



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200922932

(43)公開日：中華民國98(2009)年6月1日

(21)申請案號：097140442

(22)申請日：中華民國97(2008)年10月22日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/02 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/10/30

日本

2007-281601

2007/12/27

日本

2007-336157

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

日本

(72)發明人：住田卓美 SUMIDA, TAKUMI；田房不二男 TABUSA, FUJIO；關口和生 SEKIGUCHI, KAZUO；兒玉健志 KODAMA, TAKESHI；安村貢一 YASUMURA, KOICHI；小島裕 KOJIMA, YUTAKA；本山晶章 MOTOYAMA, MASAOKI；宮嶋啟介 MIYAJIMA, KEISUKE；吉田憲司 YOSHIDA, KENJI；菅慶三 KAN, KEIZO；坂元誠 SAKAMOTO, MAKOTO；高須英樹 TAKASU, HIDEKI；中川崇 NAKAGAWA, TAKASHI；大井直人 OHI, NAOTO；原田康男 HARADA, YASUO；橋本典和 HASHIMOTO, NORIKAZU；松山弘典 MATSUYAMA, HIRONORI；飯田正俊 IIDA, MASATOSHI；藤田繁和 FUJITA, SHIGEKAZU；福島多惠 FUKUSHIMA, TAE

(72)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 369 頁

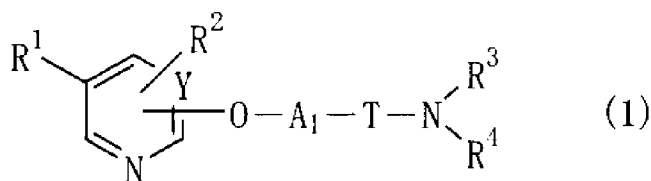
(54)名稱

雜環化合物及其藥學組成物

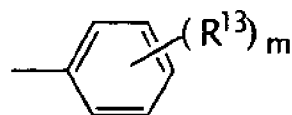
HETEROCYCLIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(57)摘要

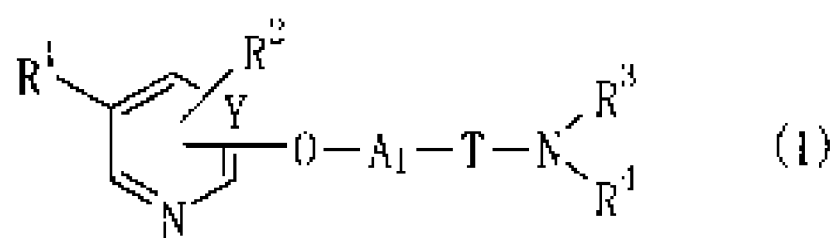
本發明提供以通式(1)表示的雜環化合物：



其中， R^1 係基團 R^5-Z_1 -等等， Z_1 是低級烷撐(alkylene)基團等等，而 R^5 係由以下通式表示之基團：



其中， R^{13} 係氫原子等等， m 係從1至5之整數； R^2 係氫原子； Y 係CH或N； A_1 係擇自於由吡啶二基基團所構成之群組之雜環之環，其中該雜環之環可具有至少一種取代基； T 係基團-CO-等等； R^3 係氫原子等等； R^4 係任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷基基團等等； R^3 與 R^4 和其等鍵結之氮原子，可彼此結合而形成5至10員飽和雜環之環，其中該雜環之環可具有至少一個取代基。本發明之雜環化合物在抑制膠原蛋白的產生和/或治療腫瘤上具有極佳的效力。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200922932

(43)公開日：中華民國98(2009)年6月1日

(21)申請案號：097140442

(22)申請日：中華民國97(2008)年10月22日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

C07D401/02 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/4427 (2006.01)

(30)優先權主張：2007/10/30

日本

2007-281601

2007/12/27

日本

2007-336157

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

日本

(72)發明人：住田卓美 SUMIDA, TAKUMI；田房不二男 TABUSA, FUJIO；關口和生 SEKIGUCHI, KAZUO；兒玉健志 KODAMA, TAKESHI；安村貢一 YASUMURA, KOICHI；小島裕 KOJIMA, YUTAKA；本山晶章 MOTOYAMA, MASAOKI；宮嶋啟介 MIYAJIMA, KEISUKE；吉田憲司 YOSHIDA, KENJI；菅慶三 KAN, KEIZO；坂元誠 SAKAMOTO, MAKOTO；高須英樹 TAKASU, HIDEKI；中川崇 NAKAGAWA, TAKASHI；大井直人 OHI, NAOTO；原田康男 HARADA, YASUO；橋本典和 HASHIMOTO, NORIKAZU；松山弘典 MATSUYAMA, HIRONORI；飯田正俊 IIDA, MASATOSHI；藤田繁和 FUJITA, SHIGEKAZU；福島多惠 FUKUSHIMA, TAE

(72)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 369 頁

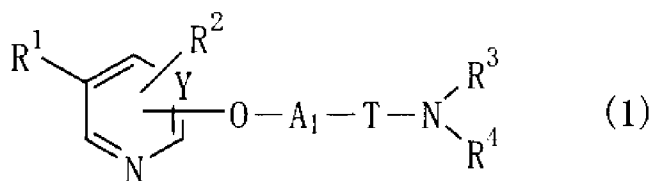
(54)名稱

雜環化合物及其藥學組成物

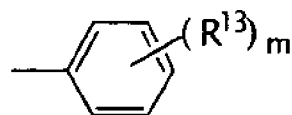
HETEROCYCLIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF

(57)摘要

本發明提供以通式(1)表示的雜環化合物：



其中， R^1 係基團 R^5-Z_1 -等等， Z_1 是低級烷撐(alkylene)基團等等，而 R^5 係由以下通式表示之基團：



其中， R^{13} 係氫原子等等， m 係從1至5之整數； R^2 係氫原子； Y 係CH或N； A_1 係擇自於由吡啶二基基團所構成之群組之雜環之環，其中該雜環之環可具有至少一種取代基； T 係基團-CO-等等； R^3 係氫原子等等； R^4 係任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷基基團等等； R^3 與 R^4 和其等鍵結之氮原子，可彼此結合而形成5至10員飽和雜環之環，其中該雜環之環可具有至少一個取代基。本發明之雜環化合物在抑制膠原蛋白的產生和/或治療腫瘤上具有極佳的效力。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明有關雜環化合物以及其藥學組成物。

5 【先前技術】

發明背景

目前，假如稀有疾病亦包括在內的話，據說稱作纖維化之疾病包括130種或更多之疾病。此纖維化之代表性之例子包括肺纖維化、肝纖維化以及腎絲球硬化症。

10 通常，肺纖維化指的是一群與因肺泡區域復原產生之損害，而導致肺功能喪失相關的疾病，其係由以下現象所引起，肺泡結構因感染反應而受到破壞，結果發生纖維母細胞生長且主要由膠原蛋白構成的細胞外基質過度增加，以致肺變硬。

15 此外，肝纖維化指的是與肝之纖維化相關之病理狀態，其係因以下現象所引起，肝細胞因諸如慢性病毒性肝炎或酒精性肝炎之各種肝病而壞死，之後細胞外基質增加用以補充壞死的部分，導致肝如此的纖維化。此病理狀況最後導致肝硬化，於其中整個肝纖維收縮且變硬。

20 為了阻止前述之肝纖維化，已有使用諸如青黴胺或魯非羅尼 (Lufironil) 之藥物。已知青黴胺為用於治療Wilkinson's疾病之藥物。該疾病是由於銅代謝不正常，使得銅累積於肝中而逐漸養成。已有魯非羅尼用作為脯胺酸羥化酶抑制劑之用途的相關研究。

然而，考慮到其等之副作用與效力，前述之藥物在預防肝纖維化方面作用不足。因此，事實上至目前為止，並沒有治療劑，亦沒有方法已被建立出能有效地用來治療包括作為代表性例子之肝纖維化之纖維化疾病。明確地抑制發展成纖維化之過程之方法，已變成研究領域所注意的焦點。

如上所述，已知在肺組織或肝組織中纖維化之發展過程期間，會發生主要由膠原蛋白構成的細胞外基質之過度增加。此外，亦已知肝細胞中此一細胞外基質之增加，主要發生在竇壁狄氏間隙(Disse's space)，以及Ito細胞(其係肝中之間質細胞)係產生此細胞外基質之主要來源。

據此，為了阻止肝、肺或其它器官中纖維化之發生，阻止細胞外基質(即，膠原蛋白)過度的增加係很重要的。

專利文件1與2揭示，某類的吡啶衍生物具有阻止膠原蛋白產生之作用，因此對纖維化有效。專利文件3揭示，某類的苯衍生物具有抑制膠原蛋白產生之作用，因此對纖維化有效。

然而，仍繼續存在著發展一種能以高度安全之方法，在具有少副作用之情況下，抑制膠原蛋白之產生效果更佳之化合物之需求。

在1940時，氮芥係世界上第一個在臨床上用作用為抗癌之藥物。自此之後，在癌症治療之領域中已發展出各種抗癌藥物。例如，實際上已有使用5-氟尿嘧啶以及類似的抗代謝物、阿黴素(adriamycin)以及類似的抗腫瘤抗生素、

順鉑以及類似的順鉑錯合物、硫酸長春地辛(vindesine)以及類似的植物來源的抗癌劑等等。

然而，此等抗癌劑對健康細胞亦會展現細胞毒性，且時常導致消化系統病症、骨髓抑制、掉髮以及相似嚴重的副作用。由於此等副作用，其等之使用受到限制，以及其等之治療作用本身常常僅部分有效且期效短。

雖然已有嘗試去發展可取代此等已知的抗癌劑之各種企圖，但迄今為止還未獲得有令人滿意的結果。

專利文件1：JP-A-2002507601

10 專利文件2：JP-A-200189450

專利文件3：JP-A-200189412

【發明內容】

發明概要

本發明欲解決的問題

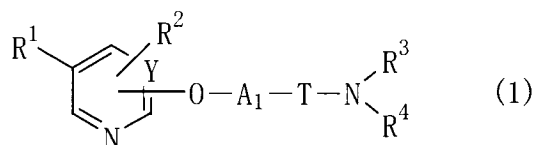
15 本發明之目的係提供一種新穎的化合物，其在抑制膠原蛋白之產生上具有更優越的作用，以及其會展現諸如預防與治療惡性腫瘤之腫瘤治療作用。

解決此等問題之方法

20 朝達到上述目標密集研究之結果，本發明人已發現，由以下通式(1)表示之雜環化合物與其鹽類，在抑制膠原蛋白之產生上具有優越的作用，且可用作為預防與治療諸如肺纖維化、肝纖維化、腎絲球硬化等等之纖維化之藥學組成物。本發明人已另外發現，由以下通式(1)表示之化合物與其鹽類會展現抗腫瘤作用。以此等發現為基礎，本發明

已經完成。

本發明提供一種以通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類：



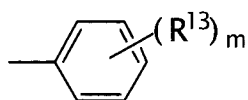
5 其中 R^1 是基團 $\text{R}^5\text{-Z}_1\text{-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-B-N(R}^6\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-N(R}^6\text{)-B-}$ 、
基團 $\text{R}^5\text{-N(R}^7\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-N(R}^8\text{)-CO-N(R}^9\text{)-}$ 、基團
 $\text{R}^5\text{-N(R}^{10}\text{)-CS-N(R}^{11}\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-SO}_2\text{-N(R}^{12}\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-CO-B}_1\text{-}$ 、
基團 $\text{R}^5\text{-B}_2\text{-CO-N(R}^{12a}\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-B}_9\text{-SO}_2\text{-N(R}^{47}\text{)-}$ 、基團
 $\text{R}^5\text{-O-B}_{10}\text{-SO}_2\text{-N(R}^{48}\text{)-}$ 或由以下通式表示之基團：



10 其中 Z_1 係低級烷撐(alkylene)基團或低級烯撐(alkenylene)基團：

R^5 係具有1至4個氮原子、氧原子或硫原子之5至15員單
環、二環或三環飽和或不飽和雜環基團(其中該雜環之環可
15 被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代：側氧基
團；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；
任擇地被一或多個鹵素原子取代的低級烷基基團；鹵素原
子；低級烷磺醯基基團；苯環上任擇地被一或多個任擇地
鹵基化低級烷基基團取代之苯基基團；低級烷硫基團；吡
20 咯基基團；苯甲醯基基團；低級烷醯基基團；低級烷氧羰
基基團；低級烷撐二氧基基團；吡啶基基團；以及胺基基
團，其可具有至少一個擇自於由下列所構成之群組之取代

- 基：低級烷基基團以及低級烷醯基基團)、任擇地鹵基化的低級烷基基團、環烷基基團、萘環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基之萘基基團：低級烷基基團、鹵素原子以及胺基基團(其任擇地被至少一個擇自於由
- 5 下列所構成之群組之取代基取代：低級烷基基團以及低級烷醯基基團)、或以下列通式表示之基團：



- 其中 R^{13} 係氫原子、羥基基團、羧基基團、鹵素原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團、任擇地
- 10 被一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團取代之低級烷氧基基團、低級烷醯氧基基團、低級烷氧羰基基團、低級烷氧羰基基團被取代的低級烷基基團、氰基基團、苯基基團、硝基基團、低級烷醯胺基基團、低級烷撐二氧基基團、苯氧基基團、任擇地被一或多個低級烷基基團取代之吡啶基
- 15 基團、噁唑基基團或吡咯基基團：

m 係1至5之整數，當 m 係2至5中之任一個時，該2至5個 R^{13} 可為相同或相異的；

R^{47} 與 R^{48} 係氫原子或低級烷基基團；

- R^6 係氫原子、任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代
- 20 的低級烷基基團、低級烷醯基基團、低級烷磺醯基基團或苯基低級烷基基團：

B 係基團-CO-或低級烷撐基團：

R^7 係氫原子或低級烷基基團：

R^8 、 R^9 、 R^{10} 與 R^{11} 係氫原子或低級烷基基團：

R^{12} 與 R^{12a} 係氫原子或低級烷基基團：

B_1 與 B_3 係低級烷撐基團：

5 n 係 0 或 1：

B_2 係低級烯撐基團：

B_9 係低級烷撐基團或低級烯撐基團：

B_{10} 係低級烷撐基團：

R^2 係氫原子或低級烷基基團：

10 Y 係 CH 或 N：

A_1 係擇自於由吡啶二基基團與吡啶二基基團所構成之群組之雜環之環，其中該雜環之環可具有至少一種取代基：

T 係基團 $-N(R^{14})-B_4-CO-$ 、基團 $-B_5-CO-$ 或基團 $-CO-$ ：

15 R^{14} 係氫原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團、環烷基基團、環烷羰基基團、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷醯基基團、低級烯基基團、任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基取代的低級烷醯基基團或低級烷磺醯基基團：

20 B_4 係低級烷撐基團：

B_5 係低級烯撐基團或任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷撐基團：

R^3 係氫原子或烷基基團(該烷基基團可被一或多個苯基基團或胺基基團(任擇地被一或多個低級烷基基團取代))

取代)：

- R^4 係(4-1)任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷基基團；(4-2)任擇地被至少一個擇自於由羥基基團與低級烷基基團所構成之群組之取代基取代之環烷基基團；(4-3)苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基基團：低級烷基基團；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；鹵素原子；任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基低級烷氧基基團；羥基基團被取代的低級烷基基團；苯基低級烷基基團；低級炔基基團；任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷磺醯基基團取代之胺基基團；低級烷硫基基團；環烷基基團；苯硫基基團；金剛烷基基團；苯環上任擇地被一或多個鹵素原子取代之苯胺基基團；低級烷氧羰基基團；吡咯烷環上任擇地被一或多個側氧基團取代之吡咯烷基基團；低級烷醯胺基基團；氰基基團；以及苯氧基基團；(4-4)苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基低級烷基基團：鹵素原子；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；低級烷基基團；以及任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷氧基低級烷基基團取代之四唑基基團；(4-5)低級烷氧羰基被取代的低級烷基基團；(4-6)1,2,3,4-四氫喹啉基基團，其在該四氫喹啉環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基：側氧基團、低級烷氧基基團以及低級烷撐二氧基基團；(4-7)環烷基低級烷基基團；(4-8)吡啶基低級烷基基團；(4-9)任擇地被至少一

個擇自於由下列所構成之群組之取代基取代之胺基基團取
 代的低級烷基基團：低級烷基基團以及低級烷醯基基團；
 (4-10)吡咯烷基低級烷基基團；(4-11)苯基低級烯基基團；
 (4-12)苯環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之苯胺
 5 羰基低級烷基基團；(4-13)吡啶基基團；(4-14)哌嗪基低級
 烷基基團，其在該哌嗪環上可具有擇自於由下列所構成之
 群組之基團作為取代基：低級烷基基團以及苯基低級烷基
 基團(該苯環上任擇地被一或多個低級烷撐二氧基基團取
 代)；(4-15)任擇地被一或多個低級烷基基團取代之脒基低
 10 級烷基基團；(4-16)芴基基團；(4-17)呋唑環上任擇地被一
 或多個低級烷基基團取代之呋唑基基團；(4-18)氰基被取代
 的低級烷基基團；或(4-19) 2,3-二氫苯並[d]咪唑[2,1-b]噻唑
 基基團：

R^3 與 R^4 與其等鍵結之氮原子，可直接彼此結合或透過
 15 氮原子或硫原子結合而形成5至10員飽和或不飽和雜環之
 環或以下列通式表示之基團：



此時該飽和雜環之環可具有至少一個取代基。

於 R^3 與 R^4 所形成之雜環之環上形成之取代基之例子
 20 包括以下(1)至(32)所述之基團：

(1) 具有1至2個苯基基團之低級烷基基團，其在該苯
 環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基：
 氰基基團、硝基基團、鹵素原子、低級烷基基團(任擇地被

一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團取代)、低級烷氧基基團(任擇地被一或多個鹵素原子或環烷基基團取代)、羥基基團、胺磺醯基基團(任擇地被一或多個低級烷基基團取代)、
 5 低級烷胺基羰基基團、四唑基基團(任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷氧基基團取代)、低級炔基基團、低級烷磺醯基基團、低級烷磺醯胺基基團、1,2,4-三唑基基團、咪唑基基團、哌啶基基團、噻二唑基基團以及低級烷撐二氧基基團(任擇地被一或多個鹵素原子取代)，包括；

(2) 吡啶基低級烷基基團，其在該吡啶環上可具有1至
 10 3個擇自於由下列所構成之群組之取代基：羥基基團、低級烷基基團(任擇地被一或多個羥基基團取代)、鹵素原子、低級烷氧基基團以及氰基基團；

(3) 吡咯基低級烷基基團，其在該吡咯環上可具有1至3個作為取代基之低級烷基基團；

15 (4) 苯環上任擇地被至少一個擇自於由下列所構成之群組之取代基取代之苯醯基基團：氰基基團、低級烷氧基基團以及胺基基團(任擇地被一或多個低級烷磺醯基基團取代)；

(5) 嘧啶基基團；

20 (6) 吡嗪基基團；

(7) 任擇地被一或多個低級烷基基團取代之吡啶基基團(其中該低級烷基基團可被一或多個鹵素原子取代)；

(8) 低級烷氧羰基基團；

(9) 低級烷基基團，其可具有至少一個擇自於由羥基

基團以及鹵素原子所構成之群組之取代基；

(10) 苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基基團：鹵素原子、低級烷基基團(任擇地被一或多個鹵素原子取代)以及氰基基團；

5 (11) 苯氧基基團，其可具有低級烷氧基基團(其上任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團)；

(12) 基團 $-(B_6CO)_t-N(R^{15})R^{16}$ (其中 B_6 係低級烷撐基團。 T 為0或1。 R^{15} 與 R^{16} 可為相同或相異的，代表氫原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷醯基基團、低級
10 烷基基團、苯環上任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代之苯基低級烷基基團、苯環上任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代之苯基基團或吡啶基基團。 R^{15} 與 R^{16} 和其等鍵結之氮原子，可藉由直接彼此結合，或透過氮原子或氧原子結合而形成6員飽和雜環之環，其中該雜環之環可被1至3個
15 低級烷基基團取代)；

(13) 喹啉基低級烷基基團；

(14) 噻唑基低級烷基基團，其在該噻唑環上可具有作為取代基之苯基基團(該苯基基團之苯環上可被至少一個低級烷基基團(任擇地被一或多個鹵素原子取代)取代)；

20 (15) 苯並咪唑基低級烷基基團，其在該苯並咪唑環上可具有1至3個作為取代基之低級烷基基團；

(16) 1,2,4-噁二唑基低級烷基基團，其在該1,2,4-噁二唑環上可具有作為取代基之側氧基團；

(17) 環烷基低級烷基基團；

(18) 四氫吡喃基基團；

(19) 噻吩環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之噻吩基低級烷基基團；

(20) 羥基基團；

5 (21) 咪唑基低級烷基基團，其在該咪唑環上可具有1至3個擇自於由低級烷基基團以及鹵素原子所構成之群組之取代基；

(22) 苯並噻吩基基團；

10 (23) 四氫喹啉環上任擇地被一或多個側氧基團取代之1,2,3,4-四氫喹啉基基團；

(24) 異噁唑基低級烷基基團，其在該異噁唑環上可具有1至3個作為取代基之低級烷基基團；

(25) 咪唑[2,1-b]噻唑基低級烷基基團；

15 (26) 3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁嗪環上任擇地被一或多個作為取代基之低級烷基基團取代之3,4-二氫-2H-苯並[1,4]噁嗪基低級烷基基團；

(27) 吡唑基低級烷基基團，其在該吡唑環上可具有1至3個擇自於由低級烷基基團以及鹵素原子所構成之群組之取代基；

20 (28) 二氫吡啶基低級烷基基團，其在該二氫吡啶環上可具有作為取代基之側氧基團；

(29) 嗎啉低級烷基基團；

(30) 苯環上任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代之苯基低級烯基基團；

(31) 吡啶羥基基團；以及

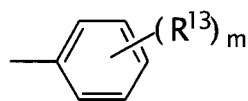
(32) *N*-氧化物基團。

該雜環之環可具有1至3個於以上(1)至(32)中所提及之取代基。該雜環之環上之此等取代基可為相同或相異的。

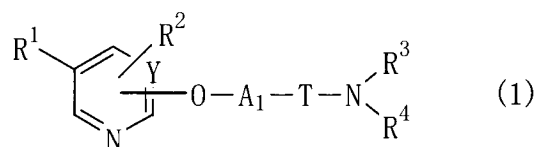
5 較佳地， R^3 與 R^4 和其等鍵結之氮原子，直接彼此結合或透過氮原子或硫原子結合而形成5至10員飽和或不飽和雜環之環，其中該飽和雜環之環係可具有至少一個取代基之哌啶環，或可具有至少一個取代基之哌嗪環。

亦佳地， R^3 與 R^4 形成5至10員飽和雜環之環，且和其等
10 鍵結之氮原子直接彼此結合，或透過氮原子或硫原子結合，其中該飽和雜環之環具有一個苯甲基基團，而該苯甲基基團具有任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；或任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團。

亦佳地， R^1 係基團 $R^5-SO_2-N(R^{12})-$ 或基團 $R^5-B-N(R^6)-$ ，
15 其中 R^5 代表以下所示之基團：



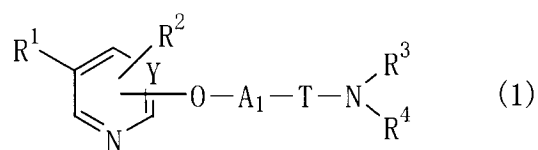
此時 m 、 B 、 R^{13} 、 R^{12} 與 R^6 之定義如上。本發明提供一種藥學組成物，其包含以通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類：



20 該藥學組成物較佳地用於預防或治療纖維化。

該藥學組成物亦較佳地用於預防或治療腫瘤。

本發明亦提供以通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類：



可其用作為藥學組成物。

本發明亦提供一種以上述通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類，於產生藥學組成物之用途。

本發明進一步提供一種用於預防和/或治療纖維化和/或腫瘤之方法，包含對病人投與一有效量之以上述通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類。

本發明說明書中所揭露之基團如下：

該低級烷撐基團之例子包括具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷撐基團，諸如甲撐、乙撐、三甲撐、2-甲基三甲撐、2,2-二甲基乙撐、2,2-二甲基三甲撐、1-甲基三甲撐、甲基甲撐、乙基甲撐、四甲撐、五甲撐以及六甲撐基團。

該低級烯撐(alkenylene)基團之例子包括具有2至6個碳原子(其具有1至3個雙鍵)之線性或分枝的烯撐基團，諸如乙烯撐、1-丙烯撐、1-甲基-1-丙烯撐、2-甲基-1-丙烯撐、2-丙烯撐、2-丁烯撐、1-丁烯撐、3-丁烯撐、2-戊烯撐、1-戊烯撐、3-戊烯撐、4-戊烯撐、1,3-丁二烯撐、1,3-戊二烯撐、2-戊-4-炔撐、2-己烯撐、1-己烯撐、5-己烯撐、3-己烯撐、4-己烯撐、3,3-二甲基-1-丙烯撐、2-乙基-1-丙烯撐、1,3,5-己三烯撐、1,3-己二烯撐以及1,4-己二烯撐基團。

具有1至4個氮原子、氧原子或硫原子之5至15員單環、二環或三環飽和或不飽和雜環基團之例子，包括吡咯烷

基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、吡啶基、1,2,5,6-四氫吡啶基、1,2,4-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,5-三唑基、噻唑烷基、1,2,3,4-四唑基、噻吩基、喹啉基、1,4-二氫喹啉基、苯並噻唑基、吡唑基、嘧啶基、pyridazyl、2H-吡咯基、吡咯基、

5 1,3,4-噁二唑基、四氫吡喃基、四氫呋喃基、呋喃基、喹諾酮、3,4-二氫喹諾酮、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、苯並咪唑基、苯並噁唑基、咪唑烷基、異喹啉基、喹唑烷基(quinazolidinyl)、

10 喹噁啉基、噌啉基、酞嗪基、呋唑基、吡啶基、苯并二氫吡喃基、異吲哚啉基、異苯并二氫吡喃基、吡唑基、咪唑基、吡唑烷基、吩噻嗪基、苯並呋喃基、2,3-二氫苯並[b]呋喃基、苯並噻吩基、phenoxatiynyl、吩噁烷基

(phenoxadiny)l、4H-色烯基、1H-吲唑基、吩嗪基、咕嗪基、噻蒾基、2-咪唑啉基、2-吡咯啉基、呋喃基、噁唑基、異噁

15 唑基、異噁唑烷基、噻唑基、異噻唑基、吡喃基、2-噻唑啉基、2-吡唑啉基、奎寧環基、1,4-苯並噁烷基(benzoxadiny)l、3,4,-二氫-2H-1,4-苯並噁烷基、3,4-二氫-2H-1,4-苯並噻嗪基、1,4-苯並噻嗪基、1,2,3,4-四氫喹噁啉基、1,3-二硫雜-2,4-二氫茶基、菲啶基、1,4-二硫雜茶基、

20 二苯並[b,e]氮雜卓(dibenz[b,e]azepine)、6,11-二氫-5H-二苯並[b,e]氮雜卓以及咪唑[2,1-b]噻唑基基團。

鹵素原子之例子為氟原子、氯原子、溴原子以及碘原子。

該低級烷基基團之例子包括具有1至6個碳原子之線性

或分枝的烷基基團，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、2,2-二甲丙基、1-乙丙基、丁基、異丁基、叔-丁基、異戊基、戊基以及己基基團。

該任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團之例子包括，具有1至6個碳原子(其可具有1至3個鹵素原子作為取代基)之線性或分枝的烷基基團。除了以上所述之低級烷基基團外，其等明確之例子還包括三氟甲基、三氯甲基、氯甲基、溴甲基、氟甲基、碘甲基、二氟甲基、二溴甲基、二氯甲基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、4,4,4-三氯丁基、4-氟丁基、5-氯戊基、3-氯基-2-甲丙基、5-溴己基以及5,6-二溴己基基團。

該低級烷氧基基團之例子包括具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基以及己氧基基團。

該任擇地被一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團取代之低級烷氧基基團之例子，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基、己氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、氟甲氧基、碘甲氧基、二氟甲氧基、二溴甲氧基、2-氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氯丙氧基、2,3-二氯丙氧基、4,4,4-三氯丁氧基、4-氟丁氧基、5-氯戊氧基、3-氯基-2-甲丙氧基、6-溴己氧基、5,6-二氯己氧基、甲氧甲氧基、乙氧甲氧基、丙氧甲氧基、丁氧甲氧基、叔-丁氧甲氧基、戊氧甲氧基、己氧甲氧基、1-甲氧乙氧基、2-甲氧乙氧基、

1-乙氧乙氧基、2-乙氧乙氧基、2-丙氧乙氧基、1-甲氧丙氧基、2-甲氧丙氧基、3-乙氧丙氧基、4-甲氧丁氧基、4-乙氧丁氧基、5-甲氧戊氧基、3-異丙氧丙氧基、6-甲氧己氧基以及6-乙氧己氧基基團。換句話說，該任擇地被一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團取代之低級烷氧基基團，係具有1至6個碳原子(其可具有1至3個擇自於由鹵素原子以及具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團所構成之群組之取代基)之線性或分枝的烷氧基基團。

該任擇地被一或多個低級烷基基團取代之低級烷基基團之例子，包括具有1至6個碳原子(任擇地被一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團取代)之線性或分枝的烷基基團。其等明確之例子，除了以上所述之低級烷基基團外，還包括甲氧甲基、1-乙氧乙基、2-甲氧乙基、2-丙氧乙基、3-異丙氧丙基、4-丁氧丁基、5-戊氧戊基、6-己氧己基、1,1-二甲基-2-甲氧乙基、2-甲基-3-乙氧丙基以及3-甲氧丙基基團。

該低級烷醯基(alkanoyl)基團之例子包括具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷醯基基團，諸如甲醯基基團、乙醯基基團、丙醯基基團、丁醯基基團、異丁醯基基團、戊醯基基團、叔-丁羰基以及己醯基基團。

該低級烷磺醯基基團之例子包括具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷磺醯基基團，諸如甲基磺醯基基團、乙基磺醯基基團、丙基磺醯基基團、異丙基磺醯基基團、丁基磺醯基基團、叔-丁基磺醯基基團、戊基磺醯基基團以及己

基磺醯基基團。

苯基低級烷基基團之例子包括其中烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之苯烷基基團，諸如苯甲基基團、2-苯乙基基團、1-苯乙基基團、3-苯丙基基團、4-苯丁基基團、5-苯戊基基團、6-苯己基基團、1,1-二甲基-2-苯乙基基團以及2-甲基-3-苯丙基基團。

該以 A_1 表示之吡啶二基基團之例子為吡啶-(1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、2,7-、3,4-、3,5-、3,6-、3,7-、4,5-、4,6-、4,7-、5,6-、5,7-或6,7-)二基基團。

該以 A_1 表示之吡啶二基基團之例子為吡啶-(1,2-、1,3-、1,4-、1,5-、1,6-、1,7-、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、2,7-、3,4-、3,5-、3,6-、3,7-、4,5-、4,6-、4,7-、5,6-、5,7-或6,7-)二基基團。

該以 A_1 表示之雜環之環上之取代基之例子，包括側氧基團、甲基、乙基、丙基、異丙基、2,2-二甲丙基、1-乙丙基、丁基、異丁基、叔-丁基、異戊基、戊基、己基、甲氧甲基、1-乙氧乙基、2-甲氧乙基、2-丙氧乙基、3-異丙氧丙基、4-丁氧丁基、5-戊氧戊基、6-己氧己基、1,1-二甲基-2-甲氧乙基、2-甲基-3-乙氧丙基以及3-甲氧丙基基團。換句話說，該以 A_1 表示之雜環之環上之取代基為側氧基團或具有1至6個碳原子(其可具有1至3個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團)之線性或分枝的烷基。該雜環之環可具有1至4個此等取代基。當該雜環之環具有2或更多個取

代基時，其等可為相同或相異的。

該環烷基基團之例子包括具有3至16個碳原子之環烷基基團，諸如環丙基基團、環丁基基團、環戊基基團、環己基基團、環庚基基團、環辛基基團、環壬基基團、環癸基基團、
5 環十一基基團、環十二基基團、環十三基基團、環十四基基團、環十五基基團以及環十六基基團。

該環烷羰基基團之例子包括環烷基部分是具有3至16個碳原子之環烷基基團之環烷羰基基團，諸如環丙羰基基團、環丁羰基基團、環戊羰基基團、環己羰基基團、環庚羰基基團、
10 環辛羰基基團、環壬羰基基團、環癸羰基基團、環十一基羰基基團、環十二基羰基基團、環十三基羰基基團、環十四基羰基基團、環十五基羰基基團以及環十六基羰基基團。

該萘基基團之例子包括(1-或2-)萘基、1-甲基-(2-、3-、
15 4-、5-、6-、7-或8-)萘基、2-乙基-(1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)萘基、3-正-丙基-(1-、2-、4-、5-、6-、7-或8-)萘基、4-正-丁基-(1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-)萘基、4-甲基-(1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-)萘基、5-正-戊基-(1-、2-、3-、4-、6-、7-或8-)萘基、6-正-己基-(1-、2-、3-、4-、5-、7-或8-)萘基、
20 萘基、1,7-二甲基-(2-、3-、4-、5-、6-或8-)萘基、1,2,8-三甲基-(3-、4-、5-、6-或7-)萘基、1-二甲胺基-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)萘基、2-二甲胺基-(1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)萘基、3-甲胺基-(1-、2-、4-、5-、6-、7-或8-)萘基、5-胺基-(1-、2-、3-、4-、6-、7-或8-)萘基、5-二甲胺基-(1-、

2-、3-、4-、6-、7-或8-)萘基、4-(N-甲基-N-乙胺基)-(1-、
 2-、3-、5-、6-、7-或8-)萘基、1-甲基-2-二甲胺基-(3-、4-、
 5-、6-、7-或8-)萘基、1-氯基-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)
 萘基以及1-乙醯胺基-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)萘基基
 5 團。明確而言，此等萘基基團在該萘環上可具有1至3個擇
 自於由下列所構成之群組之取代基：具有1至6個碳原子之
 線性或分枝的烷基基團、鹵素原子以及可具有1或2個擇自
 於由下列所構成之群組之取代基之胺基基團：具有1至6個
 碳原子之線性或分枝的烷基基團以及具有1至6個碳原子之
 10 線性或分枝的烷醯基基團。

該任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷醯基基團
 之例子包括，具有2至6個碳原子(其可具有1至3個作為取代
 基之鹵素原子)之線性或分枝的烷醯基基團。除了以上所述
 之低級烷醯基基團之外，其明確的例子還包括2,2,2-三氟乙
 15 醯基、2,2,2-三氯乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、2-氟
 乙醯基、2-碘乙醯基、2,2-二氟乙醯基、2,2-二溴乙醯基、
 3,3,3-三氟丙醯基、3,3,3-三氯丙醯基、3-氯丙醯基、2,3-二
 氯丙醯基、4,4,4-三氯丁醯基、4-氟丁醯基、5-氯戊醯基、
 3-氯基-2-甲丙醯基、6-溴己醯基以及5,6-二溴己醯基基團。

20 該低級烯基基團之例子包括，具有2至6個碳原子(其具
 有1至3個雙鍵)之線性或分枝的烯基基團，諸如乙烯基、1-
 丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-丙烯基、2-
 丁烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、1-戊烯基、3-戊
 烯基、4-戊烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、2-戊烯-4-

炔基、2-己烯基、1-己烯基、5-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、3,3-二甲基-1-丙烯基、2-乙基-1-丙烯基、1,3,5-己三烯基、1,3-己二烯基以及1,4-己二烯基基團。

該任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基取代的低級烷醯基基團之例子，包括經胺基基團(其可具有1或2個作為取代基之具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團)取代之具有2至6個碳原子之線性或分枝的烷醯基基團，諸如胺乙醯基、2-胺丙醯基、3-胺丙醯基、4-胺丁醯基、5-胺戊醯基、6-胺己醯基、2,2-二甲基-3-胺丙醯基、2-甲基-3-胺丙醯基、甲基胺乙醯基、2-乙基胺丙醯基、3-丙基胺丙醯基、3-異丙基胺丙醯基、4-丁基胺丁醯基、5-戊基胺戊醯基、6-己基胺己醯基、二甲基胺乙醯基、3-二異丙基胺丙醯基、(N-乙基-N-丙胺基)乙醯基以及2-(N-甲基-N-己胺基)乙醯基基團。

該任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷撐基團之例子，包括具有1至6個碳原子(其可具有1至3個作為取代基之羥基基團)之線性或分枝的烷撐基團。除以上所述之低級烷撐基團之外，其等明確的例子還包括1-羥甲撐、1-羥乙撐、2-羥三甲撐、1-羥三甲撐、1-羥基-2-甲基三甲撐、1-羥基-2,2-二甲基三甲撐、3-羥基-1-甲基三甲撐、2-羥基-1-甲基三甲撐、1-羥甲基甲撐、羥甲基甲撐、2-羥甲基三甲撐、2-羥甲基-2-甲基三甲撐、(2-羥乙基)甲撐、(1-羥乙基)甲撐、2-羥四甲撐、1-羥四甲撐、3-羥五甲撐、2-羥五甲撐、1-羥五甲撐、3-羥六甲撐、2-羥六甲撐、1-羥六甲撐、1,2-二羥

三甲撐、2,2,4-三羥四甲撐、1,2,6-三羥六甲撐以及3,4,5-三羥五甲撐基團。

該烷基基團(任擇地被一或多個胺基基團(任擇地被苯基基團或低級烷基基團取代)取代)之例子,包括以上所述之

5 可具有1至3個,較佳地1個,苯基或胺基基團作為取代基之低級烷基基團。該胺基基團可具有1或2個如上所述之低級烷基基團。此等烷基基團(任擇地被一或多個胺基基團(任擇地被苯基基團或低級烷基基團取代)取代)之明確的例子,包括

10 甲基、乙基、丙基、異丙基、2,2-二甲丙基、1-乙丙基、丁基、異丁基、叔-丁基、異戊基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基、苯甲基、2-苯乙基、1-苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、5-苯戊基、6-苯己基、7-苯庚基、8-苯辛基、9-

15 苯壬基、10-苯癸基、11-苯十一烷基、12-苯十二烷基、13-苯十三烷基、14-苯十四烷基、15-苯十五烷基、16-苯十六烷基、17-苯十七烷基、18-苯十八烷基、19-苯十九烷基、20-苯二十烷基、1,1-二甲基-2-苯乙基、2-甲基-3-苯丙基、2-胺乙基、1-胺乙基、3-胺丙基、4-胺丁基、5-胺戊基、6-

20 胺己基、7-胺庚基、8-胺辛基、9-胺壬基、10-胺癸基、11-胺十一烷基、12-胺十二烷基、13-胺十三烷基、14-胺十四烷基、15-胺十五烷基、16-胺十六烷基、17-胺十七烷基、18-胺十八烷基、19-胺十九烷基、20-胺二十烷基、1,1-二甲基-2-胺乙基、2-甲基-3-胺丙基、N-甲胺基-甲基、2-(N-甲

胺基)乙基、3-(N-甲胺基)丙基、4-(N-乙胺基)苯甲基、5-(N-甲胺基)戊基、6-(N-丙胺基)己基、3-(N,N-二甲胺基)丙基以及3-(N,N-二乙胺基)丙基。

該任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷基基團之
 5 例子，包括具有1至6個碳原子(其可具有1至3個羥基基團作為取代基)之線性或分枝的烷基基團。除了以上所述之低級烷基基團之外，其明確的例子還包括羥甲基、2-羥乙基、1-羥乙基、3-羥丙基、2,3-二羥丙基、4-羥丁基、1,1-二甲基-2-羥乙基、5,5,4-三羥戊基、5-羥戊基、6-羥己基、1-羥
 10 異丙基以及2-甲基-3-羥丙基基團。

該任擇地被一或多個擇自於由羥基基團以及低級烷基基團所構成之群組之取代基取代之環烷基基團之例子，包括具有3至16個碳原子(其可具有1至3個擇自於由羥基基團以及具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團所構成之
 15 群組之取代基)之環烷基基團。除了以上所述之環烷基基團之外，其明確之例子還包括2-羥環丙基、3-羥環丁基、3-羥環戊基、2-羥環己基、4-羥環己基、3-羥環庚基、4-羥環辛基、5-羥環壬基、3-羥環癸基、4-羥環十一烷基、5-羥環十二烷基、6-羥環十三烷基、7-羥環十四烷基、6-羥環十五
 20 烷基、8-羥環十六烷基、2,4-二羥環己基、2,4,6-三羥環己基、1-甲環戊基、2-乙環丙基、3-正-丙環丁基、2-正-丁環己基、4-正-戊環庚基、4-正-己環辛基、2,3-二甲環己基、2,3,4-三甲環己基以及2-甲基-4-羥環己基基團。

該任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基低級烷

氧基基團之例子，包括具有1至6個碳原子經胺基(其可具有1或2個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團)取代之線性或分枝的烷氧基基團，諸如胺甲氧基、2-胺乙氧基、1-胺乙氧基、3-胺丙氧基、4-胺丁氧基、5-胺戊氧基、6-胺己氧基、1,1-二甲基-2-胺乙氧基、2-甲基-3-胺丙氧基、甲基胺甲氧基、1-乙基胺乙氧基、2-丙基胺乙氧基、3-異丙基胺丙氧基、4-丁基胺丁氧基、5-戊基胺戊氧基、6-己基胺己氧基、二甲基胺甲氧基、2-二乙基胺乙氧基、2-二異丙基胺乙氧基、(N-乙基-N-丙胺基)甲氧基以及2-(N-甲基-N-己胺基)乙氧基基團。

該羥基基團取代的低級烷基基團之例子，包括具有1至6個碳原子(其具有1至3個羥基基團作為取代之)之線性或分枝的烷基基團，諸如羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、3-羥丙基、2,3-二羥丙基、4-羥丁基、1,1-二甲基-2-羥乙基、5,5,4-三羥戊基、5-羥戊基、6-羥己基、1-羥異丙基以及2-甲基-3-羥丙基基團。

該低級炔基基團之例子包括具有2至6個碳原子之線性或分枝的炔基基團，諸如乙炔、2-丙炔、2-丁炔、3-丁炔、1-甲基-2-丙炔、2-戊炔以及2-己炔基團。

該任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷磺醯基基團取代之胺基基團之例子，包括可具有1或2個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團或具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷磺醯基基團作為取代基之胺基基團，諸如胺基、甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、叔-丁

胺基、戊胺基、己胺基、二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、
 二丁胺基、二戊胺基、二己胺基、N-甲基-N-乙胺基、N-
 乙基-N-丙胺基、N-甲基-N-丁胺基、N-甲基-N-己胺基、甲
 磺醯基胺基、乙磺醯基胺基、丙磺醯基胺基、異丙磺醯基
 5 胺基、丁磺醯基胺基、叔-丁磺醯基胺基、戊磺醯基胺基、
 己磺醯基胺基、二甲磺醯基胺基、二乙基磺醯基胺基、二
 丙磺醯基胺基、二丁磺醯基胺基、二戊磺醯基胺基、二己
 磺醯基胺基、N-甲磺醯基-N-乙磺醯基胺基、N-乙磺醯基-N-
 丙磺醯基胺基、N-甲磺醯基-N-丁磺醯基胺基以及N-甲磺醯
 10 基-N-己磺醯基胺基基團。

該低級烷硫基基團之例子包括具有1至6個碳原子之線
 性或分枝的烷硫基基團，諸如甲硫基基團、乙硫基基團、
 丙硫基基團、異丙硫基基團、丁硫基基團、叔-丁硫基基團、
 戊硫基基團以及己硫基基團。

15 該苯環上任擇地被一或多個鹵素原子取代之苯胺基團
 之例子，包括苯環上可具有1至3個鹵素原子作為取代基之
 苯胺基團，諸如苯胺、2-氟苯胺、3-氟苯胺、4-氟苯胺、2-
 溴苯胺、3-溴苯胺、4-溴苯胺、2-碘苯胺、3-碘苯胺、4-碘
 苯胺、2,3-二溴苯胺、2,4-二碘苯胺、2,5-二氟苯胺、2,6-
 20 二氟苯胺、2,4,6-三氟苯胺、2,6-二氟苯胺、3,5-二氟苯胺、
 2,6-二氟苯胺、2-氟苯胺、3-氟苯胺、4-氟苯胺、2,3-二氟
 苯胺、2,4-二氟苯胺、2,5-二氟苯胺、3,4-二氟苯胺、2,6-
 二氟苯胺、3,5-二氟苯胺、2,4,6-三氟苯胺、2,4-二氟苯胺以
 及3,4-二氟苯胺基團。

該低級烷氧羰基基團之例子包括具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧羰基基團，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、叔-丁氧羰基、戊氧羰基以及己氧羰基基團。

- 5 該吡咯烷環上任擇地被一或多個側氧基團取代之吡咯烷基基團之例子，包括吡咯烷環上可具有1或2個側氧基團作為取代基之吡咯烷基基團，諸如(1-、2-或3-)吡咯烷基、2-側氧-(1-、3-、4-或5-)吡咯烷基、3-側氧-(1-、2-、4-或5-)吡咯烷基、2,3-二側氧-(1-、4-或5-)吡咯烷基以及2,5-側氧
- 10 -(1-、3-或4-)吡咯烷基基團。

該低級烷醯胺基基團之例子，包括具有2至6個碳原子之線性或分枝的烷醯胺基基團，諸如乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基、戊醯胺基、2-甲基丙醯胺基以及己醯胺基基團。

- 該苯環上任擇地經1至3個擇自於由下列所構成之群組
- 15 之基團取代之苯基基團：低級烷基基團；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；鹵素原子；任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基低級烷氧基基團；羥基基團取代的低級烷基基團；苯基低級烷基基團；低級炔基基團；任擇地被一或多個低級烷基或低級烷磺醯基基團取
- 20 代之胺基基團；低級烷硫基基團；環烷基基團；苯硫基基團；金剛烷基基團；苯環上任擇地被一或多個鹵素原子取代之苯胺基團；低級烷氧羰基基團；吡咯烷環上任擇地被一或多個側氧基團取代之吡咯烷基基團；低級烷醯胺基基團；氰基基團；以及苯氧基基團，之例子，包括苯環上任

擇地經1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基基團：具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團；具有1至6個碳原子(其可具有1至3個鹵素原子)之線性或分枝的烷氧基基團；鹵素原子；胺烷氧基基團，其烷氧基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團，且其可具有1或2個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團作為取代基；具有1至6個碳原子(其可具有1至3個羥基基團作為取代基)之線性或分枝的烷基基團；苯烷基基團，其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團；具有2至6個碳原子之線性或分枝的炔基基團；任擇地被1或2個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基或烷磺基基團取代之胺基基團；具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷硫基基團；具有3至16個碳原子之環烷基基團；苯硫基基團；金剛烷基基團；苯環上任擇地被1至3個鹵素原子取代之苯胺基團；具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧羰基基團；吡咯烷基基團，其在該吡咯烷環上可具有1或2個側氧基團作為取代基；胺基基團，其可具有1或2個具有2至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團；氰基基團；以及苯氧基基團，諸如苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、2-異丙基苯基、4-異丙基苯基、3-丁基苯基、4-戊基苯基、4-己基苯基、3,4-二甲基苯基、3,4-二乙基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4,5-三甲基苯基、2-甲氧苯基、3-甲氧苯基、4-甲氧苯基、2-乙氧苯基、3-乙氧苯基、4-乙氧苯基、

4-異丙氧苯基、3-丁氧苯基、4-戊氧苯基、4-己氧苯基、3,4-
 二甲氧苯基、3,4-二乙氧苯基、2,4-二甲氧苯基、2,5-二甲
 氧苯基、2,6-二甲氧苯基、3,4,5-三甲氧苯基、2-三氟甲氧
 苯基、3-三氟甲氧苯基、4-三氟甲氧苯基、2-(溴甲氧基)苯
 5 基、3-(2-氯乙氧基)苯基、4-(2,3-二氯丙氧基)苯基、4-(4-
 氟丁氧基)苯基、3-(5-氯戊氧基)苯基、4-(5-溴己氧基)苯
 基、4-(5,6-二溴己氧基)苯基、3,4-二(三氟甲氧基)苯基、3,4-
 二(4,4,4-三氯丁氧基)苯基、2,4-二(3-氯-2-甲氧丙基)苯基、
 2,5-二(3-氯丙氧基)苯基、2,6-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯基、
 10 3,4,5-三(三氟甲氧基)苯基、4-(2,2,2-三氯乙氧基)苯基、2-
 甲基-4-三氟甲氧基苯基、3-乙基-4-三氯甲氧基苯基、2-甲
 氧基-4-三氟甲氧基苯基、3-乙氧基-4-三氯甲氧基苯基、2-
 甲基-3-三氟甲氧基-4-三氯甲氧基苯基、2-苯氧苯基、3-苯
 氧苯基、4-苯氧苯基、2,3-二苯氧苯基、3,4-二苯氧苯基、
 15 2,6-二苯氧苯基、3,4,5-三苯氧苯基、2-甲基-4-苯氧苯基、
 3-乙基-4-苯氧苯基、2-甲氧基-4-苯氧苯基、3-乙氧基-4-苯
 氧苯基、2-甲基-3-苯氧基-4-三氟甲氧基苯基、2-氯苯基、
 3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-
 二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二氯苯基、
 20 2,4,6-三氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,5-二氟
 苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,6-
 二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯
 基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2,3-二溴苯基、2,4-
 二碘苯基、4-甲硫苯基、4-環己苯基、4-氯-2-苯胺苯基、2-(4-

氣苯胺)-5-乙氧羰基苯基、4-[2-(N,N-二乙胺基)乙氧基]苯基、4-(2-側氧-1-吡咯烷基)苯基、4-甲胺基苯基、4-甲基磺醯基胺苯基、4-(2-羥乙基)苯基、4-苯甲基苯基、4-乙炔苯基、4-苯硫基苯基、4-(1-金剛烷基)苯基、5-乙醯胺基-2-氯
 5 苯基、2-丙醯胺基苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基以及3,4,5-三氯苯基基團。

該任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代之低級烷基基團之例子，包括任擇地被一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團取代之具有1至6個碳原子之線性
 10 或分枝的烷基基團，諸如甲氧甲基、1-乙氧乙基、2-甲氧乙基、2-丙氧乙基、3-異丙氧丙基、4-丁氧丁基、5-戊氧戊基、6-己氧己基、1,1-二甲基-2-甲氧乙基、2-甲基-3-乙氧丙基以及3-甲氧丙基基團。

該任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷氧基基團
 15 取代之四唑基基團之例子，包括(1-或5-)四唑基、1-甲四唑-5-基、5-甲四唑-1-基、1-乙四唑-5-基、5-乙四唑-1-基、1-丙四唑-5-基、5-丙四唑-1-基、1-異丙四唑-5-基、5-異丙四唑-1-基、1-(2,2-二甲丙基)四唑-5-基、5-(2,2-二甲丙基)四唑-1-基、1-(1-乙丙基)四唑-5-基、5-(1-乙丙基)四唑-1-基、1-
 20 丁四唑-5-基、5-丁四唑-1-基、1-異丁四唑-5-基、5-異丁四唑-1-基、1-叔-丁四唑-5-基、5-叔-丁四唑-1-基、1-異戊四唑-5-基、5-異戊四唑-1-基、1-戊四唑-5-基、5-戊四唑-1-基、1-己四唑-5-基、5-己四唑-1-基、1-甲氧甲基四唑-5-基、5-甲氧甲基四唑-1-基、1-(1-乙氧乙基)四唑-5-基、5-(1-乙氧

