互作用之化合物。此係由於CB1受體配體可損害HDL-膽固醇提升劑之治療效用，此乃因CB1受體之激動劑及拮抗劑二者均可產生副作用。

### 【發明內容】

除非另有說明，否則本文中使用的以下列定義來闡釋並定義用於闡述本發明之各種術語的含意及範疇。

在本說明書中，術語「低碳數」用於意指由1個至7個，較佳由1個至4個碳原子組成之基團。

術語「烷基」當單獨或與其他基團組合使用時，係指含有1個至20個碳原子、較佳1個至16個碳原子、具體而言1個至10個碳原子之具支鏈或直鏈單價飽和脂肪族烴基團。

術語「低碳數烷基」或「C<sub>1-7</sub>-烷基」單獨或組合表示具有1個至7個碳原子之直鏈或具支鏈烷基，具體而言具有1個至6個碳原子之直鏈或具支鏈烷基且更具體而言具有1個至4個碳原子之直鏈或具支鏈烷基。直鏈及具支鏈C<sub>1-7</sub>烷基之實例係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第

三丁基、異構戊基、異構己基及異構庚基，具體而言乙基、丙基、異丙基及第三丁基。

術語「低碳數烷氧基」或「C<sub>1-7</sub>-烷氧基」係指基團R'-O-，其中R'係低碳數烷基且術語「低碳數烷基」具有先前所給出之含義。低碳數烷氧基之實例係甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，具體而言甲氧基。

術語「低碳數烷氧基烷基」或「C<sub>1-7</sub>-烷氧基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其經如上文所定義之低碳數烷氧基單或多取代。低碳數烷氧基烷基之實例係(例如)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>及本文特別例示之基團。更具體而言，低碳數烷氧基烷基係甲氧基乙基。

術語「低碳數羥基烷基」或「羥基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經羥基替代。其中尤其令人感興趣者係C<sub>3-7</sub>-羥基烷基。低碳數羥基烷基之實例係2-羥基丁基、3-羥基-2,2-二甲基丙基及其中特別例示之基團。

術語「環烷基」或「C<sub>3-7</sub>-環烷基」表示含有3個至7個碳原子之飽和碳環基團，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，更具體而言環丙基。

術語「低碳數環烷基烷基」或「C<sub>3-7</sub>-環烷基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經羥基替代。其中尤其令人感興趣之低

碳數環烷基烷基係環丙基甲基。

術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘，其中氟、氯及溴尤其令人感興趣。更具體而言，鹵素係指氟及氯。

術語「低碳數鹵烷基」或「鹵素-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指經鹵素、較佳經氟或氯、最佳經氟單或多取代之低碳數烷基。低碳數鹵烷基之實例係(例如)-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>及本文特別例示之基團。其中尤其令人感興趣者係基團三氟甲基(-CF<sub>3</sub>)、2,2,2-三氟乙基(-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)及1,1,1-三氟-丙-2-基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CF<sub>3</sub>)。

術語「胺基甲醯基」係指基團-CO-NH<sub>2</sub>。

術語「低碳數胺基甲醯基烷基」或「胺基甲醯基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經胺基甲醯基替代。低碳數胺基甲醯基烷基之實例係3-胺基甲醯基丙基、4-胺基甲醯基丁基及5-胺基甲醯基戊基，更具體而言4-胺基甲醯基丁基。

術語「低碳數烷基羰基」係指基團-CO-R"，其中R"係如上文所定義之低碳數烷基。「低碳數烷基羰基胺基」係指基團-NH-CO-R"，其中R"係如上文所定義之低碳數烷基。

術語「低碳數烷基羰基胺基烷基」或「C<sub>1-7</sub>-烷基羰基胺基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經低碳數烷基羰基胺基替代。低碳數烷基羰基胺基烷基之實例係乙基羰基胺基乙基。

術語「低碳數苯基烷基」或「苯基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經苯基替代。具體而言，低碳數苯基烷基意指苄基。

術語「雜環基」係指飽和或部分不飽和3員、4員、5員、6員或7員環，其可包含1個、2個或3個選自N、O及S之雜原子。雜環基環之實例包括六氫吡啶基、六氫吡嗪基、氮雜環丁基、氮呋基、吡咯啉基、吡啶基、咪唑啉基、咪啶基、噁啶基、異噁啶基、嗎啉基、噻啶基、異噻啶基、環氧乙烷基、噻二啶基、環氧丙烷基、二氧戊環基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、二氫吡喃基、四氫吡喃基及硫嗎啉基。

術語「低碳數雜環基烷基」或「雜環基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經如上文所定義之雜環基替代。

術語「雜芳基」係指芳香族5員或6員環，其可包含1個、2個或3個選自N、O及S之原子。雜芳基之實例係(例如)呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噁三唑基、四唑基、五唑基或吡咯基。雜芳基可視情況經低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基或環烷基單-或二取代。尤其令人感興趣之雜芳基係噁唑基、異噁唑基、吡唑基、噻唑基及[1,2,4]噁二唑基。

術語「低碳數雜芳基烷基」或「雜芳基-C<sub>1-7</sub>-烷基」係指如上文所定義之低碳數烷基，其中低碳數烷基之至少一個氫原子係經上文所定義之雜芳基替代。

術語「碳環」係指其中所有環原子皆係碳原子之非芳香族或芳香族環系統。碳環係環烷基，但亦可係芳香族基團，例如苯基。

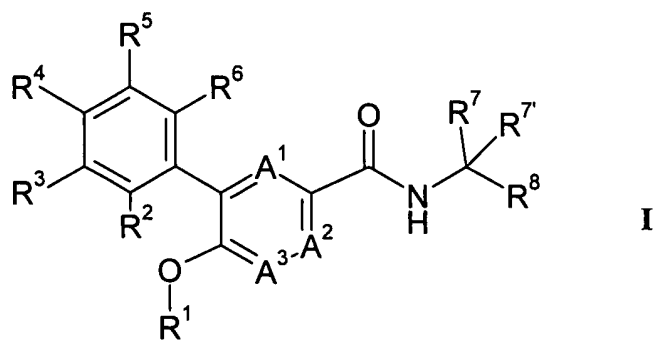
術語「雜環」係指如上文所定義之雜環基及雜芳基。

「異構形式」係特徵在於具有相同分子式但性質或其原子鍵結順序或其原子空間排列不同之化合物之所有形式。較佳地，異構形式在其原子空間排列不同且亦可稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體稱為「非對映異構體」且鏡像不能重疊之立體異構體稱為「對映異構體」，或有時稱為光學異構體。鍵結至4個不同取代基之碳原子稱為「對掌性中心」。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指彼等保持游離鹼或游離酸之生物有效性及性質且不具有任何不合意獨特性質之鹽。鹽係由諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類等無機酸(較佳鹽酸)及諸如下列有機酸形成：甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、水楊酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對-甲苯磺酸、水楊酸、*N*-乙醯基半胱胺酸及諸如此類。因此，較佳「醫藥上可接受之鹽」包括式I化合物之乙酸鹽、溴化物、氯化物、甲酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、硝酸鹽、

草酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽及甲苯磺酸鹽。另外，醫藥上可接受之鹽可藉由向游離酸中添加無機鹼或有機鹼來製備。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於下列之鹽：一級、二級及三級胺、經取代胺(包括天然存在經取代胺)環胺及鹼性離子交換樹脂，例如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙胺、離胺酸、精胺酸、*N*-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、六氫吡嗪及諸如此類。式I化合物亦可以兩性離子形式或以水合物形式存在。尤佳式I化合物之醫藥上可接受之鹽係鹽酸鹽。

本發明係關於下式之化合物



其中

$A^1$ 、 $A^2$ 及 $A^3$  選自N或CH，條件係 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係CH；

$R^1$  選自由下列組成之群：低碳數烷基；

環烷基；

低碳數環烷基烷基；

低碳數羥基烷基；

低碳數烷氧基烷基；

低碳數鹵烷基；

低碳數胺基甲醯基烷基；

低碳數烷基羰基胺基烷基；

低碳數苯基烷基；

低碳數雜環基烷基，其中該雜環基未經取代或經側氧基取代；

低碳數雜芳基烷基，其中該雜芳基未經取代或經低碳數烷基單-或二-取代；及

未經取代或經鹵素單-或二-取代之苯基；

$R^2$ 及 $R^6$ 彼此獨立地為氫或鹵素；

$R^3$ 及 $R^5$ 彼此獨立地選自由下列組成之群：氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

$R^4$ 選自由下列組成之群：氫、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

或 $R^4$ 及 $R^5$ 連同其所連接之C原子一起形成五員或六員碳環或含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜環，該碳環或雜環未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

$R^7$ 及 $R^7'$ 彼此獨立地為氫或低碳數烷基；

$R^8$ 係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之

雜原子之五員或六員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基；

及其醫藥上可接受之鹽。

具體而言，本發明之式I化合物係彼等，其中

$A^1$ 、 $A^2$ 及 $A^3$  選自N或CH，條件係 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係CH；

$R^1$  選自由下列組成之群：低碳數烷基；

環烷基；

低碳數環烷基烷基；

低碳數羥基烷基；

低碳數烷氧基烷基；

低碳數鹵素烷基；

低碳數胺基甲醯基烷基；

低碳數烷基羰基胺基烷基；

低碳數苯基烷基；

低碳數雜環基烷基，其中該雜環基未經取代或經側氧基取代；

低碳數雜芳基烷基，其中該雜芳基未經取代或經

低碳數烷基單-或二-取代；及

未經取代或經鹵素單-或二-取代之苯基；

$R^2$ 及 $R^6$  彼此獨立地為氫或鹵素；

$R^3$ 及 $R^5$  彼此獨立地選自由下列組成之群：氫、低碳數烷

基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

$R^4$  選自由下列組成之群：氫、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

$R^7$ 及 $R^{7'}$ 彼此獨立地為氫或低碳數烷基；

$R^8$  係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基；

及其醫藥上可接受之鹽。

本發明之一組式I化合物係彼等，其中 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之一者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之兩者係CH。

因此，本發明係關於式I之吡啶化合物，其中 $A^1$ 係N且 $A^2$ 及 $A^3$ 係CH。本發明之又一組式I化合物係吡啶化合物，其中 $A^2$ 係N且 $A^1$ 及 $A^3$ 係CH。本發明亦係關於式I之吡啶化合物，其中 $A^3$ 係N且 $A^1$ 及 $A^2$ 係CH。

本發明之另一組式I化合物係彼等，其中 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之兩者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之一者係CH。

因此，本發明亦係關於式I化合物，其中 $A^1$ 及 $A^2$ 係N且 $A^3$ 係CH，即係關於式I之嘓啶化合物。

本發明之又一組式I化合物係彼等，其中 $A^2$ 及 $A^3$ 係N且 $A^1$ 係CH，即係關於式I之嗒嗒化合物。

另外，本發明係關於式I之化合物，其中 $A^1$ 及 $A^3$ 係N且 $A^2$

係CH，即係關於式I之吡嗪化合物。

本發明係關於式I化合物，其中 $R^1$ 選自由下列組成之群：低碳數烷基；環烷基；低碳數環烷基烷基；低碳數羥基烷基；低碳數烷氧基烷基；低碳數鹵烷基；低碳數胺基甲醯基烷基；低碳數烷基羰基胺基烷基；低碳數苯基烷基；低碳數雜環基烷基，其中該雜環基未經取代或經側氧基取代；低碳數雜芳基烷基，其中該雜芳基未經取代或經低碳數烷基單-或二-取代；及未經取代或經鹵素單-或二-取代之苯基。

具體而言，本發明係關於式I化合物，其中 $R^1$ 係低碳數環烷基烷基或低碳數鹵烷基。更具體而言， $R^1$ 係環丙基甲基或低碳數鹵烷基。更具體而言， $R^1$ 選自由環丙基甲基、2,2,2-三氟乙基及1,1,1-三氟丙-2-基組成之群。

本發明式I化合物係彼等，其中 $R^2$ 及 $R^6$ 彼此獨立地為氫或鹵素。其中 $R^2$ 及 $R^6$ 係氫之式I化合物尤其令人感興趣。

本發明進一步係關於式I化合物，其中 $R^3$ 及 $R^5$ 彼此獨立地選自由下列組成之群：氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基。具體而言，本發明係關於式I化合物，其中 $R^3$ 及 $R^5$ 係氫。

此外，本發明係關於式I化合物，其中 $R^4$ 選自由下列組成之群：氫、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基。更具體而言， $R^4$ 係鹵素。更具體而言， $R^4$ 係氯。

本發明亦係關於式I化合物，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 連同其所連接

之C原子一起形成五員或六員碳環或含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜環，該碳環或雜環未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基。具體而言，本發明係關於式I化合物，其中R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>連同其所連接之C原子一起形成五員或六員碳環，更具體而言環烷基環，例如環戊基或環己基。更具體而言，本發明係關於式I化合物，其中R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>連同其所連接之C原子一起形成含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜環，例如[1,2,5]噁二唑基環。

本發明之式I化合物進一步係彼等，其中R<sup>7</sup>及R<sup>7'</sup>彼此獨立地為氫或低碳數烷基。更具體而言，R<sup>7</sup>及R<sup>7'</sup>係氫。

另外，本發明之式I化合物係彼等，其中R<sup>8</sup>係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基。具體而言，本發明係關於式I化合物，其中R<sup>8</sup>係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基。

更具體而言，本發明係關於式I化合物，其中R<sup>8</sup>係選自由噁唑基、異噁唑基、吡唑基、噻唑基及[1,2,4]噁二唑基

組成之群之五員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基。最具體而言，R<sup>8</sup>係選自噁唑基、異噁唑基及[1,2,4]噁二唑基之五員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基。

本發明之特定式I化合物係下列化合物：

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-乙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(1-丙基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-N-(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(2-異丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-N-(2-乙基-噁唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-N-(2-異丙基-噁唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-*N*-(2-丙基-噻唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-*N*-(2-乙基-噻唑-4-基甲基)-菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-*N*-(2-丙基-噻唑-4-基甲基)-菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-*N*-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-菸鹼鹽胺，

4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-鹽胺，

5-(4-氯-苯基)-*N*-(1-丙基-1*H*-吡唑-3-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-*N*-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼鹽胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-鹽胺，

4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-鹽胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(環丙基甲氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶鹽胺，

4-(4-氯-苯基)-*N*-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶鹽胺，

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-鹽胺，

4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-3-甲醯胺，

(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嗒嗪-3-甲醯胺，

4-(3,4-二氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-甲醯胺，

N-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((5-環丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

(S)-6-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

5-(4-氯-苯基)-N-(5-環丙基-異噁唑-3-基甲基)-6-環丙基甲氧基-菸鹼醯胺，

5-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯苯基)-6-(環丙基甲氧基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)菸鹼醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((3-環丙基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺，

(S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘧啶-2-甲醯胺，

(S)-6-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

(S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶醯胺，

(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)甲基)吡啶醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-環丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-*N*-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-*N*-(5-異丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-異丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

*N*-((2-第三丁基噁唑-4-基)甲基)-4-(4-氯苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡啶醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-環丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-環丙基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-*N*-(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-第三丁基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(2-第三丁基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-*N*-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

(*S*)-4-(4-氯苯基)-*N*-((3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘧啶-2-甲醯胺，

(S)-6-(4-氯苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((2-環丙基噁唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((2-環丙基噻唑-4-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

4-(3-氯-4-甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(3,4-二甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((2-環丙基噻唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺，

4-(3,4-二甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺，

5-對-甲苯基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-乙基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-3-氟苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氟基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯苯基)-N-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼鹽胺，

5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯苯基)-N-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼鹽胺，

6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺

5-(4-氯-3-氟苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

6-(環丙基甲氧基)-5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼鹽胺，

5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼鹽胺，

5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-N-(吡啶-2-基甲基)菸鹼鹽胺，

5-(4-氯苯基)-6-(2-羥基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

(R)-5-(4-氯苯基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，

(SR)-5-(4-氯苯基)-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼鹽胺，及

(RS)-5-(4-氯-苯基)-6-[(R)-1-(四氫-呋喃-3-基)甲氧基]

-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，  
或其醫藥上可接受之鹽。

本發明之尤其有利之式I化合物係下列化合物：

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-3-甲醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((5-環丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

(S)-6-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，及

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-三

氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

4-(4-氯苯基)-*N*-((2-環丙基噁唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯-3-氟苯基)-6-環丁氧基-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-環丁氧基-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

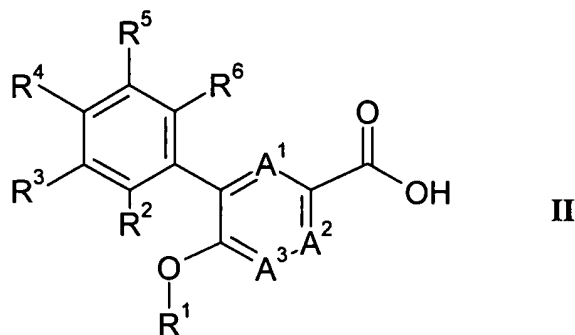
5-(3,4-二氟苯基)-*N*-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，

5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-*N*-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，及

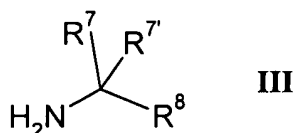
5-(4-氯苯基)-6-(2-羥基乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

或其醫藥上可接受之鹽。

式I化合物可由以下方法製備，該方法包含  
借助偶合劑在鹼性條件下使下式化合物



其中  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及  $R^1$  至  $R^6$  係如上文所定義，與下式之胺  
偶合



其中  $R^7$ 、 $R^{7'}$  及  $R^8$  係如上文所定義，

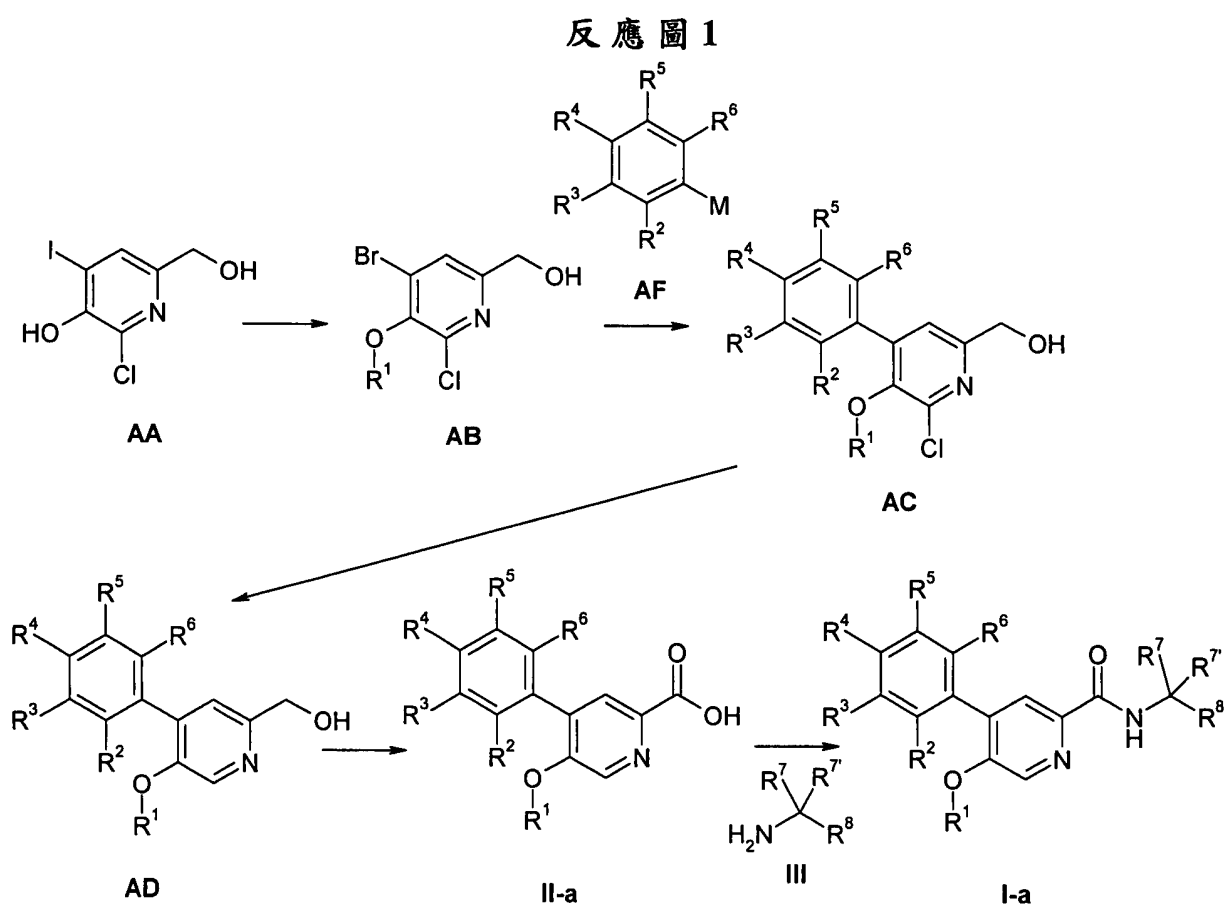
及，若需要，將該所得式I化合物轉化成其醫藥上可接  
受之鹽。

用於式II化合物與式III之胺反應的偶合劑係(例如)N,N'-  
羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1-  
(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、1-  
[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎊-3-氧  
化物六氟磷酸酯(HATU)、1-羥基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)  
或O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎊四氟硼酸鹽  
(TBTU)。具體而言，偶合劑係TBTU。適宜鹼包括三乙  
胺、二異丙基乙胺，且較佳係Hünig鹼。業內已知之替代  
方法可始於自II製備醯氯並在適宜鹼存在下與式III之胺偶

合。

可根據以下反應圖達成具有一般結構I之化合物之合成。

根據反應圖1之程序，可使用化合物AA(6-氯-5-羥基-4-碘-2-吡啶甲醇，CAN 208519-37-3)作為起始材料。AA係自市面購得或另一選擇為，可根據文獻程序自2-氯-3-吡啶醇藉由兩步順序來製備。



化合物AB可藉由在鹼(例如氫化鈉)存在下在惰性溶劑(例如六甲基磷醯胺)中在室溫至溶劑回流溫度之溫度下、較佳在高溫(例如120°C)下使AA與適宜經取代一級或二級烷基鹵R<sup>1</sup>-X或一級或二級三氟甲磺酸烷基酯R<sup>1</sup>-OTf反應來製備。

化合物AC可自AB來製備，藉由在適宜觸媒(較佳為鈀觸媒且更佳為乙酸鈀(II)/三苯基膦混合物或氯化鈀(II)-dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)錯合物)及鹼(較佳為三乙胺或碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺或甲苯)中使式AF之適宜經取代芳基金屬物質(較佳為芳基硼酸或芳基硼酸酯)與AB偶合。

化合物AD可藉由業內已知方法對化合物AC實施選擇性氫化(例如藉由在乙酸中在四甲基溴化銨存在下在室溫至溶劑回流溫度之溫度下、較佳在50°C之溫度下與鋅之氫化反應)來獲得。

化合物II-a可藉由使用業內已知之多種可能方法氧化AD來製備。習用方法係在適宜溶劑混合物中、較佳在乙腈/磷酸鹽緩衝液混合物中在室溫至高溫之溫度下、較佳在35°C下使用TEMPO催化氧化利用亞氯酸鈉-次氯酸鈉混合物。

化合物I-a可自II-a及式III之相應胺藉由適宜醯胺鍵形成反應來製備。此等反應已為業內所知。舉例而言，可使用諸如N,N'-羰基-二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺

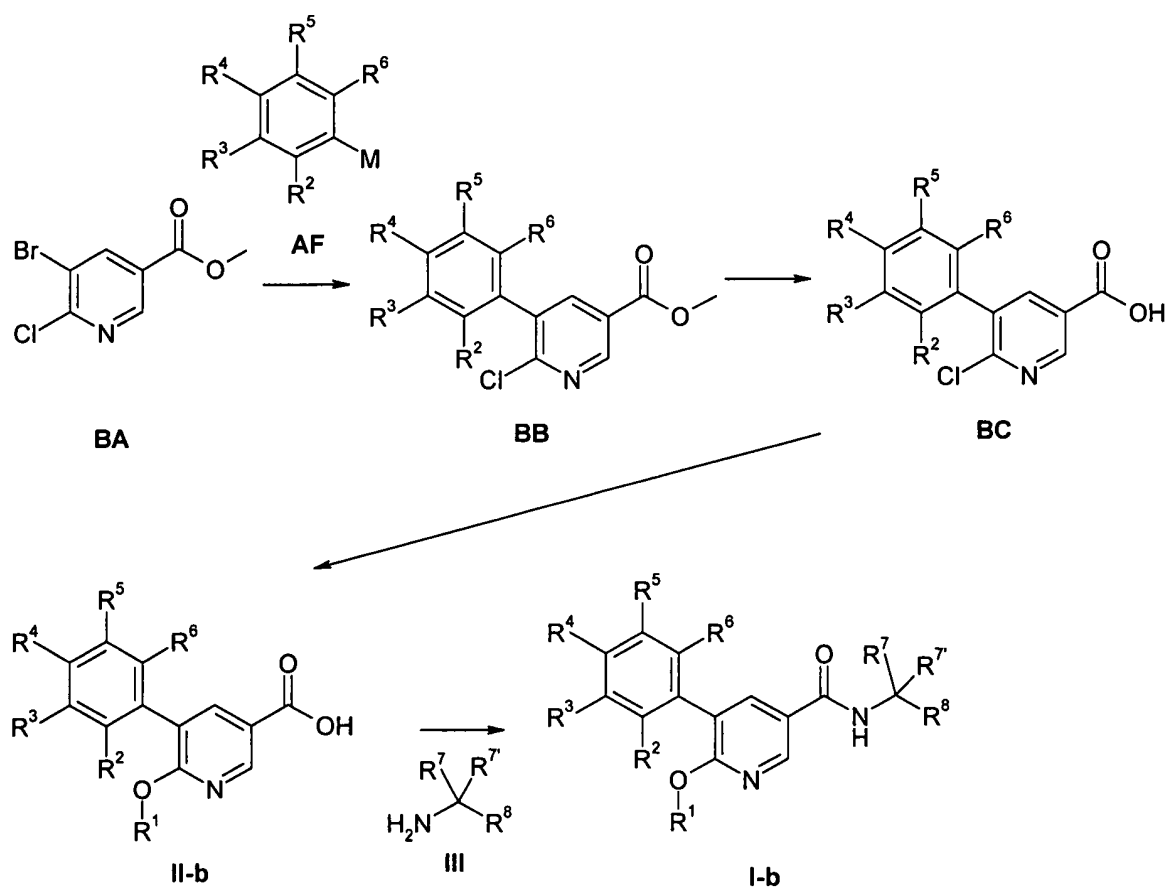
(DCC)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、1-[雙(二甲基胺基)-亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎊-3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、1-羥基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)及O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎊四氟硼酸鹽(TBTU)等偶合劑達成該等轉化。一種簡便方法係在室溫下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺)中使用(例如)TBTU及鹼(例如Hünig鹼(N-乙基二異丙胺))。

根據反應圖2之程序，可使用化合物BA(5-溴-6-氯-3-吡啶甲酸甲基酯，CAN 78686-77)作為起始材料。BA係自市面購得或另一選擇為，可根據文獻程序自6-羥基-3-吡啶甲酸藉由多步順序來製備。

化合物BB可自BA來製備，藉由在適宜觸媒(較佳為鈀觸媒且更佳為乙酸鈀(II)/三苯基膦混合物或氯化鈀(II)-dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)錯合物)及鹼(較佳為三乙胺或碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺或甲苯)中使式AF之適宜經取代芳基金屬物質(較佳為芳基硼酸或芳基硼酸酯)與BA偶合。

化合物BC可藉由在適宜溶劑(例如THF與水之混合物)中藉由業內已知方法皂化化合物BB(例如，藉由與諸如氫氧化鋰等鹼金屬氫氧化物之皂化反應)來獲得。

反應圖 2



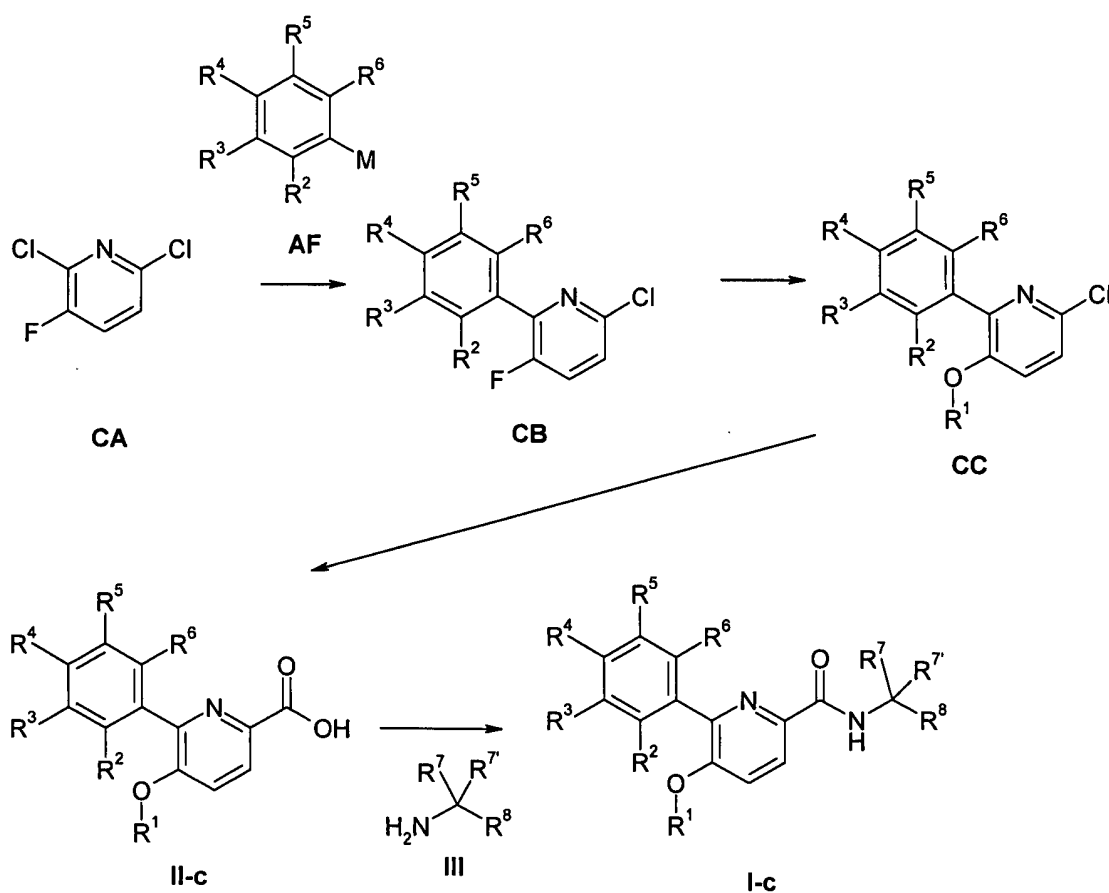
化合物 II-b 可藉由在鹼(例如氫氧化鉀)存在下在惰性溶劑(例如二甲亞砜)中在室溫至溶劑回流溫度之溫度下、較佳在室溫下使 BC 與適宜經取代一級或二級醇 R<sup>1</sup>-OH 反應來製備。