乙基)四唑-1-基、1-(2-甲氧乙基)四唑-5-基、5-(2-甲氧乙基)四唑-1-基、1-(2-丙氧乙基)四唑-5-基、5-(2-丙氧乙基)四唑-1-基、1-(3-異丙氧丙基)四唑-5-基、5-(3-異丙氧丙基)四唑-1-基、1-(4-丁氧丁基)四唑-5-基、5-(4-丁氧丁基)四唑-1-基、1-(5-戊氧戊基)四唑-5-基、5-(5-戊氧戊基)四唑-1-基、1-(6-己氧己基)四唑-5-基、5-(6-己氧己基)四唑-1-基、1-(1,1-二甲基-2-甲氧乙基)四唑-5-基、5-(1,1-二甲基-2-甲氧乙基)四唑-1-基、1-(2-甲基-3-乙氧丙基)四唑-5-基、5-(2-甲基-3-乙氧丙基)四唑-1-基、1-(3-甲氧丙基)四唑-5-基、5-(3-甲氧丙基)四唑-1-基，以及可具有以上所述之低級烷基基團或低級烷氧低級烷基基團中之一者之類似的四唑基基團。

該苯環上任擇地經1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基低級烷基基團：鹵素原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團、低級烷基基團以及任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷氧低級烷基基團取代之四唑基基團，之例子，除了以上所述之苯基低級烷基基團外，還包括4-氯苯甲基、2-氯苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、2-(2-氟苯基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基、2-(4-氯苯基)乙基、3,4-二溴苯甲基、3,4-二碘苯甲基、2,4-二氟苯甲基、2,5-二氯苯甲基、2,6-二氯苯甲基、3,4,5-三氟苯甲基、3-(4-氯苯基)丙基、1-(2-溴苯基)乙基、4-(3-氟苯基)丁基、5-(4-碘苯基)戊基、6-(4-氯苯基)己基、1,1-二甲基-2-(3-氟苯基)乙基、2-甲基-3-(4-氯苯基)丙基、2-甲基苯甲基、2-(3-甲基苯基)乙基、3-(4-甲基苯基)丙基、1-(2-乙基苯基)

乙基、4-(3-乙基苯基)丁基、5-(4-乙基苯基)戊基、6-(4-異
 丙基苯基)己基、1,1-二甲基-2-(3-丁基苯基)乙基、2-甲基
 -3-(4-戊基苯基)丙基、4-己基苯甲基、3,4-二甲基苯甲基、
 3,4-二乙基苯甲基、2,4-二甲基苯甲基、2,5-二甲基苯甲基、
 5 2,6-二甲基苯甲基、3,4,5-三甲基苯甲基、2-甲氧苯甲基、
 2-(2-甲氧苯基)乙基、2-(3-甲氧苯基)乙基、2-(4-甲氧苯基)
 乙基、4-甲氧苯甲基、1-(2-乙氧苯基)乙基、3-(3-乙氧苯基)
 丙基、4-(4-乙氧苯基)丁基、5-(4-異丙氧苯基)戊基、6-(3-
 丁氧苯基)己基、1,1-二甲基-2-(4-戊氧苯基)乙基、2-甲基
 10 -3-(4-己氧苯基)丙基、3,4-二甲氧苯甲基、3,4-二乙氧苯甲
 基、2,4-二甲氧苯甲基、2,5-二甲氧苯甲基、2,6-二甲氧苯
 甲基、3,4,5-三甲氧苯甲基、2-三氟甲氧基苯甲基、3-三氟
 甲氧基苯甲基、4-三氟甲氧基苯甲基、2-[2-(溴甲氧基)苯基]
 乙基、1-[3-(2-氯乙氧基)苯基]乙基、3-[4-(2,3-二氯丙氧基)
 15 苯基]丙基、4-[4-(4-氟丁氧基)苯基]丁基、5-[3-(5-氯戊氧
 基)苯基]戊基、6-[4-(5-溴己氧基)苯基]己基、1,1-二甲基
 -2-[4-(5,6-二溴己氧基)苯基]乙基、3,4-二(三氟甲氧基)苯甲
 基、3,4-二(4,4,4-三氟丁氧基)苯甲基、2,4-二(3-氯-2-甲氧丙
 基)苯甲基、2,5-二(3-氯丙氧基)苯甲基、2,6-二(2,2,2-三氟
 20 乙氧基)苯甲基、3,4,5-三(三氟甲氧基)苯甲基、4-(2,2,2-三
 氯乙氧基)苯甲基、2-甲基-4-三氟甲氧基苯甲基、3-乙基-4-
 三氟甲氧基苯甲基、2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯甲基、3-乙
 氧基-4-三氟甲氧基苯甲基、2-甲基-3-三氟甲氧基-4-三氟甲
 氧基苯甲基、2-氯-3-甲基苯甲基、4-氟-2-三氟甲氧基苯甲

基、3-氯-2-甲基-4-甲氧苯甲基、(1-或5-)四唑苯甲基、1-甲四唑-5-基苯甲基、5-甲四唑-1-基苯甲基、1-乙四唑-5-基苯甲基、5-乙四唑-1-基苯甲基、5-戊四唑-1-基苯甲基、1-己四唑-5-基苯甲基、5-甲氧甲基四唑-1-基苯甲基以及1-(1-乙氧乙基)四唑-5-基苯甲基基團。明確而言，此等係苯環上任擇地經1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代的苯烷基基團：鹵素原子、具有1至6個碳原子(其可具有1至3個鹵素原子作為取代基)之線性或分枝的烷氧基基團、具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，以及任擇地被一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團或一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團取代之四唑基基團，其中該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

該低級烷氧羰基被取代的低級烷基基團之例子，包括甲氧羰基甲基、1-乙氧羰基乙基、2-甲氧羰基乙基、2-丙氧羰基乙基、3-異丙氧羰基丙基、4-丁氧羰基丁基、5-戊氧羰基戊基、6-己氧羰基己基、1,1-二甲基-2-甲氧羰基乙基、2-甲基-3-乙氧羰基丙基、3-甲氧羰基丙基以及6,6,6-三甲氧羰基己基基團。

明確而言，該低級烷氧羰基被取代的低級烷基基團係一種烷基基團，其中1至3個烷氧羰基基團係被取代的，其烷氧部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團，而其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

該在四氫喹啉環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基之1,2,3,4-四氫喹啉基基團：側氧基團、低級烷氧基基團以及低級烷撐二氧基基團，之例子，包括在四氫喹啉環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之

5 取代基之1,2,3,4-四氫喹啉基基團：側氧基團、具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團以及具有1至4個碳原子之線性或分枝的烷撐二氧基基團，諸如(1、2、3、4、5、6、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、2-側氧-(1、3、4、5、6、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、2-側氧-6,7-甲撐二氧基-(1、3、4、5

10 或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、4-側氧-(1、2、3、5、6、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、2,4-二側氧-(1、3、5、6、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、2,4-二側氧-6,7-甲撐二氧基-(1、3、5或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、5,6-乙撐二氧基-(1、2、3、4、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、7,8-三甲撐二氧基-(1、2、3、4、5或6-)1,2,3,4-

15 四氫喹啉基、6,7-四甲撐二氧基-(1、2、3、4、5或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、5-甲氧基-2-側氧-(1、3、4、6、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基以及2-側氧-6,7-乙撐二氧基-(1、3、4、5或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基基團。

該環烷基低級烷基基團之例子，包括具有3至16個碳原子之環烷基烷基基團，其中烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，諸如環丙甲基、環己甲基、2-環丙乙基、1-環丁乙基、3-環戊丙基、4-環己丁基、5-環庚戊基、6-環辛己基、1,1-二甲基-2-環壬乙基、2-甲基-3-環癸丙基、環十一烷甲基、2-環十二烷乙基、1-環十三烷乙基、

20

3-環十四烷丙基、4-環十五烷丁基以及5-環十六烷戊基基團。

該吡啶基低級烷基基團之例子包括一種吡啶基烷基基團，其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，諸如(2,3或4-)吡啶甲基、2-[(2,3或4-)吡啶基]乙基、1-[(2,3或4-)吡啶基]乙基、3-[(2,3或4-)吡啶基]丙基、4-[(2,3或4-)吡啶基]丁基、1,1-二甲基-2-[(2,3或4-)吡啶基]乙基、5-[(2,3或4-)吡啶基]戊基、6-[(2,3或4-)吡啶基]己基、1-[(2,3或4-)吡啶基]異丙基以及2-甲基-3-[(2,3或4-)吡啶基]丙基基團。

該任擇地被一或多個擇自於由低級烷基基團以及低級烷醯基基團所構成之群組之取代基取代的胺基取代的低級烷基基團之例子，包括胺甲基、2-胺乙基、1-胺乙基、3-胺丙基、4-胺丁基、5-胺戊基、6-胺己基、1,1-二甲基-2-胺乙基、2-甲基-3-胺丙基、甲胺基甲基、1-乙胺基乙基、2-丙胺基乙基、3-異丙胺基丙基、4-丁胺基丁基、5-戊胺基戊基、6-己胺基己基、二甲胺基甲基、2-二異丙胺基乙基、(N-乙基-N-丙胺基)甲基、2-(N,N-二甲胺基)乙基、2-(N-甲基-N-己胺基)乙基、甲醯胺基甲基、乙醯胺基甲基、1-丙醯胺基乙基、2-乙醯胺基乙基、3-丁醯胺基丙基、4-戊醯胺基丁基、5-己醯胺基戊基、6-乙醯胺基己基、N-甲基-N-乙醯胺基甲基、2-(N-乙基-N-丙醯胺基)乙基、(N-乙基-N-丁醯胺基)甲基、2-(N-甲基-N-己醯胺基)乙基以及3-(N,N-二甲胺基)丙基基團。此等基團係任擇地被一或多個胺基基團(任擇地被1

或2個擇自於由具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團以及具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷醯基基團所構成之群組之取代基取代)取代之具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

- 5 該吡咯烷基低級烷基基團之例子，包括一種吡咯烷基烷基基團，其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，諸如(1-、2-或3-)吡咯烷甲基基團、2-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]乙基基團、1-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]乙基基團、3-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]丙基基團、4-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]丁基基團、5-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]戊基基團、6-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]己基基團、1,1-二甲基-2-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]乙基基團以及2-甲基-3-[(1-、2-或3-)吡咯烷基]丙基基團。
- 10

- 該苯基低級烯基基團之例子包括苯乙烯基基團、3-苯基-2-丙烯基基團(俗名：肉桂基基團)、4-苯基-2-丁烯基基團、4-苯基-3-丁烯基基團、5-苯基-4-戊烯基基團、5-苯基-3-戊烯基基團、6-苯基-5-己烯基基團、6-苯基-4-己烯基基團、6-苯基-3-己烯基基團、4-苯基-1,3-丁二烯基基團以及6-苯基-1,3,5-己三烯基基團。此等苯基烯基基團具有1至3
- 15
- 20 個雙鍵，其中該烯基部分係具有2至6個碳原子之線性或分枝的烯基基團。

 該苯環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之苯胺羰基低級烷基基團之例子，包括苯胺羰基甲基、2-苯胺羰基乙基、1-苯胺羰基乙基、3-苯胺羰基丙基、4-苯胺羰基丁

基、5-苯胺羰基戊基、6-苯胺羰基己基、1,1-二甲基-2-苯胺羰基乙基、2-甲基-3-苯胺羰基丙基、(4-甲基苯胺羰基)甲基、2-(3-甲基苯胺羰基)乙基、3-(4-甲基苯胺羰基)丙基、1-(2-乙基苯胺羰基)乙基、4-(3-乙基苯胺羰基)丁基、5-(4-乙基苯胺羰基)戊基、6-(4-異丙基苯胺羰基)己基、1,1-二甲基-2-(3-丁基苯胺羰基)乙基、2-甲基-3-(4-戊基苯胺羰基)丙基、4-己基苯胺羰基甲基、3,4-二甲基苯胺羰基甲基、3,4-二乙基苯胺羰基甲基、2,4-二甲基苯胺羰基甲基、2,5-二甲基苯胺羰基甲基、2,6-二甲基苯胺羰基甲基以及3,4,5-三甲基苯胺羰基甲基基團。此等苯胺羰基烷基基團在苯環上可具有1至3個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團作為取代基，其中該烷基部分具有一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

該在哌嗪環上可具有至少一個擇自於由下列所構成之群組之取代基之哌嗪基低級烷基基團：低級烷基基團以及苯環上被一或多個低級烷撐二氧基基團取代之苯基低級烷基基團，之例子，包括一種哌嗪基烷基基團，其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，且在該哌嗪環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基：具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團以及苯環上任擇地被一或多個具有1至4個碳原子之線性或分枝的烷撐二氧基基團取代之苯烷基基團，其中其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。其明確的例子包括[(1-、2-或3-)哌嗪基]甲基、2-[(1-、2-或3-)哌嗪基]乙基、

1-[(1-、2-或3-)哌嗪基]乙基、3-[(1-、2-或3-)哌嗪基]丙基、
 4-[(1-、2-或3-)哌嗪基]丁基、5-[(1-、2-或3-)哌嗪基]戊基、
 6-[(1-、2-或3-)哌嗪基]己基、1,1-二甲基-2-[(1-, 2-或3-)哌
 5 嗪基]乙基、2-甲基-3-[(1-、2-或3-)哌嗪基]丙基、[1-甲基
 -(2-、3-或4-)哌嗪基]甲基、2-[1-乙基-(2-、3-或4-)哌嗪基]
 乙基、1-[4-丙基-(1-、2-或3-)哌嗪基]乙基、3-[3-異丙基-(1-、
 2-、4-、5-或6-)哌嗪基]丙基、4-[2-丁基-(1-、3-、4-、5-或
 6-)哌嗪基]丁基、5-[1-異丁基-(2-、3-或4-)哌嗪基]戊基、3-[4-
 10 甲基-(1-、2-或3-)哌嗪基]丙基、6-[1-叔-丁基-(2-、3-或4-)
 哌嗪基]己基、1,1-二甲基-2-[4-戊基-(1-、2-或3-)哌嗪基]乙
 基、[1,2-二甲基-(3-、4-、5-或6-)哌嗪基]甲基、[1,2,6-三甲
 基-(3-、4-或5-)哌嗪基]甲基以及2-[4-(3,4-甲撐二氧基苯甲
 基)-(1-、2-或3-)哌嗪基]乙基基團。

該任擇地被一或多個低級烷基基團取代之脒基低級烷
 15 基基團之例子，包括一種脒烷基基團，其烷基部分係具有1
 至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，且其可具有1或2個
 具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，諸如脒甲
 基、2-脒乙基、1-脒乙基、3-脒丙基、4-脒丁基、5-脒戊基、
 6-脒己基、1,1-二甲基-2-脒乙基、2-甲基-3-脒丙基、N,N-
 20 二甲基脒甲基、2-(N,N-二甲脒基)乙基、1-(N-甲脒基)乙基、
 3-(N-乙脒基)丙基、4-(N-正-丙脒基)丙基、5-(N-正-戊脒基)
 戊基、6-(N-正-己脒基)己基以及(N-甲基-N-乙脒基)甲基基
 團。

該呋唑環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之呋

唑基基團之例子，包括在該呋唑環上具有1至3個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團作為取代基之呋唑基基團，諸如(1-、2-、3-或4-)呋唑基、9-甲基-(1-、2-、3-、或4-)呋唑基、9-乙基-(1-、2-、3-或4-)呋唑基、1-乙基-(2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-)呋唑基、2-正-丙基-(1-、3-、4-、5-、6-、8-或9-)呋唑基、3-正-丁基-(1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-)呋唑基、4-正-戊基-(1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-或9-)呋唑基、5-正-己基-(1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-)呋唑基、6,9-二甲基-(1-、2-、3-、4-、5-、7-或8-)呋唑基以及1,7,8-三苯甲基-(2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-)呋唑基基團。

該氟基取代的低級烷基基團包括一種氟烷基基團，其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，諸如氟甲基、2-氟乙基、1-氟乙基、3-氟丙基、4-氟丁基、5-氟戊基、6-氟己基、1,1-二甲基-2-氟乙基以及2-甲基-3-氟丙基基團。

該藉由 R^3 與 R^4 與其等鍵結之氮原子，彼此結合、透過或不透過氮原子或硫原子結合而形成之5至10員飽和雜環基團之例子，包括1,2,3,4,5,6-六氫嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、硫代嗎啉基、高哌嗪基、高哌啶基、6-氮雜二環[3,2,1]辛基、3-氮雜-螺[5,5]十一烷基以及噻唑烷基基團。

該具有1或2個任擇地在苯環上被1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基取代之苯基基團之苯基取代的低級

烷基基團：氰基基團、硝基基團、鹵素原子、任擇地被一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團取代之低級烷基基團、任擇地被一或多個擇自於由鹵素原子與環烷基基團所構成之群組之取代基取代之低級烷氧基基團、羥基基團、任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺磺醯基基團、低級烷胺基羰基基團、任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷氧基低級烷基基團取代之四唑基基團、低級炔基基團、低級烷磺醯基基團、低級烷磺醯基胺基基團、1,2,4-三唑基基團、咪唑基基團、吡啶基基團、噻二唑基基團以及任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷撐二氧基基團，之例子，包括一種苯基取代的烷基基團，其具有1或2個任擇地在苯環上被1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基取代之苯基：氰基基團、硝基基團、鹵素原子、具有1至6個碳原子(其可具有1至3個鹵素原子或具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團作為取代基)之線性或分枝的烷基基團、具有1至6個碳原子(其可具有1至3個擇自於由鹵素原子以及具有3至16個碳原子之環烷基基團所構成之群組之取代基)之線性或分枝的烷氧基基團、羥基基團、任擇地被一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的低級烷基基團取代之胺磺醯基基團、烷胺基羰基基團，其中該烷基部分係一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團、任擇地被一或多個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團或線性或分枝的烷氧基被取代的烷基基團取代之四唑基基團，其中該烷氧基部分係具有1至6個碳原子之線

性或分枝的烷氧基基團，而該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團、具有1至6個碳原子之線性或分枝的炔基基團、具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷磺醯基基團、具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷磺醯基胺基基團、1,2,4-三唑基基團、咪唑基基團、哌啶基基團、噻二唑基基團以及任擇地被一或多個鹵素原子取代之具有1至4個碳原子之線性或分枝的烷撐二氧基基團。其明確的範例，除了以上所述之苯基低級烷基基團之外，還包括1,1-二苯基甲基、1,1-二(4-氟苯基)甲基、1-苯基-1-(4-甲氧苯基)甲基、3,4-甲撐二氧基苯甲基、3,4-乙撐二氧基苯甲基、3,4-三甲撐二氧基苯甲基、(2,2-二氟苯並[1,3]二側氧-5-基)甲基、2,5-二氟苯甲基、2,4-二氟苯甲基、3,4-二氟苯甲基、3,5-二氟苯甲基、2,6-二氟苯甲基、3-三氟甲基苯甲基、2-三氟甲基苯甲基、4-三氟甲基苯甲基、(2-、3-或4-)甲氧甲基苯甲基、3-(1-乙氧乙基)苯甲基、4-(2-甲氧乙基)苯甲基、2-(2-丙氧乙基)苯甲基、3-(3-異丙氧丙基)苯甲基、4-(4-丁氧丁基)苯甲基、2-(5-戊氧戊基)苯甲基、3-(6-己氧己基)苯甲基、4-(1,1-二甲基-2-甲氧乙基)苯甲基、2-(2-甲基-3-乙氧丙基)苯甲基、3-(3-甲氧丙基)苯甲基、3,4-二甲氧苯甲基、3,5-二甲氧苯甲基、2-氯苯甲基、3-氯苯甲基、4-氯苯甲基、2-甲基苯甲基、3-甲基苯甲基、4-甲基苯甲基、(2-、3-或4-)異丁基苯甲基、(2-、3-或4-)辛基苯甲基、3,4-二甲基苯甲基、2,3-二甲基苯甲基、2-甲氧苯甲基、3-甲氧苯甲基、(2-、3-或4-)乙氧苯甲基、(2-、3-或4-)丙氧苯甲基、(2-、3-或4-)

- 異丙氧苯甲基、(2-、3-或4-)(3-甲丁氧基)苯甲基、(2-、3-或4-)環丙甲氧基苯甲基、(2-、3-或4-)2-氟乙氧基苯甲基、(2-、3-或4-)2,2,2-三氟乙氧基苯甲基、(2-、3-或4-)二氟甲氧基苯甲基、(2-、3-或4-)2,2-二氟乙氧基苯甲基、(2-、3-或4-)(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基、(2-、3-或4-)1,1,2,2-四
- 5 氟乙氧基苯甲基、3-甲氧基-4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基、(2-、3-或4-)丙基苯甲基、(2-、3-或4-)[1,2,3]噻二唑-4-基苯甲基、2-氟-4-異丙氧苯甲基、3-氟-4-異丙氧苯甲基、4-氟
- 10 苯甲基、2-氟苯甲基、3-氟苯甲基、4-甲氧苯甲基、2,3-二氟苯甲基、2,4-二氟苯甲基、2,5-二氟苯甲基、3,4-二氟苯甲基、2,6-二氟苯甲基、4-氟苯甲基、3-氟苯甲基、2-氟苯
- 15 4-甲氧基-3-氟苯甲基、2-(4-甲氧苯基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基、2-(4-氟苯基)乙基、2-(3-甲氧苯基)乙基、2-(4-甲氧苯基)乙基、3,3-二苯丙基、3-甲基-4-硝基苯甲基、4-(4-甲氧
- 20 2-(2-氟苯基)乙基、1-(3-氟苯基)乙基、3-(4-氟苯基)丙基、4-(2-氟苯基)丁基、5-(3-氟苯基)戊基、6-(4-氟苯基)己基、1,1-二甲基-2-(2,4-二氟苯基)乙基、2-甲基-3-(2,4,6-三氟苯
- 基)丙基、2-(2-硝基苯基)乙基、1-(3-硝基苯基)乙基、3-(4-硝基
- 基)丙基、4-(2-硝基苯基)丁基、5-(3-硝基苯基)戊基、6-(4-硝基

- 基)己基、1,1-二甲基-2-(2,4-二硝苯基)乙基、2-甲基-3-(2,4,6-三硝苯基)丙基、2-(2-氟苯基)乙基、1-(3-溴苯基)乙基、3-(4-碘苯基)丙基、4-(2-溴苯基)丁基、5-(3-氯苯基)戊基、6-(4-溴苯基)己基、1,1-二甲基-2-(2,4-二氯苯基)乙基、2-甲基-3-(2,4,6-三氯苯基)丙基、2-(2-乙基苯基)乙基、1-(3-丙基苯基)乙基、3-(4-丁基苯基)丙基、4-(2-戊基苯基)丁基、5-(3-己基苯基)戊基、6-(4-三氟甲基苯基)己基、1,1-二甲基-2-(2,4-二甲基苯基)乙基、2-甲基-3-[2,4,6-三(三氟甲基)苯基]丙基、2-(2-乙氧苯基)乙基、1-(3-丙氧苯基)乙基、3-(4-丁氧苯基)丙基、4-(2-戊氧苯基)丁基、5-(3-己氧苯基)戊基、6-(4-三氟甲氧基苯基)己基、1,1-二甲基-2-(2,4-二甲氧基苯基)乙基、2-甲基-3-[2,4,6-三(三氟甲氧基)苯基]丙基、2-(2-羥苯基)乙基、1-(3-羥苯基)乙基、3-(4-羥苯基)丙基、4-(2-羥苯基)丁基、5-(3-羥苯基)戊基、6-(4-羥苯基)己基、1,1-二甲基-2-(2,4-二羥苯基)乙基、2-甲基-3-(2,4,6-三羥苯基)丙基、2-胺磺醯基苯甲基、2-(3-甲胺基磺醯苯基)乙基、3-(4-乙胺基磺醯苯基)丙基、4-(2-丙胺基磺醯苯基)丁基、5-(3-異丙胺基磺醯苯基)戊基、6-[4-(2,2-二甲丙基胺磺醯基)苯基]己基、2-(1-乙丙基胺磺醯基)苯甲基、2-(3-丁胺基磺醯苯基)乙基、3-(4-異丁胺基磺醯苯基)丙基、4-(2-叔-丁胺基磺醯苯基)丁基、5-(3-異戊胺基磺醯苯基)戊基、6-(4-戊胺基磺醯苯基)己基、3-己胺基磺醯苯甲基、2-(4-N,N-二甲胺基磺醯苯基)乙基、3-(2-N-甲基-N-乙胺基磺醯苯基)丙基、4-(3-N,N-二乙胺基磺醯苯基)丁基、5-(4-

- 胺羰基苯基)戊基、6-(2-甲胺基羰基)己基、3-乙胺基羰基
 甲基、2-(4-丙胺基羰基)乙基、3-(2-異丙胺基羰基)丙
 基、4-[3-(2,2-二甲丙基胺羰基)苯基]丁基、5-[4-(1-乙丙基
 胺羰基)苯基]戊基、6-(2-丁胺基羰基)己基、4-異丁胺基
 5 羰基)苯基]戊基、6-(2-叔-丁胺基羰基)己基、3-(3-異戊胺基羰
 基)丙基、4-(2-戊胺基羰基)丁基、5-(3-己胺基羰基)
 戊基、6-(4-N,N-二甲胺基羰基)己基、2-N-甲基-N-乙胺基
 羰基)苯基]丙基、4-[2-(2H-四唑基)苯基]丁基、5-[3-(5H-四唑
 10 基)苯基]戊基、6-[4-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基]己基、3-(5-
 甲基-2H-四唑-2-基)苯基]乙基、2-[4-(5-甲基-5H-四唑-5-基)苯
 基]乙基、3-[2-(5-乙基-1H-四唑-1-基)苯基]丙基、4-[3-(5-
 乙基-1H-四唑-1-基)苯基]丁基、5-[4-(5-丙基-1H-四唑-1-基)
 苯基]戊基、6-[2-(5-異丙基-1H-四唑-1-基)苯基]己基、
 15 4-[5-(2,2-二甲丙基)-1H-四唑-1-基]苯基]丙基、2-{2-[5-(1-乙丙
 基)-1H-四唑-1-基]苯基}乙基、3-[3-(5-丁基-1H-四唑-1-基)
 苯基]丙基、4-[4-(5-異丁基-1H-四唑-1-基)苯基]丁基、
 5-[2-(5-叔-丁基-1H-四唑-1-基)苯基]戊基、6-[3-(5-異戊基
 -1H-四唑-1-基)苯基]己基、2-(5-戊基-1H-四唑-1-基)苯甲
 20 基、2-[3-(5-己基-1H-四唑-1-基)苯基]乙基、3-[4-(5-甲氧基
 -1H-四唑-1-基)苯基]丙基、4-[2-(5-乙氧基-1H-四唑-1-基)
 苯基]丁基、5-[3-(5-丙氧基-1H-四唑-1-基)苯基]戊基、
 6-[4-(5-異丙氧基-1H-四唑-1-基)苯基]己基、3-(5-丁氧基
 -1H-四唑-1-基)苯基]丙基、2-[4-(5-叔-丁氧基-1H-四唑-1-基)

- 苯基]乙基、3-[2-(5-戊氧基-1H-四唑-1-基)苯基]丙基、
 4-[3-(5-己氧基-1H-四唑-1-基)苯基]丁基、5-(4-乙炔苯基)
 戊基、6-[2-(2-丙炔)苯基]己基、4-(2-丁炔)苯甲基、2-[3-(3-
 丁炔)苯基]乙基、3-[4-(1-甲基-2-丙炔)苯基]丙基、4-[2-(2-
 5 戊炔)苯基]丁基、5-[3-(2-己炔基)苯基]戊基、6-(4-甲磺醯基
 苯基)己基、3-乙磺醯基苯甲基、2-(4-丙磺醯基苯基)乙基、
 3-(2-異丙磺醯基苯基)丙基、4-[3-(2,2-二甲丙基磺醯基)苯
 基]丁基、5-[4-(1-乙丙基磺醯基)苯基]戊基、6-(2-丁磺醯基
 苯基)己基、4-異丁磺醯基苯甲基、2-(2-叔-丁磺醯基苯基)
 10 乙基、3-(3-異戊磺醯基苯基)丙基、4-(4-戊磺醯基苯基)丁
 基、5-(2-己磺醯基苯基)戊基、6-(3-甲磺醯基胺苯基)己基、
 2-乙磺醯基胺苯甲基、2-(3-丙磺醯基胺苯基)乙基、3-(4-異
 丙磺醯基胺苯基)丙基、4-(2-丁磺醯基胺苯基)丁基、5-(3-
 叔-丁磺醯基胺苯基)戊基、6-(4-戊磺醯基胺苯基)己基、3-
 15 己磺醯基胺苯甲基、2-(4-N,N-二甲磺醯基胺苯基)乙基、
 3-(2-N,N-二乙磺醯基胺苯基)丙基、4-(3-N-甲磺醯基-N-乙
 磺醯基胺苯基)丁基、2-(3,4-甲撐二氧基苯基)乙基、1-(2,3-
 乙撐二氧基苯基)乙基、3-(3,4-三甲撐二氧基苯基)丙基、
 4-(3,4-四甲撐二氧基苯基)丁基、5-(3,4-甲撐二氧基苯基)戊
 20 基、6-(3,4-乙撐二氧基苯基)己基、1,1-二甲基-2-(3,4-甲撐
 二氧基)乙基以及2-甲基-3-(3,4-甲撐二氧基苯基)丙基基團。

該吡啶環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組
 之取代基之吡啶基低級烷基基團：羥基基團、任擇地被一
 或多個羥基基團取代之低級烷基基團、鹵素原子、低級烷

氧基基團以及氰基基團，之例子，包括該吡啶環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基之吡啶烷基基團：羥基基團、具有1至6個碳原子(其可具有1至3個羥基基團作為取代基)之線性或分枝的烷基基團、鹵素原子、具有

5 1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團以及氰基基團；且其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。其明確的例子，除了以上所述之吡啶基低級烷基基團之外，還包括[2-甲基-(3、4、5或6-)吡啶基]甲基、[2-甲基-3-羥基-5-羥甲基-(4或6-)吡啶基]甲基、2-[3-乙基-(2、4、5

10 或6-)吡啶基]乙基、1-[4-丙基-(2、3、5或6-)吡啶基]乙基、3-[2-丁基-(3、4、5或6-)吡啶基]丙基、4-[3-戊基-(2、4、5或6-)吡啶基]丁基、1,1-二甲基-2-[4-己基--(2、3、5或6-)吡啶基]乙基、5-[2,3-二甲基-(4、5或6-)吡啶基]戊基、6-[2,4,6-三甲基-(3或5-)吡啶基]己基、1-[2-羥基-(2、3、5或6-)吡啶

15 基]異丙基、2-甲基-3-[3-羥基-(2、4、5或6-)吡啶基]丙基、[2-羥基-(3、4、5或6-)吡啶基]甲基、2-[3-羥基-(2、4、5或6-)吡啶基]乙基、1-[4-羥基-(2、3、5或6-)吡啶基]乙基、3-[2-羥基-(3、4、5或6-)吡啶基]丙基、4-[3-羥基-(2、4、5或6-)吡啶基]丁基、1,1-二甲基-2-[4-羥基-(2、3、5或6-)吡啶基]

20 乙基、5-[2,3-二羥基-(4、5或6-)吡啶基]戊基、6-[2,4,6-三羥基-(3或5-)吡啶基]己基、[2-羥甲基-(3、4、5或6-)吡啶基]甲基、2-[3-(2-羥乙基)-(2、4、5或6-)吡啶基]乙基、1-[4-(3-羥丙基)-(2、3、5或6-)吡啶基]乙基、3-[2-(4-羥丁基)-(3、4、5或6-)吡啶基]丙基、4-[3-(5-羥戊基)-(2、4、5或6-)吡啶基]

丁基、1,1-二甲基-2-[4-(6-羥己基)-(2、3、5或6-)吡啶基]乙
 基、5-[2,3-二(羥甲基)-(4、5或6-)吡啶基]戊基、6-[2,4,6-三
 (羥甲基)-(3或5-)吡啶基]己基、1-[2-羥甲基-(2、3、5或6-)
 吡啶基]異丙基、2-甲基-3-[3-(2,3-二羥丙基)-(2、4、5或6-)
 5 吡啶基]丙基、[2-甲基-3-(2,2,4-三羥丁基)-(4、5或6-)吡啶基]
 甲基、[2-甲基-5-羥甲基-(3、4或6-)吡啶基]甲基、[2-氯-(3-、
 4-、5-或6-)吡啶基]甲基、[3-氯-(2-、4-、5-或6-)吡啶基]甲
 基、[2-溴-(3-、4-、5-或6-)吡啶基]甲基、[2-甲氧基-(3-、4-、
 5-或6-)吡啶基]甲基、[3-甲氧基-(2-、4-、5-或6-)吡啶基]甲
 10 基、[4-甲氧基-(2-或3-)吡啶基]甲基、[2-乙氧基-(3、4-、5-
 或6-)吡啶基]甲基、[3-乙氧基-(2-、4-、5-或6-)吡啶基]甲基、
 [2-異丙基-(3-、4-、5-或6-)吡啶基]甲基、[3-甲氧甲氧基-(2-、
 4-、5-或6-)吡啶基]甲基、[3-氰基-(2-、4-、5-或6-)吡啶基]
 甲基、[3,5-二氯-(2-或4-)吡啶基]甲基、[2,6-二氯-(3-或4-)
 15 吡啶基]甲基以及[2-氰基-(3-、4-、5-或6-)吡啶基]甲基基團。

該吡咯環上可具有1至3個低級烷基基團作為取代基之
 吡咯基低級烷基基團之例子，包括該吡咯環上可具有1至3
 個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團作為取代
 基，且其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷
 20 基基團之吡咯基烷基基團，諸如[(1、2或3-)吡咯基]甲基、
 2-[(1、2或3-)吡咯基]乙基、1-[(1、2或3-)吡咯基]乙基、3-[(1、
 2或3-)吡咯基]丙基、4-[(1、2或3-)吡咯基]丁基、5-[(1、2
 或3-)吡咯基]戊基、6-[(1、2或3-)吡咯基]己基、1,1-二甲基
 -2-[(1、2或3-)吡咯基]乙基、2-甲基-3-[(1、2或3-)吡咯基]

丙基、[1-甲基-(2或3-)吡咯基]甲基、2-[2-乙基-(1、3、4或5-)吡咯基]乙基、1-[3-丙基-(1、2、4或5-)吡咯基]乙基、3-[1-丁基-(2、3或4-)吡咯基]丙基、4-[2-戊基-(1、3、4或5-)吡咯基]丁基、5-[3-己基-(1、2、4或5-)吡咯基]戊基、6-[1,2-二甲基-(3、4或5-)吡咯基]己基、1,1-二甲基-2-[1,2,3-三甲基-(4或5-)吡咯基]乙基以及2-甲基-3-[1-乙基-2-甲基-(3、4或5-)吡咯基]丙基基團。

該苯環上任擇地被至少一個擇自於由下列所構成之群組之組取代取代之苯甲醯基基團：氰基基團、低級烷氧基基團以及可具有至少一個低級烷磺醯基基團作為取代基之胺基基團，之例子，包括該苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯甲醯基基團：氰基基團、具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷氧基基團，以及可具有1或2個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷磺醯基基團作為取代基之胺基基團，諸如苯甲醯基、4-氰苯甲醯基、2-胺苯甲醯基、3-胺苯甲醯基、4-胺苯甲醯基、3,4-二胺苯甲醯基、2,4,6-三胺苯甲醯基、3-氰苯甲醯基、2-氰苯甲醯基、2,3-二氰苯甲醯基、3,4,5-三氰苯甲醯基、(2-、3-或4-)甲氧苯甲醯基、2-甲磺醯基胺苯甲醯基、3-甲磺醯基胺苯甲醯基、4-乙磺醯基胺苯甲醯基、2-丙磺醯基胺苯甲醯基、3-異丙磺醯基胺苯甲醯基、4-(2,2-二甲丙基磺醯胺基)苯甲醯基、2-(1-乙丙基磺醯胺基)苯甲醯基、3-丁磺醯基胺苯甲醯基、4-異丁磺醯基胺苯甲醯基、2-叔-丁磺醯基胺苯甲醯基、3-異戊磺醯基胺苯甲醯基、4-戊磺醯基胺苯甲醯

基、2-己磺醯基胺苯甲醯基以及2-N,N-二甲磺醯基胺苯甲醯基基團。

該任擇地被一或多個作為取代基之低級烷基基團(其中該低級烷基基團可被一或多個鹵素原子取代)取代之吡啶基基團之例子，包括可具有1至3個以上所述之低級烷基基團之吡啶基基團。此低級烷基基團可具有1至5個鹵素原子作為取代基。該任擇地被一或多個作為取代基之低級烷基基團(其中該低級烷基基團可被一或多個鹵素原子取代)取代之吡啶基基團之明確的例子，包括(2-、3-或4-)吡啶基、
 2-甲基-(3-、4-、5-或6-)吡啶基、3-乙基-(2-、4-、5-或6-)吡啶基、4-丙基-(2-或3-)吡啶基、2-丁基-(2-、3-、5-或6-)吡啶基、3-叔-丁基-(2-、4-、5-或6-)吡啶基、4-戊基-(2-或3-)吡啶基、2-己基-(3-、4-、5-或6-)吡啶基以及3-三氟甲基-(2-、4-、5-或6-)吡啶基基團。

該任擇地被一或多個擇自於由羥基基團以及鹵素原子所構成之群組之取代基取代的低級烷基基團之例子，包括具有1至6個碳原子(其可具有1至3個擇自於由羥基基團以及鹵素原子所構成之群組之取代基)之線性或分枝的烷基基團。其明確的例子，除了以上所述之低級烷基基團之外，還包括羥甲基、2-羥乙基、1-羥乙基、3-羥丙基、2,3-二羥丙基、4-羥丁基、1,1-二甲基-2-羥乙基、5,5,4-三羥戊基、5-羥戊基、6-羥己基、1-羥異丙基、2-甲基-3-羥丙基、三氟甲基、三氯甲基、氯甲基、溴甲基、氟甲基、碘甲基、二氟甲基、二溴甲基、2-氯乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯

乙基、3-氯丙基、2,3-二氯丙基、4,4,4-三氯丁基、4-氟丁基、5-氯戊基、3-氯-2-甲丙基、5-溴己基、5,6-二溴己基、2-羥基-3-氟丙基以及2,2-二氯-3-羥丁基基團。

- 該苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組
- 5 之基團取代之苯基基團：鹵素原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團以及氰基基團，之例子，包括該苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基基團：鹵素原子、任擇地被1至3個鹵素原子
- 10 取代之具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團以及氰基基團，諸如苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,4,6-三氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2,4,6-三氟苯基、
- 15 2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二碘苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-(溴甲基)苯基、3-(2-氯乙基)苯基、4-(2,3-二氯丙基)苯基、4-(4-氟丁基)苯基、3-(5-氯戊基)苯基、4-(5-溴己基)苯基、4-(5,6-二溴己基)苯
- 20 基、3,4-二(三氟甲基)苯基、3,4-二(4,4,4-三氯丁基)苯基、2,4-二(3-氯-2-甲丙基)苯基、2,5-二(3-氯丙基)苯基、2,6-二(2,2,2-三氟乙基)苯基、3,4,5-三(三氟甲基)苯基、4-(2,2,2-三氯乙基)苯基、2-甲基-4-三氟甲基苯基、3-乙基-4-三氟甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、

3,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基以及3,4,5-三氟苯基基團。

該任擇地被一或多個低級烷氧基基團(一種其上任擇地被一或多個鹵素原子取代的低級烷氧基基團)取代之苯氧基基團之例子，包括該苯基基團上任擇地被1至3個具有1至6個碳原子(其可具有1至3個鹵素原子作為取代基)之線性或分枝的烷氧基基團取代之苯氧基基團，諸如苯氧基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、2-乙氧基、3-乙氧基、4-乙氧基、4-異丙氧基、3-丁氧基、4-戊氧基、4-己氧基、3,4-二甲氧基、3,4-二乙氧基、2,4-二甲氧基、2,5-二甲氧基、2,6-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、2-三氟甲氧基、3-三氟甲氧基、4-三氟甲氧基、2-(溴甲氧基)、3-(2-氯乙氧基)、4-(2,3-二氯丙氧基)苯氧基、3-(5-氯戊氧基)苯氧基、4-(5-溴己氧基)苯氧基、4-(5,6-二溴己氧基)苯氧基、3,4-二(三氟甲氧基)苯氧基、3,4-二(4,4,4-三氯丁氧基)苯氧基、2,4-二(3-氯-2-甲氧丙基)苯氧基、2,5-二(3-氯丙氧基)苯氧基、2,6-二(2,2,2-三氟乙氧基)苯氧基、3,4,5-三(三氟甲氧基)苯氧基、4-(2,2,2-三氯乙氧基)苯氧基、2-甲氧基-4-三氟甲氧基、3-乙氧基-4-三氟甲氧基以及3-乙氧基-4-三氟甲氧基基團。

該由 R^{15} 與 R^{16} 和其等鍵結之氮原子，直接彼此結合或透過氮原子或氧原子結合而形成之6員飽和雜環之環之例子，包括哌啶基、哌嗪基以及嗎啉基基團。

該喹啉基低級烷基基團之例子，包括其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之喹啉基烷基基團，諸如(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉甲基基團、2-[(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉基]乙基基團、1-[(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉基]乙基基團、3-[(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉基]丙基基團、4-[(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉基]丁基基團、5-[(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉基]戊基基團以及6-[(2、3、4、5、6、7或8-)喹啉基]己基基團。

該噻唑環上任擇地被一或多個作為取代基之苯基基團(該苯基基團之苯環上可被至少一個任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團取代)取代之噻唑基低級烷基基團之例子，包括在該噻唑環上可具有1或2個作為取代基之苯基基團(該苯基基團之苯環上可被至少一個可具有1至3個鹵素原子作為取代基之具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團取代)，且其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之噻唑基烷基基團，諸如[(2、4或5-)噻唑基]甲基、2-[(2、4或5-)噻唑基]乙基、1-[(2、4或5-)噻唑基]乙基、3-[(2、4或5-)噻唑基]丙基、4-[(2、4或5-)噻唑基]丁基、5-[(2、4或5-)噻唑基]戊基、6-[(2、4或5-)噻唑基]己基、1,1-二甲基-2-[(2、4或5-)噻唑基]乙基、2-甲基-3-[(2、4或5-)噻唑基]丙基、[2-苯基-(4或5-)噻唑基]甲基、2-[4-苯基-(2或5-)噻唑基]乙基、1-[5-苯基-(2或4-)噻唑基]乙基、3-[2-苯基-(2或5-)噻唑基]丙基、4-(2,4-二苯基-5-噻唑基)丁基5-(2,5-二苯基-4-噻唑基)戊基、6-(4,5-二苯基-2-噻唑基)

己基、1,1-二甲基-2-[2-苯基-(4或5-)噻唑基]乙基、2-甲基-3-[4-苯基-(2或5-)噻唑基]丙基、[4-苯基-(2或5-)噻唑基]甲基、[5-苯基-(2或4-)噻唑基]甲基、(2,4-二苯基-5-噻唑基)甲基、(2,5-二苯基-4-噻唑基)甲基、(4,5-二苯基-2-噻唑基)甲基以及[2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基]甲基基團。

該在苯並咪唑環上可具有1至3個低級烷基基團作為取代基之苯並咪唑低級烷基基團之例子，包括在該苯並咪唑環上可具有1至3個具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團作為取代基，且該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之苯並咪唑烷基基團，諸如(1-、2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、1-甲基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、2-[1-甲基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基]乙基、3-[1-甲基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基]丙基、4-[1-甲基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基]丁基、5-[1-甲基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基]戊基、6-[1-甲基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基]己基、2-[2-乙基-(1-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基]乙基、4-丙基-(1-、2-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、5-丁基-(1-、2-、4-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、2-[6-戊基-(1-、2-、4-、5-或7-)苯並咪唑基]乙基、3-[7-己基-(1-、2-、4-、5-或6-)苯並咪唑基]丙基、1-乙基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、1-丁基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、1-異丙基-(2-、4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、1,2-二甲基-(4-、5-、6-或7-)苯並咪唑基甲基、1-甲基-4-乙基-(2-、5-、6-或7-)苯並咪唑

基甲基、1-丙基-5-甲基-(2-、4-、6-或7-)苯並咪唑基甲基以及1、2與5-三甲基-(4-、6-或7-)苯並咪唑基甲基基團。

該在1,2,4-噁二唑環上可具有側氧基團作為取代基之1,2,4-噁二唑低級烷基基團之例子，包括在該1,2,4-噁二唑環上可具有側氧基團作為取代基，且其烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之1,2,4-噁二唑烷基基團，諸如(2或5-) 1,2,4-噁二唑基甲基、2-[(2或5-) 1,2,4-噁二唑基]乙基、1-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]乙基、3-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]丙基、4-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]丁基、5-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]戊基、6-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]己基、1,1-二甲基-2-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]乙基、2-甲基-3-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]丙基、2-側氧-[(3或5-)1,2,4-噁二唑基]甲基、5-側氧-[(2或3-)1,2,4-噁二唑基]甲基、2-[2-側氧-(3或5-)(1,2,4-噁二唑基)]乙基、1-[5-側氧-(2或3-)1,2,4-噁二唑基]乙基、3-[(2或5-)1,2,4-噁二唑基]丙基、4-[2-側氧-(3或5-)1,2,4-噁二唑基]丁基、5-[5-側氧-(2或3-)1,2,4-噁二唑基]戊基、6-[2-側氧-(3或5-)1,2,4-噁二唑基]己基、1,1-二甲基-2-[5-側氧-(2或3-)1,2,4-噁二唑基]乙基以及2-甲基-3-[2-側氧-(3或5-)1,2,4-噁二唑基]丙基基團。

該噻吩環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之噻吩低級烷基基團之例子，包括(2-或3-)噻吩基甲基、2-[(2-或3-)噻吩基]乙基、1-[(2-或3-)噻吩基]乙基、3-[(2-或3-)噻吩基]丙基、4-[(2-或3-)噻吩基]丁基、5-[(2-或3-)噻吩基]戊基、6-[(2-或3-)噻吩基]己基、1,1-二甲基-2-[(2-或3-)噻吩基]

乙基、2-甲基-3-[(2-或3-)噻吩基]丙基、[5-甲基-(2-、3-或4-)
噻吩基]甲基、2-[5-甲基-(2-、3-或4-)噻吩基]乙基、1-[4-甲
基-(2-、3-或5-)噻吩基]乙基、3-[5-甲基-(2-、3-或4-)噻吩基]
丙基、4-[4-乙基-(2-、3-或5-)噻吩基]丁基、5-[5-丙基-(2-、
5 3-或4-)噻吩基]戊基、6-[4-丁基-(2-、3-或5-)噻吩基]己基、
1,1-二甲基-2-[4,5-二甲基-(2-或3-)噻吩基]乙基以及2-甲基
-3-[4-甲基-(2-、3-或5-)噻吩基]丙基基團。其明確的例子包
括噻吩基烷基基團，其中該噻吩環可具有一或多個具有1至
6個碳原子之線性或分枝的烷基基團，且該烷基部分係具有
10 1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

該在咪唑環上可具有1至3個擇自於由低級烷基基團以
及鹵素原子所構成之群組之成員作為取代基之咪唑基低級
烷基基團之例子，包括(1-、2-、4-或5-)咪唑甲基、2-[(1-、
2-、4-或5-)咪唑基]乙基、1-[(1-、2-、4-或5-)咪唑基]乙基、
15 3-[(1-、2-、4-或5-)咪唑基]丙基、4-[(1-、2-、4-或5-)咪唑
基]丁基、5-[(1-、2-、4-或5-)咪唑基]戊基、6-[(1-、2-、4-
或5-)咪唑基]己基、1,1-二甲基-2-[(1-、2-、4-或5-)咪唑基]
乙基、2-甲基-3-[(1-、2-、4-或5-)咪唑基]丙基、1-甲基-(2-、
4-或5-)咪唑甲基、2-甲基-(1-、4-或5-)咪唑甲基、4-甲基
20 -(1-、2-或5-)咪唑甲基、5-甲基-(1-、2-或4-)咪唑甲基、2-[1-
甲基-(2-、4-或5-)咪唑基]乙基、2-[2-甲基-(1-、4-或5-)咪唑
基]乙基、2-[4-甲基-(1-、2-或5-)咪唑基]乙基、2-[5-甲基
-(1-、2-或4-)咪唑基]乙基、1-[1-甲基-(2-、4-或5-)咪唑基]
乙基、3-[2-甲基-(1-、4-或5-)咪唑基]丙基、4-[4-甲基-(1-、

2-或5-)咪唑基]丁基、5-[5-甲基-(1-、2-或4-)咪唑基]戊基、
 6-[1-甲基-(2-、4-或5-)咪唑基]己基、1,1-二甲基-2-[2-甲基
 -(1-、4-或5-)咪唑基]乙基、2-甲基-3-[4-甲基-(1-、2-或5-)
 咪唑基]丙基、1-氯-(2-、4-或5-)咪唑甲基、2-氯-(1-、4-或
 5-)咪唑甲基、4-氯-(1-、2-或5-)咪唑甲基、5-氯-(1-、2-或
 4-)咪唑甲基、1-氟-(2-、4-或5-)咪唑甲基、2-溴-(1-、4-或
 5-)咪唑甲基、4-碘-(1-、2-或5-)咪唑甲基、5-氟-(1-、2-或
 4-)咪唑甲基以及1,2,4-三氯-5-咪唑甲基基團。明確而言，
 此等基團在該咪唑環上可具有1至3個擇自於由具有1至6個
 碳原子之線性或分枝的烷基基團以及鹵素原子所構成之群
 組之成員作為取代基，其中該烷基部分係具有1至6個碳原
 子之線性或分枝的烷基基團。

該四氫喹啉環上任擇地被一或多個側氧基團取代之
 1,2,3,4-四氫喹啉基基團之例子，包括在該四氫喹啉環上可
 具有1或2個側氧基團之1,2,3,4-四氫喹啉基基團，諸如(1-
 3-、4-、5-、6-、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、2-側氧-(1-、3-、4-
 5-、6-、7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基、4-側氧-(1-、2-、3-、5-、6-
 7或8-)1,2,3,4-四氫喹啉基以及2,4-二側氧-(1-、3-、5-、6-、7或
 8-)1,2,3,4-四氫喹啉基基團。

該在異噁唑環上可具有1至3個低級烷基基團作為取代
 基之異噁唑基低級烷基基團之例子，包括(3-、4-或5-)異噁
 唑基甲基、2-[(3-、4-或5-)異噁唑基]乙基、1-[(3-、4-或5-)
 異噁唑基]乙基、3-[(3-、4-或5-)異噁唑基]丙基、4-[(3-、4-
 或5-)異噁唑基]丁基、5-[(3-、4-或5-)異噁唑基]戊基、6-[(3-、

4-或5-)異噁唑基]己基、1,1-二甲基-2-[(3-、4-或5-)異噁唑基]乙基、2-甲基-3-[(3-、4-或5-)異噁唑基]丙基、5-甲基-(3-或4-)異噁唑基甲基以及3,5-二甲基-4-異噁唑基甲基金團。

其明確的例子包括在該異噁唑環上可具有1或2個前述低級

5 烷基基團作為取代基之異噁唑烷基基團。

該咪唑[2,1-b]噻唑基低級烷基基團之例子，包括咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基甲基、2-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]乙基、1-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]乙基、3-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]丙基、
10 4-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]丁基、5-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]戊基、6-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]己基、1,1-二甲基-2-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]乙基以及2-甲基-3-[咪唑[2,1-b]噻唑-(2-、3-、5-或6-)基]丙基金團。其明確的例子包括咪唑[2,1-b]噻唑烷基
15 基團，其中該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

該在3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪低級烷基基團之例子，包括3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、
20 6-、7-或8-)基甲基、2-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)基]乙基、1-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)基]乙基、3-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)基]丙基、4-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-)基]丁基、