化合物 I-b 可自 II-b 及式 III 之相應胺藉由適宜醃胺鍵形成反應來製備。此等反應已為業內所知。舉例而言，可使用諸如 N,N'-羰基-二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、1-[雙(二甲基胺基)-亞甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎊-3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、1-羥基-1,2,3-苯并

三唑(HOBT)及O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎂四氟硼酸鹽(TBTU)等偶合劑達成該等轉化。一種簡便方法係在室溫下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺)中使用(例如)TBTU及鹼(例如Hünig鹼(N-乙基二異丙胺))。

根據反應圖3之程序可使用化合物CA(2,6-二氯-3-氟-吡啶CAN 52208-50-1)作為起始材料。CA係自市面購得。

反應圖3



通式CB之化合物可自化合物CA來製備，藉由在適宜觸媒(較佳為鈣觸媒且更佳為乙酸鈣(II)/三苯基膦混合物或氯化鈣(II)-dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)錯合物)及鹼(較佳為三乙胺或碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯

胺、甲苯、四氫呋喃、水或乙腈，較佳為四氫呋喃及四氫呋喃與水之混合物)中使通式AF之適宜經取代芳基金屬物質(較佳為芳基硼酸或芳基硼酸酯)與通式CA之化合物偶合。

通式CC之化合物可藉由在適宜鹼(例如氫氧化鈉、氫化鈉及碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如四氫呋喃/二甲基甲醯胺或二甲亞砷，具體而言二甲亞砷)中在介於 $-20^{\circ}\text{C}$ 與回流間之溫度下、較佳在室溫下使通式CB之化合物與通式 $\text{R}^3\text{OH}$ 之醇、更特定而言與2,2,2-三氟乙醇及環丙基甲醇反應來獲得。

通式II-c之化合物可藉由以下方式獲得：在適宜溶劑(例如一級醇、尤其甲醇)中在1至200巴、具體而言1至70巴之一氧化碳壓力及 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 、尤其 $1^{\circ}\text{C}$ 至 $100^{\circ}\text{C}$ 下之溫度下使通式CC之化合物與一氧化碳發生過渡金屬催化(更特定而言鈮催化、優先氯化鈮(II)-dppf催化)反應，隨後藉由熟習此項技術者熟知之方法皂化所得酯。

通式I-c之化合物可自通式II-c之化合物及相應通式III之胺藉由上文所述之適宜醯胺鍵形成反應來製備。

根據反應圖4之程序，某些通式DA之化合物(例如3-氯-6-甲氧基-嗒嗪，CAN 1722-10-7)係自市面購得且可用作起始材料。另一選擇為，通式DA之化合物可藉由在適宜鹼(例如氫氧化鈉、氫化鈉及碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞砷，尤其二甲亞砷)中在介於 $-20^{\circ}\text{C}$ 至回流間之溫度下、具體而言在室溫下使3,6-

二氯-嗒嗪(CAN 141-30-0)與通式 $R^1OH$ 之醇、更特定而言與環丙基甲醇反應來獲得。

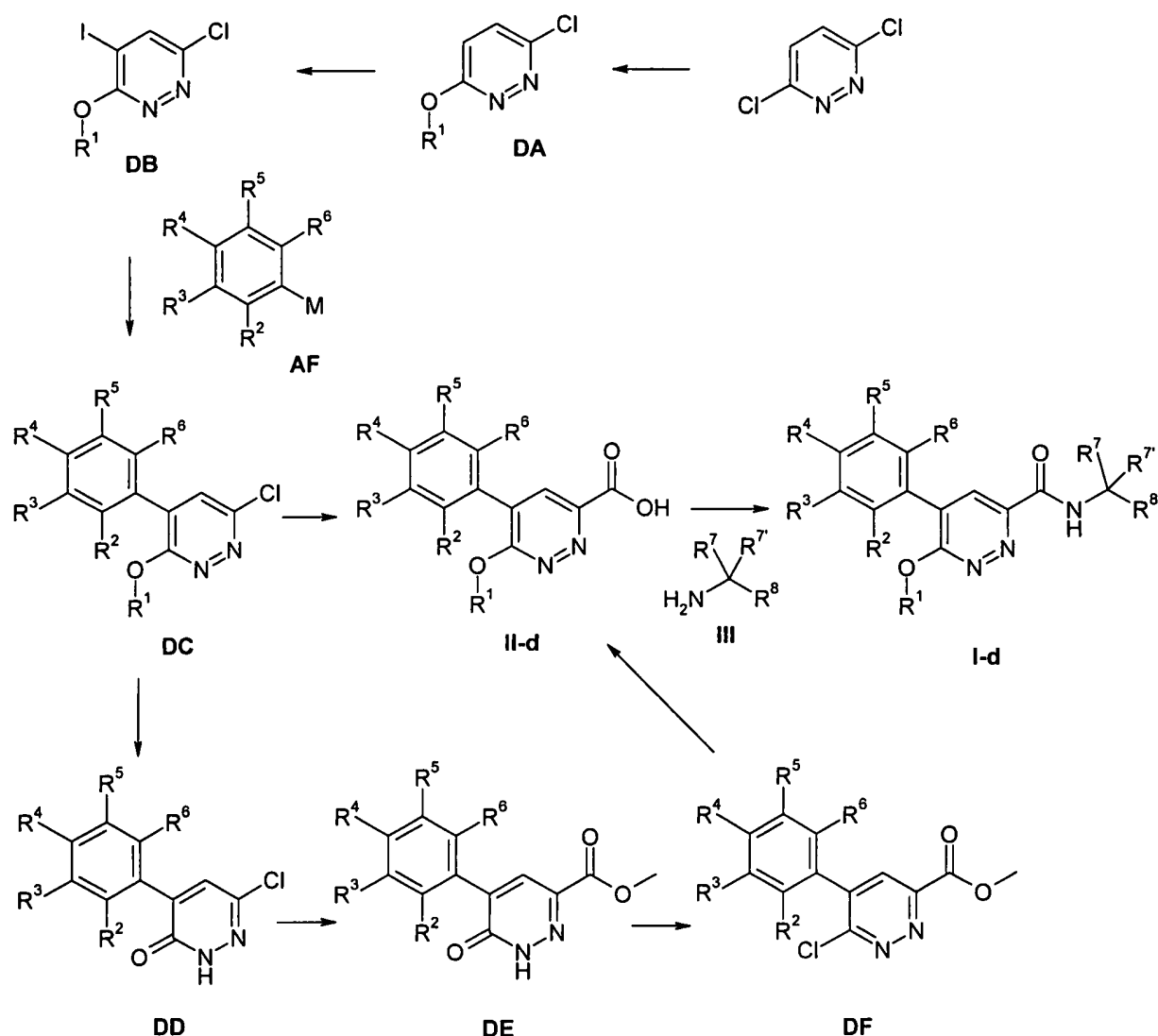
通式**DB**之化合物可藉由以下方式獲得：藉由在惰性溶劑(例如四氫呋喃)中在低溫、尤其 $-110^{\circ}C$ 至 $-78^{\circ}C$ 下使用適宜鹼(例如LDA或2,2,6,6-四甲基六氫吡啶鋰)對通式**DA**之化合物實施鄰位直接金屬化，隨後在低溫下、尤其在 $-110^{\circ}C$ 至 $-78^{\circ}C$ 下與碘反應。

通式**DC**之化合物可藉由在適宜觸媒(較佳為鈀觸媒且更佳為乙酸鈀(II)/三苯基膦混合物或氯化鈀(II)-dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)錯合物)及鹼(尤其三乙胺或碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺、甲苯、四氫呋喃或乙腈，具體而言四氫呋喃)中使通式**AF**之適宜經取代芳基金屬物質(較佳為芳基硼酸或芳基硼酸酯)與通式**DB**之化合物偶合來獲得。

通式**II-d**之化合物可藉由以下方式獲得：在適宜溶劑(例如一級醇，尤其甲醇)中在1巴至200巴、尤其1巴至70巴之一氧化碳壓力及 $0^{\circ}C$ 至 $150^{\circ}C$ 、具體而言 $1^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 之溫度下使通式**DC**之化合物與一氧化碳發生乙酸鈀催化反應，隨後藉由熟習此項技術者熟知之方法皂化所得酯。

另一選擇為，可根據反應圖4藉由在惰性溶劑(例如二噁烷)中使具有式**DC**之化合物(其中 $R^1$ 代表簡單烷基，例如甲基或環丙基甲基)與適宜酸(例如鹽酸)反應引入與上述鄰位直接金屬化方案不相容之醚側鏈 $R^1O$ (例如三氟乙醚)，得到通式**DD**之化合物。

反應圖 4



通式 **DE** 之化合物可藉由在適宜溶劑(例如一級醇，尤其甲醇)在 1 巴至 200 巴、具體而言 1 巴至 70 巴之一氧化碳壓力及 0°C 至 150°C、尤其 0°C 至 120°C 之溫度下使通式 **DD** 之化合物與一氧化碳發生 Pd 催化(優先 PdCl<sub>2</sub>.dppf 催化)反應來獲得。

通式 **DF** 之化合物可藉由在適宜溶劑中或以純淨形式在介於室溫至回流間之溫度下使通式 **DE** 之化合物與氯化劑(例如磷醯氯)反應來獲得。

通式 II-d 之化合物可藉由以下方式獲得：在適宜鹼(例如碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如 2,2,2-三氟乙醇、四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞砷，尤其二甲亞砷)中在介於 -20°C 至回流間之溫度下、具體而言在室溫下使通式 DF 之化合物與通式 R<sup>1</sup>OH 之醇、更特定而言與 2,2,2-三氟乙醇反應，隨後藉由熟習此項技術者熟知之方法皂化所得酯。

通式 I-d 之化合物可自通式 II-d 之化合物及相應通式 III 之胺藉由上文所述之適宜醯胺鍵形成反應來製備。

根據反應圖 5 之程序，可使用 2,4-二氯-5-氟-嘓啶(CAS RN 2927-71-1)作為起始材料來製備通式 EA 之化合物，藉由在適宜觸媒(具體而言鈮觸媒且更具體而言乙酸鈮(II)/三苯基膦混合物或氯化鈮(II)-dppf(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)錯合物)及鹼(例如三乙胺或碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如二甲基甲醯胺、甲苯、四氫呋喃或乙腈)中、尤其在四氫呋喃與水之混合物中與通式 AF 之適宜經取代芳基金屬物質、尤其芳基硼酸或芳基硼酸酯偶合。

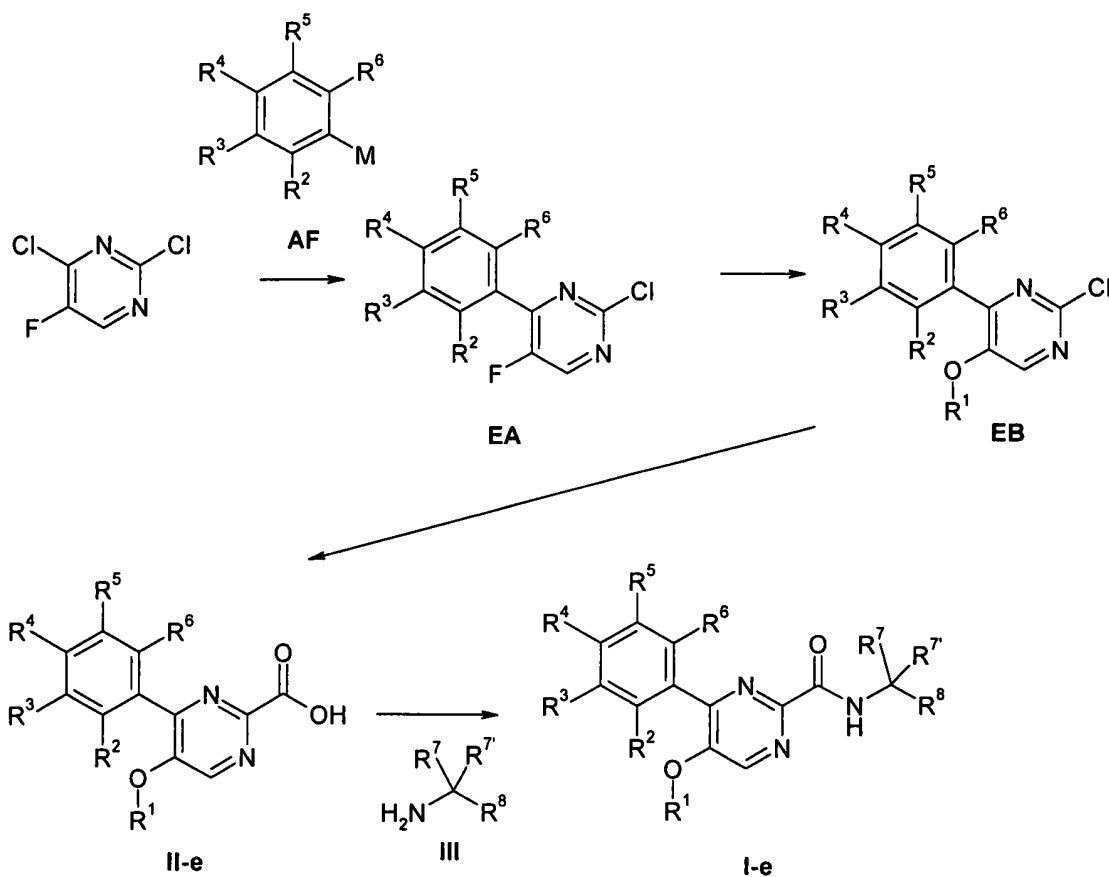
通式 EB 之化合物可藉由在適宜鹼(例如氫氧化鈉、氯化鈉及碳酸鈉)存在下在惰性溶劑(例如四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞砷，尤其二甲亞砷)中在介於 -20°C 至回流間之溫度下、具體而言在室溫下使通式 EA 之化合物與通式 R<sup>1</sup>OH 之醇、更特定而言與 2,2,2-三氟乙醇及環丙基甲醇反應來獲得。

通式 II-e 之化合物可藉由以下方式獲得：在適宜溶劑(例如一級醇，尤其甲醇)中在 1 巴至 200 巴、尤其 1 巴至 70 巴之

一氧化碳壓力及 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $150^{\circ}\text{C}$ 、尤其 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ 之溫度下使通式EB之化合物與一氧化碳發生鈀(優先 $\text{PdCl}_2\cdot\text{dppf}$ )催化反應，隨後藉由熟習此項技術者熟知之方法皂化所得酯。

通式I-e之化合物可自通式II-e之化合物及相應通式III之胺藉由上文所述之適宜醯胺鍵形成反應來製備。

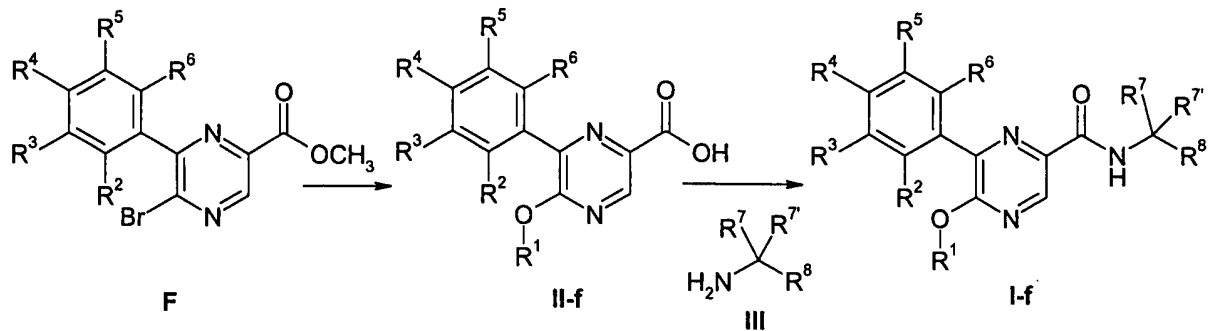
反應圖5



根據反應圖6之程序，通式II-f之化合物可獲得藉由在適宜鹼(例如氫氧化鈉、氫化鈉及碳酸鈰)存在下在惰性溶劑(例如四氫呋喃、二甲基甲醯胺或二甲亞砜，尤其二甲亞砜)中在介於 $-20^{\circ}\text{C}$ 至回流間之溫度下、具體而言在室溫下使化合物F(CAN 960247-79-4，2-吡嗪甲酸5-溴-6-(4-氯苯基)-甲基酯)與通式 $\text{R}^1\text{OH}$ 之醇、更特定而言與2,2,2-三氟乙

醇、(S)-1,1,1-三氟-丙-2-醇及環丙基甲醇反應。

反應圖 6



如上所述，本發明之式 I 化合物可用作治療及/或預防可用 HDL-膽固醇提升劑治療之疾病的藥劑。該等疾病之實例係動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。作為用於治療及/或預防血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病之藥劑之用途尤其令人感興趣。

因此，本發明亦關於包含如上文所定義之式 I 化合物及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑之醫藥組合物。該等醫藥組合物可用於治療及/或預防可用 HDL-膽固醇提升劑治療之疾病。

因此，本發明係關於如上文所定義之醫藥組合物，其用於治療及/或預防動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、

高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。

在另一實施例中，本發明係關於一種治療及/或預防可用HDL-膽固醇提升劑治療之疾病的方法，該方法包含向有需要的患者投與治療有效量之式I化合物。該等疾病之實例係動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。一種用於治療及/或預防血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病之方法較佳。

本發明亦關於用作藥劑之式I化合物。更特定而言，本發明係關於用作HDL-膽固醇提升劑之式I化合物。因此，本發明係關於式I化合物，其用於治療及/或預防動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症，尤其用於治療及/或預防血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病。

另外，本發明係關於如上文所定義之式I化合物之用途，其用以製備用於治療及/或預防可用HDL提升劑治療之疾病的藥劑。該等疾病之實例係動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，該等心血管疾病例如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓、及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。如上文所定義之式I化合物製備用於治療及/或預防血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病之用途尤其令人感興趣。

另外，式I之HDL提升劑可與另一化合物組合或聯合使用，該化合物選自由下列組成之群：HMG-CoA還原酶抑制劑、微粒體甘油三酯轉移蛋白(MTP)/ApoB分泌抑制劑、PPAR活化劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、膽汁酸重攝取抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、貝特、菸鹼酸、含有菸鹼酸或其他HM74a激動劑之製劑、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT抑制劑或膽汁酸多價螯合劑。

因此，本發明係關於醫藥組合物，其包含如上文所定義之式I化合物與選自由下列組成之群之化合物的組合或聯合：HMG-CoA還原酶抑制劑、微粒體甘油三酯轉移蛋白(MTP)/ApoB分泌抑制劑、PPAR活化劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、膽汁酸重攝取抑制劑、膽固醇吸收抑制

劑、膽固醇合成抑制劑、貝特、菸鹼酸、含有菸鹼酸或其他 HM74a 激動劑之製劑、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT 抑制劑或膽汁酸多價螯合劑，以及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑。

本發明進一步係關於如上文所定義之式 I 化合物與選自由下列組成之群之化合物的組合或聯合：HMG-CoA 還原酶抑制劑、微粒體甘油三酯轉移蛋白(MTP)/ApoB 分泌抑制劑、PPAR 活化劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、膽汁酸重攝取抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、貝特、菸鹼酸、含有菸鹼酸或其他 HM74a 激動劑之製劑、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT 抑制劑或膽汁酸多價螯合劑，其用於治療及/或預防諸如下列疾病：動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管病症、心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓、及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。

本發明亦係關於治療及/或預防可用 HDL-膽固醇提升劑治療之疾病的方法，該方法包含投與治療有效量之式 I 化合物與治療有效量之選自由下列組成之群之化合物的組合或聯合：HMG-CoA 還原酶抑制劑、微粒體甘油三酯轉移蛋白(MTP)/ApoB 分泌抑制劑、PPAR 活化劑、膽固醇酯轉移蛋白(CETP)抑制劑、膽汁酸重攝取抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇合成抑制劑、貝特、菸鹼酸、含有菸鹼酸

或其他HM74a激動劑之製劑、離子交換樹脂、抗氧化劑、ACAT抑制劑或膽汁酸多價螯合劑。

#### 醫藥組合物

式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽可以用於經腸、非經腸或局部投與之醫藥組合物之形式使用。其可以諸如下列方式投與：以(例如)錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與，以(例如)頰腔形式口服投與，以(例如)栓劑形式經直腸投與，以(例如)用於肌肉、靜脈或皮下注射之注射溶液或輸注溶液形式非經腸投與，或以(例如)軟膏、乳霜或油劑形式局部投與。經口投與尤其令人感興趣。

醫藥組合物之製造可藉由熟習此項技術者熟知之方式將所述式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽(視情況與其他有治療價值之物質組合)連同適宜無毒惰性治療兼容性固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥佐劑製成蓋命製劑投與形式來實現。

適宜載劑材料既可為無機載劑材料亦可為有機載劑材料。因此，舉例而言，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽皆可用作錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之載劑材料。用於軟明膠膠囊之適宜載劑材料係(例如)植物油、蠟、脂肪及半固體及液體多元醇(然而，視活性成份之性質而定，在軟明膠膠囊之情形下可能無需載劑)。用於製造溶液及糖漿之適宜載劑材料係(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖及諸如此類。用於注射溶液之適宜

載劑材料係(例如)水、醇、多元醇、甘油及植物油。用於栓劑之適宜載劑材料係(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪及半液體或液體多元醇。用於局部製劑之適宜載劑材料係甘油酯、半合成及合成甘油酯、氫化油、液體蠟、液體石蠟、液體脂肪醇、固醇、聚乙二醇及纖維素衍生物。

亦可考慮使用常用穩定劑、防腐劑、潤濕劑及乳化劑、稠度改良劑、矯味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑物質、增溶劑、著色劑及掩蔽劑及抗氧化劑作為醫藥佐劑。

式I化合物之有效治療量或劑量可在寬範圍內變化，此視擬受控疾病、患者年齡及個體病況及投與方式而定，且當然應滿足每一特定情形下之個體需要。對於成年患者，可考慮使用約1 mg至100 mg、尤其約1 mg至50 mg之日劑量。視疾病嚴重程度及精確藥物動力學特性，該化合物可以一或若干日劑量單位(例如以1至3劑量單位)投與。

該等醫藥組合物方便地含有約1-100 mg、較佳5-50 mg式I化合物。

### 【實施方式】

以下實例C1至C3闡釋本發明之典型組合物，但僅充當代表性組合物。

#### 實例C1

可以習用方式製造含有下列成份之包衣錠劑：

成份	每一錠劑	
核：		
式(I)化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纖維素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚維酮K30	12.5 mg	15.0 mg
澱粉羥乙酸鈉	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	4.5 mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
包衣：		
羥丙基甲基纖維素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石粉	1.3 mg	2.6 mg
氧化鐵(黃色)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化鈦	0.8 mg	1.6 mg

篩分活性成份並與微晶纖維素混合，並用聚乙烯吡咯啉酮之水溶液對該混合物進行製粒。然後將顆粒與羥乙酸澱粉鈉及硬脂酸鎂混合並壓製，分別得到120 mg或350 mg之核。用上述膜包衣之水溶液/懸浮液對核加以塗覆。

## 實例 C2

可以習用方式製造含有下列成份之膠囊：

成份	每一膠囊
式(I)化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
滑石粉	5.0 mg

篩分該等組份並混合並填充至2號膠囊中。

## 實例 C3

注射溶液可具有下列組成：

式(I)化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	適量補足至pH 5.0
注射溶液用水	補足至1.0 ml

將活性成份溶於聚乙二醇400與注射用水(部分)之混合物中。藉由添加乙酸將pH調節至5.0。藉由添加餘量水將體積調節至1.0 ml。將溶液過濾，適當過量地裝入小瓶中並滅菌。

## 藥理學測試

實施下列測試以測定式I化合物之活性及其有價值的藥理性質。

## 細胞內ABCA1蛋白上調之檢測

在96孔微板中之THP-1巨噬細胞複製培養物中測定本發明化合物增加ABCA1蛋白濃度之能力。將細胞以100,000個細胞/孔之初始密度平鋪於100  $\mu$ l培養基中，並藉由在10%胎牛血清、3  $\mu$ l/L b-巰基乙醇、RPMI-1640培養基中添加PMA (100 nM)經68小時分化為黏連巨噬細胞。然後，在37°下用含有1% FCS、25  $\mu$ g/ml乙醯化LDL之RPMI-1640培養基培育細胞24小時。隨後用乙醯化LDL培育，用50  $\mu$ l PBS洗滌細胞兩次並再用100  $\mu$ l含有溶於DMSO中之目標化合物之RPMI-1640培養基培育24小時。使存在細胞時的最終DMSO濃度保持在0.5%。經2 h，在37°C /5% CO<sub>2</sub>下，藉由補充不含酚紅之RPMI新鮮培養基、含有AlexaFluor®647標記之ApoA-I之0.2% BSA來開始使用高含量影像分析實施ApoA-I結合分析。然後，在PBS中用4%甲醛固定細胞(15 min，室溫)。隨後在室溫下將細胞核用Hoechst溶液(3  $\mu$ M PBS)及具有Cell Mask Blue (2  $\mu$ g/ml PBS)之細胞質染色15 min。最後，利用第二輪甲醛處理來固定染色細胞。洗滌經固定之染色細胞並在4°C下保持於PBS中且可立即讀數，直至製備後1個月為止。ApoA-I之結合程度實際上反映細胞中ABCA1之濃度，此藉由當用小干擾RNA轉染以人為地減少ABCA1表現時信號損失得以證實。

Alexa Fluor 647標記之載脂蛋白A-I (20 nM)如下製備：在pH 8.2下在NAP脫鹽管柱(GE Healthcare)上將人類重組載脂蛋白A-I (ApoA-I)更換為0.02M NaHCO<sub>3</sub>緩衝液並藉由用相同緩衝液將濃度調節至40  $\mu$ M (1.13 mg/ml)。藉由在

室溫及震盪下將 ApoA-I 與 Alexa Fluor 甲酸琥珀醯亞胺酯 (Alexa Fluor 647, Invitrogen A-20006) 以 2:1 莫耳比 (Alexa : ApoA-I) 一起培育 1 h 以進行螢光標記。藉由在 pH 8.2 下將緩衝液更換為 0.02M NaHCO<sub>3</sub> 來去除剩餘的未結合標記物。

在 OPERA 共焦微板影像讀數器上實施影像及數據收集，使用 20x 水浸物鏡及 UV360 或 405 雷射來識別細胞核並使用 635 雷射來識別螢光 ApoA-I。每孔捕獲 8 個視場。用 Acapella 軟體實施影像捕獲及分析。扣除在不含 ApoA-I 之對照孔中檢測到的背景螢光。

使用 XLfit3 程式 (ID Business Solutions 有限公司，UK) 利用單位點劑量反應模型 205 來計算 EC<sub>50</sub> 值。在 ABCA1 蛋白檢測分析中，本發明化合物展示在 0.1 μM 至 10 μM 範圍內之 EC<sub>50</sub> 值。較佳地，本發明化合物具有在 0.1 μM 至 3 μM 範圍內之 EC<sub>50</sub> 值。

表 1 ABCA1 蛋白增效作用

實例	EC <sub>50</sub> [ M]
1	2.01
2	1.09
3	1.24
4	2.8
5	2.1
6	7.8
7	1.5
8	0.9

9	0.9
11	1.5
12	1.18
14	0.95
15	0.84
18	6.91
22	2.27
23	0.93
25	1.47
27	0.97
28	0.87
29	1.87
31	0.53
34	0.77
38	0.95
42	0.8
44	1.02
46	0.78
48	0.73
60	0.75
61	0.82
64	0.86
67	0.78
70	1.56
71	4.29
72	0.5
74	1.3
76	1.64
77	0.33