5-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-基)]戊基、6-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-基)]己基、1,1-二甲基-2-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-基)]乙基、2-甲基-3-[3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-基)]丙基以及[4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪-(2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-基)]甲基基團。其明確的例子包括在該3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪環上可具有1至3個作為取代基之具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪烷基基團，其中該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。

該在吡唑環上可具有1至3個擇自於由低級烷基基團以及鹵素原子所構成之群組之成員作為取代基之吡唑低級烷基基團之例子，包括一種吡唑基烷基基團，其中該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。此吡唑低級烷基基團之吡唑環上，可具有1至3個擇自於由前述低級烷基以及前述鹵素原子所構成之群組之成員。該在吡唑環上可具有1至3個擇自於由低級烷基基團以及鹵素原子所構成之群組之成員作為取代基之吡唑低級烷基基團之明確的例子，包括吡唑(1-、3-、4-,或5-)基甲基、2-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)基]乙基、1-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)基]乙基、3-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)基]丙基、4-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)基]丁基、5-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)基]戊基、6-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)基]己基、1,1-二甲基-2-[吡唑-(1-、3-、4-,或5-)

基]乙基、2-甲基-3-[吡啶-(1-、3-、4-、或5-)基]丙基、[(1,3-、1,4-、或3,4-)二甲吡啶-5-基]甲基、2-[(1,3-、1,4-、或3,4-)二甲吡啶-5-基]乙基、[1-甲基-4-氯吡啶-(3-或5-)基]甲基以及2-[1-甲基-4-氯吡啶-(3-或5-)基]乙基基團。

- 5 該在二氫吡啶環上可具有側氧基團作為取代基之二氫吡啶低級烷基基團之例子，包括一種二氫吡啶基烷基基團，其中該烷基部分係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團。此二氫吡啶低級烷基基團之二氫吡啶環上，可具有一個側氧基團作為取代基。該在二氫吡啶環上可具有
- 10 側氧基團作為取代基之二氫吡啶低級烷基基團之明確的例子，包括1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基甲基、2-側氧-1,2-二氫吡啶-(1-、3-、4-、5-或6-)基甲基、2-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基]乙基、1-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基]乙基、3-[1,2-二氫吡啶-(1-、
- 15 2-、3-、4-、5-或6-)基]丙基、4-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基]丁基、5-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基]戊基、6-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基]己基、1,1-二甲基-2-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、5-或6-)基]乙基以及2-甲基-3-[1,2-二氫吡啶-(1-、2-、3-、4-、
- 20 5-或6-)基]丙基基團。

該嗎啉低級烷基基團之例子，包括嗎啉甲基、2-嗎啉乙基、1-嗎啉乙基、3-嗎啉丙基、4-嗎啉丁基、5-嗎啉戊基、6-嗎啉己基、1,1-二甲基-2-嗎啉乙基以及2-甲基-3-嗎啉丙基基團。其明確的例子包括其中烷基部分為具有1至6個碳原

子之線性或分枝的烷基基團之嗎啉烷基基團。

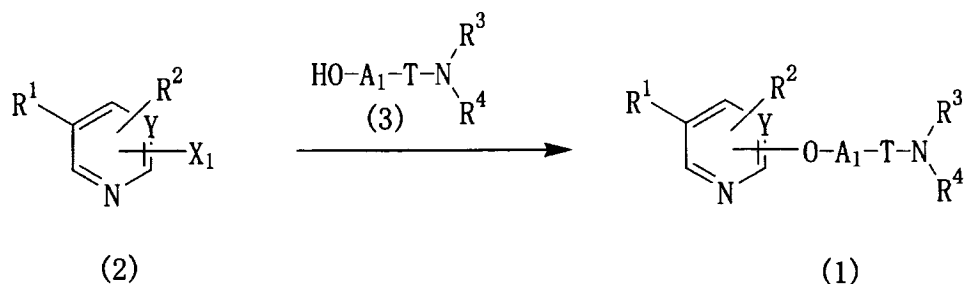
5 苯環上任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代之苯低級烯基基團之例子，包括具有1至3個雙鍵之苯烯基基團，其中該烯基部分係具有2至6個碳原子之線性或分枝的烯基基團。此苯低級烯基基團之苯環上可具有1至3個前述的低級烷氧基基團。該苯環上任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代之苯低級烯基基團之明確的例子，包括苯乙烯基、3-苯基-2-丙烯基(俗名：肉桂基)、4-苯基-2-丁烯基、4-苯基-3-丁烯基、5-苯基-4-戊烯基、5-苯基-3-戊烯基、6-苯基-5-10 己烯基、6-苯基-4-己烯基、6-苯基-3-己烯基、4-苯基-1,3-丁二烯基、6-苯基-1,3,5-己三烯基、2-[(2-、3-或4-)甲氧苯基]乙烯基、2-[(2-、3-或4-)乙氧苯基]乙烯基、3-[(2-、3-或4-)甲氧苯基]-2-丙烯基、3-[(2-、3-或4-)乙氧苯基]-2-丙烯基、3-[(2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-)二甲氧苯基]-2-15 丙烯基以及4-[(2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,5-或2,4,6-)三乙氧苯基]-2-丁烯基基團。

該低級烷醯氧基基團之例子係具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷醯氧基基團。

用於產生本發明之化合物之方法說明如下。

20 本發明之化合物係以如反應式1至13中所示之方法產生。

反應式 1



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y 、 T 以及 A_1 之定義如上，以及 X_1 係鹵素原子。

5 化合物(2)與化合物(3)之反應係在有或無鹼性化合物之存在下，於適當的溶劑或無溶劑下進行。

所使用之惰性溶劑之例子，包括芳香烴類，諸如苯、甲苯與二甲苯；醚類，諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、一甘醇二甲醚與二甘醇二甲醚；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、
 10 二氯乙烷、氯仿與四氯化碳；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、叔-丁醇與乙二醇；脂肪酸類，諸如醋酸；酯類，諸如醋酸乙酯與醋酸甲酯；酮類，諸如丙酮與丁酮；乙腈、吡啶、二甲亞砷、 N,N -二甲基甲醯胺、 N -甲基吡咯烷酮以及六甲基磷醯三胺，以及其等之混合。

15 該鹼性化合物之例子包括碳酸鹽類，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀以及碳酸鈹；金屬氫氧化物類，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀與氫氧化鈣；氫化鈉、氫化鉀；鉀、鈉；胺基鈉；金屬醇化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉與正丁醇鈉；以及有機鹼類，諸如吡啶、咪唑、 N -乙二異丙
 20 基胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲基苯胺、 N -

甲基嗎啉、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一烯-7 (DBU)以及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷 (DABCO)以及其等之混合物。

當該反應在鹼性化合物之存在下進行時，該鹼性化合物之使用量典型地與化合物(2)等莫耳，較佳地為化合物(2)之莫耳的1至10倍。

化合物(3)之使用量典型地至少與化合物(2)等莫耳，較佳地為化合物(2)之莫耳的1至10倍。

該反應典型地在-30至200°C下反應，較佳地在約-30至150°C下反應，通常在約5分鐘至80個小時內完成。

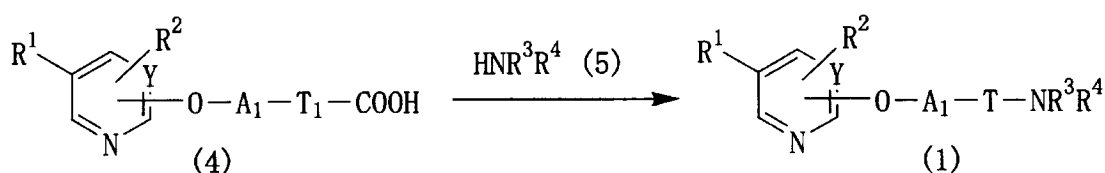
於此反應系統中，可添加諸如碘化鈉或碘化鉀之鹵化金屬，且可添加相轉移催化劑。

該相轉移催化劑之例子包括經擇自於由下列所構成之群組之基團取代之季銨鹽：具有1至18個碳原子之線性或分枝的烷基基團、烷基部分為具有1至6個碳原子之線性或分枝的烷基基團之苄烷基基團以及苄基基團，諸如四丁基氯化銨、四丁基溴化銨、四丁基氟化銨、四丁基碘化銨、四丁基氫氧化銨、四丁基亞硫酸氫銨、四丁甲基氯化銨、三丁基苄甲基氯化銨、四戊基氯化銨、四戊基溴化銨、四己基氯化銨、苄甲基二甲辛基氯化銨、甲三己基氯化銨、苄甲基二甲十八烷基氯化銨、甲十三烷基氯化銨、苄甲基三丙基氯化銨、苄甲基三乙基氯化銨、苄三乙基氯化銨、四乙基氯化銨、四甲基氯化銨；經具有1至18個碳原子之線性或分枝的烷基基團取代之鎘鹽，諸如四丁基氯化鎘；以及

經具有1至18個碳原子之線性或分枝的烷基基團取代的吡啶鹽，諸如1-十二烷基吡啶氯。此等相轉移催化劑可單獨使用或二或多種結合使用。

典型地，該相轉移催化劑之使用量為化合物(2)之0.1至1倍，較佳地為化合物(2)之0.1至0.5倍。

反應式2



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y與 A_1 之定義如上，以及

T_1 係基團 $-\text{N}(\text{R}^{14})-\text{B}_4-$ 、基團 $-\text{B}_5-$ 或直接為鍵，其中 R^{14} 、 B_4 與 B_5 之定義如上。

可於化合物(4)與化合物(5)之反應中，施予用於生產醯胺鍵之已知反應。其明確的方法包括：(a)混合酸酐法，具體而言係一種使烷鹵羧酸與羧酸(4)反應，以製成混合酸酐，之後使胺(5)與該混合酸酐反應之方法；(b)活性酯方法，具體而言係一種從羧酸(4)製備諸如苯基酯、對-硝苯基酯、N-羥琥珀酸亞胺酯以及1-羥苯並三唑酯之活性酯，或具苯並噁唑啉-2-硫酮之活性醯胺，之後使該活性酯或醯胺與胺(5)反應之方法；(c)碳化二亞胺方法，具體而言係一種羧酸(4)與胺(5)，在諸如二環己烷碳化二亞胺、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(WSC)與羰基二咪唑之活化劑之存在下，進行縮合反應之方法；(d)其它方法，例如，一種藉由諸如醋酸酐之脫水作用，從羧酸(4)製備羧酸酐，然

後使該羧酸酐與胺(5)反應之方法、一種使羧酸(4)和低級醇之酯與胺(5)，在高壓高溫下反應之方法以及一種使羧酸(4)之酸性鹵化物，即羧酸鹵化物，與胺(5)反應之方法。

5 在以上所述之混合酐方法(a)中所使用之混合酸酐，可由典型的Schotten-Baumann反應獲得，而本發明之通式(1)化合物可藉由胺(5)與該混合酸酐(不需分離)之反應而產生。

以上所述之Schotten-Baumann反應係在鹼性化合物之存在下進行反應。

所使用之鹼性化合物包括一般在Schotten-Baumann反應中使用之化合物，例如有機鹼類，諸如三乙胺、三甲胺、吡啶、二甲基苯胺、N-乙二異丙基胺、二甲胺基吡啶、N-甲基嗎啉、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一烯-7 (DBU)以及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO)；以及無機鹼類，諸如碳酸鹽類(諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉以及碳酸氫鉀)、金屬氫氧化物類(諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀以及氫氧化鈣)、氫化鉀、氫化鈉、鉀、鈉、胺基鈉以及金屬醇化物類(諸如甲醇鈉以及乙醇鈉)。此等鹼性化合物可單獨使用或二或多種合併使用。該反應典型地在約-20至100°C，較佳地在約0至50°C下反應，反應時間約5分鐘至10個小時，較佳地約5分鐘至2個小時。

所產生的混合酸酐與胺(5)之反應，典型地在約-20至150°C，較佳地在約0至50°C下反應，反應時間約5分鐘至10個小時，較佳地約5分鐘至5個小時。

該混合酸酐方法一般係在溶劑中進行。任何慣用於混

合酸酐方法之溶劑均可使用。該溶劑之明確的例子包括鹵化烴類，諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷以及四氯化碳；芳香烴類，諸如苯、甲苯以及二甲苯；醚類，諸如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃以及二甲氧乙烷；酯類，諸如醋酸甲
5 酯、醋酸乙酯以及醋酸異丙酯；以及非質子極性溶劑類，諸如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞砷以及六甲基磷醯三胺；以及其等之混合。

在該混合酸酐方法中使用之烷鹵羧酸之例子，包括氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯以及氯
10 甲酸異丁酯。

在該混合酸酐方法中，典型地較偏好使用彼此等莫耳之羧酸(4)、烷鹵羧酸以及胺(5)。然而，可使用烷鹵羧酸與羧酸(4)之莫耳各分別為胺(5)之1至1.5倍。

在以上所述，於活化劑之存在下進行縮合反應之方法
15 (c)中，該反應係在適當的溶劑中，於有或無鹼性化合物之存在下進行。在以下所述，使羧酸鹵化物與胺(5)反應之其它方法(d)中所使用之任何的溶劑以及鹼性化合物，均可供此反應使用。該活化劑之適當使用量典型地為至少與化合物(5)等莫耳，較佳地化合物(5)之莫耳的1至5倍。當使用
20 WSC作為活化劑時，於該反應進行時，在該反應系統中加入1-羥苯並三唑和/或諸如鹽酸之酸是有助益的。此反應典型地在-20至180℃，較佳地約0至150℃下進行，反應典型地在約5分鐘至90個小時內完成。

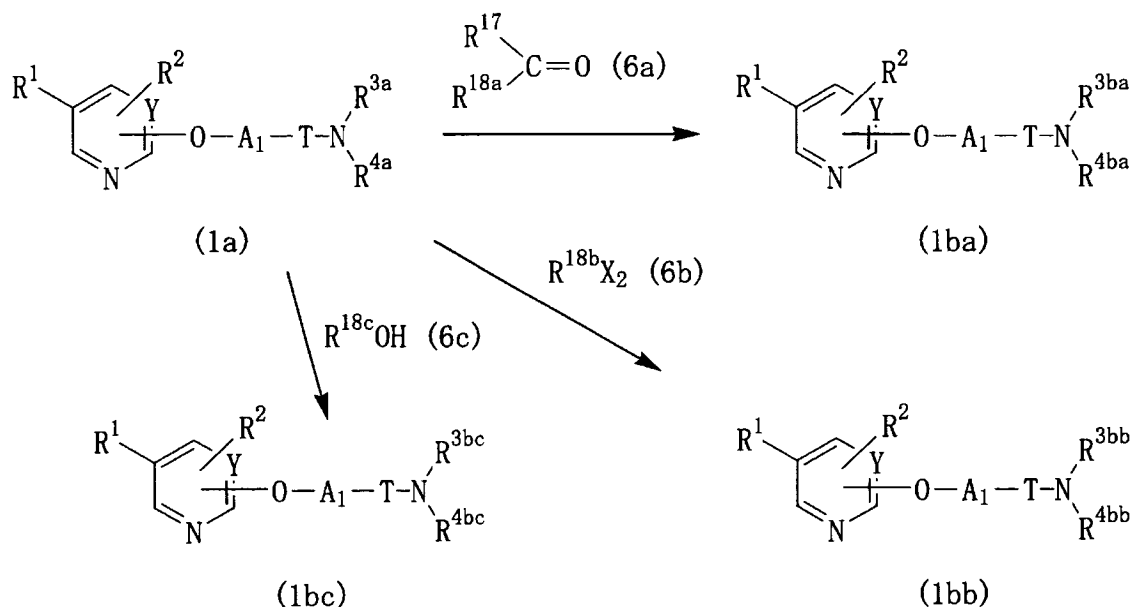
於以上所述之其它方法(d)中，胺(5)與羧酸鹵化物之反

應方面，該反應係在適當的溶劑中，於鹼性化合物之存在下進行。就鹼性化合物而言，可廣泛地使用已知的鹼性化合物，例如，可使用任何供以上所述之Shotten-Baumann反應使用之化合物。該溶劑之例子，除了在以上混合酸酐方法中所述之溶劑外，還包括醇類，諸如，甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、乙基溶纖素以及甲基溶纖素；乙腈、吡啶、丙酮以及水。該反應中，胺(5)對該羧酸鹵化物之比率沒有具體指明，可在廣範圍中適當的選擇。典型地，該羧酸鹵化物之使用量可為至少約與該胺等莫耳，較佳地是該胺之莫耳的約1至5倍。此反應典型地在-20至180°C，較佳地約0至150°C下進行，反應典型地在約5分鐘至50個小時內完成。

此外，在以上所述之反應式2中，用於產生醯胺鍵之反應可藉由使羧酸(4)與胺(5)，在具磷化合物之縮合劑之存在下反應來進行，該縮合劑諸如三苯基磷、二苯基次磷醯氯、苯基-N-苯磷醯胺氯化物、氯磷酸二乙酯、氰磷酸二乙酯、二苯磷酸疊氮化物以及雙(2-側氧-3-噁唑烷基)次磷醯氯。以上所述之縮合劑可單獨使用或二或多種合併使用。

以上所述之反應，係在以上所述羧酸鹵化物與胺(5)反應之方法中所使用之溶劑與鹼性化合物之存在下，在典型地約-20至150°C，較佳地約0至100°C之溫度下進行，反應典型地在5分鐘至約30個小時內完成。該縮合劑與羧酸(4)之使用量分別地至少約與胺(5)等莫耳，較佳地為胺(5)之莫耳的約1至2倍。

反應式3



其中 R^1 、 R^2 、 Y 、 T 與 A_1 之定義如上， R^{3a} 與 R^{4a} 與以上
 R^3 與 R^4 中所定義之 5 至 10 員環之飽和雜環基團相同，但是其
 5 等在該雜環基團上具有至少一個二級胺， R^{3a} 與 R^{4a} 與以上 R^3
 與 R^4 中所定義之 5 至 10 員環之飽和雜環基團相同，但其等在
 該雜環基團上具有至少一個經基團 $R^{17}(R^{18a})CH$ -取代之三
 級胺， R^{17} 是氫原子或低級烷基基團，而 R^{18a} 係氫原子；具
 有 1 或 2 個可被 1 至 3 個擇自於由下列所構成之群組之基團取
 10 代之苯基基團之低級烷基基團：氰基基團、硝基基團、鹵
 素原子以及可具有一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團之
 低級烷基基團、可具有一或多個鹵素原子之低級烷氧基基
 團、羥基基團、可具有一或多個低級烷基基團之胺磺鹽基
 基團、低級烷胺基羰基基團、可具有一或多個低級烷基基
 15 團或低級烷氧-低級烷基基團之四唑基基團、低級炔基基
 團、低級烷基磺鹽基基團、低級烷基磺鹽胺基基團、1, 2, 4-

- 三唑基基團、咪唑基基團、哌啶基基團以及低級烷撐二氧基基團；苯環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團之苯基基團：氰基基團、硝基基團、鹵素原子、可具有一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團之低級烷基基團、可具有一或多個鹵素原子之低級烷氧基基團、羥基基團、可具有一或多個低級烷基基團之胺磺醯基基團、低級烷胺基羰基基團、可具有一或多個低級烷基基團或低級烷氧-低級烷基基團之四唑基基團、低級炔基基團、低級烷基磺醯基基團、低級烷基磺醯胺基基團、1,2,4-三唑基基團、咪唑基基團、哌啶基基團以及低級烷撐二氧基基團；在吡啶環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團之吡啶低級烷基基團：羥基基團、可具有一或多個羥基基團之低級烷基基團、鹵素原子、低級烷基基團以及氰基基團；在吡啶環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團之吡啶基基團：羥基基團、可具有一或多個氫基團之低級烷基基團、可具有一或多個羥基基團之低級烷基基團、鹵素原子、低級烷氧基基團以及氰基基團；在吡咯環上可具有1至3個低級烷基基團作為取代基之吡咯低級烷基基團；在吡咯環上可具有1至3個低級烷基基團作為取代基之吡咯基基團；可具有一或多個擇自於由下列所構成之群組之基團作為取代基之低級烷基基團：羥基基團以及鹵素原子；基團 $-(B_6CO)_t-N(R^{15})R^{16}$ ；喹啉基低級烷基基團；喹啉基基團；在噻唑環上可具有一或多個苯基基團之噻唑基低級烷基基團；在噻唑環上可具有一或多個苯基基團之噻唑

基基團；在苯並咪唑環上可具有1至3個低級烷基基團作為
 取代基之苯並咪唑基低級烷基基團；在苯並咪唑環上可具
 有1至3個低級烷基基團作為取代基之苯並咪唑基基團；在
 1,2,4-噁二唑環上可具有一或多個側氧基團之1,2,4-噁二唑
 5 基低級烷基基團；在1,2,4-噁二唑環上可具有一或多個側氧
 基團之1, 2, 4-噁二唑基基團；環烷基低級烷基基團；環烷
 基基團；在噻吩環上可具有一或多個低級烷基基團之噻吩
 基低級烷基基團；在噻吩環上可具有一或多個低級烷基基
 團之噻吩基基團；在咪唑環上可具有1至3個擇自於由低級
 10 烷基基團以及鹵素原子所構成之群組之基團作為取代基之
 咪唑基低級烷基基團；在咪唑環上可具有1至3個擇自於由
 低級烷基基團以及鹵素原子所構成之群組之基團作為取代
 基之咪唑基基團；在異噁唑環上可具有1至3個低級烷基基
 團作為取代基之異噁唑基低級烷基基團；在異噁唑環上可
 15 具有1至3個低級烷基基團作為取代基之異噁唑基基團；咪
 唑[2,1-b]噻唑基低級烷基基團；咪唑[2,1-b]噻唑基基團；在
 該3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪環上可具有一或多個低級烷基
 基團之3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪基低級烷基基團；在該
 3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪環上可具有一或多個低級烷基基
 20 團之3,4-二氫-2H-1,4-苯並噁嗪基基團；在吡唑環上可具有1
 至3個擇自於由低級烷基基團以及鹵素原子所構成之群組
 之基團作為取代基之吡唑基低級烷基基團；在吡唑環上可
 具有1至3個擇自於由低級烷基基團以及鹵素原子所構成之
 群組之基團作為取代基之吡唑基基團；在二氫吡啶環上可

具有一或多個側氧基團之二氫吡啶基低級烷基基團；在二氫吡啶環上可具有一或多個側氧基團之二氫吡啶基基團；嗎啉低級烷基基團；嗎啉基團；或在苯環上可具有一或多個低級烷氧基基團之苯基低級烯基基團，

- 5 R^{17} 與 R^{18a} 與其等所鍵結之碳原子，可形成環烷基基團或四氫4H-吡喃基基團，

化合物(1ba)中，基團 $R^{17}(R^{18a})$ CH-之烷基部分的碳小於6，

- 10 X_2 係鹵素原子、低級烷烴磺醯氧基基團，諸如甲烴磺醯氧基基團或芳磺醯氧基基團，諸如對-甲烴磺醯氧基基團，

R^{3bb} 與 R^{4bb} 和以上 R^3 與 R^4 中所定義之5至10員環之飽和雜環基團相同，但其等在該雜環基團上具有至少一個經基團 R^{18b} 取代之三級胺，

- 15 R^{3bc} 與 R^{4bc} 和以上 R^3 與 R^4 中所定義之5至10員環之飽和雜環基團相同，但其等在該雜環基團上具有至少一個經基團 R^{18c} 取代之三級胺，

- 20 R^{18b} 和(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(9)、(10)以及(12)(然t為1)(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(21)、(22)、(23)、(24)、(25)、(26)、(27)、(28)、(29)或(30)為相同基團，其係由 R^3 與 R^4 之結合所形成之雜環基團之取代基，

R^{18c} 和(4)、(8)或(31)為相同基團，其係由 R^3 與 R^4 之結合所形成之雜環基團之取代基。

化合物(1a)與化合物(6a)之反應係在，例如，還原劑之

存在下，而在無溶劑或有適當溶劑之情況下進行。之後，此方法稱作“方法A”。

在此所使用之溶劑之例子包括水；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、叔-丁醇以及乙二醇；乙腈；脂肪酸類，諸如甲酸以及醋酸；醚類，諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；芳香烴，諸如苯、甲苯以及二甲苯；以及鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿以及四氯化碳；以及其等之混合物。

該還原劑之例子包括脂肪酸類以及其鹼金屬鹽類，諸如甲酸、甲酸钠以及醋酸钠；氫化物還原劑類，諸如硼氫化鈉、氰硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉以及氫化鋁鋰，或此等氫化物還原劑之混合物；以及催化氫還原劑類，諸如鈀黑、鈀-碳、氧化鈀、鈀黑與拉尼鎳。

在使用脂肪酸或其鹼金屬鹽，諸如甲酸、甲酸钠以及醋酸钠，作為還原劑方面，適當的反應溫度典型地為從室溫至約200°C，較佳地約50至約150°C，反應通常在約10分鐘至10個小時之內完成。較佳地係使用相對於化合物(1a)大幅過量的脂肪酸或其鹼金屬鹽。

在使用氫化物還原劑方面，適當的反應溫度典型地為從-80至約100°C，較佳地約-80至約70°C，反應通常在約30分鐘至60個小時之內完成。氫化物還原劑使用之量典型地為化合物(1a)之莫耳的1至20倍，較佳地1至6倍。特別地，在使用氫化鋁鋰作為氫化物還原劑方面，其較佳地係使用諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、一甘醇二甲醚與二甘醇

二甲醚之醚類或諸如苯、甲苯與二甲苯之芳香烴。於該反應系統中，可添加諸如三甲胺、三乙胺與N-乙基-N,N-二異丙胺之胺或諸如分子篩3A (MS-3A)或分子篩4A (MS-4A)之分子篩。

- 5 在使用催化氫還原劑方面，該反應較佳地在氫空氣中，典型地在正常大氣壓力至約20大氣壓力下，較佳地在正常大氣壓力至10大氣壓力下進行，或在諸如甲酸、甲酸銨、環己烯以及水合肼之供氫體之存在下，於溫度典型地約-30至100°C，較佳地約0至60°C下進行。以上所述之反應
- 10 一般在約1至12個小時內完成。該催化氫還原劑之使用量，以化合物(1a)之重量為基準，典型地為約0.1%至40重量%，以及約1至20重量%。

- 在化合物(1a)與化合物(6a)之反應方面，化合物(6a)之使用量典型地為至少與化合物(1a)等莫耳，較佳地等莫耳至
- 15 大幅超過化合物(1a)之莫耳。

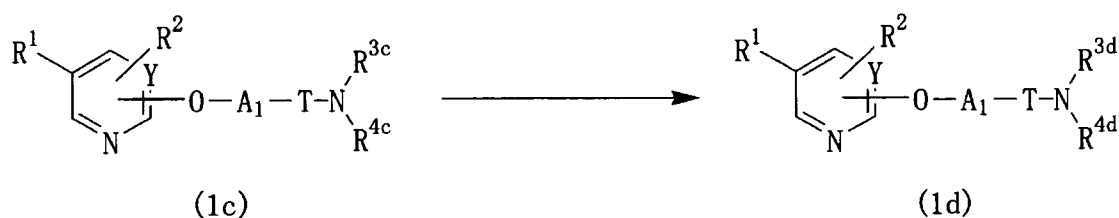
- 當使用化合物(6a)，其中R¹⁷與R^{18a}和碳原子一起結合而形成環烷基環或四氫-4H-吡喃環，作為起始材料，而氫化物還原劑用於進行該反應時，可以使用諸如[(1-乙氧環丙基)氧基]三甲基矽烷之環烷氧基三烷基矽烷取代化合物(6a)作
- 20 為起始材料，以便產生以上所述反應系統中之化合物(6a)。

 化合物(1a)與化合物(6b)之反應，係在與以上所述反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相似之反應條件下進行。

 化合物(1a)與化合物(6c)之反應，係在與以上所述反應

式2之化合物(4)與化合物(5)之反應相似之反應條件下進行。

反應式4



- 5 其中 R^1 、 R^2 、 Y 、 T 與 A_1 之定義如上， R^{3c} 與 R^{4c} 與在以上 R^3 與 R^4 中所定義之5至10員環之飽和雜環基團相同，但是其等在該雜環基團上具有至少一個經低級烷氧羰基基團取代之三級胺，而 R^{3d} 與 R^{4d} 與在以上 R^3 與 R^4 中所定義之5至10員環之飽和雜環基團相同，但其等在該雜環基團上具有至少一個二級胺。
- 10

將化合物(1c)轉換成化合物(1d)之反應係水解反應(之後此水解反應稱作“水解B”)，該反應可在適當的溶劑中或無溶劑之情況下，在酸性或鹼性化合物之存在下進行。

- 所使用之溶劑之例子包括水；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇以及叔-丁醇；酮類，諸如丙醇以及丁酮；醚類，諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；脂肪酸類，諸如醋酸以及甲酸；酯類，諸如醋酸甲酯以及醋酸乙酯；鹵化烴類，諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷以及四氯化碳；二甲亞碲； N,N -二甲基甲醯胺；以及六甲基磷醯三胺；以及其等之混合。
- 15
- 20

該酸之例子包括無機酸類，諸如鹽酸、硫酸以及氫溴

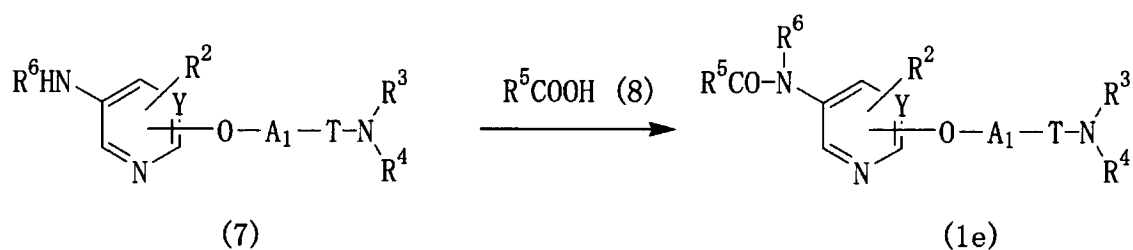
酸；有機酸類，諸如甲酸、醋酸、三氟醋酸以及磺酸，包括對-甲苯磺酸；以及路易士酸類，諸如三溴化硼以及三氯化硼。此等酸可單獨使用或二或多個結合使用。

該鹼性化合物之例子包括碳酸鹽類，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉以及碳酸氫鉀以及金屬氫氧化物類，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣以及氫氧化鋰。此等鹼性化合物可單獨使用或二或多種結合使用。

該水解反應最好在典型地約0至200°C，較佳地約0至150°C下進行，一般在約10分鐘至50個小時內完成。

10

反應式5

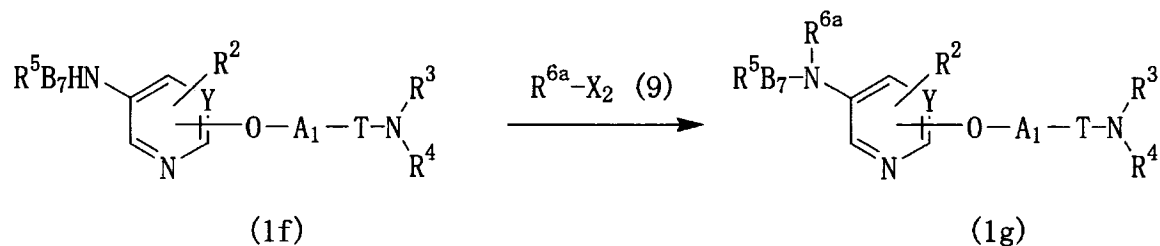


其中R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、Y、T與A₁之定義如上。

化合物(7)與化合物(8)之反應，係在與以上所述反應式2之化合物(5)與化合物(4)之反應相似之反應條件下進行。

15

反應式6

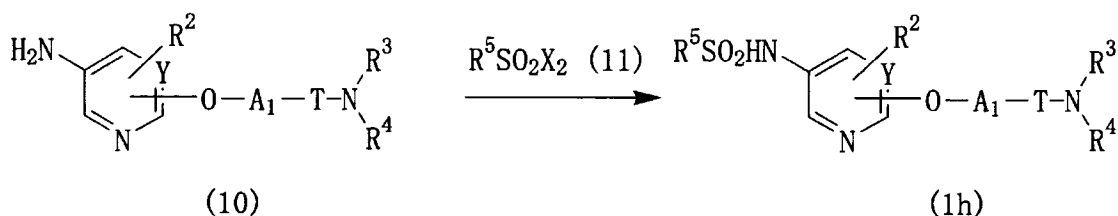


其中R²、R³、R⁴、R⁵、Y、T與A₁之定義如上，而R^{6a}係低級烷磺醯基基團、苯基低級烷基基團或可具有低級烷

氧基基團作為取代基之低級烷基基團。X₂係鹵素原子、低級烷烴磺醯氧基基團，諸如甲烷磺醯氧基基團或芳磺醯氧基基團，諸如對-甲苯磺醯氧基基團，而B₇係B、基團-SO₂-或直接為鍵。

- 5 化合物(1f)與化合物(9)之反應，係在與以上所述反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相同之反應條件下進行。

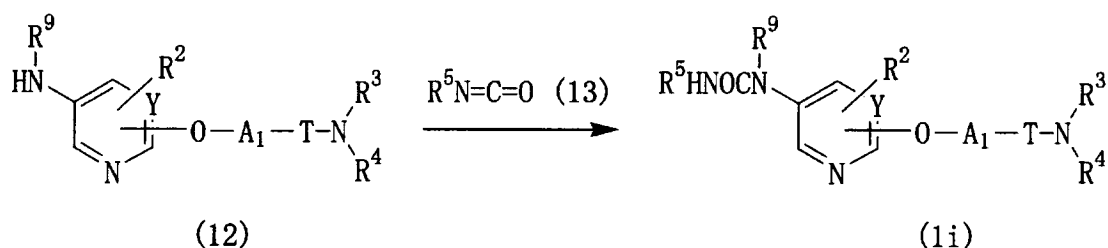
反應式7



其中R²、R³、R⁴、R⁵、Y、T、A₁與X₂之定義如上。

- 10 化合物(10)與化合物(11)之反應，係在與以上所述反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相似之反應條件下進行。

反應式8



- 15 其中R²、R³、R⁴、R⁵、R⁹、Y、T與A₁之定義如上。

化合物(12)與化合物(13)之反應，典型地係在適當的惰性溶劑中或無溶劑之情況下，在有或無鹼性化合物，較佳地在無鹼性化合物，之存在下進行。

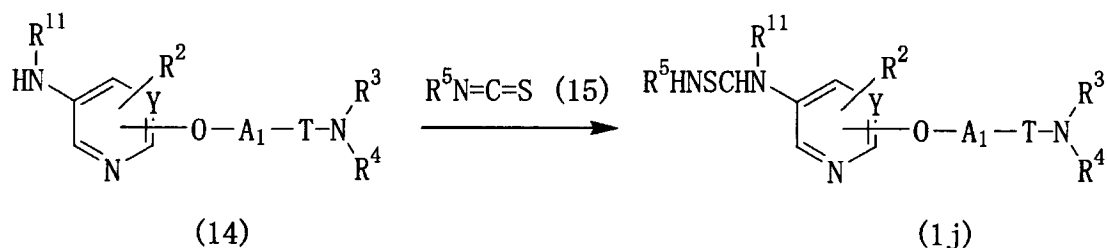
任何於利用反應式2中使化合物(4)與化合物(5)反應之方法(d)，羧酸鹵化物與胺(5)之反應中使用之惰性溶劑以及鹼性化合物，均可於此反應中使用。

化合物(13)之使用量，典型地至少可為化合物(12)之莫耳之約1至5倍，較佳地約1至3倍。

以上所述之反應典型地在約0至200°C，較佳地在室溫左右至約150°C下進行，反應一般在5分鐘至50個小時內完成。

於以上所述之反應中，可添加諸如三氟化硼-二乙醚錯合物之硼化合物。

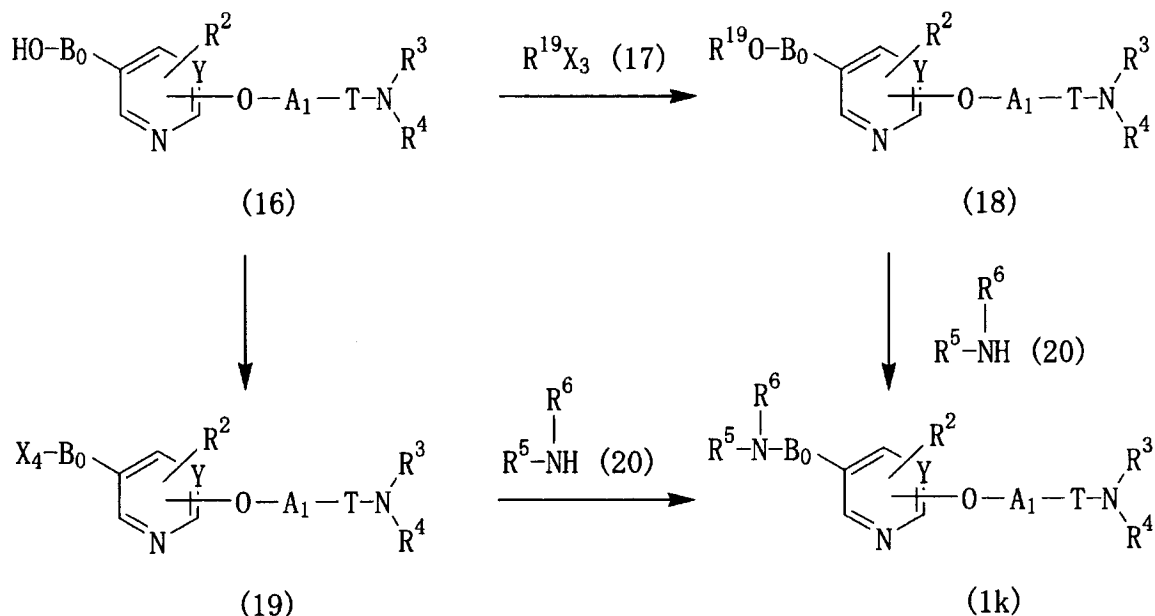
反應式9



其中R²、R³、R⁴、R⁵、R¹¹、Y、T與A₁之定義如上。

化合物(14)與化合物(15)之反應，係在與以上所述反應式8之化合物(12)與化合物(13)之反應相似之反應條件下進行。

反應式10



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 Y 、 T 與 A_1 之定義如上，而 R^{19} 係低級烷烴磺醯基基團，諸如甲烷磺醯基基團或芳磺醯基基團，諸如對-甲苯磺醯基基團， X_3 與 X_4 係鹵素原子，而 B_0 係低級烷撐基團。

化合物(16)與化合物(17)之反應，係在與以上所述反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相似之反應條件下進行。

將化合物(16)轉換成化合物(19)之反應，係在適當溶劑中或無溶劑情況下，使化合物(16)與鹵化素反應來進行。

該鹵化劑之例子包括，無機酸類，諸如鹽酸與氫溴酸； N,N -二乙基-1,2,2-三氯乙基疊氮；五氯化磷、五溴化磷、氧氯化磷；磺醯鹵化物化合物類，諸如氯化亞硫醯、甲磺醯氯以及甲苯磺醯氯；以及四溴化碳與三苯基磷之混合物。該磺醯鹵化物化合物可與鹼性化合物一起使用。

可使用任何在反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應中所使用之鹼性化合物。

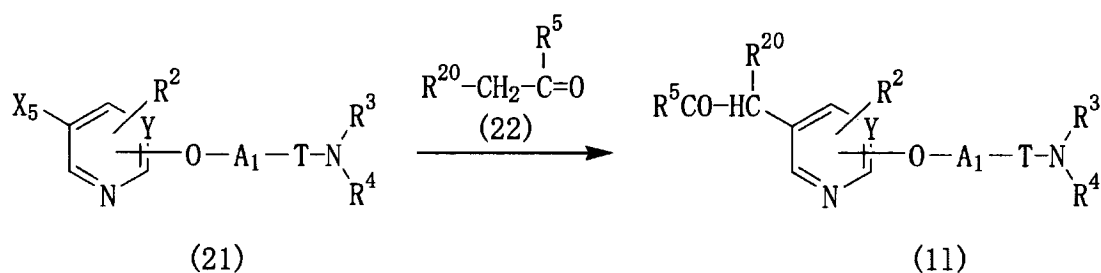
所使用之溶劑的例子包括酯類，諸如二噁烷、四氫呋喃以及二乙醚；鹵化烴類，諸如氯仿、二氯甲烷以及四氯化碳；以及二甲基甲醯胺；以及其等之混合。

當磺醯鹵化物化合物與鹼性化合物一起使用作為鹵化劑時，該磺醯鹵化物化合物之適當的使用量，典型地為至少與化合物(16)等莫耳，較佳地為化合物(16)之莫耳之1至2倍。該鹼性化合物之使用量典型地為化合物(16)之催化量，較佳地催化量至與化合物(16)等莫耳之數量。當使用另一鹵化劑時，此鹵化劑之使用量至少與化合物(16)等莫耳，典型地使用大幅過量的數量。

以上所述之反應之進行，典型地最好在室溫至200°C，較佳地在室溫至150°C下進行，通常在約1至80個小時內完成。

化合物(18)與化合物(20)之反應，以及化合物(19)與化合物(20)之反應，係在與以上所述反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相似之反應條件下進行。

反應式11



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Y、T與 A_1 之定義如上， X_5 係鹵素原子，而 R^{20} 係氫原子或低級烷基基團。

化合物(21)與化合物(22)之反應係在適當溶劑中，在鹼性化合物與催化劑之存在下進行。

- 5 所使用之惰性溶劑之例子包括水；芳香烴類，諸如苯、甲苯以及二甲苯；醚類，諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、2-甲氧乙醇、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿以及四氯化碳；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、叔-丁醇以及乙二醇；脂肪酸類，諸如醋酸；酯類，諸如醋酸乙酯以及醋酸甲酯；
- 10 酮類，諸如丙酮以及丁酮；乙腈；吡啶；N-甲基吡咯烷酮；二甲基亞砷；N,N-二甲基甲醯胺；以及六甲基磷醯三胺；以及其等之混合。

- 鹼性化合物之例子包括碳酸鹽類，諸如碳酸鈉、碳酸
- 15 鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀以及碳酸銨；金屬氫氧化物類，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀以及氫氧化鈣；磷酸鉀、磷酸鈉；氫化鈉、氫化鉀；鉀、鈉；胺基鈉；金屬醇化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、正丁醇鈉、叔丁醇鈉以及叔丁醇鉀；烷矽基醯胺鹼金屬鹽類，諸如鉀雙(三甲矽基)醯胺；以及有機
- 20 鹼類，諸如吡啶、咪唑、N-乙二異丙基胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲基苯胺、N-甲基嗎啉、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一烯-7 (DBU)以及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO)；以及其等之混合。

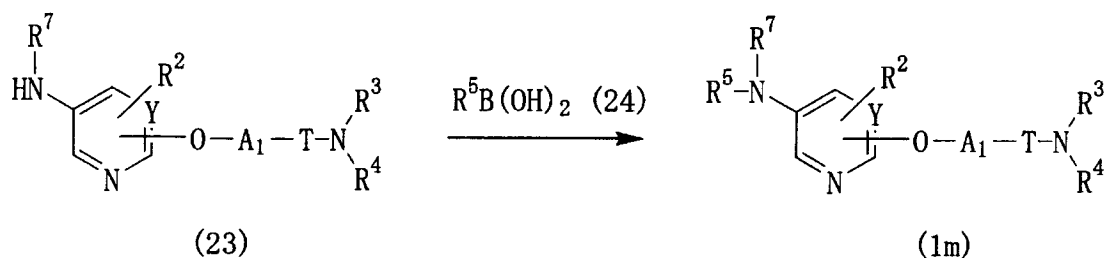
該催化劑之例子可包括鈀化合物類，諸如醋酸鈀、雙
 (三丁基錫)/雙(二苄叉丙酮)鈀、碘化亞銅/2,2'-二吡啶基、
 雙(二苄叉丙酮)鈀、碘化亞銅/雙(三苯基膦)二氯化鈀、三(二
 苄叉丙酮)二鈀、R-三(二苄叉丙酮)-二鈀、S-三(二苄叉丙酮)
 5 二鈀、醋酸鈀(II)、[1,1'-雙(二苯基膦)-二茂鐵]二氯化鈀(II)以
 及四(三苯基膦)鈀；諸如R-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-二萘基
 (R-BINAP)、S-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-二萘基(S-BINAP)、
 RAC-2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-二萘基(RAC-BINAP)以及2,2-
 雙(二苯基咪唑烷基醛) (2,2-bis(diphenylimidazolidinyliden))
 10 之化合物；咕噸化合物類，諸如4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲
 基咕噸；以及硼酸鹽類，諸如三-叔-丁基膦四氟硼酸鹽；以
 及其等之混合。

該鹼性化合物之適當使用量為化合物(21)之莫耳之至
 少0.5倍，較佳地0.5至40倍。該催化劑之適當使用量為以化
 15 合物(21)為基礎之典型催化數量。

化合物(22)之適當使用量為化合物(21)之莫耳之至少
 0.5倍，較佳地0.5至3倍。

以上所述之反應典型地在室溫至200°C，較佳地在室溫
 至約150°C下進行，反應在約0.5至20個小時內完成。

反應式12



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、Y、T與 A_1 之定義如上，於化合物(24)中，B係硼原子。

化合物(23)與化合物(24)之反應係在適當的溶劑中，在鹼性化合物與催化劑之存在下進行。

- 5 所使用之溶劑之例子包括水；芳香烴類，諸如苯、甲苯以及二甲苯；醚類，諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、2-甲氧乙醇、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿以及四氯化碳；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、叔-丁醇以及乙二醇；脂
- 10 肪酸類，諸如醋酸；酯類，諸如醋酸乙酯以及醋酸甲酯；酮類，諸如丙酮以及丁酮；乙腈；吡啶；二甲亞碲；N,N-二甲基甲醯胺；以及六甲基磷醯三胺；以及其等之混合。

- 該鹼性化合物之例子包括碳酸酯類，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀以及碳酸鈾；金屬氫氧化物類，
- 15 諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀以及氫氧化鈣；氫化鈉、氫化鉀；鉀、鈉；胺基鈉；金屬醇化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、正丁醇鈉、叔丁醇鈉以及叔丁醇鉀；有機鹼類，諸如吡啶、咪唑、N-乙二異丙基胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、三甲胺、二甲基苯胺、N-甲基嗎啉、1,5-二氮雜二環[4.3.0]壬烯-5
- 20 (DBN)、1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一烯-7 (DBU)以及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(DABCO)；以及其等之混合。

該催化劑之例子包括鈮化合物類，諸如四(三苯基膦)鈮(0)以及二氯雙(三苯基膦)鈮(II)；以及銅化合物類，諸如醋酸銅。

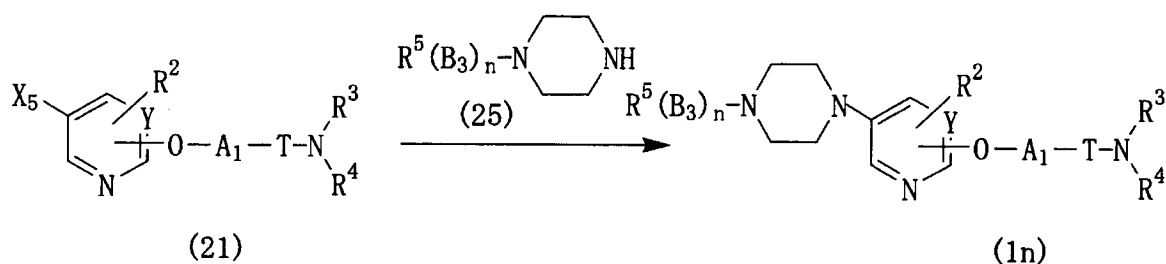
該鹼性化合物之適當使用量為至少與化合物(23)等莫耳，較佳地為化合物(23)之莫耳之1至5倍。

該催化劑之適當使用量為化合物(23)之莫耳的0.001至1倍，較佳地為0.01至0.5倍。

5 該化合物(24)之適當使用量為至少與化合物(23)等莫耳，較佳地為化合物(23)之莫耳的1至5倍。

以上所述之反應典型地在 -30 至 200°C ，較佳地在 0 至 150°C 下進行，反應在約 0.5 至 30 個小時內完成。於該反應中可加入諸如分子篩3A (MS-3A)、分子篩4A (MS-4A)或相似物之分子篩。

反應式13



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 、 T 、 A_1 、 X_5 、 B_3 以及 n 之定義如上。

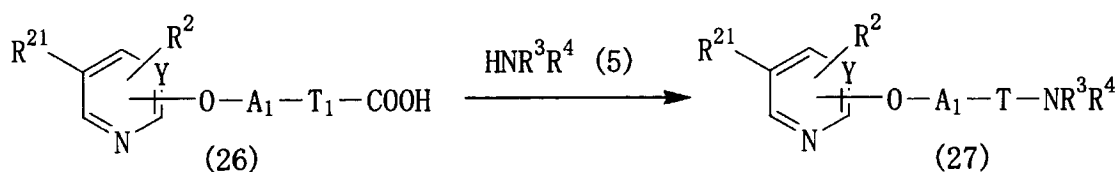
15 化合物(21)與化合物(25)之反應，係在與以上所述反應式11之化合物(21)與化合物(22)之反應相同之反應條件下進行。

化合物材料之產生方法

在該等反應式中各自作為起始材料之化合物全部均為已知之化合物，或可輕易地使用之後所述之參考例之方法、以上反應式中所示之方法或其它相似的方法產生。反

應式14至37係前述各種方法中之典型的方法。

反應式14

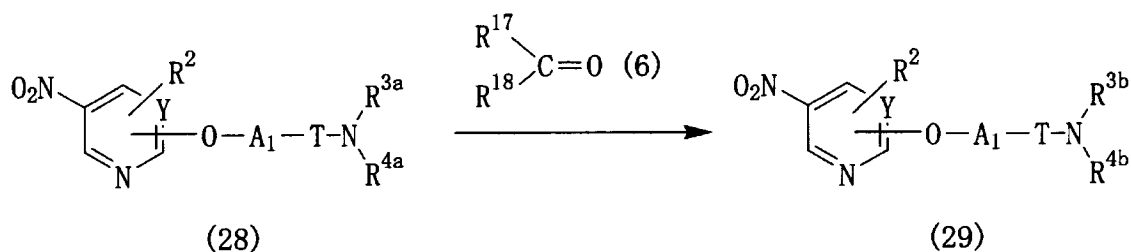


其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 R^3 以及 R^4 之定義如上，而 R^{21} 係
 5 R^1 、烷氧羰基基團、鹵素原子或可具有一或多個擇自於由
 下列所構成之群組之基團作為取代基之胺基基團：低級烷
 基基團、低級烷氧羰基基團以及低級烷醯基基團。

化合物(26)與化合物(5)之反應，係在與反應式2中化合
 物(4)與化合物(5)之反應相同之反應條件下進行。

10

反應式15

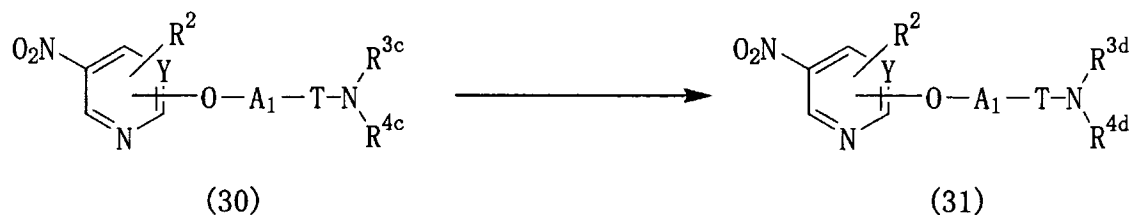


其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 、 R^{17} 以及 R^{18}
 之定義如上。化合物(29)中之基團 $\text{R}^{17}(\text{R}^{18})\text{CH}-$ 之烷基部分之
 碳少於6。