79	1.17
80	3.13
81	0.89
89	1.96
91	0.62
94	0.31
99	1.25
100	0.58

### 膽固醇流出分析

在96孔微板中之THP-1細胞的複製培養物中測定本發明化合物刺激膽固醇流出之能力。將細胞以150,000個細胞/孔之初始密度平鋪並藉由在10%胎牛血清、3  $\mu$ l/L b-巰基乙醇、RPMI-1640培養基中添加PMA (100 ng/ml)經72小時分化為巨噬細胞。用RPMI-1640洗滌一次細胞並裝載含有2% FCS、50  $\mu$ g/ml乙酸化LDL及10  $\mu$ Ci/ml [ $^3$ H]膽固醇之RPMI-1640培養基在37°C下培育48小時。裝載後，用RPMI-1640洗滌一次細胞，並使其與來自DMSO溶液之目標化合物在含有1 mg/ml不含脂肪酸之牛血清白蛋白(BSA)之RPMI-1640培養基中一起再培育24小時。培育後，洗滌一次細胞，並藉由向含有1 mg/ml BSA之RPMI-1640中添加10  $\mu$ g/ml載脂蛋白AI且在此化合物存在下再保持6小時而引發膽固醇流出。培育後，測定上清液中之放射性且膽固醇流出表示為超過僅用DMSO處理之複製培養物的促進百分比。使用XLfit3程式(ID Business Solutions有限公司，UK)來擬合S形曲線並確定EC<sub>50</sub>值。

在膽固醇流出分析中，本發明化合物展示在0.1  $\mu\text{M}$ 至3.0  $\mu\text{M}$ 範圍內之 $\text{EC}_{50}$ 值。較佳地，本發明化合物具有在0.1  $\mu\text{M}$ 至1.5  $\mu\text{M}$ 範圍內之 $\text{EC}_{50}$ 值。

### CB1及CB2受體親和力

使用人類胎腎(HEK)細胞之膜製備物測定本發明化合物對大麻素受體之親和力，其中使用Semliki Forest Virus系統結合 $[^3\text{H}]\text{-CP-55,940}$ 作為放射性配體瞬時轉染人類CB1受體。在添加或未添加本發明化合物之情況下用 $[^3\text{H}]\text{-配體}$ 培育剛剛製備之細胞膜製備物後，藉由在玻璃纖維過濾器上過濾來實施結合配體與游離配體之分離。藉由閃爍計數量測過濾器上之放射性。

使用人類胎腎(HEK)細胞之膜製備物測定本發明化合物對大麻素CB2受體之親和力，其中使用Semliki Forest Virus系統結合 $[^3\text{H}]\text{-CP-55,940}$ 作為放射性配體瞬時轉染人類CB2受體。在添加或未添加本發明化合物之情況下用 $[^3\text{H}]\text{-配體}$ 培育新製備的細胞膜製備物後，藉由在玻璃纖維過濾器上過濾來實施結合配體與游離配體之分離。藉由閃爍計數量測過濾器上之放射性。

在CB1及CB2兩種受體分析中在10  $\mu\text{M}$ 之濃度下量測該等化合物置換放射性配體 $[^3\text{H}]\text{-CP-55,940}$ 之能力且值以[在10  $\mu\text{M}$ 下之%抑制]形式提供，%抑制越低，基於CB1或CB2受體抑制之副作用可能越低。

在CB1及CB2兩個受體分析中在10  $\mu\text{M}$ 之濃度下本發明化合物展示低於50%抑制之值。較佳地，在CB1及CB2兩個

受體分析中本發明化合物展示低於35%抑制之值且甚至更佳地在該兩個分析中低於20%。

表 2：CB1及CB2-受體親和力

實例	CB1受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]	CB2受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]
1	32	28
2	30	14
3	38	18
4	26	33
5	48	5
6	5	15
7	22	6
8	24	10
9	18	1
10	28	28
11	25	12
12	43	-4
13	35	46
14	48	12
15	45	-6
16	38	15
17	48	45
18	28	24
19	30	43
20	33	34
21	44	35
22	40	6
23	18	7
24	39	16
25	11	17

實例	CB1受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]	CB2受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]
26	40	22
27	40	24
28	42	29
29	27	17
30	48	38
31	47	11
32	47	26
33	33	26
34	33	14
35	50	22
36	36	14
37	40	20
38	32	-2
39	26	21
40	29	19
41	23	19
42	34	13
43	37	14
44	29	8
45	37	-2
46	30	0
47	46	16
48	35	19
49	36	13
50	38	-5
51	47	2
52	38	43
53	43	23
54	20	12

實例	CB1受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]	CB2受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]
55	44	33
56	38	32
57	31	36
58	42	19
59	49	-2
60	30	-3
61	32	17
62	44	24
63	36	38
64	33	7
65	18	缺失
66	49	18
67	25	3
68	45	3
69	34	40
70	28	14
71	2	-7
72	34	-1
73	22	45
74	11	22
75	19	34
76	8	9
77	4	11
78	17	5
79	42	4
80	15	-4
81	4	7
82	30	27
83	44	-2

實例	CB1受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]	CB2受體親和力 [在10 $\mu$ M下之%抑制]
84	49	21
85	7	8
86	37	9
87	45	3
88	48	11
89	28	4
90	50	14
91	23	12
92	43	9
93	18	7
94	19	2
95	39	21
96	45	8
97	48	25
98	41	16
99	20	9
100	15	8
101	45	37
102	26	-4
103	47	24
104	39	9
105	47	17

可經由下列已為業內所熟知之活體內分析完成本發明化合物之生物活性的進一步驗證。

#### 對飼餵混合飼料之瘦大鼠中血漿脂質濃度之影響

在經口管飼法投與化合物且飼餵混合飼料之Sprague-Dawley瘦大鼠中測定式I化合物對血漿脂質濃度之影響。

在一週適應期後，自禁食4小時之動物採集血液樣品進行血漿脂質測定。然後將該等動物指定給基於HDL-膽固醇濃度之治療組。藉由管飼法投與式I化合物，每日一次共5天。對照動物僅服用媒劑。在第5天自禁食4小時之大鼠，最終治療後2小時，採集血液進行血漿脂質分析。藉由使用比色酶分析 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) 量測總膽固醇、HDL-膽固醇及甘油三酯測定總膽固醇、HDL-膽固醇及甘油三酯。亦使用尺寸排除層析法在 superpose-6 管柱上使用 SMART 系統 (Pharmacia) 對 HDL-C 進行定量。假設各峰為高斯 (Gaussian) 分佈，使用非線性最小平方曲線擬合程序計算曲線下之面積，而計算脂蛋白分佈。亦測定血漿中之化合物濃度。

#### 對飼餵高脂肪飲食之肥胖大鼠中血漿脂質濃度之影響

亦測定在投與化合物28至29天後，化合物在肥胖雄性 Sprague Dawley 大鼠中調節血漿脂質濃度的效力。在3週期間對10週齡之雄性 Sprague-Dawley 大鼠飼餵高脂肪飲食。根據開始治療前一週評估之均質 BW 及 FI 將肥胖大鼠分組。治療係以食物混合物投與。在第29天早晨，在餐後狀況 (亦即撤去食物後4小時) 於輕微麻醉 (眼窩後方法) 下採集血液。藉由低速離心自血液分離出血漿，且取所選器官 (例如肝，脂肪)。藉由使用比色酶分析 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) 測量總膽固醇、HDL-膽固醇、LDL-膽固醇及甘油三酯來測定總膽固醇、HDL-膽固醇及甘油三酯。亦使用尺寸排除層析法在 superpose-6 管柱

上使用 SMART 系統 (Pharmacia) 定量 HDL-C。假設各峰為高斯分佈，使用非線性最小平方曲線擬合程序計算曲線下之面積，而計算脂蛋白分佈。亦測定血漿中之化合物濃度。

#### 對倉鼠中血漿脂質濃度之影響

在每日投與化合物 5 天後，測定化合物在倉鼠中調節血漿脂質濃度的效力。使用 6 至 8 週齡之雄性倉鼠進行研究。在一週適應期後，自禁食 4 小時之動物採集血液樣品進行血漿脂質測定。然後將該等動物指定給基於 HDL-膽固醇濃度之治療組。藉由管飼法投與化合物，每日一次投與 5 天。對照動物僅服用媒劑。在第 5 天自禁食 4 小時之倉鼠，最終治療後 2 小時，採集血液進行血漿脂質分析。使用比色酶分析 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) 測定總膽固醇、HDL-膽固醇、LDL-膽固醇及甘油三酯。亦使用尺寸排除層析法在 superpose-6 管柱上使用 SMART 系統 (Pharmacia) 定量 HDL-膽固醇、LDL-膽固醇及 VLDL-膽固醇濃度。假設各峰為高斯分佈，使用非線性最小平方曲線擬合程序計算曲線下之面積，而計算脂蛋白分佈。亦測定血漿中之化合物濃度。

#### 對飼餵膽固醇/脂肪之倉鼠中血漿脂質濃度之影響

在每日投與化合物共 5 天後，測定化合物在倉鼠中調節血漿脂質濃度中的效力。使用 6 至 8 週齡之雄性倉鼠進行研究。在一週適應期後，自禁食 4 小時之動物採集血液樣品進行血漿脂質測定。然後將該等動物指定給基於 HDL-膽固醇濃度之治療組。藉由管飼法投與化合物，每日一次共

投與5天。對照動物僅服用媒劑。在第5天自禁食4小時之倉鼠，最終治療後2小時，採集血液進行血漿脂質分析。使用比色酶分析 (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) 測定總膽固醇、HDL-膽固醇、LDL-膽固醇及甘油三酯。藉由標準程序自血漿選擇性沉澱HDL後，亦測定HDL-膽固醇。

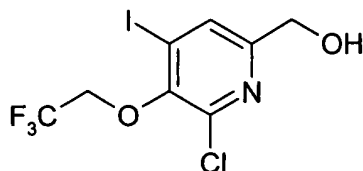
### 實例

MS=質譜；EI=電子電離；ESI=電噴霧；NMR數據相對於內部四甲基矽烷以份數/百萬( $\delta$ )報告且參照來自樣品溶劑之氘鎖定信號(除非另有說明，否則為 $d_6$ -DMSO)；偶合常數(J)以赫茲計，mp=熔點；bp=沸點；HPLC=LC=高效液相層析，Rt=滯留時間，TLC=薄層層析，RT=室溫，TBTU=O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基-脲鎘-四氟硼酸鹽；TEMPO=2,2,6,6-四-甲基六氫吡啶1-氧基自由基，DMF=二甲基甲醯胺，DMSO=二甲亞砜，THF=四氫呋喃，CAN=CAS登記號。

### 中間體之製備

#### 實例 A

[6-氯-4-碘-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇之製備

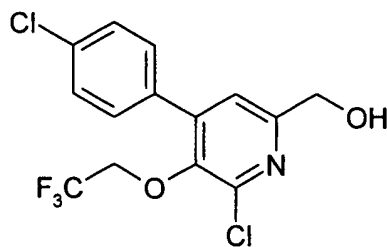


將6-氯-5-羥基-4-碘-2-吡啶甲醇(CAS登記號208519-37-3)

(21.5 g, 75 mmol)溶於六甲基磷醯胺(210 mL)中。在室溫下經30 min時間邊攪拌邊添加氫化鈉(3.0 g存於油中之60%分散液，約75 mmol)。在室溫下將混合物再攪拌45 min並逐滴添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙基酯(12.5 mL, 90 mmol)並攪拌及控制溫度(<40°C)。在120°C下將混合物攪拌18 h，冷卻至室溫並倒入水(800 mL)中。用2N-HCl(50 mL)酸化混合物並用乙酸乙酯(2×350 mL)萃取。用水(2×400 mL)洗滌有機相，彙集並用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。蒸發掉溶劑並藉由在二氧化矽上利用乙酸乙酯/正庚烷(1:1)層析來純化褐色固體殘餘物(27.9 g)，得到白色固體狀標題化合物(24.8 g, 90%)，LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，367.916 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 B

6-氯-4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇之製備

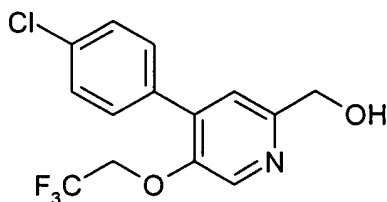


將[4-碘-6-氯-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇(24.7 g, 67 mmol)懸浮於甲苯(300 mL)中。在氫氣中，邊攪拌邊添加[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷加合物(1.65 g, 2 mmol)、4-氯苯基-硼酸(10.5 g, 67 mmol)及2.0 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(67.2 mL, 134 mmol)。在90°C下將混合物攪拌90 min並冷卻至室溫。添加水(150 mL)並

用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取混合物；彙集有機相並用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。蒸發掉溶劑並藉由在二氧化矽上利用乙酸乙酯/正庚烷 (1:2) 層析來純化褐色油狀殘餘物 (27.7 g)，得到褐色油狀標題化合物 (24.1 g，定量)，LC-MS (UV 峰面積 / ESI) 約 100%，352.0116 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 C

[4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇之製備

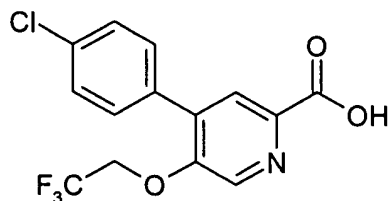


將 6-氯-4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇 (24.1 g, 68 mmol) 溶於乙酸 (80 mL) 中。將溶液升溫至 40°C，添加四甲基溴化銨 (0.105 g, 0.7 mmol) 並邊攪拌 (氬氣) 邊逐份 (每 30 min 2 g) 添加活化鋅粉 (26.8 g, 410 mmol)。在 50°C 下將懸浮液攪拌 16 h，此後添加另一批活化鋅粉 (10 g，計 5 份，每份 2 g)。在 50°C 下再攪拌 3 h，此後將混合物冷卻至室溫並倒入水 (1000 mL) 中。添加濃 NaOH 溶液 (約 150 mL) 直至獲得 pH 14。添加乙酸乙酯 (500 mL) 並將在低溫下將混合物攪拌 15 min。藉助 Celite® 過濾懸浮液並用乙酸乙酯 (5×300 mL) 充分洗滌濾餅。收集濾液，分離各相，將水相用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取 1 次，並彙集有機相並用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。蒸發掉溶劑並藉由在二氧化矽上利用乙酸乙酯/正庚烷 (2:1) 層析來純化褐色固體殘餘

物(21.1 g)，得到灰白色固體狀標題化合物(17.4 g, 80%)，LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，318.050 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 D

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸之製備

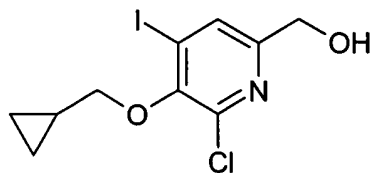


將 [4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇(17.4 g, 55 mmol)溶於乙腈(235 mL)中。添加磷酸鹽緩衝液(pH 6.7, 220 mL)及2,2,6,6-四-甲基六氫吡啶1-氧基自由基(TEMPO, 0.6 g)並將溶液升溫至35°C。在氬氣中，經2 h向此升溫溶液中添加NaOCl<sub>2</sub> (12.4 g)於(58 mL)中之溶液及存於水(35 mL)中之NaOCl(0.85 mL, 10%溶液)，同時攪拌。在35°C下繼續攪拌20 h，此後將溶液冷卻至室溫並藉由依次添加水(420 mL)、2 N NaOH溶液(65 mL)及Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液(17.1 g, 存於285 mL水中)淬滅。將此混合物攪拌30 min並用2 N HCl (175 mL)酸化。將混合物用乙酸乙酯/THF (800/150 mL)萃取1次，並用乙酸乙酯(500 mL)萃取1次。用鹽水(800 mL)洗滌有機相，彙集並用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。將溶劑相濃縮至約100 mL體積，添加正庚烷(150 mL)並再次將溶劑相濃縮至約100 mL。此重複2次，添加正庚烷(100 mL)。在攪拌時沉澱出產物，濾出並乾燥，得到白色固體狀標題化合物(18.4 g, 定量)，LC-MS(UV峰面積/ESI)約

100%, 332.029 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 E

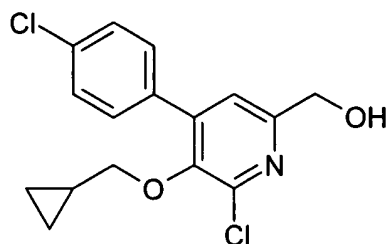
(6-氯-4-碘-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇之製備



以與實例 A 類似之方式使用 6-氯-5-羥基-4-碘-2-吡啶甲醇及環丙基甲基溴作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)95.8%, 339.9584 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 F

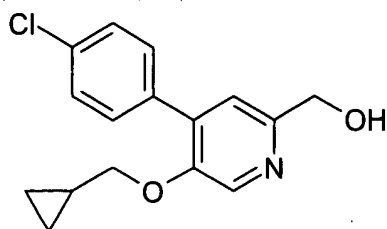
[6-氯-4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇之製備



以與實例 B 類似之方式使用 6-氯-4-碘-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇及 4-氯苯基-硼酸作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)100%, 324.0551 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 G

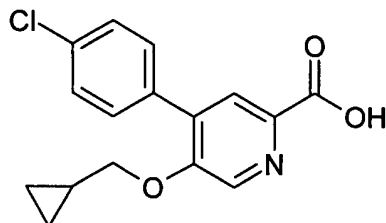
[4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇之製備



以與實例C類似之方式使用[6-氯-4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)91.4%，290.0933 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 H

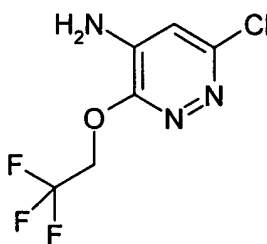
4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸之製備



以與實例D類似之方式使用[4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-基]-甲醇作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(ESI) 304.0742 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 I

6-氯-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓嗪-4-基胺之製備

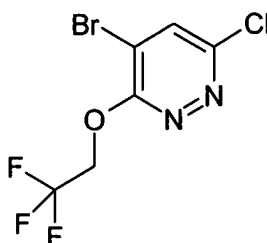


向3.28 g 3,6-二氯-嘓嗪-4-基胺於30 mL二甲亞砜及4.0 g 三氟乙醇中之溶液中添加1.84 g氫氧化鋰水合物及3 mL水並將混合物加熱至80°C，保持18 h。用100 mL水稀釋反應混合物並在環境溫度下攪拌2 h。藉由過濾收集所得固體，用水洗滌並在高真空下乾燥至恒重，得到3.84 g灰白

色晶體狀標題化合物，MS 228.1及230.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 J

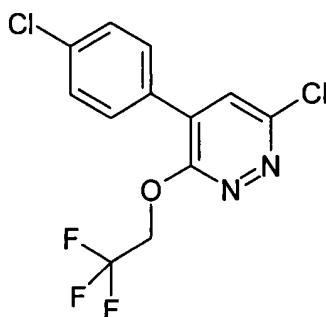
4-溴-6-氯-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪之製備



立即向 2.30 g 6-氯-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-4-基胺於 23 mL 二溴甲烷中之懸浮液中添加 5.11 g 亞硝酸異戊酯並在環境溫度下逐滴添加 4.642 g 三甲基溴矽烷(在約 10 min 期間)。觀察到中等放熱並獲得深褐色溶液。在環境溫度下將混合物攪拌 18 h。蒸發掉溶劑並使用庚烷至二氯甲烷之梯度在矽膠上層析來純化(3x)殘餘物，得到 0.70 g 白色結晶固體狀標題化合物，MS 292 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 K

6-氯-4-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪之製備

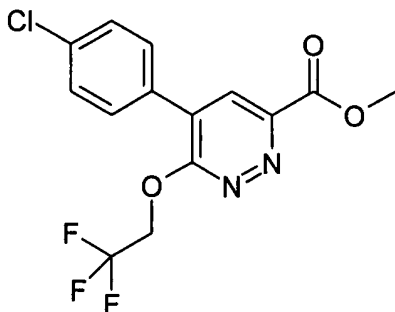


將 0.676 g 4-溴-6-氯-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪、363 mg 4-氯苯基硼酸、641 mg 碳酸鉀及 134 mg 四(三苯基膦)鉀

於 15 mL 四氫呋喃及 15 mL 水中之混合物加熱至回流，保持 18 h。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離各相並藉由使用庚烷:乙酸乙酯為 95:5 至 50:50 之梯度在矽膠上層析來純化有機相，得到 0.493 g 白色固體狀標題化合物，MS 323.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 L

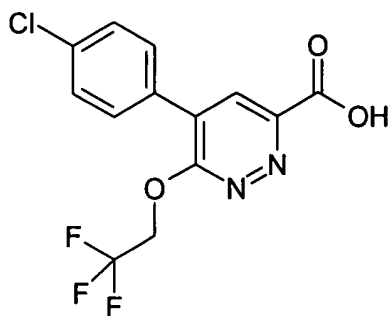
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸甲基酯之製備



向 0.882 g 6-氯-4-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪於甲醇中之溶液中添加 0.626 g 三乙胺及 0.081 g PdCl<sub>2</sub>.dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在 70 巴一氧化碳氣氛下將混合物加熱至 110°C，保持 20 h。將反應混合物冷卻至室溫。藉由過濾去除固體並蒸發母液並藉由使用庚烷:乙酸乙酯為 95:5 至 50:50 之梯度在矽膠上層析來純化，得到 0.870 g 白色固體狀標題化合物，MS 347.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 M

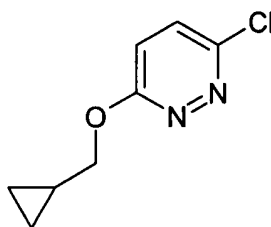
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸



向 0.865 g 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噁嗪-3-甲酸甲基酯於 9.0 mL 四氫呋喃中之溶液中添加 3.2 mL 於水中之 1 M 氫氧化鋰，混合物在環境溫度攪拌 3 h。用 1 M 鹽酸酸化反應混合物。藉由過濾來收集固體，用水洗滌並在高真空下乾燥，得到 0.805 g 白色固體狀標題化合物，331.1 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例 N

##### 3-氯-6-環丙基甲氧基-噁嗪之製備

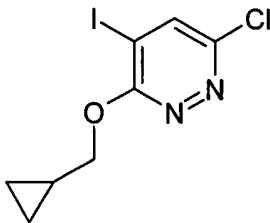


向 1.016 mL 環丙烷甲醇於 10 mL 二甲亞砜中之溶液中添加 0.564 g 氫化鈉(55%存於礦物油中)並在室溫下將混合物攪拌 15 min。在室溫下將所得溶液逐滴添加至 2.0 g 3,6-二氯噁嗪於 20 mL 無水二甲亞砜中之溶液中並在此溫度下攪拌 1 h。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間，分離各相並藉由使用庚烷:乙酸乙酯=95:5至40:60之梯度在矽膠上層析來純化有機相，得到 1.88 g 白色固體狀標題化合物，

MS 185.05 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 O

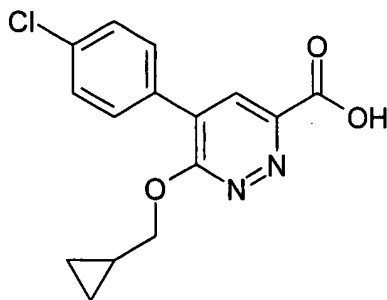
6-氯-3-環丙基甲氧基-4-碘-嗒嗪)之製備



在環境溫度下向 0.988 mL 2,2,6,6-四甲基六氫吡啶於 10 mL 四氫呋喃中之溶液中添加 3.534 mL 正丁基鋰於己烷中之 1.6 M 溶液並在室溫下將混合物攪拌 30 min。在 -75°C 下向此溶液中快速添加經預先冷卻之 (-75°C) 0.300 g 3-氯-6-環丙基甲氧基-嗒嗪於 10 mL 四氫呋喃中之溶液。5 分鐘後，快速添加經預先冷卻之 0.701 g 碘於 10 mL THF 中之溶液。在 -75°C 下將反應混合物攪拌 30 分鐘且然後用飽和氯化銨水溶液淬滅並用乙酸乙酯稀釋。分離各相並藉由使用庚烷:乙酸乙酯=95:5 至 50:50 之梯度在矽膠上層析來純化有機相，得到 0.206 g 淺黃色固體狀標題化合物，MS 310.9 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 P

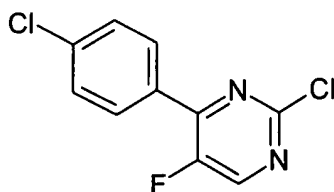
5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-嗒嗪-3-甲酸之製備



以與實例J至M類似之方式藉由用6-氯-3-環丙基甲氧基-4-碘-噻嗪取代4-溴-6-氯-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻嗪來合成標題化合物，獲得白色固體狀標題化合物，MS 303.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例Q

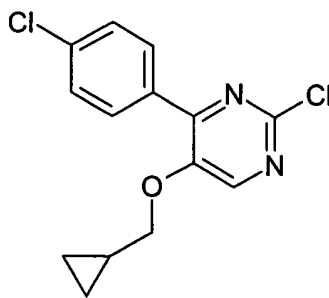
2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-氟-嘓啶之製備



將 5.0 g 2,4-二氯-5-氟嘓啶、4.683 g 對-氯苯基硼酸、1.730 g 四三苯基膦鈣及 8.278 g 碳酸鉀於 125 mL 四氫呋喃及 125 mL 水中之混合物加熱至回流，保持 3 h。將反應混合物冷卻至室溫並用乙酸乙酯稀釋。分離各相並用鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並蒸發。在約 60 mL 甲醇中將固體殘餘物研磨 30 min。藉由過濾來收集固體，得到 5.2 g 灰白色固體(含有某種硼酸，其產生起始斑點)。蒸發母液並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=8:2至1:1在矽膠上層析來純化殘餘物，得到 1.0 g 白色固體狀產物。合併兩次收穫物(crop)並溶於約 50 mL 二氯甲烷中，並在約 50 g 矽膠上利用二氯甲烷過濾以去除極性起始斑點。在抽真空下濃縮濾液，藉此發生沉澱。藉由過濾來收集固體，得到 5.76 g 白色晶體狀標題化合物，MS 230.1及 228.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例R

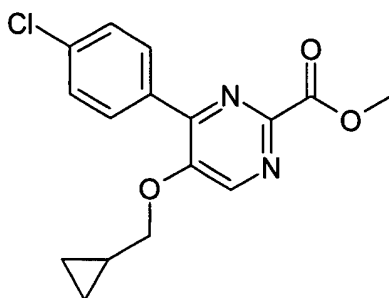
## 2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶之製備



向 0.948 mL 環丙烷 甲醇於 13 mL 二 甲基 甲 醯 胺 中 之 溶 液 中 添 加 0.468 g 氫 化 鈉 (55% 存 於 礦 物 油 中) 並 在 室 溫 下 將 反 應 混 合 物 攪 拌 15 min。 在 0°C 下 將 所 得 溶 液 逐 滴 添 加 至 2.586 g 2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-氯-嘓啶 溶 液 中 並 在 0°C 下 將 混 合 物 攪 拌 30 min。 將 反 應 混 合 物 分 配 於 水 與 乙 酸 乙 酯 之 間。 分 離 各 相 並 藉 由 使 用 庚 烷 : 乙 酸 乙 酯 = 10:90 至 80:20 之 梯 度 在 矽 膠 上 層 析 來 純 化 有 機 相， 得 到 2.50 g 白 色 固 體 狀 標 題 化 合 物， MS 295.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 S

## 4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶-2-甲酸 甲 基 酯 之 製 備

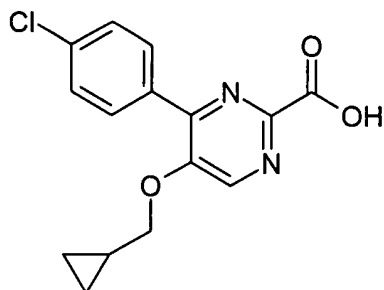


以 與 實 例 L 類 似 之 方 式 藉 由 用 2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-環 丙 基 甲 氧 基-嘓 啶 取 代 6-氯-4-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三 氟-乙 氧 基)-嗒 嗪 來 合 成 標 題 化 合 物， 獲 得 白 色 固 體 狀 標 題 化 合

物，MS 319.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 T

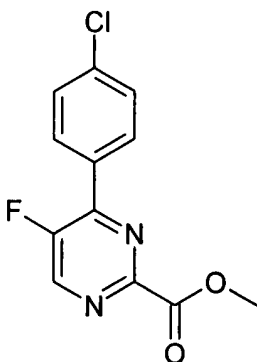
4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶-2-甲酸之製備



向 2.655 g 4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶-2-甲酸甲基酯於 27 mL 四氫呋喃中之溶液中添加 11 mL 氫氧化鋰於水中之 1 M 溶液，並在室溫下將混合物攪拌 1 h。藉由添加 1 M 鹽酸來酸化反應混合物。藉由過濾來收集沉澱，用水洗滌，並在高真空下乾燥至恒重，得到 2.473 g 白色固體狀標題化合物，MS 305.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 U

4-(4-氯-苯基)-5-氟-嘓啶-2-甲酸甲基酯之製備

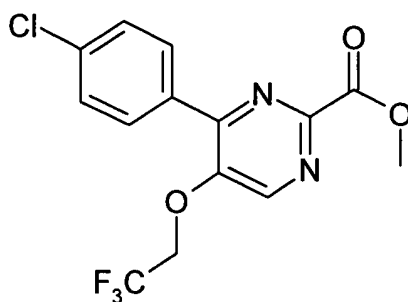


向 0.200 g 2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-氟-嘓啶於 2 ml 甲醇中之溶液中添加 0.020 g PdCl<sub>2</sub>.dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 0.176 g 三乙胺，

並在 130°C 及 70 巴一氧化碳氣氛下將混合物攪拌 20 小時。藉由過濾去除固體並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=8:2 至乙酸乙酯之梯度在矽膠上層析來純化母液，得到 0.032 g (14.58%) 灰白色固體狀標題化合物，MS 267.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 V

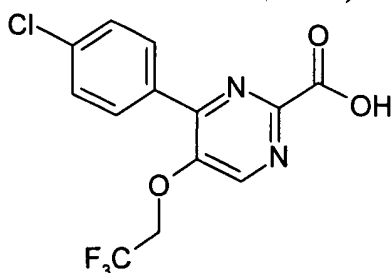
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-甲酸甲基酯之製備



向 0.143 g 4-(4-氯-苯基)-5-氟-嘓啶-2-甲酸甲基酯於 1.5 ml 無水 DMSO 中之溶液中添加 192 mg 碳酸鈉及 0.059 g 2,2,2-三氟乙醇，並在 60°C 下將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間，分離各相並用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥有機相並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=9:1 至 1:1 之梯度在矽膠上層析來純化，得到 161 mg (86.60%) 白色固體狀標題化合物，MS 347.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 W

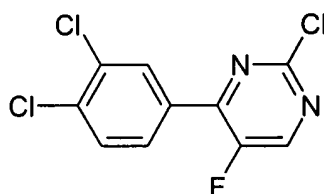
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-甲酸之製備



向4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-甲酸甲基酯於2.5 ml THF中之溶液中添加937  $\mu\text{L}$  1 M LiOH水溶液，並在室溫下將反應混合物攪拌30分鐘。用1 M鹽酸溶液酸化反應混合物並藉由過濾來收集所形成沉澱，用水洗滌並在高真空下乾燥，得到232 mg (96.71%)白色固體狀標題化合物，MS 331.1(M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 X

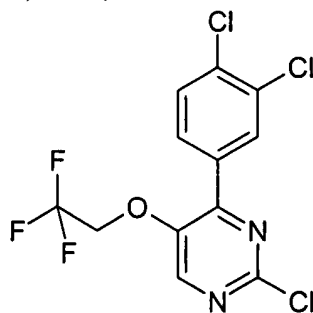
2-氯-4-(3,4-二氯-苯基)-5-氟-嘓啶之製備



將20 g 2,4-二氯-5-氟嘓啶、22.86 g 3,4-二氯苯基硼酸、33.11 g碳酸鉀及6.92 g四(三苯基磷)鈰於500 mL THF及500 mL水中之混合物加熱至回流，保持4 h。將反應混合物冷卻至室溫，用水及乙酸乙酯稀釋。分離各相並藉由利用二氯甲烷在矽膠上層析來純化有機相，得到24.640 g (74.13%)白色固體狀標題化合物，MS 279.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 Y

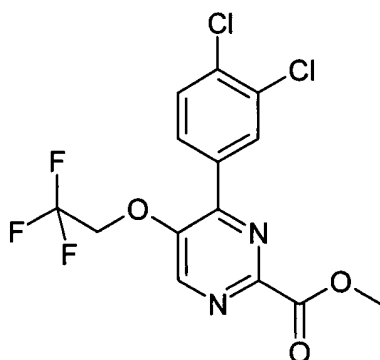
2-氯-4-(3,4-二氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶之製備



向 2.0 ml 2,2,2-三氟乙醇於 35 mL 無水 DMF 中之混合物中  
 添加 1.1 g 氫化鈉，並在室溫下將混合物攪拌 15 分鐘。在  
 -10°C 下在 39 min 期間將所得溶液逐滴添加至 7 g 2-氯-4-  
 (3,4-二氯-苯基)-5-氟-嘓啶於 50 mL 無水 DMF 中之溶液中。  
 然後在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。將所得褐色混合物  
 分配於水與乙酸乙酯之間，分離各相，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥有機  
 相並藉由利用庚烷:二氯甲烷=1:1 至二氯甲烷之梯度在矽膠  
 上層析來純化，得到 5.575 g (61.81%) 淺黃色固體狀標題化  
 合物，MS 356.9 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 Z

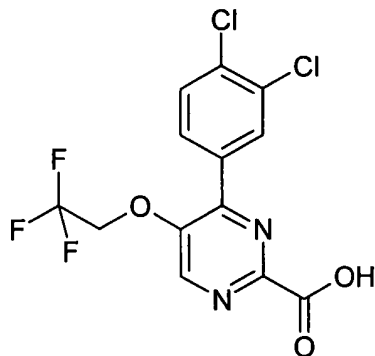
4-(3,4-二氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-甲酸甲  
 基酯之製備



向 5.470 g 2-氯-4-(3,4-二氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧  
 基)-嘓啶溶於 100 mL 甲醇中之溶液中添加 1.093 g  
 PdCl<sub>2</sub>.dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 3.096 g 三乙胺，並在 110°C 及 70 巴一  
 氧化碳氣氛下將混合物攪拌 20 小時。藉由過濾去除固體並  
 藉由利用庚烷:乙酸乙酯=9:1 至 1:1 之梯度在矽膠上層析來  
 純化母液，得到 4.49 g (60.45%) 白色固體狀標題化合物，  
 MS 382.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 AA

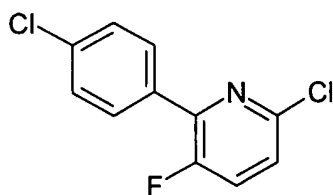
4-(3,4-二氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-甲酸之製備



向 3.79 g 4-(3,4-二氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘓啶-2-甲酸甲基酯於 28 mL 四氫呋喃中之溶液中添加 13 mL 氫氧化鋰於水中之 1 M 溶液，並在室溫下將混合物攪拌 1 h。藉由添加 1M 鹽酸來酸化反應混合物。藉由過濾來收集沉澱，用水洗滌並在高真空下乾燥至恒重，得到 3.561 g (97.55%) 白色固體狀標題化合物，MS 365.0 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例 AB

6-氯-2-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶之製備

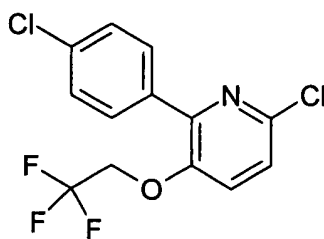


將 2.2 g 2,4-氯-5-氟吡啶、2.28 g 4-氯苯基硼酸及 0.6 g 四三苯基磷鈣於 30 mL 四氫呋喃中之溶液添加至 30 mL 碳酸鉀於水中之 10% 溶液中，並在環境溫度下將混合物攪拌 18 h。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物。分離各相並用水、

10%檸檬酸水溶液、10%碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機相，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由利用庚烷:二氯甲烷=9:1至1:1之梯度在矽膠上層析來純化殘餘物(僅去除起始斑點)。收集產物流份並蒸發。在0.03毫巴及110°C下對殘餘物實施kugelrohr蒸餾，得到1.72 g無色油狀標題化合物，使其固化成白色晶體，MS 241及243 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 AC

6-氯-2-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶之製備

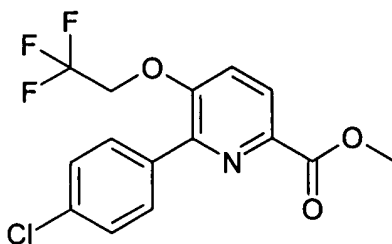


向1.273 g三氟乙醇於20 mL二甲亞砜中之溶液中添加0.463 g氫化鈉(55%存於油中)並在室溫下將混合物攪拌15 min。向所得溶液中添加3.2 g 6-氯-2-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶於10 mL二甲亞砜中之溶液並在室溫下將混合物攪拌3 h。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離各相並藉由利用庚烷至二氯甲烷之梯度在矽膠上層析來純化有機相，得到3.30 g淺黃色固體狀標題化合物，其處於322.1及324.2 (M+H)<sup>+</sup>。獲得呈F取代產物與Cl取代產物之85:15混合物形式之產物，在下一步驟中可更好地分離。

### 實例 AD

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲基酯

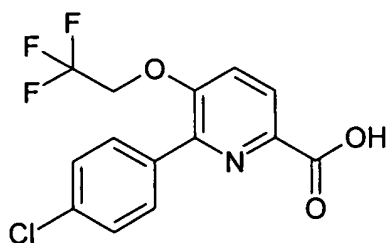
之製備



向 3.30 g 6-氯-2-(4-氯-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶於 100 mL 甲醇中之溶液中添加 0.8 g PdCl<sub>2</sub>.dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 2.5 g 三乙胺，並在 70 巴一氧化碳氣氛及 110°C 下將混合物攪拌 20 小時。藉由過濾去除固體並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=9:1 至 1:1 之梯度在矽膠上層析來純化母液，得到約 3 g 白色固體狀標題化合物，MS 346.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 AE

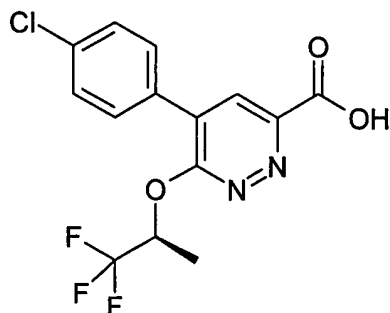
6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸之製備



向 3.0 g 6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸甲基酯於 30 mL 四氫呋喃中之溶液中添加 14 mL 氫氧化鋰於水中之 1 M 溶液，並在室溫下將混合物攪拌 1 h。藉由添加 1 M 鹽酸來酸化反應混合物。藉由過濾來收集沉澱，用水洗滌並在高真空下乾燥至恒重，得到 2.36 g 白色固體狀標題化合物，MS 330.3 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例 AF

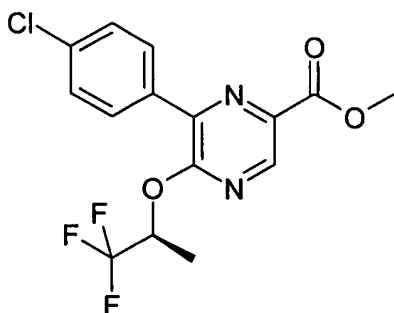
5-(4-氯-苯基)-6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡嗪-3-甲酸之製備



以與實例 I 至 M 類似之方式藉由在醚化步驟中用 (S)-1,1,1-三氟-丙-2-醇取代三氟乙醇來製備該化合物。獲得灰白色發泡體狀標題化合物，MS 345.1 (M-H)<sup>-</sup>。

**實例 AG**

(S)-6-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲酸甲基酯之製備

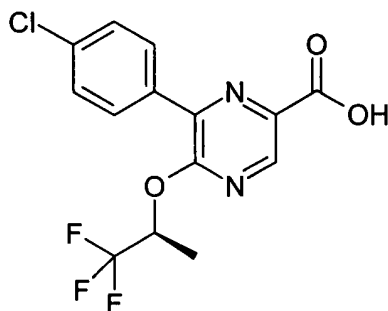


向 5-溴-6-(4-氯苯基)吡嗪-2-甲酸甲基酯 (0.847 g, 2.59 mmol, 當量：1.00) 於無水 DMSO (8 ml) 中之溶液中添加碳酸鉀 (1.54 g, 2.84 mmol, 當量：1.1) 及 (S)-1,1,1-三氟-2-丙醇 (324 mg, 233  $\mu$ l, 2.84 mmol, 當量：1.1)，並在室溫下將反應混合物攪拌 3 小時。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間，分離各相並經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥有機相，蒸發並藉由

急驟層析(矽膠, 100 g, 存於庚烷中之10%至50% EtOAc)來純化, 得到淺黃色油狀標題化合物(0.724 g, 77.6%), MS 361.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 AH

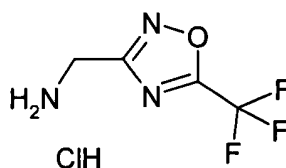
(S)-6-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲酸



向(S)-6-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲酸甲基酯(0.72 g, 2.00 mmol, 當量: 1.00)於四氫呋喃(7 mL)中之懸浮液中添加1 M LiOH水溶液(2.59 ml, 2.59 mmol, 當量: 1.3), 並在室溫下將反應混合物攪拌1小時。濃縮混合物以去除四氫呋喃並用水稀釋; 用1 M鹽酸酸化至pH 2並用乙酸乙酯萃取。用MgSO<sub>4</sub>乾燥有機相; 過濾, 蒸發並在高真空下乾燥至恒重, 得到白色固體狀標題化合物(0.70 g, 100%), MS 345.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 AI

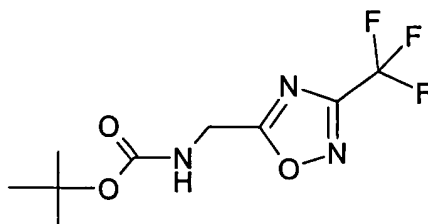
C-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-甲基胺鹽酸鹽之製備



向 1.89 g (*N*-羥基甲脒基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯於 20 mL 乙腈中之溶液中添加 7.746 g Huenig 鹼及 6.294 g 三氟乙酸酐(放熱)並在室溫下將混合物攪拌 2 h。將反應混合物分配於 10% 檸檬酸與乙酸乙酯之間。分離各相並用 10% 碳酸氫鈉及鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥並蒸發。在高真空下乾燥殘餘物並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=9:1 至 1:1 之梯度在矽膠上層析來純化。合併產物流份並濃縮，藉此發生結晶。藉由過濾來收集固體並乾燥至恒重，得到 1.00 g 白色晶體。將此等晶體溶於 3 mL 鹽酸於二噁烷中之 4 M 溶液中並在環境溫度下將混合物攪拌 18 h。藉由過濾來收集所形成固體，用乙酸乙酯洗滌並乾燥至恒重，得到 0.43 g 白色晶體狀標題化合物，MS 166.0 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例 AJ

(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯之製備

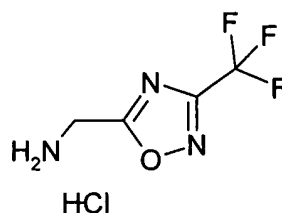


向 0.821 g Boc-甘胺酸於 8 ml 二氯甲烷中之溶液中添加 0.967 g 二環己基碳二亞胺並在室溫下將混合物攪拌 30 min。向所得白色懸浮液中添加 0.60 g 2,2,2-三氟-N-羥基-乙脒於 6 ml 二氯甲烷中之溶液(起初獲得幾乎透明溶液且在約 5 min 後形成白色沉澱)並在室溫下將混合物攪拌 2 h。藉

由過濾去除固體並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=8:2至乙酸乙酯之梯度在矽膠上層析來純化母液，得到0.66 g白色晶體。在dean stark分水器中將0.57 g此等晶體於10 ml甲苯中之混合物加熱至回流，保持5 h。蒸發掉溶劑並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=9:1至1:1之梯度在矽膠上層析來純化殘餘物，得到0.29 g無色油狀標題化合物，MS 266.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 AK

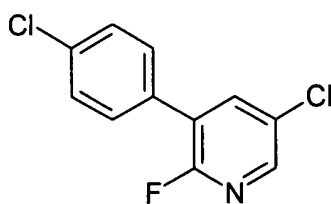
#### 3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺鹽酸鹽之製備



向0.29 g (3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯於3 ml乙酸乙酯中之溶液中添加1.5 ml鹽酸於二噁烷中之4 M溶液，並在環境溫度下將混合物攪拌18 h。蒸發所得透明溶液並在乙酸乙酯中研磨殘餘物。藉由過濾來收集固體並在高真空下乾燥至恒重，得到0.145 g白色晶體狀標題化合物，169.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 AL

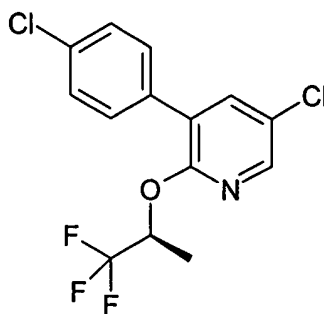
#### 5-氯-3-(4-氯-苯基)-2-氟-吡啶之製備



以與實例K類似之方式藉由在Suzuki步驟中用3-溴-5-氯-2-氟吡啶取代4-溴-6-氯-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪，獲得白色固體狀標題化合物， $241 (M+H)^+$ 。

#### 實例AM

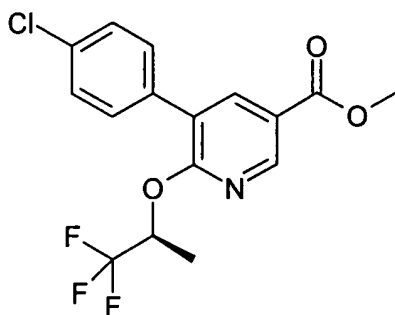
5-氯-3-(4-氯-苯基)-2-((*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶之製備



向 1.133 g (*S*)-1,1,1-三氟-2-丙醇於 10 ml 無水 DMF 中之混合物中添加 397 mg 氫化鈉 (60%) 並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。在室溫下將所得溶液逐滴添加至 2.185 g 5-氯-3-(4-氯-苯基)-2-氟-吡啶於 20 ml 無水 DMF 中之溶液中。然後在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。將所得淺黃色混合物分配於水與乙酸乙酯之間，分離各相。經  $MgSO_4$  乾燥有機相並藉由利用庚烷至庚烷:乙酸乙酯=9:1 之梯度在矽膠上層析來純化，得到 2.330 g (76.80%) 無色液體狀標題化合物， $336.1 (M+H)^+$ 。

#### 實例AN

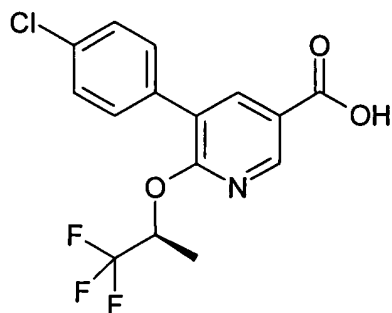
(*S*)-5-(4-氯苯基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼酸甲基酯之製備



向 2.42 g 5-氯-3-(4-氯-苯基)-2-((*S*)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-吡啶於 50 mL 甲醇中之溶液中添加 1.09 g 三乙胺及 0.484 g PdCl<sub>2</sub>.dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。在 70 巴一氧化碳氣氛下將混合物加熱至 150°C，保持 20 h。將反應混合物冷卻至室溫。藉由過濾去除固體並蒸發母液並藉由使用庚烷至庚烷:乙酸乙酯 85:15 之梯度在矽膠上層析來純化，得到 0.862 g (33%) 淺黃色油狀標題化合物，359 (M)。

#### 實例 AO

(*S*)-5-(4-氯苯基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼酸之製備

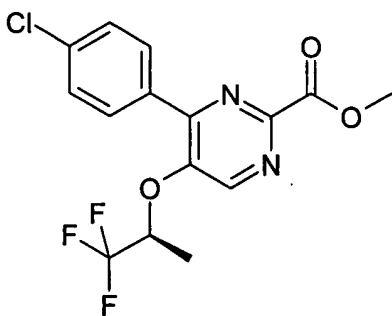


向 0.860 g (*S*)-5-(4-氯苯基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼酸甲基酯於 9 mL 四氫呋喃中之溶液中添加 3 mL 氫氧化鋰於水中之 1 M 溶液並在室溫下將混合物攪拌過夜。蒸發掉溶劑並藉由添加 1 M 鹽酸來酸化殘餘物，直至 pH=2。添加乙酸乙酯並分離各相。經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥有機相並去除溶劑，

得到 830 mg (100%) 淺黃色固體狀標題化合物，MS 344.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 AP

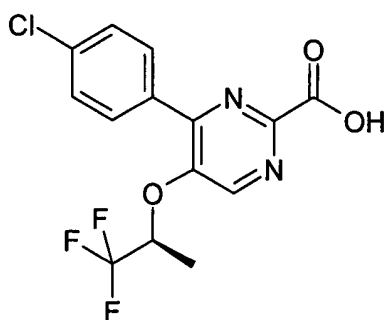
(S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲酸  
甲基酯之製備



以與實例 R 及 S 類似之方式藉由用 (S)-1,1,1-三氟-2-丙醇取代環丙烷甲醇及 2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-氟-嘓啶取代 2-氯-4-(4-氯-苯基)-5-氟-嘓啶來製備該化合物。獲得白色固體狀標題化合物，MS 361.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 AQ

(S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲酸  
之製備

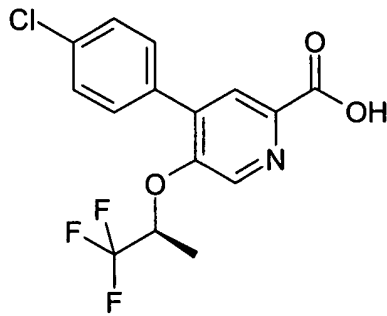


以與實例 AO 類似之方式藉由用 (S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲酸甲基酯取代 (S)-5-(4-

氯苯基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼酸甲基酯來獲得白色固體狀標題化合物，MS 345.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 AR

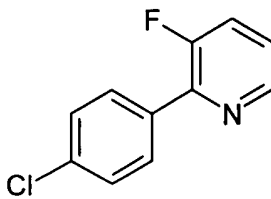
(S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶甲酸之製備



以與實例 AL 至 AO 類似之方式藉由在 Suzuki 偶合中用 2-氯-5-氟-4-碘吡啶取代 3-溴-5-氯-2-氟吡啶來獲得白色固體狀標題化合物，MS 344.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 AS

2-(4-氯-苯基)-3-氟-吡啶之製備

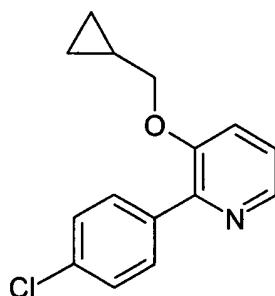


將 18.60 g 2-氯-3-氟吡啶、23.25 g 4-氯苯基硼酸及 2.30 g 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈣(II)、22.50 g 碳酸鈉之混合物，於甲苯：二甲基甲醯胺：水 190:20:40 中，在 90°C 下攪拌 5 小時。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物。分離各相並用鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥並蒸

發。藉由利用庚烷至庚烷:乙酸乙酯 1:1 之梯度在矽膠上層析來純化殘餘物。收集產物流份並蒸發。使殘餘物在醚中結晶，得到 19.30 g (65.73%) 灰白色固體狀標題化合物，MS 208.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 AT

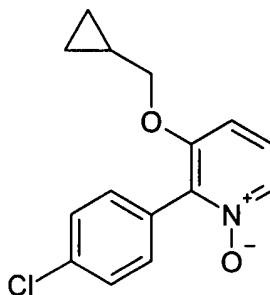
##### 2-(4-氯-苯基)-3-環丙基甲氧基-吡啶之製備



向 16.20 g 環丙烷甲醇於 150 ml 無水 DMSO 中之混合物中，添加 11 g 氫化鈉 (55%) 並在室溫下將混合物攪拌 30 分鐘。逐滴添加含有存於 50 mL 無水 DMSO 中之 37.30 g 2-(4-氯-苯基)-3-氟-吡啶之溶液。然後在室溫下將反應混合物攪拌 3 h。將所得懸浮液分配於水與二氯甲烷之間，分離各相。用鹽水洗滌有機相；然後經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並藉由利用庚烷至庚烷:乙酸乙酯 = 2:1 之梯度在矽膠上層析來純化，得到 34.95 g (74.90%) 黃色油狀標題化合物，MS 260.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 AU

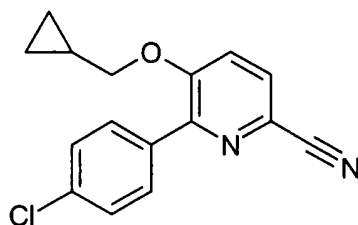
##### 2-(4-氯-苯基)-3-環丙基甲氧基-吡啶 1-氧化物之製備



向 5 g 2-(4-氯-苯基)-3-環丙基甲氧基-吡啶於 15 mL 乙酸中之溶液中添加 3 mL 過氧化氫 (30% 於水中)。然後在 70°C 下將反應混合物攪拌 15 h。用水稀釋反應混合物並用碳酸鈉淬滅。用二氯甲烷洗滌混合物。用水洗滌有機相；然後經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並藉由利用乙酸乙酯至乙酸乙酯：甲醇 4:1 之梯度在矽膠上層析來純化，得到 3.46 g (65.19%) 白色固體狀標題化合物，MS 276.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 AV

#### 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲腈之製備

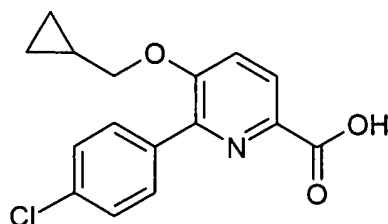


向 25 g 2-(4-氯-苯基)-3-環丙基甲氧基-吡啶 1-氧化物於 500 mL 乙腈中之溶液中添加 9.23 g 三乙胺及 10.73 g 二甲基胺基甲醯氯。在室溫下擱置 5 分鐘後，添加 27.88 g 氰化三甲基矽。在 90°C 下經 15 h 攪拌反應混合物。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間；然後萃取。用鹽水洗滌有機相；然後經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並藉由利用庚烷至庚烷：乙酸乙酯 2:1 之

梯度在矽膠上層析來純化，得到15.30 g (59.26%)淺黃色固體狀標題化合物，MS 285.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 AW

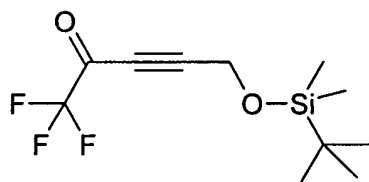
#### 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸之製備



在0°C下將8.27 g乙醯氯逐滴添加至120 mL乙醇中。5分鐘後，在0°C下添加6 g 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲腈。將在90°C下經20 h攪拌反應混合物。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間；然後萃取。用鹽水洗滌有機相；然後經MgSO<sub>4</sub>乾燥。在室溫下將粗製產物攪拌於在四氫呋喃：水45:20中。添加1.77 g氫氧化鋰。在80°C下經7小時攪拌反應混合物。經乙酸添加反應混合物並用二氯甲烷萃取。用水洗滌有機相；然後經MgSO<sub>4</sub>乾燥並藉由利用庚烷至庚烷：乙酸乙酯2:1之梯度在矽膠上層析來純化，得到4.50 g (70.31%)淺黃色固體狀標題化合物，MS 304.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 AX

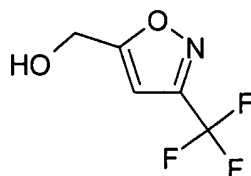
5-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-酮之製備



向 50 mL *n*-BuLi(0.080 mol, 1當量)於己烷中之 1.6 M 溶液中逐滴添加第三丁基二甲基(丙-2-炔基氧基)矽烷(13.57 g; 0.080 mol; 1當量), 同時用無水冰丙酮冷卻。添加後, 用冰丙酮浴替代無水冰丙酮浴。當混合物變得難以攪拌時添加甲苯(25 mL)。混合物變透明並在  $-10^{\circ}\text{C}$  下將攪拌 15 min。向所得淺黃色溶液中添加 2,2,2-三氟乙酸乙基酯(11.3 g; 0.080 mol; 1當量), 同時在無水冰丙酮浴(約  $<-40^{\circ}\text{C}$ ) 中冷卻。添加後, 用冰丙酮浴替代無水冰丙酮浴並將混合物攪拌 18 h, 同時熔化至室溫。將反應混合物傾倒在混合有 10% 檸檬酸水溶液之冰上。分離各相並用 10% 碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌有機相並藉由使用庚烷:二氯甲烷=1:1 作為洗脫液在約 350 g 矽膠上過濾來純化。彙集產物流份(二氯甲烷:庚烷 1:1; r.f.: 0.3  $\text{KMnO}_4$  染色)並蒸發, 得到橙黃色油狀標題化合物(16.0 g, 75.4%Th), MS 266.277 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 AY

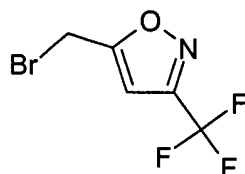
(3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲醇之製備



向羥基胺鹽酸鹽(0.694 g 0.010 mol, 1當量)及0.02 g 氫氧化鈉於25 mL 甲醇中之溶液中添加5-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧基)-1,1,1-三氟戊-3-炔-2-酮(2.66 g 0.010 mol, 1當量)並將混合物加熱至回流, 保持3 h。用乙酸乙酯萃取反應混合物並藉由使用庚烷:乙酸乙酯=9:1至1:1之梯度在矽膠(50 g)上層析來純化。得到0.524 g 無色油狀標題化合物, MS 167 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 AZ

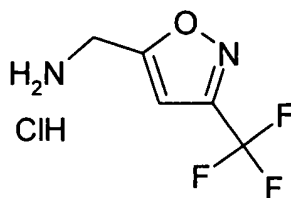
#### 5-(溴甲基)-3-(三氟甲基)異噁唑之製備



向(3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲醇(2.5 g, 15 mmol)於二甲基甲醯胺(25 mL)中之溶液中逐滴添加三溴磷(4.64 g 17.1 mmol, 1.15當量)並在0°C下將混合物攪拌15 min並在環境溫度下攪拌2 h。將反應混合物分配於10%碳酸氫鈉與二氯甲烷之間。分離各相並用水洗滌有機相並用二氯甲烷洗脫在二氧化矽塞上通過。收集UV活性產物流份並蒸發, 得到無色油狀標題化合物(2.04 g 59.3%), MS 229及231 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 BA

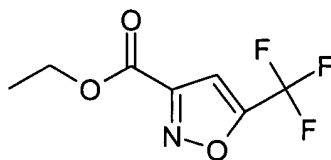
#### (3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲胺鹽酸鹽之製備



向亞胺基二甲酸二-第三丁基酯於二甲亞砷中之溶液中添加氫化鈉(55%存於油中)(0.30 g, 7.5 mmol, 1.1當量)並在環境溫度下將混合物攪拌30 min。向所得白色懸浮液中逐滴添加5-(溴甲基)-3-(三氟甲基)異噁唑(1.5 g, 6.52 mmol, 1當量)。觀察到中等放熱反應。在環境下將所得深紫色懸浮液攪拌2 h。將反應混合物分配於水與庚烷之間(反應混合物變亮呈淺黃色)。分離各相並藉由利用庚烷:乙酸乙酯=9:1在矽膠上層析來純化有機相, 得到無色油狀物(1.90 g), 將其吸收於存於二噁烷(10 mL)中之4 M鹽酸中並在環境溫度下攪拌18 h。藉由過濾來收集所得沉澱, 用二噁烷洗滌並在高真空下乾燥至恒重, 得到白色晶體狀標題化合物(0.96 g 72.6%Th), MS 165 (M)<sup>+</sup>。