15

化合物(28)與化合物(6)之反應，係在與反應式3中化合
 物(1a)與化合物(6)之反應相同之反應條件下進行。

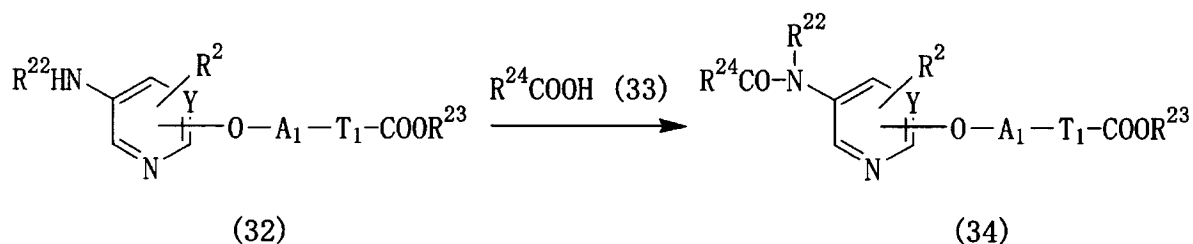
反應式16



其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T 、 R^{3c} 、 R^{4c} 、 R^{3d} 以及 R^{4d} 之定義如上。

將化合物(30)轉換成化合物(31)之反應，可在與以上所述反應式4中將化合物(1c)轉換成化合物(1d)之反應相似之反應條件下進行。

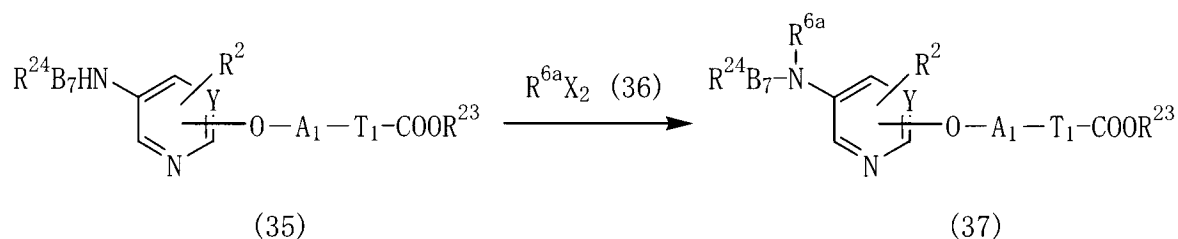
反應式17



其中 R^2 、 Y 、 A_1 以及 T_1 之定義如上， R^{22} 係氫原子、低級烷基基團或低級烷氧基基團， R^{23} 係低級烷基基團， R^{24} 係 R^5 、低級烷基基團或低級烷氧基基團，以及 R^5 之定義如上。

化合物(32)與化合物(33)之反應，係在與反應式3中化合物(1a)與化合物(6)之反應相同之反應條件下進行。

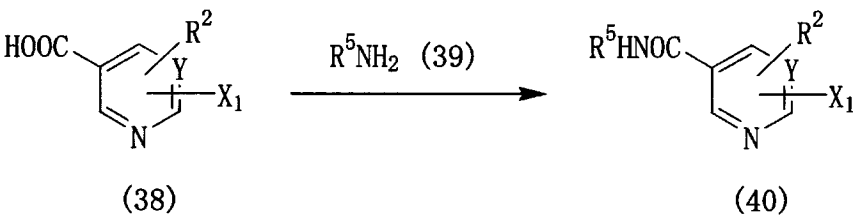
反應式18



其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 R^{23} 、 R^{24} 、 B^7 以及 X_2 之定義如上。

化合物(35)與化合物(36)之反應，係在與以上所述反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相似之反應條件下進行。

反應式 19

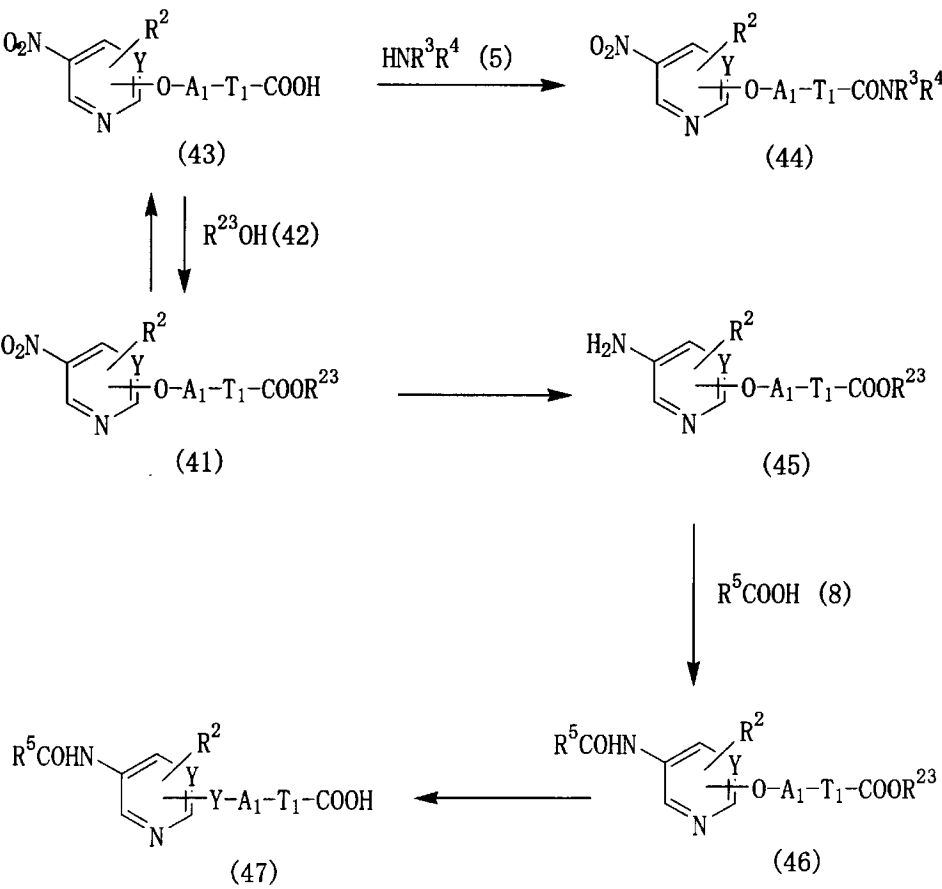


5

其中 R^2 、 Y 、 X_1 以及 R^5 之定義如上。

化合物(38)與化合物(39)之反應，係在與以上所述反應式2之化合物(4)與化合物(5)之反應相似之反應條件下進行。

反應式 20



10

其中 R^2 、Y、 A_1 、 T_1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 以及 R^{23} 之定義如上。

將化合物(41)轉換成化合物(43)之反應，可在與以上所述反應式4中水解B相似之反應條件下進行。

任擇用於典型的酯化反應之反應條件，均可用於化合物(43)與化合物(42)之反應。例如，以上所述之反應係在諸如鹽酸或硫酸之無機酸以及諸如氯化亞硫醯、氧氯化磷、五氯化磷或三氯化磷之鹵化劑之存在下進行。化合物(42)之使用量大幅超過化合物(43)。以上所述之反應最好在典型地約0至150°C，較佳地約50至100°C下進行，一般在約1至10個小時內完成。

以上所述之酯化，可在諸如三甲胺基吡啶之鹼性化合物之存在下，使用諸如碳化二亞胺之縮合劑來進行。亦可使用在反應式2中化合物(4)與化合物(5)之反應中使用，用於產生醯胺鍵之典型的反應條件。

化合物(43)與化合物(42)之反應，亦可在與反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應中所使用之相同的鹼性化合物以及溶劑之存在下進行。該反應係在典型地約0至100°C，較佳地約0至70°C下進行，反應通常在約1至30個小時內完成。

化合物(41)亦可在與反應式1之化合物(2)與化合物(3)之反應之相似之條件下，使用諸如甲基碘之鹵化的低級烷基代替化合物(42)而產生。

該將化合物(41)轉換成化合物(45)之反應，可，例如，(1)在適當的溶劑中，利用催化氫化物還原劑還原化合物(41)

來進行，或(2)在適當的惰性溶劑中，利用諸如金屬或金屬鹽與酸之混合物或金屬或金屬鹽與鹼金屬氫氧化物之混合物之還原劑，還原化合物(41)來進行。

使用方法(1)時所使用之溶劑之例子包括水；醋酸；醇類，諸如甲醇、乙醇以及異丙醇；烴類，諸如正-己烷以及環己烷；醚類，諸如二噁烷、四氫呋喃、二乙醚以及二乙二醇二甲基醚；酯類，諸如醋酸乙酯以及醋酸甲酯；以及非質子極性溶劑類，諸如N,N-二甲基甲醯胺；以及其等之混合。所使用之催化氫化物還原劑之例子，包括鈀、鈀黑、鈀-碳、鈀-碳、鈀、氧化鈀、亞鉻酸銅以及拉尼鎳。此等還原劑可單獨使用或二或多種混合使用。通常，該還原劑之使用量可為化合物(41)之重量的0.02至1倍。該反應溫度典型地-20至150°C，較佳地約0至100°C，而氫壓力典型地為1至10大氣壓力。通常，以上所述之反應在約0.5至100個小時內完成。於以上所述之反應系統中，可添加諸如鹽酸之酸。

使用方法(2)時所使用之還原劑係鐵、鋅、錫或氯化亞錫與諸如鹽酸或硫酸之無機酸之混合物；或鐵、硫酸亞鐵、鋅或錫與鹼金屬氫氧化物(諸如氫氧化鈉)、硫酸鹽(諸如硫酸銨)或銨鹽(諸如氫氧化銨或氯化銨)之混合物。該惰性溶劑之例子，包括水；醋酸；醇類，諸如甲醇以及乙醇；以及醚類，諸如二噁烷；以及其等之混合。該反應條件可依照所使用之還原劑作選擇。例如，當使用氯化亞錫以及鹽酸作為還原劑時，此反應較適合在約0至150°C下進行，反

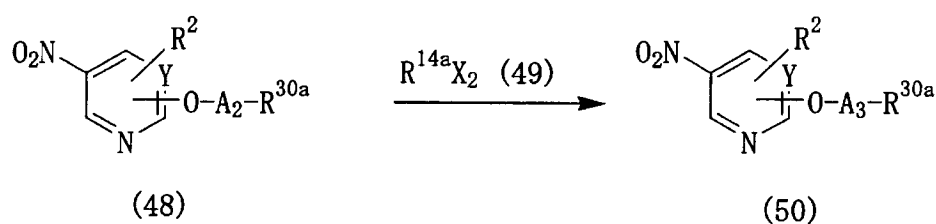
應0.5至10個小時左右。以上所述之還原劑之使用量至少為與化合物(41)等莫耳，典型地化合物(41)之莫耳之1至5倍。

化合物(45)與化合物(8)之反應，係在與以上所述反應式2之化合物(4)與化合物(5)之反應相似之反應條件下進行。

將化合物(46)轉換成化合物(47)之反應，可在與以上所述反應式3中水解B相似之反應條件下進行。

化合物(43)與化合物(5)之反應，係在與以上所述反應式2之化合物(4)與化合物(5)之反應相似之反應條件下進行。

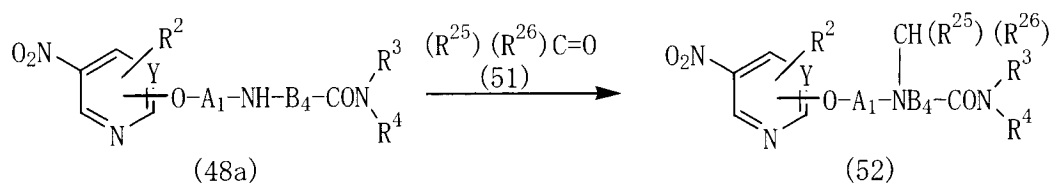
反應式21



其中 R^2 、Y以及 X_2 之定義如上，除了氫原子之外， $\text{R}^{14\text{a}}$ 與該 R^{14} 相同。 $\text{R}^{30\text{a}}$ 係基團 $-\text{T}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 或基團 $-\text{T}_1-\text{COOR}^{23}$ ，T、 T_1 、 R^3 、 R^4 以及 R^{23} 之定義如上， A_2 係 A_1 所述之雜環基團，其在該雜環基團上具有至少一個二級胺， A_3 係 A_1 所述之雜環基團，其在該雜環基團上具有至少一個被 $\text{R}^{14\text{a}}$ 取代之三級胺。

化合物(48)與化合物(49)之反應，係在與反應式1中化合物(2)與化合物(3)之反應相同之反應條件下進行。

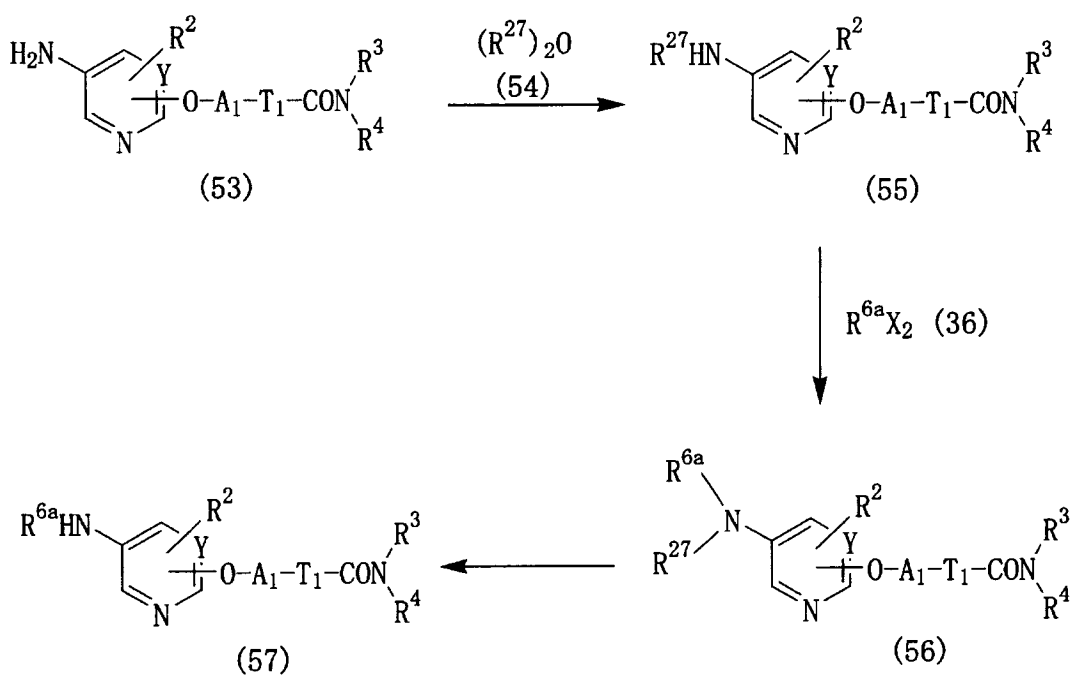
反應式22



其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 B_4 、 R^3 以及 R^4 之定義如上， R^{25} 與 R^{26} 各分別為氫原子、低級烷基基團。

- 5 化合物(48a)與化合物(51)之反應，係在與反應式3中化合物(1a)與化合物(6)之反應相同之反應條件下進行。

反應式23



- 其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 與 X_2 之定義如上，
 10 而 R^{27} 係低級烷氧羰基基團。

化合物(53)與化合物(54)之反應，係在與反應式2中化合物(4)與化合物(5)之反應相同之反應條件下進行。

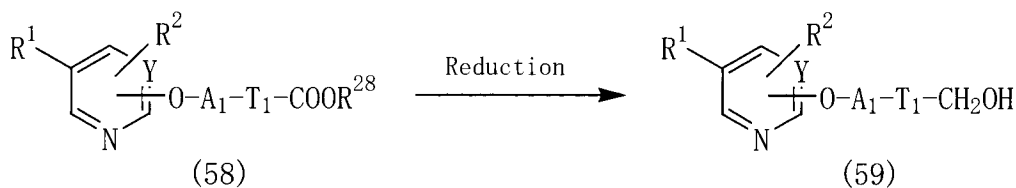
化合物(55)與化合物(36)之反應，係在與以上所述反應

式1之化合物(2)與化合物(3)之反應相似之反應條件下進行。

將化合物(56)轉換成化合物(57)之反應，可在與以上所述反應式3中之水解B相似之反應條件下進行。

5

反應式24



其中 R^1 、 R^2 、 Y 、 A_1 與 T_1 之定義如上， R^{28} 係鹵素原子、低級烷基基團或低級烷氧羰基基團。

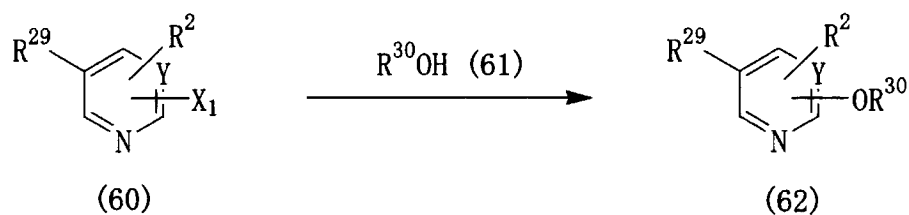
化合物(59)係經由還原化合物(58)而產生。

10

在以上所述之還原反應中，最好係使用利用氫化物還原劑之還原方法。所使用之還原劑之例子包括氫化鋁鋰、硼氫化鈉、硼烷、二硼烷以及硼氫化鋰-三甲氧基硼烷。此等還原劑可單獨使用或二或多個混合使用。該還原劑之使用量可為典型地至少與化合物(1f)等莫耳，較佳地為化合物(1f)之莫耳的1至15倍。此還原反應典型地在，例如，水；低級醇，諸如甲醇、乙醇或異丙醇；醚類，諸如四氫呋喃、二乙醚、二異丙醚或二甘醇二甲醚；或鹵化烴，諸如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳；或其等之混合，之適當的溶劑中，在約-60至150°C，較佳地從約-30至100°C下進行，反應通常歷時約10分鐘至40個小時。在使用氫化鋁鋰或硼烷作為還原劑之情況下，較佳地係使用四氫呋喃、二乙醚、二異丙醚、二甘醇二甲醚或類似之無水溶劑。

20

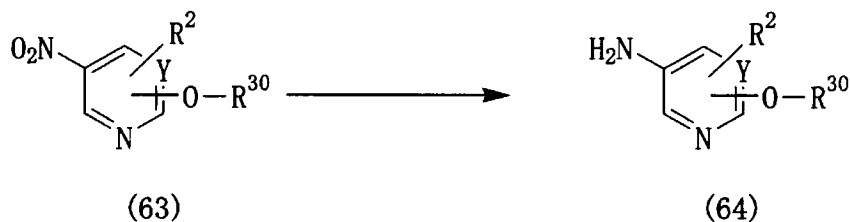
反應式25



其中 R^2 、Y與 X_1 之定義如上， R^{29} 係硝基基團或鹵素原子， R^{30} 係基團 $-A_1-T-NR^3R^4$ 或基團 $-A_1-T_1-COOR^{23}$ ，而 A_1 、 T 、 T_1 、 R^3 、 R^4 以及 R^{23} 之定義如上。

化合物(60)與化合物(61)之反應，係在與反應式1中化合物(2)與化合物(3)之反應相同之反應條件下進行。

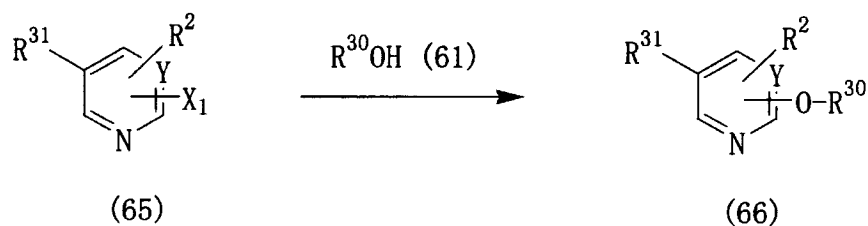
反應式 26



10 其中 R^2 、Y以及 R^{30} 之定義如上。

將化合物(63)轉換成化合物(64)之反應，可在與以上所述反應式20中將化合物(41)轉換成化合物(45)之反應相似之反應條件下進行。

反應式27

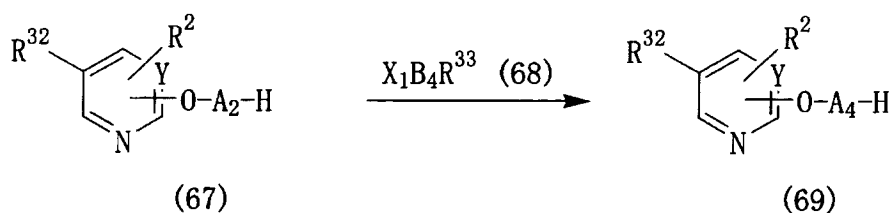


其中 R^2 、 Y 、 X_1 以及 R^{30} 之定義如上， R^{31} 係 R^1 （定義如上）、硝基基團或低級烷氧羰基基團。

化合物(65)與化合物(61)之反應，係在與反應式25中化合物(60)與化合物(61)之反應相同之反應條件下進行。

5

反應式28

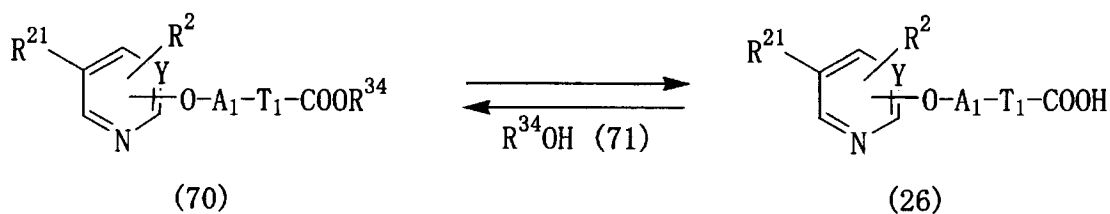


其中 R^2 、 A_2 、 Y 、 X_1 以及 B_4 之定義如上， R^{32} 係 R^1 、低級烷氧羰基基團或硝基基團， R^{33} 係 $-\text{CONR}^3R^4$ 或 $-\text{COOR}^{23}$ ， R^1 、 R^3 、 R^4 與 R^{23} 之定義如上， A_4 係 A_1 中所定義之雜環之環，其在該雜環之環上具有至少一個被基團 $-\text{B}_4R^{33}$ 取代之三級胺。

10

化合物(67)與化合物(68)之反應，係在與反應式1中化合物(2)與化合物(3)之反應相同之反應條件下進行。

反應式29



15

其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 以及 R^{21} 之定義如上， R^{34} 係低級烷基基團或苯基低級烷基基團。

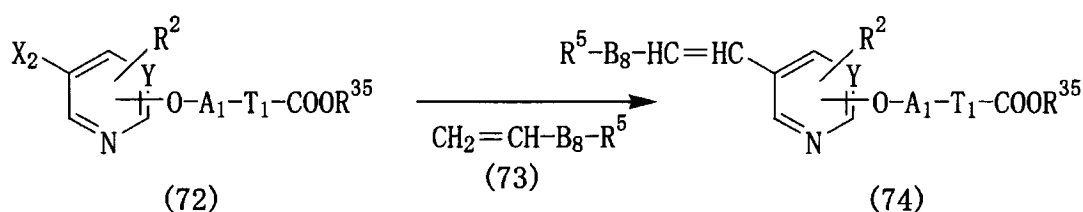
將化合物(70)轉換成化合物(26)之反應，可在與反應式

4之說明中水解B相似之反應條件下進行。

化合物(26)與化合物(71)之反應，係在與以上所述之反應式20之化合物(43)與化合物(42)之反應相似之反應條件下進行。

- 5 化合物(70)之產生，亦可在與反應式1中化合物(2)與化合物(3)之反應相同之反應條件下，藉由反應諸如甲基碘之低級烷基鹵化物，代替反應化合物(71)。

反應式30



- 10 其中 R^2 、 Y 、 A_1 、 T_1 、 X_2 以及 R^5 之定義如上， R^{35} 係氫原子或低級烷基基團，而 B_8 係低級烷撐基團或直接為鍵。

化合物(72)與化合物(73)之反應，係在適當的惰性溶劑中，縮合劑之存在下進行。

- 15 於以上所述之反應中使用之惰性溶劑之例子，包括芳香烴類，諸如苯、甲苯以及二甲苯；醚類，諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；鹵化烴類，諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿以及四氯化碳；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、叔-丁醇以及乙二醇；脂肪酸類，諸如脛-二甲胺基醋酸以及醋酸；酯類，
20 諸如醋酸乙酯以及醋酸甲酯；酮類，諸如丙酮以及丁酮；乙腈；1-甲基-2-吡咯烷酮；吡啶；二甲基亞砷；二甲基甲

鹽胺；以及六甲基磷鹽三胺；以及其等之混合。

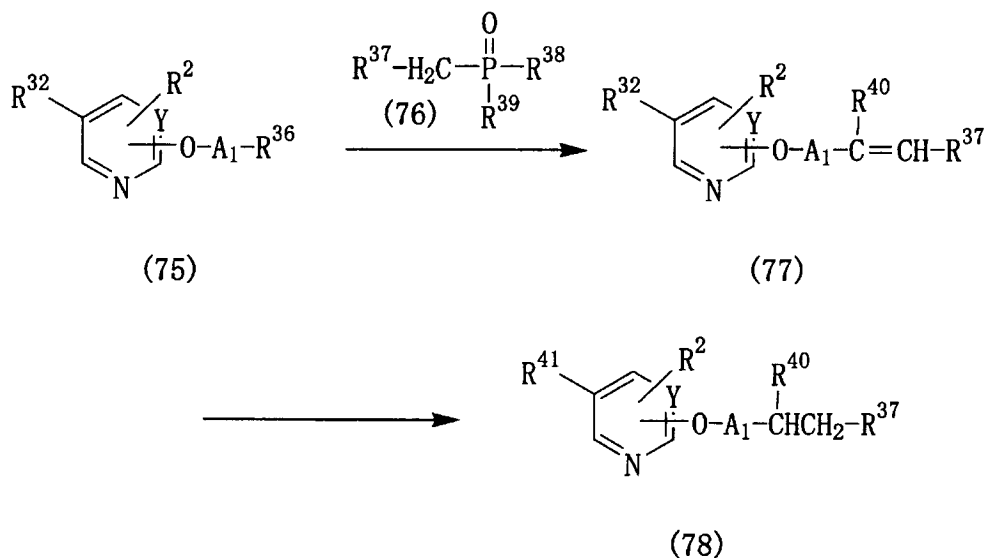
該縮合劑之例子包括鈹錯合物，諸如雙(苯甲腈)二氯鈹(II)。

該縮合劑之適當使用量典型地為化合物(72)之莫耳的
5 0.01至1倍，較佳地0.01至0.5倍。

以上所述之反應之進行，典型地最好在0至200°C，較佳地在約室溫至150°C下進行，反應通常在約10分鐘至20個小時內完成。

在以上所述之反應系統中添加諸如醋酸鈉之脂肪酸的
10 鹼金屬鹽，有利於該反應之進行。

反應式31



R^2 、 R^{32} 、Y以及 A_1 之定義如上， R^{36} 係低級烷鹽基基團， R^{37} 係低級烷氧羰基基團， R^{38} 與 R^{39} 各為低級烷氧基基團，
15 R^{40} 係氫原子或低級烷基基團， R^{41} 係胺基基團、低級烷氧羰基基團或 R^1 (其定義如上)，以及該 $\text{C}(\text{R}^{40})=\text{CH}$ 部分之碳以及 $\text{CH}(\text{R}^{40})=\text{CH}_2$ 部分之碳小於6。

化合物(75)與化合物(76)之反應係在適當溶劑中，鹼性化合物之存在下進行。

可使用任何不會影響該反應之已知溶劑。溶劑之例子包括醚類，諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；芳香烴類，諸如苯、甲苯以及二甲苯；脂族烴類，諸如正-己烷、庚烷以及環己烷；胺類，諸如吡啶以及N,N-二甲基苯胺；非質子極性溶劑類，諸如乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷以及六甲基磷醯三胺；以及醇類，諸如甲醇、乙醇以及異丙醇；以及其等之混合。

該鹼化合物之例子包括金屬鈉、金屬鉀、氫化鈉、胺基鈉、金屬氫氧化物類，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀以及氫氧化鈣；碳酸鹽類，諸如碳酸鈉、碳酸鉀以及碳酸氫鈉；金屬醇化物類，諸如甲醇鈉、乙醇鈉以及叔丁醇鉀；烷基以及芳基鋰或胺基鋰，諸如甲基鋰、正-丁基鋰、苯基鋰以及二異丙基鋰；以及有機鹼類，諸如吡啶、哌啶、喹啉、三乙胺、二異丙乙胺、N,N-二甲基苯胺。此等鹼性化合物可單獨使用或二或多種混合使用。該鹼性化合物之適當使用量，典型地為化合物(75)之莫耳的0.1至10倍，較佳地0.5至5倍。

化合物(76)之適當使用量，典型地為至少與化合物(75)等莫耳，較佳地為化合物(75)之莫耳的1至5倍。

以上所述之反應典型地在-80至150°C，較佳地在-80至120°C下反應，反應通常在約0.5至40個小時內完成。

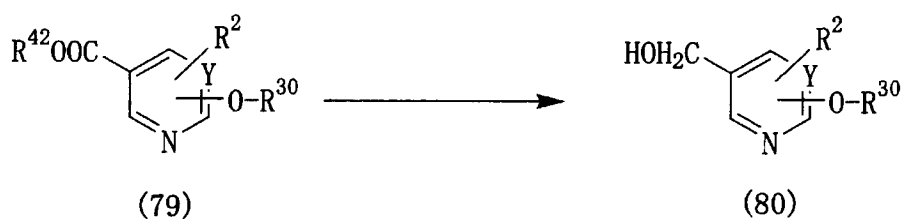
當使用有機鹼作為鹼性化合物時，添加諸如氯化鋰之

鋰鹽於該反應中有利於該反應之進行。

將化合物(77)轉換成化合物(78)之反應，可在與以上所述之反應式20中將化合物(41)轉換成化合物(45)之反應相似之反應條件下進行。

5

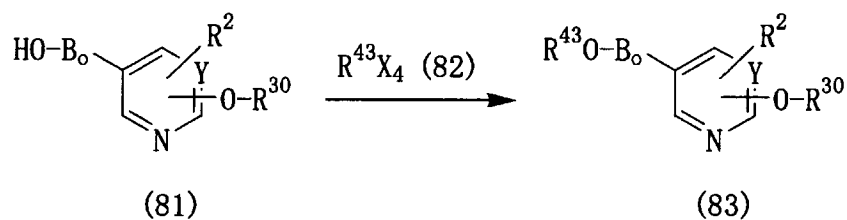
反應式32



其中 R^2 、 R^{30} 以及Y之定義如上，而 R^{42} 係氫原子、低級烷基基團或低級烷氧羰基基團。

將化合物(79)轉換成化合物(80)之反應，可在與反應式24中將化合物(58)轉換成化合物(59)之反應相同之反應條件下進行。

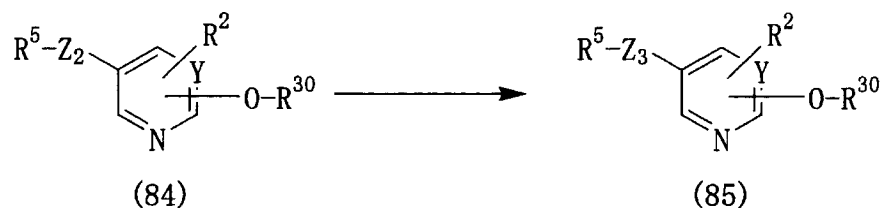
反應式33



其中 R^2 、 B_o 、 R^{30} 、Y以及 X_4 之定義如上。 R^{43} 係諸如甲
 15 烷磺醯基基團之低級烷烴磺醯基基團或諸如對-甲苯磺醯基基團之芳磺醯基基團。

化合物(81)與化合物(82)之反應，係在與反應式1中化合物(2)與化合物(3)之反應相同之反應條件下進行。

反應式34



其中 R^2 、 R^5 、 R^{30} 以及Y之定義如上， Z_2 係低烯撐基團，而 Z_3 係低級烷撐基團。

- 5 將化合物(84)轉換成化合物(85)之反應，可在適當溶劑中，催化鹵化還原劑之存在下進行。

所使用之溶劑之例子包括水；脂肪酸類，諸如醋酸；醇類，諸如甲醇、乙醇以及異丙醇；脂族烴類，諸如正-己烷；脂環族烴類，諸如環己烷；醚類，諸如二乙醚、二甲
 10 氧乙烷、四氫呋喃、一甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚以及1,4-二噁烷；酯類，諸如醋酸甲酯、醋酸乙酯以及醋酸丁酯；非質子極性溶劑類，諸如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺以及N-甲基吡咯烷酮；以及其等之混合。

所使用之催化氫還原劑之例子包括鈀、鈀黑、鈀-碳、
 15 氫氧化鈀-碳、堯-氧化鋁、鉑、氧化鉑、亞鉻酸銅、拉尼鎳以及醋酸鈀。

該催化氫還原劑之適當使用量，通常為化合物(84)之重量的0.01至1倍。

該反應溫度典型地在約-20至150°C，較佳地在約0至約
 20 100°C下進行。該反應較佳地在氫壓力典型地1至10大氣壓下進行，通常在約0.5至20個小時內完成。

反應式35



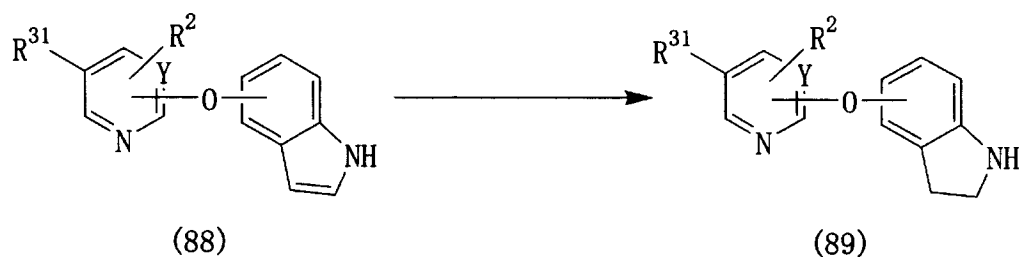
其中 R^1 、 R^2 、 Y 以及 A_1 之定義如上。

將化合物(86)轉換成化合物(87)之反應，係在適當溶劑
5 中，氧化劑之存在下進行。

該溶劑之例子包括水；脂肪酸類，諸如甲酸、醋酸、
三氟醋酸以及丙酸；酯類，諸如醋酸乙酯以及醋酸甲酯；
醇類，諸如甲醇、乙醇以及異丙醇；醚類，諸如二噁烷、
四氫呋喃以及二乙醚；酮類，諸如丙酮以及丁酮；芳香烴
10 類，諸如苯、甲苯、氯苯以及二甲苯；以及鹵化烴類，諸
如氯仿以及二氯甲烷；六甲基磷醯三胺； N,N -二甲基甲醯
胺；二甲基亞砷；以及吡啶；以及其等之混合。

氧化劑之例子包括過酸類，諸如過甲酸、過乙酸、過
三氟醋酸、過苯甲酸、間-氯過苯甲酸以及鄰-羧過苯甲酸；
15 過氧化氫；偏過碘酸鈉；重鉻酸；重鉻酸鹽，諸如重鉻酸
鈉以及重鉻酸鉀；二氧化錳；過錳酸；過錳酸鹽，過錳酸
鈉以及過錳酸鉀；鉛鹽，諸如四醋酸鉛；氧化銀；Dess-Martin
試劑(Dess-Martin氧化劑)；鄰-碘氧苯甲酸鹽；1-羥基-1,2-
苯碘醯-3(1H)-酮1-氧化物。該氧化劑之使用量典型地至少
20 與化合物(86)等莫耳，較佳地為化合物(86)之莫耳的1至3
倍。

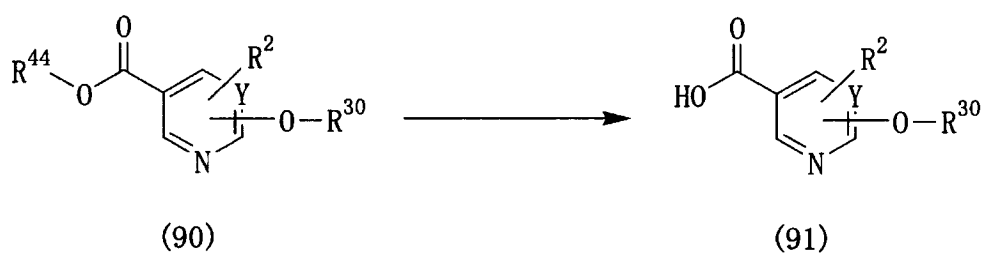
反應式36



其中 R^2 、 R^{31} 以及 Y 之定義如上。

將化合物(88)轉換成化合物(89)之反應，可在與反應式
 5 24中將化合物(58)轉換成化合物(59)之反應相同之反應條
 件下進行。除了在將化合物(58)轉換成化合物(59)之反應中
 所提及之氫化還劑之外，亦可使用諸如硼烷-吡啶、硼烷-
 三甲胺等等之錯合物，作為氫化還原劑。除了在將化合物
 (58)轉換成化合物(59)之反應中所提及之溶劑之外，亦可使
 10 用二噁烷作為溶劑。

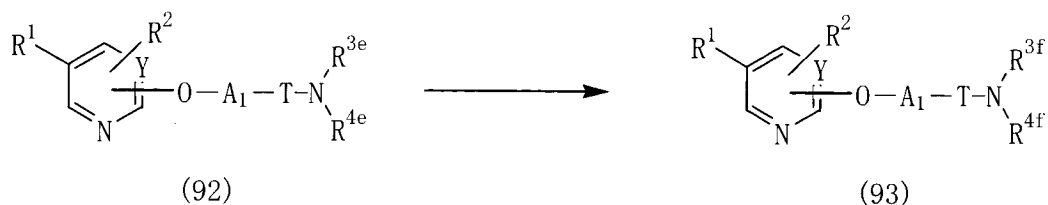
反應式37



其中 R^2 、 R^{30} 以及 Y 之定義如上，而 R^{44} 係低級烷基基團。

將化合物(90)轉換成化合物(91)之反應，可在與以上所
 15 述反應式4中之水解B相似之反應條件下進行。

反應式38



其中 R^1 、 R^2 、 Y 、 A_1 以及 T 之定義如上。

R^{3e} 與 R^{4e} 與以上 R^3 與 R^4 中所定義之5至10員環之飽和雜
 5 環基團相同，但是除了鍵結至 T 之氮原子外，其等還具有至少另一個氮原子。

R^{3f} 與 R^{4f} 與以上 R^3 與 R^4 中所定義之5至10員環之飽和雜
 環基團相同，但除了鍵結至 T 之氮原子外，其等還具有至少一個經 N -氧化物基團取代之氮原子。

10 該將化合物(92)轉換成化合物(93)之反應，係在適當的溶劑中，氧化劑之存在下進行。

該氧化劑之例子包括過酸類，諸如過甲酸、過乙酸、過三氟醋酸、過苯甲酸、間-氯過苯甲酸以及鄰-羧過苯甲酸；過氧化氫類；偏過碘酸鈉；重鉻酸；重鉻酸鹽類，諸
 15 如重鉻酸鈉以及重鉻酸鉀；過錳酸；過錳酸鹽類，諸如過錳酸鈉以及過錳酸鉀；鉛鹽，諸如四醋酸鉛。該等氧化劑可單獨使用或二或多種混合使用。

該溶劑之例子包括水；低級醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、叔-丁醇以及乙二醇；酮類，諸如丙酮以及
 20 丁酮；醚類，諸如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、一甘醇二甲醚以及二甘醇二甲醚；以及鹵化烴類，諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷以及四氯化碳；芳香烴類，諸如苯、甲苯

以及二甲苯；以及其等之混合。

該氧化劑之適當使用量典型地為至少與化合物(92)等莫耳，較佳地為化合物(92)之莫耳的1至3倍。

5 以上所述之反應典型地在-30至200°C，較佳地在約-10至100°C下進行較有利，反應通常在約0.5至30個小時內完成。

每一個由以上所述之反應式所獲得之標的化合物，可利用諸如過濾、濃縮或萃取之分離程序，從冷卻後之反應混合物中將粗製反應產物分离開來，之後利用諸如管柱色
10 層分析法或再結晶法之純化程序進行純化。

於以上所述之反應式1至38中，各起始材料可為適合的鹽或適合的反應衍生物。此外，其等之標的化合物可形成適合的鹽類。此等鹽類之例子包括與雜環化合物(1)相似之鹽類。

15 於以上所述之反應式14至38中，各起始材料可為已知之化合物，或可輕易地以下列已知之方法產生。

以本發明之通式(1)表示之化合物含有立體異構物、光學異構物以及溶劑化物(水合物、乙醇鹽(ethanolate)等等)。

以本發明之通式(1)表示之化合物，可輕易地利用藥學
20 上可接受之酸之作用，而形成酸加成物，然後本發明亦含有該酸加成鹽。此等酸之例子包括無機酸類，諸如鹽酸、硫酸、磷酸、氫溴酸、氫碘酸以及硝酸；有機酸類，諸如醋酸、草酸、琥珀酸、馬來酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、丙二酸、甲磺酸、苯甲酸、三氟醋酸、苯

磺酸、甲酸、甲苯磺酸以及乳酸；或胺基酸類(如，精胺酸、天門冬胺酸、麩胺酸等等)；以及相似物。

在以本發明之通式(1)表示之化合物中，該等具有酸性基團之化合物，可輕易地經由藥學上可接受之鹼性化合物而形成鹽類。此等鹽類之例子包括金屬鹽類，諸如鹼金屬鹽類(如，鈉鹽、鉀鹽等等)以及鹼土金屬鹽類(如，鈣鹽、鎂鹽等等)；銨鹽類；有機鹼鹽類(如，三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苯甲基乙二胺鹽等等)。鹼性化合物之例子包括氫化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸氫鉀等等。

接著，將說明含有本發明之化合物作為活性成份之醫藥配方。

藉由將本發明之化合物配方成一般的藥學形式而獲得之醫藥配方，係使用慣常使用之稀釋劑或賦形劑(諸如填料、膨脹劑、黏結劑、潤濕劑、崩散劑、界面活性劑以及潤滑劑)製得。

此等醫藥配方可依照治療目標選擇各種劑型。此等配方之典型的例子包括錠劑、丸劑、粉末、液體、懸浮劑、乳液、顆粒、膠囊、栓劑、注射劑(液體、懸浮液)以及軟膏。

可用於形成錠劑之載體可廣泛地從習用之物品中選擇，其之例子包括諸如乳糖、蔗糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、白陶土、結晶纖維素以及矽酸之賦形劑；諸如水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸

鉀以及聚乙炔吡咯烷酮之黏結劑；諸如乾燥澱粉、精酸鈉、瓊脂粉、昆布糖粉、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧乙炔山梨糖醇酐脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘酯、澱粉以及乳糖之崩散劑；諸如蔗糖、硬脂、可可子油以及氫化油之

5 抗崩散劑；諸如季銨鹼以及月桂基硫酸鈉之吸收促進劑；諸如甘油以及澱粉之濕潤劑；諸如澱粉、乳糖、白陶土、膨潤土以及膠態矽酸鹽之吸附劑；以及諸如精製滑石、硬脂酸酯、硼酸粉以及聚乙二醇之潤滑劑。

再者，錠劑可被製成習用之包衣錠劑，例如糖衣錠、

10 明膠衣錠、腸衣錠、膜衣錠或雙或多層錠。

可用於形成丸劑之載體可廣泛地從習用之物品中選擇，其之例子包括賦形劑，諸如葡萄糖、乳糖、澱粉、可可子油、氫化植物油、白陶土以及滑石；黏結劑，諸如阿拉伯膠粉、黃蓍樹膠粉、明膠以及乙醇；以及崩散劑，諸

15 如昆布糖以及瓊脂。

可用於形成栓劑之載體可廣泛地從習用之物品中選擇，其之例子包括聚乙二醇、可可子油、高級醇、高級醇之酯類、明膠以及半合成甘油酯。

呈液體、乳狀液以及懸浮液形式之注射製品，較佳地

20 係無菌且與血液等張的。用於形成此等液體、乳狀液以及懸浮液製品之稀釋液可廣泛地從習用之物品用選擇，其之例子包括水、乳酸水溶液、乙醇、丙二醇、乙氧基化異十八醇、聚氧基化(polyoxylated)異十八醇以及聚氧乙炔山梨糖醇酐脂肪酸酯。既然這樣，該醫藥配方可含有足以製備

等張溶液之氯化鈉、葡萄糖或甘油。此外，亦可添加習用的助溶劑、緩衝液、止痛劑以及相似物，需要的話，可添加著色劑、防腐劑、調味料、香料、甜味劑以及類似物，或其它藥物。

- 5 可用於形成糊劑、乳劑以及凝膠之稀釋劑可廣泛地從此領域中習用之物品中選擇。其之例子包括白凡士林、石蠟、甘油、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽、膨潤土以及相似物。

- 10 雖然在醫藥配方中，所包括之本發明之化合物之數量並沒有限制且可在廣泛圍中適當的選定，但典型地，該醫藥配方較佳地含有本發明之化合物為1至70重量%。

- 15 本發明之醫藥配方之投與方法並沒有限定，且係依照諸如醫藥配方之劑型、病人年齡、性別、疾病之嚴重性之情況以及其它情況來進行投藥。例如，錠劑、丸劑、液體、懸浮液、乳狀液、顆粒以及膠囊可口服投與。注射配方可單獨靜脈投與或與諸如葡萄糖溶液或胺基酸溶液之慣用的液體補充液混合使用，或必要的話，單獨肌肉內、皮膚內、皮下或腹膜內投與。栓劑係投與至直腸。

- 20 以上所提及之醫藥配方之劑量，可依照使用法、病人之年齡、性別以及疾病之嚴重性以及其它情況，做適當的選擇。典型地，一天投與通式(1)之化合物(其為活性成份)一次或數次，數量為0.001至100毫克/公斤/體重/天，較佳地0.001至50毫克/公斤/體重/天。

因為以上所述之劑量可能會依照各種情況而改變，所

以數量小於以上所述之範圍可能即已足夠，或可能需要投與比以上所述之數量大之劑量。

在本申請書中所引述之專利案、專利申請案以及文件，係插在本申請書中作為參考。

- 5 本發明之化合物在抑制膠原蛋白之產生上，具有優越的作用。

因此，雜環化合物(1)或其鹽類適合作為膠原蛋白產生抑制劑以及細纖維形成抑制劑。其等能有效的預防或治療因膠原蛋白過度產生所伴隨引起之纖維增生，例如(i)器官
10 疾病，諸如突發以及肺間質纖維化、塵肺病、ARDS、肝纖維化、新生兒肝纖維化、肝硬化、黏稠液病以及骨髓纖維化；(ii)皮膚疾病，諸如硬皮病、象皮病、硬斑症、損傷以及蟹足腫以及燒傷後疤痕；(iii)血管疾病，諸如動脈粥樣硬化以及動脈硬化；(iv)眼睛疾病，諸如糖尿病視網膜病變、
15 水晶體後纖維組織增生疾病、角膜移植伴隨引起的血管化、青光眼、增生性玻璃體視網膜病變以及手術後角膜疤痕；腎病，諸如狹窄腎、腎硬化、腎纖維化、間質性腎炎、IgA腎炎、腎小球硬化、膜增生性腎炎、糖尿病腎病變、慢性間質性腎炎以及慢性腎絲球腎炎；以及(vi)軟骨或骨方面
20 之疾病，諸如風濕性關節炎、慢性關節炎以及骨關節炎。其中，本發明之雜環化合物(1)以及其鹽類，在抑制以上項目(i)所列出之器官疾病伴隨的纖維增生上，具有優越的作用，且可作為肺纖維化、肝纖維化以及腎絲球硬化症之預防與治療法。

本發明之化合物亦具有優越的抗腫瘤作用。例如，此抗腫瘤作用展現在惡性腫瘤或相似腫瘤上。

惡性腫瘤之例子包括實體瘤(如，上皮癌以及肉瘤)、淋巴瘤以及血癌。

- 5 更明確地，惡性腫瘤之例子包括幼童腦瘤，諸如星狀膠質細胞瘤、惡性髓母細胞瘤、生殖細胞腫瘤、顱咽管瘤以及室管膜瘤；成人腦瘤，諸如神經膠質瘤、神經膠質瘤、腦膜瘤、腦下垂體腺瘤、神經鞘瘤；頭頸癌，諸如上頷竇癌、咽喉癌(鼻咽癌、中咽癌、下咽癌)、喉癌、口腔癌、唇癌、舌癌以及腮腺癌；胸部癌與腫瘤，諸如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、胸腺瘤以及間皮癌；胃腸癌與腫瘤，諸如食道癌、肝癌、原發性肝癌、膽囊癌、膽道癌、胃癌、大腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、胰臟癌以及胰內分泌腫瘤；泌尿器官癌與腫瘤，諸如陰莖癌、腎盂以及輸尿管癌、
- 10 腎細胞癌、睪丸腫瘤、前列腺癌、膀胱癌、威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)以及尿道上皮細胞癌；婦科癌與腫瘤，諸如外陰癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、絨毛膜癌、陰道癌、乳癌、卵巢癌以及卵巢生殖細胞腫瘤；成人與孩童軟組織肉瘤；骨腫瘤，諸如骨肉瘤以及依汶氏肉瘤(Ewing's tumor)；內分泌組織癌與腫瘤，諸如腎上腺皮質癌以及甲狀腺癌；惡性淋巴瘤與白血病，諸如惡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏疾病、多發性骨髓瘤、漿細胞腫瘤、急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、成人T細胞白血病淋巴瘤、慢性骨髓性白血病以及慢性淋巴細
- 15
- 20

胞性白血病；皮膚癌以及腫瘤，諸如慢性骨髓增生性病變、惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌以及蕈狀肉芽腫；以及此等腫瘤以及癌之轉移病灶。

當本發明之化合物用作為此等疾病之治療劑時，用於抑制膠原蛋白產生之劑、用於抑制纖維化之劑、抗病毒劑、抗發炎劑、抗腫瘤劑以及相似的其它劑，可同時或相繼使用。本發明之化合物具有較少的副作用以及極高的安全性。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

參照以下參考例、範例以及藥學測試範例，更詳細地說明本發明。

範例

在本發明中使用之化合物之製造例子示於下，之後接著為此等化合物之藥物學檢驗結果。

參考例1

6-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯之製作

在冰冷卻下，於配製於*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (100 mL)中之6-甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯(11.57 g, 56.38 mmol)溶液裡面，添加配置於油(2.93 g, 73.29 mmol)中之60%氫化鈉。在攪拌該混合物15分鐘後，加入碘甲烷(3.86 mL, 62.02 mmol)，然後在相同溫度下攪拌該混合物1個小時。於該混合物中加入水以及二乙醚(Et₂O)，之後利用過濾法收集所產生的沈澱物。將該白色沈澱物溶於二氯甲烷(200 mL)中，且於該溶液中逐滴加入三溴化硼二氯甲烷溶

液(100 mL)，同時在氬氣下用冰冷卻。在相同溫度下攪拌該反應混合物1個小時，之後用甲醇(MeOH)使反應驟止。在真空中讓溶劑蒸發掉，於殘留物中加入水。用醋酸乙酯(AcOEt)萃取該水混合物。用濃鹽水清洗該有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，在真空中蒸發，產生10.19 g呈棕色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.88 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.01 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 0.5 Hz)。

10 參考例2

4-(6-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯之製作
在冰冷卻下，於配製於四氫呋喃(THF) (100 mL)與DMF (50 mL)中之6-苯甲基氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯(10 g, 33.86 mmol)與碘甲烷(2.32 mL, 37.10 mmol)之混合物裡面，添加配置於油(1.63 g, 40.75 mmol)中之60%氫化鈉，攪拌該混合物2個小時。在添加完水與AcOEt後，將有機層分離開來，用1 M HCl與濃鹽水清洗之，透過無水硫酸鎂乾燥，然後使其蒸發。於配製於乙醇(EtOH) (100 mL)中之殘留物裡面，添加5 M NaOH (20.3 mL, 101.5 mmol)，使該混合物回流2個小時。在冰冷卻下，用6 M HCl酸化該反應混合物，利用過濾法收集該沈澱物，之後乾燥之。用AcOEt萃取濾液，用濃鹽水清洗該有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，然後使其蒸發。於配製於DMF (120 mL)中之此殘留物與沈澱物之溶液中，加入哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(7.57 g, 40.63 mmol)，將該混

合物冷卻至0℃。於該混合物中加入1-乙基-3-(3-三甲氨基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(9.7 g, 50.60 mmol)以及1-羥基-苯並三唑一水合物(6.1 g, 39.83 mmol)，然後在室溫下攪拌該混合物一整夜。在添加水與飽和NaHCO₃水溶液後，攪拌該混合物1個小時。利用過濾法收集該沈澱物，然後溶於CH₂Cl₂中。用1 M HCl與水清洗該溶液，透過無水硫酸鎂乾燥，之後使其蒸發。在冰冷卻下，於配製於1,4-二噁烷(60 mL)中之殘留物之溶液裡面，加入配製於EtOH (60 mL)中之10% 鈀/碳(Pd/C) (1.2 g)懸浮液。在氫氣(1大氣壓力)中，40℃下攪拌該混合物3個小時。使用矽藻土將催化劑過濾掉，使濾液蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(正-己烷:AcOEt = 1:3，比率為體積計；之後均相同)純化該殘留物，且以Et₂O使其產生結晶，以提供呈白色粉末狀之標的化合物(7.23 g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.50 (4H, t, *J* = 5.3 Hz), 3.71 (3H, s), 3.76 (4H, t, *J* = 5.1 Hz), 5.53 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.69-6.72 (2H, m), 7.43 (1H, d, *J* = 8.2 Hz)。

參考例3

6-羥基-2,3-二氫吲哚-1,2-二羧酸1-叔-丁酯2-乙酯之製作

在冰冷卻下，於配製於AcOEt (30 mL)中之6-苯甲氧基-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯(3.0 g, 10 mmol)之懸浮液裡面，添加三乙胺(2.1 mL, 15 mmol)、*N,N*-三甲氨基吡啶(0.12 g, 1.0 mmol)以及二碳酸二-叔-丁酯(2.7 g, 12 mmol)，然後攪拌該混合物0.5個小時。於該反應混合物中加入水(30 ml)，然後用AcOEt萃取，用1 M HCl、飽和NaHCO₃水溶液以及濃鹽

水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，蒸發。於配製於EtOH (40 mL)中之殘留物裡面，加入10% Pd/C (0.4 g)，且在氫氣 (1大氣壓力)中，50℃下攪拌該混合物6個小時。將催化劑過濾掉，然後使濾液蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(正-己烷：AcOEt = 4：1)純化該殘留物，產生2.3 g呈無色油狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28(3H, t, $J = 5.3$ Hz), 1.50(9H, d, $J = 1.3$ Hz), 3.01(1H, dd, $J = 16.0$ Hz, 4.5 Hz), 3.43(1H, dd, $J = 15.7$ Hz, 11.4 Hz), 4.18-4.23(2H, m), 4.82-4.87(1H, m), 5.04(1H, s), 6.44(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.93(1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46(1H, s)。

參考例4

6-苯甲氧基-1-甲氧甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯之製作

在冰冷卻下，於配製於DMF (30 mL)中之6-苯甲氧基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙基酯(3.00 g, 10 mmol)之溶液裡面，加入配製於油(0.49 g, 12 mmol)中之60%氫化鈉，攪拌該混合物15分鐘。之後在冰冷卻下，於該混合物中加入氯甲基甲基醚(1.0 mL, 13 mmol)，攪拌0.5個小時。於該反應混合物中加入水(60 mL)，用AcOEt萃取，用飽和 NaHCO_3 水溶液以及濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，蒸發，產生呈淡棕色油狀之標的化合物(3.45 g)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.27 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.93 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.31-7.43

(5H, m), 7.46-7.49 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)。

參考例5

6-羥基-1-甲氧甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯之製作

於配製於EtOH (35 mL)中之6-苯甲氧基-1-甲氧甲基
5 -1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯(3.45 g, 10 mmol)之溶液裡面，加入
10% Pd/C (0.35 g)，在氫氣(1大氣壓力)中，50℃下攪拌該混
合物2個小時。將催化劑過濾掉，使濾液蒸發。利用矽膠管
柱色層分析法(正-己烷：AcOEt =4:1)純化該殘留物，產生
2.0 g呈無色結晶狀之標的化合物。

10 ^1H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.30 (3H,
s), 4.36 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.85 (1H, s), 5.91 (2H, s), 6.77
(1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.30
(1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)。

參考例6

6-羥基-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯之製作

在0℃下，於配製於DMF (10 mL)中之6-苯甲氧基-1,3-
二甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯(547 mg, 1.69 mmol)溶液裡
面，加入氫化鈉(81 mg, 2.03 mmol)。在0℃下攪拌該混合
物10分鐘，之後於該混合物中加入碘甲烷(116 μL , 1.86
20 mmol)。在冰冷卻下，攪拌該反應混合物1個小時後，於該
混合物中加入飽和NH₄Cl水溶液，之後用AcOEt萃取該混合
物。用水與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，然
後於真空中蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt：正-
己烷= 1：20至1：4)純化殘留物，產生白色粉末(392 mg)。

將此粉末溶於乙醇(8 mL)與二噁烷(4 mL)中，然後在40℃大氣壓力下，透過10% Pd/C (40 mg)氫化該混合物，歷時7個小時。利用過濾法移除催化劑，令濾液在真空下蒸發，以產生277 mg呈白色粉末狀之標的化合物。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.82 (1H, s), 6.68-6.73 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 0.7 Hz)。

參考例7

5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯之製作

- 10 將5-羥基-1H-吡啶-2-羧酸甲酯(0.845 g, 4.42 mmol)以及2-氯-5-硝吡啶(0.771 g, 4.86 mmol)溶於DMF (5 mL)中。於該溶液中加入無水碳酸鉀(0.611 g, 4.42 mmol)，然後令所產生之溶液在80℃下攪拌18個小時。於該反應溶液中加入水(80 mL)，之後用醋酸乙酯(80 mL)萃取該混合物。用濃
- 15 鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，之後利用蒸發法移除溶劑。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt: 正-己烷= 1: 3)純化殘留物，之後將所獲得之固體於醋酸乙酯以及正-己烷中再結晶，以獲得0.753 g呈黃色粉末狀之標的化合物。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.96(3H, s), 7.04(1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.13(1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.2 Hz), 7.23(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.47-7.50(2H, m), 8.47(1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 8.96(1H, brs), 9.05(1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

下列化合物係依照參考例7中相同之方法，使用適當的起始材料產生。

參考例8

4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.27-6.30 (1H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.02 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.17-7.27 (2H, m), 7.34-7.38
5 (1H, m), 8.32 (1H, brs), 8.46 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)。

參考例9

5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.56-6.59 (1H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 8.28 (1H, brs),
10 8.44 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)。

參考例10

6-(1*H*-吡啶-4-基氧基)-*N*-(4-三氟甲基苯基)菸鹼鹽胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.26-6.28 (1H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.18-7.24
15 (1H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 7.60 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.08 (1H, brs), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 8.39 (1H, brs), 8.67 (1H, d, *J* = 2.5 Hz)。

參考例11

20 4-[5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 3.57 (4H, t, *J* = 5.2 Hz), 3.92 (4H, brs), 6.78 (1H, s), 7.03 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.49

(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.6 Hz), 9.04 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.41 (1H, brs)。

参考例12

[5-(5-溴吡啶-2-基氧基)吲哚-1-基]醋酸乙酯

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.84 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 0.7 Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 0.5 Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.6 Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 2.6$ Hz, 0.5 Hz)。

10

参考例13

6-(1*H*-吲哚-4-基氧基)菸鹼酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.28-6.30 (1H, m), 6.90-6.95 (2H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 8.34 (1H, brs), 8.85 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

15

参考例14

4-[1-甲基-5-(4-甲基-5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吲哚-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.66 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.76 (4H, brs), 3.86 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.88 (1H, s)。

参考例15

4-[1-甲基-5-(6-甲基-5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]
哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49(9H, s), 2.76(3H, s), 3.49-3.53
(4H, m), 3.75-3.80 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.72
5 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.38
(1H, s), 7.40(1H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.33 (1H, d, *J* = 8.9 Hz)。

参考例16

4-[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-
羧酸叔-丁酯

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.74-
3.77 (4H, m), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.13 (1H, dd, *J* = 2.4
Hz, 8.9 Hz), 7.42-7.45 (2H, m), 9.31 (2H, s)。

参考例17

1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.93 (3H, s), 4.11 (3H, s), 7.03 (1H,
d, *J* = 8.9 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 9.2 Hz), 7.27 (1H, d,
J = 8.1 Hz), 7.44-7.47 (2H, m), 8.46 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 8.9
Hz), 9.03 (1H, d, *J* = 2.7 Hz)。

参考例18

20 (*S*)-3-甲基-4-[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰
基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 1.48 (9H,
s), 2.88 (1H, brs), 3.05 (1H, brs), 3.28 (1H, t, *J* = 11.3 Hz),
3.84 (3H, s), 3.92 (1H, s), 4.21 (2H, brs), 4.70 (1H, brs), 6.57

(1H, s), 7.02 (1H, dd, $J = 0.5$ Hz, 8.9 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 8.46 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1H, dd, $J = 0.5$ Hz, 2.7 Hz)。

参考例19

5 1-甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.48 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 9.05 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例20

1-甲基-7-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.09 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.94 (3H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.6 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.60 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 7.8 Hz), 8.51 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz, 8.9 Hz), 9.05 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 3.0 Hz)。

参考例21

1-甲基-4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.11 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 1.4$ Hz, 7.3 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 0.5$ Hz, 8.9 Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 8.48 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 3.0 Hz)。

参考例22

1,4-二甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43(3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.35 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 0.5$ Hz, 9.2 Hz), 7.0 7(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 9.02 (1H, dd, $J = 0.3$ Hz, 2.7 Hz)。

参考例23

1-甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.92 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

参考例24

15 1-甲基-6-(5-硝嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.34 (2H, s)。

20 参考例25

6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.24-7.26 (2H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.49

(1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 8.96 (1H, s), 9.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例26

1-甲氧甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.31 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.95 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 3.0 Hz), 9.05 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

10 参考例27

6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢吡啶-1,2-二羧酸1-叔-丁酯
2-乙酯

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.48 (9H, s), 3.13 (1H, dd, $J = 17.0$ Hz, 4.8 Hz), 3.53 (1H, dd, $J = 16.2$ Hz, 11.5 Hz), 4.23 (2H, m), 4.90 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, s), 8.46 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 9.06 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例28

20 1-甲基-6-{5-[甲基(4-三氟甲氧基苯甲酰基)氨基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.48 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.87-6.91 (2H, m), 7.09-7.11 (3H, m), 7.36-7.38 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J =$

3.0 Hz)。

參考例29

1,3-二甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.60 (3H, s),
 5 3.97 (3H, s), 4.42 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.6
 Hz, 2.0 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, *J* = 1.8
 Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.48 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.8
 Hz), 9.05 (1H, d, *J* = 2.5 Hz)。

參考例30

10 4-[1-甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧基]哌嗪-1-
 羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.51 (4H, t, *J* = 4.7 Hz),
 3.76 (4H, t, *J* = 5.1 Hz), 3.82 (3H, s), 6.64 (1H, d, *J* = 0.7
 Hz), 6.98 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 2.1
 15 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 9.33 (2H, s)。

參考例31

1-甲基-6-(4-甲基-5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.61 (3H,
 s), 3.99 (3H, s), 4.33 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.97 (1H, dd, *J* =
 20 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.19 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 7.50
 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.84 (1H, s)。

參考例32

4-[1-甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧基]哌嗪-1-
 羧酸叔-丁酯之製作

在冰冷卻下，於配製於DMF (80 mL)中之6-羥基-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸(12.27 g, 64.2 mmol)以及哌嗪-1-羧酸叔丁酯(14.34 g, 77.0 mmol)之混合物裡面，加入1-乙基-3-(3-三甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(18.4 g, 96.0 mmol)以及
 5 1-羥苯並三唑一水合物(11.6 g, 75.7 mmol)，在室溫下攪拌該混合物一整夜。在減壓下讓該混合物蒸發，之後於殘留物中加入水與AcOEt。將有機層分開來，用1M HCl、飽和NaHCO₃水溶液以及濃鹽水清洗，透過無水硫酸鎂乾燥，然後蒸發。於配製於DMF (80 mL)中之殘留物與2-氯-5-硝吡啶
 10 (10.05 g, 63.4 mmol)之混合物裡面，加入K₂CO₃ (11.92 g, 86.2 mmol)，然後在室溫下攪拌該混合物一整夜。在減壓下讓該混合物蒸發，之後於殘留混合物中加入水與Et₂O。在攪拌該混合物1個小時後，利用過濾法收集沈澱物，乾燥之以提供23.2 g呈黃色粉末狀之標的化合物。

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.51 (4H, brs), 3.76 (4H, t, *J* = 5.1 Hz), 3.82 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.48 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.05 (1H, d, *J* = 3.0 Hz)。

20 參考例33

[4-(5-胺吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]醋酸乙酯之製作

將[4-(5-硝吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]醋酸乙酯(1.49 g, 4.35 mmol)溶於THF (15 mL)中。於該溶液中加入5% Pd/C (0.15 g)，之後在大氣壓力以及室溫下，使所產生的溶液經

歷催化還原作用。利用過濾法移除該催化劑，將濾液濃縮，產生1.43 g呈淡黃色油狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49 (2H, brs), 4.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J =$
5 3.3 Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00-7.08 (3H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

下列化合物係依照參考例33中相同之方法，使用適當的起始材料產生。

參考例34

10 2-[4-(5-胺吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]-1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)乙酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.27-2.42 (4H, m), 3.39-3.66 (8H, m), 4.88 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.71-6.82 (5H, m), 6.99 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J =$
15 3.0 Hz), 7.06-7.07 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.72-7.74 (1H, m)。

參考例35

2-[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫吡啶-1-基]-1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)乙酮

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.43 (4H, brs), 2.97 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.39-3.52 (6H, m), 3.55 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.82 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.73-6.80 (3H, m), 6.85-6.86 (2H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 3.1 Hz), 7.69 (1H, d, $J =$

3.1 Hz)。

参考例36

2-[4-(5-胺吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢吲哚-1-基]-1-(4-苯並
[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)乙酮

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42 (4H, brs), 2.85 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.43 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.51-3.55 (4H, m), 3.64 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.86 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 6.85 (1H, s), 7.00-7.08 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

10 参考例37

4-[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1*H*-吲哚-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-
丁酯

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.48 (2H, s), 3.55 (4H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.90 (4H, brs), 6.72 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 6.76 (1H, s), 7.03-7.12 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.19 (1H, brs)。

参考例38

[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吲哚-2-基](4-苯並[1,3]
二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)甲酮

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, brs), 3.45 (4H, s), 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 0.6 Hz), 6.75 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 2.3$

Hz, 0.6 Hz)。

参考例39

[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基](4-苯甲基-哌嗪-1-基)甲酮

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50 (4H, brs), 3.44 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 0.7 Hz), 7.22-7.39 (7H, m), 7.68 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

10 参考例40

4-[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.49 (6H, brs), 3.75 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.9$ Hz)。

参考例41

20 [5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基][4-(4-甲氧基-苯甲基)哌嗪-1-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, brs), 3.45 (2H, brs), 3.49 (4H, s), 3.76-3.79 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 8.6 Hz),

7.21-7.34 (4H, m), 7.69 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

參考例42

[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基][4-(4-二氟甲氧基)哌嗪-1-基]甲酮

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (4H, brs), 3.46 (2H, brs), 3.52 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.50 (1H, t, $J = 74$ Hz), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02-7.15 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

10 參考例43

[6-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-基}甲酮

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, brs), 3.50 (4H, s), 3.76 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.9 Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.9$ Hz)。

參考例44

20 [5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-基}甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, brs), 3.45 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 8.2$ Hz), 6.52 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$

Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.0 Hz), 7.02-7.10 (1H, m),
7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.37 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J =$
3.0 Hz)。

参考例45

- 5 4-[6-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-
羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.50 (4H, t, $J = 5.6$ Hz),
3.75 (4H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.67-3.88 (2H, m),
6.57 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.6$
10 Hz, 2.0 Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.6$
Hz, 3.0 Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 3.0$
Hz)。

参考例46

6-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

15 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.32 (2H,
q, $J = 7.1$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.76-6.79 (2H, m), 6.90 (1H, s),
7.07-7.12 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 11.68 (1H, s)。

参考例47

6-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲氧甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.28 (3H, s),
3.52 (2H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.90 (2H, s), 6.81 (1H,
d, $J = 8.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.10 (1H,
dd, $J = 8.6$ Hz, 3.0 Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 10.8$ Hz, 1.9 Hz),
7.33(1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.62(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.73(1H, d,

$J = 3.0 \text{ Hz}$)。

參考例48

6-(5-胺嘧啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.50 (2H, s),
5 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J = 8.7$
Hz, 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 7.29 (1H, s), 7.66 (1H,
d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 8.08 (2H, s)。

參考例49

6-(5-胺嘧啶-2-基氧基)吡啶-1,2-二羧酸1-叔-丁酯2-乙酯

10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.59 (9H, s),
3.53 (2H, brs), 4.36 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 8.6$
Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2.3 Hz), 7.08-7.12 (2H, m),
7.54 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.75 (2H, dd, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 2.5 Hz)。

參考例50

15 6-(5-胺基-4-甲基嘧啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.39-1.42 (3H, m), 2.20 (3H, s),
3.45 (2H, brs), 3.99 (3H, s), 4.34-4.38 (2H, m), 6.70 (1H, s),
6.89 (1H, dd, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2.1 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$),
7.27-7.27 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.67 (1H, s)。

20 參考例51

5-[5-(3,4-二氯苯甲醯基胺基)嘧啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯之製作

將5-(5-硝嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯(0.750 g, 2.39 mmol)溶於THF (20 mL)中。於該溶液中添加5% Pd/C

(0.10 g)，然後使所產生之混合物在大氣壓力以及室溫下，經歷催化還原作用，歷時2個小時。利用過濾法移除該催化劑，將濾液濃縮，以產生淡黃色油狀物(0.677 g)。將此產物溶於THF (30 mL)中。於該溶液中加入三乙胺(0.333 mL，
 5 2.39 mmol)，接著加入3,4-二氯苯甲醯氯(0.501 g，2.39 mmol)，在室溫下攪拌所產生之溶液1個小時。於該反應溶液中加入水(30 mL)，用醋酸乙酯(30 mL)萃取該混合物。在用濃鹽水清洗該有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥之，使溶劑蒸發掉。使所獲得之殘留物從醋酸乙酯中再結晶，以產生
 10 1.00 g呈白色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.89 (3H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 8.16
 15 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.52 (1H, s), 12.00 (1H, brs)。

下列化合物係依照參考例51中相同之方法，使用適當的起始材料產生。

參考例52

20 4-{1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.49 (4H, brs), 3.76-3.73 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.2 Hz), 7.39-7.36 (1H, m),

7.75 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (3H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.7 Hz), 8.25 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

參考例53

4-{5-[5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-
5 吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.49 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.82 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.9 Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.6 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.10 (2H, dd, $J = 1.9$ Hz, 8.9 Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)。

參考例54

4-{1-甲基-5-[4-甲基-5-(4-三氯甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.78 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 8.9 Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.25 (1H, s)。

20 參考例55

4-{1-甲基-5-[6-甲基-5-(4-三氯甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.44 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.57 (1H, d, J

= 8.6 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.77 (3H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz)。

参考例56

4-{5-[5-(3,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48(9H, s), 2.26(3H, s), 3.49-3.52 (4H, m), 3.73-3.77 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.35 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 1.9$ Hz, 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.12 (1H, s)。

参考例57

4-{5-[5-(3,4-二氯苯甲酰氨基)-6-甲基吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48(9H, s), 2.84(3H, s), 3.49-3.52 (4H, m), 3.74-3.76 (4H, m), 3.79 (3H, s), 6.49-6.52 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

20 参考例58

4-{1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)嘧啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.49 (4H, brs), 3.72-3.76 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J = 2.4$

Hz, 8.9 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.85 (2H, s)。

參考例59

- 5 4-{5-[5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-
吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.44-3.49 (4H, m), 3.74 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.2$ Hz),
10 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.4 Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.82 (2H, s)。

參考例60

1-甲基-5-[5-(4-三氯甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-
吡啶-2-羧酸甲酯

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.92 (3H, s), 4.09 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.39-7.43 (3H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (1H, s), 7.98 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 8.24 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)。

- 20 參考例61

(*S*)-3-甲基-4-{1-甲基-5-[5-(4-三氯甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-
吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.86 (1H, brs), 3.04 (1H, brs), 3.21-3.30 (1H, m), 3.80

(3H, s), 3.92 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.20 (2H, brs), 4.69 (1H, brs), 6.52 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.12-8.16 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

参考例62

1-甲基-6-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.4 Hz), 8.27 (2H, d, $J = 2.7$ Hz)。

15 参考例63

1-甲基-7-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.16 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.53 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.8 Hz), 7.77 (3H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.25-8.28 (2H, m)。

参考例64

1-甲基-4-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡

喹-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.36 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.09 (3H, s),
4.33 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 1.1$ Hz, 7.6 Hz),
7.00 (2H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.23-7.37
5 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.1$ Hz,), 7.92 (1H, s), 7.97 (2H, d,
 $J = 8.1$ Hz), 8.20-8.25 (2H, m)。

参考例65

1,4-二甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-
1*H*-喹-2-羧酸乙酯

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.38 (3H, s),
4.08 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 1.6$
Hz, 7.8 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.9$
Hz), 7.34 (1H, s), 7.76 (3H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, d, $J =$
8.1 Hz), 8.17-8.21(2H, m)。

15 参考例66

1-甲基-6-[5-(4-三氟甲氧基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-
喹-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.02 (3H, s),
4.37 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz),
20 6.99 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.26-7.35
(3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, dd,
 $J = 6.6$ Hz, 2.0 Hz), 8.20-8.26 (2H, m)。

参考例67

6-[5-(2-氯-4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基

-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.03 (3H, s),
 4.37 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz),
 7.00 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.26-7.31
 5 (1H, m), 7.67 (2H, dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 7.75 (1H, s), 7.85 (1H,
 s), 7.89 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.22-8.27 (2H, m)。

参考例68

6-[5-(3,4-二氯苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶
 -2-羧酸甲酯

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.94 (1H,
 dd, *J* = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.16 (1H, d,
J = 1.9 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 0.5 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 8.4
 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 1.9
 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.98 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.20 (1H, dd, *J*
 15 = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 2.6 Hz)。

参考例69

1-甲基-6-[5-(4-三氯甲基苯甲酰氨基)嘧啶-2-基氧基]-1*H*-吡
 啶-2-羧酸乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.05 (3H, s),
 20 4.38 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz),
 7.24 (1H, dd, *J* = 1.4 Hz, 0.7 Hz), 7.32 (1H, d, *J* = 0.8 Hz),
 7.71 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.78 (1H, s), 7.79 (2H, d, *J* = 8.4
 Hz), 8.01 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.88 (2H, s)。

参考例70

6-(5-乙醯胺基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.05 (3H, s),
3.79 (3H, s), 4.32 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.6
5 Hz, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 0.7
Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.05
(1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 10.07
(1H, s)。

参考例71

6-[5-(4-硝基甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫吡啶-1,2-二
10 羧酸1-叔-丁酯2-乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22-1.32 (3H, m), 1.56 (9H, s),
3.10 (1H, dd, *J* = 16.3 Hz, 4.8 Hz), 3.50 (1H, dd, *J* = 16.5 Hz,
10.9 Hz), 4.23 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 4.88 (1H, s), 6.73 (1H, d, *J*
= 6.9 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 7.9 Hz),
15 7.68 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.05 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.18 (1H,
s), 8.28 (1H, s), 8.34 (1H, d, *J* = 8.9 Hz)。

参考例72

6-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-
甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.91 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.13 (3H,
s), 6.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 1.9 Hz),
7.16 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.27 (1H, s), 7.29 (1H, d, *J* = 0.8
Hz), 7.41 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, 0.8 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.6
Hz), 8.26-8.32 (2H, m), 8.40 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, 0.7 Hz),

9.65 (1H, brs)。

參考例73

6-[5-(2,4-雙三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.91 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.44 (1H, brs), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.16-8.22 (2H, m)。

10 參考例74

4-{1-甲基-6-[5-(2-甲基-4-三氟甲基苯甲醯胺基)嘧啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.52 (3H, s), 3.48 (4H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.72 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.77 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (1H, brs), 8.87(2H, s)。

參考例75

- 20 {4-[5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]吡啶-1-基}醋酸乙酯之製作

將[4-(5-胺吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]醋酸乙酯(0.715 g, 2.30 mmol)溶於THF (10 mL)中。於該溶液中加入三乙胺(0.320 mL, 2.30 mmol)，之後加入3,4-二氯苯甲醯氯(0.481

g, 2.30 mmol), 在室溫下攪拌該所產生的溶液30分鐘。於該反應溶液中加入水(50 mL), 之後用醋酸乙酯萃取該混合物(50 mL)。在用濃鹽水清洗該有機層後, 透過無水硫酸鈉乾燥之, 使溶劑蒸發掉。使所獲得之殘留物在醋酸乙酯與正-己烷中再結晶, 以產生0.972 g呈白色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.84 (2H, s), 6.33-6.35 (1H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.83 (1H, brs), 7.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

下列化合物係依照參考例75中相同之方法, 使用適當之起始材料產生。

15 參考例76

{4-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]吡啶-1-基} 醋酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.84 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J = 3.3$ Hz, 0.7 Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 0.7 Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75-7.81 (3H, m), 7.99 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

參考例77

4-{5-[5-(4-三氟甲基苯甲酰胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 1.43(9H, s), 3.44(4H, brs), 3.75(4H, brs), 6.82 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz),
5 7.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.58 (1H, s), 11.66 (1H, s)。

参考例78

10 4-{5-[5-(3,4-二氯苯甲酰胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 3.36-3.55 (4H, m), 3.75-3.89 (4H, m), 6.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.5$ Hz),
15 7.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.1 Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.52 (1H, s), 11.68 (1H, s)。

参考例79

20 4-{1-甲基-6-[5-(2-甲基-4-三氟甲基苯甲酰胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49(9H, s), 2.56 (3H, s), 3.50 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.75 (4H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.9 Hz), 6.98 (1H, d, $J = 9.7$ Hz),

7.14 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.52-7.63 (5H, m), 8.23-8.25 (2H, m)。

参考例80

4-{6-[5-(2-氟-4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.50 (4H, s), 3.76 (4H, s), 3.80 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.96 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.28-8.36 (3H, m)。

参考例81

1-甲氧甲基-6-[5-(4-硝基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.29 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.92 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.9 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.03-8.07 (2H, m), 8.21 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.35 (2H, dt, $J = 9.1$ Hz, 2.1 Hz)。

20 参考例82

1-甲基-6-{5-[甲基(4-甲基苯甲酰基)氨基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.26 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.82 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 6.97 (1H, d, $J =$

8.9 Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz),
7.23 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$
Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.6$
Hz), 12.89 (1H, s)。

5 参考例83

4-(1-甲基-6-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]嘧啶-2-基
氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.50 (3H, s), 3.51 (4H,
s), 3.75 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.92
10 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.44
(2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.63 (1H, d, $J =$
8.6 Hz), 8.31 (2H, brs)。

参考例84

4-(1-甲基-6-{5-[甲基(甲苯-4-磺酰基)胺基]嘧啶-2-基氧基}-
15 1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.42 (3H, s), 3.16 (3H,
s), 3.49-3.52 (4H, m), 3.74-3.78 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.60
(1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz,
2.0 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),
20 7.49 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz),
7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例85

6-{5-[(4-二氟甲氧基苯甲酰基)甲胺基]嘧啶-2-基氧基}-1-
甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.48 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.50 (1H, t, $J = 73.2$ Hz), 6.90 (2H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33-7.37 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.6 Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例86

1,3-二甲基-6-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲醯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.50 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 1.3 Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 7.96 (1H, brs), 13.01 (1H, brs)。

參考例87

4-{5-[5-(3,4-二氯苯磺醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯之製作

使配製於THF (250 mL)中之正在攪拌的4-[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯 (4.69 g, 10.4 mmol)溶液，在冰中冷卻，之後於該溶液中加入3,4-二氯苯磺醯氯(3.7 g, 15.1 mmol)以及吡啶(1.51 mL, 18.7 mmol)。攪拌所產生的混合物17個小時，同時大幅加熱至室溫。於該混合物中加入水，之後用AcOEt萃取水層。用飽和 NaHCO_3 水溶液與濃鹽水清洗該萃出物。透過無水硫酸鎂乾燥有機層，然後蒸發。利用矽膠管柱色層分析法

(CH₂Cl₂ : MeOH = 40 : 1)純化殘留物，以獲得5.26 g呈淡黃色粉末狀之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.81 (1H, d, *J* = 8.7 Hz),
 5 7.04 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.3 Hz), 7.21 (1H, brs), 7.31 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 1.0 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.81 (1H, t, *J* = 1.2 Hz)。

下列化合物係依照參考例87中相同之方法，使用適當
 10 的起始材料而產生。

參考例88

4-{1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯磺醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.80 (1H, d, *J* = 8.8 Hz),
 15 7.03 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.1 Hz), 7.27-7.33 (1H, m), 7.31 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (2H, d, *J* = 8.1 Hz)。

20 參考例89

4-{6-[5-(3,4-二氯苯磺醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.74-3.77 (7H, m), 6.59 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 6.86-6.91 (2H, m),

6.99 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.52-7.62 (4H, m),
7.75 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.83 (1H, t, $J = 1.2$ Hz)。

参考例90

4-{1-甲基-6-[5-(4-三氟甲基苯磺酰氨基)吡啶-2-基氧基]-
5 1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.48-3.52 (4H, m),
3.73-3.77 (7H, m), 6.58 (1H, s), 6.85-6.90 (2H, m), 7.10 (1H,
d, $J = 2.0$ Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.70-7.74 (3H, m), 7.85
(2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

10 参考例91

4-{1-甲基-5-[5-(甲苯-4-磺酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶
-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.39 (3H, s), 3.50 (4H,
brs), 3.75 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.80-6.84 (2H,
15 m), 7.04 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.9$
Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J =$
2.6 Hz)。

参考例92

6-(5-甲氧磺酰氨基吡啶-2-基氧基)吡啶-1,2-二羧酸1-叔-丁
20 酯2-乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.61 (9H, s),
3.01 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.33 (1H, brs), 6.98
(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz),
7.11 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.7$

Hz, 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

參考例93

6-[5-(3,4-二氯苯磺醯胺基)-4-甲基吡啶-2-基氧基]-1-甲基
5 -1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.26 (3H, s),
4.02 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.33 (1H, s), 6.78 (1H,
s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.0 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.6$ Hz),
7.29 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.66 (2H, t, $J = 4.3$
10 Hz), 7.86 (1H, d, $J = 0.7$ Hz)。

參考例94

6-(5-乙醯胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯之製作

在冰冷卻下，於配製於吡啶(13 mL)中之6-(5-胺吡啶-2-
基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯(2.6 g, 8.6 mmol)之溶液裡
15 面，加入醋酸酐(2.2 g, 21 mmol)，攪拌該混合物2個小時。
於該反應混合物中加入水(30 mL)，然後用AcOEt萃取，用2
M HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液以及濃鹽水清洗有機層，透過
無水硫酸鈉乾燥，蒸發。用2-丙醇結晶殘留物，過濾以產
生0.85之標的化合物。使濾液蒸發，利用矽膠管柱色層分
析法(正-己烷：AcOEt = 1：3)純化殘留物，以產生1.26 g (總
20 量為2.11 g)呈淡黃色結晶之標的化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.05 (3H,
s), 4.34 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz),
7.00 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.16 (1H,

d, $J = 1.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.08 (1H, s), 11.81 (1H, s)。

參考例95

5 5-[5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸之製作

將5-[5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸甲酯(1.00 g, 2.19 mmol)溶於THF (30 mL)中。於該溶液中加入1 M氫氧化鈉(3.50 mL, 3.50 mmol)以及水(15 mL), 使所產生之溶液回流3個小時。用冰冷卻後, 於該反應溶液中加入1 M鹽酸(3.50 mL, 3.50 mmol)以及濃鹽水(50 mL), 然後用醋酸乙酯(30 mL)萃取該混合物。在用濃鹽水清洗該有機層後, 透過無水硫酸鈉乾燥之, 使溶劑蒸發掉。使所獲得之殘留物從正-己烷中結晶出來, 以產生0.875 g呈淡黃色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.99-7.08 (3H, m), 7.38 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.52 (1H, s), 11.83 (1H, s), 13.00 (1H, brs)。

下列化合物係依照參考例95中相同之方法, 使用適當的起始材料而產生。

參考例96

[4-(5-硝吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]醋酸

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ 4.85 (2H, s), 6.29 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.92-6.95 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.25-7.27 (2H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

5 参考例97

{4-[5-(3,4-二氯苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]吡啶-1-基}醋酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.03 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.55 (1H, s)。

参考例98

{4-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]吡啶-1-基}

15 醋酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5.03 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.63 (1H, s)。

参考例99

[5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢吡啶-1-基]醋酸

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.10 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 3.92 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H,

dd, $J = 8.4$ Hz, 2.3 Hz), 6.93 (1H, t, $J = 2.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

参考例100

5 [4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢吲哚-1-基]醋酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.71 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.49 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.96 (2H, s), 6.35-6.40 (2H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.0 Hz), 9.05 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 12.63 (1H, brs)。

10 参考例101

1-甲基-5-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1H-吲哚-2-羧酸

^1H NMR (CDCl₃) δ 2.67 (3H, s), 3.43 (2H, brs), 4.02 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)。

参考例102

[5-(5-溴吡啶-2-基氧基)吲哚-1-基]醋酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 5.03 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.34-7.47 (2H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.6 Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 12.60-13.30 (1H, m)。

参考例103

6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基}菸鹼酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.34-2.41 (4H, m), 2.66 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 3.40-3.46 (8H, m), 4.05(2H, s), 5.99 (2H, s),
5 6.31-6.34 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 6.97-7.06 (2H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.68 (1H, d, *J* = 2.0 Hz)。

參考例104

1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡
10 啶-2-羧酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.05 (3H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.13 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.16 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.21(1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.47
15 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 10.59 (1H, s), 12.96 (1H, s)。

參考例105

1-甲基-6-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡
啶-2-羧酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.98 (3H, s), 6.90 (1H, dd, *J* =
20 2.2 Hz, 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.17 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.23 (1H, dd, *J* = 2.7 Hz, 8.9 Hz), 8.51 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 10.65 (1H, s)。

參考例106

1-甲基-7-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.04 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.66 (1H, s)。

参考例107

1-甲基-4-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.05 (3H, s), 6.79 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.63 (1H, s)。

参考例108

1,4-二甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.27 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.14-8.20 (3H, m), 8.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.59 (1H, s), 12.96 (1H, brs)。

参考例109

1-甲基-6-[5-(4-三氟甲氧基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-
 吡啶-2-羧酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.98 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J =$
 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.36
 5 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
 8.10 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz),
 8.49 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.51 (1H, s)。

参考例110

6-[5-(2-氯-4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基
 10 -1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.98 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J =$
 8.6 Hz, 1.3 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.3
 6(1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.87 (2H, s), 8.05 (1H, s),
 8.18 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.6$ Hz),
 15 10.80 (1H, s), 12.86 (1H, s)。

参考例111

6-[5-(3,4-二氯苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶
 -2-羧酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.98 (3H, s), 6.90 (1H, dd, $J =$
 20 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 0.7$
 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84
 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 8.20
 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.48
 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.55 (1H, s), 12.85 (1H, brs)。

参考例112

1-甲基-6-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.99 (3H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.24 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.96 (2H, s), 10.80 (1H, s), 13.04 (1H, brs)。

参考例113

1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.68 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 1.5 Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 3.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 12.78 (1H, s)。

15 参考例114

6-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (CDCl₃) δ 5.20 (1H, s), 6.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.4 Hz), 7.55-7.56 (2H, m), 11.56 (1H, s)。

20 参考例115

6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.69 (3H, s), 5.70 (1H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, J

= 8.9 Hz, 3.0 Hz), 7.53 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 11.56 (1H, s)。

參考例116

1-甲基-6-(5-甲胺基嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.70 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.97 (2H, s), 12.86 (1H, brs)。

參考例117

10 1-甲氧甲基-6-(5-甲胺基嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.69 (3H, s), 3.14 (3H, s), 5.87 (2H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.2 Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 3.1 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)。

參考例118

6-[5-(甲磺酰基甲胺基)嘧啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.00 (3H, s), 3.25 (3H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.12-7.13 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.17 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 11.77 (1H, s), 12.94 (1H, s)。

參考例119

6-[5-(2-甲氧基-4-三氟甲基苯基甲磺酰基)嘧啶-2-基氧基]-1-

甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.96 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.43 (1H, d, *J* = 7.9 Hz),
5 7.46 (1H, s), 7.69 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.19 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 10.42 (1H, s), 12.85 (1H, brs)。

參考例120

6-[5-(2,4-雙三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基
10 -1*H*-吡啶-2-羧酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.99 (3H, s), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.21 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.15 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.23-8.26 (2H, m),
15 8.39 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 10.87 (1H, s), 12.87 (1H, brs)。

參考例121

1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2-羧酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.66-2.67 (6H, m), 2.84 (1H, dd, *J* = 15.7 Hz, 9.4 Hz), 2.99 (1H, dd, *J* = 15.8 Hz, 9.6 Hz),
20 3.66 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.61 (1H, q, *J* = 4.9 Hz), 5.90 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 5.97 (1H, dd, *J* = 7.6 Hz, 2.0 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.79 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 3.1 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 3.0 Hz)。

參考例122

6-[5-(3,4-二氯苯磺醯胺基)-4-甲基吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.08 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.0 Hz), 6.90 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.62 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 10.01 (1H, s)。

參考例123

6-(5-叔-丁氧羰基胺基-4-甲基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.45 (9H, s), 2.21 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.23 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.67 (1H, s), 12.86 (1H, brs)。

參考例124

1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(5-硝吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]乙酮之製作

將[4-(5-硝吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]醋酸(0.210 g, 0.670 mmol)溶於THF (10 mL)-DMF (2 mL)混合物中。於該溶液中加入1-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪(0.148 g, 0.670 mmol)，之後加入1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺二氯化物(0.129 g, 0.670 mmol)，在室溫下攪拌所產生之溶液3個小時。於該反應溶液中加入濃鹽水(50 mL)，然後用醋酸乙酯(30 mL)萃取該混合物。在用濃鹽水清洗該有機層

後，透過無水硫酸鈉乾燥，然後使溶劑蒸發掉。使所獲得之殘留物在醋酸乙酯中再結晶，以產生0.258呈淡棕色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.37 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.43 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.48 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.29-6.30 (1H, m), 6.70-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 7.0$ Hz, 1.3 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.19-7.29 (2H, m), 8.44 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 3.0 Hz), 9.06 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

下列化合物係依照參考例124中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

參考例125

1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫吲哚-1-基]乙酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.49-3.55 (4H, m), 3.65 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.88 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.74-6.75 (2H, m), 6.80-6.89 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.06 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

參考例126

1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫吲哚-1-基]乙酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.51 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.65 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.92 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 8.1$ Hz),
 5 6.74-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.07 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

参考例127

(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)[1-甲基-5-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮
 10

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.20 (1H, brs), 2.47 (4H, brs), 2.81 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.81 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.75 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 3.0 Hz), 7.05 (1H, dd, $J =$
 15 8.8 Hz, 2.3 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例128

1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[5-(5-溴吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]乙酮
 20

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.25-2.50 (4H, m), 3.41 (2H, s), 3.40-3.54 (2H, m), 3.57-3.72 (2H, m), 4.90 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.50-6.55 (1H, m), 6.68-6.79 (3H, m), 6.40-6.46 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J =$

8.7 Hz, 2.6 Hz), 8.18-8.23 (1H, m)。

參考例129

6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基}菸鹼酸乙酯

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.41-2.45 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.41-3.50 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.51-3.55 (2H, m), 3.63-3.66 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.95 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 6.85-6.91 (2H, m), 7.08-7.14 (1H, m), 8.25 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.5 Hz), 8.84 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

參考例130

(*R*)-3-甲基-4-{1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.88 (1H, brs), 3.05 (1H, brs), 3.27 (1H, brs), 3.82 (3H, s), 3.91 (1H, brs), 4.22 (2H, brs), 4.69 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.6 Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

參考例131

4-{1-甲基-6-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.76 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.80 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.95 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
 5 7.83 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

参考例132

4-{1,4-二甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.35 (3H, s), 3.51-3.52 (4H, m), 3.75-3.78 (4H, m), 3.83 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.6 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。
 15

参考例133

4-{1-甲基-6-[5-(4-三氟甲氧基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.51 (4H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.75 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.60 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.93-6.99 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, dt, $J = 9.2$ Hz, 2.5 Hz), 8.18-8.26 (2H, m)。

参考例134

4-{6-[5-(2-氯-4-三氟甲基苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.34-3.50 (4H, m), 3.76 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.80 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.93-7.01 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例135

4-{6-[5-(3,4-二氯苯甲酰氨基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.50 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.74 (4H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.68 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.9 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.92 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例136

4-[1-甲基-6-(5-甲氨基嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.87 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.50 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.56-3.58 (1H, m), 3.75 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.80 (3H, s), 6.59 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d,

$J = 8.6$ Hz), 7.98 (2H, s)。

参考例137

4-[1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.83 (3H, s), 3.45-3.60 (4H, m), 3.76 (7H, s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.2 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

10 参考例138

[1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基][4-(4-丙氧苯甲基)哌嗪-1-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.74-1.87 (2H, m), 2.47 (4H, s), 2.87 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.53 (1H, s),
15 3.75 (7H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.55 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.85-6.91 (3H, m), 6.99-7.04 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例139

20 [1-甲氧甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (4H, s), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.76 (5H, s), 4.34 (2H, q, $J = 8.2$ Hz), 5.56 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88-6.99 (4H,

m), 7.19 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例140

5 [6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三
氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.85 (3H, s),
3.51 (2H, s), 3.57 (1H, s), 3.91 (4H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$
Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 1.0 Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.6$
Hz, 0.7 Hz), 6.88-6.95 (3H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 3.0
10 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57
(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.00 (1H, s)。

参考例141

[6-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙
氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51(4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.51(4H, s),
3.91(4H, s), 4.35(2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.72(1H, d, $J = 2.0$ Hz),
6.77(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.88-6.93(3H, m), 7.06-7.10(2H, m),
7.29(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72(1H, d,
 $J = 3.0$ Hz), 9.03(1H, s)。

20 参考例142

[1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2-
基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (2H, s), 2.47 (2H, s), 2.70 (3H,
s), 2.77 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 15.8$ Hz, 9.9 Hz), 3.24 (1H,

dd, $J = 15.5$ Hz, 9.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.29 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 4.53 (1H, s), 6.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.0 Hz), 6.71 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.87-6.96 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60
5 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

參考例143

[4-(4-異丙氧苯甲基)哌嗪-1-基][1-甲基-6-(5-甲胺基嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.48 (4H, brs), 2.86 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.55-3.57 (1H, m), 3.78 (7H, s), 4.49-4.58 (1H, m), 6.57 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.98 (2H, s)。

參考例144

15 [4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]胺基甲酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.77 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.05 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.88-6.95 (3H, m), 7.10
20 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.25 (1H, brs)。

參考例145

5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶之製作

將5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶(3.00 g, 11.8 mmol)

溶於1,4-二噁烷(30 mL)中。於該溶液中加入硼烷-三甲胺錯
 合物(3.43 g, 47.0 mmol)以及鹽酸(1.96 mL, 23.5 mmol),
 使所產生的溶液回流1個小時。在冷卻30分鐘後,於該溶液
 中加入6 M鹽酸(9.40 mL, 56.4 mmol),再次使該混合物回
 5 流。三十分鐘過後,用冰使該反應混合物冷卻下來,並藉
 由逐滴添加濃氫氧化鈉水溶液,將該溶液之pH調整至8。於
 該溶液中加入水(150 mL),用醋酸乙酯(150 mL)萃取該混合
 物。在以濃鹽水清洗有機層後,透過無水硫酸鈉乾燥,使
 溶劑蒸發掉,以產生2.82 g呈帶紅色的橘色油狀物之標的化
 10 合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.07 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.62 (2H, t,
 $J = 8.4$ Hz), 3.78 (1H, brs), 6.65 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.78
 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.3 Hz), 6.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97
 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.07
 15 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

下列化合物係依照參考例145中相同之方法,使用適當
 的起始材料而產生。

參考例146

4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫-1*H*-吲哚

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.85 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.59 (2H, t,
 $J = 8.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 7.8$
 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.06-7.12 (1H, m), 8.46 (1H,
 dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.07 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

參考例147

6-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基)菸鹼酸乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.84 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.56 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.88 (1H, brs), 4.38 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 6.48 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.54 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 8.26 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.85 (1H, d, *J* = 2.3 Hz)。

參考例148

[4-(5-硝吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]醋酸乙酯之製作

將4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶(3.34 g, 13.1 mmol)溶於DMF (20 mL)中。在以冰冷卻下，於該溶液中加入60%氫化鈉(0.523 g, 13.1 mmol)以及溴醋酸乙酯(1.45 mL, 13.1 mmol)，攪拌所產生的溶液1個小時。於該溶液中加入冰水(150 mL)，之後用醋酸乙酯(150 mL)萃取該混合物。在以濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，使溶劑蒸發掉。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt：正-己烷=1：3)純化如此獲得之殘留物，然後使所獲得之固狀物在醋酸乙酯與正-己烷中再結晶，獲得1.84 g呈黃色粉末狀之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 4.24 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.86 (2H, s), 6.30 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 6.95 (1H, dd, *J* = 7.3 Hz, 1.2 Hz), 7.02 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 3.3 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.25-7.31 (1H, m), 8.47 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 3.0 Hz), 9.06 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)。

下列化合物係依照參考例148中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

参考例149

[5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢吲哚-1-基]醋酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.90 (2H, s), 4.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.5 Hz), 6.88 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.43 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.07 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

参考例150

10 [4-(5-硝吡啶-2-基氧基)-2,3-二氢吲哚-1-基]醋酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.86 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.90 (2H, s), 4.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.07 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

参考例151

5-{5-[(3,4-二氯苯甲酰基)甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吲哚-2-羧酸甲酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.45 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.85 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03-7.14 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36-7.46 (4H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例152

4-(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]吡啶-2-基

氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.47 (3H, s), 3.48 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.1 Hz), 7.31 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.35-7.46 (1H, m), 7.40 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.82 (1H, brs)。

参考例153

4-(5-{5-[(3,4-二氯苯甲酰基)甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.45 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.86 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, 2.3 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, 1.8 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.5 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 2.5 Hz)。

参考例154

4-[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.51 (4H, brs), 3.76 (4H, brs), 3.87 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.02 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.2 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.45 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)。

参考例155

4-(5-{5-[(3,4-二氯苯基)氨基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-
 吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.24 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 6.58 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.1 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

参考例156

10 {6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡
 啶-3-基}乙胺基甲酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.65-3.40 (4H, m), 3.62 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.95-4.50 (6H, m), 6.58 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.0 Hz), 7.33-7.69 (8H, m), 7.98 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例157

4-(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯基)氨基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.31 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.76 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 0.6 Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (1H, dd, J

= 8.7 Hz, 3.0 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

參考例158

{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-
吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}乙胺基甲酸叔-丁酯

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.42 (9H, s),
2.59 (4H, brs), 3.57 (2H, s), 3.62 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.83
(3H, s), 3.87 (4H, brs), 5.96 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.74-6.80
(2H, m), 6.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.09 (1H, dd,
 $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J =$
10 2.3 Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

參考例159

4-(1-乙基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲醯基)胺基]吡啶-2-基
氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.48 (9H, s),
15 3.47(7H, s), 3.74 (4H, brs), 4.31 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.52
(1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz,
2.2 Hz), 7.52-7.30 (7H, m), 7.83 (1H, s)。

參考例160

4-(1-甲基-5-{4-甲基-5-[甲基(4-三氟甲基苯甲醯基)胺基]吡
20 啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.24 (3H, s), 3.38 (3H,
s), 3.49 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.54 (1H, s),
6.68 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.26-7.37 (5H,
m), 7.47 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (1H, s)。

參考例161

4-(1-甲基-5-{6-甲基-5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.55 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 7.25-7.39 (5H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.1 Hz)。

參考例162

4-(5-{5-[(3,4-二氯苯甲酰基)甲胺基]-4-甲基吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.23 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.49 (4H, brs), 3.74 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24-7.38 (4H, m), 7.80 (1H, s)。

15 參考例163

4-(5-{5-[(3,4-二氯苯甲酰基)甲胺基]-6-甲基吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 2.30 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.76 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.56 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26-7.41 (5H, m)。

參考例164

[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-基][1-甲基-5-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, brs), 2.83 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 3.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.21-7.33 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例165

(*R*)-3-甲基-4-(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.88 (1H, brs), 3.05 (1H, brs), 3.25 (1H, t, $J = 12.2$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.91 (1H, brs), 4.20 (2H, brs), 4.68 (1H, brs), 6.52 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (1H, s)。

15 参考例166

(*S*)-3-甲基-4-(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.48 (9H, s), 2.88 (1H, brs), 3.05 (1H, brs), 3.25 (1H, t, $J = 12.2$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.91 (1H, brs), 4.20 (2H, brs), 4.68 (1H, brs), 6.52 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (1H, s)。

参考例167

4-(1-甲基-6-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]吡啶-2-基
氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.48 (3H, s), 3.52 (4H,
brs), 3.73-3.75 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.86 (1H,
5 d, *J* = 8.6 Hz), 6.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 1.6
Hz), 7.40-7.42 (3H, m), 7.51 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d,
J = 8.4 Hz), 7.85 (1H, s)。

参考例168

4-(1,4-二甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯甲酰基)胺基]吡啶
10 -2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.19 (3H, s), 3.48 (3H,
s), 3.50 (4H, brs), 3.73-3.77 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.58 (1H,
s), 6.83 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.21
(1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.37 (3H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.48 (2H, d, *J* =
15 8.1 Hz), 7.75 (1H, s)。

参考例169

4-(6-{5-[(2-氯-4-三氟甲基苯甲酰基)甲胺基]吡啶-2-基氧
基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.49 (7H, s), 3.74-3.79
20 (7H, m), 6.58 (1H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m),
7.32 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.42 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.49-7.75
(3H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 2.6 Hz)。

参考例170

4-(1-甲基-6-{5-[甲基(4-三氟甲氧基苯甲酰基)胺基]吡啶-2-

基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49(9H, s), 3.47-3.52 (7H, m),
3.74-3.77 (7H, m), 6.59 (1H, s), 6.84-6.89 (2H, m), 7.06 (1H,
s), 7.10 (2H, s), 7.35 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.42 (1H, dd, *J* =
5 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 2.6
Hz)。