### 實例BB

#### 5-三氟甲基-異噁唑-3-甲酸乙基酯之製備

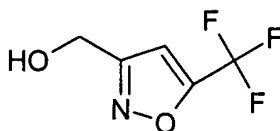


向11.44 g 5,5,5-三氟-2,4-二側氧基戊酸乙基酯丁基酯於75 ml乙醇中之溶液添加11.2 g羥基胺鹽酸鹽並在回流下將混合物攪拌2 h。蒸發反應混合物並用100 mL乙酸乙酯及

50 mL水萃取。用100 mL乙酸乙酯反萃取水層。用水(2×50 mL)洗滌有機層。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，濾出並在真空中濃縮。將殘餘物溶於75 mL甲苯中。添加200 μL吡啶及7.9 ml亞硫醯氯並在回流下將混合物攪拌30 min。在真空中濃縮反應混合物並用50 ml冰水及100 ml乙酸乙酯萃取。用100 ml乙酸乙酯反萃取水層。用冰水(2×50ml)洗滌有機層。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，濾出並在真空中濃縮。藉由利用乙酸乙酯/庚烷1:1作為洗脫液在500 g SiO<sub>2</sub>-管柱上急驟層析來純化粗製物質，得到7.5 g褐色油狀標題化合物。MS(ESI)：208 (M-H)<sup>+</sup>

### 實例BC

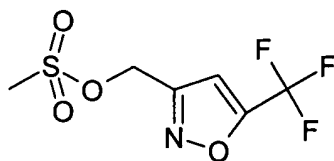
(5-三氟甲基-異噁唑-3-基)-甲醇之製備



在室溫下向7.5 g 5-三氟甲基-異噁唑-3-甲酸乙基酯於85 mL乙醇中之溶液中逐份添加3.66 g氫化鈉。在室溫下將反應混合物攪拌16 h。在冰浴冷卻下逐滴添加100 mL 1 M HCl。用250 mL乙醚及200 mL飽和NaCl溶液/水之1:1混合物萃取反應混合物。用乙醚(2×100 mL)反萃取水層。用飽和NaCl溶液/水之1:1混合物(2×200 mL)洗滌有機層。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併之有機層，濾出並在真空中濃縮，得到5.8 g褐色油狀標題化合物。MS (EI)：167 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例BD

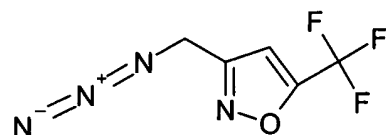
## 甲磺酸 5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)甲基酯之製備



向 5.8 g (5-三氟甲基-異噁唑-3-基)-甲醇於 250 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之溶液中添加 12.1 mL 三乙胺。在  $0^\circ\text{C}$  至  $5^\circ\text{C}$  下逐滴添加甲磺醯氯，在此溫度下將混合物攪拌 30 min。在此溫度下添加 50 mL 水。用 50 mL 飽和  $\text{NaCl}$  溶液萃取混合物。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×100 mL) 重新萃取水層。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥合併之有機層，濾出並在真空中濃縮，得到 9.2 g 褐色油狀標題化合物。

## 實例 BE

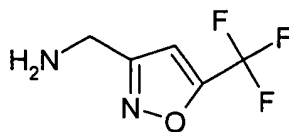
## 3-(疊氮基甲基)-5-(三氟甲基)異噁唑之製備



向 8.7 g 甲磺酸 (5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)甲基酯於 87 mL DMF 中之溶液中添加 9.23 g 疊氮化鈉。在室溫下將反應混合物攪拌 3 h。在冷卻下添加 80 mL 水。用乙醚 (3×100 mL) 萃取混合物並用水 (3 x 100 mL) 洗滌有機層且然後用飽和  $\text{NaCl}$  溶液 (1×100 mL) 洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥合併之有機層，濾出並在真空中濃縮，得到 6.26 g 褐色油狀標題化合物。

## 實例 BF

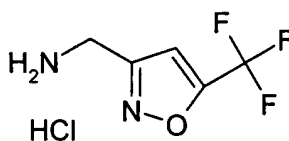
## 5-三氟甲基-異噁唑-3-甲胺之製備



向 6.26 g 3-(疊氮基甲基)-5-(三氟甲基)異噁唑於 100 mL 2-丙醇中之溶液中添加 9.08 mL 三乙胺及 330  $\mu$ L 1,3-丙二硫醇。逐份添加 2.45 g 氫化鈉並在室溫下攪拌 16 h。在真空中濃縮反應混合物。將殘餘物小心地倒入 180 mL 10% 乙酸中並用乙醚/庚烷混合物 1:1 (3 $\times$ 50 mL) 洗滌。用濃 NaOH 將水層鹼化至 pH=12 (50 mL)，用 NaCl 飽和並用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 $\times$ 250 mL) 萃取。經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥合併之有機層，濾出並在真空中濃縮，得到 3.4 g 黃色油狀標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)97.6%，167.043 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 BG

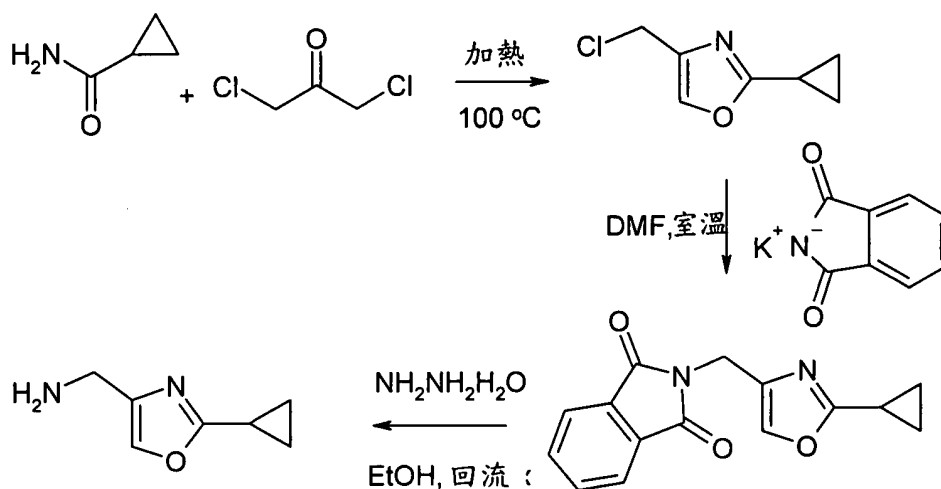
## 5-三氟甲基-異噁唑-3-甲胺鹽酸鹽之製備



在冷卻下經 10 min 時間向 (5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)甲胺於 25 ml 乙醇中之溶液中添加 5.12 mL 存於二噁烷中之 4M-HCl 溶液。去除冰浴並逐滴添加 25 ml 乙醚。濾出沉澱並用乙醚 (3 $\times$ 5 mL) 洗滌。在真空中在 40 $^{\circ}$ C 下乾燥，得到 2.65 g 白色固體狀標題化合物。MS(EI)：166 (M+H)<sup>+</sup>

## 實例 BH

起始材料2-環丙基-噁唑-4-甲胺如下製備。



在110°C下將環丙烷甲醯胺(5.0 g, 58.74 mmol)及1,3-二氯-丙-2-酮(14.92 g, 117.49 mmol)之混合物加熱4 h。將混合物冷卻至室溫並添加水(75 mL)並用二氯甲烷(3×50 mL)萃取混合物。經無水硫酸鈉乾燥有機層並在真空中蒸發，得到粗製殘餘物。經由管柱層析(100至200目矽膠，用存於己烷中之2% EtOAc洗脫)純化後，獲得4 g深褐色液體狀4-氯甲基-2-環丙基-噁唑，158.0 (M+H)<sup>+</sup>。但其含有雜質。此化合物按原樣用於下一步驟。

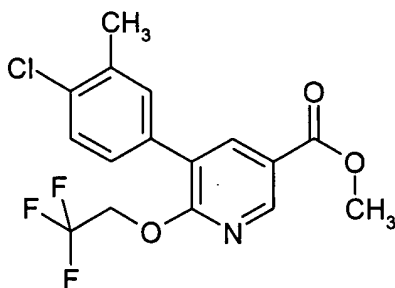
在室溫下向4-氯甲基-2-環丙基-噁唑(4.0 g, 25.38 mmol)於無水DMF (30 mL)中之經攪拌溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺鉀鹽(4.7 g, 25.38 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌24 h並藉助TLC監測。在反應完成後，添加水(200 mL)並用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取粗製物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，獲得粗製殘餘物，經由管柱層析(100至200目矽膠，用存於己烷中之20%

EtOAc洗脫)將其純化。3.5 g獲得白色固體狀2-(2-環丙基-噁唑-4-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮，269.2 (M+H)<sup>+</sup>，其含有鄰苯二甲醯亞胺。此化合物按原樣用於下一步驟。

在室溫下向2-(2-環丙基-噁唑-4-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮(2.0 g, 7.45 mmol)於EtOH (40 mL)中之懸浮液中添加一水肼(0.435 mL, 8.94 mmol)。將所得混合物加熱至回流，保持5 h並藉助TLC監測。完成後，使反應混合物達到室溫並濾出所沉澱固體並用乙醇(20 mL)洗滌。在減壓下濃縮濾液，得到粗製殘餘物，藉由管柱層析經去活化二氧化矽(存於己烷中之5%三乙胺，用存於DCM中之3% MeOH洗脫)純化。獲得褐色黏稠液體狀標題化合物(3.5 g，產率41.6%)，139.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 BI

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸甲基酯之製備

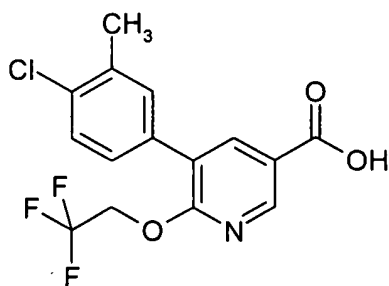


將5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸甲基酯(CAN 1211589-51-3; 4.0 g; 12.7 mmol)及4-氯-3-甲基苯基硼酸(CAN 161950-10-3; 3.26 g, 19.1 mmol)組合於DMSO (100 mL)中，得到白色懸浮液。向此懸浮液中添加存於水(10 mL)中之Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.05 g, 38.2 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦

基)-二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷錯合物(1.04 g, 1.27 mmol)。將反應混合物加熱至80°C並攪拌2.5 h，冷卻並倒入200 mL乙酸乙酯：庚烷(1:1)中並用H<sub>2</sub>O (3×100 mL)及鹽水(1×150 ml)萃取。用EtOAc：庚烷(1:1) (1×200 mL)萃取水層。合併有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠，70 g，存於庚烷中之0%至100%乙酸乙酯)來純化粗製物質，得到4.86 g (90%)淺紅色固體狀標題化合物；MS (EI)：360.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例BJ

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸之製備

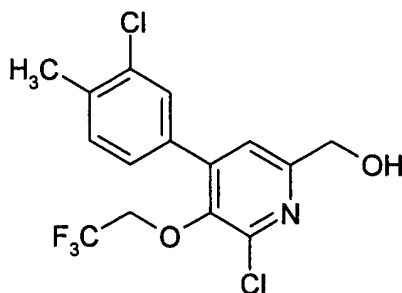


將5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸甲基酯(實例BI；4.8 g，13.3 mmol)及LiOH (0.96 g, 40.0 mmol)與THF (70 mL)、水(14 mL)及甲醇(7 mL)組合，得到黃色懸浮液。在室溫下將反應混合物攪拌22 h，添加15 mL水並將反應混合物加熱至45°C並攪拌3 h。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入150 mL具有冰之1 M HCl (pH=1)中並用乙酸乙酯(2×150 mL)萃取。合併有機層，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠，70 g，存於庚烷中之0%至100% EtOAc)來純化粗製物質，得到白色結晶

固體狀 3.8 g (82 %) 標題化合物 ; MS (ESI) : 346.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例BK

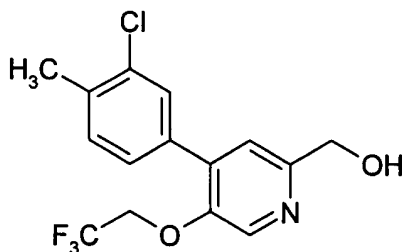
(6-氯-4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)甲醇之製備



以與實例B類似之方式使用 [4-碘-6-氯-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇(實例A)及B-(3-氯-4-甲基苯基)-硼酸(CAN 175883-63-3)作為起始材料來合成標題化合物 ; LC-MS(UV峰面積/ESI)100% , 366.0269 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例BL

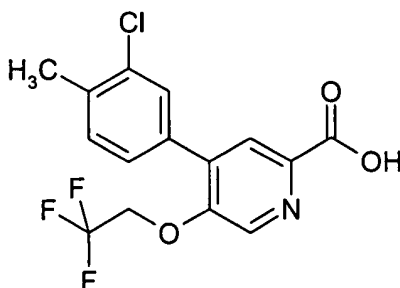
(4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)甲醇之製備



以與實例C類似之方式使用 (6-氯-4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)甲醇(實例BK)作為起始材料來合成標題化合物 ; LC-MS(UV峰面積/ESI)98.8% , 332.0660 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例 BM**

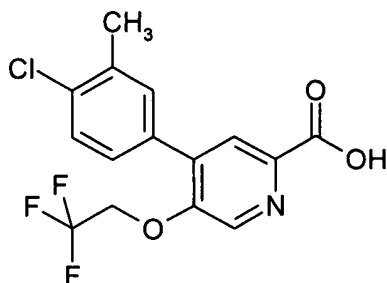
4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸之製備



以與實例 D 類似之方式使用 (4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基) 甲醇 (實例 BL) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)100%，346.0447 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例 BN**

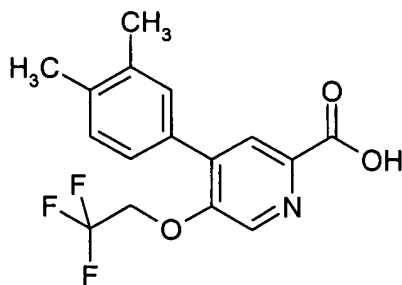
4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸之製備



以與實例 B 至 D 類似之方式使用 [4-碘-6-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基]- 甲醇 (實例 A) 及 B-(4-氯-3-甲基苯基)-硼酸 (CAN 161950-10-3) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)100%，346.0454 (M+H)<sup>+</sup>。

**實例 BO**

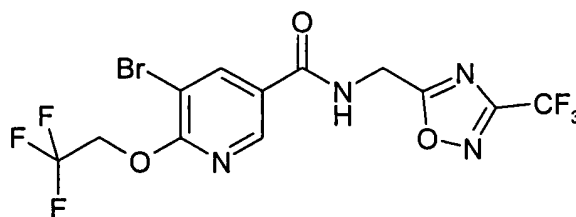
4-(3,4-二甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸之製備



以與實例B至D類似之方式使用[4-碘-6-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基]-甲醇(實例A)及B-(3,4-二甲基苯基)-硼酸(CAN 55499-43-9)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，326.1004 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例BP

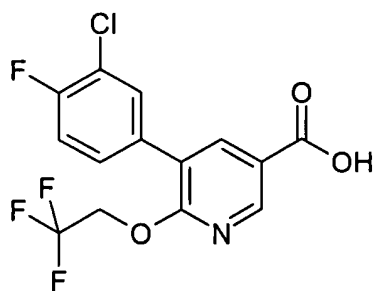
5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)97%，448.9532 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例BQ

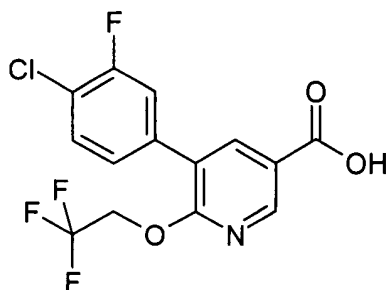
5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸之製備



將5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2; 1.5 g; 5.0 mmol)溶於甲苯(35 mL)及DMF (2 mL)中。向此溶液中添加1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷錯合物(204 mg, 250  $\mu$ mol), 隨後添加3-氯-4-氟苯基硼酸(CAN 144432-85-9; 959 mg, 5.5 mmol)及2M- $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20.0 ml, 40.0 mmol)。將反應混合物加熱至90 $^\circ\text{C}$ 並攪拌4h, 冷卻並倒入100 mL冰水中, 用45 mL 2N-HCl酸化並用乙酸乙酯萃取。合併有機層, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥並在真空中濃縮。使粗製物質在庚烷:乙酸乙酯(5:1)中結晶, 得到1.1 g (63%)淺灰色固體狀標題化合物; LC-MS(UV峰面積/ESI): 97%, 348.0066 (M-H) $^-$ 。

### 實例BR

5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸之製備

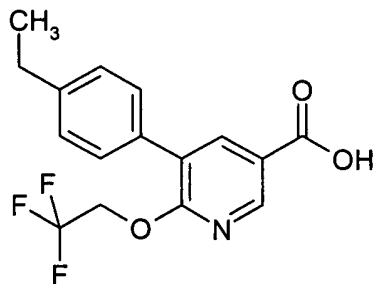


以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2)及B-(4-氯-3-氟苯基)-硼酸

(CAN 137504-86-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)96%，348.0058 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例BS

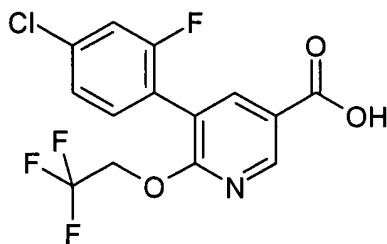
5-(4-乙基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2)及B-(4-乙基苯基)-硼酸(CAN 63139-21-9)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)95.8%，324.0859 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例BT

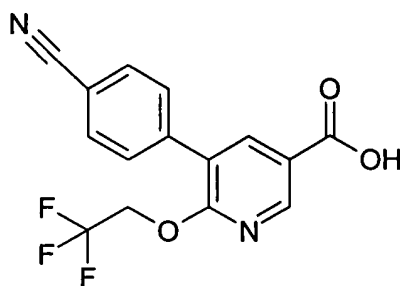
5-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸之製備



以與實例BI至BJ類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸甲基酯(CAN 1211589-51-3)及B-(4-氯-2-氟苯基)-硼酸(CAN 160591-91-3)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.8%，348.0061 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例BU

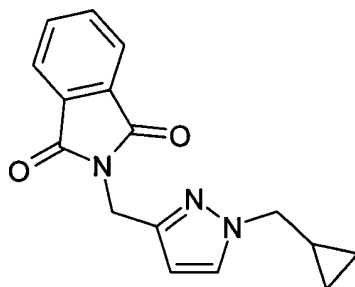
## 5-(4-氰基-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2)及B-(4-氰基苯基)-硼酸(CAN 126747-14-6)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：321.2 (M-H)。

## 實例BV

2-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)異二氮吡啶-1,3-二酮之製備

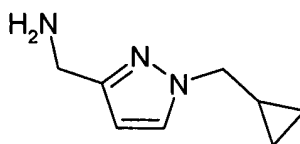


在0°C下在15 min內向2-(1H-吡唑-3-基甲基)-1H-異吡啶-1,3(2H)-二酮(CAN 95533-75-8; 3.66 g, 16.1 mmol)於DMF (80 mL)中之無色溶液中添加4份氫化鈉(1.29 g, 32.2 mmol)。升高至室溫後，將混合物攪拌30 min並在30 min內添加存於DMF (20 mL)中之環丙基甲基溴(21.7 g, 15.6 mL, 161 mmol)。在室溫下將混合物攪拌22 h，倒入乙酸乙

酯 (200 mL) 中並用水 (3×100 mL) 萃取。用乙酸乙酯 (200 mL) 洗滌水相，合併有機相，用  $\text{MgSO}_4$  乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析 (矽膠，80 g，存於庚烷中之 0% 至 100% EtOAc) 來純化粗製物質並最後藉由製備型 HPLC 純化，得到 1.63 g (36%) 白色固體狀標題化合物；MS (EI)：282.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 BW

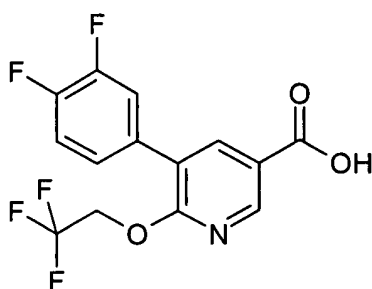
(1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲胺之製備



向 2-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)異二氫吡啶-1,3-二酮 (實例 BV；400 mg，1.42 mmol) 於 THF (10 mL) 及乙醇 (5 mL) 中之無色溶液中添加胼水合物 (0.62 g, 0.60 mL, 12.3 mmol)。在室溫下將白色懸浮液攪拌 20 h，用第三丁基甲基醚 (50 mL) 稀釋並藉由過濾去除鄰苯二甲醯胼。在真空中濃縮濾液並藉由急驟層析 (胺基相，12 g，存於庚烷中之 0% 至 100% 乙酸乙酯) 來純化粗製物質，得到 197 mg (92%) 淺黃色油狀標題化合物；MS (EI)：152.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 BX

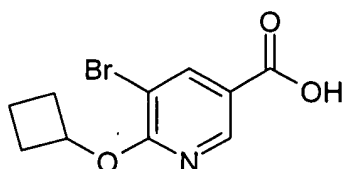
5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2)及B-(3,4-二氟苯基)-硼酸(CAN 168267-41-2)作為起始材料來合成標題化合物。

### 實例BY

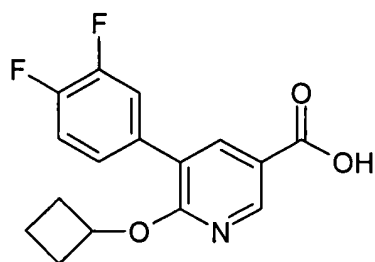
#### 5-溴-6-環丁氧基菸鹼酸之製備



將5-溴-6-氯菸鹼酸(CAN 29241-62-1, 2.0 g, 8.46 mmol)溶於DMSO (20.0 mL)中。添加環丁醇(793 mg, 857  $\mu$ L, 11.0 mmol)及氫氧化鉀粉末(1.42 g, 25.4 mmol)並在室溫下將混合物攪拌過夜。添加水(20 mL)並用存於水(pH=2)中之37% HCL酸化(在冰水浴下冷卻)混合物。過濾懸浮液，用水洗滌並乾燥固體，得到1.88 g (82%)白色固體狀標題化合物；MS (ESI)：270.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例BZ

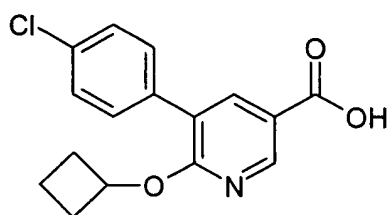
#### 6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)菸鹼酸(實例BY)及B-(3,4-二氟苯基)-硼酸(CAN 168267-41-2)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：304.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例CA

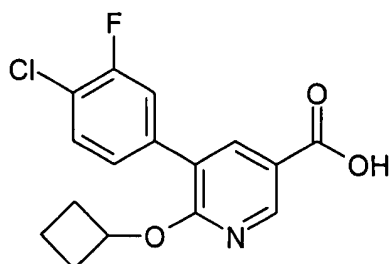
5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-環丁氧基-5-菸鹼酸(實例BY)及B-(4-氯苯基)-硼酸(CAN 1679-18-1)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：302.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例CB

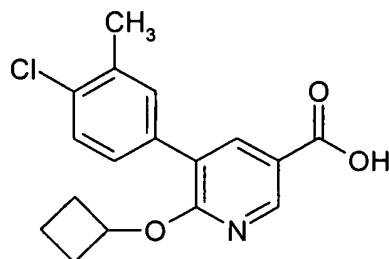
5-(4-氯-3-氟苯基)-6-環丁氧基菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-環丁氧基-5-菸鹼酸(實例BY)及B-(4-氯-3-氟苯基)-硼酸(CAN 137504-86-0)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：320.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例CC

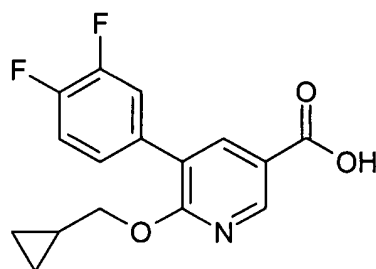
5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-環丁氧基菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-環丁氧基-菸鹼酸(實例BY)及B-(4-氯-3-甲基苯基)-硼酸(CAN 161950-10-3)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：316.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例CD

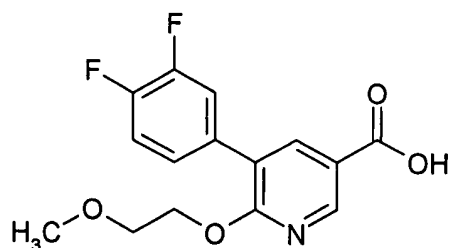
6-(環丙基甲氧基)-5-(3,4-二氟苯基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 912454-38-7)及B-(3,4-二氟苯基)-硼酸(CAN 168267-41-2)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：304.2 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例CE

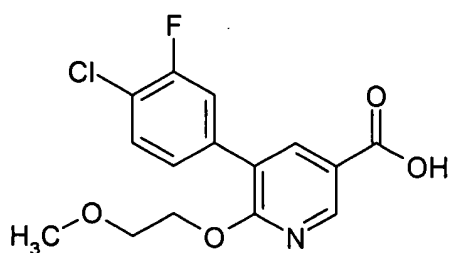
## 5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 912454-34-3)及B-(3,4-二氟苯基)-硼酸(CAN 168267-41-2)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：308.3 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例CF

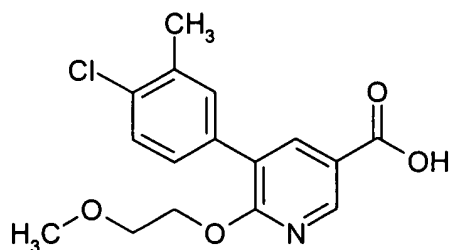
## 5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 912454-34-3)及B-(4-氯-3-氟苯基)-硼酸(CAN 137504-86-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，324.0456 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例CG

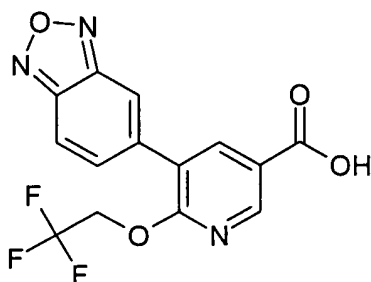
## 5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2-甲氧基乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 912454-34-3)及B-(4-氯-3-甲基苯基)-硼酸(CAN 161950-10-3)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)94%，322.0842 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例CH

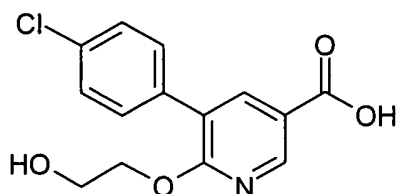
5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-菸鹼酸之製備



以與實例BQ類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1211586-75-2)及B-2,1,3-苯并噁二唑-5-基-硼酸(CAN 426268-09-9)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)48%，338.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例CI

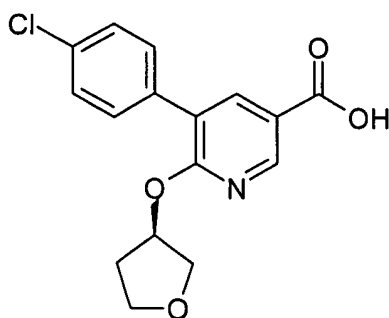
5-(4-氯苯基)-6-(2-羥基乙氧基)菸鹼酸之製備



向乙烷-1,2-二醇(301 mg, 270  $\mu$ l, 4.84 mmol)於無水DMF (6 mL)中之溶液中添加氫化鈉(232 mg, 4.84 mmol)並在室溫下將反應混合物攪拌15分鐘。將所得溶液緩慢添加至6-氯-5-(4-氯苯基)-3-吡啶甲酸(CAN 1012792-56-1; 0.590 g, 2.2 mmol)於無水DMF (6 mL)中之溶液中並在80°C下攪拌4 h。在室溫下添加更多氫化鈉(106 mg, 2.2 mmol)並在80°C下再開始攪拌2 h。添加水並蒸發掉DMF。將殘餘物溶於水中；用3 M HCl酸化至pH 3。過濾懸浮液；用水洗滌濾餅並在高真空下乾燥。藉由急驟層析(ReproFlash Acidosil-S, 50 g, 存於庚烷中之50%至100%乙酸乙酯)來純化粗製物質，得到0.27 g (41%)白色固體狀標題化合物；MS (ESI): 292.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 CJ

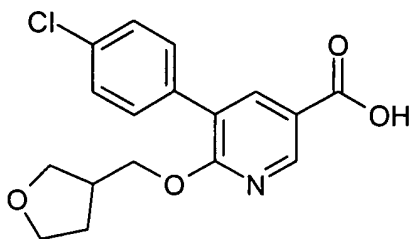
(R)-5-(4-氯苯基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)菸鹼酸之製備



以與實例CI類似之方式使用6-氯-5-(4-氯苯基)-3-吡啶甲酸(CAN 1012792-56-1)及(3R)-四氫-3-呋喃胺(CAN 86087-24-3)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)88.1%，318.1 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 CK

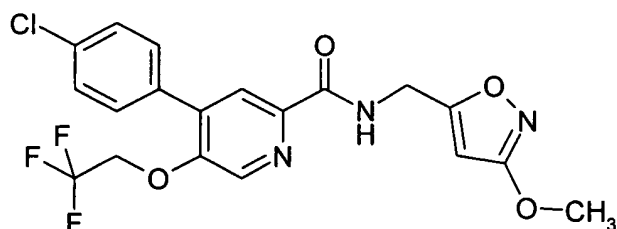
## 5-(4-氯-苯基)-6-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-菸鹼酸之製備