参考例171

甲基-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-
羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]胺基甲酸叔-丁酯

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (9H, s), 2.48 (4H, brs), 3.24
(3H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (7H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.0 Hz),
6.58 (1H, s), 6.87 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.87-7.00 (1H, m),
6.91 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz),
7.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.59 (2H,
15 d, *J* = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 2.9 Hz)。

参考例172

4-(6-{5-[(3,4-二氯苯甲酰基)甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 3.46 (3H, s), 3.50 (4H,
t, *J* = 4.9 Hz), 3.75 (4H, t, *J* = 5.1 Hz), 3.79 (3H, s), 6.59 (1H,
s), 6.89 (2H, dd, *J* = 8.7 Hz, 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.1
Hz, 4.1 Hz), 7.10 (1H, s), 7.30 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.41 (1H,
d, *J* = 1.9 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.7 Hz), 7.61 (1H, d,
J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 2.6 Hz)。

參考例173

6-[5-(乙醯甲胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸
乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.90 (3H, s),
5 3.25 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.96 (1H,
dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, s),
7.31 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.69 (1H, d, J
= 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

參考例174

10 6-[5-(乙醯甲胺基)吡啶-2-基氧基]吡啶-1,2-二羧酸1-叔-丁
酯2-乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.59 (9H, s),
1.90 (3H, s), 3.25 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.02 (1H,
d, $J = 8.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.1 Hz), 7.12 (1H, s),
15 7.56 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.6 Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
7.94 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例175

4-(6-{5-[(2-氟-4-三氟甲基苯甲醯基)甲胺基]吡啶-2-基氧
基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.48-3.52 (7H, m),
3.72-3.76 (7H, m), 6.58 (1H, s), 6.83 (2H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5
Hz), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J =$
7.9 Hz), 7.47 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
7.84 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例176

4-(6-{5-[(3,4-二氯苯磺醯基)甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.21 (3H, s), 3.51-3.52 (4H, m), 3.74-3.78 (4H, m), 3.81 (3H, s), 6.60 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 1.9 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 3.0 Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.3$ Hz)。

參考例177

4-(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯磺醯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吲哚-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.20 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.87-6.89 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 7.76-7.77 (5H, m)。

參考例178

4-(5-{5-[(3,4-二氯苯磺醯基)甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吲哚-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 3.20 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz),

7.37-7.38 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

參考例179

- 5 4-(1-甲基-5-{5-[甲基(甲苯-4-磺醯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.49 (9H, s), 2.42 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.1 Hz), 7.26-7.28 (2H, m), 7.38-7.39 (2H, m), 7.48-7.52 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例180

- 6-[5-(叔-丁氧羰基甲胺基)嘧啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.27 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.48 (2H, s)。

參考例181

- 20 1-甲氧甲基-6-{5-[甲基(4-硝基苯甲醯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.50 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.91 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 1.9 Hz), 7.27 (1H, s),

7.34 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.46 (3H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.11 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

参考例182

6-[5-(甲烷磺醯基甲胺基)吡啶-2-基氧基]吲哚-1,2-二羧酸1-叔-丁酯2-乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.59 (9H, s), 2.88 (3H, s), 3.32 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 7.11 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 3.0 Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例183

1-甲基-6-{5-[甲基(4-硝基甲醯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-2,3-二氫-1*H*-吲哚-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.79 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J = 16.8$ Hz, 9.2 Hz), 3.32 (1H, dd, $J = 16.2$ Hz, 10.2 Hz), 3.48 (3H, s), 4.13 (1H, dd, $J = 9.5$ Hz, 8.1 Hz), 4.21-4.29 (2H, m), 6.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.33 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

参考例184

甲基[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吲哚-6-基氧基)吡啶-3-基]胺基甲酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.35 (5H, s), 1.61 (4H, s), 2.21 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.15 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.58 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.91-6.92 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.27-7.29 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91 (1H, s)。

參考例185

6-{5-[(3,4-二氯苯磺醯基)甲胺基]-4-甲基吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸之製作

在冰冷卻下，於配製於DMF (30 mL)中之6-[5-(3,4-二氯
 10 苯磺醯胺基)-4-甲基吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧
 酸乙酯(3.1 g, 5.80 mmol)溶液裡面，加入配製於油(0.302
 g, 7.54 mmol)中之60%氫化鈉。在攪拌該混合物數分鐘後，
 在冰冷卻下加入碘甲烷(0.399 mL, 6.38 mmol)，攪拌該混
 合物1個小時。在冰冷卻下，於該反應混合物中加入水與
 15 AcOEt，將有機層分開來，用1 M HCl與濃鹽水清洗之，然
 後蒸發。於配製於EtOH (30 mL)中之殘留物裡面加入5 M
 NaOH (3.48 mL, 17.40 mmol)，然後使該混合物回流1個小
 時。在該反應混合物蒸發後，於該混合物中加入水與6 M
 HCl。利用過濾法收集所產生的沈澱物，乾燥之，以提供3.03
 20 g呈白色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.29 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.73-6.77 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.90-7.92 (2H, m)。

參考例186

N-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺之製作

在冰冷卻下，於4-{1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺
5 基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯
(2.75 g, 4.41 mmol)中加入三氟醋酸(16 mL)。在室溫下攪
拌該反應混合物1個小時。在減壓下讓該反應混合物蒸發。
用5 M NaOH將該殘留物製成鹼性的，用二氯甲烷萃取。用
濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥。在減壓下使該
10 溶劑蒸發掉，以提供2.03 g呈黃色非晶形粉末狀之標的化
合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.92 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.81
(3H, s), 6.54 (1H, s), 6.89 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.08 (1H, dd,
J = 8.9 Hz, 2.2 Hz), 7.37-7.34 (2H, m), 7.73 (2H, d, *J* = 8.1
15 Hz), 7.99 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.14 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.7
Hz), 8.23 (1H, s), 8.26 (1H, d, *J* = 2.7 Hz)。

下列化合物係依照參考例186中相同之方法，使用適當
的起始材料而產生。

參考例187

20 *N*-{6-[1-乙基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-
基}-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.96 (4H,
brs), 3.45 (3H, s), 3.80 (4H, brs), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz),
6.50 (1H, s), 6.81 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.9

Hz, 2.4 Hz), 7.50-7.28 (7H, m), 7.82 (1H, s)。

参考例188

3,4-二氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]
吡啶-3-基}苯醯胺

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.76 (4H, brs), 3.57 (4H, brs), 3.77
(3H, s), 6.61 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.03 (1H, dd,
 $J = 8.9$ Hz, 2.2 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J =$
8.9 Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz,
1.9 Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, $J =$
10 1.9 Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

参考例189

N-{4-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]
吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26 (3H, s), 2.92 (4H, brs), 3.74
15 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.09 (1H,
dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.35 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.36 (1H, s),
7.75 (1H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.1$
Hz), 8.25 (1H, s)。

参考例190

20 *N*-甲基-*N*-{4-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-
基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.23 (3H, s), 2.91 (4H, brs), 3.37
(3H, s), 3.73 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.67 (1H,
s), 6.99 (1H, dd, $J = 1.9$ Hz, 8.9 Hz), 7.24-7.28 (1H, m),

7.32-7.37 (3H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, s)。

參考例191

3,4-二氯-*N*-{4-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.16 (3H, s), 2.94 (4H, brs), 3.77 (7H, brs), 6.49 (1H, s), 6.65 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.1 Hz), 8.05-8.10 (3H, m)。

10 參考例192

N-{2-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.59 (3H, s), 2.74 (4H, brs), 3.57 (4H, brs), 3.77 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
15 7.05 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.21 (1H, s)。

參考例193

N-甲基-*N*-{2-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.92 (4H, brs), 3.38 (3H, s), 3.75 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 6.45 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.54 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.24-7.39 (5H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz)。

參考例194

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{4-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-
 吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 2.92 (4H, brs), 3.35
 5 (3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.55 (1H, s), 6.69 (1H,
 s), 7.01 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 1.9$ Hz), 7.24-
 7.39 (4H, m), 7.81 (1H, s)。

參考例195

3,4-二氯-*N*-{2-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-
 10 基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.38 (3H, s), 2.93 (4H, brs), 3.77
 (7H, s), 6.47-6.49 (2H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz),
 7.25-7.33 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J =$
 7.6 Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.4 Hz), 8.02 (1H, s), 8.06
 15 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)。

參考例196

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{2-甲基-6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-
 吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 2.88-2.95 (4H, m), 3.35
 20 (3H, s), 3.75 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz),
 6.55 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.42 (5H, m)。

參考例197

N-{2-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]嘧啶-5-
 基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 3.00 (4H, brs), 3.84 (7H, s), 6.61 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.40-7.43 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.92 (2H, s)。

5 参考例198

3,4-二氯-*N*-{2-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]嘧啶-5-基}苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.91 (4H, brs), 3.73 (4H, brs), 3.80 (2H, s), 6.55 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.4 Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.39 (1H, brs), 8.82 (2H, s)。

参考例199

15 *N*-{6-[1-甲基-2-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.75 (1H, dt, $J = 3.2$ Hz, 12.2 Hz), 2.85 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 3.8$ Hz, 12.4 Hz), 3.04 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.23 (1H, t, $J = 12.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.18 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.60 (1H, brs), 6.51 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11-8.15 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J = 2.4$ Hz)。

参考例200

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-((*R*)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.70-3.06 (4H, m), 3.23 (1H, t, *J* = 12.1 Hz), 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s),
5 4.18 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.59 (1H, brs), 6.51 (1H, s), 6.82 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s)。

參考例201

N-{6-[1-甲基-2-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.68-3.05 (4H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 4.56 (1H, brs), 6.49 (1H, s), 6.84 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 1.6 Hz, 8.6 Hz), 7.30-7.33 (2H, m), 7.68 (2H, d, *J* = 7.8
15 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.43 (1H, brs)。

參考例202

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-((*S*)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 2.70-3.06 (5H, m), 3.23 (1H, t, *J* = 12.4 Hz), 3.47 (3H, s), 3.80 (3H, s),
20 4.18 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.58 (1H, brs), 6.51 (1H, s), 6.82 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.29-7.41 (5H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.82 (1H, s)。

參考例203

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]
吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.92 (4H, brs), 3.48 (3H, s), 3.74
5 (4H, brs), 3.77 (3H, s), 6.57 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 6.85 (1H, d,
J = 8.4 Hz), 6.86 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 1.9
Hz), 7.40-7.42 (3H, m), 7.50 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d,
J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, s)。

參考例204

10 *N*-{6-[1,4-二甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶
-3-基}-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.19 (3H, s), 2.92 (4H, brs), 3.48
(3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.81 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.81 (1H, d,
J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 8.9
15 Hz), 7.36-7.49 (5H, m), 7.75 (1H, s)。

參考例205

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]
吡啶-3-基}-4-三氟甲氧基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.92 (4H, s), 3.47 (3H, s), 3.73-3.77
20 (7H, m), 6.58 (1H, s), 6.86 (2H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz),
7.06-7.09 (3H, m), 7.35 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, *J* =
8.6 Hz, 2.6 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.86 (1H, d, *J* = 2.6
Hz)。

參考例206

N-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.26 (1H, brs), 2.90 (4H, brs), 3.71 (7H, s), 6.54 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.6 Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.69 (1H, s)。

参考例207

10 *N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59 (1H, brs), 2.92 (4H, brs), 3.47 (3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.36-7.46 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, brs)。

参考例208

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.66 (1H, s), 2.92 (4H, brs), 3.45 (3H, s), 3.74 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.2 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz,

2.0 Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

參考例209

[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]哌嗪-1-基甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.64 (1H, brs), 2.93 (4H, brs), 3.75
5 (4H, brs), 3.86 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),
7.07 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.3$ Hz),
7.42 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.8 Hz),
9.04 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

參考例210

10 3,4-二氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]
吡啶-3-基}苯磺醯胺三氟醋酸鹽

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.21 (4H, brs), 3.79 (3H, s), 3.85
(4H, brs), 6.74 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (1H, dd,
 $J = 8.8$ Hz, 2.2 Hz), 7.31 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.51 (1H, dd, J
15 $= 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J =$
8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.6$
Hz), 7.89 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.93 (1H, brs), 10.41 (1H, s)。

參考例211

20 *N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-
基}-4-三氯甲基苯磺醯胺三氟醋酸鹽

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.21 (4H, brs), 3.79 (3H, s), 3.85
(4H, brs), 6.73 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.00 (1H, dd,
 $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, J
 $= 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J =$

2.8 Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
8.90 (1H, brs), 10.49 (1H, s)。

参考例212

(5-{5-[(3,4-二氯苯基)甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-
5 吡啶-2-基)哌嗪-1-基甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.73 (1H, brs), 2.92 (4H, brs), 3.24
(3H, s), 3.75 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.58 (1H,
dd, $J = 8.9$ Hz, 2.8 Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.90 (1H, d,
 $J = 8.7$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.21 (1H, d, J
10 $= 8.9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (1H, s), 7.45 (1H,
dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

参考例213

(4-苯甲基哌嗪-1-基)[5-(5-乙胺基吡啶-2-基氧基)-1-甲基
-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.21 (5H,
brs), 3.22 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.23 (4H, brs),
4.24 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (1H,
dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (1H, d,
 $J = 8.9$ Hz), 7.35-7.50 (6H, m), 7.95 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

20 参考例214

(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-
1*H*-吡啶-2-基)哌嗪-1-基甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80 (1H, brs), 2.93 (4H, brs), 3.31
(3H, s), 3.76 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.75 (2H, d,

$J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

5 參考例215

(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)[5-(5-乙胺基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.47 (4H, brs), 3.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.35 (1H, brs), 3.45 (2H, s),
10 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.74 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.8 Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

15 參考例216

2-氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.92 (4H, s), 3.49 (3H, s), 3.75-3.80 (7H, m), 6.58 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.78-6.83 (2H, m), 7.04
20 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.48-7.83 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例217

2-氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.91 (4H, brs), 3.73 (4H, brs), 3.76 (3H, s), 6.56 (1H, s), 6.92 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.20 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)。

参考例218

[1-甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]哌嗪-1-基甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.95 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.79 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.81 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.93 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.47 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 9.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

参考例219

[1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.47 (4H, brs), 2.84 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.57 (1H, brs), 3.75 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 3.0 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

参考例220

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-

基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.27 (1H, s), 2.92 (4H, t, $J = 5.1$ Hz),
3.46 (3H, s), 3.74 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.78 (3H, s), 6.58 (1H,
d, $J = 0.8$ Hz), 6.876 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 1.4 Hz), 6.879 (1H,
5 dd, $J = 8.9$ Hz, 1.6 Hz), 7.086 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 2.2 Hz),
7.090 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (1H,
d, $J = 1.9$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.7 Hz), 7.60 (1H,
dd, $J = 8.6$ Hz, 0.5 Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

參考例221

10 2-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]
吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59 (1H, s), 2.56 (3H, s), 2.92 (4H,
t, $J = 4.5$ Hz), 3.75 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.58 (1H,
d, $J = 0.7$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.9 Hz), 6.95 (1H, d,
15 $J = 9.7$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48-7.63 (5H, m),
8.21-8.25 (2H, m)。

參考例222

3,4-二氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]
吡啶-3-基}苯醯胺

20 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.77 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.38 (1H,
brs), 3.59 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.71 (3H, s), 6.66 (1H, d, $J =$
0.5 Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.03 (1H, d, $J =$
8.9 Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz),
7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.1 Hz),

8.18 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),
8.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.53 (1H, brs)。

參考例223

3,4-二氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]
5 吡啶-3-基}苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.21 (4H, s), 3.72 (3H, s), 3.88
(4H, s), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 6.95
(1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53-7.67 (3H,
m), 7.80 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.91
10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.15 (2H, brs), 10.48 (1H, s)。

參考例224

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-
基氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.18 (3H, s), 3.18-3.25 (4H, m),
15 3.75 (3H, s), 3.85-3.89 (4H, m), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J
 $= 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.39 (1H, d, $J =$
1.6 Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.64 (2H, dd, $J =$
8.9 Hz, 2.6 Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.2$
Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.20 (2H, s)。

20 參考例225

2-氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基
氧基]吡啶-3-基}-4-三氯甲基苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.32 (4H, brs), 3.48 (3H, s), 3.78
(3H, s), 4.19 (4H, brs), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.9$ Hz),

7.08 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, s), 10.28 (2H, brs)。

參考例226

- 5 *N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.19 (4H, s), 3.72 (3H, s), 3.90 (4H, s), 6.80-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53-7.62 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10 7.97 (4H, dd, $J = 12.5$ Hz, 8.9 Hz), 9.48 (2H, brs), 10.63 (1H, s)。

參考例227

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯磺醯胺鹽酸鹽

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.17-3.19 (7H, m), 3.32 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (4H, brs), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.58 (2H, dt, $J = 8.9$ Hz, 1.2 Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.30 20 (2H, brs)。

參考例228

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.17-3.19 (7H, m), 3.32 (1H, s),

3.80 (3H, s), 3.88 (4H, brs), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.29 (2H, brs)。

參考例229

4,*N*-二甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.42 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.31 (4H, brs), 3.86 (3H, s), 4.19 (4H, brs), 6.61 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.0 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.29 (2H, brs)。

15 參考例230

1-甲基-6-(5-甲胺基嘧啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.54-3.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 1.9 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.99 (2H, s)。

參考例231

N-甲基-*N*-{2-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]嘧啶-5-基}-4-三氟甲基苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60 (1H, s), 2.92 (4H, brs), 3.50 (3H, s), 3.75 (4H, brs), 3.78 (3H, s), 6.59 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (2H, brs)。

參考例232

6-[5-(4-硝基甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 5.9 Hz), 4.53 (1H, s), 6.37-6.42 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.7 Hz), 8.23-8.27 (3H, m), 8.69 (1H, s)。

15 參考例233

4,*N*-二甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}苯磺醯胺鹽酸鹽

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.40 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.20 (4H, s), 3.75 (3H, s), 3.89 (4H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.40-7.47 (4H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.23 (2H, s)。

參考例234

2-甲基-*N*-{2-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]
嘧啶-5-基}-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65 (1H, brs), 2.52 (3H, s), 2.90
(4H, brs), 3.72 (4H, t, *J* = 4.9 Hz), 3.76 (3H, s), 6.56 (1H, d,
5 *J* = 0.8 Hz), 6.97 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J*
= 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, d,
J = 7.9 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.00 (1H, brs), 8.85
(2H, s)。

參考例235

10 2-氟-*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡
啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.20 (4H, brs), 3.74 (3H, s), 3.89
(4H, brs), 6.82 (1H, s), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz),
7.06 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.63 (1H,
15 d, *J* = 8.6 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.91-7.93 (2H, m),
8.17 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.44 (1H, d, *J* = 2.6 Hz),
9.31 (2H, brs), 10.78 (1H, s)。

參考例236

[6-(5-胺基-4-甲基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]
20 {4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.42
(2H, brs), 3.51 (2H, s), 3.75-3.77 (7H, m), 4.35 (2H, q, *J* =
8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.87-6.92 (3H, m), 7.04
(1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 8.6

Hz), 7.65 (1H, s)。

參考例237

[1-甲基-6-(4-甲基-5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]
{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.14 (3H, s), 2.47 (4H, brs), 2.89 (3H, s), 3.30 (1H, brs), 3.50 (2H, s), 3.76-3.78 (7H, m), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.89-6.92 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.27-7.29 (2H, m), 7.53-7.55 (2H, m)。

10 參考例238

(4-苯甲基哌嗪-1-基)[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮之製作

在冰冷卻下，於配製於1,2-二氯乙烷(45 mL)中之[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]哌嗪-1-基甲酮
15 (2.09 g, 5.5 mmol)溶液裡面，加入苯甲醛(1.16 g, 10 mmol)、三乙酰氧基硼氫化鈉(2.33 g, 11 mmol)以及醋酸(0.7 mL, 11 mmol)。在氮氣中室溫下，攪拌該反應混合物14個小時。在減壓下將溶劑移除，之後於殘留物中加入水。用飽和 NaHCO_3 水溶液中和該混合物，之後用AcOEt萃取。用
20 濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，在減壓下蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(CH_2Cl_2 : MeOH = 60:1)純化該殘留物，以產生2.66 g呈淡棕色油狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51 (4H, brs), 3.56 (2H, s), 3.78 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 9.1$ Hz),

7.06 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.23-7.39 (6H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

下列化合物係依照參考例238中相同之方法，使用適當
5 的起始材料而產生。

參考例239

[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基][1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (4H, brs), 3.50 (2H, s), 3.77
10 (4H, brs), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.06 (1H, ddd, $J = 0.8$ Hz, 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.45 (1H, ddd, $J = 0.5$ Hz, 2.7 Hz, 8.9 Hz), 9.03 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

15 參考例240

[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-基][1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.49 (4H, brs), 3.53 (2H, s), 3.78
(4H, brs), 3.86 (3H, s), 6.50 (1H, t, $J = 73.5$ Hz), 6.58 (1H, s),
20 7.02 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.03-7.18 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, $J = 2.8$ Hz)。

參考例241

(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)[1-甲基-5-(5-硝吡啶

-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (4H, brs), 3.46 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.57 (1H, s), 6.75 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.01 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.40 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.44 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, 2.8 Hz), 9.03 (1H, d, *J* = 2.8 Hz)。

参考例242

[1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.2 Hz), 6.58 (1H, s), 6.91 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.45 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.9 Hz), 9.03 (1H, d, *J* = 2.9 Hz)。

参考例243

[1-甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.80 (7H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.61 (1H, s), 6.91 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.16 (1H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.47 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 3.0 Hz), 9.05 (1H, d, *J* = 3.0 Hz)。

Hz)。

參考例244

1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(5-羥甲基吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫吡啶-1-基]乙酮之製作

- 5 將6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基}菸鹼酸(0.789 g, 1.53 mmol)懸浮於THF (15 mL)中。在於冰-鹽浴中冷卻下，於該懸浮液中加入三乙胺(0.234 mL, 1.68 mmol)，之後加入乙基氯化甲酸(0.161 g, 1.68 mmol)，之後在相同溫度下攪拌
- 10 所產生的混合物30分鐘。過濾該反應混合物，在冰冷卻下，於濾液中加入配製於甲醇(20 mL)中之80%硼氫化鈉溶液(0.289 g, 7.64 mmol)，之後在相同溫度下攪拌該溶液30分鐘。濃縮該反應混合物，用醋酸乙酯(50 mL)萃取殘留物。在以濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，讓溶劑
- 15 蒸發掉，以產生0.671 g呈淡棕色非晶形粉末狀之標的化合物。

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.43 (4H, t, *J* = 5.0 Hz), 2.83 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 3.40-3.48 (5H, m), 3.53 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.64 (2H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.88 (2H, s), 4.65 (2H, s), 5.95 (2H, s),
- 20 6.30 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.45 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.71 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 2.5 Hz)。

參考例245

4-{5-[5-(3,4-二氯苯基胺基)吡啶-2-基氧基]-1-甲基-1*H*-吡

啉-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯之製作

於配製於二氯甲烷(30 mL)中之4-[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(1.67 g, 3.70 mmol)之溶液裡面，加入3,4-二氯苯基硼酸(1.41 g, 7.39 mmol)、醋酸銅(II) (0.68 g, 3.74 mmol)、分子篩4A (4.4 g) 以及三乙胺(1.03 mL, 7.33 mmol)。在室溫下攪拌該反應混合物17個小時。用矽藻土過濾該反應混合物，然後在減壓下使濾液蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(CH_2Cl_2 : MeOH = 60:1)純化殘留物，以產生1.41 g呈深棕色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 5.57 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.69 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.2 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)。

下列化合物係依照參考例245中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

參考例246

4-{1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯基胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (9H, s), 3.50 (4H, brs), 3.77 (4H, brs), 3.85 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.56 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 8.9$

Hz, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.39(1H, d, $J = 8.9$ Hz),
7.44(2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53(1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.6 Hz),
8.04 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例247

- 5 4-{1-乙基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-
1*H*-吡啶-2-羰基}哌嗪-1-羧酸叔-丁酯之製作

在冰冷卻下，於配製於乾DMF (25 mL)中之4-[5-(5-硝
吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羰基]哌嗪-1-羧酸叔-丁酯(2.73
g, 5.84 mmol)與碘乙烷(0.6 mL, 7.50 mmol)之溶液裡面，
10 加入配製於油(300 mg, 7.50 mmol)中之60%氫化鈉，攪拌
該混合物1.5個小時。於該反應混合物中加入水，然後用
AcOEt萃取，用飽和NaHCO₃水溶液以及濃鹽水清洗有機
層，透過無水硫酸鎂乾燥，然後使其蒸發。利用矽膠管柱
色層分析法(CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1至40 : 1至30 : 1)純化
15 殘留物，以產生淡黃色非晶形粉末(1.82 g)。將此非晶形粉
末溶於乙醇(20 mL)中，然後加入於配製於EtOH (20 mL)中
之10% Pd/C (200 mg)。在氫氣中，40 °C 下攪拌該反應混
合物3個小時。用矽藻土過濾該反應混合物，之後讓濾液蒸
發。將殘留物溶於CH₂Cl₂ (20 mL)中，並冷卻至0 °C。於該
20 溶液中添加三乙胺(0.70 mL, 5.02 mmol)，隨後逐滴加入
4-(三氟甲基)苯甲醯氯(0.60 mL, 4.04 mmol)，在室溫下攪
拌所產生的溶液2個小時。於該反應混合物中加入水。用飽
和NaHCO₃水溶液與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾
燥，之後讓其蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂ :

MeOH = 50 : 1 至 30 : 1) 純化殘留物，產生 800 mg 呈淡棕色非晶形粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.48 (9H, s), 3.49 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 4.32 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 1.9 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.97-8.00 (3H, m), 8.17 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.7 Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.7$ Hz)。

參考例 248

{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}胺基甲酸叔-丁酯之製作

於配製於二氯甲烷(15 mL)中之[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基](4-苯甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.23 g, 2.79 mmol)之溶液裡面，加入二碳酸二叔丁酯(0.91 g, 4.17 mmol)以及三乙胺(0.78 mL, 5.6 mmol)，在室溫下攪拌該反應混合物3天。在減壓下移除溶劑，用AcOEt萃取殘留物。用水、飽和 NaHCO_3 水溶液以及濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，並使其蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(CH_2Cl_2 : MeOH = 60 : 1)純化殘留物，產生 870 mg 呈白色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.51 (9H, s), 2.50 (4H, brs), 3.56 (2H, s), 3.78 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.38 (1H, brs), 6.54 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.5 Hz), 7.24-7.38 (8H, m), 7.97 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

下列化合物係依照參考例248中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

參考例249

5 {6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-
吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}胺基甲酸叔-丁酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.47 (4H, brs), 3.45 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 5.95 (2H, s), 6.42 (1H, brs), 6.53 (1H, s), 6.75 (2H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.05 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 7.32 (1H, s), 7.34 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.88-7.98 (1H, m), 7.97 (1H, d, *J* = 2.7 Hz)。

參考例250

[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]胺基甲酸叔-丁酯

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (9H, s), 2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.77 (7H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.43 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.86-6.98 (1H, m), 6.90 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.0 Hz), 6.91 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.27 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.95 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 2.7 Hz)。

參考例251

6-(5-乙醯胺基吡啶-2-基氧基)吡啶-1,2-二羧酸1-叔-丁酯2-乙酯

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.39 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 1.57 (9H, s),

2.12 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.3 Hz), 7.09 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.18 (1H, s)。

參考例252

6-(5-叔-丁氧羰基氨基嘧啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (9H, s), 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.62 (2H, s)。

參考例253

6-(5-硝吡啶-2-基氧基)吡啶-1,2-二羧酸1-叔-丁酯2-乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.61 (9H, s), 4.39 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.07-7.11 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 9.1$ Hz, 2.8 Hz), 9.04 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

參考例254

6-(5-叔-丁氧羰基氨基-4-甲基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (9H, s), 2.27 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.04 (1H, brs), 6.75 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.1 Hz), 7.12

(1H, t, $J = 1.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.27 (1H, s)。

參考例255

6-(1-羧甲基-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基)菸鹼酸乙酯之製作

5 將6-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基)菸鹼酸乙酯(1.13 g, 3.97 mmol)溶於DMF (5 mL)中。於該溶液中加入三乙胺(0.665 mL, 4.77 mmol)以及溴醋酸叔丁酯(0.704 g, 4.77 mmol)，在室溫下攪拌所產生之溶液16個小時，接著在50 °C下攪拌4個小時。加入水(100 mL)，用醋酸乙酯(100 mL)萃取所產生之溶液。在用濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，使溶劑蒸發掉，產生淡棕色油狀物(1.58 g)。

10 將此油狀物溶於三氟醋酸(10 mL)中，然後在室溫下攪拌1個小時。將該溶液濃縮，之後使用飽和碳酸氫鈉溶液將該溶液之pH調整至5。用醋酸乙酯(50 mL)-THF (25 mL)之混合物萃取所產生的溶液。在用濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，讓溶劑蒸發掉。使所獲得之殘留物在醋酸乙酯與正-己烷之混合溶液中再結晶，產生0.220 g呈淡棕色粉末狀之標的化合物。

15

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.48 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.94 (2H, s), 4.32 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.33-6.36 (2H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 8.29 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 8.71 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

20

下列化合物係依照參考例255中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

參考例256

N-甲基-*N*-{2-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]
嘧啶-5-基}-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.91 (4H, brs), 3.48 (3H, s), 3.74
5 (4H, brs), 3.83 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.06 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz,
8.9 Hz), 7.36-7.44 (4H, m), 7.56 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.29
(2H, s)。

參考例257

[6-(5-乙胺基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-
10 (2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 2.47 (4H, s),
3.14 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.40 (1H, s), 3.50 (2H, s), 3.75 (7H,
s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.79 (1H, d, *J* = 8.6
Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 3.1 Hz),
15 7.04 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, d, *J* =
8.6 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 3.0 Hz)。

參考例258

[6-(5-異丙胺基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-
(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (6H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.48 (4H,
20 s), 3.28 (1H, s), 3.51-3.61 (3H, m), 3.76 (7H, s), 4.35 (2H, q,
J = 8.1 Hz), 6.55 (1H, s), 6.79 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.87-6.93
(3H, m), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 3.1 Hz), 7.04 (1H, d, *J* =
1.6 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.54 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.62

(1H, d, $J = 3.0$ Hz)。

參考例259

(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)胺基甲酸叔-丁酯之製作

5 於配製於AcOEt (50 mL)中之[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-基][1-甲基-5-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]甲酮(6.3 g, 12.56 mmol)與二碳酸二叔丁酯(4.11 g, 18.8 mmol)之懸浮液裡面，加入配製於AcOEt (50 mL)中之5%鉑/碳(630 mg)，在氫氣中，40°C下攪拌該反應混合物4個小時。

10 用矽藻土過濾該反應混合物，使濾液在真空中蒸發。用正-己烷、二乙醚以及丙酮固化殘留物。利用過濾法收集沈澱物，乾燥產生6.33 g呈淡黃色粉末狀之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.47 (4H, brs), 3.49 (2H, s), 3.76 (4H, brs), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.45 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.81-6.89 (3H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 2.7$ Hz, 8.9 Hz), 7.21-7.35 (4H, m), 7.92 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)。

15

參考例260

1,3-二甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸之製作

20

 在40°C大氣壓力下，透過10% Pd/C (40 mg)氫化配製於乙醇(8 mL)與二噁烷(4 mL)中之1,3-二甲基-6-(5-硝吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-羧酸乙酯(383 mg, 1.08 mmol)溶液，歷時3個小時。利用過濾法移除催化劑，使濾液在真空中蒸

發，產生無色油狀物(358 mg)。將此油狀物溶於AcOEt (6 mL)中，且在冰冷卻下，於此溶液中加入三乙胺(196 μ L, 1.41 mmol)以及氯化乙醯(98 μ L, 1.38 mmol)。在冰冷卻下攪拌該反應混合物30分鐘，然後用水與濃鹽水清洗，透過無水硫酸鈉乾燥，然後於真空中蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt：正-己烷= 1：1至10：1)純化殘留物，產生白色粉末(309 mg)。將此粉末溶於DMF (6 mL)中，且在冰冷卻下於此溶液中加入氫化鈉(34 mg, 0.85 mmol)。在冰冷卻下攪拌該混合物10分鐘，之後在冰冷卻下添加碘甲烷(58 μ L, 0.91 mmol)。在冰冷卻下攪拌該反應混合物1個小時，之後加入水，然後用AcOEt萃取。用水與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，然後於真空中蒸發，產生白色粉末(319 mg)。將此粉末溶於乙醇(6 mL)中，且在室溫下於此溶液中加入5 M NaOH (0.84 mL, 4.2 mmol)。在回流下攪拌該反應混合物一整夜。在真空中使溶劑蒸發掉，用水稀釋殘留物。在用5 M HCl酸化後，用AcOEt萃取混合物水溶液。用濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，且於真空中蒸發，產生292 mg呈棕色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.50 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.86 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.76 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.7 Hz), 12.84 (1H, s)。

範例1

N-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧乙

基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基氧基}吡啶-3-基)-3,4-二氯苯醯胺之製作

將2-[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫吲哚-1-基]-1-(4-
 5 苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)乙酮(0.240 g, 0.492
 mmol)溶於THF (10 mL)中。於該溶液中加入三乙胺(0.0686
 mL, 0.492 mmol)，之後加入3,4-二氯苯甲醯氯(0.103 g,
 0.492 mmol)，在室溫下攪拌所產生之溶液30分鐘。於該反
 應溶液中加入濃鹽水(50 mL)，用醋酸乙酯(50 mL)萃取該混
 10 合物。在用濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，
 使該溶劑蒸發掉。利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂:MeOH
 = 40:1)純化所獲得之殘留物，產生0.143 g呈灰白色粉末狀
 之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42-2.43 (4H, m), 2.92 (2H, t, *J* =
 8.2 Hz), 3.40 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 3.44 (2H, s), 3.54-3.63 (4H,
 15 m), 3.82 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.35 (1H, d, *J* = 8.4 Hz),
 6.74-6.85 (6H, m), 7.52 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* =
 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 8.08 (1H, dd, *J* =
 8.8 Hz, 2.6 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 8.51 (1H, s)。

下列化合物係依照範例1中相同之方法，使用適當的起
 20 始材料而產生。

範例2

N-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙
 基]-1*H*-吲哚-4-基氧基}吡啶-3-基)-3,4-二氯苯醯胺

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.34 (2H, brs), 2.45 (2H, brs),

3.44 (4H, s), 3.58 (2H, brs), 5.18 (2H, s), 6.00 (2H, s),
 6.08(1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.85-6.89 (2H,
 m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.19-7.22 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J =$
 8.4 Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.16-8.22 (2H, m), 8.45 (1H, d, J
 5 = 2.6 Hz), 10.55 (1H, s)。

範例3

N-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙
 基]-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.34-2.50 (4H, m), 3.44-3.63 (6H,
 10 m), 5.18 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.09 (1H, d, $J = 3.1$ Hz),
 6.74-6.79 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.04-7.14 (2H, m),
 7.20-7.22 (2H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.15-8.23 (3H,
 m), 8.47 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.63 (1H, s)。

範例4

15 *N*-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙
 基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-3,4-二氯苯醯胺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.31-2.38 (4H, m), 2.68 (2H, t, J
 = 8.5 Hz), 3.41-3.46 (8H, m), 4.03 (2H, s), 5.99 (2H, s),
 6.26-6.30 (2H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 1.4 Hz),
 20 6.84-6.88 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 8.4$
 Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 8.9$
 Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.3$
 Hz), 10.54 (1H, brs)。

範例5

N-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.31-2.38 (4H, m), 2.68 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.41-3.46 (8H, m), 4.03 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.26-6.30 (2H, m), 6.76 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 1.5 Hz), 6.84-6.88 (2H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.61 (1H, brs)。

10 範例6

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3,4-二氯-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：222-226°C

15 範例7

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3,4-二氯苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：264-269°C

範例8

20 *N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：240-244°C

範例9

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基

-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-2,4-雙三氟甲基-苯醯胺氫
溴酸鹽

熔點：258-261°C (分解)

範例10

- 5 *N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-2-甲氧基-4-三氟-甲基苯醯
胺氫溴酸鹽

熔點：228-231°C (分解)

範例11

- 10 *N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-
吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-吡咯-1-基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：227-232°C (分解)

範例12

- (*E*)-*N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲
15 基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3-(3,5-二氟苯基)-*N*-甲基
丙烯醯胺氫溴酸鹽

熔點：176-178

範例13

- N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
20 -1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-*N*-甲基-4-三氟-甲氧基苯醯
胺氫溴酸鹽

熔點：220-222°C

範例14

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-

基氧基}吡啶-3-基)-2-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：249-251°C

範例 15

5 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-2, *N*-二甲基-4-三氟甲基-苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.36 (3H, s), 2.47 (4H, brs), 3.49 (3H, s), 3.76 (4H, brs), 3.81 (6H, s), 6.52 (1H, s), 6.75 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.22-7.32 (8H, m), 7.80 (1H, s)。

範例 16

2-氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基-苯醯胺草酸鹽

熔點：163-165°C

15 範例 17

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：226-227°C

範例 18

20 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：147-148°C

範例 19

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-

基氧基}吡啶-3-基)-3-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：188-191°C

範例20

5 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-3,*N*-二甲基-4-三氟甲基-苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：199-202°C

範例21

10 5-三氟甲基吡啶-2-羧酸(6-{2-[4-(4-甲氧基-苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)甲基醯胺草酸氫鹽

熔點：152-154°C

範例22

15 2-氟-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：234.5-235.8°C

範例23

20 4,*N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：226.1-227.3

範例24

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-6-三氟甲基菸鹼醯胺鹽

酸鹽

熔點：195.4°C

範例25

3-氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪
5 -1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺
鹽酸鹽

熔點：259.0-263.2°C

範例26

N-乙基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
10 嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯
胺氫溴酸鹽

熔點：189.8-192.8°C

範例27

N-異丙基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
15 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯
醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (6H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.48 (4H,
s), 3.51 (2H, s), 3.76 (7H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 5.12
(1H, brs), 6.57 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 6.82-6.84 (2H, m),
20 6.91-6.92 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.24-7.33 (5H, m), 7.47 (2H,
d, *J* = 7.3 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.81 (1H, s)。

範例28

3,4-二氯-*N*-異丙基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯

胺鹽酸鹽

熔點：232.8-235.6°C

範例29

5 *N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]甲烷磺醯胺鹽酸鹽

熔點：252.7-253.6°C

範例30

10 *N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：234.6-235.2°C

範例31

丁烷-1-磺酸甲基-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺鹽酸鹽

熔點：253.6-254.4°C

15 範例32

4,*N*-二甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯磺醯胺

熔點：135.9-136.8°C

範例33

20 3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯磺醯胺

熔點：231.7-235°C (分解)

範例34

2,2,2-三氟乙烷磺酸甲基-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙

氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯
胺鹽酸鹽

熔點：243.4-244.4°C

範例35

5 *N*-[6-(1-甲氧甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪
-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基
苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.47 (4H, s), 3.22 (3H, s), 3.48 (3H,
s), 3.15 (2H, s), 3.77 (4H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 5.56
10 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.83-6.92 (4H, m), 7.25-7.30 (2H, m),
7.39-7.52 (5H, m), 7.59 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.80-7.83 (1.5H,
m), 8.27 (0.5H, d, *J* = 7.9 Hz)。

範例36

N-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-
15 吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：281.3-282.3°C

範例37

2,4,6-三甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺鹽酸鹽

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.24 (6H, s), 2.27 (3H, s), 3.16
(2H, brs), 3.39-3.65 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.33 (2H, s),
4.43-4.47 (2H, m), 4.81 (2H, q, *J* = 9.1 Hz), 6.80 (1H, s),
6.88 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 1.7 Hz), 6.93 (2H, s), 7.02 (1H, d, *J*
= 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.33 (1H, s), 7.58 (2H, d,

$J = 8.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.44 (1H, s), 11.10 (1H, brs)。

範例38

- 5 *N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.40 (2H, s), 2.46 (2H, s), 2.73 (3H, s), 2.97 (1H, dd, $J = 15.8$ Hz, 9.9 Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 15.7$ Hz, 10.1 Hz), 3.46 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.55-3.62 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.30-4.39 (3H, m), 6.13 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 2.0 Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 11.1$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.44 (5H, dd, $J = 24.1$ Hz, 8.2 Hz), 7.86 (1H, s)。

範例39

N-甲基-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺胺

熔點：200.1-200.2°C

20 範例40

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺胺鹽酸鹽

熔點：225.2-229.3°C

範例41

4, *N*-二甲基-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

熔點：184.0-184.2°C

範例42

5 *N*-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯磺醯胺

熔點：186.6-187.3°C

範例43

10 3,4-二氯-*N*-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：191.2-193.0°C

範例44

15 *N*-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-4, *N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：154.3-155.1°C

範例45

N-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-*N*-甲基甲烷磺醯胺

熔點：134.3-135.6°C

20 範例46

N-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：222.4-224.6°C

範例47

N-甲基-*N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

5 熔點：220.0-222.5°C

範例48

醋酸2-{甲基[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]胺甲醯基}-5-三氟甲基苯酯之製作

- 10 於配製於CH₂Cl₂ (6 mL)中之2-乙醯氧基-4-三氟甲基苯甲酸(180 mg, 0.73 mmol)之攪拌溶液裡面，加入草醯氯(0.08 mL, 0.91 mmol)以及DMF (1滴)。在室溫下攪拌該反應混合物1個小時。於真空中移除CH₂Cl₂以及過量的草醯氯。獲得呈無色油狀之醋酸2-氯甲醯基-5-三氟甲基苯酯(190 mg)，
- 15 在沒有純化之情況下用於下列步驟。在冰冷卻下，於配製於AcOEt (4 mL)中之[1-甲基-6-(5-甲胺基吡啶-2-基氧基)-1*H*-吡啶-2-基]{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-基}甲酮(340 mg, 0.6 mmol)之攪拌溶液裡面，加入配製於AcOEt (3 mL)中之三乙胺(0.13 mL, 0.91 mmol)以及醋酸2-
- 20 氯甲醯基-5-三氟甲基-苯酯(190 mg, 0.73 mmol)。在0°C下攪拌該反應混合物10分鐘。於該反應混合物中加入水，然後用AcOEt萃取水層。用飽和NaHCO₃水溶液與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，使蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂：MeOH = 50：1)純化殘留物，產生0.46 g

呈白色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.47 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.76 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.57 (1H, s), 6.72-6.89 (2H, m), 6.92 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (1H, brs), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18-7.53 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (1H, brs)。

下列化合物係依照範例48中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

範例49

10 4-氯-3-甲基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1H-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺鹽酸鹽

熔點：182.9°C

範例50

15 4-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1H-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.17 (2H, brs), 3.35-3.48 (4H, brs), 3.64 (2H, brs), 3.75 (3H, brs), 4.34-4.46 (2H, m), 4.72-4.80 (2H, m), 6.67-6.81 (1H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, brs), 7.54-7.64 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.7 Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.2 Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.49 (1H, brs), 10.68 (1H, s)。

範例51

3-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醌胺鹽酸鹽

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.54 (3H, d, $J = 1.9$ Hz), 3.15 (2H, brs), 3.35-3.48 (4H, m), 3.65 (2H, brs), 3.75 (3H, brs), 4.33-4.49 (2H, m), 4.72-4.85 (2H, m), 6.66-6.81 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.01 (1H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.7 Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.58 (1H, s), 10.71 (1H, s)。

範例52

- 15 4-氯-3-氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醌胺鹽酸鹽

- 20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.16 (2H, brs), 3.35-3.48 (4H, s), 3.65 (2H, brs), 3.72 (3H, brs), 4.34-4.46 (2H, m), 4.72-4.83 (2H, m), 6.66-6.81 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.52-7.64 (2H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J = 10.0$ Hz, 1.6 Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.7 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.47 (1H, brs), 10.52 (1H, s)。

範例53

3,*N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基
 苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.38 (3H, s), 3.19 (2H, brs),
 5 3.32-3.48 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.36 (2H, brs),
 4.42-4.47 (2H, m), 4.82 (2H, q, *J* = 8.8 Hz), 6.78 (1H, brs),
 6.80 (1H, s), 6.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.6
 Hz), 7.20 (2H, brs), 7.29 (1H, s), 7.43-7.62 (5H, m), 7.84
 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.92 (1H, s), 9.86 (1H, brs)。

10 範例54

4-氯-3,*N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
 苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺
 鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.26 (3H, s), 3.15 (2H, brs), 3.36
 15 (3H, s), 3.36-3.50 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, s),
 4.42-4.46 (2H, m), 4.82 (2H, q, *J* = 8.7 Hz), 6.79 (1H, s),
 6.81 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 1.6 Hz), 6.98 (1H, d, *J* = 8.7 Hz),
 7.05 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.30-7.35
 (3H, m), 7.54 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 8.6 Hz),
 20 7.80 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.8 Hz), 7.90 (1H, d, *J* = 1.6 Hz),
 10.66 (1H, brs)。

範例55

4-氯-3-氟-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
 苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺

鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.11-3.19 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.38-3.47 (4H, m), 3.63 (2H, brs), 3.72 (3H, s), 4.34 (2H, s), 4.42-4.46 (2H, m), 4.82 (2H, q, *J* = 8.8 Hz), 6.79 (1H, s), 5 6.80 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.01-7.15 (2H, m), 7.17 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.29 (1H, s), 7.39 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 7.51-7.63 (4H, m), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.96 (1H, s), 10.80 (1H, brs)。

範例56

10 4-氯-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.65 (4H, brs), 3.37 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.72 (6H, brs), 4.76 (2H, q, *J* = 8.9 Hz), 6.69 (1H, s), 15 6.76 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.00 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.06 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.86 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 7.96 (1H, brs)。

範例57

20 2-氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.13-3.20 (2H, m), 3.39-3.49 (4H, m), 3.75 (3H, s), 4.34 (2H, brs), 4.43-4.77 (2H, m), 4.82 (2H,

q, $J = 8.9$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 1.9 Hz),
 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35 (1H,
 d, $J = 1.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$
 Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 8.17 (1H,
 5 dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.78 (1H,
 s), 10.96 (1H, brs)。

範例58

2-氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪
 -1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺
 10 鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.11 (2H, brs), 3.56-3.65 (6H, m),
 3.73 (3H, s), 4.33 (2H, brs), 4.78 (2H, q, $J = 8.3$ Hz), 6.73
 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, $J =$
 8.6 Hz), 7.10 (2H, brs), 7.34 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.42 (2H,
 15 brs), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.87 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.16
 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.83
 (1H, s), 10.97 (1H, brs)。

範例59

2-甲氧基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
 20 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯
 醯胺

^1H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.78
 (4H, brs), 3.79 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.2$ Hz),
 6.58 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.89-6.97 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J =$

2.0 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.41(1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.24-8.28 (2H, m), 8.40 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.64 (1H, brs)。

範例60

- 5 2, *N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.31 (3H, s), 3.10-3.22 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.76 (2H, brs), 4.36 (2H, s),
 10 4.42-4.48 (2H, m), 4.82 (2H, q, $J = 8.9$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 1.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (2H, s), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 2.6 Hz),
 15 7.92 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.88 (1H, brs)。

範例61

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-雙三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

20 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.89 (4H, brs), 3.42-4.16 (6H, m), 3.73 (3H, s), 4.78 (2H, q, $J = 8.8$ Hz), 6.73 (1H, brs), 6.89 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.10 (2H, s), 7.34 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.41 (2H, brs), 7.63 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.9$

Hz, 2.6 Hz), 8.23-8.27 (2H, m), 8.38 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.88 (1H, s), 11.00 (1H, brs)。

範例62

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3,4-二氯苯磺醯胺鹽酸鹽之製作

將配製於THF (7 mL)中之[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基](4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)甲酮(0.26 g, 0.54 mmol)之攪拌溶液冷卻至0°C，之後於該溶液中加入3,4-二氯苯磺醯氯(0.14 g, 0.54 mmol)以及吡啶(0.07 mL, 0.81 mmol)。令所產生之混合物加溫至室溫，攪拌3個小時。於該混合物中加入水，用AcOEt萃取水層。用飽和NaHCO₃水溶液以及濃鹽水清洗萃出物。透過無水硫酸鎂乾燥有機層，使其蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂:MeOH = 50:1)純化殘留物，產生淡黃色粉末(190 mg)。將此粉末溶於AcOEt中，於該溶液中加入6 M HCl(0.046 mL, 0.276 mmol)。利用過濾法收集所產的沈澱物，之後於真空中乾燥，產生0.18 g呈白色粉末狀之標的化合物。

20 熔點：167-177°C

下列化合物係依照範例62中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

範例63

N-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙

基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺醯胺

熔點：182.0-183.0°C

範例64

- 5 *N*-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧-乙基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-3,4-二氯苯磺醯胺

熔點：152.0-153.0°C

範例65

- 10 *N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：210-212°C

範例66

- 15 *N*-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3,4-二氯苯磺醯胺

- ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59 (1H, brs), 2.50 (4H, brs), 3.55 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.81 (3H, s), 6.51 (1H, s), 6.80 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.02 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.25-7.37 (7H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.50 (1H, dd, *J* = 6.0 Hz, 2.6 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.81 (1H, t, *J* = 1.0 Hz)。

範例67

N-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59 (1H, brs), 2.49 (4H, brs), 3.55 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.81 (3H, s), 6.50 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.3 Hz), 7.20-7.37 (7H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.6 Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

範例68

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

熔點：165.9-167.2°C

10 範例69

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：256.9-257.7°C

15 範例70

4,*N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：246.4-247.2°C

20 範例71

4-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

熔點：198.3-200.3°C

範例72

3,4-二氯-*N*-乙基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：226.9-227.2°C

5 範例73

4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：213.4-214.1°C

10 範例74

丙烷-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (6H, d, *J* = 6.9 Hz), 2.48 (4H, brs), 3.18-3.29 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.78 (7H, s), 4.35 (2H, q, *J* = 8.2 Hz), 6.38 (1H, s), 6.58 (1H, s), 6.89 (2H, d, *J* = 2.6 Hz), 6.92 (2H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.72 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 3.0 Hz)。

範例75

20 2,4,6-三甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：191.3-192.5°C

範例76

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]甲烷磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：237.8-240.1℃

範例77

5 *N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]甲烷磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：229.3-231.2℃

範例78

10 *N*-甲基-*N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]甲烷磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：235.8-237.8℃

範例79

15 4-甲氧基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS：710[M+H]⁺

範例80

20 4-氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS：714[M+H]⁺

範例81

茶-1-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 730[M+H]⁺

範例82

萘-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

5 MS : 730[M+H]⁺

範例83

2-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 694[M+H]⁺

10 範例84

4-氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 698[M+H]⁺

範例85

15 5-氯-2-甲氧基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 744[M+H]⁺

範例86

20 *N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-三氟甲基苯磺醯胺

MS : 748[M+H]⁺

範例87

噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 686[M+H]⁺

範例88

2-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 714[M+H]⁺

範例89

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-三氟甲氧基苯磺醯胺

MS : 764[M+H]⁺

10 範例90

2-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯甲酸甲酯

MS : 738[M+H]⁺

範例91

15 2-氟基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 705[M+H]⁺

範例92

3-甲氧基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

20

MS : 710[M+H]⁺

範例93

3-氟-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 698[M+H]⁺

範例94

2-氟-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 698[M+H]⁺

範例95

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-三氟甲基苯磺醯胺

MS : 748[M+H]⁺

10 範例96

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲氧基苯磺醯胺

MS : 764[M+H]⁺

範例97

15 二苯基-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 756[M+H]⁺

範例98

20 3,4-二甲氧基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 740[M+H]⁺

範例99

2,5-二甲氧基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 740[M+H]⁺

範例100

3-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 694[M+H]⁺

範例101

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-硝基苯磺醯胺

MS : 725[M+H]⁺

10 範例102

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-硝基苯磺醯胺

MS : 725[M+H]⁺

範例103

15 3-氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 714[M+H]⁺

範例104

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

20

MS : 680[M+H]⁺

範例105

2-甲氧基-5-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 724[M+H]⁺

範例106

2,6-二氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 748[M+H]⁺

範例107

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-三氟甲氧基苯磺醯胺

MS : 764[M+H]⁺

10 範例108

喹啉-8-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 731[M+H]⁺

範例109

15 5-三甲胺基萘-1-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 773[M+H]⁺

範例110

1-甲基-1*H*-咪唑-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

20 MS : 684[M+H]⁺

範例111

2,3-二氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 748[M+H]⁺

範例112

2,5-二氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 748[M+H]⁺

範例113

2,4-二氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 748[M+H]⁺

10 範例114

2,3,4-三氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 782[M+H]⁺

範例115

15 4-甲基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
 嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-硝基苯磺醯胺

MS : 739[M+H]⁺

範例116

20 2-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-
 羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺醯胺

MS : 782[M+H]⁺

範例117

4-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪
 -1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-硝基苯磺醯胺

MS : 759[M+H]⁺

範例118

2,4,6-三氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 782[M+H]⁺

範例119

2-氯-4-氟-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 732[M+H]⁺

10 範例120

2,4-二氯-5-甲基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 762[M+H]⁺

範例121

15 2-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-
羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-5-三氟甲基苯磺醯胺

MS : 782[M+H]⁺

範例122

2,4,5-三氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

20

MS : 782[M+H]⁺

範例123

2-甲基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-5-硝基苯磺醯胺

MS : 739[M+H]⁺

範例124

2-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-3-硝苯磺醯胺

5 MS : 759[M+H]⁺

範例125

2-氯-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-5-硝苯磺醯胺

MS : 759[M+H]⁺

10 範例126

2-氯-4-氟基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 739[M+H]⁺

範例127

15 2-氯-4,5-二氟-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 750[M+H]⁺

範例128

20 *N*-{4-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯基}乙醯胺

MS : 737[M+H]⁺

範例129

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-硝苯磺醯胺

MS : 725[M+H]⁺

範例130

3,5-二氯-2-羥基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 764[M+H]⁺

範例131

4-甲氧基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-硝基苯磺醯胺

MS : 755[M+H]⁺

10 範例132

4-叔丁基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 736[M+H]⁺

範例133

15 4-碘-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪
-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 806[M+H]⁺

範例134

20 3-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯甲酸

MS : 724[M+H]⁺

範例135

2-溴-5-氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 792[M+H]⁺

範例136

2,5-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

5 MS : 708[M+H]⁺

範例137

2,5-二氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 716[M+H]⁺

10 範例138

3-氟基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
 嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 705[M+H]⁺

範例139

15 4-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
 嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]萘-1-磺醯胺

MS : 744[M+H]⁺

範例140

20 *N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
 基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,3-二氫苯並[1,4]二噁
 英-6-磺醯胺

MS : 738[M+H]⁺

範例141

2,4-二氟-6-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 762[M+H]⁺

範例 142

3-氯-5-氯-2-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯

5 甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 746[M+H]⁺

範例 143

4-溴-2-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲
基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

10 MS : 772[M+H]⁺

範例 144

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-苯氧基苯磺醯胺

MS : 772[M+H]⁺

15 範例 145

3-溴-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪
-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 758[M+H]⁺

範例 146

20 4-氯基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 705[M+H]⁺

範例 147

N-{2-氯-4-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌

嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯基}乙
醯胺

MS : 771[M+H]⁺

範例148

5 2,4-二氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 716[M+H]⁺

範例149

2-甲氧基-4-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
10 甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 724[M+H]⁺

範例150

3-氯-2-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲
基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

15 MS : 728[M+H]⁺

範例151

2,6-二氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 716[M+H]⁺

20 範例152

5-氟-2-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲
基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 712[M+H]⁺

範例153

4-氯-2,5-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 742[M+H]⁺

5 範例154

2-氯-6-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 728[M+H]⁺

範例155

10 4-異丙基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 722[M+H]⁺

範例156

15 3-氯-4-氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 732[M+H]⁺

範例157

4-溴-2-氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

20 MS : 776[M+H]⁺

範例158

3-氯-4-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 728[M+H]⁺

範例159

3,4-二氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 716[M+H]⁺

5 範例160

5-氯苯-1-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 764[M+H]⁺

範例161

10 5-氯苯-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 764[M+H]⁺

範例162

2-溴-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 758[M+H]⁺

範例163

5-氯噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

20 MS : 720[M+H]⁺

範例164

3,5-二氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 748[M+H]⁺

範例165

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-噁唑-5-基苯磺醯胺

MS : 747[M+H]⁺

5 範例166

3-{4-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯基}丙酸甲酯

MS : 766[M+H]⁺

範例167

- 10 4-甲基-3,4-二氫-2*H*-苯並[1,4]噁嗪-7-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 751[M+H]⁺

範例168

- 15 3-甲喹啉-8-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 745[M+H]⁺

範例169

- 20 *N*-{5-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]萘-1-基}乙醯胺

MS : 787[M+H]⁺

範例170

異喹啉-5-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 731[M+H]⁺

範例171

2,2,2-三氟乙烷磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

5 MS : 686[M+H]⁺

範例172

4-甲氧基-2,3,6-三甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

10 MS : 752[M+H]⁺

範例173

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]三氟甲烷磺醯胺

MS : 672[M+H]⁺

15 範例174

5-氯-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 732[M+H]⁺

20 範例175

3,5-二甲基異噁唑-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 699[M+H]⁺

範例176

2-羥基-5-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯甲酸

MS : 740[M+H]⁺

5 範例177

4,5-二氯噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 754[M+H]⁺

範例178

10 2,5-二氯噻吩-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 754[M+H]⁺

範例179

15 5-溴噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 764[M+H]⁺

範例180

4-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]苯甲酸

20 MS : 724[M+H]⁺

範例181

N-{4-甲基-5-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]噻唑
-2-基}乙醯胺

MS : 758[M+H]⁺

範例182

3-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]噻吩-2-羧酸甲酯

5 MS : 744[M+H]⁺

範例183

5-溴-2-甲氧基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 788[M+H]⁺

10 範例184

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯甲基磺醯胺

MS : 694[M+H]⁺

範例185

15 (*E*)-2-苯乙烯磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 706[M+H]⁺

範例186

2,3,4-三氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

20

MS : 734[M+H]⁺

範例187

2,4,5-三氟-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 734[M+H]⁺

範例188

苯並[b]噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

5 MS : 736[M+H]⁺

範例189

3-(4-甲氧苯氧基)丙烷-1-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

10 MS : 768[M+H]⁺

範例190

2-萘-1-基乙烷磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 758[M+H]⁺

15 範例191

環丙烷磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 644[M+H]⁺

範例192

20 4-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 760[M+H]⁺

範例193

1-甲基-1*H*-吡啶-7-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 733[M+H]⁺

範例194

5 3-[1,3]二氧戊環-2-基噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 758[M+H]⁺

範例195

10 2,5-二甲基噻吩-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 714[M+H]⁺

範例196

15 2-氰基-5-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

MS : 719[M+H]⁺

範例197

5-甲噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

20 MS : 700[M+H]⁺

範例198

2-甲基-5-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]呋喃-3-羧酸甲酯

MS : 742[M+H]⁺

範例199

1-甲基-5-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
 嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]-1*H*-吡
 咯-2-羧酸甲酯

MS : 741[M+H]⁺

範例200

5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧
 基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

10 MS : 763[M+H]⁺

範例201

5-氯-3-甲基苯並[b]噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-
 三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶
 -3-基]醯胺

15 MS : 784[M+H]⁺

範例202

苯並呋喃-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
 甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 720[M+H]⁺

20 範例203

5-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三
 氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-
 基]醯胺

MS : 760[M+H]⁺

範例204

2,5-二甲基呋喃-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 698[M+H]⁺

5 範例205

5-苯噁吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 762[M+H]⁺

範例206

10 4-甲氧基-5-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基胺磺醯基]噁吩-3-羧酸甲酯

MS : 774[M+H]⁺

範例207

15 4-苯基-5-三氟甲基噁吩-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 830[M+H]⁺

範例208

20 5-甲基苯並[b]噁吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 750[M+H]⁺

範例209

5-甲基-3-苯基異噁唑-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 761[M+H]⁺

5 範例210

1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 712[M+H]⁺

10 範例211

2-氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯甲基磺醯胺

MS : 728[M+H]⁺

範例212

15 苯並[b]噻吩-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 736[M+H]⁺

範例213

20 6-氯咪唑[2,1-*b*]噻唑-5-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 760[M+H]⁺

範例214

3,5-二甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-

(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)
吡啶-3-基]醯胺

MS : 774[M+H]⁺

範例215

5 3-溴噻吩-2-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 764[M+H]⁺

範例216

10 5-甲基-2-三氟甲基呋喃-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三
氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-
基]醯胺

MS : 752[M+H]⁺

範例217

15 1-甲基-1*H*-吡啶-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧
基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 684[M+H]⁺

範例218

20 1-甲基-3-三氟甲基-1*H*-吡啶-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-
(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)
吡啶-3-基]醯胺

MS : 752[M+H]⁺

範例219

2-甲基-2*H*-吡啶-3-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧
基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 684[M+H]⁺

範例220

1-甲基-1*H*-吡啶-4-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

5 MS : 733[M+H]⁺

範例221

2,4-二甲基噻唑-5-磺酸[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺

MS : 715[M+H]⁺

10 範例222

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3,4-二氯苯醯胺之製作

將5-[5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸(0.250 g, 0.565 mmol)溶於THF (20 mL)中。於該溶液中
 15 加入1-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌啶(0.125 g, 0.565 mmol)以及1-乙基-3-(3-三甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.119 g, 0.622 mmol)，然後在室溫下攪拌所產生的溶液15
 20 個小時。在該反應溶液中加入水(50 mL)，用醋酸乙酯(40 mL)萃取該混合物。在用濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，使溶劑蒸發掉。利用矽膠管柱色層分析(CH₂Cl₂ : MeOH = 30 : 1)純化所獲得之殘留物，產生0.360 g呈淡黃色粉末狀之標的化合物。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.43 (4H, brs), 3.44 (2H, s), 3.75 (4H, brs), 5.99 (2H, s), 6.76-6.79 (2H, m), 6.84-6.90 (2H, m),

6.95-6.99 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 10.50 (1H, s), 11.64 (1H, s)。

下列化合物係依照範例222中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

範例223

N-(6-{1-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-側氧乙基]-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-3,4-二氯苯醯胺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.36 (2H, brs), 2.47 (2H, brs), 3.47(2H, brs), 3.53 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 6.08 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20-7.36 (5H, m), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 2.1 Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.8 Hz), 8.22-8.23 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.56 (1H, s)。

範例224

N-(6-{1-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-2-側氧乙基]-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.36 (2H, brs), 2.49 (2H, brs), 3.47 (2H, brs), 3.54(2H, s), 3.59 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 6.09 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.20-7.23 (2H, m), 7.27-7.36 (5H,

m), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.64 (1H, s)。

範例225

- 5 N -{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-6-吡咯-1-基菸鹼鹽胺

熔點：155-158°C

範例226

- 10 N -(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-6-吡咯-1-基菸鹼鹽胺

熔點：194-195°C

範例227

- 15 N -(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)- N -甲基-6-吡咯-1-基菸鹼鹽胺草酸氫鹽

熔點：185-187°C

範例228

- 5-溴-1*H*-吡啶-2-羧酸(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)鹽胺氫溴酸鹽

熔點：263-265°C

- 20 範例229

- 5-溴-1*H*-吡啶-2-羧酸(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)甲基鹽胺馬來酸鹽

熔點：205-207°C

範例230

5-三氟甲基吡啶-2-羧酸(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)醯胺二氫溴酸鹽

熔點：241-243°C

範例231

5 2-氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：239-241°C

範例232

10 *N*-[6-(2-{4-[(4-甲氧苯基)甲胺基]哌啶-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.72-1.79 (2H, m), 2.07 (2H, brs), 2.49-2.51 (3H, brs), 3.01 (2H, brs), 3.37 (1H, brs), 3.777 (3H, s), 3.783 (3H, s), 4.10 (4H, brs), 6.69 (1H, s), 6.97-7.07 (4H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.42 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.56 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 8.15-8.20 (3H, m), 8.47 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 10.61 (1H, s)。

範例233

N-[6-(2-{4-[(4-甲氧苯基)甲胺基]哌啶-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺

20 熔點：139-142°C

範例234

N-{6-[1,4-二甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺雙甲烷磺酸酯

熔點：149-150°C

範例235

N-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：219-221°C

5 範例236

N-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

熔點：176-178°C

範例237

10 *N*-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.50 (4H, s), 3.60 (2H, s), 3.70-3.79 (7H, m), 6.57 (1H, s), 6.94 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 7.12 (1H, s), 7.47 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.58-7.68 (3H, m), 7.74 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.99 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.11 (1H, brs), 8.18 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.28 (1H, d, *J* = 2.6 Hz)。

範例238

N-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (4H, s), 3.50 (2H, s), 3.77 (7H, s), 3.81 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.84-6.97 (4H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.59 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.75 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.99 (3H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 2.5 Hz)。

範例239

N-(6-{1-甲基-2-[4-(吡啶-2-羰基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：162-164°C

5 範例240

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯醯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：195-196°C

範例241

10 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯醯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：126-128°C

範例242

15 *N*-(6-{2-[4-(4-氟苯醯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：135-137°C

範例243

N-(6-{1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-7-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

20 熔點：121-123°C

範例244

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯醯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (4H, brs), 3.47 (2H, s), 3.71

(4H, brs), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.52 (1H, s), 6.85 (3H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 0.7 Hz), 7.07 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 0.7 Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.13
 5 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.46 (1H, s)。

範例245

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基
 氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

10 熔點：228-229°C

範例246

N-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-4-
 基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：186-189°C

15 範例247

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-4-
 基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.43 (4H, brs), 3.46 (2H, s), 3.71
 (4H, brs), 3.79 (6H, s), 6.33 (1H, s), 6.82-6.89 (4H, m),
 20 7.16-7.31 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.00 (2H, d, $J =$
 8.2 Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 2.6$ Hz),
 8.28 (1H, s)。

範例248

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基

氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.45 (4H, brs), 3.57 (2H, s), 3.73 (4H, brs), 3.80 (3H, s), 6.36 (1H, s), 6.82-6.89 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.24 (2H, d, $J = 2.6$ Hz)。

範例249

N -(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲氧甲氧基-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.49 (4H, brs), 3.53 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.78 (4H, brs), 3.84 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.50 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03-7.18 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30-7.55 (4H, m), 8.22 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.5 Hz), 8.36 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 9.61 (1H, s)。

範例250

N -[6-(1-甲基-2-{4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：279-282°C (分解)

範例251

N -(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：265-267°C (分解)

範例252

N-(6-{2-[4-(4-叔-丁基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.30 (9H, s), 3.10-3.60 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.37(2H, s), 4.35-4.60 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 2.6 Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 10.61 (1H, s)。
- 10

範例253

2-氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

- 15 熔點：237.2-238.2°C

範例254

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：249.0-253.7°C

- 20 範例255

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：239.7-243.5°C

範例256

3,4-二氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：239.2-240.4°C

範例257

5 *N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-3,4-二氯苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：241.3-243.9°C

範例258

10 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：234.6-237.2°C

範例259

15 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：243.6-247.7°C

範例260

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丁基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：255.8-257.4°C

20 範例261

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)-3-甲氧苯基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.19-3.48 (8H, m), 3.76 (3H, s),

3.84 (3H, s), 4.34-4.42 (4H, m), 6.40 (1H, tt, $J = 54.5$ Hz, 3.7 Hz), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 1.6 Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.86 (1H, brs), 10.53 (1H, s)。

範例262

3,4-二氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-三氟甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：259.4-260.7°C

範例263

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

15 熔點：263.9-267.4°C

範例264

3,4-二氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：261.6-264.7°C

20 範例265

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(2-氟-4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：242.5-246.7°C

範例266

3,4-二氯-N-(6-{2-[4-(3-氟-4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-
 甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：244.3-247.0°C

範例267

5 2-羥基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌
 嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯
 胺氫溴酸鹽

熔點：214-219°C (分解)

範例268

10 3,4-二氯-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰
 基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：221.5-222.3°C

範例269

15 3,4-二氯-N-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰
 基)-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺二氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.40 (4H, brs), 3.98 (3H, s), 4.25
 (4H, brs), 4.57 (2H, brs), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.1
 Hz, 2.7 Hz), 7.05 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 2.7
 Hz), 7.49-7.61 (2H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.85 (1H, d,
 20 *J* = 8.1 Hz), 7.91-8.02 (2H, m), 8.18 (1H, dd, *J* = 8.1 Hz, 2.7
 Hz), 8.23 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.48 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.73
 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 10.53 (1H, brs)。

範例270

2-羥基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌

嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯
胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.21 (2H, brs), 3.39 (4H, brs),
3.75 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.46 (2H, brs), 4.82 (2H, q, *J* = 8.6
5 Hz), 6.81 (1H, s), 6.90 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 1.7 Hz), 7.05 (1H,
d, *J* = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.29 (1H, s), 7.30
(1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 1.7 Hz), 7.52 (2H, d, *J* =
8.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz),
8.17 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.7 Hz), 8.45 (1H, d, *J* = 2.7 Hz),
10 9.91 (1H, s), 10.53(1H, s)。

範例271

N-[2-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：250.8-254.2°C

15 範例272

N-[2-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：251.4-253.5°C

範例273

20 *N*-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡
啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：249.8-251.0°C

範例274

N-(2-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-

吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：247.7-249.8℃

範例275

5 *N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：207.8-209.3℃

範例276

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯醯胺

10 熔點：140.1-141.3℃

範例277

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：230.1-232.0℃

15 範例278

4,*N*-二甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-3-基)苯醯胺鹽酸鹽

熔點：231.2-231.8℃

範例279

20 *N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：227.5-230.3℃

範例280

4-二氟甲氧基-*N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺鹽酸鹽

熔點：226.9-229.0°C

範例281

5 4-二氟甲氧基-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：229.7-230.4°C

範例282

10 4-二氟甲氧基-*N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：198.7-200.5°C

範例283

15 *N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-二氟甲氧基-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：196.9-198.6°C

範例284

20 4-二氟甲氧基-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：203.8-205.6°C

範例285

N-甲基-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基

基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]甲烷磺醯胺

熔點：167.0-168.1°C

範例286

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-甲氧基-4-三氟甲基苯磺醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (4H, brs), 3.50 (2H, s), 3.78 (4H, brs), 3.79 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.58-4.77 (5H, m), 6.58 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 6.92-6.96 (4H, m), 7.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.25-7.28 (3H, m), 7.41 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, 0.8 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.26 (2H, m), 8.40 (1H, dd, *J* = 8.2 Hz, 0.7 Hz), 9.63 (1H, s)。

範例287

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-甲氧基-4-三氟甲基苯磺醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.51 (4H, brs), 3.53 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.80 (4H, s), 4.12 (3H, s), 4.18 (2H, td, *J* = 13.3 Hz, 4.3 Hz), 6.09 (1H, tt, *J* = 55.1 Hz, 4.2 Hz), 6.58 (1H, s), 6.89 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.92-6.97 (3H, m), 7.14 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.26-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.24-8.29 (2H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 9.63 (1H, s)。

範例288

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, s), 1.36 (3H, s), 2.49 (4H, brs), 3.49 (2H, s), 3.77 (4H, brs), 3.78 (3H, s), 4.12 (3H, s),
 5 4.49-4.58 (1H, m), 6.58 (1H, d, *J* = 0.7 Hz), 6.85 (2H, dt, *J* = 9.2 Hz, 2.4 Hz), 6.91-6.97 (2H, m), 7.13 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.26-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.23-8.28 (2H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.64 (1H, s)。

10 範例289

2-甲氧基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.81 (2H, td, *J* = 14.1 Hz, 7.3 Hz), 2.49 (4H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.78 (7H, brs), 3.92 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 4.12 (3H, s), 6.58 (1H, d, *J* = 0.5 Hz), 6.87 (2H, dt, *J* = 9.0 Hz, 2.2 Hz), 6.92-6.97 (2H, m),
 15 7.14 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.24-7.27 (3H, m), 7.41 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.24-8.27 (2H, m), 8.40 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.64 (1H, s)。

20 範例290

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-三氟甲基苯醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (4H, brs), 3.54 (2H, s), 3.79 (7H, brs), 4.12 (3H, s), 6.51 (1H, t, *J* = 74.0 Hz), 6.59 (1H, d,

$J = 0.7$ Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.07-7.14 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.24-8.28 (2H, m), 8.39 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.64 (1H, s)。

5 範例291

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：256.2-256.5°C

範例292

10 *N*-(6-{2-[(*S*)-4-(4-二氟甲氧基苯甲基)-3-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：199.4-202.1°C

範例293

15 *N*-[6-(1-甲基-2-{(*S*)-3-甲基-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：199.4-203.1°C

範例294

20 *N*-(6-{2-[(*S*)-4-(4-二氟甲氧基苯甲基)-3-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (3H, brs), 2.17 (1H, brs), 2.55 (1H, brs), 2.71 (1H, brs), 3.22 (2H, d, $J = 13.5$ Hz),

3.38-3.50 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.99-4.12 (3H, m), 6.50 (1H, t, $J = 72.9$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 7.07-7.10 (5H, m), 7.32-7.36 (4H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 3.0 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

5 範例295

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{(S)-3-甲基-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲氧基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17 (3H, brs), 2.17 (1H, brs), 2.52 (1H, brs), 2.71 (1H, brs), 3.19 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.31 (1H, brs), 3.49 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.98 (3H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 8.2$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06-7.08 (3H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

範例296

2-甲氧基-*N*-[6-(1-甲基-2-{(S)-3-甲基-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.09-1.59 (3H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.64-2.68 (1H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 3.44 (1H, s), 3.70-3.74 (3H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.02-4.10 (1H, m), 4.30-4.39 (2H, m), 4.68-4.86 (2H, m), 6.65-6.80 (1H, m), 6.85-6.90 (1H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.17 (1H, d, J

= 8.1 Hz), 7.28-7.31 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.57-7.64 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.40 (1H, s), 10.86 (1H, brs)。

5 範例297

N-[6-(1,3-二甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.23-2.28 (3H, m), 3.17-3.27 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.41-3.50 (2H, m), 3.58-3.65 (3H, m), 4.36-4.64 (4H, m), 4.82 (2H, q, $J = 8.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16-7.23 (3H, m), 7.48-7.57 (5H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.3 Hz), 7.93 (1H, brs), 9.89 (1H, brs)。

15 範例298

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1,3-二甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.21-2.31 (3H, m), 3.05-3.24 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.43-3.46 (2H, m), 3.56-3.65 (3H, m), 3.94 (2H, brs), 4.40-4.45 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.29-7.31 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J = 73.7$ Hz), 7.50-7.70 (7H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.2 Hz), 7.93 (1H, brs), 9.94 (1H, brs)。

範例299

N-(6-{2-[(*S*)-4-(4-二氟甲氧基苯甲基)-3-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲氧基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36-1.52 (3H, m), 3.17-3.52 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11 (3H, brs), 4.37-4.51 (2H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.82 (1H, t, $J = 71.8$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30-7.34 (4H, m), 7.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.69 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.6 Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.96 (1H, brs), 10.41 (1H, s)。
- 10

範例300

N-[6-(1-甲基-2-{(*S*)-3-甲基-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-雙三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

- 15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.35-1.53 (3H, m), 3.16-3.51 (3H, m), 3.75 (3H, s), 4.04(4H, brs), 4.34-4.50 (2H, m), 4.82 (2H, q, $J = 8.9$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.90 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, 1.9 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.96 (1H, brs), 10.86 (1H, s)。
- 20

範例301

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-雙三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.18-3.25 (2H, m), 3.40-3.45 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.36 (2H, brs), 4.36 (2H, brs), 4.44-4.50 (2H, m), 4.56-5.10 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.98 (1H, brs), 10.86 (1H, s)。

範例302

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2,4-雙三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.18-3.25 (2H, m), 3.40-3.46 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.37 (2H, td, J = 14.7 Hz, 3.5 Hz), 4.45-4.50 (4H, m), 6.41 (1H, tt, J = 54.4 Hz, 3.5 Hz), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.03 (1H, brs), 10.86 (1H, s)。

範例303

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2,4-雙三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.27 (3H, s), 1.29 (3H, s),
 5 3.18-3.25 (2H, m), 3.40-3.48 (4H, m), 3.76 (3H, s), 4.33-4.35
 (2H, m), 4.45-4.50 (2H, m), 4.56-4.73 (1H, m), 6.82 (1H, s),
 6.90 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.01 (2H, d, *J* = 8.7 Hz),
 7.07 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.46 (2H,
 d, *J* = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 7.9
 10 Hz), 8.13 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H,
 d, *J* = 8.4 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 10.00 (1H, brs),
 10.87 (1H, s)。

範例304

N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-
 15 基氧基}吡啶-3-基)-2,4-雙三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.98 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.74 (2H,
 td, *J* = 13.9 Hz, 7.1 Hz), 3.18-3.25 (2H, m), 3.44 (4H, m),
 3.76 (3H, s), 3.96 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.35 (2H, d, *J* = 3.5
 Hz), 4.45-4.50 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.6
 20 Hz, 2.0 Hz), 7.02-7.08 (3H, m), 7.36 (1H, d, *J* = 1.8 Hz),
 7.48 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.65 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.02 (1H, d,
J = 7.7 Hz), 8.14 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.7 Hz), 8.22 (1H, s),
 8.25 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 10.02 (1H,
 brs), 10.87 (1H, s)。

範例305

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-
吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2,4-雙三氟甲基苯磺酰胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.27 (2H, brs), 3.40-3.46 (4H, m),
5 3.76 (3H, s), 4.45 (2H, brs), 4.50 (2H, brs), 6.82 (1H, s), 6.91
(1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.31
(2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.34 (1H, t, *J* = 73.7 Hz), 7.36 (1H, d, *J*
= 1.8 Hz), 7.63-7.68 (3H, m), 8.02 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.14
(1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.8 Hz), 8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J* =
10 8.2 Hz), 8.40 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 10.25 (1H, brs), 10.88 (1H,
s)。

範例306

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-
甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)苯磺酰胺

15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.22 (3H, s), 2.49 (4H, brs), 3.53
(2H, s), 3.76 (7H, s), 6.42 (1H, s), 6.51 (1H, t, *J* = 72.9 Hz),
6.56 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 1.6 Hz),
7.09 (3H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.56-7.58
(4H, m), 7.85 (1H, s)。

20 範例307

3,4-二氯-*N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺酰胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.22 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.51
(2H, s), 3.75 (7H, brs), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.43 (1H,

brs), 6.56 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.26-7.30 (4H, m), 7.55-7.58 (4H, m), 7.85 (1H, s)。

範例308

5 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.34 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.49 (2H, s), 3.71 (7H, s), 4.49-4.58 (1H, m), 6.55 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.84-6.87 (3H, m), 7.07 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50-7.59 (4H, m), 7.85 (1H, t, $J = 1.2$ Hz)。

範例309

15 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[(*R*)-4-(4-二氯甲氧基苯甲基)-3-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.21 (3H, brs), 2.22 (4H, s), 2.55 (1H, brs), 2.71 (1H, brs), 3.22 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.39 (1H, brs), 3.75 (3H, s), 4.00 (4H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.45 (1H, brs), 6.51 (1H, t, $J = 75.6$ Hz), 6.55 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.87 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.09 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.52-7.58 (4H, m), 7.85 (1H, s)。

範例310

3,4-二氯-*N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{(*R*)-3-甲基-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-

基]苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.22 (3H, brs), 2.17-2.22 (4H, m),
2.53 (1H, brs), 2.72 (1H, brs), 3.19 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.38
(1H, brs), 3.75 (3H, s), 3.98 (4H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.35 (2H, q,
5 $J = 8.1$ Hz), 6.44 (1H, brs), 6.55 (1H, s), 6.73 (1H, s),
6.87-6.91 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.26-7.30 (2H,
m), 7.55-7.58 (4H, m), 7.85 (1H, s)。

範例311

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氯甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-
10 甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺醯
胺氫溴酸鹽

熔點：213.5-215.3°C

範例312

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氯
15 乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]
苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.41 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.19
(3H, s), 3.51 (2H, s), 3.79 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.2$ Hz),
6.58 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.89-6.92 (3H, m), 7.12 (1H, d, J
20 $= 1.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (1H,
dd, $J = 8.2$ Hz, 2.0 Hz), 7.59 (2H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.6 Hz),
7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)。

範例313

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基

-1*H*-吡啶-6-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：151.0-151.6°C

範例314

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[(*R*)-4-(4-二氯甲氧基苯甲基)-3-甲基哌嗪
5 -1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)-*N*-
甲基苯磺醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21 (3H, brs), 2.18 (1H, brs), 2.42
(3H, s), 2.55 (1H, brs), 2.72 (1H, brs), 3.19-3.24 (5H, m),
3.40 (1H, brs), 3.79 (3H, s), 4.01-4.08 (3H, m), 6.50 (1H, t, *J*
10 = 72.9 Hz), 6.57 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.90 (1H, d, *J* = 8.6
Hz), 7.08-7.11 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.51-7.62 (3H, m),
7.84 (1H, d, *J* = 2.0 Hz)。

範例315

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[4-甲基-6-(1-甲基-2-{(*R*)-3-甲基-4-[4-
15 (2,2,2-三氯乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)
吡啶-3-基]苯磺醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.16 (3H, brs), 2.16 (1H, brs), 2.41
(3H, s), 2.52 (1H, brs), 2.71 (1H, brs), 3.17-3.19 (5H, m),
3.38 (1H, brs), 3.78 (3H, s), 3.99-4.10 (3H, m), 4.35 (2H, q,
20 *J* = 8.2 Hz), 6.57 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.88-6.92 (3H, m),
7.11 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.41 (1H, s),
7.52-7.57 (2H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.84 (1H, d, *J* =
2.0 Hz)。

範例316

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-2-氟-4-三氟甲基苯醯胺氫
溴酸鹽

熔點：254-257°C (分解)

5 範例317

6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧乙基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基}-*N*-(4-三氟甲基苯基)菸鹼醯胺
之製作

將6-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-4-基氧基)-*N*-(4-三氟甲基苯基)
10 菸鹼醯胺(0.268 g, 0.671 mmol)溶於DMF (3 mL)中。於該溶
液中加入三乙胺(0.187 mL, 1.34 mmol)以及溴醋酸叔丁酯
(0.198 g, 1.34 mmol)，在50°C下攪拌所產生之溶液3個小
時。加入水(50 mL)，然後用醋酸乙酯(50 mL)萃取所產生的
溶液。在用濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，
15 使溶劑蒸發掉，以形成棕色粉末(0.345 g)，將其溶於三氟醋
酸(10 mL)中，且在室溫下攪拌該溶液1個小時。濃縮該溶
液，使用飽和碳酸氫鈉溶液將該溶液之pH調整至5。用醋酸
乙酯萃取所產生的溶液。用濃鹽水清洗有機層，之後透過
無水硫酸鈉乾燥，使溶劑蒸發掉，以產生棕色油狀物(0.307
20 g)。將此棕色油狀物溶於DMF (3 mL)中。於該溶液中加入
1-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪(0.163 g, 0.738 mmol)以及1-
乙基-3-(3-三甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(0.141 g, 0.738
mmol)，在室溫下攪拌所產生的溶液16個小時。於該反應溶
液中加入濃鹽水(100 mL)，用醋酸乙酯(100 mL)萃取該混合

物。在用飽和濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，使該溶劑蒸發掉。利用矽膠管柱色層分析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$)純化所獲得之殘留物，以產生0.106 g呈淡棕色油狀之標的化合物。

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (4H, brs), 2.83 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.44-3.52 (6H, m), 3.65 (2H, brs), 3.92 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.75 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz),
10 8.02 (1H, brs), 8.21 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 8.69 (1H, d, $J = 2.5$ Hz)。

範例318

2,4,6,*N*-四甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺
15 之製作

在冰冷卻下，於配製於DMF (4 mL)中之2,4,6-三甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺(0.38 g, 0.53 mmol)溶液裡面，加入配製於油(0.025 g, 0.63 mmol)中之
20 60%氫化鈉，且攪拌10分鐘。之後在0°C下，於該混合物中加入碘甲烷(0.036 mL, 0.58 mmol)，攪拌該混合物2個小時。於該反應混合物中加入水(8 mL)，用AcOEt萃取之，用濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥，然後蒸發。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt至AcOEt: MeOH = 95:5)

純化殘留物，以產生0.28 g呈無色非晶粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.28 (3H, s), 2.51 (10H, s), 3.22 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.78 (7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.2$ Hz),
 5 6.57 (1H, s), 6.85-6.93 (6H, m), 7.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),
 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

下列化合物係依照範例318中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

10 範例319

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-2-氟-N-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：187-190°C

15 範例320

N-[6-(2-{4-[(4-甲氧苯基)甲胺基]哌啶-1-羰基}-1-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-N-甲基-4-三氟甲基苯醯胺甲烷磺酸鹽

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.76-1.90 (3H, m), 2.36 (1H, d, $J =$
 20 11.9 Hz), 2.87 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.26 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.65-3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.64 (2H, brs), 6.55 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30-7.54 (9H, m), 7.95 (1H, s), 12.74 (1H, brs)。

範例321

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：267-270°C

範例322

5 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：233-235°C

範例323

10 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：134-135°C

範例324

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-7-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

15 熔點：200-201

範例325

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：139-141°C

20 範例326

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-4-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：273-276°C

範例327

丙烷-2-磺酸甲基-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
 甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]醯胺鹽酸
 鹽

熔點：256.5-259.8°C

5 範例328

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
 -1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺
 氫溴酸鹽之製作

使配製於1,2-二氯乙烷(8 mL)中之*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲
 10 基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟
 甲基苯醯胺(0.22 g, 0.41 mmol)之攪拌溶液冷卻至0°C，之
 後於該溶液中加入胡椒醛(0.13 g, 0.82 mmol)、三乙酰氧基
 硼氫化鈉(0.18 g, 0.82 mmol)以及醋酸(0.05 mL, 0.82
 mmol)。在室溫下攪拌所產生的混合物17個小時。使溶劑蒸
 15 發掉，於殘留物中加入水，且用AcOEt萃取水相。用飽和
 NaHCO₃水溶液以及濃鹽水清洗萃出物。透過無水硫酸鎂乾
 燥有機層，之後濃縮。利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂：
 MeOH = 60：1)純化殘留物，以產生白色粉末(220 mg)。將
 此粉末溶於EtOH中，之後於該溶液中加入配製於水(0.2 mL)
 20 中之47%氫溴酸(0.038 mL, 0.33 mmol)。令該混合物在室溫
 下靜置17個小時。利用過濾法收集所產生的沈澱物，之後
 在真空中乾燥，以產生0.18 g呈白色粉末狀之標的化合物。

熔點：228-231°C

下列化合物係依照範例328中相同之方法，使用適當的

起始材料而產生。

範例329

N-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]
吡啶-3-基}-*N*-甲基-4-三氟甲基苯磺胺氫溴酸鹽

5 熔點：189-201°C

範例330

N-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]
吡啶-3-基}-3,4-二氯-*N*-甲基苯磺胺氫溴酸鹽

熔點：210-213°C

10 範例331

3,4-二氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(四氫吡喃-4-基)哌嗪-1-羰基]-
1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯磺胺

熔點：208-210°C

範例332

15 *N*-(6-{1-甲基-2-[4-(四氫吡喃-4-基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶
-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺胺

熔點：174-178°C

範例333

(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)(5-{5-[(3,4-二氯苯基)
20 甲胺基]吡啶-2-基氧基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基)甲酮氫溴酸鹽

熔點：205-214°C

範例334

(4-苯甲基哌嗪-1-基)(5-{5-[(3,4-二氯苯基)甲胺基]吡啶-2-
基氧基}-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基)甲酮氫溴酸鹽

熔點：209-217°C

範例335

(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-基)甲酮氫
5 溴酸鹽

熔點：211-215°C

範例336

(4-苯甲基哌嗪-1-基)(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-基)甲酮氫
10 溴酸鹽

熔點：212-218°C

範例337

(1-甲基-5-{5-[甲基(4-三氟甲基苯基)胺基]吡啶-2-基氧基}-1*H*-吡啶-2-基)(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-基)甲酮氫
15 溴酸鹽

熔點：167-174°C

範例338

N-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.07 (4H, brs), 3.22-3.55 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.78 (8H, s), 4.12 (2H, brs), 6.12 (2H, s), 6.68
20 (1H, s), 6.92 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.92-7.05 (1H, m), 7.01 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.43-7.57 (1H, m), 7.52 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.92 (1H, brs)。

範例339

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：251-255°C (分解)

範例340

5 *N*-(6-{2-[4-(3,4-二乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：196-198°C

範例341

10 *N*-(6-{2-[4-(3,4-二乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：215-218°C

範例342

N-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

15 熔點：131-135°C

範例343

N-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-三氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

20 熔點：213-216°C

範例344

N-(6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-乙基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：179-183℃

範例345

N-(6-{2-[4-(3,4-二甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

5 熔點：175-177℃

範例346

N-(6-{2-[4-(6-甲氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

10 熔點：128-130℃

範例347

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：171-172℃

15 範例348

N-(6-{2-[4-(6-甲氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：135-138℃

範例349

20 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：244-247℃(分解)

範例350

N-(6-{2-[4-(3,4-二甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡

咪-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：233-235°C

範例351

N-(6-{2-[4-(3-甲氧基)-1-羰基]-1-甲基-1*H*-咪-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：217-219°C

範例352

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基)-1-羰基]-1-甲基-1*H*-咪-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：181-183°C

範例353

N-(6-{2-[4-(3-甲氧基)-1-羰基]-1-甲基-1*H*-咪-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：231-233°C

15 範例354

N-(6-{2-[4-(2-甲氧基)-1-羰基]-1-甲基-1*H*-咪-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：142-144°C

範例355

N-(6-{2-[4-(2-甲氧基)-1-羰基]-1-甲基-1*H*-咪-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：140-142°C

範例356

N-[6-(2-{4-[(*E*)-3-(4-甲氧基)烯丙基]哌嗪-1-羰基}-1-甲

基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯
胺甲烷磺酸鹽

熔點：195-197°C

範例357

- 5 *N*-[6-(2-{4-[(*E*)-3-(4-甲氧基)烯丙基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺甲烷磺
酸鹽

熔點：246-249°C (分解)

範例358

- 10 *N*-[6-(2-{4-[(*E*)-3-(2-甲氧基)烯丙基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺甲烷磺
酸鹽

熔點：268-271°C (分解)

範例359

- 15 *N*-[6-(2-{4-[(*E*)-3-(2-甲氧基)烯丙基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯
胺氫溴酸鹽

熔點：187-190°C

範例360

- 20 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-乙氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基
-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：235-238°C (分解)

範例361

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-乙氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基

-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺甲烴磺酸鹽

熔點：168-170°C

範例362

N-(4-甲基-6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-

5 吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：228-232°C (分解)

範例363

N-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-

基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

10 熔點：231-234°C

範例364

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基

-1*H*-吡啶-5-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：197-199°C

15 範例365

N-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-

基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴

酸鹽

熔點：163-166°C

20 範例366

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基

-1*H*-吡啶-5-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺氫溴

酸鹽

熔點：201-204°C

範例367

N-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}-2-甲基吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：206-208°C

5 範例368

N-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}-2-甲基吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：188-191°C

10 範例369

3,4-二氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：249-252°C (分解)

範例370

15 3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺馬來酸鹽

熔點：163-164°C

範例371

20 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}-2-甲基吡啶-3-基)苯醯胺草酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.31 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.25 (3H, s), 2.66 (4H, brs), 3.69 (2H, s), 3.74 (4H, brs), 3.77 (3H, s), 4.02 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.05 (1H, dd, *J* = 2.2 Hz), 8.9

Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 1.9$ Hz, 8.4 Hz), 8.19 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 10.03 (1H, s)。

5 範例372

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}-2-甲基吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：131-132°C

10 範例373

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(3-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：225-227°C

範例374

15 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(3-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：99-100°C

範例375

20 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：244-249°C (分解)

範例376

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：100-101°C

範例377

N-(2-甲基-6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-
 吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.26 (3H, s), 2.77 (4H, brs), 3.77
 (4H, brs), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.76 (1H, d,
 $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.9 Hz), 7.32-7.36 (2H,
 m), 7.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.73
 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, dt, $J = 1.9$ Hz, 7.6 Hz), 7.92
 10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.56 (1H, dd, J
 $= 0.8$ Hz, 4.9 Hz), 10.22 (1H, s)。

範例378

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(5-乙氧吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-
 甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺二氫溴酸鹽

- 15 熔點：218-220°C

範例379

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(5-乙氧吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-
 甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：98-99°C

- 20 範例380

N-(2-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-
 基氧基}嘧啶-5-基)-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：179-180°C

範例381

N-(2-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}嘧啶-5-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：160-161°C

範例382

5 *N*-(2-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]嘧啶-5-基)-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：181-182°C

範例383

10 *N*-(2-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}嘧啶-5-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：154-156°C

範例384

3,4-二氯-*N*-(2-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}嘧啶-5-基)苯醯胺

15 熔點：156-157°C

範例385

3,4-二氯-*N*-(2-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]嘧啶-5-基)苯醯胺

熔點：161-163°C

20 範例386

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(5-氟吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：216-219°C

範例387

N-(6-{2-[4-(5-甲氧吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-
 吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來
 酸鹽

熔點：143-144°C

5 範例388

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(5-甲氧吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-
 甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：223-225°C

範例389

10 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(5-甲氧吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-
 甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：155-156°C

範例390

15 *N*-(6-{2-[4-(4-乙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-
 基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：239-241°C

範例391

N-(6-{2-[4-(4-甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-
 基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

20 熔點：167-169°C

範例392

N-{6-[1-甲基-2-((*R*)-2-甲基-4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-
 1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

熔點：128-130°C

範例393

N-(6-{2-[(*R*)-4-(4-甲氧苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：161-163°C

5 範例394

N-(6-{2-[(*R*)-4-(4-甲氧苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：126-130°C

10 範例395

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-[(*R*)-2-甲基-4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.35 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 2.26-2.44 (2H, m), 2.79 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 2.96 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 3.36 (4H, s), 3.68-3.84 (5H, m), 4.09 (1H, brs), 4.50 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.91 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.93 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 8.9 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 7.31 (1H, dd, *J* = 4.9 Hz, 6.2 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 3.8 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 2.4 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.77-7.85 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.52 (1H, dd, *J* = 1.1 Hz, 4.6 Hz)。

範例396

N-(6-{2-[(*S*)-4-(4-甲氧苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：159-160°C

範例397

N-{6-[1-甲基-2-((*S*)-2-甲基-4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

5 熔點：126-127°C

範例398

N-(6-{2-[(*S*)-4-(4-甲氧基苯基)-2-甲基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

10 熔點：134-136°C

範例399

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-((*S*)-2-甲基-4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.35 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.22-2.30 (1H, m), 2.38 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 2.77 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 3.36 (4H, s), 3.66-3.81 (5H, m), 4.07 (1H, brs), 4.49 (1H, brs), 6.57 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.6 Hz), 7.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.30 (1H, ddd, $J = 1.1$ Hz, 5.1 Hz, 7.6 Hz), 7.49-7.52 (3H, m), 7.67 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.77-7.85 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.52 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 4.9 Hz)。

20

範例400

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-

吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：229-231°C

範例401

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-

5 吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：146-147°C

範例402

N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-

10 羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：255-257°C

範例403

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]

15 哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：137-139°C

範例404

N-{4-甲基-6-[1-甲基-2-(4-吡啶-3-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-

20 吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：215-217°C

範例405

N-{4-甲基-6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-

吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.24 (3H, s), 2.74 (4H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.9 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.82 (1H, dt, $J = 1.9$ Hz, 7.6 Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 10.20 (1H, s)。

範例406

N -[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]- N -甲基-4-三氟甲基苯醌
10 胺氫溴酸鹽

熔點：196-200°C

範例407

3,4-二氯- N -[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]苯醌胺氫溴酸鹽
15 熔點：241-245°C

範例408

N -[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]- N -甲基-4-三氟甲基苯醌胺
20 馬來酸鹽

熔點：152-154°C

範例409

3,4-二氯- N -[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]苯醌胺氫溴酸鹽

熔點：240-243°C

範例410

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：140-142°C

5 範例411

N-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：132-134°C

範例412

10 *N*-(6-{2-[4-(4-異丙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：129-131°C

範例413

15 *N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：144-147°C

範例414

N-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-辛氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

20 熔點：125-126°C

範例415

N-(6-{2-[4-(4-甲氧甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：137-139°C

範例416

N-(6-{2-[4-(4-異丁基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：147-149°C

5 範例417

N-(6-{2-[4-(5-乙氧吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：129-130°C

10 範例418

N-(6-{2-[4-(3-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：234-236°C

範例419

15 *N*-(6-{2-[4-(4-乙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：241-243°C

範例420

20 *N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：246-248°C

範例421

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：251-253°C

範例422

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-
吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴
5 酸鹽

熔點：229-230°C

範例423

N-(6-{2-[4-(6-乙氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-
吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來
10 酸鹽

熔點：149-151°C

範例424

N-(6-{2-[4-(6-異丙氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基
-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺
15 馬來酸鹽

熔點：157-159°C

範例425

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶
-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽
20

熔點：249-252°C

範例426

N-(6-{2-[4-(4-甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡
啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺
20

熔點：184-186°C

範例427

N-(6-{2-[4-(4-乙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：224-226°C

5 範例428

N-(6-{2-[4-(4-異丙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：225-229°C

10 範例429

N-(6-{2-[4-(4-異丙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：255-258°C

範例430

15 *N*-(6-{2-[4-(4-異丁基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：262-265°C

範例431

20 *N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：255-257°C

範例432

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯

胺二氫溴酸鹽

熔點：211-212°C

範例433

5 *N*-(6-{2-[4-(4-甲氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}-4-甲基吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：144-147°C

範例434

10 *N*-(6-{1,4-二甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽
熔點：204-208°C

範例435

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

15 熔點：224-226°C

範例436

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

20 熔點：225.0-226.4°C

範例437

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：218.4-219.9℃

範例438

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

5 氫溴酸鹽

熔點：215.3-216.6℃

範例439

N-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基

10 苯醯胺草酸鹽

熔點：155.7-156.9℃

範例440

N-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基

15 苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：243.3-245.1℃

範例441

N-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟

20 甲基苯醯胺

熔點：97.9-99.5℃

範例442

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1,4-二甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：150.5-151.4℃

範例443

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯

5 醯胺氫溴酸鹽

熔點：245.4-247.6℃

範例444

N-(6-{2-[4-(6-異丙氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

10 馬來酸鹽

熔點：156.8-157.4℃

範例445

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基

15 苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：230.8-231.4℃

範例446

N-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-三氟甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴

20 酸鹽

熔點：237-239℃

範例447

2-氟-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯

胺氫溴酸鹽

熔點：223.6-225.4℃

範例448

2-氯-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-
5 1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-N-甲基-4-三氟甲基
苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：232.4-232.8℃

範例449

2-氯-N-甲基-N-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲
10 基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基
苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：239.5-240.6℃

範例450

2-氯-N-甲基-N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯甲基)哌嗪-1-羰
15 基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫
溴酸鹽

熔點：238.6-240.1℃

範例451

2-氯-N-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-
20 吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-N-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫
溴酸鹽

熔點：248.3-252.3℃

範例452

2-氯-N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基

-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺
氫溴酸鹽

熔點：238.6-243.9°C

範例453

5 *N*-(6-{2-[4-(6-異丙氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基
-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：251.3-254.8°C

範例454

10 *N*-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-
吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：264.0-265.6°C

範例455

15 *N*-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-
1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫
溴酸鹽

熔點：273.6-275.9°C

範例456

20 *N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌
嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲氧基苯
醯胺氫溴酸鹽

熔點：227.4-229.2°C

範例457

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯

醯胺氫溴酸鹽

熔點：222.8-226.8°C

範例458

5 *N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯醯

胺氫溴酸鹽

熔點：220.8-221.6°C

範例459

10 *N*-(6-{2-[4-(4-羥苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：241.4-242.7°C

範例460

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

15 熔點：236.8-243.8°C

範例461

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.18-3.45 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.91 (4H, brs), 4.23 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 4.33 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 4.46 (2H, brs), 4.67 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 4.84 (1H, t, *J* = 3.8 Hz), 6.76 (1H, s), 7.04 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 7.47(2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.59(1H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.93(2H, d,

$J = 8.4$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.7 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 9.85 (1H, brs), 10.59 (1H, s)。

範例462

- 5 N -[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：229.1-230.8°C

範例463

- 10 N -[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：236.8-237.5°C

範例464

- 15 3,4-二氯- N -[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：232.4-234.2°C

範例465

- 20 3,4-二氯- N -[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：251.8-253.5°C

範例466

- 3,4-二氯- N -(6-{2-[4-(6-異丙氧吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：236.9-240.4°C

範例467

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(2,2-二氯苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

5 熔點：253.0-254.8°C

範例468

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

10 熔點：262.9-264.7°C

範例469

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

15 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.19 (4H, brs), 3.82 (3H, s), 4.35-4.47 (4H, s), 4.56-4.69 (2H, m), 4.73-4.86 (2H, m), 4.94-5.09 (1H, m), 6.76 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 2.7 Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (1H, 20 d, $J = 8.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 2.7 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.81 (1H, s), 10.58 (1H, s)。

範例470

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪

-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：242.8-243.9℃

範例471

5 *N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：240-242℃

範例472

10 *N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：237.2-238.5℃

範例473

15 *N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：226-229℃

範例474

20 *N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：269.0-270.3℃

範例475

N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲氧基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：254.0-255.7℃

範例476

N-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

5 熔點：258.7-259.6℃

範例477

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：265.6-268.3℃

10 範例478

N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：267.0-268.2℃

範例479

15 *N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：260.7-261.2℃

範例480

20 *N*-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：246.6-248.1℃

範例481

N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-

基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：234.7-235.1℃

範例482

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-
5 甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：186.9-188.8℃

範例483

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基苯醯胺氫
10 溴酸鹽

熔點：182.4-184.6℃

範例484

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)
苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯醯胺
15 氫溴酸鹽

熔點：197.1-201.5℃

範例485

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪
-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基苯醯
20 胺氫溴酸鹽

熔點：188.2-191.8℃

範例486

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基
-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：220.2-223.5℃

範例487

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

5 熔點：204.9-208.5℃

範例488

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：185.6-189.3℃

10 範例489

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：225.4-227.1℃

15 範例490

N-{6-[2-(4-異丁基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：253.1-254.5℃

範例491

20 *N*-{6-[2-(4-異丁基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：270.2-272.2℃

範例492

2-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌

嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯
胺鹽酸鹽

熔點：217.4-218.3°C

範例493

- 5 *N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-
1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-4-三氟甲基苯
醯胺鹽酸鹽

熔點：192.5-195.4°C

範例494

- 10 *N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶
-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲基-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：197.7-199.3°C

範例495

- 15 *N*-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰
基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲基-4-三氟甲
基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：207.9-211.5°C

範例496

- 20 *N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡
啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-甲基-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：204.9-205.7°C

範例497

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-4-三氟甲基苯醯

胺鹽酸鹽

熔點：203.9-206.3℃

範例498

5 *N*-(6-{2-[4-(4-羥苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基
氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯磺胺鹽酸鹽

熔點：227.1-229.4℃

範例499

3,4-二氯-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]
哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.76
(7H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 0.7$ Hz),
6.84-6.90 (4H, m), 6.92-6.93 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 2.0$
Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J =$
2.6 Hz), 7.82 (1H, t, $J = 1.2$ Hz)。