以與實例CI類似之方式使用6-氯-5-(4-氯苯基)-3-吡啶甲酸(CAN 1012792-56-1)及四氫-3-呋喃甲醇(CAN 15833-61-1)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)91.6%，334.0833 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例1

4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備

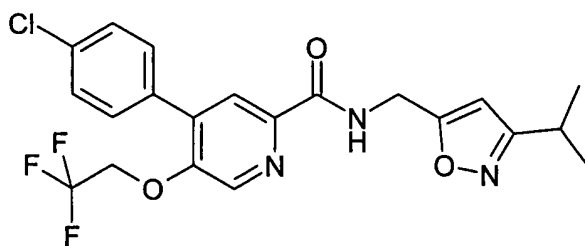


將4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(100 mg, 0.3 mmol, 實例D)溶於二甲基甲醯胺(4 mL)中。在氫氣中，向此經攪拌溶液中依次添加2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(107 mg, 0.3 mmol)、*N,N*-二異丙基乙基胺(0.26 mL, 1.5 mmol)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺鹽酸鹽(55 mg, 0.3 mmol)。在室溫下將混合物振盪16 h，在真空中(45°C)去除溶劑並將殘餘物用二氯甲烷(5 mL)

及 2 N NaOH (1.5 mL) 浸漬 5 min。將混合物吸附於 10 g ChemElut (Varian) 上並用二氯甲烷 (70 mL) 洗脫。蒸發掉溶劑並藉由利用乙酸乙酯/正庚烷之梯度在二氧化矽上層析來純化褐色油狀殘餘物 (160 mg)，得到白色固體狀標題化合物 (122 mg, 92%)，LC-MS (UV 峰面積 / ESI) 93%，442.0769 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 2

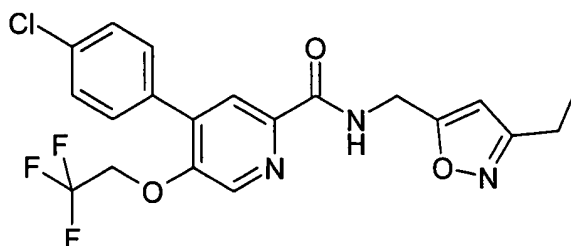
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例 D) 及 3-(1-甲基乙基)-5-異噁唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV 峰面積 / ESI) 100%，454.1134 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 3

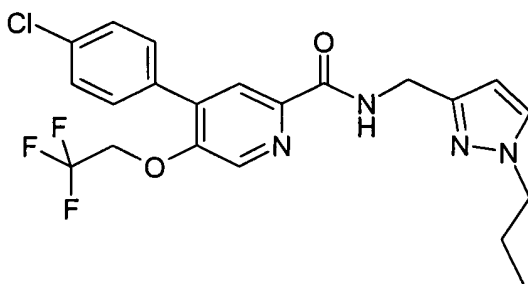
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-乙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及3-乙基-5-異噁唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，440.0985 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例4

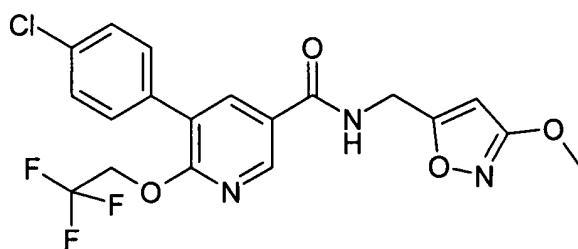
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(1-丙基-1*H*-吡唑-3-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及1-丙基-1*H*-吡唑-3-甲胺(CAS登記號1006333-47-6)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，453.1306 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例5

5-(4-氯-苯基)-*N*-(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺之製備

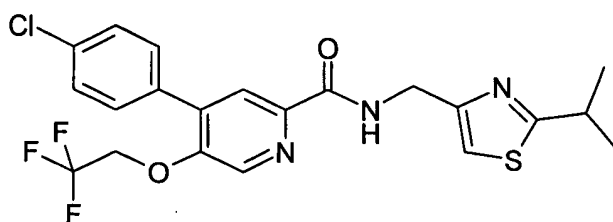


以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙

氧基)-3-吡啶甲酸(CAS登記號1018782-82-5)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，442.079 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例6

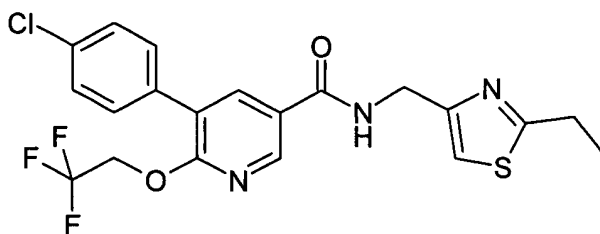
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(2-異丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及2-(1-甲基乙基)-4-噁唑-甲胺作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)80%，470.902 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例7

5-(4-氯-苯基)-N-(2-乙基-噁唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺之製備

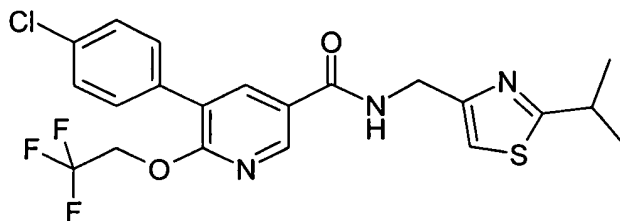


以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAS登記號1018782-82-5)及2-乙基-4-噁唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面

積/ESI)98%，456.074 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 8

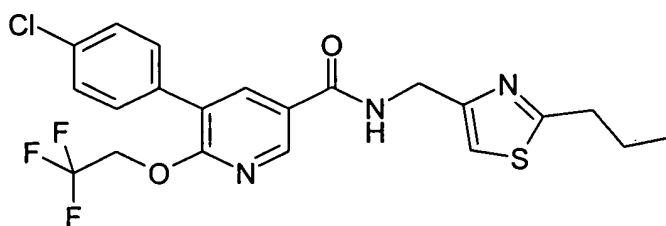
5-(4-氯-苯基)-N-(2-異丙基-噻唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAS登記號1018782-82-5)及2-(1-甲基乙基)-4-噻唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)98%，470.090 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 9

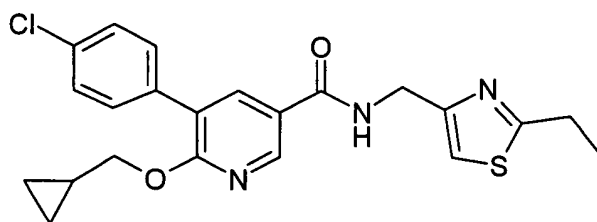
5-(4-氯-苯基)-N-(2-丙基-噻唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶甲酸(CAS登記號1018782-82-5)及2-丙基-4-噻唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)99%，470.090 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 10

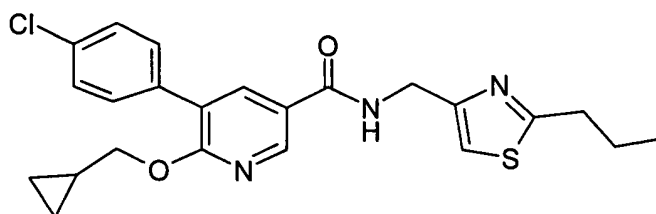
5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(2-乙基-噻唑-4-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶甲酸(CAS登記號1018782-76-7)及2-乙基-4-噻唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)99%，428.119 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例11

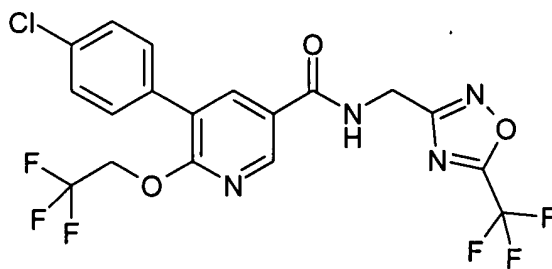
5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(2-丙基-噻唑-4-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶甲酸(CAS登記號1018782-76-7)及2-丙基-4-噻唑甲胺作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)99%，442.134 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例12

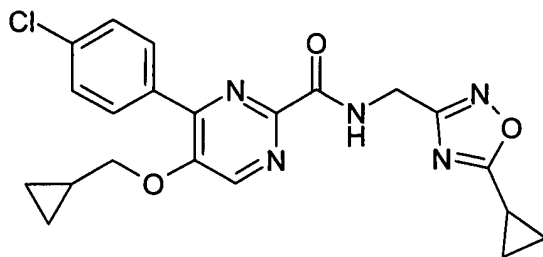
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAS登記號1018782-82-5)及C-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-甲基胺鹽酸鹽(實例AI)來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)93%，479.035 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例13

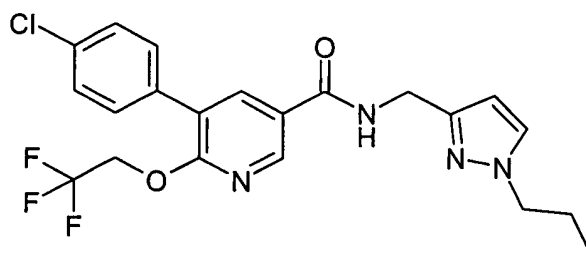
4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶-2-甲酸(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶-2-甲酸(實例T)及[(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]胺(CAS登記號1082420-52-7)來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，426.132 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例14

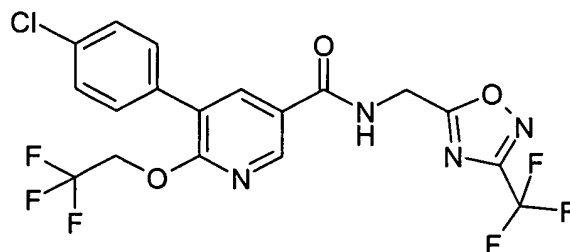
5-(4-氯-苯基)-N-(1-丙基-1H-吡唑-3-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAS登記號1018782-82-5)及1-丙基-1H-吡唑-3-甲胺(CAS登記號1006333-47-6)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)96%，453.29 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例15

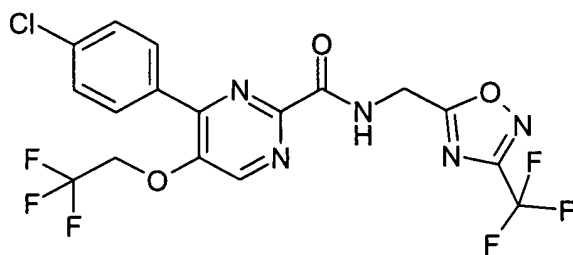
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAS登記號1018782-82-5)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5；實例AK)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，479.0355 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例16

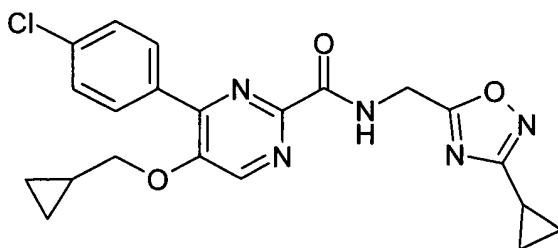
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(實例W)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5;實例AK)作為起始材料來合成標題化合物;LC-MS(UV峰面積/ESI)100%, 482.0446 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例17

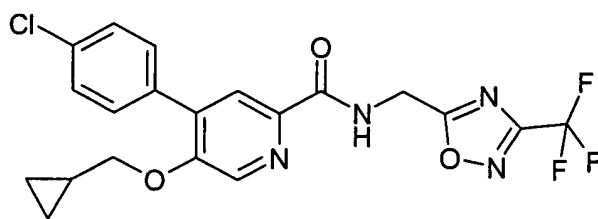
4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(實例T)及(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基胺(CAS登記號428507-31-7)作為起始材料來合成標題化合物;LC-MS(UV峰面積/ESI)100%, 426.1324 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例18

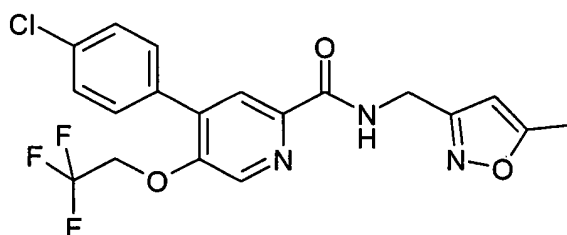
4-(4-氯苯基)-5-(環丙基甲氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(環丙基甲氧基)-吡啶-2-甲酸(實例H)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5;實例AK)作為起始材料來合成標題化合物;LC-MS(UV峰面積/ESI)100%,453.0924(M+H)<sup>+</sup>。

### 實例19

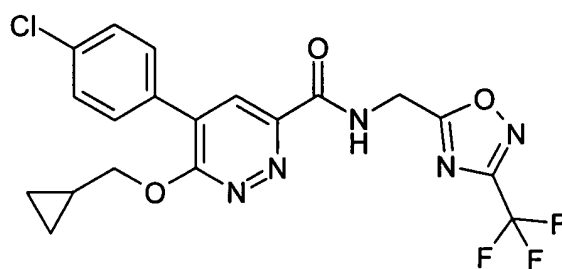
4-(4-氯苯基)-N-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及5-甲基-3-異噁唑甲胺(CAS登記號154016-48-5)作為起始材料來合成標題化合物;LC-MS(UV峰面積/ESI)100%,426.0822(M+H)<sup>+</sup>。

### 實例20

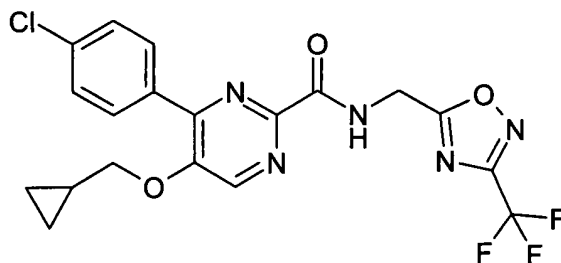
5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-吡啶-3-甲酸(實例P)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5;實例AK)作為起始材料來合成標題化合物; LC-MS(UV峰面積/ESI)100%, 454.0888 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例21

4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備

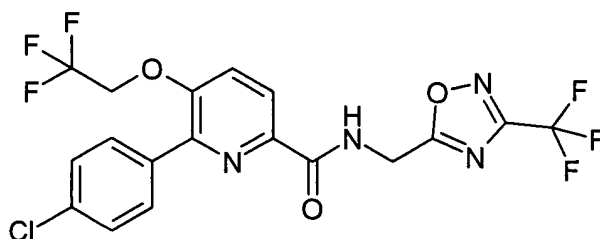


以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(實例T)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5;實例AK)作為起始材料來合成標題化合物; LC-MS(UV峰面積/ESI)100%, 454.0901 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例22

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-三

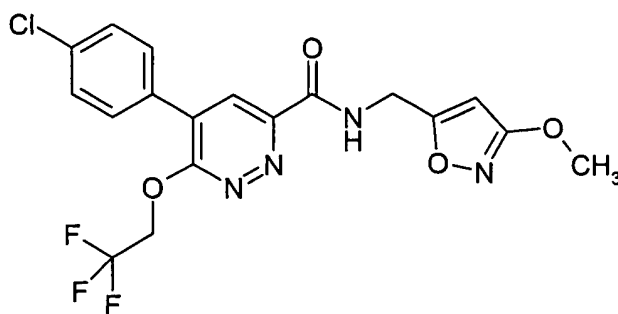
氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例AF)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5;實例AK)作為起始材料來合成標題化合物;LC-MS(UV峰面積/ESI)100%, 479.0355 (M-H)<sup>-</sup>。

實例23

5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-3-甲醯胺之製備

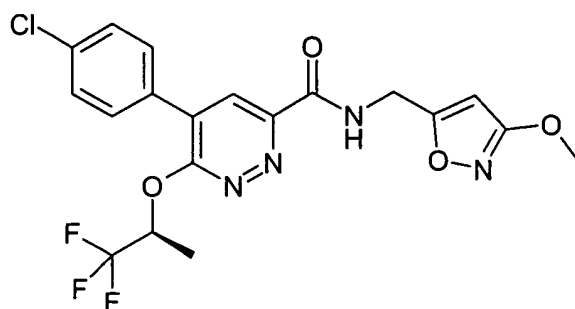


以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例M)及3-甲氧基-5-異噁唑-甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物, 443.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例24

(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-

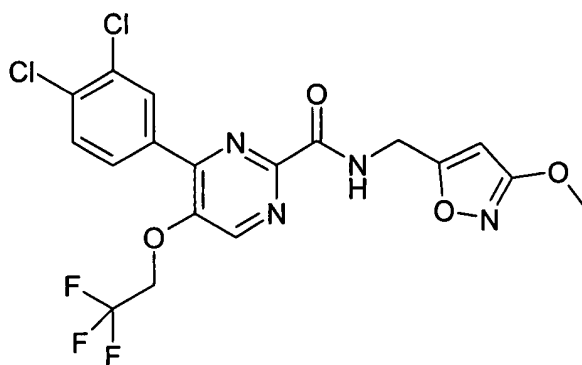
## (1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嗒嗪-3-甲醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例AG)及3-甲氧基-5-異噁唑-甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物，457.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例25

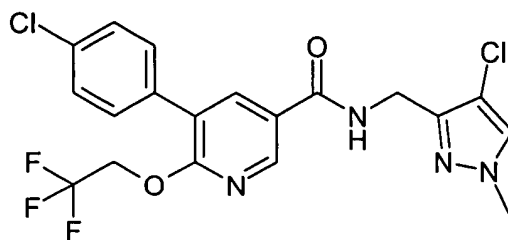
4-(3,4-二氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-甲醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(3,4-二氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(實例AA)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物，477.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例26

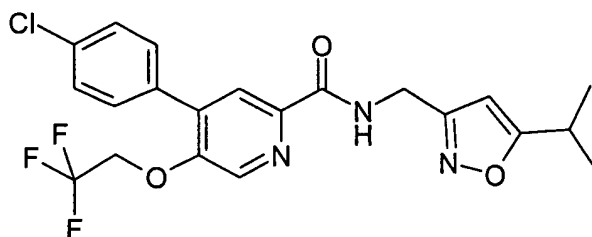
*N*-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基甲基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAS登記號1018782-82-5)及[(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]胺(CAS登記號1017785-44-2)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，458.0604 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例27

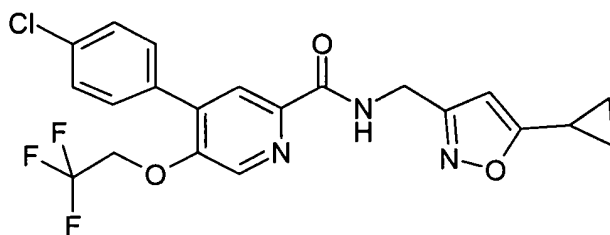
4-(4-氯苯基)-*N*-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及5-(1-甲基乙基)-3-異噁唑甲胺(CAS登記號154016-49-6)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.5%，454.1122 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例28

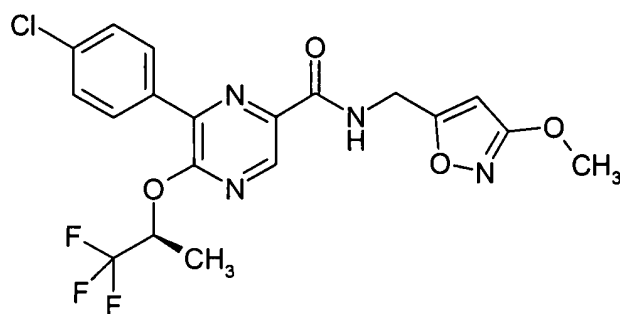
4-(4-氯苯基)-*N*-((5-環丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及5-環丙基-3-異噁唑甲胺(CAS登記號1060817-49-3)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.6%，452.0979 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例29

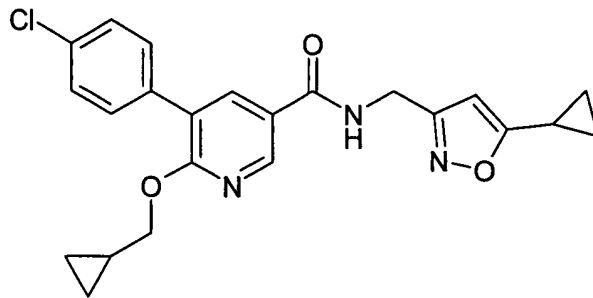
(*S*)-6-(4-氯苯基)-*N*-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用(*S*)-6-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲酸(實例AG)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物，455.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例30

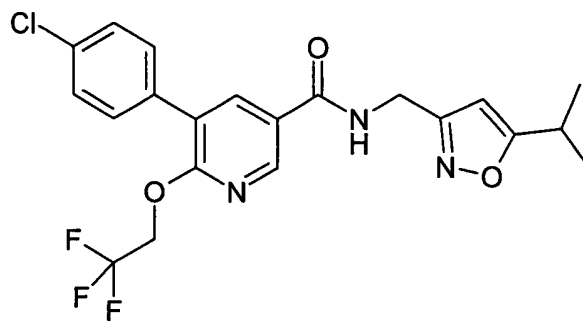
5-(4-氯-苯基)-N-(5-環丙基-異噁唑-3-基甲基)-6-環丙基-甲氧基-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-菸鹼酸(CAS登記號1018782-76-7)及5-胺基甲基-3環丙基異噁唑(CAS登記號851434-73-6)作為起始材料來合成標題化合物，424.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例31

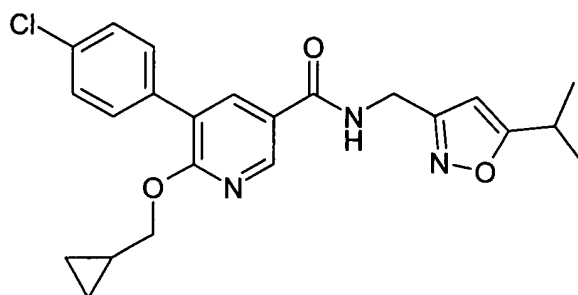
5-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAS登記號1018782-82-5)及5-(1-甲基乙基)-3-異噁唑甲胺(CAS登記號154016-49-6)作為起始材料來合成標題化合物，454.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例32

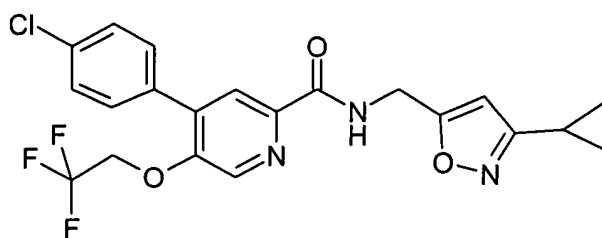
5-(4-氯苯基)-6-(環丙基甲氧基)-*N*-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-菸鹼酸(CAS登記號1018782-76-7)及5-(1-甲基乙基)-3-異噁唑甲胺(CAS登記號154016-49-6)作為起始材料來合成標題化合物，426.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例33

4-(4-氯苯基)-*N*-((3-環丙基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備

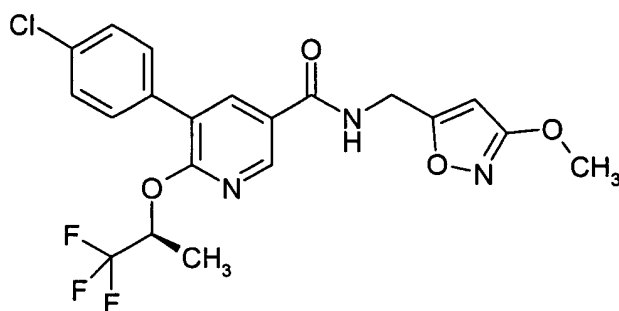


以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及3-環丙基-5-異噁唑甲胺(CAS登記號851434-73-6)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)97.6%，452.0973 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例34

(*S*)-5-(4-氯苯基)-*N*-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-

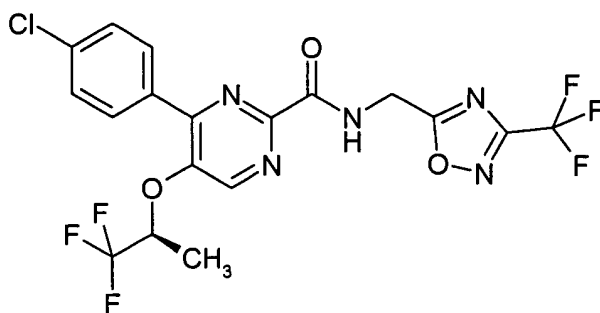
## (1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用(S)-5-(4-氯苯基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼酸(實例AO)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物。MS: 456.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例35

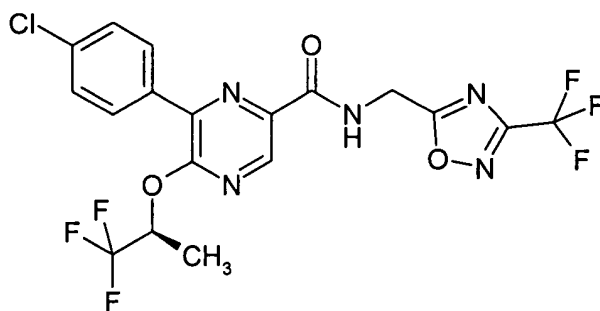
(S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用(S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲酸(實例AQ)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAN 944905-93-5; 實例AK)作為起始材料來合成標題化合物。MS: 496.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例36

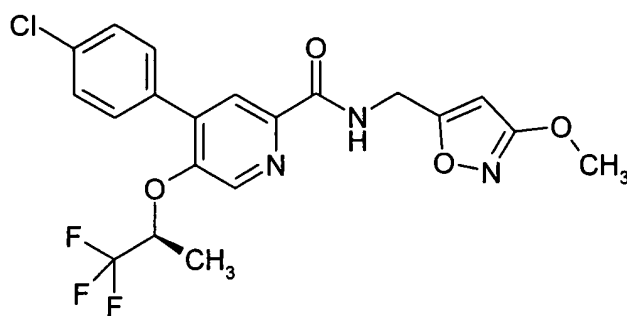
(S)-6-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用(S)-6-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲酸(實例AG)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAN 944905-93-5; 實例AK)作為起始材料來合成標題化合物。MS: 494.0 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例37

(S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶甲醯胺之製備

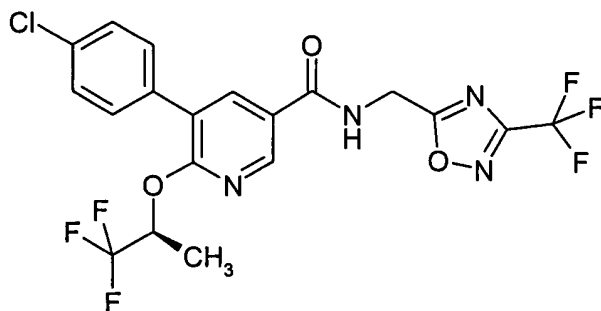


以與實例1類似之方式使用(S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶甲酸(實例AR)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺鹽酸鹽作為起始材料來合成標題化合物。MS: 456.1

(M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 38

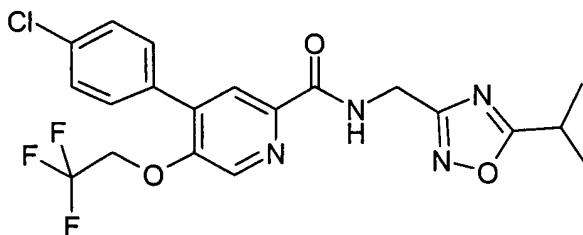
(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 (S)-5-(4-氯苯基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼酸 (實例 AO) 及 C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽 (CAS 登記號 944905-93-5；實例 AK) 作為起始材料來合成標題化合物；MS：493.1 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例 39

4-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備

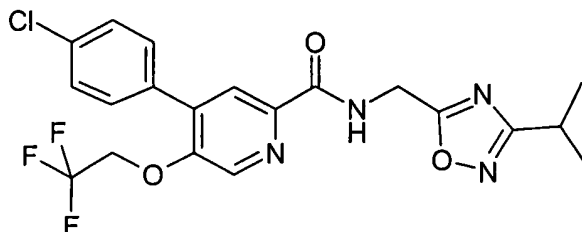


以與實例 1 類似之方式使用 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-甲酸 (實例 D) 及 5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲胺 (CAN 936940-30-6) 作為起始材料來合成標題化

合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，455.1092 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 40

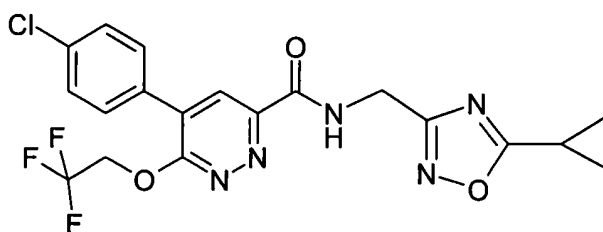
4-(4-氯苯基)-N-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及3-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-甲胺(CAN 936940-67-9)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)97.2%，455.1099 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 41

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-醯胺之製備

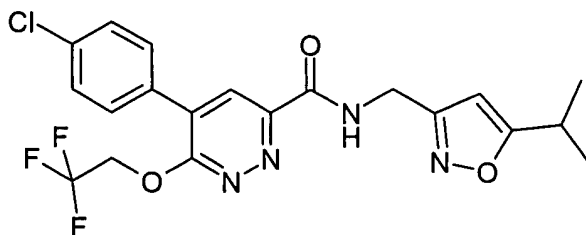


在室溫下向5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例M，100 mg，0.300 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL，無水)中之經攪拌溶液中添加4-甲基嗎啉(CAS編號109-02-4，0.09 ml，0.901 mmol)、HBTU(CAS編號94790-

37-1, 171 mg, 0.450 mmol)、5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-甲胺鹽酸鹽 (Chembridge, MFCD09864586, 52 mg, 0.300 mmol) 並在室溫下將此混合物攪拌 12 h。在減壓下去除揮發物並用乙酸乙酯萃取殘餘物。用 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、鹽水洗滌合併之有機層並濃縮，得到粗製殘餘物，藉由管柱層析將其純化(100至200目矽膠，用乙酸乙酯/己烷洗脫)。獲得白色固體狀標題化合物 (91 mg, 產率 66.0%)；LC-MS (UV峰面積/ESI) 96.8%，454.6 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 42

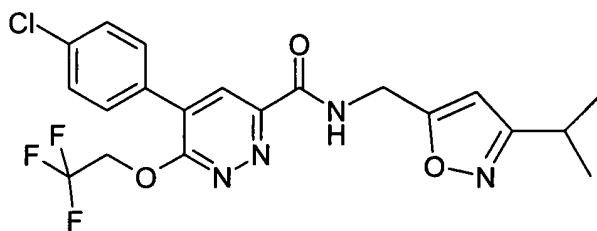
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例 M) 及 5-(1-甲基乙基)-3-異噁唑甲胺 (CAS 登記號 154016-49-6) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI) 99.1%，455.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 43

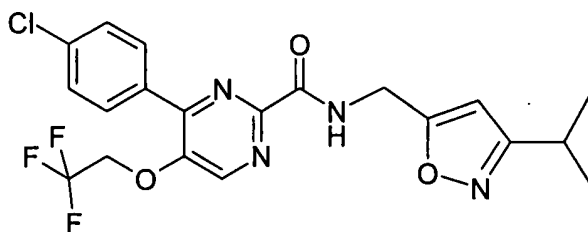
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-3-甲酸(實例 M)及 3-(1-甲基乙基)-5-異噁唑甲胺(CAN. 543713-30-0)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)100.0%，455.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 44

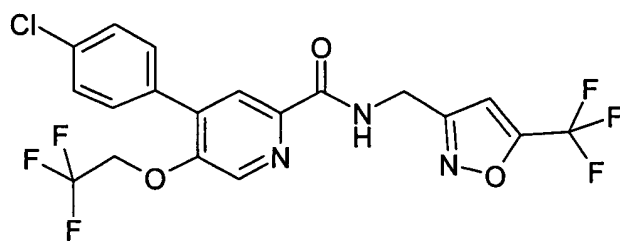
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(實例 W)及 3-(1-甲基乙基)-5-異噁唑甲胺(CAN 543713-30-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.43%，455.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 45

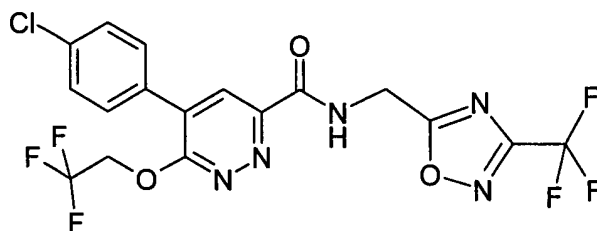
4-(4-氯苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)甲基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及5-三氟甲基-異噁唑-3-甲胺鹽酸鹽(實例BG)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，480.0532 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例46

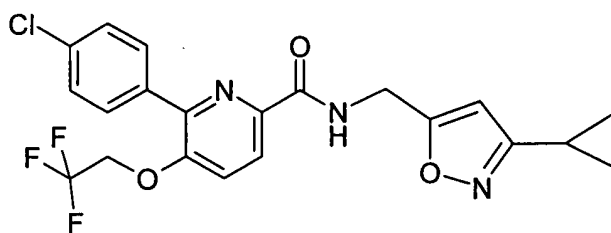
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例41類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例M)及C-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基胺鹽酸鹽(CAS登記號944905-93-5；實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100.0%，482.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例47

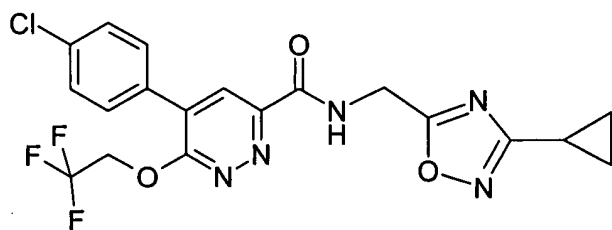
6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-環丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例 AF)及 3-環丙基-5-異噁唑甲胺(CAN 851434-73-6)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)99.6%，452.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 48

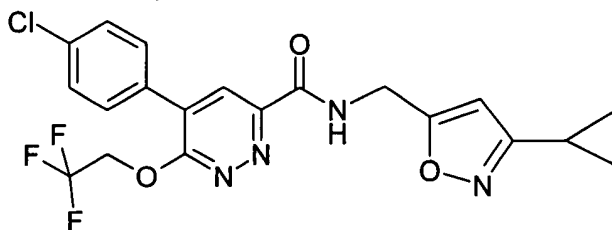
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例 M)及 3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-甲胺(CAS登記號 428507-31-7)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)97.6%，454.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 49

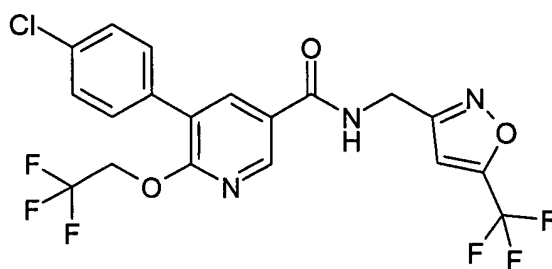
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-3-甲酸(實例 M)及 3-環丙基-5-異噁唑甲胺(CAN 851434-73-6)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS (UV 峰面積/ESI)92.9%，453.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 50

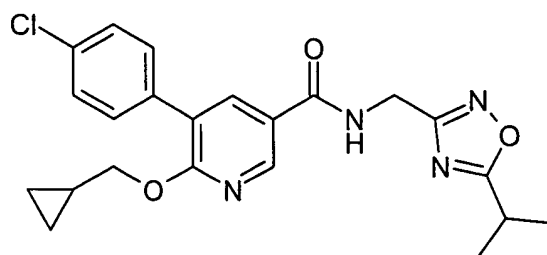
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAN 1018782-82-5)及 5-三氟甲基-異噁唑-3-甲胺鹽酸鹽(實例 BF)作為起始材料來合成標題化合物；MS：478.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 51

5-(4-氯苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(5-異丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基)甲基)-菸鹼醯胺之製備

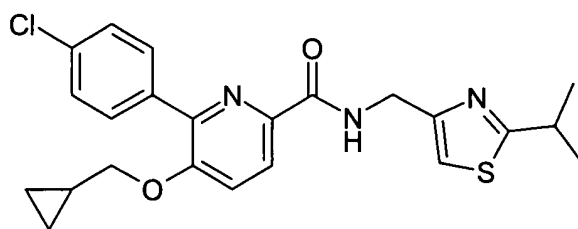


以與實例 1 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(環丙基甲氧

基)-3-吡啶甲酸 (CAN 1018782-76-7) 及 5-(1-甲基乙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲胺 (CAN 936940-30-6) 作為起始材料來合成標題化合物，MS 472.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 52

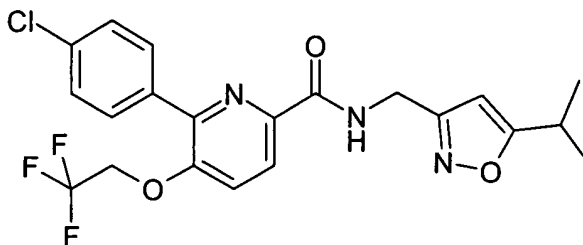
6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸 (2-異丙基-噻唑-4-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸 (實例 AW) 及 2-(1-甲基乙基)-4-噻唑-甲胺二鹽酸鹽 (CAN 1171981-10-4) 作為起始材料合成標題化合物，LC-MS (峰面積/EIC) 97.9%，442.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 53

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 (5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺之製備

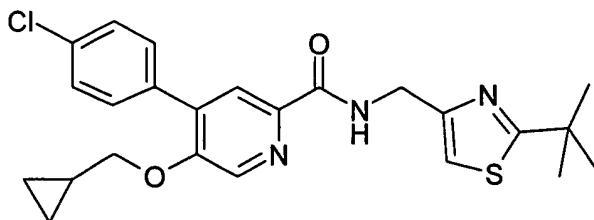


以與實例 41 類似之方式使用 6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 (實例 AF) 及 5-(1-甲基乙基)-3-異噁

唑甲胺(CAN 154016-49-6)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)97.1%，454.6 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 54

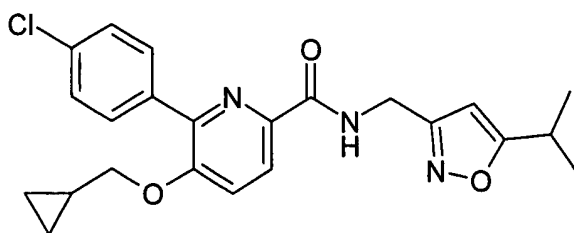
*N*-((2-第三丁基噻唑-4-基)甲基)-4-(4-氯苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(環丙基甲氧基)-吡啶-2-甲酸(實例H)及2-(1,1-二甲基乙基)-4-噻唑甲胺(CAN 937656-81-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，456.1491 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 55

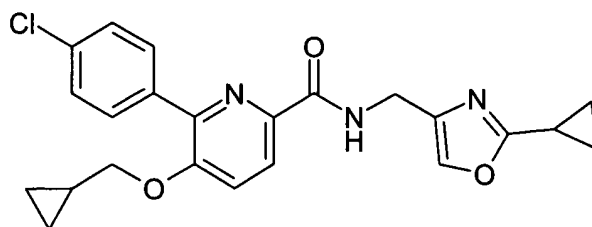
6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺之製備



以與實例41類似之方式使用6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(實例AW)及5-(1-甲基乙基)-3-異噁唑甲胺(CAN 154016-49-6)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(峰面積/EIC)98.2%，426.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 56

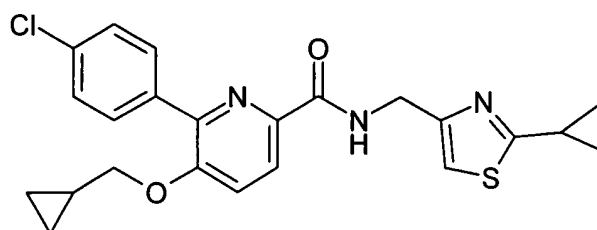
6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-環丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(實例 AW)及 2-環丙基-4-噁唑甲胺(實例 BH)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV 峰面積/ESI)97.6%，424.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 57

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-環丙基-噻唑-4-基甲基)-醯胺之製備

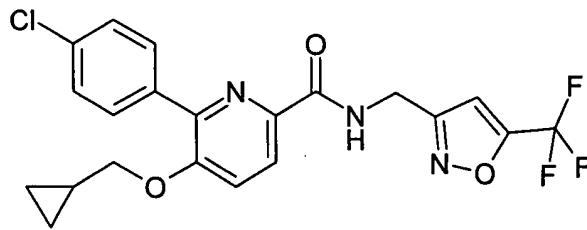


以與實例 41 類似之方式使用 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(實例 AW)及 2-環丙基-4-噻唑甲胺(CAN. 1083299-53-9)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV 峰面積/ESI)95.5%，440.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 58

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(5-三氟甲

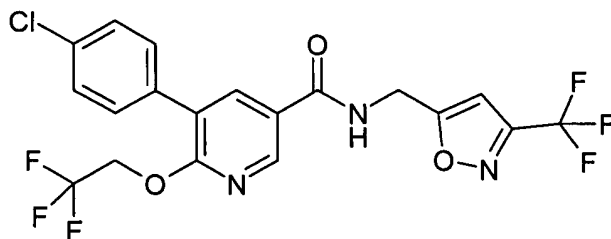
## 基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺之製備



以與實例41類似之方式使用6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(實例AW)及5-三氟甲基-異噁唑-3-甲胺鹽酸鹽(實例BF)作為起始材料來合成標題化合物，LC-MS(UV峰面積/ESI)97.8%，452.4 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例59

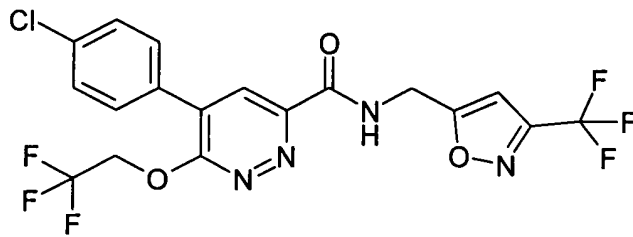
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAS登記號1018782-82-5)及3-三氟甲基-異噁唑-5-甲胺(實例BA)作為起始材料來合成標題化合物；MS：478.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例60

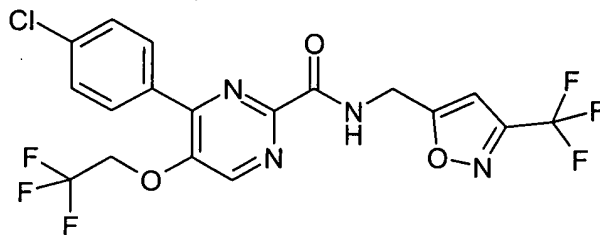
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-3-甲酸(實例M)及3-三氟甲基-異噁唑-5-甲胺(實例BA)作為起始材料來合成標題化合物；MS：480.0 (M)<sup>+</sup>。

### 實例 61

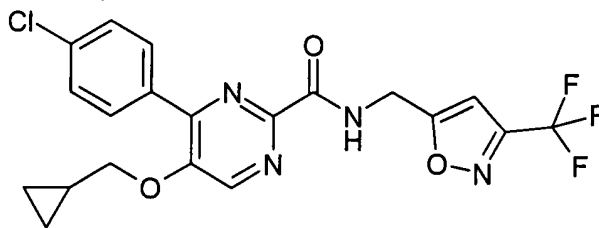
4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(實例AA)及3-三氟甲基-異噁唑-5-甲胺(實例BA)作為起始材料來合成標題化合物；MS：481.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 62

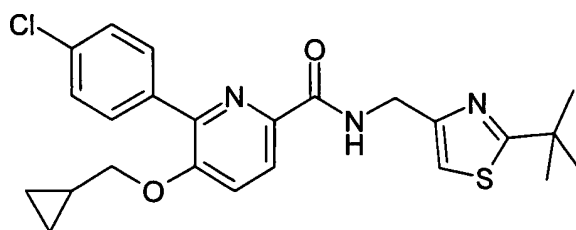
4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘓啶-2-甲酸(實例T)及3-三氟甲基-異噁唑-5-甲胺(實例BA)作為起始材料來合成標題化合物；MS：453.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例63

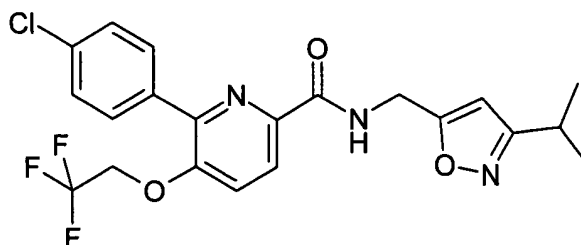
6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-第三丁基-噻唑-4-基甲基)-醯胺之製備



以與實例41類似之方式使用6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(實例AW)及2-(1,1-二甲基乙基)-4-噻唑甲胺(CAN 937656-81-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)97.7%，456.0 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例64

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺之製備

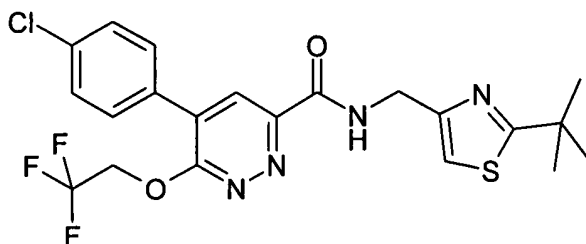


以與實例41類似之方式使用6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三

氟-乙氧基)-2-吡啶甲酸(實例AF)及3-(1-甲基乙基)-5-異噁唑甲胺(CAN 543713-30-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100.0%，454.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 65

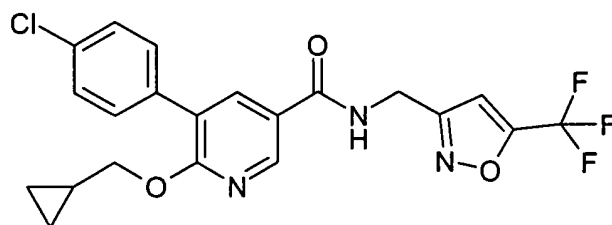
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻嗪-3-甲酸(2-第三丁基-噁唑-4-基甲基)-醯胺之製備



以與實例 41 類似之方式使用 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻嗪-3-甲酸(實例M)及 2-(1,1-二甲基乙基)-4-噁唑甲胺(CAS登記號 937656-81-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)99.1%，485.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 66

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺之製備

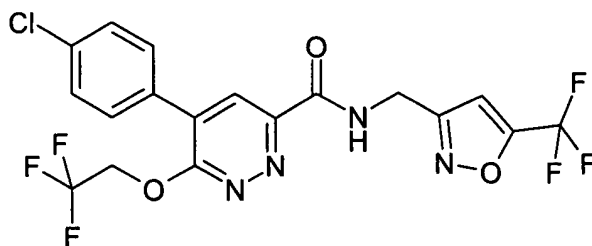


以與實例 1 類似之方式使用 5-(4-氯苯基)-6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶甲酸(CAN 1018782-76-7)及 5-三氟甲基-異噁唑

-3-甲胺(實例BF)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98%，452.0975 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 67

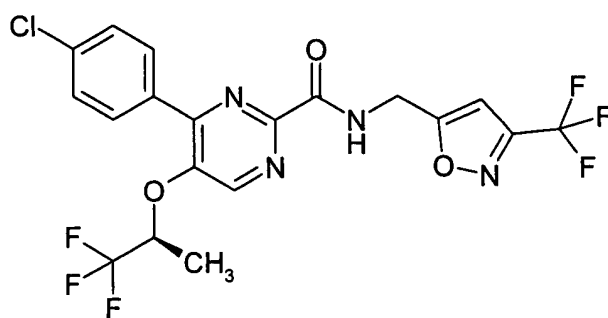
5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺之製備



以與實例41類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(實例M)及5-三氟甲基-異噁唑-3-甲胺(實例BF)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)，94.3%，481.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 68

(S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲醯胺之製備

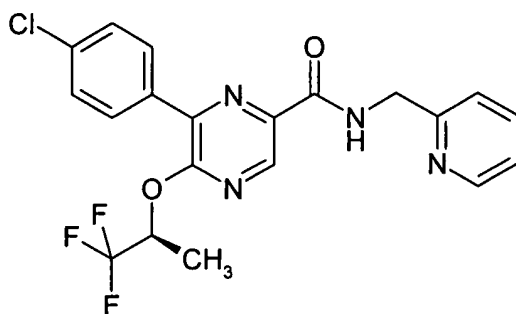


以與實例1類似之方式使用(S)-4-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘓啶-2-甲酸(實例AQ)及3-三氟甲基-異噁

唑-5-甲胺(實例BA)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI)100%，495.0965 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 69

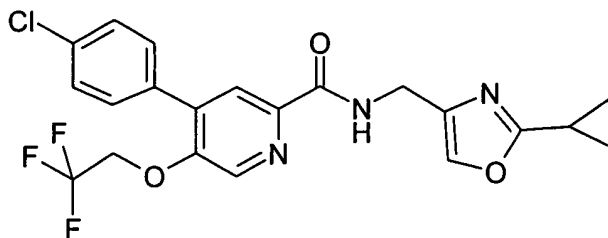
(S)-6-(4-氯苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用(S)-6-(4-氯苯基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲酸(實例AH)及2-吡啶甲胺(CAN 3731-51-9)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：437.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 70

4-(4-氯苯基)-N-((2-環丙基噁唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲醯胺之製備

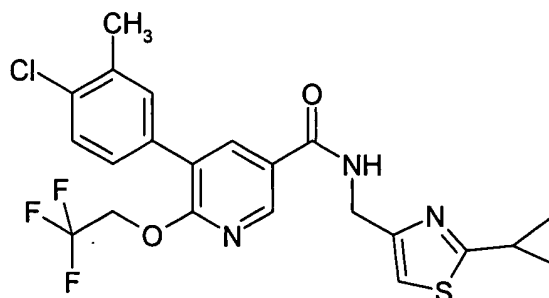


以與實例1類似之方式使用4-(4-氯苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-甲酸(實例D)及2-環丙基-噁唑-4-甲胺(實例

BH)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)96.5%，452.0987 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 71

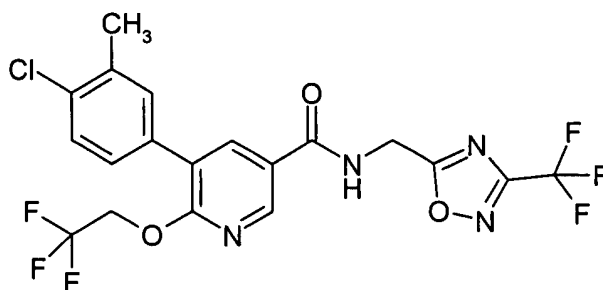
5-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((2-環丙基噻唑-4-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例 BJ)及 2-環丙基-4-噻唑甲胺(CAN 1083299-53-9)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)95.4%，482.09 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 72

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備

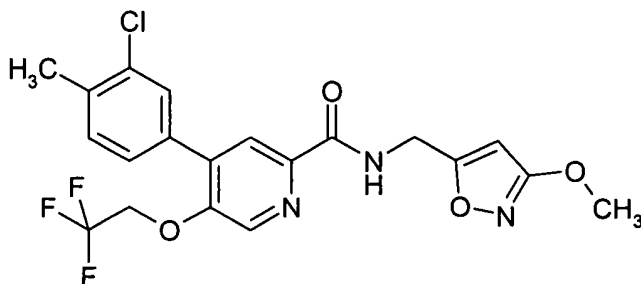


以與實例 1 類似之方式使用 5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例 BJ)及 3-三氟甲基-[1,2,4]噁

二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；  
LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，493.0523 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 73

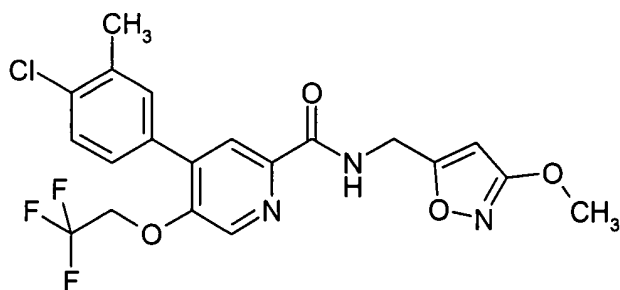
4-(3-氯-4-甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用4-(3-氯-4-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸(實例BM)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺(CAN 2763-94-2)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，456.0934 (M+H)<sup>+</sup>。

## 實例 74

4-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備

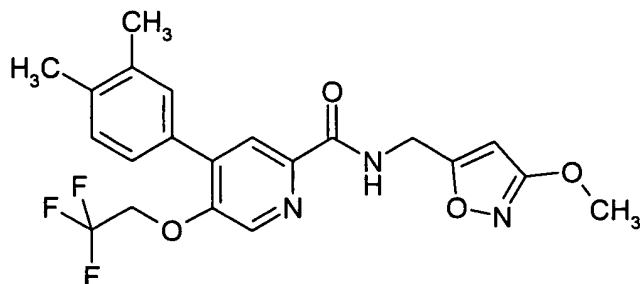


以與實例1類似之方式使用4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸(實例BN)及3-甲氧基-5-異噁

唑甲胺 (CAN 2763-94-2) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，456.0938 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 75

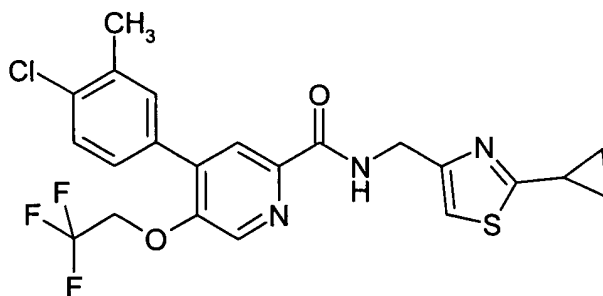
4-(3,4-二甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 4-(3,4-二甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸(實例 BO)及 3-甲氧基-5-異噁唑甲胺 (CAN 2763-94-2) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI)100%，436.1476 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 76

4-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((2-環丙基噻唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺之製備

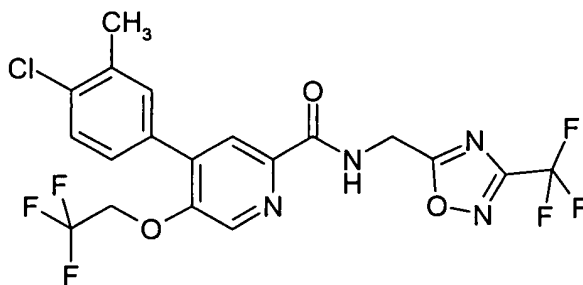


以與實例 1 類似之方式使用 4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸(實例 BN)及 2-環丙基-4-噻唑

甲胺 (CAN 1083299-53-9) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，482.0911 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 77

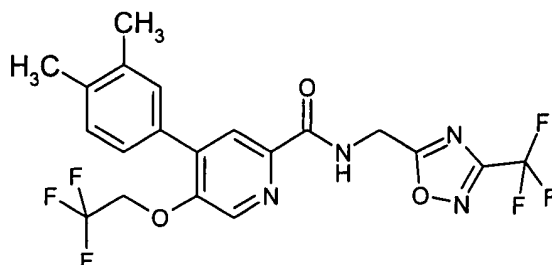
4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶甲酸 (實例 BN) 及 3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺 (實例 AK) 作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)100%，493.0499 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 78

4-(3,4-二甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺之製備

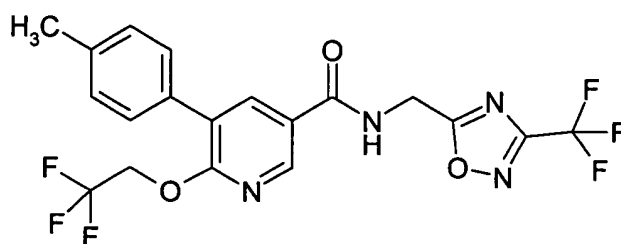


以與實例 1 類似之方式使用 4-(3,4-二甲基-苯基)-5-(2,2,2-

三氟乙氧基)吡啶甲酸(實例BO)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI)100%，475.1211 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 79

5-對-甲苯基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備

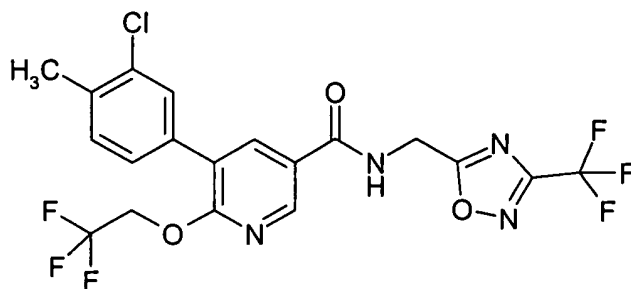


將5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺(實例BP；100 mg, 223 μmol)、對-甲苯基硼酸(CAN 5720-05-8；33 mg, 243 μmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(4 mg, 5.27 μmol)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(35 mg, 330 μmol)與四氫呋喃(5 mL)及水(1.5 mL)組合。將反應混合物加熱至90°C，攪拌15 h，冷卻並倒入25 mL H<sub>2</sub>O中。用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取混合物。合併有機層，用鹽水(1×25 mL)洗滌，用MgSO<sub>4</sub>乾燥並在真空中濃縮。藉由急驟層析(矽膠，20 g，存於己烷中之0%至40%乙酸乙酯)將粗製物質純化2次，得到48 mg (46%)淺黃色固體狀標題化合物；MS (ESI)：459.090 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例 80

5-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟

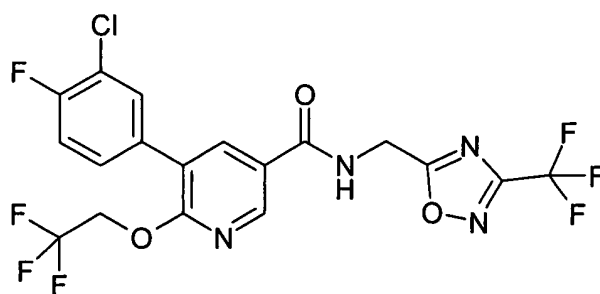
甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例 83 類似之方式使用 5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺(實例 BP)及 B-(3-氯-4-甲基苯基)-硼酸(CAN 175883-63-3)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)100%，493.0516 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 81

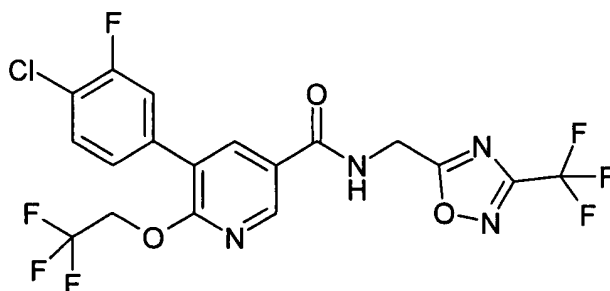
5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例 1 類似之方式使用 5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例 BQ)及 3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例 AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV 峰面積/ESI)97.1%，497.0259 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例 82

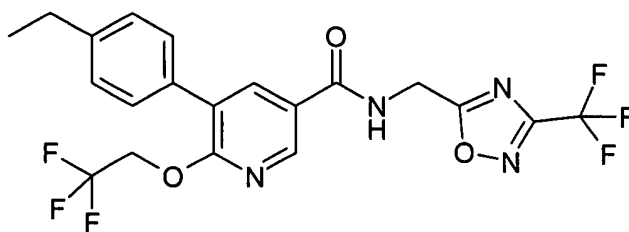
5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BR)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.8%，497.0260 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例83