15 範例500

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰
基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.41 (4H, brs), 3.43 (2H, s), 3.68
(7H, s), 4.11 (2H, td, $J = 13.0$ Hz, 4.2 Hz), 6.01 (1H, tt, $J =$
55.2 Hz, 4.1 Hz), 6.49 (1H, s), 6.76-6.83 (4H, m), 7.01 (1H,
d, $J = 1.6$ Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 7.66
(1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.75 (1H, s)。

範例501

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-

甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯磺醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.49 (4H, brs), 3.53 (2H, s),
3.74-3.79 (7H, m), 6.51 (1H, t, *J* = 74.0 Hz), 6.56 (1H, d, *J* =
1.0 Hz), 6.78-6.89 (3H, m), 7.09 (3H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.33
5 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.47-7.60 (4H, m), 7.73-7.74 (1H, m),
7.82 (1H, d, *J* = 1.3 Hz)。

範例502

3,4-二氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-
1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯磺醯胺

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.04 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.81 (2H, td,
J = 14.1 Hz, 7.1 Hz), 2.48 (4H, brs), 3.49 (2H, s), 3.75 (7H,
s), 3.92 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.56 (1H, s), 6.85-6.89 (4H, m),
7.08 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.21-7.26 (3H, m), 7.50-7.60 (4H,
m), 7.73 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.82 (1H, s)。

15 範例503

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氯乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-氯-*N*-甲基-4-三氟甲基
苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：226.4-228.6°C

20 範例504

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡
啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-氯-*N*-甲基-4-三氟甲基苯磺醯胺鹽
酸鹽

熔點：228.7-230.4°C

範例505

2-氟-*N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺酰胺鹽酸鹽

熔點：247.1-249.2°C

5 範例506

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基苯磺酰胺

熔點：157.7-160.2°C

10 範例507

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺酰胺

熔點：186.8-187°C

範例508

15 3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺酰胺

熔點：149.9-151.3°C

範例509

20 *N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺酰胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.48 (4H, brs), 3.51 (2H, s), 3.76-3.79 (7H, m), 4.35 (2H, q, *J* = 8.1 Hz), 6.56 (1H, s), 6.85-6.96 (5H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.27-7.30 (2H, m),

7.54-7.60 (2H, m), 7.70-7.73 (3H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.2$ Hz)。

範例510

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-
5 吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51 (4H, brs), 3.55 (2H, s),
3.74-3.79 (7H, m), 6.51 (1H, t, $J = 73.7$ Hz), 6.56 (1H, s),
6.82-6.88 (2H, m), 7.09 (4H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.34 (2H, d, $J =$
10 = 5.9 Hz), 7.52-7.59 (2H, m), 7.67-7.74 (3H, m), 7.84 (2H, d, J
= 8.2 Hz)。

範例511

N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-
基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：223.7-224.8°C

15 範例512

3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}
基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：168.4-168.6°C

範例513

20 3,4-二氯-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-
1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：195.2-196.8°C

範例514

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-環丙基甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-

甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：194.1-195.8°C

範例515

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氯甲氧基苯基)]哌嗪-1-羰基}-1-

5 甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：143.4-147.2°C

範例516

3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(3-甲丁氧基)苯基]

哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

10 熔點：145.9-147.1°C

範例517

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(6-異丙氧吡啶-3-基基)]哌嗪-1-羰基}-1-

基)-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯磺醯胺

熔點：179.1-179.7°C

15 範例518

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基基)]哌嗪-1-羰基}-1-甲基

-1*H*-吡啶-6-基氧基]吡啶-3-基}-4,*N*-二甲基苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：242-249°C

範例519

20 *N*-甲基-*N*-[2-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌

嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-4-三氟甲基苯醯

胺鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.16 (2H, brs), 3.39 (3H, s),
3.35-3.45 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 4.34-4.44

(2H, m), 4.82 (2H, q, $J = 8.9$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.52-7.63 (5H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.58 (2H, brs), 10.56 (1H, brs)。

範例520

- 5 *N*-[2-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.16 (2H, brs), 3.39 (3H, s), 3.35-3.46 (4H, m), 3.64 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 4.32-4.44
10 (2H, s), 4.56-4.69 (2H, m), 4.73-4.85 (2H, m), 4.95-5.09 (1H, m), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.50-7.60 (5H, m), 7.72 (2H, brs), 8.58 (2H, brs), 10.55 (1H, brs)。

範例521

- 15 *N*-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.26 (3H, s), 1.28 (3H, s), 3.14 (2H, brs), 3.39 (3H, s), 3.35-3.49 (4H, m), 3.60-3.64 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.29-4.43 (2H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 6.79 (1H,
20 s), 6.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (1H, brs), 7.37 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.57-7.63 (3H, m), 7.72-7.81 (2H, m), 8.58 (2H, brs), 10.80 (1H, brs)。

範例522

N-[2-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲

基-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯
胺鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.17 (2H, brs), 3.39 (3H, s),
3.36-3.47 (4H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.18-4.67
5 (4H, m), 6.40(1H, t, *J* = 57.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.82-6.98
(1H, m), 6.97 (1H, d, *J* = 7.3 Hz), 7.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz),
7.26 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.35-7.38 (1H, m), 7.51 (1H, d, *J* =
8.6 Hz), 7.57-7.63 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.58 (2H, s),
10.40 (1H, s)。

10 範例523

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-
1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：116.5-116.6°C

範例524

15 *N*-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲
基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：121.9-122.5°C

範例525

20 *N*-(6-{2-[4-(4-異丙氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶
-6-基氧基}吡啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：140.9-145.8°C

範例526

N-(6-{2-[4-(2,2-二氟苯並[1,3]二氧-5-基甲基)哌嗪-1-羰基]-
1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

鹽酸鹽

熔點：240-243°C

範例527

5 *N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯磺醯胺

熔點：191.8-194.4°C

範例528

10 3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺

熔點：174.8-175.8°C

範例529

15 4,*N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：239.1-239.8°C

範例530

20 *N*-(6-{2-[4-(4-環丙基甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：135.6-138.6°C

範例531

N-[6-(2-{4-[4-(2-氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：138.7-139.8°C

範例 532

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：214.5-218.5°C (分解)

5 範例 533

4,*N*-二甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(3-甲丁氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]苯磺醯胺氫溴酸鹽

熔點：236.5-238.3°C (分解)

範例 534

10 *N*-(6-{2-[4-(6-異丙氧吡啶-3-基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4,*N*-二甲基苯磺醯胺

熔點：131.1-132.8°C

範例 535

2-氯-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺醯胺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03 (3H, t, *J* = 8.6 Hz), 1.73-1.86 (2H, m), 2.44 (4H, s), 3.47 (2H, s), 3.68 (7H, s), 3.91 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 6.49 (1H, s), 6.83-6.90 (4H, m), 7.06 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.58 (3H, dd, *J* = 14.0 Hz, 8.4 Hz), 8.09 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 9.09 (1H, s)。

範例 536

2-氯-*N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯磺醯胺鹽酸鹽

熔點：235.5-236.1℃

範例537

2-氯-N-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯

5 醯胺氫溴酸鹽

熔點：239.8-240.8℃

範例538

2-氯-N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽

10 酸鹽

熔點：232.5-233.5℃

範例539

2-氟-N-(6-{1-甲基-2-[4-(4-丙氧基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

15 熔點：264.0-266.3℃

範例540

2-氟-N-(6-{2-[4-(4-異丙氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：267.6-268.2℃

20 範例541

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-氟-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：265.3-265.8℃

範例542

N-[6-(2-{4-[4-(2,2-二氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-2-氟-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：272.3-275.0°C

5 範例543

2-氟-*N*-[6-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺鹽酸鹽

熔點：267.3-267.7°C

10 範例544

2-甲基-*N*-[2-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.48 (3H, s), 3.12-3.44 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.46-4.51 (2H, m), 4.82 (2H, q, *J* = 8.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.96 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.18 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.72-7.74 (3H, m), 8.91 (2H, s), 9.95 (1H, brs), 10.77 (1H, s)。

20 範例545

N-[2-(2-{4-[4-(2-氟-1-氟甲基乙氧基)苯甲基]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基)嘧啶-5-基]-2-甲基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.47 (3H, s), 3.18-3.45 (6H, m),

3.76 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.45-4.50 (2H, m), 4.56-5.11 (5H, m), 6.82 (1H, s), 6.96 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72-7.75 (3H, m), 8.91 (2H, s),
 5 9.89 (1H, brs), 10.77 (1H, s)。

範例546

N-(2-{2-[4-(4-異丙氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}嘧啶-5-基)-2-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.32 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.47 (4H, brs), 2.53 (3H, s), 3.48 (2H, brs), 3.75 (4H, brs), 3.76 (3H, s),
 10 4.47-4.60 (1H, m), 6.56 (1H, s), 6.85 (2H, dt, $J = 9.3$ Hz, 2.5 Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.51-7.64 (4H, m), 7.77 (1H, s), 8.86(2H, s)。

15 範例547

N-{6-[2-(4-異丁基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]嘧啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺之製作

於配製於乙腈(2 mL)中之*N*-{6-[1-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]嘧啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺(250
 20 mg, 0.478 mmol)溶液裡面，加入1-溴-2-甲丙烷(0.123 mL, 1.13 mmol)、二異丙乙基胺(0.25 mL, 1.44 mmol)以及碘化鈉(180 mg, 1.2 mmol)。在回流下攪拌該反應混合物14個小時。在減壓下移除溶劑。於殘留物中加入水，且用AcOEt萃取之。用飽和 NaHCO_3 水溶液以及濃鹽水清洗有機層，透

過無水硫酸鎂乾燥，於真空中蒸發。利用矽膠管柱色層分析法($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 40:1$)純化殘留物，且用EtOH (2 mL)固化之。利過過濾法收集沈澱物，乾燥，以產生100 mg呈白色粉末狀之標的化合物。

5 熔點：200-202°C

下列化合物係依照範例547中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

範例548

10 *N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-
吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：196-198°C

範例549

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基
氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

15 熔點：218-220°C

範例550

N-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-
基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：211-215°C (分解)

20 範例551

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基
氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：254-257°C

範例552

N-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：149-152°C

範例553

- 5 *N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-三氟甲基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：254-260°C (分解)

範例554

- 10 3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：204-208°C (分解)

範例555

- 15 3,4-二氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：214-219°C (分解)

範例556

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

- 20 熔點：267-272°C (分解)

範例557

3,4-二氯-*N*-(6-{2-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：238-240°C

範例558

N-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-3-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：201-204°C

5 範例559

N-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-3-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：191-193°C

範例560

10 *N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺雙甲烴磺酸鹽

熔點：137-139°C

範例561

15 *N*-甲基-*N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

熔點：114-117°C

範例562

N-{6-[2-(4-異丁基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺

20 熔點：163-164°C

範例563

3,4-二氯-*N*-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-3-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：249-252°C (分解)

範例 564

3,4-二氯-N-{6-[1-甲基-2-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：231-233°C (分解)

5 範例 565

N-{2-甲基-6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：223-225°C (分解)

範例 566

10 N-甲基-N-{2-甲基-6-[1-甲基-2-(4-吡啶-4-基甲基哌嗪-1-羰基)-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4-三氟甲基苯醯胺草酸氫鹽

熔點：117-120°C

範例 567

15 3,4-二氯-N-{6-[2-(4-異丁基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：251-254°C

範例 568

20 N-甲基-N-(6-{1-甲基-2-[4-(5-甲基異噁唑-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

熔點：112-115°C

範例 569

N-(6-{1-甲基-2-[4-(5-甲基異噁唑-3-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽

基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：220-223°C

範例570

- 5 *N*-(6-{2-[4-(5-氟吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺二氫溴酸鹽

熔點：211-215°C

範例571

- 10 *N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺

熔點：220.0-220.8°C

範例572

- 15 *N*-[6-(1-甲基-2-{4-[2-(4-三氟甲基苯基)噻唑-5-基甲基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽

熔點：218.9-220.8°C

範例573

- 20 3,4-二氯-*N*-甲基-*N*-(6-{1-甲基-2-[4-(4-[1,2,3]噻二唑-4-基苯基)哌嗪-1-羰基]-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)苯醯胺氫溴酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.27 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.62 (4H, s), 3.74 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.82 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.01 (1H, d, *J* = 8.6 Hz),

7.22-7.25 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.7 Hz), 7.96 (1H, brs), 8.28 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.73 (1H, s), 10.06 (1H, s)。

5 範例574

N-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4,5-二氯酞胺酸之製作

於配製於1,2-二氯乙烷(22 mL)中之[5-(5-胺吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基](4-苯甲基哌嗪-1-基)甲酮(1.00 g, 2.26 mmol)溶液裡面，加入4,5-二氯鄰苯二甲酸酐(0.57 g, 2.62 mmol)，在室溫下攪拌該混合物4個小時。利用過濾法收集所產生之沈澱物，乾燥，以產生1.5 g呈白色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.59 (4H, brs), 3.68 (4H, brs), 3.77 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.54 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.6 Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.59 (1H, s)。

20 下列化合物係依照範例574中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

範例575

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-4,5-二氯酞胺酸

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.56 (4H, brs), 3.68 (4H, brs), 3.77 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.80 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 1.5 Hz), 6.82-6.94 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.3 Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.07 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.7 Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.61 (1H, s), 13.10 (1H, brs)。

範例576

1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-(4-{5-[(4-三氟甲基苯胺基)甲基]吡啶-2-基氧基}-2,3-二氫吡啶-1-基)乙酮之製作

將1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(5-羥甲基吡啶-2-基氧基)-2,3-二氫吡啶-1-基]乙酮(0.671 g, 1.34 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)中。在冰冷卻下，於該溶液中加入三乙胺(0.205 mL, 1.47 mmol)，之後加入甲烷磺醯氯(0.114 g, 1.47 mmol)。在相同溫度下攪拌所產生之溶液1個小時。於該反應溶液中加入二氯甲烷，用濃鹽水清洗有機層，之後透過無水硫酸鈉乾燥。使溶劑蒸發掉，產生淡棕色非晶形粉末(0.778 g)。將因此獲得之粉末(0.389 g)與4-三氟甲基苯胺(0.252 mL, 2.01 mmol)混合，攪拌該混合物16個小時，接著在80°C下攪拌2個小時。在用冰冷卻後，加入飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)、醋酸乙酯(30 mL)以及THF(30 mL)，攪拌所產生的混合物。在用濃鹽水清洗有機層後，透過無水硫酸鈉乾燥，使溶劑蒸發掉。利用矽膠管柱

色層分析法(CH_2Cl_2 : MeOH = 50: 1)純化所獲得之殘留物，產生0.060 g呈帶有棕色之黃色非晶形粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.41-2.44 (4H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.40-3.52 (6H, m), 3.64 (2H, brs), 3.88 (2H, s), 4.27 (1H, brs), 4.32 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.74-6.76 (2H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

範例577

2-(6-{1-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-側氧乙基]-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-1-(4-三氟甲基苯基)乙酮反丁烯二酸鹽之製作

於配製於甲苯(10 mL)中之1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-[5-(5-溴吡啶-2-基氧基)吡啶-1-基]乙酮(0.3 g, 0.55 mmol)溶液裡面，加入三(二苄叉丙酮)二鈹(25 mg, 0.03 mmol)以及4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基咕啉(38 mg, 0.07 mmol)，在氮氣中、室溫下攪拌該反應混合物5分鐘。

於該反應混合物中加入4'-(三氟甲基)苯乙酮(0.15 g, 0.82 mmol)以及雙(三甲基矽)醯胺鉀(0.16 g, 0.82 mmol)，在氮氣中，70-90°C下攪拌該反應混合物1.5個小時。在於該反應混合物中加入冷水後，用AcOEt萃取該混合物。用濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，使蒸發至乾燥。利用

矽膠管柱色層分析法(正-己烷:AcOEt = 1:3至3:1)純化
 殘留物,於該純化的物質中加入等莫耳的反丁烯二酸。在
 移除與EtOH共沸之殘留溶劑後,使該混合物於丙酮以及二
 乙醚中再結晶。利用過濾法收集沈澱物,乾燥產生0.14 g
 5 呈淡棕色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.18-2.54 (4H, m), 2.88-3.76 (6H,
 m), 4.48 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.39 (1H, d, J =
 3.0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz), 7.25 (1H, d, J =
 2.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 10 7.67 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.3 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz),
 7.99 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8.2 Hz)。

下列化合物係依照範例577中相同之方法,使用適當的
 起始材料而產生。

範例578

15 1-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-基)-2-(5-{5-[2-(3,4-二
 氯苯基)-2-側氧乙基]吡啶-2-基氧基}吡啶-1-基)乙酮反丁烯
 二酸鹽

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.23-2.68 (4H, m), 3.08-3.61 (6H,
 m), 4.45 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.42 (1H, d, J =
 20 3.1 Hz), 6.62 (2H, s), 6.73-6.81 (1H, m), 6.83-6.97 (4H, m),
 7.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.35 (1H,
 d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.3 Hz), 7.85 (1H, d,
 J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.4
 Hz, 1.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

範例579

1-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3-(3,4-二氯苯基)-1-乙基脲氫溴酸鹽之製作

- 在配製於THF (6 mL)中之(4-苯甲基哌嗪-1-基)[5-(5-乙
- 5 胺基吡啶-2-基氧基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基]甲酮(280 mg, 0.6 mmol)溶液裡面, 加入3,4-二氯苯基異氰酸酯(112 mg, 0.6 mmol), 在室溫下攪拌反應混合物2個小時。在減壓下讓溶劑蒸發掉。將所產生的殘留物溶於AcOEt中, 用水、飽和NaHCO₃水溶液以及濃鹽水清洗有機層。透過無水硫酸鎂乾
- 10 燥有機層, 讓其蒸發至乾燥。利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂: MeOH = 50: 1)純化殘留物, 產生白色粉末(240 mg)。將此白色粉末溶於EtOH中, 然後於該溶液中加入47%氫溴酸(0.042 mL, 0.36 mmol)。於真空中讓該反應混合物蒸發, 使殘留物在AcOEt中再結晶, 以產生155 mg呈白色
- 15 粉末狀之標的化合物。

熔點: 172-177°C (分解)

下列化合物係依照範例579中相同之方法, 使用適當的起始材料而產生。

範例580

- 20 1-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1-乙基-3-(4-三氟甲基苯基)脲氫溴酸鹽

熔點: 224-230°C

範例581

1-{6-[2-(4-苯甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]

吡啶-3-基}-3-(3,4-二氯苯基)-1-乙基硫脲氫溴酸鹽

熔點：163-168°C

範例582

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
5 -1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1-乙基-3-(4-三氯甲基苯基)
硫脲氫溴酸鹽

熔點：176-179°C

範例583

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
10 -1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3-(3,4-二氯苯基)-1-乙基硫
脲氫溴酸鹽

熔點：224-228°C

範例584

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
15 -1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3-(3,4-二氯苯基)-1-乙基硫
脲鹽酸鹽

熔點：152-160°C

範例585

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
20 -1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3-(3,4-二氯苯基)-1-甲基硫
脲鹽酸鹽

熔點：240-243°C

範例586

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基

-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)
脲鹽酸鹽

熔點：230-233°C

範例587

5 1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-3-(3,4-二氯苯基)-1-甲基硫
脲鹽酸鹽

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.98-3.25 (2H, m), 3.24-3.65 (4H,
m), 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.25 (2H, brs), 4.41 (2H, brs),
10 6.07 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.99 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.96-7.08
(2H, m), 7.07 (1H, dd, *J* = 9.1 Hz, 2.2 Hz), 7.24 (1H, s), 7.32
(1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.54
(1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.61 (1H, d, *J* =
2.5 Hz), 7.83 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, 2.8 Hz), 8.12 (1H, d, *J* =
15 2.8 Hz), 9.20 (1H, s)。

範例588

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基
-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1-乙基-3-(4-三氟甲基苯基)
硫脲鹽酸鹽

20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.15 (3H, t, *J* = 7.1 Hz), 3.00-
3.22 (2H, m), 3.23-3.49 (2H, m), 3.54 (1H, brs), 3.80 (3H, s),
4.15 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.27 (2H, s), 4.41 (1H, brs), 4.65
(2H, brs), 6.07 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.04
(1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.07 (1H, dd, *J* = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 7.24

(1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, 2.8 Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 9.13 (1H, s)。

5 範例589

1-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-1-甲基-3-(4-三氟甲基苯基)硫脲鹽酸鹽

熔點：202-207°C

10 範例590

N-{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}-*N*-乙基-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽之製作

在冰冷卻下，於配製於CH₂Cl₂ (2 mL)中之{6-[2-(4-苯並[1,3]二氧-5-基甲基哌嗪-1-羰基)-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基]吡啶-3-基}乙胺基甲酸叔-丁酯(290 mg, 0.47 mmol)溶液裡面，加入三氟醋酸(2 mL)，在室溫下攪拌該反應混合物1個小時。使反應混合物在減壓下蒸發，於該混合物中加入水。用5 M NaOH將該混合物製成鹼性，用AcOEt萃取。用濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，讓其蒸發至乾燥。將殘留物溶於CH₂Cl₂ (2 mL)中，用冰冷卻之。於該溶液中加入三乙胺(0.1 mL, 0.72 mmol)，之後逐滴加入4-(三氟甲基)苯甲醯氯(0.09 mL, 0.61 mmol)。在冰冷卻下攪拌該反應混合物1個小時，用水使反應驟止。用飽和NaHCO₃

水溶液與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，使其蒸發至乾燥。利用矽膠管柱色層分析法(CH_2Cl_2 : MeOH = 50 : 1)純化殘留物，產生白色非晶形粉末(230 mg)。將此白色非晶形粉末溶於 EtOH (2 mL)中，然後於該溶液中加入
 5 47%氫溴酸(0.04 mL, 0.35 mmol)，攪拌該反應混合物1個小時。讓該反應混合物於真空中蒸發，然後使殘留物在 EtOH 與 CH_2Cl_2 中再結晶，產生190 mg呈白色粉末狀之標的化合物。

熔點：192-195°C

10 範例591

2-羥基-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-4-三氟甲基苯醯胺氫溴酸鹽之製作

於配製於乾 CH_2Cl_2 (2 mL)中之2-甲氧基-4-三氟甲
 15 基苯甲酸(530 mg, 2.12 mmol)溶液裡面，加入草醯氯(0.22 mL, 2.52 mmol)以及乾DMF (2滴)，在室溫下攪拌該反應混合物1個小時。讓該反應混合物在減壓下蒸發，將殘留物溶於 AcOEt (4 mL)中。在冰冷卻下，逐滴將此溶液之一半(2 mL)加至配製於 AcOEt (2 mL)中之[5-(5-胺吡啶-2-基氧
 20 基)-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基][4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲酮(400 mg, 0.848 mmol)與三乙胺(0.15 mL, 1.076 mmol)溶液裡面，在相同溫度下攪拌該反應混合物1個小時。於該反應混合物中加入水以及飽和 NaHCO_3 水溶液，個別用 CH_2Cl_2 與 AcOEt 萃取。用濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸

鎂乾燥，讓其蒸發至乾燥。將殘留物合併起來，再利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt：丙酮= 10：1)純化。在冰冷卻下，將該純化的物質溶於CH₂Cl₂ (2 mL)中，於該溶液中加入三氟醋酸(2 mL)。在室溫下攪拌該反應混合物1個小時。

- 5 在真空中移除溶劑後，於殘留物中加入AcOEt以及飽和NaHCO₃水溶液。用濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，讓其蒸發至乾燥。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt：丙酮= 8：1)純化殘留物，以產生白色非晶形粉末(120 mg)。將此非晶形粉末溶於EtOH (2 mL)中，然後於該溶液中加入
- 10 47%氫溴酸(0.016 mL, 0.14 mmol)。在室溫下攪拌該反應混合物1個小時。讓該反應混合物於真空中蒸發，使殘留物在EtOH中再結晶，以產生80 mg呈白色粉末狀之標的化合物。

熔點：218-221°C (分解)

- 下列化合物係依照範例591中相同之方法，使用適當的
- 15 起始材料而產生。

範例592

2-羥基-*N*-(6-{2-[4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽

熔點：171-173°C

20 範例593

N-[6-(2-{4-[(4-甲氧基苯基)甲胺基]哌啶-1-羰基}-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基]-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺草酸鹽之製作

於配製DMF (2 mL)中之(4-甲氧基苯基)甲基(吡啶-4-基)

胺二鹽酸鹽(390 mg, 1.27 mmol)溶液裡面，加入三乙胺(0.45 mL, 3.23 mmol)，然後在室溫下攪拌該反應混合物30分鐘。於該反應混合物中加入1-甲基-5-[5-(4-三氟甲基苯甲醯胺基)吡啶-2-基氧基]-1*H*-吡啶-2-羧酸(480 mg, 1.05 mmol)、

5 1-乙基-3-(3-三甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(310 mg, 1.62 mmol)以及1-羥苯並三唑一水合物(210 mg, 1.39 mmol)，在室溫下攪拌該反應混合物一整夜。在真空中移除溶劑，於殘留物中加入AcOEt以及飽和的NaHCO₃水溶液。用水與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，使其蒸發至乾燥。

10 利用矽膠管柱色層分析法(CH₂Cl₂ : MeOH = 40 : 1)純化殘留物。在Ar氣中冰冷卻下，將該純化的物質溶於乾DMF (4 mL)中。於該溶液中加入碘甲烷(0.05 mL, 0.803 mmol)以及配製於油(50 mg, 1.25 mmol)中之60%氫化鈉，在冰冷卻下攪拌該混合物1個小時。用水使該反應混合物驟止，用AcOEt

15 萃取。用水與濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鎂乾燥，使其蒸發至乾燥。利用矽膠管柱色層分析法(AcOEt : 丙酮 = 10 : 1)純化殘留物，以產生白色非晶形粉末(170 mg)。將此非晶形粉末溶於AcOEt (2 mL)中。於該溶液中加入草酸二水合物(31 mg)，在室溫下攪拌該反應混合物1個小時。於該

20 反應混合物加入二乙醚以及丙酮。收集所產生之沈澱物，乾燥產生140 mg呈白色粉末狀之標的化合物。

熔點：121-123°C

下列化合物係依照範例255中相同之方法，使用適當的起始材料而產生。

範例594

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)]哌嗪-1-羰基}-1-甲基-1*H*-
吡啶-5-基氧基)吡啶-3-基)-2-羥基-*N*-甲基-4-三氟甲基苯
胺草酸鹽

5 熔點：155-160°C

範例595

2-羥基-*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯
基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲
基苯胺氫溴酸鹽之製作

10 於配製於 MeOH (5 mL) 中之醋酸 2-{甲基[6-(1-甲基
-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶
-6-基氧基)吡啶-3-基]胺甲鹽基}-5-三氟甲基苯酯(460 mg,
0.59 mmol) 溶液裡面，加入碳酸鉀(65 mg, 0.47 mmol)，在
室溫下攪拌該混合物1個小時。於該混合物中加入水，用
15 AcOEt 萃取水層。用飽和 NaHCO₃ 水溶液以及濃鹽水清洗有
機層，透過無水硫酸鎂乾燥，使其蒸發至乾燥。利用矽膠
管柱色層分析法(CH₂Cl₂ : MeOH = 50 : 1) 純化殘留物。將
該純化的物質溶於二乙醚中，然後於該溶液中加入等莫耳
之47%氫溴酸。利用過濾法收集所產生的沈澱物，之後於
20 真空中乾燥產生0.36 g 呈白色粉末狀之標的化合物。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3.17 (3H, s), 3.05-3.55 (6H, m),
3.71 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.30-4.60 (2H, m), 4.82 (2H, q, *J*
= 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.80 (1H, s), 6.87 (1H, d,
J = 8.9 Hz), 6.88 (1H, s), 7.05 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.18 (2H,

d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.92 (1H, s), 9.98 (1H, brs)。

範例 596

- 5 *N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)-4-氧基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺之製作

於配製於 AcOEt (10 mL) 中之 *N*-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯甲基)哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基}吡啶-3-基)-*N*-甲基-4-三氟甲基苯醯胺馬來酸鹽 (470 mg, 0.577 mmol) 溶液裡面，加入飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)，激烈攪拌該混合物 10 分鐘。將有機層分開來，用濃鹽水清洗，透過無水硫酸鎂乾燥，使其蒸發至乾燥。在冰冷卻下，於配製於 CH₂Cl₂ (12 mL) 中之殘留物溶液裡面，加入 3-氯過苯甲酸 (75%，139 mg, 0.604 mmol)，在冰冷卻下攪拌該混合物 5 分鐘。在飽和 NaHCO₃ 水溶液添加完後，用 CH₂Cl₂ 萃取該反應混合物。將有機層分開來，用濃鹽水清洗之，透過無水硫酸鎂乾燥，並蒸發。利用矽膠管柱色層分析法 (CH₂Cl₂ : MeOH = 20 : 1 至 1 : 3) 純化殘留物，以產生 170 mg 呈淡黃色非晶形粉末狀之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.07 (2H, brs), 3.11 (2H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.23-3.27 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.09 (1H, brs), 4.39 (3H, s), 6.54 (1H, t, $J = 72.9$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz, 2.0 Hz),

7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36-7.39 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, s)。

下列化合物係依照範例596中相同之方法，使用適當的
5 起始材料而產生。

範例597

N-(6-{2-[4-(4-二氟甲氧基苯基)-4-氧基哌嗪-1-羰基]-1-甲基-1*H*-吡啶-6-基氧基}吡啶-3-基)-2-氟-*N*-甲基-4-三氟甲基
苯醯胺

10 熔點：151.3-154.4°C

範例598

N-甲基-*N*-[6-(1-甲基-2-{4-氧基-4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]甲烷磺醯胺

熔點：153.4-155.5°C

15 範例599

N-甲基-*N*-[6-(2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺之製作

於配製於MeOH(12 mL)中之*N*-甲基-*N*-[6-(1-甲氧基-2-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌嗪-1-羰基}-1*H*-吡啶-6-基氧基)吡啶-3-基]-4-三氟甲基苯醯胺(0.24 g, 0.31 mmol)
20 溶液裡面，加入藜蘆醚(0.43 g, 3.1 mmol)以及2 M HCl (6 mL)，在回流下攪拌該混合物7個小時。於真空中讓溶劑蒸發掉，用AcOEt萃取殘留物。用飽和NaHCO₃水溶液以及濃鹽水清洗有機層，透過無水硫酸鈉乾燥並蒸發。利用矽膠

管柱色層分析法(AcOEt)純化殘留物，產生0.34 g呈無色粉末狀之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.54 (4H, s), 3.47 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.91 (4H, s), 4.35 (2H, q, $J = 8.1$ Hz), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 2.2 Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (3H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, s), 9.25 (1H, s)。

藥理測試1

10 對膠原蛋白合成之抑制作用(試管中)

將LI90細胞，人類肝星狀細胞株，懸浮於補充有10%去活化FBS(胎牛血清)之DMEM (Dulbecco氏改良的Eagle培養基)中，種在12井培養皿上，並在 CO_2 培育箱(設定溫度：37 °C，設定 CO_2 濃度：5%)中培養。在培養24個小時後，用D-PBS (Dulbecco氏磷酸鹽緩衝液)清洗該等細胞，置於補充有0.1%去活化FBS之MEM (Eagle氏最低必須培養基)上，之後在 CO_2 培育箱中培養。培養3天後，再用D-PBS清洗該等細胞，置於補充有0.1%去活化FBS之MEM (Eagle氏最低必須培養基)中，在10 pM重組人類TGF- β 1 (轉化成長因子- β 1)之存在下，用或不用測試化合物處理，在 CO_2 培育箱中培養16個小時。培育後，用D-PBS清洗該等細胞，然後用含有0.25 mM抗壞血酸鹽之MEM取代該培養基。之後於該培養基中加入放射標記的化合物， ^3H -脯胺酸，以便放射標記上產生的膠原蛋白。在培養24個小時後，收集上清液，從該

- 上清液中萃取出酸可溶性區段之膠原蛋白。測量於該區段中所含之放射活性，決定所產生之膠原蛋白的數量。藉由比較經測試化合物處理的細胞以及未經處理的細胞(對照組)之上清液中所計數到之放射活性，來計算測試化合物對
- 5 膠原蛋白之合成產生50%抑制時之濃度[IC₅₀值(nM)]。結果示於表1中。

表 1

測試化合物	膠原蛋白合成抑制活性IC ₅₀ (nM)
範例41之化合物	< 10
範例43之化合物	< 10
範例232之化合物	< 10
範例253之化合物	< 10
範例279之化合物	< 10
範例357之化合物	< 10
範例380之化合物	< 10
範例401之化合物	< 10
範例424之化合物	< 10
範例428之化合物	< 10
範例436之化合物	< 10
範例473之化合物	< 10
範例547之化合物	< 10
範例572之化合物	< 10

藥理測試2

對癌細胞之抗增生作用(試管中)

利用以 Skehan P. et al. (J Natl Cancer Inst. 1990 Jul 4; 82(13): 1107 – 12) 為主之磺酰羅丹明B方法，測定對人類肝癌細胞(HuH-7)之生長抑制作用。在該研究中，將HuH-7細胞種在96井微培養皿中含有10%胎牛血清之DMEM培養基上。在5%二氧化碳之存在下，37°C 中培育24個小時後，加入測試化合物，之後再培育該等細胞5天。培育完後，加入三氯醋酸溶液，產生最後濃度為10%，將該等細胞靜置在4°C下1個小時使其固定。之後，用水清洗該等細胞，以便移除培養基以及三氯醋酸，然後於氣體中乾燥。將乾燥的細胞貯存在4°C下直至要用磺酰羅丹明B染色時為止。於每一井中加入含有0.4%磺酰羅丹明B之1%醋酸溶液，留在室溫下靜置20至30分鐘。丟棄上清液後，用1%醋酸溶液清洗每一井，之後加入10 mM Tris (三羥甲基胺基甲烷)溶液，同時攪拌以便將染料洗提帶入該等細胞中。之後，在測量波長492 nm以及參考波長690 nm處測定光學密度，然後計算差。將每一井中細胞成長活性定義為，測試井中之OD減去沒有含細胞之對照井中之OD所決定之值(在492 nm與690 nm間吸光值之差)。

藉由比較含測試化合物以及不含該測試化合物之對照組之井中之細胞成長活性，決定該測試化合物之50%抑制濃度(IC₅₀ (nM))。

亦藉由以上方法，使用HPAC取代HuH-7，且使用含10%

胎牛血清之RPMI 1640培養基取代含10%胎牛血清之DMEM，來決定對人類胰癌細胞(HPAC)之成長抑制作用。

利用依照Singh AK, et al. (Cancer Lett. 1996 Oct 1; 107(1): 109-15.)之方法之WST-8分析法，決定對人類慢性骨髓性白血病細胞(KU812)之成長抑制作用。在此方法方面，將KU812細胞種在96井微培養皿中含10%胎牛血清之RPMI 1640培養基中，在5%二氧化碳之存在下，於37°C培育24個小時。之後，加入測試化合物，再培養該等細胞5天。培育後，加入15 μ L之5 mM WST-8 (2-(2-甲氧基-4-硝苯基)-3-(4-硝苯基)-5-(2,4-二亞磺醯基)-2H-四唑鎗，單鈉鹽)，培育該等細胞2個小時。在2小時的培育後，加入15 μ L之1% SDS (十二烷基硫酸鈉)，在測量波長450 nm下以及參考波長630 nm下測定光學密度，計算差。將每一井中細胞成長活性定義為，測試井中之OD減去沒有含細胞之對照井中之OD所決定之值(在492 nm與690 nm間吸光值之差)。

藉由比較含測試化合物以及不含該測試化合物之對照組之井中之細胞成長活性，決定該測試化合物之50%抑制濃度(IC₅₀ (nM))。

結果示於表2中。

表 2

測試化合物	HuH-7 IC ₅₀ (nM)	HPAC IC ₅₀ (nM)	KU812 IC ₅₀ (nM)
範例73之化合物	<10	<70	<2
範例253之化合物	<10	<70	<2
範例338之化合物	<10	<70	<2
範例368之化合物	<10	<70	<2
範例391之化合物	<10	<70	<2
範例401之化合物	<10	<70	<2
範例424之化合物	<10	<70	<2
範例428之化合物	<10	<70	<2
範例436之化合物	<10	<70	<2
範例473之化合物	<10	<70	<2
範例521之化合物	<10	<70	<2
範例571之化合物	<10	<70	<2

藥理測試3

對肝癌細胞，HuH-7，之抗腫瘤作用(試管中)

- 5 將人類肝癌細胞(HuH-7)移植到SCID小鼠(6隻雌性/群)中，檢驗本發明對其等成長之抑制作用。在該研究方面，將0.2 mL調整成 2.5×10^7 個細胞/毫升之細胞懸浮液，皮下注射入右腋窩下，以便製備帶腫瘤之小鼠。當腫瘤直徑長到5 mm或更大時，根據腫瘤體積將該等動物分群。每天口服一次配製於5%阿拉伯樹膠中之測試化合物懸浮液，連續
- 10 9天。對照群接受5%阿拉伯樹膠。在最後一次投藥後一天，測量腫瘤體積。計算最後一次投藥後一天之腫瘤體積與分

群時之腫瘤體積之比率，決定相對的腫瘤體積。治療群對對照群之相對腫瘤體積之比率(T/C%)，計算為作用之指數。

相對腫瘤體積=最後一次投藥後一天之腫瘤體積/分群時之腫瘤體積。

5 $T/C\% = (\text{治療群中之平均相對腫瘤體積} / \text{對照群中之平均相對腫瘤體積}) \times 100。$

結果示於表3中。

測試化合物	劑量(毫克/公斤/天)	T/C%
範例401之化合物	10	<50
範例445之化合物	10	<50
範例473之化合物	10	<50
範例493之化合物	10	<50
範例521之化合物	10	<50

藥理測試4

10 對人類骨髓癌細胞中IL-6-誘導的STAT3磷酸化作用之抑制作用(試管中)

15 使用 Tochizawa S. et al. (J Immunol Methods. 2006 Jun 30; 313(1-2): 29-37)之經過修飾的方法，檢驗測試化合物對人類骨髓癌細胞(U266B1)中，由白介素-6 (IL-6)誘導之STAT3 (信號傳導子及轉錄激活子-3)之磷酸化作用的抑制作用。在該研究方面，將U266B1細胞種在12井培養皿中含10%胎牛血清(FBS)之RPMI 1640培養基中，在二氧化碳之存在下，在37℃中培育2個小時。培育後，加入IL-6，以便產生1 ng/mL之濃度，在5%二氧化碳之存在下，於37℃中培

育該等細胞15分鐘。在於室溫下，藉由添加含甲醛之緩衝液(Lyse/Fix Buffer, BD Biosciences)固定該等細胞10分鐘後，離心該懸浮液，移除上清液，用冰冷的甲醇處理該等細胞10分鐘，以便改善該等細胞膜之穿透性。離心該等細胞，
 5 移除甲醇，用含2%胎牛血清(FBS)之Dulbecco氏磷酸鹽緩衝液(D-PBS)清洗二次。在冰浴下，加入螢光標記的抗磷酸化 STAT3 (pSTAT3) 抗體 (Alexa Fluor 488-labeled anti-pSTAT3 (Y705) antibody, BD Biosciences)，進行30分鐘。用含2% FBS之D-PBS清洗該等細胞一次，然後將其懸
 10 浮於含2% FBS之D-PBS中，使用流式細胞儀(FACS Sort, BD Biosciences)測定螢光強度。依照下列方程式，藉由界定IL-6誘導之對照組與未刺激對照組間pSTAT3螢光強度之幾何平均值之差異作為100%，以測試化合物群中各濃度與未刺激的對照群間，pSTAT3螢光強度之幾何平均值間之差，測
 15 定測試群對對照群(T/C)中之螢光強度的比率。

$$T/C(\%) = \frac{(\text{經測試化合物處理之細胞中 pSTAT3 螢光強度之多組平均值} - \text{未刺激對照組中 pSTAT3 螢光強度之幾何平均值})}{(\text{對照組中 IL-6 誘導的 pSTAT3 螢光強度之幾何平均值} - \text{未刺激對照組中 pSTAT3 螢光強度之幾何平均值})} \times 100。$$

使用在各別濃度之T/C(%)值，決定測試化合物抑制STAT3之磷酸化50%之濃度(IC₅₀; 相應50% T/C(%)之測試化合物之濃度)，且定義為抑制活性之指數

結果示於表4中。

測試化合物	STAT3 磷酸化抑制活性 IC ₅₀ (nM)
範例 321 之化合物	<10
範例 338 之化合物	<10
範例 342 之化合物	<10
範例 401 之化合物	<10
範例 403 之化合物	<10
範例 417 之化合物	<10
範例 420 之化合物	<10
範例 421 之化合物	<10
範例 436 之化合物	<10
範例 445 之化合物	<10
範例 493 之化合物	<10
範例 507 之化合物	<10
範例 525 之化合物	<10
範例 526 之化合物	<10

【圖式簡單說明】

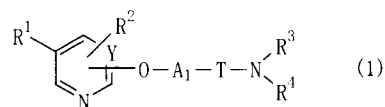
(無)

【主要元件符號說明】

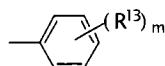
(無)

三、英文發明摘要：

The present invention provides a heterocyclic compound represented by General Formula (1):



wherein R^1 is a group $\text{R}^5\text{-Z}_1\text{-}$, etc., Z_1 is a lower alkylene group, etc., and R^5 is a group represented by General Formula;



wherein R^{13} is a hydrogen atom, etc., m is an integer from 1 to 5;

R^2 is a hydrogen atom:

Y is CH or N:

A_1 is a heterocyclic ring selected from the group consisting of indolediyl groups, wherein the heterocyclic ring may have at least one substituent:

T is a group -CO- , etc.:

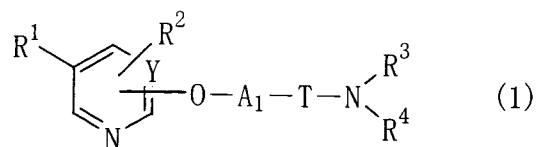
R^3 is a hydrogen atom, etc.:

R^4 is a lower alkyl group optionally substituted by one or more hydroxy groups, etc.:

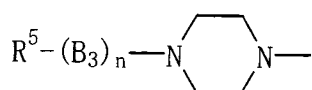
R^3 and R^4 , together with the nitrogen atom to which they bind, may bind to each other and form a 5- to 10-membered saturated heterocyclic ring, wherein the heterocyclic ring may have at least one substituent. The heterocyclic compound of the present invention has excellent effects of suppressing the production of collagen and/or treating tumors.

七、申請專利範圍：

1. 一種以通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類：



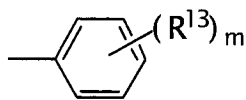
其中 R^1 是基團 $\text{R}^5\text{-Z}_1\text{-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-B-N(R}^6\text{)-}$ 、基團
 $\text{R}^5\text{-N(R}^6\text{)-B-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-N(R}^7\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-N(R}^8\text{)-CO-N(R}^9\text{)-}$ 、
 基團 $\text{R}^5\text{-N(R}^{10}\text{)-CS-N(R}^{11}\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-SO}_2\text{-N(R}^{12}\text{)-}$ 、基團
 $\text{R}^5\text{-CO-B}_1\text{-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-B}_2\text{-CO-N(R}^{12a}\text{)-}$ 、基團
 $\text{R}^5\text{-B}_9\text{-SO}_2\text{-N(R}^{47}\text{)-}$ 、基團 $\text{R}^5\text{-O-B}_{10}\text{-SO}_2\text{-N(R}^{48}\text{)-}$ 或由以下
 通式表示之基團：



其中 Z_1 係低級烷撐 (alkylene) 基團或低級烯撐
 (alkenylene) 基團：

R^5 係具有 1 至 4 個氮原子、氧原子或硫原子之 5 至 15
 員單環、二環或三環飽和或不飽和雜環基團 (其中該雜
 環之環可被 1 至 3 個擇自於由下列所構成之群組之基團
 取代：側氧基團；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低
 級烷氧基基團；任擇地被一或多個鹵素原子取代的低級
 烷基基團；鹵素原子；低級烷磺醯基基團；苯環上任擇
 地被一或多個任擇地鹵基化低級烷基基團取代之苯基
 基團；低級烷硫基團；吡咯基基團；苯甲醯基基團；低
 級烷醯基基團；低級烷氧羰基基團；低級烷撐二氧基基
 團；吡啶基基團；以及胺基基團，其可具有至少一個擇

- 5 自於由下列所構成之群組之取代基：低級烷基基團以及低級烷鹽基基團)、任擇地鹵基化的低級烷基基團、環烷基基團、萘環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基之萘基基團：低級烷基基團、鹵素原子以及胺基基團(其任擇地被至少一個擇自於由下列所構成之群組之取代基取代：低級烷基基團以及低級烷鹽基基團)、或由以下列通式表示之基團：



- 10 其中 R^{13} 係氫原子、羥基基團、羧基基團、鹵素原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團、任擇地被一或多個鹵素原子或低級烷氧基基團取代之低級烷氧基基團、低級烷鹽氧基基團、低級烷氧羰基基團、低級烷氧羰基基團被取代的低級烷基基團、氰基基團、苯基基團、硝基基團、低級烷鹽胺基基團、低級烷撐二氧基基團、苯氧基基團、任擇地被一或多個低級烷基基團取代之吡啶基基團、噁啶基基團或吡咯基基團：
- 15

m 係1至5之整數，當 m 係2至5中之任一個時，該2至5個 R^{13} 可為相同或相異的；

R^{47} 與 R^{48} 係氫原子或低級烷基基團；

- 20 R^6 係氫原子、任擇地被一或多個低級烷氧基基團取代的低級烷基基團、低級烷鹽基基團、低級烷磺鹽基基團或苯基低級烷基基團：

B係基團-CO-或低級烷撐基團：

R^7 係氫原子或低級烷基基團：

R^8 、 R^9 、 R^{10} 與 R^{11} 係氫原子或低級烷基基團：

R^{12} 與 R^{12a} 係氫原子或低級烷基基團：

5 B_1 與 B_3 係低級烷撐基團：

n係0或1：

B_2 係低級烯撐基團：

B_9 係低級烷撐基團或低級烯撐基團：

B_{10} 係低級烷撐基團：

10 R^2 係氫原子或低級烷基基團：

Y係CH或N：

A_1 係擇自於由吡啶二基基團與吡啶二基基團所構成之群組之雜環之環，其中該雜環之環可具有至少一種取代基：

15 T係基團- $N(R^{14})$ - B_4 -CO-、基團- B_5 -CO-或基團-CO-：

R^{14} 係氫原子、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷基基團、環烷基基團、環烷羰基基團、任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷醯基基團、低級烯基基團、任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基取代的低級烷醯基基團或低級烷磺醯基基團：

20

B_4 係低級烷撐基團：

B_5 係低級烯撐基團或任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷撐基團：

R^3 係氫原子或烷基基團(該烷基基團可被一或多個

苯基基團或胺基基團(任擇地被一或多個低級烷基基團取代)取代)：

- 5 R^4 係(4-1)任擇地被一或多個羥基基團取代之低級烷基基團；(4-2)任擇地被至少一個擇自於由羥基基團與低級烷基基團所構成之群組之取代基取代之環烷基基團；(4-3)苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基基團：低級烷基基團；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；鹵素原子；任擇地被一或多個低級烷基基團取代之胺基低級烷氧基基團；
- 10 羥基基團被取代的低級烷基基團；苯基低級烷基基團；低級炔基基團；任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷磺醯基基團取代之胺基基團；低級烷硫基基團；環烷基基團；苯硫基基團；金剛烷基基團；苯環上任擇地被一或多個鹵素原子取代之苯胺基基團；低級烷
- 15 氧羰基基團；吡咯烷環上任擇地被一或多個側氧基團取代之吡咯烷基基團；低級烷醯胺基基團；氰基基團；以及苯氧基基團；(4-4)苯環上任擇地被1至3個擇自於由下列所構成之群組之基團取代之苯基低級烷基基團：鹵素原子；任擇地被一或多個鹵素原子取代之低級烷氧基基團；低級烷基基團；以及任擇地被一或多個低級烷基基團或低級烷氧基低級烷基基團取代之四唑基基團；(4-5)
- 20 低級烷氧羰基被取代的低級烷基基團；(4-6) 1,2,3,4-四氫喹啉基基團，其在該四氫喹啉環上可具有1至3個擇自於由下列所構成之群組之取代基：側氧基團、低級烷氧

- 基基團以及低級烷撐二氧基基團；(4-7)環烷基低級烷基基團；(4-8)吡啶基低級烷基基團；(4-9)任擇地被至少一個擇自於由下列所構成之群組之取代基取代之胺基基團取代的低級烷基基團：低級烷基基團以及低級烷醯基基團；(4-10)吡咯烷基低級烷基基團；(4-11)苯基低級烯基基團；(4-12)苯環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之苯胺羰基低級烷基基團；(4-13)吡啶基基團；(4-14)哌嗪基低級烷基基團，其在該哌嗪環上可具有擇自於由下列所構成之群組之基團作為取代基：低級烷基基團以及苯基低級烷基基團(該苯環上任擇地被一或多個低級烷撐二氧基基團取代)；(4-15)任擇地被一或多個低級烷基基團取代之脒基低級烷基基團；(4-16)芴基基團；(4-17)呋喃環上任擇地被一或多個低級烷基基團取代之呋喃基基團；(4-18)氰基被取代的低級烷基基團；或(4-19)2,3-二氫苯並[d]咪唑[2,1-b]噻唑基基團；以及

R^3 與 R^4 和其等鍵結之氮原子，可直接彼此結合或透過氮原子或硫原子結合而形成5至10員飽和或不飽和雜環之環或由以下通式表示之基團：



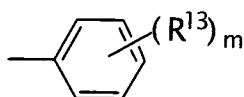
- 此時該飽和雜環之環可具有至少一個取代基。

2. 如申請專利範圍第1項之雜環化合物或其鹽類，其中 R^3 與 R^4 和其等鍵結之氮原子，可直接彼此結合或透過氮原子或硫原子結合而形成5至10員飽和雜環之環，

此時該飽和雜環之環係可具有至少一個取代基之
哌啶環，或可具有至少一個取代基之哌嗪環。

3. 如申請專利範圍第1或2項之雜環化合物或其鹽類，其中
5 R^3 與 R^4 和其等鍵結之氮原子，可直接彼此結合或透過氮
原子或硫原子結合而形成5至10員飽和雜環之環，此時
該飽和雜環之環係具有一個苯甲基金團之哌嗪環，其可
具有至少一個取代基。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之雜環化合物或其
鹽類，其中 R^1 係基團 $R^5-SO_2-N(R^{12})-$ 或基團 $R^5-B-N(R^6)-$ ，
10 其中 R^5 係由以下通式表示之基團：



此時 m 、 B 、 R^{13} 、 R^{12} 與 R^6 之說明如上。

5. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1項之以通
式(1)表示之雜環化合物或其鹽類，以及藥學上可接受之
載劑。
15
6. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其用於預防或治
療纖維化。
7. 如申請專利範圍第5項之藥學組成物，其用於預防或治
療腫瘤。
- 20 8. 如申請專利範圍第1項之以通式(1)表示之雜環化合物或
其鹽類，其用作為藥學組成物。
9. 一種如申請專利範圍第1項之以通式(1)表示之雜環化合

物或其鹽類之用途，其係用作為藥學組成物。

10. 一種如申請專利範圍第1項之以通式(1)表示之雜環化合物或其鹽類之用途，其係用於生產藥學組成物。

11. 一種預防和/或治療纖維化和/或腫瘤之方法，其包含對
5 病人投與一有效量之如申請專利範圍第1項之以通式(1)
表示之雜環化合物或其鹽類。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(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：