5-(4-乙基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備

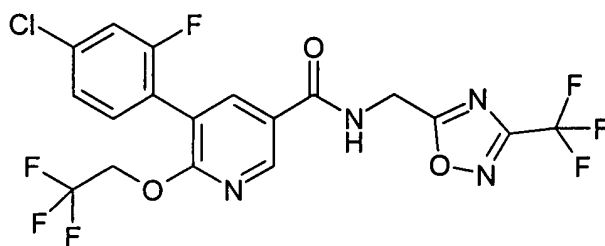


以與實例1類似之方式使用5-(4-乙基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BS)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，473.1054 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例84

5-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲

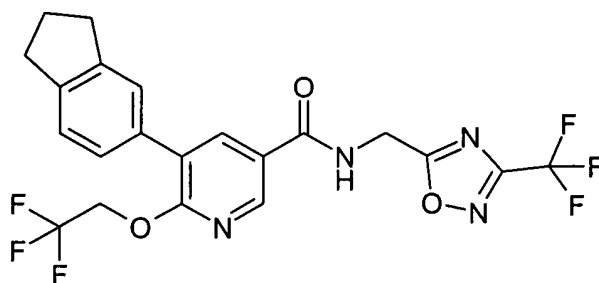
基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BT)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.6%，497.0254 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例85

5-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備

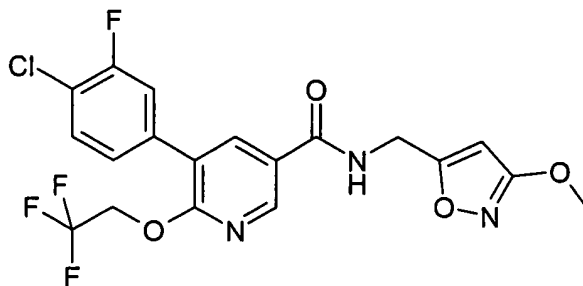


以與實例83類似之方式使用5-溴-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺(實例BP)及B-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-硼酸(CAN 196861-31-1)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，485.1016 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例86

5-(4-氯-3-氟苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-

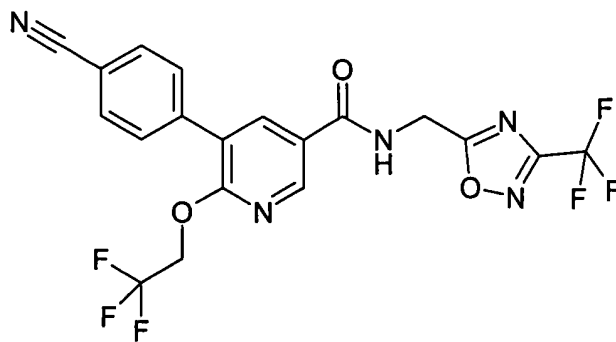
## (2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BR)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺(CAN 2763-94-2)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI)100%，458.0537 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例87

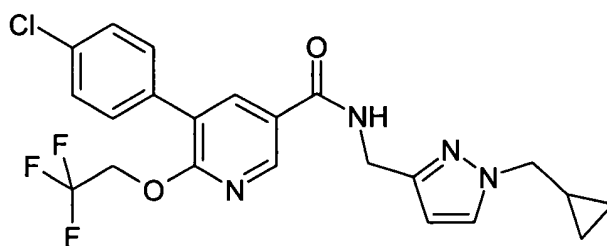
5-(4-氰基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氰基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BU)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：470.2 (M-H)<sup>-</sup>。

## 實例88

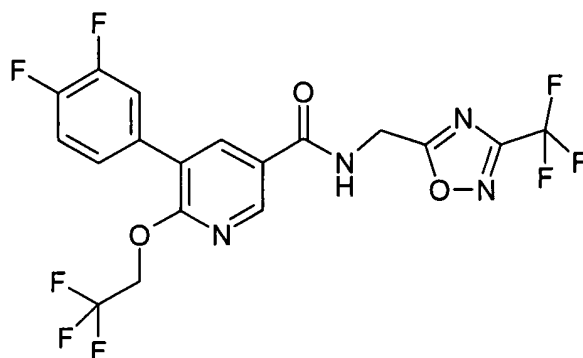
5-(4-氯苯基)-*N*-((1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAN 1018782-82-5)及(1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-3-基)甲胺(實例BW)作為起始材料來合成標題化合物，MS (EI) 465.3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 89

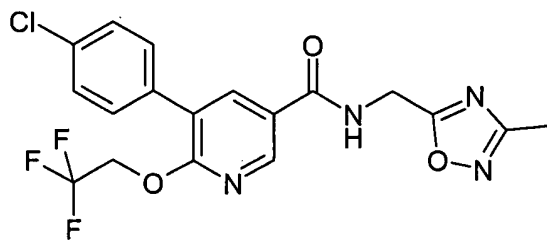
5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BX)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI)：483.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例 90

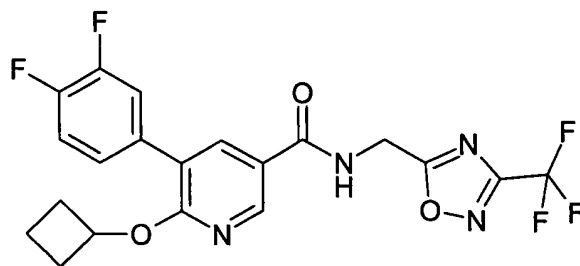
5-(4-氯苯基)-*N*-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(CAN 1018782-82-5)及3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲胺(CAN 90928-92-0)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，425.0644 (M-H)<sup>-</sup>。

#### 實例91

6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備

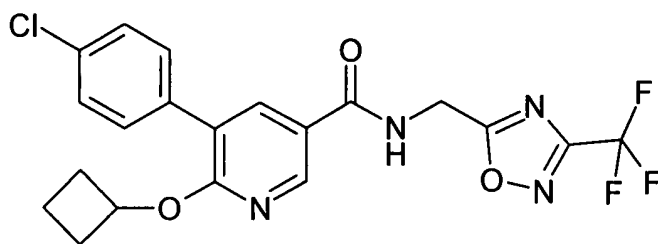


以與實例1類似之方式使用6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)菸鹼酸(實例BZ)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)98.0%，455.1 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例92

5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二

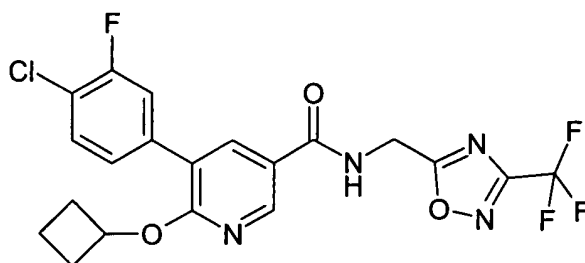
唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-菸鹼酸(實例CA)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)92.8%，451.1 (M-H)<sup>-</sup>。

實例93

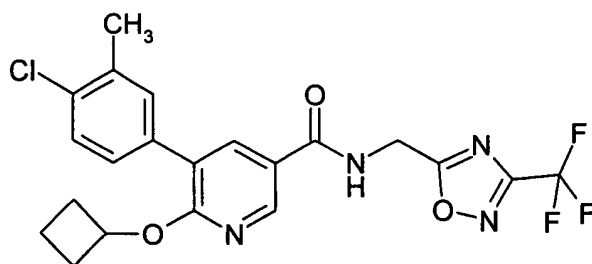
5-(4-氯-3-氟苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-3-氟苯基)-6-環丁氧基-菸鹼酸(實例CB)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)90.1%，471.1 (M+H)<sup>+</sup>。

實例94

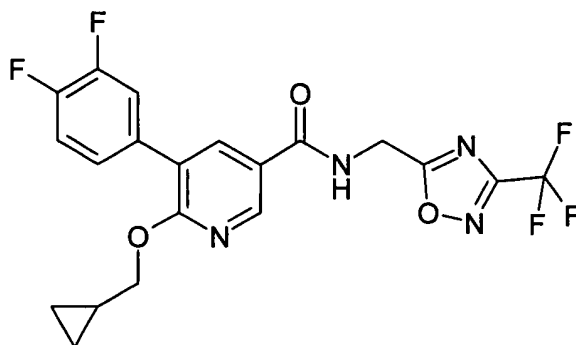
5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-環丁氧基-菸鹼酸(實例CC)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)93.8%，467.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例95

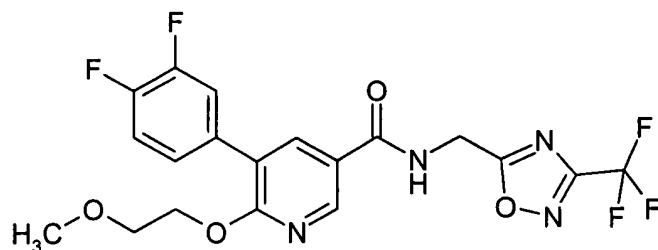
6-(環丙基甲氧基)-5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用6-(環丙基甲氧基)-5-(3,4-二氟苯基)-菸鹼酸(實例CD)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100.0%，455.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例96

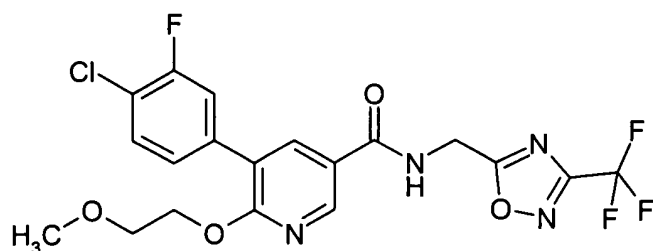
5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-菸鹼酸(實例CE)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI)87.6%，459.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例97

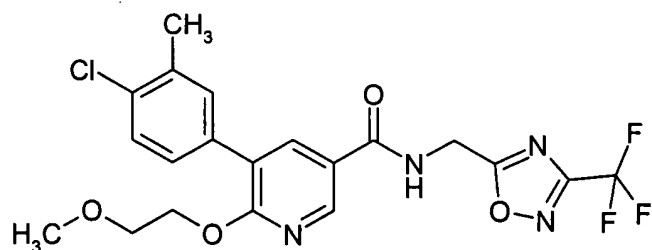
5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-菸鹼酸(實例CF)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS (UV峰面積/ESI)100%，473.0662 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例98

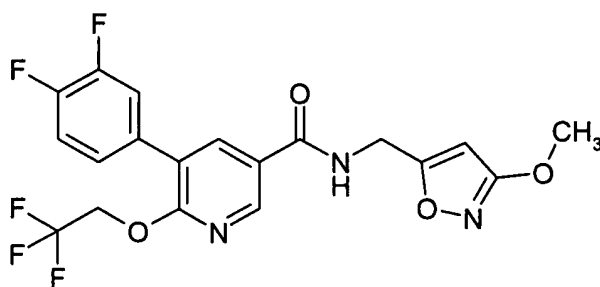
5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)菸鹼酸(實例CG)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，469.0893 (M-H)<sup>-</sup>。

### 實例99

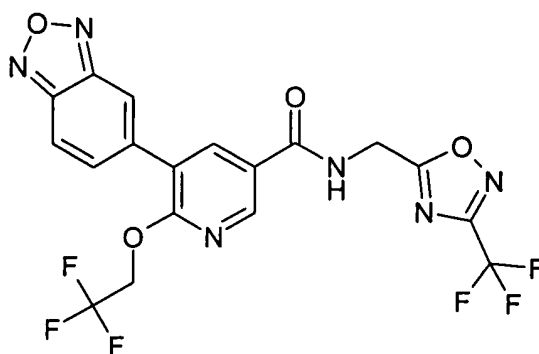
5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼酸(實例BX)及3-甲氧基-5-異噁唑甲胺(CAN 2763-94-2)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)84%，407.9815 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例100

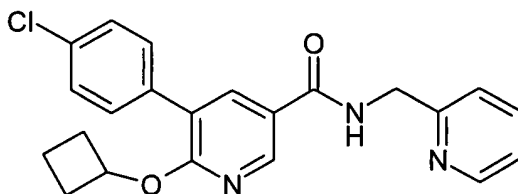
5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基-甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼酸(實例CH)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；MS (ESI) 489.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 101

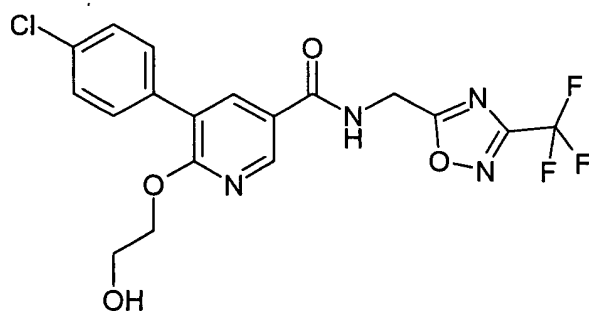
5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-N-(吡啶-2-基甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-菸鹼酸(實例CA)及2-吡啶甲胺(CAN 3731-51-9)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)99.0%，394.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 102

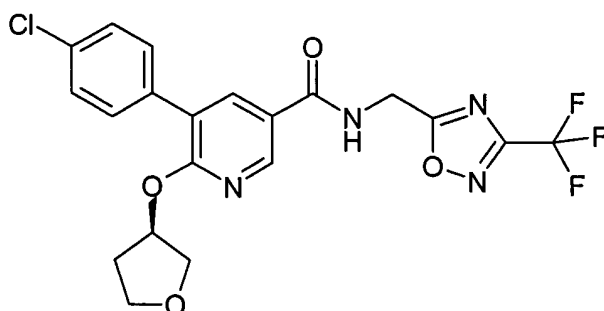
5-(4-氯苯基)-6-(2-羥基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯苯基)-6-(2-羥基乙氧基)菸鹼酸(實例CI)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)100.0%，443.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例103

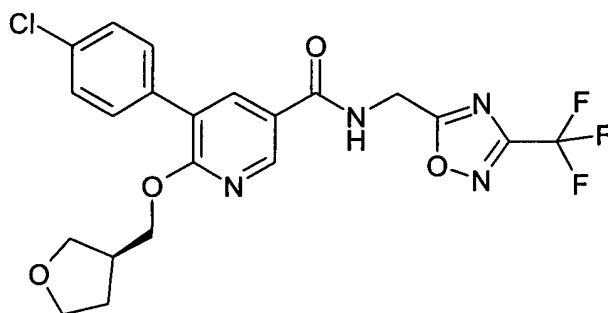
(R)-5-(4-氯苯基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用(R)-5-(4-氯苯基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)菸鹼酸(實例CJ)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；LC-MS(UV峰面積/ESI)94.6%，469.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例104

(SR)-5-(4-氯苯基)-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺之製備

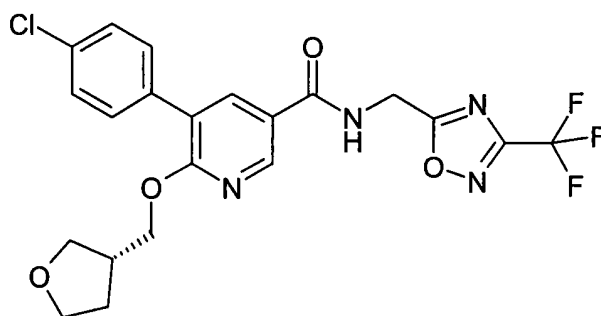


以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-菸鹼酸(實例CK)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；藉由對掌性HPLC來分離對映異構體(ChiralPak AD, 30%乙醇/正庚烷分離出(-)對映異構體)；LC-MS(UV峰面積/ESI)100%，483.1038 (M+H)<sup>+</sup>；

$$\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -12.2^\circ$$

### 實例105

5-(4-氯-苯基)-6-[(RS)-1-(四氫-呋喃-3-基)甲氧基]-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺之製備



以與實例1類似之方式使用5-(4-氯-苯基)-6-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-菸鹼酸(實例CK)及3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-甲胺(實例AK)作為起始材料來合成標題化合物；藉由對掌性HPLC來分離對映異構體(ChiralPak AD, 30%乙

201217367

醇 / 正庚烷 分離出 (+) 對映異構體 ) ; LC-MS(UV 峰面積 /  
ESI)100% , 483.1038 (M+H)<sup>+</sup> 。

$$\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = +13.2^\circ$$

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100132315

※申請日：100.9.7

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K

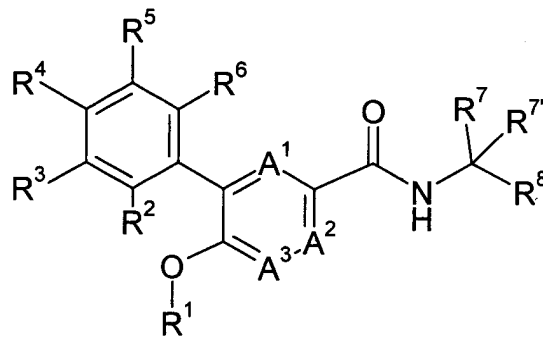
一、發明名稱：(中文/英文)

雜芳基甲基醯胺

HETEROARYLMETHYL AMIDES

二、中文發明摘要：

本發明係關於下式之化合物



I

其中 A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup> 及 R<sup>1</sup> 至 R<sup>8</sup> 在本說明書中定義，及其醫藥上可接受之鹽、其製造、含有其之醫藥組合物，及其作為藥劑之用途，用於治療及/或預防可用 HDL-膽固醇提升劑治療之疾病，尤其例如血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病。

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

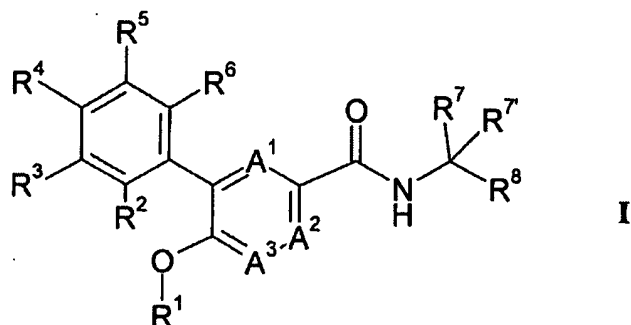
A61P 9/10 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

## 三、英文發明摘要：

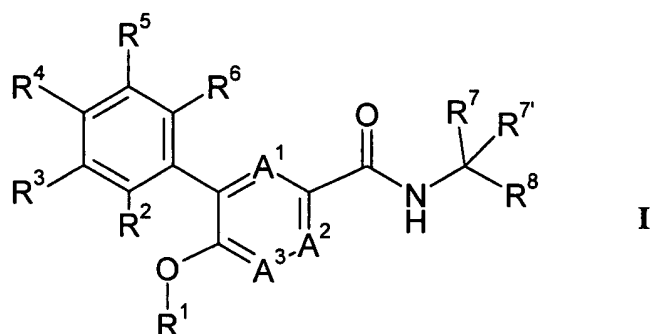
The present invention relates to compounds of the formula



wherein  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  and  $R^1$  to  $R^8$  are defined in the description, and to pharmaceutically acceptable salts thereof, their manufacture, pharmaceutical compositions containing them and their use as medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases which can be treated with HDL-cholesterol raising agents, such as particularly dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular diseases.

## 七、申請專利範圍：

## 1. 一種下式之化合物



其中

$A^1$ 、 $A^2$ 及 $A^3$  選自 N 或 CH，條件係  $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係 N 且  $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係 CH；

$R^1$  選自由下列組成之群：

低碳數烷基；

環烷基；

低碳數環烷基烷基；

低碳數羥基烷基；

低碳數烷氧基烷基；

低碳數鹵烷基；

低碳數胺基甲醯基烷基；

低碳數烷基羰基胺基烷基；

低碳數苯基烷基；

低碳數雜環基烷基，其中該雜環基未經取代或經側氧基(oxo)取代；

低碳數雜芳基烷基，其中該雜芳基未經取代或經

低碳數烷基單-或二-取代；及

未經取代或經鹵素單-或二-取代之苯基；

$R^2$ 及 $R^6$ 彼此獨立地為氫或鹵素；

$R^3$ 及 $R^5$ 彼此獨立地選自由下列組成之群：氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

$R^4$ 選自由下列組成之群：氫、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；  
或 $R^4$ 及 $R^5$ 連同其所連接之C原子一起形成五員或六員碳環，或含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜環，該碳環或雜環未經取代或經1個或2個獨立地選自由下列組成之群之取代基取代：低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；

$R^7$ 及 $R^{7'}$ 彼此獨立地為氫或低碳數烷基；

$R^8$ 係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基組成之群之取代基取代；

及其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中

$A^1$ 、 $A^2$ 及 $A^3$ 選自N或CH，條件係 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之至少一者係CH；

- $R^1$  選自由下列組成之群：低碳數烷基；  
 環烷基；  
 低碳數環烷基烷基；  
 低碳數羥基烷基；  
 低碳數烷氧基烷基；  
 低碳數鹵烷基；  
 低碳數胺基甲醯基烷基；  
 低碳數烷基羰基胺基烷基；  
 低碳數苯基烷基；  
 低碳數雜環基烷基，其中該雜環基未經取代或經側氧基取代；  
 低碳數雜芳基烷基，其中該雜芳基未經取代或經低碳數烷基單-或二-取代；及  
 未經取代或經鹵素單-或二-取代之苯基；
- $R^2$ 及 $R^6$ 彼此獨立地為氫或鹵素；
- $R^3$ 及 $R^5$ 彼此獨立地選自由下列組成之群：氫、低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；
- $R^4$  選自由下列組成之群：氫、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基、低碳數鹵烷氧基及氰基；
- $R^7$ 及 $R^{7'}$ 彼此獨立地為氫或低碳數烷基；
- $R^8$  係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員或六員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由低碳數烷基、低碳

數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基組成之群之取代基取代；

及其醫藥上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之一者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之兩者係CH。
4. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之兩者係N且 $A^1$ 、 $A^2$ 或 $A^3$ 中之一者係CH。
5. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $R^1$ 係低碳數環烷基烷基或低碳數鹵烷基。
6. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $R^2$ 及 $R^6$ 係氫。
7. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $R^3$ 及 $R^5$ 係氫。
8. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $R^4$ 係鹵素。
9. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $R^7$ 及 $R^{7'}$ 係氫。
10. 如請求項1或2之式I化合物，其中 $R^8$ 係含有1個、2個或3個選自由N、O及S組成之群之雜原子之五員雜芳基，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基組成之群之取代基取代。
11. 如請求項1或2之式I化合物，其中該五員雜芳基選自由噁唑基、異噁唑基、吡唑基、噻唑基及[1,2,4]噁二唑基組成之群，該雜芳基未經取代或經1個或2個獨立地選自由低碳數烷基、低碳數烷氧基、鹵素、低碳數鹵烷基及環烷基組成之群之取代基取代。
12. 如請求項1之式I化合物，其選自由下列組成之群

- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-乙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(1-丙基-1H-吡唑-3-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-N-(3-甲氧基-異噁唑-5-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(2-異丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-N-(2-乙基-噁唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-N-(2-異丙基-噁唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-N-(2-丙基-噁唑-4-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(2-乙基-噁唑-4-基甲基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(2-丙基-噁唑-4-基甲基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，

- 4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-N-(1-丙基-1H-吡唑-3-基甲基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(環丙基甲氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺(picolinamide)
- 4-(4-氯-苯基)-N-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，
- 6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嗒嗪-3-甲醯胺，
- (S)-5-(4-氯-苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嗒嗪-3-甲醯胺，

4-(3,4-二氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-2-甲醯胺，

N-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-菸鹼醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((5-環丙基異噁唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

(S)-6-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

5-(4-氯-苯基)-N-(5-環丙基-異噁唑-3-基甲基)-6-環丙基甲氧基-菸鹼醯胺，

5-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯苯基)-6-(環丙基甲氧基)-N-((5-異丙基異噁唑-3-基)甲基)菸鹼醯胺，

4-(4-氯苯基)-N-((3-環丙基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，

(S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺，

(S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘧啶-2-甲醯胺，

(S)-6-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，

- (S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡啶醯胺，
- (S)-5-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)菸鹼醯胺，
- 4-(4-氯苯基)-N-((5-異丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 4-(4-氯苯基)-N-((3-異丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-環丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((5-(三氟甲基)異噁唑-3-基)甲基)吡啶醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，
- 6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-環丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-環丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(5-異丙基-[1,2,4]噁二唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-異丙基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

N-((2-第三丁基噻唑-4-基)甲基)-4-(4-氯苯基)-5-(環丙基甲氧基)吡啶醯胺

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(5-異丙基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-環丙基-噁唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-環丙基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，

6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-N-(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嗒嗪-3-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，

- 4-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 4-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-嘧啶-2-甲酸(3-三氟甲基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 6-(4-氯-苯基)-5-環丙基甲氧基-吡啶-2-甲酸(2-第三丁基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，
- 6-(4-氯-苯基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸(3-異丙基-異噁唑-5-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻嗪-3-甲酸(2-第三丁基-噻唑-4-基甲基)-醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-環丙基甲氧基-N-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-苯基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻嗪-3-甲酸(5-三氟甲基-異噁唑-3-基甲基)-醯胺，
- (S)-4-(4-氯苯基)-N-((3-(三氟甲基)異噁唑-5-基)甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)嘧啶-2-甲醯胺，
- (S)-6-(4-氯苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)-5-(1,1,1-三氟丙-2-基氧基)吡嗪-2-甲醯胺，
- 4-(4-氯苯基)-N-((2-環丙基噁唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 5-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((2-環丙基噻唑-4-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

- 4-(3-氯-4-甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 4-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 4-(3,4-二甲基苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 4-(4-氯-3-甲基苯基)-N-((2-環丙基噻唑-4-基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶醯胺，
- 4-(4-氯-3-甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺，
- 4-(3,4-二甲基苯基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)吡啶醯胺，
- 5-對-甲苯基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(3-氯-4-甲基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(3-氯-4-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-乙基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

- 5-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-3-氟苯基)-N-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氟基苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯苯基)-N-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，
- 5-(3,4-二氟苯基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯苯基)-N-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，
- 6-環丁氧基-5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺
- 5-(4-氯-3-氟苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-環丁氧基-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 6-(環丙基甲氧基)-5-(3,4-二氟苯基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，
- 5-(3,4-二氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯-3-甲基苯基)-6-(2-甲氧基乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

5-(3,4-二氟苯基)-*N*-((3-甲氧基異噁唑-5-基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)菸鹼醯胺，

5-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-*N*-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，

5-(4-氯苯基)-6-環丁氧基-*N*-(吡啶-2-基甲基)菸鹼醯胺，

5-(4-氯苯基)-6-(2-羥基乙氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

(*R*)-5-(4-氯苯基)-6-(四氫呋喃-3-基氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，

(*SR*)-5-(4-氯苯基)-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-*N*-((3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)菸鹼醯胺，及

(*RS*)-5-(4-氯-苯基)-6-[1-(四氫-呋喃-3-基)甲氧基]-*N*-(3-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-菸鹼醯胺，

或其醫藥上可接受之鹽。

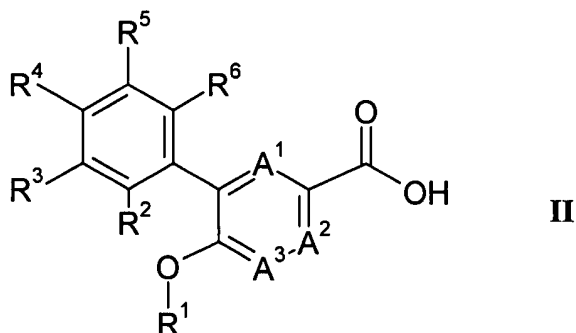
13. 如請求項1或2之式I化合物，其用作藥劑。

14. 如請求項1或2之式I化合物，其用於治療及/或預防動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高β-脂蛋白血症、低α-脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後

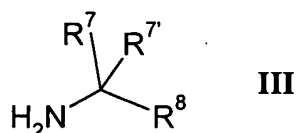
再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。

15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之式I化合物及醫藥上可接受之載劑及/或佐劑。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其用於治療及/或預防可用HDL-膽固醇提升劑治療之疾病，尤其動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症。
17. 一種如請求項1至12中任一項之式I化合物之用途，其用以製備用於治療及/或預防可用HDL-膽固醇提升劑治療之疾病的藥劑。
18. 一種如請求項1至12中任一項之式I化合物之用途，其用以製備用於治療及/或預防以下之藥劑：動脈粥樣硬化、外周血管病、血脂異常、高 $\beta$ -脂蛋白血症、低 $\alpha$ -脂蛋白血症、高膽固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高膽固醇血症、心血管疾病，如心絞痛、缺血、心肌缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管成形術後再狹窄、高血壓，及糖尿病、肥胖症或內毒素血症之血管性併發症，尤其用於治療及/或預防血脂異常、動脈粥樣硬化及心血管疾病。

19. 一種製造如請求項1至12中任一項之式I化合物的方法，  
該方法包含使下式之化合物



其中  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$  及  $R^1$  至  $R^6$  係如請求項1中所定義，與下式之胺



其中  $R^7$ 、 $R^{7'}$  及  $R^8$  係如請求項1中所定義，由偶合劑之助在鹼性條件下偶合

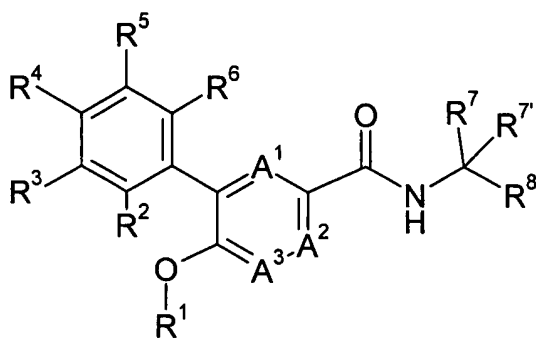
及若需要，將所得式I化合物轉化成其醫藥上可接受之鹽。

## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I